



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년10월08일
(11) 등록번호 10-2163368
(24) 등록일자 2020년09월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07J 31/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07J 31/00 (2013.01)
C07J 31/006 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7026105(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2012년07월06일
심사청구일자 2019년10월04일
- (85) 번역문제출일자 2019년09월05일
- (65) 공개번호 10-2019-0107165
- (43) 공개일자 2019년09월18일
- (62) 원출원 특허 10-2014-7003035
원출원일자(국제) 2012년07월06일
심사청구일자 2017년07월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2012/045660
- (87) 국제공개번호 WO 2013/009591
국제공개일자 2013년01월17일
- (30) 우선권주장
61/505,612 2011년07월08일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
KR1020010099933 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
화이자 리미티드
영국 씨티13 9엔제이 켄트 샌드위치 램스케이프 로드
- (72) 발명자
티세허르스트, 마르틴 데이빗
영국 샌드위치 켄트 씨티13 9엔제이 램스케이프 로드
마르지아노, 이반
영국 샌드위치 켄트 씨티13 9엔제이 램스케이프 로드
코우고울로스, 엘레프테리오스
미국 27560 노스캐롤라이나주 모리스빌 흡슨 로드 4407 아파트먼트 2308
- (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 14 항

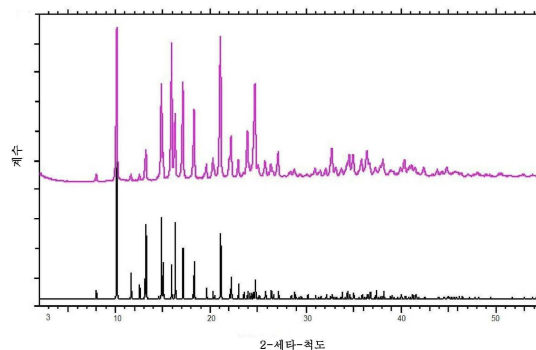
심사관 : 김지은

(54) 발명의 명칭 플루티카손 프로피오네이트 형태 1의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 조절된 입자 크기를 가지며 마이크로화에 적합한 결정질 형태 1 다형체로서의 플루티카손 프로피오네이트를 제조하기 위한 신규 결정화 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 아세톤 또는 아세톤과 물의 혼합물에 플루티카손 프로피오네이트를 용해시킨 다음 이 용액을 물 또는 물 10과 아세톤의 혼합물에 첨가함으로써 플루티카손 프로피오네이트가 결정질 형태로서 용액으로부터 결정화되도록 하는 단계를 포함한다.

대표도 - 도4



(52) CPC특허분류
C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

조절된 입자 크기를 갖는 결정질 다형체 형태 1로서의 플루티카손 프로피오네이트를 제조하는 역 반-용매 (reverse anti-solvent) 방법이며,

상기 방법은 용매에 플루티카손 프로피오네이트를 용해시켜 용액을 형성한 다음, 상기 용액을 물-함유 비-용매를 함유하는 용기에 첨가하고, 배치 공정으로 교반의 부재 하에 용기 내에서 용매/비-용매 슬러리를 형성하고, 첨가 단계 및 슬러리 형성을 완료한 후에, 초음파의 부재 하에, 용기 내에서 상기 슬러리를 교반과 함께 유지함으로써 플루티카손 프로피오네이트가 5 마이크로미터 내지 35 마이크로미터의 입자 크기 중앙값을 가지는 결정질 형태 1로서 용액으로부터 결정화되도록 하는 단계를 포함하며,

여기서 상기 용매는 아세톤, 및 용매의 부피를 기준으로 0% 내지 10%의 물을 포함하고, 상기 비-용매는 물, 및 비-용매의 부피를 기준으로 0% 내지 35%의 아세톤으로 이루어지며, 용매 대 비-용매의 비가 1:0.65 내지 1:1.35 이고,

조절된 입자 크기는 1.3 마이크로미터 내지 3.4 마이크로미터의 제10 백분위수 부피 직경 $D[v, 0.1]$; 2.8 마이크로미터 내지 11.4 마이크로미터의 제50 백분위수 부피 직경 $D[v, 0.5]$; 및 5.6 마이크로미터 내지 32.1 마이크로미터의 제90 백분위수 부피 직경 $D[v, 0.9]$ 인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 플루티카손 프로피오네이트를 용매 1 리터 당 30 내지 50 그램의 양으로 용매에 용해시키는 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 플루티카손 프로피오네이트를 제1 지정 부피의 용매에 용해시켜 용액을 형성한 다음, 상기 용액을 제2 지정 부피의 비-용매에 첨가하는 것인 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 플루티카손 프로피오네이트를 제1 지정 부피의 용매에 용해시켜 용액을 형성한 다음, 상기 용액을 제2 지정 부피의 비-용매에 첨가하는 것인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용액 첨가가 10°C 내지 40°C의 온도에서 이루어지는 것인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용액 첨가가 10분 내지 6시간의 기간에 걸쳐 이루어지는 것인 방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 용액 첨가가 10분 내지 6시간의 기간에 걸쳐 이루어지는 것인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용액 첨가가 맥동 분취량(pulsed aliquot) 형태로 펌프를 통하여 이루어지는 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용액 첨가가 맥동 분취량 형태로 펌프를 통하여 10분 내지 6시간의 기간에 걸쳐 이루어지는 것인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 용액을 비-용매에 첨가하는 단계를 완료하고 나면, 슬러리가 형성되고, 상기 슬러리를 1 내지 12시간의 기간에 걸쳐 교반한 후에, 슬러리를 여과하여 결정질 형태 1로서의 플루티카손 프로피오네이트를 회수하고, 회수된 플루티카손 프로피오네이트를 건조시키는 것인 방법.

청구항 11

제5항에 있어서, 용액을 비-용매에 첨가하는 단계를 완료하고 나면, 슬러리가 형성되고, 상기 슬러리를 1 내지 12시간의 기간에 걸쳐 교반한 후에, 슬러리를 여과하여 결정질 형태 1로서의 플루티카손 프로피오네이트를 회수하고, 회수된 플루티카손 프로피오네이트를 건조시키는 것인 방법.

청구항 12

제7항에 있어서, 용액을 비-용매에 첨가하는 단계를 완료하고 나면, 슬러리가 형성되고, 상기 슬러리를 1 내지 12시간의 기간에 걸쳐 교반한 후에, 슬러리를 여과하여 결정질 형태 1로서의 플루티카손 프로피오네이트를 회수하고, 회수된 플루티카손 프로피오네이트를 건조시키는 것인 방법.

청구항 13

제8항에 있어서, 용액을 비-용매에 첨가하는 단계를 완료하고 나면, 슬러리가 형성되고, 상기 슬러리를 1 내지 12시간의 기간에 걸쳐 교반한 후에, 슬러리를 여과하여 결정질 형태 1로서의 플루티카손 프로피오네이트를 회수하고, 회수된 플루티카손 프로피오네이트를 건조시키는 것인 방법.

