РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG (11) 107687 A

7(51) C 07 D 451/10
A 61 K 31/46
A 61 P 43/00

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21) Регистров № 107687
(22) Заявено на 28.03.2003
(24) Начало на действие на патента от:

Приоритетни данни

(31) 10050621 (32) 12.10.2000 (33) DE

(41) Публикувана заявка в бюлетин № 9 на 30.09.2003
(45) Отпечатано на
(46) Публикувано в бюлетин № на
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
INGELHEIM AM RHEIN (DE)
(72) Изобретател(и):
Rolf Banholzer, Stuttgart
Manfred Graulich, Waldalgesheim
Christian Kulinna, Attenweiler
Andreas Mathes, Ockenheim
Helmut Meissner, Ingelheim am Rhein
Peter Sieger, Mittelbiberach
Peter Specht, Ober-Hilbersheim
Michael Trunk, Ingelheim am Rhein (DE)
(74) Представител по индустриална собственост:
Георги Цветанов Перев, 1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/EP01/11225, 28.09.2001
(87) № и дата на PCT публикация:
WO02/30928, 18.04.2002

(54) КРИСТАЛЕН МОНОХИДРАТ, МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО МУ И ИЗПОЛЗВАНЕТО МУ ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИ СРЕДСТВА

(57) Изобретението се отнася до кристален монохидрат на (1α,2β,4β,5α,7β)-7-[(хидроксиди-2-тиетилацетил)окси]-9,9-диметил-3-окса-9-азониатрицикло[3.3.1.$0^{2,4}$]нонан бромид, до метод за получаването му, както и доизползването му за получаване на лекарствено средство, по-специално на средство с антихолинергична активност.

12 претенции, 2 фигури

BG 107687 A

28.03.03

2466/03-ГП

КРИСТАЛЕН МОНОХИДРАТ, МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО МУ И ИЗПОЛЗВАНЕТО МУ ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНО СРЕДСТВО

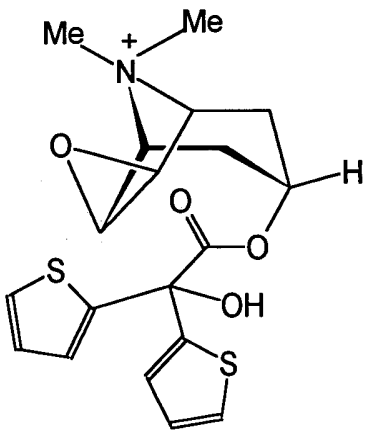
Област на техниката

Изобретението се отнася до кристален монохидрат на (1α,2β,4β,5α,7β)-7-[(хидроксиди-2-тиенилацетил)окси]-9,9-диметил-3-окса-9-азониатрицикло[3.3.1.$0^{2,4}$]нонан бромид, до метод за получаването му както и за използването му за получаване на лекарствено средство, по-специално за получаването на лекарствено средство с антихолинергична активност.

Предшестващо състояние на техниката

Съединението (1α,2β,4β,5α,7β)-7-[(хидроксиди-2-тиенилацетил)-окси]-9,9-диметил-3-окса-9-азониатрицикло[3.3.1.$0^{2,4}$]нонан бромид е известно от Европейска патентна заявка ЕР 418 716 А1 и има следната химическа структура:

28.03.03



(I)

Съединението притежава ценни фармакологични свойства и е известно под наименованието тиотропиев бромид (BA679). Тиотропиевият бромид представлява високоефективен антихолинергик и поради това може да се използва при лечението на астма или COPD (хронично обструктивно белодробно заболяване) като показва ценни терапевтични свойства.

Приложението на тиотропиевия бромид се извършва предимно чрез инхалиране. При това могат да се прилагат подходящи инхалационни прахове, които са напълнени в подходящи капсули (инхалети) чрез съответни прахови инхалатори. Алтернативно на това може да се използва инхалативно приложение чрез подходящи инхалационни аерозоли. Такива се примерно инхалационни аерозоли които съдържат като газ носител. например HFA134a, HFA227 или смес от тях.

