



УКРАЇНА

(19) UA (11) 82909 (13) C2

(51) МПК (2006)
C07D 451/10 (2006.01)
A61K 31/46
A61P 11/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) НОВИЙ КРИСТАЛІЧНИЙ АНГІДРАТ ТІОТРОПІЙБРОМІДУ З АНТИХОЛІНЕРГІЧНОЮ ДІЄЮ

1

2

(21) a200605766
(22) 29.10.2004
(24) 26.05.2008
(86) PCT/EP2004/012269, 29.10.2004
(31) 03025077.3
(32) 03.11.2003
(33) EP
(46) 26.05.2008, Бюл.№ 10, 2008 р.
(72) ФРЕНГЛЕ ВАЛЬДЕМАР, ЗІГЕР ПЕТЕР
(73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ ГМБХ
(56) EP 0 418 716 B1, 06.04.1994
WO 02 30928 A1, 18.04.2002
STAHL, P.H.; WERMUTH, C.G.: "Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection and Use" 2002, WILEY-VCH, WEINHEIM-NEW YORK, XP002268934 Seite 98
DISSE, B. ET AL.: "Tiotropium (Spiriva TM) Mechanistical Considerations and Clinical Profile in Obstructive Lung Disease" LIFE SCIENCES, Bd. 64, Nr. 6, 1999, XP002268933
(57) 1. Безводний кристалічний тіотропійбромід, який відрізняється тим, що на його рентгенівській порошковій дифрактограмі є серед іншого характеристичні значення d, які дорівнюють 6,02 Å, 4,95 Å, 4,78 Å, 3,93 Å й 3,83 Å.
2. Лікарський засіб, який відрізняється тим, що він містить безводний кристалічний тіотропійбромід за п. 1.
3. Лікарський засіб п. 2, який відрізняється тим, що він являє собою інгаляційний порошок.
4. Лікарський засіб за п. 3, який відрізняється тим, що він являє собою інгаляційний порошок, який містить разом з безводним кристалічним

тіотропійбромідом одну або декілька фізіологічно нешкідливих допоміжних речовин, вибраних із групи, яка включає моносахариди, дисахариди, оліго- і полісахариди, багатоатомні спирти, циклодекстрини, амінокислоти, а також солі й суміші таких допоміжних речовин між собою.

5. Лікарський засіб за п. 4, який відрізняється тим, що допоміжна речовина вибрана із групи, яка включає глюкозу, фруктозу, арабінозу, лактозу, сахарозу, мальтозу, трегалозу, декстрини, декстрини, мальтодекстрин, крохмаль, целюлозу, сорбіт, маніт, ксиліт, α-циклодекстрин, β-циклодекстрин, γ-циклодекстрин, метил-β-циклодекстрин, гідроксипропіл-β-циклодекстрин, гідрохлорид аргініну, хлорид натрію, карбонат кальцію й суміші таких допоміжних речовин між собою.

6. Лікарський засіб за п. 4 або 5, який відрізняється тим, що вміст у ньому тіотропію становить від 0,01 до 2 %.

7. Лікарський засіб за п. 2, який відрізняється тим, що він являє собою композицію у вигляді суспензії, яка містить пропелент, для аерозольного розпилення.

8. Застосування безводного кристалічного тіотропійброміду за п. 1 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань дихальних шляхів.

9. Застосування за п. 8, яке відрізняється тим, що захворюванням дихальних шляхів є астма або хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ).

Даний винахід стосується нового кристалічного ангідрату (безводної форми) тіотропійброміду, способу його одержання, а також його застосування для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань дихальних шляхів, насамперед для

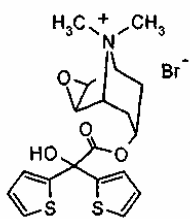
лікування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і астми.

Тіотропійбромід відомий із заявки EP 418716 A1 і має наступну хімічну структуру:

(13) C2

(11) 82909

(19) UA



Тіотропійбромід є високоефективним антихолінергічним засобом з дією, що зберігається тривалий час, яку можна використовувати для лікування захворювань дихальних шляхів, насамперед для лікування хронічного обструктивного захворювання легень й астми. Під тіотропієм маєтсь на увазі вільний амонієвий іон тіотропійброміду. Тіотропійбромід вводять в організм переважно шляхом інгаляції. При цьому можуть використовуватися відповідні інгаляційні порошки, які розфасовані в придатні для цієї мети капсули (інгалетки) і які вводять в організм за допомогою відповідних інгаляторів для порошків. Альтернативно до цього для інгаляційного введення діючої речовини в організм можуть також використовуватися відповідні інгаляційні аерозолі (композиції для аерозольної інгаляції). До подібних композицій для аерозольної інгаляції належать також порошкові композиції для аерозольної інгаляції, які як пропелент містять, наприклад, HFA 134a, HFA227 або Діаулід. Одержання вказаних вище композицій, які відповідають необхідним вимогам, що застосовуються для інгаляційного введення в організм лікарської діючої речовини, використовується технологія, яка ґрунтується на різних параметрах, які у свою чергу зв'язані із властивостями самої лікарської діючої речовини. У випадку лікарських засобів, які аналогічно до тіотропійброміду застосовують у вигляді інгаляційних порошків або препаратів для аерозольної інгаляції, кристалічну діючу речовину використовують для приготування фармацевтичної композиції в подрібненому (мікронізованому) вигляді. Оскільки для одержання лікарської композиції необхідної фармацевтичної якості необхідно забезпечити наявність у кристалів діючої речовини завжди однієї й тієї ж морфології, з урахуванням цього аспекту до стабільності й властивостей кристалічної діючої речовини слід висувати підвищені вимоги. Із цієї причини діючу речовину найбільш доцільно одержувати й використовувати у вигляді кристалічної модифікації з однорідними й однозначно визначеними характеристиками. З цієї ж причини діючу речовину найбільш доцільно далі одержувати й використовувати в кристалічній формі, яка має високу стабільність навіть при тривалому зберіганні. Так, наприклад, чим нижча схильність кристалічної модифікації до поглинання вологості, тим менше ризик її розпаду. Виходячи з цього, вказана модифікація в кристалічній формі була встановлена як найбільш стабільна й оптимальна для одержання тіотропійброміду в новій стабільній кристалічній формі, яка задовольняла б вказаним вище високим вимогам, що пред'являються до лікарської діючої речовини. Задача даного

