(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0145136
(43) 공개일자 2023년10월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 209/16 (2006.01) *A61K 31/4045* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01) *A61P 25/22* (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01) *C07C 59/255* (2006.01)
C07C 63/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 209/16 (2013.01)
A61K 31/4045 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7030870
(22) 출원일자(국제) 2022년02월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년09월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/015897
(87) 국제공개번호 WO 2022/173888
국제공개일자 2022년08월18일
(30) 우선권주장
63/148,052 2021년02월10일 미국(US)
63/276,096 2021년11월05일 미국(US)

(71) 출원인
엘리우시스 쎄라퓨틱스 유에스, 아이앤씨.
미국 뉴욕 10005 뉴욕 월 스트리트 99 #2205
(72) 발명자
니콜스 데이빗 이.
미국 노스캐롤라이나 27517 채플 힐 내쉬 56702
존슨 그레이엄
미국 뉴햄프셔 03269 샌본턴 레이크사이드 드라이브 3
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
리앤목특허법인

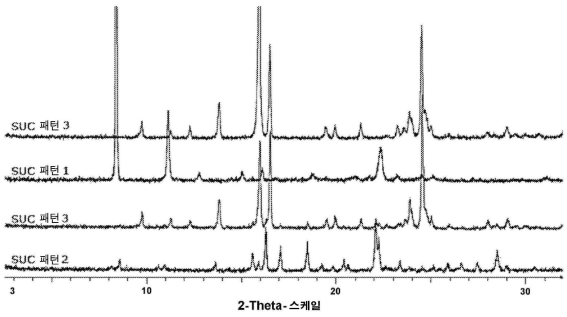
전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 **실로신의 약학적으로 허용 가능한 염 및 이의 용도**

(57) 요 약

본 발명의 조성물은 실로신의 약학적으로 허용 가능한 염 및 이의 조성물을 특징으로 한다. 상기 실로신의 약학적으로 허용 가능한 염은 이를 필요로 하는 대상체에서 신경계 손상, 염증 병태, 만성 통증 또는 심리적 병태와 같은 질병 또는 병태를 치료하는데 사용될 수 있다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61P 11/00 (2018.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 25/16 (2018.01)
A61P 25/22 (2018.01)
A61P 25/24 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
C07C 59/255 (2013.01)
C07C 63/08 (2013.01)

(72) 발명자
자바레 호오샹 에스.
영국 캠브릿지 씨비24 8알유 코튼햄 컨델 드라이브 14
윔브웰 클레어
영국 캠브릿지 씨비4 0더블유이 밀톤 로드 캠브릿지 사이언스 파크 유닛 250
릭손 다니엘
영국 캠브릿지 씨비4 0더블유이 밀톤 로드 캠브릿지 사이언스 파크 유닛 250
해도우 피터
영국 캠브릿지 씨비4 0더블유이 밀톤 로드 캠브릿지 사이언스 파크 유닛 250
셰어드 캐리
영국 캠브릿지 씨비4 0더블유이 밀톤 로드 캠브릿지 사이언스 파크 유닛 250
슈바르츠 알렉산더
미국 메릴랜드 21224 발티모어 이스트 페어마운트 애비뉴 2319

명 세 서

청구범위

청구항 1

1:1 벤조에이트 염 (benzoate salt)인 것인 실로신 (psilocin)의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 2

1:1 타르트레이트 염 (tartrate salt)인 것인 실로신의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

2:1 숙시네이트 염 (succinate salt)인 것인 실로신의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

1,5-나프탈렌디설폰산의 2:1 염, 1,5-나프탈렌디설폰산의 1:1 염, 또는 이들의 혼합물인 것인 실로신의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항의 실로신 염 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 6

(i) pH 약 3 내지 약 9인 수용액 및 (ii) 청구항 1 내지 4 중 어느 한 항의 실로신 염 약 0.1 mg/mL 내지 약 50 mg/mL을 포함하는 약학적 조성물로서, 주입 (infusion)에 적합한 것인 약학적 조성물.

청구항 7

청구항 6에 있어서, 상기 수용액은 약 1 mg/mL 내지 약 15 mg/mL를 갖는 것인 약학적 조성물.

청구항 8

X-선 분말 회절법 (X-ray powder diffractometry)에 의한 측정 시에 도 4 (SUC 패턴 4)에 제공되는, 회절각 2Θ(°)에서 적어도 4, 5, 6 또는 7개의 피크 (peaks)를 갖는 실로신의 2:1 숙시네이트 염의 결정형 (crystal form).

청구항 9

X-선 분말 회절법에 의한 측정 시에 도 7 또는 도 14 (NAP 패턴 1)에 제공되는, 회절각 2Θ(°)에서 적어도 4, 5, 6 또는 7개의 피크를 갖는 실로신의 1,5-나프탈렌디설폰산 염의 결정형.

청구항 10

X-선 분말 회절법에 의한 측정 시에 도 9 또는 도 12 (TAR 패턴 3)에 제공되는, 회절각 2Θ(°)에서 적어도 4, 5, 6 또는 7개의 피크를 갖는 실로신의 1:1 타르트레이트 염의 결정형.

청구항 11

X-선 분말 회절법에 의한 측정 시에 도 10 (TAR 패턴 4)에 제공되는, 회절각 2Θ(°)에서 적어도 4, 5, 6 또는 7개의 피크를 갖는 실로신의 1:1 타르트레이트 염의 결정형.

청구항 12

X-선 분말 회절법에 의한 측정 시에 6.7±0.5, 12.6±0.5, 13.4±0.5, 14.7±0.5, 15.8±0.5, 16.2±0.5, 17.2±0.5, 18.8±0.5, 19.9±0.5, 20.8±0.5, 21.8±0.5, 22.5±0.5, 23.4±0.5, 23.7±0.5, 24.7±0.5, 25.5±0.5, 26.5±0.5, 27.0±0.5, 28.5±0.5, 및 29.4±0.5 (TAR 패턴 1)로부터 선택된 회절각 2Θ(°)에서 적어도

4, 5, 6 또는 7개의 피크를 갖는 실로신의 1:1 타르트레이트 염의 결정형.

청구항 13

X-선 분말 회절법에 의한 측정 시에 9.7±0.5, 11.2±0.5, 12.3±0.5, 13.8±0.5, 15.9±0.5, 16.4±0.5, 19.4±0.5, 20.0±0.5, 21.3±0.5, 22.6±0.5, 23.3±0.5, 23.5±0.5, 23.8±0.5, 24.5±0.5, 24.7±0.5, 25.0±0.5, 28.0±0.5, 28.3±0.5, 29.0±0.5, 및 29.4±0.5 (SUC 패턴 3)로부터 선택된 회절각 2Θ(°)에서 적어도 4, 5, 6 또는 7개의 피크를 갖는 실로신의 2:1 숙시네이트 염의 결정형.

청구항 14

X-선 분말 회절법에 의한 측정 시에 9.4±0.5, 10.9±0.5, 12.3±0.5, 13.3±0.5, 14.5±0.5, 15.3±0.5, 16.3±0.5, 16.4±0.5, 18.2±0.5, 18.9±0.5, 19.3±0.5, 19.7±0.5, 20.0±0.5, 20.8±0.5, 21.3±0.5, 21.9±0.5, 22.6±0.5, 22.9±0.5, 23.8±0.5, 24.1±0.5, 24.9±0.5, 25.6±0.5, 26.0±0.5, 26.3±0.5, 26.5±0.5, 26.9±0.5, 27.5±0.5, 및 28.5±0.5 (BEN 패턴 1)로부터 선택된 회절각 2Θ(°)에서 적어도 4, 5, 6 또는 7개의 피크를 갖는 실로신의 1:1 벤조에이트 염의 결정형.

청구항 15

청구항 8 내지 14 중 어느 한 항의 결정형 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 16

청구항 1 내지 6 또는 15 중 어느 한 항에 있어서, 앰버 병 (amber bottle)에 저장되는 것인 약학적 조성물.

청구항 17

청구항 5 내지 7 또는 15 중 어느 한 항의 약학적 조성물을 질병 또는 병태를 치료하기에 충분한 양으로 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 질병 또는 병태를 치료하는 방법.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 상기 질병 또는 병태는 신경계 손상 (neurological injury), 신경퇴행성 질환 (neurodegenerative disease), 염증 병태 (inflammatory condition), 만성 통증 (chronic pain) 또는 심리적 병태 (psychological condition)인 것인 방법.

청구항 19

청구항 17에 있어서, 상기 질병 또는 병태는 염증 병태인 것인 방법.

청구항 20

청구항 19에 있어서, 상기 염증 병태는 폐 염증, 신경염증, 류마티스성 관절염, 죽상경화증, 건선, 제II형 당뇨병, 염증성 장 질환, 크론병, 다발성 경화증 및/또는 패혈증인 것인 방법.

청구항 21

청구항 19에 있어서, 상기 염증 병태는 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD) 또는 알츠하이머병인 것인 방법.

청구항 22

청구항 17에 있어서, 상기 질병 또는 병태는 신경계 손상인 것인 방법.

청구항 23

청구항 22에 있어서, 상기 신경계 손상은 뇌졸중, 외상성 뇌 손상 또는 척수 손상인 것인 방법.

청구항 24

청구항 17에 있어서, 상기 질병 또는 병태는 만성 통증인 것인 방법.

청구항 25

청구항 24에 있어서, 상기 만성 통증은 수술후 통증, 긴장성 두통, 만성 요통 (chronic lower back pain), 섬유근육통, 신장병증, 다발성 경화증, 대상포진, 복합 부위 통증 증후군, 두부 통증 (cephalic pain) 또는 좌골신경통으로부터 기인하는 것인 방법.

청구항 26

청구항 25에 있어서, 상기 만성 통증 병태는 삼차 자율 신경성 두통 (trigeminal autonomic cephalalgia)으로부터 기인하는 것인 방법.

청구항 27

청구항 26에 있어서, 상기 삼차 자율 신경성 두통은 간헐적 및 만성적 군발 두통 (cluster headache: CH), 간헐적 및 만성적 발작성 반두증 (paroxysmal hemicrania: PH), 및 결막 충혈 및 눈물을 동반한 단기간 지속되는 편측성 신경통형 두통 발작 (short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing: SUNCT)으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 28

청구항 27에 있어서, 상기 삼차 자율 신경성 두통은 간헐적 및 만성적 군발 두통 (CH)인 것인 방법.

청구항 29

청구항 17에 있어서, 상기 병태는 심리적 병태인 것인 방법.

청구항 30

청구항 29에 있어서, 상기 심리적 병태는 우울증, 불안, 중독, 외상후 스트레스 장애, 섭식 장애 또는 강박 행동인 것인 방법.

청구항 31

청구항 30에 있어서, 상기 심리적 병태는 우울증인 것인 방법.

청구항 32

청구항 29에 있어서, 상기 심리적 병태는 불안인 것인 방법.

청구항 33

청구항 17에 있어서, 상기 질병 또는 병태는 알츠하이머병, 헌팅턴병 및 파킨슨병으로부터 선택되는 신경퇴행성 질환인 것인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

배 경 기 술

[0001] 정신과 질환, 통증 장애 및 신경계 질환을 포함하는 광범위한 임상 적용에서실로신 (psilocin)의 가능한 치료 효과에 대한 증거에 기반하여, 실로신의 치료적 적용에 대한 관심이 상당히 높아졌다. 그러나, 고체 상태의 실로신의 물리적 특성, 예를 들어 결정화 시에 벌크 순도 (bulk purity)의 향상이 제한된 낮은 결정성, 취급 및 장기간 저장 시에 자동 촉매 산화에 대한 취약성, 및 낮은 수용해도로 인해, 안정성, 물리적 특성 및 취급 특성이 개선된 실로신 염 및 제제에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0002] **발명의 요약**

[0003] 본 발명은 실로신의 약학적으로 허용 가능한 염을 특징으로 하며, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 1:1 벤조에이트 염이다.

[0004] 다른 양상에서, 본 발명은 실로신의 약학적으로 허용 가능한 염을 특징으로 하며, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 1:1 타르트레이트 염이다.

[0005] 추가 양상에서, 본 발명은 실로신의 약학적으로 허용 가능한 염을 특징으로 하며, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 2:1 숙시네이트 염이다.

[0006] 다른 양상에서, 본 발명은 실로신의 약학적으로 허용 가능한 염을 특징으로 하며, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 1,5-나프탈렌디설폰산의 2:1 염, 1,5-나프탈렌디설폰산의 1:1 염, 또는 이들의 혼합물이다.

[0007] 관련 양상에서, 본 발명은 본 발명의 실로신 염 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 특징으로 한다. 상기 약학적으로 허용 가능한 부형제는 본원에 기재된 임의의 약학적으로 허용 가능한 부형제일 수 있다.

[0008] 다른 양상에서, 본 발명은 (i) pH가 약 3 내지 약 9 (예: 3±1, 4±1, 5±1, 6±1, 7±1, 8±1, 및 9±1)인 수용액 및 (ii) 약 0.1 mg/mL 내지 약 50 mg/mL (예: 0.1±0.1 mg/mL, 0.2±0.1 mg/mL, 0.3± 0.1 mg/mL, 0.4±0.1 mg/mL, 0.5±0.5 mg/mL, 1±0.5 mg/mL, 2±1 mg/mL, 3±1 mg/mL, 4±1 mg/mL, 5±1 mg/mL, 6±1 mg/mL, 7±1 mg/mL, 8±1 mg/mL, 9±1 mg/mL, 10±1 mg/mL, 11±1 mg/mL, 12±1 mg/mL, 13±1 mg/mL, 14±1 mg/mL, 15±1 mg/mL, 16±1 mg/mL, 17±1 mg/mL, 18±1 mg/mL, 19±1 mg/mL, 25±5 mg/mL, 30±5 mg/mL, 35±5 mg/mL, 40±5 mg/mL, 45±5 mg/mL, 및 50±5 mg/mL)의 본원에 기재된 실로신의 약학적으로 허용 가능한 염 중 어느 하나를 포함하는 약학적 조성물을 특징으로 한다. 상기 수성 약학적 조성물은 본원에 기재된 질병 또는 병태를 치료하기 위해 대상체에게 주입 (infusion)하기에 적합할 수 있다.

[0009] 일부 구체예에서, 상기 수용액은 약 1 mg/mL 내지 약 15 mg/mL (예: 2±1 mg/mL, 3±1 mg/mL, 4±1 mg/mL, 5±1 mg/mL, 6±1 mg/mL, 7±1 mg/mL, 8±1 mg/mL, 9±1 mg/mL, 10±1 mg/mL, 11±1 mg/mL, 12±1 mg/mL, 13±1 mg/mL, 14±1 mg/mL, 및 15±1 mg/mL)의 본원에 기재된 실로신의 약학적으로 허용 가능한 염 중 어느 하나를 갖는다.

[0010] 다른 양상에서, 본 발명은 X-선 분말 회절법 (X-ray powder diffractometry)에 의한 측정 시에 도 4 (SUC 패턴 4)에 제공되는, 회절각 2Θ(°)에서 적어도 4, 5, 6 또는 7개의 피크를 갖는 실로신의 2:1 숙시네이트 염의 결정형을 특징으로 한다.

[0011] 관련 양상에서, 본 발명은 X-선 분말 회절법에 의한 측정 시에 도 7 또는 도 14 (NAP 패턴 1)에 제공되는, 회절각 2Θ(°)에서 적어도 4, 5, 6 또는 7개의 피크를 갖는 실로신의 1,5-나프탈렌디설폰산 염의 결정형을 특징으로 한다.

[0012] 추가 양상에서, 본 발명은 X-선 분말 회절법에 의한 측정 시에 도 9 또는 도 12 (TAR 패턴 3)에 제공되는, 회절각 2Θ(°)에서 적어도 4, 5, 6 또는 7개의 피크를 갖는 실로신의 1:1 타르트레이트 염의 결정형을 특징으로 한다.

[0013] 다른 양상에서, 본 발명은 X-선 분말 회절법에 의한 측정 시에 도 10 (TAR 패턴 4)에 제공되는, 회절각 2Θ(°)에서 적어도 4, 5, 6 또는 7개의 피크를 갖는 실로신의 1:1 타르트레이트 염의 결정형을 특징으로 한다.

[0014] 관련 양상에서, 본 발명은 X-선 분말 회절법에 의한 측정 시에 6.7±0.5, 12.6±0.5, 13.4±0.5, 14.7±0.5, 15.8±0.5, 16.2±0.5, 17.2±0.5, 18.8±0.5, 19.9±0.5, 20.8±0.5, 21.8±0.5, 22.5±0.5, 23.4±0.5, 23.7±0.5, 24.7±0.5, 25.5±0.5, 26.5±0.5, 27.0±0.5, 28.5±0.5, 및 29.4±0.5 (TAR 패턴 1)로부터 선택된 회절각 2Θ(°)에서 적어도 4, 5, 6 또는 7개의 피크를 갖는 실로신의 1:1 타르트레이트 염의 결정형을 특징으로 한다.

[0015] 추가 양상에서, 본 발명은 X-선 분말 회절법에 의한 측정 시에 9.7±0.5, 11.2±0.5, 12.3±0.5, 13.8±0.5, 15.9±0.5, 16.4±0.5, 19.4±0.5, 20.0±0.5, 21.3±0.5, 22.6±0.5, 23.3±0.5, 23.5±0.5, 23.8±0.5, 24.5±0.5, 24.7±0.5, 25.0±0.5, 28.0±0.5, 28.3±0.5, 29.0±0.5, 및 29.4±0.5 (SUC 패턴 3)로부터 선택된 회절각 2Θ(°)에서 적어도 4, 5, 6 또는 7개의 피크를 갖는 실로신의 2:1 숙시네이트 염의 결정형을 특징으로 한다.

[0016] 관련 양상에서, 본 발명은 X-선 분말 회절법에 의한 측정 시에 9.4±0.5, 10.9±0.5, 12.3±0.5, 13.3±0.5, 14.5±0.5, 15.3±0.5, 16.3±0.5, 16.4±0.5, 18.2±0.5, 18.9±0.5, 19.3±0.5, 19.7±0.5, 20.0±0.5, 20.8±0.5, 21.3±0.5, 21.9±0.5, 22.6±0.5, 22.9±0.5, 23.8±0.5, 24.1±0.5, 24.9±0.5, 25.6±0.5, 26.0±0.5, 26.3±0.5, 26.5±0.5, 26.9±0.5, 27.5±0.5, 및 28.5±0.5 (BEN 패턴 1)로부터 선택된 회절각 2Θ(°)에서 적어도 4, 5, 6 또는 7개의 피크를 갖는 실로신의 1:1 벤조에이트 염의 결정형을 특징으로 한다.

