(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년06월17일
(11) 등록번호 10-2123243
(24) 등록일자 2020년06월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/192 (2006.01) *A61K 31/198* (2006.01)
C07C 229/26 (2006.01) *C07C 57/46* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/192 (2013.01)
A61K 31/198 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7012203(분할)
(22) 출원일자(국제) 2010년04월01일
심사청구일자 2019년05월21일
(85) 번역문제출일자 2019년04월26일
(65) 공개번호 10-2019-0068561
(43) 공개일자 2019년06월18일
(62) 원출원 특허 10-2018-7008530
원출원일자(국제) 2010년04월01일
심사청구일자 2018년04월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/029708
(87) 국제공개번호 WO 2010/115055
국제공개일자 2010년10월07일
(30) 우선권주장
61/166,676 2009년04월03일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
MX PA03009902호(2005.05.03.) 1부.*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
오세라 테라퓨틱스, 아이엔씨.
미국, 미주리 63042, 헤이즐우드, 675 맥도넬 블러바드, 말린크로트 파마슈티컬즈 내
(72) 발명자
앤더슨, 케이쓰
미합중국 켈리포니아 주 92127, 샌디에고, 크로스스톤 드라이브 15022
벨링, 짐
미합중국 위스콘신주 54521, 이글 리버, 스테이트 루트 17 노쓰 3936
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인이룸리온

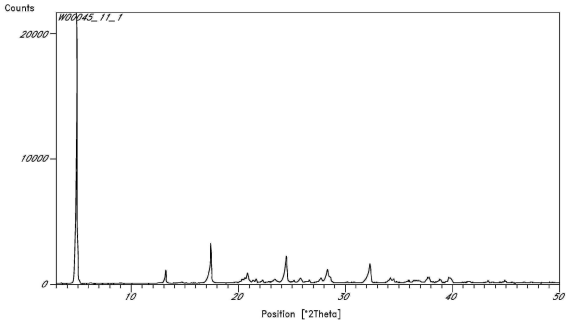
전체 청구항 수 : 총 8 항 심사관 : 박수진

(54) 발명의 명칭 **L-오르니틴 페닐 아세테이트, 및 이의 제조방법**

(57) 요 약

본 발명은 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정 형태 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정 형태는 형태 I, II, III, 및 V, 또는 이의 조합이다. 상기 결정 형태는 간성뇌증과 같은 간질환을 나타내는 환자를 치료하기 위하여 제조될 수 있다. 또한 본 발명은 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 제제화 방법 또는 투여 방법에 관한 것이다.

대 표 도



X-ray powder diffraction pattern of Form I

(52) CPC특허분류
C07C 229/26 (2013.01)
C07C 57/46 (2013.01)

(72) 발명자
도간, 크리스틴, 헨더슨
영국 글라스고 쥐68 0 에이와이, 스코틀랜드, 컴버나울드, 웨스터우드, 턴베리 가든즈69
왓트, 스테판, 윌리엄
영국, 이스트 로씨안 이에이치 33 0큐유, 스코틀랜드, 트라넨트, 로손 웨이 1
마니니, 피터
스위스, 씨에이치-6512 기우비아스코, 비아 드라이브 폴러로니 2
피기니, 아띨리아
스위스, 씨에이치-6850 멘드리시오, 비아 프란세스코 치에사 65에이

명 세 서

청구범위

청구항 1

5.8° ±0.2° , 14.1° ±0.2° , 18.6° ±0.2° , 19.4° ±0.2° , 22.3° ±0.2° 및 24.8° ±0.2° 2Θ의 특징적인 피크(characteristic peak)를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴(X-ray powder diffraction pattern)을 보여주고,

(i) 5 mg의 시료를 알루미늄 DSC 팬에 놓고 관통된 알루미늄 뚜껑으로 비밀폐식으로 봉입하고;

(ii) 상기 시료 팬을 냉각기를 구비한 Seiko DSC6200에 적재하고, 냉각하여 25℃에서 유지하고; 그리고

(iii) 안정한 열유동 반응이 얻어지면, 시료와 대조군을 10℃/분의 주사 속도로 250℃로 가열하는 시차 주사 열량 측정법으로 측정하였을 때, 203℃의 용융점을 갖는,

L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정형(crystalline form).

청구항 2

적어도 50 중량%의 L-오르니틴 페닐 아세테이트 염의 결정형; 및

적어도 0.01 중량%의 벤조산 또는 이의 염; 을 포함하고,

상기 결정형은 5.8° ±0.2° , 14.1° ±0.2° , 18.6° ±0.2° , 19.4° ±0.2° , 22.3° ±0.2° 및 24.8° ±0.2° 2Θ의 특징적인 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 보여주며,

(i) 5 mg의 시료를 알루미늄 DSC 팬에 놓고 관통된 알루미늄 뚜껑으로 비밀폐식으로 봉입하고;

(ii) 상기 시료 팬을 냉각기를 구비한 Seiko DSC6200에 적재하고, 냉각하여 25℃에서 유지하고; 그리고

(iii) 안정한 열유동 반응이 얻어지면, 시료와 대조군을 10℃/분의 주사 속도로 250℃로 가열하는 시차 주사 열량 측정법(DSC)으로 측정하였을 때, 203℃의 용융점을 갖는,

고암모니아혈증(hyperammonemia)의 치료 또는 완화용 약학 조성물.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 조성물은 0.10 중량% 이상 5 중량% 이하의 벤조산 또는 이의 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 4

5.8° ±0.2° , 14.1° ±0.2° , 18.6° ±0.2° , 19.4° ±0.2° , 22.3° ±0.2° 및 24.8° ±0.2° 2Θ의 특징적인 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴(X-ray powder diffraction pattern)을 보여주는, 결정형 Ⅲ의 L-오르니틴 페닐 아세테이트 염의 결정형을 약제학적 유효량으로 포함하는, 피험체의 고암모니아혈증(hyperammonemia)의 치료 또는 완화용 약학 조성물로서,

5 mg의 시료를 알루미늄 DSC 팬에 놓고 관통된 알루미늄 뚜껑으로 비밀폐식으로 봉입한 다음 상기 시료 팬을 냉각기를 구비한 Seiko DSC6200에 적재하고, 냉각하여 25℃에서 유지하고, 안정한 열유동 반응이 얻어지면, 시료와 대조군을 10℃/분의 주사 속도로 250℃로 가열하는 방식의 시차 주사 열량 측정법(DSC)으로 측정하였을 때, 결정형 Ⅲ은 203℃의 용융점을 갖는, 약학 조성물.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 약제학적 유효량은 500 mg 내지 50 g 범위인 것을 특징으로 하는 약학 조성

물.

청구항 6

제 4 항에 있어서,

상기 결정형은 매일 1회 내지 3회 투여용인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 7

제 4 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 피험체는 간성뇌증(hepatic encephalopathy)을 갖는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 8

제 1 항의 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정형을 수용액 또는 등장액 중에 용해시키는 것을 포함하는 약학 조성물을 생성하기 위한 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 약화학, 생화학 및 의약 분야에 관한 것이다. 상세하게는, 본 발명은 L-오르니틴 페닐 아세테이트 염 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 고암모니아혈증은 간질환의 표징으로 혈류 내의 과도한 암모니아를 특징으로 한다. 간성뇌증은 진행성 고암모니아혈증의 일차적인 임상 결과이며 복합 신경정신적 증후군으로, 복합 급성 또는 만성 간부전병이다. 이는 변화된 뇌 기능의 작은 신호로부터 명백한 정신적 및/또는 신경적 증상 또는 심지어 깊은 혼수상태의 광범위한 정신 신경 증상을 아우르는 정신 상태의 변화를 특징으로 한다. 대사되지 않은 암모니아가 축적되는 것은 간성뇌증의 병인론에 관여하게 되는 주요 인자로서 알려져 있지만, 알려지지 않은 추가적인 기작에도 관여할 수 있다.

[0003] L-오르니틴 모노하이드로클로라이드 및 다른 L-오르니틴 염류는 고암모니아혈증과 간성뇌증의 치료에 사용되어 왔다. 예를 들어, 미국 공개 특허 제2008/0119554호는 간성뇌증의 치료에 L-오르니틴 및 페닐 아세테이트를 사용하는 것에 대하여 개시하고 있다. 기존의 L-오르니틴은 효소를 이용한 전환법으로 제조되어 왔다. 예를 들어, 미국 특허 제5,405,761호 및 제5,591,613호는 아르기닌을 효소를 이용하여 전환하여 L-오르니틴 염류를 생성하는 방법에 대하여 개시하고 있다. 시판되고 있는 페닐 아세테이트 나트륨염은 급성 고암모니아혈증을 치료하는데 주사액으로 이용가능하다. 상기 주사액은 AMMONUL로서 시판되고 있다.

[0004] 염 형태의 경우 향상된 분해 특성을 나타낼지라도, 특정 염류, 특히 나트륨 또는 염화물 염류는 간성뇌증과 같은 간질환과 연계된 질환을 가지는 환자를 치료할 때는 바람직하지 않다. 예를 들어, 간경변 환자가 고농도의 염을 섭취하는 경우 복수가 넘치게 되며 전해질 불균형을 야기하여 위험할 수 있다. 또한 특정 염류를 정맥내 투여하는 것은, 삼투압을 증가시키기 때문에, 즉, 용액이 고장액이 되기 때문에 용이하지 않다. 고농도의 잉여 염은 정맥내 투여를 위하여 많은 양의 희석액을 필요로 하기 때문에 최종적으로는 과도한 체액 부하를 유발하게 된다. 따라서 간성뇌증 또는 체액 부하 및 전해질 불균형이 주된 현상으로 나타나는 다른 질병들을 치료하는데 사용가능한 L-오르니틴 및 페닐 아세테이트 염류의 개발이 요구되고 있는 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명은 상기와 같은 종래 기술상의 문제점을 해결하기 위해 안출된 것으로, 간성뇌증 또는 체액 부하 및 전해질 불균형이 주된 현상으로 나타나는 다른 질병들을 치료하는데 사용가능한 L-오르니틴 및 페닐 아세테이트 염류 및 이의 제조방법을 제공하는 것을 그 목적으로 한다.

[0006] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명은 특정 실시예에서 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정형태를 포함하는 조성물을 개시한다.

[0008] 특정 실시예에서, 상기 결정형태는 적어도 하나의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 보이는데, 상기 특징적 피크는 약 6.0°, 13.9°, 14.8°, 17.1°, 17.8° 및 24.1° 2Θ으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 적어도 세 개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내며, 여기서 상기 특징적 피크는 약 6.0°, 13.9°, 14.8°, 17.1°, 17.8° 및 24.1° 2Θ으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 약 6.0°, 13.9°, 14.8°, 17.1°, 17.8° 및 24.1° 2Θ에서의 특징적 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

[0009] 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 약 202° C의 용융점을 가진다. 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 하기와 대략 동일한 결정 매개 변수를 가지는 단일 결정성 X-선 결정학적 분석을 나타낸다: 단위 셀 규모: a=6.594(2) Å, b=6.5448(18) Å, c=31.632(8) Å, α=90°, β=91.12(3)°, γ=90°; 결정계: 단사정계; 및 공간군(Space Group): $P2_1$. 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 하기식으로 표시된다. $[C_5H_{13}N_2O_2][C_8H_7O_2]$

[0010] 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 약 4.9°, 13.2°, 17.4°, 20.8° 및 24.4° 2Θ로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 특정 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 약 4.9°, 13.2°, 17.4°, 20.8° 및 24.4° 2Θ로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 세 개의 특정 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 약 4.9°, 13.2°, 17.4°, 20.8° 및 24.4° 2Θ에서 특정 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

[0011] 특정 실시예에서 상기 결정 형태는 물 및/또는 에탄올 분자를 포함하는 형태를 가진다. 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 열중량 분석시, 상기 분자들을 약 11 중량% 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 시차 주사 열량법에 의한 분석시 약 35° C에서 내온체(endotherm)을 포함하는 것을 특징으로 한다. 특정 실시예에서, 상기 결정은 약 203° C에서 용융점을 가진다

[0012] 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 하기와 대략 동일한 결정 매개 변수를 가지는 단일 결정성 X-선 결정학적 분석을 나타내는 결정형태를 가진다: 단위 셀 규모: a=5.3652(4) Å, b=7.7136(6) Å, c=20.9602(18) Å, α=90°, β=94.986(6)°, γ=90°; 결정계: 단사정계; 및 공간군: $P2_1$. 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 하기식으로 표시된다.

[0013] $[C_5H_{13}N_2O_2][C_8H_7O_2]EtOH.H_2O$

[0014] 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 약 5.8°, 14.1°, 18.6°, 19.4°, 22.3° 및 24.8° 2Θ로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 특정 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정형태를 가진다. 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 약 5.8°, 14.1°, 18.6°, 19.4°, 22.3° 및 24.8° 2Θ로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 세 개 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 약 5.8°, 14.1°, 18.6°, 19.4°, 22.3° 및 24.8° 2Θ에서 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

[0015] 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 시차 주사 열량 측정법으로 분석시 약 40° C에서 내온체를 가지는 것을 특징으로 한다. 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 약 203° C에서 용융점을 가진다.

[0016] 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 약 13.7°, 17.4°, 19.8°, 20.6° 및 23.7° 2Θ으로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 특징적 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 약 13.7°, 17.4°, 19.8°, 20.6° 및 23.7° 2Θ으로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 세 개 특징적 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 약13.7°, 17.4°, 19.8°, 20.6° 및 23.7° 2Θ에서 특징적 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

[0017] 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 시차 주사 열량법으로 측정시, 약 174° C에서 내온체를 포함하는 것을 특징으로 한다. 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 약 196° C의 용융점을 가진다. 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.

[0018] 본 발명은 특정 실시예에서 L-오르니틴 페닐 아세테이트 염의 결정형태를 적어도 약 50 중량%, 및 벤조산 또는 이의 염을 적어도 약 0.01 중량% 포함하는 조성물을 개시한다.

[0019] 특정 실시예에서, 상기 조성물은 벤조산 또는 이의 염을 적어도 약 0.10 중량% 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 벤조산 또는 이의 염을 5 중량% 이하로 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 벤조산 또는 이의 염을 1 중량% 이하로 포함한다.

[0020] 특정 실시예에서, 상기 조성물은 은을 적어도 10 ppm 더 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 은을 적어도 20 ppm 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 은을 적어도 25 ppm 더 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 은을 600 ppm이하로 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 은을 100 ppm 이하로 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 은을 65 ppm 이하로 포함한다.

[0021] 특정 실시예에서, 상기 조성물을 약 50 mg/mL로 포함하는 수용액은 체액과 등장성이다. 특정 실시예에서, 상기 등장성 용액은 약 280 내지 약 330 mOsm/kg 범위의 오스몰랄 농도를 가진다.

[0022] 특정 실시예에서, 상기 조성물은 약 1.1 내지 약 1.3 kg/m^3 범위의 밀도를 가진다.

[0023] 본 발명은 특정 실시예에서 L-오르니틴 염, 벤조에이트 염 및 용매를 혼합하여 중간물 용액을 형성하는 단계; 페닐 아세테이트와 상기 중간물 용액을 혼합하는 단계; 및 결정성 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 적어도 70 중량%를 포함하는 조성물을 분리하는 단계를 포함하는, L-오르니틴 페닐 아세테이트 염을 제조하는 방법을 개시한다.

[0024] 특정 실시예에서, 상기 방법은 상기 페닐 아세테이트를 혼합하기 전에, L-오르니틴 염이 아닌 염의 적어도 일부분을 제거하는 것을 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 방법은 염의 일부분을 제거하기 전에 염화수소산을 첨가하는 것을 포함한다.

[0025] 특정 실시예에서, 상기 L-오르니틴, 벤조에이트 염 및 용매를 혼합하여 중간물 용액을 형성하는 단계는: L-오르니틴 염을 물에 분산시켜 제 1 용액을 형성하는 단계; 상기 벤조에이트 염을 DMSO에 분산시켜 제 2 용액을 형성하는 단계; 및 상기 제 1 용액 및 제 2 용액을 혼합하여 중간물 용액을 형성하는 것을 포함한다.

[0026] 특정 실시예에서, 상기 조성물은 벤조에이트 염을 적어도 약 0.10 중량% 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 벤조에이트 염을 5 중량% 이하로 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 벤조에이트 염을 1 중량% 이하로 포함한다.

[0027] 특정 실시예에서, 상기 L-오르니틴 염은 L-오르니틴 염산염이다. 특정 실시예에서, 상기 벤조에이트 염은 벤조에이트 은염이다.

[0028] 특정 실시예에서, 상기 조성물은 은을 적어도 10 ppm 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 은을 적어도 20 ppm 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 은을 적어도 25 ppm 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 은을 600 ppm 이하로 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 은을 100 ppm 이하로 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 은을 65 ppm 이하로 포함한다.

[0029] 특정 실시예에서, 상기 페닐 아세테이트는 알칼리 금속염 상태이다. 특정 실시예에서, 상기 알칼리 금속염은 소듐 페닐 아세테이트이다.

[0030] 특정 실시예에서, 상기 조성물은 나트륨을 100 ppm 이하로 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 나트륨을 20 ppm 이하로 포함한다.

[0031] 특정 실시예에서, 상기 L-오르니틴은 할로겐화물 염 상태이다. 특정 실시예에서, 상기 할로겐화물 염은 L-오르니틴 염산염이다.

[0032] 특정 실시예에서, 상기 조성물은 염화물을 0.1 중량% 이하로 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 염화물을 0.01 중량% 이하로 포함한다.

[0033] 본 발명은 특정 실시예에서 본 발명에서 개시된 방법 중 임의의 방법으로 수득된 조성물을 개시한다.

[0034] 본 발명은 특정 실시예에서 L-오르니틴 염이 아닌 중간염이 침전될 때까지 오르니틴 염을 포함하는 용액의 pH 값을 증가시키는 단계; 상기 중간염을 상기 용액으로부터 분리시키는 단계; 페닐 아세트산을 상기 용액과 혼합하는 단계; 및 L-오르니틴 페닐 아세테이트 염을 상기 용액으로부터 분리시키는 단계를 포함하는, L- 오르니틴 페닐 아세테이트 염을 제조하는 방법을 개시한다.

[0035] 특정 실시예에서, 상기 pH 값은 적어도 8.0까지 증가시킨다. 특정 실시예에서, 상기 pH 값은 적어도 9.0까지 증가시킨다. 특정 실시예에서, 상기 pH 값을 증가시키는 단계는 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 소듐 메톡사이드,

포타슘 t-부톡사이드, 소듐 카보네이트, 칼슘 카보네이트, 디부틸아민, 트립트아민, 소듐 하이드라이드, 칼슘 하이드라이드, 부틸리튬, 에틸마그네슘 브로마이드 또는 이의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택되는 pH 조절제를 첨가하는 것을 포함한다.

[0036] 본 발명은 특정 실시예에서 L-오르니틴 페닐 아세테이트 염의 결정 형태를 약제학적 유효량으로 대상체에 투여함으로써 고암모니아혈증을 치료하거나 완화하는 방법을 포함한다.

[0037] 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 경구적으로 투여된다.

[0039] 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 형태 I(Form I), 형태 II(Form II), 형태 III(Form III) 및 형태 V(Form V)로 구성되는 군으로부터 선택되는 바, 형태 I은 약 4.9°, 13.2°, 17.4°, 20.8° 및 24.4° 2Θ에서 특징적 피크를 가지는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내고; 형태 II는 약 6.0°, 13.9°, 14.8°, 17.1°, 17.8° 및 24.1° 2Θ에서 특징적 피크를 가지는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내고; 형태 III은 약 5.8°, 14.1°, 18.6°, 19.4°, 22.3° 및 24.8° 2Θ에서 특징적 피크를 가지는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내며; 및 형태 V는 약 13.7°, 17.4°, 19.8°, 20.6° 및 23.7° 2Θ에서 특징적 피크를 가지는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

[0040] 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 형태 I이다. 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 형태 II이다. 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 형태 III이다. 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 형태 V이다.

[0041] 특정 실시예에서, 형태 I, 형태 II, 형태 III 및 형태 V로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 두 개 결정 형태를 투여한다. 특정 실시예에서, 적어도 두 개의 결정 형태들은 동시에 투여한다.

[0042] 특정 실시예에서, 상기 결정 형태는 매일 1 내지 3 번 투여된다. 특정 실시예에서, 상기 약제학적 유효량은 약 500 mg 내지 50 g의 범위에 있다.

[0043] 특정 실시예에서, 상기 대상체는 간성뇌증을 가지는 것으로 특징으로 한다. 특정 실시예에서, 상기 대상체는 고암모니아혈증을 가지는 것을 특징으로 한다.

[0044] 본 발명은 특정 실시예에서 알카리 금속염인 L-오르니틴 염, 페닐 아세테이트 은염 및 용매를 혼합하여 용액을 형성하는 단계; 및 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 상기 용액으로부터 분리하는 단계를 포함하는 L-오르니틴 페닐 아세테이트 염을 제조하는 방법을 개시한다.

[0045] 본 발명은 특정 실시예에서 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 포함하는 용액을 500 mL이하의 약제학적 유효량으로 정맥내 투여하는 것을 포함하는 고암모니아혈증의 치료 또는 완화 방법을 개시한다.

[0046] 특정 실시예에서, 상기 용액은 적어도 약 25 mg/mL의 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 용액은 적어도 약 40 mg/mL의 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 용액은 300 mg/mL 이하의 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 용액은 체액과 등장성이다.

[0047] 본 발명은 특정 실시예에서 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 준안정 (metastable) 형태에 압력을 가하여 상 변화를 유도하는 것을 포함하는, L-오르니틴 페닐 아세테이트를 압축하는 방법을 개시한다.

[0048] 특정 실시예에서, 상기 준안정 형태는 무정형이다. 특정 실시예에서, 상기 준안정 형태는 약 4.9°, 13.2°, 20.8° 및 24.4° 2Θ으로 구성되는 군으로부터 선택된, 적어도 하나의 특징적 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

[0049] 특정 실시예에서, 상기 압력은 소정의 시간 동안 적용된다. 특정 실시예에서, 상기 소정의 시간은 약 1 초 또는 그 이하이다. 특정 실시예에서, 상기 압력은 적어도 약 500 psi이다.

[0050] 특정 실시예에서, 상기 상 변화는 압력을 가한 후 약 1.1 내지 약 1.3 kg/m^3 범위의 밀도를 가지는 조성물을 생성한다.

[0051] 특정 실시예에서, 상기 상변화는 약 6.0°, 13.9°, 14.8°, 17.1°, 17.8° 및 24.1° 2Θ로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 특징적 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 조성물은 생성한다.

[0052] 본 발명은 특정 실시예에서 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 준안정 형태에 압력을 적용하여 상 변화를 유도함으로써 얻어진 조성물을 개시한다.

도면의 간단한 설명

[0053] 도 1은 형태 I의 X-선 분말 회절 패턴이다.

도 2는 형태 I에 대한 시차 주사 열량 측정법 결과를 나타낸다.

도 3은 형태 I의 열중량/시차 열분석법을 나타낸다.

도 4는 형태 I의 시료로부터 얻은 ^{1}H 핵자기 공명 스펙트럼을 나타낸다.

도 5는 형태 I에 대한 역동 증기 흡수 결과를 나타낸다.

도 6은 형태 II의 X-선 분말 회절 패턴이다.

도 7은 형태 II에 대한 시차 주사 열량 측정법 결과를 나타낸다.

도 8은 형태 II의 열중량/시차 열분석법을 나타낸다.

도 9는 형태 II의 시료로부터 얻은 ^{1}H 핵자기 공명 스펙트럼을 나타낸다.

도 10은 형태 II에 대한 역동 증기 흡수 결과를 나타낸다.

도 11은 형태 III의 X-선 분말 회절 패턴이다.

도 12는 형태 III에 대한 시차 주사 열량 측정법 결과를 나타낸다.

도 13은 형태 III의 열중량/시차 열분석을 나타낸다.

도 14는 형태 III의 시료로부터 얻은 ^{1}H 핵자기 공명 스펙트럼을 나타낸다.

도 15는 형태 III에 대한 역동 증기 흡수 결과를 나타낸다.

도 16은 형태 V의 X-선 분말 회절 패턴이다.

도 17은 형태 V에 대한 시차 주사 열량 측정법 결과를 나타낸다.

도 18은 형태 V의 열중량/시차 열분석을 나타낸다.

도 19는 형태 V의 시료로부터 얻은 ^{1}H 핵자기 공명 스펙트럼을 나타낸다.

도 20은 형태 V에 대한 역동적 증기 흡수 결과를 나타낸다.

도 21은 L-오르니틴 벤조에이트의 시료로부터 얻은 ^{1}H 핵자기 공명 스펙트럼을 나타낸다.

도 22는 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 시료로부터 얻은 ^{1}H 핵자기 공명 스펙트럼을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0054] 본 발명에서는 L-오르니틴 페닐 아세테이트 염류, 및 특히 상기 염의 결정 형태를 제조하는 방법을 개시한다. 이러한 방법들은 경제적인 공정들을 사용하여 약제학적으로 허용 가능한 형태의 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 대량 생산을 가능하게 한다. 또한 형태 I, II, III 및 V을 위시한 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정 형태들을 개시한다. 상기 L-오르니틴 페닐 아세테이트 염류는 정맥 내 투여가 가능하지만 무시할 만한 나트륨 부하량을 가지고 있기 때문에, 요구되는 i.v.액의 양을 최소화할 수 있다.

[0055] 본 발명은 L-오르니틴 페닐 아세테이트 염류의 새로운 결정 형태들은 물론 L-오르니틴 페닐 아세테이트 염류를 제조하고 사용하는 방법에 관한 것이다. 상기 염은 고농도의 나트륨 또는 염화물 없이, 장기간 안정성을 나타내는 장점을 가지고 있다. 따라서 L-오르니틴 페닐 아세테이트는 기존에 사용되던 L-오르니틴 및 페닐 아세테이트의 다른 염류에 비하여 향상된 안정성을 제공할 것으로 기대된다. 또한, L-오르니틴 페닐 아세테이트는 다른 염류에 비하여 낮은 긴장성(tonicity)을 보여주기 때문에, 더 높은 농도로 정맥 내에 투여될 수 있다. 따라서 L-오르니틴 페닐 아세테이트는 간성뇌증의 치료에 상당한 임상 효과의 향상을 제공할 것으로 기대된다.

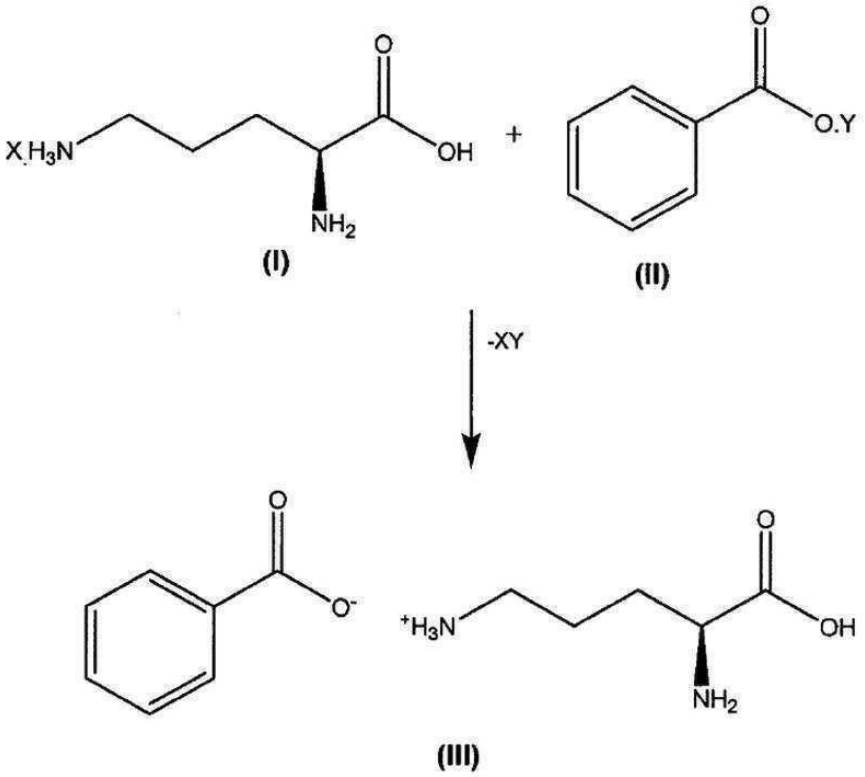
[0056] 본 발명은 L- 오르니틴 페닐 아세테이트의 다양한 동질이상체에 관한 것이다. 상이한 결정 형태의 발생(동질이상)은 특정 분자 및 분자 착물의 특성이다. L-오르니틴 페닐 아세테이트와 같은 착염은 용융점, X-선 회절 패턴, 적외선 흡수 핑거프린트 및 NMR 스펙트럼으로 구별되는 물성을 가지는 다양한 고체를 초래한다. 동질이상체 물성에서의 차이는 일정 체적의 고체에서 인접 분자들(착물)의 방향과 분자간 결합으로 야기된다. 따라서 동

질이상체는 동일한 활성의 약학적 성분을 공유하지만, 구별된 유리한 및/또는 불리한 물리화학적 특성을 가지는 별개의 고체물이다.

[0058] <u>L-오르니틴 페닐 아세테이트 염을 제조하는 방법</u>

[0059] 본 발명에서 개시된 특정 실시예는 L- 오르니틴 페닐 아세테이트 염을 제조하는 방법을 포함한다. L-오르니틴 페닐 아세테이트는 예를 들어, L-오르니틴 벤조에이트와 같은 중간염을 통해서 생성될 수 있다. 반응식 1에서 나타난 바와 같이, 식 I의 L-오르니틴 염은 식 II의 벤조에이트 염과 반응하여 중간체 L-오르니틴 벤조에이트를 얻는다.

[0060] [반응식 1]



[0061]

[0062] L-오르니틴의 다양한 염류가 식 I의 화합물로 사용될 수 있기 때문에, 식 I의 X는 벤조산 또는 페닐 아세트 산보다는 L-오르니틴과 염을 형성할 수 있는 임의의 이온일 수 있다. X는 할로겐화물(예, 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드)과 같은 단원자 분자일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한 X는 아세테이트, 아스파테이트, 포르메이트, 옥살레이트, 바이카보네이트, 카보네이트, 바이트레이트, 설페이트, 나이트레이트, 이소니코티네이트, 실리실레이트, 사이트레이트, 타르트레이트, 판토테네이트, 바이타르트레이트, 아스코베이트, 석시네이트, 말리에이트, 젠티시네이트, 퓨마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 파모에이트 (예, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)), 포스페이트 등과 같은 다원자 이온일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 특정 실시예에서, X는 일가 이온이다. 특정 실시예에서, X는 염화염이다.

[0063] 식 II의 벤조에이트 염은 특별히 제한되지 않지만, 식 II의 Y는 벤조산과 염을 형성할 수 있는 임의의 적절한 이온일 수 있다. 특정 실시예에서, Y는 알카리 금속 이온(예, Li^+,Na^+,및 K^+)과 같은 단원자 양이온 및 다른 일가 이온(예, Ag^+)일 수 있다. Y는 또한 암모늄, L-아르기닌, 디에틸아민, 콜린, 에탄올아민, ^{1}H-이미다졸, 트롤아민 등과 같은 다원자 양이온일 수도 있다. 특정 실시예에서, Y는 무기 이온이다. 특정 실시예에서, Y는 은이다.

