

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.06.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.06.2001 08.04.2002**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/10129710 2002/10215436**
(33) Země priority: **DE DE**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č: 5/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2002/006291**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2003/000265**

(21) Číslo dokumentu:

2004-120

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
C 07 D 451/10
A 61 K 31/46
A 61 P 11/06

(71) Přihlašovatel:
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.
KG, Ingelheim, DE

(72) Původce:
Sieger Peter, Mittelbiberach, DE
Werthmann Ulrike, Biberach, DE

(74) Zástupce:
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název přihlášky vynálezu:
Krystalické anticholinergikum, způsob jeho
výroby a jeho použití pro výrobu léčiva

(57) Anotace:
Řešení se týká krystalického, bezvodého (1 α , 2 β , 4 β , 5 α , 7 β)-
7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-
azoniatricyklo[3,3,1,0^{2,4}]nonan-bromidu, způsobu jeho výroby
a jeho použití pro výrobu léčiva, zvláště pro výrobu léčiva s
anticholinergickým účinkem, pro léčení astma.

CZ 2004 - 120 A3

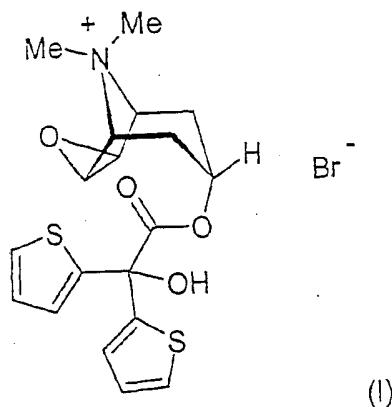
Krystalické anticholinergikum, způsob jeho výroby a jeho použití pro výrobu léčiva

Oblast techniky

Vynález se týká krystalického $(1\alpha, 2\beta, 4\beta, 5\alpha, 7\beta)$ -7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)-oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyklo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-bromidu v bezvodé formě, způsobu jeho výroby a jeho použití pro výrobu léčiva, zvláště pro výrobu léčiva s anticholinergickým účinkem.

Dosavadní stav techniky

Sloučenina $(1\alpha, 2\beta, 4\beta, 5\alpha, 7\beta)$ -7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyklo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-bromid je také známá z evropské patentové přihlášky EP 418 716 A1 a má následující chemickou strukturu:



Sloučenina má cenné farmakologické vlastnosti a je známá pod názvem tiotropiumbromid (BA679BR). Tiotropiumbromid představuje vysoce účinné anticholinergikum a může se proto použít při léčbě astma nebo COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronické obstruktivní plicní onemocnění).

Aplikace tiotropiumbromidu probíhá výhodně inhalativní cestou. Přitom se mohou použít vhodné inhalační prášky, které se plní do vhodných kapslí (inhalet) a aplikují pomocí odpovídajících práškových inhalátorů. Alternativně může inhalativní použití probíhat také aplikací vhodných inhalačních aerosolů. Patří k nim také práškové inhalační aerosoly, které jako hnací plyn obsahují například HFA134a, HFA227 nebo jejich směs.

Správná výroba výše uvedených složení, použitelných pro inhalativní podávání účinné látky, se opírá o různé parametry, které jsou spojeny s povahou účinné látky. U léčiv, které se jako tiotropiumbromid používají ve formě inhalačních prášků nebo inhalačních aerosolů, se pro výrobu formulace používá krystalická účinná látka v mleté (mikronizované) formě. Protože se pro farmaceutickou kvalitu formulace léčiva musí zajistit stále stejná krystalická modifikace účinné látky, kladou se z tohoto důvodu zvýšené požadavky na stabilitu a vlastnosti krystalické účinné látky. Je zvláště žádoucí připravit účinnou látku ve formě jednotné a jasně definované krystalové modifikace. Je dále zvláště žádoucí připravit účinnou látku v krystalické formě, která nemá sklon k tvorbě polymorfních forem.

Kromě výše uvedených požadavků je nutné obecně zohlednit, že každá změna stavu pevné látky léčiva, která může zlepšit jeho fyzikální a chemickou stabilitu oproti méně stabilním formám stejného léčiva, poskytuje značnou výhodu.

Podstata vynálezu

Úkolem vynálezu je tak příprava nové, stabilní, krystalické formy sloučeniny tiotropiumbromidu, která vyhovuje výše uvedeným vysokým požadavkům, které je nutné směřovat na účinnou látku léčiva.

Zjistilo se, že tiotropiumbromid podle volby podmínek, které se mohou použít při čištění surového produktu, získaného technickou výrobou, vzniká v různých krystalových modifikacích.

Zjistilo se, že se tyto různé modifikace mohou cíleně získat volbou rozpouštědla použitého pro krystalizaci a volbou technologických podmínek zvolených při procesu krystalizace.

S překvapením se zjistilo, že z monohydrátu tiotropiumbromidu, který se volbou specifických reakčních podmínek může získat v krystalické formě, se může získat bezvodá krystalová modifikace tiotropiumbromidu, která vyhovuje výše uvedeným vysokým požadavkům a tím řeší úkol, který si klade předkládaný vynález. Podle toho se předkládaný vynález týká tohoto krystalického bezvodého tiotropiumbromidu. Na označení tiotropiumbromid-anhydrát, uvedeném v rámci předkládaného vynálezu, je nutné pohlížet jako na krystalický tiotropiumbromid podle vynálezu v bezvodé formě.

