



등록특허 10-2680823



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년07월03일  
(11) 등록번호 10-2680823  
(24) 등록일자 2024년06월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 403/06* (2006.01) *A61K 31/497* (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
*C07D 403/06* (2013.01)  
*A61K 31/497* (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2018-7003671  
(22) 출원일자(국제) 2016년07월11일  
심사청구일자 2021년07월07일  
(85) 번역문제출일자 2018년02월06일  
(65) 공개번호 10-2018-0027563  
(43) 공개일자 2018년03월14일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/041773  
(87) 국제공개번호 WO 2017/011399  
국제공개일자 2017년01월19일  
(30) 우선권주장  
62/191,990 2015년07월13일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌  
KR101049100 B1\*  
WO2012035436 A1\*  
WO2015051543 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
비욘드스프링 파마수티컬스, 인코포레이티드.  
미국 10005 뉴욕 뉴욕 리버티 스트리트 28 39플로  
어  
(72) 발명자  
황, 란  
미국 10005 뉴욕 뉴욕 리버티 스트리트 28 39 플  
로어  
성호, 아니루드  
미국 07008 뉴저지 카트렛 아파트먼트 5206 애쎄  
스 스트리트 63  
(74) 대리인  
특허법인에이아이피

전체 청구항 수 : 총 45 항

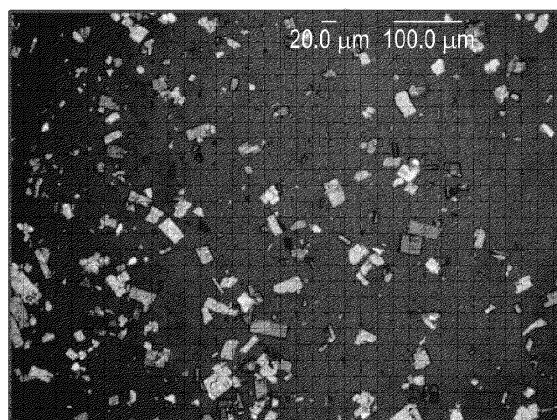
심사관 : 정승두

(54) 발명의 명칭 **플리나불린 조성물**

### (57) 요약

플리나불린 다형체, 조성물, 치료제로서의 그것의 용도 및 제조 방법이 본 명세서에서 개시된다. 특히, 일부 구현에는 결정형인 플리나불린 일수화물에 관한 것이다.

**대 표 도** - 도2



(52) CPC특허분류  
*C07B 2200/13 (2013.01)*

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

8.1°, 13.1°, 16.3°, 23.9°, 24.2°, 24.5°, 및 26.6° ± 0.2° 2θ에서 피크로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는, 결정형인 폴리나불린 일수화물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 8.1°, 13.1°, 16.3°, 23.9°, 24.2°, 24.5°, 및 26.6° ± 0.2° 2θ에서 적어도 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 폴리나불린 일수화물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 8.1°, 13.1°, 16.1°, 16.3°, 19.8°, 22.9°, 23.9°, 24.2°, 24.5°, 26.6°, 및 29.3° ± 0.2° 2θ에서 적어도 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 폴리나불린 일수화물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 결정형은 267°C의 용융점을 갖는 폴리나불린 일수화물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 141°C 및 267°C에서 흡열 피크를 갖는 시차 주사 열량측정 온도기록도(thermogram)를 가지는 폴리나불린 일수화물.

#### 청구항 6

조성물의 총 중량을 기준으로 50중량 % 초과의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 폴리나불린 일수화물을 포함하는, 암 치료용 폴리나불린 조성물.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 조성물의 총 중량을 기준으로 75중량 % 초과의 폴리나불린 일수화물을 포함하는 조성물.

#### 청구항 8

제6항에 있어서, 조성물의 총 중량을 기준으로 90중량 % 초과의 폴리나불린 일수화물을 포함하는 조성물.

#### 청구항 9

제6항에 있어서, 조성물의 총 중량을 기준으로 95중량 % 초과의 폴리나불린 일수화물을 포함하는 조성물.

#### 청구항 10

제6항에 있어서, 조성물의 총 중량을 기준으로 98중량 % 초과의 폴리나불린 일수화물을 포함하는 조성물.

#### 청구항 11

제6항에 있어서, 조성물의 총 중량을 기준으로 99중량 % 초과의 폴리나불린 일수화물을 포함하는 조성물.

#### 청구항 12

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 폴리나불린 일수화물을 고형 형태로 포함하는 멸균된 용기.

#### 청구항 13

제1항의 폴리나불린 일수화물 또는 제6항의 폴리나불린 조성물을 제조하는 방법으로서,

플리나불린과 제1 용매계를 배합시켜 제1 혼합물을 형성하는 단계;  
상기 제1 혼합물을 50°C 내지 90°C의 범위인 온도로 가열하는 단계; 및  
상기 제1 혼합물을 냉각시켜 제1 침전물을 형성하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 14

제13항에 있어서, 상기 제1 혼합물을 냉각하기 전에 여과하는 단계를 더 포함하는 방법.

#### 청구항 15

제13항에 있어서, 가열 전에 상기 제1 혼합물에 물을 첨가하는 단계를 더 포함하는 방법.

#### 청구항 16

제13항에 있어서, 상기 제1 용매계는 물, 알코올, 또는 물과 알코올의 혼합물인 방법.

#### 청구항 17

제16항에 있어서, 상기 알코올은 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, tert-부틸 알코올 및 n-부틸 알코올; 또는 이들의 혼합물로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 18

제17항에 있어서, 상기 알코올은 에탄올인 방법.

#### 청구항 19

제13항에 있어서, 상기 제1 침전물을 여과하는 단계를 더 포함하는 방법.

#### 청구항 20

제13항에 있어서, 상기 제1 침전물을 세정하는 단계를 더 포함하는 방법.

#### 청구항 21

제13항에 있어서, 상기 제1 혼합물은 70°C 내지 78°C로 가열되는 방법.

#### 청구항 22

제13항에 있어서, 상기 제1 혼합물을 냉각하기 전에 상기 제1 혼합물을 70°C 내지 78°C의 범위인 온도에서 1시간 동안 유지하는 단계를 더 포함하는 방법.

#### 청구항 23

제13항에 있어서, 상기 제1 혼합물을 가열하는 단계는 상기 제1 혼합물을 적어도 65°C로 가열하는 단계를 포함하고 그리고 상기 제1 혼합물을 냉각하는 단계는 상기 제1 혼합물을 50°C 내지 60°C로 냉각하는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 24

제13항에 있어서, 상기 제1 혼합물을 냉각하는 단계는 상기 제1 침전물을 생성하기 위해 상기 제1 혼합물에 물을 첨가하는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 25

제13항에 있어서, 상기 제1 혼합물을 냉각하는 단계는 상기 제1 혼합물을 적어도 4시간 동안 교반하는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 26

제13항에 있어서, X-선 분말 회절 분석을 사용하여 상기 제1 침전물을 분석하는 단계를 더 포함하는 방법.

### 청구항 27

제13항에 있어서,

상기 제1 침전물과 제2 용매를 배합시켜 제2 혼합물을 형성하는 단계;

상기 제2 혼합물을 50°C 내지 90°C의 범위인 온도로 가열하는 단계;

상기 제2 혼합물을 냉각시켜 제2 침전물을 형성하는 단계; 및

상기 제2 침전물을 여과하고 상기 제2 침전물을 세정하는 단계를 더 포함하는 방법.

### 청구항 28

제27항에 있어서, 상기 제2 용매는 물, 알코올, 또는 물과 알코올의 혼합물인 방법.

### 청구항 29

제28항에 있어서, 상기 제2 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, tert-부틸 알코올 및 n-부틸 알코올; 또는 이들의 혼합물로부터 선택되는 방법.

### 청구항 30

제29항에 있어서, 상기 제2 용매는 에탄올인 방법.

### 청구항 31

제27항에 있어서, 상기 제2 혼합물을 가열하는 단계는 제2 혼합물을 환류하는 단계를 포함하는 방법.

### 청구항 32

제27항에 있어서, 상기 제2 혼합물은 70°C 내지 78°C로 가열되는 방법.

### 청구항 33

제27항에 있어서, 상기 제2 혼합물을 냉각하기 전에 상기 제2 혼합물을 환류하는 온도에서 1시간 동안 유지하는 단계를 더 포함하는 방법.

### 청구항 34

제27항에 있어서, 상기 제2 혼합물을 냉각하는 단계는 15°C 내지 30°C로 냉각하는 단계를 포함하는 방법.

### 청구항 35

제27항에 있어서, 상기 제2 혼합물을 냉각하는 단계는 상기 제2 침전물을 생성하기 위해 상기 제2 혼합물에 물을 첨가하는 단계를 포함하는 방법.

### 청구항 36

제27항에 있어서, 상기 제2 혼합물을 냉각하는 단계는 상기 제2 혼합물을 적어도 4시간 동안 교반하는 단계를 포함하는 방법.

### 청구항 37

제27항에 있어서, 상기 제1 침전물은 알코올로 세정되고 그리고 세정된 알코올은 수집되어 상기 가열 단계 전에 상기 제2 혼합물에 첨가되는 방법.

### 청구항 38

제27항에 있어서, 상기 제2 침전물을 건조하는 단계를 더 포함하는 방법.

### 청구항 39

제27항에 있어서, 상기 제2 침전물 내 플리나불린 조성물의 결정형을 결정하기 위해 상기 제2 침전물을 분석하

는 단계를 더 포함하는 방법.

#### 청구항 40

제27항에 있어서, 상기 배합, 냉각, 및 여과하는 단계는 상기 제2 침전물 내 플리나불린의 양을 기준으로 1회 이상 반복되는 방법.

#### 청구항 41

제1항의 플라나불린 일수화물 또는 제6항의 플리나불린 조성물을 제조하는 방법으로서, 플리나불린, 에탄올 및 물을 혼합하여 혼합물을 형성하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 42

제41항에 있어서, 상기 혼합물을 교반하는 단계를 더 포함하는 방법.

#### 청구항 43

제41항에 있어서, 상기 에탄올 대 물의 비는 용적으로 15:1 내지 20:1의 범위로 되는 방법.

#### 청구항 44

제41항에 있어서, 상기 혼합물은 적어도 2시간 동안 교반되는 방법.

#### 청구항 45

제41항에 있어서, 상기 방법은 20°C 내지 40°C의 범위인 온도에서 수행되는 방법.

#### 청구항 46

삭제

#### 청구항 47

삭제

#### 청구항 48

삭제

#### 청구항 49

삭제

#### 청구항 50

삭제

#### 청구항 51

삭제

#### 청구항 52

삭제

#### 청구항 53

삭제

#### 청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 임의의 우선권 출원에 대한 참고에 의한 편입

[0002] 본원은 플리나불린 조성물의 명칭으로 2015년 7월 13일 출원된 미국 가출원 번호 62/191990의 이점을 주장하고, 그것의 개시내용은 그 전문이 참고로 본 명세서에 편입된다.

[0003] 본 발명은 화학 및 의약의 분야에 관한 것이다. 더 상세하게는, 본 발명은 플리나불린의 형태와 조성물 및 그것의 제조에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0004] 플리나불린은 해양 및 지상의 아스페길러스 속(*Aspergillus* sp.)로부터 발견된 디캐토페페라진 페닐라히스틴(할리마이드)의 합성 유사체이다. 플리나불린은 콜히친 및 이의 콤브레타스타틴-유사 유사체(예를 들면, 포스브레타불린)와 구조적으로 상이하며, 튜불린 모노머 상의 콜히친 결합 부위에 또는 그 근처에 결합한다. 이전의 연구는 플리나불린이 콜히친과 비교하여 낮은 농도에서 혈관 내피 세포 튜불린 해중합 및 단일층 투과도를 유도하고 그리고 이것은 주르카트 백혈병 세포에서 세포자멸사를 유도한다는 것을 보여주었다. 진행된 악성종양(폐, 전립선 및 결장암)이 있는 환자에서 단일 제제로서의 플리나불린의 연구는 양호한 약물동력학적, 약력학, 및 안전성 프로파일을 보여주었다.

### 발명의 내용

[0005] 발명의 요약

- [0006] 일부 구현예는 폴리나불린 일수화물에 관한 것이다.
- [0007] 다른 구현예는 결정형인 폴리나불린 일수화물에 관한 것이다.
- [0008] 일부 구현예는 조성물의 총 중량을 기준으로 약 90중량 % 초과의 폴리나불린을 갖는 폴리나불린 조성물에 관한 것이다.
- [0009] 다른 구현예는 물, 디메틸포름아미드, 에탄올, 아세트산에틸, 메탄올, 톨루엔, 및 아세트산이외의 조성물 내 분자의 총 중량을 기준으로 약 99중량 % 초과의 폴리나불린을 갖는 폴리나불린 조성물에 관한 것이다.
- [0010] 일부 구현예는 폴리나불린 및, 물이외의 조성물의 총 중량을 기준으로 약 1.9중량 % 이하의 불순물을 함유하는 폴리나불린 조성물에 관한 것이다.
- [0011] 다른 구현예는 폴리나불린 및, 조성물 내 비-용매 분자의 총 중량을 기준으로 용매 분자이외의 불순물 약 1중량 % 이하를 함유하는 폴리나불린 조성물에 관한 것이다.
- [0012] 일부 구현예는 HPLC 분석을 기준으로, 폴리나불린 및 약 1중량 % 이하의 불순물을 갖는 폴리나불린 조성물에 관한 것이다.
- [0013] 일부 구현예는 폴리나불린 일수화물 또는 폴리나불린 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

### 도면의 간단한 설명

- [0014] 도 1은 결정형 폴리나불린 일수화물의 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴이다.
- 도 2는 결정형 폴리나불린 일수화물을 함유하는 샘플의 편광 현미경검사 (PLM) 이미지를 나타낸다.
- 도 3A는 결정형 폴리나불린 일수화물 (형태 1)의 열 중량측정 (TGA)을 나타낸다; 도 3B는 결정형 폴리나불린 일수화물 (형태 1)의 디지털 스캐닝 열량측정 (DSC) 분석 결과를 나타낸다; 그리고 도 3C는 동적 증기 수차 (DVS) 등온 플롯을 나타낸다.
- 도 4는 결정형 2의 XRPD 패턴이다.
- 도 5는 결정형 2를 함유하는 샘플의 PLM 이미지를 나타낸다.
- 도 6A는 결정형 2의 TGA 분석을 나타내고 도 6B는 결정형 2의 DSC 분석 결과를 나타낸다.
- 도 7은 결정형 3의 XRPD 패턴이다.
- 도 8은 결정형 3을 함유하는 샘플의 PLM 이미지를 나타낸다.
- 도 9A는 결정형 3의 TGA 분석을 나타내고; 그리고 도 9B는 결정형 3의 DSC 분석 결과를 나타낸다.
- 도 10은 결정형 4의 XRPD 패턴이다.
- 도 11은 결정형 4를 함유하는 샘플의 PLM 이미지를 나타낸다.
- 도 12A는 결정형 4의 TGA 분석을 나타내고; 그리고 도 12B는 결정형 4의 디지털 스캐닝 열량측정 (DSC) 분석 결과를 나타낸다.
- 도 13은 결정형 5의 XRPD 패턴이다.
- 도 14는 결정형 5의 TGA 분석을 나타낸다.
- 도 15는 결정형 5의 DSC 분석 결과를 나타낸다.
- 도 16은 결정형 6의 XRPD 패턴이다.
- 도 17은 결정형 6의 TGA 분석을 나타낸다.
- 도 18은 결정형 6의 DSC 분석 결과를 나타낸다.
- 도 19는 결정형 7의 XRPD 패턴이다.
- 도 20은 결정형 7의 TGA를 나타낸다.
- 도 21은 결정형 7의 DSC 분석 결과를 나타낸다.

도 22는 결정형 8의 XRPD 패턴이다.

도 23은 결정형 8의 TGA를 나타낸다.

도 24는 결정형 8의 DSC 분석 결과를 나타낸다.

도 25는 결정형 9의 XRPD 패턴이다.

도 26은 결정형 9의 TGA 분석을 나타낸다.

도 27은 결정형 9의 DSC 분석 결과를 나타낸다.

도 28은 폴리나불린 다형체 형태의 상호-전환을 나타낸다.

도 29는 폴리나불린 일수화물 조성물을 제조하는 흐름 선도이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015]

폴리나불린, (3Z,6Z)-3-벤질리텐-6-{[5-(2-메틸-2-프로파닐)-1H-이미다졸-4-일]메틸렌}-2,5-피페라진디온은 천연 화합물 폐닐라히스틴의 합성 유사체이다. 폴리나불린은, 그것의 전체로 본 명세서에 참고로 편입되는, 미국 특허 7,064,201 및 7,919,497에 상세한 방법 및 절차에 따라 쉽게 제조될 수 있다. 일부 구현예는 폴리나불린의 다형체 및 용매화물 (예를 들면, 수화물)과 이들을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일부 구현예는 제조 방법 및 치료 방법을 포함한다. 특히, 일부 구현예는 폴리나불린 일수화물에 관한 것이다.