[0017] 관련 양상에서, 본 발명은 본 발명의 결정형 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 특징으로 한다. 상기 약학적으로 허용 가능한 부형제는 본원에 기재된 임의의 약학적으로 허용 가능한 부형제일 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 약학적 조성물 중 어느 하나는 약학적 조성물을 광에 대한 노출로부터 차폐하는 용기, 예컨대 앰버 유리병 (amber glass bottle) 또는 주변광 불투과성 용기 (ambient light impermeable container)에 저장된다.

[0018] 관련 양상에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체에서 질병 또는 병태를 치료하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 본 발명의 실로신 염을 질병 또는 병태를 치료하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 상기 질병 또는 병태는 신경계 손상, 신경퇴행성 질환, 염증 질환, 만성 통증 또는 심리적 병태일 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 질병 또는 병태는 염증 병태 (예: 폐 염증, 신경염증, 류마티스성 관절염, 죽상동맥경화증, 건선, 제II형 당뇨병, 염증성 장 질환, 크론병, 다발성 경화증 및/또는 패혈증)이다. 특정 구체예에서, 상기 염증 병태는 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD) 또는 알츠하이머병이다. 특정 구체예에서, 상기 질병 또는 병태는 신경계 손상 (예: 뇌졸중, 외상성 뇌 손상 또는 척수 손상)이다. 일부 구체예에서, 상기 질병 또는 병태는 만성 통증 (예: 수술후 통증, 긴장성 두통, 만성 요통, 섬유근육통, 신장병증, 다발성 경화증, 대상포진, 복합부위 통증 증후군, 두부 통증 또는 좌골신경통으로 인한 통증)이다. 특정 구체예에서, 상기 만성 통증 병태는 삼차 자율 신경성 두통 (trigeminal autonomic cephalalgias) (예: 간헐적 및 만성적 군발 두통 (cluster headache: CH), 간헐적 및 만성적 발작성 반두증 (paroxysmal hemicrania: PH), 및 결막 충혈 및 눈물을 동반한 단기간 지속되는 편측성 신경통형 두통 발작 (short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing: SUNCT))으로부터 기인한다. 일부 구체예에서, 상기 삼차 자율 신경성 두통은 간헐적 또는 만성적 CH이다. 특정 구체예에서, 상기 병태는 심리적 병태 (예: 우울증, 불안, 중독, 외상후 스트레스 장애, 섭식 장애 또는 강박 행동)이다. 특정 구체예에서, 상기 심리적 병태는 우울 또는 불안이다.

[0019] **정의**

[0020] 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해, 다수의 용어가 하기 및 개시내용 전반에 걸쳐 정의된다. 달리 정의하지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에서 용어는 본 발명의 특정 구체예를 설명하기 위해 사용되지만, 이들의 사용은 청구범위에 명시된 경우를 제외하고, 본 발명을 제한하지 않는다.

[0021] 용어 "a", "an" 및 "the"는 단일 엔티티 (entity) 만을 지칭하려는 것이 아니며, 예시를 위해 사용될 수 있는 특정 예의 일반적인 부류를 포함한다.

[0022] 본원에서 사용된, 용어 "약"은 기재되는 값의 10% 이상 또는 이하인 값을 지칭한다.

[0023] 용어 "투여" 또는 "투여하는"은 대상체에게 화합물 또는 약학적 조성물의 투여량을 제공하는 방법을 지칭한다.

[0024] 본원에서 사용된, 용어 "약학적으로 유효한 양", "치료적으로 유효한 양" 등이 치료용 조성물과 관련하여 사용되는 경우, 이는 포유동물 예를 들어 인간을 포함하는 대상체에게 투여 시에 유익하거나 또는 목적하는 결과 예컨대 임상 결과에 영향을 미치는데 충분한 양을 지칭한다. 예를 들어, 본원에 기재된 우울증 치료와 관련하여, 이들 용어는 조성물을 투여하지 않고 수득된 반응과 비교하여 치료 반응을 달성하기에 충분한 조성물의 양을 지칭한다. 이러한 양에 해당하는 본원에 기재된 주어진 조성물의 양은 주어진 약제, 약학적 제제, 투여 경로, 질병 또는 장애의 타입, 대상체의 아이덴티티 (identity) (예: 연령, 성별, 체중) 또는 치료받는 숙주 등과 같은 다양한 요인에 따라 달라질 수 있다. 본 개시내용의 조성물의 "유효량", "약리학적으로 유효한 양" 등은 또한 대조군과 비교하여 대상체에서 유익하거나 또는 목적하는 결과를 초래하는 양을 포함한다.

[0025] 본원에서 사용된, 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 치료 목적을 위한 화합물 또는 약학적 조성물의 투여를 지칭한다. "장애를 치료" 또는 "치료적 치료"를 위한 사용은 이미 질병을 앓고 있는 환자에게 질병 또는 이의 하나 이상의 증상을 개선하기 위해 치료를 투여하여 환자의 상태를 개선하는 (예: 염증의 하나 이상의 증상을 감소시키는) 것을 지칭한다. 용어 "치료적 (therapeutic)"은 특정 염증 과정의 유해한 임상적 영향 (즉,

염증의 증상이 아닌, 염증의 결과)을 완화시키는 효과를 포함한다. 본 발명의 방법은 1차 예방 조치로서, 즉 병태를 예방하거나 또는 병태가 발생할 위험을 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 예방은 병태 또는 장애가 완전히 발생하지 않았지만 상기 병태에 취약하거나 또는 발병 위험이 높은 환자의 예방적 치료를 지칭한다. 따라서, 청구범위 및 구체예에서, 본 발명의 방법은 치료 또는 예방 목적으로 사용될 수 있다.

[0026] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 하기 상세한 설명, 실시예, 도면 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0027] 하기 도면은 본 명세서의 일부를 형성하고, 본 발명의 특정 양상을 추가로 설명하기 위해 포함된다. 본 발명은 본원에 제시된 특정 구체예의 상세한 설명과 함께 이들 도면들 중 하나 이상을 참조하여 더 잘 이해될 수 있다.

도 1은 SUC 패턴 1, SUC 패턴 2 또는 SUC 패턴 3을 갖는 숙신산 실로신 염의 XRPD 패턴을 보여준다.

도 2는 TAR 패턴 1 또는 TAR 패턴 2를 갖는 L-타르타르산 실로신 염의 XRPD 패턴을 보여준다.

도 3은 NAP 패턴 1 또는 NAP 패턴 2를 갖는 1,5-나프탈렌디설폰산 실로신 염의 XRPD 패턴을 보여준다.

도 4는 SUC 패턴 4 (하부 스캔)를 갖는 실로신 숙시네이트의 XRPD 패턴을 보여준다.

도 5는 SUC 패턴 5 (하부 스캔)를 갖는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 7일간의 정적 저장 (static storage) 후에 실로신 숙시네이트의 XRPD 패턴을 보여준다.

도 6은 실로신 타르트레이트 결정 고체로부터 TAR 패턴 1의 XRPD를 보여준다.

도 7은 실로신 1,5-나프탈렌디설포네이트 (하부 스캔)로부터 NAP 패턴 1의 XRPD 패턴을 보여준다.

도 8은 실로신 벤조에이트 결정 고체로부터 BEN 패턴 1의 XRPD를 보여준다.

도 9는 실로신 타르트레이트 (하부 스캔)로부터 TAR 패턴 3의 XRPD 패턴을 보여준다.

도 10은 40℃ 및 75% 상대 습도에서 정적 저장 후에 실로신 타르트레이트 (하부 스캔)로부터 TAR 패턴 4의 XRPD 패턴을 보여준다.

도 11은 실로신 숙시네이트 결정 고체로부터 SUC 패턴 3의 XRPD를 보여준다.

도 12는 TAR 패턴 2 (하부 스캔)를 갖는 실로신 염으로부터 시드 물질 (seed material)을 사용하여 제조된 TAR 패턴 3을 갖는 실로신 타르트레이트의 XRPD를 보여준다.

도 13은 식염수 용액 중에 용출시킨 후에 남아있는 결정 고체로부터 유리 염기 실로신 패턴 1의 XRPD를 보여준다.

도 14는 식염수 용액 중에 용출시킨 후에 남아있는 결정 고체로부터 NAP 패턴 1의 XRPD를 보여준다.

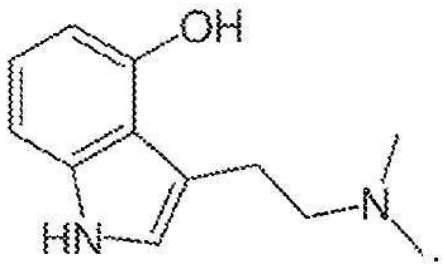
도 15는 식염수 용액 중에 용출시킨 후에 남아있는 결정 고체로부터 BEN 패턴 1의 XRPD를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] **발명의 상세한 설명**

[0029] 특성이 개선된 실로신 염을 확인하기 위해, 24개의 서로 다른 반대이온 및 3개의 서로 다른 용매 시스템을 사용하여 염 스크린 (salt screen)을 수행하였다. 신규한 XRPD 패턴을 가진 결정 물질은 반대이온들 중 13개를 사용한 실험으로부터 단리되었고, 이들의 특성을 평가하였다. 최적의 특성을 가진 바람직한 염을 확인한 후에, 이러한 염들의 다형 스크리닝 (polymorph screening)을 수행하였다.

[0030] 실로신은 하기 구조는 갖는다:



[0031]

[0032] 실로시빈 (psilocybin)은 실로신에 대한 포스페이트 프로드러그이며, 대상체에게 투여되는 경우, 실로시빈은 대사되어 실로신을 형성한다. 실로시빈은 효소적 탈인산화 반응을 거쳐 포스페이트기를 손실하고 실로신의 하이드록시기를 나타낸다. 실로시빈은 포스페이트 및 아민이 서로 이온화되는 쯔비터 이온 (zwitterion)으로 존재한다. 쯔비터 이온의 존재는 실로시빈의 용해도를 제한하고, 또한 생리학적으로 허용 가능한 조건에서 존재할 수 있는 대체 산과 염을 제조하는 능력을 감소시킨다. 포스페이트기를 제거하면 실로시빈으로 제조할 수 없는 실로신의 디메틸아민의 대체 산 염 형태 (acid salt forms)를 형성할 수 있다. 비-이온화 형태 (non-ionized form)로 존재할 수 있기 때문에, 실로신은 실로시빈에 비해 훨씬 더 지용성이므로, 혈액 뇌 장벽을 보다 효과적으로 통과하여 반응을 유도할 수 있다. 실로신은 기분, 성적 행동, 공격성, 충동성, 인지 기능, 식욕, 통증, 수면, 기억 및 다른 행동을 조절하는데 중요한 역할을 하는 5-HT2A 수용체에 대한 친화도가 높고 이를 활성화할 수 있다. 결과적으로, 실로신은 내인성 신경전달물질인 세로토닌의 작용을 모방하는 5-HT2A 수용체에 영향을 미친다. 본 개시내용은 심리적 병태 또는 신경계 손상을 갖는 환자의 치료와 같은 요법에 유용한 실로신의 새로운 안정하고 가용성인 염 형태에 대한 방법을 제공한다.

[0033] **치료 방법**

[0034] 본 개시내용은 심리적 병태, 신경계 손상, 통증, 두부 통증 (예: 두통), 염증 병태 및 불안을 치료하는데 유용한 실로신 염 형태를 제공한다.

[0035] *심리적 병태*

[0036] 본 발명의 실로신 염 형태는 심리적 병태를 치료하는데 사용될 수 있다. 상기 심리적 병태는 본원에 기재된 임의의 심리적 병태일 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 심리적 병태는 우울증, 불안, 중독, 외상후 스트레스 장애 (PTSD), 섭식 장애 또는 강박 행동이다. 일부 구체예에서, 상기 심리적 병태는 우울증일 수 있다. 또한, 상기 심리적 병태는 불안일 수 있다. 상기 불안은 완화 치료 (palliative care)를 받고 있거나 또는 호스피스 프로그램 (hospice program)에 등록한 대상체가 경험할 수 있다. 특정 구체예에서, 불안을 경험하고 있는 대상체는 과다각성 (hypervigilance), 피로, 사고 비약 (racing thoughts), 과민성, 과도한 걱정 및/또는 두려움과 같은 증상을 갖는다.

[0037] 심리적 병태로 진단된 대상체는 신체 검사를 기반으로 의사, 임상의 또는 치료사가 대상체의 증상을 평가하여 진단할 수 있다. 예를 들어, 혈액 검사는 우울증 진단에서 소정의 바이오마커 예컨대 호르몬, 칼슘, 비타민 D, 전해질 및 철분의 혈중 농도 수준을 평가하는데 사용될 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, 가능한 우울증 병태가 있는 환자의 경우, 우울증 진단을 돕기 위해 의사, 임상의 또는 치료사가 우울증 스크리닝 테스트를 수행할 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 심인성 통증 병태 (psychosomatic pain conditions)를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 심인성 통증 병태는 섬유근육통, 만성 피로, 편두통 또는 요통일 수 있다.

[0038] *신경계 손상*

[0039] 본 발명의 실로신 염 형태는 신경계 손상을 치료하는데 사용될 수 있다. 상기 신경계 손상은 임의의 신경계 손상일 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 신경계 손상은 뇌졸중, 외상성 뇌 손상 또는 척수 손상이다. 본원에 기재된 신경계 손상을 치료하는 방법은 급성 염증을 감소시킬 수 있다. 특정 구체예에서, 해마 과다활동 (hippocampal hyperactivity)이 감소된다. 특정 구체예에서, 본 발명의 방법은 필요에 따라 실로신 염을 통증, 염증 및/또는 신경계 손상과 관련된 다른 증상에 투여함으로써, 신경계 손상, 예를 들어 뇌졸중, 외상성 뇌 손상 및 척수 손상을 치료하는데 사용된다.

[0040] *신경퇴행성 병태*

[0041] 본 발명의 실로신 염 형태는 신경퇴형성 병태를 치료하는데 사용될 수 있다. 치료할 신경퇴행성 병태는 무엇보다도 알츠하이머병, 헌팅턴병 또는 파킨슨병일 수 있다.

[0042] *염증 병태*

[0043] 본 발명의 실로신 염 형태는 염증 병태를 치료하는데 사용될 수 있다. 치료할 염증 병태는 폐 염증 (예: 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD)), 신경염증 (예: 알츠하이머병과 관련된 염증), 만성 염증, 류마티스성 관절염, 죽상동맥경화증, 건선, 제II형 당뇨병, 염증성 장 질환, 크론병, 다발성 경화증 및/또는 패혈증일 수 있다.

[0044] *만성 통증*

[0045] 본 발명의 실로신 염 형태는 만성 통증과 관련된 병태를 치료하는데 사용될 수 있다. 상기 만성 통증은 수술후 통증, 긴장성 두통, 만성 요통, 섬유근육통, 신장병증, 다발성 경화증, 대상포진, 복합 부위 통증 증후군, 두부 통증 (cephalic pain) 또는 좌골신경통으로 인해 발생할 수 있다. 상기 만성 통증은 수술로 인해 발생할 수 있다. 상기 만성 통증은 또한 신장병증, 다발성 경화증, 대상 포진 또는 복합 부위 통증 증후군과 같은 특정 질병 또는 병태와 관련된 통증일 수 있다. 본원에서 사용된, 두부 통증과 관련된 장애 또는 병태는 그의 증상 중 하나로서 두부/머리 통증 (예: 두통)을 갖는 장애 또는 병태이다. 이러한 장애 또는 병태의 예로는 삼차 자율 신경성 두통 예컨대 간헐적 및 만성적 군발 두통 (CH), 간헐적 및 만성적 발작성 반두증 (PH), 및 결막 충혈 및 눈물을 동반한 단기간 지속되는 편측성 신경통형 두통 발작 (SUNCT)을 포함한다. 본 발명에 따라 치료될 수 있는 장애 또는 병태의 다른 예로는 혈관성 두통 (예: 편두통), 긴장성 두통, 물질 (예: 트립탄 예컨대 수마트립탄, 벤조디아제핀 예컨대 알프라졸람, 진통제 예컨대 이부프로펜, 맥각 (ergots) 예컨대 에르고타민, 오피오이드 예컨대 모르핀, 기분전환 약물 (recreational drugs) 예컨대 카페인, 니코틴, 알코올, 및 에스트로겐을 포함하는 호르몬 대체 요법)의 사용 또는 이의 금단과 관련된 두통을 포함한다. 두부 통증과 관련된 장애 또는 병태의 추가적인 예로는 구조적 병변과 관련되지 않은 기타 두통, 비혈관성 두개내 장애와 관련된 두통, 비-두부 감염과 관련된 두통, 대사 장애와 관련된 두통, 두개골, 목, 눈, 코, 부비강, 치아, 입 또는 기타 안면 또는 두개골 구조의 장애와 관련된 두통, 신경간 통증 (nerve trunk pain) 및 구심로차단 통증 (deafferentation pain)을 포함한다.

[0046] **조성물**

[0047] 본 발명은 본 발명의 실로신 염 형태 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 특징으로 한다. 약학적으로 허용 가능한 부형제의 예는 제형으로 사용 가능한 조성물을 달성하기 위한 생체적합성 비히클, 아쥬반트, 첨가제 및 희석제를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 다른 부형제의 예로는 콜로이드성 실리콘 옥사이드, 마그네슘 스테아레이트, 셀룰로스, 소듐 라우릴 설페이트, 및 D&C Yellow # 10을 포함한다.

