



УКРАЇНА

(19) UA (11) 79776 (13) C2  
(51) МПК (2006)  
A61K 9/12  
A61K 31/46  
A61K 31/537  
A61P 11/06 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СУСПЕНЗІЯ НА ОСНОВІ АНГІДРАТУ ТІОТРОПІЙБРОМІДУ, ЯКА МІСТИТЬ ПРОПЕЛЕНТ НФА, ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ

1

(21) 20041008758  
(22) 20.03.2003  
(24) 25.07.2007  
(86) PCT/EP03/02899, 20.03.2003  
(31) 102 14 264.5  
(32) 28.03.2002  
(33) DE  
(46) 25.07.2007, Бюл. № 11, 2007 р.  
(72) Шмельцер Крістель, DE  
(73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА ГМБХ & КО. КГ, DE  
(56) WO 00/07567 A1, 17.02.2000  
WO 01/78736 A1, 25.10.2001  
WO 01/78739 A1, 25.10.2001  
WO 01/78741 A1, 25.10.2001  
WO 01/78743 A1, 25.10.2001  
EP 0418716 A1, 27.03.1991  
WO 97/01329 A1, 16.01.1997  
WO 03/00365 A1, 03.01.2003 & UA 75675 C2, 15.05.2006  
(57) 1. Суспензія на основі кристалічного ангідрату тіотропійброміду, який має елементарну комірку наступних розмірів  $a=10,4336(2) \text{ \AA}$ ,  $b=11,3297(3) \text{ \AA}$ ,  $c=17,6332(4) \text{ \AA}$  і  $\alpha=90^\circ$ ,  $\beta=105,158(2)^\circ$  і  $\gamma=90^\circ$  при об'ємі комірки  $=2001,89(8) \text{ \AA}^3$ , яка містить пропеленти 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан і/або 1,1,1,2-тетрафторетан, при необхідності в суміші з одним або декількома іншими пропелентами, вибраними з групи, яка включає пропан, бутан, пентан, диметилловий ефір,  $\text{CHClF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}_2$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}_3$ , ізобутан, ізопентан і неопентан.  
2. Суспензія за п.1, яка відрізняється тим, що вона містить тіотропій у кількості від 0,001 до 0,8 %.  
3. Суспензія за п. 1 або 2, яка відрізняється тим, що вона додатково містить поверхнево-активні

2

речовини, ад'юванти, антиоксиданти і/або смакові добавки.

4. Суспензія за п.3, яка відрізняється тим, що як поверхнево-активні речовини вона містить одну або декілька сполук, вибраних із групи, яка включає полісорбат 20, полісорбат 80, мівацет (Mwvaset) 9-45, мівацет 9-08, ізопропілміристат, олеїнову кислоту, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, бридж (Brij), етилолеат, гліцерилтриолеат, гліцерилмонолаурат, гліцерилмоноолеат, гліцерилмоностеарат, гліцерилмонорицинолеат, цетиловий спирт, стерильовий спирт, цетилпіридинійхлорид, етанол і ізопропанол.

5. Суспензія за п.3, яка відрізняється тим, що як ад'юванти вона містить одну або декілька сполук, вибраних із групи, яка включає аланін, альбумін, аскорбінову кислоту, аспартам, бетаїн, цистеїн, фосфорну кислоту, азотну кислоту, соляну кислоту, сірчану кислоту і лимонну кислоту.

6. Суспензія за п.3, яка відрізняється тим, що як антиоксиданти вона містить одну або декілька сполук, вибраних із групи, яка включає аскорбінову кислоту, лимонну кислоту, едетат натрію, едитинову кислоту, токоферолі, бутилгідрокситолуол, бутилгідроксіанізол і аскорбілпальмітат.

7. Суспензія за п.1 або 2, яка відрізняється тим, що вона містить тільки діючу речовину і пропелент або суміш пропелентів.

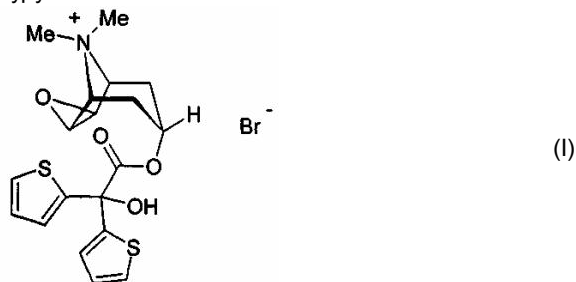
8. Застосування суспензії за будь-яким з пп. 1-7 для одержання лікарського засобу, переважно для одержання лікарського засобу, призначеного для інгаляційного або назального лікування захворювань, при яких антихолінергічні засоби дозволяють досягти необхідного терапевтичного ефекту.