винаходу полягала при цьому насамперед в одержанні тіотропійброміду в такій кристалічній модифікації, яка мала б лише незначну гігроскопічність.

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. Крім того, 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. При створенні винаходу несподівано було встановлено, що виходячи з моногідрату тіотропійброміду, який можна одержувати в кристалічній формі за рахунок вибору особливих реакційних умов й який вперше був описаний в WO 02/30928, можливе одержання тіотропійброміду в безводній кристалічній модифікації, яка повною мірою задовольняє вказаним на початку опису високим вимогам і тим самим дозволяє вирішити покладену в основу даного винаходу задачу. Відповідно до цього в даному винаході пропонується подібний безводний кристалічний тіотропійбромід. Під використовуваним у деяких випадках в описі даного винаходу виразом "ангідрат тіотропійброміду" маєтсь на увазі запропонований у винаході безводний кристалічний тіотропійбромід. Цей винахід є способом одержання нової кристалічної форми безводного тіотропійброміду, який пояснюється на прикладах у наступній експериментальній частині даного опису.

Запропонований у винаході безводний тіотропійбромід відрізняється насамперед малою гігроскопічністю й завдяки цьому високою стабільністю своєї кристалічної модифікації. Запропонований у винаході кристалічний ангідрат тіотропійброміду являє собою високоткристалічний продукт, який тому найбільш придатний для приготування на його основі, наприклад, лікарських композицій, які вводять в організм шляхом інгаляції.

Даний винахід стосується також застосування запропонованого в ньому кристалічного ангідрату тіотропійброміду для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань дихальних шляхів, насамперед для лікування ХОЗЛ й/або астми.

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

A.I. Вихідні матеріали

Моногідрат тіотропійброміду

Тіотропійбромід, отриманий, наприклад, описаним в EP 418716 способом, перетворювали відповідно до описаного в WO 02/30928 способом у кристалічний моногідрат тіотропійброміду. Цей моногідрат служить вихідною сполукою для

одержання запропонованого у винаході ангідрату тіотропійброміду.

AII. Приклади запропонованого у винаході синтезу

Приклад 1

10,0г моногідрату тіотропійброміду додавали в 100мл води й розчиняли в ній при температурі її кипіння. Після цього додавали 80,0г фториду амонію. Після 18-годинного перемішування при температурі приблизно 20-25°C відокремлювали викристалізований продукт і сушили його при 70°C.

Отриманий сирий продукт розчиняли в 25мл метанолу при температурі його кипіння, фільтрували в гарячому стані й охолоджували до кімнатної температури (приблизно 20-25°C). Продукт, який відразу ж кристалізувався після зіскрібування зі стінки колби (скляною паличкою), відокремлювали й сушили при 5°C.

Вихід: 7,35г ангідрату тіотропійброміду у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 2

4,39г моногідрату тіотропійброміду додавали в 25мл метанолу й розчиняли в ньому при температурі його кипіння. В отриманий прозорий розчин додавали як затравку декілька кристалів отриманого відповідно до прикладу 1 кристалічного ангідрату тіотропійброміду. При

цьому продукт починав викристалізовуватися ще при підвищеній температурі. Осад, який випав після охолодження до кімнатної температури (приблизно 20-25°C), відфільтровували й сушили його при 50°C.

Вихід: 3,47г ангідрату тіотропійброміду у вигляді білої твердої речовини.

A.III. Визначення характеристик запропонованого у винаході ангідрату тіотропійброміду за описаною вище методикою ангідрат тіотропійброміду являє собою висококристалічний продукт. Його детально досліджували рентгенівською порошковою дифрактометрією. Представлену нижче рентгенівську порошкову дифрактограму одержано за наступними параметрами: порошкової дифрактограми відповідно до винаходу використовували дифрактометр Bruker D8 Advanced, обладнаний позиційно-чутливим детектором (детектором оптичного випромінювання) (K_{α} -випромінювання міді, $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$, 40 kV , 15 mA). Ангідрату тіотропійброміду рентгенівська порошкова дифрактограма наведена на Фіг.1.

Нижче в таблиці 1 наведені значення, які відповідають характеристичним пікам, і значення їх відносної інтенсивності.