청구항 14

조절된 입자 크기를 갖는 결정질 다형체 형태 1로서의 플루티카손 프로피오네이트를 제조하는 역 반-용매 방법이며,

상기 방법은 용매에 플루티카손 프로피오네이트를 용해시켜 용액을 형성한 다음, 상기 전체 용액을 비-용매를 함유하는 용기에 첨가하고, 배치 공정으로 교반의 부재 하에 용기 내에서 용매/비-용매 슬러리를 형성하고, 첨가단계 및 슬러리 형성을 완료한 후에, 초음파의 부재 하에, 용기 내의 상기 용매/비-용매 슬러리를 1 내지 12시간의 기간에 걸쳐 교반함으로써 플루티카손 프로피오네이트가 5 마이크로미터 내지 35 마이크로미터의 입자 크기 중앙값을 가지는 결정질 형태 1로서 용액으로부터 결정화되도록 하고, 상기 슬러리를 여과하여 결정질 다형체 형태 1의 플루티카손 프로피오네이트를 회수하고, 회수된 결정질 다형체 형태 1의 플루티카손 프로피오네이트를 건조시키는 단계를 포함하며,

여기서 상기 용매는 아세톤, 및 용매의 부피를 기준으로 0% 내지 10%의 물을 포함하고, 상기 비-용매는 물로 이루어지며,

조절된 입자 크기는 1.3 마이크로미터 내지 3.4 마이크로미터의 제10 백분위수 부피 직경 $D[v, 0.1]$; 2.8 마이크로미터 내지 11.4 마이크로미터의 제50 백분위수 부피 직경 $D[v, 0.5]$; 및 5.6 마이크로미터 내지 32.1 마이크로미터의 제90 백분위수 부피 직경 $D[v, 0.9]$ 인 것을 특징으로 하는 방법.

발명의 설명

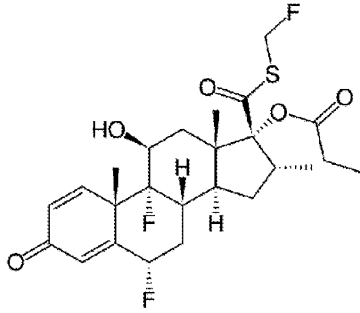
기술 분야

[0001] 본 발명은 조절된 입자 크기를 가지며 마이크로화에 적합한 결정질 형태 1 다형체로서의 플루티카손 프로피오네이트를 제조하기 위한 신규 결정화 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 플루티카손 프로피오네이트는 강력한 항-염증제로 작용하며 비염, 습진, 건선, 천식 및 COPD의 치료에 결정질 형태 1로서 사용되는 코르티코스테로이드이다. 그것은 S-(플루오로메틸)-6 α ,9-디플루오로-11 β -17-디히드록시-16 α -메틸-3-옥소안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오에이트, 17-프로피오네이트의 화학명 및 하기의 화학 구

조를 가진다:



[0003]

[0004]

특히 그의 안정한 결정질 형태 1로서의 플루티카손 프로피오네이트의 몇 가지 제조 방법들이 문헌에 기술되어 있다. 예를 들면, WO 00/38811호는 초음파 방사선 존재하에서의 물과의 혼합에 의한, 아세톤에 용해된 플루티카손 프로피오네이트의 결정화에 대해 개시하고 있다. WO 01/32125호는 아세톤 중 플루티카손 프로피오네이트 용액의 스트림과 반-용매(anti-solvent)로서의 물의 스트림을 축방향 유출구 포트가 구비된 원통형 혼합 챔버에 접선으로 진입시킴으로써 상기 스트림들이 와류의 형성을 통하여 친화적으로 혼합되도록 하는 것에 의한, 플루티카손 프로피오네이트의 결정화에 대해 개시하고 있다. 그러나, 이들 제조 방법은 규모화가 용이하지 않으며, 복잡한 장치 및 기술 (예컨대 초음파의 사용)을 사용한다.

[0005]

다른 더 간단한 결정화 방법들이 제안된 바도 있다. 예를 들면, 플루티카손 프로피오네이트의 소위 결정질 형태 1은 예컨대 GB 208877호에서 수득되는 것과 같은 조 생성물을 에틸 아세테이트에 용해시킨 다음, 재-결정화 하는 것에 의해 수득될 수 있다.

[0006]

다르게는, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트 또는 펜탄온과 같은 비-용매화(non-solvating) 유기 액체 용매 중 플루티카손 프로피오네이트의 용액을 톨루엔, 이소옥탄 또는 헥산과 같은 비-용매화 유기 액체 반-용매와 혼합함으로써 결정질 형태 1로서의 플루티카손 프로피오네이트가 용액으로부터 결정화되도록 하는 것에 의한, 결정질 다형체 형태 1로서의 플루티카손 프로피오네이트를 제조하는 방법이 WO 03/066653호에서 기술된 바 있다. 그러나, 이러한 결정화 방법은 플루티카손 프로피오네이트의 산출 입자 크기 분포 면에서 조절성 및 유통성을 제공하지 않는 것으로 밝혀졌다. 페로 전달하도록 되어 있는 대부분의 약물들과 마찬가지로, 플루티카손 프로피오네이트는 보통 적절한 크기의 호흡가능한 입자의 제조를 가능케 하기 위하여 제제화 전에 마이크로화에 적용된다. 그러나, 유입되는 물질의 입자 크기와 마이크로화 생성물의 크기 사이에 관련성이 존재하며, 그에 따라 페로의 신뢰성 있고 효과적인 약물 전달을 보장하기 위해서는 마이크로화기에 공급되는 물질의 입자 크기를 정밀하게 조절하는 것이 매우 중요하다는 것은 문헌에 잘 알려져 있다.

발명의 내용

[0007]

본 발명은 상기 언급된 문제점들에 대한 해결책을 제시한다. 본 발명은 사실상 규모화가능하고, 재현가능하며, 복잡한 장치를 포함하지 않는, 결정질 형태 1로서의 플루티카손 프로피오네이트를 제조하기 위한 신규 결정화 방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 결정화 방법은 또한 용매 조성의 변화를 통하여 생성물 입자 크기 분포의 더 큰 유통성 및 정밀한 조절을 가능케 한다. 마지막으로, 본 발명에 따른 결정화 방법은 통상적인 반-용매 결정화에 비해 마이크로화 챔버에서 더 낮은 생성물 손실을 나타낸다.

[0008]

따라서, 본 발명은 아세톤 또는 아세톤과 물의 혼합물에 플루티카손 프로피오네이트를 용해시킨 다음 이 용액을 물 또는 물과 아세톤의 혼합물에 첨가함으로써 플루티카손 프로피오네이트가 결정질 형태 1로서 용액으로부터 결정화되도록 하는 단계를 포함하는, 결정질 형태 1로서의 플루티카손 프로피오네이트를 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0009]

본 발명에 있어서, 플루티카손 프로피오네이트 용액이 첨가되는 물 또는 물/아세톤 혼합물은 각각 "비-용매(non-solvent)" 또는 "비-용매화 혼합물"로도 지칭될 수 있다.