Правилното получаване на споменатите смеси за инхалационно приложение на лекарственото активно вещество трябва да се обосновава на различни параметри, които са свързани с естеството на лекарственото активно вещество. Без да се ограничава до тях, това са примерно параметрите на активната стабилност на изходното вещество при различни условия на околната среда, стабилността в процеса на получаването на фармацевтичната формулировка както и стабилност на крайния състав на лекарственото средство. Използваното лекарствено

28.03.03

активно вещество за получаването на лекарствените състави трябва да е възможно по-чисто и неговата стабилност трябва да е осигурена при дългосрочно лагеруване при различни условия на околната среда. Това е обезателно необходимо за да се предотврати примерно наличието на продукти на разграждането заедно с същинското активно вещество в лекарствения състав. В такъв случай може съдържащото се в капсулата активно вещество да е с по-ниско съдържание от това което е обявено. Абсорбирането на влага намалява съдържанието на лекарствено активно вещество поради увеличаването на теглото в резултат на поемането на вода. При лекарствени средства, които имат склонност да поемат влага, трябва през време на съхранението да се пазят от влага, примерно чрез прибавяне на подходящи сушители или при съхраняване на лекарството в запазена от влага среда. Освен това поемането на влага може да намали съдържанието на лекарствено активно вещество при получаването му, когато лекарственото средство е изложено на влага без да бъде защитено.

Равномерното разпределение на лекарственото средство във формулировката е критичен фактор, особено когато се изисква ниско дозиране на лекарството. За да се осигури равномерно разпределение, едрината на частичките на активното вещество може да са намали до подходящ размер примерно чрез смилане. Друг аспект при инхалационното чрез прах приагане на активните вещества, който е от значение, се основава на обстоятелството, че само частички с определени размери могат при инхалирането да достигнат белия дроб. Размера на тези достигащи до белия дроб частички (инхалираща част) е в областта на субмикроните. За да се получат активни вещества със съответните размери на частичките се изисква също смилане (така нареченото микронизиране).

Като придружаващи явления при смилането (съответно микронизирането), поради суровите условия в този етап на протичане на

28.03.03

процеса, е разграждане на лекарственото активно вещество, което трябва максимално да се избегне. Поради това безусловна необходимост е добрата стабилност на активното вещество при смилането. Само достатъчно добра стабилност на активното вещество в етапа на смилане позволява получаването на хомогенна формулировка на лекарствното средство, в която по възпроизводим начин, се осигурява съдържание на определеното количество от активно вещество.

Друг проблем, който може да възникне в процеса на смилане при получаването на желаните лекарствени формулировки е въвеждането на енергия и натоварване повърхността на кристалите. Това при известни обстоятелства може да доведе до полиморфни изменения, до превръщане в аморфна структура или до промени в кристалната решетка. Тъй като за фармацевтичното качество на лекарствена формулировка е желателно винаги да се осигурява една и съща кристална морфология на активното вещество, то и по тази причина се поставят повишени изисквания по отношение на стабилността и свойствата на кристалното активно вещество.

Стабилността на лекарственото активно вещество е освен това важно и за определяне на продължителността на съхранение на лекарствения препарат; тази продължителност е времето за което лекарственото средство може да се използва без какъвто и да е риск. Висока стабилност на лекарствено средство в по-горните състави при различни условия на съхранение представлява поради това едно допълнително предимство както за пациента, така и за производителя.

Заедно с изброените изисквания най-общо трябва да се има предвид, че всяко изменение на състоянието на твърдото вещество на лекарственото средство, което може да подобри неговата физическа и химическа стабилност по отношение на по-малко стабилни форми на същото лекарствено средство представляват съществено предимство.

28.03.03

Задача на изобретението е разработването на нова, стабилна кристална форма на съединението тиотропиев бромид, която да задоволява по-горе споменатите високи изисквания към лекарственото активно вещество.

Техническа същност на изобретението

Намерено бе, че тиотропиев бромид според подбора на условията които се прилагат при пречистването на суровия продукт, получен след техническото му получаване, води до получаването на различни кристални модификации.

Намерено бе, че тези различни модификационни форми могат целево да бъдат получени чрез подбора на използвания при кристализацията разтворител, както и на условията на кристализация.

Изненадващо бе установено, че монохидрата на тиотропиевия бромид, който може да се получи в кристална форма чрез подбора на специфични реакционни условия, задоволява по-горе споменатите високи изисквания и с това разрешава поставената пред настоящето изобретение задача. В съответствие с това, настоящето изобретение се отнася до кристален тиотропиев бромид - монохидрат.