Таблиця 1

2θ [°]	d_{hkl} [Å]	Інтенсивність [%]
8,39	10,53	4
11,33	7,80	27
13,50	6,55	53
14,13	6,26	65
14,70	6,02	73
15,28	5,79	31
15,72	5,63	7
15,98	5,54	33
16,32	5,43	11
16,95	5,23	45
17,90	4,95	76
18,55	4,78	100
19,07	4,65	62
19,46	4,56	36
20,32	4,37	10
20,40	4,35	12
21,75	4,08	23
22,60	3,93	77
22,83	3,89	20
23,21	3,83	86
24,01	3,70	17
24,40	3,64	13
24,93	3,57	8
25,27	3,52	60
25,55	3,48	28
25,95	3,43	7
26,21	3,40	30
26,38	3,38	18
27,26	3,27	24
27,60	3,23	8
28,07	3,18	44
28,38	3,14	67
28,58	3,12	35
29,93	2,98	19
30,18	2,96	21
30,52	2,93	10
30,91	2,89	17
31,82	2,81	46
32,32	2,77	13
32,94	2,72	7
33,49	2,67	13
34,80	2,58	31

У наведеній вище таблиці величина " 2θ [°]" означає кут дифракції в градусах, а величина " d_{hkl} [Å]" означає визначені міжплощинні відстані в ангстремах (Å).

Відповідно до цього даний винахід стосується також кристалічного ангідрату тіотропійброміду, який відрізняється тим, що на його рентгенівській порошковій дифрактограмі є серед іншого характеристичні значення d , які дорівнюють 6,02 Å, 4,95 Å, 4,78 Å, 3,93 Å й 3,83 Å.

Б. Композиції, які містять запропонований у винаході ангідрат тіотропійброміду

Запропонований у винаході кристалічний ангідрат тіотропійброміду являє собою висококристалічний продукт, який тому найбільш придатний для приготування на його основі, наприклад, лікарських композицій, які вводять в організм шляхом інгаляції, таких як інгаляційні порошки або ж, наприклад, композиції для аерозольного розпилення, які містять пропелент, насамперед інгаляційних порошків і композицій у вигляді суспензій для аерозольного розпилення, які містять аерозольні порошки

Даний винахід стосується також інгаляційних порошків, які містять від 0,001 до 3% тіотропію у вигляді запропонованого у винаході кристалічного ангідрату тіотропійброміду в суміші з фізіологічно нешкідливою допоміжною речовиною. Під тіотропієм при цьому мається на увазі амонієвий катіон. Переважні відповідно до винаходу інгаляційні порошки, які містять від 0,01 до 2% тіотропію. Більш переважні інгаляційні порошки, які містять тіотропій у кількості від приблизно 0,03 до 1%, переважно від 0,05 до 0,6%, найбільш переважно від 0,06 до 0,3%. Особливе значення відповідно до винаходу мають далі інгаляційні порошки, які містять приблизно від 0,08 до 0,22% тіотропію. Вказані вище значення відносного вмісту тіотропію стосуються кількості катіона тіотропію, що міститься в порошок.

Використовувані в передбачених винаходом цілях допоміжні речовини одержують шляхом відповідного розмелювання й/або просіювання традиційними, відомими з рівня техніки методами. У деяких випадках застосовувані відповідно до винаходу допоміжні речовини являють собою також їх суміші, одержувані змішуванням між собою різних фракцій допоміжної речовини з різним середнім розміром її частинок.

Як приклад фізіологічно нешкідливих допоміжних речовин, які можуть використовуватися для одержання інгаляційних порошків, застосовуваних для виготовлення запропонованих у винаході капсул, які їх містять (інгалеток), можна назвати моносахариди (наприклад, глюкозу, фруктозу, арабінозу), дисахариди (наприклад, лактозу, сахарозу, мальтозу, трегалозу), оліго- і полісахариди (наприклад, декстрини, декстрини, мальтодекстрин, крохмаль, целюлозу), поліспирти (наприклад, сорбіт, маніт, циліт), циклодекстрини (наприклад, α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, γ -циклодекстрин, метил- β -циклодекстрин, гідроксипропіл- β -циклодекстрин), амінокислоти (наприклад, гідрохлорид аргініну) або ж солі

(наприклад, хлорид натрію, карбонат кальцію) або суміші вказаних допоміжних речовин. Переважно застосовувати моно- або дисахариди, при цьому особливо переважне застосування лактози або глюкози, насамперед, але не винятково, у формі їх гідратів. Особливо переважно відповідно до винаходу застосовувати як допоміжну речовину лактозу, найбільш переважно у вигляді її моногідрату.

