



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년01월28일
 (11) 등록번호 10-1011353
 (24) 등록일자 2011년01월21일

(51) Int. Cl.

C07D 451/10 (2006.01) A61K 31/46 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7004823(분할)

(22) 출원일자(국제출원일자) 2002년06월08일

심사청구일자 2009년03월06일

(85) 번역문제출일자 2009년03월06일

(65) 공개번호 10-2009-0031638

(43) 공개일자 2009년03월26일

(62) 원출원 특허 10-2003-7016769

원출원일자(국제출원일자) 2002년06월08일

심사청구일자 2007년06월07일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2002/006291

(87) 국제공개번호 WO 2003/000265

국제공개일자 2003년01월03일

(30) 우선권주장

101 29 710.6 2001년06월22일 독일(DE)

102 15 436.8 2002년04월08일 독일(DE)

(56) 선행기술조사문헌

EP0418716 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 1 항

심사관 : 김범수

(54) 결정질 항콜린제, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 약제학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 결정질의, 무수 (1α , 2β , 4β , 5α , 7β)-7-[(하이드록시디-2-티에닐아세틸)옥시]-9,9-디메틸-3-옥사-9-아조니아트리사이클로[3. 3. 1. $0^{2,4}$]노난-브로마이드, 이의 제조방법, 및 약물의 제조, 특히 항콜린 약물의 제조시 이의 용도에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

결정질 브롬화 티오트로피움 1수화물을 12시간 내지 96시간의 기간동안 주위 온도에서 건조제 위에 저장시켜 제조함을 특징으로 하는, X-선 구조 분석에 의해 결정된 매개변수 $a = 10.4336(2)\text{\AA}$, $b = 11.3297(3)\text{\AA}$, $c = 17.6332(4)\text{\AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 105.158(2)^\circ$ 및 $\gamma = 90^\circ$ (셀 부피=2011.89(8) \AA^3)을 가진 단사정계의 기본셀에 의해 특징지어지는, 결정질의 무수 브롬화 티오트로피움의 제조방법.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

[0001]

본 발명은 무수 형태의 결정질 ($1\alpha, 2\beta, 4\beta, 5\alpha, 7\beta$)-7-[(하이드록시디-2-티에닐아세틸)옥시]-9,9-디메틸-3-옥사-9-아조니아트리사이클로[3.3.1.0^{2,4}]노난-브로마이드, 이의 제조방법 및 약제학적 조성물, 특히 항콜린 활성을 갖는 약제학적 조성물의 제조를 위한 이의 용도에 관한 것이다.

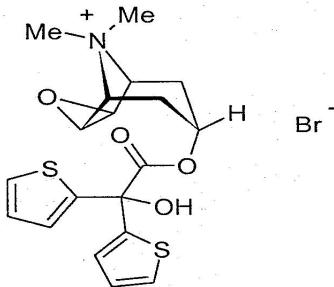
배경기술

[0002]

화합물 ($1\alpha, 2\beta, 4\beta, 5\alpha, 7\beta$)-7-[(하이드록시디-2-티에닐아세틸)옥시]-9,9-디메틸-3-옥사-9-아조니아트리사이클로[3.3.1.0^{2,4}]노난-브로마이드는, 유럽 특허원 EP 제418 716 A1호에 공지되어있고 다음의 화학식 I의 구조를 갖는다:

[0003]

[화학식 I]



[0004]

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0005]

본 화합물은 유용한 약리학적 특성을 가지며 명칭 브롬화 티오트로피움 (BA679BR)로 공지되어 있다. 브롬화 티오트로피움은 고 효능 항콜린제이므로 천식 또는 COPD (만성폐색성폐질환)의 치료에 치료상의 이익을 제공한다.

[0006]

브롬화 티오트로피움은 바람직하게는 흡입에 의해 투여한다. 적합한 캡슐 [인할렛(inhalettes)]내로 포장되고 적합한 분말 흡입제에 의해 투여된 적합한 흡입가능한 분말이 사용될 수 있다. 대안으로, 적합한 흡입가능한 연무제를 사용하여 투여할 수 있다. 이들은 또한 추진제 가스로서, 예를 들어, HFA134a, HFA227 또는 이들의 혼합물을 포함하는 분말화된 흡입가능한 연무제를 포함한다.

[0007]

흡입에 의한 약제학적 활성 물질의 투여를 위한 용도에 적합한 상기한 조성물의 정확한 제조는 활성 물질 그 자체의 성질과 연관된 각종 매개변수에 근거한다. 약제학적 조성물에서 브롬화 티오트로피움이 흡입가능한 분말 또는 흡입가능한 연무제의 형태로 사용된 것과 같이, 결정질 활성 물질은 제형 제조를 위해 연마된(미분된) 형태로 사용한다. 약제학적 제형의 약제학적 품질은, 활성 물질이 항상 같은 결정질 형태를 가질 것을 요구하기 때문에, 결정질 활성 성분의 안정성 및 특징은 더욱이 이러한 관점으로부터 엄격한 요구의 대상이 된다. 활성 물질을 균일하고 확실히 정의된 결정질 형태로 제조하는 것이 특히 바람직하다. 또한 활성 물질을 다형체로 형성되는 경향이 없는 결정질 형태로 제조하는 것이 특히 바람직하다.

[0008]

위에서 기술한 요구 외에, 일반적으로 이의 물리화학적 안정성을 개선시킬 수 있는 약제학적 조성물의 고체 상태로의 어떠한 변화가 같은 약제의 덜 안정한 형태보다 상당히 유리하다는 것을 명심해야한다.

[0009]

그러므로 본 발명의 목적은 위에서 기술한 바와 같은 약제학적 활성 물질을 강요하는 엄격한 요구를 충족시키는 화합물 브롬화 티오트로피움의 신규하고, 안정한 결정질 형태를 제공하는 것이다.

과제 해결수단

[0010]

산업적 제조 후 수득한 조 생성물을 정제할 때 사용할 수 있는 조건의 선택에 따라, 브롬화 티오트로피움은 각종 결정질 형태로 발생한다는 것이 밝혀졌다.

