

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6158939号
(P6158939)

(45) 発行日 平成29年7月5日 (2017.7.5)

(24) 登録日 平成29年6月16日 (2017.6.16)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 451/10 (2006.01)

C O 7 D 451/10

C S P

A 6 1 K 31/46 (2006.01)

A 6 1 K 31/46

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/06

C O 7 C 31/08 (2006.01)

C O 7 C 31/08

請求項の数 8 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-541008 (P2015-541008)
 (86) (22) 出願日 平成24年11月5日 (2012.11.5)
 (65) 公表番号 特表2016-502518 (P2016-502518A)
 (43) 公表日 平成28年1月28日 (2016.1.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/CZ2012/000112
 (87) 国際公開番号 W02014/067499
 (87) 国際公開日 平成26年5月8日 (2014.5.8)
 審査請求日 平成27年10月9日 (2015.10.9)

(73) 特許権者 512049982
 ゼンティーパー, カー. エス.
 チェコ国, 102 37 プラハ 10,
 ウー カペロブニー 130
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次
 (74) 代理人 100117019
 弁理士 渡辺 陽一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チオトロピウム溶媒和物の安定化

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

溶媒和物が、溶媒の回収に十分な期間、適切な溶媒の飽和雰囲気中で堆積されることによって特徴付けられ、ここで、前記溶媒和物は、メタノール、エタノール、2 - プロパノール、1, 2 - プロパンジオール、1, 3 - プロパンジオール、n - ブタノール、1, 4 - ブタンジオール及びtert - ブタノールを有する溶媒和物から選択される、チオトロピウム臭化物の微粉化又は粉碎された溶媒和物を安定化させる方法。

【請求項 2】

溶媒和物が、1 ~ 10 μ m の範囲の D 5 0 を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

溶媒和物が、真空が適切な溶媒の飽和雰囲気を達成するために適用される密閉容器内に堆積されることによって特徴付けられる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

1, 3 - プロパンジオールを有するチオトロピウム臭化物溶媒和物。

【請求項 5】

Cu K α を用いて測定した場合、主要ピーク ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) : 11.0 ; 15.3 ; 18.0 ; 21.4 ; 25.0 を有する粉末 X 線回折スペクトルを有する、請求項 4 に記載のチオトロピウム臭化物溶媒和物。

【請求項 6】

他の特徴的ピーク ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) : 9.9 ; 13.4 ; 16.3 ; 19.8 ; 20

. 9 ; 2 3 . 5 ; 2 3 . 9 ; 2 4 . 6 ; 2 5 . 8 ; 2 6 . 0 ; 2 7 . 0 ; 2 7 . 8 ; 3 1 . 8 を有する粉末 X 線回折スペクトルを有する、請求項 5 に記載のチオトロピウム臭化物溶媒和物。

【請求項 7】

チオトロピウム臭化物が、40 から沸点までの範囲の温度で 1, 3 - プロパンジオールに溶解され、溶液が、0 ~ 10 の範囲の温度に冷却され、固体溶媒和物が、濾過されることによって特徴付けられる、請求項 4 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のチオトロピウム臭化物溶媒和物を調製する方法。

【請求項 8】

医薬組成物を調製するための、請求項 1 に記載の方法によって得られる安定化された溶媒和物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、チオトロピウム臭化物の溶媒和物を安定化させる方法、及びこのようにして得られた安定な溶媒和に関する。

【背景技術】

【0002】

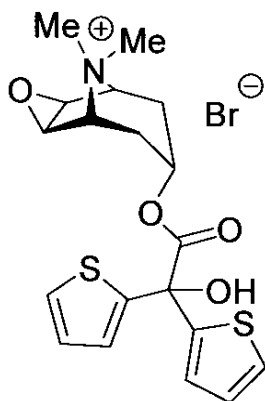
チオトロピウム臭化物は、喘息又は慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の治療において、治療的恩恵を与える有効成分であり、基本特許 E P 4 1 8 7 1 6 において最初に報告された。

