(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0012932
(43) 공개일자 2008년02월12일

(51) Int. Cl.
C07D 451/10 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7028139
(22) 출원일자 2007년11월30일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2007년11월30일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2006/061763
국제출원일자 2006년04월21일
(87) 국제공개번호 WO 2006/117299
국제공개일자 2006년11월09일
(30) 우선권주장
60/676,807 2005년05월02일 미국(US)

(71) 출원인
베링거 인겔하임 인터내셔날 게엠베하
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
(72) 발명자
포프 미하엘라 마리아
네덜란드 엔엘-1060 엔엑스 암스테르담 레 토우르 말렛 14
물더 호우다예르 스테파니
네덜란드 엔엘-3607 엑스디 마르센 파잔텐캄프 413
람카드미 미모운
네덜란드 엔엘-3027 브이케이 로테르담 브레데로 데스트라트 212
(74) 대리인
이범래

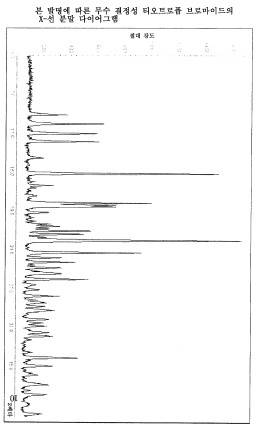
전체 청구항 수 : 총 53 항

(54) 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정형

(57) 요 약

본 발명은 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정형, 이의 제조방법 및 호흡곤란 치료, 특히 COPD(만성 폐색성 폐질환) 및 천식 치료용 약제학적 조성물을 제조하기 위한 이의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

X-선 구조 분석으로 측정하여 사방정계 단위 세포가 파라미터 a = 11.7420(4)Å, b = 17.7960(7)Å, c = 19.6280(11)Å이고, 세포 용적=4101.5(3)Å^{3}인 것을 특징으로 하는 결정성 티오트로퓸 브로마이드 무수물;

- 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 1,4-디옥산 용매화물;

- 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 에탄올 용매화물;

- 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 메탄올 용매화물;

- 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 아니솔 용매화물;

- 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 n-부탄올 용매화물;

- 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 N,N-디메틸아세트아미드 용매화물;

- 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 N,N-디메틸포름아미드 용매화물;

- 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 이소프로판올 용매화물;

- 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 1,2-프로판디올 용매화물;

- 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 피리딘 용매화물;

- 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 3급-부탄올 용매화물;

- 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 테트라하이드로푸란 용매화물, 및

- 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 테트라하이드로피란 용매화물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정형.

청구항 2

제1항에 있어서, X-선 구조 분석으로 측정하여 단사 단위 세포가 파라미터 a = 13.6650(3)Å, b = 12.0420(3)Å, c = 13.7090(3)Å, β= 103.8150(13)° 이고, 세포 용적=2190.61(9)Å^{3}인 것을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 1,4-디옥산 용매화물.

청구항 3

제1항에 있어서, X-선 구조 분석으로 측정하여 단사 단위 세포가 파라미터 a = 13.5380(2)Å, b = 11.9830(2)Å, c = 26.9410(5)Å, β= 105.1990(6)° 이고, 세포 용적=4217.65(12)Å^{3}인 것을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 에탄올 용매화물.

청구항 4

제1항에 있어서, X-선 구조 분석으로 측정하여 단사 단위 세포가 파라미터 a = 13.4420(2)Å, b = 37.0890(5)Å, c = 13.6290(2)Å, β= 104.7050(10)° 이고, 세포 용적=6572.18(16)Å^{3}인 것을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 메탄올 용매화물.

청구항 5

제1항에 있어서, 고유값이 d= 4.14Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 아니솔 용매화물.

청구항 6

제5항에 있어서, 고유값이 d= 4.88Å 및 4.14Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 아니솔 용매화물.

청구항 7

제5항에 있어서, 고유값이 d= 6.55Å, 4.88Å 및 4.14Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 아니솔 용매화물.

청구항 8

제1항에 있어서, 고유값이 d= 21.41Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 n-부탄올 용매화물.

청구항 9

제8항에 있어서, 고유값이 d= 17.95Å 및 21.41Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 n-부탄올 용매화물.

청구항 10

제8항에 있어서, 고유값이 d= 13.38Å, 17.95Å 및 21.41Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 n-부탄올 용매화물.

청구항 11

제1항에 있어서, 고유값이 d= 4.10Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 N,N-디메틸아세트아미드 용매화물.

청구항 12

제11항에 있어서, 고유값이 d= 4.42Å 및 4.10Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 N,N-디메틸아세트아미드 용매화물.

청구항 13

제11항에 있어서, 고유값이 d= 4.89Å, 4.42Å 및 4.10Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 N,N-디메틸아세트아미드 용매화물.

청구항 14

제1항에 있어서, 고유값이 d= 4.12Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 N,N-디메틸포름아미드 용매화물.

청구항 15

제14항에 있어서, 고유값이 d= 4.43Å 및 4.12Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 N,N-디메틸포름아미드 용매화물.

청구항 16

제14항에 있어서, 고유값이 d= 4.89Å, 4.43Å 및 4.12Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 N,N-디메틸포름아미드 용매화물.

청구항 17

제1항에 있어서, 고유값이 d= 18.06Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 이소프로판올 용매화물.

청구항 18

제17항에 있어서, 고유값이 d= 18.06Å 및 21.33Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 이소프로판올 용매화물.

청구항 19

제17항에 있어서, 고유값이 d= 18.06Å, 19.80Å 및 21.33Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 이소프로판올 용매화물.

청구항 20

제1항에 있어서, 고유값이 d= 4.17Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 1,2-프로판디올 용매화물.

청구항 21

제20항에 있어서, 고유값이 d= 4.90Å 및 4.17Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 1,2-프로판디올 용매화물.

청구항 22

제20항에 있어서, 고유값이 d= 4.90Å, 4.44Å 및 4.17Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 1,2-프로판디올 용매화물.

청구항 23

제1항에 있어서, 고유값이 d= 4.89Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 피리딘 용매화물.

청구항 24

제23항에 있어서, 고유값이 d= 4.89Å 및 4.16Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 피리딘 용매화물.

청구항 25

제23항에 있어서, 고유값이 d= 5.76Å, 4.89Å 및 4.16Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 피리딘 용매화물.

청구항 26

제1항에 있어서, 고유값이 d= 4.14Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 3급-부탄올 용매화물.

청구항 27

제26항에 있어서, 고유값이 d= 4.89Å 및 4.14Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 3급-부탄올 용매화물.

청구항 28

제26항에 있어서, 고유값이 d= 5.76Å, 4.89Å 및 4.14Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 3급-부탄올 용매화물.

청구항 29

제1항에 있어서, 고유값이 d= 4.09Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 테트라하이드로푸란 용매화물.

청구항 30

제29항에 있어서, 고유값이 d= 4.85Å 및 4.09Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 테트라하이드로푸란 용매화물.

청구항 31

제29항에 있어서 고유값이 d= 4.85Å, 4.09Å 및 3.69Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸

브로마이드의 결정성 테트라하이드로푸란 용매화물.

청구항 32

제1항에 있어서, 고유값이 d= 4.13Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 테트라하이드로피란 용매화물.

청구항 33

제32항에 있어서, 고유값이 d= 4.44Å 및 4.13Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 테트라하이드로피란 용매화물.

청구항 34

제32항에 있어서, 고유값이 d= 4.89Å, 4.44Å 및 4.13Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 테트라하이드로피란 용매화물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중의 어느 한 항에 따른 티오트로퓸 형태를 포함함을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 36

제35항에 있어서, 제1항 내지 제34항 중의 어느 한 항에 따른 티오트로퓸 형태를, 베타미메틱, EGFR 억제제, PDEIV-억제제, 스테로이드, 및 LTD4 길항제로부터 선택된 하나 이상의 활성 성분, 및 임의로 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 배합하여 포함함을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 37

호흡곤란, 바람직하게는 천식 또는 COPD 치료용 약제학적 조성물을 제조하기 위한 제1항 내지 제34항 중의 어느 한 항에 따른 티오트로퓸 형태의 용도.

청구항 38

결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물을 적합한 용매, 바람직하게는 N,N-디메틸아세트아미드를 포함하는 용매 혼합물에 용해시키고, 약 30 내지 70℃의 범위의 온도로 가열하고, 15℃ 미만의 온도로 냉각시킨 후, 결정성 무수물을 수득하고, 이로써 수득한 결정을 분리하고 건조시킴을 특징으로 하는, 제1항에 따른 결정성 무수 티오트로퓸 브로마이드의 제조방법.

청구항 39

결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물을 60 내지 90℃의 온도에서 건조시키고, 이후에 메탄올 함유 용매에 용해시키고, 후속적으로 0℃ 미만의 온도로 냉각시키고, 이로써 수득한 결정을 분리하고 건조시킴을 특징으로 하는, 제1항에 따른 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 메탄올 용매화물의 제조방법.

청구항 40

결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물을 60 내지 90℃의 온도에서 건조시키고, 이후에 에탄올 함유 용매에 용해시키고, 후속적으로 0℃ 미만의 온도로 냉각시키고, 이로써 수득한 결정을 분리하고 건조시킴을 특징으로 하는, 제1항에 따른 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 에탄올 용매화물의 제조방법.

청구항 41

결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물을 60 내지 90℃의 온도에서 건조시키고, 이후에 메탄올 함유 용매에 용해시키고, 이로써 수득한 용액을 이소프로판올 함유 용매로 첨가하고, 후속적으로 15℃ 미만의 온도로 냉각시키고, 이로써 수득한 결정을 분리하고 건조시킴을 특징으로 하는, 제1항에 따른 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 이소프로판올 용매화물의 제조방법.

청구항 42

결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물을 60 내지 90℃의 온도에서 건조시키고, 이후에 메탄올 함유 용매에 용해시키고, 이로써 수득한 용액을 n-부탄올 함유 용매에 첨가하고, 후속적으로 15℃ 미만의 온도로 냉각시키고, 이로써 수득한 결정을 분리하고 건조시킴을 특징으로 하는, 제1항에 따른 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 n-부탄올 용매화물의 제조방법.

청구항 43

결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물을 60 내지 90℃의 온도에서 건조시키고, 이후에 메탄올 함유 용매에 용해시키고, 이로써 수득한 용액을 THF 함유 용매로 가하고, 후속적으로 15℃ 미만의 온도로 냉각시키고, 이로써 수득한 결정을 분리하고 건조시킴을 특징으로 하는, 제1항에 따른 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 THF 용매화물의 제조방법.

청구항 44

결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물을 60 내지 90℃의 온도에서 건조시키고, 이후에 메탄올 함유 용매에 용해시키고, 이로써 수득한 용액을 디옥산 함유 용매에 첨가하고, 후속적으로 15℃ 미만의 온도로 냉각시키고, 이로써 수득한 결정을 분리하고 건조시킴을 특징으로 하는, 제1항에 따른 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 디옥산 용매화물의 제조방법.

청구항 45

결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물을 60 내지 90℃의 온도에서 건조시키고, 이후에 1,2-프로판디올 함유 용매에 용해시키고, 이로써 수득한 용액을 30 내지 70℃의 범위의 온도에서 유지시키고, 후속적으로 15℃ 미만의 온도로 냉각시키고, 이로써 수득한 결정을 분리하고 건조시킴을 특징으로 하는, 제1항에 따른 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 1,2-프로판디올 용매화물의 제조방법.

청구항 46

결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물을 60 내지 90℃의 온도에서 건조시키고, 이후에 아니솔 함유 용매에 용해시키고, 이로써 수득한 용액을 30 내지 70℃의 범위의 온도에서 유지시키고, 후속적으로 15℃ 미만의 온도로 냉각시키고, 이로써 수득한 결정을 분리하고 건조시킴을 특징으로 하는, 제1항에 따른 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 아니솔 용매화물의 제조방법.

청구항 47

결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물을 60 내지 90℃의 온도에서 건조시키고, 이후에 THP 함유 용매에 용해시키고, 이로써 수득한 용액을 30 내지 70℃의 범위의 온도에서 유지시키고, 후속적으로 15℃ 미만의 온도로 냉각시키고, 이로써 수득한 결정을 분리하고 건조시킴을 특징으로 하는, 제1항에 따른 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 THP 용매화물의 제조방법.

청구항 48

결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물을 60 내지 90℃의 온도에서 건조시키고, 이후에 DMF 함유 용매에 현탁시키고, 이로써 수득한 용액에 역용매를 첨가하고, 이로써 수득한 결정을 분리하고 건조시킴을 특징으로 하는, 제1항에 따른 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 DMF 용매화물의 제조방법.

청구항 49

결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물을 60 내지 90℃의 온도에서 건조시키고, 이후에 DMA 함유 용매에 현탁시키고, 이로써 수득한 용액에 역용매를 첨가하고, 이로써 수득한 결정을 분리하고 건조시킴을 특징으로 하는, 제1항에 따른 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 DMA 용매화물의 제조방법.

청구항 50

결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물을 아세톤을 함유하는 용매에 용해시키고, 용매를 서서히 증발시키고, 잔류하는 고체를 THF 함유 용매로 처리하고, 이로써 수득한 용액을 30 내지 70℃의 범위의 온도에서 유지시키고, 후속적으로 15℃ 미만의 온도로 냉각시키고, 이로써 수득한 결정을 분리하고 건조시킴을 특징으로

하는, 제1항에 따른 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 THF 용매화물의 제조방법.

청구항 51

결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물을 아세톤을 함유하는 용매에 용해시키고, 용매를 서서히 증발시키고, 잔류하는 고체를 3급-부탄올 함유 용매로 처리하고, 이로써 수득한 용액을 30 내지 70℃의 범위의 온도에서 유지시키고, 후속적으로 15℃ 미만의 온도로 냉각시키고, 이로써 수득한 결정을 분리하고 건조시킴을 특징으로 하는, 제1항에 따른 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 3급-부탄올 용매화물의 제조방법.

청구항 52

결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물을 아세톤을 함유하는 용매에 용해시키고, 용매를 서서히 증발시키고, 잔류하는 고체를 피리딘을 함유하는 용매로 처리하고, 이로써 수득한 용액을 30 내지 70℃의 범위의 온도에서 유지시키고, 후속적으로 15℃ 미만의 온도로 냉각시키고, 이로써 수득한 결정을 분리하고 건조시킴을 특징으로 하는, 제1항에 따른 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 피리딘 용매화물의 제조방법.

청구항 53

제1항에 따른 결정성 티오트로퓸 형태를 제조하기 위한 출발물질로서 결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물의 용도.

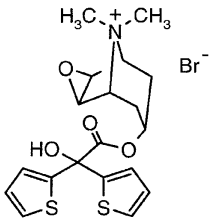
명 세 서

기 술 분 야

<1> 본 발명은 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정형, 이의 제조방법 및 호흡곤란 치료, 특히 COPD(만성 폐색성 폐 질환) 및 천식 치료용 약제학적 조성물을 제조하기 위한 이의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

<2> 티오트로퓸 브로마이드는 유럽 특허 공보 EP 418 716 A에 공지되어 있고, 다음 화학 구조를 갖는다:



<3>

<4> 티오트로퓸 브로마이드는 호흡곤란, 특히 COPD(만성 폐색성 폐 질환) 및 천식을 치료하는데 사용될 수 있는 장기간 지속되는 고도의 효과적인 항콜린제이다. 티오트로퓸은 유리 암모늄 양이온을 의미한다.

<5> 티오트로퓸 브로마이드는 바람직하게는 흡입에 의해 투여된다. 적합한 캡슐(흡입제)로 충전된 적합한 흡입성 분말로 사용할 수 있다. 대안적으로, 적합한 흡입성 에어로졸을 사용하여 투여될 수 있다. 또한, 이들은 예를 들면, HFA134a, HFA227 또는 이의 혼합물을 추진제 기체로서 포함하는 분말화 흡입성 에어로졸을 포함한다.

<6> 약제학적 활성 물질의 흡입에 의한 투여용 용도에 적합한 상기한 조성물의 올바른 제조방법은 활성 물질 자체의 특성과 연관된 다양한 파라미터를 기준으로 한다. 흡입성 분말 또는 흡입성 에어로졸의 형태로 티오트로퓸 브로마이드처럼 사용되는 약제학적 조성물에서, 결정성 활성 물질은 당해 제형을 제조하기 위해 분쇄된(미분화된) 형태로 사용된다. 약제학적 제형의 약제학적 품질은 활성 물질이 항상 동일한 결정성 변형을 가져야 할 것이 요청되므로, 결정성 활성 물질의 안정성 및 특성이 이러한 관점으로부터 엄격한 요구사항을 만족시켜야 한다.

<7> 따라서, 본 발명의 목적은 약제학적 활성 물질을 구성하는, 상기한 높은 요구 조건을 충족시키는 화합물 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정형을 제공하는 것이다.

발명의 상세한 설명

<8> 산업적 제조후 수득되는 조 생성물의 정제 동안 사용될 수 있는 조건의 선택에 의존하여, 티오트로퓸 브로마이

드를 상이한 결정성 변형물로 수득할 수 있다는 것이 밝혀졌다.

<9> 이들 상이한 변형물은 결정화에 사용되는 용매의 선택에 의해 및 결정화 과정 동안 선택된 작동 조건의 선택에 의해 확정적으로 수득될 수 있다는 것이 밝혀졌다.

<10> 놀랍게도, 특정 반응 조건을 선택하여 결정형으로 수득할 수 있고, WO 02/30928에서 처음으로 선행 기술분야에 기술된 티오트로퓸 브로마이드의 일수화물로부터 출발하여 상기한 높은 요구조건을 충족시키고 이에 따라 본 발명에 기재된 문제를 해결하는 티오트로퓸 브로마이드의 무수 결정 변형체를 수득할 수 있다는 것이 밝혀졌다.

<11> 따라서, 하나의 양태에서, 본 발명은 결정성 무수 티오트로퓸 브로마이드에 관한 것이다. 본 발명의 범위 내에서 용어 티오트로퓸 브로마이드 무수물에 대한 어떠한 언급도 본 발명에 따른 결정성 무수 티오트로퓸 브로마이드를 언급하는 것으로 간주된다.

