



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년07월18일

(11) 등록번호 10-2557321

(24) 등록일자 2023년07월14일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 217/84 (2006.01) A61K 31/137 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07C 217/84 (2013.01)
A61K 31/137 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7035671(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2018년01월05일
심사청구일자 2021년11월02일
- (85) 번역문제출일자 2021년11월01일
- (65) 공개번호 10-2021-0134837
- (43) 공개일자 2021년11월10일
- (62) 원출원 특허 10-2019-7022624
원출원일자(국제) 2018년01월05일
심사청구일자 2021년01월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/012714
- (87) 국제공개번호 WO 2018/129419
국제공개일자 2018년07월12일
- (30) 우선권주장
62/442,921 2017년01월05일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
W02016176665 A1
- (73) 특허권자
래디어스 파마슈티컬스, 인코포레이티드
미국 매사추세츠 보스턴 보스턴 와프 로드 22 7플로어 (우: 02210)
- (72) 발명자
크러스키, 마이클 폴
미국 29501 사우스 캐롤라이나 플로렌스 캘류멧 코트 621
블저, 조슈아 카일
미국 29501 사우스 캐롤라이나 플로렌스 노스 레이크우드 드라이브 135
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 18 항

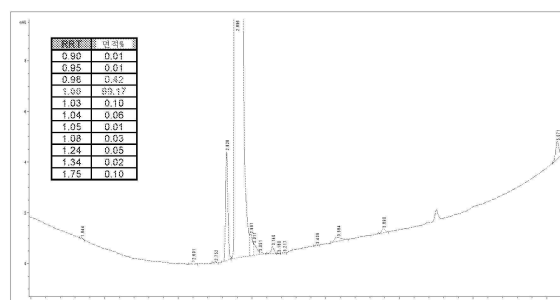
심사관 : 이진홍

(54) 발명의 명칭 RAD1901-2HCL의 다형 형태

(57) 요약

3개의 결정질 및 비정질 형태를 포함하는 RAD1901-2HCL의 다양한 다형 형태가 제조되고 특징분석된다. 암 치료를 위한 RAD1901-2HCL의 다양한 다형 형태의 용도가 또한 개시된다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 9/20 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

매켄지, 조나단 블레이크

미국 29565 사우스 캐롤라이나 라타 선셋 드라이브
1093

쉬스, 프라틱

미국 01536 매사추세츠 노스 그라프턴 밸리 뷰 드
라이브 29

에드워즈, 리차드

영국 씨비4 0더블유이 케임브리지 케임브리지셔 케
임브리지 사이언스 파크 250

에벌린, 알렉스

영국 씨비4 0더블유이 케임브리지 케임브리지셔 케
임브리지 사이언스 파크 250

마키, 마이클

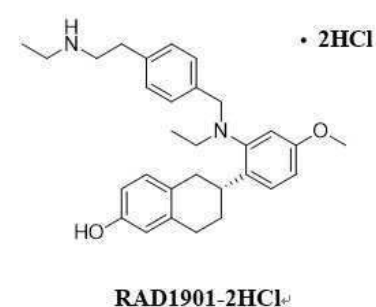
미국 01532 매사추세츠 노스보로 인디언 미도우 드
라이브 213

명세서

청구범위

청구항 1

상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서 $6.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, 형태 2로서 특징지어지는 RAD1901-2HCl의 고체 형태 2:



청구항 2

제 1항에 있어서, 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서 $6.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 및 $12.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HCl의 고체 형태 2.

청구항 3

제 2항에 있어서, 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서 $6.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $12.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 및 $15.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HCl의 고체 형태 2.

청구항 4

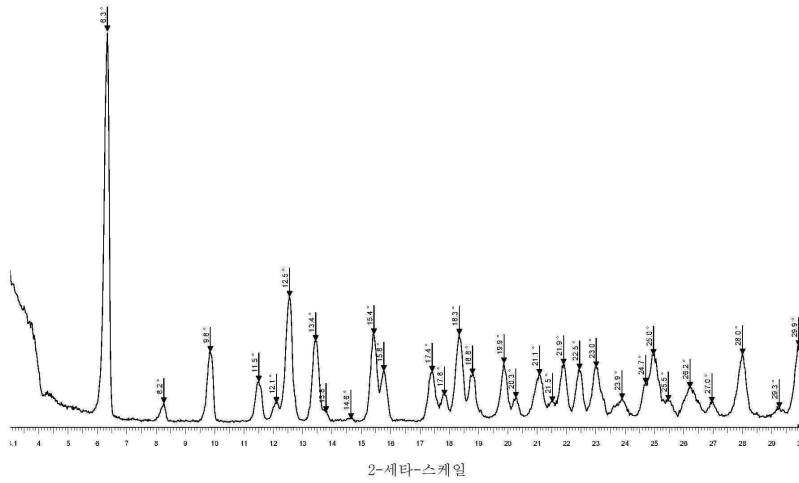
제 3항에 있어서, 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서 $18.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 및/또는 $13.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 추가로 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HCl의 고체 형태 2.

청구항 5

제 4항에 있어서, 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서 $18.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 및 $13.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 추가로 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HCl의 고체 형태 2.

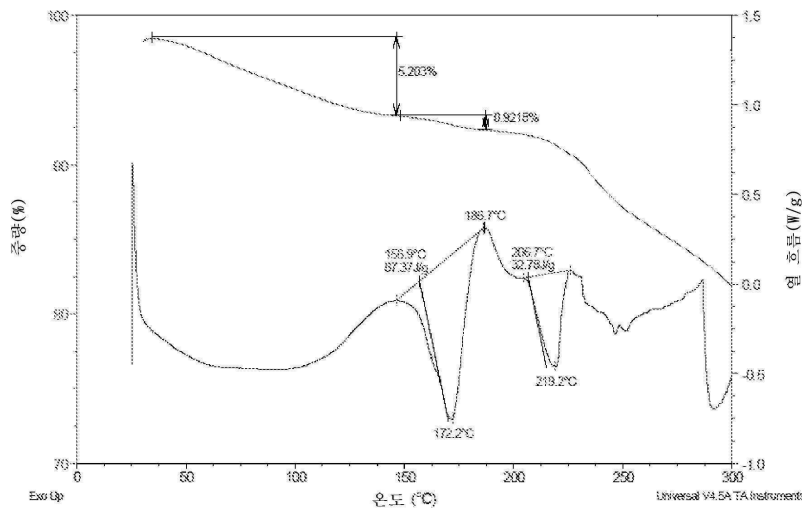
청구항 6

제 5항에 있어서, 상대 습도 0%에서 실질적으로 도 4h에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖고, 상기 도 4h는 하기에 도시된 바와 같은, RAD1901-2HCl의 고체 형태 2:



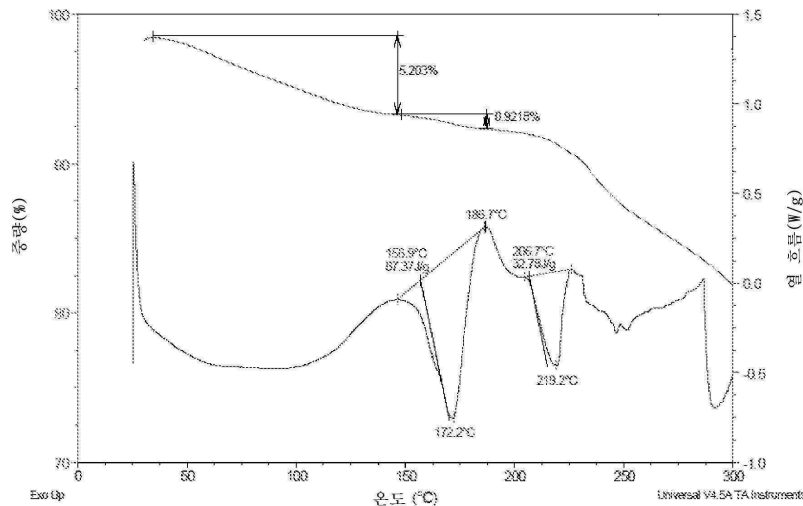
청구항 7

제 1항에 있어서, 도 8의 하부 트레이스(trace)에 도시된 바와 같은 시차주사 열량 측정(DSC) 써모그램을 갖고, 상기 도 8은 하기에 도시된 바와 같은, RAD1901-2HC1의 고체 형태 2:



청구항 8

제 1항에 있어서, 도 8의 상부 트레이스에 도시된 바와 같은 열중량 분석(TGA)을 갖고, 상기 도 8은 하기에 도시된 바와 같은, RAD1901-2HC1의 고체 형태 2:



청구항 9

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 따른 RAD1901-2HCl의 고체 형태 2 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 유방암 또는 난소암을 치료하는 데 사용하기 위한 약제 조성물.

청구항 10

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, 유방암 또는 난소암을 치료하는 데 사용하기 위한 RAD1901-2HCl의 고체 형태 2.

청구항 11

제 10항에 있어서, 상기 유방암 또는 난소암이 ER+인 RAD1901-2HCl의 고체 형태 2.

청구항 12

제 11항에 있어서, 유방암 또는 난소암이 내분비 치료 후에 진행된 내성 ER-유발 암이며, 상기 내분비 치료는 선택적 에스트로겐 수용체 하향-조절제(SERD), 아로마타아제 억제제, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM), 인간 표피 성장 인자 수용체 2(Her 2) 억제제, 화학요법제, 혈관신생 억제제, cdk4/6 억제제, m-TOR 억제제, 또는 리톡시맙으로부터 선택되는 약물의 투여를 포함하는 RAD1901-2HCl의 고체 형태 2.

청구항 13

제 12항에 있어서, SERD가 풀베스트란트, 17β -[2-[4-[(디에틸아미노)메틸]-2-메톡시페녹시]에틸]-7 α -메틸에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3-올(TAS-108 또는 SR16234), 11β -플루오로-7 α -(14,14,15,15-펜타플루오로-6-메틸-10-티아-6-아자펜타데실)에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,17 β -디올(ZK191703), (11β , 17β)-11-[4-[[5-[(4,4,5,5,5-펜타플루오로펜틸)설폰닐]-펜틸]옥시]페닐에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,17-디올(RU58668), 브릴란에스트란트(GDC-0810 또는 ARN-810), 에탁스틸(GW5638 또는 DPC974), (S)-2-(4-(2-(3-(플루오로메틸)-아제티딘-1-일)에톡시)페닐)-3-(3-(히드록시페닐)-4-메틸-2H-크로멘-6-올(SRN-927), 및 (E)-3-(3,5-디플루오로-4-((1R,3R)-2-(2-플루오로-2-메틸프로필)-3-메틸-2,3,4,9-테트라하이드로-1H-피리도[3,4-b]인돌-1-일)페닐)아크릴산(AZD9496)으로부터 선택되고;

아로마타아제 억제제가 아나스트로졸, 엑세메스탄, 및 레트로졸로부터 선택되고;

선택적 에스트로겐 수용체 조절제가 타목시펜, 팔록시펜, 라소폭시펜, 및 토레미펜으로부터 선택되고;

Her2 억제제가 트라스투주맙, 라파티닙, 아도-트라스투주맙 엠탄신, 및 페르투주맙으로부터 선택되고;

화학요법제가 아브라칸, 아드리아마이신, 카르보플라틴, 시톡산, 다우노루비신, 독실, 엘렌스, 플루오로우라실, 겐자르, 헬라벤, 익셈프라, 메토타렉세이트, 미토마이신, 미록산트론, 나벨빈, 탁솔, 탁소테레, 티오테파, 빈크리스틴, 및 젤로다로부터 선택되고;

혈관신생 억제제가 베바시주맙인 RAD1901-2HC1의 고체 형태 2.

청구항 14

제 10항에 있어서, 대상체에 cdk4/6 억제제 및/또는 m-TOR 억제제가 추가로 투여되는 RAD1901-2HC1의 고체 형태 2.

청구항 15

제 14항에 있어서, cdk4/6 억제제 및/또는 m-TOR 억제제가 팔보시클립, 리보시클립, 아베마시클립, 또는 에베로리무스, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 RAD1901-2HC1의 고체 형태 2.

청구항 16

제 11항에 있어서, 유방암 또는 난소암이 내분비 치료 후에 진행되는 내성 ER-유발 암이며, 상기 유방암은 Y537X₁(여기서, X₁은 S, N, 또는 C임), D538G, L536X₂(여기서, X₂는 R 또는 Q임), P535H, V534E, S463P, V392I, 및 E380Q, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 하나 이상의 돌연변이체 ER 결합 도메인을 갖는 RAD1901-2HC1의 고체 형태 2.

청구항 17

제 10항에 있어서, 유방암을 치료하는 데 사용하기 위한 RAD1901-2HC1의 고체 형태 2.

청구항 18

제 10항에 있어서, 난소암을 치료하는 데 사용하기 위한 RAD1901-2HC1의 고체 형태 2.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 우선권 주장

[0002] 본 출원은 2017년 1월 5일에 출원된 미국가특허출원 제62/442,921호의 이익을 청구하며, 이러한 문헌의 내용은 도면을 포함하여, 이의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

배경 기술

[0003] RAD1901은 혈액-뇌 장벽을 가로지르고 특히 전이성 유방암의 치료에 유용한, 선택적 에스트로겐 수용체 하향-조절제/분해제, 또는 SERD이다. RAD1901은 에스트로겐 수용체(ER)에 대한 양호한 선택성으로 결합하고 상이한 조직에서 에스트로겐-유사 및 에스트로겐-길항 효과 둘 모두를 갖는 것으로 나타났다. 여러 암에서, 에스트로겐과 같은 호르몬은 종양 성장을 자극하며, 이에 따라, 요망되는 치료 목표는 암 세포의 아포토시스(apoptosis)를 유도하면서 이러한 에스트로겐-의존 성장을 차단하는 것이다. SERD는 ER 분해를 직접적으로 유도할 수 있는 최근 생긴 부류의 내분비 치료법일 수 있다는 가능성을 가지고, 이에 따라, 잠재적으로, 리간드-독립 내성을 발달시키지 않으면서 ER-의존 종양에서 에스트로겐 성장 신호를 제거할 수 있게 한다.

발명의 내용

[0004] RAD1901-2HCl의 다양한 다형 형태는 본원에, 이의 약제 조성물, 이의 제조 방법, 및 이의 용도와 함께 개시된다.

도면의 간단한 설명

[0005] 도 1a: 255 nm에서 수집된 샘플 1의 RP-HPLC 크로마토그램.

도 1b: d₆-DMSO 중에 수집된 샘플 1의 ¹H NMR.

도 2a: 255 nm에서 수집된 샘플 2의 RP-HPLC 크로마토그램.

도 2b: d₆-DMSO 중에 수집된 샘플 2의 ¹H NMR.

도 3a: 주변 RH(예를 들어, 40 내지 65% RH)에서 샘플 1의 XRPD 회절 패턴.

도 3b: 상승된 조건 분석(elevated condition analysis)에서 저장전(하부) 및 저장후(상부) 샘플 1에 대해 얻어진 XRPD 패턴의 오버레이(overlay).

도 3c: 다양한 RH에서 수집된 샘플 1의 VH-XRPD 패턴의 오버레이.

도 3d: GVS 분석전(하부) 및 후(상부)(흡수율 0 내지 90% RH) 샘플 1에 대해 얻어진 XRPD 패턴의 오버레이.

도 3e: GVS전(샘플 1) 및 GVS후(HighRH_Desorp_3 및 HighRH 방법(HighRH method)) 샘플 1에 대해 얻어진 XRPD 패턴의 오버레이.

도 3f: GVS전 및 후(HighRH_Desorp_3의 1회 사이클 및 HighRH_Double_Cycle의 2회 사이클), 및 25°C/97% RH에서 저장후 샘플 1에 대해 얻어진 XRPD 패턴의 오버레이.

도 3g: 0% RH에서 샘플 1의 XRPD 회절 패턴.

도 3h: 형태 1 내지 형태 3의 XRPD 회절 패턴의 오버레이.

도 4a: 샘플 2에 대해 얻어진 XRPD 패턴.

도 4b: 샘플 2에 대한 및 상승된 조건 분석에서 저장후 얻어진 XRPD 패턴의 오버레이.

도 4c: 상승된 조건 분석에서 저장후 샘플 1(상부) 및 샘플 2(하부 2개의 플롯)에 대해 얻어진 XRPD 패턴의 오

버레이.

도 4d: 200℃로 가열시에 수집된 샘플 2, 및 샘플 1의 VT-XRPD 패턴의 오버레이.

도 4e: 높은 RH(>90%)에서 수집된 샘플 2 및 높은 RH에서 저장후 샘플 1의 VH-XRPD 패턴의 오버레이.

도 4f: 건조 조건(0% RH)에서 수집된 샘플 2의 VH-XRPD 패턴의 오버레이.

도 4g: GVS전 및 후(흡수율 0 내지 90% RH) 샘플 2에 대해 얻어진 XRPD 패턴의 오버레이.

도 4h: 0% RH에서 샘플 2(형태 2)에 대해 얻어진 XRPD 패턴.

도 4i: 92% RH에서 샘플 2(형태 3)에 대해 얻어진 XRPD 패턴.

도 5a: 0 내지 90% RH로부터 수집된 샘플 1에 대한 GVS 등온선 플롯.

도 5b: 0 내지 90% RH로부터 수집된 샘플 1에 대한 GVS 동력학 플롯.

도 5c: GVS 방법 HighRH로 40 내지 95% RH로부터 수집된 샘플 1에 대한 GVS 등온선 플롯.

도 5d: GVS 방법 HighRH로 40 내지 95% RH로부터 수집된 샘플 1에 대한 GVS 동력학 플롯.

도 5e: GVS 방법 HighRH_Desorp_3으로 단일 사이클에 걸쳐 수집된 샘플 1에 대한 GVS 등온선 플롯.

도 5f: GVS 방법 HighRH_Desorp_3으로 단일 사이클에 걸쳐 수집된 샘플 1에 대한 GVS 동력학 플롯.

도 5g: GVS 방법 HighRH_DoubleCycle_2로 이중 사이클에 걸쳐 수집된 샘플 1에 대한 GVS 등온선 플롯.

도 5h: GVS 방법 HighRH_DoubleCycle_2로 이중 사이클에 걸쳐 수집된 샘플 1에 대한 GVS 동력학 플롯.

도 6a: 0 내지 90% RH로부터 수집된 샘플 2에 대한 GVS 등온선 플롯.

도 6b: 0 내지 90% RH로부터 수집된 샘플 2에 대한 GVS 동력학 플롯.

도 7: TGA(상부) 및 DSC(하부)에 의한 샘플 1의 열 분석.

도 8: TGA(상부) 및 DSC(하부)에 의한 샘플 2의 열 분석.

도 9a: 샘플 1의 PLM 이미지.

도 9b: 메탄올 중에서 냉각 시에 형성된 판상 결정인 샘플 1의 용해도 평가로부터 단리된 결정의 PLM 이미지.

도 10: 샘플 2의 PLM 이미지.

도 11a: 샘플 1의 SEM 이미지(295x).

도 11b: 샘플 1의 SEM 이미지(1050x).

도 11c: 샘플 1의 SEM 이미지(5100x).

도 12a: 샘플 2의 SEM 이미지(730x).

도 12b: 샘플 2의 SEM 이미지(1650x).

도 12c: 샘플 2의 SEM 이미지(3400x).

도 13a: 형태 1과 실질적으로 일치하는, 결정질 샘플 1에 대한 다형체 스크린으로부터 얻어진 XRPD 패턴의 오버레이.

도 13b: 형태 1과 실질적으로 일치하는, 결정질 샘플 1에 대한 다형체 스크린으로부터 얻어진 XRPD 패턴의 오버레이.

도 13c: 형태 3과 실질적으로 일치하는, 결정질 샘플 1에 대한 다형체 스크린으로부터 얻어진 XRPD 패턴의 오버레이.

도 14a: 물 또는 t-부탄올/물 중에서의 동결건조전 및 후 샘플 1에 대해 얻어진 XRPD 패턴의 오버레이.

도 14b: 물 또는 t-부탄올/물로부터의 샘플 1의 동결건조에 의해 얻어진 샘플 및 25℃/97% RH에서 저장후 샘플 1의 결정질 샘플에 대해 얻어진 XRPD 패턴의 오버레이.

도 14c: 25℃/97% RH 및 40℃/97% RH에서 저장후 샘플 1의 물 또는 t-부탄올/물로부터의 동결건조에 의해 얻어진 샘플에 대해 얻어진 XRPD 패턴의 오버레이.

도 15: 물 또는 t-부탄올/물 중에서의 동결건조전 및 후 샘플 1의 ^1H NMR 스펙트럼.

도 16a: 물(실선) 또는 t-부탄올/물(파선)로부터 동결건조에 의해 얻어진 샘플 1의 샘플의 DSC 분석.

도 16b: 물(실선) 또는 t-부탄올/물(파선)로부터 동결건조에 의해 얻어진 샘플 1의 샘플의 TGA 분석.

도 16c: 물(실선)로부터 동결건조에 의해 얻어진 샘플 1의 샘플의 mDSC 분석.

도 17a: (무수) 형태 1과 실질적으로 일치하는, 니트로메탄, 아세토니트릴, THF, 에탄올, 또는 프로판-1-올로부터의 동결건조에 의해 얻어진 샘플 1에 대한 다형체 스크린으로부터 얻어진 XRPD 패턴의 오버레이.

도 17b: 형태 3(샘플 2, 90% RH), 또는 형태 2와 형태 3의 혼합물(25/97후 샘플 2)과 실질적으로 일치하는, 디클로로메탄(DCM), 톨루엔, 메틸 이소부틸 케톤(MIBK), 이소프로필 아세테이트, 에틸 아세테이트 또는 프로필 아세테이트로부터의 동결건조에 의해 얻어진 샘플 1에 대한 다형체 스크린으로부터 얻어진 XRPD 패턴의 오버레이.

도 17c: 형태 3(수화물, 샘플 2, 90% RH), 또는 형태 2(무수)와 형태 3의 혼합물(25/97후 샘플 2)과 실질적으로 일치하는, 10% 물/THF, 10% 물/IPA, 10% 물/EtOH, 물, 디메톡시에탄, 또는 메탄올로부터의 동결건조에 의해 얻어진 샘플 1에 대한 다형체 스크린으로부터 얻어진 XRPD 패턴의 오버레이.

도 17d: 다형체를 지정하기에는 너무 불량한 결정질을 나타내지만 형태 1, 또는 형태 1과 형태 3의 혼합물(25/97후 샘플 2)인 것으로 보이는, 1,4-디옥산, t-부틸 메틸 에테르(TBME), 아세톤, 메틸 에틸 케톤(MEK), 프로판-2-올, 또는 n-헵탄으로부터의 동결건조에 의해 얻어진 샘플 1에 대한 다형체 스크린으로부터 얻어진 XRPD 패턴의 오버레이.

도 18a: 샘플 1-메탄올의 동결건조된 샘플을 냉각시킴으로써 제조된 다형체 스크린 동안 얻어진 결정의 PLM 이미지.

도 18b: 수 중 샘플 1의 동결건조된 샘플의 성숙(maturation)에 의해 제조된 다형체 스크린 동안 얻어진 결정의 PLM 이미지.

도 18c: 니트로메탄 중 샘플 1의 동결건조된 샘플의 성숙에 의해 제조된 다형체 스크린 동안 얻어진 결정의 PLM 이미지.

도 19a: 형태 1 또는 형태 3(수화물)(25/97후 샘플 1)과 실질적으로 일치하는, 상이한 물/에탄올 용매 혼합물 중의 샘플 1의 동결건조된 샘플의 성숙에 의해 제조된 샘플의 XRPD 패턴의 오버레이.

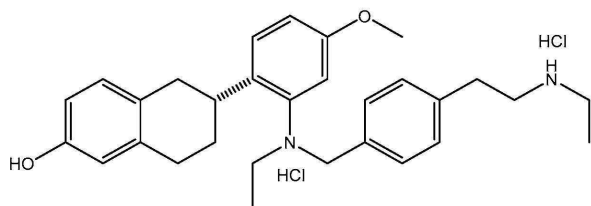
도 19b: 형태 2 또는 형태 3(수화물)(25/97후 샘플 1)과 실질적으로 일치하는, 상이한 물/메탄올 용매 혼합물 중의 샘플 1의 동결건조된 샘플의 성숙에 의해 제조된 샘플의 XRPD 패턴의 오버레이.

도 19c: 형태 1 또는 형태 3(25/97후 샘플 1)과 실질적으로 일치하는, 무수 또는 물-포화된 에틸 아세테이트 중의 샘플 1의 동결건조된 샘플의 성숙에 의해 제조된 샘플의 XRPD 패턴의 오버레이.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

I. RAD1901-2HC1의 다형 형태

하기 실시예 섹션에 기술되는 바와 같이, RAD1901-2HC1의 세 가지의 결정질 및 비결정 형태가 제조되고 특징분석되었다.



RAD1901-2HCl

[0008]

[0009]

본원에 제공된 정의는 규정된 용어를 명확히 나타내지만, 이로 제한되지 않는 것을 의미한다. 본원에서 사용되는 용어는 상세하게 규정되지 않지만, 이러한 용어는 분명히 규정되지 않는 것으로 간주되지 않아야 한다. 오히려, 용어는 이의 수용된 의미 내에서 사용된다.

[0010]

본원에서 사용되는 RAD1901-2HCl은 HCl에 대한 RAD1901의 몰 비율이 대략 2, 예를 들어, 약 1.7 내지 약 2.1, 또는 1.8 내지 약 2.0인 염 형태를 지칭한다. 검정된 HCl의 양의 작은 변화는 비제한적으로, 저장 및/또는 처리를 통해 측정 변동성 및 소량의 HCl의 손실에 기여할 수 있다.

[0011]

본원에서 사용되는 "결정질"은 매우 규칙적인 화학적 구조를 갖는 고체를 지칭한다. 특히, 결정질의 자유 염기 또는 염 형태는 하나 이상의 단일 결정질 형태로서 형성될 수 있다. 이러한 출원의 목적을 위하여, 용어 "결정질 형태", "단일 결정질 형태" 및 "다형체"는 동의어이며, 이러한 용어들은 상이한 성질(예를 들어, 상이한 XRPD 패턴 및/또는 상이한 DSC 스캔 결과)을 갖는 결정들 간에 구별된다. 용어 "다형체"는 유사다형체를 포함하는데, 이는 통상적으로, 물질의 상이한 용매화물이며, 이에 따라, 이의 성질은 서로 상이하다. 이에 따라, 자유 염기 또는 염 형태의 각각의 별도의 다형체 및 유사다형체는 본원에서 별도의 단일 결정질 형태인 것으로 간주된다.

[0012]

용어 "실질적으로 결정질"은 적어도 특정 중량%의 결정질일 수 있는 형태를 지칭한다. 특정 중량 백분율은 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, 또는 10% 내지 100% 사이에서의 임의의 백분율이다. 일부 구체예에서, 실질적으로 결정질은 적어도 70% 결정질인 자유 염기 또는 염 형태를 지칭한다. 다른 구체예에서, 실질적으로 결정질은 적어도 90% 결정질인 자유 염기 또는 염 형태를 지칭한다.

