

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **239998**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **424963**

(22) Data zgłoszenia: **21.03.2018**

(51) Int.Cl.

C07F 1/08 (2006.01)

C07D 473/08 (2006.01)

(54) **Krystaliczna forma kompleksu dihydrat triakwabis(1,3-dimetyloksantyno)miedź(II)
i sposób jej wytwarzania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
05.11.2018 BUP 23/18

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
07.02.2022 WUP 06/22

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA WROCŁAWSKA, Wrocław, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

**AGNIESZKA WOJCIECHOWSKA, Wrocław, PL
JAN JANCZAK, Wrocław, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Katarzyna Paprzycka

PL 239998 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest krystaliczna forma kompleksu *dihydrat triakwabis(1,3-dimetyloksantyno)miedź(II)* znajdująca zastosowanie jako składnik leku o wolnym uwalnianiu i kontrolowanym stężeniu teofiliny.

Przedmiotem wynalazku jest również sposób wytwarzania krystalicznej formy kompleksu *dihydrat triakwabis(1,3-dimetyloksantyno)miedź(II)*.

Nie jest znany z literatury przedmiotu wzór oraz sposób wytwarzania krystalicznej formy *dihydrat triakwabis(1,3-dimetyloksantyno)miedź(II)*.

1,3-dimetyloksantyna (teofilina = TPL) jest lekiem stosowanym w leczeniu przewlekłej obstrukcji choroby płuc, astmy a także chorób wieńcowych i układu krążenia [Y. J. Ma, D. Q. Jiang, J. X. Meng, M. X. Li, H. H. Zhao, Y. Wang, L. Q. Wang, J. Clinic. Pharmac. Therap. 41 (2016) 594]. Obecnie na rynku farmaceutycznym teofilina jako aktywny składnik występuje w następujących produktach leczniczych: Theovent, Euphyllin, Theospirex, Baxter oraz Baladex. Teofilina wykazuje jednaka bardzo wąski zakres terapeutyczny tj. 5–15mg/l, wskazuje się, iż już przy dawce 15mg/l występują wymioty oraz mogą zaczynać się efekty toksyczne, a przy dawce 20 mg/l efekty toksyczne występują zawsze. Przedawkowanie skutkuje wystąpieniem nudności, wymiotów, biegunek, bólu głowy, niepokojem czy drgawek. Dlatego też połączenia koordynacyjne jonów cynku(II) z teofiliną o wzorach $[Zn(TPL)_2(H_2O)_2]$ oraz $[Zn_2(TPL)(FA)(OH)(H_2O)]$ (FA – kwas fumarowy) są stosowane jako modele w badaniach rozsądnego i racjonalnego przygotowania TFP tak, aby dawkowanie było o przedłużonym działaniu [H. Wang, T. -L. Hu, R.-M. Wen, Q.- Wang, X.-He Bu, J. Mater. Chem. B, 1 (2013) 3879]. System kontrolowanego uwalniania oparty jest na zastosowaniu matryc hydroksypropylometylocelulozy (HPMC) i mikrokryształicznej celulozy (MC) dla kompleksów $[Zn(TFP)_2(H_2O)_2]$ oraz $[Zn_2(TPF)(FA)(OH)(H_2O)]$ jako modelu tabletek z teofiliną. Badania wskazują, iż kompleksy uwalniają się powoli z takich matryc w sposób kontrolowany, dostarczając odpowiednie stężenie teofiliny. Badania dostarczają nowej strategii rozwoju kompleksów metal – lek jako potencjalnych stałych form API (aktywnych składników farmaceutycznych), które mogą uwalniać cząsteczki leku w kontrolowany sposób.

Z publikacji [M Cingi, A. Lanfredi, A. Tiripicchio, M. Camellini, Transition Met. Chem. 4 (1979) 221; M. Biagini Cingi, A. M. Manotti Lanfredi and A. Tiripicchio Acta Cryst. (1982) C39, 1523–1525] znane są jedynie dwa krystaliczne związki kompleksowe 1,3-dimetyloksantyny z jonami miedzi(II) jako centrum metalicznym: $[CuCl_2(TPL)(H_2O)_2]$ oraz $[CuCl_2(TPL)_2]$.

