



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0060501
(43) 공개일자 2021년05월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/04 (2013.01)
A61K 31/4545 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7009903
(22) 출원일자(국제) 2019년09월18일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년04월02일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2019/106433
(87) 국제공개번호 WO 2020/057549
국제공개일자 2020년03월26일
(30) 우선권주장
62/732,994 2018년09월18일 미국(US)

(71) 출원인
베이징 이노케어 파마 테크 씨오., 엘티디.
중국 베이징 102206 창펑 디스트릭트 종구안쿤 라
이프 사이언스 파크 라이프 파크 로드 넘버 8빌딩
8
(72) 발명자
천 상양
중국 102206 베이징 창펑 디스트릭트 종구안쿤 라
이프 사이언스 파크 라이프 파크 로드 코트야드
넘버8 커뮤니티 넘버1 빌딩 8
왕 쥬평
중국 102206 베이징 창펑 디스트릭트 종구안쿤 라
이프 사이언스 파크 라이프 파크 로드 코트야드
넘버8 커뮤니티 넘버1 빌딩 8
위 리친
중국 102206 베이징 창펑 디스트릭트 종구안쿤 라
이프 사이언스 파크 라이프 파크 로드 코트야드
넘버8 커뮤니티 넘버1 빌딩 8
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 6-(1-아크릴로일피페리딘-4-일)-2-(4-페녹시페닐)니코틴아미드의 결정질 형태

(57) 요약

본 발명은 6-(1-아크릴로일피페리딘-4-일)-2-(4-페녹시페닐)니코틴아미드의 다양한 결정질 형태에 관한 것이다.
본 발명은 또한 상기 결정질 형태를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

$5.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $10.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 에서 X-선 회절 피크를 갖고, $5.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 에서 가장 강렬한 피크가 있는 6-(1-아크릴로일피페리딘-4-일)-2-(4-페녹시페닐)니코틴아미드의 결정질 형태.

청구항 2

$16.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $13.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $23.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 에서 X-선 회절 피크를 갖고, $16.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 에서 가장 강렬한 피크가 있는 6-(1-아크릴로일피페리딘-4-일)-2-(4-페녹시페닐)니코틴아미드의 결정질 형태.

청구항 3

$8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $5.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 에서 X-선 회절 피크를 갖고, $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 에서 가장 강렬한 피크가 있는 6-(1-아크릴로일피페리딘-4-일)-2-(4-페녹시페닐)니코틴아미드의 결정질 형태.

청구항 4

$5.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $12.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 에서 X-선 회절 피크를 갖고, $5.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 에서 가장 강렬한 피크가 있는 6-(1-아크릴로일피페리딘-4-일)-2-(4-페녹시페닐)니코틴아미드의 결정질 형태.

청구항 5

$6.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $11.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $12.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 에서 X-선 회절 피크를 갖고, $18.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 에서 가장 강렬한 피크가 있는 6-(1-아크릴로일피페리딘-4-일)-2-(4-페녹시페닐)니코틴아미드의 결정질 형태.

청구항 6

$21.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $17.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 에서 X-선 회절 피크를 갖고, $21.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 에서 가장 강렬한 피크가 있는 6-(1-아크릴로일피페리딘-4-일)-2-(4-페녹시페닐)니코틴아미드의 결정질 형태.

청구항 7

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 6-(1-아크릴로일피페리딘-4-일)-2-(4-페녹시페닐)니코틴아미드의 상이한 결정질 형태에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 6-(1-아크릴로일피페리딘-4-일)-2-(4-페녹시페닐)니코틴아미드 (화합물 I) 는 브루톤 티로신 키나아제 (Bruton's Tyrosine Kinase: BTK) 의 치환된 니코틴아미드 저해인자이다. 화합물 I 의 제조 및 암, 염증, 및 자가면역 질환의 치료에서의 그의 용도가 W02015/028662 에 기재되어 있으며, 이 문헌은 전문이 본원에 참조로 포함된다.

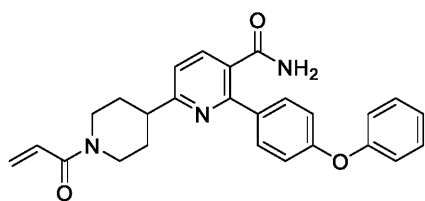
도면의 간단한 설명

- [0003] 도 1 은 타입 A 의 XRPD 패턴을 보여준다.
 도 2 은 수화물 형태의 타입 A 의 DSC 곡선을 보여준다.
 도 3 은 수화물 형태의 타입 A 의 TGA 곡선을 보여준다.
 도 4 은 타입 B 의 XRPD 패턴을 보여준다.
 도 5 은 타입 B 의 DSC 곡선을 보여준다.
 도 6 은 타입 B 의 TGA 곡선을 보여준다.
 도 7 은 타입 C 의 XRPD 패턴을 보여준다.
 도 8 은 타입 C 의 DSC 및 TGA 곡선을 보여준다.
 도 9 은 타입 D 의 XRPD 패턴을 보여준다.
 도 10 은 타입 D 의 DSC 곡선을 보여준다.
 도 11 은 타입 D 의 TGA 곡선을 보여준다.
 도 12 은 타입 E 의 XRPD 패턴을 보여준다.
 도 13 은 타입 F 의 XRPD 패턴을 보여준다.
 도 14 은 타입 F 의 DSC 곡선을 보여준다.
 도 15 은 타입 F 의 TGA 곡선을 보여준다.
 도 16 은 타입 A-F 결정질 형태의 상호전환을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0004] 발명의 상세한 설명

- [0005] 본 공개는 6-(1-아크릴로일피페리딘-4-일)-2-(4-페녹시페닐)니코틴아미드 (화합물 I) 의 특정한 결정질 형태에 관한 것이다. 화합물 I 의 결정질 형태는 안정성, 용해도 및 흡습성에서 적어도 하나의 이점을 갖고, 약학 연구 및 제조에 적합하다.



- [0006]

- [0007] 화합물 I

- [0008] 타입 A 결정질 형태

- [0009] 타입 A 결정질 형태는 W02015/048662 에 기재된 바와 같이 출발 물질 화합물 I 로부터 제조된다. 타입 A 결정질 형태는 출발 물질 화합물 I 을 디클로로메탄에 용해시키고; 그 후 에틸 아세테이트로 침전시킴으로써 제조될 수 있다.

- [0010] 본 발명의 타입 A 의 XRPD 은 도 1 에서 보여지며, 도 1 은 $5.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 2θ 값에서 가장 강렬한 피크를 보인다.

- [0011] 게다가, 타입 A 의 XRPD 은 추가로 $19.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $10.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 2θ 값에서 하나 이상의 특징적 피크를 보인다.

- [0012] 게다가, 타입 A 의 XRPD 은 추가로 $13.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 2θ 값에 하나 이상의 특징적 피크를 보인다.

[0013] 타입 A 의 XRPD 데이터는 표 1 에 제시되어 있다.

[0014] 표 1.

2θ	d 간격	강도 (%)
5.39	16.41	100.00
8.41	10.51	77.19
10.11	8.75	19.53
11.06	8.00	15.79
13.23	6.69	17.33
13.64	6.49	4.27
14.29	6.20	9.80
16.08	5.51	27.72
16.35	5.42	21.31
17.71	5.01	13.12
18.69	4.75	64.74
19.14	4.64	43.60
21.02	4.23	16.01
21.85	4.07	22.24
23.25	3.83	8.69
23.61	3.77	7.55
25.25	3.53	5.99
26.82	3.32	4.31
29.59	3.02	3.00

[0015]

[0016] 본 공개의 타입 A 는 동형사상 형태이며, 즉 구멍/공동을 결정 구조에 가져서 적당한 크기의 다양한 게스트 분자의 참여를 허용한다. 동형사상 형태는 유사한 격자 구조 및 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 갖는다.

[0017] 제조 조건, 예컨대 용매 타입, 건조 등에 따라, 타입 A 는 무수화물, 용매화합물, 또는 수화물일 수 있다. 그들은 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 갖는다.

[0018] 수화된 타입 A 는 대략 63 °C (개시 온도) 및 99 °C (개시 온도) 로 가열되었을 때 두 개의 흡열 피크를 보인다; 피크 온도는 각각 70.3 및 105.7 °C 이다. DSC 곡선이 도 2 에 도시되어 있다.

[0019] 무수 타입 A 는 대략 97 °C (개시 온도) 로 가열되었을 때 하나의 흡열 피크를 보여주며, 피크 온도는 105.7 °C 이다.

[0020] 수화된 타입 A 는 250 °C 로 가열되었을 때 2.8% 중량 손실을 보여주고, TGA 곡선이 도 3 에 도시되어 있다.

[0021] 무수 타입 A 는 200 °C 로 가열되었을 때 TGA 곡선에서 2.2% 중량 손실을 보인다.

[0022] 본 공개의 타입 A 는 실온에서 24 시간 동안 물에서 평형 후에 0.013 mg/mL 의 용해도를 보인다.

[0023] **타입 B 결정질 형태**

[0024] 타입 B 결정질 형태는 타입 A 로부터 상이한 결정화 방법, 예를 들어, 안티솔벤트 첨가 및 느린 냉각 및 슬러리에 의해 제조될 수 있다.

