

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2005-504015(P2005-504015A)

【公表日】平成17年2月10日(2005.2.10)

【年通号数】公開・登録公報2005-006

【出願番号】特願2003-506910(P2003-506910)

【国際特許分類】

C 07 D 491/18 (2006.01)

A 61 K 9/14 (2006.01)

A 61 K 31/439 (2006.01)

A 61 P 11/00 (2006.01)

A 61 P 11/06 (2006.01)

【F I】

C 07 D 491/18

A 61 K 9/14

A 61 K 31/439

A 61 P 11/00

A 61 P 11/06

【手続補正書】

【提出日】平成17年6月8日(2005.6.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

X線構造解析で測定されるパラメータ  $a = 10.4336(2)$ 、 $b = 11.3297(3)$ 、 $c = 17.6332(4)$ 、 $\alpha = 90^\circ$ 、 $\beta = 105.158(2)^\circ$  及び  $\gamma = 90^\circ$  (格子体積 =  $2011.89(8)$   $\text{Å}^3$ ) を有する单斜单位格子により特徴付けられる、無水結晶チオトロピウムプロミド。

【請求項2】

50 より高い温度で、減圧下での慎重な乾燥により製造することを特徴とする、請求項1に記載の無水結晶チオトロピウムプロミドの製造方法。

【請求項3】

乾燥を、15分～24時間にわたり行う請求項2に記載の方法。

【請求項4】

結晶チオトロピウムプロミド1水和物を、適切な乾燥剤と、12～96時間貯蔵することにより製造することを特徴とする、請求項1に記載の無水結晶チオトロピウムプロミドの製造方法。

【請求項5】

請求項2～4のいずれか1項に記載の方法により得ることが可能な無水結晶チオトロピウムプロミド。

【請求項6】

無水結晶チオトロピウムプロミドを製造するための結晶チオトロピウムプロミド1水和物の使用。

【請求項7】

請求項1又は5に記載の無水結晶チオトロピウムプロミドを含むことを特徴とする医薬

組成物。

【請求項 8】

吸入可能なパウダーである請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

生理学的に許容される賦形剤と混合された請求項1又は5に記載の無水結晶チオトロピウムプロミドを含む請求項8に記載の吸入可能なパウダー。

【請求項 10】

賦形剤がグルコース及びラクトースからなる群より選択される、請求項9に記載の吸入可能なパウダー。

【請求項 11】

抗コリン作用剤の投与が治療的利点をもたらし得る疾患治療用医薬組成物を製造するための、請求項1、2又は6のいずれか1項に記載の無水結晶チオトロピウムプロミドの使用。

【請求項 12】

疾患が喘息又はCOPDである請求項10に記載の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0006】

上記要件とは別に、一般には、その物理的及び化学的安定性を改善することが可能な医薬組成物の固体状態への変化により、同一薬剤の安定形態より有意な利点がもたらされることに留意すべきである。

本発明の目的は、従って、上述したような医薬活性物質に課される厳格な要件を満たす、新規な安定性結晶形態のチオトロピウムプロミド化合物を提供することにある。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

結晶チオトロピウムプロミド1水和物の特徴

上記方法を用いて製造することが可能であり、かつ、本発明の無水結晶チオトロピウムプロミドを製造するための出発材料として使用されるチオトロピウムプロミド1水和物を、DSC(示差走査熱量測定)により検査した。DSC図は、2つの特徴的シグナルを示した。第1の比較的広範な50~120の吸熱シグナルは、チオトロピウムプロミド1水和物が脱水されて無水形態物へとなることに起因すると考えられる。第2の比較的狭い230±5の発熱ピークは、分解を伴う物質の融点に帰属され得る。このデータは、Mettler DSC 821を用いて得られたものであり、Mettler STARソフトウェア・パッケージを用いて評価した。そのデータは、10K/分の加熱速度で記録した。

チオトロピウムプロミド1水和物は、崩壊を伴って溶融するので(融解過程と一致しない)、観察される融点は、かなりの程度で、加熱速度に依存する。低加熱速度では、有意に低い温度で、例えば3K/分の加熱速度で220±5にて、溶融/崩壊過程が観察される。また、融点ピークを分離することも可能である。その分離は、DSC実験における加熱速度が遅くなるにつれて、より一層明確となる。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0017】

上記方法により得ることができ、本発明の無水結晶チオトロピウムプロミドを製造するための出発材料として使用されるチオトロピウムプロミド1水和物は、X線構造解析により特徴付けた。X線解析強度の測定を、単色の(monochromatic)銅K放射線を用いてAFC7R-4-サーフィット回折計(Rigaku)において行った。結晶構造の構造解像及び精密化(リファインメント: refinement)を、直接法(SHELXS86プログラム)及びFMLQ-精密化(TeXsanプログラム)により得た。結晶構造、構造解像及び精密化の実験詳細は表2に記載する。

## 【手続補正5】

## 【補正対象書類名】明細書

## 【補正対象項目名】0016

## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0016】

## 【表1】

表1:		
波数 (cm <sup>-1</sup> )	帰属	振動タイプ
3570、3410	O-H	<u>伸縮</u> 振動
3105	アリールC-H	<u>伸縮</u> 振動
1730	C=O	<u>伸縮</u> 振動
1260	エポキシドC-O	<u>伸縮</u> 振動
1035	エステルC-OC	<u>伸縮</u> 振動
720	チオフェン	環状振動

