

# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 304 368

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

*C07D 451/10* (2006.01)  
*C07D 333/24* (2006.01)  
*C07D 333/16* (2006.01)  
*A61K 31/46* (2006.01)  
*A61K 31/381* (2006.01)  
*A61P 11/00* (2006.01)  
*A61P 11/06* (2006.01)

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2011-775**  
(22) Přihlášeno: **28.11.2011**  
(30) Právo přednosti:  
**28.11.2011 CZ**  
(40) Zveřejněno: **05.06.2013**  
**(Věstník č. 23/2013)**  
(47) Uděleno: **19.02.2014**  
(24) Oznámení o udělení ve věstníku:  
**02.04.2014**  
**(Věstník č. 14/2014)**

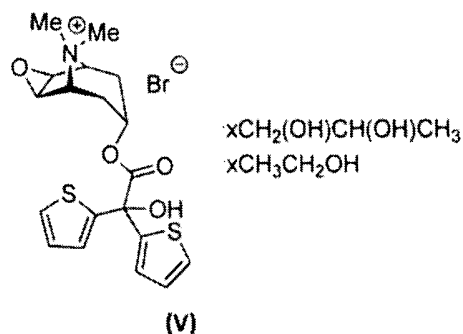
(56) Relevantní dokumenty:

WO 2010/101538; 63586; 63587; 63588; 63589.

(73) Majitel patentu:  
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:  
Igor Čerňa, 06716 Výrava, SK  
Luděk Ridvan, Praha 10, CZ  
Vladimír Král, Praha 2, CZ  
Josef Hájiček, Nehvizdy, CZ  
Ondřej Dammer, Dobřív, CZ

(74) Zástupce:  
Rott, Růžička & Guttman  
Patentové, známkové a advokátní kanceláře, Ing.  
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2



(54) Název vynálezu:  
**Směsný solvát tiotropium bromidu a způsob jeho přípravy**

(57) Anotace:  
Směsný propylenglykol/ethanol solvát tiotropium bromidu vzorce V obsahuje ethanol v rozmezí 3000 až 40 000 ppm (0,3 až 4 % hmotn.) a propylenglykol v rozmezí 3000 až 40 000 ppm (0,3 až 4 % hmotn.), a vykazuje charakteristické píky v práškovém RTG záznamu. Způsob přípravy směsného solvátu tiotropium bromidu se vyznačuje tím, že se forma tiotropium bromidu vybraná z bezvodé formy, hydrátu, solvátu nebo směsného solvátu rozpustí ve směsi propylenglykolu a ethanolu za teploty v rozmezí 40 °C až teplota varu rozpouštědla a vzniklý roztok se ochladí a vyloučený solvát se izoluje. Směsný solvát tiotropium bromidu se používá k přípravě inhalačního léčivého prostředku.

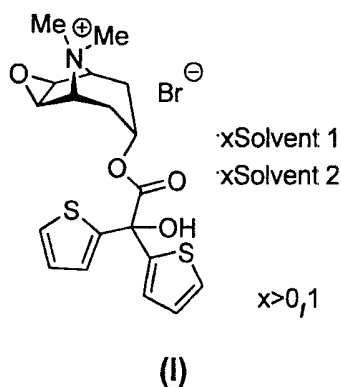
CZ 304368 B6

## Směsný solvát tiotropium bromidu a způsob jeho přípravy

### Oblast techniky

5

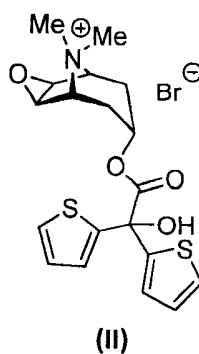
Vynález se týká směsných solvátů tiotropium bromidu struktury I a způsobu jejich přípravy. Vynález zahrnuje nový solvát tiotropium bromidu jako kombinaci dvou rozpouštědel v množstvích přesahujících 0,1 ekvivalentu rozpouštědla vzhledem k molekule tiotropium bromidu.



10

### Dosavadní stav techniky

15 Tiotropium bromid struktury II je obchodní název pro 6- $\alpha$ ,7- $\alpha$ -epoxy-8-methyl-8-azabicyclo(3.2.1)okt-3-endo-ylid-2-thienylglykolát methylbromidu. Tiotropium bromid, prvně popsán v patentu EP 0 418 716, je selektivní, kompetitivní, reverzibilní antagonist cholinergních receptorů s dlouhodobým působením. Na rozdíl od strukturně blízkého ipratropia selektivně blokuje muskarinové receptory M1 a M3, zatímco receptory M2 blokuje krátce. Má významné  
20 bronchodilatační účinky. Užívá se zejména k léčbě chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) a k léčbě astmatu. Terapeutické dávkování účinné látky je malé (v mikrogramech), ve formě prášku, který je aplikován pomocí inhalační pomůcky.



25

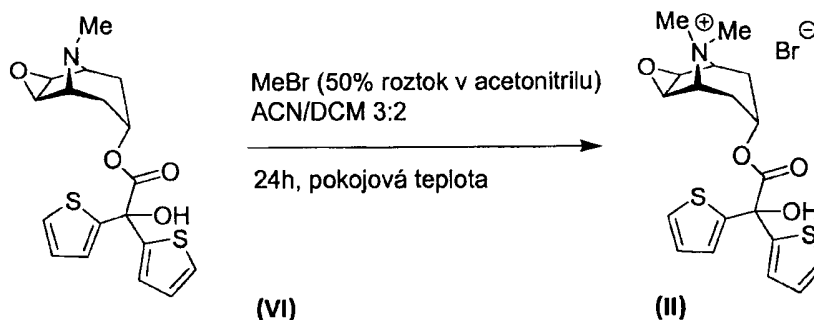
Tiotropium bromid představuje z hlediska polymorfie velice zajímavou substanci s mnoha funkčními skupinami (esterová skupina, hydroxylová skupina, thienyl, kvartérní amoniiová sůl) schopnými interakce (vodíkové vazby, Van der Waalsovy interakce,  $\pi$ - $\pi$  skládání), která ochotně tvoří solváty, kokrystaly a různé polymorfní formy.

30

Proces přípravy tiotropium bromidu byl prvně publikován v patentu EP 0 418 716. Jedná se o reakci skopín di(2-thienyl)glykolátu vzorce VI s methylbromidem (50% roztok v bezvodém acetonitrilu) ve směsi rozpouštědel dichlormethan a acetonitril (Schéma 1). Následná rekrystalizace byla provedena v blíže nespecifikované směsi methanolu a acetonu a byl získán bílý krystalický produkt s teplotou tání 217 až 218 °C.

35

Schéma 1



5

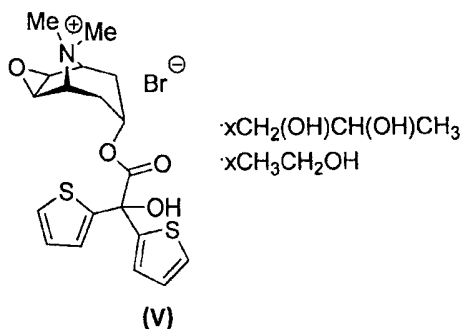
V literatuře je popsán tiotropium bromid monohydrát (EP 1 326 862) a bezvodé resp. desolvatované formy tiotropium bromidu (EP 1 401 445, EP 1 682 542, EP 1 881 980). Známy jsou také solvatované formy (EP 1 879 888, EP 1 966 196, WO 2010/101538, WO 2011/01588), amorfn forma (EP 1 869 035) a kokrystal s močovinou (EP 2 084 157).

10

#### Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je směsn solvát propylenglykol/ethanol solvátu tiotropium bromidu vzorce V

15



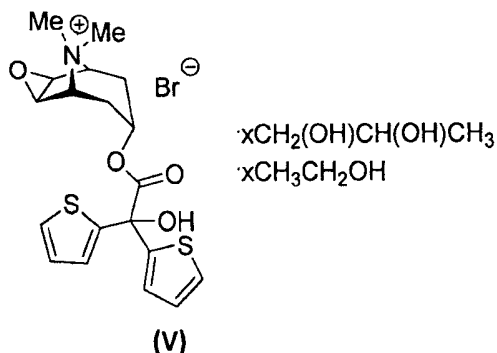
20

a způsob jeho přípravy. Tento solvát je použiteln pro přípravu inhalačního léčivěho prostředku pro léčbu chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) a k léčbě astmatu.