[0064] L-오르니틴 및 벤조산의 다른 가능한 염류는 각각 식 I과 II의 화합물로 사용될 수 있고, 당업자에 의해 용이하게 제조될 수 있다. 예를 들어, Bighley L.D., 등, “Salt forms of drugs and absorption," In: Swarbrick J., Horlan J.C., eds. Encyclopedia of pharmaceutical technology, Vol. 12. New York: Marcel Dekker, Inc. pp. 452-499를 참조할 수 있다.

[0065] 상기 중간체 L-오르니틴 벤조에이트(예, 식 III)는 식 I 및 II의 화합물을 포함하는 용액을 혼합함으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, 식 I 및 II의 화합물을 각각 물과 디메틸설폭사이드(DMSO)에 용해시킨 다음 상기 두 개의 용액을 혼합하여 L-오르니틴과 벤조산을 반응시켜 식 III의 염을 형성할 수 있다. 대안적으로, 상기 두 개의 염 화합물을 직접적으로 단일 용액으로 용해시킬 수도 있다. 특정 실시예에서, L-오르니틴 및 벤조산을 개별 용매에 녹이고, 그 후 혼합한다. 특정 실시예에서, L-오르니틴을 수용액에 녹이고, 벤조산을 유기 용매에 녹인 후 상기 L-오르니틴 및 벤조산 용액을 혼합한다.

[0066] L-오르니틴 및 벤조에이트 염류를 혼합할 때 사용될 수 있는 용매의 종류에는 제한이 없으나, 예를 들어 아세토니트릴, 디메틸설폭사이드(DMSO), 사이클로헥산, 에탄올, 아세톤, 아세트 산, 1-프로판올, 디메틸카보네이트, N-메틸-2-피롤리돈(NMP), 에틸 아세테이트(EtOAc), 톨루엔, 이소프로필 알콜(IPA), 디이소프로필 에테르, 니트로메탄, 물, 1,4 디옥산, 티디에틸 에테르, 에틸렌 글리콜, 메틸 아세테이트(MeOAc), 메탄올, 2-부탄올, 큐멘, 에틸 포르메이트, 이소부틸 아세테이트, 3-메틸-1-부탄올, 아니솔 및 이의 조합을 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 L- 오르니틴 벤조에이트는 물을 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 L-오르니틴 벤조에이트 용액은 DMSO를 포함한다.

[0067] L-오르니틴 및 벤조에이트 염류를 혼합시, 상대이온(counterion) X 및 Y는 침전물을 형성하고 이는 여과, 원심분리등과 같은 공지의 방법을 사용하여 혼합된 용액으로부터 분리될 수 있다. 특정 실시예에서, X는 클로라이드이고 Y는 은일 경우, 상기 반응은 AgCl 침전물을 생성한다. 비록 반응식 1이 식 I과 II의 화합물을 염류로서 표시하였으나, L-오르니틴 및 벤조산의 자유 염기를 혼합하여 L-오르니틴 벤조에이트의 중간물을 형성하는 것 또한 본 발명의 범위에 속한다. 결론적으로, 상기 침전물을 형성하고 분리하는 방법은 다양하게 선택될 수 있음은 당업자에게 명백하다.

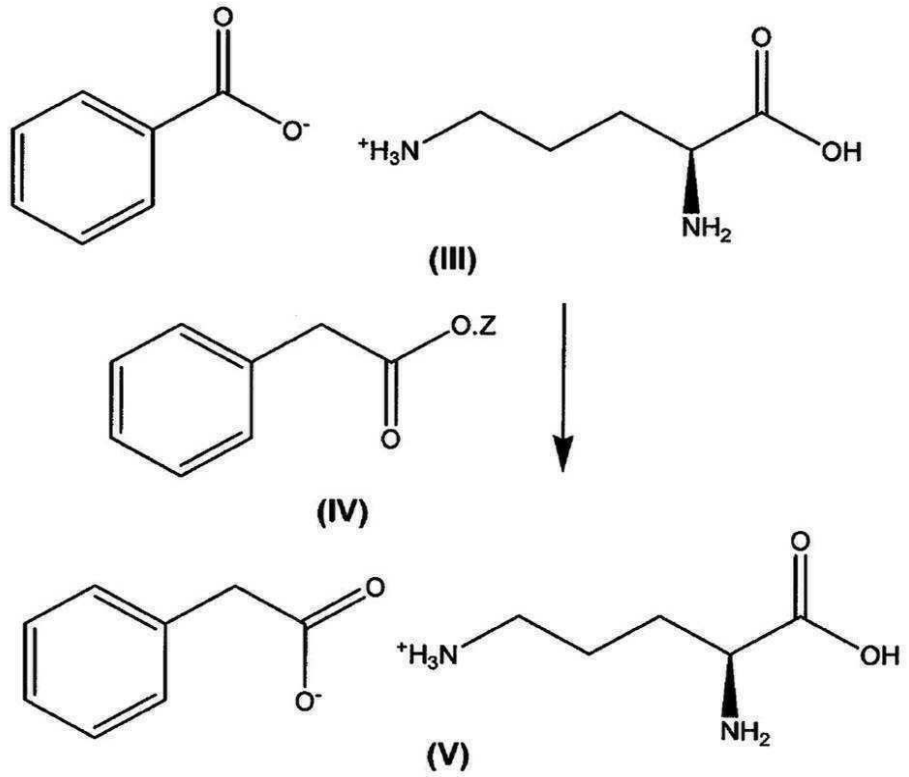
[0068] 혼합되는 L-오르니틴 및 벤조에이트 염류의 상대적인 양은 제한이 없으나; L-오르니틴 대 벤조산의 몰 비는 약 10:90 내지 90:10 범위에 있을 수 있다. 특정 실시예에서, L-오르니틴 및 벤조에이트는 30:70 내지 70:30의 범위에 있을 수 있다. 특정 실시예에서, L-오르니틴 대 벤조에이트의 몰 비는 약 40:60 내지 60:40의 범위에 있을 수 있다. 특정 실시예에서, L-오르니틴 대 벤조에이트의 몰 비는 약 1:1이다.

[0069] X 및 Y가 둘 다 무기 이온인 경우(예, X 및 Y가 각각 클로라이드 및 은인 경우), X-함유 염을 더 첨가하여 상대이온 Y의 침전을 더욱 조장할 수 있다. 예를 들어, X는 클로라이드이고 Y는 은인 경우, L-오르니틴 염산염 대 벤조에이트의 몰비는 1:1보다 클 수 있기 때문에 클로라이드가 은에 비해 과량으로 존재한다. 특정 실시예에서, L-오르니틴 대 벤조산의 몰 비는 약 1:1보다 더 크다. 그럼에도 불구하고, 추가적인 염화물 염은 L-오르니틴 염으로부터 유도되는 것이 필요하지 않다 (예, L-오르니틴 염산염). 예를 들어, 염산의 묽은 용액을 용액에 첨가하여 추가적으로 은을 제거할 수 있다. 비록, 추가적인 X-함유 염이 첨가하는 시점은 특별히 제한되지 않지만, 초기에 AgCl를 분리하기 전에 첨가하는 것이 바람직하다.

[0070] 반응식 2에서 나타난 바와 같이, 상기 L-오르니틴 벤조에이트를 식 IV의 페닐 아세테이트 염과 반응시켜 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 형성할 수 있다. 예를 들어, 소듐 페닐 아세테이트를 L-오르니틴 벤조에이트의 용액과 혼합하여 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 형성한다. 페닐 아세테이트의 다양한 염류를 사용할 수 있고, 따라서, 식 IV의 Z는 벤조산 또는 L-오르니틴 외에 페닐 아세테이트와 염을 형성할 수 있는 임의의 양이온일 수 있다. 특정 실시예에서, Z는 알카리 금속 이온(예, Li^+,Na^+,및 K^+)과 같은 단원자 양이온 및 다른 일가 이온(예, Ag^+)일 수 있다. 또한 Z는 암모늄, L-아르기닌, 디에틸아민, 콜린, 에탄올아민, 1H-이미다졸, 트롤아민 등과 같은 다원자 양이온일 수 있다. 특정 실시예에서 Z는 무기이온이다. 특정 실시예에서 Z는 나트륨이다.

[0071] 혼합되는 L-오르니틴 및 페닐 아세테이트 염류의 상대적인 양은 제한되지 않는다; 그러나, L-오르니틴 대 페닐 아세테이트의 몰비는 조건적으로 약 10:90 내지 90:10의 범위에 있을 수 있다. 특정 실시예에서, L-오르니틴 대 페닐 아세테이트의 몰 비는 약 30:70 내지 70:30의 범위에 있을 수 있다. 특정 실시예에서, L-오르니틴 대 페닐 아세테이트의 몰 비는 약 40:60 내지 60:40의 범위에 있다. 특정 실시예에서, L-오르니틴 대 벤조산의 몰 비는 약 1:1이다.

[0072] [반응식 2]



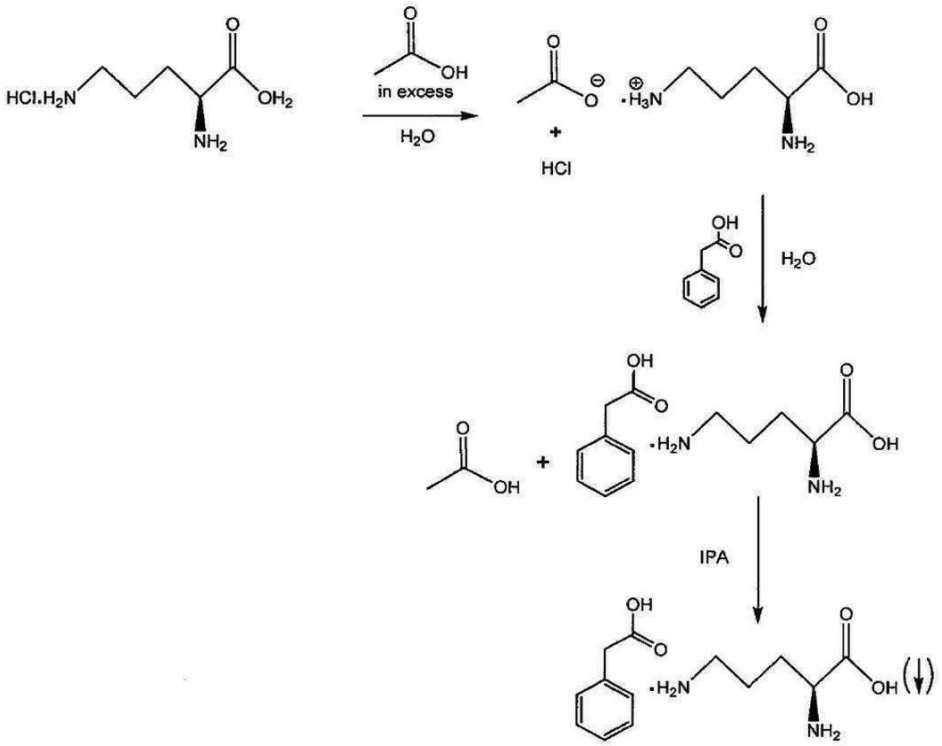
[0073]

[0074] 식 V의 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 공지의 기술을 사용하여 용액으로부터 분리할 수 있다. 예를 들어, L- 오르니틴 페닐 아세테이트가 결정화될 때까지 용매를 증발시킴으로써, 또는 L-오르니틴 페닐 아세테이트가 용액으로부터 침전될 때까지 L-오르니틴 페닐 아세테이트 용액에 혼합될 수 있는 반용매(anti-solvent)를 첨가함으로써 달성될 수 있다. L-오르니틴 페닐 아세테이트를 분리하는 다른 가능한 방법은 L-오르니틴 페닐 아세테이트가 침전될 때까지 용액의 온도를 조절하는 것이다(예 온도 감소). 하기에서 상세히 설명되는 바와 같이, L-오르니틴 페닐 아세테이트를 분리하는 방법은 얻어지는 결정 형태에 영향을 미친다.

[0075] 분리된 L-오르니틴 페닐 아세테이트는 건조 등 다양한 추가 공정으로 처리할 수 있다. 특정 실시예에서, 분리된 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 묽은 HCl 용액과 혼합하여 잔류 은을 침전시킨다. 전술한 것과 유사한 방법을 사용하여 용액으로부터 상기 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 다시 분리할 수 있다.

[0076] 본 발명의 설명에 의거하여, 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자라면 L-오르니틴 벤조에이트 외에 다른 중간 염을 사용하여 유사하게 제조될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 예를 들어, L-오르니틴, 또는 이의 염(예, L-오르니틴 염산염)을 아세트산을 함유하고 있는 용액과 혼합한 후에, L-오르니틴 아세테이트를 페닐 아세트산 또는 이의 염(예, 소듐 페닐 아세테이트)과 혼합하여, L-오르니틴 페닐 아세테이트를 얻을 수 있다. 반응식 4는 L-오르니틴 아세테이트를 중간염으로 사용하여 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 형성하는 예증적 단계를 나타낸다. 특정 실시예에서, 상기 중간염은 L-오르니틴의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다. 예를 들어, 상기 L-오르니틴 중간염은 아세테이트, 아스파테이트, 포르메이트, 옥살레이트, 바이카보네이트, 카보네이트, 바이트레이트, 설페이트, 나이트레이트, 이소니코티네이트, 살리실레이트, 사이트레이트, 타트레이트, 판토테네이트, 바이타트레이트, 아스코베이트, 석시네이트, 말리에이트, 젠디시네이트, 퓨마레이트, 글루코네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 파모에이트(예, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)) 또는 포스페이트일 수 있다. 상기 중간체의 자유 산은 바람직하게는 페닐 아세트산에 비해 더 약산일 수 있다. 특정 실시예에서, 상기 중간체는 페닐 아세트산의 pK_a값보다 더 높은 pK_a값을 나타내는 음이온 성분을 가진 L-오르니틴 염이다. 일례로서, L-오르니틴 아세테이트의 경우, 아세트산 및 페닐 아세트산은 각각 약 4.76 및 4.28의 pK_a값을 나타낸다.

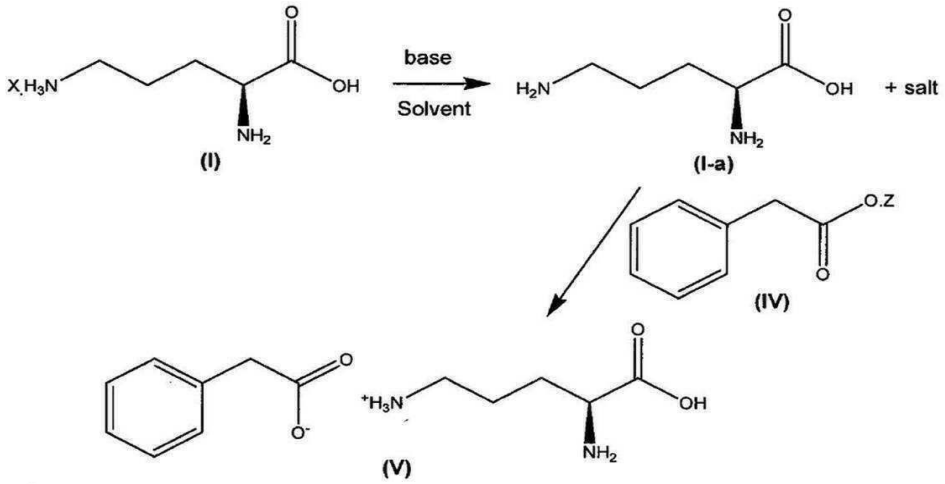
[0077] [반응식 3]



[0078]

[0079] 또한 특정 실시예에서, L-오르니틴 벤조에이트와 같은 중간염을 형성하지 않고 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 제조할 수 있다. 반응식 4는 중간염 형성없이 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 제조하는 예증적 공정을 나타낸다. L-오르니틴 염이 아닌 염이 용액으로부터 침전될 때까지 pH 조절제를 L-오르니틴 염의 용액에 첨가한다(예, 반응식 4에서 식 I에 의해 설명되는 바와 같이). 일례로, 소듐 메톡사이드(NaOMe)를 L-오르니틴 염산염 용액에 첨가하여 용액으로부터 염화나트륨을 침전시켜 L-오르니틴의 자유 염기를 남길 수 있다. 상기 침전물은 여과, 원심분리 등과 같은 공지의 기술을 사용하여 용액으로부터 분리될 수 있다. 상기 L-오르니틴의 자유 염기(예, 반응식 4에서 식 I-a의 화합물에 의해 설명되는 바와 같이)를 페닐 아세트산 또는 이의 염과 혼합하여(예, 반응식 4에서 식 IV의 화합물에 의해 설명되는 바와 같이), L-오르니틴 페닐 아세테이트를 얻는다. 다음, 식 V의 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 전술한 바와 같이 분리할 수 있다.

[0080] [반응식 4]



[0081]

[0082] pH 조절제는 염기성 화합물 또는 이의 무수 전구체, 및/또는 화학적으로 보호된 염기를 포함할 수 있다. pH 조절제의 종류에는 제한이 없으나, 예를들어 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 소듐 메톡사이드, 포타슘 t-부톡사이드, 소듐 카보네이트, 칼슘 카보네이트, 디부틸아민, 트립트아민, 소듐 하이드라이드, 칼슘 하이드라이드, 부틸리튬, 에틸마그네슘 브로마이드 및 이의 조합을 포함한다. 또한, 첨가되는 pH 조절제의 양은 특별히

제한되지 않는다; 하지만, L-오르니틴 대 pH 조절제의 몰 비는 약 10:90 내지 90:10의 범위에 있을 수 있다. 특정 실시예에서, L-오르니틴 대 pH 조절제의 몰 비는 약 30:70 및 70:30의 범위에 있을 수 있다. 특정 실시예에서, L-오르니틴 대 pH 조절제의 몰 비는 약 40:60 및 60:40의 범위에 있을 수 있다. 특정 실시예에서, L-오르니틴 대 pH 조절제의 몰 비는 약 1:1이다. 특정 실시예에서 상기 pH 조절제를 첨가하여 pH 값을 적어도 약 8.0; 적어도 약 9.0; 또는 적어도 약 9.5로 조절할 수 있다.

[0083] 특정 실시예에서, L-오르니틴 페닐 아세테이트를 제조하는 다른 공정은 L-오르니틴의 알칼리 금속염을 페닐 아세테이트 염과 반응시키는 것을 포함한다. 예를 들어, L-오르니틴 염산염을 페닐 아세테이트 은염 및 용매와 혼합하여 AgCl를 침전시킨 후에 조건적으로 용액으로부터 분리할 수 있다. 또한 공지의 방법을 사용하여 잔류하는 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 분리할 수 있다. 이러한 공정은, 전술한 방법과 대략 동일한 절차와 조건을 사용하여 완수될 수 있다. 예를 들어, L-오르니틴 대 페닐 아세테이트의 몰 비는 10:90 내지 90:10; 30:70 내지 70:30; 40:60 내지 60:40; 또는 약 1:1일 수 있다. 또한, 상기 L-오르니틴 페닐 아세테이트는 용매의 증발, 반용매의 첨가, 및/또는 온도를 낮춤으로써 분리될 수 있다.

[0085] <u>L-오르니틴 페닐 아세테이트의 조성물</u>

[0086] 또한 본 발명은 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물은 유리하게도 적은 양의 무기 염류, 특히 알칼리 금속 염류 및/또는 할로겐화물 염류를 가지기 때문에, 간성뇌증 환자의 경구 및/또는 정맥 내 투여에 특히 적합하다. 또한 상기 조성물들은 다른 염류와 비교하여 유사한 안정성을 나타낸다(예, L-오르니틴 염산염 및 소듐 페닐 아세테이트의 혼합물). 특정 실시예에서, 상기 조성물은 본 발명에 개시된 공정 중의 하나 방법에 의해 수득될 수 있다. 예를 들어, L-오르니틴 벤조에이트를 중간체로서 사용하는 개시된 공정 중 임의의 방법을 통하여 본 발명의 조성물을 제조할 수 있다.

[0087] 특정 실시예에서, 상기 조성물은 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정 형태(예, 본 발명에서 개시된 형태 I, II, III 및/또는 V)를 포함할 수 있다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정형태를 적어도 약 20중량%(바람직하게는 적어도 약 50중량%, 및 더욱 바람직하게는 적어도 약 80중량%)를 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 기본적으로 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정 형태로 구성된다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 형태 I, II, III, 및 V에서 적어도 두 개(예, 둘, 셋 또는 네 개의 형태)의 혼합물을 포함한다.

[0088] 특정 실시예에서, 상기 조성물은 형태 II를 포함한다. 예를 들어, 상기 조성물은 형태 II를 적어도 약 20%; 적어도 약 50%; 적어도 약 90%; 적어도 약 95%; 또는 적어도 약 99%를 포함한다. 예를 들어, 상기 조성물은 또한 형태 I, III, 또는 V을 포함한다. 상기 조성물은 형태 I, II, III 및/또는 V를 적어도 약 20%; 적어도 약 50%; 적어도 약 90%; 적어도 약 95%; 또는 적어도 약 99%를 포함한다.

[0089] L-오르니틴 페닐 아세테이트의 무정형 형태 또한 본 발명의 범위에 속한다. 무정형 형태를 제조하는 다양한 방법이 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, L-오르니틴 페닐 아세테이트의 용액을 진공 하에서 동결건조로 건조시켜 무정형 조성물을 얻을 수 있다. P.C.T. 발명 제WO2007/058634호(영어 공개, 미국 지정)는 본 발명에서 동결건조의 방법을 개시하기 위한 참조문헌이다.

[0090] 상기 조성물은 (만약 존재한다면) 적은 양의 알칼리 및 할로겐 이온 또는 염류, 특히 소듐 및 염화물을 가지는 것이 바람직하다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 알칼리 금속을 약 100 ppm(바람직하게는 약 20 ppm이하, 및 더욱 바람직하게는 약 10 ppm) 이하로 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 나트륨을 약 100 ppm(바람직하게는 약 20 ppm, 및 더욱 바람직하게는 약 10 ppm)이하로 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 할로겐화물을 약 0.1 중량%(바람직하게는 약 0.01 중량%) 이하로 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 염화물을 약 0.1 중량%(바람직하게는 약 0.01 중량%) 이하로 포함한다.

[0091] 본 발명은 알칼리 금속 및 할로겐화물의 감소된 용량으로 인해, 농축된 등장액을 제조하는 데 적합한 조성물을 제공할 수 있다. 예를 들어, 이러한 조성물은 L-오르니틴 염산염 및 소듐 페닐 아세테이트의 혼합물을 투여하는 것에 비해, 정맥내로 용이하게 투여될 수 있다. 특정 실시예에서, L-오르니틴 페닐 아세테이트를 약 45 내지 약 55 mg/mL 함유하는 수용액(바람직하게는 약 50 mg/mL)은 체액과 등장성이다(예, 상기 용액은 약 280 내지 약 330 mOsm/kg 범위의 오스몰랄 농도를 나타낸다).

[0092] 또한 상기 조성물은 L-오르니틴 페닐 아세테이트 조성물을 제조하는 과정에서 형성된 중간염에서 나온 잔류량의 음이온을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 발명에서 개시된 공정 중 일부는 벤조산 또는 이의 염을 가지는 조성물을 산출한다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 적어도 약 0.01 중량% 벤조산 또는 이의 염(바람직하게는 적어

도 약 0.05 중량%, 및 더욱 바람직하게는 약 0.1 중량%)을 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 벤조산 또는 이의 염을 약 3 중량% (바람직하게는 약 1 중량%, 및 더욱 바람직하게는 약 0.5 중량%) 이하로 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 염 또는 이의 산을, 약 0.01 중량% 내지 약 3 중량%(바람직하게는 약 0.1 % 내지 약 1 %)의 범위로 포함하며, 여기서 상기 염은 아세테이트, 아스파테이트, 포르메이트, 옥살레이트, 바이카보네이트, 카보네이트, 바이트레이트, 설페이트, 나이트레이트, 이소니코티네이트, 실리실레이트, 사이트레이트, 타르트레이트, 판토테네이트, 바이타르트레이트, 아스코베이트, 석시네이트, 말리에이트, 젠티시네이트, 퓨마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 파모에이트(예, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)), 또는 포스페이트로부터 선택된다.

[0093] 유사하게도, 아세테이트 중간물을 사용하여 제조된 조성물은 잔류량의 아세트산 또는 아세테이트를 가질 수 있다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 아세트산 또는 아세테이트를 적어도 약 0.01 중량%(바람직하게는 적어도 약 0.05 중량%, 및 더욱 바람직하게는 약 0.1 중량%)를 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 아세트산 또는 아세테이트를 약 3 중량%(바람직하게는 약 1 중량%, 및 더욱 바람직하게는 약 0.5 중량%) 이하로 포함한다.

[0094] 상기 조성물은 적은 양의 은을 포함할 수 있다. 본 발명에서 개시된 예증적 공정 단계는 벤조에이트 은염을 사용하나, 매우 적은 양의 은을 함유하는 조성물을 생성한다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 은을 약 600 ppm (바람직하게는 약 100 ppm, 및 더욱 바람직하게는 약 65 ppm) 이하로 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 은을 적어도 약 10 ppm(대안적으로, 은을 적어도 약 20 또는 25 ppm) 포함한다.

[0095] <u>약학 조성물</u>

[0096] 또한 본 발명의 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 조성물은 대상체(예, 인간)에게 투여되기 위해 제형화될 수 있다. L- 오르니틴 페닐 아세테이트, 및 본 발명에 개시된 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 사용하여 투여용으로 제형화될 수 있다. L-오르니틴 페닐 아세테이트는 약학 분야에서는 통상적으로 사용되는 표준 약학 허용 담체(들) 및/또는 부형제(들)를 사용하여 의약품으로서 제형화될 수 있다. 상기 제형의 정확한 성질은 바람직한 투여 경로를 포함한 몇 가지 인자에 의해 결정된다. 일반적으로는, L-오르니틴 페닐 아세테이트는 경구, 정맥내, 위장내, 피하내, 근육내 또는 복강내 투여용으로 제형화된다.

[0097] 예를 들어, 상기 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제는 5 % 덱스트로즈을 함유하는 물, 일반적인 식염수와 같은 등장액, 또는 물일 수 있다. 고형화된 경구 형태는 활성 화합물과 같이, 희석제(예를 들어, 락토즈, 덱스트로즈, 사카로즈, 셀룰로즈, 옥수수 전분 또는 감자 전분); 윤활제(예를 들어, 실리카, 탈크, 스테아르 산, 마그네슘 또는 칼슘 스테아레이트, 및/또는 폴리에틸렌 글리콜); 결합제(예를 들어, 전분, 아라비아 검, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 카로복시메틸셀룰로즈 또는 폴리비닐 피롤리돈); 붕해제(예를 들어, 전분, 알진산, 알진산 염 또는 전분 글리콜레이트 나트륨염); 비등 혼합물; 색소; 감미제; 습윤제(예를 들어, 레시틴, 폴리소르베이트, 라우릴설페이트); 및 약학 제형에 일반적으로 사용되는 비독성 및 약학적 비활성 물질을 함유할 수 있다. 또한 약학 제조물은, 공지의 방법, 예를 들어, 혼합, 과립화, 타정, 당코팅 또는 막코팅 등의 방법으로 제조될 수 있다.

[0098] 경구용 액체 분산액으로는 시럽, 에멀젼 또는 현탁액을 사용할 수 있다. 상기 시럽은, 담체, 예를 들어, 사카로즈 또는 사카로즈와 글리세린 및/또는 만니톨 및/또는 소르비톨의 혼합액을 포함할 수 있다.

[0099] 상기 현탁액과 에멀젼은 담체, 예를 들어, 천연검, 아가, 알진산 나트륨염, 펙틴, 메틸셀룰로즈, 카르복시메틸셀룰로즈 또는 폴리비닐 알코올을 포함할 수 있다. 근육내 주사용 현탁액 또는 용액은 L-오르니틴 페닐 아세테이트와 더불어, 약학적으로 허용 가능한 담체, 예를 들어, 멸균수, 올리브유, 에틸 올레이트, 글리콜(예를 들어, 프로필렌 글리콜), 및 바람직하게는 적정량의 리도카인 염산염을 포함할 수 있다.

[0100] 상기 약물은 기본적으로 L-오르니틴 페닐 아세테이트 및 약학적으로 허용 가능한 담체로 구성될 수 있다. 상기 약물은 L-오르니틴 및 페닐 아세테이트 외에 다른 아미노산을 실질적으로 포함하지 않는다. 또한 상기 약물은 L-오르니틴 페닐 아세테이트 외에 다른 염류를 실질적으로 포함하지 않는다.

[0101] 경구 제형은 일반적으로 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 약 500 mg 내지 약 100 g의 용량으로 포함한다. 특정 실시예에서 상기 경구 제형은 본 발명에서 개시된 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 약 500 mg 내지 약 50 g의 범위로 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 경구 제형은 알칼리 금속 염류 및 할로겐화물이 실질적으로 포함되어 있지 않다(예를 들어, 알칼리 금속 염류 및 할로겐화물을 미량 함유하는).

[0102] 또한 정맥내 제형은 L- 오르니틴 페닐 아세테이트를 약 500 mg 내지 약 100 g(바람직하게는 약 1 g 내지 약 50

g) 범위의 투여량을 포함할 수 있다. 특정 실시예에서, 상기 정맥내 조성물은 실질적으로 알칼리 금속 염류 및 할로겐화물이 포함되어 있지 않다(예를 들어, 알칼리 금속 염류 및 할로겐화물을 미량 포함하는). 특정 실시예에서, 상기 정맥내 제형은 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 약 5 내지 300 mg/mL(바람직하게는 약 25 내지 200 mg/mL, 및 더욱 바람직하게는 약 40 내지 60 mg/mL)의 농도를 가진다.

[0103] 상기 조성물, 또는 상기 조성물을 포함하는 약물은 봉입 포장될 수 있다. 봉입 포장은 상기 조성물 또는 약물이 습기 및/또는 주위 공기와 접촉하는 것을 감하거나 방지하여 준다. 특정 실시예에서, 상기 포장은 밀폐 봉입을 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 봉입 포장은 진공상태에서 또는 불활성 기체(예, 아르곤)를 사용하여 시행된다. 따라서 포장은 저장된 상기 조성물 또는 상기 조성물을 포함하는 약물의 분해 속도를 저지하거나 늦출 수 있다. 다양한 유형의 봉입 포장은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,560,490호에는 약물용 봉입 포장의 예를 개시하고 있다.

[0105] <u>개선된 밀도를 가지는 조성물</u>

[0106] 본 발명자들은 형태 I을 가지는 조성물(하기 설명)에 충분한 압력을 적용하여 형태 II(하기 설명)로 전이를 유도함으로써 더 큰 밀도를 가지는 조성물을 수득할 수 있다는 것을 발견하였다. 예를 들어, 형태 I 및 II에 3톤의 힘을 90분간 적용하면 각각 1.197 kg/m^3 및 1.001 kg/m^3의 밀도를 나타낸다. 놀랍게도, 이러한 조건에서 형태 I은 형태 II로 전환된다; 따라서, 출발물질로서 상이한 결정 형태에 의해 더 큰 밀도가 얻을 수 있다.

