

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.пов.  
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)**(54) **НОВЫЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ТИОТРОПИЙБРОМИДА**

## (57) Формула изобретения

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

кристаллический сольват тиотропийбромиды с метанолом, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пика, соответствующего значению  $d$ , равному 4,14 Е,

кристаллический сольват тиотропийбромиды с этанолом, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пика, соответствующего значению  $d$ , равному 4,15 Е,

кристаллический сольват тиотропийбромиды с изопропанолом, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пика, соответствующего значению  $d$ , равному 4,17 Е,

кристаллический сольват тиотропийбромиды с ТГФ, отличающийся наличием на его рентгеновской порошковой дифрактограмме пика, соответствующего значению  $d$ , равному 4,92 Е,

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

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 метилэтилкетон, 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 Е, 4,94 Е и 4,11 Е.

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

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

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

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

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 изопропанол 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 метилэтилкетон 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 бета-агонистов, 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.

RU 2 0 0 7 1 4 4 5 3 1 A

RU 2 0 0 7 1 4 4 5 3 1 A