[0016]

폴리나불린 일수화물

[0017]

폴리나불린 일수화물 (형태 1)은 폴리나불린의 안정적인 결정형이다. 폴리나불린 일수화물 (형태 1)의 X-선 분말 회절 (PXRD) 패턴은 도 1에서 나타낸 것과 실질적으로 동일하고, 표 1에 나타낸 상응하는 표로 작성된 피크 데이터를 갖는다.

[0018]

(표 1) 플리나불린 일수화물 (형태 1)의 X-선 분말 회절 (PXRD) 패턴의 피크 데이터

각 (2-θ)	강도(%)	D 값 (옹스트롬)
8.14	100.0	10.854
11.16	6.2	7.923
13.08	19.7	6.764
13.91	4.9	6.363
14.13	5.3	6.263
14.83	6.2	5.969
15.50	5.2	5.714
16.06	8.1	5.515
16.29	13.4	5.437
17.64	7.2	5.023
18.47	4.9	4.799
19.17	6.8	4.627
19.35	6.2	4.583
19.79	8.9	4.482
20.88	5.6	4.251
22.42	6.2	3.963
22.87	8.4	3.886
23.87	13.4	3.726
24.23	14.4	3.670
24.53	17.0	3.626
25.38	8.2	3.506
26.59	10.8	3.350
27.19	4.8	3.277
27.44	5.5	3.248
27.95	4.8	3.190
28.90	5.0	3.087
29.34	9.5	3.041

[0019]

[0020]

일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 플리나불린 일수화물 (형태 1)은 대략  $8.1^\circ$  ,  $13.1^\circ$  ,  $16.3^\circ$  ,  $23.9^\circ$  ,  $24.2^\circ$  ,  $24.5^\circ$  , 및  $26.6^\circ$   $2\theta$ 에서 피크로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정형을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 플리나불린 일수화물 (형태 1)은 대략  $8.1^\circ$  ,  $13.1^\circ$  ,  $16.3^\circ$  ,  $23.9^\circ$  ,  $24.2^\circ$  ,  $24.5^\circ$  , 및  $26.6^\circ$   $2\theta$ 에서 적어도 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정형을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 플리나불린 일수화물 (형태 1)은 대략  $8.1^\circ$  ,  $13.1^\circ$  ,  $16.1^\circ$  ,  $16.3^\circ$  ,  $19.8^\circ$  ,  $22.9^\circ$  ,  $23.9^\circ$  ,  $24.2^\circ$  ,  $24.5^\circ$  ,  $26.6^\circ$  , 및  $29.3^\circ$   $2\theta$ 에서 적어도 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정형을 포함한다.

[0021]

당해 기술에서 잘 이해되는 바와 같이, X-선 회절 패턴이 상이한 기기에서 측정될 때 실험적 오차 때문에, 피크 위치는 2 쎄타 ( $2\theta$ ) 값이  $0.2^\circ$  이내 (즉,  $\pm 0.2^\circ$ )로 일치하면 동일한 것으로 추정된다. 예를 들면, 미국 약 전은 10개의 가장 강한 회절 피크의 각 설정이 기준 물질의 것과  $\pm 0.2^\circ$  내에서 일치하고 피크의 상대 강도가 20% 초과까지 변하지 않으면 동일성이 확인된다고 기술한다. 따라서, 본 명세서에서 인용된 위치의  $0.2^\circ$  이내의 피크 위치는 동일하다고 추정된다. 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서에서 인용된 모든 X-선 회절각은 구리 K-알파 선(copper K-alpha source)에 기초한다.

[0022]

도 3B는 결정형 플리나불린 일수화물 (형태 1)의 디지털 스캐닝 열량측정 (DSC) 분석 결과를 나타낸다. 도 3B에서 나타낸 바와 같이, 결정형 플리나불린 일수화물 (형태 1)은 약  $267^\circ\text{C}$ 의 용융점을 가지고; 결정형 플리나불린 일수화물 (형태 1)은 약  $141^\circ\text{C}$  및 약  $267^\circ\text{C}$ 에서 흡열 피크를 갖는 시차 주사 열량측정 온도기록도를 갖는다.

[0023]

결정형 플리나불린 일수화물 (형태 1)은 다른 다형체 형태보다 더 안정적이다. 플리나불린 일수화물 (형태 1)은

DVS 및 건조 시험 동안, 시험 도중에 중량 변화 및 열화를 나타낼 수 있는 다른 다형체 형태와 비교하여 안정하게 유지될 수 있다.

**[0024] 플리나불린 조성물**

일부 구현예는 조성물의 총 중량을 기준으로 본 명세서에 기재된 플리나불린 일수화물 (형태 1) 약 50중량 % 초과를 포함하는 플리나불린 조성물에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 플리나불린 조성물은 본 명세서에 기재된 약 75% 초과의 플리나불린 일수화물 (형태 1)을 포함한다. 일부 구현예에서, 플리나불린 조성물은 본 명세서에 기재된 약 90% 초과의 플리나불린 일수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 플리나불린 조성물은 본 명세서에 기재된 약 95% 초과의 플리나불린 일수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 플리나불린 조성물은 약 98% 초과의 본 명세서에 기재된 플리나불린 일수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 플리나불린 조성물은 본 명세서에 기재된 약 99% 초과의 플리나불린 일수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 플리나불린 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 약 50% 내지 약 99%, 약 60% 내지 약 99%, 약 70% 내지 약 99%, 약 80% 내지 약 99%, 약 90% 내지 약 99%, 약 95% 내지 약 99%, 또는 약 97.5% 내지 약 99%의 범위로 본 명세서에 기재된 플리나불린 일수화물을 포함한다. 플리나불린 조성물의 나머지 부분은 다른 형태의 플리나불린 및/또는 다른 화학 물질(chemical entities)일 수 있다.

일부 구현예는 고순도의 플리나불린 조성물에 관한 것이다. 특히, 일부 구현예는 조성물의 총 중량을 기준으로 약 90중량 % 초과의 플리나불린을 갖는 플리나불린 조성물에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 플리나불린 조성물은 약 92% 초과의 플리나불린 화합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 플리나불린 조성물은 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 96.5%, 97%, 98%, 99%, 또는 99.6% 초과의 플리나불린 화합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 플리나불린 조성물은 조성물 내 비-용매 분자의 총 중량을 기준으로 약 99중량 %초과의 플리나불린을 포함한다. 일부 구현예에서, 플리나불린 조성물은 조성물 내 비-용매 분자의 총 중량을 기준으로 약 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 99.6% 초과의 플리나불린을 포함한다. 일부 구현예에서, 용매는 물, 디메틸포름아미드, 에탄올, 아세트산에틸, 메탄올, 툴루엔, 및 아세트산일 수 있다. 일부 구현예에서, 고-순도 조성물 내의 플리나불린은 적어도 일부분에서, 상기에 기재된 바와 같은 플리나불린 일수화물로 존재한다.

일부 구현예에서, 플리나불린 조성물은 물, 디메틸포름아미드, 에탄올, 아세트산에틸, 메탄올, 툴루엔, 및 아세트산 이외의 조성물 내의 분자의 총 중량을 기준으로 약 99중량 % 초과의 플리나불린을 포함한다. 일부 구현예에서, 플리나불린 조성물은 물, 디메틸포름아미드, 에탄올, 아세트산에틸, 메탄올, 툴루엔, 및 아세트산 이외의 조성물 내의 분자의 총 중량을 기준으로 약 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 96.5%, 97%, 98%, 99%, 또는 99.6% 초과의 플리나불린을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 조성물 내 플리나불린은 적어도 일부분에서, 상기에 기재된 바와 같은 플리나불린 일수화물로 존재한다.

일부 구현예에서, 플리나불린 조성물은 HPLC 분석을 기준으로 약 99중량 % 초과의 플리나불린을 포함한다. 일부 구현예에서, 플리나불린 조성물은 HPLC 분석을 기준으로 중량으로 약 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 96.5%, 97%, 98%, 99%, 또는 99.6% 초과의 플리나불린을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 조성물 내 플리나불린은 적어도 일부분에서, 상기에 기재된 바와 같은 플리나불린 일수화물로 존재한다.

일부 구현예는 낮은 수준의 불순물을 갖는 플리나불린 조성물에 관한 것이다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "불순물"은 플리나불린 및 물과 상이한 조성물 중 1종 이상의 성분을 지칭한다. 일부 구현예에서, 불순물은 플리나불린의 합성 도중에 유입된 1종 이상의 화합물을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 불순물은 디메틸포름아미드, 에탄올, 아세트산에틸, 메탄올, 툴루엔, 아세트산, 및 기타 잔류 용매를 포함할 수 있다.

일부 구현예에서, 플리나불린 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 약 1중량 % 이하의 불순물을 포함한다. 일부 구현예에서, 플리나불린 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 중량으로 약 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.97%, 0.9%, 0.8%, 0.6%, 0.4% 또는 0.2% 이하의 불순물을 포함한다. 일부 구현예에서, 플리나불린 조성물은 조성물 내 비-용매 분자의 총 중량을 기준으로 약 1중량 % 이하의 불순물을 포함한다. 일부 구현예에서, 플리나불린 조성물은 조성물 내 비-용매 분자의 총 중량을 기준으로 중량으로 약 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.97%, 0.9%, 0.8%, 0.6%, 0.4% 또는 0.2% 이하의 불순물을 포함한다.

일부 구현예에서, 플리나불린 조성물은 물 이외의 조성물의 총 중량을 기준으로 약 1.9중량 % 이하의 불순물을 포함한다. 일부 구현예에서, 플리나불린 조성물은 물 이외의 조성물의 총 중량을 기준으로 중량으로 약 15%,

14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.97%, 0.9%, 0.8%, 0.6%, 0.4% 또는 0.2% 이하의 불순물을 포함한다. 일부 구현예에서, 폴리나불린 조성물은 물 이외의 조성물 내 비-용매 분자의 총 중량을 기준으로 약 1중량 % 이하의 불순물을 포함한다. 일부 구현예에서, 폴리나불린 조성물은 물 이외의 조성물 내 비-용매 분자의 총 중량을 기준으로 중량으로 약 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.97%, 0.9%, 0.8%, 0.6%, 0.4% 또는 0.2% 이하의 불순물을 포함한다.

[0032] 일부 구현예에서, 폴리나불린 조성물은 물, 디메틸포름아미드, 에탄올, 아세트산에틸, 메탄올, 톨루엔, 및 아세트산 이외의 조성물 내 분자의 총 중량을 기준으로, 디메틸포름아미드, 에탄올, 아세트산에틸, 메탄올, 톨루엔, 및 아세트산 이외의 불순물을 약 0.9중량 % 이하로 포함한다. 일부 구현예에서, 폴리나불린 조성물은 물, 디메틸포름아미드, 에탄올, 아세트산에틸, 메탄올, 톨루엔, 및 아세트산 이외의 조성물 내 분자의 총 중량을 기준으로, 디메틸포름아미드, 에탄올, 아세트산에틸, 메탄올, 톨루엔, 및 아세트산 이외의 불순물을 중량으로 약 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.97%, 0.9%, 0.8%, 0.6%, 0.4% 또는 0.2% 이하로 포함한다.

[0033] 일부 구현예에서, 폴리나불린 조성물은 HPLC 분석을 기준으로 불순물을 약 1중량 % 이하로 포함한다. 일부 구현예에서, 폴리나불린 조성물은 HPLC 분석을 기준으로 중량으로 약 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.97%, 0.9%, 0.8%, 0.6%, 0.4% 또는 0.2% 이하의 불순물을 포함한다.

#### 제조 방법

[0035] 일부 구현예는 본 명세서에 기재된 폴리나불린 일수화물 또는 폴리나불린 조성물을 제조하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은: 폴리나불린 및 제1 용매계를 배합시켜 제1 혼합물을 형성하는 단계, 상기 제1 혼합물을 약 50°C 내지 90°C의 범위의 온도로 가열하는 단계, 및 상기 제1 혼합물을 냉각하여 제1 침전물을 형성하는 단계를 포함한다.

[0036] 일부 구현예에서, 상기 방법은 상기 제1 혼합물을 냉각하기 전에 여과하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 가열하기 전에 상기 제1 혼합물에 물을 부가하는 단계를 추가로 포함한다.

[0037] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 상기 방법은 제1 침전물을 여과하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 상기 방법은 제1 침전물을 세정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0038] 일부 구현예에서, 제1 용매계는 물, 알코올, 또는 물 및 알코올의 혼합물일 수 있다.

[0039] 일부 구현예에서, 알코올은 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, tert-부틸 알코올 및 n-부틸 알코올; 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다.

[0040] 일부 구현예에서, 알코올은 에탄올이다.

[0041] 일부 구현예에서, 제1 혼합물을 가열하는 단계는 상기 제1 혼합물을 환류하는 단계를 포함한다.

[0042] 일부 구현예에서, 제1 혼합물은 약 70°C 내지 78°C로 가열된다. 일부 구현예에서, 제1 혼합물은 약 60°C 내지 90°C로 가열된다. 일부 구현예에서, 제1 혼합물은 약 60°C 내지 80°C로 가열된다. 일부 구현예에서, 제1 혼합물은 에탄올의 비점으로 가열된다.

[0043] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 제1 혼합물을 냉각하기 전 약 1 시간 동안 환류 온도에서 상기 제1 혼합물을 유지하는 단계를 추가로 포함한다.

[0044] 일부 구현예에서, 제1 혼합물을 가열하는 단계는 제1 혼합물을 적어도 65°C로 가열하는 단계를 포함하고, 그리고 여기서 제1 혼합물을 냉각하는 단계는 제1 혼합물을 약 50°C 내지 60°C로 냉각하는 것을 포함한다.

[0045] 일부 구현예에서, 제1 혼합물의 냉각은 제1 침전물을 생성하기 위해 제1 혼합물에 물을 부가하는 단계를 포함한다.

[0046] 일부 구현예에서, 제1 혼합물의 냉각은 적어도 4시간 동안 제1 침전물을 교반하는 단계를 포함한다

[0047] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 제1 침전물 내 폴리나불린 조성물을 결정하기 위해 제1 침전물을 분석하는 단계를 추가로 포함한다.

[0048] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 제1 침전물 및 제2 용매를 배합시켜 제2 혼합물을 형성하는 단계 및 상기 제2 혼합물을 약 50°C 내지 90°C의 범위인 온도로 가열하는 단계; 제2 혼합물을 냉각하여 제2 침전물을 형성하는 단계; 및 제2 침전물을 여과하는 단계와 상기 제2 침전물을 세정하는 단계를 추가로 포함한다.