<12> 본 발명은 X-선 구조 분석으로 측정하여 파라미터 a = 11.7420(4)Å, b = 17.7960(7)Å, c = 19.6280(11)Å이고, 세포 용적=4101.5(3)$Å^3$인 사방정계 단위 세포를 특징으로 하는 결정성 티오트로퓸 브로마이드 무수물에 관한 것이다.

<13> 다른 양태에서, 본 발명은 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 용매화물에 관한 것이다. 본 발명의 하나의 측면은 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 1,4-디옥산 용매화물에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 발명은 하기 실험 부분에서 예의 방법으로 설명된 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 1,4-디옥산 용매화물의 제조방법에 관한 것이다.

<14> 본 발명은 X-선 구조 분석으로 측정하여 파라미터 a = 13.6650(3)Å, b = 12.0420(3)Å, c = 13.7090(3)Å, β = 103.8150(13)° 이고, 세포 용적=2190.61(9)$Å^3$인 단사 단위 세포를 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 1,4-디옥산 용매화물에 관한 것이다.

<15> 다른 양태에서, 본 발명은 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 에탄올 용매화물에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 발명은 하기 실험 부분에서 예의 방법으로 설명된 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 에탄올 용매화물의 제조방법에 관한 것이다.

<16> 본 발명은 X-선 구조 분석으로 측정하여 파라미터 a = 13.5380(2)Å, b = 11.9830(2)Å, c = 26.9410(5)Å, β = 105.1990(6)° 이고, 세포 용적=4217.65(12)$Å^3$인 단사 단위 세포를 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 에탄올 용매화물에 관한 것이다.

<17> 다른 양태에서, 본 발명은 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 메탄올 용매화물에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 발명은 하기 실험 부분에서 예의 방법으로 설명된 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 메탄올 용매화물의 제조방법에 관한 것이다.

<18> 본 발명은 X-선 구조 분석으로 측정하여 파라미터 a = 13.4420(2)Å, b = 37.0890(5)Å, c = 13.6290(2)Å, β = 104.7050(10)° 이고, 세포 용적=6572.18(16)$Å^3$인 단사 단위 세포를 특징으로 하는 이러한 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 메탄올 용매화물에 관한 것이다.

<19> 다른 양태에서, 본 발명은 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 아니솔 용매화물에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 발명은 하기 실험 부분에서 예의 방법으로 설명된 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 아니솔 용매화물의 제조방법에 관한 것이다.

<20> 본 발명은 특히 고유값이 d= 12.99Å; 8.84Å; 7.96Å; 6.84Å; 6.55Å; 5.76Å; 5.40Å; 4.88Å; 4.43Å; 4.21Å; 4.14Å; 3.73Å; 3.58Å; 3.41Å; 3.27Å; 3.18Å; 3.00Å; 및 2.95Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 아니솔 용매화물에 관한 것이다.

<21> 다른 양태에서, 본 발명은 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 n-부탄올 용매화물에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 발명은 하기 실험 부분에서 예의 방법으로 설명된 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 n-부탄올 용매화물의 제조방법에 관한 것이다.

<22> 본 발명은 특히 고유값 d= 9.83Å; 10.93Å; 13.38Å; 13.54Å; 15.34Å; 17.95Å; 19.77Å; 20.83Å; 21.41Å; 24.15Å; 24.56Å; 25.03Å; 25.66Å; 26.03Å; 26.95Å; 및 29.87Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 n-부탄올 용매화물에 관한 것이다.

<23> 다른 양태에서, 본 발명은 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 N,N-디메틸아세트아미드(=DMA) 용매화물에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 발명은 하기 실험 부분에서 예의 방법으로 설명된 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 DMA 용매화물의 제조방법에 관한 것이다.

<24> 본 발명은 특히 고유값이 d= 8.86Å; 7.89Å; 6.50Å; 5.73Å; 5.37Å; 4.89Å; 4.42Å; 4.18Å; 4.10Å; 3.83Å; 3.72Å; 3.55Å; 3.39Å; 3.25Å; 3.16Å; 및 2.95Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 DMA 용매화물에 관한 것이다.

<25> 다른 양태에서, 본 발명은 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 N,N-디메틸포름아미드(= DMF) 용매화물에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 발명은 하기 실험 부분에서 예의 방법으로 설명된 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 DMF 용매화물의 제조방법에 관한 것이다.

<26> 본 발명은 특히 고유값이 d= 8.86Å; 7.95Å; 6.51Å; 5.73Å; 5.36Å; 4.89Å; 4.43Å; 4.19Å; 4.12Å; 3.82Å; 3.68Å; 3.57Å; 3.40Å; 3.25Å; 3.16Å; 및 2.96Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 DMF 용매화물에 관한 것이다.

<27> 다른 양태에서, 본 발명은 티오트로퓸 브로마이드의 이소프로판올 용매화물에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 발명은 하기 실험 부분에서 예의 방법으로 설명된 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 이소프로판올 용매화물의 제조방법에 관한 것이다.

<28> 본 발명은 특히 고유값이 d= 9.87Å; 11.00Å; 13.31Å; 13.47Å; 15.15Å; 15.35Å; 16.30Å; 18.06Å; 19.80Å; 19.93Å; 20.26Å; 20.77Å; 21.33Å; 23.54Å; 24.02Å; 24.64Å; 25.08Å; 25.85Å; 27.02Å; 27.68Å; 27.93Å; 29.50Å; 및 29.86Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 이소프로판올 용매화물에 관한 것이다.

<29> 다른 양태에서, 본 발명은 티오트로퓸 브로마이드의 1,2-프로판디올 용매화물에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 발명은 하기 실험 부분에서 예의 방법으로 설명된 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 1,2-프로판디올 용매화물의 제조방법에 관한 것이다.

<30> 본 발명은 특히 고유값이 d= 8.89Å; 7.97Å; 6.59Å; 5.77Å; 5.43Å; 4.90Å; 4.44Å; 4.17Å; 3.85Å; 3.73Å; 3.60Å; 3.55Å; 3.42Å; 3.30Å; 3.20Å; 및 2.96Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 1,2-프로판디올 용매화물에 관한 것이다.

<31> 다른 양태에서, 본 발명은 티오트로퓸 브로마이드의 피리딘 용매화물에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 발명은 하기 실험 부분에서 예의 방법으로 설명된 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 피리딘 용매화물의 제조방법에 관한 것이다.

<32> 본 발명은 특히 고유값이 d= 13.06Å; 8.89Å; 7.88Å; 6.57Å; 5.76Å; 5.40Å; 4.89Å; 4.45Å; 4.16Å; 3.72Å; 3.55Å; 3.43Å; 3.29Å; 3.19Å; 및 2.95Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 피리딘 용매화물에 관한 것이다.

<33> 다른 양태에서, 본 발명은 티오트로퓸 브로마이드의 3급-부탄올 용매화물에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 발명은 하기 실험 부분에서 예의 방법으로 설명된 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 3급-부탄올 용매화물의 제조방법에 관한 것이다.

<34> 본 발명은 특히 고유값이 d= 13.13Å; 8.81Å; 7.98Å; 6.57Å; 5.76Å; 5.41Å; 4.89Å; 4.44Å; 4.23Å; 4.14Å; 3.73Å; 3.56Å; 3.42Å; 3.29Å; 3.19Å; 및 2.95Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 3급-부탄올 용매화물에 관한 것이다.

<35> 다른 양태에서, 본 발명은 티오트로퓸 브로마이드의 테트라하이드로푸란(=THF) 용매화물에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 발명은 하기 실험 부분에서 예의 방법으로 설명된 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 THF 용매화물의 제조방법에 관한 것이다.

<36> 본 발명은 특히 고유값이 d= 8.69Å; 7.84Å; 6.47Å; 5.92Å; 5.70Å; 5.37Å; 4.85Å; 4.41Å; 4.34Å; 4.19Å; 4.09Å; 3.81Å; 3.69Å; 3.58Å; 3.52Å; 3.40Å; 3.27Å; 3.18Å; 및 2.94Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 THF 용매화물에 관한 것이다.

<37> 다른 양태에서, 본 발명은 티오트로퓸 브로마이드의 테트라하이드로피란(=THP) 용매화물에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 발명은 하기 실험 부분에서 예의 방법으로 설명된 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 THP 용

매화물의 제조방법에 관한 것이다.

<38> 본 발명은 특히 고유값이 d= 8.94Å; 7.97Å; 6.54Å; 5.75Å; 5.35Å; 4.89Å; 4.44Å; 4.23Å; 4.13Å; 3.89Å; 3.79Å; 3.65Å; 3.60Å; 3.53Å; 3.43Å; 3.24Å; 3.17Å; 및 2.98Å인 X-선 분말 다이어그램을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 THP 용매화물에 관한 것이다.

<39> 본 발명은 또한 호흡곤란 치료용, 특히 COPD 및/또는 천식 치료용 약제학적 조성물을 제조하기 위한 본 발명에 따른 결정성 티오트로퓸 브로마이드 형태의 용도에 관한 것이다.

<40> 본 발명은 또한 본 발명에 따른 결정성 티오트로퓸 브로마이드 형태의 제조방법에 관한 것이다.

<41> 다른 측면에서, 본 발명은 결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물(WO 02/30928에 공지됨)을 적합한 용매, 바람직하게는 N,N-디메틸아세트아미드를 포함하는 용매 혼합물, 보다 바람직하게는 디메틸아세트아미드 및 물을 포함하는 용매 혼합물에 용해시키고, 10 내지 60분 동안 약 30 내지 70℃, 바람직하게는 40 내지 60℃의 범위의 온도로 가열하고, 15℃ 미만의 온도, 바람직하게는 10℃ 미만의 온도로 냉각한 후 혼합물로부터 침전시킨 결정성 무수물을 수득하는 것을 특징으로 하는 무수 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정형의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 다른 양태는 본 발명에 따른 결정성 티오트로퓸 브로마이드 무수물을 제조하기 위한 출발물질로서 티오트로퓸 브로마이드 일수화물의 용도에 관한 것이다.

<42> 다른 측면에서, 본 발명은 결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물(WO 02/30928에 공지됨)을 60 내지 90℃, 바람직하게는 70 내지 85℃의 온도에서 약 10 내지 60분, 바람직하게는 20 내지 40분의 기간 동안 건조시키고, 이후에 메탄올 함유 용매, 바람직하게는 메탄올 및 아세톤을 포함하는 용매 혼합물에 용해시키고, 후속적으로 0℃ 미만의 온도, 바람직하게는 -30 내지 -10℃의 범위의 온도로 10시간 이상 동안, 바람직하게는 12 내지 20시간 동안 냉각시키고, 수득한 메탄올 용매화물의 결정을 분리하고 건조시키는 것을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 메탄올 용매화물의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 다른 양태는 본 발명에 따른 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 메탄올 용매화물을 제조하기 위한 출발물질로서 티오트로퓸 브로마이드 일수화물의 용도에 관한 것이다.

<43> 다른 측면에서, 본 발명은 결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물(WO 02/30928에 공지됨)을 60 내지 90℃, 바람직하게는 70 내지 85℃의 온도에서 약 10 내지 60분, 바람직하게는 20 내지 40분의 기간 동안 건조시키고, 이후에 에탄올 함유 용매, 바람직하게는 에탄올 및 아세톤을 포함하는 용매 혼합물에 용해시키고, 후속적으로 0℃ 미만, 바람직하게는 -30 내지 -10℃의 범위의 온도로 10시간 이상 동안, 바람직하게는 12 내지 20시간 동안 냉각시키고, 이로써 수득한 결정을 분리하고 건조시킴을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 에탄올 용매화물의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 다른 양태는 본 발명에 따른 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 에탄올 용매화물을 제조하기 위한 출발물질로서 티오트로퓸 브로마이드 일수화물의 용도에 관한 것이다.

<44> 다른 측면에서, 본 발명은 결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물(WO 02/30928에 공지됨)을 60 내지 90℃, 바람직하게는 70 내지 85℃의 온도에서 약 10 내지 60분, 바람직하게는 20 내지 40분의 기간 동안 건조시키고, 이후에 메탄올 함유 용매, 바람직하게는 순수한 메탄올에 용해시키고, 이로써 수득한 용액을 이소프로판올 함유 용매, 바람직하게는 순수한 이소프로판올로 첨가하고, 후속적으로 15℃ 미만, 바람직하게는 0 내지 5℃ 범위의 온도로 8시간 이상 동안, 바람직하게는 10 내지 16시간 동안 냉각시키고, 이로써 수득한 결정을 분리하고 건조시키는 것을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 이소프로판올 용매화물의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 다른 양태는 본 발명에 따른 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 이소프로판올 용매화물을 제조하기 위한 출발물질로서 티오트로퓸 브로마이드 일수화물의 용도에 관한 것이다.

<45> 다른 측면에서, 본 발명은 결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물(WO 02/30928에 공지됨)을 60 내지 90℃, 바람직하게는 70 내지 85℃의 온도에서 약 10 내지 60분, 바람직하게는 20 내지 40분의 기간 동안 건조시키고, 이후에 메탄올 함유 용매, 바람직하게는 순수한 메탄올에 용해시키고, 이로써 수득한 용액을 n-부탄올 함유 용매, 바람직하게는 순수한 n-부탄올에 첨가하고, 후속적으로 15℃ 미만, 바람직하게는 0 내지 5℃ 범위의 온도로 8시간 이상 동안, 바람직하게는 10 내지 16시간 동안 냉각시키고, 이로써 수득한 결정을 분리하고 건조시킴을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 n-부탄올 용매화물의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 다른 양태는 본 발명에 따른 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 n-부탄올 용매화물을 제조하기 위한 출발물질로서 티오트로퓸 브로마이드 일수화물의 용도에 관한 것이다.

<46> 다른 측면에서, 본 발명은 결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물(WO 02/30928에 공지됨)을 60 내지 90℃, 바람직하게는 70 내지 85℃의 온도에서 약 10 내지 60분, 바람직하게는 20 내지 40분의 기간 동안 건조시키고, 이

후에 메탄올 함유 용매, 바람직하게는 순수한 메탄올에 용해시키고, 이로써 수득한 용액을 THF 함유 용매, 바람직하게는 순수하 THF에 첨가하고, 후속적으로 15℃ 미만, 바람직하게는 0 내지 5℃ 범위의 온도로 8시간 이상 동안, 바람직하게는 10 내지 16시간 동안 냉각시키고, 이로써 수득한 결정을 분리하고 건조시킴을 특징으로 하는, 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 THF 용매화물의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 다른 양태는 본 발명에 따른 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 THF 용매화물을 제조하기 위한 출발물질로서 티오트로퓸 브로마이드 일수화물의 용도에 관한 것이다.

<47> 다른 측면에서, 본 발명은 결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물(WO 02/30928에 공지됨)을 60 내지 90℃, 바람직하게는 70 내지 85℃의 온도에서 약 10 내지 60분, 바람직하게는 20 내지 40분의 기간 동안 건조시키고, 이후에 메탄올 함유 용매, 바람직하게는 순수한 메탄올에 용해시키고, 이로써 수득한 용액을 디옥산 함유 용매, 바람직하게는 순수한 디옥산에 첨가하고, 후속적으로 15℃ 미만, 바람직하게는 0 내지 5℃ 범위의 온도로 8시간 이상 동안, 바람직하게는 10 내지 16시간 동안 냉각시키고, 이로써 수득한 결정을 분리하고 건조시킴을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 디옥산 용매화물의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 다른 양태는 본 발명에 따른 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 디옥산 용매화물을 제조하기 위한 출발물질로서 티오트로퓸 브로마이드 일수화물의 용도에 관한 것이다.

<48> 다른 측면에서, 본 발명은 결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물(WO 02/30928에 공지됨)을 60 내지 90℃, 바람직하게는 70 내지 85℃의 온도에서 약 10 내지 60분, 바람직하게는 20 내지 40분의 기간 동안 건조시키고, 이후에 1,2-프로판디올 함유 용매, 바람직하게는 순수한 1,2-프로판디올에 용해시키고, 이로써 수득한 용액을 30 내지 70℃, 바람직하게는 40 내지 60℃의 범위의 온도에서 약 20 내지 90분, 바람직하게는 30 내지 70분 동안 유지시키고, 임의로 여과하고, 후속적으로 15℃ 미만의 온도, 바람직하게는 0 내지 10℃의 범위의 온도로 12시간 이상, 바람직하게는 18 내지 30시간 동안 냉각시키고, 이로써 수득한 결정을 분리하고 건조시킴을 특징으로 하는, 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 1,2-프로판디올 용매화물의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 다른 양태는 본 발명에 따른 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 1,2-프로판디올 용매화물을 제조하기 위한 출발물질로서 티오트로퓸 브로마이드 일수화물의 용도에 관한 것이다.

<49> 다른 측면에서, 본 발명은 결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물(WO 02/30928에 공지됨)을 60 내지 90℃, 바람직하게는 70 내지 85℃의 온도에서 약 10 내지 60분, 바람직하게는 20 내지 40분의 시간 동안 건조시키고, 이후에 아니솔 함유 용매, 바람직하게는 순수한 아니솔에 용해시키고, 이로써 수득한 용액을 30 내지 70℃, 바람직하게는 40 내지 60℃의 범위의 온도에서 약 20 내지 90분, 바람직하게는 30 내지 70분의 기간 동안 유지시키고, 임의로 여과하고, 후속적으로 15℃ 미만의 온도, 바람직하게는 0 내지 10℃의 범위의 온도로 12시간 이상, 바람직하게는 18 내지 30 이상 동안 냉각시키고, 이로써 수득한 결정을 분리하고 건조시킴을 특징으로 하는, 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 아니솔 용매화물의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 다른 양태는 본 발명에 따른 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 아니솔 용매화물을 제조하기 위한 출발물질로서 티오트로퓸 브로마이드 일수화물의 용도에 관한 것이다.

<50> 다른 측면에서, 본 발명은 결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물(WO 02/30928에 공지됨)을 60 내지 90℃, 바람직하게는 70 내지 85℃의 온도에서 약 10 내지 60분, 바람직하게는 20 내지 40분의 기간 동안 건조시키고, 이후에 THP 함유 용매, 바람직하게는 순수한 THP에 용해시키고, 이로써 수득한 용액을 30 내지 70℃, 바람직하게는 40 내지 60℃의 범위의 온도에서 약 20 내지 90분, 바람직하게는 30 내지 70분의 기간 동안 유지시키고, 임의로 여과하고, 후속적으로 15℃ 미만의 온도, 바람직하게는 0 내지 10℃의 범위의 온도로 12시간 이상, 바람직하게는 18 내지 30시간 동안 냉각시키고, 이로써 수득한 결정을 분리하고 건조시킴을 특징으로 하는, 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 THP 용매화물의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 다른 양태는 본 발명에 따른 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 THP 용매화물을 제조하기 위한 출발물질로서 티오트로퓸 브로마이드 일수화물의 용도에 관한 것이다.