9. Застосування за п. 8, яке відрізняється тим, що до вказаних захворювань належать захворювання дихальних шляхів, насамперед астма і хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ).

(13) C2  
(11) 79776  
(19) UA

Даний винахід стосується композицій із пропелентом для дозованих аерозолів, які містять суспензійний препарат на основі кристалічного ангідрату (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<sup>2,4</sup>]нонанброміду.

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<sup>2,4</sup>]нонанбромід [відома з заявки EP 418716 A1] і має наступну хімічну структуру:



Ця сполука має цінні фармакологічні властивості і відома під найменуванням тіотропійбромід (BA679). Тіотропійбромід являє собою високоефективний антихолінергічний засіб і тому може виявляти ефективну терапевтичну дію при лікуванні астми або хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Тіотропійбромід вводять в організм переважно шляхом інгаляції.

Враховуючи вищевикладене в основу даного винаходу була покладена задача запропонувати дозовані аерозолі з пропелентом HFA, які містять тіотропійбромід як єдину діючу речовину в суспендованому вигляді.

Відповідно до 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. Далі було встановлено, що можливість цілеспрямованого одержання подібних різних модифікацій значною мірою визначається вибором використовуваних для кристалізації розчинників, а також вибором технологічних умов проведення процесу кристалізації. Одна з таких кристалічних модифікацій являє собою кристалічний моногідрат тіотропійброміду.

Як несподівано було встановлено, виходячи з цього також ще не відомого з рівня техніки кристалічного моногідрату тіотропійброміду можна одержувати безводну кристалічну модифікацію тіотропійброміду (ангідрат тіотропію), яка винятково успішно може застосовуватися для одержання суспензій, призначених для інгаляційного введення в організм за допомогою пропелентів HFA 227 і/або HFA 134a.

Відповідно до цього даний винахід стосується суспензій на основі вказаного кристалічного ангідрату тіотропійброміду, які містять пропеленти HFA 227 і/або HFA 134a, необов'язково в суміші з ще одним або декількома іншими пропелентами, переважно вибраними з групи, яка включає пропан, бутан, пентан, диметиловий ефір, CHClF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, ізобутан, ізопентан і неопентан.

При згадуванні в контексті даного опису кристалічного ангідрату тіотропійброміду слід враховувати, що даним поняттям позначається та безводна кристалічна модифікація тіотропійброміду, яку одержують шляхом сушіння кристалічного моногідрату тіотропійброміду. У деяких випадках цим поняттям "кристалічна модифікація" у контексті даного опису позначається також кристалічний тіотропійбромід у безводній формі.

Відповідно до винаходу переважними є такі суспензії, які як пропелент містять тільки HFA 227, суміш з HFA 227 і HFA 134a або тільки HFA 134a. При використанні в запропонованих відповідно до винаходу суспензійних препаратах суміші пропелентів HFA 227 і HFA 134a співвідношення за масою між цими обома компонентами може змінюватися довільно.

При використанні в запропонованих відповідно до винаходу суспензійних препаратах поряд із пропелентами HFA 227 і/або HFA 134a ще одного або декількох інших пропелентів, вибраних із групи, яка включає пропан, бутан, пентан, диметиловий ефір, CHClF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, ізобутан, ізопентан і неопентан, на частку цих інших компонентів припадає переважно менше 50%, більш переважно менше 40% і особливо переважно менше 30%.

Запропоновані у винаході суспензії містять переважно від 0,001 до 0,8% тіотропію. Переважними відповідно до винаходу є суспензії, які містять 0,08-0,5%, особливо переважно 0,2-0,4% тіотропію.

Під тіотропієм мається на увазі вільний катіон амонію. Запропоновані у винаході суспензії з пропелентами відрізняються тим, що вони містять тіотропійбромід у вигляді його кристалічного ангідрату, який має винятково ефективну здатність до застосування саме в такій якості. Відповідно до цього даний винахід стосується переважно суспензій, які містять кристалічний ангідрат тіотропійброміду в кількості від 0,0012 до 96%. Особливий інтерес відповідно до винаходу представляють суспензії, які містять кристалічний ангідрат тіотропійброміду в кількості від 0,096 до 0,6, більш переважно від 0,24 до 0,48%.