Další aspekt předkládaného vynálezu se týká způsobu výroby krystalické formy bezvodého tiotropiumbromidu. Tento způsob výroby se vyznačuje tím, že se tiotropiumbromid, který se získal například podle výrobního postupu, zveřejněného v EP 418 716 A1, pohltí ve vodě, získaná směs se zahřeje a následně za pomalého ochlazování krystalizuje hydrát tiotropiumbromidu. Z

takto získaného krystalického monohydrátu tiotropiumbromidu se může sušením získat bezvodý, krystalický tiotropiumbromid.

Předkládaný vynález se dále týká krystalického, bezvodého tiotropiumbromidu, který se získá výše uvedeným způsobem.

Jeden aspekt předkládaného vynálezu se týká způsobu výroby krystalického, bezvodého tiotropiumbromidu, přičemž se vychází z krystalického monohydrátu tiotropiumbromidu, který je následně podrobněji popsán.

Pro výrobu krystalického monohydrátu je třeba tiotropiumbromid, který se získal například podle výrobního postupu zveřejněného v EP 418 716 A1, pohltit ve vodě, zahřát, provést čištění aktivním uhlím a po oddělení aktivního uhlí za pomalého ochlazování nechat pomalu krystalizovat monohydrát tiotropiumbromidu. Z tohoto krystalizátu se opatrným zahříváním při více než 50 °C, výhodně při teplotě 60 až 100 °C, zvláště výhodně při teplotě 70 až 100 °C, za sníženého tlaku, výhodně ve vysokém vakuu, po dobu 10 minut až 24 hodin, výhodně 20 minut až 12 hodin, získá bezvodá forma.

Podle vynálezu se výhodně, jak je popsáno výše, v reakční nádobě s vhodnými rozměry smíchá rozpouštědlo s tiotropiumbromidem, který se získal například podle výrobního postupu zveřejněného v EP 418 716 A1.

Na mol použitého tiotropiumbromidu se použije 0,4 až 1,5 kg, výhodně 0,6 až 1 kg, zvláště výhodně ca. 0,8 kg vody, jako rozpouštědlo.

Získaná směs se za míchání zahřeje, výhodně na více než 50 °C, zvláště výhodně na více než 60 °C. Maximální volitelná teplota je určena teplotou varu použitého rozpouštědla - vody.

Výhodně se směs zahřeje v rozmezí teplot 80 až 90 °C.

Do tohoto roztoku se přivede aktivní uhlí, suché nebo ovlhčené vodou. Výhodně se na mol použitého tiotropiumbromidu použije 10 až 50 g, zvláště

výhodně 15 až 35 g, nanejvýš výhodně asi 25 g aktivního uhlí. Případně se před přivedení aktivní uhlí rozplaví v roztoku s obsahem tiotropiumbromidu ve vodě. Na mol použitého tiotropiumbromidu se na rozplavení aktivního uhlí použije 70 až 200 g, výhodně 100 až 160 g, zvláště výhodně ca. 135 g vody. Jestliže se aktivní uhlí před přivedením do roztoku s obsahem tiotropiumbromidu nejdříve rozplaví ve vodě, doporučuje se následně propláchnout stejným množstvím vody.

Při konstantní teplotě se po provedeném přidání aktivního uhlí se směs dále míchá 5 až 60 minut, výhodně 10 až 30 minut, zvláště výhodně asi 15 minut, a získaná směs se filtruje, aby se odstranilo aktivní uhlí. Filtr se následně propláchne vodou. Přitom se na mol použitého tiotropiumbromidu použije 140 až 400 g, výhodně 200 až 320 g, nanejvýš výhodně ca. 270 g vody.

Filtrát se následně pomalu ochladí, výhodně na teplotu 20 až 25 °C. Ochlazování se s výhodou provede rychlostí ochlazování 1 až 10°C za 10 až 30 minut, výhodně 2 až 8°C za 10 až 30 minut, zvláště výhodně 3 až 5°C za 10 až 20 minut, nanejvýš výhodně 3 až 5°C za ca. 20 minut. Po ochlazení na teplotu 20 až 25 °C může případně následovat další ochlazení na teplotu pod 20°C, zvláště výhodně na teplotu 10 až 15°C.

Po provedeném ochlazení se roztok dále míchá 20 minut až 3 hodiny, výhodně 40 minut až 2 hodiny, zvláště výhodně asi jednu hodinu, do úplné krystalizace.

Vzniklé krystaly se následně izolují filtrací nebo odsátím rozpouštědla. Pokud je žádoucí podrobit krystaly dalšímu promývacímu kroku, doporučuje se jako promývací roztok použít vodu nebo aceton. Na mol použitého tiotropiumbromidu se mohou na promytí získaných krystalů monohydrátu tiotropiumbromidu použít 0,1 až 1,0 l, výhodně 0,2 až 0,5 l, zvláště výhodně asi 0,3 l rozpouštědla. Případně se může promývací krok provést opakovaně.

Získaný produkt se suší ve vakuu nebo pomocí ohřátého cirkulačního vzduchu až k dosažení obsahu vody 2,5 až 4,0 %.

