



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 80123

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61M 15/00

A61K 9/14

A61K 9/72

A61K 31/46

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) НАБІР ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЇ З ІНГАЛЯЦІЙНИМ ПОРОШКОМ, ЩО МІСТИТЬ ТІОТРОПІЙ

1

2

(21) 20041109153

(22) 02.04.2003

(24) 27.08.2007

(86) РСТ/ЕР03/03431, 02.04.2003

(31) 02007868.9

(32) 09.04.2002

(33) ЕР

(46) 27.08.2007, Бюл. № 13, 2007 р.

(72) Ціренберг Бернд, DE

(73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА ГМБХ &
КО. КГ, DE

(56) WO A 0028979 25.05.2000

ЕР А 1158970 05.12.2001

(57) 1. Набір для інгаляції, який складається з інгальатора з аерогідродинамічним опором від 0,01 до 0,1 $\sqrt{\text{кПа}} \cdot \text{хв} / \text{л}$ та інгаляційного порошку, що містить тіотропій у суміші з фізіологічно сумісною допоміжною речовиною із середнім розміром частинок від 10 до 500 мкм, який відрізняється тим, що інгальатор має корпус із двома віконцями і ковпачком, пластинчасту перегородку, у якій передбачені впускні отвори для проходження повітря всередину корпусу і отвір, який оснащений сіткою, що утримується в зібраному стані відповідним кріпильним елементом, з'єднану із пластинчастою перегородкою та розташовану під сіткою камеру для капсули з інгаляційним складом, збоку якої є натискна кнопка, яка оснащена двома шліфованими голками та виконана рухомою проти зусилля пружини, а також мундштук, що виконаний відкидним з можливістю повороту навколо стрижневого елемента, що з'єднує його з корпусом, пластинчастою перегородкою та ковпачком, при цьому в пластинчастій перегородці є три наскрізних отвори діаметром, менше ніж 1 мм, розташованих у центральній її частині за межами камери для капсули з інгаляційним складом та сітки.

2. Набір для інгаляції за п. 1, який відрізняється тим, що тіотропій представлений у вигляді його хлориду, броміду, йодиду, метансульфонату, паратолуолсульфонату або метилсульфату, переважно у вигляді його броміду.

3. Набір для інгаляції за п. 1 або 2, який відрізняється тим, що тіотропій представлений у вигляді кристалічного моногідрату тіотропійброміду.

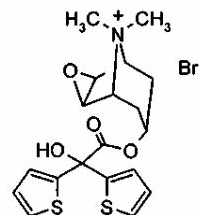
4. Набір для інгаляції за п. 1, 2 або 3, який відрізняється тим, що вміст тіотропію в інгаляційному порошку становить від 0,001 до 5%.

5. Набір для інгаляції за будь-яким з пп. 1-4, який відрізняється тим, що фізіологічно сумісна допоміжна речовина вибрана з групи, яка містить моносахариди, дисахариди, оліго- та полісахариди, багатоатомні спирти, солі та суміші таких допоміжних речовин між собою.

6. Набір для інгаляції за п. 5, який відрізняється тим, що допоміжна речовина являє собою лактозу або глюкозу.

Даний винахід стосується набору для введення в організм порошкових препаратів, що містять тіотропій, шляхом інгаляції.

Тіотропійбромід відомий із заявки ЕР 418716 А1 і має наступну хімічну структуру:



(13) C2

(11) 80123

(19) UA

Тіотропійбромід є високоефективним антихолонергічним засобом, який має довготривалу дію, і який можна використовувати для терапевтичного лікування захворювань дихальних шляхів, насамперед для лікування хронічного обструктивного захворювання легенів (ХОЗЛ) і астми. Під терміном "тіотропій" мається на увазі вільний катіон амонію.

Для лікування зазначених вище захворювань діючу речовину найбільш доцільно вводити в організм шляхом інгаляції. Крім інгаляційного введення в організм сполук, що мають бронхолітичну дію, у вигляді аерозолів, що дозуються, або інгаляційних розчинів особливе значення має також інгаляційне введення в організм таких діючих речовин у вигляді інгаляційних порошоків, що їх містять.