Виражені в контексті даного опису у відсотках дані є у всіх випадках масовими відсотками. При вказівці масової частки тіотропію в масових відсотках відповідні значення для його кристалічного ангідрату, який переважно використовують відповідно до винаходу, одержують множенням на коефіцієнт перерахунку, який дорівнює 1,2036.

У ряді випадків у контексті даного опису замість поняття "суспензія" використовується також поняття "суспензійний препарат". Обидва поняття відповідно до винаходу є рівнозначними.

До складу запропонованих у винаході інгаляційних аерозолів, які містять пропеленти, відповідно суспензійних препаратів можуть входити, крім вищезгаданих, і інші компоненти, такі як різні поверхнево-активні речовини (ПАР), ад'юванти, антиоксиданти або смакові добавки.

Якщо в суспензіях відповідно до винаходу передбачається використання поверхнево-активних речовин, то такі ПАР переважно вибирати з групи,

яка включає полісорбат 20, полісорбат 80, мівацет (Muvacet) 9-45, мівацет 9-08, ізопропілміристат, олеїнову кислоту, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, бридж (Brij), етилолеат, гліцерилтріолеат, гліцерилмонолаурат, гліцерилмоноолеат, гліцерилмоностеарат, гліцерилмонорицинолеат, цетиловий спирт, стерильний спирт, цетилпіридинійхлорид, блокполімери, природне масло, етанол і ізопропанол. З переліку вищезгаданих допоміжних речовин переважно використовувати полісорбат 20, полісорбат 80, мівацет 9-45, мівацет 9-08 або ізопропілміристат, найбільш переважний з яких у свою чергу мівацет 9-45 або ізопропілміристат. При наявності в запропонованих відповідно до винаходу суспензіях поверхнево-активних речовин їх вміст переважно повинен становити від 0,0005 до 1%, особливо переважно від 0,005 до 0,5%.

Якщо в запропонованих відповідно до винаходу суспензіях передбачається використання ад'ювантів, то їх переважно вибирати з групи, яка включає аланін, альбумін, аскорбінову кислоту, аспартам, бетаїн, цистеїн, фосфорну кислоту, азотну кислоту, соляну кислоту, сірчану кислоту і лимонну кислоту. Особливо переважно при цьому використовувати аскорбінову кислоту, фосфорну кислоту, соляну кислоту або лимонну кислоту, більш переважна з них соляна кислота або лимонна кислота. При наявності в запропонованих відповідно до винаходу суспензіях ад'ювантів на їх частку повинно припадати переважно 0,0001-1,0%, більш переважно 0,0005-0,1% і особливо переважно 0,001-0,01%, при цьому найбільш переважно відповідно до винаходу їх частка порядку 0,001-0,005%.

Якщо в запропонованих відповідно до винаходу суспензіях передбачається використання антиоксидантів, то їх переважно вибирати з групи, яка включає аскорбінову кислоту, лимонну кислоту, едетат натрію, едітинову кислоту, токоферолі, бутилгідрокситолуол, бутилгідроксіанізол і аскорбілпальмітат, при цьому найбільш переважно використовувати токоферолі, бутилгідрокситолуол, бутилгідроксіанізол або аскорбілпальмітат.

Якщо в запропонованих відповідно до винаходу суспензіях передбачається використання смакових добавок, то їх переважно вибирати з групи, яка включає м'яту перцеву, сахарин, Dentomint®, аспартам і ефірні олії (наприклад корицю, аніс, ментол, камфору), при цьому особливо переважно використовувати м'яту перцеву або Dentomint®.

Враховуючи цільове застосування суспензійних препаратів шляхом інгаляції, необхідно, щоб діюча речовина була представлена в тонкодисперсній формі. З цією метою, як докладно пояснюється в експериментальній частині опису, одержуваний кристалічний ангідрат тіотропійброміду або розмелюють (мікронізують), або за допомогою інших технологічних, у принципі відомих з рівня техніки методів (таких, наприклад, як осадження або розпилювальне сушіння) безпосередньо одержують у тонкодисперсній формі.

Методи мікронізації діючих речовин відомі з рівня техніки. Переважно середній розмір частинок діючої речовини після мікронізації становить від 0,5 до 10мкм, більш переважно від 1 до 6мкм, осо-

бливо переважно від 1,5 до 5мкм. Переважно принаймні 50%, більш переважно принаймні 60% і особливо переважно принаймні 70% частинок діючої речовини мають розмір у вказаному діапазоні величини. Особливо переважно принаймні 80%, найбільш переважно принаймні 90% частинок діючої речовини мають розмір у вказаному вище діапазоні величини.

