

5

10

15

Заявка № 200401142

Заявитель Бёрингер Ингельхайм Фарма

ГмбХ унд Ко. КГ, DE

МИКРОНИЗИРОВАННЫЙ КРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ ТИОТРОПИЙБРОМИД

20

Настоящее изобретение относится к микронизированному кристаллическому (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(гидроксиди-2-тиенилацетил)окси]-9,9-диметил-3-окса-9-азониатрицикло[3.3.1.0^{2,4}]нонанбромиду, к способу его получения, а также к его применению для получения лекарственного средства, прежде всего для получения лекарственного средства, обладающего антихолинергическим действием.

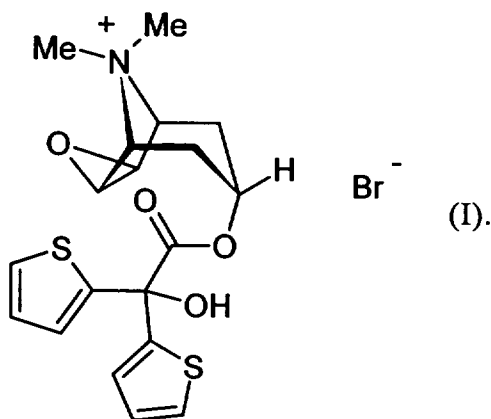
25

Предпосылки создания изобретения.

Соединение (1 α ,2 β ,4 β ,5 α ,7 β)-7-[(гидроксиди-2-тиенилацетил)окси]-9,9-диметил-3-окса-9-азониатрицикло[3.3.1.0^{2,4}]нонанбромид известно из заявки

30

EP 418716 A1 и имеет следующую химическую структуру:



Это соединение обладает ценными фармакологическими свойствами и известно под наименованием тиотропийбромид (ВА679). Тиотропийбромид представляет собой высокоэффективное антихолинэргическое средство и поэтому может оказывать эффективное терапевтическое действие при лечении астмы или хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ).

Тиотропийбромид вводят в организм преимущественно путем ингаляции. При этом могут использоваться соответствующие ингаляционные порошки, расфасованные в пригодные для этой цели капсулы (ингалетки) и вводимые с помощью соответствующих ингаляторов для порошков. Альтернативно этому для ингаляционного введения действующего вещества в организм могут также использоваться соответствующие ингаляционные аэрозоли. К подобным аэрозолям относятся также порошковые ингаляционные аэрозоли, которые в качестве пропеллента содержат, например, HFA134a, HFA227 или их смесь.

Одно из основных требований, которыми определяется возможность введения тиотропийбромида в организм путем ингаляции, состоит в получении этого действующего вещества в высокодисперсной (соответственно микронизированной) форме. При этом средняя крупность частиц действующего вещества предпочтительно должна составлять от 0,5 до 10 мкм, более предпочтительно от 1 до 6 мкм, наиболее предпочтительно от 1,5 до 5 мкм. Действующее вещество с частицами указанной выше крупности обычно получают его измельчением или размалыванием (так называемой микронизацией). Поскольку несмотря на наличие жестких условий, преобладающих в технологическом процессе, в ходе этого процесса необходимо практически полностью исключить деструкцию лекарственного действующего вещества, сопутствующую его микронизации, обязательным требованием,

которому должно удовлетворять действующее вещество, является его высокая стабильность, обеспечивающая сохранение им своих свойств в процессе размалывания. При этом необходимо учитывать тот факт, что в процессе размалывания действующего вещества при определенных условиях могут происходить определенные изменения его твердофазных свойств, которые могут повлиять на фармакологические свойства лекарственного действующего вещества, предназначенного для введения в организм путем ингаляции.

Как таковые методы микронизации лекарственных действующих веществ известны из уровня техники. В основу же настоящего изобретения была положена задача разработать способ, который позволял бы получать микронизированный тиотропийбромид в форме, удовлетворяющей высоким требованиям, предъявляемым к предназначенному для введения в организм путем ингаляции действующему веществу, и который одновременно с этим позволял бы учесть особые свойства тиотропийбромида.

Подробное описание изобретения.

Согласно изобретению было установлено, что тиотропийбромид в зависимости от выбора условий, которые можно использовать для очистки полученного в промышленном масштабе сырого продукта, образуется в различных кристаллических модификациях, так называемых полиморфных модификациях.

Так, в частности, было установлено, что возможность целенаправленного получения подобных различных модификаций в значительной мере определяется выбором используемых для кристаллизации растворителей, а также выбором технологических условий проведения процесса кристаллизации.

Для решения поставленной в изобретении задачи по получению тиотропийбромида в пригодной для его введения в организм путем ингаляции микронизированной форме наиболее целесообразно использовать, как было установлено, кристаллический моногидрат тиотропийбромида, который можно получать в кристаллической форме за счет выбора особых условий проведения реакции.

Для получения подобного кристаллического моногидрата тиотропийбромид, полученный, например, по методу, описанному в EP 418716 A1, необходимо растворить в воде, нагреть полученный раствор, подвергнуть его очистке с использованием активированного угля и после

отделения активированного угля медленно кристаллизовать моногидрат тиотропийбромида при медленном охлаждении. Согласно изобретению предпочтительно работают следующим образом. Сначала в реакторе приемлемых размеров тиотропийбромид, полученный, например, по описанному в EP 418716 A1 методу, смешивают с растворителем. В качестве такого растворителя используют воду в количестве от 0,4 до 1,5 кг, предпочтительно от 0,6 до 1 кг, наиболее предпочтительно примерно 0,8 кг, на моль используемого тиотропийбромида. Полученную смесь нагревают при перемешивании, предпочтительно до температуры выше 50°C, наиболее предпочтительно до температуры выше 60°C. Выбор максимального значения температуры определяется температурой кипения используемого растворителя, т.е. воды. Смесь при этом предпочтительно нагревать до температуры порядка 80-90°C. Затем в этот раствор добавляют сухой или увлажненный водой активированный уголь. Активированный уголь предпочтительно использовать в количестве от 10 до 50 г, более предпочтительно от 15 до 35 г, наиболее предпочтительно примерно 25 г, на моль используемого тиотропийбромида. При необходимости активированный уголь до его добавления к содержащему тиотропийбромид раствору взмучивают в воде. Для подобного взмучивания активированного угля воду используют в количестве от 70 до 200 г, предпочтительно от 100 до 160 г, наиболее предпочтительно примерно 135 г, на моль используемого тиотропийбромида. Если активированный уголь до его добавления к содержащему тиотропийбромид раствору предварительно взмучивают в воде, то его целесообразно затем промывать тем же количеством воды. После добавления активированного угля раствор продолжают перемешивать при постоянной температуре в течение 5-60 мин, предпочтительно в течение 10-30 мин, наиболее предпочтительно в течение приблизительно 15 мин, после чего полученную смесь фильтруют для отделения от нее активированного угля. Затем фильтр дополнительно промывают водой. С этой целью воду используют в количестве от 140 до 400 г, предпочтительно от 200 до 320 г, наиболее предпочтительно примерно 270 г, на моль используемого тиотропийбромида. Далее фильтрат медленно охлаждают, предпочтительно до температуры 20-25°C. Фильтрат при этом предпочтительно охлаждать со скоростью, составляющей от 1 до 10°C каждые 10-30 мин, более предпочтительно от 2 до 8°C каждые 10-30 мин,