#### Detailn popis vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je směsn propylenglykol/ethanol solvát tiotropium bromidu vzorce V

25



Směsný solvát připravený podle tohoto vynálezu vykazuje tyto charakteristické reflexe v práškovém RTG záznamu měřeném za použití záření  $\text{CuK}\alpha$ , 13,66; 15,55; 18,36; 20,16; 21,65  $\pm$  0,2° 2Th.

- 5 Směsný solvát podle tohoto vynálezu dále vykazuje další charakteristické reflexe v práškovém RTG záznamu 10,17; 11,30; 16,54; 21,16; 23,90; 27,30; 29,90; 30,26  $\pm$  0,2° 2Th.

- 10 Solvát tiotropium bromidu připravený podle tohoto vynálezu obsahuje ethanol hmotnostně v rozmezí 3000 až 40 000 ppm (1 % = 10 000 ppm) a propylenglykol v rozmezí 3000 až 40 000 ppm. Obsahy zbytkových rozpouštědel byly stanoveny plynovou chromatografií.

- 15 Směsný solvát podle tohoto vynálezu lze připravit rozpuštěním známých forem tiotropium bromidu např. bezvodých forem, hydrátů a solvátů a/nebo známých směsných solvátů ve směsi ethanol/propylenglykol za zvýšené teploty v rozmezí 40 °C až teploty varu rozpouštědla, výsledný roztok se ochladí a vyloučený solvát se izoluje.

- 20 Ve výhodném provedení se pro přípravu solvátu z tohoto vynálezu použije solvát tiotropium bromidu vybraný ze dichlormethan/acetonitril solvátu a/nebo methanol/aceton solvátu rozpustí ve směsi propylenglykolu a ethanolu za teploty v rozmezí 60 až 80 °C a vzniklý roztok se ochladí na teplotu v rozmezí -5 až 10 °C a vyloučený solvát se izoluje.

Vyloučený surový solvát se pak suší za normálního tlaku nebo za vakua při teplotách nižších než je teplota rozkladu směsného solvátu, typicky při teplotách v rozmezí 20 až 35 °C.

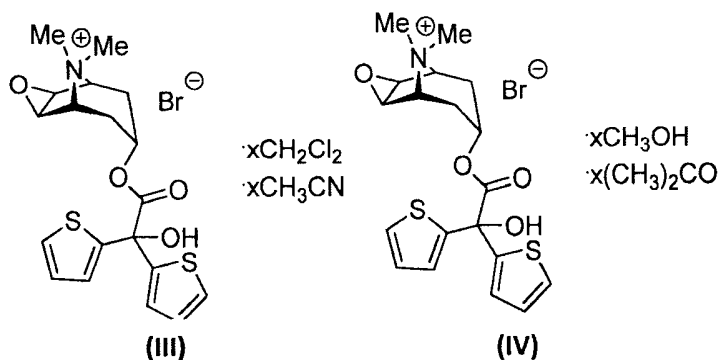
- 25 Před použitím do lékové formy se pak získaný solvát mikronizuje na velikost částic 0 až -5  $\mu\text{m}$  (analyzováno SEM – velikost částic).

- 30 Striktní pravidla registračních autorit podle druhu (toxicity) rozpouštědla určují limity na rozpouštědla, která se buď ve formě solvátu, nebo jako zbytkové rozpouštědlo ve farmaceutickém produktu mohou nacházet.

- 35 Jednoduché solváty popsané v patentové literatuře (EP 1 879 888, EP 1 966 196, WO 2010/101538, WO 2011/01588) mohou představovat riziko z hlediska přijatelnosti jednak kvůli vysokým množstvím jednoho rozpouštědla v solvátované formě tiotropium bromidu jako i případné vysoké toxicity rozpouštědel u popsaných solvátů.

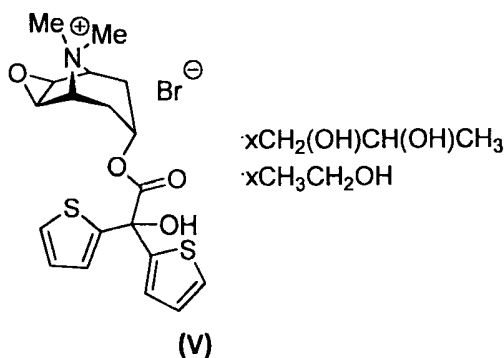
- 40 Naproti tomu, směsné solváty mohou představovat zajímavý kompromis, kdy při použití farmaceuticky přijatelných rozpouštědel by byl deklarovaný nižší podíl rozpouštědla, protože stejný počet kavit ve mřížce solvátu je obsazeno tím samým množstvím ale dvou nebo víc druhů rozpouštědel u směsného solvátu.

- 45 Námí provedena reprodukce přípravy tiotropium bromidu podle patentu EP 0 418 716 reakcí skopín di(2-thienyl)glykolátu s methylbromidem (50% roztok v bezvodém acetonitrilu) ve směsi rozpouštědel dichlormethan a acetonitril a následná rekrystalizace v blíže nespecifikované směsi methanolu a acetonu vedla ke tvorbě směsných solvátů tiotropium bromidu, konkrétně dichlormethan/acetonitril solvátu vzorce III a methanol/aceton solvátu vzorce IV.



5 Oba směsné solváty ale postrádají využitelnost ve farmacii, protože přítomnost toxických rozpouštědel jako dichlormethan, acetonitril, methanol patří do třídy 2, kterých množství ve farmaceutickém produktu je omezeno z důvodu toxicity spojené s těmito rozpouštědly.

10 My jsme při studiu přípravy směsných solvátů z různých rozpouštědel vybrali z připravených směsných solvátů jako nejvhodnějšího kandidáta propylenglykol (propan-1,2-diol)ethanol solvát vzorce V, který splňuje jak podmínku nižšího množství dvou rozpouštědel, tak i nízkou toxicitu zvolených rozpouštědel pro tvorbu směsného solvátu.



#### 15 Přehled obrázků na výkresech

- Obrázek 1a. RTG práškový záznam dichlormethan/acetonitril solvátu z příkladu 1  
 Obrázek 1b. DSC záznam dichlormethan/acetonitril solvátu z příkladu 1  
 Obrázek 1c. TGA záznam dichlormethan/acetonitril solvátu z příkladu 1  
 20 Obrázek 2b. DSC záznam dichlormethan/acetonitril solvátu z příkladu 2  
 Obrázek 2c. TGA záznam dichlormethan/acetonitril solvátu z příkladu 2  
 Obrázek 3a. RTG práškový záznam methanol/aceton solvátu z příkladu 3  
 Obrázek 3b. DSC záznam methanol/aceton solvátu z příkladu 3  
 Obrázek 3c. TGA záznam methanol/aceton solvátu z příkladu 3  
 25 Obrázek 4b. DSC záznam methanol/aceton solvátu z příkladu 4  
 Obrázek 4c. TGA záznam methanol/aceton solvátu z příkladu 4  
 Obrázek 5a. RTG práškový záznam propylenglykol/ethanol solvátu z příkladu 5  
 Obrázek 5b. DSC záznam propylenglykol/ethanol solvátu z příkladu 5  
 Obrázek 5c. TGA záznam propylenglykol/solvátu z příkladu 5  
 30 Obrázek 6b. DSC záznam propylenglykol/ethanol solvátu z příkladu 6  
 Obrázek 6c. TGA záznam propylenglykol/ethanol solvátu z příkladu 6

Příklady provedení

Teploty tání byly měřeny na Koflerově bloku.

5

Vzorky v následujících příkladech byly charakterizovány metodou RTG práškové difrakce, diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) a termogravimetrické analýzy (TGA). Množství rozpouštědel byla stanovována pomocí GC.

- 10 Měřicí parametry RTG práškové difrakce: Difraktogramy byly naměřeny na difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical s grafitovým monochromátorem, použité záření  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 0,1542 \text{ nm}$  ( $1,542 \text{ \AA}$ )), excitační napětí: 45 kV, anodový proud: 40 mA, měřený rozsah: 2 až 40° 2 $\theta$ , velikost kroku: 0,01° 2 $\theta$ . Měření probíhalo na plochém práškovém vzorku, který byl umístěn na Si destičku. Pro nastavení primární optiky byly použity programovatelné divergenční
- 15 clonky s ozářenou plochou vzorku 10 mm, Sollerovy clonky 0,02 rad a protirozptylová clonka 1/4. Pro nastavení sekundární optiky byl použit detektor X'Celerator s maximálním otevřením detekční štěrbinou, Sollerovy clonky 0,02 rad a protirozptylová clonka 5,0 mm.

