



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0057108
(43) 공개일자 2019년05월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07J 31/00 (2006.01) A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07J 31/006 (2013.01)
A61K 31/56 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7012131
- (22) 출원일자(국제) 2017년09월29일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년04월26일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/054227
- (87) 국제공개번호 WO 2018/064441
국제공개일자 2018년04월05일
- (30) 우선권주장
62/402,813 2016년09월30일 미국(US)

- (71) 출원인
인터셉트 파마슈티컬즈, 인크.
미국 10001 뉴욕주, 뉴욕, 씨티세븐쓰 에프엘, 허드슨 야드 10
- (72) 발명자
피네다 스트라지크, 레이첼
미국 92024 캘리포니아주 엔시니타스 란드퀴스트 드라이브 1602
샤브, 케빈
미국 91977 캘리포니아주 스프링 밸리 오차드 드라이브 4275
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

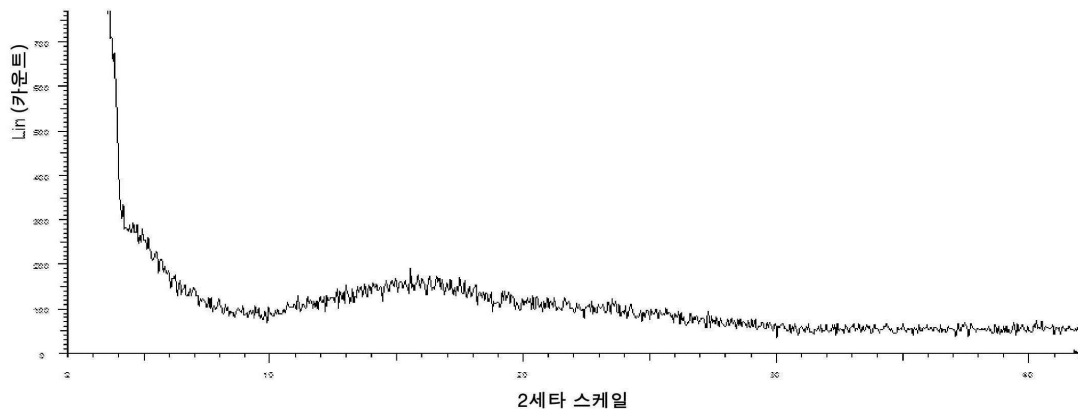
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 **담즙산 유도체의 결정형**

(57) 요약

담즙산 화합물의 결정형 및 이의 제조 방법 및 용도가 기술된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/575 (2013.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

에벌린, 알렉스

영국 썬비4 0더블유이 케임브리지 밀턴 로드 케임
브리지 사이언스 파크 250

마리아 에스피노사, 로사

영국 썬비4 0더블유이 케임브리지 밀턴 로드 케임
브리지 사이언스 파크 250

명세서

청구범위

청구항 1

Cu K α 방사선을 사용하여 대략 8.5, 15.8, 및 16.7° 2 θ (세타)에서 X선 분말 회절(XRPD) 피크를 갖는 것을 특징으로 하는, 화합물 1-Na의 결정형.

청구항 2

제1항에 있어서, Cu K α 방사선을 사용하여 대략 4.0, 8.5, 15.8, 16.7, 17.8, 및 18.2° 2 θ (세타)에서 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 3

제1항에 있어서, Cu K α 방사선을 사용하여 대략 4.0, 6.6, 7.1, 8.5, 11.5, 13.5, 15.8, 16.7, 17.8, 및 18.2° 2 θ (세타)에서 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 4

제1항에 있어서, 도 3, 도 7, 도 17 또는 도 19에 도시된 XRPD 패턴과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 5

제1항에 있어서, 시차주사 열량측정법(DSC)에 의해 약 165°C 내지 약 169°C에서 개시 온도를 갖는 것을 추가로 특징으로 하는, 결정형.

청구항 6

제1항에 있어서, DSC에 의해 대략 165°C 또는 167°C에서 개시 온도를 갖는 것을 추가로 특징으로 하는, 결정형.

청구항 7

제1항에 있어서, DSC에 의해 약 30°C에서 개시 온도를 갖는 것을 추가로 특징으로 하는, 결정형.

청구항 8

제1항에 있어서, DSC에 의해 대략 29°C에서 개시 온도를 갖는 것을 추가로 특징으로 하는, 결정형.

청구항 9

제1항에 있어서, DSC에 의해 약 30°C에서 제1 개시 온도 및 약 165°C 내지 약 169°C에서 제2 개시 온도를 갖는 것을 추가로 특징으로 하는, 결정형.

청구항 10

제1항에 있어서, DSC에 의해 대략 29°C에서 제1 개시 온도 및 대략 165°C 또는 169°C에서 제2 개시 온도를 갖는 것을 추가로 특징으로 하는, 결정형.

청구항 11

a = 대략 8.7 Å, b = 대략 27.0 Å, 및 c = 대략 34.8 Å의 단위 셀 파라미터를 갖는 사방정계 결정계를 갖는 것을 특징으로 하는, 화합물 1-Na의 결정형.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 결정형, 및 약제학적으로 허용되는 희석제, 부형제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 13

FXR-매개 질병 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 FXR-매개 질병 또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 치료학적 유효량의, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 결정형을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 14

FXR의 조절을 필요로 하는 대상체에서 FXR을 조절하는 방법으로서, 치료학적 유효량의, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 결정형을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 15

- (a) 용매 중에 비정질 화합물 1-Na를 용해시켜 용액을 형성하는 단계;
- (b) 용액을 냉각시키는 단계;
- (c) 단계 (a) 및 단계 (b)를 1회 이상 반복하는 단계; 및
- (f) 단계 (c)로부터의 생성물을 여과하고 진공 하에서 생성물을 건조시키는 단계를 포함하는, 화합물 1-Na의 결정형을 제조하는 방법.

청구항 16

- (a) 용매 중에 비정질 화합물 1-Na를 용해시켜 용액을 형성하는 단계;
- (b) 선택적으로, 화합물 1-Na를 포함하는 용액을 냉각시키는 단계;
- (c) 화합물 1-Na의 결정형 A의 결정질 시드를 용액에 첨가하는 단계;
- (d) 아세트니트릴을 용액에 첨가하는 단계;
- (e) 용액을 냉각시키는 단계; 및
- (f) 진공 여과 하에서 화합물 1-Na의 결정형 A를 단리시키는 단계를 포함하는, 화합물 1-Na의 결정형을 제조하는 방법.

청구항 17

제1항에 있어서, Cu K α 방사선을 사용하여 $8.5 \pm 0.2^\circ$ 2세타, $15.8 \pm 0.2^\circ$ 2세타, 및 $16.7 \pm 0.2^\circ$ 2세타에서 X선 분말 회절(XRPD) 피크를 갖는 것을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 18

제1항에 있어서, Cu K α 방사선을 사용하여 $4.0 \pm 0.2^\circ$ 2세타, $8.5 \pm 0.2^\circ$ 2세타, $15.8 \pm 0.2^\circ$ 2세타, $16.7 \pm 0.2^\circ$ 2세타, $17.8 \pm 0.2^\circ$ 2세타, 및 $18.2 \pm 0.2^\circ$ 2세타에서 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 19

제1항에 있어서, Cu K α 방사선을 사용하여 $4.0 \pm 0.2^\circ$ 2세타, $6.6 \pm 0.2^\circ$ 2세타, $7.1 \pm 0.2^\circ$ 2세타, $8.5 \pm 0.2^\circ$ 2세타, $11.5 \pm 0.2^\circ$ 2세타, $13.5 \pm 0.2^\circ$ 2세타, $15.8 \pm 0.2^\circ$ 2세타, $16.7 \pm 0.2^\circ$ 2세타, $17.8 \pm 0.2^\circ$ 2세타, 및 $18.2 \pm 0.2^\circ$ 2세타에서 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 20

제11항에 있어서, 사방정계 공간군 P2₁2₁2₁을 갖는 것을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 21

제1항에 있어서, 사방정계 공간군 P2₁2₁2₁을 갖는 것을 특징으로 하는, 결정형.

발명의 설명

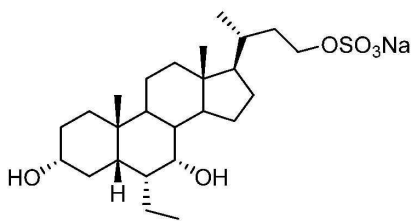
기술 분야

배경 기술

- [0001] 파네소이드 X 수용체(Farnesoid X Receptor; FXR)는 스테로이드, 레티노이드, 및 티로이드 호르몬에 대한 수용체를 포함하는 리간드-활성화된 전사 인자의 핵 수용체 패밀리의 구성원이다. FXR은 간, 창자, 신장, 및 부신에서 가장 풍부하게 발현된다. FXR은 9-시스 레티노산 수용체(retinoic acid receptor; RXR)를 갖는 헤테로다이머(heterodimer)로서 DNA에 결합한다. 여러 자연 발생 담즙산은 생리학적 농도에서 FXR을 활성화시키기 위해 결합하고 FXR을 활성화시킨다. FXR 리간드로서 역할을 하는 담즙산은 케노데옥시콜산(chenodeoxycholic acid; CDCA), 데옥시콜산(deoxycholic acid; DCA), 리토콜산(lithocholic acid; LCA), 및 이러한 담즙산의 타우린 및 글리신 컨쥬게이트를 포함한다.
- [0002] 담즙산은 간에서 형성되고 창자의 십이지장 내로 분비된 콜레스테롤 대사물이며, 여기서, 이러한 것은식이 지질 및 비타민의 가용화 및 흡수에서 중요한 역할을 한다. 대부분의 담즙산(약 95%)은 후속하여 회장에서 재흡수되고, 장간 순환계(enterohepatic circulatory system)를 통해 간으로 되돌아 간다. 간에서 콜레스테롤의 담즙산으로의 전환은 피드백 조절 하에서 이루어진다. 담즙산은 시토크롬 P450 7a(CYP7a)의 전사를 하향-조절하며, 이는 담즙산 생합성에서 속도 제한 단계를 촉매화하는 효소를 인코딩한다. FXR이 담즙산에 의한 CYP7a 발현의 억제에 관여한다는 데이터가 제시되어 있다. 회장에서, 담즙산은 높은 친화력을 갖는 담즙산을 결합하고 이의 세포 섭취 및 트래피킹(trafficking)에 관여될 수 있는 세포질 단백질(cytoplasmic protein)인, 장(회장) 담즙산 결합 단백질(intestinal (ileal) bile acid binding protein; IBABP)의 발현을 유도한다. 2개의 그룹은 담즙산이 인간, 랫트, 및 마우스 IBABP 유전자 프로모터에서 보존되는 IR-1 타입 반응 요소에 결합하는, FXR의 활성화를 통해 IBABP 발현에 미치는 이의 효과를 매개한다는 것을 설명하였다. 이에 따라, FXR은 담즙산 및 콜레스테롤 항상성에 관여된 타겟 유전자의 자극(IBABP) 및 억제(CYP7a) 둘 모두에 관여된다.
- [0003] 이에 따라, FXR-매개 질병 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 FXR을 조절하기 위한 신규한 화합물 및 방법이 요구된다. 본 출원은 이러한 요구를 다룬다.

발명의 내용

- [0004] 일 양태에서, 본 출원은 화합물 1-Na의 결정형에 관한 것이다:
- [0005] [화학식 1-Na]



- [0006] .
- [0007] 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형은 형태 A이며, 여기서, 형태 A는 Cu K α 방사선을 사용하여 대략 8.5, 15.8, 및 16.7° 2 θ (세타)에서 X선 분말 회절(XRPD) 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0008] 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형은 형태 A이며, 여기서, 형태 A는 a = 대략 8.7 Å, b = 대략 27.0 Å, 및 c = 대략 34.8 Å의 단위 셀 파라미터를 갖는 사방정계 결정계(orthorhombic crystal system)를 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0009] 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형은 형태 A이며, 여기서, 형태 A는 사방정계 공간군 P2₁P2₁P2₁을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0010] 일 양태에서, 본 출원은 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A), 및 약제학적으로 허용되는 희석제, 부형제, 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

- [0011] 일 양태에서, 본 출원은 FXR-매개 질병 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 FXR-매개 질병 또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 치료학적 유효량의 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A) 또는 화합물 1-Na의 결정형(예를 들어, 형태 A)을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0012] 일 양태에서, 본 출원은 FXR-매개 질병 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A) 또는 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A)을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0013] 일 양태에서, 본 출원은 FXR-매개 질병 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 약제의 제조에서, 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A) 또는 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A)을 포함하는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0014] 일 양태에서, 본 출원은 FXR의 조절을 필요로 하는 대상체에서 FXR을 조절하는 방법으로서, 치료학적 유효량의, 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A) 또는 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A)을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0015] 일 양태에서, 본 출원은 FXR을 조절하기 위한 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A) 또는 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A)을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0016] 일 양태에서, 본 출원은 FXR을 조절하기 위한 약제의 제조에서, 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A) 또는 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A)을 포함하는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0017] 달리 정의하지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 출원이 속하는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서, 단수 형태는 또한, 문맥이 달리 명확하게 명시하지 않는 한 복수를 포함한다. 본원에 기술된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 출원의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질이 하기에 기술된다. 본원에서 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 및 다른 참고문헌은 참고로 포함된다. 본원에 인용된 참고문헌은 종래 기술인 것으로 인정되지 않는다. 충돌하는 경우에, 정의를 포함하는 본 명세서가 우선할 것이다. 또한, 물질, 방법, 및 예는 단지 예시적인 것으로서, 제한하고자 하는 것은 아니다.
- [0018] 본 출원의 다른 특징 및 장점은 하기 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0019] 도 1은 화합물 1-Na의 비정질 형태의 XRPD 회절도를 도시한 것이다.
- 도 2는 화합물 1-Na의 비정질 형태의 ¹H NMR 스펙트럼을 도시한 것이다.
- 도 3은 현탁액을 통해 형성된 화합물 1-Na의 결정형 A의 XRPD 회절도를 도시한 것이다.
- 도 4는 현탁액을 통해 형성된 화합물 1-Na의 결정형 A의 ¹H NMR 스펙트럼을 도시한 것이다.
- 도 5는 현탁액을 통해 형성된 화합물 1-Na의 결정형 A의 DSC 및 TGA 써모그램(thermogram)을 도시한 것이다.
- 도 6은 25°C/60% RH에서 1개월 동안 현탁액을 통해 형성된 화합물 1-Na의 결정형 A의 안정성을 도시한 것이다.
- 도 7은 실시예 3, 실시예 5 및 실시예 6에서 형성된 화합물 1-Na의 결정형 A의 XRPD의 비교를 도시한 것이다.
- 도 8은 실시예 5에서 형성된 화합물 1-Na의 결정형 A의 DSC 및 TGA 써모그램을 도시한 것이다.
- 도 9는 실시예 6에서 형성된 화합물 1-Na의 결정형 A의 DSC 및 TGA 써모그램을 도시한 것이다.
- 도 10은 실시예 5에서 형성된 화합물 1-Na의 결정형 A의 ¹H NMR 스펙트럼을 도시한 것이다.
- 도 11은 실시예 5에서 형성된 화합물 1-Na의 결정형 A의 가변 온도(Variable Temperature; VT) XRPD 분석을 도시한 것이다.
- 도 12는 실시예 5에서 형성된 화합물 1-Na의 결정형 A에 대한 DVS 등은 플롯을 도시한 것이다.
- 도 13은 실시예 5에서 형성된 화합물 1-Na의 결정형 A에 대한 DVS 질량 플롯을 도시한 것이다.
- 도 14는 실시예 5에서 형성된 화합물 1-Na의 결정형 A의 PLM 이미지를 도시한 것이다.

도 15는 실시예 5에서 형성된 화합물 1-Na의 결정형 A의 전자 현미경 이미지를 도시한 것이다.

도 16은 40°C에서 건조 후 실시예 5에서 형성된 화합물 1-Na의 결정형 A의 ¹H NMR 스펙트럼을 도시한 것이다.

도 17은 40°C에서 건조 후 실시예 5에서 형성된 화합물 1-Na의 결정형 A의 XRPD 분석을 도시한 것이다.

도 18은 모세관 데이터로부터 측정된 실시예 6에서 형성된 화합물 1-Na의 결정형 A의 XRPD 회절도를 도시한 것이다.

도 19는 화합물 1-Na의 결정형 A의 XRPD 회절도를 도시한 것이다.

도 20은 화합물 1-OH의 결정형의 XRPD 회절도를 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0020] 일 양태에서, 본 출원은 화합물 1-Na의 결정형에 관한 것이다.
- [0021] 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형은 형태 A이며, 여기서, 형태 A는 Cu K α 방사선을 사용하여 대략 8.5, 15.8, 및 16.7° 2 θ (세타)에서 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0022] 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형은 형태 A이며, 여기서, 형태 A는 Cu K α 방사선을 사용하여 대략 4.0, 8.5, 15.8, 16.7, 17.8, 및 18.2° 2 θ (세타)에서 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0023] 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형은 형태 A이며, 여기서, 형태 A는 Cu K α 방사선을 사용하여 대략 4.0, 6.6, 7.1, 8.5, 11.5, 13.5, 15.8, 16.7, 17.8, 및 18.2° 2 θ (세타)에서 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0024] 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형은 형태 A이며, 여기서, 형태 A는 Cu K α 방사선을 사용하여 8.5 \pm 0.2° 2세타, 15.8 \pm 0.2° 2세타, 및 16.7 \pm 0.2° 2세타에서 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0025] 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형은 형태 A이며, 여기서, 형태 A는 Cu K α 방사선을 사용하여 4.0 \pm 0.2° 2세타, 8.5 \pm 0.2° 2세타, 15.8 \pm 0.2° 2세타, 16.7 \pm 0.2° 2세타, 17.8 \pm 0.2° 2세타, 및 18.2 \pm 0.2° 2세타에서 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0026] 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형은 형태 A이며, 여기서, 형태 A는 Cu K α 방사선을 사용하여 4.0 \pm 0.2° 2세타, 6.6 \pm 0.2° 2세타, 7.1 \pm 0.2° 2세타, 8.5 \pm 0.2° 2세타, 11.5 \pm 0.2° 2세타, 13.5 \pm 0.2° 2세타, 15.8 \pm 0.2° 2세타, 16.7 \pm 0.2° 2세타, 17.8 \pm 0.2° 2세타, 및 18.2 \pm 0.2° 2세타에서 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0027] 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형은 형태 A이며, 여기서, 형태 A는 도 3, 도 7, 도 17 또는 도 19에 도시된 XRPD 패턴과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0028] 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형은 형태 A이며, 여기서, 형태 A는 도 7에 도시된 XRPD 패턴과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0029] 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형은 형태 A이며, 여기서, 형태 A는 a = 대략 8.7 Å, b = 대략 27.0 Å, 및 c = 대략 34.8 Å의 단위 셀 파라미터를 갖는 사방정계 결정계를 갖는 것을 특징으로 한다. 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형은 형태 A이며, 여기서, 형태 A는 대략 8000 내지 8300 Å³인 기본 단위 셀의 총 부피에 의해 특징된다. 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형은 형태 A이며, 여기서, 형태 A는 대략 8181.4 Å³인 기본 단위 셀의 총 부피에 의해 특징된다.
- [0030] 구현예들 중 하나에서, 화합물 1-Na의 결정형 A는 다른 공간군보다 더 높은 사방정계 공간군 P2₁2₁2₁을 가질 확률을 갖는다.
- [0031] 구현예들 중 하나에서, 화합물 1-Na의 결정형 A는 사방정계 공간군 P2₁2₁2₁을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0032] 공간군 결정(space group determination)은 "파울리(Pawley)" 피팅 절차를 통해 수행되고 평가될 수 있다.
- [0033] 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형은 형태 A이며, 여기서, 형태 A는 시차주사 열량측정법(DSC)에 의해 약 159°C 내지 약 172°C의 개시 온도를 갖는 것을 특징으로 한다. 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형은 형태 A

이며, 여기서, 형태 A는 DSC에 의해 대략 165°C 내지 169°C의 개시 온도를 갖는 것을 특징으로 한다. 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형은 형태 A이며, 여기서, 형태 A는 DSC에 의해 대략 167°C에서 개시 온도를 갖는 것을 특징으로 한다.

