

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4331619号
(P4331619)

(45) 発行日 平成21年9月16日(2009.9.16)

(24) 登録日 平成21年6月26日(2009.6.26)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 451/10 (2006.01) C O 7 D 451/10
A 6 1 K 9/14 (2006.01) A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 9/48 (2006.01) A 6 1 K 9/48
A 6 1 K 9/72 (2006.01) A 6 1 K 9/72
A 6 1 K 31/46 (2006.01) A 6 1 K 31/46

請求項の数 24 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-576434 (P2003-576434)	(73) 特許権者	503137975
(86) (22) 出願日	平成15年3月10日 (2003.3.10)		ベーリンガー インゲルハイム ファルマ
(65) 公表番号	特表2005-526776 (P2005-526776A)		ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク
(43) 公表日	平成17年9月8日 (2005.9.8)		テル ハフツング ウント コンパニー
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/002422		コマンディトゲゼルシャフト
(87) 国際公開番号	W02003/078429		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開日	平成15年9月25日 (2003.9.25)		ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
審査請求日	平成16年9月21日 (2004.9.21)	(74) 代理人	100082005
(31) 優先権主張番号	102 12 264.4		弁理士 熊倉 禎男
(32) 優先日	平成14年3月20日 (2002.3.20)	(74) 代理人	100084009
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 小川 信夫
前置審査		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 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】 臭化チオトロピウムの結晶性微粒子

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

粒度 X_{50} が $1.0\mu\text{m} \sim 3.5\mu\text{m}$ であり、 $Q_{(5..8)}$ 値が60%より高く、比表面積値が $2\text{ m}^2/\text{g} \sim 5\text{ m}^2/\text{g}$ であり、溶液の比熱が 65 Ws/g より高く、また含水量が1%~4.5%であることを特徴とする、結晶性臭化チオトロピウム微粒子の製造方法であって、

a) DSCにより熱的に分析した場合、 10K/分 の加熱速度で 230 ± 5 の最大吸熱を有し、特に波長 $3570、3410、3105、1730、1260、1035$ 及び 720 cm^{-1} に帯域を有する赤外スペクトルにより特徴づけられ、以下の寸法： $a = 18.0774$ 、 $b = 11.9711$ 、 $c = 9.9321$

、 $\alpha = 102.691^\circ$ 、 $V = 2096.96$ の単純単斜晶系格子により特徴づけられる、結晶性臭化チオトロピウム-水和物を微粒子化し、

b) その後、 $15 \sim 40$ で、相対湿度が少なくとも40%で水蒸気に少なくとも6時間さらすことを特徴とする、

結晶性臭化チオトロピウム微粒子の製造方法。

【請求項 2】

粒度 X_{50} が $1.1\mu\text{m} \sim 3.3\mu\text{m}$ であり、 $Q_{(5..8)}$ 値が70%より高い、請求項1に記載の結晶性臭化チオトロピウム微粒子の製造方法。

【請求項 3】

比表面積値が $2.5\text{ m}^2/\text{g} \sim 4.5\text{ m}^2/\text{g}$ である、請求項1又は2に記載の結晶性臭化チオトロピウム微粒子の製造方法。

【請求項 4】

溶液の比熱が71 Ws/gより高い、請求項1～3のいずれか1項に記載の結晶性臭化チオトロピウム微粒子の製造方法。

【請求項5】

含水量が1.4%～4.2%である、請求項1～4のいずれか1項に記載の結晶性臭化チオトロピウム微粒子の製造方法。

【請求項6】

工程a)を行うために、微粒子化を不活性ガス下で行う、請求項1～5のいずれか1項に記載の結晶性臭化チオトロピウム微粒子の製造方法。

【請求項7】

工程a)を行うために、エアジェットミルを以下の粉砕パラメータで使用する、請求項1～6のいずれか1項に記載の結晶性臭化チオトロピウム微粒子の製造方法：

粉砕圧：	2～8 パール
フィード圧：	2～8 パール
粉砕ガス/フィードガス：	窒素
プロダクト供給：	5～35 g/分。

【請求項8】

工程b)を行うために、工程a)で得られた生成物を20～35℃で、相対湿度50～95%で12～48時間水蒸気にさらす、請求項1～7のいずれか1項に記載の結晶性臭化チオトロピウム微粒子の製造方法。

【請求項9】

出発生成物として使用した結晶性臭化チオトロピウム一水和物が以下の工程により得られる、請求項1～8のいずれか1項に記載の結晶性臭化チオトロピウム微粒子の製造方法：

- a)臭化チオトロピウムを水に溶解する工程；
- b)得られた混合物を加熱する工程；
- c)活性炭を加える工程、及び
- d)活性炭を除去した後、水溶液をゆっくりと冷却しながら臭化チオトロピウム一水和物をゆっくりと結晶化させる工程。

【請求項10】

- a)使用した臭化チオトロピウム1モル当たり、0.4～1.5kgの水を使用し、
 - b)得られた混合物を50℃より高い温度に加熱し、
 - c)使用した臭化チオトロピウム1モル当たり活性炭10～50gを使用し、活性炭を加えた後にその混合物を5～60分間攪拌し、
 - d)得られた混合物をろ過し、得られたろ液を10～30分につき1～10ml/sの速度で20～25℃に冷却し、臭化チオトロピウム一水和物を結晶化する、
- 請求項9に記載の結晶性臭化チオトロピウム微粒子の製造方法。

【請求項11】

請求項1～10のいずれか1項に記載の結晶性臭化チオトロピウム微粒子の製造方法により得られた結晶性臭化チオトロピウム微粒子。

【請求項12】

医薬組成物を製造するための、請求項11に記載の結晶性臭化チオトロピウム微粒子の使用。

【請求項13】

抗コリン作用薬の投与が治療効果を奏する可能性のある疾患の治療用医薬組成物を製造するための、請求項11に記載の結晶性臭化チオトロピウム微粒子の使用であって、疾患が喘息又はCOPDである、使用。

【請求項14】

請求項11に記載の結晶性臭化チオトロピウム微粒子を含有することを特徴とする、医薬組成物。

【請求項15】

吸入パウダーである、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

少なくとも0.03%の、請求項 1 1 に記載の臭化チオトロピウム微粒子を、生理学的に許容され得る賦形剤との混合物として含有し、さらに、その賦形剤が平均粒度15~80 μ mの粗い賦形剤及び平均粒度1~9 μ mの微細な賦形剤からなり、賦形剤の全量中の微細な賦形剤の比率が1~20%である、請求項 1 5 に記載の吸入パウダー。