<51> 다른 측면에서, 본 발명은 결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물(WO 02/30928에 공지됨)을 60 내지 90℃, 바람직하게는 70 내지 85℃의 온도에서 약 10 내지 60분, 바람직하게는 20 내지 40분의 기간 동안 건조시키고, 이후에 DMF 함유 용매, 바람직하게는 순수한 DMF에 현탁시키고, 수득한 용액에 역용매, 바람직하게는 메틸렌 클로라이드를 첨가하고, 이로써 수득한 결정을 분리하고 건조시킴을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 DMF 용매화물의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 다른 양태는 본 발명에 따른 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 DMF 용매화물을 제조하기 위한 출발물질로서 티오트로퓸 브로마이드 일수화물의 용도에 관한 것이다.

<52> 다른 측면에서, 본 발명은 결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물(WO 02/30928에 공지됨)을 60 내지 90℃, 바람직하게는 70 내지 85℃의 온도에서 약 10 내지 60분, 바람직하게는 20 내지 40분의 기간 동안 건조시키고, 이후에 DMA 함유 용매, 바람직하게는 순수한 DMA에 현탁시키고, 수득한 용액에 역용매, 바람직하게는 메틸렌 클로라이드를 첨가하고, 이로써 수득한 결정을 분리하고 건조시킴을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 DMA 용매화물의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 다른 양태는 본 발명에 따른 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 DMA 용매화물을 제조하기 위한 출발물질로서 티오트로퓸 브로마이드 일수화물의 용도에 관한 것이다.

<53> 다른 측면에서, 본 발명은 결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물(WO 02/30928에 공지됨)을 아세톤 함유 용매, 바람직하게는 아세톤 및 물을 포함하는 용매 혼합물에 용해시키고, 용매를 서서히 증발시키고, 잔류하는 고체를 THF 함유 용매, 바람직하게는 THF 및 물을 포함하는 용매로 처리하고, 이로써 수득한 용액을 30 내지 70℃, 바람직하게는 40 내지 60℃의 범위의 온도에서 약 10 내지 60분, 바람직하게는 20 내지 40분의 기간 동안 유지시키고, 후속적으로 15℃ 미만, 바람직하게는 0 내지 10℃의 범위의 온도로 12시간 이상, 바람직하게는 18 내지 30시간 동안 냉각시키고, 이로써 수득한 결정을 분리하고 건조시킴을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 THF 용매화물의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 다른 양태는 본 발명에 따른 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 THF 용매화물을 제조하기 위한 출발물질로서 티오트로퓸 브로마이드 일수화물의 용도에 관한 것이다.

<54> 다른 측면에서, 본 발명은 결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물(WO 02/30928에 공지됨)을 아세톤 함유 용매, 바람직하게는 아세톤 및 물을 포함하는 용매 혼합물에 용해시키고, 용매를 서서히 증발시키고, 잔류하는 고체를 3급-부탄올 함유 용매, 바람직하게는 3급-부탄올 및 물을 포함하는 용매로 처리하고, 이로써 수득한 용액을 30 내지 70℃, 바람직하게는 40 내지 60℃의 범위의 온도에서 약 10 내지 60분, 바람직하게는 20 내지 40분의 기간 동안 유지시키고, 후속적으로 15℃ 미만, 바람직하게는 0 내지 10℃의 범위의 온도로 12시간 이상, 바람직하게는 18 내지 30시간 동안 냉각시키고, 이로써 수득한 결정을 분리하고 건조시킴을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 3급-부탄올 용매화물의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 다른 양태는 본 발명에 따른 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 3급-부탄올 용매화물을 제조하기 위한 출발물질로서 티오트로퓸 브로마이드 일수화물의 용도에 관한 것이다.

<55> 다른 측면에서, 본 발명은 결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물(WO 02/30928에 공지됨)을 아세톤 함유 용매, 바람직하게는 아세톤 및 물을 포함하는 용매 혼합물에 용해시키고, 용매를 서서히 증발시키고, 잔류하는 고체를 피리딘을 함유하는 용매, 바람직하게는 피리딘 및 물을 포함하는 용매로 처리하고, 이로써 수득한 용액을 30 내지 70℃, 바람직하게는 40 내지 60℃의 범위의 온도에서 약 10 내지 60분, 바람직하게는 20 내지 40분의 기간 동안 유지시키고, 후속적으로 15℃ 미만, 바람직하게는 0 내지 10℃의 범위의 온도로 12시간 이상, 바람직하게는 18 내지 30시간 동안 냉각시키고, 이로써 수득한 결정을 분리하고 건조시킴을 특징으로 하는 티오트로퓸 브로마이드의 신규한 결정성 피리딘 용매화물의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 다른 양태는 본 발명에 따른 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 피리딘 용매화물을 제조하기 위한 출발물질로서 티오트로퓸 브로마이드 일수화물의 용도에 관한 것이다.

실 시 예

<56> 다음 실시예는 다음 예의 방법에 의한 양태로 제한하려는 것이 아니라 본 발명을 추가로 설명하려는 것이다.

<57> 본 발명에 따른 합성 실시예

<58> 실시예 1: 결정성 티오트로퓸 브로마이드 무수물

<59> 결정성 티오트로퓸 브로마이드 일수화물(WO 02/30928에 따름) 600mg을 N,N-디메틸아세트아미드:물 = 1:1의 혼합물 10ml에 용해시켰다. 당해 용액을 50℃에서 30분 동안 교반하였다. 이후에, 용매를 실온에서 진공하에서 서서히 증발시켰다(약 1kPa). 약 24시간 후 결정성 무수 티오트로퓸 브로마이드의 제1 결정을 여과하고 주위 조건에서 건조시켜 수득하였다.

<60> 실시예 2: 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 메탄올 용매화물

<61> 티오트로퓸 브로마이드 일수화물(WO 02/30928에 따름) 1.0g을 80℃에서 30분 동안 진공하에서 건조시켰다. 이후에, 이러한 과정에서 수득된 무수 형태를 메탄올/아세톤 = 2:1의 혼합물 10ml에 교반하에 용해시켰다. 당해 용액을 냉장고에 -20℃에서 16시간 동안 정치시켰다. 당해 용액을 실온으로 교반하에 서서히 가온하면서 티오

트로퓸 브로마이드 메탄올 용매화물을 결정화시켰다. 결정을 여과제거하고, 주위 조건에서 건조시켰다.

<62> 실시예 3: 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 에탄올 용매화물

<63> 티오트로퓸 브로마이드 일수화물(WO 02/30928에 따름) 1.0g을 80℃에서 30분 동안 진공하에서 건조시켰다. 이후에, 이러한 과정에서 수득된 무수 형태를 에탄올/아세톤 = 2:1의 혼합물 10ml에 교반하에 용해시켰다. 당해 용액을 냉장고에 -20℃에서 16시간 동안 정치시켰다. 당해 용액을 실온으로 교반하에 서서히 가온하면서 티오트로퓸 브로마이드 에탄올 용매화물을 결정화시켰다. 결정을 여과제거하고, 주위 조건에서 건조시켰다.

<64> 실시예 4: 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 이소프로판올 용매화물

<65> 티오트로퓸 브로마이드 일수화물(WO 02/30928에 따름) 2.0g을 80℃에서 30분 동안 진공하에서 건조시켰다. 이후에, 이러한 과정에서 수득된 무수 형태를 메탄올 50ml 중에 교반하에 용해시켰다. 티오트로퓸 브로마이드의 이러한 메탄올성 용액을 이소프로판올 50ml에 교반하에 실온에서 서서히 가하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 실온에서 교반하고, 이후에 냉장고에 4℃에서 밤새 정치하였다. 수득한 결정을 여과하고, 주위 조건하에서 건조시켰다.

<66> 실시예 5: 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 n-부탄올 용매화물

<67> 티오트로퓸 브로마이드 일수화물(WO 02/30928에 따름) 2.0g을 80℃에서 30분 동안 진공하에서 건조시켰다. 이후에, 이러한 과정에서 수득된 무수 형태를 메탄올 50ml에 교반하에 용해시켰다. 티오트로퓸 브로마이드의 이러한 메탄올성 용액을 n-부탄올 50ml에 교반하에 실온에서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 실온에서 교반하고, 이후에 냉장고에 4℃에서 밤새 정치시켰다. 수득한 결정을 여과하고, 주위 조건하에서 건조시켰다.

<68> 실시예 6: 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 THF 용매화물

<69> 티오트로퓸 브로마이드 일수화물(WO 02/30928에 따름) 2.0g을 80℃에서 30분 동안 진공하에서 건조시켰다. 이후에, 이러한 과정에서 수득된 무수 형태를 메탄올 50ml에 교반하에 용해시켰다. 티오트로퓸 브로마이드의 이러한 메탄올성 용액을 실온에서 테트라하이드로푸란 50ml에 교반하에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 실온에서 교반하고, 이후에 냉장고에 4℃에서 밤새 정치하였다. 수득한 결정을 여과하고, 주위 조건하에서 건조시켰다.

<70> 실시예 7: 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 1,4-디옥산 용매화물

<71> 티오트로퓸 브로마이드 일수화물(WO 02/30928에 따름) 2.0g을 80℃에서 30분 동안 진공하에서 건조시켰다. 이후에, 이러한 과정에서 수득된 무수 형태를 메탄올 50ml에 교반하에 용해시켰다. 티오트로퓸 브로마이드의 이러한 메탄올성 용액을 실온에서 디옥산 50ml로 교반하에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 실온에서 교반하고, 이후에 냉장고에 4℃에서 밤새 정치하였다. 수득한 결정을 여과하고, 주위 조건하에서 건조시켰다.

<72> 실시예 8: 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 1,2-프로판디올 용매화물

<73> 티오트로퓸 브로마이드 일수화물(WO 02/30928에 따름) 2.0g을 80℃에서 30분 동안 진공하에서 건조시켰다. 이러한 과정에서 수득된 무수 형태를 1,2-프로판디올 10ml에 50℃에서 20분 동안 현탁시키고, 이후에, 여과하여 1,2-프로판디올 중 티오트로퓸 브로마이드의 포화 용액을 수득한다. 농도를 HPLC로 측정하고, 1,2-프로판디올 중 티오트로퓸 브로마이드 약 100mg/ml인 것으로 측정되었다. 50℃에서 슬러리를 여과한 후, 소량 분획을 1.8ml들이 유리 바이알로 옮기고, 온도를 조절하기 위해 장치로 위치시켰다. 용액을 추가의 30분 동안 50℃에서 유지시키고, 이후에, 냉각속도 30℃/h로 최종 온도 5℃로 냉각시켰다. 이 온도에서, 당해 고체를 유지 시간 24시간 동안 용액에 잔류시켰다. 냉각 결정화 단계 후, 건조 고체를 여과하고 주위 조건하에서 건조시켜 수득하였다.

<74> 실시예 9: 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 아니솔 용매화물

<75> 티오트로퓸 브로마이드 일수화물(WO 02/30928에 따름) 1.0g을 60:40의 비의 아니솔(= 메톡시 벤젠)/물 혼합물 5ml에 50℃에서 20분 동안 현탁시키고, 이후에 여과하여 당해 용매 혼합물 중 티오트로퓸 브로마이드의 포화 용액을 수득하였다. 농도를 HPLC로 측정하고, 아니솔/물 = 60:40 중 티오트로퓸 브로마이드 약 90mg/ml로 측정되었다. 50℃에서 슬러리를 여과한 후, 소량 분획을 1.8ml들이 유리 바이알로 옮기고, 온도를 조절하기 위해 장치로 위치시켰다. 용액을 추가의 30분 동안 50℃에서 유지시키고, 이후에, 냉각속도 30℃/h로 최종 온도 5℃로

냉각시켰다. 이 온도에서, 당해 고체를 유지 시간 24시간 동안 용액에 잔류시켰다. 냉각 결정화 단계 후, 건조 고체를 여과하고 주위 조건하에서 건조시켜 수득하였다.

<76> 실시예 10: 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 THP 용매화물

<77> 티오트로퓸 브로마이드 일수화물(WO 02/30928에 따름) 1.0g을 60:40의 비의 THP/물 혼합물 5ml에 50℃에서 20분 동안 현탁시키고, 이후에 여과하여 당해 용매 혼합물 중 티오트로퓸 브로마이드의 포화 용액을 수득하였다. 농도를 HPLC로 측정하고, THP/물 = 60:40 중 티오트로퓸 브로마이드 약 35mg/ml로 측정되었다. 50℃에서 슬러리를 여과한 후, 소량 분획을 1.8ml들이 유리 바이알로 옮기고, 온도를 조절하기 위해 장치로 위치시켰다. 용액을 추가의 30분 동안 50℃에서 유지시키고, 이후에, 냉각속도 30℃/h로 최종 온도 5℃로 냉각시켰다. 이 온도에서, 당해 고체를 유지 시간 24시간 동안 용액에 잔류시켰다. 냉각 결정화 단계 후, 건조 고체를 여과하고 주위 조건하에서 건조시켜 수득하였다.

<78> 실시예 11: 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 DMF 용매화물

<79> 티오트로퓸 브로마이드 일수화물(WO 02/30928에 따름) 1.0g을 80℃에서 30분 동안 진공하에서 건조시켰다. 이러한 과정에서 수득된 무수 형태를 DMF 10ml 중에 실온에서 2시간 동안 현탁시키고, 이후에 여과하여 DMA 중 티오트로퓸 브로마이드의 포화 용액을 수득하였다. 농도를 HPLC로 측정하고, DMF 중 티오트로퓸 브로마이드 약 75mg/ml로 측정되었다. 실온에서 슬러리를 여과한 후, 소량 분획을 1.8ml들이 유리 바이알로 옮겼다. 디클로로메탄을 역용매로서 용매 : 역용매 = 1:2의 비로 첨가하였다. 침전된 고체를 여과하고 주위 조건하에서 건조시켜 수득하였다.

<80> 실시예 12: 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 DMA 용매화물

<81> 티오트로퓸 브로마이드 일수화물(WO 02/30928에 따름) 1.0g을 80℃에서 30분 동안 진공하에서 건조시켰다. 이러한 과정에서 수득된 무수 형태를 DMF 10ml 중에 실온에서 2시간 동안 현탁시키고, 이후에 여과하여 DMA 중 티오트로퓸 브로마이드의 포화 용액을 수득하였다. 농도를 HPLC로 측정하고, DMF 중 티오트로퓸 브로마이드 약 40mg/ml로 측정되었다. 실온에서 슬러리를 여과한 후, 소량 분획을 1.8ml들이 유리 바이알로 옮겼다. 디클로로메탄을 역용매로서 용매 : 역용매 = 1:2의 비로 첨가하였다. 침전된 고체를 여과하고 주위 조건하에서 건조시켜 수득하였다.

<82> 실시예 13: 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 THF 용매화물

<83> 결정성 티오트로퓸 브로마이드(WO 02/30928에 따름) 600mg을 아세톤/물 = 80:20의 혼합물 10ml에 용해시켰다. 이 원료 용액 40㎕를 96 웰 플레이트의 소량의 바이알 중 하나로 옮겼다. 이 원료 용액을 함유하는 플레이트를 진공 챔버(1.3kPa)에서 실온에서 40시간 동안 정치시켰다. 이 원료 용매를 증발시킨 후, THF/물 = 60:40의 혼합물 40㎕을 바이알에 첨가하였다. 전체 96 웰 플레이트를 밀봉하고, 이후에, 5℃/min의 가열속도로 50℃로 가열하고, 이때 플레이트를 추가로 30분 동안 정치시켰다. 이후에, 플레이트를 냉각속도 5℃/h로 최종 온도 5℃로 냉각시켰다. 이 온도에서 플레이트를 유지시간 24시간 동안 잔류시켰다. 플레이트를 개방하고, 이후에, 고체를 실온에서 진공 챔버(13kPa)에서 용매를 증발시켜 수득하였다.

<84> 실시예 14: 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 3급-부탄올 용매화물

<85> 결정성 티오트로퓸 브로마이드(WO 02/30928에 따름) 600mg을 3급-아세톤/물 = 80:20의 혼합물 10ml에 용해시켰다. 이 원료 용액 40㎕를 96 웰 플레이트의 소량의 바이알 중 하나로 옮겼다. 이 원료 용액을 함유하는 플레이트를 진공 챔버(1.3kPa)에서 실온에서 40시간 동안 정치시켰다. 이 원료 용매를 증발시킨 후, 3급-부탄올/물 = 20:80의 혼합물 40㎕을 이 바이알에 첨가하였다. 전체 96 웰 플레이트를 밀봉하고, 이후에, 5℃/min의 가열속도로 50℃로 가열하고, 이때 플레이트를 추가로 30분 동안 정치시켰다. 이후에, 플레이트를 냉각속도 5℃/h로 최종 온도 5℃로 냉각시켰다. 이 온도에서 플레이트를 유지시간 24시간 동안 잔류시켰다. 플레이트를 개방하고, 이후에, 고체를 실온에서 진공 챔버(13kPa)에서 용매를 증발시켜 수득하였다.

<86> 실시예 15: 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 피리딘 용매화물

<87> 결정성 티오트로퓸 브로마이드(WO 02/30928에 따름) 600mg을 3급-아세톤/물 = 80:20의 혼합물 10ml에 용해시켰다. 이 원료 용액 40㎕를 96 웰 플레이트의 소량의 바이알 중 하나로 옮겼다. 이 원료 용액을 함유하는 플레이트를 진공 챔버(1.3kPa)에서 실온에서 40시간 동안 정치시켰다. 이 원료 용매를 증발시킨 후, 피리딘/물 = 50:50의 혼합물 40㎕을 바이알에 첨가하였다. 전체 96 웰 플레이트를 밀봉하고, 이후에, 5℃/min의 가열속도로 50℃로 가열하고, 이때 플레이트를 추가로 30분 동안 정치시켰다. 이후에, 플레이트를 냉각속도 5℃/h로 최종

온도 5℃로 냉각시켰다. 이 온도에서 플레이트를 유지시간 24시간 동안 잔류시켰다. 플레이트를 개방하고, 이후에, 고체를 실온에서 진공 챔버(13kPa)에서 용매를 증발시켜 수득하였다.