[0013]

본원에서 사용되는 "비결정질"은 비-결정질 물질을 포함하는 고체 물질을 지칭한다. 특정 구체예에서, 물질의 비결정질 샘플은 물질과 용매의 혼합물의 동결건조에 의해 제조될 수 있으며, 여기서, 혼합물은 균질하거나(예를 들어, 용액) 불균질할 수 있다(예를 들어, 슬러리).

[0014]

용어 "실질적으로 존재하지 않는(substantially free)"은 적어도 특정 중량%의 불순물 및/또는 결정질 화합물이 존재하지 않을 수 있는 형태 및 조성물을 지칭한다. 특정 중량 백분율은 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, 또는 60% 내지 100%의 임의의 백분율의 불순물 및/또는 결정질 화합물의 부재이다. 일부 구체예에서, 실질적으로 존재하지 않는 것은 적어도 70% 순수한 자유 염기 또는 염 형태를 지칭한다. 다른 구체예에서, 실질적으로 결정질은 적어도 90% 순수한 자유 염기 또는 염 형태를 지칭한다. 다른 구체예에서, 결정질 화합물이 실질적으로 존재하지 않는 것은 약 30% 미만, 약 20% 미만, 약 15% 미만, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 1% 미만의 결정질 화합물을 갖는 조성물을 지칭한다.

[0015]

용어 "수화물"은 용매 분자가 규정된 화학양론적 또는 비-화학양론적 양으로 존재하는 H₂O인 용매화물이다. 화학양론적 용매화물은 다른 것들 중에서, 예를 들어, 반수화물, 1수화물, 2수화물, 또는 3수화물 형태를 포함할 수 있다. 비-화학양론적 용매화물은 예를 들어, 물 함량이 환경의 습도에 따라 변할 수 있는 경우를 포함하는, 채널 수화물(channel hydrate)을 포함할 수 있다.

[0016]

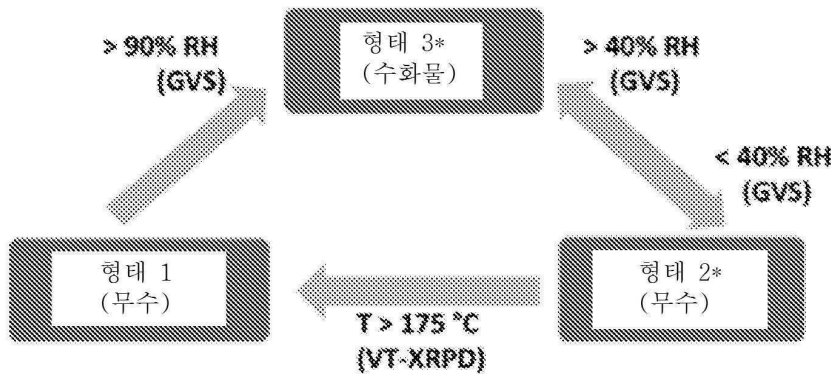
용어 "용매화물 또는 용매화된"은 본 발명의 화합물의 결정질 형태를 포함하는 화합물과 하나 이상의 용매 분자의 물리적 회합(physical association)을 의미한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 경우에, 용매화물은 예를 들어, 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 도입될 때 단리될 수 있을 것이다. "용매화물 또는 용매화된"은 용액-상 및 단리 가능한 용매화물 둘 모두를 포함한다. 예시적인 용매화물은 예를 들어, 수화물, 에탄올화물 또는 메탄올화물을 포함한다.

[0017]

본원에 개시된 다형 형태의 문맥에서 용어 "안정한"은 열 및/또는 습도에 대한 다형 형태의 안정성을 지칭한다.

[0018] RAD1901의 3가지의 결정질 형태에 대한 관계는 하기 반응식 1에 제공된다:

[0019] 반응식 1. RAD1901-2HC1의 형태 1, 2, 및 3의 변환



[0020]

[0021] 본원에서 사용되는, RAD1901-2HC1의 결정질 형태는 각각 형태 1, 2, 및 3으로서 지칭된다. 형태 1 및 2는 RAD1901-2HC1의 무수 형태이며, 형태 3은 RAD1901-2HC1의 수화된 형태이다. 형태 1, 2, 및 3은 상이한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내었다.

[0022] 샘플 1은 후속하여 주로 형태 1인 것으로 결정된 RAD1901-2HC1의 초기에 특징분석되지 않은 배치를 지칭한다. 샘플 2는 후속하여 형태 2와 형태 3의 혼합물인 것으로 결정된 RAD1901-2HC1의 초기에 특징분석되지 않은 배치를 지칭한다.

[0023] GVS 실험에서는, 형태 2가 0 내지 40% RH의 질량 흡수(mass uptake) 및 40% RH 초과에서 안정화된(plateaued) 질량 흡수와 함께 흡습성을 나타내었다. 이에 따라, 주변 RH 부근에서 무수 형태 2와 수화물 형태 3 사이에 평형이 존재하였다. 무수 형태 1은 0 내지 90% RH에서 낮은 흡습성을 나타내었고, 90% 초과 RH에서 수화물 형태 3으로 전화되기 시작하였다.

[0024] 본원에 개시된 여러 구체예에서, RAD1901-2HC1은 결정질 구조를 갖는 것으로서 개시된다.

[0025] 특정 구체예에서, 본 개시내용에서 결정질 구조는 본원에 개시된 바와 같이, XRPD 스펙트럼에서 하나 이상의 특징적인 피크를 가짐으로써 확인될 수 있다.

[0026] 일부 구체예에서, 본 개시내용에서 결정질 구조는 본원에 개시된 바와 같이, 시차 주사 열량 측정법에서 하나 이상의 특징적인 흡열 피크를 갖는다.

[0027] 특정 구체예에서, RAD1901-2HC1의 하나 이상의 결정질 형태를 제조하고/거나 상호전환시키는 방법이 제공된다. 추가 구체예는 예상된 저장 조건 하에서 요망되는 안정성을 갖는 RAD1901-2HC1의 결정질 형태로의 전환, 및 이의 보존을 기술한다.

[0028] 본원에 개시된 특정 구체예는 약 상대 습도 0%에서, 2 θ 의 측면에서, 7.1도 2 θ \pm 0.2 도 2 θ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HC1의 고체 형태, 예를 들어, 형태 1을 제공한다.

[0029] 본원에 개시된 특정 구체예는 약 상대 습도 0%에서, 2 θ 의 측면에서, 7.1도 2 θ \pm 0.2 도 2 θ , 및/또는 14.3도 2 θ \pm 0.2도 2 θ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HC1의 고체 형태, 예를 들어, 형태 1을 제공한다.

[0030] 본원에 개시된 특정 구체예는 약 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서, 7.1도 2 θ \pm 0.2도 2 θ , 14.3도 2 θ \pm 0.2도 2 θ 및 18.3도 2 θ \pm 0.2도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된, 적어도 2개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HC1의 고체 형태, 예를 들어, 형태 1을 제공한다.

[0031] 본원에 개시된 특정 구체예는 약 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서, 7.1도 2 θ \pm 0.2도 2 θ , 14.3도 2 θ \pm 0.2도 2 θ , 18.3도 2 θ \pm 0.2도 2 θ , 13.8도 2 θ \pm 0.2도 2 θ 및 12.0 도 2 θ \pm 0.2도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된, 적어도 3개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HC1의 고체 형태, 예를 들어, 형태 1을 제공한다.

[0032] 본원에 개시된 특정 구체예는 약 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서, 7.1도 2 θ \pm 0.2도 2 θ , 14.3도 2 θ \pm 0.2도 2 θ , 18.3도 2 θ \pm 0.2도 2 θ , 13.8도 2 θ \pm 0.2도 2 θ , 12.0도 2 θ \pm 0.2도 2 θ , 25.1도 2 θ \pm

0.2도 2θ 및 18.9도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ 로 이루어진 군으로부터 선택된, 적어도 4개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HC1의 고체 형태, 예를 들어, 형태 1을 제공한다.

- [0033] 본원에 개시된 특정 구체예는 약 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서, 7.1도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 14.3도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 18.3도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 13.8도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 12.0도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 25.1도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 18.9도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 27.2도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ 및 11.0도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ 로 이루어진 군으로부터 선택된, 적어도 5개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HC1의 고체 형태, 예를 들어, 형태 1을 제공한다.
- [0034] 본원에 개시된 특정 구체예는 약 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서, 7.1도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 14.3도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 18.3도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 13.8도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 12.0도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 25.1도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 18.9도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 27.2도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 11.0도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ 및 16.2도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ 로 이루어진 군으로부터 선택된, 적어도 7개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HC1의 고체 형태, 예를 들어, 형태 1을 제공한다.
- [0035] 본원에 개시된 특정 구체예는 약 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서, 7.1도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 14.3도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 18.3도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 13.8도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 12.0도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 25.1도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 18.9도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 27.2도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 11.0도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ 및 16.2도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ 로 이루어진 군으로부터 선택된, 적어도 8개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HC1의 고체 형태, 예를 들어, 형태 1을 제공한다.
- [0036] 본원에 개시된 특정 구체예는 약 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서, 7.1도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 14.3도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 18.3도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 13.8도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 12.0도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 25.1도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 18.9도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 27.2도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 11.0도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ 및 16.2도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ 로 이루어진 군으로부터 선택된, 적어도 9개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HC1의 고체 형태, 예를 들어, 형태 1을 제공한다.
- [0037] 본원에 개시된 특정 구체예는 약 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서, 7.1도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 14.3도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 18.3도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 13.8도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 12.0도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 25.1도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 18.9도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 27.2도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ , 11.0도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ 및 16.2도 $2\theta \pm 0.2$ 도 2θ 의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HC1의 고체 형태, 예를 들어, 형태 1을 제공한다.
- [0038] 본원에 개시된 특정 구체예는 약 상대 습도 0%에서 실질적으로 도 3g에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 고체 형태(형태 1)를 제공한다.
- [0039] 본원에 개시된 특정 구체예는 218.2°C에서의 용융 개시 및 232.1°C에서의 흡열 피크를 나타내는 시차주사 열량 측정(DSC) 써모그램을 갖는, RAD1901-2HC1의 고체 형태, 예를 들어, 형태 1을 제공한다.
- [0040] 본원에 개시된 특정 구체예는 실질적으로 도 7의 하부 그래프에 도시된 바와 같은 시차주사 열량 측정(DSC) 써모그램을 갖는, RAD1901-2HC1의 고체 형태, 예를 들어, 형태 1을 제공한다.
- [0041] 본원에 개시된 특정 구체예는 실질적으로 도 7의 상부 그래프에 도시된 바와 같은 열중량 분석(TGA)을 갖는, RAD1901-2HC1의 고체 형태, 예를 들어, 형태 1을 제공한다.
- [0042] 본원에 개시된 특정 구체예는 본원에 개시된 RAD1901의 고체 형태(예를 들어, 형태 1)를 제공하며, 여기서, 상기 고체 형태는 RAD1901-2HC1의 전체 샘플의 적어도 1% w/w를 차지한다.
- [0043] 본원에 개시된 특정 구체예는 RAD1901의 총량의 적어도 5% w/w가 본원에 개시된 바와 같은 RAD1901의 고체 형태(예를 들어, 형태 1)인 RAD1901을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0044] 본원에 개시된 특정 구체예는 RAD1901의 총량의 적어도 10% w/w가 본원에 개시된 바와 같은 RAD1901의 고체 형태(예를 들어, 형태 1)인 RAD1901을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0045] 본원에 개시된 특정 구체예는 RAD1901의 총량의 적어도 25% w/w가 본원에 개시된 바와 같은 RAD1901의 고체 형태(예를 들어, 형태 1)인 RAD1901을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0046] 본원에 개시된 특정 구체예는 RAD1901의 총량의 적어도 50% w/w가 본원에 개시된 바와 같은 RAD1901의 고체 형태(예를 들어, 형태 1)인 RAD1901을 포함하는 조성물을 제공한다.

- [0047] 본원에 개시된 특정 구체예는 RAD1901의 총량의 적어도 90% w/w가 본원에 개시된 바와 같은 RAD1901의 고체 형태(예를 들어, 형태 1)인 RAD1901을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0048] 본원에 개시된 특정 구체예는 RAD1901의 총량의 적어도 95% w/w가 본원에 개시된 바와 같은 RAD1901의 고체 형태(예를 들어, 형태 1)인 RAD1901을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0049] 본원에 개시된 특정 구체예는 RAD1901의 총량의 적어도 98% w/w가 본원에 개시된 바와 같은 RAD1901의 고체 형태(예를 들어, 형태 1)인 RAD1901을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0050] 본원에 개시된 특정 구체예는 RAD1901의 총량의 적어도 99% w/w가 본원에 개시된 바와 같은 RAD1901의 고체 형태(예를 들어, 형태 1)인 RAD1901을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0051] 본원에 개시된 특정 구체예는 임의의 이의 특정 구체예의 형태 1 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제 조성물을 제공한다.
- [0052] 본원에 개시된 특정 구체예는 약 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서, $6.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 RAD1901-2HCl의 고체 형태, 예를 들어, 형태 2를 제공한다.
- [0053] 본원에 개시된 특정 구체예는 약 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서, $6.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 및/또는 $12.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HCl의 고체 형태, 예를 들어, 형태 2를 제공한다.
- [0054] 본원에 개시된 특정 구체예는 약 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서, $6.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $12.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 및 $15.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된, 적어도 2개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HCl의 고체 형태, 예를 들어, 형태 2를 제공한다.
- [0055] 본원에 개시된 특정 구체예는 약 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서, $6.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $12.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 및 $15.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된, 적어도 2개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HCl의 고체 형태, 예를 들어, 형태 2를 제공한다.
- [0056] 본원에 개시된 특정 구체예는 약 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서, $6.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $12.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $15.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $18.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 및 $13.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된, 적어도 3개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HCl의 고체 형태, 예를 들어, 형태 2를 제공한다.
- [0057] 본원에 개시된 특정 구체예는 약 상대 습도 0%에서 실질적으로 도 4h에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HCl의 고체 형태, 예를 들어, 형태 2를 제공한다.
- [0058] 본원에 개시된 특정 구체예는 본원에 개시된 RAD1901-2HCl의 고체 형태(예를 들어, 형태 2), 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제 조성물을 제공한다.
- [0059] 일부 구체예에서, 고체 형태 RAD1901-2HCl은 1% 미만의 형태 2를 포함하는 결정질 혼합물이다.
- [0060] 특정 구체예에서, 고체 형태 RAD1901-2HCl은 0.1% 초과 내지 2% 미만의 형태 2를 포함하는 결정질 혼합물이다.
- [0061] 일부 구체예에서, 고체 형태 RAD1901-2HCl은 적어도 10%의 형태 2를 포함한다.
- [0062] 일부 구체예에서, 고체 형태 RAD1901-2HCl은 적어도 25%의 형태 2를 포함한다.
- [0063] 일부 구체예에서, 고체 형태 RAD1901-2HCl은 적어도 50%의 형태 2를 포함한다.
- [0064] 일부 구체예에서, 고체 형태 RAD1901-2HCl은 적어도 75%의 형태 2를 포함한다.
- [0065] 일부 구체예에서, 고체 형태 RAD1901-2HCl은 적어도 95%의 형태 2를 포함한다.
- [0066] 일부 구체예에서, 고체 형태 RAD1901-2HCl은 적어도 97%의 형태 2를 포함한다.
- [0067] 일부 구체예에서, 고체 형태 RAD1901-2HCl은 적어도 99%의 형태 2를 포함한다.
- [0068] 본원에 개시된 특정 구체예는 RAD1901-2HCl의 고체의 수화된 형태, 예를 들어, 형태 3을 제공한다. 일부 구체예에서, RAD1901-2HCl의 고체의 수화된 형태는 2수화물이다.
- [0069] 본원에 개시된 특정 구체예는 약 상대 습도 92%에서, 2-세타의 측면에서, $5.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 피크를

포함하는 X선 분말 회절을 갖는 RAD1901-2HC1의 고체의 수화된 형태, 예를 들어, 형태 3을 제공한다.

- [0070] 본원에 개시된 특정 구체에는 약 상대 습도 92%에서, 2-세타의 측면에서, $5.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 및/또는 $21.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절을 갖는 RAD1901-2HC1의 고체의 수화된 형태, 예를 들어, 형태 3을 제공한다.
- [0071] 본원에 개시된 특정 구체에는 약 상대 습도 92%에서, 2-세타의 측면에서, $5.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $21.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 및 $24.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된, 적어도 2개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절을 갖는 RAD1901-2HC1의 고체의 수화된 형태, 예를 들어, 형태 3을 제공한다.
- [0072] 본원에 개시된 특정 구체에는 약 상대 습도 92%에서, 2-세타의 측면에서, $5.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $21.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $24.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $23.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 및 $9.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된, 적어도 3개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절을 갖는 RAD1901-2HC1의 고체의 수화된 형태, 예를 들어, 형태 3을 제공한다.
- [0073] 본원에 개시된 특정 구체에는 약 상대 습도 92%에서, 2-세타의 측면에서, $5.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $21.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $24.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $23.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 및 $9.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된, 적어도 4개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절을 갖는 RAD1901-2HC1의 고체의 수화된 형태, 예를 들어, 형태 3을 제공한다.
- [0074] 본원에 개시된 특정 구체에는 비정질인 RAD1901-2HC1의 고체 형태를 제공한다.
- [0075] 본원에 개시된 특정 구체에는 매트릭스 내에 분산된 RAD1901-2HC1의 하나 이상의 결정질 및/또는 비정질 형태를 제공한다.
- [0076] 50 gm, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 또는 600 mg의 하나 이상의 결정질 및/또는 비정질 형태의 RAD1901-2HC1을 포함하는 RAD1901-2HC1의 투약 형태를 포함하는 특정 구체가 개시되며, 여기서, 상기 하나 이상의 결정질 및/또는 비정질 형태는 고체 또는 액체 매트릭스에 분산된다.
- [0077] **II. RAD1901-2HC1의 다형 형태의 약제 조성물 및/또는 포물라**
- [0078] 본원에서 본원에 개시된 RAD1901-2HC1의 하나 이상의 다형질 및/또는 비정질 형태, 및 생리학적으로 허용되는 담체(또한, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 용액 또는 희석제로서 지칭됨)를 포함하는 약제 조성물이 제공된다. 이러한 담체 및 용액은 본 발명의 방법에서 사용되는 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물, 및 둘 이상의 이러한 화합물, 이러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 이러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 용매화물을 포함하는 혼합물을 포함한다. 이러한 조성물은 허용되는 약제학적으로 절차, 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Eaton, Pa. (1985)]에 기술된 약제학적 절차에 따라 제조되며, 이는 본원에서 참고로 포함된다.
- [0079] 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 제형에서 다른 구성성분들과 함께 투여되고 혼화 가능한, 대상체에서 알레르기 반응 또는 다른 원치않는 효과를 야기시키지 않는 담체를 지칭한다. 약제학적으로 허용되는 담체는 예를 들어, 의도된 투여 형태와 관련하여 적합하게 선택되고 통상적인 약제 실무와 일치하는 약제학적 희석제, 부형제 또는 담체를 포함한다. 예를 들어, 고체 담체/희석제는 전분(예를 들어, 옥수수 전분, 예비젤라틴화된 전분), 당(예를 들어, 락토오스, 만니톨, 수크로오스, 텍스트로오스), 셀룰로오스 물질(예를 들어, 미세결정질 셀룰로오스), 아크릴레이트(예를 들어, 폴리메틸아크릴레이트), 칼슘 카보네이트, 마그네슘 옥사이드, 탈크, 또는 이들의 혼합물을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 약제학적으로 허용되는 담체는 소량의 보조 물질, 예를 들어, 습윤화 또는 에멀전화 제제, 보존제 또는 완충제를 추가로 포함할 수 있으며, 이는 치료제의 저장 수명 또는 효과를 향상시킨다.
- [0080] 용어 "환자"는 인간 대상체를 지칭한다.
- [0081] 본원에 개시된 RAD1901-2HC1의 하나 이상의 다형질 및/또는 비정질 형태 및 이의 약제 조성물은 단위 투약 형태로 제형화될 수 있으며, 이는 치료 받는 대상체에 대해 단일 투여량으로서 적합한 물리적으로 별개의 단위를 의미하며, 각 단위는 임의적으로, 적합한 약제학적 담체와 회합하여, 요망되는 치료 효과를 형성하기 위해 계산된 사전결정된 양의 활성 물질을 함유한다. 단위 투약 형태는 단일 일일 용량 또는 복수의 일일 용량(예를 들어, 하루에 약 1 내지 4회 이상) 중 하나를 위한 것일 수 있다. 복수의 일일 용량이 사용될 때, 단위 투약 형태는 각 용량에 대해 동일하거나 상이할 수 있다. 특정 구체에서, 화합물은 제어 방출을 위해 제형화될 수 있다.

- [0082] 본원에 개시된 RAD1901-2HC1의 하나 이상의 다형질 및/또는 비정질 형태 및 이의 약제 조성물은 임의의 이용 가능한 일반적인 방법에 따라 제형화될 수 있다. 바람직한 투약 형태의 예는 정제, 분말, 미세 과립(subtle granule), 과립, 코팅된 정제, 캡슐, 시럽, 트로키(troche), 등을 포함한다. 제형에서, 일반적으로 사용되는 첨가제, 예를 들어, 희석제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 착색제, 착향제, 및 필요한 경우에, 안정화제, 에멀전제, 흡수 촉진제, 계면활성제, pH 조절제, 소독제, 항산화제, 등이 사용될 수 있다. 또한, 제형은 또한, 일반적인 방법에 따라, 약제학적 제형을 위한 원료로서 일반적으로 사용되는 조성물을 조합함으로써 수행된다. 이러한 조성물의 예는 예를 들어, (1) 오일, 예를 들어, 대두유, 우지 및 합성 글리세라이드; (2) 탄화수소, 예를 들어, 액체 파라핀, 스쿠알렌 및 고체 파라핀; (3) 에스테르 오일, 예를 들어, 옥틸도데실 미리스탄 및 이소프로필 미리스탄; (4) 고체의 알코올, 예를 들어, 세토스테아릴 알코올 및 베헤닐 알코올; (5) 규소 수지(silicon resin); (6) 규소 오일(silicon oil); (7) 계면활성제, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르, 글리세린 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 고체 폴리옥시에틸렌 캐스터 오일 및 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 블록 코폴리머; (8) 수용성 거대분자, 예를 들어, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 폴리아크릴산, 카복시비닐 폴리머, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈 및 메틸셀룰로오스; (9) 저가 알코올, 예를 들어, 에탄올 및 이소프로판올; (10) 다가 알코올, 예를 들어, 글리세린, 프로필렌글리콜, 디프로필렌글리콜 및 소르비톨; (11) 당, 예를 들어, 글루코오스 및 수수당(cane sugar); (12) 무기 분말, 예를 들어, 무수 규산, 알루미늄 마그네슘 실리케이트 및 알루미늄 실리케이트; (13) 정제수, 등을 포함한다. 상기 제형에서 사용하기 위한 첨가제는 예를 들어, 1) 희석제로서 락토오스, 옥수수 전분, 슈크로오스, 글루코오스, 만니톨, 소르비톨, 결정질 셀룰로오스 및 이산화규소; 2) 결합제로서 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 에테르, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 검 아라빅, 트래거캔스, 젤라틴, 셀락, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리프로필렌 글리콜-폴리 옥시에틸렌-블록 코폴리머, 메글루민, 칼슘 시트레이트, 텍스트린, 펙틴, 등; 3) 붕해제로서 전분, 아가, 젤라틴 분말, 결정질 셀룰로오스, 칼슘 카보네이트, 나트륨 바이카보네이트, 칼슘 시트레이트, 텍스트린, 펙틴, 카복시메틸셀룰로오스/칼슘, 등; 4) 윤활제로서 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 폴리에틸렌글리콜, 실리카, 축합된 식물 오일, 등; 5) 착색제로서 적절한 첨가가 약제학적으로 허용되는 임의의 착색제; 6) 착향제로서 코코아 분말, 멘톨, 방향제(aromatizer), 페퍼민트 오일, 계피 분말; 7) 첨가가 약제학적으로 허용되는 항산화제, 예를 들어, 아스코르브산 또는 알파-토코페놀을 포함할 수 있다.
- [0083] 본원에 개시된 일부 구체예는 50 gm, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 또는 600 mg 양의 RAD1901-2HC1 형태 1을 포함하는 약제학적 투약 형태를 제공한다.
- [0084] 본원에 개시된 특정 구체예는 50 gm, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 또는 600 mg의 RAD1901-2HC1 결정질 형태 1을 포함하는 정제로서 약물 투약 형태를 제공한다. 특정 구체예에서, 표에서 RAD1901의 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99.5%는 RAD1901-2HC1 결정질 형태 1이다.
- [0085] 본원에 개시된 특정 구체예는 50 gm, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 또는 600 mg의 본원에 개시된 RAD1901-2HC1의 고체 형태(예를 들어, 형태 2 및/또는 형태 3을 포함함), 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제 조성물을 제공한다.
- [0086] 특정 구체예에서, 약제학적 투약 형태는 본원에 개시된 바와 같은 형태 2를 포함한다.
- [0087] **III. RAD1901-2HC1의 다형 형태의 사용**
- [0088] 본원에는 RAD1901의 투여로부터의 유익할 수 있는 대상체의 하나 이상의 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법으로서, 대상체에 치료학적 유효량의 본원에 개시된 RAD1901-2HC1의 하나 이상의 다형 형태, 또는 이의 약제 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.
- [0089] 특정 구체예에서, 본원에 개시된 방법에 의해 치료/예방되는 하나 이상의 질환에는 에스트로겐 수용체의 과발현을 갖는 유방, 자궁, 및 난소 종양 및/또는 암, 및 전이성 암 및/또는 종양이 있다. 특정 구체예에서, 본원에 개시된 방법에서 치료되는 암 및/또는 종양은 내성 ER-유발 암 또는 종양(예를 들어, 돌연변이체 ER 결합 도메인(예를 들어, Y537X₁(여기서, X₁은 S, N, 또는 C임), D538G, L536X₂(여기서, X₂는 R 또는 Q임), P535H, V534E, S463P, V392I, E380Q 및 이들의 조합을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 ER α)를 가짐), 리간드 독립적인 ER의 과발현 또는 종양 및/또는 암 증식, 또는 내분비 치료, 예를 들어, SERD(예를 들어, 풀베스트란트, TAS-108(SR16234), ZK191703, RU58668, GDC-0810(ARN-810), GW5638/DPC974, SRN-

927, 및 AZD9496), 아로마타아제 억제제(예를 들어, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 및 레트로졸), 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(예를 들어, 타모시펜, 탈록시펜, 라소폭시펜, 및/또는 토레미펜), Her2 억제제(예를 들어, 트라스투주맙, 라파티닙, 아도-타르스투주맙 엠스탄신, 및/또는 페르투주맙), 화학요법(예를 들어, 아브락산, 아드리아마이신, 카르보플라틴, 시톡산, 다우노루비신, 독실, 엘렌스, 플루오로우라실, 겐자르(gemzar), 헬라벤, 일렘프라(ixempra), 메토티렉세이트, 미토마이신, 미코산트론, 나벨린, 탁술, 탁소테레, 티오테파, 빈크리스틴, 및 젤로다), 혈관신생 억제제(예를 들어, 베바시쿠맙), cdk4/6 억제제, m-TOR 억제제 및/또는 리툽시맙의 치료 후 진행하는 종양 및/또는 암이 있다.