【請求項 1 7】

0.05~1%の、請求項 1 1 に記載の臭化チオトロピウム微粒子を含有する、請求項 1 6 に記載の吸入パウダー。

【請求項 1 8】

賦形剤が、平均粒度17~50 μ mの粗い賦形剤及び平均粒度2~8 μ mの微細な賦形剤の混合物からなる、請求項 1 6 又は 1 7 に記載の吸入パウダー。

【請求項 1 9】

賦形剤の全量中の微細な賦形剤の比率が、3~15%である、請求項 1 6 ~ 1 8 のいずれか1項に記載の吸入パウダー。

【請求項 2 0】

単糖類、二糖類、オリゴ-及び多糖類、多価アルコール類、塩類又はこれらの賦形剤の相互の混合物を賦形剤として使用してもよい、請求項 1 6 ~ 1 9 のいずれか1項に記載の吸入パウダー。

【請求項 2 1】

グルコース、アラビノース、ラクトース、サッカロース、マルトース、トレハロース、デキストラン、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、塩化ナトリウム、炭酸カルシウム又はこれら賦形剤の相互の混合物を賦形剤として使用してもよい、請求項 2 0 に記載の吸入パウダー。

【請求項 2 2】

グルコース若しくはラクトース又はこれら賦形剤の相互の混合物を賦形剤として使用してもよい、請求項 2 1 に記載の吸入パウダー。

【請求項 2 3】

最初の工程において粗い賦形剤画分を微細な賦形剤画分と混合し、次の工程において、このようにして得られた賦形剤混合物を請求項 1 1 に記載の臭化チオトロピウム微粒子と混合することを特徴とする、請求項 1 6 ~ 2 2 のいずれか1項に記載の吸入パウダーの製造方法。

【請求項 2 4】

請求項 1 5 ~ 2 3 のいずれか1項に記載の吸入パウダーを含有することを特徴とする、カプセル(インヘレット)。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、(1, 2, 4, 5, 7)-7-[(ヒドロキシジ-2-チエニルアセチル)オキシ]-9,9-ジメチル-3-オキサ-9-アゾニアトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノナン-プロミドの結晶性微粒子(crystalline micronisate)、その製造方法、及び、医薬組成物を製造するための、特に抗コリン作用性の医薬組成物を製造するための、その使用に関する。

【背景技術】

【0002】

(1, 2, 4, 5, 7)-7-[(ヒドロキシジ-2-チエニルアセチル)オキシ]-9,9-ジメチル-3-オキサ-9-アゾニアトリシクロ[3.3.1.0^{2,4}]ノナン-プロミド化合物は、欧州特許出願EP 418 716 A1から公知であり以下の化学構造を有する。

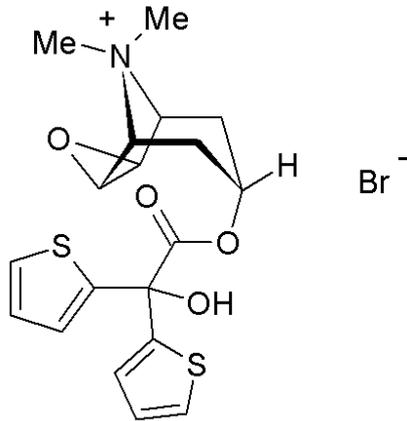
10

20

30

40

【化1】



(1)

【0003】

この化合物は有用な薬理学的特性を有し、臭化チオトロピウム(BA679)という名称で知られている。臭化チオトロピウムは非常に効果的な抗コリン作用薬であるので、喘息又はCOPD(慢性閉塞性肺疾患)の治療において治療効果をもたすことができる。

臭化チオトロピウムは、吸入投与が好ましい。好適なカプセル(インヘレット(inhalette))にパックされ、好適なパウダーインヘラーにより投与される好適な吸入パウダーが使用されてもよい。また、それは好適な吸入用エアロゾルの使用により投与されてもよい。また、これらには、例えば、HFA134a、HFA227又はそれらの混合物を噴霧用ガスとして含む、吸入パウダーエアロゾルが含まれる。

【0004】

吸入による臭化チオトロピウムの投与という点を考慮すると、有効成分を微細な(又は微粒子化した)形態で提供することが必要である。好ましくは、有効成分の平均粒度は0.5~10 μ m、好ましくは1~6 μ m、最も好ましくは1.5~5 μ mである。

上記粒度は、有効成分の粉碎(いわゆる微粒子化)により一般的に達成される。医薬的有効成分の崩壊は微粒子化の副作用として可能な限り阻止されなければならないので、工程に要求される厳しい条件にもかかわらず、粉碎工程の間の有効成分の高い安定性が絶対的に必要である。ある場合には、粉碎工程の間に、有効成分の固体の特性に変化が生じ、吸入されるべき組成物の薬理学的特性に影響するかも知れないことが念頭に置かれるべきである。

医薬的に有効成分を微粒子化する方法は、当技術分野において公知である。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の目的は、吸入が企図された有効成分に課せられた厳しい要求を満足し、かつ、臭化チオトロピウムの特性が考慮された形態において、入手可能な微粒子化臭化チオトロピウムを製造する方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0006】

発明の詳細な説明

臭化チオトロピウムは、工業生産により得られた粗製品を精製する段階での採用可能な条件の選択次第で、様々な結晶変態、いわゆる多形を生じることがわかった。

これらの異なる変態は、結晶化用の溶媒を選択すること、ならびに結晶化工程に使用される処理条件を適切に選択することにより、作為的に作製できることがわかった。

本発明の目的、即ち、吸入に好適な微粒子形態の臭化チオトロピウムを提供するという目的に、臭化チオトロピウムの結晶性一水和物の使用が適していることが証明され、それは特定の反応条件を選択することにより結晶形態で得ることができる。

10

20

30

40

50

【0007】

この結晶性一水和物を製造するために、例えば、EP 418 716 A1に開示された指示に従って得られた臭化チオトロピウムを水に溶解し、それを加熱し、活性炭でそれを精製し、活性炭を除去した後、ゆっくりと冷却することにより臭化チオトロピウム一水和物をゆっくりと結晶化することが必要である。以下に記載の方法は、本発明により好ましく用いられる。

好適な寸法の反応容器において、溶媒を、例えばEP 418 716 A1に開示された方法により得られた臭化チオトロピウムと混合する。

使用した臭化チオトロピウム1モル当たり、0.4~1.5 kg、好ましくは0.6~1 kg、最も好ましくは約0.8 kgの水を溶媒として使用する。得られた混合物を、攪拌しながら、好ましくは50 より高く、最も好ましくは60 より高い温度まで加熱する。選択することができる最大温度は、使用する溶媒、即ち水の沸点により決定されるであろう。好ましくは、その混合物を、80~90 まで加熱する。