[0025] 본 발명의 타입 B 의 XRPD 는 도 4 에서 보여지며, 도 4 는 $16.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 2θ 값에서 가장 강렬한 피크를 보인다.

[0026] 게다가, 타입 B 의 XRPD 은 추가로 $8.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $13.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $23.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 2θ 값에서 하나 이상의 특징적 피크를 보인다.

[0027] 게다가, 타입 B 의 XRPD 은 추가로 $17.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $24.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 2θ 값에서 하나 이상의 특징적 피크를 보인다.

[0028] 타입 B 의 XRPD 데이터가 표 2 에 제시되어 있다.

[0029] 표 2

2θ	d 간격	강도 (%)
8.83	10.01	45.83
13.57	6.53	36.35
14.51	6.10	20.80
15.03	5.89	10.88
16.06	5.52	100.00
17.69	5.01	6.28
20.99	4.23	20.08
21.58	4.12	47.22
22.06	4.03	72.29
23.17	3.84	26.40
23.51	3.78	8.45
24.50	3.63	9.17
26.75	3.33	5.00
28.16	3.17	8.63
31.00	2.88	8.41
33.20	2.70	8.08

[0030]

[0031] 타입 B 는 무수화물이다.

[0032] 타입 B 는 대략 164 °C (개시 온도) 로 가열되었을 때 흡열 피크를 보여주고, DSC 곡선이 도 5 에 도시되어 있다.

[0033] 본 공개의 타입 B 는 150 °C 로 가열되었을 때 3.0% 중량 손실을 보여주고, TGA 곡선이 도 6 에 도시되어 있다.

[0034] 타입 B 는 실온에서 24 시간 동안 물에서 평형 후에 0.006 mg/mL 의 용해도를 보인다.

[0035] **타입 C 결정질 형태**

[0036] 타입 C 결정질 형태는 타입 A 로부터 상이한 결정화 방법 예컨대 느린 증발, 느린 냉각, 슬러리, 및 상이한 용매계에서의 액체 증기 확산에 의해 제조될 수 있다.

[0037] 본 발명의 타입 C 의 XRPD 이 도 7 에 제시되어 있고, 도 7 은 $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $5.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 2θ 값에서 가장 강렬한 피크를 보인다.

[0038] 게다가, 타입 C 의 XRPD 은 추가로 $16.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 2θ 값에서 하나 이상의 특징적 피크를 보인다.

[0039] 게다가, 타입 C 의 XRPD 은 추가로 $21.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $17.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 2θ 값에서 하나 이상의 특징적 피크를 보인다.

[0040] 타입 C 의 XRPD 데이터가 표 3 에 제시되어 있다.

표 3.

2θ	d 간격	강도 (%)
5.40	16.37	57.16
8.37	10.56	100.00
9.04	9.79	4.48
11.08	7.98	5.22
13.26	6.68	11.05
13.67	6.48	2.01
14.32	6.18	11.76
16.08	5.51	26.99
16.27	5.45	30.98
17.26	5.14	9.00
17.66	5.02	12.67
18.10	4.90	7.36
18.65	4.76	24.56
19.08	4.65	22.51
19.83	4.48	4.25
20.58	4.32	3.32
20.95	4.24	4.56
21.34	4.16	14.04
21.75	4.09	22.38
22.35	3.98	3.19
23.08	3.85	2.37
23.62	3.77	5.59
24.15	3.69	1.98
24.54	3.63	2.37
24.81	3.59	2.46
25.20	3.53	5.64
26.87	3.32	2.24
27.35	3.26	2.70
29.89	2.99	2.50
32.74	2.74	1.23

타입 C 는 동형사상 형태이며, 즉 구멍/공동을 결정 구조에 가져서 적당한 크기의 다양한 게스트 분자의 참여를 허용한다.

타입 C 는 대략 116 °C (개시 온도) 로 가열되었을 때 흡열 피크를 보인다. 타입 C 는 70 °C 내지 150 °C 에서 8.3% 의 단계 중량 손실을 보인다. DSC 및 TGA 곡선이 도 8 에 도시되어 있다.

타입 C 및 A 는 15-20° 영역에서의 차이를 제외하고는 유사한 XRPD 패턴을 보유한다. 타입 C 및 A 는 잠재적으로 동일한 결정 패밀리에 속하며, 즉 유사한 격자 구조를 갖는다.

타입 D 결정질 형태

타입 D 결정질 형태는 타입 A 로부터 실온에서 메탄올로부터의 느린 증발에 의해 제조될 수 있다.

본 발명의 타입 D 의 XRPD 이 도 9 에 제시되어 있으며, 도 9 는 $5.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 2θ 값에서 가장 강렬한 피크를 보인다.

게다가, 타입 D 의 XRPD 은 추가로 $19.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $12.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 2θ 값에서 하나 이상의 특징적 피크를 보인다.

게다가, 타입 D 의 XRPD 은 추가로 $20.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $12.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 2θ 값에서 하나 이상의 특징적 피크를 보인다.

타입 D 의 XRPD 데이터가 표 4 에 제시되어 있다.

[0052] 표 4

2 θ	d 간격	강도 (%)
2.96	29.80	52.55
5.25	16.84	100.00
6.78	13.04	11.85
10.52	8.41	19.75
11.67	7.58	9.85
12.19	7.26	14.47
12.61	7.02	24.19
15.02	5.90	94.65
15.81	5.61	31.14
18.18	4.88	30.09
18.89	4.70	42.66
20.27	4.38	22.09
20.90	4.25	18.75
25.16	3.54	7.42
30.31	2.95	6.91

[0053]

[0054] 본 공개의 타입 D 는 수화물이다.

[0055] 본 공개의 타입 D 는 대략 75 °C (개시 온도) 및 109 °C (개시 온도) 로 가열되었을 때 두 개의 흡열 피크를 보여주고, DSC 곡선이 도 10 에 도시되어 있다.

[0056] 본 공개의 타입 D 는 100 °C 로 가열되었을 때 7.1% 중량 손실을 보여주고, TGA 곡선이 도 11 에 도시되어 있다.

[0057] 본 공개의 타입 D 는 실온에서 24 시간 동안 물에서 평형 후에 0.018 mg/mL 의 용해도를 보인다.

[0058] **타입 E 결정질 형태**[0059] 타입 E 는 타입 D 를 N₂ 하에 펄징하거나 또는 타입 D 를 100 °C 초과로 가열하여 제조될 수 있다.[0060] 본 발명의 타입 E 의 XRPD 이 도 12 에 제시되어 있으며, 도 12 는 21.4° ±0.2° , 20.7° ±0.2° , 19.7° ±0.2° 의 2 θ 값에서 특징적 피크를 보인다.[0061] 게다가, 타입 E 의 XRPD 은 추가로 17.7° ±0.2° , 15.0° ±0.2° , 16.3° ±0.2° 의 2 θ 값에서 하나 이상의 특징적 피크를 보인다.[0062] 게다가, 타입 E 의 XRPD 은 추가로 3.5° ±0.2° , 10.1° ±0.2° , 14.1° ±0.2° 의 2 θ 값에서 하나 이상의 특징적 피크를 보인다.

[0063] 타입 E 의 XRPD 데이터가 표 5 에 제시되어 있다.

[0064] 표 5

2θ	d 간격	강도 (%)
3.51	25.18	54.63
5.06	17.45	37.86
7.00	12.63	15.73
7.47	11.83	14.79
10.15	8.72	40.13
10.68	8.29	22.10
12.44	7.12	24.11
14.10	6.28	39.63
15.03	5.89	89.81
16.13	5.50	58.50
16.27	5.45	64.29
17.69	5.01	91.92
18.41	4.82	45.67
19.69	4.51	93.87
20.66	4.30	96.16
21.42	4.15	100.00
22.18	4.00	61.56
23.67	3.76	36.26
24.89	3.58	30.86
25.65	3.47	19.45
27.50	3.24	13.61
30.19	2.96	19.71
32.86	2.73	5.63

[0065]

[0066] 타입 E 는 무수화물이다.

[0067] **타입 F 결정질 형태**

[0068] 타입 F 는 타입 A, B, 또는 D 로부터, 용매 또는 용매 혼합물 (예를 들어, 메탄올, 에탄올, 아세토니트릴, 메탄올/물, 또는 에탄올/물) 중 슬러리를 통해 제조될 수 있다.

[0069] 본 발명의 타입 F 의 XRPD 이 도 13 에 제시되어 있으며, 도 13 은 $18.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $12.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 2θ 값에서 가장 강렬한 피크를 보인다.

[0070] 게다가, 타입 F 의 XRPD 은 추가로 $17.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $11.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 2θ 값에서 하나 이상의 특징적 피크를 보인다.

[0071] 게다가, 타입 F 의 XRPD 은 추가로 $23.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $6.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 2θ 값에서 하나 이상의 특징적 피크를 보인다.

[0072] 타입 F 의 XRPD 데이터가 표 6 에 제시되어 있다.