[0090] 본원에는 대상체의 에스트로겐 수용체를 조절하는 방법으로서, 대상체에 치료학적 유효량의 본원에 개시된 RAD1901-2HC1의 하나 이상의 다형 형태, 또는 이의 약제 조성물을 투여하는 것을 포함하며; 본원에 개시된 RAD1901-2HC1의 하나 이상의 다형 형태는 중추신경계, 뼈 조직 및 지질 대사에서의 에스트로겐-유사 작용, 및/또는 생식 장기 및 유전에서 에스트로겐 길항작용을 나타내는 방법이 제공된다.

[0091] 본원에 개시된 방법에서 사용하기 위한 RAD1901-2HC1의 하나 이상의 다형 형태의 치료학적 유효량은 특정 시간 간격에 걸쳐 투여될 때, 하나 이상의 치료 벤치마크(예를 들어, 종양 성장의 늦춤 또는 중단, 증상의 중지, 등)의 달성을 야기시키는 양이다. 당업자는 개별 대상체 기준(예를 들어, 치료받는 대상체에서 특정 치료학적 벤치마크를 달성하기 위해 요구되는 RAD1901-2HC1의 하나 이상의 다형 형태의 양) 또는 집단 기준(예를 들어, 제공된 집단으로부터 평균 대상체에서 특정의 특정 벤치마크를 달성하기 위해 요구되는 RAD1901-2HC1의 하나 이상의 다형 형태의 양)으로, 이러한 양을 용이하게 결정할 수 있다. 이상적으로, 치료학적 유효량은 치료받은 대상체의 50% 이상이 추가의 약물 투여를 방지하는 메스꺼움 또는 다른 독성 반응을 겪는 최대 내성이 있는 투여량(maximum tolerated dosage)을 초과하지 않는다. 치료학적 유효량은 대상체의 증상, 성별, 연령, 체중, 또는 일반적인 건강, 투여 모드 및 염 또는 용매화물 타입, 약물에 대한 감수성의 변화, 질병의 특정 타입, 등의 다양성 및 정도를 포함하는, 다양한 인자에 따라 대상체에 대해 달라질 수 있다.

[0092] 본 발명에 개시된 방법에서 사용하기 위한 RAD1901-2HC1의 하나 이상의 다형 형태 또는 이의 약제 조성물은 대상체에 1회 또는 여러 차례 투여될 수 있다. 화합물이 여러 차례 투여되는 그러한 구체예에서, 이러한 것은 세트 간격으로, 예를 들어, 매일, 격일로, 매주, 또는 매달 투여될 수 있다. 대안적으로, 이러한 것은 불규칙적인 간격으로, 예를 들어, 증상, 환자의 건강, 등을 기초로 한 필요 기준에 따라 투여될 수 있다.

[0093] 본원에 개시된 일부 구체예는 투약 형태로 400 mg의 RAD1901-2HC1 결정질 형태 1을 매일 투여하는 것을 포함하는 ER+ 유방암을 치료하는 방법으로서, 상기 투약 형태는 정제 또는 캡슐이며, 상기 투여는 경구인 방법을 제공한다.

[0094] 본원에 개시된 일부 구체예는 대상체에서 ER+ 유방암을 치료하는 방법으로서, ER+ 유방암은 하나 이상의 내분비 치료법에 대해 내성적이거나, 대상체는 하나 이상의 내분비 치료법으로의 종래 치료 후에 진행되며, 치료는 투약 형태로 400 mg의 RAD1901-2HC1 결정질 형태 1의 일일 투여를 포함하며, 투약 형태는 정제 또는 캡슐이며, 상기 투여는 경구인 방법을 제공한다.

[0095] 본원에 개시된 일부 구체예는 대상체에서 ER+ 유방암을 치료하는 방법으로서, ER+ 유방암은 하나 이상의 내분비 치료법에 대해 내성적이거나 대상체는 하나 이상의 내분비 치료법으로의 종래 치료 후에 진행되며; 치료는 투약 형태로 하루에 400 mg의 RAD1901-2HC1 결정질 형태 1의 제1 투여를 포함하며; 투약 형태는 정제 또는 캡슐이며; 투여는 경구이며; RAD1901-2HC1 결정질 형태 1의 투여는 cdk4/6 억제제 및/또는 m-TOR 억제제의 제2 투여와 조합하며; 제2 투여는 cdk4/6 억제제 및/또는 m-TOR 억제제를 위해 적합한 투여 방법인 방법을 제공한다.

[0096] 본원에 개시된 일부 구체예는 대상체에서 ER+ 유방암을 치료하는 방법으로서, ER+ 유방암은 하나 이상의 내분비 치료법에 대해 내성적이거나 대상체는 하나 이상의 내분비 치료법으로의 종래 치료 후에 진행되며; 치료는 투약 형태의 하루에 400 mg의 RAD1901-2HC1 결정질 형태 1의 제1 투여를 포함하며; 투약 형태는 정제 또는 캡슐이며; 투여는 경구이며; 제1 투여는 팔보시클립, 리보시클립, 아베마시클립 및/또는 에베로리무스의 제2 투여와 조합한 것인 방법을 제공한다.

[0097] 본원에 개시된 일부 구체예는 대상체에서 ER+ 유방암을 치료하는 방법으로서, ER+ 유방암은 하나 이상의 cdk4/6 억제제 및/또는 m-TOR 억제제에 대해 내성적이며; 치료는 투약 형태로 400 mg의 RAD1901-2HC1 결정질 형태 1의 일일 투여를 포함하며; 투약 형태는 정제 또는 캡슐이며; 투여는 경구인 방법을 제공한다.

[0098] 본원에 개시된 특정 구체예는 유방암의 치료를 필요로 하는 대상체에 RAD1901-2HC1의 결정질 형태(예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 형태 1)를 포함하는 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 유방암은

ER+이다.

- [0099] 본원에 개시된 특정 구체예는 난소암 치료를 필요로 하는 대상체에 RAD1901-2HCl(형태 1)을 투여하는 것을 포함하는 난소암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 난소암은 ER+이다.
- [0100] 일부 구체예에서, 본원에는 본원에 개시된 바와 같은 RAD1901-2HCl의 하나 이상의 결정질 형태를 포함하는 투약 형태의 투여를 포함하는 ER+ 유방암을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0101] 일부 구체예에서, RAD1901-2HCl로 약제를 필요로 하는 대상체를 치료하기에 유용한 약제의 제조가 본원에서 제공되며, 여기서, 약제는 본원에 개시된 바와 같은 RAD1901-2HCl의 하나 이상의 결정질 및/또는 비정질 형태를 포함한다.
- [0102] **IV. RAD1901-2HCl의 다형 형태의 제조**
- [0103] 본원에는 본원에 개시된 RAD1901-2HCl의 형태 1, 2 및 3을 제조하는 방법이 제공된다.
- [0104] 특정 구체예에서, RAD1901-2HCl은 유기 용매(예를 들어, EtOH, EtOAc, 및 이들의 혼합물) 중 RAD1901 용액을 적어도 2 당량의 HCl(예를 들어, EtOH 중)로 처리함으로써 제조될 수 있다. 특정 구체예에서, RAD1901-2HCl 용액은 추가로 농축되고, 유기 용매(예를 들어, EtOAc)로 처리되고, 여과되어 본 개시내용에서 제공된 형태 변환 방법에 따라 추가 가공을 위해 적합한, 이의 비스-HCl 염으로서 RAD1901을 제공할 수 있다.
- [0105] 특정 구체예에서, 형태 1은 RAD1901-2HCl을 비교적 낮은 물 함량(예를 들어, 5% v/v 미만)을 갖는 실질적으로 메탄올이 존재하지 않는(예를 들어, 유기 용매의 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만, 1% 미만, 또는 0.5% 미만) 유기 용매로 처리함으로써 제조될 수 있다. 특정 구체예에서, 형태 1은 RAD1901-2HCl을 비교적 낮은 물 함량(예를 들어, 5% v/v 미만)을 갖는 유기 용매(예를 들어, EtOH, 등)로 처리하고, 이후에 RAD1901-2HCl이 낮은 용해도를 갖는 다른 유기 용매(예를 들어, 에스테르, 예를 들어, EtOAc, 등)로 처리함으로써 제조될 수 있다. 본원에서 사용되는 유기 용매는 달리 기술하지 않는 한, 단일 유기 용매 또는 다수의 유기 용매들의 혼합물일 수 있다.
- [0106] 본원에 개시된 특정 구체예는 RAD1901-2HCl 및 용매를 포함하는 용액으로부터 침전시키거나 용매 중에 RAD1901-2HCl을 슬러리화시키는 것을 포함하는 RAD1901-2HCl의 형태 1을 제조하는 방법을 제공하며, 여기서, 용매는 실질적으로 메탄올이 존재하지 않는 유기 용매를 포함하며, 물의 함량은 5% v/v 이하이다. 일부 구체예에서, 유기 용매는 n-헵탄, 프로필 아세테이트, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, MIBK, MEK, 1-프로판올, 에탄올, TBME, 1,4-디옥산, 톨루엔, 1,2-디메톡시에탄, 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 아세토니트릴, 니트로메탄, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0107] 특정 구체예에서, 형태 2, 형태 3, 또는 이들의 조합은 RAD1901-2HCl을 물 및/또는 메탄올을 함유한 유기 용매로 처리함으로써 제조될 수 있다. 특정 구체예에서, 형태 2, 형태 3, 또는 이들의 조합은 RAD1901-2HCl을 물 및/또는 메탄올을 함유한 유기 용매로 처리하고, 이후에 RAD1901-2HCl이 낮은 용해도를 갖는 다른 유기 용매(예를 들어, 에스테르, 예를 들어, EtOAc, 등)로 처리함으로써 제조될 수 있다. 형태 3은 바람직하게, 5% 이상의 물 함량을 갖는 용매를 사용하여 제조될 수 있다. 특정 구체예에서, 형태 2는 약 1% 내지 약 2%의 물 함량을 갖는 MeOH를 사용하여 제조될 수 있다.
- [0108] 특정 구체예에서, RAD1901-2HCl의 형태 1을 제조하는 방법은 형태 2, 형태 3, 또는 이들의 조합을 포함하는 조성물을 175°C 초과 온도에서, 약 90% 이하, 약 85% 이하, 약 80% 이하, 약 75% 이하, 약 70% 이하, 약 65% 이하, 약 60% 이하, 약 55% 이하, 약 50% 이하, 약 45% 이하, 또는 약 40% 이하의 RH에서 변환을 위해 충분한 시간 동안 가열하는 것을 포함한다.
- [0109] 특정 구체예에서, RAD1901-2HCl의 형태 2를 제조하는 방법은 이의 형태 3을 포함하는 조성물을 약 0%의 RH에, 변환을 위해 충분한 시간(예를 들어, 0% RH에서 6시간) 동안 노출시키는 것을 포함한다.
- [0110] 특정 구체예에서, RAD1901-2HCl의 형태 3을 제조하는 방법은 형태 2, 형태 3, 또는 이들의 조합을 포함하는 조성물을 약 40% 이상의 RH에, 변환을 위해 충분한 시간(RH 40%에서 약 2주) 동안 노출시키는 것을 포함한다.
- [0111] 특정 구체예에서, RAD1901-2HCl의 형태 3을 제조하는 방법은 형태 1을 포함하는 조성물을 약 90% 이상의 RH에, 변환을 위해 충분한 시간(예를 들어, 90% RH에서 1주) 동안 노출시키는 것을 포함한다.
- [0112] **실시예**

- [0113] 기기 및 방법
- [0114] A. X선 분말 회절(XRPD)
- [0115] 2개의 x-선 회절계 기기를 이용하여 하기에 기술되는 바와 같은 X-선 회절 패턴을 수집하였다.
- [0116] A1. Bruker AXS C2 GADDS
- [0117] X선 분말 회절 패턴을 Cu K α 방사선(40 kV, 40 mA), 자동화된 XYZ 스테이지, 자동-샘플 정위화를 위한 레이저 비디오 현미경 및 HiStar 2차원 구역 검출기를 이용하는 Bruker AXS C2 GADDS 회절계 상에서 수집하였다. X선 광학기기는 0.3 mm의 편환 시준기가 연결된 단일 Goebel 다층 거울로 이루어진다. 주단위 성능 체크를 공인된 표준 NIST 1976 Corundum(평판)을 이용하여 수행하였다.
- [0118] 샘플 상에 X선 빔의 빔 발산, 즉, 유효 크기는 대략 4 mm이었다. θ - θ 연속 스캔 모드를 3.2° 내지 29.7° 의 유효 2 θ 범위를 제공하는 20 cm의 샘플-검출기 거리로 이용하였다. 통상적으로, 샘플을 120초 동안 X선 빔에 노출하였다. 데이터 수집을 위해 이용되는 소프트웨어는 XP/2000 4.1.43에 대한 GADDS이었으며, 데이터를 Diffrac Plus EVA v15.0.0.0을 이용하여 분석하고 나타내었다.
- [0119] A1-1) 주변 조건
- [0120] 주변 조건 하에서 실행된 샘플을 그라인딩 없이 수용시 분말을 사용하여 평판 시편으로서 제조하였다. 샘플을 유리 슬라이드 상에 가볍게 가압하여 평평한 표면을 얻었다.
- [0121] A1-2) 비-주변 조건
- [0122] 비-주변 조건 하에서 실행된 샘플을 열-전도 화합물을 갖는 실리콘 웨이퍼 상에 마운팅하였다. 이후에, 샘플을 주변에서 적절한 온도까지 20°C/분으로 가열하고, 후속하여, 데이터 수집이 개시되기 전에 1분 동안 등온으로 유지하였다. 샘플은 실험 동안 용융되는 것으로 관찰되었고, 이러한 온도 초과에서 연속적인 가열 시에 재결정화되었다.
- [0123] A2. Bruker AXS D8 Advance
- [0124] X선 분말 회절 패턴을 Cu K α 방사선(40 kV, 40 mA), θ - 2 θ 고니오미터, 및 V4의 발산 및 수용 슬릿, Ge 모노크로메이터 및 Lynxeye 검출기를 이용하는 Bruker D8 회절계 상에서 수집하였다. 기기를 공인된 Corundum 표준(NIST 1976)을 이용하여 성능 체크하였다. 데이터 수집을 위해 이용되는 소프트웨어는 Diffrac Plus XRD Commander v2.6.1이었으며, 데이터를 Diffrac Plus EVA v15.0.0.0을 이용하여 분석하고 나타내었다.
- [0125] A2-1) 주변 조건
- [0126] 샘플을 수용시 분말을 사용하여 평판 시편으로서 주변 조건 하에서 진행시켰다. 샘플을 공동 내로 온화하게 패킹하고, 폴리싱된, 0-백그라운드(510) 실리콘 웨이퍼로 절단하였다. 샘플을 분석 동안 그 자체의 평면으로 회전시켰다. 데이터를 0.05° 2 θ 의 스텝 크기, 및 0.5 초/스텝의 수집 시간과 함께, 2 내지 42° 2 θ 의 각 범위에서 수집하였다.
- [0127] A2-2) 비-주변 조건
- [0128] 공동에 온화하게 패킹함으로써 비-주변 조건 하에서 실행된 샘플을 제조하고, 실리콘 웨이퍼로 절단하여 평평한 표면을 얻고, 샘플 홀더 바로 옆에 정위된 습도 센서 및 Ansyco 제어기를 갖는 습도 스테이지 상에 마운팅하였다. 데이터를 0.025° 2 θ 의 스텝 크기, 2.0 초/스텝의 수집 시간과 함께, 3 내지 31° 2 θ 의 각 범위에서, 35.0°C의 물 온도와 함께 298.15 K에서 수집하였고, 각 %RH에서의 수집 시간은 41분 28초이었다.
- [0129] X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 GVS 실험(본원에 기술됨) 동안 관찰된 각 화합물의 습도 거동을 기초로 하여, 0 내지 95% RH의 가변 습도 값에서 수집하였다. 수행된 각 가변 습도 X선 분말 회절(VH-XRPD) 실험에 대하여, 선택된 % RH 값은 관련 실험 결과와 함께 제공된다. 각 수집 포인트에서의 % RH 값 및 각 값에서 관련된 지연 시간을 상세히 나타내는 전체 표는 표 10 내지 표 12에 제공된다.
- [0130] 달리 기술하지 않는 한, 본 개시내용에서 나열된 2 θ 값은 +/- 0.2도 2 θ 이다.
- [0131] B. 핵자기공명(NMR): ^1H NMR 및 ^{13}C NMR
- [0132] NMR 스펙트럼을 자동-샘플러가 장착되고 DRX400 콘솔에 의해 제어되는 Bruker 400 MHz 기기 상에서 수집하였다.

자동화된 실험을 표준 Bruker 로딩된 실험을 이용하여 Topspin v1.3과 함께 작동하는 ICON-NMR v4.0.7을 이용하여 수행하였다. 비-일상 분광법에 대하여, Topspin 단독의 사용을 통해 데이터를 획득하였다. 샘플을 DMSO-d₆ 중에서 제조하였다. 오프-라인 분석을 ACD Spectrus Processor 2014를 이용하여 수행하였다.

[0133] **C. 시차주사 열량 측정법(DSC)**

[0134] DSC 데이터를 50 포지션 자동샘플러가 장착된 TA Instruments Q2000 상에서 수집하였다. 열 용량에 대한 보정을 사파이어를 이용하여 수행하였고, 에너지 및 온도에 대한 보정을 공인된 인들을 이용하여 수행하였다. 핀-홀을 갖는 알루미늄 팬에서, 각 샘플(예를 들어, 1 mg, 2 mg)을 25℃에서 300℃까지 10℃/분으로 가열하였다. 50 ml/분에서 건조 질소의 피지를 샘플 위에서 유지시켰다. 변조된 온도 DSC를 1 또는 2℃/분의 기저 가열 속도 (underlying heating rate), 및 각각 ± 0.318 또는 0.636°C (진폭)의 온도 변조 파라미터를 이용하여, 매 60초 (기간) 마다 수행하였다.

[0135] 기기 제어 소프트웨어는 Advantage for Q Series v2.8.0.394 및 Thermal Advantage v5.5.3이었으며, 데이터를 Universal Analysis v4.5A를 이용하여 분석하였다.

[0136] 달리 기술하지 않는 한, 나열된 DSC 온도는 $\pm 3^{\circ}\text{C}$ 이다.

[0137] **D. 열-중량 분석(TGA)**

[0138] TGA 데이터를 16 포지션 자동샘플러가 장착된 TA Instruments Q500 TGA 상에서 수집하였다. 기기를 공인된 알루미늄(Alumel) 및 니켈을 이용하여 온도 보정하였다. 각 샘플(예를 들어, 5 mg)을 사전 계량된 알루미늄 DSC 팬 상에 로딩하고, 주변 온도에서 300℃까지 10℃/분으로 가열하였다. 60 ml/분에서의 질소 피지를 샘플 위에서 유지하였다.

[0139] 기기 제어 소프트웨어는 Advantage for Q Series v2.5.0.256 및 Thermal Advantage v5.5.3이었으며, 데이터를 Universal Analysis v4.5A를 이용하여 분석하였다.

[0140] **E. 편광 현미경법(Polarized Light Microscopy; PLM)**

[0141] 샘플을 이미지 캡처를 위한 DS 카메라 제어 유닛 DS-L2에 연결된 디지털 비디오 카메라를 구비한 Nikon SMZ1500 편광 현미경 상에서 연구하였다. 소량의 각 샘플을 유리 슬라이드 상에 배치시키고, 함침 오일 중에 마운팅하고, 개개 입자를 가능한 한 분리하였다. 샘플을 적절한 배율 및 λ 적외선-컬러(false-color) 필터에 연결된, 부분 편광으로 나타내었다.

[0142] **F. 주사전자현미경법(SEM)**

[0143] 데이터를 Phenom Pro 주사전자현미경 상에서 수집하였다. 소량의 샘플을 전도 양면 접착 테이프를 사용하여 알루미늄 스톱트(aluminum stub) 상에서 마운팅하였다. 얇은 금속 층을 스퍼터 코팅기(20 mA, 120 s)를 이용하여 적용하였다.

[0144] **G. 칼 피셔 적정(Karl Fischer Titration; KF)에 의한 물 결정**

[0145] 각 샘플의 물 함량을 Hydranal Coulomat AG 오븐 시약 및 질소 피지를 사용하여 851 Titrano 전량계로 200℃에서 Metrohm 874 Oven Sample Processor 상에서 측정하였다. 계량된 고체 샘플을 시일링된 샘플 바이알 내에 도입하였다. 적정 마다 대략 10 mg의 샘플을 사용하고, 2회 결정을 수행하였다. Tiamo v2.2를 이용하여 데이터를 수집하고 분석하였다.

[0146] **H. HPLC에 의한 화학적 순도 결정**

[0147] 순도 분석을 다이오드 어레이 검출기(90 nM 밴드폭을 갖는 255 nM)가 장착되고 ChemStation software vB.04.03을 이용하는 Agilent HP1100 시리즈 시스템 상에서 수행하였다. 샘플을 아세토니트릴:물 1:1 용액 중 0.4 내지 0.6 mg/mL로서 제조하였다. HPLC 분석을 2 mL/분의 유량에서 표 1에 나타난 구매 용리로 Supelco Ascentic Express C18 역상 컬럼(100 \times 4.6 mm, 2.7 μm) 상에서 수행하였다. 컬럼 온도는 25℃이었으며, 각 샘플 주입은 2 또는 3 μl 이었다.

표 1: HPLC 구배 용리

시간(분)	% 상 A (수 중 0.1% TFA)	% 상 B (아세토니트릴 중 0.085% TFA)
0	95	5
6	5	95
6.2	95	5
8	95	5

I. 중량 증기 수착(GVS)

DVS Intrinsic Control 소프트웨어 v1.0.1.2(또는 v 1.0.1.3)에 의해 제어된, SMS DVS Intrinsic 수분 수착 분석기를 이용하여 수착 등온선을 얻었다. 샘플 온도를 기기 제어에 의해 25℃에서 유지하였다. 200 ml/분의 전체 유량으로, 건조 및 습윤 질소의 스트림을 혼합함으로써 습도를 조절하였다. 상대 습도를 샘플 부근에 위치된, 공인된 Rotronic 프로브(동적 범위 1.0 내지 100% RH)에 의해 측정하였다. %RH의 함수로서 샘플의 중량 변화(중량 경감)를 미량저울(정확성 ± 0.005 mg)에 의해 일정하게 모니터링하였다.

샘플(예를 들어, 20 mg)을 주변 조건 하에서 계량된 메시 스테인레스강 바스켓에 배치시켰다. 샘플을 40% RH 및 25℃(통상적인 실험실 조건)에서 로딩하고 언로딩하였다. 수분 수착 등온선을 하기에서 개략되는 바와 같이 수행하였다(2 스캔은 1회 완전 사이클을 제공함). 표준 등온선을 25℃에서 0 내지 90% RH 범위에 걸쳐 10% RH 간격으로 수행하였다. 데이터 분석을 DVS Analysis Suite v6.2(또는 6.1 또는 6.0)를 이용하는 Microsoft Excel을 이용하여 수행하였다.

2 스캔의 사이클에서, 제1 스캔을 40-90% RH의 흡착과 함께 수행하고, 이후에, 제2 스캔을 0.002 % $^{\circ}$ C/분의 안정성 dm/dt로 25℃에서, 10% RH의 간격으로, 90-0% RH의 탈착 및 0-40% RH의 흡착으로 수행하였다. 수착 시간은 6시간이었다.

샘플을 등온의 완료 후에 회수하고, XRPD에 의해 다시 분석하였다. 맞춤 수분 수착 방법을 또한, 25℃에서 0 내지 95% RH 범위에 걸쳐 고정된 % RH 간격으로 수행하였으며, 이의 목적은 상승된 조건 하에서 화합물의 수착/탈착 거동을 완전히 이해하기 위한 것이다. 각 GVS 실험을 위해 수행된 맞춤 방법은 하기 표 2 내지 표 4에 제공되었다.

표 2: 높은 %RH에서의 맞춤 GVS 방법(고 RH, 단계 1 및 2) 및 높은 %RH에서 단일 사이클 GVS 방법(HighRH_Desorp_3, 단계 1, 2, 3, 및 4)

파라미터	단계			
	1	2	3	4
흡착/탈착	40-80	90, 95	90-0	0-40
간격 (% RH)	10	-	10	10
수착 시간	6 hr 타임 아웃	800 분 동안 각 RH에서 유지	6 hr 타임 아웃	6 hr 타임 아웃
안정성 dm/dt (% $^{\circ}$ C/분)	0.002	-	0.002	0.002

표 3: 맞춤 이중 사이클 GVS 방법(HighRH_DoubleCycle_2)

파라미터	단계					
	1	2	3	4	5	6
흡착/탈착	40-80	90	95	90-0	0	0-40
간격 (% RH)	10	-	-	10	-	10
수착 시간	6 hr 타임 아웃	800 분 동안 각 RH에서 유지	1,600 분 동안 유지	6 hr 타임 아웃	800 분 동안 유지	6 hr 타임 아웃
안정성 dm/dt (% $^{\circ}$ C/분)	0.002	-	-	0.002	-	0.002

표 4: 맞춤 이중 사이클 GVS 방법(P2803-J06994_3)

파라미터	단계				
	1	2	3	4	5
흡착/탈착	40-80	90-95	90-0	0	0-40
간격 (% RH)	10	-	10	-	10
수작 시간	6 hr 타임 아웃	800 분 동안 각 RH에서 유지	6 hr 타임 아웃	800 분 동안 유지	6 hr 타임 아웃
안정성 dm/dt (% °C/분)	0.002	-	0.002	-	0.002

J. 이온 크로마토그래피(IC)

데이터를 IC MagicNet 소프트웨어 v3.1을 이용하여, 858 Professional 자동샘플러 및 800 Dosino 투약 유닛 모니터를 구비한 Metrohm 930 Compact IC Flex 상에서 수집하였다. 정확하게 계량된 샘플을 적절한 용해 용액 중의 스톱 용액으로서 제조하고, 시험 전에 적절하게 희석하였다. 정량화를 분석되는 공지된 농도의 이온의 표준 용액과 비교하여 달성하였다. 음이온 크로마토그래피를 위한 IC 방법을 주변 온도 및 다양한 μ l의 주입과 함께 0.7 mL/분의 유량에서 Supp 5-150 IC 컬럼(4.0×150 mm) 상에서 수행하였다. 사용된 용리제는 5% 아세톤 수용액 중 3.2 mM 나트륨 카보네이트, 1.0 mM 나트륨 하이드로겐 카보네이트이었다. 검출을 위해 전도도 검출기를 이용하였다.

