

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶

C07D 209/24

(45) 공고일자 1999년 06월 15일

(11) 등록번호 10-0194479

(24) 등록일자 1999년 02월 09일

(21) 출원번호	10-1991-0022609	(65) 공개번호	특 1992-0012031
(22) 출원일자	1991년 12월 11일	(43) 공개일자	1992년 07월 25일

(30) 우선권주장 9027018.2 1990년 12월 12일 영국(GB)

(73) 특허권자 제네카 리미티드 크로우 캐씨 엘

영국 런던 스탠호프게이트 15(우편번호: 더블유 1와이6엘엔)

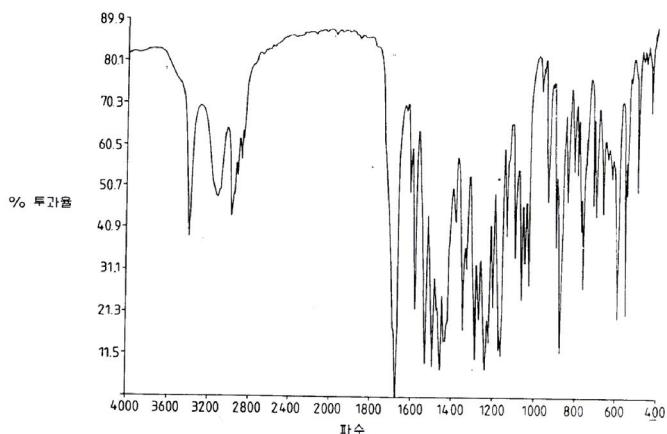
(72) 발명자 마틴 파울 에드워즈

영국 에스케이 10 5엘에스 체시어 마클레스필드 볼링턴 포풀라 그로브 8
존 데이비드 셔우드

(74) 대리인 나영환, 도두형, 이상섭

심사관 : 신동인**(54) 해태로 고리 화합물****요약**

본 발명은 $2\theta=8.1, 13.7, 16.4, 20.5$ 및 23.7° 에서 발생하는 독특한 피아크가 있는 X-선 분말 회절 패턴 및 $3370, 1670, 1525, 1490, 1280, 890, 870$ 및 550cm^{-1} 에서 예리한 피아크가 있는 적외선 스펙트럼(KBr 에서 0.5%)을 갖고, 결정형이고 다른 물리적 형태가 실제적으로 없는 N-[4-[5-(시클로펜틸옥시카르보닐)-아미노-1-메틸-인돌-3-일메틸]-3-메톡시벤조일]-2-메틸벤젠슬론아미드의 물리적 형태, 이것의 제조방법 및 이것을 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다. 또한 본 발명은 연질 펠릿 형태인 물리적 형태의 유동성 제제 및 이러한 제제를 얻기 위한 방법에 관한 것이다.

대표도**명세서**

[발명의 명칭]

해태로 고리 화합물

[도면의 간단한 설명]

제1도는 N-[4-[5-(시클로펜틸옥시카르보닐)아미노-1-메틸-인돌-3-일메틸]-3-메톡시벤조일]-2-메틸벤젠슬론아미드의 형태 X의 적외선 스펙트럼.

제2도는 N-[4-[5-(시클로펜틸옥시카르보닐)아미노-1-메틸-인돌-3-일메틸]-3-메톡시벤조일]-2-메틸벤zen슬론아미드의 형태 A의 적외선 스펙트럼.

제3도는 N-[4-[5-(시클로펜틸옥시카르보닐)아미노-1-메틸-인돌-3-일메틸]-3-메톡시벤조일]-2-메틸벤zen슬론아미드의 형태 B의 적외선 스펙트럼.

제4도는 N-[4-[5-(시클로펜틸옥시카르보닐)아미노-1-메틸-인돌-3-일메틸]-3-메톡시벤조일]-2-메틸벤zen슬론아미드의 형태 C의 적외선 스펙트럼.

폰아미드의 형태 X의 X선 분말 회절 스펙트럼.

제5도는 N-[4-[5-(시클로펜틸옥시카르보닐)아니노-1-메틸-인돌-3-일메틸]-3-메톡시벤조일]-2-메틸벤젠솔폰아미드의 형태 A의 X선 분말 회절 스펙트럼.

제6도는 N-[4-[5-(시클로펜틸옥시카르보닐)아니노-1-메틸-인돌-3-일메틸]-3-메톡시벤조일]-2-메틸벤젠솔폰아미드의 형태 B의 X선 분말 회절 스펙트럼.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 헤테로고리 화합물에 관한 것이다.

구체적으로, 본 발명은 헤테로고리 아미드 유도체의 신규한 물리적 형태, 이러한 물리적 형태의 제조방법 및 이것을 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.

고체 상태의 화합물을 약학 조성물로 제형화하기 전에, 물리적으로 안정하고, 다른 물리적 형태가 실질적으로 존재하지 않도록 제조할 수 있는 화합물의 물리적 형태가 요구된다. 이러한 후자의 요건은 매우 중요한데, 그 이유는 상이한 물리적 형태들이 현저하게 다른 생체 이용률을 보유할 수 있기 때문이다.

유럽 특허 출원 공보 제 EP-A2-0199543 호는 루코트리엔으로 공지되어 있는 하나 이상의 아라키돈산 대사 산물의 약리학적 작용을 길항작용하는 특정의 헤테로고리 아미드 유도체를 개시하고 있다. 이들 헤테로고리 아미드 유도체들중 하나는 화합물 1로서 하기와 나타낸 N-[4-[5-(시클로펜틸옥시카르보닐)아미노-1-메틸인돌-3-일메틸]-3-메톡시벤조일]-2-메틸벤젠솔폰아미드이다.