[0073] 표 6

2θ	d 간격	강도 (%)
6.18	14.30	47.96
11.20	7.90	6.61
11.85	7.47	33.51
12.38	7.15	77.36
12.88	6.87	3.98
13.43	6.59	16.62
14.25	6.22	20.00
14.64	6.05	11.77
15.03	5.89	6.50
16.05	5.52	15.91
17.89	4.96	30.09
18.75	4.73	100.00
18.96	4.68	35.16
19.48	4.56	7.84
19.75	4.50	15.42
20.12	4.41	43.61
21.16	4.20	6.47
21.52	4.13	7.51
21.81	4.07	9.82
22.03	4.04	15.23
22.81	3.90	47.92
23.61	3.77	20.50
23.86	3.73	20.57
24.74	3.60	6.37
25.94	3.43	4.67
26.38	3.38	3.62
26.87	3.32	13.70
27.22	3.28	5.36
27.65	3.23	11.63
29.22	3.06	4.23
29.66	3.01	6.86
31.28	2.86	8.51
32.54	2.75	2.45
34.24	2.62	0.99
35.03	2.56	1.43
37.95	2.37	2.10

[0074]

[0075] 타입 F 는 무수화물이다.

[0076] 본 공개의 타입 F 는 대략 161 °C (개시 온도) 로 가열되었을 때 흡열 피크를 보여주고, DSC 곡선이 도 14 에 도시되어 있다.

[0077] 본 공개의 타입 F 는 200 °C 로 가열되었을 때 1.5% 중량 손실을 보여주고, TGA 곡선이 도 15 에 도시되어 있다.

[0078] 본 공개의 타입 F 는 실온에서 24 시간 동안 물에서 평형 후에 0.004 mg/mL 의 용해도를 보인다.

[0079] **약학적 조성물**

[0080] 본 발명은 또한 치료 유효량의 타입 A, 타입 B, 타입 C, 타입 D, 또는 타입 F, 또는 그의 혼합물을, 임의의 비로, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0081] 타입 A, 타입 B, 타입 D, 및 타입 F 의 결정질 형태는 약학적 조성물 중 활성 약학적 성분 (API) 으로서 유용하며, 타입 F 가 바람직하다.

[0082] 불활성 성분인, 약학적으로 허용가능한 담체는 당업자에 의해 관습적 기준을 사용하여 선택될 있다. 약학적으로 허용가능한 담체는 비-수계 용액, 현탁액, 에멀전, 마이크로에멀전, 미셀 용액, 겔, 및 연고를 포함하나, 그에 한정되지 않는다. 약학적으로 허용가능한 담체는 또한 염류 및 수성 전해질 용액; 이온성 및 비이온성 삼투성제 예컨대 소듐 클로라이드, 포타슘 클로라이드, 글리세롤, 및 텍스트로오스; pH 조정제 및 완충제 예컨

대 하이드록사이드, 포스페이트, 시트레이트, 아세테이트, 보레이트, 및 트롤라민의 염; 항산화제 예컨대 바이설파이트, 설파이트, 메타바이설파이트, 티오설파이트, 아스코르브산, 아세틸 시스테인, 시스테인, 글루타티온, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 토크페롤, 및 아스코르빌 팔미테이트의 염, 산 및/또는 염기; 계면활성제 예컨대 레시틴, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민 및 포스파티딜 이노시톨을 포함하나 그에 한정되지 않는 인지질; 폴록사머 및 폴록사민, 폴리소르베이트 예컨대 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 60, 및 폴리소르베이트 20, 폴리에테르 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜; 폴리비닐 예컨대 폴리비닐 알코올 및 포비돈; 셀룰로오스 유도체 예컨대 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 및 그들의 염; 페트롤륨 유도체 예컨대 광유 및 백색 페트롤라툼; 지방 예컨대 라놀린, 피넛유, 팜유, 대두유; 모노-, 디-, 및 트리글리세리드; 아크릴산의 폴리머 예컨대 카르복시폴리메틸렌 겔, 및 소수성으로 개질된 가교된 아크릴레이트 코폴리머; 다당류 예컨대 텍스트란 및 글리코사미노글리칸 예컨대 소듐 히알루로네이트를 포함하나, 그에 한정되지 않는 성분을 함유할 수 있다. 그러한 약학적으로 허용가능한 담체는, 벤잘코늄 클로라이드, 에틸렌 디아민, 테트라아세트산 및 그의 염, 벤제토늄 클로라이드, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 메틸파라벤, 티메로살, 및 페닐에틸 알코올을 포함하나, 그에 한정되지 않는, 잘 알려진 보존제를 사용하여 박테리아 오염에 대하여 보존될 수 있거나, 또는 일회 또는 다회 사용을 위해 비-보존된 포물레이션으로서 제제화될 수 있다.

[0083] 예를 들어, 화합물 I 의 타입 A, B, C, D, 또는 F 형태의 정제 포물레이션 또는 캡슐 포물레이션은 생체활성 및 활성 화합물과의 반응성을 갖지 않는 다른 부형제를 함유할 수 있다. 정제의 부형제는 충전제, 결합제, 윤활제 및 유동화제, 분해제, 습윤화제, 및 방출 속도 조절제를 포함한다. 결합제는 포물레이션의 입자의 부착을 촉진하고, 정제 포물레이션에 중요하다. 결합제의 예는 카르복시메틸셀룰로오스, 셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 카라야 검, 전분, 전분, 및 트라가칸트 검, 폴리(아크릴산), 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하나, 그에 한정되지 않는다.

[0084] 예를 들어, 화합물 I 의 타입 A, B, C, D, 또는 F 형태의 팻치 포물레이션은 약간의 불활성 성분 예컨대 1,3-부틸렌 글리콜, 디히드록시알루미늄 아미노아세테이트, 디소듐 에데테이트, D-소르비톨, 젤라틴, 카올린, 메틸파라벤, 폴리소르베이트 80, 포비돈, 프로필렌 글리콜, 프로필파라벤, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 소듐 폴리(아크릴레이트), 타르타르산, 티타늄 디옥사이드, 및 정제수를 포함할 수 있다. 팻치 포물레이션은 또한 피부 투과성 향상제 예컨대 락테이트 에스테르 (예를 들어, 라우릴 락테이트) 또는 디에틸렌 글리콜 모노에틸에테르를 함유할 수 있다.

[0085] 타입 A, 타입 B, 타입 D, 및 타입 F 의 결정질 형태는 안정성, 용해도 및 흡습성에서 적어도 하나의 이점을 보이고, 제약 연구 및 제조에 적합하다.

[0086] 타입 A 는 1 일 동안 80 °C (폐쇄) 및 1 주 동안 25 °C/60%RH, 40 °C/75%RH (개방) 에서 저장 후에 안정적이다.

[0087] 타입 B 는 1 일 동안 80 °C (폐쇄) 및 1 주 동안 25 °C/60%RH, 40 °C/75%RH (개방) 에서 저장 후에 안정적이다. 타입 B 는 80%RH 에서 0.5% 의 물 흡수를 보이고 약간 흡습성이고, 타입 B 는 DVS 시험 후에 형태 변화를 보이지 않는다.

[0088] 타입 D 는 1 주 동안 25 °C/60%RH, 40 °C/75%RH (개방) 에서 저장 후에 안정적이다.

[0089] 타입 F 는 1 일 동안 80 °C (폐쇄) 및 1 주 동안 25 °C/60%RH, 40 °C/75%RH (개방) 에서 저장 후에 안정적이다. 타입 F 는 80%RH 에서 1.2% 의 물 흡수를 보이고 약간 흡습성이고, 타입 F 는 DVS 시험 후에 형태 변화를 보이지 않는다.

[0090] 슬러리 경쟁 실험은 타입 A, B 및 D 가 다양한 용매계에서 슬러리 후에 무수화물 타입 F 로 전환되었다는 것을 확인해주었다. 타입 A 및 F 는 1 주 동안 25 °C/60%RH 및 40 °C/75%RH 조건 하에 상대적으로 양호한 물리적 및 화학적 안정성을 보였으며, 예외적으로 타입 D 는 1 일 동안 80 °C 하에 타입 B 및 D 의 혼합물로 전환되었다. H₂O 에서의 타입 A, B, D 및 F 의 평형 용해도는 0.013, 0.006, 0.018 및 0.004 mg/mL 이다. DVS 는 타입 B 및 F 는 약간 흡습성이고, 타입 A 는 흡습성이고, 타입 D 는 상대적으로 안정적인 수화물이라는 것을 확인해주었다. 타입 A 의 결정도는 약 17 일 동안 92.5%RH 에서 저장 후에 감소되었다.

[0091] 타입 F 는 RT 내지 50/70 °C 에서 타입 A/B/D 보다 열역학적으로 더욱 안정적인 형태이다.

[0092] 하기 실시예는 본 발명을 추가로 설명한다. 이들 실시예는 단지 본 발명을 예시하기 위한 것이며, 한정적인

것으로 여겨지면 안된다.