- 20 Záznamy diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byly naměřeny na přístroj DSC Pyris 1 od firmy Perkin Elmer. Navážka vzorku do standardního Al kelímku byla mezi 3 až 4 mg a rychlost ohřevu 10 °C/min. Teplotní program, který byl použit je složen z 1 stabilizační minuty na teplotě 50 °C a poté z ohřevu do 250 °C rychlostí ohřevu 10 °C/min. Jako nosný plyn byl použit 4.0 N<sub>2</sub> o průtoku 20 ml/min.

- 25 Záznamy termogravimetrické analýzy (TGA) byly naměřeny na přístroji TGA 6 od firmy Perkin Elmer. Navážka vzorku do korundového kelímku byla mezi 15 až 19 mg a rychlost ohřevu 10 °C/min. Teplotní program, který byl použit, je složen z 1 stabilizační minuty na teplotě 20 °C a poté z ohřevu do 250 °C rychlosti ohřevu 10 °C/min. Jako nosný plyn byl použit 4.0 N<sub>2</sub> o průtoku 20 ml/min.

30

Plynová chromatografie (GC):

Metoda A: Sleduje se propylenglykol

- 35 Stanovení propylenglykolu bylo provedeno metodou plynové chromatografie na přístroji Agilent 7890 s FI detekcí

*Chromatografické podmínky:*

- 40 *Kapilární kolona:* DB-624 (30 m; 0,53 mm ID; 3,0  $\mu\text{m}$  df) nebo ekvivalentní  
*Teplotní program:* 70 °C – 2 min, gradient 10 °C/min na 170 °C – 0 min,  
*Nosný plyn:* helium pro chromatografii R; 35 cm/s, konstantní průtok  
*Nástřik:* 1  $\mu\text{l}$   
*Injektor:* 200 °C, splitovací poměr 5:1
- 45 *Detektor:* FID, 260 °C

*Hodnocení:*

- 50 Obsah propylenglykolu vyjádřený v ppm je vyhodnocen metodou vnějšího standardu podle vzorce:

$$x = \frac{A_x^{test} \times m_x^{ref}}{A_x^{ref} \times m_x^{test}} \times 5000, \text{ kde}$$

5

$A_x^{test}$  plocha píku propylenglykolu na chromatogramu zkoušeného vzorku

$A_x^{ref}$  plocha píku propylenglykolu na chromatogramu referenčního vzorku

$m_x^{ref}$  navážka propylenglykolu v zásobním roztoku v mg

$m_x^{test}$  navážka zkoušeného vzorku v mg.

10

Metoda B: Sledují se tato rozpouštědla: methanol, ethanol, acetonitril, aceton, dichlormethan.

Stanovení těchto zbytkových rozpouštědel bylo provedeno metodou headspace plynové chromatografie na přístroji PerkinElmer Autosystem XL s FI detekcí za použití headspace autosampleru TurboMatrix 40

15

*Chromatografické podmínky:*

*Kapilární kolona:* CP Sil 5 CB (30 m x 0,3 mm + 3,0 µm) nebo ekvivalentní

20

*Teplotní program:* 40 °C – 3 min, gradient 20 °C/min na 160 °C – 2 min

*Nosný plyn:* helium pro chromatografii R; 1,6 ml/min

*Injektor:* splitovací průtok 4,0 ml/min, 165 °C

*Detektor:* FID, 300 °C, Rozsah: 1, Attn: –3

25

*Vyhodnocení:*

Obsah zbytkových rozpouštědel vyjádřený v % je vyhodnocen metodou vnějšího standardu podle vzorce:

30

$$x = \frac{A_x^{test} \times m_x^{ref}}{A_x^{ref} \times m_x^{test}} \times 0,2, \text{ kde}$$

$A_x^{test}$  plocha píku jednotlivého zbytkového rozpouštědla na chromatogramu zkoušeného vzorku;

35

$A_x^{ref}$  plocha píku jednotlivého zbytkového rozpouštědla na chromatogramu referenčního vzorku;

$m_x^{ref}$  navážka jednotlivého zbytkového rozpouštědla v základním roztoku v mg;

40

$m_x^{test}$  navážka zkoušeného vzorku v mg.

Referenční příklady provedení dle postupu v patentu EP 0 418 716:

Příprava dichlormethan/acetonitril solvátu tiotropium bromidu III

45

Příklad 1

50

15,0 g Skopín di(2-thienyl)glykolátu (39,7 mmol) bylo rozpuštěno za teploty 55 °C v 150 ml směsi dichlormethanu (60 ml) a acetonitrilu (90 ml), následně byl roztok vychlazen na 33 °C a bylo přidáno 35,0 g 55% MeBr v acetonitrilu (5,1 ekvivalentu). Roztok byl zamíchán a ponechán volně chladnout bez míchání ještě 24 hodin. Vzniklý krystalický produkt byl zfiltrován, pro-

myt 60 ml dichlormethanu a sušen 6 hodin při 35 °C ve vakuové sušárně. Bylo získáno 20,3 g bílých krystalů, HPLC čistota 99,55 %. Obsah rozpouštědel (stanoveno GC): dichlormethan 61 000 ppm, acetonitril 9700 ppm.

- 5 RTG prášková difrakce – Difrakční píky dichlormethan/acetonitril solvátu

Pos. [°2Th.]	d [Å] = 0,1nm	Rel. Int. [%]
9,90	8,925	55,5
11,05	8,002	9,8
13,36	6,621	53,2
15,24	5,809	72,3
16,11	5,496	61,1
18,06	4,908	66,2
19,89	4,460	100,0
21,04	4,220	35,6
21,46	4,138	59,9
23,17	3,835	39,8
23,60	3,767	61,7
23,79	3,737	35,4
24,64	3,611	38,3
24,98	3,563	53,9
26,12	3,409	15,4
30,15	2,962	60,3
32,60	2,745	97,8

- 10 Záznam diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) obsahuje minoritní endotermu o  $T_{\text{onset1}}=160,2\text{ °C}$ ,  $T_{\text{peak1}}=169,8\text{ °C}$  a majoritní endotermu o  $T_{\text{onset2}}=226,3\text{ °C}$ ,  $T_{\text{peak2}}=228,4\text{ °C}$  a záznam termogravimetrické analýzy (TGA) obsahuje 9,2 % rozpouštědla.

- 15 RTG práškový záznam je uveden v příloze na obrázku 1a, DSC záznam na obrázku 1b, a TGA na obrázku 1c.

#### Příklad 2

- 20 2,0 g Skopín di(2-thienyl)glykolátu (5,3 mmol) byly rozpuštěny při 55 °C v 20 ml směsi dichlormethanu (8 ml) a acetonitrilu (12 ml), následně byl roztok vychlazen na 33 °C a přidáno 5,46 g 55% MeBr v acetonitrilu (5,1 ekvivalentu). Roztok byl zamíchán a poté ponechán volně chladnout bez míchání ještě 48 hodin. Vzniklý krystalický produkt byl zfiltrován, promyt 30 ml dichlormethanu a sušen 6 hodin při 35 °C ve vakuové sušárně. Bylo získáno 2,65 g bílých krystalů, HPLC čistota 99,60 %. Obsah rozpouštědel (stanoveno GC): dichlormethan 69 000 ppm,  
25 acetonitril 8200 ppm.

RTG záznam byl shodný s RTG difraktogramem z příkladu 1.

- 30 Záznam diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) obsahuje minoritní endotermu o  $T_{\text{onset1}}=157,9\text{ °C}$ ,  $T_{\text{peak1}}=164,8\text{ °C}$  a majoritní endotermu o  $T_{\text{onset2}}=227,4\text{ °C}$ ,  $T_{\text{peak2}}=228,9\text{ °C}$  a záznam termogravimetrické analýzy (TGA) obsahuje 8,6 % rozpouštědla.

DSC záznam je uveden v příloze na obrázku 2b, a TGA na obrázku 2c.



Příprava methanol/aceton solvátu tiotropium bromidu IV (rekrytalizace dle postupu v patentu EP 0 418 716)

5 Příklad 3

5,0 g tiotropium bromidu (dichlormethan/acetonitril solvát) bylo rozpuštěno při 60 °C v 42 ml směsi methanol (24 ml)/aceton (18 ml)=4/3 (57 % MeOH). Během 90 min byl roztok ochlazen na -10 °C a při této teplotě dále míchán po dobu 3,5 hodiny. Překrytalovaný produkt byl zfiltrován, promyt minimálním množstvím ledového acetonu a sušen 17 hodin při teplotě 87 °C za vakua. Bylo získáno 3,46 g bílých krystalků, výtěžek 69 %, HPLC čistota 99,90 %. Obsah rozpouštědel (stanoveno GC): methanol 23 000 ppm, aceton 4500 ppm.

