

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 165667 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3948/85

(51) Int.Cl.5

A 61 K 31/52

(22) Indleveringsdag: 29 aug 1985

/(A 61 K 31/52,

A 61 K 47:12)

(41) Alm. tilgængelig: 01 mar 1986

(44) Fremlagt: 04 jan 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 29 aug 1984 DE 3432112

(71) Ansøger: *ASCHE AKTIENGESELLSCHAFT; Fischersallee 49-59; Postfach 50 01 32; D-W 2000 Hamburg 50, DE

(72) Opfinder: Klaus-Dieter *Loebel; DE

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Injektionsopløsning indeholdende cholintheophyllinat

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

3948-85

Der beskrives en vandig injektionsopløsning, som har et indhold på 1 til 25 vægt% 2-hydroxy-N,N,N-trimethylethanaminium-salt af 3,7-dihydro-1,3-dimethyl-1H-purin-2,6-dion (1:1) og regnet i forhold til dette salt 5 til 8 vægt% propionsyre.

Den foreliggende opfindelse angår en vandig injektionsopløsning indeholdende cholintheophyllinat, der er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del angivne.

5 2-hydroxy-N,N,N-trimethylethanaminium-saltet af 3,7-dihydro-1,3-dimethyl-1H-purin-2,6-dion (1:1) (cholintheophyllinat) er kendt som værende et farmakologisk virksomt stof, der er indeholdt som aktivt stof i bronkolytisk virksomme lægemidler ("Rote Liste 1980" - Editio Cantor Verlag, Aulendorf, Württemberg DT, nr. 27 042). Dette theophyllinsalt har i forhold
10 til andre salte af dette stof, som f.eks. theophyllin-ethylen-diamin (=aminophyllin) det fortrin, at det bedre kan tåles. (Arzneim. Forsch., 31, 1981, 1503 ff og 32, 1982, 409 ff). De cholintheophyllinatholdige præparater indgives oralt. Dette
15 har til følge at koncentrationen af det aktive stof i blod-plasma først når sit maksimum efter ca. to timer (Brit. J. Pharmacol., 3, 1976, side 194 - 196), hvilket navnlig er en ulempe ved behandling af svære krampetilstande. Der foreligger således et behov for et injektionsmiddel, der indholder dette
20 aktive stof.

Vandige opløsninger af cholintheophyllinat er ikke stabile og er således uegnede som injektionsmidler. Dersom man forsøger at stabilisere disse opløsninger ved tilsætning af i den ga-
25 leniske teknik konventionelt anvendte syrer eller antioxidanter (myresyre, eddikesyre, phosphorsyre, benzoesyre, glutarsyre, adipinsyre, sorbinsyre, æblesyre, vinsyre, ascorbinsyre, citronsyre etc.) udfældes cholintheophyllinat eller man opnår lige så ustabile opløsninger, der misfarves og ikke er steriliserbare.

30 Det har nu vist sig, at man opnår overraskende stabile vandige opløsninger af cholintheophyllinat, når man til denne opløsning, regnet på saltet, tilsætter 5 til 8, fortrinsvis 6 til 7, og navnlig 6,5 til 6,8 vægt% propionsyre. De vundne opløs-
35 ninger har en pH-værdi på 9 til 10 - fortrinsvis 9,4 til 9,8. De kan på sædvanlig måde fyldes i ampuller eller lignende og steriliseres.

I disse vandige injektionsopløsninger udgør koncentrationen af cholintheophyllinat 1 til 25, fortrinsvis 2 til 20, og navnlig 3 til 15 vægt%.

- 5 De vandige injektionsopløsninger ifølge opfindelsen anvendes blandt andet til behandling af akutte og svære krampetilstande i bronkialvejen ved kronisk bronkitis, lungeemfysem og bronkialastma - navnlig ved status astmatikus. Den indgivne start-
- 10 dosis bør fortrinsvis udgøre 5 til 10 mg/kg, og navnlig 7 til 9 mg/kg legemsvægt, og den indgivne dagsdosis bør ligge inden for grænserne fra 15 til 40 mg/kg og navnlig inden for grænserne fra 19 til 31 mg/kg legemsvægt.

- 15 De efterfølgende eksempler tjener til illustration af den vandige injektionsopløsning ifølge opfindelsen.

Eksempel 1

Man tilbereder ud fra

- 20 300,00 g cholintheophyllinat
20,00 g propionsyre og
9730,00 g redestilleret vand

- 25 10,00 liter injektionsopløsning, der sterilfiltreres og under sterile betingelser fyldes i ampuller med 10,00 ml pr. ampul.

Eksempel 2

- 30 Man tilbereder ud fra

150,00 g cholintheophyllinat
10,00 g propionsyre og
875,00 g redestilleret vand

- 35 1,00 liter injektionsopløsning, der sterilfiltreres og fyldes i ampuller med 1,00 ml pr. ampul.

0

P a t e n t k r a v

5

Vandig injektionsopløsning, k e n d e t e g n e t ved, at den indeholder 1 til 25 vægt% 2-hydroxy-N,N,N-trimethylethan-aminium-salt af 3,7-dihydro-1,3-dimethyl-1H-purin-2,6-dion (1:1) og regnet i forhold til dette salt 5 til 8 vægt% propionsyre.

10

15

20

25

30

35