



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월20일

(11) 등록번호 10-2707964

(24) 등록일자 2024년09월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 279/14 (2006.01) A61K 31/197 (2024.01)
A61K 47/12 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07C 279/14 (2013.01)
A61K 31/197 (2024.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7008144
- (22) 출원일자(국제) 2016년08월25일
심사청구일자 2021년08월24일
- (85) 번역문제출일자 2018년03월22일
- (65) 공개번호 10-2018-0059446
- (43) 공개일자 2018년06월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/048643
- (87) 국제공개번호 WO 2017/035331
국제공개일자 2017년03월02일
- (30) 우선권주장
62/209,624 2015년08월25일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
US20140141069 A1*
WO2014071067 A2*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
인스피르나, 인크.
미국 뉴욕 (우편번호 11101) 롱 아일랜드 시티 48
애비뉴 30-02 스위트 350
- (72) 발명자
마르티네즈, 에두아르도, 제이.
미국 19010 펜실베이니아주 브린 모어 테이튼 로드
632
그릴, 안드레아스, 지.
미국 11780 뉴욕주 세인트 제임스 월더니스 로드
7
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 22 항

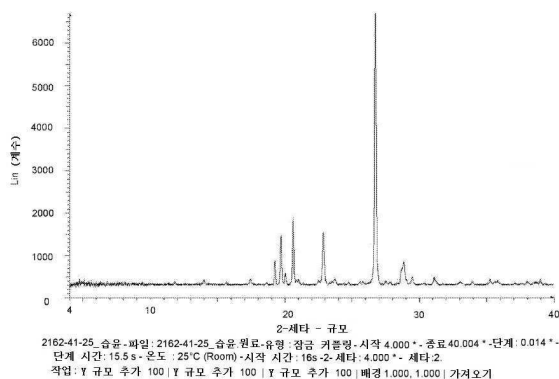
심사관 : 방성철

(54) 발명의 명칭 개선된 특성의 β -구아니디노프로피온산의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 개선된 물리적 특성을 나타내는 β -GPA의 신규한 약제학적 염에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 개선된 흐름 특성(예를 들면, 개선된 카르 지수 및/또는 하우스너 비)을 갖는 β -GPA의 염, 예를 들면, 푸마레이트 염, 석시네이트 염, 및 옥살레이트 염에 관한 것이다. 본 발명은 또한 β -GPA의 하나 이상의 염의 약제학적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물뿐만 아니라 본 발명의 β -GPA 염을 포함하는 제제를 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/12 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

(72) 발명자

성, 아니루드

미국 07008 뉴저지주 카터렛 에식스 스트리트 63
#5206

카부루, 파드미니

미국 01420 매사추세츠주 피츠버그 미도우브룩 레
인 212

명세서

청구범위

청구항 1

2:1 (β -구아니디노프로피온산(β -GPA):석시네이트) 석시네이트 염인 β -GPA의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 염이 결정질인, 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제2항에 있어서, 시차 주사 열량계(DSC) 프로파일에서 130℃에서 흡열 개시를 갖는, 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제2항에 있어서, 시차 주사 열량계(DSC) 프로파일에서 163℃에서 흡열 개시를 갖는, 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제2항에 있어서, 시차 주사 열량계(DSC) 프로파일에서 179℃에서 발열 개시를 갖는, 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

제2항에 있어서, 시차 주사 열량계(DSC) 프로파일에서 232℃에서 흡열 개시를 갖는, 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제2항에 있어서, X선 분말 회절분석에 의해 측정된 바, 26.7 ± 0.5 의 회절 각도 $2\theta(^{\circ})$ 에서 적어도 1개의 피크를 갖는, 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

제2항에 있어서, X선 분말 회절분석에 의해 측정된 바, 20.0 ± 0.5 의 회절 각도 $2\theta(^{\circ})$ 에서 적어도 1개의 피크를 갖는, 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

제2항에 있어서, X선 분말 회절분석에 의해 측정된 바, 20.6 ± 0.5 의 회절 각도 $2\theta(^{\circ})$ 에서 적어도 1개의 피크를 갖는, 약제학적으로 허용 가능한 염.

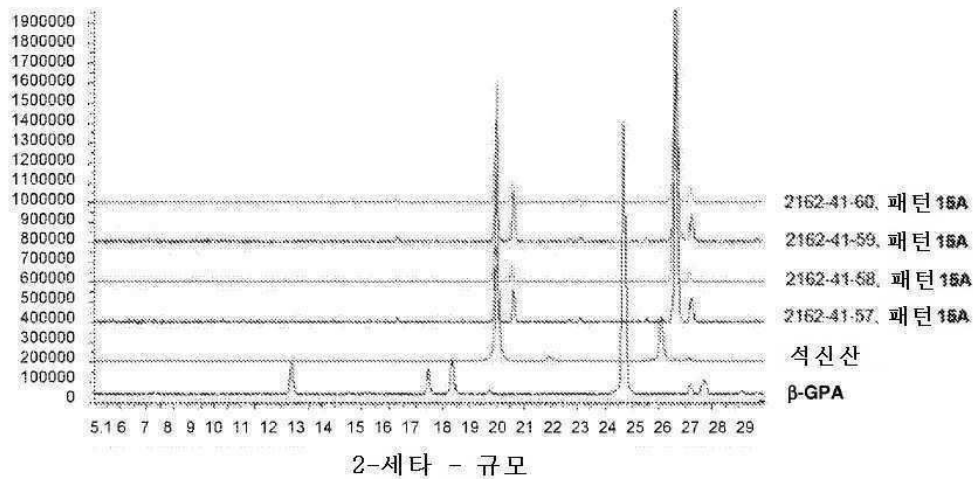
청구항 10

제2항에 있어서, X선 분말 회절분석에 의해 측정된 바, 27.3 ± 0.5 의 회절 각도 $2\theta(^{\circ})$ 에서 적어도 1개의 피크를 갖는, 약제학적으로 허용 가능한 염.

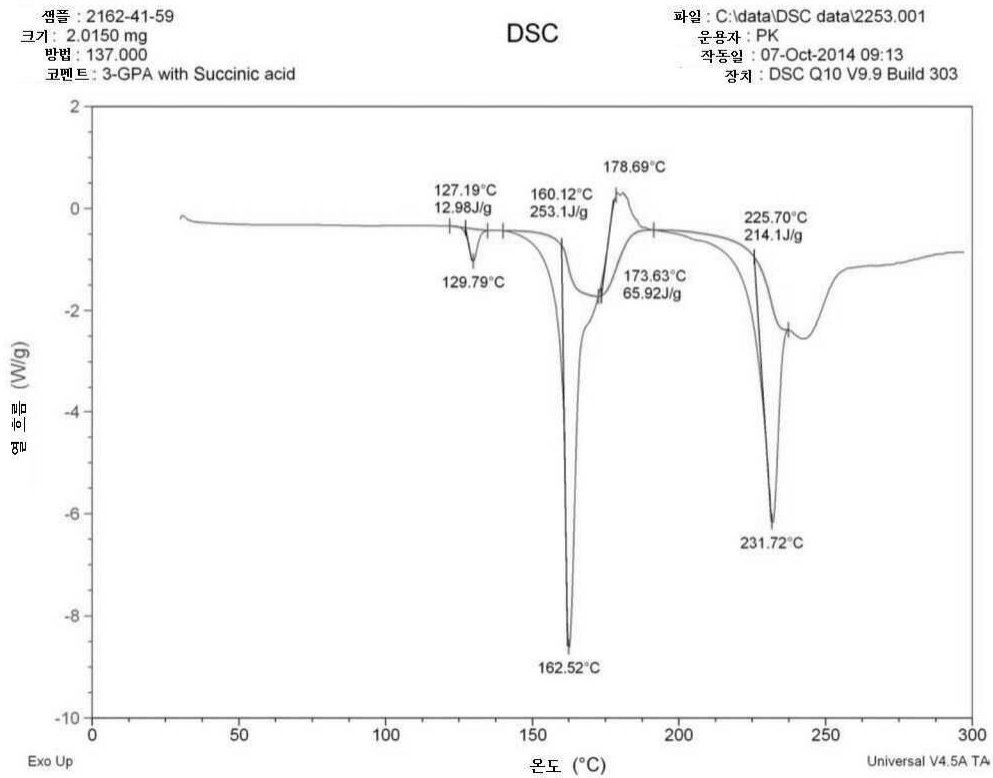
청구항 11

제2항에 있어서, 하기의 도 12의 X선 분말 회절 패턴을 갖고/거나 하기의 도 22의 DSC 열분석도를 갖고, X선 분말 회절분석에 의해 측정된 바, 19.99 ± 0.5 , 20.62 ± 0.5 , 26.70 ± 0.5 , 27.26 ± 0.5 및 38.3 ± 0.5 의 회절 각도 $2\theta(^{\circ})$ 에서 피크를 갖는 약제학적으로 허용 가능한 염.

도 12



도 22



청구항 12

제2항에 있어서, 열 중량측정 분석에 의해 측정된 바, 1% 미만의 31°C로부터 135°C로의 중량 손실을 갖는, 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

10 중량% 미만의 비정질 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 함유하는, 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제형.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함

하는 단위 제형의 약제학적 제형.

청구항 15

제14항에 있어서, 40 중량% 미만의 비정질 화합물을 포함하는 약제학적 제형.

청구항 16

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 제형으로서, 정맥내 주입용으로 제형화되는, 약제학적 제형.

청구항 17

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 약제학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 포함하는, 암을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 암은 전이성 암인, 약제학적 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 유효량은 상기 암의 전이성 콜로니화를 억제하는데 효과적인 양을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 암은 위장암인, 약제학적 조성물.

청구항 21

전이성 암의 치료가 필요한 대상체에서 전이성 암을 치료하기 위한 약제학적 조성물이며, 상기 암의 전이성 콜로니화를 억제하는데 효과적인 양으로 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 수성 조성물을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 전이성 암이 위장암인, 약제학적 조성물.

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 구아니디노프로피온산, 베타-구아니디노프로피온산 또는 N-(아미노이미노메틸)-베타-알라닌으로도 지칭되는 β -구아니디노프로피온산(β -GPA)은 크레아틴 유사체이다. 동물(랫, 원숭이, 햄스터) 연구는 산성 구아니딘 유도체, 예를 들면, β -GPA가 인슐린-비의존성 당뇨병의 동물 모델에서 고혈당증을 완화시킬 수 있다는 것을 보여준다. 따라서, 이는 때때로 혈당 수치를 조절하기 위하여 당뇨병 환자에서 식이 보충제로서 사용된다. β -GPA는 물에 고도로 용해성인(50 mg/ml 초과) 백색 결정질 분말이다.

[0002] β -GPA는 최근 전이, 특히 위장암에서의 간 전이의 억제에 효과적인 것으로 밝혀졌고, 예를 들면, 국제 특허 공보 제W02014/071067호를 참조한다. 그러나, 고체 상태의 β -GPA의 물리적 특성, 예를 들면, 불량한 흐름 특성 및 압축성으로 인하여, 개선된 물리적 특성 및 취급 특징을 갖는 β -GPA 염 및 제형화에 대한 요구가 존재한다.

발명의 내용

[0003] 본 발명은 개선된 물리적 특성을 나타내는 β -GPA의 신규한 약제학적 염을 특징으로 한다. 특히, 본 발명은 개선된 흐름 특성(예를 들면, 개선된 카르 지수(Carr's index) 및/또는 하우스너 비(Hausner ratio))을 갖는 β -GPA의 염, 예를 들면, 푸마레이트 염, 석시네이트 염, 및 옥살레이트 염을 특징으로 한다. 본 발명은 또한 β -GPA의 하나 이상의 염의 약제학적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물뿐만 아니라 본 발명의 β -GPA 염을 포함하는 제제를 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법을 특징으로 한다.

[0004] 따라서, 제1 양상에 있어서, 본 발명은 20 미만(예를 들면, 15 미만, 10 미만, 6 미만)의 카르 지수 및/또는 1.25 미만(예를 들면, 1.2 미만, 1.15 미만, 1.1 미만)의 하우스너 비를 갖는 β -구아니디노프로피온산의 약제학적으로 허용 가능한 염을 특징으로 한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 다이카복실산(예를 들면, 푸마르산, 석신산, 또는 옥살산)의 염이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 푸마레이트 염(예를 들면, 1:1 푸마레이트 염), 석시네이트 염(예를 들면, 2:1 석시네이트 염), 또는 옥살레이트 염(예를 들면, 1:1 옥살레이트 염)이다.

[0005] 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 결정질(예를 들면, 막대형 결정 형태학(rod-like crystal morphology)의 1:1 푸마레이트 염이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 비정질 화합물의 40 중량% 미만(예를 들면, 30% 미만, 20% 미만, 10% 미만, 5% 미만, 1% 미만 또는 30-40%, 25-35%, 20-30%, 15-25%, 10-20%, 5-15%, 1-10%)을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 비정질 화합물을 실질적으로 함유하지 않는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 β -GPA의 임의의 다른 염 또는 결정 형태를 실질적으로 함유하지 않는다.

[0006] 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 1:1 푸마레이트 염이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 시차 주사 열량계(DSC) 프로파일에서 약 171°C(예를 들면, 169°C 내지 173°C, 170°C 내지 173°C, 169°C 내지 172°C, 170°C 내지 172°C)에서 흡열 개시를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 열 중량측정 분석에 의해 측정된 바, 5% 미만(예를 들면, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만, 1% 미만)의 31°C로부터 140°C로의 중량 손실을 갖는다.

[0007] 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 X선 분말 회절분석에 의해 측정된 바, 20 ± 0.5 의 회절 각도 $2\theta(^{\circ})$ 에서 적어도 1개의 피크를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 추가로 X선 분말 회절분석에 의해 측정된 바, 20 ± 0.5 , 20.5 ± 0.5 , 및/또는 23 ± 0.5 의 회절 각도 $2\theta(^{\circ})$ 에서 적어도 1개의 피크를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 X선 분말 회절분석에 의해 측정된 바, 표 1에 열거된 1개 이상(예를 들면, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상, 10개 이상, 11개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상)의 피크를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 X선 분말 회절분석에 의해 측정된 바, 표 1에 열거된 피크 모두를

갖는다.

표 1

β -GPA의 1:1 푸마레이트 염에 대한 XRPD 피크 목록

2 θ (°)	강도
11.78	5.5
13.95	6.0
17.42	6.4
19.22	12.5
19.68	21.1
20.02	8.4
20.58	27.4
21.01	6.3
22.87	22.4
23.74	6.4
24.74	5.5
25.57	5.4
26.74	100
28.84	12.3
29.48	7.1

[0008]

[0009]

몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 라만 분광법(Raman spectroscopy)에 의해 측정된 바, $3300 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 적어도 1개의 피크를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 라만 분광법에 의해 측정된 바, $3188 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 적어도 1개의 피크를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 라만 분광법에 의해 측정된 바, $3049 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 적어도 1개의 피크를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 라만 분광법에 의해 측정된 바, $2941 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 적어도 1개의 피크를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 라만 분광법에 의해 측정된 바, $2886 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 적어도 1개의 피크를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 라만 분광법에 의해 측정된 바, $1713 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 적어도 1개의 피크를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 라만 분광법에 의해 측정된 바, $1653 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 적어도 1개의 피크를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 라만 분광법에 의해 측정된 바, $1483 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 적어도 1개의 피크를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 라만 분광법에 의해 측정된 바, $1421 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 적어도 1개의 피크를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 라만 분광법에 의해 측정된 바, $1382 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 적어도 1개의 피크를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 라만 분광법에 의해 측정된 바, $1305 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 적어도 1개의 피크를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 라만 분광법에 의해 측정된 바, $1268 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 적어도 1개의 피크를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 라만 분광법에 의해 측정된 바, $1190 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 적어도 1개의 피크를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 라만 분광법에 의해 측정된 바, $1084 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 적어도 1개의 피크를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 라만 분광법에 의해 측정된 바, $997 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 적어도 1개의 피크를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 라만 분광법에 의해 측정된 바, $896 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 적어도 1개의 피크를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 라만 분광법에 의해 측정된 바, $681 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 적어도 1개의 피크를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 라만 분광법에 의해 측정된

바, $625 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 적어도 1개의 피크를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 라만 분광법에 의해 측정된 바, $555 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 적어도 1개의 피크를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 라만 분광법에 의해 측정된 바, $486 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 적어도 1개의 피크를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 라만 분광법에 의해 측정된 바, 표 2에 열거된 1개 이상(예를 들면, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상, 10개 이상, 11개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상)의 피크를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 라만 분광법에 의해 측정된 바, 표 2에 열거된 피크 모두를 갖는다.

표 2

β -GPA의 1:1 푸마레이트 염에 대한 라만 스펙트럼 피크 목록

라만 시프트(cm^{-1})
3300.48
3188.58
3049.73
2941.74
2886.78
1713.28
1653.49
1483.79
1421.11
1382.54
1305.4
1268.76
1190.66
1084.59
997.81
896.56
681.53
625.6
555.21
486.79

[0010]

[0011]

몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 1:1 옥살레이트 염이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 X선 분말 회절분석에 의해 측정된 바, 27.5 ± 0.5 의 회절 각도 $2\theta(^{\circ})$ 에서 적어도 1개의 피크를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 표 3에 열거된 1개 이상(예를 들면, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상, 10개 이상, 11개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상)의 피크를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 X선 분말 회절분석에 의해 측정된 바, 표 3에 열거된 피크 모두를 갖는다.

표 3

β -GPA의 1:1 옥살레이트 염에 대한 XRPD 피크 목록

각도(2) 도	강도 %
10.66	2.1
14.36	1.7
15.26	1.8
17.79	2.0
20.24	2.8
20.78	1.8
23.69	4.0
26.60	1.8
27.45	100.0
31.50	1.7
33.62	1.9
34.94	1.8
35.76	1.7
36.69	1.6
37.23	1.9

[0012]

[0013]

몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 2:1 석시네이트 염이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 X선 분말 회절분석에 의해 측정된 바, 27 ± 0.5 의 회절 각도 $2\theta(^{\circ})$ 에서 적어도 1개의 피크를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 표 4에 열거된 1개 이상(예를 들면, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상, 10개 이상, 11개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상)의 피크를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 X선 분말 회절분석에 의해 측정된 바, 표 4에 열거된 피크 모두를 갖는다.

표 4

β -GPA의 2:1 석시네이트 염에 대한 XRPD 피크 목록

각도(2) 도	강도 %
4.87	3.9
16.29	4.4
19.99	29.3
20.62	14.8
22.73	3.9
23.13	4.5
25.60	4.5
26.23	4.5
26.70	100.0
27.26	12.4
31.32	4.4
34.24	4.0
35.19	4.6
36.41	4.3
38.30	5.6

[0014]

[0015]

또 다른 양상에 있어서, 본 발명은 임의의 상기 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물(예를 들면, 수성 조성물)을 특징으로 한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 10 중량% 미만(예를 들면, 5% 미만, 1% 미만)의 비정질 화합물을 함유한다. 몇몇 실시형태에 있

어서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 비정질 화합물을 실질적으로 함유하지 않는다.

[0016] 또 다른 양상에 있어서, 본 발명은 β -구아니디노프로피온산의 푸마레이트 염의 적어도 80%(적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%)가 1:1 염(예를 들면, 여기서 조성물은 β -구아니디노프로피온산의 2:1 푸마레이트 염을 실질적으로 함유하지 않음)인 β -구아니디노프로피온산의 푸마레이트 염 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물(예를 들면, 수성 조성물)을 특징으로 한다.

[0017] 임의의 상기 조성물의 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 1,3-부탄다이올, 만니톨, 물, 링거액, 또는 등장성 염화나트륨 용액을 포함한다. 임의의 상기 조성물의 몇몇 실시형태에 있어서, 조성물은 정맥내 주입용으로 제형화된다.

[0018] 또 다른 양상에 있어서, 본 발명은 치료가 필요한 대상체에서 암(예를 들면, 위장암, 예를 들면, 대장암 또는 위암, 췌장암, 간암, 유방암, 전립선암, 폐암, 및 흑색종)을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 임의의 상기 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법을 특징으로 한다.

[0019] 또 다른 양상에 있어서, 본 발명은 치료가 필요한 대상체에서 전이성 암(예를 들면, 전이성 위장암, 예를 들면, 대장암 또는 위암)을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 임의의 상기 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법을 특징으로 한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 유효량은 암(예를 들면, 위장암, 예를 들면, 결장직장 암 또는 위암)의 전이성 콜로니화(colonization)(예를 들면, 간에서의 전이성 콜로니화)를 억제하는 유효량을 포함한다.

[0020] 또 다른 양상에 있어서, 본 발명은 치료가 필요한 대상체에서 암(예를 들면, 위장암, 예를 들면, 대장암 또는 위암)을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 임의의 상기 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 수성 조성물의 유효량을 주사하는 것을 포함하는 방법을 특징으로 한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 암은 전이성 암이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 유효량은 암의 전이성 콜로니화를 억제하는데 효과적인 양이다.

[0021] 또 다른 양상에 있어서, 본 발명은 치료가 필요한 대상체에서 전이성 암(예를 들면, 위장암, 예를 들면, 결장직장 암, 식도암, 또는 위암, 췌장암, 간암, 유방암, 전립선암, 폐암, 및 흑색종)을 치료하는 방법으로서, (a) miR-483-5p 및/또는 miR-551a의 발현 수치가 미리 결정된 참조 값 미만이거나 CKB 및/또는 SLC6a8의 발현 수치가 미리 결정된 참조 값 초과인 것에 근거하여, 전이성 암을 갖거나 가질 위험이 있는 것으로 확인된 대상체를 제공하는 단계; 및 (b) 대상체에게 임의의 상기 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 특징으로 한다.

[0022] 몇몇 실시형태에 있어서 임의의 상기 방법은 추가 요법(예를 들면, 추가 치료제)을 대상체에게 투여하는 것을 더 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 추가 요법은 치료제, 예를 들면, 사이클로크레아틴, RNAi 제제, 핵산, 벡터, 5-플루오로우라실, 옥살리플라틴, 이리노테칸, 카페시타빈, 겐시타빈, 세톡시맵, 탁술, 아바스틴, 폴린산(류코보린), 레고라페닙, 잘트랩, 토포이소머라제 I 억제제, NKTR-102, 티반티닙, PX-866, 소라페닙, 리니파닙, 키나제 억제제, 텔라티닙, XL281(BMS-908662), 로바투무맵, 또는 IGF1-R 억제제이다.

[0023] 또 다른 양상에 있어서, 본 발명은 β -구아니디노프로피온산의 약제학적으로 허용 가능한 1:1 푸마레이트 염의 제조 방법을 특징으로 한다. 이 방법은 β -구아니디노프로피온산과 푸마르산을 β -구아니디노프로피온산의 약제학적으로 허용 가능한 1:1 푸마레이트 염을 제조하는데 충분한 양으로 조합하는 것을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 방법은 β -구아니디노프로피온산 및 푸마르산을 용매 중에 용해시키는 것을 포함하고, β -구아니디노프로피온산의 1:1 푸마레이트 염은 용매로부터 침전된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 방법은 β -구아니디노프로피온산의 1:1 푸마레이트 염의 재결정화를 더 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0024] 도 1은 β -GPA의 1:1 푸마레이트 염의 결정질 형태에 대하여 획득된 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 도시하는 이미지이다.

도 2는 β -GPA의 결정질 형태에 대하여 획득된 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 도시하는 이미지이다.

도 3은 편광 현미경 하에 β -GPA 결정의 이미지이다.

도 4는 β -GPA의 결정질 형태로부터 획득된 DSC 열분석도를 도시하는 이미지이다.

도 5는 β -GPA의 결정질 형태로부터 수득된 TGA 분석을 도시한 이미지이다.

도 6은 결정질 형태 β -GPA의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한 이미지이다.

도 7은 β -GPA의 결정질 형태에 대한 DVS 분석을 도시한 이미지이다.

도 8은 β -GPA의 1:1 염산염의 결정질 형태에 대하여 수득된 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 도시한 이미지이다.

도 9는 β -GPA의 1:1 말레에이트 염의 결정질 형태에 대하여 수득된 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 도시한 이미지이다.

도 10은 β -GPA의 1:1 푸마레이트 염의 결정질 형태에 대하여 수득된 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 도시한 이미지이다.

도 11은 β -GPA의 1:1 L-말산 염의 결정질 형태에 대하여 수득된 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 도시하는 이미지이다.

도 12는 β -GPA의 2:1 석시네이트 염의 결정질 형태에 대하여 수득된 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 도시하는 이미지이다.