<88> 본 발명에 따른 티오트로퓸 브로마이드 형태의 특징

<89> 방법

<90> 단일 결정 X-선 회절

<91> 결정화 시험 후 선택된 적합한 단일 결정을 X-선 회절 측각기에 설치된 유리 섬유에 부착시켰다. X-선 회절 데이타를 KappaCCD 시스템을 사용하는 233K의 온도에서 및 FR590 X-선 생성기로 생성되는 MoKα 방사로 수집하였다[참조: Bruker Nonius, Delft, The Netherlands].

<92> 단일-세포 파라미터 및 결정 구조를 측정하고, 소프트웨어 패키지 maXus를 사용하여 정제하였다[참조: Mackay et al., 1997]. 결정 구조로부터, 이론적인 X-선 분말 회절 패턴을 윈도우 2.3버젼 용 PowderCell를 사용하여 계산하였다[참조: Kraus et al., 1999].

<93> X-선 분말 회절

<94> X-선 분말 회절 패턴을 Avantium의 T2 고 처리량 XRPD 셋업을 사용하여 수득하였다. 플레이트를 Hi-Star 영역 검출기가 장착된 Bruker GADDS 회절계에 설치하였다. XRPD 플랫폼을 긴 d-스페이싱에 대해 실버 베헤네이트를 사용하고 짧은 d-스페이싱에 대해 코룬둠(Corundum)을 사용하여 조정하였다.

<95> 데이타 수집을 실온에서 단색성 CuK_α 방사를 사용하여 2Θ 1.5 내지 41.5° 의 영역에서 수행하였다. 각 웰의 회절 패턴을 2개의 2세타 범위(제1 프레임에 대해 $1.5 \leq 2\Theta \leq 19.5°$, 제2 프레임에 대해 $21.5 \leq 2\Theta \leq 41.5$)로 각 프레임에 대해 노출시간 90 내지 180초를 사용하여 수집하였다. 배경 삭제 없음(No background subtraction) 또는 곡선 스무팅(curve smoothing)을 XRPD 패턴으로 적용하였다.

<96> 결정성 티오트로퓸 브로마이드 무수물의 특성

<97> 결정성 티오트로퓸 브로마이드 무수물을 사방정계 결정학적 시스템으로 결정화시킴(참조 표 1).

<98> 표 1. 형태 C에 대한 결정 및 구조 정제 데이타

<99> 실험식 $C_{19}H_{22}NO_4S_2^+ \cdot Br^-$

<100> Fw 472.41

<101> T[K] 293(2)

<102> λ[Å] 0.71073

<103> 결정 시스템 사방정계

<104> 스페이싱 그룹 P bca

<105> 단위 세포 차원

<106> a [Å] a = 11.7420(4)

<107> b [Å] b = 17.7960(7)

<108> c [Å] c = 19.6280(11)

<109> β[°]

<110> V [$Å^3$] 4101.5(3)

<111> Z 8

<112> D_m [g/cm^3] 1.530

<113> F(000) 1936

<114> 결정 크기 [㎟] 0.4 x 0.4 x 0.1

<115> Θ범위[°] 2 -> 27.5.

<116> 수집된 반사율 20542

<117> 독립적인 반사율 4648 [R_{int} = 0.0442]

<118> 데이타/억제율/파라미터 4648 / 0 / 350

<119> S 1.038

<120> R [I>2σ(I)] R1 = 0.0445, wR2 = 0.0814

<121> R 지수 (모든 데이타) R1 = 0.0732, wR2 = 0.0918

<122> 소멸 상수 0.0006(2)

<123> 상기 방법에 의해 수득된 티오트로퓸 브로마이드 무수물은 고도의 결정성이다. X-선 분말 회절에 의해 추가로 연구되었다. 본 발명에 따른 티오트로퓸 브로마이드 무수물에서 수득된 X-선 분말 다이어그램을 도 1에 나타내었다.

<124> 다음 표 2에 고유 피크 및 표준화된 강도를 나타내었다.

<125> 표 2: 티오트로퓸 브로마이드의 무수 형태의 X-선 분말 반사(30° 이하 2Θ) 및 강도(표준화됨)

<126>

2Θ [°]	d [Å]	I/I_o [%]
9,80	9,02	17
8,90	9,93	36
8,10	10,91	32
7,53	11,75	32
6,60	13,41	7
5,87	15,08	89
5,57	15,89	4

5,44	16,28	11
5,36	16,53	5
5,11	17,33	5
4,91	18,07	56
4,85	18,29	41
4,81	18,44	38
4,66	19,03	10
4,53	19,58	2
4,45	19,94	4
4,39	20,23	11
4,34	20,45	15
4,30	20,65	11
4,24	20,91	29
4,17	21,27	27
4,11	21,59	9
4,05	21,91	100
3,84	23,14	52
3,75	23,68	17
3,68	24,14	23
3,60	24,73	17
3,52	25,31	18
3,44	25,91	28
3,36	26,50	5
3,30	27,01	7
3,22	27,65	16
3,18	28,07	6
3,15	28,35	10
3,10	28,74	10

<127>

3,06	29,12	13
2,97	30,05	11

<128>

<129> 상기 표에서, 값 "2Θ[°]"은 회절 각을 나타내고, 값 "d_{hkl}[Å]"는 명시된 격자 평면 간격(Å)을 나타낸다.

<130> 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 1,4-디옥산 용매화물의 특성

<131> 결정성 1,4-디옥산 용매화물 티오트로퓸 브로마이드는 단사 결정학적 시스템에서 결정화시켰다(참조 표 3).

<132> 표 3.

<133> 실험식 $2(C_{19}H_{22}NO_4S_2^{+} \cdot Br^{-}) \cdot C4\ H8\ O2$

<134> Fw 516.47

<135> T[K] 293(2)

<136> λ[Å] 0.71073

<137> 결정 시스템 단사

<138> 스페이싱 그룹 $P\ 2_1/c$

<139> 단위 세포 차원

<140> a [Å] 13.6650(3)

<141> b [Å] 12.0420(3)

<142> c [Å] 13.7090(3)

<143> β[°]103.8150(13)

<144> V [$Å^3$] 2190.61(9)

<145> Z 4

<146> D_m [g/cm^3] 1.566

<147> F(000) 1064

<148> Θ범위[°] 1.5 -> 29

<149> 전체 반사율 15269

<150> 독립적인 반사율 5034 [R_{int} = 0.043]

<151> 데이타/억제율/파라미터 5034 / 0 / 285

<152> S 1.039

<153> R [I>2σ(I)] R1 = 0.071, wR2 = 0.193

<154> R 지수 (모든 데이타) R1 = 0.095, wR2 = 0.220

<155> 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 1-4-디옥산 용매화물에서 수득한 X-선 분말 다이어그램은 도 2에 기재되어 있다. 다음 표 4에 고유 피크 및 표준화된 강도를 나타내었다.

<156> 표 4: 티오트로퓸 브로마이드 : 디옥산이 2 : 1에 근접한 화학양론을 갖는 디옥산 함유 티오트로퓸 브로마이드의 용매화물 형태의 X-선 분말 반사(30° 이하 2Θ) 및 강도(표준화됨)

2Θ [°]	d [Å]	I/I_o [%]
8,91	9,92	11
8,02	11,03	12
6,61	13,38	32
6,01	14,72	3
5,80	15,27	49
5,45	16,24	17
4,90	18,09	68
4,46	19,88	46
4,25	20,88	44
4,16	21,33	100
3,94	22,54	3
3,84	23,12	11
3,76	23,64	18
3,73	23,85	29
3,62	24,58	16
3,56	24,99	18
3,43	25,95	31
3,30	26,98	20
3,21	27,77	21
3,07	29,05	2
3,01	29,64	9
2,97	30,05	24

<157>

<158> 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 에탄올 용매화물의 특징

<159> 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 에탄올 용매화물을 단사 결정학적 시스템으로 결정화시킨다(참조 표 5).

<160> 표 5.

<161> 실험식 $2(C_{19}H_{22}NO_4S_2^{+} \cdot Br^{-}) \cdot C_2H_6O$

<162> Fw 990.90

<163> T[K] 120(2)

<164> λ[Å] 0.71073

<165> 결정 시스템 단사

<166> 스페이싱 그룹 $P\ 2_1/c$

<167> 단위 세포 차원

<168> a [Å] 13.5380(2)

<169> b [Å] 11.9830(2)

<170> c [Å] 26.9410(5)

<171> β[°]105.1990(6)

<172> V [Å^3] 4217.65(12)

<173> Z 8

<174> D_m [g/cm^3] 1.561

<175> F(000) 2040

<176> Θ범위[°] 2.3 -> 30.5

<177> 전체 반사율 18368

<178> 독립적인 반사율 12282 [R_{int} =0.048]

<179> 데이타/억제율/파라미터 12282 / 0 / 714

<180> S 1.04

<181> R [I>2σ(I)] R1 = 0.0556 wR2 = 0.1239

<182> R 지수 (모든 데이타) R1 =0.0812 wR2=0.1395

<183> 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 에탄올 용매화물에 대해 수득된 X-선 분말 다이어그램을 도 3에 나타내었다. 다음 표 6에 고유 피크 및 표준화된 강도를 기재하였다.

<184> 표 6: 티오트로퓸 브로마이드 : 에탄올이 2 : 1에 근접한 화학양론을 갖는 에탄올 함유 티오트로퓸 브로마이드의 용매화물 형태의 X-선 분말 반사(30° 이하 2Θ) 및 강도(표준화됨)

<185>

2 Θ [°]	d [Å]	I/I$_0$ [%]
13,16	6,71	6
8,91	9,92	29
8,00	11,05	30
6,88	12,86	7
6,60	13,41	63
6,02	14,71	3
5,77	15,34	61
5,43	16,31	13
4,94	17,93	13
4,89	18,12	85
4,46	19,91	76
4,39	20,22	12

4,25	20,90	38
4,21	21,11	11
4,15	21,39	100
3,97	22,39	3
3,84	23,13	12
3,76	23,65	27
3,71	23,96	25
3,61	24,67	23
3,55	25,08	28
3,42	26,00	37
3,29	27,07	25
3,20	27,85	21
3,08	29,00	4
3,06	29,20	4
3,01	29,66	13
2,97	30,02	14

<186>

<187> 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 메탄올 용매화물의 특성

<188> 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 메탄올 용매화물을 단사 결정학적 시스템으로 결정화시켰다(참조 표 7).

<189> 표 7.

<190> 실험식 $(C_{19}H_{22}NO_4S_2^{+} \cdot Br^{-}) \cdot CH_4O$

<191> Fw 500.43

<192> T[K] 293(2)

<193> λ[Å] 0.71073

<194> 결정 시스템 단사

<195> 스페이싱 그룹 $P\ 2_1/c$

<196> 단위 세포 차원

<197> a [Å] 13.4420(2)

<198> b [Å] 37.0890(5)

<199> c [Å] 13.6290(2)

<200> β[°]104.7050(10)

<201> V [$Å^3$] 6572.18(16)

<202> Z 12

<203> D_m [g/cm^3] 1.529

<204> F(000) 3120

<205> Θ범위[°] 1.6 -> 30.0

<206> 전체 반사율 41043

<207> 독립적인 반사율 17392[R_{int} =0.065]

<208> 데이타/억제율/파라미터 17392 / 12 /851

<209> S 1.06

<210> R [I>2σ(I)] R1 =0.0924 wR2 =0.2766

<211> R 지수 (모든 데이타) R1 = 0.1441 wR2=0.2364

<212> 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 메탄올 용매화물에 대해 수득된 X-선 분말 다이어그램을 도 4에 나타내었다. 다음 표 8에 고유 피크 및 표준화된 강도를 기재하였다.

<213> 표 8: 티오트로퓸 브로마이드 : 메탄올이 1 : 1에 근접한 화학양론을 갖는 메탄올 함유 티오트로퓸 브로마이드의 용매화물 형태의 X-선 분말 반사(30° 이하 2Θ) 및 강도(표준화됨)

<214>

2 Θ [°]	d [Å]	I/I_o [%]
13,00	6,79	5
8,98	9,84	38
8,09	10,93	24
6,86	12,89	7
6,59	13,43	60
6,50	13,61	14
5,81	15,25	26
5,76	15,38	43
5,35	16,55	11
4,94	17,94	53
4,50	19,70	100
4,34	20,45	6
4,25	20,88	26
4,21	21,11	8
4,14	21,44	92
3,93	22,63	12
3,84	23,14	10
3,67	24,25	20
3,62	24,55	23
3,55	25,05	13
3,49	25,52	12
3,45	25,78	10
3,41	26,12	11
3,30	27,01	9
3,28	27,17	14
3,26	27,33	13
3,18	27,99	15
3,15	28,27	8
3,09	28,85	5
3,05	29,30	16
3,01	29,71	30

<215>

<216> 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 아니솔 용매화물의 특성

<217> 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 아니솔 용매화물에 대해 수득된 X-선 분말 다이어그램을 도 5에 나타내었다. 다음 표 9에 고유 피크 및 표준화된 강도를 기재하였다.

<218> 표 9: 아니솔 함유 티오트로퓸 브로마이드의 용매화물 형태의 X-선 분말 반사(30° 이하 2Θ) 및 강도(표준화됨)

2 Θ [°]	d [Å]	I/I_o [%]
6,80	12,99	7
10,00	8,84	28
11,11	7,96	26
12,93	6,84	6
13,51	6,55	75
15,38	5,76	64
16,40	5,40	13
18,16	4,88	80
20,01	4,43	73
21,07	4,21	42
21,47	4,14	100
23,85	3,73	22
24,88	3,58	23
26,11	3,41	32
27,23	3,27	27
28,02	3,18	21
29,79	3,00	18
30,29	2,95	27

<219>

<220> 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 n-부탄올 용매화물의 특성

<221> 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 n-부탄올 용매화물에 대해 수득된 X-선 분말 다이어그램을 도 6에 나타내었다. 다음 표 10에 고유 피크 및 표준화된 강도를 기재하였다.

<222> 표 10: 티오트로퓸 브로마이드 : n-부탄올이 2 : 1에 근접한 화학양론을 갖는 n-부탄올 함유 티오트로퓸 브로마이드의 용매화물 형태의 X-선 분말 반사(30° 이하 2Θ) 및 강도(표준화됨)

<223>

2 Θ [°]	d [Å]	I/I₀ [%]
13,08	6,75	4
8,99	9,83	21
8,09	10,93	21
6,89	12,84	5
6,61	13,38	70
6,53	13,54	13
5,77	15,34	37
5,38	16,46	11
4,94	17,95	85
4,49	19,77	38
4,36	20,36	3
4,26	20,83	24
4,15	21,41	100
3,91	22,71	8
3,82	23,27	9
3,68	24,15	23
3,62	24,56	16
3,55	25,03	15
3,47	25,66	13
3,42	26,03	16
3,31	26,95	14
3,27	27,27	9
3,20	27,89	10
3,17	28,12	6
3,03	29,48	11
2,99	29,87	16

<224>

<225> 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 DMA 용매화물의 특성

<226> 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 DMA 용매화물에 대해 수득된 X-선 분말 다이어그램을 도 7에 나타내었다. 다음 표 11에 고유 피크 및 표준화된 강도를 기재하였다.

<227> 표 7: N,N-디메틸아세트아미드(=DMA) 함유 티오트로퓸 브로마이드의 용매화물 형태의 X-선 분말 반사(30° 이하 2Θ) 및 강도(표준화됨)

2Θ [°]	d [Å]	I/I$_0$ [%]
9,98	8,86	16
11,20	7,89	17
13,62	6,50	62
15,46	5,73	49
16,50	5,37	13
18,14	4,89	67
20,06	4,42	77
21,26	4,18	62
21,65	4,10	100
23,22	3,83	9
23,90	3,72	23
25,03	3,55	21
26,23	3,39	22
27,38	3,25	34
28,26	3,16	15
30,24	2,95	32

<228>

<229> 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 DMF 용매화물의 특성

<230> 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 DMF 용매화물에 대해 수득된 X-선 분말 다이어그램을 도 8에 나타내었다. 다음 표 12에 고유 피크 및 표준화된 강도를 기재하였다.

<231> 표 12: N,N-디메틸포름아미드(= DMF) 함유 티오트로퓸 브로마이드의 용매화물 형태의 X-선 분말 반사(30° 이하 2Θ) 및 강도(표준화됨)

2 Θ [°]	d [Å]	I/I₀ [%]
6,84	12,91	6
9,97	8,86	18
11,12	7,95	15
13,58	6,51	64
15,46	5,73	63
16,51	5,36	12
18,14	4,89	73
20,01	4,43	76
21,20	4,19	54
21,56	4,12	100
23,26	3,82	12
24,14	3,68	14
24,95	3,57	19
26,19	3,40	19
27,39	3,25	32
28,18	3,16	15
30,21	2,96	26

<232>

<233> 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 이소프로판올 용매화물의 특성

<234> 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 이소프로판올 용매화물에 대해 수득된 X-선 분말 다이어그램을 도 9에 나타내었다. 다음 표 13에 고유 피크 및 표준화된 강도를 기재하였다.

<235> 표 13: 티오트로퓸 브로마이드 : 이소프로판올이 2 : 1에 근접한 화학양론을 갖는 이소프로판올 함유 티오트로퓸 브로마이드의 용매화물 형태의 X-선 분말 반사(30° 이하 2Θ) 및 강도(표준화됨)

2 Θ [°]	d [Å]	I/I$_o$ [%]
13,10	6,74	9
8,95	9,87	27
8,04	11,00	24
6,89	12,84	5
6,65	13,31	50
6,57	13,47	20
5,84	15,15	30
5,77	15,35	68
5,43	16,30	15
4,96	17,88	11
4,91	18,06	100
4,48	19,80	71
4,45	19,93	24
4,38	20,26	12
4,27	20,77	44
4,22	21,05	12
4,16	21,33	89
4,11	21,58	8
3,86	23,02	12
3,78	23,54	24
3,70	24,02	30
3,61	24,64	30

<236>

3,55	25,08	32
3,44	25,85	34
3,33	26,79	7
3,30	27,02	20
3,22	27,68	16
3,19	27,93	15
3,03	29,50	15
2,99	29,86	18

<237>

<238> 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 1,2-프로판디올 용매화물의 특성

<239> 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 1,2-프로판디올 용매화물에 대해 수득된 X-선 분말 다이어그램을 도 10에 나타내었다. 다음 표 14에 고유 피크 및 표준화된 강도를 기재하였다.

