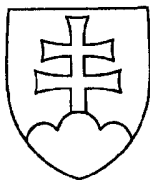


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **436-2003**
(22) Dátum podania prihlášky: **28. 9. 2001**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **7. 9. 2009**
Vestník ÚPV SR č.: **9/2009**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **100 50 621.6**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **12. 10. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **5. 8. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **8/2003**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **17. 8. 2009**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP01/11225**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/30928**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(11) Číslo dokumentu:

287009

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2009):

C07D 451/00
A61K 31/46
A61P 43/00

(73) Majiteľ: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG, Ingelheim am Rhein, DE;**

(72) Pôvodca: **Banholzer Rolf, Stuttgart, DE;**
Graulich Manfred, Waldalgesheim, DE;
Kulinna Christian, Attenweiler, DE;
Mathes Andreas, Ockenheim, DE;
Meissner Helmut, Ingelheim, DE;
Sieger Peter, Mittelbiberach, DE;
Specht Peter, Ober-Hilbersheim, DE;
Trunk Michael, Ingelheim am Rhein, DE;

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Kryštalický monohydrát tiotropiumbromidu, spôsob jeho výroby, farmaceutický prostriedok s jeho obsahom a jeho použitie**

(57) Anotácia:
Je opísaný kryštalický monohydrát tiotropiumbromidu ((1 α , 2 β , 4 β , 5 α , 7 β)-7-[(hydroxydi-2-tienyl-acetyl)oxy]-9,9-dimetyl-3-oxa-9-azoniatricyklo[3.3.1.0^{2,4}]nonán-bromidu), spôsob jeho výroby, farmaceutický prostriedok s jeho obsahom a jeho použitie na výrobu lieku s anticholinergickým účinkom.

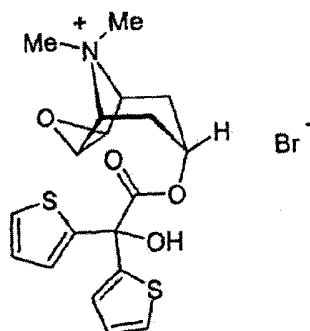
SK 287009 B6

Oblasť techniky

Vynález sa týka kryštalického monohydrátu (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hydroxydi-2-tienylacetyl)oxy]-9,9-dimetyl-3-oxa-9-azoniatricyklo[3.3.1.0^{2,4}]nonán-bromidu, spôsobu jeho výroby, ako aj jeho použitia na výrobu lieku, najmä na výrobu lieku s anticholinergickým účinkom.

Doterajší stav techniky

Zlúčenina (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(hydroxydi-2-tienyl-acetyl)oxy]-9,9-dimetyl-3-oxa-9-azoniatricyklo[3.3.1.0^{2,4}]nonán-bromid je známa z európskej patentovej prihlášky EP 418 716 A1 a má nasledujúcu chemický štruktúrny vzorec:



(I).

Zlúčenina má cenné farmakologické vlastnosti a je známa pod označením tiotropiumbromid (BA679). Tiotropiumbromid predstavuje vysoko účinné anticholinergikum a môže preto byť terapeuticky užitočný na liečenie astmy alebo COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronické obštrukčné ochorenie pľúc).

Aplikácia tiotropiumbromidu sa uskutočňuje výhodne inhalačne. Pri tomto spôsobe je možné použiť inhalačné prášky, ktoré sa aplikujú naplnené do vhodných kapsúl (inhalety) pomocou príslušných inhalátorov práškov. Alternatívne k tomu môže inhalácia prebiehať aj aplikáciou vhodných inhalačných aerosólov. K týmto patria aj práškové inhalačné aerosóly, ktoré obsahujú ako hnací plyn napríklad HFA134a, HFA227 alebo ich zmes.