При застосуванні діючих речовин, що мають особливо високу активність, для досягнення необхідного терапевтичного ефекту разова доза повинна містити діючу речовину лише в невеликій кількості. У подібних випадках для одержання інгаляційного порошку діючу речовину, що входить до його складу, необхідно розбавляти придатними для цієї мети допоміжними речовинами. Властивості інгаляційного порошку через високий вміст у ньому допоміжної речовини в значній мірі залежать від вибору відповідної допоміжної речовини. При виборі допоміжної речовини особливе значення мають розміри її частинок. При цьому чим дрібніше частинки допоміжної речовини, тим звичайно гірше його рухливість (плинність). Однак гарна рухливість порошку є, як очевидно, одним з основних факторів, що визначає високу точність дозування при розфасовуванні препарату і його дробленні на разові дози, наприклад при виготовленні капсул з інгаляційними порошками, або при відмірюванні пацієнтом індивідуальної дози препарату до користування інгалятором, вміст якого розраховано на багаторазове введення. Крім цього розміри частинок допоміжної речовини, як було встановлено, істотно впливають і на частку діючої речовини, що інгалюється, в інгаляційному порошок. Під "що інгалюється", відповідно "здатною до інгаляції" часткою діючої речовини в інгаляційному порошок мається на увазі вміст у ньому тих частинок, які при інгаляції досить глибоко проникають разом із вдихуваним повітрям у розгалуження легенів. Для досягнення подібного ефекту розміри частинок порошку повинні становити від 1 до 10 мкм, краще менш ніж 5 мкм.

Далі було встановлено, що вирішальний вплив на досягнення необхідного терапевтичного ефекту при введенні в організм фармацевтичної композиції шляхом інгаляції здійснює інгалятор, що використовується для цієї мети.

Відповідно до цього в основу даного винаходу була покладена задача запропонувати терапевтично ефективний набір для інгаляції, який складається з порошку, який містить тіотропій та інгалятора удосконаленої конструкції, яка забезпечує компенсацію відхилень аерогідродинамічного опору інгалятора від номінального значення.

У винаході пропонується набір для інгаляції, який складається з інгалятора з аерогідродинаміч-

ним опором від 0,01 до 0,1 $\sqrt{\text{кПахв/л}}$ та інгаляційного порошку, що містить тіотропій у суміші з фізіологічно сумісною допоміжною речовиною із середнім розміром частинок від 10 до 500 мкм, у якому інгалятор має корпус із двома віконцями і ковпачком, пластинчасту перегородку, у якій передбачені впускні отвори для проходження повітря всередину корпусу і отвір, який оснащений сіткою, що утримується в зібраному стані відповідним кріпильним елементом, з'єднану із пластинчастою перегородкою та розташовану під сіткою камеру для капсули з інгаляційним складом, збоку якої є натискна кнопка, яка оснащена двома шліфованими голками та виконана рухомою проти зусилля пружини, а також мундштук, що виконаний відкидним з можливістю повороту навколо стрижневого елемента, що з'єднує його з корпусом, пластинчастою перегородкою та ковпачком, при цьому в пластинчастій перегородці є три наскрізних отвори діаметром менш ніж 1 мм, розташованих у центральній її частині за межами камери для капсули з інгаляційним складом та сітки.

За допомогою запропонованого у винаході набору краще вводити в організм інгаляційний порошок, що містить від 0,01 до 2%, краще від 0,04 до 0,8%, більш краще від 0,08 до 0,64%, тіотропію в суміші з фізіологічно сумісною допоміжною речовиною. Більш краще за допомогою запропонованого у винаході набору вводити в організм інгаляційний порошок, що містить від 0,1 до 0,4% тіотропію в суміші з фізіологічно сумісною допоміжною речовиною.

Під тіотропієм мається на увазі вільний катіон амонію. Протиіоном (аніоном) може бути хлорид, бромід, йодид, метансульфонат, паратолуолсульфонат або метилсульфат. Із числа цих аніонів кращим є бромід. Відповідно до цього за допомогою запропонованого у винаході набору краще застосовувати інгаляційні порошки, що містять тіотропій у вигляді тіотропійброміду в кількості від 0,0012 до 6,02% у суміші з фізіологічно сумісною допоміжною речовиною. Особливий інтерес являє введення в організм за допомогою запропонованого у винаході набору інгаляційного порошку, що містить від 0,012 до 2,41%, краще від 0,048 до 0,96%, більш краще від 0,096 до 0,77%, тіотропійброміду в суміші з фізіологічно сумісною допоміжною речовиною. Більш краще за допомогою запропонованого у винаході набору вводити в організм інгаляційний порошок, що містить від 0,12 до 0,48% тіотропійброміду в суміші з фізіологічно сумісною допоміжною речовиною.