<240> 표 14: 1,2-프로판디올 함유 티오트로퓸 브로마이드의 용매화물 형태의 X-선 분말 반사(30° 이하 2Θ) 및 강도(표준화됨)

2 Θ [°]	d [Å]	I/I_o [%]
6,82	12,95	5
9,94	8,89	15
11,10	7,97	17
13,43	6,59	48
15,34	5,77	71
16,32	5,43	19
18,10	4,90	83
19,97	4,44	65
21,31	4,17	100
23,11	3,85	8
23,86	3,73	42
24,71	3,60	22
25,07	3,55	24
26,05	3,42	29
27,03	3,30	34
27,88	3,20	28
30,16	2,96	25

<241>

<242> 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 피리딘 용매화물의 특성

<243> 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 피리딘 용매화물에 대해 수득된 X-선 분말 다이어그램을 도 11에 나타내었다. 다음 표 15에 고유 피크 및 표준화된 강도를 기재하였다.

<244> 표 15: 피리딘 함유 티오트로퓸 브로마이드의 용매화물 형태의 X-선 분말 반사(30° 이하 2Θ) 및 강도(표준화됨)

2 Θ [°]	d [Å]	I/I₀ [%]
6,76	13,06	44
9,94	8,89	24
11,22	7,88	7
13,48	6,57	46
15,38	5,76	69
16,40	5,40	24
18,13	4,89	100
19,94	4,45	62
21,36	4,16	79
23,92	3,72	30
25,08	3,55	31
25,97	3,43	31
27,11	3,29	34
27,96	3,19	30
30,27	2,95	29

<245>

<246> 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 3급-부탄올 용매화물의 특성

<247> 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 3급-부탄올 용매화물에 대해 수득된 X-선 분말 다이어그램을 도 12에 나타내었다. 다음 표 16에 고유 피크 및 표준화된 강도를 기재하였다.

<248> 표 16: 3급-부탄올 함유 티오트로퓸 브로마이드의 용매화물 형태의 X-선 분말 반사(30° 이하 2Θ) 및 강도(표준화됨)

2 Θ [°]	d [Å]	I/I$_0$ [%]
6,73	13,13	23
10,03	8,81	21
11,08	7,98	19
13,46	6,57	58
15,38	5,76	77
16,36	5,41	17
18,13	4,89	86
19,96	4,44	64
20,97	4,23	29
21,46	4,14	100
23,86	3,73	25
24,98	3,56	19
26,04	3,42	30
27,10	3,29	36
27,95	3,19	24
30,28	2,95	22

<249>

<250> 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 THF 용매화물의 특성

<251> 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 THF 용매화물에 대해 수득된 X-선 분말 다이어그램을 도 13에 나타내었다. 다음 표 17에 고유 피크 및 표준화된 강도를 기재하였다.

<252> 표 17: 티오트로퓸 브로마이드 : THF가 2 : 1에 근접한 화학양론을 갖는 테트라하이드로푸란(= THF) 함유 티오트로퓸 브로마이드의 용매화물 형태의 X-선 분말 반사(30° 이하 2Θ) 및 강도(표준화됨)

2 Θ [°]	d [Å]	I/I$_0$ [%]
6,98	12,65	4
10,17	8,69	10
11,28	7,84	13
13,68	6,47	58
14,95	5,92	10
15,53	5,70	65
16,48	5,37	20
18,30	4,85	95
20,11	4,41	54
20,45	4,34	29
21,19	4,19	41
21,69	4,09	100
23,31	3,81	10
24,10	3,69	79
24,89	3,58	18
25,28	3,52	39
26,20	3,40	28
27,29	3,27	60
28,02	3,18	36
29,44	3,03	7
29,92	2,98	9
30,34	2,94	26

<253>

<254> 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 THP 용매화물의 특성

<255> 티오트로퓸 브로마이드의 결정성 THP 용매화물에 대해 수득된 X-선 분말 다이어그램을 도 14에 나타내었다. 다음 표 18에 고유 피크 및 표준화된 강도를 기재하였다.

<256> 표 18: 티오트로퓸 브로마이드 : THP가 2 : 1에 근접한 화학양론을 갖는 테트라하이드로피란(= THP) 함유 티오트로퓸 브로마이드의 용매화물 형태의 X-선 분말 반사(30° 이하 2Θ) 및 강도(표준화됨)

2 Θ [°]	d [Å]	I/I₀ [%]
6,95	12,71	5
9,89	8,94	28
11,10	7,97	23
13,54	6,54	67
15,41	5,75	57
16,56	5,35	10
18,13	4,89	71
19,97	4,44	76
20,97	4,23	41
21,52	4,13	100
22,86	3,89	8
23,45	3,79	14
24,37	3,65	19
24,69	3,60	22
25,18	3,53	13
25,98	3,43	22
27,48	3,24	21
28,12	3,17	18
30,00	2,98	23

<257>

<258> 본 발명에 따른 티오트로퓸 브로마이드 형태를 포함하는 제형

<259> 본 발명에 따른 결정성 티오트로퓸 브로마이드 형태는 특히, 예를 들면, 흡입 투여용 약제학적 제형, 예를 들면, 흡입성 분말 또는 예를 들면 추진제-함유 에어로졸 제형, 특히 흡입성 분말 및 추진제-함유 에어로졸 현탁액의 제조에 적합하다. 이들 약제학적 제형 또는 조성물은 결정성 티오트로퓸 형태 이외에 베타미메틱, EGFR 억제제, PDEIV-억제제, 스테로이드, 및 LTD4 길항제로부터 선택된 본 발명에 따른 하나 이상의 추가의 활성 성분을 임의로 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 함유할 수 있다.

<260> 흡입성 분말

<261> 본 발명은 또한 생리학적으로 허용되는 부형제와 함께 결합된 본 발명에 따른 결정성 티오트로퓸 브로마이드 형태인 0.001 내지 3%의 티오트로퓸을 함유하는 흡입성 분말에 관한 것이다. 티오트로퓸은 암모늄 양이온을 의미한다.

<262> 0.01 내지 2%의 티오트로퓸을 포함하는 흡입성 분말이 본 발명에 따라 바람직하다. 특히 바람직한 흡입성 분말은 티오트로퓸을 약 0.03 내지 1%, 바람직하게는 0.05 내지 0.6%, 특히 바람직하게는 0.06 내지 0.3%의 양으로 포함한다. 특히 중요하게는, 본 발명에 따라 최종적으로 약 0.08 내지 0.22%의 티오트로퓸을 포함하는 흡입성 분말이 바람직하다.

<263> 상기한 티오트로퓸의 양은 함유된 티오트로퓸 양이온의 양을 기준으로 한다.

<264> 본 발명의 목적을 위해 사용되는 부형제를 당해 기술분야에 공지된 현행 방법을 사용하여 적합하게 분쇄하고/하거나 체질하여 제조한다. 본 발명에 따라 사용되는 부형제는 또한 상이한 평균 입자 크기의 부형제 분획을 혼합하여 수득되는 부형제의 혼합물일 수 있다.

<265> 본 발명에 따른 흡입제에 사용하기 위한 흡입성 분말을 제조하는데 사용할 수 있는 생리학적으로 허용되는 부형

제의 예는 모노삭카라이드(예를 들면, 글루코스, 프럭토스 또는 아라비노즈), 디삭카라이드(예를 들면, 락토즈, 삭카로스, 말토스, 트레할로스), 올리고- 및 폴리삭카라이드(예를 들면, 덱스트란, 덱스트린, 말토덱스트린, 전분, 셀룰로스), 폴리알콜(예를 들면, 소르비톨, 만니톨, 자일리톨), 사이클로덱스트린(예를 들면, α-사이클로덱스트린, β-사이클로덱스트린, χ-사이클로덱스트린, 메틸-β-사이클로덱스트린, 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린), 아미노산(예를 들면, 아르기닌 하이드로클로라이드) 또는 염(예를 들면, 나트륨 클로라이드, 칼슘 카보네이트), 또는 이의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는, 모노삭카라이드 또는 디삭카라이드가 사용되고, 동시에 락토즈 또는 글루코스를 사용하는 것이 바람직하고, 특히, 이에 제한되지 않고, 이의 수화물 형태가 사용된다. 본 발명의 목적을 위해, 락토즈는 특히 바람직한 부형제이다.

<266> 본 발명의 범위내에 따른 흡입성 분말 부형제는 최대 평균 입자 크기가 250㎛ 이하, 바람직하게는 10 내지 150㎛, 가장 바람직하게는 15 내지 80㎛이다. 때때로, 평균 입자 크기가 1 내지 9㎛인 보다 미세한 부형제 분획을 상기한 부형제로 부가하는 것이 적합할 수 있다. 이들 보다 미세한 부형제는 또한 상기한 가능한 부형제 그룹으로부터 선택된다. 평균 입자 크기를 당해 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 측정할 수 있다(참조: WO 02/30389, 단락 A 및 C). 최종적으로, 본 발명에 따른 흡입성 분말을 제조하기 위해, 바람직하게는 평균 입자 크기가 0.5 내지 10㎛, 특히 바람직하게는 1 내지 5㎛인 것을 특징으로 하는 미분화된 결정성 티오트로퓸 브로마이드 무수물을 부형제 혼합물에 첨가하였다(참조: WO 02/30389, 단락 B). 활성 물질을 분쇄 및 미분화하기 위한 방법은 선행 기술분야에 공지되어 있다.

<267> 구체적으로 제조되지 않은 경우, 부형제 혼합물을 부형제로서 사용할 수 있고, 평균 입자 크기가 10 내지 50㎛이고, 0.5 내지 6㎛의 미분 함량이 10%인 부형제를 사용하는 것이 특히 바람직하다.

<268> 평균 입자 크기는 건조 분산 방법을 사용하여 레이저 회절계로 측정된 용적 분포의 50% 값을 의미한다. 평균 입자 크기는 당해 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 측정할 수 있다(참조: WO 02/30389, 단락 A 및 C). 유사하게는, 이러한 예에서 10% 미분 함량은 레이저 회절계를 사용하여 측정한 용적 분포 10% 값이다. 다시 말해, 본 발명의 목적을 위해, 10% 미분 함량은 (용적 분포를 기준으로 하여) 입자 양의 10%가 발견되는 것 이하의 입자 크기를 의미한다.

<269> 본 발명의 범위내에 사용된 %는 달리 나타내지 않는 한 항상 중량%이다.

<270> 특히 바람직한 흡입성 분말에서, 부형제는 평균 입자 크기 12 내지 35㎛, 특히 바람직하게는 13 내지 30㎛을 특징으로 한다. 10% 미분 함량이 약 1 내지 4㎛, 바람직하게는 약 1.5 내지 3㎛인 흡입성 분말이 또한 특히 바람직하다.

<271> 본 발명에 따른 흡입성 분말은 본 발명의 단일 용량의 정확성의 관점에서 높은 균질성에 의해 기준으로 하는 문제에 따라 특징을 갖는다. 이는 < 8% , 바람직하게는 < 6% , 가장 바람직하게는 < 4%의 범위내에 있다.

<272> 출발 물질을 칭량한 후, 흡입성 분말을 부형제 및 활성 물질로부터 당해 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 제조하였다. 예를 들면. WO 02/30390의 기재를 참조할 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 흡입성 분말은, 예를 들면, 하기한 방법으로 수득할 수 있다. 하기한 제조방법에서, 성분을 흡입성 분말의 상기한 조성물에 기재된 중량비로 사용하였다.

<273> 먼저, 부형제 및 활성 물질을 적합한 혼합 용기에 넣는다. 사용되는 활성 물질의 평균 입자 크기는 0.5 내지 10㎛, 바람직하게는 1 내지 6㎛, 가장 바람직하게는 2 내지 5㎛이다. 부형제 및 활성 물질을 바람직하게는 메쉬 크기가 0.1 내지 2mm, 바람직하게는 0.3 내지 1mm, 가장 바람직하게는 0.3 내지 0.6mm인 과립화 체 또는 체를 사용하여 부가하고, 바람직하게는, 부형제를 먼저 부가하고, 이어서, 활성 물질을 혼합 용기에 부가하였다. 이러한 혼합 과정 동안, 2개의 성분을 바람직하게는 배치로 부가하였다. 2개의 성분을 교호 층으로 체질하는 것이 특히 바람직하다. 부형제를 활성 물질과 혼합할 수 있고, 동시에 2개의 성분을 추가로 부가할 수 있다. 그러나, 바람직하게는, 혼합은 단지 2개의 성분이 층으로 체질되는 경우에만 수행된다.

<274> 본 발명은 또한 호흡곤란 치료, 특히 COPD 및/또는 천식 치료용 약제학적 조성물을 제조하기 위한 본 발명에 따른 흡입성 분말의 용도에 관한 것이다.

<275> 본 발명에 따른 흡입성 분말을, 예를 들면, 측정 챔버(예를 들면, US 4570630A에 따름) 또는 다른 방법(예를 들면, DE 36 25 685A에 따름)으로 저장소로부터 단일 용량을 계량하여 흡입기를 사용하여 투여할 수 있다. 그러나, 바람직하게는, 본 발명에 따른 흡입성 분말을 캡슐(소위 흡입제를 제조하기 위한)로 충전시키고, 흡입기, 예를 들면, WO 94/28958에 기재된 것에 사용된다.

<276> 가장 바람직하게는, 본 발명에 따른 흡입성 분말을 함유하는 캡슐을 도 15에 나타낸 흡입기를 사용하여 투여한다. 이 흡입기는 2개의 윈도우(2)를 포함하는 하우징(1), 데크(deck)(3)(여기에, 공기 주입 포트(ports)가 존재하고, 스크린 하우징(4)을 통해 보호된 스크린(5)가 제공된다), 데크(3)에 연결된 흡입 챔버(6)(여기에, 2개의 날카로운 핀(7) 및 스프링(8)에 대해 이동가능한 카운터(counter)가 제공된 푸쉬버튼(9)이 있다), 및 마우스피스(mouthpiece)(12)(스위치로 개폐될 수 있는 스핀들(10) 및 유동 저항을 조절하기 위한 공기구멍(13)을 통해, 하우징(1), 데크(3) 및 커버(11)에 연결됨)을 특징으로 한다.

<277> 본 발명은 추가로 호흡곤란 치료용, 특히 COPD 및/또는 천식 치료용 약제학적 조성물을 제조하기 위한, 상기한 도 15에 기재된 흡입기가 사용되는 것을 특징으로 하는, 하나 또는 수개, 바람직하게는 하나의 본 발명에 따른 결정성 티오트로퓸 브로마이드 형태를 함유하는 흡입성 분말의 용도에 관한 것이다.

<278> 분말-충전된 캡슐을 사용하는 본 발명에 따른 결정성 티오트로퓸 브로마이드 형태를 포함하는 흡입성 분말의 투여용으로, 캡슐은 합성 플라스틱으로부터 선택된 물질, 가장 바람직하게는 폴리에틸렌, 폴리카보네이트, 폴리에스테르, 폴리프로필렌 및 폴리에틸렌 테레프탈레이트로부터 선택된 물질을 사용하는 것이 특히 바람직하다. 특히 바람직한 합성 플라스틱 물질은 폴리에틸렌, 폴리카보네이트 또는 폴리에틸렌 테레프탈레이트이다. 폴리에틸렌이 본 발명에 따라 특히 바람직한 캡슐 물질 중 하나로서 사용되는 경우, 밀도가 900 내지 1000kg/m^3, 바람직하게는 940 내지 980kg/m^3, 보다 바람직하게는 약 960 내지 970kg/m^3인 폴리에틸렌(고밀도 폴리에틸렌)을 사용하는 것이 바람직하다. 본 발명에 따른 합성 플라스틱을 당해 기술분야에 공지된 제조 방법을 사용하는 다양한 방법으로 제조할 수 있다. 플라스틱의 사출 성형이 본 발명에 따라 바람직하고, 몰드 이형제를 사용하지 않는 사출 성형이 특히 바람직하다. 이러한 제조방법은 잘 정의되어 있고, 특히 재생가능함을 특징으로 한다.

<279> 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 상기한 흡입성 분말을 포함하는 상기한 캡슐에 관한 것이다. 이들 캡슐은 흡입성 분말 약 1 내지 20mg, 바람직하게는 약 3 내지 15mg, 가장 바람직하게는 약 4 내지 12mg을 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 바람직한 제형은 흡입성 분말 4 내지 6mg을 포함할 수 있다. 본 발명에 따라 동등하게 중요하게는, 본 발명에 따른 제형을 8 내지 12mg의 양으로 포함하는 흡입용 캡슐이다.

<280> 본 발명은 또한 도 15에 따른 흡입기로 연결된 본 발명에 따른 일정 함량의 흡입성 분말을 특징으로 하는 상기한 캡슐의 하나 이상으로 이루어진 흡입 키트에 관한 것이다.

<281> 본 발명은 또한 본 발명에 따른 호흡곤란 치료용, 특히 COPD 및/또는 천식 치료용 약제학적 조성물을 제조하기 위한 일정 함량의 흡입성 분말을 특징으로 하는 상기한 캡슐의 용도에 관한 것이다.

<282> 빈 캡슐에 본 발명에 따른 흡입성 분말을 채워, 본 발명에 따른 흡입성 분말을 포함하는 충전된 캡슐을 당해 기술분야에 공지된 방법으로 제조한다.

<283> 본 발명에 따른 흡입성 분말의 예

<284> 다음 예는 본 발명의 범위를 하기한 시험 양태로 제한하려는 것이 아니라 본 발명을 보다 상세하게 설명하는 것이다.

