



(19) **UA** (11) **82 414** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200605765, 29.10.2004

(24) Дата начала действия патента: 10.04.2008

(30) Приоритет: 03.11.2003 EP 03025076.5

(46) Дата публикации: 10.04.2008 C07D 451/10

20060101AFI20070115ВНУА А61K 31/46

20060101CLI20070115ВНУА А61P 11/00

20060101CLI20070115ВНУА

(86) Заявка PCT:

PCT/EP2004/012270, 20041029

(72) Изобретатель:

БАНХОЛЬЦЕР Рольф, DE,

Пфренгле Вальдемар, DE,

Зигер Петер, DE

(73) Патентовладелец:

БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ

ГМБХ, DE

(54) СОЛИ ТИОТРОПИЯ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, А ТАКЖЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ КОМПОЗИЦИИ, КОТОРЫЕ ИХ СОДЕРЖАТ

(57) Реферат:

В заявке описаны новые соли тиотропия, способ их получения, лекарственные композиции, которые их содержат, а также их применение для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения заболеваний дыхательных путей, прежде всего для лечения хронического обструктивного заболевания легких и

астмы.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2008, N 7, 10.04.2008. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 8 2 4 1 4 C 2

U A 8 2 4 1 4 C 2



(19) **UA** (11) **82 414** (13) **C2**
 (51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
 UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
 PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: a200605765, 29.10.2004

(24) Effective date for property rights: 10.04.2008

(30) Priority: 03.11.2003 EP 03025076.5

(46) Publication date: 10.04.2008^{C07D} 451/10
 20060101AFI20070115BHUA A61K 31/46
 20060101CLI20070115BHUA A61P 11/00
 20060101CLI20070115BHUA

(86) PCT application:
 PCT/EP2004/012270, 20041029

(72) Inventor:
 Banholzer Rolf, DE,
 Pfrengle Waldemar, DE,
 Sieger Peter, DE

(73) Proprietor:
 BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
 GMBH, DE

(54) **NOVEL TIOTROPIUM SALTS, METHODS FOR THE PRODUCTION THEREOF, AND PHARMACEUTICAL FORMULATIONS CONTAINING THE SAME**

(57) Abstract:

The invention relates to novel tiotropium salts, methods for the production thereof, pharmaceutical formulations containing the same, and the use thereof for producing a medicament that is used for the treatment of respiratory diseases, especially COPD (chronic obstructive

pulmonary disease) and asthma.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2008, N 7, 10.04.2008. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 8 2 4 1 4 C 2

U A 8 2 4 1 4 C 2



(19) **UA** (11) **82 414** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
а200605765, 29.10.2004

(24) Дата набуття чинності: 10.04.2008

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 03.11.2003 EP 03025076.5

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 10.04.2008 C07D 451/10
20060101AFI20070115ВНУА А61K 31/46
20060101CLI20070115ВНУА А61P 11/00
20060101CLI20070115ВНУА

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
PCT/EP2004/012270, 20041029

(72) Винахідник(и):
БАНХОЛЬЦЕР Рольф, DE,
Пфренгле Вальдемар, DE,
Зігер Петер, DE

(73) Власник(и):
БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ
ГМБХ, DE

(54) СОЛІ ТІОТРОПІУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, А ТАКОЖ ЛІКАРСЬКІ КОМПОЗИЦІЇ, ЯКІ ЇХ МІСТЯТЬ

(57) Реферат:
У заявці описані нові солі тіотропію, спосіб їх одержання, лікарські композиції, які їх містять, а також їх застосування для одержання

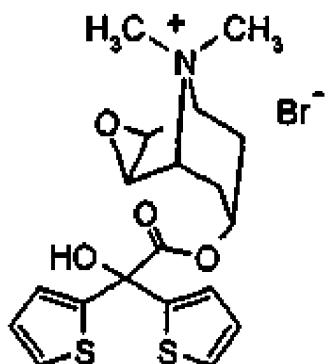
лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань дихальних шляхів, насамперед для лікування хронічного обструктивного захворювання легень й астми.

U A 8 2 4 1 4 C 2

U A 8 2 4 1 4 C 2

Опис винаходу

Даний винахід стосується нових солей тіотропію, способу їх одержання, лікарських композицій, які їх містять, а також їх застосування для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань дихальних шляхів, насамперед для лікування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і астми. Із [заявки EP 418716 A1] відомий тіотропійбромід, який має наступну хімічну структуру:



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 мається на увазі вільний амонієвий катіон.

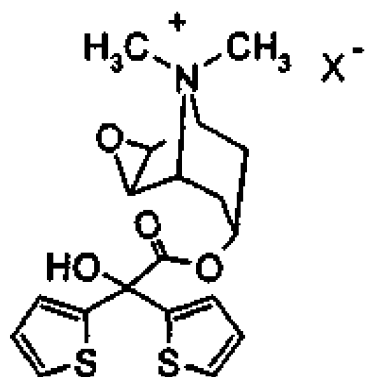
Інші солі тіотропію, відмінні від броміду, дотепер не були в явному вигляді описані в рівні техніки. За описаною у заявці EP 418716 методикою (див. схему 1) у принципі аналогічним шляхом можна одержувати й галогеніди, а також алкіл- і арилсульфонати тіотропію. Однак інші солі тіотропію за цією методикою одержувати неможливо.

В основу даного винаходу було покладена задача запропонувати нові солі тіотропію, а також розробити альтернативний спосіб їх одержання, який дозволяв би синтезувати ці нові солі тіотропію за простою, універсальною в застосуванні й щадящою методикою.

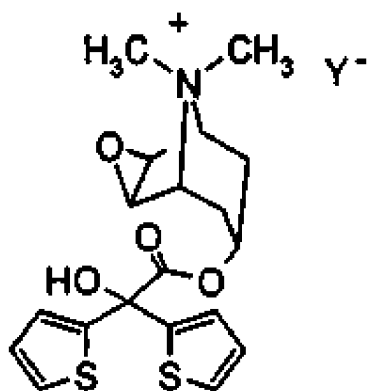
Докладний опис винаходу

Вказана вище задача вирішується за допомогою запропонованого у винаході способу, який докладно описаний нижче.

Відповідно до цього у винаході пропонується спосіб одержання нових солей тіотропію формули 1



у якій X^- означає аніон, який відрізняється тим, що сіль тіотропію формули 2



у якій Y^- означає відмінний від X^- аніон, вибраний із групи галогенідів, піддають взаємодії в прийнятному розчиннику із сіллю AgX , де X може мати вказані вище значення.

При здійсненні запропонованого у винаході способу як джерело аніонів X^- використовують срібні солі AgX . У принципі запропонований у винаході спосіб придатний для одержання всіх тих сполук формули 1, аніон X^- яких утворює зі сріблом його розчинні солі.

Запропонований у винаході спосіб переважно проводити в полярному розчиннику. Найбільш переважно використовувати при цьому ті розчинники, у яких срібні солі AgX розчинні, а утворювані солі AgY не розчинні. До переважних розчинників належать апротонні полярні розчинники, вибрані із групи, яка включає аміді, такі, наприклад, як диметилформамід й *N*-метилпіролідінон, прості ефіри, такі, наприклад, як піролідінон, діоксан і диметилловий ефір, і нітрили, такі, наприклад, як ацетонітрил. Найбільш переважно застосовувати як розчинник диметилформамід, *N*-метилпіролідінон, піролідінон, діоксан, диметилловий ефір або ацетонітрил, серед яких особливо переважний відповідно до винаходу ацетонітрил.

Для здійснення запропонованого у винаході способу срібну сіль AgX необхідно використовувати принаймні в стехіометричних кількостях відносно застосовуваної вихідної сполуки формули 2. Однак у деяких випадках срібну сіль можна використовувати й у надлишку (наприклад, у кількості 1,1 еквівалента в перерахунку на сполуку формули 2).

В переважному варіанті при здійсненні запропонованого у винаході хімічного перетворення сполуку формули 2, а також срібну сіль AgX розчиняють в одному з вищевказаних розчинників і проводять реакцію при температурі від принаймні $0^\circ C$ максимум до температури кипіння використовуюваного розчинника. Більш доцільно, однак, проводити реакцію при температурі нижче $100^\circ C$, переважно нижче $80^\circ C$, більш переважно нижче $60^\circ C$. У найбільш переважному варіанті запропоноване у винаході хімічне перетворення проводять при температурі в інтервалі від 10 до $40^\circ C$, переважно приблизно від 20 до $30^\circ C$. Проведення реакції при температурі в інтервалі приблизно від 10 до $40^\circ C$ може трохи сповільнити її протікання в порівнянні зі швидкістю реакції, проведеною при більш високих температурах. Проте реакцію переважно відповідно до винаходу проводити саме при температурах в інтервалі приблизно від 10 до $40^\circ C$ завдяки щадящим умовам протікання реакції при таких температурах.