наиболее предпочтительно от 3 до 5°C каждые 10-20 мин, особенно предпочтительно от 3 до 5°C приблизительно каждые 20 мин. После охлаждения до температуры 20-25°C фильтрат при необходимости можно дополнительно охладить до температуры ниже 20°C, наиболее предпочтительно до температуры порядка 10-15°C. После охлаждения смесь для полного завершения процесса кристаллизации перемешивают в течение промежутка времени, составляющего от 20 мин до 3 ч, предпочтительно от 40 мин до 2 ч, наиболее предпочтительно примерно один час. Образовавшиеся кристаллы затем отделяют от растворителя путем обычной фильтрации или вакуум-фильтрации. Если полученные кристаллы требуется подвергнуть дополнительной стадии промывки, то в качестве промывочного растворителя целесообразно использовать воду или ацетон. Такой растворитель для промывки полученных кристаллов моногидрата тиотропийбромида можно использовать в количестве от 0,1 до 1,0 л, предпочтительно от 0,2 до 0,5 л, наиболее предпочтительно примерно 0,3 л, на моль используемого тиотропийбромида. При необходимости такую стадию промывки можно провести повторно. В завершение полученный продукт сушат в вакууме или в токе нагретого циркулирующего воздуха до остаточного содержания воды, равного 2,5-4,0%.

Полученный таким путем кристаллический моногидрат тиотропийбромида подвергают затем размолу (микронизации) его переработкой в описанном ниже процессе. Для проведения этого процесса можно использовать традиционные мельницы. Микронизацию предпочтительно при этом проводить в условиях, исключающих доступ влаги, наиболее предпочтительно с использованием соответствующего инертного газа, например азота. Пневматические струйные мельницы, в которых измельчение размалываемого материала происходит в результате соударений частиц между собой, а также в результате их удара о стенку помольной камеры, зарекомендовали себя как особо предпочтительные для применения в указанных выше целях. В качестве рабочего газа в подобного типа мельницах согласно изобретению предпочтительно использовать азот. Размалываемый материал перемещается/транспортируется рабочим газом при особых значениях давления (рабочего давления). В соответствии с настоящим изобретением такое рабочее давление обычно устанавливают на значение в интервале от примерно 2 до примерно 8 бар, предпочтительно от примерно 3 до

примерно 7 бар, наиболее предпочтительно от примерно 3,5 до примерно 6,5 бара. Размалываемый материал подается в пневматическую струйную мельницу с помощью транспортирующего газа при особых значениях давления (давления подачи). Согласно настоящему изобретению оптимальное давление подачи

5 составляет от примерно 2 до примерно 8 бар, предпочтительно от примерно 3 до примерно 7 бар, наиболее предпочтительно от примерно 3,5 до примерно 6 бар. В качестве транспортирующего газа также предпочтительно использовать инертный газ, в качестве которого также наиболее предпочтительно применять азот. Размалываемый материал (кристаллический моногидрат

10 тиотропийбромида) можно при этом подавать в мельницу со скоростью или расходом примерно от 5 до 35 г/мин, предпочтительно примерно от 10 до 30 г/мин. В качестве не ограничивающего объем изобретения примера пневматической струйной мельницы, которую можно использовать в

15 предусмотренных изобретением целях, можно назвать 2-дюймовую микронную коллоидную мельницу, снабженную рабочим кольцом с отверстием 0,8 мм, фирмы Sturtevant Inc., расположенной по адресу: 348 Circuit Street, Hanover, MA 02239, USA. При использовании этой мельницы процесс размола предпочтительно проводят при следующих параметрах:

20 рабочее давление:	примерно 4,5-6,5 бара,
давление подачи:	примерно 4,5-6,5 бара,
скорость подачи размалываемого материала:	примерно 17-21 г/мин.

Полученный таким путем размолотый продукт после этого подвергают дальнейшей переработке при указанных ниже особых условиях. С этой целью полученный микронизированный продукт выдерживают в атмосфере водяного

25 пара с температурой от 15 до 40°C, предпочтительно от 20 до 35°C, наиболее предпочтительно от 25 до 30°C, при относительной влажности, равной по меньшей мере 40%. Более предпочтительно выдерживать микронизированный продукт при относительной влажности, составляющей от 50 до 95%, более предпочтительно от 60 до 90%, наиболее предпочтительно от 70 до 80%. Под

30 относительной влажностью (ОВ) в контексте настоящего изобретения подразумевается отношение упругости водяного пара (парциального давления водяного пара) к упругости насыщенного водяного пара при той же температуре. Полученный в результате описанного выше процесса размола микронизированный продукт предпочтительно выдерживать при указанных

выше условиях в течение по меньшей мере 6 ч. Более предпочтительно, однако, выдерживать микронизированный продукт при описанных выше условиях в течение периода времени, составляющего от примерно 12 до 48 ч, более предпочтительно от примерно 18 до примерно 36 ч, наиболее предпочтительно от примерно 20 до примерно 28.

Еще одним объектом настоящего изобретения является в соответствии с этим микронизированный кристаллический моногидрат тиотропийбромида, полученный описанным выше способом.

Частицы получаемого описанным выше способом предлагаемого в изобретении микронизированного тиотропийбромида обладают характерной крупностью X_{50} в пределах от 1,0 до 3,5 мкм, предпочтительно от 1,1 до 3,3 мкм, наиболее предпочтительно от 1,2 до 3,0 мкм, при значении $Q_{(5,8)}$ более 60%, предпочтительно более 70%, наиболее предпочтительно более 80%. Показатель X_{50} при этом представляет собой среднее значение крупности частиц, меньше которого лежит размер 50% частиц от всего их количества в пересчете на объемное распределение отдельных частиц. Показатель $Q_{(5,8)}$ соответствует количеству частиц, размер которых в пересчете на объемное распределение частиц составляет менее 5,8 мкм. Крупность частиц согласно настоящему изобретению определяли методом лазерной дифракции (дифракция Фраунгофера). Более подробная информация касательно метода определения крупности частиц приведена в последующем описании в разделе, посвященном экспериментальной части.

Другим характерным показателем предлагаемого в изобретении микронизированного тиотропия, полученного описанным выше способом, является значение его удельной поверхности, лежащее в пределах от 2 до 5 м²/г, предпочтительно от 2,5 до 4,5 м²/г, наиболее предпочтительно от 3,0 до 4,0 м²/г.

Предлагаемый в изобретении микронизированный тиотропийбромид при его получении предлагаемым в изобретении способом отличается далее особыми значениями удельной теплоты растворения. Удельная теплота растворения у предлагаемого в изобретении микронизированного тиотропийбромида предпочтительно превышает 65 Вт-с/г, преимущественно превышает 71 Вт-с/г. Значение удельной теплоты растворения у предлагаемого в изобретении микронизированного продукта наиболее предпочтительно превышает 74 Вт-с/г.