- [0034] 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 다형체는 형태 A이며, 여기서, 형태 A는 DSC에 의해 약 27°C 내지 약 30°C의 개시 온도를 갖는 것을 특징으로 한다. 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형은 형태 A이며, 여기서, 형태 A는 DSC에 의해 대략 29°C에서 개시 온도를 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0035] 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형은 형태 A이며, 여기서, 형태 A는 DSC에 의해 약 27°C 내지 약 30°C, 예를 들어, 약 29°C의 제1 개시 온도, 및 약 159°C 내지 약 172°C, 예를 들어, 165 또는 169°C의 제2 개시 온도를 갖는 것을 특징으로 한다. 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형은 형태 A이며, 여기서, 형태 A는 DSC에 의해 대략 29°C에서 제1 개시 온도 및 대략 167°C에서 제2 개시 온도를 갖는 것을 특징으로 한다. 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형은 형태 A이며, 여기서, 형태 A는 DSC에 의해 대략 29°C에서 제1 개시 온도 및 대략 169°C에서 제2 개시 온도를 갖는 것을 특징으로 한다. 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형은 형태 A이며, 여기서, 형태 A는 도 5, 도 8 또는 도 9에 도시된 DSC 패턴과 실질적으로 유사한 DSC 패턴에 의해 특징된다.
- [0036] 저온 흡열 개시(예를 들어, 27°C 내지 30°C)는 고체로부터 비-결정수의 손실에 해당한다(TGA를 통해 나타나는 상응하는 중량 손실에 의해 입증되는 바와 같음, 도 8 및 도 9). 예를 들어, 약 29°C 내지 140°C에서 볼 수 있는 매우 넓은 흡열 신호(도 9)는 열중량 측정법(thermogravimetry; TR)에서 중량 손실과 관련이 있다.
- [0037] 일 구현예에서, 결정형 A는 무수이다.
- [0038] 일 구현예에서, 결정형 A는 용매의 부재 하에서 열적으로 안정적이다.
- [0039] 일 구현예에서, 결정형 A는 80% 미만의 상대 습도(RH)(예를 들어, 약 25% RH, 약 40% RH, 약 50% RH, 약 50% RH, 약 60% RH, 또는 약 70% RH)에서 중간 정도의 흡습성을 나타낸다. 일 구현예에서, 형태 A 다형체는 40% RH 내지 80% RH에서 중간 정도의 흡습성을 나타낸다.
- [0040] "중간 정도의 흡습성(Moderately hygroscopic)"은 결정형 A가 10% w/w 미만의 물을 흡수하는 것을 나타낸다. 일 구현예에서, "중간 정도의 흡습성"은 결정형 A가 약 9% w/w 미만의 물을 흡수하는 것을 나타낸다. 일 구현예에서, "중간 정도의 흡습성"은 결정형 A가 약 8% w/w 미만의 물을 흡수하는 것을 나타낸다. 일 구현예에서, "중간 정도의 흡습성"은 결정형 A가 약 7% w/w 미만의 물을 흡수하는 것을 나타낸다. 일 구현예에서, "중간 정도의 흡습성"은 결정형 A가 약 6% w/w 미만의 물을 흡수하는 것을 나타낸다. 일 구현예에서, "중간 정도의 흡습성"은 결정형 A가 약 5% w/w 미만의 물을 흡수하는 것을 나타낸다. 일 구현예에서, "중간 정도의 흡습성"은 결정형 A가 약 4% w/w 미만의 물을 흡수하는 것을 나타낸다. 일 구현예에서, "중간 정도의 흡습성"은 결정형 A가 약 0% w/w 내지 약 4% w/w의 물을 흡수하는 것을 나타낸다.
- [0041] 일 구현예에서, 결정형 A는 약 80% RH보다 더 높은 습도에서 조해성(deliquescent)을 나타낸다.
- [0042] 일 구현예에서, 결정형 A는 무수이고, 용매의 부재 하에서 열적으로 안정적이고, 약 80 미만의 상대 습도(RH)(예를 들어, 약 25% RH, 약 40% RH, 약 50% RH, 약 50% RH, 약 60% RH, 또는 약 70% RH)에서 중간 정도의 흡습성을 나타낸다. 일 구현예에서, 결정형 A는 무수이고, 용매의 부재 하에서 열적으로 안정적이고, 약 80% 미만의 상대 습도(RH)(예를 들어, 약 25% RH, 약 40% RH, 약 50% RH, 약 50% RH, 약 60% RH, 또는 약 70% RH)에서 중간 정도의 흡습성을 나타낸다.
- [0043] 일 구현예에서, 결정형 A는 무수이고, 용매의 부재 하에서 열적으로 안정적이고, 약 40% RH 내지 약 80% RH에서 중간 정도의 흡습성을 나타내지만, 더 높은 습도(예를 들어, 약 80% RH보다 더 높음)에서 조해성을 나타낸다.
- [0044] 일 구현예에서, 결정형 A는 약 25°C, 약 60% RH에서 적어도 2주 동안 안정하다. 일 구현예에서, 결정형 A는 약 25°C, 약 60% RH에서 적어도 1개월 동안 안정하다.
- [0045] 일 양태에서, 본 출원은 화합물 1-Na의 결정형 A를 제조하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 방법은
- [0046] (a) 가열과 함께 또는 이의 없이 용액을 형성하기 위해 용매 중에 비정질 화합물 1-Na를 용해시키는 단계;
- [0047] (b) 용액을 냉각시키는 단계;

- [0048] (c) 단계 (a) 및 단계 (b)를 1회 이상 반복하는 단계; 및
- [0049] (f) 단계 (c)로부터 생성물을 여과하고, 진공 하에서 생성물을 건조시키는 단계를 포함한다.
- [0050] 일 구현예에서, 비정질 화합물 1-Na는 하나 이상의 유기 용매 또는 이들의 혼합물 중에 용해된다. 일 구현예에서, 비정질 화합물 1-Na는 아세토니트릴 중에 용해된다.
- [0051] 일 구현예에서, 단계 (a)는 화합물 1-Na의 용해를 용이하게 하기 위해 용매 중에서 화합물 1-Na를 가열하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 단계 (a)는 용매 중에서 화합물 1-Na를 대략 25°C, 30°C, 35°C, 40°C, 45°C, 또는 50°C까지 가열하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 단계 (a)는 용매 중에서 화합물 1-Na를 대략 30°C까지 가열하는 것을 포함한다.
- [0052] 일 구현예에서, 단계 (b)는 화합물 1-Na를 포함하는 용액을 대략 18°C 내지 25°C까지 냉각시키는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 단계 (b)는 화합물 1-Na를 포함하는 용액을 약 20°C까지 냉각시키는 것을 포함한다.
- [0053] 일 구현예에서, 단계 (c)는 1회 반복된다. 일 구현예에서, 단계 (c)는 2회 반복된다. 일 구현예에서, 단계 (c)는 3회 반복된다. 일 구현예에서, 단계 (c)는 3회 넘게 반복된다. 일 구현예에서, 단계 (c)는 4회 반복된다. 일 구현예에서, 단계 (c)는 5회 반복된다. 일 구현예에서, 단계 (c)는 6회 반복된다. 일 구현예에서, 단계 (c)는 7회 반복된다. 일 구현예에서, 단계 (c)는 8회 반복된다. 일 구현예에서, 단계 (c)는 9회 반복된다. 일 구현예에서, 단계 (c)는 10회 반복된다. 일 구현예에서, 단계 (c)는 10회 넘게 반복된다. 일 구현예에서, 단계 (c)는 20회 넘게 반복된다. 일 구현예에서, 단계 (c)는 13회 반복된다.
- [0054] 일 양태에서, 본 출원은 화합물 1-Na의 결정형 A를 제조하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 방법은
- [0055] (a) 가열과 함께 또는 가열 없이 용액을 형성하기 위해 용매 중에 비정질 화합물 1-Na를 용해시키는 단계;
- [0056] (b) 선택적으로, 화합물 1-Na를 포함하는 용액을 냉각시키는 단계;
- [0057] (c) 용액에 화합물 1-Na의 결정형 A의 결정질 시드를 첨가하는 단계;
- [0058] (d) 용액에 아세토니트릴을 첨가하는 단계;
- [0059] (e) 용액을 냉각시키는 단계; 및
- [0060] (f) 진공 여과 하에서 화합물 1-Na의 결정형 A를 단리시키는 단계를 포함한다.
- [0061] 일 구현예에서, 비정질 화합물 1-Na는 하나 이상의 유기 용매 또는 이들의 혼합물 중에 용해된다. 일 구현예에서, 비정질 화합물 1-Na는 아세토니트릴 중에 용해된다. 일 구현예에서, 비정질 화합물 1-Na는 에탄올과 아세토니트릴의 혼합물 중에 용해된다.
- [0062] 일 구현예에서, 에탄올:아세토니트릴의 비는 약 80:20 내지 약 10:90이다. 일 구현예에서, 에탄올:아세토니트릴의 비는 약 80:20, 약 70:30, 약 60:40, 약 50:50, 약 40:60, 약 30:70, 약 20:80, 또는 약 10:90이다. 일 구현예에서, 에탄올:아세토니트릴의 비는 약 60:40, 약 50:50, 약 40:60, 약 30:70, 또는 약 20:80이다. 일 구현예에서, 에탄올:아세토니트릴의 비는 약 40:60, 약 30:70, 또는 약 20:80이다. 일 구현예에서, 에탄올:아세토니트릴의 비는 약 30:70이다.
- [0063] 일 구현예에서, 단계 (a)에서 용해 후 화합물 1-Na의 농도는 약 0.01 내지 0.5 M이다. 일 구현예에서, 단계 (a)에서 용해 후 화합물 1-Na의 농도는 약 0.01 내지 0.1 M이다. 일 구현예에서, 단계 (a)에서 용해 후 화합물 1-Na의 농도는 약 0.1 내지 0.2 M이다. 일 구현예에서, 단계 (a)에서 용해 후 화합물 1-Na의 농도는 약 0.2 내지 0.3 M이다. 일 구현예에서, 단계 (a)에서 용해 후 화합물 1-Na의 농도는 약 0.3 내지 0.4 M이다. 일 구현예에서, 단계 (a)에서 용해 후 화합물 1-Na의 농도는 약 0.4 내지 0.5 M이다. 일 구현예에서, 단계 (a)에서 용해 후 화합물 1-Na의 농도는 약 0.10, 약 0.11, 약 0.12, 약 0.13, 약 0.14, 약 0.15, 약 0.16, 약 0.17, 약 0.18, 약 0.19, 또는 약 0.20 M이다. 일 구현예에서, 단계 (a)에서 용해 후 화합물 1-Na의 농도는 약 0.15, 약 0.16, 약 0.17, 약 0.18, 약 0.19, 또는 약 0.20 M이다.
- [0064] 일 구현예에서, 단계 (a)에서 비정질 화합물 1-Na의 용해는 약 10°C 내지 약 40°C에서 수행된다. 일 구현예에서, 단계 (a)에서 비정질 화합물 1-Na의 용해는 약 15°C 내지 약 35°C에서 수행된다. 일 구현예에서, 단계 (a)에서 비정질 화합물 1-Na의 용해는 약 20°C 내지 약 30°C에서 수행된다. 일 구현예에서, 단계 (a)에서 비정질 화합물 1-Na의 용해는 대략 20°C에서 수행된다. 일 구현예에서, 단계 (a)에서 비정질 화합물 1-Na의 용해는 대략 25°C에서 수행된다. 일 구현예에서, 단계 (a)에서 비정질 화합물 1-Na의 용해는 대략 30°C에서 수행

된다.

- [0065] 일 구현예에서, 단계 (a)는 화합물 1-Na의 용해를 용이하게 하기 위해 용매 중에서 화합물 1-Na를 가열시키는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 단계 (a)는 용매 중에서 화합물 1-Na를 대략 25℃, 30℃, 35℃, 40℃, 45℃, 또는 50℃까지 가열하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 단계 (a)는 용매 중에서 화합물 1-Na를 대략 30℃까지 가열하는 것을 포함한다.
- [0066] 일 구현예에서, 본 출원은 화합물 1-Na를 포함하는 용액을 대략 20℃까지 냉각시키는, 단계 (b)를 선택적으로 포함하는 화합물 1-Na의 결정형 A를 제조하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 출원은 화합물 1-Na를 포함하는 용액을 대략 20℃까지 냉각시키는, 단계 (b)를 포함하는 화합물 1-Na의 결정형 A를 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0067] 일 구현예에서, 본 출원은 화합물 1-Na의 결정형 A의 결정질 시드를 화합물 1-Na를 포함하는 용액에 첨가하는, 단계 (c)를 포함하는 화합물 1-Na의 결정형 A를 제조하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 용액에 첨가되는 시드의 양은 단계 (a)에서 용해된 비정질 화합물 1-Na의 양의 약 0.1, 약 0.2, 약 0.3, 약 0.4, 약 0.5, 약 0.6, 약 0.7, 약 0.8, 약 0.9, 약 1.0, 약 1.1, 약 1.2, 약 1.3, 약 1.4, 약 1.5, 약 1.6, 약 1.7, 약 1.8, 약 1.9, 약 2.0, 약 2.1, 약 2.2, 약 2.3, 약 2.4, 약 2.5, 약 2.6, 약 2.7, 약 2.8, 약 2.9, 또는 약 3.0 질량%이다. 일 구현예에서, 용액에 첨가되는 시드의 양은 단계 (a)에서 용해된 비정질 화합물 1-Na의 양의 약 0.1, 약 0.2, 약 0.3, 약 0.4, 약 0.5, 약 0.6, 약 0.7, 약 0.8, 약 0.9, 약 1.0, 약 1.1, 약 1.2, 약 1.3, 약 1.4, 또는 약 1.5 질량%이다. 일 구현예에서, 용액에 첨가되는 시드의 양은 단계 (a)에서 용해된 비정질 화합물 1-Na의 양의 약 0.1, 약 0.2, 약 0.3, 약 0.4, 약 0.5, 약 0.6, 약 0.7, 약 0.8, 약 0.9, 또는 약 1.0 질량%이다. 일 구현예에서, 용액에 첨가되는 시드의 양은 단계 (a)에서 용해된 비정질 화합물 1-Na의 양의 약 0.3, 약 0.4, 약 0.5, 또는 약 0.7 질량%이다. 일 구현예에서, 용액에 첨가되는 시드의 양은 단계 (a)에서 용해된 비정질 화합물 1-Na의 양의 약 0.4, 약 0.5, 또는 약 0.6 질량%이다. 일 구현예에서, 용액에 첨가되는 시드의 양은 단계 (a)에서 용해된 비정질 화합물 1-Na의 양의 약 0.5 질량%이다.
- [0068] 일 구현예에서, 본 출원은 아세트니트릴을 용액에 첨가하는, 단계 (d)를 포함하는 화합물 1-Na의 결정형 A를 제조하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 단계 (a)에서 사용되는 용매의 양에 대한 용액에 첨가된 아세트니트릴의 양의 부피 비율은 약 0.3, 약 0.4, 약 0.5, 약 0.6, 약 0.7, 약 0.8, 약 0.9, 약 1.0, 약 1.1, 약 1.2, 약 1.3, 약 1.4, 약 1.5, 약 1.6, 약 1.7, 약 1.8, 약 1.9, 약 2.0, 약 2.1, 약 2.2, 약 2.3, 약 2.4, 약 2.5, 약 2.6, 약 2.7, 약 2.8, 약 2.9, 또는 약 3.0이다. 일 구현예에서, 단계 (a)에서 사용되는 용매의 양에 대한 단계 (d)에서 용액에 첨가된 아세트니트릴의 양의 부피 비율은 약 0.7, 약 0.8, 약 0.9, 약 1.0, 약 1.1, 약 1.2, 약 1.3, 약 1.4, 약 1.5, 약 1.6, 약 1.7, 약 1.8, 약 1.9, 약 2.0, 약 2.1, 약 2.2, 약 2.3, 약 2.4, 약 2.5, 또는 약 2.6이다. 일 구현예에서, 단계 (a)에서 사용되는 용매의 양에 대한 용액에 첨가된 아세트니트릴의 양의 부피 비율은 약 0.9, 약 1.0, 약 1.1, 약 1.2, 약 1.3, 약 1.4, 또는 약 1.5이다. 일 구현예에서, 단계 (a)에서 사용되는 용매의 양에 대한 용액에 첨가된 아세트니트릴의 양의 부피 비율은 약 1.0, 약 1.1, 약 1.2, 약 1.3, 또는 약 1.4이다. 일 구현예에서, 단계 (a)에서 사용되는 용매의 양에 대한 용액에 첨가된 아세트니트릴의 양의 부피 비율은 약 1.1, 약 1.2, 또는 약 1.3이다. 일 구현예에서, 단계 (a)에서 사용되는 용매의 양에 대한 용액에 첨가된 아세트니트릴의 양의 부피 비율은 약 1.2이다.
- [0069] 일 구현예에서, 본 출원은 용액을 냉각시키는, 단계 (e)를 포함하는 화합물 1-Na의 결정형 A를 제조하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 용액은 약 0.1 내지 0.5℃/분으로 약 -15℃ 내지 15℃까지 냉각되고, 이러한 온도에서 추가적인 4시간 내지 24시간 동안 교반된다. 일 구현예에서, 용액은 약 0.1 내지 0.5℃/분으로 약 -10℃ 내지 10℃까지 냉각되고, 이러한 온도에서 추가적인 약 4 내지 24시간 동안 교반된다. 일 구현예에서, 용액은 약 0.1℃/분 내지 0.5℃/분으로 약 0℃ 내지 10℃까지 냉각되고, 이러한 온도에서 추가적인 약 4시간 내지 24시간 동안 교반된다. 일 구현예에서, 용액은 약 0.1℃/분 내지 0.5℃/분으로 약 5℃까지 냉각되고, 이러한 온도에서 추가적인 약 4시간 내지 24시간 동안 교반된다. 일 구현예에서, 용액은 약 0.1℃/분으로 약 5℃까지 냉각되고, 이러한 온도에서 추가적인 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 또는 약 16시간 동안 교반된다. 일 구현예에서, 용액은 약 0.1℃/분으로 약 5℃까지 냉각되고, 이러한 온도에서 추가적인 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 또는 약 14시간 동안 교반된다. 일 구현예에서, 용액은 약 0.1℃/분으로 약 5℃까지 냉각되고, 이러한 온도에서 추가적인 약 11, 약 12, 또는 약 13시간 동안 교반된다. 일 구현예에서, 용액은 약 0.1℃/분으로 약 5℃까지 냉각되고, 이러한 온도에서 추가적인 약 12시간 동안 교반된다.
- [0070] 일 구현예에서, 본 출원은 화합물 1-Na의 결정형 A를 진공 여과 하에서 단리시키는, 단계 (f)를 포함하는 화합

물 1-Na의 결정형 A를 제조하는 방법에 관한 것이다.

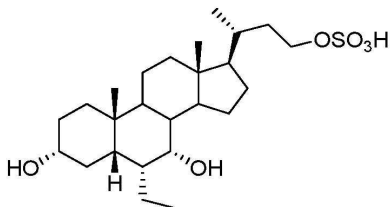
[0071] 일 구현예에서, 본 출원은 화합물 1-Na의 결정형 A를 진공 여과 하에서 단리시키고, 이후에 선택적으로 공기-건조시키는, 단계 (f)를 포함하는 화합물 1-Na의 결정형 A를 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0072] 일 구현예에서, 본 출원은 화합물 1-Na의 결정형 A를 진공 여과 하에서 단리시키고, 이후에 공기-건조시키는, 단계 (f)를 포함하는 화합물 1-Na의 결정형 A를 제조하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형 A는 진공 여과 하에서 단리되고, 이후에, 1분 내지 100분 동안 공기-건조된다. 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형 A는 약 1분 내지 90분, 약 5분 내지 75분, 약 10분 내지 60분, 약 15분 내지 45분, 또는 약 20분 내지 30분 동안 공기-건조된다. 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형 A는 약 10분 내지 60분 동안 공기-건조된다.

[0073] 일 구현예에서, 본 출원은 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A), 및 약제학적으로 허용되는 희석제, 부형제, 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0074] 본원에서 사용되는 용어 "화합물 1"은 하기 화학식 (1), (6 α -에틸-3 α ,7 α ,23-트리히드록시-24-노르-5 β -콜란-23-하이드로젠 설페이트)를 지칭한다:

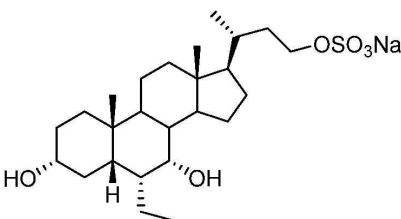
[0075] [화학식 1]



[0076]

[0077] 본원에서 사용되는 용어 "화합물 1-Na" 또는 "1-Na"는 하기 화학식 (1-Na), (6 α -에틸-3 α ,7 α ,23-트리히드록시-24-노르-5 β -콜란-23-설페이트 나트륨), 또는 화합물 1의 나트륨 염을 지칭한다:

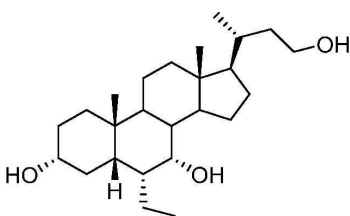
[0078] [화학식 1-Na]



[0079]

[0080] 구현예들 중 하나에서, 화합물 1-OH는 화합물 1 및 화합물 1-Na의 합성에서 중간 화합물이다:

[0081] [화학식 1-OH]



[0082]

[0083] 화합물 1 또는 화합물 1-Na의 C23 알코올 유사체(트리올), 즉, 화합물 1-OH의 결정형에 대해 얻어진, 다양한 테이터, 예를 들어, XRPD는 화합물 1-Na 및 이의 결정형 A에 대한 테이터의 확인을 위해 사용될 수 있다.

