

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02812303.4

[51] Int. Cl.

C07D 451/10 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

[45] 授权公告日 2010 年 2 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 100586948C

[22] 申请日 2002.6.8 [21] 申请号 02812303.4

[30] 优先权

[32] 2001.6.22 [33] DE [31] 10129710.6

[32] 2002.4.8 [33] DE [31] 10215436.8

[86] 国际申请 PCT/EP2002/006291 2002.6.8

[87] 国际公布 WO2003/000265 德 2003.1.3

[85] 进入国家阶段日期 2003.12.19

[73] 专利权人 贝林格尔英格海姆法玛两合公司

地址 德国英格海姆

[72] 发明人 彼得·西格 乌尔里克·沃思曼

[56] 参考文献

WO0230928A 2002.4.18

US5610163A 1997.3.11

审查员 肖 瑛

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 范明娥 巫肖南

权利要求书 1 页 说明书 15 页

[54] 发明名称

结晶性抗胆碱能药,其制备方法及其在药物制备中的用途

[57] 摘要

本发明是有关晶状无水(1 α , 2 β , 4 β , 5 α , 7 β)-7-[(羟基二-2-噻吩基乙酰基)氧]-9,9-二甲基-3-氧杂-9-氮杂三环[3.3.1.0^{2,4}]壬烷-溴化物,其制法及其在制备药物组合物中的用途,特别是制备具有抗胆碱能的药物组合物。

1. 一种制备无水噻托溴铵晶体的方法，其特征在于，其由噻托溴铵一水合物晶体在 50℃ 以上，于减压下小心地干燥而制备，

其中由 X-射线结构分析测定，所述无水噻托溴铵晶体具有下列参数的单斜晶胞： $a=10.4336(2)\text{\AA}$ ， $b=11.3297(3)\text{\AA}$ ， $c=17.6332(4)\text{\AA}$ ，及 $\alpha=90^\circ$ ， $\beta=105.158(2)^\circ$ 及 $\gamma=90^\circ$ ，晶胞体积= $2011.89(8)\text{\AA}^3$ ，空间群为 $P2_1/c$ ，Z 值为 4，

其中由 X-射线结构分析测定，所述噻托溴铵一水合物晶体具有下列参数的单斜晶胞： $a=18.0774\text{\AA}$ ， $b=11.9711\text{\AA}$ ， $c=9.9321\text{\AA}$ ， $\beta=102.691^\circ$ ，晶胞体积= $2096.96(\text{\AA})^3$ ，空间群为 $P2_1/n$ ，每晶胞内分子数为 4。

2. 权利要求 1 的制备无水噻托溴铵晶体的方法，其特征在于，其由噻托溴铵一水合物晶体在 60-100℃，于减压下小心地干燥而制备。

3. 根据权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于，干燥进行经历 15 分钟至 24 小时。

4. 一种制备无水噻托溴铵晶体的方法，其特征在于，其制备是将噻托溴铵一水合物晶体贮存在适合的干燥剂上 12 至 96 小时，

其中由 X-射线结构分析测定，所述无水噻托溴铵晶体具有下列参数的单斜晶胞： $a=10.4336(2)\text{\AA}$ ， $b=11.3297(3)\text{\AA}$ ， $c=17.6332(4)\text{\AA}$ ，及 $\alpha=90^\circ$ ， $\beta=105.158(2)^\circ$ 及 $\gamma=90^\circ$ ，晶胞体积= $2011.89(8)\text{\AA}^3$ ，空间群为 $P2_1/c$ ，Z 值为 4，

其中由 X-射线结构分析测定，所述噻托溴铵一水合物晶体具有下列参数的单斜晶胞： $a=18.0774\text{\AA}$ ， $b=11.9711\text{\AA}$ ， $c=9.9321\text{\AA}$ ， $\beta=102.691^\circ$ ，晶胞体积= $2096.96(\text{\AA})^3$ ，空间群为 $P2_1/n$ ，每晶胞内分子数为 4。

5. 噻托溴铵一水合物晶体在制备无水噻托溴铵晶体中的用途，

其中由 X-射线结构分析测定，所述无水噻托溴铵晶体具有下列参数的单斜晶胞： $a=10.4336(2)\text{\AA}$ ， $b=11.3297(3)\text{\AA}$ ， $c=17.6332(4)\text{\AA}$ ，及 $\alpha=90^\circ$ ， $\beta=105.158(2)^\circ$ 及 $\gamma=90^\circ$ ，晶胞体积= $2011.89(8)\text{\AA}^3$ ，空间群为 $P2_1/c$ ，Z 值为 4，