Istotą rozwiązania według wynalazku jest krystaliczna forma kompleksu *dihydrat triakwabis(1,3-dimetyloksantyno)miedź(II)* o wzorze 1.

Sposób wytwarzania krystalicznej formy kompleksu *dihydrat triakwabis(1,3-dimetyloksantyno)miedź(II)* o wzorze 1 polega na tym, że jedną część molową uwodnionej soli octanu miedzi(II), rozpuszcza się w wodzie i poddaje się reakcji z dwiema częściami molowymi wodnego roztworu 1,3-dimetyloksantyny z dodatkiem 80% stężonego kwasu octowego. Po minimum 14 dniach otrzymuje się krystaliczną formę *dihydrat triakwabis(1,3-dimetyloksantyno)miedź(II)* o wzorze 1.

Korzystnie stosunek molowy reagentów Cu^{2+} : Teofilina wynosi 1 : 2.

Korzystnie reakcję prowadzi się na mieszadło magnetycznym przy ciągłym mieszaniu.

Przedmiot wynalazku przedstawiony jest bliżej w przykładzie wykonania, wzorem 1 oraz na rysunku, na którym:

fig. 1 przedstawia budowę strukturalną kompleksu *dihydrat triakwabis(1,3-dimetyloksantyno)miedź(II)*,

fig. 2 przedstawia dyfraktogram proszkowy kompleksu *dihydrat triakwabis(1,3-dimetyloksantyno)miedź(II)*,

fig. 3 przedstawia widmo FT-IR kompleksu *dihydrat triakwabis(1,3-dimetyloksantyno)miedź(II)* oraz teofiliny,

fig. 4 przedstawia widmo elektronowe kompleksu *dihydrat triakwabis(1,3-dimetyloksantyno)miedź(II)* oraz teofiliny.

fig. 5 przedstawia widmo EPR kompleksu *dihydrat triakwabis(1,3-dimetyloksantyno)miedź(II)* w 77 K.

Przykład 1

Sposób otrzymywania krystalicznej formy kompleksu *dihydrat triakwabis(1,3-dimetyloksantyno)miedź(II)* o wzorze 1, $[Cu(TLP)(H_2O)_3, 2H_2O]$.

Sól $Cu(CH_3COOH)_2 \cdot H_2O$; stosunek molowy reagentów $Cu(CH_3COOH)_2$: TLP 1 : 2.

W temperaturze pokojowej rozpuszcza się 99,82 mg (0,5 mmol) hydratu octanu miedzi(II) w 10 ml H₂O. Następnie rozpuszcza się 180,2 mg (1 mmol) 1,3-dimetyloksantyny w 20 ml H₂O i dodaje się 0,5 ml 80% stężonego kwasu octowego. Do wodnego roztworu hydratu octanu miedzi(II) dodaje się kroplami przy ciągłym mieszaniu wodny roztwór 1,3-dimetyloksantyny (TLP). Powstałą mieszaninę koloru niebieskiego miesza się na mieszadle magnetycznym przez 15 minut. Mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej do powolnego odparowania. Po 14 dniach otrzymuje się zielono-niebieskie kryształy *dihydrat triakwabis(1,3-dimetyloksantyno)miedź(II)* o wzorze 1, które odsącza się, przemywa wodą i suszy na powietrzu w temperaturze pokojowej. Strukturę kryształu potwierdza rentgenowska analiza strukturalna.

Analiza rentgenostrukturalna monokryształu *dihydrat triakwabis(1,3-dimetyloksantyno)miedź(II)* o wzorze 1 została wykonana w temperaturze 100 K przy użyciu promieniowania Mo K α o $\lambda = 0,71073$ Å. Wybrane dane krystalograficzne zawiera Tabela 1.

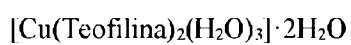
Tabela 1. Dane strukturalne dla kompleksu *dihydrat triakwabis(1,3-dimetyloksantyno)miedź(II)*.