Тіотропійбромід залежно від вибраних для його одержання умов проведення реакції та розчинників утворюється в різних кристалічних модифікаціях. Відповідно до винаходу найбільш краще використовувати порошок препарату, які містять тіотропій у вигляді кристалічного моногідрату тіотропійброміду. Відповідно до цього краще згідно винаходу одержувати й вводити в організм порошок препарату, що містять від 0,0012 до 6,25% кристалічного моногідрату тіотропійброміду в суміші з фізіологічно сумісною допоміжною речовиною. Особливий інтерес являє введення в орга-

нізм за допомогою пропонованого у винаході набору інгальційного порошку, що містить від 0,0125 до 2,5%, краще від 0,05 до 1%, більш краще від 0,1 до 0,8%, кристалічного моногідрату тіотропійброміду в суміші з фізіологічно сумісною допоміжною речовиною. Більш краще за допомогою пропонованого у винаході набору вводити в організм інгальційний порошок, що містить від 0,12 до 0,5% кристалічного моногідрату тіотропійброміду в суміші з фізіологічно сумісною допоміжною речовиною.

Як приклад фізіологічно сумісних допоміжних речовин, які можуть використовуватися для одержання інгальційних порошоків, придатних для застосування згідно винаходу, можна назвати моносахариди (наприклад глюкозу або арабінозу), дисахариди (наприклад лактозу, сахарозу, мальтозу), оліго- і полісахариди (наприклад декстран), поліспирти (наприклад сорбіт, маніт, ксиліт), солі (наприклад хлорид натрію, карбонат кальцію) або суміші цих допоміжних речовин між собою. Краще застосовувати моно- або дисахариди, при цьому особливо краще застосування лактози або глюкози, насамперед, але не винятково, у формі їх гідратів, переважно у формі їх моногідратів.

Середня крупність частинок фізіологічно сумісної (прийнятної) допоміжної речовини, що входить до складу інгальційних порошоків призначених для застосування в пропонованому у винаході наборі, становить від 10 до 500мкм, більш краще від 15 до 200мкм, найбільш краще від 20 до 100мкм. Під середньої крупністю або середнім розміром частинок у контексті даного винаходу мається на увазі, якщо не зазначено інше, їх середньомасовий аеродинамічний діаметр [Mass Median Aerodynamic Diameter, MMAD]. Методи його визначення добре відомі в даній галузі техніки. До зазначеної вище допоміжної речовини, що представлена у вигляді фракції частинок більшої крупності, за певних умов може виявитися доцільним додатково додавати допоміжну речовину, представлену у вигляді фракції частинок меншої крупності. У такій фракції частинок меншої крупності їх середній розмір становить від 1 до 9мкм, краще від 2 до 8мкм, більш краще від 3 до 7мкм. При використанні в інгальційному порошку допоміжної речовини, представленій у вигляді фракції частинок меншої крупності, на її частку припадає від 1 до 20%, краще від 3 до 15%, більш краще від 5 до 10%, від усієї кількості допоміжної речовини.

Під поняттям, що згадується в даному описі, "суміш" у всіх випадках мається на увазі суміш, одержана змішуванням між собою заздалегідь точно визначених компонентів. Відповідно до цього, наприклад, під сумішшю допоміжних речовин, одна з яких представлена у вигляді частинок більшої крупності, а інша - у вигляді частинок меншої крупності, маються на увазі тільки такі суміші, які одержують змішуванням допоміжної речовини, що є компонентом із частинками більшої крупності, з допоміжною речовиною, що є компонентом із частинками меншої крупності.

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

Ефективне введення в організм описаних вище інгальційних порошоків за допомогою пропонованого у винаході набору можна забезпечити за рахунок використання інгальаторів, що мають особливий аерогідродинамічний опір (R).

Аерогідродинамічний опір інгальатора можна обчислити за наступною формулою:

$$v = \frac{1}{R} \cdot \sqrt{p},$$

де v означає об'ємну витрату (л/хв),

p означає перепад тиску, кПа, а

R означає аерогідродинамічний опір.