Správna výroba zmesi použiteľnej ako liek na inhalačnú aplikáciu sa opiera o rôzne parametre, ktoré sú spojené so samotnou vlastnosťou účinnej látky lieku. Bez obmedzenia tohto sú príkladmi týchto parametrov stabilita účinnosti východiskovej látky pri rôznych podmienkach okolia, stabilita počas výroby farmaceutickej zmesi, ako aj stabilita v konečnej formulácii lieku. Účinná látka lieku použitá na výrobu uvedeného farmaceutického prostriedku by mala byť taká čistá, ako je to len možné, a musí byť zaručená jej stabilita počas dlhodobého skladovania pri rôznych podmienkach okolia. Toto je nevyhnutne potrebné na zamedzenie použitia farmaceutických prostriedkov, v ktorých sa okrem skutočnej účinnej látky nachádzajú aj napríklad produkty jej rozkladu. V takomto prípade môže byť obsah účinnej látky nachádzajúcej sa v kapsule nižší, ako je špecifikované. Absorpcia vlhkosti znižuje obsah účinnej látky lieku z dôvodu prírastku hmotnosti spôsobenej absorpciou vody. Lieky so sklonom k absorpcii vlhkosti musia byť počas skladovania chránené pred vlhkosťou, napríklad prídavkom vhodných sušiacich prostriedkov alebo skladovaním lieku v prostredí chránenom pred vlhkosťou. Okrem toho môže absorpcia vlhkosti znižovať obsah účinnej látky lieku počas výroby, ak bol liek vystavený prostrediu bez akejkoľvek ochrany pred vlhkosťou.

Rovnomerné rozdelenie liečiva vo farmaceutickom prostriedku je kritický faktor, najmä vtedy, keď je potrebné nízke dávkovanie liečiva. Na zaistenie rovnomerného rozdelenia je možné zníženie veľkosti častíc účinnej látky na vhodnú hodnotu, napríklad mletím. Ďalší aspekt, ktorý je významný pri účinných látkach aplikovaných inhalačne v práškovej forme, je podmienený okolnosťou, že pri inhalácii sa do pľúc dostanú iba častice určitej veľkosti. Veľkosť častíc týchto častíc schodných pre pľúca (inhalovateľný podiel) je v rozsahu submikrometrov. Na získanie účinnej látky zodpovedajúcej veľkosti častíc je rovnako potrebný proces mletia (takzvaná mikronizácia). Pretože ako sprievodný jav mletia (prípadne mikronizácie) musí byť napriek tvrdým podmienkam počas procesu v širokom rozsahu minimalizovaný rozklad účinnej látky lieku, je bezpodmienečnou nevyhnutnosťou vysoká stabilita účinnej látky pri mletí. Iba dostatočne vysoká stabilita účinnej látky pri mletí dovoľuje výrobu homogénnej formulácie lieku, v ktorej je neustále reprodukovateľným spôsobom obsiahnuté určené množstvo účinnej látky.

Ďalšou problematikou, ktorá sa môže vyskytnúť počas mletia pri výrobe želanej formulácie lieku, je prísun energie týmto procesom a zaťaženie povrchu kryštálov. Toto môže viesť za určitých okolností k polymorfným zmenám, k premene na amorfný vzhľad alebo k zmenám v kryštalickej mriežke. Pretože pre farma-

ceutickú kvalitu formulácie lieku musí byť zaručená neustále tá istá kryštalická morfológia účinnej látky, kladú sa aj z tohto dôvodu zvýšené nároky na stabilitu a vlastnosti kryštalickej účinnej látky.

Stabilita účinnej látky lieku je ďalej vo farmaceutických prostriedkoch dôležitá na stanovenie doby platnosti špeciality lieku; táto doba je doba, počas ktorej je možné podať liek bez akéhokoľvek rizika. Vysoká stabilita liečiva v uvedených farmaceutických prostriedkoch pri rôznych podmienkach skladovania je preto

Okrem uvedených predpokladov je potrebné všeobecne zohľadniť, že každá zmena stavu tuhej látky liečiva, ktorá môže zlepšiť jeho fyzikálnu a chemickú stabilitu, predstavuje značnú výhodu proti menej stabilným formám toho istého liečiva.