【0003】

チオトロピウム臭化物の化学名は、(1 α , 2 β , 4 β , 7 β) - 7 - [(ヒドロキシジ - 2 - チエニルアセチル) オキシ] - 9, 9 - ジメチル - 3 - オキサ - 9 - アゾニアトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノナンプロミドであり、以下の構造を有する。

【0004】

【化 1】



【0005】

チオトロピウム臭化物は、商品名 Spiriva である吸入デバイスにおいて、Boehringer - Ingelheim によって販売されている。製剤において、それは、E P 1 3 2 6 8 6 2 に記載されている一水和物形態として存在する。チオトロピウム臭化物は、非常に少量の用量で使用される；したがって、製剤への加工前又は加工中に有効成分を微粉化する必要がある。

【0006】

チオトロピウム臭化物は、WO 2 0 0 3 0 0 0 2 6 5、WO 2 0 0 6 1 1 7 2 9 9 又は WO 2 0 0 5 0 4 2 5 2 7 から、無水物形態のような多数の多型形態で知られている。

【 0 0 0 7 】

文献において、種々の溶媒を有する溶媒和物もまた報告される。精製中に、基本特許からの例において、メタノール/アセトン溶媒和物又はジクロロメタン/アセトニトリル溶媒和物が調製された。多くの溶媒和物は、WO 2 0 0 6 1 1 7 2 9 9 及び WO - 2 0 0 6 1 1 7 3 0 0 に言及された。また、エタノール、メタノール、1, 4 - ジオキサン及び 1, 2 - プロパンジオールを用いて溶媒和物が調製された。文献 WO 2 0 0 7 0 7 5 8 5 8 は、例えば、n - プロパノール溶媒和物を扱っている。ジクロロメタン溶媒和物は、WO 2 0 1 1 0 1 5 8 8 3 において言及され、n - ブタンジオール溶媒和物及びアリルアルコール溶媒和物は、WO 2 0 1 0 1 0 1 5 3 8 において言及された。

【 0 0 0 8 】

従来の文献によれば、溶媒和物は、主に、単離用に使用され、医薬製剤の他の形態用の出発材料として使用される。

【 0 0 0 9 】

文献 WO 2 0 0 6 1 1 7 2 9 9 及び WO 2 0 0 6 1 1 7 3 0 0 は、吸引可能な粉末又はエアロゾルにおける溶媒和物を用いることを推奨しているが、実施例においてのみ、無水物形態が使用される；溶媒和物を用いた製剤の安定性についてデータがない。

【 0 0 1 0 】

溶媒和物及びラクトースを有する製剤は、WO 2 0 1 0 1 0 1 5 3 8 に記載されているが、このような製剤の安定性について指示がない。

【 0 0 1 1 】

WO 2 0 0 6 1 1 7 2 9 9 及び WO 2 0 0 6 1 1 7 3 0 0 文献において言及されているように、吸入によって、薬学的に活性な物質の投与に適した吸入可能な組成物の現在の製造は、活性物質自体の性質に結びついている様々なパラメータに基づいている。吸入可能な粉末又は吸入可能なエアロゾルの形態で、チオトロピウム臭化物のように、使用される医薬組成物において、結晶性の活性物質は、製剤の調製のために微粉化形態で使用される。医薬製剤の医薬品質は、活性物質が全体の貯蔵寿命のために同じ結晶修飾を有すべきであることが求められる。結晶性活性物質の安定性と性質は、この観点から最も強い要件に供される。

【 0 0 1 2 】

活性物質が均質であり、明確に画定された結晶修飾の形態で調製されることが特に望ましい。また、活性物質が、長期の貯蔵期間にわたって安定性の程度が高いことによって特徴付けられる結晶形で調製されることが特に望ましい。