Более подробная информация касательно определения энтальпии растворения приведена в последующем описании в разделе, посвященном экспериментальной части.

5 Микронизированный тиотропийбромид, который можно получать описанным выше способом, отличается далее тем, что его влагосодержание составляет от примерно 1 до примерно 4,5%, предпочтительно от примерно 1,4 до 4,2%, наиболее предпочтительно от примерно 2,4 до 4,1%. Наиболее предпочтительный согласно изобретению микронизированный тиотропийбромид отличается тем, что его влагосодержание составляет от примерно 2,6 до 10 примерно 4,0%, более предпочтительно примерно от 2,8 до 3,9%, наиболее предпочтительно примерно от 2,9 до 3,8%.

Еще одним объектом настоящего изобретения является в соответствии с этим микронизированный тиотропийбромида, имеющий описанные выше характеристики.

15 При упоминании в описании настоящего изобретения микронизированного тиотропийбромида во всех случаях, если не указано иное, подразумевается микронизированный кристаллический тиотропийбромид, которому присущи указанные выше характеристики и который получен описанным выше предлагаемым в изобретении способом (путем микронизации с последующей 20 переработкой в соответствии с вышеописанными параметрами).

Поскольку предлагаемый в изобретении микронизированный продукт обладает фармацевтической эффективностью, еще одним объектом настоящего изобретения является также применение предлагаемого в нем микронизированного тиотропийбромида в качестве лекарственного средства.

25 Следующим объектом настоящего изобретения является ингаляционный порошок, отличающийся тем, что он содержит предлагаемый в изобретении микронизированный тиотропийбромид.

Учитывая наличие у тиотропийбромида антихолинергического действия, еще одним объектом настоящего изобретения является применение 30 предлагаемого в нем микронизированного тиотропийбромида для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения заболеваний, при которых применение антихолинергического средства может оказывать эффективное терапевтическое действие. Предлагаемый в изобретении микронизированный тиотропийбромид предпочтительно при этом применять для

получения лекарственного средства, предназначенного для лечения астмы или ХОЗЛ.

Получаемый предлагаемым в изобретении способом микронизированный тиотропийбромид наиболее пригоден для получения на его основе
5 фармацевтических препаратов. Наиболее предпочтительно использовать его для получения на его основе ингаляционных порошков. В соответствии с этим в настоящем изобретении предлагается также ингаляционный порошок, который содержит по меньшей мере примерно 0,03%, предпочтительно менее 5%, наиболее предпочтительно менее 3%, получаемого описанным выше способом
10 микронизированного тиотропийбромида в смеси с физиологически безвредным вспомогательным веществом и который отличается тем, что вспомогательное вещество представляет собой смесь из вспомогательного вещества, представленного в виде частиц большей крупности со средним размером от 15 до 80 мкм, и вспомогательного вещества, представленного в виде частиц
15 меньшей крупности со средним размером от 1 до 9 мкм, при этом на долю вспомогательного вещества, представленного в виде частиц меньшей крупности, приходится от 1 до 20% от всего количества вспомогательного вещества.

Указанные выше в процентах данные о содержании компонентов в ингаляционном порошке представляют собой массовые проценты (мас.%).

20 Согласно изобретению предпочтительны ингаляционные порошки, которые содержат от примерно 0,05 до примерно 1%, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 0,8%, наиболее предпочтительно от примерно 0,2 до примерно 0,5%, микронизированного тиотропийбромида, получаемого описанным выше способом и имеющего отличительные характеристики получаемого в
25 соответствии с изобретением микронизированного продукта.

Содержащие предлагаемый в изобретении микронизированный продукт ингаляционные порошки в предпочтительном варианте отличаются тем, что вспомогательное вещество представляет собой смесь из вспомогательного вещества, представленного в виде частиц большей крупности со средним
30 размером от 17 до 50 мкм, наиболее предпочтительно от 20 до 30 мкм, и вспомогательного вещества, представленного в виде частиц меньшей крупности со средним размером от 2 до 8 мкм, наиболее предпочтительно от 3 до 7 мкм. При этом под средним размером, соответственно средней крупностью частиц в контексте настоящего изобретения подразумевается размер 50% всех частиц,

объемное распределение которых по крупности измеряли с помощью лазерной дифракции по методу сухого диспергирования. Предпочтительны ингаляционные порошки, в которых на долю вспомогательного вещества, представленного в виде частиц меньшей крупности, приходится от 3 до 15%, наиболее предпочтительно от 5 до 10%, от общего количества смеси вспомогательных веществ.

Под упоминаемым в настоящем описании понятием "смесь" в контексте настоящего изобретения во всех случаях имеется в виду смесь, полученная смешением между собой заранее точно определенных компонентов. В соответствии с этим под смесью, например, вспомогательных веществ, одно из которых представлено в виде частиц большей крупности, а другое – в виде частиц меньшей крупности, подразумеваются только такие смеси, которые получают смешением вспомогательного вещества, являющегося компонентом с частицами большей крупности, со вспомогательным веществом, являющимся компонентом с частицами меньшей крупности.

При использовании в качестве вспомогательного вещества компонентов, представленных в виде частиц большей и меньшей крупности, такие компоненты могут представлять собой химически идентичные или химически различные вещества, при этом предпочтительны ингаляционные порошки, в которых вспомогательное вещество, представленное в виде частиц большей крупности, и вспомогательное вещество, представленное в виде частиц меньшей крупности, являются одним и тем же химическим соединением.

В качестве примера физиологически совместимых вспомогательных веществ, которые могут использоваться для получения ингаляционных порошков, содержащих предлагаемый в изобретении микронизированный продукт, можно назвать моносахариды (например глюкозу или арабинозу), дисахариды (например лактозу, сахарозу, мальтозу или трегалозу), олиго- и полисахариды (например декстраны), полиспирты (например сорбит, маннит, ксилит), соли (например хлорид натрия, карбонат кальция) или смеси этих вспомогательных веществ между собой. Предпочтительно применять моно- или дисахариды, при этом особенно предпочтительно применение лактозы, глюкозы или трегалозы, преимущественно лактозы или глюкозы, прежде всего, но не исключительно, в форме их гидратов. Особенно предпочтительным согласно

изобретению является применение в качестве вспомогательного вещества лактозы, наиболее предпочтительно в виде ее моногидрата.

5 Содержащие предлагаемый в изобретении микронизированный продукт ингаляционные порошки можно вводить в организм, например, с помощью ингаляторов, в которых разовая доза из расходной емкости выдается с помощью дозирующей камеры (например согласно US 4570630) или с помощью других устройств (например согласно DE 3625685 A). Очевидно, что подобные ингаляционные порошки предпочтительно расфасовывать в капсулы (с получением так называемых ингалеток), которые применяются в ингаляторах, 10 описанных, например, в WO 94/28958. Если предлагаемые в изобретении ингаляционные порошки с учетом вышеуказанного предпочтительного их применения предполагается расфасовывать в капсулы (с получением ингалеток), а также в упаковки иных типов, рассчитанные на разовую дозу препарата, то каждую капсулу целесообразно заполнять ингаляционным порошком в 15 количестве от 3 до 10 мг, наиболее предпочтительно от 4 до 6 мг.