Z takto získaného krystalického monohydrátu tiotropiumbromidu se důkladným sušením při více než 50 °C, výhodně při teplotě 60 až 100 °C, zvláště výhodně při teplotě 70 až 100 °C, za sníženého tlaku, výhodně ve

vysokém vakuu, během 15 minut až 24 hodin, výhodně 20 minut až 12 hodin, zvláště výhodně 30 minut až 6 hodin získá bezvodá forma. Zvláště výhodně se sníženým tlakem rozumí hodnota až 0,005 MPa (5×10^{-2} bar), výhodně 0,001 MPa (1×10^{-2} bar), zvláště výhodně 0,0005 MPa (5×10^{-3} bar). Zvláště výhodně se odvodnění na anhydrát provede při tlaku asi 0,0001 MPa (1×10^{-3} bar) nebo menším.

Alternativně k výše uvedenému kroku sušení při zvýšené teplotě za sníženého tlaku lze také bezvodou formu vyrobit umístěním krystalického monohydrátu tiotropiumbromidu nad vhodným sušicím prostředkem, výhodně nad suchým silikagelem při pokojové teplotě po dobu 12 až 96 hodin, výhodně 18 až 72 hodin, zvláště výhodně alespoň 24 hodin. Takto získaná bezvodá forma by se měla podle velikosti částic více nebo méně skladovat za sucha, aby se bezvodý stav konzervoval. V případě bezvodého tiotropiumbromidu ve formě hrubých krystalů, který se může vyrobit například výše uvedeným způsobem, je dostačující skladování při relativní vlhkosti $< 75 \%$ (pokojová vlhkost), aby se získal bezvodý stav. V mikronizovaném stavu, materiálu s velmi zvětšeným povrchem, může příjem vlhkosti probíhat již při nižších vzdušných vlhkostech. Aby se v mikronizovaném stavu získala bezvodá forma, doporučuje se proto bezvodou formu tiotropiumbromidu skladovat nad vysušeným silikagel, dokud neproběhne další zpracování na požadovaný inhalační prášek, který kromě tiotropiumbromidu obsahuje vhodné pomocné látky (například laktózu).

Jeden aspekt předkládaného vynálezu se týká krystalického, bezvodého tiotropiumbromidu, který se získá podle výše uvedeného postupu. Dále se předkládaný vynález týká použití krystalického monohydrátu tiotropiumbromidu pro výrobu krystalického tiotropiumbromidu v bezvodé formě.

Charakteristika krystalického monohydrátu tiotropiumbromidu

Monohydrát tiotropiumbromidu získaný podle výše uvedeného postupu, který slouží jako výchozí materiál pro výrobu krystalického, bezvodého tiotropiumbromidu, byl podroben vyšetření pomocí DSC (Differential Scanning Calorimetry). Diagram DSC má dva charakteristické signály. První, relativně široký, endotermní signál mezi 50 až 120°C se vyvozuje z odvodnění monohydrátu tiotropiumbromidu na bezvodou formu. Druhý, relativně ostré, endotermní maximum při teplotě 230±5 °C se přiřazuje tavení látky za vzniku rozkladu. Tyto údaje byly získány zařízením Mettler DSC 821 a vyhodnoceny pomocí Mettler-Software-Paket STAR. Údaje byly vyneseny při rychlosti ohřevu 10 K/minutu.

Protože se monohydrát tiotropiumbromidu při rozkladu taví (=inkongruentní tavení), závisí sledovaná teplota tání velmi na rychlosti ohřevu. Při malé rychlosti ohřevu se tavení/rozklad pozoruje při výrazně nižších teplotách, tak například s rychlostí ohřevu 3 K/minutu při teplotě 220±5 °C. Může kromě toho nastat, že se pík tavení rozštěpí. Rozštěpení je tím silnější, čím nižší je rychlost ohřevu v experimentu DSC.

Monohydrát tiotropiumbromidu získaný podle výše uvedeného postupu, který slouží jako výchozí materiál pro výrobu krystalického, bezvodého tiotropiumbromidu podle vynálezu, byl charakterizován pomocí IR-spektroskopie. Údaje byly vyneseny pomocí spektrometru Nicolet FTIR a vyhodnoceny pomocí Nicolet softwarepaket OMNC, verze 3.1. Měření bylo provedeno 2,5 μmol monohydrátu tiotropiumbromidu ve 300 mg KBr. Tabulka 1 obsahuje některé z podstatných pásů spektra IR.

Tabulka 1: Přiřazení specifických pásů

Vlnově (cm ⁻¹)	Přiřazení	Typ kmitu
3570, 3410	O-H	Úsečkové kmitání
3105	Akryl C-H	Úsečkové kmitání
1730	C=O	Úsečkové kmitání
1260	Epoxid C-O	Úsečkové kmitání
1035	Ester C-OC	Úsečkové kmitání
720	Thiofen	Kruhové kmitání

Monohydrát tiotropiumbromidu, získaný podle výše uvedeného postupu, který slouží jako výchozí materiál pro výrobu krystalického, bezvodého tiotropiumbromidu podle vynálezu, byl charakterizován pomocí rentgenové strukturní analýzy. Měření intezity ohybu rentgenového záření byla provedena na zařízení AFC7R-4-Kreisdiffraktometer (Rigaku) za použití monochromatického záření mědi K α . Zjištění struktury a zjemnění krystalické struktury probíhalo pomocí přímých metod (Programm SHELXS86) a zjemnění FMLQ (Program TeXsan). Experimentální podrobnosti ke krystalické struktuře, zjištění struktury a zjemnění struktury jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Experimentální údaje ke strukturní analýze monohydrátu tiotropiumbromiduA. Údaje o krystalech

