



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75675** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
A61K 31/537
C07D 498/18 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) БЕЗВОДНИЙ КРИСТАЛІЧНИЙ ТІОТРОПІЙБРОМІД, СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ І АНТИХОЛІНЕРГІЧНИЙ ЗАСІБ

1

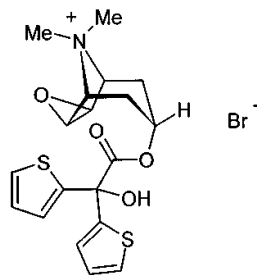
(21) 2004010474
(22) 08.06.2002
(24) 15.05.2006
(86) РСТ/EP02/06291, 08.06.2002
(31) 101 29 710.6
(32) 22.06.2001
(33) DE
(31) 102 15 436.8
(32) 08.04.2002
(33) DE
(46) 15.05.2006, Бюл. №5, 2006р.
(72) Вертманн Ульріке, DE, Зігер Петер, DE
(73) БЬОРИНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА ГМБХ & КО. КГ, DE
(56) EP A 0418716 27.03.1991
(57) 1. Безводний кристалічний тіотропійбромід, який **відрізняється** наявністю визначеної рентгеноструктурним аналізом моноклінної елементарної комірки з наступними параметрами: $a = 10,4336(2) \text{ \AA}$, $b = 11,3297(3) \text{ \AA}$, $c = 17,6332(4) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 105,158(2)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ (об'єм комірки дорівнює $1911,89(8) \text{ \AA}^3$).

2

2. Спосіб одержання безводного кристалічного тіотропійброміду за п.1, який **відрізняється** тим, що його одержують шляхом ретельного сушіння кристалічного моногідрату тіотропійброміду при температурі вище 50°C , переважно при температурі в інтервалі від 60 до 100°C , і при зниженому тиску.
3. Спосіб за п.2, який **відрізняється** тим, що тривалість сушіння становить від 15 хв. до 24 год.
4. Спосіб одержання безводного кристалічного тіотропійброміду за п.1, який **відрізняється** тим, що його одержують витримуванням кристалічного моногідрату тіотропійброміду в присутності відповідного осушувача протягом 12-96 год.
5. Застосування кристалічного моногідрату тіотропійброміду для одержання безводного кристалічного тіотропійброміду.
6. Лікарський засіб, який **відрізняється** тим, що він містить безводний кристалічний тіотропійбромід за п.1.
7. Застосування безводного кристалічного тіотропійброміду за п.1 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування астми або хронічного обструктивного захворювання легень.

Даний винахід стосується кристалічного $(1\alpha, 2\beta, 4\beta, 5\alpha, 7\beta)$ -7-[(гідрокси-2-тієнілацетил)окси]-9,9-диметил-3-окса-9-азоніатрицикло[3.3.1.0^{2,4}]нонанброміду в безводній формі, способу його одержання, а також його застосування для одержання лікарського засобу, насамперед для одержання лікарського засобу, який має антихолінергічну дію.

Сполука $(1\alpha, 2\beta, 4\beta, 5\alpha, 7\beta)$ -7-[(гідрокси-2-тієнілацетил)окси]-9,9-диметил-3-окса-9-азоніатрицикло[3.3.1.0^{2,4}]нонанброміду відома з [заявки EP 418716 A1] і має таку хімічну структуру:



(I).

Ця сполука має цінні фармакологічні властивості і відома під найменуванням тіотропійбромід (BA679BR). Тіотропійбромід являє собою високо-ефективний антихолінергічний засіб і тому може

(13) **C2**

(11) **75675**

(19) **UA**

виявляти ефективну терапевтичну дію при лікуванні астми або хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ).

Тіотропійбромід вводять в організм переважно шляхом інгаляції. При цьому можуть використовуватися відповідні порошки для інгаляції, розфасовані в придатні для цієї мети капсули (інгалетки) і які вводяться з допомогою відповідних інгаляторів для порошків. Альтернативно до цього для інгаляційного введення діючої речовини в організм можуть також використовуватися відповідні аерозолі для інгаляції. До подібних аерозолів належать також порошкові аерозолі для інгаляції, які як пропелент містять, наприклад, HFA134a, HFA227 або їх суміш.

Для одержання вказаних вище складів, які відповідають потрібним вимогам, які застосовуються для інгаляційного введення лікарської діючої речовини, використовується технологія, які базуються на різних параметрах, які у свою чергу пов'язані з властивостями лікарської діючої речовини. У випадку лікарських засобів, які подібно до тіотропійброміду застосовують у вигляді порошків для інгаляції або аерозолів для інгаляції, кристалічна діюча речовина, яка використовується для приготування відповідної композиції, представлена в подрібненій (мікронізованій) формі. Оскільки для фармацевтичної якості лікарської композиції у всіх випадках потрібно забезпечити наявність незмінної кристалічної модифікації, до стабільності і до властивостей кристалічної діючої речовини пред'являються підвищені вимоги. Найбільш доцільно при цьому одержувати діючу речовину у вигляді однакової кристалічної модифікації з чітко визначеними параметрами. Доцільно також одержувати діючу речовину в такій кристалічній формі, яка не виявляє схильності до поліморфізму.

Окрім вказаних вище вимог, які пред'являються до діючих речовин, у цілому слід враховувати і той факт, що будь-яка зміна твердофазного стану лікарського засобу, що сприяє поліпшенню його фізичної і хімічної стабільності, дозволяє досягти істотних переваг перед формами того ж самого лікарського засобу, які мають меншу стабільність.

Виходячи з вищевикладеного, в основу даного винаходу була покладена задача одержати тіотропійбромід у новій стабільній кристалічній формі, яка задовольняла б вказаним вище високим вимогам, які пред'являються до лікарської діючої речовини.