실시예 1. RAD1901-2HC1의 결정질 형태 1, 2, 및 3의 제조 및 특징분석

EtOH 중 RAD1901을 EtOAc에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 용해될 때까지 가열하였다. 용액을 대략 20°C까지 냉각시키고, EtOH 중 2.1 당량의 HCl로 처리하였다. 용액을 농축시키고, 얻어진 혼합물을 대략 20°C에서 EtOAc로 처리하고, 여과하여 본 개시내용에서 제공된 형태 변환의 방법에 따른 추가 가공을 위해 적합한, 이의 비스-HCl 염으로서 RAD1901을 수득하였다.

2개의 RAD1901-2HC1 샘플, 즉, 샘플 1 및 샘플 2를 제조하였다. 물과 에탄올의 혼합물(1.5:19)에 RAD1901-2HC1을 용해시킴으로써 샘플 1을 제조하였다. 공비 증류에 의해 물 함량을 0.5% 미만까지 감소시키고, 농축된 용액을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 혼합물을 주변 온도에서 적어도 2시간 동안 교반하고, 이후에, 고형물을 여과에 의해 수집하였다. 메탄올에 RAD1901-2HC1을 용해시킴으로써 샘플 2를 제조하였다. 에틸 아세테이트를 이러한 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 주변 온도에서 적어도 1시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과에 의해 수집하였다.

샘플 1 및 샘플 2를 다양한 조건에서 XRPD에 의해 특징분석하였다. XRPD 패턴을 샘플이 제공되었을 때 주변 조건에서; 다양한 온도에서(VT-XRPD); 다양한 습도에서(VH-XRPD); 샘플이 각각 1주 동안 40°C/75% RH 및 1주 동안 25°C/97% RH에 노출된 후, 및 샘플이 0 내지 90% RH에 노출된 GVS 측정 후에 샘플에 대해 수집하였다. 샘플 1 및 샘플 2를 또한, ^1H NMR, TGA, DSC, KF, IC, GVS(0 내지 90% RH에 노출됨), PLM, SEM, 및 HPLC(표 5)에 의해 특징분석하였다.

샘플 1(주로 형태 1) 및 샘플 2(형태 2와 형태 3의 혼합물)의 특징분석은, 형태 1이 안정하고, 형태 2보다 더 낮은 흡습성 및 더 양호한 열적 성질을 가짐을 나타낸다. 추가적으로, 형태 1은 높은 RH(90% 초과)(예를 들어, 7일 동안)에서 수화물 형태 3으로 변환될 수 있으며, RAD1901-2HC1의 형태 3은 또한, 형태 2를 7일 동안 40% 초과 RH에 노출시킴으로써 제조될 수 있으며, 샘플 2(형태 2와 형태 3의 혼합물)는 90% 미만의 RH에서 175°C 초과에서 가열될 때 형태 1로 변환될 수 있으며, 형태 2는 또한, 형태 3을 8시간 동안 40% 미만의 RH에 노출시킴으로써 제조될 수 있다. 이에 따라, RAD1901-2HC1의 제조에서 물/습도의 수준의 제한은 RAD1901-2HC1의 형태 1을 제조하는데 유리할 수 있다. 특정 구체예에서, 제조 방법에서 존재하는 물의 백분율은 5%v/v 미만이었으며, 물 함량은, 예를 들어, 칼 피셔 적정(KF)에 의해 결정되었다.

[0168] 표 5. RAD1901-2HC1 샘플 1 및 샘플 2의 특징분석

특징분석 방법	샘플/방법	샘플 1	샘플 2
HPLC (순도%, AUC)	N/A	99.2% AUC (도 1a)	99.2% AUC (도 2a)
¹ H-NMR	N/A	구조가 일치함 (도 1b)	구조가 일치함 (도 2b)
XRPD	주변 조건	결정질, 형태 1 (도 3a)	결정질, 형태 2와 3의 혼합물(도 4a)
XRPD	1 주 동안 40 ° C/75% RH에서 저장	형태 1 (도 3b)	형태 3 (도 4b)
XRPD	1 주 동안 25 ° C/97% RH에서 저장	형태 3 (도 3b 및 4c)	형태 3 (도 4b 및 4c)
VT-XRPD	N/A	N/A	100° C까지 가열 시에 얻어진 무수 형태 2. 샘플은 약 160 ° C에서 용융되고, 175 ° C 초과에서 형태 1로서 재결정화됨(도 4d).
VH-XRPD	N/A	형태 1은 약 95% RH에서 24 시간에 걸쳐 형태 3으로 변환됨(도 3c)	>90% RH에서 형태 3으로의 변환(도 4e). 0% RH에서 형태 2(도 4f)
XRPD GVS 후	GVS (흡수율 0-90% RH)	형태 1 (도 3d)	형태 2와 3의 혼합물(도 4g)
XRPD GVS 후	GVS (HighRH 방법, HighRH_Desorp_3 방법, 표 2)	도 3e	N/A
XRPD GVS 후	GVS (HighRH_Desorp_3의 1 사이클 및 HighRH_DoubleCycle의 2 사이클, 표 3 및 4)	도 3f	N/A
XRPD	0%RH	도 3g (형태 1), 도 3h	도 4h (형태 2), 도 3h
XRPD	92% RH	-	도 4i (형태 3), 도 3h
GVS	흡수율 0-90% RH	1.8 중량%(가역적) (도 5a 및 5b)	6.7 중량%, 0 - 40% RH; 2.0 중량%, 40 - 90% RH (도 6a 및 6b)
GVS	HighRH 방법, 표 2	도 5c 및 5d	N/A
GVS	HighRH_Desorp_3 방법, 표 2	도 5e 및 5f	N/A
GVS	HighRH_DoubleCycle_2 방법, 표 3 및 4	도 5g 및 5h	N/A
TGA	N/A	주변 내지 100 ° C에서 0.4 중량% 손실(도 7, 상부)	주변 내지 200 ° C에서 6.1 중량% 손실(도 8, 상부)
DSC	N/A	218 ° C에서 흡열(개시) 150.0 J/g (용융) (도 7, 하부)	157 ° C에서 흡열(개시) 87 J/g (용융), 187 ° C에서 발열(재결정), 207° C에서 흡열(개시) 33 J/g (형태 1로서 용융물) (도 8, 하부)
KF	N/A	0.7 % 물 (200 ° C에서 수행됨)	3.9 % 물 (200 ° C에서 수행됨)
IC	N/A	2.0 당량(TGA 질량 손실에 대해 조정됨)	1.9 eq (TGA 질량 손실에 대해 조정됨)
PLM	N/A	결정질 플레이트 (도 9a)	결정질 플레이트 (도 10)
SEM	N/A	적층된 플레이트 (도 11a-11c)	크랙을 갖는 적층된 플레이트 (탈용매화의 증거) (도 12a-12c)

[0169]

[0170]

샘플 1 및 샘플 2의 RP-HPLC 분석은 255 nm에서 수집된 99.2% AUC를 나타내었다(샘플 1에 대해 도 1a 및 샘플 2에 대해 도 2a). d₆-DMSO에서 수집된 샘플 1 및 샘플 2의 ¹H-NMR은 RAD1901-2HC1 구조와 일치한다(샘플 1에 대해 도 1b, 및 샘플 2에 대해 도 2b).

[0171]

샘플 1은 주로, 0% RH에서 XRPD 패턴 1, 도 3g를 갖는 RAD1901-2HC1의 형태 1이었으며, 피크는 표 7에 요약되어 있다. 샘플 1은 주변 RH에서 약간 상이한 XRPD 패턴을 나타내었다(도 3a, 표 6). 샘플 2는 RAD1901-2HC1의 형태 2와 형태 3의 혼합물이었다. 형태 2는 XRPD 패턴 2(도 4h, 0% RH에서 샘플 2, 피크는 표 8에서 요약됨)를 나타내었으며, 형태 3은 XRPD 패턴 3(도 4i, 92% RH에서 샘플 2, 피크는 표 9에서 요약됨)을 나타내었다.

[0172] 표 6: 주변 RH에서 샘플 1의 XRPD 피크(패턴 1)

캡션	각도, (2 θ)	강도 (%)
7.1 °	7.1	93.1
7.8 °	7.8	6.9
8.1 °	8.1	4.1
8.6 °	8.6	7.2
9.1 °	9.1	5.6
11.0 °	11.0	20.8
11.1 °	11.1	9.2
11.4 °	11.4	9.1
12.0 °	12.0	30.3
12.1 °	12.1	16.5
12.7 °	12.7	5.9
13.8 °	13.8	39.6
14.2 °	14.2	100.0
14.8 °	14.8	4.3
15.6 °	15.6	3.7
16.1 °	16.1	24.3
17.3 °	17.3	5.2
17.8 °	17.8	12.7
18.4 °	18.4	58.5
18.9 °	18.9	29.9
19.7 °	19.7	16.5
20.2 °	20.2	12.9
21.1 °	21.1	10.3
22.1 °	22.1	13.3
23.0 °	23.0	21.9
23.2 °	23.2	13.7
23.6 °	23.6	16.1
24.0 °	24.0	18.0
24.6 °	24.6	10.4
25.1 °	25.1	43.9
25.7 °	25.7	6.7
26.5 °	26.5	23.3
27.1 °	27.1	30.4
27.3 °	27.3	12.8
27.8 °	27.8	10.4
28.4 °	28.4	14.6
28.7 °	28.7	9.6
29.1 °	29.1	14.9
29.9 °	29.9	24.6
30.3 °	30.3	15.3
30.5 °	30.5	10.3

[0173]

[0174] 표 7: 0% RH에서 샘플 1의 XRPD 피크(패턴 1)

캡션	각도 (2θ)	강도 (%)
7.1 °	7.1	100.0
7.7 °	7.7	7.9
8.6 °	8.6	12.0
9.1 °	9.1	10.0
11.0 °	11.0	40.9
11.2 °	11.2	17.9
11.4 °	11.4	18.0
12.0 °	12.0	62.0
12.7 °	12.7	6.7
13.8 °	13.8	67.5
14.3 °	14.3	86.4
14.8 °	14.8	4.1
15.5 °	15.5	4.8
16.2 °	16.2	36.3
16.8 °	16.8	7.8
17.3 °	17.3	7.9
17.8 °	17.8	20.1
18.3 °	18.3	83.5
18.9 °	18.9	47.3
19.7 °	19.7	20.5
20.2 °	20.2	19.8
20.9 °	20.9	7.6
21.2 °	21.2	13.6
22.0 °	22.0	24.7
23.1 °	23.1	30.7
23.6 °	23.6	25.3
24.0 °	24.0	27.5
24.5 °	24.6	15.3
25.1 °	25.1	58.4
25.8 °	25.8	9.8
26.5 °	26.5	31.1
27.2 °	27.2	43.4
27.5 °	27.5	12.3
27.8 °	27.8	12.7
28.5 °	28.5	17.6
28.7 °	28.7	11.6
29.1 °	29.1	21.1
30.0 °	30.0	25.8
30.3 °	30.3	23.8
30.5 °	30.5	16.1

[0175]

[0176] 표 8: 0% RH에서 샘플 2의 XRPD 피크(패턴 2)

캡션	각도 (2 θ)	강도 (%)
6.3 °	6.3	100.0
8.2 °	8.3	6.0
9.8 °	9.8	19.1
11.5 °	11.5	11.5
12.1 °	12.1	6.1
12.5 °	12.5	32.9
13.4 °	13.4	21.7
13.8 °	13.8	3.8
14.6 °	14.6	2.1
15.4 °	15.4	23.5
15.8 °	15.8	14.2
17.4 °	17.4	13.9
17.8 °	17.8	8.0
18.3 °	18.3	23.3
18.8 °	18.8	13.3
19.9 °	19.9	16.1
20.3 °	20.3	7.4
21.1 °	21.1	13.2
21.5 °	21.5	6.3
21.9 °	21.9	15.8
22.5 °	22.5	14.6
23.0 °	23.0	15.1
23.9 °	23.9	7.0
24.7 °	24.7	10.9
25.0 °	25.0	18.2
25.5 °	25.5	6.7
26.2 °	26.2	9.9
27.0 °	27.0	6.2
28.0 °	28.0	18.3
29.3 °	29.3	4.8
29.9 °	29.9	20.4
30.3 °	30.3	6.4

[0177]

[0178] 표 9: 92% RH에서 샘플 2의 XRPD 피크(패턴 3)

캡션	각도 (2 θ)	강도 (%)
5.8 °	5.8	100
8.1 °	8.1	10
9.5 °	9.5	35.2
11.5 °	11.5	33.6
12.4 °	12.4	29.5
12.6 °	12.7	22
13.1 °	13.1	34.5
13.6 °	13.6	13.1
15.1 °	15.1	34.8
16.1 °	16.1	16.4
16.9 °	16.9	6.7
17.4 °	17.4	19
18.0 °	18.0	17.5
18.4 °	18.4	9.7
18.9 °	18.9	19.1
19.9 °	19.9	11.4
21.3 °	21.3	50.1
21.7 °	21.7	27.5
22.4 °	22.4	19.3
22.8 °	22.8	29.9
23.3 °	23.3	40
24.2 °	24.2	22.2
24.8 °	24.8	41.8
25.4 °	25.4	18
26.2 °	26.2	19.5
27.4 °	27.4	26.9
27.6 °	27.6	23.3
28.9 °	28.9	11.1
29.3 °	29.3	10.2
30.5 °	30.5	14.3

[0179]

[0180]

형태 1은 GVS전 및 후 형태 1 샘플의 변경되지 않은 XRPD 패턴(패턴 1)에 의해 확인된 바와 같이, GVS에서 40℃/75% RH에서 1주 동안 저장 후 및 0 내지 90% RH에 노출 후에 안정하였다. 그러나, 형태 1은 25℃/97% RH에서 1주 동안 저장 후에 형태 3으로 변환되었다.

[0181]

형태 1은 GVS 데이터에 나타난 바와 같이 0 내지 90% RH에서 비교적 비-흡습성을 나타내었다(도 5a 및 도 5b). GVS 분석 전 및 후 XRPD 패턴에 있어서 어떠한 변화도 관찰되지 않았다(도 3d).

[0182]

형태 1은 40℃/75% RH에서 7일 동안 저장에 대해 안정하였지만(XRPD 분석으로부터), 25℃/97% RH에서 7일 동안 저장은 수화된 상태 형태 3으로의 변환을 야기시켰다(도 3b 참조).

[0183]

상승된 조건에서 샘플 1 및 샘플 2의 저장 시에 얻어진 새로운 패턴의 오버레이는 도 4c에 제공되며, 이는 실질적으로 형태 3과 일치한다. 중요하게, 이는 HighRH에 장기 노출 시에, 샘플 1(형태 1)이 수화물 형태 3으로 변환되었음을 나타낸다.

[0184]

HighRH(90% 초과)에 노출 시에 샘플 1(형태 1)의 습도 거동을 추가로 탐구하기 위하여, 맞춤 GVS 실험을 설계하고 수행하였다. 초기에, 샘플을 90 및 이후에 95% RH에서 약 12시간 동안 유지시킴으로써 처리하여 수화물 형성이 관찰될 수 있는지의 여부를 관찰하였다(표 2의 단계 1 및 2의 HighRH 방법, 도 5c 및 도 5d).

[0185]

도 5c 및 도 5d(표 2의 단계 1 및 2의 HighRH 방법)는 95% RH에서 약 12시간 동안 유지하였을 때 샘플 1(형태 1)이 5 내지 6 중량%를 차지함을 나타내며, 이는 수화물 형성을 나타내었다. GVS 실험 후 샘플의 XRPD 분석(HighRH, 도 3e에서 적색)은 형태 1(도 3e에서 검정색)과 비교하여 유의미한 변화를 나타내었으며, 수화된 상태 형태 3 및 무수 형태 1 둘 모두와 유사성을 갖는다. 도 3e는 상태들의 혼합물 또는 샘플 1로부터 수화물 형태로의 불완전환 변환을 제시하였다.

- [0186] 수화된 형태의 안정성을 시험하기 위하여, GVS 방법 HighRH_Desorp_3을 탈착 단계 및 후속 흡착으로 설계하였다(단계 1 내지 4를 갖는 표 2 참조, 도 5e 및 5f).
- [0187] 도 5e 및 5f에서 GVS 데이터는, 수화된 상태(95% RH에서)가 거의 0% RH까지 탈착에 대해 안정하였으며, 및 0 내지 40% RH의 흡착 시에, 샘플이 무수 형태 1로 다시 변환되지 않고 대신에 새로운 상태(수화물과 무수의 혼합물을 나타냄)로 비가역적으로 변환됨을 나타낸다. 또한, 0 내지 40%의 흡착 단계의 형상은 형태 2의 형상과 매우 유사한 것으로 관찰되었다(도 6a 참조). GVS 실험 후 샘플의 XRPD 분석('HighRH_Desorp_3')은 방사형 피크에 의해 나타낸 바와 같이, 형태 1과 형태 3의 혼합물이 나타남(도 3e 참조)을 확인하였다(무수 또는 수화된 형태의 XRPD 패턴으로 존재하는 피크를 나타냄). HighRH_Desorp_3의 GVS후 샘플 1에 대해 얻어진 XRPD 패턴은 녹색으로 나타낸다.
- [0188] 마지막으로, 무수 및 수화된 형태로의 완전한 변환을 보장하기 위하여, GVS 실험을 각각 0% RH에서의 탈착 단계 및 95% RH에서의 흡착 단계의 길이 둘 모두를 증가하도록 설계하였다(표 3). 상기에 논의된 HighRH 및 HighRH_Desorp_3 방법에서 샘플 1에 대한 동력학 플롯에서 관찰된 중량 안정화를 기초로 하여(도 5d 및 5f). 0% RH에서 800분 및 95% RH에서 1600분의 유지 시간을 선택하였다. 이러한 실험을 위해 이중 사이클을 또한, 기록하여 샘플이 형태 1로 되돌아가거나 혼합된 무수/수화된 중을 형성하는 지의 여부를 관찰하였다(표 3, 도 5g 및 5h 참조).
- [0189] GVS 데이터(도 5g 및 5h)는 0% RH에서 완전한 탈착 후에, 및 후속 재-탈착 후에, 샘플이 물을 연속적으로 흡수하였고 혼합된 무수/수화된 중을 형성함을 나타낸다. 이러한 중은 90 내지 95% RH에서 수화물(형태 3)로 변환되었으며, 이는 40%까지 탈착 동안 안정하게 잔류하였으며, 이의 미반에서 샘플은 급격히 탈착하였다. 0 내지 40% RH에서의 후속 흡착 이후에, 이러한 단계-방식 전이가 이어졌으며, 이는 샘플 2의 GVS 등온선 플롯에서 명확하게 관찰되었다(도 6a 참조). 이러한 GVS 데이터는 샘플 1/형태 1 물질이 높은 RH(90% 초과)에 노출 하에서, 및 무수 상태(형태 2)와 수화된 상태(형태 3) 사이에 평형상태로의 탈착 이동 시에 수화물(형태 3)로 비가역적으로 변환된다는 명백한 증거를 제공한다. GVS 실험 후 샘플의 XRPD 분석('HighRH_DoubleCycle_2')은 수화물(형태 3)의 형성을 확인하였다(도 3f 참조).
- [0190] 가변 습도에서 샘플 1 및 2의 다형성 거동을 완전히 특징분석하기 위해 그리고, '순수한' 무수 형태 1 및 형태 2 물질, 및 '순수한' 수화된 형태 3 물질에 대한 기준 XRPD 패턴을 수집하기 위하여, 가변 습도(VH) XRPD 실험을 샘플 1 및 2에 대해 수행하였다. 초기에, VH-XRPD 실험을 샘플 1을 사용하여 수행하였고, XRPD 회절도를 GVS 실험 동안 수집된 것과 함께, 선택된 습도 값에서 수집하였다(도 5e 및 5f 참조). XRPD 회절도를 초기에 주변 RH에서 수집하고, 이후에, 약 95% RH에서 24시간에 걸쳐 수집하고, 최종적으로, 0% RH에 대한 탈착 단계 동안 및 0% RH에서 10시간에 걸쳐 수집하였다(도 3c 참조). 전체 방법 세부사항은 하기 표 10에 제공된다.

[0191] 표 10: 샘플 1에 대한 VH 실험의 수집을 위한 실험 조건(샘플: J06994_D8_VH, 방법: P2803-06NOV15)

요망되는 습도	기록된 습도	측정된 지연(유지) 시간(시)	스캔 시간(시)
주변	53.7	0	0.69*
94	96.1	2	0.69
94	95.3	2	0.69
94	94.9	2	0.69
94	94.7	2	0.69
94	94.5	2	0.69
94	94.5	2	0.69
94	94.4	2	0.69
94	94.3	2	0.69
94	94.3	2	0.69
94	94.2	2	0.69
80	82.4	1	0.69
70	72.8	1	0.69
60	63.6	1	0.69
50	51.7	1	0.69
40	40.3	1	0.69
30	29.3	1	0.69
20	17.3	1	0.69
10	5.9	1	0.69
0	0	1	0.69
0	0	4	0.69
0	0	4	0.69
10	5.8	2	0.69
20	17.2	2	0.69
30	29.1	2	0.69
40	40.0	2	0.69

[0192]

[0193]

*: 각 스캔은 41 m 28 s(0.69 시간)이었다.

[0194]

VH-XRPD 실험은 약 95% RH에서 24시간에 걸쳐 출발 물질 샘플 1(형태 1)에서 수화된 상태(형태 3)로의 직접 변환을 나타내지 못할 수 있다(도 3c 참조). 그러나, 주변 RH 및 0% RH에서 출발 물질과 비교하여, 약 95% RH에서 관찰된 회절도 패턴에는 미묘한 변화가 존재하였다(방사형 피크 참조). 이러한 변화는 12도 2θ에서 쇼올더 및 19도 2θ에서 추가적인 피크를 포함하였고, 수화된 상태로의 느린 변환을 나타내었다(도 3c에서 25/97' 후 참조). 이에 따라, 형태 1은 GVS 데이터에 의해 지지되는 바와 같이, 시간에 따라 형태 3(수화물)으로 변환될 수 있다(도 5e 및 5f). VH-XRPD에서 더 느린 동력학에 대한 하나의 가능한 설명은 VH-XRPD 실험이 다양한 습도에 대한 노출된 표면 층에서 샘플의 결정 구조의 변화에 의존적이지 않았다는 것이며, GVS 실험은 샘플이 와이어 바스켓에 매달려 있을 때 샘플의 모든 표면이 노출될 수 있었다.

[0195]

공급된 물질의 열 분석은, 샘플 1이 무수이고(TGA 및 KF에 의함), 용융 또는 분해 전에 열적 사건을 가지지 않음을 나타내었다. 비교 시에, 샘플 2는 DSC에 의해 복잡한 열적 프로파일을 가지고(도 8b 참조), 수화물임을 확인하였다(TGA 및 KF에 의함). DSC 트레이스(trace)는 샘플 2가 주변에서 150℃까지 가열 시에 탈용매화되고, 약 157℃에서 용융되고, 약 187℃에서 재결정화됨을 나타내었다(도 8b 참조). TGA 데이터는 이러한 탈용매화 사건이 2분자의 물에 해당하는, 6.2 중량%의 손실에 해당함을 나타내었다.

[0196]

이에 따라, 가변 온도 XRPD(VT-XRPD) 실험을 수행하여 DSC에 의해 관찰된 샘플 2의 열 거동을 시험하였다(도 8b 참조). VT-XRPD 분석은, 샘플 2가 100℃ 초과에서 가열 시에 무수 상태(형태 2, 적색)로 변환되고 이후에 형태 1 물질(도 4d)로서 약 175℃에서 용융되고 재결정화(청색)됨을 나타낸다.

[0197]

이는 형태 2와 형태 3의 혼합물로서의 샘플 2가 175℃ 초과에서 재결정화에 의해 형태 1로 변환될 수 있음을 나타낸다. 그러나, 형태 1 물질이 높은 RH(90% 초과)에 노출 시에 수화물 형태 3으로 비가역적으로 변환된다는 것이 명확하다.

[0198]

VH-XRPD 실험을 또한, 샘플 2를 사용하여 수행하였으며, XRPD 회절도를 0% RH(표 12) 및 90% RH(표 11)에서 선택된 습도 값에서 수집하여, 각각 '순수한' 무수 형태 2 및 '순수한' 수화된 형태 3에 대한 기준 XRPD 패턴을 얻었다. 샘플 2에 대해 수집된 GVS 동력학 플롯(도 6b 참조)은 무수에서 수화된 형태로의 변환을 위한 비교적 빠른 동력학을 나타내었으며, 이에 따라, XRPD 패턴을 10 내지 14시간까지의 시점에서 수집하였다(도 4e 및 4f

참조).

표 11. 높은 RH에서 샘플 2에 대한 VH 실험의 수집을 위한 실험 조건(샘플: J06993_D8_VH_90, 방법: P2803-11NOV15)

요망되는 습도	기록된 습도	측정된 지연(보유) 시간 (시)	스캔 시간(시)
40	41.8	0	0.69
90	93.4	2	0.69
90	92.1	2	0.69
90	91.6	2	0.69
90	91.6	2	0.69

표 12. 0% RH에서 샘플 2에 대한 VH 실험의 수집을 위한 실험 조건(샘플: J06993_D8_VH_0, 방법: P2803-12NOV15)

요망되는 습도	기록된 습도	측정된 지연(보유) 시간 (시)	스캔 시간(시)
0	0	2	0.69
0	0	2	0.69
0	0	2	0.69
0	0	2	0.69
0	0	0.69	0.69

도 4e에 도시된 바와 같이, 샘플 2의 XRPD 패턴의 약간의 변화는 주변(42% RH) 및 92 내지 93% RH 사이에 관찰되었으며(방사형 피크 참조), 이는 수화된 상태로의 변환을 나타낸다(25℃/97% RH에서 저장후 XRPD 패턴에 의해 나타낸 바와 같음). 그러나, 동력학은 비교적 느리게 유지되었다. 이러한 관찰을 기초로 하여, 무수 샘플 2(0% RH에서)에 대한 XRPD 패턴을 진공 오븐에서 건조(RT, 8시간)한 후에 수집하였다(도 4f 참조). 0% RH에서 수집된 XRPD 패턴은 VT-XRPD 스테이지 상에서 100℃까지 가열시킴으로써 형성된 무수 샘플 2의 샘플과 일치하고(상기 실험 섹션 및 도 4d 참조), 이에 따라, 무수 형태 2에 대한 기준을 제공하였다.

샘플 2를 100℃까지 가열하였을 때 샘플 2에서 형태 3은 형태 2로 변환되었다. 샘플 2는 대략 160℃에서 용융하기 시작하고 175℃ 초과에서 형태 1로서 재결정화되었다. 샘플 1 및 2의 특징분석 데이터는 표 5에 요약되어 있다.

GVS 실험은, 샘플 2가 0% 내지 40% RH에서 6.7 중량%의 물질 흡수를 갖는 흡습성을 나타내고, 40% 초과 RH에서 상태를 유지함(40 내지 90% RH에서 2.0 중량%)을 나타낸다(도 6a 및 6b 참조). 이에 따라, 주변 RH 부근(예를 들어, 40 내지 65% RH)에서 샘플 2에 대한 무수와 수화된 상태 간에 평형 상태가 존재하였다.