10

【0008】

乾燥又は水で湿らせた活性炭を、この溶液に加える。好ましくは10~50 g、より好ましくは15~35 g、最も好ましくは約25 gの活性炭を、使用する臭化チオトロピウム1モル当たりに加える。所望により、活性炭を、臭化チオトロピウムを含有する溶液に加える前に、水中に懸濁する。使用する臭化チオトロピウム1モル当たり、70~200 g、好ましくは100~160 g、最も好ましくは約135 gの水を使用して懸濁する。もし、臭化チオトロピウムを含有する溶液に加える前に、活性炭を水に懸濁するならば、同量の水で洗うことが望ましい。

20

【0009】

活性炭を加えた後、一定温度で、5~60分、好ましくは10~30分、最も好ましくは約15分間攪拌を続け、得られた混合物をろ過し、活性炭を除去する。その後、フィルターを水で洗う。使用した臭化チオトロピウム1モル当たり、140~400 g、好ましくは200~320 g、最も好ましくは約270 gの水を、このために使用する。

その後、ろ液をゆっくりと、好ましくは20~25 に冷ます。冷却は、10~30分につき1~10 、好ましくは10~30分につき2~8 、より好ましくは10~20分につき3~5 、最も好ましくは、おおよそ20分につき3~5 の冷却速度で行う。所望により、20~25 への冷却の後、さらに、20 未満へ、最も好ましくは10~15 に冷却してもよい。

30

一度、ろ液を冷却したら、20分~3時間、好ましくは40分~2時間、最も好ましくは約1時間、結晶化が完了するまで攪拌する。

【0010】

形成された結晶は、最終的に、溶媒をろ過又は吸引ろ過することにより単離する。もし、得られた結晶を、さらに洗浄工程にかけることの必要性が証明されるならば、洗浄溶媒として水又はアセトンを使用するのが望ましい。臭化チオトロピウム1モル当たり、0.1~1.0 l、好ましくは0.2~0.5 l、最も好ましくは0.3 lの溶媒を使用し、得られた臭化チオトロピウム一水和物結晶を洗う。所望により、洗浄工程を繰り返してもよい。

得られた生成物を、真空下で、又は循環温風を使用して、含水率2.5~4.0%が得られるまで乾燥する。

40

【0011】

得られた結晶性臭化チオトロピウム一水和物を、以下に記載する粉碎工程（微粒子化）で使用する。この工程は、従来の粉碎机を使用して行ってもよい。好ましくは、微粒子化を、水分を排除して、好ましくは対応する不活性ガス、例えば窒素を使用して行う。粒子同士の及び粉碎容器の壁への衝突により材料が粉碎されるエアジェットミルを使用することが特に好ましいことが証明された。本発明により、窒素は、粉碎ガスとして好ましく使用される。粉碎用材料は、特定の圧力（粉碎圧力）下で、粉碎ガスにより運搬される。本発明の範囲内で、粉碎圧力を、通常、約2~8バール、好ましくは約3~7バール、最も好ましくは約3.5~6.5バールにセットする。粉碎用材料は、特定の圧力（フィード圧）下、フィードガスによりエアジェットミルに供給される。本発明の範囲内で、フィード圧約2~8

50

パール、好ましくは約3~7パール、最も好ましくは約3.5~6パールが良好であることが証明された。また、使用されるフィードガスは、好ましくは不活性ガス、最も好ましくは、再び窒素ガスである。e グラウンド(ground)までの材料(結晶性臭化チオトロピウム一水和物)を、約5~35 g/分、好ましくは約10~30 g/分の割合で供給してもよい。

【0012】

例えば、本発明の目的を制限することなく、以下の装置は、エアジェットミルの可能な態様として適していることが証明された：Messrs Sturtevant Inc., 348 Circuit Street、ハノーバー、MA 02239、USA.により製造された、内径0.8mmの粉碎リング付2-インチMicroniser。その装置を使用して、粉碎工程は、以下の粉碎パラメータで好ましく行われる：粉碎圧：約4.5~6.5パール；フィード圧：約4.5~6.5パール；粉碎材料の供給：約17~21 g/分。

10

【0013】

このようにして得られた粉碎材料を、その後、以下の特定の条件下でさらに加工する。微粒子を、少なくとも40%の相対湿度、温度15~40、好ましくは20~35、最も好ましくは25~30で、水蒸気にさらす。好ましくは、湿度を、50~95% r.h.、好ましくは、60~90% r.h.、最も好ましくは70~80% r.h.の値にセットする。相対湿度(r.h.)は、本発明の範囲内で、蒸気分圧と当該温度での水蒸気圧との比を意味する。好ましくは、上記粉碎工程から得られた微粒子を、少なくとも6時間、上記のチャンバーの条件にかける。しかし、好ましくは、その微粒子は、約12~48時間、好ましくは約18~36時間、より好ましくは約20~28時間、上記チャンバーの条件にかける。

20

一つの態様において、本発明は、上記工程により得られる臭化チオトロピウム微粒子に関する。

【0014】

上記方法により得ることができる臭化チオトロピウムの微粒子は、 $1.0\mu\text{m} \sim 3.5\mu\text{m}$ 、好ましくは $1.1\mu\text{m} \sim 3.3\mu\text{m}$ 、最も好ましくは $1.2\mu\text{m} \sim 3.0\mu\text{m}$ の特性粒度 X_{50} 、及び60%より高い、好ましくは70%より高い、最も好ましくは80%より高い $Q_{(5.8)}$ を有する。特性値 X_{50} は、個々の粒子の容積による分布に関して、50%の粒子が粒度の中央値を下回ることを示す。特性値 $Q_{(5.8)}$ は、粒子の容積分布をベースとして、 $5.8\mu\text{m}$ 未満の粒子の量に相当する。粒度は、レーザー回折(フラウンホーファー回折)により、本発明の範囲内で測定した。このことに関するより詳細な情報は、本発明の実験欄の記載に見出すことができる。

30

また、上記工程により製造される本発明のチオトロピウム微粒子の特性は、 $2\text{ m}^2/\text{g} \sim 5\text{ m}^2/\text{g}$ 、より具体的には $2.5\text{ m}^2/\text{g} \sim 4.5\text{ m}^2/\text{g}$ 、最も顕著には $3.0\text{ m}^2/\text{g} \sim 4.0\text{ m}^2/\text{g}$ の範囲の比表面積値にある。