RTG prášková difrakce – Difrakční píky methanol/aceton solvátu

15

Pos. [°2Th.]	d	
	[Å]=0,1nm	Rel. Int. [%]
6,88	12,831	25,2
10,04	8,806	33,9
11,14	7,937	27,5
13,54	6,536	62,7
13,65	6,481	95,6
15,47	5,724	66,8
18,20	4,870	67,5
20,04	4,427	75,6
21,55	4,121	100,0
23,70	3,751	12,6
24,24	3,668	27,2
24,78	3,590	17,6
25,25	3,524	27,5
26,10	3,411	17,1
27,33	3,261	34,0
28,13	3,170	18,3
30,96	2,886	14,5
32,14	2,783	20,0
33,33	2,686	13,9

Záznam diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) obsahuje minoritní endotermu o  $T_{\text{onset1}}=134,6$  °C,  $T_{\text{peak1}}=139,2$  °C a majoritní endotermu o  $T_{\text{onset2}}=227,0$  °C,  $T_{\text{peak2}}=230,3$  °C a záznam termogravimetrické analýzy (TGA) obsahuje 4,1 % rozpouštědla.

20

RTG práškový záznam je uveden v příloze na obrázku 3a, DSC záznam na obrázku 3b, a TGA na obrázku 3c.

25

Příklad 4

490 mg tiotropium bromidu (dichlormethan/acetonitril solvát) bylo rozpuštěno při 75 °C v 5 ml směsi methanol (2 ml)/aceton (3 ml)=4/3 (40 % MeOH). Během 60 min byl roztok ochlazen na 0 °C a při této teplotě dále míchán po dobu 1,5 hodiny. Krystalický produkt byl zfiltrován, pro-

30

myt minimálním množstvím acetonu a sušen 22 hodin při 111 °C. Bylo získáno 160 mg bílých krystalků, výtěžek 33 %, HPLC čistota 99,80 %. Obsah rozpouštědel (stanoveno GC): methanol 15 900 ppm, aceton 12 000 ppm.

- 5 RTG záznam vzorku z příkladu 4 byl podobný difraktogramu z příkladu 3.

Záznam diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) pro příklad 4 obsahuje minoritní endotermu o  $T_{\text{onset1}}=113,8$  °C,  $T_{\text{peak1}}=122,2$  °C a majoritní endotermu o  $T_{\text{onset2}}=228,5$  °C,  $T_{\text{peak2}}=221,7$  °C a záznam termogravimetrické analýzy (TGA) obsahuje 3,8 % rozpouštědla.

10

DSC záznamy jsou uvedeny v příloze na obrázcích 4b, TGA na obrázcích 4c.

Příprava propylenglykol/ethanol solvátu tiotropium bromidu V

15

#### Příklad 5

20 5,0 g tiotropium bromidu (dichlormethan/acetonitril solvát) bylo rozpuštěno při 80 °C v 100 ml směsi propylenglykol (40 ml) /ethanol (60 ml)=2/3. Během 90 minut byl roztok ochlazen na 5 °C a při této teplotě dále míchán po dobu 18 hodin. Krystaly byly zfiltrány, promyty minimálním množstvím ethanolu a sušeny 0,5 hodiny při teplotě místnosti ve vakuové sušárně 0,04 MPa (400 mbar), poté sušeny volně. Bylo získáno 4,09 g bílých krystalků, výtěžek 82 %, HPLC čistota 99,84 %. Obsah rozpouštědel (stanoveno GC): ethanol 35 000 ppm, propylenglykol 14 000 ppm.

25

RTG prášková difrakce – Difrakční píky propylenglykol/ethanol solvátu

Pos. [°2Th.]	d [Å]=0,1nm	Rel. Int. [%]
10,17	8,695	16,8
11,30	7,821	19,7
13,66	6,478	50,2
15,55	5,694	50,3
16,54	5,356	15,2
18,36	4,829	100,0
20,16	4,401	78,5
21,16	4,196	55,4
21,65	4,102	90,0
23,38	3,803	16,0
23,90	3,720	32,0
24,20	3,675	37,4
24,93	3,569	31,0
25,33	3,513	36,3
26,24	3,393	42,1
27,30	3,264	38,1
28,07	3,177	27,5
29,90	2,986	18,1
30,26	2,951	21,0
32,19	2,779	24,0
34,53	2,596	12,3

30

Záznam diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) obsahuje minoritní endotermu o  $T_{\text{onset1}}=150,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $T_{\text{peak1}}=152,6\text{ }^{\circ}\text{C}$  a majoritní endotermu o  $T_{\text{onset2}}=227,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $T_{\text{peak2}}=230,2\text{ }^{\circ}\text{C}$  a záznam termogravimetrické analýzy (TGA) obsahuje 6,2 % rozpouštědla.

- 5 RTG práškový záznam je uveden v příloze na obrázku 5a, DSC záznam na obrázku 5b, a TGA na obrázku 5c.

#### Příklad 6

10

2,0 g tiotropium bromidu (dichlormethan solvát) bylo rozpuštěno při  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  v 40 ml směsi propylenglykol (16 ml) /ethanol (24 ml)=2/3. Během 90 minut byl roztok ochlazen na  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  a při této teplotě míchán po dobu 2 hodin. Reakční směs byla ochlazená na  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a při této teplotě míchána po dobu 2 hodin. Krystaly byly zfiltrány, promyty minimálním množstvím ethanolu a sušeny 15 0,5 hodiny při teplotě místnosti ve vakuové sušárně 0,03 až 0,04 MPa (300 až 400 mbar), poté sušeny volně. Bylo získáno 1,61 g bílých krystalků, výtěžek 81 %, HPLC čistota 99,6 %. Obsah rozpouštědel (stanoveno GC): ethanol 30 000 ppm, propylenglykol 35 000 ppm.

RTG záznam byl shodný s RTG difraktogramem z příkladu 5.

20

Záznam diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) obsahuje minoritní endotermu o  $T_{\text{onset1}}=154,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $T_{\text{peak1}}=162,6\text{ }^{\circ}\text{C}$  a majoritní endotermu o  $T_{\text{onset2}}=222,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $T_{\text{peak2}}=225,3\text{ }^{\circ}\text{C}$  a záznam termogravimetrické analýzy (TGA) obsahuje 7,6 % rozpouštědla.

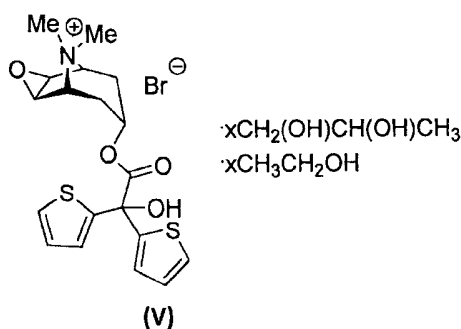
25

DSC záznam je uveden v příloze na obrázku 6b, a TGA na obrázku 6c.

30

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Směsný propylenglykol/ethanol solvát tiotropium bromidu vzorce V



35

2. Směsný solvát tiotropium bromidu podle nároku 1, vykazující tyto charakteristické píky v práškovém RTG záznamu měřeném za použití záření  $\text{CuK}\alpha$ , 13,66; 15,55; 18,36; 20,16; 21,65  $\pm 0,2^{\circ}$  2Th.

40

3. Směsný solvát tiotropium bromidu podle nároků 1 a 2 vykazující tyto další charakteristické píky v práškovém RTG záznamu měřeném za použití záření  $\text{CuK}\alpha$ , 10,17; 11,30; 16,54; 21,16; 23,90; 27,30; 29,90; 30,26  $\pm 0,2^{\circ}$  2Th.

45

4. Směsný solvát tiotropium bromidu podle nároků 1, 2 a 3, charakteristický tím, že obsahuje hmotnostně ethanol v rozmezí 0,3 až 4 %.

