

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5227790号
(P5227790)

(45) 発行日 平成25年7月3日(2013.7.3)

(24) 登録日 平成25年3月22日(2013.3.22)

(51) Int.Cl.

F 1

C 0 7 D 4 9 1 / 1 8 (2006.01)
 A 6 1 K 3 1 / 4 3 9 (2006.01)
 A 6 1 P 1 1 / 0 0 (2006.01)
 A 6 1 P 1 1 / 0 6 (2006.01)

C 0 7 D 4 9 1 / 1 8 C S P
 A 6 1 K 3 1 / 4 3 9
 A 6 1 P 1 1 / 0 0
 A 6 1 P 1 1 / 0 6

請求項の数 6 (全 41 頁)

(21) 出願番号 特願2008-509408 (P2008-509408)
 (86) (22) 出願日 平成18年4月21日 (2006.4.21)
 (65) 公表番号 特表2008-540366 (P2008-540366A)
 (43) 公表日 平成20年11月20日 (2008.11.20)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2006/061763
 (87) 國際公開番号 WO2006/117299
 (87) 國際公開日 平成18年11月9日 (2006.11.9)
 審査請求日 平成21年4月21日 (2009.4.21)
 (31) 優先権主張番号 60/676,807
 (32) 優先日 平成17年5月2日 (2005.5.2)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシェレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7 3
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 賢男
 (74) 代理人 100084009
 弁理士 小川 信夫
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 稲田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】新規結晶性臭化チオトロピウム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

X 線構造解析によるパラメータ $a = 11.7420(4)$ 、 $b = 17.7960(7)$ 、 $c = 19.6280(11)$ 、セル体積 = $4101.5(3)$ 3 である斜方晶系の基本セルを特徴とする、結晶性臭化チオトロピウム無水物。

【請求項 2】

請求項 1 記載の結晶性臭化チオトロピウム無水物を含有することを特徴とする医薬組成物。

【請求項 3】

前記医薬組成物が、請求項 1 記載の結晶性臭化チオトロピウム無水物と共に、ベータ受容体刺激薬(betamimetics)、EGFR 阻害剤、PDE IV-阻害剤、ステロイド類及び L-T D 4 拮抗薬から選択される 1 種以上の有効成分とを含み、さらに、医薬的に許容される賦形剤と一緒に含んでいてもよい、請求項 2 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

呼吸器系疾患の治療用の医薬組成物を製造するための、請求項 1 記載の結晶性臭化チオトロピウム無水物の使用。

【請求項 5】

喘息又は COPD の治療用の医薬組成物を製造するための、請求項 1 記載の結晶性臭化チオトロピウム無水物の使用。

【請求項 6】

10

結晶性臭化チオトロピウムー水和物を好適な溶媒に溶解させ、30～70℃に加熱し、その後、15℃未満に冷却して結晶性の無水物を導き、こうして得られた結晶を単離、乾燥させることを特徴とし、前記溶媒が、N,N-ジメチルアセトアミドを含む溶媒混合物である、請求項1記載の結晶性臭化チオトロピウム無水物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、新規な臭化チオトロピウムの結晶物、その調製方法、及び、呼吸器系疾患の治療用、とりわけ慢性閉塞性肺疾患(COPD)や喘息の治療用の医薬組成物を製造するための前記新規な臭化チオトロピウムの結晶物の使用に関する。

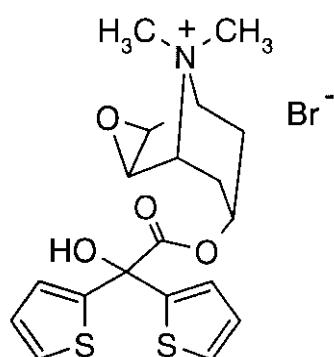
10

(発明の背景)

臭化チオトロピウムは、欧州特許出願EP418716A1から公知であり、下記の化学構造を有する。

【0002】

【化1】



20

【0003】

臭化チオトロピウムは効力が長く持続する非常に効果的な抗コリン作用薬であり、呼吸器系の症状、特に慢性閉塞性肺疾患(COPD)及び喘息の治療に使用できる。チオトロピウムという用語は遊離アンモニウムカチオンを意味する。

臭化チオトロピウムは吸入による投与が好ましい。好適な吸入性粉末を適切なカプセルに充填したもの(インハレット)を使用することができる。あるいは、好適な吸入エアロゾルを使って投与することができる。このエアロゾルには、例えば、HFA134a、HFA227又はその混合物を噴射剤ガスとして含有する粉末状の吸入エアロゾルも含まれる。

30

医薬有効成分を吸入投与するのに適した前記医薬組成物を正確に製造する基礎となるのは、有効成分自体の性状に関連した様々なパラメータである。臭化チオトロピウムのように吸入粉末又は吸入可能なエアロゾル状態にして使用する医薬組成物においては、製剤を調製するのに結晶性の有効成分を粉碎(微粉碎)した状態で用いる。医薬製剤の製薬上の品質として有効成分の結晶改質(crystalline modification)が常に同じであることが要求されるので、結晶性有効成分の安定性及び特性は、この観点から厳しい要求の影響を受けることになる。

40

そこで本発明の目的は、前記記載の高い要求を満足する新規な臭化チオトロピウム化合物の結晶物であって、医薬的に有効な成分で構成される結晶物を提供することである。

【0004】

(発明の詳細な説明)

工業生産により得られた粗生成物を精製する工程で採用する条件の選択により、臭化チオトロピウムは異なる結晶改質で得られることがわかった。

この結晶改質の違いは、結晶化の際に使用する溶媒の選択や結晶化工程で採用する操作条件の選択により決定されて得ることもわかつてきた。

臭化チオトロピウムー水和物は特定の反応条件を選択することにより結晶性の状態で得

50

ることができることが、従来技術のなかでも WO 02/30928 に最初の記載がみられるが、驚くべきことに、これを出発物質として、前記記載の高い要求を満たす臭化チオトロピウムの無水状態の結晶改質が得られ、それにより本発明に存在する問題を解決することができるところがわかった。

したがって、本発明の 1 つの実施形態はこの結晶性臭化チオトロピウム無水物に関するものである。本発明の範囲で臭化チオトロピウム無水物という用語に言及するときは、本発明による結晶性臭化チオトロピウム無水物に言及するものとみなされる。

本発明は、X 線構造解析によると、パラメータ $a = 11.7420(4)$ 、 $b = 17.7960(7)$ 、 $c = 19.6280(11)$ 、セル体積 = $4101.5(3)$ Å^3 である斜方晶系の基本セルを特徴とする、結晶性臭化チオトロピウム無水物に関する。

本発明の別の実施形態は、新規な臭化チオトロピウムの結晶性溶媒和物に関する。この発明の態様の 1 つは、結晶性臭化チオトロピウムの 1,4-ジオキサン溶媒和物に関する。別の態様は、この新規な結晶性臭化チオトロピウムの 1,4-ジオキサン溶媒和物の調製方法に関するもので、後述の説明セクションで一例を挙げて説明する。

【 0 0 0 5 】

この発明は、X 線構造解析によると、パラメータ $a = 13.6650(3)$ 、 $b = 12.0420(3)$ 、 $c = 13.7090(3)$ 、 $\beta = 103.8150(13)$ $^\circ$ 、セル体積 = $2190.61(9)$ Å^3 である单斜晶系の基本セルを特徴とする、結晶性臭化チオトロピウムの 1,4-ジオキサン溶媒和物に関する。

本発明の別の実施形態は、結晶性臭化チオトロピウムのエタノール溶媒和物に関する。別の態様は、この新規な結晶性臭化チオトロピウムのエタノール溶媒和物の調製方法に関するもので、後述の説明セクションで例を挙げて説明する。

この発明は、X 線構造解析によると、パラメータ $a = 13.5380(2)$ 、 $b = 11.9830(2)$ 、 $c = 26.9410(5)$ 、 $\beta = 105.1990(6)$ $^\circ$ 、セル体積 = $4217.65(12)$ Å^3 である单斜晶系の基本セルを特徴とする、結晶性臭化チオトロピウムのエタノール溶媒和物に関する。

本発明の別の実施形態は、結晶性臭化チオトロピウムのメタノール溶媒和物に関する。別の態様は、この新規な結晶性臭化チオトロピウムのメタノール溶媒和物の調製方法に関するもので、後述の説明セクションで例を挙げて説明する。

この発明は、X 線構造解析によると、パラメータ $a = 13.4420(2)$ 、 $b = 37.0890(5)$ 、 $c = 13.6290(2)$ 、 $\beta = 104.7050(10)$ $^\circ$ 、セル体積 = $6572.18(16)$ Å^3 である单斜晶系の基本セルを特徴とする、結晶性臭化チオトロピウムのメタノール溶媒和物に関する。

本発明の別の実施形態は、結晶性臭化チオトロピウムのアニソール溶媒和物に関する。別の態様は、この新規な結晶性臭化チオトロピウムのアニソール溶媒和物の調製方法に関するもので、後述の説明セクションで例を挙げて説明する。

【 0 0 0 6 】

この発明は、とりわけ、粉体 X 線ダイアグラムの特性値 $d = 12.99$ 、 8.84 、 7.96 、 6.84 、 6.55 、 5.76 、 5.40 、 4.88 、 4.43 、 4.21 、 4.14 、 3.73 、 3.58 、 3.41 、 3.27 、 3.18 、 3.00 、 2.95 であることを特徴とする、結晶性臭化チオトロピウムのアニソール溶媒和物に関する。

本発明の別の実施形態は、結晶性臭化チオトロピウムの n ブタノール溶媒和物に関する。別の態様は、この新規な結晶性臭化チオトロピウムの n ブタノール溶媒和物の調製方法に関するもので、後述の説明セクションで例を挙げて説明する。

この発明は、とりわけ、粉体 X 線ダイアグラムの特性値 $d = 9.83$ 、 10.93 、 13.38 、 13.54 、 15.34 、 17.95 、 19.77 、 20.83 、 21.41 、 24.15 、 24.56 、 25.03 、 25.66 、 26.03 、 26.95 、 29.87 であることを特徴とする、結晶性臭化チオトロピウムの n ブタノール溶媒和物に関する。

本発明の別の実施形態は、結晶性臭化チオトロピウムの N , N -ジメチルアセトアミド (DMA) 溶媒和物に関する。別の態様は、この新規な結晶性臭化チオトロピウムの DMA 溶媒和物の調製方法に関するもので、後述の説明セクションで例を挙げて説明する。

この発明は、とりわけ、粉体 X 線ダイアグラムの特性値 $d = 8.86$ 、 7.89 、 6.50 、 5.73 、 5.37 、 4.89 、 4.42 、 4.18 、 4.10 、 3.83 、 3.72 、 3.55 、 3.39 、

10

20

30

40

50

3.25 、 3.16 、 2.95 であることを特徴とする、結晶性臭化チオトロピウムの D M A 溶媒和物に関する。

【 0 0 0 7 】

本発明の別の実施形態は、結晶性臭化チオトロピウムの N , N - ジメチルホルムアミド (D M F) 溶媒和物に関する。別の態様は、この新規な結晶性臭化チオトロピウムの D M F 溶媒和物の調製方法に関するもので、後述の説明セクションで例を挙げて説明する。

この発明は、とりわけ、粉体 X 線ダイアグラムの特性値 $d = 8.86$ 、 7.95 、 6.51 、 5.73 、 5.36 、 4.89 、 4.43 、 4.19 、 4.12 、 3.82 、 3.68 、 3.57 、 3.40 、 3.25 、 3.16 、 2.96 であることを特徴とする、結晶性臭化チオトロピウムの D M F 溶媒和物に関する。

10

本発明の別の実施形態は、臭化チオトロピウムのイソプロパノール溶媒和物に関する。別の態様は、この新規な結晶性臭化チオトロピウムのイソプロパノール溶媒和物の調製方法に関するもので、後述の説明セクションで例を挙げて説明する。

この発明は、とりわけ、粉体 X 線ダイアグラムの特性値 $d = 9.87$ 、 11.00 、 13.31 、 13.47 、 15.15 、 15.35 、 16.30 、 18.06 、 19.80 、 19.93 、 20.26 、 20.77 、 21.33 、 23.54 、 24.02 、 24.64 、 25.08 、 25.85 、 27.02 、 27.68 、 27.93 、 29.50 、 29.86 であることを特徴とする、結晶性臭化チオトロピウムのイソプロパノール溶媒和物に関する。