샘플 2에 대해 수집된 XRPD 패턴은 측정 동안 지배적인 RH에 따라 달라졌다. GVS전 및 후의 XRPD 회절도에 대해(도 4g 참조), 형태 2와 형태 3의 혼합물이 0% 내지 90% RH(GVS후)에서 존재함을 나타내었다.

실시예 2. RAD1901-2HC1의 다형 형태의 용해도 평가

HPLC 바이알에서 24개의 용매 시스템(샘플 ID: A1 내지 A24)에서 RAD1901-2HC1의 샘플 1(XRPD에 의해 주로 형태 1이 나타남)에 대해 용해도 평가를 수행하였다. RAD1901-2HC1(25 mg)을 물질이 완전히 용해될 때까지 또는 최대 60 vol이 사용될 때까지 증가하는 부피의 용매로 처리하였다(표 13).

[0209] 표 13: RAD1901-2HC1의 형태 1에 대한 용해도 평가 및 다형체 스크린

샘플 ID	용매	10 vol.	20 vol.	40 vol.	60 vol.	5 ° C 까지 냉각됨	50/RT 성숙 후	증발	XRPD	도면 번호
A1	n-헵탄	X	X	X	X	N/A	X	N/A	형태 1	13A
A2	프로필 아세테이트	X	X	X	X	N/A	X	N/A	형태 1	13A
A3	에틸 아세테이트	X	X	X	X	N/A	X	N/A	형태 1	13A
A4	이소프로필 아세테이트	X	X	X	X	N/A	X	N/A	형태 1	13A
A5	MIBK	X	X	X	X	N/A	X	N/A	형태 1	13A
A6	2-프로판올	X	X	X	X	N/A	X	N/A	형태 3*	13C
A7	MEK	X	X	X	X	N/A	X	N/A	형태 1*	13A
A8	1-프로판올	X	X	X	X	N/A	X	N/A	형태 1	13A
A9	아세톤	X	X	X	X	N/A	X	N/A	형태 3*	13C
A10	에탄올	X	X	X	X	N/A	X	N/A	형태 1	13A
A11	디메틸 설펝사이드	S				S	N/A	S	S	-
A12	물	+/-	S			S	N/A	Solid	형태 3	13C
A13	TBME	X	X	X	X	N/A	X	N/A	형태 1	13B
A14	1,4-디옥산	X	X	X	X	N/A	X	N/A	형태 1	13B
A15	톨루엔	X	X	X	X	N/A	X	N/A	형태 1	13B
A16	1,2-디메톡시에탄	X	X	X	X	N/A	X	N/A	형태 1	13B
A17	테트라하이드로푸란	X	X	X	X	N/A	X	N/A	형태 1	13B (THF)
A18	디클로로메탄	X	X	X	X	N/A	X	N/A	형태 1	13B
A19	아세토니트릴	X	X	X	X	N/A	X	N/A	형태 1	13B (ACN)
A20	메탄올	+/-	S			관상 결정	N/A	N/A	형태 3	13C
A21	니트로메탄	X	X	X	X	N/A	S	고체	형태 1	13B
A22	10% 물/EtOH	+/-	S			일부 결정	N/A	N/A	형태 3*	13C
A23	10% 물/IPA	X	X	+/-	S	S	N/A	고체, 녹색 용액	형태 3	13C
A24	10% 물/THF	X	X	+/-	S	S	N/A	고체	형태 3	13C

[0210] 범례: X = 현탁액; S = 용액; +/- = 거의 용해됨; * = 불량한 결정질; N/A = 해당 없음

[0211] 각 용매의 첨가 후에, 시스템을 25°C에서 5 내지 10분 동안 교반하고, 이후에, 50°C에서 5 내지 10분 동안 흔들어 주고, 관찰을 수행하였다. 새로운 분취량의 용매의 첨가 전에 샘플을 실온에서 5분 동안 정지시켰다. 평가를 완료한 후에, 얻어진 현탁액을 하기에 기술되는 바와 같이, 성숙(maturation)시키고, 투명한 용액을 냉각시키고 (cooling), 서서히 증발시켰다(evaporation). 성숙, 냉각 및 증발 실험으로부터 회수된 모든 고체를 고해상도 XRPD에 의해 분석하였다.

[0212] 용해도 평가 동안 얻어진 현탁액을 성숙 챔버에서 50°C 내지 RT에서 최대 5일 동안(사이클 당 8시간) 흔들어 줌으로써 성숙시켰다. 이후에, 혼합물을 실온에서 10분 동안 정지시켰다. 얻어진 고체를 여과하고, 공기 건조시키고, XRPD에 의해 분석하였다. 성숙 동안 얻어진 투명한 용액을 주변 조건에서 증발시키고, 얻어진 잔부를 XRPD에 의해 분석하였다.

[0213] 용해도 평가의 과정 동안 얻어진 투명한 용액을 Polar Bear 디바이스 상에서 50°C에서 5°C까지 0.1°C/분으로 냉각시켰다. 냉각 시에 얻어진 고체를 바이알로부터 회수하고, 공기 건조시키고, XRPD에 의해 분석하였다. 고체가 얻어지지 않은 경우에, 용액을 고체가 주변 조건에서 나타날 때까지 바이알의 셉텀 캡 내로 삽입된 니들을 통해 서서히 증발시키고, 얻어진 고체를 여과하고, 공기 건조시키고, XRPD에 의해 분석하였다.

[0214] 상이한 용매 시스템에서 샘플 1의 용해도 평가는, 화합물이 알코올, 에스테르, 및 탄화수소 용매에서 낮은 용해도를 갖지만, 물에서 매우 가용성을 나타내었다. 성숙, 냉각 및 증발 후에 회수된 고체의 XRPD 분석(표 13에

서 나열된 용매 중)은 무수 형태 1 또는 수화된 형태 3이 형성됨을 확인하였다(도 13a 내지 13c). 실시예 1에서 샘플 1의 고체-상태 특징분석과 일치하게, 물 또는 물/용매 시스템에서의 슬러리화는 수화된 상태, 형태 3을 형성하였다. 패턴 3은 또한, 2-프로판올, 아세톤 및 메탄올에서의 슬러리화로부터 관찰되었지만, 수화물이 용매 스톱 용액 중에 존재하는 잔류 물로부터 얻어질 가능성이 있다(무수 용매는 이러한 스크린에서 사용되지 않음).

이러한 스크리닝 실험 동안, 하나의 샘플(A20)이 플레이트 모폴로지의 결정을 형성함(도 9b 참조)을 나타내었고, 단결정 분석으로 처리하였다. 그러나, 이러한 결정은 단결정이 아닌, 스택(stack)으로서 존재하는 것으로 나타났고(SEM에 의해 확인됨, 도 11a 내지 11c 참조), 이에 따라, SCXRD에 의해 수집하기에 적합하지 않았다. XRPD에 의한 결정의 분석은, 물질이 수화된 상태와 일치하였고 패턴 3과 가장 밀접하게 닮았다는 것을 확인하였다(도 13c).

실시예 3. 비정질 RAD1901-2HC1의 제조 및 특징분석

A) 비정질 RAD1901-2HC1의 제조 및 특징분석

RAD1901-2HC1의 샘플 1이 물 및 t-부탄올/물(1:1)에서 높은 용해도를 나타내기 때문에, 비정질 RAD1901-2HC1을 동결건조에 의해 이러한 용매 각각으로부터 제조하였다. RAD1901-2HC1(100 mg)을 섬광 바이알(scintillation vial) 및 물질의 용해를 위해 시험되는 적절한 용매 시스템 내에 배치시켰다. 물 또는 t-부탄올/물(1:1)(20 내지 30 vol., 2 내지 3 mL)을 RT에서 샘플에 첨가하고, 혼합물을 용해될 때까지 와류시키고, 여과하여 임의의 나머지 고체 입자를 제거하였다. 용액을 드라이 아이스/아세톤 배스에서 냉동시키고, 용매를 동결건조에 의해 제거하였다. 얻어진 고체를 XRPD에 의해 비정질 함량(도 14a), IC에 의해 반대 이온 확인, HPLC 및 NMR에 의해 순도, 및 TGA 및 DSC에 의해 열 성질에 대해 분석하였다(표 14).

표 14 동결건조에 의해 형성된 비정질 RAD1901-2HC1에 대한 특징분석 데이터

기술/샘플 ID	수 중 동결건조	t-부탄올/물(1:1) 중 동결건조
XRPD	비정질 (도 14a)	비정질 (도 14a)
¹ H-NMR	출발 물질과 일치함 (도 15)	출발 물질과 일치함, 0.3 당량 잔류 t-부탄올 (도 15)
HPLC (순도 %)	99.3% AUC	99.2% AUC
DSC	25 °C에서 140 °C까지 넓은 흡열, 149 °C에서 흡열(개시)(도 16a)	25 °C에서 140 °C까지 넓은 흡열, 103 °C에서(개시) 및 149 °C에서 흡열(개시)(도 16a)
TGA	RT에서 190 °C까지 6.5 중량% 손실(도 16b)	2 단계: RT에서 120 °C까지 5.3 중량% 손실 및 120 °C에서 190 °C까지 1.8 중량% 손실(도 16b)
IC	평균 = 1.79 (TGA에 대해 조정된 중량 손실 = 1.93)	평균 = 1.79 (TGA에 대해 조정된 중량 손실 = 1.92)
mDSC	넓은 흡열 0-150 °C는 임의의 T _g 를 마스킹함(도 16c)	넓은 흡열 0-100 °C는 임의의 T _g 를 마스킹함
25 °C/ 97% RH에서 저장후(10 일) XRPD	형태 3과 일치함 (도 14b)	형태 3과 일치함 (도 14b)
40 °C/ 75% RH에서 저장후(10 일) XRPD	형태 3과 일치함 (도 14c)	형태 3과 일치함 (도 14c)

B) 비정질 RAD1901-2HC1의 대용량 제조

비정질 RAD1901-2HC1의 대용량 제조에서, RAD1901-2HC1(600 mg)을 물(20 vol., 12 mL) 중에 용해시키고, 여과하여 임의의 잔류 고체 입자를 제거하였다. 이후에, 용액을 24개의 HPLC 바이알 내에 분취하고, 드라이 아이스/아세톤 배스에서 냉동시키고, 용매를 동결건조에 의해 제거하였다. 동결건조에 의해 형성된 고체를 실시예 4에서 용해도 평가 및 다형체 스크린에서 직접적으로 사용하였다.

실시예 4. 비정질 RAD1901-2HC1의 용해도 평가 및 다형체 스크린

A) 비정질 RAD1901-2HC1의 용해도 평가 및 다형체 스크린

실시예 3B에 기술된 바와 같이 제조된 비정질 RAD1901-2HC1을 용해도 평가 및 다형체 스크린에서 직접적으로 사용하였다(표 15). XRPD 패턴을 다른 용매를 사용하여 제조된 비정질 RAD1901-2HC1에 대해 추가로 획득하였다.

[0226] 표 15 비정질 RAD1901-2HC1에 대한 용해도 평가 및 다형체 스크린

샘플 ID	용매	10 vol.	25 ° C에서 성숙후	25 ° C에서 성숙후 PLM	25 ° C후 XRPD	50 ° C에서 성숙후	50 ° C/RT 후 XRPD	도면 번호
B1.	n-헵탄	X	X	결정 X가 보이지 않음	N/A	X	비정질	17d
B2.	프로필 아세테이트	X	X	결정 X가 보이지 않음	N/A	X	형태 2/3	17b
B3.	에틸 아세테이트	X	X	결정 X가 보이지 않음	N/A	X	형태 2/3	17b
B4.	이소프로필 아세테이트	X	X	결정 X가 보이지 않음	N/A	X	형태 2/3	17b
B5.	MIBK	X	X	결정 X가 보이지 않음	N/A	X	형태 3	17b
B6.	2-프로판올	X	X	결정 X가 보이지 않음	N/A	X	형태 1 ⁺	17d
B7.	MEK	X	X	결정 X가 보이지 않음	N/A	X	형태 1 ⁺	17d
B8.	1-프로판올	X	X	결정 X가 보이지 않음	N/A	결정질 물질	형태 1	17a
B9.	아세톤	X	X	결정 X가 보이지 않음	N/A	X	형태 1*	17d
B10.	에탄올	X	X	결정 X가 보이지 않음	N/A	미세 결정	형태 1	17a
B11.	디메틸 설펍사이드	S	S	S	N/A	S	S	-
B12.	물	S	X	미세 니들	형태 3	라스 결정	형태 3	17c
B13.	TBME	X	X	복굴절 고체	비정질	일부 결정	불량한 결정질	17d
B14.	1,4-디옥산	X	X	결정 X가 보이지 않음	N/A	X	불량한 결정질	17d
B15.	톨루엔	X	X	결정 X가 보이지 않음	N/A	미세 결정	형태 3	17b
B16.	1,2-디메톡시에탄	X	X	결정 X가 보이지 않음	N/A	결정질 물질	형태 3*	17c
B17.	테트라하이드로푸란	X	X	결정 X가 보이지 않음	N/A	미세 결정	형태 1*	17a (THF)
B18.	디클로로메탄	X	X	결정 X가 보이지 않음	N/A	결정질 물질	형태 3	17b
B19.	메탄올	X	결정	임방 결정	형태 3	그린 용액	N/A	17c
B20.	아세토니트릴	X	X	결정 X가 보이지 않음	N/A	결정질 물질	형태 1	17a
B21.	니트로메탄	X	X	임방/니들 결정	형태 1	니들 결정	형태 1	17a
B22.	10% 물/EtOH	S	S	니들/라스 결정	형태 3	그린 용액	N/A	17c
B23.	10% 물/IPA	X	X	미세 결정	형태 3	미세 결정	형태 3	17c
B24.	10% 물/THF	X	X	미세 결정	형태 3	미세 결정	형태 3	17c

범례: X = 현탁액; S = 용액; +/- = 거의 용해됨; * = 불량한 결정질; N/A = 해당 없음; +: 아마도 일부 형태 3 존재함

[0227]

[0228]

실시에 3B에서 기술된 바와 같은 비정질 RAD1901-2HC1의 다형체 스크린에서, 각 샘플의 분취액을 25°C에서 성숙 후 및 50°C/RT에서 성숙 후, 현미경 하에서 이의 모폴로지에 대해 시험하였다. 임의의 결정질 물질이 성숙 스테이지에서 관찰된 경우에, 얻어진 고체를 여과하고, 공기 건조시키고, 고해상도 XRPD에 의해 분석하였다. 다형체 스크린으로부터의 샘플의 XRPD 분석은 단지 3개의 독특한 패턴이 관찰될 수 있음을 나타낸다: 이전에 관찰된 형태 1, 2 및 3에 대한 패턴(도 17a 내지 도 17d). 일부 경우에, 샘플은 지배적인 RH에 따라, 2개의 고체 형태 간에 평형 상태를 갖는 샘플 2에서 형태 2와 3의 혼합물과 유사한, 다양한 다형 형태, 예를 들어, 형태 2와 형태 3의 혼합물인 것으로 나타났다(도 17b 및 17c).

[0229]

유사하게, 2-프로판올 및 MEK로부터 제조된 샘플은 무수 형태 1과 수화된 형태 3 물질의 혼합물을 함유할 수 있다(도 17d).

[0230]

PLM 이미지는 메탄올에서의 냉각(도 18a), 물에서의 성숙(도 18b), 또는 니트로메탄에서의 성숙(도 18c), 각각을 통해 실시에 3b에서 기술된 바와 같이 제조된 비정질 RAD1901-2HC1을 사용하여 다형체 스크린 동안 얻어진 결정에 대해 얻었다(도 18).

[0231]

고해상도 XRPD 데이터를 수집함에도 불구하고, 일부 샘플은 또한, 불량한 결정질을 나타내며, 이의 패턴은 명확하게 지정될 수 있지 않고 형태 1과 매우 닮았다(도 17d). 이에 따라, 비정질 RAD1901-2HC1을 사용한 이러한 스크린에서 추가적인 새로운 패턴이 관찰되지 않았다.

[0232]

B) 물/유기 용매 시스템에서 비정질 RAD1901-2HC1의 용해도 평가

[0233]

비정질 RAD1901-2HC1의 샘플을 다양한 비율의 물을 함유한 물/유기 용매 혼합물에서 제조하였다. 선택된 유기 용매는 무수 에탄올, 메탄올 및 에틸 아세테이트이다. 물/유기 용매 혼합물에서 물의 백분율은 생산 공정 동안 존재할 수 있는 물의 수준에 대한 한계를 두고 형태 1의 형성을 유지하기 위해 0 내지 10% (v/v)에서 달라질 수

있다. 이러한 물 활성 한계 이상에서, GVS 실험에 의해 나타난 바와 같이 수화된 형태 3이 얻어질 것이다(도 5g 및 19a 참조). 에틸 아세테이트에서 제조된 샘플이 무수 에틸 아세테이트, 또는 물 포화된 에틸 아세테이트에서 슬러리화되었다는 것이 유지되어야 한다.

[0234]

물/유기 용매 실험으로부터의 결과는 표 16 및 도 19a 내지 19c에 제공된다. 각 물/유기 용매 혼합물에 대한 물 활성 값은 표 16에 제공되고, 문헌[Bell, Halling, *Enzyme Microbiol. Technol.* **1997**, 20, 471]에 제공된 기준을 이용하여 계산되었으며, 이러한 문헌은 본원에 참고로 포함된다.

[0235]

표 16 비정질 RAD1901-2HC1에 대한 용해도 평가 및 다형체 스크린

샘플 ID	용매	물 활성	10 vol.	20 vol.	30 vol.	25 ° C에서 72 시간 동안 교반 후	XRPD	도면 번호
C1.	EtOH/H ₂ O (90:10)	0.58	S			X	형태 3	19a
C2.	EtOH/H ₂ O (95:5)	0.39	X			X	형태 1	19a
C3.	EtOH/H ₂ O (98:2)	0.20	X			X	형태 1	19a
C4.	EtOH/H ₂ O (99:1)	0.11	X			X	형태 1	19a
C5.	MeOH/H ₂ O (90:10)	0.33	S			S	S	
C6.	MeOH/H ₂ O (95:5)	0.19	S			결정	형태 3*	19b
C7.	MeOH/H ₂ O (98:2)	0.08	+/-			결정	형태 2	19b
C8.	MeOH/H ₂ O (99:1)	0.04	+/-			결정	형태 2	19b
C9.	에틸 아세테이트 (무수)	0.00	X	X	X	X	형태 1*	19c
C10.	물-포화된 에틸 아세테이트	0.77	X	X	X	X	형태 3	19c

[0236]

범례: X = 현탁액; S = 용액; +/- = 거의 용해됨; * = 불량한 결정질.

[0237]

물/유기 용매 실험은 물 활성 한계를 나타내며, 그 이상에서, 수화된 형태 3이 형성되었다. 비정질 RAD1901-2HC1의 샘플은 형태 1 물질로서 결정화된 무수 에탄올에서 제조된 실시예 3b로부터 얻었으며, 이는 비정질 샘플 1의 다형체 스크리닝 동안 얻어진 XRPD 패턴과 일치한다(표 15 참조). 또한, 에탄올 용매가 약물 정제 공정(에틸 아세테이트와 함께) 동안 RAD1901-2HC1의 형태 1 물질(샘플 1)의 생산에서 사용된다는 것이 알려져 있다. 물/에탄올로부터 형성된 결정은 5% 물/에탄올의 비율까지의 형태 1이었으며, 그 이상에서, 수화물 형태 3이 얻어졌다. 이는 0.39의 물 활성 한계와 동일하고(표 16 참조), 적어도 작은 스케일의, 최대 5%의 물이 형태 1을 형성하기 위해 약물 생산 공정 동안 존재할 수 있다는 것을 나타낸다.

[0238]

무수 메탄올에서 비정질 RAD1901-2HC1은 XRPD 패턴 2를 갖는 형태 2로서 결정화되었다. 이는 공급된 샘플 2의 배치와 일치하며, 이는 메탄올(및 에틸 아세테이트) 용매를 사용하여 RAD1901-2HC1의 단리 동안 형성하는 것으로 알려져 있다. 물/메탄올로부터 형성된 결정은 2% 물/메탄올의 비율 이하의 형태 2(무수)이었으며, 그 이상에서, XRPD 패턴 3을 갖는 수화물 형태 3이 형성되었다. 이는 0.08의 물 활성 한계와 같으며(표 16 참조), 이는 낮으며, 비교적 낮은(주변) RH에서, 형태 2 물질이 수화물 형태 3 또는 형태 2와 3의 혼합물로 변환시킨다는 관찰을 반영할 수 있다(GVS에 의함, 도 6a 참조).

[0239]

무수 에틸 아세테이트에서 비정질 RAD1901-2HC1의 슬러리화는 형태 1 물질의 결정을 형성하였으며, 이는 형태 1이 약물 생산 공정에서 에탄올 및 에틸 아세테이트 용매를 사용하여 단리될 수 있으며, 형태 2가 메탄올 및 에틸 아세테이트를 사용하여 형성될 수 있다는 관찰을 지지한다. 물-포화된 에틸 아세테이트가 0.77의 물 활성과 동일한, 2.7%(v/v) 초과 물(예를 들어, 20°C에서 3.3% 물)을 갖기 때문에, 물/에틸 아세테이트의 비율은 달라지지 않는다. 물-포화된 에틸 아세테이트에서의 슬러리화는 수화물 형태 3을 형성하였다.

[0240]

실시예 5. RAD1901-2HC1의 결정질 형태.

[0241]

실시예 6. 약 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서, 7.1도 2θ ± 0.2도 2θ에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HC1의 고체 형태.

[0242]

실시예 7. 약 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서, 7.1도 2θ ± 0.2도 2θ 및/또는 14.3도 2θ ± 0.2도 2θ에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HC1의 고체 형태.

[0243]

실시예 8. 약 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서, 7.1도 2θ ± 0.2도 2θ, 14.3도 2θ ± 0.2도 2θ 및 18.3도 2θ ± 0.2도 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된, 적어도 2개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HC1의 고체 형태.

[0244]

실시예 9. 약 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서, 7.1도 2θ ± 0.2도 2θ, 14.3도 2θ ± 0.2도 2θ, 18.3도 2θ ± 0.2도 2θ, 13.8도 2θ ± 0.2도 2θ 및 12.0도 2θ ± 0.2도 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된, 적어도 3개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HC1의 고체 형태.

- [0245] 실시예 10. 약 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서, $7.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $14.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $18.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $13.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $12.0^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $25.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 및 $18.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된, 적어도 4개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HC1의 고체 형태.
- [0246] 실시예 11. 약 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서, $7.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $14.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $18.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $13.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $12.0^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $25.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $18.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $27.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 및 $11.0^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된, 적어도 5개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HC1의 고체 형태.
- [0247] 실시예 12. 약 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서, $7.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $14.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $18.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $13.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $12.0^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $25.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $18.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $27.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $11.0^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 및 $16.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된, 적어도 5개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HC1의 고체 형태.
- [0248] 실시예 13. 약 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서, $7.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $14.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $18.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $13.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $12.0^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $25.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $18.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $27.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $11.0^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 및 $16.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된, 적어도 7개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HC1의 고체 형태.
- [0249] 실시예 14. 약 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서, $7.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $14.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $18.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $13.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $12.0^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $25.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $18.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $27.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $11.0^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 및 $16.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된, 적어도 8개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HC1의 고체 형태.
- [0250] 실시예 15. 약 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서, $7.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $14.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $18.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $13.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $12.0^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $25.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $18.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $27.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $11.0^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 및 $16.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된, 적어도 9개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HC1의 고체 형태.
- [0251] 실시예 16. 약 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서, $7.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $14.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $18.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $13.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $12.0^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $25.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $18.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $27.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $11.0^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 및 $16.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HC1의 고체 형태.
- [0252] 실시예 17. 약 상대 습도 0%에서 실질적으로 도 3g에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HC1의 고체 형태.
- [0253] 실시예 18. 218.2°C 에서 용융 개시 및 232.1°C 에서 흡열 피크를 포함하는 시차주사 열량 측정(DSC) 써모그램을 갖는, RAD1901-2HC1의 고체 형태.
- [0254] 실시예 19. 실시예 18에 있어서, 실질적으로 도 7의 하부 도면에 도시된 바와 같은 시차주사 열량 측정(DSC) 써모그램을 갖는 고체 형태.
- [0255] 실시예 20. 실질적으로 도 7의 상부 그래프에서 도시된 바와 같은 열중량 분석(TGA)을 갖는 RAD1901-2HC1의 고체 형태.
- [0256] 실시예 21. RAD1901의 총량의 적어도 5% w/w가 이전 실시예 중 어느 하나의 고체 형태인 RAD1901을 포함하는 조성물.
- [0257] 실시예 22. RAD1901의 총량의 적어도 25% w/w가 이전 실시예 중 어느 하나의 고체 형태인 RAD1901을 포함하는 조성물.
- [0258] 실시예 23. RAD1901의 총량의 적어도 50% w/w가 이전 실시예 중 어느 하나의 고체 형태인 RAD1901을 포함하는 조성물.
- [0259] 실시예 24. RAD1901의 총량의 적어도 90% w/w가 이전 실시예 중 어느 하나의 고체 형태인 RAD1901을 포함하는 조성물.

- [0260] 실시예 25. RAD1901의 총량의 적어도 95% w/w가 이전 실시예 중 어느 하나의 고체 형태인 RAD1901을 포함하는 조성물.
- [0261] 실시예 26. RAD1901의 총량의 적어도 98% w/w가 이전 실시예 중 어느 하나의 고체 형태인 RAD1901을 포함하는 조성물.
- [0262] 실시예 27. 실시예 5 내지 26 중 어느 하나의 고체 형태 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제 조성물.
- [0263] 실시예 28. RAD1901-2HCl 및 용매를 포함하는 용액으로부터 침전시키거나, 용매 중에 RAD1901-2HCl을 슬러리화시키는 것을 포함하며, 용매는 실질적으로 메탄올이 존재하지 않는 유기 용매를 포함하며, 물의 함량은 5% v/v 이하인, 실시예 5 내지 27 중 어느 하나의 고체 형태를 제조하는 공정.
- [0264] 실시예 29. 실시예 28에 있어서, 용매가 n-헵탄, 프로필 아세테이트, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 이소부틸 케톤(MIBK), 메틸 에틸 케톤(MEK), 1-프로판올, 에탄올, t-부틸 메틸 에테르(TBME), 1,4-디옥산, 톨루엔, 1,2-디메톡시에탄, 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 아세토니트릴, 니트로메탄, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 공정.
- [0265] 실시예 30. 유방암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에 실시예 5 내지 26 중 어느 하나의 고체 형태를 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0266] 실시예 31. 실시예 30에 있어서, 상기 유방암이 ER+인 방법.
- [0267] 실시예 32. 난소암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에 실시예 5 내지 26 중 어느 하나의 RAD1901-2HCl의 고체 형태를 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0268] 실시예 33. 약 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서, $6.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HCl의 고체 형태.
- [0269] 실시예 34. 약 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서, $6.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 및/또는 $12.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HCl의 고체 형태.
- [0270] 실시예 35. 약 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서, $6.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $12.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 및 $15.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된, 적어도 2개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HCl의 고체 형태.
- [0271] 실시예 36. 약 상대 습도 0%에서, 2-세타의 측면에서, $6.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $12.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $15.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $18.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 및 $13.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된, 적어도 3개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, RAD1901-2HCl의 고체 형태.
- [0272] 실시예 37. 약 상대 습도 0%에서 실질적으로 도 4h에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 RAD1901-2HCl의 고체 형태.
- [0273] 실시예 38. 실시예 32 내지 37 중 어느 하나에 따른 고체 형태 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제 조성물.
- [0274] 실시예 39. 수화물인 RAD1901-2HCl의 고체 형태.
- [0275] 실시예 40. 실시예 39에 있어서, 2수화물인 RAD1901-2HCl의 고체 형태.
- [0276] 실시예 41. 실시예 39 또는 40에 있어서, 약 상대 습도 92%에서, 2-세타의 측면에서, $5.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 고체 형태.
- [0277] 실시예 42. 실시예 39 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 약 상대 습도 92%에서, 2-세타의 측면에서, $5.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 및/또는 $21.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 고체 형태.
- [0278] 실시예 43. 실시예 39 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 약 상대 습도 92%에서, 2-세타의 측면에서, $5.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $21.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 및 $24.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된, 적어도 2개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 고체 형태.
- [0279] 실시예 44. 실시예 39 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 약 상대 습도 92%에서, 2-세타의 측면에서, $5.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $21.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $24.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$, $23.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 및 $9.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$

2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된, 적어도 3개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 고체 형태.