EP-A2-0199543 호의 실시예 105는 화합물 1의 제조방법 및 고체 상태로 상기 화합물을 분리하는 방법을 개시하고 있다. 수득한 물질의 융점은 138-140°C 였다.

화합물 1은 분리 방법에 따라 물리적 특성의 범위가 상이한 물질로 고체 상태로 분리할 수 있음을 발견하였다. 이러한 능력은 화합물 1이 하나 이상의 물리적 형태로 존재할 수 있고, 이러한 형태들의 혼합물을 분리할 수 있음에 기인한다.

이제, 본 발명자들은 다른 물리적 형태가 실질적으로 존재하지 않는 화합물 1의 물리적 형태를 제조하는 한 방법을 발견하였으며, 본 발명에 따라 다른 물리적 형태가 실질적으로 존재하지 않는 물리적 형태가 제공된다.

이제, 본 발명자들은 물리적 형태가 실질적으로 존재하지 않는 화합물 1의 물리적 형태를 제조하는 방법을 발견하였으며, 본 발명에 따라 다른 물리적 형태가 실질적으로 존재하지 않는 물리적 형태가 제공된다.

따라서, 본 발명은 $2\theta=8.1, 13.7, 16.4, 20.5$ 및 23.7° 에서 발생하는 독특한 피이크가 있는 X-선 분말 회절 패턴 및 $3370, 1670, 1525, 1490, 1280, 890, 870$ 및 550cm^{-1} 에 예리한 피이크가 있는 적이선 스펙트럼(KBr에서 0.5%)을 보유하며, 결정성이 고 다른 물리적 형태가 실질적으로 존재하지 않는 N-[4-[5-(시클로펜틸옥시카르보닐)아미노-1-메틸인돌-3-일메틸]-3-메톡시벤조일]-2-메틸벤젠솔폰아미드의 신규한 물리적 형태를 제공한다.

이하 형태 X로서 기술하는 화합물 1의 신규한 물리적 형태는 물리적으로 안정하고, 다른 물리적 형태가 실질적으로 존재하지 않도록 제조할 수 있다.

본 명세서에서 다른 물리적 형태가 실질적으로 존재하지 않는 형태 X에 대해 언급하는 경우, 이는 바람직하게는 존재하는 화합물 1의 90 중량% 이상이 물리적 형태 X라는 의미이다.

형태 X의 유익한 성질은 그 성질을 화합물 1의 다른 물리적 형태의 성질과 비교함으로써 입증할 수 있다.

화합물 1의 한가지의 다른 물리적 형태는 $3560, 1690, 1660, 1540, 1440, 1165, 880$ 및 858cm^{-1} 에 예리한 피이크가 있는 적외선 스펙트럼(KBr 내에서 0.5%) 및 $2\theta=10.0, 11.2, 14.6, 19.8$ 및 23.0° 에서 피이크를 보유하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내며, 결정적인 화합물 1의 일수화물이다. 이제부터 이 형태는 형태 B로 기술한다.

형태 B는 고온의 수성 아세톤으로부터 결정화하는 방법에 따라 다른 물리적 형태를 실질적으로 보유하지 않도록 제조할 수 있다. 구체적으로, 이는 승온에서 수성 아세톤 중에 화합물 1의 공급원을 용해시키고, 더 많은 양의 물을 첨가하고, 이어서 생성되는 혼합물을 냉각시킴으로써 제조할 수 있다. 결정형 생성물은 승온, 예컨대 약 60°C 이하의 온도에서 건조할 수 있다. 화합물 1의 불순한 공급원으로부터 출발하는 것이 요구되는 경우, 결정화하기 전에 고온의 톨루엔/에틸 아세테이트를 이용하여 상기 불순한 공급원을 분쇄하는 것이 유익한 것으로 밝혀졌다.

형태 B는 형태 X에 비해 다른 물리적 형태가 실질적으로 존재하지 않도록 제조하기가 더욱 어려운 것으로 밝혀졌다. 특히, 형태 B를 결정화 및 여과한 후, 결정화수 일부의 손실없이 잔류 유기 용매를 제거하기가 어려운 것으로 밝혀졌다.

화합물 1의 다른 물리적 형태는 $1690, 1530, 1490, 1420, 1155, 1060, 862$ 및 550cm^{-1} 에 예리한 피이크가 있는 적외선 스펙트럼(KBr에서 0.5%)을 보유하며, 비정질인 것이다. 화합물 1의 이러한 비정질 형태는 이하 형태 A로 기술한다. 형태 A가 비정질이기 때문에, 이의 X-선 분말 회절 패턴은 식별 가능한 피이크가 없는 것을 그 특징으로 한다.

형태 A는 진공하의 약 120°C 의 온도에서, 상기한 바와 같이 제조된 형태 B를 탈수시키므로써 다른 물리적 형태를 실질적으로 존재하자 않도록 제조할 수 있다.

형태 A는 클로로플루오로카본 에어로졸 포사약의 존재하에서는 물리적으로 불안정한 것으로 확인되었기 때문에 에어로졸 제제로 사용하기에는 부적합하다.

특히, 클로로플루오로카본 에어로졸 포사약에 혼탁되는 경우, 이것은 새로운 결정 형태로 변화하는 것으로 밝혀졌으며, 이것의 결정체는 계량 투여 흡입기(metered dose inhaler)에서 사용하기에 적합한 크기를 조과하여 성장하는 것으로 밝혀졌다.