В переважному варіанті здійснення запропонованого у винаході способу як вихідний продукт використовують ті сполуки формули 2, у яких Y означає відмінний від X^- галогенід, вибраний із групи, яка включає фторид, хлорид, бромід й йодид, серед яких переважні відповідно до винаходу хлорид, бромід й йодид, насамперед бромід й йодид.

В переважному варіанті запропонованим у винаході способом одержують ті солі формули 1, у яких X^- означає аніон, вибраний із групи, яка включає фторид, хлорид, бромід, йодид, C_1 - C_4 алкілсульфат, сульфат, гідросульфат, фосфат, гідрофосфат, дигідрофосфат, нітрат, малеат, ацетат, трифторацетат, цитрат, фумарат, тартрат, оксалат, сукцинат, сахарат, бензоат, C_1 - C_4 алкілсульфонат, який в алкільному залишку необов'язково може бути одно-, дво- або тризаміщений фтором, і фенілсульфонат, який у фенільному кільці необов'язково може бути одно- або багатозаміщений C_1 - C_4 алкілом.

У більш переважному варіанті запропонованим у винаході способом одержують ті солі формули 1, у яких X^- означає аніон, вибраний із групи, яка включає метилсульфат, етилсульфат, сульфат, гідросульфат, фосфат, гідрофосфат, дигідрофосфат, нітрат, малеат, ацетат, трифторацетат, цитрат, фумарат, тартрат, оксалат, сукцинат, бензоат, метансульфонат, етансульфонат, сахарат, фторметансульфонат, дифторметансульфонат, трифторметансульфонат, фенілсульфонат і толуолсульфонат.

У найбільш переважному варіанті запропонованим у винаході способом одержують далі ті солі формули 1, у яких X^- вибраний із групи, яка включає нітрат, малеат, ацетат, сахарат, трифторацетат, бензоат, метансульфонат, трифторметансульфонат і толуолсульфонат, при цьому особливо переважно запропонованим у винаході способом одержувати ті солі формули 1, у яких X^- вибраний із групи, яка включає ацетат, метансульфонат, сахарат, толуолсульфонат, трифторацетат і бензоат, найбільш переважно метансульфонат, сахарат, толуолсульфонат і бензоат.

Даний винахід стосується також застосування сполук формули 2, де Y^- може мати вказані вище значення, як вихідної сполуки для одержання сполук формули 1.

Під C_1 - C_{10} алкілом маються на увазі, якщо не вказане інше, розгалужені й нерозгалужені алкільні групи з 1 - 10 атомами вуглецю, переважно з 1 - 4 атомами вуглецю. Як приклад таких груп можна назвати метил, етил, пропіл або бутіл. Для позначення подібних груп, тобто метилу, етилу, пропілу або ж бутилу, у деяких випадках використовуються також відповідні ним скорочені назви Me, Et, Prop або Bu. Якщо не вказане інше, то в поняття "пропіл" й "бутіл" включені також всі можливі ізомерні форми кожного з таких залишків. Так, наприклад, у поняття "пропіл" включений "пропіл й ізопропіл, у поняття "бутіл" включений ізобутіл, втор-бутіл і трет-бутіл і т.д. Якщо не вказане інше, алкільні залишки, у тому числі й коли вони є фрагментами інших залишків (наприклад, в алкілсульфонаті), необов'язково можуть бути заміщені, наприклад, одним або декількома замісниками, вибраними із групи, яка включає фтор, хлор, бром, CF_3 , гідроксигрупу й метоксигрупу.

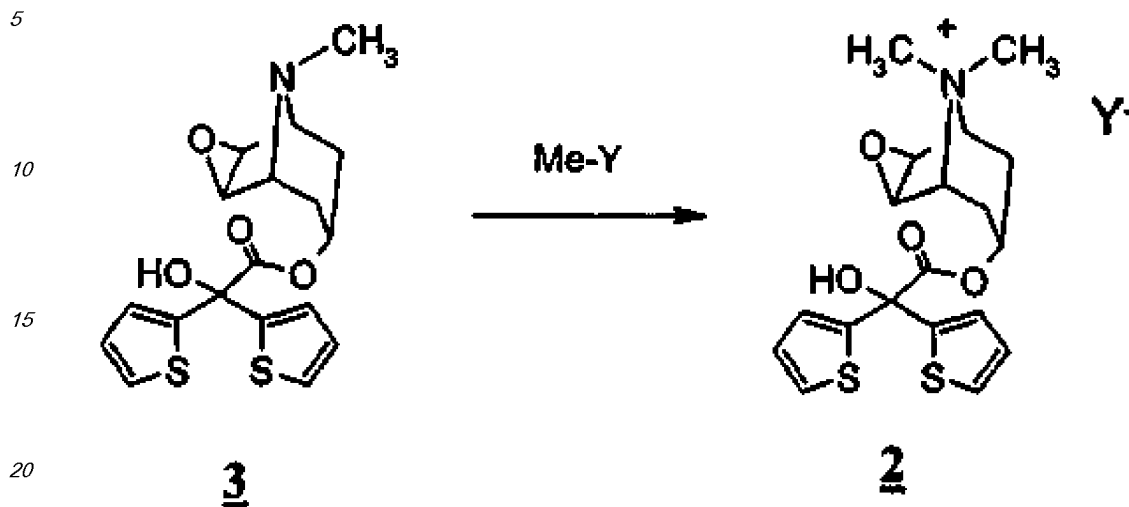
Галоген згідно із даним винаходом являє собою фтор, хлор, бром або йод.

Терміном " C_6 - C_{10} арил" означається ароматична кільцева система з 6 - 10 атомами вуглецю. Переважними арильними залишками є феніл і нафтил. Вони необов'язково можуть бути заміщені, наприклад, одним або декількома замісниками, вибраними із групи, яка включає метил, фтор, хлор, бром, гідроксигрупу, CF_3 і метоксигрупу.

Вихідні сполуки формули 2 одержують, наприклад, аналогічно до описаної в [EP-A-418716] методики. Ця

методика проілюстрована на наведеній нижче схемі 1.

Схема 1



Вихідні сполуки формули 2 одержують зі скопінового ефіру дитієнілгліколевої кислоти формули 3 його взаємодією з реагентом Me-Y.

Дотепер у рівні техніки в явному вигляді був описаний лише синтез тіотропійброміду (відповідно до схеми 1). Оскільки ті сполуки формули 2, у яких Y^- має відмінне від броміду значення, є новими й так само, як і тіотропійбромід, можуть використовуватися як вихідні сполуки в запропонованому у винаході синтезі з одержання сполук формули 1, даний винахід стосується також вихідних сполук формули 2 як таких, у яких Y^- може мати всі, за винятком броміду, вказані вище значення, необов'язково у вигляді їх сольватів або гідратів.

Цим способом одержують, наприклад, наступну вихідну сполуку формули 2, яка ще не описана в рівні техніки і яка найбільш переважна відповідно до винаходу: метойодид скопінового ефіру ди-(2-тієніл)гліколевої кислоти (тіотропіййодид).

Оскільки ці сполуки можуть як вихідні сполуки використовуватися при здійсненні запропонованого у винаході способу, даний винахід у найбільш переважному варіанті стосується також обох вищевказаних сполук як таких, необов'язково у вигляді їх сольватів або гідратів.

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

A.I.1. Тіотропійбромід

Тіотропійбромід можна одержувати, наприклад, способом, описаним [у заявці EP 418716].

A.I.2. Тіотропіййодид

124,57г скопінового ефіру ди-(2-тієніл)гліколевої кислоти при слабкому нагріванні розчиняють в 650мл дихлорметану й 1300мл ацетонітрилу. Після охолодження до кімнатної температури додають 51,52г метилйодиду. Після завершення хімічного перетворення при кімнатній температурі кристали, які випали в осад, відокремлюють і промивають холодним ацетонітрилом. Маточний розчин концентрують і залишають стояти. Продукт, який викристалізувався з маточного розчину виділяють і перекристалізують з метанолу разом з першою кристалічною фракцією.

Вихід: 111,33г білих кристалів з $t_{\text{пл}}$ 202-203°C (з розкладанням).

A.II. Приклади запропонованого у винаході синтезу

Приклад 1: Тіотропійбензоат

4,00г тіотропійброміду й 1,958г бензоату срібла суспендують в 100мл ацетонітрилу й перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Після цього додають целіт, перемішують ще протягом 30хв., фільтрують й упарюють у вакуумі до залишкового об'єму, який дорівнює приблизно 30мл. При цьому відбувається викристалізування продукту. Після фільтрації й сушіння при 40 °C одержують 3,61г вказаної в заголовку сполуки з $t_{\text{пл}}$ 169°C, структуру й стехіометрію якої перевіряють спектроскопічним аналізом.

