



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (II) UTEGNINGSSKRIFT Nr. 133054

(51) Int. Cl.² A 61 K 9/00, A 61 K 31/52

(21) Patentsøknad nr. 740231

(22) Inngitt 24.01.74

(23) Løpedag 13.12.68

(62) Avdelt fra søknad nr. 5000/68
(Patent nr. 129935)

(41) Alment tilgjengelig fra 17.06.69

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 24.11.75

(30) Prioritet begjært 16.12.67, 25.11.68, Forbundsrepublikken Tyskland,
nr. P 16 17 418, P 18 10 705

(54) Oppfinnelsens benevnelse Fremgangsmåte til fremstilling av vitaminholdige
preparater som er lagringsstabile med hensyn til
vitamininnhold.

(71)(73) Søker/Patenthaver HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT,
Albertstrasse 10-14,
D-Wiesbaden-Biebrich,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(72) Oppfinner REISER, Mario, Wiesbaden,
EIDEBENZ, Emil, Mainz-Gonsenheim,
NOOK, Lothar, Wiesbaden,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(74) Fullmektig Siv.ing. Sigrun E. Græsbøll,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Norsk patent nr. 83089, 90307, 113380
Britisk patent nr. 815969
US patent nr. 2676136

133054

Oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte til fremstilling av vitaminholdige preparater som er lagringsstabile med hensyn til vitamininnhold.

Det er kjent at vitaminer er ustabile. Det er også kjent å stabilisere vitaminer. Derved tilsettes til vitaminene eller deres blandinger stabilisatorer som dog i større mengder kan føre uønskede bivirkninger med seg og i mange tilfeller føre til en misfarvning av preparatet.

En tidligere publikasjon beskriver fremstilling av pulverformige preparater, hvorved fettløselige vitaminer innarbeides i form av små partikler eller dråper i en fast beskyttende karbonhydratholdig masse, idet man forstøver olje-i-vannemulsjonen av vitaminene i sukkersirup som dessuten inneholder oppløst gummi, ved ca. 100°C.

I en annen tidligere publikasjon er det beskrevet fremstilling av faste vitaminpreparater, hvorved man oppvarmer et fettløselig vitamin i en sukkersirup som inneholder lite vann og emulgator, avkjøler massen og forarbeider den til et fast materiale.

De således oppnådde preparater har imidlertid den ulempe at de i tillegg til vitaminene inneholder andre stoffer, nemlig karbohydrater og gummi arabicum, som ikke er aktive stoffer, respektive vitaminer.

En ytterligere publikasjon beskriver fordeling av lett luftoksyderbare aktive stoffer, såsom legemidler, farvestoffer eller eteriske oljer, i en grunnmasse som er fast ved romtemperatur og smeltbar ved høyere temperatur, med påfølgende pressing av tabletter. Deretter oppvarmes tablettene til en temperatur ved hvilken de sintrer eller smelter sammen uten å tape sin ytre form. I denne publikasjon er det ikke tale om vitaminer.

Det er videre kjent å presse et granulat til tabletter som inneholder ett eller flere aktive stoffer. Ved denne fremgangsmåte emulgeres termoplasten som normalt anvendes for tyggegummi, som er tungt løselig eller uløselig i fordøyelsesvæsker, med en varm, smeltet blanding av mono- og disakkarider under samtidig innrøring av den aktive substans, hvorefter massen avkjøles og forarbeides til et granulat. Riktignok er det her nevnt askorbinsyre, men det er ikke nevnt noe om stabilisering av vitaminer generelt.

Det er nå funnet en fremgangsmåte for anvendelse ved fremstilling av vitaminholdige preparater som er lagringsstabile med hensyn til vitamininnhold, og fremgangsmåten er karakterisert ved at en xantinforbindelse som er xantin substituert i 1- eller 7-stilling med en alkylrest med 3-20 karbonatomer respektive med en hydroksyalkyl- eller oksoalkylrest med 6-20 karbonatomer eller med benzyl og i 3- og 1- respektive 3- og 7-stilling med en metyl eller etylrest, smeltes eller oppløses i et oppløsningsmiddel og at et eller flere vitaminer fordeles, respektive suspenderes i smelten eller oppløsningen idet xantinforbindelsen anvendes i overskudd, og at den oppnådde smelte bringes til å stivne, respektive at løsningsmidlet fjernes fra løsningen, og at det således fremstilte faste materiale bringes i form av et granulat som om ønskes opparbeides på kjent måte til vanlige administrasjonsformer under tilsetning av hjelpestoffer.