형태 X는 클로로플루오로카본 에어로졸 포사약의 존재하에서 안정한 것으로 밝혀졌다.

각각의 형태 X, A 및 B는 예를 들어 이들의 X-선 분말 회절 패턴 또는 이들의 적외선 패턴에 의해 편리하게 특정화할 수 있다.

본 명세서에서, 적외선 스펙트럼은 4000 내지 400cm⁻¹의 주파수 범위에 걸쳐서 브롬화 칼륨 디스크종의 샘플 물질의 0.5% 분산액을 사용하여 측정하였다. 각각의 형태 X, A 및 B에 대한 적외선 스펙트럼의 예가 제1도, 제2도 및 제3도에 제시되어 있다.

X-선 분말 회절 스펙트럼은 0.02° 간격으로 포인트 당 4초 동안 집계되는 4-40° 2θ의 주사 범위에 걸쳐서 필립스 스탠다드 디프 팩 홀더(Philips standard deep pack holder)에 위치시킨 2g의 샘플 물질을 이용하여 상기 주사 범위에 있어서의 세기에 대한 공간 간격(spacing)의 흔적을 생성하므로써 측정하였다. 각각의 형태 X, A 및 B에 대한 X-선 분말 회절 스펙트럼의 예가 제4도, 제5도 및 제6에 제시되어 있다.

일반적으로 각각의 형태 X, A 및 B의 융점은 이들의 순도에 의존한다. 대표적으로, 형태 X의 융점은 190°C 이상, 예를 들어 약 200°C이고, 형태 A의 융점은 115°C 내지 140°C, 예를 들어 약 124°C 내지 132°C이고, 형태 B의 융점은 약 140°C 내지 160°C, 예를 들어 145 내지 155°C인 것으로 밝혀졌다. 형태 B는 약 60°C의 온도에서 수분을 손실하며, 명확한 융점을 나타낼 수 없는 것으로 밝혀졌다.

또 다른 양태에 따라, 본 발명은 고온 수성 아세톤중에 화합물을 1의 공급원을 용해시키고, 수득한 용액의 부피를 증발에 의해 감소시키고, 툴루엔을 첨가하고, 그 부피를 증발에 의해 더욱 더 감소시키는 단계를 포함하는, 다른 물리적 형태가 실질적으로 존재하지 않는 형태 X의 제조 방법을 제공한다.

화합물 1의 상대적으로 불순한 공급원인 물질을 이용하는 것이 요구되는 경우, 이러한 물질은 결정화단계 이전에 고온의 툴루엔/에틸 아세테이트를 이용하여 분쇄하는 것이 유익할 수 있다.

이미 언급한 바와 같이, 화합물 1은 루코트리엔 길항 특성을 보유한다. 따라서, 상기 화합물은 유력한 경련원물질(spasmogen)(특히, 폐에서)이므로 혈관 투과성을 증가시키고 천식 및 염증의 병인론[참조: J.L. Marx, Science, 1982, 215, 1380-1383] 뿐만 아니라 내독성충격의 병인론[참조: J. A. Cook 등, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1985, 235, 470] 및 외상성 쇼크의 병인론[참조: C. Denzlinger 등, Science, 1985, 230, 330]에 관련이 있는 루코트리엔, 예를 들어 C₄, D₄ 및/또는 E₄로 공지된 하나이상의 아라키돈산 대사산물의 작용을 길항작용한다. 따라서, 화합물 1은 루코트리엔이 연루되어 있고 이들 작용의 길항작용이 요구되는 질병의 치료에 유용하다. 이와 같은 질병의 예로는 알레르기성 폐질환, 예를 들어 천식, 고초천식 및 알레르기성 비염 및 특정의 염증성 질환, 예를 들어 기관지염, 엑토피성 및 아토피성 습진, 건선, 혈관 경련성 심혈관 질환 및 내독성 및 외상성 쇼크 상태를 들 수 있다.

형태 X는 예를 들어 미립자화된 분말로서 흡입에 의해 그 자체를 투여하거나, 약학 조성물로 투여할 수 있다.

또 다른 양태에 따라, 본 발명은 다른 물리적 형태가 실질적으로 존재하지 않는 형태 X 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

약학 조성물은 통상의 방식으로 제형화할 수 있고, 대표적으로 경구투여를 위한 정제, 캡슐 또는 혼탁액의 형태, 직장투여를 위한 좌약의 형태, 비경구투여를 위한 혼탁액의 형태, 계량 투여 흡입기 또는 분무기에 의한 흡입 투여를 위한 혼탁액의 형태, 및 흡입 투여를 위한 약토오즈와 같은 약학적으로 허용가능한 불활성 고체 희석제와 함께 분말의 형태로 제조할 수 있다.

이미 언급한 바와 같이, 형태 X는 계량 투여 흡입기용으로 특히 적합하다. 따라서, 바람직한 한 양태에 따라, 본 발명은 다른 물리적 형태가 실질적으로 존재하지 않는 형태 X와 약학적으로 허용가능한 포사약을 포함하는, 계량 투여 흡입기에 의한 투여용으로 적합한 약학 조성물을 제공한다.

약학적으로 허용가능한 비독성 포사약은 계량 투여 흡입기에서 사용된 것들중 임의의 것일 수 있다. 포사약의 예로는 클로로플루오로카본, 예를 드렁 트리클로로플루오로메탄, 디클로로디플루오로메탄 및 디클로로테트라플루오로에탄; 및 1,1,1,2-테트라플루오로에탄을 들 수 있다.