Úloha vynálezu spočíva týmto v príprave novej, stabilnej kryštalickej formy zlúčeniny tiotropiumbromid, ktorá spĺňa uvedené vysoké nároky, ktoré sú smerované na účinnú látku lieku.

Podstata vynálezu

Zistilo sa, že tiotropiumbromid vzniká podľa voľby podmienok, ktoré sa použijú pri čistení surového produktu získaného technickou výrobou, v rôznych kryštalických modifikáciách.

Ďalej sa zistilo, že tieto rozličné kryštalické modifikácie je možné rozhodujúco získať cielene voľbou rozpúšťadla použitého na kryštalizáciu, ako aj výberom podmienok procesu kryštalizácie.

Prekvapujúco sa zistilo, že monohydrát tiotropiumbromidu, ktorý je možné získať voľbou špecifických reakčných podmienok v kryštalickej forme, vyhovuje na začiatku uvedeným vysokým nárokom, a tým rieši úlohu, ktorá je základom predloženého vynálezu. Podstatou vynálezu je teda kryštalický monohydrát tiotropiumbromidu.

Ďalej sa vynález týka spôsobu výroby kryštalických hydrátov tiotropiumbromidu. Tento spôsob výroby sa vyznačuje tým, že tiotropiumbromid, ktorý sa získal napríklad spôsobom výroby uverejneným v EP 418 716 A1, sa rozpustí vo vode, získaná zmes sa zohreje a následne vykryštalizujú pri pomalom ochladzovaní hydráty tiotropiumbromidu. Predložený vynález sa ďalej týka kryštalických hydrátov tiotropiumbromidu, ktoré je možné získať uvedeným spôsobom.

Jeden z aspektov predloženého vynálezu sa týka spôsobu výroby kryštalického monohydrátu tiotropiumbromidu, ktorý bude následne podrobne opísaný. Na výrobu kryštalického monohydrátu podľa predloženého vynálezu je potrebné rozpustiť vo vode tiotropiumbromid, ktorý bol získaný napríklad spôsobom výroby uverejnenom v EP 418 716 A1, zohriať, vykonať čistenie na aktívnom uhlí a po oddelení aktívneho uhlia nechať pri pomalom ochladzovaní pomaly vykryštalizovať monohydrát tiotropiumbromidu.

Podľa vynálezu je výhodné postupovať, ako bude v nasledujúcom opísané. V reakčnej nádobe vhodného rozmeru sa zmieša rozpúšťadlo s tiotropiumbromidom, ktorý bol získaný napríklad spôsobom výroby uverejnenom v EP 418 716 A1. Na mol použitého tiotropiumbromidu sa použijú od 0,4 do 1,5 kg, výhodnejšie od 0,6 do 1 kg, najvýhodnejšie približne 0,8 kg vody ako rozpúšťadla. Získaná zmes sa zohreje za miešania, výhodnejšie na teplotu vyššiu ako 50 °C, výhodnejšie na teplotu vyššiu ako 60 °C. Maximálne voliteľnú teplotu určuje teplota varu použitého rozpúšťadla vody. Výhodnejšie sa zmes zohreje na teplotu v rozsahu od 80 do 90 °C. Do tohto roztoku sa pridá aktívne uhlie, suché alebo zvlhčené vodou. Výhodné je použiť na mol použitého tiotropiumbromidu od 10 do 50 g, výhodnejšie od 15 do 35 g, najvýhodnejšie približne 25 g aktívneho uhlia. Prípadne sa aktívne uhlie pred vložením do roztoku obsahujúceho tiotropiumbromid rozplaví vo vode. Na mol použitého tiotropiumbromid sa použije na rozplavenie aktívneho uhlia od 70 do 200 g, výhodnejšie od 100 do 160 g, najvýhodnejšie približne 135 g vody. Ak je aktívne uhlie pred pridaním do roztoku obsahujúceho tiotropiumbromid rozplavené vo vode, odporúča sa premytie rovnakým množstvom vody.