도 13은 β -GPA의 1:1 옥살레이트 염의 결정질 형태에 대하여 수득된 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 도시하는 이미지이다.

도 14는 β -GPA의 2:1 말레에이트 염의 결정질 형태에 대하여 수득된 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 도시하는 이미지이다.

도 15는 β -GPA의 2:1 말레에이트 염의 결정질 형태의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시하는 이미지이다.

도 16은 β -GPA의 1:1 염산염의 결정질 형태에 대하여 수득된 DSC 열분석도를 도시하는 이미지이다.

도 17은 고온 스테이지 현미경에 의한 β -GPA의 1:1 염산염의 결정질 형태의 이미지이다.

도 18은 β -GPA의 1:1 말레에이트 염의 결정질 형태에 대하여 수득된 DSC 열분석도를 도시하는 이미지이다.

도 19는 β -GPA의 1:1 푸마레이트 염의 결정질 형태에 대하여 수득된 DSC 열분석도를 도시하는 이미지이다.

도 20은 β -GPA의 1:1 푸마레이트 염의 결정질 형태에 대하여 수득된 TGA 분석을 도시하는 이미지이다.

도 21은 β -GPA의 1:1 푸마레이트 염의 결정질 형태의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시하는 이미지이다.

도 22는 β -GPA의 2:1 석시네이트 염의 결정질 형태에 대하여 수득된 DSC 열분석도를 도시하는 이미지이다.

도 23은 고온 스테이지 현미경에 의한 β -GPA의 2:1 석시네이트 염의 결정질 형태의 이미지이다.

도 24는 β -GPA의 2:1 석시네이트 염의 결정질 형태에 대하여 수득된 TGA 분석을 도시하는 이미지이다.

도 25는 β -GPA의 2:1 석시네이트 염의 결정질 형태의 수득된 ^1H NMR 스펙트럼을 도시하는 이미지이다.

도 26은 β -GPA의 1:1 옥살레이트 염의 결정질 형태에 대하여 수득된 DSC 열분석도를 도시하는 이미지이다.

도 27은 β -GPA의 1:1 옥살레이트 염의 결정질 형태에 대하여 수득된 TGA 분석을 도시하는 이미지이다.

도 28은 β -GPA의 1:1 옥살레이트 염의 결정질 형태의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시하는 이미지이다.

도 29A-도 29J는 β -GPA 염의 결정질 형태의 이미지이다. A) β -GPA의 1:1 염산염; B) β -GPA의 1:1 포스페이트 염; C) β -GPA의 1:1 메실레이트 염; D) β -GPA의 1:1 말레에이트 염; E) β -GPA의 1:1 말레에이트; F) β -GPA의 2:1 말레에이트 염; G) β -GPA의 1:1 푸마레이트 염; H) β -GPA의 1:1 말레이트 염; I) β -GPA의 2:1 석시네이트 염; 및 J) β -GPA의 1:1 옥살레이트 염.

도 30은 β -GPA의 1:1 푸마레이트 염(패턴 7A)의 막대형 결정 형태학을 도시하는 이미지이다.

도 31은 β -GPA의 1:1 푸마레이트 염(패턴 7A)의 DVS 전 및 후의 XRPD 분석의 비교를 도시하는 이미지이다.

도 32는 용매의 느린 증발 후, β -GPA의 1:1 푸마레이트 염의 결정질 형태에 대하여 수득된 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 도시하는 이미지이다.

도 33은 테트라하이드로퓨란:물(1:1) 중에서 48시간 동안 슬러리 실험 후, β -GPA의 1:1 푸마레이트 염의 결정질 형태에 대하여 수득된 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 도시하는 이미지이다.

도 34는 β -GPA의 2:1 푸마레이트 염의 결정질 형태에 대하여 수득된 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 도시하는 이미지이다.

도 35는 β -GPA의 2:1 푸마레이트 염의 결정질 형태의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시하는 이미지이다.

도 36은 β -GPA의 2:1 푸마레이트 염의 결정질 형태에 대하여 수득된 DSC 열분석도를 도시하는 이미지이다.

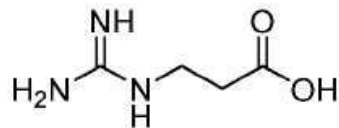
도 37은 β -GPA의 1:1 푸마레이트 염의 결정질 형태의 라만 스펙트럼을 도시하는 이미지이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 개선된 특성의 β -GPA 염을 확인하기 위하여, 본 발명은 19종의 상이한 반대이온 및 8종의 상이한 용매 시스템으로 염 선별 실험을 수행한다. 10종의 반대이온을 결정질 형태로 제조하고, 이들의 특성을 평가하였다. 최적의 특성을 갖는 바람직한 염의 확인 후, 이들 염의 다형체 선별을 수행하였다.

[0026] β -GPA

[0027] β -GPA는 하기 구조를 갖는다:



[0028]

[0029] β -GPA는 양쪽이온성이고 물에 고도로 용해성(> 50 mg/ml)이지만, 유기 용매에는 낮은 용해도를 갖는다. β -GPA는 염기성 구아니디노기를 갖고, 따라서 이산과 1:1(β -GPA:산) 및 2:1(β -GPA:산) 염 둘 다를 형성할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 이산과 β -GPA의 "2:1 염", 예를 들면, 2:1 석시네이트 염은 β -GPA 분자 2개 및 이산 분자 1개를 포함하는 염을 의미하고, 예를 들면, "2:1 석시네이트 염"은 β -GPA 분자 2개 및 석신산 분자 1개를 포함한다.

[0030] 고체 상태의 유리 β -GPA는 고도로 결정질이고, 일반적으로 무수물로서 존재한다. 결정질 형태는 DSC에 의한 바, 219°C에서 날카로운 용점 및 235°C에서 흡열 사건을 갖는 비-흡습성(예를 들면, 80% 습도에서 25°C에서 대략 0.3% 물 흡수)이다. β -GPA의 결정은 판형 결정 형태학을 갖는다. 4주 후, 40°C에서 75% 습도에서 실험에서 분해가 관찰되지 않았다.

[0031] β -GPA의 흐름 특성은 차선(sub-optimal)이다. 벌크 밀도는 0.389 g/cc이고, 탭 밀도는 0.627 g/cc이다. 이들 측정은 성분에 대한 카르 지수 및 하우스너 비를 계산하는데 사용될 수 있다. 카르 지수 및 하우스너 비는 분말의 흐름성의 지표이다. 당해 분야에 공지된 바와 같이, 예를 들면, 문헌[Carr R. L. Chem. Eng. 1965, 72, 163-168]에 기재된 바와 같이, 분말의 흐름성과 카르 지수 및 하우스너 비의 관계는 하기 표 5에 나타낸 등급을 기반으로 한다.

표 5

카르 지수 및 하우스너 비 값을 기반으로 한 분말 흐름성의 예측

카르 지수	흐름 특성	하우스너 비
1-10	매우 우수	1.00-1.11
11-15	우수	1.12-1.18
16-20	보통	1.19-1.25
21-25	통과 가능	1.26-1.34
26-31	불량	1.35-1.45
32-37	매우 불량	1.46-1.59
38 초과	아주 매우 불량	1.60 초과

[0032]

[0033] β -GPA에 대한 카르 지수 및 하우스너 비는 각각 37.9(매우 불량 및 1.610(아주 매우 불량)이다. 한슨 플로텍스(Hanson Flodex) 장치를 이용한 실은 카르 지수 및 하우스너 비에 의해 예측된 β -GPA의 불량한 흐름성을 확인 해주었다. 따라서, 개선된 물리적 특성을 갖는 β -GPA 염을 찾을 필요가 존재한다.

[0034] 염

[0035] 76종의 염 선별 실험을 에탄올:물(9:1), 아이소프로필 알코올, 아세톤:물(9:1), 및 아세토나이트릴을 포함하는 상이한 용매 시스템에서 19종의 상이한 반대이온으로 수행하였다. 결정질 형태로 제조된 10종의 반대이온은 염산, 인산, 메탄설폰산, 말레산, 푸마르산, L-말산, 석신산, 및 옥살산과 염을 제조하였다. 염기성 화합물, 예를 들면, L-아스파르트산, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 또는 수산화마그네슘과의 모든 실험은 오직 β -GPA 또는 개별적으로 염기성 화합물의 단리를 야기하였다.

[0036] 제조된 염 중에, 염산, L-말산, 인산, 메탄설폰산, 및 에탄설폰산 염은 건조 상태로 안정적인 것으로 확인되었지만 고습도 조건하에 조해되었다. 말레산, 푸마르산, 석신산, 및 옥살산 염은 건조하고 습한 조건 둘 다에서 안정적인 것으로 확인되었다. 말레산, 푸마르산, 및 옥살산 염은 1:1(β -GPA:산) 화학량론을 갖는 것으로 확인되는 반면, 석신산 염은 2:1(β -GPA:산) 화학량론을 갖는 것으로 확인되었다. 푸마르산, 옥살산, 및 말레산과 2:1 염을 생성하는 추가의 실험을 수행하였고, 말레산 및 푸마르산과 2:1 염의 제조를 야기하였다.

[0037] 동적 증기 수착 실험을 1:1 말레이트 염, 1:1 푸마레이트 염, 2:1 석시네이트 염, 및 1:1 옥살레이트 염에 대하여 수행하였다. 푸마레이트, 석시네이트, 및 옥살레이트 염은 DVS 실험 동안 1% 미만의 수분 흡수를 나타내는 것으로 확인되었고, 실험 후, XRPD에 의하면 형태 변화가 관찰되지 않았다. 말레이트 염은 대략 25% 수분 흡수를 나타냈고, 실험 후, XRPD에 의하면 형태 변화가 관찰되지 않았다. 푸마레이트, 석시네이트, 및 옥살레이트 염의 고체 형태 안정성 연구를 7일 동안 40℃ 및 75% 습도에서 수행하였다. 모든 세 가지 염은 이들 조건하에 안정적인 것으로 확인되었다.

[0038] 세 가지 염에 대한 벌크 밀도 및 탭 밀도를 하기 표 6에 나타난 바와 같이 측정하였다.

표 6

벌크 밀도 및 탭 밀도 측정

염	벌크 밀도	탭 밀도
옥살레이트(1:1)	0.505 g/cc	0.623 g/cc
석시네이트(2:1)	0.405 g/cc	0.472 g/cc
푸마레이트(1:1)	0.576 g/cc	0.613 g/cc

[0039]

[0040] 카르 지수 및 하우스너 비를 각각의 세 가지 염에 대하여 계산하고, 표 7에 나타난 바와 같이, 세 가지 염은 β -GPA와 비교하여 크게 개선된 예측된 흐름 특성을 나타낸다. 예측된 흐름 특성은 한슨 플로텍스 장치를 이용한 실험에 의해 확인되었다.

표 7

β -GPA와 비교된 세 가지 β -GPA 염의 흐름 특성

화합물	카르 지수	하우스너 비	흐름 특성
β -GPA	37.9	1.610	매우 불량
β -GPA 옥살레이트(1:1)	18.7	1.23	보통
β -GPA 석시네이트(2:1)	14.3	1.167	우수
β -GPA 푸마레이트(1:1)	5.9	1.063	매우 우수

[0041]

[0042] β -GPA의 1:1 푸마레이트 염의 다형체 선별을 15종의 용매 시스템 중에서 15℃ 및 45℃에서 수행하였고, 염의 용해도를 중량분석으로 측정하였다. 대부분의 실험은 다형체에서 변화를 야기하지 않았다. 그러나, β -GPA의 2:1 푸마레이트 염은 1:1 염의 동결건조 및 2:1(β -GPA:산) 화학량론의 β -GPA 및 푸마르산의 급속 증발, 또는 동결건조 상에서 형성되었다. 2:1 염의 결정질 형태는 몇몇 비정질 물질을 함유하는 것으로 확인되었고 불안정

하였다. 2:1 푸마레이트 염은 물 중에 슬러리화되거나, 가열되거나, 고습도 조건하에 1:1 염으로 전환되었다.

- [0043] 결정질 β -GPA, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 β -GPA를 포함하는 고체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로서 정의되고, 여기서 구성 분자는 모든 세 가지 공간 차원으로 확대되는 규칙적으로 정렬된 반복 패턴으로 패킹된다. 결정도의 확인은 당해 분야의 숙련자에게 알려진 다수의 방식으로 용이하게 달성된다. 시험 조성물의 현미경 검사는 정렬된 내부 구조를 제안하는 규칙적인 형상의 존재를 드러낼 것이고, 예를 들면, 실시예 1에서 제조된 β -GPA의 1:1 푸마레이트 염은 막대형 형태학을 갖는다.
- [0044] XRPD는 결정질 β -GPA, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 확인하는 또 다른 방법이다. 결정에서 구성 분자의 규칙적으로 정렬된 구조는 피크의 스펙트럼으로 도시된 개별적인 패턴으로 입사 X선을 회절시킨다. β -GPA의 1:1 푸마레이트 염에 대한 피크의 이러한 패턴은 도 1에 나타난다. 특정한 결정에 대한 XRPD 피크는 강도가 다양할 수 있지만, 동일한 일반적인 패턴이 반복된 XRPD 분석에서 나타날 것이다.
- [0045] β -GPA의 결정질 1:1 푸마레이트 염은 약 $27\ 2\theta(^{\circ})$, 보통 약 26.7 에서 XRPD 주요 피크를 나타낸다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "약"은 XRPD 피크의 측정에서 전형적인 편차 내를 의미한다. 이러한 편차는 상이한 장치의 사용, 장치 설정, 생성물의 배치(batch), 결정화 후 가공, 예를 들면, 미분화 또는 분쇄로부터, 그리고 다양한 샘플 제조 방법에 의해 야기될 수 있다. 일반적으로, 약은 $\pm 0.5\ 2\theta(^{\circ})$ 를 의미한다.
- [0046] β -GPA의 결정질 1:1 푸마레이트 염에 대한 다른 주요 피크의 예시적인 예는 약 $19, 20, 21, 23$, 및 $29\ 2\theta(^{\circ})$, 보통 $19.2, 19.7, 20.6, 22.9$, 및 $28.8\ 2\theta(^{\circ})$ 에서 있다. β -GPA의 결정질 1:1 푸마레이트 염에 대한 대표적인 피크는 표 1에 나타난다.
- [0047] β -GPA의 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 확인은 도 1에 도시되거나 표 1에 열거된 임의의 1개 이상의 주요 피크의 존재를 필요로 하지 않는다. 주요 피크의 존재 또는 부재는 β -GPA의 특정한 결정질 형태, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로서의 후보를 확인하기 위하여 보통 다른 진단 특성, 예를 들면, DSC 열분석도 또는 TGA 그래프를 고려한다.
- [0048] β -GPA의 결정질 1:1 푸마레이트 염은 또한 시차 주사 열량계 프로파일에서 171°C 에서 흡열 개시를 드러내는 DSC 열분석도를 특징으로 한다. 전형적으로, 이러한 측정에서 일부 편차를 만나게 될 것이다(예를 들면, $\pm 1-3^{\circ}\text{C}$).
- [0049] β -GPA의 결정질 1:1 푸마레이트 염은 또한 열 중량측정 분석, 예를 들면, 1% 미만의 31°C 로부터 140°C 로의 중량 손실을 특징으로 할 수 있다.
- [0050] **치료 방법**
- [0051] β -GPA는 최근 전이의 억제에 효과적인 것으로 밝혀졌다. 작용 기전은 크레아틴 수송 및/또는 크레아틴 키나제의 억제인 것으로 가설이 세워졌다. 포스포크레아틴 시스템은 간 저산소증을 견디기 위하여 ATP 생성을 위한 에너지 저장으로서 작용함으로써 간에서 파종성 암 세포의 생존을 개선시켜 전이를 촉진한다. 암 세포로의 크레아틴 수송의 억제는 ATP의 생성에서의 사용에 이용 가능한 포스포크레아틴의 양을 제한한다. 크레아틴 키나제의 억제는 포스포크레아틴의 크레아틴으로의 전환을 통해 ATP 생성을 억제한다.
- [0052] 방법에 의해 치료될 수 있는 전형적인 혈관이 분포된 종양은 산소 및 영양소의 제공을 위하여 혈관 구성요소를 필요로 하는 고형 종양, 특히 암종을 포함한다. 예시적인 고형 종양은 폐, 유방, 뼈, 난소, 위, 췌장, 후두, 식도, 고환, 간, 귀밑샘, 담도, 결장, 직장, 자궁 경관, 자궁, 자궁 내막, 신장, 방광, 전립선, 갑상선의 암종, 편평상피 세포 암종, 선암종, 소세포 암종, 흑색종, 신경교종, 교아세포종, 신경아세포종, 카포시 육종, 및 육종을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0053] 암의 치료는 종양의 크기 또는 부피의 감소를 야기할 수 있다. 예를 들면, 치료 후, 종양 크기는 치료 전 이의 크기에 비해 5% 이상(예를 들면, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상) 감소한다. 종양의 크기는 임의의 재현 가능한 측정 수단에 의해 측정될 수 있다. 예를 들면, 종양의 크기는 종양의 직경으로서 측정될 수 있다.
- [0054] 암의 치료는 추가로 종양의 수의 감소를 야기할 수 있다. 예를 들면, 치료 후, 종양 수는 치료 전 수에 비해 5% 이상(예를 들면, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상) 감소한다. 종양의 수는 임의의 재현 가능한 측정 수단에 의해 측정될 수 있고, 예를 들면, 종양의 수는 종양을 육안으로 또는 특정 배율(예를 들면, 2x, 3x, 4x, 5x, 10x, 또는 50x)로 가시적으로 계수함으로써 측정될 수 있다.

- [0055] 암의 치료는 원발성 종양 부위로부터 떨어진 다른 조직 또는 장기에서 전이성 결절의 수의 감소를 야기할 수 있다. 예를 들면, 치료 후, 전이성 결절의 수는 치료 전의 수에 비해 5% 이상(예를 들면, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상) 감소한다. 전이성 결절의 수는 임의의 재현 가능한 측정 수단에 의해 측정될 수 있다. 예를 들면, 전이성 결절의 수는 전이성 결절을 육안으로 또는 특정 배율(예를 들면, 2x, 10x, 또는 50x)로 가시적으로 계수함으로써 측정될 수 있다.
- [0056] 암의 치료는 치료되지 않은 대상체의 집단에 비해 본 발명에 따라 치료된 대상체의 집단의 평균 생존 시간의 증가를 야기할 수 있다. 예를 들면, 평균 생존 시간은 30일 초과(60일, 90일, 또는 120일 초과)만큼 증가한다. 집단의 평균 생존 시간의 증가는 임의의 재현 가능한 수단에 의해 측정될 수 있다. 집단의 평균 생존 시간의 증가는, 예를 들면, 본 발명의 화합물에 의한 치료의 개시 후, 생존의 평균 길이를 집단에 대하여 계산함으로써 측정될 수 있다. 집단의 평균 생존 시간의 증가는 또한, 예를 들면, 본 발명의 약제학적으로 허용 가능한 염에 의한 치료의 제1 회전의 완료 후, 생존의 평균 길이를 집단에 대하여 계산함으로써 측정될 수 있다.
- [0057] 암의 치료는 또한 치료되지 않은 집단에 비해 치료된 대상체의 집단의 사망률의 감소를 야기할 수 있다. 예를 들면, 사망률은 2% 초과(예를 들면, 5%, 10%, 또는 25% 초과)만큼 감소한다. 치료된 대상체의 집단의 사망률의 감소는 임의의 재현 가능한 수단에 의해, 예를 들면, 본 발명의 약제학적으로 허용 가능한 염에 의한 치료의 개시 후, 단위 시간당 질병 관련 사망의 평균 수를 집단에 대하여 계산함으로써 측정될 수 있다. 집단의 사망률의 감소는 또한, 예를 들면, 본 발명의 약제학적으로 허용 가능한 염에 의한 치료의 제1 회전의 완료 후, 단위 시간당 질병 관련 사망의 평균 수를 집단에 대하여 계산함으로써 측정될 수 있다.
- [0058] **조성물**
- [0059] 적합한 부형제 및 상기 기재된 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 조성물이 본 발명의 범위에 속한다. 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 함유하는 약제학적 조성물, 식이적으로 허용 가능한 적합한 부형제를 함유하는 식이 조성물, 또는 화학적으로 허용 가능한 부형제를 함유하는 화장용 조성물일 수 있다.
- [0060] 용어 "약제학적 조성물"은 생체내 또는 생체외에서 진단적 또는 치료적 사용에 특히 적합하게 조성물을 만드는 활성제와 불활성 또는 활성 부형제의 조합을 의미한다. "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는, 대상체에게 또는 대상체에 투여 후, 목적하지 않는 생리학적 효과를 유발하지 않는다. 약제학적 조성물 중의 부형제는 또한 활성 성분과 혼화성이고 이를 안정화시킬 수 있다는 의미에서 반드시 "허용 가능"하여야 한다. 하나 이상의 안정화제는 활성 화합물의 전달을 위한 약학 부형제로서 사용될 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 부형제의 예는 제형으로서 이용 가능한 조성물을 달성하기 위한 생체적합성 비히클, 보조제, 첨가제, 및 희석제를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 다른 부형제의 예는 콜로이드성 산화규소, 스테아르산마그네슘, 셀룰로스, 나트륨 라우릴 설페이트, 및 D&C 옐로우 #10(D&C Yellow #10)을 포함한다.
- [0061] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 적절한 의학적 판단의 범위 내에서 지나친 독성, 자극, 또는 알레르기 반응 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하는데 적합하고, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는 이들 염을 의미한다. 아민, 카복실산, 및 다른 유형의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염이 당해 분야에 잘 공지되어 있다. 예를 들면, 문헌[S.M. Berge, et al., J. Pharmaceutical Sciences, 66:1-19(1977)]에 약제학적으로 허용 가능한 염이 상세히 기재되어 있다. 염은 본 발명의 화합물의 최종 단위 및 정제 동안 동일 계에서 제조될 수 있거나, 일반적으로 하기 기재된 바와 같이 유리 염기 또는 유기 산 작용기와 적합한 시약의 반응에 의해 개별적으로 제조될 수 있다. 예를 들면, 유리 염기 작용기는 적합한 산과 반응할 수 있다. 추가로, 본 발명의 화합물이 산성 잔기를 갖는 경우, 이의 적합한 약제학적으로 허용 가능한 염은 금속 염, 예를 들면, 알칼리 금속 염, 예를 들면, 나트륨 또는 칼륨 염; 및 알칼리 토금속 염, 예를 들면, 칼슘 또는 마그네슘 염을 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한, 비독성 산 부가 염의 예는 무기산, 예를 들면, 염산, 브로민화수소산, 인산, 황산 및 과염소산 또는 유기산, 예를 들면, 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산, 푸마르산, 또는 말론산과 형성되거나, 이온 교환과 같은 당해 분야에서 사용되는 다른 방법을 사용하여 형성된 아미노기의 염이다. 다른 약제학적으로 허용 가능한 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포에이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포

네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼셀페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 및 발레레이트 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 및 마그네슘을 포함한다. 추가의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 적절한 경우, 비독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트와 같은 반대 이온을 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[0062] 상기 기재된 바와 같이, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함하고, 이는 목적하는 특정한 제형에 적합한 임의의 및 모든 용매, 희석제, 또는 다른 액체 비히클, 분산 또는 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장제, 증점제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 및 활택제를 포함한다. 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin(Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)]에는 약제학적 조성물의 제형화 및 이의 제조를 위한 공지된 기술에서 사용되는 다양한 부형제가 기재되어 있다. 임의의 통상적인 부형제 매질이 임의의 목적하지 않는 생물학적 효과를 생성하거나, 약제학적 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 해로운 방식으로 상호작용함으로써, 본 발명의 화합물에 적합하지 않은 경우를 제외하고, 이의 사용은 본 발명의 범위에 속하는 것으로 고려된다. 약제학적으로 허용 가능한 부형제로서 제공될 수 있는 물질의 몇몇 예는 당, 예를 들면, 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예를 들면, 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 이의 유도체, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 탈크; 부형제, 예를 들면, 코코아 버터 및 좌제용 왁스; 오일, 예를 들면, 땅콩유, 면실유; 홍화유, 참기름; 올리브유; 옥수수유 및 대두유; 글리콜; 예를 들면, 프로필렌 글리콜; 에스터, 예를 들면, 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; 아가; 천연 및 합성 인지질, 예를 들면, 대두 및 난황 포스파타이드, 레시틴, 수소첨가 대두 레시틴, 디미리스토일 레시틴, 디팔미토일 레시틴, 디스테아로일 레시틴, 디올레오일 레시틴, 수소첨가 레시틴, 리소포스파티딜콜린, 카르디올리핀, 스펅고미엘린, 포스파티딜콜린, 포스파티딜 에탄올아민, 디아스테아로일 포스파티딜에탄올아민(DSPE) 및 이의 폐길화 에스터, 예를 들면, DSPE-PEG750 및, DSPE-PEG2000, 포스파티드산, 포스파티딜 글리세롤 및 포스파티딜 세린을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 바람직한 레시틴의 상용 등급은 상표명 포살(Phosal)® 또는 포스포리폰(Phospholipon)®하에 이용 가능한 것들을 포함하고, 포살 53 MCT, 포살 50 PG, 포살 75 SA, 포스포리폰 90H, 포스포리폰 90G 및 포스포리폰 90 NG를 포함하고; 대두-포스파티딜콜린(SoyPC) 및 DSPE-PEG2000가 특히 바람직하며; 완충제, 예를 들면, 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 무발열원 물; 등장성 염식염수; 링거액; 에틸 알코올, 및 포스페이트 버퍼 용액뿐만 아니라 다른 비독성 혼화성 활택제, 예를 들면, 나트륨 라우릴 설페이트 및 스테아르산마그네슘뿐만 아니라 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향미제, 향료 제제, 보존제 및 향산 화제가 제형화하는 사람의 판단에 따라 또한 조성물 중에 존재할 수 있다.