[0010]

한 실시양태에 있어서, 플루티카손 프로피오네이트는 0 내지 10%의 물을 함유하는 아세톤에 용해되며, 생성 용액은 0 내지 35%의 아세톤을 함유하는 물에 첨가된다. 바람직하게는, 플루티카손 프로피오네이트는 아세톤에 용해되며, 생성 용액은 0 내지 30%의 아세톤을 함유하는 물에 첨가된다.

[0011]

또다른 실시양태에 있어서, 용액은 플루티카손 프로피오네이트를 용매 1 리터 당 30 내지 50 그램의 농도로 아

세톤 또는 아세톤/물 혼합물에 용해시키는 것을 통하여 제조된다. 바람직하게는, 상기 용액은 플루티카손 프로피오네이트를 용매 1 리터 당 35 내지 45 그램의 농도로 아세톤 또는 아세톤/물 혼합물에 용해시키는 것을 통하여 제조된다.

- [0012] 다른 실시양태에 있어서, 플루티카손 프로피오네이트는 1 부피의 아세톤 또는 아세톤/물 혼합물에 용해되며, 이후 이 용액은 0.65 내지 1.35로 구성되는 부피의 물 또는 물/아세톤 혼합물에 첨가된다. 바람직하게는, 1 부피의 플루티카손 프로피오네이트 용액은 0.8 내지 1.2로 구성되는 부피의 물 또는 물/아세톤 혼합물에 첨가된다. 더욱 바람직하게는, 1 부피의 아세톤/플루티카손 프로피오네이트 용액은 약 1 부피의 물 또는 물/아세톤 혼합물에 첨가된다.
- [0013] 또다른 실시양태에서 있어서, 첨가는 10°C 내지 40°C로 구성되는 온도에서 이루어진다. 바람직하게는, 첨가는 주변 온도에서 이루어진다.
- [0014] 또다른 실시양태에 있어서, 첨가는 10분 내지 6시간으로 구성되는 기간에 걸쳐 이루어진다. 바람직하게는, 첨가는 30분 내지 2시간으로 구성되는 기간에 걸쳐 이루어진다. 더욱 바람직하게는, 첨가는 약 1시간의 기간에 걸쳐 이루어진다.
- [0015] 또다른 실시양태에 있어서, 플루티카손 프로피오네이트 용액의 첨가는 맥동 분취량(pulsed aliquot) 형태의 펄프를 통하여 이루어진다.
- [0016] 비-용매 또는 비-용매화 혼합물에서의 플루티카손 프로피오네이트 용액의 첨가 동안 및 그 이후에는, 플루티카손 프로피오네이트의 핵화 및 성장이 이루어진다. 일단 비-용매 또는 비-용매화 혼합물에서의 플루티카손 프로피오네이트 용액 첨가가 완료되고 나면, 형성된 슬러리가 0 내지 12시간으로 구성되는 기간에 걸쳐 교반된 후, 여과 및 건조가 이어진다. 바람직하게는, 슬러리는 1시간 내지 10시간으로 구성되는 기간에 걸쳐 교반된다. 더욱 바람직하게는, 슬러리는 4시간 내지 8시간으로 구성되는 기간에 걸쳐 교반된다. 더욱 더 바람직하게는, 슬러리는 약 1시간의 기간에 걸쳐 교반된다.
- [0017] 본 발명에 따른 방법은 수득되는 플루티카손 프로피오네이트의 물리적 특성, 특히 수득되는 입자의 크기 및 형상에 대한 우수한 용통성 및 조절성을 가능케 하기 때문에, 특히 유리하다. 이는 본 발명에서 기술되는 방법을 사용하여 플루티카손 프로피오네이트가 결정화될 때의 용매 조성에 대한 입자 크기의 의존성을 보여주는 도 1에 예시되어 있다. 놀랍게도, 본 발명에 따른 특정 역 반-용매 결정화 방법(specific reverse anti-solvent crystallization process)이 용매 조성의 변화를 통하여 상이한 입자 크기를 가지는 플루티카손 프로피오네이트의 결정화를 가능케 하고, 또한 예컨대 문헌 [Murnane *et al.* in *Cryst. Growth Des.* 2008, 8, 2753-2764]에 기술되어 있으며 도 2에 도시되어 있는 바와 같이 통상적인 반-용매 결정화에서는 일반적인 응집을 나타내지 않는 플루티카손 프로피오네이트 입자를 생성한다는 것이 발견되었다.
- [0018] 비-내 및 폐 약물 제제의 효과적인 전달에 영향을 주는 것 이외에, 플루티카손 프로피오네이트의 물리적 특성의 조절 역시 중요한데, 이러한 특성이 생성물의 벌크 밀도, 유동 및 하류 처리 특성에 영향을 주기 때문이다.
- [0019] 통상적으로, 본 발명에 따른 방법은 길이가 5-200 μm 이고 폭이 3-30 μm 인 입자를 생성한다. 따라서, 본 발명에 따른 방법에 의해 수득되는 플루티카손 프로피오네이트 입자는 특히 건조 분말로서 락토스를 사용한 마이크로화 및 제제화, 그리고 예컨대 WO 2005/002654호에 기술되어 있는 장치와 같은 건조 분말 흡입기를 사용한 투여에 가장 적절한 구조를 가진다. 따라서, 본원에서 기술되는 결정화 방법으로부터 수득가능한 플루티카손 프로피오네이트의 입자는 본 발명의 또다른 대상을 구성한다.
- [0020] 본 발명에 따른 방법으로부터 생성되는 입자의 추가적인 중요한 장점은 통상적인 반-용매 방법에서 수득되는 마이크로화 투입량에 비교해 볼 때 더 낮은 분사 분쇄 챔버에서의 생성물 손실로 인한 마이크로화 플루티카손 프로피오네이트의 증가된 수율이다.
- [0021] 플루티카손 프로피오네이트는 예컨대 GB 2088877호에 기술되어 있는 방법과 같은 문헌상에 알려져 있는 방법들 중 어느 것에 따라 제조될 수 있다. 다르게는, 플루티카손 프로피오네이트는 호비온(Hovione) 사, 스텔링(Sterling) 사 또는 뉴켄(NewChem) 사와 같은 수많은 공급자들로부터 시중에서 구입가능하기도 하다.
- [0022] 본 발명에 따른 결정화 방법으로부터 수득되는 바와 같은 플루티카손 프로피오네이트의 입자는 조절된 크기로 마이크로화된 후, 건조 분말 블렌드를 형성하도록 락토스를 사용하여 제제화될 수 있다.
- [0023] 본 발명에 따른 방법으로부터 수득되는 바와 같은 플루티카손 프로피오네이트는 마이크로화, 및 건조 분말 흡입기로부터의 흡입에 의한 투여에 특히 적합하다. 통상적으로, 그것은 락토스와의 혼합물로서 건조 분말의 형태

로 투여된다.