[0107] 따라서 형태 I을 가지는 L-오르니틴 페닐 아세테이트 조성물에 충분한 압력을 적용하여 형태 II로의 전이를 유발하여 상기 조성물의 밀도를 증가시킬 수 있는 방법이 개시된다. 상 변화를 유도하는데 적절한 양의 힘 또는 압력 크기는 상기 힘 또는 압력이 적용되는 시간에 따라 변한다. 따라서 통상의 기술자는 본 발명의 교시에 따라서 상 변화를 유도하는 적절한 양의 압력과 시간을 정할 수 있다. 특정 실시예에서, 적어도 약 1 톤의 힘(바람직하게는 적어도 약 2 톤 및 더욱 바람직하게는 약 3 톤)이 적용된다. 특정 실시예에서, 적어도 약 500 psi의 압력(바람직하게는 적어도 약 1000 psi, 및 더욱 바람직하게는 적어도 약 2000 psi)이 적용된다.

[0108] 압력을 적용하기 위한 시간에는 제한이 없다. 예를 들어, 큰 힘(예, 10톤)을 통상적인 정제-크기 펀치에 적용할 때의 시간은 약 1초 이하 일 수 있다. 특정 실시예에서, 압력을 적용하는 시간은 미리 정해진 시간일 수 있다. 예를 들어, 약 0.1 초; 약 1 초; 적어도 약 1 분; 적어도 약 5 분; 또는 적어도 약 20 분일 수 있다.

[0109] 특정 실시예에서, 상기 조성물은 형태 I을 적어도 약 10 중량% 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 형태 I을 적어도 약 30중량% 포함한다.

[0110] 본 발명자들은 증가된 밀도가 적어도 부분적으로는 형태 I에 존재하는 에탄올 용매화물때문 일 것으로 예상하였다. 상기 용매화물에 압력을 주면, 더 적은 결함을 가진 밀집된 구조(예, 결정입계)를 용이하게 형성할 수 있다. 특정 실시예에서, 용매화물 성분을 가지는 L-오르니틴 페닐 아세테이트 조성물의 밀도를 증가시키는 방법은 상기 조성물에 압력을 충분히 가하여 형태 II로의 전이를 유도하는 것을 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 압력은 적어도 약 500 psi(바람직하게는 적어도 약 1000 psi, 및 더욱 바람직하게는 적어도 약 2000 psi)이다. 특정 실시예에서, 압력 적용 시간은 미리 지정된 시간일 수있다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 용매화물 형태를 적어도 약 10%(바람직하게는 적어도 약 30%, 및 더욱 바람직하게는 적어도 약 50%)를 포함한다.

[0111] 본 발명에서 개시된 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 조성물은, 예를 들어, 결정 형태를 침전시킴으로써 얻어지는 조성물에 비하여 더 큰 밀도를 가진다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 적어도 약 1.1 kg/m^3(바람직하게는 적어도 약 1.15 kg/m^3, 및 더욱 바람직하게는 적어도 약 1.18 kg/m^3)의 밀도를 가진다. 특정 실시예에서, 상기 조성물은 약 1.3 kg/m^3(바람직하게는 약 1.25 kg/m^3,및 더욱 바람직하게는 약 1.22 kg/m^3) 이하의 밀도를 가진다. 특정 실시예에서, 상기 조성물 약 1.2 kg/m^3의 밀도를 가진다.

[0113] <u>L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정형태</u>

[0114] L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정 형태, 특히 결정 형태 I, 형태 II, 형태 III, 및 형태 V가 개시된다. L-오르니틴 페닐 아세테이트는, 특정 실시예에서, 전술한 공정을 사용하여 수득될 수도 있고, 개시된 방법 중 임의의 방법을 사용하여 결정화할 수도 있다.

[0116] <u>형태 I(Form I)</u>

[0117] 결정 형태 I을 형성하는 정확한 조건은 경험적으로 결정될 수도 있고, 실제 적절하다고 확인된 많은 방법을 시

도하는 것도 가능하다.

[0118] 예를 들어, 결정 형태 I은 정해진 조건 하에서, L-오르니틴 페닐 아세테이트를 결정화함으로써 일반적으로 얻어질 수 있다. 예를 들어, 에탄올을 낮은 온도 (예, 4° 또는 -21° C)에서 첨가하여 포화 용액으로부터 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 침전시키는 것이다. 에탄올 첨가 시 결정 형태 I을 생성하는 용액의 종류에는 제한이 없으나, 예를 들어, 사이클로헥사논, 1-프로판올, 디메틸카보네이트, N-메틸피롤리딘 (NMP), 디에틸 에테르, 2-부탄올, 큐멘, 에틸 포르메이트, 이소부틸 아세테이트, 3-네틸-1-부탄올 및 아니솔을 포함한다.

[0119] 상기에 기재된 바에 따라, L-오르니틴 페닐 아세테이트를 제조하는 공정의 맥락에서, 상기 공정은 특정 분리 방법을 이용함으로써 형태 I을 산출할 수 있다. 예를 들어, L-오르니틴 페닐 아세테이트는 저온에서 에탄올을 첨가하여 형태 I을 산출함으로써 분리될 수 있다.

[0120] 결정 형태 I은 하기 실시예에서 상세히 설명되는 다양한 방법을 이용하여 분석하였다. 도 1은 X-선 분말 회절(XRPD)에 의해 분석된 형태 I의 결정 구조를 나타낸다. 전술한 방법으로 수득된 형태 I은 약 4.9°, 13.2°, 17.4°, 20.8° 및 24.4° 2Θ에서 특징적 피크를 나타낸다. L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정 형태는 약 4.9°, 13.2°, 17.4°, 20.8°, 및 24.4° 2Θ에서 선택된 하나 이상의 특징적 피크(예, 하나, 두 개, 세 개, 네 개 또는 다섯 개의 특징적 피크)를 나타낸다.

[0121] 당해 분야에서 주지된 바와 같이, 상이한 기기를 이용하여 X-선 회절 패턴을 측정할 때 결과의 다양성으로 인하여, 2세타(2Θ) 값이 0.2° 내로 일치할 때 (즉, ±0.2°), 피크 위치가 동일하다고 간주한다. 예를 들어, 미국 약전은 10개의 가장 강력한 회절 피크의 각도 세팅이 ±0.2° 내에서 참조물질의 것과 일치하고 그 피크의 상대적 크기가 20% 이상으로 변하지 않는다면, 일치하는 것으로 기술하고 있다. 따라서 본 발명에서도 인용된 위치의 0.2° 내에서의 피크 위치는 동일한 것으로 간주하였다.

[0122] 도 2는 형태 I에 대하여 시차 주사 열량 측정법(DSC)으로 얻은 결과를 나타낸다. 이러한 결과들은 35° C에서의 내온체를 의미하며, 이는 형태 II로의 탈용매화 및/또는 탈수와 연관시킬 수 있다. 약 203° C에서의 제 2 변이는 결정물에 대한 용융점을 나타낸다. 탈용매화 및/또는 탈수 변이의 가능한 존재를 확인하기 위하여 형태 I을 열중량/시차 열량 분석법(TG/DTA)으로 분석하였고, 이를 도 3에 나타내었다. 형태 I은 약 35° C에서 11.28 %의 중량 감소를 나타내며, 상기 결과들은 형태 I이 약 35° C에서 탈용매화 및/또는 탈수 변이를 나타내는 것을 시사한다. 약 203° C의 용융점은 또한 TGA 시험에 의해 확인할 수 있다. 특정 실시예에서, L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정 형태는 시차 주사 열량 측정법에 의해 약 35° C에서 내온체를 가지는 것으로 확인되었다. 특정 실시예에서, L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정 형태는 TGA로 결정시, 약 35° C에서 약 11 %의 중량 감소를 나타낸다. 특정 실시예에서, L-오르니틴 페닐 아세테이트 결정형태는 약 203° C의 용융점을 나타낸다.

[0123] 도 4는 형태 I에 대한 핵자기공명(NMR) 적분 및 화학적 변이를 나타낸다. 상기 적분은 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 존재를 확인한다: 7.5 (방향족 CH), 3.8 (NH_2에 인접한 CH), 3.6 (페닐 아세테이트의 CH_2단위체), 3.15 (NH_2에 인접한 CH_2)및 1.9 (지방족 CH_2단위체) ppm (적분: 5: 1 :2:2:4 양성자; 1.2, 0.25, 0.5, 0.5, 1.0). 아민 양성자 및 하이드록실 양성자는 염 형성의 위치 및 양쪽성 이온 둘 다 에서 양성자 교환으로 인하여 관찰되지 않았다. 한편 도 5는 형태 I에 대한 역동적 증기 흡수(DVS) 결과를 나타내며, 약 0.2 중량%의 물 흡수를 나타낸다. DVA 분석 후 XRPD 결과(미도시)는 형태 I이 상이한 동질이상체로 변환되지 않은 것을 보여주었다. 따라서 형태 I은 비-흡습성이며 다양한 범위의 습도에 걸쳐 안정적인 것으로 확인되었다.

[0124] 40° C/75%RH에서 형태 I의 7일 안정성 연구에 따르면, 형태 II로의 변환은 상기 조건하에서 일어나는 것을 확인하였다. 형태 I은 7일 또는 14일 후에, 진공상태 여부에 관계없이 높은 온도에서(예, 80 또는 120° C) 형태 II로 전환된다. 따라서 형태 I은 준안정성이다.

[0125] 또한 단일 결정 X-선 회절(SXRD)을 사용하여 -20° 및 -123° C에서 형태 I의 구조를 확인하여 표 1 및 표 2에 나타내었다. 표에 나타난 바와 같이, 형태 I은 단위 셀 내에 에탄올 및 물 분자를 가지는 용매화물이다. 특정 실시예에서, L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정 형태는 식 $C_{15}H_{28}N_2O_6$로 표시된다. 일정 실시예에서, L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정 형태는 식 $[C_5H_{13}N_2O_2][C_8H_7O_2]EtOH.H_2O$로 표시된다. 특정 실시예에서, L- 오르니틴 페닐 아세테이트의 결정 형태는 결정 매개 변수가 하기와 대략 동일한 단일 결정 X-선 분광분석을 나타낸다: 단위 셀 규모 a=5.3652(4) Å, b=7.7136(6) Å, c=20.9602(18) Å, α=90°, β=94.986(6)°, γ=90°; 단사정 결정계, 및 $P2_1$ 공간군.

[0126] [표 1] -20° C에서 수집된 형태 I의 결정학적 데이터

Empirical Formula	$C_{15}H_{28}N_2O_6$ or $[C_5H_{13}N_2O_2][C_8H_7O_2]EtOH.H_2O$
Formula Weight	332.39
Crystal System	Monoclinic
Space Group	$P2_1$
Unit Cell Dimensions	a = 5.3652(4) Å α= 90° b = 7.7136(6) Å β= 94.986(6)° c = 20.9602(18) Å γ= 90°
Volume	864.16(12) Å^3
Number of Reflections	1516 (2.5° < θ< 28°)
Density (calculated)	1.277 mg/cm^3

[0127]

[0128] [표 2] -123° C에서 수집된 형태 I의 결정학적 데이터

Empirical Formula	$C_{15}H_{28}N_2O_6$ or $[C_5H_{13}N_2O_2][C_8H_7O_2]EtOH.H_2O$
Formula Weight	332.39
Crystal System	Monoclinic
Space Group	$P2_1$
Unit Cell Dimensions	a = 5.3840(9) Å α= 90° b = 7.7460(12) Å β= 95.050(12)° c = 21.104(4) Å γ= 90°
Volume	876.7(3) Å^3
Number of Reflections	1477 (2.5° < θ< 18°)
Density (calculated)	1.259 mg/cm^3

[0129]

[0131] <u>형태 II(Form II)</u>

[0132] 결정 형태 II를 형성하는 정확한 조건은 경험적으로 결정될 수도 있고, 실제 적절하다고 확인된 많은 방법을 시도하는 것도 가능하다.

[0133] 예를 들어, 결정 형태 II는 지정된 조건 하에서, 일반적으로 얻어질 수 있다. 예를 들어, 결정 형태 II는 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 포화 유기 용액을 증발시킴으로써 제조될 수 있다. 형태 II를 얻는 데 사용될 수 있는 유기 용액의 종류에는 제한이 없으나, 예를 들어 에탄올, 아세톤, 벤조니트릴, 디클로로메탄(DCM), 디메틸설폭사이드(DMSO), 에틸 아세테이트(EtOAc), 아세토니트릴(MeCN), 메틸 아세테이트(MeOAc), 니트로메탄, 터트-부틸 메틸 에테르(TBME), 테트라하이드로퓨란 및 톨루엔을 포함한다. 다른 용매는 형태 I 및 II의 혼합물을 산출할 수 있고, 1,4 디옥산, 1-부탄올, 사이클로헥산, IPA, THF, MEK, MeOAc 및 물을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0134] 또한 형태 II는 IPA와 같이 L-오르니틴 페닐 아세테이트에 대한 반용매를 첨가함으로써 포화 유기용액으로부터 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 침전시킴으로써 수득될 수 있다. 형태 II는 넓은 범위의 온도(예, 실온, 4° C, 및 -21° C)에 걸쳐 침전될 수 있다. 포화된 유기 용액에 대한 적절한 용매의 종류에는 제한이 없으나, 예를 들어 사이클로헥사논, 1-프로판올, 디메틸 카보네이트, N-메틸피롤리돈(NMP), 디이소프로필 에테르, 디에틸 에테르, 에틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드(DMF), 2-부탄올, 큐멘, 이소부틸 아세테이트, 3-메틸-1-부탄올, 및 아니솔을 포함한다. 대안적으로, 기재된 동일한 용매(예, 사이클로헥사논)를 사용하여 L-오르니틴 페닐 아세테이트

의 용액을 형성할 수 있도 있고, 또한 형태 II는 실온에서 에탄올을 첨가함으로써 침전시킬 수 있다. 또 다른 예로, 형태 II는 기재된 유기 용매를 이용하여 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 슬러리를 형성하고 25° 및 40° C 간의 온도를 4시간마다 약 18 주기(또는 72시간) 순환시킴으로써 수득될 수도 있다.

[0135] 따라서, 상기 개시된 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 제조하는 공정의 맥락에서, 상기 공정은 특정 분리 방법을 이용함으로써 형태 II를 산출할 수 있다. 예를 들어, L-오르니틴 페닐 아세테이트는 IPA를 첨가하거나 유기 용매를 증발시켜 형태 II를 산출함으로써 수득될 수 있다.

[0136] 도 6은 XRPD에 의해 분석된 형태 II의 결정성 구조를 나타낸다. 전술한 방법에 의해 수득될 수 있는 형태 II는 대략 6.0° , 13.9° , 14.8° , 17.1° , 17.8° 및 24.1° 2Θ에서 특징적 피크를 나타낸다. 특정 실시예에서, L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정 형태는 대략 6.0° , 13.9° , 14.8° , 17.1° , 17.8° 및 24.12° 2Θ로부터 선택되는 하나 이상의 특징적 피크(예, 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯 또는 여섯 개의 특징적 피크)를 가진다.

[0137] 도 7은 형태 II에 대하여 시차 주사 열량 측정법(DSC)으로 얻은 결과를 나타낸다. 상기 결과들은 약 202° C의 용융점을 나타내며, 이는 형태 I의 용융점과 거의 동일하다. 상기 결과는 형태 I이 약 35° C 이상으로 가열될 때 형태 II로 변환되는 것을 의미한다. 형태 II는 또한 도 8에 나타난 바와 같이, TG/DTA를 사용하여 분석하였을 때 잔류 용매와 연관되어 약 9.7% 중량 감소를 나타내고 있다. 또한 약 202° C의 용융점은 TGA 방법으로도 확인할 수 있다. 특정 실시예에서, L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정 형태는 약 202° C의 용융점을 나타내는 것을 확인하였다.

[0138] 40° C/75%RH에서 형태 II의 7일 안정성 연구는 관측할 수 있는 상 변화를 확인하는 데 실패하였다. 형태 II는 14일 동안 높은 온도, 다양한 pH 값, UV 광 또는 산소에 노출 되었을 때 안정하였다. 상기 결과를 통하여 형태 II는 매우 안정한 형태인 것을 확인하였다.

[0139] 도 9는 형태 II에 대한 핵자기공명(NMR) 적분 및 화학적 변이를 나타낸다. 상기 적분은 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 존재를 확인한다: 7.5 (방향족 CH), 3.8 (NH_2에 인접한 CH), 3.6 (페닐 아세테이트의 CH_2단위체), 3.15 (NH_2에 인접한 CH_2)및 1.9 (지방족 CH_2단위체) ppm (적분: 5: 1 :2:2:4 양성자; 7.0, 1.4, 2.9, 3.0, 5.9). 아민 양성자 및 하이드록실 양성자는 염 형성의 위치 및 양쪽성 이온 둘 다 에서 양성자 교환으로 인하여 관찰되지 않았다. 도 10은 형태 II에 대한 역동적 증기 흡수(DVS) 결과를 나타내며, 약 0.3 중량%의 물 흡수를 보인다. DVA 분석 후의 XRPD 결과(미도시)는 형태 II가 상이한 동질이상체로 변화되지 않은 것을 확인하였다. 상기 결과들을 통하여, 형태 II는 비-흡습성이며 다양한 범위의 습도에 걸쳐 안정인 것을 확인하였다.

[0140] 또한 단일 결정 X-선 회절(SXRD)을 사용하여 23 및 -123° C에서 형태 II의 구조를 분석하여, 그 결과를 표 3 및 표 4에 나타내었다. 표에 나타난 바와 같이, 형태 II는 무정형으로 형태 I과 상이하다. 특정 실시예에서, L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정 형태는 식 $C_{13}H_{20}N_2O_4$로 표시된다. 특정 실시예에서, L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정 형태는 식 $[C_5H_{13}N_2O_2][C_8H_7O_2]$로 표시될 수 있다. 특정 실시예에서, L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정 형태는 결정 매개 변수가 하기와 대략 동일한 단일 결정 X-선 분광분석을 나타낸다: 단위 셀 규모 a = 6.594(2) Å, α= 90° , b = 6.5448(18) Å, β= 91.12(3)° , c = 31.632(8) Å, γ= 90° ; 단사정 결정계; $P2_1$ 공간군.

[0141] [표 3] -23° C에서 수집된 형태 II의 결정학적 데이터

Empirical Formula	$C_{13}H_{20}N_2O_4$ or $[C_5H_{13}N_2O_2][C_8H_7O_2]$
Formula Weight	268.31
Crystal System	Monoclinic
Space Group	$P2_1$
Unit Cell Dimensions	a = 6.594(2) Å α= 90° b = 6.5448(18) Å β= 91.12(3)° c = 31.632(8) Å γ= 90°
Volume	1364.9(7) $Å^3$
Number of Reflections	3890 (3° < θ < 20.5°)
Density (calculated)	1.306 mg/cm^3

[0142]

[0143] [표 4] -123° C에서 수집된 형태 II의 결정학적 데이터

Empirical Formula	$C_{15}H_{28}N_2O_6$ or $[C_5H_{13}N_2O_2][C_8H_7O_2]$
Formula Weight	332.39
Crystal System	Monoclinic
Space Group	$P2_1$
Unit Cell Dimensions	a = 5.3652(4) Å α= 90° b = 7.7136(6) Å β= 94.986(6)° c = 20.9602(18) Å γ= 90°
Volume	864.16(12) $Å^3$
Number of Reflections	1516 (2.5° < θ< 28°)
Density (calculated)	1.277 mg/cm^3

[0144]

[0146] <u>형태 III(Form III)</u>

[0147] 결정 형태 III을 형성하는 정확한 조건은 경험적으로 결정될 수도 있고, 실제 적절하다고 확인된 많은 방법을 시도하는 것도 가능하다.

[0148] 예를 들어, 결정 형태 III은 아세톤과 물의 혼합물(예, 동일한 부분 부피의 아세톤과 물)의 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 포화 용액을 약 -21° C 온도에 위치시킴으로써 수득될 수 있다. 또한, 2-부탄올의 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 포화 용액에 IPA를 첨가함으로써 실온에서 형태 III을 생성할 수 있다. 예를 들어, 형태 III은 약 -21° C의 저온에서 이소부틸 아세테이트의 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 포화용액에 IPA를 첨가함으로써 수득될 수 있다.

[0149] 따라서, 상기 개시된 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 제조하는 공정의 맥락에서, 상기 공정은 특정 용매 및 분리 방법을 이용함으로써 형태 III을 생성할 수 있다. 예를 들어, L-오르니틴 페닐 아세테이트는 아세톤과 물의 혼합물 내에서 형성시킨 후에 약 -21° C의 냉동 환경에 두어 형태 III을 수득할 수 있다.

[0150] 도 11은 XRPD로 분석한 형태 III의 결정 구조를 나타낸다. 전술한 방법으로 수득될 수 있는 형태 III은 대략 5.8° , 14.1° , 18.6° , 19.4° , 22.3° 및 24.8° 2Θ에서 특징적 피크를 나타낸다. 특정 실시예에서, L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정 형태는 대략 5.8° , 14.1° , 18.6° , 19.4° , 22.3° 및 24.8° 2Θ로부터 선택되는 하나 이상의 특징적 피크(예, 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯 또는 여섯 개의 특징적 피크)를 가진다.

[0151] 도 12는 형태 III에 대하여 시차 주사 열량 측정법(DSC)으로 얻은 결과를 나타낸다. 상기 결과들은 형태 III의 용융점은 약 203° C이며, 이는 형태 I 및 형태 II의 용융점과 대략 동일하다. 또한, 형태 III은 약 40° C에서 내온체를 나타낸다. 형태 III은 또한 도 13에 나타난 바와 같이, TG/DTA를 사용하여 분석할 경우 용융점 이하에서는 유의할만한 중량 감소를 보이지 않는다. 또한 약 203° C의 용융점은 TGA 시험으로 확인할 수 있다. 특정

실시예에서, L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정 형태는 약 203° C의 용융점을 나타낸다. 특정 실시예에서, L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정형태는 시차 주사 열량 측정법에 의해서 약 40° C에서 내온체를 가지는 것으로 확인되었다. 특정 실시예에서, L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정 형태는 무정형이다.

[0152] 40° C/75%RH에서 형태 III의 7일 안정성 연구에 따르면, 상기 조건하에서 형태 II로의 변환이 일어났다. 반대로, 형태 II는 7일 또는 14일 후에, 진공상태 여부에 관계없이 고온에서 안정하다. 상기 결과를 통하여, 형태 III은 준안정성이나 형태I 보다는 안정한 것을 확인하였다.

[0153] 도 14는 형태 III에 대한 핵자기공명(NMR) 적분 및 화학적 변이를 나타낸다. 상기 적분은 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 존재를 확인한다: 7.5 (방향족 CH), 3.8 (NH_2에 인접한 CH), 3.6 (페닐 아세테이트의 CH_2단위체), 3.15 (NH_2에 인접한 CH_2)및 1.9 (지방족 CH_2단위체) ppm (적분: 5: 1 :2:2:4 양성자; 4.2, 0.8, 1.7, 1.7, 3.0). 아민 양성자 및 하이드록실 양성자는 염 형성의 위치 및 양쪽성 이온 둘 다 에서 양성자 교환으로 인하여 관찰되지 않았다. 도 15는 형태 III에 대한 역동적 증기 흡수(DVS) 결과를 나타내며, 약 2.0 중량%의 물 흡수를 보인다. DVA 분석 후에 XRPD 결과(미도시)를 통해 형태 III이 상이한 동질이상체로 변화되지 않은 것을 확인한다. 형태 III은 형태 I 및 II에 비하여 물 흡수율은 높으나, 여전히 비-흡습성이며 다양한 범위의 습도에 걸쳐 안정인 것을 확인하였다.

[0155] <u>형태 V(Form V)</u>

[0156] 결정 형태 V를 형성하는 정확한 조건은 경험적으로 결정될 수도 있고, 실제 적절하다고 확인된 많은 방법을 시도하는 것도 가능하다.

[0157] 예를 들어, 결정 형태 V는 사이클로 헥사논의 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 포화 용액을 약 -21° C 냉각된 온도 환경에 위치시킴으로써 얻어질 수 있다. 예를 들어, 상기와 동일한 포화 용액에서 용매를 증발시킴으로써 형태 V를 생성할 수 있다.

[0158] 형태 V는 디이소프로필 에테르를 용매로서 사용하는 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 포화용액으로부터 형성된다. 예를 들어, 약 1:2의 디이소프로필 에테르 및 IPA 용매 비율을 함유하는 포화용액을 약 4° C의 냉각 온도에 두었을 때 형태 V를 산출하게 된다. 또한 디이소프로필 에테르 용매만을 포함하는 용액을 약 -21° C의 냉각 온도에 두었을 때 형태 V를 생성할 수 있다.

[0159] 도 16은 XRPD로 분석한 형태 V의 결정 구조를 나타낸다. 전술한 방법으로 수득될 수 있는 형태 V는 대략 13.7° , 17.4° , 19.8° , 20.6° 및 23.7° 2Θ에서 특징적 피크를 나타낸다. 특정 실시예에서, L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정 형태는 대략 13.7° , 17.4° , 19.8° , 20.6° 및 23.7° 2Θ 로부터 선택되는 하나 이상의 특징적 피크(예, 하나, 둘, 셋, 넷, 또는 다섯 개의 특징적 피크)를 가진다.

[0160] 도 17은 형태 V에 대하여 시차 주사 열량 측정법(DSC)으로 분석한 결과를 나타낸다. 상기 결과를 통해 형태 V의 용융점은 약 196° C이며, 이는 다른 형태들의 용융점보다 낮다. 또한, 형태 V는 약 174° C에서 내온체를 나타낸다. 형태 V는 또한 도 18에 나타난 바와 같이, 열중량 분석법(TGA)을 사용하여 분석할 경우 용융점 이하에서는 유의할만한 중량 감소를 보이지 않았다. 따라서 형태 V는 무정형인 것을 확인하였다. 약 196° C의 용융점은 또한 TGA 시험으로 확인할 수 있다. 특정 실시예에서, L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정 형태는 약 196° C의 용융점을 나타낸다. 특정 실시예에서, L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정 형태는 시차 주사 열량 측정법에 의해서 약 174° C에서 내온체를 가지는 것을 확인하였다. 특정 실시예에서, L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정 형태는 무정형이다.

[0161] 도 19는 형태 V에 대한 핵자기공명(NMR) 적분 및 화학적 변이를 나타낸다. 상기 적분은 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 존재를 확인한다: 7.5 (방향족 CH), 3.8 (NH_2에 인접한 CH), 3.6 (페닐 아세테이트의 CH_2단위체), 3.15 (NH_2에 인접한 CH_2)및 1.9 (지방족 CH_2단위체) ppm (적분: 5: 1 :2:2:4 양성자; 4.2, 0.8, 1.7, 1.7, 3.0). 아민 양성자 및 하이드록실 양성자는 염 형성의 위치 및 양쪽성 이온 둘 다 에서 양성자 교환으로 인하여 관찰되지 않았다. 한편 도 19는 형태 V에 대한 역동적 증기 흡수(DVS) 결과를 나타내며, 약 0.75 중량%의 물 흡수를 보인다. DVA 분석 후의 XRPD 결과(미도시)는 형태 V가 형태II로 전환되나 화학적 조성은 변하지 않는다는 것을 확인하였다. 상기 결과들을 통하여 형태 V은 비-흡습성이나 다양한 범위의 습도에 걸쳐 안정적이지 않은 것을 확인하였다.

[0162] 40° C/75%RH에서 형태 V의 7일 안정성 연구에 따르면, 상기 조건하에서 형태 II로의 변환이 일어났다; 하지만,

화학적 조성은 변하지 않았기 때문에 형태 III은 준안정성인 것을 확인하였다.

[0164] <u>간 대상부전 또는 간성뇌증을 치료하는 방법</u>

[0165] L-오르니틴 페닐 아세테이트, 및 본 발명에서 개시된 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 상기 조성물들 중 임의의 것을 대상체에 투여하여 간 대상부전 또는 간성뇌증의 발병을 치료하거나 개선시킬 수 있다. 따라서, L-오르니틴 페닐 아세테이트는 대상체, 예를 들어, 급격한 악화 (precipitating event)후 만성 간질환을 앓고 있는 대상체의 상태를 향상시키는 데 투여될 수 있다. 다른 예로서, L-오르니틴 페닐 아세테이트를 투여하여 간 대상부전 또는 간성뇌증의 발병을 막거나 지연시킬 수 있다.

[0166] 간성뇌증을 치료하기 위해, L-오르니틴 페닐 아세테이트를 조합하여 대상체에 투여할 수 있다. L-오르니틴 페닐 아세테이트를 투여하여 간성뇌증 환자의 상태를 개선시킬 수 있다. L-오르니틴 페닐 아세테이트를 투여하여 간성뇌증과 관련된 증상을 완화시킬 수 있다. L-오르니틴 페닐 아세테이트를 투여하여 간성뇌증을 퇴치할 수 있다. L-오르니틴 페닐 아세테이트를 투여하여 간성뇌증의 위험에 처해진 사람에서 초기 간성뇌성의 가능성을 예방하거나 감소시킬 수 있다. L-오르니틴 페닐 아세테이트를 투여하여 간성뇌증의 위험에 처해진 사람에서 초기 간성뇌증의 정도를 완화시킬 수 있다. L-오르니틴 페닐 아세테이트를 투여하여 간성뇌성의 위험에 처해진 사람에서 초기 간성뇌성을 지연시킬 수 있다.

[0167] 간 대상부전 및 간성뇌증의 발전은 보통 “급격한 악화(precipitating events)" (또는 “급성 발병”)을 포함한다. 이러한 급격한 악화는 위장관 출혈, 감염 (패혈증), 문정액 혈전증 및 탈수를 포함한다. 그러한 급성 발병의 개시는 입원으로 이어진다. 환자는 이러한 급성 발병들의 하나 또는 복합 상태를 겪을 수 있다.

[0168] 급성 발병을 가진 또는 의심되는 개체는 본 발명에 따라서 L-오르니틴 페닐 아세테이트로 처리하여 간을 대상부전 상태로 진행할 가능성을 예방하거나 감소시킬 수 있다. 결론적으로, L- 오르니틴 페닐 아세테이트는 간성뇌증과 같은 간 대상부전의 의학적 결과의 가능성을 예방하거나 감소시킬 수 있다. L-오르니틴 페닐 아세테이트를 사용하여 간 기능을 보존할 수 있다. L-오르니틴 페닐 아세테이트을 사용하는 것은 따라서, 간질환 환자의 생명을 연장시킬 수 있다. 일 실시예에서, 위장관 출혈의 대사 결과, 예를 들어, 출혈 후 기간에서, 고암모니아혈증, 저이소루이신혈증(hypoisoleucemia) 및 감소된 단백질 합성 등이 예방된다.