계량 투여 흡입기에 의한 투여용으로 적합한 약학 조성물은 계량 투여 흡입기에서 통상적으로 사용된 하나 이상의 다른 성분, 예를 들어 올레산, 소르비탄 트리올리에트 또는 레시틴을 추가로 포함할 수 있다.

에어로졸 조성물에 사용되는 형태 X의 평균 질량 공기 역학 직경은 일반적으로 50 미크론 이하, 바람직하게는 1 내지 50 미크론, 더 바람직하게는 1 내지 10 미크론, 특히 바람직하게는 1 내지 5 미크론이다.

에어로졸 조성물내에 존재하는 형태 X의 양은 일반적으로 0.01 내지 10 중량% 바람직하게는 0.03 내지 2 중량%, 더 바람직하게는 0.05 내지 1 중량%이다.

호나자에게 투여된 형태 X의 양은 환자의 체중, 치료하려는 증상의 경증 및 투여경로에 따라 상이할 것이다. 일반적으로, 단위 에어로졸 투약량은 형태 X 0.01 내지 2.0mg, 바람직하게는 0.02 내지 1.0mg, 더 바람직하게는 0.05 내지 0.6mg를 포함할 수 있다. 투여는 하루에 1 내지 8회, 바람직하게는 하루에 1 내지 4회 수행 할 수 있다. 체중이 70kg인 환자의 전형적인 일일 투약량은 0.01 내지 16mg, 바람직하게는 0.02 내지 4mg 일 수 있다.

미립자화된 형태 X는 유동 특성이 매우 불량하며, 수많은 상이한 유형의 표면에 부착하려는 경향이 있는 것으로 밝혀졌다. 상기 특성들은 매우 불리하게 작용하는데, 그 이유는 유동 특성이 불량한 분말은 제조 스케일상에서 취급하기가 어렵기 때문이다. 또한, 이와 같은 분말은 건조 분말 흡입기, 특히 부피 계량(volumetric metering)을 이용하는 흡입기에서 사용하기에는 부적합하다.

이제, 본 발명자들은 유동가능한 상태의 형태 X를 발견하였으며, 이는 본 발명의 추가의 특징으로 제공된다.

따라서, 본 발명은 형태 X를 형성하는 입자중 90% 이상의 직경이 10 미크론 이하인 입자들의 응집체로 이루어지며, 펠릿의 직경이 50 내지 900 미크론인 연질 펠릿 형태의 형태 X를 제공한다.

펠릿의 직경은, 예를 들어 사용 목적에 따라 75 내지 250 미크론, 예를 들어 100 내지 200 미크론, 또는 200 내지 500 미크론, 예를 들어 250 내지 400 미크론의 범위일 수 있다.

상기 정의한 바와 같은 연질 펠릿 형태의 형태 X의 유동 특성은 양호하다. 또한, 상기 펠릿에 전단력을 가하는 경우, 상기 펠릿은 본래의 입자로 쉽게 부서지는 것으로 밝혀졌다. 상기 특성들은 건조 분말 흡입기, 특히 부피 계량을 이용하는 흡입기에서 사용하도록 의도한 분말에서 특히 바람직하다. 따라서, 부피 계량을 이용하는 건조 분말 흡입기에 있어서, 분말은 분말 저장소로부터 투여구(hole) 내로 자유롭게 유동할 수 있는 것이 바람직하다. 또한, 임의의 건조 분말 흡입기에 있어서, 임의의 입자 응집체들은 상기 장치를 떠나기 전에 부서지는 것이 중요하며, 부서지지 않는 경우 상기 응집체들은 너무 커서 폐내 침투가 불가능할 것이다.

또 다른 양태에 다라, 본 발명은 체 눈의 직경이 150 내지 700 미크론 범위인체를 통해 미립자화된 형태 X를 압출하고, 압출한 물질을 로울링하고, 이어서 로울링한 물질을 스크리닝 하는 단계를 포함하는, 연질 펠릿 형태의 형태 X를 수득하기 위한 방법을 제공한다.

미립자화된 형태 X는 체 눈의 직경이 175 내지 600 미크론 범위인 체를 통해 압출하는 것이 바람직하다. 통상적으로 압출은 상기 체의 표면상에서 분말을 가로질러 블레이드의 표면을 통과시킴으로써 수행할 수 있다.

상기 방법에서 로울링 단계의 기능은 압출 단계시에 형성된 입자의 응집체를 강화시키고 이들을 구형으로 성형하는 것이다. 통상적으로, 로울링은 응집체들을 회전 용기, 바람직하게는 실린더형 용기내에서 텀블링시킴으로써 달성을 할 수 있다.

스크리닝 단계에서는 원치 않는 펠릿을 제거한다. 통상 상기 스크리닝 단계는 체 눈의 직경이 목적하는 펠릿 직경의 상한 및 하한을 한정하는 두개의 체를 사용하여 수행한다.

하기의 실시예는 본 발명을 예시한다.

[실시예 1]

[형태 X의 제조]

a) 화합물 1의 불순한 공급원의 제조

메틸 3-메톡시-4-(1-메틸-5-니트로인돌-3-일메틸)-벤조에이트(EP-A2-0199543호의 실시예 4에 기술된 바와 같이 제조함)를 수산화나트륨 수용액으로 처리하여 유리산으로 전환시켰다. 그후, 상기 유리산을 디클로로메탄 내에서 염화 티오닐로 처리하여 산 염화물을 전환시켰다. 이어서, 상기 산 염화물을 2.2 당량의 4-디메틸아미노피리딘의 존재하에서 디클로로메탄중의 o-톨루엔솔폰아미드와 반응시켜 4-(1-메틸-5-니트로인돌-3-일메틸)-3-메톡시벤조일-2-메틸벤젠솔폰아미드의 디메틸아미노피리딘 염과 반응시켰다.

