



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0063954
(43) 공개일자 2017년06월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 215/56 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 215/56 (2013.01)
A61K 31/47 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7012315
(22) 출원일자(국제) 2015년10월07일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년05월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/054577
(87) 국제공개번호 WO 2016/057730
국제공개일자 2016년04월14일
(30) 우선권주장
62/060,828 2014년10월07일 미국(US)

(71) 출원인
버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02210 보스턴 15쓰 플로어 노
던 애비뉴 50
(72) 발명자
스트로메이어, 마크
미국 02474 매사추세츠주 알링턴 웨스트모어랜드
애비뉴 103
시저, 주니어, 존 피.
미국 01523 매사추세츠주 랭커스터 오티스 스트리
트 50
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

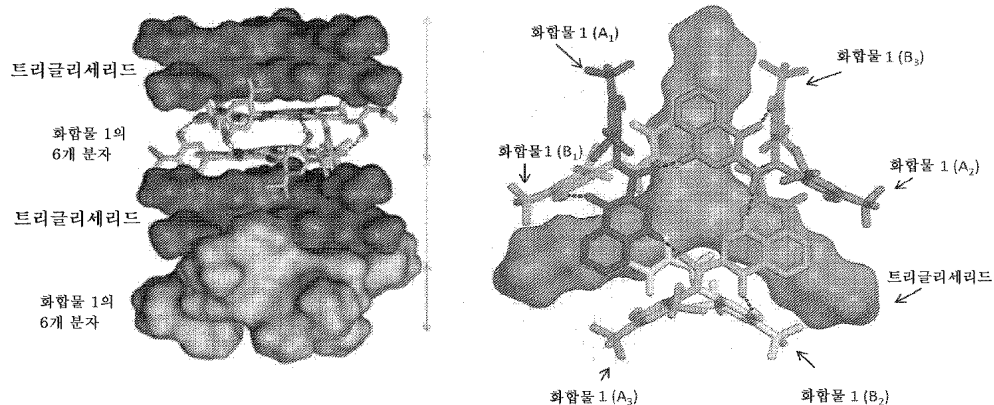
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 **양성 섬유증 막횡단 전도도 조절자의 조절제의 공-결정**

(57) 요약

본 개시내용은 N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복사아미드 (화합물 1) 및 공-형성제를 포함하는 공-결정 및 그의 제조 방법에 관한 것이다. 본 개시내용은 추가로 공-결정 형태를 포함하는 제약 조성물, 뿐만 아니라 그를 사용한 치료 방법 및 키트에 관한 것이다.

대표도



(72) 발명자

코넬리, 패트릭 레이몬드

미국 01451 매사추세츠주 하버드 리버스 레인 15

파와츠, 마제드

미국 02035 매사추세츠주 폭스보로 노스 스트리트 135

루스-루시스, 에두아르드

미국 02478 매사추세츠주 벨몬트 브라이언 스트리트 90

맥클레인, 브라이언 알.

미국 01451 매사추세츠주 하버드 디어풋 트레일 23

메텍, 알레스

미국 01890 매사추세츠주 윈체스터 록랜드 로드 14

미아오, 하이

미국 01890 매사추세츠주 윈체스터 벅만 드라이브 15

엔티아이-아다, 콰 위레두

미국 01876 매사추세츠주 텍스베리 켄싱턴 웨이 19

인, 핑

미국 02474 매사추세츠주 알링턴 싸이프레스 로드 26

장, 웨강

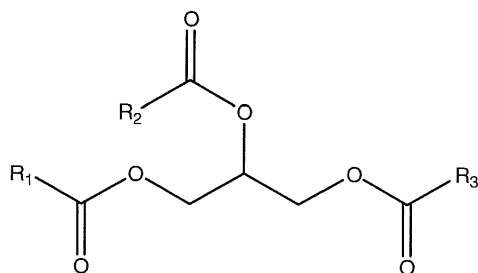
미국 01778 매사추세츠주 웨일랜드 페어필드 로드 15

명세서

청구범위

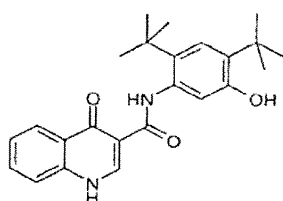
청구항 1

화합물 1 및 단지 1종의 트리글리세리드를 포함하는 공-결정이며, 여기서 트리글리세리드는 하기 구조 화학식으로부터 선택되고,



여기서 R_1 , R_2 , 및 R_3 은 독립적으로 C_{1-29} 지방족이고,

여기서 화합물 1은 하기 구조 화학식에 의해 나타내어진 것인 공-결정.



청구항 2

제1항에 있어서, 하기 위치: 3.5, 6.9, 및 10.9에서의 2-세타 ± 0.2 도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 공-결정.

청구항 3

제1항에 있어서, 하기 위치: 3.5, 6.9, 9.2, 10.9, 16.9, 18.0, 및 23.8에서의 2-세타 ± 0.2 도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 공-결정.

청구항 4

제1항에 있어서, 하기 위치: 178.6, 155.0, 및 119.4에서의 ppm ± 0.1 로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 하는 공-결정.

청구항 5

제1항에 있어서, 하기 위치: 178.6, 155.0, 130.5, 및 119.4에서의 ppm ± 0.1 로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 하는 공-결정.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 대 트리글리세리드의 화학량론이 3 대 1인 공-결정.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 대 트리글리세리드의 화학량론이 6 대 1인 공-결정.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1이 공-결정에서 육량체를 형성하며, 추가로 여기서 R_1 , R_2 , 및 R_3 은 독립적으로 C_{7-29} 지방족인 공-결정.

청구항 9

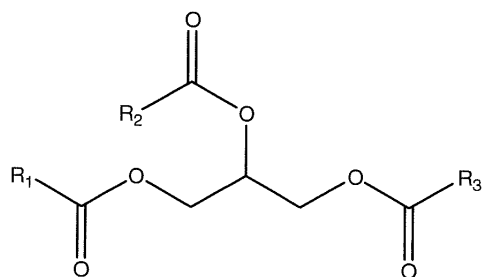
제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 공-결정이 섭취 상태의 인공 장액 (FeSSIF)에서 용해되어 0.4 mg/mL 초과와 화합물 1의 농도를 산출하며, 농도가 적어도 10시간 동안 유지되는 것인 공-결정.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 트리글리세리드가 글리세릴 트리올레에이트, 글리세릴 트리스테아레이트, 글리세릴 트리데카노에이트, 글리세릴 트리헥사노에이트, 글리세릴 트리트리데카노에이트, 글리세릴 트리옥타노에이트, 글리세릴 트리미리스테이트, 글리세릴 트리팔미테이트, 글리세릴 트리부티레이트, 글리세릴 트리리놀레에이트, 글리세릴 트리도데카노에이트, 글리세릴 데카노에이트, 글리세릴 트리팔미톨레에이트, 글리세릴 트리에루케이트, 글리세릴 트리프로피오네이트, 팔미토디올레인, 트리아라키도닌, 글리세릴 트리리놀레네이트, 트리에루신, 글리세릴 트리아라키테이트, 글리세릴 트리(시스-13-도코세노에이트), 글리세릴 트리페트로셀리네이트, 글리세릴 트리베헤네이트, 글리세릴 트리엘라이테이트, 및 트리아세틴으로부터 선택된 것인 공-결정.

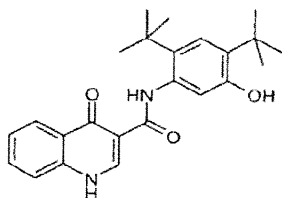
청구항 11

화합물 1 및 트리글리세리드를 포함하는 공-결정이며, 여기서 트리글리세리드는 하기 구조 화학식으로부터 선택되고,



여기서 R_1 , R_2 , 및 R_3 은 독립적으로 C_{1-29} 지방족이고,

여기서 화합물 1은 하기 구조 화학식에 의해 나타내어지고,

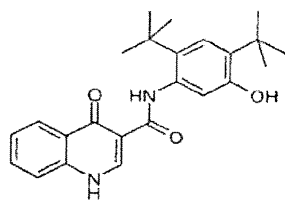


여기서 공-결정은 화합물 1 및 트리글리세리드를 조합하여 공-결정을 형성하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인

공-결정.

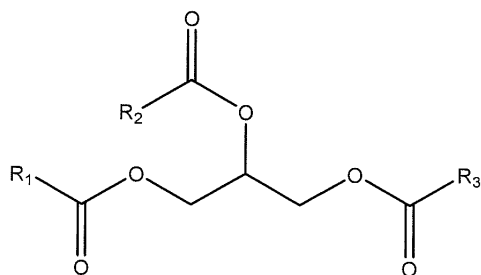
청구항 12

치료 유효량의 화합물 1 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물이며, 여기서 화합물 1은 하기 구조 화학식에 의해 나타내어지고,



추가로 여기서 화합물 1 중 적어도 30%는 화합물 1 및 트리글리세리드를 포함하는 공-결정으로서 존재하며, 여기서 트리글리세리드는 하기 구조 화학식으로부터 선택된 것인

제약 조성물.



여기서 R_1 , R_2 , 및 R_3 은 독립적으로 C_{1-29} 지방족이다.

청구항 13

제12항에 있어서, 점액용해제, 기관지확장제, 항생제, 항감염제, 항염증제, 화합물 1 이외의 CFTR 조정제, 또는 영양제, 또는 그의 조합으로부터 선택된 추가의 치료제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 추가의 치료제가 화합물 1 이외의 CFTR 조정제인 제약 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, CFTR 조정제가 (3-(6-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)시클로프로판카르복스아미도)-3-메틸피리딘-2-일)벤조산 또는 (R)-1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-(1-(2,3-디히드록시프로필)-6-플루오로-2-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)-1H-인돌-5-일)시클로프로판카르복스아미드인 제약 조성물.

청구항 16

치료 유효량의 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 공-결정을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 질환을 치료하거나 그의 증증도를 경감시키는 방법이며, 여기서 상기 질환은 낭성 섬유증, 유전성 기증, COPD, 또는 안구-건조 질환으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 질환이 낭성 섬유증인 방법.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 대상체에게 1종 이상의 추가의 치료제를 공-투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 추가의 치료제가 (3-(6-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)시클로프로판카르복스아미도)-3-메틸피리딘-2-일)벤조산 또는 (R)-1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-(1-(2,3-디히드록시프로필)-6-플루오로-2-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)-1H-인돌-5-일)시클로프로판카르복스아미드인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 추가의 치료제를 공-결정과 공동으로, 그 전에, 또는 그 후에 투여하는 것인 방법.

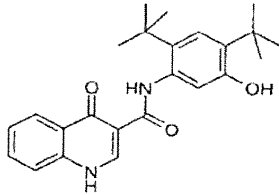
청구항 21

(a) 화합물 1 및 트리글리세리드를 포함하는 혼합물을 제조하는 단계; 및

(b) 혼합물을 가열하는 단계

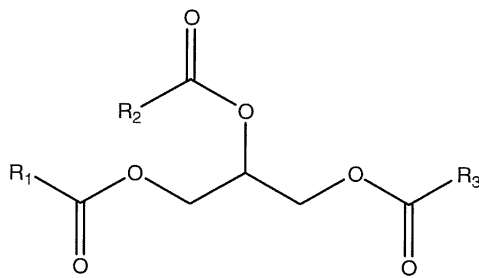
를 포함하는, 화합물 1 및 트리글리세리드를 포함하는 공-결정을 제조하는 방법이며,

여기서 화합물 1은 하기 구조 화학식에 의해 나타내어지고,



여기서 트리글리세리드는 하기 구조 화학식으로부터 선택된 것인

방법.



여기서 R_1 , R_2 , 및 R_3 은 독립적으로 C_{1-29} 지방족이다.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2014년 10월 7일에 출원된 미국 가출원 번호 62/060,828을 우선권 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0002] 기술 분야

[0003] 본 개시내용은 일반적으로 N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드 (화합물 1)의 공-결정, 그의 제약 조성물 및 그를 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 낭성 섬유증 (CF)은 미국에서 소아 및 성인 대략 30,000명, 및 유럽에서 소아 및 성인 대략 30,000명이 걸리는 열성 유전 질환이다. CF 치료의 발전에도 불구하고 치유법은 없다.

[0005] CF는 다양한 조직에서 염 및 물 흡수 및 분비의 조절을 보조하는 역할을 하는 상피 클로라이드 이온 채널을 코딩하는 낭성 섬유증 막횡단 전도도 조절자 (CFTR) 유전자에서의 돌연변이에 의해 유발된다. CFTR 채널 개방 확률을 증가시키는 강화제로서 공지된 소분자 약물은 CF를 치료하기 위한 하나의 잠재적 치료 전략을 나타낸다. 이러한 유형의 강화제는 WO 2006/002421에 개시되어 있으며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 또 다른 잠재적 치료 전략은 CFTR 채널의 수 및 기능을 증가시키는 CF 교정제로서 공지된 소분자 약물을 수반한다. 이러한 유형의 교정제는 WO 2005/075435에 개시되어 있으며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

- [0006] 구체적으로, CFTR은 흡수 및 분비 상피 세포를 포함한 다양한 세포 유형에서 발현되는 cAMP/ATP-매개 음이온 채널이며, 여기서 이는 막을 가로지르는 음이온 유동 뿐만 아니라 다른 이온 채널 및 단백질의 활성을 조절한다. 상피 세포에서, CFTR의 정상 기능은 호흡 및 소화 조직을 포함한 신체 전체에서 전해질 운반의 유지에 있어서 중요하다. CFTR은, 각각 6개의 막횡단 헬릭스 및 뉴클레오티드 결합 도메인을 함유하는 막횡단 도메인의 탠덤 반복으로 구성된 단백질을 코딩하는 대략 1480개의 아미노산으로 구성된다. 2개의 막횡단 도메인은 채널 활성 및 세포 트래픽을 조절하는 다중 인산화 부위를 갖는 대형, 극성, 조절 (R)-도메인에 의해 연결된다.
- [0007] CFTR을 코딩하는 유전자가 확인되고 서열분석된 바 있다 (문헌 [Gregory, R. J. et al. (1990) Nature 347:382-386; Rich, D. P. et al. (1990) Nature 347:358-362] 참조) (Riordan, J. R. et al. (1989) Science 245:1066-1073). 이 유전자에서의 결함은 CFTR에서의 돌연변이를 유발하여, 인간에서 가장 흔한 치명적인 유전 질환인 낭성 섬유증 ("CF")을 초래한다. 낭성 섬유증은 미국에서 대략 영아 2,500명당 1명에 발생한다. 일반적인 미국 인구 내에서, 1000만명 이하의 사람들이 명백한 질병 효과 없이 결함있는 유전자의 단일 카피를 보유한다. 대조적으로, CF 연관 유전자의 2개의 카피를 갖는 개체는 만성 폐 질환을 포함한 CF의 쇠약 및 치명적 효과를 앓는다.
- [0008] CF를 갖는 환자에서, 호흡기 상피에서 내인적으로 발현된 CFTR에서의 돌연변이는 감소된 정단 음이온 분비로 이어지며, 이온 및 유체 수송의 불균형을 유발한다. 음이온 수송에서의 결과적인 감소는 폐에서의 증진된 점액 축적 및 수반하는 미생물 감염에 기여하며, 이는 궁극적으로 CF 환자에서 사망을 유발한다. 호흡기 질환에 더하여, CF 환자는 전형적으로 위장 문제 및 체장 기능부전을 앓으며, 이는 비치료된 채 방치된 경우에 사망을 초래한다. 또한, 낭성 섬유증을 갖는 남성 다수는 불임이며, 가임능은 낭성 섬유증을 갖는 여성들 중에서도 떨어진다. CF 연관 유전자의 2개의 카피의 중증 효과와 대조적으로, CF 연관 유전자의 단일 카피를 갖는 개체는 콜레라 및 설사로부터 기인하는 탈수에 대한 증가된 저항성을 나타낸다 - 아마도 집단 내에서 CF 유전자의 상대적으로 높은 빈도수를 설명함.
- [0009] CF 염색체의 CFTR 유전자의 서열 분석으로 다양한 질환 유발 돌연변이가 밝혀진 바 있다 (Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61:863:870; 및 Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451). 지금까지, CF 유전자에서 1000종을 초과하는 질환 유발 돌연변이가 확인된 바 있다 (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>). 가장 보편적인 돌연변이는 CFTR 아미노산 서열의 위치 508에서의 페닐알라닌의 결실이며, 통상적으로 ΔF508-CFTR로서 지칭된다. 이 돌연변이는 낭성 섬유증 사례의 대략 70%에서 발생하며, 중증 질환과 관련이 있다.
- [0010] ΔF508-CFTR에서의 잔기 508의 결실은 신생 단백질이 올바르게 폴딩하는 것을 방해한다. 이로 인해, 돌연변이 단백질이 ER을 빠져나가지 못하고 형질 막으로 트래픽킹하지 못한다. 그 결과, 막에 존재하는 채널의 수는 야생형 CFTR을 발현하는 세포에서 관찰된 것보다 훨씬 더 적다. 트래픽킹 손상에 더하여, 돌연변이는 결함있는 채널 게이팅을 초래한다. 이와 함께, 막 내의 감소된 채널 수 및 결함있는 게이팅은 상피를 가로지르는 감소된 음이온 수송을 야기하여, 결함있는 이온 및 유체 수송으로 이어진다. (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). 그러나, 막 내의 ΔF508-CFTR의 감소된 수는 야생형 CFTR보다 적을지라도 기능적임이 연구에서 제시된 바 있다. (Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Denning et al., supra; Pasyk and Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). ΔF508-CFTR에 더하여, 결함있는 트래픽킹, 합성 및/또는 채널 게이팅을 초래하는 CFTR에서의 다른 질환 유발 돌연변이는 상향- 또는 하향-조절되어 음이온 분비를 변경시키고 질환 진행 및/또는 중증도를 조절할 수 있다.
- [0011] CFTR이 음이온에 더하여 다양한 분자를 수송할지라도, 이 역할 (음이온의 수송)이 상피를 가로지르는 이온 및 물을 수송하는 중요한 메카니즘에서 하나의 요소를 나타낸다는 것은 명백하다. 다른 요소는 세포로의 클로라이드의 흡수의 역할을 하는 상피 Na⁺ 채널 (ENaC), Na⁺/2Cl⁻/K⁺ 공동-수송체, Na⁺-K⁺-ATPase 펌프 및 기저측 막 K⁺ 채널을 포함한다.
- [0012] 이들 요소는 이들의 선택적 발현 및 세포 내 국재화를 통해 상피를 가로지르는 지향성 수송을 달성하기 위해 함께 작동한다. 클로라이드 흡수는 정단 막에 존재하는 ENaC 및 CFTR, 및 세포의 기저측 표면 상에 발현된 Na⁺-K⁺-ATPase 펌프 및 Cl⁻ 이온 채널의 조정된 활성에 의해 일어난다. 내강 측으로부터의 클로라이드의 2차 능동 수송은 세포내 클로라이드의 축적을 야기하며, 이어서 Cl⁻ 채널을 통해 세포를 수동적으로 빠져나갈 수 있게 되

어, 백터 수송을 초래한다. 기저측 표면 상의 $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ 공동-수송체, Na^+-K^+ -ATPase 펌프 및 기저측 막 K^+ 채널, 및 내강 측 상의 CFTR의 배열은 내강 측 상의 CFTR을 통한 클로라이드의 분비를 조정한다. 물은 아마도 그 자체가 전혀 능동적으로 수송되지 않을 것이기 때문에, 상피를 가로지르는 그의 유동은 나트륨 및 클로라이드의 벌크 유동에 의해 발생하는 아주 작은 경상피 삼투 구배에 의존한다.

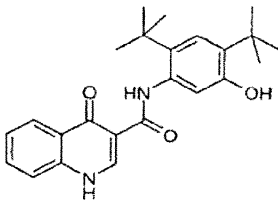
[0013] 상기 논의된 바와 같이, ΔF508 -CFTR에서의 잔기 508의 결실은 신생 단백질이 올바르게 폴딩하는 것을 방해하여, 돌연변이 단백질이 ER을 빠져나가지 못하고 형질 막으로 트래픽킹하지 못한다. 그 결과, 불충분한 양의 성숙 단백질이 형질 막에 존재하고, 상피 조직 내의 클로라이드 수송이 상당히 감소된다. 사실상, ER 기구에 의한 ABC 수송체의 결함있는 ER 프로세싱의 이러한 세포 현상은 CF 질환 뿐만 아니라 광범위한 다른 고립성 및 유전성 질환에 대한 기저 원인이 되는 것으로 제시된 바 있다.

[0014] N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드 (화합물 1)는 인간 CFTR의 야생형 및 돌연변이체 (예컨대, 비제한적으로, 예를 들어, ΔF508 CFTR, R117H CFTR, G551D CFTR, G178R CFTR, S549N CFTR, S549R CFTR, G551S CFTR, G970R CFTR, G1244E CFTR, S1251N CFTR, S1255P CFTR, 및 G1349D CFTR) 형태의 강력하고 선택적인 CFTR 강화제이다. N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드는 양성 섬유증 및 CFTR 유전자에서의 하기 돌연변이 G551D CFTR, G1244E CFTR, G1349D CFTR, G178R CFTR, G551S CFTR, S1251N CFTR, S1255P CFTR, S549N CFTR, S549R CFTR, 또는 R117H CFTR 중 1종을 갖는 6세 이상의 환자의 치료에 유용하다.

[0015] 따라서, 용이하게 제조될 수 있는, N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드를 포함하는 공-결정을 포함한 화합물 1의 안정한 생체이용가능한 형태, 및 그의 제약 조성물은 CF를 앓고 있는 환자를 치료하기 위한 제품 및/또는 방법을 개발하는데 유용할 수 있다.

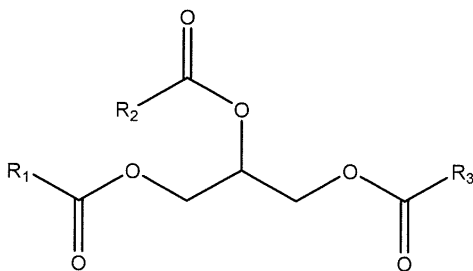
발명의 내용

[0016] 한 측면에서, 개시내용은 화합물 1 및 공-형성제를 포함하는 공-결정을 제공하며, 여기서 화합물 1은 하기 화학식에 의해 나타내어지고,



[0017]

[0018] 공-형성제는 하기 구조 화학식으로부터 선택된다.



[0019]

[0020] 여기서 R_1 , R_2 , 및 R_3 은 독립적으로 C_{1-20} 지방족이다.

[0021] 일부 실시양태에서, 공-결정은 단리된다.

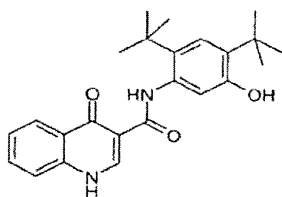
[0022] 일부 실시양태에서, 공-결정에서, 화합물 1 대 공-형성제의 화학량론은 2 대 1 내지 6 대 1 범위이다.

[0023] 일부 실시양태에서, 공-결정에서 화합물 1 대 공-형성제의 화학량론은 6 대 1이다.

[0024] 일부 실시양태에서, 공-결정에서 화합물 1 대 공-형성제의 화학량론은 약 6 대 약 1이다.

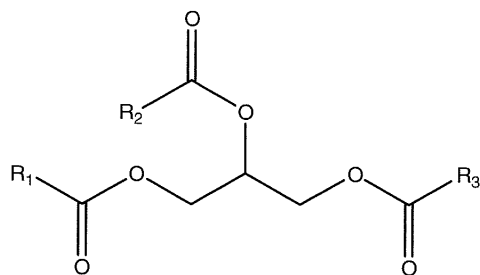
[0025] 일부 실시양태에서, 공-결정에서 화합물 1 대 공-형성제의 화학량론은 3 대 1이다.

- [0026] 일부 실시양태에서, 공-결정에서 화합물 1 대 공-형성제의 화학량론은 약 3 대 약 1이다.
- [0027] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 공-결정에서 육량체성 초분자 (육량체)를 형성할 수 있고, 여기서 육량체 각각은 도 1에 제시된 바와 같이 수소 결합에 의해 결합된 화합물 1의 6개의 분자를 함유한다.
- [0028] 일부 실시양태에서, 공-결정은 섭식 상태의 인공 장액 (FeSSIF)에서 용해되는 경우에 0.4 mg/mL 초과 화합물 1의 농도를 산출할 수 있다.
- [0029] 일부 실시양태에서, 공-결정은 섭식 상태의 인공 장액 (FeSSIF)에서 용해되는 경우에 0.4 mg/mL 초과 화합물 1의 농도를 산출할 수 있으며, 농도는 적어도 10시간 동안 유지된다.
- [0030] 일부 실시양태에서, 공-결정은 하기 위치: 3.5, 6.9, 및 10.9에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0031] 일부 실시양태에서, 공-결정은 하기 위치: 178.6, 155.0, 및 119.4에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0032] 일부 다른 실시양태에서, 공-결정은 하기 위치: 178.6, 155.0, 130.5, 및 119.4에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0033] 본 개시내용의 또 다른 측면은 치료 유효량의 화합물 1 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공하며, 여기서 화합물 1 중 적어도 30%는 본원에 개시된 공-결정의 형태로 존재한다.
- [0034] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 추가로 추가의 치료제를 포함한다.
- [0035] 예를 들어, 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 점액용해제, 기관지확장제, 항생제, 항감염제, 항염증제, 화합물 1 이외의 CFTR 조정제, 또는 영양제, 또는 그의 조합으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 화합물 1 이외의 CFTR 조정제이다.
- [0036] 추가로 예로서, 한 실시양태에서, CFTR 조정제는 (3-(6-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)시클로프로판카르복스아미도)-3-메틸피리딘-2-일)벤조산 또는 (R)-1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-(1-(2,3-디히드록시프로필)-6-플루오로-2-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)-1H-인돌-5-일)시클로프로판카르복스아미드이다.
- [0037] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 환자에게 유효량의 본원에 나타내어진 공-결정 중 임의의 것을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 질환을 치료하거나 그의 중증도를 경감시키는 방법이며, 여기서 상기 질환은 남성 섬유증, 유전성 기증, COPD 또는 안구-건조 질환으로부터 선택된 것인 방법을 제공한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 질환은 남성 섬유증이다.
- [0038] 일부 실시양태에서, 방법은 추가로 대상체에게 1종 이상의 추가의 치료제를 공-투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 (3-(6-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)시클로프로판카르복스아미도)-3-메틸피리딘-2-일)벤조산 또는 (R)-1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-(1-(2,3-디히드록시프로필)-6-플루오로-2-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)-1H-인돌-5-일)시클로프로판카르복스아미드이다. 또 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 공-결정과 공동으로, 그 전에, 또는 그 후에 투여된다.
- [0039] 본 개시내용의 또 다른 측면은 화합물 1 및 공-형성제를 조합하여 공-결정을 형성하는 단계를 포함하는, 화합물 1 및 공-형성제를 포함하는 공-결정을 제조하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물 1은 하기 구조 화학식에 의해 나타내어지고,



[0040]

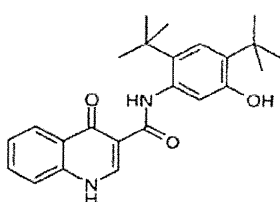
[0041] 공-형성제는 하기 구조 화학식으로부터 선택된다.



[0042]

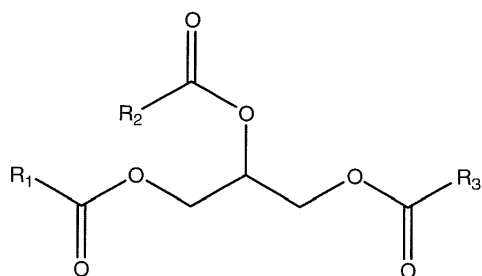
[0043] 여기서 R_1 , R_2 , 및 R_3 은 독립적으로 C_{1-29} 지방족이다.

[0044] 본 개시내용의 한 측면은 화합물 1 및 공-형성제를 포함하는 공-결정을 제조하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물 1은 하기 구조 화학식에 의해 나타내어지고,



[0045]

[0046] 공-형성제는 하기 구조 화학식으로부터 선택된다.



[0047]

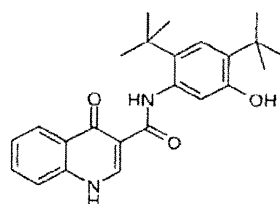
[0048] 여기서 R_1 , R_2 , 및 R_3 은 독립적으로 C_{1-29} 지방족이다.

[0049] 본 개시내용의 또 다른 측면은

[0050] (a) 화합물 1 및 공-형성제를 포함하는 혼합물을 제조하는 단계; 및

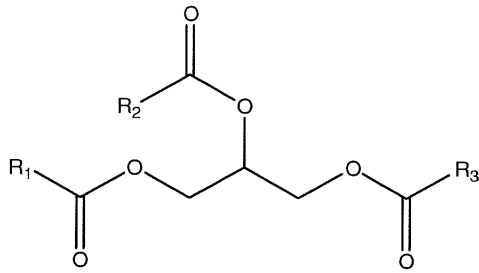
[0051] (b) 혼합물을 80°C로 가열하는 단계

[0052] 를 포함하는, 화합물 1 및 공-형성제를 포함하는 공-결정을 제조하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물 1은 하기 구조 화학식에 의해 나타내어지고,



[0053]

[0054] 공-형성제는 하기 구조 화학식으로부터 선택된다.



[0055]

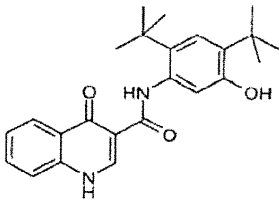
[0056] 여기서 R₁, R₂, 및 R₃은 독립적으로 C₁₋₂₉ 지방족이다.

[0057] 추가로 본 개시내용의 또 다른 측면은

[0058] (a) 화합물 1 및 공-형성제를 포함하는 혼합물을 제조하는 단계; 및

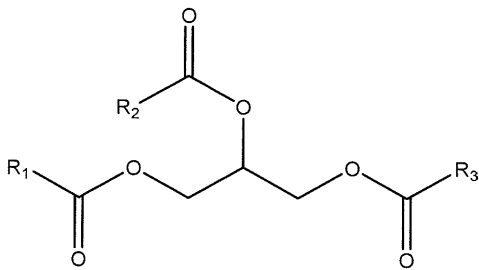
[0059] (b) 혼합물을 공-형성제의 용점보다 약 5 내지 10℃ 더 높은 온도로 가열하는 단계

[0060] 를 포함하는, 화합물 1 및 공-형성제를 포함하는 공-결정을 제조하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물 1은 하기 구조 화학식에 의해 나타내어지고,



[0061]

[0062] 공-형성제는 하기 구조 화학식으로부터 선택된다.



[0063]

[0064] 여기서 R₁, R₂, 및 R₃은 독립적으로 C₁₋₂₉ 지방족이다.

[0065] 본 개시내용의 한 측면은

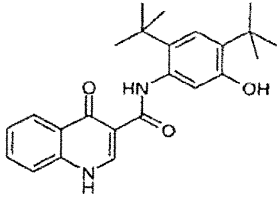
[0066] (a) 화합물 1 및 공-형성제를 포함하는 혼합물을 제조하는 단계;

[0067] (b) 혼합물을 가열하는 단계;

[0068] (c) 혼합물을 냉각시키는 단계; 및

[0069] (d) 단계 (b) 및 (c)를 반복하는 단계

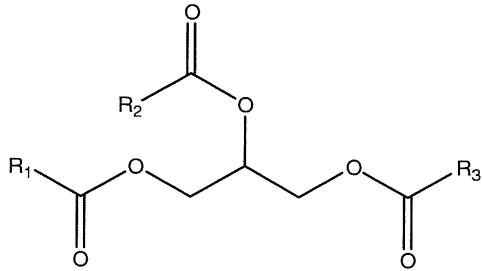
[0070] 를 포함하는, 화합물 1 및 공-형성제를 포함하는 공-결정을 제조하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물 1은 하기 구조 화학식에 의해 나타내어지고,



[0071]

[0072]

공-형성제는 하기 구조 화학식으로부터 선택된다.



[0073]

[0074]

여기서 R_1 , R_2 , 및 R_3 은 독립적으로 C_{1-29} 지방족이다.

[0075]

본 개시내용의 또 다른 측면은

[0076]

(a) 화합물 1 및 공-형성제를 포함하는 혼합물을 제조하는 단계;

[0077]

(b) 혼합물을 80°C 로 가열하는 단계;

[0078]

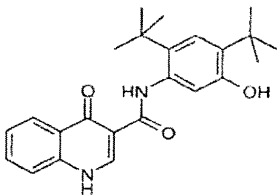
(c) 혼합물을 40°C 로 냉각시키는 단계; 및

[0079]

(d) 단계 (b) 및 (c)를 반복하는 단계

[0080]

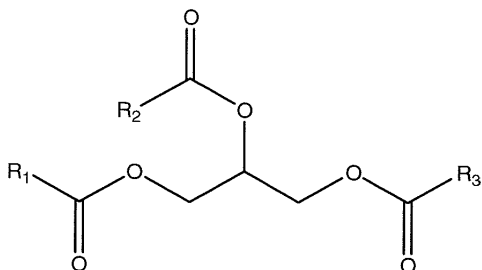
를 포함하는, 화합물 1 및 공-형성제를 포함하는 공-결정을 제조하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물 1은 하기 구조 화학식에 의해 나타내어지고,



[0081]

[0082]

공-형성제는 하기 구조 화학식으로부터 선택된다.



[0083]

[0084]

여기서 R_1 , R_2 , 및 R_3 은 독립적으로 C_{1-29} 지방족이다.

[0085]

일부 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 포함하는 혼합물을 12시간 동안 가열한다. 다른 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 포함하는 혼합물을 적어도 12시간 동안 가열한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 포함하는 혼합물을 24시간 동안 가열한다. 다른 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 포함하는

혼합물을 적어도 24시간 동안 가열한다.

[0086]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 공-결정, 예컨대 화합물 1:트리글리세리드 공-결정은 여러 이점을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 화합물 1:트리글리세리드 공-결정은 화합물 1의 순수 무정형 및 고체 무정형 분산된 형태 (화합물 1 SDD) 둘 다보다 더 긴 기간에 걸쳐 보다 우수한 과포화의 유지를 나타낼 수 있다. 추가로 예로서, 생체내 화합물 1:트리글리세리드 공-결정은, 효과적으로 트리글리세리드를 제거하며 추가로 르-사틀리에 원리에 따라 화합물 1 농도를 부스팅 할 지질 에스테라제 (리파제)에 의해 소장에서 대사될 수 있다.

[0087]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 공-결정, 예컨대 화합물 1:트리글리세리드 공-결정은 화합물 1의 고체 무정형 분산된 형태 (화합물 1 SDD)에 비해 하기 이점을 가질 수 있다: (1) 공-결정은 이들이 열역학적으로 안정한 경우의 조건 하에 제제화, 저장, 및 사용될 수 있음; (2) 제어된 결정화가 전개될 수 있으며, 이는 잠재적 불순물 수준 (불순물은 용매를 포함하나, 이에 제한되지는 않음)을 감소시킬 수 있음; (3) 보다 효과적이고 비용 효과적인 제조 방법이 전개될 수 있음 (예를 들어, 보다 적은 용매가 제조에 사용될 수 있고, 분무 건조보다 더 낮은 비용 방법이 전개될 수 있음); 및 (4) 중합체의 안정화가 공-결정을 제제화하는데 요구되지 않을 수 있음.

도면의 간단한 설명

[0088]

도 1은 일부 실시양태에서 화합물 1:트리글리세리드 공-결정의 구조적 특색을 나타낸다. 도 1 (좌측)은 화합물 1:트리글리세리드 공-결정에 존재하는 육량체 (화합물 1의 6개의 분자)를 나타낸다. 도 1 (우측)은 화합물 1의 3개의 분자 (삼량체 A: A1, A2, 및 A3; 및 삼량체 B: B1, B2, 및 B3)에 의해 각각 형성된 2종의 이량체 (A 및 B)로 이루어진 육량체를 나타낸다.

도 2는 일부 실시양태에서 화합물 1:트리글리세리드 공-결정에서의 수소 결합의 예를 나타낸다. 도 2 (좌측)는 화합물 1의 삼량체 A, 및 삼량체 내의 화합물 1의 분자 (A1, A2, 및 A3) 사이에 존재할 수 있는 수소 결합 [R3,3(18) >b>b]을 나타낸다. 도 2 (우측)는 화합물 1의 분자 내에 존재할 수 있는 수소 결합 [S1,1(6)a], 및 2종의 삼량체 (A 및 B)로부터의 화합물 1의 2개의 분자 사이에 존재할 수 있는 수소 결합 [R2,2(20) >c>c]을 도시한다. 삼량체 A 및 B는 육량체를 형성한다.

도 3은 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트의 예시적인 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴이다.

도 4는 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트의 예시적인 ^{13}C 고체 상태 핵 자기 공명 분광분석법 (^{13}C ssNMR) 스펙트럼이다.

도 5는 예시적인 열 중량측정 분석 (TGA) 트레이스 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트이다.

도 6은 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트의 예시적인 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도이다.

도 7은 DMSO- d_6 에서 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트의 예시적인 ^1H 핵 자기 공명 (^1H NMR) 스펙트럼이다.

도 8은 화합물 1:글리세릴트리올레에이트의 예시적인 XRPD 패턴이다.

도 9는 화합물 1:글리세릴트리올레에이트의 예시적인 ^{13}C ssNMR 스펙트럼이다.

도 10은 예시적인 TGA 트레이스 화합물 1:글리세릴트리올레에이트이다.

도 11은 화합물 1:글리세릴트리올레에이트의 예시적인 DSC 온도기록도이다.

도 12는 아세톤- d_6 에서 화합물 1:글리세릴트리올레에이트의 예시적인 ^1H NMR 스펙트럼이다.

도 13은 화합물 1:글리세릴트리놀레에이트의 예시적인 XRPD 패턴이다.

도 14는 화합물 1:글리세릴트리놀레에이트의 예시적인 ^{13}C ssNMR 스펙트럼이다.

도 15는 예시적인 TGA 트레이스 화합물 1:글리세릴트리놀레에이트이다.

도 16은 화합물 1:글리세릴트리놀레에이트의 예시적인 DSC 온도기록도이다.

도 17은 아세톤- d_6 에서 화합물 1:글리세릴트리놀레에이트의 예시적인 ^1H NMR 스펙트럼이다.

도 18은 화합물 1과 글리세릴트리아세테이트의 공결정의 예시적인 XPRD 회절 패턴이다.

도 19는 화합물 1:트리아세틴의 예시적인 ^{13}C ssNMR 스펙트럼이다.

도 20은 화합물 1:글리세릴트리아세틴의 예시적인 DSC 온도기록도이다.

도 21은 화합물 1과 글리세릴트리부티레이트의 공결정의 예시적인 XPRD 회절 패턴이다.

도 22는 화합물 1과 글리세릴트리스테아레이트의 공결정의 예시적인 XPRD 회절 패턴이다.

도 23은 화합물 1:글리세릴트리스테아레이트의 예시적인 ^{13}C ssNMR 스펙트럼이다.

도 24는 화합물 1:글리세릴트리스테아레이트의 예시적인 DSC 온도기록도이다.

도 25는 화합물 1과 글리세릴트립المي테이트의 공결정의 예시적인 XPRD 회절 패턴이다.

도 26은 화합물 1:글리세릴트립المي테이트의 예시적인 ^{13}C ssNMR 스펙트럼이다.

도 27은 화합물 1:글리세릴트립المي테이트의 예시적인 DSC 온도기록도이다.

도 28은 화합물 1과 글리세릴트리로데카노에이트의 공결정의 예시적인 XPRD 회절 패턴이다.

도 29는 화합물 1:글리세릴트리로데카노에이트의 예시적인 ^{13}C ssNMR 스펙트럼이다.

도 30은 화합물 1과 글리세릴트림리스테이트의 공결정의 예시적인 XPRD 회절 패턴이다.

도 31은 화합물 1:글리세릴트림리스테이트의 예시적인 ^{13}C ssNMR 스펙트럼이다.

도 32는 화합물 1:글리세릴트림리스테이트의 예시적인 DSC 온도기록도이다.

도 33은 화합물 1과 글리세릴트리헥사노에이트의 공결정의 예시적인 XPRD 회절 패턴이다.

도 34는 화합물 1과 글리세릴트리데카노에이트의 예시적인 XPRD 회절 패턴이다.

도 35는 화합물 1: 글리세릴트리데카노에이트의 예시적인 ^{13}C ssNMR 스펙트럼이다.

도 36은 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트 (채워진 원), 화합물 1:글리세릴트리올레에이트 (채워진 사각형), 및 화합물 1:글리세릴트리로데카노에이트 (채워진 삼각형)와 무정형 화합물 1 (채워진 다이아몬드), 화합물 1 분무 건조된 분산 (SDD) (채워진 역삼각형)의 FeSSIF에서의 예시적인 용해 프로파일의 비교이다.

도 37은 화합물 1과 상이한 순수한 트리글리세리드의 공결정 및 영아용 조제식 및 화합물의 혼합물로부터 단리된 공결정의 예시적인 XPRD 회절 패턴이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0089]

정의

[0090]

본원에 사용된 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한 하기 정의가 적용될 것이다.

[0091]

본원에 사용된 단수형 및 "적어도 하나"는 각각 "하나 또는 하나 초과"를 의미한다.

[0092]

본원에 사용된 용어 "ABC-수송체"는 결합 도메인을 포함하는 ABC-수송체 단백질 또는 그의 단편을 의미하며, 여기서 상기 단백질 또는 그의 단편은 생체내 또는 시험관내 존재한다. 본원에 사용된 용어 "결합 도메인"은 조정에 결합할 수 있는 ABC-수송체 상의 도메인을 의미한다. 예를 들어, 문헌 [Hwang, T. C. et al., J. Gen. Physiol. (1998): 111(3), 477-90]을 참조한다.

[0093]

본원에 사용된 "CFTR"은 양성 섬유증 막횡단 전도도 조절자를 나타낸다.

[0094]

본원에 사용된 "돌연변이"는 CFTR 유전자 또는 CFTR 단백질에서의 돌연변이를 지칭할 수 있다. "CFTR 돌연변이"는 CFTR 유전자에서의 돌연변이를 지칭하고, "CFTR 돌연변이"는 CFTR 단백질에서의 돌연변이를 지칭한다. 유전적 결함 또는 돌연변이, 또는 유전자 내 뉴클레오타이드에서의 변화는 일반적으로 상기 유전자로부터 변역된 CFTR 단백질에서의 돌연변이를 유발한다. 유전적 결함 또는 돌연변이는 ΔF508 CFTR, R117H CFTR, G551D CFTR, G178R CFTR, S549N CFTR, S549R CFTR, G551S CFTR, G970R CFTR, G1244E CFTR, S1251N CFTR, S1255P

CFTR, 및 G1349D CFTR 또는 Δ F508 CFTR, R117H CFTR, G551D CFTR, G178R CFTR, S549N CFTR, S549R CFTR, G551S CFTR, G970R CFTR, G1244E CFTR, S1251N CFTR, S1255P CFTR, 및 G1349D CFTR을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다 (예를 들어, CFTR 돌연변이에 대해 <http://www.genet.sickkids.on.ca/app> 참조).

- [0095] 본원에 사용된 "ΔF508 돌연변이" 또는 "F508del 돌연변이"는 CFTR 단백질 내의 특이적 돌연변이이다. 돌연변이는 위치 508에서 아미노산 페닐알라닌에 대한 코돈을 포함하는 3개의 뉴클레오타이드의 결실이며, 이는 이러한 페닐알라닌 잔기가 결여된 CFTR 단백질을 초래한다. 돌연변이된 CFTR 단백질은 통상적으로 "F508del"로서 지칭된다.
- [0096] 본원에 사용된 용어 "CFTR 게이팅 돌연변이"는 정상 CFTR과 비교하여 낮은 채널 개방 확률이 우세한 결함인 CFTR 단백질의 생산을 발생시키는 CFTR 돌연변이를 의미한다 (Van Goor, F., Hadida S. and Grootenhuys P., "Pharmacological Rescue of Mutant CFTR function for the Treatment of Cystic Fibrosis", Top. Med. Chem. 3: 91-120 (2008)). 게이팅 돌연변이는 G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, 및 G1349D를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0097] 본원에 사용된, 특정한 돌연변이, 예를 들어 F508del에 대해 "동형접합성"인 환자는 각각의 대립유전자 상에 동일한 돌연변이를 갖는다.
- [0098] 본원에 사용된, 특정한 돌연변이, 예를 들어 F508del에 대한 "이형접합성"인 환자는 하나의 대립유전자 상에 이러한 돌연변이 및 다른 대립유전자 상에 상이한 돌연변이를 갖는다.
- [0099] 본원에 사용된 용어 "조정제"는 화합물 예컨대 단백질의 활성을 증가시키는 화합물을 지칭한다. 예를 들어, CFTR 조정제는 CFTR의 활성을 증가시키는 화합물이다. CFTR 조정제로부터 생성된 활성의 증가는 교정제 메카니즘, 강화제 메카니즘을 통한 것 또는 이중 교정제 및 강화제 메카니즘을 통한 것일 수 있다.
- [0100] 본원에 사용된 용어 "CFTR 교정제"는 세포 표면에 대해 기능적 CFTR 단백질의 양을 증가시켜 증진된 이온 수송을 유발하는 화합물을 지칭한다.
- [0101] 본원에 사용된 용어 "CFTR 강화제"는 세포 표면에 위치한 CFTR 단백질의 채널 활성을 증가시켜 증진된 이온 수송을 유발하는 화합물을 지칭한다.
- [0102] 용어 "결정질"은 규칙적 기하 패턴 또는 격자로 배열된 원자, 분자, 및/또는 이온을 포함하는 고체 물질을 지칭한다. 결정질 고형물은 확정 용점을 나타내며, 결정의 장범위 규칙을 갖는다.
- [0103] 본원에 사용된 용어 "공-결정"은 화학량론적 또는 비화학량론적 비에서의 적어도 2개의 분자를 함유하는 결정질 엔티티를 의미한다. 공-결정은 임의로 추가로 이온을 함유할 수 있다.
- [0104] 공-결정은 전형적으로 활성 제약 성분 (API) 및 공-형성제를 포함한다. 공-형성제는 전형적으로 직접적으로 API에 수소-결합될 수 있거나, 또는 API에 결합된 추가의 분자에 수소-결합될 수 있다. 파이-스태킹, 게스트-호스트 착물화 및 반 데르 발스 상호작용을 포함한 다른 분자 인식 모드가 또한 존재할 수 있다.
- [0105] 본원에 사용된 용어 "공-형성제", 또는 대안적으로 "공-결정 형성제"는 API 이외의 공-결정 내의 분자 예컨대 트리글리세리드를 지칭한다. 공-형성제는 API와의 공-결정 형성 후에 임의의 변화를 겪을 수 있거나 겪지 않을 수 있다.
- [0106] "화합물 1:트리글리세리드"는 화합물 1 및 트리글리세리드를 포함하는 공-결정을 지칭한다. 예를 들어, "화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트"는 화합물 1 및 글리세릴트리옥타노에이트를 포함하는 공-결정을 지칭하기 위해 본원에 사용된다. "화합물 1:글리세릴트리올레에이트"는 화합물 1 및 글리세릴트리올레에이트를 포함하는 공-결정을 지칭하기 위해 본원에 사용된다. "화합물 1:글리세릴트리놀레에이트"는 화합물 1 및 글리세릴트리놀레에이트를 포함하는 공-결정을 지칭하기 위해 본원에 사용된다.
- [0107] 본원에 사용된 용어 "활성 제약 성분" 또는 "API"는 생물학적 활성 화합물을 지칭한다.
- [0108] 본원에 사용된 용어 "순수한"은 화학적으로 순수하거나 통상의 화학적 분석에 의해, 예를 들어 HPLC에 의해 검출가능한 불순물이 없는 것을 의미한다.
- [0109] 본원에 사용된 "실질적으로 순수한"은 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 또는 99% 순도의 혼합물 내의 표적 물질을 의미한다.
- [0110] 본원에 사용된, 단리된 공-결정에서와 같은 용어 "단리된"은 통상의 분석 예컨대 XRPD를 통해 표적 공-결정으로

부터 구별될 수 있는 다른 물질, 예컨대 다른 결정질 물질로부터 분리된 공-결정을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 공-결정은 여과 또는 원심분리에 의해 다른 물질로부터 단리 또는 분리될 수 있다. 일부 실시양태에서, 단리된 공-결정은 적어도 50% 순수할 수 있다. 일부 실시양태에서, 단리된 공-결정은 불순물, 예컨대, 비제한적 예로서, 잔류 공-형성제, 용매, 또는 공-결정이 생성된 매질에 나타난 다른 물질을 함유할 수 있으며, 이는 공-결정으로부터 제거하기에 어려울 수 있다. 다른 실시양태에서, 단리된 공-결정은 실질적으로 순수할 수 있다.

[0111] 본원에 사용된 용어 "지방족"은 치환 또는 비치환된 알킬, 알케닐 및 알키닐 기를 포괄한다. "알킬" 기는 1-29 개의 탄소 원자를 함유하는 포화 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 알킬 기는 직쇄형 또는 분지형일 수 있다. 본원에 사용된 "알케닐" 기는 2-29개의 탄소 원자 및 이중 결합을 함유하는 지방족 탄소 기를 지칭한다. 알킬 기와 같이, 알케닐 기는 직쇄형 또는 분지형일 수 있다. 본원에 사용된 "알키닐" 기는 2-29개의 탄소 원자를 함유하며 삼중 결합을 갖는 지방족 탄소 기를 지칭한다. 알키닐 기는 직쇄형 또는 분지형일 수 있다.

[0112] 본원에 사용된, CFTR 활성을 유도하는 것에서와 같은 용어 "유도하는"은 교정제, 강화제, 또는 다른 메카니즘에 의해서든 CFTR 활성을 증가시키는 것을 지칭한다.

[0113] 본원에 사용된 용어 "조정하는"은, 예를 들어, 활성을 측정가능한 양으로 증가 또는 감소시키는 것을 의미한다.

[0114] 본원에 사용된 용어 "감소된 CFTR" 또는 "감소된 CFTR 기능"은 정상 CFTR 미만 또는 정상 CFTR 기능 미만을 의미한다.

