



УКРАЇНА

(19) UA (11) 55391 (13) C2

(51) 7 C07D451/10, A61K31/46, A61P11/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) БРОМІД L-(-)-ЕНАНТІОМЕРА (ЕНДО, СИН)-(-)-3-(3-ОКСИ-1-ОКСО-2-ФЕНІЛПРОПОКСИ)-8-МЕТИЛ-8-(1-МЕТИЛЕТИЛ)-8-АЗОНІАБІЦИКЛО[3.2.1]ОКТАНУ З ЧИСТОТОЮ 90-100% ТА ІНГАЛЯЦІЙНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ІНГІБУВАННЯ БРОНХОСПАЗМУ, ВИКЛИКАНОГО АЦЕТИЛХОЛІНОМ**

1

2

(21) 98021045
 (22) 31 07 1996
 (24) 15 04 2003
 (86) PCT/EP96/03364, 31 07 1996
 (31) 195 28 145 4
 (32) 01 08 1995
 (33) DE
 (46) 15 04 2003, Бюл. № 4, 2003 р.
 (72) Банхольцер Рольф, DE, Райхль Ріхард, DE,
 Діссе Бернд, DE, Шпекк Георг, DE
 (73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХЕЙМ КГ, DE

(56) DE 4140861, A, 17 06 1993
 Journal of Chromatography, Bd 591, 1992, p 55-63
 (57) 1 Бромід L-(-)-енантіомера (ендо, син)-(-)-3-(3-оксі-1-оксо-2-фенілпропокси)-8-метил-8-(1-метилетил)-8-азоніабіцикло[3.2.1]октану з чистотою 90-100 %, переважно 95-100 %
 2 Інгаляційний препарат для інгібування бронхоспазму, викликаного ацетилхоліном, який відрізняється тим, що він містить сполуку згідно з п. 1 і, при необхідності, звичайні допоміжні речовини і/або інші лікарські речовини

Винахід стосується засобів з бронхоспазмолітичною активністю, зокрема, броміду L-(-)-енантіомера (ендо, син)-(-)-3-(3-оксі-1-оксо-2-фенілпропокси)-8-метил-8-(1-метилетил)-8-азоніабіцикло[3.2.1]октану з чистотою 90 - 100% і інгаляційний препарат для інгібування бронхоспазму, викликаного ацетилхоліном

Відоме використання (ендо, син)-(-)-3-(3-оксі-1-оксо-2-фенілпропокси)-8-метил-8-(1-метилетил)-8-азоніабіцикло[3.2.1]октану і його солі, зокрема, його броміду, відомого під назвою "бромід іпратропію", як активної речовини в ліках з антихолінергічною активністю (див. заявку DE 4140861, кл. B65H3/08, опубл. 08 10 1992р.)

Задача винаходу полягає у розширенні асортименту бронхоспазмолітичних засобів

Поставлена задача вирішується бромідом L-(-)-енантіомера (ендо, син)-(-)-3-(3-оксі-1-оксо-2-фенілпропокси)-8-метил-8-(1-метилетил)-8-азоніабіцикло[3.2.1]октану з чистотою 90 - 100%, зокрема, 95 - 100%

Поставлена задача також вирішується інгаляційним препаратом для інгібування бронхоспазму, викликаного ацетилхоліном, що містить бромід L-(-)-енантіомера вказаного вище октану і, при необхідності, звичайні допоміжні речовини і/або інші лікарські речовини

Одержання броміду L-(-)-енантіомера вказаної вище сполуки, іпратропіума, пояснюється наступним прикладом

Приклад 1

18г броміду іпратропію відокремлюють рідиною хроматографією під тиском на колонці типу Chracel OD (250 x 20мм) в рухливій фазі, що містить гексан, метанол, етанол і насичений розчин броміду натрію в середовищі спирту у співвідношенні 600 250 150 1 (швидкість потоку 6мл/хв, довжина хвилі 254нм, чутливість 0,5 абсорбційної одиниці (A U F S Absorbance Units Pull Scale), вихідний розчин 1г броміду іпратропію в середовищі 5мл етанолу + 5мл рухливої фази + 2,5мл концентрованої оцтової кислоти)

Шляхом повторної хроматографії і перекристалізації з етанолу одержують L-(-)-енантіомер, білі кристали, т.п. 239 - 240°C (розкл.), питоме обертання $[\alpha]_D^{20} = -24,06^\circ$ (c = 1,014 H₂O), чистота енантіомера 97,4% (в результаті рідинної хроматографії під тиском)