[0084] 화합물 1 또는 화합물 1-Na의 합성

[0085] 화합물 1 또는 화합물 1-Na는 당해 분야에 공지된 방법, 예를 들어, 미국특허 제7,932,244호 및 US 2015-0291653호에 기술된 방법에 의해 제조될 수 있으며, 이러한 문헌 각각의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0086] 보호기의 사용을 포함하는, 유기 분자의 제조 및 작용기 변환 및 조작용을 위한 표준 합성 방법 및 절차는 관련

과학 문헌으로부터 또는 당해 분야에서의 표준 참조 교과서로부터 얻어질 수 있다. 임의의 하나 또는 수 개의 소스로 제한되는 것은 아니지만, 알려진 유기 합성의 참조 교과서는 문헌[Smith, M. B.; March, J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001; 및 Greene, T.W.; Wuts, P.G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd; John Wiley & Sons: New York, 1999]을 포함한다.

[0087] 용어 "결정질 다형체(crystalline polymorph)," "결정 다형체(crystal polymorph)," "결정 형태(crystal form)," "다형체(polymorph)," 또는 "다형체형(polymorphic form)" 또는 "결정형(crystalline form)"은 화합물 (예를 들어, 화합물 1-Na)이 상이한 결정 패킹 배열(crystal packing arrangement)로 결정화할 수 있는 결정 구조를 의미하며, 이러한 것 모두는 동일한 원소 조성을 갖는다. 상이한 결정형은 대개 상이한 X선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 융점, 밀도, 결정 형상, 광학적 및 전기적 성질, 안정성 및 용해도를 갖는다. 결정화 용매, 결정화 속도, 저장 온도, 및 다른 인자들은 하나의 결정 형태를 두드러지게 할 수 있다. 상이한 결정형 또는 다형체는 결정 격자에서 분자의 배열 또는 형태의 결과로서, 예를 들어, 용융 온도, 용해열, 용해도, 용해율 및/또는 진동 스펙트럼과 같은 상이한 물리적 성질을 가질 수 있다.

[0088] 결정형 또는 다형체에 의해 나타나는 물리적 성질의 차이는 저장 안정성, 압축성 및 밀도(제형 및 제품 제조에서 중요함), 및 용해율(생체이용률에서 중요 인자)과 같은 약제학적 파라미터에 영향을 미친다. 안정성의 차이는 또한, 화학적 반응성(예를 들어, 투약 형태가 다른 다형체 또는 결정형으로 이루어졌을 때보다 하나의 다형체 또는 결정형으로 이루어졌을 때 더욱 빠르게 변색하게 하는 차등 산화) 또는 기계적 성질(예를 들어, 동력학적으로 선호되는 결정형 또는 다형체가 열역학적으로 더욱 안정한 결정형 또는 다형체로 변환되기 때문에 정제는 저장 시에 부서진다) 또는 둘 모두(예를 들어, 하나의 다형체의 정제는 높은 습도에서 파괴되기 더욱 쉽다)의 변화의 결과일 수 있다. 용해도/용해 차이의 결과로서, 극단의 경우에, 일부 결정질 또는 다형체 전이는 효능의 부족, 또는 다른 극단에서, 독성을 야기시킬 수 있다. 또한, 결정의 물리적 성질은 가공에서 중요할 수 있으며, 예를 들어, 하나의 결정형 또는 다형체는 용매화물을 형성할 가능성이 더 클 수 있거나, 불순물 없도록 여과하고 세척하기 어려울 수 있다(예를 들어, 입자 형상 및 크기 분포는 결정형 또는 다형체 간에 상이할 수 있다).

[0089] 결정형 또는 다형체를 특징분석하기 위한 기술은 시차주사 열량측정법(DSC), X선 분말 회절법(X-ray powder diffractometry; XRPD), 단결정 X선 회절법, 진동 분광법((예를 들어, IR 및 라만 분광법), TGA(열중량 분석(Thermogravimetric analysis)), DTA(시차 열분석(Differential thermal analysis)), DVS(동적 증기 수착(Dynamic vapour sorption)), 고체 상태 NMR, 고온 광학 현미경법(hot stage optical microscopy), 주사 전자 현미경법(scanning electron microscopy; SEM), 전자 결정학 및 정량 분석, 입자 크기 분석(particle size analysis; PSA), 표면적 분석, 용해도 연구, 및 용해 연구를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0090] 본원에서 사용되는 용어 "비정질 형태"는 물질의 비결정질 고체 상태 형태를 지칭한다.

[0091] 본원에서 사용되는 용어 "치료하는"은 질병 또는 장애의 치료 또는 개선에서 임의 성공 지표를 지칭한다. 치료하는(treating)은 예를 들어, 질병 또는 장애의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키거나 완화시키는 것을 포함할 수 있거나, 질병 또는 장애의 증상이 환자에 의해 경험되는 빈도를 감소시키는 것을 포함할 수 있다. "치료하는"은 또한, 신체의 부분, 예를 들어, 세포, 조직 또는 체액(예를 들어, 혈액)의 질환을 감소시키거나 제거하는 것을 지칭할 수 있다.

[0092] 본원에서 사용되는 용어 "예방하는"은 개체에서 또는 집단에서, 또는 신체의 일부, 예를 들어, 세포, 조직 또는 체액(예를 들어, 혈액)에서 질병 또는 장애의 부분 또는 완전 예방을 지칭한다. 용어 "예방"은 개체 또는 개체의 세포, 조직 또는 유체의 치료되는 집단 전체에서 질병 또는 장애의 완전 예방을 위한 요건을 확립하지 않는다.

[0093] 용어 "치료하거나 예방하다"는 본원에서, 질병 또는 장애의 어느 수준의 치료 또는 개선을 초래하고, 질병 또는 장애의 완전한 예방을 포함하지만, 이로 제한되지 않는, 그러한 목적과 관련된 소정 범위의 결과를 고려하는 방법을 지칭하기 위해 사용된다.

[0094] 본원에서 사용되는 용어 "치료학적 유효량" 또는 "유효량"은 확인된 질병 또는 질환을 치료, 완화, 또는 예방하거나 검출 가능한 치료 또는 예방 효과를 나타내는 약제학적 제제의 양을 지칭한다. 이러한 효과는 당해 분야에 공지된 임의의 검정 방법에 의해 검출될 수 있다. 대상체에 대한 정확한 유효량은 대상체의 체중, 크기 및 건강; 질환의 특성 및 정도; 및 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제들의 조합에 따라 달라질 것이다. 제공

된 상황에 대한 치료학적 유효량은 임상 의학의 기술 및 판단 내에 있는 일상적인 실험에 의해 결정될 수 있다. 바람직한 양태에서, 치료되거나 예방되는 질병 또는 장애는 FXR-매개 질병 또는 장애이다.

- [0095] 임의의 화합물에 대하여, 치료학적 유효량은 초기에, 예를 들어, 종양 세포의 세포 배양 검정에서 또는 동물 모델, 대개, 랫트, 마우스, 토끼, 개 또는 돼지에서 추정될 수 있다. 동물 모델은 또한, 적절한 농도 범위 및 투여 경로를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 정보는 이후에, 인간에 투여하기 위한 유용한 용량 및 경로를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 치료/예방 효능 및 독성은 표준 약제학적 절차, 예를 들어, ED₅₀(집단의 50%에서 치료학적으로 효과적인 용량) 및 LD₅₀(집단의 50%에서 치명적인 용량)에 의해 결정될 수 있다. 독성 효과와 치료 효과 간의 용량 비율은 치료 지수이며, 이는 비율, LD₅₀/ED₅₀로서 표현될 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 약제학적 조성물이 바람직하다. 투여량은 사용되는 투약 형태, 환자의 민감성, 및 투여 경로를 포함하지만 이로 제한되지 않는 다양한 인자에 따라 달라질 수 있다.
- [0096] 본원에서 사용되는 "약제학적으로 허용되는"은 생물학적이거나 달리 요망되지 않는 물질을 지칭하며, 예를 들어, 이러한 물질은 임의의 상당한 요망되지 않는 생물학적 효과를 야기시키거나 함유되어 있는 조성물의 임의의 다른 성분들과 유해한 방식으로 상호작용하지 않으면서 환자에게 투여되는 약제학적 조성물 내에 혼입될 수 있다.
- [0097] "약제학적으로 허용되는 희석제/부형제/담체"는 일반적으로 안전하고, 비-독성이고, 생물학적이거나 달리 요망되지 않고, 인간 약제학적 용도뿐만 아니라 수의학 용도를 위해 허용되는 약제학적 조성물을 제조하는 데 유용한 희석제/부형제/담체를 의미한다. 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 "약제학적으로 허용되는 희석제/부형제/담체"는 하나 또는 하나 초과와 이러한 희석제/부형제/담체 모두를 포함한다.
- [0098] 약제학적으로 허용되는 담체, 예를 들어, 또는 부형제는 독성 및 제조 시험의 요망되는 표준을 충족하고/충족하거나 미국 식품의약품국(Food and Drug Administration)에 의해 준비된 비활성 구성성분 가이드(Inactive Ingredient Guide)에 포함된다. 본원에서 사용되는 용어 "용매화물"은 화학양론적 또는 비-화학양론적 양의 용매를 함유한 용매 부가 형태 또는 형태들을 의미한다. 일부 화합물은 결정질 고체 상태에서 고정된 물 비율의 용매 분자를 포집하여, 용매화물을 형성하는 경향을 갖는다. 용매가 물인 경우에, 형성된 용매화물은 수화물이며, 용매가 알코올일 때, 형성된 용매화물은 알코올화물이다. 수화물은 하나 이상의 물 분자와, 물이 H₂O로서 이의 분자 상태를 보유하는 하나의 물질의 조합에 의해 형성되며, 이러한 조합은 하나 이상의 수화물을 형성할 수 있다. 본 출원의 화합물 1-Na는 수화되거나 비수화된(무수) 형태로 또는 다른 용매 분자(들)를 갖는 용매화물로서 또는 비용매화된 형태로 존재할 수 있다. 수화물의 비제한적인 예는 일수화물, 이수화물, 등을 포함한다. 용매화물의 비제한적인 예는 DCM(디클로로메탄) 용매화물, MEK(메틸에틸케톤) 용매화물, THF(테트라플루오로푸란) 용매화물, 등을 포함한다.
- [0099] 본원에서 사용되는 용어 "용매화되지 않은" 또는 "탈용매화된"은 용매를 함유하지 않는 물질의 고체 상태 형태(예를 들어, 결정형, 비결정형 형태 및 중간형(mesomorph))를 지칭한다.
- [0100] 본원에서 사용되는 화합물은 특정 기간(예를 들어, 1주, 2주, 3주, 및 4주)에 걸쳐 일정한 습도(예를 들어, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 및 약 95% RH), 광노출, 및/또는 온도(예를 들어, 약 0°C보다 높음, 예를 들어, 약 20°C, 약 25°C, 약 30°C, 약 35°C, 약 40°C, 약 45°C, 약 50°C, 약 55°C, 약 60°C, 약 65°C, 및 약 70°C)의 조건 하에서 상당한 양의 분해 산물이 관찰되지 않는 경우에 "안정"하다. 화합물은 분해 불순물이 나타나거나 기존 불순물의 면적 백분율(예를 들어, HPLC에 의해 특징되는 바와 같은 AUC)이 성장하기 시작할 때 특정 조건에서 안정적인 것으로 여겨지지 않는다. 시간에 따른 분해 성장의 양은 화합물 안정성을 결정하는 데 중요하다.
- [0101] 본원에서 사용되는 용어 "혼합(mixing)"은 조합, 블렌딩, 교반, 셰이킹(shaking), 스월링(swirling), 또는 휘젓기(agitating)를 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 "교반(stirring)"은 혼합, 셰이킹, 휘젓기, 또는 스월링을 의미할 수 있다. 본원에서 사용되는 "휘젓기"는 혼합, 셰이킹, 교반, 또는 스월링을 의미할 수 있다.
- [0102] 달리 명확하게 명시하지 않는 한, 용어 "대략" 및 "약"은 동의어이다. 일 구현예에서, "대략" 및 "약"은 인용된 양, 값, 또는 기간, 예를 들어, 그러한 값의 ± 20%, ± 15%, ± 10%, ± 8%, ± 6%, ± 5%, ± 4%, ± 2%, ± 1%, 또는 ± 0.5%를 지칭한다. 다른 구현예에서, "대략" 및 "약"은 나열된 양, 값, 또는 기간 ± 10%, ± 8%, ± 6%, ± 5%, ± 4%, 또는 ± 2%를 지칭한다. 또 다른 구현예에서, "대략" 및 "약"은 나열된 양, 값, 또는 기간 ± 5%를 지칭한다. 또 다른 구현예에서, "대략" 및 "약"은 나열된 양, 값, 또는 기간 ± 2%를 지칭한다.

- [0103] XRPD 피크를 인용할 때 용어 "대략" 및 "약"이 사용되는 경우에, 이러한 용어는 인용된 X선 분말 회절 피크 $\pm 0.3^\circ 2\theta$ (세타), $\pm 0.2^\circ 2\theta$ (세타), 또는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$ (세타)를 지칭한다. 다른 구현예에서, 용어 "대략" 및 "약"은 나열된 X선 분말 회절 피크 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ (세타)를 지칭한다. 다른 구현예에서, 용어 "대략" 및 "약"은 나열된 X선 분말 회절 피크 $\pm 0.1^\circ 2\theta$ (세타)를 지칭한다.
- [0104] 온도 또는 온도 범위를 인용할 때 용어 "대략" 및 "약"이 사용되는 경우에, 이러한 용어는 인용된 온도 또는 온도 범위 $\pm 5^\circ\text{C}$, $\pm 2^\circ\text{C}$, 또는 $\pm 1^\circ\text{C}$ 를 지칭한다. 다른 구현예에서, 용어 "대략" 및 "약"은 인용된 온도 또는 온도 범위 $\pm 2^\circ\text{C}$ 를 지칭한다. 다른 구현예에서, 용어 "대략" 및 "약"은 인용된 온도 또는 온도 범위 $\pm 1^\circ\text{C}$ 를 지칭한다.
- [0105] "FXR이 역할을 하는 질병 또는 장애" 또는 "FXR-매개 질병 또는 장애"는 FXR의 조절(예를 들어, FXR의 활성화)이 질병 또는 장애의 발병 및/또는 발달에 관여하고/거나 질병 또는 장애의 치료 및/또는 예방에서 사용될 수 있는 질병 또는 장애를 지칭한다. 일 구현예에서, "FXR이 역할을 하는 질병 또는 장애" 또는 "FXR-매개 질병 또는 장애"는 심혈관계 질병, 예를 들어, 죽상동맥경화증, 동맥경화증, 고콜레스테롤혈증, 또는 고지질혈증, 만성 간 질병, 위장관 질병, 신장 질병, 대사 질병, 암(예를 들어, 대장암, 간세포암종), 또는 신경학적 적응증 또는 장애, 예를 들어, 뇌졸중이다.
- [0106] 일 구현예에서, 만성 간 질병은 원발성 담즙 간경변(primary biliary cirrhosis; PBC), 뇌힘줄황색종증(cerebrotendinous xanthomatosis; CTX), 원발 경화쓸개관염(primary sclerosing cholangitis; PSC), 약물 유발성 담즙정체(drug induced cholestasis), 임신의 간내 담즙정체증, 비경구 영양 관련 담즙정체(parenteral nutrition associated cholestasis; PNAC), 박테리아 과다증식 또는 패혈증 관련 담즙정체증, 자가면역 간염, 만성 바이러스 간염, 알코올성 간 질병, 비알코올성 지방간 질병(nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD), 비알코올성 지방간염(nonalcoholic steatohepatitis; NASH), 간 이식 관련 이식편 대 숙주 질병, 생체 장기제 공자 이식 간 재생, 선천성 간섭유증, 담관결석, 육아종성 간 질병, 간내 또는 간의 악성종양, 쇼그렌 증후군, 사르코이도시스(Sarcoidosis), 윌슨병(Wilson's disease), 고세병(Gaucher's disease), 혈액소침착증, 또는 알파 1-항트립신 결핍증이다.
- [0107] 일 구현예에서, 위장관 질병은 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease; IBD)(크론병 및 궤양성 대장염(ulcerative colitis)을 포함함), 과민성 대장 증후군(irritable bowel syndrome; IBS), 박테리아 과다증식, 흡수 장애, 방사선치료후 대장염(post-radiation colitis), 또는 미세 대장염(microscopic colitis)이다.
- [0108] 일 구현예에서, 신장 질병은 당뇨병성 신장병(diabetic nephropathy), 국소분절 사구체경화증(focal segmental glomerulosclerosis; FSGS), 고혈압 신경화증, 만성 사구체신염, 만성 이식 사구체병증, 만성 간질성 신염, 또는 다낭성 신장 질환이다.
- [0109] 일 구현예에서, 심혈관계 질병은 죽상동맥경화증, 동맥경화증, 이상지질혈증, 과콜레스테롤혈, 또는 고중성지질혈증이다.
- [0110] 일 구현예에서, 대사 질병은 인슐린 내성, 제I형 및 제II형 당뇨병, 또는 비만이다.
- [0111] 제결정화 절차의 일반적인 타입
- [0112] 일 양태에서, 본 출원은 화합물 1-Na의 비정질 형태로부터 화합물 1-Na의 결정형 A를 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0113] 일 구현예에서, 본 출원은 결정화에 의해 화합물 1-Na의 결정형 A를 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0114] 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형 A의 결정화는 느린 증발 조건 하에서 수행될 수 있으며, 예를 들어, 화합물 1-Na의 비정질 형태는 약 18°C 내지 27°C , 예를 들어, 25°C 에서 관련 용매 중에 용해되고, 이후에, 약 0°C 내지 10°C , 예를 들어, 5°C 에서 냉각되고, XRPD에 의해 분석하기 전에, 뚜껑을 제거하여 N_2 흐름 하, 약 0°C 내지 10°C , 예를 들어, 5°C 에서 증발시킬 수 있다.
- [0115] 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형 A의 결정화는 느린 냉각 조건 하에서 수행될 수 있으며, 예를 들어, 화합물 1-Na의 비정질 형태는 약 20°C 내지 35°C , 예를 들어, 30°C 에서 관련 용매 중에 용해되고, 약 $0.05^\circ\text{C}/\text{분}$ 내지 $0.30^\circ\text{C}/\text{분}$, 예를 들어, $0.1^\circ\text{C}/\text{분}$ 으로 약 0°C 내지 10°C , 예를 들어, 5°C 까지 냉각되고, 이러한 온도에서 약 10 내지 30시간, 예를 들어, 16시간 동안 교반한다. 고형물은 이후에, 여과되고, 공기-건조되고, XRPD에 의해 분석된다.