2-메톡시에탄올(130m^l) 및 진한 수산화나트륨 액(3.2m^l)에 4-(1-메틸-5-니트로인돌-3-일메틸)-3-메톡시 벤조일-2-메틸벤젠솔폰아미드(30g)의 디메틸아미노피리딘 염을 용해시켜 제조한 용액을 10% Pd/C(60.9% 물-슬윤 페이스트 3.3g)를 함유하는 질소-세정된 플라스크에 총진하였다. 이어서, 상기 혼합물을 압력이 3 bar인 수소 대기하에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 그후, 상기 혼합물을 규조도를 통하여 과하고, 2-메톡시에탄올(37.5m^l)로서 세척하였다.

혼합액에 시클로펜틸 클로로포르메이트(9.2m^l)를 첨가하고, 상기 혼합물을 질소 대기하에서 밤새 교반하였다. 이어서, 온도를 30-33°C로 조절하고, 강력하게 교반하면서 0.8 M 염산(68m^l)을 20분에 걸쳐 참가하였다. 그후, 상기 혼합물을 15-20°C로 냉각하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 결정성 생성물을 여과하고, 물로 세척하고, 50°C에서 건조하였다. 상기 건조물을 다음 단계에서 사용하였다.

b) 불순한 화합물 1의 분쇄

단계 a)의 생성물 60g(0.101 g/mol), 톨루엔 240m^l(4배의 부피) 및 에틸 아세테이트 150m^l(2.5배 부피)을 서서히 가열하여 환류시키고, 증류물 30m^l(0.5배 부피)를 수거하여 대부분의 방출된 물을 제거하였다. 상기 혼합물을 환류하에 1시간 동안 가열(88-90°C)하고, 10-15°C로 냉각하였다. 10-15°C에서 3시간 동안 교반한후, 고체를 유리 소결체를 통해 여과하고, 톨루엔(80m^l)과 에틸 아세테이트(40m^l)의 2:1 혼합물로 세척하였다. 이어서, 상기 생성물을 소결체상에서 일정 중량까지 건조시켜 53.2g의 건조 화합물 1g을 수득하였다(수율: 91.5%).

c) 형태 X의 제조

아세톤(150m^l) 및 물(4.7m^l) 중의 단계 b)의 생성물(30.0g, 0.0521 g/mol)을 가열에 의해 용해 및 환류시키고, 상기 용액을 소결된 유리 깔대기를 통해 스크리닝하였다. 상기 여과물을 가열하여 비동시키고, 증류물 90m^l를 수거하였다. 톨루엔(120 m^l)을 첨가하고, 증류물 75m^l를 추가로 수거하였다. 톨루엔(120m^l)을 추가로 첨가하고, 증류물 75m^l를 추가로 수거하였다. 환류하에서 1시간 동안 추가로 가열한 후, 상기 혼합물을 15-20°C로 냉각하고, 생성물을 수거하여 톨루엔으로 세척하였다(2 x 30 m^l).

소결체 깔대기 상에서 건조시킨 후 29.5g을 수득하였다(98.3%).

[형태 B의 제조]

단계 b)의 생성물 30.0g, 아세톤 210 mL 및 물 12mL를 500mL 들이 반응 플라스크에 충진하였다. 이어서 상기 혼합물을 환류하여 15분 동안 가열하고, 45~50°C에서 유리 소결체상의 규조도 패드를 통해 500mL의 반응 플라스크내로 직접 스크리닝하였다. 플라스크 및 소결체를 아세톤(60mL)과 물(3mL)의 혼합물로서 세척하였다. 이어서, 혼합액을 약 40°C의 수조 내에서 교반하고, 물(120mL)를 5분에 걸쳐서 첨가하였다. 상기 혼합물은 일차로 기름에 담갔으나, 신속히 결정화시켰다. 이어서 상기 혼합물을 한 시간에 걸쳐 20°C로 냉각하고, 15~20°C에서 2시간 동안 교반한 후 여과하였다. 상기 생성물을 물(60mL)로 세척하고, 소결체 상에서 가능한 만큼 건조시킨후, 60°C(최대)의 공기 오븐 내에서 건조시켰다. 형태 B를 30.0g 수득하였다(97%).

형태 B를 위한 건조 조건은 수분 손실을 방지하기 위해 엄격히 조절되어야 하는 것으로 밝혀졌다.

[형태 A의 제조]

상기한 바와 같이 제조한 형태 B(15.0g)를 500mL 들이 둥근 바닥 플라스크 내에 위치시키고, 20 mbar의 회전 증발기상에서 소개시켰다. 이어서, 플라스크 및 그 내용물들을 118°C로 예열된 유조 내에 참지하고, 상기 온도에서 6시간 동안 서서히 회전시켰다. 냉각시에 상기 덩어리를 파괴하여 백색 분말로서 형태 A를 수득하였다.