[0093] 실시예

[0094] XRPD 연구를 Panalytical Empyrean X-선 분말 회절계를 사용하여 수행했다. 본 공개의 X-선 분말 회절의 파라미터는 다음과 같았다:

[0095] X-선 반사: Cu, K α

[0096] K α 1 (Å): 1.540598; K α 2 (Å): 1.544426

[0097] K α 2/K α 1 강도 비: 0.50

[0098] 전압: 45 (kV)

[0099] 전류: 40 (mA)

[0100] 주사 범위: 3.0 ° 내지 40.0 °

[0101] 본 공개의 DSC 데이터를 TA Q2000 에 의해 획득했다. 본 공개의 DSC 방법의 파라미터는 다음과 같았다:

[0102] 가열 속도: 10 °C/분

[0103] 퍼지 기체: 질소

[0104] 본 공개의 TGA 데이터를 TA Q5000 에 의해 획득했다. 본 공개의 TGA 방법의 파라미터는 다음과 같았다:

[0105] 가열 속도: 10 °C/분

[0106] 퍼지 기체: 질소

[0107] 본 공개에서의 동적 증기 수착 (DVS) 데이터를 SMS (Surface Measurement Systems) DVS Intrinsic 에 의해 획득했다. 본 공개의 동적 증기 수착 (DVS) 방법의 파라미터는 다음과 같았다:

[0108] 온도: 25 °C

[0109] 기체 및 흐름 속도: 질소, 200 mL/분

[0110] dm/dt: 0.002%/분

[0111] RH 범위: 0%RH-95%RH

[0112] 실시예 1. 타입 A 의 제조

[0113] 출발 물질 화합물 I 을 W02015/048662 의 실시예 3 에 기재된 절차에 따라 제조했다. 출발 물질 화합물 I 을 디클로로메탄에 용해시키고; 그 후 고체가 침전될 때까지 교반하면서 에틸 아세테이트를 적가했다. 고체를 여과에 의해 분리하고, 에틸 아세테이트로 세척했다.

[0114] 타입 A 의 XRPD 데이터는 표 1 에 열거된 회절 피크를 포함한다. XRPD 패턴이 도 1 에 나타나 있다. DSC 곡선이 도 2 에 나타나 있다. TGA 곡선이 도 3 에 나타나 있다.

[0115] 실시예 2. 타입 B 의 제조

[0116] 타입 B 를 하기 상이한 방법에 의해 제조할 수 있다. 상이한 제조의 XRPD 데이터는 모두 유사하다 (동일한 주 회절 피크를 함유한다).

[0117] 15.1 mg 의 타입 A 를 0.4 mL 의 N-메틸 피롤리돈에 용해시키고, 4 mL 의 H₂O 를 그 후 교반하면서 적가하여 현탁액을 얻었다. 타입 B 를 원심분리, 그에 뒤이어 건조에 의해 수득했다. 이 방법에 의해 제조된 타입 B 의 XRPD 데이터는 표 2 에 제시된 회절 피크를 포함한다. XRPD 패턴이 도 4 에 나타나 있다. DSC 곡선이 도 5 에 나타나 있다. TGA 곡선이 도 6 에 나타나 있다.

[0118] 15.1 mg 의 타입 A 를 1.4 mL 의 아세트니트릴에 용해시키고, 8 mL 의 H₂O 를 그 후 교반하면서 적가하여 현탁액을 얻었다. 타입 B 를 원심분리, 그에 뒤이어 건조에 의해 수득했다.

[0119] 25.2 mg 의 타입 A 를 2.0 mL 의 아세트니트릴/H₂O (1:1, v/v) 에 첨가하고, 결과적인 혼합물을 50 °C 에서 2 시간 동안 교반했다. 여과 후에, 여과액을 0.1 °C/분으로 5 °C 로 서서히 냉각시켜서 현탁액을 얻었다.

타입 B 를 원심분리, 그에 뒤이어 건조에 의해 수득했다.

[0120] 15.0 mg 의 타입 A 를 0.5 mL 의 아세토니트릴에 첨가하고, 결과적인 혼합물을 실온에서 72 시간 동안 교반했다. 타입 B 를 원심분리, 그에 뒤이어 건조에 의해 수득했다.

[0121] 15.0 mg 의 타입 A 를 0.5 mL 의 아세토니트릴/H₂O (1:1, v/v) 에 첨가하고, 결과적인 혼합물을 실온에서 72 시간 동안 교반했다. 타입 B 를 원심분리, 그에 뒤이어 건조에 의해 수득했다.

[0122] 15.6 mg 의 타입 A 를 0.5 mL 의 N,N-디메틸포름아미드에 첨가하고, 그 후 혼합물을 실온에서 72 시간 동안 교반했다. 타입 B 를 원심분리 및 건조에 의해 수득했다.

[0123] 79.7 mg 의 타입 A 를 3.5 mL 의 에탄올에 첨가하고, 그 후 여과했다. 여과액에 1 mg 의 타입 B 시드를 첨가하고, 그에 뒤이어 14 mL 의 H₂O 를 적가하여 실온에서 현탁액을 얻었다. 타입 B 를 원심분리, 그에 뒤이어 건조에 의해 수득했다.

[0124] **실시예 3. 타입 C 의 제조**

[0125] 14.9 mg 의 타입 A 를 0.3 mL 의 메틸 이소부틸 케톤에 첨가하고, 결과적인 혼합물을 50 °C 에서 72 시간 동안 교반했다. 타입 C 를 원심분리, 그에 뒤이어 건조에 의해 수득했다.

[0126] **실시예 4. 타입 D 의 제조**

[0127] 14.4 mg 의 타입 A 를 0.6 mL 의 메탄올에 용해시키고, 용액을 여과하고 실온에서 증발시켜 타입 D 를 얻었다. 이 실시예에서 제조된 타입 D 의 XRPD 데이터는 표 4 에 열거된 회절 피크를 포함한다. XRPD 패턴이 도 9 에 나타나 있다.

[0128] **실시예 5. 타입 E 의 제조**

[0129] 타입 E 는 오직 수화물 타입 D 샘플을 N₂ 하에 30 °C 에서 30 분 동안 퍼징하거나 또는 105 °C 로 가열한 후에 in situ 관찰되었다. 타입 E 의 XRPD 패턴이 도 12 에 나타나 있다.

[0130] **실시예 6. 타입 F 의 제조**

[0131] 타입 F 를 하기 상이한 방법에 의해 제조할 수 있다. 상이한 제조의 XRPD 데이터가 모두 유사하다 (동일한 주 회절 피크를 함유한다).

[0132] 100.1 mg 의 타입 A 를 2.5 mL 의 아세토니트릴에 첨가하고, 결과적인 혼합물을 실온에서 20 일 동안 교반했다. 타입 F 를 원심분리 및 건조 후에 얻었다.

[0133] 100 mg 의 타입 A 를 15 mL 의 물에 첨가했다. 1 mg 의 타입 F 시드를 첨가한 후에, 혼합물을 50 °C 에서 2 시간 동안 교반했다. 타입 F 를 진공 여과 및 건조 후에 얻었다.

[0134] 20.9 mg 의 타입 A 를 2 mL 의 n-프로판올에 첨가했다. 50 °C 에서 1 시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 여과하고, 여과액에 1 mg 의 타입 F 시드를 첨가하고, 그에 뒤이어 12 mL 의 H₂O 를 50 °C 에서 교반하면서 적가했다. 타입 F 를 원심분리 및 건조에 의해 수득했다. 이 방법에 의해 제조된 타입 F 의 XRPD 데이터는 표 6 에 열거된 회절 피크를 포함한다. XRPD 패턴이 도 13 에 나타나 있다.

[0135] **실시예 7. 타입 A 의 안정성 평가**

[0136] 대략 10 mg 의 타입 A 샘플을 각각의 1.5-mL 유리 바이알에 첨가하고, 1 일 동안 80 °C (폐쇄), 1 주 동안 25 °C/60%RH 및 40 °C/75%RH (개방) 에서 저장하고, 그 후 XRPD 및 HPLC 순도에 의해 시험했다. 평가 결과가 표 7 에 제시되어 있다.

[0137] 1 일 동안 80 °C 에서 저장 전에 및 후에 타입 A 의 XRPD 패턴, 1 주 동안 25 °C/60%RH 에서 저장 전에 및 후에 타입 A 의 XRPD 패턴, 및 1 주 동안 40 °C/75%RH 에서 저장 전에 및 후에 타입 A 의 XRPD 패턴은 모두 적은 변화를 보이거나 또는 변화를 전혀 보이지 않는다.

[0138] 결과는 타입 A 가 1 일 동안 80 °C (폐쇄), 1 주 동안 25 °C/60%RH, 및 40 °C/75%RH (개방) 에서 변화하지 않았고, 순도의 감소가 없었다는 것을 보여준다.

[0139] 표 7

초기 형태	초기 순도 (면적%)	80 °C/1 일		25 °C/60%RH/1 주		40 °C/75%RH/1 주	
		순도/초기	최종	순도/초기	최종	순도/초기	최종
		순도 (%)	형태	순도 (%)	형태	순도 (%)	형태
A	99.5	100.0	A	100.0	A	100.1	A

[0140]

[0141] 실시예 8. 타입 B 의 안정성 평가

[0142] 대략 4 mg 의 타입 B 샘플을 각각의 1.5-mL 유리 바이알에 첨가하고, 1 일 동안 80 °C (폐쇄), 1 주 동안 25 °C /60%RH 및 40 °C/75%RH (개방) 에서 저장하고, 그 후 XRPD 및 HPLC 순도에 의해 시험했다. 평가 결과가 표 8 에 제시되어 있다.

[0143] 1 일 동안 80 °C 에서 저장 전에 및 후에 타입 B 의 XRPD 패턴, 1 주 동안 25 °C/60%RH 에서 저장 전에 및 후에 타입 B 의 XRPD 패턴, 및 1 주 동안 40 °C/75%RH 에서 저장 전에 및 후에 타입 B 의 XRPD 패턴은 모두 적은 변화를 보이거나 또는 변화를 전혀 보이지 않는다.