Приклад 2: Тіотропійсахарат

Вказану в заголовку сполуку одержують аналогічно до прикладу 1 виходячи з тіотропійброміду з використанням сахарату срібла. $t_{\text{пл}}$ 192°C (з ацетонітрилу). Структуру й стехіометрію продукту перевіряють спектроскопічним аналізом.

Приклад 3: Тіотропійпаратолуолсульфонат

Вказану в заголовку сполуку одержують аналогічно до прикладу 1 виходячи з тіотропійброміду з використанням толуолсульфонату срібла. $t_{\text{пл}}$ 153°C (з ацетонітрилу/діетилового ефіру). Структуру й стехіометрію продукту перевіряють спектроскопічним аналізом.

Приклад 4: Тіотропійметансульфонат

Вказану в заголовку сполуку одержують аналогічно до прикладу 1 виходячи з тіотропійброміду з

використанням метансульфонату срібла. $t_{пл}$ 231°C (з метанолу). Структуру й стехіометрію продукту перевіряють спектроскопічним аналізом.

Аналогічним шляхом продукти формули 1. одержують виходячи з тіотропіййодиду.

А.III. Визначення характеристик сполук, отриманих у прикладах запропонованого у винаході синтезу

Для визначення характеристик отриманих описаним вище способом сполук їх детально досліджували рентгенівською порошковою дифрактометриєю. Представлені нижче рентгенівські порошкові дифрактограми одержували наступним шляхом.

Для одержання рентгенівських порошкових дифрактограм відповідно до винаходу використовували дифрактометр Bruker D8 Advanced, обладнаний позиційно-чутливим детектором (детектором оптичного випромінювання) (K_{α} -випромінювання міді, $\lambda=1,5418\text{\AA}$, 30кВ, 40мА).

Приклад 1: Тіотропійбензоат

Отриманий за описаною вище методикою тіотропійбензоат являє собою висококристалічний продукт, який одержують у безводній формі. Його детально досліджували рентгенівською порошковою дифрактометриєю.

Отримана для безводного тіотропійбензоату рентгенівська порошкова дифрактограма наведена на Фіг.1.

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

$2\theta [^\circ]$	$d_{hkl} [\text{\AA}]$	Інтенсивність [%]
6,59	13,41	28
8,17	10,81	37
8,51	10,38	41
12,2	7,25	10
12,58	7,03	17
12,78	6,92	5
13,22	6,69	5
14,13	6,27	10
14,87	5,95	3
15,54	5,7	2
16,38	5,41	100
17,1	5,18	11
17,56	5,05	47
18,08	4,9	9
18,71	4,74	23
19,73	4,5	11
19,92	4,45	10
20,83	4,26	4
21,4	4,15	9
21,69	4,09	40
22,35	3,98	10
23,18	3,83	11
23,47	3,79	17
24,14	3,68	11
24,56	3,62	13
24,72	3,6	13
24,98	3,56	13
26,41	3,37	8
27,19	3,28	4
28,09	3,17	7
28,74	3,1	3
29,72	3	4
30,64	2,92	6
31,47	2,84	4
36,18	2,48	4
38	2,37	4

У наведеній вище таблиці величина " $2\theta [^\circ]$ " означає кут дифракції в градусах, а величина " $d_{hkl} [\text{\AA}]$ " означає визначені міжплощинні відстані в ангстремах (\AA).

Отриманий запропонованим у винаході способом синтезу тіотропійбензоат 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, які містять пропелент, для аерозольного розпилення.

Відповідно до цього даний винахід стосується також тіотропійбензоату як такого, насамперед кристалічного тіотропійбензоату, необов'язково у вигляді його гідратів або сольватів. Найбільш переважний при цьому

кристалічний тіотропійбензоат, який відрізняється тим, що на його рентгенівській порошковій дифрактограмі є серед іншого характеристичні значення d , які дорівнюють 10,38Е, 5,41Å, 5,05Å³ 4,9Å.

Отримуваний описаним вище способом тіотропійбензоат можна шляхом цілеспрямованого впливу на нього вологи (наприклад, водяної пари й т.п.) безпосередньо переводити в його відповідний гідрат. Відповідно до цього даний винахід стосується також вищевказаного тіотропійбензоату у вигляді його гідрату.

Приклад 2: Тіотропійсахарат

Отриманий за описаною вище методикою тіотропійсахарат являє собою висококристалічний продукт, який одержують у безводній формі. Його детально досліджували рентгенівською порошковою дифрактометриєю.

Отримана для безводного тіотропійсахарату рентгенівська порошкова дифрактограма наведена на Фіг.2.

Нижче в таблиці 2 наведені значення, які відповідають характеристичним пікам, і значення їх відносної інтенсивності.

2θ [°]	d_{hkl} [Å]	Інтенсивність [%]
6,13	14,42	100
9,34	9,46	2
10,38	8,52	14
12,29	7,19	13
13,15	6,73	6
13,52	6,55	10
14,34	6,17	3
15,19	5,83	7
15,78	5,61	98
16,43	5,39	28
17,20	5,15	2
18,17	4,88	8
18,49	4,79	57
18,81	4,71	9
19,13	4,64	5
19,54	4,54	9
20,05	4,43	19
20,74	4,28	12
21,00	4,23	17
21,94	4,05	21
22,19	4,00	18
22,33	3,98	17
22,55	3,94	15
23,27	3,82	12
23,86	3,73	2
24,77	3,59	32
25,21	3,53	5
25,95	3,43	12
26,61	3,35	11
27,73	3,22	9
28,20	3,16	3
29,89	2,99	2
30,78	2,90	5

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

Отриманий запропонованим у винаході способом синтезу тіотропійсахарат 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, які містять пропелент, для аерозольного розпилення.

Відповідно до цього даний винахід стосується також тіотропійсахарату як такого, насамперед кристалічного тіотропійсахарату, необов'язково у вигляді його гідратів або сольватів. Найбільш переважний при цьому запропонований у винаході безводний кристалічний тіотропійсахарат, який відрізняється тим, що на його рентгенівській порошковій дифрактограмі є серед іншого характеристичні значення d , які дорівнюють 14,42Е, 5,61Е, 4,79Е й 3,59Е.

Приклад 3: Тіотропійпаратолуолсульфонат

Отриманий за описаною вище методикою тіотропійтолуолсульфонат являє собою висококристалічний продукт, який одержують у безводній формі. Його детально досліджували рентгенівською порошковою дифрактометриєю.

Отримана для безводного тіотропійтолуолсульфонату рентгенівська порошкова дифрактограма наведена на

Фіг.3.

Нижче в таблиці 3 наведені значення, які відповідають характеристичним пікам, і значення їх відносної інтенсивності.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Таблиця 3		
$2\theta[^\circ]$	$d_{hkl}[\text{Å}]$	Інтенсивність [%]
4,70	18,77	5
5,61	15,73	100
7,49	11,80	3
8,93	9,90	2
11,27	7,84	6
13,51	6,55	2
14,26	6,20	2
15,05	5,88	2
15,52	5,71	6
15,71	5,64	6
15,94	5,56	7
16,34	5,42	38
16,96	5,22	11
18,42	4,81	2
19,31	4,59	22
19,92	4,45	9
21,17	4,19	11
22,10	4,02	8
22,69	3,92	4
23,63	3,76	2
26,70	3,34	5
25,62	3,47	2
29,42	3,03	2
30,36	2,94	1

У наведеній вище таблиці величина " $2\theta[^\circ]$ " означає кут дифракції в градусах, а величина " $d_{hkl}[\text{Å}]$ " означає визначені міжплщинні відстані в ангстремах (Å).

Отриманий запропонованим у винаході способом синтезу тіотропійтолуолсульфонат 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, які містять пропелент, для аерозольного розпилення.

Відповідно до цього даний винахід стосується також тіотропійтолуолсульфонату як такого, насамперед кристалічного тіотропійтолуолсульфонату, необов'язково у вигляді його гідратів або сольватів. Найбільш переважний при цьому запропонований у винаході безводний кристалічний тіотропійтолуолсульфонат, який відрізняється тим, що на його рентгенівській порошковій дифрактограмі є серед іншого характеристичні значення d , які дорівнюють 15,73Å, 5,42Å й 4,59Å.

Приклад 4: Тіотропійметансульфонат

Отриманий за описаною вище методикою тіотропійметансульфонат являє собою висококристалічний продукт, який одержують у безводній формі. Його детально досліджували рентгенівською порошковою дифрактометрією.

Отримана для безводного тіотропійметансульфонату рентгенівська порошкова дифрактограма наведена на Фіг.4.

Нижче в таблиці 4 наведені значення, які відповідають характеристичним пікам, і значення їх відносної інтенсивності.