本発明の別の実施形態は、臭化チオトロピウムの 1,2- プロパンジオール溶媒和物に関する。別の態様は、この新規な結晶性臭化チオトロピウムの 1,2- プロパンジオール溶媒和物の調製方法に関するもので、後述の説明セクションで例を挙げて説明する。

20

【 0 0 0 8 】

この発明は、とりわけ、粉体 X 線ダイアグラムの特性値 $d = 8.89$ 、 7.97 、 6.59 、 5.77 、 5.43 、 4.90 、 4.44 、 4.17 、 3.85 、 3.73 、 3.60 、 3.55 、 3.42 、 3.30 、 3.20 、 2.96 であることを特徴とする、結晶性臭化チオトロピウムの 1,2- プロパンジオール溶媒和物に関する。

本発明の別の実施形態は、臭化チオトロピウムのピリジン溶媒和物に関する。別の態様は、この新規な結晶性臭化チオトロピウムのピリジン溶媒和物の調製方法に関するもので、後述の説明セクションで例を挙げて説明する。

この発明は、とりわけ、粉体 X 線ダイアグラムの特性値 $d = 13.06$ 、 8.89 、 7.88 、 6.57 、 5.76 、 5.40 、 4.89 、 4.45 、 4.16 、 3.72 、 3.55 、 3.43 、 3.29 、 3.19 、 2.95 であることを特徴とする、結晶性臭化チオトロピウムのピリジン溶媒和物に関する。

30

本発明の別の実施形態は、臭化チオトロピウムの t - ブタノール溶媒和物に関する。別の態様は、この新規な結晶性臭化チオトロピウムの t - ブタノール溶媒和物の調製方法に関するもので、後述の説明セクションで例を挙げて説明する。

この発明は、とりわけ、粉体 X 線ダイアグラムの特性値 $d = 13.13$ 、 8.81 、 7.98 、 6.57 、 5.76 、 5.41 、 4.89 、 4.44 、 4.23 、 4.14 、 3.73 、 3.56 、 3.42 、 3.29 、 3.19 、 2.95 であることを特徴とする、結晶性臭化チオトロピウムの t - ブタノール溶媒和物に関する。

40

【 0 0 0 9 】

本発明の別の実施形態は、臭化チオトロピウムのテトラヒドロフラン (T H F) 溶媒和物に関する。別の態様は、この新規な結晶性臭化チオトロピウムの T H F 溶媒和物の調製方法に関するもので、後述の説明セクションで例を挙げて説明する。

この発明は、とりわけ、粉体 X 線ダイアグラムの特性値 $d = 8.69$ 、 7.84 、 6.47 、 5.92 、 5.70 、 5.37 、 4.85 、 4.41 、 4.34 、 4.19 、 4.09 、 3.81 、 3.69 、 3.58 、 3.52 、 3.40 、 3.27 、 3.18 、 2.94 であることを特徴とする、結晶性臭化チオトロピウムの T H F 溶媒和物に関する。

本発明の別の実施形態は、臭化チオトロピウムのテトラヒドロピラン (T H P) 溶媒和物に関する。別の態様は、この新規な結晶性臭化チオトロピウムの T H P 溶媒和物の調製

50

方法に関するもので、後述の説明セクションで例を挙げて説明する。

この発明は、とりわけ、粉体X線ダイアグラムの特性値d = 8.94、7.97、6.54、5.75、5.35、4.89、4.44、4.23、4.13、3.89、3.79、3.65、3.60、3.53、3.43、3.24、3.17、2.98であることを特徴とする、結晶性臭化チオトロピウムのTHP溶媒和物に関する。

また、本発明は、呼吸器系疾患の治療用の、とりわけCOPD及び/又は喘息の治療用の医薬組成物を製造するための、本発明の臭化チオトロピウム結晶物の使用に関する。

また、本発明は、本発明の臭化チオトロピウム結晶物の製造方法に関する。

【0010】

本発明の態様は、結晶性臭化チオトロピウムー水和物 (WO 02/30928より公知) を好適な溶媒、好ましくはN,N-ジメチルアセトアミドを含む溶媒混合物、さらに好ましくは、ジメチルアセトアミドと水とを含む溶媒混合物に溶解させ、約30~70、好ましくは40~60の温度で、10~60分間加熱し、その後、15未満、好ましくは10未満に冷却し、結晶性の無水物を混合物から析出させることを特徴とする臭化チオトロピウム無水物の新規な結晶物の調製方法に関する。この発明の別の態様は、本発明による結晶性の無水臭化チオトロピウムを調製するための出発物質としての、臭化チオトロピウムー水和物の使用に関する。

本発明の別の態様は、結晶性臭化チオトロピウムー水和物 (WO 02/30928より公知) を60~90、好ましくは70~85の温度で、約10~60分間、好ましくは20~40分間乾燥させた後、メタノール含有溶媒、好ましくはメタノールとアセトンとを含む溶媒混合物に溶解させ、引き続き0未満、好ましくは-30~-10の範囲の温度に少なくとも10時間、好ましくは12~20時間冷却することによって得られたメタノール溶媒和物の結晶を単離、乾燥させることを特徴とする結晶性臭化チオトロピウムの新規なメタノール溶媒和物の調製方法に関する。この発明の別の態様は、本発明による結晶性臭化チオトロピウムのメタノール溶媒和物を調製するための出発物質としての、臭化チオトロピウムー水和物の使用に関する。

【0011】

本発明の別の態様は、結晶性臭化チオトロピウムー水和物 (WO 02/30928より公知) を60~90、好ましくは70~85の温度で、約10~60分間、好ましくは20~40分間乾燥させた後、エタノール含有溶媒、好ましくはエタノールとアセトンとを含む溶媒混合物に溶解させ、引き続き0未満、好ましくは-30~-10の範囲の温度に少なくとも10時間、好ましくは12~20時間冷却することによって得られた結晶を単離、乾燥させることを特徴とする結晶性臭化チオトロピウムの新規なエタノール溶媒和物の調製方法に関する。この発明の別の態様は、本発明による結晶性臭化チオトロピウムのエタノール溶媒和物を調製するための出発物質としての、臭化チオトロピウムー水和物の使用に関する。

本発明の別の態様は、結晶性臭化チオトロピウムー水和物 (WO 02/30928より公知) を60~90、好ましくは70~85の温度で、約10~60分間、好ましくは20~40分間乾燥させた後、メタノール含有溶媒、好ましくは純粋なメタノールに溶解させ、得られた溶液をイソプロパノール含有溶媒、好ましくは、純粋なイソプロパノールに添加し、引き続き15未満、好ましくは0~5の範囲の温度に少なくとも8時間、好ましくは10~16時間冷却することによって得られた結晶を単離、乾燥させることを特徴とする結晶性臭化チオトロピウムの新規なイソプロパノール溶媒和物の調製方法に関する。この発明の別の態様は、本発明による結晶性臭化チオトロピウムのイソプロパノール溶媒和物を調製するための出発物質としての、臭化チオトロピウムー水和物の使用に関する。

【0012】

本発明の別の態様は、結晶性臭化チオトロピウムー水和物 (WO 02/30928より公知) を60~90、好ましくは70~85の温度で、約10~60分間、好ましくは20~40分間乾燥させた後、メタノール含有溶媒、好ましくは純粋なメタノールに溶解させ、得られた溶液をnブタノール含有溶媒、好ましくは、純粋なnブタノールに添加し、引き続き15未満、好ましくは0~5の範囲の温度に少なくとも8時間、好ましくは10~16時間冷却する

10

20

30

40

50

ことによって得られた結晶を単離、乾燥させることを特徴とする結晶性臭化チオトロピウムの新規な *n* ブタノール溶媒和物の調製方法に関する。この発明の別の態様は、本発明による結晶性臭化チオトロピウムの *n* ブタノール溶媒和物を調製するための出発物質としての、臭化チオトロピウムー水和物の使用に関する。

本発明の別の態様は、結晶性臭化チオトロピウムー水和物 (WO 02/30928より公知) を 60~90 、好ましくは 70~85 の温度で、約 10~60 分間、好ましくは 20~40 分間乾燥させた後、メタノール含有溶媒、好ましくは純粋なメタノールに溶解させ、得られた溶液を THF 含有溶媒、好ましくは、純粋な THF に添加し、引き続き 15 未満、好ましくは 0~5 の範囲の温度に少なくとも 8 時間、好ましくは 10~16 時間冷却することによって得られた結晶を単離、乾燥させることを特徴とする結晶性臭化チオトロピウムの新規な THF 溶媒和物の調製方法に関する。この発明の別の態様は、本発明による結晶性臭化チオトロピウムの THF 溶媒和物を調製するための出発物質としての、臭化チオトロピウムー水和物の使用に関する。

【 0 0 1 3 】

本発明の別の態様は、結晶性臭化チオトロピウムー水和物 (WO 02/30928より公知) を 60~90 、好ましくは 70~85 の温度で、約 10~60 分間、好ましくは 20~40 分間乾燥させた後、メタノール含有溶媒、好ましくは純粋なメタノールに溶解させ、得られた溶液をジオキサン含有溶媒、好ましくは、純粋なジオキサンに添加し、引き続き 15 未満、好ましくは 0~5 の範囲の温度に少なくとも 8 時間、好ましくは 10~16 時間冷却することによって得られた結晶を単離、乾燥させることを特徴とする結晶性臭化チオトロピウムの新規なジオキサン溶媒和物の調製方法に関する。この発明の別の態様は、本発明による結晶性臭化チオトロピウムのジオキサン溶媒和物を調製するための出発物質としての、臭化チオトロピウムー水和物の使用に関する。

本発明の別の態様は、結晶性臭化チオトロピウムー水和物 (WO 02/30928より公知) を 60~90 、好ましくは 70~85 の温度で、約 10~60 分間、好ましくは 20~40 分間乾燥させた後、1,2-プロパンジオール含有溶媒、好ましくは純粋な 1,2-プロパンジオールに溶解させ、得られた溶液を 30~70 の範囲の温度、好ましくは 40~60 の範囲の温度に約 20~90 分間、好ましくは 30~70 分間保ち、さらに濾過をおこなってもよく、その後、15

未満、好ましくは 0~10 の範囲の温度に少なくとも 12 時間、好ましくは 18~30 時間冷却することによって得られた結晶を単離、乾燥させることを特徴とする新規な結晶性臭化チオトロピウムの 1,2-プロパンジオール溶媒和物の調製方法に関する。この発明の別の態様は、本発明による結晶性臭化チオトロピウムの 1,2-プロパンジオール溶媒和物を調製するための出発物質としての、臭化チオトロピウムー水和物の使用に関する。

【 0 0 1 4 】

本発明の別の態様は、結晶性臭化チオトロピウムー水和物 (WO 02/30928より公知) を 60~90 、好ましくは 70~85 の温度で、約 10~60 分間、好ましくは 20~40 分間乾燥させた後、アニソール含有溶媒、好ましくは純粋なアニソールに溶解させ、得られた溶液を 30~70 の範囲の温度、好ましくは 40~60 の範囲の温度に約 20~90 分間、好ましくは 30~70 分間保ち、さらに濾過をおこなってもよく、その後、15 未満、好ましくは 0~10 の範囲の温度に少なくとも 12 時間、好ましくは 18~30 時間冷却することによって得られた結晶を単離、乾燥させることを特徴とする臭化チオトロピウムの新規な結晶性アニソール溶媒和物の調製方法に関する。この発明の別の態様は、本発明による結晶性臭化チオトロピウムのアニソール溶媒和物を調製するための出発物質としての、臭化チオトロピウムー水和物の使用に関する。

本発明の別の態様は、結晶性臭化チオトロピウムー水和物 (WO 02/30928より公知) を 60~90 、好ましくは 70~85 の温度で、約 10~60 分間、好ましくは 20~40 分間乾燥させた後、THP 含有溶媒、好ましくは純粋な THP に溶解させ、得られた溶液を 30~70 の範囲の温度、好ましくは 40~60 の範囲の温度に約 20~90 分間、好ましくは 30~70 分間保ち、さらに濾過をおこなってもよく、その後 15 未満、好ましくは 0~10 の範囲の温度に少なくとも 12 時間、好ましくは 18~30 時間冷却することによって得られた結晶を単離、

10

20

30

40

50

乾燥させることを特徴とする臭化チオトロピウムの新規な結晶性T H P溶媒和物の調製方法に関する。この発明の別の態様は、本発明による結晶性臭化チオトロピウムのT H P溶媒和物を調製するための出発物質としての、臭化チオトロピウムー水和物の使用に関する。