【0015】

本発明による工程を行うことは、溶液の比エンタルピーにより特徴付けられる本発明による臭化チオトロピウムの微粒子を導く。好ましくは、これらは、 65 Ws/g より高い、好ましくは 71 Ws/g より高い値を有する。最も好ましくは、本発明の微粒子の溶液の熱は、 74 Ws/g を超える。

溶液のエンタルピーを測定する詳細な情報は、本発明の実験欄の記載に見出すことができる。

40

上記工程を使用して得られる臭化チオトロピウム微粒子は、さらに、微粒子の含水量が約1%~約4.5%、好ましくは約1.4%~4.2%、より好ましくは約2.4%~4.1%であることにより特徴付けられる。本発明による特に好ましい臭化チオトロピウム微粒子は、微粒子の含水量が約2.6%~約4.0%、最も好ましくは約2.8%~3.9%、特に約2.9%~3.8%であることにより特徴付けられる。

【0016】

従って、本発明の一つの態様は、上記特性を有する臭化チオトロピウム微粒子に関する。

本発明の範囲において、特に規定しない限り、臭化チオトロピウム微粒子への言及は、

50

上記特性を有し、かつ、上記のような本発明の方法により得ることができる臭化チオトロピウム結晶性微粒子への言及と解釈されるべきである（微粒子化は、上記パラメータによりさらに処理される）。

他の態様において、本発明は、本発明による微粒子の医薬的有効性を考慮した医薬組成物としての本発明による臭化チオトロピウム微粒子の使用に関する。

他の態様において、本発明は、本発明の臭化チオトロピウム微粒子を含有することを特徴とする吸入パウダーに関する。

【0017】

臭化チオトロピウムの抗コリン作用性を考慮すると、本発明のさらなる態様は、抗コリン作用薬の使用が治療効果を奏する可能性のある疾患の治療用医薬組成物を製造するための、本発明による臭化チオトロピウム微粒子の使用に関する。それは、好ましくは、喘息又はCOPDの治療用医薬組成物を製造するために使用される。

本発明による方法により得てもよい臭化チオトロピウム微粒子は、医薬製剤の製造に非常に適している。それは、特に、吸入パウダーを製造するために使用してもよい。

従って、本発明は、上記方法により得ることができる少なくとも約0.03%、好ましくは5%未満、より好ましくは3%未満の臭化チオトロピウム微粒子を、生理学的に許容される賦形剤との混合物として含有する吸入パウダーであって、その賦形剤が、平均粒度15~80 μm の粗い（coarser）賦形剤及び平均粒度1~9 μm の微細な賦形剤の混合物からなり、賦形剤の全量中の微細な賦形剤の比率が1~20%であることを特徴とする、上記吸入パウダーに関する。

【0018】

明記した百分率は、質量パーセントである。

本発明によると、吸入パウダーは、約0.05~約1%、好ましくは約0.1~約0.8%、より好ましくは約0.2~約0.5%の臭化チオトロピウム微粒子を含有するものが好ましく、それは上記方法により得てもよく、また、本発明により得ることができる微粒子の特性を有するものである。

好ましくは、本発明による微粒子を含有する吸入パウダーは、平均粒度17~50 μm 、より好ましくは20~30 μm の粗い賦形剤及び平均粒度2~8 μm 、より好ましくは3~7 μm の微細な賦形剤の混合物からなることを特徴とする。ここで、平均粒度は、乾燥分散法によるレーザー回折により測定された容積分布の50%値を表す。好ましい吸入パウダーは、賦形剤の全量中の微細な賦形剤の比率が、3~15%、より好ましくは5~10%のものである。

【0019】

本発明が混合物について言及する場合、これは、既に明らかに定義した成分と一緒に混合することにより得られる混合物を常に意味する。従って、粗い及び微細な成分の賦形剤混合物は、粗い賦形剤成分を微細な賦形剤成分と混合することにより得られる混合物といえることができる。

粗い及び微細な賦形剤画分は、同じ化学的物質又は化学的に異なる物質からなってもよいが、粗い賦形剤画分及び微細な賦形剤画分が同じ化学的化合物からなる吸入パウダーが好ましい。

【0020】

本発明による吸入パウダーを製造するために使用することができる生理学的に許容され得る賦形剤の例としては、例えば、単糖類（例えば、グルコ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、マルトース又はトレハロース）、オリゴ-及び多糖類（例えば、デキストラン）、多価アルコール類（例えば、ソルビトール、マンニトール、キシリトール）、塩類（例えば、塩化ナトリウム、炭酸カルシウム）又はこれら賦形剤の相互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るが、ラクトース、グルコース又はトレハロースの使用が好ましく、好ましくはラクトース又はグルコースであり、他を否定するものではないが、特に、それらの水和物の形態が好ましい。本発明の目的に関して、ラクトースは、特に好ましい賦形剤であるが、ラクトース-水和物が

最も好ましい。

【0021】

本発明による微粒子を含有する吸入パウダーは、例えば計量(measuring)チャンバー(例えば、US 4570630Aによる)又は他の手段(例えば、DE 36 25 685 Aによる)を用いてレーザーから単回投与量を計量する、インヘラーを使用して投与してもよい。しかし、好ましくは、吸入パウダーは、(いわゆるインヘレットをなす)カプセルにパックされており、それらは、例えばWO 94/28958に記載されるようなインヘラーにおいて使用される。もし、本発明による吸入パウダーを、カプセル(インヘレット)又は他のパッケージであって、上記好ましい適用により単回投与量を提供するものに詰めるならば、カプセル当たり、1~15 mg、好ましくは3~10 mg、最も好ましくは4~6 mgの量の吸入パウダーをカプセルに充填することが望ましい。

10

【0022】

本発明による臭化チオトロピウム微粒子を含有する吸入パウダーは、単回投与量を測定する精度の点から、高度な均等性により特徴付けられる。これは、8%未満、好ましくは6%未満、最も好ましくは4%の範囲である。

本発明による臭化チオトロピウム微粒子を含有する吸入パウダーは、以下の方法により得てもよい。

出発物質を秤量した後、まず、賦形剤混合物を、粗い賦形剤及び微細な賦形剤の所定の画分から製造する。その後、本発明による吸入パウダーを、賦形剤混合物及び有効成分から製造する。もし、吸入パウダーを、好適なインヘラーにおいて、インヘレットを使用して投与するならば、吸入パウダーの製造後に、パウダーを含有するカプセルを製造する。

