



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년07월28일

(11) 등록번호 10-2561697

(24) 등록일자 2023년07월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 475/04 (2006.01) **A61K 31/519** (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 475/04 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7015403
- (22) 출원일자(국제) 2017년11월28일
 심사청구일자 2020년11월27일
- (85) 번역문제출일자 2019년05월29일
- (65) 공개번호 10-2019-0086686
- (43) 공개일자 2019년07월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/063517
- (87) 국제공개번호 WO 2018/102315
 국제공개일자 2018년06월07일
- (30) 우선권주장
 62/427,686 2016년11월29일 미국(US)
 62/546,390 2017년08월16일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 WO2013168693 A1
 US20130336975 A1
 JP2010523708 A
 JP2012207029 A

- (73) 특허권자
 피티씨 테라퓨틱스 엠피, 인크.
 미국 07080 뉴저지주 사우스 플레인필드 코포레이
 트 코트 100
- (72) 발명자
 레비, 다니엘, 이.
 미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 스위트 #2240
 씨드 스트리트 222
- (74) 대리인
 양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 19 항

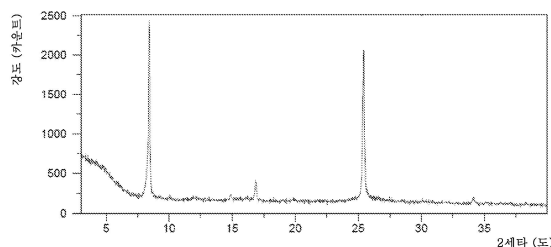
심사관 : 조한술

(54) 발명의 명칭 세피아프테린의 다형체 및 그의 염

(57) 요약

다형체 A, B, C, D, E, F 및 G로부터 선택된 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 및 그의 조합, 뿐만 아니라 세피아프테린의 염의 결정질 다형체가 개시된다. 또한 1종 이상의 이러한 다형체를 함유하는 제약 조성물 및 이러한 다형체를 제조하는 방법이 개시된다. 세피아프테린은 BH4의 낮은 세포 수준과 연관된 수많은 질환, 예를 들어 페닐케톤뇨의 치료에 유용하다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 3/00 (2018.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $9.7^{\circ} \pm 0.5$, $10.2^{\circ} \pm 0.5$ 및 $11.3^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 $2\theta (^{\circ})$ 에서의 피크를 갖는 세피아프테린 유리 염기의 F형 결정.

청구항 2

제1항에 있어서, Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $9.7^{\circ} \pm 0.5$, $10.2^{\circ} \pm 0.5$, $11.3^{\circ} \pm 0.5$, $14.0^{\circ} \pm 0.5$, $14.6^{\circ} \pm 0.5$, $19.9^{\circ} \pm 0.5$, $22.2^{\circ} \pm 0.5$, $25.3^{\circ} \pm 0.5$ 및 $32.4^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 $2\theta (^{\circ})$ 에서의 피크를 갖는 세피아프테린 유리 염기의 F형 결정.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 시차 주사 열량측정 (DSC) 프로파일에서 113°C 또는 196°C 에서의 흡열 개시를 갖는 세피아프테린 유리 염기의 F형 결정.

청구항 4

제1항에 있어서, 시차 주사 열량측정 (DSC) 프로파일에서 113°C 및 196°C 에서의 흡열 개시를 갖는 세피아프테린 유리 염기의 F형 결정.

청구항 5

Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $8.9^{\circ} \pm 0.5$, $10.3^{\circ} \pm 0.5$ 및 $26.0^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 $2\theta (^{\circ})$ 에서의 피크를 갖는 세피아프테린 유리 염기의 D형 결정.

청구항 6

제5항에 있어서, Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $8.9^{\circ} \pm 0.5$, $10.3^{\circ} \pm 0.5$, $10.9^{\circ} \pm 0.5$, $17.8^{\circ} \pm 0.5$, $4.9^{\circ} \pm 0.5$, $26.0^{\circ} \pm 0.5$, $26.7^{\circ} \pm 0.5$, $26.8^{\circ} \pm 0.5$ 및 $28.3^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 $2\theta (^{\circ})$ 에서의 피크를 갖는 세피아프테린 유리 염기의 D형 결정.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, 시차 주사 열량측정 (DSC) 프로파일에서 43°C , 66°C 또는 233°C 의 흡열 개시를 갖는 세피아프테린 유리 염기의 D형 결정.

청구항 8

제5항에 있어서, 시차 주사 열량측정 (DSC) 프로파일에서 43°C , 66°C 및 233°C 의 흡열 개시를 갖는 세피아프테린 유리 염기의 D형 결정.

청구항 9

제1항의 세피아프테린 유리 염기의 F형 결정 또는 제5항의 세피아프테린 유리 염기의 D형 결정을 포함하는 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 세피아프테린의 결정형이 조성물의 적어도 90 중량%의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 11

(i) 제1항의 세피아프테린 유리 염기의 F형 결정 또는 제5항의 세피아프테린 유리 염기의 D형 결정 및 (ii) 제

약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 세피아프테린의 결정형이 100 μm 미만 크기의 입자로서 제제화되는 것인 제약 조성물.

청구항 13

물, 아세톤/물, 이소프로판올/이소프로필 아세테이트 또는 테트라히드로푸란/n-헥산 중 세피아프테린의 제1 결정형의 슬러리를 제조하는 단계, 슬러리로부터 세피아프테린 유리 염기의 D형 결정을 단리하는 단계 및 D형 결정을 건조시키는 단계를 포함하는, 세피아프테린 유리 염기의 결정형을 제조하는 방법으로,

D형 결정은 Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $8.9^\circ \pm 0.5$, $10.3^\circ \pm 0.5$ 및 $26.0^\circ \pm 0.5$ 의 회절각 2θ ($^\circ$)에서의 피크를 갖는 것인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, D형 결정을 20-30 $^\circ\text{C}$ 에서 6-24시간 동안 건조시키는 것인 방법.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, D형 결정을 40-60 $^\circ\text{C}$ 에서 5-10시간 동안 건조시켜 세피아프테린 유리 염기의 F형 결정을 제조하는 것인 방법으로,

F형 결정은 Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $9.7^\circ \pm 0.5$, $10.2^\circ \pm 0.5$ 및 $11.3^\circ \pm 0.5$ 의 회절각 2θ ($^\circ$)에서의 피크를 갖는 것인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, D형 결정을 대기압에서 건조시키거나 또는 D형 결정을 진공 하에 건조시키는 것인 방법.

청구항 17

제11항에 있어서, BH4 관련 장애를 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물로서, BH4 관련 장애가 원발성 테트라히드로비오프테린 결핍, GTPCH 결핍, 6-피루보일-테트라히드로프테린 신타제 (PTPS) 결핍, DHPR 결핍, 세피아프테린 리덕타제 결핍, 도파민 반응성 이상긴장증, 세가와 증후군, 티로신 히드록실라제 결핍, 페닐케톤뇨, DNAJC12 결핍, 파킨슨병, 파킨슨병으로 인한 우울증, 주요 우울증, 자폐증 스펙트럼, ADHD, 정신분열증, 양극성 장애, 뇌 허혈, 하지 불안 증후군, 강박 장애, 불안, 뇌혈관 장애, 위부전마비, 지주막하 출혈 후 연축, 심근염, 관상동맥 혈관연축, 심장 비대, 동맥경화증, 고혈압, 혈전증, 감염, 내독소 쇼크, 간경변증, 비대성 유문 협착, 위 점막 손상, 폐 고혈압, 신장 기능장애, 발기부전 또는 저혈당증인 제약 조성물.

청구항 18

제1항 또는 제5항의 세피아프테린 유리 염기의 결정형을 액체 중에 분산시키는 것을 포함하는, 액체 제제를 제조하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 액체 제제가 현탁액인 방법.

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

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

발명의 설명

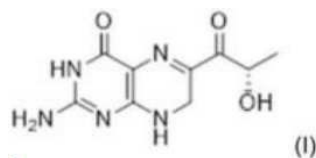
기술 분야

배경 기술

[0001] 세피아프테린은 페닐알라닌 히드록실라제 (PAH) (Kaufman, 1958), 티로신 히드록실라제 (TH) (Nagatsu et al., 1964), 트립토판 히드록실라제 (TPH) (Ichiyama et al., 1970), 산화질소 신타제 (NOS) (Kwon et al., 1989), (Mayer et al., 1991) 및 알킬글리세롤 모노옥시게나제 (AGMO) (Tietz et al., 1964)를 포함하나 이에 제한되지 않는 중요한 세포내 효소의 자연 발생 필수 보조인자인 테트라히드로비오프테린 (BH4)의 자연 발생 전구체이다. BH4의 축적에 유리한 세피아프테린의 BH4로의 신속한 전환은 BH4 합성에 대한 샬비지 경로에서의 2-단계 환원을 통해 일어난다 (Sawabe, 2008). BH4의 합성 형태 (예를 들어, 사프로프테린 디히드로클로라이드)는 높은 혈장 페닐알라닌과 연관된 질환, 예컨대 페닐케톤뇨 (PKU)에 대한 요법으로서 사용된다. PKU는 PAH 유전자에서의 돌연변이에 의해 주로 유발되는 대사의 선천성 이상이다. BH4는 또한 PKU 및 다른 질환과 연관된 다양한 중추 신경 증상에 대한 요법으로서 시험되었으나, 아마도 BH4가 혈액 뇌 장벽을 효과적으로 횡단할 수 없으므로 인해 효과가 제한적인 것으로 나타났다 (Klaيمان et al., 2013; Grant et al., 2015).

[0002] 최근의 연구는, BH4와 비교하여, 말초적으로 투여된 세피아프테린이 더 큰 막 투과성을 보유하고, 그 결과 간, 신장 및 뇌 세포에 더 용이하게 접근할 수 있다는 것을 시사하였다. 세피아프테린은 테트라히드로비오프테린-샬비지 경로를 통해 세포내에서 BH4로 신속하게 전환되어 간, 신장 및 뇌 BH4 수준을 상승시키는 것으로 보고된다 (Sawabe, 2008). 그 결과, 세피아프테린은 낮은 세포내 BH4 수준 또는 다양한 BH4 의존성 대사 경로의 기능 장애와 연관된 질환에 대한 유용한 치료제로서의 역할을 할 수 있다.

[0003] 본원의 세피아프테린은 S-거울상이성질체이고 화학식 (I)을 갖는다:



[0004]

[0005] 세피아프테린은 용액 중에서 제한된 안정성을 갖는 것으로 공지되어 있다. 추가로, 고체 세피아프테린의 특정 형태는 산화성 조건 하에 심지어 실온에서 및 광의 존재 하에서 분해된다. 따라서, 세피아프테린의 안정한 고체-상태 형태에 대한 미충족 필요가 존재한다.

발명의 내용

[0006] 본 발명은 세피아프테린 유리 염기의 고체 형태를 제공하고, 여기서 고체 형태는 세피아프테린 유리 염기의 무정형 형태, 세피아프테린 유리 염기의 단일 다형체 형태, 세피아프테린 유리 염기의 다형체 형태의 혼합물, 세피아프테린의 염 또는 세피아프테린 염의 혼합물, 또는 그의 조합을 포함하며, 단 고체 형태는 형태 A 또는 형태 E 세피아프테린 유리 염기의 순수한 다형체가 아니다.

- [0007] 본 발명은 또한 세피아프테린의 염의 결정질 다형체 형태 또는 그의 혼합물을 제공한다. 예로서, 본 발명은 세피아프테린 히드로클로라이드 염의 결정질 다형체 형태를 제공한다.
- [0008] 본 발명에 이르러 놀라게도, 특정 조건 하에서, 세피아프테린 유리 염기 및 산 염의 새로운 결정질 형태가 형성되며, 이는 유리한 유용성 및 특성을 갖는다는 것을 발견하였다. 본 발명은 따라서 다양한 다형체 형태의 제조 방법을 제공한다.
- [0009] 본 발명은 추가로 이들 다형체 형태 중 1종 이상을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0010] 한 측면에서, 본 발명은 Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $8.4^{\circ} \pm 0.5$, $16.9^{\circ} \pm 0.5$ 또는 $25.4^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 결정질 형태 세피아프테린을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, 세피아프테린의 결정질 형태는 Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $8.4^{\circ} \pm 0.5$, $16.9^{\circ} \pm 0.5$ 및 $25.4^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에서의 적어도 1개의 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 세피아프테린의 결정질 형태는 Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $14.9^{\circ} \pm 0.5$ 또는 $34.1^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에서의 적어도 1개의 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 세피아프테린의 결정질 형태는 Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $8.4^{\circ} \pm 0.5$, $14.9^{\circ} \pm 0.5$, $16.9^{\circ} \pm 0.5$, $25.4^{\circ} \pm 0.5$ 및 $34.1^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에서의 적어도 1개의 피크를 갖는다.
- [0011] 일부 실시양태에서, 세피아프테린의 결정질 형태는 도 1에 나타난 바와 같은 X선 분말 회절 스펙트럼을 갖는다. 일부 실시양태에서, 세피아프테린의 결정질 형태는 시차 주사 열량측정 (DSC) 프로파일에서 약 195°C 에서의 흡열 개시를 갖는다.
- [0012] 한 측면에서, 본 발명은 Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $5.7^{\circ} \pm 0.5$, $7.8^{\circ} \pm 0.5$ 또는 $25.4^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 결정질 형태 세피아프테린을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, 세피아프테린의 결정질 형태는 Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $5.7^{\circ} \pm 0.5$, $7.8^{\circ} \pm 0.5$ 및 $25.4^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에서의 적어도 1개의 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 세피아프테린의 결정질 형태는 Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $9.1^{\circ} \pm 0.5$, $11.5^{\circ} \pm 0.5$, $15.3^{\circ} \pm 0.5$, $16.0^{\circ} \pm 0.5$, $20.1^{\circ} \pm 0.5$ 또는 $26.6^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에서의 적어도 1개의 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 세피아프테린의 결정질 형태는 Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $5.7^{\circ} \pm 0.5$, $7.8^{\circ} \pm 0.5$, $9.1^{\circ} \pm 0.5$, $11.5^{\circ} \pm 0.5$, $15.3^{\circ} \pm 0.5$, $16.0^{\circ} \pm 0.5$, $20.1^{\circ} \pm 0.5$, $25.4^{\circ} \pm 0.5$ 및 $26.6^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에서의 적어도 1개의 피크를 갖는다.
- [0013] 일부 실시양태에서, 세피아프테린의 결정질 형태는 도 2에 나타난 바와 같은 X선 분말 회절 스펙트럼을 갖는다. 일부 실시양태에서, 세피아프테린의 결정질 형태는 시차 주사 열량측정 (DSC) 프로파일에서 약 58°C , 102°C , 130°C , 156.5°C 또는 168°C 에서의 흡열 개시를 갖는다. 일부 실시양태에서, 세피아프테린의 결정질 형태는 시차 주사 열량측정 (DSC) 프로파일에서 약 58°C , 102°C , 130°C , 156.5°C 및 168°C 에서의 흡열 개시를 갖는다.
- [0014] 한 측면에서, 본 발명은 Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $8.9^{\circ} \pm 0.5$, $10.3^{\circ} \pm 0.5$ 또는 $26.0^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 결정질 형태 세피아프테린을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, 세피아프테린의 결정질 형태는 Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $8.9^{\circ} \pm 0.5$, $10.3^{\circ} \pm 0.5$ 및 $26.0^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에서의 적어도 1개의 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 세피아프테린의 결정질 형태는 Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $10.9^{\circ} \pm 0.5$, $17.8^{\circ} \pm 0.5$, $24.9^{\circ} \pm 0.5$, $26.7^{\circ} \pm 0.5$, $26.8^{\circ} \pm 0.5$ 또는 $28.3^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에서의 적어도 1개의 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 세피아프테린의 결정질 형태는 Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $8.9^{\circ} \pm 0.5$, $10.3^{\circ} \pm 0.5$, $10.9^{\circ} \pm 0.5$, $17.8^{\circ} \pm 0.5$, $24.9^{\circ} \pm 0.5$, $26.0^{\circ} \pm 0.5$, $26.7^{\circ} \pm 0.5$, $26.8^{\circ} \pm 0.5$ 및 $28.3^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에서의 적어도 1개의 피크를 갖는다.
- [0015] 일부 실시양태에서, 세피아프테린의 결정질 형태는 도 3에 나타난 바와 같은 X선 분말 회절 스펙트럼을 갖는다. 일부 실시양태에서, 세피아프테린의 결정질 형태는 시차 주사 열량측정 (DSC) 프로파일에서 약 43°C , 66°C 또는

233℃에서의 흡열 개시를 갖는다. 일부 실시양태에서, 세피아프테린의 결정질 형태는 시차 주사 열량측정 (DSC) 프로파일에서 약 43℃, 66℃ 및 233℃에서의 흡열 개시를 갖는다.

- [0016] 한 측면에서, 본 발명은 Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $9.7^{\circ} \pm 0.5$, $10.2^{\circ} \pm 0.5$ 또는 $11.3^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 결정질 형태 세피아프테린을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, 세피아프테린의 결정질 형태는 Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $9.7^{\circ} \pm 0.5$, $10.2^{\circ} \pm 0.5$ 및 $11.3^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에서의 적어도 1개의 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 세피아프테린의 결정질 형태는 Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $14.0^{\circ} \pm 0.5$, $14.6^{\circ} \pm 0.5$, $19.9^{\circ} \pm 0.5$, $22.2^{\circ} \pm 0.5$, $25.3^{\circ} \pm 0.5$ 또는 $32.4^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에서의 적어도 1개의 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 세피아프테린의 결정질 형태는 Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $9.7^{\circ} \pm 0.5$, $10.2^{\circ} \pm 0.5$, $11.3^{\circ} \pm 0.5$, $14.0^{\circ} \pm 0.5$, $14.6^{\circ} \pm 0.5$, $19.9^{\circ} \pm 0.5$, $22.2^{\circ} \pm 0.5$, $25.3^{\circ} \pm 0.5$ 및 $32.4^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에서의 적어도 1개의 피크를 갖는다.
- [0017] 일부 실시양태에서, 세피아프테린의 결정질 형태는 도 4에 나타난 바와 같은 X선 분말 회절 스펙트럼을 갖는다. 일부 실시양태에서, 세피아프테린의 결정질 형태는 시차 주사 열량측정 (DSC) 프로파일에서 약 113℃ 또는 196℃에서의 흡열 개시를 갖는다. 일부 실시양태에서, 세피아프테린의 결정질 형태는 시차 주사 열량측정 (DSC) 프로파일에서 약 113℃ 및 196℃에서의 흡열 개시를 갖는다.
- [0018] 한 측면에서, 본 발명은 세피아프테린의 임의의 상기 결정질 형태 또는 그의 조합을 포함하는 조성물을 특색으로 한다. 조성물의 일부 실시양태에서, 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 세피아프테린의 결정질 형태는 조성물의 적어도 90 중량%의 양으로 존재한다.
- [0019] 한 측면에서, 본 발명은 세피아프테린의 임의의 상기 결정질 형태를 포함하는 제약 조성물을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, 세피아프테린의 결정질 형태는 50 μm 내지 250 μm 크기 (예를 들어, 100 μm 미만 크기)의 입자로서 제제화된다.
- [0020] 한 측면에서, 본 발명은 물, 아세톤/물, 이소프로판올/이소프로필 아세테이트 또는 테트라히드로푸란/n-헥산 중 세피아프테린의 제1 결정질 형태의 슬러리를 제조하는 단계, 슬러리로부터 고체를 단리하는 단계 및 고체를 건조시키는 단계를 포함하는, 세피아프테린의 결정질 형태를 제조하는 방법을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, 세피아프테린의 제1 결정질 형태의 슬러리를 25-75℃에서 6-72시간 동안 교반한다. 일부 실시양태에서, 고체를 20-30℃에서 6-24시간 동안 건조시킨다. 일부 실시양태에서, 고체를 40-60℃에서 5-10시간 동안 건조시킨다. 일부 실시양태에서, 고체를 대기압에서 건조시킨다. 일부 실시양태에서, 고체를 진공 하에 건조시킨다.
- [0021] 한 측면에서, 본 발명은 세피아프테린의 염을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, 세피아프테린의 염은 메탄술포네이트 염, 니코티네이트 염, p-톨루엔술포네이트 염, 벤젠술포네이트, 포스페이트 염, 말로네이트 염, 타르트레이트 염, 젠티세이트 염, 푸마레이트 염, 글리콜레이트 염, 아세테이트 염, 술페이트 염 또는 히드로클로라이드 염이다.
- [0022] 한 측면에서, 본 발명은 하기와 같은 세피아프테린의 염의 결정질 형태를 특색으로 한다:
- [0023] (a) Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $7.8^{\circ} \pm 0.5$, $23.5^{\circ} \pm 0.5$ 및/또는 $29.0^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 세피아프테린 메탄술포네이트 염의 결정질 형태;
- [0024] (b) Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $21.7^{\circ} \pm 0.5$, $26.0^{\circ} \pm 0.5$ 및/또는 $28.9^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 세피아프테린의 메탄술포네이트 염의 결정질 형태;
- [0025] (c) Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $9.5^{\circ} \pm 0.5$, $9.9^{\circ} \pm 0.5$ 및/또는 $24.5^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 세피아프테린의 니코티네이트 염의 결정질 형태;
- [0026] (d) Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $6.5^{\circ} \pm 0.5$, $15.1^{\circ} \pm 0.5$ 및/또는 $23.4^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 세피아프테린의

p-톨루엔술포네이트 염의 결정질 형태;