- [0049] 일부 구현예에서, 제2 용매는 물, 알코올, 또는 물 및 알코올의 혼합물이다.
- [0050] 일부 구현예에서, 알코올은 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, tert-부틸 알코올 및 n-부틸 알코올; 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 알코올은 에탄올이다.
- [0051] 일부 구현예에서, 제2 혼합물을 가열하는 단계는 상기 제2 혼합물을 환류하는 단계를 포함한다.
- [0052] 일부 구현예에서, 제2 혼합물은 약 70°C 내지 78°C로 가열된다.
- [0053] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 제2 혼합물을 냉각하기 전 약 1 시간 동안 환류 온도에서 상기 제2 혼합물을 유지하는 단계를 포함한다.
- [0054] 일부 구현예에서, 제2 혼합물을 냉각하는 단계는 제1 혼합물을 약 15°C 내지 30°C로 냉각하는 것을 포함한다.
- [0055] 일부 구현예에서, 제2 혼합물의 냉각은 제2 침전물을 생성하기 위해 제2 혼합물에 물을 부가하는 단계를 포함한다.
- [0056] 일부 구현예에서, 제2 혼합물의 냉각은 적어도 4 시간 동안 제2 혼합물을 교반하는 단계를 포함한다.
- [0057] 일부 구현예에서, 제1 침전물은 알코올로 세정하고 그리고 세정된 알코올은 수집되고 그리고 가열 전에 제2 혼합물에 첨가된다.
- [0058] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 제2 침전물을 건조하는 단계를 포함한다.
- [0059] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 제2 침전물 내 플리나불린 조성물을 결정하기 위해 제2 침전물을 분석하는 단계를 포함한다.
- [0060] 일부 구현예에서, 배합, 냉각, 및 여과하는 단계는 제2 침전물 내 플리나불린 조성물에 기반하여 1회 이상 반복된다.
- [0061] 일부 구현예는 플리나불린 일수화물 또는 플리나불린 조성물을 제조하는 방법에 관한 것으로, 여기서 상기 방법은 혼합물을 형성하기 위해 플리나불린, 에탄올, 및 물을 혼합하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 혼합물을 포함한다.
- [0062] 일부 구현예에서, 에탄올 대 물의 용적 비는 약 95:5이다. 일부 구현예에서, 에탄올 대 물의 용적 비는 약 85:15, 90:10, 95:5, 97.5:2.5, 또는 99:1이다. 일부 구현예에서, 에탄올 대 물의 용적 비는 약 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25이다.
- [0063] 일부 구현예에서, 플리나불린 및 용매계의 혼합물은 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 또는 20 시간 동안 교반된다. 일부 구현예에서, 혼합물은 적어도 2 시간 동안 교반된다.
- [0064] 일부 구현예에서, 혼합 또는 교반은 약 10°C 내지 약 50°C; 약 20°C 내지 약 40°C; 약 25°C 내지 약 35°C, 또는 약 28°C 내지 약 32°C의 범위인 온도에서 수행된다. 일부 구현예에서, 혼합물을 형성하기 위한 플리나불린, 에탄올 및 물의 혼합 또는 혼합물의 교반은 약 20°C, 25°C, 30°C, 35°C, 또는 40°C에서 수행된다.
- [0065] 도 29는 플리나불린 일수화물 형태 조성물을 생성하는 일 방법의 블록 선도를 나타낸다. 도 29에서 나타낸 바와 같이, 플리나불린 화합물 및 에탄올을 반응 플라스크에 첨가하고, 그리고 본 혼합물을 70-78°C로 가열하고, 그리고 이 온도에서 약 1시간 동안 혼합한다. 필요하면 추가 에탄올이 첨가될 수 있다. 그런 다음 플라스크를 약 50-60°C로 냉각시키고, 혼합물을 여과하고, 그리고 에탄올을 린스 용매로 사용한다. 여과된 용액 및 린스 용액을 조합하고 물을 조합된 용액의 약 10%로 첨가한다. 그런 다음 용액을 70-78°C로 가열하고 그리고 이 온도에서 약 1시간 동안 혼합한다. 그런 다음 샘플을 XRPD 분석을 위해 취하고, 그 다음 용액을 20 ± 5°C로 냉각시키고 물을 첨가한다. 1회분을 여과하고 그리고 물을 린스로 사용한다. 여과된 생성물을 물로 세정하고 그 다음 건조 트레이로 이동하여 요구된 에탄올 및 수분 함량 수준에 도달할 때까지 약 24 시간 또는 더 오래 동안 40-50°C에서 건조한다.
- [0066] 플리나불린 결정형 2
- [0067] 일부 구현예는 결정형 2의 플리나불린 및 그것의 제조 방법에 관한 것이다. 임의의 특정한 이론에 구속됨이 없이, 형태 2는 플리나불린 이소프로필 알코올 (IPA) 용매화물이다고 여겨진다.
- [0068] 일부 구현예에서, 결정형 2의 플리나불린은 표 2에 나타낸 상응하는 표로 작성된 피크 데이터를 갖는, 도 4에서

도시된 것과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 갖는다.

[0069] (표 2) 결정형 2의 PXRD 패턴의 피크 데이터

각, 2θ	d 간격	강도, %
9.93	8.90	100
13.25	6.68	39.6
15.96	5.55	7.9
16.28	5.44	3.7
16.69	5.31	2.2
18.47	4.80	5.5
18.68	4.75	9
19.45	4.56	28.9
19.90	4.46	4.2
20.53	4.32	3.1
22.71	3.91	14
23.51	3.78	6
24.44	3.64	2
25.12	3.54	6.7
25.45	3.50	2.6
26.06	3.42	1.4
26.19	3.40	1.9
27.69	3.22	5.9
28.04	3.18	2.3
29.27	3.05	4

[0070]

[0071] 결정형 2는 도 6B에서 도시된 것과 실질적으로 동일한 DSC 온도기록도에 의해 추가로 특징지어 질 수 있다. 도 6B에서 나타낸 바와 같이, 결정형 2는 약 267°C의 용융점을 가지고; 플리나불린 형태 2의 결정형은 약 113°C 및 약 267°C에서 흡열 피크를 갖는 시차 주사 열량측정 온도기록도를 가진다.

[0072]

### 플리나불린 결정형 3

[0073]

일부 구현예는 결정형 3의 플리나불린 및 그것의 제조 방법에 관한 것이다. 임의의 특정한 이론에 구속됨이 없이, 형태 3은 플리나불린의 무수 형태로 여겨진다.

[0074]

일부 구현예에서, 결정형 3의 플리나불린은 표 3에 나타낸 상응하는 표로 작성된 피크 데이터를 갖는, 도 7에서 도시된 것과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 갖는다.

[0075]

(표 3) 결정형 3의 PXRD 패턴의 피크 데이터

각, 2θ	d 간격	강도, %
7.75	11.40	4.3
8.84	9.99	17.8
9.97	8.86	7.9
10.21	8.66	59.2
10.86	8.14	13.9
11.99	7.38	5.2
12.87	6.87	3.2
13.69	6.46	10.3
15.87	5.58	32.7
16.15	5.48	11.7
16.71	5.30	41.9
17.54	5.05	23.9
17.73	5.00	25.8
17.86	4.96	8
18.19	4.87	31.4
18.59	4.77	3.9
19.15	4.63	2.3
19.50	4.55	42.4
20.06	4.42	7.5
20.52	4.32	100
21.58	4.11	14.2
22.08	4.02	19.4
22.92	3.88	10.9
23.35	3.81	25.3
24.54	3.63	20.3
24.80	3.59	2.8
25.10	3.55	6.2
25.34	3.51	3.8
25.89	3.44	4.5
26.53	3.36	10.2
27.35	3.26	2.7
27.65	3.22	9.4
27.93	3.19	11.2
29.13	3.06	11.3
29.54	3.02	3.1
29.81	29.81	29.81

[0076]

[0077]

결정형 3은 도 9B에서 도시된 것과 실질적으로 동일한 DSC 온도기록도에 의해 추가로 특징지어 질 수 있다. 도 9B에서 나타낸 바와 같이, 결정형 3은 약 264°C의 용융점을 가지고; 결정형 3은 약 264°C에서 흡열 피크를 갖는 시차 주사 열량측정 온도기록도를 가진다.

[0078]

플리나불린 결정형 4

[0079]

일부 구현예는 결정형 4의 플리나불린 및 그것의 제조 방법에 관한 것이다. 임의의 특정한 이론에 구속됨이 없이, 형태 4는 플리나불린 메탄올 용매화물이다고 여겨진다.

[0080]

일부 구현예에서, 결정형 4의 플리나불린은 표 4에 나타낸 상응하는 표로 작성된 피크 데이터를 갖는, 도 10에서 도시된 것과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 갖는다.

[0081]

(표 4) 결정형 4의 PXRD 패턴의 피크 데이터

각, 2θ	d 간격	강도, %
7.41	11.93	7.9
7.71	11.45	100
9.06	9.76	38.6
12.16	7.28	10.2
12.50	7.07	5.6
12.74	6.94	2.2
15.44	5.73	28.2
15.70	5.64	7.2
16.27	5.44	10.1
16.72	5.30	17.4
17.33	5.11	4.6
17.56	5.05	10.5
18.13	4.89	14.6
18.79	4.72	17.5
19.39	4.57	3.5
20.03	4.43	9.6
21.53	4.12	7
23.32	3.81	12.4
23.90	3.72	33.5
24.42	3.64	26.2
25.69	3.47	5.3
27.08	3.29	3.3
28.15	3.17	4.4
28.90	3.09	9.6

[0082]

결정형 4는 도 12B에서 도시된 것과 실질적으로 동일한 DSC 온도기록도에 의해 추가로 특징지어 질 수 있다. 도 12B에서 나타낸 바와 같이, 결정형 4는 약 267°C의 용융점을 가지고; 결정형 4는 약 113°C 및 약 264°C에서 흡열 피크를 갖는 시차 주사 열량측정 온도기록도를 가진다.

[0084]

플리나불린 결정형 5

[0085]

일부 구현예는 결정형 5의 플리나불린 및 그것의 제조 방법에 관한 것이다.

[0086]

일부 구현예에서, 결정형 5의 플리나불린은 표 5에 나타낸 상응하는 표로 작성된 피크 데이터를 갖는, 도 13에서 도시된 것과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 갖는다.

[0087]

(표 5) 결정형 5의 PXRD 패턴의 피크 데이터

각, 2θ	d 간격	강도, %
8.04	10.99	100
8.79	10.06	2.2
9.64	9.17	4.2
10.94	8.08	5
12.15	7.28	7.2
13.09	6.76	10.9
15.07	5.87	9.5
16.04	5.52	6.9
16.25	5.45	6.9
17.67	5.01	2.2
18.76	4.73	4.4
19.20	4.62	4.8
19.81	4.48	3.6
21.84	4.07	4.1
23.06	3.85	6
23.87	3.72	11.8
24.10	3.69	17.1
24.49	3.63	8.8
25.43	3.50	3.8
26.60	3.35	4.5
27.91	3.19	2.6
28.36	3.14	4.9
29.36	3.04	3.5

[0088]

결정형 5는 도 15에서 도시된 것과 실질적으로 동일한 DSC 온도기록도에 의해 추가로 특징지어 질 수 있다. 도 15에서 나타낸 바와 같이, 결정형 5는 약 267°C의 용융점을 가지고; 결정형 5는 약 70°C 및 약 267°C에서 흡열 피크를 갖는 시차 주사 열량측정 온도기록도를 가진다.

[0090]

플리나불린 결정형 6

[0091]

일부 구현예는 결정형 6의 플리나불린 및 그것의 제조 방법에 관한 것이다.

[0092] 일부 구현예에서, 결정형 6의 플리나불린은 표 6에 나타낸 상응하는 표로 작성된 피크 데이터를 갖는, 도 16에서 도시된 것과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 갖는다.

[0093] (표 6) 결정형 6의 PXRD 패턴의 피크 데이터

각, 20	d 간격	강도, %
6.18	14.28	8.6
8.21	10.77	32.1
8.49	10.41	100
9.56	9.25	3.8
11.59	7.63	21.4
12.32	7.18	9.9
13.20	6.70	11
13.69	6.46	6.6
14.90	5.94	57.4
16.08	5.51	8.1
16.68	5.31	5.7
17.20	5.15	27.9
17.33	5.11	21
17.68	5.01	17.4
18.19	4.87	10.5
18.50	4.79	16.6
19.53	4.54	18.6
20.84	4.26	7.1
21.40	4.15	69.3
22.40	3.97	34.7
23.30	3.81	4.9
24.28	3.66	8
24.76	3.59	6.9
25.25	3.52	6.2
26.57	3.35	3.2
27.05	3.29	5.4
27.68	3.22	10.2
28.55	3.12	4.9

[0094]

[0095] 결정형 6은 도 18에서 도시된 것과 실질적으로 동일한 DSC 온도기록도에 의해 추가로 특징지어 질 수 있다. 도 18에서 나타낸 바와 같이, 결정형 6은 약 267°C의 용융점을 가지고; 결정형 6은 약 267°C에서 흡열 피크를 갖는 시차 주사 열량측정 온도기록도를 가진다.

[0096]

플리나불린 결정형 7

[0097]

일부 구현예는 결정형 7의 플리나불린 및 그것의 제조 방법에 관한 것이다.

[0098]

일부 구현예에서, 결정형 7의 플리나불린은 표 7에 나타낸 상응하는 표로 작성된 피크 데이터를 갖는, 도 19에서 도시된 것과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 갖는다.

[0099]

(표 7) 결정형 7의 PXRD 패턴의 피크 데이터

각, 2θ	d 간격	강도, %
6.18	14.28	8.6
8.21	10.77	32.1
8.49	10.41	100
9.56	9.25	3.8
11.59	7.63	21.4
12.32	7.18	9.9
13.20	6.70	11
13.69	6.46	6.6
14.90	5.94	57.4
16.08	5.51	8.1
16.68	5.31	5.7
17.20	5.15	27.9
17.33	5.11	21
17.68	5.01	17.4
18.19	4.87	10.5
18.50	4.79	16.6
19.53	4.54	18.6
20.84	4.26	7.1
21.40	4.15	69.3
22.40	3.97	34.7
23.30	3.81	4.9
24.28	3.66	8
24.76	3.59	6.9
25.25	3.52	6.2
26.57	3.35	3.2
27.05	3.29	5.4
27.68	3.22	10.2
28.55	3.12	4.9

[0100]

결정형 7은 도 21에서 도시된 것과 실질적으로 동일한 DSC 온도기록도에 의해 추가로 특징지어 질 수 있다. 도 21에서 나타낸 바와 같이, 결정형 7은 267°C의 용융점을 가지고; 결정형 7은 약 63°C 및 약 267°C에서 흡열 피크를 갖는 시차 주사 열량측정 온도기록도를 가진다.

[0101]

플리나불린 결정형 8

[0102]

일부 구현예는 결정형 8의 플리나불린 및 그것의 제조 방법에 관한 것이다.

[0103]

일부 구현예에서, 결정형 8의 플리나불린은 표 8에 나타낸 상응하는 표로 작성된 피크 데이터를 갖는, 도 22에서 도시된 것과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 갖는다.

[0104]

(표 8) 결정형 8의 PXRD 패턴의 피크 데이터

각, 2θ	d 간격	강도, %
6.18	14.28	8.6
8.21	10.77	32.1
8.49	10.41	100
9.56	9.25	3.8
11.59	7.63	21.4
12.32	7.18	9.9
13.20	6.70	11
13.69	6.46	6.6
14.90	5.94	57.4
16.08	5.51	8.1
16.68	5.31	5.7
17.20	5.15	27.9
17.33	5.11	21
17.68	5.01	17.4
18.19	4.87	10.5
18.50	4.79	16.6
19.53	4.54	18.6
20.84	4.26	7.1
21.40	4.15	69.3
22.40	3.97	34.7
23.30	3.81	4.9
24.28	3.66	8
24.76	3.59	6.9
25.25	3.52	6.2
26.57	3.35	3.2
27.05	3.29	5.4
27.68	3.22	10.2
28.55	3.12	4.9

[0105]

[0107] 결정형 8은 도 24에서 도시된 것과 실질적으로 동일한 DSC 온도기록도에 의해 추가로 특징지어 질 수 있다. 도 24에서 나타낸 바와 같이, 결정형 8은 약 262°C의 용융점을 가지고; 결정형 8은 약 74°C 및 약 264°C에서 흡열 피크를 갖는 시차 주사 열량측정 온도기록도를 가진다.

[0108] 플리나불린 결정형 9

[0109] 일부 구현예는 결정형 9의 플리나불린 및 그것의 제조 방법에 관한 것이다.

[0110] 일부 구현예에서, 결정형 9의 플리나불린은 표 9에 나타낸 상응하는 표로 작성된 피크 데이터를 갖는, 도 25에서 도시된 것과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 갖는다.

[0111] (표 9) 결정형 9의 PXRD 패턴의 피크 데이터

각, 2θ	d 간격	강도, %
7.03	12.57	43
8.00	11.04	100
8.27	10.68	48.3
8.84	9.99	63.1
9.08	9.74	38.4
9.94	8.89	12.8
11.11	7.96	4.4
12.03	7.35	24.6
13.32	6.64	5
14.07	6.29	5.1
14.64	6.05	17.4
15.56	5.69	10
16.02	5.53	24.2
16.21	5.46	26.6
16.57	5.35	24.4
17.45	5.08	43.7
17.74	4.99	39.4
18.24	4.86	21.5
18.50	4.79	46
19.78	4.49	41.2
20.63	4.30	17
21.23	4.18	96.5
21.80	4.07	8
22.72	3.91	4.1
23.50	3.78	6.5
24.64	3.61	78.6
25.88	3.44	14.6
26.68	3.34	4.8
27.46	3.25	9.3
27.99	3.19	16
29.45	3.03	3.2

[0112]

[0113] 결정형 9는 도 27에서 도시된 것과 실질적으로 동일한 DSC 온도기록도에 의해 추가로 특징지어 질 수 있다. 도 27에서 나타낸 바와 같이, 결정형 9는 약 267°C의 용융점을 가지고; 결정형 9는 약 63°C, 약 119°C, 약 267°C, 및 약 289°C에서 흡열 피크를 갖는 시차 주사 열량측정 온도기록도를 가진다.

[0114] 플리나불린 다형체 형태의 전환

[0115] 플리나불린 일수화물 (형태 1)은 확인된 9개의 다형체 형태 중에서 가장 안정적인 다형체이다. 플리나불린 일수화물 (형태 1)은 건조 공정 동안 그리고 습도-계 안정성 연구 하에서 안정적으로 유지된다 (주말에 걸쳐(over the weekend) 50°C에서 진공 하에서 건조에 안정적이고, 13일 동안 95% RH보다 높은 습도에 노출시 고형 형태에서의 변화가 없음).