【 0 0 1 3 】

微粉化中、及び調製された製剤の貯蔵寿命中に安定であるチオトロピウム臭化物の安定形態に対する必要性がある。

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 4 】

本発明は、チオトロピウム臭化物の溶媒和物を安定化するために方法を提供する。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 5 】

【 図 1 】 エタノール溶媒和物の X R P D パターン、並びに一水和物形態及び無水形態 B 2 との比較の図。図は、上から下へ、上昇させた保存条件 (4 0 / 7 5 % R H) で 1 カ月後の安定化していない微粉化試料、上昇条件で 1 カ月後の安定化した微粉化試料のエタノール溶媒和物の X R P D パターン、及びチオトロピウム臭化物の一水和物形態と無水形態 B 2 の X R P D パターンを示す。

【 図 2 】 1, 3 - プロパンジオール溶媒和物の X R P D パターン、及び一水和物形態及び無水形態 B 2 との比較の図。図は、上から下へ、上昇させた保存条件 (4 0 / 7 5 % R H) で 1 カ月後の安定化していない微粉化試料、上昇条件で 1 カ月後の安定化した微粉化試料の 1, 3 - プロパンジオール溶媒和物の X R P D パターン、及びチオトロピウム臭化

10

20

30

40

50

物の一水和物形態のXRPDパターンを示す。

【図3】1, 3 - プロパンジオール溶媒和物の粉末X線パターン。

【発明を実施するための形態】

【0016】

微粉化され又は粉碎されたチオトロピウム臭化物の溶媒和物は、溶媒の回収に十分な期間、適切な溶媒の飽和雰囲気中で堆積される。したがって、本発明の安定化において、溶媒和物中の溶媒の元の量の回収に十分であるこのような期間が適用される。

【0017】

チオトロピウム臭化物の溶媒和物は、低級C1 - C4アルコール、例えば、メタノール、エタノール、2 - プロパノール、1, 2 - プロパンジオール、1, 3 - プロパンジオール、n - ブタノール、1, 4 - ブタンジオール、又はtert - ブタノールを有する溶媒和物である。

【0018】

微粉化又は粉碎された溶媒和物は、光学顕微鏡又は走査型電子顕微鏡(SEM)によって測定すると、1 ~ 10 μm の範囲、好ましくは3 ~ 5 μm の範囲の粒度分布D50を有する。D50は、試料中の粒子の50%が所定の値を下回る大きさであることを意味する。粒子サイズは、光学顕微鏡(ビデオカメラ及びArchimedソフトウェアを搭載したNikon Eclipse E600)又はSEM(Hitachi TM-1000、試料金被覆)からのいくつかの写真の光学的評価によって行われた。

【0019】

適切なアルコールを含むトレイを、飽和雰囲気を達成するために密閉容器内で微粉化された試料の近くに配置する。真空は、プロセスを固定するために、数分間5 mbarから100 mbarの範囲で適用され得る。

【0020】

適切なアルコールは、溶媒和物に組み込まれるのと同じアルコールである。例えば、エタノール溶媒和物については、エタノール雰囲気が用いられ、1, 3 - プロパンジオール溶媒和物については、1, 3 - プロパンジオール雰囲気が用いられる。

【0021】

回復のための十分な時間は、通常、少なくとも1時間であり、最大数日、好ましくは48 ~ 60時間である。

【0022】

安定化は、好ましくは、10 ~ 60 の範囲の温度、好ましくは室温で行う。室温は、20 ~ 25 の範囲の温度を意味する。

【0023】

溶媒の量は、ガスクロマトグラフィー(GC)によって分析される。RTX200カラム又は同等物が使用され、注入温度は130 であり、FIDによるスプリット1/20。検出で0.5 μl が注入され、検出器温度は280 である。ガスはヘリウムであり、流速は1.7 ml/時である。温度勾配は、表1に与えられる。