I en ytterligere tidligere publikasjon er det åpenbart et legemiddel for behandling av cerebral sklerose, som aktive stoffer inneholder 1-heksyl-3,7-dimetylxantin og nikotinsyre eller salter derav. Det er ikke angitt noe om en vitaminstabilisering og heller ikke noe om en intim fordeling av nikotinsyren respektive et salt av denne i xantinderivatet.

Det ble utført sammenlikningsforsøk med handelsvanlige vitaminer, hvorved i hvert tilfelle like mengder av forskjellige utgangsblandinger ble forarbeidet til vitaminholdige legemiddelpreparater, nemlig på den ene side i henhold til oppfinnelsen i smelte og på den annen side ved vanlig blanding. Undersøkelsene ble for så å si alles vedkommende gjennomført over to år - i ett tilfelle enda lenger. Derved ble det undersøkt forskjellige kombinasjoner av et antall vitaminer. Som xantinderivat ble 1-heksyl-3,7-dimetylxantin eller 1-oksoheksyl-3, 7-dimetylxantin anvendt.

Dessuten ble to handelsvanlige vitaminpreparater undersøkt, av hvilke det ene inneholdt et 7-(β -hydroksyetyl)-3,7-dimetylxantin og det annet ingen xantinforbindelse.

Diskusjon av resultatene

Av de beregnede forsøksverdier fremgår gjennomgående en vesentlig forhøyelse av stabiliteten av vitaminer i forhold til verdiene for enkle blandinger. Dette er spesielt tydelig for vitamin D₃-krystaller og D₃-Chol. Såvel som for vitaminene natriumaskorbat, vitamin B₁, vitamin B₂ og vitamin B₆, men også hos de fettløselige vitaminer, så som vitamin A og E, viser det seg en stabiliserende effekt. De oppnådde verdier viser dessuten større svingninger i homogeniteten og fordelingen i prøvene. Også ved handelspreparatene viste det seg en like stor svingningsbredde som ved sammenlikningsblandingene.

Fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen bringer følgende fordeler i forhold til teknikkens stand:

1. Innsparing av hjelpestoffer, som eventuelt har innflytelse på stabiliteten eller selv er utsatt for spaltning, fordi granulatet kan fremstilles uten innarbeidelse av en hjelpesubstans som virker forsinkende;
2. innsparing av arbeidstid ved forarbeidelsen til granulat, fordi smeltene umiddelbart kan forarbeides til granulat;
3. oppnåelse av optimal homogenitet og fordeling, som i forhold til sammenlikningsprøver av enkle blandinger har jevnere stabilitetsverdier til følge;
4. oppnåelse av bedre stabilitet for vitaminene, som er ømfintlige overfor oksydative, hydrolytiske og lyspåvirkninger i forhold til enkle blandinger;
5. parallelt med resorpsjonen av det omhyllende stoff settes vitaminer fri under passasjen gjennom fordøyelsessystemet, da vitaminene bare er innleiret i det aktive stoff.

Ved fordelingen kan såvel xantinformbindelsen som vitaminene foreligge i flytende tilstand. Når man arbeider med en løsning, fjernes de tilstedeværende løsningsmidler mest mulig fullstendig. På den annen side er det også mulig å fordele vitaminene i xantinformbindelsen under trykk og eventuelt under anvendelse av forhøyet temperatur.

Ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen foretrekkes det å anvende en xantinformbindelse som i 3-stilling inneholder en metylrest og i 1- og 7-stilling en ytterligere metylrest og en alkylrest med 3-15 C-atomer. Eksempler på alkylrester er propyl-, butyl-, heksyl-, lauryl- og stearylrester; fortrinnsvis er xantinformbindelsen 1-heksyl-3,7-dimetylxantin.

De fremstilte preparater inneholder fortrinnsvis vitamin A, vitamin C, vitamin E og/eller et vitamin av B-gruppen. De kan også inneholde vitaminet nikotinsyre (pyridin-3-karboxylsyre) eller salter, estere eller amider av nikotinsyre.