При створенні винаходу несподівано було встановлено, що можна одержувати також суспензії, які поряд з названими пропелентами містять тільки діючу речовину і ніякі інші добавки. Відповідно до цього ще одним об'єктом даного винаходу є суспензії, які містять тільки діючу речовину без яких-небудь інших добавок.

Для одержання запропонованих у винаході суспензій можуть використовуватися методи, відомі з рівня техніки. З їх допомогою компоненти суспензії змішують із пропелентом або пропелентами (у разі потреби при низьких температурах) і потім розфасовують у відповідні ємкості.

Для введення запропонованих у винаході суспензій, які містять пропеленти, можна використовувати відомі з рівня техніки напірні інгалятори (інгалятори, які видають мірну дозу препарату). Відповідно до цього ще одним об'єктом даного винаходу є лікарські засоби у вигляді описаних вище суспензій у сполученні з одним або декількома придатними для введення в організм таких суспензій інгаляторами. Винахід стосується також інгаляторів, які відрізняються тим, що вони містять описані вище, запропоновані суспензії з пропелентами.

Даний винахід стосується, крім того, оснащених клапаном ємкостей (змінних балончиків), які можуть застосовуватися у відповідному інгаляторі й у яких містяться описані вище запропоновані у винаході суспензії з пропелентами. Подібні ємкості (змінні балончики), так само як і методи заповнення цих змінних балончиків суспензіями, які містять пропеленти, відповідно до винаходу відомі з рівня техніки.

З урахуванням фармацевтичної ефективності тіотропію даний винахід стосується також застосування запропонованих у ньому суспензій для одержання призначеного для інгаляційного або назального введення відповідного лікарського засобу, переважно для одержання лікарського засобу, призначеного для інгаляційного або назального лікування захворювань, при яких антихолінергічні засоби дозволяють досягти необхідного терапевтичного ефекту.

Особливо переважним об'єктом даного винаходу є застосування запропонованих у ньому суспензій для одержання лікарського засобу, призначеного для інгаляційного лікування захворювань дихальних шляхів, насамперед астми і хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ).

Нижче винахід більш докладний пояснюється на прикладах, які носять винятково ілюстративний характер і не обмежують його обсяг.

Вихідні матеріали

Кристалічний моногідрат тіотропійброміду

Для одержання кристалічного моногідрату тіотропійброміду можна використовувати тіотропійбромід, який одержують [згідно із EP 418716 A1]. Цю сполуку піддають далі переробці за описаною нижче технологією.

У відповідну реакційну посудину заливають 25,7кг води і додають 15,0кг тіотропійброміду. Суміш нагрівають до 80-90°C і перемішують при цій температурі до утворення прозорого розчину. У 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 обігривається, 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. Кристалізатор відокремлюють пропусканням через сушарку з нугч-фільтром і потім відділену суспензію кристалів промивають 9л холодної води (10-15°C) і холодним ацетоном (10-15°C). Отримані кристали сушать при 25°C впродовж 2 год в потоці азоту.

Вихід: 13,4кг моногідрату тіотропійброміду (86% від теорії).

Отриманий описаним вище способом кристалічний моногідрат тіотропійброміду досліджували за допомогою ДСК (диференціальна сканувальна калориметрія). На отриманій ДСК-діаграмі є два характерні сигнали. Перший з них, порівняно широкий ендотермічний сигнал, який знаходиться у діапазоні від 50 до 120°C, зумовлений зневоднюванням моногідрату тіотропійброміду до безводної форми. Другий, порівняно вузький ендотермічний пік, який припадає на температуру 230±5°C, зв'язаний з розплавленням аналізованої речовини. Ці дані були отримані за допомогою приладу Mettler DSC 821, а для обробки використовували пакет програм STAR фірми Mettler. Дані одержували при швидкості нагрівання 10К/хв.

Характеристики кристалічного моногідрату тіотропійброміду визначали за допомогою ІЧ-спектроскопії. Експериментальні дані одержували за допомогою ІЧ-спектрометра з фур'є-перетворенням (ІЧФП-спектрометра) 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 KBr.

Дані для деяких з основних смуг отриманого ІЧ-спектра наведені нижче в таблиці.