【 0 0 1 5 】

本発明の別の態様は、結晶性臭化チオトロピウムー水和物 (W O 02/30928 より公知) を 60 ~ 90 、好ましくは 70 ~ 85 の温度で、約 10 ~ 60 分間、好ましくは 20 ~ 40 分間乾燥させた後、D M F 含有溶媒、好ましくは純粋な D M F に懸濁させ、得られた液に貧溶媒、好ましくは塩化メチレンを添加することによって得られた結晶を単離、乾燥させることを特徴とする臭化チオトロピウムの新規な結晶性 D M F 溶媒和物の調製方法に関する。この発明の別の態様は、本発明による結晶性臭化チオトロピウムの D M F 溶媒和物を調製するための出発物質としての、臭化チオトロピウムー水和物の使用に関する。

本発明の別の態様は、結晶性臭化チオトロピウムー水和物 (W O 02/30928 より公知) を 60 ~ 90 、好ましくは 70 ~ 85 の温度で、約 10 ~ 60 分間、好ましくは 20 ~ 40 分間乾燥させた後、D M A 含有溶媒、好ましくは純粋な D M A に懸濁させ、得られた液に貧溶媒、好ましくは塩化メチレンを添加することによって得られた結晶を単離、乾燥させることを特徴とする臭化チオトロピウムの新規な結晶性 D M A 溶媒和物の調製方法に関する。この発明の別の態様は、本発明による結晶性臭化チオトロピウムの D M A 溶媒和物を調製するための出発物質としての、臭化チオトロピウムー水和物の使用に関する。

【 0 0 1 6 】

本発明の別の態様は、結晶性臭化チオトロピウムー水和物 (W O 02/30928 より公知) をアセトン含有溶媒、好ましくはアセトンと水とを含む溶媒混合物に溶解させ、溶媒分をゆっくり蒸発させて残留固体物を T H F 含有溶媒、好ましくは T H F と水とを含む溶媒で処理し、得られた溶液を 30 ~ 70 、好ましくは 40 ~ 60 の温度で、約 10 ~ 60 分間、好ましくは 20 ~ 40 分間保ち、その後、 15 未満、好ましくは 0 ~ 10 の範囲の温度に少なくとも 12 時間、好ましくは 18 ~ 30 時間冷却することによって得られた結晶を単離、乾燥させることを特徴とする臭化チオトロピウムの新規な結晶性 T H F 溶媒和物の調製方法に関する。この発明の別の態様は、本発明による結晶性臭化チオトロピウムの T H F 溶媒和物を調製するための出発物質としての、臭化チオトロピウムー水和物の使用に関する。

本発明の別の態様は、結晶性臭化チオトロピウムー水和物 (W O 02/30928 より公知) をアセトン含有溶媒、好ましくはアセトンと水とを含む溶媒混合物に溶解させ、溶媒分をゆっくり蒸発させて残留固体物を t - ブタノール含有溶媒、好ましくは t - ブタノールと水とを含む溶媒で処理し、得られた溶液を 30 ~ 70 、好ましくは 40 ~ 60 の温度で、約 10 ~ 60 分間、好ましくは 20 ~ 40 分間保ち、その後、 15 未満、好ましくは 0 ~ 10 の範囲の温度に少なくとも 12 時間、好ましくは 18 ~ 30 時間冷却することによって得られた結晶を単離、乾燥させることを特徴とする臭化チオトロピウムの新規な結晶性 t - ブタノール溶媒和物の調製方法に関する。この発明の別の態様は、本発明による結晶性臭化チオトロピウムの t - ブタノール溶媒和物を調製するための出発物質としての、臭化チオトロピウムー水和物の使用に関する。

【 0 0 1 7 】

本発明の別の態様は、結晶性臭化チオトロピウムー水和物 (W O 02/30928 より公知) をアセトン含有溶媒、好ましくはアセトンと水とを含む溶媒混合物に溶解させ、溶媒分をゆっくり蒸発させて残留固体物をピリジン含有溶媒、好ましくはピリジンと水とを含む溶媒で処理し、得られた溶液を 30 ~ 70 、好ましくは 40 ~ 60 の温度で、約 10 ~ 60 分間、好ましくは 20 ~ 40 分間保ち、その後、 15 未満、好ましくは 0 ~ 10 の範囲の温度に少なくとも 12 時間、好ましくは 18 ~ 30 時間冷却することによって得られた結晶を単離、乾燥させることを特徴とする臭化チオトロピウムの新規な結晶性ピリジン溶媒和物の調製方法に関する。この発明の別の態様は、本発明による結晶性臭化チオトロピウムのピリジン溶媒和物を調製するための出発物質としての、臭化チオトロピウムー水和物の使用に関する。

下記の実施例は本発明をさらに詳細に説明することを意図とするものであって、本発明

10

20

30

40

50

の範囲を以下の例としての実施形態に制限するものではない。

本発明の合成例

実施例 1：結晶性臭化チオトロピウム無水物

結晶性臭化チオトロピウムー水和物（WO 02/30928に準拠）600mgを、N,N-ジメチルアセトアミド：水（1：1）の混合物10ml中に溶解させる。この溶液を30分間50℃で攪拌する。その後、真空下（およそ1kPa）室温で溶媒をゆっくり蒸発させる。約24時間後、結晶性の臭化チオトロピウム無水物の最初の結晶が形成されるので、これを濾別し周囲条件下で乾燥させる。

【0018】

実施例 2：結晶性臭化チオトロピウムのメタノール溶媒和物

10

臭化チオトロピウムー水和物（WO 02/30928に準拠）1.0gを、真空下80℃で30分間乾燥させる。その後、この手順で得られた無水物を、メタノール／アセトン（2：1）混合物10ml中に攪拌しながら溶解させる。この溶液を-20℃の冷却器に16時間保存する。溶液を攪拌しながら徐々に室温まで上げると、臭化チオトロピウムメタノール溶媒和物が結晶化する。この結晶を濾別し周囲条件下で乾燥させる。

実施例 3：結晶性臭化チオトロピウムのエタノール溶媒和物

20

臭化チオトロピウムー水和物（WO 02/30928に準拠）1.0gを、真空下80℃で30分間乾燥させる。その後、この手順で得られた無水物を、エタノール／アセトン（2：1）混合物10ml中に攪拌しながら溶解させる。この溶液を-20℃の冷却器に16時間保存する。溶液を攪拌しながら徐々に室温まで上げると、臭化チオトロピウムエタノール溶媒和物が結晶化する。この結晶を濾別し周囲条件下で乾燥させる。

実施例 4：結晶性臭化チオトロピウムのイソプロパノール溶媒和物

臭化チオトロピウムー水和物（WO 02/30928に準拠）2.0gを、真空下80℃で30分間乾燥させる。その後、この手順で得られた無水物を、50mlのメタノールに攪拌しながら溶解させる。この臭化チオトロピウムのメタノール溶液を、室温で攪拌しながら50mlのイソプロパノールにゆっくり添加する。混合物をさらに30分間室温で攪拌し、4℃の冷却器に一晩保存する。得られた結晶を濾別し周囲条件下で乾燥させる。

【0019】

実施例 5：結晶性臭化チオトロピウムのn-ブタノール溶媒和物

30

臭化チオトロピウムー水和物（WO 02/30928に準拠）2.0gを、真空下80℃で30分間乾燥させる。その後、この手順で得られた無水物を、50mlのメタノールに攪拌しながら溶解させる。この臭化チオトロピウムのメタノール溶液を、室温で攪拌しながら50mlのn-ブタノールにゆっくり添加する。混合物をさらに30分間室温で攪拌し、4℃の冷却器に一晩保存する。得られた結晶を濾別し周囲条件下で乾燥させる。

実施例 6：結晶性臭化チオトロピウムのTHF溶媒和物

臭化チオトロピウムー水和物（WO 02/30928に準拠）2.0gを、真空下80℃で30分間乾燥させる。その後、この手順で得られた無水物を、50mlのメタノールに攪拌しながら溶解させる。この臭化チオトロピウムのメタノール溶液を、室温で攪拌しながら50mlのテトラヒドロフランにゆっくり添加する。混合物をさらに30分間室温で攪拌し、4℃の冷却器に一晩保存する。得られた結晶を濾別し周囲条件下で乾燥させる。

40

実施例 7：結晶性臭化チオトロピウムの1,4-ジオキサン溶媒和物

臭化チオトロピウムー水和物（WO 02/30928に準拠）2.0gを、真空下80℃で30分間乾燥させる。その後、この手順で得られた無水物を、50mlのメタノールに攪拌しながら溶解させる。この臭化チオトロピウムのメタノール溶液を、室温で攪拌しながら50mlのジオキサンにゆっくり添加する。混合物をさらに30分間室温で攪拌し、4℃の冷却器に一晩保存する。得られた結晶を濾別し周囲条件下で乾燥させる。

【0020】

実施例 8：結晶性臭化チオトロピウムの1,2-プロパンジオール溶媒和物

臭化チオトロピウムー水和物（WO 02/30928に準拠）2.0gを、真空下80℃で30分間乾燥させる。この手順で得られた無水物を、10mlの1,2-プロパンジオールに50℃で20分間

50

懸濁させる。その後、濾過を行い 1, 2 - プロパンジオールの臭化チオトロピウム飽和溶液を得る。濃度を HPLC で測定したところ、1, 2 - プロパンジオール中の臭化チオトロピウム濃度は約 100mg/ml であった。スラリーを 50 で濾過した後、少量を 1.8ml ガラス瓶に移し温度調整装置に入れる。さらに 30 分間溶液を 50 に保持した後、冷却速度 30 / 時で最終温度 5 まで冷却した。この温度で 24 時間保持したところ溶液中に固体物が残った。冷却結晶化工程の後、濾過を行うことで乾燥した固体分を得た。これを周囲条件下で乾燥させた。

実施例 9：結晶性臭化チオトロピウムのアニソール溶媒和物

臭化チオトロピウム一水和物 (WO 02/30928 に準拠) 1.0g を、アニソール (= メトキシベンゼン) / 水 (60 : 40) の混合物 5ml 中に、50 で 20 分間懸濁させる。その後、濾過を行い、この溶媒混合物の臭化チオトロピウム飽和溶液を得る。濃度を HPLC で測定したところ、アニソール / 水 (60 : 40) 中の臭化チオトロピウム濃度は約 90mg/ml であった。スラリーを 50 で濾過した後、少量を 1.8ml ガラス瓶に移し温度調整装置に入れる。さらに 30 分間溶液を 50 に保持した後、冷却速度 30 / 時で最終温度 5 まで冷却した。この温度で 24 時間保持したところ溶液中に固体物が残った。冷却結晶化工程の後、濾過を行うことで乾燥した固体分を得た。これを周囲条件下で乾燥させた。

実施例 10：結晶性臭化チオトロピウムの THP 溶媒和物

臭化チオトロピウム一水和物 (WO 02/30928 に準拠) 1.0g を、THP / 水 (60 : 40) の混合物 5ml 中に、50 で 20 分間懸濁させる。その後、濾過を行い、この溶媒混合物の臭化チオトロピウム飽和溶液を得る。濃度を HPLC で測定したところ、THP / 水 (60 : 40) 中の臭化チオトロピウム濃度は約 35mg/ml であった。スラリーを 50 で濾過した後、少量を 1.8ml ガラス瓶に移し温度調整装置に入れる。さらに 30 分間溶液を 50 に保持した後、冷却速度 30 / 時で最終温度 5 まで冷却した。この温度で 24 時間保持したところ溶液中に固体物が残った。冷却結晶化工程の後、濾過を行うことで乾燥した固体分を得た。これを周囲条件下で乾燥させた。

【0021】

実施例 11：結晶性臭化チオトロピウムの DMF 溶媒和物

臭化チオトロピウム一水和物 (WO 02/30928 に準拠) 1.0g を、真空下 80 で 30 分間乾燥させる。この手順で得られた無水物を、10ml の DMF に室温で 2 時間懸濁させる。その後濾過を行い、DMF の臭化チオトロピウム飽和溶液を得る。濃度を HPLC で測定したところ、DMA 中の臭化チオトロピウム濃度は約 75mg/ml であった。スラリーを室温で濾過した後、少量を 1.8ml ガラス瓶に移した。ジクロロメタンを貧溶媒として溶媒 1 : 貧溶媒 2 の割合で添加した。析出した固体物を濾過により取り出し、周囲条件下で乾燥させた。