Mengdeforholdet mellom vitaminene som skal stabiliseres og xantinformbindelsen kan svinge innen vide grenser. Det er blant annet avhengig av de tilstrebede biologiske virkninger av vitaminene og de - eventuelt terapeutiske - effekter av de øvrige bestanddeler i kombinasjonen. Det er videre avhengig av de fysiske egenskaper til de enkelte bestanddeler, så som smeltepunktet, respektive blandingssmeltepunktet for de enkelte bestanddeler og deres stivnepunkter. Xantinformbindelsen må minst anvendes i en slik mengde som er nødvendig for en tilstrekkelig stabilisering av vitaminer. Hvis man anvender forholdsvis høyt-smeltende xantinformbindelser, f.eks. slike som smelter over 80°C , så er det naturlig å anbefale at disse bare forarbeides med slike vitaminer som på sin side tåler slike temperaturlastninger. Fortrinnsvis utgjør forholdet mellom vitaminer og xantiner høyst 30 vekt%.

I tillegg til stabiliseringen av vitaminene kan det eventuelt oppnås enda en effekt, som består i at avgivelsen av vitaminene forsinkes i avhengighet av løsnings- og resorpsjonshastigheten til den anvendte xantinformbindelse i mave og tarm, dvs. at avgivelsen av det aktive stoff foregår over et lengre tidsrom. Dette er fremfor alt ønskelig når, f.eks. av terapeutiske grunner, en forlenget virkning av et vitamin skal oppnås.

Den oppnådde stabilisering av vitaminene inntreffer overraskende også når det ikke tilsettes noen stabilisatorer, slik det i henhold til teknikkens stand vanligvis anvendes for stabilisering av vitaminer. En anvendelse av de sistnevnte i små mengder kan imidlertid være til fordel for å forbedre stabiliserings-effekten ytterligere.

Den oppnådde stabilisering av vitaminene er overordentlig overraskende ved det at den ikke bare oppnås i blandinger med inerte fortynningsmidler, men også i komplekse legemidler som altså også inneholder et stort antall kjemisk forskjellig oppbygde forbindelser.

Som substituerte xantiner for stabilisering av vitaminer er slike foretrukket hvis ^{ene}alkylrest inneholder 5-15 C-atomer og/eller hvor de to andre alkylrester er en etyl- eller fortrinnsvis en metylrest.

Den oppnådde stabilisering av vitaminer gjelder eksempelvis overfor oksydativ innflytelse og påvirkning av lys. Den gjelder såvel for vannløselige som for fettløselige vitaminer og også for deres terapeutisk aktive ekvivalenter, f.eks. salter, estere eller provitaminer, f.eks. for vitaminene A, C og E og fremfor alt for gruppen av B-vitaminene. Selvfølgelig kan også blandinger av flere vitaminer stabiliseres ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen.

De i henhold til oppfinnelsen oppnådde preparater er spesielt bestemt for oral administrering, men det er dog mulig med en annen administrering, f.eks. rektalt.

Utvalget av xantiner som vitaminene skal innarbeides i, retter seg etter smeltepunktene og det gjensidige mengdeforhold.

Den i homogen fordeling foreliggende blanding bringes hensiktsmessig til stivning under avkjøling, f.eks. ved hjelp av kjølebånd eller kjølevalser, slik at det oppnås en rask og derved jevn stivning.

Stabiliseringen av vitaminene influeres praktisk talt ikke av i og for seg inaktive forarbeidelseshjelpemidler som eventuelt settes til granulatene. Som forarbeidelsesmidler kan det være tilstede f.eks. melkesukker, mannitt, talkum eller også stoffer som virker svellende, f.eks. melkeprotein, stivelse, gelatin, cellulose eller derivater av denne, så som metylcellulose, hydroksyetylcellulose, eller egnede kopolymerisater som virker svellende eller ikke. Med slike hjelpemidler, som kan tilsettes i større eller mindre mengder, kan man influere på spaltningen av tabletten og derved på frigivelse av vitaminet. Pressingen til tabletter er mulig såvel med som uten hjelpemidler.