## 【手続補正6】

## 【補正対象書類名】明細書

## 【補正対象項目名】0018

## 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0018】

【表2】

表2：チオトロピウムブロミド1水和物の結晶構造の分析についての実験データ	
<b>A. 結晶データ</b>	
実験式	$[C_{19}H_{22}NO_4S_2]Br \cdot H_2O$
式量	472.43 + 18.00
結晶の色彩及び型	無色、プリズム
結晶の寸法	0.2 × 0.3 × 0.3 mm
結晶形	单斜
格子形	単純(プリミティブ: primitive)
空間群	P 2 <sub>1</sub> /n
格子定数	a=18.0774 Å b=11.9711 Å c=9.9321 Å $\beta = 102.691^\circ$ V=2096.96 Å
単位格子(elementary cell; Elementarzelle)あたりの式単位	4
<b>B. 強度の測定</b>	
回析計	Rigaku AFC7R
X線発生装置	Rigaku RU200
波長	$\lambda = 1.54178 \text{ Å}$ (单色銅 K <sub>α</sub> -放射線)
電流、電圧	50kV、100mA
テイクオフアングル	6°
結晶アッセンブリ	蒸気飽和毛細管
結晶検出器ギャップ	235mm
検出器開口部	3.0mm 垂直及び水平
温度	18°C
格子定数の測定	25反射 ( $50.8^\circ < 2\Theta < 56.2^\circ$ )
スキャンタイプ	$\Theta - 2\Theta$
2Θマックス	120°
測定	5193
独立反射	3281 ( $R_{int}=0.051$ )
補正	ローレンツ分極 吸収 (透過因子 0.56–1.00) 結晶崩壊 10.47% 崩壊
<b>C. 精密化</b>	
反射 ( $ >3\sigma $ )	1978
変数	254
反射/パラメータの比	7.8
R値: R, R <sub>w</sub>	0.062, 0.066

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

行ったX線構造解析により、結晶チオトロピウムプロミド1水和物が、以下の寸法の単純单斜格子を有することが示された：

$$a = 18.0774 \text{ } \text{\AA}, b = 11.9711 \text{ } \text{\AA}, c = 9.9321 \text{ } \text{\AA}, \beta = 102.691^\circ, V = 2096.96 \text{ } \text{\AA}^3.$$

表3に記載した原子座標は、上記X線構造解析により測定した。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

#### 結晶無水チオトロピウムプロミドの特徴

先に記載したとおり、本発明の結晶無水チオトロピウムプロミドは、結晶チオトロピウムプロミド1水和物から得ることができる。無水チオトロピウムプロミドの結晶構造は、模擬アニーリング工程でのリアルスペースアプローチを用いて高解像度X線パウダーデータ（シンクロトロン放射）から決定した。最終的なリートベルト分析を行って、構造パラメータを精密化(refine)した。表4に、結晶無水チオトロピウムプロミドについて得られた実験データを記載する。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0022】

【表4】

表4：チオトロピウムプロミド(無水)の結晶構造解析に関する実験データ	
式	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>0</sub> <sub>4</sub> S <sub>2</sub> Br
温度 (°C)	25
分子量	472.4
空間群	P2 <sub>1</sub> /c
a (Å)	10.4336(2)
b (Å)	11.3297(3)
c (Å)	17.6332(4)
β (°)	105.158(2)
V (Å <sup>3</sup> )	2011.89(8)
Z	4
計算密度 (g cm <sup>-3</sup> )	1.56
2Θ (範囲) (°)	2.0-20
インターバル (° 2Θ)	0.003
カウント時間／工程 (秒)	3
波長 (Å)	0.7000

## 【手続補正 1 0】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0 0 2 3】

従って、本発明は、以下の単位格子により特徴付けられる結晶無水チオトロピウムプロミドに関する：

$a = 10.4336(2)$  、

$b = 11.3297(3)$  、

$c = 17.6332(4)$  及び

$= 90^\circ$  、

$= 105.158(2)^\circ$  及び

$= 90^\circ$  (格子体積 =  $2011.89(8)$   $\text{Å}^3$ )。

無水形態チオトロピウムプロミドの結晶構造は、重層構造として記載することができる。プロミドイオンは、チオトロピウムの層間に位置する。

結晶無水チオトロピウムプロミドの構造を明らかにするために、高解像度X線パウダーグラフを、周囲温度でナショナルシンクロトロンソース（ブルックヘブン国立研究所、米国）で測定ステーションX3B1 ( $\lambda = 0.700\text{ Å}$ )で取り入れた。この実験のために、結晶チオトロピウムプロミド1水和物のサンプルを、直径 $0.7\text{ mm}$ のシリカガラス毛細管に入れた。水の除去を、オープン内で減圧下での $80^\circ\text{C}$ までの加熱により行った。

構造決定は、いわゆる模擬アニーリング法により行った。ケンブリッジ結晶学データセンター（CCDC、ケンブリッジ、英国）によるDASHプログラムパッケージを、このために使用した。

表5は、結晶無水チオトロピウムプロミドについて得られた原子座標を示す。

## 【手続補正 1 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0 0 2 5】

上記表においては、“ $U_{iso}$ ”値は、等方性温度因子を示す。例えば、単結晶X線構造解析においては、これは、 $u(\text{eq})$ 値に相当する。

表6は、結晶無水チオトロピウムプロミドについて得られたパウダー図の反射( $h$ 、 $k$ 、 $l$ 指数(indices))を示す。