[0063] 상기 기재된 임의의 형태의 상기 기재된 조성물은 암, 또는 본 명세서에 기재된 임의의 다른 질환 또는 병태의 치료에 사용될 수 있다. 유효량은 치료된 대상체에 치료 효과를 부여하는데 필요한 활성 화합물/제제의 양을 의미한다. 효과적인 용량은 치료되는 질환의 유형, 투여 경로, 부형제 사용, 및 다른 치료적 처리와의 동시사용 가능성에 따라, 당해 분야의 숙련가에게 인식되는 바와 같이 다양할 것이다. 본 발명의 약제학적 조성물은 비경구적으로, 경구적으로, 비강으로, 직장으로, 국소적으로, 또는 구강으로 투여될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "비경구적"은 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 동맥내, 활막내, 흉골내, 척추강내, 병소내, 또는 두개내 주사뿐만 아니라 임의의 적합한 주입 기술을 의미한다.

[0064] 무균 주사 가능한 조성물은 비독성 비경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중의 용액 또는 현탁액일 수 있다. 이러한 용액은 1,3-부탄다이올, 만니톨, 물, 링거액, 및 등장성 염화나트륨 용액을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 추가로, 고정유는 용매 또는 현탁 매질(예를 들면, 합성 모노- 또는 다이글리세라이드)로서 통상적으로 사용된다. 지방산, 예를 들면, 이에 한정되지 않지만, 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체는 주사 가능한 제제에서 유용하고, 예를 들면, 천연 약제학적으로 허용 가능한 오일, 예를 들면, 이에 한정되지 않지만, 올리브유 또는 피마자유, 또는 이의 폴리옥시에틸화 버전이 있다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예를 들면, 이에 한정되지 않지만, 카복시메틸 셀룰로스, 또는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 다른 통상적으로 사용되는 계면활성제, 예를 들면, 이에 한정되지 않지만, 트윈스(Tweens) 또는 스팬스(Spans) 또는 약제학적으로 허용 가능한 고체, 액체, 또는 다른 제형의 제조에 일반적으로 사용되는 다른 유사한 유화제 또는 생체적합성 개선제가 또한 제형화의 목적을 위하여 사용될 수 있다.

[0065] 경구 투여용 조성물은 캡슐제, 정제, 에멀전 및 수성 현탁액, 분산액, 및 용액을 포함하는 임의의 경구적으로

허용 가능한 제형일 수 있다. 정제의 경우, 일반적으로 사용되는 부형제는 락토스 및 옥수수 전분을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 활택제, 예를 들면, 이에 한정되지 않지만, 스테아르산마그네슘이 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐 형태의 경구 투여를 위하여, 유용한 희석제는 락토스 및 건조된 옥수수 전분을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 수성 현탁액 또는 에멀전이 경구적으로 투여되는 경우, 활성 성분은 유화제 또는 현탁제와 조합된 유성 상 중에 현탁되거나 용해될 수 있다. 목적하는 경우, 특정한 감미제, 향미제, 또는 착색제가 첨가될 수 있다.

[0066] 기재된 본 발명에 따른 국소 투여용 약제학적 조성물은 용액, 연고, 크림, 현탁액, 로션, 분말, 페이스트, 겔, 스프레이, 에어로졸, 또는 오일로서 제형화될 수 있다. 대안적으로, 국소 제제는 하나 이상의 부형제 또는 희석제를 임의로 포함할 수 있는, 활성 성분(들)으로 함침된 패치 또는 드레싱의 형태일 수 있다. 몇몇 바람직한 실시형태에 있어서, 국소 제제는 피부 또는 다른 환부를 통한 활성제(들)의 흡수 또는 침투를 개선시킬 물질을 포함한다.

[0067] 국소 조성물은 피부에 적용을 위하여 적합한 피부학적으로 허용 가능한 부형제의 안전한 유효량을 함유한다. "화장학적으로 허용 가능한" 또는 "피부학적으로 허용 가능한" 조성물 또는 성분은 지나친 독성, 비혼화성, 불안정성, 또는 알레르기 반응 없이 사람 피부와 접촉하여 사용하는데 적합한 조성물 또는 성분을 의미한다. 부형제는 활성제 및 임의의 성분이 적절한 농도(들)로 피부에 전달되도록 할 수 있다. 부형제는 따라서 희석제, 분산제, 용매 등으로서 작용하여 활성 물질이 적절한 농도로 선택된 표적에 적용되고 고르게 분산되는 것을 보장할 수 있다. 부형제는 고체, 반고체, 또는 액체일 수 있다. 부형제는 로션, 크림, 또는 겔의 형태, 특히 활성 물질이 침전되는 것을 방지하는 충분한 증점 또는 항복점을 갖는 것일 수 있다. 부형제는 불활성일 수 있거나 피부학적 이익을 가질 수 있다. 이는 또한 본 명세서에 기재된 활성 성분과 물리적으로, 그리고 화학적으로 혼화성이어야 하며, 안정성, 효능, 또는 조성물과 연관된 다른 사용 이익을 지나치게 손상하지 않아야 한다.

[0068] 조합 요법

[0069] 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 항증식성 활성을 갖는 추가의 화합물을 더 포함할 수 있다. 항증식성 활성을 갖는 추가의 화합물은 표 8에 나타난 것을 포함하는 항증식성 제제 군으로부터 선택될 수 있다.

[0070] 본 발명의 화합물 및 약제학적 조성물은 조합 요법으로 제형화되고 사용될 수 있고, 즉, 화합물 및 약제학적 조성물은 하나 이상의 다른 목적하는 치료법 또는 의학적 절차와 동시에, 전에, 또는 후속적으로 제형화되거나 투여될 수 있다는 것이 인식될 것이다. 조합 치료계획에서 사용되는 요법(치료법 또는 절차)의 특정한 조합은 목적하는 치료법 및/또는 절차의 적합성 및 달성되는 목적하는 치료적 효과를 고려할 것이다. 또한 사용되는 요법은 동일한 질병에 대하여 목적하는 효과를 달성할 수 있거나 이들은 상이한 효과(예를 들면, 임의의 부작용의 제어)를 달성할 수 있다는 것이 인식될 것이다.

[0071] "항증식성 제제"는 표 8에 열거된 항증식성 제제를 포함하는 임의의 항증식성 제제를 의미하고, 이 중 임의의 것은 본 명세서에 기재된 의학적 병태를 치료하기 위하여 본 발명의 약제학적으로 허용 가능한 염과 조합으로 사용될 수 있다. 항증식성 제제는 또한 이의 유기-플라틴(organo-platine) 유도체, 나프토크논 및 벤조퀴논 유도체, 크리소판산 및 안트로퀴논 유도체를 포함한다.

표 8

알킬화제	부설판 다카바진 이포스파마이드 헥사데틸멜라민 리오테파 다카바진 로무스틴 사이클로포스파마이드	클로로람부실 프로카바진 알트레타민 에스트라무스틴 포스페이트 메클로레타민 스트렙토조신 테모졸로미드 세무스틴
백금제	스피로플라틴 테트라플라틴 오르마플라틴 이프로플라틴 ZD-0473(AnorMED) 옥살리플라틴 카보플라틴	로바플라틴(Aeterna) 사트라플라틴(Johnson Matthey) BBR-3464(Hoffmann-La Roche) SM-11355(Sumitomo) AP-5280(Access) 시스플라틴
항대사물질	아자사이티딘 플록수리딘 2-클로로데옥시아데노신 6-머캅토피린 6-티오구아닌 사이타라빈 2-플루오로데옥시 사이티딘 메토트렉세이트 토무덱스 플루다라빈 랄티트렉세드	트리레트렉세이트 데옥시코프마이신 펜토스타틴 하이드록시우레아 테시타빈(SuperGen) 클로파라빈(Bioenvision) 이로플벤(MGI Pharma) DMDC(Hoffmann-La Roche) 에리닐사이티딘(Taiho) 겔시타빈 카페시타빈
토포이소머라제 억제제	알사크린 에피루비신 에토포사이드 페니포사이드 또는 미톡산트론 7-에틸-10-하이드록시-캄프토테신 토포라족사네트(TopoTarget) 픽산트론(Novuspharma) 레베카마이신 유사체(Exelixis) BBR-3676(Novuspharma) 루비테칸(SuperGen) 이리노테칸(CPT-11) 토포테칸	엑사테칸 데실레이트(Daiichi) 퀴나메드(ChemGenex) 지마테칸(Sigma-Tau) 디플로모테칸(Beaufour-Ipsen) TAS-103(Taiho) 엘사미트루신(Spectrum) J-107088(Merck & Co) BNP-1350(BioNumerik) CKD-602(Chong KunDang) KW-2170(Kyowa Hakko) 하이드록시캄프토테신(SN-38)
항종양 항생제	알루비신 테라루비신 이다루비신 루비다존 플리카마이신 포르피로마이신 미톡산트론(노반트론)	아조나피드 안트라피라졸 옥산트라졸 로속산트론 MEN-10755(Menarini) GPX-100(Gem Pharmaceuticals) 에피루비신

[0072]

	아모나피드	미복산트론 독소루비신
유사분열억제제	쿨치신 빈블라스틴 빈데신 돌라스타틴 10(NCI) 리족신(Fujisawa) 미보볼린(Warner-Lambert) 세마도틴(BASF) RPR 109881A(Aventis) TXD 258(Aventis) 에포틸론 B(Novartis) T 900607(Tularik) T 138067(Tularik) 크립토파이신 52(Eli Lilly) 핀플루닌(Fabre) 아우리스타틴PE(Teikoku Hormone) BMS 247550(BMS) BMS 184476(BMS) BMS 188797(BMS) 탁소프렉신(Protarga) SB 408075(GlaxoSmithKline) 비노렐빈 트리코스타틴 A	E7010(Abbott) PG-TXL(Cell Therapeutics) IDN 5109(Bayer) A 105972(Abbott) A 204197(Abbott) LU 223651(BASF) D 24851(ASTAMedica) ER-86526(Eisai) 콤브레타스타틴 A4(BMS) 아이소호모칼리코드린- B(PharmaMar) ZD 6126(AstraZeneca) AZ10992(Asahi) IDN-5109(Indena) AVLB(Prescient NeuroPharma) 아자에포틸론 B(BMS) BNT-7787(BioNumerik) CA-4 프로드러그(OXiGENE) 돌라스타틴-10(NIH) CA-4(OXiGENE) 도세탁셀 빈크리스틴 파클리탁셀
아로마타제 억제제	아미노글루테리미드 아타메스탄(BioMedicines) 레트로졸 아나스트라졸	YM-511(Yamanouchi) 포르메스탄 엑세메스탄
티미딜레이트 합성효소 억제제	페메트렉세드(Eli Lilly) ZD-9331(BTG)	놀라트렉세드(Eximias) CoFactor™(BioKeys)
DNA 길항제	트라벡테딘(PharmaMar) 글루포스파마이드(Baxter International) 알부민 + 32P(동위원소 용액) 리벡타신(NewBiotics)	에도트레오타이드(Novartis) 마포스파마이드(Baxter International) 아파지쿠온(Spectrum Pharmaceuticals) O6 벤질 구아닌(Paligent)
파네실트랜스페라제 억제제	아르글라빈(NuOncology Labs) 로나파르닙(Schering-Plough) BAY-43-9006(Bayer)	티피파르닙(Johnson & Johnson) 페릴릴 알코올(DOR BioPharma)
펩트 억제제	CBT-1(CBA Pharma) 타리퀴다르(Xenova) MS-209(Schering AG)	조수퀴다르 삼염산염(Eli Lilly) 비리코다르 디시트레이트(Vertex)

[0073]

히스톤 아세틸트랜스페라제 억제제	타세디날린(Pfizer) SAHA(Aton Pharma) MS-275(Schering AG)	퍼팔로일옥시메틸 부티레이트(Titan) 덱시펩티드(Fujisawa)
메탈로프로테이나제 억제제	네오바스타트(Aeterna Laboratories) 마리마스타트(British Biotech)	CMT-3(CollaGenex) BMS-275291(Celltech)
리보뉴클레오사이드 환원효소 억제제	갈륨 말플레이트(Titan) 트리아핀(Vion)	해자시타빈(Aventis) 디독스(Molecules for Health)
TIF 알파 효능계/길항제	비롤리진(Lorus Therapeutics) CDC-394(Celgene)	레비미드(Celgene)
엔도텔린 A 수용체 길항제	아트라센탄(Abbott) ZD-4054(AstraZeneca)	YM-598(Yamanouchi)
레티노산 수용체 효능계	렌테티니드(Johnson & Johnson) LGD-1550(Ligand)	알리트레티노인(Ligand)
면역조절제	인터페론 온코라지(Antigenics) GMK(Progenics) 선암종 백신(Biomira) CTP-37(AVI BioPharma) IRX-2(Immuno-Rx) PEP-005(Peplin Biotech) 신크로박스 백신(CTL Immuno) 흑색종 백신(CTL Immuno) p21 RAS 백신(GemVax) MAGE-A3(GSK) 니볼루맙(BMS) 아바타셉트(BMS) 펄브롤리주맙	엑소숨 요법(Anosys) 캔트릭스(Australian Cancer Technology) ISF-154(Tragen) 알 백신(Intercell) 노렐린(Biostar) BLP-25(Biomira) MGV(Progenics) β-알레틴(Dovetail) CLL 요법(Vasogen) 이퀼리루맙(BMS), CM-10(cCam Biotherapeutics) MPDL3280A(Genentech) MEDI4736
호르몬성 및 항호르몬성 제제	에스트로겐 결합된 에스트로겐 에티닐 에스트라디올 클로르트리아니센 이데네스트롤 하이드록시프로게스테론 카프로에이트 메드록시프로게스테론 테스토스테론 테스토스테론 프로피오네이트; 플루옥시메스테론 메틸테스테론 다이에틸스테스테롤	엑사메타손 프레드니손 메틸프레드니솔론 프레드니솔론 아미노글루테티미드 듀프플라이드 옥트레오타이드 미르탄 P-04(Novogen) 2-메복시에스트라디올(EntreMed) 아르족시켄(Eli Lilly) 타목시펜 트레모핀

[0074]

	메게스트롤 비칼루타마이드 글루타마이드 닐루타마이드	고세렐린 뉴포렐린 비칼루타마이드
광역학 제제	탈라포르핀(Light Sciences) 테라룩스(Theratechnologies) 모텍사핀 가톨리늄(Pharmacyclics)	Pd-박테리오페오포리드(Yeda) 루테리움텍사피린(Pharmacyclics) 하이페리신
키나제 억제제	이마티닙(Novartis) 레플루노마이드(Sugen/Pharmacia) ZD1839(AstraZeneca) 에를로티닙(Oncogene Science) 카네르티닙(Pfizer) 스쿠알라민(Genaera) SU5416(Pharmacia) SU6668(Pharmacia) ZD4190(AstraZeneca) ZD6474(AstraZeneca) 바탈라닙(Novartis) PKI166(Novartis) GW2016(GlaxoSmithKline) EKB-509(Wyeth) 트라스투주맙(Genentech) OSI-774(Tarceva TM) CI-1033(Pfizer) SU11248(Pharmacia) RH3(York Medical) 제니스테인 라디시놀 Met-Mab(Roche)	EKB-569(Wyeth) 카할라이드 F(PharmaMar) CEP-701(Cephalon) CEP-751(Cephalon) MLN518(Millennium) PKC412(Novartis) 페녹소디올(Novogen) C225(ImClone) 루-맙(Genentech) MDX-H210(Medarex) 2C4(Genentech) MDX-447(Medarex) ABX-EGF(Abgenix) IMC-1C11(ImClone) 티르포스틴스 제피티닙(Iressa) PTK787(Novartis) EMD 72000(Merck) 에모딘 라디시놀 베무라페닙(B-Raf 효소 억제제, Daiichi Sankyo)
SR-27897(CCK A 억제제, Sanofi-Synthelabo) 토클라데신(환형 AMP 효능제, Ribapharm) 알보시딕(CDK 억제제, Aventis) CV-247(COX-2 억제제, Ivy Medical) P64(COX-2 억제제, Phytopharm) CapCell TM (CYP450 자극제, Bavarian Nordic) GCS-100(gal3 길항제, GlycoGenesys) G17DT 연역원(가스트린 억제제, Aphton) 에파록시탈(산소발생제, Alos Therapeutics) PI-88(헤파타나제 억제제, Progen) 테스틸리펜(히스타민 길항제, YM BioSciences) 히스타민(히스타민 H2 수용체 효능제, Maxim) 티아조푸린(IMPDH 억제제, Ribapharm) 실렌기티드(인테그린 길항제, Merck KGaA) SR-31747(IL-1 길항제, Sanofi-Synthelabo) CCI-779(mTOR 키나제 억제제, Wyeth) 엑시술린드(PDE V 억제제, Cell Pathways) CP-461(PDE V 억제제, Cell Pathways) AG-2037(GART 억제제, Pfizer)		세플라토닌(아프토티스 프로모터, ChemGenex) BCX-1777(PNP 억제제, BioCryst) 탄피르나제(리보뉴클레아제 자극제, Alfacell) 갈라루비신(RNA 합성 억제제, Dong-A) 티라파자(환원제, SRI International) N-아세틸시스테인(환원제, Zambon) R-플루르비프로펜(NF-카파B 억제제, Encore) 3CPA(NF-카파B 억제제, Active Biotech) 세오칼시톨(비타민 D 수용체 효능제, Leo) 131-I-TM-601(DNA 길항제, TransMolecular) 에플로르티닌(ODC 억제제, ILEX Oncology) 미노드론산(파롤세포 억제제, Yamanouchi) 인디술람(p53 자극제, Eisai) 아플리딘(PPT 억제제, PharmaMar) 젬투주맙(CD33 항체, Wyeth Ayerst) PG2(조혈작용 개선제, Pharmagenesis) 이뮤놀(Immunol) TM (트리클로산 경구 린스, Endo)

[0075]

WX-UK1(플라스미노겐 환성제 억제제, Wilex) PBI-1402(PMN 자극제, ProMetric LifeSciences) 보르테조미(프로테아솜 억제제, Millennium) SRL-172(T 세포 자극제, SR Pharma) TLK-286(글루타티온 S 트랜스페라제 억제제, Telik) PT-100(성장 인자 효능제, Point Therapeutics) 크리소판산 산화셀룰 BRAF 억제제, PDL1 억제제 MEK 억제제 베바시주맙 혈관형성 억제제 압신틴	트리아세틸우리딘(우리딘 전구약물, Wellstat) SN-4071(육종 제제, Signature BioScience) TransMID-107 TM (면역독소, KS Biomedix) PCK-3145(아포토시스 프로모터, Procyon) 도라니다졸(아포토시스 프로모터, Pola) 카페스톨 카핵솔 카페인산 티르포스틴 AG PD-1 억제제 CTLA-4 억제제 브로스타리신(아포토시스 프로모터, Pharmacia) β-라파론 겔로닌
다브라페닙 미도스타우린(PKC 억제제, Novartis) 브리오스타틴-1(PKC 자극제, GPC Biotech) CDA-II(아포토시스 프로모터, Everlife) SDX-101(아포토시스 프로모터, Salmedix) 리톡시맙(CD20 항체, Genentech) 카루스틴 미톡산트론 블레오마이신	CRS-207 CHS-828(세포독성제, Leo) 트랜스-레티노산(분화제, NIH) MX6(아포토시스 프로모터, MAXIA) 아포민(아포토시스 프로모터, ILEX Oncology) 소라페닙 BRAF 억제제 우로시딘(아포토시스 프로모터, Bioniche) Ro-31-7453(아포토시스 프로모터, La Roche)

[0076]

[0077]

실시예

[0078]

일반적인 방법

[0079]

시차 주사 열량계

[0080]

TA 인스트루먼트(TA Instruments) Q10 DSC를 사용하여 시차 주사 열량계(DSC) 데이터를 수집하였다. 전형적으로, 샘플(2 내지 8mg)을 밀봉하지 않았지만 덮인 밀폐 알루미늄 샘플 팬에 놓고, 30℃로부터 300℃까지 10℃/분의 속도로 50 ml/분의 질소 정화를 사용하여 스캐닝하였다.

[0081]

열 중량측정 분석

[0082]

TA 인스트루먼트 TGA Q500를 사용하여 열 중량측정 분석(TGA) 데이터를 수집하였다. 전형적으로, 샘플(대략 10 mg)을 개방된 전처리된 알루미늄 샘플 팬에 놓고, 25℃로부터 300℃까지 10℃/분의 속도로 60 ml/분의 질소 정화를 사용하여 스캐닝하였다.

[0083]

X선 분말 회절계

[0084]

Cu Kα 방사선원($\lambda=1.54^\circ \text{A}$), 9-위치 샘플 홀더 및 LYNXEYE 초고속 검출기가 장착된 브루커 D8 어드밴스(Bruker D8 Advance)를 X선 분말 회절 패턴을 사용하여 획득하였다. 샘플을 0-배경, 실리콘 플레이트 홀더에 놓았다.

[0085]

동적 증기 수축

[0086]

아쿠아다인(Aquadyne) DVS-2 중량측정 물 수축 분석기를 사용하여 샘플을 분석하였다. 상대 습도를 2 내지 95%로 조절하고, 샘플의 중량을 계속 모니터링하고 기록하였다.

[0087]

양성자-핵 자기 공명

[0088]

0.05%(v/v) 테트라메틸실란(TMS)을 함유한 중수소화 다이메틸설폭사이드 중에 화합물을 용해시켜 샘플을 제조하였다. 탑스핀(TopSpin) 소프트웨어로 브루커 아반스(Bruker Avance) 300 MHz NMR에서 주위 온도에서 수집하였다. 스캔의 수는 양성자 NMR에 있어서 16이었다.

[0089]

카를 피셔

[0090]

메틀러 톨레도(Mettler Toledo) DL39 전기량 KF 적정기를 사용하여 카를 피셔 적정에 의해 샘플 중의 정확한 물 함량을 측정하였다. 하이드라날-코울로마트 AD(HYDRANAL-Coulomat AD)를 적정제로서 사용하였다. 적정을 위하여 고체 약 20mg을 사용하였다. 분석 파라미터는 표 9에 나타난다.

표 9

카를 피셔 파라미터

KF 파라미터	값
속도[%]	40
혼합 시간[초]	10
자동시작	아니오
블랭크[μg]	0
드리프트[$\mu\text{g}/\text{분}$]	5
계산	Ug
대기	예
초기 드리프트[$\mu\text{g}/\text{분}$]	< 10
초기 전위[mV]	100

[0091]

[0092]

광학 현미경

[0093]

PAXcam 3 디지털 현미경 카메라가 장착된 올림푸스(Olympus) BX53 편광 현미경을 사용하여 샘플을 분석하였다.

[0094]

실시예 1. 고체-상태 β -GPA의 프로파일링

[0095]

고체-상태 β -GPA를 XRPD으로 분석하고(도 2), 또한 편광 현미경 하에 관찰하였다(도 3). 물질은 결정질인 것으로 확인되었다.

[0096]

β -GPA의 DSC 열분석도는 도 4에 도시된다. β -GPA의 용융 개시는 약 219°C 이고, 그 후 약 237°C 에서의 흡열 사건 및 즉시 가능한 분해가 확인되었다. 그러나, 187°C 에서 또 다른 작은 흡열 사건이 물질에 의해 또한 나타났다(β -GPA의 또 다른 형태의 가능한 흔적).