Максимальний середній розмір частинок допоміжних речовин, які використовують у запропонованих у винаході інгаляційних порошках, досягає 250мкм, переважно становить 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 меншим середнім розміром частинок, що становлять від 1 до 9мкм. Подібні допоміжні речовини з меншим розміром частинок також вибирають із описаної вище групи допоміжних речовин, застосовуваних в інгаляційних порошках. Середній розмір частинок можна визначати відомим з рівня техніки методом [див., наприклад, WO 02/30389, розділи А та С]. Після приготування суміші допоміжних речовин до неї для одержання запропонованих у винаході інгаляційних порошків домішують мікронізований кристалічний ангідрат тіотропійброміду із середнім розміром частинок переважно від 0,5 до 10мкм, найбільш переважно від 1 до 5мкм [див., наприклад, WO 02/30389, розділ В]. Методи розмелювання й мікронізації діючих речовин відомі з рівня техніки. Як допоміжна речовина не використовується спеціально приготовлена суміш допоміжних речовин, то найбільш переважно застосовувати допоміжні речовини у вигляді частинок, середній розмір яких становить від 10 до 50мкм і серед яких 10% припадає на частку дрібною фракцією, у якій величина частинок становить від 0,5 до 6мкм. При цьому під середнім розміром (або середньою величиною) частинок у даному контексті мається на увазі розмір 50% всіх частинок, об'ємний розподіл яких за величиною визначали за допомогою лазерного дифрактометра методом сухого диспергування. Середній розмір частинок можна визначати відомим з рівня техніки методом [див., наприклад, WO 02/30389, розділи А та В]. Аналогічним чином під дрібною фракцією, на частку якої припадає 10%, у даному контексті мається на увазі фракція, яка складається 10% від усієї кількості частинок, об'ємний розподіл яких за величиною визначали за допомогою лазерного дифрактометра. Іншими словами, під дрібною фракцією, на частку якої припадає 10%, згідно із даним винаходом мається на увазі фракція частинок з розміром, які мають не більше 10% частинок від усієї їх кількості (у перерахунок на дану об'ємну частку). Відповідно до даного винаходу застосовують у всіх випадках, якщо конкретно не вказане інше, являють собою масові відсотки (мас.%).

У найбільш переважних інгаляційних порошках використовують допоміжну речовину із середнім розміром частинок від 12 до 35мкм, особливо переважно від 13 до 30мкм. Найбільш переважні

далі насамперед ті інгаляційні порошки, у яких розмір частинок допоміжної речовини в дрібній фракції, на частку якої припадає 10% від усієї кількості частинок допоміжної речовини, становить приблизно від 1 до 4мкм, переважно приблизно від 1,5 до 3мкм.

Одна з відмінних рис запропонованих у винаході інгаляційних порошоків полягає відповідно до покладеної в основу винаходу задачі у можливості їх введення в організм зі стабільно високою точністю однократного дозування.

При цьому коливання кількостей інгаляційного порошку, які вводять за один раз, становлять менше 8%, переважно менше 6%, найбільш переважно менше 4%, від номінальної кількості.

Після відмірювання зважуванням необхідних порцій вихідних матеріалів з допоміжної речовини й діючої речовини з використанням відомих з рівня техніки методів готують інгаляційний порошок. При цьому можна послатися, наприклад, на публікацію WO 02/30390. Відповідно до цього запропоновані у винаході інгаляційні порошки можна одержувати, наприклад, описаним нижче методом. У розглянутих нижче методах одержання інгаляційних порошоків вказані компоненти застосовують у масових кількостях, які відповідають кількостям, вказаним вище при описі складу інгаляційного порошку. Діючу речовину й допоміжну речовину й діючу речовину завантажують у відповідний змішувач. Середній розмір частинок використовуваної діючої речовини становить від 0,5 до 10мкм, переважно від 1 до 6мкм, найбільш переважно від 2 до 5мкм. Діючу речовину й допоміжну речовину переважно подавати в змішувач через сито або 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, а потім подавати в змішувач діючу речовину. При такій технології змішування обидва компоненти переважно подавати окремими порціями. При цьому найбільш переважним є по чергове, пошарове просіювання обох компонентів. Допоміжну речовину можна змішувати з діючою речовиною вже в процесі подачі обох цих компонентів у змішувач. Більш переважно, однак, починати змішування обох компонентів тільки після завершення їх пошарового просіювання. Даний винахід стосується також застосування запропонованих у ньому інгаляційних порошоків для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань дихальних шляхів, насамперед для лікування ХОЗЛ й/або астми.

Запропоновані у винаході інгаляційні порошки можна вводити в організм, наприклад, за допомогою інгаляторів, у яких разова доза з видаткової ємності видається за допомогою дозуючої камери [наприклад, згідно із US 4570630] або за допомогою інших пристроїв [наприклад, згідно із DE 3625685 A]. Очевидно, що запропоновані у винаході інгаляційні порошки переважно розфасовувати в капсули (з одержанням так званих інгалеток), які застосовуються в інгаляторах, описаних, наприклад, в WO 94/28958.

Для введення в організм запропонованих у винаході інгаляційних порошоків з капсул, які їх містять, найбільш переважно використовувати інгалятор, показаний на Фіг.2. Показаний на цьому кресленні інгалятор відрізняється наявністю корпусу 1 із двома віконцями 2, пластинчастої перегородки 3, у якій передбачені впускні отвори для повітря і яка обладнана сіткою 5, яка утримується в зібраному стані відповідним кріпильним елементом 4, з'єднаною із пластинчастою перегородкою 3 камери 6, у яку поміщається капсула з інгаляційним порошком і збоку якої передбачена натискна кнопка 9, обладнана двома шліфованими голками 7 і виконана рухомою проти зусилля пружини 8, мундштука 12, який виконаний відкидним з можливістю повороту навколо осі 10, яка з'єднує його з корпусом 1, пластинчастою перегородкою 3 і ковпачком 11, і наскрізних отворів 13 для проходу повітря, які служать для регулювання аерогідродинамічного опору.