[0169] 일반적으로, 대상체의 치료는 급격한 악화 (급성 발병) 개시 또는 의심되는 개시 후 가능하면 빨리 시작된다. 바람직하게는, 대상체의 치료는 반복된 급성 발병 전에 시작하는 것이다. 더욱 바람직하게는, 대상체의 치료는 첫번째 급성 발병 후에 시작한다. 따라서, 특정 실시예에서, L-오르니틴 페닐 아세테이트으로 치료되는 대상체는 급격한 악화 (급성 발병)의 개시 또는 의심되는 개시가 일어난 것으로 확인되는 것이다. 치료는 일반적으로 급성 발병의 시작 후에 즉각적으로 주어진다. 급성 발병 또는 의심되는 급성 발병의 증상(들)이 검출된 후, 즉 의사, 준의료자 또는 간호사와 같은 의료종사자에 의해 진단된 후, 치료가 시작될 수 있다. 대상체가 입원시 치료를 시작할 수 있다. 급성 발병 또는 의심되는 급성 발병의 증상(들)이 검출된 후 6 시간, 3 시간, 2 시간 또는 1 시간 내에 치료를 시작할 수 있다. 그러므로 대상체의 치료는 급성 발병 또는 의심되는 급성 발병의 증상(들)이 검출된 후 1 시간 내지 48 시간, 예를 들어, 1 내지 36 시간 또는 1 내지 24 시간에 시작될 수 있다.

[0170] 급성 발병 또는 의심되는 급성 발병의 증상(들)이 검출된 후 최대 8 주간, 예를 들어, 최대 6 주간, 최대 4 주간 또는 최대 2 주간 동안 치료할 수 있다. 따라서, 급성 발병 또는 의심되는 급성 발병의 증상(들)이 검출된 후 최대 48 시간, 예를 들어, 최대 36 시간 또는 최대 24 시간 동안 치료할 수 있다. 일반적으로, 치료는 급성 악화로부터 회복이 명백히 나타나는 시간까지 수행된다.

[0171] L-오르니틴 페닐 아세테이트는 또한 고암모니아혈증을 치료하거나 개선하는 데 사용될 수 있다. 따라서, 혈액내 과도한 암모니아 수준을 가지는 것으로 확인된 환자 또는 혈액내 과도한 암모니아 증상을 나타내는 환자에게 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 투여할 수 있다. 또한, L-오르니틴 페닐 아세테이트를 첨가하여 고암모니아혈증의 위험을 감소시킬 수 있다. 특정 실시예에서, L-오르니틴 페닐 아세테이트는, 정해지지 않은 시간 동안 매일 투여될 수 있다. 예를 들어, 일일 용량을, 환자 일생 동안 또는 의사가 환자가 고암모니아혈증에 대한 위험을 더 이상 나타내지 않는다고 확증할 때까지, 투여할 수 있다. 특정 실시예에서, 치료적 유효량의 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 투여하여 고암모니아혈증의 위험을 감소시킨다. 특정 실시예에서, 치료적 유효량의 L- 오르니틴 페닐 아세테이트를 경구적으로 투여하여 고암모니아혈증을 예방한다.

[0172] 본 발명의 다른 측면은 L-오르니틴 페닐 아세테이트 약제학적 유효량을 개체에 투여하는 방법을 제공한다. 본 발명에서 개체란 질병의 치료를 필요로 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로는 인간, 또는 비-인간인 영장류, 생쥐(mouse), 쥐(rat), 개, 고양이, 말, 및 소 등의 포유류를 의미한다. 또한, 본 발명에서 약제학적

유효량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설율, 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양하게 조절될 수 있음은 당업자에게 명백하다. 예를 들어, Fingl 등. 1975, "The Pharmacological Basis of Therapeutics." 이것은 전체로서, 특히 Ch. 1, p.1을 본 발명에서 참조한다. 바람직한 결과에 필요한 투여량인, 유효 투여량의 결정은 통상적인 약학적 방법을 사용하여 당해분야의 기술자에 의해 완수될 수 있다. 통상적으로, 생성물을 인간 임상 적용하는 것은 처음에는 적은 투여 수준으로 개시하지만, 투여량이 바람직한 효과가 달성될 때까지 증가된다. 대안적으로, 시험관 내 연구에서 허용되는 것을 사용하여, 확립된 약학적 방법으로써, 본 발명에 의해 확인된 상기 조성물들의 유효 투여량 및 투여 경로를 확립할 수 있다.

[0173] L-오르니틴 페닐 아세테이트의 전형적인 투여량은 약 0.02 내지 약 1.25 g/체중 kg (바람직하게는 약 0.1 내지 약 0.6 g/체중kg) 범위이다. 그러므로, 투여량은 약 500 mg 내지 약 50 g (바람직하게는 약 5 g 내지 약 40 g, 및 더욱 바람직하게는 약 10 g 내지 약 30 g) 범위이다.

[0174] 단일 일일 투여량이 투여될 수 있다. 대안적으로, 다중 투여분, 예를 들어, 두 번, 세 번, 네 번 또는 다섯 번으로 투여될 수 있다. 그러한 다중 투여는 한 달 또는 이 주일 또는 일 주일에 걸쳐서 투여될 수 있다. 특정 실시예에서, 단일 투여분 또는 다중 투여분, 예를 들어, 2, 3, 4 또는 5 회 투여량이 매일 투여될 수 있다.

[0176] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0178] **[실시예]**

[0179] <u>X-선 분말 회절 (XRPD)</u>

[0180] 시료를 4° 및 50° 2Θ 사이에서 스캐닝하면서, XRPD 분석을 Bruker D8 어드밴스 또는 Seimens D5000 상에서 수행하였다. Bruker D8 장치를 사용하는 실시예에서, 약 5 mg의 시료를 XRPD가 영점 백그라운드인 단일 96 웰 시료 홀더상에서 가볍게 압축하였다. 다음 상기 시료를 전송모드의 Bruker D8-Discover 회절분석기에 적재하고 하기 실험 조건하에서 분석하였다.

[0181] 작동기기 D8-Discover

[0182] 원 데이터 출처 BRUKER-binary V3 (.RAW)

[0183] 주사 축 Gonio

[0184] 출발 위치 [° 2Θ.] 4.0000

[0185] 종결 위치 [° 2Θ.] 49.9800

[0186] 스텝 크기 [° 2Θ.] 0.0200

[0187] 주사 스텝 시간 [s] 39.1393

[0188] 주사 유형 연속

[0189] 오프셋 [° 2Θ.] 0.0000

[0190] 발산 슬릿 유형 고정

[0191] 발산 슬릿 크기 [°] 2.0000

[0192] 시료 길이 [mm] 10.00

[0193] 수납 슬릿 크기 [mm] 0.1000

[0194] 측정 온도 [^{0}C] 25.00

[0195] 양극 물질 Cu

[0196] K-알파 1 [Å] 1.54060

[0197] K-알파2 [Å] 1.54443

[0198] K-베타 [Å] 1.39225

[0199] K-A2 / K-A1 비율 0.50000

[0200] 발전기 세팅값 40 mA , 40 kV

[0201] 회절분석기 유형 미지

[0202] 회절분석기 수 0

[0203] 고니오미터 반경 [mm] 250.00

[0204] 초점 거리-발산 슬릿 [mm] 91.00

[0205] 입사광 단색화장치 없음

[0206] 회전 없음

[0207] Seimens D5000 장치를 사용하는 실시예에서, 약 5 mg의 시료를 얇은 층의 지지 그리스를 포함하는 유리 슬라이드 상에 가볍게 압축하였다. 다음, 하기 실험 조건을 사용하여, 회전시키면서, 시료을, 반사 방식으로 운행하는 Seimens D5000 회절분석기에 적재하고 분석하였다.

[0208] 원 데이터 출처 Siemens-binary V2 (.RAW)

[0209] 출발 위치 [° 2Θ.] 3.0000

[0210] 종결 위치 [° 2Θ.] 50.000

[0211] 스텝 크기 [° 2Θ.] 0.0200

[0212] 주사 스텝 시간 [s] 0.8

[0213] 주사 유형 연속

[0214] 오프셋 [° 2Θ.] 0.0000

[0215] 발산 슬릿 유형 고정

[0216] 발산 슬릿 크기 [°] 1.0000

[0217] 시료 길이 [mm] 다양

[0218] 수납 슬릿 크기 [mm] 0.2000

[0219] 측정 온도 [° C] 20.00

[0220] 양극 물질 Cu

[0221] K-알파1 [Å] 1.54060

[0222] K-알파2 [Å] 1.54443

[0223] K-베타 [Å] 1.39225

[0224] K-A2 / K-A1 비율 0.50000 (공칭)

[0225] 발전기 세팅 40 mA, 40 kV

[0226] 회절분석기 유형 d5000

[0227] 회절분석기 수 0

[0228] 고니오미터 반경[mm] 217.50

[0229] 입사광 단색화장치 없음

[0230] 회절빔 단색화장치 (Graphite)

[0231] 회전 실행

[0233] <u>단일 결정 X-선 회절(SXRD)</u>

[0234] Mo-Kα 광으로 작동하는 Bruker Smart Apex 회절분석기를 사용하여 모든 측정을 수행하였다. 별다른 언급이 없

으면, 데이터는 2Θ 및 φ의 세 개 개별 세팅에서 수집한 60 ω-스캔 10s 이미지에서 얻었다.

[0236] 시차 주사 열량 측정법(DSC)

[0237] 약 5 mg의 시료를 알루미늄 DSC 팬에 놓고 관통된 알루미늄 뚜껑으로 봉입하였다 (비-밀폐식으로). 다음 상기 시료 팬을 Seiko DSC6200 (냉각기 구비)에 적재하고, 냉각하고 25^{0}C에서 유지하였다. 일단 안정한 열유동 반응이 얻어지면, 시료와 대조군을 10 ^{0}C/분의 주사 속도로 250^{0}C로 가열하고, 결과된 열 유동 반응을 관찰하였다. 분석전에, 상기 기기를 인듐 대조 표준물을 사용하여 온도 및 열-유동 검량하였다. 열적 사건의 온도가 개시 온도로 인용되는 Muse 측정 소프트웨어를 제조자의 지침대로 측정하여 시료 분석을 수행하였다.

[0239] 열중량/시차 열량 분석(TG/DTA)

[0240] 약 5 mg의 시료를 알루미늄 팬에 칭량하고 동시 열중량/시차 열량분석기(DTA)에 적재하고 실온에서 유지하였다. 다음, 상기 시료를 10 ° C/분의 속도로 25 ^{0}C에서 300 ^{0}C로 가열하고 이 시간 동안 시료 중량 변화를 임의의 열적 사건(DTA)과 함께 관찰하였다. 질소를 정화 가스로서 20 cm^3/분의 유동 속도로 사용하였다. 분석 전에, 상기 기기를, 100 mg 대조 중량 및 인듐 대조 표준물을 사용하여 각각 중량 및 온도 검량하였다.

[0242] 역동 증기 흡수(DVS)

[0243] 약 10 mg 시료를 와이어-메쉬 증기 흡수 천칭 팬에 놓고 Scientific and Medical Systems (SMS) 제품인 DVS-I 역동 증기 흡수 천칭에 적재하였다. 다음 더 이상의 중량 변화가 기록되지 않을 때까지 0% 습도 환경을 유지하여 시료를 건조하였다. 다음 시료를 10% 증가분으로, 0 - 90% 상대 습도 (RH) 증가를 수행하는 데, 안정한 중량이 얻어질 때까지 (99.5% 단계 완수) 각 단계에서 시료를 유지한다. 흡수 사이클이 완료된 후, 다음 시료를 동일한 방식으로 건조시킨다. 흡수/탈수 사이클 동안 중량 변화를 도식화하여, 시료의 흡습 성질을 결정한다.

[0245] ^{1}H 핵자기공명(NMR)

[0246] ^{1}HNMR을 Bruker AC200 상에서 수행하였다. 각 시료의 NMR을 d-H_2O에서 수행하였고, 각 시료를 약 5 mg 농도로 준비하였다. L-오르니틴 벤조에이트 및 L-오르니틴 페닐 아세테이트에 대한 NMR 스펙트럼을 도 21 및 22에 각각 나타내었다.

[0248] 용해도 추정

[0249] 약 25 mg의 시료를 바이얼에 놓고 적절한 용매 시스템을 5 배 부피 증가분으로 첨가하였다. 각 첨가 간에, 혼합물을 용해에 대하여 점검하고, 아무런 용해가 없으면, 혼합물을 50 ^{0}C로 가온하고 다시 점검하였다. 이러한 과정을 용해가 관찰될 때까지 또는 용매의 100 배 부피가 첨가될 때까지 계속하였다.

[0251] HPLC 용해도 결정

[0253] 각 용매의 슬러리를 제조하고 시료를 약 48 시간 동안 25° C에서 진탕하였다. 다음 각 시료를 필터를 통해 수거하고, 여과물을 HPLC 바이얼로 옮겨 분석하였다. 데이터로부터, 각 용매에 대한 L-오르니틴 페닐 아세테이트 용해도를 결정하였다.

[0255] 온도 사이클링 실험

[0256] 용해도 추정으로부터 얻어진 정보를 이용하여,24 개 선택된 용매 시스템에서 시료 슬러리를 만들었다. 이 슬러리를 40 ^{0}C또는 25° C에서 4 시간 사이클로 72 시간동안 순환시켰다. 고형물을 명백한 열화 징후 (예, 색깔 변화)를 육안으로 점검하고, 열화되지 않았으면, 여과하여 분리하였다. 고형물을 분석전에 주위 조건에서 약 24 시간 동안 건조시켰다.

[0258] 충돌 냉각(Crash Cooling) 실험

[0259] 시료를 함유한 상기 24개의 선택된 용매 시스템에 함유된 시료의 포화 용액을 4° C 및 -21 ^{0}C환경에서 약 48 시간 두어 충돌 냉각 실험을 수행하였다. 임의의 고형 물질을 회수하고 고형물을 분석전에 주위 환경에서 약 24 시간 주위 온도에서 건조시켰다.

[0261] 증발 실험

[0262] 시료가 포화용액을 주위 조건에서 자유롭게 증발시킴으로써 증발 실험을 수행하였다. 다음 고형물질을 물질이 증발되어 건조된 후 회수하고 분석하였다.

[0264] <u>반용매 첨가 실험</u>

[0265] 반용매를 시료의 포화 용액에 첨가함으로써 반용매 첨가 실험을 수행하였다. 더 이상의 침전이 없을 때까지 첨가를 계속하였고, 시료를 24 시간 동안 여러 온도로 조정하였다: 높은 온도, 주위 온도, 4° C 또는 -21° C. 다음, 고형물을 분리하고, 분석전에 주위 환경에서 24 시간동안 건조시켰다.

[0267] <u>편광 현미경(PLM)</u>

[0268] 고해상도 라이카 카메라 및 이미지 캡쳐 소프트웨어 (Firecam V.1.0)을 구비한 Leica Leitz DMRB 편광 광학 현미결을 사용하여 결정성의 존재 (복굴절)를 결정하였다. 별다른 언급이 없는 한 모든 이미지는 10x 대물렌즈를 사용하여 기록되었다.

[0270] <u>은 분석</u>

[0271] 모든 은 분석은 Agilent 7500ce ICP-MS 상에서 수행하였다.

[0273] <u>고유 용해 속도</u>

[0274] 약 100 mg의 각 형태를 다이 (직경 12 mm)에 놓고 다이를 수압 압축기에서 약 2 분간 5 톤의 압력하에서 압축함으로써 디스크로 압축하였다. 패들을 사용하여 매체를 교반하는 용해 기기 Sotax AT7를 사용하여 EP2 및 USP2로 확인하였다. 각 형태는 정지 디스크 상태에서 (예, 디스크를 시간=0 초에서 첨가하고 매체의 바닥까지 떨어지도록 하였다) 하기 pH 조건 하에서 실험하였다; 1.0, 4.5 및 6.7. 매체의 1 cm^3분량을 시간 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 및 120 초에서 용해 용기로부터 추출하고 API 농도에 대하여 HPLC로 시험하였다. 용해 곡선을 그리고 곡선 상의 처음 6 또는 7 개 점으로부터, 고유 용해 속도 곡선을 계산하였다. 모든 시험은 37° C 및 150 rpm의 패들 속도에서 수행하였다.

[0276] <u>HPLC-UV 기기 상세</u>

[0277] 기기: Agilent 1200

[0278] 컬럼: Gemini C 18, 5㎛, 150.0 x 4.6mm

[0279] 컬럼 온도: 40 ^{0}C

[0280] 이동상 A: 인산염 완충액

[0281] 이동상 B: 아세토니트릴

[0282] 용출: 구배

[0283] λ: 210nm

[0284] 주입 부피: 10μL

[0285] 유동 속도: 1 mL/분

[0287] <u>박막 크로마토그래피(TLC)</u>

[0288] 상기 시료를 함유하는 용액의 작은 스팟을 바닥에서 약 1 센티미터 떨어진 플레이트에 놓았다. 다음, 플레이트를 메탄올:에틸 아세테이트 (95:5) 용매 혼합물을 함유하는 TLC 탱크에 넣었다. 용매를 모세관 작용으로 상승 이동시켜 용해되어 있는 시료 혼합물과 만나게 되면 용매 혼합물에 의해 플레이트 상에서 상승 운반된다. 결과 분석을 위하여 스팟의 수를 점검하고 각 스팟에 대한 R_f값을 계산하였다.

[0290] <u>적외선(IR)</u>

[0291] 적외선 분광분석을 Bruker ALPHA P 분광분석기 상에서 실시하였다. 충분한 양의 물질을 분광분석기의 플레이트의 중앙에 놓고, 하기 매개 변수를 사용하여 스텍트럼을 얻었다:

[0292] 해상도: 4 cm-1

[0293] 백그라운드 주사 횟수: 16 스캔

[0294] 시료 주사 횟수: 16 스캔

[0295] 데이터 수집: 4000 내지 400 cm-1

[0296] 결과 스펙트럼: 투과도

[0297] 소프트웨어: OPUS version 6

[0299] <u>안정성 연구: pH 1, 4, 7, 10 및 14</u>

[0300] 슬러리 (과포화 용액: pH 용액 및 고형물 약 250 ㎕를 첨가하여 용해가 더 이상 관찰되지 않도록 하고 약 100 mg의 고형물을 슬러리화하였다)를 각 형태에 대하여 다양한 pH 환경에서 준비하였다; pH 1, 4, 7, 10 및 13.2. 슬러리를 14일 동안 지속적으로 진창하고 7 및 14일에 측정하였다. 적절한 완충액을 각 pH에 대하여 준비하였고, 하기에 상세히 설명한다.

[0301] 염화 칼륨 372.75 mg을 탈이온수 25 ml에 녹여 0.2 M 용액을 만듦으로써 pH 1을 가지는 완충액을 제조하였다. 다음, 후속적으로, 0.2 M 염산 67 ml을 첨가하여 (이것은 5 M 용액으로부터 제조하였다; 10 ml를 탈이온수 40 ml에 첨가하여 1 M 용액을 만들고 이를 더 희석시켰다; 20 ml를 탈이온수 80 ml에 첨가하여 소정의 0.2 M 용액을 만들었다) 원하는 pH를 조성하였다.

[0302] 칼륨 수소 프탈레이트 1.02 g을 탈이온수 50 ml에 녹여 0.1 M 용액을 조성함으로써 pH 4의 값을 가지는 완충액을 제조하였다.

[0303] 인산 칼륨 일염기성 680.00 mg을 탈이온수 50 ml에 녹여 0.1 M 용액을 만듦으로써 pH 7의 완충액을 제조하였다. 다음, 0.1 M 수산화 나트륨 29.1 ml를 첨가하여 (이것은 1 M 용액으로부터 제조되었다; 5 ml를 탈이온수 45 ml에 첨가하여 원하는 0.1 M 용액을 얻었다) 원하는 pH를 얻었다.

[0304] 중탄산 나트륨 210.00 mg을 탈이온수 50 ml에 녹여 0.05 M 용액을 만듦으로써 pH 10의 완충액을 제조하였다. 다음, 0.1 M 수산화 나트륨 10.7 ml을 첨가하여 (이것은 1 M 용액으로부터 제조되었다; 5 ml를 탈이온수 45 ml에 첨가하여 소정의 0.1 M 를 만들었다) 원하는 pH를 얻었다.

[0305] 염화 칼륨 372.75 mg을 탈이온수 25 ml에 용해하여 0.2 M 용액을 만듦으로써 pH 13.2의 완충액을 제조하였다. 다음, 0.2 M 수산화 나트륨 66 ml을 첨가하여 (이것은 1 M 용액으로부터 제조하였다; 20 ml를 탈이온수 80 ml에 첨가하여 0.2 M 용액을 만든다) pH를 13으로 조절하였다. 다음, 1 M 수산화 나트륨을 점적하여 원하는 pH를 얻었다.

[0307] <u>실시예 1: 결정 형태 침전</u>

[0308] L-오르니틴 페닐 아세테이트의 포화용액을 전술한 바와 같이, 온도 사이클링, 충동 냉각, 증발 또는 반용매 첨가 실험하였다. 침전물을 PLM 및 XRPD을 이용하여 결정 형태(만약 존재한다면)를 분석하였다. 그 결과는 표 5에 나타내었다.

[0309] 상기 침전 연구로부터 형태 I 내지 VI의 독특한 결정 형태들을 확인하였다. 그러나 아세트산 용액으로부터 수득된 형태 IV 및 VI는 NMR 결과를 통해 L-오르니틴 아세테이트임을 확인하였다. 한편, 시험 540-611은 에탄올 반용매 첨가에 의해 분리된 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 시료를 이용하였다. 이러한 많은 예로 형태 I을 생성하였고, 이는 에탄올 용매화물이며, 따라서 이러한 시료들은 원래 잔류 에탄올을 포함하는 것을 확인하였다. 결론적으로, 형태 I은 원 시료가 잔류 에탄올을 함유하지 않는 한 특정 조건에서는 생산되지 않는다는 것을 확인하였다.

[0310] [표 5] 결정 형태의 제조예

Test	Crystallization Method	Solvent	Results
1	Temp. Cycling	cyclohexanone	Form II
2	Controlled Cool (4°C)	cyclohexanone	No Solid
3	Controlled Cool (-21°C)	cyclohexanone	Form V
4	Evaporation	cyclohexanone	Form V
5	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	cyclohexanone	No Solid
6	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	cyclohexanone	Form II
7	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	cyclohexanone	Form II
8	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	cyclohexanone	Form II
9	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	cyclohexanone	Form II
10	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	cyclohexanone	Form I
11	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	cyclohexanone	Form I
12	Temp. Cycling	ethanol/acetone (50:50)	Form II
13	Controlled Cool (4°C)	ethanol/acetone (50:50)	No Solid
14	Controlled Cool (-21°C)	ethanol/acetone (50:50)	Form III
15	Evaporation	ethanol/acetone (50:50)	Form II
16	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	ethanol/acetone (50:50)	Form II
17	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	ethanol/acetone (50:50)	Form II
18	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	ethanol/acetone (50:50)	Form II
19	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	ethanol/acetone (50:50)	Form II
20	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient	ethanol/acetone (50:50)	Form II

[0311]

[0312]

Test	Crystallization Method	Solvent	Results
	Temperature		
21	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	ethanol/acetone (50:50)	Form I
22	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	ethanol/acetone (50:50)	Form I
23	Temp. Cycling	acetic acid	Form IV
24	Controlled Cool (4°C)	acetic acid	No Solid
25	Controlled Cool (-21°C)	acetic acid	No Solid
26	Evaporation	acetic acid	Form II
27	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	acetic acid	Form VI
28	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	acetic acid	Form IV
29	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	acetic acid	Form IV
30	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	acetic acid	Form IV
31	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	acetic acid	Form IV
32	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	acetic acid	Form IV
33	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	acetic acid	Form IV
34	Temp. Cycling	1-propanol	Form II
35	Controlled Cool (4°C)	1-propanol	Form II
36	Controlled Cool (-21°C)	1-propanol	Form II
37	Evaporation	1-propanol	Form II
38	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	1-propanol	Form II
39	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	1-propanol	Form II
40	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	1-propanol	Form II
41	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	1-propanol	Form II
42	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	1-propanol	Form II
43	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	1-propanol	Form I / II
44	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	1-propanol	Form I
45	Temp. Cycling	dimethylcarbonate	Form II
46	Controlled Cool (4°C)	dimethylcarbonate	No Solid
47	Controlled Cool (-21°C)	dimethylcarbonate	Form II
48	Evaporation	dimethylcarbonate	Form II
49	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	dimethylcarbonate	Form II
50	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	dimethylcarbonate	Form II

[0313]

Test	Crystallization Method	Solvent	Results
51	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	dimethylcarbonate	Form II
52	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	dimethylcarbonate	Form II
53	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	dimethylcarbonate	Form II
54	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	dimethylcarbonate	Form I
55	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	dimethylcarbonate	Form II
56	Temp. Cycling	NMP	Form II
57	Controlled Cool (4°C)	NMP	Form II
58	Controlled Cool (-21°C)	NMP	Form II
59	Evaporation	NMP	Form II
60	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	NMP	Form II
61	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	NMP	Form II
62	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	NMP	Form II
63	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	NMP	Form II
64	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	NMP	Form II
65	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	NMP	Form I / II
66	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	NMP	Form II
67	Temp. Cycling	EtOAc/cyclohexane (1:2)	Form II
68	Controlled Cool (4°C)	EtOAc/cyclohexane (1:2)	No Solid
69	Controlled Cool (-21°C)	EtOAc/cyclohexane (1:2)	No Solid
70	Evaporation	etOAc/cyclohexane (1:2)	Form II
71	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	etOAc/cyclohexane (1:2)	Form II
72	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	etOAc/cyclohexane (1:2)	Form II
73	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	etOAc/cyclohexane (1:2)	Form II
74	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	etOAc/cyclohexane (1:2)	Form II
75	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	etOAc/cyclohexane (1:2)	Form II
76	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	etOAc/cyclohexane (1:2)	Form I
77	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	etOAc/cyclohexane (1:2)	Form I / II

[0314]

Test	Crystallization Method	Solvent	Results
78	Temp. Cycling	etOAc/toluene (1:2)	Form II
79	Controlled Cool (4°C)	etOAc/toluene (1:2)	No Solid
80	Controlled Cool (-21°C)	etOAc/toluene (1:2)	Form II
81	Evaporation	etOAc/toluene (1:2)	Form II
82	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	etOAc/toluene (1:2)	Form II
83	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	etOAc/toluene (1:2)	Form II
84	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	etOAc/toluene (1:2)	Form II
85	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	etOAc/toluene (1:2)	Form II
86	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	etOAc/toluene (1:2)	Form II
87	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	etOAc/toluene (1:2)	Form I
88	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	etOAc/toluene (1:2)	Form II
89	Temp. Cycling	IPA/diisopropyl ether (1:2)	Form II
90	Controlled Cool (4°C)	IPA/diisopropyl ether (1:2)	Form V
91	Controlled Cool (-21°C)	IPA/diisopropyl ether (1:2)	Form II
92	Evaporation	IPA/diisopropyl ether (1:2)	Form II
93	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	IPA/diisopropyl ether (1:2)	Form II
94	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	IPA/diisopropyl ether (1:2)	Form II
95	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	IPA/diisopropyl ether (1:2)	Form II
96	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	IPA/diisopropyl ether (1:2)	Form II
97	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	IPA/diisopropyl ether (1:2)	Form II
98	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	IPA/diisopropyl ether (1:2)	Form I
99	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	IPA/diisopropyl ether (1:2)	Form I / II
100	Temp. Cycling	DIPE	Form II
101	Controlled Cool (4°C)	DIPE	No Solid
102	Controlled Cool (-21°C)	DIPE	Form V
103	Evaporation	DIPE	Form II
104	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	DIPE	Form II
105	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	DIPE	Form II
106	Anti-Solvent (IPA)	DIPE	Form II

Test	Crystallization Method	Solvent	Results
	Addition (4°C)		
107	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	DIPE	Form II
108	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	DIPE	Form II
109	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	DIPE	Form I
110	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	DIPE	Form II
111	Temp. Cycling	nitromethane/water (20%)	No Solid
112	Controlled Cool (4°C)	nitromethane/water (20%)	No Solid
113	Controlled Cool (-21°C)	nitromethane/water (20%)	No Solid
114	Evaporation	nitromethane/water (20%)	Form II
115	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	nitromethane/water (20%)	No Solid
116	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	nitromethane/water (20%)	Form II
117	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	nitromethane/water (20%)	Form II
118	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	nitromethane/water (20%)	Form II
119	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	nitromethane/water (20%)	Form II
120	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	nitromethane/water (20%)	Form I
121	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	nitromethane/water (20%)	Form I / II
122	Temp. Cycling	acetone/water (20%)	No Solid
123	Controlled Cool (4°C)	acetone/water (20%)	Form II
124	Controlled Cool (-21°C)	acetone/water (20%)	Form II
125	Evaporation	acetone/water (20%)	Form II
126	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	acetone/water (20%)	Form II
127	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	acetone/water (20%)	Form II
128	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	acetone/water (20%)	Form II
129	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	acetone/water (20%)	Form II
130	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	acetone/water (20%)	Form II
131	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	acetone/water (20%)	Form I
132	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	acetone/water (20%)	Form II
133	Temp. Cycling	1,4 dioxane/water	Form II

[0315]

Test	Crystallization Method	Solvent	Results
		(20%)	
134	Controlled Cool (4°C)	1,4 dioxane/water (20%)	Form II
135	Controlled Cool (-21°C)	1,4 dioxane/water (20%)	No Solid
136	Evaporation	1,4 dioxane/water (20%)	Form II
137	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	1,4 dioxane/water (20%)	Form II
138	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	1,4 dioxane/water (20%)	Form II
139	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	1,4 dioxane/water (20%)	Form II
140	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	1,4 dioxane/water (20%)	Form II
141	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	1,4 dioxane/water (20%)	Form II
142	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	1,4 dioxane/water (20%)	Form I
143	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	1,4 dioxane/water (20%)	Form II
144	Temp. Cycling	diethyl ether	Form II
145	Controlled Cool (4°C)	diethyl ether	No Solid
146	Controlled Cool (-21°C)	diethyl ether	No Solid
147	Evaporation	diethyl ether	Form II
148	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	diethyl ether	Form II
149	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	diethyl ether	Form II
150	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	diethyl ether	Form II
151	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	diethyl ether	Form II
152	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	diethyl ether	Form II
153	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	diethyl ether	Form I
154	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	diethyl ether	Form I / II
155	Temp. Cycling	ethylene glycol	Form II
156	Controlled Cool (4°C)	ethylene glycol	No Solid
157	Controlled Cool (-21°C)	ethylene glycol	No Solid
158	Evaporation	ethylene glycol	No Solid
159	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	ethylene glycol	Form II
160	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	ethylene glycol	Form II
161	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	ethylene glycol	Form II

[0316]

[0317]

Test	Crystallization Method	Solvent	Results
162	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	ethylene glycol	Form II
163	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	ethylene glycol	Form II
164	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	ethylene glycol	Form II
165	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	ethylene glycol	Form II
166	Temp. Cycling	meOAc/water (20%)	No Solid
167	Controlled Cool (4°C)	meOAc/water (20%)	No Solid
168	Controlled Cool (-21°C)	meOAc/water (20%)	No Solid
169	Evaporation	meOAc/water (20%)	Form II
170	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	meOAc/water (20%)	Form II
171	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	meOAc/water (20%)	Form II
172	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	meOAc/water (20%)	Form II
173	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	meOAc/water (20%)	Form II
174	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	meOAc/water (20%)	Form II
175	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	meOAc/water (20%)	Form I / II
176	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	meOAc/water (20%)	Form II
177	Temp. Cycling	meOH/acetone (50:50)	Form II
178	Controlled Cool (4°C)	meOH/acetone (50:50)	No Solid
179	Controlled Cool (-21°C)	meOH/acetone (50:50)	No Solid
180	Evaporation	meOH/acetone (50:50)	Form II
181	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	meOH/acetone (50:50)	Form II
182	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	meOH/acetone (50:50)	Form II
183	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	meOH/acetone (50:50)	Form II
184	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	meOH/acetone (50:50)	Form II
185	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	meOH/acetone (50:50)	Form II
186	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	meOH/acetone (50:50)	Form I
187	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	meOH/acetone (50:50)	Form I / II
188	Temp. Cycling	DMF	Form II
189	Controlled Cool (4°C)	DMF	Form II