Таблиця 4		
$2\theta[^\circ]$	$d_{hkl}[\text{Å}]$	Інтенсивність [%]
9,97	8,86	13
10,73	8,24	10
12,08	7,32	39
13,86	6,38	12
14,75	6,00	12
15,45	5,73	20
15,99	5,54	15
16,6	5,34	36
16,94	5,23	14
17,63	5,03	28
17,97	4,93	49

18,65	4,75	5
19,51	4,55	100
19,88	4,46	34
21,17	4,19	37
21,59	4,11	4
22,29	3,98	14
22,9	3,88	19
23,35	3,81	14
24,62	3,61	13
24,87	3,58	13
25,66	3,47	8
25,96	3,43	10
26,25	3,39	7
26,57	3,35	9
27,14	3,28	8
27,56	3,23	12
27,94	3,19	10
28,32	3Д5	8
28,83	3,09	12
29,22	3,05	3
30,06	2,97	11

5
10
15
20

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

Отриманий запропонованим у винаході способом синтезу тіотропійметансульфонат 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, які містять пропелент, для аерозольного розпилення.

30 Відповідно до цього даний винахід стосується також тіотропійметансульфонату як такого, насамперед кристалічного тіотропійметансульфонату, необов'язково у вигляді його гідратів або сольватів. Найбільш переважний при цьому запропонований у винаході безводний кристалічний тіотропійметансульфонат, який відрізняється тим, що на його рентгенівській порошковій дифрактограмі є серед іншого характеристичні значення d , які дорівнюють 7,32E, 5,34E, 4,93E, 4,55E й 4,19E.

35 Б. Лікарські композиції

Об'єктом даного винаходу є далі нові лікарські композиції, які містять вищевказані нові солі тіотропію тіотропійбензоат, тіотропійсахарат, тіотропійтолуолсульфонат або тіотропійметансульфонат. Використовуване в наступній частині опису узагальнює поняття "сіль тіотропію" стосується всіх чотирьох вищевказаних нових солей тіотропію, якщо тільки в явному вигляді не вказується конкретна назва однієї або декількох з них. Нові солі тіотропію переважно вводять в організм шляхом інгаляції. Для цієї мети можуть використовуватися порошкові композиції, які вводять в організм шляхом інгаляції, композиції, які містять пропелент, для аерозольного розпилення або інгаляційні розчини без пропеленту.

40 Б.1. Інгаляційні порошки

Даний винахід стосується також інгаляційних порошків, які містять від 0,001 до 3% тіотропію у вигляді однієї з його запропонованих у винаході нових солей у суміші з фізіологічно нешкідливою допоміжною речовиною. Під тіотропієм при цьому мається на увазі амонієвий катіон.

45 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, який міститься в порошок. Виходячи із цих кількостей тіотропію можна легко розрахувати відповідні їм абсолютні кількості нових солей тіотропію, які використовуються у складі кожної конкретної композиції.

55 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 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, ксиліт), циклодекстрини (наприклад, А-циклодекстрин, В-циклодекстрин, χ -циклодекстрин, метил-В-циклодекстрин, гідроксипропіл-В-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,

65

у формі їх гідратів. Особливо переважно відповідно до винаходу застосовувати як допоміжну речовину лактозу, найбільш переважно у вигляді її моногідрату.

Максимальний середній розмір частинок використовуваних у запропоновані у винаході інгаляційних порошках допоміжних речовин 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. Середній розмір частинок можна визначати відомим з рівня техніки методом [див., наприклад, WO 02/30389, розділи А й С]. Подібні допоміжні речовини з меншим розміром частинок також вибирають із описаної вище групи допоміжних речовин, застосовуваних в інгаляційних порошках. Після приготування суміші допоміжних речовин до неї для одержання запропонованих у винаході інгаляційних порошоків домішують мікронізовану сіль тіотропію із середнім розміром частинок переважно від 0,5 до 10мкм, найбільш переважно від 1 до 5мкм. Середній розмір частинок можна при цьому визначати відомим з рівня техніки методом [див., наприклад, WO 02/30389, розділ В]. Методи розмелювання й мікронізації діючих речовин відомі з рівня техніки.

Якщо 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 дрібної фракції, 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 [див., наприклад, WO 02/30389, розділи А й С]. 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, що мають не більше 10% частинок від усього їх кількості (у перерахунку на їх об'ємний розподіл за величиною).

Відповідно до даного винаходу наведені у відсотках дані 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 зважування 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 складів інгаляційних порошоків.

Спочатку 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 почергове, 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 в змішувач.

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 А]. 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.5. 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 запропонованих у ньому інгаляційних порошків для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань дихальних шляхів, насамперед для лікування ХОЗЛ й/або астми, яке відрізняється тим, що використовують описаний вище й показаний на Фіг.5 інгалятор.

При розфасовуванні запропонованих у винаході інгаляційних порошків у капсули найбільш переважно використовувати капсули, матеріал яких вибирають із групи синтетичних полімерів, особливо переважно із групи, яка включає поліетилен, полікарбонат, складні полієфіри, поліпропілен і поліетилентерефталат. Найбільш переважним синтетичним полімером як матеріал для виготовлення капсул є поліетилен, полікарбонат або поліетилентерефталат. При виготовленні капсул з поліетилену, що 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 висока відтворюваність.

Ще одним об'єктом 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 запропоновані у винаході інгаляційні порошки, і інгалятора, показаного на Фіг.5.

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 порошків у порожні капсули.

Б. 1.1. Приклади запропонованих у винаході інгаляційних порошків

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 порошків використовують запропоновані у винаході нові кристалічні солі тіотропію. Ці діючі речовини мікронізують аналогічно до відомих з рівня техніки методів [див., наприклад, WO 03/078429 A1].

Допоміжна речовина

У наведені нижче прикладах як допоміжну речовину використовують моногідрат лактози. Як такий можна використовувати, наприклад, продукт, який випускається фірмою Borculo Domo Ingredients, Боркуло, Нідерланди, під торговельним найменуванням Lactochem Extra Fine Powder. Лактоза цього сорту задовольняє відповідним винаходу специфікаціям відносно розміру її частинок.

Б.1.1.2. Одержання запропонованих у винаході порошкових композицій

1) Обладнання

Для одержання інгаляційних порошків можна використовувати, наприклад, вказані нижче машини й апарати. Змішувач, відповідно змішувач для порошків: турбозмішувач об'ємом 2л, тип 2С, виробник: фірма Willy A. Vachofen 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 мікронізованої солі тіотропію. В отриманому із цих кількостей допоміжної речовини й діючої речовини інгаляційному порошку масою 300г на частку діючої речовини припадає в перерахунку на тіотропій 0,19% у випадку тіотропійбензоату або тіотропійметансульфонату й 0,14% у випадку тіотропійсахарату або тіотропійтолуолсульфонату.

У відповідний змішувач через ручне сито з розміром комірок 0,315мм засипають близько 40-45г допоміжної речовини. Потім у змішувач по черзі пошарово просіюють сіль тіотропію 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).

За описаною у прикладі 1 методикою або аналогічно до неї можна одержувати інгаляційні порошки, після розфасовування яких у відповідні полімерні капсули одержують, наприклад, розглянуті нижче капсули для інгаляції.

Приклад композиції 2

тіотропійбензоат	0,0113мг
моногідрат лактози	5,4887мг
поліетиленові капсули	100,0мг
Всього	105,5мг

Приклад композиції 3

тіотропійсахарат	0,0113мг
моногідрат лактози	5,4887мг
поліетиленові капсули	100,0мг
Всього	105,5мг

Приклад композиції 4

тіотропійсахарат	0,0113мг
моногідрат лактози*)	5,4887мг
поліетиленові капсули	100,0мг
Всього	105,5мг

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

Приклад композиції 5

тіотропійметансульфонат	0,0113мг
моногідрат лактози	5,4887мг
поліетиленові капсули	100,0мг
Всього	105,5мг

Приклад композиції 6

тіотропійтолуолсульфонат	0,0225мг
моногідрат лактози	5,4775мг
поліетиленові капсули	100,0мг
Всього	105,5мг

Приклад композиції 7

тіотропійбензоат	0,0056мг
моногідрат лактози	5,4944мг
поліетиленові капсули	100,0мг
Всього	105,5мг

Приклад композиції 8

тіотропійметансульфонат	0,0056мг
моногідрат лактози	5,4944мг
поліетиленові капсули	100,0мг
Всього	105,5мг

Приклад композиції 9

тіотропійметансульфонат	0,0056мг
моногідрат лактози*)	9,9944мг
поліетиленові капсули	100,0мг
Всього	110,0мг

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

Приклад композиції 10

тіотропійтолуолсульфонат	0,0113мг
моногідрат лактози*)	9,9887мг
поліетиленові капсули	100,0мг
Всього	110,0мг

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

Приклад композиції 11

тіотропійтолуолсульфонат	0,0225мг
моногідрат лактози	9,9775мг
поліетиленові капсули	100,0мг
Всього	110,0мг

Б.2. Композиції, які містять пропелент, для аерозольної інгаляції Нові солі тіотропію при необхідності можна також вводити в організм у складі інгаляційних аерозолів, одержуваних з відповідних складів із пропелентом. Для цього можна використовувати композиції у вигляді розчинів або суспензій для аерозольного розпилення.