[실시예 2]

[계량 투여 흡입기에 의한 투여용으로 적합한 형태 X의 약학 조성물]

활성 성분	0.02g
올레산	0.01g
트리클로로모노플루오로메탄	4.97g
(클로로플루오로카본 11)	
디클로로디플루오로메탄	10.5g
(클로로플루오로카본 12)	
디클로로테트라플루오로에탄	4.5g
(클로로플루오로카본 114)	

트리클로로모노플루오로메탄을 함유하는 탱크에 올레산 및 미립자화된 활성 성분을 차례로 첨가하였다. 이어서 상기 혼합물을 균질화시키고 에어로졸 통으로 이전하였다. 밸브를 에어로졸 통에 설치한 후, 나머지 클로로플루오로카본을 상기 밸브를 통해 통에 투입하였다.

[에어로졸 제제 내에서 형태 X의 안정성과 형태 A의 안정성 비교]

형태 X 또는 형태 A를 포함하는 조성물을 실시예 2에서 기술한 바와 같이 제조하고 여러 온도 및 습도 조건하에서 1, 3 및 6개월 동안 저장하였다. 이어서, 상기 물질들의 샘플을 현미경 슬라이드상에 분무하고 현미경으로 조사하였다. 실험 결과는 표 1 및 2에 요약 정리하였다.

또한, 각각의 안정성 시험으로부터 취한 샘플을 다단계 밀착(cascade impaction)에 의해 연구하였다. 본 연구 결과는 표 3 및 4에 요약 정리하였다.

이들 비교 시험 결과로부터 에어로졸 제제내에서 형태 A 보다 형태 X가 더 우수하다는 것을 확인할 수 있다.

[실시예 3]

[계량 투여 흡입기에 의한 투여용으로 적합한 형태 X의 약학 조성물]

활성 성분	0.02g
소르비탄 트리올리에이트	0.04g
트리클로로모노플루오로메탄	7.0g
(클로로플루오로카본 11)	
디클로로디플루오로메탄	13.0g
(클로로플루오로카본 12)	

상기 조성물은 실시예 2에서 기술한 것과 유사한 방법으로 제조하였다.

[표 1]

형태 X의 계량 투여 흡입용 제제의 현미경 관찰		
저장 조건	입자 특성	
초기	5 μm	미만의 형태가 불규칙한 고 결정성 입자; 이들 입자들의 일부의 응집체(12.5 μm 이하)
5°C		
1 달	NC	
3 달	NC	
6 달	NC	
RT		
1 달	NC	
3 달	NC	
6 달	NC	
30°C/80% RH		
1 달	NC	
3 달	NC	
6 달	NC	
40°C		
1 달	NC	
3 달	NC	
6 달	NC	

NC = 변화없음
RH = 상대습도
RT = 실온

[표 2]

형태 A 의 계량 투여 흡입용 제제의 현미경 관찰	
저장 조건	입자 특성
초기	침상
4°C	
1 달	침상
3 달	침상
6 달	침상
RT	
1 달	침상
3 달	침상
6 달	침상
30°C/80% RH	
1 달	침상
3 달	침상
6 달	침상, 봉상 (다수: 20 x 600 μm 이하)
40°C	
1 달	침상, 봉상 (단지 소수: 6 x 173 μm 이하)
3 달	침상, 봉상 (더 많음: 15 x 289 μm 이하)
6 달	침상, 봉상 (다수: 20 x 150 μm 이하)
RH = 상대습도	
RT = 실온	

[표 3]

형태 X를 함유하는 계량 투여 생성물에 대한 다단계 밀착 결과의 요약		
저장 조건	MMAD (μm)	GSD
초기	3.94	1.67
5°C		
1 달	3.60	1.95
3 달	3.60	1.64
6 달	3.16	1.53
RT		
1 달	3.64	1.78
3 달	3.53	1.66
6 달	3.67	1.62
30°C/80% RH		
1 달	3.74	1.89
3 달	4.25	1.75
6 달	3.98	1.66
40°C		
1 달	3.73	1.89
3 달	3.76	1.64
6 달	3.67	1.62

MMAD = 냉어리의 중간 공기 역학 직경
GSD = 기하학적 표준 편차
RH = 상대습도
RT = 실온

[표 4]

형태 A 를 함유하는 계량 투여생성물에 대한 캐스케이드 밀착결과의 요약		
저장 조건	MMAD (μm)	GSD
초기	2.00	1.82
4°C		
1 달	1.45	1.95
3 달	1.32	1.74
6 달	1.70	1.81
RT		
1 달	1.70	1.87
3 달	1.53	1.77
6 달	1.80	1.85
30°C/80% RH		
1 달	1.76	1.77
3 달	1.57	1.80
6 달	>>9.0	---
40°C		
1 달	1.41	1.76
3 달	1.70	1.84
6 달	>>9.0	---

MMAD = 냉어리의 중간 공기 역학 직경
GSD = 기하학적 표준 편차
RH = 상대습도
RT = 실온

[실시예 4]

형태 X 의 정제 제제

과립화용 물질	mg/정제
---------	-------

활성 성분	20
-------	----

크로스카르멜로오즈 나트륨	5
---------------	---

폴리비닐피롤리돈	4
----------	---

미소결정형 셀룰로오즈	74
-------------	----

락토오즈	50
------	----

주사용 정제수	98
---------	----

최종 배합물질	
----------------	--

건조 분쇄된 과립	153
-----------	-----

락토오즈	20
------	----

크로스카멜로오즈 나트륨	5
--------------	---

미세결정형 셀룰로오스	20
-------------	----

스테아르산 마그네슘	2
------------	---

과립화용 물질의 성분들은 습식 과립화하였다. 이어서 상기 과립을 건조 및 분쇄하였다. 이어서 건조 및 분쇄한 과립을 최종 배합 혼합물의 기타 성분과 배합하고 정제로 압착하였다.