[0318]

Test	Crystallization Method	Solvent	Results
190	Controlled Cool (-21°C)	DMF	Form II
191	Evaporation	DMF	Form II
192	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	DMF	Form II
193	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	DMF	Form II
194	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	DMF	Form II
195	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	DMF	Form II
196	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	DMF	Form II
197	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	DMF	Form I / II
198	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	DMF	Form II
199	Temp. Cycling	2-butanol	Form II
200	Controlled Cool (4°C)	2-butanol	No Solid
201	Controlled Cool (-21°C)	2-butanol	No Solid
202	Evaporation	2-butanol	Form II
203	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	2-butanol	Form III
204	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	2-butanol	Form II
205	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	2-butanol	Form II
206	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	2-butanol	Form II
207	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	2-butanol	Form II
208	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	2-butanol	Form I / II
209	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	2-butanol	Form I / II
210	Temp. Cycling	cumene	Form II
211	Controlled Cool (4°C)	cumene	No Solid
212	Controlled Cool (-21°C)	cumene	No Solid
213	Evaporation	cumene	Form II
214	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	cumene	Form II
215	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	cumene	Form II
216	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	cumene	Form II
217	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	cumene	Form II
218	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	cumene	Form II

Test	Crystallization Method	Solvent	Results
219	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	cumene	Form II
220	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	cumene	Form I / II
221	Temp. Cycling	ethyl formate	Form II
222	Controlled Cool (4°C)	ethyl formate	No Solid
223	Controlled Cool (-21°C)	ethyl formate	Form II
224	Evaporation	ethyl formate	Form II
225	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	ethyl formate	Form II
226	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	ethyl formate	Form II
227	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	ethyl formate	Form II
228	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	ethyl formate	Form II
229	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	ethyl formate	Form II
230	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	ethyl formate	Form I
231	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	ethyl formate	Form I / II
232	Temp. Cycling	isobutyl acetate	Form II
233	Controlled Cool (4°C)	isobutyl acetate	No Solid
234	Controlled Cool (-21°C)	isobutyl acetate	Form II
235	Evaporation	isobutyl acetate	No Solid
236	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	isobutyl acetate	Form II
237	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	isobutyl acetate	Form II
238	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	isobutyl acetate	Form II
239	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	isobutyl acetate	Form III
240	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	isobutyl acetate	Form II
241	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	isobutyl acetate	Form II
242	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	isobutyl acetate	Form I / II
243	Temp. Cycling	3-methyl-1-butanol	Form II
244	Controlled Cool (4°C)	3-methyl-1-butanol	No Solid
245	Controlled Cool (-21°C)	3-methyl-1-butanol	No Solid
246	Evaporation	3-methyl-1-butanol	Form II
247	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	3-methyl-1-butanol	Form II
248	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	3-methyl-1-butanol	Form II
249	Anti-Solvent (IPA)	3-methyl-1-butanol	Form II

[0319]

Test	Crystallization Method	Solvent	Results
	Addition (4°C)		
250	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	3-methyl-1-butanol	Form II
251	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	3-methyl-1-butanol	Form II
252	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	3-methyl-1-butanol	Form I / II
253	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	3-methyl-1-butanol	Form I / II
254	Temp. Cycling	anisole	Form II
255	Controlled Cool (4°C)	anisole	No Solid
256	Controlled Cool (-21°C)	anisole	Form II
257	Evaporation	anisole	Form II
258	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	anisole	Form II
259	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	anisole	Form II
260	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	anisole	Form II
261	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	anisole	Form II / IV
262	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	anisole	Form II
263	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	anisole	Form II
264	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	anisole	Form I
265	Temp. Cycling	IPA/isopropyl acetate (1:2)	Form II
266	Controlled Cool (4°C)	IPA/isopropyl acetate (1:2)	No Solid
267	Controlled Cool (-21°C)	IPA/isopropyl acetate (1:2)	No Solid
268	Evaporation	IPA/isopropyl acetate (1:2)	Form II
269	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	IPA/isopropyl acetate (1:2)	Form II
270	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	IPA/isopropyl acetate (1:2)	Form II
271	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	IPA/isopropyl acetate (1:2)	Form II
272	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	IPA/isopropyl acetate (1:2)	Form II
273	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	IPA/isopropyl acetate (1:2)	Form II
274	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	IPA/isopropyl acetate (1:2)	Form II
275	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	IPA/isopropyl acetate (1:2)	Form I
276	Temp. Cycling	EtOH: 1% H_2O	Form II

[0320]

[0321]

Test	Crystallization Method	Solvent	Results
277	Controlled Cool (4°C)	EtOH: 1% H_20	No Solid
278	Controlled Cool (-21°C)	EtOH: 1% H_20	No Solid
279	Evaporation	EtOH: 1% H_20	No Solid
280	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	EtOH: 1% H_20	No Solid
281	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	EtOH: 1% H_20	No Solid
282	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	EtOH: 1% H_20	No Solid
283	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	EtOH: 1% H_20	No Solid
284	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	EtOH: 1% H_20	No Solid
285	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	EtOH: 1% H_20	No Solid
286	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	EtOH: 1% H_20	No Solid
287	Temp. Cycling	EtOH: 3% H_20	Form II
288	Controlled Cool (4°C)	EtOH: 3% H_20	No Solid
289	Controlled Cool (-21°C)	EtOH: 3% H_20	No Solid
290	Evaporation	EtOH: 3% H_20	No Solid
291	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	EtOH: 3% H_20	No Solid
292	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	EtOH: 3% H_20	No Solid
293	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	EtOH: 3% H_20	No Solid
294	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	EtOH: 3% H_20	No Solid
295	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	EtOH: 3% H_20	No Solid
296	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	EtOH: 3% H_20	No Solid
297	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	EtOH: 3% H_20	No Solid
298	Temp. Cycling	EtOH: 5% H_20	Form II
299	Controlled Cool (4°C)	EtOH: 5% H_20	No Solid
300	Controlled Cool (-21°C)	EtOH: 5% H_20	No Solid
301	Evaporation	EtOH: 5% H_20	Form II
302	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	EtOH: 5% H_20	No Solid
303	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	EtOH: 5% H_20	Form II
304	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	EtOH: 5% H_20	No Solid
305	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	EtOH: 5% H_20	No Solid
306	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient	EtOH: 5% H_20	No Solid

Test	Crystallization Method	Solvent	Results
	Temperature		
307	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	EtOH: 5% H_20	No Solid
308	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	EtOH: 5% H_20	No Solid
309	Temp. Cycling	IPA: 1% H_20	Form II
310	Controlled Cool (4°C)	IPA: 1% H_20	No Solid
311	Controlled Cool (-21°C)	IPA: 1% H_20	No Solid
312	Evaporation	IPA: 1% H_20	No Solid
313	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	IPA: 1% H_20	No Solid
314	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	IPA: 1% H_20	No Solid
315	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	IPA: 1% H_20	No Solid
316	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	IPA: 1% H_20	No Solid
317	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	IPA: 1% H_20	No Solid
318	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	IPA: 1% H_20	No Solid
319	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	IPA: 1% H_20	No Solid
320	Temp. Cycling	IPA: 3% H_20	Form II
321	Controlled Cool (4°C)	IPA: 3% H_20	No Solid
322	Controlled Cool (-21°C)	IPA: 3% H_20	No Solid
323	Evaporation	IPA: 3% H_20	No Solid
324	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	IPA: 3% H_20	No Solid
325	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	IPA: 3% H_20	No Solid
326	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	IPA: 3% H_20	No Solid
327	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	IPA: 3% H_20	No Solid
328	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	IPA: 3% H_20	No Solid
329	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	IPA: 3% H_20	No Solid
330	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	IPA: 3% H_20	No Solid
331	Temp. Cycling	IPA: 5% H_20	Form II
332	Controlled Cool (4°C)	IPA: 5% H_20	No Solid
333	Controlled Cool (-21°C)	IPA: 5% H_20	No Solid
334	Evaporation	IPA: 5% H_20	Form II
335	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	IPA: 5% H_20	No Solid
336	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	IPA: 5% H_20	No Solid

[0322]

[0323]

Test	Crystallization Method	Solvent	Results
337	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	IPA: 5% H_20	No Solid
338	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	IPA: 5% H_20	No Solid
339	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	IPA: 5% H_20	No Solid
340	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	IPA: 5% H_20	No Solid
341	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	IPA: 5% H_20	No Solid
342	Temp. Cycling	ACN: 1% H_20	Form II
343	Controlled Cool (4°C)	ACN: 1% H_20	No Solid
344	Controlled Cool (-21°C)	ACN: 1% H_20	No Solid
345	Evaporation	ACN: 1% H_20	Form II
346	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	ACN: 1% H_20	No Solid
347	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	ACN: 1% H_20	No Solid
348	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	ACN: 1% H_20	No Solid
349	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	ACN: 1% H_20	No Solid
350	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	ACN: 1% H_20	No Solid
351	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	ACN: 1% H_20	No Solid
352	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	ACN: 1% H_20	No Solid
353	Temp. Cycling	ACN: 6% H_20	Form II
354	Controlled Cool (4°C)	ACN: 6% H_20	No Solid
355	Controlled Cool (-21°C)	ACN: 6% H_20	No Solid
356	Evaporation	ACN: 6% H_20	Form II
357	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	ACN: 6% H_20	No Solid
358	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	ACN: 6% H_20	No Solid
359	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	ACN: 6% H_20	No Solid
360	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	ACN: 6% H_20	No Solid
361	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	ACN: 6% H_20	No Solid
362	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	ACN: 6% H_20	No Solid
363	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	ACN: 6% H_20	No Solid
364	Temp. Cycling	ACN: 12% H_20	No Solid
365	Controlled Cool (4°C)	ACN: 12% H_20	No Solid
366	Controlled Cool (-21°C)	ACN: 12% H_20	No Solid
367	Evaporation	ACN: 12% H_20	Form II

[0324]

Test	Crystallization Method	Solvent	Results
368	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	ACN: 12% H_20	No Solid
369	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	ACN: 12% H_20	Form II
370	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	ACN: 12% H_20	No Solid
371	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	ACN: 12% H_20	Form II
372	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	ACN: 12% H_20	No Solid
373	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	ACN: 12% H_20	No Solid
374	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	ACN: 12% H_20	No Solid
375	Temp. Cycling	DMF: 5% H_20	Form II
376	Controlled Cool (4°C)	DMF: 5% H_20	No Solid
377	Controlled Cool (-21°C)	DMF: 5% H_20	No Solid
378	Evaporation	DMF: 5% H_20	No Solid
379	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	DMF: 5% H_20	No Solid
380	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	DMF: 5% H_20	No Solid
381	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	DMF: 5% H_20	No Solid
382	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	DMF: 5% H_20	No Solid
383	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	DMF: 5% H_20	No Solid
384	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	DMF: 5% H_20	No Solid
385	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	DMF: 5% H_20	No Solid
386	Temp. Cycling	DMF: 15% H_20	Form II
387	Controlled Cool (4°C)	DMF: 15% H_20	No Solid
388	Controlled Cool (-21°C)	DMF: 15% H_20	No Solid
389	Evaporation	DMF: 15% H_20	No Solid
390	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	DMF: 15% H_20	No Solid
391	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	DMF: 15% H_20	No Solid
392	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	DMF: 15% H_20	No Solid
393	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	DMF: 15% H_20	No Solid
394	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	DMF: 15% H_20	No Solid
395	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	DMF: 15% H_20	No Solid

Test	Crystallization Method	Solvent	Results
396	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	DMF: 15% H_20	No Solid
397	Temp. Cycling	DMF: 30% H_20	Form II
398	Controlled Cool (4°C)	DMF: 30% H_20	Form II
399	Controlled Cool (-21°C)	DMF: 30% H_20	Form II
400	Evaporation	DMF: 30% H_20	Form II
401	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	DMF: 30% H_20	Form II
402	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	DMF: 30% H_20	Form II
403	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	DMF: 30% H_20	Form II
404	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	DMF: 30% H_20	Form II
405	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	DMF: 30% H_20	Form II
406	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	DMF: 30% H_20	No Solid
407	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	DMF: 30% H_20	Form II
408	Temp. Cycling	1,4-dioxane: 1% H_20	Form II
409	Controlled Cool (4°C)	1,4-dioxane: 1% H_20	No Solid
410	Controlled Cool (-21°C)	1,4-dioxane: 1% H_20	No Solid
411	Evaporation	1,4-dioxane: 1% H_20	No Solid
412	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	1,4-dioxane: 1% H_20	No Solid
413	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	1,4-dioxane: 1% H_20	No Solid
414	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	1,4-dioxane: 1% H_20	No Solid
415	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	1,4-dioxane: 1% H_20	No Solid
416	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	1,4-dioxane: 1% H_20	No Solid
417	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	1,4-dioxane: 1% H_20	No Solid
418	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	1,4-dioxane: 1% H_20	No Solid
419	Temp. Cycling	1,4-dioxane: 3% H_20	Form II
420	Controlled Cool (4°C)	1,4-dioxane: 3% H_20	No Solid
421	Controlled Cool (-21°C)	1,4-dioxane: 3% H_20	No Solid
422	Evaporation	1,4-dioxane: 3% H_20	Form II
423	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	1,4-dioxane: 3% H_20	No Solid
424	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	1,4-dioxane: 3% H_20	No Solid
425	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	1,4-dioxane: 3% H_20	No Solid
426	Anti-Solvent (IPA)	1,4-dioxane: 3% H_20	No Solid

[0325]

Test	Crystallization Method	Solvent	Results
	Addition (-21°C)		
427	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	1,4-dioxane: 3% H_20	No Solid
428	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	1,4-dioxane: 3% H_20	No Solid
429	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	1,4-dioxane: 3% H_20	No Solid
430	Temp. Cycling	1,4-dioxane: 10% H_20	Form II
431	Controlled Cool (4°C)	1,4-dioxane: 10% H_20	No Solid
432	Controlled Cool (-21°C)	1,4-dioxane: 10% H_20	No Solid
433	Evaporation	1,4-dioxane: 10% H_20	Form II
434	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	1,4-dioxane: 10% H_20	No Solid
435	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	1,4-dioxane: 10% H_20	No Solid
436	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	1,4-dioxane: 10% H_20	No Solid
437	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	1,4-dioxane: 10% H_20	No Solid
438	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	1,4-dioxane: 10% H_20	No Solid
439	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	1,4-dioxane: 10% H_20	No Solid
440	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	1,4-dioxane: 10% H_20	No Solid
441	Temp. Cycling	MeOH: 5% H_20	Form II
442	Controlled Cool (4°C)	MeOH: 5% H_20	No Solid
443	Controlled Cool (-21°C)	MeOH: 5% H_20	No Solid
444	Evaporation	MeOH: 5% H_20	Form II
445	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	MeOH: 5% H_20	Form II
446	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	MeOH: 5% H_20	Form II
447	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	MeOH: 5% H_20	Form II
448	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	MeOH: 5% H_20	Form II
449	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	MeOH: 5% H_20	No Solid
450	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	MeOH: 5% H_20	Form II
451	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	MeOH: 5% H_20	Form II
452	Temp. Cycling	MeOH: 20% H_20	No Solid
453	Controlled Cool (4°C)	MeOH: 20% H_20	Form II
454	Controlled Cool (-21°C)	MeOH: 20% H_20	Form II
455	Evaporation	MeOH: 20% H_20	Form II
456	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	MeOH: 20% H_20	Form II

[0326]

[0327]

Test	Crystallization Method	Solvent	Results
457	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	MeOH: 20% H_2O	Form II
458	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	MeOH: 20% H_2O	Form II
459	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	MeOH: 20% H_2O	Form II
460	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	MeOH: 20% H_2O	Form II
461	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	MeOH: 20% H_2O	Form II
462	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	MeOH: 20% H_2O	Form I / II
463	Temp. Cycling	MeOH: 50% H_2O	Form II
464	Controlled Cool (4°C)	MeOH: 50% H_2O	Form II
465	Controlled Cool (-21°C)	MeOH: 50% H_2O	Form II
466	Evaporation	MeOH: 50% H_2O	No Solid
467	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	MeOH: 50% H_2O	Form II
468	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	MeOH: 50% H_2O	No Solid
469	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	MeOH: 50% H_2O	Form II
470	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	MeOH: 50% H_2O	No Solid
471	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	MeOH: 50% H_2O	Form II
472	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	MeOH: 50% H_2O	Form I
473	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	MeOH: 50% H_2O	Form I / II
474	Temp. Cycling	THF: 1% H_2O	Form II
475	Controlled Cool (4°C)	THF: 1% H_2O	No Solid
476	Controlled Cool (-21°C)	THF: 1% H_2O	No Solid
477	Evaporation	THF: 1% H_2O	Form II
478	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	THF: 1% H_2O	No Solid
479	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	THF: 1% H_2O	No Solid
480	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	THF: 1% H_2O	No Solid
481	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	THF: 1% H_2O	No Solid
482	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	THF: 1% H_2O	No Solid
483	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	THF: 1% H_2O	No Solid
484	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	THF: 1% H_2O	No Solid
485	Temp. Cycling	THF: 3% H_2O	Form II

[0328]

Test	Crystallization Method	Solvent	Results
486	Controlled Cool (4°C)	THF: 3% H_20	No Solid
487	Controlled Cool (-21°C)	THF: 3% H_20	No Solid
488	Evaporation	THF: 3% H_20	No Solid
489	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	THF: 3% H_20	No Solid
490	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	THF: 3% H_20	Form II
491	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	THF: 3% H_20	No Solid
492	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	THF: 3% H_20	No Solid
493	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	THF: 3% H_20	No Solid
494	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	THF: 3% H_20	No Solid
495	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	THF: 3% H_20	No Solid
496	Temp. Cycling	THF: 5% H_20	No Solid
497	Controlled Cool (4°C)	THF: 5% H_20	No Solid
498	Controlled Cool (-21°C)	THF: 5% H_20	No Solid
499	Evaporation	THF: 5% H_20	Form II
500	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	THF: 5% H_20	No Solid
501	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	THF: 5% H_20	No Solid
502	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	THF: 5% H_20	Form II
503	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	THF: 5% H_20	No Solid
504	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	THF: 5% H_20	No Solid
505	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	THF: 5% H_20	No Solid
506	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	THF: 5% H_20	No Solid
507	Temp. Cycling	butan-1-ol: 1% H_20	Form II
508	Controlled Cool (4°C)	butan-1-ol: 1% H_20	No Solid
509	Controlled Cool (-21°C)	butan-1-ol: 1% H_20	No Solid
510	Evaporation	butan-1-ol: 1% H_20	Form II
511	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	butan-1-ol: 1% H_20	No Solid
512	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	butan-1-ol: 1% H_20	No Solid
513	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	butan-1-ol: 1% H_20	No Solid
514	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	butan-1-ol: 1% H_20	No Solid
515	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient	butan-1-ol: 1% H_20	No Solid

[0329]

Test	Crystallization Method	Solvent	Results
	Temperature		
516	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	butan-1-ol: 1% H_20	No Solid
517	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	butan-1-ol: 1% H_20	No Solid
518	Temp. Cycling	butan-1-ol: 3% H_20	Form II
519	Controlled Cool (4°C)	butan-1-ol: 3% H_20	No Solid
520	Controlled Cool (-21°C)	butan-1-ol: 3% H_20	No Solid
521	Evaporation	butan-1-ol: 3% H_20	Form II
522	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	butan-1-ol: 3% H_20	No Solid
523	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	butan-1-ol: 3% H_20	No Solid
524	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	butan-1-ol: 3% H_20	No Solid
525	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	butan-1-ol: 3% H_20	No Solid
526	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	butan-1-ol: 3% H_20	No Solid
527	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	butan-1-ol: 3% H_20	No Solid
528	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	butan-1-ol: 3% H_20	No Solid
529	Temp. Cycling	butan-1-ol: 5% H_20	Form II
530	Controlled Cool (4°C)	butan-1-ol: 5% H_20	No Solid
531	Controlled Cool (-21°C)	butan-1-ol: 5% H_20	No Solid
532	Evaporation	butan-1-ol: 5% H_20	Form II
533	Anti-Solvent (IPA) Addition Elevated Temperature	butan-1-ol: 5% H_20	No Solid
534	Anti-Solvent (IPA) Addition Ambient Temperature	butan-1-ol: 5% H_20	Form II
535	Anti-Solvent (IPA) Addition (4°C)	butan-1-ol: 5% H_20	No Solid
536	Anti-Solvent (IPA) Addition (-21°C)	butan-1-ol: 5% H_20	No Solid
537	Anti-Solvent (Ethanol) Addition Ambient Temperature	butan-1-ol: 5% H_20	No Solid
538	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (4°C)	butan-1-ol: 5% H_20	No Solid
539	Anti-Solvent (Ethanol) Addition (-21°C)	butan-1-ol: 5% H_20	No Solid
540	Temp. Cycling	1,4-dioxane	Form I
541	Evaporation	1,4-dioxane	Form I / II
542	Anti-Solvent Addition	1,4-dioxane	No Solid
543	Temp. Cycling	1-butanol	Form I
544	Evaporation	1-butanol	Form I / II
545	Anti-Solvent (Hexane) Addition (4°C)	1-butanol	Form III
546	Temp. Cycling	ethanol	Form I
547	Evaporation	ethanol	Form II
548	Anti-Solvent (Hexane)	ethanol	Form I

[0330]

Test	Crystallization Method	Solvent	Results
	Addition (4°C)		
549	Temp. Cycling	acetone	Form I
550	Evaporation	acetone	Form II
551	Anti-Solvent (Hexane) Addition (4°C)	acetone	Form III
552	Temp. Cycling	benzonitrile	Form I
553	Evaporation	benzonitrile	Form II
554	Anti-Solvent (Hexane) Addition (4°C)	benzonitrile	Form II
555	Temp. Cycling	cyclohexane	Form I
556	Evaporation	cyclohexane	Form II
557	Anti-Solvent (Hexane) Addition (4°C)	cyclohexane	No Solid
558	Temp. Cycling	DCM	Form I
559	Evaporation	DCM	Form II
560	Anti-Solvent (Hexane) Addition (4°C)	DCM	Form III
561	Temp. Cycling	DMSO	Form I
562	Evaporation	DMSO	Form II / II
563	Anti-Solvent (Hexane) Addition (4°C)	DMSO	No Solid / No Solid
564	Temp. Cycling	EtOAc	Form I
565	Evaporation	EtOAc	Form II
566	Anti-Solvent (Hexane) Addition (4°C)	EtOAc	Form III
567	Temp. Cycling	Heptane	Form I
568	Evaporation	Heptane	Form I / II
569	Anti-Solvent (Hexane) Addition (4°C)	Heptane	No Solid / No Solid
570	Temp. Cycling	IPA	Form I
571	Evaporation	IPA	Form I / II
572	Anti-Solvent (Hexane) Addition (4°C)	IPA	No Solid
573	Temp. Cycling	IPA:Water (1%)	Form I
574	Evaporation	IPA:Water (1%)	Form II
575	Anti-Solvent (Hexane) Addition (4°C)	IPA:Water (1%)	No Solid / No Solid
576	Temp. Cycling	MeCN	Form I
577	Evaporation	MeCN	Form II
578	Anti-Solvent (Hexane) Addition (4°C)	MeCN	Form I / III
579	Temp. Cycling	MeCN:Water (1%)	Form I
580	Evaporation	MeCN:Water (1%)	Form I / II
581	Anti-Solvent (Hexane) Addition (4°C)	MeCN:Water (1%)	No Solid
582	Temp. Cycling	MEK	Form I
583	Evaporation	MEK	Form I / II
584	Anti-Solvent (Hexane) Addition (4°C)	MEK	Form III
585	Temp. Cycling	MeOAc	Form I
586	Evaporation	MeOAc	Form II
587	Anti-Solvent (Hexane) Addition (4°C)	MeOAc	Form III
588	Temp. Cycling	MeOH	Form I
589	Evaporation	MeOH	Form I / II
590	Anti-Solvent (Hexane)	MeOH	Form III

Test	Crystallization Method	Solvent	Results
	Addition (4°C)		
591	Temp. Cycling	MIBK	Form I
592	Evaporation	MIBK	Form II
593	Anti-Solvent (Hexane) Addition (4°C)	MIBK	No Solid
594	Temp. Cycling	Nitromethane	Form I
595	Evaporation	Nitromethane	Form II
596	Anti-Solvent (Hexane) Addition (4°C)	Nitromethane	Form I
597	Temp. Cycling	TBME	Form I
598	Evaporation	TBME	Form II
599	Anti-Solvent (Hexane) Addition (4°C)	TBME	Form I
600	Temp. Cycling	THF	Form I
601	Evaporation	THF	Form II
602	Anti-Solvent (Hexane) Addition (4°C)	THF	Form I / III
603	Temp. Cycling	THF:water (1%)	Form I
604	Evaporation	THF:water (1%)	Form I / II
605	Anti-Solvent (Hexane) Addition (4°C)	THF:water (1%)	No Solid
606	Temp. Cycling	toluene	Form I
607	Evaporation	toluene	Form II
608	Anti-Solvent (Hexane) Addition (4°C)	toluene	Form III
609	Temp. Cycling	water	No Solid
610	Evaporation	water	Form I / II
611	Anti-Solvent (Hexane) Addition (4°C)	water	Form III

[0331]

[0332] <u>실시예 2: 고유 용해 연구</u>

[0333] 형태 I, II, 및 III에 대한 고유 용해 속도를 1.0, 4.5 및 6.7의 pH 조건에서 측정하였다. 그 결과는 표 6에 나타내었다. 표 6에 나타난 바와 같이, 3분 이내에 완전한 용해된 것을 확인하였다. 놀랍게도, 형태 II의 pH 의존성이 관찰되었다; 고유 용해 속도가 pH에 따라 증가되었다. 반대로, 형태 I 및 III은 pH의 변화에 관계없이 동일한 속도로 용해되는 것을 확인하였다.

[0334] [표 6] 계산된 고유 용해 속도 ($mg/cm^2/s$)

	1.0	4.5	6.7
Form I	0.41	0.44	0.37
Form II	0.26	0.34	0.62
Form III	0.49	0.44	0.45

[0335]

[0337] <u>실시예 3: 용해도 연구</u>

[0338] L-오르니틴 페닐 아세테이트의 용해도를 전술한 방법에 따라서 추정하였다. 24개 용매 시스템을 시험하였다: 1,4 옥산, 1-부탄올, 에탄올, 아세톤, 벤조니트릴, 사이클로헥산, DCM, DMSO, EtOAc, Heptane, IPA, IPA (1% H_2O),MeCN,MeCn(1%H_2O),MEK,MeOAc,메탄올, MIBK, 니트로메탄, THF, THF (1% H_2O),톨루엔 및 물. L-오르니틴 페닐 아세테이트는 물에서 용해도를 나타낸 반면, L-오르니틴 페닐 아세테이트는 나머지 용매 시스템에서는 실질적으로 불용성인 것을 확인하였다.

[0339] L-오르니틴 페닐 아세테이트를 함유한 수(water) 슬러리를 또한 제조한 후에 상기 슬러리를 여과하였다. 여과물 농도를 HPLC로 분석한 결과, L-오르니틴 페닐 아세테이트의 용해도가 약 1.072 mg/mL라는 것을 확인하였다.

[0340] 다섯 개 용매에 한 용해도를 HPLC로 확인하였다: 에탄올, 아세톤, 메탄올, DMSO 및 IPA. 그 결과는 표 7에 나타내었다.

[0341] [표 7] HPLC 용해도 결정

Solvent	Solubility (mg/mL)	Peak Area	Comments
EtOH	< 0.0033	N/A	Small peak
Acetone	0	0	API content beyond the lower limit of quantification (LLOQ)
MeOH	0.0033	1906.75	Resolved peak
DMSO	> 0.0033	N/A	Shoulder on DMSO peak
IPA	0	0	API content beyond the LLOQ

[0342]

[0343] 상기 결과는 아세톤 및 IPA 둘 다 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 침전하는 데 반용매로서 적절하다는 것을 의미한다. 반대로, 측정할 수 있는 용해도를 가진 용매는 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 결정형태를 침전시키는 데 유용하지 않다.

[0344] 또한, L-오르니틴 페닐 아세테이트의 용해도를 IPA 및 물의 다양한 혼합물을 이용하여 HPLC로 확인하였다. 그 결과를 표 8에 나타내었다.

[0345] [표 8] HPLC 용해도 결정(IPA/물)

% IPA	Peak Area	Solubility (mg/mL)
100	0	0
90	295	0.0054
80	2634	0.0455
70	8340	0.1433

[0346]

[0348] <u>실시예 4: L-오르니틴 페닐 아세테이트를 생성하기 위한 소규모 배치 공정</u>

[0349] L-오르니틴 HCl 약 8.4 g(0.049 몰)을 H_2O 42mL에 용해하고, 벤조에이트 은염 약 11.4g을 DMSO 57 mL에 용해하였다. 그리고 상기 벤조에이트 은염 용액을 L-오르니틴 HCl 용액에 첨가하였다. 두 개 혼합물은 즉각적으로 발열반응을 일으키며 크림성 흰색 고형물(AgCl)을 침전시켰다. 상기 고형물을 진공 여과로 제거하고 여과물을 회수하였다(용액내 L-오르니틴 벤조에이트). IPA 200 mL를 여과물에 첨가하고 혼합물을 4° C로 냉각시켰다. 약 3 시간 후에 결정성 고형물이 침전되었고(L- 오르니틴 벤조에이트), 이를 진공 여과하여 분리하였다. 수율: 60 %

[0350] 상기 L-오르니틴 벤조에이트 7.6 g(0.03 몰)을 H_2O 38 mL에 용해하고, 소듐 페닐 아세테이트 약 4.4g을 H_2O 22 mL에 용해하였다. 그리고 상기 소듐 페닐 아세테이트 용액을 상기 L-오르니틴 벤조에이트 용액에 첨가하고 약 10분간 교반하였다. 약 240 mL의 IPA(8:2 = IPA:H_2O)를 첨가하고 용액을 4° C로 냉각하기 전에 30분간 교반하였다. 4° C에서 약 3시간 후에 결정성 고형물이 침전하였다(L-오르니틴 페닐 아세테이트). 침전물을 진공 여과하여 분리하고 48 내지 144 mL의 IPA로 세척하였다. 수율: 57 %

[0352] <u>실시예 5: L-오르니틴 페닐 아세테이트를 생성하기 위한 대규모 배치 공정</u>

[0353] L-오르니틴 페닐 아세테이트의 두 개의 개별 배치를 하기와 같이 제조하였다:

[0354] L-오르니틴 모노하이드로클로라이드 약 75 kg을 물 227 kg에 용해하였다. 이 용액에 266 kg의 DMSO에 용해된 102 kg의 벤조에이트 은염을 실온에서 2 시간 내에 첨가하였다. 강한 발열 반응이 관찰되었고 염화은이 침전되었다. 상기 용액을 담은 용기를 반응물에 첨가된 14 kg의 DMSO로 세척하였다. 형성된 염화은을 제거하기 위해, 반응물을 10 kg의 셀라이트로 만든 렌즈 필터와 1 mm GAF 필터 상에서 여과하였다. 여과 후, 필터를 추가의 75 kg의 물로 세척하였다. 다음, 반응물을 35±2° C에서 가열한 후에 80 kg의 소듐 페닐 아세테이트를 첨가하였다. 이때, 반응물을 35±2° C에서 적어도 30 분간 교반하였다.