Granuleringen av det fremstilte faste materialet som inneholder vitaminene, kan foregå på i og for seg kjent måte. Granulatet kan leveres som sådant eller forarbeides til andre legemiddelformer, f.eks. kapsler, tabletter og dragéer. Ved forarbeidelser til kapsler og eventuelt tabletter eller dragéer kan det igjen oppnås en ytterligere forsinkelseeffekt, f.eks. ved anvendelse av kapslene eller ved det at man forsyner tabletten eller dragéene med enda en fysiologisk forlikelig omhylling, f.eks. en lakk, f.eks. av en polymerisasjons- eller kondensasjonskapsel. Det er også mulig å presse granulatet til tabletter og dragéer disse.

133054

Eksempel 1

200 g 1-heksyl-3,7-dimetylxantin smeltes klart og i dette fordeles 50 g magnesiumnikotinat og deretter en blanding av 2,5 mill. I.E. vitamin A-acetat i 20 g α -tokoferolacetat (vitamin E). Etter avkjøling av smelten forarbeides den i fast fase foreliggende blanding til granulat og deretter eventuelt til andre preparatformer, f.eks. tabletter, dragéer eller lignende, i hvilke vitaminene A og E er stabilisert.

Eksempel 2

100 g 1-heksyl-3,7dimetylxantin smeltes ved ca. 85°C. I smelten suspenderer man 20 g magnesiumnikotinat, 10 g Na-askorbat og 2 g vitamin B₁. Smelten, respektive suspensjonen bringes umiddelbart deretter til stivning. Den faste masse forarbeides etter kjente metoder til granulat. Dette kan administreres som det er, etter fylling i kapsler eller etter pressing til faste presslegemer. Presslegemene viser etter seks måneder praktisk talt intet tap av vitamininnholdet.

Eksempel 3

100 g 1-heksyl-3,7dimetylxantin smeltes ved ca. 85°C. I smelten suspenderer man 2 g vitamin-A-palmitat. Den videre opparbeidelse foregår analogt med eksempel 2. Også vitamin-A-palmitatet viser en betydelig stabilitet i de fremstilte administreringsformer. Etter seks måneders lagring kan det ikke fastslås noe entydig vitamin A-tap.

Eksempel 4

100 g 1-heksyl-3,7dimetylxanting smeltes ved 85°C. I smelten suspenderer man 10 g magnesiumnikotinat, 2 g vitamin B₆, 5 g natrium-askorbat og 5 g dl- α -tokoferol-suksinat. Den videre forarbeidelse foregår analogt med eksempel 2. Etter seks måneder kunne det ikke fastslås noe tap av vitamininnhold.

Eksempel 5

200 g 1-heksyl-3,7dimetylxantin smeltes klart. I smelten fordeles deretter en fast blanding av vitamin C, vitamin A, vitamin E, vitamin B₁, vitamin B₆, vitamin B₂ og vitamin B₁₂ i et slikt vektforhold at 1 g av hele smelten inneholder de nedenfor angitte andeler av vitaminene. Etter avkjøling av smelten forarbeides den i fast fase foreliggende blanding til granulat. Granulatet viser god stabilisering av vitaminene.

Stabilitetsprøve

Analyseresultatene for utgangsblandingen og blandingen etter en lagringstid på ti måneder ved romtemperatur er angitt i følgende tabell.

133054

	Analyse av <u>utgangsblandingen</u>	<u>Etter-undersøkelse</u>
Vitamin C	76,9 mg/g	74,8 mg/g
Vitamin A	6160 I.E./g	6990 I.E./g
Vitamin E	74,2 mg/g	74,6 mg/g
Vitamin B ₁	4,2 mg/g	4,24 mg/g
Vitamin B ₆	7,2 mg/g	7,03 mg/g
Vitamin B ₂	6,58 mg/g	6,58 mg/g
Vitamin ₁₂	7,0 µg	6,90 µg

Eksempel 6

I smelten av 100 g 1-heksyl-3, 7-dimetylxantin innføres en blanding av vitamin B₁, vitamin E og vitamin A, og blandingen forarbeides videre som angitt i eksempel 6. Andelen av vitaminer pr. g total smelte får man av nedenstående tabell.