Аерогідродинамічний опір R інгальатора, що входить до пропонованого у винаході набору, повинен складати приблизно від 0,01 до 0,1 $\sqrt{\text{кПахв/л}}$, краще приблизно від 0,02 до 0,06 $\sqrt{\text{кПахв/л}}$.

Відповідно до цього даний винахід в одному з варіантів його здійснення забезпечує можливість введення в організм інгальційного порошку, що містить тіотропій, краще в кількості від 0,001 до 5%, у суміші з фізіологічно сумісною допоміжною речовиною із середнім розміром частинок від 10 до 500мкм, при цьому для введення в організм зазначеного порошку, що містить тіотропій, використовують інгальатор з аерогідродинамічним опором приблизно від 0,01 до 0,1 $\sqrt{\text{кПахв/л}}$.

В іншому варіанті в даний винахід забезпечує можливість лікування захворювань дихальних шляхів, зокрема ХОЗЛ (хронічного обструктивного захворювання легенів) і астми, при цьому для введення в організм інгальційного порошку, що містить тіотропій, переважно в кількості від 0,001 до 5%, у суміші з фізіологічно сумісною допоміжною речовиною із середнім розміром частинок від 10 до 500мкм, використовують інгальатор з аерогідродинамічним опором приблизно від 0,01 до 0,1 $\sqrt{\text{кПахв/л}}$.

В одному із кращих варіантів здійснення винаходу пропонується використовувати інгальатор, показаний на доданому до опису кресленні. Для введення в організм порошоків, що містять тіотропій, шляхом інгальції за допомогою показаного на доданому до опису кресленні інгальатора порошок необхідно розфасовувати у відповідних кількостях у капсули. Методи розфасовування порошоків у капсули добре відомі в даній галузі. Показаний на доданому до опису кресленні інгальатор відрізняється наявністю корпусу 1 із двома віконцями 2, пластинчастої перегородки 3, у якій передбачені впускні отвори для проходження повітря всередину корпусу та отвір, який оснащений сіткою 5, що утримується в зібраному стані відповідним кріпильним елементом 4, з'єднаної з пластинчастою перегородкою 3 камери 6 для капсули з інгальційним складом, збоку якої (камери) є натискна кнопка 9, оснащена двома шліфованими голками 7 і виконана рухомою проти зусилля пружини 8, мундштука 12, що виконаний відкидним з можливістю повороту навколо стрижневого елемента (осі) 10, що з'єднує його з корпусом 1, пластинчастою перегородкою 3 і ковпачком 11, і трьох наскрізних

отворів 13 діаметром менш ніж 1мм, розташованих у центральній частині пластинчастої перегородки за межами камери 6 для капсули з інгаляційним складом та сітки 5 під кріпильним елементом 4 сітки та самої сіткою 5. При користуванні інгалятором основний потік повітря входить у нього між пластинчастою перегородкою 3 і корпусом 1 поблизу місця шарнірного кріплення мундштука з корпусом, пластинчастою перегородкою й ковпачком. У цій частині пластинчаста перегородка має зменшену ширину, за рахунок чого між нею й корпусом утворюється вхідна щілина для повітря. Пройшовши через цю щілину, потік повітря міняє напрямок свого руху на протилежний та потрапляє в камеру 6 для капсули з інгаляційним складом через вхідний патрубок. Далі потік повітря рухається через сітчастий фільтр і його тримач (кріпильний елемент) в сторону мундштука. У зазор між мундштуком і пластинчастою перегородкою в інгалятор всмоктується невелика кількість повітря, що, проходячи між тримачем сітчастого фільтра й пластинчастою перегородкою, поєднується потім з основним потоком повітря. Однак через виробничі допуски кількість такого повітря може варіюватися в деяких межах, що залежать від фактичної ширини зазору між тримачем сітчастого фільтра та пластинчастою перегородкою. Тому при використанні для виготовлення інгалятора нових або відновлених інструментів його аерогідродинамічний опір може злегка відрізнятись від номінального значення. Для компенсації подібного відхилення аерогідродинамічного опору інгалятора від номінального значення в пластинчастій перегородці передбачено три наскрізних отвори 13 діаметром менш ніж 1мм, розташованих у центральній частині пластинчастої перегородки за межами камери 6 для капсули з інгаляційним складом та сітки 5, під кріпильним елементом 4 сітки та самої сітки 5. Повітря, що проходить з корпусу через ці три наскрізних отвори 13 поєднується з основним потоком повітря й тим самим трохи зменшує аерогідродинамічний опір інгалятора. Фактичний діаметр зазначених наскрізних отворів 13 можна підбирати, використовуючи в використовуваних для їх виконання інструментах відповідні вставки, що дозволяє в результаті відрегулювати середній аерогідродинамічний опір інгалятора на номінальне значення.