[0011]

이러한 상이한 형태는 결정질화 공정에서 사용된 공정 조건의 적합한 선택에 의한 것 외에 결정질화를 위해 사용한 용매의 선택에 의해서 효과적으로 생산될 수 있음을 발견하였다.

효과

[0012]

놀랍게도, 특정 반응 조건을 선택함으로써 결정질 형태로 수득할 수 있는 브롬화 티오트로피움의 1수화물로부터, 위에서 기술한 엄격한 요구를 충족시키는 브롬화 티오트로피움의 무수 결정질 형태를 수득할 수 있어 본 발명이 근거하는 문제를 해결할 수 있다는 것을 발견하였다. 따라서 본 발명은 이러한 결정질의 무수 브롬화 티오트로피움에 관한 것이다. 본 발명의 영역내에서 무수 브롬화 티오트로피움에 대한 어떠한 참조는 본 발명에 따르는 무수 형태의 결정질 브롬화 티오트로피움에 대한 참조로 간주될 수 있다.

[0013]

다른 측면에 따라, 본 발명은 무수 브롬화 티오트로피움의 결정질 형태의 제조방법에 관한 것이다. 본 제조방법은, 예를 들어 EP 제418 716 A1호에 개시되어 있는 방법에 의해 수득되는 브롬화 티오트로피움을 물속에서 용

해시키고, 수득한 혼합물을 가열하여 최종적으로 브롬화 티오토로피움의 수화물을 천천히 냉각시키는 동안 결정 질화하는 것으로 특징지어진다. 이어서 결정질의 무수 브롬화 티오토로피움은 수득한 결정질 브롬화 티오토로피움 1수화물을 건조시킴으로써 수득할 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0014] 본 발명은 또한 위의 방법에 의해 수득될 수 있는 결정질의 무수 브롬화 티오토로피움에 관한 것이다.

[0015] 본 발명의 한 측면은 이후에 더욱 자세히 기술한 결정질 브롬화 티오토로피움 1수화물로부터 출발하는 결정질의 무수 브롬화 티오토로피움의 제조방법에 관한 것이다. 결정질의 1수화물을 제조하기 위하여, 예를 들어 EP 제 418 716 A1호에 개시되어있는 방법에 따라 수득한 브롬화 티오토로피움을 물에 용해시키고 가열하며, 이어서 활성화된 목탄으로 정제하고, 활성화된 목탄의 제거 후, 브롬화 티오토로피움 1수화물을 서서히 냉각시키는 동안 천천히 결정질화해야 한다. 무수 형태는 50°C 초과에서, 바람직하게는 60 내지 100°C에서, 더욱 바람직하게는 70 내지 100°C에서, 감압, 바람직하게는 고 진공하에, 15분 내지 24시간, 바람직하게는 20분 내지 12시간동안 신중하게 가열함으로써 이들 결정으로부터 수득할 수 있다.

[0016] 아래에 기술한 방법은 본 발명에 따라 바람직하게 사용된다. 적합한 치수로 만들어진 반응 용기에서 용매를, 예를 들어 EP 제418 716 A1호에 개시되어있는 방법에 따라 수득한 브롬화 티오토로피움과 혼합한다. 사용한 브롬화 티오토로피움의 1mol당 0.4 내지 1.5kg, 바람직하게는 0.6 내지 1kg, 가장 바람직하게는 약 0.8kg의 물을 용매로 사용한다. 수득한 혼합물을 바람직하게는 50°C 초과에서, 가장 바람직하게는 60°C 초과에서, 교반하면서 가열한다. 선택할 수 있는 최대 온도는 사용한 용매, 즉, 물의 비점에 의해 결정될 것이다. 바람직하게는 혼합물을 80 내지 90°C의 범위에서 가열한다.

[0017] 무수 또는 물로 습윤시킨, 활성화된 목탄을 이 용액에 첨가한다. 사용한 브롬화 티오토로피움의 1mol당 10 내지 50g, 더욱 바람직하게는 15 내지 35g, 가장 바람직하게는 약 25g의 활성화된 목탄을 넣는다. 경우에 따라, 활성화된 목탄은 브롬화 티오토로피움을 함유하는 용액에 첨가하기 전에 물 속에 혼탁시킨다. 사용한 브롬화 티오토로피움의 1mol당, 70 내지 200g, 바람직하게는 100 내지 160g, 가장 바람직하게는 약 135g의 물을 활성화된 목탄을 혼탁시키기 위해 사용한다. 만약 활성화된 목탄을 브롬화 티오토로피움을 함유한 용액을 첨가하기 전에 물에 혼탁시킨다면, 동량의 물로 세정하는 것이 바람직하다. 활성화된 목탄을 첨가한 후, 교반을 일정한 온도에서 5 내지 60분, 바람직하게는 10 내지 30분, 가장 바람직하게는 약 15분 동안 계속하고, 수득한 혼합물을 활성화된 목탄을 제거하기 위해 여과한다. 이어서 여과기를 물로 세정한다. 사용한 브롬화 티오토로피움의 1mol당, 140 내지 400g, 바람직하게는 200 내지 320g, 가장 바람직하게는 약 270g의 물을 이를 위하여 사용한다. 이어서 여액을 천천히, 바람직하게는 20 내지 25°C의 온도로 냉각시킨다. 냉각은 바람직하게는 10 내지 30분 당 1 내지 10°C, 바람직하게는 10 내지 30분 당 2 내지 8°C, 더욱 바람직하게는 10분 내지 20분 당 3 내지 5°C, 가장 바람직하게는 20분 당 3 내지 5°C의 냉각 속도로 수행한다. 경우에 따라, 20 내지 25°C로 냉각시킨 후 20°C 이하, 가장 바람직하게는 10 내지 15°C로 추가로 냉각시킨다. 일단 여액이 냉각되면, 20분 내지 3시간, 바람직하게는 40분 내지 2시간, 가장 바람직하게는 약 1시간 동안 교반하여, 결정질화가 완결되도록 한다.