- [0116] 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형 A의 결정화는 반응매 첨가 조건(antisolvent addition condition) 하에서 수행될 수 있으며, 예를 들어, 화합물 1-Na의 비정질 형태는 약 25°C에서 용매 시스템 중에 용해되며, 얻어진 용액은 이후에, 용액이 흐려지게 될 때까지 적가되는 반응매(예를 들어, 아세토니트릴 또는 n-헵탄)로 처리된다. 탁한 용액은 약 16시간 동안 약 5°C까지 냉각되었다. 고형물은 여과되고, 약 20분 동안 진공 여과에 의해 건조되며, 잔부는 초기에 XRPD에 의해 분석된다.
- [0117] 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형 A의 결정화는 순수한 용매(neat solvent) 중에서 성숙 하에서 수행될 수 있으며, 예를 들어, 화합물 1-Na의 비정질 형태는 약 50°C에서 2개의 상이한 농도, 약 50 vol(20 mg/mL) 및 약 200 vol(5 mg/mL)로 관련 용매 중에 현탁된다. 현탁액은 성숙 챔버에서 약 25°C 내지 50°C에서 약 3일(5 내지 15, 예를 들어, 8시간 사이클) 동안 흔들어 주었고, 이후에, 실온에서 약 10분 동안 정치시킬 수 있다. 성숙 처리 후에, 모든 샘플의 모액이 얻어지고, 약 5°C에서 배치된다. 충분한 양의 임의의 잔여 고형물은 여과되고, XRPD에 의해 분석된다.
- [0118] 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형 A의 결정화는 용매 혼합물 중에서 성숙 하에서 수행될 수 있으며, 예를 들어, 화합물 1-Na의 비정질 형태는 약 50°C에서 2개의 상이한 농도, 약 50 vol(20 mg/mL) 및 약 200 vol(5 mg/mL)로 관련 용매 시스템 중에 현탁된다. 현탁액은 성숙 챔버에서 약 25°C 내지 50°C에서 약 3일(8 시간 사이클) 동안 흔들어 주었고, 이후에, 실온에서 약 10분 동안 정치시킬 수 있다. 잔여 고형물은 여과되고, 공기-건조되고, XRPD에 의해 분석되었다.
- [0119] 일 구현예에서, 화합물 1-Na의 결정형 A의 결정화는 성숙 하에서 수행될 수 있으며, 예를 들어, 화합물 1-Na의 비정질 형태는 관련 용매(50 vol) 중에 현탁된다. 현탁액은 약 0.5°C/분으로 약 30°C까지 가열되고, 이러한 온도에서 약 1시간 동안 교반된다. 이후에, 현탁액은 약 0.2°C/분으로 약 0°C까지 냉각되고, 다시 이러한 온도에서 약 1시간 동안 교반된다. 이러한 공정은 약 8회의 가열/냉각 사이클이 완료될 때까지 반복되었다. 이후에, 샘플은 실온에서 약 10분 동안 정치시킬 수 있다. 잔여 고형물은 여과되고, 공기-건조되고, XRPD에 의해 분석된다.
- [0120] 이러한 예시적인 절차 및 조건은 제한적인 것으로 의도되는 것은 아니다.
- [0121] 적용 방법
- [0122] 본 출원은 FXR-매개 질병 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 FXR-매개 질병 또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 치료학적 유효량의 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A) 또는 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A)을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0123] 일 양태에서, 본 출원은 FXR-매개 질병 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A) 또는 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A)을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0124] 일 양태에서, 본 출원은 FXR-매개 질병 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 약제의 제조에서의 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A) 또는 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A)을 포함하는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0125] 일 구현예에서, 본 개시내용은 FXR-매개 질병 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 FXR-매개 질병 또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법으로서, FXR-매개 질병 또는 장애는 심혈관계 질병 또는 장애, 예를 들어, 죽상동맥경화증, 동맥경화증, 고콜레스테롤혈증, 또는 고지질혈증, 만성 간 질병 또는 장애, 위장관 질병 또는 장애, 신장 질병 또는 장애, 대사 질병 또는 장애, 암(예를 들어, 대장암), 또는 신경계 질병 또는 장애, 예를 들어, 뇌졸중인 방법에 관한 것이다.
- [0126] 일 양태에서, 본 출원은 FXR-매개 질병 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A) 또는 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A)을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것으로서, FXR-매개 질병 또는 장애는 심혈관계 질병 또는 장애, 예를 들어, 죽상동맥경화증, 동맥경화증, 고콜레스테롤혈증, 또는 고지질혈증, 만성 간 질병 또는 장애, 위장관 질병 또는 장애, 신장 질병 또는 장애, 대사 질병 또는 장애, 암(예를 들어, 대장암), 또는 신경계 질병 또는 장애, 예를 들어, 뇌졸중인 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A) 또는 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A)을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0127] 일 구현예에서, 본 개시내용은 FXR-매개 질병 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 FXR-매개 질병 또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법으로서, FXR-매개 질병 또는 장애는 만성 간 질병이며, 여기서, 만성 간 질병은 원발성 담즙 간경변(PBC), 뇌졸중황색종증(CTX), 원발 경화술개관염(PSC), 약물 유발성 담즙정체

증, 임신의 간내 담즙정체증, 비경구 영양 관련 담즙정체(PNAC), 박테리아 과다증식 또는 패혈증 관련 담즙정체증, 자가면역 간염, 만성 바이러스 간염, 알코올성 간 질환, 비알코올성 지방간 질환(NAFD), 비알코올성 지방간염(NASH), 간 이식 관련 이식편 대 숙주 질병, 생체 장기제공자 이식 간 재생, 선천성 간염유증, 담관결석, 육아종성 간 질환, 간내 또는 간의 악성종양, 쇼그렌 증후군, 사르코이도시스, 윌슨병, 고세병, 혈액소침착증, 또는 알파 1-항트립신 결핍증인 방법에 관한 것이다.

- [0128] 일 구현예에서, 본 개시내용은 FXR-매개 질병 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 FXR-매개 질병 또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법으로서, FXR-매개 질병 또는 장애는 위장관 질병이며, 여기서, 위장관 질병 또는 장애는 염증성 장 질환(IBD)(크론병 및 궤양성 대장염을 포함함), 과민성 대장 증후군(IBS), 박테리아 과다증식, 흡수 장애, 방사선치료후 대장염, 또는 미세 대장염인 방법에 관한 것이다.
- [0129] 일 구현예에서, 본 개시내용은 FXR-매개 질병 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 FXR-매개 질병 또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법으로서, FXR-매개 질병 또는 장애는 신장 질병 또는 장애이며, 여기서, 신장 질병 또는 장애는 당뇨병성 신장병, 국소분절 사구체경화증(FSGS), 고혈압 신경화증, 만성 사구체신염, 만성 이식 사구체병증, 만성 간질성 신염, 또는 다낭성 신장 질환인 방법에 관한 것이다.
- [0130] 일 구현예에서, 본 개시내용은 FXR-매개 질병 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 FXR-매개 질병 또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법으로서, FXR-매개 질병 또는 장애는 심혈관계 질병 또는 장애이며, 여기서, 심혈관계 질병 또는 장애는 죽상동맥경화증, 동맥경화증, 이상지질혈증, 과콜레스테롤혈, 또는 고중성 지질혈증인 방법에 관한 것이다.
- [0131] 일 구현예에서, 본 개시내용은 FXR-매개 질병 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 FXR-매개 질병 또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법으로서, FXR-매개 질병 또는 장애는 대사 질병 또는 장애이며, 여기서, 대사 질병 또는 장애는 인슐린 내성, 제I형 및 제II형 당뇨병, 또는 비만인 방법에 관한 것이다.
- [0132] 일 양태에서, 본 출원은 FXR의 조절(예를 들어, FXR의 활성화)을 필요로 하는 대상체에서 FXR을 조절하는(예를 들어, FXR을 활성화시키는) 방법으로서, 치료학적 유효량의 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A) 또는 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A)을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0133] 일 양태에서, 본 출원은 FXR을 조절하기 위한(예를 들어, FXR을 활성화시키기 위한) 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A) 또는 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A)을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0134] 일 양태에서, 본 출원은 FXR을 조절하기 위한(예를 들어, FXR을 활성화시키기 위한) 약제의 제조에서의 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A) 또는 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A)을 포함하는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0135] 약제학적 조성물
- [0136] "약제학적 조성물"은 대상체에 투여하기에 적합한 형태의 활성제(예를 들어, 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A))를 함유한 제형이다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 대량으로 또는 단위 투약 형태로 존재한다. 단위 투약 형태는 예를 들어, 캡슐, IV 백, 정제, 에어로졸 흡입기 상에서의 단일 펌프, 또는 바이알을 포함하는, 임의의 다양한 형태이다. 조성물의 단위 용량에서 활성 성분(예를 들어, 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A))의 양은 유효량이고, 관련된 특정 치료에 따라 달라진다.
- [0137] 본 출원은 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A), 및 약제학적으로 허용되는 희석제, 부형제, 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 본 개시내용의 약제학적 조성물은 장내로, 경구로, 경피로, 폐로, 흡입으로, 협측으로(buccally), 설하로, 복강내로, 피하로, 근육내로, 정맥내로, 직장으로, 흉막내로, 척추 강내로, 비강내로, 비경구로, 또는 국소로 투여될 수 있다.
- [0138] 특히, 정제, 코팅된 정제, 캡슐, 시럽, 현탁액, 드롭스(drops), 또는 좌제는 장 투여(enteral administration)를 위해 사용되며, 용액, 바람직하게, 유성 또는 수성 용액, 또한, 현탁액, 에멀전 또는 임플란트는 비경구 투여를 위해 사용되며, 연고, 크림 또는 분말은 국소 적용을 위해 사용된다. 적합한 투약 형태는 캡슐, 정제, 펠렛, 당제(dragees), 반-고형물, 분말, 과립, 좌제, 연고, 크림, 로션, 흡입제, 주사제, 습포제(cataplasm), 겔, 테이프, 점안액, 용액, 시럽, 에어로졸, 현탁액, 에멀전을 포함하지만, 이로 제한되지 않으며, 이는 예를 들어, 하기에 기술된 바와 같은, 당해 분야에 공지된 방법에 따라 형성될 수 있다:
- [0139] 정제: 활성 성분(들) 및 보조제의 혼합, 상기 혼합물의 정제로의 압축(직접 압축), 선택적으로, 압축 전에 혼합

물의 일부의 과립화.

- [0140] 캡슐: 유동성 분말(flowable powder)을 수득하기 위한 활성 성분(들) 및 보조제의 혼합, 선택적으로, 분말의 과립화, 개방된 캡슐 내에 분말/과립의 충전, 캡슐의 캡핑(capping).
- [0141] 반-고형물(연고, 젤, 크림): 수성 또는 지방 담체에 활성 성분의 용해/분산, 수성/지방 상과 보조 지방/수성 상의 후속 혼합, 균질화(단지 크림의 경우).
- [0142] 좌제(직장 및 질): 열에 의해 액화된 담체 물질 중에 활성 성분(들)을 용해/분산시키고(직장의 경우에, 담체 물질은 일반적으로, 왁스이고, 질의 경우에, 담체는 일반적으로, 젤화제의 가열된 용액임), 상기 혼합물을 좌제 형태로 캐스팅시키고, 그러한 형태로부터 좌제를 어닐링하고 회수함.
- [0143] 에어로졸: 추진제 중에서 활성제(들)를 분산/용해시키고, 상기 혼합물을 분무기 내로 보틀링(bottling)시킴.
- [0144] 비경구 투여를 위한 적합한 제형은 수용성 형태, 예를 들어, 수용성 염의 활성 화합물의 수성 용액 및 알칼리성 용액을 포함한다. 또한, 적절한 오일성 주사 현탁액으로서 활성 화합물의 현탁액이 투여될 수 있다. 적합한 친지성 용매 또는 비히클은 지방 오일, 예를 들어, 세삼유, 또는 합성 지방산 에스테르, 예를 들어, 에틸 올레이트 또는 트리글리세라이드 또는 폴리에틸렌 글리콜-400(화합물은 PEG-400에서 가용성임)을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 예를 들어, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨, 및/또는 텍스트란을 포함하는, 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있으며, 선택적으로, 현탁액은 또한, 안정화제를 함유할 수 있다. 흡입 스프레이로서 투여하기 위해, 활성 성분이 추진제 가스 또는 추진제 가스 혼합물(예를 들어, CO₂ 또는 클로로플루오로카본)에 용해되거나 현탁된 스프레이를 사용하는 것이 가능하다. 활성 성분은 본원에서 유리하게 미분화된 형태로 사용되며, 이러한 경우에, 하나 이상의 추가적인 생리학적으로 허용되는 용매, 예를 들어, 에탄올이 존재할 수 있다. 흡입 용액은 통상적인 흡입제의 도움으로 투여될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다.
- [0145] 비경구, 피부내 또는 피하 적용을 위해 사용되는 용액 또는 현탁액은 하기 성분을 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예를 들어, 주사용수, 염수 용액, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항균제, 예를 들어, 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예를 들어, 아스코르브산 또는 나트륨 비셀파이트; 킬레이트제, 예를 들어, 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제, 예를 들어, 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트, 및 긴장성(tonicity)의 조정을 위한 제제, 예를 들어, 나트륨 클로라이드 또는 텍스트로오스. pH는 산 또는 염기, 예를 들어, 염산 또는 나트륨 하이드록사이드로 조정될 수 있다. 비경구 제조물은 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰플, 일회용 시린지 또는 다중 용량 바이알에 둘러싸여질 수 있다.
- [0146] 국소 또는 경피 투여를 위한 투약 형태는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 일 구현예에서, 활성 성분은 멸균 조건 하에서, 약제학적으로 허용되는 담체와, 및 요망되는 임의의 보존제, 완충제, 또는 추진제와 혼합된다.
- [0147] 적합한 부형제는 장(예를 들어, 경구), 비경구 또는 국소 투여를 위해 적합하고 본 개시내용의 생성물과 반응하지 않는 유기 또는 무기 물질, 예를 들어, 물, 식물성 오일, 벤질 알코올, 알킬렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 트리아세테이트, 젤라틴, 탄수화물, 예를 들어, 락토오스, 수크로오스, 만니톨, 소르비톨 또는 전분(옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분), 셀룰로오스 제조물 및/또는 칼슘 포스페이트, 예를 들어, 트리칼슘 포스페이트 또는 칼슘 하이드로젠 포스페이트, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 젤라틴, 트래거캔스, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈 및/또는 바셀린이다. 요망되는 경우에, 봉쇄제, 예를 들어, 상술된 전분 및 또한 카르복시메틸-전분, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 아가, 또는 알긴산 또는 이의 염, 예를 들어, 나트륨 알기네이트가 첨가될 수 있다. 보조제는 비제한적으로, 흐름-조절제 및 윤활제, 예를 들어, 실리카, 탈크, 스테아르산 또는 이의 염, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트 또는 칼슘 스테아레이트, 및/또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0148] 주사 가능한 용도를 위해 적합한 약제학적 조성물은 멸균 수용액(수용성인 경우) 또는 분산액 및 멸균 주사 가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여를 위해, 적합한 담체는 생리식 염수, 정균수(bacteriostatic water), Cremophor EL™(BASF, Parsippany, N.J.) 또는 포스페이트 완충 염수(phosphate buffered saline; PBS)를 포함한다. 모든 경우에, 조성물은 멸균이어야 하고, 용이한 주사 가능성(syringeability)이 존재하는 범위까지 유동성이어야 한다. 이는 제조 및 저장 조건 하에서 안정해야 하고, 박테리아 및 진균과 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜, 등), 및 이들의 적합한 혼합물을 함유한 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해, 분산물의 경우

에 요망되는 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물의 작용의 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살, 등에 의해 달성될 수 있다. 다수의 경우에, 조성물에 등장제, 예를 들어, 당, 폴리알코올, 예를 들어, 만니톨, 소르비톨, 또는 나트륨 클로라이드를 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사 가능한 조성물의 장기 흡수는 조성물에 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 포함함으로써 이루어질 수 있다. 멸균 주사 가능한 용액은 요망되는 바와 같이, 상기에 나열된 구성성분들 중 하나 또는 조합과 함께 적절한 용매 중에 요구되는 양의 활성 성분을 혼입시키고 이후에 여과 멸균시킴으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산제는 활성 성분을, 기본 분산 매질 및 상기에 나열된 것으로부터의 요구되는 다른 구성성분을 함유한 멸균 비히클 내에 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사 가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 제조 방법은 활성 성분의 분말에 더하여 이의 이전에 멸균 여과된 용액으로부터의 임의의 추가적인 요망되는 구성성분을 수득하는 진공 건조 및 냉동 건조이다. 본 개시내용의 화합물은 예를 들어, 주사 제조물의 생산을 위해 사용될 수 있다. 명시된 제조물은 멸균될 수 있고/거나 부형제, 예를 들어, 윤활제, 보존제, 안정화제 및/또는 습윤제, 에멀전화제, 삼투압에 영향을 미치기 위한 염, 완충제 물질, 착색제, 착향제, 및/또는 방향제를 함유할 수 있다. 이러한 것은 요망되는 경우에, 또한, 하나 이상의 추가의 활성 화합물, 예를 들어, 하나 이상의 비타민을 함유할 수 있다.

[0149] 흡입에 의한 투여를 위해, 활성 성분은 적합한 추진제, 예를 들어, 가스, 예를 들어, 이산화탄소를 함유한 가압 용기 또는 디스펜서 또는 네블라이저로부터 에어로졸 스프레이의 형태로 전달된다.

[0150] 전신 투여는 또한 경점막 또는 경피 수단에 의할 수 있다. 경점막 또는 경피 투여를 위하여, 침투되는 장벽에 대해 적절한 침투제가 제형에 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 당해 분야에 공지되어 있고, 예를 들어, 경점막 투여를 위해, 세제, 담즙산염, 및 푸시딘산 유도체를 포함한다. 경점막 투여는 비강 스프레이 또는 좌제의 사용을 통해 달성될 수 있다. 경피 투여를 위해, 활성 성분은 당해 분야에서 일반적으로 공지된 바와 같은 연고, 고약, 겔, 또는 크림 내에 제형화된다.

[0151] 당업자는 예를 들어, 환자의 연령 및 상태에 따라 투여량에 대한 일상적인 변화를 때때로 수행할 필요가 있다는 것을 인식할 것이다. 투여량은 또한, 투여 경로에 따라 달라질 것이다.

[0152] 당업자는 특정의 투여 경로의 장점을 인식할 것이다. 투여된 투여량은 수용자의 연령, 건강, 및 체중, 동시 치료의 부류, 임의의 경우에, 치료 횟수, 및 요망되는 효과의 특성에 따라 달라질 것이다.

[0153] 일 구현예에서, 본 출원의 약제학적 조성물은 경구 투여된다.

[0154] 경구 조성물은 일반적으로, 불활성 희석제 또는 식용 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 이러한 것은 젤라틴 캡슐에 둘러싸여지거나 정제 내에 압축될 수 있다. 경구 치료 투여의 목적을 위해, 활성 성분은 부형제와 함께 혼입되고 정제, 구내정, 또는 캡슐을 사용하여 제조될 수 있다. 경구 조성물은 또한, 구강 청결제로서 사용하기 위한 유체 담체를 사용하여 제조될 수 있으며, 여기서, 유체 담체 중의 화합물은 경구로 적용되고 소리 내어 움직이게 되고(swished) 뱉거나 삼켜진다. 약제학적으로 혼화 가능한 결합제, 및/또는 에주번트 물질은 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 환제, 캡슐, 구내정, 등은 임의의 하기 구성성분, 또는 유사한 특성의 화합물을 함유할 수 있다: 결합제, 예를 들어, 미정질 셀룰로오스, 검 트래거캔스 또는 젤라틴; 부형제, 예를 들어, 전분 또는 락토오스, 붕해제, 예를 들어, 알긴산, 프리모겔(Primogel), 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로테스(Sterotes); 활택제, 예를 들어, 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예를 들어, 수크로오스 또는 사카린; 또는 착향제, 예를 들어, 페퍼민트, 메틸 살리실레이트, 또는 오렌지 착향제. 예를 들어, 경구 조성물은 a) 희석제, 예를 들어, 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로오스 및/또는 글리신; b) 윤활제, 예를 들어, 실리카, 탈콧, 스테아르산, 이의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 정제를 위해 또한, c) 결합제, 예를 들어, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트래거캔스, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스 및 또는 폴리비닐피롤리돈; 요망되는 경우 d) 붕해제, 예를 들어, 전분, 아가, 알긴산 또는 이의 나트륨 염, 또는 발포제(effervescent) 혼합물; 및/또는 e) 흡수제, 착색제, 착향제 및 감미제와 함께 활성 성분을 포함하는 정제 또는 젤라틴 캡슐일 수 있다.

[0155] 당제 코어에는 적합한 코팅이 제공되며, 이는 요망되는 경우에, 위액에 대해 내성적이다. 이러한 목적을 위하여, 농축된 사카라이드 용액이 사용될 수 있으며, 이는 아라빅, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 티탄 디옥사이드, 라커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 선택적으로 함유할 수 있다.

[0156] 위액에 대해 내성인 투약 형태 코팅을 형성하기 위해 또는 장기 작용의 장점을 제공하는 투약 형태(변형된 방출

투약 형태)를 제공하기 위해, 정제, 당제 또는 환제는 내부 투약 성분 및 외부 투약 성분을 포함할 수 있으며, 후자는 전자 위에 있는 엔벨로프의 형태이다. 2개의 성분은 장 층에 의해 분리될 수 있으며, 이는 위에서 봉해를 막는 역할을 하고, 내부 성분이 십이지장 내로 그대로 통과하거나 방출을 지연되는 것을 허용한다. 다양한 물질은 이러한 장 층(enteric layer) 또는 코팅을 위해 사용될 수 있으며, 다수의 폴리머산, 및 폴리머산과 셀락, 아세틸 알코올과 같은 물질의 혼합물, 아세틸-셀룰로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 또는 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스 프탈레이트와 같은 적합한 셀룰로오스 제조물의 용액을 포함하는 이러한 물질이 사용된다. 염료 또는 안료는 예를 들어, 활성 화합물 용량의 조합을 식별하기 위해 또는 특징화하기 위해, 정제 또는 당제 코팅에 첨가될 수 있다. 적합한 담체 물질은 장(예를 들어, 경구) 또는 비경구 투여 또는 국소 적용을 위해 적합하고 본 개시내용의 화합물과 반응하지 않는 유기 또는 무기 물질, 예를 들어, 물, 식물성 오일, 벤질 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 탄수화물, 예를 들어, 락토오스 또는 전분, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 및 페트롤리움 젤리(petroleum jelly)이다.

[0157] 경구로 사용될 수 있는, 다른 약제학적 제조물은 젤라틴으로 제조된 푸시-피트(push-fit) 캡슐뿐만 아니라, 젤라틴으로 제조된 연질의 시일링된 캡슐 및 가스제, 예를 들어, 글리세롤 또는 소르비톨을 포함한다. 푸시-피트 캡슐은 과립 형태로 활성 화합물을 함유할 수 있으며, 이는 충전제, 예를 들어, 락토오스, 결합제, 예를 들어, 전분, 및/또는 윤활제, 예를 들어, 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트, 및 선택적으로, 안정화제와 혼합될 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 바람직하게, 적합한 액체, 예를 들어, 지방 오일, 또는 액체 파라핀에서 용해되거나 현탁된다.