[0144] 결과는 타입 B 가 1 일 동안 80 °C (폐쇄), 1 주 동안 25 °C/60%RH, 및 40 °C/75%RH (개방) 에서 변화하지 않았고, 순도의 감소가 없었다는 것을 보여준다.

[0145] 표 8

초기 형태	초기 순도 (면적%)	80 °C/1 일		25 °C/60%RH/1 주		40 °C/75%RH/1 주	
		순도/초기	최종	순도/초기	최종	순도/초기	최종
		순도 (%)	형태	순도 (%)	형태	순도 (%)	형태
B	99.9	99.7	B	99.5	B	99.7	B

[0146]

[0147] 실시예 9. 타입 B 의 흡습성 평가

[0148] 본 공개에서의 대략 10 mg 의 타입 B 샘플을 동적 증기 수확 (DVS) 기구를 사용하여 흡습성에 의해 평가했고, DVS 시험 전에 및 후에 XRPD 에 의해 시험했다. 결과는 타입 B 가 80%RH 하에 0.5% 의 물 흡수를 가졌음을 보여주며, 이는 타입 B 가 약간 흡습성이라는 것을 시사한다. 타입 B 의 XRPD 패턴은 DVS 시험 전에 및 후에 변화하지 않았다.

[0149] 흡습성의 정의는 중국 약전 (Chinese Pharmacopeia) 2010 (시험 조건: 25 °C ±1 °C, 80% 상대 습도) 를 참조한다:

[0150] 조해성: 충분한 물이 흡수되어 액체를 형성한다

[0151] 매우 흡습성: 질량의 증가가 15% 이상이다

[0152] 흡습성: 질량의 증가가 15% 미만 2% 이상이다

[0153] 약간 흡습성: 질량의 증가가 2% 미만 0.2% 이상이다

[0154] 비흡습성: 질량의 증가가 0.2% 미만이다

[0155] 실시예 10. 타입 D 의 안정성 평가

[0156] 대략 4 mg 의 타입 D 샘플을 각각의 1.5-mL 유리 바이알에 첨가하고, 1 주 동안 25 °C/60%RH 및 40 °C/75%RH (개방) 에서 저장하고, 그 후 XRPD 및 HPLC 순도에 의해 시험했다. 평가 결과가 표 9 에 제시되어 있다.

[0157] 1 주 동안 25 °C/60%RH 에서 저장 전에 및 후에 타입 D 의 XRPD 패턴, 및 1 주 동안 40 °C/75%RH 에서 저장 전에 및 후에 타입 D 의 XRPD 패턴은 모두 적은 변화를 보이거나 또는 변화를 전혀 보이지 않는다. 그러나, 1 일 동안 80 °C 에서 저장 전에 및 후에 타입 D 의 XRPD 패턴은 타입 D 가 타입 B 및 D 의 혼합물로 전환되었음

을 보여준다.

[0158] 결과는 타입 D 가 1 주 동안 25 °C/60%RH 및 40 °C/75%RH (개방) 에서 변화하지 않았고, 순도의 유의한 감소가 없었다는 것을 보여준다.

[0159] 표 9

초기 형태	초기 순도 (면적%)	25 °C/60%RH/1 주		40 °C/75%RH/1 주	
		순도/초기 순도 (%)	최종 형태	순도/초기 순도 (%)	최종 형태
D	99.7	99.9	D	99.9	D

[0160]

[0161] 실시예 11. 타입 F 의 안정성 평가

[0162] 대략 7 mg 의 타입 F 샘플을 각각의 1.5-mL 유리 바이알에 첨가하고, 1 일 동안 80 °C (폐쇄), 1 주 동안 25 °C/60%RH 및 40 °C/75%RH (개방) 에서 저장하고, 그 후 XRPD 및 HPLC 순도에 의해 시험했다. 평가 결과가 표 10 에 제시되어 있다.

[0163] 1 일 동안 80 °C 에서 저장 전에 및 후에 타입 F 의 XRPD 패턴, 1 주 동안 25 °C/60%RH 에서 저장 전에 및 후에 타입 F 의 XRPD 패턴, 및 1 주 동안 40 °C/75%RH 에서 저장 전에 및 후에 타입 F 의 XRPD 패턴은 모두 적은 변화를 보이거나 또는 변화를 전혀 보이지 않는다.

[0164] 결과는 타입 F 가 1 일 동안 80 °C (폐쇄), 1 주 동안 25 °C/60%RH, 및 40 °C/75%RH (개방) 에서 변화하지 않았고, 순도의 감소가 없었다는 것을 보여준다.

[0165] 표 10

초기 형태	초기 순도 (면적%)	80 °C/1 일		25 °C/60%RH/1 주		40 °C/75%RH/1 주	
		순도/초기 순도 (%)	최종 형태	순도/초기 순도 (%)	최종 형태	순도/초기 순도 (%)	최종 형태
F	100.0	100.0	F	100.0	F	100.0	F

[0166]

[0167] 실시예 12. 타입 F 의 흡습성 평가

[0168] 대략 10 mg 의 타입 F 샘플을 동적 증기 수확 기구를 사용하여 흡습성에 의해 평가했고, DVS 시험 전에 및 후에 XRPD 에 의해 시험했다. 결과는 타입 F 가 80%RH 하에 1.2% 의 물 흡수를 가졌음을 보여주며, 이는 타입 F 가 약간 흡습성이라는 것을 시사한다. 타입 F 는 DVS 시험 후에 변화하지 않았다.

[0169] 실시예 13. 실온에서 물 중 타입 A 의 용해도

[0170] 10 mg 의 타입 A, B, D, 및 F 샘플 각각을 1.5-mL 유리 바이알에 첨가하고, 1.0 mL 의 물을 그 후 첨가했다. 혼합물을 25 rpm 에서 실온에서 24 시간 동안 돌렸다. 현탁액을 원심분리하고 여과하여 상청액을 HPLC 농도 및 순도 시험을 위해 단리하고 잔여 고체를 XRPD 에 의해 특성분석했다. 표 11 은 타입 A, B, D, 및 F 의 용해도 평가의 요약을 보여준다.

표 11.

고체 형태	용해도 (mg/mL)	pH	형태 변화
타입 A	0.013	7.4	유, 타입 B 로
타입 B	0.006	7.7	무
타입 D	0.018	8.0	무
타입 F	0.004	6.9	무

실시예 14. 타입 A-F 결정질 형태의 특성분석 요약

표 12 는 타입 A-F 결정질 형태의 특성분석의 요약을 보여준다.

표 12

결정 형태	TGA 에서의 중량 손실 (%)	DSC 에서의 흡열반응 (°C, 개시)	형태 정체성
타입 A	1.8	62.7*, 96.6	무수화물
타입 B	1.9	161.6	무수화물
타입 C	11.0	127.1	용매화합물
타입 D	3.7	52.3, 115.6*	수화물
타입 E	NA	NA	무수화물
타입 F	1.5	161.2	무수화물

*: 피크 온도. NA: 입수가가능하지 않음.

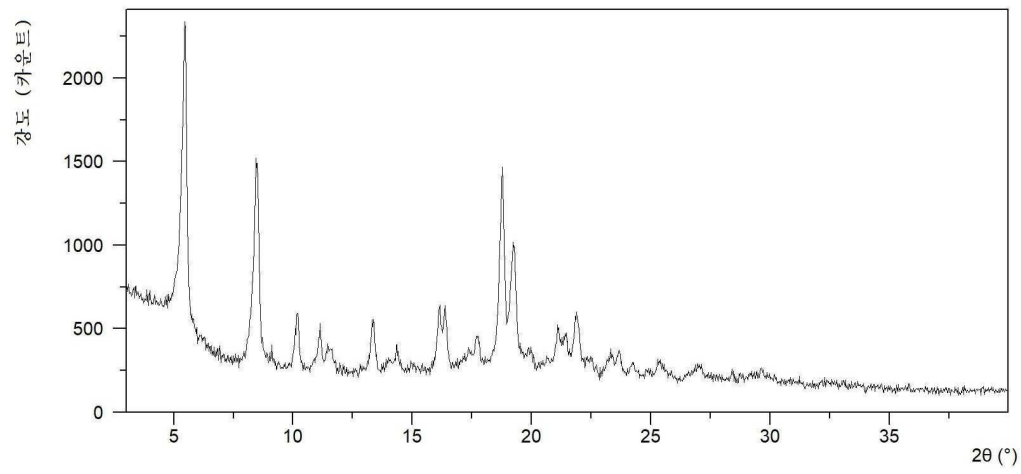
실시예 15. 타입 A-F 결정질 형태의 상호전환

타입 A-F 결정 형태 사이의 관계를 가열 및 슬러리 경쟁 실험을 통해 조사했다. 타입 A 및 타입 C 는 XRPD 패턴에서 유사성을 보유하고, 타입 C 는 동형사상 용매화합물로서 동정되며, 이는 타입 A 및 타입 C 가 동일한 결정 패밀리에 속할 수 있다는 것을 시사한다. 수화물 타입 D 는 상승된 온도에서 탈수 후에 무수화물 타입 E 로 전환되었고, RT (실온, 25 ± 2 °C) 에서 MeOH/H₂O ($a_w \sim 0.5$) 및 EtOH/H₂O ($a_w = 0 \sim 1$) 의 용매계 중 슬러리 후에 무수화물 타입 F 로 전환되었다. 용매화합물 타입 C 는 약 21 일 동안 50 °C 에서 H₂O 중 슬러리 후에 무수화물 타입 B 로 전환될 수 있었다. 무수화물 타입 A 및 B 는 RT 내지 50/70 °C 에서 ACN, EtOH, MeOH/H₂O (1:1, v/v) 및 H₂O 중 슬러리 후에 타입 F 로 전환되었다. 상호전환 관계가 도 16 에 제시되어 있다. 종합적으로 타입 F 는 RT 내지 50/70 °C 에서 동정되는 타입 A/B/D/F 중에서 더욱 안정적인 무수 형태이다.