При створенні винаходу було встановлено, що тіотропійбромід залежно від вибору умов, які можна використовувати для очищення отриманого в промисловому масштабі сирого продукту, утворюється в різних кристалічних модифікаціях.

Так, зокрема, було встановлено, що можливість цілеспрямованого одержання подібних різних модифікацій значною мірою визначається вибором розчинників, які використовуються для кристалізації, а також вибором технологічних умов проведення процесу кристалізації.

При створенні винаходу несподівано було встановлено, що виходячи з моногідрату тіотропійброміду, який можна одержувати в кристалічній формі за рахунок вибору особливих умов проведення реакції, можна одержати тіотропійбромід у

безводній кристалічній модифікації, яка задовольняє вказаним вище високим вимогам і тим самим дозволяє вирішити покладену в основу винаходу задачу. Відповідно до цього в даному винаході пропонується подібний безводний кристалічний тіотропійбромід. Під використовуваною у контексті даного опису назвою "ангідрат тіотропійброміду" мається на увазі запропонований у винаході кристалічний тіотропійбромід у безводній формі.

Ще одним об'єктом даного винаходу є спосіб одержання безводного тіотропійброміду в кристалічній формі. Цей спосіб відрізняється тим, що тіотропійбромід, отриманий, наприклад, за методом, описаним в [EP 418716 A1], розчиняють у воді, отриману суміш нагрівають і потім при повільному охолодженні кристалізують гідрат тіотропійброміду. З отриманого таким шляхом кристалічного моногідрату тіотропійброміду можна потім шляхом сушіння одержувати безводний кристалічний тіотропійбромід. Відповідно до цього в даному винаході пропонується також безводний кристалічний тіотропійбромід, який одержується описаним вище способом.

Об'єктом даного винаходу є більш докладно описаний нижче спосіб одержання безводного кристалічного тіотропійброміду виходячи з його кристалічного моногідрату. Для одержання кристалічного моногідрату відповідно до даного винаходу тіотропійбромід, отриманий, наприклад, за методом, описаним в [EP418716A1], необхідно розчинити у воді, нагріті отриманий розчин, піддати його очищенню з використанням активованого вугілля і після відділення активованого вугілля повільно кристалізувати моногідрат тіотропійброміду при повільному ж охолодженні. З цього кристалізату за рахунок обережного нагрівання до температури вище 50°C, переважно до температури в інтервалі від 60 до 100°C, найбільш переважно від 70 до 100°C, при зниженому тиску, переважно у високому вакуумі, протягом періоду часу, що становить від 15хв до 24год, переважно від 20хв до 12год, одержують безводну форму. Відповідно до винаходу переважно працюють у такий спосіб. Спочатку в реакторі відповідних розмірів тіотропійбромід, отриманий, наприклад, за описаним в [EP 418716 A1] методом, змішують з розчинником. Як такий розчинник використовують воду в кількості від 0,4 до 1,5кг, переважно від 0,6 до 1кг, найбільш переважно приблизно 0,8кг, на моль використовуваного тіотропійброміду. Отриману суміш нагрівають при перемішуванні, переважно до температури вище 50°C, найбільш переважно до температури вище 60°C. Вибір максимального значення температури визначається температурою кипіння використовуваного розчинника, тобто води. Суміш при цьому переважно нагрівають до температури порядку 80-90°C. Потім у цю суміш додають сухе або зволене водою активоване вугілля. Активоване вугілля переважно використовувати в кількості від 10 до 50г, більш переважно від 15 до 35г, найбільш переважно приблизно 25г, на 1моль використовуваного тіотропійброміду. При необхідності активоване вугілля до його додавання до розчину, який містить тіотропійбромід, каламутять у воді. Для подібного каламучення активованого вугілля воду використовують у кількості від

70 до 200г, переважно від 100 до 160г, найбільш переважно приблизно 135г, на 1моль використуваного тітропійброміду. Якщо активоване вугілля до його додавання до розчину, який містить тітропійбромід, спочатку каламутять у воді, то його доцільно потім промивати тією ж кількістю води. Після додавання активованого вугілля суміш продовжують перемішувати при постійній температурі протягом 5-60 хв, переважно протягом 10-30хв, найбільш переважно протягом приблизно 15хв, після чого отриману суміш фільтрують для відділення від неї активованого вугілля. Потім фільтр додатково промивають водою. З цією метою воду використовують у кількості від 140 до 400г, переважно від 200 до 320г, найбільш переважно приблизно 270г, на 1моль використуваного тітропійброміду. Далі фільтрат повільно охолоджують, переважно до температури 20-25°C. Охолодження переважно проводять зі швидкістю, яка становить від 1 до 10°C кожні 10-30хв, більш переважно від 2 до 8°C кожні 10-30хв, найбільш переважно від 3 до 5°C кожні 10-20хв, особливо переважно від 3 до 5°C кожні приблизно 20хв. Після охолодження до температури 20-25°C фільтрат при необхідності можна додатково охолодити до температури нижче 20°C, найбільш переважно до температури порядку 10-15°C. Після охолодження суміш для повного завершення процесу кристалізації перемішують протягом проміжку часу, що складає від 20хв до 3год, переважно від 40хв до 2год, найбільш переважно приблизно одну годину. Утворені кристали потім відокремлюють від розчинника шляхом звичайної фільтрації або вакуум-фільтрації. Якщо отримані кристали потрібно піддати додатковій стадії промивання, то як промивний розчинник доцільно використовувати воду або ацетон. Такий розчинник для промивання отриманих кристалів моногідрату тітропійброміду можна використовувати в кількості від 0,1 до 1,0л, переважно від 0,2 до 0,5л, найбільш переважно приблизно 0,3л, на 1моль використуваного тітропійброміду. При необхідності таку стадію промивання можна провести повторно. На завершення отриманий продукт сушать під вакуумом або у потоці нагрітого циркулюючого повітря до залишкового вмісту води, що дорівнює 2,5-4,0%. З отриманого таким шляхом кристалічного моногідрату тітропійброміду в результаті ретельного сушіння при температурі вище 50°C, переважно в інтервалі від 60 до 100°C, особливо переважно від 70 до 100°C, при зниженому тиску, переважно у високому вакуумі, протягом проміжку часу, що становить від 15хв до 24год, переважно від 20хв до 12год, найбільш переважно від 30хв до 6год, одержують безводну форму. Під зниженим тиском особливо переважно мається на увазі тиск аж до 5×10^{-2} бар, переважно 1×10^{-2} бар, найбільш переважно 5×10^{-3} бар. Особливо переважно вищевказану операцію із зневоднення з одержанням ангідрату проводити при тиску порядку 1×10^{-3} бар або менше.