Друг аспект на настоящето изобретение се отнася до метод за получаване на кристални хидрати на тиотропиев бромид. Този метод за получаване се характеризира с това, че тиотропиев бромид, който е получен съгласно описания в EP 418 716 A1 метод, се поема във вода и получената смес се загрява и накрая при бавно охлаждане изкристализират хидратите на тиотропиевия бромид. Освен това изобретението се отнася до кристални хидрати на тиотропиев бромид, които се получават по този метод.

Един аспект на настоящето изобретение се отнася до метод за получаване на кристален тиотропиев бромид - монохидрат, което е описано подробно. За получаването на кристалния монохидрат съгласно

28.03.03

изобретението е необходимо тиотропиев бромид, който е получен съгласно метода описания в EP 418 716 A1 метод, да се поеме във вода, да се загрее, да се проведе пречистване с активен въглен и след отделянето на активния въглен и бавно охлаждане, тиотропиевият бромид - монохидрат да се остави бавно да изкристализира.

Съгласно метода на изобретението се предпочита за се работи по следния начин: В чист реакционен съд с подходящи размери се смесва разтворителя с тиотропиев бромид, който примерно е получен съгласно метода описан в EP 418 716 A1. За едни мол използван тиотропиев бромид се прибавят 0.4 до 1.5 кг, с предпочитание 0.6 до 1 кг, особено предпочитано 0.8 кг вода като разтворител. Получената смес се загрява при бъркане, с предпочитание до над 50^0 C, особено предпочитано на повече от 60^0 C. Максималната избрана температура се определя от температурата на кипене на използвания разтворител вода. Сместа се загрява предимно в границите до 80 - 90^0 C. В този разтвор се поставя активен въглен, сух или влажен от вода. Предпочита се за мол вложен тиотропиев бромид да се поставят 10 до 50 г, особено предпочитано 15 до 35 г , най-добре около 25 г активен въглен. Активният въглен може евентуално преди поставянето му в съдържащия тиотропиев бромид разтвор се да суспендира във вода. За един мол вложен тиотропиев бромид се използват за суспендиране на активния въглен 70 до 200 г, предимно 100 до 150 г, особено предпочитано около 135 г вода. Ако активният въглен преди да се постави в съдържащия тиотропиевия бромид разтвор се суспендира, препоръчва се да се изплакне след това със същото количество вода.

При постоянна температура, след прибавянето на активния въглен бъркането се продължава между 5 и 60 минути, предпочитано между 10 и 30 минути, особено предпочитано около 15 минути и получената смес се филтрува за да се отстрани активния въглен. След това филтъра се промива с вода. За целта за мол вложен тиотропиев бромид се използват

140 до 400 г, с предпочитание 200 до 320 г, най-вече се предпочита около 270 г вода.

След това филтрътът се охлажда бавно, предимно до температура 20 - 25^0 С. Олаждането се провежда със скорост предимно 1 до 10^0 С за 10 до 30 минути, предимно от 2 до 8^0 С за 10 до 30 минути, особено предпочитано от 3 до 5^0 С за около 20 минути. Евентуално след охлаждането на 20 до 25^{-0} С може да се проведе едно допълнително охлаждане до под 20^0 С, особено предпочитано до 10 до 15^0 С.

След проведеното охлаждане се бърка допълнително още между 20 минути и 3 часа, предимно между 40 минути и 2 часа, особено предпочитано около един час за напълно протичане на кристализацията.

Получените кристали след това се изолират от разтворителя чрез филтруване или изсмукване върху нуч-филтър. Ако е необходимо, получените кристали да се подложат на допълнителен етап на промиване, препоръчва се за промиването да се използва вода или ацетон. За мол вложен тиотропиев бромид за промиване на получените кристали от тиотропиев бромид - монохидрат може да се използва 0.1 до 1.0 л, предимно 0.2 до 0.5 л, особено предпочитано около 0.3 л разтворител. Това може евентуално да се повтори. Полученият продукт се суши под вакуум или посредством затоплен въздух до постигане на водно съдържание 2.5 - 4.0 %.

Един аспект на настоящето изобретение се отнася до кристален тиотропиев бромид - монохидрат, който е получен съгласно по-горе описания метод.