<285> 활성 물질

<286> 본 발명에 따른 결정성 티오트로퓸 브로마이드 형태를 사용하여 본 발명에 따른 흡입성 분말을 제조하였다. 이들 형태의 미분화는 당해 기술분야에 공지된 방법과 유사하게 수행될 수 있다(참조: WO 03/078429A1). 본 발명의 범위내에 본 발명에 따른 결정성 티오트로퓸 브로마이드 형태의 평균 입자 크기에 관련하여, 이를 당해 기술분야에 공지된 측정 방법(참조: WO 03/078429A1, 단락 D.2)을 사용하여 측정하였다.

<287> 부형제:

<288> 다음 실시예에서, 락토즈-일수화물을 부형제로서 사용하였다. 예를 들면, 이들은 시판된다[제조원: Borculo Domo Ingredients, Borculo/NL, 상표명: Lactochem Extra Fine Powder]. 입자 크기 및 비표면적에 대한 본 발명에 따른 세목은 이러한 락토즈의 등급에 의해 충족될 수 있다. 예를 들면, 다음 실시예에서 다음과 같은 설명된 락토즈의 배치를 사용한다.

<289> 분말 제형의 제조:

<290> 장치

<291> 다음 기계 및 장치는, 예를 들면, 흡입성 분말을 제조하는데 사용될 수 있다:

<292> 혼합 용기 또는 분말 혼합기: Turbulamischer 2 L, Type 2C; 제조원: Willy A. Bachofen AG, CH-4500 Basel

<293> 핸드-헬드(Hand-held) 스크린: 0.135mm 메쉬 크기

<294> 빈 흡입 캡슐을 수동으로 또는 기계적으로 티오트로퓸을 함유하는 흡입성 분말로 충전시킬 수 있다. 다음 장치를 사용할 수 있다.

<295> 캡슐 충전 기계:

<296> MG2, Type G100, 제조원: MG2 S.r.l, I-40065 Pian di Macina di Pianoro (BO), Italy

<297> 제형 실시예:

<298> 제형 실시예 1 - 분말 혼합물:

<299> 분말 혼합물을 제조하기 위해, 부형제 299.39g 및 미분화된 결정성 티오트로퓸 브로마이드 무수물 0.61g을 사용하였다.

<300> 부형제 약 40-45g을 메쉬 크기가 0.315mm인 핸드-헬드 스크린을 통한 적합한 혼합 용기에 위치시켰다. 이어서, 배치 중 결정성 티오트로퓸 브로마이드 무수물 약 90-110mg 및 배치 중 부형제 약 40-45g을 교호층으로 체질하였다. 부형제 및 활성 물질을 7 및 6개의 층으로 각각 부가하였다.

<301> 체질한 후, 성분을 혼합하고(속도 900rpm으로 혼합). 최종 혼합물을 핸드-헬드 스크린을 통해 2회 이상 통과시키고, 이어서, 다시 900rpm에서 혼합하였다.

<302> 제형 실시예 1에 기재된 방법을 사용하여 적합한 플라스틱 캡슐에 패킹되어 다음 흡입용 캡슐을 제조할 수 있는 흡입성 분말을 수득할 수 있다.

<303> 제형 실시예 2:

<304> 티오트로퓸 브로마이드 무수물: 0.0113mg

<305> 락토즈 일수화물: 5.4887mg

<306> 캡슐: 100.0mg

<307> 합계: 105.5mg

<308> 제형 실시예 3:

<309> 티오트로퓸 브로마이드 무수물: 0.0225mg

<310> 락토즈 일수화물: 5.4775mg

<311> 폴리에틸렌 캡슐: 100.0mg

<312> 합계: 105.5mg

<313> 제형 실시예 4:

<314> 티오트로퓸 브로마이드 무수물: 0.0056mg

<315> 락토즈 일수화물: 5.4944mg

<316> 폴리에틸렌 캡슐: 100.0mg

<317> 합계: 105.5mg

<318> 제형 실시예 5:

<319> 티오트로퓸 브로마이드 무수물: 0.0113mg

<320> 락토즈 일수화물:* 5.4887mg

<321> 캡슐: 100.0mg

<322> 합계: 105.5mg

<323> *) 락토즈는 5%의 정확히 첨가된 미분 함량의 평균 입자 크기가 약 4㎛인 미분화된 락토즈 일수화물을 포함한다.

<324> 제형 실시예 6:

<325> 티오트로퓸 브로마이드 무수물: 0.0225mg

<326> 락토즈 일수화물:* 5.4775mg

<327> 폴리에틸렌 캡슐: 100.0mg

<328> 합계: 105.5mg

<329> *) 락토즈는 5%의 정확히 첨가된 미분 함량의 평균 입자 크기가 약 4㎛인 미분화된 락토즈 일수화물을 포함한다.

<330> 제형 실시예 7:

<331> 티오트로퓸 브로마이드 무수물: 0.0056mg

<332> 락토즈 일수화물:* 5.4944mg

<333> 폴리에틸렌 캡슐: 100.0mg

<334> 합계: 105.5mg

<335> *) 락토즈는 5%의 정확히 첨가된 미분 함량의 평균 입자 크기가 약 4㎛인 미분화된 락토즈 일수화물을 포함한다.

<336> 상기한 실시예를 하기 설명된 티오트로퓸 브로마이드의 다른 결정형 중 하나와 유사하게 적용될 수 있다는 것이 당해 기술분야의 숙련가들에게 명백하다. 다른 용매화물 중 하나를 포함하는 생성물을 수득하기 위해서, 제형 실시예 1 및 또한 제형 실시예 2 내지 7에 따른 본 발명에 따른 분말 혼합물을 티오트로퓸 브로마이드 무수물 대신에 본 발명에 따른 다른 결정성 용매화물 중 하나를 사용하여 용이하게 수득할 수 있다.

<337> 추진제-함유 에어로졸 현탁액

<338> 본 발명에 따른 결정성 티오트로퓸 브로마이드 형태는 임의로 또한 추진제-함유 흡입성 에어로졸의 형태로 투여될 수 있다. 에어로졸 현탁액은 특히 이를 위해 적합하다.

<339> 따라서, 본 발명은 또한 임의로 하나 이상의 다른 추진제 기체, 바람직하게는 프로판, 부탄, 펜탄, 디메틸에테르, $CHClF_2$, CH_2F_2, CF_3CH_3, 이소부탄, 이소펜탄 및 네오펜탄으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 것과 결합된 추진제 기체 HFA 227 및/또는 HFA 134a 중 본 발명에 따른 결정성 티오트로퓸 브로마이드 형태의 현탁액에 관한 것이다.

<340> 본 발명에 따른 현탁액은 추진제 기체로서 단지 HFA 227, HFA 227 및 HFA 134a의 혼합물을 포함하고, 단지 HFA 134a가 바람직하다.

<341> 추진제 기체 HFA 227 및 HFA 134a의 혼합물을 본 발명에 따른 현탁액 제형에 사용하는 경우, 2개의 추진제 기체 성분이 사용되는 중량비가 자유롭게 변할 수 있다. 프로판, 부탄, 펜탄, 디메틸에테르, $CHClF_2$, CH_2F_2, CF_3CH_3, 이소부탄, 이소펜탄 및 네오펜탄으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 다른 추진제 기체가 본 발명에 따른 현탁액 제형 중에 추진제 기체 HFA 227 및/또는 HFA 134a 이외에 사용되는 경우, 이러한 추가의 추진제 기체 성분의 양은 바람직하게는 50% 미만, 바람직하게는 40% 미만, 특히 바람직하게는 30% 미만이다.

<342> 본 발명에 따른 현탁액은 바람직하게는 티오트로퓸 양이온의 양이 본 발명에 따라 0.001 내지 0.8%, 바람직하게는 0.08 내지 0.5%, 특히 바람직하게는 0.2 내지 0.4%가 되도록 티오트로퓸 브로마이드의 양을 포함한다. 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 범위내 기재된 퍼센트는 항상 중량%이다.

<343> 몇몇의 경우, 용어 현탁액 제형은 본 발명의 범위내에서 용어 현탁액 대신에 사용된다. 두 용어는 본 발명의 범위내에서 동등하게 간주된다.

<344> 본 발명에 따른 추진제-함유 흡입성 에어로졸 또는 현탁액 제형은 또한 다른 성분, 예를 들면, 표면활성제(계면

활성제), 보조제, 항산화제 또는 향미제를 포함할 수 있다.

<345> 임의로 본 발명에 따른 현탁액에 존재하는 계면활성제는 바람직하게는 Polysorbate 20, Polysorbate 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08, 이소프로필 미리스테이트, 올레산, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, Brij, 에틸 올레에이트, 글리세릴 트리올레에이트, 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 모노올레에이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 모노리시놀레에이트, 세틸알콜, 스테릴알콜, 세틸피리디늄 클로라이드, 블록 중합체, 천연 유지, 에탄올 및 이소프로판올로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 상기한 현탁액 보조제 Polysorbate 20, Polysorbate 80, Myvacet 9-45, Myvacet 9-08 또는 이소프로필 미리스테이트가 사용되는 것이 바람직하고, Myvacet 9-45 또는 이소프로필 미리스테이트가 가장 바람직하게 사용된다.

<346> 본 발명에 따른 현탁액이 계면활성제를 포함하는 경우, 바람직하게는 0.0005 내지 1%, 특히 바람직하게는 0.005 내지 0.5%의 양으로 사용된다.

<347> 본 발명에 따른 현탁액에 임의로 포함되는 보조제는 바람직하게는 알라닌, 알부민, 아스코르브산, 아스파르탐, 베타인, 시스테인, 인산, 질산, 염산, 황산 및 시트르산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 바람직하게는 아스코르브산, 인산, 염산 또는 시트르산을 사용하고, 염산 또는 시트르산이 가장 바람직하게 사용된다.

<348> 보조제가 본 발명에 따른 현탁액에 존재하는 경우, 바람직하게는 0.0001 내지 1.0%, 바람직하게는 0.0005 내지 0.1%, 특히 바람직하게는 0.001 내지 0.01%의 양으로 사용되고, 0.001 내지 0.005%의 양이 특히 본 발명에 따라 중요하다.

<349> 본 발명에 따른 현탁액에 임의로 포함되는 항산화제는 바람직하게는 아스코르브산, 시트르산, 나트륨 에데테이트, 에디트산, 토코페롤, 부틸하이드록시톨루엔, 부틸하이드록시아니솔 및 아스코르빌팔미테이트로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 토코페롤, 부틸하이드록시톨루엔, 부틸하이드록시아니솔 또는 아스코르빌팔미테이트가 바람직하게 사용된다.

<350> 본 발명에 따른 현탁액에 임의로 포함되는 향미제는 바람직하게는 페파민트, 삭카린, 덴토민트, 아스파르탐 및 에테르성 오일(예를 들면, 시나몬, 아니스, 멘톨, 장뇌)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 페파민트 또는 Dentomint®가 특히 바람직하다.

<351> 흡입에 의한 투여의 관점에서, 활성 물질을 미분된 형태로 제공하는 것이 중요하다. 이러한 목적을 위해, 본 발명에 따른 결정성 티오트로퓸 브로마이드 형태를 선행 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 미분된 형태로 수득한다. 활성 물질의 미분화 방법은 당해 기술분야에 공지되어 있다. 바람직하게는 활성 물질을 미분화한 후, 평균 입자 크기는 0.5 내지 10㎛, 바람직하게는 1 내지 6㎛, 특히 바람직하게는 1.5 내지 5㎛이다. 바람직하게는 활성 물질 입자의 50% 이상, 바람직하게는 60% 이상, 특히 바람직하게는 70% 이상이 상기한 크기 내의 입자 크기를 갖는다. 특히 바람직하게는 활성 물질 입자의 80% 이상, 가장 바람직하게는 90% 이상이 상기한 크기 내의 입자 크기를 갖는다.

<352> 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 2개의 활성 물질 중 하나만 포함하고 다른 부가제를 포함하지 않는 현탁액에 관한 것이다.

<353> 본 발명에 따른 현탁액을 당해 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 이를 위해, 제형의 구조는 추진제 기체 또는 기체(임의로 저온에서)와 혼합하고, 적합한 용기로 충전시킨다.

<354> 본 발명에 따른 상기한 추진제-함유 현탁액을 당해 기술분야에 공지된 흡입기(pMDIs = 가압 계량된 용량 흡입기)를 사용하여 투여할 수 있다. 따라서, 다른 양태에서, 본 발명은 이들 현탁액의 투여에 적합한 하나 이상의 흡입기와 결합된 상기한 현탁액 형태의 약제학적 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기한 본 발명에 따른 추진제-함유 현탁액을 포함함을 특징으로 하는 흡입기에 관한 것이다.

<355> 본 발명은 또한 적합한 밸브로 맞추는 경우, 적합한 흡입기에 사용될 수 있고, 본 발명에 따른 상기한 추진제-함유 현탁액 중 하나를 함유하는 용기(카트리지)에 관한 것이다. 적합한 용기(카트리지) 및 추진제-함유 현탁액을 포함하는 이들 카트리지를 충전하는 방법은 본 발명에 따른 당해 기술분야에 공지되어 있다.

<356> 티오트로퓸의 약제학적 활성의 관점에서, 본 발명은 또한 흡입 또는 코 투여용, 바람직하게는 흡입 또는 코 치료용 약제학적 조성물을 제조하기 위한 약제학적 조성물을 제조하기 위한 본 발명에 따른 현탁액의 용도에 관한 것이고, 당해 질환은 항콜린제로 치료학적 이익을 나타낼 수 있다.

<357> 특히 바람직하게는 본 발명은 또한 호흡곤란, 바람직하게는 천식 또는 COPD 치료용 약제학적 조성물을 제조하기

위한 본 발명에 따른 현탁액의 용도에 관한 것이다.

<358> 다음 실시예는 다음 예의 방법에 의한 양태로 제한하려는 것이 아니라 본 발명을 추가로 설명하려는 것이다.

<359> 에어로졸 현탁액 제형의 실시예

<360> 활성 물질 및 추진제 기체 이외에 다른 성분을 포함하는 현탁액:

<361> 제형 실시예 8:

성분	농도 [% w/w]
티오트로퓸 브로마이드 무수물	0.04
올레산	0.005
HFA-227	99.955

<362>

<363> 제형 실시예 9:

성분	농도 [% w/w]
티오트로퓸 브로마이드 무수물	0.02
올레산	0.01
HFA-227	60.00
HFA-134a	39.97

<364>

<365> 제형 실시예 10:

성분	농도 [% w/w]
티오트로퓸 브로마이드 무수물	0.02
이소프로필미리스테이트	1.00
HFA-227	98.98

<366>

<367> 제형 실시예 11:

성분	농도 [% w/w]
티오트로퓸 브로마이드 무수물	0.02
Myvacet 9-45	0.3
HFA-227	99.68

<368>

<369> 제형 실시예 12:

성분	농도 [% w/w]
티오트로퓸 브로마이드 무수물	0.02
Myvacet 9-45	0.1
HFA-227	60.00
HFA-134a	39.88

<370>

<371> 제형 실시예 13:

성분	농도 [% w/w]
티오트로퓸 브로마이드 무수물	0.04
폴리소르베이트 80	0.04
HFA-227	99.92

<372>

<373> 제형 실시예 14:

성분	농도 [% w/w]
티오트로퓸 브로마이드 무수물	0.01
폴리소르베이트 20	0.20
HFA-227	99.78

<374>

<375> 제형 실시예 15:

성분	농도 [% w/w]
티오트로퓸 브로마이드 무수물	0.04
Myvacet 9-08	01.00
HFA-227	98.96

<376>

<377> 제형 실시예 16:

성분	농도 [% w/w]
티오트로퓸 브로마이드 무수물	0.02
이소프로필미리스테이트	0.30
HFA-227	20.00
HFA-134a	79.68

<378>

<379> 제형 실시예 17:

성분	농도 [% w/w]
티오트로퓸 브로마이드 무수물	0.02
HFA-227	60.00
HFA-134a	39.98

<380>

<381> 제형 실시예 18:

성분	농도 [% w/w]
티오트로퓸 브로마이드 무수물	0.02
HFA-227	99.98

<382>

<383> 제형 실시예 19:

성분	농도 [% w/w]
티오트로퓸 브로마이드 무수물	0.02
HFA-134a	99.98

<384>

<385> 제형 실시예 20:

성분	농도 [% w/w]
티오트로퓸 브로마이드 무수물	0.02
HFA-227	99.98

<386>

<387> 제형 실시예 21:

성분	농도 [% w/w]
티오트로퓸 브로마이드 무수물	0.02
HFA-134a	99.98

<388>

<389> 제형 실시예 22:

성분	농도 [% w/w]
티오트로퓸 브로마이드 무수물	0.02
HFA-227	20.00
HFA-134a	79.98

<390>

<391> 제형 실시예 23:

<392>

성분	농도 [% w/w]
티오트로퓸 브로마이드 무수물	0.04
HFA-227	40.00
HFA-134a	59.96

<393> 제형 실시예 24:

<394>

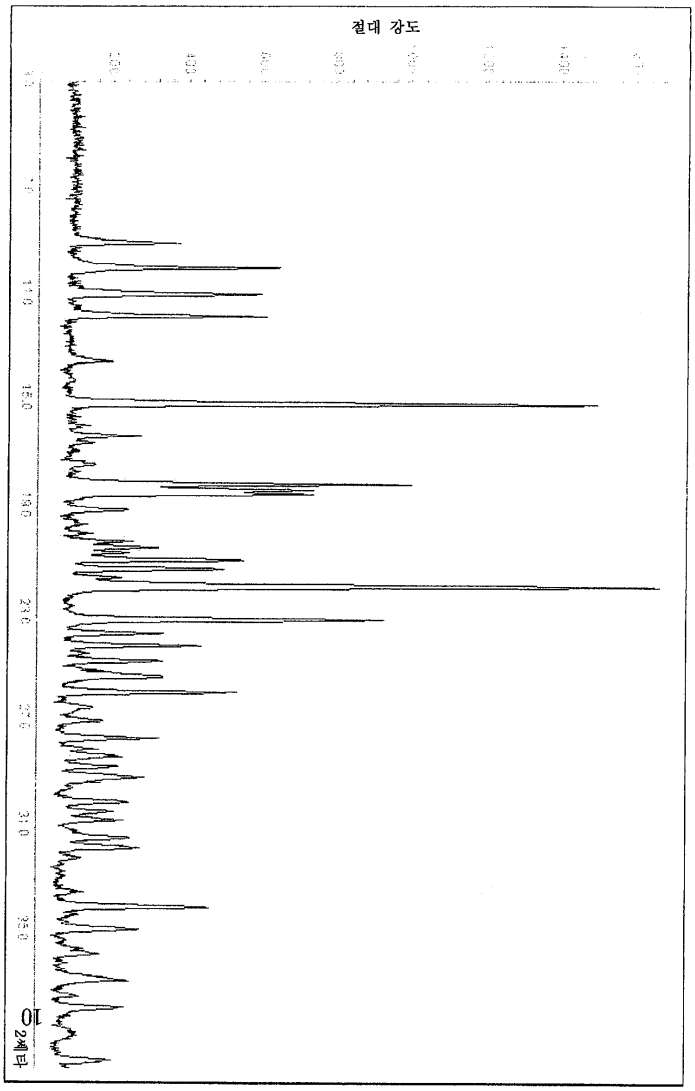
성분	농도 [% w/w]
티오트로퓸 브로마이드 무수물	0.04
HFA-227	80.00
HFA-134a	19.96

<395> 상기한 실시예는 상기한 티오트로퓸 브로마이드의 다른 결정형 중 하나와 유사하게 적용될 수 있다는 것이 당해 기술분야의 숙련가들에게 명백하다. 본 발명에 따른 다른 용매화물 중 하나를 포함하는 생성물을 수득하기 위해, 제형 실시예 8 내지 24는 티오트로퓸 브로마이드 무수물 대신에 본 발명에 따른 다른 결정성 용매화물 중 하나를 사용하여 용이하게 수득할 수 있다.