[0097]

TGA 분석은 도 5에 도시된 바와 같이 30°C 로부터 145°C 로의 샘플에서 0.1% 미만의 중량 손실이 존재한다는 것을 드러낸다.

[0098]

β -GPA의 ^1H NMR은 도 6에 나타난다.

[0099]

β -GPA의 DVS 실험은 약 0.1% 수분이 흡수되고, 0-95%의 상대 습도에 노출되는 경우, 탈착된다는 것을 나타냈다(도 7). XRPD에 의해 확인된 바, DVS 실험 후, 고체 형태의 변화는 관찰되지 않았다.

[0100]

실시예 2. 염 선별

[0101]

단계 I

[0102]

표 10에는 β -GPA의 염 선별을 위하여 선택된 반대이온이 기재된다. 염 선별 실험은 반대이온에 대한 β -GPA의 1:1.1 당량(eq)으로 설계되었다.

표 10

선택된 반대이온의 목록

샘플 ID	β -GPA(mg)	반대이온	반대이온 순서#	반대이온 분자량
2162-42-1 내지 4	30	염산(36-38%)*	1	36.46
2162-42-5 내지 8	30	브로민화수소산(48%)*	2	80.91
2162-42-9 내지 12	30	황산(95-98%)*	3	98.08
2162-42-13 내지 16	30	인산(85%)*	4	98.00
2162-42-17 내지 20	30	메탄 설펡산(98%)*	5	96.11
2162-42-21 내지 24	30	말레산	6	116.07
2162-42-25 내지 28	30	푸마르산	7	116.07
2162-42-29 내지 32	30	타르타르산	8	150.09
2162-42-33 내지 36	30	에탄설펡산	9	110.13
2162-42-37 내지 40	30	에탄다이설펡산	10	190.20
2162-42-41 내지 44	30	시트르산	11	192.12
2162-42-45 내지 48	30	말산	12	134.09
2162-42-49 내지 52	30	락트산	13	90.08
2162-42-53 내지 56	30	아스파르트산	14	133.1
2162-42-57 내지 60	30	석신산	15	118.09
2162-42-61 내지 64	30	수산화나트륨	16	40.00
2162-42-65 내지 68	30	수산화칼륨	17	56.11
2162-42-69 내지 72	30	옥살산	18	90.03
2162-45-1 내지 4	30	수산화마그네슘	19	58.32

[0103]

[0104]

19종의 상이한 반대이온과 β -GPA의 76종의 염 선별 실험을 β -GPA 30mg으로 설정하였다. 각각의 반대이온에 대하여 4개의 바이알 세트를 4종의 상이한 용매(0.3mL): 에탄올:물(9:1), 아이소프로판올, 아세톤:물(9:1) 및 아세토나이트릴로 설정하였다.

[0105]

적절한 양의 β -GPA 및 반대이온을 각각의 용매 중에 용해시키고, 용해될 때까지 70 내지 75°C로 가열하였다. 추가의 물 0.1mL를 아이소프로판올, 아세톤:물(9:1) 및 아세토나이트릴을 함유한 샘플에 가하였다. L-아스파르트산을 함유한 샘플에, 고체를 용해시키기 위하여 물 약 1.5mL가 필요하였다. 투명 용액을 수득한 후, 샘플을 실온에서 교반되도록 두었다. 하기 샘플에서 고체가 관찰되었다: 2163-42-4, 25, 26, 27, 28, 45 및 53 내지 75. 고체를 여과하고, 습윤 샘플로서 즉시 XRPD로 분석하였다. 고체를 수득하지 않은 샘플을 건조를 위하여 50°C의 오븐에 넣었다. 하기 샘플은 밤새 건조 후 고체를 수득하였다: 2162-42-2, 1, 2, 3 및 21 내지 24. L-아스파르트산, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 및 수산화마그네슘과의 실험은 β -GPA 또는 반대이온의 침전을 야기하였다. 모든 실험 관찰은 모든 단계 후 기록하였고, 표 11에 열거된다.

표 11

염 선별의 결과

샘플 ID	반대이온	용매	24시간 후	건조 후	XRPD
2162-42-1	염산	EtOH:H ₂ O(9:1)	투명 용액	백색 고체	패턴 1A
2162-42-2		IPA	투명 용액	백색 고체	
2162-42-3		아세톤:H ₂ O(9:1)	투명 용액	백색 고체	
2162-42-4		MeCN	백색 고체	N/A	
2162-42-5	브로민화수소산	EtOH:H ₂ O(9:1)	투명 용액	겔	N/A
2162-42-6		IPA	투명 용액	겔	N/A
2162-42-7		아세톤:H ₂ O(9:1)	투명 용액	겔	N/A
2162-42-8		MeCN	투명 용액	겔	N/A
2162-42-9	황산	EtOH:H ₂ O(9:1)	투명 용액	겔	N/A
2162-42-10		IPA	투명 용액	겔	N/A
2162-42-11		아세톤:H ₂ O(9:1)	투명 용액	겔	N/A
2162-42-12		MeCN	투명 용액	겔	N/A
2162-42-13	인산	EtOH:H ₂ O(9:1)	투명 용액	겔	N/A
2162-42-14		IPA	투명 용액	겔	N/A
2162-42-15		아세톤:H ₂ O(9:1)	투명 용액	겔	N/A
2162-42-16		MeCN	투명 용액	겔	N/A
2162-42-17	메탄설폰산	EtOH:H ₂ O(9:1)	투명 용액	겔	N/A
2162-42-18		IPA	투명 용액	겔	N/A
2162-42-19		아세톤:H ₂ O(9:1)	투명 용액	겔	N/A
2162-42-20		MeCN	투명 용액	겔	N/A
2162-42-21	말레산	EtOH:H ₂ O(9:1)	투명 용액	백색 고체	패턴 6A
2162-42-22		IPA	투명 용액	백색 고체	
2162-42-23		아세톤:H ₂ O(9:1)	투명 용액	백색 고체	
2162-42-24		MeCN	투명 용액	백색 고체	
2162-42-25	푸마르산	EtOH:H ₂ O(9:1)	백색 고체	N/A	패턴 7A
2162-42-26		IPA	백색 고체	N/A	
2162-42-27		아세톤:H ₂ O(9:1)	백색 고체	N/A	
2162-42-28		MeCN	백색 고체	N/A	

[0106]

2162-42-29	L-타르타르산	EtOH:H ₂ O(9:1)	투명 용액	겔	N/A
2162-42-30		IPA	투명 용액	겔	N/A
2162-42-31		아세톤:H ₂ O(9:1)	투명 용액	겔	N/A
2162-42-32		MeCN	투명 용액	겔	N/A
2162-42-33	메탄설향산	EtOH:H ₂ O(9:1)	투명 용액	겔	N/A
2162-42-34		IPA	투명 용액	겔	N/A
2162-42-35		아세톤:H ₂ O(9:1)	투명 용액	겔	N/A
2162-42-36		MeCN	투명 용액	겔	N/A
2162-42-37	메탄다이설향산	EtOH:H ₂ O(9:1)	투명 용액	겔	N/A
2162-42-38		IPA	투명 용액	겔	N/A
2162-42-39		아세톤:H ₂ O(9:1)	투명 용액	겔	N/A
2162-42-40		MeCN	투명 용액	겔	N/A
2162-42-41	시트르산	EtOH:H ₂ O(9:1)	투명 용액	겔	N/A
2162-42-42		IPA	투명 용액	겔	N/A
2162-42-43		아세톤:H ₂ O(9:1)	투명 용액	겔	N/A
2162-42-44		MeCN	투명 용액	겔	N/A
2162-42-45	L-말산	EtOH:H ₂ O(9:1)	백색 고체	N/A	패턴 12A
2162-42-46		IPA	투명 용액	겔	N/A
2162-42-47		아세톤:H ₂ O(9:1)	투명 용액	겔	N/A
2162-42-48		MeCN	투명 용액	겔	N/A
2162-42-49	L-락트산	EtOH:H ₂ O(9:1)	투명 용액	겔	N/A
2162-42-50		IPA	투명 용액	겔	N/A
2162-42-51		아세톤:H ₂ O(9:1)	투명 용액	겔	N/A
2162-42-52		MeCN	투명 용액	겔	N/A
2162-42-53	L-아스파르트산	EtOH:H ₂ O(9:1)	백색 고체	N/A	L-아스파르트산
2162-42-54		IPA	백색 고체	N/A	
2162-42-55		아세톤:H ₂ O(9:1)	백색 고체	N/A	
2162-42-56		MeCN	백색 고체	N/A	
2162-42-57	석신산	EtOH:H ₂ O(9:1)	백색 고체	N/A	패턴 15A
2162-42-58		IPA	백색 고체	N/A	
2162-42-59		아세톤:H ₂ O(9:1)	백색 고체	N/A	
2162-42-60		MeCN	백색 고체	N/A	

[0107]

2162-42-61	수산화나트륨	EtOH:H ₂ O(9:1)	백색 고체	N/A	β-GPA
2162-42-62		IPA	백색 고체	N/A	
2162-42-63		아세톤:H ₂ O(9:1)	백색 고체	N/A	
2162-42-64		MeCN	백색 고체	N/A	
2162-42-65	수산화칼륨	EtOH:H ₂ O(9:1)	백색 고체	N/A	β-GPA
2162-42-66		IPA	백색 고체	N/A	
2162-42-67		아세톤:H ₂ O(9:1)	백색 고체	N/A	
2162-42-68		MeCN	백색 고체	N/A	
2162-42-69	옥살산	EtOH:H ₂ O(9:1)	백색 고체	N/A	패턴 18A
2162-42-70		IPA	백색 고체	N/A	
2162-42-71		아세톤:H ₂ O(9:1)	백색 고체	N/A	
2162-42-72		MeCN	백색 고체	N/A	
2162-45-1	수산화마그네슘	EtOH:H ₂ O(9:1)	백색 고체	N/A	β-GPA
2162-45-2		IPA	백색 고체	N/A	
2162-45-3		아세톤:H ₂ O(9:1)	백색 고체	N/A	
2162-45-4		MeCN	백색 고체	N/A	

EtOH=에탄올; IPA=아이소프로판올; MeCN=아세토나이트릴

[0108]

[0109] 도 8 내지 13은 슬러리/느린 증발 실험으로부터 단리된 신규한 결정질 형태의 XRPD를 나타낸다.

[0110] 단계 II

[0111] 염 선별 실험의 단계 I에서 겔을 수득한 샘플을 단계 II로 간주하고, 여기서 4종의 새로운 용매 시스템(메탄올, 물, 에틸 아세테이트, 및 트라이플루오로에탄올)의 또 다른 세트를 사용하였다. 겔을 각각의 용매(표 10)에 70 °C에서 용해시키고, 밤새 교반되도록 하였다. 다음 날 침전이 관찰된 경우, 교반을 중단하고, 샘플에 XRPD 분석을 수행하였다. 침전이 없는 경우, 샘플을 50 °C의 오븐에서 건조시켰다. 3개의 실험, 메탄올 및 에틸 아세테이트 중의 브로민화수소산 및 메탄올 중의 L-락트산은 XRPD 분석에 의해 확인된 바, β-GPA 침전을 야기하였다. 결정질 형태는 인산(에틸 아세테이트 및 트라이플루오로에탄올로부터), 메탄설향산(에틸 아세테이트로부터), 에

탄설폰산(모든 4종의 용매로부터), 및 L-말산(트라이플루오로에탄올로부터)에 의해 제조되었다.

[0112] 실시예 3. 2:1(β -GPA:산) 물비의 염 선별 실험

[0113] 2:1(β -GPA:산) 비의 말레산, 푸마르산, 및 옥살산에 의한 β -GPA의 염 선별 실험을 설정하였다. 물 약 0.3ml를 사용하여 β -GPA(120mg) 및 반대이온을 2:1(β -GPA:산) 비로 90℃에서 옥살산 및 말레산에 대하여 용해시켰다. 그러나, 푸마르산에 의한 실험의 경우, 메탄올 0.2ml를 사용하여 반대이온을 65℃에서 용해시켰다. 모든 실험은 백색 고체의 침전을 10분 내에 야기하였다. 그러나, 바이알을 주말 동안 교반되도록 두었다. 고체를 여과하고, 여과 동안 아이소프로판올 약 0.5ml로 행군 후, XRPD 분석을 수행하였다. 결과를 표 12로 작성한다.

표 12

2:1(β -GPA:산) 물비의 염 선별 실험의 결과

샘플 ID	반대이온	β -GPA 대 반대이온의 비	사용된 용매(들)	결과
2162-48-4	푸마르산	2:1	β -GPA를 용해시키기 위한 H ₂ O 0.3ml + 푸마르산을 용해시키기 위한 메탄올 0.2ml	1:1 염이 형성됨 (패턴 7A)
2162-48-5	옥살산	2:1	H ₂ O 0.3ml	염과 β -GPA의 혼합물
2162-48-6	말레산	2:1	H ₂ O 0.3ml	2:1 염이 형성됨 (패턴 6B)

[0114] XRPD 분석은 말레산 실험에 대한 새로운 XRPD 패턴을 나타냈다(패턴 6B, 도 14). ¹H-NMR은 2:1 염이 β -GPA와 말레산 사이에 형성되었다는 것을 나타냈다(도 15).

[0116] 실시예 4. β -GPA의 물리적 및 열적 특성화

[0117] 염산 염

[0118] β -GPA-HCl 염(샘플 ID: 2162-42-2)의 DSC는 약 135℃에서 흡열 사건 후, 약 185℃에서 발열 사건 및 265℃에서 흡열의 존재를 나타냈다(도 16). DSC에서 발열 사건은 고온 스테이지 현미경에 의해 확인된 바, 샘플의 재결정화가 원인이다(도 17). TGA 분석은 31℃로부터 210℃로 약 11%의 중량 손실을 나타냈다.

[0119] 인산 염

[0120] 비록 인산과의 β -GPA의 결정질 물질로부터 야기된 2개의 샘플의 XRPD 패턴에서 일부 차이가 있더라도, DSC 및 TGA 분석은 거의 동일하였다. 샘플은 둘 다 약 138℃에서의 융점 및 중량 손실 < 1%를 나타냈다. 염에 대한 유도 결합 플라즈마/광 방출 분광계(ICP-OES)에 의한 인산염 분석은 약 16%(실험값: 14%)인 것으로 확인되었고, 따라서 이는 거의 1:1 염이다.

[0121] 말레산 염(1:1 염)

[0122] β -GPA-말레산 염(샘플 ID: 2162-42-21)은 하기 온도에서 3개의 흡열을 나타냈다; 90, 124 및 141℃(도 18). TGA 분석은 31℃로부터 105℃(제1 흡열)로의 약 1.2%의 중량 손실 및 105℃로부터 138℃(제2 흡열)로의 약 5.4%의 중량 손실을 나타냈다.

[0123] 말레산 염(2:1 염)

[0124] β -GPA-말레산 염(샘플 ID: 2162-48-6)은 85℃ 및 155℃에서 각각 2개의 흡열을 나타냈다. 그러나, 건조된 샘플은 155℃에서 오직 1개의 흡열을 나타냈다. DSC 분석으로부터 수화물은 이전 경우에 형성된 반면, 무수물 형태는 건조의 결과로서 수득되었다는 것이 분명하다. TGA 분석은 31℃로부터 145℃로의 < 0.1%의 중량 손실을 나타냈다.

[0125] 푸마르산 염(1:1 염)

[0126] β -GPA-푸마르산 염(샘플 ID: 2162-42-25)은 171℃에서 흡열 (도 19) 후, 염의 가능한 분해를 나타냈다. TGA

분석은 31℃로부터 145℃로의 1% 미만의 중량 손실을 나타냈다(도 20). 1:1 푸마레이트 염의 ^1H NMR은 도 21에 나타낸다.

[0127] 에탄설폰산 염

[0128] β -GPA와 에탄설폰산의 실험으로부터 수득된 결정질 물질은 심지어 50℃의 오븐에서 2일 이상 동안 건조 후에도 완전히 건조되지 않았다(모든 4개의 바이알).

[0129] DSC로 샘플을 분석하는 경우, 넓은 흡열 사건이 관찰된 후, 분해가 뒤따르고, TGA는 또한 출발점(31℃)으로부터의 중량 손실을 나타냈다. 샘플의 ^1H -NMR은 샘플 중의 에탄설폰산의 흔적을 나타내지 않았다. 따라서, 결정질 물질은 β -GPA와 에탄설폰산 사이의 화학적 반응의 생성물일 수 있었다.

[0130] L-말산 염

[0131] β -GPA-L-말산 염(샘플 ID: 2162-42-45)은 110℃에서 흡열 후, 염의 가능한 분해를 나타냈다. TGA 분석은 31℃로부터 145℃로의 1% 미만의 중량 손실을 나타냈다. 염의 ^1H -NMR은 이것이 1:1 염이라는 것을 확인해주었다.

[0132] 석신산 염(2:1 염)

[0133] β -GPA-석신산 염(샘플 ID: 2162-42-59)의 DSC는 약 130℃에서 흡열 사건 후, 약 175℃에서 또 다른 흡열 사건의 존재를 나타냈다. 약 179℃(도 22)에서 발열 사건이 관찰된 후, 232℃에서 흡열 사건이 관찰되었다. DSC에서 흡열성 및 발열 사건을 입증하기 위하여, 고온 스테이지 현미경을 샘플에 대하여 수행하고 도 23에 도시하였다. TGA 분석은 31℃로부터 135℃로의 약 0.4% 및 135℃로부터 215℃로의 13%의 중량 손실을 나타냈다(도 24). ^1H -NMR은 β -GPA와 석신산 사이에 형성된 염이 2:1(β -GPA:산) 몰비인 것으로 나타냈다(도 25).

[0134] 옥살산 염(1:1 염)

[0135] β -GPA-옥살산(샘플 ID: 2162-42-69)은, DSC로 분석한 경우, 도 26에 도시된 바와 같이 약 217℃에서 흡열 사건 후, 약 224℃에서 발열 피크 및 268℃에서 흡열의 존재를 나타냈다. TGA 분석은 31℃로부터 195℃로의 < 0.3%의 중량 손실을 나타냈다(도 27). 물질을 고온 스테이지 현미경에서 관찰한 경우, 216℃ 내지 226℃에서 용융을 나타낸 아주 적은 수의 결정이 존재하였지만, 관찰된 가시적인 재결정화 사건은 존재하지 않았다. 268℃로부터 결정의 용융이 시작되어 291℃까지 발생하였다. β -GPA 옥살레이트의 ^1H -NMR은 도 28에 나타났다. 원소 분석으로부터 β -GPA 대 옥살산의 화학량론적 비는 1:1인 것으로 확인되었다(Intertek).

[0136] 실시예 5. 광학 현미경 이미지

[0137] β -GPA의 염을 또한 광학 현미경으로 분석하였다. β -GPA 염의 광학 현미경 이미지는 도 29A 내지 29J에 나타낸다. 도 30에 도시된 바와 같이, β -GPA 푸마레이트(1:1)는 막대형 결정 형태학을 갖는다.

[0138] 실시예 6. 스트레스 조건하에 β -GPA 염의 안정성 시험

[0139] 각각의 염의 고체 형태 안정성을 스트레스 조건: 습윤, 건조(진공 하에 45℃) 및 고습도(RH > 95%) 하에 XRPD로 연구하였다. 결과를 표 13으로 작성한다.

표 13

안정성 연구의 결과

염	습윤_XRPD 패턴	건조_XRPD 패턴	습도_XRPD 패턴
β -GPA 염산염	패턴 1A	패턴 1A	조해
β -GPA 포스페이트	패턴 4A	패턴 4A	조해
β -GPA 매탄설포네이트	패턴 19A	패턴 19A	조해
β -GPA 말레이이트(1:1) 형태 I	패턴 6A	패턴 6A	패턴 6A
β -GPA 말레이이트(1:1) 형태 II	패턴 6D	패턴 6D	패턴 6D
β -GPA 말레이이트(2:1)	패턴 6B	패턴 6C	패턴 6B
β -GPA 푸마레이트(1:1)	패턴 7A	패턴 7A	패턴 7A
β -GPA 말레이이트(1:1)	패턴 12A	패턴 12A	조해
β -GPA 석시네이트(2:1)	패턴 15A	패턴 15A	패턴 15A
β -GPA 옥살레이트(1:1)	패턴 18A	패턴 18A	패턴 18A

[0140]

[0141]

실시예 7. DVS 실험

[0142]

4종의 염: β -GPA 말레이이트(1:1) 형태 II, β -GPA 푸마레이트(1:1), β -GPA 말레이이트(2:1), β -GPA 석시네이트(2:1) 및 β -GPA 옥살레이트(1:1)를 DVS 실험으로 분석한 후, 실험의 종료시 샘플의 XRPD 분석을 수행하였다.

[0143]

1:1 β -GPA 말레이이트(패턴 6D)는 60% RH로부터 수분 흡수의 증가를 나타냈고, 약 95% RH에서 약 25% 수분 흡수가 존재하였고, 그러나, XRPD에 의해 확인된 바, 실험의 종료 후 형태 변화는 존재하지 않았다.

[0144]

1:1 β -GPA 푸마레이트는 DVS 실험 동안 1% 미만의 수분 흡수를 나타냈다. 사후 DVS 샘플에 대한 XRPD 분석은 패턴 7A와 함께 β -GPA 피크의 존재를 나타냈다(도 31).

[0145]

2:1 β -GPA 석시네이트 및 1:1 β -GPA 옥살레이트 염은 둘 다 DVS 실험 동안 < 0.5% 수분 흡수를 나타냈고, 실험의 종료 후 형태 변화는 관찰되지 않았다.

[0146]

실시예 8. 상이한 용매 중의 염의 고체 형태 안정성

[0147]

3종의 염을 물(불균화 시험), 메탄올, 아세토나이트릴, 및 아세톤:물(9:1) 중에서 48시간 동안 실온에서 고체 형태 안정성에 대하여 연구하였다.

[0148]

1:1 β -GPA 옥살레이트 및 1:1 β -GPA 푸마레이트 염은 물 중의 48시간 슬러리 후에 이들의 XRPD 패턴을 보유했다. 2:1 β -GPA 석시네이트는 물 중의 6 시간 슬러리 후에 β -GPA로부터의 피크를 보이기 시작하였고, 따라서 6시간 후 실험을 중단하였다.

[0149]

메탄올, 아세토나이트릴, 및 아세톤:물(9:1) 중의 1:1 β -GPA 푸마레이트 및 1:1 β -GPA 옥살레이트 염의 슬러리화 후, 염은 이들의 XRPD 패턴을 보유한 것으로 확인되었다.

[0150]

메탄올 및 아세토나이트릴 중의 2:1 β -GPA 석시네이트의 슬러리화 후, 염은 이의 XRPD 패턴을 보유한 것으로 확인되었다. 그러나, 아세톤:물(9:1) 중의 슬러리는 48시간 후, β -GPA의 존재를 나타냈다.

[0151]

실시예 9. 40℃ 및 75% 습도에서 염의 고체 형태 안정성

[0152]

β -GPA 푸마레이트, 석시네이트, 및 옥살레이트의 고체 형태 안정성 연구를 40℃ 및 75% RH에서 7일 동안 수행하였다. 염 약 30mg을 4mL 바이알에 넣고, 이는 40℃에서 리드로 폐쇄된 염화나트륨 포화 용액(2mL) 중에 놓였다. 샘플을 1주 동안 둔 후, 염의 XRPD 분석을 수행하였다. 모든 3종의 염은 이들의 원래 XRPD 패턴을 보유했다.

[0153]

실시예 10. 염의 순도

[0154]

β -GPA 염의 순도를 하기 방법을 사용하여 HPLC로 측정하였다.

[0155] HPLC 방법은 하기 기재된다:

[0156] 컬럼: SeQuant ZIC Hilic PEEK 컬럼(250 x 4.6 mm, 5 μm)

[0157] 이동상 A: 0.02M 인산염 버퍼, pH 3.0

[0158] 일가 인산칼륨 2.72g을 탈이온수 1 L 중에 용해시키고, 85%(w/w) 인산으로 목적하는 pH를 조절함으로써 이동상을 제조하였다.

