



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2007144531/04, 21.04.2006

(30) Конвенционный приоритет:
02.05.2005 US 60/676,760

(43) Дата публикации заявки: 10.06.2009 Бюл. № 16

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 03.12.2007

(86) Заявка РСТ:
EP 2006/061765 (21.04.2006)

(87) Публикация РСТ:
WO 2006/117300 (09.11.2006)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пov.
И.А.Веселицкой, рег. № 11

(71) Заявитель(и):

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)

(72) Автор(ы):

МОРИЗЕТТЕ Шерри Л. (US),
ТАУА Марк Д. (US),
ОЛИВЕЙРА Марк А. (US)

RU 2007144531 A

(54) НОВЫЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ТИОТРОПИЙБРОМИДА

(57) Формула изобретения

1. Кристаллические формы тиотропийбромида, выбранные из группы, включающей кристаллический ангидрат тиотропийбромида, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пика, соответствующего значению d , равному 5,89 \AA ,

кристаллический сольват тиотропийбромида с метанолом, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пика, соответствующего значению d , равному 4,14 \AA ,

кристаллический сольват тиотропийбромида с этанолом, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пика, соответствующего значению d , равному 4,15 \AA ,

кристаллический сольват тиотропийбромида с изопропанолом, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пика, соответствующего значению d , равному 4,17 \AA ,

кристаллический сольват тиотропийбромида с ТГФ, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пика, соответствующего значению d , равному 4,92 \AA ,

кристаллический сольват тиотропийбромида с 1,4-диоксаном, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пика,

RU 2007144531 A

соответствующего значению d, равному 4,15 Е,

кристаллический сольват тиотропийбромида с диметилформамидом, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пика, соответствующего значению d, равному 5,69 Е,

смешанный кристаллический сольват тиотропийбромида с метиленхлоридом и метилэтилкетоном, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пика, соответствующего значению d, равному 6,56 Е,

кристаллический сольват тиотропийбромида с 1-бутанолом, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пика, соответствующего значению d, равному 4,94 Е.

2. Кристаллический ангидрат тиотропийбромида по п.1, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пиков, соответствующих значениям d, равным 5,89 Е и 4,90 Е.

3. Кристаллический ангидрат тиотропийбромида по п.1, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пиков, соответствующих значениям d, равным 5,89 Е, 4,90 Е и 4,84 Е.

4. Кристаллический сольват тиотропийбромида с метанолом по п.1, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пиков, соответствующих значениям d, равным 4,94 Е и 4,14 Е.

5. Кристаллический сольват тиотропийбромида с метанолом по п.1, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пиков, соответствующих значениям d, равным 4,94 Е, 4,50 Е и 4,14 Е.

6. Кристаллический сольват тиотропийбромида с этанолом по п.1, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пиков, соответствующих значениям d, равным 4,46 Е и 4,15 Е.

7. Кристаллический сольват тиотропийбромида с этанолом по п.1, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пиков, соответствующих значениям d, равным 4,90 Е, 4,46 Е и 4,15 Е.

8. Кристаллический сольват тиотропийбромида с изопропанолом по п.1, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пиков, соответствующих значениям d, равным 4,91 Е и 4,17 Е.

9. Кристаллический сольват тиотропийбромида с изопропанолом по п.1, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пиков, соответствующих значениям d, равным 4,91 Е, 4,48 Е и 4,17 Е.

10. Кристаллический сольват тиотропийбромида с ТГФ по п.1, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пиков, соответствующих значениям d, равным 4,92 Е и 4,15 Е.

11. Кристаллический сольват тиотропийбромида с ТГФ по п.1, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пиков, соответствующих значениям d, равным 5,80 Е, 4,92 Е и 4,15 Е.

12. Кристаллический сольват тиотропийбромида с 1,4-диоксаном по п.1, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пиков, соответствующих значениям d, равным 4,92 Е и 4,15 Е.

13. Кристаллический сольват тиотропийбромида с 1,4-диоксаном по п.1, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пиков, соответствующих значениям d, равным 5,79 Е, 4,92 Е и 4,15 Е.

14. Кристаллический сольват тиотропийбромида с ДМФ по п.1, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пиков, соответствующих значениям d, равным 5,69 Е и 4,94 Е.