[0115] "환자", "대상체" 또는 "개체"는 상호교환가능하게 사용되며, 인간 또는 비-인간 동물을 지칭한다. 용어는 포유동물 예컨대 인간을 포함한다.

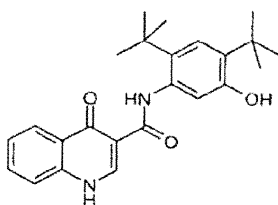
[0116] 용어 "유효 용량" 또는 "유효량"은 본원에서 상호교환가능하게 사용되며, 이것이 투여되어 목적하는 효과 (예를 들어, CF 또는 CF의 증상의 개선 또는 CF의 중증도 또는 CF의 증상의 경감)를 생성하는 양을 지칭한다. 정확한 양은 치료의 목적에 의존할 것이며, 공지된 기술을 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 확인가능할 것이다 (예를 들어, 문헌 [Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding] 참조).

[0117] 본원에 사용된 용어 "치료", "치료하는" 등은 일반적으로 대상체에서 CF 또는 그의 증상의 개선 또는 CF 또는 그의 증상의 경감을 의미한다. 본원에 사용된 "치료"는 하기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: 대상체의 증가된 성장, 증가된 체중 증가, 폐 내 점액의 감소, 개선된 체장 및/또는 간 기능, 감소된 흉부 감염의 발생률, 및/또는 감소된 기침 또는 숨가쁨 사례. 이들 상태 중 임의의 것의 중증도의 개선 또는 경감은 표준 방법 및 관련 기술분야에 공지된 기술에 따라 용이하게 평가될 수 있다.

[0118] 2종 이상의 화합물 또는 작용제에 관해 언급 시 본원에 사용된 용어 "조합된"은 화합물 또는 작용제를 환자에게 서로에 대해 그 전에, 공동으로, 또는 그 후에 투여하는 것을 포함하는 투여 순서를 의미한다.

[0119] 공-결정

[0120] 본 개시내용은 하기 구조 화학식을 갖는 N-[2,4-비스(1,1-디메틸에틸)-5-히드록시페닐]-1,4-디히드로-4-옥소퀴놀린-3-카르복스아미드 (화합물 1)를 포함하는 공-결정을 제공한다.

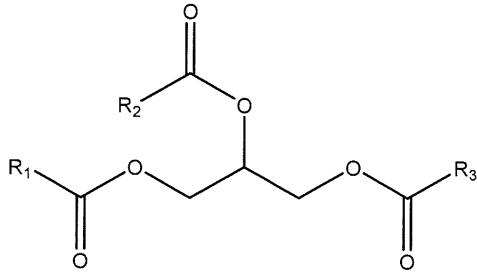


화합물 1

[0121]

[0122] 화합물 1은 국제 PCT 공개 W02006002421에 기재되어 있으며, C₂₄H₂₈N₂O₃의 분자식을 갖는다.

[0123] 한 측면에서, 본 개시내용은 화합물 1 및 공-형성제를 포함하는 공-결정을 제공하며, 여기서 공-형성제는 하기 구조 화학식으로부터 선택된다.



[0124]

[0125] 여기서 R_1 , R_2 , 및 R_3 은 독립적으로 C_{1-29} 지방족이다.

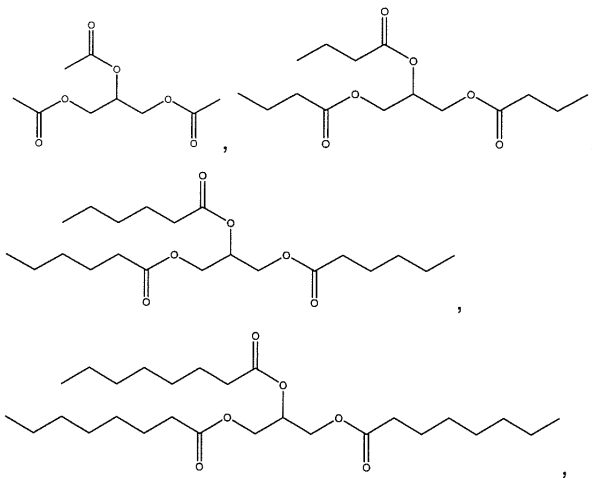
[0126] 일부 실시양태에서, 공-결정은 단리된다.

[0127] 일부 실시양태에서, R_1 , R_2 , 및 R_3 은 독립적으로 C_7-29 지방족이다.

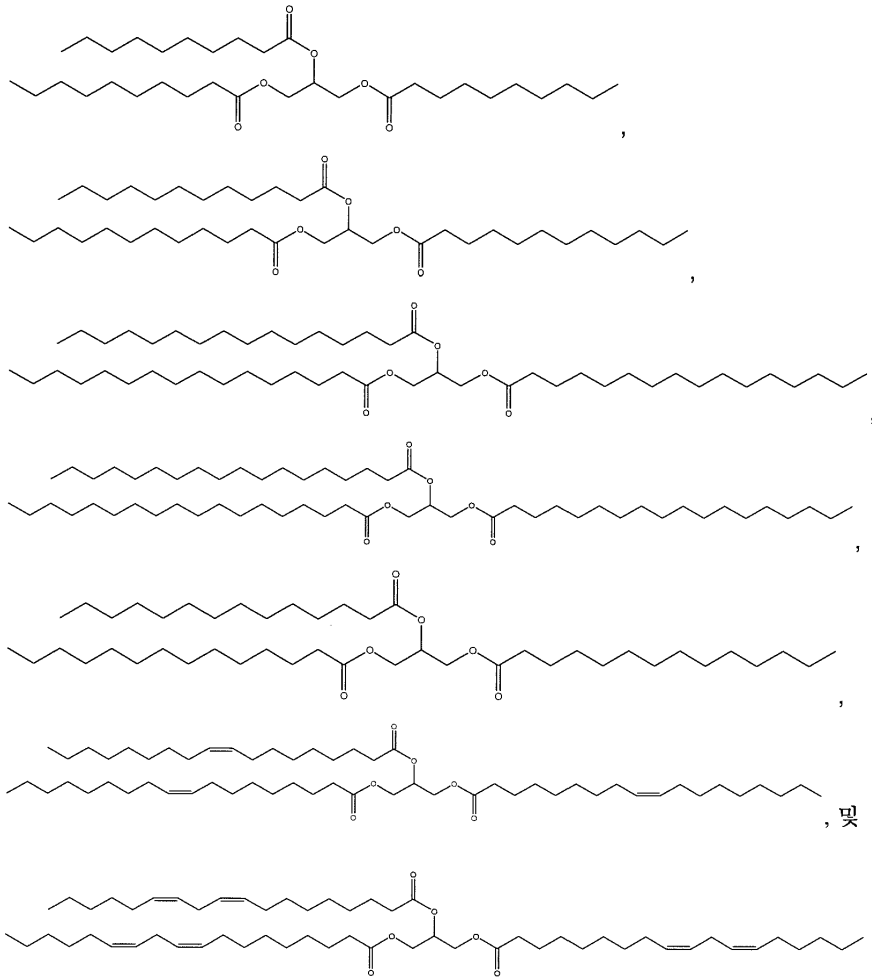
[0128] 일부 실시양태에서, 공-형성제는 470 내지 1400 Da 범위의 평균 분자량을 갖는다.

[0129] 일부 실시양태에서, 공-형성제는 글리세릴트리올레아이트, 글리세릴트리스테아레이트, 글리세릴트리헥사노에이트, 글리세릴트리데카노에이트, 글리세릴트리옥타노에이트, 글리세릴트리스테아레이트, 글리세릴트리팔미테이트, 글리세릴트리부티레이트, 글리세릴트리놀레에이트, 글리세릴트리도데카노에이트, 글리세릴트리팔미톨레에이트, 글리세릴트리에루케이트, 글리세릴트리프로피오네이트, 팔미토디올레인, 트리아라키도닌, 글리세릴 트리리놀레네이트, 트리에루신, 글리세롤 트리아라키테이트, 글리세릴 트리(시스-13-도코세노에이트), 글리세릴 트리페트로셀리네이트, 글리세릴 트리베헤네이트, 글리세릴 트리엘라이테이트, 글리세릴트리아세테이트 (트리아세틴), 글리세릴트리부티레이트로부터 선택된다.

[0130] 일부 실시양태에서, 공-형성제는 하기로부터 선택된다:



[0131]



[0132]

[0133]

일부 실시양태에서, 공-형성제는 글리세릴트리올레에이트, 글리세릴트리스테아레에이트, 글리세릴트리헥사노에이트, 글리세릴트리데카노에이트, 글리세릴트리옥타노에이트, 글리세릴트리스테아레에이트, 글리세릴트리팔미테이트, 글리세릴트리리놀레에이트, 글리세릴트리도데카노에이트, 글리세릴트리팔미톨레에이트, 글리세릴트리에루케이트, 팔미토디올레인, 트리아라키도닌, 글리세릴 트리리놀레네이트, 트리에루신, 글리세릴 트리아라키테이트, 글리세릴 트리(시스-13-도코세노에이트), 글리세릴 트리페트로셀리네이트, 글리세릴 트리베헤네이트, 및 글리세릴 트리엘라이드에이트로부터 선택된다.

[0134]

일부 실시양태에서, 공-형성제는 글리세릴트리옥타노에이트, 글리세릴트리올레에이트, 글리세릴트리리놀레에이트, 글리세릴트리헥사노에이트, 글리세릴트리스테아레에이트, 글리세릴트리데카노에이트, 글리세릴트리팔미테이트, 글리세릴트리스테아레에이트, 글리세릴트리도데카노에이트로부터 선택된다.

[0135]

일부 실시양태에서, 공-형성제는 글리세릴트리아세테이트 및 글리세릴트리부티레이트로부터 선택된다.

[0136]

일부 실시양태에서, 단지 1종의 공-형성제가 공-결정에 존재한다. 비제한적 예로서, 화합물 1의 공-결정은 단지 글리세릴트리옥타노에이트, 단지 글리세릴트리올레에이트, 단지 글리세릴트리리놀레에이트, 단지 글리세릴트리헥사노에이트, 단지 글리세릴트리스테아레에이트, 단지 글리세릴트리데카노에이트, 단지 글리세릴트리팔미테이트, 단지 글리세릴트리도데카노에이트, 단지 글리세릴트리아세테이트, 또는 단지 글리세릴트리부티레이트를 포함한다.

[0137]

일부 실시양태에서, 1종 초과, 예컨대 2종, 3종, 4종, 5종, 또는 6종의 트리글리세리드가 공-결정에 존재한다. 비제한적 예로서, 화합물 1의 공-결정은 2종의 트리글리세리드, 예컨대 (i) 글리세릴트리옥타노에이트 및 글리세릴트리올레에이트; (ii) 글리세릴트리올레에이트 및 글리세릴트리리놀레에이트; 또는 (iii) 글리세릴트리옥타노에이트 및 글리세릴트리리놀레에이트를 포함한다.

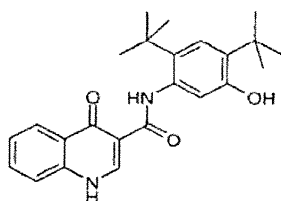
[0138]

일부 실시양태에서, 공-결정에서, 화합물 1 대 공-형성제의 화학량론은 2 대 1 내지 6 대 1 범위이다. 한 실시

양태에서, 공-결정에서, 화합물 1 대 공-형성체의 화학량론은 3 대 1 내지 6 대 1 범위이다. 한 실시양태에서, 공-결정에서, 화합물 1 대 공-형성체의 화학량론은 4 대 1 내지 6 대 1 범위이다. 한 실시양태에서, 공-결정에서, 화합물 1 대 공-형성체의 화학량론은 5 대 1 내지 6 대 1 범위이다.

- [0139] 한 실시양태에서, 공-결정에서, 화합물 1 대 공-형성체의 화학량론은 약 6 대 약 1이다. 한 실시양태에서, 공-결정에서, 화합물 1 대 공-형성체의 화학량론은 6 대 1이다.
- [0140] 비제한적 예로서, 화합물 1의 공-결정은 글리세릴트리올레에이트, 글리세릴트리놀레에이트, 글리세릴트리스테아레이트, 및 글리세릴트리팔미테이트로부터 선택된 공-형성체를 포함하고, 공-결정에서 화합물 1 대 공-형성체의 화학량론은 약 6 대 약 1이다. 추가로 비제한적 예로서, 한 실시양태에서, 공-결정은 화합물 1 및 글리세릴트리올레에이트를 포함하며, 여기서 화합물 1 대 글리세릴트리올레에이트의 화학량론은 약 6 대 약 1이다. 또 다른 실시양태에서, 공-결정은 화합물 1 및 글리세릴트리놀레에이트를 포함하며, 여기서 화합물 1 대 글리세릴트리놀레에이트의 화학량론은 약 6 대 약 1이다. 또 다른 실시양태에서, 공-결정은 화합물 1 및 글리세릴트리스테아레이트를 포함하며, 여기서 화합물 1 대 글리세릴트리스테아레이트의 화학량론은 약 6 대 약 1이다. 또 다른 실시양태에서, 공-결정은 화합물 1 및 글리세릴트리팔미테이트를 포함하며, 여기서 화합물 1 대 글리세릴트리팔미테이트의 화학량론은 약 6 대 약 1이다. 임의의 상기 실시양태에서, 화합물 1:트리글리세리드에서 화합물 1 대 공-형성체의 비 또는 화학량론은 6 대 1이다.
- [0141] 일부 실시양태에서, 공-결정에서 화합물 1 대 공-형성체의 화학량론은 약 3 대 약 1이다. 한 실시양태에서, 공-결정에서 화합물 1 대 공-형성체의 화학량론은 3 대 1이다.
- [0142] 비제한적 예로서, 화합물 1의 공-결정은 글리세릴트리옥타노에이트, 글리세릴트리도데카노에이트, 및 글리세릴트리데카노에이트로부터 선택된 공-형성체를 포함하며, 공-결정에서 화합물 1 대 트리글리세리드의 화학량론은 약 3 대 약 1이다.
- [0143] 추가로 비제한적 예로서, 한 실시양태에서, 본 개시내용은 화합물 1 및 글리세릴트리옥타노에이트를 포함하는 공-결정을 제공하며, 여기서 화합물 1 대 글리세릴트리옥타노에이트의 화학량론은 약 3 대 약 1이다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 화합물 1 및 글리세릴트리도데카노에이트를 포함하는 공-결정을 제공하며, 여기서 화합물 1 대 글리세릴트리도데카노에이트의 화학량론은 약 3 대 약 1이다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 화합물 1 및 글리세릴트리데카노에이트를 포함하는 공-결정을 제공하며, 여기서 화합물 1 대 글리세릴트리데카노에이트의 화학량론은 약 3 대 약 1이다. 임의의 상기 실시양태에서, 화합물 1:트리글리세리드에서 화합물 1 대 트리글리세리드 공-형성체의 비 또는 화학량론은 3 대 1이다.
- [0144] 일부 실시양태에서, R_1 , R_2 , 및 R_3 은 독립적으로 C_{7-29} 지방족이고, 화합물 1은 공-결정에서 육량체의 형태로 존재할 수 있다.
- [0145] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 공-결정에서 육량체의 형태로 존재할 수 있으며, 여기서 육량체 각각은 도 1에 제시된 바와 같이 수소 결합에 의해 결합된 화합물 1의 6개의 분자를 함유한다.
- [0146] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 공-결정에서 육량체의 형태로 존재할 수 있으며, 여기서 육량체 각각은 도 1에 제시된 바와 같이 수소 결합에 의해 결합된 화합물 1의 6개의 분자를 함유하며, 추가로 여기서 R_1 , R_2 , 및 R_3 은 독립적으로 C_{7-29} 지방족이다.
- [0147] 비제한적 예로서, 도 2 (좌측)에 제시된 바와 같이, 한 실시양태에서, 화합물 1의 3개의 분자 (A_1 , A_2 , A_3)는 3개의 수소 결합에 의해 결합되어 화합물 삼량체를 형성할 수 있고, 2종의 화합물 1 삼량체는 추가의, 예컨대 6개의 수소 결합에 의해 추가로 결합되어 화합물 1 육량체를 형성할 수 있으며, 여기서 주어진 삼량체에서 화합물 1 분자 각각은 도 2 (우측)에 제시된 바와 같이 2개의 수소 결합에 의해 제2 삼량체에서 상응하는 화합물 1 분자에 결합된다. 한 실시양태에서, 분자내 수소 결합은 도 2 (우측)에 제시된 바와 같이 화합물 1의 육량체에 존재한다.
- [0148] 한 실시양태에서, 화합물 1의 분자는 하기 수소 결합 중 1종 이상에 의해 결합되어 육량체를 형성할 수 있다:
- [0149] $S1,1(6) \text{ a};$
- [0150] $R2,2(20) >c>c;$
- [0151] $R3,3(18) >b>b>b;$

- [0152] R4,4(28) >b>c>b>c;
- [0153] R4,4(30) >b>c>b<c;
- [0154] R4,4(32) >b<c>b<c;
- [0155] R5,5(36) >b>b<cc;
- [0156] R5,5(36) >b>b<cc;
- [0157] R5,5(36) >b>b>cc;
- [0158] R5,5(36) >b>b>cc;
- [0159] R6,6(40) >b>b>c>b>b>c;
- [0160] R6,6(42) >b>b>c>b>b<c;
- [0161] R6,6(44) >b>b<c>b>b<c.
- [0162] 그래프 세트 표기법의 설명은 문헌 [Bernstein, J., Davis, R. E., Shimon, L. & Chang, N.-L, "Patterns in Hydrogen Bonding: Functionality and Graph Set Analysis in Crystals," Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 34, 1555-1573 (1995); W. D. S. Motherwell, G. P. Shields, and F. H. Allen, "Automated assignment of graph-set descriptors for crystallographically symmetric molecules," Acta. Cryst. B56, 466-473 (2000), 및 M. C. Etter, "Encoding and decoding hydrogen-bond patterns of organic compounds," Acc. Chem. Res., 23, 120-126 (1990)]에서 찾아볼 수 있다.
- [0163] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:트리글리세리드 공-결정에서 화합물 1 육량체는 트리글리세리드 공-형성체의 존재에 의해 안정화된다.
- [0164] 일부 실시양태에서, 공-결정은 섭식 상태의 인공 장액 (FeSSIF)에서 용해되는 경우에 0.4 mg/mL 초과 화합물 1의 농도를 산출할 수 있다.
- [0165] 일부 실시양태에서, 공-결정은 섭식 상태의 인공 장액 (FeSSIF)에서 용해되는 경우에 0.4 mg/mL 초과 화합물 1의 농도를 산출할 수 있으며, 농도는 적어도 10시간 동안 유지된다.
- [0166] 일부 실시양태에서, 공-결정은 하기 위치: 3.5, 6.9, 및 10.9에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0167] 일부 실시양태에서, 공-결정은 하기 위치: 3.5, 6.9, 9.2, 10.9, 16.9, 및 18.0에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0168] 일부 실시양태에서, 공-결정은 하기 위치: 3.5, 6.9, 9.2, 10.9, 16.9, 18.0, 및 23.8에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0169] 일부 실시양태에서, 공-결정은 하기 위치: 178.6, 155.0, 및 119.4에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0170] 또한 일부 실시양태에서, 공-결정은 하기 위치: 178.6, 155.0, 130.5, 및 119.4에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0171] 본 개시내용은 또한 화합물 1, 및 글리세릴트리옥타노에이트, 글리세릴트리올레에이트, 및 글리세릴트리놀레에이트로 이루어진 군으로부터 선택된 공-결정 형성체를 포함하는 공-결정을 제공하며, 여기서 화합물 1은 하기 구조 화학식에 의해 나타내어진다.



- [0172]
- [0173] 일부 실시양태에서, 바로 상기 단락에 기재된 공-결정은 섭식 상태의 인공 장액 (FeSSIF)에서 용해되어 0.4

mg/mL 초과와 화합물 1의 농도를 산출하며, 농도는 적어도 10시간 동안 유지된다.

- [0174] 한 실시양태에서, 공-결정 형성제는 글리세릴트리옥타노에이트이다.
- [0175] 한 실시양태에서, 화합물 1 대 글리세릴트리옥타노에이트의 화학량론은 3 대 1이다.
- [0176] 한 실시양태에서, 공-결정은 하기 위치: 3.5, 6.9, 및 10.9에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0177] 한 실시양태에서, 공-결정은 하기 위치: 3.5, 6.0, 6.9, 9.1, 10.9, 16.9, 18.0, 및 23.8에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0178] 한 실시양태에서, 공-결정은 하기 위치: 178.6, 155.0, 및 119.4에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0179] 한 실시양태에서, 공-결정은 $186.7 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 에서의 시차 주사 열량측정 (DSC)의 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0180] 일부 실시양태에서, 공-결정 형성제는 글리세릴트리올레에이트이다.
- [0181] 한 실시양태에서, 화합물 1 대 글리세릴트리올레에이트의 화학량론은 6 대 1이다.
- [0182] 한 실시양태에서, 공-결정은 하기 위치: 3.5, 6.9, 및 10.9에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0183] 한 실시양태에서, 공-결정은 하기 위치: 3.5, 6.9, 9.2, 10.9, 16.9, 18.1 및 23.8에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0184] 한 실시양태에서, 공-결정은 하기 위치: 178.6, 155.0, 130.5, 및 119.4에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0185] 한 실시양태에서, 공-결정은 $197.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 에서의 시차 주사 열량측정 (DSC)의 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0186] 일부 실시양태에서, 공-결정 형성제는 글리세릴트리리놀레에이트이다.
- [0187] 한 실시양태에서, 화합물 1 대 글리세릴트리리놀레에이트의 화학량론은 6 대 1이다.
- [0188] 한 실시양태에서, 공-결정은 하기 위치: 3.5, 6.9, 및 10.9에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0189] 한 실시양태에서, 공-결정은 하기 위치: 3.5, 6.0, 6.9, 9.2, 10.9, 17.0, 18.1, 및 23.8에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0190] 한 실시양태에서, 공-결정은 하기 위치: 178.5, 155.0, 130.6, 및 119.3에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0191] 한 실시양태에서, 공-결정은 $182.3 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 에서의 시차 주사 열량측정 (DSC)에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0192] 대안적 실시양태에서, 중수소 (2H)는 화합물 1에 혼입되어 일차 동역학적 동위원소 효과의 방식에 의해 화합물의 산화적 대사를 조작할 수 있다. 일차 동역학적 동위원소 효과는 동위원소 핵의 교환으로부터 발생하는 화학 반응에 대한 속도의 변화이며, 이는 또한 이러한 동위원소 교환 후의 공유 결합 형성에 필요한 바닥 상태 에너지의 변화에 의해 유발된다. 보다 무거운 동위원소의 교환은 통상적으로 화학 결합에 대한 바닥 상태 에너지의 저하를 발생시키고, 따라서 속도-제한 결합 파괴의 감소를 유발한다. 결합 파괴가 다중-생성물 반응의 조정에 따라 안장점 영역에서 또는 그와 근접하여 발생하는 경우에, 생성물 분포 비는 실질적으로 변경될 수 있다. 설명에 대해: 중수소가 비교환가능한 위치에서의 탄소 원자에 결합되는 경우에, kM/kD의 속도 차이 = 2-7인 것이 전형적이다. 속도 차이가 성공적으로 화합물 1에 적용되는 경우에, 생체내 이러한 화합물의 프로파일은 대폭 조정되며 개선된 약동학적 특성을 발생시킬 수 있다. 추가의 논의에 대해, 문헌 [S. L. Harbeson and R. D. Tung, Deuterium In Drug Discovery and Development, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417]을 참조하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

- [0193] 치료제를 발견 및 개발할 시, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 바람직한 시험관내 특성을 유지하면서 약동학적 파라미터를 최적화하도록 시도한다. 불량한 약동학적 프로파일을 갖는 많은 화합물이 산화적 대사에 대해 감수성인 것으로 추정하는 것은 합리적이다. 현재 이용가능한 시험관내 간 마이크로솜 검정은 이러한 유형의 산화적 대사의 과정에 대한 가치있는 정보를 제공하며, 이는 또한 이러한 산화적 대사에 대한 저항성을 통해 개선된 안전성을 갖는 화합물 1의 중수소화 화합물의 합리적 설계를 허용한다. 화합물 1의 약동학적 프로파일에서의 유의한 개선은 그에 의해 얻어지며, 생체내 반감기 ($t_{1/2}$), 최대 치료 효과에서의 농도 (C_{max}), 용량 반응 곡선 하 면적 (AUC) 및 생체이용률의 증가의 관점에서; 및 감소된 클리어런스, 용량 및 물질 비용의 관점에서 정량적으로 표현될 수 있다.
- [0194] 예를 들어, 하나의 대안적 실시양태에서, 화합물 1 내의 적어도 1개의 수소 원자는 중수소 원자에 의해 대체되어 중수소화 화합물을 제공한다. 하나의 대안적 실시양태에서, 화합물 1 내의 t-부틸 기 중 1개 또는 2개는 d9-t-부틸에 의해 대체된다. 또 다른 대안적 실시양태에서, 화합물 1 내의 OH 기에 인접한 t-부틸 기는 d9-t-부틸 (화합물 2)에 의해 대체된다. 화합물 2의 공-결정은 본원에 기재된 방법을 사용하여 형성될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 화합물 2 및 트리글리세리드의 공-결정, 또는 이들 대안적 실시양태에서의 중수소화 화합물 중 임의의 다른 것 및 트리글리세리드의 공-결정의 XRPD 패턴이 화합물 1:트리글리세리드 공-결정에서와 동일한 특징적인 피크를 가질 것임을 이해할 것이다. 반감기 결정은 산화적 대사에 대한 저항성이 증가된 정도의 유리하고 정확한 결정을 가능하게 한다.
- [0195] 일부 대안적 실시양태에서, 화합물 1에서의 중수소-수소 교환은 또한 바람직하지 않은 독성 대사물을 감소 또는 제거하기 위해 출발 화합물의 대사 스펙트럼의 유리한 조정을 달성하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 독성 대사물이 산화성 탄소-수소 (C-H) 결합 절단을 통해 발생하는 경우에, 중수소화 화합물은 심지어 특정한 산화속도-결정 단계가 아닌 경우에서도 원치 않는 대사물의 생산을 크게 감소 또는 제거할 것임이 합리적으로 추정될 수 있다. 중수소-수소 교환에 관한 최신 기술에 대한 추가의 정보는, 예를 들어 문헌 [Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette et al., Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994, 및 Jarman et al. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993]에서 찾아볼 수 있다.
- [0196] 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트
- [0197] 화합물 1 및 글리세릴트리옥타노에이트를 포함하는 공-결정은 이하에 "화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트"로서 지칭된다.
- [0198] 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트의 특징화는 실시예 섹션에서 이후에 상세화된다. 도 3은 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트의 예시적인 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴이다. 도 4는 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트의 예시적인 ^{13}C 고체 상태 핵 자기 공명 분광분석법 (^{13}C ssNMR) 스펙트럼이다. 도 5는 예시적인 열 중량측정 분석 (TGA) 트레이스 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트이다. 도 6은 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트의 예시적인 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도이다. 도 7은 DMSO-d6에서 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트의 예시적인 ^1H 핵 자기 공명 (^1H NMR) 스펙트럼이다.
- [0199] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트는 하기 위치: 3.5, 6.0, 6.9, 9.1, 10.9, 12.0, 12.5, 13.2, 13.7, 15.0, 16.2, 16.9, 18.0, 19.3, 20.2, 21.7, 22.5, 23.8, 25.8, 27.0, 27.6, 28.3, 30.0, 31.0, 및 32.6에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 1개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0200] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트는 하기 위치: 3.5, 6.9, 및 10.9에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0201] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트는 하기 위치: 3.5, 6.0, 6.9, 9.1, 10.9, 16.9, 18.0, 및 23.8에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0202] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트는 하기 위치: 3.5, 6.0, 6.9, 9.1, 10.9, 12.0, 12.5, 13.2, 13.7, 15.0, 16.2, 16.9, 18.0, 19.3, 20.2, 21.7, 22.5, 23.8, 25.8, 27.0, 27.6, 28.3, 30.0, 31.0, 및 32.6에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.

- [0203] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트는 도 3에 제시된 바와 실질적으로 동일한 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다. X선 분말 회절 패턴은 Cu K 알파 방사선을 사용하여 실온에서 얻는다.
- [0204] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트는 178.6, 172.9, 171.6, 169.9, 165.1, 155.0, 143.2, 139.4, 137.3, 134.6, 133.0, 126.0, 119.4, 117.7, 112.1, 67.3, 64.0, 62.0, 59.6, 54.2, 35.8, 34.8, 31.7, 30.5, 23.5, 및 14.6으로부터 선택된 ppm \pm 0.1로 표현되는 1개 이상의 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C 고체 상태 핵 자기 공명 (^{13}C ssNMR) 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0205] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트는 하기 위치: 178.6, 155.0, 및 119.4에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0206] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트는 하기 위치: 178.6, 155.0, 134.6, 126.0, 119.4, 및 35.8에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0207] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트는 하기 위치: 178.6, 172.9, 171.6, 169.9, 165.1, 155.0, 143.2, 139.4, 137.3, 134.6, 133.0, 126.0, 119.4, 117.7, 112.1, 67.3, 64.0, 62.0, 59.6, 54.2, 35.8, 34.8, 31.7, 30.5, 23.5, 및 14.6에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0208] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트는 186.7°C에서의 시차 주사 열량측정 (DSC)에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트는 186.7 \pm 0.2°C에서의 시차 주사 열량측정 (DSC)에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트는 186.7 \pm 0.5°C에서의 시차 주사 열량측정 (DSC)에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0209] 일부 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트에서 화합물 1 대 글리세릴트리옥타노에이트의 비 또는 화학량론은 3:1이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트에서 화합물 1 대 글리세릴트리옥타노에이트의 비 또는 화학량론은 약 3 대 약 1이다.
- [0210] 화합물 1:글리세릴트리올레에이트
- [0211] 화합물 1 및 글리세릴트리올레에이트를 포함하는 공-결정은 이하에 "화합물 1:글리세릴트리올레에이트"로서 지칭된다.
- [0212] 화합물 1:글리세릴트리올레에이트의 특징화는 실시예 섹션에서 이후에 상세화된다. 도 8은 화합물 1:글리세릴트리올레에이트의 예시적인 XRPD 패턴이다. 도 9는 화합물 1:글리세릴트리올레에이트의 예시적인 ^{13}C ssNMR 스펙트럼이다. 도 10은 예시적인 TGA 트레이스 화합물 1:글리세릴트리올레에이트이다. 도 11은 화합물 1:글리세릴트리올레에이트의 예시적인 DSC 온도기록도이다. 도 12는 아세톤-d6에서 화합물 1:글리세릴트리올레에이트의 예시적인 ^1H NMR 스펙트럼이다.
- [0213] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리올레에이트는 하기 위치: 3.5, 6.9, 9.2, 9.8, 10.4, 10.9, 12.0, 12.7, 13.3, 13.8, 15.1, 16.3, 16.9, 18.1, 18.5, 19.4, 19.9, 20.2, 21.2, 21.8, 22.6, 23.8, 26.0, 27.0, 27.8, 28.5, 30.0, 30.7, 및 32.7에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 1개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0214] 하나의 구체적 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리올레에이트는 하기 위치: 3.5, 6.9, 및 10.9에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0215] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리올레에이트는 하기 위치: 3.5, 6.9, 9.2, 10.9, 16.9, 18.1 및 23.8에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0216] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리올레에이트는 하기 위치: 3.5, 6.9, 9.2, 9.8, 10.4, 10.9, 12.0, 12.7, 13.3, 13.8, 15.1, 16.3, 16.9, 18.1, 18.5, 19.4, 19.9, 20.2, 21.2, 21.8, 22.6, 23.8, 26.0, 27.0, 27.8, 28.5, 30.0, 30.7, 및 32.7에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리올레에이트는 하기 위치: 3.5, 6.9, 9.2, 9.8, 10.4, 10.9, 12.0, 12.7, 13.3, 13.8, 15.1, 16.3, 16.9, 18.1, 18.5, 19.4, 19.9, 20.2, 21.2, 21.8, 22.6, 23.8, 26.0, 27.0, 27.8, 28.5, 30.0, 30.7, 및 32.7에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 특징적

인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.

- [0217] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리올레에이트는 도 8에 제시된 바와 실질적으로 동일한 XRPD 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다. X선 분말 회절 패턴은 Cu K 알파 방사선을 사용하여 실온에서 얻는다.
- [0218] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리올레에이트는 178.6, 172.9, 171.6, 169.9, 165.0, 155.0, 142.9, 139.3, 137.4, 134.5, 133.0, 130.5, 127.3, 126.0, 119.4, 117.7, 112.1, 67.2, 63.9, 59.6, 35.8, 34.8, 31.7, 30.5, 28.2, 24.6, 23.6, 및 14.7로부터 선택된 ppm \pm 0.1로 표현되는 1개 이상의 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C 고체 상태 핵 자기 공명 (^{13}C ssNMR) 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0219] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리올레에이트는 하기 위치: 178.6, 155.0, 130.5, 및 119.4에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0220] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리올레에이트는 하기 위치: 178.6, 155.0, 134.5, 130.5, 126.0, 119.4, 및 35.8에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0221] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리올레에이트는 하기 위치: 178.6, 172.9, 171.6, 169.9, 165.0, 155.0, 142.9, 139.3, 137.4, 134.5, 133.0, 130.5, 127.3, 126.0, 119.4, 117.7, 112.1, 67.2, 63.9, 59.6, 35.8, 34.8, 31.7, 30.5, 28.2, 24.6, 23.6, 및 14.7에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0222] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리올레에이트는 197.5 $^{\circ}\text{C}$ 에서의 시차 주사 열량측정 (DSC)에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리올레에이트는 197.5 \pm 0.2 $^{\circ}\text{C}$ 에서의 시차 주사 열량측정 (DSC)에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리올레에이트는 197.5 \pm 0.5 $^{\circ}\text{C}$ 에서의 시차 주사 열량측정 (DSC)에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0223] 일부 실시양태에서, 화합물 1: 글리세릴트리올레에이트에서 화합물 1 대 글리세릴트리올레에이트의 비 또는 화학량론은 6:1이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1: 글리세릴트리올레에이트에서 화합물 1 대 글리세릴트리올레에이트의 비 또는 화학량론은 약 6 대 약 1이다.
- [0224] 화합물 1:글리세릴트릴리놀레에이트
- [0225] 화합물 1 및 글리세릴트릴리놀레에이트를 포함하는 공-결정은 이하에 "화합물 1:글리세릴트릴리놀레에이트"로서 지칭된다.
- [0226] 화합물 1:글리세릴트릴리놀레에이트의 특징화는 실시예 섹션에서 이후에 상세화된다. 도 13은 화합물 1:글리세릴트릴리놀레에이트의 예시적인 XRPD 패턴이다. 도 14는 화합물 1:글리세릴트릴리놀레에이트의 예시적인 ^{13}C ssNMR 스펙트럼이다. 도 15는 예시적인 TGA 트레이스 화합물 1:글리세릴트릴리놀레에이트이다. 도 16은 화합물 1:글리세릴트릴리놀레에이트의 예시적인 DSC 온도기록도이다. 도 17은 아세톤-d6에서 화합물 1:글리세릴트릴리놀레에이트의 예시적인 ^1H NMR 스펙트럼이다.
- [0227] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트릴리놀레에이트는 하기 위치: 3.5, 6.0, 6.9, 9.2, 10.9, 12.0, 12.5, 13.8, 15.1, 16.3, 17.0, 18.1, 19.4, 20.2, 21.8, 22.6, 23.8, 25.9, 27.1, 27.8, 28.4, 및 32.7에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 1개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0228] 하나의 구체적 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트릴리놀레에이트는 하기 위치: 3.5, 6.9, 및 10.9에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0229] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트릴리놀레에이트는 하기 위치: 3.5, 6.0, 6.9, 9.2, 10.9, 17.0, 18.1, 및 23.8에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0230] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트릴리놀레에이트는 하기 위치: 3.5, 6.0, 6.9, 9.2, 10.9, 12.0, 12.5, 13.8, 15.1, 16.3, 17.0, 18.1, 19.4, 20.2, 21.8, 22.6, 23.8, 25.9, 27.1, 27.8, 28.4, 및 32.7에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0231] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트릴리놀레에이트는 도 13에 제시된 바와 실질적으로 동일한 XRPD 분

말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다. X선 분말 회절 패턴은 Cu K 알파 방사선을 사용하여 실온에서 얻는다.

[0232] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리리놀레에이트는 178.6, 172.8, 171.5, 169.8, 165.1, 155.0, 142.9, 139.3, 137.4, 134.4, 133.1, 130.6, 126.0, 119.4, 117.6, 112.0, 86.5, 67.2, 63.9, 59.7, 35.8, 34.8, 31.7, 30.6, 28.2, 및 14.8로부터 선택된 ppm \pm 0.1로 표현되는 1개 이상의 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C 고체 상태 핵 자기 공명 (^{13}C ssNMR) 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.

[0233] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리리놀레에이트는 하기 위치: 178.6, 155.0, 130.6, 및 119.4에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.

[0234] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리올레에이트는 하기 위치: 178.6, 155.0, 134.4, 130.6, 126.0, 119.4, 및 35.8에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.

[0235] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리리놀레에이트는 하기 위치: 178.6, 172.8, 171.5, 169.8, 165.1, 155.0, 142.9, 139.3, 137.4, 134.4, 133.1, 130.6, 126.0, 119.4, 117.6, 112.0, 86.5, 67.2, 63.9, 59.7, 35.8, 34.8, 31.7, 30.6, 28.2, 및 14.8에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.

[0236] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리리놀레에이트는 182.3°C에서의 시차 주사 열량측정 (DSC)에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리리놀레에이트는 182.3 \pm 0.2°C에서의 시차 주사 열량측정 (DSC)에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리리놀레에이트는 182.3 \pm 0.5°C에서의 시차 주사 열량측정 (DSC)에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0237] 일부 실시양태에서, 화합물 1: 글리세릴트리리놀레에이트에서 화합물 1 대 글리세릴트리리놀레에이트의 비 또는 화학량론은 6:1이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1: 글리세릴트리리놀레에이트에서 화합물 1 대 글리세릴트리리놀레에이트의 비 또는 화학량론은 약 6 대 약 1이다.

[0238] 화합물 1: 트리아세틴

[0239] 화합물 1 및 글리세릴트리아세테이트 (트리아세틴)를 포함하는 공-결정은 이하에 "화합물 1:글리세릴트리아세테이트" 또는 "화합물 1:트리아세틴"으로서 지칭된다.

[0240] 화합물 1:트리아세틴의 특징화는 실시예 섹션에서 이후에 상세화된다. 도 18은 화합물 1:트리아세틴의 예시적인 XRPD 패턴이다. 도 19는 화합물 1:트리아세틴의 ^{13}C ssNMR 스펙트럼이다. 도 20은 화합물 1:트리아세틴의 DSC 온도기록도이다.

[0241] 한 실시양태에서, 화합물 1:트리아세틴은 하기 위치: 4.9, 9.5, 9.8, 및 14.7에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 1개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.

[0242] 한 실시양태에서, 화합물 1:트리아세틴은 하기 위치: 4.9, 9.5, 9.8, 14.7, 16.5, 18.2, 및 23.1에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 1개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.

[0243] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:트리아세틴은 도 18에 제시된 바와 실질적으로 동일한 XRPD 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다. X선 분말 회절 패턴은 Cu K 알파 방사선을 사용하여 실온에서 얻는다.

[0244] 한 실시양태에서, 화합물 1:트리아세틴은 하기 위치: 178.2, 155.1, 154.8, 119.7, 및 119.2에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.

[0245] 한 실시양태에서, 화합물 1:트리아세틴은 하기 위치: 178.2, 155.1, 154.8, 134.1, 125.9, 125.6, 119.7, 119.2, 및 35.3에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.

[0246] 한 실시양태에서, 화합물 1:트리아세틴은 하기 위치: 178.2, 165.4, 164.3, 155.1, 154.8, 154.1, 149.4, 146.8, 145.6, 140.0, 134.1, 133.2, 132.3, 127.0, 125.9, 125.6, 124.3, 120.6, 119.7, 119.2, 118.3, 117.6, 111.9, 111.1, 110.4, 35.3, 35.0, 31.8, 29.8, 21.9, 20.4, 및 18.9에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.

- [0247] 한 실시양태에서, 화합물 1:트리아세틴은 화합물 1:글리세릴트리트리아세틴 공-결정의 용융에 상응하는 123.9℃ (피크)에서의 시차 주사 열량측정 (DSC)에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 이러한 이벤트에 이어서 141.9℃에서의 또 다른 흡열 및 193.8℃에서의 또 다른 흡열이 후속된다.
- [0248] 화합물 1:글리세릴트리부티레이트
- [0249] 화합물 1 및 글리세릴트리부티레이트를 포함하는 공-결정은 이하에 "화합물 1: 글리세릴트리부티레이트"로서 지칭된다.
- [0250] 화합물 1: 글리세릴트리부티레이트의 특징화는 실시예 섹션에서 이후에 상세화된다. 도 21은 화합물 1: 글리세릴트리부티레이트의 예시적인 XRPD 패턴이다.
- [0251] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리부티레이트는 하기 위치: 6.8, 9.5, 및 22.6에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 1개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0252] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리부티레이트는 하기 위치: 4.8, 4.9, 6.8, 9.5, 9.6, 14.3, 18.0, 19.0, 19.8, 21.4, 22.6, 및 23.8에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 1개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0253] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리부티레이트는 도 21에 제시된 바와 실질적으로 동일한 XRPD 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다. X선 분말 회절 패턴은 Cu K 알파 방사선을 사용하여 실온에서 얻는다.
- [0254] 화합물 1:글리세릴트리스테아레이트
- [0255] 화합물 1 및 글리세릴트리스테아레이트를 포함하는 공-결정은 이하에 "화합물 1: 글리세릴트리스테아레이트"로서 지칭된다.
- [0256] 화합물 1:글리세릴트리스테아레이트의 특징화는 실시예 섹션에서 이후에 상세화된다. 도 22는 화합물 1: 글리세릴트리스테아레이트의 예시적인 XRPD 패턴이다. 도 23은 화합물 1:글리세릴트리스테아레이트의 ^{13}C ssNMR 스펙트럼이다. 도 24는 화합물 1:글리세릴트리스테아레이트의 DSC 온도기록도이다.
- [0257] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리스테아레이트는 하기 위치: 3.6, 6.9, 및 11.0에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 1개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0258] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리스테아레이트는 하기 위치: 3.6, 6.2, 6.9, 9.3, 11.0, 17.0, 및 18.2에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 1개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0259] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리스테아레이트는 하기 위치: 3.6, 5.4, 6.2, 6.9, 9.3, 11.0, 12.1, 12.6, 13.4, 13.9, 15.4, 16.4, 17.0, 18.2, 18.5, 19.4, 20.0, 20.4, 21.8, 23.8, 26.0, 27.0, 28.4, 29.1, 29.9, 31.2, 및 32.8에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 1개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0260] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리스테아레이트는 도 22에 제시된 바와 실질적으로 동일한 XRPD 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다. X선 분말 회절 패턴은 Cu K 알파 방사선을 사용하여 실온에서 얻는다.
- [0261] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리스테아레이트는 하기 위치: 178.5, 155.0, 및 119.5에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0262] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리스테아레이트는 하기 위치: 178.5, 155.0, 134.4, 126.1, 119.5, 및 35.7에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0263] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리스테아레이트는 하기 위치: 178.5, 172.9, 171.6, 169.9, 165.0, 155.0, 143.6, 139.4, 137.2, 135.1, 134.4, 133.0, 127.3, 126.1, 119.5, 117.6, 112.0, 67.3, 64.1, 59.6, 35.7, 34.7, 31.7, 30.6, 23.6, 및 14.8에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0264] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리스테아레이트는 화합물 1:글리세릴트리스테아레이트 공-결정 및 글리세릴트리스테아레이트의 공융에 상응하는 55.1℃에서의 시차 주사 열량측정 (DSC)에서 흡열 피크를 갖는 것을 특

정으로 한다. 이러한 이벤트에 이어서 순수 글리세릴트리스테아레이트의 용융에 상응하는 71.3℃에서의 또 다른 흡열이 후속된다. 201.3℃에서의 흡열 및 208.1℃에서의 발열의 중첩은 각각 공결정 용융 및 순수 화합물 1의 결정화에 상응한다. 284.7℃에서의 또 다른 흡열은 화합물 1의 순수 형태의 용융에 상응한다.

[0265] 화합물 1:글리세릴트리팔미테이트

[0266] 화합물 1 및 글리세릴트리팔미테이트를 포함하는 공-결정은 이하에 "화합물 1: 글리세릴트리팔미테이트"로서 지칭된다.

[0267] 화합물 1: 글리세릴트리팔미테이트의 특징화는 실시예 섹션에서 이후에 상세화된다. 도 25는 화합물 1: 글리세릴트리팔미테이트의 예시적인 XRPD 패턴이다. 도 26은 화합물 1:글리세릴트리팔미테이트의 ¹³C ssNMR 스펙트럼이다. 도 27은 화합물 1:글리세릴트리팔미테이트의 DSC 온도기록도이다.

[0268] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리팔미테이트는 하기 위치: 3.5, 6.9, 및 11.0에서의 2-세타 ± 0.2 도로 표현되는 1개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.

[0269] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리팔미테이트는 하기 위치: 3.5, 6.0, 6.9, 9.3, 17.0, 18.2, 및 23.7에서의 2-세타 ± 0.2 도로 표현되는 1개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.

[0270] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리팔미테이트는 하기 위치: 3.5, 6.0, 6.9, 9.3, 11.0, 13.8, 15.1, 16.3, 17.0, 18.2, 19.4, 19.9, 20.3, 21.8, 및 23.7에서의 2-세타 ± 0.2 도로 표현되는 1개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.

[0271] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리팔미테이트는 도 25에 제시된 바와 실질적으로 동일한 XRPD 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다. X선 분말 회절 패턴은 Cu K 알파 방사선을 사용하여 실온에서 얻는다.

[0272] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리팔미테이트는 하기 위치: 178.4, 155.0, 144.0, 및 119.6에서의 ppm ± 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ¹³C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.

[0273] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리팔미테이트는 하기 위치: 178.4, 155.0, 134.5, 126.0, 119.6, 및 35.7에서의 ppm ± 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ¹³C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.

[0274] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리팔미테이트는 하기 위치: 178.4, 173.0, 169.9, 165.0, 155.0, 144.0, 139.5, 137.2, 134.5, 133.0, 127.2, 126.0, 119.6, 117.5, 112.0, 67.2, 64.0, 59.7, 35.7, 34.6, 31.7, 30.6, 23.7, 및 14.8에서의 ppm ± 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ¹³C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.

[0275] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리팔미테이트는 이바카프토르:글리세릴트리팔미테이트 공-결정 및 글리세릴트리팔미테이트의 공융에 상응하는 47.7℃ (피크)에서의 시차 주사 열량측정 (DSC)에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 이러한 이벤트에 이어서 순수 글리세릴트리팔미테이트의 용융에 상응하는 63.0℃ (피크)에서의 또 다른 흡열이 후속된다. 174.9℃ (피크)에서의 흡열 및 186.7℃ (피크)에서의 발열의 중첩은 각각 공결정 용융 및 순수 이바카프토르의 결정화에 상응한다. 266.2℃ (피크)에서의 또 다른 흡열은 이바카프토르의 순수 형태의 용융에 상응한다.

[0276] 화합물 1: 글리세릴트리도데카노에이트

[0277] 화합물 1 및 글리세릴트리도데카노에이트를 포함하는 공-결정은 이하에 "화합물 1: 글리세릴트리도데카노에이트"로서 지칭된다.

[0278] 화합물 1:글리세릴트리도데카노에이트의 특징화는 실시예 섹션에서 이후에 상세화된다. 도 28은 화합물 1:글리세릴트리도데카노에이트의 예시적인 XRPD 패턴이다. 도 29는 화합물 1:글리세릴트리도데카노에이트의 ¹³C ssNMR 스펙트럼이다.

[0279] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리도데카노에이트는 하기 위치: 3.5, 4.4, 6.1, 6.9, 8.6, 9.3, 11.0, 12.1, 12.6, 13.2, 13.8, 15.0, 16.3, 17.0, 18.1, 19.5, 20.3, 21.9, 23.3, 23.9, 24.8, 및 30.2에서의 2-세타 ± 0.2 도로 표현되는 1개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.

[0280] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리도데카노에이트는 하기 위치: 3.5, 6.9, 및 11.0에서의 2-세타 ± 0.2 도로 표현되는 1개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.