【0024】

10

20

30

【表 1】

表 1. ガスクロマトグラフィー温度勾配

初期温度 [° C]	最終温度 [° C]	勾配速度 [° C/分]	保持時間 [分]
35	35	等温	3.5
35	90	15	0
90	120	20	0
120	160	40	1
160	240	40	0.83

10

【 0 0 2 5 】

安定化前に溶媒和物は、ステンレス製又はテフロン（登録商標）製ジェットミル中で粉碎され、5 μ Mの標的は、例えば、以下のパラメータセット、約 66 g / 時の供給速度、4 bar の粉碎圧、5 bar の注入圧を用いることによって達成された。

【 0 0 2 6 】

別の実施形態において、本発明は、1, 3 - プロパンジオールを有するチオトロピウム臭化物の新しい安定した溶媒和物を提供する。

【 0 0 2 7 】

20

本発明は、粉末X線回折スペクトルが、主要ピーク（ $\pm 0.2^\circ 2\theta$ ）：CuK α を用いて測定された11.0；15.3；18.0；21.4；25.0、及び他の特徴的ピーク：9.9；13.4；16.3；19.8；20.9；23.5；23.9；24.6；25.8；26.0；27.0；27.8；31.8でる1, 3 - プロパンジオールを有する結晶性チオトロピウム臭化物に関する。

【 0 0 2 8 】

別の実施形態において、本発明は、1, 3 - プロパンジオール溶媒和物の製造方法に関する。溶媒和物は、1, 3 - プロパンジオールからの結晶化を介して、任意の既知の形態のチオトロピウム臭化物から製造することができる。

【 0 0 2 9 】

30

チオトロピウム臭化物は、40 から溶媒又は溶媒混合物の沸点までの範囲、好ましくは80～85 の範囲の温度で、純粋な1, 3 - プロパンジオール又は混和性溶媒を含む1, 3 - プロパンジオール混合物中で溶解される。溶液を、例えば真空下で、濃縮させることができる。次に、この溶液を0～20 の範囲の温度に冷却される。1, 3 - プロパンジオール溶媒和物を濾過する。

【 0 0 3 0 】

医薬製剤のさらなる処理のために、有効成分を微粉化する必要がある。予備製剤化研究では、長期安定性試験（25 / 60 % 相対湿度（RH））と上昇安定性試験（40 / 75 % RH）において、微粉化APIの安定性を試験した。エタノール溶媒和物は、表1に示されるように、微粉化中に安定であった。しかし、安定性試験の両方のモードは低い多型安定性を示した；溶媒和物は、一水和物形態M又は無水形態B1に変換される傾向にある。温度上昇は、表2に示されるように、多型変化の速度の増加を引き起こした。

40

【 0 0 3 1 】

また、予備製剤化研究において、吸入用粉末に使用されるラクトース、例えば、Lactohale LH 200と混合して溶媒和物の安定性が試験された。試験は、多型の変化の傾向を確認した - 表5及び表6を比較されたい。本発明者らは、驚くべきことに、本発明に係る微粉化された溶媒和物の安定化が溶媒和物の多型不安定性の課題を解決することを発見した。微粉化された溶媒和物及びラクトースとのそれらの混合物の長期及び促進した安定性試験は、安定化した溶媒和物が、優れた多型安定性を有し、吸入可能な医薬製剤への更なる加工に適切であることを示した。

50

【 0 0 3 2 】

対照実験は、微粉化（又は粉碎）中にチオトロピウム臭化物の溶媒和物形態（エタノール溶媒和物）の安定性を評価するために行われた。この溶媒和物形態の微粉化は、ステンレス製ジェットミルで実施可能である。5 μm の標的は、低エネルギー粉碎によって達成することができる。得られた粒径（SEMによって評価した）は、微細化することによって、大部分の粒子について3 μm 未満であり、ほぼ全ての粒子について6 μm 未満であった（粉碎されていない試料については50 μm ～700 μm であった）。チオトロピウムの溶媒和物形態（エタノール溶媒和物）の微粉化は、残った溶媒の含有量のわずかな減少をもたらすことが観察された（表2）。XRPDによると、わずかな違いが20°と28°に存在している。