[0048] 본 발명의 약학적 조성물은 목적하는 특정 제형에 적합한 하나 이상의 용매, 희석제 또는 다른 액체 비히클, 분산 또는 현탁 조제, 표면 활성제, 등장화제, 증점 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제 및 활택제를 포함할 수 있다. Remington's Pharmaceutical Sciences, Eighteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990)은 약학적 조성물을 제제화하는데 사용되는 다양한 부형제 및 이의 제조를 위한 알려진 기술을 개시한다. 임의의 기존의 부형제 매질이 임의의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 생성하거나 또는 그렇지 않으면 약학적 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호작용함으로써 본 발명의 화합물에 적합하지 않은 경우를 제외하고, 이의 사용은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다. 약학적으로 허용 가능한 부형제로서 역할을 할 수 있는 물질의 일부 예로는 당 (sugars) 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 이의 유도체 예컨대 소듐 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말 트라가칸트 (powdered tragacanth); 맥아; 젤라틴; 탈크; 부형제 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일 예컨대 땅콩유, 면실유; 홍화유, 참깨유; 올리브유; 옥수수유 및 대두유; 글리콜 예컨대 프로필렌 글리콜; 에스테르 예컨대 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; 아가 (agar); 천연 및 합성 인지질, 예컨대 대두 및 달걀 노른자 인지질, 레시틴, 수소화 대두 레시틴, 디미리스토일 레시틴, 디팔미토일 레시틴, 디스테아로일 레시틴, 디올레오일 레시틴, 수산화 레시틴, 리소포스파티딜콜린, 카디올리핀, 스핑고미엘린, 포스파티딜콜린, 포스파티딜 에탄올아민, 디아스테아로일 포스파티딜에탄올아민 (DSPE) 및 이의 페길화 에스테르 (pegylated esters), 예컨대 DSPE-PEG750 및 DSPE-PEG2000, 포스파티드산, 포스파티딜 글리세롤 및 포스파티딜 세린; 및 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린 및 설폰산 치환된 사이클로덱스트린 (예: CAPTISOL™)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 바람직한 상업적 등급의 레시틴은 상표명 Phosal® 또는 Phospholipon®로 이용

가능한 것을 포함하고, Phosal 53 MCT, Phosal 50 PG, Phosal 75 SA, Phospholipon 90H, Phospholipon 90G 및 Phospholipon 90 NG를 포함하고; 대두-포스파티딜콜린 (SoyPC) 및 DSPE-PEG2000이 특히 바람직하며; 완충제 예컨대 마그네슘 하이드록시드 및 알루미늄 하이드록시드; 알긴산; 무-발열원 수 (pyrogen-free water); 등장성 식염수; 링거 용액; 5% 덱스트로스 용액 및 전술한 수용액과의 조합물; 에틸 알코올 및 포스페이트 완충 용액 뿐만 아니라, 다른 무-독성 적합성 활택제 예컨대 소듐 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트, 및 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 풍미제 및 향미 제제, 보존제 및 항산화제가 제제 제조자 (formulator)의 판단에 따라 조성물에 존재할 수 있다.

[0049] 본원에 기재된 임의의 형태의 전술한 조성물은 본원에 기재된 질병 또는 병태를 치료하는데 사용될 수 있다. 유효량은 치료 대상체에게 치료 효과를 부여하는데 필요한 활성 화합물/활성제의 양을 지칭한다. 유효량은 치료되는 질병의 타입, 투여 경로, 부형제 사용 및 다른 치료제와의 병용-사용 가능성에 따라 당업자가 인식하는 바와 같이 다양할 것이다.

[0050] 본 발명의 약학적 조성물은 비경구, 경구, 비강, 직장, 국소 또는 협측으로 투여될 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "비경구 (parenteral)"는 피하, 피부내, 정맥내, 근육내, 관절내, 동맥내, 활액막내 (intrasynovial), 흉골내 (intrasternal), 경막내 (intrathecal), 병변내 또는 두개내 주사 (injection) 뿐만 아니라 임의의 적합한 주입 기술 (infusion technique)을 지칭한다.

[0051] 본 발명의 방법 및 조성물에 사용하기 위해, 약학적으로 허용 가능한 실로신 염은 정맥내 주입을 위해 제제화된 임의의 적합한 담체 물질에 임의의 적절한 양으로 함유될 수 있으며, 일반적으로 조성물의 총 중량의 0.01 내지 95 중량%의 양으로 존재한다. 특정 구체예에서, 상기 약학적으로 허용 가능한 실로신 염은 조성물의 총 중량의 0.01-5 중량%의 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 약학적으로 허용 가능한 실로신 염을 포함하는 정맥내 주입에 적합한 수용액은 식염수 용액으로 제제화될 수 있다. 주입 제제는 의약품 제제 분야의 당업자에게 잘 알려져 있다. 제제는 Remington: The Science and Practice of Pharmacy (23rd ed.), ed. A.R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000 and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York)에서 찾을 수 있다. 주입 사용을 위한 조성물은 단위 제형 (unit dosage forms) (예: 단일-용량 앰플), 또는 다회 용량을 함유하고 적절한 보존제가 첨가될 수 있는 바이알 (vials)로 제공될 수 있다. 정맥내 주입에 적합한 약학적으로 허용 가능한 실로신 염의 용액은 pH가 약 3 내지 약 9 (예: 3±1, 4±1, 5±1, 6±1, 7±1, 8±1, 및 9±1)일 수 있다. 또한, 정맥내 주입에 적합한 약학적으로 허용 가능한 실로신 염의 용액은 약학적으로 허용 가능한 실로신 염의 농도가 약 0.1 mg/mL 내지 약 50 mg/mL (예: 0.1±0.1 mg/mL, 0.2±0.1 mg/mL, 0.3±0.1 mg/mL, 0.4±0.1 mg/mL, 0.5±0.5 mg/mL, 1±0.5 mg/mL, 2±1 mg/mL, 3±1 mg/mL, 4±1 mg/mL, 5±1 mg/mL, 6±1 mg/mL, 7±1 mg/mL, 8±1 mg/mL, 9±1 mg/mL, 10±1 mg/mL, 11±1 mg/mL, 12±1 mg/mL, 13±1 mg/mL, 14±1 mg/mL, 15±1 mg/mL, 16±1 mg/mL, 17±1 mg/mL, 18±1 mg/mL, 19±1 mg/mL, 25±5 mg/mL, 30±5 mg/mL, 35±5 mg/mL, 40±5 mg/mL, 45±5 mg/mL, 및 50±5 mg/mL)일 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 수용액은 본원에 기재된 실로신의 약학적으로 허용 가능한 염들 중 어느 하나를 약 1 mg/mL 내지 약 15 mg/mL (예: 1±1 mg/mL, 2±1 mg/mL, 3±1 mg/mL, 4±1 mg/mL, 5±1 mg/mL, 6±1 mg/mL, 7±1 mg/mL, 8±1 mg/mL, 9±1 mg/mL, 10±1 mg/mL, 11±1 mg/mL, 12±1 mg/mL, 13±1 mg/mL, 14±1 mg/mL, 및 15±1 mg/mL)로 갖는다. 특정 구체예에서, 상기 수용액은 본원에 기재된 실로신의 약학적으로 허용 가능한 염들 중 어느 하나를 약 0.1 mg/mL 내지 약 1 mg/mL (예: 0.1±0.1 mg/mL, 0.2±0.1 mg/mL, 0.3±0.1 mg/mL, 0.4±0.1 mg/mL, 0.5±0.1 mg/mL, 0.6±0.1 mg/mL, 0.7±0.1 mg/mL, 0.8±0.1 mg/mL, 0.9±0.1 mg/mL, 및 1±0.1 mg/mL)로 갖는다.

[0052] 멸균 주사용 조성물은 무-독성 비경구로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중의 용액 또는 현탁액일 수 있다. 이러한 용액은 1,3-부탄디올, 만니톨, 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 또한, 고정 오일 (fixed oils)은 통상적으로 용매 또는 현탁 매질 (예: 합성 모노- 또는 디글리세리드)로 사용된다. 지방산 예컨대 올레산 및 이의 글리세리드 유도체 (이에 한정되지 않음)가 주사제의 제조에 유용하며, 천연 약학적으로 허용 가능한 오일, 예컨대 올리브유 또는 피마자유, 또는 이의 폴리옥시에틸화 버전 (이에 한정되지 않음)도 유용하다. 이러한 오일 용액 또는 현탁액은 또한 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예컨대 카복시메틸 셀룰로스 또는 유사한 분산화제를 함유할 수 있지만 이에 한정되지 않는다. 약학적으로 허용 가능한 고체, 액체 또는 다른 제형의 제조에 통상적으로 사용되는, 다른 통상적으로 사용되는 계면활성제 예컨대 Tweens 또는 Spans (이에 한정되지 않음) 또는 다른 유사한 유화제 또는 생체이용 가능한 증진제가 또한 제제화 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0053] 경구 투여용 조성물은 캡슐, 정제, 에멀젼 및 수성 현탁액, 분산액 및 용액을 포함하는 임의의 경구로 허용 가능한 제형일 수 있다. 정제의 경우, 통상적으로 사용되는 부형제는 락토스 및 옥수수 전분을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 활택제 예컨대 마그네슘 스테아레이트 (이에 한정되지 않음)가 또한 전형적으로 부가된다. 캡슐 형태의 경구 투여를 위해, 유용한 희석제는 락토스 및 건조 옥수수 전분을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 수성 현탁액 또는 에멀젼을 경구로 투여하는 경우, 활성 성분은 유화제 또는 현탁화제와 조합된 오일상에 현탁되거나 또는 용해될 수 있다. 목적하는 경우, 특정 감미제, 풍미제 또는 착색제가 부가될 수 있다.

[0054] 상기 기재된 임의의 형태의 전술한 조성물은 광 불투과성 용기 (light impenetrable container)에 저장될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 조성물은 앰버 병에 함유될 수 있다.

[0055] **실시예**

[0056] 하기 실시예는 본원에 청구된 방법 및 화합물이 수행되고, 제조되고, 평가되는 방법에 대한 완전한 개시 및 설명을 당업자에게 제공하기 위해 제시되며, 본 발명의 순수한 예시인 것으로 의도되고, 본 발명자가 그들의 발명으로 간주하는 범위를 제한하지 않는 것으로 의도된다.

[0057] **실시예 1. 염 스크린 (Salt Screens)**

[0058] 3가지 용매 시스템에서, 용해된 실로신을 24개의 유기산 및 무기산과 개별적으로 조합하였고, 표 1을 참조한다.

표 1

[0059] **실로신 염 스크린에 사용된 산의 목록**

#	산	#	산
1	브롬화 수소산	13	시트르산
2	염산	14	L-말산
3	1-5-나프탈렌 디설폰산	15	D-글루콘산, 수중 50%
4	황산	16	벤조산
5	p-톨루엔 설폰산	17	숙신산
6	메탄 설폰산	18	아세트산
7	옥살산	19	니코틴산
8	말레산	20	프로피온산
9	인산	21	파모산
10	케토글루타르산	22	아디프산
11	L-타르타르산	23	올레산
12	푸마르산	24	살리실산

[0060] 일부 조합은 냉각 또는 카운터 용매 (counter solvent) 부가 후에도 고체 생성물을 제공하지 못하였다. 다른 조합은 X-선 분말 회절 (X-Ray Powder Diffraction: XPRD)에 의해 분석된 결정을 생성하였다. XRPD 디프랙토그램 (diffractograms)은 Ge 모노크로메이터 (monochromator)가 장착된 θ-2θ 고니오미터 (goniometer) 및 Cu Kα 방사선 (λ=1.54° A, 40 kV, 40 mA)을 사용하는 Bruker D8 회절계 (diffractometer)에서 수집하였다. 입사 광선은 2.0 mm 발산 슬릿 (divergence slit)을 통과한 다음에 0.2 mm 산란 방지 슬릿 (anti-scatter slit) 및 나이프 에지 (knife edge)를 통과한다. 회절된 광선은 2.5° Soller 슬릿이 있는 8.0 mm 수신 슬릿을 통과한 다음에 Lynxeye 검출기를 통과한다. 데이터 수집 및 분석에 사용된 소프트웨어는 각각 Diffrac Plus XRD Commander 및 Diffrac Plus EVA이었다. 샘플은 입수된 분말을 사용하여 평판 표본 (flat plate specimens)으로 주변 조건에서 실행하였다. 평편한 표면을 부드럽게 누르거나 또는 절단 공동 (cut cavity)에 패킹하여 연마된 제로-배경 (510) 실리콘 웨이퍼에서 샘플을 제조하였다. 상기 샘플은 그의 자체 평면에서 회전되었다. 표준 데이터 수집 방법의 세부 사항은 하기와 같다: (i) 각도 범위 (angular range): 2 내지 42° 2θ; (ii) 스텝 크기 (step size): 0.05° 2θ; 및 (iii) 수집 시간 (collection time): 0.5 초/단계 (총 수집 시간: 6.40분).

[0061] 신규한 XRPD 패턴을 가진 결정 물질을 13개의 반대이온을 사용한 실험으로부터 단리하였고, 이들의 특성을 평가하였다. 실로신 아세테이트 (ACE) 패턴 2, 실로신 아디페이트 (ADI) 패턴 1, ADI 패턴 2, 실로신 푸마레이트 (FUM) 패턴 1, FUM 패턴 2, 실로신 1,5-나프탈렌디설포네이트 (NAP 패턴 2), 실로신 옥살레이트 (OX) 패턴 1, OX 패턴 2, 실로신 포스포네이트 (PHO) 패턴 1, PHO 패턴 2, 실로신 프로피오네이트 (PRO) 패턴 1, 실로신 숙시네이트 (SUC) 패턴 1, SUC 패턴 2, 실로신 살리실레이트 (SAL) 패턴 1, SAL 패턴 2는 40℃/75% 상대 습도에서 7일 동안 저장한 후에 새로운 XRPD 패턴으로 전환되거나 또는 부분적으로 전환되는 것으로 나타났으며, 이는 이

러한 염 형태들이 안정하지 않음을 나타낸다. 이러한 이유로, 이러한 패턴들은 무시하였다. 실로신 파모에이트 (PAM) 패턴 1에 대한 열 데이터 (thermal data)는 TGA에서 큰 질량 손실 및 DSC에서 다수의 흡열 이벤트를 나타내었고, 이를 이후 복용하는 것은 바람직하지 않은 것으로 나타났다. 제한된 수의 조합이 고체 생성물을 제공하였으며, 이는 안정성 (HPLC), 결정화도 (XRPD), 반대이온 화학량론 (NMR) 및 다형 형태 및 안정성 (XRPD)에 대해 추가로 평가하였다. 이러한 스크리닝으로부터, 3개의 실로신/산 조합물 만이 스케일업 및 보다 상세한 평가에 가치가 있는 것으로 간주되었다.

[0062] 다양한 실로신 염의 스크린은 아세톤, 2-메틸테트라하이드로푸란 및 에탄올:H_2O (9:1)에서 완료하여 22개의 결정형을 생성하였고, 이는 X-선 분말 회절 (XRPD), 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC), ^{1}H-NMR, 열중량 분석/시차 주사 열량계 (TGA/DSC)를 사용하여 특성화하고, 또한 40℃ 및 75% 상대 습도에서 7일 동안 정적 저장 후에 XRPD 및 HPLC를 사용하여 평가하였으며, 그 결과는 표 2에 요약되어 있다. 40℃ 및 75% 상대 습도에서 저장한 샘플은 샘플 번호 뒤에 40-75라는 숫자로 표시하였다. 고체 상태 안정성, 결정화 시에 순도 향상, 최소 다형 형태, 수화물, 알코올레이트 또는 용매 함입의 결여 뿐만 아니라 생리 식염수 중 염의 용해도가 가장 바람직한 염 형태의 선택을 위한 주요 파라미터로 확인되었고; 이와 같이, 용해도 데이터를 수집할 수 있도록 7개의 염들에 대한 소규모 실험을 수행하였고, 실시예 2를 참조한다.

[0063] 실온에서 적절한 용매 시스템에서 실로신 유리 염기의 용액에, 용액 또는 고체로서 적절한 반대이온을 부가하여 염 스크린을 수행하였다. 그 다음에 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 5℃로 냉각하고 5℃에서 밤새 교반하였다. 이 시점에서 고체가 단리되는 경우, 여과를 통해 분리하였다. 이 시점에서 용액 또는 검이 단리되는 경우, 필요에 따라 추가의 0.5 몰당량의 반대이온의 부가, 5 내지 25℃ 사이의 온도 사이클링, 및/또는 안티용매 (antisolvent)의 부가에 의해 추가 처리를 수행하였다.

표 2

[0064] **실로신 염의 단리된 고체의 특성**

샘플	XRPD	HPLC	^{1}H-NMR	열 (TGA/DSC)	정적 저장 40℃/75% RH
실로신 숙시네이트	SUC 패턴 1 (도 1)	99.5%	0.5 몰당량의 숙시네이트, 즉, 디카복실레이트. 0.16 몰당량의 아세톤.	40-85℃에서 0.8% 질량 손실. 6.6% 질량 손실에 해당하는 85-115℃의 제2 질량 손실 이벤트. 이러한 이벤트는 93.8℃ (26 J/g)에서 시작되는 DSC에서 흡열과 동시에 발생한다. 크고 샤프한 흡열이 183.5℃ (125 J/g)에서 발생하고, 7.4%의 질량 손실은 0.16 몰당량의 아세톤 및 0.65 몰당량의 물일 수 있다.	*XRPD* - SUC 패턴 3 *HPLC* - 99.3%
실로신 아세테이트	ACE 패턴 1	98.5%	스펙트럼이 좋지 않음 (샘플이 충분하지 않음). 약 1 몰당량의 아세트산. 약 0.3 몰당량의 아세톤. 6.51 ppm에서 추가 피크.	샘플이 충분하지 않음	*XRPD* - ACE 패턴 1 + 추가 피크 (소량의 샘플). *HPLC* - 75.2%
실로신 포스페이트	PHO 패턴 1 (결정성이 좋지 않음)	96.9%	구조와 일치. 0.17 몰당량의 2-MeTHF.	45-200℃에서 10.8%의 점진적인 질량 손실. DSC는 74.7℃ (2 J/g)에서 시작되고 105-140℃ (32 J/g)에서 브로드한 이벤트인 다수의 흡열을 포함한다. 인공물과 유사한 100℃ 및 206℃에서 두 개의 샤프한 흡열이 있다. (작은 샘플 크기) 10.8% 질량 손실 = 0.17 몰당량의 2-MeTHF 및 1.22 몰당량의 물	*XRPD* - PHO 패턴 2 (가능한 바람직한 배향) *HPLC* - 93.9%
실로신 타르트레이트	TAR 패턴 1 (도 2)	98.5%	1.07 몰당량의 타르트레이트. 0.17 몰당량의 2-MeTHF 및 아마도 0.09 몰당량의 THF	30-95℃에서 0.6% 질량 손실. 95-160℃에서 추가로 4.4%가 손실되고, DSC에서 161.9℃ (90 J/g)에 시작되는 흡열이 뒤따른다. 5.0% 질량 손실은 0.17 몰당량의 2-MeTHF 및 0.06 몰당량의 THF의 손실일 수 있다.	*XRPD* - TAR 패턴 1 *HPLC* - 96.3%