[실시예 5]

[유동 특성을 개선시키기 위한 미립자화된 형태 X의 처리]

형태 X를 미립자화하여 직경이 10 미크론 이하인 입자가 98 중량% 이상인 분말을 제조하였다.

체 눈의 직경이 210 내지 500 미크론인 브레스체(brass sieve) 상에 상기 분말 30g을 무더기로 위치시켰다. 이어서 스테인레스 강 팔레트 나이프를 사용하여 상기 분말을 상기 체의 구멍을 통해 압출시켰다. 이어서, 이렇게 형성된 압출물을 마개가 나사형인 유리병 내에 위치시켰다.

상기 유리 용기를 8분 내지 20분간 100 rpm 으로 회전하는 한 세트의 로울러에 위치시켰다. 이어서 이렇게 형성된 연질 펠릿을 850 미크론 체 및 150 미크론 체를 통해 체질하였으며, 150 미크론 체에 보유된 부분이 필요한 생성물이었다.

이렇게 제조된 연질 펠릿은 자유 유동성이었고, 비교적 분진이 없었다. 그러나, 상기 펠릿은, 예를 들어 트윈 임핑거(twin impinger) 내에서 전단력을 가하는 경우, 상기 분말 본래의 입자 크기 분포로 다시 파괴되었다. 이는 상기 펠렛이 투여량을 측정하기 위해 부피 측정기를 이용하는 다중 투여 건조 분말 흡입기에 사용하기에 적합하다는 것을 의미한다.

(57) 청구의 범위**청구항 1**

$\theta=8.1, 13.7, 16.4, 20.5$ 및 23.7° 에서 발생하는 독특한 피아크가 있는 X-선 분말 회절 패턴 및 3370, 1670, 1525, 1490, 1280, 890, 870 및 550cm⁻¹에 예리한 피아크가 있는 적외선 스펙트럼(KBr에서 0.5%)을 갖고, 결정형이고 다른 물리적 형태가 실질적으로 존재하지 않는 N-[4-[5-(시클로펜틸옥시카르

보닐)아미노-1-메틸-인돌-3-일메틸]-3-메톡시벤조일]-2-메틸벤젠슬픈아미드의 물리적 형태.

청구항 2

뜨거운 수성 아세톤 내에서 N-[4-[5-(시클로펜틸옥시카르보닐)아미노-1-메틸-인돌-3-일메틸]-3-메톡시벤조일]-2-메틸벤젠슬픈아미드의 공급원을 용해시키는 단계; 이어서 생성된 용액을 증발시켜 상기 용액의 부피를 감소시키는 단계; 톨루엔을 첨가하는 단계; 및 산출된 용액을 증발시켜 그 부피를 더욱 더 감소시키는 단계를 포함하는, 제1항의 N-[4-[5-(시클로펜틸옥시카르보닐)아미노-1-메틸-인돌-3-일메틸]-3-메톡시벤조일]-2-메틸벤젠슬픈아미드의 물리적 형태의 제조방법.

청구항 3

제1항의 N-[4-[5-(시클로펜틸옥시카르보닐)아미노-1-메틸-인돌-3-일메틸]-3-메톡시벤조일]-2-메틸벤젠슬픈아미드의 물리적 형태와 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 루코트리엔이 연루된 질병 및 루코트리엔 작용의 길항작용이 요구되는 질병 치료용 약학 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 계량 투여 흡입기에 의한 투여용으로 적합하고, 약학적으로 허용가능한 포사약을 포함하는 약학 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 포사약이 트리클로로플루오로메탄, 디클로로디플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2-테트라플루오로에탄을 포함하는 약학 조성물.

청구항 6

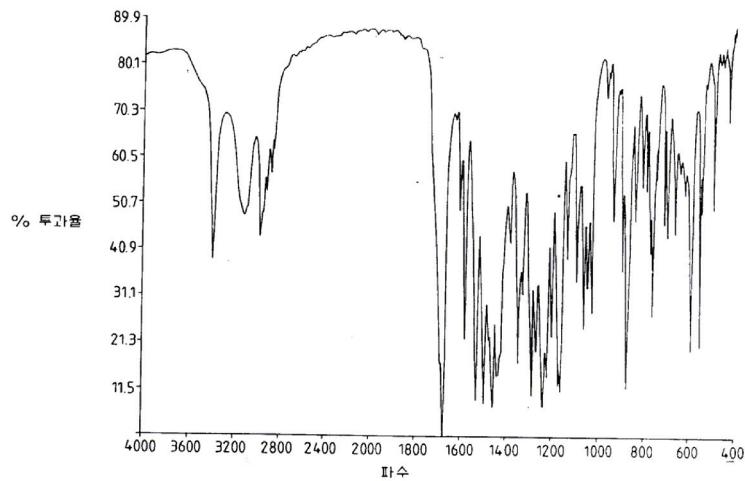
다른 물리적 형태가 실질적으로 존재하지 않는 N-[4-[5-(시클로펜틸옥시카르보닐)아미노-1-메틸-인돌-3-일메틸]-3-메톡시벤조일]-2-메틸벤젠슬픈아미드의 물리적 형태로서, 상기 물리적 형태는 2 = 8.1, 13.7, 16.4, 20.5 및 23.7°에서 발생하는 독특한 피아크가 있는 X선 분말 회절 패턴 및 3370, 1670, 1525, 1490, 1280, 890, 870 및 550cm⁻¹에 예리한 피아크가 있는 적외선 스펙트럼(KBr에서 0.5%)을 갖고 결정성이며, 또한 상기 형태는 입자중 90% 이상의 입자 직경이 10 미크론 이하인 입자들의 응집물로 이루어진 연질 펠릿의 형상이며, 상기 펠릿의 직경이 50 내지 900 미크론인 물리적 형태.