Empirický vzorec	[C ₁₉ H ₂₂ NO ₄ S ₂]Br · H ₂ O
Hmotnost podle vzorce	472,43 + 18,00
Barva a tvar krystalu	bezbarvý, prizmatický
Rozměry krystalu	0,2 x 0,3 x 0,3 mm

Krystalový systém	monoklinní
Typ mřížky	primitivní
Prostorová skupina	$P 2_1/n$
Konstanty mřížky	$a = 18,0774 \text{ \AA}$
	$b = 11,9711 \text{ \AA}$
	$c = 9,9321 \text{ \AA}$
	$\beta = 102,691^\circ$
	$V = 2096,96 \text{ \AA}^3$

Jednotky vzorce na elementární buňku 4

B. Měření intenzity

Difraktometr	Rigaku AFC7R
Rentgenový generátor	Rigaku RU200
Vlnová délka	$\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$ (monochromatické záření mědi $K\alpha$)
Proud, napětí	100 mA, 50 kV
Úhel take-off	6°
Krystalová montáž	vodní parou nasycená kapilára
Odstup krystal-detektor	235 mm
Otvor detektoru	3,0 mm vertikálně a horizontálně
Teplota	18°C
Stanovení konstant mřížky	25 reflexí ($50,8^\circ < 2\Theta < 56,2^\circ$)
Typ skenu	$\Theta - 2\Theta$
$2\Theta_{\text{max}}$	120°
Měření	5193
Nezávislé reflexe	3281 ($R_{\text{int}}=0,051$)

Korektury

Lorentzova polarizace

Absorpce

(Transmisní faktory 0,65 - 1,00)

Rozpad krystalu 10,47 % odpad

C. Ziemenění

Relaxe ($I > 3\sigma$)	1978
Proměnná	254
Poměr reflexe/parametr	7,8
Hodnoty R: R, R _w	0,062, 0,066

Provedená rentgenová strukturní analýza prokázala, že krystalický mono-hydrát tiotropiumbromidu má jednoduchou monoklinní krystalickou buňku s následujícími rozměry:

$$a = 18,0774 \text{ \AA}, b = 11,9711 \text{ \AA}, c = 9,9321 \text{ \AA}, \beta = 102,691^\circ, V = 2096,96 \text{ \AA}^3.$$

Výše uvedenou rentgenovou strukturní analýzou byly stanoveny atomové koordináty uvedené v tabulce 3.

Tabulka 3: Koordináty

Atom	x	y	z	u(ekv.)
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(4)	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)

Pokračování tabulky 3: Koordináty

Atom	x	y	z	u(ekv.)
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)
C(7)	0,0989(6)	0,6415(8)	0,378(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

Pokračování tabulky 3: Koordináty

Atom	x	y	z	u(ekv.)
H(2)	-0,0572	0,8919	0,3949	0,102
H(3)	-0,1021	0,7810	0,3906	0,102
H(4)	-0,0210	0,6826	0,6359	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
H(16)	0,2906	0,5927	0,2065	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:	frakční koordináty;
U(ekv.)	střední kvadratická amplituda atomárního pohybu v krystalu;

Charakteristika krystalického, bezvodého tiotropiumbromidu

Jak je uvedeno výše, je z výchozího krystalického monohydrátu tiotropiumbromidu dostupný krystalický, bezvodý tiotropiumbromid podle vynálezu.

Krystalická struktura bezvodého tiotropiumbromidu byla stanovena z dat práškové rentgenové analýzy s vysokou rozlišovací schopností (synchrotronní záření) nastavením skutečného prostoru takzvaným „simulovaným temperováním“ (simulated annealing). Následná analýza Rietveld byla provedena pro zjemnění strukturních parametrů. Tabulka 4 obsahuje získané experimentální data krystalického, bezvodého tiotropiumbromidu.

Tabulka 4: Experimentální data analýzy krystalové struktury tiotropiumbromidu (bezvodého)

Vzorec	$C_{19}H_{22}NO_4S_2Br$
Teplota [°C]	25
Molekulární hmotnost [g/mol]	472,4
Prostorová skupina	$P2_1/c$
a [Å]	10,4336(2)
b [Å]	11,6332(4)
c [Å]	17,6332(4)
β [°]	105,158(2)
V [Å ³]	2011,89(8)

Z	4
přepočtená hustota [g/cm ⁻³]	1,56
2 Θ (oblast) [°]	2,0 - 20
Interval [°2 Θ]	0,003
Číselný čas/dílek [sek]	3
Vlnová délka [Å]	0,7000

Podle toho se předkládaný vynález týká krystalického, bezvodého tiotropiumbromidu, který se vyznačuje elementární buňkou

$$a = 10,4336(2)\text{Å},$$

$$b = 11,3297(3)\text{Å},$$

$$c = 17,6332(4)\text{Å}$$

$$\alpha = 90^\circ,$$

$$\beta = 105,158(2)^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ (\text{objem buňky} = 2011,89(8)\text{Å}^3).$$

Krystalová struktura bezvodé formy tiotropiumbromidu lze popsat jako strukturu vrstev. Mezi vrstvami vytvořenými z tiotropia jsou umístěny bromidové ionty.