[0018] 형성된 결정을 최종적으로 여과 또는 용매를 흡인여과하여 분리한다. 만약 수득한 결정이 다른 세척 단계를 거쳐야 할 필요가 있다고 밝혀지면, 세척 용매로 물 또는 아세톤을 사용하는 것이 바람직하다. 브롬화 티오토로피움의 1mol당, 용매 0.1 내지 1.0ℓ, 바람직하게는 0.2 내지 0.5ℓ, 가장 바람직하게는 약 0.3ℓ를 사용하여, 수득한 브롬화 티오토로피움 1수화물 결정을 세척한다. 경우에 따라 세척 단계를 반복할 수 있다. 수득한 생성물을 진공중에서 또는 순환하는 고온의 공기를 사용하여 2.5 내지 4.0%의 수분 함량을 수득할 때까지 건조시킨다.

[0019] 무수 형태는 수득되는 결정질 브롬화 티오토로피움 1수화물을 50°C 초과, 바람직하게는 60 내지 100°C, 가장 바람직하게는 70 내지 100°C에서, 감압하에, 바람직하게는 고 진공에서 15분 내지 24시간, 바람직하게는 20분 내지 12시간, 가장 바람직하게는 30분 내지 6시간동안 신중하게 건조시킴으로써 수득한다. 용어 "감압"은 가장 바람직하게는 5×10^{-2} bar 이하, 바람직하게는 1×10^{-2} bar 이하, 가장 바람직하게는 5×10^{-3} bar 이하를 나타낸다. 가장 바람직하게, 무수물을 형성하기 위한 상기한 탈수는 약 1×10^{-3} bar 이하에서 수행한다.

[0020] 위에서 기술한 감압하에 상승한 온도에서의 건조 단계에 대한 대안으로, 무수 형태는 또한 결정질 브롬화 티오토로피움 1수화물을 주위 온도에서 12시간 내지 96시간, 바람직하게는 18시간 내지 72시간, 가장 바람직하게는

최소한 24시간동안 건조제, 바람직하게는 건조 실리카 젤 위에 저장함으로써 제조할 수 있다. 이렇게 수득한 무수 형태는 이의 무수 상태를 보존하기 위해, 입자 크기에 따라, 더 또는 덜 건조하게 저장해야 한다. 예를 들어 위에서 기술한 바와 같이 제조될 수 있는, 무수 브롬화 티오트로피움의 조 결정의 경우에, 75% r.h.(상대습도) 미만에서의 저장은 무수 상태를 유지시키는 데 충분하다. 미분된 상태에서, 즉 물질이 보다 큰 표면적을 갖는 경우, 물을 보다 낮은 습도 수준으로 흡수할 수 있다. 그러므로 미분된 상태에서 무수 형태를 유지시키기 위해, 브롬화 티오트로피움의 무수 형태를 브롬화 티오트로피움 외의 적합한 부형제(예: 락토스)를 포함하는 바람직한 흡입가능한 분말을 형성하기 위해 추가로 처리할 때까지 건조 실리카 젤 위에 저장하는 것이 바람직하다.

[0021] 본 발명의 한 측면은 위에서 기술한 방법을 사용하여 수득할 수 있는 결정질의 무수 브롬화 티오트로피움에 관한 것이다. 추가로 본 발명은 무수 형태의 결정질 브롬화 티오트로피움을 제조하기 위한 결정질 브롬화 티오트로피움 1수화물의 용도에 관한 것이다.

결정질 브롬화 티오트로피움 1수화물의 특징 부여

[0023] 위에서 기술한 방법을 사용하여 수득가능하고 본 발명에 따른 결정질의 무수 브롬화 티오트로피움을 제조하기 위한 출발 물질로 사용한 브롬화 티오트로피움 1수화물은 DSC(시차주사열량계)로 조사한다. DSC 도식은 2개의 특징적인 신호를 보여준다. 첫째, 상대적으로 넓은, 50 내지 120°C 사이의 흡열 신호는 브롬화 티오트로피움 1수화물의 무수 형태로의 탈수때문이라고 할 수 있다. 둘째, 상대적으로 가파른, 230 ±5°C에서의 흡열 최고점은 분해를 동반한 물질의 용해(melting)때문일 수 있다. 이 데이터는 메틀러 DSC 821(Mettler DSC 821)을 이용하여 수득하고 메틀러 스타 소프트웨어 팩키지(Mettler STAR software package)를 이용하여 평가한다. 당해 자료는 10K/min의 가열 속도에서 기록된다.

[0024] 브롬화 티오트로피움 1수화물은 분해와 함께 용해되기 때문에 (= 비합치 용해 과정), 관측된 용점은 대부분 가열 속도에 달려있다. 저 가열 속도에서, 용해/분해 과정은 현저히 낮은 온도, 예를 들어, 3 K/min의 가열 속도에서 220 ±5°C에서 관측된다. 또한 용해 최고점을 분할할 수 있다. 분할은 DSC 실험에서 더욱 더 명백한 보다 느린 가열 속도이다.

[0025] 위에서 기술한 방법에 의해 수득되고 본 발명에 따른 결정질의 무수 브롬화 티오트로피움의 제조를 위한 출발 물질로서 사용된 브롬화 티오트로피움 1수화물은 IR 분광법에 의해 특징지어진다. 당해 데이터는 니콜렛 FTIR(Nicolet FTIR) 분광기를 사용하여 수득하고 니콜렛 OMNIC 소프트웨어 팩키지, 버전 3.1로 평가한다. 측정은 KBr 300mg 속에서 브롬화 티오트로피움 1수화물 2.5 μmol로 수행한다. 표 1은 IR 스펙트럼의 일부 필수 밴드를 나타낸 것이다.