Wzór sumaryczny	C ₁₄ H ₂₃ CuN ₈ O ₉
Masa molowa [g/mol]	511,95
Układ krystalograficzny, grupa przestrzenna	Jednoskośny, P2 ₁ /n
Temperatura [K]	100
a, b, c [Å]	12,3632 (8); 11,9367 (7); 13,7279 (9)
β [°]	98,054
V [Å ³]	2005,9
Z	4

Zastrzeżenia patentowe

1. Krystaliczna forma kompleksu *dihydrat triakwabis(1,3-dimetyloksantyno)miedź(II)* przedstawiona wzorem 1.
2. Sposób wytwarzania krystalicznej formy kompleksu *dihydrat triakwabis(1,3-dimetyloksantyno)miedź(II)* o wzorze 1 **znamienny tym**, że jedną część molową uwodnionej soli octanu miedzi(II), rozpuszcza się w wodzie i poddaje się reakcji z dwiema częściami molowymi wodnego roztworu 1,3-dimetyloksantyny z dodatkiem 80% stężonego kwasu octowego, po czym po 14 dniach otrzymuje się krystaliczną formę *dihydrat triakwabis(1,3-dimetyloksantyno)miedź(II)* o wzorze 1.
3. Sposób według zastrz. 2 **znamienny tym**, że stosunek molowy reagentów Cu²⁺ : Teofilina wynosi 1 : 2.
4. Sposób według zastrz. 2 **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się na mieszadle magnetycznym przy ciągłym mieszaniu.

Rysunki



Wzór 1

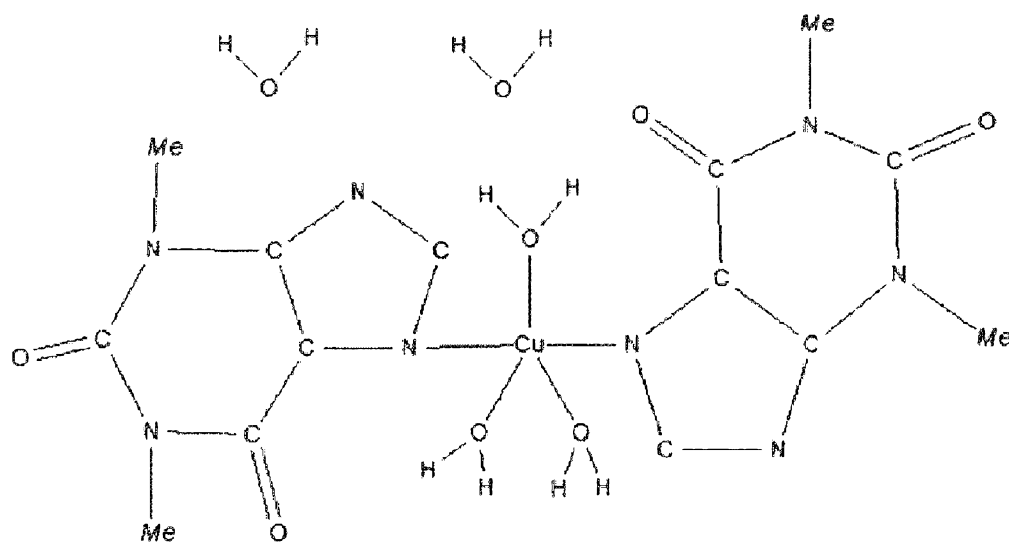


Fig. 1.