Б.2.1. Композиції у вигляді розчинів для аерозольного розпилення Під композицією у вигляді розчину для аерозольного розпилення при цьому маються на увазі фармацевтичні композиції або препарати, у яких сіль тіотропію, а також використовувані при необхідності допоміжні речовини присутні в повністю розчиненому вигляді.

Відповідно до цього в даному винаході пропонуються композиції для аерозольного розпилення, які містять нові солі тіотропію і які разом з однією з вищевказаних солей тіотропію містять також гідрофторвуглець (HFA) як пропелент, співрозчинник і неорганічну або органічну кислоту і які далі відрізняються тим, що концентрація кислоти лежить в інтервалі, який відповідає інтервалу значень рН від 2,5 до 4,5 у водному розчині.

Вказані вище композиції у вигляді розчинів для аерозольного розпилення відрізняються особливо високою стабільністю.

Переважні композиції у вигляді розчинів для аерозольного розпилення відрізняються тим, що концентрація в них кислоти лежить в інтервалі, який відповідає інтервалу значень рН від 3,0 до 4,3, більш переважно від 3,5 до 4,0, у водному розчині.

У деяких випадках у запропонованих у винаході композиціях у вигляді розчинів для аерозольного розпилення може також бути присутня невелика кількість води (переважно до 5мас.%, більш переважно до 3мас.%, найбільш переважно до 2%).

Запропоновані у винаході композиції у вигляді розчинів для аерозольного розпилення в переважному варіанті повинні містити нову сіль тіотропію в такій кількості, яка відповідає вмісту в них тіотропієвого катіона від 0,00008 до 0,4%, більш переважно від 0,0004 до 0,16%, найбільш переважно від 0,0008 до 0,08%.

До придатних для застосування в складі композицій у вигляді розчинів для аерозольного розпилення HFA-пропелентів належать ті з них, які в суміші з використовуваними співрозчинниками утворюють гомогенну пропелентну систему, у якій можна розчинити терапевтично ефективну кількість солі тіотропію. Як HFA-пропеленти переважно відповідно до винаходу використовувати пропеленти, вибрані із групи, яка включає 1,1,1,2-тетрафторетан (HFA-134(a)), 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (HFA-227), дифторометан (HFA-32), 1,1,1-трифтороетан (HFA-143(a)), 1,1,2,2-тетрафторетан (HFA-134) і 1,1-дифтороетан (HFA-152a). Особливо переважно відповідно до винаходу застосовувати HFA-134(a) і HFA-227, найбільш переважний з яких HFA-134(a). Замість вищевказаних HFA-пропелентів або в суміші з одним або декількома з них можна також використовувати негалогеновані вуглеводневі пропеленти. Як приклад таких негалогенованих вуглеводнів при цьому можна назвати насичені вуглеводні, такі, наприклад, як н-пропан, н-бутан або ізобутан, або ж прості ефіри, такі, наприклад, як діетиловий ефір.

Як кислоти відповідно до винаходу можна використовувати органічні або неорганічні кислоти. Неорганічні кислоти можна відповідно до винаходу вибирати із групи, яка включає соляну кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту й фосфорну кислоту, серед яких переважно відповідно до винаходу застосування соляної або сірчаної кислоти, насамперед соляної кислоти. Органічні кислоти можна відповідно до винаходу вибирати, наприклад, із групи, яка включає аскорбінову кислоту, лимонну кислоту, молочну кислоту, малеїнову кислоту, бензойну кислоту й винну кислоту, переважні серед яких відповідно до винаходу аскорбінова кислота й лимонна кислота.

Запропоновані у винаході композиції у вигляді розчинів для аерозольного розпилення можна одержувати аналогічно до відомих з рівня техніки методів.

При необхідності до складу запропонованих у винаході композицій у вигляді розчинів для аерозольного розпилення можна включати фармацевтично прийнятні допоміжні речовини. Так, наприклад, до складу композицій у вигляді розчинів для аерозольного розпилення можна включати розчинні поверхнево-активні речовини й мастильні речовини. Як приклад подібних поверхнево-активних речовин і мастильних речовин можна назвати сорбітантриолеат, лецитин або ж ізопропілміристат. До числа інших допоміжних речовин належать антиокисники (наприклад, аскорбінова кислота або токоферолі) і речовини, які поліпшують смак (наприклад, ментол, підсолоджувальні речовини й штучні або натуральні ароматизатори).

Як приклади співрозчинників, які можна використовувати в складі запропонованих у винаході композицій у вигляді розчинів для аерозольного розпилення, можна назвати спирти (наприклад, етанол, ізопропанол і

бензиловий спирт), гліколі (наприклад, пропіленгліколь, поліетиленгліколі, поліпропіленгліколь, прості ефіри гліколів і блокспівполімери етиленоксиду й пропіленоксиду) або ж інші речовини, такі наприклад, як гліцерин, поліоксіетиленові спирти, ефіри поліоксіетилену й жирних кислот і глікофууроли (зокрема, глікофуурол 75).
5 Переважним відповідно до винаходу співрозчинником є етанол.

Кількість застосовуваного в складі запропонованих у винаході композицій співрозчинника переважно повинна становити від 5 до 50%, більш переважно від 10 до 40%, найбільш переважно від 15 до 30%, у перерахунку на масу всієї композиції.

Відповідно до даного винаходу наведені у відсотках дані, якщо не вказане інше, являють собою масові відсотки (мас.%).
10

Запропоновані у винаході композиції можуть, як вказувалося вище, містити воду в невеликій кількості. В одному із переважних варіантів здійснення винаходу в ньому пропонуються композиції, які містять воду в кількості до 5мас.%, переважно до 3мас.%, найбільш переважно до 2%.

В іншому варіанті здійснення винаходу в ньому пропонуються композиції у вигляді розчинів для аерозольного розпилення, які не містять воду. У таких композиціях кількість співрозчинника переважно повинна становити приблизно від 20 до 50%, більш переважно від 30 до 40%.
15

Для застосування запропонованих у винаході композицій можна використовувати відомі з рівня техніки інгалятори (інгалятори, які знаходяться під тиском, з дозувальною шкалою, тІДШ).

Ще одним об'єктом даного винаходу є застосування розглянутих вище композицій, які відрізняються вмістом у них запропонованої у винаході солі тіотропію у вигляді призначеного для аерозольного розпилення розчину для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань дихальних шляхів, насамперед для лікування ХОЗЛ й/або астми.
20

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

Б.2.1.1 Приклади композицій у вигляді розчинів для аерозольного розпилення
25 Приклад композиції 12

Компоненти	Концентрація [мас.%]
тіотропійбензоат	0,02
етанол (абсолютний)	25,0
вода	1,0
лимонна кислота	0,003
HFA-134a	73,977

35 Приклад композиції 13

Компоненти	Концентрація [мас.%]
тіотропійтолуолсульфонат	0,02
етанол (абсолютний)	20,0
НС1 (водн.), 0,01 моля/л	2,0
HFA-134a	77,98

40 Приклад композиції 14

Компоненти	Концентрація [мас.%]
тіотропійсахарат	0,01
етанол (абсолютний)	15,0
вода	2,0
лимонна кислота	0,004
HFA-227	82,986

50 Приклад композиції 15

Компоненти	Концентрація [мас.%]
тіотропійтолуолсульфонат	0,01
етанол (абсолютний)	30,0
вода	1,0
аскорбінова кислота	0,005
HFA-134a	68,985

60 Приклад композиції 16

Компоненти	Концентрація [мас.%]
тіотропійметансульфонат	0,01
етанол (абсолютний)	40,0
лимонна кислота	0,004
HFA-227	59,986

Приклад композиції 17

5	Компоненти	Концентрація [мас. %]
	тіотропійметансульфонат	0,02
	етанол (абсолютний)	25,0
	вода	1,0
	лимонна кислота	0,003
10	HFA-134a	73,977

Приклад композиції 18

15	Компоненти	Концентрація [мас. %]
	тіотропійтолуолсульфонат	0,02
	етанол (абсолютний)	20,0
	HCl (водн.), 0,01 моля/л	2,0
	HFA-134a	77,98

Приклад композиції 19

20	Компоненти	Концентрація [мас. %]
	тіотропійсахарат	0,01
	етанол (абсолютний)	15,0
	вода	2,0
25	лимонна кислота	0,004
	HFA-227	82,986

Приклад композиції 20

30	Компоненти	Концентрація [мас. %]
	тіотропійбензоат	0,01
	етанол (абсолютний)	30,0
	вода	1,0
	аскорбінова кислота	0,005
35	HFA-134a	68,985

Приклад композиції 21

40	Компоненти	Концентрація [мас. %]
	тіотропійметансульфонат	0,01
	етанол (абсолютний)	40,0
	лимонна кислота	0,004
	HFA-227	59,986

Б.2.2. Композиції у вигляді суспензій для аерозольного розпилення Ще одним об'єктом даного винаходу є суспензії запропонованих у винаході нових солей тіотропію 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, CHClF_2 , CH_2F_2 , CF_3CH_3 , 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, CHClF_2 , CH_2F_2 , CF_3CH_3 , 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 нову сіль тіотропію 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, ізопропілміристант, олеїнову кислоту, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, бридж (Brij), етилолеат, гліцерилтриолеат, гліцерилмонолаурат, гліцерилмоноолеат, гліцерилмоностеарат, гліцерилмонорицинолеат, 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 ізопропілміристант. Найбільш переважне застосування мівацету 9-45 або ізопропілміристанту.