Відповідно до цього в одному із кращих варіантів винахід дозволяє вводити в організм інгаляційний порошок, що містить тіотропій переважно в кількості від 0,001 до 5%, у суміші з фізіологічно сумісною допоміжною речовиною із середнім розміром частинок від 10 до 500мкм, за допомогою показаного на доданому до опису кресленні інгалятора, що має корпус із двома віконцями та ковпачком, пластинчасту перегородку, у якій передбачені впускні отвори для проходження повітря всередину корпусу та отвір, який оснащений сіткою, що утримується в зібраному стані відповідним кріпильним елементом, з'єднану із пластинчастою перегородкою камеру для капсули з інгаляційним складом, збоку якої (камери) є натискна кнопка, оснащена двома шліфованими голками й виконана рухомою проти зусилля пружини, мундштук, що

виконаний відкидним з можливістю повороту навколо стрижневого елемента, що з'єднує його з корпусом, пластинчастою перегородкою й ковпачком, при цьому у пластинчастій перегородці є три наскрізних отвори діаметром менш ніж 1мм, розташованих у центральній її частині за межами камери для капсули з інгаляційним складом та сітки.

В іншому варіанті даний винахід дозволяє здійснювати лікування захворювань дихальних шляхів, зокрема ХОЗЛ та астми, при цьому для введення в організм інгаляційного порошку, що містить тіотропій переважно в кількості від 0,001 до 5% у суміші з фізіологічно сумісною допоміжною речовиною із середнім розміром частинок від 10 до 500мкм, використовують показаний на доданому до опису кресленні інгалятор, що має корпус із двома віконцями та ковпачком, пластинчасту перегородку, у якій передбачені впускні отвори для проходження повітря всередину корпусу і отвір, який оснащений сіткою, що утримується в зібраному стані відповідним кріпильним елементом, з'єднану із пластинчастою перегородкою камеру для капсули з інгаляційним складом, збоку якої (камери) є натискна кнопка, оснащена двома шліфованими голками й виконана рухомою проти зусилля пружини, мундштук, що виконаний відкидним з можливістю повороту навколо осі, що з'єднує його з корпусом, пластинчастою перегородкою й ковпачком, при цьому в пластинчастій перегородці є три наскрізних отвори діаметром менш ніж 1мм, розташованих у центральній частині за межами камери для капсули з інгаляційним складом й сітки.

В іншому варіанті винаходу можна також використовувати, наприклад, для лікування захворювань дихальних шляхів, зокрема ХОЗЛ та астми, інгалятор, описаний у патенті US 4524769. Описаний у цьому патенті інгалятор (або пристрій для інгаляції) приводиться в дію потоком повітря, створюваним у процесі інгаляції.

Опис до патенту US 4524769 у повному об'ємі включено в даний опис як посилання. Розкритий в патенті US 4524769 інгалятор містить мундштук з розпилювальним соплом, з'єднану з мундштуком трубку, розташовану поруч із трубкою витратну камеру для інгаляційного порошку, що дозується інгалятором, перфоровану мембрану, що складається з декількох певним чином розташованих перфорованих сегментів, в отворах кожного з яких утримується й кожним з яких дозується відтворювана разова доза інгаляційного порошку, що дорівнює менш ніж 50мг, і яка може переміщатися між трубкою та витратною камерою таким чином, що один з її сегментів виявляється розташованим поперек трубки, у яку при цьому з отворів цього сегмента мембрани потрапляє інгаляційний порошок, що міститься у них, а інші сегменти мембрани виявляються розташованими усередині витратної камери, дозатор, призначений для заповнення інгаляційним порошком, що знаходиться у витратній камері, отворів розташованого в ній певного сегмента мембрани, і пристрій для дискретного переміщення перфорованої мембрани в різні положення й суміщення її послідовно розташованих сегментів, в отворах яких міститься інгаляційний

порошок, з трубкою, у яку із отворів мембрани потрапляє визначена доза інгаляційного порошку.