[0116] 도 28은 형태 1이 다른 8개 형태의 플리나불린 다형체 형태로 어떻게 전환될 수 있는가를 도시한다. 예를 들면, 플리나불린 일수화물 (형태 1)은 이소프로필 알코올 (형태 1의 약 10배 용적) 내에 형태 1을 30°C에서 3시간 동안 슬러링(slurring)함에 의해 형태 2로 전환될 수 있고; 형태 1은 에탄올 (형태 1의 약 10배 용적) 내에 형태 1을 실온에서 밤새 슬러링함에 의해 형태 3으로 전환될 수 있고; 형태 1은 메탄올 (형태 1의 약 10배 용적) 내에 형태 1을 30°C에서 밤새 슬러링함에 의해 형태 4로 전환될 수 있고; 형태 1은 아세토니트릴 (ACN) 내에 형태 1을 30°C에서 슬러링하고 3일 동안 교반함에 의해 형태 5로 전환될 수 있고; 형태 1은 15°C에서 이소프로필 알코올 포화 용액에서 형태 1을 제조하고 그 다음 45°C 이상에서 진공에서 증발시켜 형태 6으로 전환될 수 있고; 형태 1은 45°C에서 메탄올 포화 용액에서 형태 1을 제조하고 그 다음 45°C 이상에서 진공에서 증발시켜 형태 7로 전환될 수 있고; 형태 1은 45°C에서 아세트산에틸 (EtOAc) 포화 용액에서 형태 1을 제조하고 그 다음 45°C

이상에서 진공에서 증발시켜 형태 8로 전환될 수 있고; 그리고 형태 1은 형태 1을 형태 4로 전환하고 그 다음 형태 4를 수분에 노출함에 의해 형태 9로 전환될 수 있다.

[0117] 도 28은 또한 다른 형태가 형태 1로 어떻게 전환될 수 있는가를 도시한다. 예를 들면, 형태 2, 3, 및 4는 에탄올과 물의 혼합물 (용적으로 95:5) (에탄올과 물 혼합물의 용적은 출발 다형체 형태의 약 10배임) 내에 이들 형태를 30°C에서 2시간 동안 슬러리링함에 의해 형태 1로 전환될 수 있고; 형태 2는 이것을 45°C의 진공 오븐에서 5일 동안 건조함에 의해 형태 6으로 전환될 수 있고; 형태 4는 이것을 45°C의 진공 오븐에서 밤새 건조함에 의해 형태 7로 전환될 수 있고; 그리고 형태 4는 이것을 높은 습도에 노출함에 의해 형태 9로 전환될 수 있다.

#### 투여 및 약제학적 조성물

[0119] 일부 구현예는 본 명세서에 기재된 폴리나불린 다형체 및 약제학적으로 허용가능한 캐리어를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 그와 같은 조성물은 치료적 조치의 일부로서 대상체에 투여될 수 있다.

[0120] 일부 구현예에서, 조성물은 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 희석제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 희석제는 Kolliphor® (폴리옥실 15 하이드록시스테아레이트)를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 희석제는 프로필렌 글리콜을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 희석제는 콜리포르 및 프로필렌 글리콜을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 희석제는 콜리포르 및 프로필렌 글리콜을 포함할 수 있되, 상기 콜리포르는 희석제의 총 중량을 기준으로 약 40중량 %이고 프로필렌 글리콜은 약 60중량 %이다. 일부 구현예에서, 조성물은 1종 이상의 다른 약제학적으로 허용가능한 부형제를 추가로 포함할 수 있다.

[0121] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입된 문헌 [Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005)]에 개시된 것과 같은 표준 약제학적 제형 기술이 사용될 수 있다. 따라서, 일부 구현예는: (a) 안전하고 치료적 유효량의 폴리나불린 다형체 또는 약제학적으로 허용가능한 그것의 염; 및 (b) 약제학적으로 허용가능한 캐리어, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.

[0122] 다른 구현예는 별도의 조성물 또는 동일한 조성물로 폴리나불린 다형체와 추가 치료제를 공동 투여하는 것을 포함한다. 따라서, 일부 구현예는: (a) 안전하고 치료적 유효량의 폴리나불린 다형체 또는 약제학적으로 허용가능한 그것의 염 및 (b) 약제학적으로 허용가능한 캐리어, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합을 포함하는 제1 약제학적 조성물; 및 (a) 안전하고 치료적 유효량의 추가 치료제 및 (b) 약제학적으로 허용가능한 캐리어, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합을 포함하는 제2 약제학적 조성물을 포함한다. 일부 구현예는: (a) 안전하고 치료적 유효량의 폴리나불린 다형체 또는 약제학적으로 허용가능한 그것의 염; (b) 안전하고 치료적 유효량의 추가 치료제; 및 (c) 약제학적으로 허용가능한 캐리어, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.

[0123] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물의 투여는, 비제한적으로, 경구로, 설하로, 구강으로, 피하로, 정맥내로, 비강내로, 국소적으로, 경피로, 진피내로, 복강내로, 근육내로, 폐내로, 질내로(vaginally), 직장으로, 또는 안구내로를 포함하여, 유사한 유용성을 제공하는 제제에 대한 임의의 허용된 투여 방식을 통해 이루어질 수 있다. 바람직한 구현예의 대상인 징후를 치료하는데 경구 및 비경구 투여가 관례적이다.

[0124] 용어 "약제학적으로 허용가능한 캐리어" 또는 "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 임의의 및 모든 용매, 분산매, 코팅물, 항균 및 항진균제, 등장 및 흡수 지연제 그리고 기타 동종의 것을 포함한다. 약제학적으로 활성 물질에 대한 이러한 매질 및 제제의 사용은 당해 분야에 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 제제가 활성 성분과 양립불가능한 경우를 제외하고, 치료 조성물에서의 그것의 사용이 고려된다. 또한, 당해 기술에서 통상적으로 사용되는 것과 같은 다양한 아쥬반트가 포함될 수 있다. 약제학적 조성물에 다양한 성분의 포함에 대한 고려사항들은 예를 들면, 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입된 문헌 [Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press]에 기재되어 있다.

[0125] 약제학적으로-허용가능한 캐리어 또는 이들의 성분으로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예는 당, 예컨대 락토오스, 글루코스 및 수크로오스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로오스 및 그것의 유도체, 예컨대 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 및 메틸 셀룰로오스; 분말화된 트래거캔스(tragacanth); 맥아; 젤라틴; 탈크; 고형 윤활제, 예컨대 스테아르산 및 마그네슘 스테아레이트; 황산칼슘; 식물성 오일, 예컨대 땅콩 오일, 목화씨 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 카카오(theobroma) 오일; 폴리올 예컨대 프로필렌 글리콜, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 및 폴리에틸렌 글리콜; 알긴산; 유화제, 예컨대 TWEENS; 나트륨

라우릴 설페이트 같은 습윤제; 착색제; 풍미제; 정제화 제제, 안정제; 산화방지제; 보존제; 발열물질제거 수 (pyrogen-free water); 등장의 염수; 및 포스페이트 완충 용액이다.

[0126] 본 명세서에 기재된 조성물은 바람직하게는 단위 복용 형태로 제공된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "단위 복용 형태"는 양호한 의료 실시에 따른 단일 용량으로 동물, 바람직하게는 포유동물 대상체에 투여하기에 적합한 화합물 또는 조성물의 양을 함유하는 조성물이다. 그러나, 단일 또는 단위 복용 형태의 제조는 복용 형태가 1일 1회 또는 치료 과정마다 한번 투여됨을 의미하지는 않는다. 이러한 복용 형태는 1일당 1회, 2회, 3회 또는 그 이상 투여되는 것이 고려되며, 일정 기간 (예를 들면, 약 30분 내지 약 2 - 6시간)에 걸친 주입으로 투여될 수 있거나, 또는 연속 주입으로서 투여될 수 있으며, 단일 투여가 구체적으로 배제되지는 않지만, 치료 과정 도중에 1번 이상 투여될 수 있다. 숙련가는 제형이 치료의 전체 과정을 구체적으로 고려한 것이 아니고, 그러한 결정은 제형보다는 치료 분야의 숙련가가 한다는 것을 인식할 것이다.

[0127] 상기에 기재된 바와 같이 유용한 조성물은 투여에 대한 다양한 경로, 예를 들면, 경구, 설하, 구강, 비강, 직장, 국소 (경피 및 진피내를 포함함), 안구, 뇌내, 두개내, 척추강내, 동맥내, 정맥내, 근육내, 또는 다른 비경구 투여 경로에 대한 임의의 다양한 적합한 형태로 될 수 있다. 숙련가는 경구 및 비강 조성물이 흡입에 의해 투여되고 이용가능한 방법론을 사용하여 제조된 조성물을 포함함을 인식할 것이다. 원하는 특정한 투여 경로에 따라, 당해 기술에서 잘 공지된 다양한 약제학적으로-허용가능한 캐리어가 사용될 수 있다. 약제학적으로-허용가능한 캐리어는 예를 들면, 고체 또는 액체 충전제, 희석제, 하이드로트로피, 표면-활성제 및 캡슐화 물질을 포함한다. 상기 화합물 또는 조성물의 활성을 실질적으로 방해하지 않는, 선택적인 약제학적으로-활성인 물질이 포함될 수 있다. 화합물 또는 조성물과 배합하여 이용된 캐리어의 양은 화합물의 단위 용량당 투여에 실질적인 양의 물질을 제공하기에 충분하다. 본 명세서에 기재된 방법에서 유용한 복용 형태를 제조하기 위한 기술 및 조성물은, 그 모두가 본 명세서에서 참고로 편입된 하기 참조: 문헌 [Modern Pharmaceutics, 4th Ed., Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002)]; 문헌 [Lieberman *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989)]; 및 문헌 [Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition (2004)]에 기재되어 있다.

[0128] 정제, 캡슐 (예를 들면, 액체 젤 캡슐 및 고형 젤 캡슐), 과립 및 벌크 분말과 같은 고형 형태를 포함한, 다양한 경구 복용 형태가 사용될 수 있다. 정제는 적합한 결합제, 윤활제, 희석제, 봉해제, 착색제, 풍미제, 유동-유도제, 및 용융 제제를 함유하여, 압축되거나, 정제로 분쇄되거나, 장용 코팅되거나, 당-코팅되거나, 필름-코팅되거나 또는 다중-압축될 수 있다. 액체 경구 복용 형태는 적합한 용매, 보존제, 유화제, 혼탁화제, 희석제, 감미제, 용융 제제, 착색제 및 풍미제를 함유한, 수용액, 에멀젼, 혼탁액, 비-발포성 과립으로부터 재구성된 용액 및/또는 혼탁액, 및 발포성 과립으로부터 재구성된 발포성 제재를 포함한다.

[0129] 경구 투여용 단위 복용 형태의 제조에 적합한 약제학적으로-허용가능한 캐리어는 당해 기술에 공지되어 있다. 정제는 전형적으로 불활성 희석제, 예컨대 탈산칼슘, 탄산나트륨, 만니톨, 락토오스 및 셀룰로오스; 결합제 예컨대 전분, 젤라틴 및 수크로오스; 봉해제 예컨대 전분, 알긴산 및 크로스카르멜로스; 윤활제 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 및 탈크와 같은 종래의 약제학적으로-양립가능한 아쥬반트를 포함한다. 분말 혼합물의 유동 특성을 개선하기 위해 활윤제 예컨대 실리콘 디옥사이드가 사용될 수 있다. 외관을 위해 착색제, 예컨대 FD&C 염료가 첨가될 수 있다. 감미제 및 풍미제, 예컨대 아스파르탐, 사카린, 멘톨, 박하, 수크로오스, 및 과일 풍미제는 씹을 수 있는 정제에 대해 유용한 아쥬반트이다. 캡슐은 전형적으로 상기에 개시된 1종 이상의 고형 희석제를 포함한다. 캐리어 성분의 선택은, 결정적이지 않고 당해 분야의 숙련가에 의해 쉽게 이루어질 수 있는, 맛, 비용, 및 저장 안정성과 같은 2차 고려사항들에 좌우된다.

[0130] 경구 조성물은 또한 액체 용액, 에멀젼, 혼탁액, 및 기타 동종의 것을 포함한다. 이러한 조성물의 제조에 적합한 약제학적으로-허용가능한 캐리어는 당해 기술에 공지되어 있다. 시럽, 엘릭시르, 에멀젼 및 혼탁액용 캐리어의 전형적인 성분은 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 액체 수크로오스, 소르비톨 및 물을 포함한다. 혼탁액에 대해, 전형적인 혼탁화제는 메틸 셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, AVICEL RC-591, 트래거캔스 및 나트륨 알기네이트를 포함하고; 전형적인 습윤제는 레시틴 및 폴리소르베이트 80을 포함하고; 그리고 전형적인 보존제는 메틸 파라벤 및 나트륨 벤조에이트를 포함한다. 경구 액체 조성물은 또한 상기에 개시된 1종 이상의 성분 예컨대 감미제, 풍미제 및 착색제를 함유할 수 있다.

[0131] 이러한 조성물은 또한, 대상 조성물이 원하는 국소 작용의 부근에서 위장관에서 방출되거나 또는 원하는 작용을 연장하도록 다양한 시간에 방출될 수 있도록, 전형적으로 pH 또는 시간-의존적 코팅물로, 통상적인 방법에 의해 코팅될 수 있다. 이러한 복용 형태는, 비제한적으로, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트

프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 에틸 셀룰로오스, 유드라지 코팅물, 왁스 및 셀락 중 하나 이상을 전형적으로 포함한다.

[0132] 본 명세서에 기재된 조성물은 선택적으로 다른 약물 활성물질을 포함할 수 있다.

[0133] 대상 화합물의 전신 전달을 달성하는데 유용한 다른 조성물은 설하, 구강 및 비강 복용 형태를 포함한다. 이러한 조성물은 전형적으로 가용성 충전제 물질 예컨대 수크로오스, 소르비톨 및 만니톨; 및 결합제 예컨대 아카시아, 미세결정성 셀룰로오스, 카복시메틸 셀룰로오스 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 중 하나 이상을 포함한다. 상기에 개시된 활윤제, 윤활제, 감미제, 착색제, 산화방지제 및 풍미제가 또한 포함될 수 있다.

[0134] 국소 안과 사용을 위해 제형화된 액체 조성물은, 이것이 눈에 국소적으로 투여될 수 있도록 제형화된다. 때때로 제형 고려사항들 (예를 들면 약물 안정성)이 최적의 안락함보다 덜 필요하게 될 수 있지만, 안락함은 최대한 극대화될 수 있다. 안락함이 극대화될 수 없는 경우, 액체는 국소 안과 용도를 위해 환자에게 허용될 수 있도록 제형화될 수 있다. 추가로, 안과적으로 허용가능한 액체는 일회용으로 포장되거나 또는 여러 번 사용에 의한 오염을 방지하기 위해 보존제를 함유할 수 있다.

[0135] 안과 적용을 위해, 용액 또는 약제는 종종 주요 비히클로서 생리적 염수 용액을 사용하여 제조된다. 안과 용액은 바람직하게는 적절한 완충제로 편안한 pH에서 유지될 수 있다. 제형은 또한 통상적인, 약제학적으로 허용가능한 보존제, 안정제 및 계면활성제를 함유할 수 있다.

[0136] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물에서 사용될 수 있는 보존제는, 비제한적으로, 벤즈알코늄 염화물, PHMB, 클로로부탄올, 티메로살, 폐닐수은, 아세테이트 및 질산 폐닐 수은을 포함한다. 유용한 계면활성제는, 예를 들면, 트윈 80이다. 마찬가지로, 본 명세서에 개시된 안과용 약제에 다양하고 유용한 비히클이 사용될 수 있다. 이를 비히클은, 비제한적으로, 폴리비닐 알코올, 포비돈, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 폴록사며, 카복시메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스 및 정제수를 포함한다.

[0137] 긴장성 조정제가 필요에 따라 또는 편리하게 첨가될 수 있다. 이들은, 비제한적으로, 염, 특히 염화나트륨, 염화칼륨, 만니톨 및 글리세린, 또는 임의의 다른 적합한 안과적으로 허용가능한 긴장성 조정제를 포함한다.

[0138] 얻어진 제제가 안과적으로 허용가능한 한, pH를 조정하기 위한 다양한 완충액 및 수단이 사용될 수 있다. 많은 조성물에서, pH는 4 내지 9 사이일 것이다. 따라서, 완충액은 아세테이트 완충액, 시트레이트 완충액, 인산염 완충액 및 보레이트 완충액을 포함한다. 산 또는 염기는 필요에 따라 이들 제형의 pH를 조정하기 위해 사용될 수 있다.