[0158] 본 개시내용의 조성물이 경구 투여를 위해 혼입될 수 있는 액체 형태는 수용액, 적합하게 착향된 시럽, 수성 또는 오일 현탁액, 및 면실유, 세삼오일, 코코넛 오일 또는 땅콩유와 같은 식용유를 갖는 착향된 에멀전뿐만 아니라 엘릭시르(elixir) 및 유사한 약제학적 비히클을 포함한다. 수성 현탁액을 위한 적합한 분산제 또는 현탁제는 합성 및 천연 검, 예를 들어, 트래거캔스, 아카시아, 알기네이트, 텍스트란, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐-피롤리돈 또는 젤라틴을 포함한다.

[0159] 경구 투여를 위한 투약 형태는 변형된 방출 제형을 포함한다. 용어 "속방출(immediate release)"은 비교적 짧은 시간에, 일반적으로 최대 약 60분에 투약 형태로부터 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A)의 방출로서 규정된다. 용어 "변형된 방출"은 지연 방출, 연장 방출, 및 펄스 방출을 포함하는 것으로 규정된다. 용어 "펄스 방출"은 투약 형태로부터 약물의 일련의 방출로서 규정된다. 용어 "지연 방출" 또는 "연장 방출"은 장기간에 걸쳐 투약 형태로부터 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A)의 연속 방출로서 규정된다.

[0160] 특히, 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투약 단위 형태에서 경구 또는 비경구 조성물을 제형화하는 것이 유리하다. 본원에서 사용되는 투약 단위 형태는 치료되는 대상체에 대해 단일 투여량(unitary dosage)으로 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며, 각 단위는 요구되는 약제학적 담체와 관련하여 요망되는 치료 효과를 형성하도록 계산된 사전결정된 양의 활성 성분을 함유한다. 본 출원의 투약 단위 형태에 대한 사양은 활성 성분의 독특한 특징 및 달성되는 특정 치료 효과에 의해 결정되고 이에 직접적으로 의존한다.

[0161] 치료 적용에서, 본 출원에 따라 사용되는 약제학적 조성물의 투여량은 선택된 투여량에 영향을 미치는 다른 인자들 중에서, 제제, 수령 환자의 연령, 체중, 및 임상적 상태, 및 치료법을 투여하는 임상의 또는 의사(practitioner)의 경험 및 판단에 따라 달라진다. 투여량은 하루에 약 0.01 mg/kg 내지 하루에 약 500 mg/kg의 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A)의 범위일 수 있다. 구현예들 중 하나에서, 일일 용량은 바람직하게, 약 0.01 mg/kg 내지 10 mg/kg 체중이다.

[0162] 당업자는 구현예들 중 하나에서, 조성물 또는 제형이 투약 형태 당 약 0.1 mg 내지 약 1500 mg의 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A)을 포함한다는 것을 용이하게 인식할 것이다. 다른 구현예에서, 제형 또는 조성물은 약 1 mg 내지 약 100 mg의 화합물 1-Na의 결정형(즉, 형태 A)을 포함한다. 다른 구현예에서, 제형은 약 1 mg 내지 약 50 mg을 포함한다. 다른 구현예에서, 제형은 약 1 mg 내지 약 30 mg을 포함한다. 다른 구현예에서, 제형은 약 4 mg 내지 약 26 mg을 포함한다. 다른 구현예에서, 제형은 약 5 mg 내지 약 25 mg을 포함한다. 일 구현예에서, 제형은 약 1 mg 내지 약 5 mg을 포함한다. 일 구현예에서, 제형은 약 1 mg 내지 약 2 mg을 포함한다.

[0163] 약제학적 제제의 유효량은 임상의 또는 다른 자격있는 관찰자에 의해 주지된 바와 같이 객관적으로 식별 가능한 개선을 제공하는 것이다.

[0164] 약제학적 조성물은 투여를 위한 설명서와 함께 용기, 키트, 팩, 또는 디스펜서에 포함될 수 있다.

[0165] 본 출원의 이의 자유 형태, 염, 및/또는 고체 상태 형태(예를 들어, 결정형 A)를 함유한 약제학적 조성물은 예

를 들어, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당제-제조, 분말화(levigating), 에멀전화, 캡슐화, 포집화(entrapping), 또는 동결건조 공정에 의해, 일반적으로 공지된 방식으로 제조될 수 있다. 약제학적 조성물은 약제학적으로 사용될 수 있는 제조물로 활성 성분의 가공을 용이하게 하는 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제형화될 수 있다. 물론, 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 의존한다.

[0166] 본 출원의 개시된 결정형 또는 다형체(예를 들어, 형태 A)의 제형화 및 투여를 위한 기술은 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, Pa(1995)] 또는 이의 임의의 후속 버전(version)에서 확인될 수 있다.

[0167] 활성 성분은 신체로부터 빠른 제거에 대해 화합물을 보호하는 약제학적으로 허용되는 담체, 예를 들어, 임플란트 및 마이크로캡슐화된 전달 시스템을 포함하는, 제어 방출 제형과 함께 제조될 수 있다. 생분해성, 생체적합성 폴리머, 예를 들어, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리안하이드라이드, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르소에테르, 및 폴리락트산이 사용될 수 있다.

[0168] 이러한 제형을 제조하는 방법은 당업자에게 명백할 것이다. 리포솜 현탁액(바이러스 항원에 대한 모노클로날 항체를 갖는 감염된 세포에 대해 타겟화된 리포솜을 포함함)은 또한, 약제학적으로 허용되는 담체로서 사용될 수 있다. 이러한 것은 예를 들어, 미국특허 제4,522,811호에 기술된 바와 같이, 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0169] 달리 명시하지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 백분율 및 비율은 중량 기준이다. 본 출원의 다른 특성 및 장점은 상이한 예로부터 명백하다. 제공된 실시예는 본 출원을 실행하는 데 유용한 상이한 성분 및 방법을 예시한다. 이러한 실시예는 청구된 출원을 한정하지 않는다. 본 개시내용을 기초로 하여, 당업자는 본 출원을 실행하기 위해 유용한 다른 성분 및 방법을 식별하고 이용할 수 있다.

[0170] 실시예

[0171] **실시예 1: 기기 및 방법**

[0172] X선 분말 회절(XRPD)

[0173] *Bruker AXS C2 GADDS*

[0174] X선 분말 회절 패턴을, Cu K α 방사선(40 kV, 40 mA), 자동화된 XYZ 스테이지, 자동-샘플 포지셔닝을 위한 레이저 비디오 현미경 및 HiStar 2차원 영역 검출기를 사용하는 Bruker AXS C2 GADDS 회절계 상에서 검출하였다. X선 광학기기는 0.3 mm의 핀홀 시준기와 결합된 단일 Goebel 단일층 거울로 이루어진다. 주간 성능 체크는 인증된 스탠다드 NIST 1976 Corundum(평판)을 이용하여 수행된다.

[0175] 빔 발산(beam divergence), 즉, 샘플 상의 X선 빔의 유효 크기는 대략 4 mm이었다. Θ - Θ (세타-세타) 연속 스캔 모드를 3.2° 내지 29.7° 의 유효 2 Θ (세타) 범위를 제공하는 20 cm의 샘플-검출기 거리와 함께 이용하였다. 통상적으로, 샘플은 120초 동안 X선 빔에 노출될 것이다. 데이터 수집을 위해 이용되는 소프트웨어는 XP/2000 4.1.43용 GADDS이며, 데이터는 Diffrac Plus EVA v15.0.0.0을 이용하여 분석되고 나타내었다.

[0176] 주변 조건: 주변 조건 하에서 실행된 샘플을 그라인딩 없이 수용 시의 분말을 사용하여 평판 시편으로서 준비하였다. 대략 1 mg 내지 2 mg의 샘플을 유리 슬라이드 상에 약하게 가압시켜 평평한 표면을 얻었다.

[0177] 비-주변 조건: 비-주변 조건 하에서 실행된 샘플을 열-전도 화합물을 갖는 실리콘 웨이퍼 상에 마운팅하였다. 이후에, 샘플을 20°C/분으로 적절한 온도까지 가열하고, 후속하여, 데이터 수집이 개시되기 전에, 1분 동안 등온으로 유지하였다.

[0178] *Bruker AXS D8 Advance*

[0179] X선 분말 회절 패턴을 Cu K α 방사선(40 kV, 40 mA), Θ -2 Θ (세타) 고니오미터(goniometer), 및 V4의 발산 및 수용 슬릿, Ge 모노크로메이터 및 Lynxeye 검출기를 이용하는 Bruker D8 회절계 상에서 수집하였다. 기기는 인증된 Corundum 스탠다드(NIST 1976)를 이용하여 성능 체크된다. 데이터 수집을 위해 사용되는 소프트웨어는 Diffrac Plus XRD Commander v2.6.1이었으며, 데이터는 Diffrac Plus EVA v15.0.0.0을 이용하여 분석되고 나타내었다.

[0180] 샘플을 주변 조건 하에서 수용시 분말을 사용하여 평판 시편으로서 제공하였다. 샘플을 폴리싱된, 0-백그라운드

(510) 실리콘 웨이퍼 내에 절단된 공동 내로 온화하게 패킹하였다. 샘플을 분석 동안 이의 자체의 평면에서 회전시켰다. 데이터 수집의 세부사항은 하기와 같다:

[0181] ● 각도 범위: 2 내지 42° 2θ(세타)

[0182] ● 단차 크기: 0.05° 2θ(세타)

[0183] ● 수집 시간: 0.5 s/단차

[0184] 대안적으로, 샘플을 투과 기하학적 구조에서 주변 조건 하에서 제공하였다. 대략 10 mg의 샘플을 막자를 이용하여 몰타르에서 온화하게 그라인딩하고, 보로실리케이트 유리 모세관 내에 단단히 패킹하였다. 모세관을 선호하는 배향을 최소화하기 위해 분석 동안 그 자체의 평면에서 회전하였다. 데이터 수집의 세부사항은 하기와 같다:

[0185] ● 각도 범위: 2 내지 40° 2θ(세타)

[0186] ● 단차 크기: 0.0157° 2θ(세타)

[0187] ● 수집 시간: 2.7 s/단차

[0188] 핵자기공명(Nuclear Magnetic Resonance; NMR)

[0189] ¹H NMR

[0190] NMR 스펙트럼을 자동-샘플러가 장착되고 DRX400 콘솔에 의해 제어되는 Bruker 400MHz 기기 상에 수집하였다. 자동화된 실험을 스탠다드 Bruker 로딩 실험을 이용하여 Topspin v1.3과 함께 실행하는 ICON NMR v4.0.7을 이용하여 획득하였다. 비-루틴 분광법을 위하여, 데이터를 Topspin만을 사용하여 획득하였다.

[0191] 샘플을 달리 기술하지 않는 한, DMSO-d₆에서 제조하였다. 오프-라인 분석을 ACD Spectrus Processor 2012를 이용하여 수행하였다.

[0192] 푸리에 변환 적외선(Fourier Transform - Infra-Red; FTIR)

[0193] 데이터를 유니버설 감쇠 전반사(Attenuated Total Reflectance; ATR) 샘플링 액세스리가 장착된 Perkin-Elmer Spectrum One 상에서 수집하였다. 데이터를 Spectrum v10.0.1 소프트웨어를 이용하여 수집하고 분석하였다.

[0194] 시차주사 열량측정법(DSC)

[0195] DSC 데이터를 50 포지션 자동-샘플러가 장착된 TA Instruments Discovery DSC 상에서 수집하였다. 열용량에 대한 교정을 사파이어를 사용하여 수행하였으며, 에너지 및 온도에 대한 교정을 인증된 인덱스를 사용하여 수행하였다. 통상적으로, 핀-홀 알루미늄 팬에서, 0.5 mg 내지 3 mg의 각 샘플을 10°C/분으로 25°C에서 180°C까지 가열하였다. 50 mL/분으로 건조 질소의 퍼지를 샘플 위에서 유지하였다. 기기 제어 및 데이터 분석 소프트웨어는 TRIOS v3.2.0.3877이었다.

[0196] 열중량 분석(Thermo-Gravimetric Analysis; TGA)

[0197] TGA 데이터를 25 포지션 자동-샘플러가 장착된 TA Instruments Discovery TGA 상에서 수집하였다. 이러한 기기를 인증된 알루미나(alumel) 및 니켈을 사용하여 온도 교정하였다. 통상적으로, 5 mg 내지 10 mg의 각 샘플을 사전-용기 공제된(pre-tared) 알루미늄 DSC 팬 상에 로딩하고, 10°C/분으로 주변 온도에서 350°C까지 가열하였다. 25 mL/분의 질소 퍼지를 샘플 위에서 유지하였다. 기기 제어 및 데이터 분석 소프트웨어는 TRIOS v3.2.0.3877이었다.

[0198] 편광 현미경법(Polarized Light Microscopy; PLM)

[0199] 샘플을 이미지 캡처를 위한 디지털 비디오 카메라를 갖는 Leica LM/DM 편광 현미경 상에서 연구하였다. 소량의 각 샘플을 유리 슬라이드 상에 배치시키고, 침유(immersion oil)에 마운팅시키고, 유리 슬립으로 덮었으며, 개개 입자는 가능한 한 분리되어 있다. 샘플을 λ 적외선 사진 필터(λ false-color filter)에 결합하여, 적절한 배율 및 일부 편광으로 관찰하였다.

[0200] 주사 전자 현미경법(Scanning Electron Microscopy; SEM)

[0201] 데이터를 Phenom Pro 주사 전자 현미경(Scanning Electron Microscope) 상에서 수집하였다. 소량의 샘플을 진도성 양면 접착 테이프를 사용하여 알루미늄 스테브 상에 마운팅하였다. 금 박막을 스퍼터 코팅기(20 mA, 120

s)를 이용하여 적용하였다.

[0202] 칼 피셔 적정(Karl Fischer Titration; KF)에 의한 수분 측정

[0203] 각 샘플의 수분 함량을 Hydranal Coulomat AG 오븐 시약 및 질소 퍼지를 사용하는 851 Titranon Coulometer와 함께 150°C에서 Metrohm 874 오븐 샘플 프로세서 상에서 측정하였다. 계량된 고체 샘플을 시일링된 샘플 바이알 내에 도입하였다. 적정 당 대략 10 mg의 샘플을 사용하였으며, 2회 측정을 수행하였다. 데이터 수집 및 분석을 Tiamo v2.2를 이용하여 수행하였다.

[0204] 중량 증기 수착(Gravimetric Vapor Sorption; GVS)

[0205] SMS DVS Intrinsic: 수착 등온을 DVS Intrinsic Control 소프트웨어 v1.0.1.2(또는 v 1.0.1.3)에 의해 제어된, SMS DVS Intrinsic 수분 수착 분석기를 이용하여 얻었다. 샘플 온도를 기기 제어에 의해 25°C에서 유지하였다. 200 mL/분의 총 유량으로, 건조 질소의 스트림과 습윤 질소의 스트림을 혼합함으로써 습도를 제어하였다. 상대 습도를 샘플 부근에 위치한, 교정된 Rotronic 프로브(1.0 내지 100% RH의 동적 범위)에 의해 측정하였다. %RH의 함수로서의 샘플의 중량 변화(질량 완화)를 미량 저울(정확성 ± 0.005 mg)에 의해 일정하게 모니터링하였다.

[0206] 통상적으로, 5 mg 내지 20 mg의 샘플을 주변 조건 하에서 무부하 메쉬 스테인레스강 바스켓(tared mesh stainless steel basket)에 배치하였다. 샘플을 40% RH 및 25°C(통상적인 방 조건)에서 로딩하고 언로딩하였다. 수분 수착 등온은 하기에 개략된 바와 같이 수행하였다(2회 스캔은 1회 완전 사이클을 제공함). 표준 등온을 25°C에서 0 내지 90% RH 범위에 걸쳐 10% RH 간격으로 수행하였다. 데이터 분석을 DVS Analysis Suite v6.2(또는 6.1 또는 6.0)를 이용한 Microsoft Excel을 이용하여 수행하였다.

[0207] [표 1] SMS DVS Intrinsic 실험을 위한 방법

파라미터	값
흡착 - 스캔 1	40 - 90
탈착 / 흡착 - 스캔 2	90 - 0, 0 - 40
간격(% RH)	10
스캔 횟수	2
유량(mL/분)	200
온도(°C)	25
안정성(°C/분)	0.2
수착 시간(시)	6시간 타임아웃

[0208]

[0209] 이온 크로마토그래피(IC)

[0210] 데이터를 IC Net 소프트웨어 v2.3을 이용하여 Metrohm 761 Compact IC(양이온을 위함) 상에서 수집하였다. 정확하게 계량된 샘플을 적절한 용해 용액 중의 모액으로서 제조하고, 시험 전에 적절하게 희석시켰다. 정량화를 분석되는 공지된 농도의 이온의 표준 용액과의 비교에 의해 달성하였다.

[0211] [표 2] 양이온 크로마토그래피를 위한 IC 방법

파라미터	값
방법의 타입	양이온 교환
컬럼	Metrosep C 4 - 250 (4.0 x 250 mm)
컬럼 온도 (°C)	주변
주입(µl)	10
검출	전도도 검출기
유량(mL/분)	1.0
용리액	1.7 mM 질산 5% 아세톤 수용액 중 0.7 mM 디피콜린산.

[0212]

[0213] 실시예 2: 화합물 1-Na의 비정질 형태의 특징분석

[0214] 화합물 1-Na의 비정질 형태는 XRPD 분석에 의해 나타난 바와 같이 백색 분말이다(도 1). ¹H NMR 스펙트럼은 화합물의 구조와 일치하였다(도 2). 화합물의 화학양론은 1:0.6(API:Na)인 것으로 결정되었다. TGA 분석은 분해

전에 5.3% w/w(1.4 당량 물) 중량 손실을 나타내었다. 이러한 사건은 28°C에서의 DSC 써모그램에서 관찰된 넓은 흡열과 관련이 있었다. 칼 피셔 분석은 이러한 물질이 평균 2.3%의 물(0.63 당량)을 함유함을 나타내었다. KF 값과 TGA에 의해 관찰된 중량 손실 간의 차이는 샘플 제조 동안 물 흡수로 인한 것일 수 있다. 이러한 물질은 40°C/75% RH 및 25°C/97% RH와 같은 응력 조건에서 저장될 때 조해성인 것으로 나타났다. 그럼에도 불구하고, 이러한 것은 25°C/60% RH에서 적어도 1개월 동안 저장하는 경우 물리적으로 안정한 것으로 확인되었다. 이러한 물질은 수 중에서 매우 가용성인 것으로 확인되었다(200 mg/mL 초과).

[0215] [표 3] 비정질 화합물 1-Na의 특징 분석

데이터	비정질 화합물 1-Na
XRPD	비정질
설명	백색 분말
¹ H-NMR	구조와 일치
TGA	RT에서 약 150°C까지 5.3 중량% 손실(1.4 당량 물) 150°C로부터 분해가 관찰됨
DSC	넓은 흡열(개시 28.1°C, -148.7 J/g)
Storage @ 40 °C / 75% RH	3일 미만에 조해됨
Storage @ 25 °C / 97% RH	일 미만에 조해됨
Storage @ 25 °C / 60% RH	적어도 1개월 동안 변하지 않음
PLM	불규칙한 형상의 매우 작은 입자
KF	2.35%
수용해도(25°C)	> 200 mg/mL

[0216]

[0217] 실시예 3: 현탁액을 통한 화합물 1-Na의 형태 A의 결정화

[0218] 화합물 1-Na의 비정질 형태(204.8 mg)를 아세트니트릴(10.2 mL, 50 vol) 중에 현탁시켰다. 현탁액을 0.5°C/분으로 30°C까지 가열하고, 이러한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이후에, 현탁액을 0.2°C/분으로 0°C까지 냉각시키고, 다시 이러한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 13회의 가열/냉각 사이클이 완료될 때까지 이러한 공정을 반복하였다. 이후에, 샘플을 N₂ 하에서 여과하고, 진공 오븐(RT/3 mbar)에서 4시간 동안 건조시켰다. 회수된 화합물 1-Na의 결정형 A: 146.7 mg. 수율 = 71%. 단리된 물질의 특징분석 데이터는 표 4에 요약되어 있다.