K vysvětlení struktury krystalického, bezvodého tiotropiumbromidu byl při pokojové teplotě na národní synchrotronovém zdroji (Brookhaven National Laboratory, USA) na měřicí stanici X3B1 ($\lambda = 0,700 \text{ Å}$) vytvořen diagram rentgenového prášku s vysokou rozlišovací schopností. Pro tento experiment byl vložen vzorek krystalického monohydrátu tiotropiumbromidu do kapiláry s křemenného skla o průměru 0,7 mm. V peci byla zahřátím na teplotu 80 °C za sníženého tlaku odstraněna voda.

Určení struktury probíhalo takzvaným „simulovaným temperováním“. Přitom se použil programový balíček DASH z Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC, Cambridge, United Kingdom).

Tabulka 5 obsahuje atomové koordináty získané pro krystalický, bezvodý tiotropiumbromid.

Tabulka 5: Koordináty

Atom	x	y	z	U_{iso}
S1	1,0951(8)	0,3648(8)	0,8189(5)	0,075(9)
S1	0,9143(9)	0,1374(8)	0,9856(5)	0,075(9)
O	0,6852(13)	0,2339(6)	0,7369(6)	0,075(9)
O1	0,7389(15)	0,0898(9)	0,8234(6)	0,075(9)
O2	0,8211(10)	0,3897(17)	0,8277(7)	0,075(9)
O3	0,4975(17)	0,4816(9)	0,6011(7)	0,075(9)
N	0,4025(10)	0,2781(8)	0,5511(5)	0,075(9)
C	0,7509(8)	0,1885(6)	0,8038(5)	0,075(9)
C1	0,8593(7)	0,2788(5)	0,8495(4)	0,075(9)
C2	0,9924(9)	0,2533(6)	0,8225(6)	0,075(9)
C3	0,8884(9)	0,2664(7)	0,9382(4)	0,075(9)
C4	0,5848(12)	0,1596(8)	0,6753(8)	0,075(9)
C5	0,4544(13)	0,1929(14)	0,6809(8)	0,075(9)
C6	0,6156(13)	0,1810(13)	0,5973(9)	0,075(9)
C7	0,5493(11)	0,2881(11)	0,5578(6)	0,075(9)
C8	0,5869(12)	0,3832(11)	0,6092(7)	0,075(9)
C9	0,4947(13)	0,3902(10)	0,6575(6)	0,075(9)

Pokračování tabulky 5

Atom	x	y	z	U_{iso}
C10	0,4004(10)	0,2998(11)	0,6332(6)	0,075(9)
C11	0,3220(13)	0,3670(13)	0,4935(6)	0,075(9)
C12	0,3450(19)	0,1643(26)	0,5211(11)	0,075(9)
C13	0,9184(16)	0,3808(9)	0,9920(6)	0,075(9)
C14	1,0313(16)	0,1552(15)	0,8011(15)	0,075(9)
C15	0,9515(17)	0,3374(10)	0,0501(6)	0,075(9)
C16	0,9756(18)	0,2190(11)	1,0742(5)	0,075(9)
C17	1,1483(22)	0,1762(18)	0,7718(24)	0,075(9)
C18	1,1860(16)	0,2800(15)	0,7768(19)	0,075(9)
BR	0,4597(4)	0,8200(15)	0,61902(25)	0,042(9)

Ve výše uvedené tabulce znamenají hodnoty „ U_{iso} “ isotropní teplotní faktory. Například jednokrystalové rentgenové strukturní analýze to odpovídá hodnotám $u(ekv)$.

Tabulka 6 obsahuje reflexy (indexy - h, k, l) práškového diagramu, získaného pro krystalický, bezvodý tiotropiumbromid.

Tabulka 6: Experimentální data krystalové strukturní analýzy bezvodého
tiotropiumbromidu

Č.	h	k	l	$2\Theta_{\text{obs.}}$	$2\Theta_{\text{calc.}}$	$2\Theta_{\text{obs.}} - 2\Theta_{\text{calc.}}$
1	1	0	0	8,762	8,769	-0,007
2	0	1	1	9,368	9,369	-0,001
3	-1	0	2	11,730	11,725	0,005
4	0	1	2	12,997	13,004	-0,007
5	-1	1	2	14,085	14,094	-0,009
6	1	0	2	15,271	15,275	-0,004
7	0	0	3	15,620	15,616	0,004
8	0	2	1	16,475	16,475	0,0
9	1	1	2	17,165	17,170	-0,005
10	2	0	0	17,588	17,591	-0,003
11	-1	2	1	18,009	18,035	-0,026
12	1	2	1	19,336	19,328	0,008
13	-2	1	2	19,596	19,600	-0,004
14	-1	0	4	20,417	20,422	-0,005
15	0	0	4	20,865	20,872	-0,007
16	2	1	1	21,150	21,145	0,005
17	-2	1	3	21,759	21,754	0,005
18	0	2	3	22,167	22,160	0,007