[0139] 안과적으로 허용가능한 산화방지제는, 비제한적으로, 나트륨 메타바이설파이트, 티오황산나트륨, 아세틸시스테인, 부틸화된 하이드록시아니솔 및 부틸화된 하이드록시톨루엔을 포함한다.

[0140] 안과용 약제에 포함될 수 있는 다른 부형제 성분은 칼레이트제이다. 유용한 칼레이트제는 에데테이트 디나트륨 (EDTA)이지만, 다른 칼레이트제가 또한 원위치에서 또는 이것과 조합하여 사용될 수 있다.

[0141] 국소용의 경우, 본 명세서에서 개시된 조성물을 함유하는 크림, 연고, 젤, 용액 또는 혼탁액, 등이 이용된다. 국소 제형은 일반적으로 약제학적 캐리어, 보조-용매, 유화제, 침투 증강제, 보존 시스템, 및 완화제로 구성될 수 있다.

[0142] 정맥내 투여를 위해, 본 명세서에 기재된 조성물은 약제학적으로 허용가능한 희석제, 예컨대 염수 또는 텍스트로오스 용액에 용해 또는 분산될 수 있다. 원하는 pH를 달성하기 위해, 비제한적으로 NaOH, 탄산나트륨, 아세트산나트륨, HCl, 및 시트르산을 포함하는 적합한 부형제가 포함될 수 있다. 다양한 구현예에서, 최종 조성물의 pH는 2 내지 8, 또는 바람직하게는 4 내지 7의 범위이다. 산화방지제 부형제는 아황산수소나트륨, 아세톤 아황산수소나트륨, 나트륨 포름알데하이드, 셀록실레이트, 티오우레아, 및 EDTA를 포함할 수 있다. 최종 정맥내 조성물에서 발견된 적합한 부형제의 다른 비-제한적인 예는 나트륨 또는 인산칼륨, 시트르산, 타르타르산, 젤라틴, 및 탄수화물 예컨대 텍스트로오스, 만니톨, 및 텍스트란을 포함할 수 있다. 추가의 허용가능한 부형제는 문헌 [Powell, et al., Compendium of Excipients for Parenteral Formulations, PDA J Pharm Sci and Tech 1998, 52 238-311] 및 문헌 [Nema et al., Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions, PDA J Pharm Sci and Tech 2011, 65 287-332]에 기재되어 있고, 이 둘 모두는 그 전문이 본 명세서에 참고로 편입된다. 정균 또는 진균증식억제 용액을 달성하기 위해, 비제한적으로 질산 폐닐 수은(phenylmercuric nitrate), 티메로살, 벤즈에토늄 염화물, 벤즈알코늄 염화물, 폐놀, 크레졸, 및 클로로부탄올을 포함한 항미생물제가 또한 포함될 수 있다.

[0143]

정맥내 투여용 조성물은 투여 직전에 적합한 희석제 예컨대 멸균수, 염수 또는 물 내 텍스트로오스로 재구성되는 하나 이상의 고형물의 형태로 돌보는 사람에게 제공될 수 있다. 다른 구현예에서, 조성물은 비경구로 투여할 준비가 된 용액으로 제공된다. 또 다른 구현예에서, 조성물은 투여 전에 추가로 희석되는 용액으로 제공된다. 본 명세서에서 기재된 화합물 및 또 다른 제제의 조합을 투여하는 것을 포함하는 구현예에서, 상기 조합은 혼합물로서의 돌보는 사람에게 제공될 수 있거나, 또는 돌보는 사람이 투여 전에 2종의 제제를 혼합할 수 있거나, 또는 2종의 제제는 따로 투여될 수 있다.

[0144]

일부 구현예에서, 폴리나불린 다형체 또는 다른 치료제의 단일 용량은 약  $5 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 체표면적( $\text{mg}/\text{m}^2$  of body surface area), 약  $5 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지 약  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 체표면적, 약  $10 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지 약  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 체표면적, 약  $10 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지 약  $80 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 체표면적, 약  $10 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지 약  $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 체표면적, 약  $10 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지 약  $40 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 체표면적, 약  $10 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지 약  $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 체표면적, 약  $13.5 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지 약  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 체표면적, 약  $13.5 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지 약  $80 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 체표면적, 약  $13.5 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지 약  $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 체표면적, 약  $13.5 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지 약  $40 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 체표면적, 약  $13.5 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지 약  $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 체표면적, 약  $15 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지 약  $80 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 체표면적, 약  $15 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지 약  $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 체표면적, 또는 약  $15 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지 약  $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 체표면적일 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리나불린 다형체 또는 다른 치료제의 단일 용량은 약  $13.5 \text{ mg}/\text{m}^2$  내지 약  $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 체표면적일 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리나불린 다형체 또는 다른 치료제의 단일 용량은 약  $5 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 약  $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 약  $12.5 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 약  $13.5 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 약  $15 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 약  $17.5 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 약  $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 약  $22.5 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 약  $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 약  $27.5 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 약  $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 약  $40 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 약  $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 약  $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 약  $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 약  $80 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 약  $90 \text{ mg}/\text{m}^2$ , 또는 약  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 체표면적일 수 있다.

[0145]

일부 구현예에서, 폴리나불린 다형체 또는 다른 치료제의 단일 용량은 약  $5 \text{ mg}$  내지 약  $300 \text{ mg}$ , 약  $5 \text{ mg}$  내지 약  $200 \text{ mg}$ , 약  $7.5 \text{ mg}$  내지 약  $200 \text{ mg}$ , 약  $10 \text{ mg}$  내지 약  $100 \text{ mg}$ , 약  $15 \text{ mg}$  내지 약  $100 \text{ mg}$ , 약  $20 \text{ mg}$  내지 약  $100 \text{ mg}$ , 약  $30 \text{ mg}$  내지 약  $100 \text{ mg}$ , 약  $40 \text{ mg}$  내지 약  $100 \text{ mg}$ , 약  $10 \text{ mg}$  내지 약  $80 \text{ mg}$ , 약  $15 \text{ mg}$  내지 약  $80 \text{ mg}$ , 약  $20 \text{ mg}$  내지 약  $80 \text{ mg}$ , 약  $30 \text{ mg}$  내지 약  $80 \text{ mg}$ , 약  $40 \text{ mg}$  내지 약  $80 \text{ mg}$ , 약  $10 \text{ mg}$  내지 약  $60 \text{ mg}$ , 약  $15 \text{ mg}$  내지 약  $60 \text{ mg}$ , 약  $20 \text{ mg}$  내지 약  $60 \text{ mg}$ , 약  $30 \text{ mg}$  내지 약  $60 \text{ mg}$ , 또는 약  $40 \text{ mg}$  내지 약  $60 \text{ mg}$ 일 수 있고, 일부 구현예에서, 폴리나불린 다형체 또는 다른 치료제의 단일 용량은 약  $20 \text{ mg}$  내지 약  $60 \text{ mg}$ , 약  $27 \text{ mg}$  내지 약  $60 \text{ mg}$ , 약  $20 \text{ mg}$  내지 약  $45 \text{ mg}$ , 또는 약  $27 \text{ mg}$  내지 약  $45 \text{ mg}$ 일 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리나불린 다형체 또는 다른 치료제의 단일 용량은 약  $5 \text{ mg}$ , 약  $10 \text{ mg}$ , 약  $12.5 \text{ mg}$ , 약  $13.5 \text{ mg}$ , 약  $15 \text{ mg}$ , 약  $17.5 \text{ mg}$ , 약  $20 \text{ mg}$ , 약  $22.5 \text{ mg}$ , 약  $25 \text{ mg}$ , 약  $27 \text{ mg}$ , 약  $30 \text{ mg}$ , 약  $40 \text{ mg}$ , 약  $50 \text{ mg}$ , 약  $60 \text{ mg}$ , 약  $70 \text{ mg}$ , 약  $80 \text{ mg}$ , 약  $90 \text{ mg}$ , 약  $100 \text{ mg}$ , 약  $125 \text{ mg}$ , 약  $150 \text{ mg}$ , 또는 약  $200 \text{ mg}$ 일 수 있다.

[0146]

투여 기간은 종양이 제어하에 있고 치료법이 임상적으로 용인되는 한 여러 주간의 치료주기가 될 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리나불린 다형체 또는 다른 치료제의 단일 복용량은 1주 1회, 그리고 바람직하게는 3-주 (21일) 치료 주기의 1일 및 8일에 각각 1회 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리나불린 다형체 또는 다른 치료제의 단일 복용량은 1-주, 2-주, 3-주, 4-주, 또는 5-주 치료 주기 동안 1주 1회, 매주 2회, 주당 3회, 주당 4회, 주당 5회, 주당 6회, 또는 매일 투여될 수 있다. 투여는 치료 주기에서 매주 중 동일 또는 상이한 날에 이루어질 수 있다.

[0147]

치료 주기는 치료법이 임상적으로 용인되는 한 반복될 수 있다. 일부 구현예에서, 치료 주기는  $n$ 번 반복되고, 여기서  $n$ 은 2 내지 30의 범위 내인 정수이다. 일부 구현예에서,  $n$ 은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다. 일부 구현예에서, 새로운 치료 주기가 이전의 치료 주기의 완료 후 즉시 발생할 수 있다. 일부 구현예에서, 새로운 치료 주기는 이전의 치료 주기의 완료 후 일정 기간에 발생할 수 있다.

[0148]

일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 조성물은 다른 치료제와 함께 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 조성물은 치료 예컨대 화학요법, 방사선, 및 생물학적 요법과 함께 투여 또는 사용될 수 있다.

[0149]

실시예

[0150]

실시예 1.

[0151]

폴리나불린 화합물의 샘플은 에탄올에서 교반하고 가열하여 환류했다. 샘플된 전체가 용해되어 맑은 황색 용액을 수득될 때까지 에탄올을 나누어서 첨가하여 환류를 유지하였다. 환류에서 샘플을 완전히 용해시키기 위해 총 124.7g의 에탄올이 필요했다. 그런 다음 용액을 냉각시키고 침전을 모니터링하였다. 용액이 49°C로 될 때 침전물이 관찰되었다. 혼합물을 환류로 재가열하여 맑은 황색 용액을 얻었다. 고온 용액을 9.45g의 에탄올로 린스하여 (고온 여과를 모방) 더 큰 삼각 플라스크로 옮겼다. 이 환류 용액에 6.6g의 물 (에탄올 중 대략 5% 물)을 첨

가하였다. 이 용액을 교반하면서 서서히 냉각시켰다. 용액이 70°C로 냉각될 때 침전물이 관찰되었다. 이 시점에서 추가 물 (128.6g)을 서서히 첨가하여 다량의 고형물이 침전되도록 하였다. 용액을 교반하면서 실온으로 냉각시켰다. 고형물을 17°C에서 여과하고 20g의 물로 3회 세정하였다. 총 134g의 물을 여과물에 첨가하여 불투명한 용액인 불충분한 양의 고형물이 여과되도록 하였다. 추가의 생성물을 침전시키려는 시도로 추가 137g의 물을 첨가하였으나 추가의 고형물은 회수할 수 없었다. 고형물을 40-45°C에서 3일 동안 건조시켜, 97.5%의 회수율로 4.73g을 얻었다. XRPD에 의한 분석은 생성물이 플리나불린 일수화물 (형태 1)인 것으로 나타났다. 칼 피셔에 의한 분석은 수분 수준이 4.9%임을 보여주었다.

[0152] 추가 70시간 동안 45°C에서 진공 하에서 건조한 후 KF에 의한 분석은 수분 수준이 4.1%로 감소하였다는 것을 나타냈다. 이 샘플의 XRPD는 이것이 플리나불린 일수화물 (형태 1)임을 나타냈다. 이 샘플을 개방 용기에 물이 들어있는 개방 용기안의 글로브 백에 넣어 수분 수준을 모니터링하였다. 4시간 후 수분 수준은 5.0%로 측정되었다. 18.5시간 후 수분 수준은 4.8%로 측정되었고 51시간 후 KF 결과는 4.9%였다.

#### [0153] 실시예 2.

[0154] 플리나불린 화합물의 샘플 (4.92g)은 에탄올 (147.6g)에서 교반하고 가열하여 환류했다 (75°C에서 완전히 가용성). 그런 다음 용액을 냉각시키고 침전을 모니터링하였다. 용액이 48°C로 될 때 침전물이 관찰되었다. 혼합물을 환류로 재가열하여 맑은 황색 용액을 얻었다. 고온 용액에 295g의 물 (대략 에탄올 질량의 2배)을 첨가하여 첨가하는 동안 혼합물을 냉각시켰다. 48°C에서의 온도로 대략 150mL의 물을 채운 후 침전물이 관측되었다. 이 용액을 실온으로 냉각되도록 했다. 고형물을 여과하고 20g의 물로 3회 세정하였다. 고형물을 40-45°C에서 2.5일 동안 건조시켜, 98.0%의 회수율로 4.82g을 수득하였다. XRPD에 의한 분석은 생성물이 플리나불린 일수화물 (형태 1) (다수)과 무수 플리나불린 (형태 3) (미량)의 혼합물인 것으로 나타났다. 칼 피셔에 의한 분석은 수분 수준이 5.0%임을 보여주었다. 추가 70시간 동안 45°C에서 진공 하에서 건조한 후 KF에 의한 분석은 수분 수준이 4.4%로 감소하였다는 것을 나타냈다. 이 샘플의 XRPD는 이것이 추가 피크 (대략 12.26°, 15.19° 및 28.79° 2 θ 도에서)를 갖는 형태 1과 3의 본질적으로 변함없는 혼합물임을 나타냈다. 이 샘플을 개방 용기에 물이 들어있는 개방 용기안의 글로브 백에 넣어 수분 수준을 모니터링하였다. 4시간 후 수분 수준은 5.0%로 측정되었다. 18.5시간 후 수분 수준은 4.9%로 측정되었고 51시간 후 KF 결과는 5.1%였다.

#### [0155] 실시예 3

[0156] 플리나불린 화합물의 샘플을 1,2-프로판디올에서 격렬한 교반 또는 온화한 가열 (50°C)로 용해시켰다. 4시간 후, 샘플은 형태 3과 관련된 피크를 나타냈다. 주말에 걸쳐 교반한 후, 샘플을 물에서 슬리리화하고 XRPD 스캔에 존재하는 결정 형태 3과 관련된 피크가 없는 플리나불린 일수화물 (형태 1)로 완전하게 전환시켰다. 에탄올/물에서의 실험에 대해 유사한 결과가 관찰되었는데, 1시간 및 4시간에 형태 3에 대한 매우 작은 피크가 관찰되었고 그리고 66시간 후에는 단지 형태 1만이 관찰되었다.

#### [0157] 실시예 4

[0158] 재처리 절차에서, 플리나불린 화합물 (형태 3)을 에탄올에 1:25의 비율 (중량비)로 환류하에 용해시켰다. 이 용액을 50°C 이상인 온도에서 여과하고, 여액을 동량의 물과 배합하여 생성물을 수득하였다. 전체 양의 물을 첨가하기 전에 광택이 나도록-여과된 (polish-filtered) 에탄올 용액을 재가열하고 (에탄올에 비해) 대략 5%의 물을 첨가하고 형태 1로의 전환을 보장하기 위해 이 용액을 대략 70°C에서 교반하는 것이 바람직할 수 있다. 그런 다음 추가의 물이 첨가될 수 있고 그리고 혼합물을 냉각시켜 여과에 의해 생성물을 단리할 수 있다. 칼 피셔 분석으로 측정한 수분 함량을 낮추기 위해 샘플을 연장된 기간 동안 건조할 수 있다. 하나의 샘플을 3일 동안 건조시켜 4.9% 수분의 KF 분석치를 얻었다. 추가 3일 동안 건조로 KF 결과를 4.1%로 낮추었다.

[0159] 건조 생성물을 습한 환경에 노출시키면 수분 수준이 안정적으로 유지되는 것으로 보이는 대략 5%까지 상승되었다. 4.1% 수분을 갖는 한 샘플을 4시간 동안 글로브 백 내 개방 용기의 물에 노출시켜, 수분 수준을 5.0%로 올렸다. 이 환경에서 추가 14.5시간 후 샘플 내 수분 수준은 4.8%로 측정되었다. 총 51시간 후 KF 결과는 4.9%였다.