У наступному варіанті здійснення винаходу можна також використовувати, наприклад, для лікування захворювань дихальних шляхів, зокрема ХОЗЛ та астми, інгалятор, описаний у патенті US 5590645. Опис до патенту US 5590645 у повному об'ємі включено в даний опис як посилання. Розкритий в патенті US 5590645 інгалятор містить упаковку з лікарським препаратом, що має множинну заповнених порошковим лікарським препаратом ємностей, які з певним кроком розташовані по довжині упаковки між двома з'єднаними між собою з можливістю відшаровування одна від одної плівками, позицію розкриття упаковки для розміщення на ній однієї з ємностей упаковки з лікарським препаратом, пристрій, який впливає на плівку, що відшаровуються одна від одної, між якими розташована ємність, що знаходиться на позиції розкриття упаковки, і відокремлює їх одна від одної, відкриваючи цю ємність, мундштук, що сполучається з відкритою ємністю, через який пацієнт вдихає порошковий лікарський препарат із цієї відкритої ємності, і кроковий механізм, який при користуванні інгалятором дискретно суміщає з мундштуком ємності вставленої в інгалятор упаковки з лікарським препаратом.

В іншому варіанті здійснення винаходу можна також використовувати, наприклад, для лікування захворювань дихальних шляхів, зокрема ХОЗЛ та астми, інгалятор, описаний у патенті US 4627432. Опис до патенту US 4627432 у повному об'ємі включений у даний опис як посилання.

Розкритий у патенті US 4627432 інгалятор має корпус із внутрішньою камерою, отвір для впуску повітря в камеру, розташований у камері з можливістю повороту в ній круглий диск, вісь якого, по суті, співпадає з віссю камери й у якому є кілька отворів, які мають такі розміри та розташовані по окружності таким чином, що кожне з них можна сумістити з однією з ємностей, і який далі розташований таким чином, що основу, на якій розташовані ємності, можна притиснути з однієї сторони диска до однієї з розташованих у кожному отворі диска ємностей, мундштук, через який у рот пацієнта при вдиху потрапляє вміст камери, виконаний в корпусі отвір, з яким при повороті диска суміщається один з його отворів, функціонально зв'язаний з корпусом плунжер з рухомим пробійником, який при його переміщенні проходить через цей отвір у корпусі та відповідний суміщений з ним отвір у диска та пробиває отвір в ємності, що розташована в отворі диска, вивільняючи лікарський препарат, що знаходиться в ній, що захоплюється потоком вдихуваного пацієнтом через мундштук повітря, і пристрій, що розташований між диском і корпусом, для східчастого повороту диска та по чергового суміщення кожного з наявних у ньому отворів з отвором у корпусі.

Нижче винахід більш докладно розглянутий на прикладах, при цьому, однак, об'єм винаходу не обмежений розглянутими в цих прикладах конкретними варіантами його здійснення.

Вихідні матеріали

Як вихідний матеріал для синтезу кристалічного моногідрату тіотропійброміду використовують тіотропійбромід, одержаний відповідно до описаного в заявці EP 418716 A1 методу.

Одержання кристалічного моногідрату тіотропійброміду

У реактор заливають 25,7кг води та додають 15,0кг тіотропійброміду, одержаного відповідно до описаного в заявці EP 418716 A1 методу. Суміш нагрівають до температури 80-90°C та перемішують при цій температурі до утворення прозорого розчину. Паралельно в 4,4кг води суспендують зволожене водою активоване вугілля (0,8кг), цю суміш додають до розчину, що містить тіотропійбромід та промивають 4,3кг води. Одержану таким шляхом суміш перемішують принаймні протягом 15хв. при температурі 80-90°C і потім подають через фільтр, що обігрівається, в апарат з сорочкою, попередньо нагрітою до температури 70°C. Фільтр додатково промивають 8,6кг води. Потім вміст апарата охолоджують зі швидкістю 3-5°C кожні 20хв до температури 20-25°C. Далі апарат охолоджують до 10-15°C за допомогою холодної води й завершують кристалізацію шляхом наступного перемішування принаймні протягом однієї години. Кристалізацію відокремлюють пропусканням через сушарку з нутч-фільтром і потім відділену суспензію кристалів промивають 9 л холодної води (10-15°C) і холодним ацетоном (10-15°C). Одержані кристали сушать при 25°C на протязі 2год. у струмі азоту.