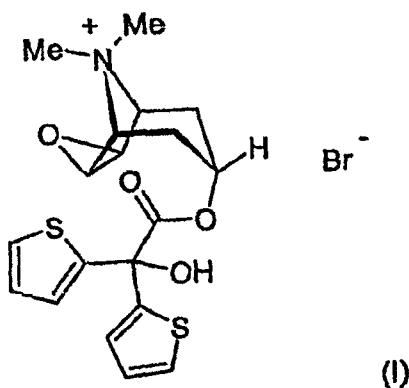
其中由 X-射线结构分析测定，所述噻托溴铵一水合物晶体具有下列参数的单斜晶胞： $a=18.0774\text{\AA}$ ， $b=11.9711\text{\AA}$ ， $c=9.9321\text{\AA}$ ， $\beta=102.691^\circ$ ，晶胞体积= $2096.96(\text{\AA})^3$ ，空间群为 $P2_1/n$ ，每晶胞内分子数为 4。

结晶性抗胆碱能药，其制备方法及其 在药物制备中的用途

本发明是有关晶状(1 α , 2 β , 4 β , 5 α , 7 β)-7-[(羟基二-2-噻吩基乙酰基)氧]-9,9-二甲基-3-氧杂-9-氮杂三环[3.3.1.0^{2,4}]壬烷-溴化物，呈无水形式，其制备方法及其在制备药物中的用途，特别是制备具有抗胆碱能活性的药物。

发明背景

化合物(1 α , 2 β , 4 β , 5 α , 7 β)-7-[(羟基二-2-噻吩基乙酰基)氧]-9,9-二甲基-3-氧杂-9-氮杂三环[3.3.1.0^{2,4}]壬烷-溴化物，由欧洲专利申请 EP 418716A1 中已知，且具有下列化学结构：



化合物具有有价值的药理特性，且以噻托溴铵 (tiotropium bromide)(BA679BR)名称而己知。噻托溴铵是一种高度有效的抗胆碱能药，因此在治疗哮喘或 COPD(慢性阻塞性肺病)中可提供治疗效果。

噻托溴铵的使用优选为吸入方式。适合的可吸入粉剂包装在适宜的胶囊内(小吸入物)并可使用适合的粉剂吸入器进行给药。另外，也可通过利用适合的可吸入气雾剂给药。这些也包括粉末状的可吸入气雾剂，其中含有如 HFA134a, HFA227 或其混合物以作为推进剂气体。

上述适用于以吸入方式给予具有药物活性物质的组合物的正确制造，以与活性物质本身的性质有关的参数为基础。在如噻托溴铵呈可吸入粉剂

或可吸入气雾剂使用的医药组合物中，晶状活性物质可以磨成粉(微粉化)的形式以制成配剂使用。由于药物制剂的药物品质需要活性物质始终具有相同的晶状变体，由此晶状活性物质的稳定性及特性要有严格的要求。特别是活性物质要制成均匀形式，且有清楚限定的晶体变体。也特别要求活性物质可制成晶体形式，而没有形成多晶性的倾向。

除了上述要求外，必须注意，对药物组合物固体状态的任何变化，只要可改进其物理及化学稳定性，都对较不稳定形式有显著的优点。

因此本发明的目的是提出化合物噻托溴铵的一种新的，稳定的晶体形式，其满足药物活性物质的上述的严格要求。

详细说明

已发现，当纯化由工业制造所得的粗制产物时，根据所选用的条件，噻托溴铵可发生各种晶状变体。

已发现通过选择结晶所用的溶剂以及结晶过程中所用的条件的适当选择，可有意地产生这些不同的变体。

令人惊讶地，已发现由噻托溴铵一水合物开始，它可通过选用特定反应条件而可获得，可能获得符合上述严格要求的一种无水噻托溴铵晶体变体，因此解决了本发明所依据的问题，因此本发明是有关这种无水噻托溴铵晶体。对在本发明范围内噻托溴铵无水物的任何参考文献，均可视为本发明呈无水型的噻托溴铵晶体的参考。