10

【 0 0 3 3 】

【表2】

表2. 微粉化及び安定化後のエタノール溶媒和物試料の比較

試料	エタノール含有量 [GC]	TGA 重量喪失	XRPD	ラマン
粉碎なし	4.6 % w/w	4.9 % w/w	溶媒和形態	溶媒和形態
微粉化	4.2 % w/w	4.3 % w/w	変化なし	変化なし
安定化	4.5 % w/w	5.1 % w/w	変化なし	変化なし

20

【 0 0 3 4 】

表2において、微粉化後、微粉化された試料注の中のエタノール含有量が減少したことを示す（GCによって測定した）。減少は、エタノールの約0.4%である。安定化後、同じ方法で測定したエタノール含有量は、元の含有量4.5%に戻される。同じ現象は、1,3-プロパンジオール溶媒和物についても観察された。

【 0 0 3 5 】

安定化されていない及び安定化された微粉化溶媒和物（エタノールと1,3-プロパンジオール溶媒和物の両方）の多型安定性は、水分に対する長期安定性及び感受性を試験する、長期（25 / 60 % RH）と上昇させた（40 / 75 % RH）テストを含む2つのモードにおいて、保存条件（一般的なケース）下で評価された。多型安定性は、XRPDを用いて調節された。結果は、各溶媒和物について、表2及び3並びに図1及び2に概要される。

30

【 0 0 3 6 】

【表3】

表3. エタノール溶媒和物

保存条件	期間（月数）	安定化なし	安定化
長期(25° C/60%RH)	1	変化なし	変化なし
長期(25° C/60%RH)	3	変化なし	
上昇(40° C/75%RH)	1	M及びF-B1への部分変換	変化なし

40

M：一水和物形態；F-B1：無水形態B1

【 0 0 3 7 】

一水和物形態と無水形態の混合物への安定化していない微粉化試料の部分的な相転移は明確に視認される。安定化された微粉化試料は変化しない。

【 0 0 3 8 】

【表 4】

表 4. 1, 3-プロパンジオール溶媒和物

保存条件	期間 (月数)	安定化なし	安定化
長期 (25° C/60%RH)	1	変化なし	変化なし
長期 (25° C/60%RH)	3	変化なし	変化なし
上昇 (40° C/75%RH)	1	変化なし	変化なし
上昇 (40° C/75%RH)	3	Mへの部分変換	変化なし

M：一水和物形態；F-B 1：無水形態 B 1

10

【 0 0 3 9 】

一水和物形態への安定化していない微粉化試料の部分的な相転移は明確に視認される。安定化された微粉化試料は変化しないままである。

【 0 0 4 0 】

また、両方の微粉化溶媒和物（すなわち、エタノール溶媒和物と 1, 3 - プロパンジオール溶媒和物）は、長期（25 / 60 % RH）と上昇（40 / 75 % RH）保存条件下で、（吸入製剤用の最も潜在的な賦形剤として）Lactohale LH200 の存在下で多型安定性の試験に供された。ラクトース一水和物の存在下で水分への熱的安定性及び感受性を評価する。チオトロピウム臭化物と Lactohale LH200 の比率は、1 : 1（重量比）として選択された。多型安定性は、XRPD を用いて調整された。結果は、各溶媒和物について表 4 及び表 5 に概要される。

20

【 0 0 4 1 】

【表 5】

表 5. エタノール溶媒和物、Lactohale LH200 との混合物

保存条件	期間 (月数)	安定化なし	安定化
長期 (25° C/60%RH)	1	変化なし	変化なし
上昇 (40° C/75%RH)	1	M及びF-B 1 への部分変換	変化なし