표 1: 특정 밴드의 속성

파동수 (cm^{-1})	속성	진동 유형
3570, 3410	O-H	연장된 진동
3105	아릴 C-H	연장된 진동
1730	C=O	연장된 진동
1260	에폭사이드 C-O	연장된 진동
1035	에스테르 C-OC	연장된 진동
720	티오펜	순환 진동

[0028] 위에서 기술한 방법에 의해 수득되고 본 발명에 따른 결정질의 무수 브롬화 티오트로피움의 제조를 위한 출발 물질로 사용된 브롬화 티오트로피움 1수화물은 X-선 구조 분석에 의해 특징지어진다. X-선 회절 강도의 측정은 단색성 구리 Kα 방사능을 사용한 AFC7R-4-회로 회절분석기(Rigaku)로 수행한다. 결정 구조의 구조 분석 및 정련은 직접적인 방법(SHELXS86 프로그램) 및 FMLQ-정련(TeXsan 프로그램)에 의해 달성한다. 결정질 구조, 구조 분석 및 정련의 실험 세부사항은 표 2에 모아놓았다.

표 2: 브롬화 티오트로피움 1수화물의 결정질 구조의 분석에 대한 실험 데이터

A. 결정 데이터

[0031] 실험식 [C₁₉H₂₂NO₄S₂] Br · H₂O

[0032] 화학식량 472.43 + 18.00

[0033]	결정의 색과 모양	무색, 사방정계
[0034]	결정의 부피	$0.2 \times 0.3 \times 0.3 \text{ mm}$
[0035]	결정 시스템	단사정계
[0036]	격자 유형	원형
[0037]	공간군	P 2 ₁ /n
[0038]	격자 상수	$a = 18.0074 \text{ \AA}$
[0039]		$b = 11.9711 \text{ \AA}$
[0040]		$c = 9.9321 \text{ \AA}$
[0041]		$\beta = 102.691^\circ$
[0042]		$V = 2096.96 \text{ \AA}^3$
[0043]	기본셀 당 화학식 단위	4

B. 강도 측정

[0045]	회절분석기	Rigaku AFC7R
[0046]	X-선 발생기	Rigaku RU200
[0047]	파장	$\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ (단색성 구리 K _α -방사능)
[0048]	전류, 전압	50kV, 100mA
[0049]	이륙각	6°
[0050]	결정 집합	증기-포화된 모세관
[0051]	결정-검출기 간	235mm
[0052]	검출기 통로	3.0mm 수직 및 수평
[0053]	온도	18°
[0054]	격자 상수 결정	25 반사 ($50.8^\circ < 2\Theta < 56.2^\circ$)
[0055]	주사 유형	$\Theta - 2\Theta$
[0056]	$2\Theta_{\max}$	120°
[0057]	측정치	5193
[0058]	독립 반사	3281 ($R_{\text{int}}=0.051$)
[0059]	보정	로렌츠 편광
[0060]		흡수
[0061]		(전송 인자 0.56 ~ 1.00)
[0062]		결정 봉괴 10.47% 봉괴

C. 정련

[0064]	반사 ($1 > 3 \sigma I$)	1978
[0065]	변수	254
[0066]	반사/매개변수의 비율	7.8

[0067]

R-값: R, R_w 0.062, 0.066

[0068]

수행한 X-선 구조 분석은 결정질 브롬화 티오트로피움 1수화물이 다음의 치수를 갖는 단순 단사정계의 셀을 가진다는 것을 보여준다:
 $a = 18.0774\text{\AA}$, $b = 11.9711\text{\AA}$, $c = 9.9321\text{\AA}$, $\beta = 102.691^\circ$,
 $V = 2096.96\text{\AA}^3$. 표 3에 기술한 원자 좌표는 위의 X-선 구조 분석에 의해 결정된다:

[0069]

표 3

좌표

원자	x	y	z	u (eq)
Br(1)	0.63938(7)	0.0490(1)	0.2651(1)	0.0696(4)
S(1)	0.2807(2)	0.8774(3)	0.1219(3)	0.086(1)
S(2)	0.4555(3)	0.6370(4)	0.4214(5)	0.141(2)
O(1)	0.2185(4)	0.7372(6)	0.4365(8)	0.079(3)
O(2)	0.3162(4)	0.6363(8)	0.5349(9)	0.106(3)
O(3)	0.3188(4)	0.9012(5)	0.4097(6)	0.058(2)
O(4)	0.0416(4)	0.9429(6)	0.3390(8)	0.085(3)
O(5)	0.8185(5)	0.0004(8)	0.2629(9)	0.106(3)
N(1)	0.0111(4)	0.7607(6)	0.4752(7)	0.052(2)
C(1)	0.2895(5)	0.7107(9)	0.4632(9)	0.048(3)
C(2)	0.3330(5)	0.7876(8)	0.3826(8)	0.048(3)
C(3)	0.3004(5)	0.7672(8)	0.2296(8)	0.046(3)
C(4)	0.4173(5)	0.7650(8)	0.4148(8)	0.052(3)
C(5)	0.1635(5)	0.6746(9)	0.497(1)	0.062(3)
C(6)	0.1435(5)	0.7488(9)	0.6085(9)	0.057(3)
C(7)	0.0989(6)	0.6415(8)	0.378(1)	0.059(3)
C(8)	0.0382(5)	0.7325(9)	0.3439(9)	0.056(3)
C(9)	0.0761(6)	0.840(1)	0.315(1)	0.064(3)
C(10)	0.1014(6)	0.8974(8)	0.443(1)	0.060(3)
C(11)	0.0785(5)	0.8286(8)	0.5540(9)	0.053(3)
C(12)	-0.0632(6)	0.826(1)	0.444(1)	0.086(4)
C(13)	-0.0063(6)	0.6595(9)	0.554(1)	0.062(3)
C(14)	0.4747(4)	0.8652(9)	0.430(1)	0.030(2)
C(15)	0.2839(5)	0.6644(9)	0.1629(9)	0.055(3)

[0070]