실로신 1,5-나프탈렌 디설포네이트	NAP 패턴 2 (도 3)	99.4%	구조와 일치함 (하나의 실로신 CH_2 신호가 아마도 물 피크와 중복될 수 있음). 0.5 몰당량의 반대이온. 0.73 몰당량의 에탄올.	25-75℃에서 0.8% 질량 손실 및 75-110℃에서 7.1% 질량 손실에 해당하는 제2 이벤트. DSC에서 흡열, 개시 82.4℃ (73 J/g). 흡열 개시 124.3℃ (17 J/g). 작고 브로드한 흡열, 개시 197.1℃ (2 J/g). 마지막으로, 252.7℃ (72 J/g)에서 시작되는 크고 샤프한 흡열이 있음. 7.9% 질량 손실은 0.73 몰당량의 에탄올 및 0.48 몰당량의 물의 손실일 수 있다.	*XRPD* - NAP 패턴 1 (도 3) *HPLC* - 99.2%
실로신 타르트레이트	TAR 패턴 2 (도 2, 상단으로부터 제2 스캔)	97.9%	구조와 일치함. 1.1 몰당량의 타르트레이트. 0.03 몰당량의 에탄올	40-95℃에서 4.1%의 질량 손실은 DSC에서 브로드한 흡열을 동반하며, 41.2℃ (85 J/g)에서 시작된다. 125.6℃ (9 J/g)에서 작은 흡열이 있고, 165.9℃ (72 J/g)에서 크고 샤프한 흡열이 있다. 4.1% 질량 손실은 0.84 몰당량의 물의 손실일 수 있다.	*XRPD* - TAR 패턴 2 (도 2) *HPLC* - 98.0%
실로신 옥살레이트	OX 패턴 1	96.8%	IC에 의해 0.3 몰당량의 아세톤. 0.1 몰당량의 THF. 0.7 몰당량의 옥살레이트	샘플이 충분하지 않음	*XRPD*- OX 패턴 3 *HPLC*- 94.4%
실로신 옥살레이트	OX 패턴 2	95.5%	IC에 의해 0.26 몰당량의 2-MeTHF. 0.95 몰당량의 옥살레이트.	두 이벤트에 걸쳐 8.4%의 질량 손실. 2-MeTHF 및 물이 손실될 수 있다. DSC에서 다수의 이벤트.	*XRPD*- OX 패턴 3 + 추가 피크 *HPLC*- 97.1%
실로신 타르트레이트	TAR 패턴 1 + TAR 패턴 2	96.4%	1.1 몰당량의 타르트레이트. 0.03 몰당량의 에탄올	실온과 170℃ 사이에서 1.2%의 질량 손실. 작은 흡열 125℃ (2 J/g). 샤프한 흡열 시작 150℃	*XRPD*- TAR 패턴 1+TAR 패턴 2 *HPLC*- 97.0%
실로신 푸마레이트	FUM 패턴 1	98.9%	0.5 몰당량의 푸마레이트. 0.26 몰당량의 아세톤	100 내지 140℃에서 8.3% 질량 손실, 흡열 개시 119.9℃ (69 J/g).	*XRPD*- FUM 패턴 3 *HPLC*- 99.3%
실로신 푸마레이트	FUM 패턴 1	98.3%	0.5 몰당량의 푸마레이트. 0.52 몰당량의 2-MeTHF.	80-165℃에서 13.2% 질량 손실 (2-MeTHF 손실일 수 있음)	*XRPD*- FUM 패턴 4 *HPLC*- 98.3%
실로신 벤조에이트	BEN 패턴 1	98.8%	1 몰당량의 벤조에이트. 0.03 몰당량의 아세톤	1.0%의 질량 손실 125-180℃. 작은 흡열, 개시 126.4℃ (9 J/g).	*XRPD*- BEN 패턴 1 *HPLC*- 99.0%
실로신 숙시네이트	SUC 패턴 2 (도 1)	98.7%	0.5 몰당량의 숙시네이트 (디카복실레이트). 0.46 몰당량의 2-MeTHF.	두 이벤트들에 걸쳐 13.7%의 질량 손실. DSC에서 다수의 이벤트	*XRPD*- SUC 패턴 3 *HPLC*- 98.8%
실로신 프로피오네이트	PRO 패턴 1	99.4%	1 몰당량의 프로피오네이트	샘플이 충분하지 않음	*XRPD*- PRO 패턴 1 + 매우 작은 양의 PRO 패턴 3 *HPLC*- 99.4%
실로신 파모에이트	PAM 패턴 1	99.2%	1 몰당량의 파모에이트. 2.5 몰당량의 DMSO	25-140℃에서 15.8%의 질량 손실. 150-260℃에서 17.8%의 질량 손실. 모두 DSC에서 관련된 흡열을 가짐.	*XRPD*- PAM 패턴 1 *HPLC*- 99.6%

실로신 아디페이트	ADI 패턴 1	98.6%	0.55 몰당량의 아디페이트. 0.32 몰당량의 THF. 0.07 몰당량의 아세톤	70-125℃에서 4.5%의 질량 손실. 145-180℃에서 4.7%의 질량 손실.약 215℃에서 분해 개시. DSC에서 다수의 흡열 이벤트.	*XRPD*- ADI 패턴 1 + 추가 피크. *HPLC*- 98.4%
실로신 아디페이트	ADI 패턴 2	98.1%	0.54 몰당량의 아디페이트. 0.27 몰당량의 2-MeTHF. 0.17 몰당량의 THF.	THF 및 2-MeTHF로 인한 10.1%의 질량 손실. DSC에서 다수의 흡열 이벤트.	*XRPD*- ADI 패턴 3 *HPLC*- 98.1%
실로신 살리실레이트	SAL 패턴 1	98.9%	1 몰당량의 살리실산. 0.01 몰당량의 아세톤.	110-185℃에서 1.5%의 질량 손실로 분해로 이어진다. DSC는 3개의 흡열을 포함한다. 124.4℃, 153.7℃ 및 178.5℃에서 개시되고, 각각 27 J/g, 24 J/g 및 64 J/g의 에너지를 갖는다.	*XRPD*- SAL 패턴 1 +추가 피크 (21.5°) *HPLC*- 99.1%
실로신 살리실레이트	SAL 패턴 2	99.4%	0.87 몰당량의 살리실레이트.	분해될 때까지 질량 손실 없음	*XRPD*- SAL 패턴 2 + 추가 피크 21.5° *HPLC*- 99.8%
실로신 1,5-나프탈렌디설포네이트	NAP 패턴 1 (도 3)	97.2%	구조와 일치함. 0.6 몰당량의 반대이온	총 2.4%의 질량 손실, 0.5 몰당량의 물. DSC에서 다수의 흡열 이벤트.	*XRPD*- NAP 패턴 1 *HPLC*- 97.2%
실로신 아세테이트	ACE 패턴 2	98.8%	1 몰당량의 아세테이트	샘플이 충분하지 않음	*XRPD*- ACE 패턴 3 *HPLC*- 83.4%

[0065] 실로신 벤조에이트, 실로신 숙시네이트 및 실로신 타르트레이트 염은 모두 이들의 무수 형태로 조사하였다.

[0066] BEN 패턴 1을 갖는 실로신 벤조에이트 염은 3가지 형태들 중 가장 낮은 용해도 및 고유 용출율 (intrinsic dissolution rate: IDR)를 나타내었지만, 여전히 유의미하고 약학적으로 일관성이 있었다. BEN 패턴 1을 갖는 실로신 벤조에이트 염은 또한 유리 염기 형태에 비해 용해도 및 IDR이 실질적으로 증가하였다. BEN 패턴 1을 갖는 실로신 벤조에이트는 안정한 것으로 나타났고, 다형을 나타내지 않았으며, 비-흡습성 (non-hygroscopic)이었다 (표 3).

[0067] SUC 패턴 3을 갖는 실로신 숙시네이트 염은 가장 높은 IDR 뿐만 아니라 높은 용해도를 가졌다. 이러한 형태는 반염 (hemi-salt)이었고, 정적 저장에 안정적이었다. 상기 물질은 흡습성이지만 (0-90% RH 사이에서 2.1% 가역적 질량 변화), 이는 형태가 변경되지 않는 것으로 보이며, 대부분의 수분 흡수는 80% 및 90% RH 사이에서 발생하였다.

[0068] TAR 패턴 1을 갖는 실로신 타르트레이트 염은 약간의 잔류 용매를 포함하였으며, 이는 40 ℃/75% RH에서 저장하여 제거되었다. 이는 높은 용해도 및 두 번째로 가장 높은 IDR을 가졌다. 이는 25 ℃/97%에서 저장 시에 TAR 패턴 3으로 전환되었다.

[0069] 실로신 염의 특성 요약이 표 4에 제공된다.

표 3

[0070] **경시적으로 실로신 염의 안정성**

정적 저장 40 ℃/75% RH	**합성됨**	**1주**	**3주**
TAR 패턴 1	97.2%	96.6%	96.6%
SUC 패턴 3	99.3%	98.8%	96.2% (물질은 갈색임)
BEN 패턴 1	99.3%	99.3%	99.3%

정적 저장 25 ℃/97% RH	합성됨	1주	3주
TAR 패턴 1	97.2%	96.7% (TAR 패턴 3으로 형태 변경)	95.9% (TAR 패턴 3으로 형태 변경)
SUC 패턴 3	99.3%	98.7%	91.7% (물질은 갈색임)
BEN 패턴 1	99.3%	99.3%	99.3%

표 4

[0071] **실로신 염의 특성화 요약**

특성화	TAR 패턴 1	SUC 패턴 3	BEN 패턴 1
다형	4개의 관찰된 패턴	5개의 관찰된 패턴	1개의 관찰된 패턴
식염수 중 용해도	64 mg/mL	>27 mg/mL	5.0 mg/mL
IDR (mg/min/cm2) [유리형 = 0.09]	6.9	12.4	0.4
^{1}H-NMR	1 몰당량의 타르트레이트. 0.1 몰당량의 잔류 2-MeTHF 및 약 0.02의 THF	0.5 몰당량의 숙시네이트. <0.01 몰당량의 아세톤	1 몰당량의 벤조에이트. 0.07 몰당량의 2-MeTHF 및 0.015 몰당량의 IPA
열 데이터	110-165℃ 사이에서 2.4%의 질량 손실은 물질의 용융 시에 포획된 용매의 손실로 인한 것이며, 165℃ 이후에 분해가 시작된다. (2-MeTHF의 0.1 몰당량 = 2.4% 질량 손실). 큰 용융 흡열, 개시 162.3℃ (103 J/g)	분해될 때까지 질량 손실이 없음. 크고 샤프한 흡열. 186.9℃ (123 J/)에서 개시	200℃로부터 출발하여 분해될 때까지 질량 손실 없음. DSC는 238.4℃ (178 J/g)에서 시작하는 하나의 큰 흡열을 함유하며, HSM 데이터를 기반으로 용융 가능성이 있음
GVS	히스테리시스 (hysteresis) 없이 0-90% RH 사이에서 가역적 1.4% 질량 변화. 약간 흡습성	히스테리시스 없이 0-90% RH 사이에서 가역적 2.1% 질량 변화. 0 내지 80% RH 사이에서 1.0% 질량 변화	0-90% RH 사이에서 가역적 0.25% 질량 변화. 비-흡습성
HPLC 순도	97.2%	99.3%	99.3%
정적 저장	25℃, 97% RH에서 TAR 패턴 3으로 전환됨. 25℃/ 97% RH에서 순도가 약간 떨어짐.	형태는 안정하다. HPLC는 3주 후에, 특히 25℃/97% RH에서 순도가 상당히 떨어짐	형태는 안정하다. 순도가 떨어지지 않음
추가 코멘트	잔류 용매는 40℃, 75% RH에서 저장하여 제거할 수 있으며, 약간의 물도 흡수된다.		초기 분석에서 DSC에서 보이는 작은 흡열은 더이상 존재하지 않는다.

[0072] **실시예 2. 용해도 평가를 위한 100 mg 스케일업**

[0073] 표 5에 나타낸 바와 같이 각 표적 고체를 수득한 소규모 스크린으로부터 절차를 조정하고, XRPD, ^{1}H-NMR 및 HPLC를 사용하여 특성화하였다. 사용된 용매는 사용하기 전 적어도 30분 동안 N_2로 퍼징하였다. 수득된 고체를 실온의 진공오븐에서 2시간 동안 건조하였다.

[0074] 실로신 살리실레이트는 4 mL 바이알에 있는 100 mg의 실로신 유리 염기를 25℃에서 30부피의 아세톤과 조합하여 제조하였다. 이 용액에, 1.1 몰당량의 살리실산 (THF 중 1M)을 부가하였다. 결정화는 상기 용액을 0.25℃/분의 속도로 5℃로 냉각하고, 5℃를 2시간 동안 유지하고, 이때 0.5 몰당량의 살리실산을 추가로 부가하여 수행하였다. 결정화 용액을 추가로 10시간 동안 5℃에서 유지한 후에, 10 부피의 헵탄을 투명한 용액에 부가하고, 추가 24시간 동안 교반을 계속하였다. 프릿 필터 카트리지 (fritted filter cartridge)를 사용하여 양압 (positive pressure)으로 백색 현탁액을 단리하여, 수율 86.38 mg을 수득하였다.

[0075] 실로신 숙시네이트는 4 mL 바이알에 있는 100 mg의 실로신 유리 염기를 25℃에서 30부피의 아세톤과 조합하여 제조하였다. 이 용액에, 1.1 몰당량의 숙신산 (메탄올 중 1M)을 부가하였다. 결정화는 상기 용액을 0.25℃/분의 속도로 5℃로 냉각하고, 이 온도를 12시간 동안 유지하여 수행하였다. 프릿 필터 카트리지를 사용하여 양압으로 백색 현탁액을 단리하여, 수율 89.96 mg을 수득하였다.

[0076] 실로신 타르트레이트는 4 mL 바이알에 있는 100 mg의 실로신 유리 염기를 25℃에서 30부피의 2-메틸테트라하이드로푸란과 조합하여 제조하였다. 이 용액에, 1.1 몰당량의 L-타르타르산 (THF 중 1M)을 부가하였다. 결정화는 상기 용액을 0.25℃/분의 속도로 5℃로 냉각하고, 이 온도를 12시간 동안 유지하여 수행하였다. 프릿 필터 카트리지를 사용하여 양압으로 황백색 현탁액을 단리하여, 수율 160.30 mg을 수득하였다.

[0077] 실로신 1,5-나프탈렌디설포네이트는 4 mL 바이알에 있는 100 mg의 실로신 유리 염기를 25℃에서 30부피의 2-메틸테트라하이드로푸란과 조합하여 제조하였다. 이 용액에, 1.1 몰당량의 1,5-나프탈렌디설폰산 (THF 중 1M)을 부가하였다. 결정화는 상기 용액을 0.25℃/분의 속도로 5℃로 냉각하고, 이 온도를 12시간 동안 유지하여 수행하였다. 프릿 필터 카트리지를 사용하여 양압으로 백색 현탁액을 단리하여, 수율 154.37 mg을 수득하였다.

[0078] 실로신 살리실레이트는 4 mL 바이알에 있는 100 mg의 실로신 유리 염기를 25℃에서 30부피의 2-메틸테트라하이드로푸란과 조합하여 제조하였다. 이 용액에, 1.1 몰당량의 살리실산 (THF 중 1M)을 부가하였다. 결정화는 상기 용액을 0.25℃/분의 속도로 5℃로 냉각하여 수행하였고, 그 후에 결정화가 발생하여 추가로 살리실산을 부가하지 않았다. 상기 결정화는 5℃에서 12시간 동안 추가로 유지하였다. 프릿 필터 카트리지를 사용하여 양압으로 백색 현탁액을 단리하여, 수율 101.99 mg을 수득하였다.

[0079] 실로신 벤조에이트는 20 mL 바이알에 있는 100 mg의 실로신 유리 염기를 25℃에서 30부피의 2-메틸하이드로푸란과 조합하여 제조하였다. 이 용액에, 1.1 몰당량의 벤조산 (이소프로필 알코올 중 0.5M)을 부가하였다. 그 다음에 결정화는 상기 용액을 0.25℃/분의 속도로 5℃로 냉각하고, 이 온도를 12시간 동안 유지하여 수행하였다. 프릿 필터 카트리지를 사용하여 양압으로 백색 현탁액을 단리하여, 수율 135.81 mg을 수득하였다.

[0080] 실로신 타르트레이트는 20 mL 바이알에 있는 100 mg의 실로신 유리 염기를 25℃에서 40부피의 EtOH:물 (9:1)과 조합하여 제조하였다. 이 용액에, 1.1 몰당량의 L-타르타르산 (테트라하이드로푸란 중 1M)을 부가하였다. 결정화는 상기 용액을 0.25℃/분의 속도로 5℃로 냉각하고, 이 온도를 12시간 동안 유지하여 수행하였다. 프릿 필터 카트리지를 사용하여 양압으로 백색 현탁액을 단리하여, 수율 103.67 mg을 수득하였다.

[0081] 실로신 염산염은 20 mL 바이알에 있는 100 mg의 실로신 유리 염기를 25℃에서 40부피의 아세토니트릴과 조합하여 제조하였다. 이 용액에, 1.1 몰당량의 염산염 (테트라하이드로푸란 중 1M)을 부가하였다. 결정화는 상기 용액을 0.25℃/분의 속도로 5℃로 냉각하고, 이때 10 부피의 메틸 tert-부틸 에테르를 부가하고, 반응을 5℃에서 추가 12시간 동안 교반하여 수행하였다. 바이알 벽에 소량의 갈색 물질만이 존재하였으므로 추가로 5부피의 메틸 tert-부틸 에테르를 부가하고, 결정화 용액을 5℃에서 72시간 동안 교반하였다. 황백색 물질이 바이알-용매 계면에서 결정화되었고, 녹오프 (knocked off) 후에, 프릿 필터 카트리지를 사용하여 양압으로 단리하여, 수율 32.51 mg을 수득하였다.

[0082] 25 부피의 메틸 tert-부틸 에테르, 소량의 시드 물질 (seed material) 및 0.55 몰당량의 염산염 (테트라하이드로푸란 중 1M)을 부가하고 5℃에서 72시간 동안 교반하여 밝은 황갈색 물질의 제2 수확물 (crop)을 수득하였고, 수율 20-30 mg을 수득하였다. 그 결과는 표 6에 요약하였다.