- [0027] (e) Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $6.5^{\circ} \pm 0.5$, $14.8^{\circ} \pm 0.5$ 및/또는 $19.6^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 $2\theta (^{\circ})$ 에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 세피아프테린의 벤젠술포네이트 염의 결정질 형태;
- [0028] (f) Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $16.6^{\circ} \pm 0.5$, $22.2^{\circ} \pm 0.5$ 및/또는 $25.6^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 $2\theta (^{\circ})$ 에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 세피아프테린의 포스페이트 염의 결정질 형태;
- [0029] (g) Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $6.9^{\circ} \pm 0.5$, $22.7^{\circ} \pm 0.5$ 및/또는 $23.8^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 $2\theta (^{\circ})$ 에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 세피아프테린의 말로네이트 염의 결정질 형태;
- [0030] (h) Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $7.3^{\circ} \pm 0.5$, $14.2^{\circ} \pm 0.5$ 및/또는 $21.8^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 $2\theta (^{\circ})$ 에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 세피아프테린의 타르트레이트 염의 결정질 형태;
- [0031] (i) Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $7.1^{\circ} \pm 0.5$, $8.7^{\circ} \pm 0.5$ 및/또는 $26.7^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 $2\theta (^{\circ})$ 에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 세피아프테린의 겐티세이트 염의 결정질 형태;
- [0032] (j) Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $11.3^{\circ} \pm 0.5$, $24.0^{\circ} \pm 0.5$ 및/또는 $28.2^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 $2\theta (^{\circ})$ 에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 세피아프테린의 푸마레이트 염의 결정질 형태;
- [0033] (k) Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $7.6^{\circ} \pm 0.5$, $10.7^{\circ} \pm 0.5$ 및/또는 $24.0^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 $2\theta (^{\circ})$ 에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 세피아프테린의 글리콜레이트 염의 결정질 형태;
- [0034] (l) Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $6.2^{\circ} \pm 0.5$, $12.0^{\circ} \pm 0.5$ 및/또는 $18.1^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 $2\theta (^{\circ})$ 에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 세피아프테린의 아세테이트 염의 결정질 형태;
- [0035] (m) Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $5.1^{\circ} \pm 0.5$, $7.8^{\circ} \pm 0.5$ 및/또는 $23.0^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 $2\theta (^{\circ})$ 에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 세피아프테린의 술페이트 염의 결정질 형태; 또는
- [0036] (n) Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $7.8^{\circ} \pm 0.5$, $8.8^{\circ} \pm 0.5$ 및/또는 $24.1^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 $2\theta (^{\circ})$ 에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 세피아프테린의 술페이트 염의 결정질 형태.
- [0037] 한 측면에서, 본 발명은 Cu K α X선으로의 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정되거나 또는 X선 회절측정법으로부터 계산된 $7.8^{\circ} \pm 0.5$, $12.9^{\circ} \pm 0.5$ 및/또는 $26.2^{\circ} \pm 0.5$ 의 회절각 $2\theta (^{\circ})$ 에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 세피아프테린의 히드로클로라이드 염의 결정질 형태를 특색으로 한다.
- [0038] 한 측면에서, 본 발명은 세피아프테린의 염의 임의의 상기 결정질 형태를 포함하는 조성물을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, 세피아프테린의 염의 결정질 형태는 적어도 90 중량%로 존재한다.
- [0039] 한 측면에서, 본 발명은 세피아프테린의 염의 임의의 상기 결정질 형태 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, 세피아프테린의 결정질 형태는 100 μm 미만 크기의 입자로서 제제화된다.
- [0040] 또 다른 측면에서, 본 발명은 BH4 관련 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 세피아프테린의 임의의 상기 결정질 형태 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 BH4 관련 장애를 치료하는 방법을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, BH4-관련 장애는 낮은 세포내 BH4 수준 또는 다양한 BH4 의존성 대사 경로의 기능장애와 연관된 질환, 예컨대 이에 제한되지는 않지만, 원발성 테트라히드로비오프테린 결핍, GTPCH 결핍, 6-피루보일-테트라히드로프테린 신타제 (PTPS) 결핍, DHPR 결핍, 세피아프테린 리덕타제 결핍, 도파민 반응성 이상긴장증, 세가와 증후군, 티로신 히드록실라제 결핍, 페닐케톤뇨, DNAJC12 결핍, 파킨슨병, 파킨슨병으

로 인한 우울증, 파킨슨 환자에서의 충동성, 주요 우울증, 자폐증 스펙트럼, ADHD, 정신분열증, 양극성 장애, 뇌 허혈, 하지 불안 증후군, 강박 장애, 불안, 알츠하이머병에서의 공격성, 뇌혈관 장애, 위부전마비, 지주막하출혈 후 연축, 심근염, 관상동맥 혈관연축, 심장 비대, 동맥경화증, 고혈압, 혈전증, 감염, 내독소 쇼크, 간경변증, 비대성 유문 협착, 위 점막 손상, 폐 고혈압, 신장 기능장애, 발기부전 및 저혈당증이다. 따라서, 본 발명에 따른 세피아프테린의 다양한 형태는 질환 또는 기능장애의 치료 또는 호전을 얻기 위한 유효량으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0041] 또 다른 측면에서, 본 발명은 BH4, 세로토닌 및/또는 도파민 수준의 증가를 필요로 하는 환자에게 유효량의 세피아프테린의 임의의 상기 결정질 형태 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 BH4, 세로토닌 및/또는 도파민 수준을 (예를 들어, 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 1000% 또는 그 초과) 증가시키는 방법을 특색으로 한다.

[0042] 또 다른 측면에서, 본 발명은 페닐알라닌 수준의 감소를 필요로 하는 환자에게 유효량의 세피아프테린의 임의의 상기 결정질 형태 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 페닐알라닌 수준을 (예를 들어, 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 1000% 또는 그 초과) 감소시키는 방법을 특색으로 한다.

[0043] 또 다른 측면에서, 본 발명은 환자에게 유효량의 세피아프테린의 임의의 상기 결정질 형태 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 페닐알라닌 히드록실라제, 티로신 히드록실라제, 트립토판 히드록실라제, 산화질소 신타제 및/또는 알킬글리세롤 모노옥시게나제의 활성을 (예를 들어, 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 1000% 또는 그 초과) 증가시키는 방법을 특색으로 한다.

[0044] 또 다른 측면에서, 본 발명은 페닐케톤뇨의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 세피아프테린의 임의의 상기 결정질 형태 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 페닐케톤뇨를 치료하는 방법을 특색으로 한다.

[0045] 정의

[0046] 본 출원에서, 문맥으로부터 달리 명확하지 않는 한, (i) 단수 용어는 "적어도 하나"를 의미하는 것으로 이해될 수 있고; (ii) 용어 "또는"은 "및/또는"을 의미하는 것으로 이해될 수 있고; (iii) 용어 "포함하는" 및 "포함한"은 항목화된 성분 또는 단계가 그 자체로 제시되든지 또는 하나 이상의 추가의 성분 또는 단계와 함께 제시되든지 그를 포괄하는 것으로 이해될 수 있고; (iv) 용어 "약" 및 "대략"은 관련 기술분야의 통상의 기술자가 이해할 바와 같이 표준 변동을 허용하는 것으로 이해될 수 있고; (v) 범위가 제공되는 경우, 종점이 포함된다.

[0047] 본원에 사용된 용어 "투여"는 대상체 또는 계에 대한 조성물 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 포함하는 제제)의 투여를 지칭한다. 동물 대상체 (예를 들어, 인간)에 대한 투여는 임의의 적절한 경로에 의할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 투여는 기관지 (기관지 점적주입 포함), 협측, 경장, 피내, 동맥내, 피내, 위내, 수질내, 근육내, 비강내, 복강내, 척수강내, 정맥내, 뇌실내, 점막, 비강, 구강, 직장, 피하, 설하, 국소, 기관 (기관내 점적주입 포함), 경피, 질 및 유리체 투여일 수 있다.

[0048] 본원에 사용된 용어 "BH4 관련 장애"는 BH4 수준의 조정 (예를 들어, 억제)으로부터 치료 이익이 도출될 수 있는 임의의 질환 또는 장애, 예를 들어 페닐케톤뇨를 지칭한다.

[0049] "단백질의 수준을 결정하는"은 관련 기술분야에 공지된 방법에 의해 직접적으로 또는 간접적으로 단백질 또는 단백질을 코딩하는 mRNA를 검출하는 것을 의미한다. "직접적으로 결정하는"은 물리적 실체 또는 값을 얻기 위한 과정을 수행하는 것 (예를 들어, 그러한 용어가 본원에 정의된 바와 같이 샘플에 대한 검정 또는 시험을 수행하거나 또는 "샘플을 분석하는 것")을 의미한다. "간접적으로 결정하는"은 또 다른 당사자 또는 공급원 (예를 들어, 물리적 실체 또는 값을 직접 획득한 제3자 실험실)으로부터 물리적 실체 또는 값을 받는 것을 지칭한다. 단백질 수준을 측정하는 방법은 일반적으로 웨스턴 블롯팅, 이뮤노블롯팅, 효소-연결 면역흡착 검정 (ELISA), 방사선면역검정 (RIA), 면역침전, 면역형광, 표면 플라즈몬 공명, 화학발광, 형광 편광, 인광, 면역조직화학적 분석, 매트릭스-보조 레이저 탈착/이온화 비행시간 (MALDI-TOF) 질량 분광측정법, 액체 크로마토그래피 (LC)-질량 분광측정법, 마이크로세포측정, 현미경검사, 형광 활성화 세포 분류 (FACS) 및 유동 세포측정법, 뿐만 아니라 효소적 활성 또는 다른 단백질 파트너와의 상호작용을 포함하나 이에 제한되지는 않는 단백질의 특

성에 기초한 검정을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. mRNA 수준을 측정하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0050] 화합물의 "유효량"은 개체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중, 및 목적하는 반응을 도출하는 화합물의 능력과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 치료 유효량은 치료상 유의한 효과가 화합물의 임의의 독성 또는 유해 효과를 증가하는 양을 포괄한다. 치료 유효량은 또한 이익, 예를 들어 임상 이익을 부여하기에 충분한 양을 포괄한다.

[0051] "페닐알라닌 히드록실라제의 활성을 증가시키는 것"은 페닐알라닌 히드록실라제와 관련된 활성의 수준 또는 관련된 하류 효과를 증가시키는 것을 의미한다. 페닐알라닌 히드록실라제의 활성을 증가시키는 것의 비제한적 예는 페닐알라닌의 수준을 감소시키는 것이다. 페닐알라닌 히드록실라제의 활성 수준은 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다.

[0052] "수준"은 참조와 비교한, 단백질 또는 단백질을 코딩하는 mRNA의 수준을 의미한다. 참조는 본원에 정의된 바와 같은 임의의 유용한 참조일 수 있다. 단백질의 "감소된 수준" 또는 "증가된 수준"은 참조와 비교한, 단백질 수준의 감소 또는 증가 (예를 들어, 참조와 비교하여 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 100%, 약 150%, 약 200%, 약 300%, 약 400%, 약 500% 또는 그 초과만큼 감소 또는 증가; 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 50%, 약 75%, 약 100% 또는 약 200% 초과 감소 또는 증가; 약 0.01배, 약 0.02배, 약 0.1배, 약 0.3배, 약 0.5배, 약 0.8배 또는 그 미만보다 적게 감소 또는 증가; 또는 약 1.2배, 약 1.4배, 약 1.5배, 약 1.8배, 약 2.0배, 약 3.0배, 약 3.5배, 약 4.5배, 약 5.0배, 약 10배, 약 15배, 약 20배, 약 30배, 약 40배, 약 50배, 약 100배, 약 1000배 또는 그 초과보다 많게 증가)를 의미한다. 단백질의 수준은 질량/부피 (예를 들어, g/dL, mg/mL, µg/mL, ng/mL) 또는 샘플 중 총 단백질 또는 mRNA에 대한 백분율로 표현될 수 있다.

[0053] 본원에 사용된 용어 "제약 조성물"은 제약상 허용되는 부형제와 함께 제제화된 본원에 기재된 화합물을 함유하며 포유동물에서의 질환의 치료를 위한 치료 요법의 일부로서 정부 규제 기관의 승인 하에 제조 또는 판매되는 조성물을 나타낸다. 제약 조성물은, 예를 들어 단위 투여 형태의 경구 투여용으로 (예를 들어, 정제, 캡슐, 케플릿, 겔캡, 현탁액, 용액 또는 시럽); 국소 투여용으로 (예를 들어, 크림, 젤, 로션 또는 연고); 정맥내 투여용으로 (예를 들어, 미립자 색전이 없는 멸균 용액으로서 및 정맥내 사용에 적합한 용매제 중의 것으로); 또는 임의의 다른 제약상 허용되는 제제로 제제화될 수 있다.

[0054] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 부형제"는 환자에서 실질적으로 비독성 및 비-염증성인 특성을 갖는, 본원에 기재된 화합물 이외의 다른 임의의 성분 (예를 들어, 활성 화합물을 현탁 또는 용해시킬 수 있는 비히클)을 지칭한다. 부형제는 예를 들어: 부작방지제, 항산화제, 결합제, 코팅, 압축 보조제, 붕해제, 염료 (착색제), 연화제, 유화제, 충전제 (회석제), 필름 형성제 또는 코팅, 향미제, 향료, 활택제 (유동 증진제), 윤활제, 보존제, 인쇄 잉크, 흡수제, 현탁화제 또는 분산제, 감미제, 및 수화 물을 포함할 수 있다. 예시적인 부형제는 다음을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 아스코르브산, 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 탄산칼슘, 인산칼슘 (이염기성), 스테아르산칼슘, 콜로이드성 이산화규소, 크로스카르멜로스, 크로스카르멜로스 소듐, 가교 폴리비닐 피롤리돈, 시트르산, 크로스포비돈, 시스테인, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 락토스, 스테아르산마그네슘, 말티톨, 만니톨, 메티오닌, 메틸셀룰로스, 메틸 파라벤, 미세겔정질 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 피롤리돈, 포비돈, 예비젤라틴화 전분, 프로필 파라벤, 레티닐 팔미테이트, 셀락, 이산화규소, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 시트르산나트륨, 소듐 스타치 글리콜레이트, 소르비톨, 전분 (옥수수), 스테아르산, 수크로스, 활석, 이산화티타늄, 비타민 A, 비타민 E, 비타민 C 및 크실리톨.

[0055] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은 화학식 (I)의 화합물의 임의의 제약상 허용되는 염을 의미한다. 예를 들어, 본원에 기재된 임의의 화합물의 제약상 허용되는 염은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는 것을 포함한다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 제약상 허용되는 염은 문헌 [Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977 및 Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds. P.H. Stahl and C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008]에 기재되어 있다. 염은 본원에 기재된 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 계내 제조될 수 있거나 또는 개별적으로 유리 염기 기를 적합한 유기 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0056] 본 발명의 화합물은 제약상 허용되는 염으로서 제조될 수 있도록 이온화성 기를 가질 수 있다. 이들 염은 무기 또는 유기 산을 포함하는 산 부가염일 수 있거나, 또는 본 발명의 화합물의 산성 형태의 경우에 염은 무기 또는

유기 염기로부터 제조될 수 있다. 빈번하게, 화합물은 제약상 허용되는 산 또는 염기의 부가 생성물로서 제조된 제약상 허용되는 염으로서 제조되거나 사용된다. 적합한 제약상 허용되는 산 및 염기 및 적절한 염의 제조 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 염은 무기 및 유기 산 및 염기를 포함한 제약상 허용되는 비독성 산 및 염기로부터 제조될 수 있다.

[0057] 대표적인 산 부가염은 아세트레이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비스페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술포레이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 헤미술포레이트, 헵토네이트, 헥사노에이트, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술포레이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 과모에이트, 펙티네이트, 퍼술포레이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술포레이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 및 발레레이트 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘, 뿐만 아니라 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민 및 에틸아민을 포함하나 이에 제한되지는 않는 비독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다.

[0058] "참조"는 단백질 또는 mRNA 수준을 비교하는데 사용되는 임의의 유용한 참조물을 의미한다. 참조는 비교 목적을 위해 사용되는 임의의 샘플, 표준물, 표준 곡선 또는 수준일 수 있다. 참조는 정상 참조 샘플 또는 참조 표준 또는 수준일 수 있다. "참조 샘플"은, 예를 들어 대조군, 예를 들어 미리 결정된 음성 대조군 값, 예컨대 "정상 대조군" 또는 동일한 대상체로부터 취한 이전 샘플; 정상적인 건강한 대상체로부터의 샘플, 예컨대 정상 세포 또는 정상 조직; 질환을 갖지 않는 대상체로부터의 샘플 (예를 들어, 세포 또는 조직); 질환을 갖는 것으로 진단되어 있지만 본 발명의 화합물로 아직 치료되지 않은 대상체로부터의 샘플; 본 발명의 화합물에 의해 치료된 대상체로부터의 샘플; 또는 공지된 정상 농도의 정제된 단백질 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 것)의 샘플일 수 있다. "참조 표준 또는 수준"은 참조 샘플로부터 유래된 값 또는 수를 의미한다. "정상 대조군 값"은 비-질환 상태를 나타내는 미리 결정된 값, 예를 들어 건강한 대조군 대상체에서 예상되는 값이다. 전형적으로, 정상 대조군 값은 범위 ("X 내지 Y"), 높은 한계값 ("X" 이하), 또는 낮은 한계값 ("X" 이상)으로 표현된다. 특정한 바이오마커에 대한 정상 대조군 값 내의 측정된 값을 갖는 대상체는 전형적으로 그러한 바이오마커에 대해 "정상 한계 내"로 언급된다. 정상 참조 표준 또는 수준은 질환 또는 장애 (예를 들어, 암)를 갖지 않는 정상 대상체; 본 발명의 화합물로 치료된 대상체로부터 유래된 값 또는 수일 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 참조 샘플, 표준 또는 수준은 하기 기준 중 적어도 하나에 의해 샘플 대상체 샘플과 매칭된다: 연령, 체중, 성별, 질환 단계 및 전반적 건강. 정상 참조 범위 내의 정제된 단백질 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 것)의 수준의 표준 곡선이 또한 참조로서 사용될 수 있다.

[0059] 본원에 사용된 용어 "대상체" 또는 "환자"는 본 발명에 따른 조성물이, 예를 들어 실험, 진단, 예방 및/또는 치료 목적을 위해 투여될 수 있는 임의의 유기체를 지칭한다. 전형적인 대상체는 임의의 동물 (예를 들어, 포유동물, 예컨대 마우스, 래트, 토끼, 비-인간 영장류 및 인간)을 포함한다. 대상체는 치료를 추구 또는 필요로 할 수 있거나, 치료를 요구할 수 있거나, 치료를 받고 있을 수 있거나, 향후에 치료를 받을 수 있거나, 또는 특정한 질환 또는 상태에 대해 훈련된 전문가에 의한 관리 하에 있는 인간 또는 동물일 수 있다.

[0060] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료된" 또는 "치료하는"은, 대상이 바람직하지 않은 생리학적 상태, 장애 또는 질환을 예방 또는 저속화 (경감)하거나, 또는 유익한 또는 목적하는 임상 결과를 얻는, 치유적 치료 및 예방적 또는 방지적 조치 둘 다를 의미한다. 유익한 또는 목적하는 임상 결과는 증상의 완화; 상태, 장애 또는 질환 정도의 감소; 상태, 장애 또는 질환의 안정화된 (즉, 악화되지 않는) 상태; 상태, 장애 또는 질환 진행의 개시 지연 또는 저속화; 검출가능하든 검출가능하지 않든, 상태, 장애 또는 질환 상태의 호전 또는 완화 (부분적이든 총체적이든); 환자에 의해 반드시 식별가능한 것은 아닌, 적어도 1종의 측정가능한 물리적 파라미터의 호전; 또는 상태, 장애 또는 질환의 증진 또는 개선을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 치료는 과도한 수준의 부작용 없이 임상적으로 유의적인 반응을 도출하는 것을 포함한다. 치료는 또한 치료를 받지 않을 경우에 예상되는 생존과 비교하여 생존을 연장시키는 것을 포함한다.

[0061] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 개시내용에서 사용하기 위한 방법 및 물질은 본원에 기재되어 있으며; 관련 기술분야에 공지된 다른 적합한 방법 및 물질이 또한 사용될 수 있다. 이러한 물질, 방법

및 예는 단지 예시적이고, 제한적인 것으로 의도되지 않는다. 본원에서 언급된 모든 공개물, 특허 출원, 특허, 서열, 데이터베이스 엔트리 및 다른 참고문헌은 그 전문이 참조로 포함된다. 상충하는 경우에, 정의를 포함한 본 명세서가 우선할 것이다.