15. Кристаллический сольват тиотропийбромида с ДМФ по п.1, отличающийся

наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пиков, соответствующих значениям d , равным 5,69 \AA , 4,94 \AA и 4,11 \AA .

16. Смешанный кристаллический сольват тиотропийбромида с метиленхлоридом и метилэтилкетоном по п.1, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пиков, соответствующих значениям d , равным 6,56 \AA и 4,13 \AA .

17. Смешанный кристаллический сольват тиотропийбромида с метиленхлоридом и метилэтилкетоном по п.1, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пиков, соответствующих значениям d , равным 6,56 \AA , 4,22 \AA и 4,13 \AA .

18. Кристаллический сольват тиотропийбромида с 1-бутанолом по п.1, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пиков, соответствующих значениям d , равным 4,94 \AA и 4,17 \AA .

19. Кристаллический сольват тиотропийбромида с 1-бутанолом по п.1, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пиков, соответствующих значениям d , равным 4,94 \AA , 4,51 \AA и 4,17 \AA .

20. Способ получения кристаллического ангидрата тиотропийбромида по п.1, отличающийся тем, что раствор кристаллического моногидрата тиотропийбромида в диметилформамиде добавляют к ацетонитрилу, полученную смесь охлаждают до температуры ниже 20°C и выделяют образовавшиеся кристаллы.

21. Способ получения кристаллического сольвата тиотропийбромида с метанолом по п.1, отличающийся тем, что безводный тиотропийбромид перекристаллизовывают из содержащего метанол растворителя.

22. Способ получения кристаллического сольвата тиотропийбромида с этанолом по п.1, отличающийся тем, что безводный тиотропийбромид перекристаллизовывают из содержащего этанол растворителя.

23. Способ получения кристаллического сольвата тиотропийбромида с изопропанолом по п.1, отличающийся тем, что раствор кристаллического моногидрата тиотропийбромида в изопропаноле охлаждают до температуры ниже 20°C и выделяют образовавшиеся кристаллы.

24. Способ получения кристаллического сольвата тиотропийбромида с ТГФ по п.1, отличающийся тем, что раствор кристаллического моногидрата тиотропийбромида в приемлемом спирте добавляют к раствору, содержащему ТГФ, и выделяют образовавшиеся кристаллы.

25. Способ получения кристаллического сольвата тиотропийбромида с 1,4-диоксаном по п.1, отличающийся тем, что раствор кристаллического моногидрата тиотропийбромида в приемлемом спирте добавляют к содержащему 1,4-диоксан раствору и выделяют образовавшиеся кристаллы.

26. Способ получения кристаллического сольвата тиотропийбромида с ДМФ по п.1, отличающийся тем, что раствор кристаллического моногидрата тиотропийбромида в ДМФ добавляют к метил-трет-бутиловому эфиру и выделяют образовавшиеся кристаллы.

27. Способ получения смешанного кристаллического сольвата тиотропийбромида с метиленхлоридом и метилэтилкетоном по п.1, отличающийся тем, что раствор кристаллического моногидрата тиотропийбромида в приемлемом спирте добавляют к раствору, содержащему метиленхлорид и метилэтилкетон, полученную смесь при необходимости охлаждают до температуры ниже 20°C и выделяют образовавшиеся кристаллы.

28. Способ получения кристаллического сольвата тиотропийбромида с 1-бутанолом по п.1, отличающийся тем, что раствор кристаллического моногидрата тиотропийбромида в приемлемом спирте добавляют к содержащему 1-бутанол раствору, полученную смесь при необходимости охлаждают до температуры ниже

20°C, предпочтительно ниже 10°C, и выделяют образовавшиеся кристаллы.

29. Фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что она содержит форму тиотропия по одному из пп.1-19.

30. Фармацевтическая композиция по п.29, отличающаяся тем, что она содержит форму тиотропия по одному из пп.1-19 совместно с одним или несколькими действующими веществами, выбранными из бетамиметиков, ингибиторов EGFR, ингибиторов фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4), стероидов и антагонистов LTD4, необязательно в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

31. Применение кристаллического моногидрата тиотропийбромида в качестве исходного материала для получения кристаллической формы тиотропия по п.1.

32. Применение кристаллического безводного тиотропийбромида в качестве исходного материала для получения кристаллической формы тиотропия по п.1.