20

【0023】

下記の製造方法において、上記成分を、本発明の吸入パウダーの上記組成において記載した質量比で使用する。本発明による吸入パウダーは、粗い賦形剤画分を微細な賦形剤画分と混合し、その後、得られた賦形剤混合物を有効成分と混合することにより製造する。賦形剤混合物を製造するために、粗い及び微細な賦形剤画分を、好適な混合容器に置く。二つの成分を、メッシュサイズ0.1~2 mm、最も好ましくは0.3~1 mm、さらにより好ましくは0.3~0.6 mmのスクリーニンググラニューレーター(screening granulator)を通して好ましく加える。好ましくは、粗い賦形剤を最初に入れ、その後、微細な及び粗い賦形剤を交互に加える。賦形剤混合物を製造する場合、二つの成分を交互の状態ですり混ぜることは、特に好ましい。好ましくは、二つの成分をそれぞれ、15~45、最も好ましくは20~40層ですり混ぜる。二つの賦形剤は、その二つの成分を加える間に混合してもよい。しかし、好ましくは、二つの成分は、それらの層をすり混ぜるまで混合しない。

30

【0024】

賦形剤混合物を製造した後、この混合物及び有効成分、本発明による臭化チオトロピウム微粒子を、好適な混合容器に入れる。使用する有効成分の平均粒度は、0.5~10 µm、好ましくは1~6 µm、より好ましくは1.5~5 µmである。二つの成分は、メッシュサイズ0.1~2 mm、最も好ましくは0.3~1 mm、さらにより好ましくは0.3~0.6 mmのスクリーニンググラニューレーターを通して好ましく加える。好ましくは、混合容器に、賦形剤混合物を入れ、その後、有効成分を加える。好ましくは、この混合プロセスにおいて、二つの成分をバッチにおいて加える。賦形剤混合物の製造において、二つの成分を、それぞれ、25~65、好ましくは30~60層ですり混ぜることが特に好ましい。賦形剤混合物を有効成分と混合する操作を、その二つの成分を加える間に行ってもよい。しかし、好ましくは、その二つの成分は、それらの層をすり混ぜるまで混合しない。パウダー混合物は、所望により、スクリーニンググラニューレーターをもう一度又は繰り返して通して得、その後、他の混合プロセスにかける。

40

【0025】

他の態様において、本発明は、本発明による臭化チオトロピウム微粒子を含有し、上記方法により得ることができる吸入パウダーに関する。

以下の詳細な実験に関する記載は、本発明をより十分に説明するために用いるものであ

50

って、以下の例に記載される態様に本発明の範囲を制限するものではない。

【実施例】

【0026】

実験セクション

A) 結晶性臭化チオトロピウム一水和物の製造

適当な反応器中で臭化チオトロピウム15.0kg（ヨーロッパ特許出願EP 418 716 A1に開示された実験方法により製造してもよい）を25.7kgの水に添加する。この混合物を80～90に加熱して、透明な溶液ができるまで一定の温度で攪拌する。活性炭(0.8kg)を水で湿らせて4.4kgの水に懸濁させ、この混合物を臭化チオトロピウム含有溶液に添加し、4.3kgの水で洗う。こうして得られた混合物を80～90で少なくとも15分間攪拌した後、加熱したフィルターで濾過しながら外側の温度が70になるまで予め加熱しておいた装置に入れる。フィルターを8.6kgの水で洗う。装置の中のものは、20分間で3～5の速さで冷却して20～25にする。装置は冷水冷却でさらに10～15まで冷却し、少なくともさらに1時間攪拌することによって結晶化を完成させる。サクシオン乾燥器を使って結晶を分離させ、単離した結晶スラリーを9リットルの冷水（10～15）と冷たいアセトン（10～15）で洗う。得られた結晶は窒素気流下25で2時間乾燥させる。

収量：13.4kgの結晶性臭化チオトロピウム一水和物（理論値の86%）

【0027】

結晶性臭化チオトロピウム一水和物の特性

上記の方法により得られる臭化チオトロピウム一水和物を示差走査熱分析(DSC)で調べた。DSCの図には2つの特性信号がみられる。50～120間の比較的広い幅の第1の吸熱信号は、臭化チオトロピウム一水和物が脱水により無水状態になったためとみなすことができる。230±5にある第2の比較的鋭い吸熱ピークは、物質の熔融によるものとみなすことができる。このデータは、Mettler DSC821を用いてもとめ、Mettler STARソフトウェアパッケージで評価した。データは、加熱速度10K/分で記録した。

【0028】

その物質は、分解熔融するので（＝分解熔融工程）、観察される融点は、加熱速度次第である。低い加熱速度において熔融/分解工程は有意に低い温度で観察され、例えば、加熱速度3K/分では220±5であった。また、熔融ピークは、分離していてもよいと考えられる。その分離は、DSC実験において加熱速度が低い程、すべてにおいて明らかであった。

この結晶性臭化チオトロピウム一水和物は赤外分光法から特徴づけられた。Nicolet FTIR分光計でデータをもとめ、Nicolet OMNICソフトウェアパッケージ（バージョン3.1）で評価した。300mgのKBrに2.5μmolの臭化チオトロピウム一水和物をいれて測定を行った。表1に赤外スペクトルの極めて重要な帯域の一部を示す。

【表1】

波数 (cm ⁻¹)	帰属	振動の種類
3570, 3410	O-H	伸長振動
3105	アリール C-H	伸長振動
1730	C=O	伸長振動
1260	エポキシド C-O	伸長振動
1035	エステル C-OC	伸長振動
720	チオフェン	回転振動

【0029】

結晶性臭化チオトロピウム一水和物は、X線構造解析により特徴づけた。X線回折強度の測定は、単色CuK α 線を用い、AFC7R四軸型回折計（理学電機）で行った。結晶構造の構

造分解及び精密化は、直接法 (SHELXS86 プログラム) 及びFMLQ-Refinement (TeXsan プログラム) で求めた。結晶構造、構造分解及び精密化の実験の詳細を、表 2 にまとめた。