[0062] 본 발명의 1개 이상의 실시양태의 세부사항은 하기 설명에서 제시된다. 본 발명의 다른 특색, 목적 및 이점은 설명 및 청구범위로부터 분명해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0063] 도 1은 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 B의 X선 회절 다이어그램을 보여준다.
 도 2는 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 C의 X선 회절 다이어그램을 보여준다.
 도 3은 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 D의 X선 회절 다이어그램을 보여준다.
 도 4는 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 F의 X선 회절 다이어그램을 보여준다.
 도 5는 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 G의 X선 회절 다이어그램을 보여준다.
 도 6은 세피아프테린의 결정질 형태 1 히드로클로라이드 염 및 히드로클로라이드 염의 제조에 사용된 출발 세피아프테린 유리 염기의 X선 회절 다이어그램의 오버레이를 보여준다.
 도 7은 세피아프테린의 결정질 형태 1 메탄술포네이트 염, 형태 2 메탄술포네이트 염, 형태 3 메탄술포네이트 염 및 메탄술포네이트 염의 제조에 사용된 출발 세피아프테린 유리 염기의 X선 회절 다이어그램의 오버레이를 보여준다.
 도 8은 세피아프테린의 결정질 니코티네이트 염, 니코틴산 및 니코티네이트 염의 제조에 사용된 출발 세피아프테린 유리 염기의 X선 회절 다이어그램의 오버레이를 보여준다.
 도 9는 세피아프테린의 결정질 p-톨루엔술포네이트 염, p-톨루엔 술포산 및 p-톨루엔술포네이트 염의 제조에 사용된 출발 세피아프테린 유리 염기의 X선 회절 다이어그램의 오버레이를 보여준다.
 도 10은 세피아프테린의 결정질 벤젠술포네이트 염, 벤젠 술포산 및 벤젠술포네이트 염의 제조에 사용된 출발 세피아프테린 유리 염기의 X선 회절 다이어그램의 오버레이를 보여준다.
 도 11은 세피아프테린의 결정질 포스페이트 염 및 포스페이트 염의 제조에 사용된 출발 세피아프테린 유리 염기의 X선 회절 다이어그램의 오버레이를 보여준다.
 도 12는 세피아프테린의 결정질 말로네이트 염, 말론산 및 말로네이트 염의 제조에 사용된 출발 세피아프테린 유리 염기의 X선 회절 다이어그램의 오버레이를 보여준다.
 도 13은 세피아프테린의 결정질 L-타르트레이트 염, L-타르타르산 및 L-타르트레이트 염의 제조에 사용된 출발 세피아프테린 유리 염기의 X선 회절 다이어그램의 오버레이를 보여준다.
 도 14는 세피아프테린의 결정질 겐티세이트 염, 겐티스산 및 겐티세이트 염의 제조에 사용된 출발 세피아프테린 유리 염기의 X선 회절 다이어그램의 오버레이를 보여준다.
 도 15는 세피아프테린의 결정질 푸마레이트 염, 푸마르산 및 푸마레이트 염의 제조에 사용된 출발 세피아프테린 유리 염기의 X선 회절 다이어그램의 오버레이를 보여준다.
 도 16은 세피아프테린의 결정질 글리콜레이트 염, 글리콜산 및 글리콜레이트 염의 제조에 사용된 출발 세피아프테린 유리 염기의 X선 회절 다이어그램의 오버레이를 보여준다.
 도 17은 세피아프테린의 결정질 아세테이트 염 및 아세테이트 염의 제조에 사용된 출발 세피아프테린 유리 염기의 X선 회절 다이어그램의 오버레이를 보여준다.
 도 18은 결정질 세피아프테린 형태 1 술페이트 염, 결정질 세피아프테린 형태 2 술페이트 염 및 술페이트 염의 제조에 사용된 출발 세피아프테린 유리 염기의 X선 회절 다이어그램의 오버레이를 보여준다.
 도 19는 분쇄 및 체질 공정 전 및 후 세피아프테린 형태 A의 결정질 형태의 X선 회절 다이어그램의 오버레이를 보여주고, 분쇄 및 체질에 대한 그의 물리적 형태 안정성을 확인시켜 준다.
 도 20은 분쇄 및 체질 공정 전 및 후 세피아프테린 형태 F의 결정질 형태의 X선 회절 다이어그램의 오버레이를

보여주고, 분쇄 및 체질에 대한 그의 안정성을 확인시켜 준다.

도 21은 참조로서 세피아프테린 형태 D 및 형태 F와 함께 분쇄 및 체질 공정 전 및 후 세피아프테린 형태 D의 결정질 형태의 X선 회절 다이어그램의 오버레이를 보여준다. 이 도면은 분쇄 및 체질에 대한 형태 D의 잠재적 불안정성을 나타낸다.

도 22는 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 E의 X선 회절 다이어그램을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0064] 본 발명은 세피아프테린의 고체 형태를 제공하고, 여기서 고체 형태는 무정형 형태, 결정질 다형체 형태, 무정형 및/또는 결정질 다형체 형태의 혼합물, 세피아프테린의 염, 또는 그의 조합을 포함하며, 단 세피아프테린의 고체 형태는 순수한 다형체 형태 A 및/또는 순수한 다형체 형태 E가 아니다.
- [0065] 한 실시양태에서, 세피아프테린의 고체 형태에서 혼합물은 세피아프테린의 결정질 다형체 형태 B, C, D, F 및 G 중 적어도 1종을 포함한다.
- [0066] 한 실시양태에서, 고체 형태는 다형체 형태 B, C, D, F 및 G로부터 선택된 적어도 1종의 결정질 세피아프테린 유리 염기 및 결정질 다형체 A 또는 E 또는 결정질 다형체 A 및 E 둘 다를 포함한다.
- [0067] 세피아프테린 유리 염기의 다형체 형태 뿐만 아니라 세피아프테린의 염의 다형체 형태는 고체 상태 물질을 연구하기 위한 임의의 적합한 방법에 의해 특징화될 수 있다. 한 실시양태에서, 다형체 형태는 X선 분말 회절측정법(XRD)에 의해 특징화된다. XRD 피크 위치는 $2\theta^\circ$ 로 표현된다. X선 다이어그램에서, 굴절각 2θ 는 수평 축(x-축) 상에 플롯팅되고, 상대 피크 강도(배경-보정된 피크 강도)는 수직 축(y-축) 상에 플롯팅된다. X선 분말 회절 패턴은 Cu K α 방사선 공급원(K α 1 방사선, 파장 $\lambda = 1.54060$ 앙스트롬, K α 2 방사선, 파장 1.544426 앙스트롬; K α 2/K α 1 강도 비: 0.50)을 사용한 패널리티컬 엠프리언(PANalytical Empyrean) X선 분말 회절계에 필적하는 기기 상에서 또는 이를 사용하여 측정된다. 필름 상의 피크의 광학 밀도는 광 강도에 비례한다. 필름은 피크 스캐너를 사용하여 필름을 스캐닝된다.
- [0068] 본 출원에 전반에 걸쳐 제시된 X선 분말 회절의 피크 중 임의의 것과 관련할 때, "약"은 2θ 값(도)의 ± 0.1 , 특히 ± 0.05 , 보다 특히 ± 0.02 를 지칭한다.
- [0069] 한 실시양태에서, 세피아프테린의 결정질 다형체 형태 B는 적어도 약 8.4, 약 16.9 및 약 25.4°에서의 2θ 로 표현된 피크를 갖는, Cu K α X선으로의 조사에 의해 수득된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0070] 특정한 실시양태에서, 세피아프테린의 결정질 다형체 형태 B는 적어도 약 8.4, 약 14.9, 약 16.9, 약 25.4 및 약 34.1°에서의 2θ 로 표현된 피크를 갖는, Cu K α X선으로의 조사에 의해 수득된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0071] 한 실시양태에서, 세피아프테린의 결정질 다형체 형태 C는 적어도 약 5.7, 약 7.8 및 약 25.4°에서의 2θ 로 표현된 피크를 갖는, Cu K α X선으로의 조사에 의해 수득된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0072] 특정한 실시양태에서, 결정질 세피아프테린 다형체 형태 C는 적어도 약 5.7, 약 7.8, 약 9.1, 약 11.5, 약 15.3, 약 16.0, 약 20.1, 약 25.4 및 약 26.6°에서의 2θ 로 표현된 피크를 갖는, Cu K α X선으로의 조사에 의해 수득된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0073] 한 실시양태에서, 결정질 세피아프테린 다형체 형태 D는 적어도 약 8.9, 약 10.3 및 약 26.0°에서의 2θ 로 표현된 피크를 갖는, Cu K α X선으로의 조사에 의해 수득된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0074] 특정한 실시양태에서, 결정질 세피아프테린 다형체 형태 D는 적어도 약 8.9, 약 10.3, 약 10.9, 약 17.8, 약 24.9, 약 26.0, 약 26.7, 약 26.8 및 약 28.3°에서의 2θ 로 표현된 피크를 갖는, Cu K α X선으로의 조사에 의해 수득된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0075] 한 실시양태에서, 결정질 세피아프테린 다형체 형태 F는 적어도 약 9.7, 약 10.2 및 약 11.3°에서의 2θ 로 표현된 피크를 갖는, Cu K α X선으로의 조사에 의해 수득된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0076] 특정한 실시양태에서, 결정질 세피아프테린 다형체 형태 F는 적어도 약 9.7, 약 10.2, 약 11.3, 약 14.0, 약 14.6, 약 19.9, 약 22.2, 약 25.3 및 약 32.4°에서의 2θ 로 표현된 피크를 갖는, Cu K α X선으로의 조사에 의해 수득된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0077] 한 실시양태에서, 결정질 세피아프테린 다형체 형태 G는 적어도 약 10.0, 약 10.6 및 약 25.7° 에서의 2θ로 표현된 피크를 갖는, Cu Kα X선으로의 조사에 의해 수득된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0078] 특정한 실시양태에서, 결정질 세피아프테린 다형체 형태 G는 적어도 약 10.0, 약 10.6, 약 11.2, 약 15.3, 약 15.9, 약 22.8, 약 24.4, 약 25.0, 약 25.7 및 약 26.6° 에서의 2θ로 표현된 피크를 갖는, Cu Kα X선으로의 조사에 의해 수득된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0079] 한 실시양태에서, 고체 형태는 다형체 형태 B, C, D, F 및 G로부터 선택된; 다형체 형태 B, C 및 D로부터 선택된; 다형체 형태 B, C 및 F로부터 선택된; 다형체 형태 D, F 및 G로부터 선택된 적어도 1종의 결정 세피아프테린 유리 염기; 뿐만 아니라 다형체 형태의 임의의 2원, 3원 또는 4원 조합을 포함한다. 상기 나타낸 고체 형태는 다형체 A 및/또는 E를 추가로 포함할 수 있다.

[0080] 한 실시양태에서, 다형체 형태 B, C, D 또는 G, 또는 그의 조합은 고체 형태로 고체 형태의 적어도 90 중량%의 양으로 존재한다.

[0081] 특정 실시양태에서, 결정질 세피아프테린 유리 염기는 세피아프테린 유리 염기의 중량을 기준으로 하여 적어도 70 중량 퍼센트 이상, 적어도 80 중량 퍼센트 이상, 바람직하게는 적어도 90 중량 퍼센트 이상으로 존재한다.

[0082] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 A는 적어도 약 4.7°, 약 7.4°, 약 9.5°, 약 11.3°, 약 15.6°, 약 26.2° 및 약 27.2° 에서의 2θ로 표현된 피크를 갖는, Cu Kα X선으로의 조사에 의해 수득된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0083] 도 19는 세피아프테린 유리 염기의 형태 A의 X선 회절 다이어그램을 보여준다. X선 회절 다이어그램에서의 가장 강한 피크는 약 7.4°의 굴절각 2θ에서 관찰된다. 결정질 형태 A는 적어도 약 4.7°, 약 7.4°, 약 9.5°, 약 11.3°, 약 15.6°, 약 26.2° 및 약 27.2°의 2θ 피크 위치를 특징으로 한다. 세피아프테린 유리 염기의 결정 형태 A인 본질적으로 순수한 물질에서, 피크는 표 1에 제시된 바와 같은 굴절각 2θ에서 관찰될 수 있다.

[0084] 표 1

위치 [2θ°]	상대 강도
4.7	47.76
7.4	100.00
9.5	33.54
11.3	19.31
12.4	8.49
13.4	3.60
14.2	8.24
15.6	15.08
16.4	11.97
17.6	8.35
18.4	5.03
19.8	9.18
21.5	5.44
24.4	5.56
26.2	35.37
27.2	19.11
28.9	5.93

[0085]

[0086] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 B는 적어도 약 8.4, 약 16.9 및 약 25.4의 굴절각 2θ에서 관찰된 X선 회절 다이어그램에서의 피크를 특징으로 한다.

[0087] 도 1은 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 B의 X선 회절 다이어그램을 보여준다. X선 회절 다이어그램에서의 가장 강한 피크는 약 8.4°의 굴절각 2θ에서 관찰된다. 결정질 형태 B는 적어도 약 8.4°, 약 14.9°, 약 16.9°, 약 25.4° 및 약 34.1°의 굴절각 2θ에서의 굴절을 특징으로 한다. 세피아프테린 유리 염기의 결정 형태 B의 본질적으로 순수한 물질에서, 피크는 표 2에 제시된 바와 같은 굴절각 2θ에서 관찰될 수 있다.

[0088] 표 2

위치 [2 θ °]	상대 강도
8.4	100.00
14.9	2.34
16.9	10.70
25.4	84.90
34.1	3.00

[0089]

[0090] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 C는 적어도 약 5.7° , 약 7.8° 및 약 25.4° 의 굴절각 2 θ 에서 관찰된 X선 회절 다이어그램에서의 피크를 특징으로 한다.

[0091] 도 2는 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 C의 X선 회절 다이어그램을 보여준다. X선 회절 다이어그램에서의 가장 강한 피크는 적어도 약 7.8° 의 굴절각 2 θ 에서 관찰된다. 결정질 형태 C는 적어도 약 5.7° , 약 7.8° , 약 9.1° , 약 11.5° , 약 15.3° , 약 16.0° , 약 20.1° , 약 25.4° 및 약 26.6° 의 굴절각 2 θ 에서의 굴절을 특징으로 한다. 세피아프테린 유리 염기의 형태 C의 본질적으로 순수한 물질에서, 피크는 표 3에 제시된 바와 같은 굴절각 2 θ 에서 관찰될 수 있다.

[0092] 표 3

위치 [2 θ °]	상대 강도
5.7	48.91
7.8	100.00
9.1	59.49
10.4	8.72
11.5	24.53
12.9	8.50
14.8	9.24
15.3	12.53
16.0	14.09
17.2	7.22
18.2	4.25
19.2	5.78
20.1	14.54
21.5	6.47
22.9	6.85
23.7	4.80
25.4	65.68
26.6	14.53
27.4	8.39
31.5	3.74
34.2	4.36

[0093]

[0094] 세피아프테린 유리 염기의 결정 형태 D는 적어도 약 8.9° , 약 10.3° 및 약 26.0° 의 굴절각 2 θ 에서 관찰된 X선 회절 다이어그램에서의 피크를 특징으로 한다.

[0095] 도 3은 세피아프테린 유리 염기의 결정 형태 D의 X선 회절 다이어그램을 보여준다. X선 회절 다이어그램에서의 가장 강한 피크는 적어도 약 8.9° 의 굴절각 2 θ 에서 관찰된다. 결정 형태 D는 적어도 약 8.9° , 약 10.3° , 약 10.9° , 약 17.8° , 약 24.9° , 약 26.0° , 약 26.7° , 약 26.8° 및 약 28.3° 의 굴절각 2 θ 에서의 굴절을 특징으로 한다. 세피아프테린 유리 염기의 형태 D의 본질적으로 순수한 물질에서, 피크는 표 4에 제시된 바와 같은 굴절각 2 θ 에서 관찰될 수 있다.

[0096] 표 4

위치 [2 θ °]	상대 강도
8.9	100.00
10.3	49.92
10.9	19.96
11.6	2.15
13.6	2.99
14.2	3.45
14.8	2.35
15.4	2.59
16.4	1.55
17.2	2.33
17.8	6.24
19.6	2.62
20.1	2.28
20.5	3.09
20.8	2.27
21.3	3.60
22.3	4.79
23.7	4.31
24.9	5.19
26.0	41.94
26.7	8.58
26.8	9.17
27.4	3.98
28.3	4.75
28.7	6.60
29.8	3.03
31.8	2.72
33.0	2.03
35.5	1.57
37.1	1.09

[0097]

[0098]

세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 E는 적어도 약 6.0°, 약 10.6°, 약 12.1°, 약 15.9°, 약 20.8° 및 약 24.6° 에서의 2 θ 로 표현된 피크를 갖는, Cu K α X선으로의 조사에 의해 수득된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0099]

도 22는 세피아프테린 유리 염기의 형태 E의 X선 회절 다이어그램을 보여준다. X선 회절 다이어그램에서의 가장 강한 피크는 적어도 약 6.0°의 굴절각 2 θ 에서 관찰된다. 결정질 형태 E는 적어도 약 6.0°, 약 10.6°, 약 12.1°, 약 15.9°, 약 20.9° 및 약 24.6°의 굴절각 2 θ 에서의 굴절을 특징으로 한다. 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 E에 대한 본질적으로 순수한 형태에서, 피크는 표 5에 제시된 바와 같은 굴절각 2 θ 에서 관찰될 수 있다.

[0100] 표 5

위치 [2 θ °]	상대 강도
6.0	100.00
10.6	20.78
12.1	31.95
15.9	12.83
18.1	3.39
20.9	11.63
22.1	2.79
24.6	8.28
26.1	0.88
28.1	7.33
28.9	3.77
32.1	3.57
37.0	1.03

[0101]

[0102] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 F는 적어도 약 9.7° , 약 10.2° 및 약 11.3° 의 굴절각 2 θ 에서 관찰된 X선 회절 다이어그램에서의 피크를 특징으로 한다.

[0103] 도 4는 세피아프테린 유리 염기의 F 형태의 X선 회절 다이어그램을 보여준다. X선 회절 다이어그램에서의 가장 강한 피크는 적어도 약 10.2° 의 굴절각 2 θ 에서 관찰된다. F 형태는 적어도 약 9.7° , 약 10.2° , 약 11.3° , 약 14.0° , 약 14.6° , 약 19.9° , 약 22.2° , 약 25.3° 및 약 32.4° 의 굴절각 2 θ 에서의 굴절을 특징으로 한다. 세피아프테린 유리 염기의 본질적으로 순수한 F 형태에서, 피크는 표 6에 제시된 바와 같은 굴절각 2 θ 에서 관찰될 수 있다.

[0104] 표 6

위치 [2 θ °]	상대 강도
9.7	98.27
10.2	100.00
11.3	22.47
14.0	5.01
14.6	12.36
19.9	5.63
21.1	3.72
22.2	5.37
22.7	4.04
24.5	2.99
25.3	17.65
27.2	3.10
32.4	5.29
36.7	2.72

[0105]

[0106] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 G는 적어도 약 10.0° , 약 10.6° 및 약 25.7° 의 굴절각 2 θ 에서 관찰된 X선 회절 다이어그램에서의 피크를 특징으로 한다.

[0107] 도 5는 120℃에서 수득된 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 G의 X선 회절 다이어그램을 보여준다. X선 회절 다이어그램에서의 가장 강한 피크는 적어도 약 10.0° 의 굴절각 2 θ 에서 관찰된다. 보다 넓게, G-결정 형태는 적어도 약 10.0° , 약 10.6° , 약 11.2° , 약 15.3° , 약 15.9° , 약 22.8° , 약 24.4° , 약 25.0° , 약 25.7° 및 약 26.6° 의 굴절각 2 θ 에서의 굴절을 특징으로 한다. 세피아프테린 유리 염기의 G-결정 형태의 본질적으로 순수한 물질에서, 피크는 표 7에 제시된 바와 같은 굴절각 2 θ 에서 관찰될 수 있다.

[0108] 표 7

위치 [2θ°]	상대 강도
5.3	8.30
6.9	4.54
10.0	100.00
10.6	69.64
11.2	6.59
13.5	7.52
15.3	26.59
15.9	26.43
16.0	23.41
16.9	4.28
18.6	13.02
19.3	11.90
20.1	7.22
20.8	11.01
22.8	16.77
23.5	19.60
24.4	41.45
25.0	23.99
25.7	65.40
26.6	39.64
27.6	13.04
28.7	6.55
30.8	14.76
32.2	9.63
33.7	5.16
37.5	5.80

[0109]

[0110] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 A가 본질적으로 도 19에서와 같은 X선 회절 다이어그램을 나타낸다는 것을 언급하는 문맥에서, 용어 "본질적으로"는 적어도 도 19에 도시된 다이어그램의 주요 피크, 즉 다이어그램에서의 가장 강한 피크와 비교하여 20% 초과, 특히 30% 초과의 상대 피크 강도를 갖는 것이 존재해야 한다는 것을 의미한다.