[0159] 이동상 B: 100% 아세토나이트릴

[0160] 사용된 구매:

시간(분)	A %	B %
0	25	75
15.0	25	75
23.0	80	20
25.0	80	20
25.1	25	75
30.0	25	75

[0161]

[0162] 유속: 1 mL/분

[0163] 주사 부피: 10 μL

[0164] 검출기 파장: 210nm

[0165] 작동 시간: 30분

[0166] 컬럼 온도: 40℃

[0167] 회석제: 아세토나이트릴:물(1:1)

[0168] 반대이온을 또한 이들이 각각의 염 중에 존재하는 바와 동일한 농도하에 HPLC로 분석하였다.

[0169] β-GPA 염의 순도는 표 14에 열거된다.

표 14

염의 순도

β-GPA 염	HPLC에 의한 순도
β-GPA 푸마레이트(1:1)	97.7%
β-GPA 석시네이트(2:1)	98.1%
β-GPA 옥살레이트(1:1)	98.4%

[0170]

[0171] 실시예 11. 염의 규모 확대

[0172] 옥살레이트 염

[0173] β-GPA 약 7.2g(0.055 몰)을 물 30mL를 함유한 반응 용기에 가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 투명 용액이 수득될 때까지 교반하였다. 이 용액에, 옥살산 약 5.4g(0.06 몰)을 천천히 가하고, 반응기의 온도를 20℃로 낮추었다. 아이소프로판올 약 20mL를 반응 혼합물에 가하고, 이를 밤새 교반 하에 두었다. 샘플 ID: 2162-64-2.

[0174] 다음 날, 슬러리를 여과하고, 고체를 아이소프로판올 10mL로 2회 세척하였다. 건조를 위하여 케이크를 45℃의 진공 오븐에 넣었다. 수율 = 11.4g(94%). 고체를 XRPD로 분석하였고, β-GPA 옥살레이트 염, 패턴 18A, 형성이 확인되었다.

[0175] 석시네이트 염

[0176] β -GPA 약 72g(0.55 몰)을 500ml 자켓 용기 내의 에탄올:물(9:1) 400ml에 가하고, 슬러리를 제조하였다. 이에, 71.2g(0.6 몰)을 에탄올:물(9:1) 200ml 중에 65℃에서 가하여 제조한 석신산의 슬러리를 가하였다. 반응기 온도를 18℃로 낮추고, 반응 혼합물을 밤새 교반 하에 두었다. 샘플 ID: 2162-62-1.

[0177] 다음 날, 슬러리를 여과하고, 고체를 아이소프로판올 20ml로 2회 세척하였다. 건조를 위하여 케이크를 45℃의 진공 오븐에 넣었다. 수율 = 101.3g(97%). 고체를 XRPD로 분석하였고, β -GPA 석시네이트(패턴 15 A)의 형성이 확인되었다.

[0178] **푸마레이트 염**

[0179] β -GPA 약 48g(0.37 몰)을 500ml 자켓 용기 내의 물 120ml에 90℃에서 가하고, 투명 용액을 수득하였다. 이 용액에, 46.8g(0.40 몰)을 메탄올 220ml 중에 65℃에서 용해시켜 제조한 푸마르산의 용액을 가하였다. 반응기 온도를 18℃로 낮추고, 반응 혼합물을 밤새 교반 하에 두었다. 샘플 ID: 2162-64-1.

[0180] 다음 날, 슬러리를 여과하고, 고체를 아이소프로판올 20ml로 2회 세척하였다. 건조를 위하여 케이크를 45℃의 진공 오븐에 넣었다. 수율 = 61.5g(90%). 고체를 XRPD로 분석하였고, β -GPA 푸마레이트(패턴 7 A)의 형성이 확인되었다.

[0181] **실시예 12. 벌크 및 탭 밀도의 측정**

[0182] 염의 공지된 양(g)을 측정 실린더에 부어 β -GPA 옥살레이트(패턴 18 B), 석시네이트(패턴 15A), 및 푸마레이트(패턴 7A)의 벌크 밀도를 측정하였다. 염이 차지한 부피(V_i)를 기록하고, 벌크 밀도(ρ_B)를 식 1을 사용하여 측정하였다.

[0183]
$$\rho_B = g/V_i \quad (1)$$

[0184] 탭 밀도 분석기를 사용하여 염의 탭 밀도를 측정하였다. 염의 공지된 양을 측정 실린더에 붓고(g), 초기 부피를 기록하고, 탭 밀도 분석기를 사용하여 탭핑하였다. 탭핑 후, 최종 부피(V_f)를 기록하고, 식 2를 사용하여 탭 밀도(ρ_T)를 계산하였다.

[0185]
$$\rho_T = g/V_f \quad (2)$$

[0186] 표 15에는 β -GPA 및 이의 염의 벌크 및 탭 밀도가 열거된다.

표 15

벌크 밀도 및 탭 밀도

샘플	벌크밀도(ρ_B)	탭 밀도(ρ_T)
β -GPA	0.389 g/cc	0.627 g/cc
β -GPA 옥살레이트(1:1)	0.505 g/cc	0.623 g/cc
β -GPA 석시네이트(2:1)	0.405 g/cc	0.472 g/cc
β -GPA 푸마레이트(1:1)	0.576 g/cc	0.613 g/cc

[0187]

[0188] **실시예 13. 카르 지수 및 하우스너 비의 측정**

[0189] 카르 지수 또는 카르 압축성 지수(C)는 분말의 압축성의 지표이다. 이는 하기 식을 사용하여 계산될 수 있다:

[0190]
$$\text{카르 지수}(C) = 100(V_i - V_f)/V_i \quad (3)$$

[0191] 25 초과의 카르 지수는 불량한 흐름성의 지표로서 간주되고, 15 미만의 값은 우수한 흐름성의 지표이다.

[0192] 하우스너 비는 분말 또는 과립 물질의 흐름성과 관련이 있는 수이다. 이는 하기 식을 사용하여 계산된다:

[0193]
$$\text{하우스너 비} = V_i/V_f \quad (4)$$

[0194] 표 16에는 알 엘 카를(R. L. Carl)에 의해 제안된 분말의 흐름 특성에 상응하는 카르 지수 및 하우스너 비가 열

거된다.

표 16

카드 지수 및 하우스너 비를 기반으로 한 흐름 특성		
카드 지수	흐름 특성	하우스너 비
1-10	매우 우수	1.00 - 1.11
11-15	우수	1.12 - 1.18
16-20	보통	1.19 - 1.25
21-25	통과 가능	1.26 - 1.34
26-31	불량	1.35 - 1.45
32-37	매우 불량	1.46 - 1.59
38 초과	아주 매우 불량	1.60 초과

표 17에는 β-GPA 및 이의 염에 대한 카드 지수 및 하우스너 비가 열거된다.

표 17

β-GPA 및 이의 염에 대한 카드 지수 및 하우스너 비			
샘플	카드 지수	흐름 특성	하우스너 비
β-GPA	37.9	아주 매우 불량	1.610
β-GPA 옥살레이트(1:1) (패턴 18 A, 원래 염)	18.7	보통	1.23
β-GPA 석시네이트(2:1) (패턴 15A)	14.3	우수	1.167
β-GPA 푸마레이트(1:1) (패턴 7A)	5.9	매우 우수	1.063

실시예 14. 한손 플로텍스 유닛을 사용한 흐름성 측정

방법: 원통형 용기를 스탠드에 고정시키고, 그 위에 깔때기를 고정시켜 깔때기의 바닥이 용기에 가까워지게 한다. 그 다음, 대략 50 내지 60g의 분말 로드를 깔때기를 통해 실린더의 중간에 붓는다. 레버 장치를 당겨서 디스크 내의 홀을 빠르고 진동없이 연다. 분말이 거꾸로 뒤집힌 원뿔대와 같은 형상의 공동을 남기며 작은 직경의 홀을 통해 천천히 흐르는 경우, 시험은 양성으로 간주된다. 분말이 원통형 공동을 형성하며 덩어리로 응집하고 갑자기 떨어지는 경우, 시험은 음성으로 간주된다. 분말이 작은 직경의 홀을 통해 떨어지지 않는 경우, 시험은 음성으로 간주된다. 시험이 음성인 경우, 분말을 더 큰 홀을 갖는 디스크에서 다시 시험한다. 표 18 내지 표 21에는 β-GPA 및 이의 염에 대한 흐름성 시험 결과가 열거된다.

표 18

β-GPA에 대한 흐름성 시험 결과		
작동 #	디스크 기공 크기 mm	고체가 통과하였는가?
1	18	아니오
2	20	아니오
3	28	아니오
4	32	예, 하지만 분말을 원통형 공동을 형성하며 갑자기 떨어졌다(응집). 따라서, 시험은 음성으로 간주되었다.
5	30	아니오
6	34	예

표 19

옥살레이트 염에 대한 흐름성 시험 결과

작동 #	디스크 기공 크기 mm	고체가 통과하였는가?
1	12	아니오
2	18	아니오
3	24	아니오
4	30	예
5	28	예
6	26	예

[0201]

표 20

석시네이트 염에 대한 흐름성 시험 결과

작동 #	디스크 기공 크기 mm	고체가 통과하였는가?
1	24	예
2	22	예
3	20	예
4	18	예
5	10	예
6	8	예
7	7	예
8	5	아니오
9	6	아니오

[0202]

표 21

푸마레이트 염에 대한 흐름성 시험 결과

작동 #	디스크 기공 크기 mm	고체가 통과하였는가?
1	12	예
2	6	예
3	4	아니오
4	5	예

[0203]

[0204] 실시예 15. 1:1 푸마레이트 염의 DVS 및 고습도에서의 안정성

[0205] 샘플 2162-64-1을 DVS에 의해 삼중으로 분석하고, DVS 후 샘플을 XRPD로 특성화하여 실험 종료시 형태를 확인하였다. 모든 3개의 실험에서, β -GPA 푸마레이트에 의한 수분 흡수는 0.1% 미만으로 확인되었다. 모든 3개의 실험에서, XRPD는 β -GPA 푸마레이트(패턴 7A)와 동일한 것으로 확인되었고, DVS 후 샘플 2162-42-3과 달리 β -GPA 피크의 출현이 관찰되지 않았다(도 30).

[0206] 2162-64-1의 고체 형태 안정성을 또한 RH > 95%에서 실온에서 연구하였다. β -GPA 푸마레이트는 48시간 후 이의 원래의 XRPD 패턴(패턴 7A)을 보유한 것으로 확인되었다.

[0207] 염 선별 실험의 요약

[0208] β -GPA의 10종의 염, 즉, β -GPA HCl, β -GPA 포스페이트, β -GPA 메실레이트, β -GPA 말레레이트(1:1, 패턴 6A), β -GPA 말레레이트(1:1, 패턴 6D), β -GPA 말레레이트(2:1, 패턴 6B), β -GPA 푸마레이트, β -GPA 말레이트, β -GPA 석시네이트 및 β -GPA 옥살레이트를 염 선별 실험(단계 I 및 II)으로부터 분리하였다.

[0209] 10종의 염 중에서, 6종의 염, β -GPA HCl, β -GPA 포스페이트, β -GPA 메실레이트, β -GPA 말레이트(1:1, 패

턴 6A), β -GPA 말레이트, 및 β -GPA 말레이트(2:1, 패턴 6B)는 이의 조해성, 비-재현성, 또는 순도 문제 때문에 추가의 연구로부터 배제되었다.

- [0210] DVS 실험의 수행 후 β -GPA의 3종의 염: β -GPA 말레이트(1:1), 푸마레이트(1:1), 석시네이트(2:1) 및 옥살레이트(1:1)을 선별하고, 형태 안정성을 XRPD로 측정하였다.
- [0211] β -GPA 푸마레이트, 석시네이트 및 옥살레이트는 DVS 실험 후, 이들의 XRPD를 보유하였다. 그러나, β -GPA 푸마레이트는 염의 해리를 나타내는 β -GPA로부터의 2개의 피크의 존재를 나타냈다.
- [0212] β -GPA 푸마레이트의 규모 확대 샘플을 DVS로 3회 다시 분석하고, 이들 실험에서 샘플은 염의 임의의 해리를 나타냈다. 이전 DVS 실험은 무시되었다. RH > 95%에서 20°C에서 β -GPA 푸마레이트의 추가의 고체 형태 안정성 시험은 또한 염이 안정적이라는 것을 나타냈다.
- [0213] 염에 대한 순도 평가를 HPLC로 수행하고, 염은 순도는 하기와 같았다: β -GPA 푸마레이트 - 97.7%, β -GPA 석시네이트 - 98.1% 및 β -GPA 옥살레이트 - 98.4%.
- [0214] 또한 실온에서 48시간 동안 물(불균화에 대한 시험), 메탄올, 아세트나이트릴, 및 아세톤:물(9:1) 중에 슬러리 화시킴으로써 염의 안정성 연구를 수행하였다. 하기 결과를 수득하였다:
- [0215] - β -GPA 말레이트, 푸마레이트 및 옥살레이트는 물 중의 48시간 슬러리 후, 이들의 XRPD 패턴을 보유하고, β -GPA 석시네이트는 물 중의 6시간 슬러리 후, β -GPA로부터의 2개의 피크를 나타냈다.
- [0216] - 48시간 슬러리 후, 메탄올 및 아세트나이트릴 중의 β -GPA 말레이트는 이의 XRPD 패턴을 보유한 것으로 확인되었다. 그러나, 아세톤:물(9:1) 중의 슬러리는 XRPD 분석에서 몇몇 추가의 피크와 함께 염의 원래 패턴(패턴 6D)와 일치하였다.
- [0217] - 48시간 슬러리 후, 메탄올 및 아세트나이트릴 염 중의 β -GPA 석시네이트는 이의 원래 형태를 보유한 것으로 확인되었다. 그러나, 아세톤:물(9:1) 중의 슬러리는 XRPD 분석에 의하면, 염과 함께 48시간 후, β -GPA의 존재를 나타냈다.
- [0218] β -GPA 푸마레이트, 석시네이트, 및 옥살레이트의 고체 형태 안정성 연구를 40°C에서 75% RH에서 7일 동안 수행하였다. 모든 3종의 염은 안정적인 것으로 확인되었고, 이들의 원래 XRPD 패턴을 보유하였다.
- [0219] β -GPA의 3종의 염을 60 내지 100g 규모로 규모 확대하였다. β -GPA 푸마레이트 및 석시네이트를 성공적으로 규모 확대하였고; 그러나 β -GPA 옥살레이트는 염의 에탄올 용매화물을 야기하였다($^1\text{H-NMR}$ 에 의해 확인됨). 에탄올 대 β -GPA의 몰 퍼센트는 0.22 대 1인 것으로 확인되었다(패턴 18 B).
- [0220] 그럼에도 불구하고, 용매 시스템을 에탄올:물(9:1)로부터 물 및 아이소프로판올로 변경함으로써 원래의 β -GPA 옥살레이트 염을 제조하였지만, XRPD 패턴은 소량의 새로운 추가 피크의 존재를 확인하였다.
- [0221] 밀도 분석기 유닛을 사용하여 β -GPA 및 이의 염: β -GPA 옥살레이트(패턴 18A 및 B), 푸마레이트, 및 석시네이트의 의 벌크 및 탭 밀도를 측정하였다. 염에 대한 흐름성 측정은 한슨 플로텍스 유닛을 사용하여 측정하였다.
- [0222] 실험 데이터로부터 β -GPA 및 β -GPA 옥살레이트(패턴 18B)는 불량한 흐름 특성을 나타내는 반면, β -GPA 옥살레이트(패턴 18A)는 보통이고, β -GPA 석시네이트는 우수하며, β -GPA 푸마레이트는 매우 우수한 흐름 특성을 나타내는 것으로 확인되었다.
- [0223] 고체 형태 안정성, 재현성, 밀도 및 흐름성 특성을 기반으로 β -GPA 푸마레이트는 선별된 염의 가장 우수한 특성을 갖는 것으로 나타난다.
- [0224] **실시예 16. 1:1 β -GPA 푸마레이트 염의 다형체 선별**
- [0225] *1:1 β -GPA 푸마레이트 염의 고체 형태 안정성*
- [0226] 포화 염 용액 챔버를 사용하여 표 22에 열거된 다양한 온도/습도 조건에서 1주 동안 β -GPA 푸마레이트의 고체 형태 안정성을 연구하였다. 1주 후, XRPD로 샘플을 분석하였다. 다양한 온도/RH 조건하에 β -GPA 푸마레이트에 대한 안정성 샘플의 XRPD 분석은 β -GPA 푸마레이트가 원래 XRPD 패턴(패턴 7A)을 보유한 것으로 나타냈다.

표 22

안정성 연구 결과

샘플 ID	온도(°C)	상대 습도	포화 염 용액*	XRPD
2162-75-1	20	43%	탄산칼륨	패턴 7A
2162-75-2	20	59%	브로민화나트륨	패턴 7A
2162-75-3	20	73%	염화나트륨	패턴 7A
2162-75-4	40	82%	염화칼륨	패턴 7A
2162-75-5	60	50%	브로민화나트륨	패턴 7A
2162-75-6	60	80%	염화칼륨	패턴 7A
2162-75-7	20	> 95%	물	패턴 7A

[0227]

[0228]

1:1 β-GPA 푸마레이트 염의 용해도

[0229]

β-GPA 푸마레이트의 용해도를 15종의 상이한 용매 및 용매 혼합물 중에서 15 및 45°C에서 중량 측정으로 측정하였다. 화합물 약 100mg을 용매/용매 혼합물의 10 부피(1ml) 중에 분산시키고, 48시간 동안 슬러리화하였다. 표 23은 상이한 용매 중의 β-GPA 푸마레이트의 용해도를 나타낸다. 48시간 후, 바이알을 원심분리시켰다. 상층액을 수집하고, 진공 하에 45°C에서 느린 증발을 위하여 두고, 용해도를 측정하였다. 원심분리 및 증발 후 수득된 고체를 XRPD로 분석하였다. 48시간 슬러리 후 침전물의 XRPD 분석은 1:1 β-GPA 푸마레이트에 대하여 형태 변형을 나타내지 않았다.

표 23

용해도 연구의 결과

용매	온도(°C)	샘플 ID	용해도(mg/ml)
물	15	2162-74-1A	30
	45	2162-74-1B	> 100
IPA:H ₂ O(9:1)	15	2162-74-2A	1.64
	45	2162-74-2B	2.1
MeOH:H ₂ O(9:1)	15	2162-74-3A	9.2
	45	2162-74-3B	11.2
아세톤:H ₂ O(9:1)	15	2162-74-4A	2.5
	45	2162-74-4B	4.1
THF:H ₂ O(9:1)	15	2162-74-5A	2.08
	45	2162-74-5B	4.12
MeOH	15	2162-74-6A	~1
	45	2162-74-6B	2.73
EtOH	15	2162-74-7A	< 1
	45	2162-74-7B	< 1
IPA	15	2162-74-8A	< 1
	45	2162-74-8B	< 1
EtOAc	15	2162-74-9A	< 1
	45	2162-74-9B	< 1
MeCN	15	2162-74-10A	< 1
	45	2162-74-10B	< 1
아세톤	15	2162-74-11A	< 1
	45	2162-74-11B	< 1
DCM	15	2162-74-12A	< 1
	45	2162-74-12B	0.5
헵탄	15	2162-74-13A	< 1
	45	2162-74-13B	< 1
TBME	15	2162-74-14A	3.0
	45	2162-74-14B	28.9
H ₂ O:MeOH:IPA(3:5.5:5)	15	2162-74-15A	< 1
	45	2162-74-15B	< 1

IPA=아이소프로판올; EtOH=에탄올; EtOAc=에틸 아세테이트; DCM=다이클로로메탄; TBME=t-부틸메틸 에터; MeOH=메탄올; MeCN=아세토나이트릴

[0230]

- [0231] 45개의 샘플 중 10개에 있어서 슬러리 실험으로부터의 여과물의 느린 증발 후 XRPD는 패턴 7A를 야기하였다. 7개의 샘플은 XRPD 분석을 위한 충분한 고체를 갖지 않았다. 샘플 2162-74-5B는 여과물의 느린 증발 후, 새로운 결정질 형태를 야기하였고, 샘플 2162-74-6B는 패턴 7A 및 7B의 혼합된 XRPD를 야기하였다(도 32).
- [0232] β -GPA 푸마레이트를 테트라하이드로퓨란:물(1:1) 중에 48시간 동안 슬러리화시켰다. 여과물을 45°C에서 진공 하에 증발을 위하여 설정 하였고, 밤새 증발 후, 미색 고체를 수득하였다. 슬러리로부터의 고체 및 느린 증발 후 수득된 고체 둘 다를 XRPD로 분석하였다(도 33).
- [0233] 테트라하이드로퓨란:물(1:1) 중의 슬러리 실험으로부터의 β -GPA 푸마레이트의 여과물의 느린 증발(45°C)에 의해 수득된 패턴 7B를 DSC 및 $^1\text{H-NMR}$ 로 분석하였다. DSC는 161°C에서 흡열의 존재 및 또한 패턴 7A(원래 β -GPA 푸마레이트 염)의 흔적을 나타냈다.
- [0234] 반응매 첨가 실험
- [0235] 상이한 반응매를 사용하여 1:1 β -GPA 푸마레이트에 대한 반응매 첨가 실험을 수행하였다. 1:1 β -GPA 푸마레이트의 정해진 양을 용매 중에 50°C에서 용해시켰다. 얼음처럼 차가운 반응매 약 1mL를 염 용액에 가하고, 얼음 욕조에서 2시간 동안 계속 교반 후, 밤새 20°C에서 교반하였다. 실험은 β -GPA 푸마레이트의 새로운 형태를 야기하였다.
- [0236] 순수 및 용매 드롭 그라인딩 실험
- [0237] 순수 및 용매 드롭 그라인딩 실험을 또한 다형체 선별의 부분으로서 수행하였다. 샘플 약 30mg을 용매(테트라하이드로퓨란, 아이소프로판올, 아세톤, 물, 또는 t-부틸메틸에터) 20 μL 의 존재 하에 5분 동안 막자사발과 막자를 사용하여 분쇄하였다. 분쇄 후, 샘플을 XRPD로 분석하였다. 모든 실험은 패턴 7A와 동일한 XRPD를 야기하였다.
- [0238] β -GPA 푸마레이트의 비정질 형태의 생성 시도
- [0239] 1:1 β -GPA 푸마레이트 1g을 환저 플라스크에서 50°C에서 물 10mL 중에 용해시켰다. 환저 플라스크를 샘플이 고체화 될 때까지 드라이 아이스/아세톤 냉각 욕조(-78°C)에 넣은 후, 48시간 동안 동결 건조를 수행하였다. 백색 고체를 수득하고, 이를 XRPD, DSC 및 $^1\text{H-NMR}$ 로 분석하였다. 샘플 ID: 2162-84-1. XRPD 분석은 도 34에 도시된 바와 같이 2162-84-1(패턴 7C)에 대한 새로운 XRPD 패턴을 나타냈다. 2162-84-1의 $^1\text{H-NMR}$ 은 동결 건조 후 수득된 고체가 2:1 β -GPA 푸마레이트의 형성을 야기하였다는 것을 나타냈다(도 35). 그러나, 샘플의 현미경 이미지는 일부 비정질 물질의 존재를 나타냈다. 동결 건조된 샘플의 현미경 이미지에서 볼 수 있는 바와 같이, 2:1 β -GPA 푸마레이트 염의 형성 후, 과량의 푸마르산은 비정질로 변형될 수 있다는 것이 가능할 수 있다.
- [0240] 상기 가설을 확인하기 위하여, 하기 실험(표 24)을 동결 건조된 샘플(패턴 7C)에 대하여 수행하였다:

표 24

2:1 푸마레이트 염에 대하여 수행된 실험의 결과

샘플 ID	실험	결과
2162-86-2	패턴 7C(동결 건조된 샘플) 10mg 및 패턴 7A를 바이알에서 혼합하고, 실온에서 방해받지 않은 상태로 두었다(48시간). 그 후, 혼합물을 XRPD로 분석하였다.	패턴 7C에서 패턴 7A로
2162-86-3	패턴 7C 20mg을 함유하는 바이알을 50°C에서 5-10분 동안 가열한 후, XRPD로 분석하였다.	패턴 7C에서 패턴 7A로
2162-86-4	패턴 7C 20mg을 함유한 바이알을 RH > 95%의 습도 챔버에 48시간 동안 넣었다. 그 후, 샘플을 XRPD로 분석하였다.	패턴 7C에서 패턴 7A로
2162-87-1	패턴 7C 50mg을 물 0.2mL 중에서 슬러리화시켰다.	패턴 7C에서 패턴 7A로 (10분 이내)

- [0241]
- [0242] 동결 건조된 샘플의 DSC는 발열 사건(가능한 재결정화 또는 고체 상 변형) 후, 2개의 흡열 사건의 존재를 나타냈다(도 36). 제1 흡열 사건은 1:1 β -GPA 푸마레이트 염일 수 있고, 1:1 β -GPA 푸마레이트 염의 용융 후 형성

될 수 있는 가능한 부산물의 용융이 뒤따른다.