При включенні 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 переважна соляна кислота або лимонна кислота.

При включенні до складу запропонованих у винаході суспензій ад'ювантів їх вміст переважно повинен становити від 0,0001 до 1,0%, більш переважно до 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.

Смакові 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 запропоновані у винаході нові солі тіотропію або піддають розмелюванню (мікронізують), або безпосередньо одержують у високодисперсній формі іншими технологічними, у принципі відомими з рівня техніки методами (наприклад, осадженням або розпилювальним сушінням). Методи мікронізації діючих речовин відомі з рівня техніки. Середній розмір частинок діючих речовин після їх 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 діючих речовин повинні знаходитися в вказаному вище інтервалі значень. У найбільш переважному варіанті розміри принаймні 80%, особливо переважно принаймні 90%, частинок діючих речовин повинні знаходитися в вказаних вище інтервалах значень.

Ще одним об'єктом даного винаходу є суспензії, які містять тільки одну із запропонованих у винаході діючих речовин і 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, насамперед астми або ХОЗЛ.

Нижче даний винахід більш докладно пояснюється на прикладах, які носять винятково ілюстративний характер і не обмежують його обсягу.

Б.2.1.2. Приклади композицій у вигляді суспензій для аерозольного розпилення

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

Приклад композиції 22

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

Приклад композиції 23

Компоненти	Концентрація [мас. %]
тіотропійсахарат	0,02
ізопропілміристат	1,00
HFA-227	98,98

Приклад композиції 24

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

Приклад композиції 25

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

Приклад композиції 26

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

Приклад композиції 27

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

Приклад композиції 28

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

Приклад композиції 29

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

Приклад композиції 30

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

Суспензії, які містять тільки діючу речовину й пропелент:

Приклад композиції 31

65

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

5 Приклад композиції 32

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

10 Приклад композиції 33

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

15 Приклад композиції 34

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

20 Приклад композиції 35

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

25 Приклад композиції 36

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

30 Приклад композиції 37

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

35 Приклад композиції 38

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

50 **Б.3. Композиції для аерозольної інгаляції без пропеленту**

Нові солі тіотропію при необхідності можна також вводити в організм у складі інгаляційних аерозолів, одержуваних з відповідних композицій без пропеленту. Для одержання таких інгаляційних аерозолів використовують склади, які не містять пропеленту, у вигляді лікарських розчинів однієї з нових солей тіотропію.

55 Розчинником при цьому може служити тільки вода або суміш води з етанолом. Відносний вміст етанолу в перерахунку на кількість води не обмежений якими-небудь конкретними межами, переважно, однак, щоб максимальний вміст етанолу становив до 70об.%, насамперед до 60об.%, найбільш переважно до 30об.%. Інша кількість, якої не вистачає до 100об.%, припадає на воду. Переважним розчинником є вода без додавання етанолу.

60 Концентрація однієї із запропонованих у винаході нових солей тіотропію в перерахунку на частку тіотропію в готовій лікарській композиції залежить від цільового терапевтичного ефекту. Для лікування більшості захворювань, при яких показане застосування тіотропію, його концентрація в готових лікарських композиціях повинна становити від 0,0005 до 5мас.%, переважно від 0,001 до 3мас.%.

Значення рН запропонованої у винаході композиції становить від 2,0 до 4,5, переважно від 2,5 до 3,5, більш переважно від 2,7 до 3,3, найбільш переважно від 2,7 до 3,2. Особливо переважні значення рН, верхня межа яких обмежена величиною 3,1.

65 Значення рН встановлюють на необхідне додаванням фармакологічно прийнятних кислот. Як приклад

переважних щодо цього неорганічних кислот можна назвати соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, азотну кислоту, сірчану кислоту й/або фосфорну кислоту. Як приклад найбільш придатних для застосування у вказаних цілях органічних кислот можна назвати аскорбінову кислоту, лимонну кислоту, яблучну кислоту, винну кислоту, малеїнову кислоту, янтарну кислоту, фумарову кислоту, оцтову кислоту, мурашину кислоту й/або пропіонову кислоту, а також інші кислоти. Переважними неорганічними кислотами є соляна кислота й сірчана кислота. Можливо також використання кислот, які вже утворюють із діючою речовиною кислотно-адитивну сіль. Серед органічних кислот переважні аскорбінова кислота, фумарова кислота й лимонна кислота, насамперед лимонна кислота. За певних умов допустимо використання й сумішей вказаних кислот, насамперед у випадку тих кислот, які поряд з їх властивостями, які підвищують кислотність, мають і інші властивості, наприклад, як смакові речовини або антиокисники, як, наприклад, лимонна кислота або аскорбінова кислота. З переліку перерахованих вище неорганічних кислот як особливо переважну варто виділити насамперед соляну кислоту.

За певних умов для точного відтитрування значення рН можна також використовувати фармакологічно прийнятні основи. Як приклад придатних для застосування в цих цілях основ можна назвати гідроксиди й карбонати лужних металів. Переважним іоном лужного металу є натрій. При застосуванні подібних основ їх слід вибирати з таким розрахунком, щоб й утворені з них солі, які в цьому випадку будуть присутні в готовому лікарському препараті, були фармакологічно сумісні з відповідною кислотою з переліку вказаних вище.

Відповідно до винаходу можна відмовитися від додавання до запропонованого в ньому композиції едитинової кислоти (ЕДТК) або однієї з її відомих солей, зокрема едетату натрію, як стабілізатора або комплексоутворювача. Однак в інших варіантах здійснення винаходу передбачається використання едитинової кислоти й/або її вищевказаних кислот. В одному з таких переважних варіантів, у якому передбачене застосування едетату натрію, його концентрація в розчині становить менше 10мг на 100мл. У цьому випадку один із переважних інтервалів концентрацій едетату натрію в композиції охоплює значення від 5 до менше 10мг на 100мл, а інший - від більше 0 до 5мг на 100мл. В іншому варіанті концентрація едетату натрію становить від 10 аж до 30мг на 100мл, а переважно становить максимум 25мг на 100мл.

В одному із переважних варіантів пропонується повністю відмовитися від застосування цієї добавки.

Сказане вище у відношенні едетату натрію справедливо й у відношенні інших порівнянних з ним добавок, які мають комплексоутворюючі властивості і які можна використовувати замість нього, як, наприклад, нітрилотриоцтова кислота і її солі.

Під комплексоутворювачами згідно із даним винаходом переважно маються на увазі молекули, які здатні утворювати комплексні (координаційні) зв'язки. Такі сполуки переважно повинні утворювати комплекси з катіонами, найбільш переважно з катіонами металів.

До запропонованого у винаході композиції поряд з етанолом можна додавати й інші співрозчинники й/або інші допоміжні речовини.

Як такі співрозчинники, якщо тільки вони вже не застосовуються як основний розчинник або суспендуючий агент, переважно використовувати такі, які містять гідроксильні групи або інші полярні групи, наприклад, спирти, насамперед ізопропіловий спирт, гліколі, насамперед пропіленгліколь, поліетиленгліколь, поліпропіленгліколь, прості ефіри гліколів, гліцерин, поліоксіетиленові спирти й ефіри поліоксіетилену й жирних кислот.