- [0024] 이를 위하여, 본 발명에 따른 방법으로부터 수득되는 바와 같은 플루티카손 프로피오네이트의 입자는 분사 분쇄에 의해 마이크로화된 후, 이어서 락토스와 함께 블렌딩된다. 본 발명에 따라 사용되는 락토스는 무수 또는 일수화물의 형태일 수 있다. 바람직하게는, α-락토스 일수화물이 사용된다. 이렇게 수득되는 블렌드는 이후 건조 분말 흡입기에 충전하기에 적합하다.
- [0025] 투여량 단위는 사전-충진된 캡슐, 블리스터(b blister) 또는 포켓(pocket)에 의해, 또는 중량측정 공급 투여 챔버를 사용하는 시스템에 의해 결정된다. 본 발명에 따른 단위는 통상적으로 본 발명에 따른 방법으로부터 수득되는 바와 같은 플루티카손 프로피오네이트 50 내지 500 μg을 함유하는 계량 투여량 또는 "모금(puff)"을 투여하도록 정해진다. 전체적인 하루 투여량은 통상적으로 단일 투여량으로, 또는 더 일반적으로는 하루 내내 분할된 투여량으로 투여될 수 있는 50 μg 내지 2 mg 범위일 것이다.
- [0026] 본 발명에 따른 방법으로부터 수득되는 플루티카손 프로피오네이트는 단독으로, 또는 1종 이상의 다른 약물과의 조합으로 투여될 수 있다. 플루티카손 프로피오네이트와의 조합으로 사용될 수 있는 다른 치료제의 적합한 예에는 β₂ 효능제, 바람직하게는 장기-작용 β₂ 효능제, 및 M3 무스카린성 길항제, 바람직하게는 장기-작용 M3 무스카린성 길항제가 포함되나, 결코 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0027] 적합한 β₂ 효능제의 예에는 특히 살부타몰, 테르부탈린, 밤부테롤, 페노테롤, 살메테롤, 포르모테롤, 틀로부테롤 및 이들의 염이 포함된다. 바람직하게는, β₂ 효능제는 살메테롤 또는 포르모테롤 및 이들의 염에서 선택된다. 더욱 바람직하게는, β₂ 효능제는 살메테롤 크시나포에이트이다.
- [0028] 적합한 M3 무스카린성 길항제의 예에는 특히 이프라트로퓜, 옥시트로퓜, 티오토로퓜 및 이들의 염이 포함된다. 바람직하게는, M3 무스카린성 길항제는 티오토로퓜 브로마이드이다.
- [0029] 바람직한 실시양태에 있어서, 본 발명에 따른 방법으로부터 수득되는 바와 같은 플루티카손 프로피오네이트는 단독 또는 살메테롤 크시나포에이트와의 조합 중 어느 하나로 건조 분말로서의 흡입에 의해 투여된다.
- [0030] 하기의 도면 및 실시예로써 본 발명을 추가 설명한다.

도면의 간단한 설명

- [0031] **도 1/10:** 역 반-용매 방법에서의 부피 직경 중앙값 D[v, 0.5]에 대한 반-용매 혼합물 중 아세톤 %의 효과.
- 도 2/10:** 실시예 1로부터 수득된 플루티카손 프로피오네이트의 결정.
- 도 3/10:** 실시예 2로부터 수득된 플루티카손 프로피오네이트의 결정.
- 도 4/10:** 실시예 2 생성물에서의 PXRD 패턴 (상부 선) 및 비교용인 참조 플루티카손 프로피오네이트 형태 1의 패턴 (저부 선).
- 도 5/10:** 실시예 3으로부터 수득된 플루티카손 프로피오네이트의 결정.
- 도 6/10:** 실시예 3 생성물에서의 PXRD 패턴 (상부 선) 및 비교용인 참조 플루티카손 프로피오네이트 형태 1의 패턴 (저부 선).
- 도 7/10:** 실시예 4로부터 수득된 플루티카손 프로피오네이트의 결정.
- 도 8/10:** 실시예 4 생성물에서의 PXRD 패턴 (상부 선) 및 비교용인 참조 플루티카손 프로피오네이트 형태 1의 패턴 (저부 선).
- 도 9/10:** 실시예 5로부터 수득된 플루티카손 프로피오네이트의 결정.
- 도 10/10:** 실시예 5 생성물에서의 PXRD 패턴 (상부 선) 및 비교용인 참조 플루티카손 프로피오네이트 형태 1의 패턴 (저부 선).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0032] **실시예**
- [0033] **실시예 1: 표준 반-용매 방법을 사용한 플루티카손 프로피오네이트의 재-결정화**

[0034] 시중의 공급원으로부터 입수한 1.0 g의 플루티카손 프로피오네이트 [S-(플루오로메틸)-6 α ,9-디플루오로-11 β -17-디히드록시-16 α -메틸-3-옥소안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오에이트, 17-프로피오네이트]를 25 mL의 아세톤과 혼합하였다. 혼합물을 40 $^{\circ}$ C로 가열한 다음, 20 $^{\circ}$ C로 냉각하였다. 대략 20 $^{\circ}$ C에서 25 mL의 물을 용액에 첨가하였다. 첨가 동안, 생성물의 결정화를 관찰하였다. 슬러리를 진공하에서 여과하고, 단리된 고체를 50 $^{\circ}$ C의 오븐에서 0.9 bar의 진공하에 건조함으로써, 플루티카손 프로피오네이트 형태 1을 생성하였다. 이와 같은 실험으로부터 수득된 결정은 도 2에 나타내었다.

[0035] **실시예 2: 본 발명의 역 반-용매 방법을 사용한 플루티카손 프로피오네이트의 재-결정화**

[0036] 시중의 공급원으로부터 입수한 7.5 g의 플루티카손 프로피오네이트 [S-(플루오로메틸)-6 α ,9-디플루오로-11 β -17-디히드록시-16 α -메틸-3-옥소안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오에이트, 17-프로피오네이트]를 225 mL의 아세톤과 혼합하였다. 혼합물을 40 $^{\circ}$ C로 가열한 다음, 10 $^{\circ}$ C로 냉각하였다. 냉각된 용액을 40 $^{\circ}$ C에서 10분의 기간에 걸쳐 225 mL의 물을 함유하는 별도의 교반 용기에 첨가하였다. 첨가 동안, 생성물의 결정화를 관찰하였다. 혼합물을 20 $^{\circ}$ C로 냉각하고, 그 온도에서 12시간 동안 유지하였다. 슬러리를 진공하에서 여과하고, 단리된 고체를 50 $^{\circ}$ C의 오븐에서 0.9 bar의 진공하에 건조함으로써, 6.94 g의 플루티카손 프로피오네이트 30을 생성하였다 (92.4%의 이론적 수율).