[0111] 대안적으로 또는 추가로, 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 A는 82.8℃ 및 179.8℃에서의 흡열 피크를 나타내는 DSC 곡선을 특징으로 한다.

[0112] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 B가 본질적으로 도 1에서와 같은 X선 회절 다이어그램을 나타낸다는 것을 언급하는 문맥에서, 용어 "본질적으로"는 적어도 도 1에 도시된 다이어그램의 주요 피크, 즉 다이어그램에서의 가장 강한 피크와 비교하여 20% 초과, 특히 30% 초과의 상대 피크 강도를 갖는 것이 존재해야 한다는 것을 의미한다.

[0113] 대안적으로 또는 추가로, 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 B는 195.2℃에서의 용융 사건을 나타내는 DSC 곡선을 특징으로 한다.

[0114] 바람직한 실시양태에서, 세피아프테린 유리 염기의 본질적으로 순수한 결정질 형태 B는 도 1에 나타난 X선 회절 다이어그램을 나타낸다.

[0115] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 B는 도 1에 나타난 유형의 X선 회절 다이어그램을 나타내며, 여기서 각각의 피크의 상대 피크 강도는 도 1에 나타난 다이어그램, 특히 도 1에 나타난 것과 동일한 X선 회절 다이어그램에서의 상대 피크 강도로부터 10% 초과로 벗어나지 않는다.

[0116] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 C가 본질적으로 도 2에서와 같은 X선 회절 다이어그램을 나타낸다는 것을 언급하는 문맥에서, 용어 "본질적으로"는 적어도 도 2에 도시된 다이어그램의 주요 피크, 즉 다이어그램에서의 가장 강한 피크와 비교하여 20% 초과, 특히 30% 초과의 상대 피크 강도를 갖는 것이 존재해야 한다는 것을

의미한다.

- [0117] 대안적으로, 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 C는 58.3℃, 101.8℃, 129.8℃, 156.5℃ 및 168.3℃에서의 5개의 흡열 피크를 나타내는 DSC 곡선을 특징으로 한다.
- [0118] 하나의 바람직한 실시양태에서, 세피아프테린 유리 염기의 본질적으로 순수한 결정질 형태 C는 도 2에 나타낸 X선 회절 다이어그램을 나타낸다.
- [0119] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 C는 도 2에 나타낸 유형의 X선 회절 다이어그램을 나타내며, 여기서 각각의 피크의 상대 피크 강도는 도 2에 나타낸 다이어그램, 특히 도 2에 나타낸 것과 동일한 X선 회절 다이어그램에서의 상대 피크 강도로부터 10% 초과로 벗어나지 않는다.
- [0120] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 D가 본질적으로 도 3에서와 같은 X선 회절 다이어그램을 나타낸다는 것을 언급하는 문맥에서, 용어 "본질적으로"는 적어도 도 3에 도시된 다이어그램의 주요 피크, 즉 다이어그램에서의 가장 강한 피크와 비교하여 20% 초과, 특히 30% 초과의 상대 피크 강도를 갖는 것이 존재해야 한다는 것을 의미한다.
- [0121] 대안적으로, 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 D는 42.7℃, 66.3℃ 및 232.9℃에서의 3개의 흡열을 나타내는 DSC 곡선을 특징으로 한다.
- [0122] 하나의 바람직한 실시양태에서, 세피아프테린 유리 염기의 본질적으로 순수한 결정질 형태 D는 도 3에 나타낸 X선 회절 다이어그램을 나타낸다.
- [0123] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 D는 도 3에 나타낸 유형의 X선 회절 다이어그램을 나타내며, 여기서 각각의 피크의 상대 피크 강도는 도 3에 나타낸 다이어그램, 특히 도 3에 나타낸 것과 동일한 X선 회절 다이어그램에서의 상대 피크 강도로부터 10% 초과로 벗어나지 않는다.
- [0124] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 E가 본질적으로 도 22에서와 같은 X선 회절 다이어그램을 나타낸다는 것을 언급하는 문맥에서, 용어 "본질적으로"는 적어도 도 22에 도시된 다이어그램의 주요 피크, 즉 다이어그램에서의 가장 강한 피크와 비교하여 20% 초과, 특히 30% 초과의 상대 피크 강도를 갖는 것이 존재해야 한다는 것을 의미한다.
- [0125] 대안적으로, 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 E는 112.9℃ 및 195.8℃에서의 2개의 흡열 피크를 나타내는 DSC 곡선을 특징으로 한다.
- [0126] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 F가 본질적으로 도 4에서와 같은 X선 회절 다이어그램을 나타낸다는 것을 언급하는 문맥에서, 용어 "본질적으로"는 적어도 도 4에 도시된 다이어그램의 주요 피크, 즉 다이어그램에서의 가장 강한 피크와 비교하여 20% 초과, 특히 30% 초과의 상대 피크 강도를 갖는 것이 존재해야 한다는 것을 의미한다.
- [0127] 대안적으로, 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 F는 71.6℃ 및 233.4℃에서의 2개의 흡열을 나타내는 DSC 곡선을 특징으로 한다.
- [0128] 하나의 바람직한 실시양태에서, 세피아프테린 유리 염기의 본질적으로 순수한 결정질 형태 F는 도 4에 나타낸 X선 회절 다이어그램을 나타낸다.
- [0129] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 F는 도 4에 나타낸 유형의 X선 회절 다이어그램을 나타내며, 여기서 각각의 피크의 상대 피크 강도는 도 4에 나타낸 다이어그램, 특히 도 4에 나타낸 것과 동일한 X선 회절 다이어그램에서의 상대 피크 강도로부터 10% 초과로 벗어나지 않는다.
- [0130] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 G가 본질적으로 도 5에서와 같은 X선 회절 다이어그램을 나타낸다는 것을 언급하는 문맥에서, 용어 "본질적으로"는 적어도 도 5에 도시된 다이어그램의 주요 피크, 즉 다이어그램에서의 가장 강한 피크와 비교하여 20% 초과, 특히 30% 초과의 상대 피크 강도를 갖는 것이 존재해야 한다는 것을 의미한다.
- [0131] 하나의 바람직한 실시양태에서, 세피아프테린 유리 염기의 본질적으로 순수한 결정질 형태 G는 도 5에 나타낸 X선 회절 다이어그램을 나타낸다.
- [0132] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 G는 도 5에 나타낸 유형의 X선 회절 다이어그램을 나타내며, 여기서 각각의 피크의 상대 피크 강도는 도 5에 나타낸 다이어그램, 특히 도 5에 나타낸

것과 동일한 X선 회절 다이어그램에서의 상대 피크 강도로부터 10% 초과로 벗어나지 않는다.

- [0133] 본 발명은 또한 세피아프테린 히드로클로라이드 염의 결정질 형태를 제공한다.
- [0134] 한 실시양태에서, 결정질 히드로클로라이드 염은 적어도 약 7.8° , 약 12.9° 및 약 26.2° 에서의 2θ로 표현된 피크를 갖는, Cu Kα X선으로의 조사에 의해 수득된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0135] 본 발명은 추가로 세피아프테린의 염의 결정질 다형체 형태를 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 세피아프테린의 염의 결정질 다형체 형태를 제공하며, 여기서 염은 황산, p-톨루엔 술폰산, 메탄 술폰산, 벤젠 술폰산, 말론산, 타르타르산 (예를 들어, L-타르타르산), 인산, 젠티스산, 푸마르산, 글리콜산, 아세트산 또는 니코틴산과의 세피아프테린의 염이다.
- [0136] 특정한 실시양태에서, 결정질 다형체 염은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0137] 적어도 약 7.8° , 약 23.5° 및 약 29.0° 에서의 2θ로 표현된 피크를 갖는, Cu Kα X선으로의 조사에 의해 수득된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태 1 메탄술포네이트 염;
- [0138] 적어도 약 7.9° , 약 23.4° 및 약 28.9° 에서의 2θ로 표현된 피크를 갖는, Cu Kα X선으로의 조사에 의해 수득된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태 2 메탄술포네이트 염;
- [0139] 적어도 약 21.7° , 약 26.0° 및 약 28.9° 에서의 2θ로 표현된 피크를 갖는, Cu Kα X선으로의 조사에 의해 수득된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태 3 메탄술포네이트 염;
- [0140] 적어도 약 9.5° , 약 9.9° 및 약 24.5° 에서의 2θ로 표현된 피크를 갖는, Cu Kα X선으로의 조사에 의해 수득된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 니코티네이트 염;
- [0141] 적어도 약 6.5° , 약 15.1° 및 약 23.4° 에서의 2θ로 표현된 피크를 갖는, Cu Kα X선으로의 조사에 의해 수득된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 p-톨루엔술포네이트 염;
- [0142] 적어도 약 6.5° , 약 14.8° 및 약 19.6° 에서의 2θ로 표현된 피크를 갖는, Cu Kα X선으로의 조사에 의해 수득된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 벤젠술포네이트 염;
- [0143] 적어도 약 16.6° , 약 22.2° 및 약 25.6° 에서의 2θ로 표현된 피크를 갖는, Cu Kα X선으로의 조사에 의해 수득된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 포스페이트 염;
- [0144] 적어도 약 6.9° , 약 22.7° 및 약 23.8° 에서의 2θ로 표현된 피크를 갖는, Cu Kα X선으로의 조사에 의해 수득된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 말로네이트 염;
- [0145] 적어도 약 7.3° , 약 14.2° 및 약 21.8° 에서의 2θ로 표현된 피크를 갖는, Cu Kα X선으로의 조사에 의해 수득된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 타르트레이트 염;
- [0146] 적어도 약 7.1° , 약 8.7° 및 약 26.7° 에서의 2θ로 표현된 피크를 갖는, Cu Kα X선으로의 조사에 의해 수득된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 젠티세이트 염;
- [0147] 약 11.3° , 약 24.0° 및 약 28.2° 에서의 2θ로 표현된 피크를 갖는, Cu Kα X선으로의 조사에 의해 수득된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 푸마레이트 염;
- [0148] 적어도 약 7.6° , 약 10.7° 및 약 24.0° 에서의 2θ로 표현된 피크를 갖는, Cu Kα X선으로의 조사에 의해 수득된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 글리콜레이트 염;
- [0149] 적어도 약 6.2° , 약 12.0° 및 약 18.1° 에서의 2θ로 표현된 피크를 갖는, Cu Kα X선으로의 조사에 의해 수득된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 아세테이트 염;
- [0150] 적어도 약 5.1° , 약 7.8° 및 약 23.0° 에서의 2θ로 표현된 피크를 갖는, Cu Kα X선으로의 조사에 의해 수득된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태 1 술페이트 염; 및
- [0151] 적어도 약 7.8° , 약 8.8° 및 약 24.1° 에서의 2θ로 표현된 피크를 갖는, Cu Kα X선으로의 조사에 의해 수득된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태 2 술페이트 염.
- [0152] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 히드로클로라이드 염은 적어도 약 7.8° , 약 12.9° 및 약 26.2° 의 굴절각 2θ에서 관찰된 X선 회절 다이어그램에서의 피크를 특징으로 한다.
- [0153] 도 6은 세피아프테린 유리 염기의 결정질 히드로클로라이드 염의 X선 회절 다이어그램을 보여준다. X선 회절

다이어그램에서의 가장 강한 피크는 적어도 약 7.8° 의 굴절각 2θ 에서 관찰된다. 세피아프테린 유리 염기의 결정질 히드로클로라이드 염의 본질적으로 순수한 물질에서, 피크는 표 8에 제시된 바와 같은 굴절각 2θ 에서 관찰될 수 있다.

[0154] 표 8

위치 [2θ]	상대 강도
7.8	100.00
8.9	6.89
12.9	58.56
15.6	8.52
17.9	25.23
19.2	5.48
21.1	10.97
23.6	25.15
25.2	22.66
26.2	45.91
27.6	32.94
30.3	10.50
31.7	7.83
34.2	8.87
36.7	3.67

[0155]

[0156] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 1 메탄술포네이트 염은 적어도 약 7.8° , 약 23.5° 및 약 29.0° 에서의 굴절각 2θ 에서 관찰된 X선 회절 다이어그램에서의 피크를 특징으로 한다.

[0157] 도 7은 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 1 메탄술포네이트 염의 X선 회절 다이어그램을 보여준다. X선 회절 다이어그램에서의 가장 강한 피크는 적어도 약 23.5° 의 굴절각 2θ 에서 관찰된다. 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 1 메탄술포네이트 염의 본질적으로 순수한 물질에서, 피크는 표 9에 제시된 바와 같은 굴절각 2θ 에서 관찰될 수 있다.

[0158] 표 9

위치 [2 θ]	상대 강도
7.9	21.77
11.7	8.20
13.7	8.52
15.7	4.79
16.6	5.34
18.0	5.66
19.8	2.10
20.3	5.36
20.9	2.43
22.3	4.25
22.7	2.15
23.5	100.00
24.7	3.69
25.6	2.70
26.8	1.79
27.2	1.68
28.3	2.75
29.0	57.60
29.8	5.18
30.5	1.37
32.2	4.66
33.0	1.64
36.5	1.29

[0159]

[0160] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 2 메탄술포네이트 염은 적어도 약 7.9° , 약 23.4° 및 약 28.9° 에서의 굴절각 2 θ 에서 관찰된 X선 회절 다이어그램에서의 피크를 특징으로 한다.

[0161] 도 7은 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 2 메탄술포네이트 염의 X선 회절 다이어그램을 보여준다. X선 회절 다이어그램에서의 가장 강한 피크는 적어도 약 23.5° 의 굴절각 2 θ 에서 관찰된다. 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 2 메탄술포네이트 염의 본질적으로 순수한 물질에서, 피크는 표 10에 제시된 바와 같은 굴절각 2 θ 에서 관찰될 수 있다.

[0162] 표 10

위치 [2 θ °]	상대 강도
7.9	100.00
11.0	21.32
12.1	22.02
13.5	79.87
15.7	11.87
17.8	9.81
19.7	10.93
21.3	26.79
23.4	96.13
24.1	24.88
24.3	22.10
25.5	9.45
26.0	11.27
27.6	7.63
28.9	95.64
31.2	4.39
36.1	6.65

[0163]

[0164] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 3 메탄술포네이트 염은 적어도 약 21.7° , 약 26.0° 및 약 28.9° 에서의 굴절각 2 θ 에서 관찰된 X선 회절 다이어그램에서의 피크를 특징으로 한다.

[0165] 도 7은 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 3 메탄술포네이트 염의 X선 회절 다이어그램을 보여준다. X선 회절 다이어그램에서의 가장 강한 피크는 적어도 약 26.0° 의 굴절각 2 θ 에서 관찰된다. 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 3 메탄술포네이트 염의 본질적으로 순수한 물질에서, 피크는 표 11에 제시된 바와 같은 굴절각 2 θ 에서 관찰될 수 있다.

[0166] 표 11

위치 [2 θ]	상대 강도
8.2	47.29
10.8	56.14
12.6	16.34
13.2	15.90
14.0	24.39
15.0	12.03
15.9	16.20
18.2	22.97
20.1	25.53
20.5	14.97
21.3	22.70
21.7	71.48
22.2	11.40
23.6	46.37
24.8	44.00
25.5	9.08
26.1	100.00
27.3	3.52
28.9	68.42
31.2	4.49
32.1	6.48
34.8	5.95
35.6	1.67
39.1	2.91

[0167]

[0168] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 니코티네이트 염은 적어도 약 9.5° , 약 9.9° 및 약 24.5° 에서의 굴절각 2 θ 에서 관찰된 X선 회절 다이어그램에서의 피크를 특징으로 한다.

[0169] 도 8은 세피아프테린 유리 염기의 결정질 니코티네이트 염의 X선 회절 다이어그램을 보여준다. X선 회절 다이어그램에서의 가장 강한 피크는 적어도 약 24.5° 의 굴절각 2 θ 에서 관찰된다. 세피아프테린 유리 염기의 결정질 니코티네이트 염의 본질적으로 순수한 물질에서, 피크는 표 12에 제시된 바와 같은 굴절각 2 θ 에서 관찰될 수 있다.

[0170] 표 12

위치 [2θ °]	상대 강도
9.5	10.29
9.9	53.95
11.5	9.31
12.0	11.76
14.7	14.20
15.9	17.61
17.5	7.53
19.0	5.37
20.8	5.88
21.3	6.12
21.7	7.20
23.2	34.05
24.5	100.00
25.2	12.90
28.0	8.51
31.1	5.39
32.3	4.52
33.4	8.02
35.1	5.05

[0171]

[0172] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 p-톨루엔술포네이트 염은 적어도 약 6.5° , 약 15.1° 및 약 23.4° 에서의 굴절각 2θ 에서 관찰된 X선 회절 다이어그램에서의 피크를 특징으로 한다.

[0173] 도 9는 세피아프테린 유리 염기의 결정질 p-톨루엔술포네이트 염의 X선 회절 다이어그램을 보여준다. X선 회절 다이어그램에서의 가장 강한 피크는 적어도 약 6.5° 의 굴절각 2θ 에서 관찰된다. 세피아프테린 유리 염기의 p-톨루엔술포네이트 염의 본질적으로 순수한 물질에서, 피크는 표 13에 제시된 바와 같은 굴절각 2θ 에서 관찰될 수 있다.

[0174] 표 13

위치 [2 θ °]	상대 강도
6.5	100.00
12.9	1.79
14.3	1.39
15.1	15.36
16.2	5.33
18.4	8.96
19.6	3.06
20.2	4.86
21.8	2.23
22.5	2.95
23.1	7.99
23.4	9.14
24.5	1.81
26.0	2.48
27.0	4.49
27.3	3.93
28.1	5.31
28.4	5.59
28.8	2.05
30.6	2.24
31.0	1.98
32.6	1.82

[0175]

[0176] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 벤젠술포네이트 염은 적어도 약 6.5°, 약 14.8° 및 약 19.6° 에서의 굴절각 2 θ 에서 관찰된 X선 회절 다이어그램에서의 피크를 특징으로 한다.

[0177] 도 10은 세피아프테린 유리 염기의 결정질 벤젠술포네이트 염의 X선 회절 다이어그램을 보여준다. X선 회절 다이어그램에서의 가장 강한 피크는 적어도 약 6.5° 의 굴절각 2 θ 에서 관찰된다. 세피아프테린 유리 염기의 벤젠술포네이트 염의 본질적으로 순수한 물질에서, 피크는 표 14에 제시된 바와 같은 굴절각 2 θ 에서 관찰될 수 있다.

[0178] 표 14

위치 [2 θ °]	상대 강도
4.9	5.90
6.5	100.00
14.8	16.73
17.8	4.23
19.6	7.98
21.5	2.49
23.7	3.46
24.5	3.84
26.1	3.29

[0179]

[0180] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 포스페이트 염은 적어도 약 16.6°, 약 22.2° 및 약 25.6° 에서의 굴절각 2 θ 에서 관찰된 X선 회절 다이어그램에서의 피크를 특징으로 한다.

[0181] 도 11은 세피아프테린 유리 염기의 결정질 포스페이트 염의 X선 회절 다이어그램을 보여준다. X선 회절 다이어그램에서의 가장 강한 피크는 적어도 약 25.6° 의 굴절각 2 θ 에서 관찰된다. 세피아프테린 유리 염기의 결정질 포스페이트 염의 본질적으로 순수한 물질에서, 피크는 표 15에 제시된 바와 같은 굴절각 2 θ 에서 관찰될 수 있다.

[0182] 표 15

위치 [2 θ °]	상대 강도
5.5	4.41
8.1	1.21
8.9	2.21
10.3	1.79
10.8	5.80
15.3	1.84
16.6	8.35
17.7	1.95
20.3	1.40
21.2	1.61
22.2	9.77
23.1	1.74
25.6	100.00
30.8	6.31
31.1	4.85
33.5	0.73
36.0	1.70

[0183]

[0184] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 말로네이트 염은 적어도 약 6.9° , 약 22.7° 및 약 23.8° 에서의 굴절각 2 θ 에서 관찰된 X선 회절 다이어그램에서의 피크를 특징으로 한다.

[0185] 도 12는 세피아프테린 유리 염기의 결정질 말로네이트 염의 X선 회절 다이어그램을 보여준다. X선 회절 다이어그램에서의 가장 강한 피크는 적어도 약 6.9° 의 굴절각 2 θ 에서 관찰된다. 세피아프테린 유리 염기의 결정질 말로네이트 염의 본질적으로 순수한 물질에서, 피크는 표 16에 제시된 바와 같은 굴절각 2 θ 에서 관찰될 수 있다.

[0186] 표 16

위치 [2 θ °]	상대 강도
6.9	100.00
8.4	13.11
10.6	7.62
16.4	5.63
17.8	9.73
19.3	8.96
20.1	9.99
22.2	10.50
22.7	20.52
23.8	34.02
24.5	5.82
25.5	24.50
26.6	4.00
27.3	6.96
29.8	5.38
33.1	12.08

[0187]

[0188] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 L-타르트레이트 염은 적어도 약 7.3° , 약 14.2° 및 약 21.8° 에서의 굴절각 2 θ 에서 관찰된 X선 회절 다이어그램에서의 피크를 특징으로 한다.