依据另一方面，本发明是有关用于制备无水噻托溴铵晶体形式的方法。这方法的特征在于，如以 EP 418 716 A1 所公开方法而得的噻托溴铵，溶解在水中，所得的混合物加热且最后在缓慢冷却下使噻托溴铵的水合物结晶。由所制得的噻托溴铵一水合物晶体经干燥而得无水噻托溴铵晶体。

本发明还涉及由上述方法所获得的无水噻托溴铵晶体。

本发明的一方面是有关无水噻托溴铵晶体的制备方法，由噻托溴铵一水合物晶体开始，其详述于下。为了制备一水合物晶体，噻托溴铵，其按 EP 418 716 A1 所公开的方法获得，必须溶解在水中并加热，再以活性炭纯化，且在去除活性炭后，噻托溴铵一水合物必须在缓和冷却下慢慢结晶析出。无水形式通过小心加热至 50℃ 以上，优选 60-100℃，特别是 70-100℃，在减压下，优选在高真空下，经 15 分钟至 24 小时，优选 20 分钟至 12 小

时，而由这些晶体获得。

根据本发明优选使用下述方法。在一个尺寸适合的反应容器中，使溶剂与噻托溴铵混合(其可根据 EP 418 716 A1 所公开的方法而制得)。

每摩尔噻托溴铵可使用 0.4-1.5 公斤的水作为溶剂，优选 0.6-1 公斤的水，最好约 0.8 公斤的水。所得混合物在搅拌下加热，优选超过 50℃，最好超过 60℃。所选用的最高温度决定于所使用的溶剂(即水)的沸点。优选的是，混合物在 80-90℃ 范围内加热。

将干的或以水润湿的活性炭加到这溶液中。每摩尔噻托溴铵使用 10 至 50 克活性炭，优选 15 至 35 克，最好约 25 克。必要时，活性炭在加到含有噻托溴铵溶液前可先悬浮于水中。每摩尔噻托溴铵可使用 70 至 200 克水来悬浮活性炭，优选 100 至 160 克，最好约 135 克。若活性炭在加至含有噻托溴铵溶液前先悬浮于水中，则建议以相同量的水先淋洗。

加入活性炭后，在恒定温度下继续搅拌 5~60 分钟，优选 10-30 分钟间，最好约 15 分钟，且过滤所得的混合物以除去活性炭。滤器再以水冲洗，对此每摩尔噻托溴铵使用 140 至 400 克的水，优选 200 至 320 克，最好约 270 克。

滤液再缓缓冷却，优选至 20-25℃。进行冷却的速率优选为每 10 至 30 分钟 1 至 10℃，优选每 10 至 30 分钟为 2 至 8℃，更好每 10 至 20 分钟为 3 至 5℃，最好每 20 分钟约 3 至 5℃。若必要时，可冷却至 20-25℃，接着进一步冷却至 20℃ 下，最好至 10-15℃。

滤液冷却后，可搅拌 20 分钟至 3 小时，优选 40 分钟至 2 小时，最好约 1 小时以使结晶化完全。

通过过滤或吸滤溶剂，最后可分离出所形成的晶体。若证明有必要使所得晶体进行另一洗涤步骤，则建议使用水或丙酮作为洗涤溶剂，每摩尔噻托溴铵可使用 0.1 至 1.0 升溶剂，优选 0.2 至 0.5 升，最好约 0.3 升，以洗涤所得的噻托溴铵一水合物晶体。必要时洗涤步骤可重复。

所得的产物于真空下或利用循环的热空气干燥，直到所得的含水量为 2.5-4.0% 为止。

无水形式是通过在 50℃ 以上，优选 60-100℃，最好 70-100℃，在减压下，优选在高真空下，小心地干燥 15 分钟至 24 小时，优选 20 分钟至 12 小时，最好 30 分钟至 6 小时，而可从所生成的晶状噻托溴铵一水合物而制

得。所谓“减压”最好是指至多 5×10^{-2} 巴的压力，优选 1×10^{-2} 巴，最好 5×10^{-3} 巴。最好的是，上述形成无水物的脱水作用是在约 1×10^{-3} 巴或以下所进行的。