[0355] 최종 API를 침전시키기 위하여, 353 kg의 이소프로필 알코올을 반응물에 첨가하였다. 다음 반응물을 6 시간 내에 0±3° C로 냉각시키고, 1 시간 동안 교반한 후에 생성물을 원심분리로 분리하였다.

[0356] 약 86 kg의 습윤 생성물을 얻었다. 상기 생성물을 40±5° C에서 약 6.5 내지 8 시간 동안 건조하여 약 75 kg의

L-오르니틴 페닐 아세테이트를 생성하였다. 수율: 63.25. 표 9는 상기 최종 생성물과 관련된 측정치를 기재하고 있다.

[0357] [표9] 대규모 배치 공정용 분석 결과

Test	Batch 1	Batch 2
Purity	98.80%	98.74%
Benzoate	0.17%	0.14%
Silver	28 ppm	157 ppm
Chloride	0.006%	0.005%
Sodium	7 ppm	26 ppm
Total Impurities	0.17%	0.14%
Physical Form	Form II	Form II

[0358]

[0360] <u>실시예 6: L-오르니틴 페닐 아세테이트내에서의 은 함유량 감소</u>

[0361] 실시예 5에서 얻은 배치 2는 고함량의 은(157 ppm)을 함유하고 있었기 때문에 은 함량을 감소시키기 위해 하기의 실험을 수행하였다. 아홉 번 시도하였다; 각각은 배치 2로부터 얻은 약 20 g의 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 1.9 중량부 물에 용해한 후 10.8 중량부 IPA를 첨가하였다. 결정 형태를 여과하여 0° C에서 분리하였다.

[0362] 네 번의 시도에 대해서는, 8.0 mg 또는 80 mg의 중금속 스캐빈저 SMOPEX 102 또는 SMOPEX 112를 수용액에 첨가하여 2 시간 교반하였다. 상기 스캐빈저들은 은 함유량을 126 ppm 이하로 낮추는 데 실패하였다. 한편, 다른 시도에서는 전술한 일반적인 방법들을 적용하여 은 함유량을 179 ppm으로 저하시켰다. 또 다른 시도에서는 상기 L-오르니틴 페닐 아세테이트을 결정화시키기 보다는 IPA의 용액에서 슬러리화하였다; 그러나, 이러한 시도 또한 은 함유량을 144 ppm 이하로 낮추는 데는 실패하였다.

[0363] 마지막 세 번의 시도는 묽은 HCl을 상기 용액에 첨가하여 잔류량의 은을 AgCl로서 침전시키 방법으로 수행하였다. 생성된 침전물은 여과하여 제거하였다. 상기 세 번의 시도는: (1) 1.0 g의 0.33 % HCl을 20° C에서; (2) 1.0 g의 0.33 % HCl을 30° C에서; 및 (3) 0.1 g의 3.3 % HCl을 20° C에서 첨가하였다. 상기 세 번의 시도는 은 함유량을 각각 30 ppm, 42 ppm, 및 33 ppm로 저하시켰고. 각 시도는 90% 이상의 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 생성하는 것을 확인하였다. 상기 결과들을 통하여 HCl을 첨가하는 것이 잔류량의 은을 줄이는 데 효과적이라는 것을 확인하였다.

[0365] <u>실시예 6. 중간염 생성없이 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 제조하는 공정</u>

[0366] 일반적 공정으로서, L-오르니틴 염산염을 용매에 현탁하였다. 이 후, 반응물을 가열하고, 염기 소듐 메톡사이드를 첨가하였다. NaCl을 형성시키고 여과하여 제거하였다. 반응물을 냉각하고 페닐 아세트산의 몰 당량을 반응물에 첨가하여 L-오르니틴 페닐 아세테이트를 형성하였다. 최종 생성물을 여과하고, 세척하고 건조시켰다. 이러한 공정을 표 10에 요약하여 나타내었다.

[0367] [표 10] 공정 실험

Trial	Base	Eq. of Base	Solvent
1	NaOMe 21% in MeOH	1.0 eq.	MeOH
2	NaOMe 21% in MeOH	0.95 eq.	IPA
3	NaOMe 21% in EtOH	1.0 eq.	EtOH
4	NaOMe 21% in MeOH	1.0 eq.	MeOH
5	NaOMe 21% in MeOH	1.0 eq.	MeOH w/ IPA for precipitation
6	NaOMe 21% in MeOH	1.0 eq.	Acetonitrile
7	NaOMe 21% in MeOH	1.0 eq.	Water/IPA
8	NaOMe 21% in MeOH	1.0 eq.	Water/IPA
9	NaOMe 21% in MeOH	1.0 eq.	n-butanol

[0368]

[0369] 수득된 L-오르니틴 페닐 아세테이트는 많은 양의 염화물을 가지는 것으로 나타나며(적어도 약 1 중량%), 유사한 양의 소듐을 포함하는 것으로 나타났다. 실험 시도 2, 4, 및 5에 대하여 수율은 약 50 % 였다.

[0371] <u>실시예 7: 형태 I, II, 및 III의 열적 안정성 연구</u>

[0372] 형태 I, II 및 III의 시료를 고온에서 저장하고 표 11에서 설정된 바와 같이 조건을 규정하였다. 진공은 600 psi로 적용하여 감압을 만들었다. 최종 조성물은 XRPD, NMR, IR 및 HPLC로 분석하여 상기 물질에 대한 임의의 변화를 확인하였다.

[0373] 가장 뚜렷하게, 형태 III은 진공상태 120° C에서 형태 II로 전이되지 않았지만, 상기 조건 하에서, 형태 I 및 II에 비하여 더 큰 화학적 열화를 나타내었다. 한편, 형태 III은 형태 II로 전환되며 진공 상태가 아닌 120° C에서 실질적인 화학적 열화를 나타내었다.

[0374] 형태 I은 모든 시도에서 형태 II로 전환되었으나, 흥미롭게도, 형태 I은 진공이 없는 상태의 120° C에서 실질적인 화학 열화를 나타내었다. 형태 I로부터 전환되는 것은 형태 II와 동일한 화학적 안정성을 보이지 않으면서 물질이 용이하게 형태 II로 전환된다는 것을 고려하면 놀라운 것이다.

[0375] 형태 II는 안정하며 모든 시도에서 화학적으로 열화되지 않았다. 한편, 형태 III은 형태 I보다는 안정하나, 둘 다 진공 상태가 아닌 120° C에서 실질적인 화학적 열화를 보여주었다. 상기 결과들을 통하여, 형태 II가 가장 안정한 형태인 것을 확인하였다.

[0376] [표 11] 열적 안정성 시험

Trial	Initial Form	Temperature	Condition	Period	Results
1	Form I	80° C	no vacuum	7 days	Form II, no degradation
2	Form I	80° C	vacuum	7 days	Form II, no degradation
3	Form I	80° C	no vacuum	14 days	Form II, no degradation
4	Form I	80° C	vacuum	14 days	Form II, no degradation
5	Form II	80° C	no vacuum	7 days	Form II, no degradation
6	Form II	80° C	vacuum	7 days	Form II, no degradation
7	Form II	80° C	no vacuum	14 days	Form II, no degradation
8	Form II	80° C	vacuum	14 days	Form II, no degradation
5	Form III	80° C	no vacuum	7 days	Form III, no degradation
5	Form III	80° C	no vacuum	14 days	Form III, no degradation
6	Form I	120° C	no vacuum	7 days	Form II (>96% API)
7	Form I	120° C	vacuum	7 days	Form II (>99.9% API)
8	Form I	120° C	no vacuum	14 days	Form II (37% API)
9	Form I	120° C	vacuum	14 days	Form II (>96% API)
8	Form II	120° C	no vacuum	7 days	Form II (98.6% API)
9	Form II	120° C	vacuum	7 days	Form II (98.7% API)
10	Form II	120° C	no vacuum	14 days	Form II (>95% API)
11	Form II	120° C	vacuum	14 days	Form II (>95% API)
10	Form III	120° C	no vacuum	7 days	Form II (<30% API)
11	Form III	120° C	vacuum	7 days	Form III (>95% API)
12	Form III	120° C	no vacuum	14 days	Form II (<30% API)
14	Form III	120° C	vacuum	14 days	Form III (88.8% API)

[0377]

[0378] 화학적 열화를 보이는 실험에 대한 HPLC 결과(예, 표 11에서 실험 10)를 표 12에 나타내었다. 각 열화된 물질은 1.9, 2.2, 2.4, 및 2.7의 상대 보유 시간(RRT)에서 공통적인 피크를 나타내며, 이는 상이한 형태에 대한 공통적인 열화 경로를 시사한다.

[0379] [표 12] 열화된 시료에 대한 HPLC 결과

HPLC ID	Sample ID	Form Tested	Stability Test	Timepoint (day)	Main Peak Retention Time (min)		Degradation/Impuirty Peak(s)	
					Retention Time (min)	% Peak Area	Retention Time (min)	% Peak Area
39	W00045/45/3	III	120 °C ambient pressure	7	2.857	35.786	6.763	6.103
							7.582	45.161
42	W00045/45/6	III	120 °C under vacuum (ca. 600 psi)	7	2.787	88.885	7.598	9.389
51	W00045/45/1	I	120 °C ambient pressure	14	3.499	37.826	6.766	3.948
							7.569	42.525
							9.707	3.628
53	W00045/45/3	III	120 °C ambient pressure	14	3.476	30.394	6.763	5.975
							7.583	56.459
56	W00045/45/6	III	120 °C under vacuum (ca. 600 psi)	14	3.400	87.389	7.555	11.500

[0380]

[0382] <u>실시예 8: 형태 I, II 및 III의 산소 안정성 연구</u>

[0383] 형태 I, II 및 III의 시료를 100% 산소 환경에서 7 또는 14일간 저장하고 NMR 및 IR로 분석하였다. 그 결과에 따르면, 형태 I 및 II는 14일 후에도 아무런 열화 징후를 보이지 않는 것을 확인하였다. 형태 III에 대하여 7일에 IR 분석을 실시한 결과 유의할 만한 열화가 없는 것으로 확인하였다. 모든 시료에 대한 TLC 결과는 유사한 R_f값을 가진 단일 스팟을 나타내었다.

[0385] <u>실시예 9: 형태 I. II 및 III의 UV 안정성 연구</u>

[0386] 형태 I, II 및 III의 시료를 자외선(UV)에 7일 또는 14일 간 노출하였다. CAMAG 범용 UV 램프를 사용하여 254 mμ의 세팅에서 시료를 노출하였다. NMR 및 IR 결과는 14 일 후에 형태 I 및 II에서 유의할 만한 열화가 없는 것으로 나타내었다. 유사하게, 형태 III은 NMR 및 IR에 의해 분석된 결과 7일 후에 열화를 나타내지 않는 것을 확인하였다. 모든 시료에 대한 TLC 결과는 유사한 R_f값을 가지는 단일 스팟으로 나타내었다.

[0388] <u>실시예 10: 형태 I, II 및 III의 pH 안정성 연구</u>

[0389] 형태 I, II 및 III의 슬러리를 물로 형성하고 pH 값을 1.0, 4.0, 7.0, 10.0, 및 13.2로 조절하였다. 슬러리를 7일 또는 14 일간 보관한 다음 고형물을 여과하여 제거하였다. 모든 시료에서 형태 I은 형태 II로 전환된 것을 확인하였다. NMR 및 IR 결과를 통하여 다양한 pH 값에서 14일 동안 열화되지 않았으며, HPLC 결과에서도 약 98% 이상의 순도를 확인할 수 있었다. 또한 형태 III도 NMR 및 IR 결과를 통하여 7일 동안 열화를 나타내지 않는 것을 확인하였다. HPLC 실험 결과를 통하여 약 95% 이상의 순도를 나타내는 것을 확인하였다; 그러나 IR 결과에 따르면, 형태 III은 7일동안 형태 II로 전환된 것을 확인하였다. 모든 시료에 대한 TLC 결과는, 유사한 R_f값을 가진 단일 스팟으로 나타내었다.

[0391] <u>실시예 11: 형태 I, II 및 III의 압축 연구</u>

[0392] 형태 I, II 및 III의 시료를 무어 수압 프레스(Moore Hydraulic Press)를 사용하여 약 90 분 동안 3 톤의 힘으로 압축하여 정제화하였다. 상기 정제의 질량, 직경 및 두께를 측정하여 밀도를 결정하였다. 또한 정제를 NMR 및 IR로 분석하였다. 형태 I은 1.197 kg/m^3의 밀도를 가지는 형태 II의 조성물로 전이된 것을 확인하였다. 형태 II는 전이를 나타내지 않았으며 1.001 kg/m^3의 최종 밀도를 가지는 것을 확인하였다. 형태 III은 전이를 나타내지 않았으며 1.078 kg/m^3의 최종 밀도를 가지는 것을 확인하였다.

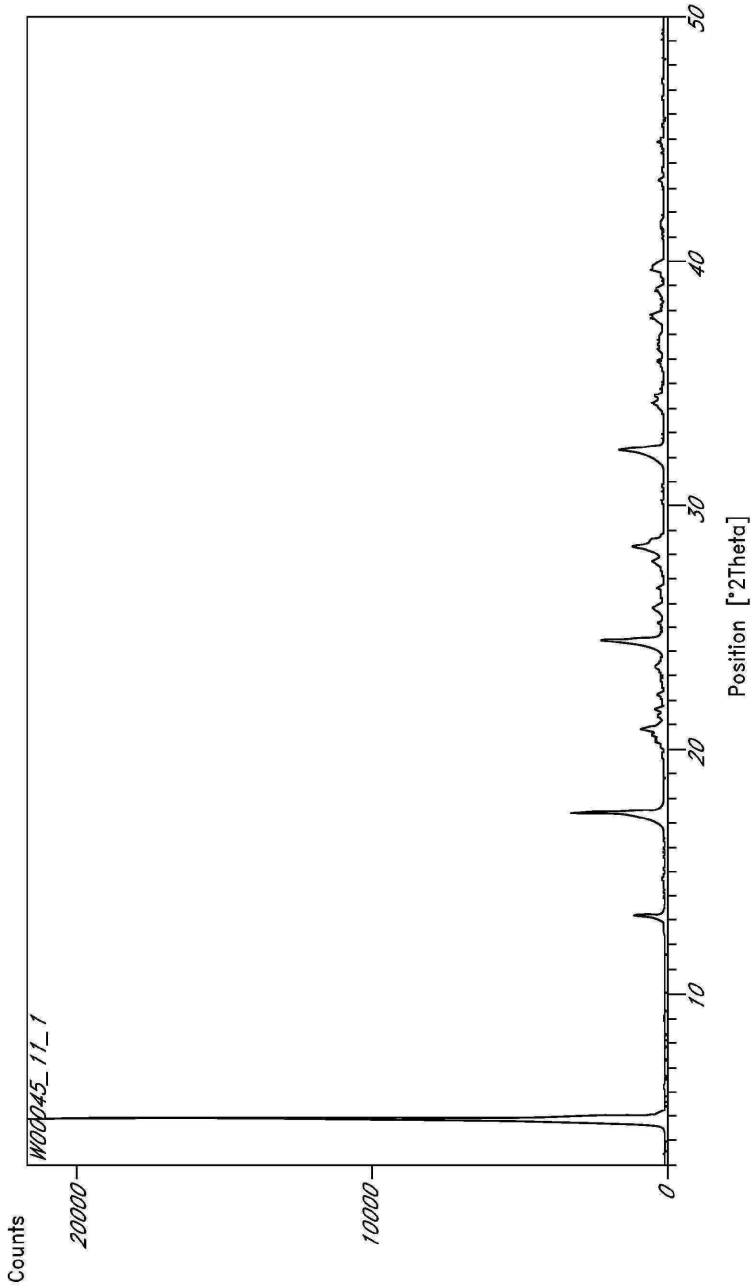
[0394] <u>실시예 12: 아세테이트 중간체를 통한 L-오르니틴 페닐 아세테이트의 생성 공정</u>

[0395] 25 mg의 L-오르니틴 HCl을 5 배 부피의 H_2O에 녹인 다음, 과량의 아세트산(약 5 배 부피)을 첨가하여 슬러리를 형성하였다. 상기 슬러리를 매 4시간마다 약 3일간 25° 및 40° C 사이의 온도 순환 처리하였다. 페닐 아세트산 1 당량(L-오르니틴에 대하여)을 첨가하고 약 4-6 시간 교반하였다(가능하다면 가열하면서). 반용매로서 IPA를 충분히 첨가하여 70:30(IPA:H_2O) 비율을 얻었다. 그리고 진공 여과하여 분리하고 약 4-8 시간 동안 80 ^{0}C에서

건조시켜 임의의 잔류 아세트산을 제거하였다.

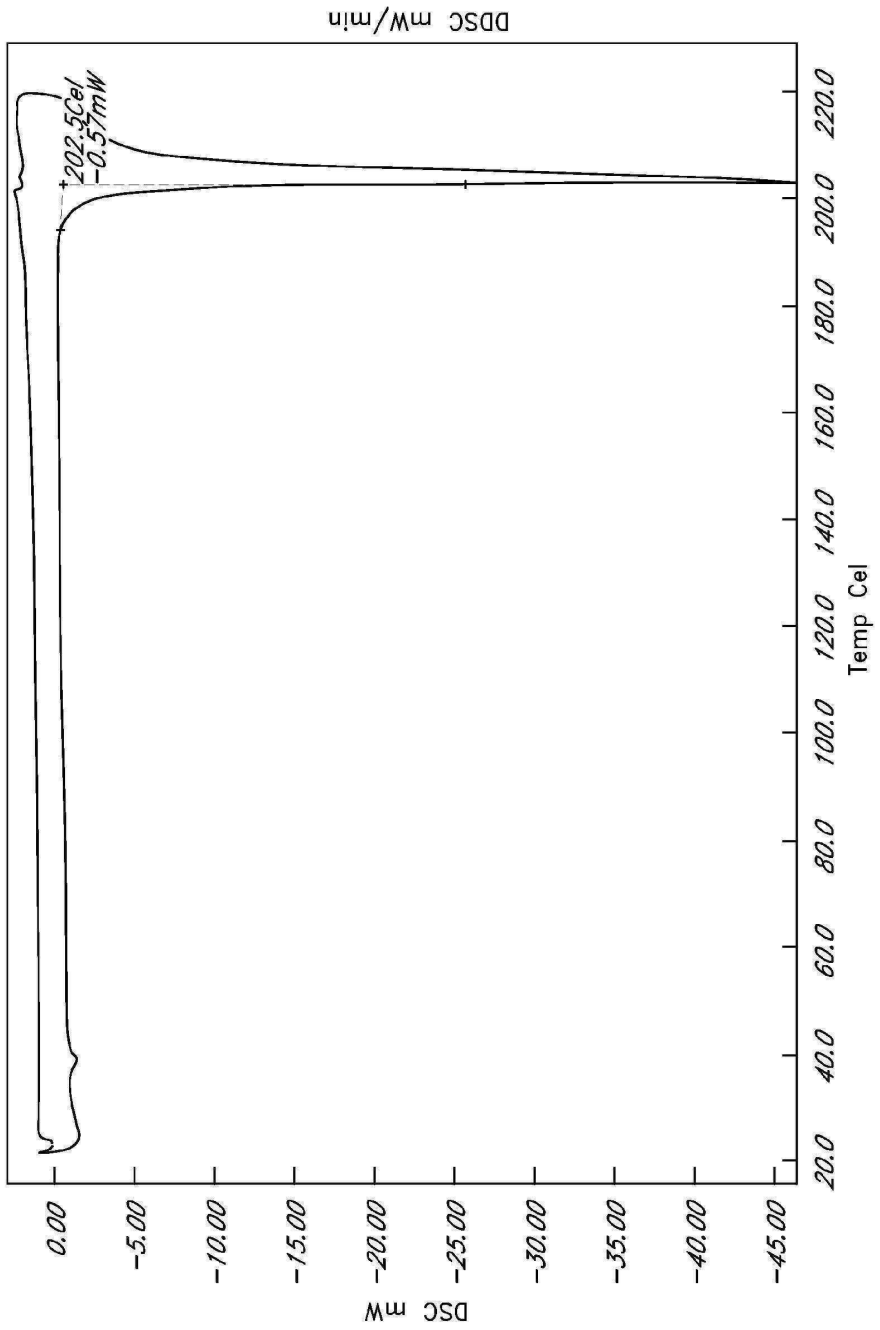
도면

도면1



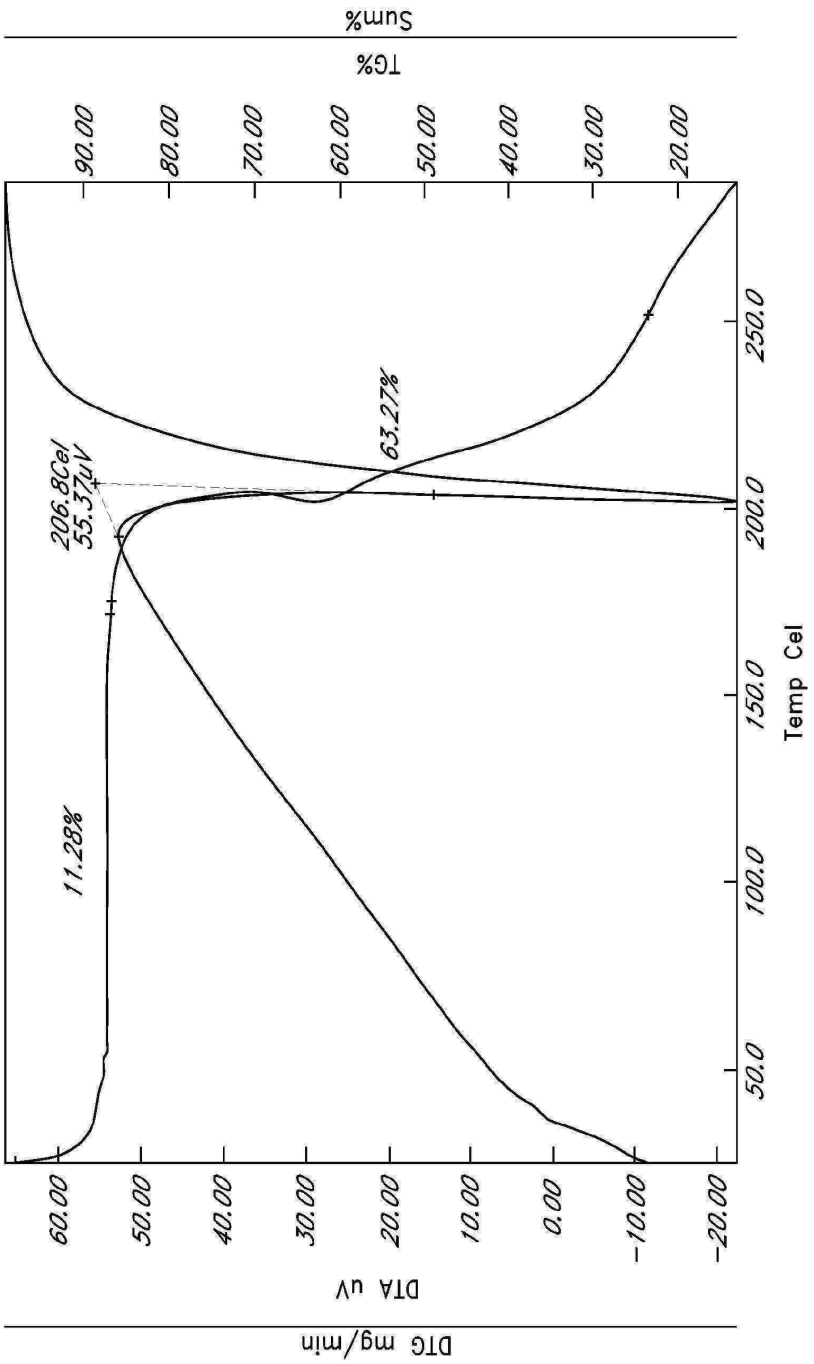
X-ray powder diffraction pattern of Form I

도면2



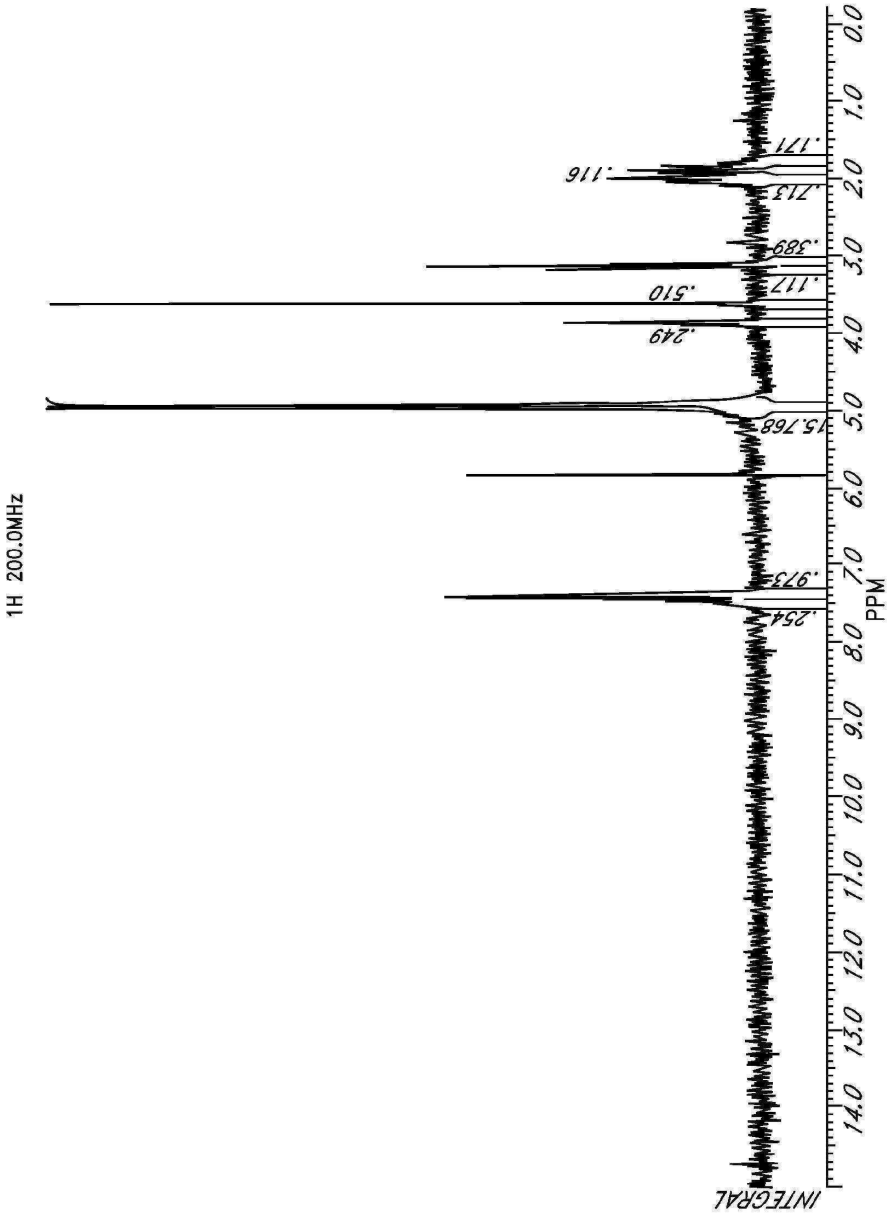
Digital Scanning Calorimetry Results for Form I

도면3



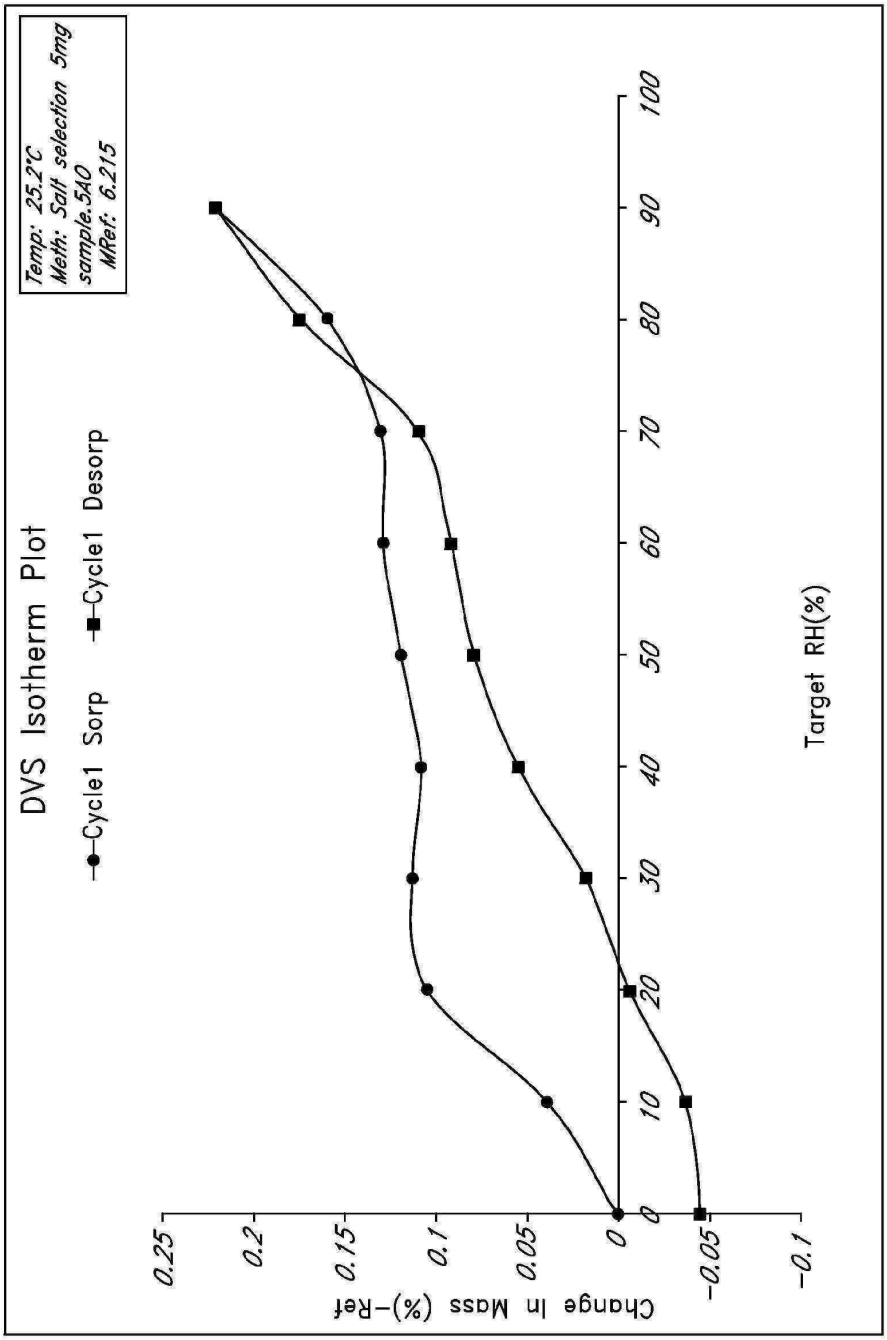
Thermogravimetric Gravimetric/Differential Thermal Analysis of Form I