[0189] 도 13은 세피아프테린 유리 염기의 결정질 L-타르트레이트 염의 X선 회절 다이어그램을 보여준다. X선 회절 다이어그램에서의 가장 강한 피크는 적어도 약 6.9° 의 굴절각 2 θ 에서 관찰된다. 세피아프테린 유리 염기의 결

정질 L-타르트레이트 염의 본질적으로 순수한 물질에서, 피크는 표 17에 제시된 바와 같은 굴절각 2θ 에서 관찰될 수 있다.

[0190] 표 17

위치 [$2\theta^\circ$]	상대 강도
7.4	100.00
10.1	47.99
14.2	82.76
14.7	27.06
19.1	21.16
20.2	29.91
21.8	85.30
22.1	53.68
23.9	85.30
24.9	19.26
25.5	28.45
26.8	18.58
29.7	21.59
31.6	10.10
32.9	22.18

[0191]

[0192] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 겐티세이트 염은 적어도 약 7.1° , 약 8.7° 및 약 26.7° 에서의 굴절각 2θ 에서 관찰된 X선 회절 다이어그램에서의 피크를 특징으로 한다.

[0193] 도 14는 세피아프테린 유리 염기의 결정질 겐티세이트 염의 X선 회절 다이어그램을 보여준다. X선 회절 다이어그램에서의 가장 강한 피크는 적어도 약 7.1° 의 굴절각 2θ 에서 관찰된다. 세피아프테린 유리 염기의 결정질 겐티세이트 염의 본질적으로 순수한 물질에서, 피크는 표 18에 제시된 바와 같은 굴절각 2θ 에서 관찰될 수 있다.

[0194] 표 18

위치 [2 θ °]	상대 강도
5.7	17.29
7.1	100.00
8.7	42.69
10.4	3.94
11.3	11.69
12.1	4.13
14.3	21.10
16.0	6.46
16.4	5.94
17.0	5.85
17.6	7.93
19.1	8.27
20.20	3.47
20.7	2.90
21.5	3.37
23.6	2.69
24.4	4.50
26.7	52.20
27.1	35.49
28.2	8.74
28.9	4.31
29.9	2.62
31.4	2.99
34.4	1.28
35.8	3.54
37.6	0.57

[0195]

[0196]

세피아프테린 유리 염기의 결정질 푸마레이트 염은 적어도 약 11.3°, 약 24.0° 및 약 28.2° 에서의 굴절각 2 θ 에서 관찰된 X선 회절 다이어그램에서의 피크를 특징으로 한다.

[0197]

도 15는 세피아프테린 유리 염기의 결정질 푸마레이트 염의 X선 회절 다이어그램을 보여준다. X선 회절 다이어그램에서의 가장 강한 피크는 적어도 약 24.0° 의 굴절각 2 θ 에서 관찰된다. 세피아프테린 유리 염기의 결정질 푸마레이트 염의 본질적으로 순수한 물질에서, 피크는 표 19에 제시된 바와 같은 굴절각 2 θ 에서 관찰될 수 있다.

[0198] 표 19

위치 [2 θ °]	상대 강도
6.1	6.43
7.7	5.40
11.4	53.62
11.9	33.37
14.2	8.03
16.5	6.70
18.3	13.86
19.0	6.68
20.7	10.02
21.3	7.02
22.8	24.68
24.0	100.00
28.3	33.26
32.7	6.35
36.0	3.28
38.5	6.02

[0199]

[0200] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 글리콜레이트 염은 적어도 약 7.6° , 약 10.7° 및 약 24.0° 에서의 굴절각 2 θ 에서 관찰된 X선 회절 다이어그램에서의 피크를 특징으로 한다.

[0201] 도 16은 세피아프테린 유리 염기의 결정질 글리콜레이트 염의 X선 회절 다이어그램을 보여준다. X선 회절 다이어그램에서의 가장 강한 피크는 적어도 약 7.6° 의 굴절각 2 θ 에서 관찰된다. 세피아프테린 유리 염기의 결정질 글리콜레이트 염의 본질적으로 순수한 물질에서, 피크는 표 20에 제시된 바와 같은 굴절각 2 θ 에서 관찰될 수 있다.

[0202] 표 20

위치 [2 θ °]	상대 강도
4.8	6.23
7.6	100.00
10.3	68.06
10.7	70.69
15.3	36.51
18.2	24.25
18.7	27.26
19.9	2.66
21.2	17.11
24.0	96.62
24.4	18.44
28.8	47.57
30.3	7.43
32.5	4.42
33.3	7.49
34.3	5.21
36.3	7.37

[0203]

[0204] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 아세테이트 염은 적어도 약 6.2° , 약 12.0° 및 약 18.1° 에서의 굴절각 2 θ 에서 관찰된 X선 회절 다이어그램에서의 피크를 특징으로 한다.

[0205] 도 17은 세피아프테린 유리 염기의 결정질 아세테이트 염의 X선 회절 다이어그램을 보여준다. X선 회절 다이어그램에서의 가장 강한 피크는 적어도 약 6.2° 의 굴절각 2 θ 에서 관찰된다. 세피아프테린 유리 염기의 결정질

아세테이트 염의 본질적으로 순수한 물질에서, 피크는 표 21에 제시된 바와 같은 굴절각 2θ 에서 관찰될 수 있다.

[0206] 표 21

위치 [2θ]	상대 강도
6.2	100.00
10.2	23.29
12.0	71.59
18.1	31.27
21.1	20.29
24.2	14.92
25.2	23.03
27.3	13.30
29.1	12.95

[0207]

[0208] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 1 술페이트 염은 적어도 약 5.1° , 약 7.8° 및 약 23.0° 에서의 굴절각 2θ 에서 관찰된 X선 회절 다이어그램에서의 피크를 특징으로 한다.

[0209] 도 18은 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 1 술페이트 염의 X선 회절 다이어그램을 보여준다. X선 회절 다이어그램에서의 가장 강한 피크는 적어도 약 5.1° 의 굴절각 2θ 에서 관찰된다. 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 1 술페이트 염의 본질적으로 순수한 물질에서, 피크는 표 22에 제시된 바와 같은 굴절각 2θ 에서 관찰될 수 있다.

[0210] 표 22

위치 [2θ]	상대 강도
5.1	100.00
6.8	3.33
7.8	43.48
10.2	15.92
15.7	18.13
17.2	8.33
18.7	6.49
19.8	5.19
21.3	5.52
23.0	19.05
23.5	8.29
24.2	5.59
24.8	17.44
25.7	4.97
26.7	10.38
28.7	11.49
30.4	2.88
31.0	3.67

[0211]

[0212] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 2 술페이트 염은 적어도 약 7.8° , 약 8.8° 및 약 24.1° 에서의 굴절각 2θ 에서 관찰된 X선 회절 다이어그램에서의 피크를 특징으로 한다.

[0213] 도 18은 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 2 술페이트 염의 X선 회절 다이어그램을 보여준다. X선 회절 다이어그램에서의 가장 강한 피크는 적어도 약 8.8° 의 굴절각 2θ 에서 관찰된다. 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 2 술페이트 염의 본질적으로 순수한 물질에서, 피크는 표 23에 제시된 바와 같은 굴절각 2θ 에서 관찰될 수 있다.

[0214] 표 23

위치 [2θ°]	상대 강도
5.0	4.71
7.9	72.24
8.8	100.00
14.5	19.26
15.7	59.40
16.1	8.69
17.2	14.82
17.7	10.89
19.3	9.92
20.2	9.60
23.7	15.38
24.2	43.88
25.0	11.44
26.8	16.81
28.7	16.07
29.4	13.84
31.3	17.14
31.7	7.26
35.7	5.75

[0215]

[0216] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 히드로클로라이드 염이 본질적으로 도 6에서와 같은 X선 회절 다이어그램을 나타낸다는 것을 언급하는 문맥에서, 용어 "본질적으로"는 적어도 도 6에 도시된 다이어그램의 주요 피크, 즉 다이어그램에서의 가장 강한 피크와 비교하여 20% 초과, 특히 30% 초과의 상대 피크 강도를 갖는 것이 존재해야 한다는 것을 의미한다.

[0217] 대안적으로, 세피아프테린 유리 염기의 결정질 히드로클로라이드 염은 225.9℃에서의 흡열을 나타내는 DSC 곡선을 특징으로 한다.

[0218] 하나의 바람직한 실시양태에서, 세피아프테린 유리 염기의 본질적으로 순수한 결정질 히드로클로라이드 염은 도 6에 나타낸 X선 회절 다이어그램을 나타낸다.

[0219] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 세피아프테린 유리 염기의 결정질 히드로클로라이드 염은 도 6에 나타낸 유형의 X선 회절 다이어그램을 나타내며, 여기서 각각의 피크의 상대 피크 강도는 도 6에 나타낸 다이어그램, 특히 도 6에 나타낸 것과 동일한 X선 회절 다이어그램에서의 상대 피크 강도로부터 10% 초과로 벗어나지 않는다.

[0220] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 염 형태, 예컨대 결정질 형태 1 메탄술포네이트 염, 결정질 형태 2 메탄술포네이트 염, 결정질 형태 3 메탄술포네이트 염, 결정질 니코티네이트 염, 결정질 p-톨루엔술포네이트 염, 결정질 벤젠술포네이트 염, 결정질 포스페이트 염, 결정질 말로네이트 염, 결정질 L-타르트레이트 염, 결정질 겐티세이트 염, 결정질 푸마레이트 염, 결정질 글리콜레이트 염, 결정질 아세테이트 염, 결정질 형태 1 술페이트 염 및 결정질 형태 2 술페이트 염이 각각 본질적으로 도 7-18에서와 같은 X선 회절 다이어그램을 나타낸다는 것을 언급하는 문맥에서, 용어 "본질적으로"는 적어도 도 7-18에 도시된 다이어그램의 주요 피크, 즉 다이어그램에서의 가장 강한 피크와 비교하여 20% 초과, 특히 30% 초과의 상대 피크 강도를 갖는 것이 존재해야 한다는 것을 의미한다.

[0221] 바람직한 실시양태에서, 세피아프테린 유리 염기의 본질적으로 순수한 결정질 히드로클로라이드 염은 도 6에 나타낸 X선 회절 다이어그램을 나타낸다.

[0222] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 1 메탄술포네이트 염, 결정질 형태 2 메탄술포네이트 염, 결정질 형태 3 메탄술포네이트 염, 결정질 니코티네이트 염, 결정질 p-톨루엔술포네이트 염, 결정질 벤젠술포네이트 염, 결정질 포스페이트 염, 결정질 말로네이트 염, 결정질 L-타르트레이트 염, 결정질 겐티세이트 염, 결정질 푸마레이트 염, 결정질 글리콜레이트 염, 결정질 아세테이트 염, 결정질 형태 1 술페이트 염 및 결정질 형태 2 술페이트 염은 도 7-18에 나타낸 유형의 X선 회절 다이어그램을 나타내며, 여기서 각

각의 피크의 상대 피크 강도는 각각 도 7-18에 나타난 다이어그램, 특히 각각 도 7-18에 나타난 것과 동일한 X 선 회절 다이어그램에서의 상대 피크 강도로부터 10% 초과로 벗어나지 않는다.

- [0223] 대안적으로, 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 1 메탄술포네이트 염은 186.0℃ 및 229.1℃에서의 2개의 흡열을 나타내는 DSC 곡선을 특징으로 하고;
- [0224] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 2 메탄술포네이트 염은 75.5℃, 182.6℃ 및 234.9℃에서의 3개의 흡열을 나타내는 DSC 곡선을 특징으로 하고;
- [0225] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 3 메탄술포네이트 염은 195.1℃ 및 240.1℃에서의 2개의 흡열을 나타내는 DSC 곡선을 특징으로 하고;
- [0226] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 니코티네이트 염은 221.9℃에서의 흡열을 나타내는 DSC 곡선을 특징으로 하고;
- [0227] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 p-톨루엔술포네이트 염은 77.2℃, 202.4℃ 및 260.2℃에서의 3개의 흡열을 나타내는 DSC 곡선을 특징으로 하고;
- [0228] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 벤젠술포네이트 염은 202.3℃ 및 265.5℃에서의 2개의 흡열을 나타내는 DSC 곡선을 특징으로 하고;
- [0229] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 포스페이트 염은 125.9℃, 152.1℃ 및 157.6℃에서의 3개의 흡열을 나타내는 DSC 곡선을 특징으로 하고;
- [0230] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 말로네이트 염은 115.8℃에서의 용융 사건을 나타내는 DSC 곡선을 특징으로 하고;
- [0231] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 L-타르트레이트 염은 97.2℃ 및 160.6℃에서의 2개의 흡열을 나타내는 DSC 곡선을 특징으로 하고;
- [0232] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 겐티세이트 염은 70.5℃, 128.2℃ 및 184.7℃에서의 3개의 흡열을 나타내는 DSC 곡선을 특징으로 하고;
- [0233] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 푸마레이트 염은 114.3℃ 및 229.7℃에서의 2개의 흡열을 나타내는 DSC 곡선을 특징으로 하고;
- [0234] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 글리콜레이트 염은 133.9℃ 및 147.7℃에서의 2개의 흡열을 나타내는 DSC 곡선을 특징으로 하고;
- [0235] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 아세테이트 염은 146.1℃ 및 175.4℃에서의 2개의 흡열을 나타내는 DSC 곡선을 특징으로 하고;
- [0236] 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 1 술포이트 염은 94.5℃, 158.3℃ 및 209.9℃에서의 3개의 흡열을 나타내는 DSC 곡선을 특징으로 한다.
- [0237] 임의의 상기 실시양태에서, 결정질 세피아프테린 유리 염기 또는 세피아프테린의 염의 결정질 다형체 형태는 무수물 (예를 들어, 임의의 결합된 물 또는 용매 또는 수화 또는 용매화를 갖지 않음)로서 또는 수화물, 부분적 수화물 (예를 들어, 반수화물, 1.5수화물 등)로서, 2수화물, 3수화물 등으로서 발생할 수 있으며, 여기서 결정질 형태는 세피아프테린 또는 그의 염의 결정질 형태와 회합된 수화 물 또는 용매 분자에 결합한다. 한 실시양태에서, 결정질 세피아프테린 형태 B는 무수물로서 발생한다. 한 실시양태에서, 결정질 세피아프테린 형태 C는 1수화물로서 또는 1.5수화물로서 발생한다. 한 실시양태에서, 결정질 세피아프테린 형태 D는 1수화물로서 또는 1.5수화물로서 발생한다. 한 실시양태에서, 결정질 세피아프테린 형태 F는 1수화물로서 또는 반수화물로서 발생한다. 한 실시양태에서, 결정질 세피아프테린 형태 G는 무수물로서 발생한다.
- [0238] 한 실시양태에서, 본 발명은 세피아프테린의 결정질 형태 D의 제조 방법을 제공한다. 방법은 액체 중 세피아프테린의 슬러리를 제조하며, 여기서 액체는 물, 아세톤/물, 이소프로판올/이소프로필 아세테이트 또는 테트라히드로퓨란/n-헥산인 단계 및 슬러리로부터 세피아프테린 형태 D를 분리하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 액체는 물이다. 세피아프테린 형태 D는 임의의 적합한 분리 방법을 사용하여, 예를 들어 원심분리 또는 여과에 의해 분리될 수 있다. 바람직하게는, 세피아프테린 형태 D는 여과에 의해 분리된다. 전형적으로, 세피아프테린 형태 D는 실온에서의 건조에 의해 용매 (예를 들어, 물)로부터 추가로 분리된다.

- [0239] 한 실시양태에서, 본 발명은 세피아프테린의 결정질 형태 F의 제조 방법을 제공한다. 방법은 용매 중 세피아프테린의 슬러리를 제조하며, 여기서 용매는 물, 아세톤/물, 이소프로판올/이소프로필 아세테이트 또는 테트라히드로푸란/n-헥산인 단계 및 슬러리로부터 세피아프테린 형태 D를 단리하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 용매는 물이다. 세피아프테린 형태 D는 임의의 적합한 단리 방법을 사용하여, 예를 들어 원심분리 또는 여과에 의해 단리될 수 있다. 바람직하게는, 세피아프테린 형태 D는 여과에 의해 단리된다. 이어서, 세피아프테린 형태 D는 전형적으로 40-60℃로 0.5-10시간 동안 가열함으로써 형태 F로 전환된다. 가열은 대기압 또는 진공 하에 수행될 수 있다. 바람직하게는 가열은 진공 하에 수행된다.
- [0240] 세피아프테린은 낮은 세포내 BH4 수준 또는 다양한 BH4 의존성 대사 경로의 기능장애와 연관된 질환, 예컨대 이에 제한되지는 않지만, 원발성 테트라히드로비오프테린 결핍, GTPCH 결핍, 6-피루보일-테트라히드로프테린 신타제 (PTPS) 결핍, DHPR 결핍, 세피아프테린 리덕타제 결핍, 도파민 반응성 이상긴장증, 세가와 증후군, 티로신 히드록실라제 결핍, 페닐케톤뇨, DNAJC12 결핍, 파킨슨병, 파킨슨병으로 인한 우울증, 파킨슨 환자에서의 충동성, 주요 우울증, 자폐증 스펙트럼, ADHD, 정신분열증, 양극성 장애, 뇌 허혈, 하지 불안 증후군, 강박 장애, 불안, 알츠하이머병에서의 공격성, 뇌혈관 장애, 지주막하 출혈 후 연축, 심근염, 관상동맥 혈관연축, 심장 비대, 동맥경화증, 고혈압, 혈전증, 감염, 내독소 쇼크, 간경변증, 비대성 유문 협착, 위 점막 손상, 폐 고혈압, 신장 기능장애, 발기부전 및 저혈당증을 위한 유용한 치료제로서의 역할을 할 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 세피아프테린의 다양한 형태는 질환, 장애 또는 상태의 치료 또는 호전을 얻기 위한 유효량으로 환자에게 투여될 수 있다.
- [0241] 본 발명은 추가로 결정질 세피아프테린 유리 염기 또는 상기 기재된 바와 같은 세피아프테린의 염의 결정질 다형체 형태 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 본 발명은 제약상 허용되는 담체, 및 유효량, 예를 들어 예방적 유효량을 포함한 치료 유효량의 본 발명의 상기 화합물 중 1종 이상 또는 그의 염을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0242] 제약상 허용되는 담체는 통상적으로 사용되는 임의의 것일 수 있고, 단지 화학-물리적 고려사항, 예컨대 용해도 및 화합물과의 반응성 결여, 및 투여 경로에 의해서만 제한된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 하기 기재된 제약 조성물 이외에도, 본 발명의 화합물이 포접 복합체, 예컨대 시클로텍스트린 포접 복합체, 또는 리포솜으로서 제제화될 수 있다는 것을 인지할 것이다.
- [0243] 본원에 기재된 제약상 허용되는 담체, 예를 들어 비히클, 아주반트, 부형제 또는 희석제는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있으며, 공중이 용이하게 이용가능하다. 제약상 허용되는 담체는 활성 화합물에 대해 화학적으로 불활성인 것 및 사용 조건 하에 유해 부작용 또는 독성을 갖지 않는 것이 바람직하다.
- [0244] 담체의 선택은 부분적으로 특정한 활성제에 의해서 뿐만 아니라 조성물을 투여하는데 사용되는 특정한 방법에 의해 결정될 것이다. 따라서, 매우 다양한 본 발명의 제약 조성물의 적합한 제제가 존재한다. 경구, 에어로졸, 비경구, 피하, 정맥내, 동맥내, 근육내, 복강내, 척수강내, 직장 및 질 투여를 위한 하기 제제는 단지 예시적이며, 결코 제한하는 것이 아니다.
- [0245] 결정질 세피아프테린 유리 염기 또는 세피아프테린의 염의 결정질 다형체 형태는 용액, 현탁액 또는 에멀전 형태와 같은 액체 제제의 제조에 사용될 수 있다. 경구 투여에 적합한 제제는 (a) 고체 또는 과립으로서, 각각 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 사체, 정제, 로젠지 및 트로키; (b) 분말; (c) 액체 용액, 예컨대 물, 염수 또는 오렌지 주스와 같은 희석제 중에 용해된 유효량의 화합물; (d) 적절한 액체 중의 현탁액; 및 (e) 적절한 에멀전으로 이루어질 수 있다. 고체 경구 투여 형태, 예컨대 캡슐 형태, 정제 형태 및 분말 형태가 바람직하다. 캡슐 형태는, 예를 들어 계면활성제, 윤활제, 및 불활성 충전제, 예컨대 락토스, 수크로스, 인산 칼슘 및 옥수수전분을 함유하는 통상의 경질- 또는 연질-셀룰라틴 유형의 것일 수 있다. 정제 형태는 락토스, 수크로스, 만니톨, 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산, 미세결정질 셀룰로스, 아카시아, 젤라틴, 구아 검, 콜로이드성 이산화규소, 크로스카르멜로스 소듐, 활석, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산아연, 스테아르산, 및 다른 부형제, 착색제, 희석제, 완충제, 붕해제, 보습제, 보존제, 향미제, 및 약리학상 상용성인 담체 중 1종 이상을 포함할 수 있다. 로젠지 형태는 활성 성분을 향미제, 통상적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 중에 포함할 수 있고, 뿐만 아니라 파스틸은 활성 성분을 불활성 기재, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 중에 포함할 수 있고, 에멀전, 겔 등은 활성 성분 이외에도, 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 담체를 함유할 수 있다.
- [0246] 경구 및/또는 비경구 투여에 적합한 제제는 수성 및 비수성, 등장성 멸균 주사 용액 (이는 항산화제, 완충제, 정박제, 및 제제가 의도된 수용자의 혈액과 등장성이 되도록 하는 용질을 함유할 수 있음), 및 수성 및

비수성 멸균 현탁액 (이는 현탁화제, 가용화제, 증점제, 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있음)을 포함한다. 화합물은 제약상 허용되는 계면활성제, 예컨대 비누 또는 세제, 현탁화제, 예컨대 펙틴, 카르보머, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 또는 카르복시메틸셀룰로스, 또는 유화제, 및 다른 제약 아주반트가 첨가되거나 또는 첨가되지 않은 제약 담체 내의 생리학상 허용되는 희석제, 예컨대 물, 염수, 수성 텍스트로스 및 관련 당 용액, 알콜, 예컨대 에탄올, 벤질 알콜 또는 헥사데실 알콜, 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜 및 다른 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 케탈, 예컨대 2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-메탄올, 에테르, 예컨대 폴리(에틸렌글리콜) 400, 오일, 지방산, 지방산 에스테르 또는 글리세리드, 또는 아세틸화 지방산 글리세리드를 포함한 멸균 액체 또는 액체의 혼합물 중에서 투여될 수 있다.