Полученият съгласно гореописания метод тиотропиев бромид - монохидрат се подлага на изследване чрез DSC (Differential Scanning Calorimetry). DSC-диаграмата показва два характерни сигнала. Първият, сравнително широк, ендотермален сигнал между 50 - 120^0 С се отнася до обезводняването на тиотропиевия бромид - монохидрат до безводната форма. Вторият, относително остър, ендотермален максимум при 230 ± 5^0

28.03.03

С се преписва на топенето на веществото (фигура 1). Тези данни се получават чрез Mettler DSC 821 и се остойностяват чрез Mettler Software-Paket STAR. Данните са получени при скорост на загряване 10 K/мин.

Тъй като веществото се разлага при топене (= съвпадащ процес на топене), наблюдаваната точка на топене зависи много от скоростта на загряване. При по-малки скорости на загряване процесът на топене-разлагане се наблюдава при по-ниски температури, така например при скорост на загряване 3 K/мин при 220 $\pm 5^0$. Освен това пикът на топене може да е разцепен. Разцепването е толкова по-силно, колкото е по-малка скоростта на загряване при DSC-експеримента.

В съответствие с това, целта на настоящето изобретение е кристален тиотропиевия бромид - монохидрат, който съгласно фигура 1 се охарактеризира с ендотермален максимум при 230 ($\pm 5^0$ C) при скорост на загряване 10 K/мин.

Тиотропиевият бромид - монохидрат съгласно изобретението се охарактеризира чрез ИЧ-спектроскопия. Данните се получават чрез Nicolet FTIR спектрометър и се остойностяват с помощта на Nicolet Softwarepaket OMNIC, Version 3.1. Измерването се провежда с 2.5 мкмола тиотропиев бромид - монохидрат в 300 мг KBr. Полученият ИЧ-спектър е даден на фигура 2. На таблица 1 са дадени характерните ивици на ИЧ-спектър.

Таблица 1: Подреждане на специфичните ивици

дължина на вълната ($см^{-1}$)	съответствие	осцилиращ тип
3570, 3410	O-H	разтягащо осцилиране
3105	арил O-H	разтягащо осцилиране
1730	C=O	разтягащо осцилиране
1260	епоксид C-O	разтягащо осцилиране
1035	естер C-OC	разтягащо осцилиране
720	тиофен	кръгово осцилиране

28.03.03

В съответствие с това, настоящето изобретение се отнася до кристален тиотропиев бромид - монохидрат, който се охарактеризира чрез ИЧ-спектър даден на фигура 2 и който дава ивици при дължина на вълната 3570, 3410, 3105, 1730, 1260, 1035 и 720 $см^{-1}$.

Тиотропиевият бромид - монохидрат съгласно изобретението се охарактеризира чрез рентгенов стуктурен анализ. Измерванията на рентгеновите интензитетни отклонения се провеждат върху AFC7R-кръгов дифрактометър (Rigaku) при използване на монохроматизирано медно Kα-лъчене. Структурното разчитане и прецизирането на кристалната структура се извършва чрез директни методи (програма SHELXS86) FMLQ-прецизиране (програма TeXsan). Експерименталните детйли за кристалната структура, структурното разчитане - прецизиране са дадени в таблица 2

Таблица 2: Ексериментални данни за анализа на кристалната структура на тиотропиев бромид - монохидрат

А. Данни за кристалите	
емпирична формула	$[C_{19}K_{22}NO_4S_2]Br.\ H_2O$
молекулно тегло	472.43 ± 18
цвят и форма на кристалите	безцветни, призматични
измерения на кристалите	0.1 x 0.3 x 0.3 мм
кристална система	моноклинална
тип на решетката	примитивна
пространствена група	$P\ 2_1/n$
решетъчни константи	a= 18.0774 Å
	b = 11.9711 Å
	c = 9.9321 Å
	$\beta = 102.691^0$
	$V = 2096.96\ Å^3$

28.03.03

молекулни единици за елементарна клетка 4

B. Интензитетни измервания

дифрактометър	Rigaku AFC7R
рентгенов генератор	Rigaku RU200
дължина на вълната	λ . 1.54178 Å
	(монохроматизирано медно Kα-лъчене)
ток, напрежение	50 kV, 100 mA
Take-off ъгъл	6
кристален монтаж	носители с водна пара капиляри
кристал-детектор - разстояние	235 мм
отвор на детектора	3.0 мм вертикално и хоризонтално
температура	18
определяне на решетъчните константи	25 рефлекси (50.8 , 2θ < 56.2^0)
сканиращ тип	ω - 2θ
скорост на сканиране	8.0 32.0 /мин в ω
сканираща ширина	$(0.58 + 0.30 \tan \theta)^0$
2θ max	120
измервания	5193
независими рефлекси	3281 (Rint=0.051)
корекции	Lorentz-Polarisation абсорбция (трансмисионни фактори 0.56 - 1-00) Kristall-decay 10.47% отпадък