[0219] [표 4] 현탁액을 통해 형성된 화합물 1-Na의 형태 A의 특징분석

데이터	현탁액을 통해 형성된 화합물 1-Na의 형태 A
설명	백색 분말
XRPD	형태 A
¹ H-NMR	구조와 일치
DSC	흡열 (개시 27.2°C, -66.0 J/g) 흡열 (개시 159.5°C, -51.2 J/g)
TGA	RT에서 약 150°C 까지 3.2 중량% 손실 (0.9 당량 물)
Storage @ 40 °C / 75% RH	3일 미만에 조해됨
Storage @ 25 °C / 97% RH	3일 미만에 조해됨
Storage @ 25 °C / 60% RH	적어도 1개월 동안 변하지 않음

[0220]

[0221] 단리된 물질은 XRPD(도 3)에 의해 도시된 바와 같이 결정질이며, NMR(도 4)에 의해 어떠한 잔류 용매도 관찰되지 않았다. DSC 써모그램은 TGA에 의해 관찰된 중량 손실과 일치하는 넓은 흡열 사건 및 용융-분해와 일치하는 159.5°C에서의 개시를 갖는 다른 흡열을 나타내었다(도 5). 60% 초과 RH 조건에서 저장 시에 물질의 안정성은 25°C/60% RH에서 적어도 1개월 동안 성공적이었다(도 6). 이러한 물질은 40°C/75% RH 및 25°C/97% RH에서 3일 미만의 저장에서 조해되었다.

[0222] 실시예 4: 용액을 통해 화합물 1-Na의 형태 A의 결정화

[0223] 화합물 1-Na의 비정질 형태(20 mg)를 실온에서 용해가 관찰될 때까지 용매 분취액(100 µL, 5 vol)으로 처리하였다(표 5). 화합물 1-Na의 결정형 A의 시드(1 mg 미만, 실시예 3)를 각 용액에 첨가하였다. 시드가 용해되는 경우에, 반응매, 아세트니트릴(ACN 또는 MeCN)의 분취액(20 µL, 1 vol)을 첨가하고, 혼합물을 다시 시딩하였다. 얻어진 고형물을 여과하고, 공기-건조시키고, XRPD에 의해 분석하였다. 결과는 표 5에 나타내었다.

[0224] [표 5] 용액을 통한 화합물 1-Na의 형태 A의 결정화

샘플 번호	용매	Vol	ACN (μL)	코멘트	XRPD
1	아세톤	10	0	결정화는 시딩 직후에 일어남	형태 A
2	EtOH	5	500	MeCN = 150 μl(EtOH:MeCN, 40:60)때 입자가 관찰됨	형태 A
3	물	5	200	시드는 빠르게 용해됨	형성된 결정이 없음
4	THF	5	200	분말 + 고무질 물질이 관찰됨	형태 A

[0225]

[0226] 화합물 1-Na의 형태 A를 시험된 모든 비수성 용매로부터 획득하였다. 아세톤의 경우에, 반응매를 첨가할 필요 없이 용액에 시드가 첨가된 직후에 결정화가 시작되었다. 에탄올의 경우에, 탁한 용액은 아세토니트릴의 60% 비율에서 관찰되었으며, 시드가 현탁액 중에 잔류하였다. 반응매의 첨가는 대량의 고형물을 형성시켰다.

[0227] 실시예 5: 30°C에서 용액을 통한 화합물 1-Na의 형태 A의 스케일업 결정화

[0228] 화합물 1-Na의 비정질 형태(0.5 g)를 30°C에서 에탄올:아세토니트릴 30:70(6 mL, 12 vol)에 용해시켰다. 용액을 20°C까지 빠르게 냉각시키고, 화합물 1-Na의 형태 A의 시드(실시예 3, 2.5 mg, 0.5% w/w)를 첨가하였다. 아세토니트릴(7.2 mL, 14.4 vol, 15% EtOH(v/v)를 제공하기 위함)을 20°C에서 적가하였다. 첨가 후에, 샘플을 0.1°C/분에서 5°C까지 냉각시키고, 이러한 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 고형물을 진공 여과 하에서 단리시키고, 20분 동안 공기-건조시키고(XRPD에 의해 분석함), 진공 오븐(RT/3 mbar)에서 3일 동안 배치시켰다. 화합물 1-Na의 결정형 A를 0.325 g(수율 = 65%)의 양으로 회수하였다.

[0229] 실시예 6: 20°C에서 용액을 통해 화합물 1-Na의 형태 A의 스케일업 결정화

[0230] 화합물 1-Na의 비정질 형태(0.5 g)를 20°C에서 건조된 에탄올:아세토니트릴 30:70(6 mL, 12 vol) 중에 용해시켰다. 화합물 1-Na의 형태 A의 시드(실시예 3, 2.5 mg, 0.5% w/w)를 첨가하였다. 아세토니트릴(7.2 mL, 14.4 vol, 15% EtOH를 제공하기 위함)을 이러한 온도에서 적가하였다. 샘플을 0.1°C/분으로 5°C까지 냉각시키고, 이러한 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 고형물을 진공 여과 하에서 단리시키고, 20분 동안 공기-건조시키고(XRPD에 의해 분석함), 진공 오븐(RT/3 mbar)에서 3일 동안 배치시켰다. 화합물 1-Na의 결정형 A를 0.270 g(수율 = 54%)의 양으로 회수하였다.

[0231] 실시예 7: 용액을 통한 화합물 1-Na의 형태 A의 스케일업 결정화의 결과

[0232] 실시예 5 및 실시예 6으로부터의 단리된 물질을 특징분석하였으며, 결과는 표 6에 요약되어 있다.

[표 6] 화합물 1-Na의 형태 A의 특징분석

방법	실시에 5(30℃에서 용액을 통해)	실시에 6(20℃에서 용액을 통해)
XRPD	형태1(Na 염)	형태1(Na 염)
¹ H-NMR RT에서 3일 동안 건조된 샘플	구조와 일치 MeCN (0.4% w/w, 0.05 당량), EtOH (0.6% w/w, 0.06 당량)	n/d
¹ H-NMR 40℃에서 3일 동안 건조된 샘플	구조와 일치 MeCN (0.06% w/w, 0.01 당량)	n/d
TGA	RT에서 약 150℃까지 2.3% 중량% 손실(0.6 당량 물)	RT에서 약 150℃까지 2.7 중량% 손실(0.7 당량 물)
DSC	흡열(개시 28.8℃, -74.9 J/g)	흡열(개시 29.2℃, -61.6 J/g)
	흡열(개시 165.3℃, -30.4 J/g)	흡열(개시 169.4℃, -29.1 J/g)
저장 @ 25 °C / 60% RH	적어도 1개월 동안 변하지 않음	n/d
저장 @ 25 °C / 97% RH	3일 안에 조해됨	
저장 @ 40 °C / 75% RH	3일 안에 조해됨	
VT-XRPD	변하지 않음	n/d
GVS	40% 내지 80% RH에서 4% w/w의 물(1.1 당량) 흡수 80% 내지 90% RH에서 24% w/w (6.6 당량). 샘플은 분석 동안 조해됨	n/d
PLM	300 μm 초과와 불규칙한 형상의 입자와 함께 작은 입자	n/d
SEM	큰 라스(lath) 입자와 함께 작은 침상 입자	
KF	2.6%	n/d
수성 용해도(25℃)	> 200 mg/mL	n/d

n/d: 측정되지 않음

[0234]

[0235]

샘플의 XRPD 분석은, 두 고형물 둘 모두가 형태 A라는 것을 나타내었다(도 7). 물질의 열적 분석은 동일한 열적 프로파일을 나타내었다. 실시예 5(도 8) 및 실시예 6(도 9)에서 단리된 물질은 TGA에 의해 측정된 경우에, 각각 실온에서 약 150℃까지의 2.3% w/w 및 2.7% w/w의 중량 손실을 나타내었다(평균 2.5% w/w). 두 샘플 모두의 DSC 써모그램은 약 29℃에서의 개시와 함께 관찰된 넓은 흡열 사건을 나타내었다. 화합물의 용융-분해는 165.3℃ 및 169.4℃(평균 167℃)에서 결정되었다. 실시예 5 및 실시예 6의 써모그램으로부터의 데이터 간의 작은 차이는 수동 통합과 관련이 있다고 가정되었다. 이러한 점에서, 두 물질 모두는 서로 일치하였으며, 추가 특징분석은 실시예 5로부터의 단리된 물질에 대해서만 수행되었다.

[0236]

화합물 1-Na의 결정형 A(실시예 5)는 NMR(도 10)에 의해 소량의 잔류 아세트니트릴(0.4% w/w, 0.5 당량) 및 에탄올(0.6% w/w, 0.6 당량)을 나타내었다. TGA 데이터와 일치하여, 칼 피셔 분석은 샘플 중 2.6%(0.7 당량)의 물을 측정하였다. 이에 따라, TGA 및 DSC에서 관찰된 사건은 주로 물의 손실(0.7 당량)에 해당한다.

[0237]

VT-XRPD 분석은 물질이 가열 시에 변하지 않음을 나타내었으며, 이에 따라, 물질은 수화물이 아니었다(도 11).

[0238]

물질의 흡습성은 GVS에 의해 조사되었다. 이러한 물질은 4% w/w(1.1 당량)의 물 흡수를 갖는 40% 내지 80% RH의 중간 정도의 흡습성 프로파일, 및 80% 초과와 RH에서 매우 흡습성 프로파일(24% 물(6.6 당량) 흡수)을 나타내었다. 이러한 분석 동안, 샘플은 조해되었으며, GVS 후에 추가 분석은 수행되지 못할 수 있다. 40℃/75% RH 및 25℃/97% RH의 응력 조건 하에서의 물질의 안정성 시험은 그러한 조건에서 3일 저장 후에 조해된 샘플을 야기시켰다. 그러나, 이러한 물질은 25℃/60% RH에서 저장될 때 적어도 1개월 동안 안정한 것으로 확인되었다(도 12 및 도 13).

[0239]

광학 현미경에 의한 물질의 관찰은 작은 입자로 이루어진 고형물을 나타내었다. 전자 현미경(SEM)으로부터의 이미지는 큰 라스 및 불규칙한 형상 입자와 함께 작은 침상 입자로 이루어진 물질을 나타내었다(도 14 및 도 15).

[0240]

25℃에서 물질의 수용해도는 200 mg/mL 초과인 것으로서 결정되었다.

- [0241] 물질의 IC 분석은 비정질 물질과 동일한 결과를 결정하였다(0.6 당량의 나트륨).
- [0242] 40℃에서 건조된 분취액 중 잔류 용매의 양은 실온에서 건조된 샘플과 비교하였을 때 미량까지 감소되었다. 잔류 아세트니트릴(0.06% w/w) 및 에탄올은 NMR에 의해 검출되었다(도 16). 또한, 이러한 분취액의 XRPD 분석은 이러한 물질이 건조 후에 변하지 않은 것임을 나타내었다(도 17).
- [0243] **실시예 8: 고해상도 XRPD 실험 및 분석**
- [0244] *데이터 수집*
- [0245] 고해상도 XRPD를 Cu K α 방사선(40 kV, 40 mA), Θ -2 Θ (세타) 고니오미터, 및 V4의 발산 및 수용 슬릿, Ge 모노크로메이터 및 Lynxeye 검출기를 이용하여 Bruker D8 회절계 상에서 수집하였다. 기기는 인증된 Corundum 스탠다드(NIST 1976)를 이용하여 성능 체크하였다. 데이터 수집을 위해 사용된 소프트웨어는 Diffrac Plus XRD Commander v2.6.1이었으며, 데이터는 Diffrac Plus EVA v15.0.0.0을 이용하여 분석되고 제시되었다.
- [0246] 샘플을 투과 기하학 구조에서 주변 조건 하에서 제공하였다. 대략 10 mg의 샘플을 막자로 몰타르에서 온화하게 그라인딩하고, 보로실리케이트 유리 모세관 내에 단단히 패키징하였다. 모세관을 선호하는 배향을 최소화하기 위해 분석 동안 그 자체의 평면에서 회전시켰다. 데이터 수집의 세부 사항은 하기와 같다:
- [0247] ● 각도 범위: 2 내지 40° 2 Θ (세타)
- [0248] ● 단차 크기: 0.0157° 2 Θ (세타)
- [0249] ● 수집 시간: 2.7 s/단차
- [0250] XRPD 패턴은 도 18에 도시되어 있다. 3개의 상이한 인텍싱 프로그램에 의한 XRPD 결과의 인텍싱은 유사한 결과를 나타내었으며, 기본 단위 셀의 총 부피는 대략 8000 내지 8300 Å³이며, 이는 하기 단위 셀 파라미터를 갖는 사방정계 결정계를 지시한다:
- [0251] a= 8.7 Å, b= 27.0 Å 및 c= 34.8 Å(부피 8181.4 Å³).
- [0252] **실시예 9: 11 g 스케일에서 화합물 1-Na의 형태 A의 스케일업 결정화**
- [0253] 이러한 실험의 실험 설정은 저온에서 작업할 때 응집을 방지하는 자동화 반응기 시스템을 포함하였다. 또한, 실험을 건조된 용매에서 그리고 질소의 양압 하에서 수행하였다.
- [0254] 화합물 1-Na의 비정질 형태(11.5 g)를 건조된 에탄올:아세트니트릴(30:70)(134 ml, 11.6 vol)과 혼합하였다. 혼합물을 1℃/분으로 14℃에서 30℃까지 가열하고, 이러한 온도에서 5분 동안 교반하였다. 샘플을 5℃/분으로 20℃까지 냉각시켰다. 20℃에서, 화합물 1-Na의 형태 A의 시드(58.89 mg, 0.5% w/w)를 첨가하였다. 아세트니트릴(158 ml, 13.7 vol)을 55분에 걸쳐 첨가하였다. 126 ml의 아세트니트릴(10.9 vol) 약 14% 에탄올을 첨가한 후에 침전이 관찰되었다. 샘플을 0.1℃/분으로 5℃까지 냉각시키고, 이러한 온도에서 밤새 교반하였다. 고형물을 질소 흐름 하에서 진공 여과에 의해 분리하였다. 필터 케이크를 아세트니트릴(15 ml, 1.3 vol)로 세척하고, 물질을 용기의 벽으로부터 긁어내었다. 고형물을 진공 오븐(40℃/3 mbar)에서 밤새 건조시켰다.
- [0255] 화합물 1-Na의 결정형 A를 7.9 g(수율 = 69%)의 양으로 회수하였다. 특징분석 및 결과의 요약은 표 7에 나타내었다.

[0256] [표 7] 화합물 1-Na의 형태 A의 11 g 스케일업 결정화의 특징분석 데이터

샘플 ID 데이터	화합물 1-Na의 스케일업 결정형 A
설명	백색 분말
XRPD	INT-767 형태 1 + 비정질 백그라운드
¹ H NMR	구조와 일치. EtOH (1.2 % w/w, 0.13 당량) MeCN (0.86 %w/w, 0.10 당량)
TGA	RT에서 약 150℃까지 3.2 중량% 손실
DSC	흡열(개시 28.8℃, -48.5 J/g) 흡열(개시 150.4℃, -21.7 J/g)
12일 저장@ 25 °C / 60% RH	변하지 않음
12일 저장@ 40 °C / 60% RH	변하지 않음
GVS	40% 내지 60% RH에서 2.6% w/w의 물 흡수. 총 8% w/w 물 흡수. 공정은 약 1% w/w의 히스테리시스로 가역적임.
XRPD post GVS	변하지 않음
¹ H NMR post GVS	구조와 일치. 잔류 용매가 검출되지 않음
PLM	매우 작은 입자
SEM	응집되는 경향을 갖는 작은 침상 입자
KF	반복 A = 2.4% w/w 반복 B = 2.7% w/w

[0257]

[0258] 실시예 10: 이동성 슬러리를 통한 화합물 1-Na의 형태 A의 결정화

[0259] 화합물 1-Na의 비정질 형태(504.4 mg)를 건조된 에탄올:아세트니트릴(30:70)(6 ml, 12 vol)과 혼합하였다. 샘플을 초기에 30℃까지 가열시키고, 이러한 온도에서 15분 동안 교반하였다. 이후에, 이를 35℃까지 가열시키고, 이러한 온도에서 5분 동안 교반하였다. 샘플을 20℃까지 빠르게 냉각시키고, 화합물 1-Na의 결정형 A의 시드(4 mg, 0.8% w/w)를 첨가하였다. 아세트니트릴(7.2 ml, 14.4 vol)을 적가하였다. 첨가 동안 침전이 관찰되었다. 이후에, 샘플을 0.1℃/분으로 5℃까지 냉각시키고, 이러한 온도에서 밤새 교반하였다. 이러한 시간 후에, 이동성 슬러리가 관찰되었다. 고형물을 진공 여과에 의해 단리시키고, 아세트니트릴로 세척하고, 질소 흐름 하에서 1시간 동안 건조시켰다. 고형물을 진공 오븐(40℃/3 mbar)에서 밤새 건조시켰다. 화합물 1-Na의 결정형 A를 196.4 mg(수율 = 39%)의 양으로 회수하였다. 단리된 물질은 결정질이고 화합물 1-Na의 결정형 A와 일치하는 것으로 확인되었다.

[0260] 임의의 이론에 의해 제한하고자 하는 것은 아니지만, 반응매의 첨가 후 이동성 슬러리의 관찰은 이러한 배치의 더 높은 순도 및 더 낮은 물 함량으로 인한 것일 수 있다.

[0261] 실시예 11: 20℃에서 에탄올/아세트니트릴로부터의 화합물 1-Na의 결정형 A의 결정화

[0262] 화합물 1-Na의 비정질 형태(0.5 g)를 20℃에서 건조된 에탄올:아세트니트릴 30:70(6 ml, 12 vol) 중에 용해시켰다. 이후에, 화합물 1-Na의 결정형 A의 시드(2.5 mg, 0.5% w/w)를 첨가하였다. 아세트니트릴(7.2 ml, 14.4 vol, 15% EtOH를 제공하기 위함)을 이러한 온도에서 적가하였다. 샘플을 0.1℃/분으로 5℃까지 냉각시키고, 이러한 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 고형물을 진공 여과 하에서 단리시키고, 20분 동안 공기-건조시키고(XRPD에 의해 분석됨), 진공 오븐(RT/3 mbar)에서 3일 동안 배치시켰다. 화합물 1-Na의 결정형 A를 0.270 g(수율 = 54%)의 양으로 회수하였다. 상응하는 XRPD 회절도는 도 19에 나타내었으며, 피크 및 이의 강도의 리스트는 표 8에 나타내었다.

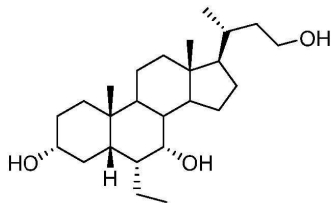
[0263] [표 8] 피크 대 강도의 리스트(피크 위치 정확성 = $\pm 0.2^\circ 2\theta$)

각도 2-세타°	강도 %	각도 2-세타°	강도 %	각도 2-세타°	강도 %
4.1	59.6	14.1	10.3	20.9	16.8
5.1	14.3	14.4	19.9	23.1	18.4
6.6	30.4	14.8	18.9		
7.0	17.4	15.1	14.5		
8.3	64.6	12.7	8.3		
10.1	10.6	15.7	47.8		
10.5	8.0	16.1	32.1		
11.0	15.8	16.6	100		
11.4	30.2	17.6	25.4		
12.3	8.8	18.2	37.5		
13.2	22.1	18.7	13.1		
13.4	18.9	19.5	16.3		

[0264]

[0265] 실시예 12: 화합물 1-OH의 결정화

[0266] [화학식 1-OH]



[0267]

[0268] 화합물 1-OH의 결정형의 샘플을 DCM 중 용액으로부터 느린 증발에 의해 제조하였다. 결정은 분석을 위해 대략적 치수 $0.35 \times 0.30 \times 0.10$ mm의 판상 모폴로지를 나타내었다. 화합물 1-OH의 결정형의 XRPD는 도 20에 도시되어 있다. 피크 및 강도의 리스트는 표 9에 나타내었다.