[0037] 이와 같은 실험으로부터 수득된 결정은 도 3에 나타내었다.

[0038] **분말 X-선 회절 데이터**

[0039] 자동 샘플 교환기, 세타-세타 고니오미터(goniometer), 자동 광선 발산 슬릿 및 PSD 반택(Vantec)-1 검출기가 구비된 브루커(Bruker)-AXS Ltd.사의 D4 분말 X-선 회절측정기를 사용하여 분말 X-선 회절 패턴을 측정하였다. 샘플은 저 배경 공극 규소 웨이퍼 시료 마운트(mount)상에 탑재함으로써 분석용으로 제조하였다. 수득된 피크는 규소 참조 표준에 대하여 정렬하였다. 시료를 회전시키면서, 40 kV/35mA에서 가동되는 X-선 튜브를 사용하여 구리 K-알파1 X-선 (파장 = 1.5406 앙스트롬)을 조사하였다. 분석은 2 $^{\circ}$ 내지 55 $^{\circ}$ 의 2세타 범위에 걸쳐 0.018 $^{\circ}$ 단계 당 0.2초 계수로 설정된 연속 모드로 가동되는 고니오미터를 사용하여 수행하였다. EU 특허 EP 0 937 100 B1호에 보고되어 있는 바와 같은 플루티카손 프로피오네이트의 두 공지 다형체에 있어서의 특징적인 회절 각도는 하기 표 1에 나타낸 바와 같다:

표 1

다형체	일차 피크 ($^{\circ}$)		이차 피크 ($^{\circ}$)						
	7.9	10.0	11.5	12.4	13.1	-	14.9	-	15.8
형태 1	7.9	10.0	11.5	12.4	13.1	-	14.9	-	15.8
형태 2	7.6	9.8	-	-	13.0	13.6	-	15.2	-

[0040]

[0041] 플루티카손 프로피오네이트의 형태 1의 것에 부합하는 것으로 나타난, 본 실험으로부터 수득된 생성물의 PXRD 패턴을 도 4에 나타내었다.

[0042] **실시예 3: 본 발명의 역 반-용매 방법을 사용한 플루티카손 프로피오네이트의 재-결정화**

[0043] 시중의 공급원으로부터 입수한 10 g의 플루티카손 프로피오네이트 [S-(플루오로메틸)-6 α ,9-디플루오로-11 β -17-디히드록시-16 α -메틸-3-옥소안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오에이트, 17-프로피오네이트]를 200 mL의 아세톤과 혼합하였다. 혼합물을 40 $^{\circ}$ C로 가열한 다음, 10 $^{\circ}$ C로 냉각하였다. 냉각된 용액을 10 $^{\circ}$ C에서 10분의 기간에 걸쳐 200 mL의 물을 함유하는 별도의 교반 용기에 첨가하였다. 첨가 동안, 생성물의 결정화를 관찰하였다. 혼합물을 20 $^{\circ}$ C로 가열하고, 그 온도에서 12시간 동안 유지하였다. 슬러리를 진공하에서 여과하고, 단리된 고체를 50 $^{\circ}$ C의 오븐에서 0.9 bar의 진공하에 건조함으로써, 9.33 g의 플루티카손 프로피오네이트를 생성하였다 (93.3%의 이론적 수율).

[0044] 이와 같은 실험으로부터 수득된 결정은 도 5에 나타내었다.

[0045] 플루티카손 프로피오네이트의 형태 1의 것에 부합하는 것으로 나타난, 생성물의 PXRD 패턴을 도 6에 나타내었다.