C. прецизиране

28.03.03

рефлекси ($I > 3\sigma I$)	1078
вариантност	254
съотношение рефлекси/параметер	7.8
R-стойност: R, Rw	0.062, 0.066

Проведеният рентгенов стуктурен анализ показва, че кристален тиотропиев бромид - хидрат има проста моноклинална клетка със следните размери: a= 18.0774 Å, b = 11.9711 Å, c = 9.9321 Å, $\beta = 102.691^0$, V = 2096.96 $Å^3$. В съответствие с това, настоящето изобретение се отнася до кристален тиотропиев бромид - монохидрат, който се характеризира със следната описана елементарна клетка.

Чрез следния рентгенов стурктурен анализ са определени описаните в таблица 3 атомни координати:

Таблица 3: Координати

атом	x	y	z	u (eq)
Br(1)	0.63938(7)	0.0490(1)	0.2651(1)	0.0696(4)
S(1)	0.2807(2)	0.8774(3)	0.1219(3)	0.086(1)
S(2)	0.4555(3)	0.6370(40	0.4214(5)	0.141(2)
O(1)	0.2185(4)	0.7372(6)	0.4365(8)	0.079(3)
O(2)	0.3162(4)	0.6363(8)	0.5349(9)	0.106(3)
O(3)	0.3188(4)	0.9012(5)	0.4097(6)	0.058(2)
O(4)	0.0416(4)	0.9429(6)	0.3390(8)	0.085(3)
O(5)	0.8185(5)	0.0004(8)	0.2629(9)	0.106(3)
N(1)	0.0111(4)	0.7607(6)	0.4752(7)	0.052(2)
C(1)	0.2895(5)	0.7107(9)	0.4632(9)	0.048(3)
C(2)	0.3330(5)	0.7876(8)	0.3826(8)	0.048(3)
C(3)	0.3004(5)	0.7672(8)	0.2296(8)	0.046(3)
C(4)	0.4173(5)	0.7650(8)	0.4148(8)	0.052(3)
C(5)	0.1635(5)	0.6746(9)	0.497(1)	0.062(3)
C(6)	0.1435(5)	0.7488(9)	0.6085(9)	0.057(3)

28.03.03

атом	x	y	z	u (eq)
C(7)	0.0989(6)	0.6415(8)	0.379(1)	0.059(3)
C(8)	0.0382(5)	0.7325(9)	0.3439(9)	0.056(3)
C(9)	0.0761(6)	0.840(1)	0.315(1)	0.064(3)
C(10)	0.1014(6)	0.8974(8)	0.443(1)	0.060(3)
C(11)	0.0785(5)	0.8286(8)	0.5540(9)	0.053(3)
C(12)	-0.0632(6)	0.826(1)	0.444(1)	0.086(4)
C(13)	-0.0063(6)	0.6595(9)	0.554(1)	0.062(3)
C(14)	0.4747(4)	0.8652(9)	0.430(1)	0.030(2)
C(15)	0.2839(5)	0.6644(9)	0.1629(9)	0.055(3)
C(16)	0.528(2)	0.818(2)	0.445(2)	0.22(1)
C(17)	0.5445(5)	0.702(2)	0.441(1)	0.144(6)
C(18)	0.2552(6)	0.684(1)	0.019(1)	0.079(4)
C(19)	0.2507(6)	0.792(1)	-0.016(1)	0.080(4)
H(1)	-0.0767	0.8453	0.5286	0.102
H(2)	-0.0572	0.8919	0.3949	0.102
H(3)	-0.1021	0.7810	0.3906	0.102
H(4)	-0.0463	0.6178	0.4982	0.073
H(5)	-0.0463	0.6178	0.4982	0.073
H(6)	0.0377	0.6134	0.5781	0.073
H(7)	0.1300	0.7026	0.6770	0.069
H(8)	0.1873	0.7915	0.6490	0.069
H(9)	0.1190	0.6284	0.2985	0.069
H(10)	0.0762	0.5750	0.4016	0.069
H(11)	0.1873	0.6082	0.5393	0.073
H(12)	-0.0025	0.7116	0.2699	0.066
H(13)	0.1084	0.8383	0.2506	0.075
H(14)	0.1498	0.9329	0.4626	0.071
H(15)	0.0658	0.8734	0.6250	0.063