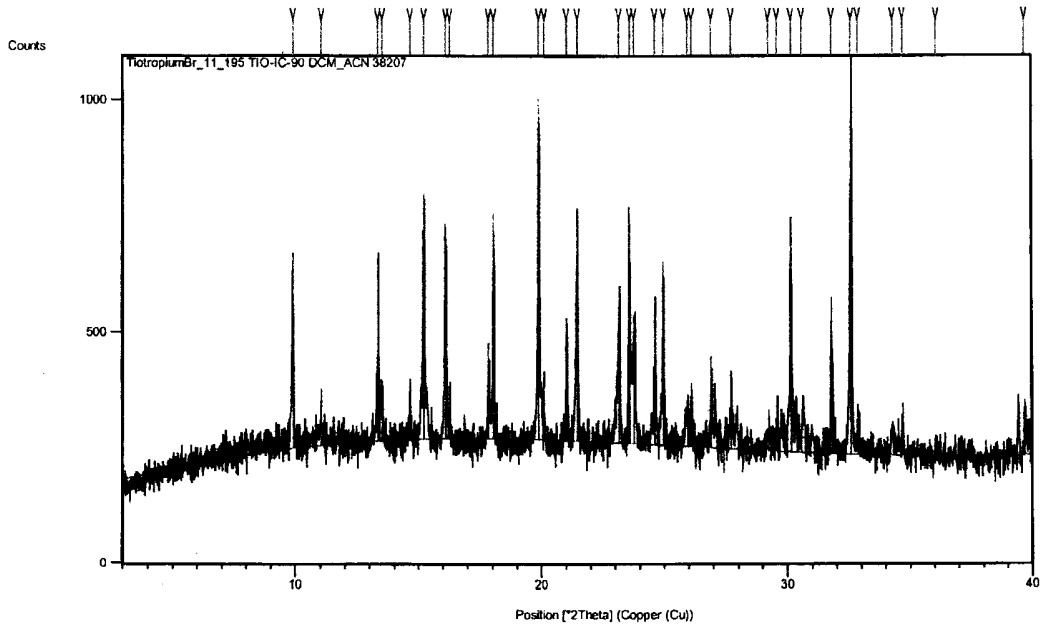
5. Směsný solvát tiotropium bromidu podle jakéhokoli z předešlých nároků, charakteristický tím, že obsahuje hmotnostně propylenglykol v rozmezí 0,3 až 4 %.
- 5 6. Způsob přípravy směsného solvátu tiotropium bromidu podle nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že forma tiotropium bromidu vybraná z bezvodé formy, hydrátu, solvátu nebo směsného solvátu se rozpustí ve směsi propylenglykolu a ethanolu za teploty v rozmezí 40 °C až teploty varu rozpouštědla a vzniklý roztok se ochladí a vyloučený solvát se izoluje.
- 10 7. Způsob přípravy směsného solvátu tiotropium bromidu podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že se solvát tiotropium bromidu vybraný z dichlormethan/acetonitril solvátu a/nebo methanol/aceton solvátu rozpustí ve směsi propylenglykolu a ethanolu za teploty v rozmezí 60 až 80 °C a vzniklý roztok se ochladí a vyloučený solvát se izoluje.
- 15 8. Způsob přípravy směsného solvátu tiotropium bromidu podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že roztok se ochladí na teplotu v rozmezí -5 až 10 °C.
9. Použití směsného solvátu tiotropium bromidu podle nároků 1 až 5 k přípravě inhalačního léčivého prostředku.

20

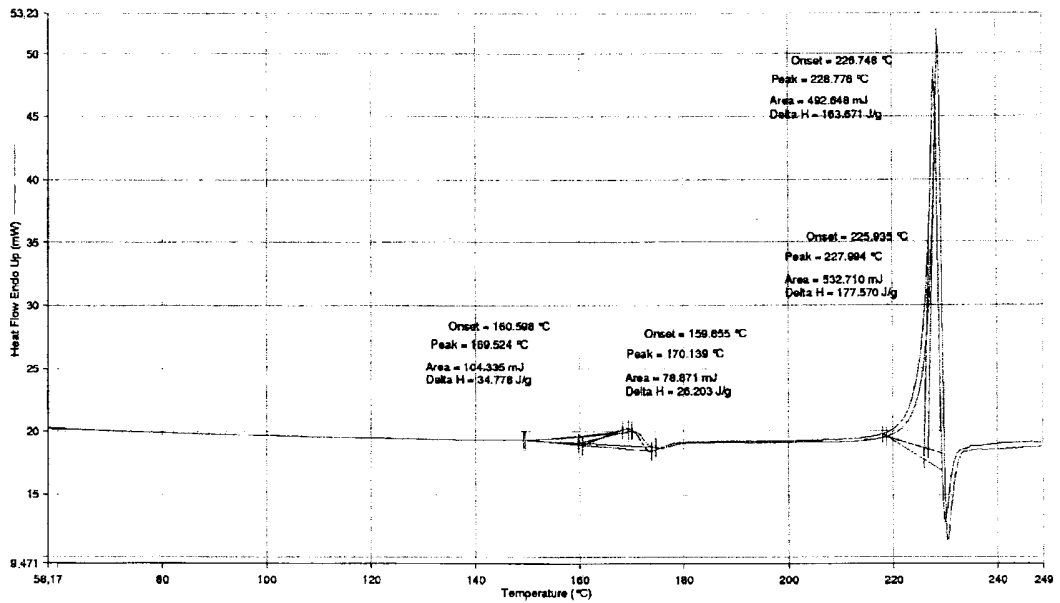
8 výkresů

25

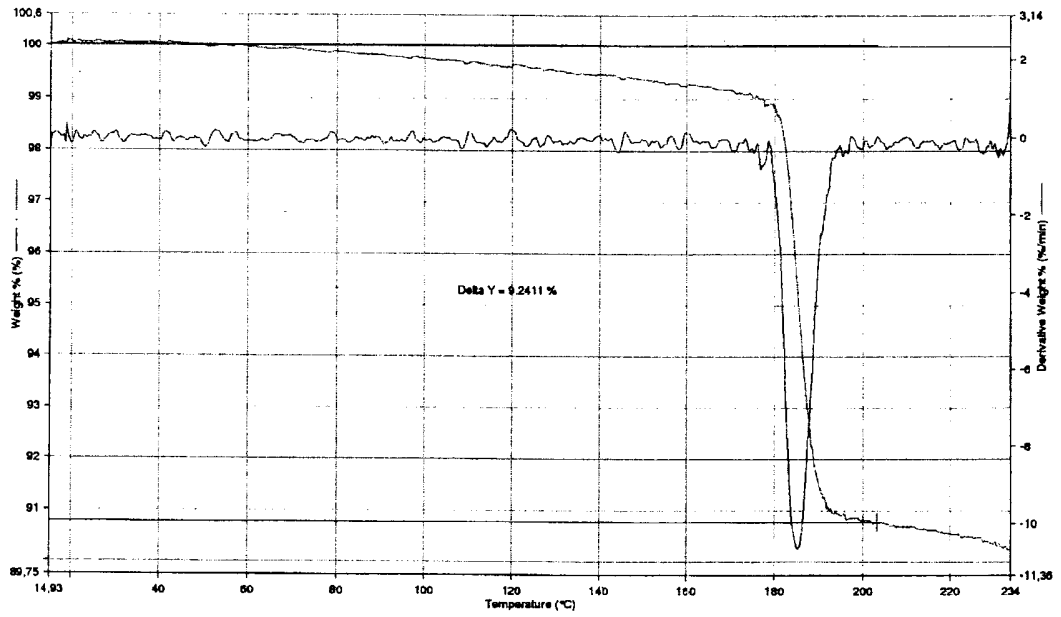
Obrázek 1a.