Одна из отличительных особенностей содержащих предлагаемый в изобретении микронизированный тиотропийбромид ингаляционных порошков состоит в возможности их введения в организм со стабильно высокой точностью однократной дозировки. При этом колебания вводимых за один раз количеств ингаляционного порошка составляют менее 8%, предпочтительно менее 6%, 20 наиболее предпочтительно менее 4%.

Содержащие предлагаемый в изобретении микронизированный тиотропийбромид ингаляционные порошки получают описанным ниже методом. После отмеривания взвешиванием необходимых порций исходных материалов сначала из определенных фракций вспомогательного вещества, одна из которых 25 представлена в виде частиц большей крупности, а другая – в виде частиц меньшей крупности, приготавливают смесь вспомогательных веществ. Затем из смеси вспомогательных веществ и действующего вещества получают ингаляционный порошок. Если ингаляционный порошок предполагается вводить 30 в организм с помощью ингалеток с использованием пригодных для этой цели ингаляторов, то после получения ингаляционного порошка изготавливают содержащие его капсулы.

В рассмотренных ниже методах получения ингаляционных порошков указанные компоненты применяют в массовых количествах, которые

соответствуют количествам, указанным выше при описании составов предлагаемых в изобретении ингаляционных порошков.

Предлагаемые в изобретении ингаляционные порошки получают смешением соответствующих количеств вспомогательного вещества, представленного в виде частиц большей крупности, с соответствующими количествами вспомогательного вещества, представленного в виде частиц меньшей крупности, и последующего смешения полученной таким путем смеси вспомогательных веществ с действующим веществом. Для приготовления смеси вспомогательных веществ эти вспомогательные вещества, представленные в виде частиц большей и меньшей крупности, загружают в соответствующий смеситель. Оба этих компонента предпочтительно подавать в смеситель через ситовый гранулятор с размером отверстий сита от 0,1 до 2 мм, более предпочтительно от 0,3 до 1 мм, наиболее предпочтительно от 0,3 до 0,6 мм. При этом в смеситель предпочтительно сначала загружать вспомогательное вещество, представленное в виде частиц большей крупности, а затем подавать в него вспомогательное вещество, представленное в виде частиц меньшей крупности. При такой технологии смешения оба компонента смеси предпочтительно подавать отдельными порциями, загружая в смеситель сначала часть вспомогательного вещества, представленного в виде частиц большей крупности, а затем попеременно добавляя в него вспомогательные вещества, представленные в виде частиц меньшей и большей крупности. При получении смеси вспомогательных веществ наиболее предпочтительным является поочередное, послойное просеивание обоих компонентов. В этом случае оба компонента предпочтительно просеивать поочередно слоями, количество которых для каждого компонента составляет по 15-45 слоев, предпочтительно по 20-40 слоев. Оба вспомогательных вещества можно смешивать между собой уже в процессе подачи обоих этих компонентов в смеситель. Более предпочтительно, однако, начинать смешение обоих компонентов смеси только после их послойного просеивания.

После приготовления смеси вспомогательных веществ ее и действующее вещество, т.е. предлагаемый в изобретении микронизированный тиотропийбромид, загружают в соответствующий смеситель. Средняя крупность частиц используемого действующего вещества составляют от 0,5 до 10 мкм, предпочтительно от 1 до 6 мкм, наиболее предпочтительно от 1,5 до 5 мкм. Оба

этих компонента предпочтительно подавать в смеситель через ситовый гранулятор с размером отверстий сита от 0,1 до 2 мм, более предпочтительно от 0,3 до 1 мм, наиболее предпочтительно от 0,3 до 0,6 мм. При этом в смеситель предпочтительно сначала загружать смесь вспомогательных веществ, а затем 5 подавать в него действующее вещество. При такой технологии смешения оба компонента смеси предпочтительно подавать отдельными порциями. При этом наиболее предпочтительным является их поочередное, послойное просеивание. В этом случае оба компонента предпочтительно просеивать поочередно слоями, количество которых для каждого компонента составляет по 25-65 слоев, 10 предпочтительно по 30-60 слоев. Смесь вспомогательных веществ можно смешивать с действующим веществом уже в процессе подачи обоих этих компонентов в смеситель. Более предпочтительно, однако, начинать смешение обоих компонентов только после их послойного просеивания. Полученную таким путем порошковую смесь при необходимости можно повторно одно- или 15 многократно пропускать через ситовый гранулятор и затем каждый раз после очередного просеивания подвергать ее дальнейшему процессу смешения.

В соответствии с этим еще одним объектом настоящего изобретения является ингаляционный порошок, содержащий предлагаемый в изобретении микронизированный тиотропийбромид и получаемый описанным выше 20 способом.

Приведенное ниже детальное описание экспериментов служит для более подробного пояснения настоящего изобретения, объем которого, однако, не ограничен рассмотренными ниже в качестве примера конкретными вариантами его осуществления.

25 Экспериментальная часть

А) Получение кристаллического моногидрата тиотропийбромида

В соответствующий реактор в 25,7 кг воды загружают 15,0 кг тиотропийбромида, который можно получать, например, в соответствии с экспериментальным методом, описанным в EP 418716 A1. Смесь нагревают до 30 температуры 80-90°C и перемешивают при этой температуре до образования прозрачного раствора. В 4,4 кг воды суспендируют увлажненный водой активированный уголь (0,8 кг), эту смесь добавляют к содержащему тиотропийбромид раствору и дополнительно промывают 4,3 кг воды. Полученную таким путем смесь перемешивают по меньшей мере в течение 15

мин при 80-90°C и затем подают через обогреваемый фильтр в аппарат с рубашкой, предварительно нагретой до температуры 70°C. Фильтр дополнительно промывают 8,6 кг воды. Затем содержимое аппарата охлаждают со скоростью 3-5°C каждые 20 мин до температуры 20-25°C. Далее аппарат
5 охлаждают до 10-15°C с помощью холодной воды и завершают кристаллизацию путем последующего перемешивания по меньшей мере в течение одного часа. Кристаллизат отделяют пропусканием через сушилку с нутч-фильтром и затем отделенную суспензию кристаллов промывают 9 л холодной воды (10-15°C) и холодным ацетоном (10-15°C). Полученные кристаллы сушат при 25°C в течение
10 2 ч в токе азота.

Выход: 13,4 кг моногидрата тиотропийбромида (86% от теории).

Б) Определение характеристик кристаллического моногидрата тиотропийбромида

Полученный описанным выше способом моногидрат тиотропийбромида
15 исследовали с помощью ДСК (дифференциальная сканирующая калориметрия). На полученной для моногидрата тиотропийбромида ДСК-диаграмме имеются два характерных сигнала. Первый из них, сравнительно широкий эндотермический сигнал, лежащий в диапазоне от 50 до 120°C, обусловлен обезвоживанием моногидрата тиотропийбромида до безводной формы. Второй, сравнительно
20 узкий эндотермический пик, приходящийся на температуру 230±5°C, связан с расплавлением вещества. Эти данные были получены с помощью прибора Mettler DSC 821, а для обработки использовали пакет программ STAR фирмы Mettler. Данные получали при скорости нагрева 10 К/мин.