[0243] 1:1 β -GPA 푸마레이트 1g을 물 10ml 중에 50℃에서 용해시키고, 급속 증발을 위하여 100℃에서 진공 하에 놓았다. 샘플 ID: 2162-84-2. 수득된 고체를 XRPD로 분석하였고, 샘플은 원래 β -GPA 푸마레이트 분말 패턴(패턴 7A)을 보유한 것으로 확인되었다.

[0244] 온도 사이클링 실험

[0245] 하기(표 25) 실험을 수행하여 1:1 β GPA 푸마레이트의 가능한 다형체 형태를 단리하였다.

표 25

온도 사이클링 결과

샘플 ID	실험	결과
2162-84-3	β -GPA 푸마레이트 50mg을 함유한 바이알을 130℃의 진공 오븐에 2시간 동안 넣고, 실온(RT)에 두고, 다시 130℃의 오븐에 48시간 동안 넣고, 다시 RT에 두었다.	패턴 7A
2162-84-4	β -GPA 푸마레이트 50mg을 함유한 바이알을 50℃의 핫 플레이트에 2시간 동안 놓고, 실온에 두고, 다시 50℃의 오븐에서 48시간 동안 놓고, 다시 RT에 두었다.	패턴 7A
2162-84-5	β -GPA 푸마레이트 50mg을 함유한 바이알을 드라이 아이스-아세톤 혼합물 중에 30분 동안 넣고, 실온에 두고, 다시 드라이 아이스-아세톤 혼합물 중에 추가 30분 동안 넣고, 다시 RT에 두었다.	패턴 7A
2162-84-6	β -GPA 푸마레이트 50mg을 바이알에서 150℃로 가열하고, 실온에 두었다. 이 사이클을 3회 반복한 후, 샘플을 XRPD로 분석하였다.	패턴 7A
2162-84-7	β -GPA 푸마레이트 50mg을 알루미늄 컵에서 165℃로 가열하고, 즉시 드라이 아이스/아세톤 냉각 욕조에 15분 동안 넣었다. 그 후, 샘플을 XRPD로 분석하였다.	가열 하에 황색에서 갈색으로 변하기 시작하였다. 패턴 7D

[0246]

[0247] 160 내지 165℃에서 β -GPA 푸마레이트(2162-84-7)의 가열은 황색 내지 갈색 고체를 야기하였고(가능한 부반응 후 분해), 이를 ¹H-NMR 및 XRPD로 추가로 분석하였다.

[0248] 몇몇 냉각 실험을 수행하였고, 이들 모두는 형태 변화를 야기하지 않거나, 푸마르산- β 형태 또는 푸마르산- α 및 β 형태의 혼합물의 단리를 부수적으로 야기하였다.

[0249] 형태 2:1 염에 대한 동결 건조 실험

[0250] β -GPA 약 264mg 및 푸마르산 118mg을 65℃에서 물 10ml 중에 용해시켰다. 드라이 아이스-아세톤 혼합물을 사용하여 용액을 고체화한 후, 동결 건조를 48시간 동안 수행하였다. 이는 2:1 염의 단리를 야기하였다.

[0251] 확산 실험

[0252] 1:1 β -GPA 푸마레이트에 대한 확산 실험을 염 약 1g을 물 10ml 중에 용해시키도록 설정하였다. 모든 확산 실험에 있어서, 상기 용액 1ml를 작은 4ml 바이알에 분배하고, 상이한 용매를 함유한 20ml 설팅 바이알에 넣었다. 실험 중 어느 것도 β -GPA 푸마레이트의 새로운 형태를 야기하지 않았다.

[0253] 역 반응매 첨가 실험

[0254] 상이한 용매를 사용하여 1:1 β -GPA 푸마레이트에 대한 역 반응매 첨가 실험을 수행하였다. 1:1 β -GPA 푸마레이트의 정해진 양을 용매 1ml에 40℃에서 용해시켰다. 이 용액을 공지된 양의 반응매에 첨가하고, 고체가 침전 될 때까지 실온에서 교반하였다. 실험 중 어느 것도 β -GPA 푸마레이트의 새로운 형태를 야기하지 않았다.

[0255] 다형체 선별 실험의 요약

[0256] 선별 실험으로부터 수득된 이용 가능한 데이터를 기반으로, 패턴 7A(원래 1:1 β GPA 푸마레이트 형태)가 가장 안정적인 형태인 것으로 나타난다.

[0257] 실시예 17. 1:1 β -GPA 푸마레이트 염의 라만 분광법

[0258] 1:1 β -GPA 푸마레이트 염(패턴 7A)의 라만 분광법을 1064nm 레이저가 장착된 브루커(Bruker) IFS 66V/S FT-IR/FT-라만 분광계에서 수행하였다(도 37). 라만 스펙트럼의 피크 목록은 표 26에 열거된다.

표 26

라만 스펙트럼 피크 목록

1:1 푸마레이트 β -GPA 푸마레이트 염	
라만 시프트(cm^{-1})	작용기
3300.48	COOH/NH
3188.58	
3049.73	C=C-H
2941.74	CH ₂
2886.78	
1713.28	C=O, ν (C=C), ν (C=N)
1653.49	
1483.79	N=N-R
1421.11	N=N
1382.54	
1305.4	면내 굽힘 알켄
1268.76	
1190.66	면외 굽힘 알켄
1084.59	C-C(산)
997.81	
896.56	ν (O-O)
681.53	지방족 사슬 진동
625.6	
555.21	
486.79	σ (CC) 지방족 사슬

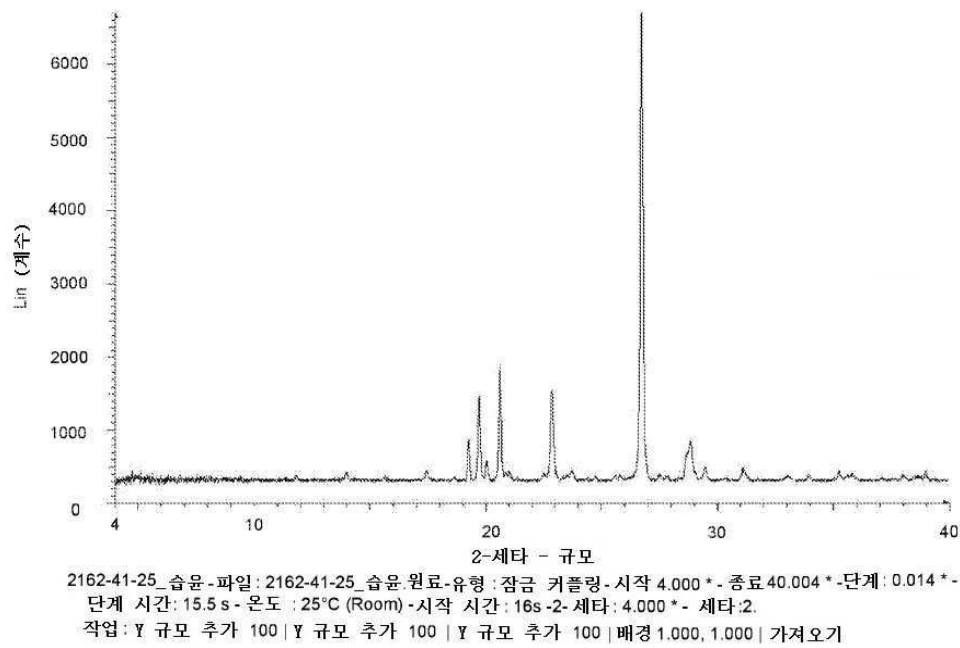
[0259]

[0260] 다른 실시형태

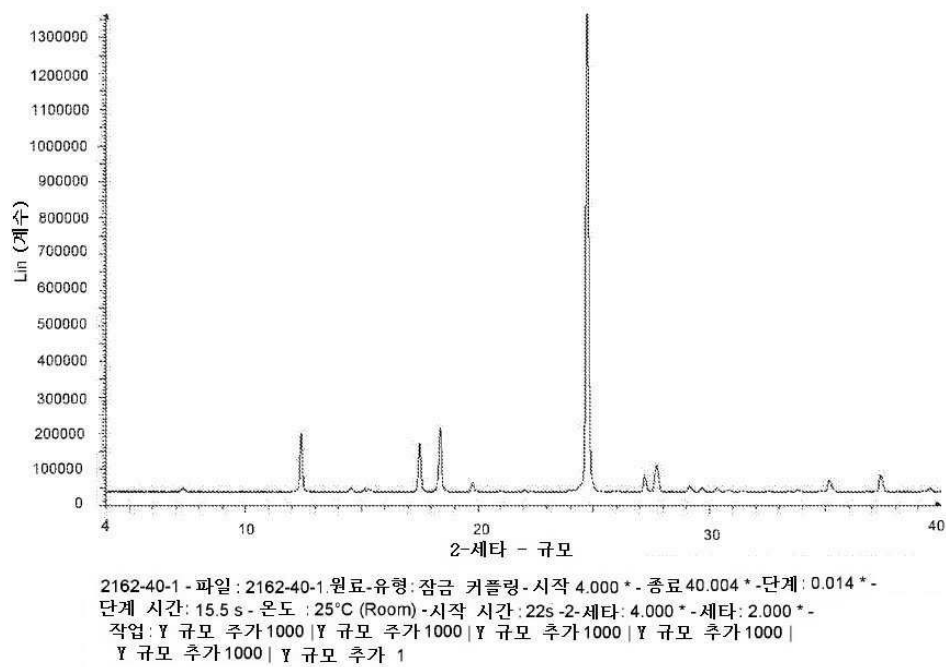
[0261] 본 발명은 특정한 이의 실시형태와 관련하여 기재되었지만, 이는 추가의 변형이 가능하고 이러한 적용은 일반적인 것으로, 본 발명의 원리에 따르고 본 개시내용으로부터의 이러한 출발을 포함하는 임의의 변형, 용도, 또는 개조를 포함하는 것이 의도되고, 이는 본 발명이 관련된 분야에 속하는 공지되거나 통상적인 실시의 범위에 속하고, 제안되기 전에 본 명세서에 본질적인 특징에 적용될 수 있다는 것이 이해될 것이다.