M：一水和物形態；F-B 1：無水形態 B 1

30

【 0 0 4 2 】

一水和物形態と無水形態 B 1 への安定性していない微粉化試料の相転移は、上昇させた保存条件下で存在する。安定化された微粉化試料は、長期と上昇させた保存条件の両方について、1 カ月後、変化しないままである。

【 0 0 4 3 】

【表 6】

表 6. 1, 3-プロパンジオール溶媒和物、Lactohale LH200 との混合物

保存条件	期間 (月数)	安定化なし	安定化
長期 (25° C/60%RH)	1	変化なし	変化なし
長期 (25° C/60%RH)	3	変化なし	変化なし
上昇 (40° C/75%RH)	1	変化なし	変化なし
上昇 (40° C/75%RH)	3	Mへの部分変換	変化なし

40

【 0 0 4 4 】

チオトロピウム臭化物の 1, 3 - プロパンジオール溶媒和物の安定化されていない及び安定化された、微粉化試料は、長期と上昇させた保存条件の両方について、1 カ月後、変

50

化しないままである。

【0045】

微粉化又は粉碎後の適切な溶媒の飽和雰囲気でチオトロピウム臭化物の溶媒和物形態の堆積は、ラクトースー水和物の存在下でさえその安定性を増加させ得ることは、明示的に見ることができる。

【実施例】

【0046】

XRPD

デバイス及び条件：Bruker D8アドバンス、反射モード、単結晶担体。

【0047】

粉碎

デバイス及び条件：ステンレス製ジェットミル、5 μ mの標的は、例えば、以下のパラメータセットを用いることによって達成された。供給速度：66 g/時、粉碎圧：4 パール、注入圧：5 パール。

【0048】

光学顕微鏡又はSEMによる粒子サイズ測定

デバイス及び条件：走査型電子顕微鏡 (SEM) Hitachi TM-1000、金被覆：粒子サイズは、顕微鏡 (ビデオカメラ及びArchimedソフトウェアを備えたNikon Eclipse E600) 及びSEMからのいくつかの写真の光学的評価によって行われた。

【0049】

TGA

デバイス及び条件：TA instr. Q500、25 で開始し、10 K/分で280 まで加熱する。

【0050】

ラマン

デバイス及び条件：Kaiser 光学システムRXN1、Phat-Sonde

【0051】

実施例 1

粗製チオトロピウム臭化物 4.0 g を還流で無水エタノール (200 ml) に溶解させた。攪拌した溶液を2時間かけて15 に冷却した。得られた懸濁液を濾過し、固体を無水エタノールで洗浄した。生成物を減圧 (100 mbar) 下、30 で24時間乾燥させた。3.5 g のチオトロピウム臭化物のエタノール溶媒和物形態を得た (収率 87%)。 (XRPD) 溶媒和物形態； (DSC) T開始1 = 154.1、Tピーク1 = 159、主要吸熱、T開始2 = 228.8、Tピーク2 = 230.8； (TGA) 5.4%。

【0052】

実施例 2

チオトロピウム臭化物 (ジクロロメタン/アセトニトリル溶媒和物) 4.0 g を96%エタノール (80 ml) 中に95 で溶解させた攪拌した溶液を45分かけて-10 に冷却した。得られた懸濁液をさらに2時間攪拌した。懸濁液を濾過し、固体を最小量の無水エタノールで洗浄した。生成物を減圧 (25 mbar) 下、50 で24時間乾燥させた。3.4 g のチオトロピウム臭化物のエタノール溶媒和物形態を得た (収率 86%)。 (XRPD) 溶媒和物形態。

【0053】

実施例 3

1 リットルの加熱された容器中で、100 g のチオトロピウム臭化物を80~85 にて、600 ml の1, 3-プロパンジオールに溶解させた。約100 ml を僅かな真空中で蒸留させ；蒸留物を気体で揮散させることができる。次に、混合物を5 に冷却し、結晶化し、濾過させる。ケーキを100 ml の1, 3-プロパンジオールで2回洗浄し、真