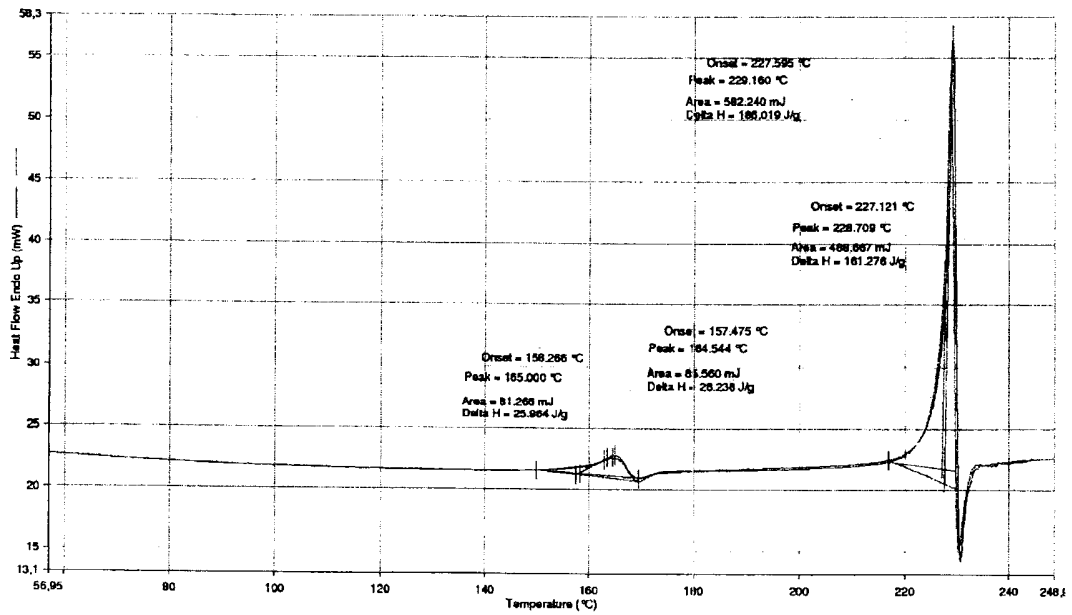
Obrázek 1b



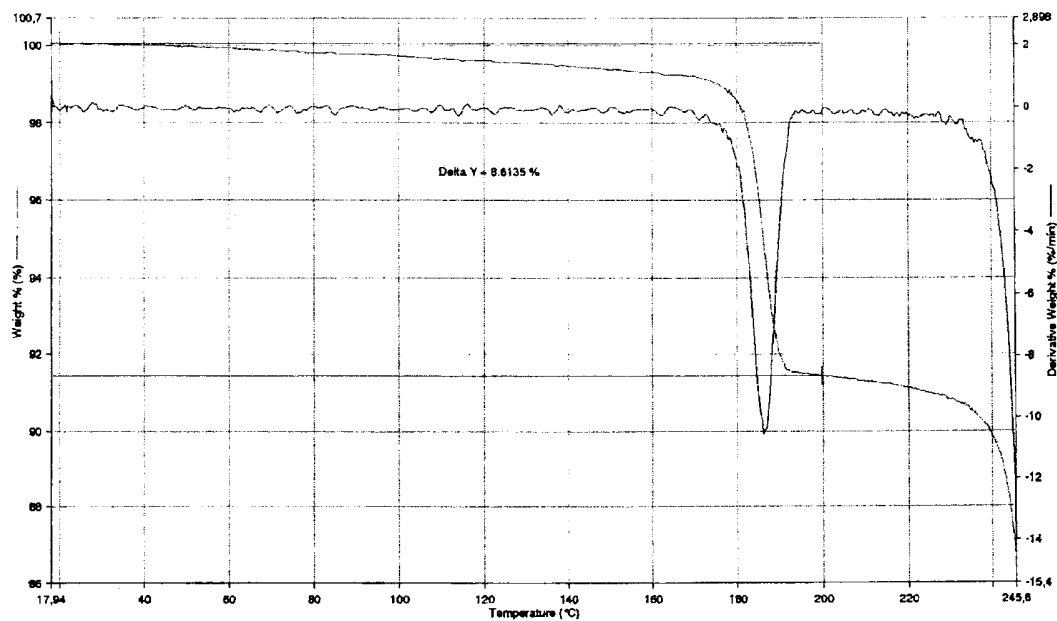
Obrázek 1c



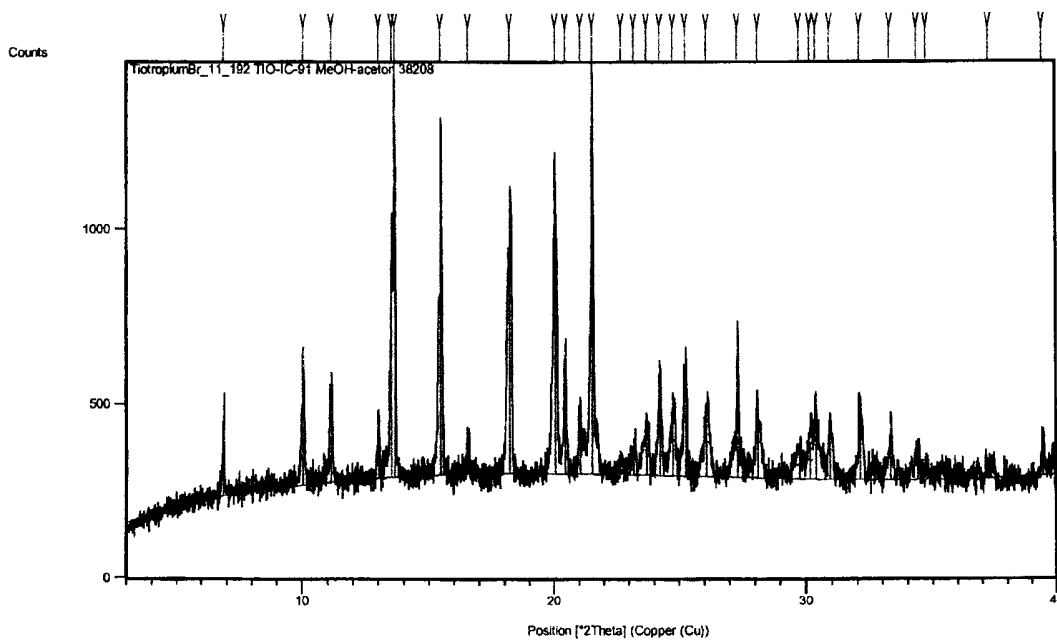
Obrázek 2b



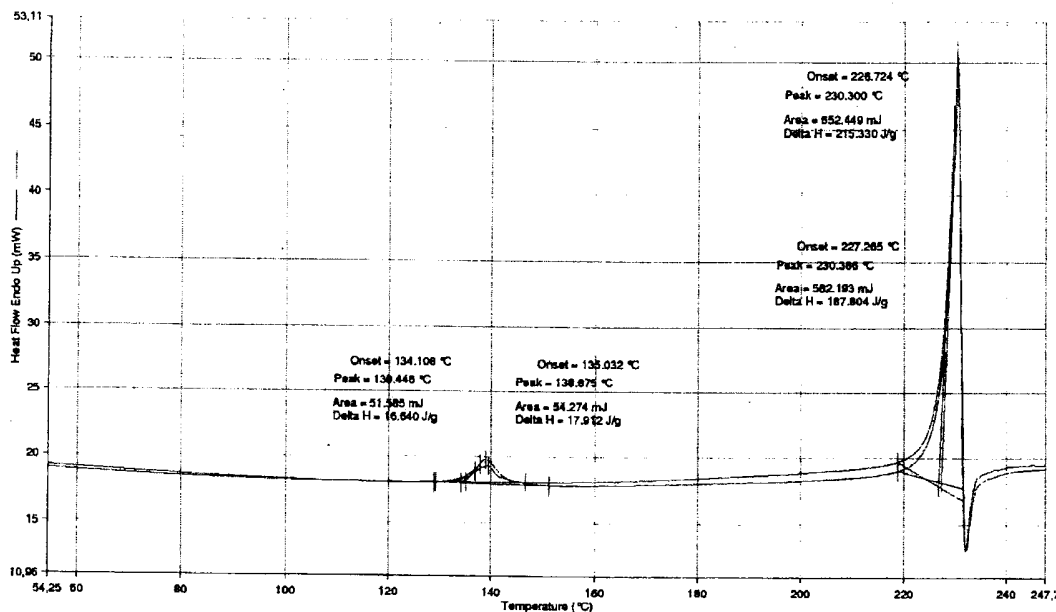
Obrázek 2c



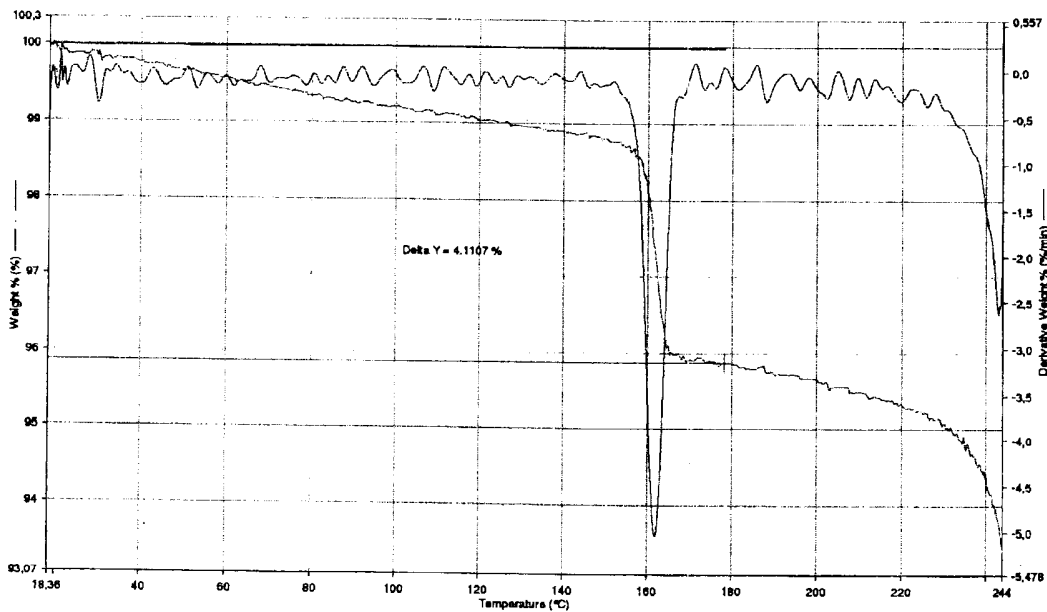
Obrázek 3a



Obrázek 3b

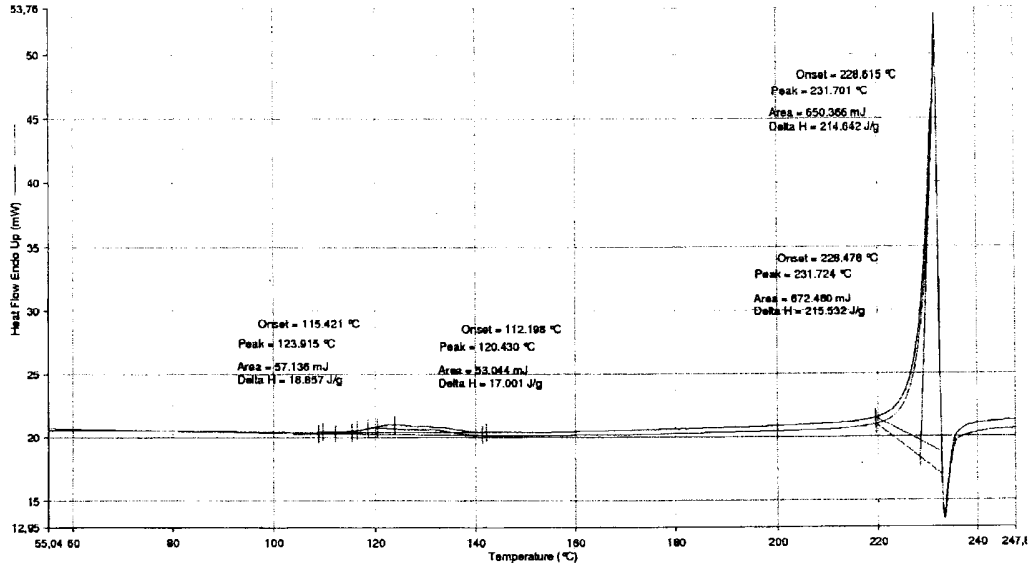