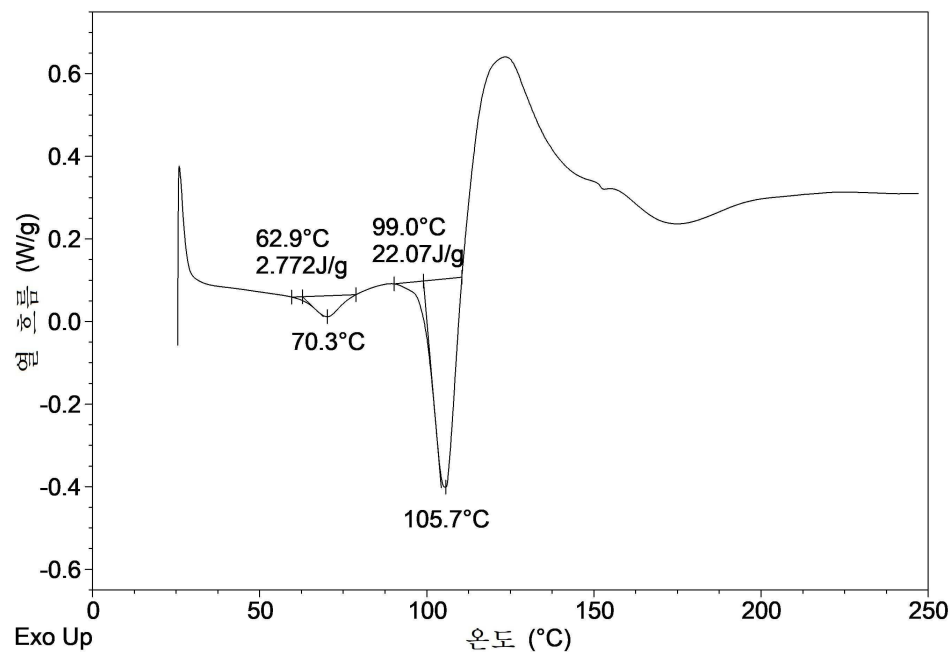
본 발명, 및 그것을 제조하고 사용하는 방식 및 과정은 이제 본 발명이 속하는 기술분야의 임의의 당업자가 본 발명을 제조 및 사용할 수 있도록 완전하고, 명확하고, 간결하고 정확한 용어로 기술되어 있다. 상술한 내용은 본 발명의 바람직한 구현예를 기술하고 청구항에 제시된 본 발명의 범위에서 벗어나지 않으면서 거기에 변화가 가해질 수 있다는 것이 이해될 것이다. 본 발명으로 여겨지는 주제를 특별히 지적하고 명백히 청구하기 위해서, 하기 청구항으로 명세서를 끝낸다.