Таблиця

Хвильове число (см <sup>-1</sup> )	Прина-лежність	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 С-О	валентне коливання зв'язку
1035	складний ефір С-ОС	валентне коливання зв'язку
720	тіофен	позаплощинне коливання циклу

Згідно із даними рентгеноструктурного аналізу монокристалів отриманий описаним вище способом кристалічний моногідрат тіотропійброміду має просту моноклінну комірку наступних розмірів:  $a=18,0774\text{\AA}$ ,  $b=11,9711\text{\AA}$ ,  $c=9,9321\text{\AA}$ ,  $\beta=102,691^\circ$ ,  $V=2096,96\text{\AA}^3$ . Ці дані були отримані за допомогою 4-кругового дифрактометра тину AFC7R (Rigaku) з використанням монохроматичного К $\alpha$ -випромінювання міді. Для уточнення структурних особливостей і деталізації кристалічної структури використовували прямі методи (програма SHELXS86) і FMLQ-деталізацію (програма TeXsan).

Кристалічний ангідрат тіотропійброміду

З отриманого описаним вище способом кристалічного моногідрату тіотропійброміду шляхом його ретельного сушіння принаймні протягом 30хв. при температурі 80-100°C і при зниженому тиску, переважно у високому вакуумі, утворюють зневоднену форму. Як альтернативу такої операції сушіння при 80-100°C в вакуумі зневоднену форму кристалічного тіотропійброміду можна одержувати витримкою над висушеним силікагелем при кімнатній температурі протягом принаймні 24год.

Кристалічну структуру зневодненого тіотропійброміду визначали 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"). На завершення для деталізації параметрів кристалічної структури проводили аналіз за методом Рітвелда. За результатами цих досліджень було встановлено, що кристалічний ангідрат тіотропійброміду, який використовується у суспензіях відповідно до винаходу, характеризується наявністю елементарної комірки з наступними параметрами:

$$\begin{aligned} a &= 10,4336(2) \text{\AA} \\ b &= 11,3297(3) \text{\AA} \\ c &= 17,6332(4) \text{\AA} \\ \alpha &= 90^\circ \\ \beta &= 105,158(2)^\circ \text{ і} \end{aligned}$$

$$\gamma = 90^\circ \text{ (об'єм комірки} = 2011,89(8) \text{\AA}^3 \text{)}.$$

Для одержання запропонованих у винаході суспензій одержуваний описаним вище способом кристалічний ангідрат тіотропійброміду за відомими з рівня техніки методами мікронізують в умовах, які виключають доступ води, що забезпечує

потрібну наявність діючої речовини у вигляді частинок, середня величина яких відповідає характеристикам, які передбачаються у винаході.

Приклади суспензій

Суспензії, які містять разом з діючою речовиною і пропелентом інші компоненти:

а) тіотропій*	0,02%
полісорбат 20	0,20%
HFA 227	99,78%
б) тіотропій *	0,02%
ізопропілміридат	1,00%
HFA 227	98,98%
в) тіотропій*	0,02%
мівацет 9-45	0,3%
HFA 227	99,68%
г) тіотропій*	0,04%
мівацет 9-08	1,00%
HFA 227	98,96%
д) тіотропій*	0,04%
полісорбат 80	0,04%
HFA 227	99,92%
е) тіотропій*	0,04%
олеїнова кислота	0,005%
HFA 227	99,955%
є) тіотропій*	0,02%
мівацет 9-45	0,1%
HFA 227	60,00%
HFA 134a	39,88%
ж) тіотропій*	0,02%
ізопропілміридат	0,30%
HFA 227	20,00%
HFA 134a	79,68%
з) тіотропій*	0,02%
олеїнова кислота	0,01%

HFA 227	60,00%
HFA 134a	39,97%

Примітка:

\* застосування у вигляді ангідрату тіотропійброміду (коефіцієнт перерахунку 1,2036).

Суспензії, які містять тільки діючу речовину і пропелент:

и) тіотропій*	0,02%
HFA 227	99,98%
і) тіотропій*	0,02%
HFA134a	99,98%
ї) тіотропій*	0,04%
HFA 227	99,96%
й) тіотропій*	0,04%
HFA134a	99,96%
к) тіотропій*	0,02%
HFA 227	20,00%
HFA134a	79,98%
л) тіотропій*	0,02%
HFA 227	60,00%
HFA 134a	39,98%
м) тіотропій*	0,04%
HFA 227	40,00%
HFA 134a	59,96%
н) тіотропій*	0,04%
HFA 227	80,00%
HFA 134a	19,96%

Примітка:

\*застосування у вигляді ангідрату тіотропійброміду (коефіцієнт перерахунку 1,2036).