Елементний аналіз і спектр підтверджує наявність вказаної сполуки

Активну речовину переводять у інгаляційний препарат, приклади яких приводяться далі

Приклади препаратів (дані вказані у вагових відсотках)

Приклад 2

Аерозолі	
Пропонована лікарська речовина	0,005
Сорбїттриолеат	0,1
Монофтортрихлорметан і диф-	до 100

(13) C2

(11) 55391

(19) UA

тордихлорметан у співвідношенні 2 : 3

Одержану шляхом звичайного перемішування інгредієнтів суспензію вводять у звичайний балон з клапанним пристроєм і розпилювальною головкою. При кожному натискуванні виділяється, наприклад, 50мкл суспензії. Активна речовина може міститися, при необхідності, і у вищих дозах (наприклад, 0,02ваг %)

Замість хлоровмісних пропелентів можна також використовувати альтернативні пропеленти, такі як 1,1,1,2-тетрафторетан /або 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан

Приклад 3

Інгаляційні порошки

Мікронізовані порошки з розміром частинок 0,5 - 7мкм змішують із мікронізованою лактозою і подають, при необхідності, разом з іншими вводять у тверді желатинові капсули. Кожна капсула вміщує, наприклад, 0,01мг активної речовини і 5мг лактози. Для інгаляції можна використовувати звичайні інгалятори

Приклад 4

Інгаляційні розчини

Можна також використовувати рідкі розчини активної речовини, причому для одержання аерозолі можна використовувати, наприклад, пристрій, описаний у міжнародній опублікованій заявці WO 91/14468. При кожному натискуванні виділяється, наприклад, 0,005мг активної речовини

Краща біологічна активність L-(-)-енантіомера порівняно з рацематом підтверджується результатами дослідів на собаках під наркозом, які показані на малюнку

На фіг. показано інгбування викликаного ацетилхоліном бронхоспазму (%) в залежності від часу. При цьому пунктирна лінія показує інгбування при використанні (ендо,син)-(-)-3-(3-окси-1-оксо-2-фенілпропокси)-8-метил-8-(1-метилетил)-8-азонабіцикло[3,2,1]октану, а інша лінія - інгбування при використанні відповідного рацемату. Дають 5мкг чистого L-(-)-енантіомера і, відповідно, 10мкг рацемату. Чистий L-(-)-енантіомер дають 5 експе-

риментальним тваринам, а рацемат - 7 експериментальним тваринам

Фіг. показує, що інгбування викликаного ацетилхоліном бронхоспазму у собаки досягає свого піку (приблизно 55%) через 10 хвилин після введення аерозолі, що містить бромід іпратропію (пунктирна лінія), а через 60 хвилин вже не виявляється інгбування. При використанні тієї ж кількості L-(-)-енантіомера (суцільна лінія), через 10 хвилин досягається 60%-не інгбування, а тільки через 180 хвилин вже не виявляється інгбування

Згідно з виміряним періодом напіврозкладу, час дії пропонуємого L-(-)-енантіомера приблизно в 4 рази довший дії рацемату

Для лікування захворювань дихальних шляхів запропоновану лікарську речовину можна також вигідно використовувати в комбінації з іншими лікарськими речовинами, наприклад, β_2 -міметичними засобами, причому у порівнянні з окремим застосуванням використовувані дози (β_2 -міметичних засобів становлять 50 - 100%

Як приклад можна назвати бамбутерол, бпотерол, карбутерол, кленбутерол, фенотерол, формотерол, гексопреналін, ібутерол, пірбутерол, прокаторол, репротерол, зальбутамол, зальметерол, зульфонтерол, тербуталін, тупобутерол, 1-(2-фтор-4-оксифеніл)-2-[4-(1-бензімідазоліл)-2-метил-2-бутиламіно]етанол, еритро-5'-окси-8'-(1-окси-2-ізопропіламінобутил)-2Н-1,4-бензоксазин-3-(4Н)-он, 1-(4-аміно-3-хлор-5-трифторметилфеніл)-2-трет-бутиламіно]етанол, 1-(4-етоксикарбоніламіно-3-ціан-5-фторфеніл)-2-(трет-бутиламіно]етанол

Можливі комбінації з інгаляційне використовуваними стероїдами, такими як будезонід, беклометазон (або 17,21-дипропіонат), дексаметазон-21-ізонікотинат, флунізолід, а також протиалергічними засобами, такими як динатрій-кромоглікат, недокроміл, епінастин. Ці речовини можна також використовувати в рівних або менших дозах, ніж при їхньому окремому застосуванні