표 5

[0083] **100 mg 스케일업 후에 실로신 염의 염 특성화**

염	표적	XRPD	^{1}H-NMR	HPLC 순도
실로신 살리실레이트	SAL 패턴 1	SAL 패턴 1***	구조와 일치. 1 몰당량의 살리실산. 0.02 몰당량의 아세톤	99.2%
실로신 숙시네이트	SUC 패턴 1	SUC 패턴 4** (도 4)	구조와 일치. 0.5 몰당량의 숙시네이트. 0.41 몰당량의 아세톤	99.1%
실로신 타르트레이트	TAR 패턴 1	TAR 패턴 1*** (도 6)	구조와 일치. 1 몰당량의 L-타르트레이트. 0.04 몰당량의 2-MeTHF	96.7%

실로신 1,5-나프탈렌 디설포네이트	NAP 패턴 1	NAP 패턴 1*** (도 7)	구조와 일치. 0.7 몰당량의 반대이온. 0.12 몰당량의 2-MeTHF.	97.4%
실로신 살리실레이트	SAL 패턴 2	SAL 패턴 1*	구조와 일치. 1 몰당량의 살리실산.	99.0%
실로신 벤조에이트	BEN 패턴 1	BEN 패턴 1*** (도 8)	구조와 일치. 1 몰당량의 벤조산. 각각 0.07 및 0.02 몰당량의 2-MeTHF 및 IPA	99.4%
실로신 타르트레이트	TAR 패턴 2	TAR 패턴 3** (도 9)	구조와 일치. 1 몰당량의 타르트레이트. 0.03 몰당량의 에탄올	98.3%

[0084] * 이전에 특성화된 형태

[0085] ** 특성화되지 않은 형태

[0086] *** 결정화된 표적 형태

표 6

[0087] **실로신 염 고체의 특성화**

	실로신 숙시네이트	**실로신 타르트레이트**
XRPD	SUC 패턴 4 (도 4)	TAR 패턴 3 (도 9)
HPLC	99.1%	98.3%
^{1}H-NMR	구조와 일치. 0.5 몰당량의 숙시네이트. 0.61 몰당량의 아세톤	구조와 일치. 1 몰당량의 타르트레이트. 0.03 몰당량의 에탄올
열 (TGA/DSC)	2개의 이벤트에 걸쳐 8.9% 질량 손실. (8.9% = 0.61 몰당량의 아세톤). DSC는 각각 89.3 ℃ (26 J/g) 및 112.7℃ (56 J/g)에서 시작되는 질량 손실 이벤트와 관련된 2개의 흡열을 포함한다. 분해가 시작된 후에 181.3℃ (81 J/g)에서 시작되는 제3 큰 샤프한 흡열이 존재한다.	56.6℃ (106 J/g)에서 시작하는, DSC에서 브로드한 흡열과 관련이 있는 4.4 wt.%의 질량 손실 (0.91 몰당량의 물). 큰 샤프한 흡열, 개시 168.0℃ (125 J/g).
정적 저장 40℃/ 75% RH	XRPD - SUC 패턴 5 (도 5) HPLC - 99.4%	XRPD - TAR 패턴 4 (도 10) HPLC - 99.3%

[0088] 용해도 평가를 위해 100 mg 스케일업에서 제2 시도를 수행하였고; 그 결과는 표 7 및 8에 요약하였다. 이러한 시도들은 제1 시도에서 표적 형태를 제공하지 않았기 때문에 수행하였다 (표 5). 실로신 숙시네이트는 20 mL 바이알에서 25℃에서 30부피의 아세톤에 용해된 100 mg의 실로신 유리 염기를 사용하여 제조하였다. 이 용액에, 1.1 몰당량의 숙신산 (THF 중 1M)을 부가하였다. 그 다음에 결정화 용액을 0.25℃/분의 속도로 5℃로 냉각시켜서 백색 현탁액을 수득하였다. 이 현탁액에, 추가의 0.55 몰당량의 숙신산을 부가하였다. 상기 현탁액을 5℃에서 12시간 동안 교반하였다. 수득된 백색 현탁액을 프릿 필터 카트리지를 사용하여 양압으로 단리하여, 수율 65.8 mg을 수득하였다.

[0089] 실로신 살리실레이트는 20 mL 바이알에서 25℃에서 30 부피의 2-MeTHF에 용해된 100 mg의 실로신 유리 염기를 부가하여 제조하였다. 이 용액에, 1.1 몰당량의 살리실산 (THF 중 1M)을 부가하였다. 그 다음에 결정화 용액을 0.25℃/분의 속도로 5℃까지 냉각시켰다. 23℃에서, 결정화가 시작되어 흐릿하게 보였고, 약 2 mg의 시드 물질을 부가하였다. 진한 백색 현탁액으로의 탈과포화 (desupersaturation)를 관찰하였다. 5℃에서, 추가의 0.55 몰당량의 살리실산을 부가하고, 결정화 용액을 5℃에서 12시간 동안 유지하였다. 백색 현탁액을 프릿 필터 카트리지를 사용하여 양압으로 단리하여, 수율 90.35 mg을 수득하였다.

[0090] 실로신 타르트레이트는 20 mL 바이알에서 25℃에서 40 부피의 EtOH:물 (9:1)에 용해된 100 mg의 실로신 유리 염기를 부가하여 제조하였다. 이 용액에, 1.1 몰당량의 L-타르타르산 (THF 중 1M)을 부가하였다. 약 2 mg의 시드 물질을 부가하여, 약한 탈과포화 상태를 유지하였다. 결정화 용액을 0.25℃/분의 속도로 5℃까지 냉각시키고 이 온도에서 12시간 동안 유지하였다. 백색 현탁액을 프릿 필터 카트리지를 사용하여 양압으로 단리하여, 수율

107.18 mg을 수득하였다.

표 7

[0091] 100 mg 스케일업 제2 시도 후에 실로신 염의 특성화

	표적	XRPD	^{1}H-NMR	HPLC 순도
실로신 숙시네이트	SUC 패턴 1	SUC 패턴 3** (또한 SUC 패턴 1 및 패턴 2의 정적 저장으로부터 수득됨)	구조와 일치. 0.5 몰당량의 숙시네이트. 미량의 아세톤	99.4%
실로신 살리실레이트	SAL 패턴 2	SAL 패턴 1*	구조와 일치. 1 몰당량의 살리실레이트. 미량의 THF 및 2-MeTHF.	98.9%
실로신 타르트레이트	TAR 패턴 2	TAR 패턴 3* (도 12)	구조와 일치. 1 몰당량의 타르트레이트. 미량의 에탄올.	98.4%

[0092] * 이전에 특성화된 형태

[0093] ** 특성화되지 않은 형태

표 8

[0094] 100 mg 스케일업 제2 시도 후에 단리된 고체의 특성화

	실로신 숙시네이트
XRPD	SUC 패턴 3 (도 11)
HPLC	99.4%
^{1}H-NMR	구조와 일치. 0.5 몰당량의 숙시네이트. 미량의 아세톤
열 (TGA/DSC)	190℃에서 분해될 때까지 질량 손실이 없다. 샤프한 흡열, 개시 187.2℃ (125 J/g). 이러한 흡열은 약간 더 낮은 온도에서 다른 3개의 숙시네이트 패턴 (2개의 용매화물 및 1개의 수화물)에 대한 DSC 데이터에 존재하며, 다른 숙시네이트 형태가 이 형태로 탈수되고 있음을 시사한다. 이는 SUC 패턴 1 및 P2에서 SUC 패턴 3으로의 정적 저장 전환에 의해 추가로 지원된다.

[0095] **실시예 3. 식염수 중 실로신 염의 용해도**

[0096] 실로신 유리 염기 10 mg/mL의 최대 예상 농도를 위해, 충분한 양의 샘플을 0.5 mL의 매질에 현탁하였다. 생성된 현탁액을 25℃ 및 750 rpm에서 5시간 동안 진탕하였다. 평형화 후에, 외관을 기록하고, 포화 용액의 pH를 측정하였다. 그 다음에 샘플을 13,400 rpm에서 2분 동안 원심분리한 후에, 버퍼로 적절하게 희석하였다.

[0097] 약 0.15 mg/mL의 표준 용액을 참조하여 HPLC로 정량 (quantitation)을 수행하였다. 다양한 부피의 표준, 희석 및 비희석된 샘플 용액들을 주입하였다. 용해도는 표준 주입에서 주요 피크와 동일한 체류 시간에서 발견된 피크의 적분에 의해 결정된 피크 면적을 사용하여 계산하였다.

[0098] 완전히 용해되지 않은 샘플로부터의 고체 잔류물을 XRPD로 분석하여 이들의 형태가 변경되었는지 여부를 평가하였다. 각 샘플의 외관, 5시간 후의 pH, 임의의 잔류물의 XRPD, 용해도 및 평균 용해도를 각 염에 대해 평가하고, 표 9 및 10에 요약하였다.

표 9

[0099] 식염수 중 실로신 및 실로신 염의 용해도 요약

샘플	형태	5시간에서 외관	5시간에서 pH	잔류물의 XRPD	용해도 (mg/mL)	평균 용해도 (mg/mL)
실로신 유리 염기	유리형 패턴 1	회색 현탁액	9.8	유리형 패턴 1 (도 13)	0.78	0.76
실로신 유리 염기		회색 현탁액	9.9		0.74	

실로신 살리실레이트	SAL 패턴 1	회색 현탁액	4.2	SAL 패턴 1	6.0	5.8
실로신 살리실레이트		회색/청색 현탁액	4.2		5.5	
실로신 타르트레이트	TAR 패턴 1	투명한 용액	3.4	--	>10	>10
실로신 타르트레이트		투명한 용액	3.4		>10	
실로신 1,5-나프탈렌 디설포네이트	NAP 패턴 1	회색/녹색 현탁액	2.0	NAP 패턴 1 (도 14)	7.0	7.1
실로신 1,5-나프탈렌 디설포네이트		회색/녹색 현탁액	2.0		7.1	
실로신 벤조에이트	BEN 패턴 1	회색 현탁액	6.8	BEN 패턴 1 (도 15)	5.0	5.0
실로신 벤조에이트		회색 현탁액	6.9		4.9	
실로신 타르트레이트	TAR 패턴 3	투명한 용액	3.4	--	>10	>10
실로신 타르트레이트		투명한 용액	3.4		>10	
실로신 염산염	HCl 패턴 1	투명한 용액	6.0	--	>10	>10
실로신 염산염		투명한 용액	6.1		>10	
실로신 숙시네이트	SUC 패턴 3	투명한 용액	6.5	--	>10	>10
실로신 숙시네이트		투명한 용액	6.4		>10	

표 10

[0100] **식염수 중 실로신 및 실로신 염의 용해도 요약 업데이트**

샘플	형태	매질	5시간에서 외관	5시간에서 pH	용해도 (mg/mL)	평균 용해도 (mg/mL)
실로신 유리 염기	유리형 실로신	식염수	회색 현탁액	9.8	0.78	0.76
실로신 유리 염기			회색 현탁액	9.9	0.74	
실로신 살리실레이트	SAL 패턴 1		회색 현탁액	4.2	6.0	5.8
실로신 살리실레이트			회색/청색 현탁액	4.2	5.5	
실로신 타르트레이트	TAR 패턴 1		미세 현탁액- 거의 투명함	3.5	62	64
실로신 타르트레이트			미세 현탁액- 거의 투명함	3.5	65	
실로신 1,5-나프탈렌 디설포네이트	NAP 패턴 1		회색/청색 현탁액	2.0	7.0	7.1
실로신 1,5-나프탈렌 디설포네이트			회색/청색 현탁액	2.0	7.1	
실로신 벤조에이트	BEN 패턴 1		회색 현탁액	6.8	5.0	5.0
실로신 벤조에이트			회색 현탁액	6.9	4.9	
실로신 타르트레이트	TAR 패턴 3		투명한 용액	3.5	32	약 35
실로신 타르트레이트			투명한 용액	3.5	33	
실로신 염산염	HCl 패턴 1		미세 현탁액- 거의 투명함	4.0	36	약 36
실로신 염산염			미세 현탁액- 거의 투명함	5.4	35	
실로신 숙시네이트	SUC 패턴 3		투명한 용액	6.4	>28	>27
실로신 숙시네이트			투명한 용액	6.5	>25	

[0101] 실로신 타르트레이트의 경우 아세톤으로부터 TAR 패턴 1을 수득하였다. ^{1}H-NMR 분광법은 TAR 패턴 1이 모노-L-타르트레이트 염임을 시사한다. 상기 형태는 40 ℃/ 75% RH에서 저장할 때 안정적이었다. 식염수 중 용해도는 >10 mg/mL이다. TAR 패턴 1의 형성으로 인한 실로신의 순도 상승은 스케일업 염 형태들 중 가장 낮다.

[0102] 실로신 숙시네이트의 경우 총 1.65 몰당량의 숙신산을 사용하여, 아세톤으로부터 SUC 패턴 3을 수득하였다. 그러나, ^{1}H-NMR 분광법으로부터, 고체 형태는 숙시네이트 0.5 몰당량 만을 함유한다. 열 데이터는 상기 형태가 무수임을 시사한다. SUC 패턴 1 및 SUC 패턴 2는 모두 상승된 온도 및 습도 정적 저장 조건에서 SUC 패턴 3으로

전환되는 것으로 관찰되었으며, DSC 데이터에서 관찰된 상승된 온도에서 SUC 패턴 3으로의 전환 가능성도 관찰되었고, 이는 약 185℃에서 3가지 형태 모두에 공통적인 흡열에 의해 입증된다. SUC 패턴 3의 용해도는 식염수 중 >10 mg/mL인 것으로 나타났다.

[0103] 높은 용해도 (> 10 mg/mL)를 보였지만 TAR 패턴 3 및 HCl 패턴 1은 40℃/75% RH에서 저장 시에 안정하지 않았으므로, 이후 복용하는 것은 권장하지 않는다. SAL 패턴 1, NAP 패턴 1 및 BEN 패턴 1 모두는 유리형(freeform)과 비교하여 용해도가 상당히 증가하지만, 다른 염 형태보다 용해도가 더 낮다. 이들은 모두 높은 온도 및 습도에서 안정하며, 우수한 HPLC 순도 상승을 보인다.

[0104] SAL 패턴 1 및 BEN 패턴 1은 무수물인 반면에, NAP 패턴 1은 반수화물 (hemihydrate)일 가능성이 높다. 이러한 스크린을 통해 단 하나의 벤조에이트 염 고체 형태를 확인하였다 (NAP의 경우 2개, SAL의 경우 2개).

[0105] 실로신 타르트레이트 유래의 TAR 패턴 1 (도 6), 실로신 숙시네이트 유래의 SUC 패턴 3 (도 11) 및 실로신 벤조에이트 유래의 BEN 패턴 1 (도 8)에 대해 XRPD로부터 관찰된 피크를 표 11에 요약하였다.

표 11

[0106] **XRPD 피크의 요약**

실로신 타르트레이트: TAR 패턴 1		**실로신 숙시네이트: SUC 패턴 3**		**실로신 벤조에이트: BEN 패턴 1**	
각/° 2Θ	세기/ %	각/° 2Θ	세기 %	각/° 2Θ	세기/ %
6.7	8.8	9.7	7.1	9.4	17.0
12.6	7.9	11.2	4.7	10.9	4.9
13.4	15.9	12.3	3.7	12.3	24.7
14.7	25.0	13.8	16.9	13.3	5.6
15.8	13.1	15.9	57.4	14.5	54.3
16.2	10.5	16.4	49.6	15.3	3.4
17.2	100.0	19.4	8.9	16.3	82.7
18.8	50.5	20.0	9.0	16.4	37.8
19.9	52.0	21.3	10.0	18.2	100.0
20.8	20.1	22.6	3.5	18.9	71.1
21.8	49.1	23.3	5.3	19.3	46.1
22.5	66.6	23.5	8.0	19.7	40.7
23.4	28.0	23.8	22.1	20.0	7.9
23.7	26.0	24.5	100.0	20.8	5.0
24.7	34.6	24.7	22.1	21.3	16.7
25.5	25.1	25.0	9.0	21.9	4.9
26.5	26.0	28.0	7.7	22.6	42.2
27.0	16.9	28.3	3.4	22.9	45.3
27.4	11.6	29.0	8.7	23.8	14.2
28.5	23.0	29.4	4.1	24.1	8.2
29.4	20.9			24.9	29.3
				25.6	11.4
				26.0	74.3
				26.3	19.2
				26.5	9.8
				26.9	5.6
				27.5	14.7
				28.5	17.6

[0107] **실시예 4 실로신 염의 광안정성**

[0108] 수 중 0.2 mg/mL의 유리 염기의 용액, 및 실로신 타르트레이트, 실로신 벤조에이트 및 실로신 숙시네이트를 포함하는 고체 실로신 염 물질의 약 3 mm 깊이에서 광안정성 실험 (photostability experiments)을 수행하였다. 용출 전에, 상기 물을 질소로 30분 동안 퍼징하여 산화적 분해를 방지하였다. 각 샘플에 대해 이중 바이알들을 준비하였고, 하나는 광에 노출시키고, 다른 하나는 대조군으로 사용하였고, 실험 기간 동안 호일로 감쌌다. 상

기 광안정성 테스트는 Atlas Suntest CPS+를 사용하여 수행하였다. 상기 샘플을 500 W/m^2 (300-800 nm)의 진주광 수준 (iridescence level)에서 마이애미 일광 (Miami sunlight)의 1주에 해당하는 총 노출 시간 6.9시간 동안 노출시켰다. 유리 염기 실로신 염, 실로신 타르트레이트 염, 실로신 숙시네이트 염 및 실로신 벤조에이트 염에 대한 노출 전 및 후에 관찰을 수행하였다 (표 12). 순도 분석 (purity analysis)은 유리 염기 0.2 mg/mL에서 모든 샘플에 대해 노출 후에 OpenLab 소프트웨어가 포함된 Agilent 1260 series HPLC를 사용하여 수행하였다. 노출 전 및 후에 고체 실로신 염 샘플에 대해 X-선 분말 회절을 수행하였다.

[0109] 광 노출 후에 고체 샘플의 순도 및 안정성은 노출 전과 비교할 때 변경되지 않았다. 또한 상기 XRPD 분석으로 모든 샘플은 광안정성 실험 후에 결정형이 변경되지 않았음을 발견하였다.

[0110] 실로신 벤조에이트 염, 실로신 타르트레이트 염 및 실로신 숙시네이트 염을 용액에 용해시킨 후 테스트한 경우, 이들 모두는 유리 염기 실로신과 비교하여 광의 존재하에 더 큰 안정성을 나타내었다. 상기 실로신 염 용액은 광에 노출 시에 색이 변하는 것을 관찰하였다. 또한, 노출 후에 용액 중 유리 염기의 순도는 HPLC에 의해 34.1%인 반면에, 염 형태는 광 노출 후에 HPLC에 의해 순도 > 75%를 유지하였다. 용액 중 L-타르타르산 염 형태는 노출 후에 HPLC에 의해 순도 93.2%를 갖는 가장 광-안정한 용액 중 실로신 염이었다. 용액으로서 광 안정성과 관련하여 타르타르산 염이 가장 우수한 성능을 보였고, 실로신 벤조에이트 및 실로신 숙시네이트는 유리 염기보다 우수한 성능을 보였다.