좌표 원자	x	y	z	u (eq)
C(16)	0.528(2)	0.818(2)	0.445(2)	0.22(1)
C(17)	0.5445(5)	0.702(2)	0.441(1)	0.144(6)
C(18)	0.2552(6)	0.684(1)	0.019(1)	0.079(4)
C(19)	0.2507(6)	0.792(1)	-0.016(1)	0.080(4)
H(1)	-0.0767	0.8453	0.5286	0.102
H(2)	-0.0572	0.8919	0.3949	0.102
H(3)	-0.1021	0.7810	0.3906	0.102
H(4)	-0.0210	0.6826	0.6359	0.073
H(5)	-0.0463	0.6178	0.4982	0.073
H(6)	0.0377	0.6134	0.5781	0.073
H(7)	0.1300	0.7026	0.6770	0.069
H(8)	0.1873	0.7915	0.6490	0.069
H(9)	0.1190	0.6284	0.2985	0.069
H(10)	0.0762	0.5750	0.4016	0.069
H(11)	0.1873	0.6082	0.5393	0.073
H(12)	-0.0025	0.7116	0.2699	0.066
H(13)	0.1084	0.8383	0.2506	0.075
H(14)	0.1498	0.9329	0.4626	0.071
H(15)	0.0658	0.8734	0.6250	0.063
H(16)	0.2906	0.5927	0.2065	0.065
H(17)	0.2406	0.6258	-0.0469	0.094
H(18)	0.2328	0.8191	-0.1075	0.097
H(19)	0.4649	0.9443	0.4254	0.037
H(20)	0.5729	0.8656	0.4660	0.268
H(21)	0.5930	0.6651	0.4477	0.165
H(22)	0.8192	-0.0610	0.1619	0.084
H(23)	0.7603	0.0105	0.2412	0.084

x, y, z: 분획 좌표;

U(eq)는 결정 속 원자 운동의 2차 진폭을 의미한다.

[0071]

결정질의, 무수 브롬화 티오트로피움의 특징 부여

[0073] 위에 기술한 바와 같이, 본 발명에 따른 결정질의 무수 브롬화 티오트로피움은 결정질 브롬화 티오트로피움 1수화물로부터 수득할 수 있다. 무수 브롬화 티오트로피움의 결정질 구조는 소위 냉각 모사기 방법(stimulated annealing process)을 가진 실공간 접근을 사용하여 고분해능 X-선 분말 데이터(방사광)로부터 결정된다. 최종 릿벨트 분석(Rietveld analysis)은 구조적 매개변수를 정련하기 위해 수행한다. 표 4는 결정질의 무수 브롬화 티오트로피움에 대해 수득한 실험 데이터를 포함한다.

[0074] 표 4: 브롬화 티오트로피움(무수)의 결정질 구조 분석에 관한 실험 데이터

[0075]	화학식	C ₁₉ H ₂₂ NO ₄ S ₂ Br
[0076]	온도 [°C]	25
[0077]	분자량 [g/mol]	472.4
[0078]	공간군	P2 ₁ /c
[0079]	a [Å]	10.4336(2)
[0080]	b [Å]	11.3297(3)
[0081]	c [Å]	17.6332(4)
[0082]	β [°]	105.158(2)

[0083]	V [Å ³]	2011.89(8)
[0084]	Z	4
[0085]	산정 밀도 [g cm ⁻³]	1.56
[0086]	2θ(범위) [°]	2.0 - 20
[0087]	간격 [° 2θ]	0.003
[0088]	계산 시간 / 단계 [sec]	3
[0089]	파장 [Å]	0.7000

[0090] 따라서, 본 발명은 다음 기본 셀에 의해 특징지어지는, 결정질의 무수 브롬화 티오트로피움에 관한 것이다.

$$a = 10.4336(2)\text{ Å},$$

$$b = 11.3297(3)\text{ Å},$$

$$c = 17.6332(4)\text{ Å} \text{ 및}$$

$$\alpha = 90^\circ,$$

$$\beta = 105.158(2)^\circ \text{ 및}$$

$$\gamma = 90^\circ \text{ (셀 부피} = 2011.89(8) \text{ } \text{Å}^3\text{).}$$

[0097] 브롬화 티오트로피움의 무수 형태의 결정질 구조는 층상 구조로서 기술할 수 있다. 브롬화 이온은 티오트로피움의 층 사이에 위치한다.

[0098] 결정질의 무수 브롬화 티오트로피움의 구조를 명백하게 하기 위하여 고분해능 X-선 분말 도식을 측정 위치 X3B1 ($\lambda = 0.700 \text{ Å}$)에서 내셔널 신크로트론 소스 [National Synchrotron Source (Brookhaven National Laboratory, USA)]에서 주위 온도에서 수득하였다. 이 실험을 위하여 결정질 브롬화 티오트로피움 1수화물의 샘플을 직경 0.7mm의 수정 유리 모세관속에 둔다. 물은 감압하에 오븐에서 80°C로 가열하여 제거한다.

[0099] 구조 분해능은 소위 냉각 모사기 방법에 의해 수득한다. 캠브릿지 크리스탈로그래픽 데이터 센터[Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC, Cambridge, United Kingdom)]에 의해 생산된 DASH 프로그램 팩키지를 이를 위하여 사용하였다.

[0100] 표 5는 결정질의 무수 브롬화 티오트로피움에 대해 수득한 원자 좌표를 나타낸 것이다.

[0101]

표 5

좌표

원자	x	y	z	U_{iso}
S1	1.0951(8)	0.3648(8)	0.8189(5)	0.075(9)
S1	0.9143(9)	0.1374(8)	0.9856(5)	0.075(9)
O	0.6852(13)	0.2339(6)	0.7369(6)	0.075(9)
O1	0.7389(15)	0.0898(9)	0.8234(6)	0.075(9)
O2	0.8211(10)	0.3897(17)	0.8277(7)	0.075(9)
O3	0.4975(17)	0.4816(9)	0.6011(7)	0.075(9)
N	0.4025(10)	0.2781(8)	0.5511(5)	0.075(9)
C	0.7509(8)	0.1885(6)	0.8038(5)	0.075(9)
C1	0.8593(7)	0.2788(5)	0.8495(4)	0.075(9)
C2	0.9924(9)	0.2533(6)	0.8225(6)	0.075(9)
C3	0.8884(9)	0.2664(7)	0.9382(4)	0.075(9)
C4	0.5848(12)	0.1596(8)	0.6753(8)	0.075(9)
C5	0.4544(13)	0.1929(14)	0.6809(8)	0.075(9)
C6	0.6156(13)	0.1810(13)	0.5973(9)	0.075(9)
C7	0.5493(11)	0.2881(11)	0.5578(6)	0.075(9)
C8	0.5869(12)	0.3832(11)	0.6092(7)	0.075(9)