[0269] [표 9] 피크 대 강도의 리스트(피크 위치 정확성 = $\pm 0.2^\circ 2\theta$)

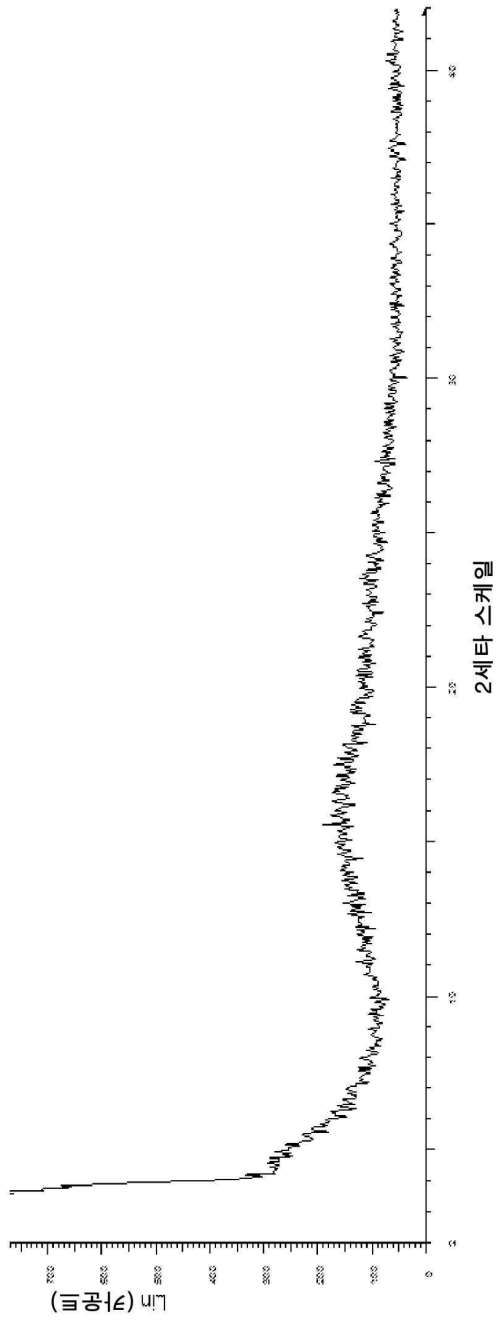
각도 2-세타°	강도 %	각도 2-세타°	강도 %
7.3	0.3	23.0	0.6
8.2	12.8	24.8	0.7
11.3	0.8	33.2	4.5
11.5	0.4		
12.1	0.4		
12.9	0.6		
15.3	0.8		
15.9	0.7		
16.4	100		
18.0	0.8		
20.4	0.8		
21.1	0.4		

[0270]

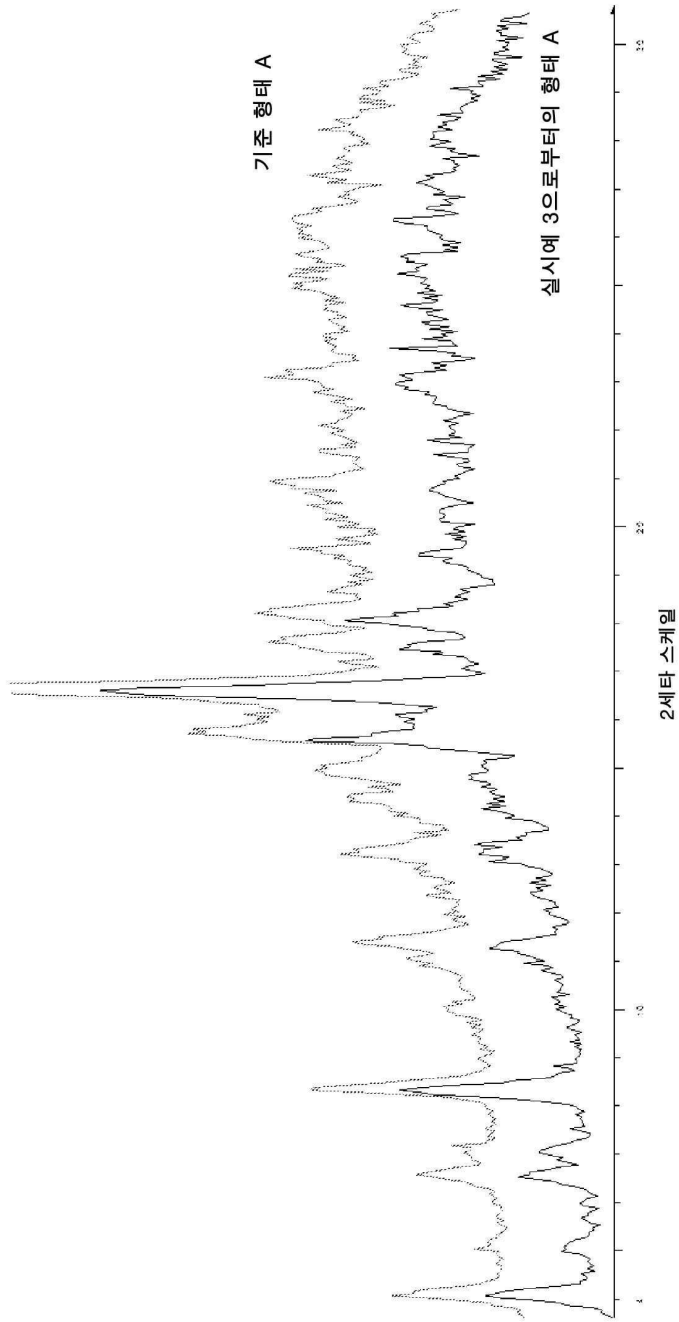
[0271] 균등물

[0272] 당업자는 일상적인 실험만을 이용하여, 본원에서 상세하게 기술된 특정 구현예에 대한 다수의 균등물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물은 하기 청구범위에 포함되는 것으로 의도된다.