[0280] 실시예 45. 실시예 39 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 약 상대 습도 92%에서, 2-세타의 측면에서, 5.8도 2 $\theta \pm 0.2$ 도 2 θ , 21.3도 2 $\theta \pm 0.2$ 도 2 θ , 24.8도 2 $\theta \pm 0.2$ 도 2 θ , 23.3도 2 $\theta \pm 0.2$ 도 2 θ , 12.1도 2 $\theta \pm 0.2$ 도 2 θ 및 9.5도 2 $\theta \pm 0.2$ 도 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된, 적어도 4개의 피크를 포함하는 X선 회절 패턴을 갖는 고체 형태.

[0281] 실시예 46. 비정질인 RAD1901-2HCl의 고체 형태.

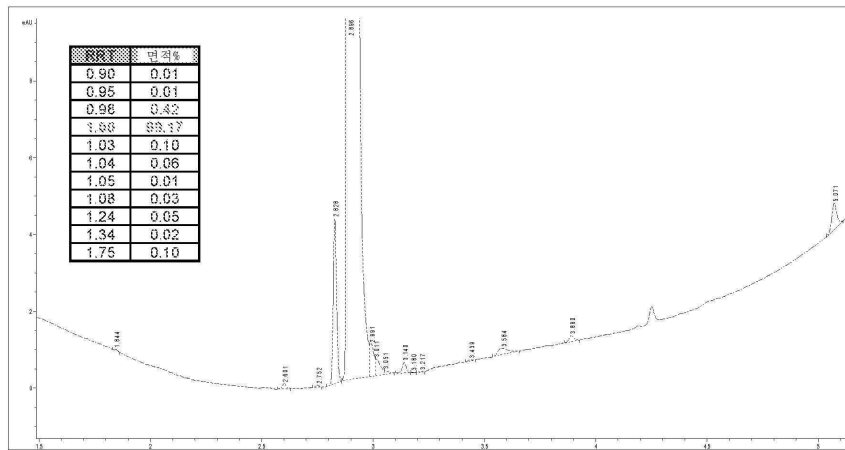
[0282] 실시예 47. 분산 매트릭스 중의 비정질 물질로서의 RAD1901-2HCl의 형태.

[0283] 실시예 48. 매트릭스 내에 분산된 400 mg 비정질 RAD1901-2HCl을 포함하는 정제.

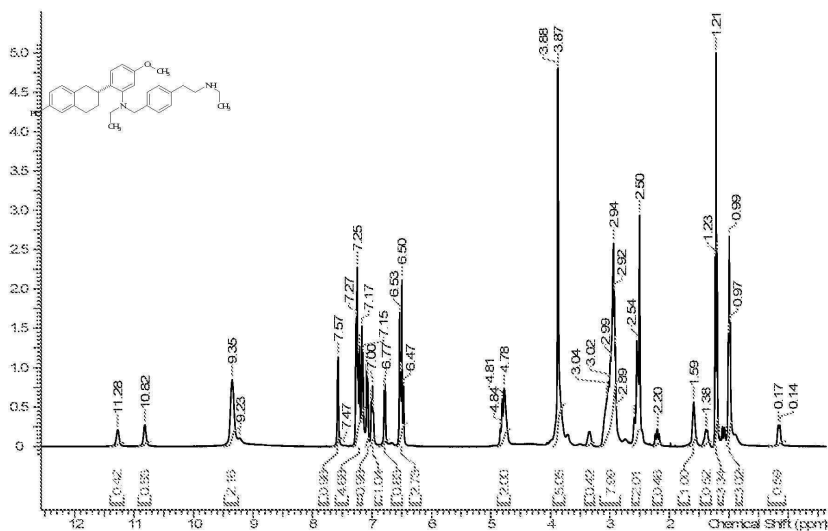
[0284] 본 발명의 특정 구체예가 본원에서 상세히 예시되고 기술되었지만, 본 발명은 이러한 것으로 제한되지 않는다. 상기 상세한 설명은 본 발명의 예시로서 제공되고, 본 발명의 임의의 제한을 구성하는 것으로서 해석되지 않아야 한다. 변형은 당업자에게 명백할 것이며, 본 발명의 사상으로부터 벗어나지 않는 모든 변형은 첨부된 청구범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