[0247] 비경구 제제에서 사용될 수 있는 오일은 석유, 동물성, 식물성 또는 합성 오일을 포함한다. 오일의 구체적 예는 땅콩, 대두, 참깨, 목화씨, 옥수수, 올리브, 페트롤라툼 및 미네랄 오일을 포함한다. 비경구 제제에서 사용하기에 적합한 지방산은 올레산, 스테아르산 및 이소스테아르산을 포함한다. 에틸 올레에이트 및 이소프로필 미리스테이트는 적합한 지방산 에스테르의 예이다. 비경구 제제에서 사용하기에 적합한 비누는 지방 알칼리 금속, 암모늄 및 트리에탄올아민 염을 포함하고, 적합한 세제는 (a) 양이온성 세제, 예컨대, 예를 들어 디메틸 디알킬 암모늄 할라이드 및 알킬 피리디늄 할라이드, (b) 음이온성 세제, 예컨대, 예를 들어 알킬, 아릴 및 올레핀 술포네이트, 알킬, 올레핀, 에테르 및 모노글리세리드 술페이트, 및 술포숙시네이트, (c) 비이온성 세제, 예컨대, 예를 들어 지방 아민 옥시드, 지방산 알칸올아미드, 및 폴리옥시에틸렌-폴리프로필렌 공중합체, (d) 양쪽성 세제, 예컨대, 예를 들어 알킬-베타-아미노프로피오네이트, 및 2-알킬-이미다조피크 4급 암모늄 염, 및 (3) 그의 혼합물을 포함한다.

[0248] 비경구 제제는 전형적으로 용액 중에 약 0.5 내지 약 25 중량%의 결정질 세피아프테린 유리 염기 또는 세피아프테린의 염의 결정질 다형체 형태를 함유할 것이다. 적합한 보존제 및 완충제가 이러한 제제에서 사용될 수 있다. 주사 부위에서의 자극을 최소화하거나 제거하기 위해, 이러한 조성물은 약 12 내지 약 17의 친수성-친지성 평형 (HLB)을 갖는 1종 이상의 비이온성 계면활성제를 함유할 수 있다. 이러한 제제 중 계면활성제의 양은 약 5 내지 약 15 중량%의 범위이다. 적합한 계면활성제는 폴리에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 예컨대 소르비탄 모노올레에이트, 및 프로필렌 글리콜과 프로필렌 옥시드의 축합에 의해 형성된, 소수성 염기와 에틸렌 옥시드의 고분자량 부가물을 포함한다. 비경구 제제는 단위-용량 또는 다중-용량 밀봉 용기, 예컨대 앰플 및 바이알 중에 존재할 수 있으며, 사용 직전에 주사를 위해 멸균 액체 담체, 예를 들어 물의 첨가만이 요구되는 냉동-건조 (동결건조) 조건에서 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 상기 기재된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0249] 결정질 세피아프테린 유리 염기 또는 본 발명의 세피아프테린의 염의 결정질 다형체 형태는 주사가 가능한 제제로 제조될 수 있다. 주사가 가능한 조성물을 위한 효과적인 제약 담체에 대한 요건은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 문헌 [Pharmaceutics and Pharmacy Practice, J. B. Lippincott Co., Philadelphia, Pa., Banker and Chalmers, eds., pages 238-250 (1982), 및 ASHP Handbook on Injectable Drugs, Toissel, 4th ed., pages 622-630 (1986)] 참조.

[0250] 경피 약물 방출에 유용한 것을 포함한 국소 제제는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 본 발명과 관련하여 피부에 대한 적용에 적합하다. 국소 적용 조성물은 일반적으로 액체, 크림, 페이스트, 로션 및 젤의 형태이다. 국소 투여는 구강, 구강 상피, 구개, 치은을 포함하는 구강 점막 및 비점막에 대한 적용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 1종의 결정질 세피아프테린 유리 염기 또는 세피아프테린의 염의 결정질 다형체 형태 및 적합한 비히클 또는 담체를 함유한다. 이는 또한 다른 성분, 예컨대 항-자극제를 함유할 수 있다. 담체는 액체, 고체 또는 반고체일 수 있다. 실시양태에서, 조성물은 수용액이다. 대안적으로, 조성물은 다양한 성분을 위한 분산액, 에멀전, 젤, 로션 또는 크림 비히클일 수 있다. 한 실시양태에서, 주요 비히클은 실질적으로 중성이거나 또는 실질적으로 중성이게 된 물 또는 생체적합성 용매이다. 액체 비히클은 목적하는 pH, 점도 및 점도를 얻기 위해 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 다양한 유화제 또는 분산제와 함께 다른 물질, 예컨대 완충제, 알콜, 글리세린 및 미네랄 오일을 포함할 수 있다. 조성물은 고체, 예컨대 분말 또는 과립으로서 제조될 수 있다는 것이 가능하다. 고체는 직접 적용될 수 있거나, 또는 실질적으로 중성이거나 또는 실질적으로 중성이게 된 다음 표적 부위에 적용될 수 있는 용액을 형성하기 위해 사용 전에 물 또는 생체적합성 용매 중에 용해될 수 있다. 본 발명의 실시양태에서, 피부에 국소 적용하기 위한 비히클은 물, 완충 용액, 다양한 알콜, 글리콜, 예컨대 글리세린, 지질 물질, 예컨대 지방산, 미네랄 오일, 포스포글리세리드, 콜라겐, 젤라틴 및 실리콘 기재 물질을 포함할 수 있다.

[0251] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 다른 적합한 성분과 조합되어 흡입을 통해 투여되는 에어로졸 제제로 제조될

수 있다. 이들 에어로졸 제제는 가압식으로 허용되는 추진제, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 프로판, 질소 등에 배치될 수 있다. 이들은 또한 네블라이저 또는 아토마이저에서와 같이 비-가압 제제를 위한 약제로서 제제화될 수 있다.

[0252] 추가적으로, 결정질 세피아프테린 유리 염기 또는 본 발명의 세피아프테린의 염의 결정질 다형체 형태는 다양한 염기, 예컨대 유화 염기 또는 수용성 염기와의 혼합에 의해 좌제로 제조될 수 있다. 질 투여에 적합한 제제는 활성 성분 이외에 적절한 것으로 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 담체를 함유하는 페사리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 발포체 또는 분무 제제로서 제공될 수 있다.

[0253] 결정질 세피아프테린 유리 염기 또는 세피아프테린의 염의 결정질 다형체 형태는 임의의 적합한 용량으로 사용될 수 있다. 적합한 용량 및 투여 요법은 통상적인 범위 발견 기술에 의해 결정될 수 있다. 일반적으로 치료는 최적 용량보다 적은, 보다 적은 투여량으로 개시된다. 그 후, 투여량은 상황 하에서 최적 효과에 도달할 때까지 적은 증분씩 증가된다. 편의상, 총 1일 투여량은 분할될 수 있고, 원하는 경우 하루 동안 조금씩 나누어 투여될 수 있다. 특정 화합물의 적절한 용량 및 적합한 투여로, 본 발명은 광범위한 반응을 제공한다. 전형적으로, 투여량은 약 0.001 내지 약 1000 mg/치료될 환자 체중 kg/일의 범위이다. 예를 들어, 실시양태에서, 결정질 세피아프테린 유리 염기 또는 세피아프테린의 염의 결정질 다형체 형태는 목적하는 치료 효과를 얻기 위해 1일 1회 이상, 1일에 약 100 mg/kg 내지 약 300 mg/kg, 약 120 mg/kg 내지 약 280 mg/kg, 약 140 mg/kg 내지 약 260 mg/kg, 약 150 mg/kg 내지 약 250 mg/kg, 약 160 mg/kg 내지 약 240 mg/kg 대상체 체중으로 투여될 수 있다.

[0254] 일부 실시양태에서, 결정질 세피아프테린 유리 염기 또는 세피아프테린의 염의 결정질 다형체 형태는 단위 고체 경구 투여 형태, 예컨대 캡슐 또는 정제로 제제화될 수 있다. 이들 실시양태에서, 각각의 단위 고체 경구 투여 형태는 임의의 적합한 양의 결정질 세피아프테린 유리 염기 또는 세피아프테린의 염의 결정질 다형체 형태를 포함할 수 있다. 예를 들어, 각각의 고체 경구 투여 형태는 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 약 325 mg, 약 350 mg, 약 375 mg, 약 400 mg, 약 425 mg, 약 450 mg, 약 475 mg, 약 500 mg, 약 525 mg, 약 550 mg, 약 575 mg, 약 600 mg, 약 625 mg, 약 650 mg, 약 675 mg, 약 700 mg, 약 725 mg, 약 750 mg, 약 775 mg, 약 800 mg, 약 825 mg, 약 850 mg, 약 875 mg, 약 900 mg, 약 925 mg, 약 950 mg, 약 975 mg, 약 1000 mg, 약 2000 mg, 약 3000 mg, 약 4000 mg, 약 5000 mg 등을 포함할 수 있다.

[0255] 하기 실시예는 본 발명을 추가로 예시하지만, 물론 어떠한 방식으로든 그의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0256] 약어: MeOH - 메탄올; DMSO - 디메틸설폭시드; EtOAc - 에틸 아세테이트; DMAc - 디메틸아세트아미드; THF - 테트라히드로푸란; NMP - N-메틸피롤리돈.

[0257] X선 분말 회절 분석을 위해, 패널리티컬 엠펜리언 X선 분말 회절계를 사용하였다. 파라미터는 하기와 같다:

[0258] XRD 파라미터

파라미터	값
X선 파장	Cu, ka, Ka1 (Å): 1.540598, Ka2 (Å): 1.544426 Ka2/Ka1 강도 비: 0.50
X선 튜브 설정	45 kV, 40 mA
발산 슬릿	자동
스캔 모드	연속
스캔 범위 (°2θ)	3° ~ 40°
스캔 단계 시간 (초)	17.8
시험 시간 (초)	5분 30초

[0259]

[0260] TA 인스트루먼트로부터의 TA Q200/Q2000 DSC를 사용하여 DSC를 수행하였다. 사용된 파라미터는 하기와 같다:

파라미터	DSC
방법	경사
샘플 팬	알루미늄, 주름짐
온도	25 °C - 목적 온도
가열 속도	10 °C/분
퍼지 기체	N ₂

[0261]

[0262] 실시예

[0263] 본 발명의 특정 특색이 본원에 예시 및 기재되었지만, 이제 많은 변형, 치환, 변화 및 등가물이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 일어날 것이다. 따라서, 첨부된 청구범위가 본 발명의 진정한 취지 내에 속하는 모든 이러한 변형 및 변화를 포괄하는 것으로 의도된다는 것이 이해되어야 한다. 이에 따라, 하기 실시예는 본 발명의 다양한 측면을 교시하기 위해 제공된다. 이들 실시예는 본 발명의 측면의 개별 실시양태를 나타내고, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 측면을 동등하게 교시하기 위해 추가의 실시예가 생성될 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0264] 실시예 1

[0265] 본 실시예는 본 발명의 실시양태에 따른 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 B의 제조를 나타낸다.

[0266] 73.2 mg의 출발 물질 세피아프테린을 20-mL 유리 바이알에 넣어 칭량하였다. 2.5 mL의 N-메틸 피롤리돈 (NMP)을 첨가하여 출발 물질을 용해시켰다. 용액을 새로운 바이알 내로 여과하였다. 샘플을 RT에서 ~1000 rpm의 속도로 교반하면서 17 mL의 아세토니트릴 (ACN)을 단계적으로 첨가하였다. 현탁액을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 원심분리에 의해 분리하고, 진공 하에 RT에서 3시간 동안 건조시켜 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 B를 수득하였다.

[0267] 실시예 2

[0268] 본 실시예는 본 발명의 실시양태에 따른 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 C의 제조를 나타낸다.

[0269] 100.4 mg의 출발 물질 세피아프테린을 20-mL 유리 바이알에 넣어 칭량하였다. 2 mL의 ACN을 첨가하여 현탁액을 형성하였으며, 이를 50°C에서 ~1000 rpm의 속도로 교반하였다. 생성된 고체를 0.25 µm 세공 크기 원심분리 필터를 통해 2분 동안 원심분리하여 분리하고, RT에서 대략 12시간 동안 건조시켜 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 C를 수득하였다.

[0270] 실시예 3

[0271] 본 실시예는 본 발명의 실시양태에 따른 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 D의 제조를 나타낸다.

[0272] 200.1 mg의 출발 물질 세피아프테린을 20-mL 유리 바이알에 넣어 칭량하였다. 5 mL의 H₂O를 첨가하여 현탁액을 형성하였으며, 이를 50°C에서 ~1000 rpm의 속도로 교반하였다. 생성된 고체를 0.25 µm 세공 크기 원심분리 필터를 통해 2분 동안 원심분리하여 분리하였다. 수집된 고체의 절반을 RT에서 대략 12시간 동안 대기압에서 건조시켜 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 D를 수득하였다.

[0273] 실시예 4

[0274] 본 실시예는 본 발명의 실시양태에 따른 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 F의 제조를 나타낸다. 실시예 3으로부터의 수집된 고체의 다른 절반을 진공 하에 50°C에서 0.5시간 동안 건조시켜 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 F를 수득하였다.

[0275] 실시예 5

[0276] 본 실시예는 본 발명의 실시양태에 따른 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 G의 제조를 나타낸다. 실시예 4에서와 같이 제조된 결정질 형태 F의 샘플을 120°C로 N₂ 유동 하에 가열함으로써 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 G를 제조하였다.

- [0277] 실시예 6
- [0278] 본 실시예는 본 발명의 실시양태에 따른 세피아프테린 유리 염기의 결정질 히드로클로라이드 염의 제조를 나타낸다.
- [0279] 120.4 mg의 세피아프테린 유리 염기를 20-mL 유리 바이알에 넣어 칭량하였다. 0.8 mL의 아세톤/H₂O (9:1, v/v) 및 42 μ L의 진한 HCl (37.5%)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 RT에서 ~1000 rpm의 속도로 5일 동안 교반하였다. 생성된 고체를 진공 여과에 의해 분리하고, 진공 하에 실온에서 3시간 동안 건조시켰다.
- [0280] 상기 수득한 고체를 3 mL의 아세톤/H₂O (9:1, v/v) 중에 분산시켰다. 5.5 μ L의 진한 HCl (37.5%)을 첨가하고, 현탁액을 RT에서 ~1000 rpm의 속도로 6일 동안 교반한 후, 고체를 진공 여과에 의해 분리하고, 진공 하에 RT에서 밤새 건조시켜 세피아프테린 유리 염기의 결정질 히드로클로라이드 염을 수득하였다.
- [0281] 실시예 7
- [0282] 본 실시예는 본 발명의 실시양태에 따른 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 3 메탄술포네이트 염의 제조를 나타낸다.
- [0283] 51.7 mg의 메탄술포산을 20-mL 유리 바이알에 넣어 칭량하였다. 5 mL의 MeOH를 바이알에 첨가하였다. 120.7 mg의 세피아프테린 유리 염기를 바이알에 넣어 칭량하였다. 생성된 현탁액을 RT에서 ~1000 rpm의 속도로 5일 동안 교반한 후, 20 μ L의 메탄술포산을 바이알에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 RT에서 ~1000 rpm의 속도로 1일 동안 교반하였다. 고체를 진공 여과에 의해 분리하고, 진공 하에 RT에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 3 mL의 MeOH 중에 분산시키고, RT에서 ~1000 rpm의 속도로 1일 동안 교반하였다. 고체를 진공 여과에 의해 분리하고, 진공 하에 RT에서 밤새 건조시켜 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 3 메탄술포네이트 염을 수득하였다.
- [0284] 실시예 8
- [0285] 본 실시예는 본 발명의 실시양태에 따른 세피아프테린 유리 염기의 결정질 니코티네이트 염의 제조를 나타낸다.
- [0286] 119.5 mg의 유리 염기를 20-mL 유리 바이알에 넣어 칭량하였다. 10 mL의 MeOH를 바이알에 첨가하였다. 100.1 mg의 니코틴산을 바이알에 넣어 칭량하였다. 생성된 현탁액을 RT에서 ~1000 rpm의 속도로 7시간 동안 교반한 후, 수득한 고체를 진공 여과에 의해 분리하고, 진공 하에 RT에서 3시간 동안 건조시켜 세피아프테린 유리 염기의 결정질 니코티네이트 염을 수득하였다.
- [0287] 실시예 9
- [0288] 본 실시예는 본 발명의 실시양태에 따른 세피아프테린 유리 염기의 결정질 염 형태의 제조를 나타낸다.
- [0289] 등몰량의 출발 물질 및 H₂SO₄를 아세톤/H₂O (9:1, v/v) 중에 슬러리화하여 결정질 형태 1 술페이트 염을 수득하였다.
- [0290] 등몰량의 출발 물질 및 H₂SO₄를 THF/DMAc (9:1, v/v) 중에 슬러리화하여 결정질 형태 2 술페이트 염을 수득하였다.
- [0291] 등몰량의 출발 물질 및 p-톨루엔 술포산을 메탄올 중에 슬러리화하여 결정질 p-톨루엔술포네이트 염을 수득하였다.
- [0292] 등몰량의 출발 물질 및 메탄 술포산을 메탄올 중에 슬러리화하여 결정질 형태 1 메탄술포네이트 염을 수득하였다.
- [0293] 등몰량의 출발 물질 및 메탄 술포산을 아세톤/H₂O (9:1, v/v) 중에 슬러리화하여 결정질 형태 2 메탄술포네이트 염을 수득하였다.
- [0294] 등몰량의 출발 물질 및 벤젠 술포산을 메탄올 중에 슬러리화하여 결정질 벤젠술포네이트 염을 수득하였다.
- [0295] 등몰량의 출발 물질 및 H₃PO₄를 아세톤/H₂O (9:1, v/v) 중에 슬러리화하여 결정질 포스페이트 염을 수득하였다.
- [0296] 출발 물질 및 말론산 (산/유리 염기의 몰비 약 5:1)을 아세톤/H₂O (9:1, v/v) 중에 슬러리화하여 결정질 말로네

이트 염을 수득하였다.

[0297] 출발 물질 및 겐티스산 (산/유리 염기의 몰비 약 4:1)을 아세톤/H₂O (9:1, v/v) 중에 슬러리화하여 결정질 L-타르테이트 염을 수득하였다.

[0298] 출발 물질 및 L-타르타르산 (산/유리 염기의 몰비 약 5:1)을 아세톤/H₂O (9:1, v/v) 중에 슬러리화하여 결정질 겐티세이트 염을 수득하였다.

[0299] 출발 물질 및 푸마르산 (산/유리 염기의 몰비 약 5:1)을 아세톤/H₂O (9:1, v/v) 중에 슬러리화하여 결정질 푸마레이트 염을 수득하였다.

[0300] 출발 물질 및 글리콜산 (산/유리 염기의 몰비 약 4:1)을 아세톤/H₂O (9:1, v/v) 중에 슬러리화하여 결정질 글리콜레이트 염을 수득하였다.