Даний винахід стосується також застосування інгаляційних порошоків, які містять запропонований у ньому кристалічний ангідрат тіотропійброміду, для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань дихальних шляхів, насамперед для лікування ХОЗЛ й/або астми, який відрізняється тим, що використовують описаний вище й показаний на Фіг.2 інгалятор.

При розфасовуванні у капсули інгаляційних порошоків, які містять запропонований у винаході кристалічний ангідрат тіотропійброміду, найбільш переважно використовувати капсули, матеріал яких вибирають із групи синтетичних полімерів, особливо переважно із групи, яка включає поліетилен, полікарбонат, складні поліефіри, поліпропілен і поліетилентерефталат. Найбільш переважним синтетичним полімером як матеріал для виготовлення капсул є поліетилен, полікарбонат або поліетилентерефталат. При виготовленні капсул з поліетилену, який є одним із переважних відповідно до винаходу матеріалів, переважно застосовувати поліетилен із густиною від 900 до 1000кг/м³, більш переважно від 940 до 980кг/м³, найбільш переважно приблизно від 960 до 970кг/м³ (поліетилен високої густини). Подібні полімерні матеріали при виготовленні з них капсул можна відповідно до винаходу переробляти різноманітними, відомими з рівня техніки методами. Переважним відповідно до винаходу методом переробки полімерів є лиття під тиском. При виготовленні капсул литтям під тиском відповідно до найбільш переважного варіанта не використовують антиадгезійні мастила для вилучення капсул з форми. Для подібного методу виготовлення капсул характерна добре відпрацьована на практиці технологія й особливо високі вимоги до даного винаходу є описані вище капсули, які містять запропонований у винаході інгаляційний порошок, описаний вище. Вміст інгаляційного порошку в таких капсулах може становити приблизно від 1 до 20мг, переважно приблизно від 3 до 15мг, найбільш переважно приблизно від 4 до 12мг. Переважні відповідно до винаходу капсули містять від 4 до

6мг інгаляційного порошку. Так само переважні відповідно до винаходу й капсули для інгаляції, які містять запропоновані у винаході порошкові композиції в кількості від 8 до 12мг.

Даний винахід стосується також набору для інгаляції, який складається з однієї або декількох описаних вище капсул, які містять запропонований у винаході інгаляційний порошок, і інгалятора, показаного на Фіг.2.

Даний винахід стосується також застосування описаних вище капсул, які містять запропоновані у винаході інгаляційні порошки, для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань дихальних шляхів, насамперед для лікування ХОЗЛ й/або астми.

Заповнені запропонованими у винаході інгаляційними порошками капсули виготовляють відомими з рівня техніки методами шляхом розфасовування запропонованих у винаході інгаляційних порошоків у порожні капсули.

Б. 1.1. Приклади запропонованих у винаході інгаляційних порошоків

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

Б. 1.1.1. Вихідні матеріали

Діюча речовина

Для одержання запропонованих у винаході інгаляційних порошоків використовують запропонований у винаході кристалічний ангідрат тіотропійброміду. Цю діючу речовину мікронізують аналогічно до відомих з рівня техніки методів [див., наприклад, WO 03/078429 AI]. При згадуванні в описі даного винаходу середнього розміру частинок запропонованого у винаході кристалічного ангідрату тіотропійброміду його визначають відомими з рівня техніки методами вимірювань [див., наприклад, WO 03/078429 AI, розділ 0009].

У наведених нижче прикладах як допоміжну речовину використовують моногідрат лактози. Як такий можна використовувати, наприклад, продукт, який випускається фірмою Borsculo Domo Ingredients, Боркуло, Нідерланди, під торговельним найменуванням Lactochem Extra Fine Powder. Лактоза цього сорту задовольняє відповідним винаходу специфікаціям відносно розміру її частинок. Конкретні характеристики лактози, різні партії якої використовували для приготування інгаляційних порошоків, наведені в розглянуті нижче прикладах.

Б.1.1.2. Одержання запропонованих у винаході порошкових композицій

Обладнання

Для одержання інгаляційних порошоків можна використовувати, наприклад, вказані нижче машини й апарати.

Змішувач, відповідно змішувач для порошоків: турбозмішувач об'ємом 2л, тип 2С, виробник: фірма Willy A. Bachofen AG, розташована за адресою: CH-4500, Basel.

Ручне сито: розмір комірок 0,135мм.

Розфасовувати інгаляційні порошки, які містять тіотропій, в порожні капсули для інгаляції

можна вручну або в автоматизованому режимі. При цьому можна використовувати наступне обладнання.

Машина для заповнення капсул: MG2, тип G100, виробник: фірма MG2 S.r.l., розташована за адресою: 1-40065 Pian di Macina di Pianoro (BO), Italy.

Приклад композиції 1

Порошкова суміш

Для одержання порошкової суміші використовують 299,39г допоміжної речовини й 0,61г мікронізованого кристалічного ангідрату тіотропійброміду.