Pokračování tabulky 6

Č.	h	k	l	$2\Theta_{\text{obs.}}$	$2\Theta_{\text{calc.}}$	$2\Theta_{\text{obs.}} - 2\Theta_{\text{calc.}}$
19	-1	2	3	22,289	22,288	0,001
20	2	0	2	22,735	22,724	0,011
21	-2	2	1	23,163	23,159	0,004
22	-2	0	4	23,567	23,575	-0,008
23	2	1	2	24,081	24,058	0,023
24	1	0	4	24,746	24,739	0,007
25	-1	3	1	25,220	25,221	-0,001
26	1	2	3	25,359	25,365	-0,006
27	0	3	2	25,790	25,783	0,007
28	1	1	4	25,978	25,975	0,003
29	0	2	4	26,183	26,179	0,004
30	-1	3	2	26,383	26,365	0,018
31	-1	1	5	26,555	26,541	0,014
32	-3	1	2	27,024	27,021	0,003
33	3	1	0	27,688	27,680	0,008
34	-3	1	3	28,221	28,215	0,006
35	3	0	1	28,377	28,376	0,001
36	-3	0	4	29,246	29,243	0,003

Pokračování tabulky 6

Č.	h	k	l	$2\Theta_{\text{obs.}}$	$2\Theta_{\text{calc.}}$	$2\Theta_{\text{obs.}} - 2\Theta_{\text{calc.}}$
37	3	1	1	29,459	29,471	-0,012
38	-1	2	5	29,906	29,900	0,006
39	-3	2	1	30,171	30,165	0,006
40	0	2	5	30,626	30,626	0,0
41	1	1	5	30,871	30,856	0,015
42	0	0	6	31,504	31,532	-0,028
43	2	1	4	31,826	31,847	-0,021
44	-2	1	6	32,888	32,888	0,0
45	1	4	1	33,605	33,615	-0,010
46	3	0	3	34,379	34,377	0,002
47	1	0	6	35,021	35,018	0,003
48	-4	1	1	35,513	35,503	0,01
49	1	1	6	35,934	35,930	0,004
50	-1	1	7	36,544	36,543	0,001
51	-4	1	4	37,257	37,255	0,002
52	-4	2	2	37,933	37,952	-0,019
53	4	1	1	38,258	38,264	-0,006

Další aspekt předkládaného vynálezu se v důsledku farmaceutické účinnosti bezvodé formy podle vynálezu týká použití krystalického, bezvodého tiotropiumbromidu jako léčivo. Při výrobě léčiva aplikovatelného inhalativní cestou, zvláště inhalačního prášku, který obsahuje bezvodý, krystalický tiotropiumbromid, popsany předkládaným vynálezem, se může postupovat způsobem, známým ze stavu techniky. Tím se lze odkázat například na obsah DE-A-179 22 07. Podle toho se další aspekt předkládaného vynálezu zaměřuje na inhalační prášek, který se vyznačuje obsahem krystalického, bezvodého tiotropiumbromidu.

V důsledku vysoké účinnosti tiotropiumbromidu obsahují výše uvedené inhalační prášky kromě účinné látky s výhodou dále fyziologicky přijatelné pomocné látky. Přitom se mohou například použít následující fyziologicky nezávadné pomocné látky: monosacharidy (například glukóza nebo arabinóza), disacharidy (například laktóza, sacharóza, maltóza) oligo- a polysacharidy (například dextran), polyalkoholy (např. sorbit, mannit, xylit), soli (například chlorid sodný, uhličitan sodný) nebo vzájemné směsi těchto pomocných látek. S výhodou se používají mono- nebo disacharidy, přičemž výhodné je použití laktózy nebo glukózy, zvláště, ale ne výlučně, ve formě svých hydrátů. Jako zvláště výhodné se jako pomocná látka ve smyslu vynálezu použije laktóza, nanejvýš výhodně monohydrát laktózy.

Pomocné látky mají v rámci inhalačních prášků podle vynálezu, které se vyznačují obsahem bezvodého, krystalického tiotropiumbromidu, maximální střední velikost částic až 250 μm , výhodně 10 až 150 μm , zvláště výhodně 15 až 80 μm . Případně se může zdát účelné k výše uvedeným pomocným látkám přimíchat jemnější frakce pomocných látek se střední velikostí částic 1 až 9 μm . Posledně uvedené jemnější pomocné látky se rovněž zvolí z výše uvedené skupiny použitelných pomocných látek.

Výhodné inhalační prášky, obsahující anhydrát tiotropiumbromidu podle vynálezu, se vyznačují tím, že se pomocná látka skládá z hrubší pomocné látky se střední velikostí částic 17 až 50 μm , zvláště výhodně 20 až 30 μm a jemnější pomocné látky se střední velikostí částic 2 až 8 μm , zvláště výhodně 3 až 7 μm . Přitom se střední velikostí částic ve zde použitém smyslu rozumí 50% hodnota z objemu rozdělení, měřeného laserovým difraktometrem podle metody suché disperze. Výhodné jsou inhalační prášky, u nichž podíl jemnější pomocné látky na celkovém množství pomocné látky činí 3 až 15 %, zvláště výhodně 5 až 10 %.

Možným způsobem výroby tohoto výhodného inhalačního prášku podle vynálezu je následně podrobněji popsán.

Po navážení výchozích materiálů probíhá nejprve zhotovení směsi pomocných látek z definovaných frakcí hrubší pomocné látky a jemnější pomocné látky. Následně probíhá výroba inhalačního prášku podle vynálezu ze směsi pomocných látek a účinné látky. Má-li se aplikovat pomocí inhalet ve vhodných inhalátorech, navazuje na výrobu inhalačních prášků zhotovení kapslí s obsahem prášku.