Po vykonanom prídavku aktívneho uhlia ďalej sa mieša pri konštantnej teplote počas od 5 až do 60 minút, výhodnejšie od 10 do 30 minút, najvýhodnejšie približne 15 minút, a získaná zmes sa prefiltruje, aby sa odstránilo aktívne uhlie. Filter sa následne premyje s vodou. Tu sa použije na mol použitého tiotropiumbromidu od 140 do 400 g, výhodnejšie od 200 do 320 g, najvýhodnejšie približne 270 g vody.

Filtrát sa následne pomaly ochladí, výhodnejšie na teplotu 20 až 25 °C. Ochladenie sa vykoná výhodnejšie rýchlosťou od 1 do 10 °C za 10 až 30 minút, výhodnejšie od 2 do 8 °C za 10 až 30 minút, mimoriadne výhodnejšie od 3 do 5 °C za 10 až 20 minút, najvýhodnejšie od 3 do 5 °C za približne 20 minút. Prípadne je možné po ochladení na 20 až 25 °C zaradiť ďalšie ochladenie na teplotu nižšiu ako 20 °C, výhodnejšie na teplotu od 10 do 15 °C.

Po vykonanom ochladení sa na ucelenie kryštalizácie mieša od 20 minút do 3 hodín, výhodnejšie od 40 minút do 2 hodín, najvýhodnejšie približne jednu hodinu.

Získané kryštály sa následne izolujú filtráciou alebo odsátím rozpúšťadla. Ak by to bolo potrebné, je možné podrobiť získané kryštály ďalšiemu kroku premyvania, ako premyvacie rozpúšťadlo sa odporúča voda alebo acetón. Na mol použitého tiotropiumbromidu je možné použiť na premytie získaných kryštálov monohydrátu tiotropiumbromidu od 0,1 do 1,0 l, výhodnejšie od 0,2 do 0,5 l, najvýhodnejšie približne 0,3 l roz-

púšťadla. Prípadne je možné opakované vykonanie kroku premývania. Získaný produkt sa vysuší vo vákuu alebo pomocou zohriateho vzduchu až po dosiahnutie obsahu vody od 2,5 do 4,0 %.

Jeden z aspektov predloženého vynálezu sa týka kryštalického monohydrátu tiotropiumbromidu, ktorý je možné získať uvedeným spôsobom.

5 Monohydrát tiotropiumbromidu získaný uvedeným spôsobom bol preskúmaný pomocou DSC (Diferenciálna skenovacia kalorimetria). DSC-diagram mal dva charakteristické signály. Prvý, relatívne široký, endotermický signál medzi 50 až 120 °C mal za základ odvodnenie monohydrátu tiotropiumbromidu na bezvodú formu. Druhý, relatívne ostrý, endotermický maximum pri 230 ± 5 °C bolo priradené topeniu látky (obrázok 1). Tieto údaje boli získané pomocou Mettler DSC 821 a vyhodnotené softvérovým balíkom Mettler STAR.

10 Údaje sa získali pri rýchlosti ohrevu 10 K/min.

Pretože látka sa topí za rozkladu (= inkongruentné topenie), závisí pozorovaná teplota topenia veľmi od rýchlosti ohrevu. Pri nižších teplotách ohrevu bolo pozorované topenie/rozklad pri značne nižších teplotách, tak napríklad pri rýchlosti ohrevu 3 K/minimálne pri 220 ± 5 °C. Okrem toho môže nastať rozštiepenie piku topenia. Rozštiepenie je o to silnejšie, čím nižšia je rýchlosť ohrevu v DSC-experimente.

15 Tomu zodpovedajúc sa predložený vynález týka kryštalického monohydrátu tiotropiumbromidu, ktorý sa vyznačuje endotermickým maximom pri 230 °C (± 5 °C) podľa obrázku 1 pri rýchlosti ohrevu 10 K/min.

Monohydrát tiotropiumbromidu podľa vynálezu bol charakterizovaný pomocou IR-spektroskopie. Dáta boli získané pomocou Nicolet FTIR spektrometra a vyhodnotené softvérovým balíkom Nicolet OMNIC, verzia 3.1. Meranie sa vykonalo s 2,5 μ mol monohydrátu tiotropiumbromidu v 300 mg KBr. Získané IR-spektrum je zobrazené na obrázku 2. Tabuľka 1 zhrnuje niektoré podstatné pásy IR-spektra.