実施例 12：結晶性臭化チオトロピウムの DMA 溶媒和物

臭化チオトロピウム一水和物 (WO 02/30928 に準拠) 1.0g を、真空下 80 で 30 分間乾燥させる。この手順で得られた無水物を、10ml の DMA に室温で 2 時間懸濁させる。その後濾過を行い、DMA の臭化チオトロピウム飽和溶液を得る。濃度を HPLC で測定したところ、DMA 中の臭化チオトロピウム濃度は約 40mg/ml であった。スラリーを室温で濾過した後、少量を 1.8ml ガラス瓶に移した。ジクロロメタンを貧溶媒として溶媒 1 : 貧溶媒 2 の割合で添加した。析出した固体物を濾過により取り出し、周囲条件下で乾燥させた。

実施例 13：結晶性臭化チオトロピウムの THF 溶媒和物

結晶性臭化チオトロピウム (WO 02/30928 に準拠) 600mg を、アセトン / 水 (80 : 20) の混合物 10ml に溶解させる。この原液 40 μl を 96 穴プレートの小さなバイアルの 1 つに移す。原液を有するプレートを室温の真空チャンバー (1.3kPa) に 40 時間入れた。原液溶媒を蒸発させた後、THF / 水 (60 : 40) の混合物 40 μl をこのバイアルに添加した。その後、96 穴プレート全体を密封し、5 / 分の加熱速度で 50 まで加熱し、50 でプレートをさらに 30 分間放置する。その後、プレートを冷却速度 5 / 時で最終温度 5 まで冷却する。この温度でプレートを 24 時間保持した。プレートを取り出し、室温の真空チャンバー (13kPa) で溶媒分を蒸発させて固体物を得る。

【0022】

10

20

30

40

50

実施例 14 : 結晶性臭化チオトロピウムの t - ブタノール溶媒和物

結晶性臭化チオトロピウム (WO 02/30928に準拠) 600mgを、t - アセトン / 水 (80 : 20) の混合物10mlに溶解させる。この原液40μlを96穴プレートの小さなバイアルの1つに移す。原液を有するプレートを室温の真空チャンバー (1.3kPa) に40時間入れた。原液溶媒を蒸発させた後、t - ブタノール / 水 (20 : 80) の混合物40μlをこのバイアルに添加した。その後、96穴プレート全体を密封し、5 / 分の加熱速度で50まで加熱し、50でプレートをさらに30分間放置する。その後、プレートを冷却速度5 / 時で最終温度5まで冷却する。この温度でプレートを24時間保持した。プレートを取り出し、室温の真空チャンバー (13kPa) で溶媒分を蒸発させて固体物を得る。

実施例 15 : 結晶性臭化チオトロピウムのピリジン溶媒和物

結晶性臭化チオトロピウム (WO 02/30928に準拠) 600mgを、アセトン / 水 (80 : 20) の混合物10mlに溶解させる。この原液40μlを96穴プレートの小さなバイアルの1つに移す。原液を有するプレートを室温の真空チャンバー (1.3kPa) に40時間入れた。原液溶媒を蒸発させた後、ピリジン / 水 (50 : 50) の混合物40μlをこのバイアルに添加した。その後、96穴プレート全体を密封し、5 / 分の加熱速度で50まで加熱し、50でプレートをさらに30分間放置する。その後、プレートを冷却速度5 / 時で最終温度5まで冷却する。この温度でプレートを24時間保持した。プレートを取り出し、室温の真空チャンバー (13kPa) で溶媒分を蒸発させて固体物を得る。

本発明によるチオトロピウム臭化物の特性

方法 :

単結晶 X 線回折

結晶化の実験後、好適な単結晶を選択してガラスファイバーに接着し、これをX線回折ゴニオメータに搭載した。Kappa CCDシステム及びFR590 X線ジェネレータ (Bruker Nonius社、オランダ、デルフト市) によるMoK 照射を用いて、温度233Kで前記結晶のX線回折データを収集した。

単位格子パラメータ及び結晶構造を求め、ソフトウェアパッケージmaXus (Mackay等、1997) を用いて解析した。Windows (登録商標) version2.3用PowderCell (Kraus等、1999) を用いて、結晶構造から理論上のX線粉末回折パターンを計測した。

【0023】

X線粉末回折

Avantium社のT 2 ハイスループットXRPDセットアップを用いて、X線粉末回折パターンを得た。Hi-Star areaディテクターを装備したBruker社のGADDS回折計に、プレートを置いた。格子面間隔 (d-spacing) が長い場合はベヘン酸銀を使用し、また、短い場合はコランダムを使用してXRPDプラットフォームを調整する。

データ収集は、2 (1.5~41.5°) の範囲でCuK 単色放射により室温で行った。各ウェルの回折パターンは、2つの2 の範囲で (第1のフレームについては1.5 2 19.5°、第2のフレームについては21.5 2 41.5°) 、各フレームにつき90~180秒の露出時間で収集した。バックグラウンド放射線を差し引くこと、又は曲線の平滑化はXRPDパターンには用いなかった。

結晶性臭化チオトロピウム無水物の特性

結晶性臭化チオトロピウム無水物は斜方晶系で結晶化する (表1参照)。

表1 結晶形 (Form C.) についての結晶及び構造の精密なデータ

実験式	$C_{19}H_{22}NO_4S_2^+ \cdot Br^-$
Fw	472.41
T [K]	293(2)
[]	0.71073
結晶系	斜方晶系
空間群	Pbca
【0024】	
単位格子寸法	

a []	a = 11.7420(4)	
b []	b = 17.7960(7)	
c []	c = 19.6280(11)	
[°]		
V [³]	4101.5(3)	
Z	8	
D _m [g/cm ³]	1.530	
F (000)	1936	
結晶サイズ [mm ³]	0.4 x 0.4 x 0.1	
範囲 [°]	2 27.5.	10
収集した反射数	20542	
独立反射数	4648 [R _{int} = 0.0442]	
データ/restraints/パラメータ	4648/0/350	
S	1.038	
R [I > 2 (I)]	R1=0.0445, wR2 = 0.0814	
屈折率 (R indices) (全データ)	R1=0.0732, wR2 = 0.0918	
吸光率	0.0006(2)	

前記方法により得られた無水臭化チオトロピウムの結晶性は高い。これをさらにX線粉末回折により調べた。本発明による臭化チオトロピウム無水物について得られた粉末X線回折ダイアグラムを図1に示す。

20

下表2は特性ピーク及び標準化強度 (standardised intensities) を示す。

30

40

50

【0025】

表2：臭化チオトロピウム無水物のX線粉末反射角度(~ 30° 2)及び強度(正規化強度)(intensities (normalized))

【表1】

2θ [°]	d [Å]	I / I₀ [%]
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
3, 06	29, 12	13
2, 97	30, 05	11

【0026】

上記表において、「2 [°]」の値は回折角度を「。」で表し、d_{hkl} [] の値は指定の格子面間隔を「 」で表す。

10

20

30

40

50

結晶性臭化チオトロピウムの 1, 4 - ジオキサン溶媒和物の特性

結晶性臭化チオトロピウムの 1, 4 - ジオキサン溶媒和物は、单斜晶系で結晶化する（表 3 参照）。

表 3

実験式	2 (C ₁₉ H ₂₂ N O ₄ S ₂ ⁺ · Br ⁻) · C ₄ H ₈ O ₂	
F w	516.47	
T [K]	293(2)	
[]	0.71073	
結晶系	单斜晶系	
空間群	P2 ₁ /c	10
単位格子寸法		
a []	13.6650(3)	
b []	12.0420(3)	
c []	13.7090(3)	
[°]	103.8150(13)	
V [³]	2190.61(9)	
Z	4	
D _m [g/cm ³]	1.566	
F (000)	1064	
範囲 [°]	1.5 29	20
全反射数	15269	
独立反射数	5034 [R _{int} = 0.043]	
データ/restraints/パラメータ	5034/0/285	
S	1.039	
R [I > 2 (I)]	R1=0.071、 wR2 = 0.193	
屈折率 (R indices) (全データ)	R1=0.095、 wR2 = 0.220	

結晶性臭化チオトロピウムの 1, 4 - ジオキサン溶媒和物について得られた粉末 X 線回折ダイアグラムを図 2 に示す。下表 4 は特性ピーク及び標準化強度を示す。

30

40

50

【0027】

表4：化学量論のジオキサン含有臭化チオトロピウム溶媒和物（臭化チオトロピウム：ジオキサンがほぼ2：1）のX線粉末反射角度（~30°2θ）及び強度（正規化強度）

【表2】

2θ [°]	d [Å]	I / I₀ [%]
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

10

20

30

【0028】

結晶性臭化チオトロピウムのエタノール溶媒和物の特性

結晶性臭化チオトロピウムのエタノール溶媒和物は、単斜晶系で結晶化する（表5参照）。

表5

実験式	2 (C ₁₉ H ₂₂ NO ₄ S ₂ ⁺ · Br ⁻) · C ₂ H ₆ O
Fw	990.90
T [K]	120(2)
[]	0.71073
結晶系	単斜晶系
空間群	P2 ₁ /c
単位格子寸法	
a []	13.5380(2)
b []	11.9830(2)
c []	26.9410(5)
[°]	105.1990(6)
V [³]	4217.65(12)
Z	8

40

50

D_m [g/cm ³]	1.561	
F (000)	2040	
範囲 [°]	2.3	30.5
全反射数	18368	
独立反射数	12282 [R _{int} = 0.048]	
データ/restraints/パラメータ	12282/0/714	
S	1.04	
R [I > 2 (I)]	R1=0.0556	
	wR2 = 0.1239	
屈折率 (R indices) (全データ)	R1=0.0812	10
	wR2 = 0.1395	

結晶性臭化チオトロピウムのエタノール溶媒和物について得られた粉末X線回折ダイアグラムを図3に示す。下表6は特性ピーク及び標準化強度を示す。

【0029】

表6：化学量論のエタノール含有臭化チオトロピウム溶媒和物（臭化チオトロピウム：エタノールがほぼ2：1）のX線粉末反射角度（~30°2）及び強度（正規化強度）

【表3】

2θ [°]	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

10

20

30

40

50

【0030】

結晶性臭化チオトロピウムのメタノール溶媒和物の特性

結晶性臭化チオトロピウムのメタノール溶媒和物は、単斜晶系で結晶化する（表7参照）。

表7

実験式	$(C_{19}H_{22}NO_4S_2^+ \cdot Br^-) \cdot CH_4O$	
Fw	500.43	10
T [K]	293(2)	
[]	0.71073	
結晶系	単斜晶系	
空間群	P2 ₁ /c	
単位格子寸法		
a []	13.4420(2)	
b []	37.0890(5)	
c []	13.6290(2)	
[°]	104.7050(10)	
V [³]	6572.18(16)	20
Z	12	
D _m [g/cm ³]	1.529	
F(000)	3120	
範囲 [°]	1.6 30.0	
全反射数	41043	
独立反射数	17392 [R _{int} = 0.065]	
データ/restraints/パラメータ	17392/12/851	
S	1.06	
R [I > 2(I)]	R1=0.0924	
	wR2 = 0.2766	30
屈折率 (R indices) (全データ)	R1=0.1441	
	wR2 = 0.2364	

結晶性臭化チオトロピウムのメタノール溶媒和物について得られた粉末X線回折ダイアグラムを図4に示す。下表8は特性ピーク及び標準化強度を示す。

【0031】

表8：化学量論のメタノール含有臭化チオトロピウム溶媒和物（臭化チオトロピウム：メタノールがほぼ1：1）のX線粉末反射角度（～30°2）及び強度（正規化強度）

【表4】

2θ [°]	d [Å]	I / I₀ [%]
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

10

20

30

40

【0032】

結晶性臭化チオトロピウムのアニソール溶媒和物の特性

結晶性臭化チオトロピウムのアニソール溶媒和物について得られた粉末X線回折ダイアグラムを図5に示す。下表9は特性ピーク及び標準化強度を示す。

50

【0033】

表9：アニソール含有臭化チオトロピウム溶媒和物のX線粉末反射角度(~30°2°)及び強度(正規化強度)

【表5】

2θ [°]	d [Å]	I / I₀ [%]
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

10

20

【0034】

結晶性臭化チオトロピウムのn-ブタノール溶媒和物の特性

30

結晶性臭化チオトロピウムのn-ブタノール溶媒和物について得られた粉末X線回折ダイアグラムを図6に示す。下表10は特性ピーク及び標準化強度を示す。

40

50

【0035】

表10：化学量論のn-ブタノール含有臭化チオトロピウム溶媒和物（臭化チオトロピウム：n-ブタノールがほぼ2:1）のX線粉末反射角度（~30°2θ）及び強度（正規化強度）