У відповідний змішувач через ручне сито з розміром комірок 0,315мм засипають близько 40-45г допоміжної речовини. Потім у змішувач по черзі пошарово просіюють кристалічний ангідрат тіотропійброміду порціями приблизно по 90-110мг і допоміжну речовину порціями приблизно по 40-45г. Допоміжну речовину й діючу речовину завантажують у змішувач 7-ома, відповідно 6-ьма шарами.

Просіяні в такий спосіб компоненти інгаляційного порошку потім перемішують у змішувачі (перемішування при 900 обертах). Отриману таким шляхом остаточну суміш ще двічі просіюють через ручне сито й після кожного просіювання перемішують (перемішування при 900 обертах). Згідно з прикладом 1 методикою можна одержувати інгаляційні порошки, після розфасовування яких у відповідні полімерні капсули одержують, наприклад, розглянуті нижче капсули для інгаляції.

Приклад композиції 2

ангідрат тіотропійброміду	0,0113 мг
моногідрат лактози	5,4887 мг
<u>капсула</u>	<u>100,0 мг</u>
Всього	105,5 мг

Приклад композиції 3

ангідрат тіотропійброміду	0,0225 мг
моногідрат лактози	5,4775 мг
<u>поліетиленові капсули</u>	<u>100,0 мг</u>
Всього	105,5 мг

Приклад композиції 4

ангідрат тіотропійброміду	0,0056 мг
моногідрат лактози	5,4944 мг
<u>поліетиленові капсули</u>	<u>100,0 мг</u>
Всього	105,5 мг

Приклад композиції 5

ангідрат тіотропійброміду	0,0113 мг
моногідрат лактози ^{*)}	5,4887 мг
<u>капсула</u>	<u>100,0 мг</u>
Всього	105,5 мг

^{*)}Лактоза містить 5% спеціально доданої до неї дрібної фракції мікронізованого моногідрату лактози із середнім розміром частинок приблизно 4мкм.

Приклад композиції 6

ангідрат тіотропійброміду	0,0225 мг
моногідрат лактози ^{*)}	5,4775 мг
<u>поліетиленові капсули</u>	<u>100,0 мг</u>
Всього	105,5 мг

^{*)}Лактоза містить 5% спеціально доданої до неї дрібної фракції мікронізованого моногідрату лактози із середнім розміром частинок приблизно 4мкм.

Приклад композиції 7

ангідрат тіотропійброміду	0,0056 мг
моногідрат лактози ^{*)}	5,4944 мг
<u>поліетиленові капсули</u>	<u>100,0 мг</u>
Всього	105,5 мг

^{*)}Лактоза містить 5% спеціально доданої до неї дрібної фракції мікронізованого моногідрату лактози із середнім розміром частинок приблизно 4мкм.

Б.2. Композиції у вигляді суспензій для аерозольної інгаляції, які містять пропелент і кристалічний ангідрат тіотропійброміду

Запропонований у винаході кристалічний ангідрат тіотропійброміду при необхідності можна також вводити в організм у складі інгаляційних аерозолів, одержуваних з відповідних складів із пропелентом. Для цього можна використовувати насамперед композиції у вигляді суспензій для аерозольного розпилення.

Відповідно до цього ще одним об'єктом даного винаходу є суспензії запропонованого у винаході кристалічного ангідрату тіотропійброміду в пропелентах HFA 227 й/або HFA 134a, необов'язково в суміші із ще одним або декількома іншими пропелентами, переважно вибраними із групи, яка включає пропан, бутан, пентан, диметилловий ефір, CHClF₂, CH₂F₂, CF₃CH₃, ізобутан, ізопентан і неопентан.

Відповідно до винаходу переважні такі суспензії, які як пропелент містять тільки HFA 227, суміш із HFA 227 й HFA 134a або тільки HFA 134a. При використанні в запропонованих у винаході композиціях у вигляді суспензій суміші пропелентів HFA 227 й HFA 134a співвідношення за масою між

обома цими компонентами може варіюватися довільно. При використанні в запропонованих у винаході композиціях у вигляді суспензій разом із пропелентами HFA 227 й/або HFA 134a ще одного або декількох інших пропелентів, вибраних із групи, яка включає пропан, бутан, пентан, диметилловий ефір, CHClF₂, CH₂F₂, CF₃CH₃, ізобутан, ізопентан і неопентан, на частку цих інших пропелентів переважно повинно припадати менше 50%, більш переважно менше 40%, найбільш переважно менше 30%.

Запропоновані у винаході суспензії в переважному варіанті повинні містити ангідрат тіотропійброміду в такій кількості, яка відповідає вмісту тіотропієвого катіона від 0,001 до 0,8%, більш переважно від 0,08 до 0,5%, найбільш переважно від 0,2 до 0,4%.

Відповідно до даного винаходу наведені у відсотках дані, якщо не вказане інше, завжди являють собою масові відсотки (мас. %).

У деяких випадках у даному описі замість поняття "суспензія" використовується також поняття "композиція у вигляді суспензії". Обидва ці поняття відповідно до винаходу є рівнозначними.

До складу запропонованих у винаході композицій для аерозольної інгаляції, які містять пропелент, відповідно композицій у вигляді суспензій можуть входити й інші компоненти, такі як поверхнево-активні речовини (ПАР), ад'юванти, антиокисники або смакові речовини.