Výroba inhalačních prášků podle vynálezu probíhá smícháním hrubších podílů pomocných látek se jemnějšími podíly pomocných látek a následným smícháním takto získané směsi pomocných látek s účinnou látkou.

Při výrobě směsi pomocných látek se hrubší a jemnější podíly pomocných látek přivedou do vhodné směsné nádoby. Přidávání obou složek probíhá výhodně síťovým granulátorem o velikosti ok 0,1 až 2 mm, zvláště výhodně 0,3 až 1 mm, nanejvýš výhodně 0,3 až 0,6 mm. Výhodně se do směsné nádoby předloží hrubší pomocná látka a následně se přivede jemnější podíl pomocné látky. S výhodou probíhá při tomto způsobu směšování přidávání obou složek po částech, přičemž se nejprve předloží jedna část hrubší pomocné látky a následně se střídavě přidává jemnější a hrubší pomocná látka. Zvláště výhodné je při výrobě směsi pomocných látek střídavé nasypávání obou složek po vrstvách. Výhodně probíhá nasypávání obou

složek střídavě po 15 až 45, zvláště výhodně po 20 až 40 vrstvách. Míchání obou pomocných látek může probíhat již během přidávání obou složek. Výhodně se ovšem míchá teprve po nasetí obou složek po vrstvách.

Po výrobě směsi pomocných látek se tato směs a účinná látka přivedou do vhodné míchací nádoby. Použitá účinná látka má střední velikost částic 0,5 až 10 μm , výhodně 1 až 6 μm , zvláště výhodně 2 až 5 μm . Přidání obou složek probíhá výhodně síťovým granulátorem o velikosti ok 0,1 až 2 mm, zvláště výhodně 0,3 až 1 mm, nanejvýš výhodně 0,3 až 0,6 mm. Výhodně se směs pomocných látek předloží a následně se do směsné nádoby přivede účinná látka. S výhodou probíhá při tomto míchání přidávání obou složek po částech. Zvláště výhodné je při výrobě směsi pomocných látek střídavé nasévání obou složek po vrstvách. Výhodně probíhá nasévání obou složek střídavě po 25 až 65, zvláště výhodně po 30 až 60 vrstvách. Směšování směsi pomocných látek s účinnou látkou může probíhat již během přidávání obou složek. Výhodně se ovšem směšuje až po nasetí obou složek po vrstvách.

Takto získaná prášková směs se může opět jednou nebo vícekrát prosít síťovým granulátorem a následně podrobit dalšímu směšování.

Inhalační prášky získané podle výše uvedeného způsobu s výhodou obsahují asi 0,001 - 2 % tiotropia ve směsi s fyziologicky přijatelnou pomocnou látkou. Výhodné jsou inhalační prášky, které obsahují 0,04 až 0,8 % tiotropia ve směsi s některou fyziologicky nezávadnou pomocnou látkou, vyznačující se tím, že se pomocná látka skládá ze směsi hrubší pomocné látky se střední velikostí částic 15 až 80 μm a jemnější pomocnou látkou se střední velikostí částic 1 až 9 μm , přičemž podíl jemnější pomocné látky na celkovém množství pomocné látky činí 1 až 20 %.

Výhodné jsou podle vynálezu inhalační prášky, které obsahují 0,08 až 0,64 %, zvláště výhodně 0,16 až 0,4 % tiotropia.

Pokud se ve výše uvedených inhalačních práscích použije bezvodý, krystalický tiotropiumbromid, obsahují tyto práškové směsi s výhodou 0,0012 -

2,41 % anhydrátu tiotropiumbromidu. Odpovídajícím způsobem jsou výhodné inhalační prášky, které obsahují 0,048 až 0,96 % anhydrátu tiotropiumbromidu. Podle vynálezu jsou zvláště zajímavé inhalační prášky, které obsahují 0,096 až 0,77 %, zvláště výhodně 0,19 až 0,48 % anhydrátu tiotropiumbromidu.

U procentuálních údajů, uvedených v rámci předkládaného vynálezu, se jedná stále o hmotnostní procenty.

Alternativní, rovněž výhodná forma provedení výroby inhalačních prášků, obsahujících anhydrát tiotropiumbromidu, může dále probíhat tak, že se vychází z inhalačních prášků, které byly formulovány na bázi krystalického monohydrátu tiotropiumbromidu. Ty obsahují 0,0012 až 2,5 %, výhodně 0,05 až 1 %, výhodně 0,1 až 0,8 %, zvláště výhodně 0,2 až 0,5 % krystalického monohydrátu tiotropiumbromidu a jsou výhodně dostupné analogicky k výše uvedenému způsobu. Tyto inhalační prášky, obsahující krystalický monohydrát tiotropiumbromidu, se mohou sušit při teplotě větší než 60 °C, výhodně 65 - 100 °C, zvláště výhodně při teplotě 70 - 100 °C, za sníženého tlaku, výhodně ve vysokém vakuu, po dobu 15 minut až 24 hodin, výhodně 20 minut až 12 hodin, zvláště výhodně 30 minut až 6 hodin, za vzniku inhalačních prášků, obsahujících anhydrát tiotropiumbromidu podle vynálezu, buď před plněním odpovídajících inhalačních kapslí nebo výhodně po naplnění do odpovídajících inhalačních kapslí. Zvláště výhodně se sníženým tlakem rozumí hodnota až 0,005 MPa (5×10^{-2} bar), výhodně 0,001 MPa (1×10^{-2} bar), zvláště výhodně 0,0005 MPa (5×10^{-3} bar). Zvláště výhodně se výše uvedené odvodnění na anhydrát provede při tlaku asi 0,0001 MPa (1×10^{-3} bar) nebo menším.