도면

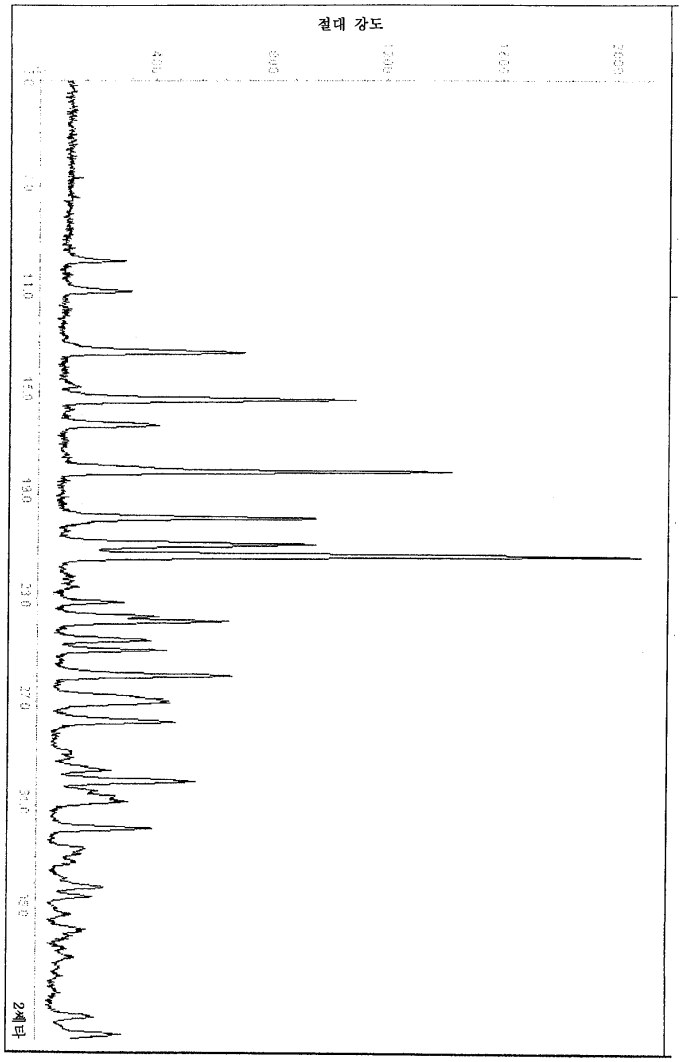
도면1

본 발명에 따른 무수 결정성 티오트로퓸 브로마이드의 X-선 분말 다이어그램



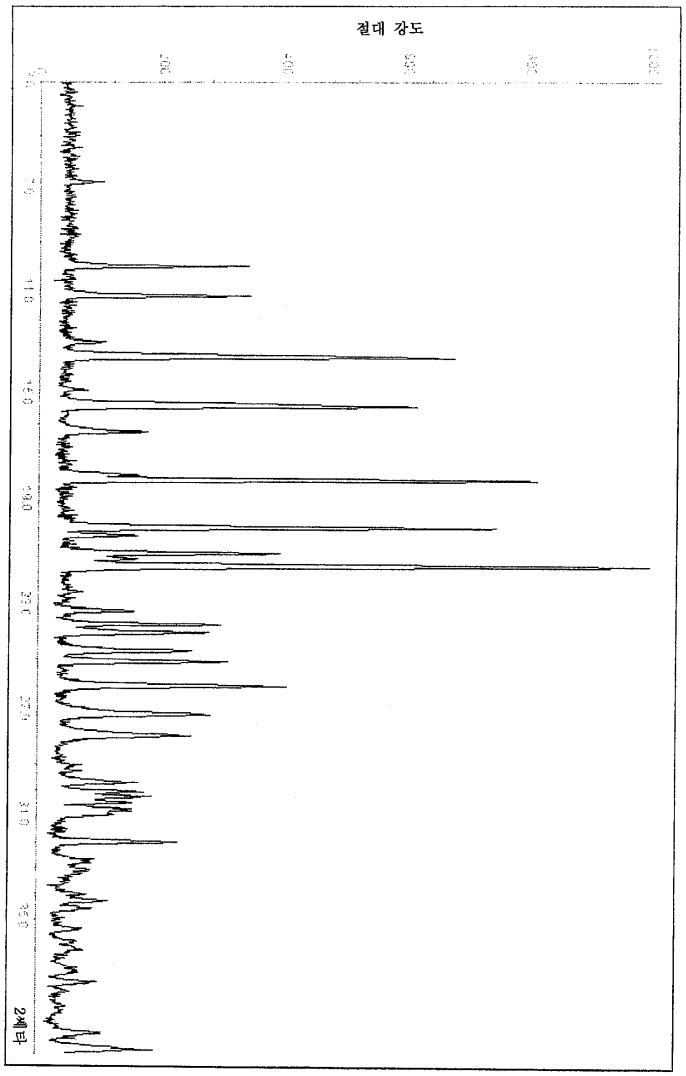
도면2

티오트로퓸 브로마이드의 결정성 디옥산 용매화물의
X-선 분말 다이어그램



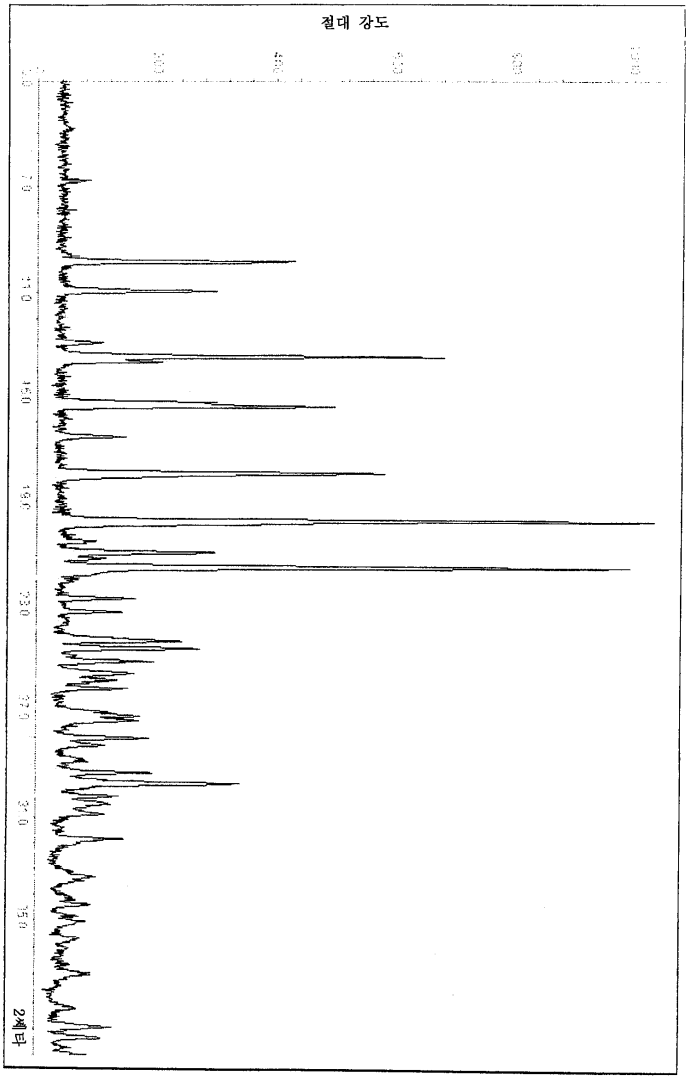
도면3

티오트로퓸 브로마이드의 결정성 에탄올 용매화물의 X-선 분말 다이어그램



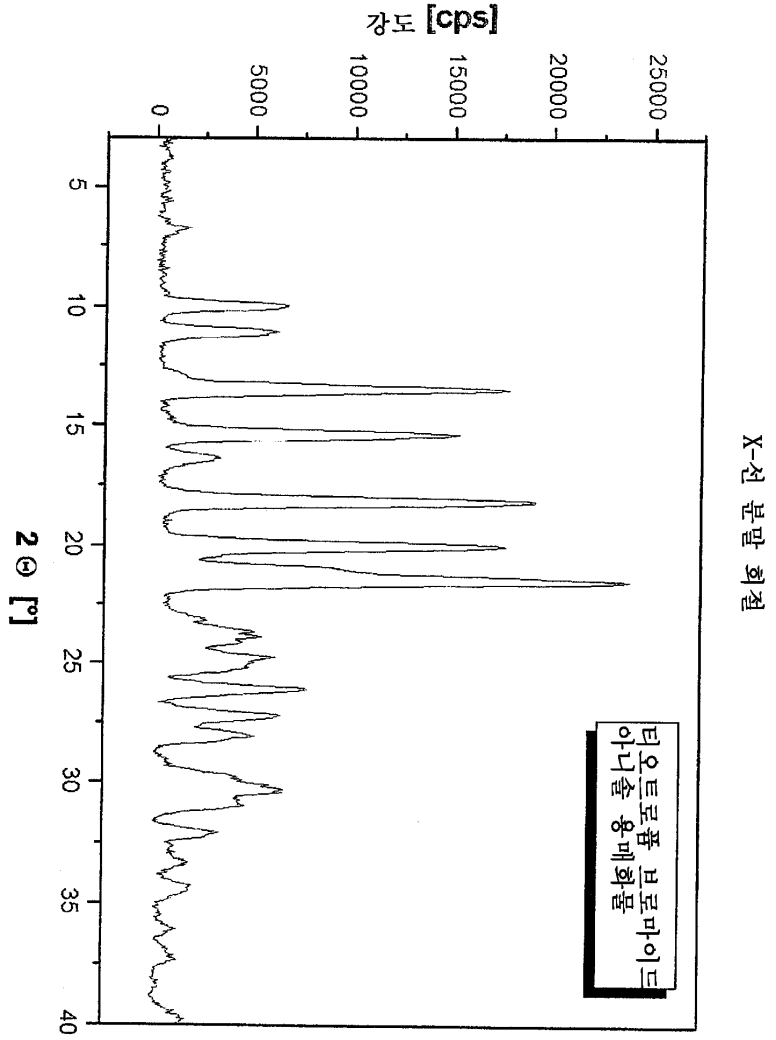
도면4

티오트로퓸 브로마이드의 결정성 메탄올 용매화물의
X-선 분말 다이어그램



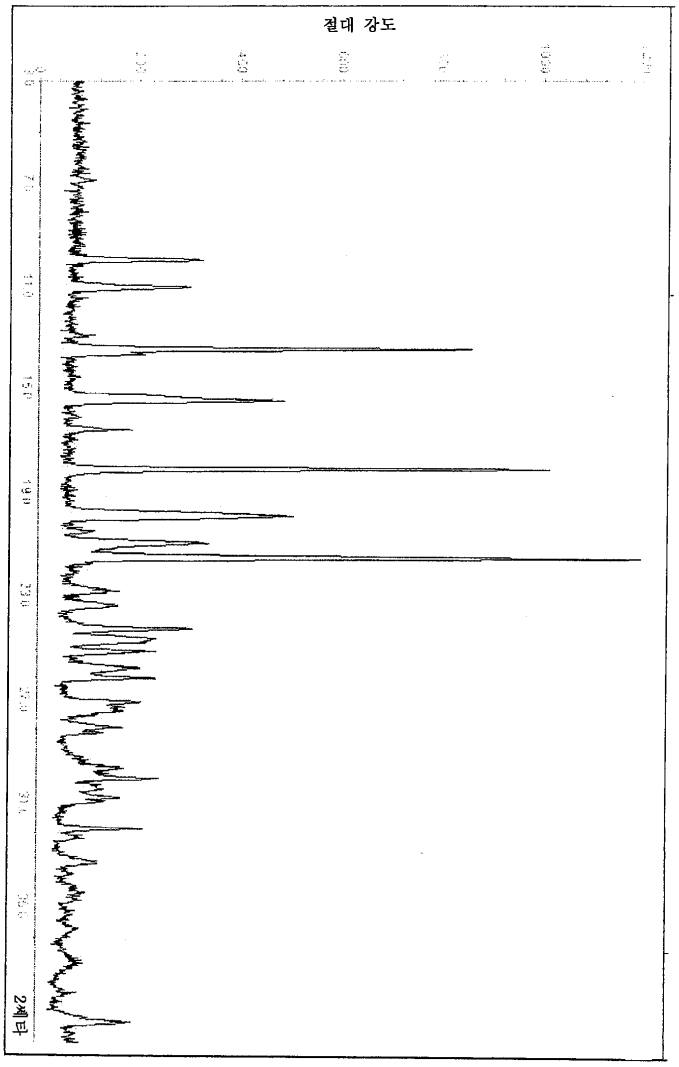
도면5

티오트로퓸 브로마이드의 결정성 아니솔 용매화물의 X-선 분말 다이어그램

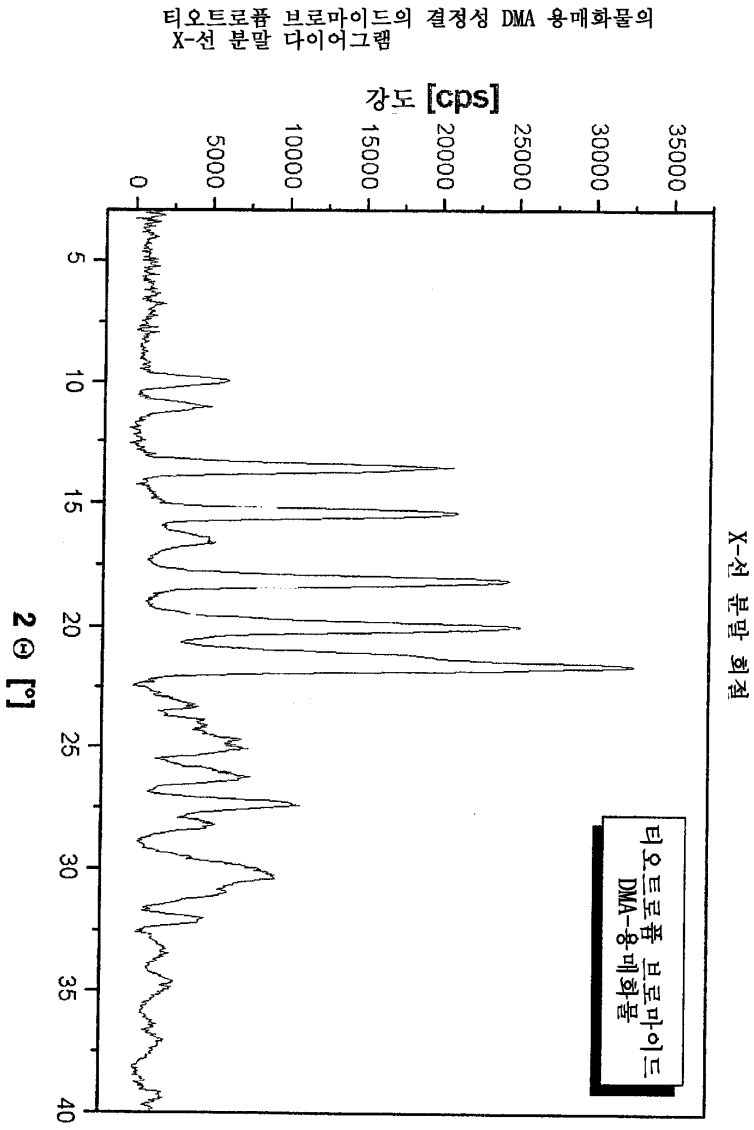


도면6

티오트로퓸 브로마이드의 결정성 n-부탄올 용매화물의 X-선 분말 다이어그램

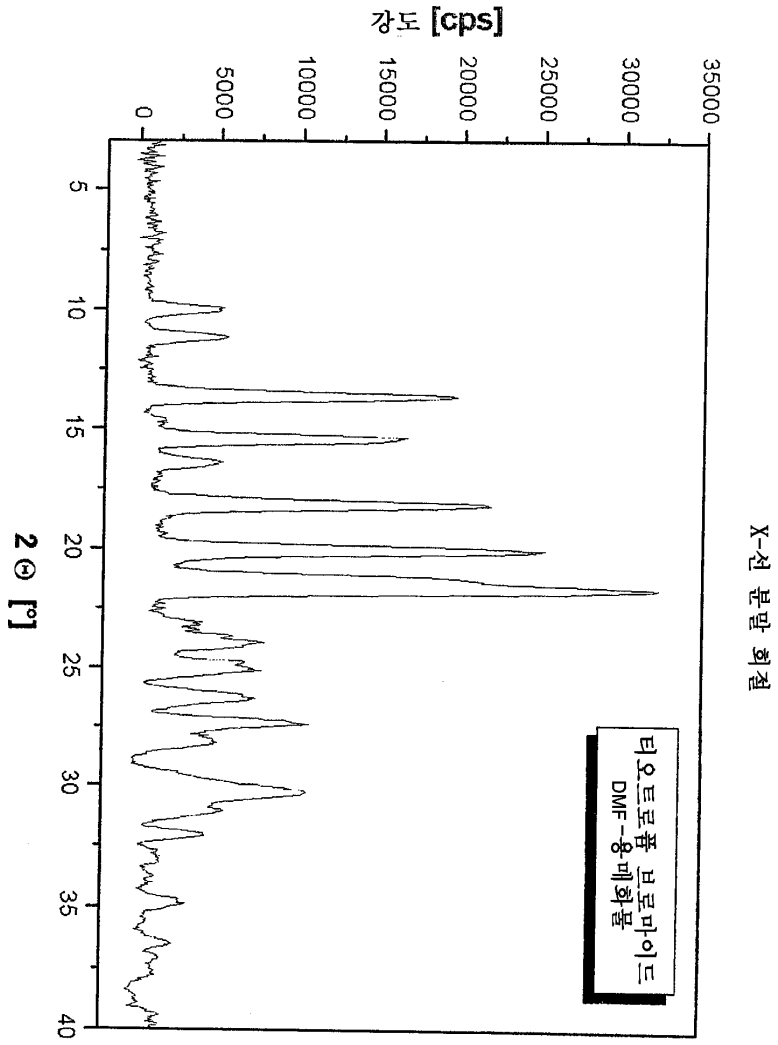


도면7


티오트로퓸 브로마이드의 결정성 DMA 용매화물의
X-선 분말 다이어그램
강도 [cps]
0
5000
10000
15000
20000
25000
30000
35000
5
10
15
20
25
30
35
40
2 Θ [°]
X-선 분말 회절
티오트로퓸 브로마이드
DMA-용매화물