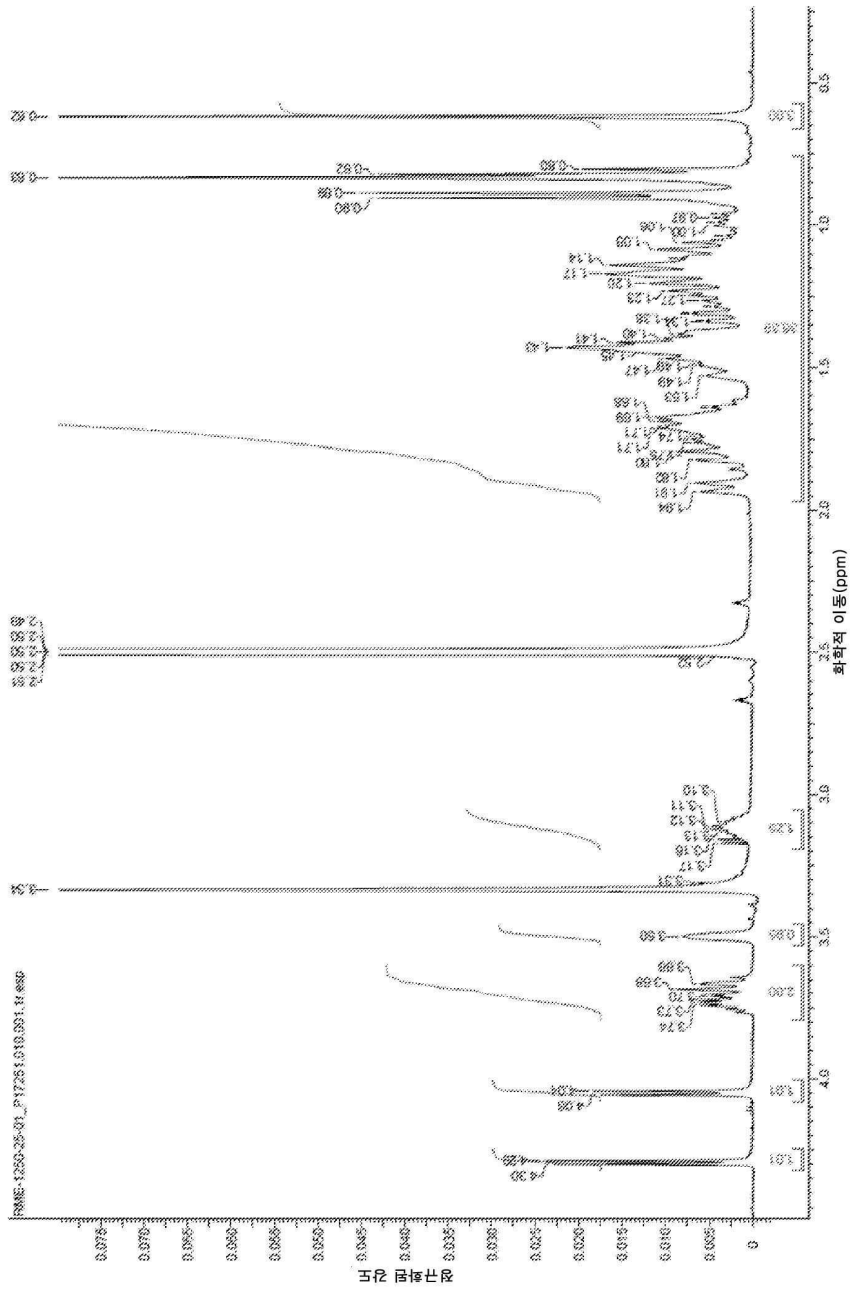
도면
도면1



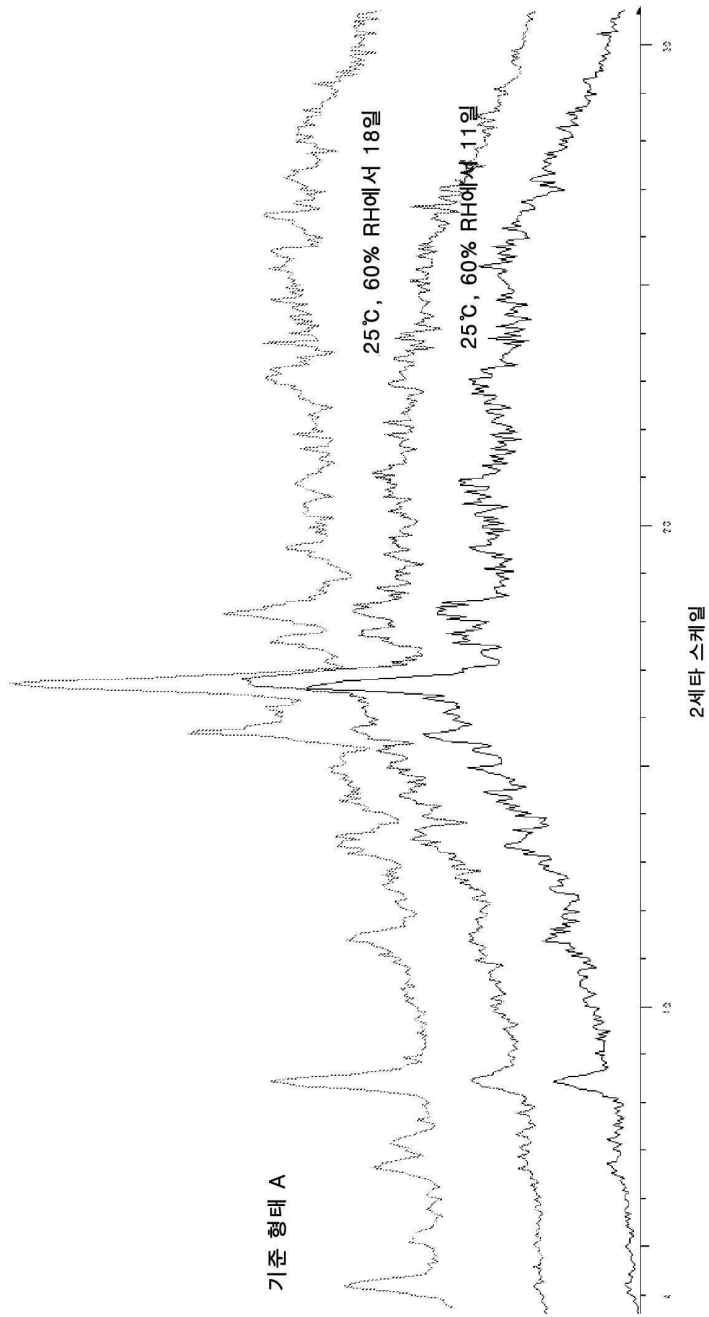
도면3



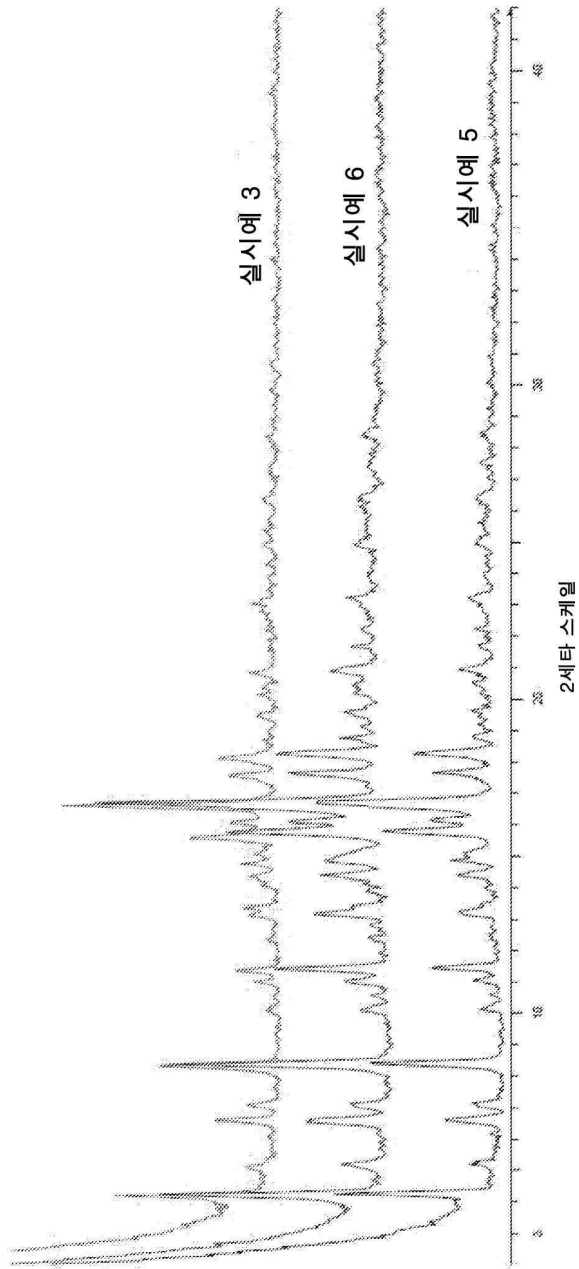
도면4



도면6



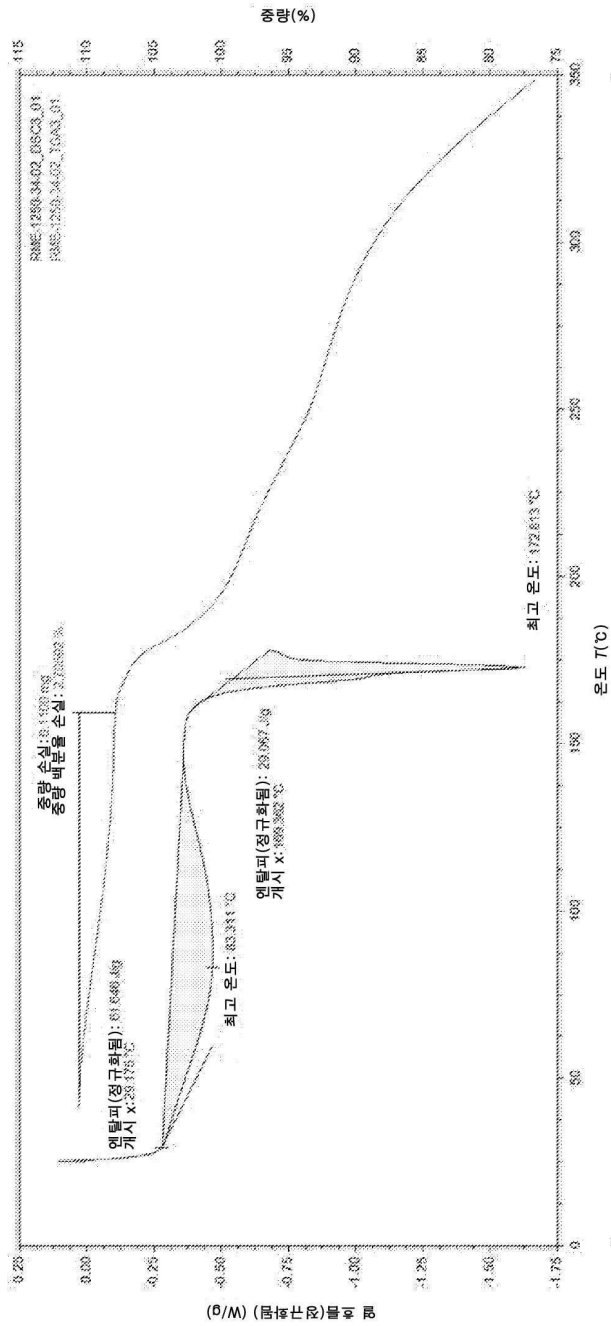
도면7



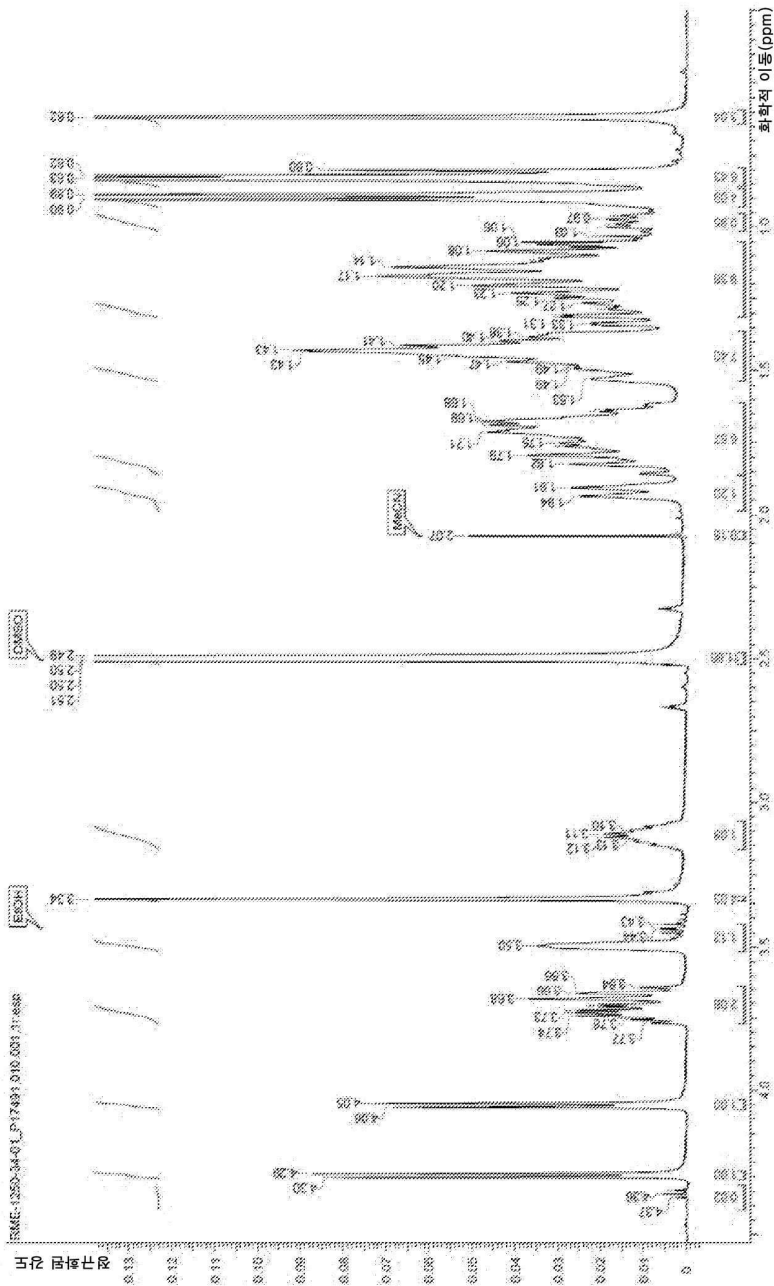
도면8



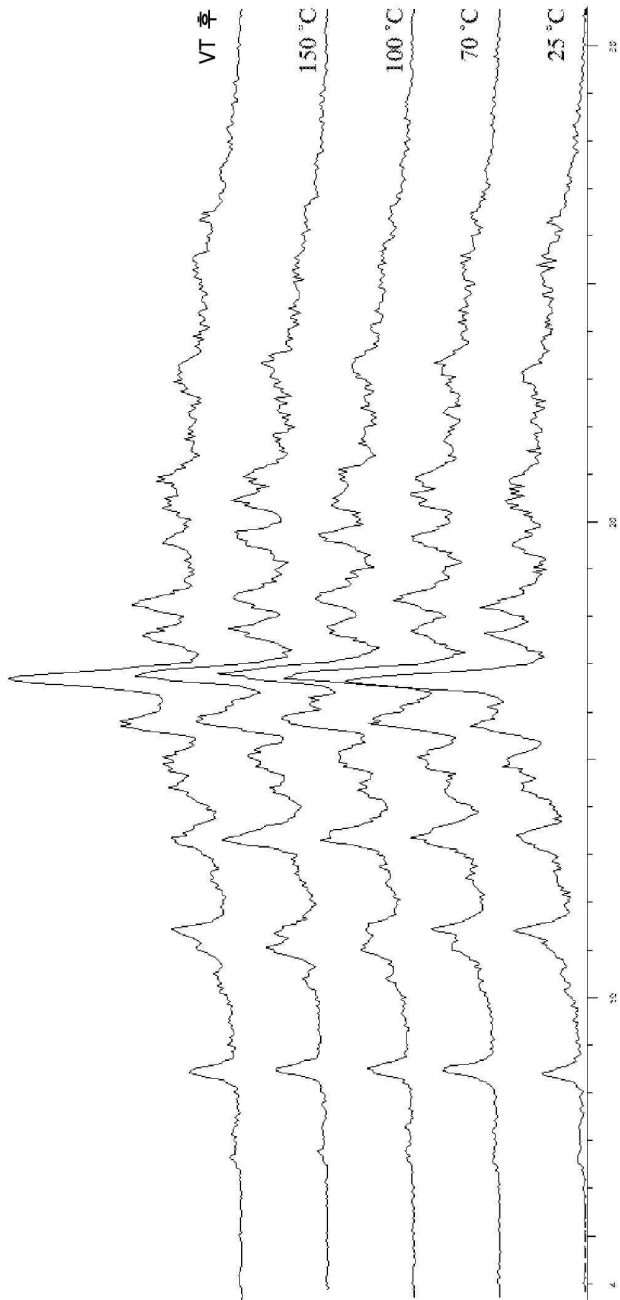
도면9



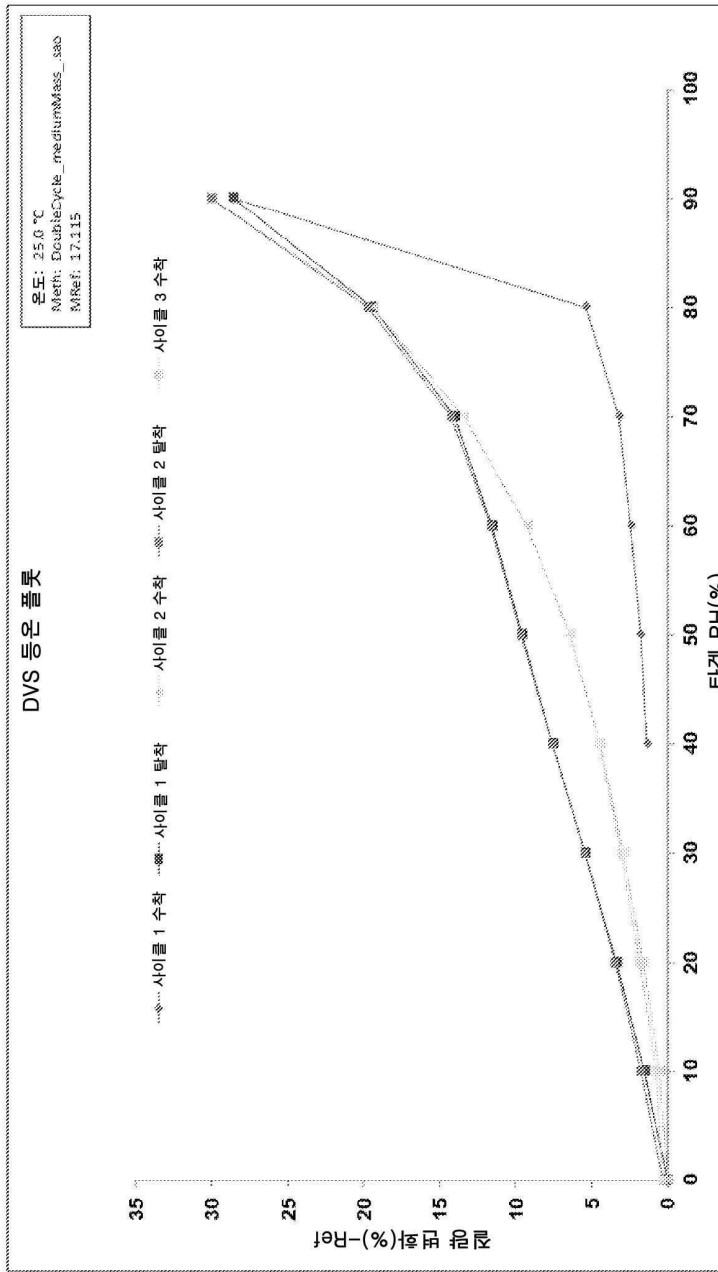
도면10



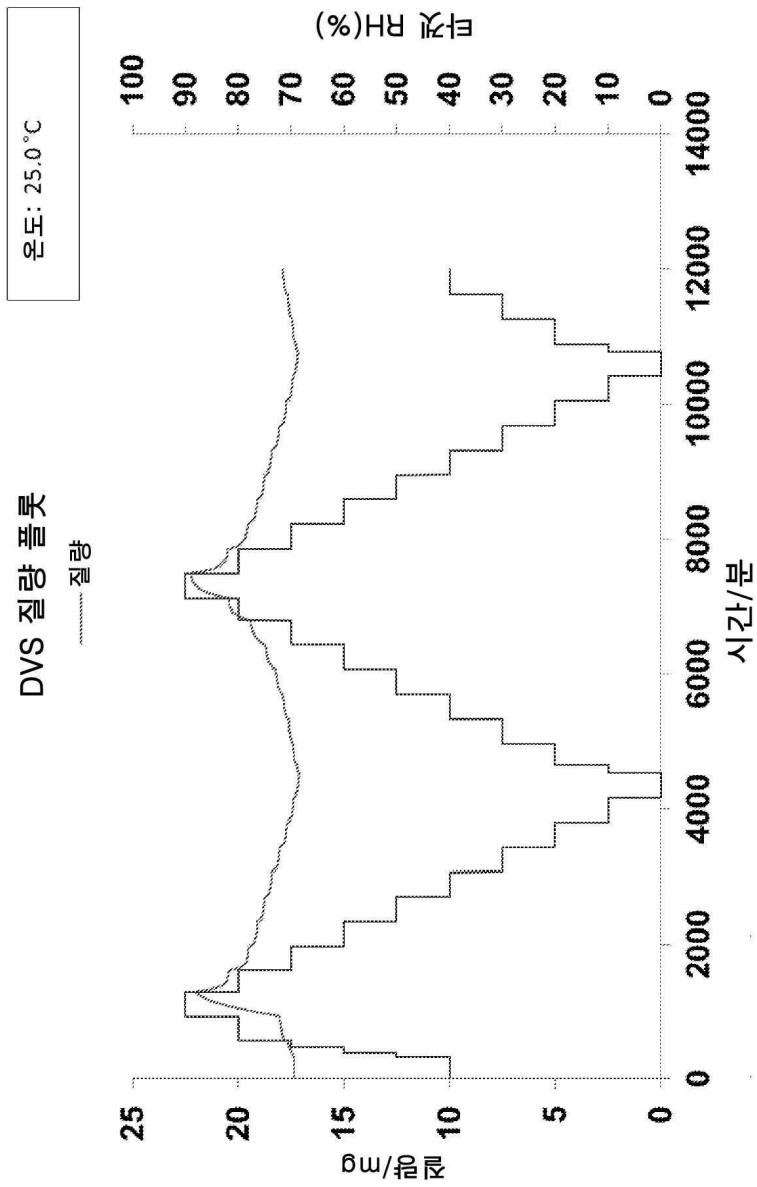
도면11



도면12

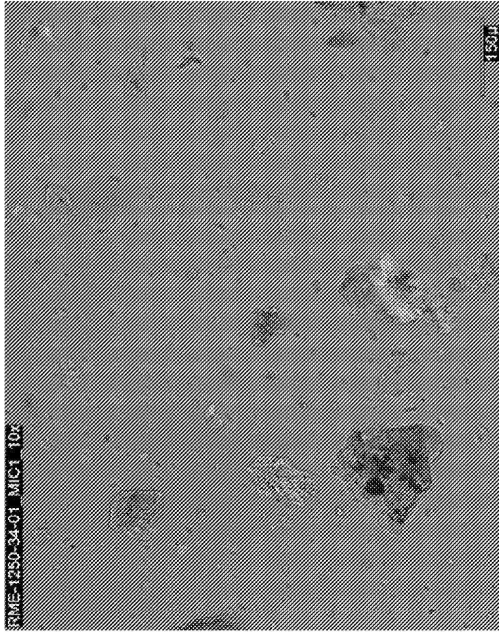


도면13

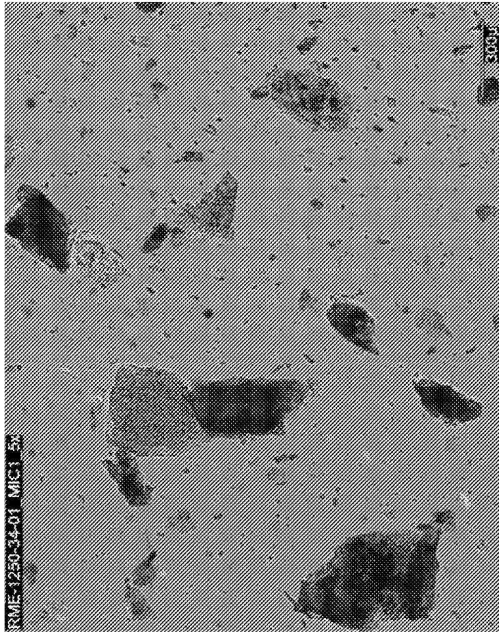


도면14

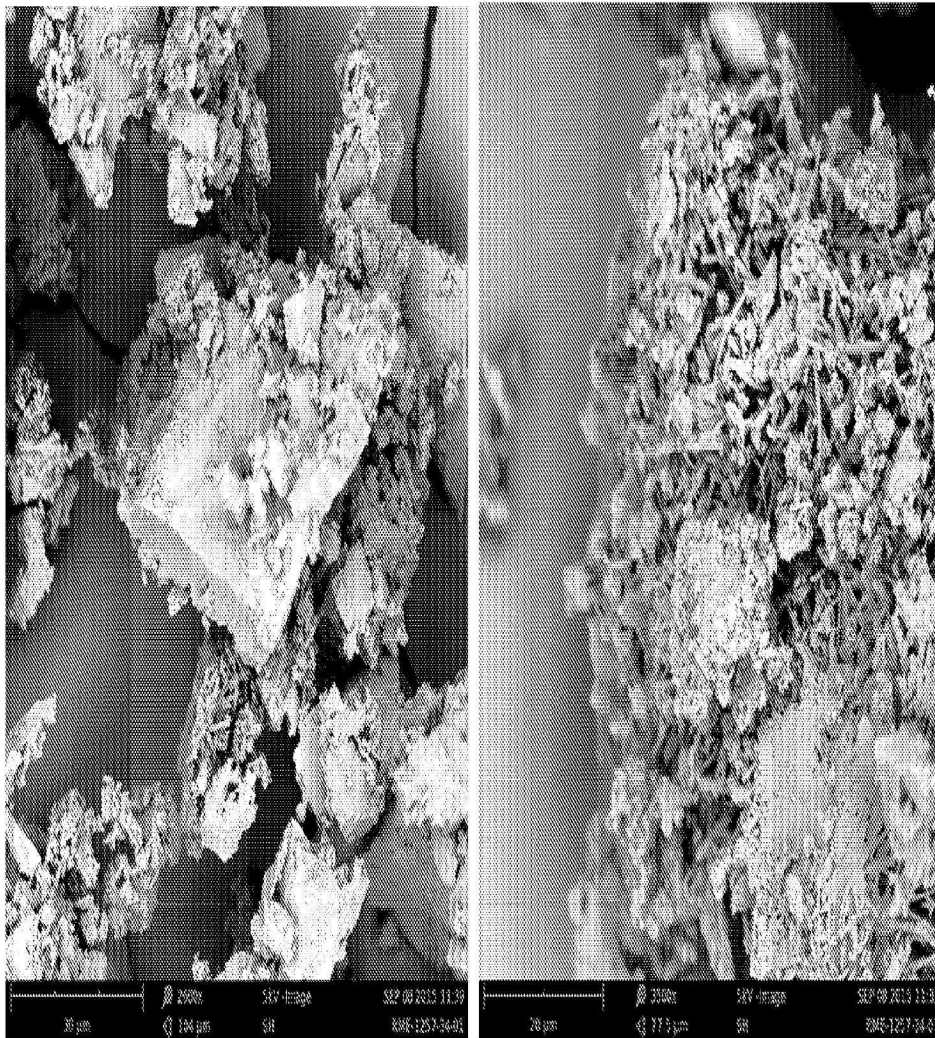
10배 대물렌즈



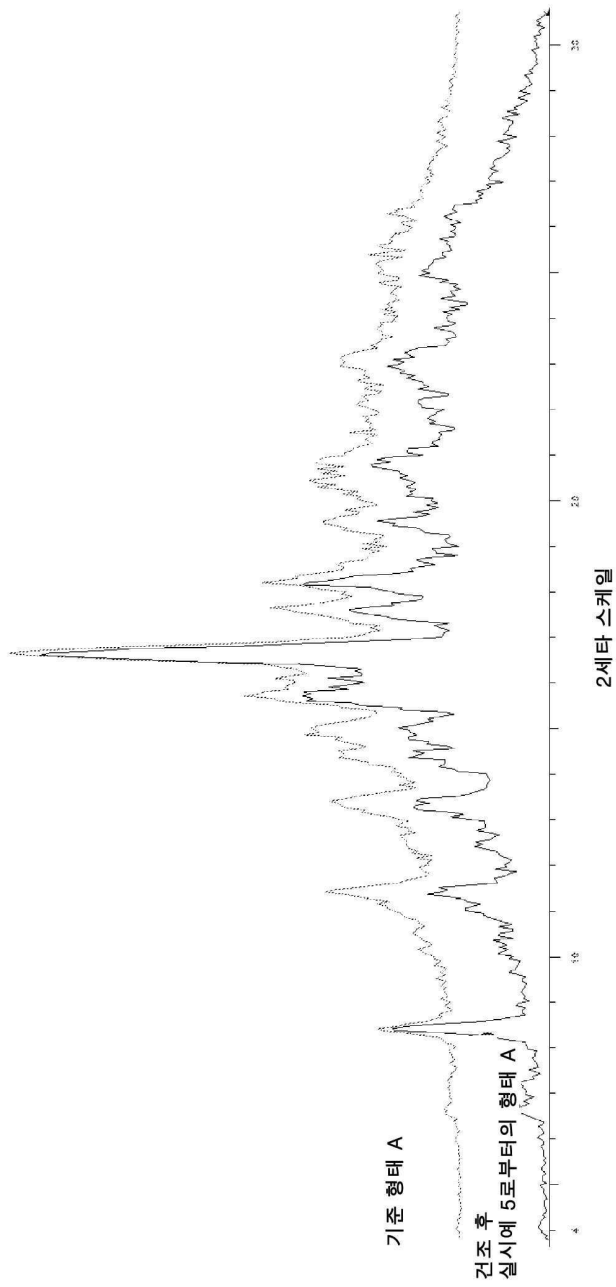
5배 대물렌즈



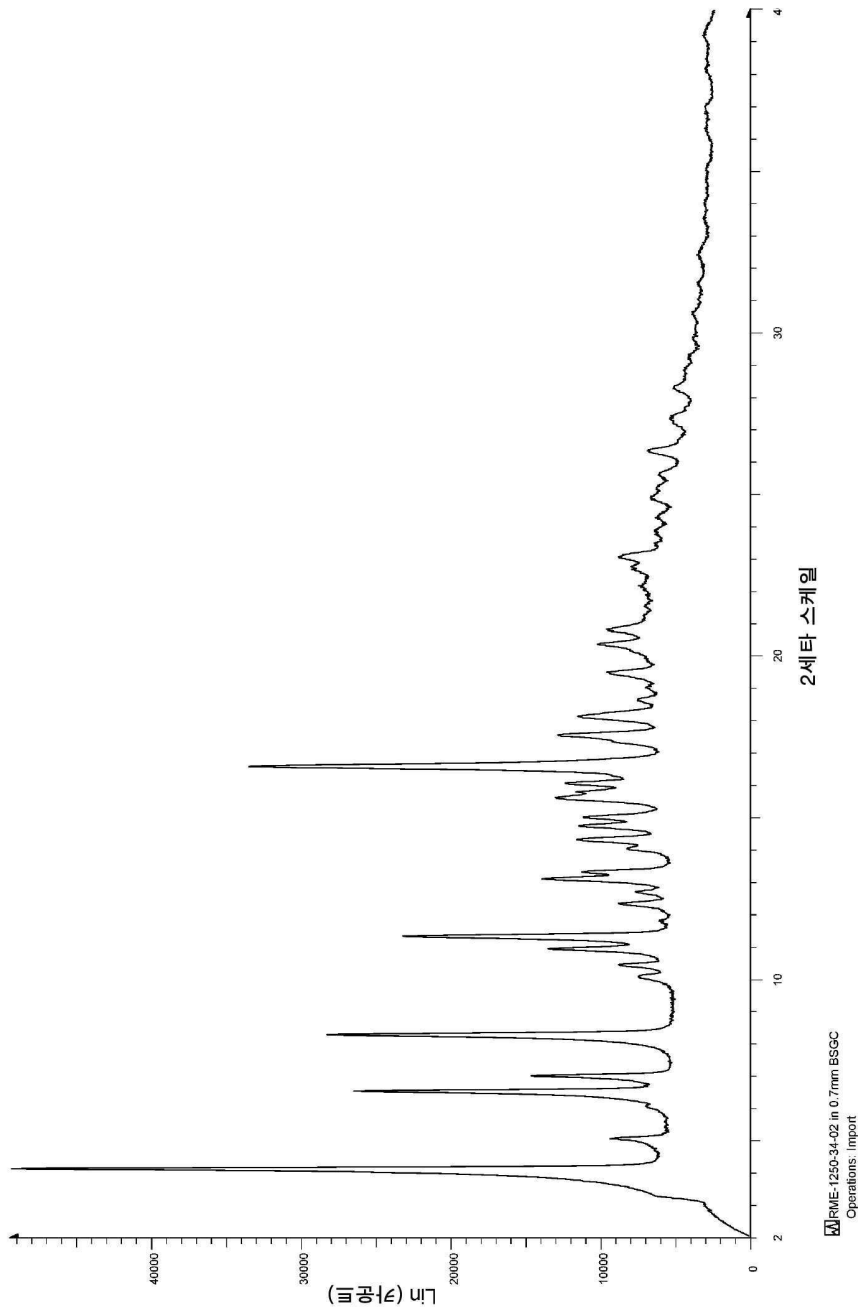
도면15



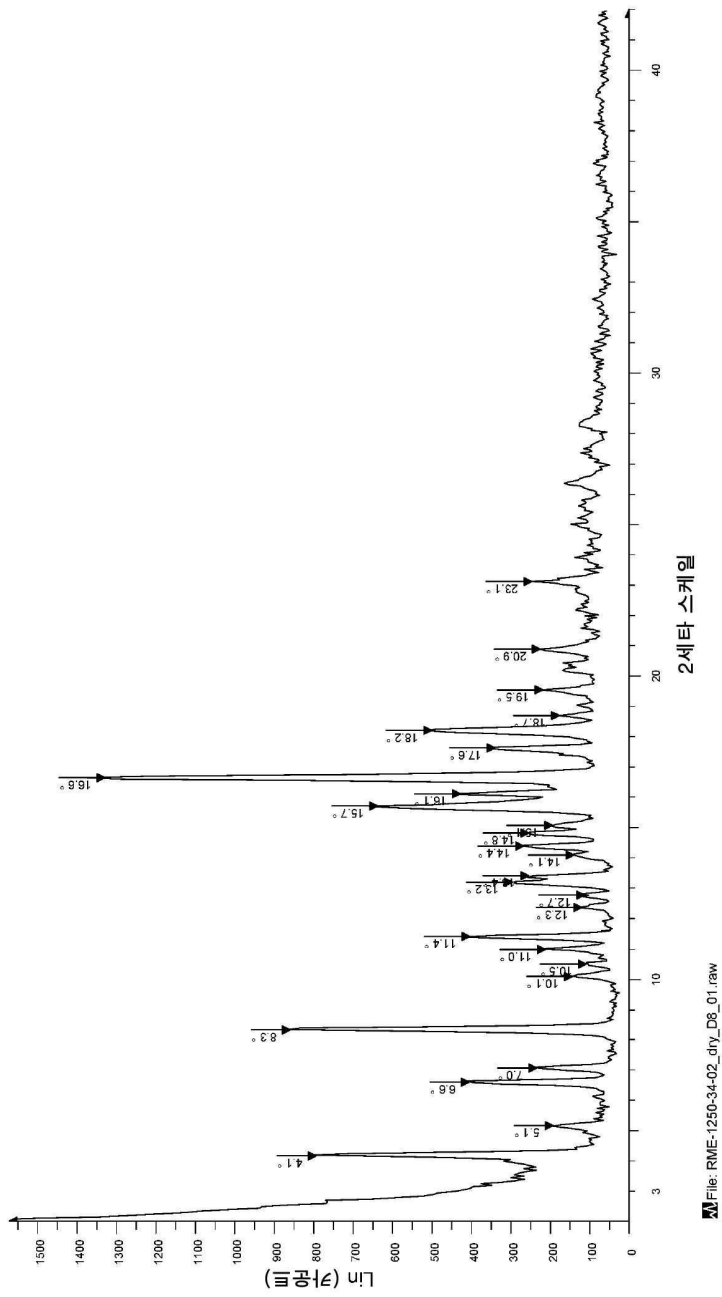
도면17



도면18



도면19



도면20