Альтернативою одержанню безводної форми шляхом вищевказаного сушіння при підвищеній температурі і при зниженому тиску може бути її одержання в результаті витримання кристалічного моногідрату тітропійброміду в присутності відповідного осушувача, переважно висушеного

силікагелю, при кімнатній температурі протягом 12-96год, переважно 18-72год, найбільш переважно принаймні протягом 24год. З метою збереження на тривалий період досягнутого зневодненого стану отриману таким шляхом безводну форму залежно від розміру частинок доцільно зберігати в більш або менш сухих умовах. У випадку великокристалічного безводного тітропійброміду, який одержується, наприклад, описаним вище способом, для збереження зневодненого стану прийнятним є зберігання при відносній вологості менше 75% (кімнатна вологість). У мікронізованому вигляді, тобто у випадку матеріалу із значно збільшеною площею поверхні, поглинання води за певних умов може відбуватися вже і при більш низькій відносній вологості. Тому для зберігання безводної форми в мікронізованому вигляді рекомендується цю безводну форму тітропійброміду зберігати в присутності висушеного силікагелю до того моменту, коли почнеться його подальша переробка з метою одержання потрібного порошку для інгаляції, який містить разом з тітропійбромідом відповідні допоміжні речовини (наприклад лактозу).

Об'єктом даного винаходу є відповідно до цього безводний кристалічний тітропійбромід, який одержується описаним вище способом. Винахід стосується також застосування кристалічного моногідрату тітропійброміду для одержання кристалічного тітропійброміду в безводній формі.

Визначення характеристик кристалічного моногідрату тітропійброміду

Моногідрат тітропійброміду, який одержується описаним вище способом, який служить як вихідний матеріал для одержання запропонованого у винаході безводного кристалічного тітропійброміду, досліджували за допомогою ДСК (диференціальна сканувальна калориметрія). На отриманій для моногідрату тітропійброміду ДСК-діаграмі є два характерні сигнали. Перший з них, порівняно широкий ендотермічний сигнал, який розташований у діапазоні від 50 до 120°C, зумовлений зневодненням моногідрату тітропійброміду до безводної форми. Другий, порівняно чіткий ендотермічний максимум, який припадає на температуру $230 \pm 5^\circ\text{C}$, зв'язаний з розплавленням субстанції, що супроводжується розкладанням. Ці дані були отримані за допомогою приладу [Mettler DSC 821], а для їх обробки використовували пакет програм STAR фірми Mettler. Дані одержували при швидкості нагрівання 10K/хв.

Оскільки плавлення моногідрату тітропійброміду супроводжується його розкладанням (інконгруентний процес плавлення), виявлена температура плавлення істотно залежить від швидкості нагрівання. При менших швидкостях нагрівання процес плавлення/розкладання спостерігається при значно більш низьких температурах; так, наприклад, при швидкості нагрівання 3K/хв вказаний процес спостерігається при температурі $220 \pm 5^\circ\text{C}$. Крім цього в деяких випадках може спостерігатися розщеплення піка плавлення. При цьому подібне розщеплення піка плавлення стає тим більш виражене, чим менше швидкість нагрівання при проведеному ДСК-дослідженні.

Характеристики одержуваного описаним вище

способом моногідрату тіотропійброміду, який служить вихідним матеріалом для одержання запропонованого у винаході безводного кристалічного тіотропійброміду, визначали за допомогою ІЧ-спектроскопії. Експериментальні дані одержували за допомогою ІЧ-спектрометра з фур'є-перетворенням (ІЧФП-спектрометр) фірми Nicolet і

обробляли з використанням розробленого фірмою Nicolet пакета програм OMNIC, версія 3.1. Вимірювання проводили з використанням 2,5мкмолів моногідрату тіотропійброміду в 300мг КВг. Дані для деяких основних смуг отриманого ІЧ-спектру наведені нижче в Таблиці 1.

Таблиця 1

Співвіднесення характерних смуг

Хвильове число (см ⁻¹)	Належність	Тип коливань
3570, 3410	О-Н	валентне коливання зв'язку
3105	арил С-Н	валентне коливання зв'язку
1730	С=О	валентне коливання зв'язку
1260	епоксид О	валентне коливання зв'язку
1035	складний ефір С-ОС	валентне коливання зв'язку
720	тіофен	позаплощинне коливання циклу

Характеристики одержуваного описаним вище способом моногідрату тіотропійброміду, який служить вихідним матеріалом для одержання запропонованого у винаході безводного кристалічного тіотропійброміду, визначали також рентгеноструктурним аналізом. Інтенсивність дифракції рентгєнівських променів вимірювали за допомогою 4-кружного дифрактометра типу AFC7R (Rigaku) з

використанням монохроматичного К α -випромінювання міді. Для уточнення структурних особливостей і деталізації кристалічної структури використовували прямі методи (програма SHELXS86) і FMLQ-деталізацію (програма TeXsan). Експериментальні дані щодо кристалічної структури, уточнення її особливостей і її деталізації представлені нижче в Таблиці 2.