20

Tabuľka 1: Priradenie špecifických pásov

Vlnočet (cm^{-1})	Priradenie	Typ vibrácie
3570, 3410	O-H	valenčná vibrácia
3105	akrylová C-H	valenčná vibrácia
1730	C=O	valenčná vibrácia
1260	epoxidová C-O	valenčná vibrácia
1035	esterová C-OC	valenčná vibrácia
720	tiofén	kruhovú vibráciu

25 Tomu zodpovedajúc sa predložený vynález týka kryštalického monohydrátu tiotropiumbromidu vyznačujúceho sa IR-spektrum zobrazenom na obrázku 2, ktoré má okrem iného pásy pri vlnočtoch 3570, 3410, 3105, 1730, 1260, 1035 a 720 cm^{-1} .

30 Monohydrát tiotropiumbromidu podľa vynálezu bol charakterizovaný pomocou röntgenovej štruktúrnej analýzy. Meranie intenzity röntgenovej difrakcie sa vykonalo na AFC7-R-4-kruhovom difraktometri (Rigaku) s použitím monochromatického medeného žiarenia $\text{K}\alpha$. Rozlíšenie štruktúry a zjemnenie kryštálovej štruktúry sa vykonalo pomocou priamych metód (program SHELXS86) a FMLQ-zjemnenie (program TeXsan). Experimentálne podrobnosti ku kryštálovej štruktúre, rozlíšeniu a zjemneniu štruktúry sú zhrnuté v tabuľke 2.

35 Tabuľka 2: Experimentálne údaje analýzy kryštálovej štruktúry monohydrátu tio-tropiumbromidu

35

A. Údaje kryštálu

empirický vzorec	$[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}_2]\text{Br}\cdot\text{H}_2\text{O}$
hmotnosť vzorca	472,43 + 18,00
farba kryštálu, tvar kryštálu	bezfarebný, hranolovitý
40 rozmery kryštálu	0,2 x 0,3 x 0,3 mm
kryštálový systém	jednoklonný
typ mriežky	jednoduchý
priestorová skupina	P 2 ₁ /n
45 mriežkové konštanty	a = 18,0774 Å, b = 11,9711 Å, c = 9,9321 Å β = 102,691° V = 2096,96 Å ³
vzorcové jednotky v základnej bunke	4

50

B. Meranie intenzity

difraktometer	Rigaku AFC7R
röntgenový generátor	Rigaku RU200

SK 287009 B6

	vlnová dĺžka	$\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$ (monochromatické medené $K\alpha$ -žiarenie)
	prúd, napätie	50 kV, 100 mA
	take-off uhol	6
	príprava kryštálu	kapilára nasýtená vodnou parou
5	vzdialenosť kryštálu od detektora	235 mm
	otvor detektora	3,0 mm vertikálne a horizontálne
	teplota	18
	stanovenie mriežkových konštánt	25 odrazov ($50,8 < 2\Theta < 56,2^\circ$)
	typ skenovania	$\omega - 2\Theta$
10	rýchlosť skenovania	8,0 - 32,0/minútu v ω
	šírka skenovania	$(0,58 + 0,30 \tan \Theta)^\circ$
	$2\Theta_{\max}$	120
	merania	5193
	nezávislé odrazy	3281 ($R_{\text{int}}=0,051$)
15	korektúry	Lorentzova polarizácia absorpcia (transmisné faktory 0,56 – 1,00) rozklad kryštálov 10,47 % odpadu
20	C. Zjemnenie	
	odrazy ($I > 3\sigma$)	1978
	premenná	254
	pomer odrazy/parametre	7,8
	R-hodnoty: R, R_w	0,062; 0,066

25 Z uskutočnenej röntgenovej štruktúrnej analýzy vyplynulo, že kryštalický hydrát tiotropiumbromidu má jednoduchú jednodielnu bunku s nasledujúcimi rozmermi: $a = 18,0774 \text{ \AA}$, $b = 11,9711 \text{ \AA}$, $c = 9,9321 \text{ \AA}$, $\beta = 102,691^\circ$, $V = 2096,96 \text{ \AA}^3$.