除了在减压及高温下的干燥步骤外，无水形式也可通过使噻托溴铵一水合物晶体放置在适宜的干燥剂上而制备，优选在环境温度下在经干燥的硅胶上经 12 至 96 小时，优选 18 至 72 小时，最好至少 24 小时。所得的无水形式以或多或少的干燥形式贮存，这决定于颗粒尺寸而定，以保持其无水状态。在无水噻托溴铵的粗制晶体情况下，其如上述所制备，贮存在 $< 75\% \text{ r.h.}$ (相对湿度) 下就足以维持其无水状态。在微粉化状态下，即当物质有较大的表面积时，甚至在较低湿度水平下水也会被吸收。为了维持微粉化状态下的无水形式，建议将噻托溴铵的无水形式贮存在经干燥的硅胶上，直到进一步处理以形成除了噻托溴铵外还含有适合赋形剂(如乳糖)的所要求的可吸入散剂为止。

本发明的一方面是有关可利用上述方法制得的无水噻托溴铵晶体。本发明还涉及噻托溴铵一水合物晶体在制备无水噻托溴铵晶体中的用途。

噻托溴铵一水合物晶体的特性

利用上述方法获得且作为制备本发明的无水噻托溴铵晶体的起始原料的噻托溴铵一水合物，以 DSC(差示扫描量热法)检测。DSC 图表示有二个特征的讯号。首先，一个在 $50-120^\circ\text{C}$ 间的相当广宽的吸热讯号可归因于噻托溴铵一水合物脱水成为无水形式。其次，在 $230 \pm 5^\circ\text{C}$ 相当尖锐的吸热峰，这归因于物质因分解而溶化。这数据可利用 Mettler DSC821 而获得，并利用 Mettler STAR 软件评估。数据以 10K/分 的加热速率下记录。

由于噻托溴铵由分解而熔化(二异元熔化过程)，所观察到的熔点大多决定于加热速率。在较低的加热速率下，在明显较低温度下可观察到熔化/分解过程，如在 $220 \pm 5^\circ\text{C}$ 下，加热速率为 3K/分钟 。另外也可能存在可分裂的熔化峰。这种分裂显然是在 DSC 实验中较低的加热速率所致。

以上述方法所得及作为制备本发明的无水噻托溴铵晶体的起始原料的噻托溴铵一水合物，可通过 IR 光谱鉴定。数据利用 Nicolet FTIR 分光计获得，并以 Nicolet OMNIC 软件组件，3.1 版本评估。测量是利用 $2.5\mu\text{mol}$ 噻托溴铵一水合物于 300 毫克 KBr 中进行。表 1 列出 IR 光谱某些基本带。

表 1: 特异性带归属

波数(cm ⁻¹)	归属	振动类型
3570,3410	O-H	伸缩振动
3105	芳基 C-H	伸缩振动
1730	C=O	伸缩振动
1260	环氧化物 C-O	伸缩振动
1035	酯 C-OC	伸缩振动
720	噻吩	环状振动

以上述方法制得且作为制备本发明的无水噻托溴铵晶体的起始原料的噻托溴铵一水合物，通过 X-射线结构分析进行表征。X-射线衍射强度的测量是在 AFC7R-4-圆衍射计(Rigaku)上进行，使用单色铜 K_α照射。以直接法(SHELXS86 程序)及 FMLQ-修正(Vefinerung)(TeXsan 程式)可得晶体结构的结构解析及修正。晶状结构，结构解析及修正的实验详情收集于表 2 中。

表 2:分析噻托溴铵一水合物晶状结构的实验数据

A.晶状数据

经验式	[C ₁₉ H ₂₂ NO ₄ S ₂]Br · H ₂ O
分子量	472.43+18.00
晶体的颜色及形状	无色，棱柱状
晶体尺寸	0.2 × 0.3 × 0.3 毫米
晶系	单斜晶
晶格型	P
空间群	P 2 ₁ /n
晶胞参数	a=18.0774Å, b=11.9711Å, c=9.9321Å, β =102.691° , V=2096.96Å ³
每晶胞内分子数	4

B.强度测量

衍射计	Rigaku AFC7R
-----	--------------

X-射线发生器	Rigaku RU200
波长	$\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ (单色铜 K_{α} -照射)
电流, 电压	50kV, 100mA
回摆角度	6°
晶体放置	蒸汽饱和的毛细管
晶体-检测器间隙	235 毫米
检测器开孔	3.0 毫米垂直及水平
温度	18°
测定晶格常数	25 反射 ($50.8^{\circ} < 2\theta < 56.2^{\circ}$)
扫描类型	$\theta - 2\theta$
2θ max	120°
总衍射点	5193
独立衍射点	3281 ($R_{\text{int}}=0.051$)
校正	洛伦兹偏振化校正 吸收校正 (透射因素 0.56-1.00) 晶体衰变 10.47% 衰变

