ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA
(19)

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203949
(11) (B2)

(51) Int. Cl.[3]
C 07 D 473/08

(22) Přihlášeno 01 04 77
(21) (PV 1364-79)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 02 04 76
(4152/76) Švýcarsko

(40) Zveřejněno 30 05 80

(45) Vydáno 15 11 83

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

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

## (54) Způsob výroby farmaceutického prostředku obsahujícího čistý theofyllin

1

Vynález se týká způsobu výroby farmaceutického prostředku obsahujícího čistý 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 ale 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 vésti dokonce k dermatitidě. U alkalických roztoků je míchání s jinými léčivy velice problematické kvůli 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.

Při způsobu podle vynálezu získaný pro-

2

středek vykazuje ve srovnání s dosavadními analogickými prostředky vyšší chemickou stabilitu a netečnost vůči pH.

Způsob výroby farmaceutického prostředku obsahujícího čistý theofyllin podle vynálezu se vyznačuje tím, že se 7-hydroxypropyltheofeyllin rozpustí ve vodě, k tomuto neutrálnímu roztoku se přidá čistý theofyllin a roztok se odpaří do sucha.

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

Nedráždivost a dobrá vstřebávací schopnost prostředku 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 prostředek vyrobený způsobem podle vynálezu používá především jako bronchospasmolytikum, jakož i při sr-

dečních 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. sterilizuje. V tomto roztoku jsou rozpuštěna 2 % hmotnostní čistého stabilního theofyllinu v neutrálním čistě vodném roztoku.

Jeden díl získaného roztoku se potom odpaří do sucha. Získaný pevný zbytek se používá 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.

Jeden díl získaného roztoku se potom odpaří do sucha. Získaný pevný zbytek se používá jako lék.

## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby farmaceutického prostředku obsahujícího čistý theofyllin, vyznačující se tím, že se 7-hydroxypropyl-theofyllin rozpustí ve vodě, k tomuto neutrálnímu roztoku se přidá čistý theofyllin a roztok se odpaří do sucha.

Severografia, n. p., závod 7, Most