30 V súlade s tým, sa predložený vynález týka kryštalického monohydrátu tiotropiumbromidu, ktorý sa vyznačuje opísanou základnou bunkou.

Pomocou uvedenej röntgenovej štruktúrnej analýzy boli stanovené súradnice atómov opísané v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Súradnice

Atóm	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(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)
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)	0,56(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)

SK 287009 B6

Atóm	x	y	z	u (eq)
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)	-0,0210	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: frakčné súradnice;

U(eq) stredná kvadratická amplitúda atomárneho pohybu v kryštáli

5 Ďalší aspekt predloženého vynálezu sa z dôvodu farmaceutického účinku hydrátu podľa vynálezu týka použitia monohydrátu tiotropiumbromidu ako liečiva.

Na výrobu inhalačne dávkovaného liečiva, najmä inhalačného prášku, obsahujúceho kryštalický monohydrát tiotropiumbromidu opísaný v predloženom vynáleze, je možné postupovať spôsobmi známymi zo stavu techniky. Čo sa toho týka, odkazuje sa na náuku v DE-A-179 22 07. Tomu zodpovedajúc sa smeruje ďalší aspekt predloženého vynálezu na inhalačný prášok, vyznačujúci sa obsahom monohydrátu tiotropiumbromidu.

10 Z dôvodu anticholinergického účinku monohydrátu tiotropiumbromidu sa ďalší aspekt predloženého vynálezu smeruje na použitie monohydrátu tiotropiumbromidu na výrobu lieku na liečenie ochorení, v ktorých je terapeuticky užitočná aplikácia anticholinergika. Výhodné je príslušné použitie na výrobu liečiva na liečbu astmy alebo COPD.

15 Nasledujúci príklad syntézy slúži na ilustráciu exemplárne vykonaného spôsobu výroby kryštalického monohydrátu tiotropiumbromidu. Tento je treba chápať ako možný, exemplárne predstavený postup bez toho, aby obmedzoval obsah vynálezu.

20 Prehľad obrázkov na výkresoch

Na obrázku 1 je znázornený DSC - diagram monohydrátu tiotropiumbromidu podľa vynálezu, ktorý sa získal DSC - diferenciálnou skenovacou kalorimetriou.

25 Na obrázku 2 je znázornené FT-IR spektrum monohydrátu tiotropiumbromidu podľa vynálezu, získané pomocou IR-spektroskopie.

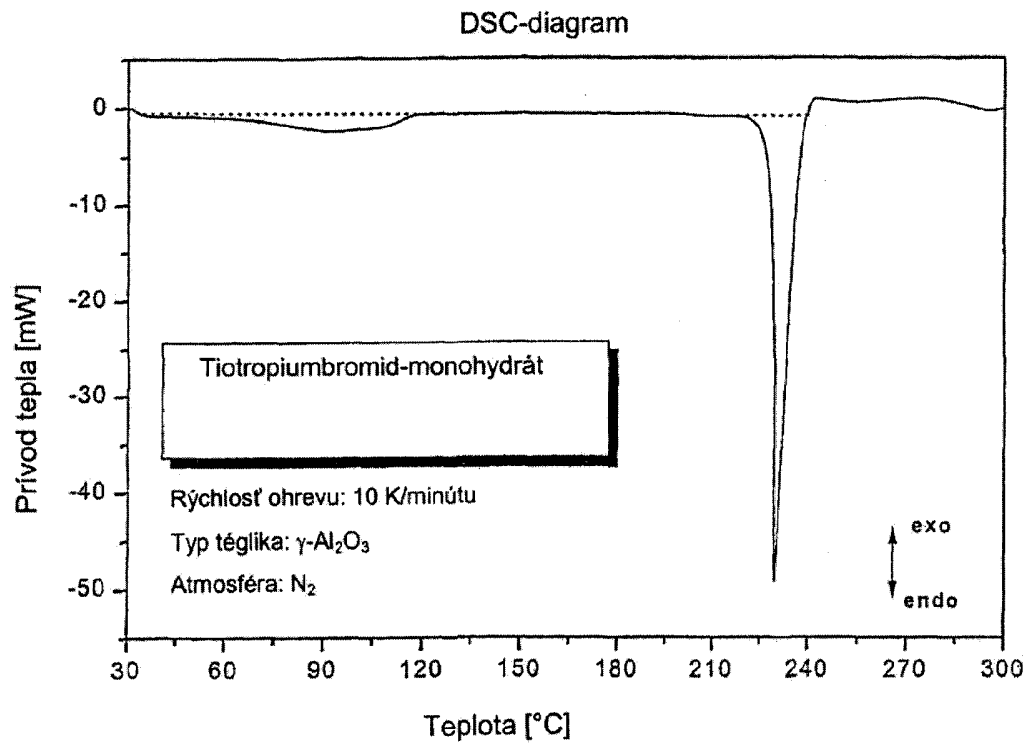
Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad syntézy