C. 精修 (Verfinerung)

衍射点 ($ > 3\sigma $)	1978
变量	254
衍射点/参数的比	7.8
R-值: R, R_w	0.062, 0.066

进行 X-射线结构分析显示, 晶状噻托溴铵一水合物具有简单的单斜晶胞, 具有以下尺寸: $a=18.0774 \text{ \AA}$, $b=11.9711 \text{ \AA}$, $c=9.9321 \text{ \AA}$, $\beta=102.691^{\circ}$, $V=2096.96 \text{ \AA}^3$ 。表 3 所述的原子坐标, 由上述 X-射线结构分析所测定。

表 3: 坐标

Atom	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
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

x, y, z: 部分坐标

U(eq)表示晶体中原子移动的平均二次振幅。

无水噻托溴铵晶体的特性

如上所述, 本发明的无水噻托溴铵晶体可由噻托溴铵一水合物晶体制得。无水噻托溴铵的晶状结构由高分辨率的 X-射线粉末数据(同步加速器照射), 利用有所谓经模拟的退火过程的真实空间方法所测定。最终的 Rietveld 分析用于进行精修结构参数。表 4 列出得自无水噻托溴铵晶体的实验数据。

表 4: 和噻托溴铵晶状(无水的)结构分析有关的实验数据

化学式	$C_{19}H_{22}NO_4S_2Br$
温度[°C]	25
分子量[克/摩尔]	472.4
空间群	$P2_1/c$
a[Å]	10.4336(2)
b[Å]	11.3297(3)
c[Å]	17.6332(4)
β [°]	105.158(2)
V[Å ³]	2011.89(8)
Z	4
计算的密度[克厘米 ⁻³]	1.56
2(范围)[°]	2.0-20
间隔[° 2 θ]	0.003
步长/步[秒]	3
波长[Å]	0.7000

因此, 本发明有关的无水噻托溴铵晶体, 具有以下特征的单位晶胞

$a=10.4336(2)\text{Å}$,

$b=11.3297(3)\text{Å}$,

$c=17.6332(4)\text{Å}$, 及

$\alpha=90^\circ$,

$\beta=105.158(2)^\circ$ 及

$\gamma=90^\circ$ (晶格体积= $2011.89(8)\text{Å}^3$)

噻托溴铵无水形式的晶状结构可描述为成层结构。溴离子位在噻托铵层之间。

为了解析无水噻托溴铵晶体的结构, 在室温下取其高分辨率 X-射线粉末图, 于国家同步加速器源(Brookhaven National Laboratory, USA), 在检测站 X3B1($\lambda=0.700\text{Å}$)进行。为此实验, 将噻托溴铵一水合物晶体的样品置于直径 0.7 毫米的石英玻璃毛细管中。在烘箱中加热至 80°C , 在减压下除去水份。

以所谓的模拟的退火过程得到结构的解析。应用得自 Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC, Cambridge, United Kingdom)的 DASH 程