[0102]

원자	x	y	z	U_{iso}
C9	0.4947(13)	0.3902(10)	0.6575(6)	0.075(9)
C10	0.4004(10)	0.2998(11)	0.6332(6)	0.075(9)
C11	0.3220(13)	0.3670(13)	0.4935(6)	0.075(9)
C12	0.3450(19)	0.1643(26)	0.5211(11)	0.075(9)
C13	0.9184(16)	0.3808(9)	0.9920(6)	0.075(9)
C14	1.0313(16)	0.1552(15)	0.8011(15)	0.075(9)
C15	0.9515(17)	0.3374(10)	0.0501(6)	0.075(9)
C16	0.9756(18)	0.2190(11)	1.0742(5)	0.075(9)
C17	1.1483(22)	0.1762(18)	0.7718(24)	0.075(9)
C18	1.1860(16)	0.2800(15)	0.7768(19)	0.075(9)
BR	0.4597(4)	0.8200(15)	0.61902(25)	0.042(9)

[0103]

[0104] 위의 표 5에서 " U_{iso} " 값은 등방성 온도 인자를 의미한다. 예를 들어, 단일-결정 X-선 구조 분석에서 이는 $u(eq)$ 값에 상응한다.

[0105] 표 6은 결정질의 무수 브롬화 티오트로피움에 대해 수득한 분말 도식의 반사(h, k, l 지표)를 나타낸 것이다.

[0106]

표 6

무수 브롬화 티오토로피움의 결정 구조 분석에 관한 실험 데이터

번호	h	k	l	2θ 관측치	2θ 계산치	2θ 관측치 - 2θ 계산치
1	1	0	0	8.762	8.769	-0.007
2	0	1	1	9.368	9.369	-0.001
3	-1	0	2	11.730	11.725	0.005
4	0	1	2	12.997	13.004	-0.007
5	-1	1	2	14.085	14.094	-0.009
6	1	0	2	15.271	15.275	-0.004
7	0	0	3	15.620	15.616	0.004
8	0	2	1	16.475	16.475	0.0
9	1	1	2	17.165	17.170	-0.005

[0107]

번호	h	k	l	2θ 관측치	2θ 계산치	2θ 관측치 - 2θ 계산치
10	2	0	0	17.588	17.591	-0.003
11	-1	2	1	18.009	18.035	-0.026
12	1	2	1	19.336	19.328	0.008
13	-2	1	2	19.596	19.600	-0.004
14	-1	0	4	20.417	20.422	-0.005
15	0	0	4	20.865	20.872	-0.007
16	2	1	1	21.150	21.145	0.005
17	-2	1	3	21.759	21.754	0.005
18	0	2	3	22.167	22.160	0.007
19	-1	2	3	22.289	22.288	0.001
20	2	0	2	22.735	22.724	0.011
21	-2	2	1	23.163	23.159	0.004
22	-2	0	4	23.567	23.575	-0.008
23	2	1	2	24.081	24.058	0.023
24	1	0	4	24.746	24.739	0.007
25	-1	3	1	25.220	25.221	-0.001
26	1	2	3	25.359	25.365	-0.006
27	0	3	2	25.790	25.783	0.007
28	1	1	4	25.978	25.975	0.003
29	0	2	4	26.183	26.179	0.004
30	-1	3	2	26.383	26.365	0.018
31	-1	1	5	26.555	26.541	0.014
32	-3	1	2	27.024	27.021	0.003
33	3	1	0	27.688	27.680	0.008
34	-3	1	3	28.221	28.215	0.006
35	3	0	1	28.377	28.376	0.001
36	-3	0	4	29.246	29.243	0.003
37	3	1	1	29.459	29.471	-0.012
38	-1	2	5	29.906	29.900	0.006

[0108]

번호	h	k	l	2Θ 관측치	2Θ 계산치	2Θ 관측치 - 2Θ 계산치
39	-3	2	1	30.171	30.165	0.006
40	0	2	5	30.626	30.626	0.0
41	1	1	5	30.871	30.856	0.015
42	0	0	6	31.504	31.532	-0.028
43	2	1	4	31.826	31.847	-0.021
44	-2	1	6	32.888	32.888	0.0
45	1	4	1	33.605	33.615	-0.010
46	3	0	3	34.379	34.377	0.002
47	1	0	6	35.021	35.018	0.003
48	-4	1	1	35.513	35.503	0.01
49	1	1	6	35.934	35.930	0.004
50	-1	1	7	36.544	36.543	0.001
51	-4	1	4	37.257	37.255	0.002
52	-4	2	2	37.933	37.952	-0.019
53	4	1	1	38.258	38.264	-0.006

[0109]

[0110] 다른 측면에 따르면, 본 발명은 본 발명에 따른 무수 형태의 약제학적 효능의 관점에서 의약으로서의 결정질의 무수 브롬화 티오토로피움의 용도에 관한 것이다. 흡입할 수 있는 의약, 특히 본 발명에 의해 기술된 결정질의 무수 브롬화 티오토로피움을 포함하는 흡입가능한 분말을 제조하기 위하여, 선행 기술로부터 공지된 방법을 사용할 수 있다. 이와 관련하여, 예를 들어, DE-A-제179 22 07호의 교시를 참조한다. 따라서, 본 발명의 추가의 측면은 결정질의 무수 브롬화 티오토로피움을 포함함을 특징으로 하는 흡입가능한 분말에 관한 것이다.