10

20

30

40

50

空（約 40 m b a r）下、40 で乾燥させる。

【 0 0 5 4 】

実施例 4 - エタノール溶媒和物の安定化

ジェットミル後、回収した生成物を薄層として配置する。デシケータの底に、多孔板下で、液体エタノール、典型的には 100 m l のエタノールを含有するトレイを配置する。薄層としての 0.2 g の試料をデシケータ中、多孔板上に配置される。次に、デシケータはしっかりと密封し、真空を 10 分間適用する（40 m b a r）。生成物を 60 時間、室温にて安定させる。その後、生成物を密封ボトルに配置する。

【 0 0 5 5 】

実施例 5 - 1, 3 - プロパンジオール溶媒和物の安定化

10

ジェットミル後、回収した生成物を薄層として配置する。デシケータの底に、多孔板下で、液体 1, 3 - プロパンジオール、典型的には 100 m l の 1, 3 - プロパンジオールを含有するトレイを配置する。薄層としての 1 g の試料をデシケータ中、多孔板上に配置される。次に、デシケータはしっかりと密封し、真空を 10 分間適用する（40 m b a r）。生成物を 60 時間、室温にて安定させる。その後、生成物を密封ボトルに配置する。

【 0 0 5 6 】

実施例 6 - 1, 3 - プロパンジオール溶媒和物の安定化

ジェットミル後、回収した生成物を薄層として配置する。デシケータの底に、多孔板下で、液体 1, 3 - プロパンジオール、典型的には 100 m l の 1, 3 - プロパンジオールを含有するトレイを配置する。薄層としての 1 g の試料をデシケータ中、多孔板上に配置される。次に、デシケータはしっかりと密封し、真空を 10 分間適用する（40 m b a r）。生成物を 60 時間、40 にて安定させる。その後、生成物を密封ボトルに配置する。

20

【 0 0 5 7 】

実施例 7

ラクトースの有無による溶媒の安定性を試験する方法

自然及び上昇させた安定性試験についてのチオトロピウム臭化物の試料の調製

50 m g のチオトロピウム臭化物溶媒和物形態（エタノール又は 1, 3 - プロパンジオール溶媒和物）を P E ホイルジッパー密栓バックに移した。このバックを別の P E ホイルジッパー密栓バックに入れ、最終的に、バックは、A 1 ホイルバッグに包装し、密封した。これらのバッグは、自然（25 / 60 % R H）又は上昇させた（40 / 75 % R H）安定性について、特定の条件下で保存された。

30

【 0 0 5 8 】

ラクトースを有する自然及び上昇させた安定性試験についてのチオトロピウム臭化物溶媒和物の試料の調製

100 m g のチオトロピウム臭化物と 100 m g のラクトホール L H（粉碎されたアルファ - ラクトース - 水和物、調剤用）を P E ホイルジッパー密栓バックに写し、一緒に混合した。このバックを別の P E ホイルジッパー密栓バックに入れ、最終的に、バックは、A 1 ホイルバッグに包装し、密封した。これらのバッグは、自然（25 / 60 % R H）又は上昇させた（40 / 75 % R H）安定性について、特定の条件下で保存された。