- [0281] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리도데카노에이트는 하기 위치: 3.5, 6.1, 6.9, 9.3, 11.0, 17.0, 18.1, 및 23.3에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 1개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0282] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리도데카노에이트는 도 28에 제시된 바와 실질적으로 동일한 XRPD 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다. X선 분말 회절 패턴은 Cu K 알파 방사선을 사용하여 실온에서 얻는다.
- [0283] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리도데카노에이트는 하기 위치: 178.4, 155.0, 및 119.6에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0284] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리도데카노에이트는 하기 위치: 178.4, 155.0, 134.6, 126.1, 119.6, 및 35.6에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0285] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리도데카노에이트는 하기 위치: 178.4, 173.1, 171.5, 169.8, 165.0, 155.0, 143.0, 139.4, 137.2, 134.6, 133.0, 127.3, 126.1, 119.6, 117.6, 112.1, 67.1, 63.9, 59.7, 35.6, 31.7, 30.6, 및 23.6에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0286] 화합물 1: 글리세릴트림리스테이트
- [0287] 화합물 1 및 글리세릴트림리스테이트를 포함하는 공-결정은 이하에 "화합물 1: 글리세릴트림리스테이트"로서 지칭된다.
- [0288] 화합물 1:글리세릴트림리스테이트의 특징화는 실시예 섹션에서 이후에 상세화된다. 도 30은 화합물 1:글리세릴트림리스테이트의 예시적인 XRPD 패턴이다. 도 31은 화합물 1:글리세릴트림리스테이트의 ^{13}C ssNMR 스펙트럼이다. 도 32는 화합물 1:글리세릴트림리스테이트의 DSC 온도기록도이다.
- [0289] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트림리스테이트는 하기 위치: 3.5, 6.8, 및 10.9에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 1개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0290] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트림리스테이트는 하기 위치: 3.5, 6.0, 6.8, 9.2, 10.9, 16.9, 및 18.0에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 1개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0291] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트림리스테이트는 하기 위치: 3.5, 6.0, 6.8, 7.4, 8.3, 9.2, 9.9, 10.9, 12.0, 12.5, 13.2, 13.7, 14.9, 16.2, 16.9, 17.6, 18.0, 18.5, 19.4, 20.0, 21.2, 22.1, 23.2, 24.1, 25.1, 26.4, 27.2, 27.7, 28.3, 29.2, 29.7, 31.0, 및 32.7에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 1개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0292] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트림리스테이트는 도 30에 제시된 바와 실질적으로 동일한 XRPD 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다. X선 분말 회절 패턴은 Cu K 알파 방사선을 사용하여 실온에서 얻는다.
- [0293] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트림리스테이트는 하기 위치: 178.1, 155.0, 및 119.9에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0294] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트림리스테이트는 하기 위치: 178.1, 155.0, 134.6, 126.0, 119.9, 및 35.6에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0295] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트림리스테이트는 하기 위치: 178.1, 171.4, 169.8, 165.0, 155.0, 142.9, 139.5, 137.2, 134.6, 133.1, 127.3, 126.0, 119.9, 117.4, 112.0, 67.0, 63.7, 61.4, 및 35.6에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0296] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트림리스테이트는 글리세릴트림리스테이트의 용융에 상응하는 59.2°C에서의 시차 주사 열량측정 (DSC)에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 이러한 이벤트에 이어서 흡열과 중첩되는 134.4°C에서의 넓은 발열이 후속된다. 이러한 이벤트에 이어서 순수 화합물 1의 결정화에 상응하는 171.3°C에서의 발열이 후속된다. 280.1°C에서의 또 다른 흡열은 화합물 1의 순수 형태의 용융에 상응한다.
- [0297] 화합물 1: 글리세릴트릭사노에이트

- [0298] 화합물 1 및 글리세릴트리헥사노에이트를 포함하는 공-결정은 이하에 "화합물 1:글리세릴트리헥사노에이트"로서 지칭된다.
- [0299] 화합물 1:글리세릴트리헥사노에이트의 특징화는 실시예 섹션에서 이후에 상세화된다. 도 33은 화합물 1: 글리세릴트리헥사노에이트의 예시적인 XRPD 패턴이다.
- [0300] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리헥사노에이트는 하기 위치: 6.5, 9.2, 및 21.4에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 1개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0301] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리헥사노에이트는 하기 위치: 4.7, 6.5, 9.2, 14.5, 17.4, 18.7, 19.9, 21.4, 및 24.4에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 1개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0302] 한 실시양태에서, 화합물 1: 글리세릴트리헥사노에이트는 하기 위치: 4.7, 6.5, 9.2, 9.9, 11.8, 12.5, 14.5, 15.1, 15.6, 17.4, 18.7, 19.9, 21.4, 23.0, 24.4, 25.2, 26.5, 28.3, 29.1, 30.5, 및 35.6에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 1개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0303] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리헥사노에이트는 도 33에 제시된 바와 실질적으로 동일한 XRPD 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다. X선 분말 회절 패턴은 Cu K 알파 방사선을 사용하여 실온에서 얻는다.
- [0304] 화합물 1:글리세릴트리데카노에이트
- [0305] 화합물 1 및 글리세릴트리데카노에이트를 포함하는 공-결정은 이하에 "화합물 1:글리세릴트리데카노에이트"로서 지칭된다.
- [0306] 화합물 1:글리세릴트리데카노에이트의 특징화는 실시예 섹션에서 이후에 상세화된다. 도 34는 화합물 1:글리세릴트리데카노에이트의 예시적인 XRPD 패턴이다. 도 35는 화합물 1:글리세릴트리데카노에이트의 ^{13}C ssNMR 스펙트럼이다.
- [0307] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리데카노에이트는 하기 위치: 3.5, 6.9, 및 10.9에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 1개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0308] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리데카노에이트는 하기 위치: 3.5, 6.1, 6.9, 9.2, 10.9, 16.9, 18.1, 및 23.9에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 1개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0309] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리데카노에이트는 하기 위치: 3.5, 6.1, 6.9, 9.2, 10.9, 11.8, 12.1, 12.6, 13.2, 13.8, 14.9, 16.3, 16.9, 18.1, 18.5, 19.4, 19.8, 20.3, 21.7, 23.4, 23.9, 25.2, 25.8, 27.2, 및 28.4에서의 2-세타 \pm 0.2 도로 표현되는 1개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0310] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리데카노에이트는 도 34에 제시된 바와 실질적으로 동일한 XRPD 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다. X선 분말 회절 패턴은 Cu K 알파 방사선을 사용하여 실온에서 얻는다.
- [0311] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리데카노에이트는 하기 위치: 178.5, 155.0, 및 119.5에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0312] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리데카노에이트는 하기 위치: 178.5, 155.0, 134.9, 126.1, 및 35.7에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0313] 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리데카노에이트는 하기 위치: 178.5, 171.6, 169.9, 165.0, 155.0, 143.3, 139.5, 137.2, 134.9, 133.0, 127.3, 126.1, 119.5, 117.6, 112.1, 67.2, 64.0, 59.8, 35.7, 34.7, 31.7, 30.5, 및 25.8, 23.5에서의 ppm \pm 0.1로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0314] 용해 비교
- [0315] 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트, 화합물 1:글리세릴트리올레에이트, 및 화합물 1:글리세릴트리놀레에이트

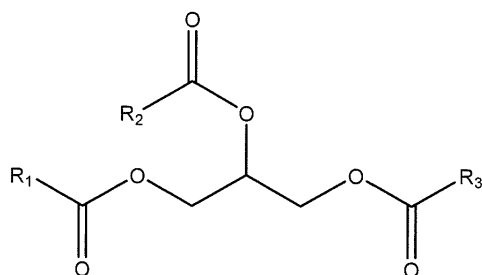
와 무정형 화합물 1 및 화합물 1 SDD (HPMCAS (히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 또는 히프로멜로스 아세테이트 숙시네이트) 중에 분산된 무정형 화합물 1 (즉, 분무 건조된 분산 (SDD))의 FeSSIF에서의 용해 프로파일의 비교는 도 36에 제시되어 있다. 화합물 1은 용해도-제한된 경구 생체이용률을 갖고, FeSSIF에서의 높은 용액 농도의 유지는 경구 투여 형태 개발을 위해 실행가능한 화합물 1의 임의의 고체 형태에 대해 요구된다. 화합물 1:트리글리세리드 공-결정은 서로에 대해 FeSSIF에서의 용해 속도 및 높은 용액 농도의 유지의 관점에서 유사한 성능을 갖는다. 화합물 1:트리글리세리드 공-결정은 또한 화합물 1의 순수 무정형 및 고체 무정형 분산된 형태 (화합물 1 SDD) 둘 다보다 더 긴 기간에 걸쳐 보다 우수한 과포화의 유지를 나타낸다. 게다가, 생체내 화합물 1:트리글리세리드 공-결정은, 효과적으로 트리글리세리드를 제거하며 추가로 르-사틀리에 원리에 따라 화합물 1 농도를 부스팅 할 지질 에스테라제 (리파제)에 의해 소장에서 대사되어야 한다.

[0316] 또한, 결정질 화합물 1:트리글리세리드 공-결정은 화합물 1의 고체 무정형 분산된 형태 (화합물 1 SDD)에 비해 하기 이점을 가질 수 있다: (1) 공-결정은 이들이 열역학적으로 안정한 경우의 조건 하에 제제화, 저장, 및 사용될 수 있음; (2) 제어된 결정화가 전개될 수 있으며, 이는 잠재적 불순물 수준 (불순물은 용매를 포함하나, 이에 제한되지는 않음)을 감소시킬 수 있음; (3) 보다 효과적이고 비용 효과적인 제조 방법이 전개될 수 있음 (예를 들어, 보다 적은 용매가 제조에 사용될 수 있고, 분무 건조보다 더 낮은 비용 방법이 전개될 수 있음); 및 (4) 중합체의 안정화가 공-결정을 제제화하는데 요구되지 않을 수 있음.

[0317] 한 실시양태에서, 공-결정은 섭식 상태의 인공 장액 (FeSSIF)에서 용해되어 0.4 mg/mL 초과 화합물 1의 농도를 산출한다. 또 다른 실시양태에서, 공-결정은 섭식 상태의 인공 장액 (FeSSIF)에 용해되어 0.4 mg/mL 초과 화합물 1의 농도를 산출하며, 농도는 적어도 10시간 동안 유지된다. 또 다른 실시양태에서, 공-결정은 37°C의 온도에서의 섭식 상태의 인공 장액 (FeSSIF)에서 용해되어 0.4 mg/mL 초과 화합물 1의 농도를 산출하며, 농도는 적어도 10시간 동안 유지된다. 일부 실시양태에서, 공-결정은 섭식 상태의 인공 장액 (FeSSIF)에서 용해되어 0.4 mg/mL 초과 화합물 1의 농도를 2시간 내에 산출한다. 또 다른 실시양태에서, 공-결정은 섭식 상태의 인공 장액 (FeSSIF)에서 용해되어 0.4 mg/mL 초과 화합물 1의 농도를 산출하며, 농도는 중합체를 안정화시키는 것에 대한 필요 없이 적어도 10시간 동안 유지된다. 일부 실시양태에서, 중합체를 안정화시키는 것은 HPMCAS이다.

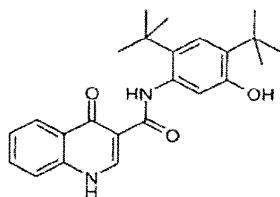
[0318] 공-결정 형태를 제조하는 방법

[0319] 한 측면에서, 본 개시내용은 화합물 1 및 공-형성제를 교반 또는 혼합하여 공-결정을 형성하는 단계를 포함하는, 화합물 1 및 공-형성제를 포함하는 공-결정을 제조하는 방법에 관한 것이며, 여기서 공-결정은 하기 구조 화학식으로부터 선택되고,



[0320]

[0321] 여기서 R₁, R₂, 및 R₃은 독립적으로 C₁₋₂₉ 지방족이고, 여기서 화합물 1은 하기 구조 화학식에 의해 나타내어진다.



[0322]

[0323] 일부 실시양태에서, R₁, R₂, 및 R₃은 독립적으로 C₇₋₂₉ 지방족이다.

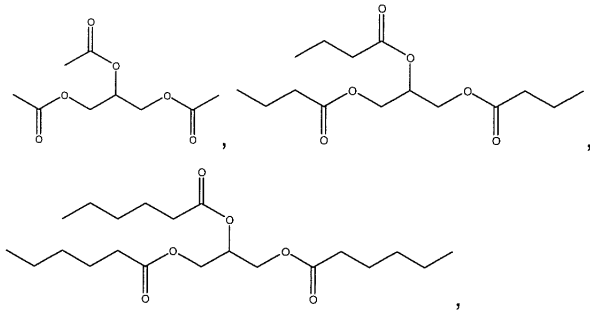
[0324] 일부 실시양태에서, 공-형성제는 470 내지 1400 Da의 평균 분자량을 갖는다.

[0325] 일부 실시양태에서, 공-형성제는 글리세릴 트리올레에이트, 글리세릴 트리스테아레이트, 글리세롤 트리데카노에

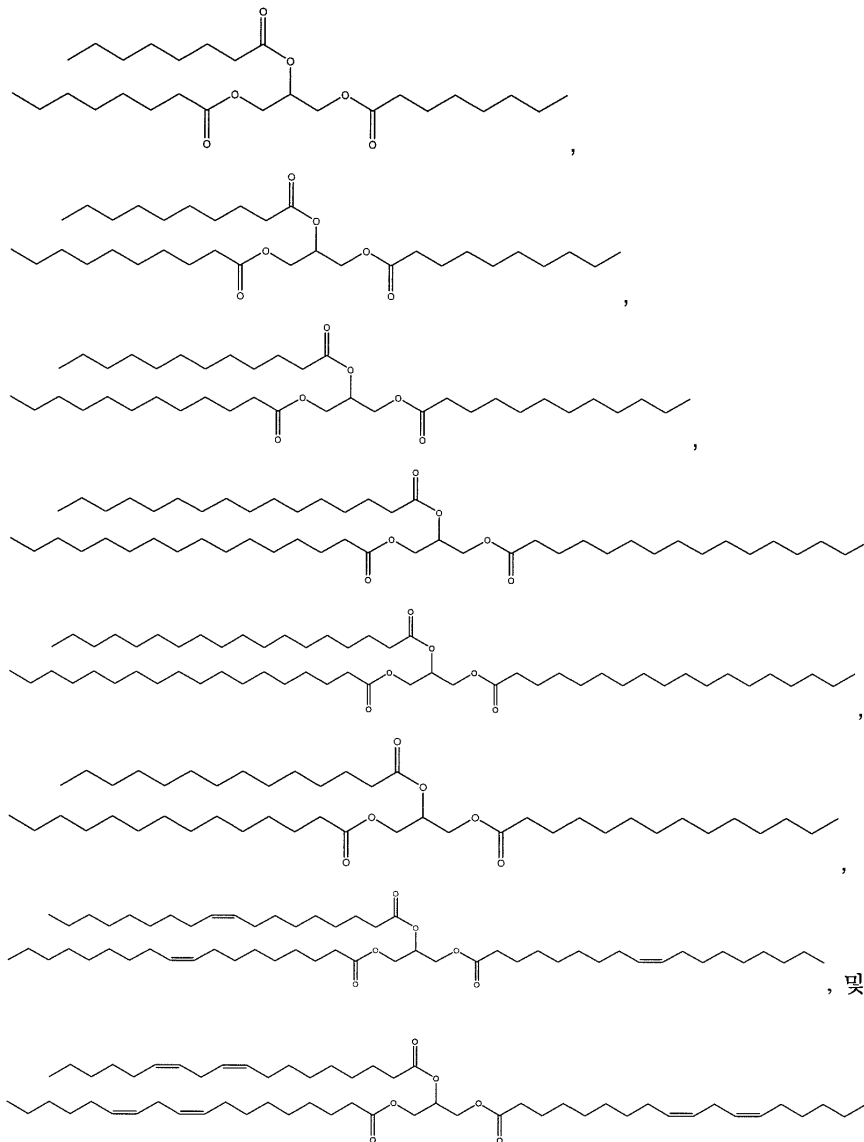
이트, 글리세롤 트리헥사노에이트, 글리세릴 트리트리데카노에이트, 글리세롤 트리옥타노에이트, 글리세릴 트리미리스테이트, 글리세릴 트리팔미테이트, 글리세릴 트리부티레이트, 글리세릴 트리리놀레에이트, 글리세릴 트리도데카노에이트, 글리세릴 데카노에이트, 글리세릴 트리팔미톨레에이트, 글리세롤 트리에루케이트, 글리세릴 트리프로피오네이트, 팔미토디올레인, 트리아라키도닌, 글리세릴 트리리놀레네이트, 트리에루신, 글리세롤 트리아라키테이트, 글리세릴 트리(시스-13-도코세노에이트), 글리세릴 트리페트로셀리네이트, 글리세릴 트리베헤네이트, 글리세릴 트리엘라이테이트, 및 트리아세틴으로부터 선택된다.

[0326]

일부 실시양태에서, 공-형성제는 하기로부터 선택된다:



[0327]



[0328]

[0329]

한 실시양태에서, 화합물 1은 순수 무정형이다. 또 다른 실시양태에서, 공-형성제는 순수하다. 한 실시양태에

서, 화합물 1 및 공-형성제를 적어도 0.5시간 동안 교반한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 18시간 동안 교반한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 적어도 18시간 동안 교반한다. 한 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 0.5시간 초과 (1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간 또는 18시간을 포함하나, 이에 제한되지는 않음)하여 교반한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 40℃에서 교반한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 약 40℃에서 교반한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 35-45℃ (예를 들어, 35℃, 36℃, 37℃, 38℃, 39℃, 40℃, 41℃, 42℃, 43℃, 44℃ 또는 45℃에서)에서 교반한다. 한 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 적어도 18시간 동안 40℃에서 교반한다. 한 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 적어도 0.5시간 동안 40℃에서 교반한다. 한 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 적어도 18시간 동안 40℃에서 교반한다.

[0330] 비제한적 예로서, 한 실시양태에서, 화합물 1 및 글리세릴트리옥타노에이트를 적어도 0.5시간 동안 교반하고; 한 실시양태에서, 화합물 1 및 글리세릴트리옥타노에이트를 0.5시간 동안 교반하고; 또 다른 실시양태에서, 화합물 1 및 글리세릴트리옥타노에이트를 적어도 0.5시간 동안 40℃에서 교반하고; 또한 또 다른 실시양태에서, 화합물 1 및 글리세릴트리옥타노에이트를 0.5시간 동안 40℃에서 교반한다.

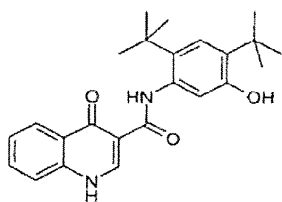
[0331] 한 실시양태에서, 본 개시내용은

[0332] (a) 화합물 1 및 트리글리세리드를 포함하는 혼합물을 제조하여 공-결정을 형성하는 단계; 및

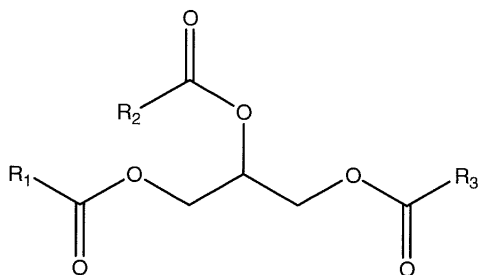
[0333] (b) 공-결정을 여과에 의해 수집하는 단계

[0334] 를 포함하는, 화합물 1 및 공-형성제를 포함하는 공-결정을 제조하는 방법을 제공하며,

[0335] 여기서 화합물 1은 하기 구조 화학식에 의해 나타내어지고,



[0336] 여기서 공-형성제는 하기 구조 화학식으로부터 선택된다.



[0338] 여기서 R_1 , R_2 , 및 R_3 은 독립적으로 C_{1-29} 지방족이다.

[0340] 또 다른 실시양태에서, 방법은 임의로, 추가로

[0341] (c) 모액을 수집하는 단계;

[0342] (d) 화합물 1을 수집한 모액과 적어도 18시간 동안 교반하는 단계; 및

[0343] (e) 공-결정을 수집하는 단계

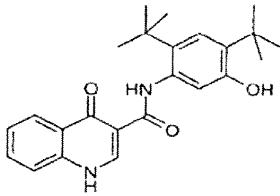
[0344] 를 포함한다.

[0345] 본 개시내용의 한 측면은

[0346] (a) 화합물 1 및 공-형성제를 포함하는 혼합물을 제조하는 단계; 및

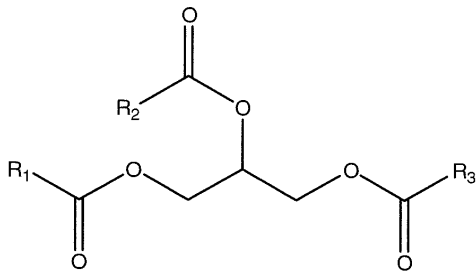
[0347] (b) 혼합물을 가열하는 단계

[0348] 를 포함하는, 화합물 1 및 공-형성제를 포함하는 공-결정을 제조하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물 1은 하기 구조 화학식에 의해 나타내어지고,



[0349]

[0350] 여기서 공-형성제는 하기 구조 화학식으로부터 선택된다.



[0351]

[0352] 여기서 R_1 , R_2 , 및 R_3 은 독립적으로 C_{1-29} 지방족이다.

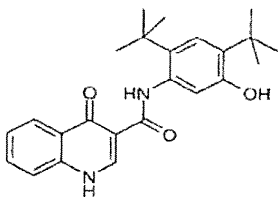
[0353] 한 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 약 80℃로 가열한다. 한 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 80℃로 가열한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 약 80℃로 12시간 동안 가열한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 80℃로 12시간 동안 가열한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 약 80℃로 24시간 동안 가열한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 80℃로 24시간 동안 가열한다.

[0354] 본 개시내용의 한 측면은

[0355] (c) 화합물 1 및 공-형성제를 포함하는 혼합물을 제조하는 단계; 및

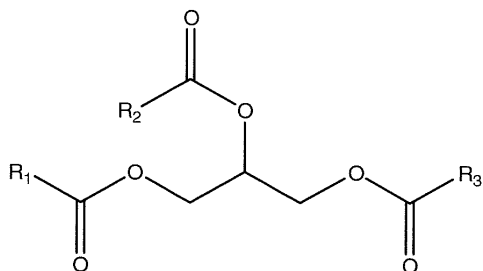
[0356] (d) 혼합물을 80℃로 가열하는 단계

[0357] 를 포함하는, 화합물 1 및 공-형성제를 포함하는 공-결정을 제조하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물 1은 하기 구조 화학식에 의해 나타내어지고,



[0358]

[0359] 공-형성제는 하기 구조 화학식으로부터 선택된다.



[0360]

[0361] 여기서 R_1 , R_2 , 및 R_3 은 독립적으로 C_{1-29} 지방족이다.

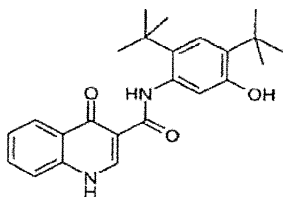
[0362] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 80°C 로 12시간 동안 가열한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 80°C 로 24시간 동안 가열한다.

[0363] 추가로 본 개시내용의 또 다른 측면은

[0364] (a) 화합물 1 및 공-형성제를 포함하는 혼합물을 제조하는 단계; 및

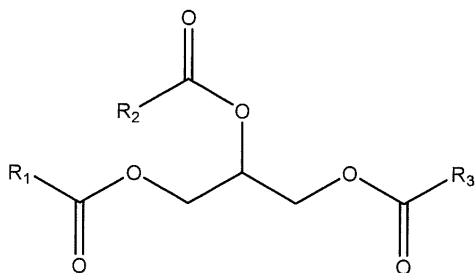
[0365] (b) 혼합물을 공-형성제의 융점보다 약 5 내지 10°C 더 높은 온도로 가열하는 단계

[0366] 를 포함하는, 화합물 1 및 공-형성제를 포함하는 공-결정을 제조하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물 1은 하기 구조 화학식에 의해 나타내어지고,



[0367]

[0368] 공-형성제는 하기 구조 화학식으로부터 선택된다.



[0369]

[0370] 여기서 R_1 , R_2 , 및 R_3 은 독립적으로 C_{1-29} 지방족이다.

[0371] 본 개시내용의 한 측면은

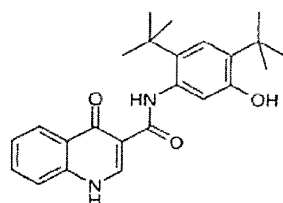
[0372] (a) 화합물 1 및 공-형성제를 포함하는 혼합물을 제조하는 단계;

[0373] (b) 혼합물을 가열하는 단계;

[0374] (c) 혼합물을 냉각시키는 단계; 및

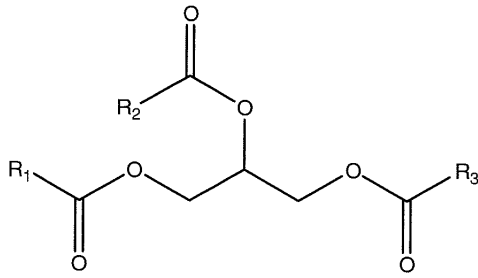
[0375] (d) 단계 (b) 및 (c)를 반복하는 단계

[0376] 를 포함하는, 화합물 1 및 공-형성제를 포함하는 공-결정을 제조하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물 1은 하기 구조 화학식에 의해 나타내어지고,



[0377]

[0378] 여기서 공-형성제는 하기 구조 화학식으로부터 선택된다.



[0379]

[0380] 여기서 R₁, R₂, 및 R₃은 독립적으로 C₁₋₂₉ 지방족이다.

[0381] 한 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 약 80℃로 가열한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 약 80℃로 가열하고, 약 40℃로 냉각시킨다. 한 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 80℃로 가열한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 80℃로 가열하고, 40℃로 냉각시킨다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 80℃로 12시간 동안 가열한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 80℃로 24시간 동안 가열한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 80℃로 12시간 동안 가열하고, 약 40℃로 냉각시킨다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 80℃로 12시간 동안 가열한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 80℃로 24시간 동안 가열하고, 약 40℃로 냉각시킨다. 임의의 상기 실시양태에서, 가열 및 냉각 단계를 반복한다.

[0382] 본 개시내용의 또 다른 측면은

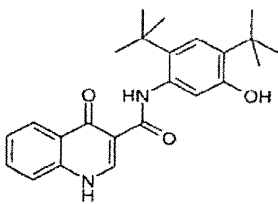
[0383] (a) 화합물 1 및 공-형성제를 포함하는 혼합물을 제조하는 단계;

[0384] (b) 혼합물을 약 80℃로 가열하는 단계;

[0385] (c) 혼합물을 냉각시키는 단계; 및

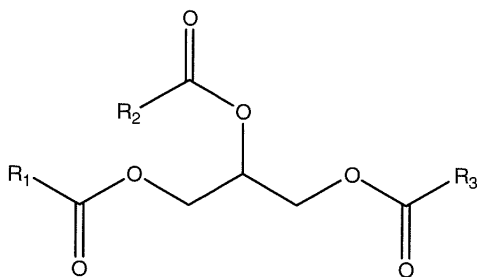
[0386] (d) 단계 (b) 및 (c)를 반복하는 단계

[0387] 를 포함하는, 화합물 1 및 공-형성제를 포함하는 공-결정을 제조하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물 1은 하기 구조 화학식에 의해 나타내어지고,



[0388]

[0389] 여기서 공-형성제는 하기 구조 화학식으로부터 선택된다.



[0390]

[0391] 여기서 R₁, R₂, 및 R₃은 독립적으로 C₁₋₂₉ 지방족이다.

[0392] 또 다른 실시양태에서, 화합물 1 및 공-형성제를 40℃로 냉각시킨다.

[0393] 본 개시내용의 또 다른 측면은

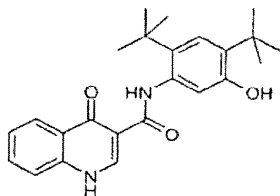
[0394] (a) 화합물 1 및 트리글리세리드를 첨가하는 단계;

[0395] (b) 약 80℃로 가열하는 단계;

[0396] (c) 약 40℃로 냉각시키는 단계; 및

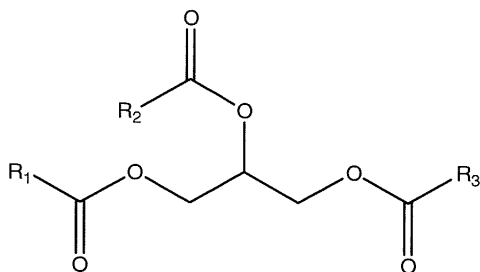
[0397] (d) 단계 (b) 및 (c)를 반복하는 단계

[0398] 를 포함하는, 화합물 1 및 공-형성제를 포함하는 공-결정을 제조하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물 1은 하기 구조 화학식에 의해 나타내어지고,



[0399]

[0400] 여기서 공-형성제는 하기 구조 화학식으로부터 선택된다.



[0401]

[0402] 여기서 R₁, R₂, 및 R₃은 독립적으로 C₁₋₂₀ 지방족이다.

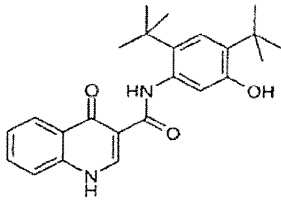
[0403] 일부 실시양태에서, 공-결정은 화합물 1 및 공-형성제를 슬러리 조성물에서의 적합한 용매 중에 슬러리화함으로써 (여기서 공-결정은 3상 다이어그램에서 안정함), 예를 들어 화합물 1 및 공-형성제를 공-분쇄함으로써, 화합물 1 및 공-형성제를 공-분쇄하고 소량의 적합한 용매를 첨가함으로써, 화합물 1 및 공-형성제를 공-분쇄하고 후속적으로 어닐링함으로써, 화합물 1 및 공-형성제를 공-분쇄하고 후속적으로 승온에서 어닐링함으로써, 화합물 1 및 공-형성제를 공-분쇄하고 후속적으로 상승된 습도에서 어닐링함으로써, 화합물 1 및 공-형성제를 공-분쇄하고 후속적으로 승온 및 상승된 습도에서 어닐링함으로써, 화합물 1 및 공-형성제를 소정의 온도 (여기서 적어도 공-형성제는 액체임)에서 혼합함으로써, 화합물 1 및 공-형성제를 소정의 온도 (여기서 적어도 공-형성제는 액체임)에서 혼합하고 후속적으로 결정화 기간 후에 냉각시킴으로써, 화합물 1 및 공-형성제를 소정의 온도에서 압출하고 이형태체 조성물 (여기서 공-결정은 안정함)을 압출함으로써, 또는 화합물 1 및 공-형성제를 적합한 용매 중에 용해시키고 용매를 증발시킴으로써 제조될 수 있다. 공-결정은 다중 공-형성체와 함께 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[0404] 한 실시양태에서, 공-결정을 공-형성체의 용융 온도를 초과하는 온도에서의 원심 여과함으로써 수집한다.

[0405] 또 다른 실시양태에서, 공-결정을 여과 후에 세척하여 과도한 공-형성체를 제거한다.

[0406] 상기 방법 중 임의의 것에 의해 제조된 공-결정을 단리 또는 정제한다. 공-결정은 HPLC에 의해 측정 시 순수하다. 한 실시양태에서, 공-결정은 99% (w/w) 초과이다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:트리글리세리드 공-결정은 99.5% (w/w) 초과이다. 한 실시양태에서, 화합물 1:트리글리세리드 공-결정은 99.5% (w/w)이다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:트리글리세리드 공-결정은 99.6% (w/w)이다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:트리글리세리드 공-결정은 99.7% (w/w)이다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:트리글리세리드 공-결정은 99.8% (w/w)이다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:트리글리세리드 공-결정은 99.9% (w/w)이다. 한 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트 공-결정은 99.9% (w/w)이다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리올레에이트 공-결정은 99.9% (w/w)이다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1:글리세릴트리놀레에이트 공-결정은 99.5% (w/w)이다. HPLC에 의한 불순물에 대한 검출 한계는 0.005%이다.

[0407] 본 개시내용은 또한 화합물 1 및 공-결정 형성제를 교반하여 공-결정을 형성하는 단계를 포함하는, 화합물 1 및 글리세릴트리옥타노에이트, 글리세릴트리올레에이트, 및 글리세릴트리리놀레에이트로 이루어진 군으로부터 선택된 공-결정 형성제를 포함하는 공-결정을 제조하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물 1은 하기 구조 화학식에 의해 나타내어진다.



[0408]

[0409] 일부 실시양태에서, 공-결정 형성제는 글리세릴트리옥타노에이트이다.

[0410] 일부 실시양태에서, 공-결정 형성제는 글리세릴트리올레에이트이다.

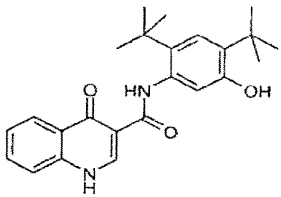
[0411] 일부 실시양태에서, 공-결정 형성제는 글리세릴트리리놀레에이트이다.

[0412] 본 개시내용은 또한

[0413] 화합물 1 및 공-결정 형성제를 함께 첨가하는 단계; 및

[0414] 가열하는 단계

[0415] 를 포함하는, 화합물 1 및 글리세릴트리옥타노에이트, 글리세릴트리올레에이트, 및 글리세릴트리리놀레에이트로 이루어진 군으로부터 선택된 공-결정 형성제를 포함하는 공-결정을 제조하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물 1은 하기 구조 화학식에 의해 나타내어진다.



[0416]

[0417] 용도, 제제 및 투여

[0418] 제약상 허용되는 조성물

[0419] 본 개시내용의 한 측면에서, 제약상 허용되는 조성물이 제공되며, 여기서 이들 조성물은 상기 실시양태 중 임의의 것의 공-결정 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함한다.

[0420] 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 조성물에 존재하는 화합물 1 중 적어도 30%는 본원에 기재된 화합물 1:트리글리세리드 공-결정의 형태이다. 비제한적 예로서, 화합물 1 중 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 92.5%, 95%, 97.5%, 98%, 또는 99%는 본원에 기재된 화합물 1:트리글리세리드 공-결정의 형태로 존재한다.

[0421] 특정 실시양태에서, 이들 조성물은 임의로 추가로 1종 이상의 추가의 치료제를 포함한다.

[0422] 상기 기재된 바와 같이, 본 개시내용의 제약상 허용되는 조성물은 바람직한 특정한 투여 형태에 적합하도록 추가적으로 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클을 포함하며, 본원에 사용된 이들은 임의의 및 모든 용매, 희석제 또는 다른 액체 비히클, 분산액 또는 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장화제, 증점화제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함한다. 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)]은 제약상 허용되는 조성물을 제조하는데 사용된 다양한 담체 및 그의 제조에 대해 공지된 기술을 개시하고 있다. 임의의 통상적인 담체 매질이 본 개시내용의 화합물과 비상용성인 경우, 예컨대 임의의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 생성하는 경우 또는 다르게는 제약상 허용되는 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호작용하는 경우를 제외하고는, 그의 사용은 본 개시내용의 범주 내인 것으로 고려된다. 제약상 허용되는 담체로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예는 이온 교환제, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충제 물질 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산 또는 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼

합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 프로타민 술페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 양모 지방, 당 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 그의 유도체 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말화 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 부형제 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일 예컨대 땅콩 오일, 목화씨 오일; 홍화 오일; 참깨 오일; 올리브 오일; 옥수수 오일 및 대두 오일; 글리콜; 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 발열원 무함유 물; 등장성 염수; 링거액; 에틸 알콜 및 포스페이트 완충제 용액, 뿐만 아니라 다른 비-독성 상용성 윤활제 예컨대 소듐 라우릴 술페이트 및 스테아르산마그네슘, 뿐만 아니라 착색제, 방출제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 퍼폭제, 보존제 및 항산화제를 포함하나, 이에 제한되지는 않으며, 또한 이는 제조자의 판단에 따라 조성물에 존재할 수 있다.

[0423] 화합물 및 제약상 허용되는 조성물의 용도

[0424] 남성 섬유증에 더하여, CFTR 활성의 조정은 CFTR에서의 돌연변이에 의해 직접 유발된 것이 아닌 다른 질환, 예컨대 분비 질환 및 CFTR에 의해 매개되는 다른 단백질 폴딩 질환에 대해 유익할 수 있다. 이들은 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 안구 건조 질환 및 쇼그렌 증후군을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. COPD는 진행성이고 완전히 가역적이지는 않은 기류 제한을 특징으로 한다. 기류 제한은 점액 과다분비, 기종 및 세기관지염으로 인한 것이다. 돌연변이체 또는 야생형 CFTR의 활성화제는 COPD에서 통상적인 점액 과다분비 및 점액섬모 클리어런스 손상의 잠재적 치료를 제공한다. 구체적으로, CFTR을 가로지르는 음이온 분비의 증가는 기도 표면 액체로의 유체 수송을 용이하게 하여 점액을 수화시키고 섬모주위 유체 점도를 최적화할 수 있다. 이는 증진된 점액섬모 클리어런스 및 COPD와 연관된 증상의 감소로 이어진다. 안구 건조 질환은 눈물의 수성 생산 및 비정상적 눈물막 지질, 단백질 및 뮤신 프로파일의 감소를 특징으로 한다. 안구 건조의 많은 원인이 존재하며, 그 중 일부는 연령, 라식 눈 수술, 관절염, 투약, 화학/열 화상, 알레르기 및 질환, 예컨대 남성 섬유증 및 쇼그렌 증후군을 포함한다. CFTR을 통한 음이온 분비의 증가는 각막 내피 세포 및 눈 주위 분비선으로부터의 유체 수송을 증진시켜 각막 수화를 증가시킬 것이다. 이는 안구 건조 질환과 연관된 증상의 완화를 도울 것이다. 쇼그렌 증후군은 면역계가 눈, 구강, 피부, 호흡기 조직, 간, 질 및 소화관을 포함한 신체 전체의 수분-생산선을 공격하는 자가면역 질환이다. 증상은 안구, 구강 및 질 건조, 뿐만 아니라 폐 질환을 포함한다. 질환은 또한 류마티스 관절염, 전신 루푸스, 전신 경화증 및 다발근염/피부근염과 연관된다. 결합있는 단백질 트래핑은 상기 질환을 유발하는 것으로 여겨지며, 이에 대한 치료 옵션은 제한적이다. CFTR 활성의 증진제 또는 유도제는 질환에 의해 고통받는 다양한 기관을 수화시키며, 연관된 증상을 향상시키는데 도울 수 있다.

[0425] 한 측면에서, 본 개시내용은 환자에게 상기 기재된 실시양태 중 임의의 것의 공-결정을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 질환을 치료하거나 그의 증증도를 경감시키는 방법을 제공하며, 상기 질환은 남성 섬유증, 천식, 흡연 유발 COPD, 만성 기관지염, 비부비동염, 편비, 췌장염, 췌장 기능부전, 선천성 양측 정관 결손증 (CBAVD)에 의해 유발된 남성 불임증, 경도 폐 질환, 특발성 췌장염, 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증 (ABPA), 간 질환, 유전성 기종, 유전성 혈색소증, 응고-섬유소용해 결핍, 예컨대 단백질 C 결핍, 제1형 유전성 혈관부종, 지질 프로세싱 결핍, 예컨대 가족성 고콜레스테롤혈증, 제1형 킬로마이크론혈증, 무베타지단백혈증, 리소솜 축적 질환, 예컨대 I-세포 질환/슈도-후틀러, 뮤코폴리사카라이드증, 샌드호프/테이-작스, 제II형 크리글러-나자르, 다발내분비병증/고인슐린혈증, 당뇨병, 라론 왜소증, 미엘로퍼옥시다제 결핍, 원발성 부갑상선기능저하증, 흑색종, 제1형 글리카노시스 CDG, 선천성 갑상선기능항진증, 골형성 부전증, 유전성 저섬유소원혈증, ACT 결핍, 요붕증 (DI), 신경하수체 DI, 신원성 DI, 샤르코-마리 치아 증후군, 펠리제우스-메르츠바허병, 신경변성 질환 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 진행성 핵상 마비, 픽병, 여러 폴리글루타민 신경계 장애 예컨대 헌팅톤, 제I형 척수소뇌성 운동실조, 척수 및 연수 근육 위축, 치상핵적핵담창구시상하핵 위축 및 근긴장성 이영양증, 뿐만 아니라 해면상 뇌병증, 예컨대 유전성 크로이츠펠트-야콥병 (프리온 단백질 프로세싱 결함으로 인한), 파브리병, 스트라우슬러-사잉커 증후군, COPD, 안구-건조 질환, 또는 쇼그렌병, 골다공증, 골감소증, 골 치유 및 골 성장 (골 복구, 골 재생, 골 흡수 감소 및 골 침착 증가 포함), 고령 증후군, 클로라이드 채널병증 예컨대 선천성 근긴장증 (툼슨 및 베커 형태), 제III형 바터 증후군, 덴트병, 간질, 과도놀람증, 리소솜 축적 질환, 안젤만 증후군, 및 원발성 섬모 이상운동증 (PCD), 섬모의 구조 및/또는 기능의 유전성 장애에 대한 용어, 예컨대 내장전위증이 있는 PCD (또한 카르타게너 증후군으로서 공지됨), 내장전위증이 없는 PCD 및 섬모 무형성으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 공-결정은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 1:트리글리세리드 공-결정이다.

- [0426] 일부 실시양태에서, 본 방법은 환자에게 상기 기재된 실시양태 중 임의의 것의 공-결정을 부여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 낭성 섬유증을 치료하거나 그의 중증도를 경감시키는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 공-결정은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 1:트리글리세리드 공-결정이다. 특정 실시양태에서, 환자는 인간 CFTR의 돌연변이체 형태를 보유한다. 다른 실시양태에서, 환자는 하기 돌연변이 인간 CFTR의 $\Delta F508$, R117H 및 G551D 중 1종 이상을 보유한다. 한 실시양태에서, 방법은 인간 CFTR의 $\Delta F508$ 돌연변이를 보유하는 환자에게 본원에 기재된 화합물 1:트리글리세리드 공-결정을 부여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 낭성 섬유증을 치료하거나 그의 중증도를 경감시키는 방법을 포함한다. 한 실시양태에서, 방법은 인간 CFTR의 G551D 돌연변이를 보유하는 환자에게 본원에 기재된 화합물 1:트리글리세리드 공-결정을 부여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 낭성 섬유증을 치료하거나 그의 중증도를 경감시키는 방법을 포함한다. 한 실시양태에서, 방법은 1개의 대립유전자 상에 인간 CFTR의 $\Delta F508$ 돌연변이를 보유하는 환자에게 본원에 기재된 화합물 1:트리글리세리드 공-결정을 부여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 낭성 섬유증을 치료하거나 그의 중증도를 경감시키는 방법을 포함한다. 한 실시양태에서, 방법은 양쪽 대립유전자 상에 인간 CFTR의 $\Delta F508$ 돌연변이를 보유하는 환자에게 본원에 기재된 화합물 1:트리글리세리드 공-결정을 부여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 낭성 섬유증을 치료하거나 그의 중증도를 경감시키는 방법을 포함한다. 한 실시양태에서, 방법은 대립유전자 상에 인간 CFTR의 G551D 돌연변이를 보유하는 환자에게 본원에 기재된 화합물 1:트리글리세리드 공-결정을 부여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 낭성 섬유증을 치료하거나 그의 중증도를 경감시키는 방법을 포함한다. 한 실시양태에서, 방법은 양쪽 대립유전자 상에 인간 CFTR의 G551D 돌연변이를 보유하는 환자에게 본원에 기재된 화합물 1:트리글리세리드 공-결정을 부여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 낭성 섬유증을 치료하거나 그의 중증도를 경감시키는 방법을 포함한다.
- [0427] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 CFTR 돌연변이에 의해 연루된 상태, 질환, 또는 장애를 치료하거나 그의 중증도를 경감시키는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 CFTR 활성의 결핍에 의해 연루된 상태, 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체, 바람직하게는 표유동물에게 상기 기재된 실시양태 중 임의의 것의 공-결정을 포함하는 조성물을 부여하는 것을 포함하는, CFTR 활성의 결핍에 의해 연루된 상태, 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 공-결정은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 1:트리글리세리드 공-결정이다.
- [0428] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 CFTR을 코딩하는 유전자에서의 돌연변이 또는 환경 요인 (예를 들어, 연기)으로 인한 감소된 CFTR 기능과 연관된 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 이들 질환은 낭성 섬유증, 만성 기관지염, 재발성기관지염, 급성 기관지염, 선천성 양측 정관 결손증 (CBAVD)에 의해 유발된 남성 불임증, 선천성 자궁 및 질 결손증 (CAUV)에 의해 유발된 여성 불임증, 특발성 만성 췌장염 (ICP), 특발성 재발성 췌장염, 특발성 급성 췌장염, 만성 비부비동염, 원발성 경화성 담관염, 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증, 당뇨병, 안구 건조, 변비, 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증 (ABPA), 골 질환 (예를 들어, 골다공증) 및 천식을 포함하며, 상기 환자에게 상기 기재된 실시양태 중 임의의 것의 공-결정을 부여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 공-결정은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 1:트리글리세리드 공-결정이다.
- [0429] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 정상 CFTR 기능과 연관된 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 이들 질환은 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 만성 기관지염, 재발성 기관지염, 급성 기관지염, 비부비동염, 변비, 췌장염 예컨대 만성 췌장염 재발성 췌장염 및 급성 췌장염, 췌장 기능부전, 선천성 양측 정관 결손증 (CBAVD)에 의해 유발된 남성 불임증, 경도 폐 질환, 특발성 췌장염, 간 질환, 유전성 기종, 담석, 위식도 역류 질환, 위장 악성종양, 염증성 장 질환, 변비, 당뇨병, 관절염, 골다공증 및 골감소증을 포함하며, 상기 환자에게 상기 기재된 실시양태 중 임의의 것의 공-결정을 부여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 공-결정은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 1:트리글리세리드 공-결정이다.
- [0430] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 유효량의 상기 기재된 임의의 실시양태의 공-결정을 상기 표유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 정상 CFTR 기능과 연관된 질환 예컨대 유전성 혈색소증, 응고-섬유소용해 결핍, 예컨대 단백질 C 결핍, 제1형 유전성 혈관부종, 지질 프로세싱 결핍, 예컨대 가족성 고콜레스테롤혈증, 제1형 킬로마이크론혈증, 무베타지단백혈증, 리소솜 축적 질환, 예컨대 I-세포 질환/슈도-후를러, 뮤코폴리사카라이드증, 샌드호프/테이-작스, 제II형 크리글러-나자르, 다발내분비병증/고인슐린혈증, 당뇨병, 라론 왜소증, 미엘로퍼옥시다제 결핍, 원발성 부갑상선기능저하증, 흑색종, 제1형 글리카노시스 CDG, 선천성 갑상선기능항진증, 골형성 부전증, 유전성 저섬유소원혈증, ACT 결핍, 요붕증 (DI), 신경하수체 DI, 신원성 DI, 샤르코-마리 치아 증후군, 펠리제우스-메르츠바허병, 신경변성 질환 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 진행성 핵상 마비, 픽병, 여러 폴리글루타민 신경계 장애 예컨대 헌팅톤, 제I형 척수소뇌성 운동실조, 척수 및 연수 근육

위축, 치상핵적핵담창구시상하핵 위축 및 근긴장성 이영양증, 뿐만 아니라 해면상 뇌병증, 예컨대 유전성 크로이츠펠트-야콥병 (프리온 단백질 프로세싱 결함으로 인한), 파브리병, 스트라우슬러-샤잉커 증후군, 고렘 증후군, 클로라이드 채널병증, 선천성 근긴장증 (톰슨 및 베커 형태), 제III형 바터 증후군, 덴트병, 간질, 과도놀람증, 리소솜 축적 질환, 안젤만 증후군, 원발성 섬모 이상운동증 (PCD), 내장전위증이 있는 PCD (또한 카르타게너 증후군으로서 공지됨), 내장전위증이 없는 PCD 및 섬모 무형성 또는 쇼그렌병을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 공-결정은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 1:트리글리세리드 공-결정이다.

[0431] 대안적 실시양태에 따르면, 본 개시내용은 유효량의 본원에 기재된 화합물 1:트리글리세리드 공-결정을 포함하는 조성물을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 낭성 섬유증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0432] 본 개시내용에 따르면 "유효량"의 화합물 1:트리글리세리드 공-결정 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 상기 언급된 바와 같은 질환, 장애 또는 상태 중 1종 이상을 치료하거나 그의 중증도를 경감시키는데 유효한 양이다.

[0433] 본원에 기재된 화합물 1:트리글리세리드 공-결정 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 상기 언급된 바와 같은 질환, 장애 또는 상태 중 1종 이상을 치료하거나 그의 중증도를 경감시키는데 유효한 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다.

[0434] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 1:트리글리세리드 공-결정 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 호흡기 및 비-호흡기 상피의 정단 막에서 잔류 CFTR 활성을 나타내는 환자에서 낭성 섬유증을 치료하거나 그의 중증도를 경감시키는데 유용하다. 상피 표면에서의 잔류 CFTR 활성의 존재는 관련 기술분야에 공지된 방법, 예를 들어, 표준 전기생리학적, 생화학적 또는 조직화학적 기술을 사용하여 용이하게 검출될 수 있다. 이러한 방법은 생체내 또는 생체의 전기생리학적 기술, 땀 또는 타액 Cl⁻ 농도의 측정, 또는 생체의 생화학적 또는 조직화학적 기술을 사용하여 CFTR 활성을 확인하여 세포 표면 밀도를 모니터링한다. 이러한 방법을 사용하여, 잔류 CFTR 활성은 다양한 상이한 돌연변이에 대해 이형접합성 또는 동형접합성인 환자, 예컨대 가장 통상의 돌연변이, ΔF508에 대해 동형접합성 또는 이형접합성인 환자에서 용이하게 검출될 수 있다.

[0435] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 1:트리글리세리드 공-결정 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 약리학적 방법 또는 유전자 요법을 사용하여 유도 또는 증진된 잔류 CFTR 활성을 갖는 환자에서 낭성 섬유증을 치료하거나 그의 중증도를 경감시키는데 유용하다. 이러한 방법을 세포 표면에 존재하는 CFTR의 양을 증가시키고, 그에 의해 환자에서 이전에는 부재하는 CFTR 활성을 유도하거나 또는 환자에서 잔류 CFTR 활성의 존재하는 수준을 증진시킨다.

[0436] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 1:트리글리세리드 공-결정 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 잔류 CFTR 활성을 나타내는 특정한 유전자형, 예를 들어, 부류 III 돌연변이 (손상된 조정 또는 게이팅), 부류 IV 돌연변이 (변경된 전도도), 또는 부류 V 돌연변이 (감소된 합성) 내의 환자에서 낭성 섬유증을 치료하거나 그의 중증도를 경감시키는데 유용하다 (Lee R. Choo-Kang, Pamela L., Zeitlin, Type I, II, III, IV, and V cystic fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Defects and Opportunities of Therapy; Current Opinion in Pulmonary Medicine 6:521 - 529, 2000). 잔류 CFTR 활성을 나타내는 다른 환자 유전자형은 이들 부류 중 1종에 대해 동형접합성인 환자 또는 부류 I 돌연변이, 부류 II 돌연변이 또는 비분류 돌연변이를 포함한 임의의 다른 부류의 돌연변이를 갖는 이형접합성인 환자를 포함한다.

[0437] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 1:트리글리세리드 공-결정, 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 특정한 임상적 표현형, 예를 들어, 상피의 정단 막에서의 잔류 CFTR 활성의 양과 전형적으로 상관관계가 있는 중증도 내지 경도의 임상적 표현형 내의 환자에서 낭성 섬유증을 치료하거나 그의 중증도를 경감시키는데 유용하다. 이러한 표현형은 폐장 기능부전을 나타내는 환자 또는 특발성 폐장염 및 선천성 양측 정관 결손증 또는 경도 폐질환을 진단받은 환자를 포함한다.