Vo vhodnej reakčnej nádobe sa do 25,7 kg vody vložilo 15,0 kg tiotropiumbromidu. Zmes sa zohriala na 80 až 90 °C a pri rovnakej teplote sa miešala tak dlho, kým vznikol číry roztok. V 4,4 kg vody sa rozplavilo aktívne uhlie (0,8 kg), zvlhčené vodou, táto zmes sa pridala k roztoku obsahujúcemu tiotropiumbromid a prepláchla sa s 4,3 kg vody. Takto získaná zmes sa miešala minimálne 15 minút pri 80 až 90 °C a následne sa prefiltrovala cez vyhrievaný filter v aparáte zohriatom na teplotu plášte 70 °C. Filter sa premyl s 8,6 kg vody. Obsah aparátu sa ochladil rýchlosťou 3 až 5 °C za 20 minút na teplotu 20 až 25 °C. Pomocou chladenia vodou sa aparát ďalej ochladil na 10 až 15 °C a kryštalizácia sa ukončila po minimálne jednoodhodinovom miešaní. Kryštalizát sa izoloval odsátim, izolovaná kryštalová kaša sa premyla s 9 l studenej vody (10 až 15 °C) a studeným acetónom (10 až 15 °C). Získané kryštály sa sušili 2 hodiny pri 25 °C v dusíkovej atmosfére. Výťažok: 13,4 kg monohydrátu tiotropiumbromidu (86 % teoretického)