[0046] **실시예 4: 본 발명의 역 반-용매 방법을 사용한 플루티카손 프로피오네이트의 재-결정화**

- [0047] 시중의 공급원으로부터 입수한 9 g의 플루티카손 프로피오네이트 [S-(플루오로메틸)-6 α ,9-디플루오로-11 β -17-디히드록시-16 α -메틸-3-옥소안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오에이트, 17-프로피오네이트]를 270 mL의 아세톤과 혼합하였다. 혼합물을 40 $^{\circ}$ C로 가열한 다음, 10 $^{\circ}$ C로 냉각하였다. 냉각된 용액을 10 $^{\circ}$ C에서 6시간의 기간에 걸쳐 175 mL의 물 및 75 mL의 아세톤을 함유하는 별도의 교반 용기에 첨가하였다. 첨가 동안, 생성물의 결정화를 관찰하였다. 혼합물을 20 $^{\circ}$ C로 가열하고, 그 온도에서 12시간 동안 유지하였다. 슬러리를 진공하에서 여과하고, 단리된 고체를 50 $^{\circ}$ C의 오븐에서 0.9 bar의 진공하에 건조함으로써, 8.56 g의 플루티카손 프로피오네이트를 생성하였다 (95.1%의 이론적 수율).
- [0048] 이와 같은 실험으로부터 수득된 결정을 도 7에 나타내었다.
- [0049] 플루티카손 프로피오네이트의 형태 1의 것에 부합하는 것으로 나타난, 생성물의 PXRD 패턴을 도 8에 나타내었다.
- [0050] **실시예 5. 본 발명의 역 반-용매 방법을 사용한 플루티카손 프로피오네이트의 재-결정화**
- [0051] 시중의 공급원으로부터 입수한 9 g의 플루티카손 프로피오네이트 [S-(플루오로메틸)-6 α ,9-디플루오로-11 β -17-디히드록시-16 α -메틸-3-옥소안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오에이트, 17-프로피오네이트]를 162 mL의 아세톤 및 18 mL의 물과 혼합하였다. 혼합물을 40 $^{\circ}$ C로 가열한 다음, 10 $^{\circ}$ C로 냉각하였다. 냉각된 용액을 10 $^{\circ}$ C에서 6시간의 기간에 걸쳐 270 mL의 물을 함유하는 별도의 교반 용기에 첨가하였다. 첨가 동안, 생성물의 결정화를 관찰하였다. 혼합물을 20 $^{\circ}$ C로 가열하고, 진공하에서 여과하였다. 단리된 고체를 50 $^{\circ}$ C의 오븐에서 0.9 bar의 진공하에 건조함으로써, 7.56g의 플루티카손 프로피오네이트를 생성하였다 (84.0%의 이론적 수율).
- [0052] 이와 같은 실험으로부터 수득된 결정을 도 9에 나타내었다.
- [0053] 플루티카손 프로피오네이트의 형태 1의 것에 부합하는 것으로 나타난, 생성물의 PXRD 패턴을 도 10에 나타내었다.
- [0054] **실시예 6. 본 발명의 역 반-용매 방법을 사용한 플루티카손 프로피오네이트의 재-결정화**
- [0055] 시중의 공급원으로부터 입수한 0.958 Kg의 플루티카손 프로피오네이트 [S-(플루오로메틸)-6 α ,9-디플루오로-11 β -17-디히드록시-16 α -메틸-3-옥소안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오에이트, 17-프로피오네이트]를 24.7 L의 아세톤과 혼합하였다. 혼합물을 35 $^{\circ}$ C로 가열한 다음, 20 $^{\circ}$ C로 냉각하였다. 용액을 20 $^{\circ}$ C에서 2시간의 기간에 걸쳐 24 L의 물을 함유하는 별도의 교반 용기에 첨가하였다. 첨가 동안, 생성물의 결정화를 관찰하였다. 혼합물을 교반하면서 20 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 유지하였다. 슬러리를 진공하에서 여과하고, 단리된 고체를 75 $^{\circ}$ C의 오븐에서 0.9 bar의 진공하에 건조함으로써, 0.85 Kg의 플루티카손 프로피오네이트를 생성하였다 (88.3%의 이론적 수율).
- [0056] **실시예 7. 본 발명의 역 반용매 방법을 사용한 플루티카손 프로피오네이트의 재-결정화**
- [0057] 시중의 공급원으로부터 입수한 2.50 Kg의 플루티카손 프로피오네이트 [S-(플루오로메틸)-6 α ,9-디플루오로-11 β -17-디히드록시-16 α -25 메틸-3-옥소안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오에이트, 17-프로피오네이트]를 62.5 L의 아세톤과 혼합하였다. 혼합물을 35 $^{\circ}$ C로 가열한 다음, 20 $^{\circ}$ C로 냉각하였다. 용액을 20 $^{\circ}$ C에서 2시간의 기간에 걸쳐 47 L의 물 및 15.5 L의 아세톤을 함유하는 별도의 교반 용기에 첨가하였다. 첨가 동안, 생성물의 결정화를 관찰하였다. 혼합물을 교반하면서 20 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 유지하였다. 슬러리를 진공하에서 여과하고, 단리된 고체를 75 $^{\circ}$ C의 오븐에서 0.9 bar의 진공하에 건조함으로써, 2.26 Kg의 플루티카손 프로피오네이트를 생성하였다 (90.4%의 이론적 수율).
- [0058] **실시예 8. 본 발명의 역 반-용매 방법을 사용한 플루티카손 프로피오네이트의 재-결정화**
- [0059] 시중의 공급원으로부터 입수한 9.5 Kg의 플루티카손 프로피오네이트 [S-(플루오로메틸)-6 α ,9-디플루오로-11 β -17-디히드록시-16 α -메틸-3-옥소안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오에이트, 17-프로피오네이트]를 237.5 L의 아세톤과 혼합하였다. 혼합물을 35 $^{\circ}$ C로 가열한 다음, 20 $^{\circ}$ C로 냉각하였다. 용액을 20 $^{\circ}$ C에서 4시간의 기간에 걸쳐 237.5 L의 물을 함유하는 별도의 교반 용기에 첨가하였다. 첨가 동안, 생성물의 결정화를 관찰하였다. 혼합물을 교반하면서 20 $^{\circ}$ C에서 4시간 동안 유지하였다. 슬러리를 진공하에서 여과하고, 단리된 고체를 75 $^{\circ}$ C의 교반 건조기에서 0.9 bar의 진공하에 건조함으로써, 8.5 Kg의 플루티카손 프로피오네이트를 생성하였다 (89.2%의 이론적 수율).
- [0060] **실시예 9. 본 발명의 역 반-용매 방법을 사용한 플루티카손 프로피오네이트의 재-결정화**

[0061] 시중의 공급원으로부터 입수한 2.50 Kg의 플루티카손 프로피오네이트 [S-(플루오로메틸)-6 α ,9-디플루오로-11 β -17-디히드록시-16 α -메틸-3-옥소안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오에이트, 17-프로피오네이트]를 56.25 L의 아세톤 및 6.25 L의 물과 혼합하였다. 혼합물을 35 $^{\circ}$ C로 가열한 다음, 20 $^{\circ}$ C로 냉각하였다. 용액을 20 $^{\circ}$ C에서 1시간의 기간에 걸쳐 40.6 L의 물 및 21.9 L의 아세톤을 함유하는 별도의 교반 용기에 첨가하였다. 첨가 동안, 생성물의 결정화를 관찰하였다. 혼합물을 교반하면서 20 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 유지하였다. 슬러리를 진공하에서 여과하고, 단리된 고체를 75 $^{\circ}$ C의 오븐에서 0.9 bar의 진공하에 건조함으로써, 2.15 Kg의 플루티카손 프로피오네이트를 생성하였다 (86.0%의 이론적 수율).

[0062] **실시예 10: 레이저 회절에 의해 측정하였을 때의 입자 크기 데이터**

[0063] 본 실험에서는, 결정화 및 마이크로화된 플루티카손 프로피오네이트에 대한 하기의 입자 크기 분석을 사용하였다.

[0064] 재결정화된 FP에 대한 입자 크기 분석법

[0065] 히드로(Hydro) 2000S 액체 분산 유닛 및 유동 셀이 장착된 말베른 마스터사이저(Malvern Mastersizer) 2000 레이저 회절 시스템에서 입자 크기 분포를 측정하였다. 유리 4 드램 바이알 내의 결정화된 플루티카손 프로피오네이트에 15 액적의 트윈 80을 첨가하고, 모든 분말이 습윤화되어 매끄럽고 균일한 페이스트가 달성될 때까지 주걱을 사용하여 페이스트로 혼합함으로써, 샘플을 제조하였다. 다음에, 주걱을 사용하여 분산제 (탈이온수 중 0.1% 트윈 80)를 함유하는 히드로 2000S에 페이스트를 첨가하였다. 불투명화 목표(obscuration target)가 달성되었을 때 (20% \pm 5%), 샘플을 히드로 2000S 내에서 1분 동안 교반 유지함으로써, 입자가 습윤화되고 분산되어 안정한 불투명화가 달성되는 것을 보장하도록 하였다. 1분의 교반 후, 측정을 개시하였다.

[0066] 마이크로화된 FP에 대한 입자 크기 분석법

[0067] 수셀(SUCELL) 분산 모듈과 함께 심파텍 헬로스(Sympatec HELOS) 레이저 회절 시스템 (0.1/0.18-35 μ m의 측정 범위를 제공하는 R1 광학 모듈 구비)상에서 입자 크기 분포를 측정하였다. 100 mg의 마이크로화된 샘플을 4-드램 바이알에 칭량 투입하고, 분말에 3 ml 광폭-단부 피펫으로부터 15 액적 (대략 0.5 mL)의 트윈 80을 첨가하였다. 다음에, 모든 입자가 습윤화되어 균일하고 매끄러운 혼합물이 달성될 때까지, 혼합물을 조심스럽게 페이스트로 교반하였다. 다음에, 주걱을 사용하여 분산제 (탈이온수 중 0.025% 트윈 80)를 함유하는 수셀에 페이스트를 첨가하였다. 일단 광학 농도 목표가 달성된 다음에 (10-15%), 측정을 수행하였다.