[0438] 요구되는 정확한 양은 대상체의 종, 연령 및 전반적 상태, 감염의 중증도, 특정한 작용제, 그의 투여 방식 등에 따라 대상체에 따라 달라질 것이다. 개시내용의 화합물은 바람직하게는 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제제화된다. 본원에 사용된 표현 "투여 단위 형태"는 치료될 환자에게 적절한, 물리적 이산 단위의 작용제를 지칭한다. 그러나, 본 개시내용의 화합물 및 조성물의 총 1일 용법은 타당한 의학적 판단의 범위 내에서 담당 의사에 의해 결정될 것으로 이해될 것이다. 임의의 특정한 환자 또는 유기체에 대한 구체적 유효 용량 수준은 치료될 장애 및 장애의 중증도; 이용된 구체적 화합물의 활성; 이용된 구체적 조성물; 환자의 연령, 체중, 전반적 건강, 성별 및 식이; 투여 시간, 투여 경로 및 이용된 구체적 화합물의 배출 속도; 치료 지속기간; 이용된 구체적 화합물과 조합되어 또는 동시에 사용되는 약물, 및 의학 기술분야에 널리 공지된

유사 인자를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다. 본원에 사용된 용어 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 및 가장 바람직하게는 인간을 의미한다.

- [0439] 본 개시내용의 제약상 허용되는 조성물은 치료될 감염의 중증도에 따라 인간 및 다른 동물에게 경구로, 직장으로, 비경구로, 수조내로, 질내로, 복강내로, 국소로 (분말, 연고, 점적제 또는 패치에 의해), 협측으로, 경구 또는 비강 스프레이 등으로서 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물은 1일에 대상체 체중의 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 및 바람직하게는 약 0.5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 투여량 수준으로 1일 1회 이상 경구로 또는 비경구로 투여되어 목적하는 치료 효과를 얻을 수 있다.
- [0440] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 제약상 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 활성 화합물에 더하여, 액체 투여 형태는 관련 기술분야에 통상적으로 사용된 불활성 희석제 예컨대, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배, 올리브, 캐스터 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 그의 혼합물을 함유할 수 있다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 아주반트 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제 및 피복제를 포함할 수 있다.
- [0441] 주사가능한 제제, 예를 들어, 멸균 주사가능한 수성 또는 유질 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 공지된 관련 기술분야에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한, 예를 들어, 1,3-부탄디올 중의 용액과 같이 비독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능한 용액, 현탁액 또는 에멀전일 수 있다. 특히 이용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 또한, 멸균, 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 이용된다. 이러한 목적을 위해 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 무자극 고정 오일이 이용될 수 있다. 또한, 지방산 예컨대 올레산은 주사제의 제조에 사용된다.
- [0442] 주사가능한 제제는, 예를 들어 박테리아-잔류 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사가능한 매질 중에 용해되거나 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태로 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다.
- [0443] 본 개시내용의 화합물의 효과를 연장하기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 화합물의 흡수를 늦추는 것이 종종 바람직하다. 이는 불량한 수용해도를 갖는 결정질 또는 무정형 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이어서, 화합물의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 따라 달라지고, 또한, 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구로 투여된 화합물 형태의 지연된 흡수는 화합물을 오일 비히클 중에 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다. 주사가능한 데포 형태는 생분해성 중합체 예컨대 폴리락티드-폴리글리콜리드에서 화합물의 마이크로캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 화합물 대 중합체의 비, 및 이용된 특정한 중합체의 성질에 따라, 화합물 방출의 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토 에스테르) 및 폴리(무수물)를 포함한다. 주사가능한 데포 제제는 또한 화합물을 신체 조직과 상용성인 리포솜 또는 마이크로에멀전 중에 포획함으로써 제조된다.
- [0444] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 바람직하게는, 본 개시내용의 화합물을 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌제이며, 이는 주위 온도에서 고체이나 신체 온도에서 액체이며, 따라서 직장 또는 질강에서 용해되며 활성 화합물을 방출한다.
- [0445] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 불활성, 제약상 허용되는 부형제 또는 담체 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, b) 결합제 예컨대, 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아, c) 함습제 예컨대 글리세롤, d) 붕해제 예컨대 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정한 실리카이트 및 탄산나트륨, e) 용해 지연제 예컨대 파라핀, f) 흡수 촉진제 예컨대 4급 암모늄 화합물, g) 습윤제 예컨대, 예를 들어, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술포이트, 및 그의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다.
- [0446] 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형

제를 사용하여 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 이용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 셀 예컨대 장용 코팅, 및 제약 제제화 기술분야에 널리 공지된 다른 코팅과 함께 제조될 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 함유할 수 있고, 또한 장관의 특정 부분에서, 임의로, 지연된 방식으로 단지 활성 성분(들)만을 방출하거나 또는 이를 우선적으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 이용될 수 있다.

[0447] 활성 화합물은 또한 상기 나타낸 바와 같은 1종 이상의 부형제와 함께 마이크로캡슐화 형태일 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 셀 예컨대 장용 코팅, 방출 제어 코팅 및 제약 제제화 기술분야에 널리 공지된 다른 코팅과 함께 제조될 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에서 활성 화합물은 불활성 희석제 예컨대 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합될 수 있다. 이러한 투여 형태는 또한 불활성 희석제 이외의 추가의 물질, 예를 들어, 정제화 윤활제 및 다른 정제화 보조제 예컨대 스테아르산마그네슘 및 미세결정질 셀룰로스를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 완충제를 또한 포함할 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 함유할 수 있고, 또한 장관의 특정 부분에서, 임의로, 지연된 방식으로 단지 활성 성분(들)만을 방출하거나 또는 이를 우선적으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.

[0448] 국소를 위한 투여 형태 또는 본 개시내용의 화합물의 경피 투여는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 성분은 멸균 조건 하에 제약상 허용되는 담체, 및 요구될 수 있는 경우에 임의의 필요한 보존제 또는 완충제와 혼합된다. 안과용 제제, 점안제 및 점안제는 또한 본 개시내용의 범주 내인 것으로서 고려된다. 추가적으로, 본 개시내용은, 신체로의 화합물의 제어된 전달을 제공하는 부가된 이점을 갖는 경피 패치의 사용을 고려한다. 이러한 투여 형태는 화합물을 적절한 매질 중에 용해 또는 분산시킴으로써 제조된다. 흡수 증진제가 또한 사용되어 피부를 통한 화합물의 유동을 증가시킬 수 있다. 속도는 속도 제어 막을 제공하거나 또는 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔 중에 분산시킴으로써 제어될 수 있다.

[0449] 상기 기재된 실시양태 중 임의의 것의 공-결정 (예를 들어, 본원에 기재된 화합물 1:트리글리세리드 공-결정) 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 조합 요법에서 이용될 수 있는 것으로, 즉, 상기 기재된 임의의 실시양태의 공-결정 (예를 들어, 본원에 기재된 화합물 1:트리글리세리드 공-결정) 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 1종 이상의 다른 바람직한 치료 또는 의학적 절차와 공동으로, 그 전에 또는 그 후에 투여될 수 있는 것으로 또한 인지될 것이다. 조합 요법에 이용하기 위한 요법 (치료제 또는 절차)의 특정한 조합은 목적하는 치료제 및/또는 절차의 상용성 및 달성할 목적하는 치료 효과를 고려할 것이다. 이용되는 요법이 동일한 장애에 대한 목적하는 효과를 달성할 수 있거나 (예를 들어, 본 발명의 화합물이 동일한 장애를 치료하는데 사용되는 또 다른 작용제와 공동으로 투여될 수 있음), 또는 이들이 상이한 효과 (예를 들어, 임의의 부작용의 제어)를 달성할 수 있음이 또한 인지될 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, 특정한 질환 또는 상태를 치료 또는 예방하기 위해 통상적으로 투여되는 추가의 치료제는 "치료될 질환 또는 상태에 적절하다"고 공지되어 있다.

[0450] 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 점액용해제, 기관지확장제, 항생제, 항감염제, 항염증제, 본 개시내용의 화합물 이외의 CFTR 조절제, 또는 영양제로부터 선택된다.

[0451] 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 세포 표면에서 CFTR의 존재를 안정화시키는 화합물 예컨대 Rac1 신호전달의 활성화제이며, 그 중 간세포 성장 인자 (HGF)가 한 예이다.

[0452] 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 항생제이다. 본원에 유용한 예시적인 항생제는 토브라마이신, 예컨대 토브라마이신 흡입용 분말 (TIP), 아지트로마이신, 케이스톤, 아스트레오남, 예컨대 아스트레오남의 에어로졸화 형태, 아미카신, 예컨대 그의 리포솜 제제, 시프로플록사신, 예컨대 흡입에 의한 투여에 적합한 그의 제제, 레보플락사신, 예컨대 그의 에어로졸화 제제, 및 2종의 항생제, 예를 들어, 포스포마이신 및 토브라마이신의 조합을 포함한다.

[0453] 또 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 점액용해제이다. 본원에 유용한 예시적인 점액용해제는 풀모자임 (Pulmozyme)®을 포함한다.

[0454] 또 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 기관지확장제이다. 예시적인 기관지확장제는 알부테롤, 메타프로테롤 술페이트, 피르부테롤 아세테이트, 살메테롤 또는 테트라볼린 술페이트를 포함한다.

- [0455] 또 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 폐 기도 표면 액체를 회복시키는데 효과적이다. 이러한 작용제는 세포 내 및 세포외에서의 염의 이동을 개선시켜, 폐 기도 내의 점막이 더 수화되도록 하며, 따라서 보다 용이하게 투명하게 한다. 예시적인 이러한 작용제는 고장성 염수, 데누포솔 테트라소듐 ([[(3S,5R)-5-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1-일)-3-히드록시옥솔란-2-일]메톡시-히드록시포스포틸]옥시-히드록시포스포틸]히드로젠 포스페이트), 또는 브론키톨 (만니톨의 흡입용 제제)을 포함한다.
- [0456] 또 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 항염증제, 즉, 폐에서 염증을 감소시킬 수 있는 작용제이다. 본원에 유용한 예시적인 이러한 작용제는 이부프로펜, 도코사헥산산 (DHA), 실테나필, 흡입용 글루타티온, 피오글리타존, 히드록시클로로퀸 또는 시마바스타틴을 포함한다.
- [0457] 또 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 화합물 1의 공-결정 이외의 CFTR 활성을 증진 또는 유도하는 화합물이다. 예시적인 이러한 작용제는 아탈루렌 ("PTC124®"; 3-[5-(2-플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]벤조산), 시나폴티드, 란코부티드, 데켈레스타트 (인간 재조합체 호중구 엘라스타제 억제제) 및 코비프로스톤 (7-((2R,4aR,5R,7aR)-2-((3S)-1,1-디플루오로-3-메틸펜틸)-2-히드록시-6-옥소옥타히드로시클로펜타[b]피란-5-일)헵탄산)을 포함한다.
- [0458] 또 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 영양제이다. 예시적인 영양제는 판크레아제(Pancrease)®, 판크레아카르브(Pancreacarb)®, 울트라제(Ultrase)® 또는 크레온(Creon)®, 리프로토마제(Liprotomase)® (이전에 트리지텍(Trizyte)®), 아쿠아텍스(Aquadeks)® 또는 글루타티온 흡입을 포함한다. 한 실시양태에서, 추가의 영양제는 판크레리파제이다.
- [0459] 또 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 겐타미신, 쿠르쿠민, 시클로포스파미드, 4-페닐부티레이트, 미글루스타트, 펠로디핀, 니모디핀, 필록신 B, 게니에스테인, 아피게닌, cAMP/cGMP 증진제 또는 유도제 예컨대 몰리프람, 실테나필, 밀리논, 타달라필, 암리논, 이소프로테레놀, 알부테롤 및 알메테롤, 데옥시스페르구알린, HSP 90 억제제, HSP 70 억제제, 프로테오솜 억제제 예컨대 에폭소미신, 락타시스틴 등으로부터 선택된 화합물이다.
- [0460] 또 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 직접적으로 채널을 차단함으로써 또는 간접적으로 상피 나트륨 채널 차단제 (ENaC) 활성의 증가로 이어지는 프로테아제 (예를 들어, 프로테아제, 채널-활성화 프로테아제)의 조절에 의해 ENaC의 활성을 감소시킨다. 예시적인 이러한 작용제는 카모스타트 (트립신-유사 프로테아제 억제제), QAU145, 552-02, GS-9411, INO-4995, 아에로리틱 및 아밀로리드를 포함한다. 상피 나트륨 채널 차단제 (ENaC)의 활성을 감소시키는 추가의 치료제는, 예를 들어 PCT 공개 번호 W02009/074575에서 찾아볼 수 있으며, 그 전체 내용은 그 전문이 본원에 포함된다.
- [0461] 본원에 기재된 다른 질환 중에서, CFTR 조정제, 예컨대 본원에 기재된 화합물 1:트리글리세리드 공-결정, 및 ENaC의 활성을 감소시키는 작용제의 조합은 리들 증후군, 낭성 섬유증, 원발성 섬모 이상운동증, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐 질환, 천식, 호흡기도 감염, 폐 암종, 구강건조증 및 건성 각결막염, 호흡기도 감염 (급성 및 만성; 바이러스 및 박테리아) 및 폐 암종을 치료하는데 사용된다.
- [0462] CFTR 조정제, 예컨대 본원에 기재된 화합물 1:트리글리세리드 공-결정, 및 ENaC의 활성을 감소시키는 작용제의 조합은 또한 상피 나트륨 채널의 차단에 의해 매개되는 질환을 치료하는데 유용하며, 또한 아마도 그의 표면 상의 보호성 표면 액체의 비정상적 생리상태를 수반한, 상피를 가로지르는 비정상적 유체 조절과 연관된 호흡기 질환 이외의 질환, 예를 들어, 구강건조증 (구강 건조) 또는 건성 각결막염 (안구 건조)을 포함한다. 게다가, 신장에서의 상피 나트륨 채널의 차단은 이뇨를 촉진시키는데 사용되고, 그에 의해 혈압강하 효과를 유도할 수 있다.
- [0463] 만성 폐쇄성 폐 질환은 만성 기관지염 또는 그와 연관된 호흡곤란, 기종, 뿐만 아니라 다른 약물 요법, 특히 다른 흡입용 약물 요법의 결과로 발생하는 기도 과민성의 악화를 포함한다. 일부 실시양태에서, CFTR 조정제, 예컨대 본원에 기재된 화합물 1:트리글리세리드 공-결정 및 ENaC의 활성을 감소시키는 작용제의 조합은 어떤 유형 또는 발생이든지의 기관지염 예컨대, 예를 들어, 급성, 아라키드성, 카타르성, 크루프성, 만성 또는 결핵성 기관지염의 치료에 유용하다.
- [0464] 또 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 본원에 기재된 화합물 1:트리글리세리드 공-결정 이외의 CFTR 조정제, 즉, CFTR 활성을 조정하는 효과를 갖는 작용제이다. 예시적인 이러한 작용제는 아탈루렌 ("PTC124®"; 3-[5-(2-플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]벤조산), 시나폴티드, 란코부티드, 데켈레스타트 (인간 재조합 호중구 엘라스타제 억제제), 코비프로스톤 (7-((2R,4aR,5R,7aR)-2-((3S)-1,1-디플루오로-3-메틸펜틸)-2-히드록시-

6-옥소옥타히드로시클로펜타[b]피란-5-일)헵탄산), (3-(6-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)시클로프로판카르복스아미도)-3-메틸피리딘-2-일)벤조산, 또는 (R)-1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-(1-(2,3-디히드록시프로필)-6-플루오로-2-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)-1H-인돌-5-일)시클로프로판카르복스아미드를 포함한다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 (3-(6-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)시클로프로판카르복스아미도)-3-메틸피리딘-2-일)벤조산 또는 (R)-1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-(1-(2,3-디히드록시프로필)-6-플루오로-2-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)-1H-인돌-5-일)시클로프로판카르복스아미드이다. 또 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 (3-(6-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)시클로프로판카르복스아미도)-3-메틸피리딘-2-일)벤조산이다. 또 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 (R)-1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-(1-(2,3-디히드록시프로필)-6-플루오로-2-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)-1H-인돌-5-일)시클로프로판카르복스아미드이다.

[0465] 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 본 개시내용의 화합물 이외의 CFTR 조정제이다.

[0466] 본 개시내용의 조성물에 존재하는 추가의 치료제의 양은 치료제를 유일한 활성제로서 포함하는 조성물에 통상적으로 투여되는 양 이하일 것이다. 바람직하게는 본원에 개시된 조성물 중 추가의 치료제의 양은 작용제를 유일한 치료 활성제로서 포함하는 조성물에 통상적으로 존재하는 양의 약 50% 내지 100% 범위일 것이다.

[0467] 상기 기재된 임의의 실시양태의 공-결정 (예를 들어, 본원에 기재된 화합물 1:트리글리세리드 공-결정) 또는 그의 제약상 허용되는 조성물은 또한 이식가능한 의료 장치, 예컨대 인공삼입물, 인공 판막, 혈관 이식편, 스텐트 및 카테터를 코팅하기 위해 조성물에 혼입될 수 있다. 따라서, 본 개시내용은, 또 다른 측면에서, 일반적으로 상기 기재된 바와 같고 본원의 부류 및 하위부류에 기재된 바와 같은 본 개시내용의 화합물 및 상기 이식가능한 장치를 코팅하기에 적합한 담체를 포함하는, 이식가능한 장치를 코팅하기 위한 조성물을 포함한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 일반적으로 상기 기재된 바와 같고 본원의 부류 및 하위부류에 기재된 바와 같은 본 개시내용의 화합물 및 상기 이식가능한 장치를 코팅하기에 적합한 담체를 포함하는 조성물로 코팅된 이식가능한 장치를 포함한다. 적합한 코팅 및 코팅된 이식가능한 장치의 일반적인 제조는 미국 특허 6,099,562; 5,886,026; 및 5,304,121에 기재되어 있다. 코팅은 전형적으로 생체적합성 중합체 물질 예컨대 히드로겔 중합체, 폴리메틸디실록산, 폴리카프로락톤, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리락트산, 에틸렌 비닐 아세테이트, 및 그의 혼합물이다. 코팅은 임의로 플루오로실리온, 폴리사카라이드, 폴리에틸렌 글리콜, 인지질 또는 그의 조합의 적합한 탑코트에 의해 추가로 피복되어 조성물에 제어 방출 특징을 부여할 수 있다.

[0468] 한 실시양태에서, 본 개시내용 본 개시내용의 정제 및 개별 치료제 또는 제약 조성물을 포함하는 키트를 특색으로 한다. 한 실시양태에서, 추가의 치료제는 CFTR 교정제이다. 또 다른 실시양태에서, 치료제는 (3-(6-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)시클로프로판카르복스아미도)-3-메틸피리딘-2-일)벤조산 또는 (R)-1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-(1-(2,3-디히드록시프로필)-6-플루오로-2-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)-1H-인돌-5-일)시클로프로판카르복스아미드이다. 또 다른 실시양태에서, 치료제는 (3-(6-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)시클로프로판카르복스아미도)-3-메틸피리딘-2-일)벤조산이다. 또 다른 실시양태에서, 치료제는 (R)-1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N-(1-(2,3-디히드록시프로필)-6-플루오로-2-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)-1H-인돌-5-일)시클로프로판카르복스아미드이다. 또 다른 실시양태에서, 정제 및 치료제는 개별 용기에 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 키트는 본 개시내용의 화합물 또는 제약 조성물 및 1종 이상의 추가의 치료제가 개별 용기에 있는 것인 키트에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 개별 용기는 병이다. 또 다른 실시양태에서, 개별 용기는 바이알이다. 또 다른 실시양태에서, 개별 용기는 블리스터 팩이다. 또 다른 실시양태에서, 용기는 병, 바이알 또는 블리스터 팩 또는 그의 조합이다.

[0469] 개시내용의 또 다른 측면은 생물학적 샘플 또는 환자에서 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내) CFTR 활성을 조정하는 것에 관한 것이며, 상기 방법은 상기 기재된 임의의 실시양태의 공-결정 (예를 들어, 본원에 기재된 화합물 1:트리글리세리드 공-결정) 또는 그의 제약상 허용되는 조성물을 상기 환자에게 투여하는 것 또는 그를 상기 생물학적 샘플과 접촉시키는 것을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "생물학적 샘플"은, 제한 없이, 세포 배양물 또는 그의 추출물; 포유동물로부터 수득된 생검 재료 또는 그의 추출물; 및 혈액, 타액, 소변, 분변, 정액, 눈물 또는 다른 체액, 또는 그의 추출물을 포함한다.

[0470] 생물학적 샘플에서의 CFTR의 조정은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있는 다양한 목적에 유용하다. 이러한 목적의 예는 생물학적 및 병리학적인 현상에서의 CFTR의 연구; 및 CFTR의 신규 조정제의 비교평가를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0471] 또 다른 실시양태에서, 시험관내 또는 생체내 음이온 채널의 활성을 조정하는 방법은 상기 채널을 본원에 기재

된 화합물 1:트리글리세리드 공-결정 또는 그의 제약상 허용되는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하여 제공된다. 일부 실시양태에서, 음이온 채널은 클로라이드 채널 또는 비카르보네이트 채널이다. 다른 실시양태에서, 음이온 채널은 클로라이드 채널이다.

- [0472] 대안적 실시양태에 따르면, 본 개시내용은 세포를 상기 기재된 실시양태 중 임의의 것의 공-결정 (예를 들어, 본원에 기재된 화합물 1:트리글리세리드 공-결정) 또는 그의 제약상 허용되는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 상기 세포의 막에서 기능적 CFTR의 수를 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0473] 또 다른 실시양태에 따르면, CFTR의 활성은 막횡단 전압 전위의 측정에 의해 측정된다. 생물학적 샘플에서 막을 가로질러 전압 전위를 측정하는 수단은 관련 기술분야에서의 임의의 공지된 방법, 예컨대 광학 막 전위 검정 또는 다른 전기생리학적 방법을 이용할 수 있다.
- [0474] 광학 막 전위 검정은 형광 변화를 측정하기 위한 기기 예컨대 전압/이온 프로브 판독기 (VIPR) (문헌 [Gonzalez, J. E., K. Oades, et al. (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" Drug Discov Today 4(9): 431-439] 참조)와 조합된, 곤잘레즈(Gonzalez) 및 치엔 (Tsien)에 의해 기재된 전압-감수성 FRET 센서 (문헌 [Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells." Biophys J 69(4): 1272-80, 및 Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1997); "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" Chem Biol 4(4): 269-77] 참조)를 이용한다.
- [0475] 이들 전압 감수성 검정은 막-가용성의 전압-감수성 염료인 DiSBAC2(3) 및 형광 인지질인 CC2-DMPE (형질 막의 외부 리플렛에 부착되어 FRET 공여자로서 작용함) 사이에서의 형광 공명 에너지 전달 (FRET)의 변화를 기반으로 한다. 막 전위 (Vm)에서의 변화는 음으로 하전된 DiSBAC2(3)이 형질 막을 가로질러 재분배되도록 하고, 따라서 CC2-DMPE로부터의 에너지 전달량이 변화한다. 형광 방출에서의 변화는, 96- 또는 384-웰 마이크로타이터 플레이트에서 세포-기재 스크리닝을 수행하도록 설계된 통합된 액체 핸들러 및 형광 검출기인 VIPRTM II를 사용하여 모니터링될 수 있다.
- [0476] 또 다른 측면에서 본 개시내용은 (i) 상기 기재된 실시양태의 공-결정의 임의의 것 (예를 들어, 본원에 기재된 화합물 1:트리글리세리드 공-결정)을 포함하는 조성물; 및 (ii) a) 조성물을 생물학적 샘플과 접촉시키는 것 및 b) 상기 CFTR 또는 그의 단편의 활성을 측정하는 것에 대한 지침서를 포함하는, 시험관내 또는 생체내 생물학적 활성에서 CFTR 또는 그의 단편의 활성을 측정하는데 사용하기 위한 키트를 제공한다. 한 실시양태에서, 키트는 추가로 a) 추가의 조성물을 생물학적 샘플과 접촉시키는 것; b) 상기 추가의 화합물의 존재 하에 상기 CFTR 또는 그의 단편의 활성을 측정하는 것, 및 c) 추가의 화합물의 존재 하에서의 CFTR의 활성을 상기 기재된 임의의 실시양태의 공-결정 (예를 들어, 본원에 기재된 화합물 1:트리글리세리드 공-결정)의 존재 하에서의 CFTR의 밀도와 비교하는 것에 대한 지침서를 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 CFTR의 밀도를 측정하는데 사용된다.
- [0477] 또 다른 측면에서, 개시내용은
- [0478] (i) 상기 기재된 임의의 실시양태의 공-결정 (예를 들어, 화합물 1:트리글리세리드 공-결정)을 포함하는 조성물;
- [0479] (ii) (a) 조성물을 생물학적 샘플과 접촉시키는 것;
- [0480] (b) 상기 CFTR 또는 그의 단편의 활성을 측정하는 것
- [0481] 에 대한 지침서
- [0482] 를 포함하는, 시험관내 또는 생체내 생물학적 샘플에서 CFTR 또는 그의 단편의 활성을 측정하는데 사용하기 위한 키트를 제공한다.
- [0483] 한 실시양태에서, 키트는 추가로
- [0484] i. 추가의 조성물을 생물학적 샘플과 접촉시키는 것;
- [0485] ii. 상기 추가의 화합물의 존재 하에 상기 CFTR 또는 그의 단편의 활성을 측정하는 것; 및
- [0486] iii. 추가의 화합물의 존재 하에서의 CFTR 또는 그의 단편의 활성을 상기 기재된 임의의 실시양태의 공-결정 (예를 들어, 화합물 1:트리글리세리드 공-결정)의 존재 하에서의 CFTR 또는 그의 단편의 밀도와 비교하는 것
- [0487] 에 대한 지침서를 포함한다.

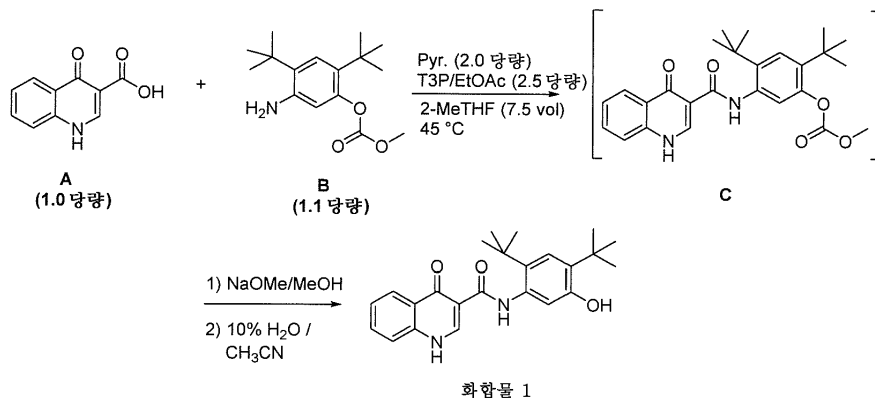
[0488] 또 다른 실시양태에서, 상기 CFTR 또는 그의 단편의 활성을 비교하는 단계는 상기 CFTR 또는 그의 단편의 밀도의 측정을 제공한다.

[0489] 본원에 기재된 개시내용이 보다 완전히 이해될 수 있도록 하기 위해, 하기 실시예가 제시된다. 이들 실시예는 단지 예시적 목적을 위한 것이며, 이 개시내용을 임의의 방식으로 제한하는 것으로서 해석되지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0490] 실시예

[0491] 화합물 1의 초기 제조

[0492] 화합물 1은 WO 2010/18162, US 2010/0267768 및 US 8,476,442에 기재된 바와 같이 제조하였으며, 이는 본원에 참조로서 포함된다. 제조는 또한 하기 기재된다.



[0493]

[0494] 화합물 A (1.0 당량) 및 화합물 B (1.1 당량)를 반응기에 채웠다. 2-MeTHF (4.0 vol., 화합물 A에 대해)를 첨가하고, 이어서 EtOAc 중 T3P® 50% 용액 (2.5 당량)을 첨가하였다. T3P 충전 용기를 2-MeTHF (3.5 vol.)로 세척하였다. 이어서, 피리딘 (2.0 당량)을 채웠다. 생성된 현탁액을 45.0 내지 50.0℃로 가열하고, 이 온도에서 15시간 동안 유지하였다. 샘플을 취하고, HPLC에 의해 완결에 대해 체크하였다. 완결 시, 생성된 혼합물을 20.0℃ +/- 5.0℃로 냉각시켰다. 2-MeTHF를 채워 (12.5 vol.) 혼합물을 희석하였다. 반응 혼합물을 물 (10.0 vol.)로 3회 세척하였다. 2-MeTHF를 채워 반응물의 총 부피가 40.0 vol. (~16.5 vol. 채움)이 되도록 하였다. 칼 피셔(Karl Fisher) 방법을 사용하여 공정중 제어 시험이 1.0% w/w 이하의 물 함량을 나타낼 때까지 잔류 물을 35.0℃ +/- 5℃에서의 연속 증류에 의해 40 vol.에서 30 vol로 2-MeTHF와 함께 제거하였다. 용액을 20.0℃ +/- 5.0℃로 냉각시켰다. 이 용액에 NaOMe/MeOH (1.7 당량)를 채워 카르보네이트의 가수분해를 수행하였다. 반응을 1.0시간 이상 교반하고, HPLC에 의한 완결에 대해 체크하였다. 완결 시, 반응을 1 N HCl / H₂O (10.0 vol.)로 퀀칭하고, 0.1 N HCl (10.0 vol.)로 세척하였다. 유기 용액을 얼마 여과하여 임의의 미립자를 제거하고, 제2 플라스크에 두었다. 여과된 용액을 25.0℃ +/- 5.0℃에서 감압 하에 20 vol로 농축시켰다. CH₃CN을 40 vol.에 첨가하고, 용액을 25.0℃ +/- 5.0℃에서 20 vol로 농축시켰다. 총 CH₃CN의 3회 첨가 및 20 vol로의 4회 농축을 위해 CH₃CN의 첨가 및 농축을 2회 더 반복하였다. 20 vol.로의 최종 농축 후, CH₃CN 16.0 vol.에 H₂O 4.0 vol.을 채워 화합물 A에 대해 10% H₂O/CH₃CN 40 vol.의 최종 농도를 만들었다. 이러한 슬러리를 5시간 동안 환류하였다. 슬러리를 20.0℃ +/- 5℃로 냉각시키고, 여과하였다. 케이크를 CH₃CN (5 vol.)으로 2회 세척하였다. 일정한 중량이 달성될 때까지 생성된 고체를 진공 오븐에서 50.0℃ +/- 5.0℃에서 건조시켰다.

[0495] 순수 무정형 화합물 1의 제조

[0496] 하기 용액은 상기 제조된 바와 같은 화합물 1을 표 A에 따라 90% MEK/10% 물로 교반함으로써 제조하였다.

[0497] 표 A

(MEK/물 = 90/10)	중량 (g)
MEK	360.00
물	40.00
화합물 1 (상기 제조된 바와 같음)	35.00
총 용액 중량	400.00
고형물 로딩	35.00

[0498]

[0499]

제습기 B-296 및 불활성 루프 B-295를 갖는 부치 미니 스프레이(Buchi Mini Spray) 건조기 B-290 상에서 표 B에 사용된 파라미터를 사용하여 분무 건조를 수행하였다. 시스템을 분무될 용매로 포화시키고, 유입구 및 유출구 온도를 분무 건조 전에 평형화되도록 하였다. 수집 용기로부터의 분말 및 사이클론을 얇은 접시에서 합하고, 진공 오븐에서 7일 동안 경미하게 질소 퍼징하면서 건조시켰다. 이어서, MEK 농도가 1H NMR에 의해 <1.0% w/w로 감소할 때까지 (50시간) 무정형 물질을 75 내지 80℃에서 및 대략 0.1 mmHg의 압력에서 진공 오븐에서 건조시켰다. N₂ 50℃ 하에 냉각시킨 후 물질을 진공으로부터 제거하였다.

[0500]

표 B: 분무 건조 파라미터

유입구 온도	110 °C
유출구 온도	50-60 °C
질소 압력	120 psi
흡인기	100 %
펌프 속도	45 %
노즐	1mm
아토마이저	35 mm
필터 압력	-50 내지 -70 mbar
응축기 온도	-5 °C
실행 시간	40 분

[0501]

[0502]

화합물 1의 공-결정의 제조

[0503]

방법 1: 모든 순수한 화합물 1 공-결정은 부피 고형물 로드에 대한 중량 5%-10%에서의 순수 트리글리세리드 중 순수 무정형 화합물 1을 HEL 폴리블록 합성기에서 40℃에서 또는 트리글리세리드 용점의 5℃ -10℃ 초과에서 적어도 18시간 동안 슬러리화 또는 교반함으로써 제조하였다. 전환의 완결은 편광 현미경검사를 사용한 현탁된 입자의 복굴절에 의해 결정하였다. 조 공-결정을 밀리포어(Millipore) 2ml 원심 장치를 사용하는 원심 여과에 의해 단리시켰다.

[0504]

일부 경우에 모액을 추가의 화합물 1 공-결정의 제조에 대해 수집하여 트리글리세리드에 관한 수율을 증가시켰다. 이는 모액 중 5%-10% 부피에 대한 중량 비에서의 순수 무정형 화합물 1을 적어도 18시간 동안 슬러리화 또는 교반함으로써 달성하였다. 모액을 추가의 전환에 대해 2회 이하 사용하였다. 후속 전환의 조 공-결정을 2ml 원심분리 장치에서 합하고, 중량에 대한 부피 비 1.5 내지 2에서의 헵탄을 첨가하였다. 혼합물의 간단한 불택성 후, 헵탄을 원심 여과에 의해 여과하고, 고형물을 수집하였다. 과량의 헵탄을 진공에서 40 내지 45℃에서 적어도 18시간 동안 건조시킴으로써 제거하였다. 헵탄 함량은 1H 용액 상태 NMR에 의해 주기적으로 체크하고, 헵탄이 허용되는 수준일 때까지, 예를 들어, 관찰된 트리글리세리드 및 헵탄 CH₃ 공명의 중첩에서의 어떠한 감소도 더 이상 없을 때까지 건조를 계속하였다.

[0505] 방법 2: 대략 50 mg 순수 무정형 화합물 1을 대략 1 g 트리글리세리드에 첨가하고, 80℃로 가열하고, 이 온도에서 적어도 1시간 동안 유지하였다. 이어서, 용액을 트리글리세리드의 융점 초과 온도에서 냉각시켜 화합물 1 공-결정을 결정화하였다. 결정 품질 및 크기를 개선시키기 위해 시스템을 80℃로 다시 가열하고, 냉각시켰다. 분석에 대한 적합한 크기의 결정이 얻어질 때까지 온도 사이클링을 반복하였다. 모든 화합물 1 공-결정을 트리글리세리드의 융점 초과 온도에서의 원심 여과에 의해 분리시켰다.

[0506] 화합물 1 공-결정의 특징화

[0507] 사용된 특징화 기술:

[0508] X선 분말 회절 (XPRD) 분석: XRPD 패턴은 패널리티컬 엠피리언(Pananalytical Empyrean) II 또는 브루커 D8 어드밴스(Bruker D8 Advance) 회절계를 사용하여 반사 모드에서 실온에서 얻었다. 분말 샘플을 패널리티컬 스테인레스 스틸 샘플 홀더 또는 브루커 얇은 공동 샘플 홀더에 두고, 각각 15 rpm에서 회전시켰다. 기기 파라미터는 하기 표에 열거된다.

XRD 시스템	브루커 어드밴스 D8	패널리티컬 엠피리언
발생기 전압, kV	40	45
발생기 전류, mA	40	40
입사 빔 발산 슬릿	12 mm 에서 가변	14 mm 에서 프로그램가능
스캔 출발 (°2θ)	3	2.9989
스캔 종료 (°2θ)	40	40
스텝 크기 (°2θ)	0.0144531	0.0131303
검출기 채널의 공칭 수	디폴트	255
검출기	반텍-1	픽셀 1D
스캔 유형	잠금 커플링됨	잠금 커플링됨
스텝 수	2560	2818
스텝당 시간 (초)	0.25	49.725
입사 산란 방지 슬릿 (°)	0.5	2
회전 속도 (rpm)	15	7.5
필터	니켈	니켈
빔 나이프	예	예
입사 솔라 슬릿 (RAD)	N/A	0.04
입사 마스크 (mm)	N/A	10
회절 산란 방지 슬릿	디폴트	자동 @ 14 mm
회절 솔라 슬릿 (RAD)	N/A	0.04
스캔 속도 (°/초)	디폴트	0.067335

[0509]

[0510] ¹³C 고체 상태 핵 자기 공명 분광분석법 (¹³C ssNMR): 브루커-바이오스핀(Bruker-Biospin) 4mm HFX 프로브가 장착된 브루커-바이오스핀 400 MHz 광구 아반스 III 분광계를 모든 ¹³C ssNMR 실험에 대해 사용하였다. 샘플을 4mm ZrO2 로터로 패키징하고, 12.5 kHz의 회전 속도를 갖는 매직 각 스피닝 (MAS) 조건 하에 회전시켰다. 탄소 CPMAS 실험의 CP 접촉 시간을 2 ms로 설정하였다. 선형 램프 (50%에서 100%)를 갖는 CP 양성자 펄스를 이용하였다. 하트만-한(Hartmann-Hahn) 매치를 외부 참조 샘플 (글리신) 상에서 최적화하였다. TPPM15 디커플링 순서를 대략 100 kHz의 자장 강도와 함께 사용하였다. 휴지 지연은 모든 ¹³C CPMAS 실험에서 5s로 설정하였다. 1H T1 값은 포화 회복 순서를 사용하여 측정하였다. 모든 스펙트럼은 29.5 ppm에서의 아다만틴의 업필드 공명에 대해 외적으로 참조하였다. 샘플의 온도는 275 K로 제어되었다.

[0511] 열중량측정 분석 (TGA): 열 중량측정 분석 (TGA)은 TA 인스트루먼트(TA Instruments) 모델 Q5000 V3.8 열중량 측정 분석기 상에서 수행하였다. 고체 샘플 대략 5-15 mg을 백금 샘플 팬에 두고, 60 mL/분 샘플 및 40mL/분 평형 질소 스트림 중에 10℃/분에서 주위 온도로부터 350℃로 가열하였다. 모든 온도기록도를 TA 인스트루먼트 유니버설 어널리시스(TA Instruments Universal Analysis) 2000 소프트웨어 V4.4A를 사용하여 분석하였다.

[0512] 시차 주사 열량측정 (DSC): DSC 트레이스는 유니버설 어널리시스 2000 소프트웨어가 장착된 TA 인스트루먼트

DSC Q2000을 사용하여 얻었다. 화합물 1 공-결정 0.5 - 2 mg의 양을 알루미늄 팬에서 칭량하고, 핀홀 뚜껑으로 밀봉하였다. 샘플을 주위 온도에서 350℃ 또는 300℃로 10℃/분에서 가열하였다.

[0513] ^1H 용액 핵 자기 공명 분광분석법 (^1H NMR): 브루커-바이오스핀 5mm 광대역 프로브가 장착된 브루커 광구 400MHz 아반스III 나노베이 분광계를 모든 실험에 대해 사용하였다. 화합물 1 공-결정 샘플 대략 0.5 - 2mg을 5mm NMR 튜브에서 0.65ml 아세톤- d_6 (화합물 1:글리세릴트리올레이트 및 화합물 1:글리세릴트리놀레이트에 대해) 또는 DMSO- d_6 (화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트에 대해)에서 용해시켰다. 60초의 휴지 지연은 화합물 1 및 트리글리세리드 상의 상이한 양성자 위치 사이의 1H의 시차 휴지를 최소화하기 위해 선택하였다. 모든 스펙트럼은 0.0 ppm에서 테트라메틸실란 내부 표준을 사용하여 참조하였다.

[0514] 모든 ^1H NMR 용액 상태 스펙트럼은 화합물 1 및 각각의 트리글리세리드 공-형성체 둘 다의 존재 하에 일치하고, 화학적으로 순수한 공-결정과 일치한다. 유의한 이동은 순수한 성분의 스펙트럼과 개별적으로 비교 시 용해된 화합물 1 및 트리글리세리드 둘 다에 대한 공-결정의 스펙트럼에서 부재한다. 이는 용액 중 공-결정 성분의 분리에 대한 증거를 제공하며, 고체에서의 화합물 1 및 트리글리세리드 회합의 약한 회합을 확인한다. ^1H NMR 스펙트럼에서 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트 내의 양성자에 대한 적분 강도의 비는 공-결정에서 3:1 (화합물 1:트리글리세리드)의 화학량론을 나타내는 한편, 화합물 1:글리세릴트리올레이트의 적분 강도 및 화합물 1:글리세릴트리놀레이트 적분 강도는 각각의 공-결정에서 6:1 (화합물 1:트리글리세리드) 화학량론을 나타낸다. 용액 상태 ^1H NMR에 의해 결정된 화학량론은 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트 공-결정에 대한 열중량측정 분석에 의해 결정된 화학량론과 일치한다.

[0515] ^1H NMR 결과는 공-결정의 고성능 액체 크로마토그래피 분석과 일치한다. 검정 값은 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트, 화합물 1:글리세릴트리올레이트 및 화합물 1:트리놀레이트 공-결정에 대해 72.1% (w:w), 72.4% (w:w) 및 68.6% (w:w) 화합물 1인 것으로 결정되었다. 불순물은 UV 검출을 사용하여 총 0.5% 미만인 것으로 밝혀졌다.

[0516] 질량 분광측정법 분석: 질량 분광측정법 분석은 각각 하기 복합체에 대해 개략된 바와 같이 수행하였다.

[0517] 단결정 X선 결정학: 단결정은 80℃로 설정된 오븐에서 1000 mg 트리글리세리드 중에 무정형 화합물 1 56 mg을 용해시킴으로써 제조하였다. 결정화 시, 소량의 결정은 단결정 X선 분석을 위해 제거하였다. 회절 데이터는 100K 온도에서의 파장 0.70158Å을 갖는 ESFR 싱크로트론 공급원에서 얻었다 (참조 번호 필 패티슨(Phil Pattison) 130813). 구조는 SHELX 프로그램을 사용하여 해결하고 정밀화하였다 (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122).

[0518] 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트의 특징화

[0519] 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트에 대한 XRPD:

[0520] 도 3에서 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트의 예시적인 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴은 패널리티컬 앰피리언 II 회절계를 사용하여 얻었다. XRPD 패턴에서 관찰된 바와 같은 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트에 대한 XRPD 대표적인 피크는 하기 표 C에 제공된다. 하기 열거된 모든 피크는 최대 피크 강도의 5%보다 더 크다.

[0521] 표 C

피크 #	도 단위의 각 2θ (±0.2°)
1	3.5
2	6.0
3	6.9
4	9.1
5	10.9
6	12.0
7	12.5
8	13.2
9	13.7
10	15.0
11	16.2
12	16.9
13	18.0
14	19.3
15	20.2
16	21.7
17	22.5
18	23.8
19	25.8
20	27.0
21	27.6
22	28.3
23	30.0
24	31.0
25	32.6

[0522]

[0523] 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트에 대한 ^{13}C ssNMR:

[0524] 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트의 예시적인 ^{13}C 고체 상태 핵 자기 공명 분광분석법 (^{13}C ssNMR) 스펙트럼은 도 4에 제시된다. 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트에 대한 ^{13}C ssNMR 피크의 일부의 열거는 하기 표 D에 제공된다.

[0525] 표 D

피크 #	^{13}C 화학적 이동 (± 0.1 ppm)
1	178.6
2	172.9
3	171.6
4	169.9
5	165.1
6	155.0
7	143.2
8	139.4
9	137.3
10	134.6
11	133.0
12	126.0
13	119.4
14	117.7
15	112.1
16	67.3
17	64.0
18	62.0
19	59.6
20	54.2
21	35.8
22	34.8
23	31.7
24	30.5
25	23.5
26	14.6

[0526]

[0527] 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트에 대한 TGA:

[0528] 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트의 예시적인 열 중량측정 분석 (TGA) 트레이스는 도 5에 제시된다. 글리세릴트리옥타노에이트의 증발에 상응하는 28.3%의 중량 손실은 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트에 대해 150℃ 내지 300℃에서 관찰되었다. 물질 내 중량 손실을 기반으로 계산된 화합물 1 대 글리세릴트리옥타노에이트 물비는 1:3.1이다.

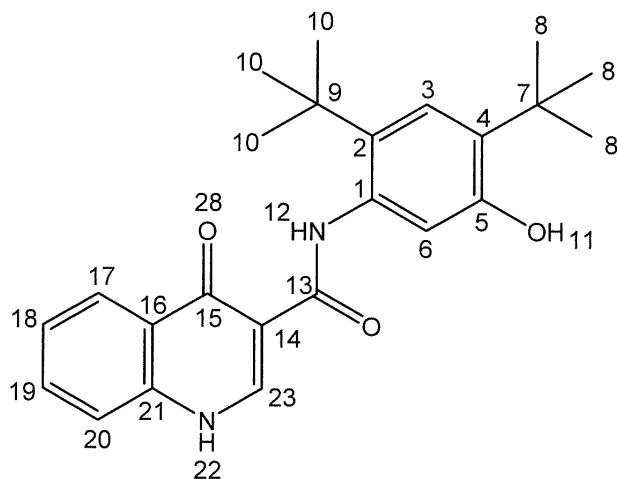
[0529] 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트에 대한 DSC:

[0530] 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트의 예시적인 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도는 도 6에 제시된다. 온도기록도는 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트의 용융에 상응하는 186.7℃에서의 흡열을 가졌다. 온도기록도 측정에서의 오차는 $\pm 0.2^\circ\text{C}$ 이다. 이러한 흡열에 이어서 화합물 1의 순수 형태에 대한 재결정화에 상응하는 발열이 후속되며, 이어서 후속 흡열 이벤트에서 용융된다.

[0531] 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트에 대한 ^1H NMR:

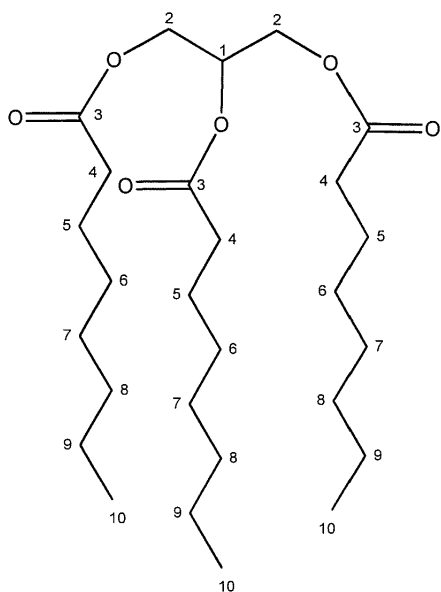
[0532] DMSO-d₆에서 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트의 예시적인 ^1H 핵 자기 공명 (^1H NMR) 스펙트럼은 도 7에 제시된다.

[0533] 표 E 및 표 F는 각각 ^1H NMR 데이터를 요약하고, 화합물 1 및 글리세릴트리옥타노에이트 수소를 할당한다. 화합물 1 내의 수소의 할당에 사용된 넘버링 시스템은 하기와 같다:



[0534]

[0535] 글리세릴트리옥타노에이트 내의 수소의 할당에 사용된 넘버링 시스템은 하기와 같다:



[0536]

[0537] 표 E

원자 수	¹ H- 화학적 이동 (ppm)	양성자의 #	다중도 (J 값)
3	7.17	1	s
6	7.11	1	s
8	1.36	3x3	s
10	1.38	3x3	s
11	9.18	1	s
12	11.81	1	s
17	8.33	1	d, J = 8.01 Hz
18	7.52	1	t, J = 7.46 Hz
19	7.80	1	t, J = 7.91 Hz
20	7.75	1	d, J = 8.21 Hz
22	12.86	1	s, 넓음
23	8.87	1	s

[0538]

[0539] 표 F

원자 수	¹ H- 화학적 이동 (ppm)	양성자의 #	다중도 (J 값)	3:1 화학량론에 대한 이론적 신호 강도	측정된 적분된 신호 강도
10	0.85	3	t, J=7 Hz	3.00	3.06
6-9	1.24	8	m, (중첩됨)	8.00	8.39
5	1.5	2	m, (중첩됨)	2.00	2.19
4	2.27	0.67	t, J=7.3 Hz	0.67	2.03
4	2.28	1.33	t, J=7.3 Hz	1.33	합산된 상기 보고된 값
2a	4.12	0.67	dd (J=6.6, J=12.0)	0.67	0.68
2b	4.26	0.67	dd (J=12.0, J=3.6 Hz)	0.67	0.68
1	5.19	0.33	tt (J=3.6Hz, J=6.6 Hz)	0.33	0.33

[0540]

[0541] 적분은 화합물 1의 위치 3 및 6에 대한 합산된 적분 강도에 대해 2.00 단위를 산출하도록 보정되었다.

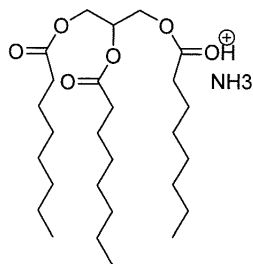
[0542] 질량 분광측정법 분석: 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트의 정확한 질량은 애질런트(Agilent) 6210 비행 시간 질량 분광계 상에서 결정하였다. 샘플을 MeOH 중에 대략 0.1 mg/ml로 용해시키고, 시린지 펌프를 사용하여 직접 유동 주입에 의해 주입하였다. 0 볼륨 블랭크 너트를 직접 주입 분석하는데 사용하였다.

[0543] 하기 질량이 발견되었고, 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트의 분자 성분의 정체를 확인하였다:

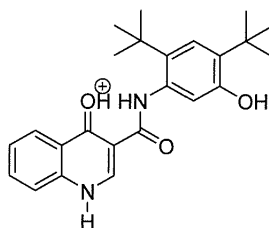
[0544] 화합물 1: HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ 계산치 C₂₄H₂₉N₂O₃⁺ 393.2173; 실측치 393.2179.

[0545] 글리세릴트리옥타노에이트: HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + NH₃]⁺ 계산치 C₂₇H₅₄N₂O₆⁺ 488.3947; 실측치 488.3951

[0546] 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트에 대한 분자 이온 및 정확한 질량:



화학식: $C_{27}H_{54}NO_6^+$
정확한 질량: 488.39456



화학식: $C_{24}H_{29}N_2O_3^+$
정확한 질량: 393.21727

[0547]

[0548] 화합물 1:글리세릴트리올레에이트의 특징화

[0549] 화합물 1:글리세릴트리올레에이트에 대한 XRPD:

[0550] 도 8에 제시된 화합물 1:글리세릴트리올레에이트에 대한 예시적인 XRPD 패턴은 패널리티컬 앰피리언 II 회절계를 사용하여 얻었다. XRPD 패턴에서 관찰된 바와 같은 화합물 1:글리세릴트리올레에이트에 대한 대표적인 피크는 하기 표 G에 제공된다. 하기 열거된 모든 피크는 최대 피크 강도의 5%보다 더 크다.

