



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

196356
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 473/08

(22) Přihlášeno 01 04 77
(21) (PV 2197-77)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 02 04 76
(4152/76) Švýcarsko

(40) Zveřejněno 29 06 79

(45) Vydáno 15 03 83

(72) Autor vynálezu SEEBACH ADOLF dr., CURYCH (Švýcarsko)

(73) Majitel patentu Dr. ADOLF SEEBACH AG, CURYCH (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby stabilního, neutrálního vodného roztoku obsahujícího čistý theofyllin

1

Vynález se týká způsobu výroby stabilního, neutrálního vodného roztoku obsahujícího theofyllin.

Současný stav techniky v tomto oboru nabízí jako klasické řešení způsob výroby aminofyllinů. Tyto sloučeniny vznikají tím, že se rozpustí čistý theofyllin v silně alkalickém vodném rozpouštědle alifatických aminů. Nejdůležitější způsob provedení tohoto postupu je ten, podle něhož se vyrábějí aminofylliny Pharmakopoe V. Přitom se rozpustí čistý theofyllin ve vodném roztoku s 20 díly hmotnostními ethylendiaminu (pH cca 10). Všechny tyto roztoky jsou však chemicky nestabilní pro jejich velkou závislost na pH. V takových roztocích může již kyselina uhličitá ze vzduchu způsobit vysrážení theofyllinu. Totéž se děje v žaludku s volnou kyselinou solnou. Mimoto podráždí ethylendiamin kůži, především sliznici, což může vést dokonce k dermatitidě. U alkalických roztoků je míchání s jinými léčivými velice problematické vzhledem k vysrážení rozpuštěných látek. Právě tak se podráždí silným alkalickým roztokem cévy při injekci roztoku.

Všechny tyto nedostatky odpadají při použití způsobu podle vynálezu, jakož i produktů vyrobených způsobem podle vynálezu.

2

Tento vynález znamená proto opravdový pokrok, protože takto získané vodné roztoky jsou nejen chemicky stabilní, nýbrž také prakticky necitlivé na pH.

Způsob výroby stabilního, neutrálního vodného roztoku obsahujícího čistý theofyllin podle vynálezu se vyznačuje tím, že se 7-hydroxypropyltheofyllin rozpustí ve vodě a k tomuto neutrálnímu roztoku se přidá čistý theofyllin.

Podle vynálezu se tedy spojí theofyllin ve vodném prostředí o pH přibližně 7,2 se 7-hydroxypropyltheofyllinem v nedisočiovanné formě.

Nedráždivost a dobrá vstřebávací schopnost produktu jakožto léku jsou zaručeny.

Zatímco se čistý theofyllin rozpouští ve vodě (pH 7) jen na přibližně 0,5% roztok (hmotnostní %), stoupá rozpustnost této látky při způsobu podle vynálezu u roztoku obsahujícího celkem 8 % hmotnostních na 2 % hmotnostní. K tomu přistupuje ještě skutečnost, že produkt u roztoků o celkové koncentraci 8 % hmotnostních vykazuje zvýšený terapeutický účinek vzhledem k čistému theofyllinu.

Způsob se vyznačuje velkou jednoduchostí. V lékařství se produkt vyrobený způsobem podle vynálezu používá především jako bronchospasmolytikum, jakož i při srdeč-

ních poruchách a poruchách krevního oběhu.

Příklad 1

15,0 dílů hmotnostních proxifyllinu a 15,0 dílů hmotnostních diprofyllinu se rozpustí v 500 dílech hmotnostních destilované vody za mírného ohřátí (pH = cca 7,2). Potom se pomalu přidá za stálého míchání 10 dílů hmotnostních čistého, bezvodého theofyllinu v podobě jemného prášku. Čirý roztok se zfiltruje, resp. sterilisuje. V tomto roztoku jsou rozpuštěna 2 % hmotnostní čistého stabilního theofyllinu v neutrálním čistém vodném roztoku.

Jeden díl získaného roztoku se potom od-

paří do sucha. Získaný zbytek se může jako pevná látka použít jako lék.

Příklad 2

30 dílů hmotnostních proxifyllinu se rozpustí v 500 dílech hmotnostních destilované vody za mírného ohřátí (pH cca 7,2). Za stálého míchání se přidá pomalu 10 dílů hmotnostních čistého bezvodého theofyllinu v podobě jemného prášku. Čirý roztok se zfiltruje, resp. sterilisuje. Tento roztok obsahuje 2 % hmotnostní čistého theofyllinu stabilního a neutrálního, rozpuštěného ve vodě.

Opět se jeden díl získaného roztoku potom odpaří do sucha. Získaný zbytek se může použít ve formě pevné látky jako lék.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby stabilního, neutrálního vodného roztoku obsahujícího čistý theofyllin, vyznačující se tím, že se 7-hydroxypropylthiofyllin rozpustí ve vodě a k tomuto neutrálnímu roztoku se přidá čistý theofyllin.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se

tím, že se rozpustí ve vodě proxifyllin a diprofyllin, načež se k tomuto roztoku přidá theofyllin.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se rozpustí ve vodě jen proxifyllin, načež se v tomto roztoku rozpustí čistý, bezvodý theofyllin.