【表6】

2θ [°]	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

10

20

30

【0036】

結晶性臭化チオトロピウムのDMA溶媒和物の特性

結晶性臭化チオトロピウムのDMA溶媒和物について得られた粉末X線回折ダイアグラムを図7に示す。下表11は特性ピーク及び標準化強度を示す。

40

50

【0037】

表11：N,N-ジメチルアセトアミド(=DMA)含有臭化チオトロピウム溶媒和物のX線粉末反射角度(~30°2θ)及び強度(正規化強度)

【表7】

2θ [°]	d [Å]	I / I₀ [%]
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

10

20

30

【0038】

結晶性臭化チオトロピウムのDMF溶媒和物の特性

結晶性臭化チオトロピウムのDMF溶媒和物について得られた粉末X線回折ダイアグラムを図8に示す。下表12は特性ピーク及び標準化強度を示す。

【0039】

表12：N,N-ジメチルホルムアミド(=DMF)含有臭化チオトロピウム溶媒和物のX線粉末反射角度(~30°2θ)及び強度(正規化強度)

【表8】

2θ [°]	d [Å]	I / I ₀ [%]
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

10

20

【0040】

結晶性臭化チオトロピウムのイソプロパノール溶媒和物の特性

結晶性臭化チオトロピウムのイソプロパノール溶媒和物について得られた粉末X線回折ダイアグラムを図9に示す。下表13は特性ピーク及び標準化強度を示す。

【0041】

表13：化学量論のイソプロパノール含有臭化チオトロピウム溶媒和物（臭化チオトロピウム：イソプロパノールがほぼ2:1）のX線粉末反射角度（~30°2θ）及び強度（正規化強度）

30

【表9】

2θ [°]	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
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

10

20

30

【0042】

結晶性臭化チオトロピウムの1, 2-プロパンジオール溶媒和物の特性

結晶性臭化チオトロピウムの1, 2-プロパンジオール溶媒和物について得られた粉末X線回折ダイアグラムを図10に示す。下表14は特性ピーク及び標準化強度を示す。

40

【0043】

表14: 1, 2-プロパンジオール含有臭化チオトロピウム溶媒和物のX線粉末反射角度(~ 30° 2) 及び強度(正規化強度)

【表 1 0】

2θ [°]	d [Å]	I / I ₀ [%]
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

10

20

【0044】

結晶性臭化チオトロピウムのピリジン溶媒和物の特性

結晶性臭化チオトロピウムのピリジン溶媒和物について得られた粉末X線回折ダイアグラムを図11に示す。下表15は特性ピーク及び標準化強度を示す。

【0045】

表15：ピリジン含有臭化チオトロピウム溶媒和物のX線粉末反射角度(～30°2)及び強度(正規化強度)

【表 1 1】

2θ [°]	d [Å]	I / I ₀ [%]
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

30

40

【0046】

結晶性臭化チオトロピウムのt-ブタノール溶媒和物の特性

結晶性臭化チオトロピウムのt-ブタノール溶媒和物について得られた粉末X線回折ダ

50

イアグラムを図12に示す。下表16は特性ピーク及び標準化強度を示す。

【0047】

表16: t-ブタノール含有臭化チオトロピウム溶媒和物のX線粉末反射角度(~30°)

2)及び強度(正規化強度)

【表12】

2θ [°]	d [Å]	I / I₀ [%]
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

10

20

【0048】

結晶性臭化チオトロピウムのTHF溶媒和物の特性

結晶性臭化チオトロピウムのTHF溶媒和物について得られた粉末X線回折ダイアグラムを図13に示す。下表17は特性ピーク及び標準化強度を示す。

30

40

【0049】

50

表17：化学量論のテトラヒドロフラン(=THF)含有臭化チオトロピウム溶媒和物(臭化チオトロピウム:THFがほぼ2:1)のX線粉末反射角度(~30°2)及び強度(正規化強度)

【表13】

2θ [°]	d [Å]	I / Io [%]
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

10

20

30

【0050】

結晶性臭化チオトロピウムのTHP溶媒和物の特性

結晶性臭化チオトロピウムのTHP溶媒和物について得られた粉末X線回折ダイアグラムを図14に示す。下表18は特性ピーク及び標準化強度を示す。

40

【0051】

50

表18：化学量論のテトラヒドロピラン(=THP)含有臭化チオトロピウム溶媒和物(臭化チオトロピウム:THPがほぼ2:1)のX線粉末反射角度(~30°2)及び強度(正規化強度)

【表14】

2θ [°]	d [Å]	I / I ₀ [%]
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

10

20

【0052】

本発明のチオトロピウム臭化物を含む製剤

本発明による結晶性チオトロピウム臭化物は、例えば吸入可能粉末等の吸入投与用医薬製剤、又は、例えば噴射剤含有エアロゾル製剤、とりわけ、吸入可能粉末及び噴射剤含有エアロゾル懸濁系の調製に非常に適している。このような医薬製剤又は組成物には、本発明の結晶性チオトロピウム臭化物に加えて、ベータ受容体刺激薬(betamimetics)、E G F R 阻害剤、P D E IV-阻害剤、ステロイド類及びL T D 4 抗薬から選択される1種以上の更なる有効成分が含まれていてもよく、さらに、医薬的に許容される賦形剤と一緒に含んでいてもよい。

吸入可能粉末

本発明は、生理的に許容される賦形剤とともに、本発明による結晶性状態のチオトロピウム臭化物を0.001~3%含む吸入可能な粉末に関するものもある。チオトロピウムはアンモニウムカチオンを意味する。

本発明では、チオトロピウムを0.01~2%含有する吸入可能粉末が好ましい。特に、チオトロピウムを約0.03~1%、好ましくは0.05~0.6%、特に好ましくは0.06~0.3%含有する吸入可能粉末が好ましい。最終的には、チオトロピウムを約0.08~0.22%含有する吸入可能粉末が本発明では特に重要である。

前記に示したチオトロピウムの量は、含有するチオトロピウムカチオンの量を基準とする。

本発明の目的のために使用する賦形剤は、この分野で既知の現行方法を用いて好適な粉碎及び/又は篩分けにより調製される。本発明で使用する賦形剤は、異なる平均粒径を有する賦形剤画分を混合して得た賦形剤混合物でもよい。

【0053】

30

40

50

本発明によるインハレット (inhalettes) に使用する吸入可能粉末の製造に用いられる医薬的に許容される賦形剤の例としては、単糖類（例えば、グルコース、フラクトース又はアラビノース）、二糖類（例えば、ラクトース、サッカロース、マルトース、トレハロース）、オリゴ糖類及び多糖類（例えば、デキストラン、デキストリン、マルトデキストリ、デンプン、セルロース）、多価アルコール（例えば、ソルビトール、マンニトール、キシリトール）、シクロデキストリン類（例えば、-シクロデキストリン、-シクロデキストリン、-シクロデキストリン、メチル-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン）、アミノ酸類（例えばアルギニン塩酸塩）又は塩類（例えば、塩化ナトリウム、炭酸カルシウム）あるいは、これらの混合物が挙げられる。好ましくは、単糖類又は二糖類が使用され、ラクトース又はグルコースの使用が特に好ましく、限定はされないが、その水和物の形が好ましい。本発明の目的のためには、ラクトースが特に好ましい賦形剤である。

本発明による吸入可能粉末の範囲において、賦形剤の最大平均粒子径は250 μm まで、好ましくは10 ~ 150 μm 、最も好ましくは15 ~ 80 μm の範囲である。上記の賦形剤に平均粒径1 ~ 9 μm のより微細な賦形剤画分を添加することが適切と考えられる場合もある。このより微細な賦形剤も、本願明細書中で既に列挙した使用可能な賦形剤の群から選択される。平均粒子径はこの分野では既知の方法を用いて求めることができる（例えば、WO 02/30389のパラグラフ A 及び C 参照）。本発明の吸入可能粉末を作製するためには、最終的に、微粉化した結晶性の無水臭化チオトロピウム、これは0.5 ~ 10 μm 、特に好ましくは1 ~ 5 μm の平均粒子径を有することを好ましくは特徴とするものであるが、この微粉化した結晶性の無水臭化チオトロピウムを賦形剤混合物に添加する（例えば、WO 02/30389のパラグラフ B 参照）。有効成分の粉碎及び微粉碎の方法については、従来技術より公知である。

【0054】

指定により調製された賦形剤混合物を賦形剤として使用しない場合は、平均粒径10 ~ 50 μm で、0.5 ~ 6 μm の10%微細分を含む賦形剤の使用が特に好ましい。

平均粒径とは、レーザー回折計を用いて乾式分散法により測定した体積分布の50%の値を本願明細書では指す。平均粒径は、当該分野で公知の方法を用いて求めることができる（例えば、WO 02/30389のパラグラフ A 及び C 参照）。同様に、本件における10%微細分とは、レーザー回折計を用いて測定した体積分布の10%の値を指す。言い換えると、本発明の目的のための10%微細分とは、その数値未満の粒径の範囲に粒子の量の10%（体積分布基準）が存在する粒径を指す。

本発明の範囲においてパーセンテージを示す場合は、特にそれと異なる記載のない限り常に質量%である。

特に好ましい吸入可能粉末においては、賦形剤は平均粒径が12 ~ 35 μm 、とりわけ好ましくは13 ~ 30 μm であることを特徴とする。

また、10%微細分が約1 ~ 4 μm 、好ましくは約1.5 ~ 3 μm である吸入可能粉末が特に好ましい。

本発明の吸入可能粉末は、本発明の基礎となる問題点に応じて、単回投与量の精度という意味において均質性が高いことを特徴とする。この均質性は8%未満の範囲、好ましくは6%未満、もっとも好ましくは4%未満の範囲である。

【0055】

出発物質を秤量した後、当該分野で公知の方法を用いて賦形剤と有効成分とから吸入可能粉末を作製する。例えば、WO 02/30390の開示を参照することができる。すなわち、本発明の吸入可能粉末は、たとえば以下記載の方法にしたがって得ることができる。本願明細書で後述の製造方法においては、吸入可能粉末についての前記組成に記載の質量比率で各成分が用いられる。

まず、賦形剤と有効成分とを好適な混合容器に投入する。使用する有効成分の平均粒径は0.5 ~ 10 μm 、好ましくは1 ~ 6 μm 、特に好ましくは2 ~ 5 μm である。好ましくは、賦形剤と有効成分は、メッシュサイズ0.1 ~ 2 mm、好ましくは0.3 ~ 1 mm、最も好ましくは0.

10

20

30

40

50

3~0.6mmの篩又は造粒用篩を使って加えるとよい。混合容器には最初に賦形剤から投入し、そのあと有効成分を加えることが好ましい。混合工程中、この2種の成分は小分けにして加えることが好ましい。とりわけ2種の成分が交互の層になるよう篩で投入するとよい。賦形剤と有効成分という2種の成分は、添加しながら混合を行ってもよい。しかしながら、いったん2種の成分を交互の層になるよう篩で加えてから混合を行うことが好ましい。

また、本発明は、呼吸器系疾患の治療用の、特にCOPD及び/又は喘息の治療用の医薬組成物を調製するための、本発明の吸入粉末の使用に関する。

本発明の吸入粉末は、例えば、計量チャンバーによってリザーバーから1回分の投与量を計量する吸入器（例えば、U.S.4570630A）によって、あるいは、他の手段（例えばD.E.3625685A）によって投与することができる。

しかしながら、好ましくは、本発明の吸入可能粉末は、カプセルに充填（所謂インハレットを作製）し、例えばWO94/28958に記載されているような吸入器で使用することが好ましい。

【0056】

本発明の吸入可能粉末を収容するカプセルが、図15に示すような吸入器を使って投与されることが特に好ましい。この吸入器は、2個の窓2を有するハウジング1と、空気導入口を有し、スクリーンハウジング4を介して固定されたスクリーン5を備えたデッキ3と、デッキ3に連結し、2本の尖ったピン7を備えバネ8に対向して可動する押しボタン9を有する吸入チャンバー6と、スピンドル10を介してハウジング1、デッキ3及びカバー11と連結し、跳ね上げ式で開閉可能なマウスピース12と、流動抵抗を調整するための空気穴13とによって特徴づけられる。

また、本発明は、呼吸器系疾患治療用の、特にCOPD及び/又は喘息の治療用の医薬組成物を調製するための、本発明の結晶性チオトロピウム臭化物の1種又は数種、好ましくは1種を含む吸入可能粉末の使用に関するもので、前記で説明した図15に示す吸入器を使用することを特徴とする。