[0551] 표 G

피크 #	도 단위의 각 2θ (±0.2°)
1	3.5
2	6.9
3	9.2
4	9.8
5	10.4
6	10.9
7	12.0
8	12.7
9	13.3
10	13.8
11	15.1
12	16.3
13	16.9
14	18.1
15	18.5
16	19.4
17	19.9
18	20.2
19	21.2
20	21.8
21	22.6
22	23.8
23	26.0
24	27.0
25	27.8
26	28.5
27	30.0
28	30.6
29	32.7

[0552]

[0553] 화합물 1:글리세릴트리올레이트에 대한 ^{13}C ssNMR:

[0554] 화합물 1:글리세릴트리올레이트에 대한 예시적인 ^{13}C ssNMR 스펙트럼은 도 9에 제시된다. 화합물 1:글리세릴트리올레이트에 대한 ^{13}C ssNMR 피크의 일부의 열거는 하기 표 H에 제공된다.

[0555] 표 H

피크 #	^{13}C 화학적 이동 (± 0.1 ppm)
1	178.6
2	172.9
3	171.6
4	169.9
5	165.0
6	155.0
7	142.9
8	139.3
9	137.4
10	134.5
11	133.0
12	130.5
13	127.3
14	126.0
15	119.3
16	117.7
17	112.1
18	67.2
19	63.9
20	59.6
21	35.8
22	34.8
23	31.7
24	30.5
25	28.2
26	24.6
27	23.6
28	14.7

[0556]

[0557] 화합물 1:글리세릴트리올레에이트에 대한 TGA:

[0558] 화합물 1:글리세릴트리올레에이트의 예시적인 TGA 트race는 도 10에 제시된다. 1.1%의 중량 손실은 화합물 1:글리세릴트리올레에이트에 대해 150℃ 내지 300℃에서 관찰되었다. 글리세릴트리올레에이트의 증발은 그의 높은 비점으로 인해 관찰되지 않았다.

[0559] 화합물 1:글리세릴트리올레에이트에 대한 DSC:

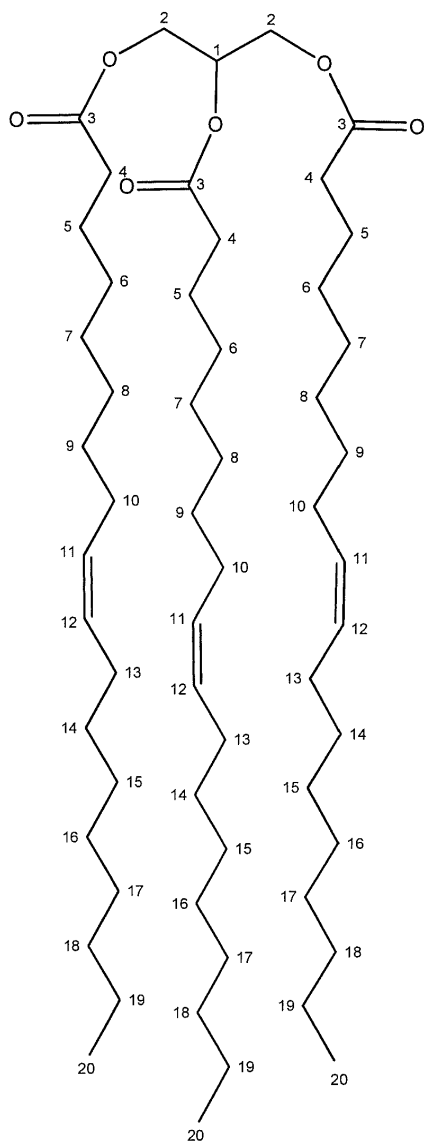
[0560] 화합물 1:글리세릴트리올레에이트의 예시적인 DSC 온도기록도는 도 11에 제시된다. 온도기록도는 화합물 1:글리세릴트리올레에이트의 용융에 상응하는 197.5℃에서의 흡열을 가졌다. 흡열 측정에서의 오차는 $\pm 0.2^\circ\text{C}$ 이다. 이러한 흡열 이벤트에 이어서 발열이 후속되며, 이는 화합물 1의 순수 형태의 결정화에 상응한다. 이러한 화합물 1의 순수 형태의 용융에 상응하는 또 다른 흡열이 관찰되었다. 화합물 1의 제2 순수 형태에 대한 또 다른 후속 발열 재결정화가 관찰되었다. 후속 흡열은 이러한 화합물 1의 제2 형태의 용융에 상응한다.

[0561] 화합물 1:글리세릴트리올레에이트에 대한 ^1H NMR:

[0562] 화합물 1:글리세릴트리올레에이트의 예시적인 ^1H NMR 스펙트럼은 도 12에 제시된다.

[0563] 표 I 및 표 J는 각각 ^1H NMR 데이터를 요약하고, 화합물 1 및 글리세릴트리올레에이트 수소를 할당한다. 화합물 1 내의 수소의 할당에 사용된 넘버링 시스템은 상기 이전에 제시된 바와 같다.

[0564] 글리세릴트리올레에이트 내의 수소의 할당에 사용된 넘버링 시스템은 하기와 같다:



[0565]

[0566] 표 I

원자 수	¹ H- 화학적 이동 (ppm)	양성자의 #	다중도 (J 값)
3	7.34	1	d (1.1Hz)
6	7.29	1	s
8	1.41	3x3	s
10	1.47	3x3	s
23	8.95	1	d, J=6.8 Hz (중첩됨) ¹
22	11.7	1	s, 넓음
17	8.44	1	d, J = 8.2 Hz
18	7.53	1	ddd, J = 1.6 Hz, J = 6.6 Hz, J = 8.2 Hz
19	7.8	1	t, J = 7.6 Hz
20	7.75	1	d, J = 8.21 Hz
12	11.9	1	s
11	8.18	1	s

[0567]

[0568] 표 J

원자 수	¹ H- 화학적 이동 (ppm)	다중도 (J 값)	양성자의 #	6:1 화학량론에 대한 이론적 신호 강도	측정된 적분된 신호 강도
20	0.89	t, J=7 Hz	9	1.50	1.69
6-9,14-19	1.34/1.30	m, (중첩됨)	60	10.00	11.34
5	1.61	m, (중첩됨)	6	1.00	1.18
10,13	용매와 중첩됨 2.06	m, 아세톤-d6 과 중첩됨	12	2.00	n/a
4	2.32	t, J=7.4 Hz	6	1.00	1.06
2a	4.18	dd, J=6.1, J=12.0	2	0.33	0.36
2b	4.34	dd, J=4.0, J=12.0	2	0.33	0.36
1	5.28	m	1	0.17	0.19
11,12	5.36	m	6	1.00	1.06

[0569]

[0570] 적분은 화합물 1의 위치 3 및 6에 대한 합산된 적분 강도에 대해 2.00 단위를 산출하도록 보정되었다. 화합물 1의 위치 22에서의 느린 H-D 교환은 화합물 1에 있어서 H23에 대한 이중선 (위치 22 H) 및 단일선 (위치 22 D) 둘 다의 관찰을 유발한다.

[0571] 화합물 1:글리세릴트리올레이트에 대한 질량 분광측정법 분석:

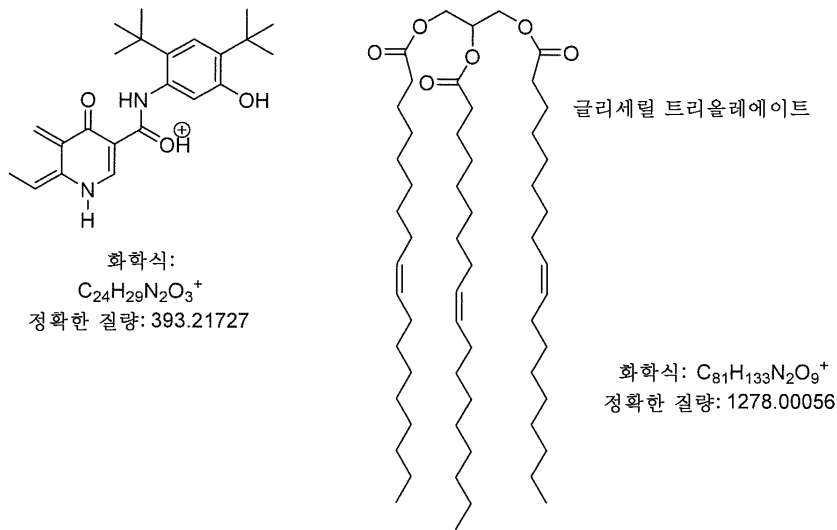
[0572] 이러한 복합체의 정확한 질량은 써모 LTQ 오비 트랩 XL(Thermo LTQ Orbi Trap XL) 질량 분광계 상에서 결정하였다. 샘플을 MeOH 중에 대략 0.1 mg/ml로 용해시키고, 50 µl/s의 속도에서의 시린지 펌프를 사용하여 직접 유동 주입에 의해 주입하였다. 30000 해상도 설정에서의 FTMS 분석기를 사용하여 50회 스캔을 수집하였다.

[0573] 하기 질량이 발견되었고, 화합물 1:글리세릴트리올레이트의 분자 성분의 정체성을 확인하였다:

[0574] 화합물 1: HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ 계산치 C24H29N2O3⁺ 393.2173; 실측치 393.2170.

[0575] 글리세릴트리올레이트: HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + 화합물 1 + H]⁺ 계산치 C81H133N2O9⁺ 1278.0006; 실측치 1277.9991.

[0576] 분자 이온 및 정확한 질량 화합물 1:글리세릴트리올레에이트:



[0577]

[0578] 화합물 1:글리세릴트리리놀레에이트의 특징화

[0579] 화합물 1:글리세릴트리리놀레에이트에 대한 XRPD:

[0580] 도 13에 제시된 화합물 1:글리세릴트리리놀레에이트에 대한 예시적인 XRPD 패턴은 패널리티컬 앰피리언 II 회절계를 사용하여 얻었다. XRPD 패턴에서 관찰된 바와 같은 화합물 1:글리세릴트리리놀레에이트에 대한 대표적인 피크는 하기 표 K에 제공된다. 하기 열거된 모든 피크는 최대 피크 강도의 5%보다 더 크다.

[0581] 표 K

피크 #	도 단위의 각 2θ (±0.2°)
1	3.5
2	6.0
3	6.9
4	9.2
5	10.9
6	12.0
7	12.5
8	13.8
9	15.1
10	16.3
11	16.9
12	18.1
13	19.4
14	20.2
15	21.8
16	22.6
17	23.8
18	25.9
19	27.1
20	27.8
21	28.4
22	32.7

[0582]

[0583] 화합물 1:글리세릴트리놀레이트에 대한 ^{13}C ssNMR:

[0584] 화합물 1:글리세릴트리놀레이트에 대한 예시적인 ^{13}C ssNMR 스펙트럼은 도 14에 제시된다. 화합물 1:글리세릴트리놀레이트에 대한 ^{13}C ssNMR 피크의 일부의 열거는 하기 표 L에 제공된다.

[0585] 표 L

피크 #	¹³ C 화학적 이동 (± 0.1 ppm)
1	178.5
2	172.8
3	171.5
4	169.8
5	165.1
6	155.0
7	142.9
8	139.3
9	137.4
10	134.4
11	133.1
12	130.6
13	126.0
14	119.3
15	117.6
16	112.0
17	86.5
18	67.2
19	63.9
20	59.7
21	35.8
22	34.8
23	31.7
24	30.6
25	28.2
26	14.8

[0586]

[0587] 화합물 1: 글리세릴트리리놀레이트에 대한 TGA:

[0588] 화합물 1: 글리세릴트리리놀레이트의 예시적인 TGA 트레이스는 도 15에 제시된다. 1.7%의 중량 손실은 화합물 1: 글리세릴트리리놀레이트에 대해 40°C 내지 190°C에서 관찰되었다. 글리세릴트리리놀레이트의 증발은 그 의 높은 비점으로 인해 관찰되지 않았다.

[0589] 화합물 1: 글리세릴트리리놀레이트에 대한 DSC:

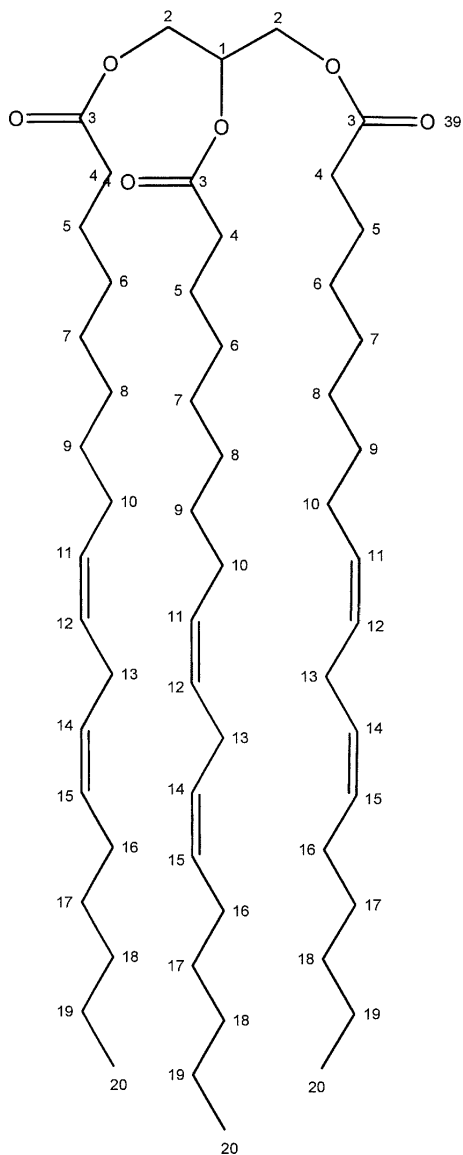
[0590] 화합물 1: 글리세릴트리리놀레이트에 대한 예시적인 DSC 온도기록도는 도 16에 제시된다. 도 16에서의 화합물 1: 글리세릴트리리놀레이트의 온도기록도는 화합물 1: 글리세릴트리리놀레이트의 용융에 상응하는 182.3°C에 서의 흡열을 가졌다. 흡열 측정에서의 오차는 ±0.2°C이다. 이러한 흡열 이벤트에 이어서 발열이 후속되었으며, 이는 화합물 1의 순수 형태의 결정화에 상응한다. 이러한 순수 형태의 용융에 상응하는 또 다른 흡열이 관 찰되었다. 화합물 1의 제2 순수 형태에 대한 또 다른 후속 발열 재결정화가 관찰되었다. 후속 흡열은 이러한 화합물 1의 제2 형태의 용융에 상응한다.

[0591] 화합물 1:글리세릴트리리놀레이트에 대한 ^1H NMR:

[0592] 화합물 1:글리세릴트리올레레이트의 예시적인 ^1H NMR 스펙트럼은 도 17에 제시된다.

[0593] 표 M 및 표 N은 각각 ^1H NMR 데이터를 요약하고, 화합물 1 및 글리세릴트리올레레이트 수소를 할당한다. 화합물 1 내의 수소의 할당에 사용된 넘버링 시스템은 상기 이전에 제시되었다. 적분은 화합물 1의 위치 3 및 6에 대한 합산된 적분 강도에 대해 2.00 단위를 산출하도록 보정되었다.

[0594] 글리세릴트리올레레이트 내의 수소의 할당을 위한 넘버링 시스템은 하기와 같다:



[0595]

[0596] 표 M

원자 수	¹ H- 화학적 이동 (ppm)	양성자의 #	다중도 (J 값)
3	7.33	1	s
6	7.29	1	s
8	1.4	3x3	s
10	1.47	3x3	s
23	8.95	1	d, J=6.8 Hz (중첩됨) ¹
22	11.7	1	s, 넓은
17	8.44	1	d, J = 8.2 Hz
18	7.53	1	ddd, J = 1.6 Hz, J = 6.6 Hz, J = 8.2 Hz
19	7.8	1	t, J = 7.6 Hz
20	7.76	1	d, J = 7.8 Hz
12	11.9	1	s
11	8.2	1	s

[0597]

[0598] 표 N

원자 수	¹ H- 화학적 이동 (ppm)	다중도 (J 값)	양성자의 #	6:1 화학량론에 대한 이론적 신호 강도	측정된 적분된 신호 강도 ¹⁾
20	0.89	t, J=7 Hz	9	1.50	1.42
6-9, 17-19	1.34	m (중첩됨)	42	7.00	6.01
5	1.61	m (중첩됨)	6	1.00	1.33
10,16	2.08	아세톤-d6 과 중첩됨	12	2.00	n/a
4	2.32	t, J=7.4 Hz	6	1.00	0.91
13	2.80 HOD 와 중첩됨	D, J=12Hz	6	1.00	n/a
2a	4.18	dd, J=6.1, J=12.0	2	0.33	0.31
2b	4.34	dd, J=4.0, J=12.0	2	0.33	0.34
1	5.28	m	1	0.17	0.14
11,12,13,14	5.36	m	12	2.00	1.08

[0599]

[0600] 적분은 화합물 1의 위치 3 및 6에 대한 합산된 적분 강도에 대해 2.00 단위를 산출하도록 보정되었다. 화합물 1의 위치 22에서의 느린 H-D 교환은 화합물 1에 있어서 H23에 대한 이중선 (위치 22 H) 및 단일선 (위치 22 D) 둘 다의 관찰을 유발한다.

[0601] 화합물 1: 글리세릴트리리놀레이트에 대한 질량 분광측정법 분석:

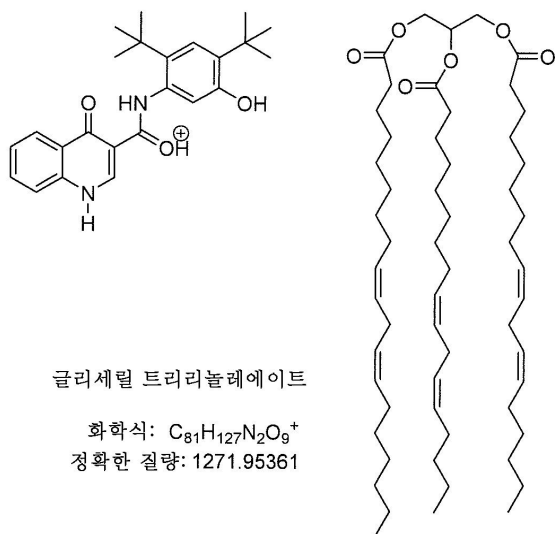
[0602] 이 복합체의 정확한 질량은 LTQ 오비 트랩 XL 질량 분광계 상에서 결정하였다. 샘플을 MeOH 중에 대략 0.1 mg/ml로 용해시키고, 2 μ l/s의 속도에서의 시린지 펌프를 사용하여 직접 유동 주입에 의해 주입하였다. 30000 해상도 설정에서의 FTMS 분석기를 사용하여 50회 스캔을 수집하였다.

[0603] 하기 질량이 발견되었고, 화합물 1: 글리세릴트리리놀레이트의 분자 성분의 정체성을 확인하였다:

[0604] 화합물 1: HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ 계산치 C24H29N2O3+ 393.2173; 실측치 393.2176.

[0605] 글리세릴트리리놀레이트: HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + 화합물 1 + H]⁺ 계산치 C81H127N2O9+ 1271.9536; 실측치 1271.9541

[0606] 분자 이온 및 정확한 질량 화합물 1:글리세릴트리리놀레이트:



[0607]

[0608] 화합물 1:트리아세틴의 특징화

[0609] 화합물 1:트리아세틴에 대한 XRPD:

[0610] 도 18에 제시된 화합물 1:트리아세틴에 대한 예시적인 XRPD 패턴은 패널리티컬 앰피리언 II 회절계를 사용하여 얻었다. XRPD 패턴에서 관찰된 바와 같은 화합물 1:트리아세틴에 대한 대표적인 피크는 하기 표 0에 제공된다. 하기 열거된 모든 피크는 최대 피크 강도의 5%보다 더 크다.

[0611] 표 0

피크 #	도 단위의 각 2θ ($\pm 0.2^\circ$)
1	4.9
2	9.5
3	9.8
4	14.7
5	16.5
6	18.2
7	23.1

[0612]

[0613] 화합물 1:트리아세틴에 대한 ^{13}C ssNMR:

[0614] 화합물 1:트리아세틴에 대한 예시적인 ^{13}C ssNMR 스펙트럼은 도 19에 제시된다. 화합물 1:글리세릴트리아세테이트에 대한 ^{13}C ssNMR 피크의 일부의 열거는 하기 표 P에 제공된다.

[0615] 표 P

피크 #	¹³ C 화학적 이동 (± 0.1 ppm)
1	178.2
2	165.4
3	164.3
4	155.1
5	154.8
6	154.1
7	149.4
8	146.8
9	145.6
10	140.0
11	134.1
12	133.2
13	132.3
14	127.0
15	125.9
16	125.6
17	124.3
18	120.6
19	119.7
20	119.2
21	118.3
22	117.6
23	111.9
24	111.1
25	110.4
26	35.3
27	35.0
28	31.8
29	29.8

[0616]

30	21.9
31	20.4
32	18.9

[0617]

[0618] 화합물 1:트리아세틴에 대한 DSC:

[0619] 화합물 1:트리아세틴에 대한 예시적인 DSC 온도기록도는 도 20에 제시된다. 화합물 1:트리아세틴의 온도기록도는 화합물 1:글리세릴트리트리아세틴 공-결정의 용융에 상응하는 123.9℃에서의 흡열을 가졌다. 이러한 이벤트에 이어서 141.9℃에서의 또 다른 흡열 및 193.8℃에서의 또 다른 흡열이 후속된다.

[0620] 화합물 1:글리세릴트리부티레이트의 특징화

[0621] 화합물 1:글리세릴트리부티레이트에 대한 XRPD:

[0622] 도 21에 제시된 화합물 1:글리세릴트리부티레이트에 대한 예시적인 XRPD 패턴은 패널리티컬 앰피리언 II 회절계를 사용하여 얻었다. XRPD 패턴에서 관찰된 바와 같은 화합물 1:글리세릴트리부티레이트에 대한 대표적인 피크는 하기 표 Q에 제공된다. 하기 열거된 모든 피크는 최대 피크 강도의 5%보다 더 크다.

[0623] 표 Q

피크 #	도 단위의 각 2θ (±0.2°)
1	4.8
2	4.9
3	6.8
4	9.5
5	9.6
6	14.3
7	18.0
8	19.0
9	19.8
10	21.4
11	22.6
12	23.8

[0624]

[0625] 화합물 1:글리세릴트리스테아레이트의 특징화

[0626] 화합물 1:글리세릴트리스테아레이트에 대한 XRPD:

[0627] 도 22에 제시된 화합물 1:글리세릴트리스테아레이트에 대한 예시적인 XRPD 패턴은 브루커 D8 어드밴스 회절계를 사용하여 얻었다. XRPD 패턴에서 관찰된 바와 같은 화합물 1:글리세릴트리스테아레이트에 대한 대표적인 피크는 하기 표 R에 제공된다. 하기 열거된 모든 피크는 최대 피크 강도와 동등하거나 또는 그의 1%보다 더 크다.

[0628] 표 R

피크 #	도 단위의 각 2θ ($\pm 0.2^\circ$)
1	3.6
2	5.4
3	6.2
4	6.9
5	9.3
6	11.0
7	12.1
8	12.6
9	13.4
10	13.9
11	15.4
12	16.4
13	17.0
14	18.2
15	18.5
16	19.4
17	20.0
18	20.4
19	21.8
20	23.8
21	26.0
22	27.0
23	28.4
24	29.1
25	29.9
26	31.2
27	32.8

[0629]

[0630] 화합물 1:글리세릴트리스테아레이트에 대한 ^{13}C ssNMR:

[0631] 화합물 1:글리세릴트리스테아레이트에 대한 예시적인 ^{13}C ssNMR 스펙트럼은 도 23에 제시된다. 화합물 1:글리세릴트리스테아레이트에 대한 ^{13}C ssNMR 피크의 일부의 열거는 하기 표 S에 제공된다.

[0632] 표 S

피크 #	^{13}C 화학적 이동 (± 0.1 ppm)
1	178.5
2	172.9
3	171.6
4	169.9
5	165.0
6	155.0
7	143.6
8	139.4
9	137.2
10	135.1
11	134.4
12	133.0
13	127.3
14	126.1
15	119.5
16	117.6
17	112.0
18	67.3
19	64.1
20	59.6
21	35.7
22	34.7
23	31.7
24	30.6
25	23.6
26	14.8

[0633]

[0634] 화합물 1:글리세릴트리스테아레이트에 대한 DSC:

[0635] 화합물 1:글리세릴트리스테아레이트에 대한 예시적인 DSC 온도기록도는 도 24에 제시된다. 도 24에서의 화합물 1:글리세릴트리스테아레이트의 온도기록도는 화합물 1:글리세릴트리스테아레이트 공-결정 및 글리세릴트리스테아레이트의 공융에 상응하는 55.1°C에서의 흡열을 갖는다. 이러한 이벤트에 이어서 71.3°C에서의 또 다른 흡열이 후속되며, 이는 순수 글리세릴트리스테아레이트의 용융에 상응한다. 201.3°C에서의 흡열 및 208.1°C (피크)에서의 발열의 중첩은 각각 공결정 용융 및 순수 화합물 1의 결정화에 상응한다. 284.7°C에서의 또 다른 흡열은 화합물 1의 순수 형태의 용융에 상응한다.

[0636] 화합물 1:글리세릴트리팔미테이트의 특징화

[0637] 화합물 1:글리세릴트리팔미테이트에 대한 XRPD:

[0638] 도 25에 제시된 화합물 1:글리세릴트리팔미테이트에 대한 예시적인 XRPD 패턴은 브루커 D8 어드밴스 회절계를 사용하여 얻었다. XRPD 패턴에서 관찰된 바와 같은 화합물 1:글리세릴트리팔미테이트에 대한 대표적인 피크는

하기 표 T에 제공된다. 하기 열거된 모든 피크는 최대 피크 강도의 1%보다 더 크다.

[0639] 표 T

피크 #	도 단위의 각 2θ ($\pm 0.2^\circ$)
1	3.5
2	6.0
3	6.9
4	9.3
5	11.0
6	13.8
7	15.1
8	16.3
9	17.0
10	18.2
11	19.4
12	19.9
13	20.3
14	21.8
15	23.7

[0640]

[0641] 화합물 1:글리세릴트리팔미테이트에 대한 ^{13}C ssNMR:

[0642] 화합물 1:글리세릴트리팔미테이트에 대한 예시적인 ^{13}C ssNMR 스펙트럼은 도 26에 제시된다. 화합물 1:글리세릴트리팔미테이트에 대한 ^{13}C ssNMR 피크의 일부의 열거는 하기 표 U에 제공된다.

[0643] 표 U

피크 #	^{13}C 화학적 이동 (± 0.1 ppm)
1	178.4
2	173.0
3	169.9
4	165.0
5	155.0
6	144.0
7	139.5
8	137.2
9	134.5
10	133.0
11	127.2
12	126.0
13	119.6
14	117.5
15	112.0
16	67.2
17	64.0
18	59.7
19	35.7
20	34.6
21	31.7
22	30.6
23	23.7
24	14.8

[0644]

[0645] 화합물 1:글리세릴트리팔미테이트에 대한 DSC:

[0646] 화합물 1:글리세릴트리팔미테이트에 대한 예시적인 DSC 온도기록도는 도 27에 제시된다. 도 27에서 화합물 1:글리세릴트리팔미테이트의 온도기록도는 화합물 1:글리세릴트리팔미테이트 공-결정 및 글리세릴트리팔미테이트의 용융에 상응하는 47.7°C에서의 흡열을 가졌다. 이러한 이벤트에 이어서 63.0°C에서의 또 다른 흡열이 후속되며, 이는 순수 글리세릴트리팔미테이트의 용융에 상응한다. 174.9°C에서의 흡열 및 186.7°C에서의 발열의 중첩은 각각 공결정 용융 및 순수 화합물 1의 결정화에 상응한다. 266.2°C에서의 또 다른 흡열은 화합물 1의 순수 형태의 용융에 상응한다.

[0647] 화합물 1:글리세릴트리도데카노에이트의 특징화

[0648] 화합물 1:글리세릴트리도데카노에이트에 대한 XRPD:

[0649] 도 28에 제시된 화합물 1:글리세릴트리도데카노에이트에 대한 예시적인 XRPD 패턴은 브루커 D8 어드밴스 회절계를 사용하여 얻었다. XRPD 패턴에서 관찰된 바와 같은 화합물 1:글리세릴트리도데카노에이트에 대한 대표적인 피크는 하기 표 V에 제공된다. 하기 열거된 모든 피크는 최대 피크 강도와 동등하거나 또는 그의 1%보다 더 크다.

[0650] 표 V

피크 #	도 단위의 각 2θ ($\pm 0.2^\circ$)
1	3.5
2	6.1
3	6.9
4	9.2
6	10.9
7	11.8
8	12.1
9	12.6
10	13.2
11	13.8
12	14.9
13	16.3
14	16.9
15	18.1
16	18.5
17	19.4
18	19.8
19	20.3
20	21.7
21	23.4
22	23.9
23	25.2
24	25.8
25	27.2
26	28.4

[0651]

[0652] 화합물 1: 글리세릴트리도데카노에이트에 대한 ^{13}C ssNMR:

[0653] 화합물 1: 글리세릴트리도데카노에이트에 대한 예시적인 ^{13}C ssNMR 스펙트럼은 도 29에 제시된다. 화합물 1: 글리세릴트리도데카노에이트에 대한 ^{13}C ssNMR 피크의 일부의 열거는 하기 표 W에 제공된다.

[0654] 표 W

피크 #	^{13}C 화학적 이동 (± 0.1 ppm)
1	178.4
2	173.1
3	171.5
4	169.8
5	165.0
6	155.0
7	143.0
8	139.4
9	137.2
10	134.6
11	133.0
12	127.3
13	126.1
14	119.6
15	117.6
16	112.1
17	67.1
18	63.9
19	59.7
20	35.6
21	31.7
22	30.6
23	23.6

[0655]

[0656] 화합물 1: 글리세릴트리데카노에이트에 대한 단결정 X선 결정학

[0657] 화합물 1: 글리세릴트리데카노에이트에 대한 대표적인 단결정 X선 결정학 데이터는 표 X-i 내지 X-vii에 제공된다.

[0658] 표 X-i: 결정 데이터

$\text{C}_{37}\text{H}_{52.67}\text{N}_2\text{O}_5$	$F(000) = 3944$
$M_r = 605.48$	$D_x = 1.099 \text{ g cm}^{-3}$
육방정, $P\bar{3}1c$	싱크로트론 방사선, $\lambda = 0.70158 \text{ \AA}$
$a = 29.1507 (10) \text{ \AA}$	$\mu = 0.07 \text{ mm}^{-1}$
$c = 14.9118 (6) \text{ \AA}$	$T = 100 \text{ K}$
$V = 10973.8 (7) \text{ \AA}^3$	로트, 무색
$Z = 12$	

[0659]

[0660] 표 X-ii: 데이터 수집

방사선원: 싱크로트론	$R_{\text{int}} = 0.076$
흑연 단색기	$\theta_{\text{max}} = 24.3^\circ, \theta_{\text{min}} = 1.6^\circ$
66577 측정된 반사	$h = -34 \rightarrow 32$
5709 독립적 반사	$k = -33 \rightarrow 34$
4610 반사, $I > 2\sigma(I)$	$l = -17 \rightarrow 14$

[0661]

[0662] 표 X-iii: 정밀화

F^2 에 대한 정밀화	1차 원자 부위 위치: 구조-불변 직접 방법
최소-제곱 매트릭스: 전체	2차 원자 부위 위치: 차이 푸리에 맵
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.226$	수소 부위 위치: 인접 부위로부터 추론됨
$wR(F^2) = 0.545$	독립적 및 구속성 정밀화의 혼합물에 의해 처리된 H 원자
$S = 2.03$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.2P)^2]$ 여기서 $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
5709 반사	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 3.947$
361 파라미터	$\Delta_{\text{max}} = 0.54 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
19 제약조건	$\Delta_{\text{min}} = -0.35 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

[0663]

[0664] 표 X-iv: 특별한 세부사항

<p><i>기하구조.</i> 모든 esd (2개의 l.s. 면 사이의 이면각에서의 esd 제외)는 전체 공분산 매트릭스를 사용하여 추정된다. 셀 esd는 거리, 각 및 비틀림각에서의 esd의 추정에서 개별적으로 고려되며; 셀 파라미터에서의 esd 사이의 상관관계는 단지 이들이 결정 대칭에 의해 정의되는 경우에만 사용된다. 셀 esd의 근사 (등방성) 처리는 l.s. 면을 수반한 esd를 추정하는데 사용된다.</p>
<p><i>정밀화.</i> 모든 반사에 대한 F^2 정밀화. 가중 R-인자 wR 및 적합도 S는 F^2를 기반으로 하고, 통상적인 R-인자 R은 F를 기반으로 하며, F는 음성 F^2에 대해 0으로 설정된다. $F^2 > 2\sigma(F^2)$의 임계 표현은 단지 R-인자(gt) 등을 계산하기 위해 사용되고, 정밀화에 대한 반사의 선택과 무관하다. F^2를 기반으로 한 R-인자는 F를 기반으로 한 것들보다 통계적으로 약 2배 더 크고, 모든 데이터를 기반으로 한 R-인자는 심지어 더 클 것이다.</p>

[0665]

[0666] 표 X-v: 분율 원자 좌표 및 등방성 또는 등가 등방성 변위 파라미터 (\AA^2)

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
C1	0.2708 (3)	0.8168 (4)	0.1302 (11)	0.197 (5)
C2	0.3516 (3)	0.8099 (3)	0.1185 (11)	0.197 (5)
C3	0.2429 (3)	0.7620 (4)	0.1281 (9)	0.183 (4)
N1	0.4387 (3)	0.8802 (2)	0.0983 (10)	0.226 (5)
H1	0.4223	0.8979	0.0865	0.271*
C4	0.4097 (3)	0.8311 (3)	0.1168 (11)	0.209 (6)
C5	0.3276 (3)	0.8423 (3)	0.1157 (13)	0.217 (6)
O2	0.4277 (2)	0.7989 (2)	0.1347 (11)	0.274 (6)
C6	0.3197 (3)	0.7569 (3)	0.1298 (9)	0.173 (4)
H6	0.3356	0.7356	0.1372	0.208*
O1	0.3551 (2)	0.8934 (2)	0.1076 (9)	0.228 (5)
N2	0.2668 (2)	0.7333 (2)	0.1311 (6)	0.164 (3)
H2	0.2477	0.6986	0.1340	0.197*
C7	0.1863 (4)	0.7341 (5)	0.1360 (15)	0.244 (8)
H7	0.1667	0.6965	0.1396	0.292*
C8	0.5250 (4)	0.9194 (3)	0.1741 (16)	0.228 (8)
H8	0.5060	0.9049	0.2282	0.274*
C9	0.2438 (4)	0.8470 (4)	0.1279 (14)	0.233 (7)

[0667]

H9	0.2629	0.8843	0.1202	0.280*
O3	0.6057 (3)	0.9569 (3)	0.2587 (12)	0.253 (6)
H3	0.5836	0.9407	0.2996	0.380*
C10	0.1619 (5)	0.7629 (6)	0.1383 (17)	0.270 (9)
H10	0.1243	0.7450	0.1410	0.324*
C11	0.1907 (4)	0.8204 (5)	0.1369 (16)	0.263 (9)
H11	0.1721	0.8393	0.1422	0.316*
C12	0.6673 (4)	1.0096 (4)	0.1039 (14)	0.227 (7)
C13	0.6068 (4)	0.9709 (4)	0.1014 (15)	0.220 (7)
C14	0.6792 (3)	1.0569 (4)	0.1638 (14)	0.229 (7)
H14A	0.6564	1.0445	0.2170	0.344*
H14B	0.6723	1.0818	0.1304	0.344*
H14C	0.7164	1.0747	0.1823	0.344*
C15	0.5781 (4)	0.9486 (3)	0.1736 (16)	0.228 (8)
C37	0.5243 (15)	0.9305 (18)	-0.1442 (11)	0.57 (3)
H37A	0.5473	0.9689	-0.1506	0.857*
H37B	0.4974	0.9174	-0.1915	0.857*
H37C	0.5457	0.9132	-0.1493	0.857*
C17	0.5782 (4)	0.9571 (5)	0.0208 (16)	0.279 (12)
H17	0.5998	0.9664	-0.0312	0.334*
C18	0.5182 (5)	0.9296 (5)	0.0001 (12)	0.289 (10)
C19	0.6974 (4)	0.9824 (4)	0.1357 (16)	0.247 (8)
H19A	0.7322	1.0090	0.1585	0.371*
H19B	0.7020	0.9634	0.0855	0.371*
H19C	0.6774	0.9572	0.1836	0.371*
C20	0.6882 (5)	1.0244 (10)	0.007 (2)	0.336 (17)
H20A	0.6658	0.9950	-0.0336	0.504*
H20B	0.7247	1.0313	0.0039	0.504*
H20C	0.6873	1.0562	-0.0118	0.504*
C21	0.4997 (5)	0.9114 (4)	0.0947 (14)	0.209 (7)
C22	0.5057 (8)	0.9220 (8)	-0.0808 (11)	0.266 (9)
C23	0.4695 (12)	0.864 (2)	-0.109 (5)	0.68 (7)
H23A	0.4703	0.8408	-0.0635	1.018*
H23B	0.4818	0.8581	-0.1666	1.018*
H23C	0.4332	0.8577	-0.1161	1.018*

[0668]

C24	0.4561 (6)	0.9358 (7)	-0.0824 (14)	0.252 (8)
H24A	0.4709	0.9742	-0.0812	0.378*
H24B	0.4334	0.9199	-0.0298	0.378*
H24C	0.4351	0.9212	-0.1370	0.378*
C31	0.3177 (9)	0.7343 (12)	0.873 (2)	0.333 (15)
C32	0.2650 (16)	0.731 (2)	0.856 (6)	0.64 (7)
C33	0.267 (2)	0.7790 (16)	0.891 (2)	0.78 (9)
C35	0.190 (2)	0.8034 (12)	0.892 (4)	1.05 (18)
C36	0.1312 (16)	0.7838 (11)	0.889 (3)	0.325 (16)
C34	0.214 (2)	0.770 (2)	0.864 (2)	0.53 (4)
C38	0.3078 (14)	0.6793 (14)	0.898 (3)	0.40 (2)
C41	0.1040 (18)	0.8161 (9)	0.885 (2)	1.05 (7)
C42	0.077 (3)	0.846 (3)	0.884 (5)	0.73 (8)
O51	0.3333	0.6667	0.024 (2)	0.325 (13)
O52	0.152 (5)	0.937 (4)	0.186 (6)	0.97 (13)

[0669]

[0670]

표 X-vi: 원자 변위 파라미터 (\AA^2)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
C1	0.058 (4)	0.076 (5)	0.449 (17)	0.027 (4)	0.016 (7)	0.001 (7)
C2	0.075 (4)	0.062 (4)	0.453 (16)	0.033 (3)	-0.024 (7)	-0.083 (7)
C3	0.060 (4)	0.077 (5)	0.400 (14)	0.026 (4)	0.019 (6)	-0.012 (7)
N1	0.054 (3)	0.062 (3)	0.550 (16)	0.020 (3)	0.024 (6)	-0.045 (6)
C4	0.058 (4)	0.059 (4)	0.501 (17)	0.022 (3)	0.005 (7)	-0.063 (7)
C5	0.059 (4)	0.057 (4)	0.527 (19)	0.023 (3)	-0.009 (7)	-0.036 (7)
O2	0.065 (3)	0.067 (3)	0.684 (19)	0.030 (3)	-0.002 (6)	-0.084 (6)
C6	0.067 (4)	0.060 (4)	0.380 (13)	0.023 (3)	0.001 (6)	0.006 (6)
O1	0.067 (3)	0.059 (3)	0.555 (14)	0.029 (2)	0.057 (5)	-0.008 (5)
N2	0.066 (3)	0.054 (3)	0.359 (9)	0.022 (3)	0.033 (4)	0.016 (4)
C7	0.056 (4)	0.104 (7)	0.56 (2)	0.030 (5)	0.017 (9)	0.026 (11)
C8	0.067 (5)	0.052 (4)	0.57 (3)	0.036 (4)	0.000 (10)	-0.038 (8)
C9	0.061 (4)	0.092 (6)	0.54 (2)	0.032 (4)	0.034 (9)	0.023 (9)
O3	0.054 (4)	0.077 (4)	0.614 (19)	0.022 (3)	0.042 (7)	0.033 (7)
C10	0.076 (6)	0.127 (9)	0.57 (3)	0.020 (7)	0.021 (11)	0.021 (14)
C11	0.072 (5)	0.108 (7)	0.62 (3)	0.050 (5)	0.050 (11)	0.021 (12)
C12	0.059 (5)	0.100 (7)	0.52 (2)	0.036 (5)	0.049 (9)	0.004 (10)

[0671]

C13	0.050 (5)	0.074 (5)	0.53 (2)	0.022 (5)	0.024 (10)	-0.057 (10)
C14	0.061 (4)	0.077 (5)	0.53 (2)	0.016 (4)	0.009 (8)	-0.061 (9)
C15	0.050 (5)	0.041 (4)	0.58 (3)	0.014 (4)	0.073 (11)	-0.022 (8)
C37	0.55 (5)	1.09 (9)	0.138 (9)	0.46 (6)	0.021 (16)	-0.21 (2)
C17	0.057 (6)	0.150 (10)	0.58 (3)	0.017 (6)	0.097 (12)	-0.125 (15)
C18	0.239 (14)	0.157 (8)	0.45 (2)	0.085 (8)	0.227 (15)	-0.110 (10)
C19	0.065 (4)	0.096 (6)	0.59 (3)	0.046 (4)	-0.008 (9)	-0.014 (10)
C20	0.072 (7)	0.26 (3)	0.63 (5)	0.053 (11)	0.022 (15)	-0.10 (3)
C21	0.080 (6)	0.090 (6)	0.48 (2)	0.057 (5)	0.005 (10)	-0.056 (9)
C22	0.314 (17)	0.332 (18)	0.194 (10)	0.193 (14)	0.098 (11)	-0.123 (11)
C23	0.25 (4)	1.05 (18)	0.89 (11)	0.45 (8)	-0.23 (6)	-0.40 (12)
C24	0.136 (10)	0.189 (13)	0.384 (18)	0.046 (10)	0.038 (11)	-0.106 (14)
C31	0.159 (17)	0.27 (3)	0.48 (3)	0.035 (19)	0.089 (18)	0.06 (3)
C32	0.20 (3)	0.28 (6)	1.3 (2)	-0.01 (3)	-0.09 (6)	0.16 (9)
C33	1.19 (18)	0.21 (3)	0.32 (3)	-0.11 (6)	-0.30 (6)	0.11 (3)
C35	2.0 (4)	0.083 (14)	0.53 (7)	0.12 (6)	-0.40 (17)	0.00 (2)
C36	0.33 (4)	0.136 (18)	0.53 (4)	0.13 (2)	-0.06 (3)	-0.07 (2)
C34	0.78 (11)	0.36 (5)	0.41 (4)	0.26 (6)	-0.34 (6)	-0.05 (4)
C38	0.25 (3)	0.29 (3)	0.58 (5)	0.07 (2)	0.11 (3)	0.26 (4)
C41	1.81 (15)	0.26 (2)	0.64 (5)	0.19 (5)	-0.35 (7)	0.34 (3)
C42	0.78 (13)	0.47 (9)	0.86 (13)	0.25 (9)	0.12 (10)	0.45 (10)
O51	0.274 (18)	0.274 (18)	0.43 (3)	0.137 (9)	0.000	0.000
O52	1.3 (4)	1.1 (3)	0.99 (16)	1.0 (3)	-0.23 (16)	-0.40 (15)

[0672]

[0673]

표 X-vii: (hexe)에 대한 기하학적 파라미터 (Å, °)

C1—C3	1.383 (13)	C12—C14	1.531 (19)
C1—C9	1.445 (14)	C12—C20	1.55 (3)
C1—C5	1.453 (12)	C13—C15	1.32 (2)
C2—C6	1.357 (12)	C13—C17	1.40 (2)
C2—C5	1.431 (12)	C37—C22	1.06 (2)

[0674]

C2—C4	1.483 (11)	C17—C18	1.55 (2)
C3—N2	1.332 (10)	C18—C22	1.25 (2)
C3—C7	1.433 (13)	C18—C21	1.51 (2)
N1—C4	1.276 (12)	C22—C23	1.53 (4)
N1—C21	1.541 (15)	C22—C24	1.68 (2)
C4—O2	1.311 (13)	C31—C32	1.51 (4)
C5—O1	1.296 (10)	C31—C38	1.53 (4)
C6—N2	1.337 (11)	C32—C33	1.47 (5)
C7—C10	1.35 (2)	C33—C34	1.49 (5)
C8—C15	1.342 (15)	C35—C34	1.50 (4)
C8—C21	1.35 (2)	C35—C36	1.51 (5)
C9—C11	1.348 (15)	C36—C41	1.51 (4)
O3—C15	1.46 (2)	C38—C38 ⁱ	1.70 (6)
C10—C11	1.45 (2)	C38—C38 ⁱⁱ	1.70 (6)
C12—C19	1.524 (16)	C41—C42	1.45 (5)
C12—C13	1.546 (15)		
C3—C1—C9	121.1 (7)	C15—C13—C17	114.7 (13)
C3—C1—C5	116.8 (7)	C15—C13—C12	123.4 (18)
C9—C1—C5	120.9 (8)	C17—C13—C12	121.9 (16)
C6—C2—C5	118.1 (7)	C13—C15—C8	124 (2)
C6—C2—C4	117.9 (7)	C13—C15—O3	117.9 (11)
C5—C2—C4	123.9 (7)	C8—C15—O3	117.8 (18)
N2—C3—C1	122.2 (7)	C13—C17—C18	132.6 (14)
N2—C3—C7	117.1 (8)	C22—C18—C21	145.1 (12)
C1—C3—C7	120.1 (8)	C22—C18—C17	116.1 (12)
C4—N1—C21	126.4 (8)	C21—C18—C17	96.2 (15)
N1—C4—O2	124.6 (7)	C8—C21—C18	133.6 (13)
N1—C4—C2	116.8 (8)	C8—C21—N1	116.1 (14)
O2—C4—C2	118.6 (8)	C18—C21—N1	110.1 (15)
O1—C5—C2	122.4 (7)	C37—C22—C18	139 (2)
O1—C5—C1	119.6 (7)	C37—C22—C23	90 (3)
C2—C5—C1	117.8 (8)	C18—C22—C23	116 (3)
N2—C6—C2	123.1 (7)	C37—C22—C24	110 (2)
C6—N2—C3	120.5 (6)	C18—C22—C24	100.4 (10)

C10—C7—C3	117.6 (9)	C23—C22—C24	93.1 (17)
C15—C8—C21	117.5 (19)	C32—C31—C38	109 (3)
C11—C9—C1	117.9 (9)	C33—C32—C31	109 (5)
C11—C10—C7	122.8 (10)	C32—C33—C34	102 (3)
C10—C11—C9	119.9 (9)	C34—C35—C36	123 (3)
C19—C12—C13	111.8 (9)	C35—C36—C41	128 (3)
C19—C12—C14	111.0 (14)	C35—C34—C33	126 (4)
C13—C12—C14	109.5 (10)	C31—C38—C38 ⁱ	155 (2)
C19—C12—C20	100.8 (14)	C31—C38—C38 ⁱⁱ	99 (3)
C13—C12—C20	109.1 (15)	C38 ⁱ —C38—C38 ⁱⁱ	60.000 (18)
C14—C12—C20	114.5 (14)	C42—C41—C36	178 (3)

[0677] 대칭 코드: (i) $-y+1, x-y+1, z$; (ii) $-x+y, -x+1, z$.

[0678] 화합물 1: 글리세릴트림리스테이트의 특징화

[0679] 화합물 1: 글리세릴트림리스테이트에 대한 XRPD:

[0680] 도 30에 제시된 화합물 1: 글리세릴트림리스테이트에 대한 예시적인 XRPD 패턴은 패널리티컬 앰피리언 II 회절계를 사용하여 얻었다. XRPD 패턴에서 관찰된 바와 같은 화합물 1: 글리세릴트림리스테이트에 대한 대표적인 피크는 하기 표 X에 제공된다. 하기 열거된 모든 피크는 최대 피크 강도의 1%보다 더 크다.

[0681] 표 X

피크 #	도 단위의 각 2θ ($\pm 0.2^\circ$)
1	3.5
2	6.0
3	6.8
4	7.4
5	8.3
6	9.2
7	9.9
8	10.9
9	12.0
10	12.5
11	13.2
12	13.7
13	14.9
14	16.2
15	16.9
16	17.6
17	18.0
18	18.5
19	19.4
20	20.0
21	21.2
22	22.1
23	23.2
24	24.1
25	25.1
26	26.4
27	27.2
28	27.7
29	28.3

[0682]

30	29.2
31	29.7
32	31.0
36	32.7

[0683]

[0684] 화합물 1:글리세릴트리미리스테이트에 대한 ^{13}C ssNMR:

[0685] 화합물 1:글리세릴트리미리스테이트에 대한 예시적인 ^{13}C ssNMR 스펙트럼은 도 31에 제시된다. 화합물 1:글리세릴트리미리스테이트에 대한 ^{13}C ssNMR 피크의 일부의 열거는 하기 표 Y에 제공된다.

[0686] 표 Y

피크 #	^{13}C 화학적 이동 (± 0.1 ppm)
1	178.1
2	171.4
3	169.8
4	165.0
5	155.0
6	142.9
7	139.5
8	137.2
9	134.6
10	133.1
11	127.3
12	126.0
13	119.9
14	117.4
15	112.0
16	67.0
17	63.7
18	61.4
19	35.6

[0687]

[0688] 화합물 1:글리세릴트리미리스테이트에 대한 DSC:

[0689] 화합물 1:글리세릴트리스테아레이트에 대한 예시적인 DSC 온도기록도는 도 32에 제시된다. 도 32에서 화합물 1:글리세릴트리미리스테이트의 온도기록도는 글리세릴트리미리스테이트의 용융에 상응하는 59.2°C에서의 흡열을 갖는다. 이러한 이벤트에 이어서 134.4°C에서의 넓은 발열이 후속되며, 이는 흡열과 중첩된다. 이러한 이벤트에 이어서 순수 화합물 1의 결정화에 상응하는 171.3°C에서의 발열이 후속된다. 280.1°C에서의 또 다른 흡열은 화합물 1의 순수 형태의 용융에 상응한다.