[0068] 실시예 2-9로부터 수득된 것으로서 D[v, 0.1], D[v, 0.5] 및 D[v, 0.9]로 표현된 입자 크기 데이터를 하기 표 2에 요약하였다. D[v, 0.1], D[v, 0.5] 및 D[v, 0.9]는 각각 제10 백분위수 부피 직경; 제50 백분위수 부피 직경 및 제90 백분위수 부피 직경을 나타낸다. 일반적으로, 제n 백분위수 부피 직경은 입자 중 n%가 제n 백분위수 직경 이하의 부피 등가 입자 직경을 가지는 것으로 정의된다. D[v, 0.5]의 경우, 그것은 중앙값과 일치한다.

표 2

배치	D[v, 0.1] (μ m)	D[v, 0.5] (μ m)	D[v, 0.9] (μ m)
실시예 2	2.5	6.7	15.7
실시예 3	2.1	5.1	11.357
실시예 4	15.4	55.1	135.9
실시예 5	2.1	5.9	15.2
실시예 6	2.0	5.3	12.4
실시예 7	3.4	11.4	32.1
실시예 8	1.3	2.8	5.6
실시예 9	6.2	22.5	53.4

[0069]

[0070] 본 실험은 입자 크기 분포가 용매 조성의 변화를 통하여 변화한다는 것을 보여준다.

[0071] **실시예 11: 마이크로화 전 및 후의 입자 크기 데이터**

- [0072] 제트파르마(JetPharma) MC150 (6 인치 나선형 분사 분쇄기)을 사용하고 하기의 조건을 사용하여 입자를 마이크로화하였다:
- [0073] - 공급 속도: 15 g/분
- [0074] - 분쇄기 압력: 3.5 bar
- [0075] - 벤추리 압력: 5.5 bar
- [0076] - 마이크로화 규모: 0.5 Kg.
- [0077] 마이크로화 결과에 대한 유입되는 입자 크기의 영향을 보여주는 실시예 8 및 9의 마이크로화 비교를 하기 표 3에 요약하였다:

표 3

배치	유입되는 입자 크기 D[v,0.5] (µm)	마이크로화-후 입자 크기 D[v,0.5] (µm)
실시예 8	2.8	2.3
실시예 9	22.5	4.0

[0078]

실시예 12: 마이크로화 후 생성물 회수율

[0080] 본 발명에 따른 방법으로부터 생성되는 입자의 추가적인 중요한 장점은 실시예 1에 기술되어 있는 것과 같은 통상적인 반-용매 방법에서 수득되는 마이크로화 투입량에 비교해 볼 때 더 낮은 분사 분쇄 챔버에서의 생성물 손실로 인한 마이크로화 플루티카손 프로피오네이트의 증가된 수율이다. 통상적인 반-용매 기술 (실시예 1에 기술되어 있는 것과 같은 것) 또는 본 발명에 따른 역 반-용매 기술 (실시예 2-9에 기술되어 있는 것과 같은 것) 중 어느 하나에 의해 결정화된 몇 개의 배치를 마이크로화한 바, 하기 표 4에 요약되어 있는 결과는 마이크로화 후 수집된 생성물의 백분율이 통상적인 반-용매의 것에서에 비해 역 반-용매 생성물 배치에서 평균적으로 훨씬 더 높았다는 것을 보여준다. 또한, 생성물이 역 반-용매로부터 기원한 경우에서, 훨씬 더 적은 비율의 생성물이 분쇄기 챔버에 남아 있었다.

표 4

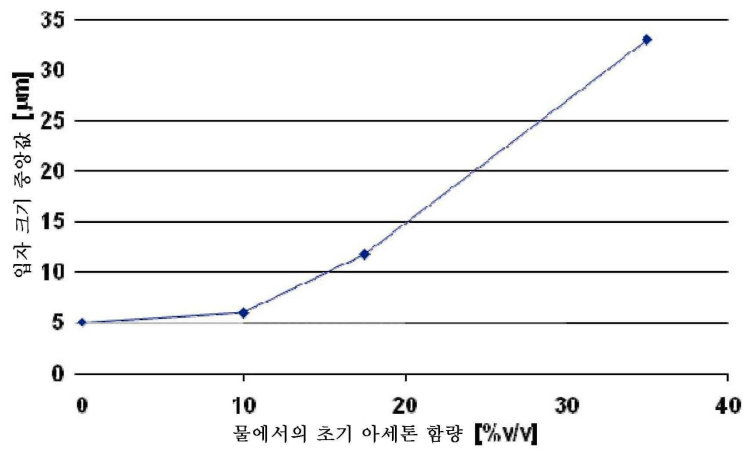
반-용매 및 역 반-용매 배치에서의 마이크로화 후
생성물 회수율 요약

결정화 기술	분쇄기 챔버에 남아 있는 배치 %	회수된 배치 %
통상적인 반-용매 기술	10.6	53
통상적인 반-용매 기술	13.9	46.5
통상적인 반-용매 기술	5.5	35.6
통상적인 반-용매 기술	8.5	59.2
본 발명에 따른 역 반-용매	2.1	63.1
본 발명에 따른 역 반-용매	2.2	78.9
본 발명에 따른 역 반-용매	3.7	43.7
본 발명에 따른 역 반-용매	1.0	63.1
본 발명에 따른 역 반-용매	1.0	81

[0081]