Obrázek 3c

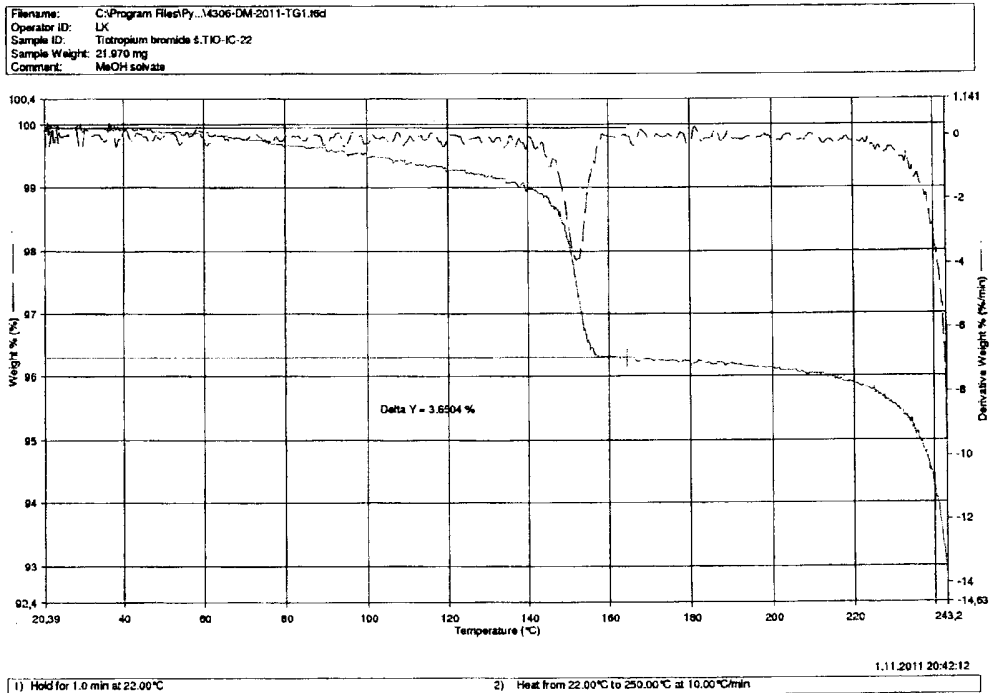




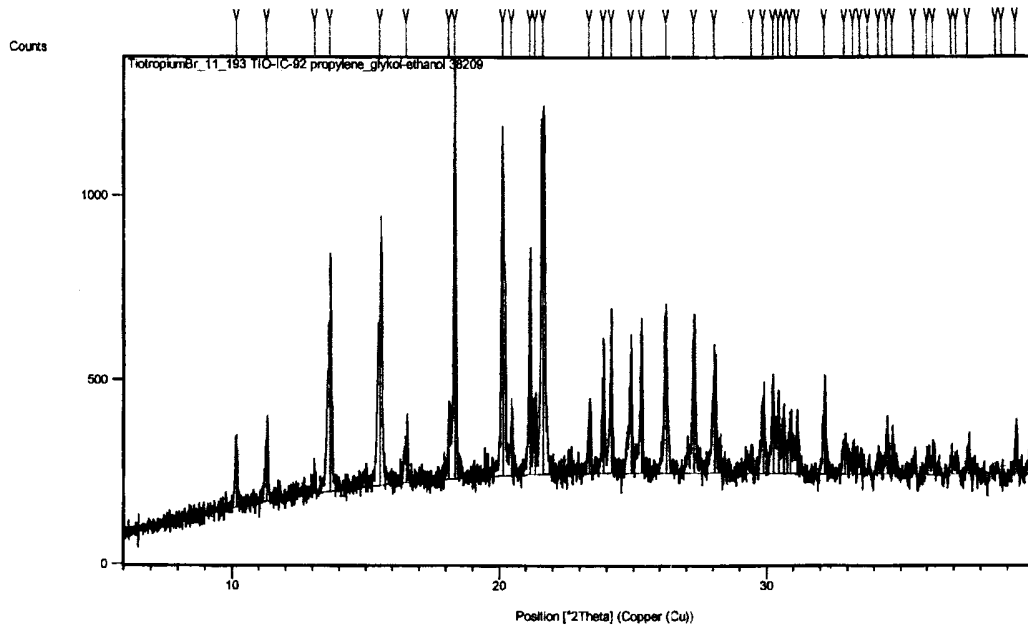
Obrázek 4b



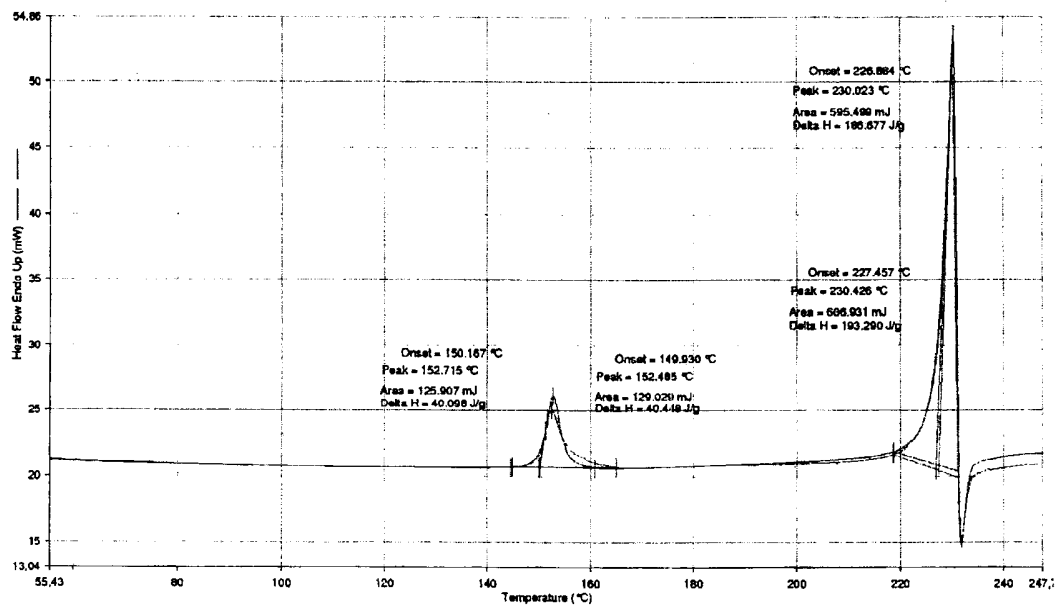
Obrázek 4c



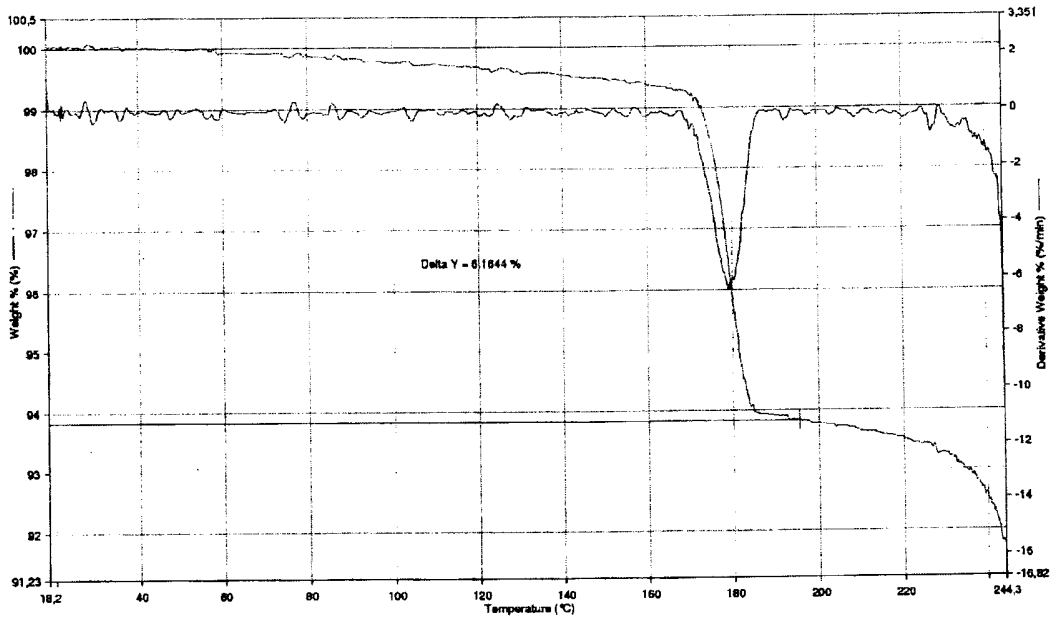
Obrázek 5a



Obrázek 5b

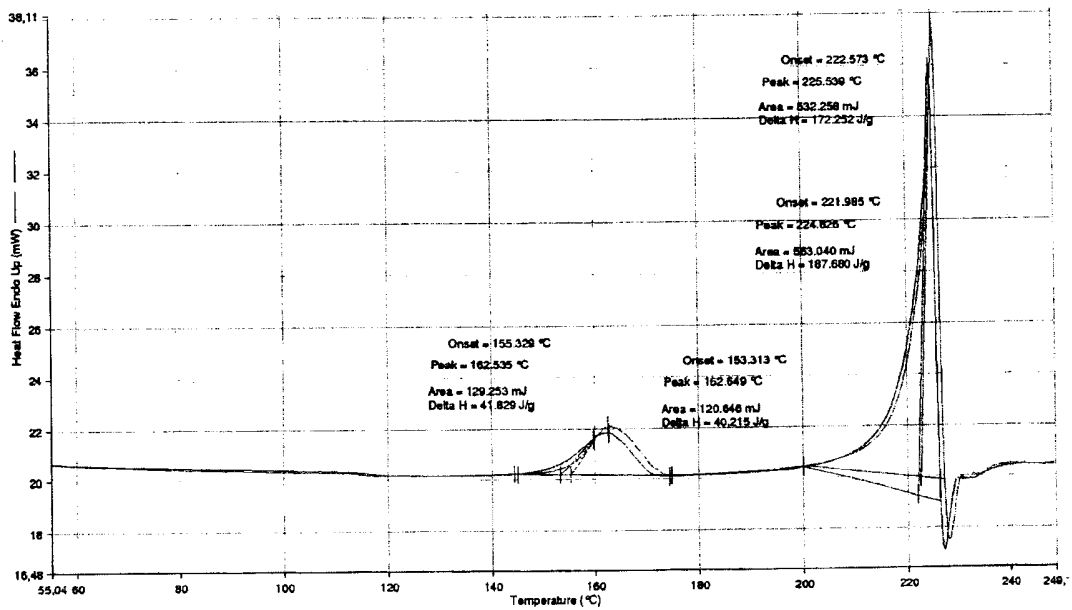


Obrázek 5c



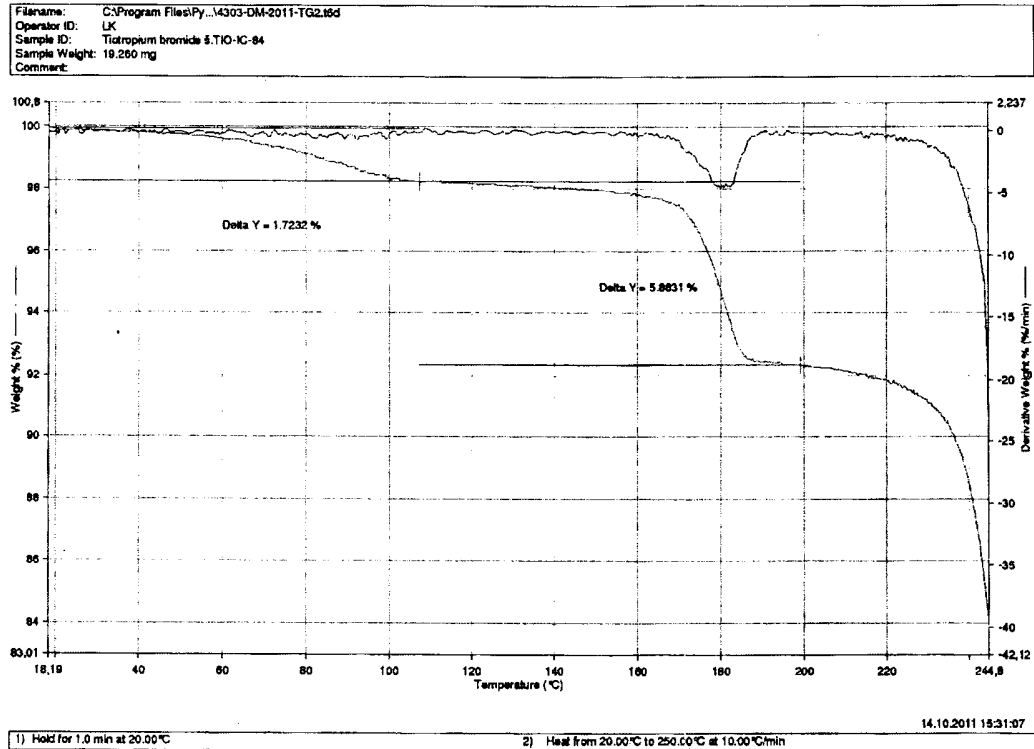
Obrázek 6b

Filename: C:\Program Files\Pyr...M303-DM-2011\_2.dcd  
 Operator ID: LK  
 Sample ID: Tiotropium bromide s. TIO-C-04  
 Sample Weight: 3.000 mg  
 Comment:



30.9.2011 14:08:42  
 1) Hold for 1.0 min at 50.00°C      2) Heat from 50.00°C to 250.00°C at 10.00°C/min

Obrázek 6c



Konec dokumentu