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

Одержаний таким шляхом кристалічний моногідрат тіотропійброміду піддають мікронізації відомими методами для доведення середнього розміру частинок діючої речовини до величини, що задовольняє передбаченим винаходом характеристикам.

На ДСК-діаграмі (диференціальна сканувальна калориметрія) кристалічного моногідрату тіотропійброміду є два характерних сигнали. Перший з них, порівняно широкий ендотермічний сигнал, що лежить у діапазоні від 50 до 120°C, обумовлений зневоднюванням моногідрату тіотропійброміду до безводної форми. Другий, порівняно вузький ендотермічний пік, що припадає на температуру 230±5°C, пов'язаний з розплавлюванням аналізованої речовини. Ці дані були отримані за допомогою приладу Mettler DSC 821, а для їх обробки використали пакет програм STAR фірми Mettler. Ці дані, так само як і інші значення, наведені нижче в таблиці, отримували при швидкості нагрівання 10K/хв.

Характеристики одержаного описаним вище способом кристалічного моногідрату тіотропійброміду визначали за допомогою ІЧ-спектроскопії. Експериментальні дані отримували за допомогою ІЧ-спектрометра з фур'є-перетворенням (ІЧФП-спектрометра) фірми Nicolet та обробляли з використанням розробленого фірмою Nicolet пакету програм OMNIC, версія 3.1. Вимірювання проводили з використанням 2,5мкмоль моногідрату тіотропійброміду в 300мг KBr.

Дані для деяких з основних смуг отриманого

ІЧ-спектру наведені нижче в таблиці 1.

Таблиця 1

Співвіднесення характерних смуг в ІЧ-спектрі

Хвильове число (см ⁻¹)	Приналежність	Тип коливань
3570, 3410	O-H	валентне коливання зв'язку
3105	арил C-H	валентне коливання зв'язку
1730	C=O	валентне коливання зв'язку
1260	епоксид C-O	валентне коливання зв'язку
1035	складний ефір C-CO	валентне коливання зв'язку
720	тіофен	позаплощинне коливання циклу

Характеристики кристалічного моногідрату тіотропійброміду визначали також рентгеноструктурним аналізом. Інтенсивність дифракції рентгенівських променів вимірювали за допомогою 4-кругового 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). Згідно з отриманими даними рентгеноструктурного аналізу кристалічний гідрат тіотропійброміду має просту моноклінну комірку наступних розмірів: $a = 18,0774 \text{ \AA}$, $b = 11,9711 \text{ \AA}$, $c = 9,9321 \text{ \AA}$, $\beta = 102,691^\circ$, $V = 2096,96 \text{ \AA}^3$.

Устаткування

Для одержання інгаляційних порошків, що застосовують відповідно до винаходу, можна використовувати, наприклад, наступне устаткування.

Змішувач, відповідно змішувач для порошків: змішувач із ренським колесом об'ємом 200л, тип DFW80N-4, виробник: фірма Engelsmann, D-67059 Людвігсхафен.

Ситовий гранулятор: Quadro Coti, тип 197-8, виробник: фірма Joisten & Kettenbaum, D-51429 Бергіш-Гладбах.

У наведених нижче прикладах описані суміші для одержання інгаляційних порошків, які можуть використовуватися відповідно до винаходу.

Приклад 1

Як допоміжну речовину використовують призначений для застосування в інгаляційних цілях моногідрат лактози (із середнім розміром частинок 25мкм) у кількості 5,2кг. Як діючу речовину використовують кристалічний моногідрат тіотропійброміду (мікронізований, із середнім розміром частинок від 1 до 3,5мкм) у кількості 22,5г.

Зазначені вище компоненти пошарово подають у змішувач їх поперемінним просіванням через сито, подаючи моногідрат лактози порціями приблизно по 200г, а кристалічний моногідрат тіотропійброміду - порціями приблизно по 1г. Просіяні таким шляхом компоненти потім змішують між собою (перемішування при 900об/хв).