Stabilitetsprøve

Analyseresultatene for utgangsblandingen og blandingen etter lagring i seks måneder ved romtemperatur er som følger:

	Analyse av <u>utgangsblandingen</u>	<u>Etter-undersøkelse</u>
Vitamin B ₁	5,87 mg/g	5,92 mg/g
Vitamin E	66,8 mg/g	67,6 mg/g
Vitamin A	9525 I.E./g	9070 I.E./g

Eksempel 7

1-heksyl-3, 7-dimetylxantin smeltes ved 85°C. I denne smelte suspenderer man så meget vitamin C, B₁, B₂ og magnesium-nikotinat at hver kapsel av det til slutt fremstilte granulat inneholder de i den nedenunder angitte tabell angitte mengder. Etter stivning av smelten og videreforarbeidelse til granulat fylles dette i kapsler som ved siden av de vanlige hjelpestoffer kiselsyre og magnesiumstearat inneholder de i den følgende tabell under "utgangsblanding" angitte mengder av de aktive stoffer.

Stabilitetsprøve

Analyseresultatene for utgangsblandingen og blandingen etter lagring i syv måneder ved romtemperatur er som følger:

133054

	Analyse av utgangsblandingen ^{x)}	Etter-undersøkelse ^{x)}
1-heksyl-3,7-dimetyl- xantin	201,6 mg	219,0 mg
Vitamin C	34,3 mg	34,6 mg
Vitamin B ₁	1,54 mg	1,54 mg
Vitamin B ₂	2,17 mg	2,20 mg
Magnesiumnikotinat	52,7 mg	50,7 mg

x) I hvert tilfelle i kapselen.

Forskjellene i tallverdier mellom utgangsblandingen og etter-undersøkelsen ligger innen rammen for de analytiske feilgrenser.

Som det fremgår av eksemplene 5-7, oppnås i alle tilfeller en god stabilisering av vitaminene.

Eksempel 8

150 g 1-isoamyl-3,7-dimetylxantin (smeltepunkt 110°C), fremstilt av isoamylbromid og 1-natrium-3,7-dimetylxantin, smeltes ved ca. 120°C i et oljebad til klarhet, og i dette fordeles 2 g vitamin B₆ og 5 g natriumaskorbat. Blandingen helles over stivnepunktet i blokker eller i et tynt sjikt og granuleres etter stivning på i og for seg kjent måte. Det fremkomne preparat er direkte administrerbart og viser stabilisering av vitaminene.

Eksempel 9

70 g 1-heksyl-3,7-dimetylxantin (kfr. "Archiv der Pharmazie" 299 (1966/5) s. 448) smeltes ved 80°C. I smelten innføres 15 g 7-(5-oksoheksyl)-1,3-dimetylxantin. Man får en klar smelte i hvilken man suspenderer 2 g vitamin B₁, 5 g natriumaskorbat og 2 g vitamin A-palmitat. Etter stivning forarbeides massen til granulat.

Eksempel 10

100 g 1-lauryl-3,7-dimetylxantin, fremstilt av laurylbromid og 1-natrium-3,7-dimetylxantin, smeltes ved ca. 75°C. I smelten suspenderer man en blanding av 2 g vitamin B₁ og 2 g vitamin A-palmitat. Etter avkjøling til romtemperatur forarbeides den faste masse til granulat.

Eksempel 11

100 g 1-(5'-oksoheksyl)-3,7-dimetylxantin, fremstilt i henhold til DT-PS 1.235.320, smeltes ved 110°C. I smelten suspenderer man 15 g magnesiumnikotinat, 2 g vitamin B₁-klorhydrat og 5 g vitamin A-palmitat, lar det stivne og granulerer. Granulatet

133054

forarbeides til legemiddel-presslegemer.

Eksempel 12

10 g 1-(5'-hydroksyheksyl)-3,7-dimetylxantin (fremstilt i henhold til "Archiv der Pharmazie" 299 (1966/5) s. 455) løses i 65 ml kloroform. I denne løsning suspenderer man 2,0 g vitamin B₂ og 1,5 g vitamin B₁-klorhydrat. Løsningsmidlet avdampes under konstant røring. Som inndampningsrest får man en fast masse som granuleres og etter tilsetning av passende hjelpestoffer forarbeides til faste legemiddel-presslegemer.