Таблиця 2

Експериментальні дані, отримані за результатами структурного аналізу кристалів моногідрату тіотропійброміду

А. Характеристики кристала

Емпірична формула	[C ₁₉ H ₂₂ NO ₄ S ₂]Br·H ₂ O
Формульна маса	472,43+18,00
Колір, форма кристала	безбарвний, призматична
Розміри кристала	0,2×0,3×0,3мм
Сингонія	моноклінна
Тип ґратки	примітивна
Просторова група	P2 ₁ /n
Постійні ґратки	a=18,0774 Å b=11,9711 Å c=9,9321 Å β=102,691° V=2096,96 Å ³

Кількість структурних комірок, які відповідають хімічній формулі речовини 4

Б. Вимірювання інтенсивності

Дифрактометр	Rigaku AFC7R		
Джерело рентгєнівського випромінювання	Rigaku RU200		
Довжина хвилі	λ=1,54178 Å	(монохроматичне	Cu-Kα-
Напруга, сила струму	50кв, 100мА	випромінювання)	
Кут між падаючим і відбитим променями	6°		
З'єднання кристалів	насичені водяною парою капіляри		
Відстань між кристалом і детектором	235мм		
Розміри отвору детектора	3,0мм по вертикалі і горизонталі		
Температура	18°C		
Визначення постійних ґратки	25 рефлексів (50,8°<2θ<56,2°)		
Тип сканування	ω-2θ		
2θ _{max}	120°		

Кількість циклів вимірювання
Кількість незалежних рефлексів
Поправка

5193
3281 ($R_{\text{int}}=0,051$)
поляризація за Лоренцом
поглинання (коефіцієнти світлопропускання 0,56-1,00)
втрати в кристалі 10,47%

В. Деталізація структури

Рефлекси ($I > 3\sigma I$)
Змінна
Відношення рефлексів/параметр
R-показники: R, R_w

1978
254
7,8
0,062, 0,066

За результатами проведеного рентгеноструктурного аналізу було встановлено, що кристалічний моногідрат тіотропійброміду має простий моноклінну комірку наступних розмірів: $a=18,0774 \text{ \AA}$,

$b=11,9711 \text{ \AA}$, $c=9,9321 \text{ \AA}$, $\beta=102,691^\circ$, $V=2096,96 \text{ \AA}^3$.

За результатами представленого вище рентгеноструктурного аналізу були визначені наведені нижче в таблиці 3 координати атомів.

Таблиця 3

Координати атомів

Атом	x	y	z	u (eq)
Br(1)	0,63938(7)	0,0490(1)	0,2651(1)	0,0696(4)
S(l)	0,2807(2)	0,8774(3)	0,1219(3)	0,086(1)
S(2)	0,4555(3)	0,6370(4)	0,4214(5)	0,141(2)
O(1)	0,2185(4)	0,7372(6)	0,4365(8)	0,079(3)
O(2)	0,3162(4)	0,6363(8)	0,5349(9)	0,106(3)
O(3)	0,3188(4)	0,9012(5)	0,4097(6)	0,058(2)
O(4)	0,0416(4)	0,9429(6)	0,3390(8)	0,085(3)
O(5)	0,8185(5)	0,0004(8)	0,2629(9)	0,106(3)
N(l)	0,0111(4)	0,7607(6)	0,4752(7)	0,052(2)
C(l)	0,2895(5)	0,7107(9)	0,4632(9)	0,048(3)
C(2)	0,3330(5)	0,7876(8)	0,3826(8)	0,048(3)
C(3)	0,3004(5)	0,7672(8)	0,2296(8)	0,046(3)
C(4)	0,4173(5)	0,7650(8)	0,4148(8)	0,052(3)
C(5)	0,1635(5)	0,6746(9)	0,497(1)	0,062(3)
C(6)	0,1435(5)	0,7488(9)	0,6085(9)	0,057(3)
C(7)	0,0989(6)	0,6415(8)	0,378(1)	0,059(3)
C(8)	0,0382(5)	0,7325(9)	0,3439(9)	0,056(3)
C(9)	0,0761(6)	0,840(1)	0,315(1)	0,064(3)
C(10)	0,1014(6)	0,8974(8)	0,443(1)	0,060(3)
C(11)	0,0785(5)	0,8286(8)	0,5540(9)	0,053(3)
C(12)	-0,0632(6)	0,826(1)	0,444(1)	0,086(4)
C(13)	-0,0063(6)	0,6595(9)	0,554(1)	0,062(3)
C(14)	0,4747(4)	0,8652(9)	0,430(1)	0,030(2)
C(15)	0,2839(5)	0,6644(9)	0,1629(9)	0,055(3)
C(16)	0,528(2)	0,818(2)	0,445(2)	0,22(1)
C(17)	0,5445(5)	0,702(2)	0,441(1)	0,144(6)
C(18)	0,2552(6)	0,684(1)	0,019(1)	0,079(4)
C(19)	0,2507(6)	0,792(1)	-0,016(1)	0,080(4)
H(1)	-0,0767	0,8453	0,5286	0,102
H(2)	-0,0572	0,8919	0,3949	0,102
H(3)	-0,1021	0,7810	0,3906	0,102
H(4)	-0,0210	0,6826	0,6359	0,073
H(5)	-0,0463	0,6178	0,4982	0,073
H(6)	0,0377	0,6134	0,5781	0,073
H(7)	0,1300	0,7026	0,6770	0,069
H(8)	0,1873	0,7915	0,6490	0,069
H(9)	0,1190	0,6284	0,2985	0,069
H(10)	0,0762	0,5750	0,4016	0,069
H(11)	0,1873	0,6082	0,5393	0,073
H(12)	-0,0025	0,7116	0,2699	0,066