29-03-03

атом	x	y	z	u (eq)
H(16)	0.2906	0.5927	0.22065	0.065
H(17)	0.2406	0.6258	-0.0469	0.094
H(18)	0.2328	0.8191	-0.1075	0.097
H(19)	0.4649	0.9443	0.4254	0.037
H(20)	0.5729	0.8656	0.4660	0.268
H(21)	0.5930	0.6651	0.4477	0.165
H(22)	0.8192	-0.0610	0.1619	0.084
H(23)	0.7603	0.0105	0.2412	0.084

x, y, z: фракционни координати

U(eq) средна квадратна амплитуда на атомното движение в кристала.

Друг аспект на настоящето изобретение е, въз основа на фармацевтичната активност на хидрата от изобретението, използването на тиотропиев бромид - монохидрат като лекарствено средство.

За получаването на инхалационно приложими лекарствени средства, по-специално на инхалационен прах, който съдържа описания в изобретението кристален тиотропиев бромид - монохидрат, могат да се използват познати от нивото на техниката методи. В това отношение може да се има предвид DE-A-179 22 07. Следователно един друг аспект на изобретението е инхалационен прах, характеризиращ се с това, че съдържа тиотропиев бромид - монохидрат.

Въз основа на антихолинергичната активност на тиотропиев бромид - монохидрат друг аспект на изобретението цели използването на тиотропиев бромид - монохидрат за получаването на лекарствено средство за лечение на заболявания, при които приложението на антихолинергици може да има лечебна полза. Предпочита се съответното използване за получаване на лекарствено средство за лечение на астма или COPD.

28.03.03

Следващия пример за синтеза служи за илюстриране на примерно проведен метод за получаване на кристален тиотропиев бромид - монохидрат. Той трябва да се разбира като примерен начин на получаване, без да се ограничава изобретението да неговото съдържание.

Пример за синтеза

В подходящ реакционен съд в 25.7 кг вода се поставят 15.0 кг тиотропиев бромид. Сместа се загрява до 80 - 90^0 С и при постоянна температура се бърка докато се получи бистър разтвор. В 4.4 кг вода се суспендира влажен от вода активен въглен (0.8 кг), суспензията се прибавя в съдържащия тиотропиев бромид разтвор и се изплаква с 4.3 кг вода. Така получената смес се бърка най-малко 15 минути при 80 - 90^0 С и след това се филтрува през затоплен филтър при 70^0 С температура на кожуха на апарата. Филтърът се промива с 8.6 кг вода. Съдържанието на апарата се охлажда с 3 - 5^0 С на минута до температура 20 - 25^0 С. При охлаждане със студена вода апарата се охлажда по-нататък до 10 -15^0 С и изкристализирането се довършва чрез най-малко едночасово допълнително бъркане. Кристалите се отделят върху нуч-филтър, изолираната каша от кристали се промива с 9 л студена вода (10 - 15^0 С) и със студен ацетон (10 - 15^0 С). Получените кристали се сушат при 25^0 С над 2 часа в азотен поток.

Добив: 13.4 кг тиотропиев бромид - монохидрат (86 % от теоретичния).

28·03·03

Патентни претенции

1. Кристален тиотропиев бромид - монохидрат.

2. Кристален тиотропиев бромид - монохидрат, съгласно претенция 1, характеризиращ се с ендотермален максимум настъпващ при 230 ± 5^0 C при термичен анализ чрез DSC (Differential Scanning Calorimetry) при скорост на загряване 10K/мин.

3. Кристален тиотропиев бромид - монохидрат, съгласно претенция 1 или 2, характеризиращ се с ИЧ-спектър, който между другото показва ивици при дължина на вълната 3570, 3410, 3105, 1730, 1260, 1035 и 720 $см^{-1}$.

4. Кристален тиотропиев бромид - монохидрат, съгласно претенция 1, 2 или 3, характеризиращ се с проста моноклинална клетка със следните размери: a= 18.0774 Å, b = 11.9711 Å, c = 9.9321 Å, β = 102.691^0, V = 2096.96 $Å^3$.