Eksempel 13

100 g 1-heksyl-3,7-dimetylxantin (i henhold til eksempel 9) løses i 500 ml kloroform. I løsningen suspenderer man 2 g vitamin B₂ og 1,5 g vitamin B₁-klorhydrat. Løsningsmidlet fjernes under konstant røring (f.eks. i rotasjonsfordamper). Resten granuleres og forarbeides videre.

Granulatet lar seg også fremstille ved smelting av 1-heksyl-3,7-dimetylxantinet ved 80°C og suspensering av vitamin B₁ og B₂ i smelten.

Eksempel 14

10 g 1-(benzyl)-3,7-dimetylxantin, fremstilt av benzylklorid og 1-natrium-3,7-dimetylxantin, løses i 50 ml kloroform. I løsningen suspenderer man 1,5 g vitamin B₁-klorhydrat, 2 g vitamin B₂ og 1 g vitamin A-palmitat (1 g = 500.000 I.E.). Løsningsmidlet fordampes under omrøring og resten forarbeides til granulat.

Hvis man istedenfor 1-benzyl-3,7-dimetylxantinet anvender den tilsvarende 7-benzylforbindelse, fremstilt analogt med 1-benzyl-forbindelsen, får man likeledes et egnet pranulat.

Eksempel 15

10 g 1-(5,4-dihydroksyheksyl)-3,7-dimetylxantin (kfr. "Arzneimittelforschung" 16 (1966) s. 1524-1528) løses i 200 ml kloroform. I løsningen suspenderer man 1,5 g vitamin B₁-klorhydrat, 2 g vitamin B₂ og 1 g vitamin A-palmitat (1 g = 500.000 I.E.). Løsningsmidlet fordampes under omrøring, og inndampningsresten forarbeides til granulat.

Eksempel 16

100 g 1-myristyl-3,7-dimetylxantin smeltes ved 85°C. Det forarbeides videre som angitt i eksempel 2. Preparatene viser forbedret holdbarhet for vitaminene.

133054

Eksempel 17

100 g 7-(5-hydroksyheksyl)-1,3-dimetylxantin smeltes ved 96°C. I smelten suspenderer man 10 g magnesiumnikotinat, 2 g vitamin B₆ og 5 g natriumaskorbat. Den videre forarbeidelse foregår analogt med eksempel 3. Vitaminene viste forbedret holdbarhet.

Eksempel 18

7 g 1-heksyl-3,7-dimetylxantin smeltes ved 80°C. Til smelten tilsettes 1,5 g 7-(5-oksoheksyl)-1,3-dimetylxantin. I denne smelte suspenderer man 1,5 g nikotinsyre, 0,5 g vitamin B₆, 0,5 g vitamin B₂, 1 g vitamin B₁ og 0,5 g dl- α -tokoferolsuksinat. Man lar massen stivne og forarbeider det fremkomne produkt på tradisjonell måte til granulat. Preparatet viser forbedret stabilitet av vitaminene.

P a t e n t k r a v.

1. Fremgangsmåte til fremstilling av vitaminholdige preparater som er lagringsstabile med hensyn til vitamininnhold, k a r a k t e r i s e r t ved at en xantinformbindelse som er xantin substituert i 1- eller 7-stilling med en alkylrest med 3-20 karbonatomer respektive med en hydroksyalkyl- eller oksoalkylrest med 6-20 karbonatomer eller med benzyl og i 3- og 1- respektive 3- og 7-stilling med en metyl- eller etylrest, smeltes eller oppløses i et oppløsningsmiddel og at ett eller flere vitaminer fordeles, respektive suspenderes i smelten eller oppløsningen idet xantinforbindelsen anvendes i overskudd, og at den oppnådde smelte bringes til å stivne, respektive at løsningsmidlet fjernes fra løsningen, og at det således fremstilte faste materiale bringes i form av et granulat som om ønskes opparbeides på kjent måte til vanlige administrasjonsformer under tilsetning av hjelpestoffer.
2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, k a r a k t e r i s e r t ved at det anvendes et xantin som i alkylresten med den lengste kjede har 5-15 C-atomer.
3. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t ved at det anvendes et substituert xantin som i 3-stilling inneholder en metylrest og i 1- og 7-stilling en ytterligere metylrest og en alkylrest med 3-15 C-atomer, fortrinnsvis 1-heksyl-3,7-dimetylxantin.