本発明の結晶性チオトロピウム臭化物を含有する吸入可能粉末を、粉末充填型カプセルを利用して投与するには、カプセル材料が合成プラスチック類、特に好ましくはポリエチレン、ポリカーボネート、ポリエステル、ポリプロピレン及びポリエチレンテレフタレートから選択される材料のカプセルを使用することが特に推奨される。とりわけ好ましい合成プラスチック材料は、ポリエチレン、ポリカーボネート又はポリエチレンテレフタレートである。カプセル材料の1つとして、本発明で特に好ましいポリエチレンを用いる場合、密度が900~1000kg/m³、好ましくは940~980kg/m³、さらに好ましくは約960~970kg/m³のポリエチレン（高密度ポリエチレン）の使用が好ましい。

【0057】

本発明による合成プラスチック類は、この分野で公知の製造方法を用いて様々なやり方で加工することができる。本発明ではプラスチック類の射出成形が推奨される。離型剤を使わない射出成形が特に好ましい。この製造方法は十分に定義されており、とりわけ再現可能であるという特徴を有している。

本発明のまた別の態様では、本発明による前記吸入可能粉末を収容する前記カプセルに関するものである。カプセルには吸入可能粉末を約1~20mg、好ましくは約3~15mg、最も好ましくは約4~12mg収容するとよい。本発明による好適な製剤は4~6mgの吸入可能粉末を含む。本発明によると、本発明の製剤を8~12mg収容する吸入用カプセルが同様な重要性を有する。

さらに、本発明は、本発明の吸入可能粉末の内容物に特徴がある1個以上の上記カプセルと、図15に準ずる吸入器との組み合わせで構成される吸入キットに関する。

また、本発明は、呼吸器系疾患の治療用の、特にCOPD及び/又は喘息の治療用の医薬組成物を調製するための、本発明による吸入可能粉末の内容物に特徴がある上記カプセルの使用に関する。

本発明による吸入可能粉末を収容する充填済みカプセルは、この分野では公知の方法で

空のカプセルに本発明の吸入可能粉末を充填することによって製造される。

【0058】

本発明の吸入可能粉末の例

以下の実施例は本発明をさらに詳細に説明することを意図するものであり、下記の具体的な実施形態に本発明の範囲を限定するものではない。

有効成分

本発明の結晶性チオトロピウム臭化物を用いて、本発明の吸入可能粉末を調製する。この結晶物はこの分野で公知の方法と同様にして微粉碎する（例えばWO 03/078429 A1参照）。本発明の範囲で本発明による結晶性チオトロピウム臭化物の平均粒径に言及する場合、当該分野で公知の測定方法により求められている（例えば、WO 03/078429A1、パラグラフD.2参照）。

10

賦形剤

以下の実施例では、賦形剤としてラクトースー水和物を使用する。このラクトースー水和物は、例えば、Borcuso Domo Ingredients社（ボルクロノオランダ）から、「Lactochém Extra Fine Powder」という製品名で入手することができる。このグレードのラクトースが粒径や比表面積に関する本発明の仕様を満たす。例えば、下記実施例では以下の仕様を有するラクトースのバッチを用いた。

【0059】

粉末製剤の調製

装置

20

吸入粉末を調製するのに、例えば下記の装置類を使用することができる。

混合容器又は粉体ミキサー：Turbulamischer 2L Type 2C (Willy A. Bachofen AG社製、CH-4500、バーゼル)

手持ち型の篩：メッシュサイズ0.135mm

チオトロピウム含有吸入粉末を、空の吸入用カプセルに手動又は機械的に充填すればよい。下記の装置を使用することができる。

カプセル充填機：MG2 Type G100、MG2 S.r.l社製 (1-40065 Pian di Macina di Pianoro (BO)、イタリア)

処方例

処方例1 - 粉体混合物

30

粉体混合物を調製するために、299.39gの賦形剤と、0.61gの微粉化した結晶性臭化チオトロピウム無水物とを用いる。

約40～45gの賦形剤をメッシュサイズ0.315mmの手持ち型篩に通して好適な混合容器に仕込む。約90～110mgずつに小分けした結晶性臭化チオトロピウム無水物と、約40～45gずつに小分けした賦形剤を篩にかけ、交互の層になるようにする。賦形剤と有効成分を添加して、それぞれが7層と6層になるようにする。

篩で添加した後、成分同士を混合する（混合速度900rpm）。最終混合物を手持ち型篩にさらに2回通して、再度900rpmで混合する。

処方例1記載の方法を用いて吸入粉末を得ることができ、それを使用して好適なプラスチック製カプセルに充填すれば、例えば以下のような吸入用カプセルを形成することができる。

40

【0060】

処方例2：

臭化チオトロピウム無水物	0.0113mg
ラクトースー水和物	5.4887mg
カプセル	100.0mg
合計	105.5mg

処方例3：

臭化チオトロピウム無水物	0.0225mg
ラクトースー水和物	5.4775mg

50

ポリエチレンカプセル	100.0mg
合計	105.5mg

处方例 4 :

臭化チオトロピウム無水物	0.0056mg
ラクトースー水和物	5.4944mg
ポリエチレンカプセル	100.0mg
合計	105.5mg

【 0 0 6 1 】

处方例 5 :

臭化チオトロピウム無水物	0.0113mg
ラクトースー水和物*	5.4887mg
ポリエチレンカプセル	100.0mg
合計	105.5mg

*) ラクトースには、平均粒径約 4 μ m の微粉碎ラクトースー水和物が 5 % 指定で添加された微細分として含まれている。

处方例 6 :

臭化チオトロピウム無水物	0.0225mg
ラクトースー水和物*	5.4775mg
ポリエチレンカプセル	100.0mg
合計	105.5mg

*) ラクトースには、平均粒径約 4 μ m の微粉碎ラクトースー水和物が 5 % 指定で添加された微細分として含まれている。

处方例 7 :

臭化チオトロピウム無水物	0.0056mg
ラクトースー水和物*	5.4944mg
ポリエチレンカプセル	100.0mg
合計	105.5mg

*) ラクトースには、平均粒径約 4 μ m の微粉碎ラクトースー水和物が 5 % 指定で添加された微細分として含まれている。

【 0 0 6 2 】

当該分野の当業者であれば、本願明細書前記記載の臭化チオトロピウムの他の結晶物の 1 つから類推してして上記実施例を適用することができることは明らかである。本発明による他の溶媒和物の 1 つを含む製品を得るには、臭化チオトロピウム無水物のかわりに本発明による他の結晶性溶媒和物の 1 つを用いて处方例 1 や处方例 2 ~ 7 にしたがって粉体混合物を容易に得ることができる。

噴射剤含有エアロゾル懸濁系

本発明の結晶性チオトロピウム臭化物は、噴射剤含有吸入エアロゾルの状態で投与することもできる。エアロゾル懸濁系が特に好適である。

そこで、本発明は、噴射剤ガス HFA 227 及び / 又は HFA 134a 中に本発明の結晶性チオトロピウム臭化物を含む懸濁系に関するもので、1 種以上の他の噴射剤ガス、好ましくはプロパン、ブタン、ペンタン、ジメチルエーテル、CHClF₂、CH₂F₂、CF₃CH₃、イソブタン、イソペンタン及びネオペンタンからなる群から選択される噴射剤ガスを混合していくてもよい。

本発明によると、噴射剤ガスとして HFA 227 のみを含有するもの、HFA 227 と HFA 134a の混合物を含有するもの、又は、HFA 134a のみを含有する懸濁系が好適である。

【 0 0 6 3 】

本発明の懸濁系製剤で噴射剤ガス HFA 227 と HFA 134a の混合物を用いる場合、この 2 つの噴射剤ガス成分の質量比は自由に変えることができる。

本発明の懸濁系製剤において、噴射剤ガス HFA 227 及び / 又は HFA 134a に加

10

20

30

40

50

えて、1種以上の他の噴射剤ガスをプロパン、ブタン、ペンタン、ジメチルエーテル、CHClF₂、CH₂F₂、CF₃CH₃、イソブタン、イソペンタン及びネオペンタンからなる群から選択して使用する場合は、この添加する噴射剤ガス成分の量は50%未満が好ましく、40%未満がさらに好ましく、30%未満がとりわけ好ましい。

本発明の懸濁系は、チオトロピウムカチオンの量が0.001~0.8%、好ましくは0.08~0.5%、特に好ましくは0.2~0.4%となるような量のチオトロピウム臭化物が含まれていることが好ましい。

特に変更の記載がないかぎり、本発明の範囲において記載のパーセンテージは、常に質量パーセントを示す。

本発明の範囲において、懸濁系製剤という用語を懸濁系の代わりに使用する場合もある。この2つの用語は本発明の範囲において均等であるとみなされる。 10

本発明の噴射剤含有吸入用エアロゾル又は懸濁系製剤には、界面活性剤、アジュバント、酸化防止剤又は香味付与剤等の他の構成成分を含有させててもよい。

【0064】

本発明の懸濁系に含有させることができる界面活性剤としては、ポリソルベート20、ポリソルベート80、Myvacet 9-45、Myvacet 9-08、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、Brij、オレイン酸エチル、トリオレイン酸グリセリン、モノラウリン酸グリセリン、モノオレイン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリン、モノリシノール酸グリセリン、セチルアルコール、ステアリルアルコール、塩化セチルピリジニウム、ブロック重合体、天然油、エタノール及びイソプロパノールからなる群から選択されることが好ましい。前記懸濁系アジュバントのなかでも、ポリソルベート20、ポリソルベート80、Myvacet 9-45、Myvacet 9-08又はミリスチン酸イソプロピルが好適に使用される。Myvacet 9-45又はミリスチン酸イソプロピルが最も好ましく使用される。 20

本発明による懸濁系が界面活性剤を含む場合、界面活性剤は好ましくは0.0005~1%、特に好ましくは0.005~0.5%の量で用いられることが好ましい。

本発明の懸濁系中に任意で含有させることができるアジュバントは、アラニン、アルブミン、アスコルビン酸、アスパルテーム、ベタイン、システイン、リン酸、硝酸、塩酸、硫酸及びクエン酸からなる群から選択されることが好ましい。アスコルビン酸、リン酸、塩酸又はクエン酸が好適に使用され、塩酸又はクエン酸が特に好ましい。 30

【0065】

アジュバントが本発明の懸濁系中に存在する場合、アジュバントは、0.0001~1.0%、好ましくは0.0005~0.1%、特に好ましくは0.001~0.01%の量で使用され、とりわけ0.001~0.005%の量が本発明では重要である。

本発明の懸濁系中に使用することができる酸化防止剤は、アスコルビン酸、クエン酸、エデト酸ナトリウム、エデト酸、トコフェロール類、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール及びアスコルビン酸パルミチン酸エステルからなる群から選択されることが好ましく、トコフェロール類、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール又はアスコルビン酸パルミチン酸エステルの使用が好適である。

本発明の懸濁系には香味付与剤を任意で含有させることができるが、香味付与剤はペパーミント、サッカリン、Dentomint、アスパルテーム及び精油類（例えば、シナモン油、アニス油、メントール、樟脑油等）からなる群から選択されることが好ましく、なかでもペパーミント又はDentomint（登録商標）が特に好ましい。 40

吸入投与を意図する場合は、有効成分を微粉状態で提供することが必須である。そのため、本発明の結晶性チオトロピウム臭化物は従来技術から公知である方法を用いて微粉状態にして得る。有効成分の微粉碎方法についてはこの分野では公知である。微粉化後の有効成分の平均粒径は、0.5~10 μm、好ましくは1~6 μm、特に好ましくは1.5~5 μmであると好ましい。有効成分粒子の少なくとも50%、好ましくは少なくとも60%、特に好ましくは少なくとも70%が、前記粒径範囲内の径を有することが好ましい。特に好ましくは少なくとも80%、最も好ましくは少なくとも90%の有効成分粒子が前記粒径範囲内の粒径 50

であることが好ましい。

【0066】

本発明のもう一つの態様は、本発明による2種の有効成分のうち1種のみを含み、他の添加剤を何も含まない懸濁系に関する。

本発明の懸濁系は、この分野では公知の方法で調製することができる。調製するには処方成分を噴射剤ガス（1種又は複数の噴射剤ガス）と共に混合し（任意であるが低温で）、適当な容器に充填する。