[0111] **실시예 5. 실로신 염의 강제 분해**

[0112] 산화적 분해에 대한 실로신 염 및 유리 염기 실로신의 안정성을 평가하기 위한 테스트를 형성하였다. 실로신 염의 강제 분해 (forced degradation)는 각 염 형태의 산화적 안정성을 테스트하기 위해 0.3% H_2O_2에서 수행하였다. 적절한 부피의 0.3% H_2O_2를 앰버 바이알에 있는 실로신 염의 사전 칭량된 샘플에 부가하여 실로신 (유리 염기 등가물) 최대 농도인 0.2 mg/mL를 제공하였다. 상기 샘플을 25℃에서 저장하였고, 각 샘플의 순도는 0, 1, 6 및 24시간에 평가하였다 (표 12). 순도 분석은 OpenLab 소프트웨어가 포함된 Agilent 1260 series HPLC를 사용하여 수행하였다.

표 12

[0113] **H_2O_2로 실로신 염의 강제 분해에 대한 순도 분석**

샘플 Id	형태	용매	물 - 순도 (%)				T 0 및 T 24 간의 차이 (%)
			T = 0 Hr	T = 1 Hr	T= 6 Hr	T = 24 Hr	
ALB-1969-16	유리 염기	0.3% H_2O_2	95.0	88.3	73.4	N/A*	-
DR-1968-73-01	L-타르타르산	0.3% H_2O_2	95.8	95.3	75.6	31.0	64.8
DR-1968-73-02	숙신산	0.3% H_2O_2	98.8	98.6	96.3	84.0	14.8
DR-1968-78-01	벤조산	0.3% H_2O_2	99.0	98.6	98.5	85.1	13.9

[0114] 0.3% (v/v) H_2O_2에서, 실로신 염 형태에 대한 분해율 (rate of degradation)은 유리 염기 실로신과 비교하여 느려졌다. 테스트한 3가지 실로신 염들 중에서, L-타르타르산 염은 숙신산 및 벤조산 염보다 더 빠르게 분해되었다. 산화 조건에 6시간 노출시킨 후에, 상기 벤조에이트 염은 산화적 분해에 대해 가장 높은 안정성을 나타내었다.

[0115] 이들 데이터는 실로신 벤조에이트 및 실로신 숙시네이트 염이 우수한 저장-수명 안정성 및 산화적 분해에 대한 저항성을 가진 약학적 조성물을 제조하는데 바람직한 염 형태임을 시사한다.

[0116] **다른 구체예**

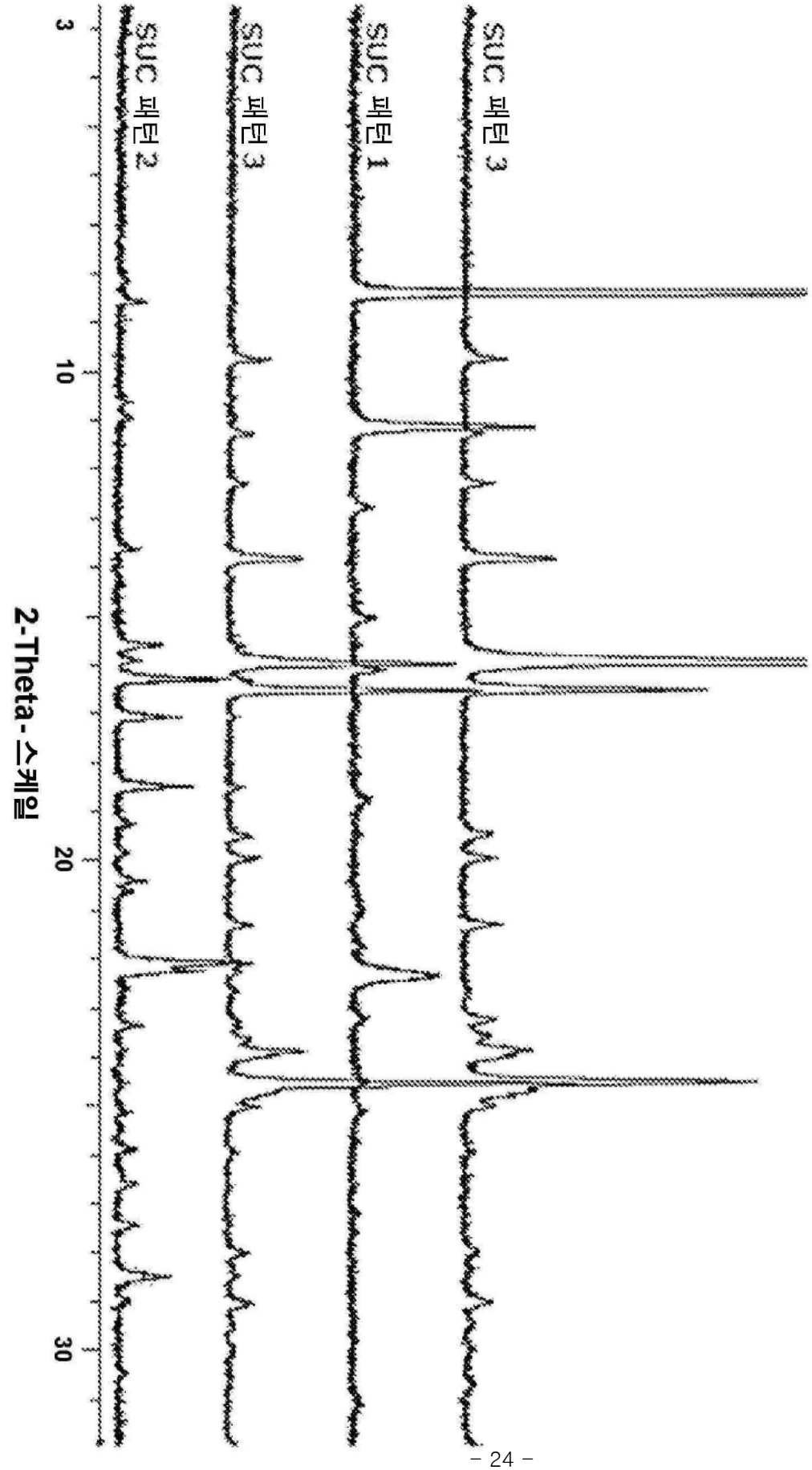
[0117] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각 독립적인 간행물 또는 특허 출원이 참조로 통합되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시된 것과 동일한 정도로 본원에 참조로 통합된다. 본 출원은 2021년 2월 10일자로 출원된 미국 가출원 제63/148,052호, 및 2021년 11월 5일자로 출원된 제63/276,096호의 우선권을 주장하며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 통합된다.

[0118] 본 발명은 이의 특정 구체예와 관련하여 설명되었지만, 본 발명은 추가적인 수정이 가능하다는 것이 이해될 것이며, 본 출원은 일반적으로 본 발명의 원리에 따르고, 본 발명이 속하는 기술 분야 내에서 알려지거나 또는 통상적인 관행에 속하는 본 개시내용으로부터의 그러한 이탈 (departures)을 포함하는 본 발명의 임의의 변형, 사용 또는 조정을 포함하는 것으로 의도되며, 상기 명시된 필수 특징에 적용될 수 있고, 청구범위를 따른다.

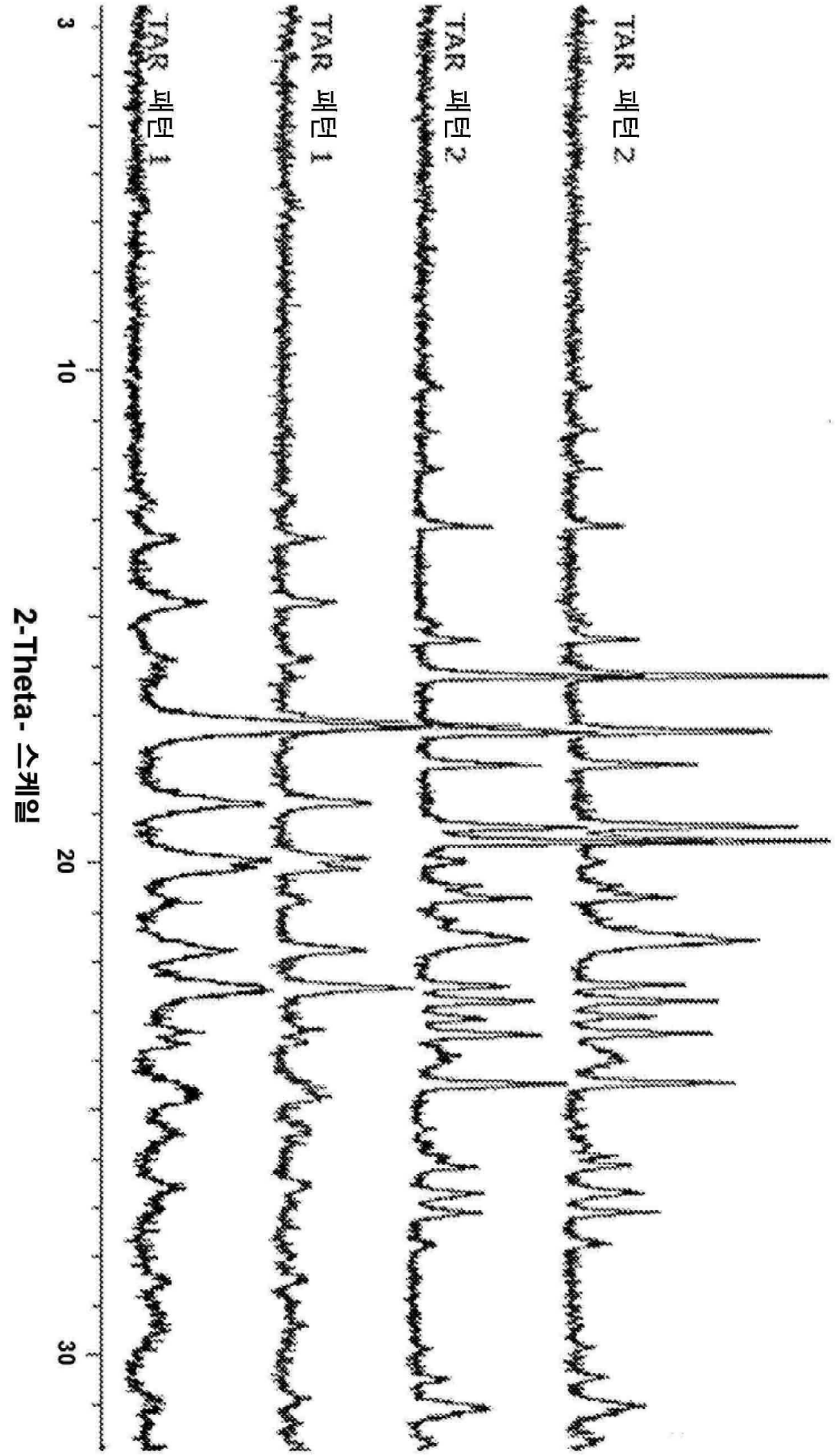
[0119] 다른 구체예는 청구범위 내에 있다.