#### [0160] 실시예 5

[0161] 수분 함량에 대해 약 3.1%의 KF 분석치를 갖는 플리나불린의 1회분 (batch)을 콜리포르 (40% wt) 및 프로필렌 글리콜 (60% wt)의 혼합물에 첨가하였다. 불용성 입자가 용액에 형성되었고, 이 불용성 입자가 무수 플리나불린 (형태 3)인 것으로 결정되었다. 1회분은 도 29에 기재된 단계에 따라 재처리되어 플리나불린 일수화물 (형태 1)을 형성하였다. KF에 의한 분석은 재처리된 플리나불린의 수분 함량이 일수화물의 이론적인 수분 함량과 일치

하는 약 5.1%인 것을 나타내었다. 폴리나불린 일수화물 (형태 1)은 콜리포르 (40% wt)와 프로필렌 글리콜 (60% wt)의 혼합물에 완전히 용해되었고 그리고 불용성 입자는 용액 중에 형성되지 않았다. 따라서, 폴리나불린 일수화물 (형태 1)은 무수 폴리나불린 (형태 3)을 함유하는 폴리나불린 조성물보다 더 나은 용해도를 나타냈다.

#### [0162] 실시예 6

[0163] 폴리나불린 일수화물 (형태 1 결정성)은 XRPD (결정성, 도 1), 광학 현미경검사 (도 2), DSC (도 3A), TGA (도 3B), 및 KF에 의해 특징지워졌다.

[0164] DSC 데이터는 TA Instruments Q10 DSC를 사용하여 수집하였다. 전형적으로, 샘플 (~2mg)을 밀폐된 아로딘처리된 알루미늄 샘플 팬에 넣고 10°C/분의 속도로 30에서 300°C까지 50mL/분의 질소 퍼지 하에서 스캔했다. TGA 데이터는 TA Instruments TGA Q500을 사용하여 수집했다. 전형적으로, 샘플 (~10mg)을 개방된, 사전-무게를 청량한 알루미늄 샘플 팬에 넣고 10°C/분의 속도로 30에서 300°C까지 60mL/분의 질소 퍼지 하에서 스캔했다. X-선 분말 회절 패턴은 Cu K $\alpha$  방사선 공급원 (1.54° A), 9-위치 샘플 홀더 및 LYNXEYE 초고속 검출기가 구비된 Bruker D8 Advance를 사용하여 수집하였다. 전형적으로, 각각의 스캔의 지속시간은 180초이고 2θ 범위는 4 내지 40°였다. 샘플은 제로-배경인 실리콘 플레이트 홀더에 두었다. Aquadyne DVS-2 중량측정 물 수착 분석기를 사용하여 샘플을 분석했다. 상대 습도는 2-95% 사이로 조정되었고 샘플의 중량은 계속해서 모니터링되고 기록되었다.

[0165] XRPD는 물질이 결정성임을 보여주었다. DSC 데이터는 넓은 흡열 (141°C에서 피크 최대, 물 손실 가능성), 작은 발열 발생 (피크 최대 164°C) 및 예리한 흡열 발생 (피크 최대 268°C)을 나타냈다. TGA는 약 130°C에서 5.26%의 질량의 손실을 나타냈다 (물 손실 가능성). KF 분석은 또한 물질이 5.25 중량 %로 물을 함유한다는 것을 나타냈다.

[0166] 폴리나불린 일수화물 (형태 1)의 샘플을 밤새 그리고 주말에 걸쳐 50°C의 진공 오븐에 두었다. 샘플은 건조 연구 동안 안정적으로 유지되었고 건조 공정 동안 중량에서의 변화가 일어나지 않았다.

[0167] DVS 실험은 폴리나불린 일수화물 (형태 1)에 대해 수행되었다. 샘플은 95% RH에서 ~ 0.1% 질량 이득을 얻었으며 이는 이력현상 없이 0% RH로 건조시 손실되었다. 후-DVS 샘플을 XRPD로 분석하여 전환이 일어나지 않았음을 확인했다. 도 3C는 DVS 등온 플롯을 도시한다. 이전-DVS 샘플 (형태 1 폴리나불린 일수화물)의 XRPD 패턴은 후-DVS 샘플 (형태 1 폴리나불린 일수화물)의 XRPD 패턴과 겹친다.

[0168] 폴리나불린 일수화물 (형태 1) 샘플을 13일 동안 높은 습도 환경에 두었고 질량에서 변화 없이 안정적으로 유지되었다. 이전-DVS 및 후-DVS 샘플은 XRPD 패턴에서 변화가 없음을 보여주었다.

[0169] 형태 2 고형물의 DVS 시험은 형태 2 샘플이 도 6C에서 나타낸 바와 같이 약 80% RH에서 약 7% 질량을 손실하고 후-DVS 샘플은 XRPD 패턴 분석에 기반하여 이전-DVS 샘플과 다르다는 것을 나타냈다.

[0170] 형태 3 고형물의 DVS 시험은 형태 3 샘플이 도 9C에서 나타낸 바와 같이 90% RH에서 약 0.2% 질량을 손실하고 후-DVS 샘플은 XRPD 패턴 분석에 기반하여 이전-DVS 샘플과 다르다는 것을 나타냈다.

[0171] 형태 4 고형물의 DVS 시험은 형태 3 샘플이 시험에서 질량을 손실했다는 것을 나타냈고, 그리고 형태 4의 DVS 등온 플롯은 도 12C에 도시되어 있다. 후-DVS 샘플은 XRPD 패턴 분석에 기반하여 이전-DVS 샘플과 달랐다.

[0172] 폴리나불린 일수화물 (형태 1)은 DVS 및 건조 시험 동안 안정적으로 유지되었다. 비교하자면, 다른 다형체 형태는 불안정하였고 DVS 시험 동안 중량 변화를 나타냈다. 본 시험 결과는 형태 1이 다른 다형체 형태보다 더욱 안정적이라는 것을 나타낸다.

#### [0173] 실시예 7

[0174] 중량측정 용해도 측정을 위해 폴리나불린 화합물을 15°C 및 45°C에서 3일 동안 표 10에서 나타낸 바와 같이 15개의 상이한 용매/용매 혼합물에서 슬러리화하였다. 약 70mg의 고형물을 각각의 실험을 위해 유리병에 첨가한 후 그 다음 각각의 용매 0.7mL를 첨가하였다. 다음으로, 슬러리를 원심 분리하고, 상청액을 예비-계량된 유리병에 첨가하고 진공하에 증발 건조하였다. 잔존 고형물이 담긴 유리병을 다시 계량하여 용해도를 계산하였다. 본 화합물은 THF에 고용해성이고 시험된 다른 용매에서 중간 정도 내지 낮은 용해도를 가졌다. 용해도 데이터는 표 10에 나타내어져 있다.

[0175]

(표 10) 다양한 용매에서 플리나불린 일수화물의 중량측정 용해도 데이터.

샘플 No.	용매	15 °C에서 용해도(mg/mL)	45 °C에서 용해도(mg/mL)
1	헵탄	< 1	3
2	톨루엔	1	7
3	MTBE	< 1	5
4	EtOAc	3	8
5	THF	40	96
6	IPA	1	7
7	아세톤	11	20
8	에탄올	5	13
9	메탄올	5	13
10	ACN	3	7
11	물	< 1	< 1
12	MEK	11	23
13	DCM	2	N/A
14	아세톤:물 (95:5)	6	16
15	에탄올:물 (95:5)	4	13

[0176]

[0177] 중량측정 용해도 분석 동안, 플리나불린 일수화물 (형태 1)을 15°C 및 45°C에서 다양한 용매에서 슬러리화하였다. 원심분리 후, 수득된 고형물은 XRPD에 의해 습성 케이크로 분석하였다. 형태 1이 아닌 샘플은 진공 오븐에서 건조하여 XRPD에 의해 재분석하였다. 형태 2, 3, 4, 5, 6, 및 7이 관측되었다. 이들 결과는 표 11에 나타내어져 있다.

[0178]

(표 11) 건조 전후 다양한 용매에서 슬러리 실험의 XRPD 결과

No.	용매	15 °C 슬러리 습성 XRPD	45 °C 슬러리 습성 XRPD	15 °C 슬러리 건조 XRPD	45 °C 슬러리 건조 XRPD
1	헵탄	형태 1	형태 1	N/A	N/A
2	톨루엔	형태 1	형태 1	N/A	N/A
3	MTBE	형태 1	형태 1	N/A	N/A
4	EtOAc	형태 1	형태 1 + 3	N/A	여전히 형태 1 + 3
5	THF	형태 1	형태 1 + 3	N/A	여전히 형태 1 + 3
6	IPA	형태 2	형태 1 + 2	형태 6	형태 6 + 2
7	아세톤	형태 1 + 3	형태 3	여전히 형태 1 + 3	여전히 형태 3
8	에탄올	형태 3	형태 3	여전히 형태 3	여전히 형태 3
9	메탄올	형태 1 + 4	형태 4	여전히 형태 1 + 4	형태 7
10	ACN	형태 5	형태 3	여전히 형태 5	N/A
11	물	형태 1	형태 1	N/A	N/A
12	MEK	형태 1	형태 3	N/A	N/A
13	DCM	형태 1	N/A	N/A	N/A
14	아세톤:물 (95:5)	형태 1	형태 1	N/A	N/A
15	에탄올:물 (95:5)	형태 1	형태 1	N/A	N/A

[0179]

[0180]

증발 결정화 실험은 다양한 용매 내 플리나불린 일수화물의 용액을 (실온에서) 증발시킴으로써 설정되었다. 이들 용액은 15°C와 45°C에서 중량측정 용해도 분석 동안에 수득되었으며 상이한 농도로 되었다. 수득된 고형물을 XRPD로 분석하였다. 형태 8이 관측되었다. 이들 결과는 표 12에 나타내어져 있다.

[0181]

(표 12) 증발 결정화 실험의 XRPD 결과

No.	용매	15 °C 용해도 샘플의 증발	45 °C 용해도 샘플의 증발
1	헵탄	불충분한 고형물	불충분한 고형물
2	톨루엔	불충분한 고형물	불충분한 고형물
3	MTBE	불충분한 고형물	불충분한 고형물
4	EtOAc	불충분한 고형물	형태 8
5	THF	형태 6	형태 8
6	IPA	불충분한 고형물	형태 6
7	아세톤	형태 3 + 6	형태 8
8	에탄올	불충분한 고형물	형태 3
9	메탄올	형태 8 피크를 보이며 대부분 비정질	형태 7
10	ACN	불충분한 고형물	형태 3
11	물	불충분한 고형물	불충분한 고형물
12	MEK	형태 3 + 6	형태 3
13	DCM	불충분한 고형물	N/A
14	아세톤:물 (95:5)	형태 8	형태 8
15	에탄올:물 (95:5)	낮은 결정도 형태 6	형태 1

[0182]

6개의 냉각 결정화 실험 및 하나의 슬러리 실험을 수행하였다. 이들 실험의 결과는 표 13에 나타내어져 있다.

[0183]

(표 13) 냉각 결정화 실험의 XRPD 결과

	용매	절차	XRPD
1	THF	100 mg 고형물을 60°C에서 10배 용적 용매에 용해시킴. 실온으로 자연적으로 냉각시키고 2시간 동안 교반함. 냉각기를 사용하여 5°C로 냉각시키고 3시간 동안 교반함. 결정화됨.	형태 1 + 5
2	THF:아세톤(1:1)	100 mg 고형물을 60°C에서 16배 용적 용매에 용해시킴. 실온으로 자연적으로 냉각시키고 2시간 동안 교반함. 냉각기를 사용하여 5°C로 냉각시키고 밤새 교반함. 결정화됨.	형태 1
3	THF:에탄올(1:1)	100 mg 고형물을 60°C에서 11배 용적 용매에 용해시킴. 실온으로 자연적으로 냉각시키고 2시간 동안 교반함. 냉각기를 사용하여 5°C로 냉각시키고 2시간 동안 교반함. 결정화됨.	형태 3
4	THF:메탄올(1:1)	100 mg 고형물을 60°C에서 8배 용적 용매에 용해시킴. 실온으로 자연적으로 냉각시키고 2시간 동안 교반함. 냉각기를 사용하여 5°C로 냉각시킴. 12 °C에서 결정화됨.	형태 4
5	THF:물(1:1)	100 mg 고형물이 60°C에서 20배 용적 용매에 용해되지 않음. 실온으로 자연적으로 냉각시키고 밤새 교반함.	형태 1
6	THF:MEK(메틸 에틸 케톤)(1:1)	100 mg 고형물을 60°C에서 20배 용적 용매에 용해시킴. 실온으로 자연적으로 냉각시키고 2시간 동안 교반함. 냉각기를 사용하여 5°C로 냉각시키고 2시간 동안 교반함. 결정화됨.	형태 1

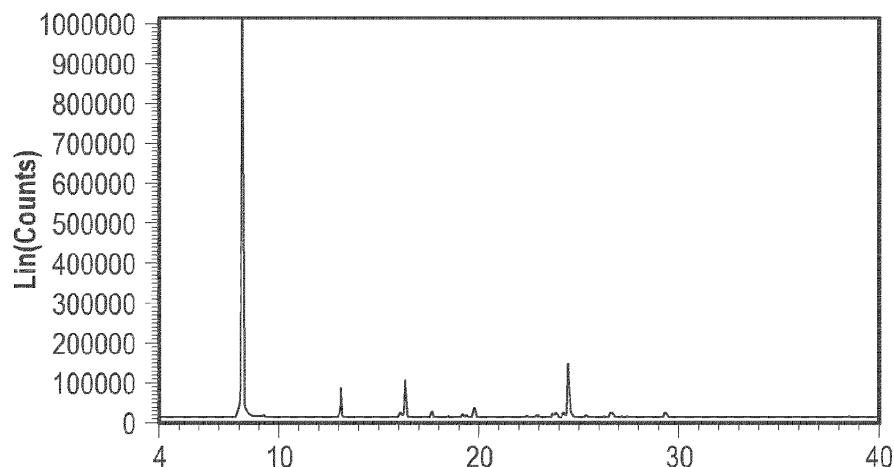
[0184]

실시예 8

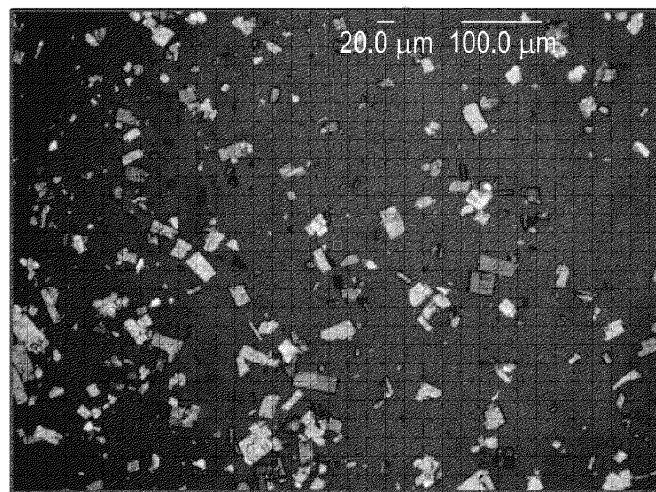
- [0187] 다양한 결정형이 다른 형태로 전환을 위하여 200mg 규모로 시험되었다.
- [0188] 형태 3 규모 확대 실험은 2mL 에탄올 내 형태 1 고형물을 실온에서 밤새 슬러링함에 의해 200mg 규모로 수행하여 형태 3을 생산하였다.
- [0189] 형태 2 규모 확대 실험은 2mL 이소프로필 알코올 내 형태 1 고형물을 30°C에서 밤새 슬러링함에 의해 200mg 규모로 수행하였다.
- [0190] 형태 4 규모 확대 실험은 2mL MeOH 내 형태 1 고형물을 30°C에서 밤새 슬러링함에 의해 200mg 규모로 수행하였다.
- [0191] 형태 3 고형물은 30°C에서 2시간 동안 95:5의 EtOH: 물 혼합물에서 슬러리화되고 XRPD로 분석되어 형태 1로 전환을 나타냈다.
- [0192] 형태 2 고형물은 30°C에서 2시간 동안 95:5의 EtOH: 물 혼합물에서 슬러리화되고 (2071-16-1) XRPD로 분석되어 형태 1로 전환을 나타냈다.
- [0193] 형태 4 고형물은 30°C에서 2시간 동안 95:5의 EtOH: 물 혼합물에서 슬러리화되고 XRPD로 분석되어 형태 1로 전환을 나타냈다.
- [0194] 플리나불린 일수화물 (형태 1)은 50°C에서 진공 하에서 주말에 걸쳐(over the weekend) 건조될 때 안정적으로 유지되었다. 형태 1은 13일 동안 높은 습도 (> 95% RH)에 노출될 때 고형 형태에서의 변화가 없었다. 형태 1은 건조 공정을 포함한 제조 공정 동안 안정한 것으로 나타났다. 형태 1은 또한 다양한 습도 조건하에서 안정하였다. 다른 한편으로, 결정형은 수분에 노출될 때 형태 1 일수화물로 전환되었다. 따라서, 형태 1이 가장 안정적인 결정형이고 제조 공정에서 가장 적합한 형태이다.