Поверхнево-активні речовини, які включають у деяких випадках до складу запропонованих у винаході суспензій, переважно вибирати із групи, яка включає полісорбат 20, полісорбат 80, мівацет (Myvacet) 9-45, мівацет 9-08, ізопропілмірістат, олеїнову кислоту, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, бридж (Brij), етилолеат, гліцерилтриолеат, гліцерилмонолаурат, гліцерилмоноолеат, гліцерилмоноостеарат, гліцерилмоноріцинолеат, цетиловий спирт, стеариловий спирт, цетилпіридинійхлорид, блокполімери, природне масло, етанол й ізопропанол. З переліку вищевказаних допоміжних речовин у суспензіях переважно використовувати полісорбат 20, полісорбат 80, мівацет 9-45, мівацет 9-08 або ізопропілмірістат. Найбільш переважно застосування мівацету 9-45 або ізопропілмірістату до складу запропонованих у винаході суспензій поверхнево-активних речовин їх вміст переважно повинен становити від 0,0005 до 1%, найбільш переважно від 0,005 до 0,5%.

Ад'юванти, які включають у деяких випадках до складу запропонованих у винаході суспензій, переважно вибирати із групи, яка включає аланін, альбумін, аскорбінову кислоту, аспартам, бетаїн, цистеїн, фосфорну кислоту, азотну кислоту, соляну кислоту, сірчану кислоту й лимонну кислоту. Більш переважно при цьому використовувати аскорбінову кислоту, фосфорну кислоту, соляну кислоту або лимонну кислоту, серед яких найбільш переважно соляна кислота або лимонна кислота до складу запропонованих у винаході суспензій ад'ювантів їх вміст переважно повинен становити від 0,0001 до 1,0%, більш переважно від 0,0005 до 0,1%, найбільш

переважно від 0,001 до 0,01%, а особливо переважний відповідно до винаходу інтервал значень вмісту ад'ювантів становить від 0,001 до 0,005%.

Антиокисники, які включають у деяких випадках до складу запропонованих у винаході суспензій, переважно вибирати із групи, яка включає аскорбінову кислоту, лимонну кислоту, едетат натрію, едітинову кислоту, токоферолі, бутилгідрокситолуол, бутилгідроксіанізол й аскорбілпальмітат, з яких найбільш переважно використовувати токоферолі, бутилгідрокситолуол, бутилгідроксіанізол або аскорбілпальмітат. Діючі речовини або добавки, які включають у деяких випадках до складу запропонованих у винаході суспензій, переважно вибирати із групи, яка включає м'яту перцеву, сахарин, Dentomint®, аспартам й ефірні олії (наприклад, корична, анісова, ментолова, камфорна), з яких найбільш переважно використовувати, наприклад, м'яту перцеву або Dentomint®.

Враховуючи той факт, що запропоновані у винаході суспензії передбачається вводити в організм шляхом інгаляції, діючі речовини, які містяться в них, повинні бути представлені у високодисперсній формі. Для цього запропонований у винаході кристалічний ангідрат тіотропійброміду одержують у високодисперсній формі відомими з рівня техніки методами. Методи мікронізації діючих речовин відомі з рівня техніки. Середній розмір частинок діючої речовини після її мікронізації переважно повинен становити від 0,5 до 10мкм, більш переважно від 1 до 6мкм, найбільш переважно від 1,5 до 5мкм. У переважному варіанті розміри принаймні 50%, більш переважно принаймні 60%, найбільш переважно принаймні 70%, частинок діючої речовини повинні знаходитися в вказаному вище інтервалі значень. У найбільш переважному варіанті розміри принаймні 80%, особливо переважно принаймні 90%, частинок діючої речовини повинні знаходитися в вказаних вище інтервалах значень. Об'єктом даного винаходу є суспензії, які містять тільки запропоновану у винаході діючу речовину й не містять ніяких інших добавок. Запропоновані у винаході суспензії можна одержувати відомими з рівня техніки методами. Відповідно до них компоненти суспензії змішують із пропелентом або пропелентами (при необхідності при низьких температурах) і потім отриману суспензію розфасовують у відповідні ємності (змінні балончики).

Для введення в організм описаних вище запропонованих у винаході суспензій із пропелентом можуть використовуватися відомі з рівня техніки інгалятори (інгалятори, які знаходяться під тиском, з дозувальною шкалою, тІДШ). 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 їх введення в організм інгаляторами. Ще одним об'єктом даного винаходу є інгалятори, які відрізняються тим, що вони містять описані вище запропоновані у винаході суспензії із пропелентом.

Даний винахід стосується також ємностей (змінних балончиків), які будучи обладнані відповідним клапаном можуть використовуватися у відповідному інгаляторі і які містять одну з описаних вище запропонованих у винаході суспензій із пропелентом. Подібні ємності (змінні балончики) і способи їх заповнення запропонованими у винаході суспензіями із пропелентом відомі з рівня техніки.

З урахуванням фармацевтичної ефективності тіотропію даний винахід стосується також застосування запропонованих у ньому суспензій для одержання лікарського засобу, який вводять в організм шляхом інгаляції або назально, переважно для одержання лікарського засобу, призначеного для інгаляційного або назального лікування захворювань, при яких антихолінергічні засоби здатні проявляти терапевтичний ефект.