도면4



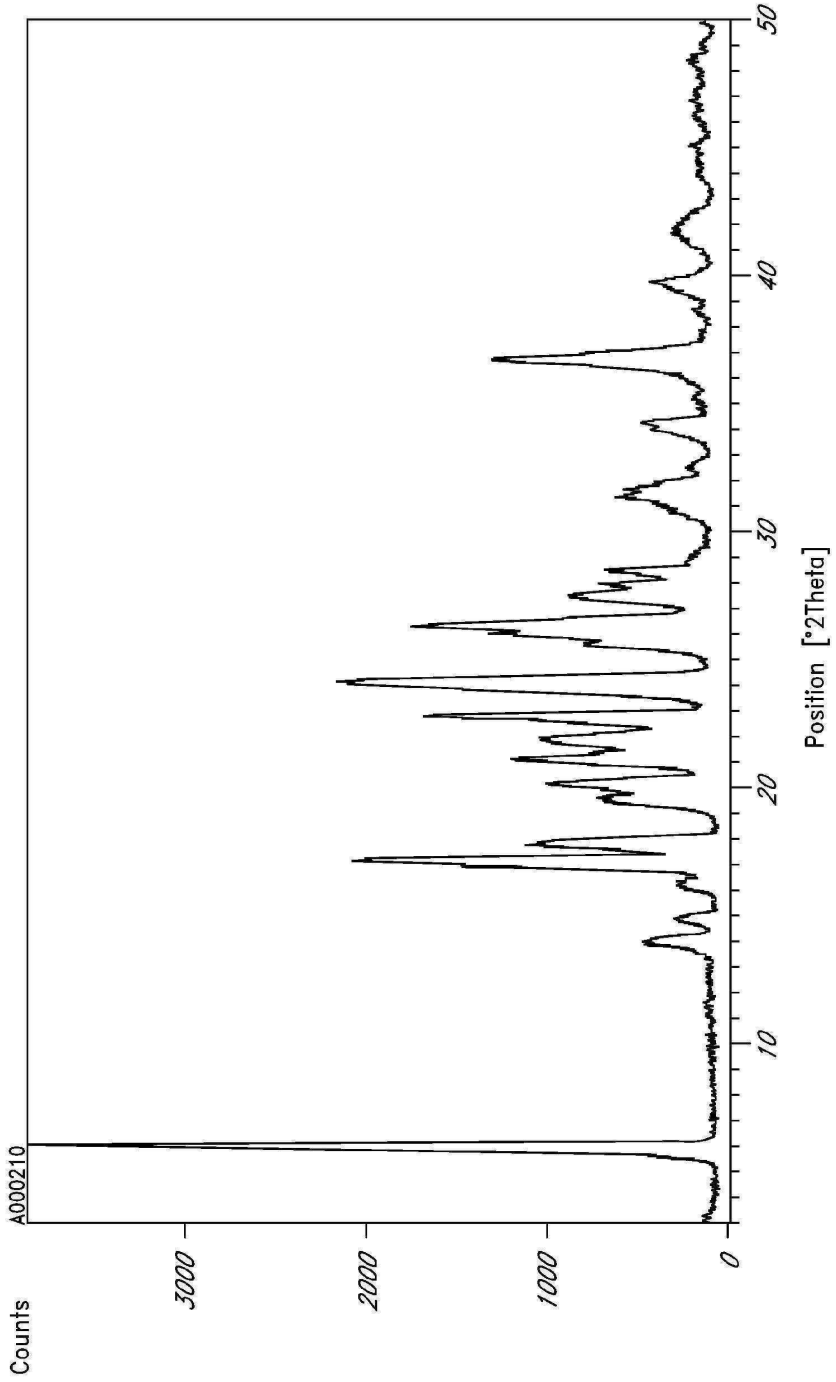
^{1}H nuclear magnetic resonance spectrum obtained from Form I

도면5



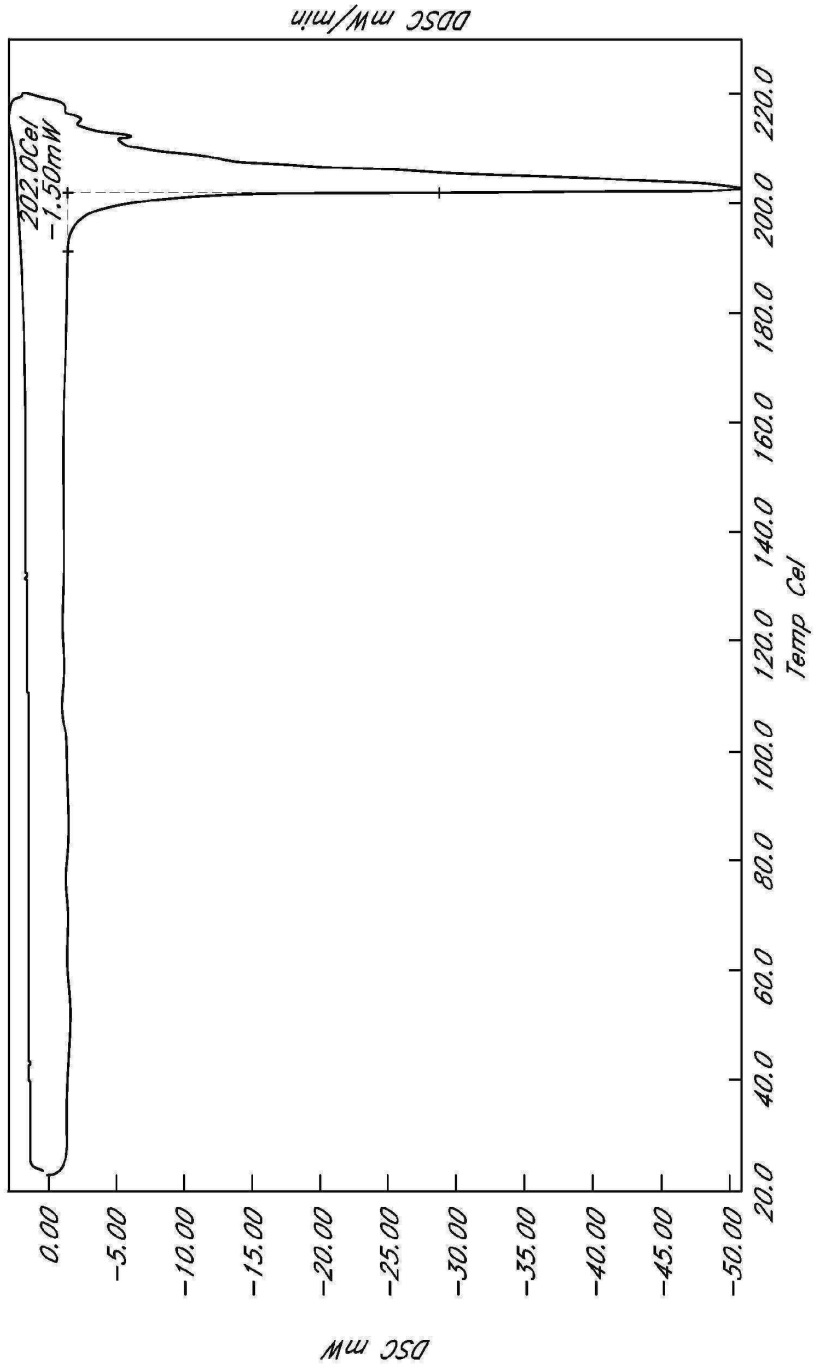
Dynamic Vapor Sorption Results for Form I

도면6



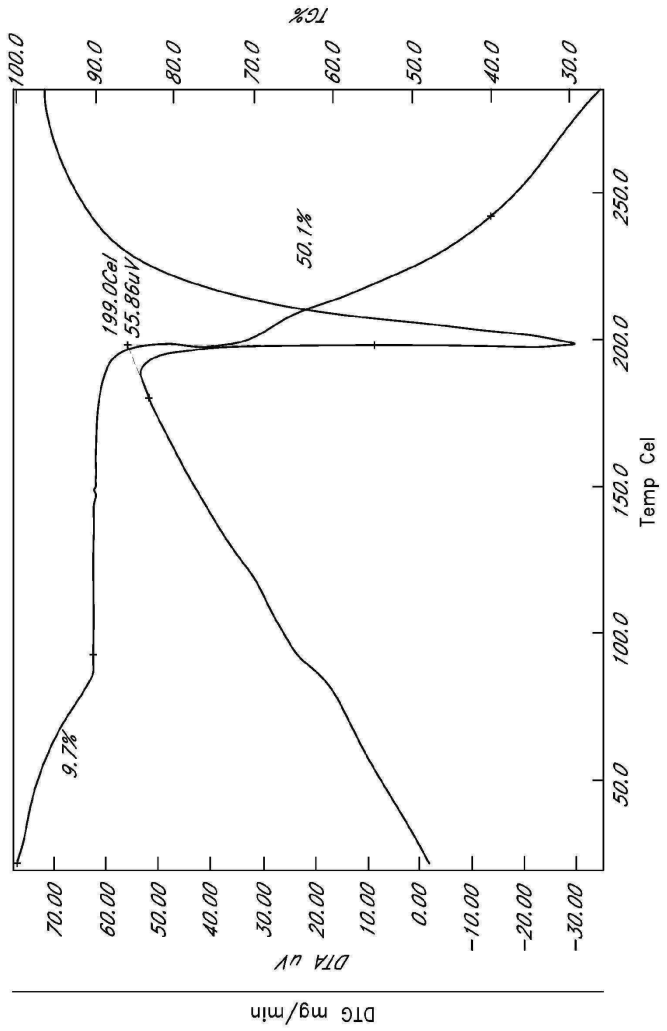
X-ray powder diffraction pattern of Form II

도면7



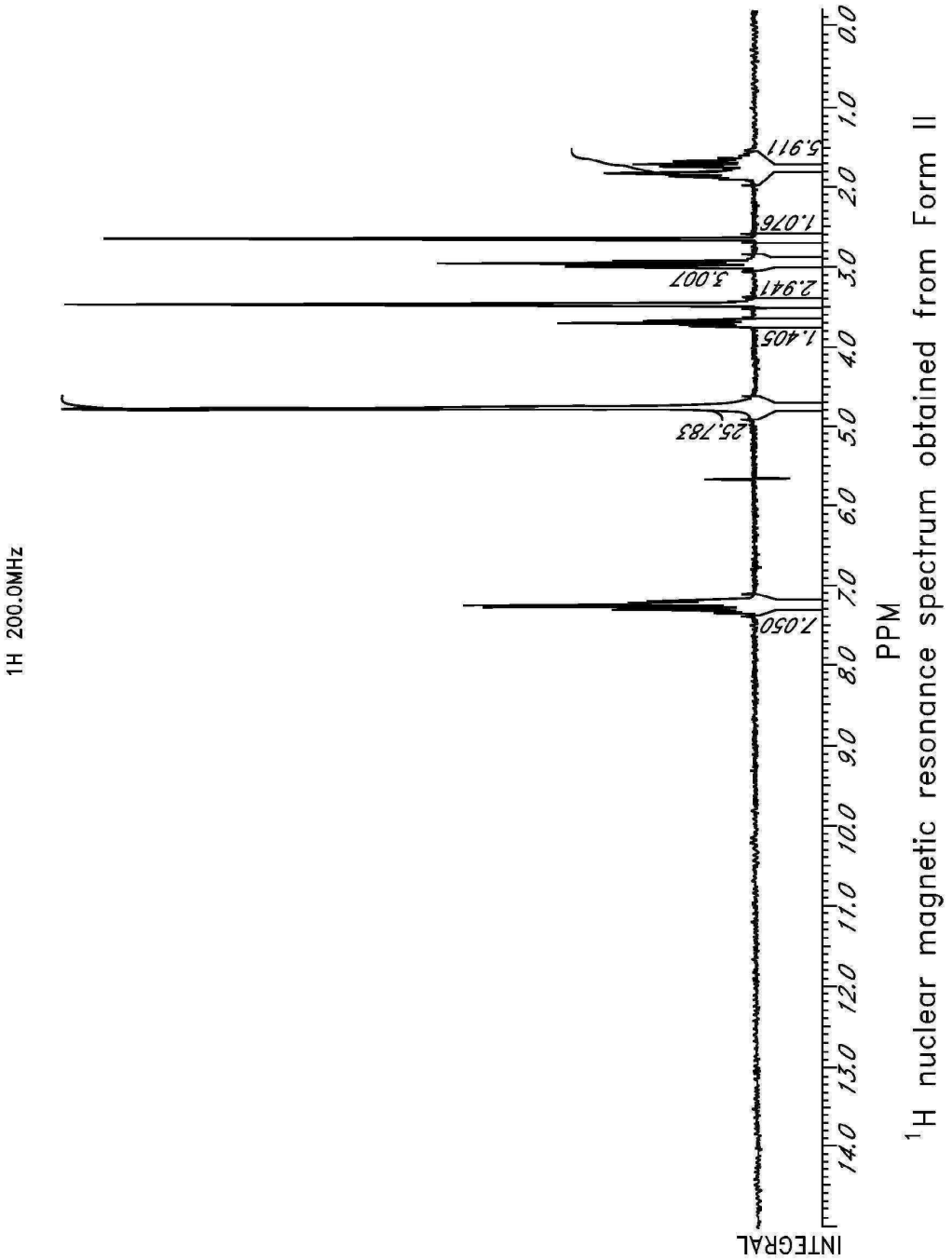
Digital Scanning Calorimetry Results for Form II

도면8



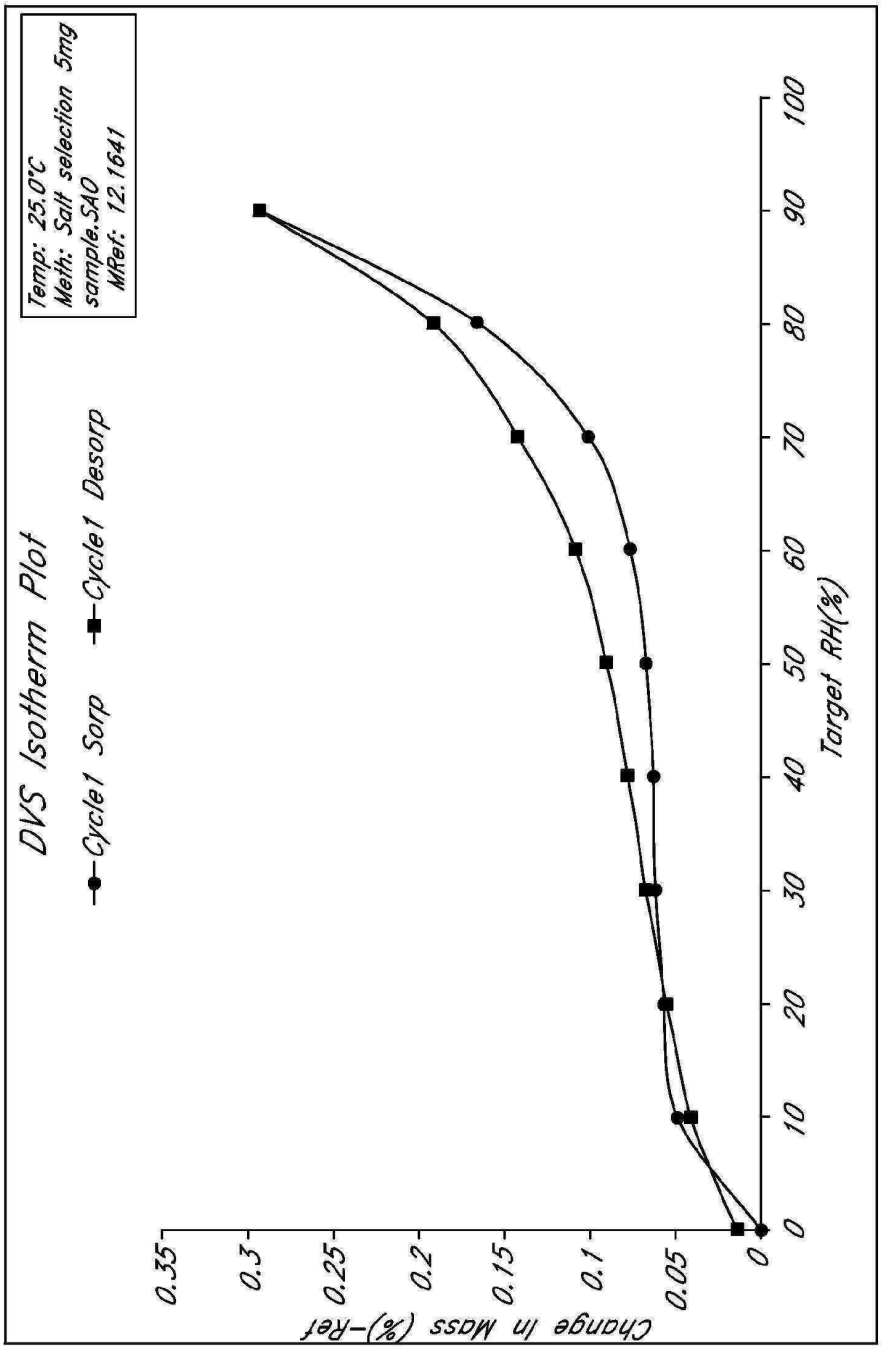
Thermogravimetric Gravimetric/Differential Thermal Analysis of Form II

도면9



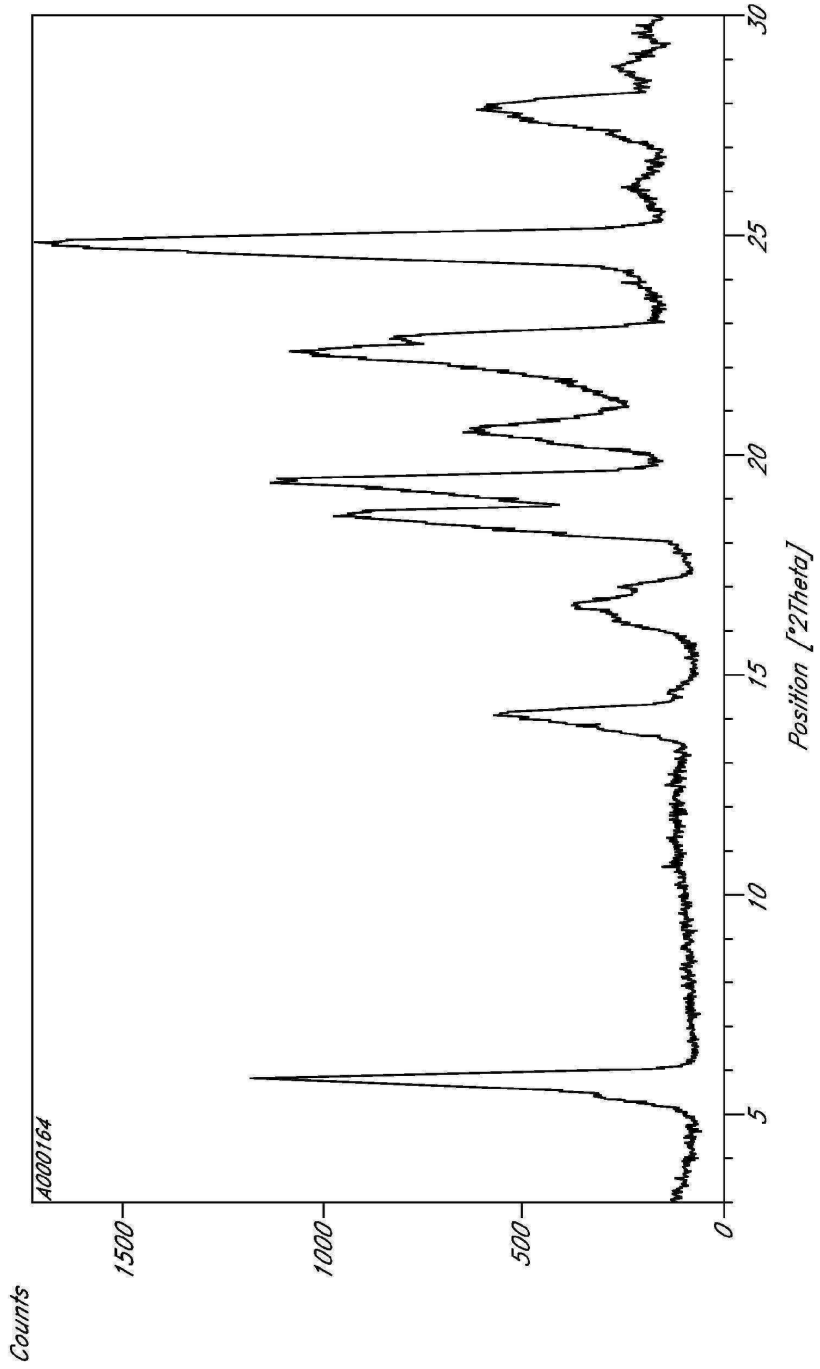
^{1}H nuclear magnetic resonance spectrum obtained from Form II

도면10



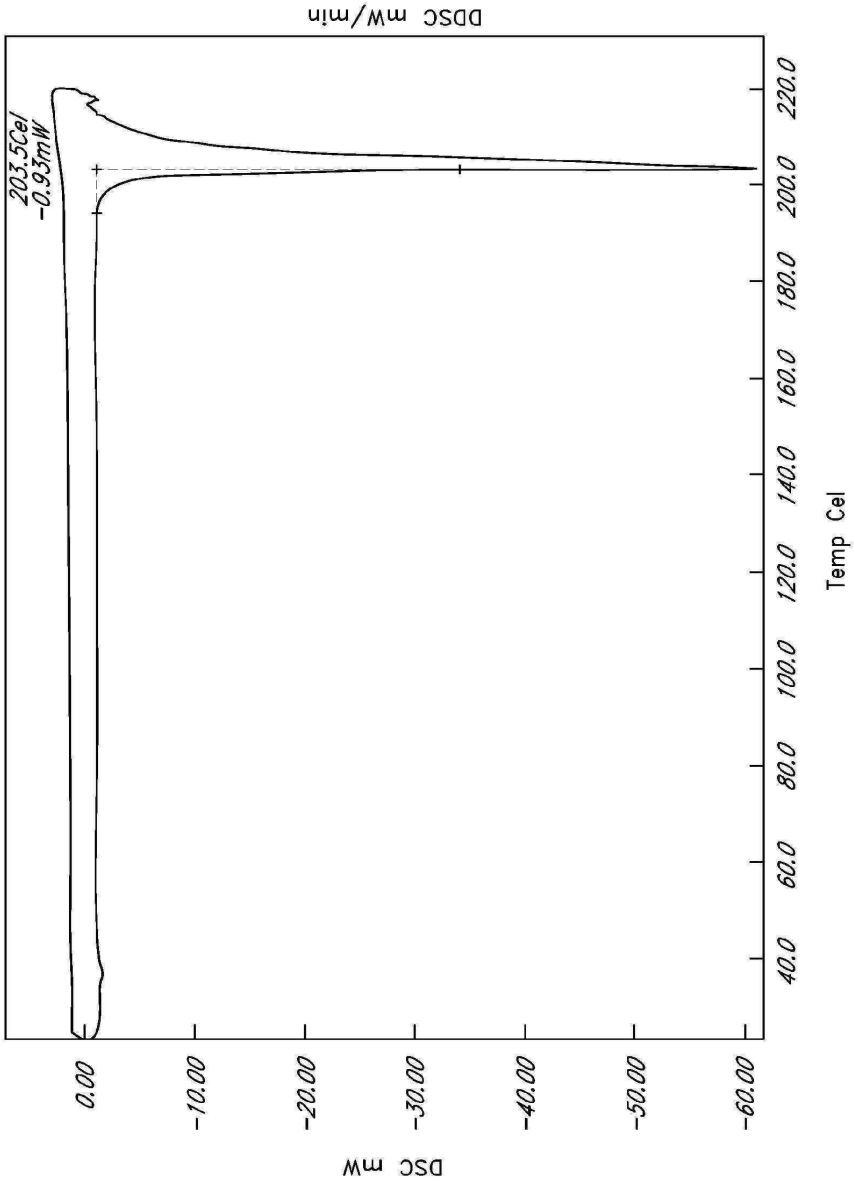
Dynamic Vapor Sorption Results for Form II

도면11



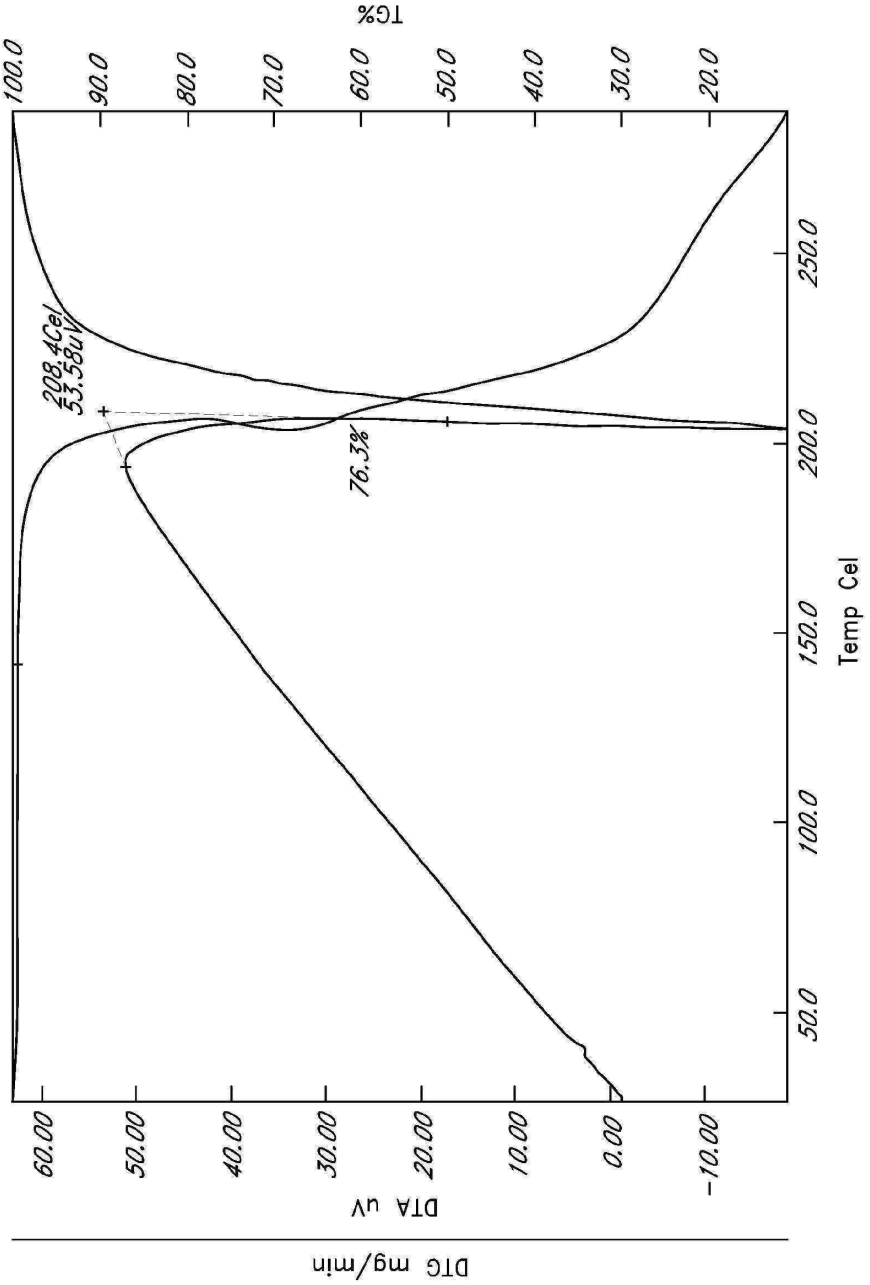
X-ray powder diffraction pattern of Form III

도면12



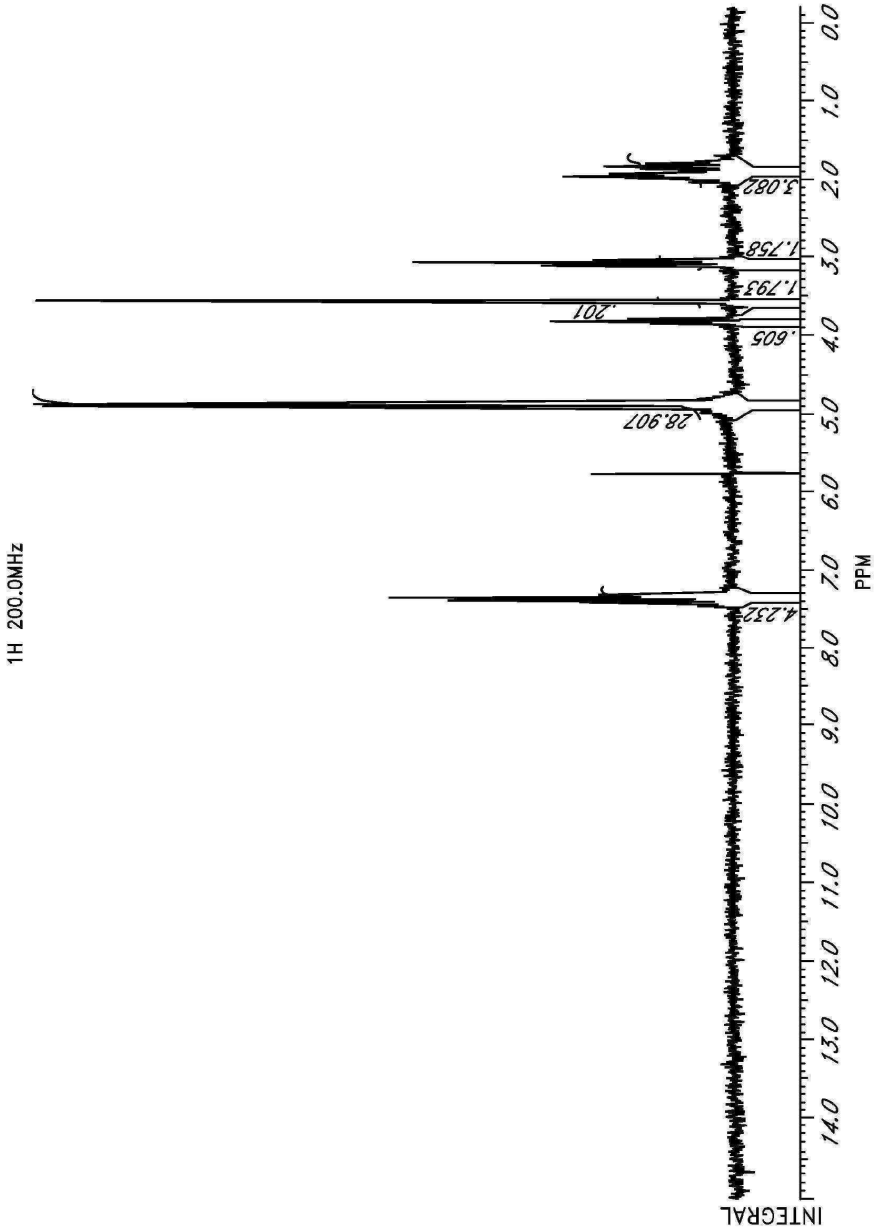
Digital Scanning Calorimetry Results for Form III