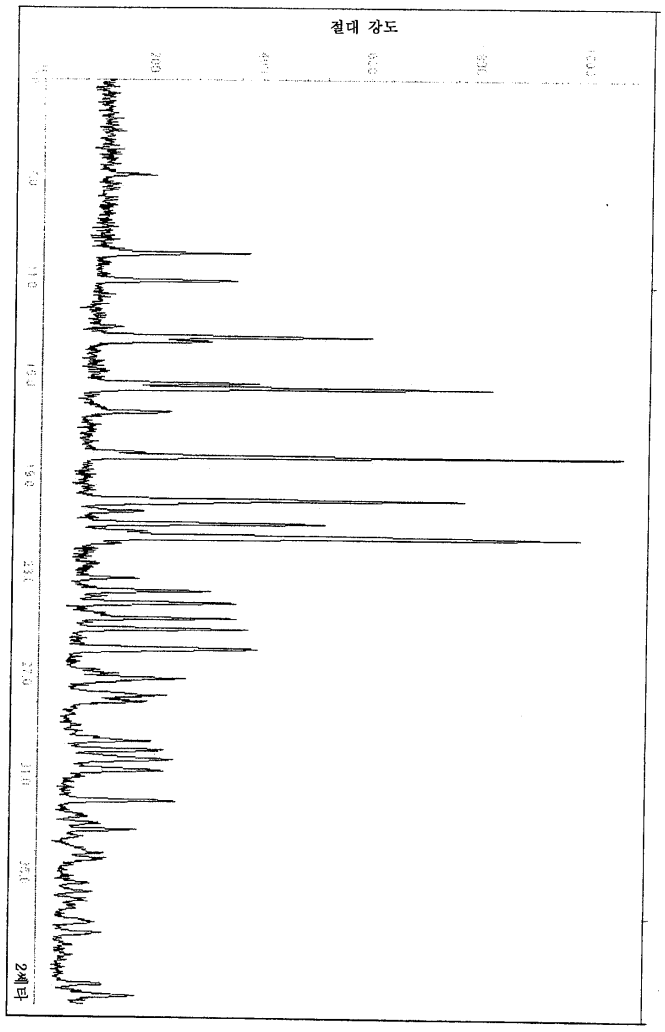
도면8

티오트로퓸 브로마이드의 결정성 DMF 용매화물의
X-선 분말 다이어그램



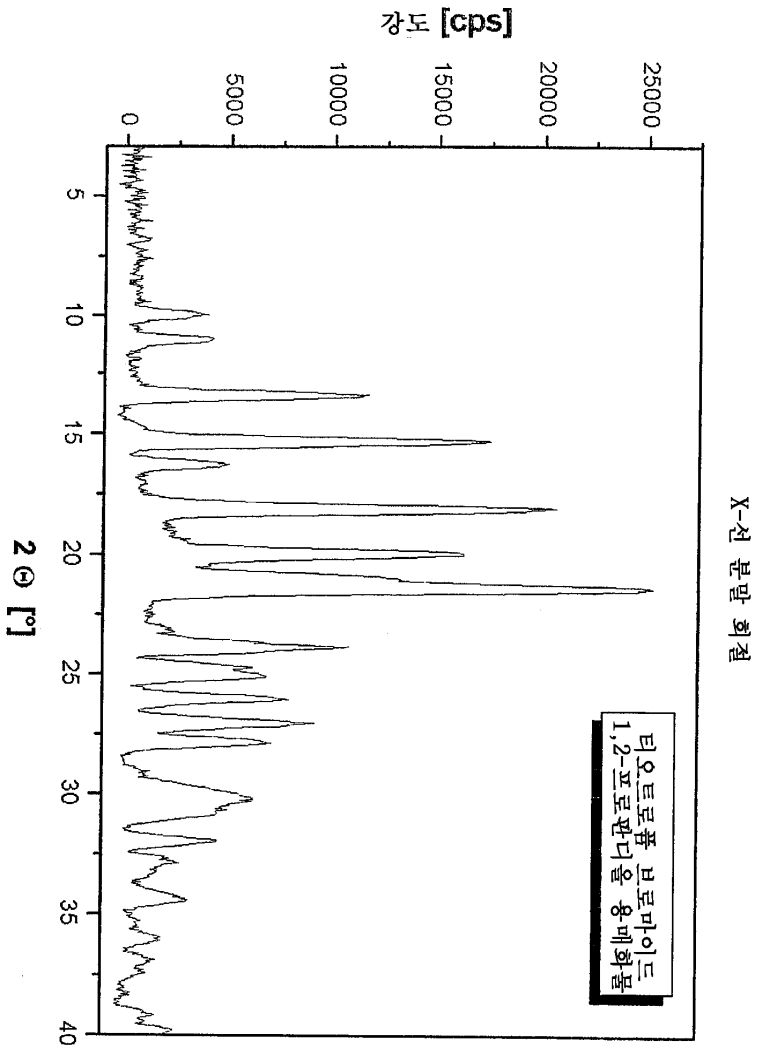
도면9

티오트로퓸 브로마이드의 결정성 이소프로판올 용매화물의 X-선 분말 다이어그램



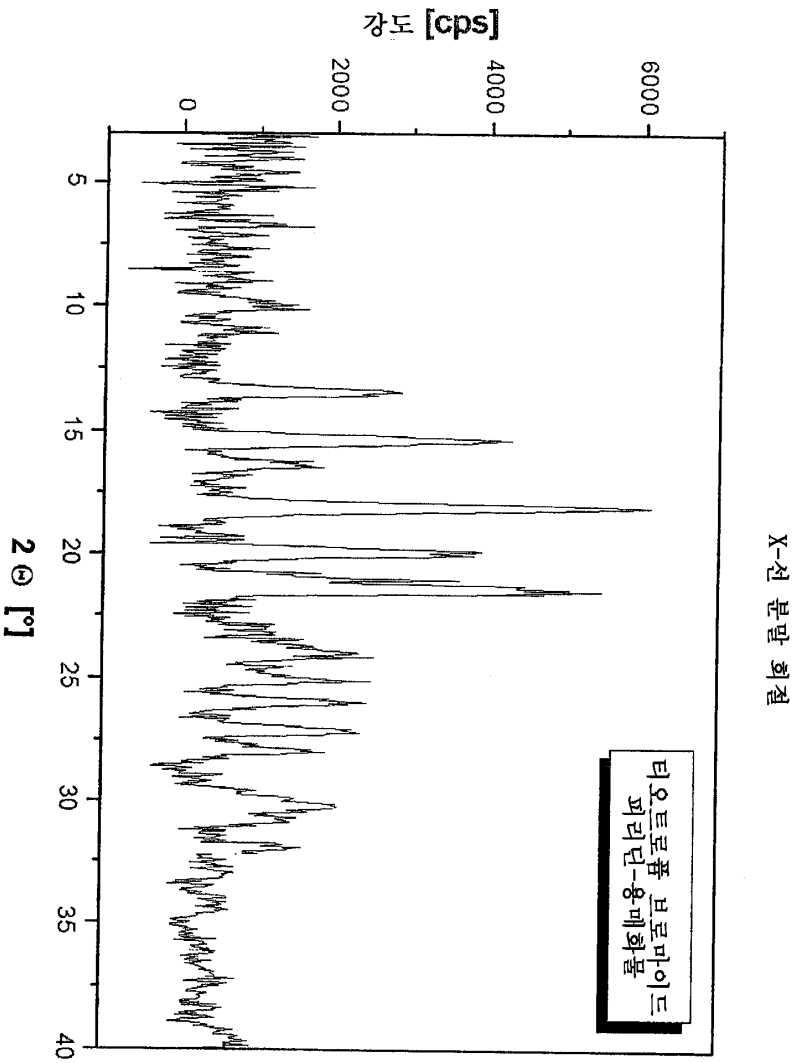
도면10

티오트로퓸 브로마이드의 결정성 1,2-프로판디올 용매화물의 X-선 분말 다이어그램



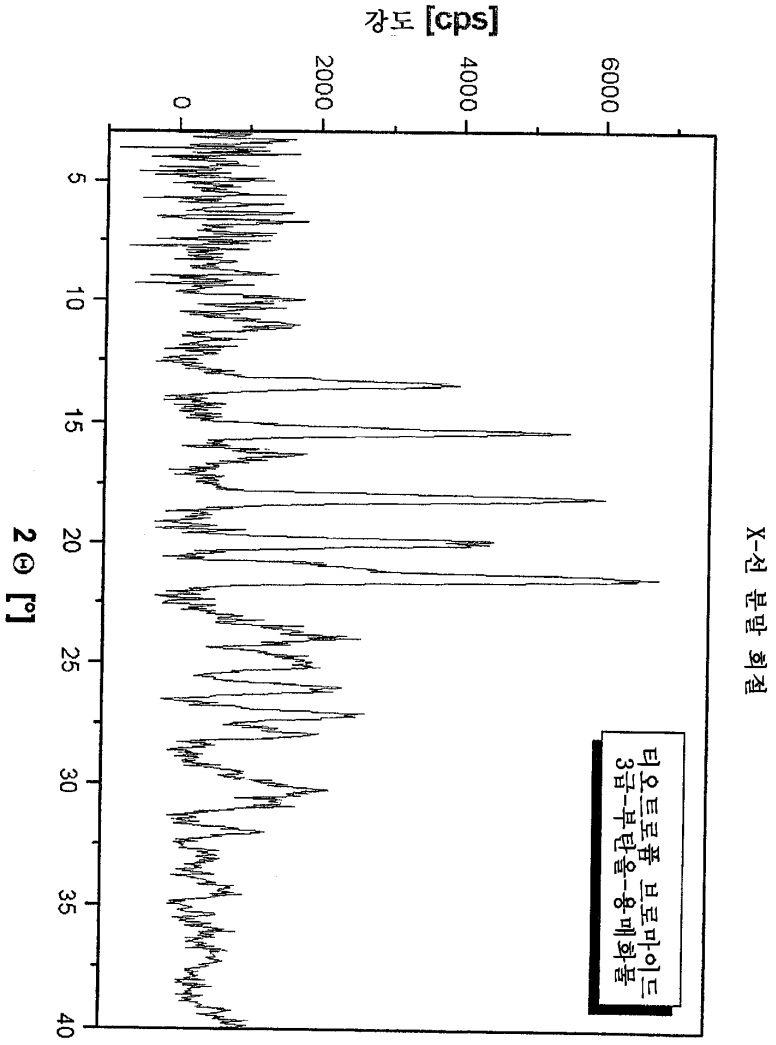
도면11

티오트로퓸 브로마이드의 결정성 피리딘 용매화물의 X-선 분말 다이어그램



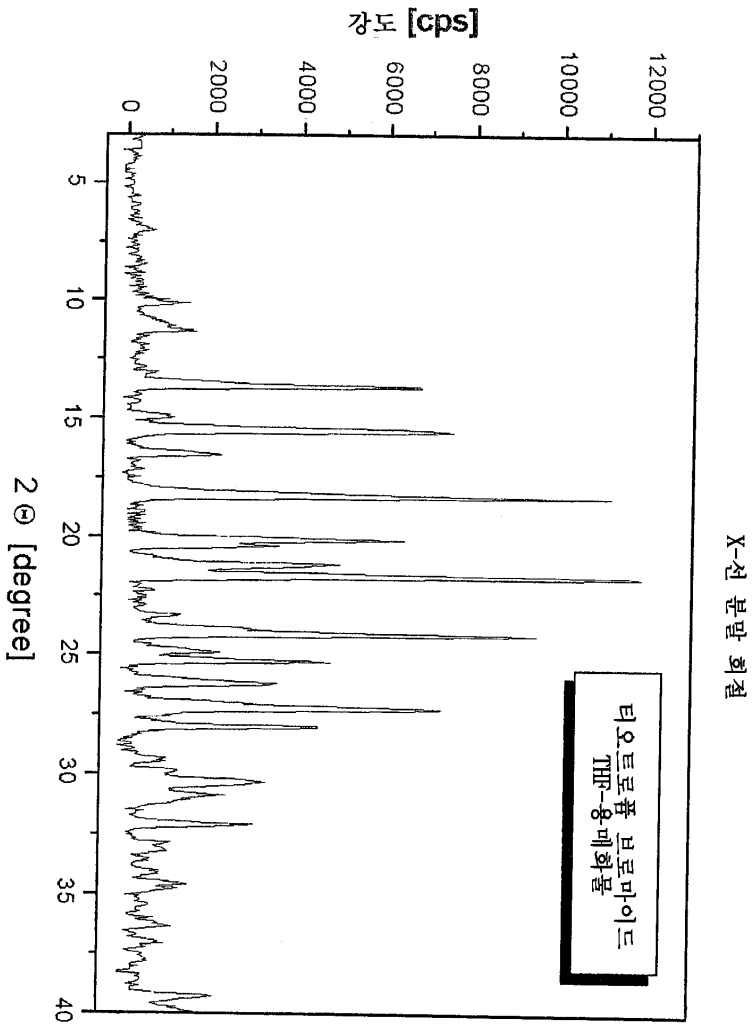
도면12

티오트로퓸 브로마이드의 결정성 3급-부탄올 용매화물의 X-선 분말 다이어그램

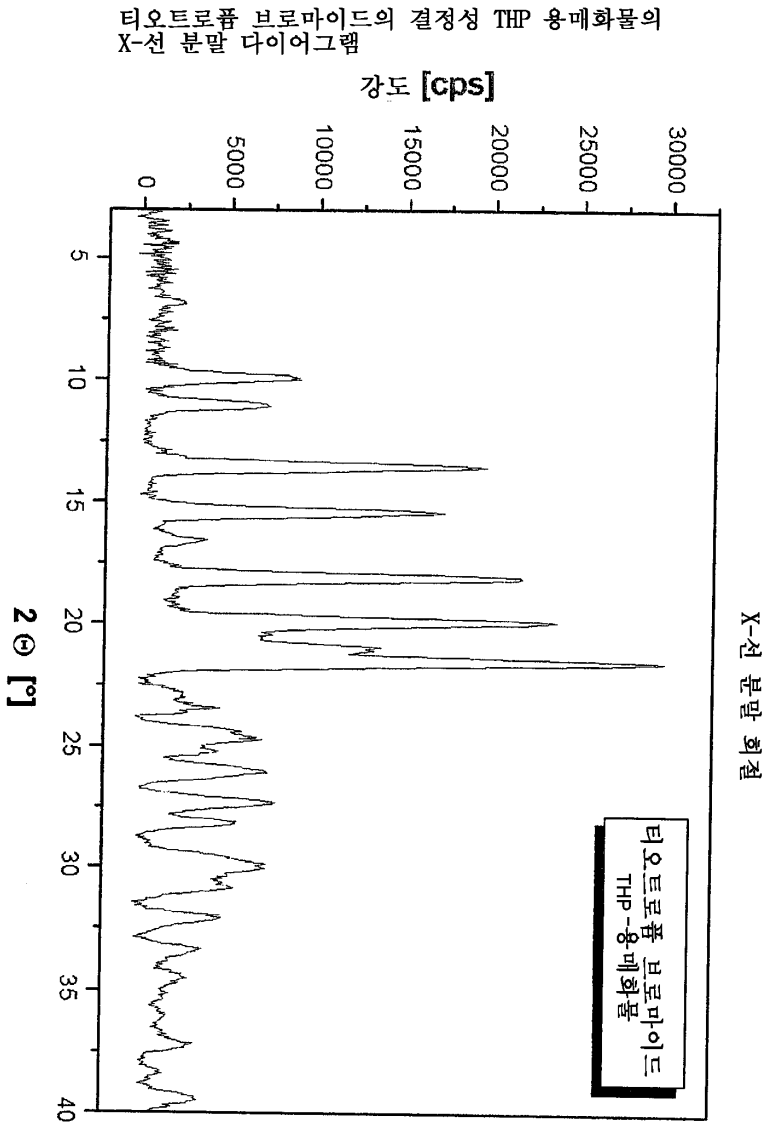


도면13

티오트로퓸 브로마이드의 결정성 THF 용매화물의
X-선 분말 다이어그램



도면14


티오트로퓸 브로마이드의 결정성 THP 용매화물의
X-선 분말 다이어그램
강도 [cps]
0
5000
10000
15000
20000
25000
30000
5
10
15
20
25
30
35
40
2 Θ [°]
티오트로퓸 브로마이드
THP-용매화물
X-선 분말 회절

도면15