[0301] 출발 물질 및 아세트산 (산/유리 염기의 몰비 약 5:1)을 아세톤/H₂O (9:1, v/v) 중에 슬러리화하여 결정질 아세테이트 염을 수득하였다.

[0302] 실시예 10

[0303] 본 실시예는 세피아프테린 유리 염기의 결정질 다형체 A, B, C, D, E, F 및 G 및 본원에 기재된 세피아프테린의 염의 결정질 다형체 형태의 제조에 사용된 출발 세피아프테린의 특징을 나타낸다.

[0304] 세피아프테린 유리 염기의 샘플을 상업적으로 수득하였다. DSC는 82.8°C 및 179.8°C에서의 2개의 흡열을 나타냈다. 세피아프테린 샘플은 100 μm에 걸친 평균 입자 크기를 갖는 입자를 함유하였다. 140 메쉬 스크린을 통과하도록 입자 크기를 감소시키기 위한 분쇄 전 및 후에 XRD 패턴을 결정하였다. 분쇄 전 및 후 둘 다의 XRD 패턴은 도 19에 제시된다. 세피아프테린 유리 염기의 이러한 다형체는 본원에서 형태 A로 지칭된다.

[0305] 실시예 11

[0306] 본 실시예는 실온 (RT), 35°C 및 50°C의 온도에서 세피아프테린 출발 물질 (형태 A), 결정질 다형체 형태 D 및 결정질 다형체 형태 F에 대해 수행된 안정성 연구의 결과를 나타낸다.

[0307] 초기 샘플의 순도는 HPLC에 의해 결정하였으며, 하기와 같은 것으로 밝혀졌다: 형태 A = 99.3 면적%, 형태 F = 99.7 면적%, 형태 D = 99.1 면적% (여기서 면적%는 모든 피크 하의 총 면적과 비교하여 세피아프테린 피크의 곡선하 면적을 지칭함).

[0308] 형태 A 및 F 샘플을 상이한 온도에서 물을 제거하기 위한 실리카 겔이 존재하는 챔버 (상대 습도는 ~10%RH인 것으로 측정됨)에 배치하였다. 형태 D 샘플을 상이한 온도에서 물이 존재하는 챔버 (상대 습도는 ~100%RH인 것으로 추정됨)에 배치하였다.

[0309] 다양한 온도에서 저장된 형태 A/F/D 샘플 각각에 대해 HPLC 순도 및 XRD 패턴을 얻었다. 1주 및 4주 저장 후의 결과가 각각 표 22 및 23에 제시된다.

[0310] 표 24. 1주 저장 후

샘플	습도	RT			35° C			50° C		
		순도 (면적%)	초기 의 %	형태 변화	순도 (면적%)	초기 의 %	형태 변화	순도 (면적%)	초기 의 %	형태 변화
형태 A	10% RH	98.8	99.5	부재	98.0	98.6	부재	95.2	95.8	부재
형태 F	10% RH	99.4	99.7	부재	99.4	99.7	부재	99.2	99.4	부재
형태 D	100% RH	99.0	99.9	부재	98.8	99.7	부재	98.5	99.3	부재

[0311]

[0312] 표 25. 4주 저장 후

샘플	습도	RT			35° C			50° C		
		순도 (면적%)	초기의 %	형태 변화	순도 (면적%)	초기의 %	형태 변화	순도 (면적%)	초기의 %	형태 변화
형태 A	10% RH	98.2	98.8	부재	96.1	96.7	부재	88.5	89.1	부재
형태 F	10% RH	99.5	99.8	부재	99.4	99.7	부재	98.9	99.1	부재
형태 D	100% RH	98.9	99.8	부재	98.7	99.6	부재	97.7	98.5	부재

[0313]

[0314]

표 24 및 25에 제시된 결과로부터 분명한 바와 같이, 샘플 중 어떠한 것도 XPD에 의해 관찰된 바와 같은 결정 구조의 유의한 변화를 나타내지 않았다. 형태 A는 HPLC에 의해 결정시 유의하게 더 적은 안정성을 나타냈다. 50℃에서 4주 동안 저장한 후, HPLC에 의해 측정된 바와 같은 형태 A의 순도 (피크 면적%)는 초기 순도와 비교하여 89.1%였다. 형태 F 및 D의 순도는 초기 순도와 비교하여 각각 99.1% 및 98.5%였다.

[0315]

실시예 12

[0316]

본 실시예는 저장시 세피아프테린 유리 염기의 다형체 D 및 F의 안정성을 나타낸다.

[0317]

세피아프테린 유리 염기 다형체 형태 D, F 및 A의 샘플을 실온 (RT), 35℃ 및 50℃에서 저장하였다. 샘플을 1주 및 4주 간격으로 HPLC에 의해 분석하였다. HPLC 파라미터는 하기와 같았다:

파라미터	용해도	안정성 (순도)		
칼럼	이너트실 ODS-3, 4.6 × 250 mm, 5 μm			
이동상	A: 20 mM K ₂ HPO ₄ -KH ₂ PO ₄ 완충제 (pH 7.0) : ACN (98:2)			
	B: 20 mM K ₂ HPO ₄ -KH ₂ PO ₄ 완충제 (pH 7.0) : ACN (50:50)			
구배 표	시간 (분)	%B	시간 (분)	%B
	0.0	0	0.0	0
	3.0	0	5.0	0
	10.0	100	25.0	100
	10.1	0	25.1	0
	12.0	0	35.0	0
실행 시간	12.0분		35.0분	
사후 시간	0.0분			
유량	1.0 mL/분			
주입 부피	5 μL			
검출기 파장	280 nm에서의 UV			
칼럼 온도	40 °C			
샘플러 온도	RT			
희석제	H ₂ O			

[0318]

[0319]

세피아프테린 유리 염기의 다형체 A, F 및 D에 대한 결과는 표 26-28에 제시된다.

[0320] 표 26: 다형체 A

#	RRT	초기	RT/10%RH		35°C/10%RH		50°C/10%RH	
			1주	4주	1주	4주	1주	4주
불순물	0.62	0.08	0.16	0.37	0.24	1.03	0.68	2.59
불순물	0.89	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.06
불순물	0.95	0.42	0.77	1.29	1.36	2.70	3.48	7.67
세피아프테린	1.00	99.33	98.80	98.18	97.97	96.06	95.15	88.49
불순물	1.06	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.45	<0.05
불순물	1.08	<0.05	0.11	<0.05	0.28	<0.05	0.08	0.85
불순물	1.17	0.17	0.16	0.16	0.16	0.16	0.16	0.17
불순물	1.21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.06
불순물	1.25	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.11

[0321]

[0322] 표 27: 다형체 F

#	RRT	초기	RT/10%RH		35°C/10%RH		50°C/10%RH	
			1주	4주	1주	4주	1주	4주
불순물	0.60	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.12
불순물	0.95	0.09	0.29	0.30	0.35	0.42	0.58	0.86
세피아프테린	1.00	99.74	99.42	99.54	99.43	99.43	99.15	98.85
불순물	1.08	<0.05	0.14	<0.05	0.06	<0.05	0.11	<0.05
불순물	1.17	0.17	0.16	0.16	0.15	0.15	0.15	0.17

[0323]

[0324] 표 28: 다형체 D

#	RRT*	초기	RT/100%RH		35°C/100%RH		50°C/100%RH	
			1주	4주	1주	4주	1주	4주
불순물	0.62	<0.05	<0.05	0.09	<0.05	0.09	0.08	0.14
불순물	0.95	0.69	0.83	0.81	0.86	1.04	1.05	2.03
세피아프테린	1.00	99.14	99.01	98.92	98.83	98.70	98.45	97.65
불순물	1.08	<0.05	<0.05	<0.05	0.14	<0.05	0.26	<0.05
불순물	1.17	0.17	0.16	0.17	0.17	0.17	0.16	0.18

[0325]

[0326] * - 상대 체류 시간

[0327] 표 26-28에 제시된 결과로부터 분명한 바와 같이, 세피아프테린 유리 염기의 다형체 D 및 F는 다형체 A보다 유의하게 더 큰 안정성을 나타냈다. 다형체 A의 세피아프테린의 양은 50°C/10% RH (상대 습도)에서 4주 동안 저장한 후 99.33%에서 88.49%로 감소하였다. 다형체 D의 세피아프테린의 양은 50°C/100% RH에서 4주 동안 저장한 후 99.14%에서 97.65%로 감소하였다. 다형체 F의 세피아프테린의 양은 50°C/10% RH에서 4주 동안 저장한 후 99.74%에서 98.85%로 감소하였다.

[0328] 실시예 13

[0329] 본 실시예는 세피아프테린 유리 염기의 결정질 형태 E의 제조를 나타낸다.

[0330] 100.6 mg의 출발 물질을 3-mL 유리 바이알에 넣어 칭량하였다. 1 mL의 MeOH를 첨가하여 현탁액을 형성하였다. 샘플을 RT에서 ~1000 rpm의 속도로 교반하였다. 생성된 고체를 3일 후에 원심분리에 의해 분리하고, RT에서 밤새 건조시켰다.

[0331] 다른 실시예

[0332] 본 발명을 기재하는 것과 관련하여 (특히 하기 청구범위와 관련하여) 단수 용어 및 "적어도 하나" 및 유사 지시

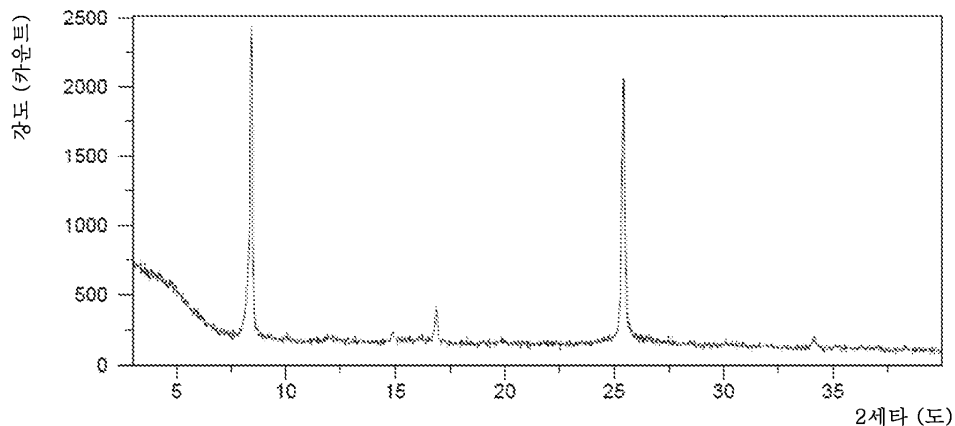
대상의 사용은, 본원에 달리 나타내지 않거나 문맥에 의해 명백하게 모순되지 않는 한, 단수 및 복수를 둘 다 포괄하는 것으로 해석되어야 한다. 하나 이상의 항목의 목록이 이어지는 용어 "적어도 하나" (예를 들어, "A 및 B 중 적어도 하나")의 사용은 본원에 달리 나타내지 않거나 문맥에 의해 명백하게 모순되지 않는 한, 열거된 항목으로부터 선택된 하나의 항목 (A 또는 B) 또는 열거된 항목 중 둘 이상의 임의의 조합 (A 및 B)을 의미하는 것으로 해석되어야 한다. 용어 "포함하는", "갖는", "포함한" 및 "함유하는"은 달리 나타내지 않는 한, 개방형 용어 (즉, "포함하나 이에 제한되지 않는"을 의미함)로 해석되어야 한다. 본원에서 값의 범위에 대한 언급은 본원에 달리 나타내지 않는 한, 단지 상기 범위 내에 속하는 각각의 개별 값을 개별적으로 지칭하는 약칭 방법으로서 제공되는 것으로 의도되며, 각각의 개별 값은 본원에 개별적으로 열거된 것처럼 본 명세서에 포함된다. 본원에 기재된 모든 방법은 본원에 달리 나타내지 않거나 문맥에 의해 명백하게 모순되지 않는 한, 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 및 모든 예 또는 예시적인 어휘 (예를 들어, "예컨대")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 예시하도록 의도되며, 달리 청구되는 않는 한, 본 발명의 범주에 대한 제한을 부여하지 않는다. 본 명세서에서의 어떠한 어휘도 임의의 청구되지 않은 요소가 본 발명의 실시예 필수적임을 나타내는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0333]

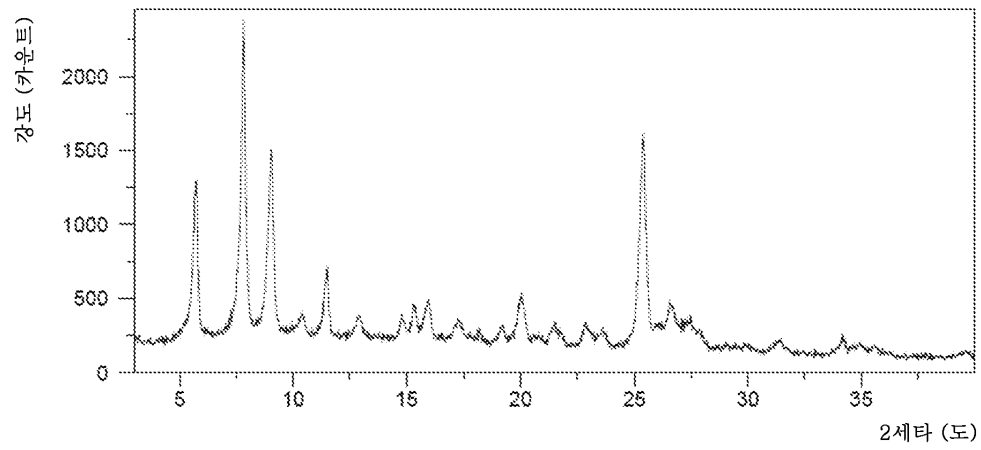
본 발명을 수행하기 위해 본 발명자들에게 공지된 최적 방식을 포함한 본 발명의 바람직한 실시양태가 본원에 기재되어 있다. 이들 바람직한 실시양태의 변경은 상기 기재된 읽으면 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 분명해질 수 있다. 본 발명자들은 통상의 기술자가 적절한 경우에 이러한 변경을 사용할 것으로 예상하고, 본 발명자들은 본 발명을 본원에 구체적으로 기재된 것과 달리 실시하도록 의도한다. 따라서, 본 발명은 적용 법령에 의해 허용되는 바와 같이, 본원에 첨부된 청구범위에 열거된 대상의 모든 변형 및 등가물을 포함한다. 더욱이, 모든 가능한 변경에서의 상기 기재된 요소의 임의의 조합은 본원에 달리 나타내지 않거나 문맥에 의해 명백하게 모순되지 않는 한, 본 발명에 의해 포괄된다.