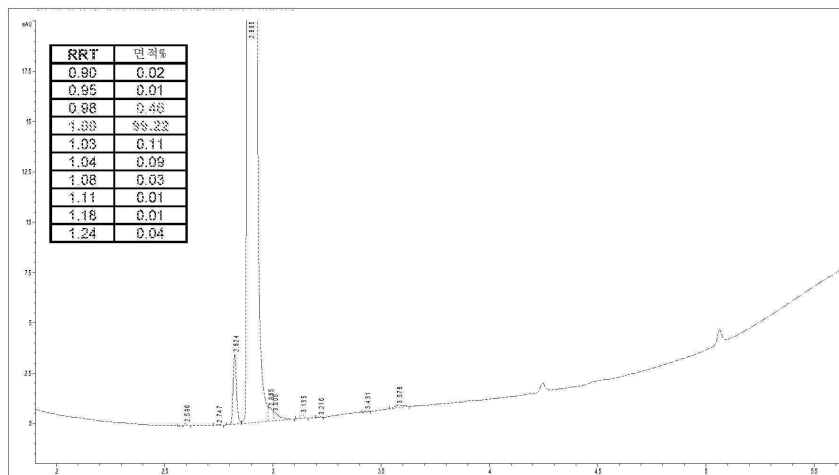
도면1a



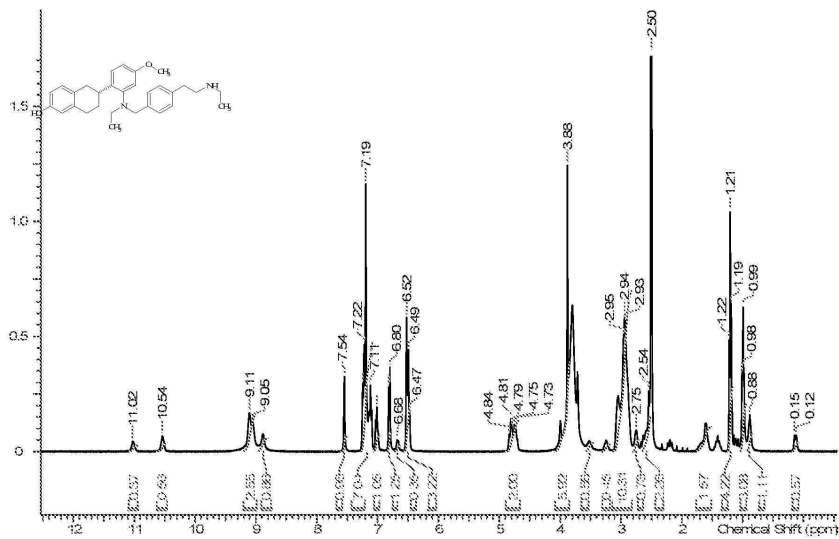
도면1b



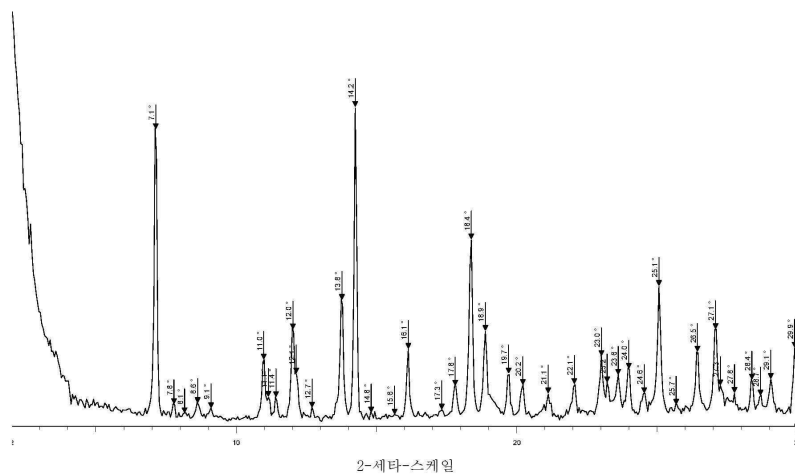
도면2a



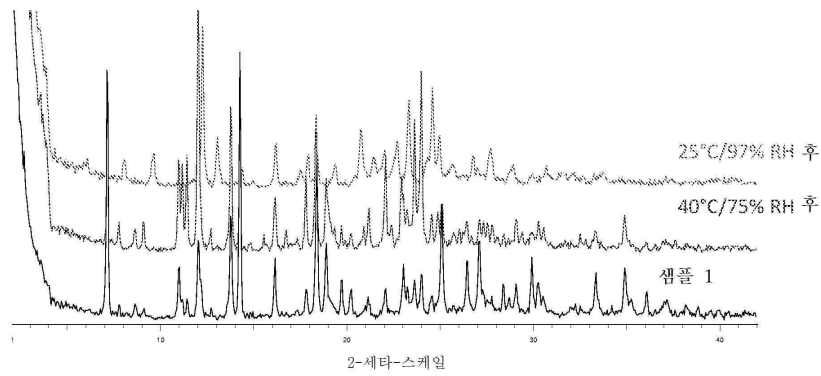
도면2b



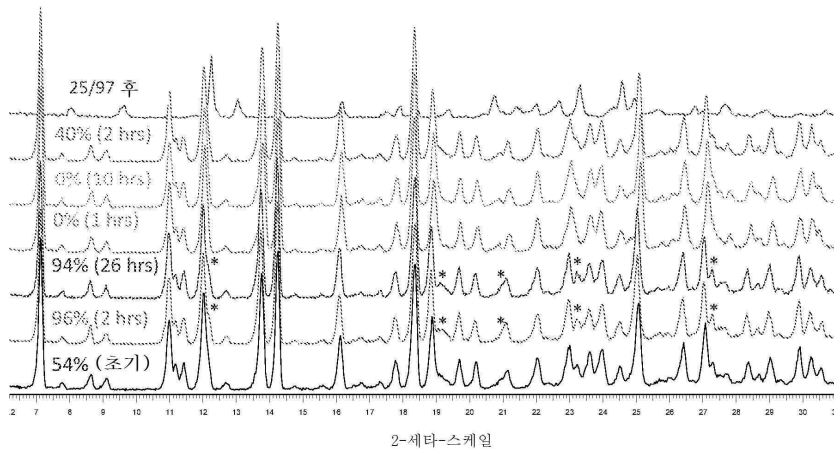
도면3a



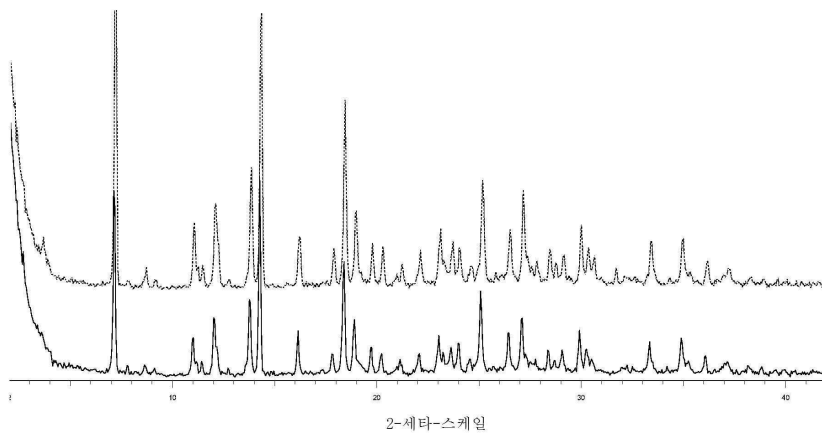
도면3b



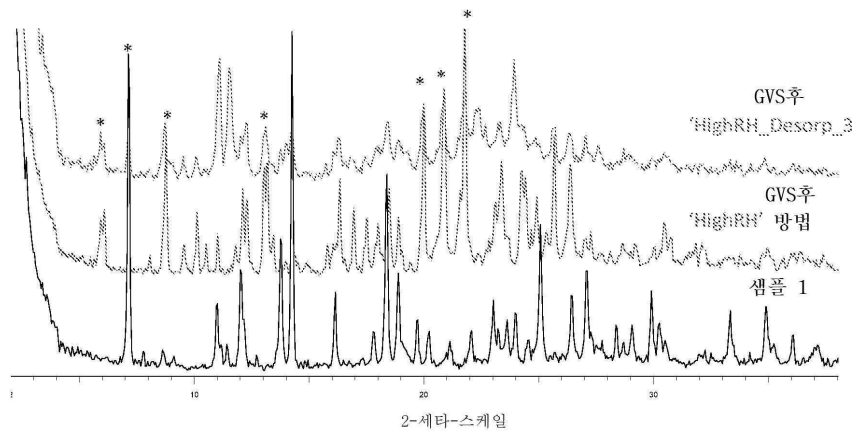
도면3c



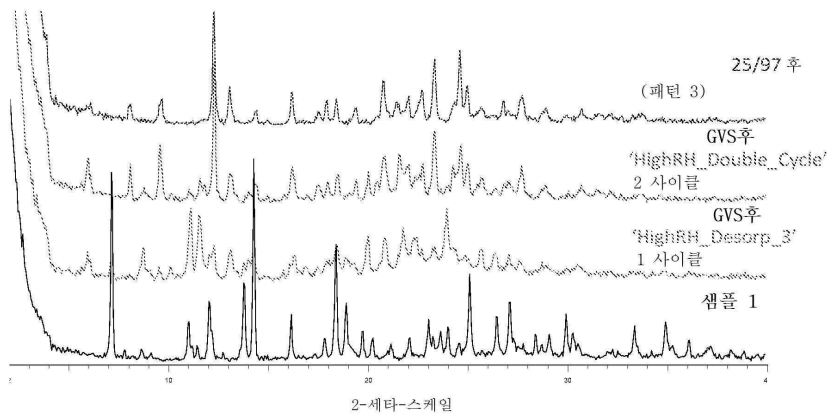
도면3d



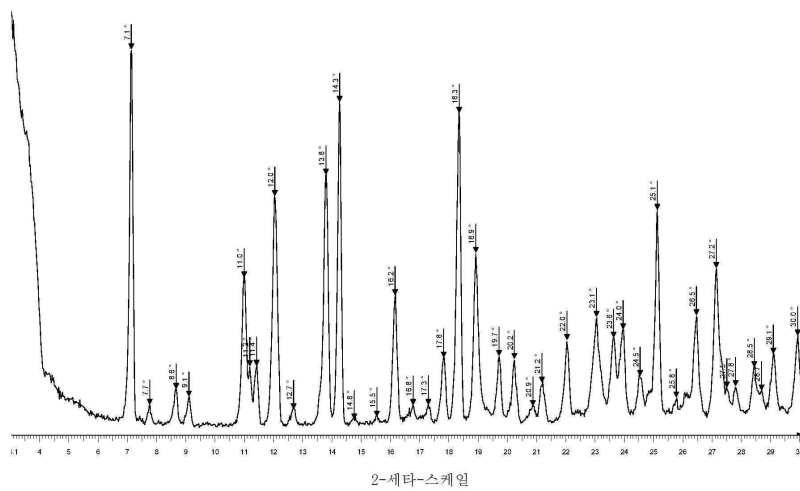
도면3e



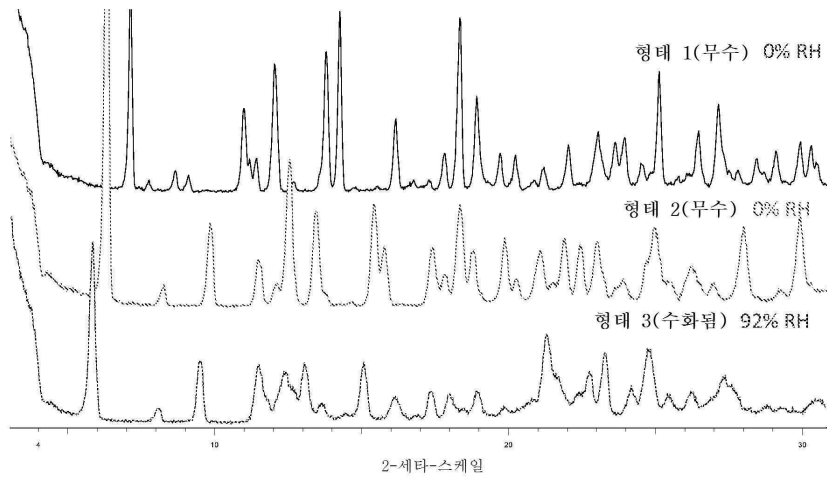
도면3f



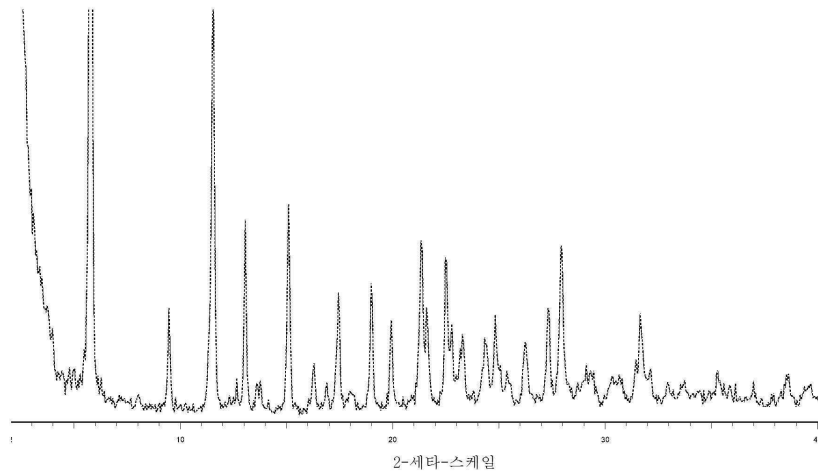
도면3g



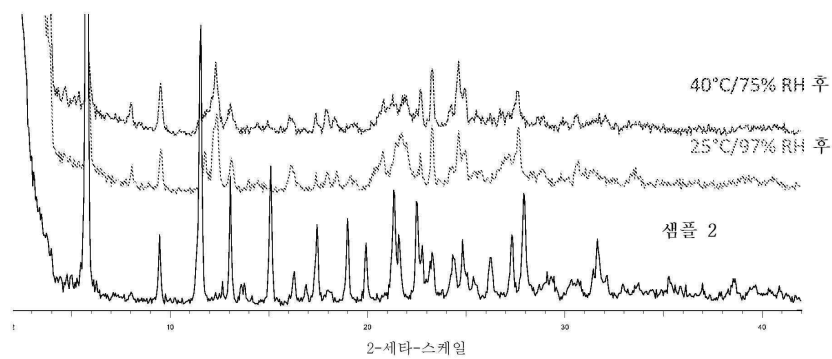
도면3h



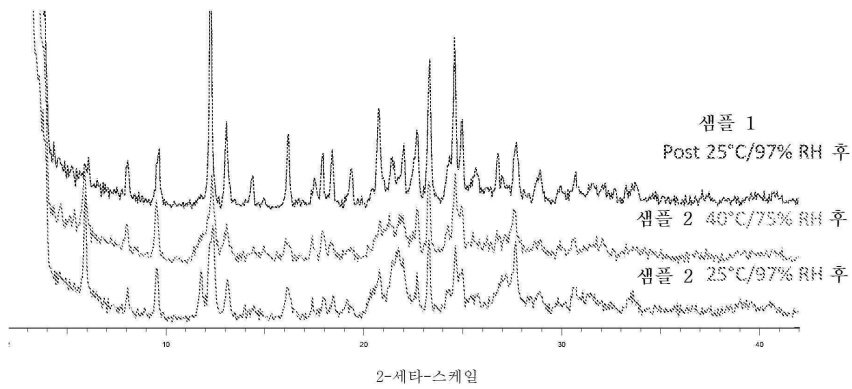
도면4a



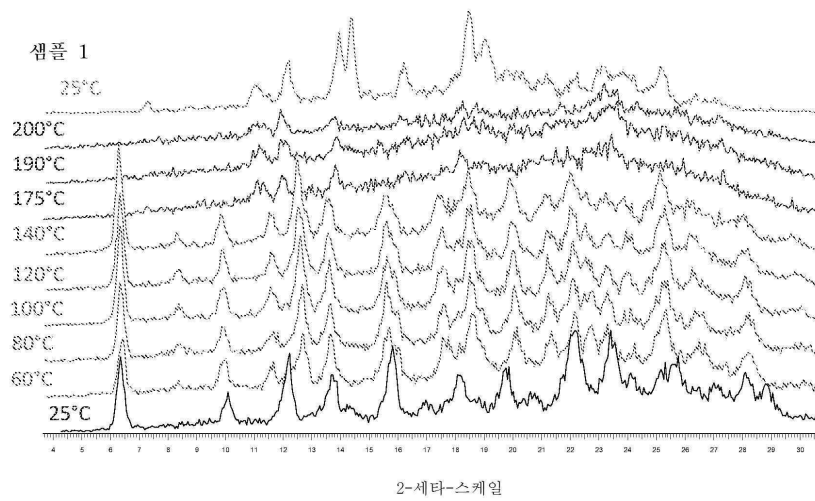
도면4b



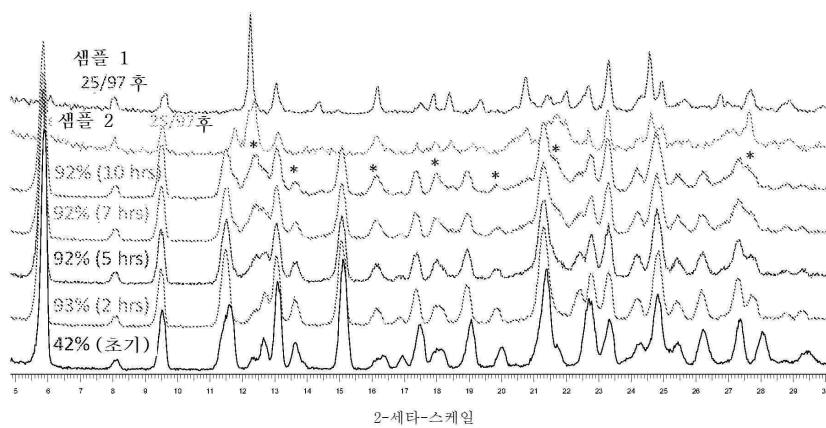
도면4c



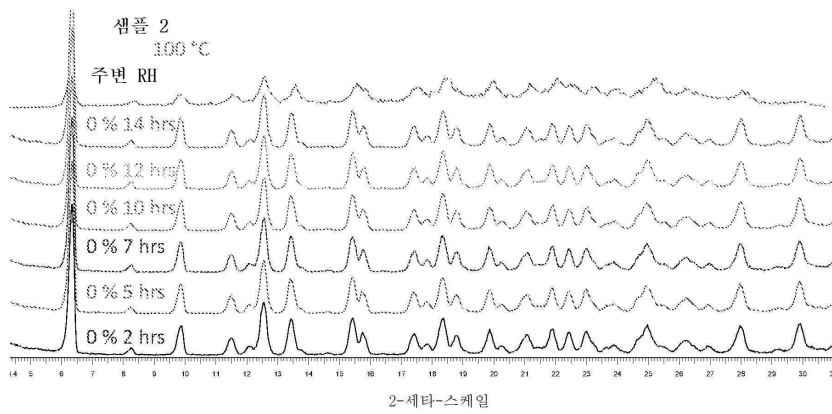
도면4d



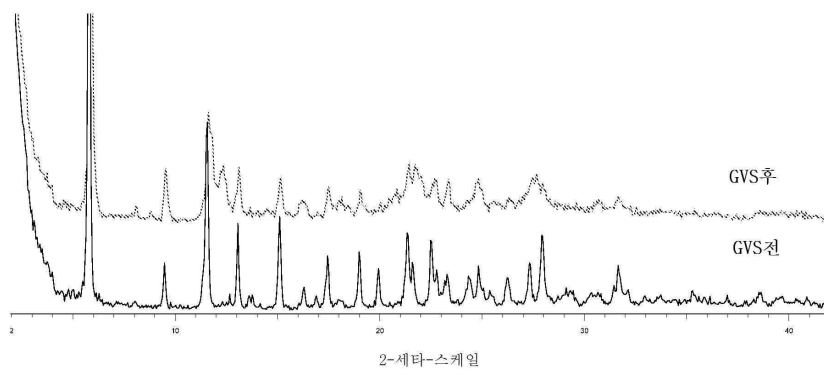
도면4e



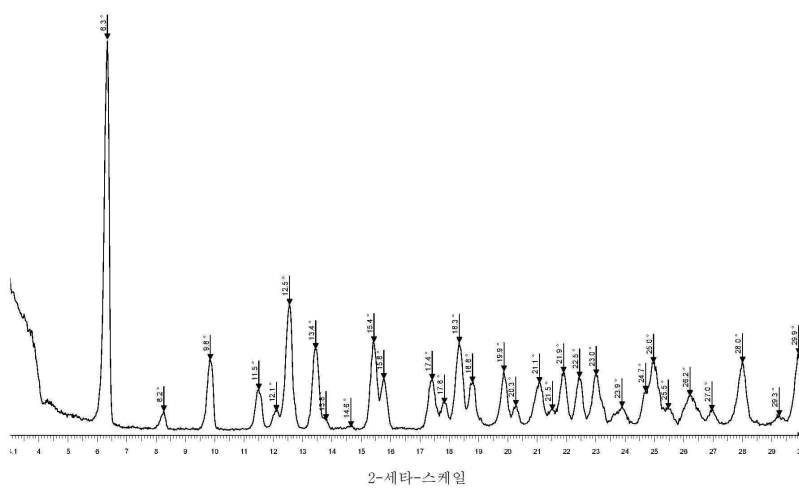
도면4f



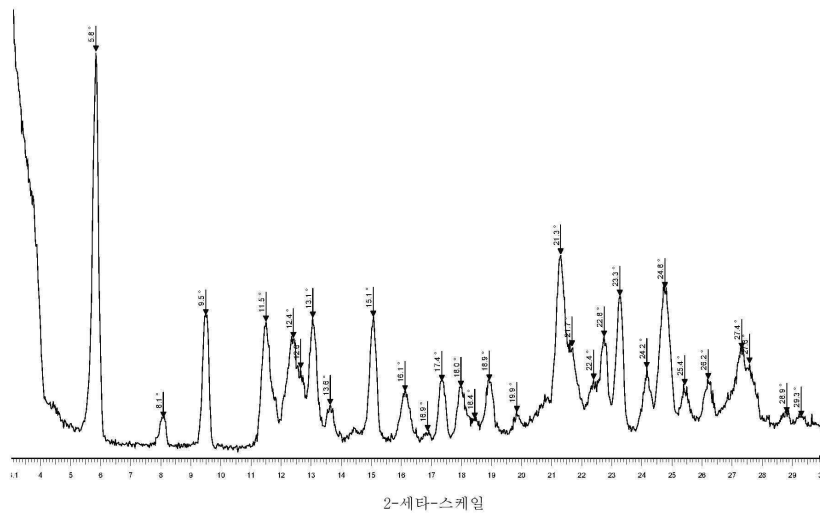
도면4g



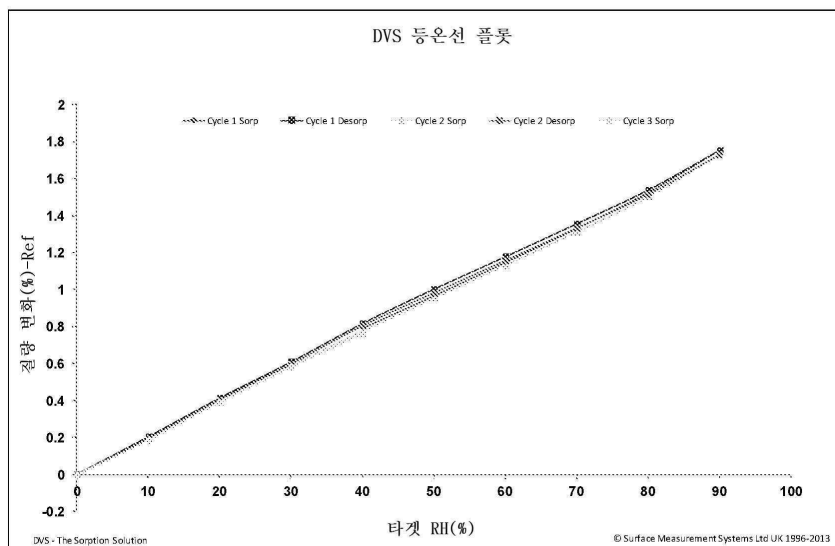
도면4h



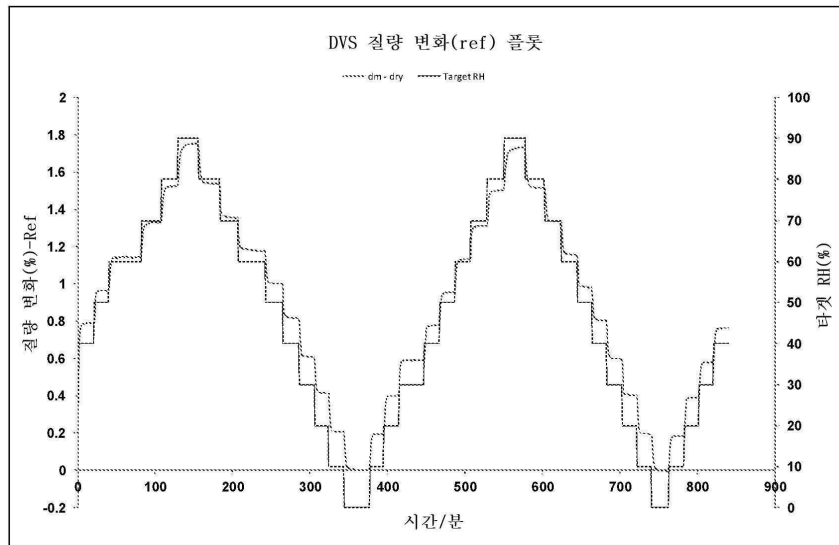
도면4i



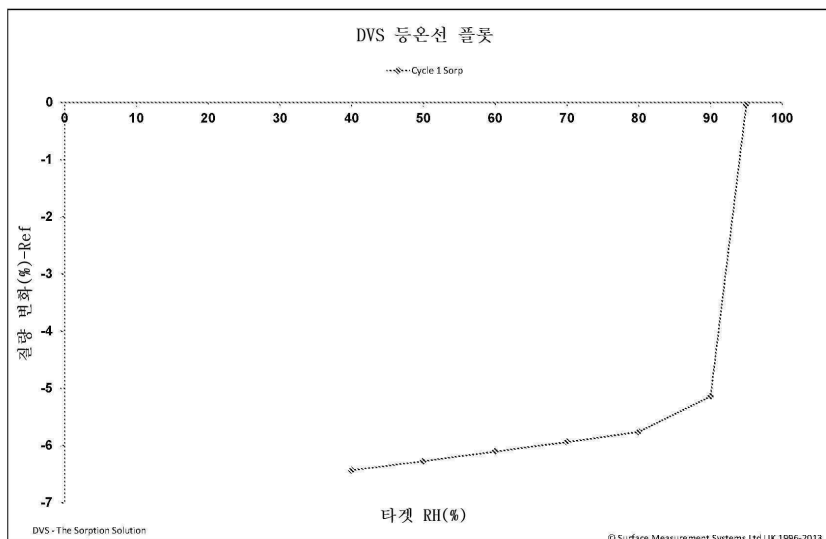
도면5a



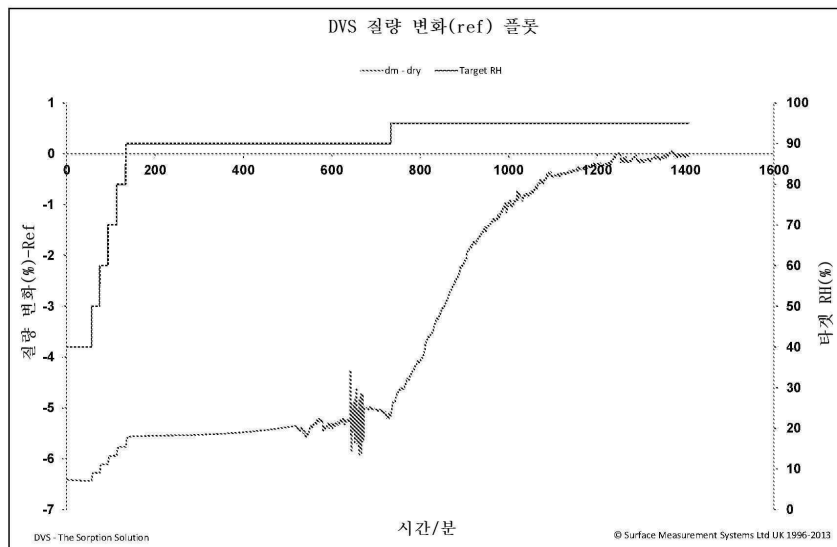
도면5b



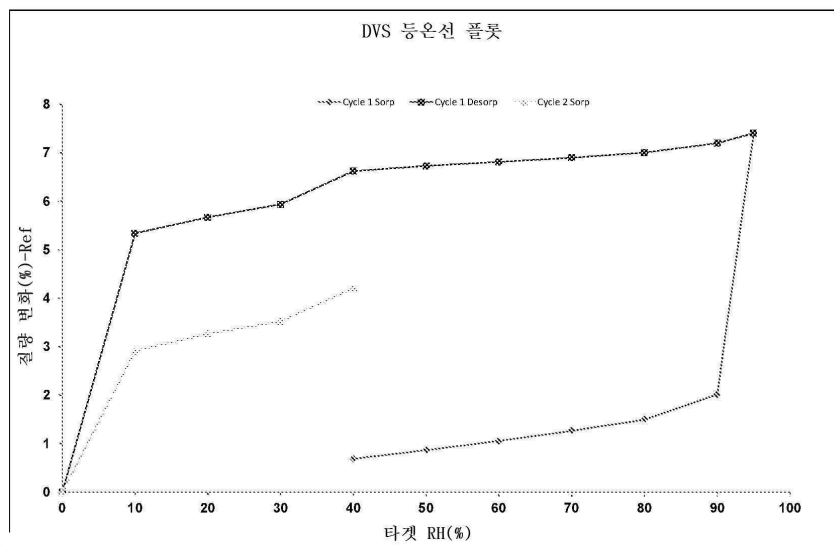
도면5c



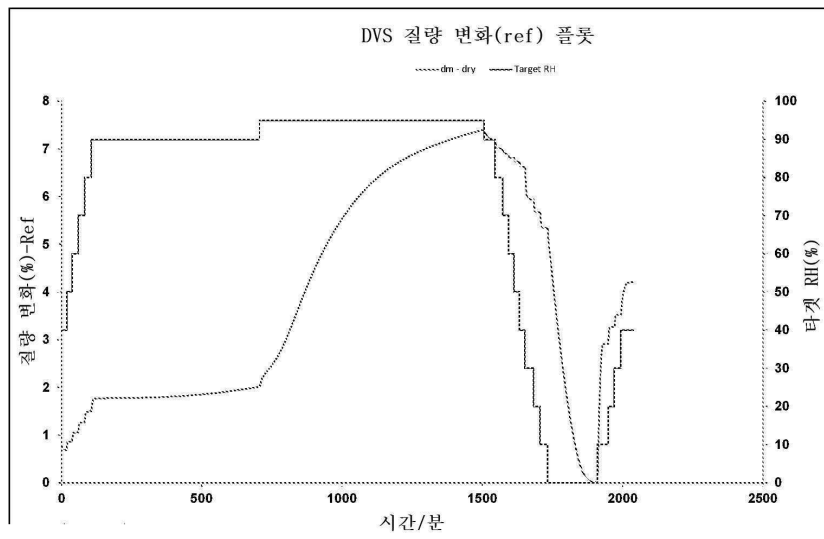
도면5d



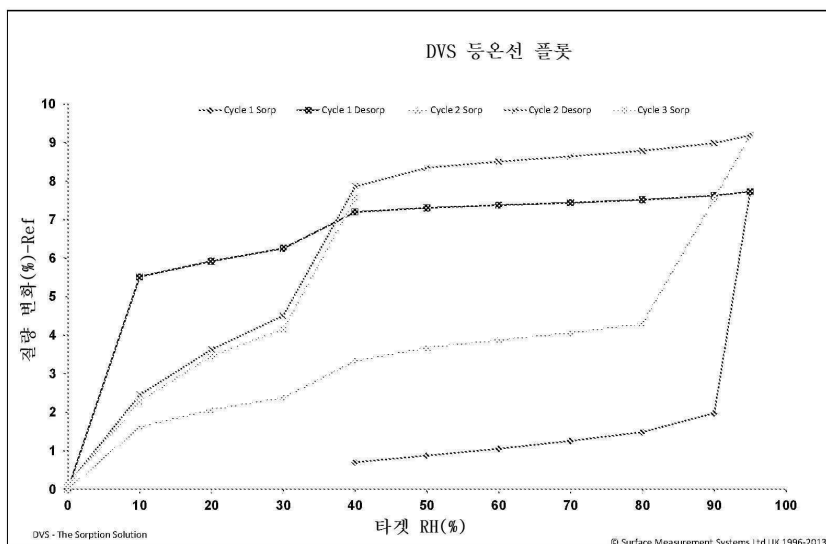
도면5e



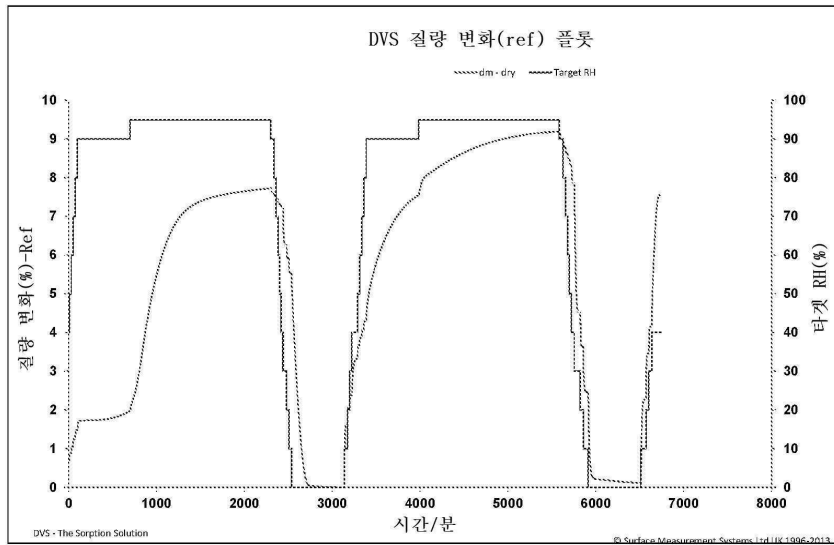
도면5f



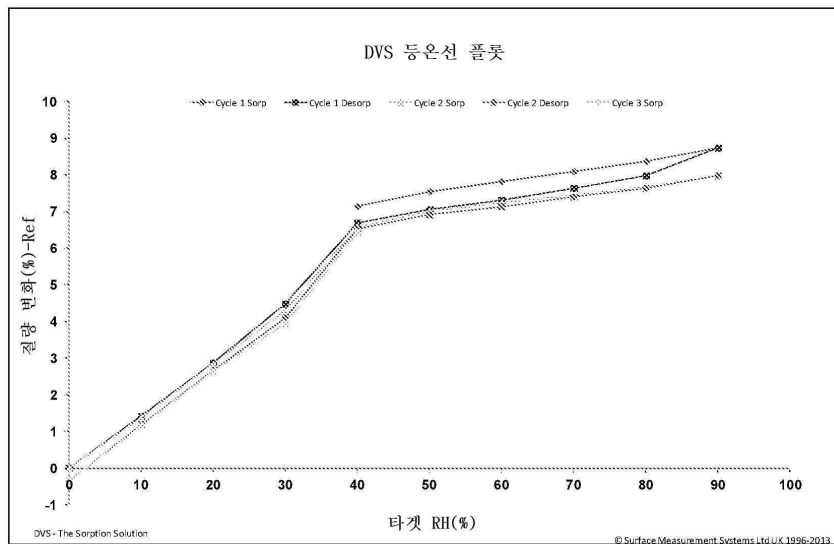
도면5g



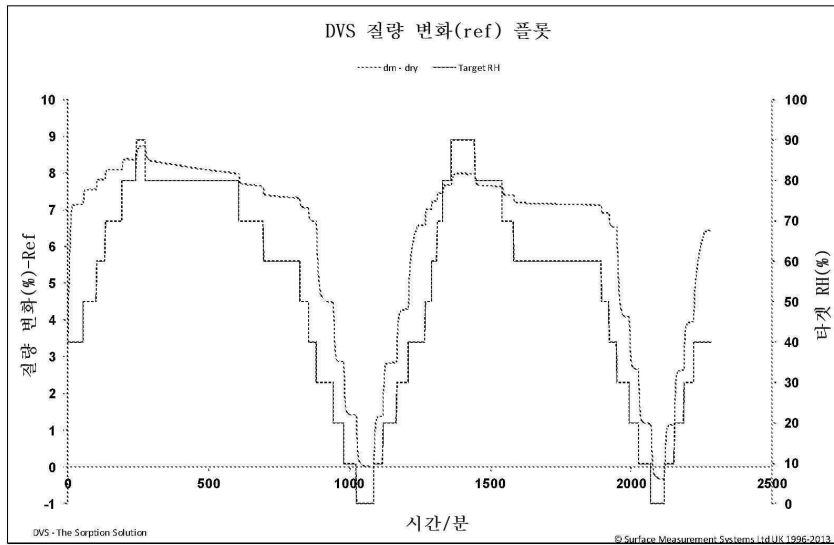
도면5h



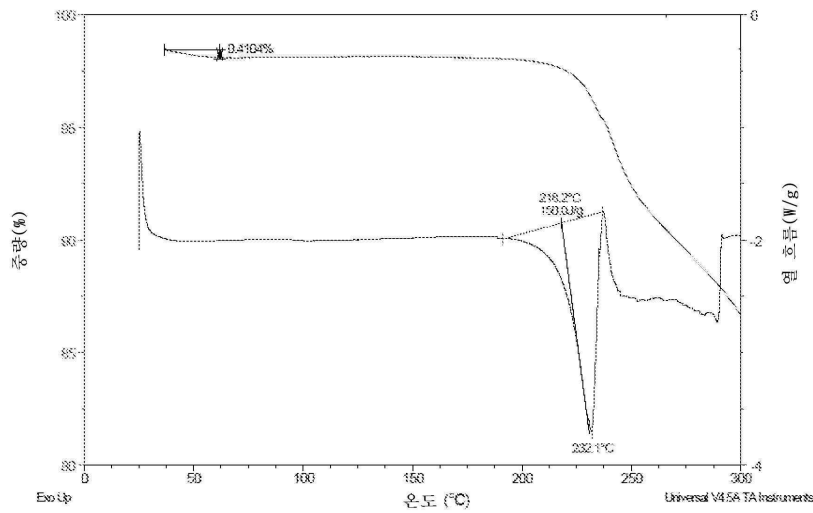