序件进行。

表 5 列出由无水噻托溴铵晶体所得的原子坐标

表 5: 坐标

Atom	x	y	z	u(iso)
S1	1.0951(8)	0.3648(8)	0.8189(5)	0.075(9)
S1	0.9143(9)	0.1374(8)	0.9856(5)	0.075(9)
O	0.6852(13)	0.2339(6)	0.7369(6)	0.075(9)
O1	0.7389(15)	0.0898(9)	0.8234(6)	0.075(9)
O2	0.8211(10)	0.3897(17)	0.8277(7)	0.075(9)
O3	0.4975(17)	0.4816(9)	0.6011(7)	0.075(9)
N	0.4025(10)	0.2781(8)	0.5511(5)	0.075(9)
C	0.7509(8)	0.1885(6)	0.8038(5)	0.075(9)
C1	0.8593(8)	0.2788(5)	0.8495(4)	0.075(9)
C2	0.9924(9)	0.2533(6)	0.8225(6)	0.075(9)
C3	0.8884(9)	0.2664(7)	0.9382(4)	0.075(9)
C4	0.5848(12)	0.1596(8)	0.6753(8)	0.075(9)
C5	0.4544(13)	0.1929(14)	0.6809(8)	0.075(9)
C6	0.6156(13)	0.1810(13)	0.5973(9)	0.075(9)
C7	0.5493(11)	0.2881(11)	0.5578(6)	0.075(9)
C8	0.5869(12)	0.3832(11)	0.6092(7)	0.075(9)
C9	0.4947(13)	0.3902(10)	0.6575(6)	0.075(9)
C10	0.4004(10)	0.2998(11)	0.6332(6)	0.075(9)
C11	0.3220(13)	0.3670(13)	0.4935(6)	0.075(9)
C12	0.3450(13)	0.1643(26)	0.5211(11)	0.075(9)
C13	0.9184(16)	0.3808(9)	0.9920(6)	0.075(9)
C14	1.0313(16)	0.1552(15)	0.8011(15)	0.075(9)
C15	0.9515(17)	0.3374(10)	0.0501(6)	0.075(9)
C16	0.9756(18)	0.2190(11)	1.0742(5)	0.075(9)
C17	1.1483(22)	0.1762(18)	0.7718(24)	0.075(9)
C18	1.1860(16)	0.2800(15)	0.7768(19)	0.075(9)
BR	0.4597(4)	0.8200(15)	0.61902(25)	0.042(9)

在上表中, “U_{iso}” 值表示各向同性的温度因子。例如, 在单晶体 X-射线结构分析中, 此相当于 U(eq)值。

表 6 列出由无水噻托溴铵晶体所得的粉末图的反射(h, k, l 指数)。

表 6: 与无水噻托溴铵晶体结构分析有关的实验数据

No.	h	k	l	$2\Theta_{\text{obs.}}$	$2\Theta_{\text{calc.}}$	$2\Theta_{\text{obs.}} - 2\Theta_{\text{calc.}}$
1	1	0	0	8.762	8.769	-0.007
2	0	1	1	9.368	9.369	-0.001
3	-1	0	2	11.730	11.725	0.005
4	0	1	2	12.997	13.004	-0.007
5	-1	1	2	14.085	14.094	-0.009
6	1	0	2	15.271	15.275	-0.004
7	0	0	3	15.620	15.616	0.004
8	0	2	1	16.475	16.475	0.0
9	1	1	2	17.165	17.170	-0.005
10	2	0	0	17.588	17.591	-0.003
11	-1	2	1	18.009	18.035	-0.026
12	1	2	1	19.336	19.328	0.008
13	-2	1	2	19.596	19.600	-0.004
14	-1	0	4	20.417	20.422	-0.005
15	0	0	4	20.865	20.872	-0.007
16	2	1	1	21.150	21.145	0.005
17	-2	1	3	21.759	21.754	0.005
18	0	2	3	22.167	22.160	0.007
19	-1	2	3	22.289	22.288	0.001
20	2	0	2	22.735	22.724	0.011
21	-2	2	1	23.163	23.159	0.004
22	-2	0	4	23.567	23.575	-0.008
23	2	1	2	24.081	24.058	0.023
24	1	0	4	24.746	24.739	0.007
25	-1	3	1	25.220	25.221	-0.001
26	1	2	3	25.359	25.365	-0.006
27	0	3	2	25.790	25.783	0.007
28	1	1	4	25.978	25.975	0.003

29	0	2	4	26.183	26.179	0.004
30	-1	3	2	26.383	26.365	0.018
31	-1	1	5	26.555	26.541	0.014
32	-3	1	2	27.024	27.021	0.003
33	3	1	0	27.688	27.680	0.008
34	-3	1	3	28.221	28.215	0.006
35	3	0	1	28.377	28.376	0.001
36	-3	0	4	29.246	29.243	0.003
37	3	1	1	29.459	29.471	-0.012
38	-1	2	5	29.906	29.900	0.006
39	-3	2	1	30.171	30.165	0.006
40	0	2	5	30.626	30.626	0.0
41	1	1	5	30.871	30.856	0.015
42	0	0	6	31.504	31.532	-0.028
43	2	1	4	31.826	31.847	-0.021
44	-2	1	6	32.888	32.888	0.0
45	1	4	1	33.605	33.615	-0.010
46	3	0	3	34.379	34.377	0.002
47	1	0	6	35.021	35.018	0.003
48	-4	1	1	35.513	35.503	0.01
49	1	1	6	35.934	35.930	0.004
50	-1	1	7	36.544	36.543	0.001
51	-4	1	4	37.257	37.255	0.002
52	-4	2	2	37.933	37.952	-0.019
53	4	1	1	38.258	38.264	-0.006