도면

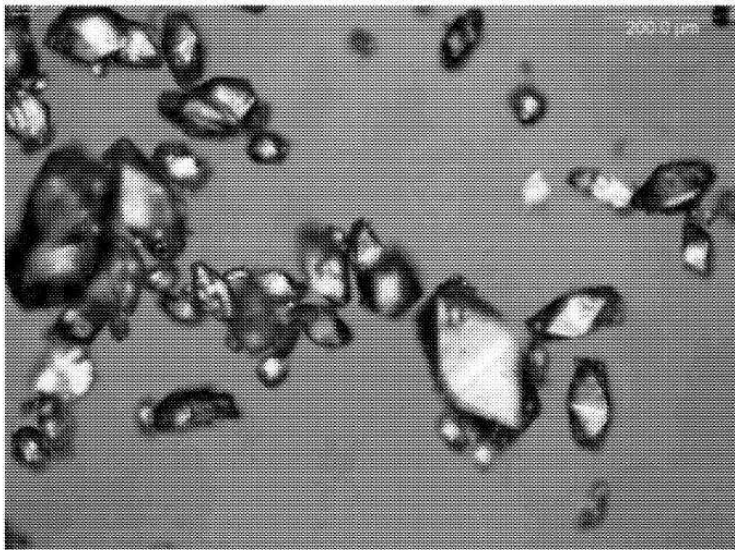
도면1



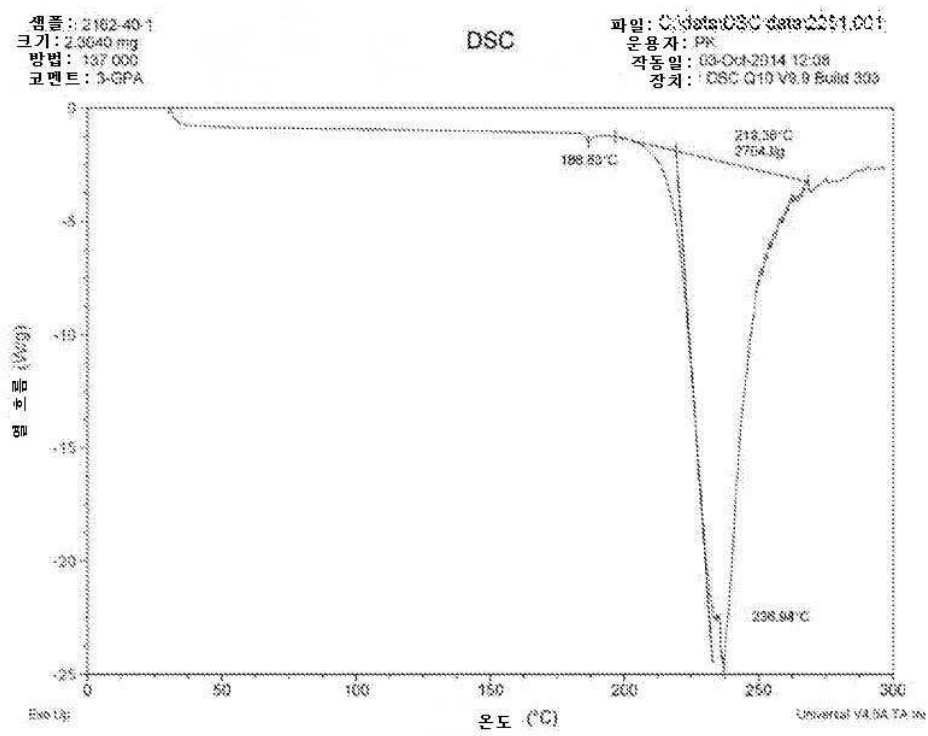
도면2



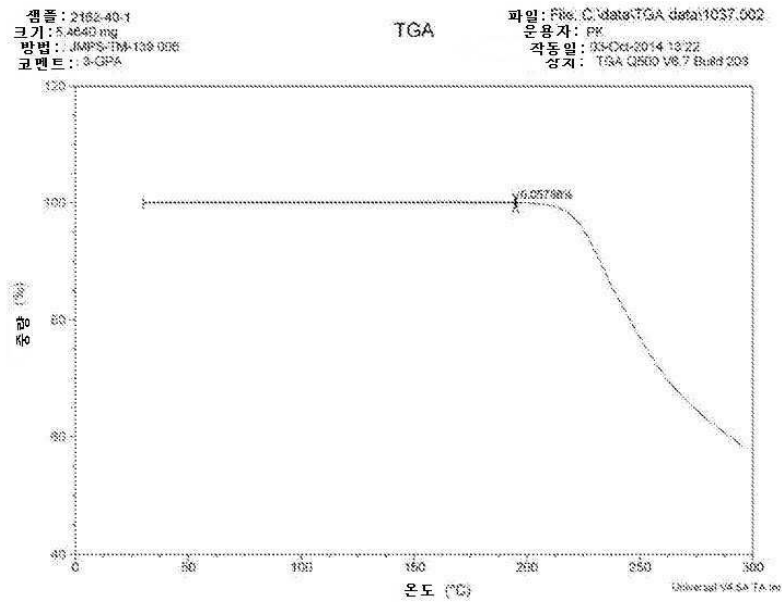
도면3



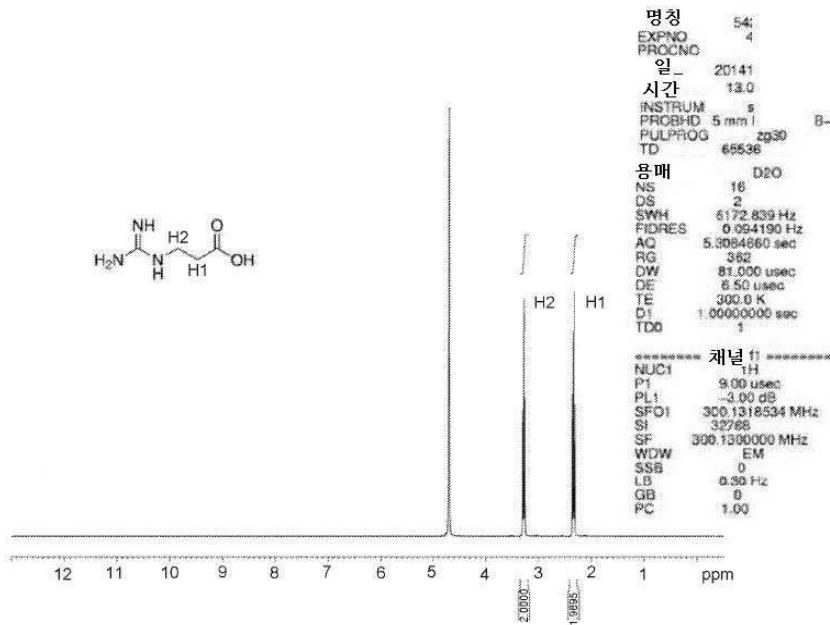
도면4



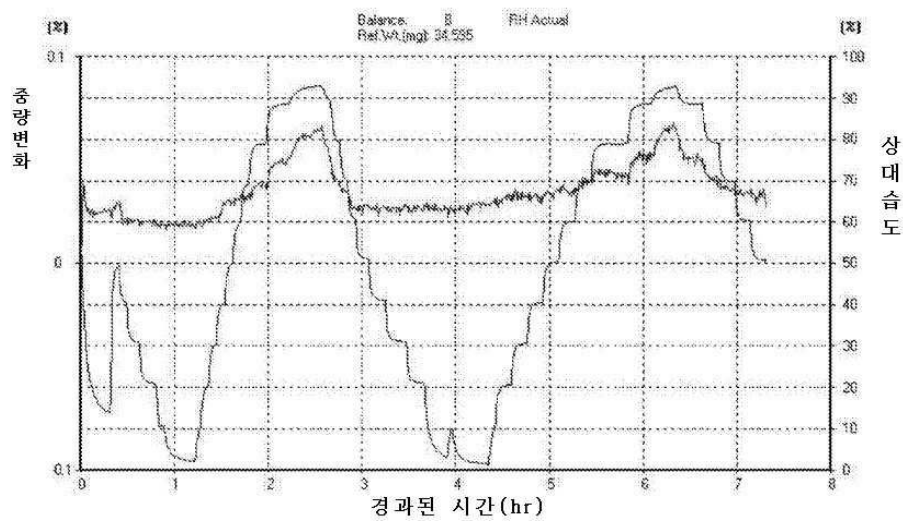
도면5



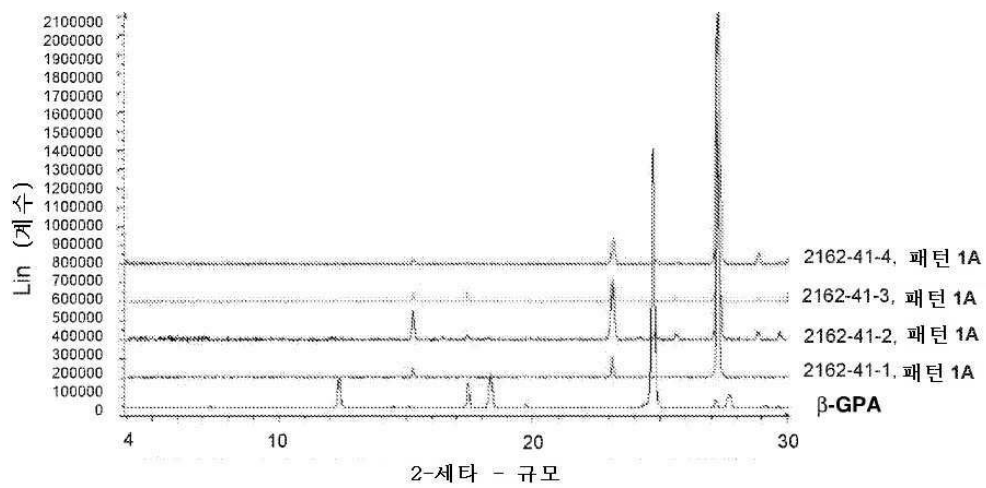
도면6



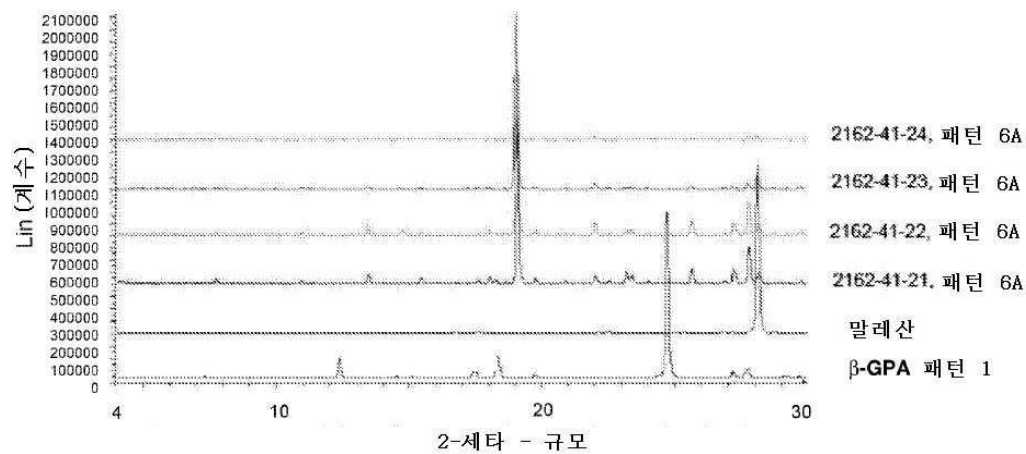
도면7



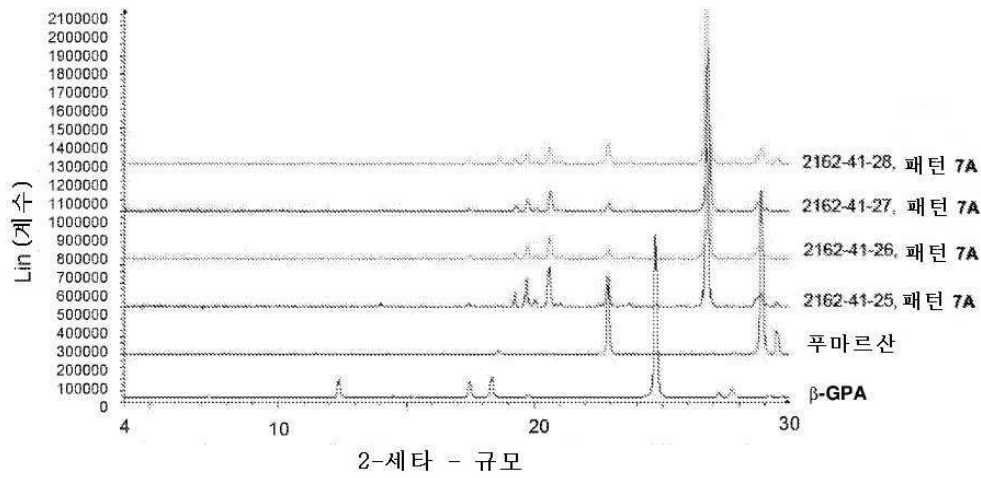
도면8



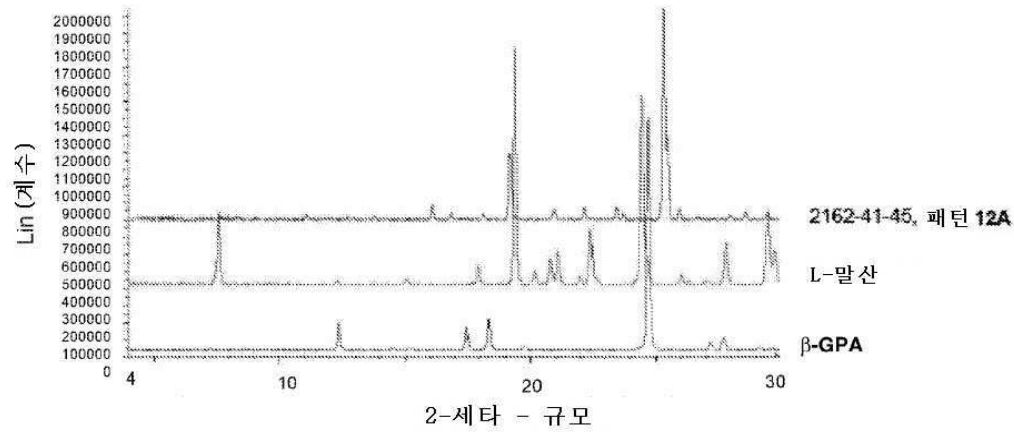
도면9



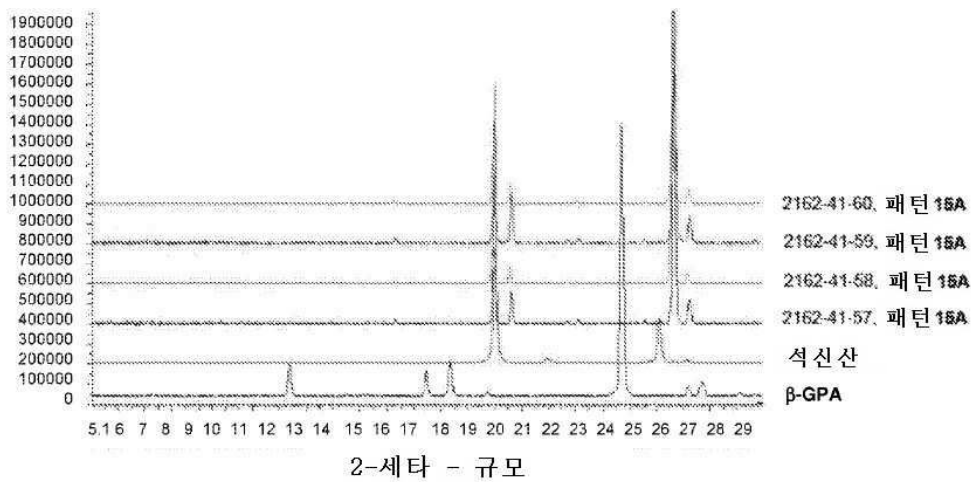
도면10



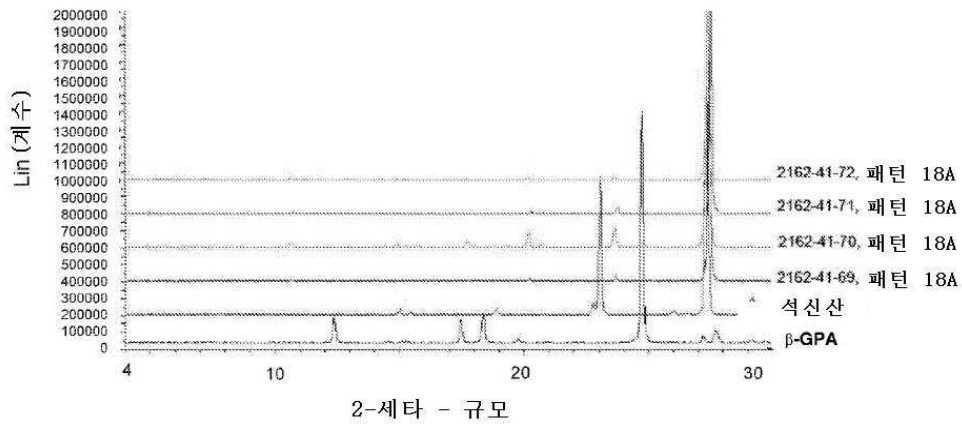
도면11



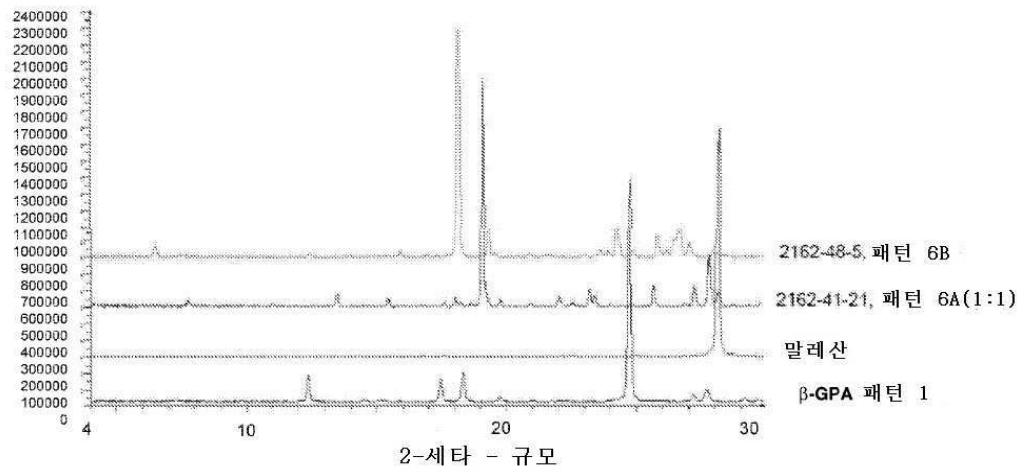
도면12



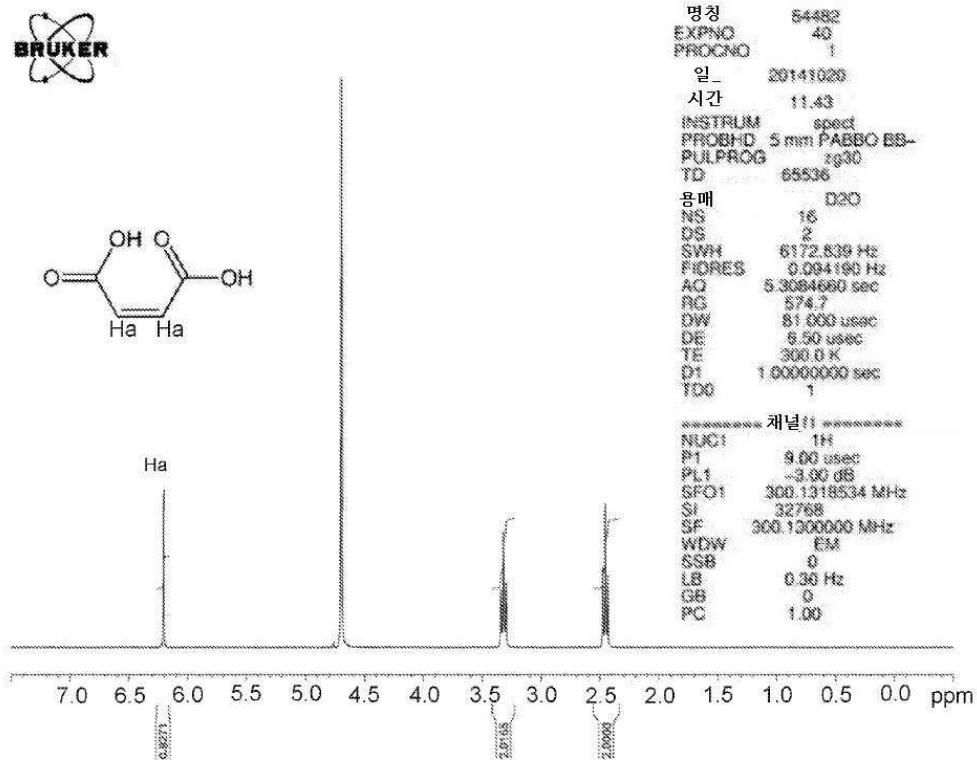
도면13



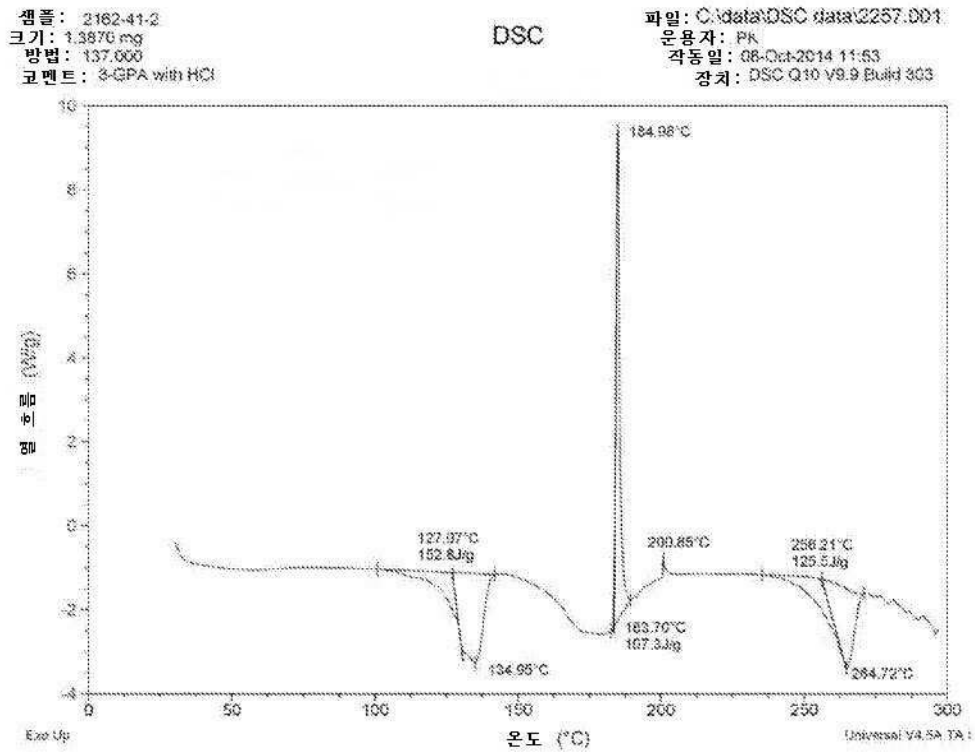
도면14



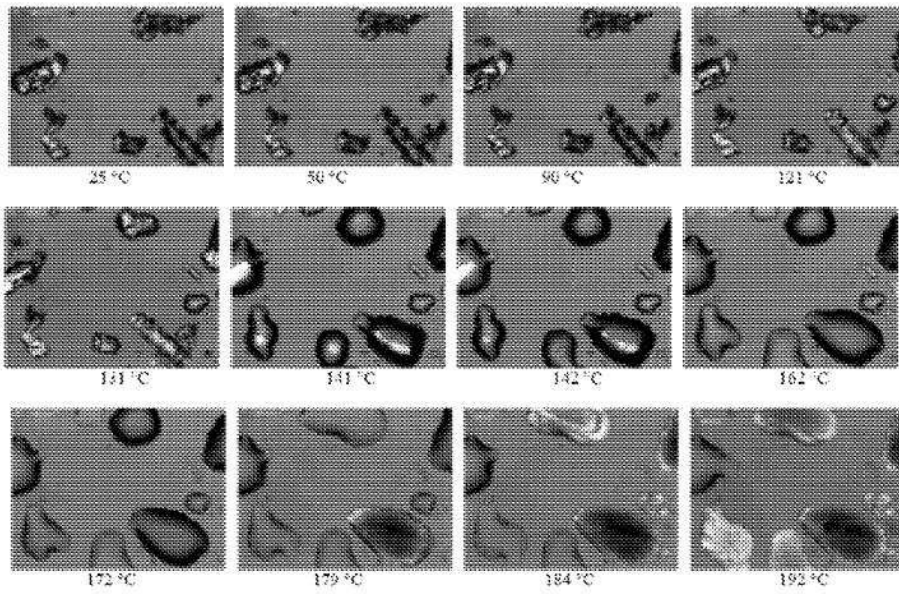
도면15



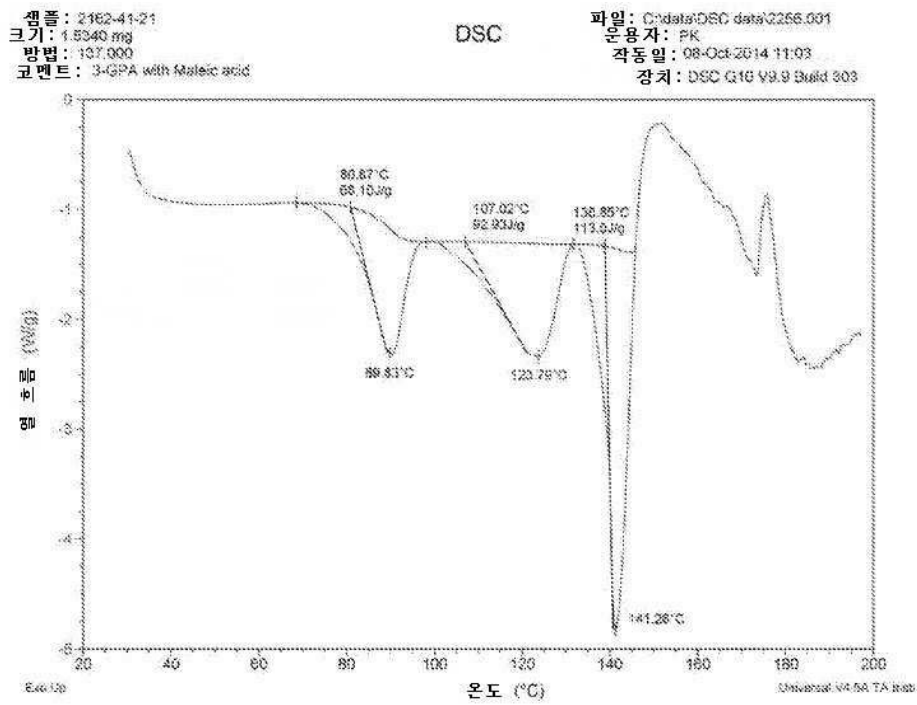
도면16



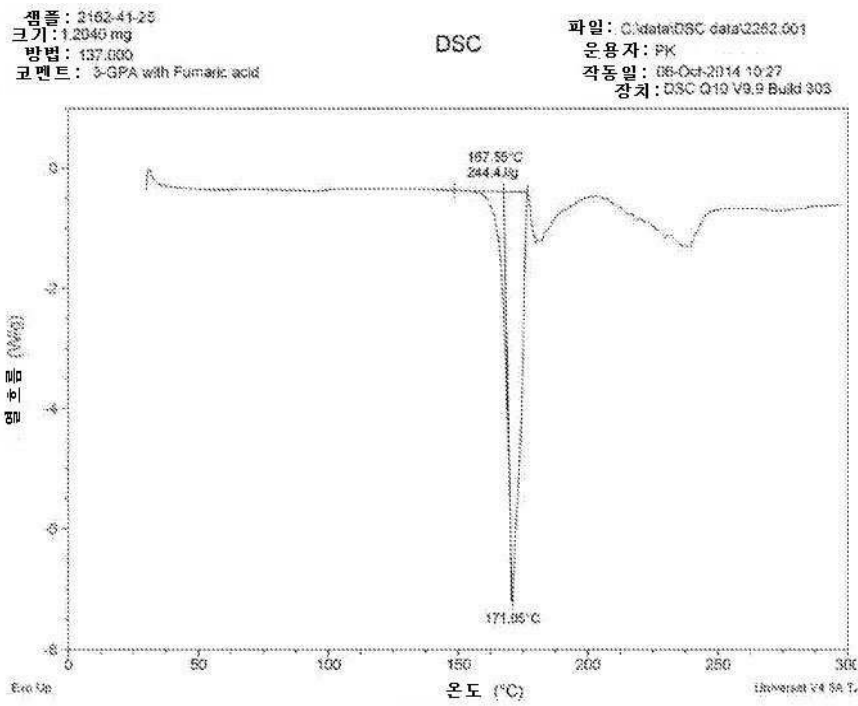
도면17



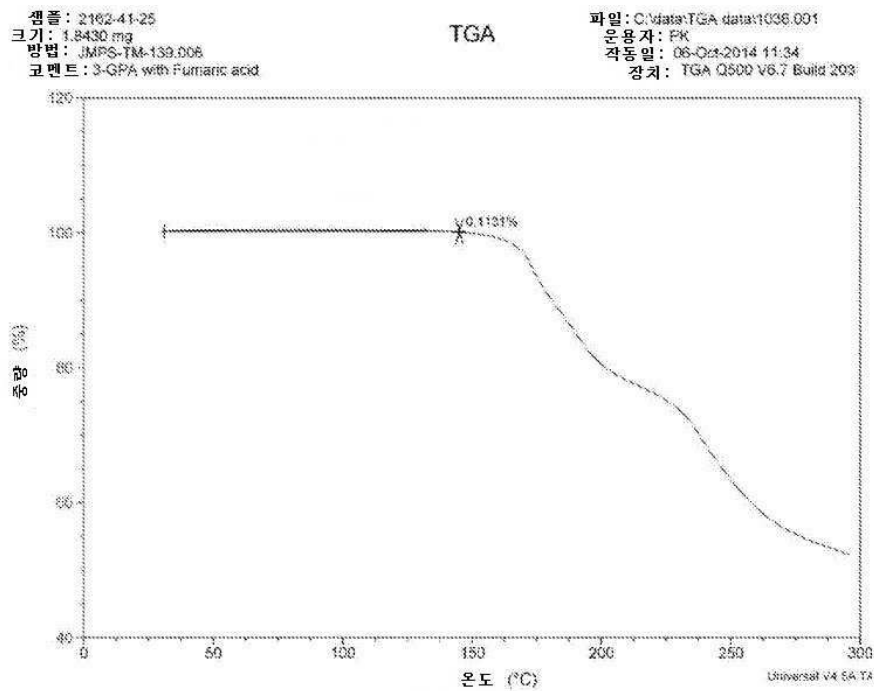
도면18



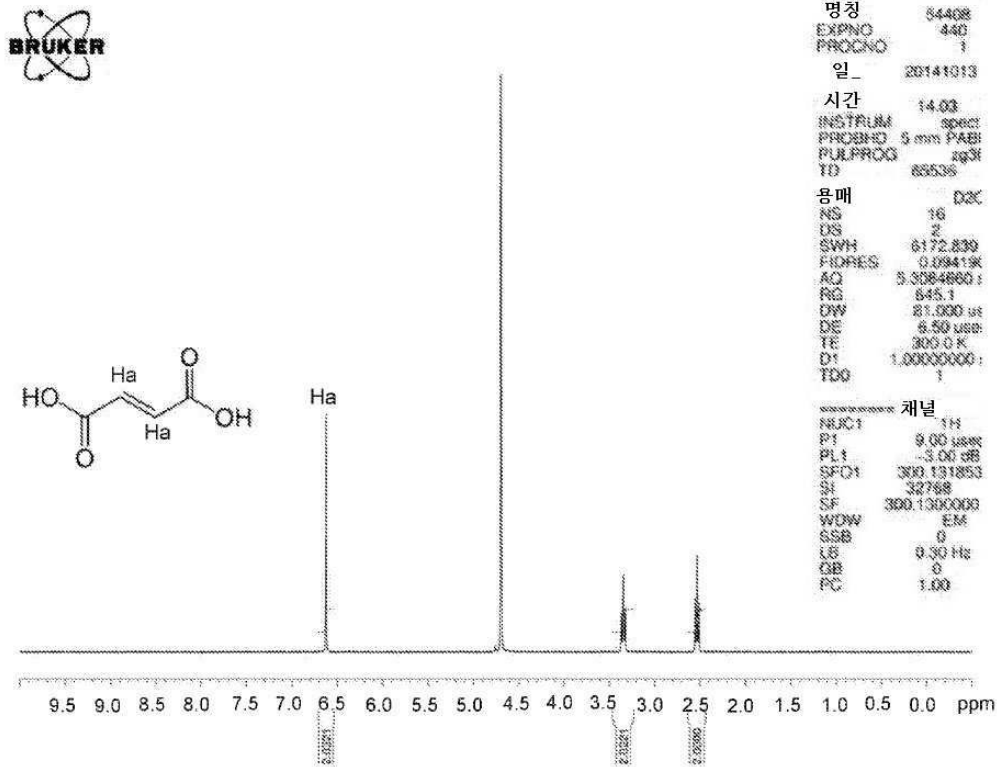