本発明による前記噴射剤含有懸濁系は、この分野では公知の吸入器（加圧式定量噴霧吸入器（pMDI））を使って投与することができる。したがって、もう一つの態様では、本発明は、本願明細書前記のとおりの懸濁系状態の医薬組成物と、この懸濁系を投与するのに適した吸入器1種以上との組み合わせに関する。さらに本発明は、本願明細書前記記載の噴射剤含有懸濁系を収容することを特徴とする吸入器に関する。

また、本発明は、適切なバルブを装着することで好適な吸入器中で使用することができる、前記本発明による噴射剤含有懸濁系の1種を収容する容器（カートリッジ）に関するものである。好適な容器（カートリッジ）及びこれらのカートリッジに本発明による噴射剤含有懸濁系を充填する方法については、この分野では公知である。

チオトロピウムの医薬的活性を考慮し、本発明は、吸入又は鼻からの投与用医薬組成物を製造するための本発明の懸濁系の使用に関するものもあり、好ましくは、抗コリン作用薬が治療効果を引き出すことができる疾病的吸入治療又は鼻からの治療用の医薬組成物を製造するための本発明の懸濁系の使用に関する。

【0067】

特に好ましいのは、呼吸器系疾患の、とりわけ喘息又はCOPDの吸入治療用医薬組成物を製造するための本発明の懸濁系の使用に関する。

以下の実施例は、例を挙げて本発明をさらに詳細に説明することを目的とするものであり、その内容に本発明を限定するものではない。

エアロゾル懸濁系製剤の実施例

有効成分及び噴射ガスに加えて他の成分を含む懸濁系

処方例8：

【0068】

【表15】

成分	濃度（質量／質量%）
臭化チオトロピウム無水物	0.04
オレイン酸	0.005
HFA-227	99.955

【0069】

処方例9：

【表16】

成分	濃度（質量／質量%）
臭化チオトロピウム無水物	0.02
オレイン酸	0.01
HFA-227	60.00
HFA-134a	39.97

10

20

30

40

50

【0070】

処方例10:

【表17】

成分	濃度 (質量／質量%)
臭化チオトロピウム無水物	0.02
ミリスチン酸イソプロピル	1.00
HFA-227	98.98

10

【0071】

処方例11:

【表18】

成分	濃度 (質量／質量%)
臭化チオトロピウム無水物	0.02
Myvacet 9-45	0.3
HFA-227	99.68

20

【0072】

処方例12:

【表19】

成分	濃度 (質量／質量%)
臭化チオトロピウム無水物	0.02
Myvacet 9-45	0.1
HFA-227	60.00
HFA-134a	39.88

30

【0073】

処方例13:

【表20】

成分	濃度 (質量／質量%)
臭化チオトロピウム無水物	0.04
ポリソルベート80	0.04
HFA-227	99.92

40

【0074】

処方例14:

【表21】

成分	濃度 (質量／質量%)
臭化チオトロピウム無水物	0.01
ポリソルベート20	0.20
HFA-227	99.78

【0075】

処方例15:

【表 2 2】

成分	濃度 (質量／質量 %)
臭化チオトロピウム無水物	0.04
Myvacet 9-08	01.00
HFA-227	98.96

【0076】

処方例 16 :

【表 2 3】

10

成分	濃度 (質量／質量 %)
臭化チオトロピウム無水物	0.02
ミリスチン酸イソプロピル	0.30
HFA-227	20.00
HFA-134a	79.68

【0077】

処方例 17 :

【表 2 4】

20

成分	濃度 (質量／質量 %)
臭化チオトロピウム無水物	0.02
HFA-227	60.00
HFA-134a	39.98

【0078】

処方例 18 :

【表 2 5】

30

成分	濃度 (質量／質量 %)
臭化チオトロピウム無水物	0.02
HFA-227	99.98

【0079】

処方例 19 :

【表 2 6】

成分	濃度 (質量／質量 %)
臭化チオトロピウム無水物	0.02
HFA-134a	99.98

40

【0080】

処方例 20 :

【表 2 7】

成分	濃度 (質量／質量 %)
臭化チオトロピウム無水物	0.02
HFA-227	99.98

【0081】

処方例 21 :

【表 2 8】

成分	濃度 (質量／質量 %)
臭化チオトロピウム無水物	0.02
HFA-134a	99.98

【0082】

処方例 22 :

【表 2 9】

成分	濃度 (質量／質量 %)
臭化チオトロピウム無水物	0.02
HFA-227	20.00
HFA-134a	79.98

10

【0083】

処方例 23 :

【表 3 0】

成分	濃度 (質量／質量 %)
臭化チオトロピウム無水物	0.04
HFA-227	40.00
HFA-134a	59.96

20

【0084】

処方例 24 :

【表 3 1】

成分	濃度 (質量／質量 %)
臭化チオトロピウム無水物	0.04
HFA-227	80.00
HFA-134a	19.96

30

【0085】

前述の実施例が、本願明細書で記載した臭化チオトロピウムの他の結晶物のそれぞれに類推して適用可能であることは、当該分野の当業者であれば明らかである。本発明による他の溶媒和物のいずれかを含有する製品を得るには、臭化チオトロピウム無水物の代わりに本発明の他の結晶性溶媒和物のいずれかを用いることにより処方例 8 ~ 24 で容易に得ることができる。

【図面の簡単な説明】

【0086】

40

【図 1】本発明による臭化チオトロピウム無水物について得られた粉末 X 線回折ダイアグラムを示す。

【図 2】結晶性臭化チオトロピウムの 1, 4 - ジオキサン溶媒和物について得られた粉末 X 線回折ダイアグラムを示す。

【図 3】結晶性臭化チオトロピウムのエタノール溶媒和物について得られた粉末 X 線回折ダイアグラムを示す。

【図 4】結晶性臭化チオトロピウムのメタノール溶媒和物について得られた粉末 X 線回折ダイアグラムを示す。

【図 5】結晶性臭化チオトロピウムのアニソール溶媒和物について得られた粉末 X 線回折ダイアグラムを示す。

50

【図6】結晶性臭化チオトロピウムのn-ブタノール溶媒和物について得られた粉末X線回折ダイアグラムを示す。

【図7】結晶性臭化チオトロピウムのDMA溶媒和物について得られた粉末X線回折ダイアグラムを示す。

【図8】結晶性臭化チオトロピウムのDMF溶媒和物について得られた粉末X線回折ダイアグラムを示す。

【図9】結晶性臭化チオトロピウムのイソプロパノール溶媒和物について得られた粉末X線回折ダイアグラムを示す。

【図10】結晶性臭化チオトロピウムの1,2-プロパンジオール溶媒和物について得られた粉末X線回折ダイアグラムを示す。

【図11】結晶性臭化チオトロピウムのピリジン溶媒和物について得られた粉末X線回折ダイアグラムを示す。

【図12】結晶性臭化チオトロピウムのt-ブタノール溶媒和物について得られた粉末X線回折ダイアグラムを示す。

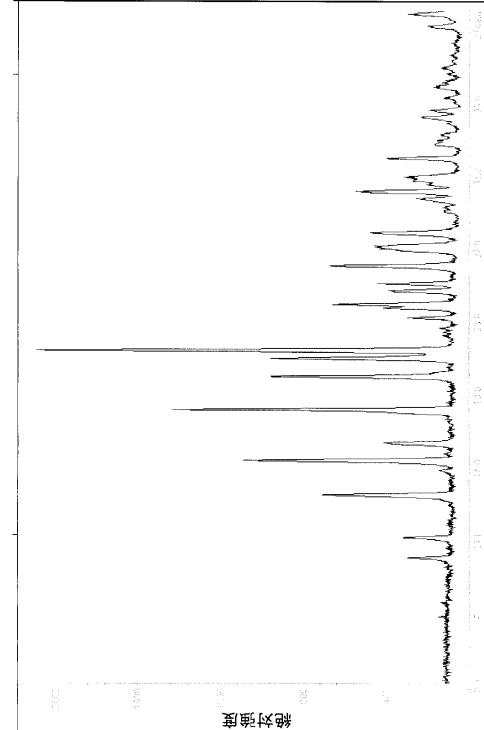
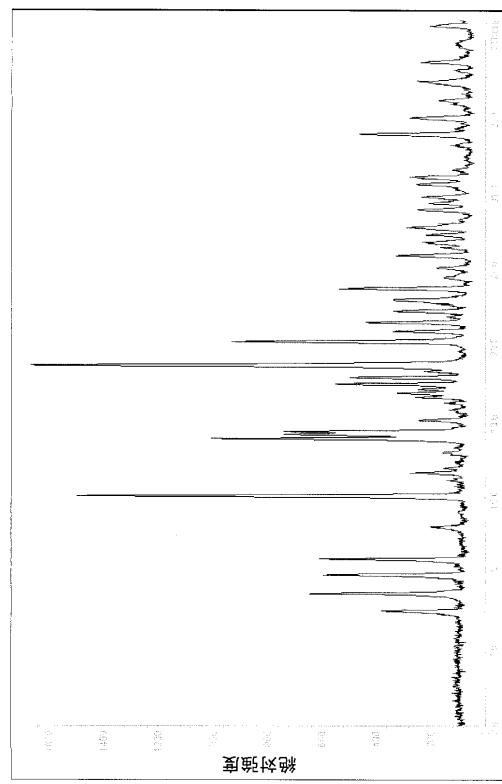
【図13】結晶性臭化チオトロピウムのTHF溶媒和物について得られた粉末X線回折ダイアグラムを示す。