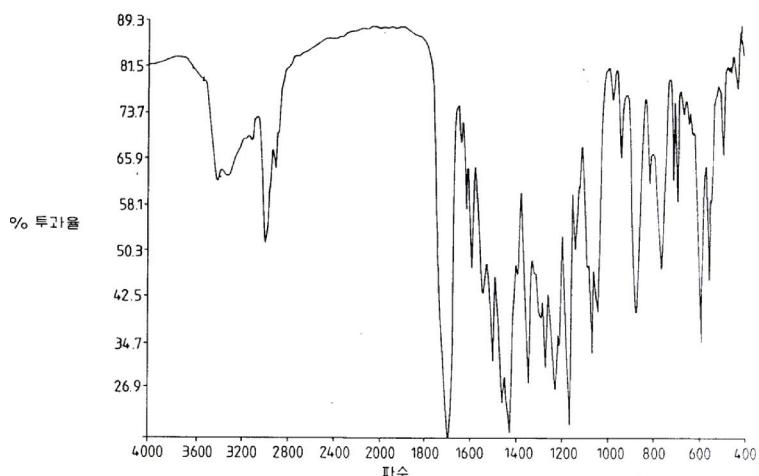
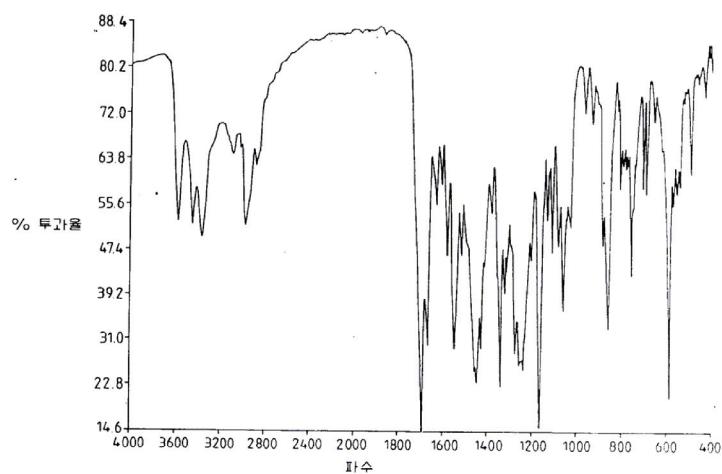
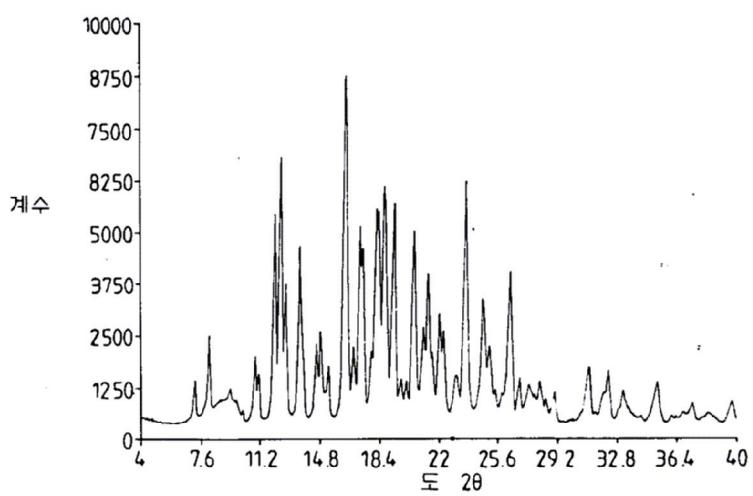
청구항 7

제1항의 N-[4-[5-(시클로펜틸옥시카르보닐)아미노-1-메틸-인돌-3-일메틸]-3-메톡시벤조일]-2-메틸벤젠슬픈아미드의 물리적 형태의 미립자화된 입자를 체 눈 직경이 150 내지 700 미크론인 체를 통해 압출하는 단계; 압출한 물질을 로울링하는 단계; 및 로울링한 물질을 스크리닝하는 단계를 포함하는 제6항의 물질의 제조방법.

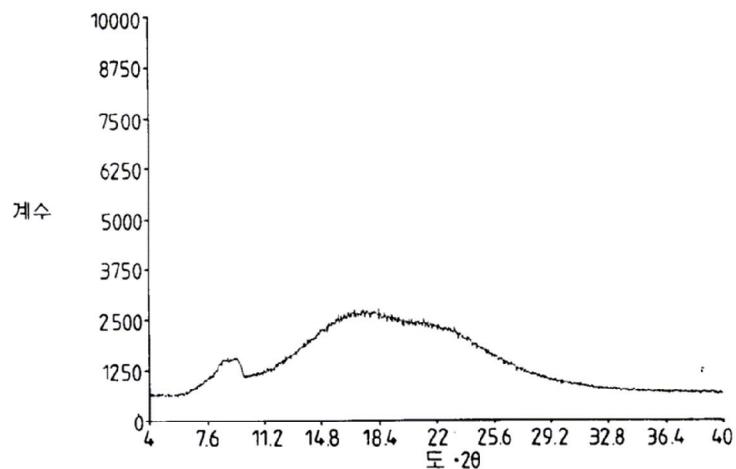
도면

도면1



도면2**도면3****도면4**

도면5



도면6