## 도면

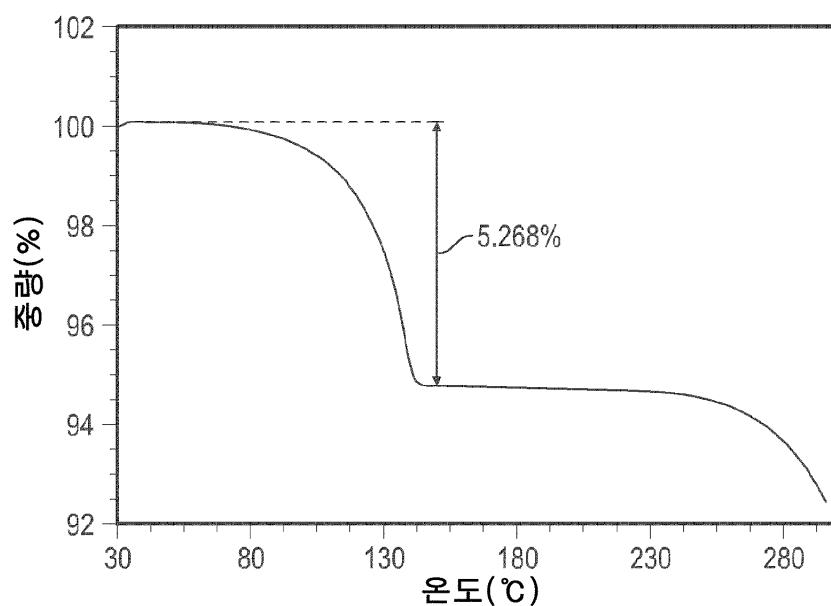
### 도면1



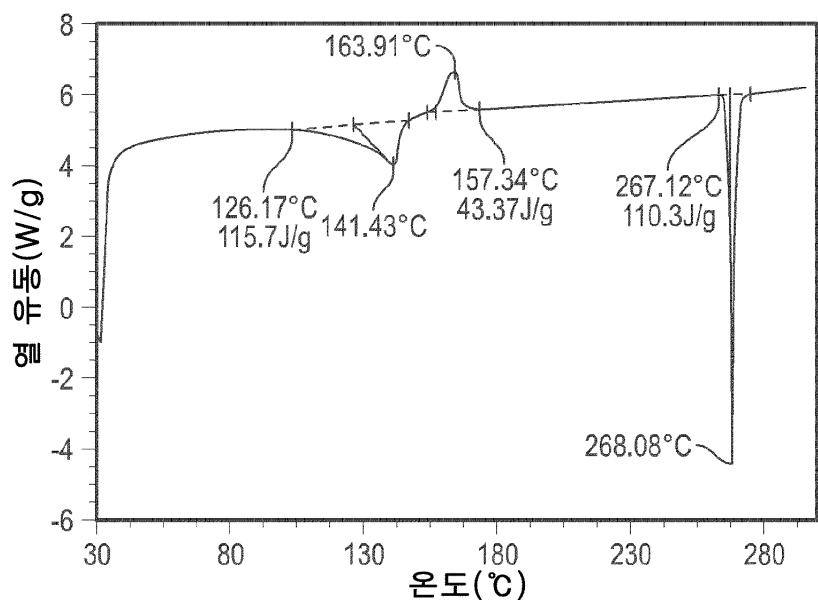
도면2



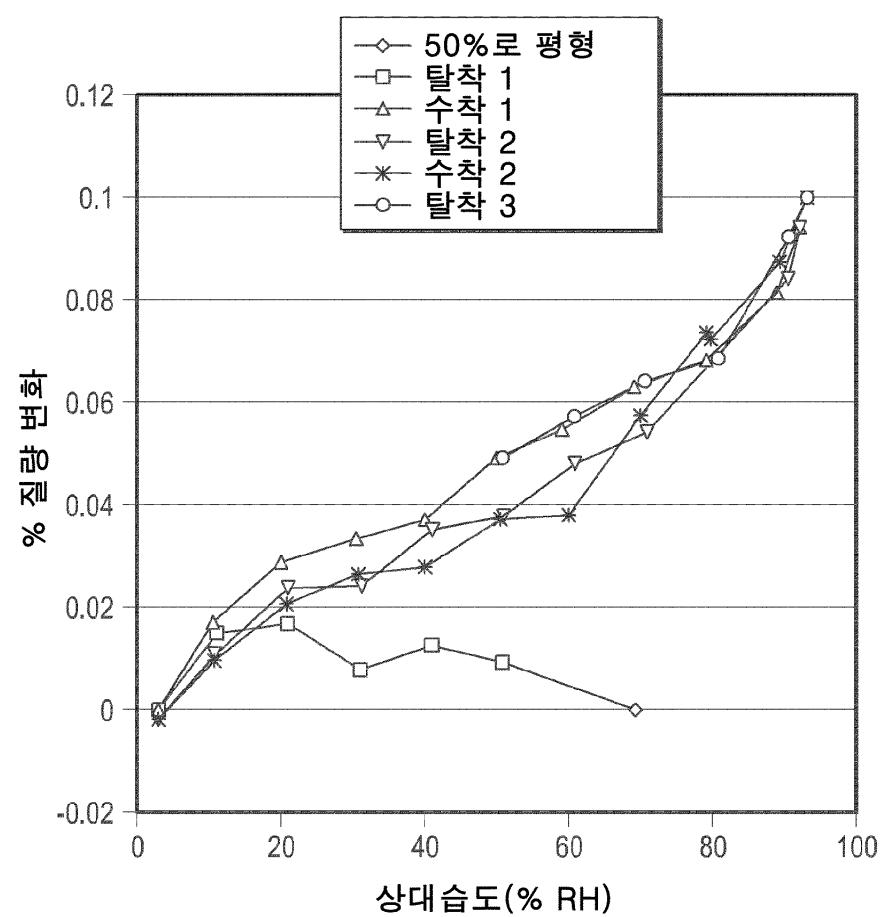
도면3a



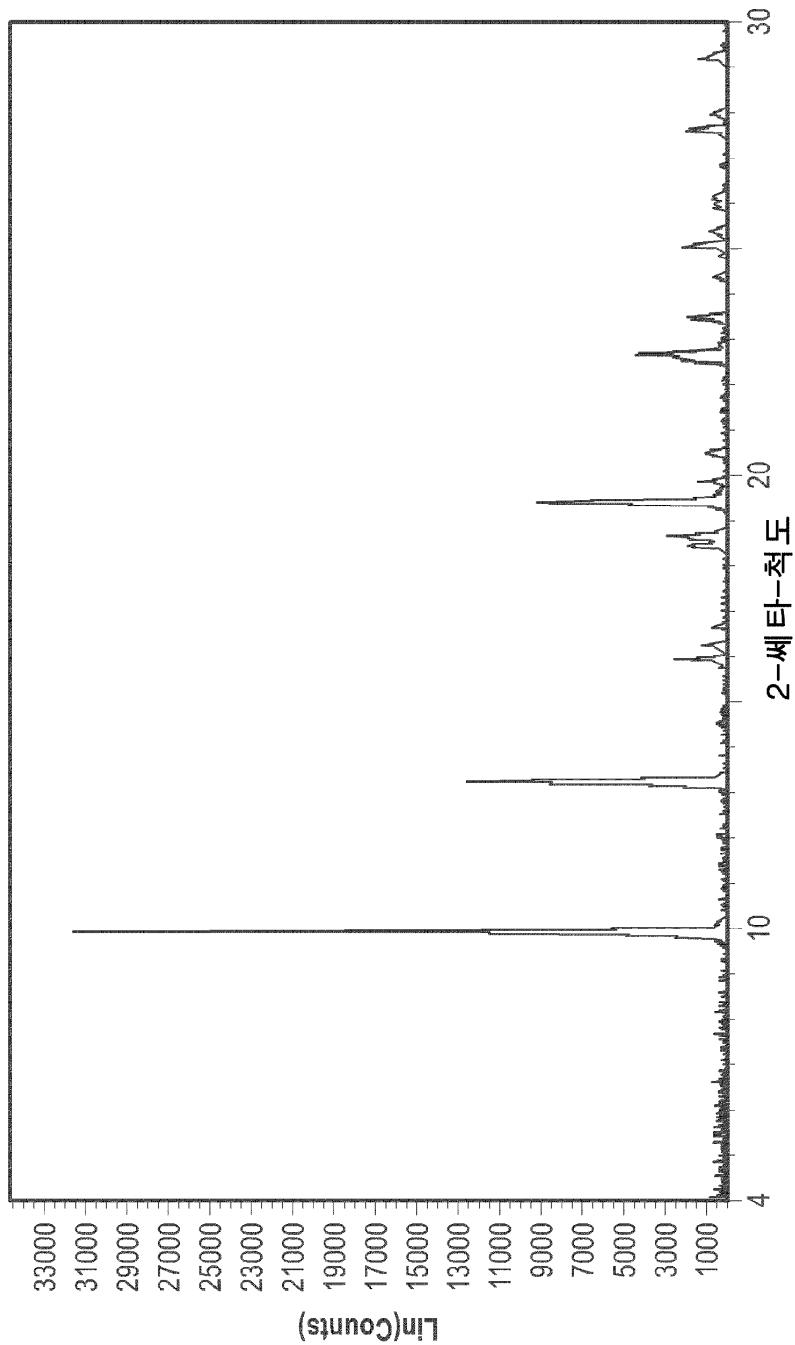
도면3b



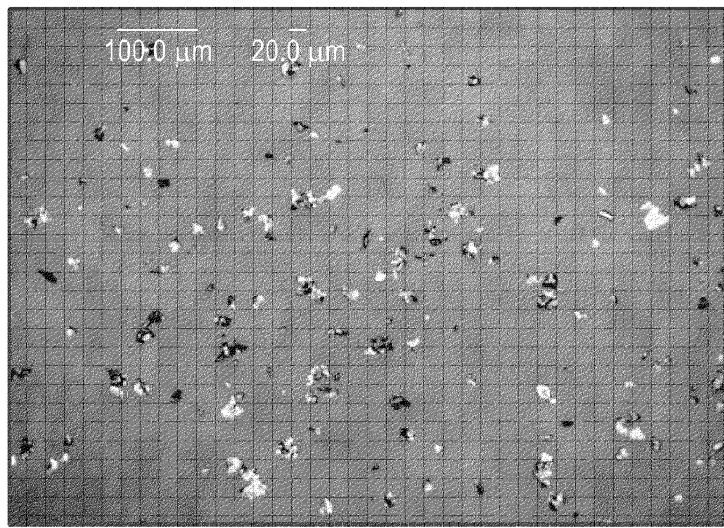
도면3c



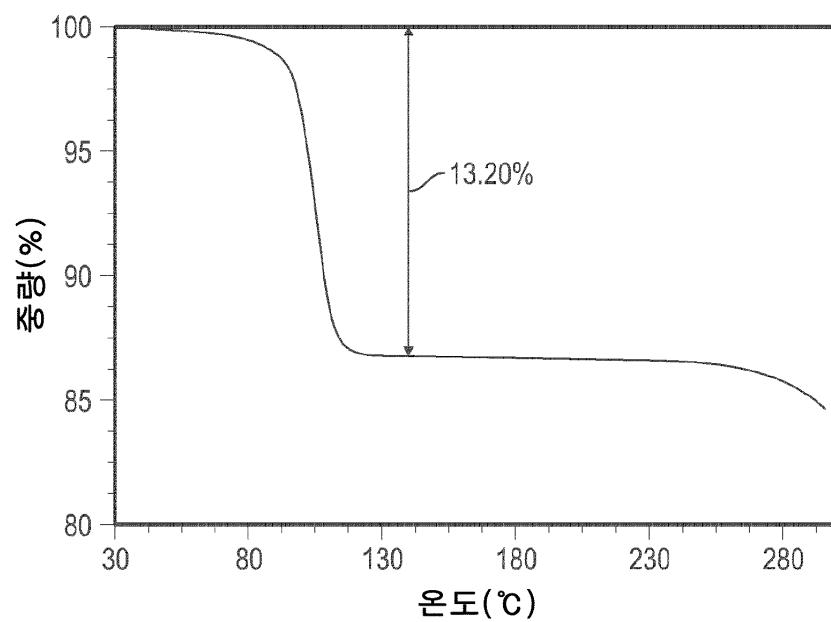
도면4



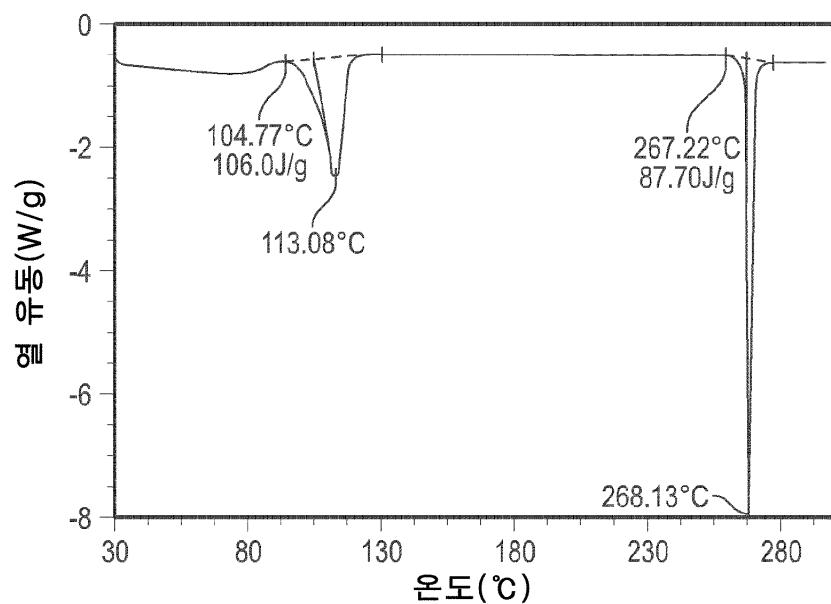
도면5



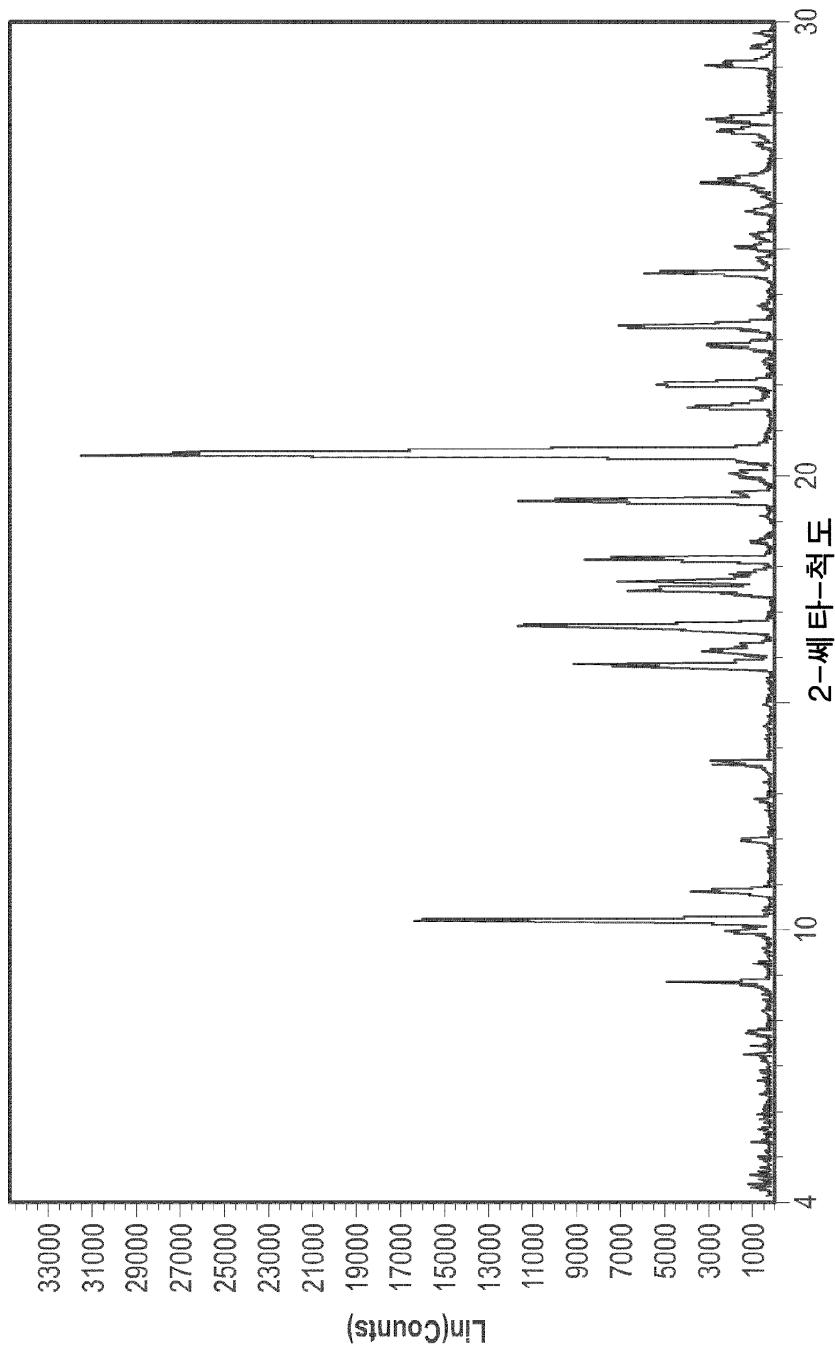