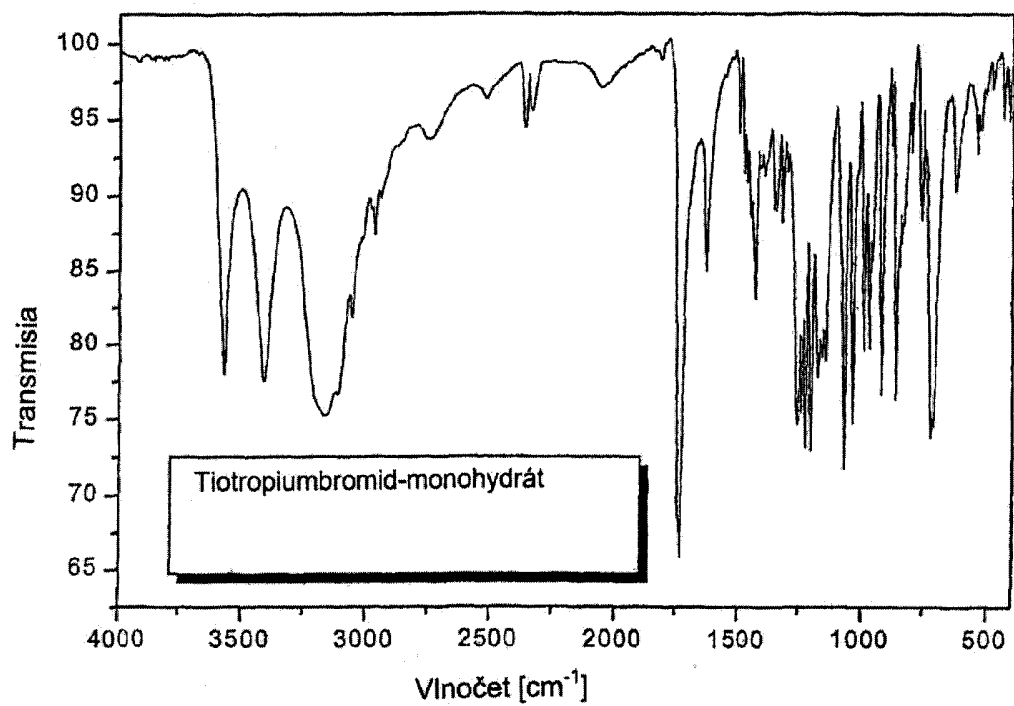
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kryštalický monohydrát tiotropiumbromidu.
2. Kryštalický monohydrát tiotropiumbromidu podľa nároku 1, ktorý je charakterizovaný endotermickým maximom pri 230 ± 5 °C vyskytujúcim sa pri termickej analýze pomocou DSC pri rýchlosti ohrevu 10 K/minútu.
3. Kryštalický monohydrát tiotropiumbromidu podľa nároku 1 alebo 2, ktorý je charakterizovaný IR-spektrom, ktoré má okrem iného pásy pri vlnočtoch 3570, 3410, 3105, 1730, 1260, 1035 a 720 cm^{-1} .
4. Kryštalický monohydrát tiotropiumbromidu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1, 2 alebo 3, charakterizovaný jednoduchou jednodlonnou bunkou s nasledujúcimi rozmermi: $a = 18,0774$ Å, $b = 11,9711$ Å, $c = 9,9321$ Å, $\beta = 102,691^\circ$, $V = 2096,96$ Å³.
5. Spôsob výroby monohydrátu tiotropiumbromidu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1, 2, 3 alebo 4, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa:
 - a) tiotropiumbromid rozpustí vo vode,
 - b) získaná zmes sa zohreje,
 - c) pridá sa aktívne uhlie, a
 - d) po oddelení aktívneho uhlia sa za pomalého ochladzovania pomaly z vodného roztoku vykryštalizuje monohydrát tiotropiumbromidu.
6. Spôsob podľa nároku 5, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že
 - a) na mol použitého tiotropiumbromidu sa použije od 0,4 do 1,5 kg vody,
 - b) získaná zmes sa zohreje na teplotu vyššiu ako 50 °C,
 - c) na mol použitého tiotropiumbromidu sa použije od 10 do 50 g aktívneho uhlia a po uskutočnení prídavku aktívneho uhlia sa mieša 5 až 60 minút,
 - d) získaná zmes sa prefiltruje, získaný filtrát sa chladí rýchlosťou od 1 do 10 °C za 10 až 30 minút na teplotu od 20 do 25 °C a pritom vykryštalizuje monohydrát tiotropiumbromidu.
7. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje kryštalický monohydrát tiotropiumbromidu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4.
8. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 7, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že je vo forme prášku na inhaláciu.
9. Použitie kryštalického monohydrátu tiotropiumbromidu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4 na výrobu lieku na liečenie ochorení, v ktorých je terapeuticky užitočná aplikácia anticholinergika.
10. Použitie podľa nároku 9, kde ochorením je astma alebo COPD.
11. Spôsob výroby kryštalických hydrátov tiotropiumbromidu, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa tiotropiumbromid rozpustí vo vode, získaná zmes sa zohreje a následne sa za pomalého ochladzovania nechajú vykryštalizovať hydráty tiotropiumbromidu.
12. Kryštalické hydráty tiotropiumbromidu získateľné spôsobom podľa nároku 11.



Obr. 1

FT-IR-spektrum



Obr. 2