Під допоміжними речовинами й добавками в даному контексті мається на увазі будь-яка фармакологічно прийнятна речовина, застосування якої доцільно з терапевтичної точки зору і яка не є діючою речовиною, але яку можна разом з нею включати до складу композиції у фармакологічно прийнятному розчиннику для поліпшення якісних характеристик такої композиції. Ці речовини переважно не повинні проявляти ніякої або з урахуванням цільового терапевтичного ефекту ніякої скільки-небудь значної або принаймні ніякої небажаної фармакологічної дії. До подібних допоміжних речовин і добавок належать, наприклад, поверхнево-активні речовини, такі як соєвий лецитин, олеїнова кислота, сорбітановий ефір, зокрема сорбітантриолеат, полівінілпіролідон, інші стабілізатори, комплексоутворювачі, антиокисники й/або консерванти, які забезпечують зберігання готового лікарського препарату або які дозволяють продовжити строк його придатності, смакові речовини, вітаміни й/або інші відомі з рівня техніки добавки. До таких добавок належать також фармакологічно прийнятні й фізіологічно нешкідливі солі, такі, наприклад, як хлорид натрію.

До числа переважних допоміжних речовин належать антиокисники, такі, наприклад, як аскорбінова кислота, якщо тільки вона вже не використовується для регулювання значення рН, вітамін А, вітамін Е, токоферолі й аналогічні вітаміни, які зустрічаються в організмі людини, або провітаміни.

Консерванти можуть використовуватися для захисту композиції від зараження патогенними мікроорганізмами. Як подібні консерванти можуть використовуватися відомі з рівня техніки речовини, насамперед бензалконійхлорид або бензойна кислота, відповідно бензоати, такі як бензоат натрію, у відомі з рівня техніки концентраціях.

Переважні композиції крім розчинника, яким є вода, і однієї з нових солей тіотропію містять також тільки бензалконійхлорид й едетат натрію. В іншому переважному варіанті пропонується повністю відмовитися від застосування едетату натрію.

Запропоновані у винаході розчини переважно вводити в організм за допомогою інгалятора Respimat®. Удосконалена конструкція такого інгалятора розглянута [в заявці WO 97/12687] і на доданій до неї Фіг.6.

Б.3.1. Приклади композицій для аерозольної інгаляції без пропеленту

Нижче даний винахід більш докладно пояснюється на прикладах, які носять винятково ілюстративний характер і не обмежують його обсягу.

Приклад композиції 39

Компоненти	Кількість
тіотропійтолуолсульфонат	0,05г
бензалконійхлорид	10мг
едетат натрію	10мг
1н. HCl (водн.)	до рН2,9
вода	до 100г

5
10 Приклад композиції 40

Компоненти	Кількість
тіотропійбензоат	0,03г
бензалконійхлорид	10мг
едетат натрію	10мг
1н. HCl (водн.)	до рН2,9
вода	до 100г

15
20 Приклад композиції 41

Компоненти	Кількість
тіотропійсахарат	0,10г
бензалконійхлорид	10мг
едетат натрію	25мг
1н. HCl (водн.)	до рН3
вода	до 100г

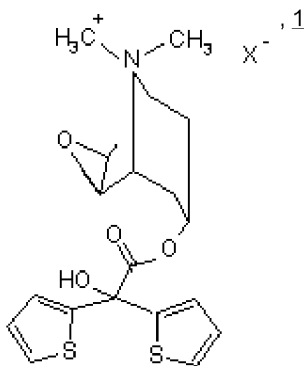
25
30 Приклад композиції 42

Компоненти	Кількість
тіотропійметансульфонат	0,04г
бензалконійхлорид	10мг
едетат натрію	10мг
1н. HCl (водн.)	до рН2,9
вода	до 100 г

35

Формула винаходу

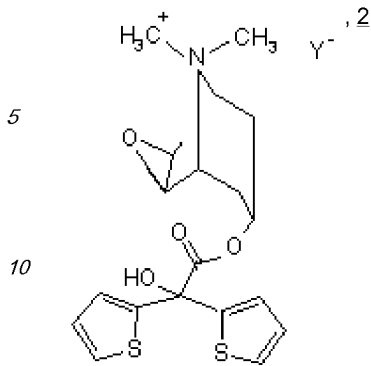
40 1. Спосіб одержання нових солей тіотропію формули 1



55 у якій X⁻ означає аніон, який відрізняється тим, що сіль тіотропію формули 2

60

65



15 у якій Y^- означає відмінний від X^- аніон, вибраний із групи галогенідів, піддають взаємодії в прийнятному розчиннику із сіллю AgX , де X може мати вказані вище значення.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що розчинник вибраний із групи, яка включає аміди, прості ефіри й нітрили.

3. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що як розчинник використовують ацетонітрил.

20 4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, який відрізняється тим, що як вихідний продукт використовують ті сполуки формули 2, у яких Y^- означає відмінний від X^- галогенід, вибраний із групи, яка включає фторид, хлорид, бромід й йодид.

5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4 для одержання сполук формули 1, у яких X^- означає аніон, вибраний із групи, яка включає фторид, хлорид, бромід, йодид, C_1 - C_4 алкілсульфат, сульфат, гідросульфат, фосфат, гідрофосфат, дигідрофосфат, нітрат, малеат, ацетат, трифторацетат, цитрат, фумарат, тарtrat, оксалат, сукцинат, сахарат, бензоат, C_1 - C_4 алкілсульфонат, який в алкільному залишку необов'язково може бути одно-, дво- або тризаміщений фтором, і фенілсульфонат, який у фенільному кільці необов'язково може бути одно- або багатозаміщений C_1 - C_4 алкілом.

30 6. Застосування сполук формули 2, у яких Y^- може мати вказані в пп. 1-5 значення, як вихідної сполуки для одержання сполук формули 1.

7. Вихідні сполуки формули 2, у яких Y^- може мати вказані в пп. 1-5 значення, за винятком броміду, необов'язково у вигляді їх сольватів або гідратів.

8. Вихідні сполуки формули 2 за п. 7, у яких Y^- означає йодид, необов'язково у вигляді їх сольватів або гідратів.

35 9. Сполуки формули 1, у яких X^- може мати вказані в пп. 1-5 значення, за винятком броміду, необов'язково у вигляді їх сольватів або гідратів.

10. Сполуки формули 1 за п. 9, у яких X^- означає бензоат, сахарат, толуолсульфонат або метансульфонат, необов'язково у вигляді їх сольватів або гідратів.

40 11. Кристалічний тіотропійбензоат, необов'язково у вигляді його сольватів або гідратів.

12. Кристалічний тіотропійбензоат за п. 11, який відрізняється тим, що на його рентгенівській порошоків дифрактограмі є серед іншого характеристичні значення d , які дорівнюють 10,38 Е, 5,41 Е, 5,05 Е й 4,9 Е.

13. Кристалічний тіотропійсахарат, необов'язково у вигляді його сольватів або гідратів.

45 14. Кристалічний тіотропійсахарат за п. 13, який відрізняється тим, що на його рентгенівській порошоків дифрактограмі є серед іншого характеристичні значення d , які дорівнюють 14,42 Е, 5,61 Е, 4,79 Е й 3,59 Е.

15. Кристалічний тіотропійтолуолсульфонат, необов'язково у вигляді його сольватів або гідратів.

16. Кристалічний тіотропійтолуолсульфонат за п. 15, який відрізняється тим, що на його рентгенівській порошоків дифрактограмі є серед іншого характеристичні значення d , які дорівнюють 15,73 Е, 5,42 Е й 4,59 Е.

17. Кристалічний тіотропійметансульфонат, необов'язково у вигляді його сольватів або гідратів.

50 18. Кристалічний тіотропійметансульфонат за п. 17, який відрізняється тим, що на його рентгенівській порошоків дифрактограмі є серед іншого характеристичні значення d , які дорівнюють 7,32 Е, 5,34 Е, 4,93 Е, 4,55 Е й 4,19 Е.

19. Застосування солі тіотропію за будь-яким з пп. 9-18 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань дихальних шляхів, насамперед для лікування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і астми.

55 20. Лікарський засіб, який відрізняється тим, що він містить сіль тіотропію за будь-яким з пп. 9-18.

21. Лікарський засіб за п. 20, який відрізняється тим, що він представлений у вигляді придатної для інгаляції лікарської форми.

22. Лікарський засіб за п. 21, який відрізняється тим, що лікарська форма вибрана із групи, яка включає інгаляційні порошки, дозовані аерозолі із пропелентом й інгаляційні розчини або суспензії без пропеленту.

60 23. Лікарський засіб за п. 22, який відрізняється тим, що він являє собою інгаляційний порошок, який містить разом із сіллю тіотропію 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.

65 24. Лікарський засіб за п. 23, який відрізняється тим, що допоміжна речовина вибрана із групи, яка включає глюкозу, фруктозу, арабінозу, лактозу, сахарозу, мальтозу, трегалозу, 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.

5 25. Лікарський засіб за п. 23 або 24, який відрізняється тим, що вміст у ньому тіотропію становить від 0,01 до 2 %.

