



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU

## K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

261 477

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita  
(22) Přihlášeno 18 08 86  
(21) PV 6063-86.E

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>

C 07 D 473/08

(40) Zveřejněno 15 07 88  
(45) Vydáno 2.1.1990

(75)  
Autor vynálezu

INDRUCH MIROSLAV ing.,  
GABRIEL JIŘÍ dr.,  
MAYER JIŘÍ ing., OLMOUC

(54)

Způsob čištění theofylinu

Řešení se týká oboru výroby farmaceutických substancí používaných v humánní medicíně. Řeší efektivním způsobem možnost zpracování kvalitativně nevyhovujícího theofylinu na léčivo složitější struktury, které by jinak bylo z tohoto theofylinu obtížně získatelné. Podstatou postupu čištění je snadná odbouratelnost balastních látek v theofylinu, způsobujících v ultrafialové oblasti emisní vyzařování, oxidačním působením vodného roztoku manganistanu draselného na theofylin. Způsob může být využit i při získávání samostatného, přečištěného theofylinu, resp. dalších jeho derivátů používaných pro běžné i farmaceutické účely.

Vynález se týká způsobu čištění theofylinu používaného pro farmaceutické účely nebo jako meziprojektu v organické farmaceutické syntéze.

Theofylin je sám o sobě fyziologicky účinnou látkou a používá se v lékařské praxi pro svůj bronchodilatační, vazodilatační, kardiostimulační a diuretický účinek. Kromě toho je látkou používanou v organické syntéze pro přípravu složitějších léčiv, např. je nezbytnou surovinou pro syntézu léčiva nikotinanu xanthinolia, které se průmyslově vyrábí alkylací sodné soli theofylinu 1-(N-methyl-N-2-hydroxyethyl)amino-3-chlor-2-propanolem a převedením vzniklého meziprojektu na nikotinanovou sůl.

Synteticky vyráběná substance theofylinu obsahuje často nečistoty, které způsobují v ultrafialové oblasti emisní vyzařování projevující se intenzivní fluorescencí a lze je takto snadno identifikovat. Tento typ nečistot není platnými analytickými lékopisnými kritérii postihován a není tedy na závadu použití theofylinu v lékařské praxi. Bylo však zjištěno, že theofylin obsahující tyto nečistoty způsobuje i fluorescenci nikotinanu xanthinolia, při jehož syntéze byl použit. Tuto závadu nelze odstranit opakovanými běžnými rafinačními postupy a takto získaný nikotinan xanthinolia, obsahující fluoreskující nečistoty v ultrafialové oblasti, není dle ČsL 3 vyhovující a není jej možno použít v lékařské praxi.

Překvapivě bylo zjištěno, že působením oxidačních činidel, s výhodou manganistanu draselného na vodný roztok nebo vodnou suspenzi theofylinu dochází k destrukci fluoreskujících nečistot a při následné izolaci theofylinu k jejich odstranění. Takto přečištěný theofylin, použitý v syntéze nikotinanu xanthinolia, poskytuje produkt vyhovující všem požadavkům na čistotu dle ČsL 3.

Způsob čištění theofylinu se s výhodou provádí přikapáním vodného roztoku manganistanu draselného k vodnému roztoku theofylinu při 95 až 100 °C v neutrálním prostředí, přefiltrováním reakční směsi s aktivním uhlím a po vychlazení a vyloučení theofylinu jeho separací. Čistící postup je též účinný v kyselém i alkalickém prostředí, resp. i ve vodné suspenzi theofylinu.

Tento čistící postup je velmi efektivní a ekologicky nezávadný, protože nepoužívá organických rozpouštědel. Bylo zjištěno, že množství manganistanu draselného k provedení čistící operace je optimální v rozmezí 0,05 až 1,00 g na 100,0 g theofylinu. Přesné množství manganistanu draselného je odvislé od stupně znečištění theofylinu.

### Příklady provedení

#### Příklad 1

Do baňky se předloží 800,0 ml vody a přidá 100,0 g theofylinu obsahujícího nečistoty fluoreskující v ultrafialové oblasti. Obsah baňky se vyhřeje na 95,0 až 100,0 °C a k roztoku se přikape 0,17 g manganistanu draselného rozpuštěného v 17,0 ml vody. Po pětiminutovém míchání se reakční směs zfiltruje s 3,0 g aktivního uhlí, znovu se vyhřeje na 95,0 až 100,0 °C a přilije se k ní roztok 0,21 g dithioničitanu sodného ve 4,0 ml vody a nechá se míchat 5 minut. Pak se vychladí na 15,0 °C, při teplotě 10,0 až 20,0 °C se vyloučená suspenze míchá 1 hodinu, odsaje a promyje 2 x 50,0 ml vody a vlhký produkt se vysuší při 100,0 °C. Získá se 94,1 g bílého theofylinu o t.t. 275,0 až 276,0 °C, který nevykazuje v ultrafialové oblasti fluorescen-  
ci.

#### Příklad 2

Do baňky se předloží 800,0 ml vody a přidá se 100,0 g theofylinu obsahujícího nečistoty fluoreskující v ultrafialové oblasti. Obsah baňky se vyhřeje na 60,0 až 65,0 °C, přičemž se část theofylinu rozpustí. K vzniklé suspenzi se přikape 0,20 g manganistanu draselného ve 20,0 ml vody. Po patnáctiminutovém míchání se reakční směs vyhřeje na 95,0 °C a zfiltruje s 3,0 g aktivního uhlí, znovu se vyhřeje na 95,0 °C a přilije se k ní

roztok 0,2 g dithioničitanu sodného ve 4,0 ml vody a nechá se míchat 5 minut. Pak se vychladí na 20,0 °C a při této teplotě se vyloučená suspenze míchá 1 hodinu, odsaje a promyje 2 x 50,0 ml vody a vlhký produkt se vysuší při 100,0 °C. Získá se 93,8 g bílého theofylinu o t.t. 274,5 až 276,0 °C, který nevykazuje v ultrafialové oblasti fluorescenci.

### PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob čištění theofylinu destrukcí balastních látek způsobujících v ultrafialové oblasti emisní vyzařování projevující se fluorescencí, vyznačující se tím, že se destrukce provede působením manganistanu draselného v množství 0,05 g až 1,00 g na 100,0 g theofylinu ve vodném prostředí při teplotě 60 až 100 °C.