40

【図 1】

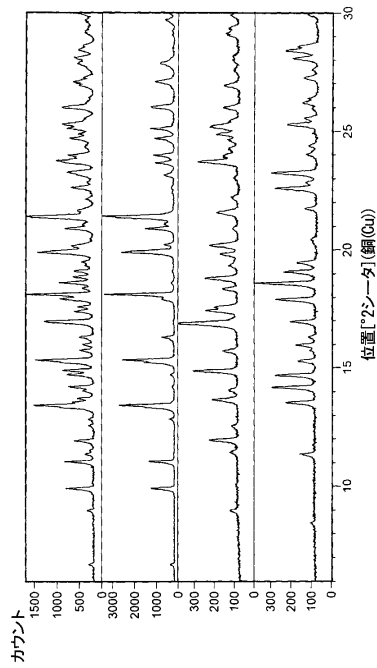


Figure 1

【図 2】

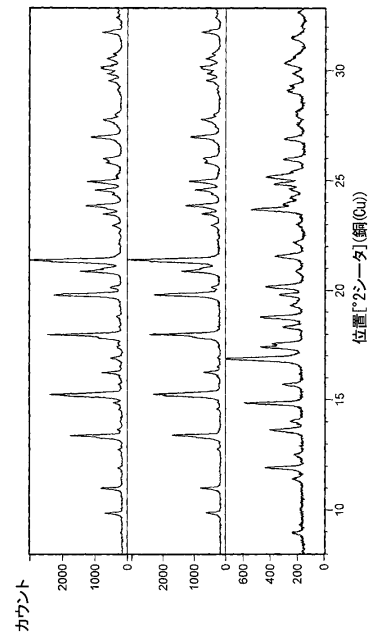


Figure 2

【図 3】

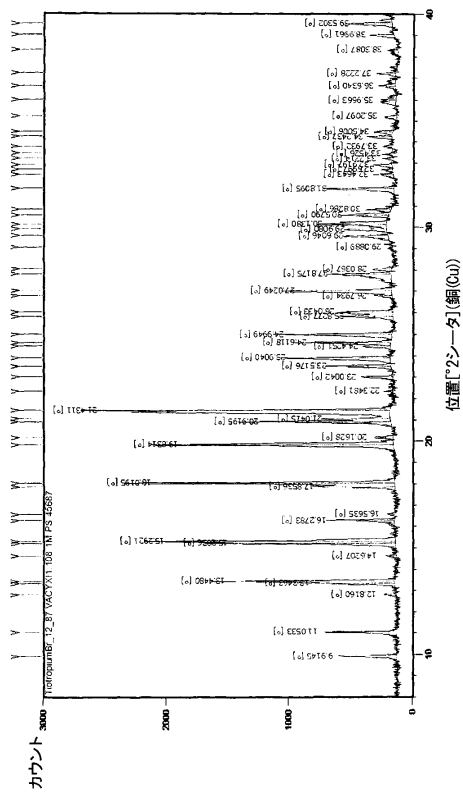


Figure 3

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 C 31/20 (2006.01) C 0 7 C 31/20 Z

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(72)発明者 イゴル チェルナ

スロバキア国, 0 6 7 1 6 ビーラバ, ビーラバ 1 0 9

(72)発明者 ヨゼフ ハーイチェク

チェコ国, 2 5 0 8 1 ネフビズディ, ド ネフビズデク 5 5 8

(72)発明者 オンドジェイ ダンメル

チェコ国, 3 3 8 4 4 ドブジーフ, ドブジーフ 1 7 0

(72)発明者 モクタール ケッパティ

フランス国, エフ - 9 3 6 0 0 オーネー スー ボア, リュ ピモダン, 6 2

(72)発明者 パスカル ビヨ

フランス国, エフ - 9 3 1 0 0 モントルイユル スー ボア, リュ マルセラン ベルトロ 3

(72)発明者 パトリク ホゼ

フランス国, エフ - 7 7 3 0 0 フォンテーヌブロー, リュ ベランジェ, 5 ビス

審査官 中尾 忍

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 0 / 1 0 1 5 3 8 (WO, A 2)

特表 2 0 0 8 - 5 4 0 3 6 6 (JP, A)

特表 2 0 0 8 - 5 4 0 3 6 7 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 5 1 / 1 0

A 6 1 K 3 1 / 4 6

C 0 7 C 3 1 / 0 8

C 0 7 C 3 1 / 2 0

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)