도면19



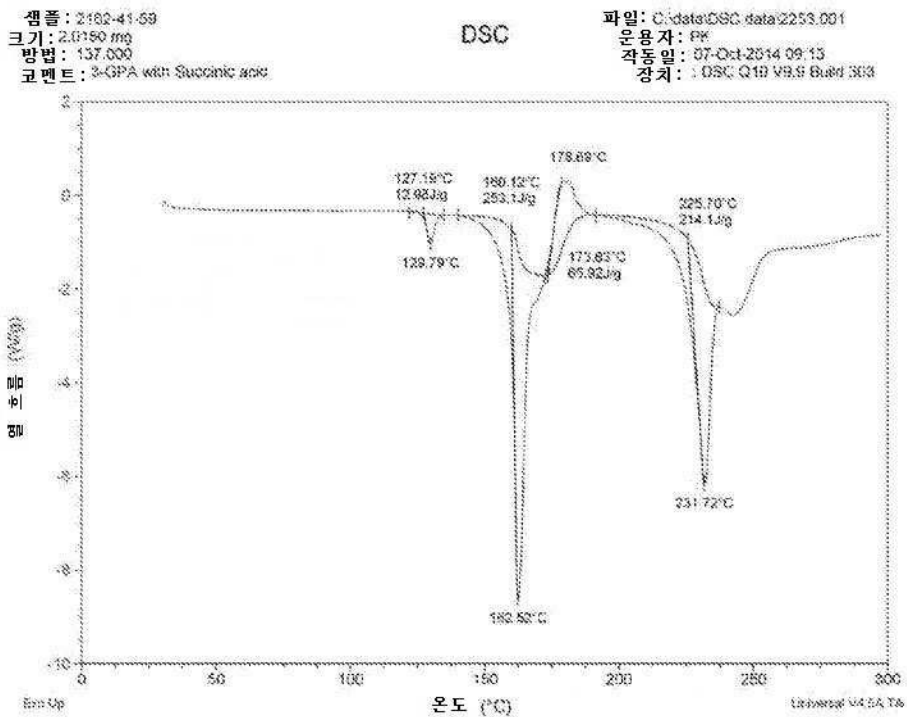
도면20



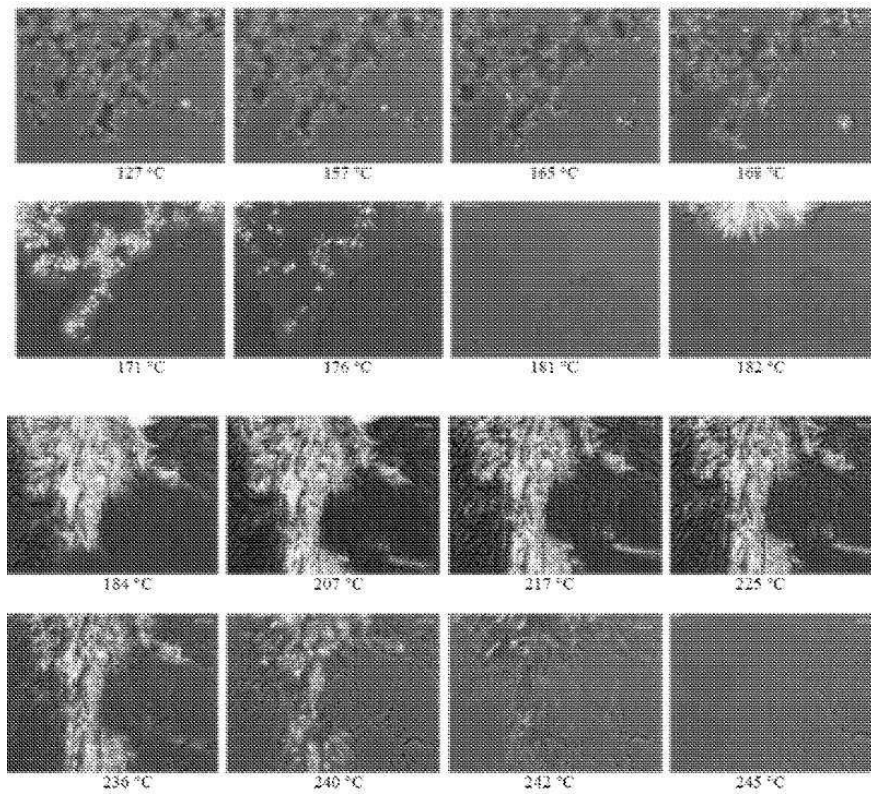
도면21



도면22



도면23

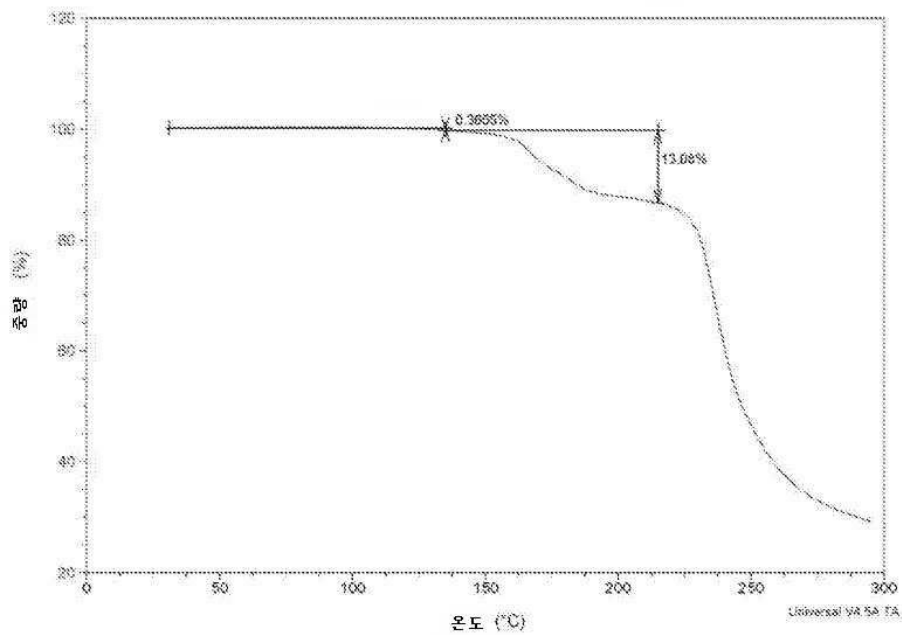


도면24

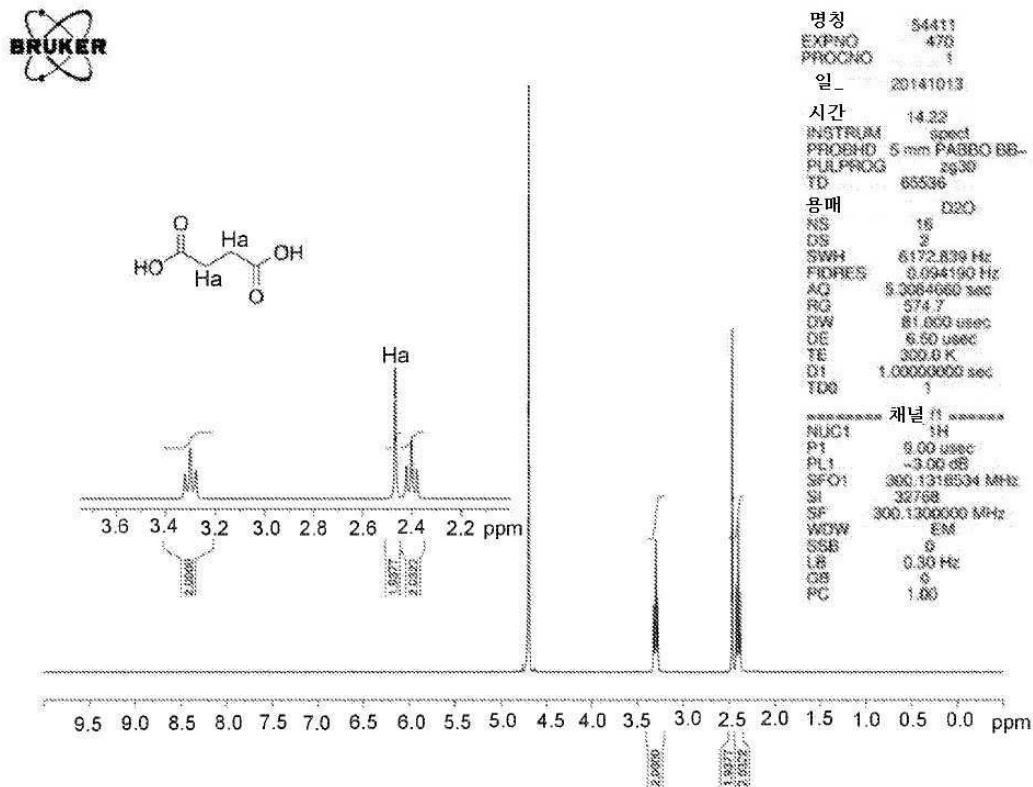
샘플: 2162-41-67
크기: 2.9480 mg

TGA

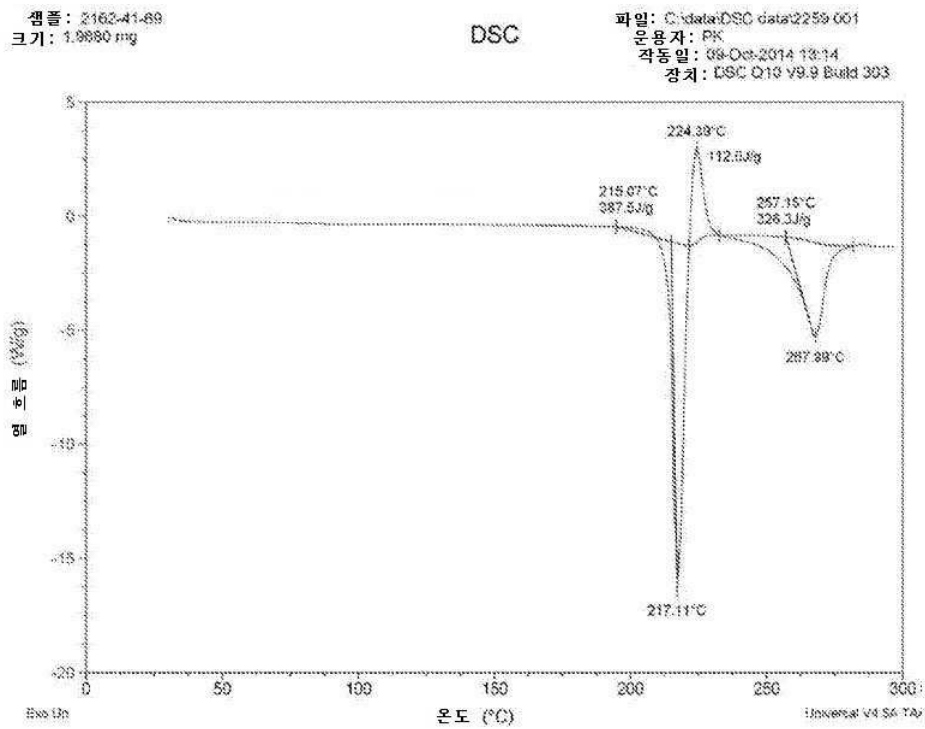
파일: C:\data\TGA_data\1047_001
운영자: PK
작동일: 09-Oct-2014 12:24
장치: TGA Q500 V6.7 Build 203



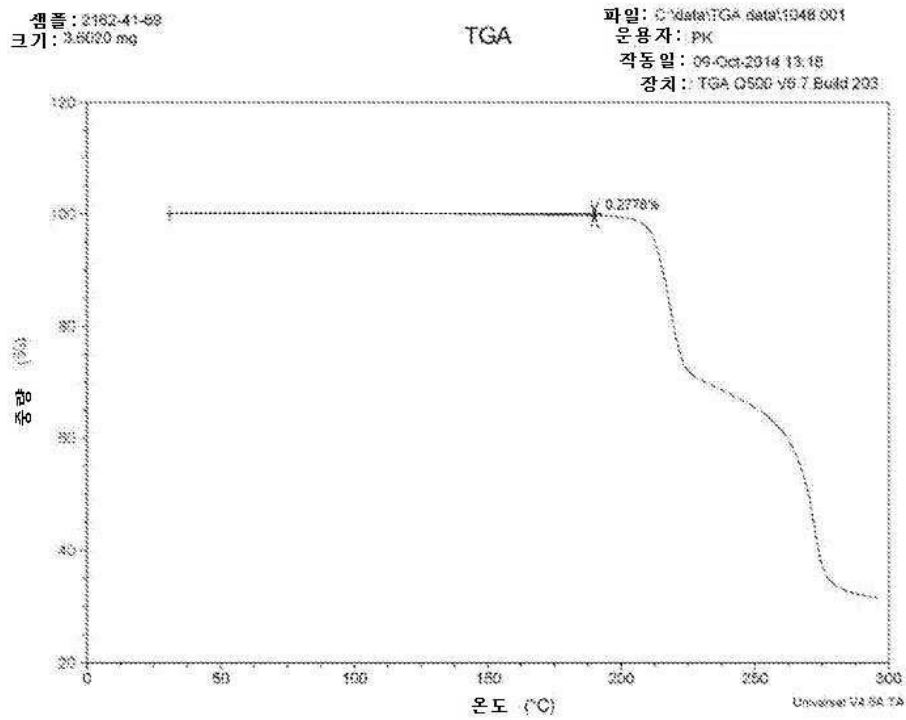
도면25



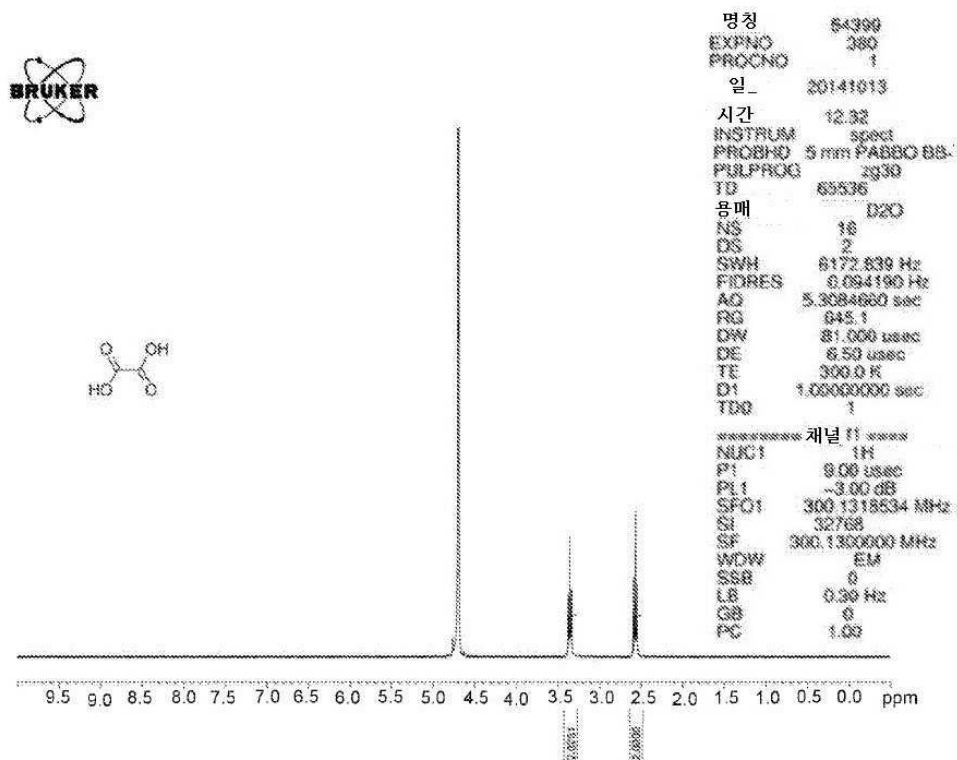
도면26



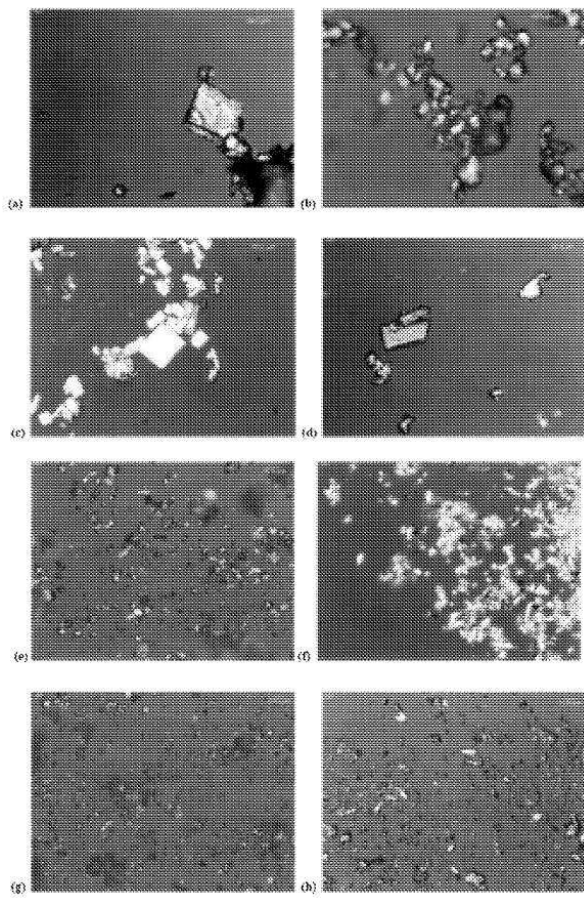
도면27



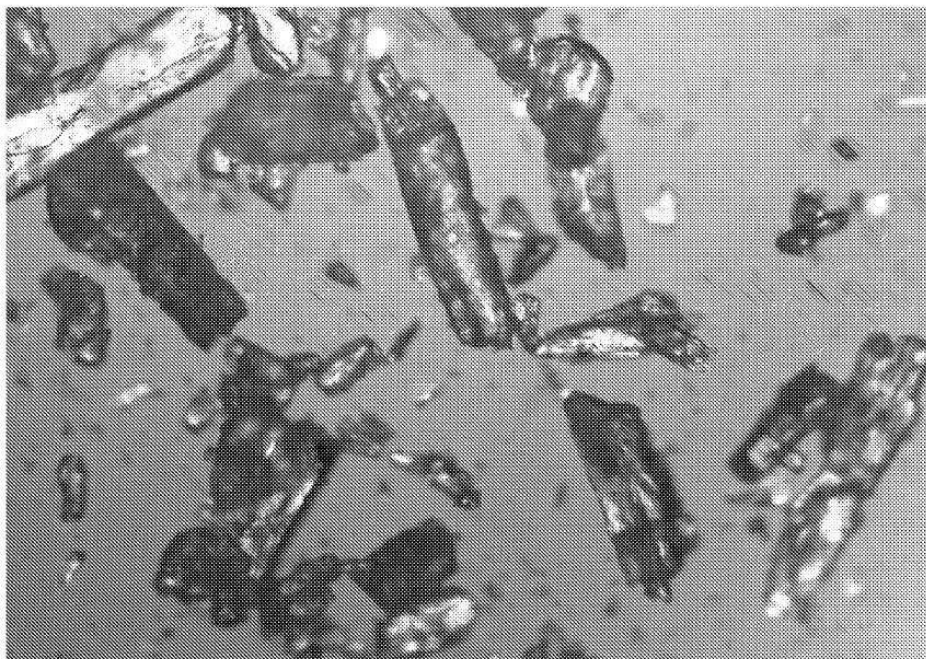
도면28



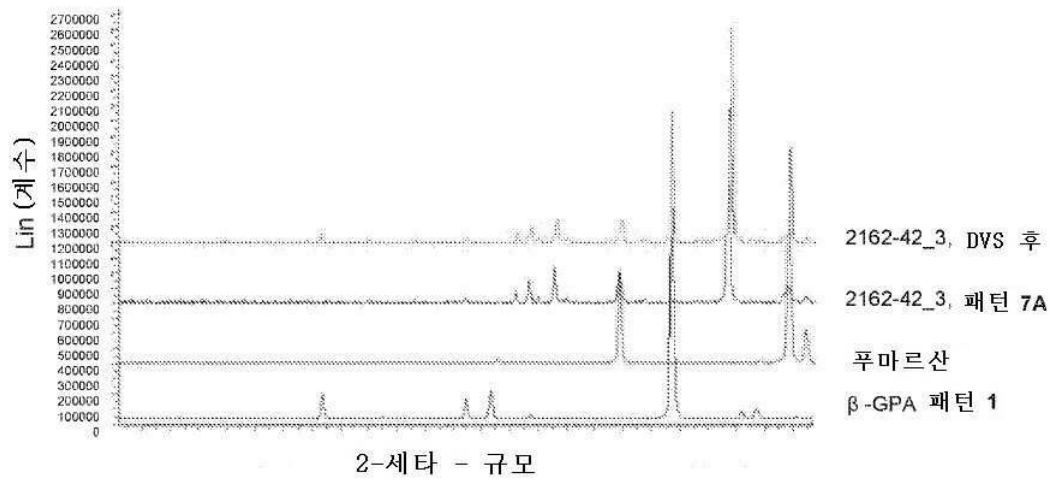
도면29



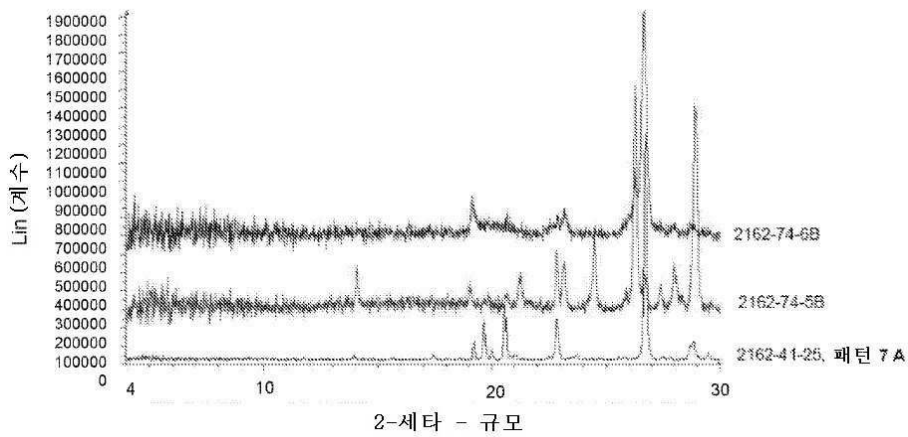
도면30



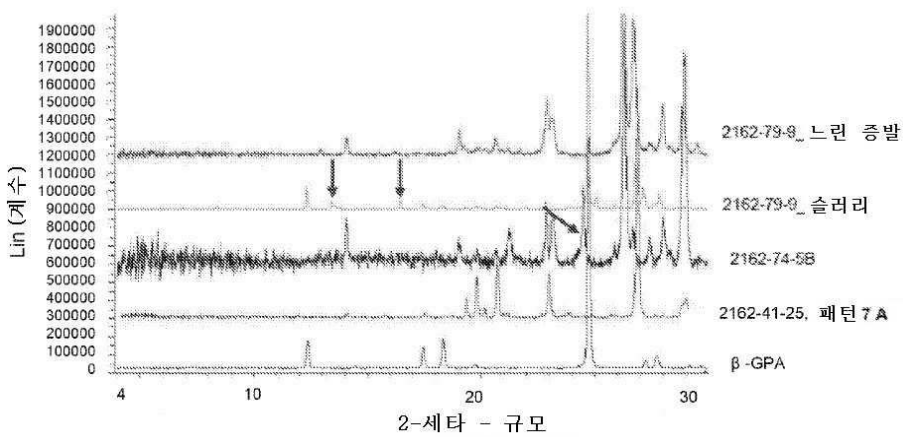
도면31



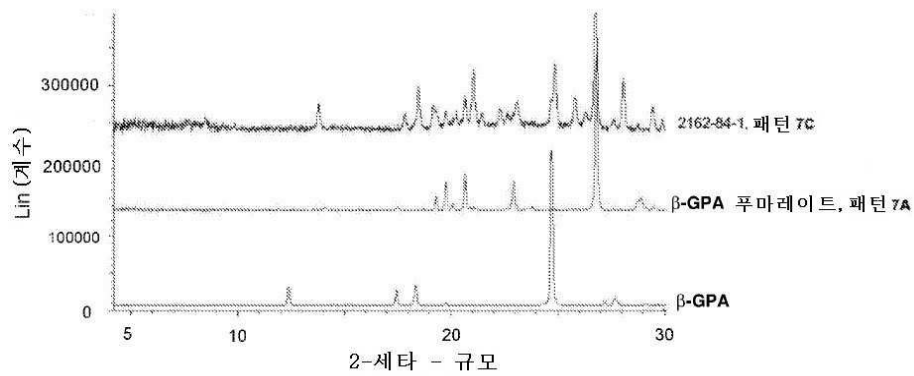
도면32



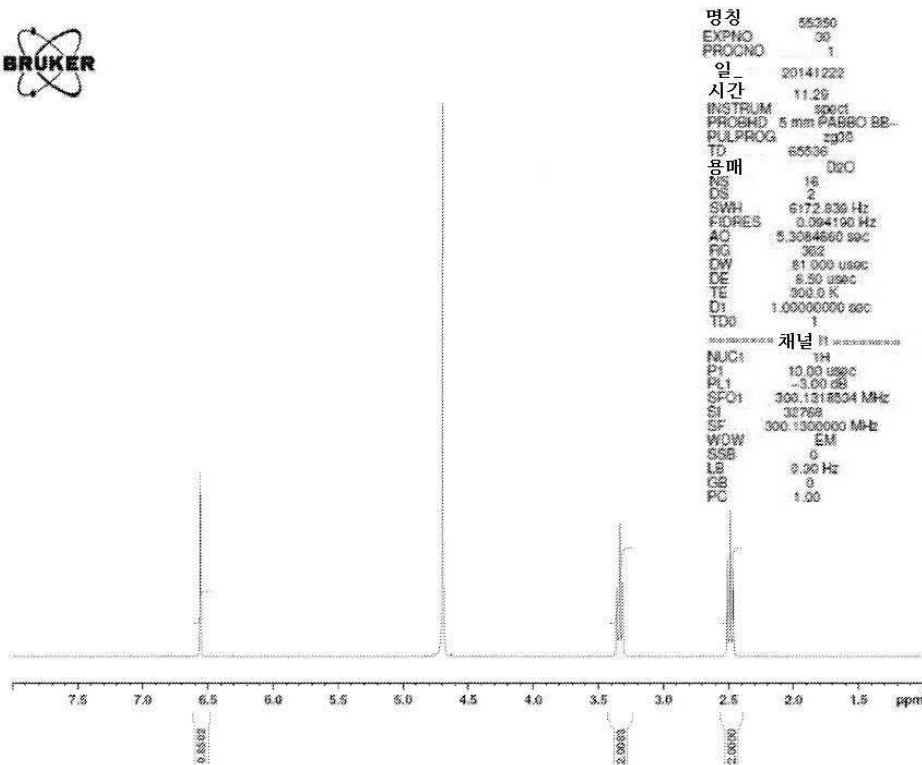
도면33



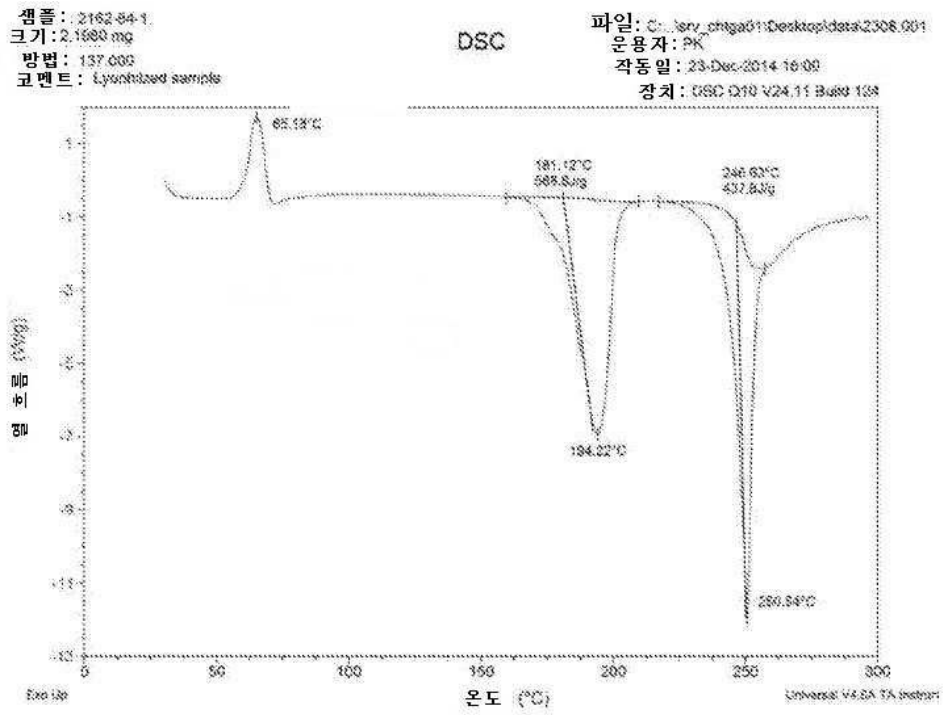
도면34



도면35



도면36



도면37