[0690] 화합물 1:글리세릴트리헥사노에이트의 특징화

[0691] 화합물 1: 글리세릴트리헥사노에이트에 대한 XRPD:

[0692] 도 33에 제시된 화합물 1: 글리세릴트리헥사노에이트에 대한 예시적인 XRPD 패턴은 패널리티컬 앰피리언 II 회

절계를 사용하여 얻었다. XRPD 패턴에서 관찰된 바와 같은 화합물 1: 글리세릴트리헥사노에이트에 대한 대표적인 피크는 하기 표 Z에 제공된다. 하기 열거된 모든 피크는 최대 피크 강도의 1%보다 더 크다.

[0693] 표 Z

피크 #	도 단위의 각 2θ ($\pm 0.2^\circ$)
1	4.7
2	6.5
3	9.2
4	9.9
5	11.8
6	12.5
7	14.5
8	15.1
9	15.6
10	17.4
11	18.7
12	19.9
13	21.4
14	23.0
15	24.4
16	25.2
17	26.5
18	28.3
19	29.1
20	30.5
21	35.6

[0694]

[0695] 화합물 1: 글리세릴트리데카노에이트의 특징화

[0696] 화합물 1: 글리세릴트리데카노에이트에 대한 XRPD:

[0697] 도 34에 제시된 화합물 1: 글리세릴트리데카노에이트에 대한 예시적인 XRPD 패턴은 브루커 D8 어드밴스 회절계를 사용하여 얻었다. XRPD 패턴에서 관찰된 바와 같은 화합물 1: 글리세릴트리데카노에이트에 대한 대표적인 피크는 하기 표 AA에 제공된다. 하기 열거된 모든 피크는 최대 피크 강도의 1%보다 더 크다.

[0698] 표 AA

번호	도 단위의 각 2θ (±0.2°)
1	3.5
2	6.1
3	6.9
4	9.2
6	10.9
7	11.8
8	12.1
9	12.6
10	13.2
11	13.8
12	14.9
13	16.3
14	16.9
15	18.1
16	18.5
17	19.4
18	19.8
19	20.3
20	21.7
21	23.4
22	23.9
23	25.2
24	25.8
25	27.2
26	28.4

[0699]

[0700] 화합물 1:글리세릴트리데카노에이트에 대한 ^{13}C ssNMR:

[0701] 화합물 1:글리세릴트리데카노에이트에 대한 예시적인 ^{13}C ssNMR 스펙트럼은 도 35에 제시된다. 화합물 1:글리세릴트리데카노에이트에 대한 ^{13}C ssNMR 피크의 일부의 열거는 하기 표 AB에 제공된다.

[0702] 표 AB

피크 #	¹³ C 화학적 이동 (± 0.1 ppm)
1	178.5
2	171.6
3	169.9
4	165.0
5	155.0
6	143.3
7	139.5
8	137.2
9	134.9
10	133.0
11	127.3
12	126.1
13	119.5
14	117.6
15	112.1
16	67.2
17	64.0
18	59.8
19	35.7
20	34.7
21	31.7
22	30.5
23	25.8
24	23.5

[0703]

[0704] 화합물 1-트리글리세리드 공-결정의 HPLC 분석

[0705] 샘플 제제

[0706] 30 mg 화합물 1-트리글리세리드 공-결정 샘플을 칭량하고, 100 mL 호박색 부피 플라스크로 정량적으로 옮겼다. 희석제 50ml를 첨가하고, 샘플 제제를 15분 동안 초음파처리하였다. 이어서, 각각의 샘플 제제를 기계적 진탕기 상에서 30분 동안 200 모션/초에서 진탕시켰다. 또 다른 희석제 40ml를 첨가하고, 샘플 제제를 기계적 진탕기 상에서 30분 동안 200 모션/초에서 진탕시켰다. 완전히 용해된 화합물 1-글리세릴트리옥타노에이트 샘플 제제가 실온으로 돌아오도록 한 다음, 희석제로 소정의 부피로 희석하고, 잘 혼합하였다. 화합물 1-글리세릴트리올레에이트 및 화합물 1-글리세릴트릴리놀레에이트 샘플 제제는 완전히 용해되지 않았다. 이들 2종의 샘플 제제를 각각 15분 동안 초음파처리한 다음, 200 모션/초에서 30분 동안 진탕시켰다. 2종의 샘플 제제는 여전히 용해되지 않았다. 아세토니트릴 8 ml를 각각에 대해 첨가하고, 샘플 제제를 15분 동안 초음파처리한 다음, 30분 동안 200 모션/초에서 진탕시켰다. 2종의 샘플 제제는 완전히 용해되지 않았다. 메탄올 1ml를 각각에 대해 첨가하고, 2종의 샘플 제제를 15분 동안 초음파처리한 다음, 30분 동안 200 모션/초에서 진탕시켰다. 2종의 샘플 제제는 완전히 용해되지 않았다. 샘플 제제가 실온으로 돌아오도록 한 다음, 메탄올로 소정의 부피로 희석하고, 잘 혼합하였다. 양쪽 샘플 제제는 탁했다. 용액의 분취량을 0.45 µm 와트만(Whatman) PVDF 필터를 통

해 여과하였다. 제1 여과물 2 mL를 버린 후 분석을 위해 호박색 HPLC 바이알에서 수집하였다.

[0707] 샘플 제제는 하기 기재된 HPLC 방법에 대해 제조하였다.

[0708] HPLC 방법

[0709] 샘플은 하기 기재된 방법 파라미터를 사용하여 분석하였다. 이동상 A는 물 중 0.1% 인산이었다. 이동상 B는 아세트니트릴 중 0.1% 인산이었다. 하기 표 AC는 사용된 구매 프로그램을 제시한다.

[0710] 표 AC: HPLC 방법을 위한 구매 프로그램.

시간 (분)	%A	%B
0.0	80	20
7.0	40	60
9.0	40	60
9.1	0	100
12.0	0	100
12.1	80	20
16.0	80	20

[0711]

[0712] HPLC는 애질런트 1260 HPLC 기기 상에서 워터스 시메트리 쉴드(Waters Symmetry Shield) RP18, 4.6 x 50 mm, 3.5 μ m 칼럼 (P/N 186000177) 칼럼을 사용하여 수행하였다. 희석제는 70:30 아세트니트릴:물이었다. 유량은 1.5 mL/분이었다. 칼럼 온도는 35°C였다. 사용된 바늘 세척은 90:10 (아세트니트릴: 물)이었다. 주입 부피는 10 μ L였다. 검출기 파장은 235 nm이었다. 데이터 획득 시간은 10.0분이었다. 바이알 온도는 주위 온도 또는 25°C였다. 실행 시간은 16분이었다. 사용된 시린지 필터는 0.45 μ m PVDF 시린지 필터였다. 샘플 및 표준 안정성은 둘 다 2일이었다. 화합물 1의 2종의 표준물을 제조 및 사용하였다 (희석제 250 mL 중 75.12 mg의 화합물 1 및 희석제 250 mL 중 75.29 mg의 화합물 1).

[0713] 순도는 각각의 공-결정에 대해 불순물 피크의 상대 적분 강도를 합하고 100%를 차감함으로써 결정하였다. 화합물 1:글리세틸트리옥타노에이트 공-결정 및 화합물 1:글리세틸트리올레에이트 공-결정은 각각 99.9% (w/w)였다. 화합물 1:글리세틸트리놀레에이트 공-결정은 99.5% (w/w)였다. HPLC에 의한 불순물에 대한 검출 한계는 0.005%이다.

[0714] 각각의 공-결정에 대한 화학량론은 또한 이러한 HPLC 검정으로부터 결정되었다. 하기 표 AD에 제시된 바와 같이, 결정된 화학량론은 용액 상태 ^1H NMR 및 열중량측정 분석으로부터의 결과와 일치하였다.

[0715] 표 AD

화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트			
	화합물 1 % w:w	화학량론 화합물 1:트리글리세리드	주
용액 1H NMR	71.9	3.1	관찰된 화학량론을 기반으로 계산된 화합물 1 % w:w
TGA 중량 손실	71.8	3.1	관찰된 글리세릴트리옥타노에이트 % 중량 손실을 기반으로 계산된 화학량론
HPLC 검정	72.1	3.1	관찰된 이바카프토르 %w:w 를 기반으로 계산된 화학량론
화합물 1:글리세릴트리올레에이트			
	화합물 1 % w:w	화학량론 화합물 1:트리글리세리드	주
용액 1H NMR	71.4	5.6	관찰된 화학량론을 기반으로 계산된 화합물 1 % w:w
HPLC 검정	72.4	5.9	관찰된 이바카프토르 %w:w 를 기반으로 계산된 화학량론
화합물 1:글리세릴트리놀레에이트			
	화합물 1 % w:w	화학량론 화합물 1:트리글리세리드	주
용액 1H NMR	71.6	5.7	관찰된 화학량론을 기반으로 계산된 화합물 1 % w:w
HPLC 검정	68.6	4.9	관찰된 이바카프토르 %w:w 를 기반으로 계산된 화학량론

[0716]

활성 검정

[0717]

A. 프로토콜 1

[0718]

화합물의 $\Delta F508$ -CFTR 강화 특성의 검출 및 측정을 위한 검정

[0719]

화합물의 $\Delta F508$ -CFTR 조정 특성을 검정하기 위한 막 전위 광학 방법

[0720]

본 검정은 형광 전압 감지 염료를 이용하여, 막 전위에서의 변화를 형광 플레이트 판독기 (예를 들어, FLIPR III, 몰레큘라 디바이시스, 인크.(Molecular Devices, Inc.))를 사용하여 NIH 3T3 세포에서의 기능적 $\Delta F508$ -CFTR의 증가에 대한 판독치로서 측정한다. 반응을 위한 구동력은, 세포를 화합물로 미리 처리하고 후속적으로 전압 감지 염료와 함께 로딩한 후에 단일 액체 첨가 단계에 의한 채널 활성화와 함께 발생하는 클로라이드 이온 구매의 생성이다.

[0721]

강화제 화합물의 확인

[0722]

$\Delta F508$ -CFTR의 강화제를 확인하기 위해, 이중-첨가 HTS 검정 포맷을 개발하였다. 이 HTS 검정은 형광 전압 감지 염료를 이용하여, 온도-보정된 $\Delta F508$ CFTR NIH 3T3 세포에서의 $\Delta F508$ CFTR의 게이팅 (전도도) 증가에 대한 측정으로서 FLIPR III 상에서 막 전위에서의 변화를 측정한다. 반응을 위한 구동력은, 세포를 강화제 화합물 (또는 DMSO 비히클 대조군)로 이전에 처리하고 후속적으로 재분배 염료와 함께 로딩한 후에 형광 플레이트 판독기 예컨대 FLIPR III을 사용하여 단일 액체 첨가 단계에서 포르스콜린을 사용한 채널 활성화와 함께 발생하는 Cl^- 이온 구매이다.

[0723]

용액

[0724]

베이스 용액 #1: (mM 단위) NaCl 160, KCl 4.5, $CaCl_2$ 2, $MgCl_2$ 1, HEPES 10, pH 7.4, NaOH 함유.

[0725]

클로라이드-무함유 베이스 용액: 베이스 용액 #1 (상기) 중 클로라이드 염은 글루코네이트 염으로 치환된다.

[0726]

- [0727] 세포 배양
- [0728] $\Delta F508$ -CFTR을 안정하게 발현하는 NIH3T3 마우스 섬유모세포를 막 전위의 광학 측정을 위해 사용한다. 세포를 175 cm^2 배양 플라스크에서 2 mM 글루타민, 10% 태아 소 혈청, 1 X NEAA, β -ME, 1 X pen/strep 및 25 mM HEPES가 보충된 둘베코 변형 이글 배지 중에 5% CO_2 및 90% 습도 중에 37°C 에서 유지한다. 모든 광학 검정에 대해, 세포를 384-웰 매트릭스-코팅된 플레이트에서 ~20,000개/웰에서 시딩하고, 강화제 검정을 위해 37°C 에서 2시간 동안 배양한 후, 27°C 에서 24시간 동안 배양하였다. 보정 검정을 위해, 세포를 27°C 또는 37°C 에서 화합물의 존재 또는 부재 하에 16 - 24시간 동안 배양한다.
- [0729] 화합물의 $\Delta F508$ -CFTR 조정 특성을 검정하기 위한 전기생리학적 검정.
- [0730] 유성 챔버(Ussing Chamber) 검정
- [0731] 유성 챔버 실험은 $\Delta F508$ -CFTR을 발현하는 분극화된 기도 상피 세포 상에서 수행하여, 광학 검정에서 확인된 $\Delta F508$ -CFTR 조정제를 추가로 특징화하였다. 비-CF 및 CF 기도 상피를 기관지 조직으로부터 분리시켜, 이전에 기재된 바와 같이 배양하고 (Galietta, L.J.V., Lantero, S., Gazzolo, A., Sacco, O., Romano, L., Rossi, G.A., & Zegarar-Moran, O. (1998) *In vitro Cell. Dev. Biol.* 34, 478-481), NIH3T3-조건화 배지로 사전코팅된 코스타(Costar)® 스냅웰(Snapwell)™ 필터 상에 플레이팅하였다. 4일 후에 정단 배지를 제거하고, 세포를 공기 액체 계면에서 >14일 동안 성장시킨 후에 사용하였다. 이로써 기도 상피의 특징인 섬모 특색을 갖는 완전 분화된 원주 세포의 단층이 생성되었다. 비-CF HBE를 임의의 공지된 폐 질환을 갖지 않는 비-흡연자로부터 분리시켰다. CF-HBE를 $\Delta F508$ -CFTR에 대해 동형접합성인 환자로부터 분리시켰다.
- [0732] 코스타® 스냅웰™ 세포 배양 삽입물 상에서 성장된 HBE를 유성 챔버 (피지올로지 인스트루먼트즈, 인크.(Physiologic Instruments, Inc.), 캘리포니아주 샌디에고) 중에 마운팅하고, 경상피 저항 및 기저측에서 정단까지의 Cl^- 구배의 존재 하의 단락 전류 (ISC)를 전압-클램프 시스템 (아이오와주 아이오와 대학교 생체공학과)을 사용하여 측정하였다. 간략하게, HBE를 전압-클램프 기록 조건 ($V_{\text{유지}} = 0\text{ mV}$) 하에 37°C 에서 검사하였다. 기저측 용액은 (mM 단위) 145 NaCl, 0.83 K_2HPO_4 , 3.3 KH_2PO_4 , 1.2 MgCl_2 , 1.2 CaCl_2 , 10 글루코스, 10 HEPES (NaOH를 사용하여 7.35로 조정된 pH)를 함유하였고, 정단 용액은 (mM 단위) 145 Na글루코네이트, 1.2 MgCl_2 , 1.2 CaCl_2 , 10 글루코스, 10 HEPES (NaOH를 사용하여 7.35로 조정된 pH)를 함유하였다.
- [0733] 강화제 화합물의 확인
- [0734] 전형적인 프로토콜은 기저측에서 정단까지의 막 Cl^- 농도 구배를 이용하였다. 이 구배를 설정하기 위해, 통상의 링거를 기저측 막 상에서 사용하는 한편, 정단 NaCl은 동물의 소듐 글루코네이트 (NaOH를 사용하여 7.4로 적정된 pH)로 대체하여 상피를 가로지르는 큰 Cl^- 농도 구배를 생성하였다. 포르스콜린 ($10\text{ }\mu\text{M}$) 및 모든 시험 화합물을 세포 배양 삽입물의 정단 측에 첨가하였다. 추정 $\Delta F508$ -CFTR 강화제의 효능을 공지된 강화제인 게니스테인의 것과 비교하였다.
- [0735] 패치-클램프 기록
- [0736] $\Delta F508$ -NIH3T3 세포에서의 총 Cl^- 전류는 이전에 기재된 바와 같은 천공-패치 기록 장치를 사용하여 모니터링하였다 (Rae, J., Cooper, K., Gates, P., & Watsky, M. (1991) *J. Neurosci. Methods* 37, 15-26). 전압-클램프 기록은 액소패치(Axopatch) 200B 패치-클램프 증폭기 (액손 인스트루먼트즈 인크.(Axon Instruments Inc.), 캘리포니아주 포스터 시티)를 사용하여 22°C 에서 수행하였다. 피펫 용액은 (mM 단위) 150 N-메틸-D-글루카민(NMDG)-Cl, 2 MgCl_2 , 2 CaCl_2 , 10 EGTA, 10 HEPES 및 240 $\mu\text{g/mL}$ 암포테리신-B (HCl을 사용하여 7.35로 조정된 pH)를 함유하였다. 세포의 배지는 (mM 단위) 150 NMDG-Cl, 2 MgCl_2 , 2 CaCl_2 , 10 HEPES (HCl을 사용하여 7.35로 조정된 pH)를 함유하였다. 펄스 생성, 데이터 획득 및 분석은 디지털데이터(Digidata) 1320 A/D 인터페이스가 클램프엑스(Clampex) 8 (액손 인스트루먼트즈 인크.)와 함께 장착된 PC를 사용하여 수행하였다. $\Delta F508$ -CFTR을 활성화시키기 위해, $10\text{ }\mu\text{M}$ 포르스콜린 및 $20\text{ }\mu\text{M}$ 게니스테인을 배스에 첨가하고, 전류-전압 관계를 매 30초마다 모니터링하였다.
- [0737] 강화제 화합물의 확인
- [0738] $\Delta F508$ -CFTR을 안정하게 발현하는 NIH3T3 세포에서 거시적 $\Delta F508$ -CFTR Cl^- 전류 ($I_{\Delta F508}$)를 증가시키는 $\Delta F508$ -

CFTR 강화제의 능력은 또한 천공-패치-기록 기술을 사용하여 조사하였다. 광학 검정으로부터 확인된 강화제는 광학 검정에서 관찰된 유사한 효력 및 효능을 갖는 $I\Delta_{F508}$ 에서의 용량-의존성 증가를 유발하였다. 검사된 모든 세포에서, 강화제 적용 이전 및 적용 동안의 역전 전위는 약 -30 mV이며, 이는 계산된 E_{Cl} (-28 mV)이었다.

[0739] 세포 배양

[0740] $\Delta F508$ -CFTR을 안정하게 발현하는 NIH3T3 마우스 섬유모세포를 전세포 기록을 위해 사용한다. 세포를 175 cm^2 배양 플라스크에서 2 mM 글루타민, 10% 태아 소 혈청, 1 X NEAA, β -ME, 1 X pen/strep, 및 25 mM HEPES가 보충된 둘베코 변형 이글 배지 중에 5% CO_2 및 90% 습도 중에 37°C에서 유지한다. 전세포 기록을 위해, 2,500 - 5,000개 세포를 폴리-L-리신-코팅된 유리 커버슬립 상에 시딩하고, 24 - 48시간 동안 27°C에서 배양한 후에 강화제의 활성을 시험하기 위해 사용하였고; 교정제의 활성을 측정하기 위해 보정 화합물의 존재 또는 부재 하에 37°C에서 인큐베이션하였다.

[0741] 단일-채널 기록

[0742] NIH3T3 세포에서 발현된 wt-CFTR 및 온도-보정된 $\Delta F508$ -CFTR의 게이팅 활성은 액소패치 200B 패치-클램프 증폭기 (엑손 인스트루먼트즈 인크.)를 사용하여 이전에 기재된 바와 같이 절개된 내부-외부 막 패치 기록을 사용하여 관찰하였다 (Dalemans, W., Barbry, P., Champigny, G., Jallat, S., Dott, K., Dreyer, D., Crystal, R.G., Pavirani, A., Lecocq, J-P., Lazdunski, M. (1991) Nature 354, 526 - 528). 피펫은 (mM 단위) 150 NMDG, 150 아스파르트산, 5 CaCl_2 , 2 MgCl_2 및 10 HEPES (트리스 염기를 사용하여 7.35로 조정된 pH)를 함유하였다. 배스는 (mM 단위) 150 NMDG-Cl, 2 MgCl_2 , 5 EGTA, 10 TES 및 14 트리스 염기 (HCl을 사용하여 7.35로 조정된 pH)를 함유하였다. 절제 후, wt- 및 $\Delta F508$ -CFTR 둘 다를 1 mM Mg-ATP, 75 nM cAMP-의존성 단백질 키나제의 촉매 서브유닛 (PKA; 프로메가 코퍼레이션(Promega Corp.), 위스콘신주 매디슨), 및 10 mM NaF를 첨가함으로써 활성화시켜 단백질 포스포타제를 억제하였으며, 이는 전류 감소를 방지하였다. 피펫 전위는 80 mV에서 유지되었다. 채널 활성은 ≤ 2 활성 채널을 함유하는 막 패치로부터 분석하였다. 동시 개방의 최대 수는 실험 과정 동안의 활성 채널의 수를 결정하였다. 단일-채널 전류 진폭을 결정하기 위해, 120초의 $\Delta F508$ -CFTR 활성으로부터 기록된 데이터를 100 Hz에서 "오프-라인(off-line)" 여과하고, 이어서 이를 바이오-패치(Bio-Patch) 분석 소프트웨어 (바이오-로직 컴파니(Bio-Logic Comp.), 프랑스)를 사용하여 멀티가우시안 함수에 적합화된 모든-포인트 진폭 히스토그램을 구축하는데 사용하였다. 총 미시적 전류 및 개방 확률 (P_o)을 120초의 채널 활성으로부터 결정하였다. P_o 를 바이오-패치 소프트웨어를 사용하여 결정하거나 또는 관계 $P_o = I/i(N)$ (여기서 I = 평균 전류, i = 단일-채널 전류 진폭, 및 N = 패치 내 활성 채널의 수)로부터 결정하였다.

[0743] 세포 배양

[0744] $\Delta F508$ -CFTR을 안정하게 발현하는 NIH3T3 마우스 섬유모세포를 절제된-막 패치-클램프 기록을 위해 사용한다. 세포를 175 cm^2 배양 플라스크에서 2 mM 글루타민, 10% 태아 소 혈청, 1 X NEAA, β -ME, 1 X pen/strep, 및 25 mM HEPES가 보충된 둘베코 변형 이글 배지 중에 5% CO_2 및 90% 습도 중에 37°C에서 유지한다. 단일 채널 기록을 위해, 2,500 - 5,000개 세포를 폴리-L-리신-코팅된 유리 커버슬립 상에 시딩하고, 사용 전에 27°C에서 24 - 48시간 동안 배양하였다.

[0745] 화합물 1의 활성

[0746] 본 개시내용의 화합물은 ATP 결합 카세트 수송체의 조정제로서 유용하다. 하기 표 AD는 표 1에서 특정 실시양태의 EC50 및 관련 효능을 예시한다. 하기 표 AE에서, 하기 의미가 적용된다. EC50: "+++"는 <10 uM을 의미하고; "++"는 10uM 내지 25 uM을 의미하고; "+"는 25 uM 내지 60uM을 의미한다. % 효능: "+"는 < 25%를 의미하고; "++"는 25% 내지 100%를 의미하고; "+++"는 > 100%를 의미한다.

[0747] 표 AE

화합물 #	EC50 (uM)	% 활성
1	+++	++

[0748]

[0749] B. 프로토콜 2

- [0750] 화합물의 $\Delta F508$ -CFTR 강화 특성의 검출 및 측정을 위한 검정
- [0751] 화합물의 $\Delta F508$ -CFTR 조정 특성을 검정하기 위한 막 전위 광학 방법
- [0752] 본 검정은 형광 전압 감지 염료를 이용하여, 막 전위에서의 변화를 형광 플레이트 판독기 (예를 들어, FLIPR III, 몰레큘라 디바이시스, 인크.)를 사용하여 NIH 3T3 세포에서의 기능적 $\Delta F508$ -CFTR의 증가에 대한 판독치로서 측정한다. 반응을 위한 구동력은, 세포를 화합물로 미리 처리하고 후속적으로 전압 감지 염료와 함께 로딩한 후에 단일 액체 첨가 단계에 의한 채널 활성화와 함께 발생하는 클로라이드 이온 구배의 생성이다.
- [0753] 강화제 화합물의 확인
- [0754] $\Delta F508$ -CFTR의 강화제를 확인하기 위해, 이중-첨가 HTS 검정 포맷을 개발하였다. 이 HTS 검정은 형광 전압 감지 염료를 이용하여, 온도-보정된 $\Delta F508$ CFTR NIH 3T3 세포에서의 $\Delta F508$ CFTR의 게이팅 (전도도) 증가에 대한 측정으로서 FLIPR III 상에서 막 전위에서의 변화를 측정한다. 반응을 위한 구동력은, 세포를 강화제 화합물 (또는 DMSO 비히클 대조군)로 이전에 처리하고 후속적으로 재분배 염료와 함께 로딩한 후에 형광 플레이트 판독기 예컨대 FLIPR III을 사용하여 단일 액체 첨가 단계에서 포르스콜린을 사용한 채널 활성화와 함께 발생하는 Cl^- 이온 구배이다.
- [0755] 용액
- [0756] 배스 용액 #1: (mM 단위) NaCl 160, KCl 4.5, $CaCl_2$ 2, $MgCl_2$ 1, HEPES 10, pH 7.4, NaOH 함유.
- [0757] 클로라이드-무함유 배스 용액: 배스 용액 #1 (상기) 중 클로라이드 염은 글루코네이트 염으로 치환된다.
- [0758] 세포 배양
- [0759] $\Delta F508$ -CFTR을 안정하게 발현하는 NIH3T3 마우스 섬유모세포를 막 전위의 광학 측정을 위해 사용한다. 세포를 175 cm^2 배양 플라스크에서 2 mM 글루타민, 10% 태아 소 혈청, 1 X NEAA, β -ME, 1 X pen/strep 및 25 mM HEPES가 보충된 둘베코 변형 이글 배지 중에 5% CO_2 및 90% 습도 중에 $37^\circ C$ 에서 유지한다. 모든 광학 검정에 대해, 세포를 384-웰 매트릭스-코팅된 플레이트에서 ~20,000개/웰에서 시딩하고, 강화제 검정을 위해 $37^\circ C$ 에서 2시간 동안 배양한 후, $27^\circ C$ 에서 24시간 동안 배양하였다. 보정 검정을 위해, 세포를 $27^\circ C$ 또는 $37^\circ C$ 에서 화합물의 존재 또는 부재 하에 16 - 24시간 동안 배양한다.
- [0760] 화합물의 $\Delta F508$ -CFTR 조정 특성을 검정하기 위한 전기생리학적 검정.
- [0761] 유성 챔버 검정
- [0762] 유성 챔버 실험은 $\Delta F508$ -CFTR을 발현하는 분극화된 기도 상피 세포 상에서 수행하여, 광학 검정에서 확인된 $\Delta F508$ -CFTR 조정제를 추가로 특징화하였다. 비-CF 및 CF 기도 상피를 기관지 조직으로부터 단리시켜, 이전에 기재된 바와 같이 배양하고 (Galietta, L.J.V., Lantero, S., Gazzolo, A., Sacco, O., Romano, L., Rossi, G.A., & Zegarra-Moran, O. (1998) In vitro Cell. Dev. Biol. 34, 478-481), NIH3T3-조건화 배지로 사전코팅된 코스타® 스냅웰™ 필터 상에 플레이팅하였다. 4일 후에 정단 배지를 제거하고, 세포를 공기 액체 계면에서 >14일 동안 성장시킨 후에 사용하였다. 이로써 기도 상피의 특징인 섬모 특색을 갖는 완전 분화된 원주 세포의 단층이 생성되었다. 비-CF HBE를 임의의 공지된 폐 질환을 갖지 않는 비-흡연자로부터 단리시켰다. CF-HBE를 $\Delta F508$ -CFTR에 대해 동형접합성인 환자로부터 단리시켰다.
- [0763] 코스타® 스냅웰™ 세포 배양 삽입물 상에서 성장된 HBE를 유성 챔버 (피지올로지 인스트루먼트, 인크., 캘리포니아주 샌디에고) 중에 마운팅하고, 경상피 저항 및 기저측에서 정단까지의 Cl^- 구배의 존재 하의 단락 전류 (I_{sc})를 전압-클램프 시스템 (아이오와주 아이오와 대학교 생체공학과)을 사용하여 측정하였다. 간략하게, HBE를 전압-클램프 기록 조건 ($V_{유지} = 0\text{ mV}$) 하에 $37^\circ C$ 에서 검사하였다. 기저측 용액은 (mM 단위) 145 NaCl, 0.83 K_2HPO_4 , 3.3 KH_2PO_4 , 1.2 $MgCl_2$, 1.2 $CaCl_2$, 10 글루코스, 10 HEPES (NaOH를 사용하여 7.35로 조정된 pH)를 함유하였고, 정단 용액은 (mM 단위) 145 Na글루코네이트, 1.2 $MgCl_2$, 1.2 $CaCl_2$, 10 글루코스, 10 HEPES (NaOH를 사용하여 7.35로 조정된 pH)를 함유하였다.
- [0764] 강화제 화합물의 확인
- [0765] 전형적인 프로토콜은 기저측에서 정단까지의 막 Cl^- 농도 구배를 이용하였다. 이 구배를 설정하기 위해, 통상의

링거를 기저측 막 상에서 사용하는 한편, 정단 NaCl은 동물의 소듐 글루코네이트 (NaOH를 사용하여 7.4로 적정된 pH)로 대체하여 상피를 가로지르는 큰 Cl^- 농도 구배를 생성하였다. 포르스콜린 ($10 \mu\text{M}$) 및 모든 시험 화합물을 세포 배양 삼입물의 정단 측에 첨가하였다. 추정 $\Delta\text{F508-CFTR}$ 강화제의 효능을 공지된 강화제인 게니스테인의 것과 비교하였다.

[0766] 패치-클램프 기록

[0767] $\Delta\text{F508-NIH3T3}$ 세포에서의 총 Cl^- 전류는 이전에 기재된 바와 같은 천공-패치 기록 장치를 사용하여 모니터링하였다 (Rae, J., Cooper, K., Gates, P., & Watsky, M. (1991) J. Neurosci. Methods 37, 15-26). 전압-클램프 기록은 엑소패치 200B 패치-클램프 증폭기 (엑손 인스트루먼츠 인크., 캘리포니아주 포스터 시티)를 사용하여 22°C 에서 수행하였다. 피펫 용액은 (mM 단위) 150 N-메틸-D-글루카민 (NMDG)-Cl, 2 MgCl_2 , 2 CaCl_2 , 10 EGTA, 10 HEPES 및 $240 \mu\text{g/mL}$ 암포테리신-B (HCl을 사용하여 7.35로 조정된 pH)를 함유하였다. 세포의 배지는 (mM 단위) 150 NMDG-Cl, 2 MgCl_2 , 2 CaCl_2 , 10 HEPES (HCl을 사용하여 7.35로 조정된 pH)를 함유하였다. 펄스 생성, 데이터 획득 및 분석은 디지털 데이터 1320 A/D 인터페이스가 클램프엑스 8 (엑손 인스트루먼츠 인크.)과 함께 장착된 PC를 사용하여 수행하였다. $\Delta\text{F508-CFTR}$ 를 활성화시키기 위해, $10 \mu\text{M}$ 포르스콜린 및 $20 \mu\text{M}$ 게니스테인을 배스에 첨가하고, 전류-전압 관계를 매 30초마다 모니터링하였다.

[0768] 강화제 화합물의 확인

[0769] $\Delta\text{F508-CFTR}$ 를 안정하게 발현하는 NIH3T3 세포에서 거시적 $\Delta\text{F508-CFTR}$ Cl^- 전류 ($I_{\Delta\text{F508}}$)를 증가시키는 $\Delta\text{F508-CFTR}$ 강화제의 능력은 또한 천공-패치-기록 기술을 사용하여 조사하였다. 광학 검정으로부터 확인된 강화제는 광학 검정에서 관찰된 유사한 효력 및 효능을 갖는 $I_{\Delta\text{F508}}$ 에서의 용량-의존성 증가를 유발하였다. 검사된 모든 세포에서, 강화제 적용 이전 및 적용 동안의 역전 전위는 약 -30 mV 이며, 이는 계산된 E_{Cl} (-28 mV)이었다.

[0770] 세포 배양

[0771] $\Delta\text{F508-CFTR}$ 를 안정하게 발현하는 NIH3T3 마우스 섬유모세포를 전세포 기록을 위해 사용한다. 세포를 175 cm^2 배양 플라스크에서 2 mM 글루타민, 10% 태아 소 혈청, 1 X NEAA, β -ME, 1 X pen/strep, 및 25 mM HEPES가 보충된 둘베코 변형 이글 배지 중에 5% CO_2 및 90% 습도 중에 37°C 에서 유지한다. 전세포 기록을 위해, 2,500 - 5,000개 세포를 폴리-L-리신-코팅된 유리 커버슬립 상에 시딩하고, 24 - 48시간 동안 27°C 에서 배양한 후에 강화제의 활성을 시험하기 위해 사용하였고; 교정제의 활성을 측정하기 위해 보정 화합물의 존재 또는 부재 하에 37°C 에서 인큐베이션하였다.

[0772] 단일-채널 기록

[0773] NIH3T3 세포에서 발현된 wt-CFTR 및 온도-보정된 $\Delta\text{F508-CFTR}$ 의 게이팅 활성은 엑소패치 200B 패치-클램프 증폭기 (엑손 인스트루먼츠 인크.)를 사용하여 이전에 기재된 바와 같이 절개된 내부-외부 막 패치 기록을 사용하여 관찰하였다 (Dalemans, W., Barbry, P., Champigny, G., Jallat, S., Dott, K., Dreyer, D., Crystal, R.G., Pavirani, A., Lecocq, J-P., Lazdunski, M. (1991) Nature 354, 526 - 528). 피펫은 (mM 단위) 150 NMDG, 150 아스파르트산, 5 CaCl_2 , 2 MgCl_2 및 10 HEPES (트리스 염기를 사용하여 7.35로 조정된 pH)를 함유하였다. 배스는 (mM 단위) 150 NMDG-Cl, 2 MgCl_2 , 5 EGTA, 10 TES 및 14 트리스 염기 (HCl을 사용하여 7.35로 조정된 pH)를 함유하였다. 절제 후, wt- 및 $\Delta\text{F508-CFTR}$ 둘 다를 1 mM Mg-ATP, 75 nM cAMP-의존성 단백질 키나제의 촉매 서브유닛 (PKA; 프로메가 코포레이션, 위스콘신주 매디슨), 및 10 mM NaF를 첨가함으로써 활성화시켜 단백질 포스파타제를 억제하였으며, 이는 전류 감소를 방지하였다. 피펫 전위는 80 mV에서 유지되었다. 채널 활성은 ≤ 2 활성 채널을 함유하는 막 패치로부터 분석하였다. 동시 개방의 최대 수는 실험 과정 동안의 활성 채널의 수를 결정하였다. 단일-채널 전류 진폭을 결정하기 위해, 120초의 $\Delta\text{F508-CFTR}$ 활성으로부터 기록된 데이터를 100 Hz에서 "오프-라인" 여과하고, 이어서 이를 바이오-패치 분석 소프트웨어 (바이오-로직 캄파니, 프랑스)를 사용하여 멀티가우시안 함수에 적합화된 모든-포인트 진폭 히스토그램을 구축하는데 사용하였다. 총 미시적 전류 및 개방 확률 (P_o)을 120초의 채널 활성으로부터 결정하였다. P_o 를 바이오-패치 소프트웨어를 사용하여 결정하거나 또는 관계 $P_o = I/i(N)$ (여기서 I = 평균 전류, i = 단일-채널 전류 진폭, 및 N = 패치 내 활성 채널의 수)로부터 결정하였다.

- [0774] 세포 배양
- [0775] ΔF508-CFTR을 안정하게 발현하는 NIH3T3 마우스 섬유모세포를 절제된-막 패치-클램프 기록을 위해 사용한다. 세포를 175 cm² 배양 플라스크에서 2 mM 글루타민, 10% 태아 소 혈청, 1 X NEAA, β-ME, 1 X pen/strep, 및 25 mM HEPES가 보충된 돌베코 변형 이글 배지 중에 5% CO₂ 및 90% 습도 중에 37℃에서 유지한다. 단일 채널 기록을 위해, 2,500 - 5,000개 세포를 폴리-L-리신-코팅된 유리 커버슬립 상에 시딩하고, 사용 전에 27℃에서 24 - 48시간 동안 배양하였다.
- [0776] 용해
- [0777] 섭식 장액 (FeSSIF)에서의 용해
- [0778] 화합물 1 공-결정의 용해 시험을 재킷 용기에 놓인 50ml 호박색 병에서 실행하였다. 재킷 용기의 온도는 이소템프(Iso Temp) 360 수조/냉각기에 의해 제어하고, 37℃로 설정하였다. 인공 섭식 장액 20 밀리리터를 병에 넣고, 37℃로 1시간 동안 평형화되도록 하면서 125 rpm에서 교반하였다. 이어서, 사전-칭량된 양 (표 AD 참조, 화합물 1의 표적 농도 ~ 1mg/ml)의 화합물 1:트리글리세리드 공-결정을 각각의 병에 첨가하고, 37℃에서 용해 연구의 기간 동안 교반되도록 하였다. 1 마이크로리터 샘플을 선택된 시점 (5 및 30분, 및 1, 2, 3, 4, 6, 16, 및 24시간)에서 수집하였다. 샘플을 밀렉스(Millex)®-LH 0.45 μm PTFE 시린지 필터를 사용하여 여과하고, 농축 수준에 대해 HPLC에 의해 분석하였다.
- [0779] 화합물 1 SDD 및 화합물 1 무정형의 용해 시험을 베리안(Varian) VK700 용해 시스템에서 실행하였다. 용해 배스의 온도를 제어하고, 37℃로 설정하였다. 인공 섭식 장액 500 밀리리터를 용해 용기에 넣고, 37℃로 평형화되도록 하면서 교반하였다. 이어서, 사전-칭량된 양 (화합물 1의 표적 농도 ~ 1mg/mL)의 화합물 1을 각각의 용기에 첨가하고, 용해 연구의 기간 동안 37℃에서 교반되도록 하였다. 3 밀리리터 샘플을 선택된 시점 (0.5, 1, 1.5, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 48시간)에서 수집하였다. 샘플을 0.45 μm PTFE 시린지 필터를 갖는 와트만 25mm를 사용하여 여과하고, 농축 수준에 대해 HPLC에 의해 분석하였다.
- [0780] 표 AF: 용해를 위해 각각의 용기에 첨가된 화합물의 중량

실험 #	화합물 1:트리글리세리드 공-결정의 중량 [mg]
1	31.9
2	31.6
3	32.0
4	33.1
5	32.5
6	31.2
7	30.2
8	32.0
9	34.1

- [0781]
- [0782] 도 36은 FeSSIF에서의 화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트, 화합물 1:글리세릴트리올레에이트 및 화합물 1:글리세릴트리놀레에이트와 무정형 화합물 1 및 화합물 1 SDD의 최대 24시간 용해 프로파일의 비교를 나타낸다.
- [0783] 유아용 조제식 및 무정형 화합물 1의 혼합물로부터 분리된 고체 물질
- [0784] 에보트(Abbot) 철 강화된 유아용 조제식을 무정형 화합물 1과 대략 7% w/v 고형물 비 (즉, 재구성된 조제식 100 ml 중 7g의 무정형 화합물 1)로 혼합하였다. 현탁액을 주위 온도 조건에서 슬러리화하고, 고형물을 진공 여과에 의해 분리시켰다. 회수된 고형물을 적어도 1시간 동안 공기 건조시킨 후 분석하였다.
- [0785] 도 37은 화합물 1과 상이한 순수한 트리글리세리드의 공-결정 및 유아용 조제식 및 화합물 1의 혼합물로부터 분리된 고체 물질의 예시적인 저각 XRPD 패턴을 나타낸다. 도 37에 제시된 데이터를 기반으로 하여, 유아용 조제

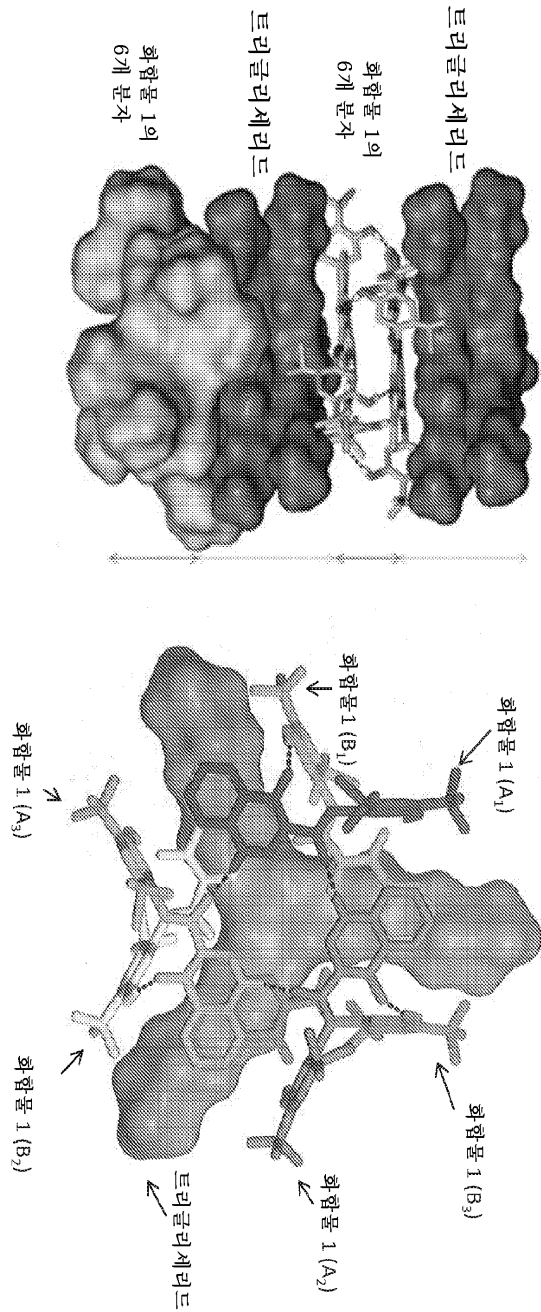
식 및 화합물 1의 혼합물로부터 분리된 고체 물질은 결정 구조에서 화합물 1:트리글리세리드의 상이한 공결정의 혼합물 또는 화합물 1과 소정 범위의 트리글리세리드의 공결정 중 어느 하나로 이루어질 수 있다.

[0786]

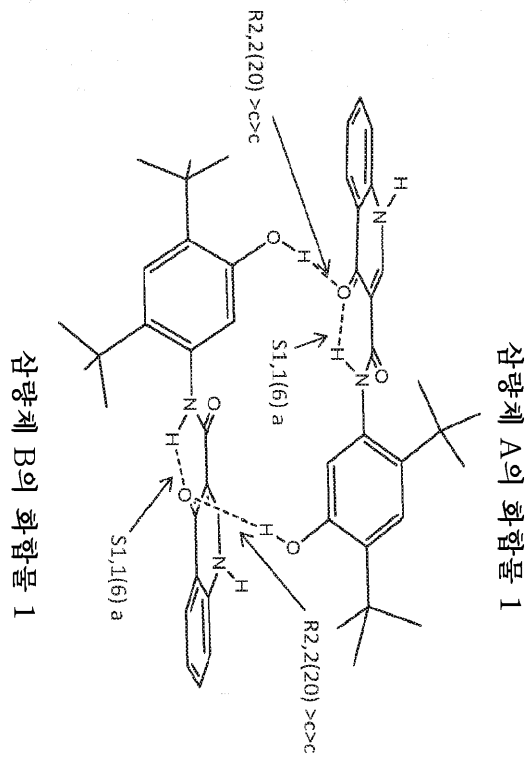
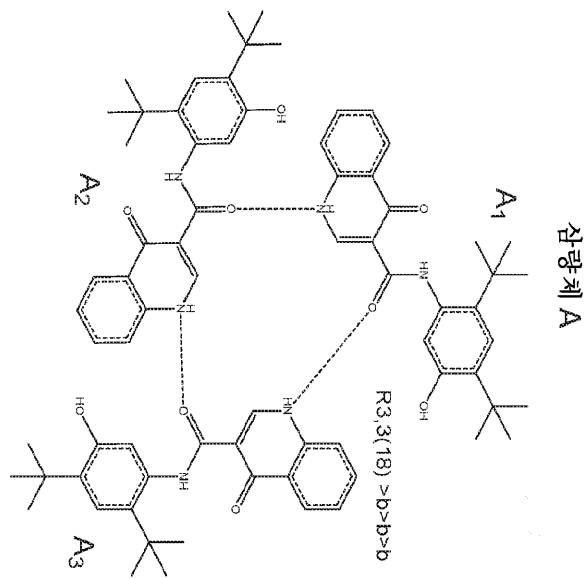
또한, ^{13}C CPMAS 스펙트럼에서의 방향족 화합물 1 신호 강도를 기반으로 하여, 화합물 1 중 평균 22%의 양이 1 시간 내지 24시간 범위의 접촉 동안 유아용 조제식의 혼합물로부터 분리된 고체 물질 형태로 존재하였다.