도면

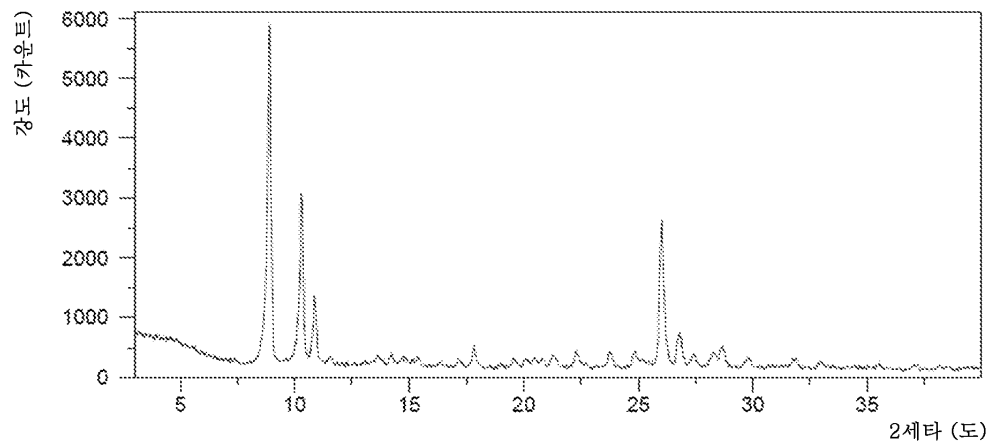
도면1



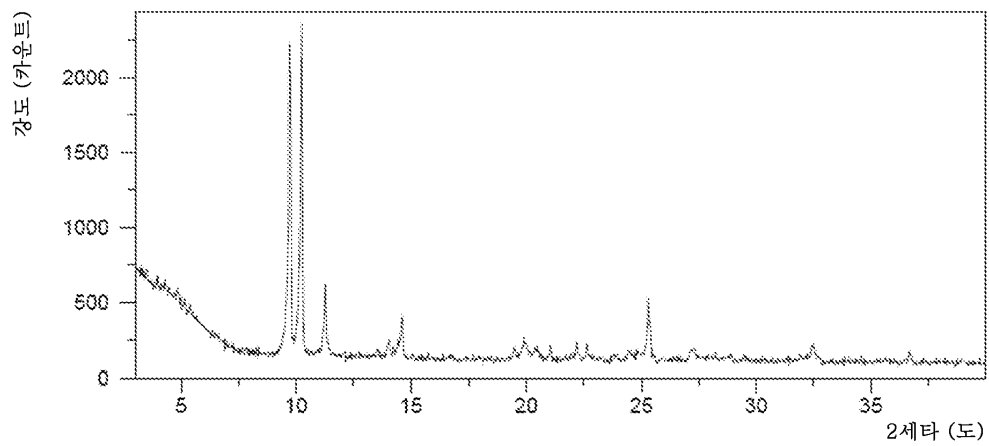
도면2



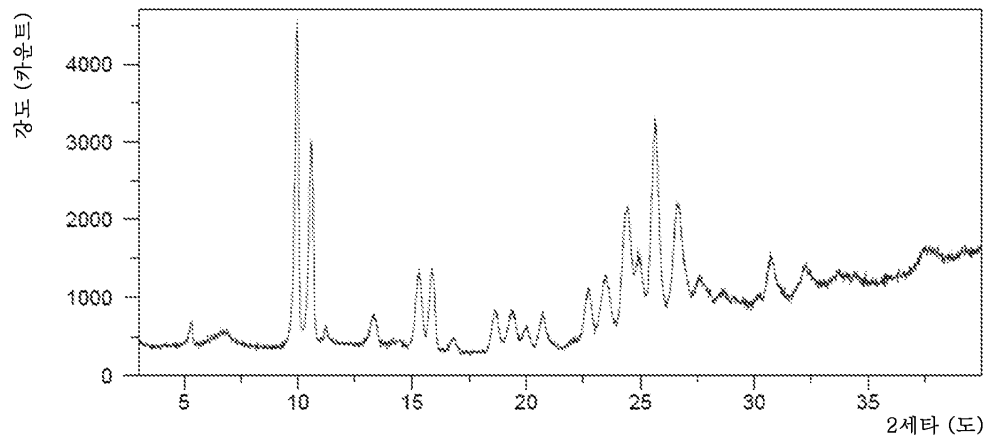
도면3



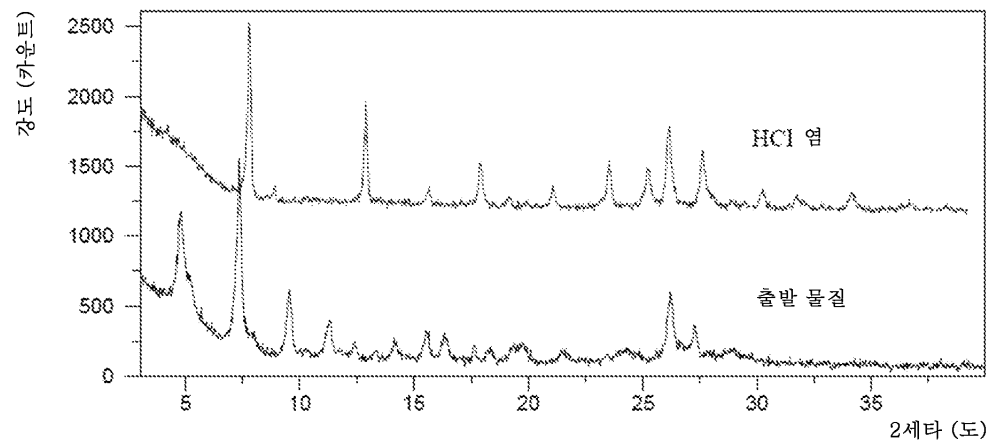
도면4



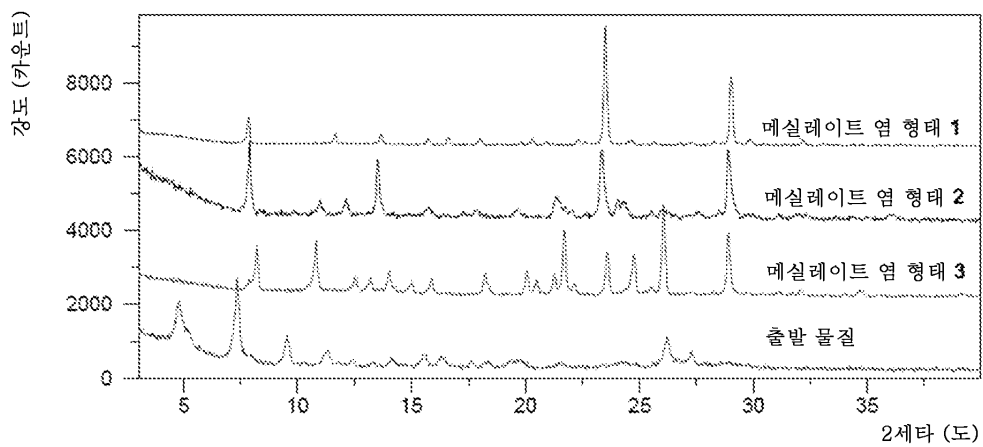
도면5



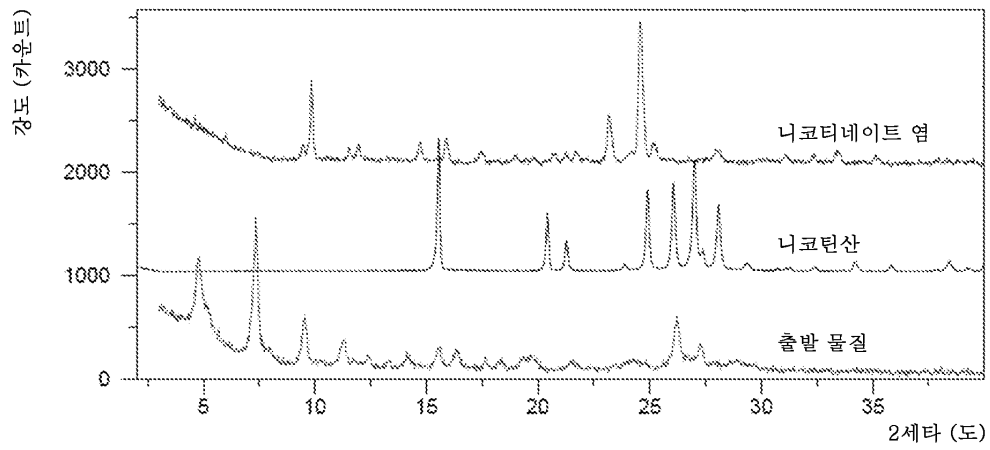
도면6



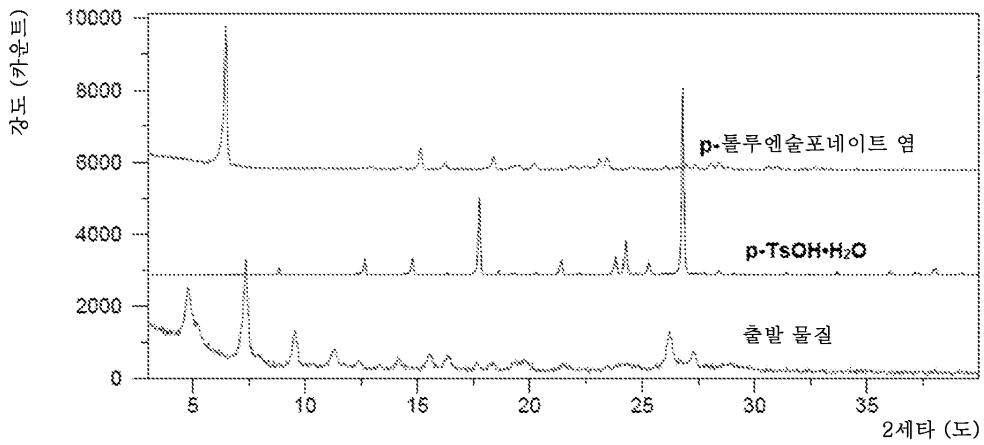
도면7



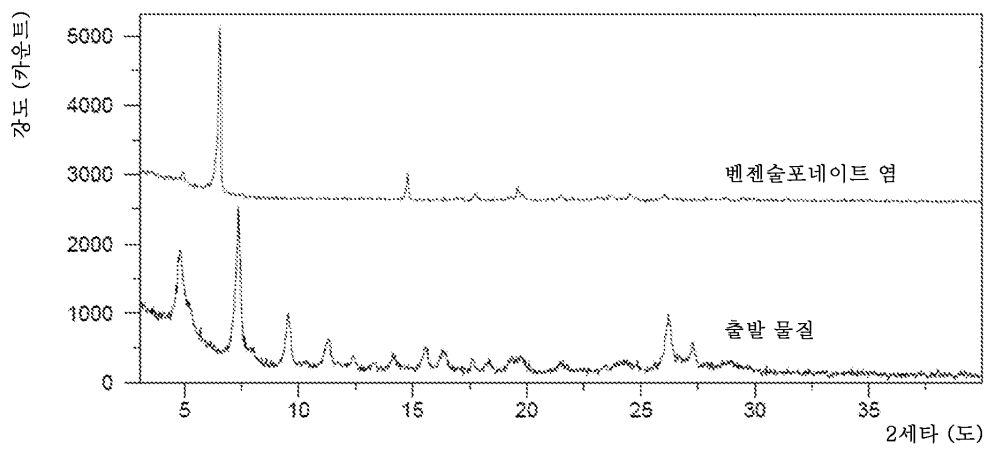
도면8



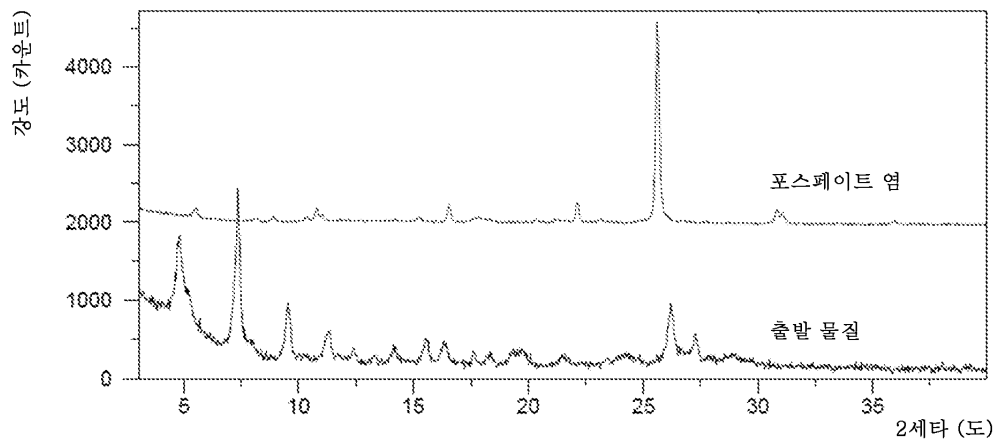
도면9



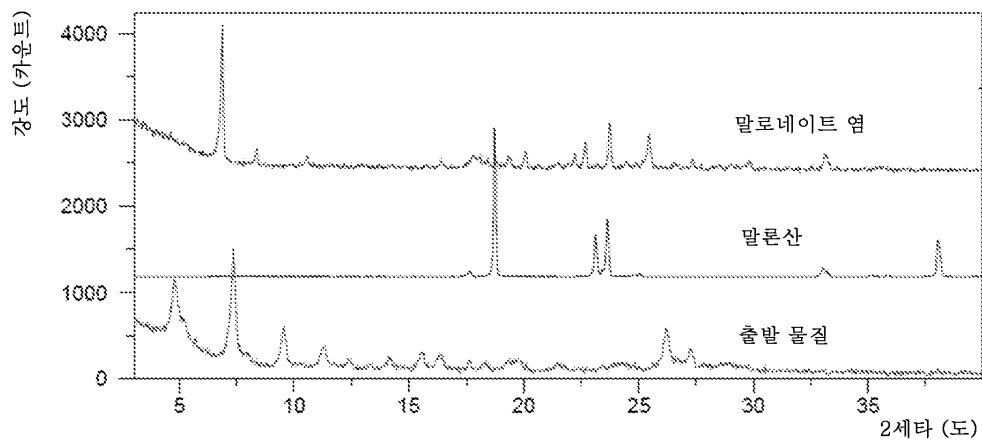
도면10



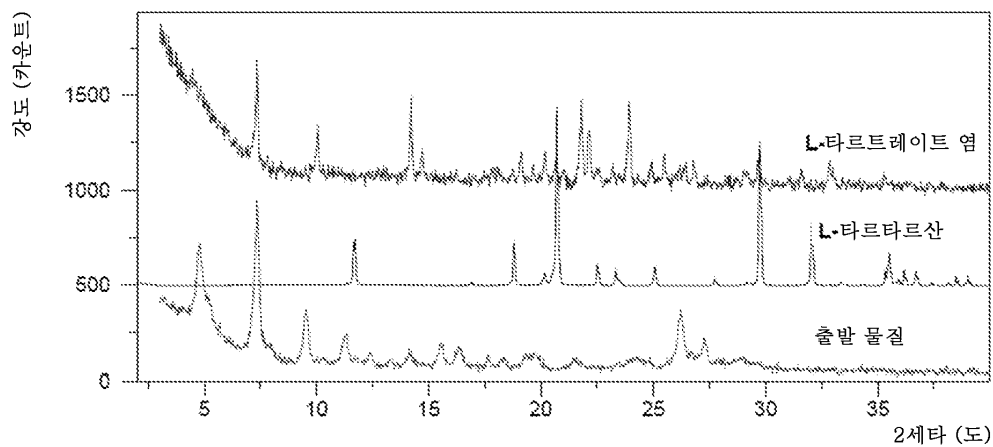
도면11



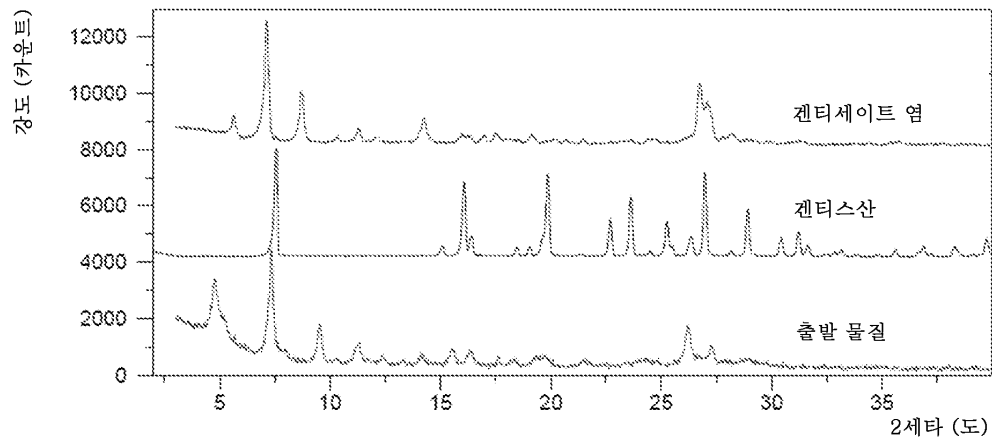
도면12



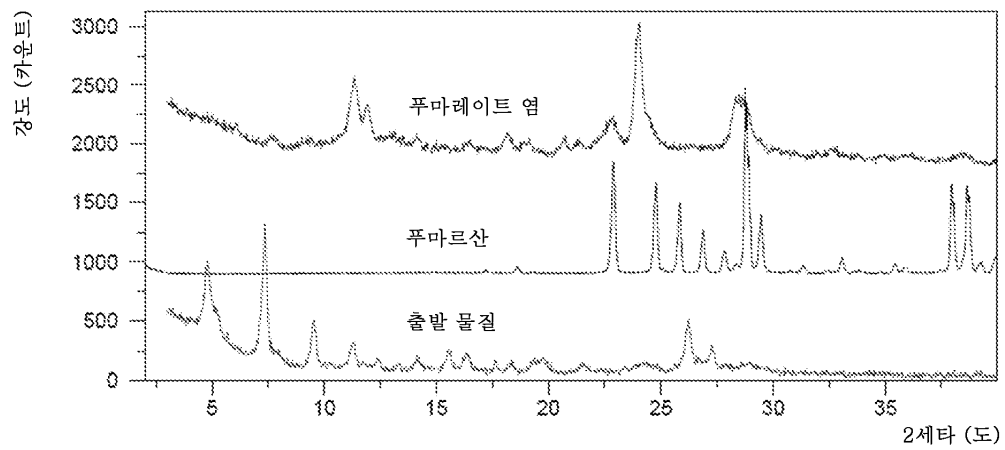
도면13



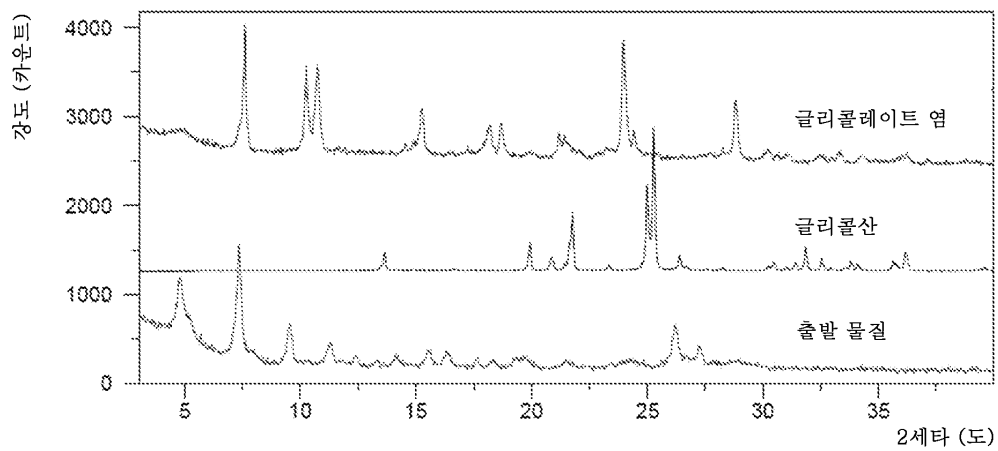
도면14



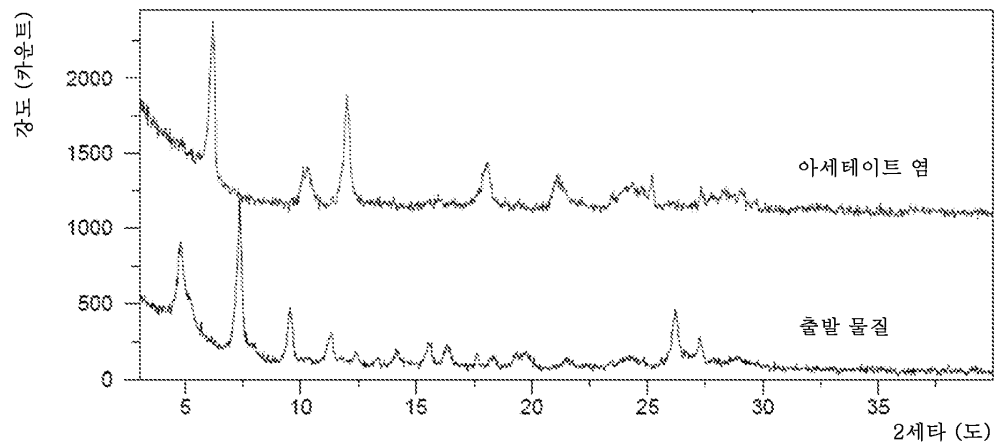
도면15



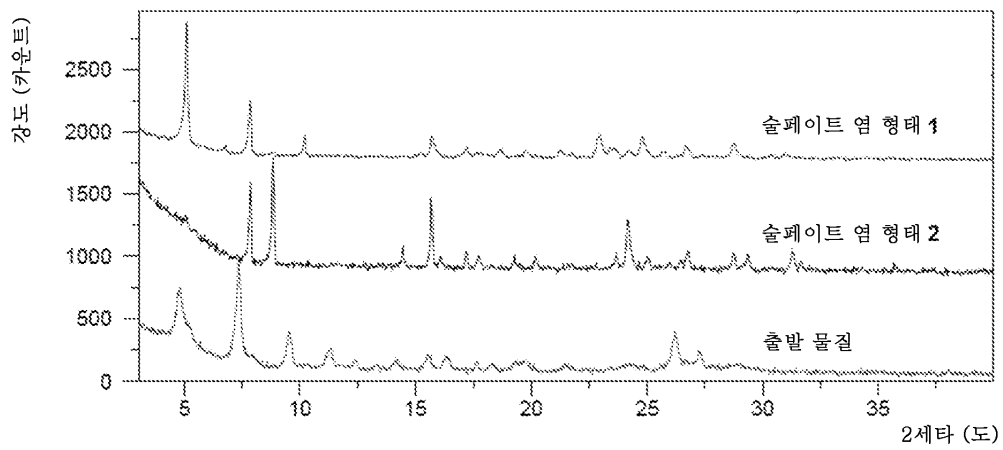
도면16



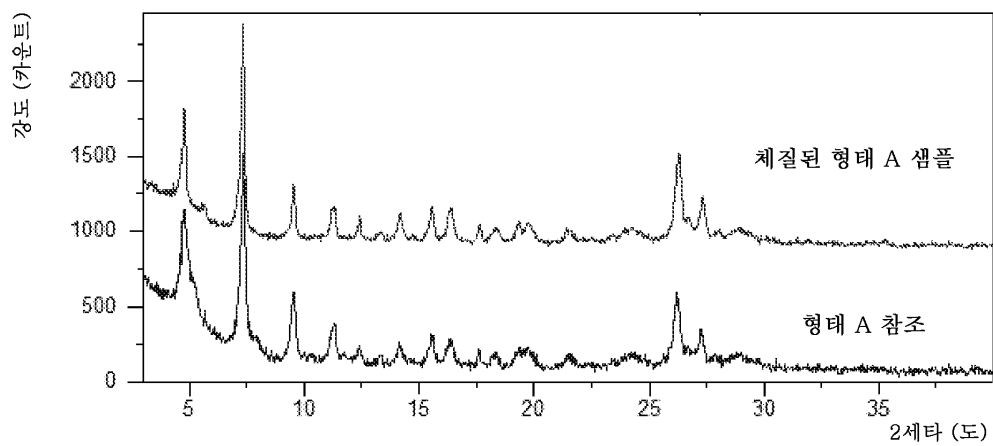
도면17



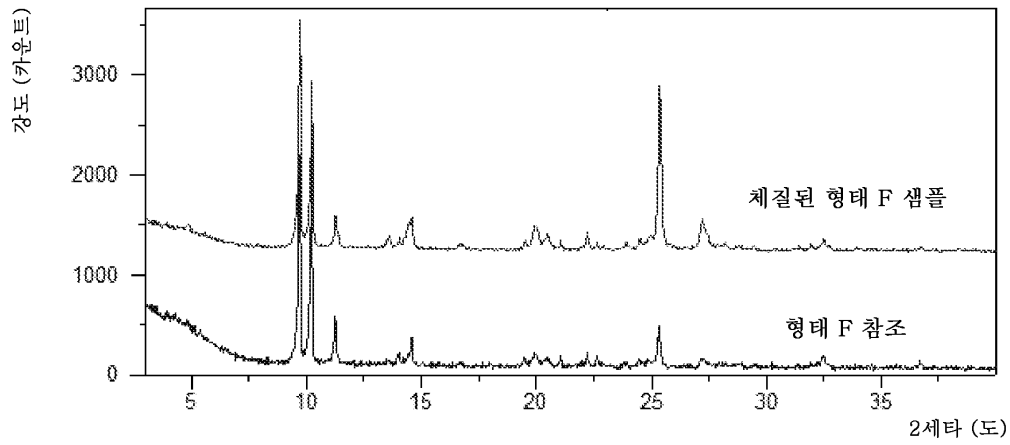
도면18



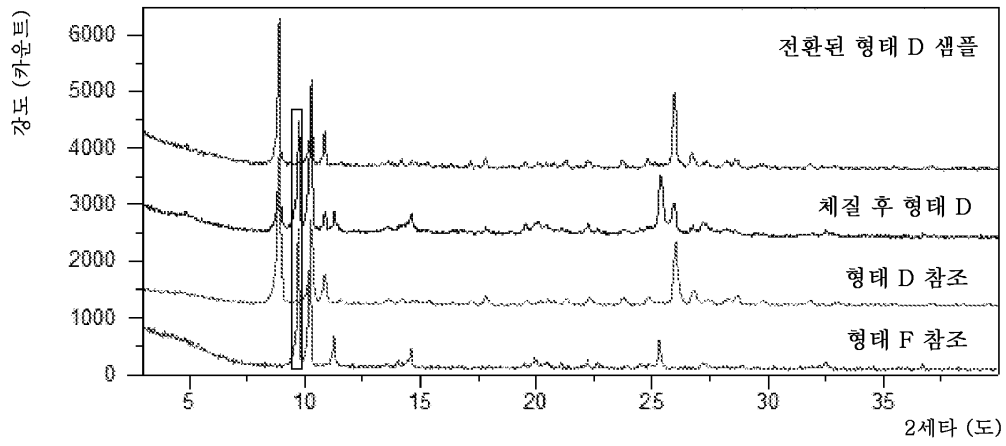
도면19



도면20



도면21



도면22