Поскольку плавление вещества сопровождается его разложением
25 (инконгруэнтный процесс плавления), выявленная температура плавления в существенной степени зависит от скорости нагрева. При меньших скоростях нагрева процесс плавления/разложения наблюдается при значительно более низких температурах; так, например, при скорости нагрева 3 К/мин указанный процесс наблюдается при температуре 220±5°C. Помимо этого в некоторых
30 случаях может наблюдаться расщепление пика плавления. При этом подобное расщепление пика плавления становится тем выраженнее, чем меньше скорость нагрева при проведении ДСК-исследования.

Характеристики кристаллического моногидрата тиотропийбромида определяли также с помощью ИК-спектроскопии. Экспериментальные данные получали с помощью ИК-спектрометра с фурье-преобразованием (ИКФП-спектрометр) фирмы Nicolet, а для их обработки использовали разработанный фирмой Nicolet пакет программ OMNIC, версия 3.1. Измерения проводили с использованием 2,5 мкмоль моногидрата тиотропийбромида в 300 мг КВг. Данные для основных полос полученного ИК-спектра приведены ниже в таблице 1.

Таблица 1: Соотнесение характерных полос

Волновое число (см ⁻¹)	Принадлежность	Тип колебаний
3570, 3410	О-Н	валентное колебание связи
3105	арил С-Н	валентное колебание связи
1730	С=О	валентное колебание связи
1260	эпоксид С-О	валентное колебание связи
1035	сложный эфир С-СО	валентное колебание связи
720	тиофен	внеплоскостное колебание цикла

Характеристики кристаллического моногидрата тиотропийбромида определяли также рентгеноструктурным анализом. Интенсивность дифракции рентгеновских лучей измеряли с помощью 4-кругового дифрактометра типа AFC7R (Rigaku) с использованием монохроматического Ка-излучения меди. Для уточнения структурных особенностей и детализации кристаллической структуры использовали прямые методы (программа SHELXS86) и FMLQ-детализацию (программа TeXsan). Экспериментальные данные касательно кристаллической структуры, уточнения ее особенностей и ее детализации представлены ниже в таблице 2.

Таблица 2: Экспериментальные данные, полученные по результатам структурного анализа кристаллов моногидрата тиотропийбромида

А. Характеристики кристаллов

Эмпирическая формула	$[C_{19}H_{22}NO_4S_2]Br \cdot H_2O$
Формульная масса	472,43+18,00
Цвет, форма кристалла	бесцветный, призматическая
Размеры кристалла	0,2×0,3×0,3 мм
Сингония	моноклинная
Тип решетки	примитивная
Пространственная группа	$P 2_1/n$
Постоянные решетки	$a = 18,0774 \text{ \AA}$ $b = 11,9711 \text{ \AA}$ $c = 9,9321 \text{ \AA}$ $\beta = 102,691^\circ$ $V = 2096,96 \text{ \AA}^3$
Количество структурных ячеек, соответствующих химической формуле вещества	4

5 Б. Измерение интенсивности

Дифрактометр	Rigaku AFC7R
Источник рентгеновского излучения	Rigaku RU200
Длина волны	$\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$ (монохроматическое $K\alpha$ -излучение меди)
Напряжение, сила тока	50 кВ, 100 мА
Угол между падающим и отраженным лучами	6°
Соединение кристаллов	насыщенные водяным паром капилляры
Расстояние между кристаллом и детектором	235 мм
Размеры отверстия детектора	3,0 мм по вертикали и горизонтали
Температура	18°C
Определение постоянных решетки	25 рефлексов ($50,8^\circ < 2\theta < 56,2^\circ$)
Тип сканирования	$\omega - 2\theta$
Скорость сканирования	$8,0 - 3,20^\circ / \text{мин}$ в ω
Ширина сканирования	$(0,58 + 0,30 \text{ tg}\theta)^\circ$
$2\theta_{\text{max}}$	120°
Количество циклов измерения	5193
Количество независимых рефлексов	3281 ($R_{\text{int}} = 0,051$)
Поправки	поляризация Лоренца поглощение (коэффициенты светопропускания 0,56-1,00) разрушение кристаллов, 10,47% отходов

В. Детализация структуры

Рефлексы ($I > 3\sigma I$)	1978
Переменные	254
Отношение рефлексы/параметр	7,8
R-показатели: R, R _w	0,062, 0,066

По результатам проведенного рентгеноструктурного анализа было установлено, что кристаллический гидрат тиотропийбромида имеет простую 5 моноклинную ячейку следующих размеров: $a = 18,0774 \text{ \AA}$, $b = 11,9711 \text{ \AA}$, $c = 9,9321 \text{ \AA}$, $\beta = 102,691^\circ$, $V = 2096,96 \text{ \AA}^3$.

По результатам рентгеноструктурного анализа были определены приведенные ниже в таблице 3 координаты атомов.

Таблица 3: Координаты атомов

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(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)	0,056(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

Атом	x	y	z	u(eq)
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

Примечание:

x, y, z представляют собой относительные координаты,

u(eq) обозначает среднеквадратичную амплитуду колебаний атома в

5 кристалле.

В) Получение предлагаемого в изобретении микронизированного тиотропийбромида

Полученный описанным выше способом моногидрат тиотропийбромида микронизируют в пневматической струйной мельнице, в качестве которой используют 2-дюймовую микронную коллоидную мельницу, снабженную рабочим кольцом с отверстием 0,8 мм, фирмы Sturtevant Inc., расположенной по адресу: 348 Circuit Street, Hanover, MA 02239, USA. При использовании азота в качестве рабочего газа размол при этом проводят, например, при следующих параметрах:

- 15 рабочее давление: 5,5 бара,
 давление подачи: 5,5 бара,
 подача (кристаллического моногидрата),
 соответственно скорость потока: 19 г/мин.

Полученный размолотый материал затем распределяют по противням слоем толщиной примерно 1 см и в течение 24-24,5 ч выдерживают в атмосфере с температурой 5-30°C и относительной влажностью 70-80%.

Г) Измерительная техника для определения характеристик предлагаемого в изобретении микронизированного тиотропийбромида

Для определения рассмотренных в приведенном выше описании характеризующих предлагаемый в изобретении микронизированный тиотропийбромид параметров использовали описанные ниже измерительную технику и методы измерений.

Г.1) Определение влагосодержания по методу Карла Фишера (тиотропийбромид)

Титратор: тип Mettler DL 18
Калибровочное вещество: дигидрат динатрийтартрата
Титрант: Hydranal-Titrant 5 (фирма Riedel-deHaen)
Растворитель: Hydranal Solvent (фирма Riedel-deHaen)

Метод измерений

Масса образца: 50-100 мг
Продолжительность предварительного перемешивания: 60 с

Цель предварительного перемешивания перед началом титрования состоит в том, чтобы обеспечить полное растворение образца.

Содержание влаги в образце рассчитывается измерительным прибором и выдается на устройство вывода данных в процентах.

Г.2) Определение гранулометрического состава методом лазерной дифракции (дифракция Фраунгофера)

Метод измерений

Порошок для определения крупности его частиц подают с помощью диспергатора в лазерный дифракционный спектрометр.