[0111]

브롬화 티오토로피움의 효능때문에, 위에서 언급한 흡입을 위한 분말은 바람직하게는 활성 물질 외에, 다음의 생리학적으로 수용가능한 부형제를 포함한다. 다음의 생리학적으로 허용가능한 부형제, 예를 들어: 단당류(예를 들면, 글루코스 또는 아라비노즈), 이당류(예를 들어, 락토스, 수크로스, 말토스), 올리고- 및 다당류(예를 들면, 텍스트란), 다가 알코올(예를 들면, 소르비톨, 만니톨, 자일리톨), 염(예를 들어, 염화나트륨, 탄산칼슘) 또는 다른 것과 이를 부형제의 혼합물을 사용할 수 있다. 바람직하게는, 단당류 또는 이당류를 사용하는 한편, 락토스 또는 글루코스의 용도는 특히, 그러나 예외없이, 이들의 수화물 형태가 바람직하다. 본 발명의 목적을 위해, 락토스가 특히 바람직한 부형제인 한편, 락토스 1수화물이 가장 특히 바람직하다.

[0112]

본 발명에 따른 흡입가능한 분말의 범위내에서 결정질의 무수 브롬화 티오토로피움을 포함함을 특징으로 하는 부형제는 250 μm 까지, 바람직하게는 10 내지 150 μm , 가장 바람직하게는 15 내지 80 μm 사이의 최대 평균 입자 크기를 갖는다. 때때로 1 내지 9 μm 의 평균 입자 크기를 가진 미세한 부형제 분획을 위에서 언급한 부형제에 첨가하는 것이 적합할 수 있다. 또한 이들 미세한 부형제는 앞에 열거한 가능한 부형제의 그룹으로부터 선택할 수 있다.

[0113]

본 발명에 따른 무수 브롬화 티오토로피움을 포함하는 바람직한 흡입가능한 분말은 부형제가 17 내지 50 μm , 더욱 바람직하게는 20 내지 30 μm 의 평균 입자 크기를 갖는 조 부형제와, 2 내지 8 μm , 더욱 바람직하게는 3 내지 7 μm 의 평균 입자 크기를 갖는 미세한 부형제의 혼합물로 이루어지는 것으로 특징지어진다. 여기서, 용어 평균 입자 크기는 건조 분산 방법에 의한 레이저 회절분석기로 측정된 부피 분포로부터 50% 값을 의미한다. 부형제의 총량에서 미세한 부형제의 비율이 3 내지 15%, 더욱 바람직하게는 5 내지 10%인 흡입가능한 분말이 바람직하다.

[0114]

본 발명에 따른 바람직한 이러한 흡입가능한 분말을 제조하기 위한 한가지 가능한 방법을 아래에서 더욱 자세히 논한다. 출발 물질을 청량한 후, 우선 부형제 혼합물을 조 부형제와 미세한 부형제의 규정된 분획으로부터 제조한다. 이어서 본 발명에 따른 흡입가능한 분말을 부형제 혼합물과 활성 물질로부터 제조한다. 만약 흡입가능한 분말이 적합한 흡입기에서 인할렛의 방법에 의해 투여될 수 있다면, 흡입가능한 분말의 제조 후 분말을 포함

하는 캡슐을 생산한다.

[0115] 본 발명에 따른 흡입가능한 분말은 미세한 부형제 분획과 조 부형제 분획을 혼합하고 이어서 활성 물질과 수득되는 부형제 혼합물을 혼합함으로써 제조한다. 부형제 혼합물을 제조하기 위하여 조 부형제 분획 및 미세한 부형제 분획을 적합한 혼합 용기에 둔다. 바람직하게는 두 가지 성분을 0.1 내지 2 mm, 가장 바람직하게는 0.3 내지 1 mm, 더욱 더 바람직하게는 0.3 내지 0.6 mm의 망 크기를 가진 차폐 과립기를 통해 첨가한다. 바람직하게는 조 부형제를 먼저 넣고 이어서 미세한 부형제 분획을 혼합 용기에 첨가한다. 이 혼합 과정에서 두 가지 성분을 바람직하게는 조 부형제의 반을 먼저 넣은 후 미세한 부형제와 조 부형제를 번갈아 첨가하는 배치방식으로 첨가한다. 부형제 혼합물을 제조할 때 교차 충에서 두 성분을 차폐하는 것이 특히 바람직하다. 바람직하게는 두 성분의 이러한 차폐는 15 내지 45개의 교차 충, 더욱 바람직하게는 20 내지 40개의 교차 충에서 일어난다. 두 부형제의 혼합은 두 성분이 첨가되는 동안 일어날 수 있다. 그러나, 성분의 충이 첨가될 때까지 일어나지 않는 것이 바람직하다.

[0116] 부형제 혼합물을 제조 후, 이것과 활성 물질을 적합한 혼합 용기에 둔다. 사용한 활성 물질은 0.5 내지 10 μm, 바람직하게는 1 내지 6 μm, 더욱 바람직하게는 2 내지 5 μm의 평균 입자 크기를 가진다. 두 성분을 바람직하게는 0.1 내지 2 mm, 가장 바람직하게는 0.3 내지 1 mm, 더욱 더 바람직하게는 0.3 내지 0.6 mm의 망 크기를 갖는 차폐 과립기를 통하여 첨가한다. 바람직하게는 부형제 혼합물을 먼저 넣고 이어서 활성 물질을 반응 용기에 첨가한다. 부형제 혼합물의 제조 시 교차 충에서 두 성분을 차폐하는 것이 특히 바람직하다. 바람직하게는 두 성분의 이러한 차폐는 25 내지 65개의 교차 충, 더욱 바람직하게는 30 내지 60개의 교차 충에서 일어난다. 활성 물질과 부형제 혼합물의 혼합은 두 성분을 첨가하는 동안 일어날 수 있다. 그러나, 성분의 충이 첨가될 때까지 일어나지 않는 것이 바람직하다. 그러므로 수득한 분말 혼합물을 임의로 다시 한번 또는 여러번 이상 차폐 과립기를 통해 통과시키고 이어서 각 시기에 다른 혼합 작용을 취해줄 수 있다.