Продовження таблиці 3

H(13)	0,1084	0,8383	0,2506	0,075
H(14)	0,1498	0,9329	0,4626	0,071
H(15)	0,0658	0,8734	0,6250	0,063
H(16)	0,2906	0,5927	0,2065	0,065
H(17)	0,2406	0,6258	-0,0469	0,094
H(18)	0,2328	0,8191	-0,1075	0,097
H(19)	0,4649	0,9443	0,4254	0,037
H(20)	0,5729	0,8656	0,4660	0,268
H(21)	0,5930	0,6651	0,4477	0,165
H(22)	0,8192	-0,0610	0,1619	0,084
H(23)	0,7603	0,0105	0,2412	0,084

Примітка:

x, y, z являють собою відносні координати,

u (eq) означає середньоквадратичну амплітуду коливань атома в кристалі.

Визначення характеристик безводного кристалічного тіотропійброміду

Як вказувалося вище, виходячи з кристалічного моногідрату тіотропійброміду можна одержувати запропонований у винаході безводний кристалічний тіотропійбромід.

Кристалічну структуру безводного тіотропійброміду аналізували на основі даних рентгенівської порошкової дифрактометрії високого розділення (синхротронне випромінювання) за допомогою заснованого на реальному просторі підходу відповідно до так званого методу "модельованого відпалювання" ("simulated annealing"). Параметри кристалічної структури уточнювали шляхом наступного аналізу за методом Ритвельда. Експериментальні дані, отримані для безводного кристалічного тіотропійброміду, представлені в таблиці 4.

Таблиця 4

Експериментальні дані, отримані за результатами структурного аналізу кристалічного моногідрату тіотропійброміду (безводного)

Формула	C ₁₉ H ₂₂ NO ₄ S ₂ Br
Температура [°C]	25
Молекулярна маса [г/моль]	472,4
Просторова група	P2 ₁ /c
a [Å]	10,4336(2)
b [Å]	11,3297(3)
c [Å]	17,6332(4)
β [°]	105,158(2)
V [Å ³]	2011,89(8)
Z	4
Розрахована густина [г/см ³]	1,56
2θ (діапазон) [°]	2,0-20
Інтервал [°2θ]	0,003
Час підрахунку/крок [с]	3
Довжина хвилі [Å]	0,7000

Відповідно до цього даний винахід стосується безводного кристалічного тіотропійброміду, який відрізняється наявністю елементарної комірки з наступними параметрами: a=10,4336(2) Å, b=11,3297(3) Å, c=17,6332 Å, α=90°, β=105,158(2)° і γ=90° (об'єм комірки =2011,89(8) Å³).

Кристалічну структуру безводної форми тіотропійброміду можна представити у вигляді шаруватої структури. Між утвореними тіотропійбромідом шарами локалізовані бромід-іони.

Структуру безводного кристалічного тіотропійброміду досліджували шляхом рентгенівської порошкової дифрактометрії високого розділення при кімнатній температурі на Національній установці з джерелом синхротронного випромінювання (Брукхейвенська національна лабораторія (Brookhaven National Laboratory), США) на вимірювальній станції X3B1 (λ=0,700 Å). Для проведення цього експерименту зразок кристалічного моногідрату тіотропійброміду поміщали в капіляр із кварцового скла діаметром 0,7мм. Для видалення води зразок нагрівали у відповідній печі до 80°C при зниженому тиску.

Структурні особливості безводного кристалічного тіотропійброміду визначали відповідно до так званого методу "модельованого відпалювання". З цією метою використовували пакет програм DASH, розроблений Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC, Кембридж, Великобританія).

Координати атомів, визначені для безводного кристалічного тіотропійброміду за результатами описаного вище експерименту, наведені нижче в Таблиці 5.

Таблиця 5

Координати атомів

Атом	x	y	z	U _{iso}
S1	1,0951(8)	0,3648(8)	0,8189(5)	0,075(9)
S2	0,9143(9)	0,1374(8)	0,9856(5)	0,075(9)
O	0,6852(13)	0,2339(6)	0,7369(6)	0,075(9)
O1	0,7389(15)	0,0898(9)	0,8234(6)	0,075(9)
O2	0,8211(10)	0,3897(17)	0,8277(7)	0,075(9)
N	0,4025(10)	0,2781(8)	0,5511(5)	0,075(9)
C	0,7509(8)	0,1885(6)	0,8038(5)	0,075(9)
C1	0,8593(7)	0,2788(5)	0,8495(4)	0,075(9)
C2	0,9924(9)	0,2533(6)	0,8225(6)	0,075(9)
C3	0,8884(9)	0,2664(7)	0,9382(4)	0,075(9)
C4	0,5848(12)	0,1596(8)	0,6753(8)	0,075(9)
C5	0,4544(13)	0,1929(14)	0,6809(8)	0,075(9)