도면

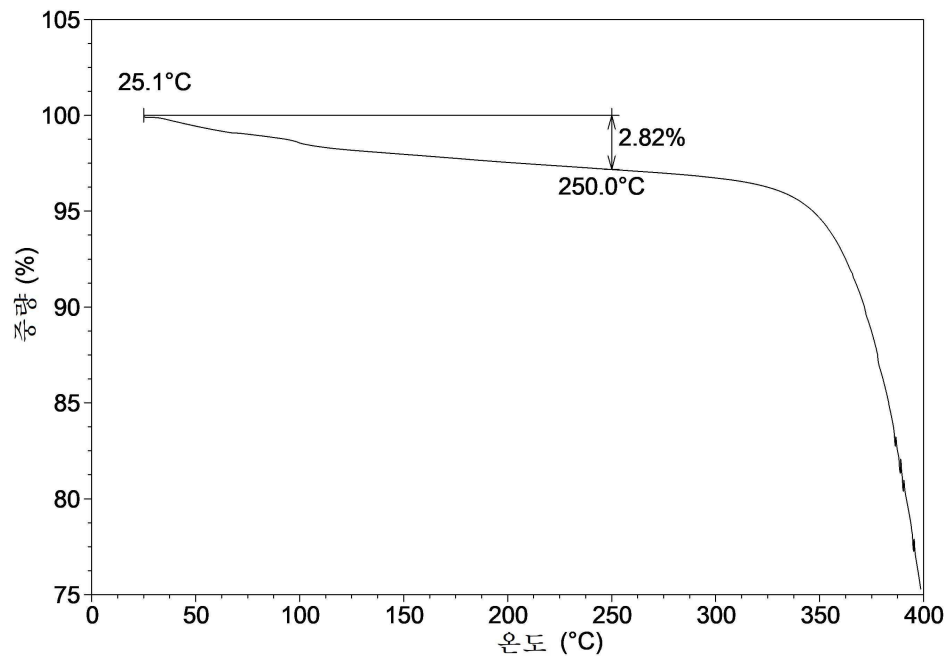
도면1



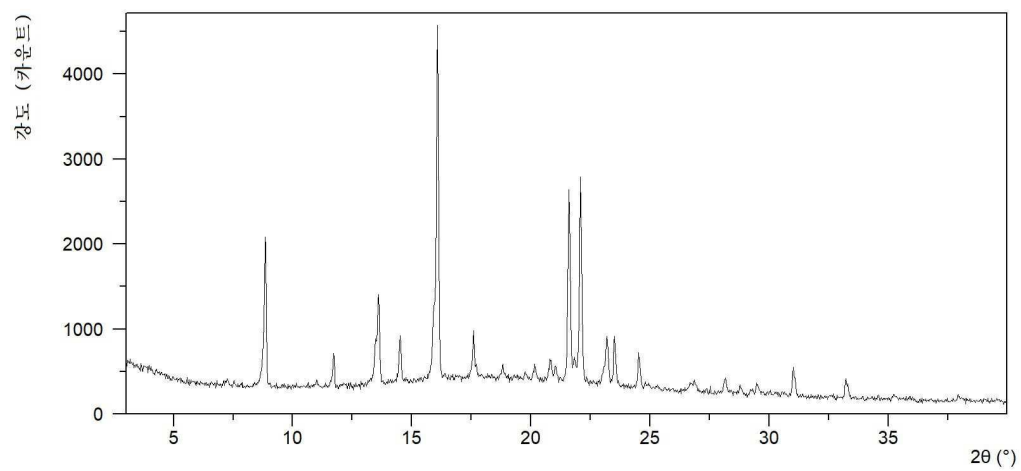
도면2



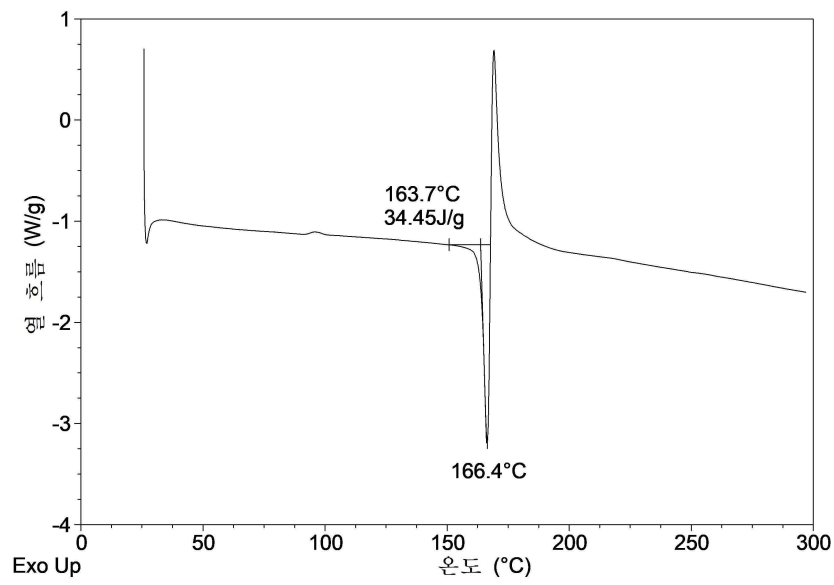
도면3



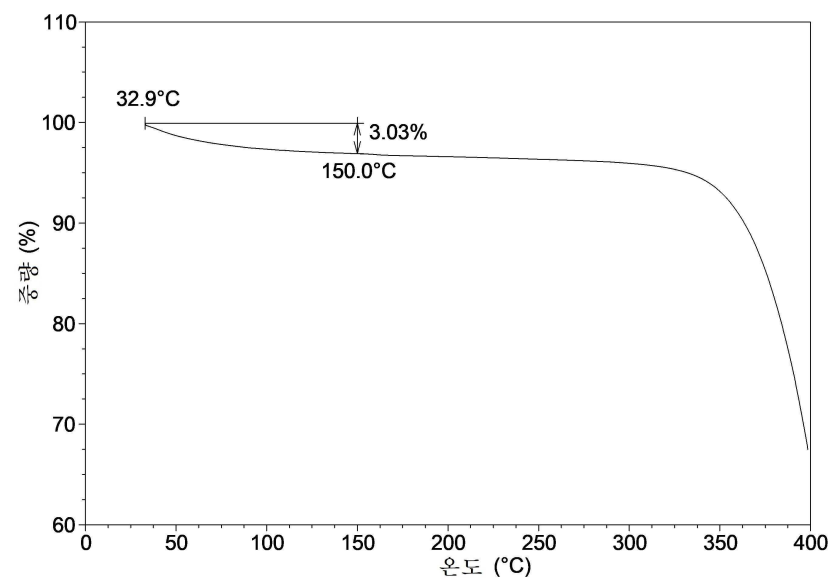
도면4



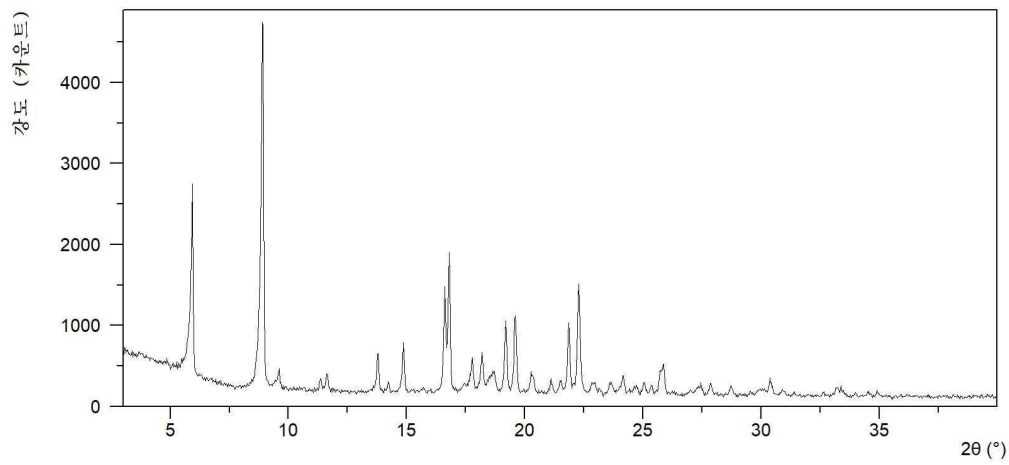
도면5



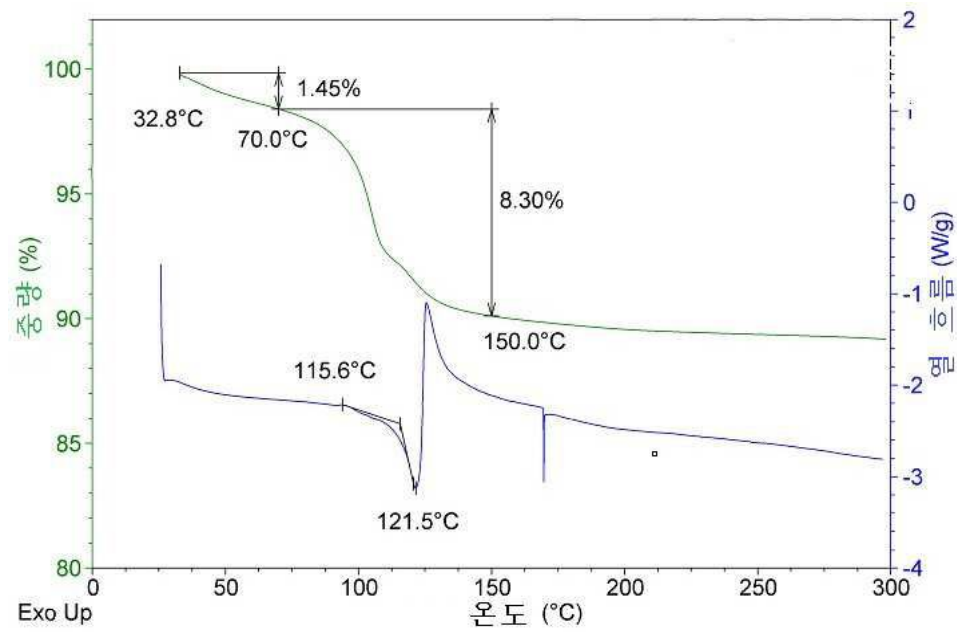
도면6



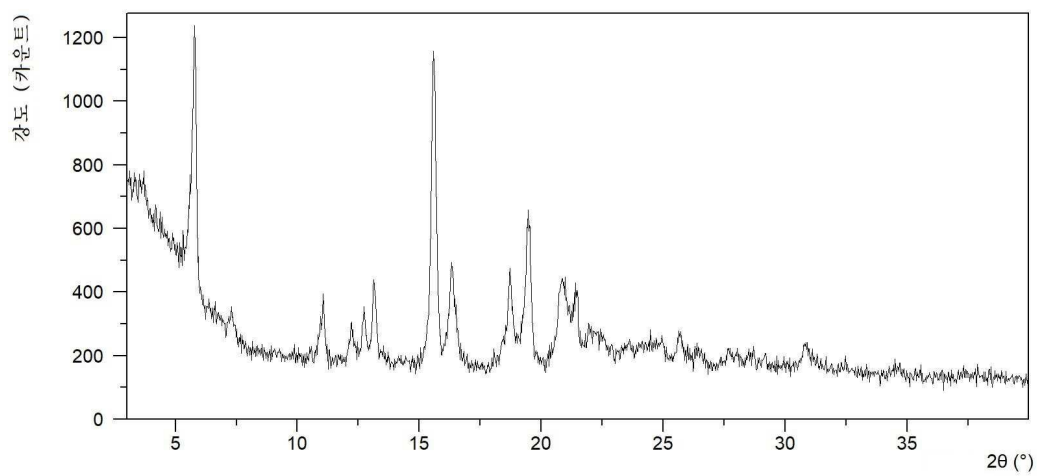
도면7



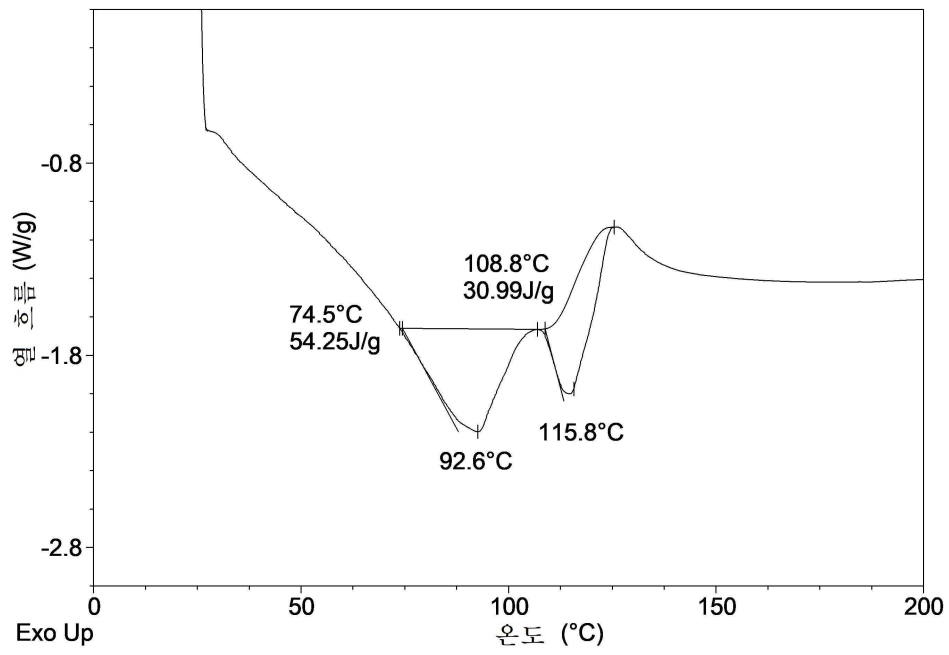