Измерительный прибор: лазерный дифракционный спектрометр типа HELOS, фирма Sympatec
Программное обеспечение: WINDOX, версия 3.3/REL 1
Диспергатор: RODOS, давление диспергирования 3 бара

Параметры измерительного прибора

	Детектор:	многоэлементный детектор (31 полукруглое кольцо)
	Метод:	пневматическое диспергирование
	Фокусное расстояние:	100 мм
5	Диапазон измерения:	RS 0,5/0,9-175 мкм
	Режим обработки:	режим HRLD (лазерная дифракция высокого разрешения)

Диспергатор Rodos для сухого диспергирования

	Инжектор:	4 мм
10	Давление:	3 бара
	Разрежение в инжекторе:	максимальное (~100 мбар)
	Отсос:	Nilfilsk (предварительный прогон в течение 5 с)
	Дозатор:	Vibri
	Скорость подачи:	40% (увеличение вручную до 100%)
15	Высота слоя:	2 мм
	Частота вращения:	0

Г.3) Определение удельной поверхности (1-точечный БЭТ-метод)

Метод измерений

Для определения удельной поверхности образец порошка выдерживают в атмосфере из смеси азота с гелием при различных значениях давления. В результате охлаждения образца происходит конденсация молекул азота на поверхности частиц. Количество сконденсировавшегося азота определяют по изменению теплопроводности смеси азота с гелием, а площадь поверхности образца рассчитывают на основе потребной для конденсации азота площади поверхности. На основе этого значения и взвешенного количества образца рассчитывают его удельную поверхность.

Измерительная аппаратура и материалы

	Измерительный прибор:	Monosorb, фирма Quantachrome
	Нагреватель:	Monotektor, фирма Quantachrome
5	Анализируемый и сухой газ:	азот (5,0)/гелий (4,6) в соотношении 70:30, фирма Messer Griesheim
	Адсорбат:	азот, 30%-ный в гелии
	Хладагент:	жидкий азот
	Измерительная ячейка:	с капиллярной трубкой, фирма W. Pabisch GmbH & Co. KG
10	Калибровочный шприц:	1000 мкл, фирма Precision Sampling Corp.
	Аналитические весы:	R 160 P, фирма Satorius

Расчет удельной поверхности

Измеренные значения выводятся на индикатор измерительного прибора в [м²] и обычно пересчитываются в [см²/г] в пересчете на навеску (сухое
15 вещество) по следующей формуле:

$$A_{\text{уд}} = \frac{\text{ИЗ} \times 10000}{m_{\text{св}}},$$

где

$A_{\text{уд}}$ обозначает удельную поверхность в [см²/г],

ИЗ обозначает измеренное значение в [м²],

20 $m_{\text{св}}$ обозначает массу сухого вещества в [г],

10000 представляет собой коэффициент пересчета в [см²/м²].

Г.4) Определение теплоты растворения (энтальпии растворения) E_c

Энтальпию растворения определяют с помощью калориметра растворения
типа 2225 Precision Solution Calorimeter фирмы Thermometric. Теплоту
25 растворения рассчитывают на основе происходящего в результате процесса
растворения изменения температуры и на основе рассчитанного исходя из
базовой линии изменения температуры, обусловленного особенностями системы.
До и после вскрытия ампул выполняют электрическую калибровку с помощью
встроенного нагревательного элемента сопротивления точно известной
30 мощности. При этом в систему в течение строго заданного промежутка времени
отдается определенное количество тепла и измеряется скачок температуры.

Метод измерения и параметры измерительного прибора

	Калориметр растворения:	2225 Precision Solution Calorimeter, фирма Thermometric
	Реакционная ячейка:	100 мл
5	Сопротивление терморезистора:	30,0 кОм (при 25°C)
	Скорость вращения мешалки:	600 об/мин
	Термостат:	термостат из устройства 2277 Thermal Activity Monitor TAM, фирма Thermometric
	Температура:	25±0,0001°C (в течение 24 ч)
10	Аналитические ампулы:	ампулы с отламываемым кончиком объемом 1 мл, фирма Thermometric
	Уплотнение:	силиконовые пробки и пчелиный воск, фирма Thermometric
	Навеска:	от 40 до 50 мг
15	Растворитель:	вода, химически чистая
	Объем растворителя:	100 мл
	Температура бани:	25°C
	Разрешение по температуре:	высокое
	Начальная температура:	коррекция температуры -40 мК (±10 мК)
20	Интерфейс:	2280-002 TAM accessory interface, 50 Гц, фирма Thermometric
	Программное обеспечение:	SolCal, версия 1.1, для операционной системы WINDOWS
25	Обработка:	автоматическая обработка по выбору в меню пункта "CALCULATION/ANALYSE EXPERIMENT" (динамика базовой линии, калибровка после вскрытия ампулы)

Электрическая калибровка

30 Электрическую калибровку выполняют в процессе измерения один раз до и один раз после вскрытия ампулы. Для обработки результатов измерений калибровку используют после вскрытия ампулы.

	Количество тепла:	2,5 Вт-с
	Расходуемая на нагрев мощность:	250 мВт
	Продолжительность нагрева:	10 с

Длительность базовых линий: 5 мин (до и после нагрева)

Анализ микронизированного тиотропийбромида

В связи с необходимостью корректировки массы взвешенного микронизированного тиотропийбромида на содержание влаги в материале незакрытые ампулы совместно с примерно 1 г анализируемого вещества по меньшей мере на 4 ч оставляют стоять в открытом состоянии. По истечении этого времени, необходимого для приведения системы в равновесное состояние, ампулы укупоривают силиконовыми пробками и титрованием по методу Карла Фишера определяют содержание влаги в сыпучем образце. Заполненную анализируемым материалом укупоренную ампулу повторно взвешивают на весах. Массу образца корректируют в соответствии со следующей формулой:

$$m_c = \left(\frac{100\% - x}{100\%} \right) \times m_w,$$

где

m_c обозначает скорректированную массу,

15 m_w обозначает взвешенную массу образца в ампуле,

x обозначает влагосодержание в процентах (параллельно определенное титрованием по методу Карла Фишера).

Определенную в результате этого вычисления скорректированную массу m_c используют в качестве вводимого в вычислительную систему исходного значения (соответствует навеске) для расчета измеренной энтальпии растворения.

Д) Получение порошкового препарата, содержащего предлагаемый в изобретении микронизированный тиотропийбромид

В приведенных ниже примерах в качестве вспомогательного вещества, представленного в виде частиц большей крупности, используют моногидрат лактозы (200М). В качестве такового можно использовать, например, продукт, выпускаемый фирмой DMV International, 5460 Вегель, Нидерланды, под торговым наименованием Pharmatose 200М.

В качестве вспомогательного вещества, представленного в виде частиц меньшей крупности, в приведенных ниже примерах используют моногидрат лактозы (5 мкм). Его можно получать традиционными методами (микронизацией) из моногидрата лактозы 200М. В качестве моногидрата лактозы

200М также можно использовать, например, продукт, выпускаемый фирмой DMV International, 5460, Вегель, Нидерланды, под торговым наименованием Pharmatose 200М.