У найбільш переважному варіанті даний винахід стосується також застосування запропонованих у ньому суспензій для одержання лікарського засобу, призначеного для інгаляційного лікування захворювань дихальних шляхів, переважно астми або ХОЗЛ.

Нижче даний винахід більш докладно пояснюється на прикладах, які носять винятково ілюстративний характер і не обмежують його обсягу. 1. Приклади композицій у вигляді суспензій для аерозольного розпилення

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

Приклад композиції 8

Компоненти	Концентрація [мас.%]
ангідрат тіотропійброміду	0,04
олеїнова кислота	0,005
HFA-227	99,955

Приклад композиції 9

Компоненти	Концентрація [мас.%]
ангідрат тіотропійброміду	0,02
олеїнова кислота	0,01
HFA-227	60,00
HFA-134a	39,97

Приклад композиції 10

Компоненти	Концентрація [мас.%]
ангідрат тіотропійброміду	0,02
ізопропілмірилат	1,00
HFA-227	98,98

Приклад композиції 11

Компоненти	Концентрація [мас.%]
ангідрат тіотропійброміду	0,02
мівацет 9-45	0,3
HFA-227	99,68

Приклад композиції 12

Компоненти	Концентрація [мас.%]
ангідрат тіотропійброміду	0,02
мівацет 9-45	0,1
HFA-227	60,00
HFA-134a	39,88

Приклад композиції 13

Компоненти	Концентрація [мас.%]
ангідрат тіотропійброміду	0,04
полісорбат 80	0,04
HFA-227	99,92

Приклад композиції 14

Компоненти	Концентрація [мас.%]
ангідрат тіотропійброміду	0,01
полісорбат 20	0,20
HFA-227	99,78

Приклад композиції 15

Компоненти	Концентрація [мас.%]
ангідрат тіотропійброміду	0,04
мівацет 9-08	01,00
HFA-227	98,96

Приклад композиції 16

Компоненти	Концентрація [мас.%]
ангідрат тіотропійброміду	0,02
ізопропілмірістат	0,30
HFA-227	20,00
HFA-134a	79,68

Суспензії, які містять тільки діючу речовину й пропелент:

Приклад композиції 17

Компоненти	Концентрація [мас.%]
ангідрат тіотропійброміду	0,02
HFA-227	60,00
HFA-134a	39,98

Приклад композиції 18

Компоненти	Концентрація [мас.%]
ангідрат тіотропійброміду	0,02
HFA-227	99,98

Приклад композиції 19

Компоненти	Концентрація [мас.%]
ангідрат тіотропійброміду	0,02
HFA-134a	99,98

Приклад композиції 20

Компоненти	Концентрація [мас.%]
ангідрат тіотропійброміду	0,02
HFA-227	99,98

Приклад композиції 21

Компоненти	Концентрація [мас.%]
ангідрат тіотропійброміду	0,02
HFA-134a	99,98

Приклад композиції 22

Компоненти	Концентрація [мас.%]
ангідрат тіотропійброміду	0,02
HFA-227	20,00
HFA-134a	79,98

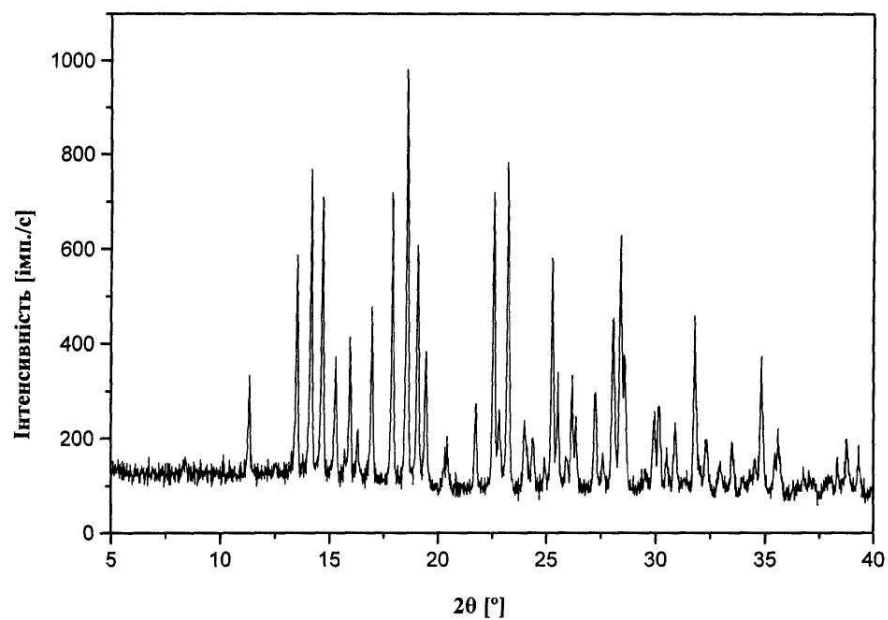
Приклад композиції 23

Компоненти	Концентрація [мас.%]
ангідрат тіотропійброміду	0,04
HFA-227	40,00
HFA-134a	59,96

Приклад композиції 24

Компоненти	Концентрація [мас.%]
ангідрат тіотропійброміду	0,04
HFA-227	80,00
HFA-134a	19,96

ФІГ. 1: Рентгенівська порошкова дифрактограма безводного кристалічного тіотропійброміду



ФІГ. 2