도면8



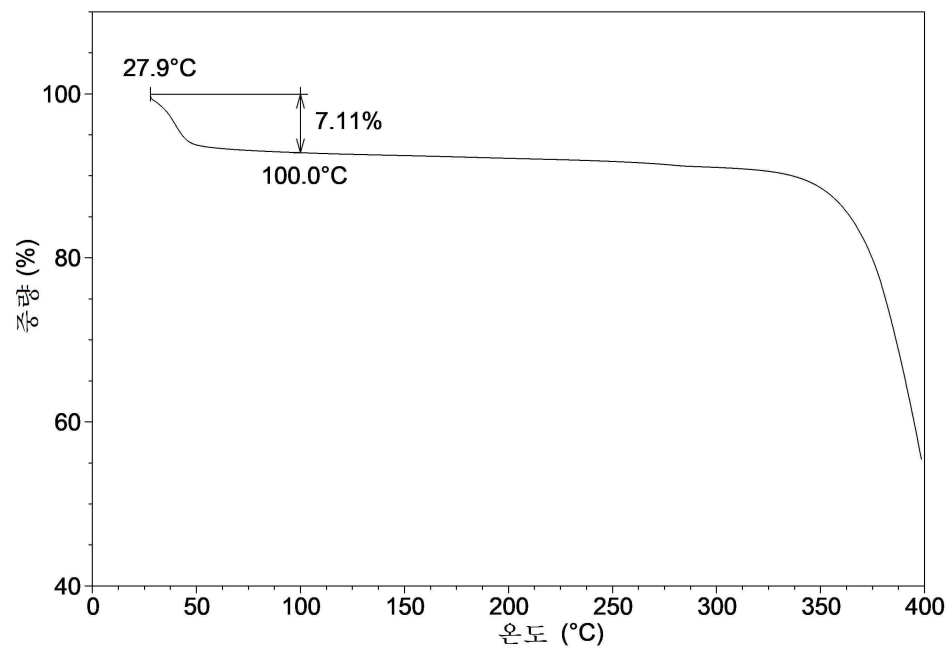
도면9



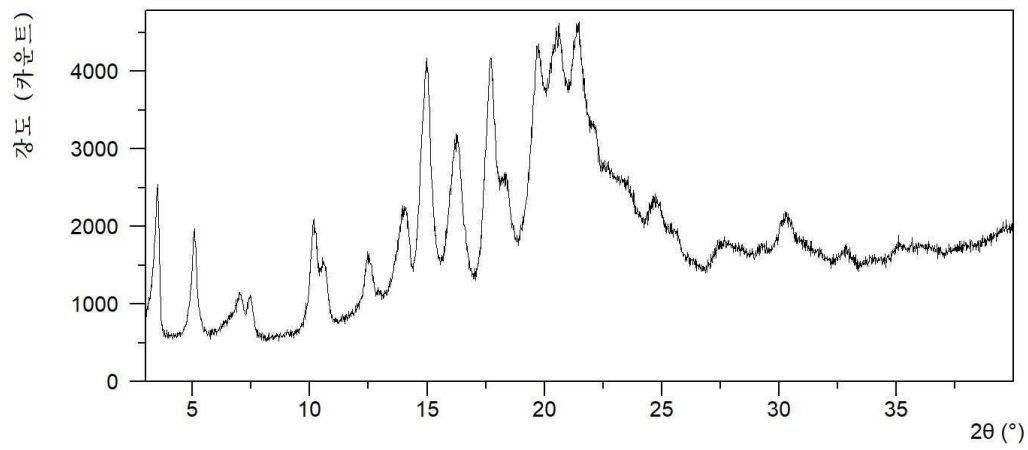
도면10



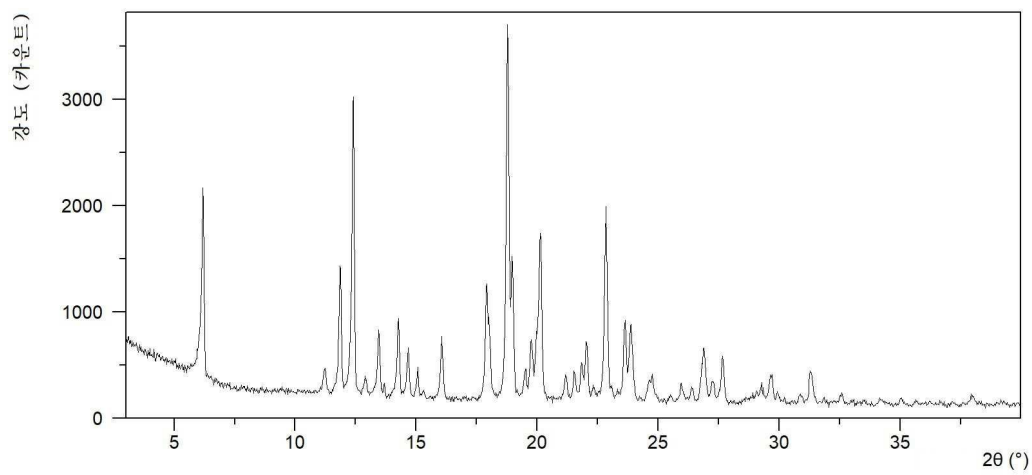
도면11



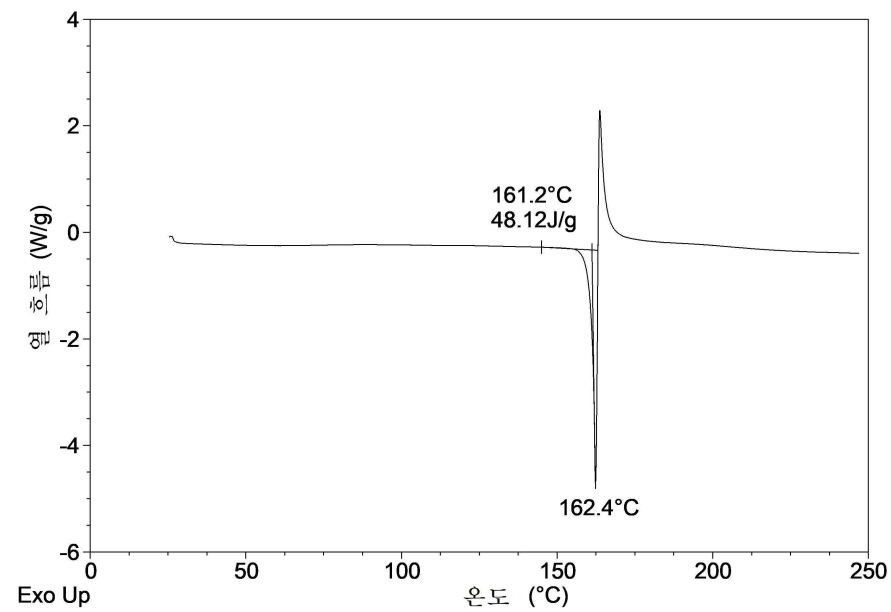
도면12



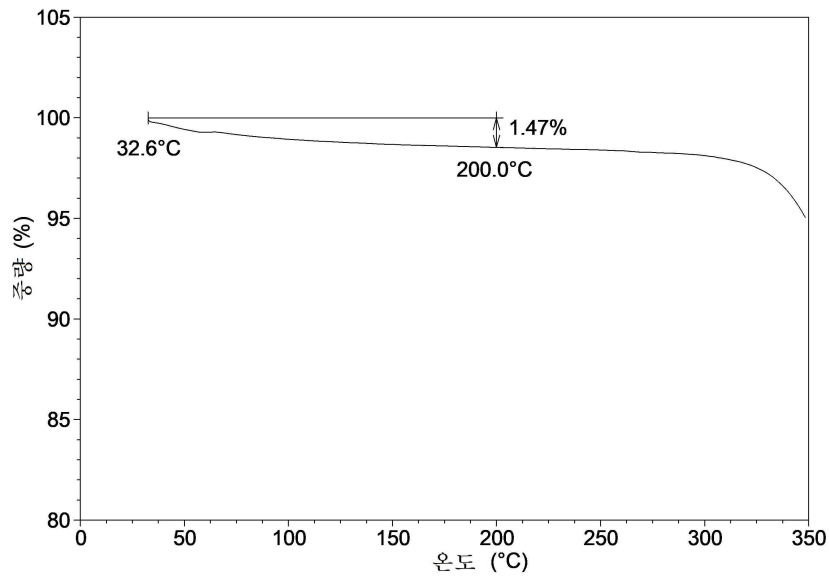
도면13



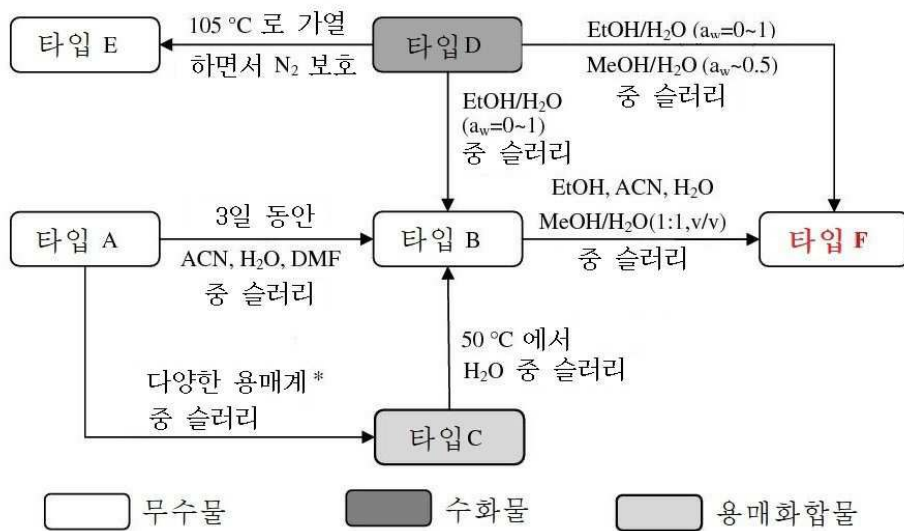
도면14



도면15



도면16



*: 용매는 아세톤, 1,4-디옥산, EtOAc, MTBE, IPAc, n-헵탄 등을 포함한다.