Оборудование

5 Для получения содержащих предлагаемый в изобретении микронизированный тиотропийбромид ингаляционных порошков можно использовать, например, указанные ниже машины и аппараты.

10 Смеситель, соответственно смеситель для порошков: смеситель объемом 200 л с ренским колесом, тип DFW80N-4, производитель: фирма Engelsmann, D-67059 Людвигсхафен.

Ситовый гранулятор: Quadro Comil, тип 197-S, производитель: фирма Joisten & Kettenbaum, D-51429 Бергиш-Гладбах.

Д.1) Приготовление смеси вспомогательных веществ

15 В качестве вспомогательного вещества, представленного в виде частиц большей крупности, используют предназначенный для использования в ингаляционных целях моногидрат лактозы (200М) в количестве 31,82 кг. В качестве вспомогательного вещества, представленного в виде частиц меньшей крупности, используют моногидрат лактозы (5 мкм) в количестве 1,68 кг. В
20 полученной из указанных компонентов смеси вспомогательных веществ в количестве 33,5 кг на долю вспомогательного вещества, представленного в виде частиц меньшей крупности, приходится 5%.

В соответствующий смеситель вначале через соответствующий ситовый гранулятор с размером отверстий сита 0,5 мм загружают приблизительно от 0,8 до 1,2 кг предназначенного для использования в ингаляционных целях
25 моногидрата лактозы (200М). После этого попеременно просеиванием через сито в смеситель послойно подают моногидрат лактозы (5 мкм) порциями приблизительно по 0,05-0,07 кг и предназначенный для использования в ингаляционных целях моногидрат лактозы (200М) порциями по 0,8-1,2 кг. Количество слоев, которыми в смеситель подают предназначенный для
30 использования в ингаляционных целях моногидрат лактозы (200М) и моногидрат лактозы (5 мкм), составляет 31 и 30 слоев соответственно (допуск: ± 6 слоев).

Просеянные таким путем компоненты затем перемешивают в смесителе (перемешивание при 900 оборотах).

Д.2) Получение окончательной смеси

Для получения окончательной смеси используют 32,87 кг смеси вспомогательных веществ (со стадии Д.1) и 0,13 кг предлагаемого в изобретении микронизированного тиотропийбромида. В полученном из указанных компонентов ингаляционном порошке в количестве 33,0 кг на долю действующего вещества приходится 0,4%.

В соответствующий смеситель вначале через соответствующий ситовый гранулятор с размером отверстий сита 0,5 мм загружают приблизительно 1,1-1,7 кг смеси вспомогательных веществ (со стадии Д.1). После этого попеременно просеиванием через сито в смеситель послойно подают микронизированный тиотропийбромид порциями приблизительно по 0,003 кг и смесь вспомогательных веществ (со стадии Д.1) порциями по 0,6-0,8 кг. Количество слоев, которыми в смеситель подают смесь вспомогательных веществ и действующее вещество, составляет 46 и 45 слоев соответственно (допуск: ± 9 слоев).

Просеянные таким образом компоненты ингаляционного порошка затем перемешивают в смесителе (перемешивание при 900 оборотах). Полученную таким путем окончательную смесь еще дважды пропускают через ситовый гранулятор и после каждого просеивания перемешивают (перемешивание при 900 оборотах).

Д.3) Капсулы для ингаляции

С использованием смеси, приготовленной на стадии Д.2, изготавливают капсулы для ингаляции (ингалетки) следующего состава:

микронизированный тиотропийбромид:	0,0225 мг
моногидрат лактозы (200М):	5,2025 мг
моногидрат лактозы (5 мкм):	0,2750 мг
<u>твердожелатиновая капсула:</u>	<u>49,0 мг</u>
Всего:	54,5 мг

С использованием смеси, приготовленной аналогично стадии Д.2, изготавливают также капсулы для ингаляции (ингалетки) следующего состава:

	а)	микронизированный тиотропийбромид:	0,0225 мг
		моногидрат лактозы (200М):	4,9275 мг
		моногидрат лактозы (5 мкм):	0,5500 мг
		<u>твердожелатиновая капсула:</u>	<u>49,0 мг</u>
5		Всего:	54,5 мг
	б)	микронизированный тиотропийбромид:	0,0225 мг
		моногидрат лактозы (200М):	5,2025 мг
		моногидрат лактозы (5 мкм):	0,2750 мг
		<u>полиэтиленовая капсула:</u>	<u>100,0 мг</u>
10		Всего:	105,5 мг

Е) Измерительная техника для определения гранулометрического состава компонентов, используемых в качестве вспомогательных веществ в п. Д)

Ниже рассмотрена возможная методика определения средней крупности частиц компонентов, используемых в качестве вспомогательных веществ в составе содержащего предлагаемый в изобретении микронизированный тиотропийбромид и получаемого в соответствии с п. Д) препарата.

Е.1) Определение гранулометрического состава тонкодисперсной лактозы

Измерительный прибор и настроечные параметры

С измерительной аппаратурой работают в соответствии с разработанной производителем инструкцией по эксплуатации.

	Измерительный прибор:	лазерный дифракционный спектрометр типа HELOS (фирма SympaTec)
	Диспергатор:	диспергатор типа RODOS для сухого диспергирования с нутч-фильтром (фирма SympaTec)
25	Масса образца:	начиная со 100 мг
	Подача продукта:	виброжелоб типа Vibri (фирма SympaTec)
	Частота вибраций виброжелоба:	с возрастанием от 40 до 100%
	Длительность подачи продукта:	1-15 с (при массе образца 100 мг)
30	Фокусное расстояние:	100 мм (диапазон измерений от 0,9 до 175 мкм)
	Продолжительность измерений:	примерно 15 с (при массе образца 100 мг)
	Продолжительность цикла:	20 мс
	Пуск/останов при:	1% на канале 28

Диспергирующий газ:	сжатый воздух
Давление:	3 бара
Разрежение:	максимальное
Режим обработки:	HRLD (лазерная дифракция высокого разрешения)

5

Подготовка образцов/подача продукта

По меньшей мере 100 мг анализируемого вещества насыпают на игральную карту. Ребром другой игровой карты измельчают все сравнительно крупные агломераты. Затем порошок равномерным тонким слоем распределяют по передней половине виброжелоба (начиная с расстояния приблизительно 1 см от переднего края). После начала измерений частоту вибраций виброжелоба изменяют от приблизительно 40% до 100% (к концу процесса измерения). Продолжительность подачи всего образца составляет 10-15 с.

10

Е.2) Определение гранулометрического состава лактозы 200М

15

Измерительный прибор и настроечные параметры

С измерительной аппаратурой работают в соответствии с разработанной производителем инструкцией по эксплуатации.