[0117] 위의 방법에 의해 수득한 흡입가능한 분말은 바람직하게는 생리학적으로 허용가능한 부형제를 가진 혼합물속에 약 0.001 내지 2% 티오트로피움을 포함한다. 바람직한 것은 부형제가 15 내지 80 μm의 평균 입자 크기를 갖는 조 부형제와 1 내지 9 μm의 평균 입자 크기를 갖는 미세한 부형제의 혼합물로 이루어지고, 부형제의 총량에서 미세한 부형제의 비율이 1 내지 20%임을 특징으로 하는, 생리학적으로 허용되는 부형제를 가진 혼합물 속에 0.04 내지 0.8%의 티오트로피움을 포함하는 흡입가능한 분말이다. 본 발명에 따르면, 0.08 내지 0.64%, 더욱 바람직하게는 0.16 내지 0.4% 티오트로피움을 포함하는 흡입가능한 분말이 바람직하다.

[0118] 만약 결정질의 무수 브롬화 티오트로피움이 위에서 언급한 흡입가능한 분말에 포함된다면, 이를 분말 혼합물은 바람직하게는 무수 브롬화 티오트로피움 0.0012 내지 2.41%를 포함한다. 또한 바람직한 것은 무수 브롬화 티오트로피움 0.048 내지 0.96%를 포함하는 흡입가능한 분말이다. 본 발명에 따른 특히 흥미로운 것은 0.096 내지 0.77%, 더욱 바람직하게는 0.19 내지 0.48%의 무수 브롬화 티오트로피움을 포함하는 흡입가능한 분말이다.

[0119] 본 발명의 영역내에서 언급된 퍼센트는 항상 중량 퍼센트이다.

[0120] 또는, 무수 브롬화 티오트로피움을 포함하는 흡입가능한 분말을 제조하는 것에 대해 동일하게 바람직한 양태는 또한 결정질 브롬화 티오트로피움 1수화물을 기초로 하여 제형된 흡입가능한 분말로부터 제조될 수 있다. 이들은 결정질 브롬화 티오트로피움 1수화물 0.0012 내지 2.5%, 바람직하게는 0.05 내지 1%, 바람직하게는 0.1 내지 0.8%, 더욱 바람직하게는 0.2 내지 0.5%를 포함하고 바람직하게는 위에 기술한 방법과 유사하게 수득할 수 있다. 결정질 브롬화 티오트로피움 1수화물을 포함하는 이들 흡입가능한 분말은 본 발명에 따른 무수 브롬화 티오트로피움을 포함하는 흡입가능한 분말을 제조하기 위해, 흡입 캡슐 속으로 포장하기 전 또는, 바람직하게는, 상응하는 흡입 캡슐속으로 포장한 후, 60°C 이상, 바람직하게는 65 내지 100°C, 더욱 바람직하게는 70 내지 100°C에서, 감압하에, 바람직하게는 고 진공하에, 15분 내지 24시간, 바람직하게는 20분 내지 12시간, 더욱 바람직하게는 30분 내지 6시간에 걸쳐 건조시킬 수 있다. 용어 감압은 특히 5×10^{-2} bar 이하, 바람직하게는 1×10^{-2} bar 이하, 더욱 바람직하게는 5×10^{-3} bar 이하를 의미한다. 가장 바람직하게는, 무수물을 형성하기 위한 위에서 언급한 탈수를 약 1×10^{-3} bar 이하에서 수행한다.

[0121] 브롬화 티오트로피움의 항콜린 효과의 관점에서 본 발명의 추가의 측면은 항콜린제의 용도가 치료적 이익을 가질 수 있는 질병을 치료하는 약제학적 조성물을 제조하기 위한 결정질의 무수 브롬화 티오트로피움의 용도에 관한 것이다. 바람직하게는 천식 또는 COPD를 치료하기 위한 약제학적 조성물을 제조하기 위해 사용된다.

[0122] 다음의 합성의 실시예는 실시예의 방법에 의해 수행한 결정질의 무수 브롬화 티오트로피움의 제조방법을 설명하

기 위해 제공했다. 이것은 이의 내용에 본 발명을 제한하지 않고, 단지 실시예의 방법에 의해 기술된 가능한 방법으로 여겨져야 한다.

실시예

[0123] A) 결정질 브롬화 티오트로피움 1수화물의 제조:

적합한 반응 용기속에서 브롬화 티오트로피움 15.0kg을 물 25.7kg에 첨가한다. 혼합물을 80 내지 90°C로 가열하고 맑은 용액이 형성될 때까지 항온에서 교반한다. 물로 습윤시킨, 활성화된 목탄 (0.8kg)을 물 4.4kg에 혼탁시키고, 이 혼합물을 브롬화 티오트로피움을 포함하는 용액에 첨가하고 물 4.3kg으로 세정한다. 이렇게 수득된 혼합물을 80 내지 90°C에서 15분 이상 동안 교반하고 이어서 가열된 여과기를 통하여 70°C의 외부 온도로 예열된 장치속으로 여과한다. 여액을 물 8.6kg으로 세정한다. 장치의 내용물은 20분 당 3 내지 5°C의 속도에서 20 내지 25°C의 온도로 냉각시킨다. 장치는 추가로 냉수를 이용하여 10 내지 15°C로 냉각시키고, 결정질화는 1시간 이상 동안 교반하여 완결한다. 결정은 흡입 여과 건조기를 사용하여 분리하고, 분리한 결정 슬러리는 냉수 9ℓ(10 내지 15°C) 및 냉 아세톤 (10 내지 15°C)로 세척한다. 수득한 결정은 질소 흐름속에서 2시간 동안 25°C에서 건조시킨다. 수율: 브롬화 티오트로피움 1수화물 13.4kg (이론의 86%)

[0125] B) 결정질의 무수 브롬화 티오트로피움의 제조

무수 형태는 위에 기술한 바와 같이 수득한 결정질 브롬화 티오트로피움 1수화물을 80 내지 100°C에서 감압하에, 바람직하게는 고 진공 (약 1×10^{-3} bar 이하)하에 30분 이상 동안에 걸쳐 신중히 건조시켜 제조한다. 진공 중 80 내지 100°C에서의 건조 단계에 대한 대안으로 무수 형태는 또한 24시간 이상 동안 주위 온도에서 무수 실리카 겔 위에 저장시킴으로써 제조할 수 있다.