Продовження таблиці 5

C6	0,6156(13)	0,1810(13)	0,5973(9)	0,075(9)
C7	0,5493(11)	0,2881(11)	0,5578(6)	0,075(9)
C8	0,5869(12)	0,3832(11)	0,6092(7)	0,075(9)
C9	0,4947(13)	0,3902(10)	0,6575(6)	0,075(9)
C10	0,4004(10)	0,2998(11)	0,6332(6)	0,075(9)
C11	0,3220(13)	0,3670(13)	0,4935(6)	0,075(9)
C12	0,3450(19)	0,1643(26)	0,5211(11)	0,075(9)
C13	0,9184(16)	0,3808(9)	0,9920(6)	0,075(9)
C14	1,0313(16)	0,1552(15)	0,8011(15)	0,075(9)
C15	0,9515(17)	0,3374(10)	0,0501(6)	0,075(9)
C16	0,9756(18)	0,2190(11)	1,0742(5)	0,075(9)
C17	1,1483(22)	0,1762(18)	0,7718(24)	0,075(9)
C18	1,1860(16)	0,2800(15)	0,7768(19)	0,075(9)
Br	0,4597(4)	0,8200(15)	0,61902(25)	0,042(9)

У наведеній вище таблиці значення " U_{i30} " являють собою ізотропні температурні коефіцієнти. Так, наприклад, ці значення в рентгеноструктурному аналізі монокристалів відповідають значенням u (eq).

У Таблиці 6 представлені дані про рефлекси (кристалографічні індекси h , k , l), які присутні на порошковій рентгенограмі, отриманій для безводного кристалічного тіотропійброміду.

Таблиця 6

Експериментальні дані, отримані за результатами структурного аналізу безводного кристалічного тіотропійброміду

№	h	k	l	$2\theta_{\text{факт.}}$	$2\theta_{\text{розра.}}$	$2\theta_{\text{факт.}} - 2\theta_{\text{розра.}}$
1	1	0	0	8,762	8,769	-0,007
2	0	1	1	9,368	9,369	-0,001
3	-1	0	2	11,730	11,725	0,005
4	0	1	2	12,997	13,004	-0,007
5	-1	1	2	14,085	14,094	-0,009
6	1	0	2	15,271	15,275	-0,004
7	0	0	3	15,620	15,616	0,004
8	0	2	1	16,475	16,475	0,0
9	1	1	2	17,165	17,170	-0,005
10	2	0	0	17,588	17,591	-0,003
11	-1	2	1	18,009	18,035	-0,026
12	1	2	1	19,336	19,328	0,008
13	-2	1	2	19,596	19,600	-0,004
14	-1	0	4	20,417	20,422	-0,005
15	0	0	4	20,865	20,872	-0,007
16	2	1	1	21,150	21,145	0,005
17	-2	1	3	21,759	21,754	0,005
18	0	2	3	22,167	22,160	0,007
19	-1	2	3	22,289	22,288	0,001
20	2	0	2	22,735	22,724	0,011
21	-2	2	1	23,163	23,159	0,004
22	-2	0	4	23,567	23,575	-0,008
23	2	1	2	24,081	24,058	0,023
24	1	0	4	24,746	24,739	0,007
25	-1	3	1	25,220	25,221	-0,001
26	1	2	3	25,359	25,365	-0,006
27	0	3	2	25,790	25,783	0,007
28	1	1	4	25,978	25,975	0,003
29	0	2	4	26,183	26,179	0,004
30	-1	3	2	26,383	26,365	0,018
31	-1	1	5	26,555	26,541	0,014
32	-3	1	2	27,024	27,021	0,003
33	3	1	0	27,688	27,680	0,008
34	-3	1	3	28,221	28,215	0,006
35	3	0	1	28,377	28,376	0,001
36	-3	0	4	29,246	29,243	0,003
37	3	1	1	29,459	29,471	-0,012
38	-1	2	5	29,906	29,900	0,006
39	-3	2	1	30,171	30,165	0,006

40	0	2	5	30,626	30,626	0,0
41	1	1	5	30,871	30,856	0,015
42	0	0	6	31,504	31,532	-0,028
43	2	1	4	31,826	31,847	-0,021
44	-2	1	6	32,888	32,888	0,0
45	1	4	1	33,605	33,615	-0,010
46	3	0	3	34,379	34,377	0,002
47	1	0	6	35,021	35,018	0,003
48	-4	1	1	35,513	35,503	0,01
49	1	1	6	35,934	35,930	0,004
50	-1	1	7	36,544	36,543	0,001
51	-4	1	4	37,257	37,255	0,002
52	-4	2	2	37,933	37,952	-0,019
53	4	1	1	38,258	38,264	-0,006

Оскільки запропонована у винаході безводна форма має фармацевтичну ефективність, ще одним об'єктом даного винаходу є також застосування безводного кристалічного тіотропійброміду як лікарського засобу. Призначений для інгаляційного введення лікарський засіб, насамперед порошок для інгаляції, до складу якого входить представлений у даному винаході безводний кристалічний тіотропійбромід, можна одержувати відомими з рівня техніки методами. У цьому відношенні можна, наприклад, послатися на [заявку DE-A-1792207]. Відповідно до цього в даному винаході пропонується також порошок для інгаляції, який відрізняється тим, що він містить безводний кристалічний тіотропійбромід.

Враховуючи високу ефективність тіотропійброміду до складу описаних вище порошоків для інгаляції поряд із власне діючою речовиною переважно включати також фізіологічно сумісні допоміжні речовини. Як приклад таких фізіологічно сумісних допоміжних речовин, які можуть використовуватися для одержання порошоків для інгаляції, можна назвати моносахариди (наприклад глюкозу або арабінозу), дисахариди (наприклад лактозу, сахарозу, мальтозу), оліго- і полісахариди (наприклад декстрини), поліспирти (наприклад сорбіт, маніт, ксиліт), солі (наприклад хлорид натрію, карбонат кальцію) або суміші цих допоміжних речовин між собою. Переважно застосовувати моно- або дисахариди, при цьому особливо переважно застосування лактози або глюкози, насамперед, але не винятково, у формі їх гідратів. Особливо переважним відповідно до винаходу є застосування як допоміжної речовини лактози, найбільш переважне застосування моногідрату лактози.