根据另一方面，本发明是有关无水噻托溴铵晶体，在本发明无水形式的药物效力范围作为药物的用途。为了制备可供吸入，特别是含有本发明所述的无水噻托溴铵晶体的药物的可吸入粉剂，可使用现有技术中已知的方法。在这方面可参见 DE-A-179 22 07 的所述。根据本发明另一方面，是有关可吸入的粉剂，其特征在于其含有无水噻托溴铵晶体。

由于噻托溴铵的高效性，上述的供吸入粉剂除了活性物质外优选含有

以下生理上可接受的赋形剂。可使用以下生理上可接受的赋形剂，如：单糖(如葡萄糖或阿拉伯糖)，双糖(如乳糖，蔗糖，麦芽糖)，寡糖及多糖(如右旋糖)，多元醇(如山梨醇，甘露醇，木糖醇)，盐类(如氯化钠，碳酸钙)或这些赋形剂的相互混合物。优选是使用单糖或双糖，而优选使用乳糖或葡萄糖，特别是其呈水合物的形式，但并不限于此。就本发明目的而言，乳糖是特佳的赋形剂，而乳糖一水合物最佳。

在本发明含有无水噻托溴铵晶体的可吸入粉剂范围内，赋形剂的特征在于，具有高达 250 微米的最大平均颗粒尺寸，优选在 10 及 150 微米之间，最好在 15 及 80 微米之间。有时在上述赋形剂中加入平均颗粒尺寸在 1 至 9 微米的细微赋形剂部分是适合的。这些细微赋形剂也选自上面列出的可能的赋形剂中。

含有本发明噻托溴铵无水物的优选可吸入粉剂，其特征在于，赋形剂由平均颗粒尺寸在 17 至 50 微米，优选 20 至 30 微米的较粗赋形剂，及平均颗粒尺寸在 2 至 8 微米，较好 3 至 7 微米的较细赋形剂的混合物所组成。而所谓平均颗粒尺寸在此表示由以干分散方法经激光衍射仪测定的体积分布 50% 的值。可吸入粉剂中，细微赋形剂在赋形剂总量中的比例为 3 至 15%，优选是 5 至 10%。

本发明优选的可吸入粉剂的一个可制备方法详述于下。称出起始原料，首先由较粗赋形剂及较细赋形剂的限定部分制备赋形剂混合物。之后，由赋形剂混合物及活性物质制备本发明的可吸入粉剂。若可吸入粉剂以在适合的吸入器中用小吸入物而给药，则在制备含有粉末的胶囊后再制成可吸入粉剂。

本发明的可吸入粉剂，是通过将较粗赋形剂部分与较细赋形剂部分混合，再将制成的赋形剂混合物与活性物质混合而制备。

为了制备赋形剂混合物，将较粗的及较细的赋形剂部分先置于适合的混合容器内。二种组份优选经由孔筛大小为 0.1 至 2 毫米的过筛成粒器加入，优选是 0.3 至 1 毫米，甚至最好 0.3 至 0.6 毫米。优选先将较粗赋形剂加入，再加入较细赋形剂部分于混合容器内。在这混合过程中，二种组份优选以分批方式加入，先加一半的粗赋形剂，再加细的，并交替加入粗的赋形剂。当制备赋形剂混合物时，最好以交替层筛分二组份。优选的二组份的筛分可进行 15 至 45，较好 20 至 40 个交替层。二赋形剂的混合可在二组份加入

时同时发生。然而做好不这样，直到完全加入组份层再进行。

在制备赋形剂混合物之后，将其和活性物质置于适合的混合容器内。所使用的活性物质的平均颗粒尺寸为 0.5 至 10 微米，优选 1 至 6 微米，最好 2 至 5 微米。二组份优选通过孔径大小在 0.1 至 2 毫米的过筛成粒器中加入，优选 0.3 至 1 毫米，最好 0.3 至 0.6 毫米。优选，先放入赋形剂混合物再将活性物质加入混合容器内，优选的是混合时两个组份是分批加入。特佳的是，当制备赋形剂混合物以交替层过筛二组分。优选的二组份的过筛发生 25 至 65 个交替层，优选 30 至 60 个交替层。赋形剂混合物与活性物质的混合可在二组份加入时进行。然而较好不这样，直到完全加入组份层。