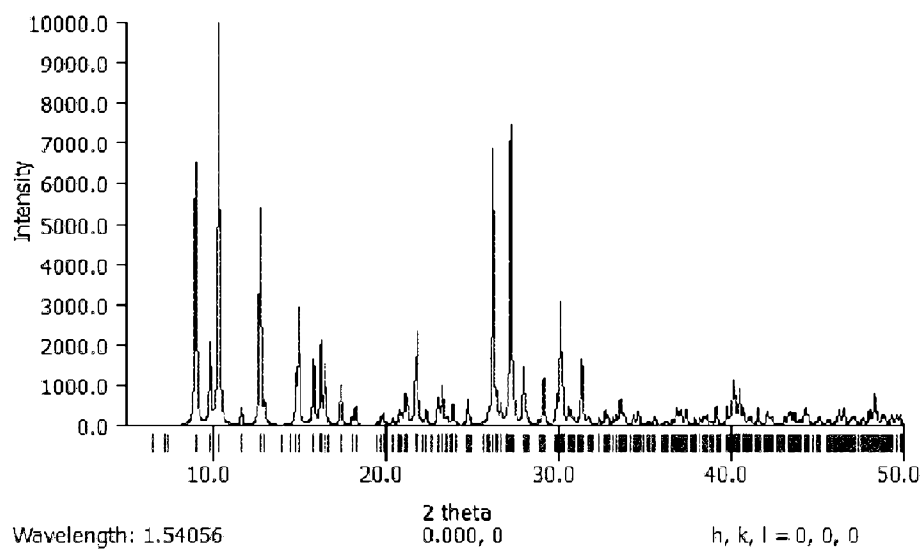


Fig. 2

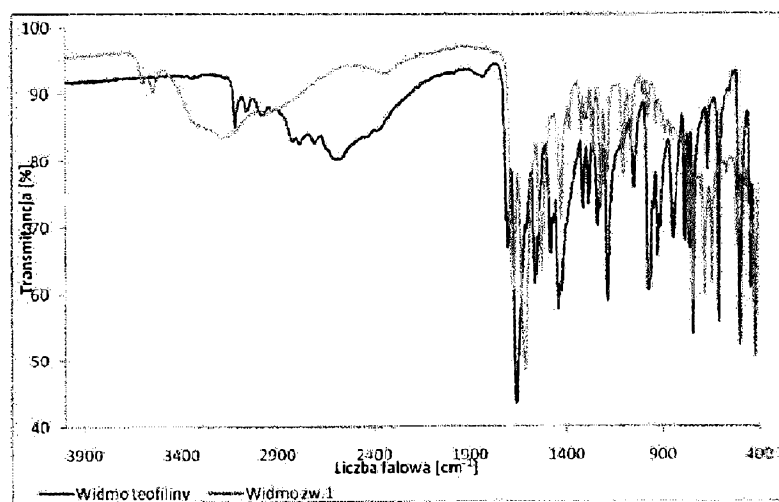


Fig. 3

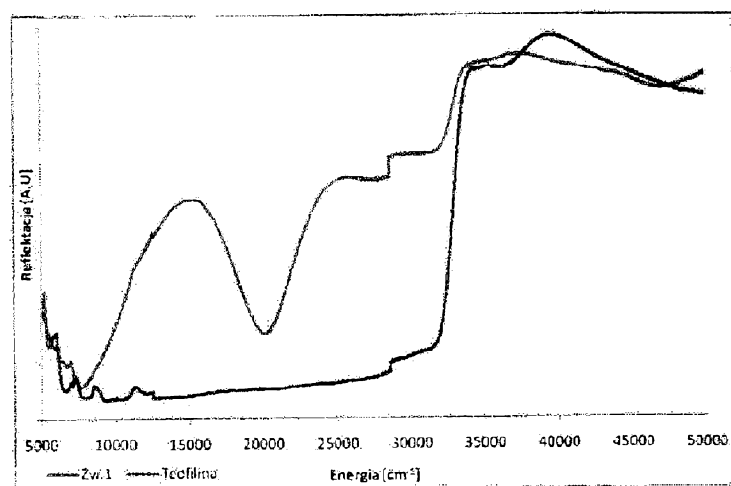


Fig. 4.

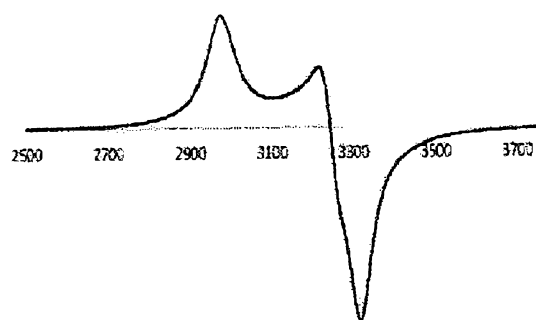


Fig. 5.