Максимальна середня величина частинок допоміжних речовин, які застосовуються у запропонованих у винаході порошках для інгаляції, які містять безводний кристалічний тіотропійбромід, становить аж до 250мкм, переважно від 10 до 150мкм, найбільш переважно від 15 до 80мкм. За певних умов може виявитися доцільним домішувати до вказаних вище допоміжних речовин їх же фракції з меншою середньою величиною частинок, що становить від 1 до 9мкм. Подібні допоміжні речовини з меншою величиною їх частинок також вибирають з описаної вище групи застосовуваних

у порошках для інгаляції допоміжних речовин.

Переважні порошки для інгаляції, які містять запропонований у винаході ангідрат тіотропійброміду, відрізняються тим, що допоміжна речовина, яка входить до їх складу, являє собою суміш різних її фракцій, одна з яких представлена у вигляді частинок більшої величини, середній розмір яких становить від 17 до 50мкм, найбільш переважно від 20 до 30мкм, а інша - у вигляді частинок меншої величини, середній розмір яких становить від 2 до 8мкм, найбільш переважно від 3 до 7мкм. При цьому під середнім розміром, відповідно середньою величиною частинок у контексті даного винаходу мається на увазі розмір 50% усіх частинок, об'ємний розподіл яких за величиною вимірювали за допомогою лазерного дифрактометра методом сухого диспергування. Переважними є ті порошки для інгаляції, у яких на частку допоміжної речовини, представленої у вигляді частинок меншої величини, припадає від 3 до 15%, найбільш переважно від 5 до 10%, від загальної кількості допоміжної речовини.

Нижче більш докладно описаний один з можливих способів одержання переважних відповідно до винаходу порошоків для інгаляції.

Спочатку з вихідних матеріалів, узятих у необхідних мірних кількостях, готують суміш різних фракцій допоміжної речовини, одна з яких представлена у вигляді частинок більшої величини, а інша - у вигляді частинок меншої величини. Потім з отриманої суміші різнорідних за величиною фракцій допоміжної речовини і діючої речовини одержують запропоновані у винаході порошки для інгаляції. Якщо порошок для інгаляції передбачається вводити в організм за допомогою інгаляторів з використанням придатних для цієї мети інгаляторів, то після одержання порошку для інгаляції виготовляють капсули, які його містять.

Запропоновані у винаході порошки для інгаляції одержують змішуванням у певній пропорції фракції допоміжної речовини, представленої у вигляді частинок більшої величини, з її ж фракцією, представленої у вигляді частинок меншої величини, і наступним змішуванням отриманих таким шляхом сумішей різнорідних за величиною фракцій допоміжної речовини з діючою речовиною. Для одержання суміші допоміжних речовин, яка складається з допоміжної речовини з частинками бі-

льшої величини і допоміжної речовини з частинками меншої величини, ці допоміжні речовини, представлені у вигляді частинок більшої і меншої величини, завантажують у відповідний змішувач. Обидва ці компоненти переважно подавати в змішувач через ситовий гранулятор з розміром отворів сита від 0,1 до 2мм, більш переважно від 0,3 до 1мм, найбільш переважно від 0,3 до 0,6мм. При цьому в змішувач переважно спочатку завантажувати допоміжну речовину, представлену у вигляді частинок більшої величини, а потім подавати в нього допоміжну речовину, представлену у вигляді частинок меншої величини. При такій технології змішування обидва компоненти суміші переважно подавати окремими порціями, завантажуючи в змішувач спочатку частину допоміжної речовини з частинками більшої величини, а потім поперемінно додаючи в нього допоміжні речовини, представлені у вигляді частинок меншої і більшої величини. При одержанні суміші допоміжних речовин найбільш переважним є почергове, пошарове просіювання обох компонентів. У цьому випадку обидва компоненти переважно просіювати по черзі шарами, кількість яких для кожного компонента становить по 15-45, переважно по 20-40, шарів. Обидві допоміжні речовини можна змішувати між собою вже в процесі подачі обох цих компонентів у змішувач. Більш переважно, однак, починати змішування обох компонентів суміші тільки після їх пошарового просіювання.

Після приготування суміші допоміжних речовин цю суміш і діючу речовину завантажують у відповідний змішувач. Середня величина частинок використовуваної діючої речовини становить від 0,5 до 10мкм, переважно від 1 до 6мкм, найбільш переважно від 2 до 5мкм. Обидва ці компоненти переважно подавати в змішувач через ситовий гранулятор з розміром отворів сита від 0,1 до 2мм, більш переважно від 0,3 до 1мм, найбільш переважно від 0,3 до 0,6мм. При цьому в змішувач переважно спочатку завантажувати суміш допоміжних речовин, а потім подавати в нього діючу речовину. При такій технології змішування обидва компоненти суміші переважно подавати окремими порціями. При приготуванні суміші, яка складається із суміші допоміжних речовин і діючої речовини, найбільш переважним є почергове, пошарове просіювання обох компонентів. У цьому випадку обидва компоненти переважно просіювати по черзі шарами, кількість яких для кожного компонента становить по 25-65, переважно по 30-60, шарів. Суміш допоміжних речовин можна змішувати з діючою речовиною вже в процесі подачі обох цих компонентів у змішувач. Більш переважно, однак, починати змішування обох компонентів тільки після їх пошарового просіювання. Отриману таким шляхом порошкову суміш при необхідності можна повторно одно- або багаторазово пропускати через ситовий гранулятор і потім кожного разу після чергового просіювання піддавати її подальшому процесу змішування.