【図14】結晶性臭化チオトロピウムのTHP溶媒和物について得られた粉末X線回折ダイアグラムを示す。

【図15】本発明の吸入可能粉末を収容するカプセルを投与するための特に好ましい吸入器を示す

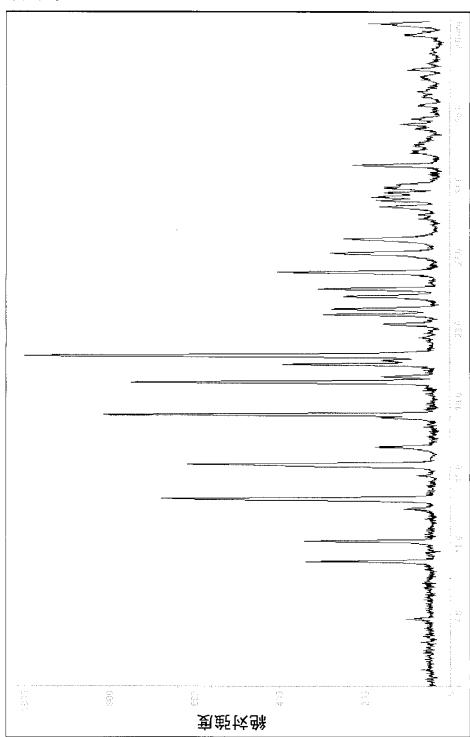
品也行。少。

【図1】 Figure 1:木登明の結晶性臭化チオトロピウム無水物の粉末X線
【図2】 Figure 2:結晶性臭化チオトロピウムのジオキサン溶液和物の粉末X線



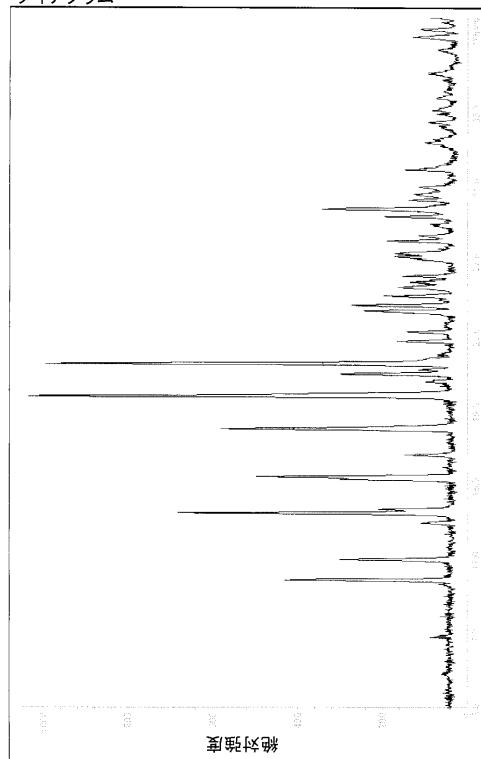
【図3】

Figure 3:結晶性臭化チオトロピウムのエタノール溶媒和物の粉末X線
ダイアグラム



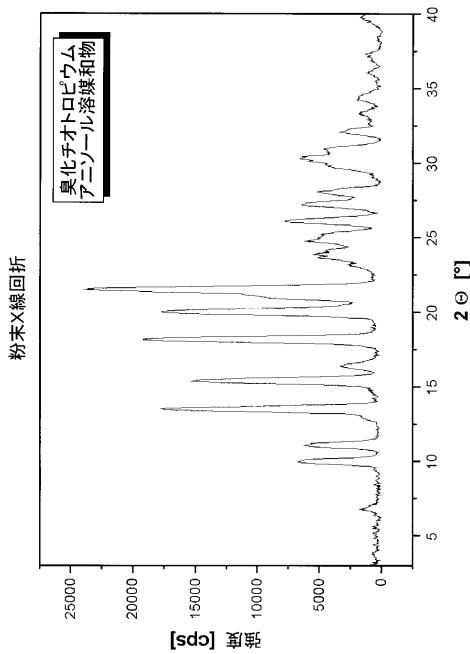
【図4】

Figure 4:結晶性臭化チオトロピウムのメタノール溶媒和物の粉末X線
ダイアグラム



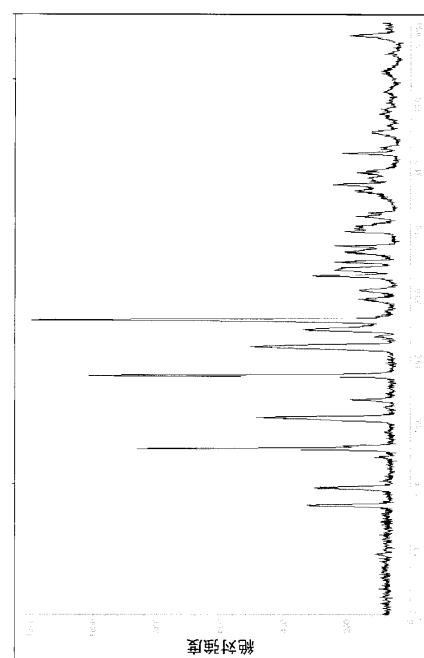
【図5】

Figure 5:結晶性臭化チオトロピウムのアニソール溶媒和物の粉末X線
ダイアグラム



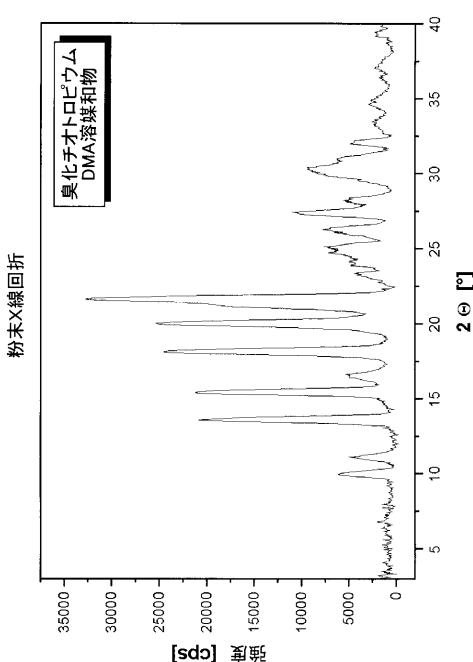
【図6】

Figure 6:結晶性臭化チオトロピウムのn-ブタノール溶媒和物の粉末X線ダイアグラム



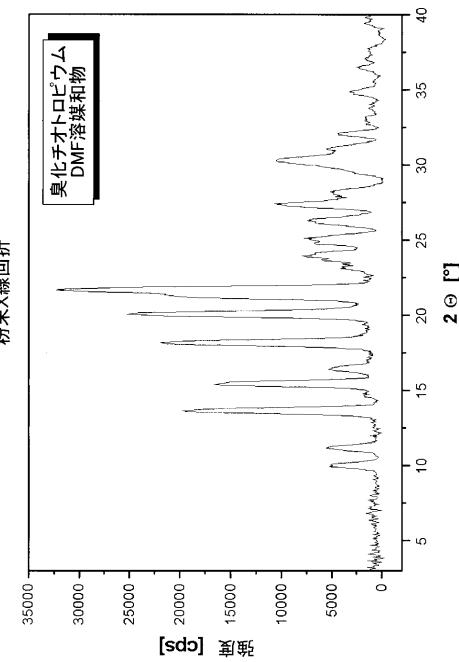
【図7】

Figure 7:結晶性臭化チオトロピウムのDMA溶媒和物の粉末X線ダイアグラム



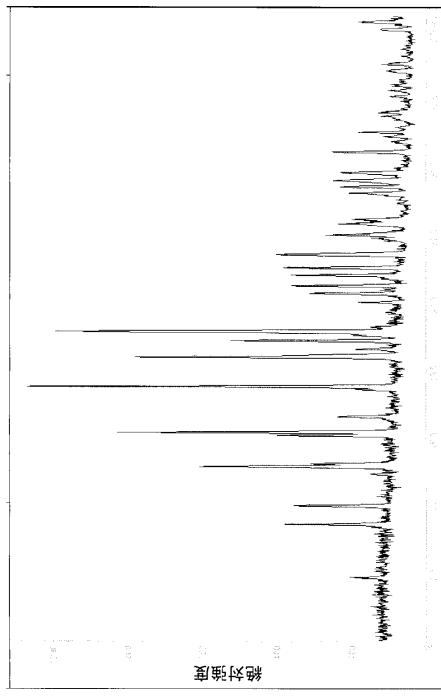
【図8】

Figure 8:結晶臭化チオトロピウムのDMF溶媒和物の粉末X線ダイアグラム



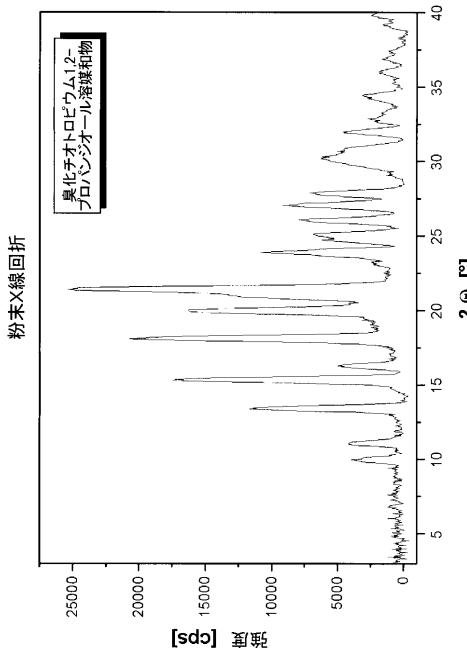
【図9】

Figure 9:結晶性臭化チオトロピウムのイソプロパノール溶媒和物の粉末X線ダイアグラム



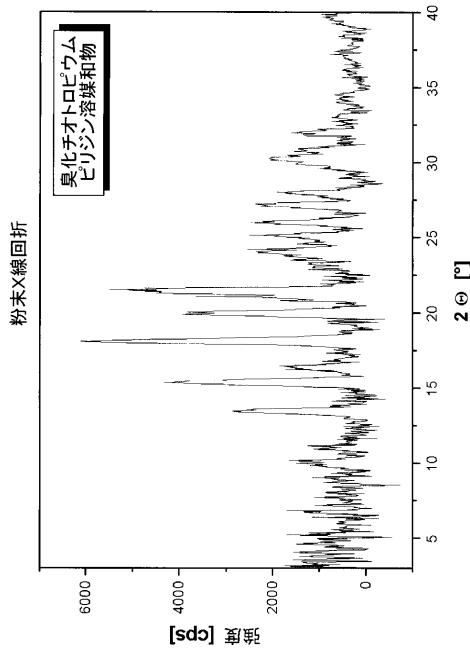
【図10】

Figure 10:結晶性臭化チオトロピウムの1, 2-プロパンジオール溶媒和物の粉末X線ダイアグラム



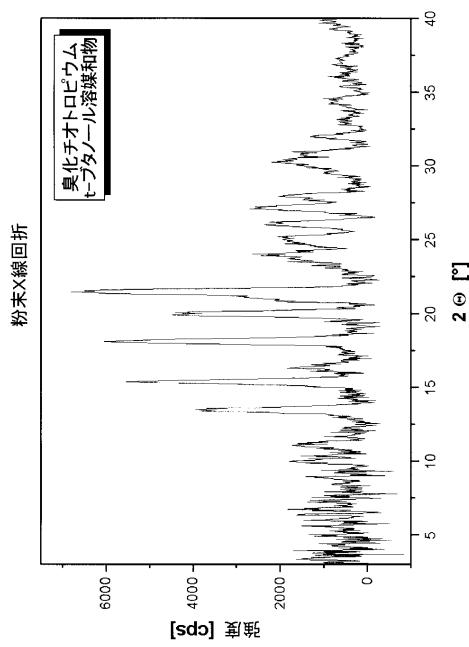
【図11】

Figure 11: 結晶性臭化チオトロピウムのビリジン溶媒和物の粉末X線ダイアグラム



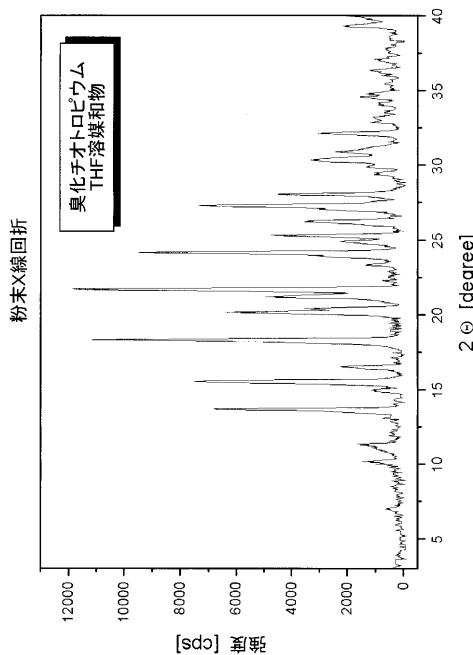
【図12】

Figure 12: 結晶性臭化チオトロピウムのt-ブタノール溶媒和物の粉末X線ダイアグラム



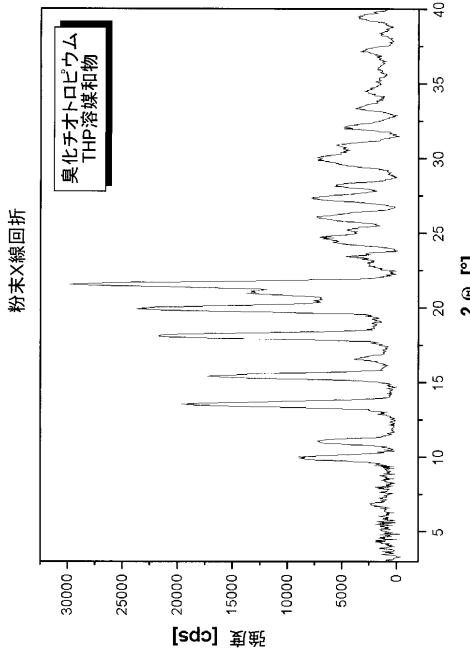
【図13】

Figure 13: 結晶性臭化チオトロピウムのTHF溶媒和物の粉末X線ダイアグラム



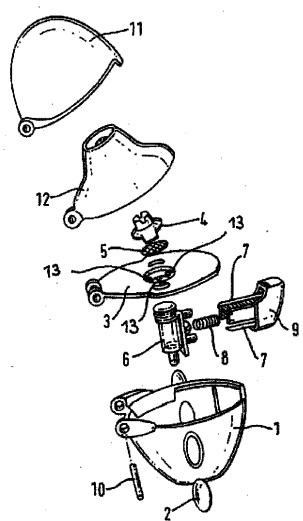
【図14】

Figure 14: 結晶性臭化チオトロピウムのTHP溶媒和物の粉末X線ダイアグラム



【図15】

Figure 15:



フロントページの続き

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 ポップ ミハエラ マリア

オランダ エヌエル-1060 エヌイックス アムステルダム レ タウルマレット 14

(72)発明者 ムルデル ウディエ ステファニー

オランダ エヌエル-3607 イックスデー マールセン ファザンテンカンプ 413

(72)発明者 ラムカドミ ミマウン

オランダ エヌエル-3027 ヴェーカー ロッテルダム ブレデロデストラート 212

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 國際公開第2003/000265 (WO, A1)

國際公開第2003/082244 (WO, A1)

國際公開第2004/054580 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 07 D 491 / 18

A 61 K 31 / 439

C A P L U S / R E G I S T R Y (S T N)