도면

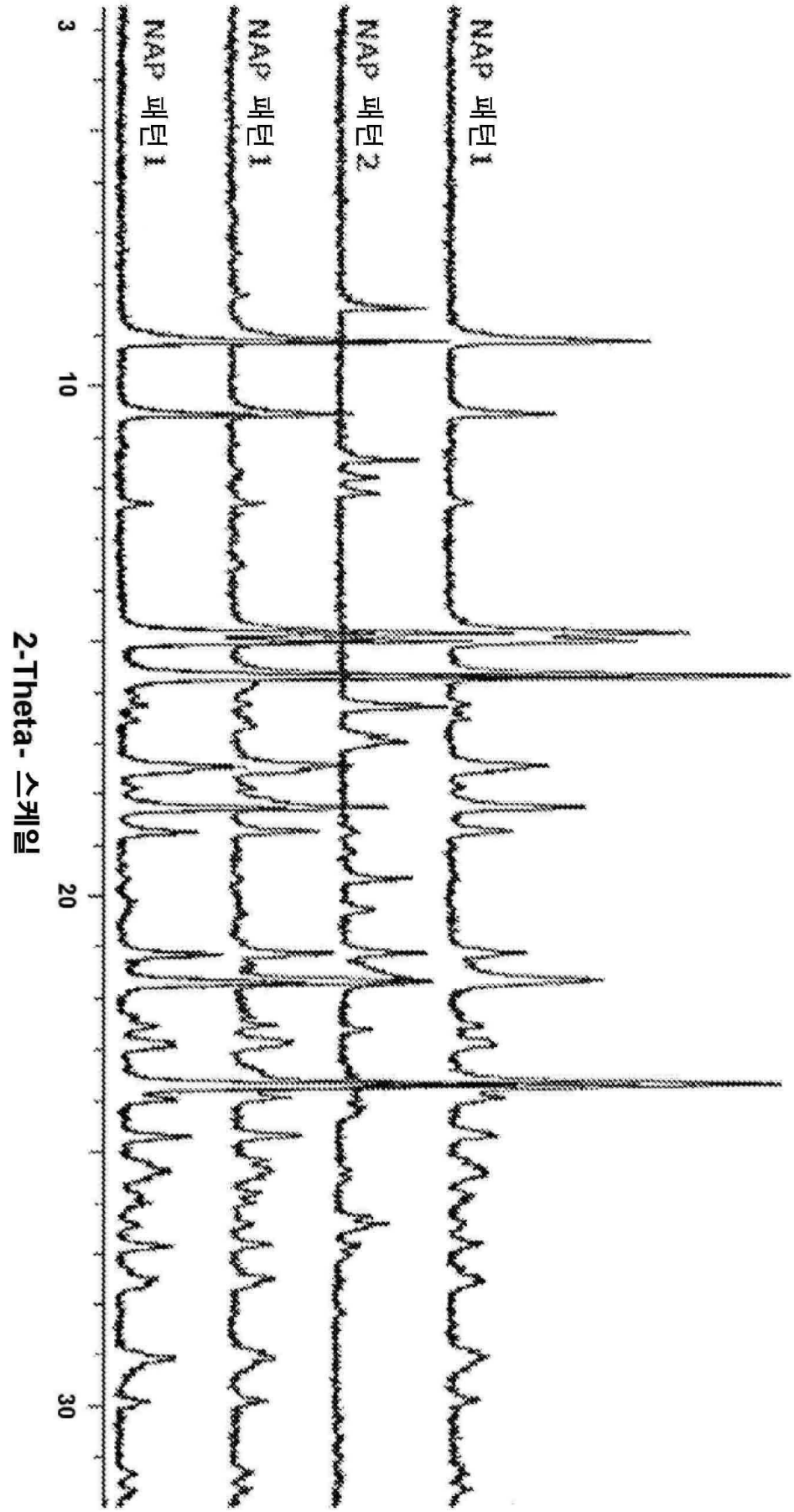
도면1



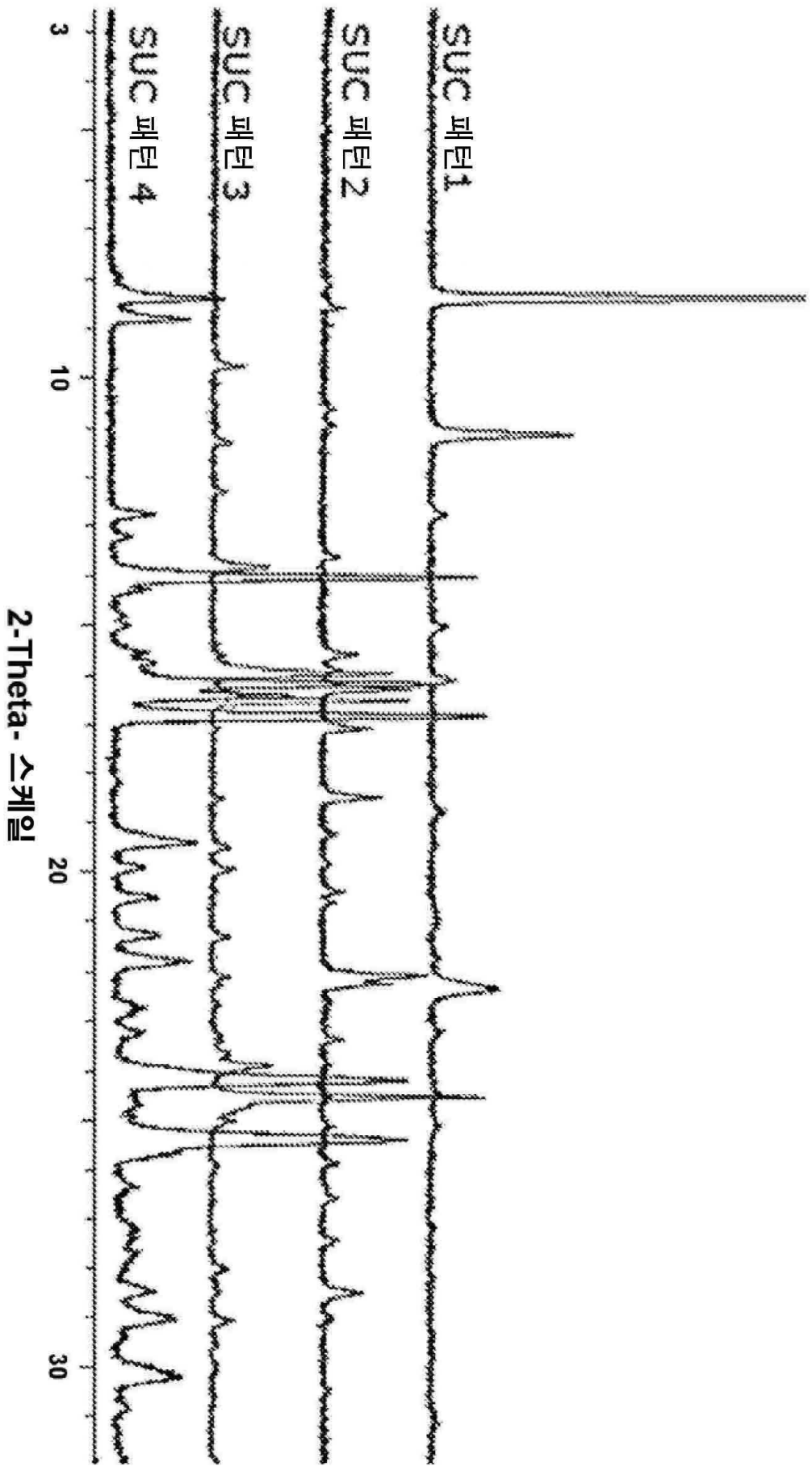
도면2



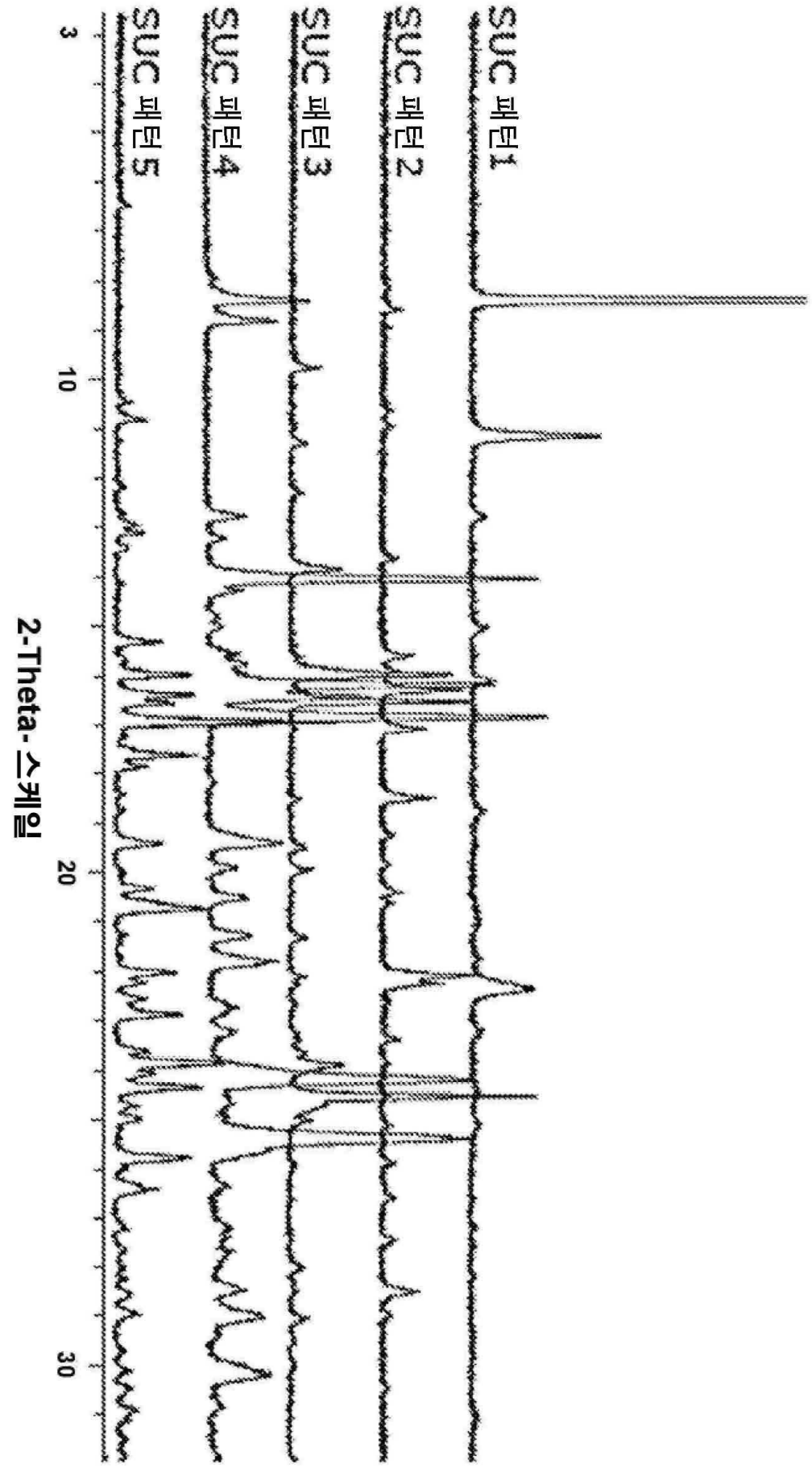
도면3



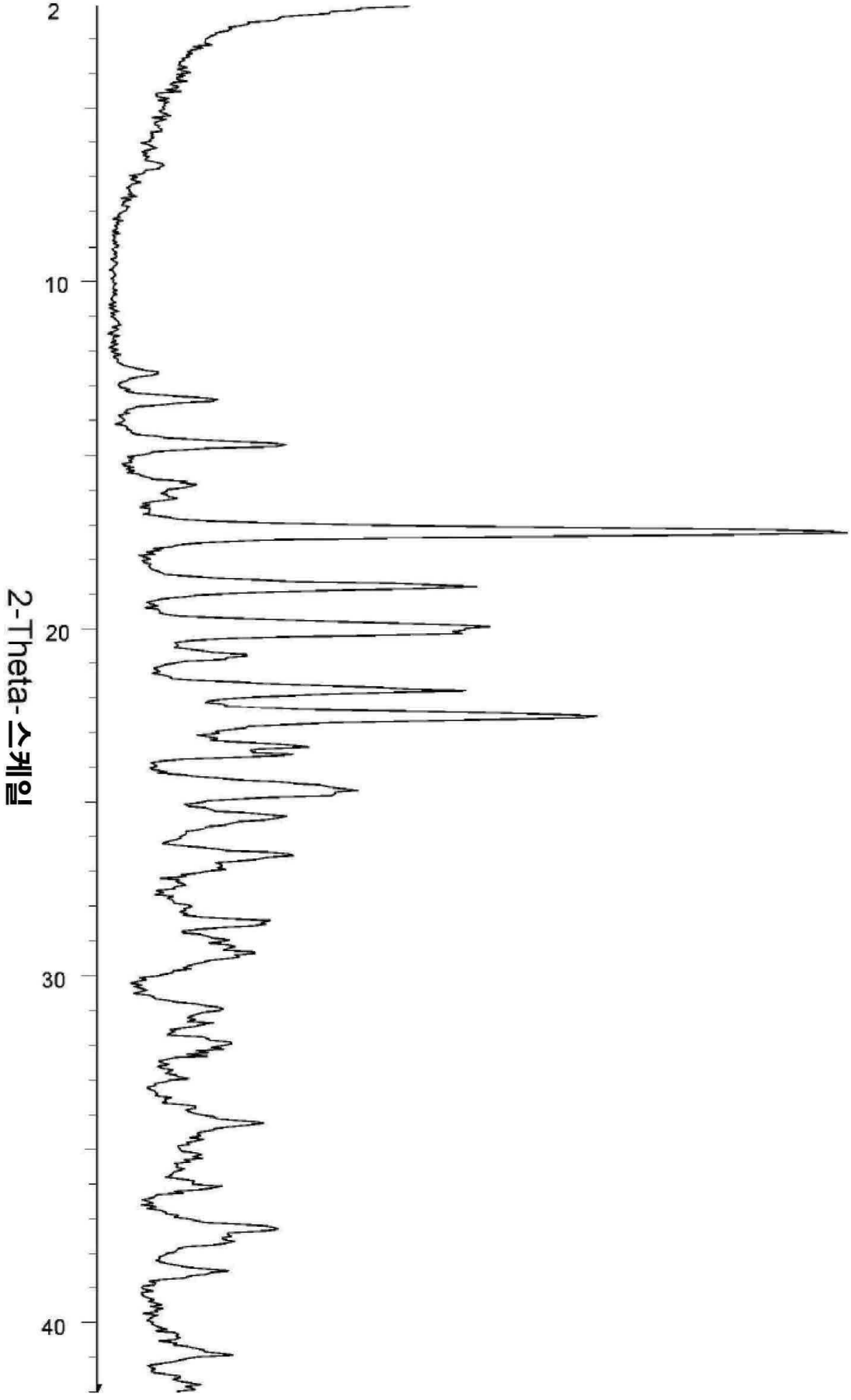
도면4



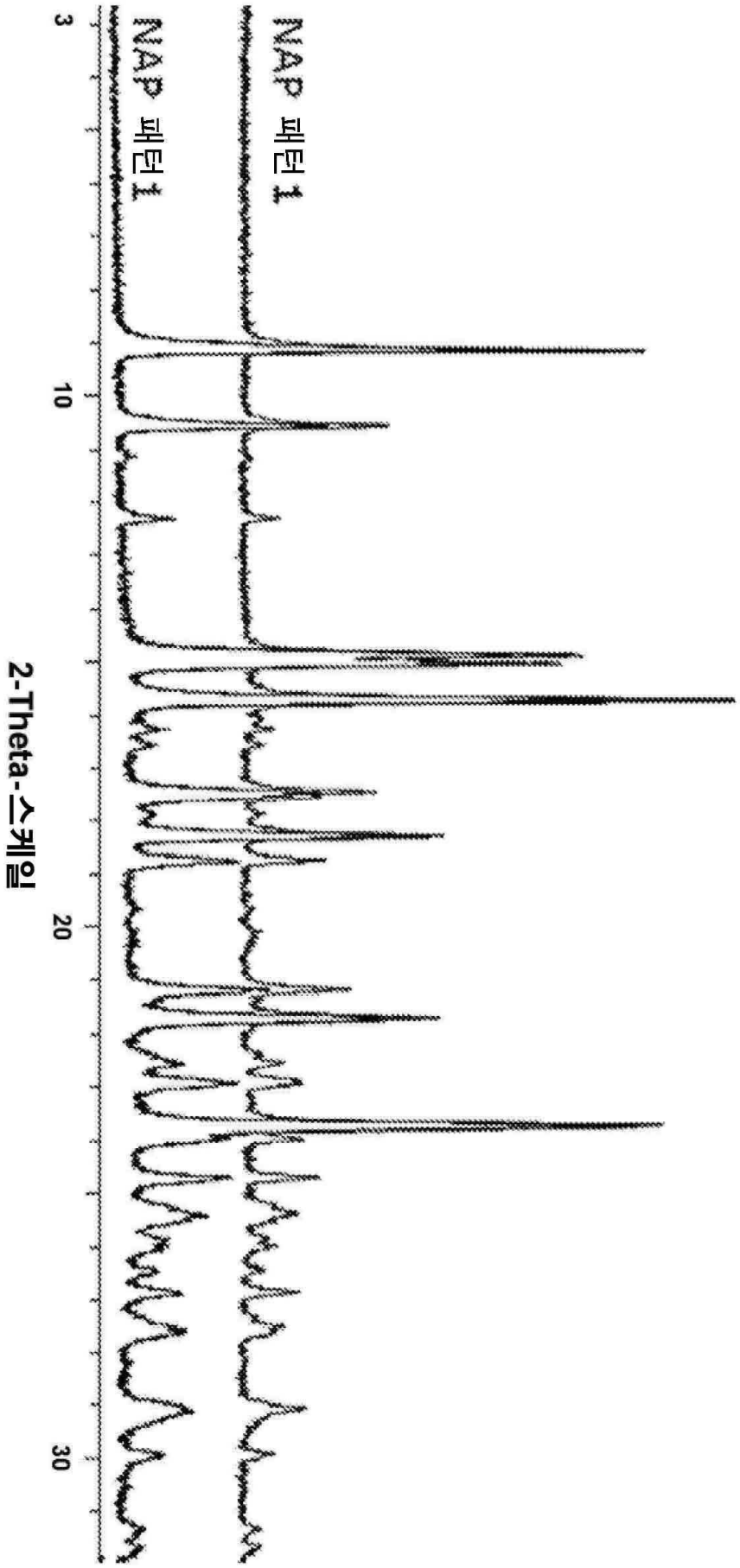
도면5



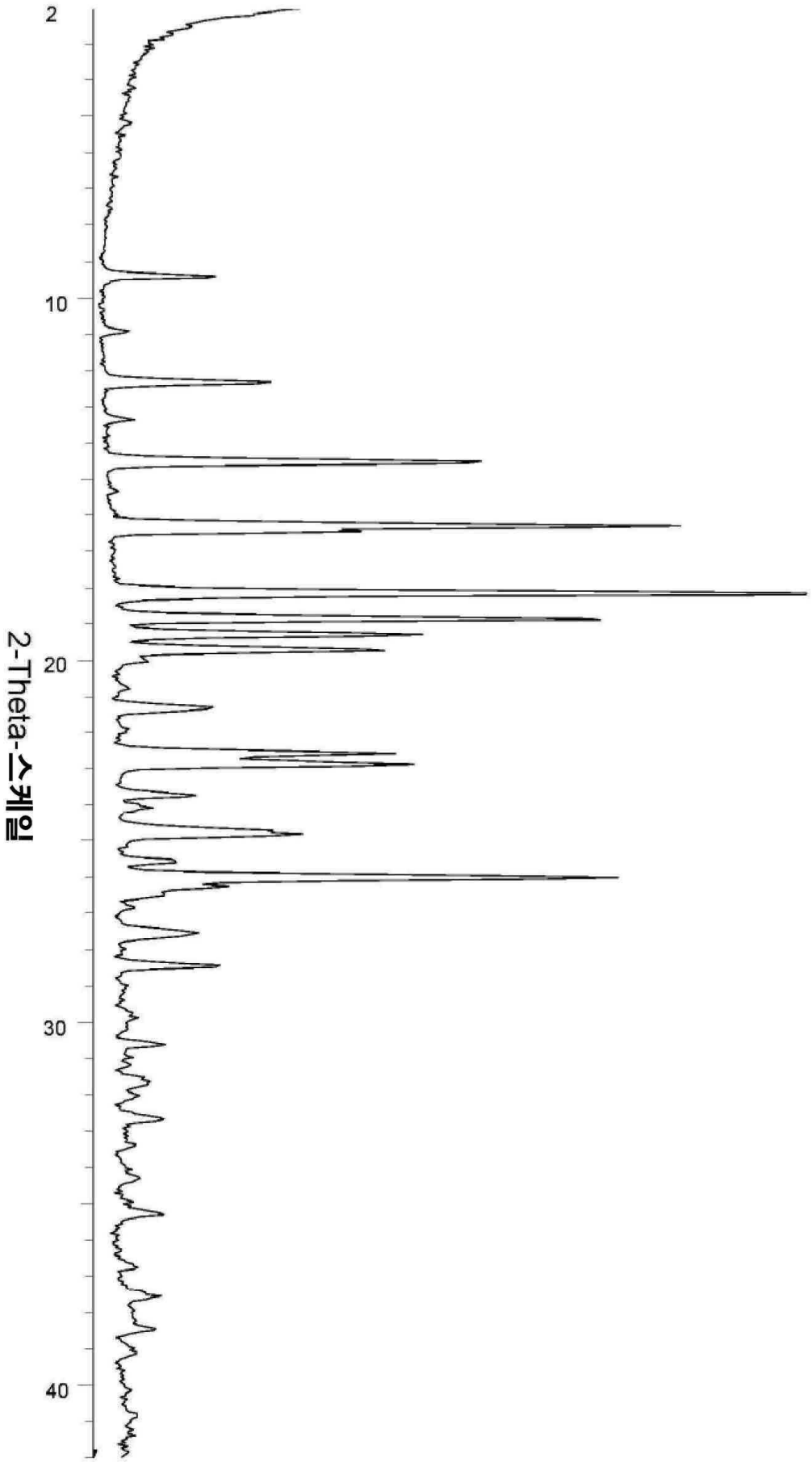
도면6