10

20

30

【表 2】

表 2 : 臭化チオトロピウム-水和物の結晶構造の分析における実験データ		
A. 結晶データ		
実験式	$[C_{19}H_{22}NO_4S_2] Br ? H_2O$	
式量	472.43 + 18.00	
結晶の色及び形	無色、斜方晶系	
結晶の大きさ	0.2 x 0.3 x 0.3 mm	
結晶系	単斜晶系	
格子形	基本格子	
空間群	$P 2_1/n$	10
格子定数	$a = 18.0774 \text{ \AA}$ $b = 11.9711 \text{ \AA}$ $c = 9.9321 \text{ \AA}$ $\beta = 102.691^\circ$ $V = 2096.96 \text{ \AA}^3$	
基本セル当たりの式単位	4	
B. 強度の測定		
回折計	理学電機 AFC7R	
X線発生装置	理学電機 RU200	
波長	$\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ (単色CuK $_{\alpha}$ -線)	
電流、電圧	50kV, 100mA	20
発射角	6°	
結晶アセンブリー(crystal assembly)	スチーム飽和キャピラリー(steam saturated capillary)	
結晶-ディテクターのギャップ(crystal-detector gap)	235mm	
ディテクターの開口	垂直及び水平方向に3.0mm	
温度	18°	
格子定数の測定	25レフレックス(reflexes) (50.8° < 2 Θ < 56.2°)	
スキャンタイプ	$\omega - 2\Theta$	30
スキャンスピード	8.0 32.0° /分 in ω	
スキャン幅	(0.58 + 0.30 tan Θ) ?	
2 Θ マックス	120°	
測定(measured)	5193	
インディペンデントリフレックス(independent reflexes)	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	40
C. 精密化		
反射(I > 3 σ I)	1978	
変数	254	
反射/パラメータの比	7.8	
R-値: R, Rw	0.062, 0.066	

【 0 0 3 0 】

X線構造解析を行ったところ、結晶性臭化チオトロピウム-水和物が、以下の寸法の単純単斜晶系格子を有することがわかった：

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

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：

【表 3】

原子	x	y	z	u (eq)
Br(1)	0.63938(7)	0.0490(1)	0.2651(1)	0.0696(4)
S(1)	0.2807(2)	0.8774(3)	0.1219(3)	0.086(1)
S(2)	0.4555(3)	0.6370(4)	0.4214(5)	0.141(2)
O(1)	0.2185(4)	0.7372(6)	0.4365(8)	0.079(3)
O(2)	0.3162(4)	0.6363(8)	0.5349(9)	0.106(3)
O(3)	0.3188(4)	0.9012(5)	0.4097(6)	0.058(2)
O(4)	0.0416(4)	0.9429(6)	0.3390(8)	0.085(3)
O(5)	0.8185(5)	0.0004(8)	0.2629(9)	0.106(3)
N(1)	0.0111(4)	0.7607(6)	0.4752(7)	0.052(2)
C(1)	0.2895(5)	0.7107(9)	0.4632(9)	0.048(3)
C(2)	0.3330(5)	0.7876(8)	0.3826(8)	0.048(3)
C(3)	0.3004(5)	0.7672(8)	0.2296(8)	0.046(3)
C(4)	0.4173(5)	0.7650(8)	0.4148(8)	0.052(3)
C(5)	0.1635(5)	0.6746(9)	0.497(1)	0.062(3)
C(6)	0.1435(5)	0.7488(9)	0.6085(9)	0.057(3)
C(7)	0.0989(6)	0.6415(8)	0.378(1)	0.059(3)
C(8)	0.0382(5)	0.7325(9)	0.3439(9)	0.056(3)
C(9)	0.0761(6)	0.840(1)	0.315(1)	0.064(3)
C(10)	0.1014(6)	0.8974(8)	0.443(1)	0.060(3)
C(11)	0.0785(5)	0.8286(8)	0.5540(9)	0.053(3)
C(12)	-0.0632(6)	0.826(1)	0.444(1)	0.086(4)
C(13)	-0.0063(6)	0.6595(9)	0.554(1)	0.062(3)
C(14)	0.4747(4)	0.8652(9)	0.430(1)	0.030(2)
C(15)	0.2839(5)	0.6644(9)	0.1629(9)	0.055(3)
C(16)	0.528(2)	0.818(2)	0.445(2)	0.22(1)
C(17)	0.5445(5)	0.702(2)	0.441(1)	0.144(6)
C(18)	0.2552(6)	0.684(1)	0.019(1)	0.079(4)
C(19)	0.2507(6)	0.792(1)	-0.016(1)	0.080(4)

10

20

30

40

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	10
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	20
H(22)	0.8192	-0.0610	0.1619	0.084	
H(23)	0.7603	0.0105	0.2412	0.084	

x, y, z : 座標 (fractional coordinates);
U(eq) は、結晶における原子運動の二次振幅 (quadratic amplitude) を意味する。

【 0 0 3 1 】

C) 本発明による臭化チオトロピウム微粒子の製造

上記の方法により得られた臭化チオトロピウム一水和物は、Messrs Sturtevant Inc., 348 Circuit Street、ハノーバー、MA 02239、USA. により製造された、内径0.8mmの粉碎リング付2-インチMicroniserのエアジェットミルで微粒子化した。粉碎ガスとして窒素を使用し、以下の粉碎パラメータをセットした、例えば：
粉碎圧：5.5バール；フィード圧：5.5バール；(結晶性一水和物の)供給又はフロースピード：19 g/分。

得られた粉碎材料は、その後、シートメタルラックに、層の厚さ約1cmに広げ、以下の気候条件に24～24.5時間かけた：温度25～30；相対湿度70～80%。

【 0 0 3 2 】

D) 本発明による臭化チオトロピウム微粒子を特徴付けるための測定技術

本発明による臭化チオトロピウム微粒子を特徴付ける記載のパラメータを、以下に記載の測定技術及び方法により得た：

D.1) カール・フィッシャーによる含水量の測定(臭化チオトロピウム)： 40

滴定 Type Mettler DL 18
キャリブレーション物質： 酒石酸ナトリウム二水和物
滴定剤： Hydranal-Titrant 5 (Riedel-deHaen)
溶媒： Hydranal 溶媒 (Riedel-deHaen)
測定方法：
サンプル量： 50～100 mg
攪拌時間： 60秒

滴定の開始前の攪拌時間は、サンプルが十分に溶解することを確実にした。

サンプルの含水量は、百分率において装置により計算し、示した。

【 0 0 3 3 】

D.2) レーザー回折(フラウンホーファー回折)による粒度の測定

測定方法:

粒度を測定するために、パウダーを、分散ユニットによりレーザー回折分光計に送った。

測定設備: レーザー回折分光計(HELOS)、Messrs. Sympatec

ソフトウェア: WINDOX バージョン3.3/REL 1

分散ユニット: RODOS / 分散圧力: 3 バール

設備パラメータ:

検出器: マルチエレメントディテクター(31 半円リング)

方法: エアー分散

焦点距離: 100 mm

測定範囲: RS 0.5/0.9 175 μm

評価モード: HRLD-モード

ロードスドライディスペンサー(Rodos Dry Disperser):

インジェクター: 4 mm

圧力: 3 バール

インジェクター減圧: 最大 (~100ミリバール)

吸引(Suction): Nilfisk (アドバンス 5 s)

計量装置: Vibri

供給率: 40% (手動で100%まで増加)