도면

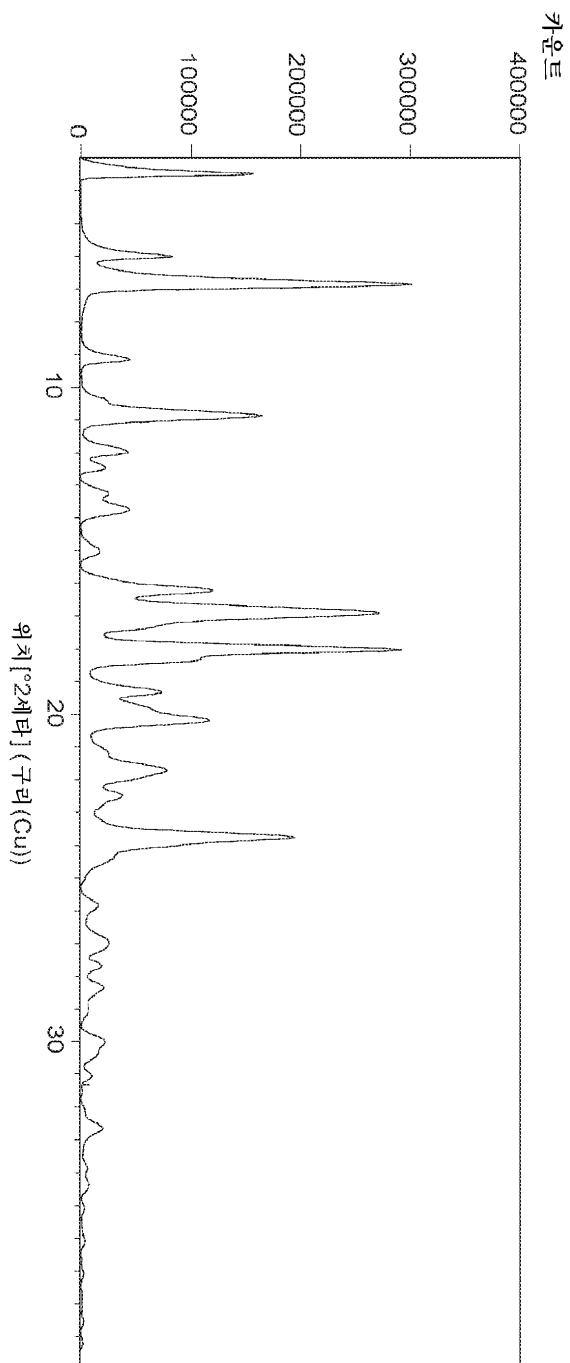
도면1



도면2

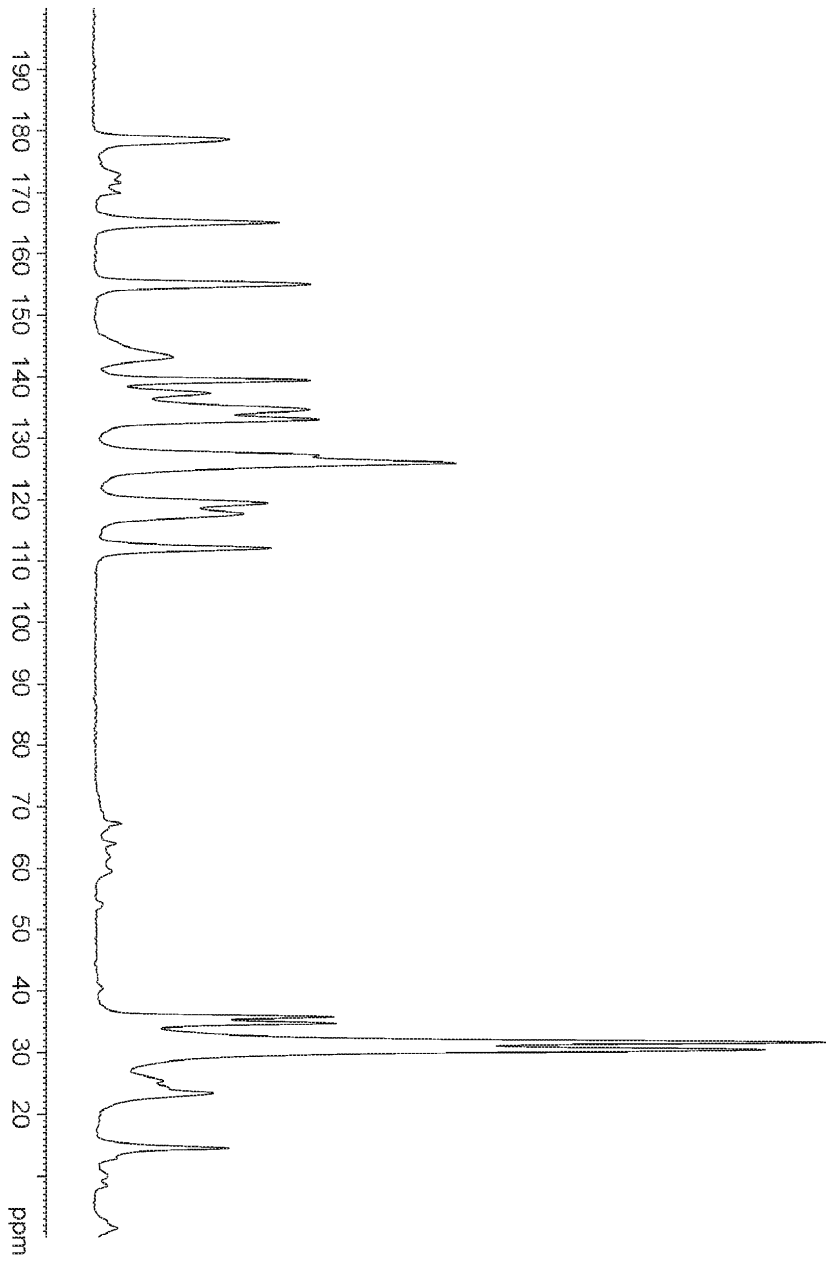


화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트의 XRPD 패턴



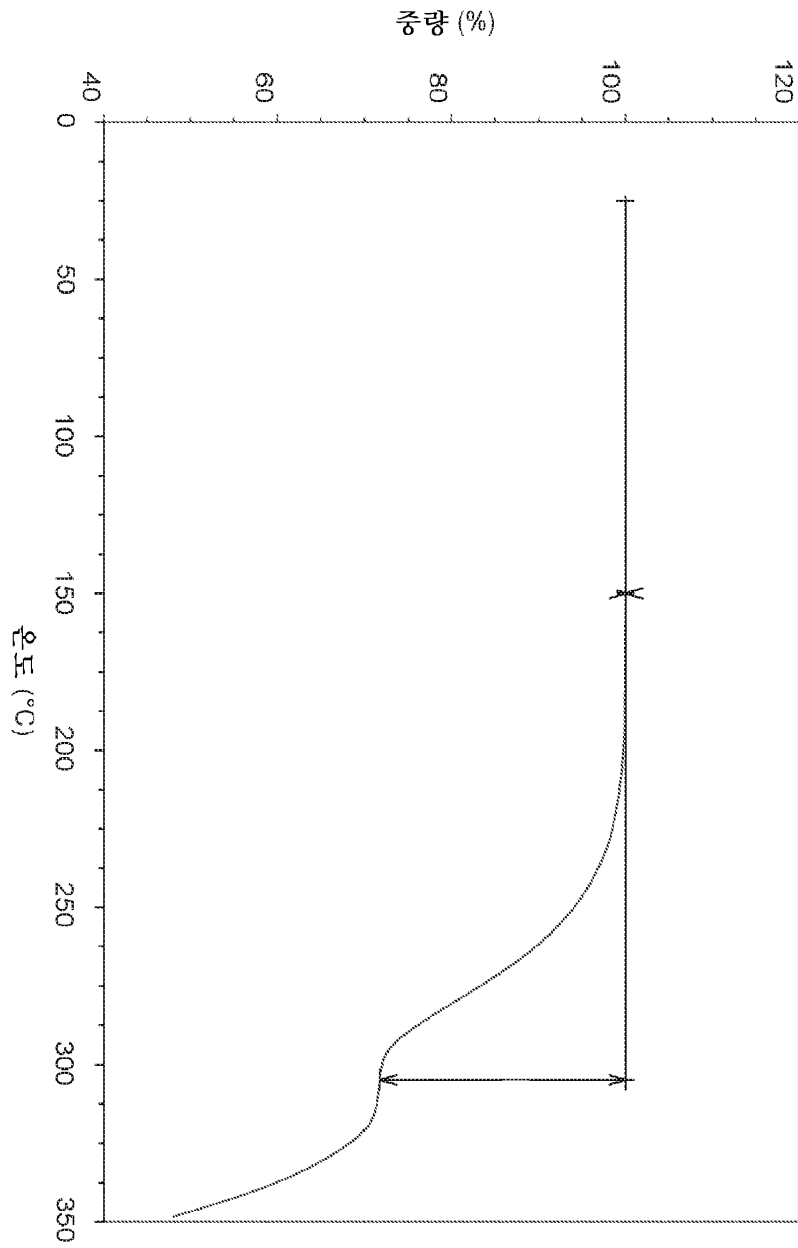
도면3

화합물 1:글리세릴트리옥타노에이트의 ^{13}C SSNMR 스펙트럼



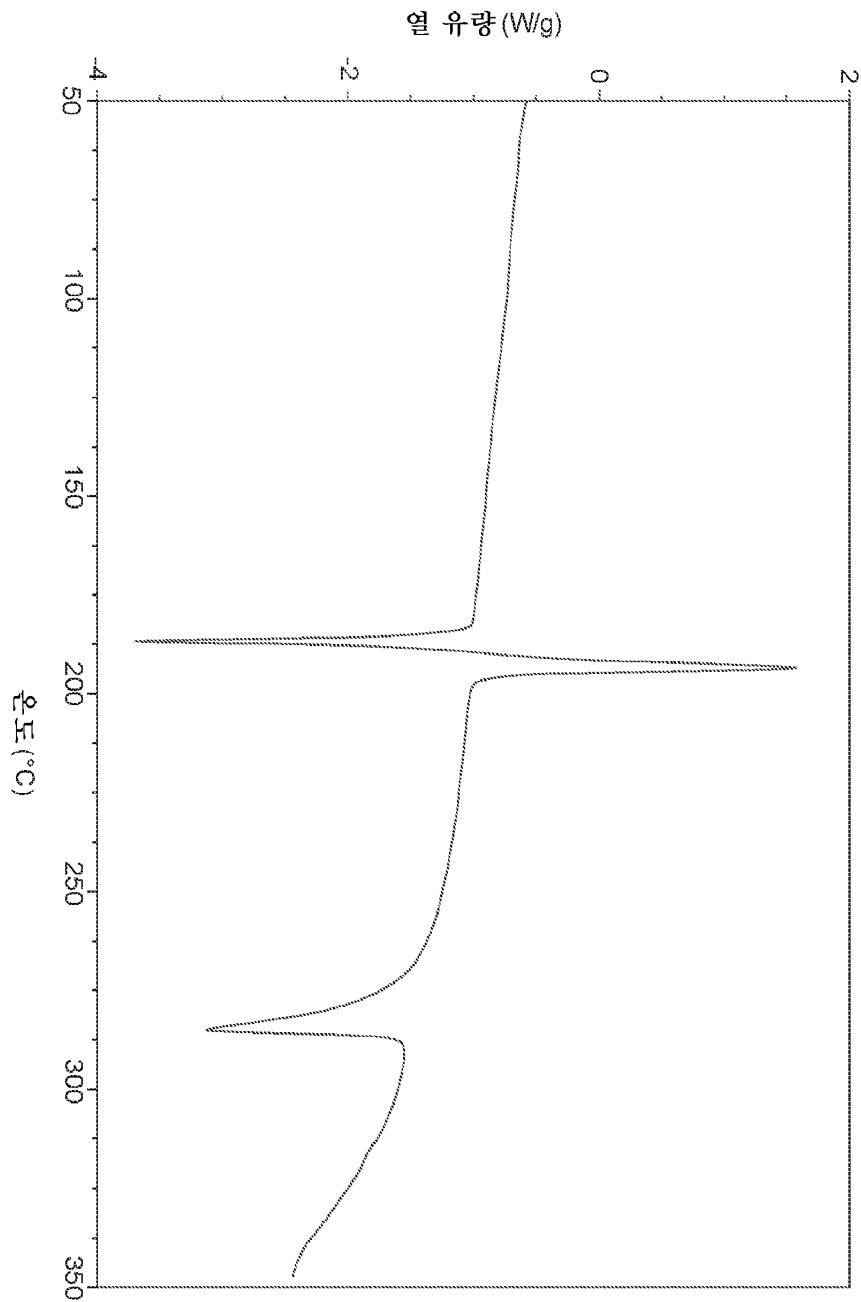
도면4

도면5



화합물 1:클리세린트리옥타노에이트의 TGA 트레이스

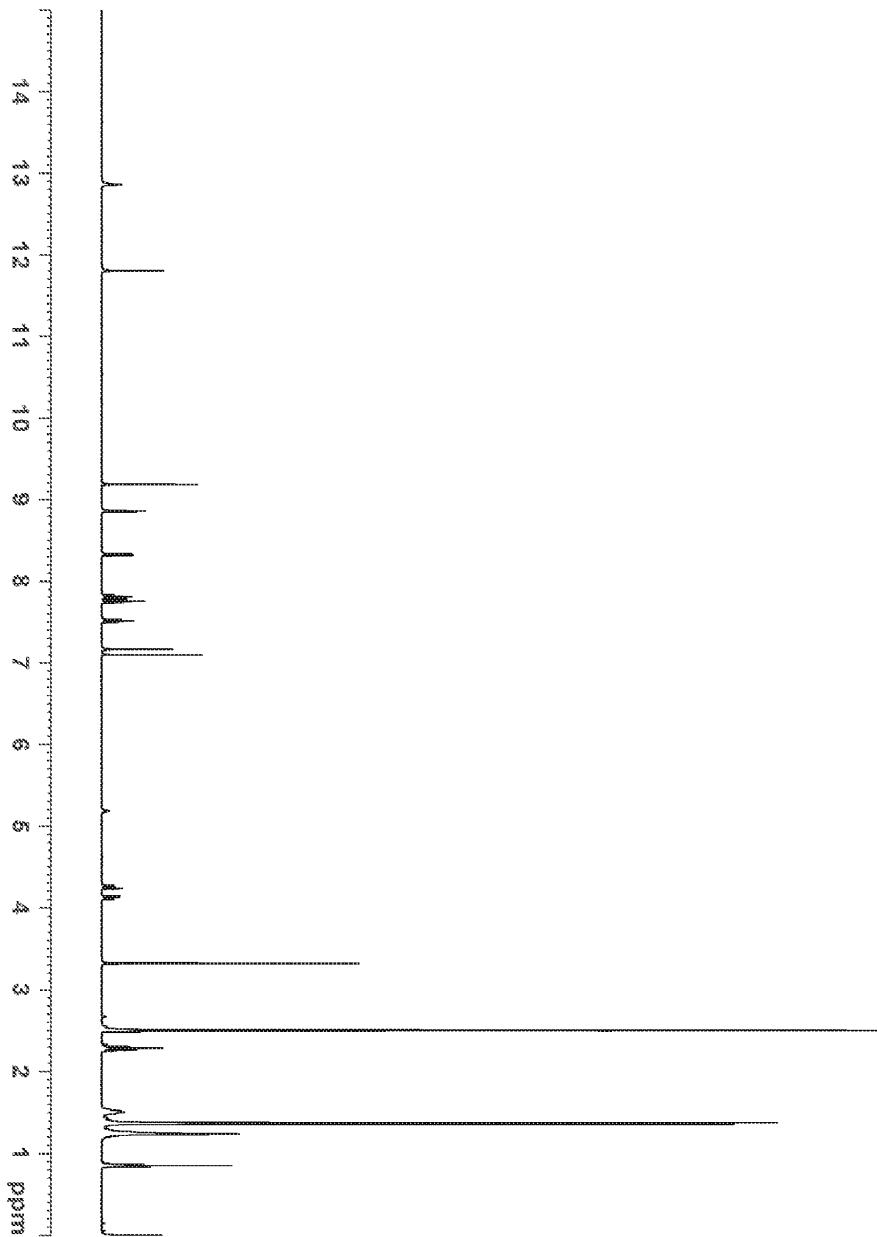
도면6



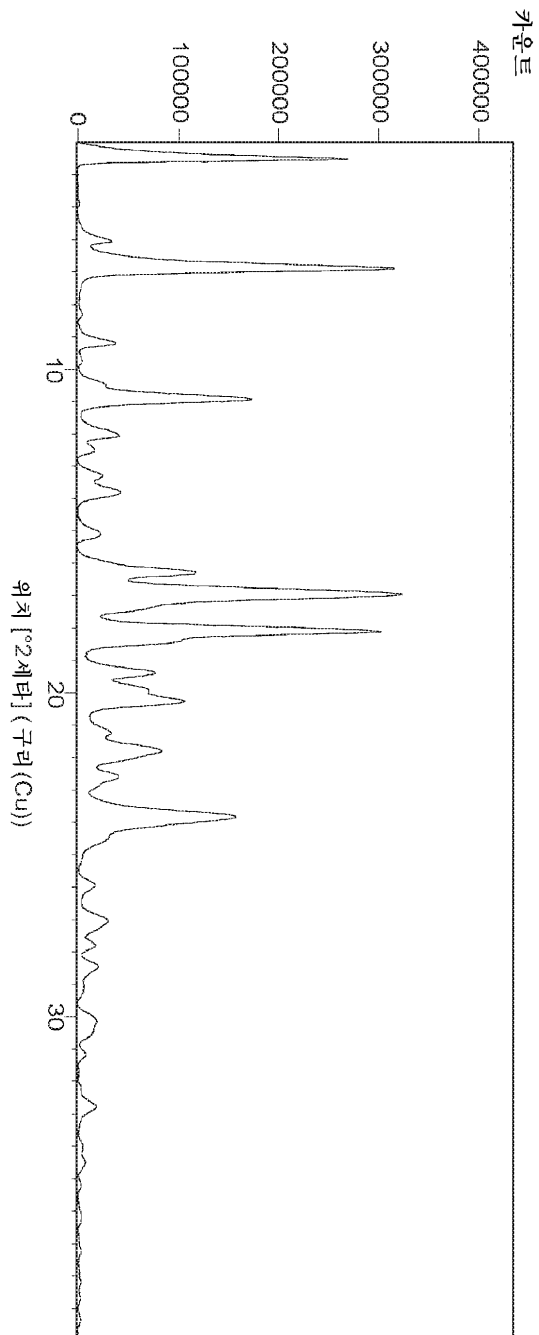
화합물 1:클리세틸트리우타노에이트의 DSC 온도기록도

화합물 1: 클리세틸트리옥타노에이트의 ^1H NMR 스펙트럼

도면7



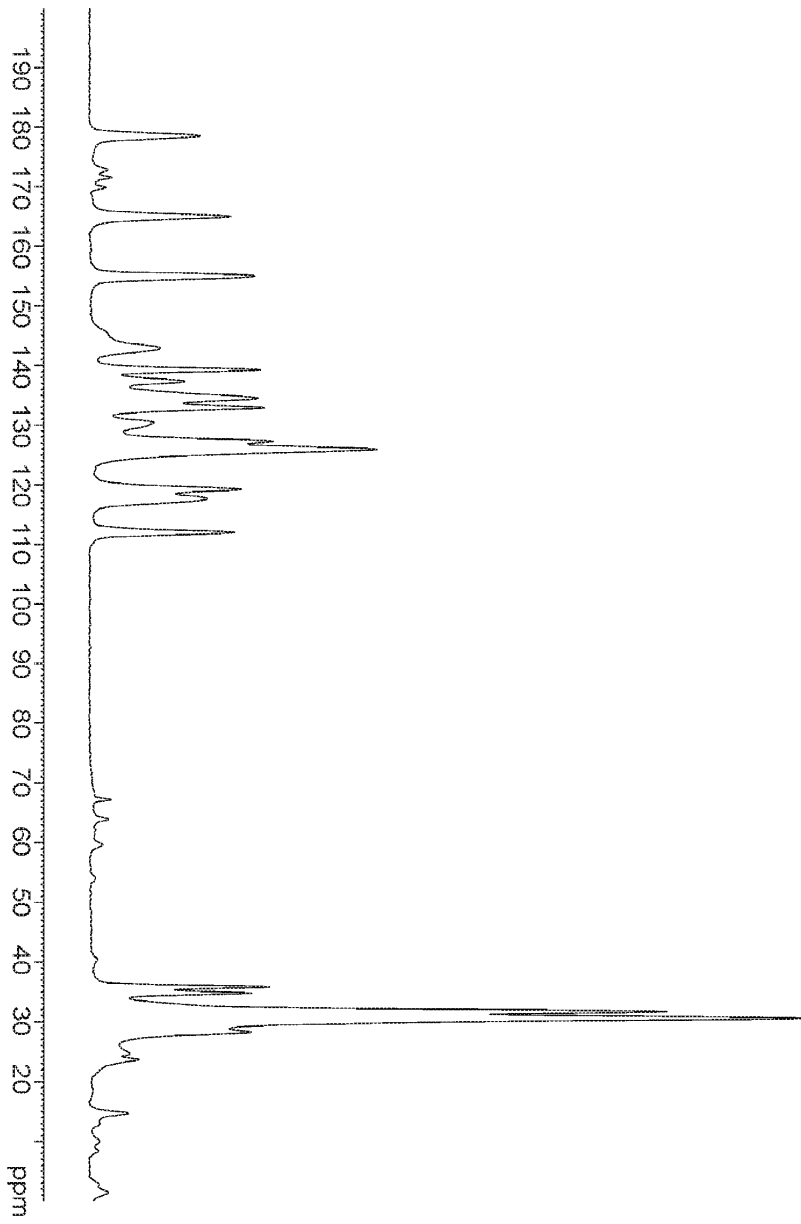
화합물 1:글리세릴트리올레이트의 XRPD 패턴



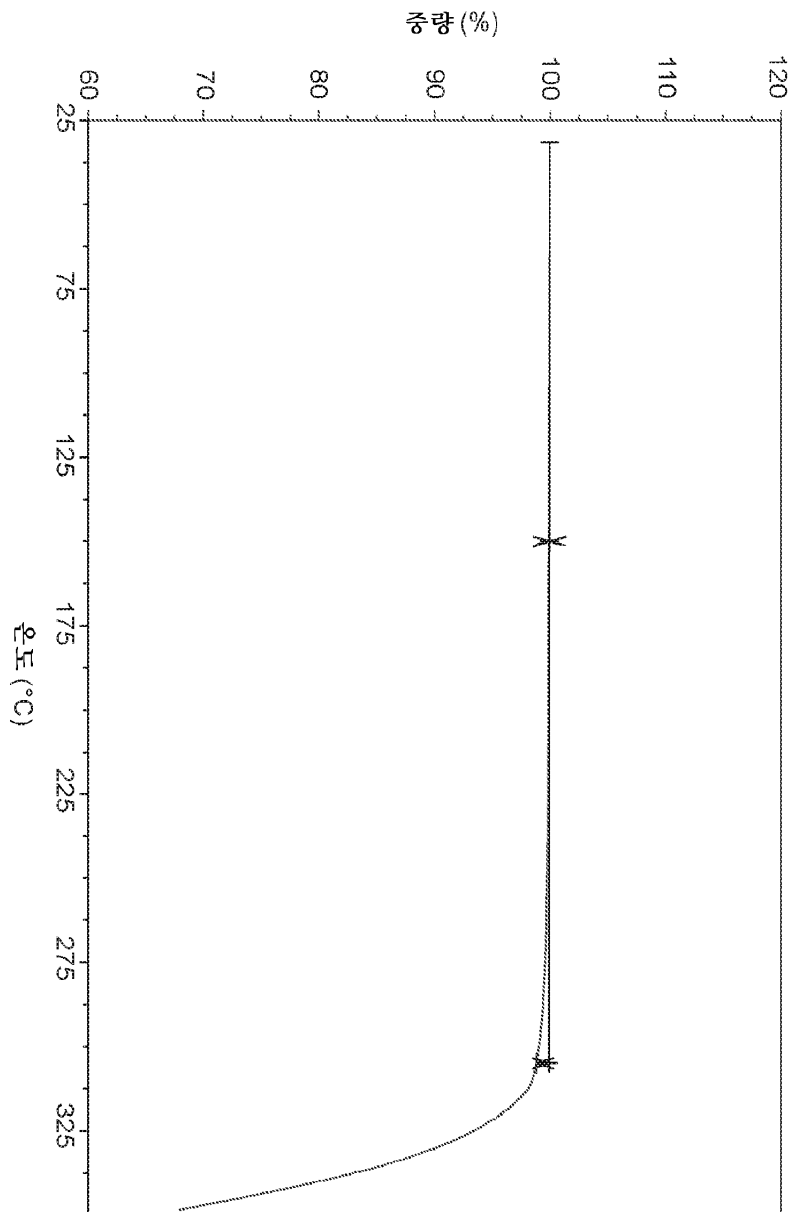
도면8

화합물 1:글리세릴트리올레이트의 ^{13}C ssNMR 스펙트럼

도면9

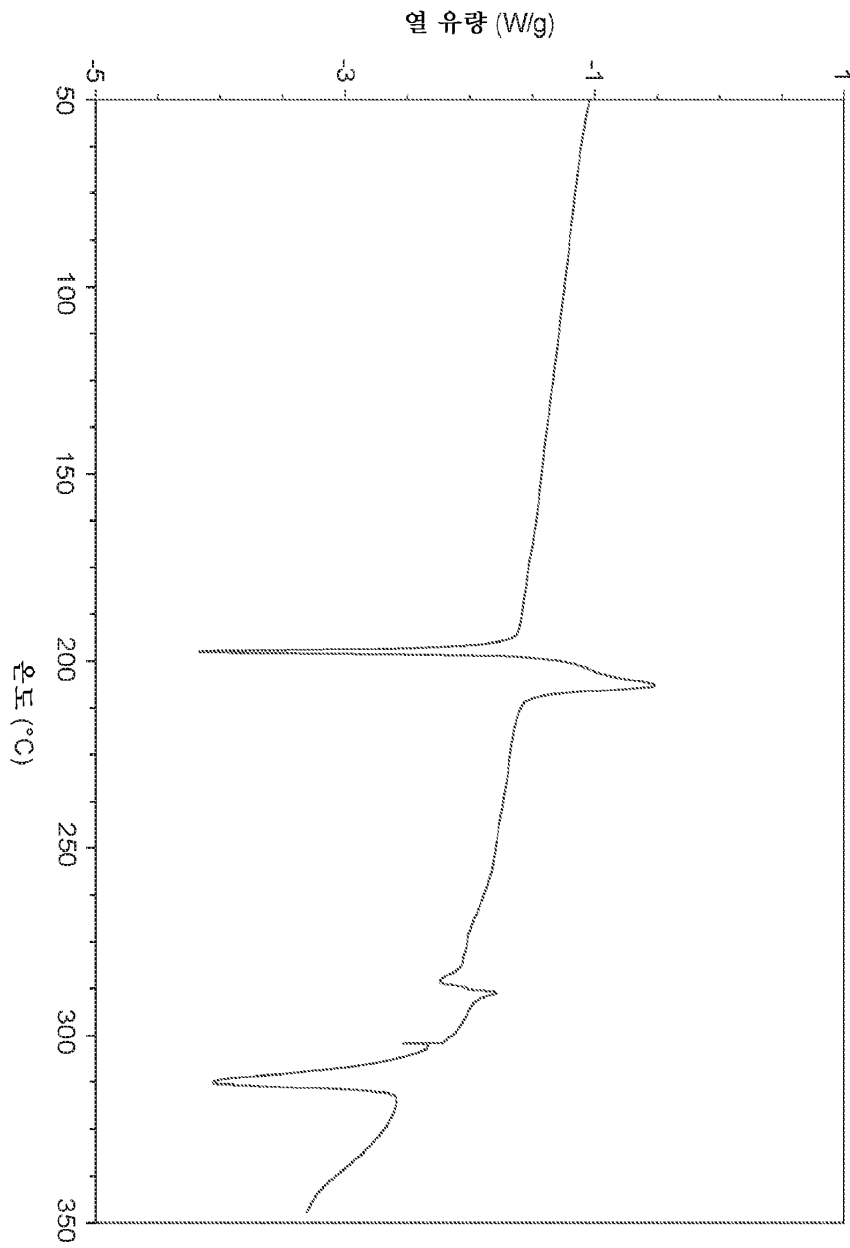


화합물 1:글리세릴트리올레이트의 TGA 트레이스



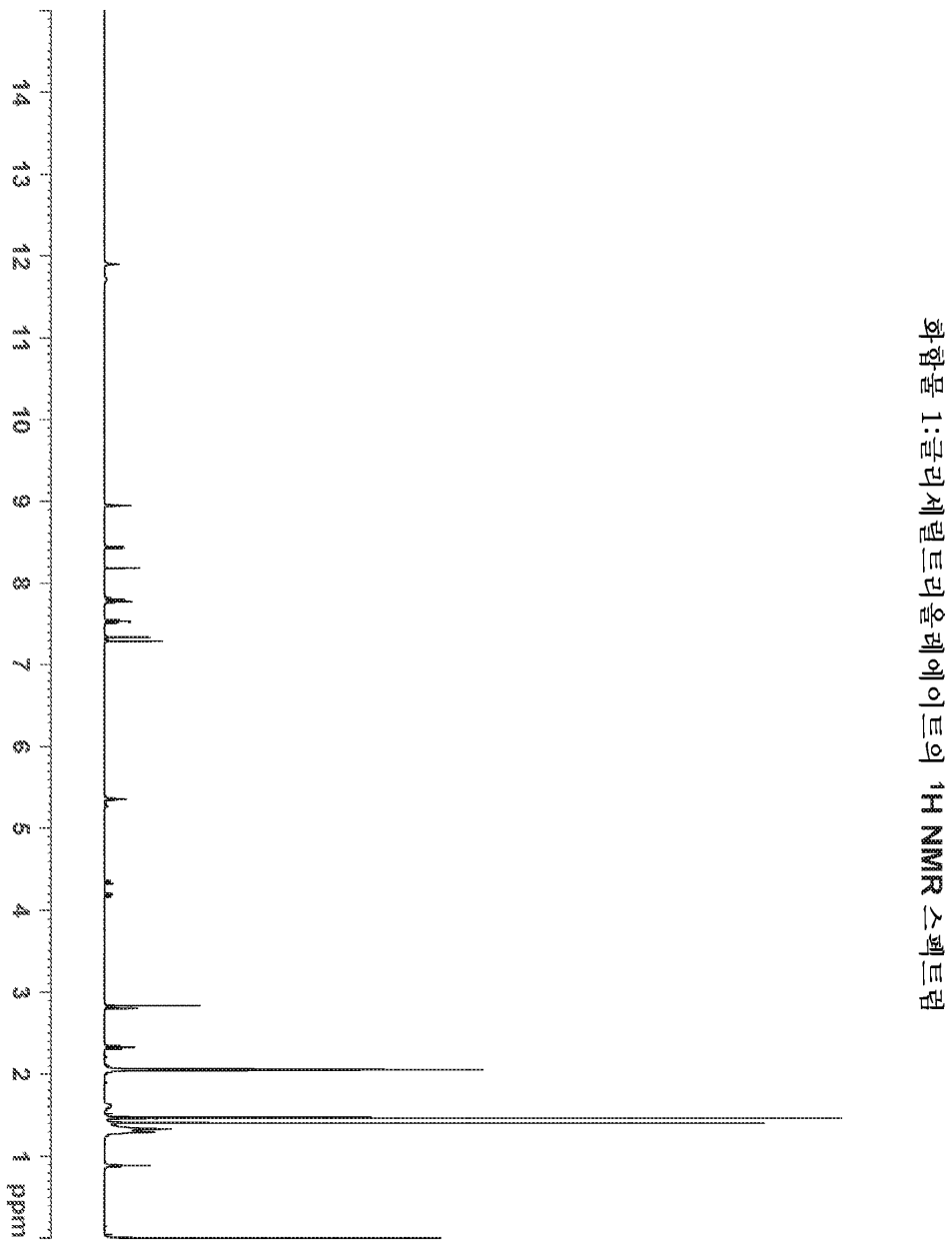
도면10

도면11

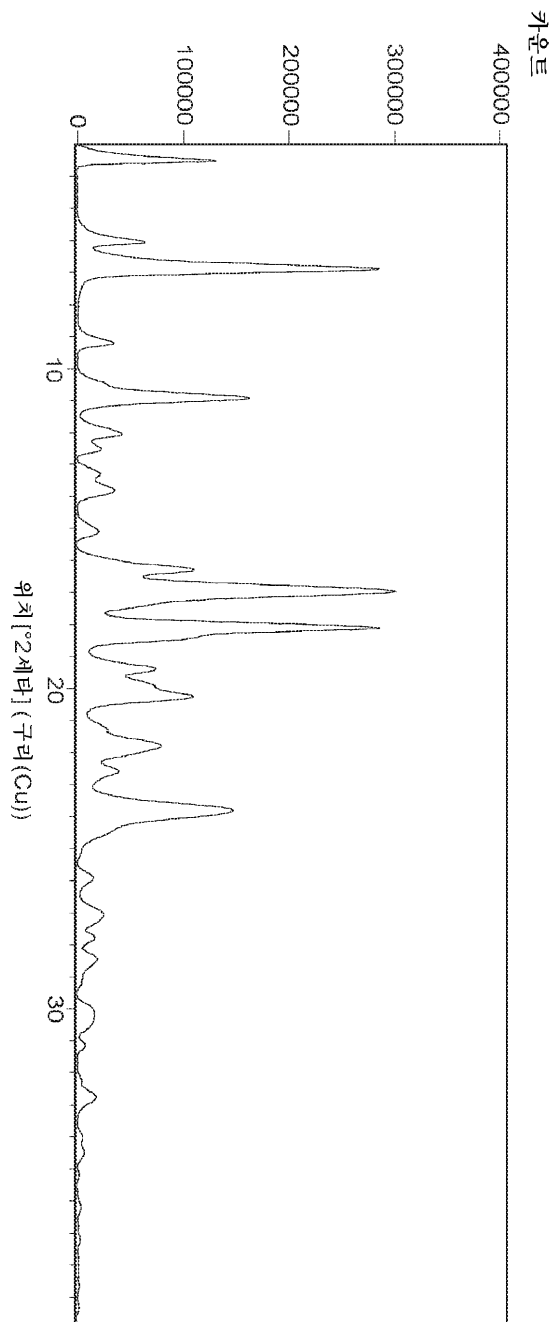


화합물 1:클리세틸트리올레에이트의 DSC 온도기록도

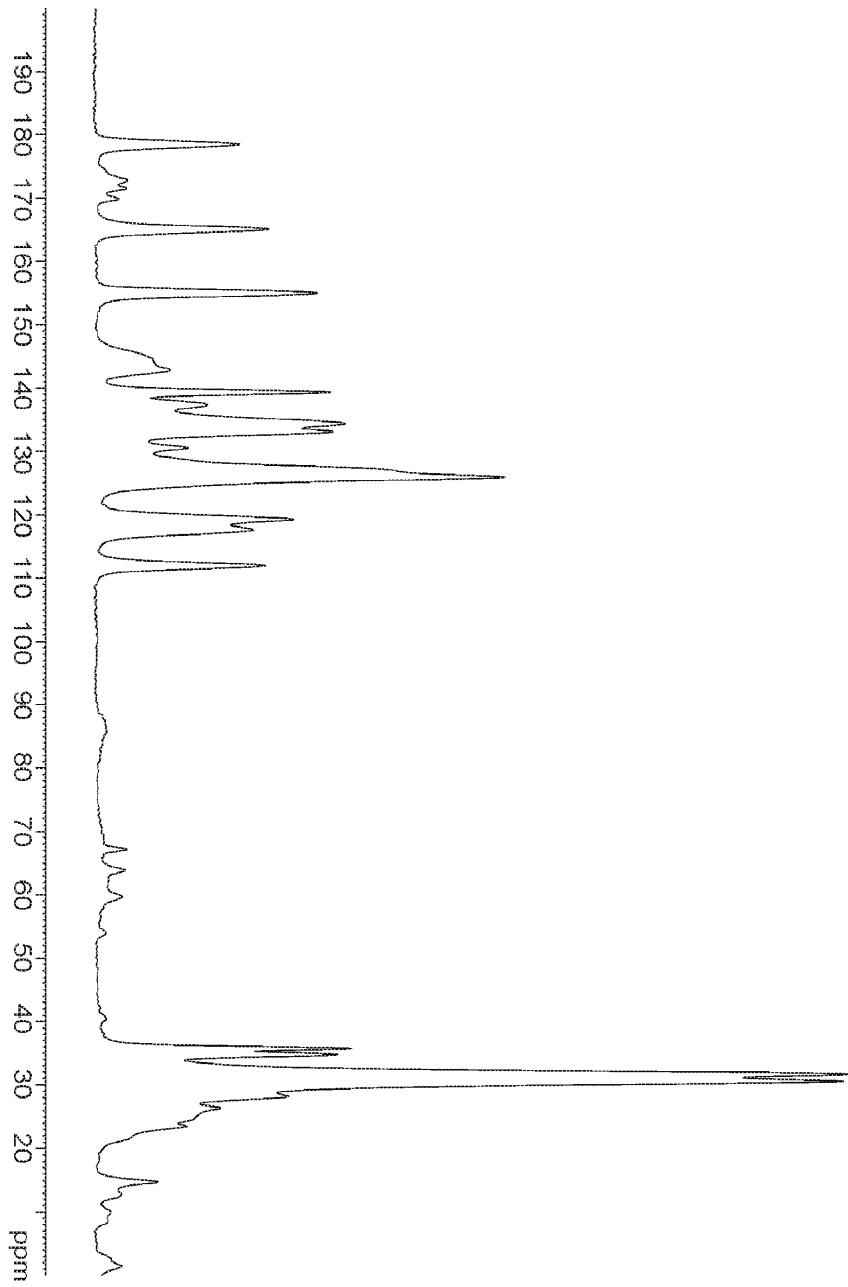
도면12



화합물 1: 클리세릴트리놀레이트의 XRPD 패턴

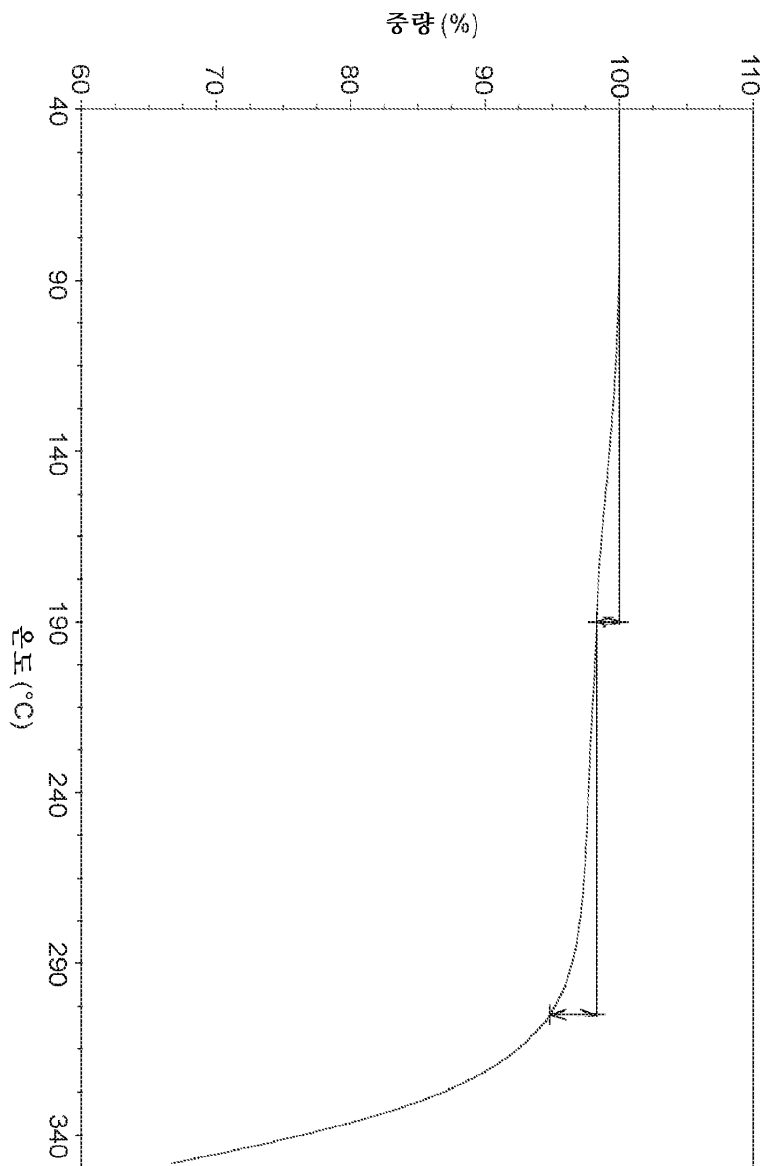


도면14



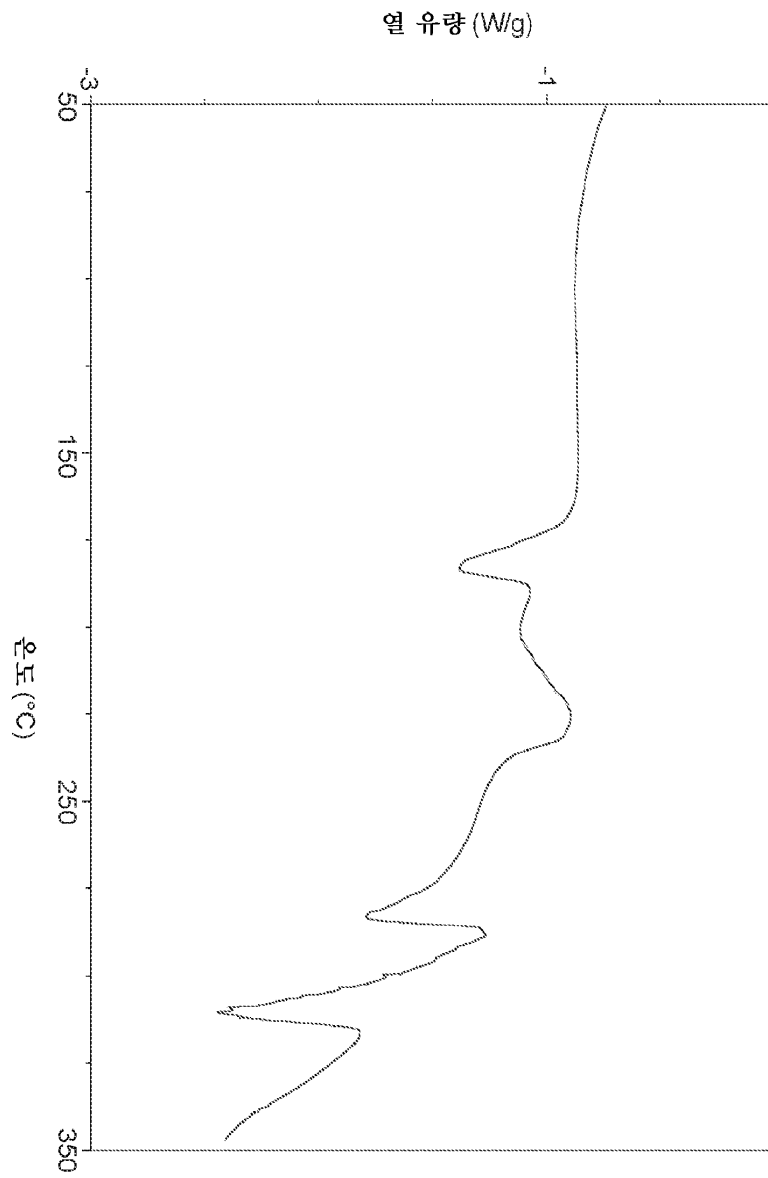
화합물 1: 1,3-비스(4-페닐페닐)프로판의 ^{13}C ssNMR 스펙트럼