도면13



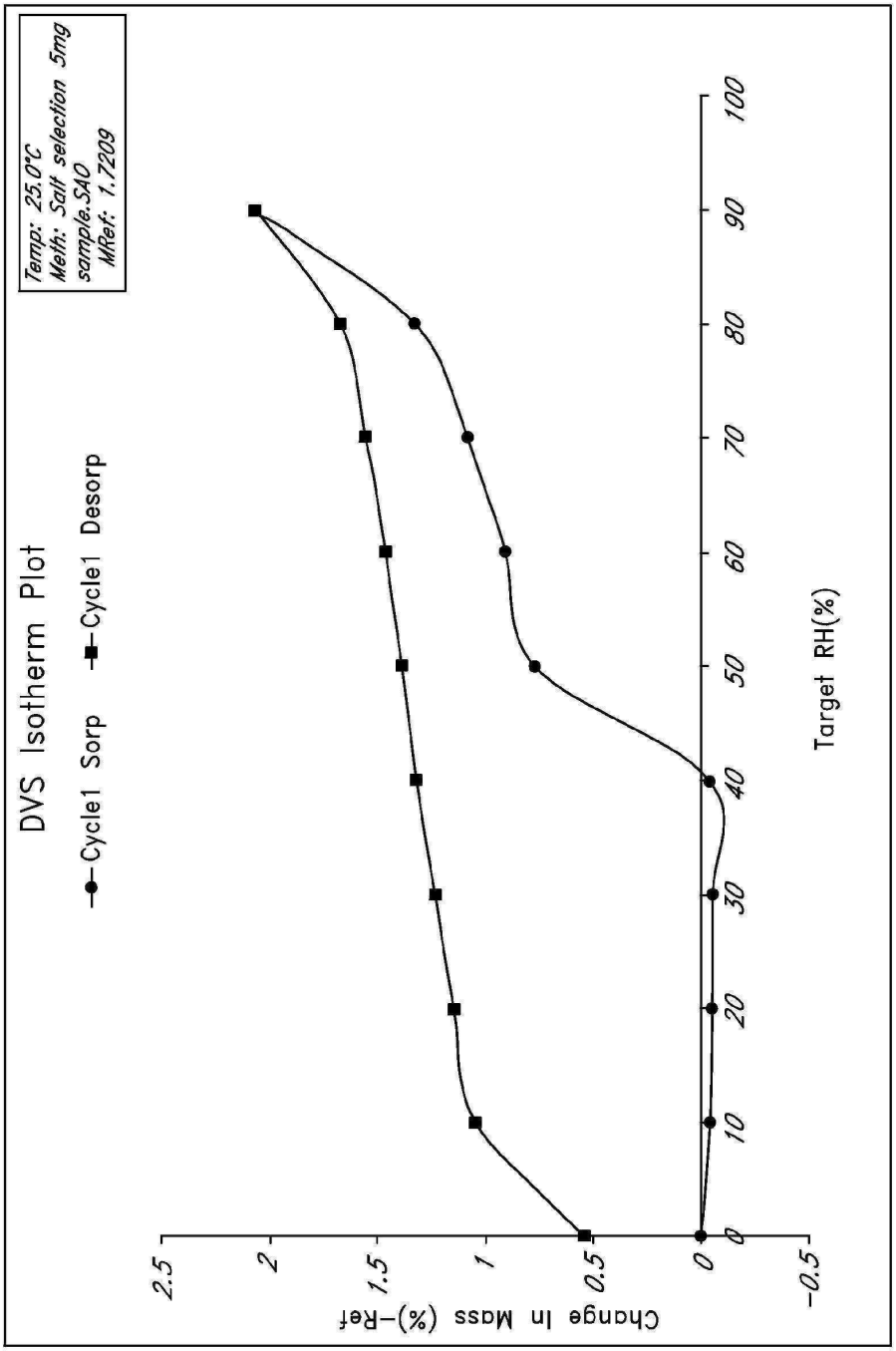
Thermogravimetric Gravimetric/Differential Thermal Analysis of Form III

도면14



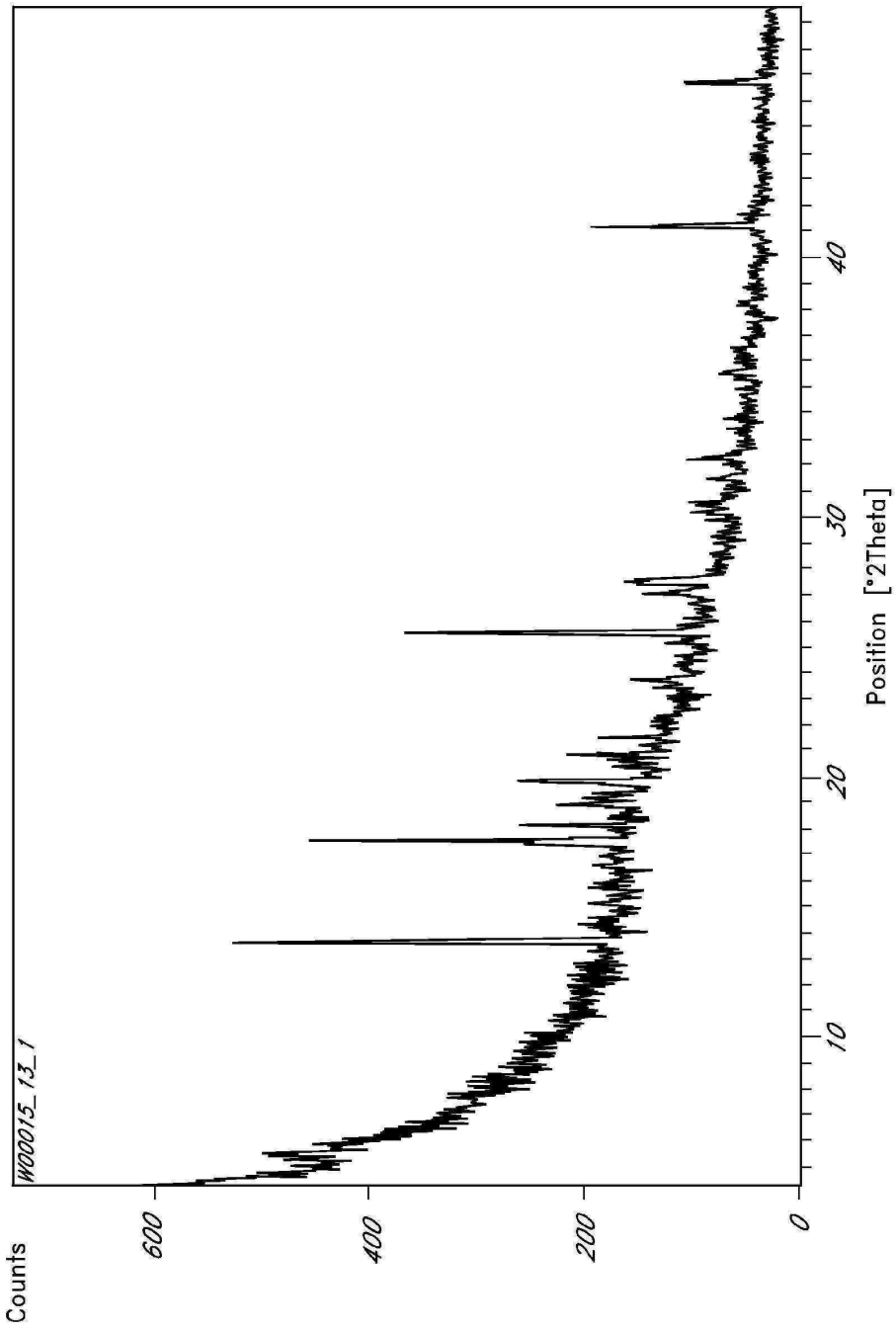
^{1}H nuclear magnetic resonance spectrum obtained from Form III

도면15



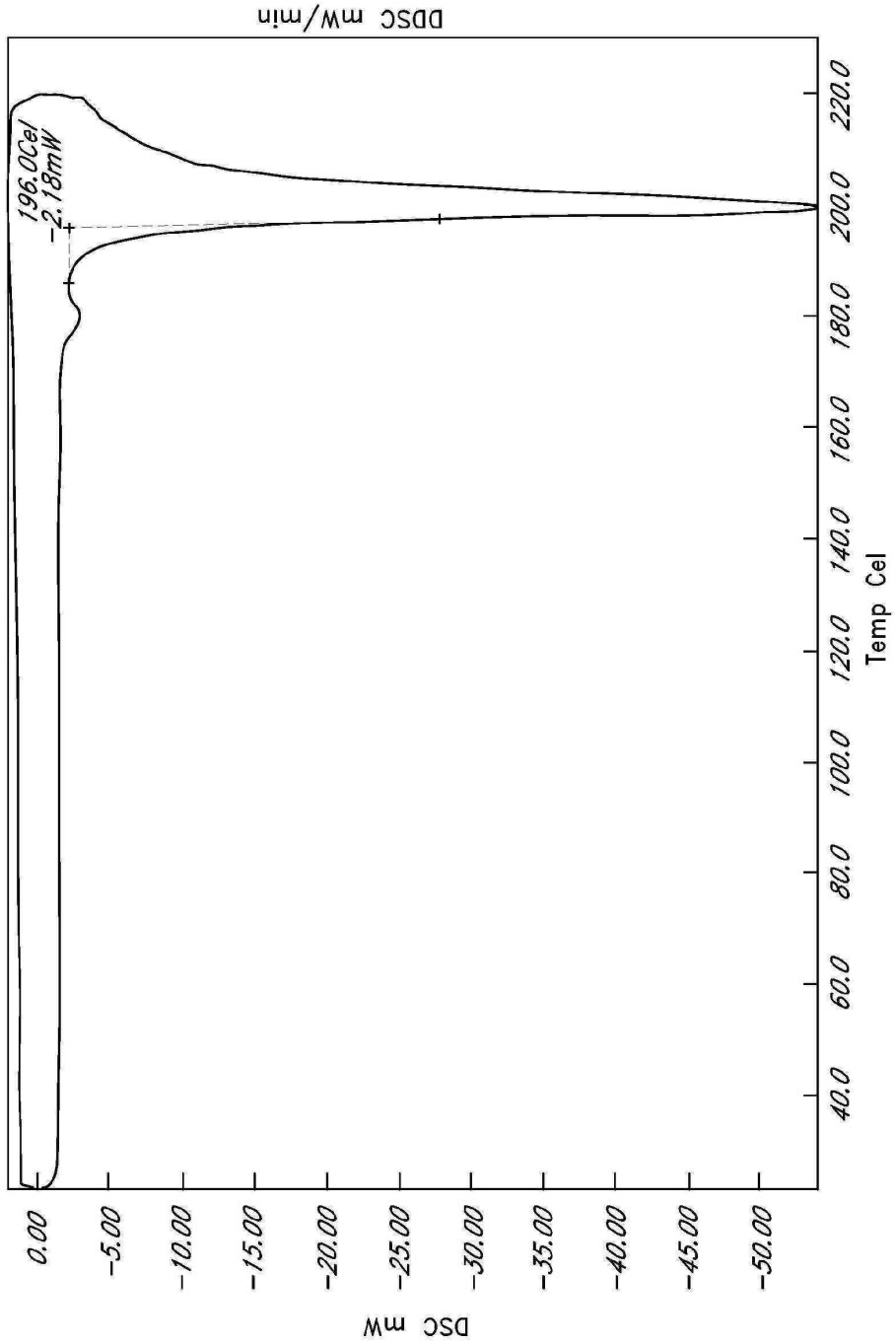
Dynamic Vapor Sorption Results for Form III

도면16



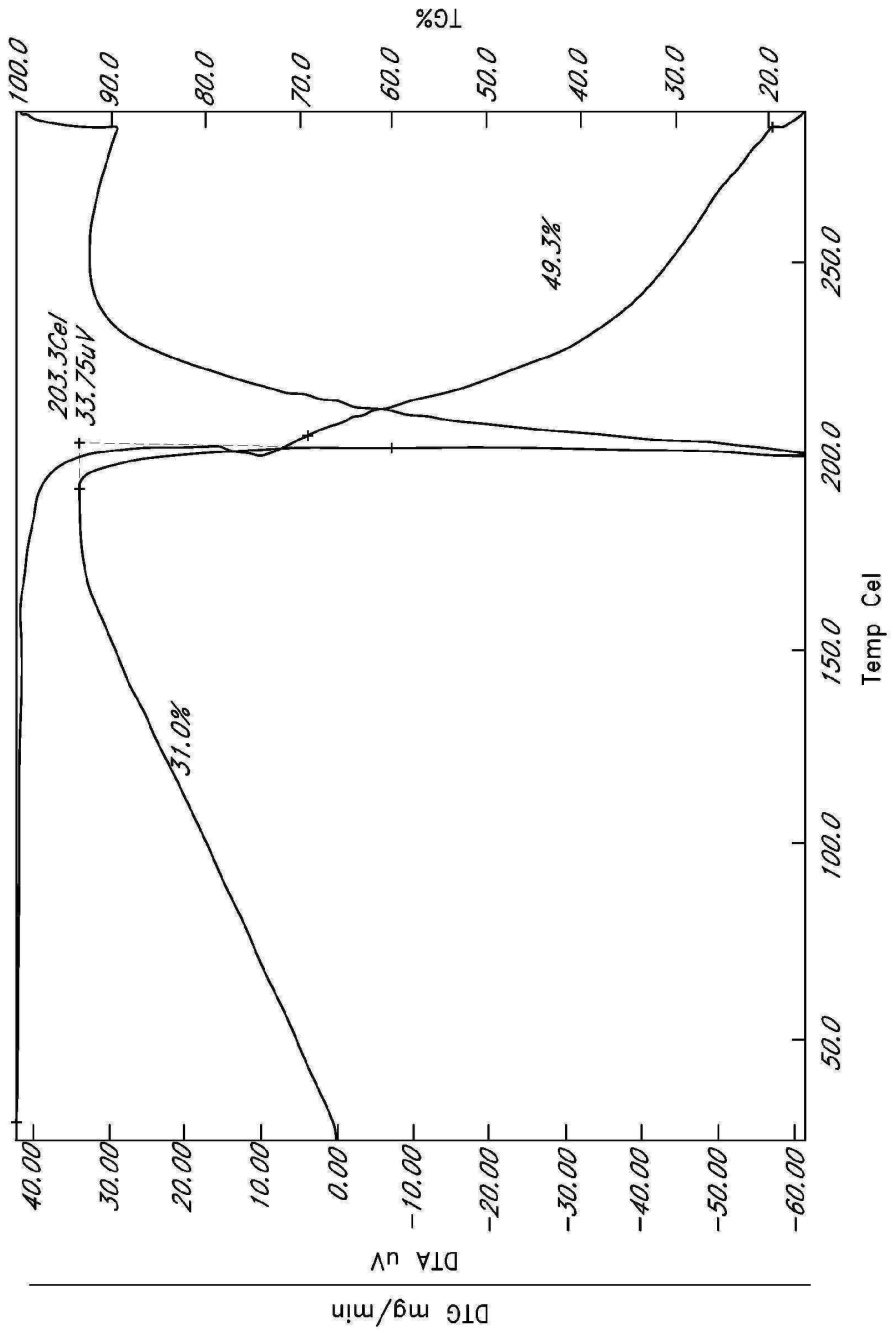
X-ray powder diffraction pattern of Form V

도면17



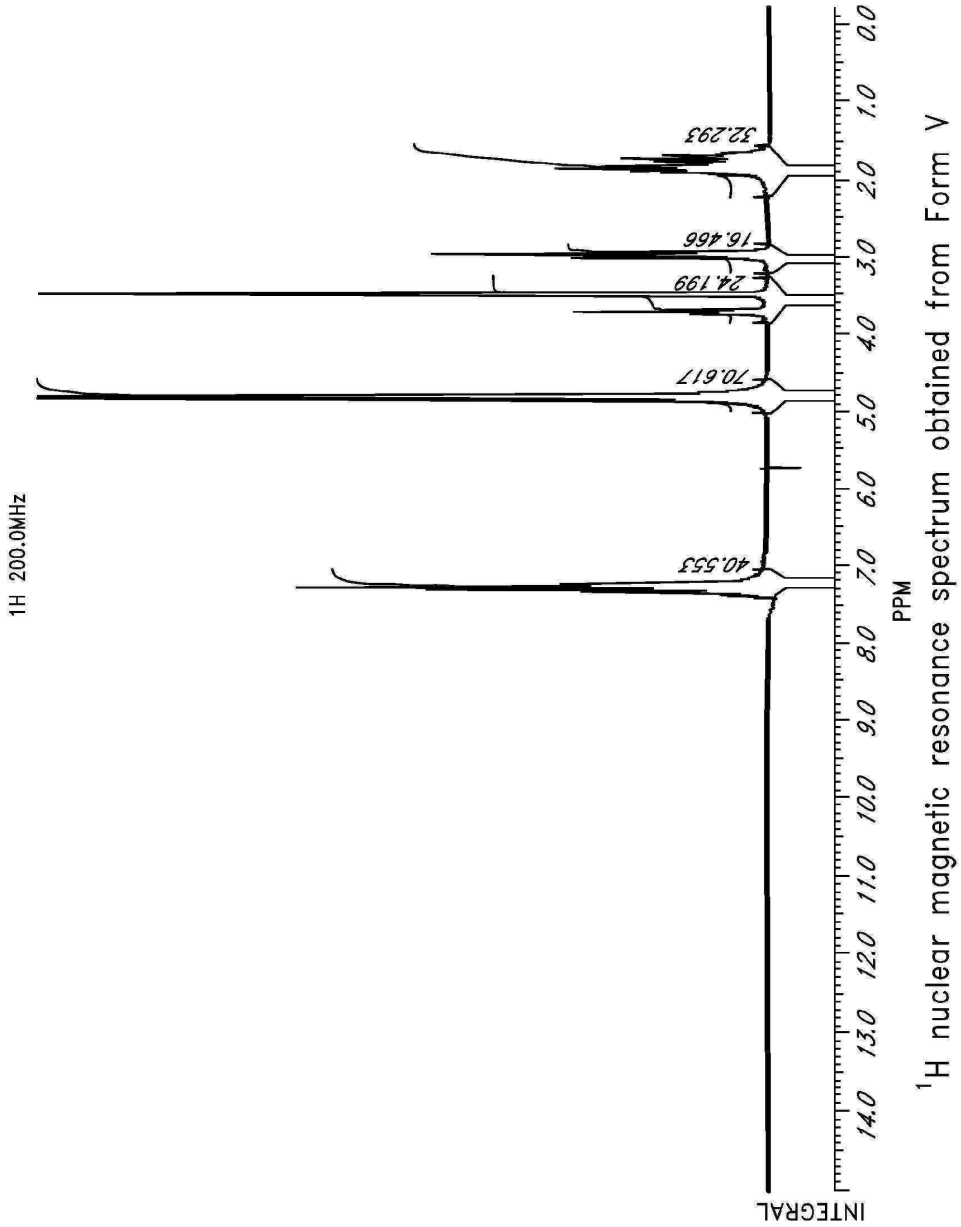
Digital Scanning Calorimetry Results for Form V

도면18



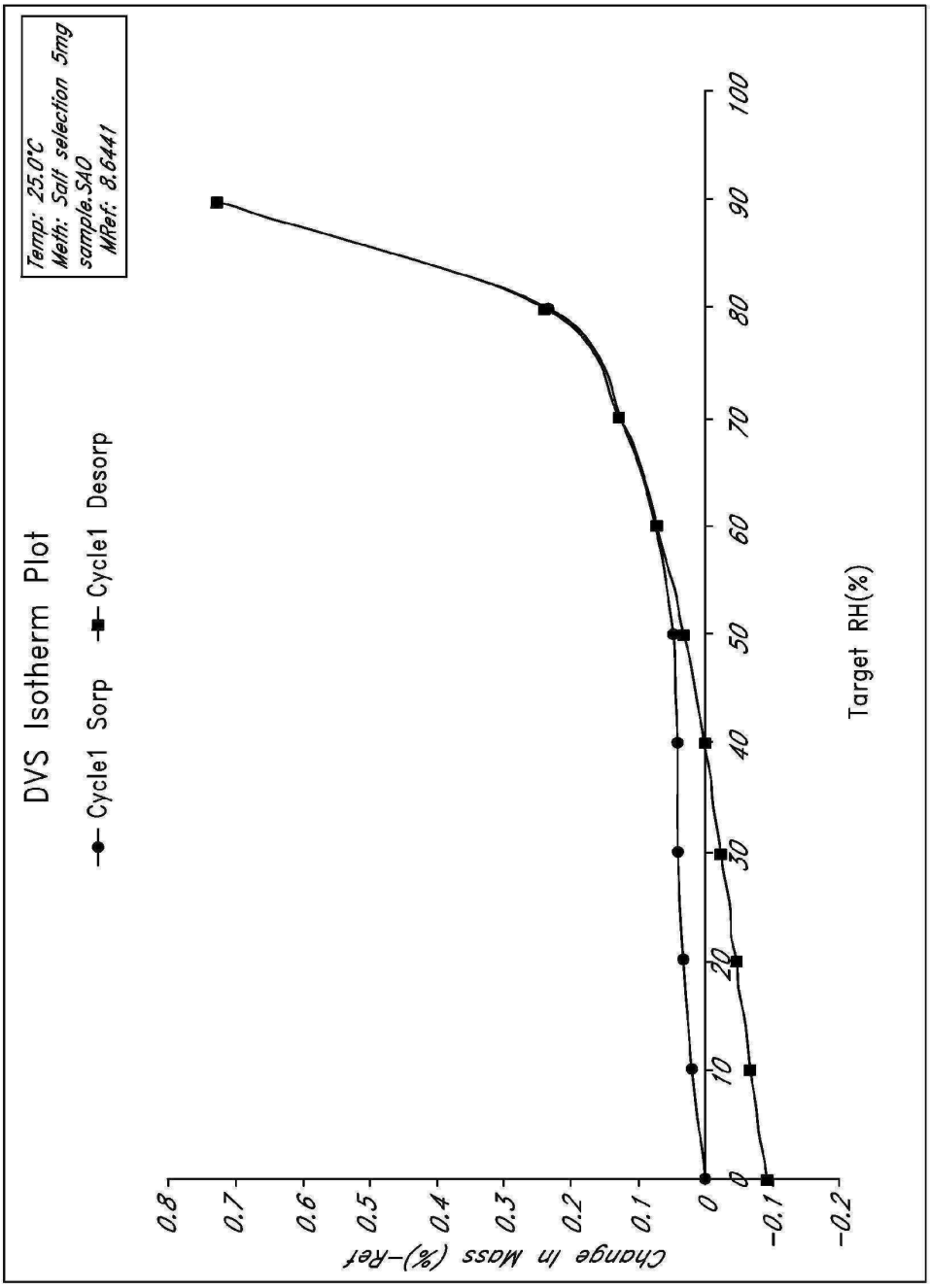
Thermogravimetric Gravimetric/Differential Thermal Analysis of Form V

도면19



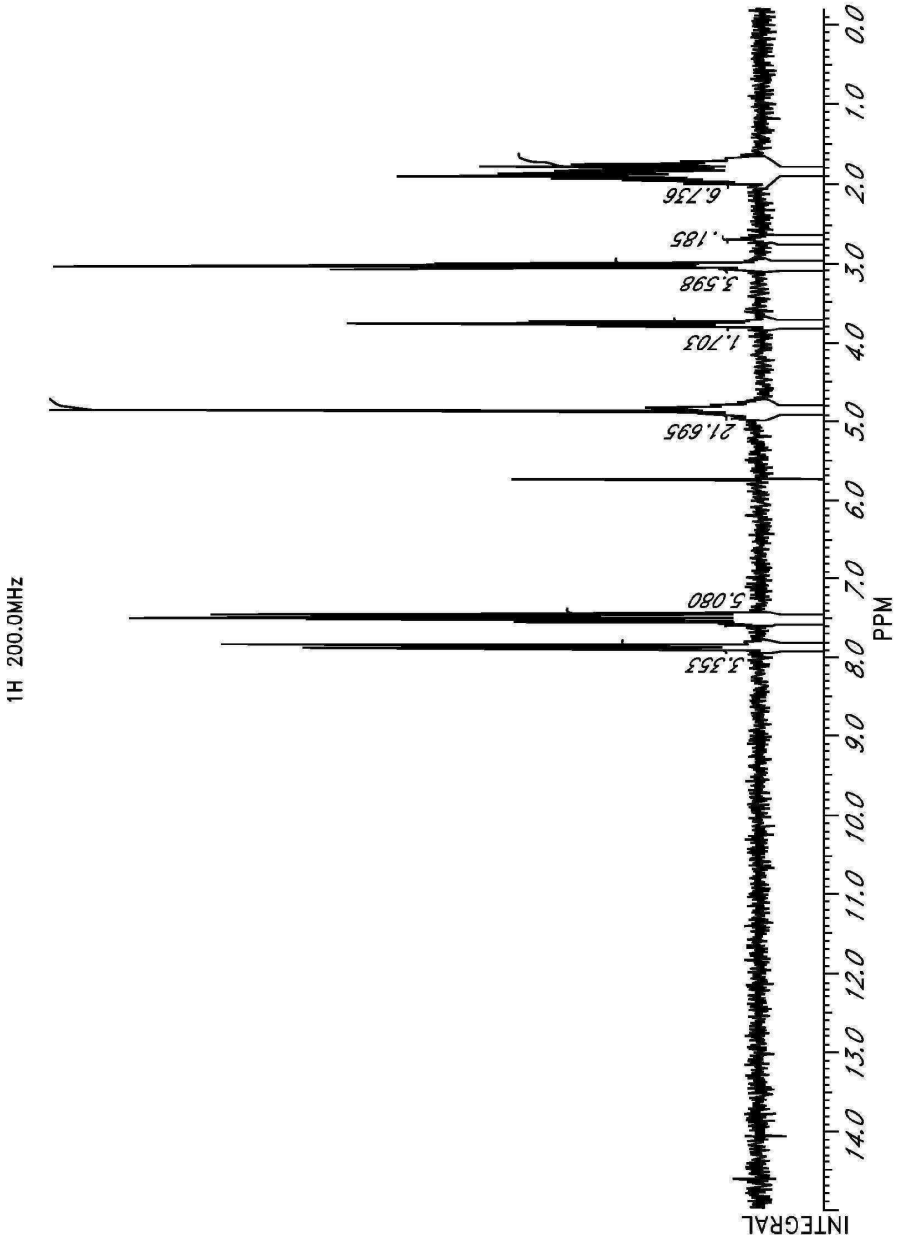
^{1}H nuclear magnetic resonance spectrum obtained from Form V

도면20



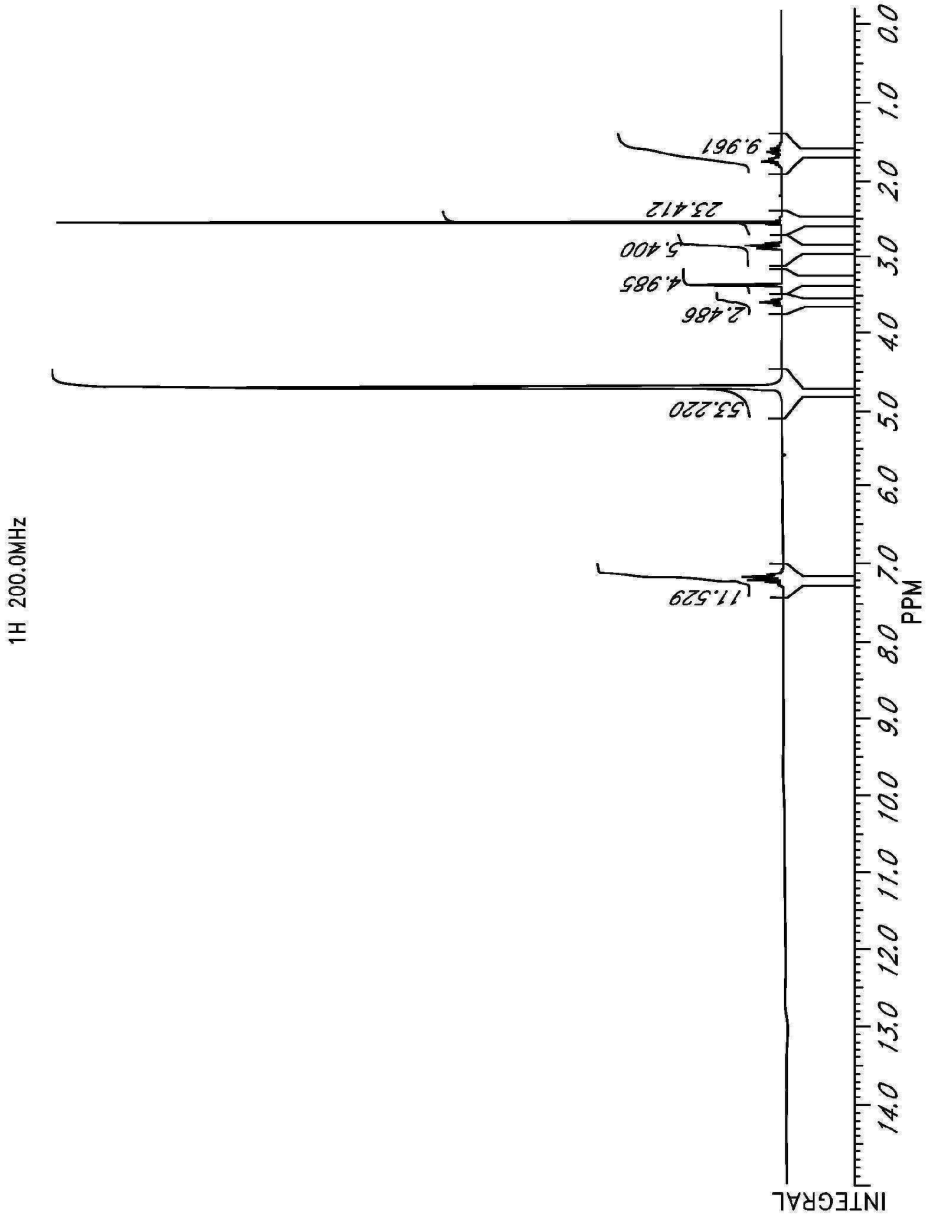
Dynamic Vapor Sorption Results for Form V

도면21



Representative ^{1}H Spectra of L-ornithine benzoate

도면22



Representative ^{1}H Spectra of L-ornithine phenyl acetate