Порошки для інгаляції, які одержують описаним вище способом, містять тіотропій у кількості переважно приблизно від 0,001 до 2% у суміші з фізіологічно сумісною допоміжною речовиною. Переважними є такі порошки для інгаляції, які міс-

ять тіотропійбромід у кількості від 0,04 до 0,8% у суміші з фізіологічно нешкідливою допоміжною речовиною і які відрізняються тим, що допоміжна речовина являє собою суміш з допоміжної речовини, представлені у вигляді частинок більшої величини, середній розмір яких становить від 15 до 80мкм, і допоміжної речовини, представлені у вигляді частинок меншої величини, середній розмір яких становить від 1 до 9мкм, при цьому на частку допоміжної речовини, представлені у вигляді частинок меншої величини, припадає від 1 до 20% від усієї кількості допоміжної речовини.

До переважних відповідно до винаходу належать порошки для інгаляції, вміст у яких тіотропійброміду становить від 0,08 до 0,64%, найбільш переважно від 0,16 до 0,4%.

Оскільки в складі описаних вище порошків для інгаляції відповідно до винаходу використовується безводний кристалічний тіотропійбромід, переважний вміст ангідрату тіотропійброміду в таких порошкових сумішах становить від 0,0012 до 2,41%. Так само переважні порошки для інгаляції, які містять ангідрат тіотропійброміду в кількості від 0,048 до 0,96%. Особливий інтерес відповідно до винаходу представляють порошки для інгаляції, вміст у яких ангідрату тіотропійброміду становить від 0,096 до 0,77%, найбільш переважно від 0,19 до 0,48%.

У контексті даного винаходу вказані у відсотках дані являють собою у всіх випадках масові відсотки (мас.%).

Відповідно до іншого, так само переважного варіанта здійснення винаходу порошки для інгаляції, які містять ангідрат тіотропійброміду, можна також одержувати виходячи з порошків для інгаляції, які одержують на основі кристалічного моногідрату тіотропійброміду. Такі порошки містять кристалічний моногідрат тіотропійброміду в кількості від 0,0012 до 2,5%, переважно від 0,05 до 1%, більш переважно від 0,1 до 0,8%, найбільш переважно від 0,2 до 0,5%, і їх переважно одержувати аналогічно до описаного вище способу. Ці порошки для інгаляції, які містять кристалічний моногідрат тіотропійброміду, при одержанні з них порошків для інгаляції, які містять запропонований у винаході ангідрат тіотропійброміду, можна до або переважно після їх розфасування у відповідні капсули для інгаляції піддавати сушінню при температурі вище 60°C, переважно при температурі в інтервалі від 65 до 100°C, найбільш переважно від 70 до 100°C, при зниженому тиску, переважно у високому вакуумі, протягом проміжку часу, що становить від 15хв до 24год, переважно від 20хв до 12год, найбільш переважно від 30хв до 6год. Під зниженим тиском у даному випадку мається на увазі тиск, величина якого досягає 5×10^{-2} бар, переважно 1×10^{-2} бар, найбільш переважно 5×10^{-3} бар. Вказане вище зневоднення до ангідрату найбільш переважно проводити при тиску порядку 1×10^{-3} бар або менше.

Враховуючи наявність у тіотропійброміду антихолінергічної дії, ще одним об'єктом даного винаходу є застосування безводного кристалічного тіотропійброміду для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань, при яких застосування антихолінергічного засобу може

виявляти ефективну терапевтичну дію. Переважно при цьому застосовувати запропонований у винаході безводний кристалічний тіотропійбромід для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування астми або ХОЗЛ.

Нижче спосіб одержання безводного кристалічного тіотропійброміду проілюстрований на прикладі його синтезу. Слід, однак, відзначити, що в цьому прикладі синтезу розглянутий тільки один з можливих варіантів здійснення винаходу, який не обмежує його обсягу.

Приклад синтезу

А) Одержання кристалічного моногідрату тіотропійброміду

У реактор заливають 25,7кг води і додають 15,0кг тіотропійброміду. Суміш нагрівають до 80-90°C і перемішують при цій температурі до утворення прозорого розчину. Одночасно з цією операцією в 4,4кг води суспендують зволожену водою активоване вугілля (0,8кг), цю суміш додають до розчину, який містить тіотропійбромід, і додатково промивають 4,3кг води. Отриману таким шляхом суміш перемішують принаймні протягом 15хв при 80-90°C і потім подають через фільтр, що обігрівается, в апарат із оболонкою, попередньо нагрітою до температури 70°C. Фільтр додатково промивають 8,6кг води. Потім вміст апарата охолоджують

зі швидкістю 3-5°C/20хв до температури 20-25°C. Далі апарат охолоджують до 10-15°C за допомогою холодної води і завершують кристалізацію шляхом наступного перемішування принаймні протягом однієї години. Кристалізація виділяють за допомогою сушарки з нутч-фільтром і потім виділену суспензію кристалів промивають 9л холодної води (10-15°C) і холодним ацетоном (10-15°C). Отримані кристали сушать при 25°C впродовж 2год у потоці азоту. Вихід: 13,4кг моногідрату тіотропійброміду (86% від теорії).

Б) Одержання безводного кристалічного тіотропійброміду

З отриманого описаним вище методом кристалічного моногідрату тіотропійброміду шляхом ретельного сушіння при 80-100°C і при зниженому тиску, переважно у високому вакуумі (при тиску порядку 1×10^{-3} бар або менше), протягом принаймні 30хв одержують безводну форму. Альтернативою одержанню безводної форми шляхом такого сушіння при 80-100°C в вакуумі може бути її одержання шляхом витримування кристалічного моногідрату тіотропійброміду в присутності висушеного силікагелю при кімнатній температурі протягом принаймні 24год.