5. Метод за получаване на кристален тиотропиев бромид - монохидрат, съгласно една от претенциите 1, 2 , 3 или 4, характеризиращ се с това, че

a) тиотропиев бромид се поема във вода,

b) получената смес се загрява,

c) прибавя се активен въглен и

d) след отделяне на активния въглен, тиотропиевият бромид - монохидрат изкристализира от водния разтвор при бавно охлаждане.

6. Метод съгласно претенция 5, характеризиращ се с това, че

a) за един мол вложен тиотропиев бромид се използва 0.4 до 1.5 кг вода,

b) получената смес се загрява до температура по-висока от 50^0 C,

c) за един мол вложен тиотропиев бромид се прибавят 10 до 50 г активен въглен и след прибавянето на активния въглен се бърка допълнително още 5 до 60 минути,

28.03.03

d) получената смес се филтрува, полученият филтрат се охлажда при скорост на охлаждането 1 до 10^0 С за 10 до 30 минути до температура 20 - 25^0 С при което тиотропиевия бромид - монохидрат изкристализира.

7. Лекарствено средство, характеризиращо се с това, че съдържа кристален тиотропиев бромид - монохидрат съгласно претенции 1 до 4.

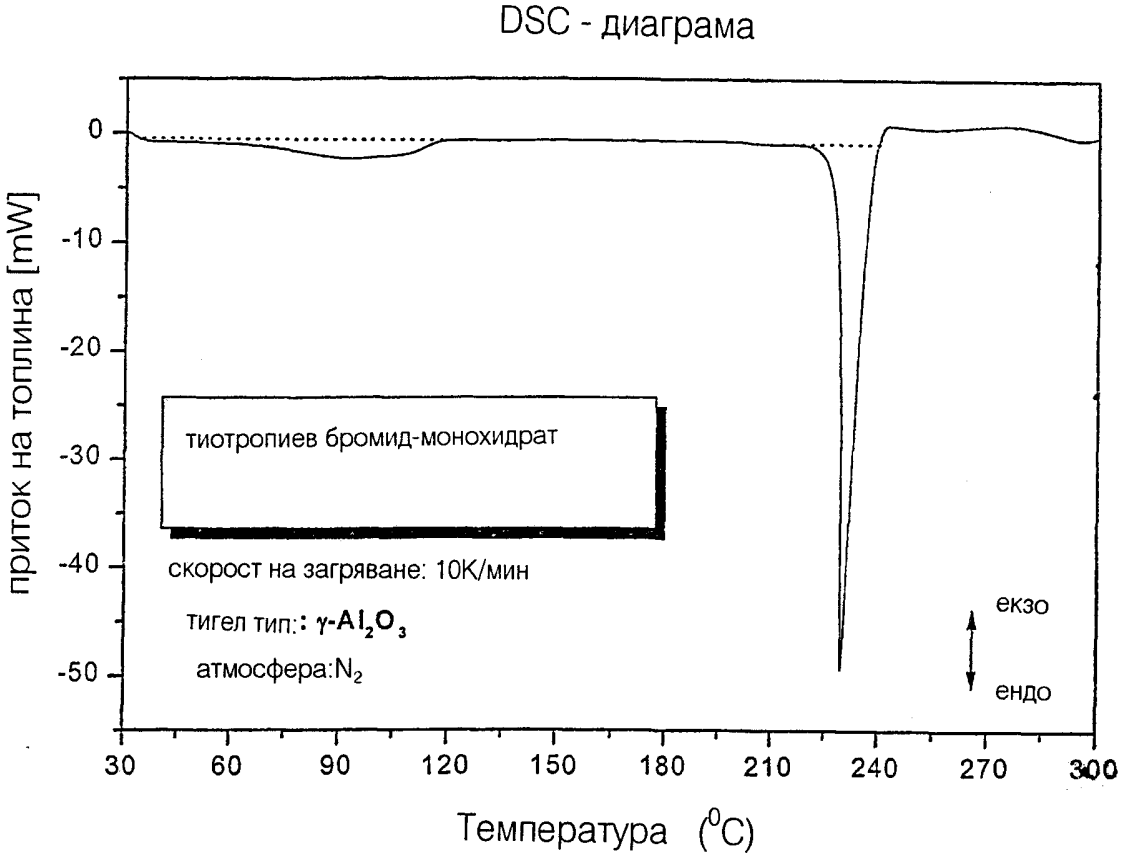
8. Лекарствено средство съгласно претенция 7, характеризиращо се с това, че е под формата на прах за инхалиране.

