



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

81005

C (15) *Patentti- ja rekisterihallitus*
Patentti- och registerstyrelsen 10 09 1988
(51) Kv.1k.5 - Int.c1.5

A 61K 31/52, 9/08

(21) Patentihakemus - Patentansökning	853308
(22) Hakempäivä - Ansökningsdag	29.08.85
(24) Alkupäivä - Löpdag	29.08.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	01.03.86
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.05.90
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
29.08.84 DE 3432112 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Asche Aktiengesellschaft, Fischersallee 49-59, Postfach 500132, Hamburg, BRD, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Loebel, Klaus-Dieter, Heinrich-Heine-Weg 41, Hamburg, BRD, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä 3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionin
2-hydroksi-N,N,N-trimetyylietaaniaminiumsulan stabiilin
vesipitoisen injektiooliuksen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av en stabil vattenhaltig
injektionslösning av 3,7-dihydro-1,3-dimetyl-1H-purin-2,6-dions
2-hydroxi-N,N,N-trimetyletanaminiumsult, kännetecknat därav

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

GB C 823242 (A 61 k)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee vesipitoista injektiooliuosta, joka sisältää 1 - 25
paino-% 3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionin 2-hydroksi-
N,N,N-trimetyyli-etaaniaminium-suolaa (1:1) ja tämän suolan määrästä
5 - 8 paino-% propionihappoa.

Uppfinningen avser en vattenhaltig injektionslösning som innehåller 1-25
viktprocent 3,7-dihydro-1,3-dimetyl-1H-purin-2,6-dion 2-hydroxi-N,N,N-
trimetyl-etanaminiumsult (1:1) och av denna saltmängd 5-8 viktprocent
propionsyra.

Menetelmä 3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionin 2-hydroksi-N,N,N-trimetyylietaaniumsuolan stabiilin vesipitoisen injektiooliuksen valmistamiseksi

5 Esillä oleva keksintö koskee patenttivaatimuksessa määritettyä kohdetta.

3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionin 2-hydroksi-N,N,N-trimetyylietaaniumsuola (1:1) (koliiniteofyllinaatti) on tunnetusta farmakologisesti vaikuttava aine, jota bronkolyttisesti vaikuttavat lääkkeet sisältävät vaikuttavana aineena ("Rote Liste 1980" -Editio Cantor Verlag, Aulendorf, Württemberg DT, nro 27 042). Tällä teofylliinin suolalla on tämän aineen muihin suoloihin, kuten esimerkiksi teofylliini-etyleenidiamiiniin (aminofylliiniin) verrattuna etuna, että se on paremmin siedettyä. (Arzneim. Forsch., 31, 1981, 1503 ff ja 32, 1982, 409 ff). Koliiniteofyllinaattia sisältäviä valmisteita annostellaan suun kautta. Tästä on seurauksena, että vaikutusainekonsentraatio veriplasmassa saavuttaa maksimiarvonsa vasta noin kahden tunnin kuluttua (Brit. J. Pharmacol., 3, 1976, sivut 194 - 196), mikä on erityisesti vaikeiden kohtausten hoidossa hyvin epäedullista. Tämän johdosta tarvitaan injektioaineita, jotka sisältävät tätä vaikuttavaa ainetta.

25 Koliiniteofyllinaatin vesipitoiset liuokset eivät ole stabiileja ja täten ne eivät sovellu injektioaineiksi. Jos näitä liuoksia yritetään stabiloida lisäämällä galeniikassa tavallisesti käytettyjä happoja tai antioksidantteja eli hapetuksen estoaineita (muurahaishappoa, etikkahappoa, fosforihappoa, bentsoehappoa, glutaarihappoa, adipiinihappoa, sorbiinihappoa, omenahappoa, viinihappoa, askorbiinihappoa, sitruunahappoa etc.), niin koliiniteofyllinaatti saostuu, tai saadaan samoin epästabiileja, väriä muuttavia ja ei steriloitavissa olevia liuoksia.

35 Nyt todettiin, että yllättävästi koliiniteofyllinaatin stabiileja, vesipitoisia liuoksia saadaan, jos

tähän liuokseen lisätään suolan määrästä 5 - 8 paino-%, edullisesti 6 - 7 paino-% ja erityisesti 6,5 - 6,8 paino-% propionihappoa. Saatujen liuosten pH-arvo on noin 9 - 10, edullisesti 9,4 - 9,8. Ne voidaan täyttää tavanomaisella tavalla ampulleihin tai vastaaviin ja ne voidaan steriloida.

Näissä vesipitoisissa injektioliuoksissa koliiniteofyyllinaattikonsentraatio on 1 - 25 paino-%, edullisesti 2 - 20 paino-% ja erityisesti 3 - 15 paino-%.

Keksinnön mukaisesti valmistettuja vesipitoisia injektioliuoksia käytetään muun muassa hengitysteiden äkillisten ja vaikeiden kohtausten hoitoon kroonisessa keuhkoputkentulehduksessa, keuhkoemfyseemassa ja keuhkoastmassa erityisesti status asthmaticus-taudissa eli lyhyin väliajoin toistuvissa astmakohtauksissa tai pitkään jatkuvassa astmakohtauksessa. Käytetyn alkuannoksen tulisi edullisesti olla 5 - 10 mg/kg kehon painoa ja erityisesti 7 - 9 mg/kg kehon painoa, käytetyn päivittäisen annoksen tulisi olla suunnilleen 15 - 40 mg/kg ja erityisesti 19 - 31 mg/kg kehon painoa.

Seuraavat esimerkit selventävät keksinnönmukaista menetelmää vesipitoisen injektioliuoksen valmistamiseksi.

Esimerkki 1

Valmistetaan

300,00 g:sta koliiniteofyyllinaattia

20,00 g:sta propionihappoa ja

9730,00 g:sta kahdesti tislattua vettä

10,00 litraa injektioliuosta, joka steriilisuodatetaan, ja sillä täytetään steriileissä olosuhteissa 10,00 ml:n ampullit.

Esimerkki 2

Valmistetaan

150,00 g:sta koliiniteofyyllinaattia

10,00 g:sta propionihappoa ja

875,00 g:sta kahdesti tislattua vettä

1,00 litraa injektioliuosta, joka steriilisuodatetaan, ja sillä täytetään 1,00 ml:n ampullit.

Patenttivaatimus:

Menetelmä 3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-1H-puriini-
2,6-dionin 2-hydroksi-N,N,N-trimetyylietaaniumsuolan
5 (1:1) stabiilin vesipitoisen injektio-
seksi, t u n n e t t u siitä, että 1 - 25 -painopro-
senttiseen 3,7-dihydro-1,3-dimetyyli-1H-puriini-2,6-dionin
2-hydroksi-N,N,N-trimetyylietaaniumsuolan (1:1) vesi-
liuokseen lisätään tämän suolan määrästä 5 - 8 paino-%
10 propionihappoa.

Patentkrav

Förfarande för framställning av en stabil vattenhaltig injektionslösning av 3,7-dihydro-1,3-dimetyl-1H-purin-2,6-dions 2-hydroxi-N,N,N-trimetyletanaminiumsolt (1:1), k ä n n e t e c k n a t därav, att till en 1 - 25 -viktprocentisk vattenlösning av 3,7-dihydro-1,3-dimetyl-1H-purin-2,6-dions 2-hydroxi-N,N,N-trimetyletanaminiumsolt (1:1) tillsätts 5 - 8 vikt-% propionsyra beräknat på mängden av detta salt.