도면

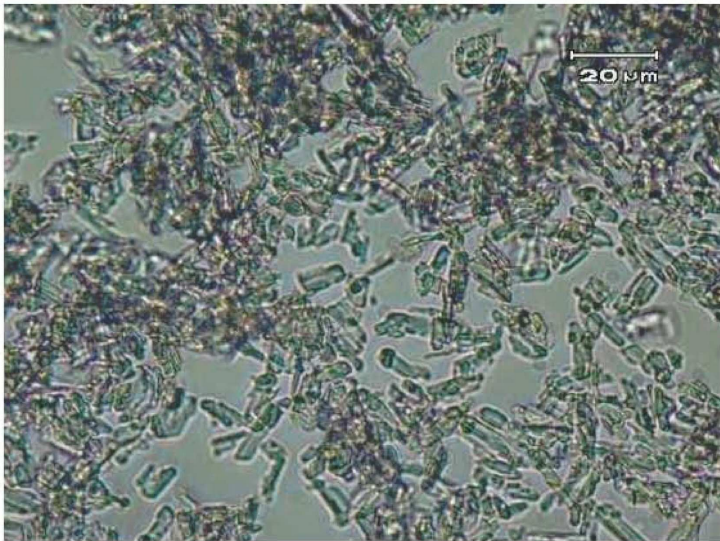
도면1



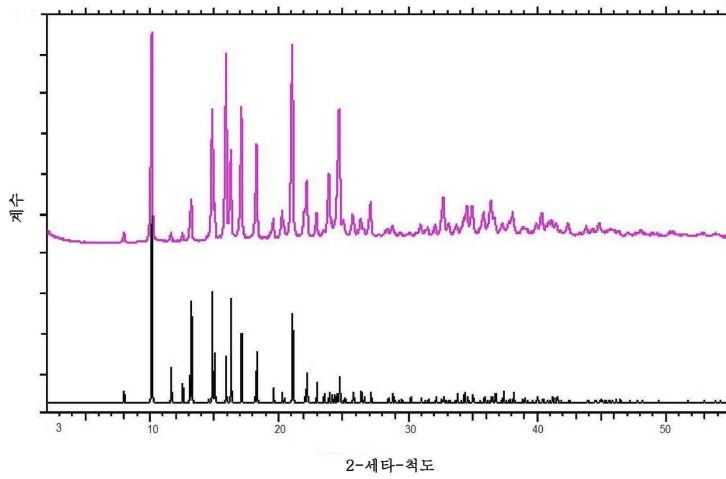
도면2



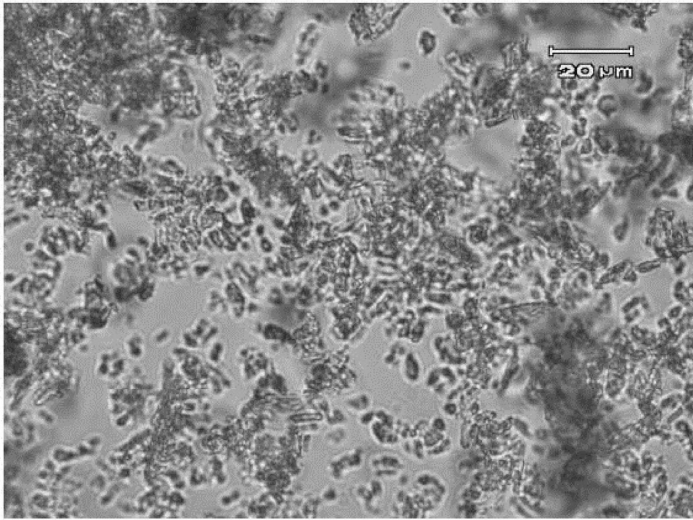
도면3



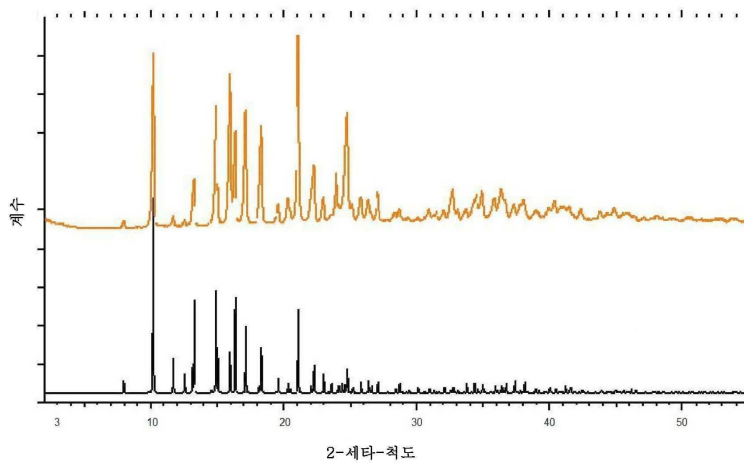
도면4



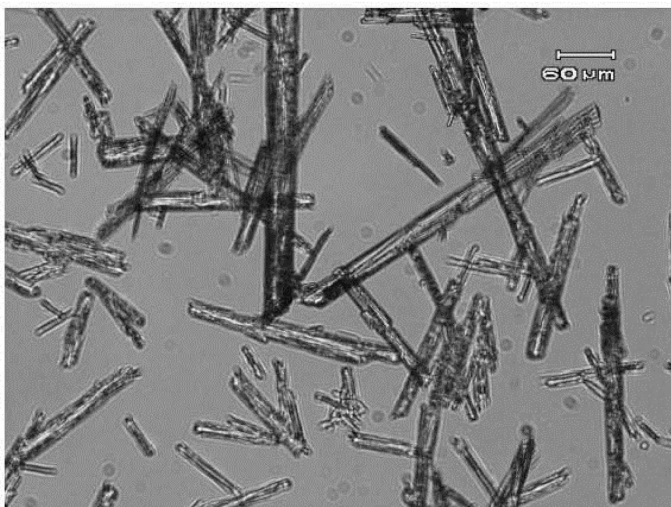
도면5



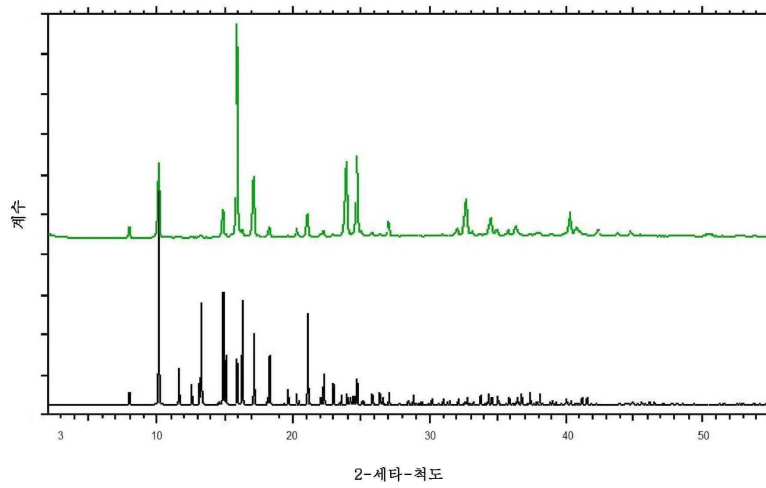
도면6



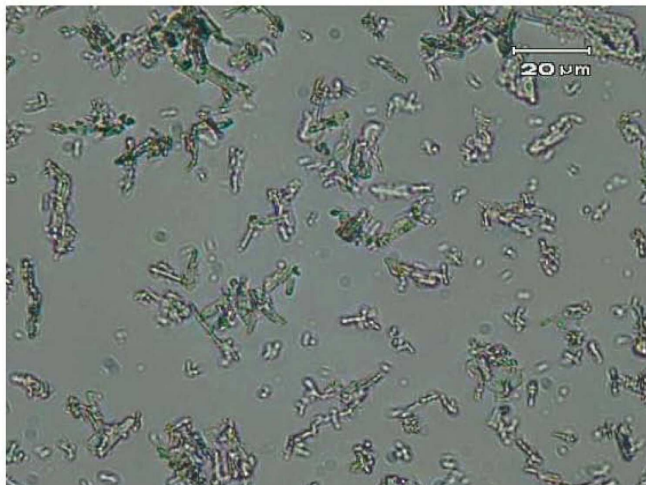
도면7



도면8



도면9



도면10