9. Използване на кристален тиотропиев бромид - монохидрат съгласно претенции 1 до 4 за получаване на лекарствено средство за лечение на заболявания, при които прилагането на антихолинергично средство може да има лечебна полза.

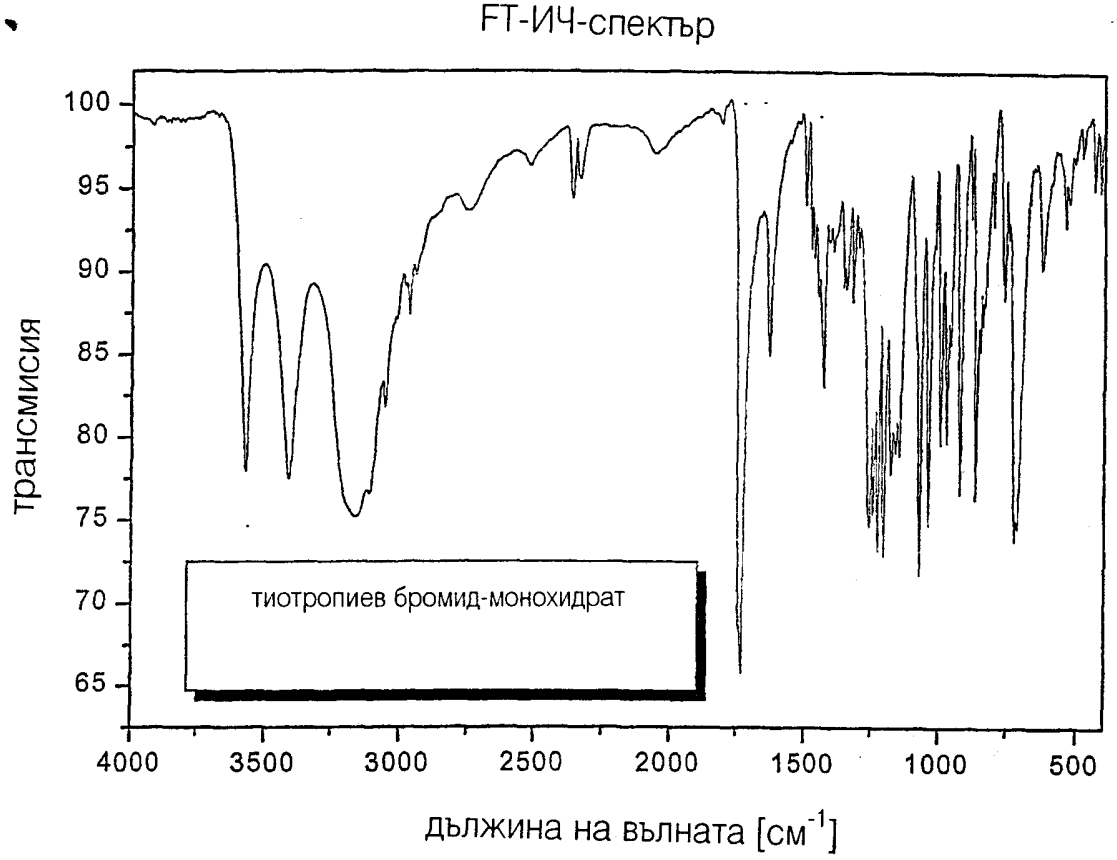
10. Използване съгласно претенция 8, при което се касае до заболявания астма или COPD (хронично обструктивно белодробно заболяване).

11. Използване на получаване на кристални хидрати на триотропиевия бромид, при което тиотропиев бромид се поема във вода, получената смес се загрява и накрая хидратите на тиотропиевия бромид изкристализират при бавно охлаждане.

12. Кристални хидрати на тиотропиев бромид, получени чрез метода съгласно претенция 11.


DSC - диаграма
приток на топлина [mW]
0
-10
-20
-30
-40
-50
30
60
90
120
150
180
210
240
270
300
Температура (0C)
тиотропиев бромид-монохидрат
скорост на загряване: 10K/мин
тигел тип:: γ-Al2O3
атмосфера:N2
екзо
ендо

Фигура 1


FT-ИЧ-спектър
100
95
90
85
80
75
70
65
трансмисия
тиотропиев бромид-монохидрат
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
дължина на вълната [см-1]

Фигура 2