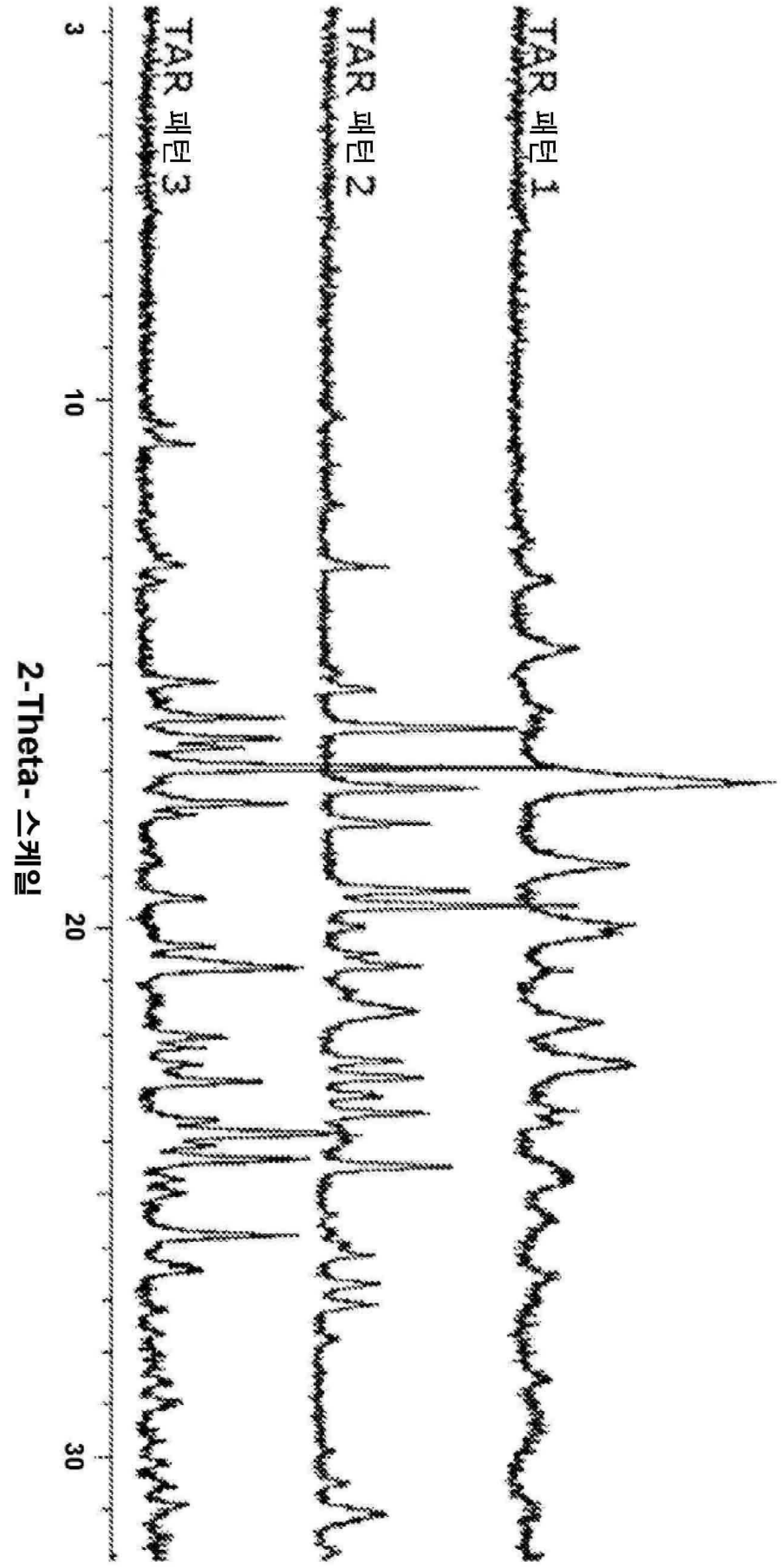
도면7



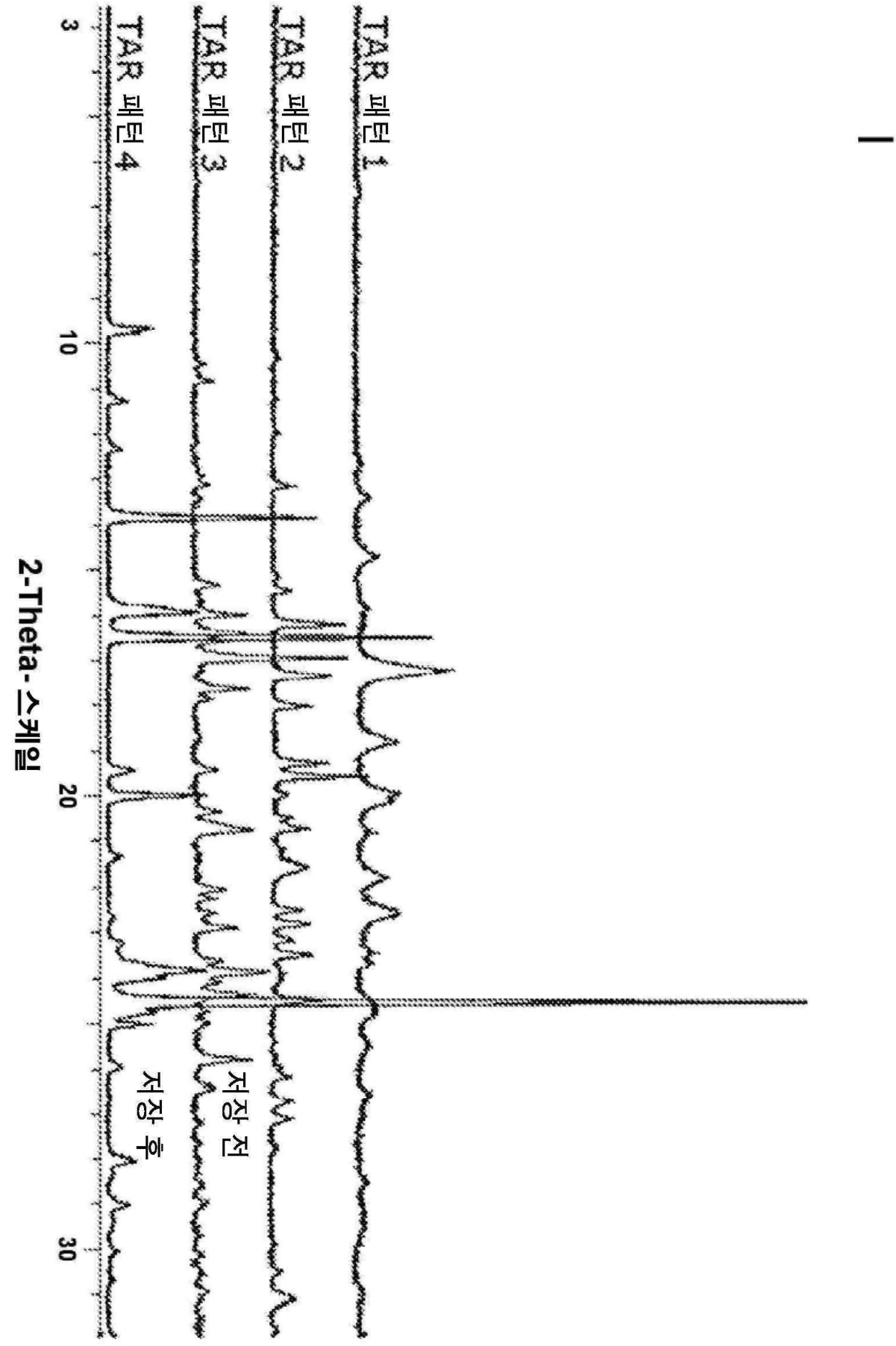
도면8



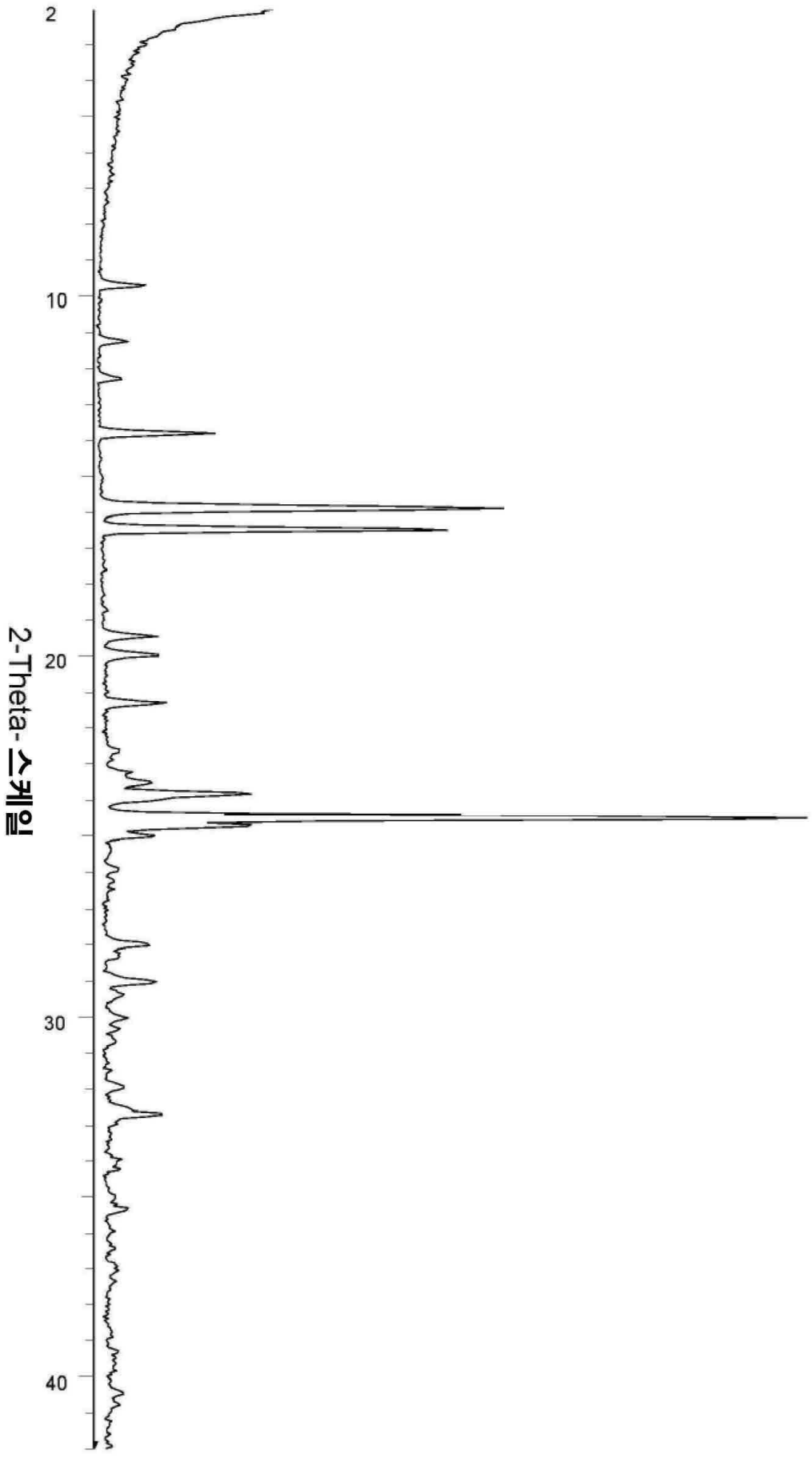
도면9



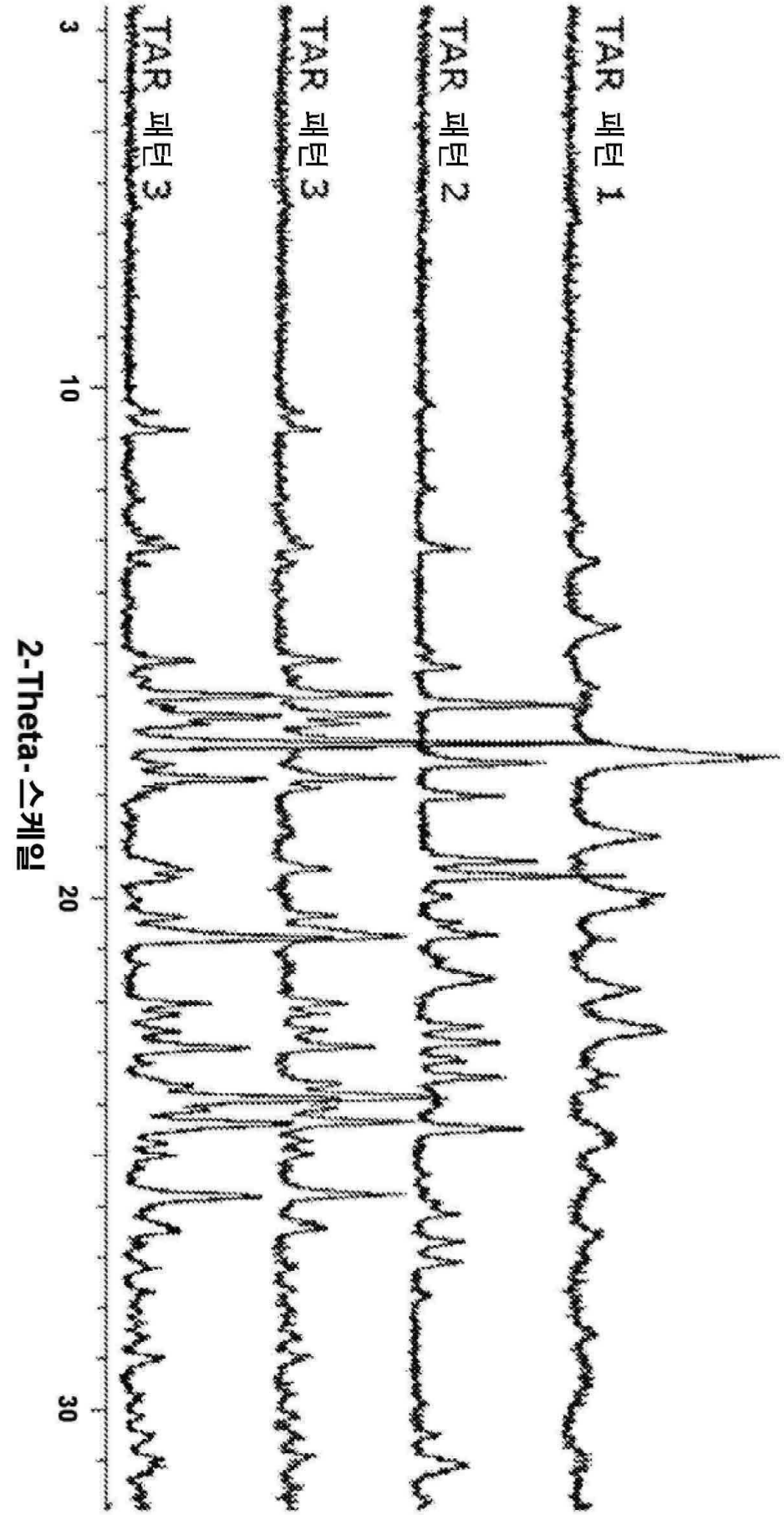
도면10



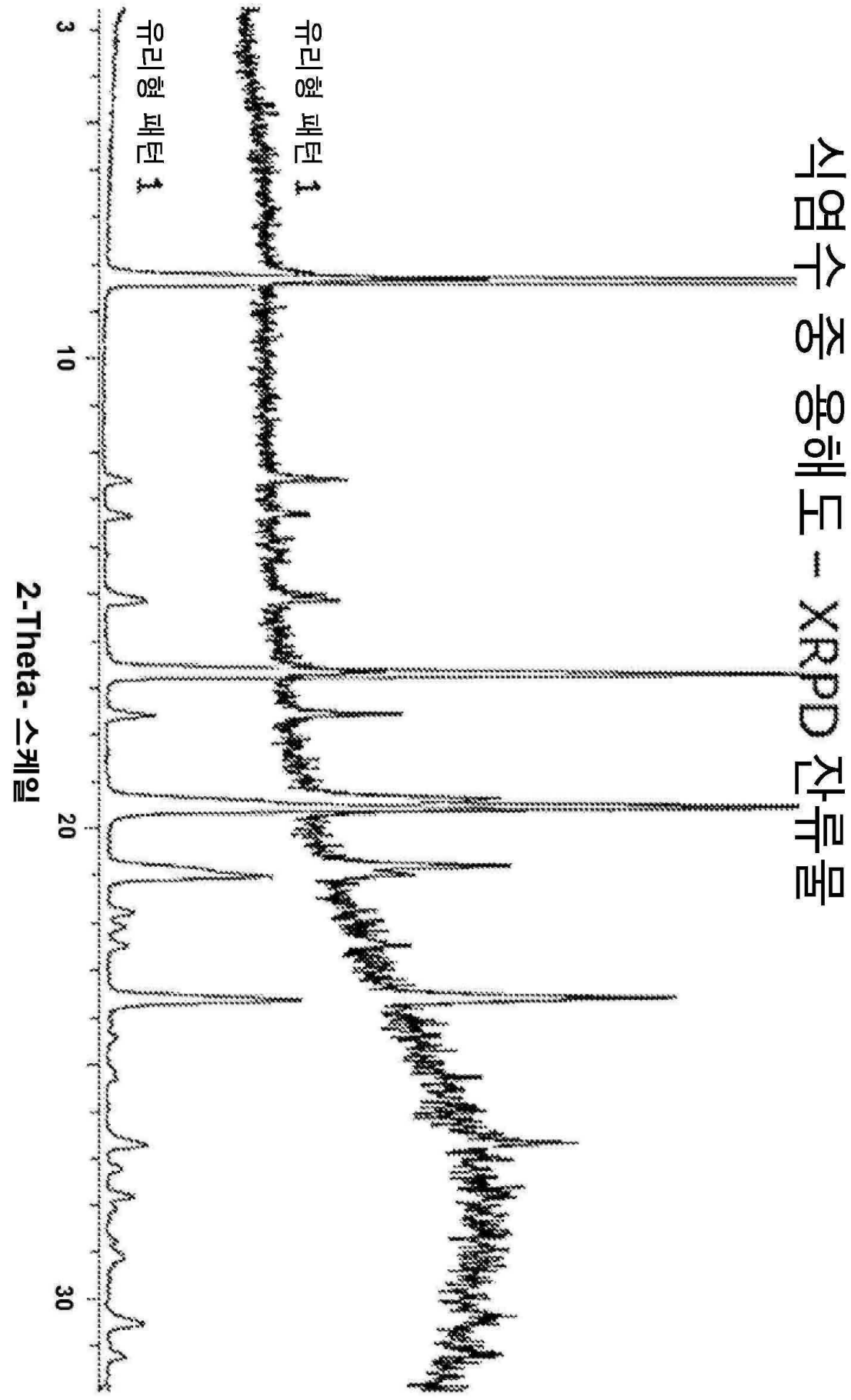
도면11



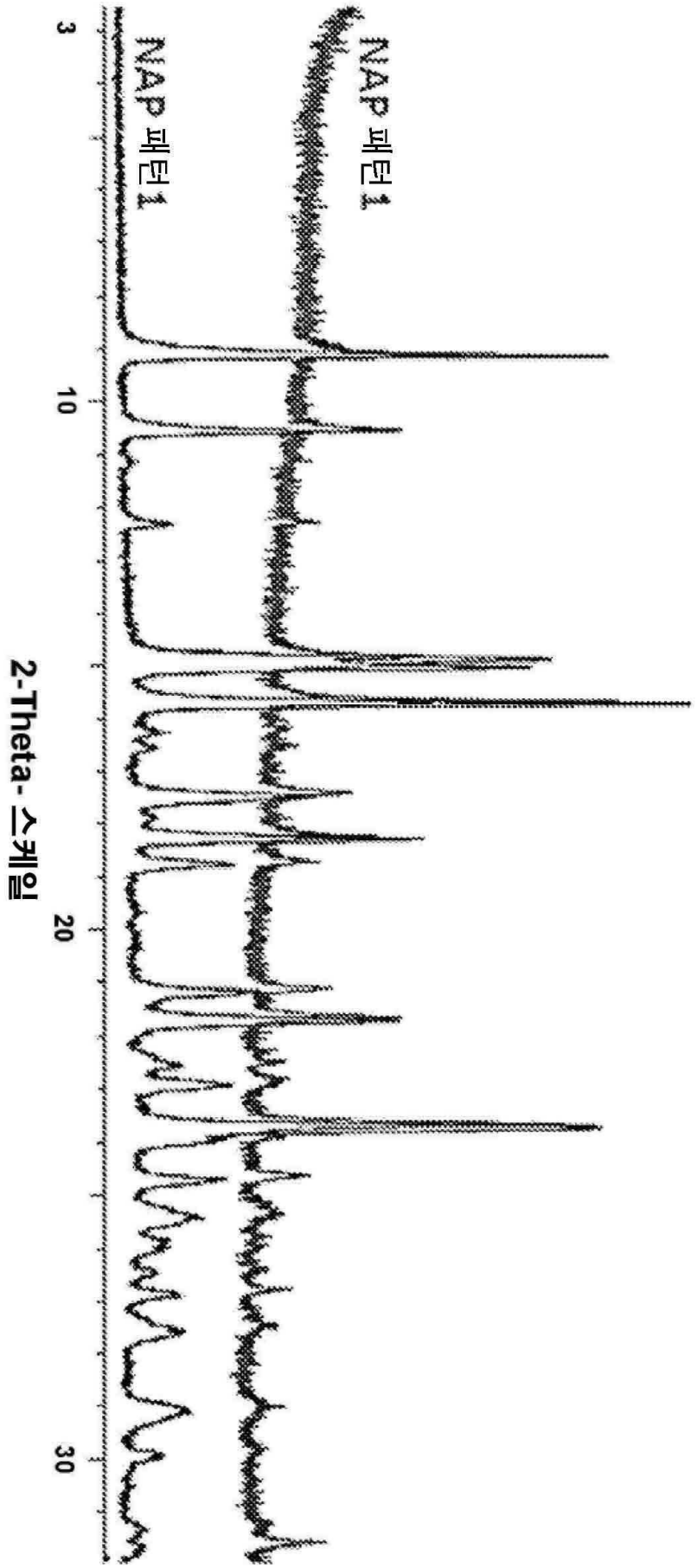
도면12



도면13



도면14



도면15