Измерительный прибор: лазерный дифракционный спектрометр типа HELOS (фирма SymraTec)

20

Диспергатор: диспергатор типа RODOS для сухого диспергирования с нутч-фильтром (фирма SymraTec)

Масса образца: 500 мг

Подача продукта: виброжелоб типа Vibri (фирма SymraTec)

25

Частота вибраций виброжелоба: с возрастанием от 18 до 100%

Фокусное расстояние (1): 200 мм (диапазон измерений от 1,8 до 350 мкм)

Фокусное расстояние (2): 500 мм (диапазон измерений от 4,5 до 875 мкм)

30

Продолжительность измерения/
продолжительность интервала
между операциями: 10 с

Продолжительность цикла: 10 мс

Пуск/останов при: 1% на канале 19

Давление: 3 бара
Разрежение: максимальное
Режим обработки: HRLD

Подготовка образцов/подача продукта

- 5 Приблизительно 500 мг анализируемого вещества насыпают на игральную карту. Ребром другой игровой карты измельчают все сравнительно крупные агломераты. Затем порошок переносят в нутч-фильтр виброжелоба. При этом нутч-фильтр располагают на расстоянии 1,2-1,4 мм от виброжелоба. После начала измерений амплитуду вибраций виброжелоба увеличивают с 0 до 40% до
- 10 достижения непрерывности движения потока продукта. После этого амплитуду вибраций виброжелоба понижают приблизительно до 18%. К концу измерения амплитуду вибраций виброжелоба повышают до 100%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Микронизированный кристаллический тиотропийбромид, отличающийся крупностью частиц X_{50} от 1,0 до 3,5 мкм при значении $Q_{(5,8)}$ более 60%, значением удельной поверхности от 2 до 5 м²/г, удельной теплотой растворения более 65 Вт-с/г, а также влагосодержанием от примерно 1 до примерно 4,5%.
2. Микронизированный кристаллический тиотропийбромид по п. 1, отличающийся тем, что крупность его частиц X_{50} составляет от 1,1 до 3,3 мкм при значении $Q_{(5,8)}$ более 70%.
3. Микронизированный кристаллический тиотропийбромид по п. 1 или 2, отличающийся тем, что значение его удельной поверхности составляет от 2,5 до 4,5 м²/г.
4. Микронизированный кристаллический тиотропийбромид по п. 1, 2 или 3, отличающийся удельной теплотой растворения более 71 Вт-с/г.
5. Микронизированный кристаллический тиотропийбромид по одному из п.п. 1-4, отличающийся влагосодержанием от примерно 1,4 до примерно 4,2%.
6. Способ получения микронизированного тиотропия по одному из п.п. 1-5, отличающийся тем, что
- а) кристаллический моногидрат тиотропийбромида, у которого при его термическом анализе путем дифференциальной сканирующей калориметрии при скорости нагрева 10 К/мин проявляется максимум, приходящийся на температуру $230 \pm 5^\circ\text{C}$ и который характеризуется наличием в его ИК-спектре полос, соответствующих, в частности, волновым числам 3570, 3410, 3105, 1730, 1260, 1035 и 720 см⁻¹, и который также характеризуется наличием простой моноклинной ячейки следующих размеров: $a = 18,0774 \text{ \AA}$, $b = 11,9711 \text{ \AA}$, $c = 9,9321 \text{ \AA}$, $\beta = 102,691^\circ$, $V = 20996,96 \text{ \AA}^3$, подвергают микронизации и затем

в) на моль используемого тиотропийбромида активированный уголь используют в количестве от 10 до 50 г и по завершении его добавления перемешивание продолжают в течение 5-60 мин,

5 г) полученную смесь фильтруют и полученный фильтрат охлаждают до температуры 20-25°C со скоростью охлаждения 1-10°C каждые 10-30 мин, кристаллизуя при этом моногидрат тиотропийбромида.

12. Микронизированный кристаллический тиотропийбромид, получаемый способом по одному из п.п. 6-11.

10

13. Применение микронизированного кристаллического тиотропийбромида по одному из п.п. 1-5 или по п. 12 для получения фармацевтической композиции, предпочтительно ингалируемой фармацевтической композиции.

15

14. Применение микронизированного кристаллического тиотропийбромида по одному из п.п. 1-5 или по п. 12 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения заболеваний, при которых использование антихолинэргического средства может оказывать эффективное терапевтическое действие.

20

15. Применение по п. 14, **отличающееся тем**, что указанными заболеваниями являются астма или хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ).

25

16. Лекарственное средство **отличающееся тем**, что оно содержит микронизированный кристаллический тиотропийбромид по одному из п.п. 1-5 или по п. 12.

30

17. Лекарственное средство по п. 16, **отличающееся тем**, что оно представляет собой ингаляционный порошок.

18. Ингаляционный порошок по п. 17, **отличающийся тем**, что он содержит по меньшей мере 0,03% микронизированного кристаллического тиотропийбромида по одному из п.п. 1-5 или по п. 12 в смеси с физиологически

безвредным вспомогательным веществом, которое представляет собой смесь из вспомогательного вещества, представленного в виде частиц большей крупности со средним размером от 15 до 80 мкм, и вспомогательного вещества, представленного в виде частиц меньшей крупности со средним размером от 1 до 9 мкм, при этом на долю вспомогательного вещества, представленного в виде частиц меньшей крупности, приходится от 1 до 20% от всего количества вспомогательного вещества.

19. Ингаляционный порошок по п. 18, **отличающийся тем**, что он содержит от примерно 0,05 до примерно 1%, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 0,8%, микронизированного кристаллического тиотропийбромида по одному из п.п. 1-5 или по п. 12.

20. Ингаляционный порошок по п. 18 или 19, **отличающийся тем**, что вспомогательное вещество представляет собой смесь из вспомогательного вещества, представленного в виде более крупных частиц со средним размером от 17 до 50 мкм, и вспомогательного вещества, представленного в виде более мелких частиц со средним размером от 2 до 8 мкм.

21. Ингаляционный порошок по п. 18, 19 или 20, **отличающийся тем**, что на долю вспомогательного вещества, представленного в виде более мелких частиц, приходится от 3 до 15% от всего количества вспомогательного вещества.

22. Ингаляционный порошок по одному из п.п. 18-21, **отличающийся тем**, что вспомогательными веществами являются моносахариды, дисахариды, олиго- и полисахариды, полиспирты, соли или смеси этих вспомогательных веществ между собой.

23. Ингаляционный порошок по п. 22, **отличающийся тем**, что вспомогательными веществами являются глюкоза, арабиноза, лактоза, сахароза, мальтоза, трегалоза, декстраны, сорбит, маннит, ксилит, хлорид натрия, карбонат кальция или смеси этих вспомогательных веществ между собой.

24. Ингаляционный порошок по п. 23, отличающийся тем, что вспомогательными веществами являются глюкоза или лактоза либо смеси этих вспомогательных веществ между собой.

5 25. Способ получения порошков для ингаляции по одному из п.п. 18-24, отличающийся тем, что на первой стадии фракции вспомогательного вещества, представленного в виде частиц большей крупности, смешивают с фракциями вспомогательного вещества, представленного в виде частиц меньшей крупности, и на следующей стадии полученную таким путем смесь вспомогательных
10 веществ смешивают с микронизированным кристаллическим тиотропийбромидом по одному из п.п. 1-5 или по п. 12.

26. Капсула (ингалетка), отличающаяся тем, что она содержит ингаляционный порошок по одному из п.п. 17-25.