Відповідно до винаходу одержаний описаним вище способом порошок краще використовувати в разовій дозі, що дорівнює 5,2225мг.

Приклад 2

Як допоміжну речовину використовують призначений для застосування в інгаляційних цілях моногідрат лактози (із середнім розміром частинок

25мкм) у кількості 5,4775кг. Як діючу речовину використовують кристалічний моногідрат тіотропійброміду (мікронізований, із середнім розміром частинок від 1 до 3,5мкм) у кількості 22,5г.

Зазначені вище компоненти пошарово подають у змішувач їх поперемінним просіванням через сито, подаючи моногідрат лактози порціями приблизно по 200г, а кристалічний моногідрат тіотропійброміду - порціями приблизно по 1г. Просіяні таким шляхом компоненти потім змішують між собою (перемішування при 900об/хв).

Відповідно до винаходу одержаний описаним вище способом порошок краще використовувати в разовій дозі, що дорівнює 5,5мг.

Приклад 3

1.1. Суміш допоміжних речовин

Як допоміжну речовину, що представлена у вигляді частинок більшої крупності, використовують призначений для застосування в інгаляційних цілях моногідрат лактози (із середнім розміром частинок 25мкм) у кількості 5,203кг. Як допоміжну речовину, що представлена у вигляді частинок меншої крупності, використовують моногідрат лактози (5мкм) у кількості 0,27кг. В одержаних із зазначених компонентів суміші допоміжних речовин масою 5,473кг на частку допоміжної речовини, представленої у вигляді частинок меншої крупності, припадає 5%.

Зазначені вище компоненти пошарово подають у змішувач їх поперемінним просіванням через сито, подаючи моногідрат лактози із середнім розміром частинок 25мкм порціями приблизно по 200г, а моногідрат лактози із середнім розміром частинок 5мкм - порціями приблизно по 10г. Просіяні таким шляхом компоненти потім змішують між собою (перемішування при 900об/хв).

1.2. Кінцева суміш

Для одержання кінцевої суміші використовують 5,473кг суміші допоміжних речовин (зі стадії 1.1) і 22,5г кристалічного моногідрату тіотропійброміду (мікронізованого, із середнім розміром частинок від 1 до 3,5мкм). В одержаному із зазначених компонентів інгаляційному порошку на частку діючої речовини припадає 0,4%.

Зазначені вище компоненти пошарово подають у змішувач їх поперемінним просіванням через сито, подаючи суміш допоміжних речовин (зі стадії 1.1) порціями приблизно по 200г, а кристалічний моногідрат тіотропійброміду - порціями приблизно по 1г. Просіяні таким шляхом компоненти

потім змішують між собою (перемішування при 900об/хв).

Відповідно до винаходу одержаний описаним вище способом порошок краще використовувати в разовій дозі, що дорівнює 5,5мг.

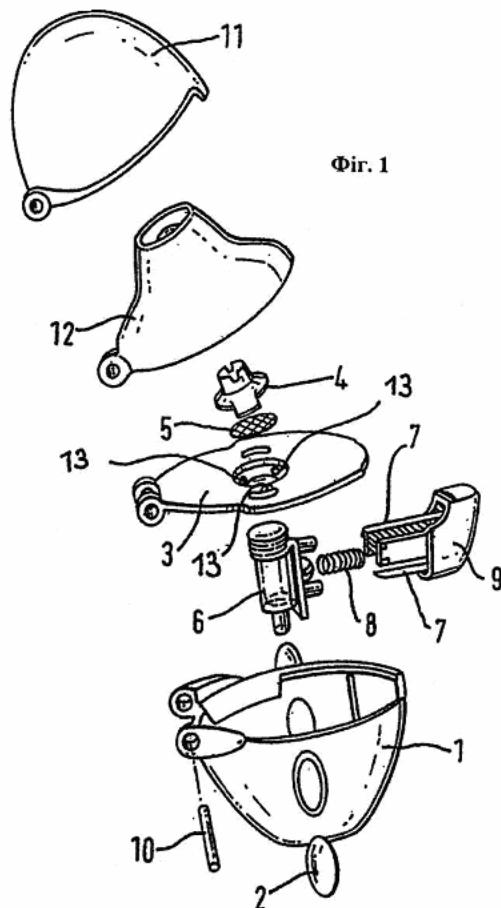


Fig. 1