ベッド高(Bed height): 2 mm

回転速度: 0

【0034】

D.3) 比表面積の測定 (B.E.T. 一点(bundle)法):

測定法:

パウダーサンプルを、窒素/ヘリウム雰囲気異なる圧力にさらすことにより、比表面積を測定した。サンプルを冷却することにより、窒素分子を粒子の表面に凝縮させた。凝縮した窒素の量を、窒素/ヘリウム混合物の熱伝導性(thermal heat conductivity)の変化により測定し、また、サンプルの表面を、表面窒素要求(requirement)により計算した。この値及びサンプルの質量を使用して、比表面積を計算した。

【0035】

装置及び材料:

測定装置: Monosorb、Messrs、Quantachrome

ヒーター: Monotektor、Messrs、Quantachrome

測定及び乾燥ガス: 窒素(5.0) /ヘリウム(4.6) 70/30、Messer Griesheim

吸着物質: ヘリウム中、30% 窒素

冷却液: 液体窒素

セル測定: 毛細管、Messrs. W. Pabisch GmbH&Co.KG

キャリブレーションピペット; 1000 μl, Fa. Precision Sampling Corp.

分析スケール: R 160 P, Fa. Satorius

【0036】

比表面積の計算:

測定値は、装置によって[m²]で示され、通常、質量(乾燥質量)により[cm²/g]に変換される。

【数1】

$$A_{\text{spez}} = \frac{MW * 10000}{m_{\text{tr}}}$$

A_{spez} = 比表面積[cm²/g]

MW = 測定値[m²]

10

20

30

40

50

m_{tr} = 乾燥質量[g]

10000 = 換算係数[cm^2/m^2]

【0037】

D.4) 溶液の熱量測定(溶液のエンタルピー) E_c :

溶液のエンタルピーを、Messrs. Thermometric.製の溶液熱量計2225 Precision Solution Calorimeter により測定した。

溶液の熱量は、(溶解工程の結果として)生じる温度の変化、及びベースラインから計算された温度の系に関連する変化により計算される。

アンブルが壊れる前及び後に、正確に知られた電力の一体化された発熱エレメントを用いて、電気キャリブレーションを実行した。公知の熱の出力は、設定時間にわたって系に伝達され、温度の急な上昇が測定される。

【0038】

方法及び装置のパラメータ:

溶液熱量計:	2225 Precision Solution Calorimeter、Messrs Thermometric	
反応セル:	100 ml	
サーミスタの抵抗値:	30.0 k (25)	
スターラー速度:	600 U/分	
サーモスタット:	2277 Thermal Activity Monitor TAM、Messrs Thermometricのサーモスタット	
温度:	25 ±0.0001 (24h)	20
測定アンブル:	クラッシングアンブル 1 ml、Messrs Thermometric	
シール:	シリコンストッパー及び蜜蝋、Messrs. Thermometric	
質量:	40 ~ 50 mg	
溶媒:	化学的純水	
溶媒の容量:	100 ml	
浴温:	25	
温度分解能:	高	
出発温度:	-40mK (± 10mK) 温度オフセット	
インターフェース:	2280-002 TAM accessory interface 50 Hz、Messrs Thermometric	
ソフトウェア:	ウィンドウズ(登録商標)のSolCal V 1.1	30
評価:	メニューポイント(Menu point) 計算/分析実験(CALCULATION/ ANALYSE EXPERIMENT)での自動評価(ベースラインの動力学; アンブル破壊後のキャリブレーション)	

【0039】

電気キャリブレーション(Electrical calibration):

電気キャリブレーションを、測定中、アンブル破壊の直前及び直後に行った。アンブルの破壊後のキャリブレーションをこの評価に使用した。

熱量: 2.5Ws

火力: 250 mW

加熱時間: 10秒

ベースラインの期間: 5 分(加熱前及び後)

【0040】

臭化チオトロピウム微粒子の評価:

秤量した臭化チオトロピウム微粒子の質量を、物質の含水量により補正しなければならないので、約1 gの試験物質と一緒に未シールのアンブルを少なくとも4時間、空けたまま静置した。この均衡(equilibration)時間の後、アンブルをシリコンストッパーでシールし、バルクサンプルの含水量を、カール・フィッシャー滴定により測定した。充填し、シールしたアンブルを、再び、そのスケールで秤量した。サンプル質量を以下の式により補正した:

【数2】

$$m_c = \left(\frac{100\% - x}{100\%} \right) \cdot m_w$$

式中、 m_c は補正した質量であり、

m_w はアンプルに秤量したサンプルの質量であり、

x は(カール・フィッシャー滴定により並行して測定した)含水量の百分率である。

この計算により決定した補正質量 m_c は、測定した溶液エンタルピーを計算するための入力値(=質量)として使用した。

【0041】

E) 本発明による臭化チオトロピウム微粒子を含有するパウダー製剤の製造

以下の例において、ラクトース水和物(200M)を粗い賦形剤として使用した。それは、例えば、Messrs DMVインターナショナル、5460 Veghel/NLの、商品名Pharmatose 200Mから得てもよい。

以下の例において、ラクトース水和物(5 μ)を微細な賦形剤として使用した。それは、従来法(微粒化)によりラクトース水和物200Mから得てもよい。ラクトース水和物200Mを、例えばMessrs DMVインターナショナル、5460 Veghel/NLの商品名Pharmatose 200Mから得てもよい。

装置

以下の機械及び装置を、例えば本発明の臭化チオトロピウム微粒子を含有する吸入パウダーを製造するために使用してもよい：

混合容器又はパウダーミキサー：Gyrowheel ミキサー200 L；タイプ：DFW80N-4；製造：Messrs Engelsmann、D-67059 ルートヴィヒスハッフェン。

造粒用篩：Quadro Comil；タイプ：197-S；製造：Messrs Joisten & Kettenbaum、D-51429ベルギッシュグラトバハ。

【0042】

E.1) 賦形剤混合物の製造：

吸入用ラクトース水和物(200M)31.82 kgを粗い賦形剤成分として使用する。ラクトース水和物(5 μ m)1.68 kgを微細な賦形剤成分として使用する。得られた33.5 kgの賦形剤混合物中、微細な賦形剤成分の比率は5%である。

吸入用ラクトース水和物(200M)約0.8~1.2 kgを、メッシュサイズ0.5 mmの好適な造粒用篩を通して、好適な混合容器に加える。その後、約0.05~0.07 kgのバッチのラクトース水和物(5 μ m)及び0.8~1.2 kgのバッチの吸入用ラクトース水和物(200M)の交互の層を篩う。吸入用ラクトース水和物(200M)及びラクトース水和物(5 μ m)を、それぞれ、31及び30層(誤差：±6層)で加える。