도면6a



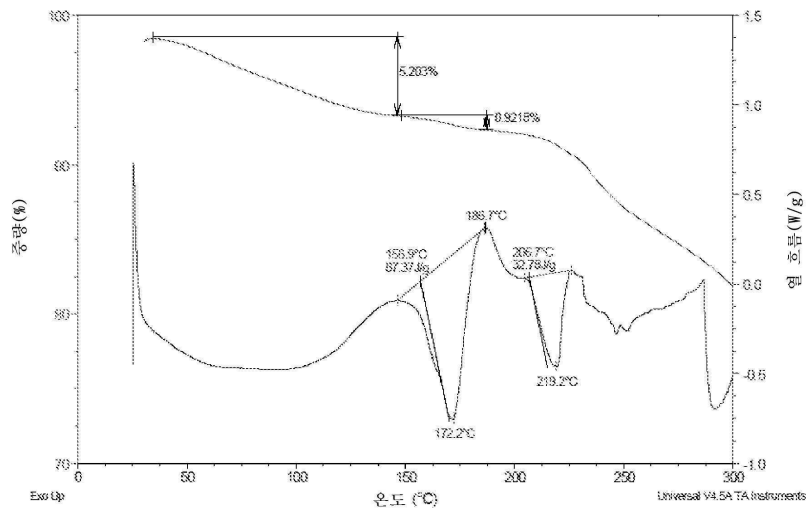
도면6b



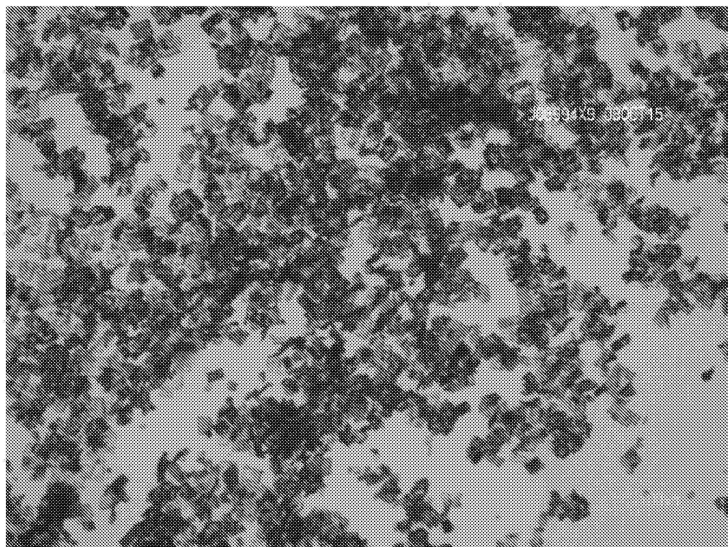
도면7



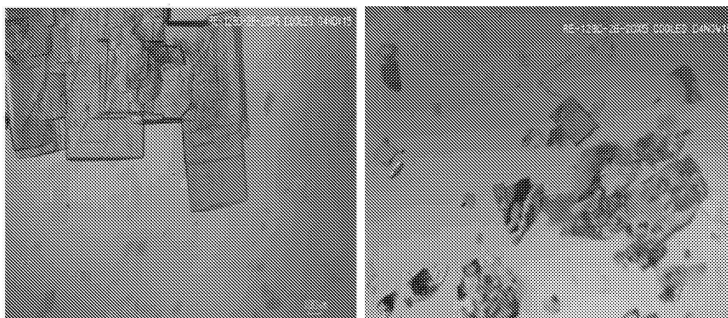
도면8



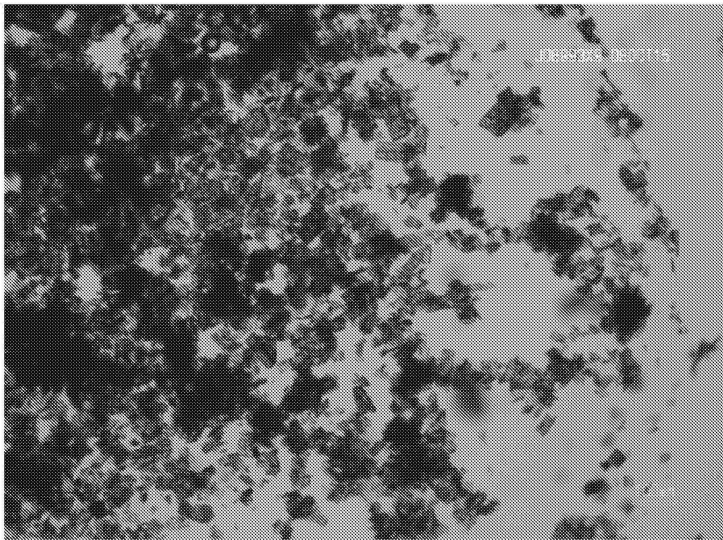
도면9a



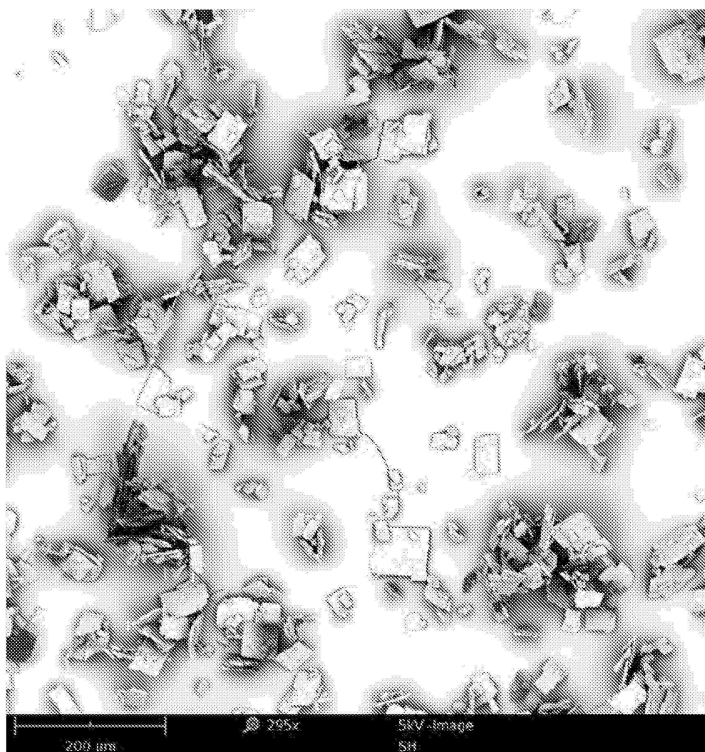
도면9b



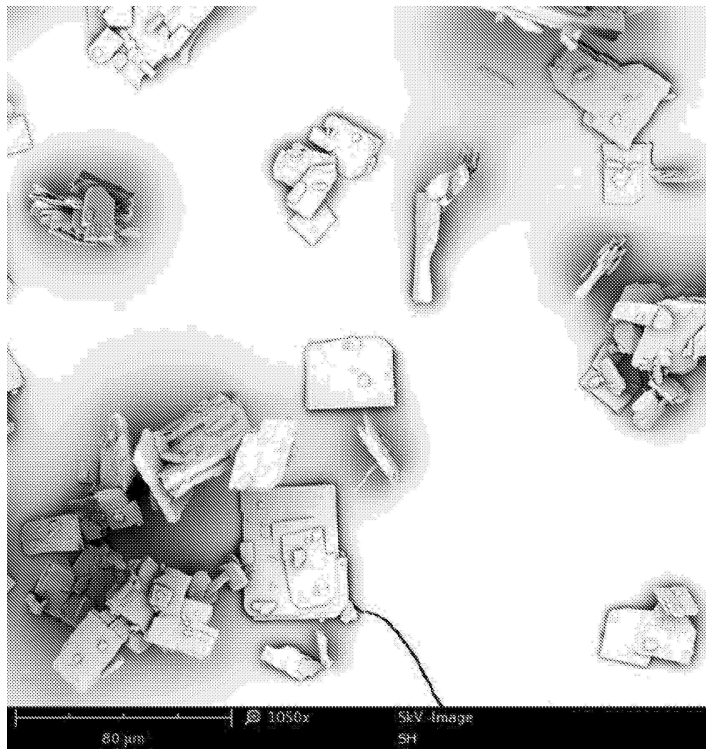
도면10



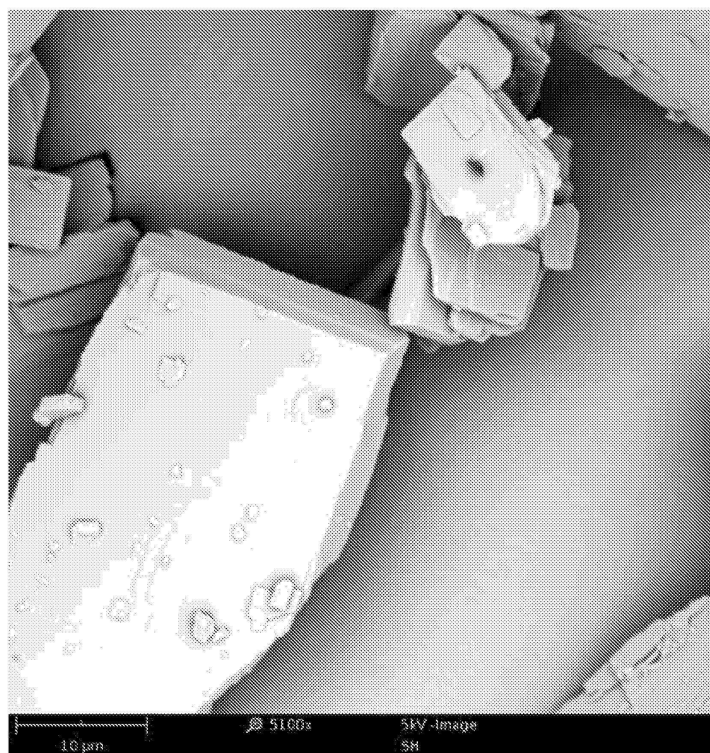
도면11a



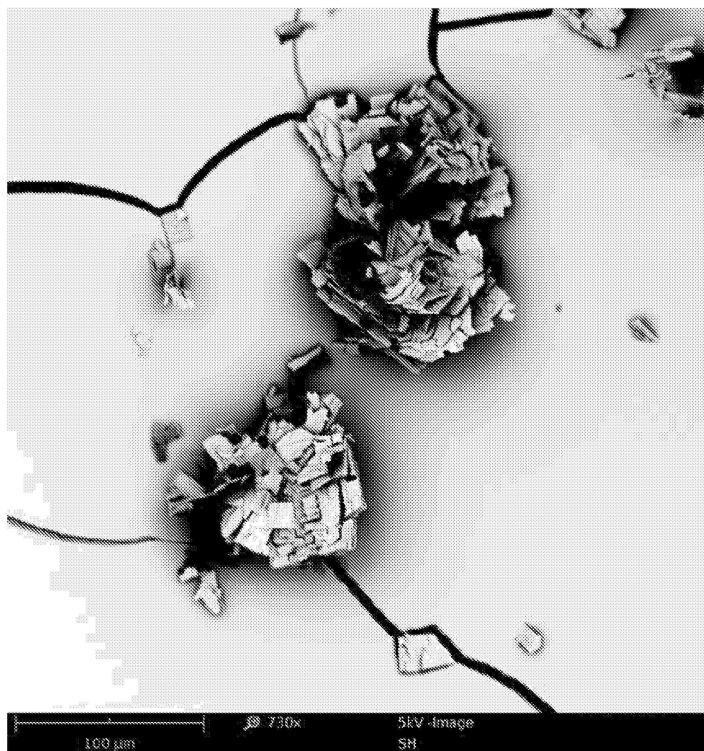
도면11b



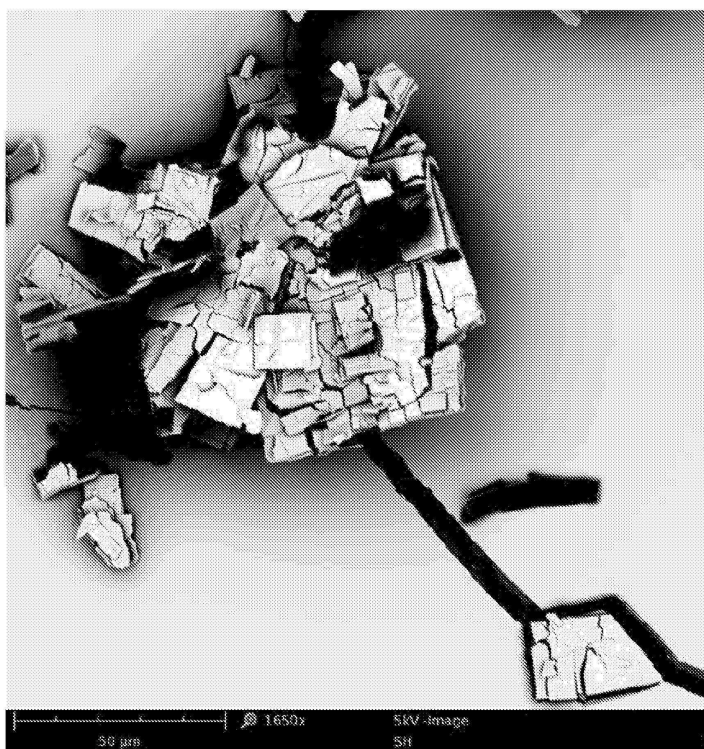
도면11c



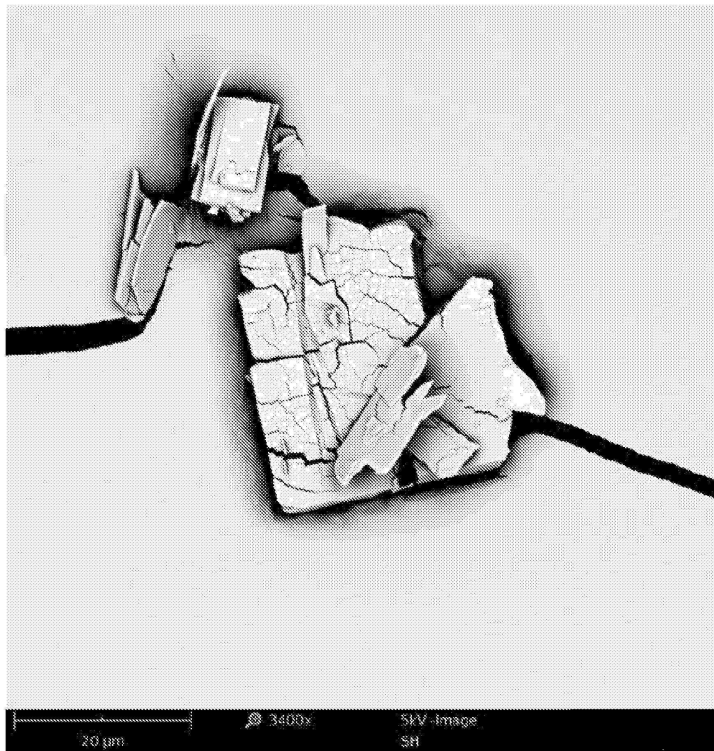
도면12a



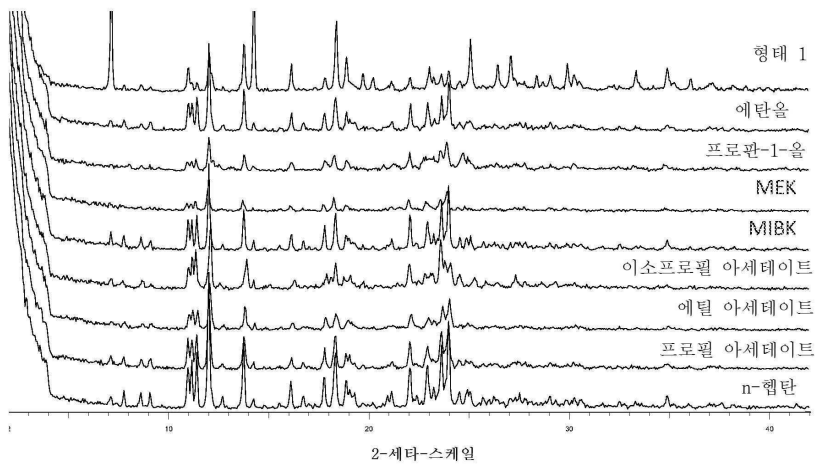
도면12b



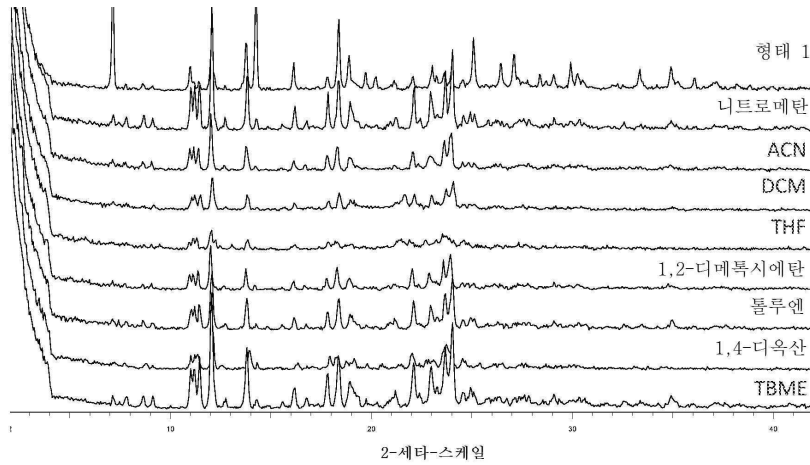
도면12c



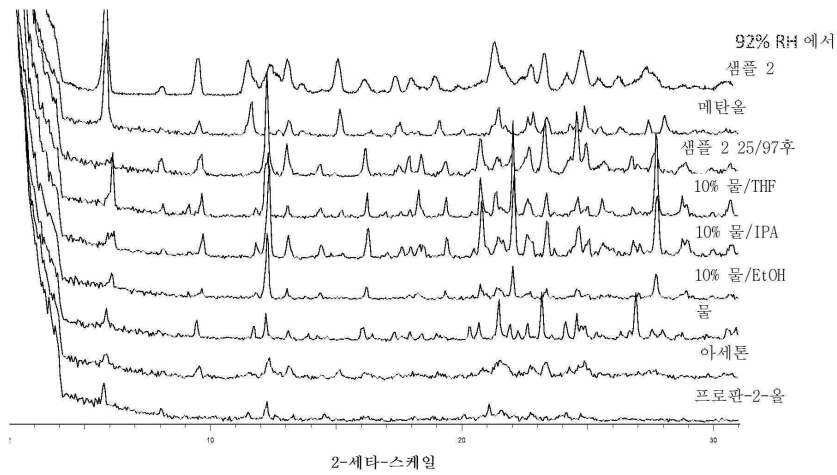
도면13a



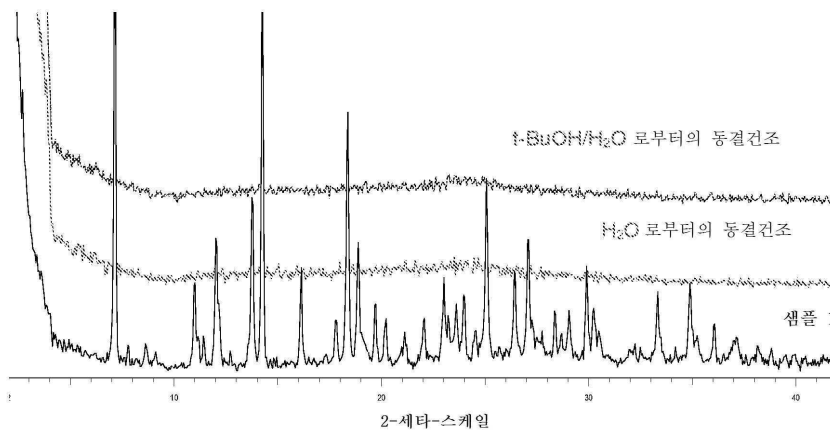
도면13b



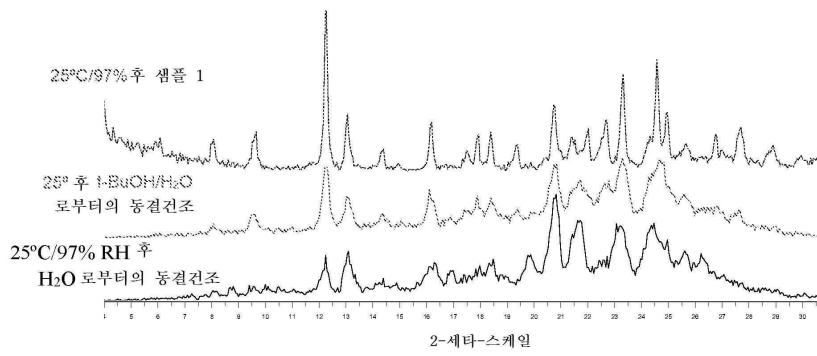
도면13c



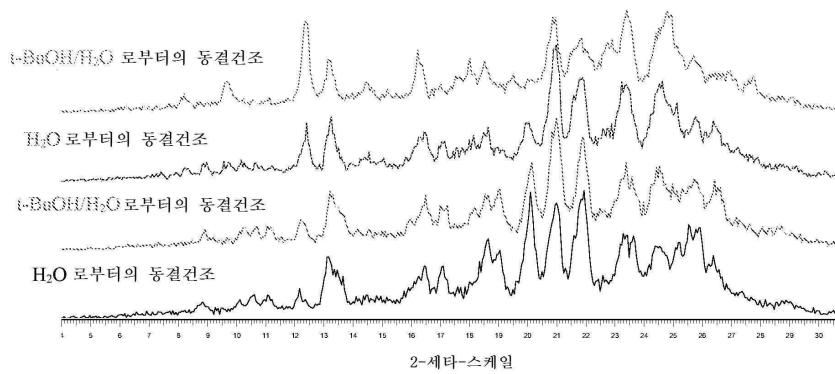
도면14a



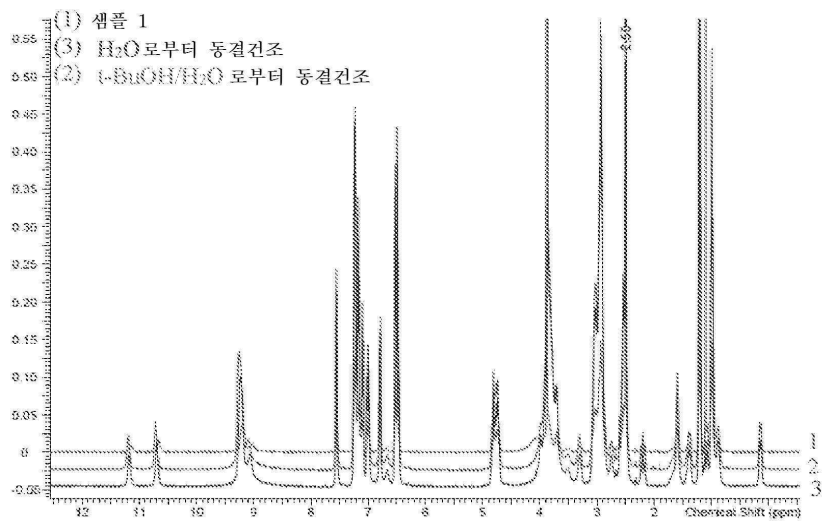
도면14b



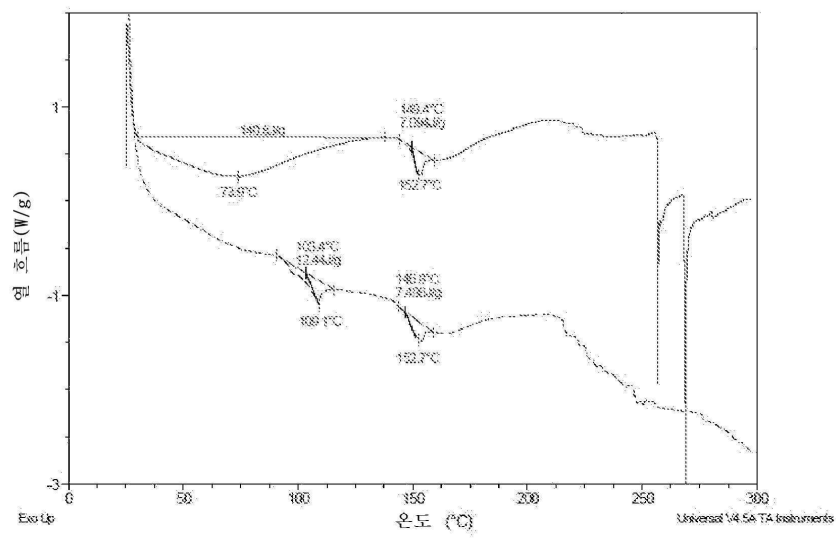
도면14c



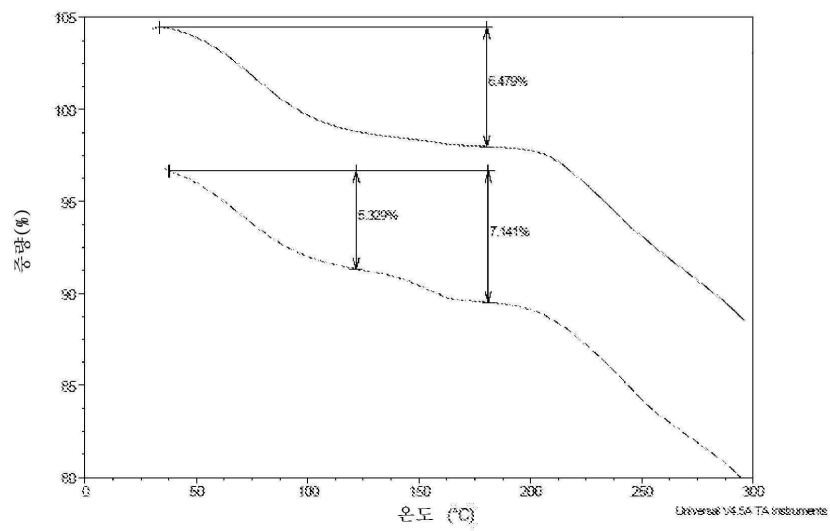
도면15



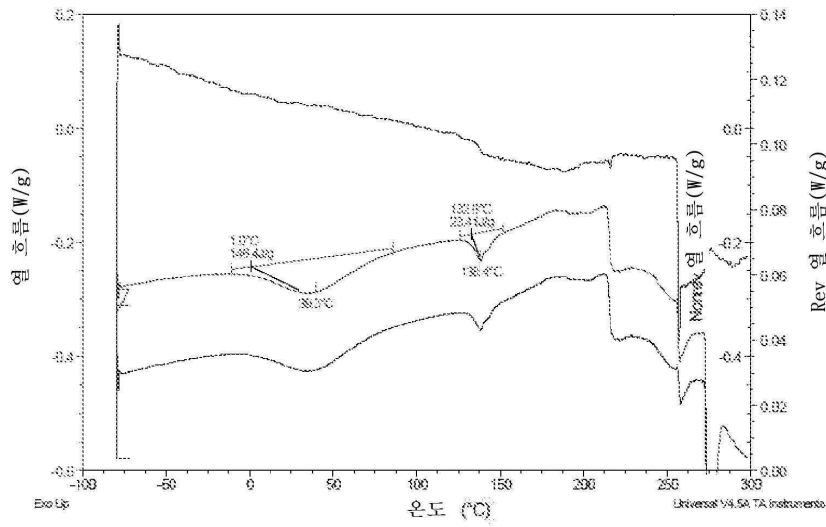
도면16a



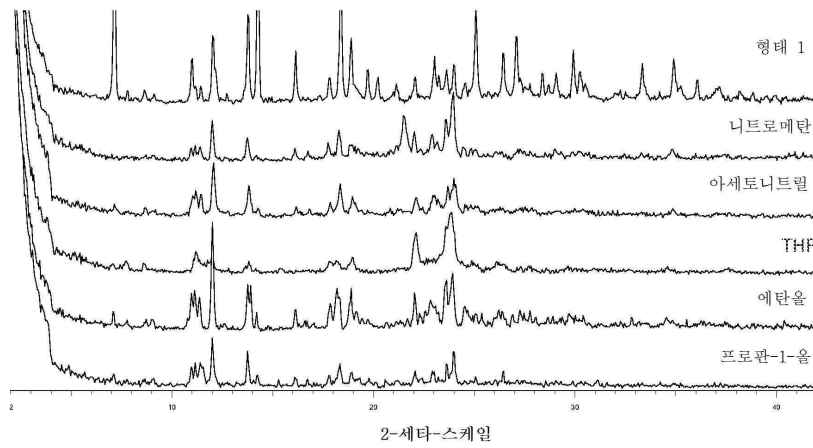
도면16b



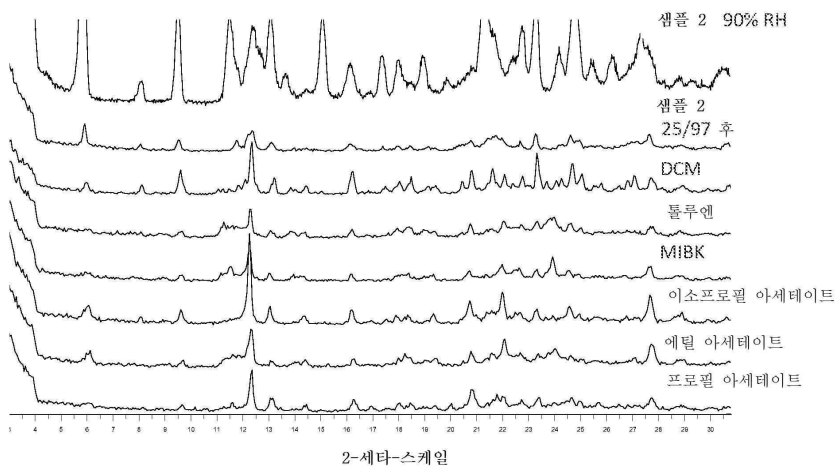
도면16c



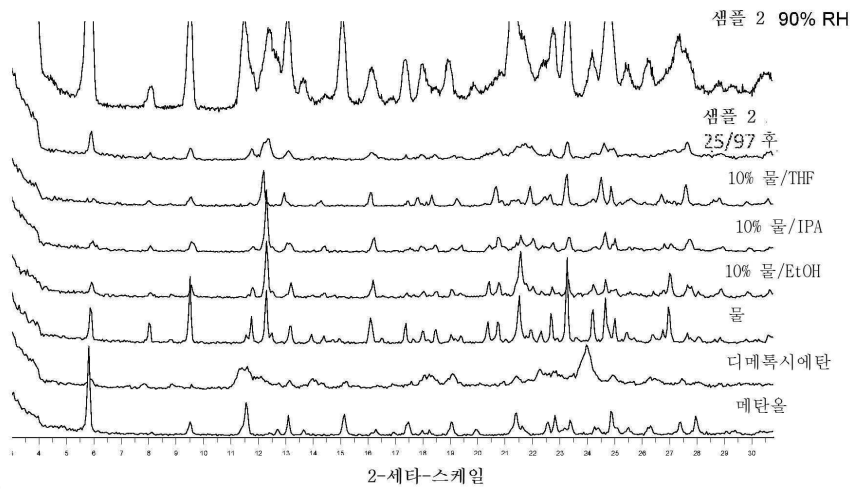
도면17a



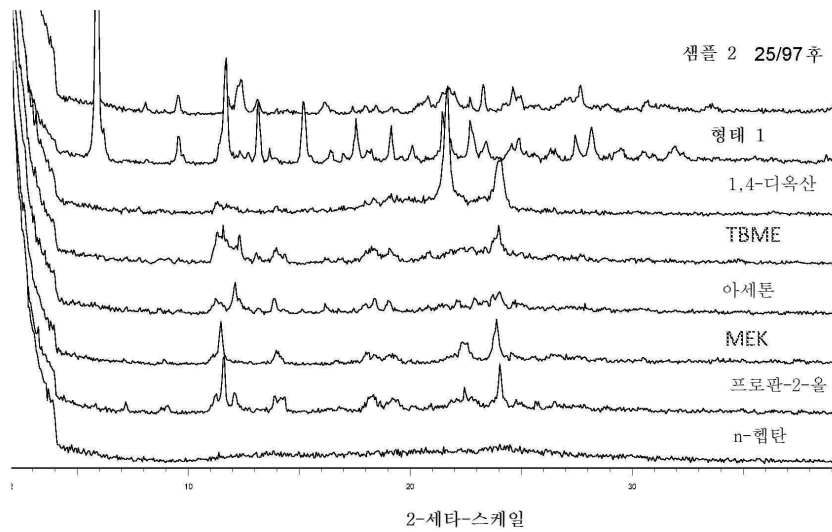
도면17b



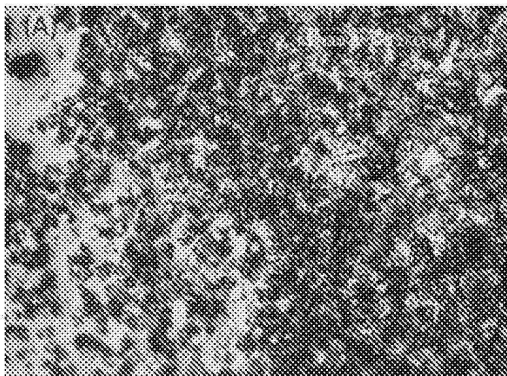
도면17c



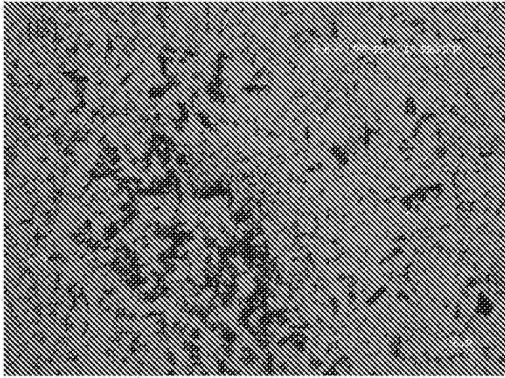
도면17d



도면18a



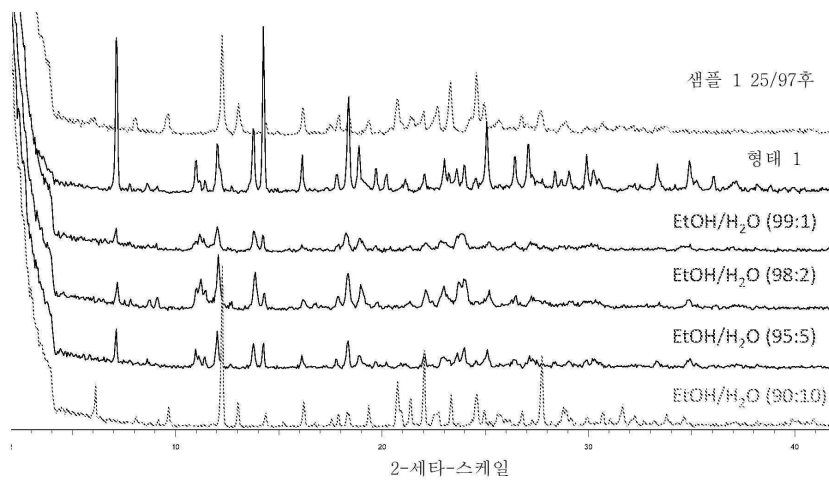
도면18b



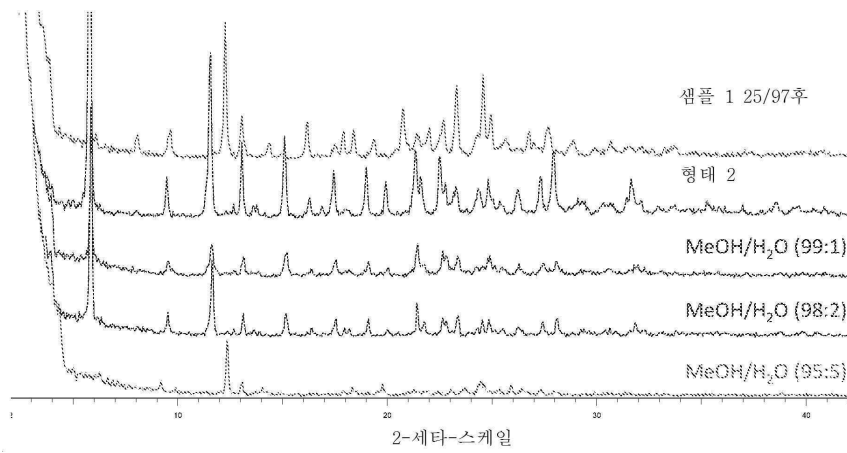
도면18c



도면19a



도면19b



도면19c