도면15



화합물 1:클리세릴트리놀레이트의 TGA 트레이스

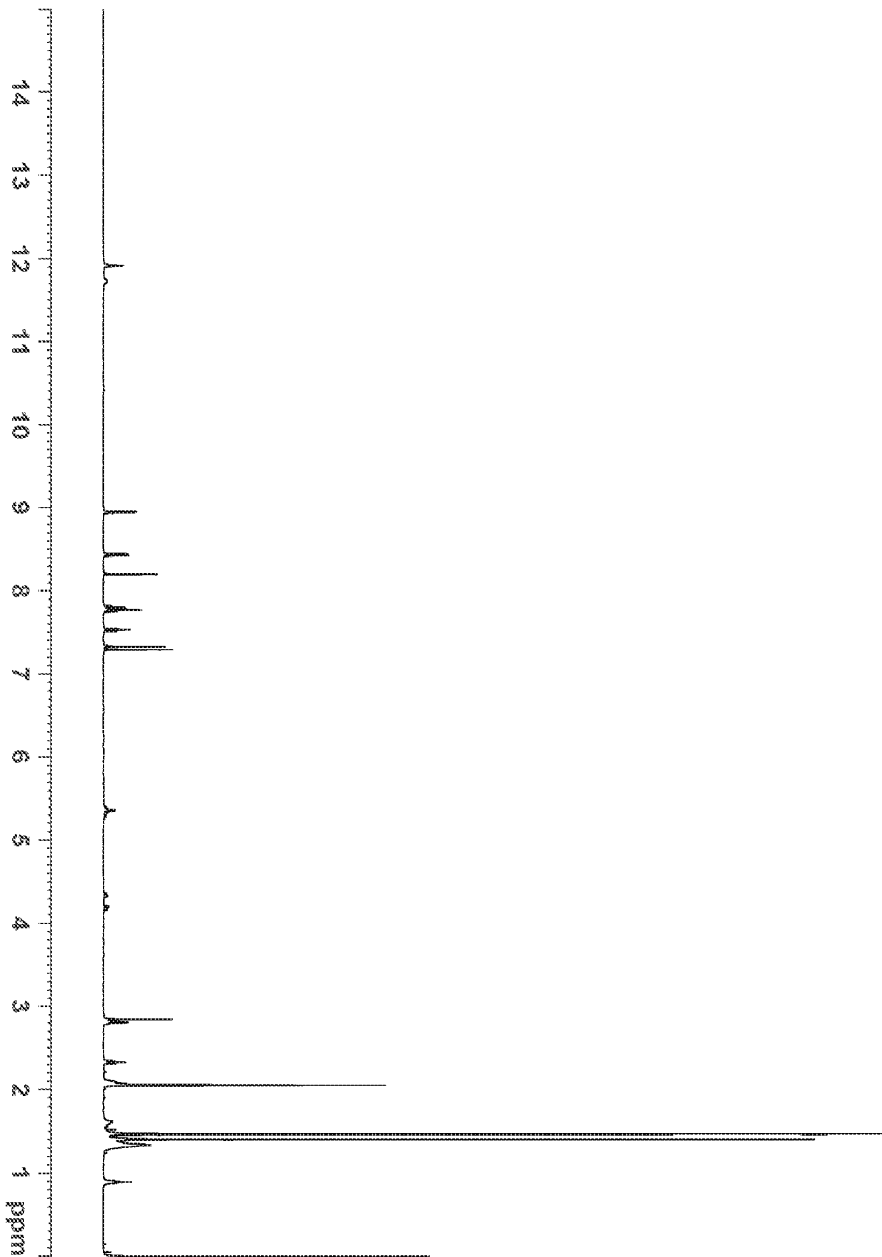
도면16



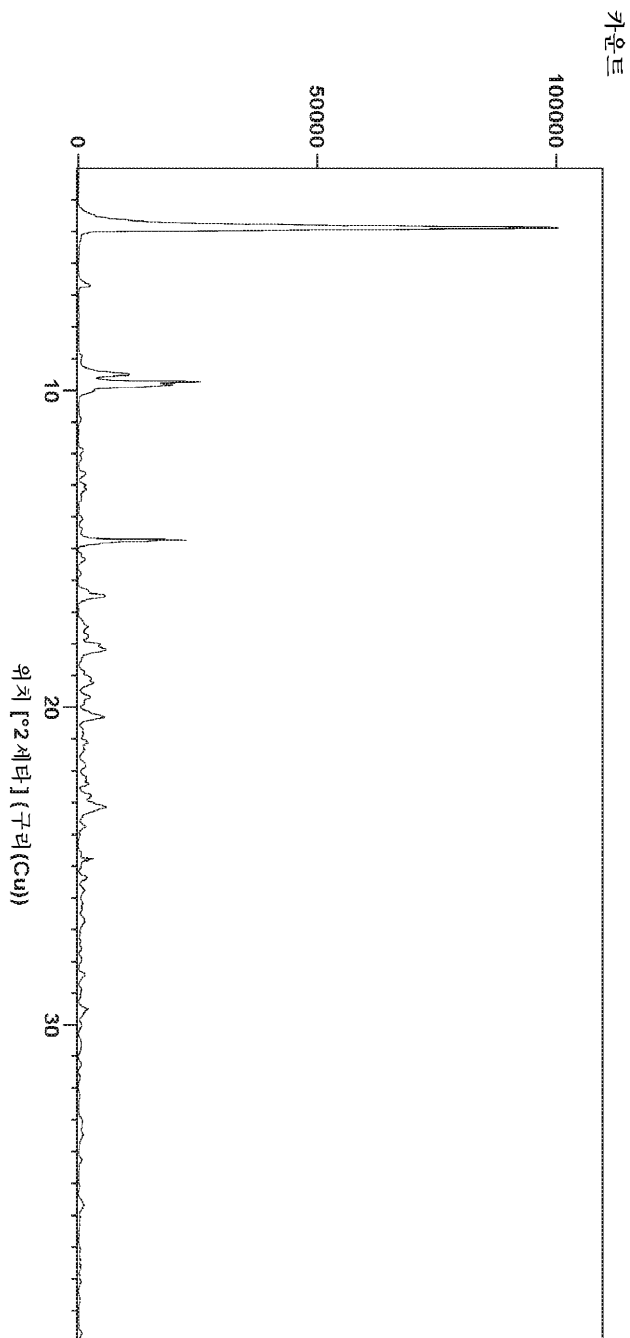
화합물 1:클리세틸트리놀레이트의 DSC 온도기록도

화합물 1:글리세릴트리놀레이트의 ^1H NMR 스펙트럼

도면17

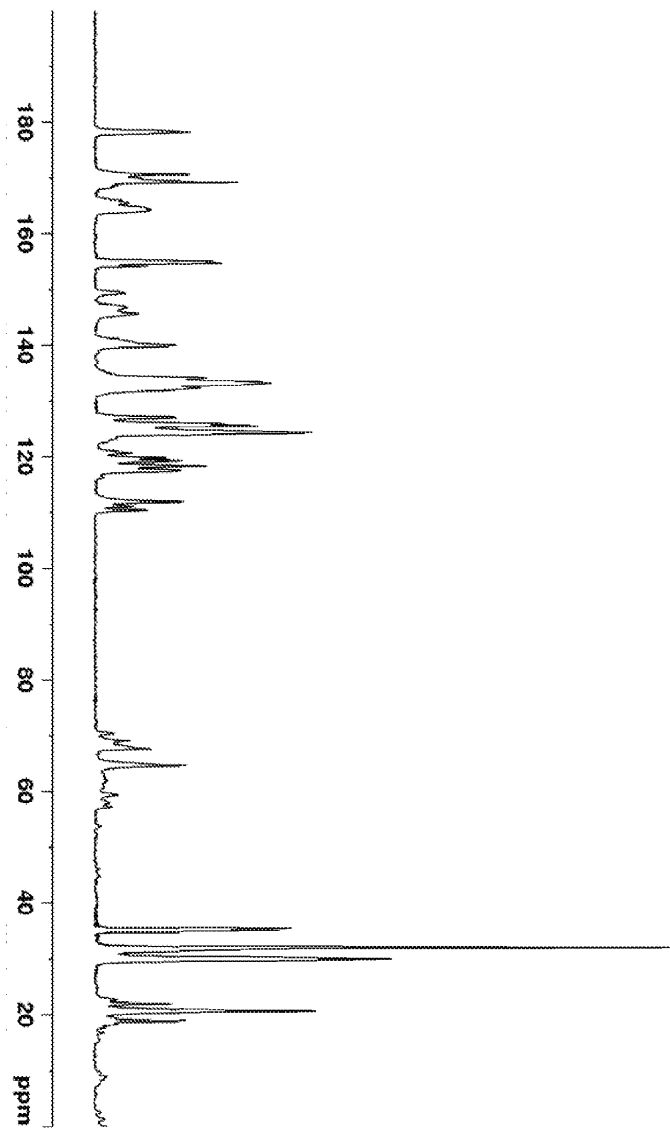


화합물 1과 클리세릴트리아세테이트(트리아세틴)의 공결정의 XRPD 회절 패턴



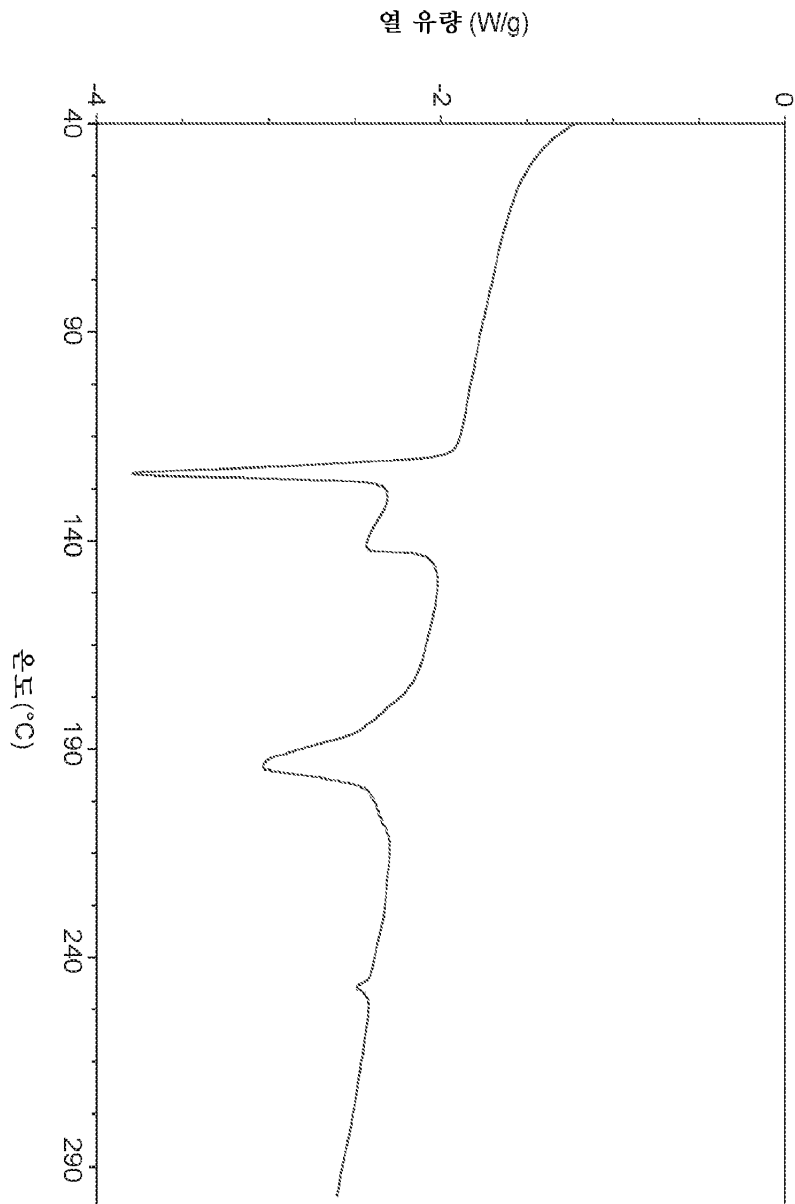
도면18

도면19

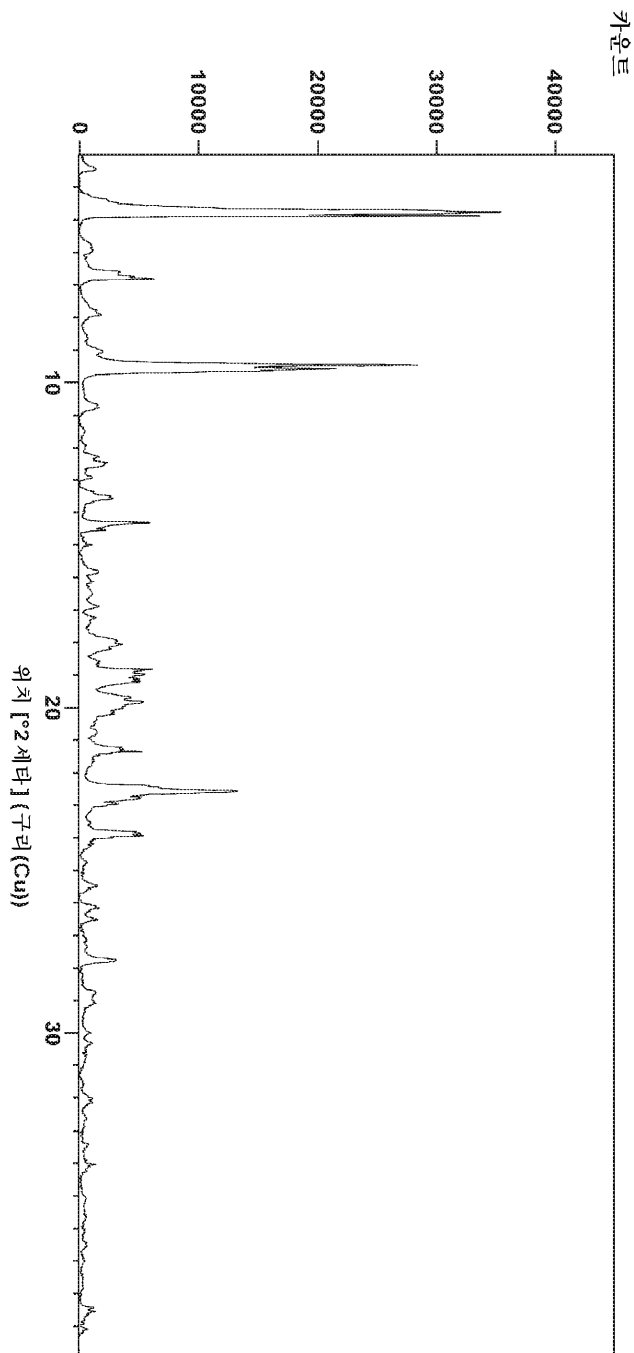


화합물 1:트리아세틴의 ^{13}C ssNMR 스펙트럼

도면20

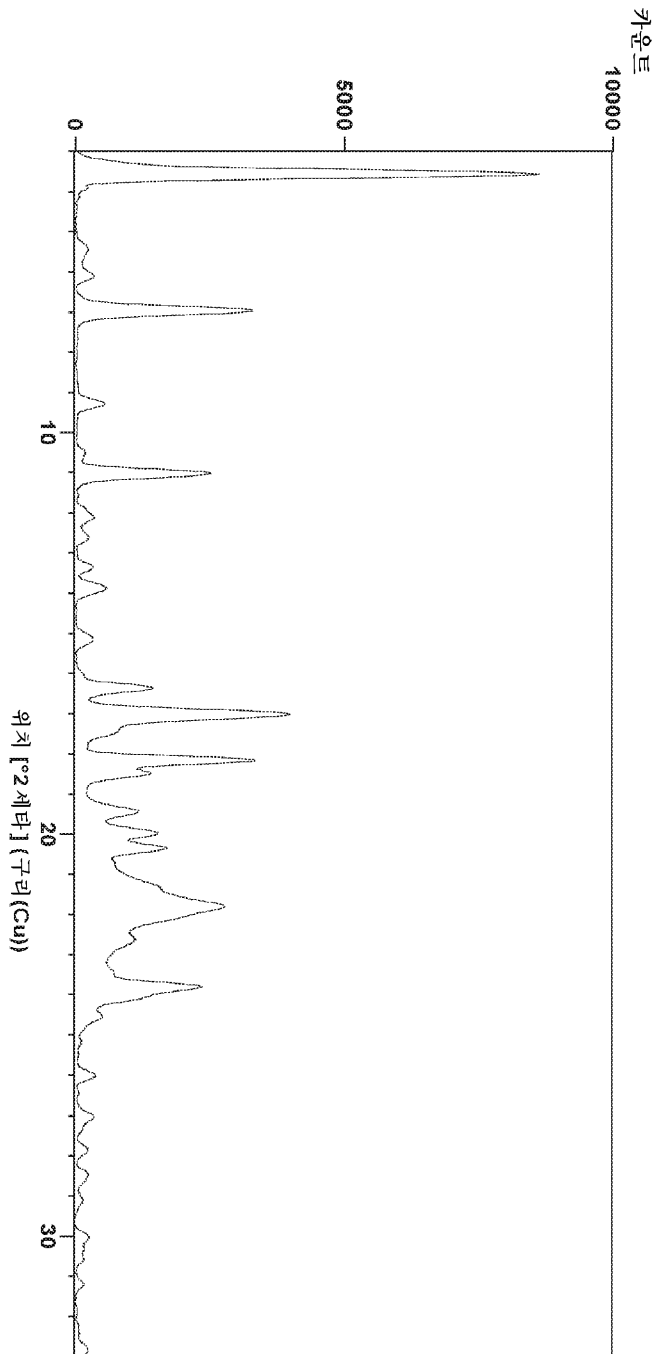


화합물 1과 글리세릴트리부티레이트의 공결정의 XRPD 회절 패턴



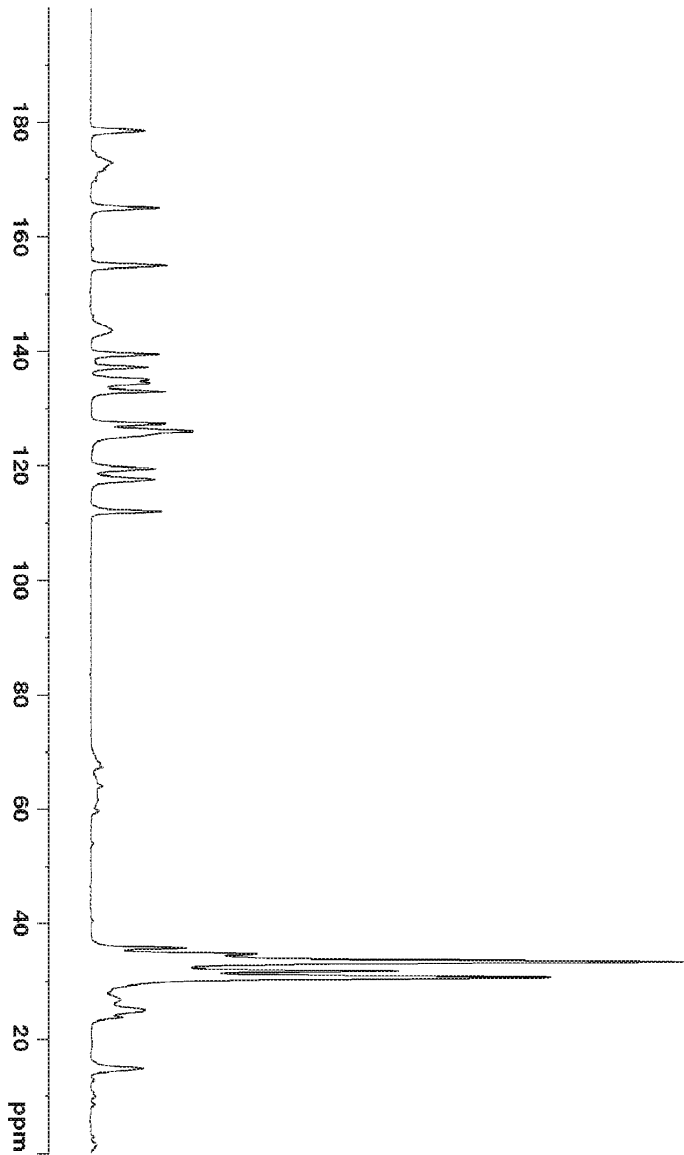
도면21

화합물 1과 글리세릴트리스테아테이트의 공결정의 XRPD 회절 패턴



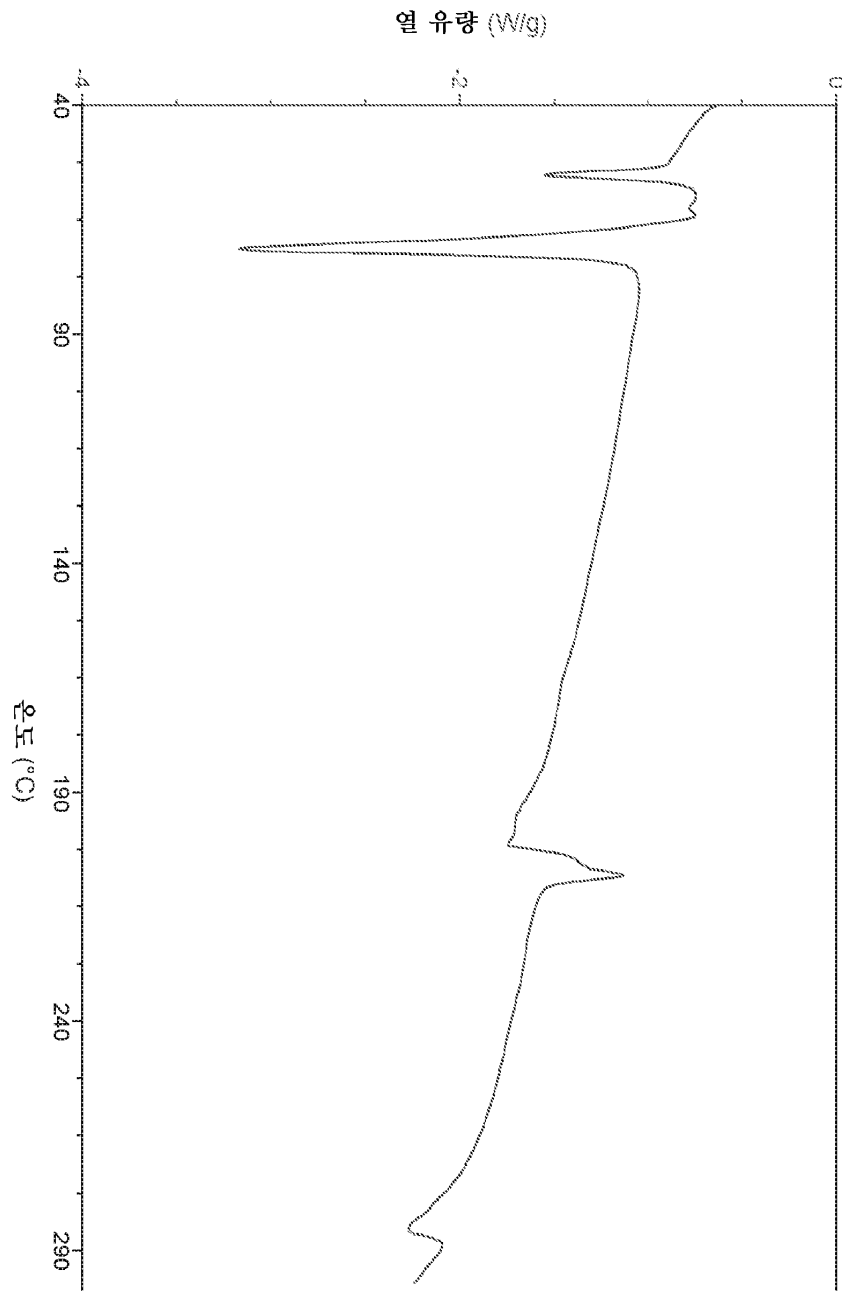
도면22

화합물 1:글리세릴트리스테아레이트의 ^{13}C ssNMR 스펙트럼



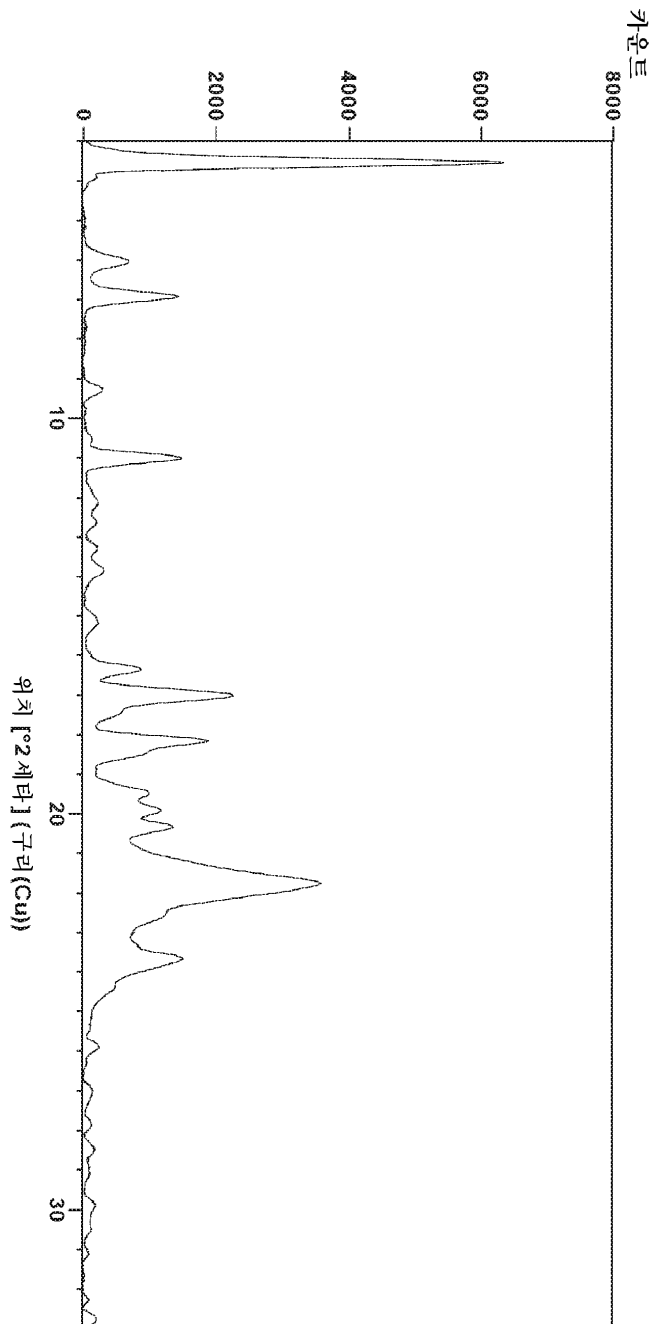
도면23

도면24



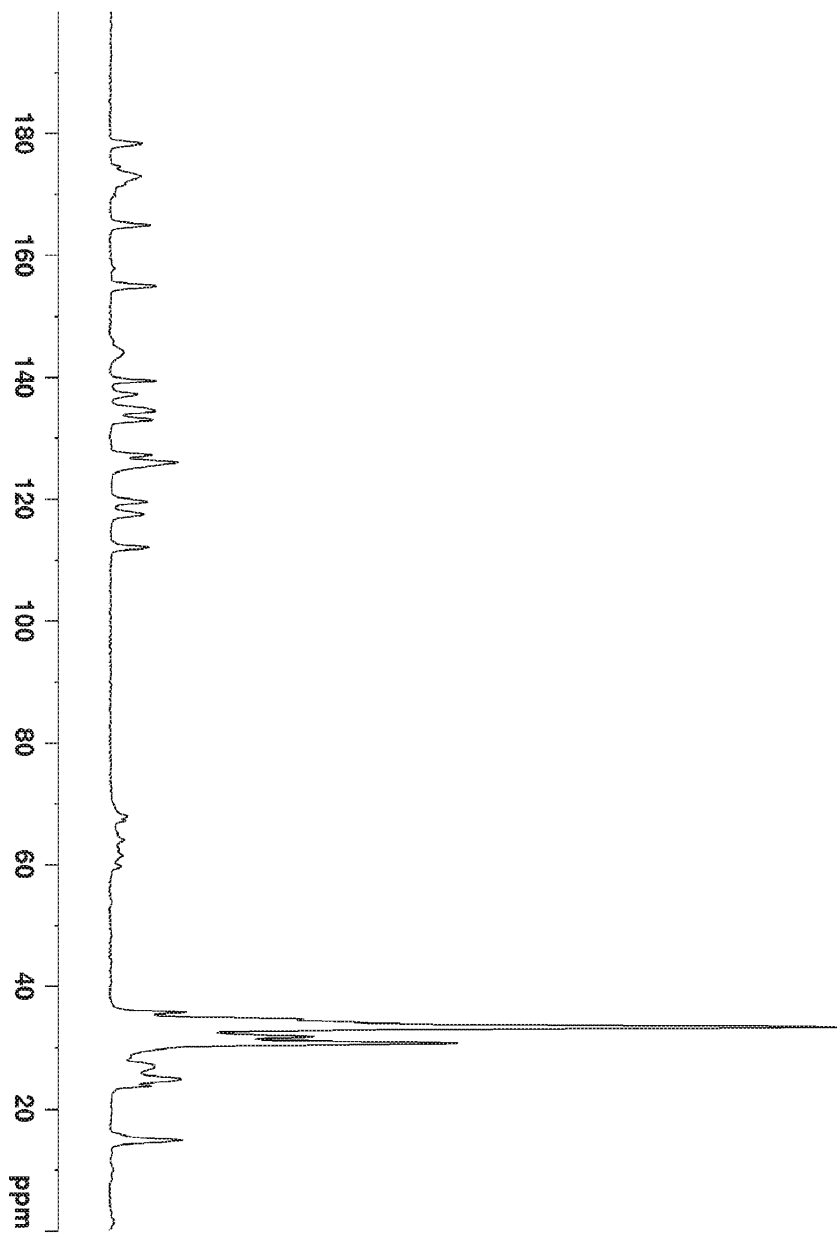
화합물 1과 클리세릴트리스테아레이트의 공결정의 DSC 온도기록도

도면25



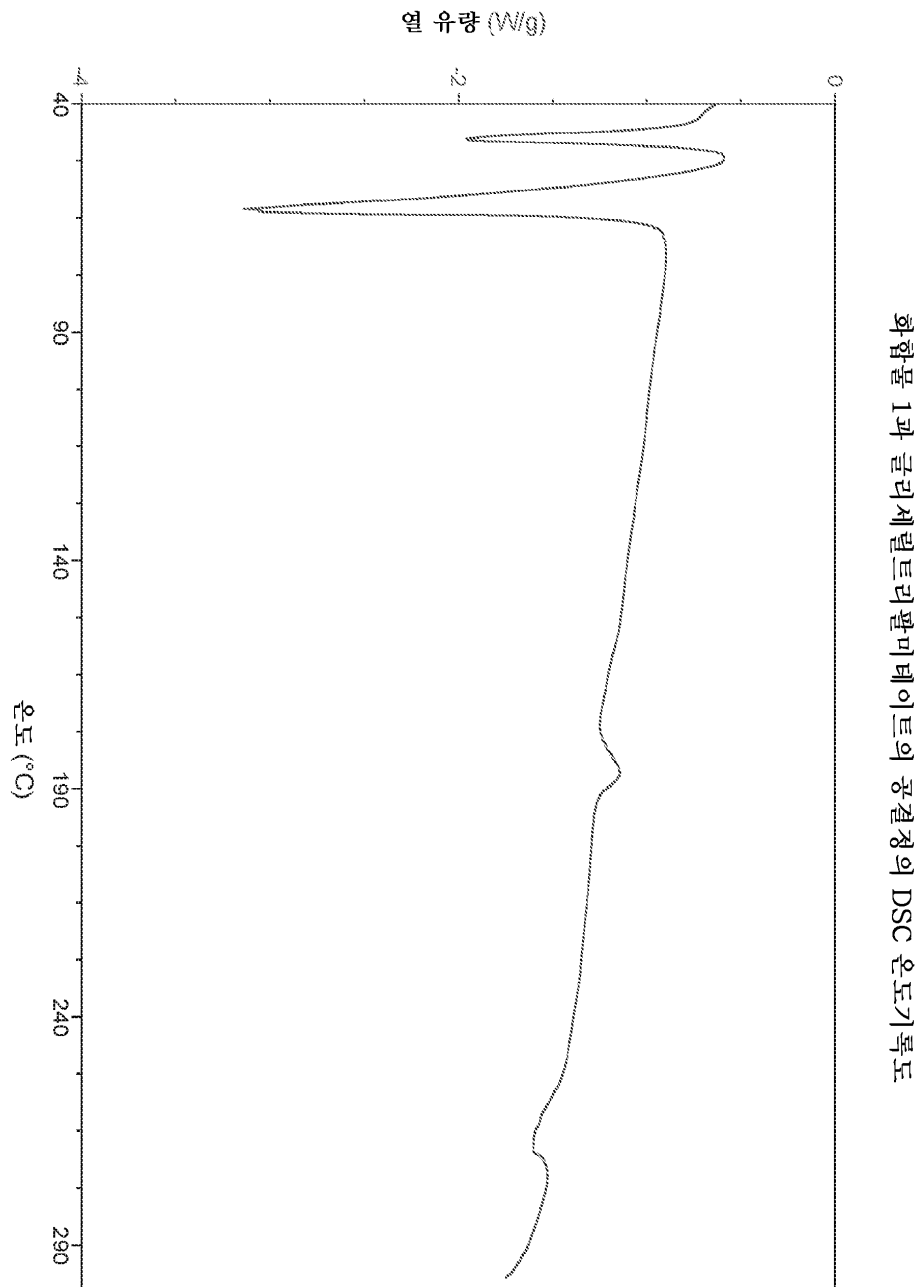
화합물 1과 글리세릴트리알라미테이트의 공결정의 XRPD 회절 패턴

도면26

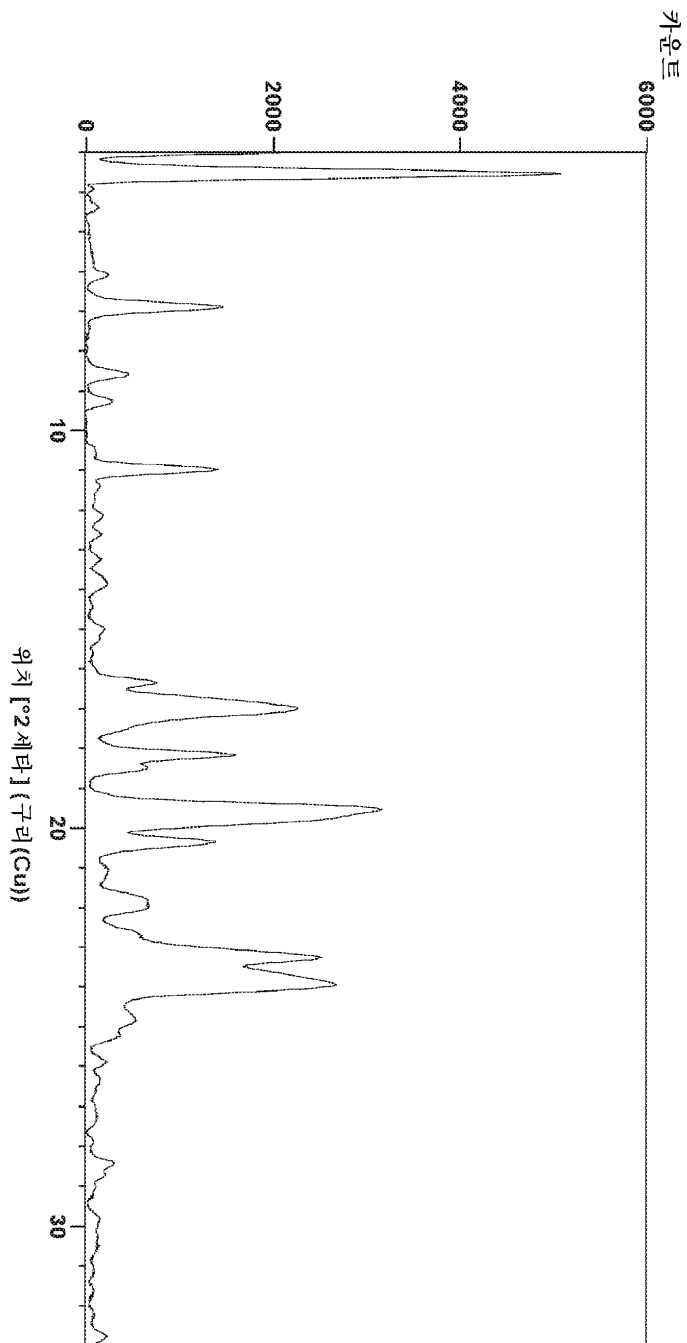


화합물 1: 클리세릴트리팔미테이트의 ^{13}C ssNMR 스펙트럼

도면27



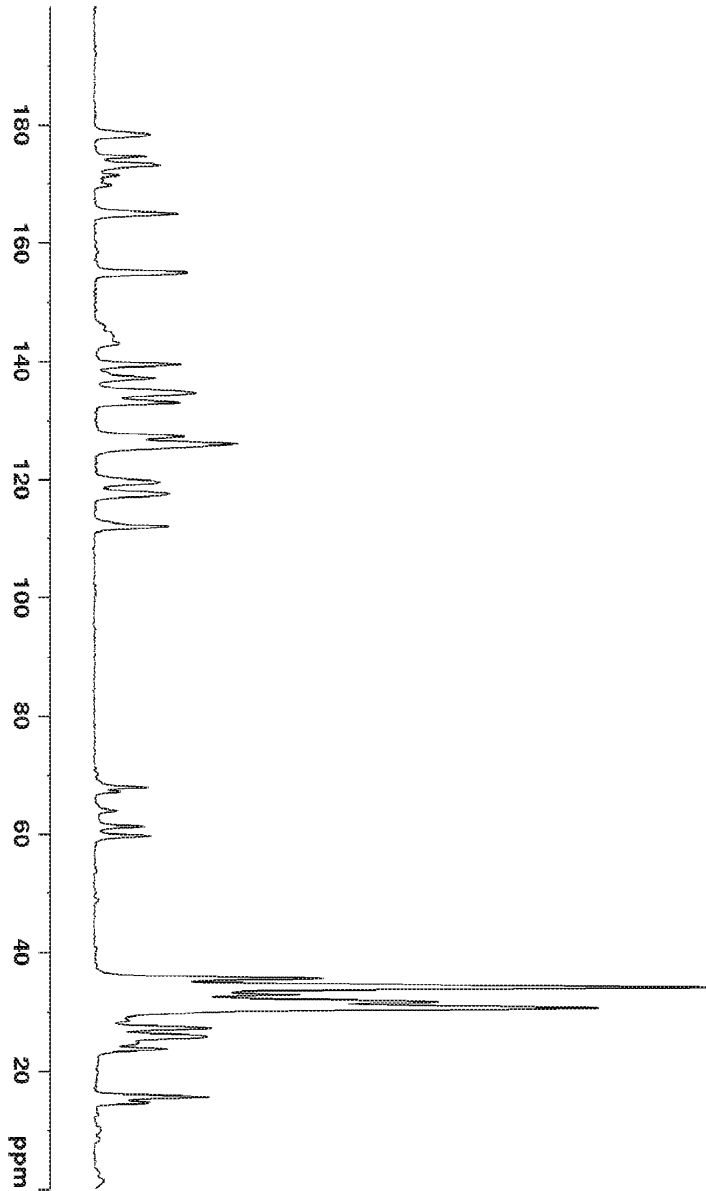
화합물 1과 클리세틸트리도데카노에이트의 공결정의 XRPD 회절 패턴



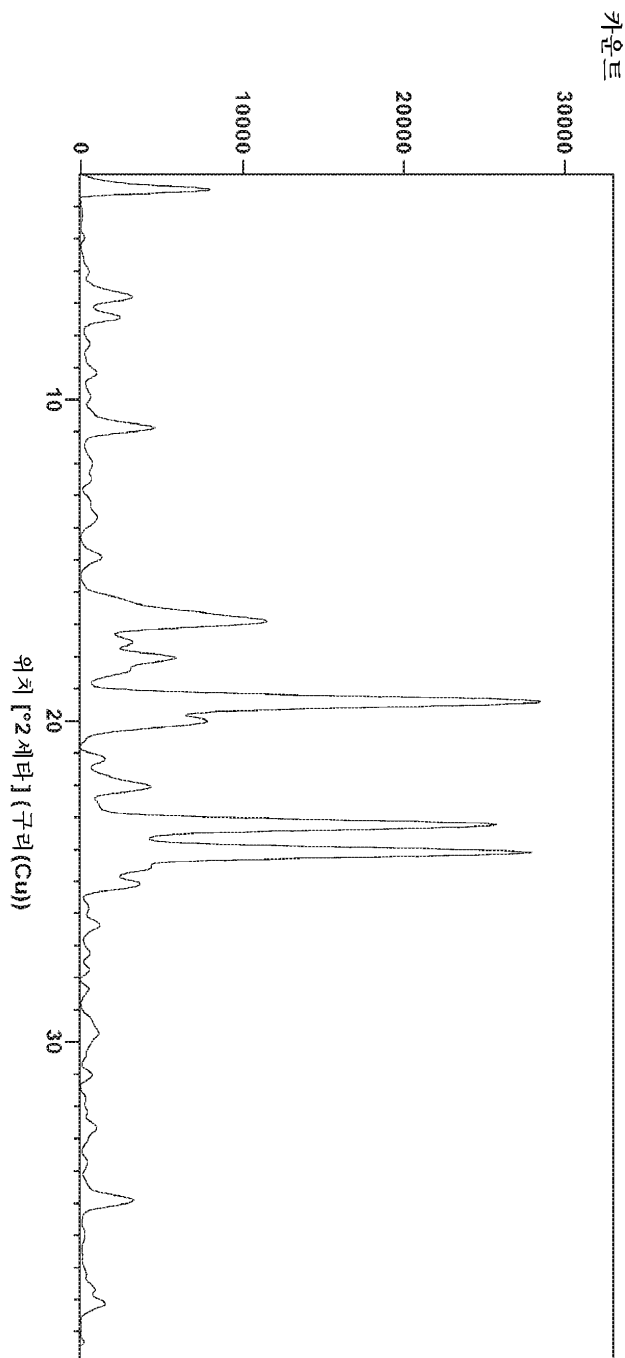
도면28

화합물 1:글리세릴트리도데카노에이트의 ^{13}C ssNMR 스펙트럼

도면29

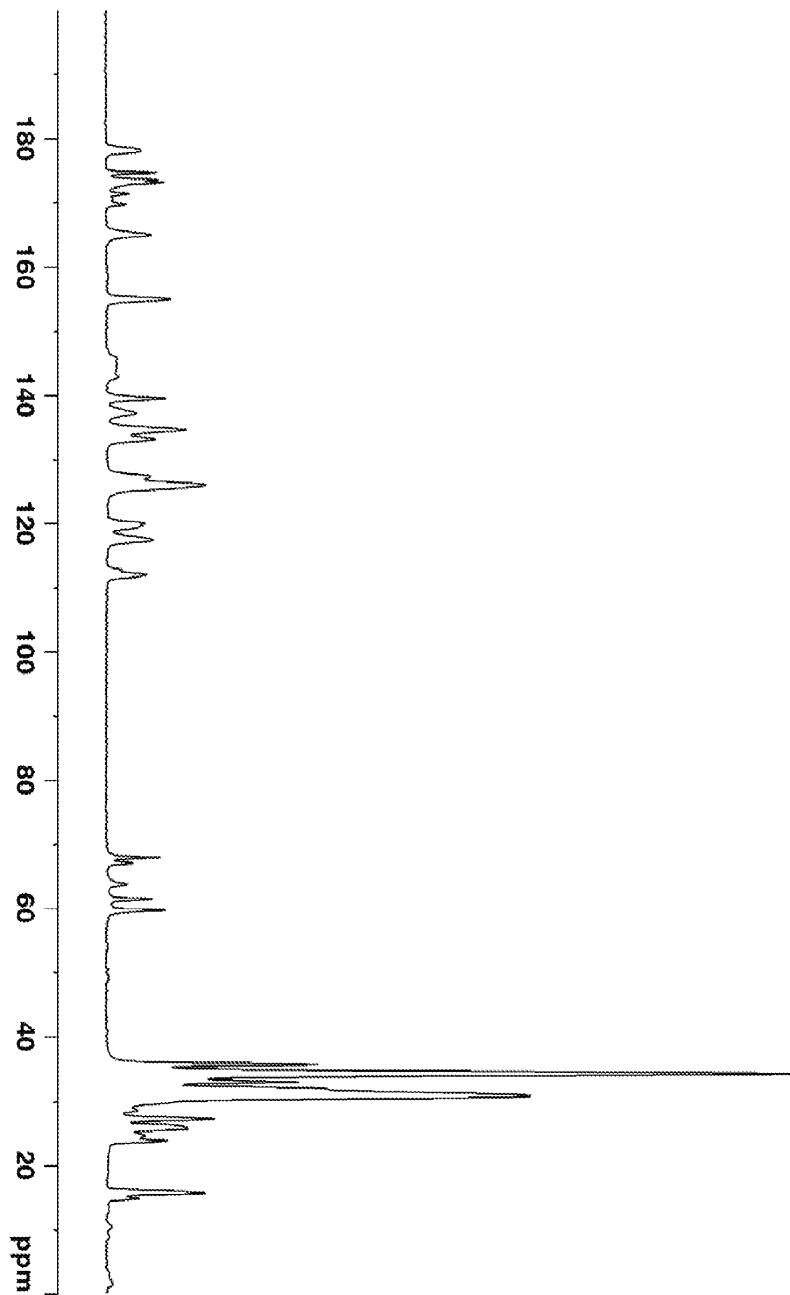


도면30



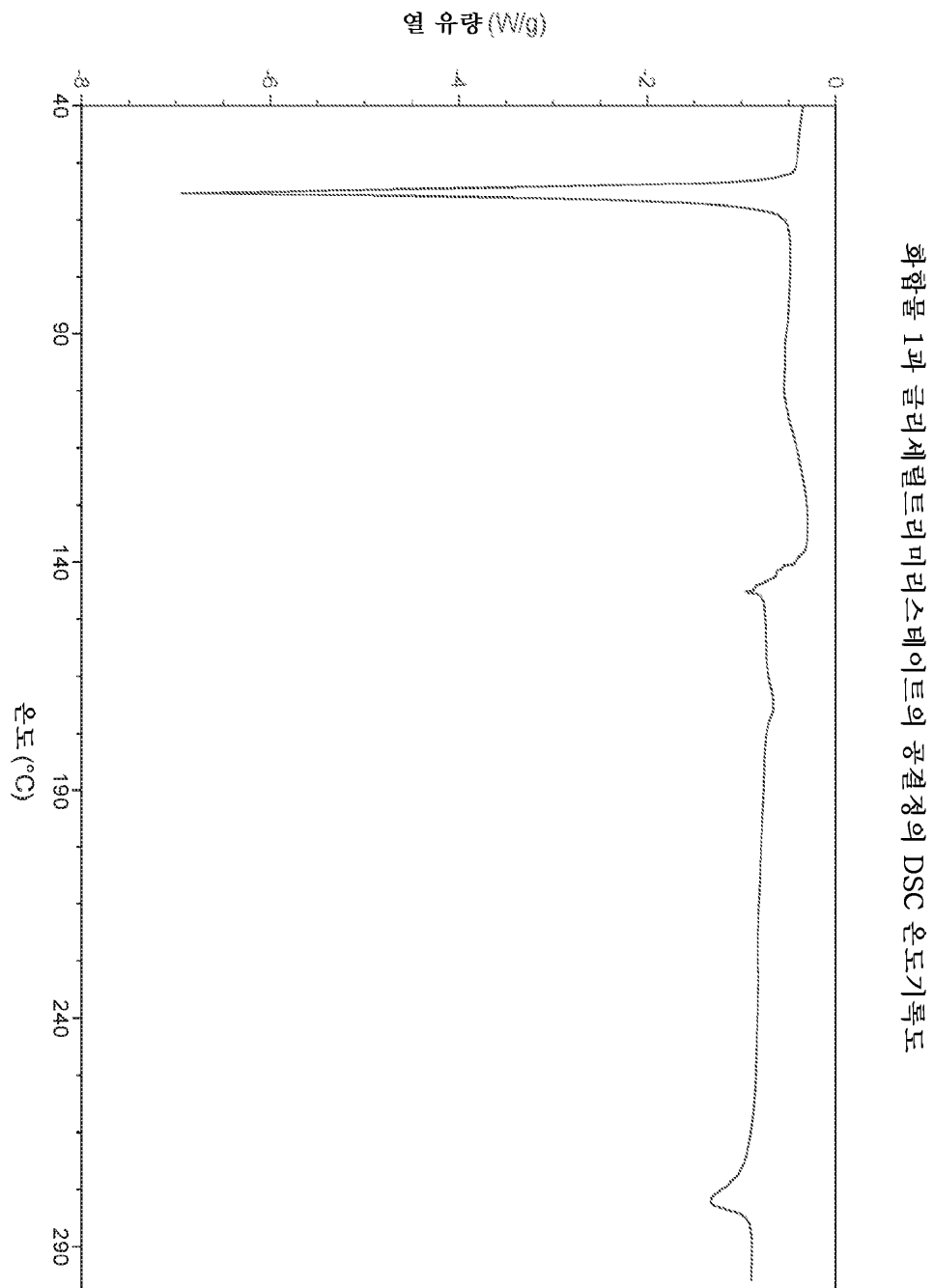
화합물 1과 글리세릴트라이스테이트의 공결정의 XRPD 회절 패턴

화합물 1:글리세릴트리미리스테이트의 ^{13}C ssNMR 스펙트럼

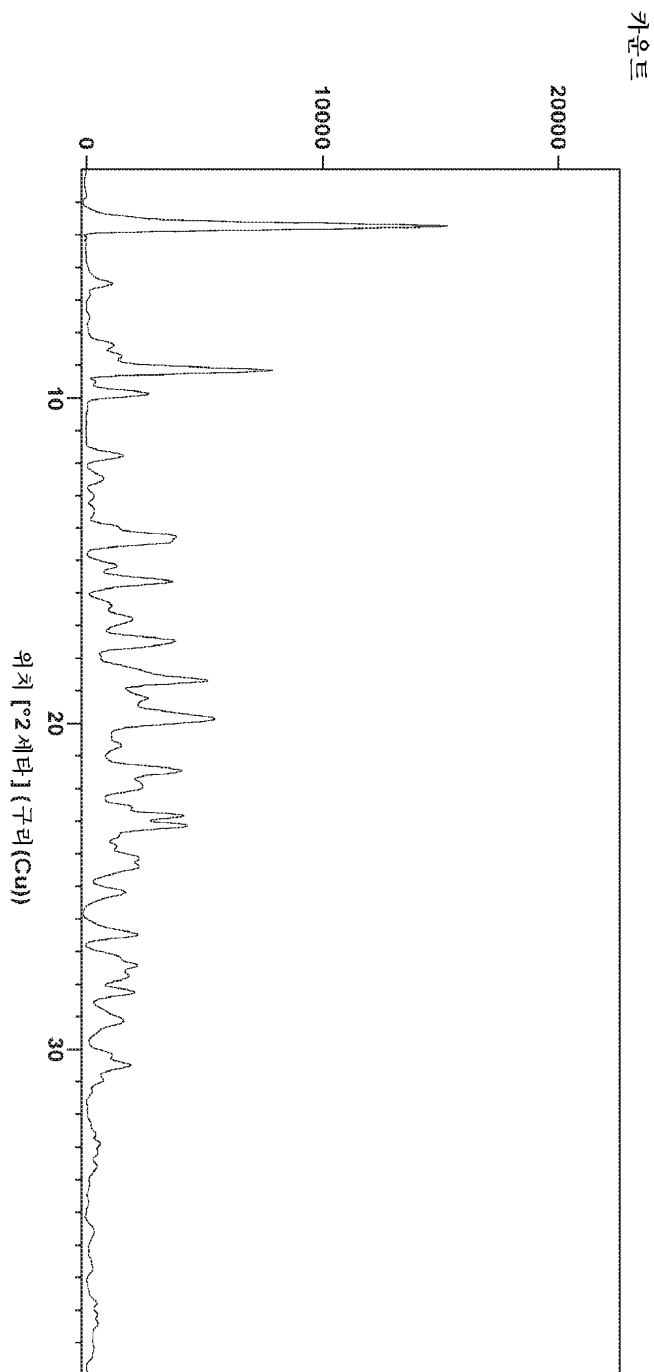


도면31

도면32

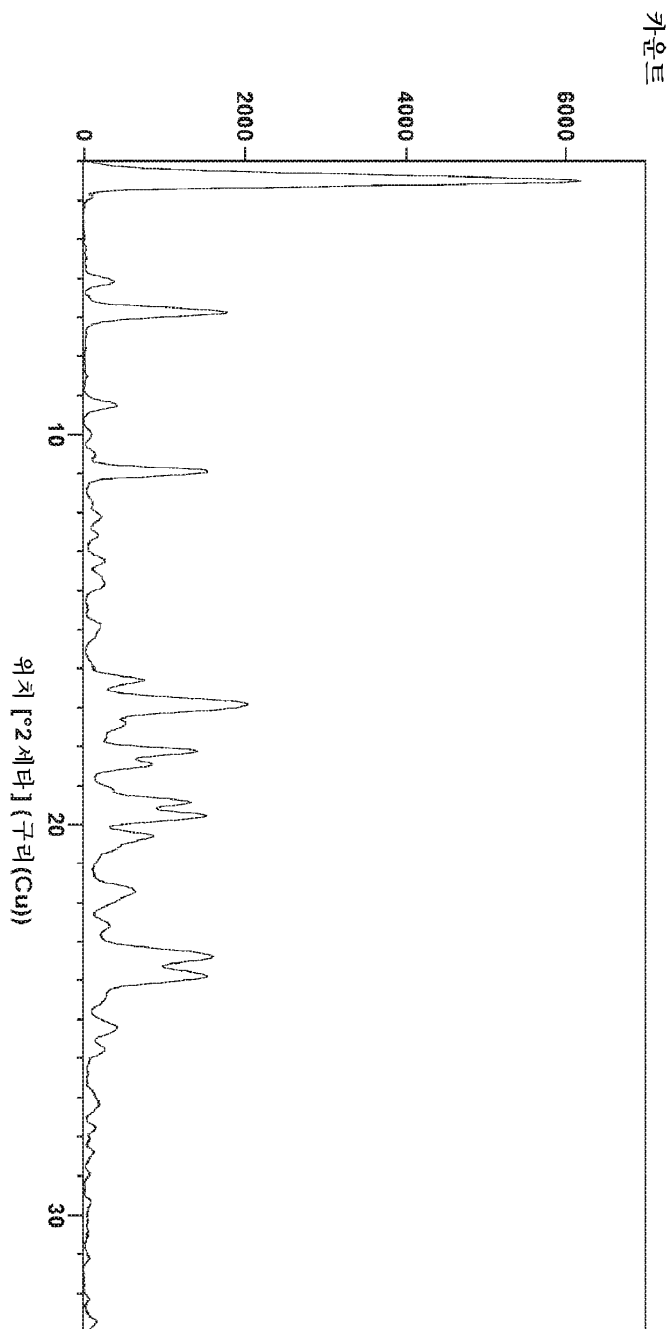


도면33



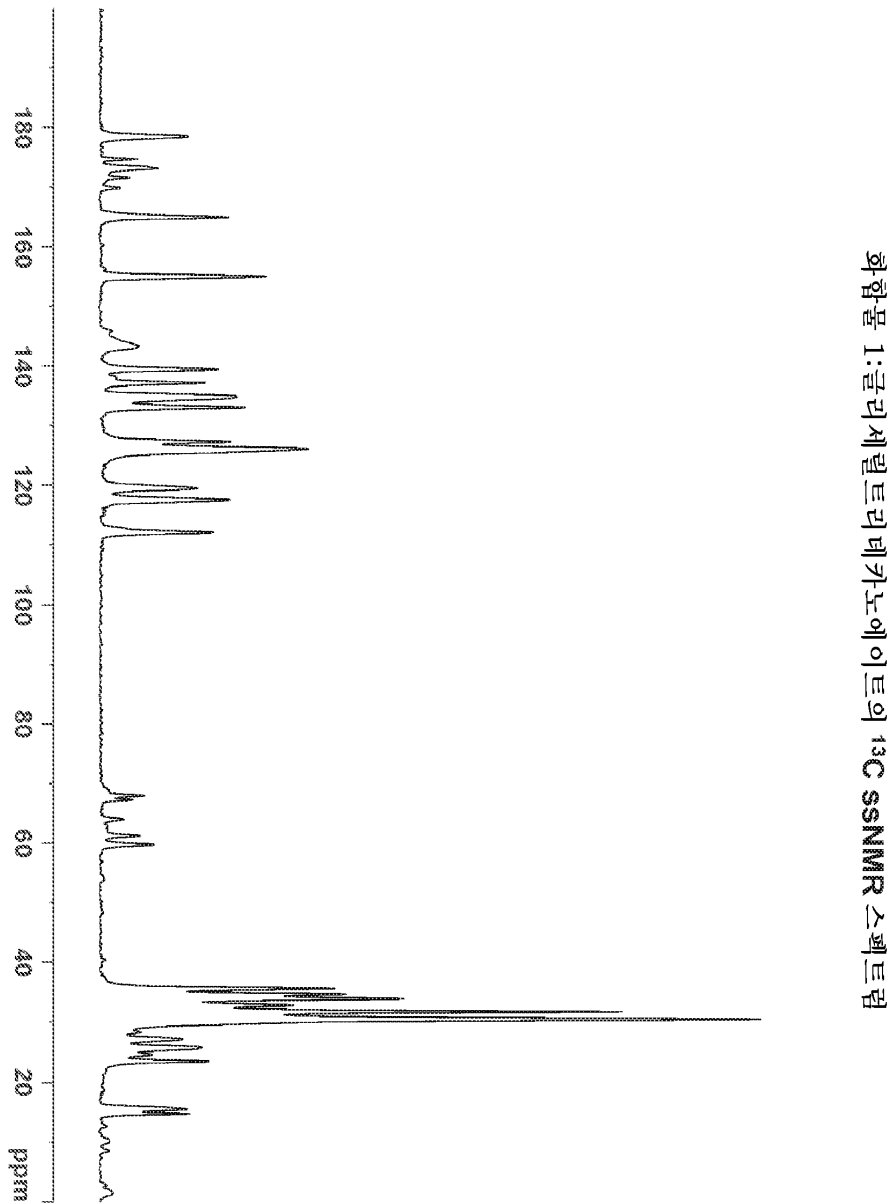
화합물 1과 클리세릴트리헥사노에이트의 공결정의 XRPD 회절 패턴

화합물 1과 글리세릴트라이카노에이트의 공결정의 XRPD 회절 패턴

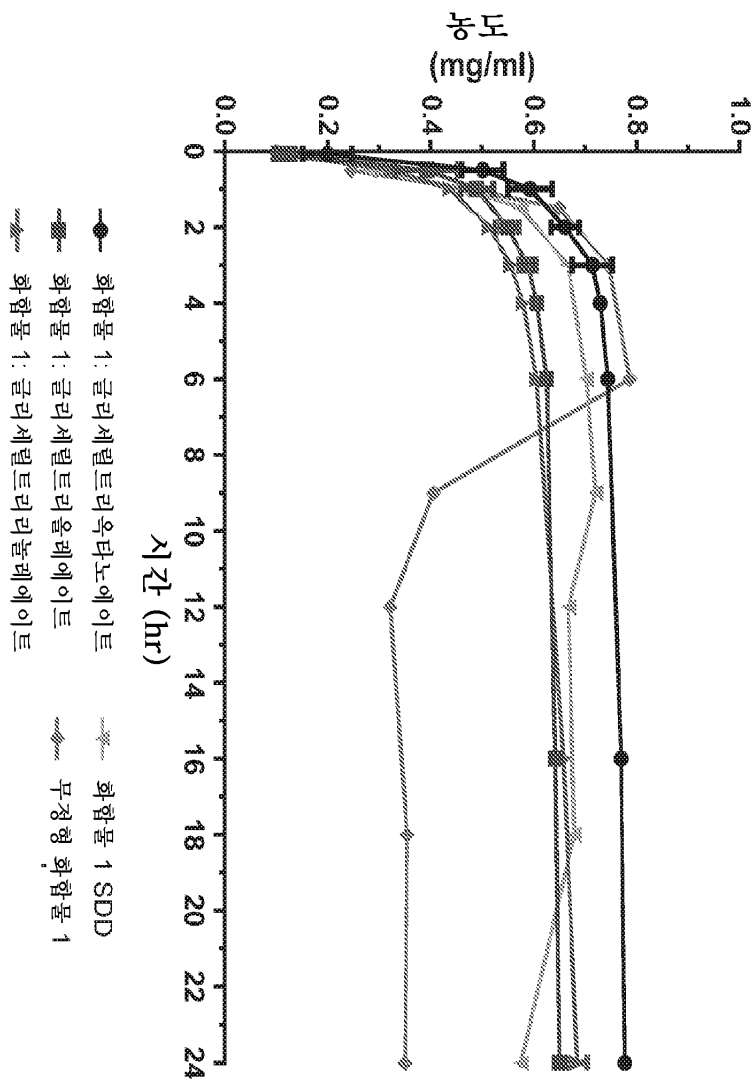


도면34

도면35



도면36



용해 프로파일의 비교

도면37