篩った成分をその後、互いに混合する(900 rpmでの混合)。

【0043】

E.2) 最終混合物の製造

最終混合物を製造するために、賦形剤混合物(1.1)32.87 kg及び本発明による臭化チオトロピウム微粒子約0.13 kgを使用する。得られた吸入パウダー33.0 kg中の有効成分の含有率は0.4%である。

賦形剤混合物(E.1)約1.1~1.7 kgを、メッシュサイズ0.5 mmの好適な造粒用篩を通して、好適な混合容器に加える。その後、約0.003 kgのバッチの臭化チオトロピウム微粒子及び0.6~0.8 kgのバッチの賦形剤混合物(E.1)の交互の層を篩う。賦形剤混合物及び有効成分を、それぞれ、46及び45層(誤差：±9層)で加える。

篩った成分を、その後一緒に混合する。

最終混合物は、造粒用篩をさらに二回通過させ、その後混合する(900rpmでの混合)。

【0044】

E.3) 吸入用カプセル：

以下の組成を有する吸入用カプセル(インヘレット)をE.2により得た混合物を使用して

10

20

30

40

50

製造した：

臭化チオトロピウム－水和物：	0.0225 mg
ラクトース－水和物(200 M)：	5.2025 mg
ラクトース－水和物 (5 μm)：	0.2750 mg
<u>硬ゼラチンカプセル：</u>	<u>49.0 mg</u>
全量：	54.5 mg

【 0 0 4 5 】

E.2に記載した方法と同様に、以下の組成の吸入用カプセル(インヘレット)を得る：

a)

臭化チオトロピウム－水和物：	0.0225 mg	10
ラクトース－水和物(200 M)：	4.9275 mg	
ラクトース－水和物 (5 μm)：	0.5500 mg	
<u>硬ゼラチンカプセル：</u>	<u>49.0 mg</u>	
全量：	54.5 mg	

【 0 0 4 6 】

b)

臭化チオトロピウム－水和物：	0.0225 mg	
ラクトース－水和物(200 M)：	5.2025 mg	
ラクトース－水和物(5 μm)：	0.2750 mg	
<u>ポリエチレンカプセル：</u>	<u>100.0 mg</u>	20
全量：	105.50 mg	

【 0 0 4 7 】

F) E)において使用した賦形剤成分の粒度測定に関する測定技術

E)により製造することが可能な、本発明による臭化チオトロピウム微粒子を含有する組成の多様な賦形剤成分の平均粒度を、以下のように測定した：

F.1) 微細なラクトースの粒度測定：

測定装置及び設定：

装置は、製造業者の指示に従って操作する。

測定装置：	HELOS レーザー回折分光計(SympaTec)	
分散ユニット：	吸引漏斗付きRODOS乾燥ディスパーザー(SympaTec)	30
サンプル量：	100 mgから	
プロダクトフィード：	Vibri Vibrating チャネル、Messrs. Sympatec	
振動チャネル数：	40 ~ 100 %	
サンプル供給期間：	1 ~ 15秒(100 mgの場合)	
焦点距離：	100 mm (測定範囲：0.9 ~ 175 μm)	
測定時間：	約15秒(100 mgの場合)	
サイクル時間：	20ミリ秒	
スタート/ストップ：	チャネル28で1%	
分散ガス：	圧縮空気	
圧力：	3 バール	40
減圧：	最大	
評価方法：	HRLD	

【 0 0 4 8 】

サンプル調製/プロダクトフィード：

少なくとも100 mg の試験物質をカード片に秤量する。他のカード片を使用して、より大きいすべての塊(lumps)を粉碎する。その後、パウダーを、振動チャネルの前半分に細かく散布する(先端から約1 cmで開始)。測定の開始後、振動チャネル数は、(測定の終了に向かって)約40% ~ 100%で変化する。全サンプルの供給に要した時間は、10 ~ 15秒である。

【 0 0 4 9 】

F.2)ラクトース200Mの粒度測定:

測定装置及び設定:

装置は、製造業者の指示に従って操作する。

測定装置:	レーザー回折分光計(HELOS)、SympaTec
分散ユニット:	吸引漏斗付きRODOS乾燥ディスパーザー、SympaTec
サンプル量:	500 mg
プロダクトフィード:	VIBRI Vibrating チャネル、Messrs. Sympatec
振動チャネル数:	18 ~ 100%
焦点距離(1):	200 mm (測定範囲: 1.8 ~ 350 μm)
焦点距離(2):	500 mm (測定範囲: 4.5 ~ 875 μm)
測定時間:	10秒
サイクル時間:	10ミリ秒
スタート/ストップ:	チャネル19で1%
圧力:	3 バール
減圧:	最大
評価方法:	HRLD

10

【 0 0 5 0 】サンプル製造/プロダクトフィード:

約500mg の試験物質をカード片に秤量する。他のカード片を使用して、より大きいすべての塊を粉砕する。その後、パウダーを、振動チャネルの漏斗に移す。1.2~1.4mmの隙間を、振動チャネル及び漏斗の間でセットする。測定の開始後、生成物の連続的な流れが得られるまで、振動チャネルの振幅設定を0~40%に増大する。その後、約18%の振幅に低下する。測定の終了に向かって、振幅を100%に増大する。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K	47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 ベンダー ヘルムット
ドイツ連邦共和国 6 5 1 9 3 ヴィースバーデン デュデンシュトラッセ 5 2

(72)発明者 グラエブナー ハーゲン
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 8 インゲルハイム アム ライン イン デル ラインゲヴァン
1 1

(72)発明者 シンドラー コンラット
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 8 インゲルハイム アム ライン マグデブルガー シュトラッセ
2 4

(72)発明者 トルク ミヒャエル ヨゼフ フリートリッヒ
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 8 インゲルハイム アム ライン セルツタルシュトラッセ 4 4

(72)発明者 ヴォルツ ミヒャエル
ドイツ連邦共和国 5 5 4 1 1 ビンゲン アム ライン プリツレンシュトラッセ 2 2

審査官 淵野 留香

(56)参考文献 特表2004-526668(JP,A)
特表平05-502438(JP,A)
特表平09-501930(JP,A)
特開2001-151673(JP,A)
国際公開第00/000492(WO,A1)
特表平08-501056(JP,A)
化学実験操作法 上巻,南光堂,1963年,第27版,p.377

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

C07D 451/10
A61K 9/14
A61K 9/48
A61K 9/72
A61K 31/46
A61K 47/02
A61K 47/10
A61K 47/26
A61K 47/36
A61P 11/06
A61P 43/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)