V důsledku anticholinergického účinku tiotropiumbromidu se další aspekt předkládaného vynálezu zaměřuje na použití krystalického, bezvodého tiotropiumbromidu pro výrobu léčiva pro léčbu onemocnění, kde aplikace

anticholinergika může rozvinout terapeutické použití. Výhodné je odpovídající použití pro výrobu léčiva pro léčbu astma nebo COPD.

Následující příklad syntézy slouží pro objasnění exemplárně provedeného způsobu výroby bezvodého, krystalického tiotropiumbromidu. Rozumí se tím pouze možné například uvedené postupy, aniž by omezovaly rozsah vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad syntézy

A) Výroba krystalického monohydrátu tiotropiumbromidu

Ve vhodné reakční nádobě se do 25,7 kg vody přivede 15,0 kg tiotropiumbromidu. Směs se zahřeje na teplotu 80 až 90 °C a při stejné teplotě se míchá tak dlouho, dokud nevznikne čirý roztok. Ve 4,4 kg vody se rozplaví vodou zvlhčené aktivní uhlí (0,8 kg), tato směs se přivede do roztoku s obsahem tiotropiumbromidu a následně promyje 4,3 kg vody. Takto získaná směs se míchá alespoň 15 minut při teplotě 80 až 90 °C a následně se zfiltruje zahřátým filtrem do zařízení, předehřátého na teplotu pláště 70 °C. Filtr se následně promyje 8,6 kg vody. Obsah zařízení se ochladí rychlostí 3 až 5 °C za 20 minut na teplotu 20 až 25 °C. Chlazením studenou vodou se zařízení dále ochladí na teplotu 10 až 15 °C a alespoň jednogodinovým následným mícháním se zcela dokončí krystalizace. Krystalizát se izoluje nučí, izolovaná krystalová kaše se promyje 9 l studené vody (10 až 15 °C) a studeným acetonem (10 až 15 °C). Získané krystaly se při teplotě 25 °C suší 2 hodiny v proudu dusíku.

Výtěžek: 13,4 kg monohydrátu tiotropiumbromidu (86 % teoretického výtěžku)

B) Výroba krystalického, bezvodého tiotropiumbromidu

Z krystalického monohydrátu tiotropiumbromidu, získaného způsobem popsaným výše, se pečlivým sušením při teplotě 80 až 100 °C za sníženého tlaku, výhodně ve vysokém vakuu (při tlaku asi 0,0001 MPa (1×10^{-3} bar) nebo menším) po dobu alespoň 30 minut vyrobí bezvodá forma. Alternativně ke kroku sušení při teplotě 80 až 100 °C ve vakuu se může bezvodá forma také vyrobit skladováním nad vysušeným silikagelem při pokojové teplotě po dobu alespoň 24 hodin.

Zastupuje:


JUDr. ZDENKA KOREJZOVÁ
ADVOKÁTKA

Patentové nároky

1. Bezvodý, krystalický tiotropiumbromid, v y z n a č u j í c í s e t í m, že má monoklinní elementární buňku, stanovenou rentgenovou strukturní analýzou, s parametry $a = 10,4336(2)\text{\AA}$, $b = 11,3297(3)\text{\AA}$, $c = 17,6332(4)\text{\AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 105,158(2)^\circ$ a $\gamma = 90^\circ$ (objem buňky = $2011,89(8)\text{\AA}^3$).
2. Způsob výroby krystalického, bezvodého tiotropiumbromidu podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se vyrobí důkladným sušením při teplotě větší než 50°C , výhodně při teplotě 60 až 100°C , za sníženého tlaku.
3. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sušení probíhá po dobu 15 minut až 24 hodin.
4. Způsob výroby krystalického, bezvodého tiotropiumbromidu podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se vyrobí skladováním krystalického monohydrátu tiotropiumbromidu nad vhodným sušicím prostředkem po dobu 12 až 96 hodin.
5. Krystalický, bezvodý tiotropiumbromid, který se získá podle některého z nároků 2, 3 nebo 4.
6. Použití krystalického monohydrátu tiotropiumbromidu pro výrobu krystalického, bezvodého tiotropiumbromidu.
7. Léčivo, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje krystalický, bezvodý tiotropiumbromid podle některého z nároků 1 až 5.

8. Léčivo podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jedná o inhalační prášek.
9. Inhalační prášek podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že ve směsi s některou fyziologicky přijatelnou pomocnou látkou obsahuje krystalický, bezvodý tiotropiumbromid podle nároku 1 nebo 5.
10. Inhalační prášek podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je pomocná látka zvolena ze skupiny, sestávající z glukózy a laktózy.
11. Použití krystalického, bezvodého tiotropiumbromidu podle některého z nároků 1 nebo 5 pro výrobu léčiva pro léčbu onemocnění, u nichž může aplikace anticholinergika rozvinout terapeutické použití.
12. Použití podle nároku 11, přičemž se jedná o onemocnění astma nebo COPD.

Zastupuje:


JUDr. ZDENKA KOREJZOVÁ
ADVOKÁTKA