26. Лікарський засіб за п. 22, який відрізняється тим, що він являє собою композицію для аерозольної інгаляції, яка містить пропелент, що містить сіль тіотропію в розчиненому або диспергованому вигляді.

10 27. Лікарський засіб за п. 22, який відрізняється тим, що він являє собою інгаляційний розчин або інгаляційну суспензію без пропеленту, який містить, відповідно яка містить, як розчинник воду, етанол або суміш води з етанолом.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

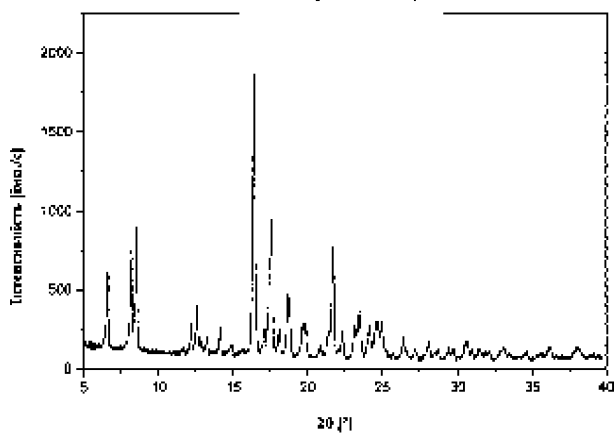
60

65

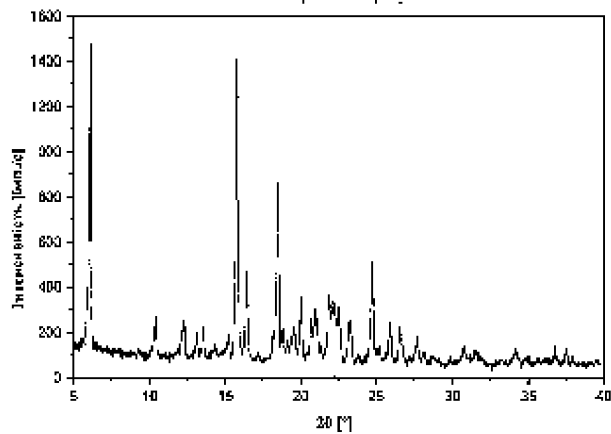
U A 8 2 4 1 4 C 2

U A 8 2 4 1 4 C 2

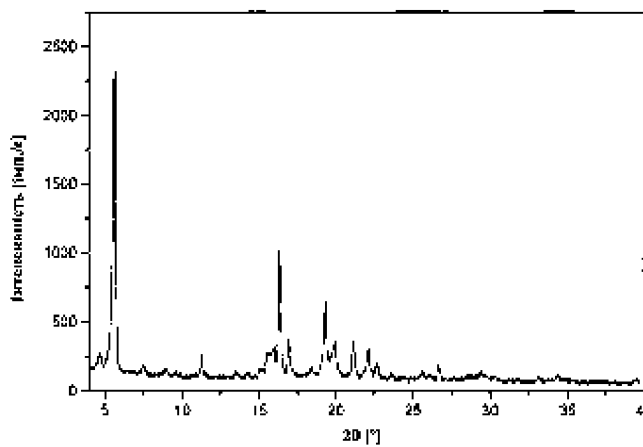
ФІГ. 1: Рентгенівська порошкова дифрактограма безводного гідроксидбензату



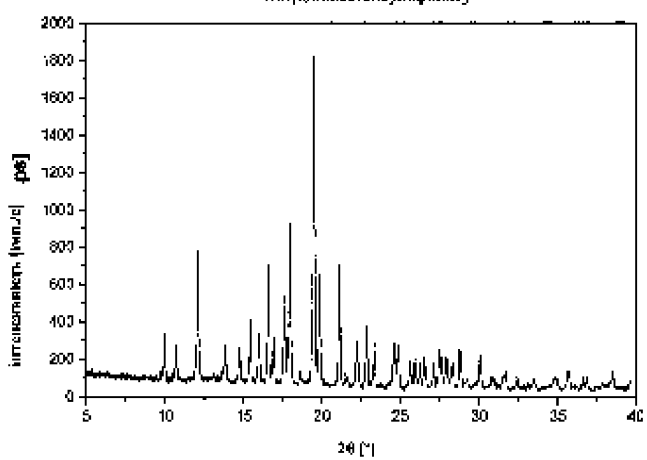
ФІГ. 2: Рентгенівська порошкова дифрактограма безводного гідроксидсахарату



ФІГ. 3: Рентгенівська порошкова дифрактограма безводного гідроксидглицерилсульфату



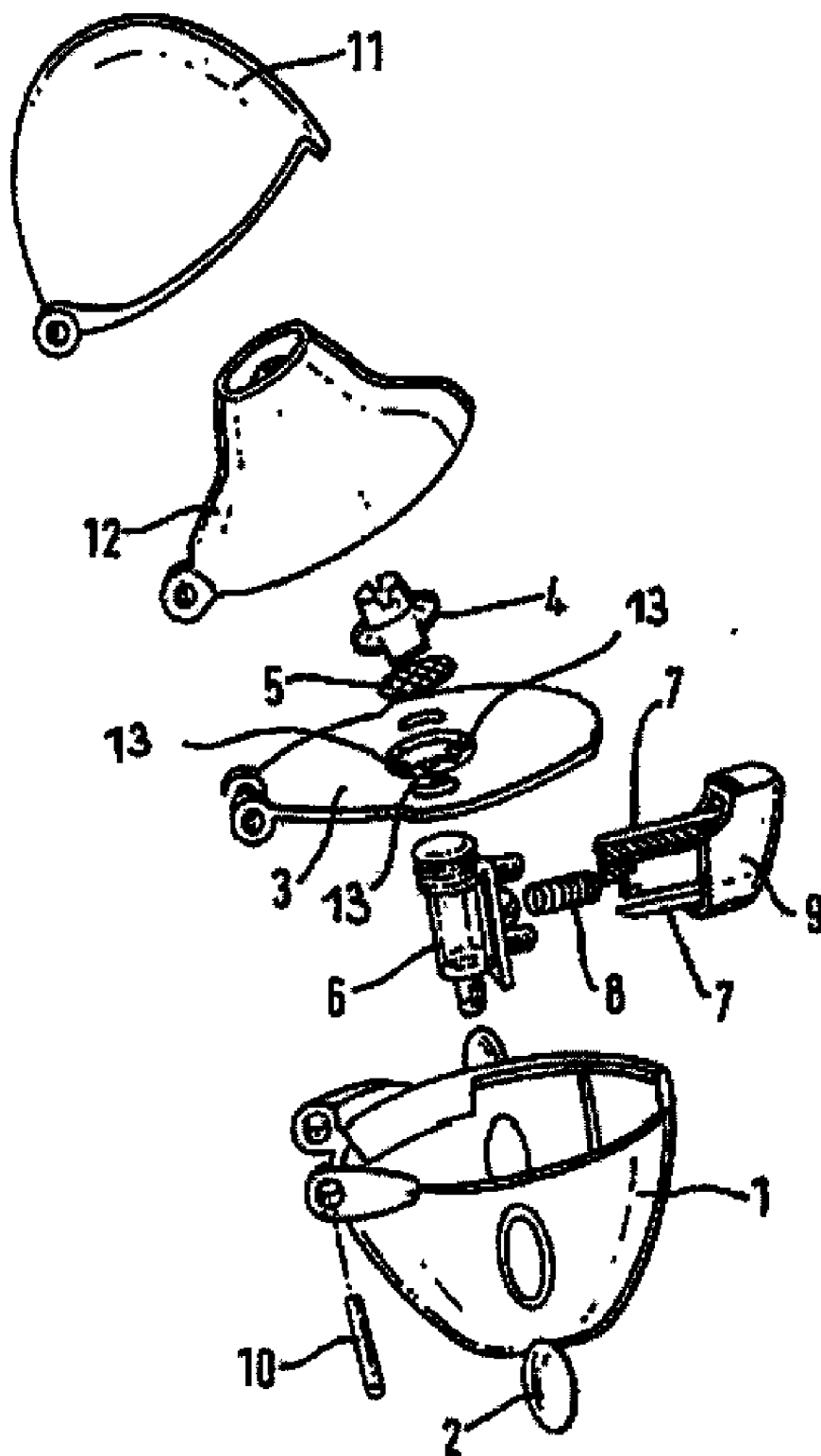
ФІГ 4: Рентгенівська аномальна дифрактограма безводного тіотриліїметансульфонату



U A 8 2 4 1 4 C 2

U A 8 2 4 1 4 C 2

ФІГ. 5



U A 8 2 4 1 4 C 2

U A 8 2 4 1 4 C 2

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2008, N 7, 10.04.2008. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.