如此获得的粉末混合物可视所需再通过一次或多次过筛成粒器，再经受每次的另一混合操作。

以上述方法所得的可吸入粉剂，优选含有约 0.001 至 2% 噻托溴铵，并掺和以生理上可接受的赋形剂。优选的可吸入粉剂含有 0.04 至 0.8% 替托品并掺和生理上可接受的赋形剂，其特征在于，赋形剂由平均颗粒尺寸为 15 至 80 微米的较粗赋形剂，与平均颗粒尺寸为 1 至 9 微米的较细赋形剂组成，较细赋形剂在赋形剂总量中的比例为 1 至 20%。根据本发明，以含有 0.08 至 0.64%，较好 0.16 至 0.4% 的替托品的可吸入粉剂为较佳。

若无水噻托溴铵晶体包括在上述的可吸入粉剂中，这些粉剂混合物优选含有 0.0012-2.41% 的无水噻托溴铵。同时优选的是含有 0.048 至 0.96% 间的无水噻托溴铵的可吸入粉剂。依据本发明特别令人感兴趣的是含有 0.096 至 0.77%，优选 0.19 至 0.48% 无水噻托溴铵的可吸入粉剂。

在本发明范围内提及的百分率始终为按重量计百分率计。

另外，用于制备含无水噻托溴铵的可吸入粉剂的同样优选具体实例，是基于噻托溴铵一水合物晶体而配制的可吸入粉剂中制备。这些含有 0.0012 至 2.5%，优选 0.05 至 1%，更好 0.1 至 0.8%，最好 0.2 至 0.5% 噻托溴铵一水合物晶体，且优选可以类似于上述的方法获得。这些含有噻托溴铵一水合物晶体的可吸入粉剂可予以干燥，以制成含有本发明无水噻托溴铵的可吸入粉剂，或在包装成吸入胶囊前，或优选地在包装成相当的吸入胶囊之后，在 60℃ 以上，优选 65-100℃，更好 70-100℃，于减压下优选在高真空下，经 15 分钟至 24 小时，优选 20 分钟至 12 小时，更好 30 分钟至 6 小时。而减压是特指至多 5×10^{-2} 巴的压力，优选 1×10^{-2} 巴，更好 5×10^{-3} 巴。最

好，上述的脱水是在约 1×10^{-3} 巴或者以下进行以形成无水物。

基于噻托溴铵的抗胆碱能作用，本发明的另一方面是有关使用无水噻托溴铵晶体制成药物组合物，其用于治疗其中使用抗胆碱能药物有治疗效果的疾病。优选用于制备可治疗哮喘或 COPD 的药物组合物。

以下合成实例用以说明制备无水噻托溴铵晶体的方法。其只视为可通过实例说明的可能方法，而不限本发明于其内容。

合成实例

A) 制备噻托溴铵晶体一水合物:

在一个适合的反应容器中，加入 15.0 公斤的噻托溴铵至 25.7 公斤水中。混合物加热至 80-90℃，并在恒温下搅拌直到形成澄清的溶液。活性炭(0.8 公斤)，以水润湿，悬浮在 4.4 公斤水中，将此混合物加入至含有噻托溴铵的溶液中，再以 4.3 公斤水冲洗。这样获得的混合物在 80-90℃下搅拌至少 15 分钟，再经加热滤器过滤至装置内，后者已先预热至外在温度 70℃。滤器以 8.6 公斤水冲洗。装置的内容物以速率为每 20 分钟 3-5℃冷却至 20-25℃，装置利用冷水进一步冷却至 10-15℃，再搅拌至少 1 小时使结晶完全。晶体用吸滤干燥器分离，所得的晶体浆料以 9 升冷水(10-15℃)及冷丙酮(10-15℃)洗涤。所得的晶体在氮气流下以 25℃干燥 2 小时。产率：13.4 公斤的噻托溴铵一水合物(理论值的 86%)。

B) 制备无水噻托溴铵晶体

无水形式是由以上所得的噻托溴铵一水合物晶体，通过在 80-100℃，减压，优选在高真空下(在约 1×10^{-3} 巴或者以下)以至少 30 分钟小心地干燥而制得。和在真空下 80-100℃的干燥步骤不同的，无水形式也可通过在经干燥的硅胶上，于室温下贮存至少 24 小时而制备。