도면6a



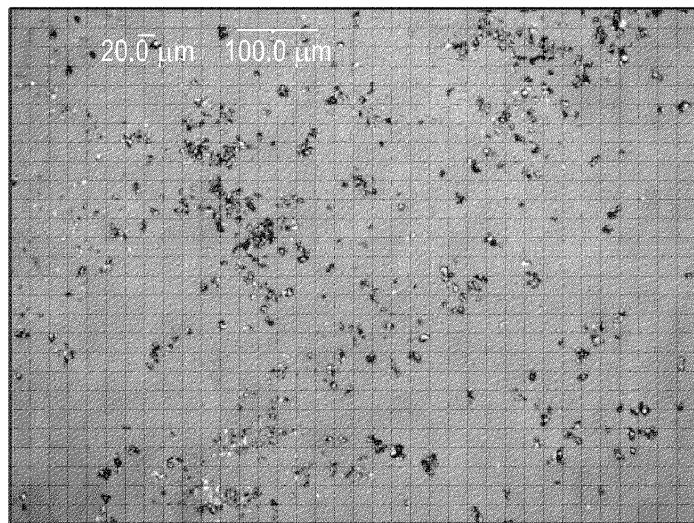
도면6b



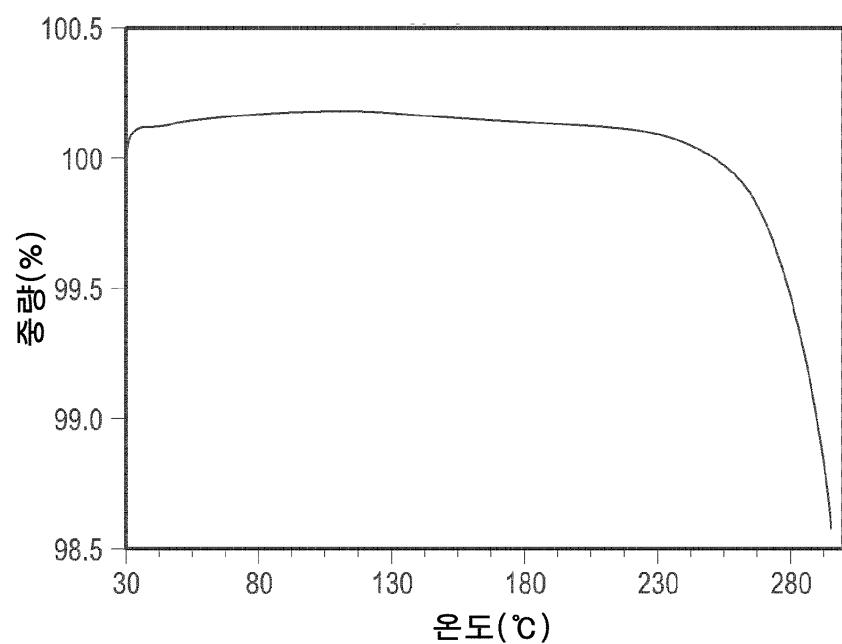
도면7



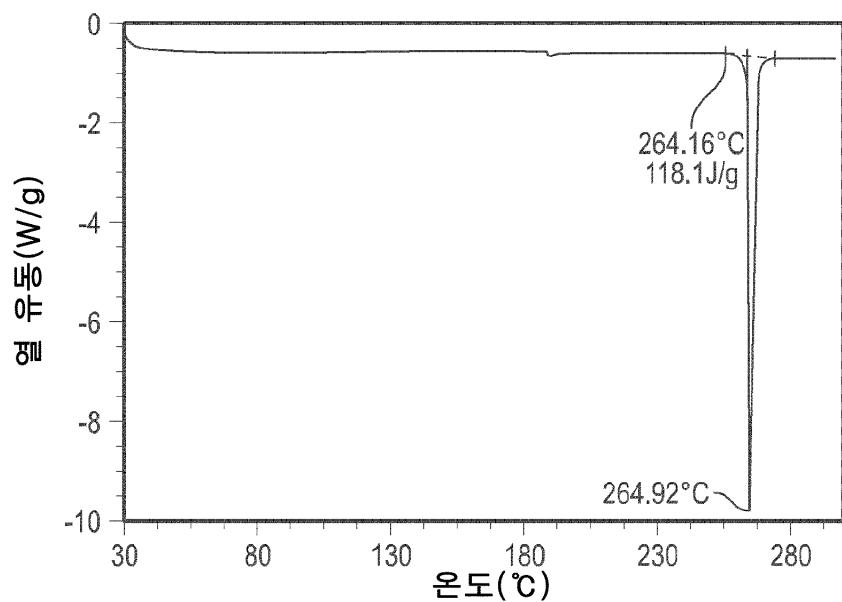
도면8



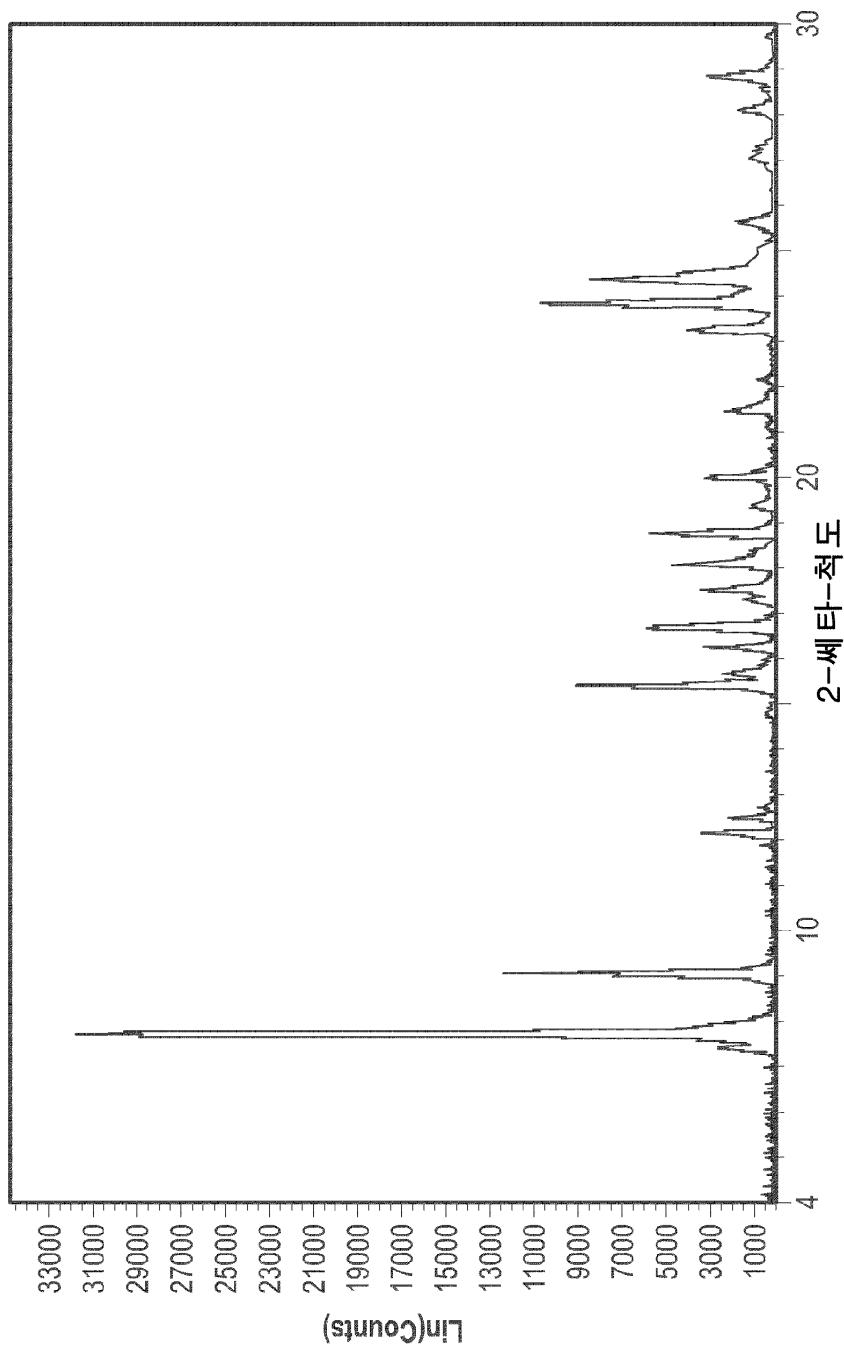
도면9a



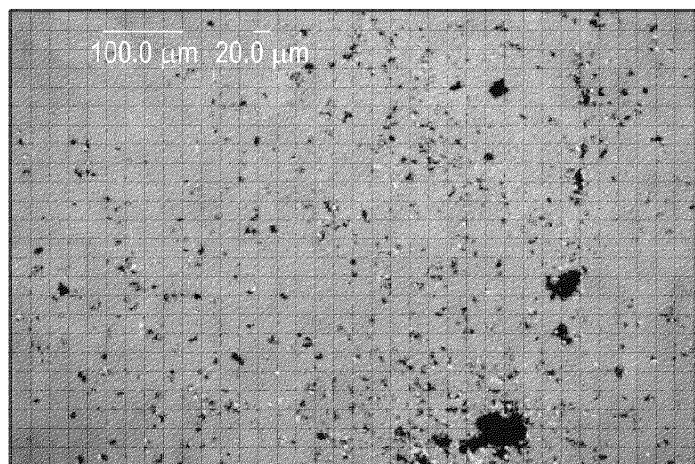
도면9b



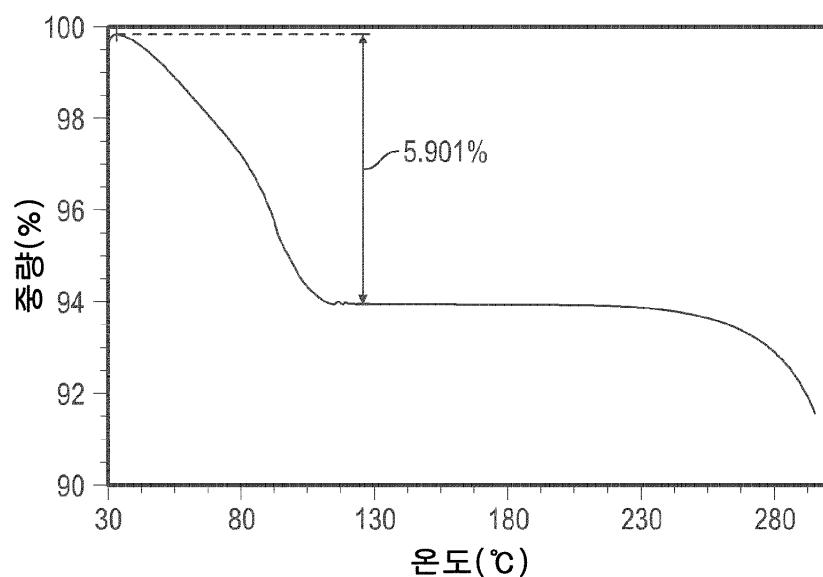
도면10



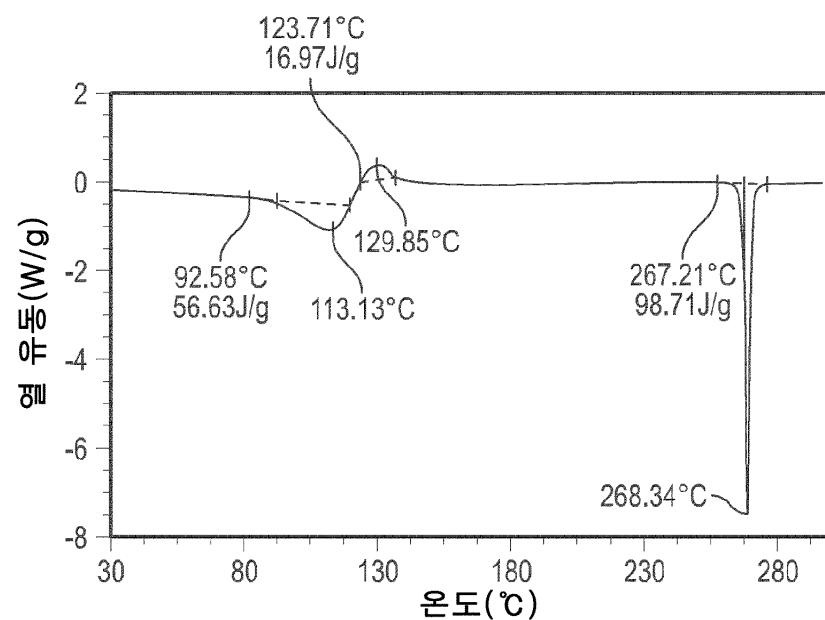
도면11



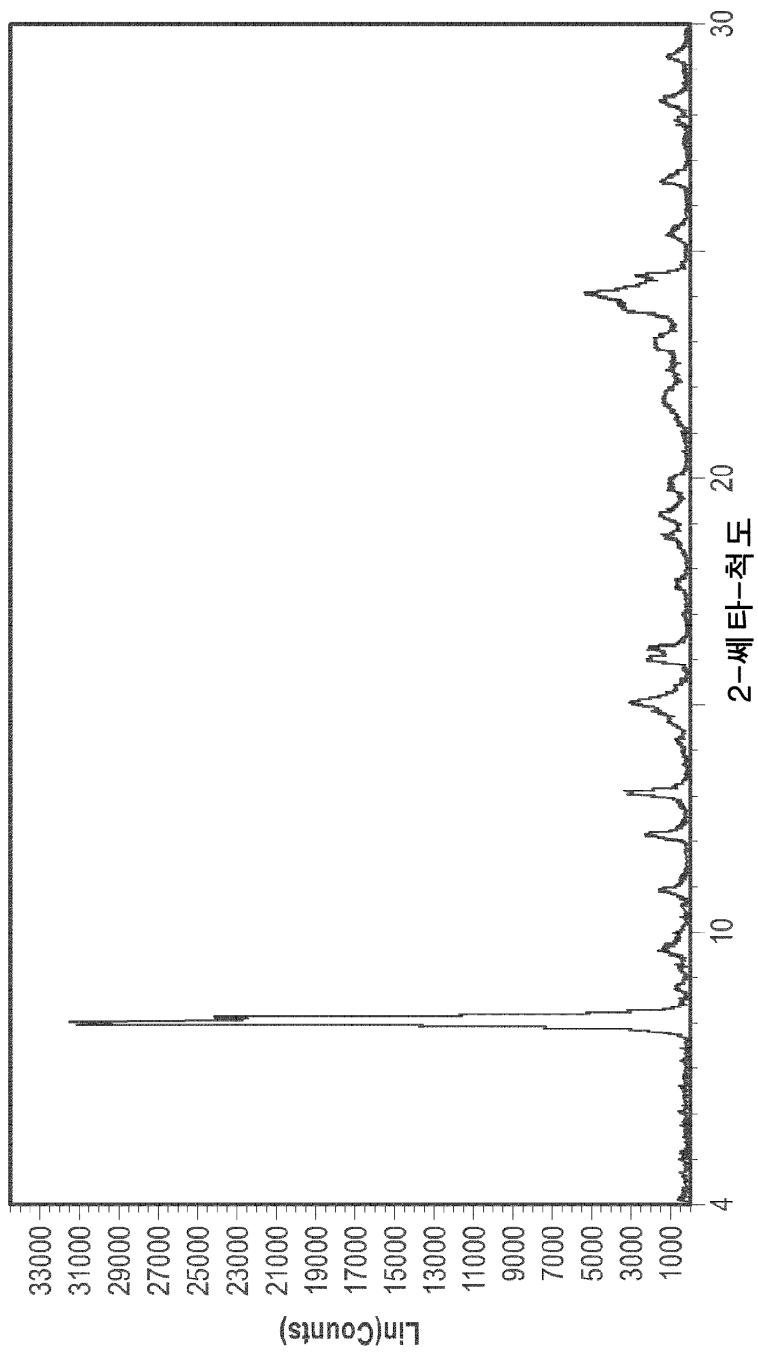
도면12a



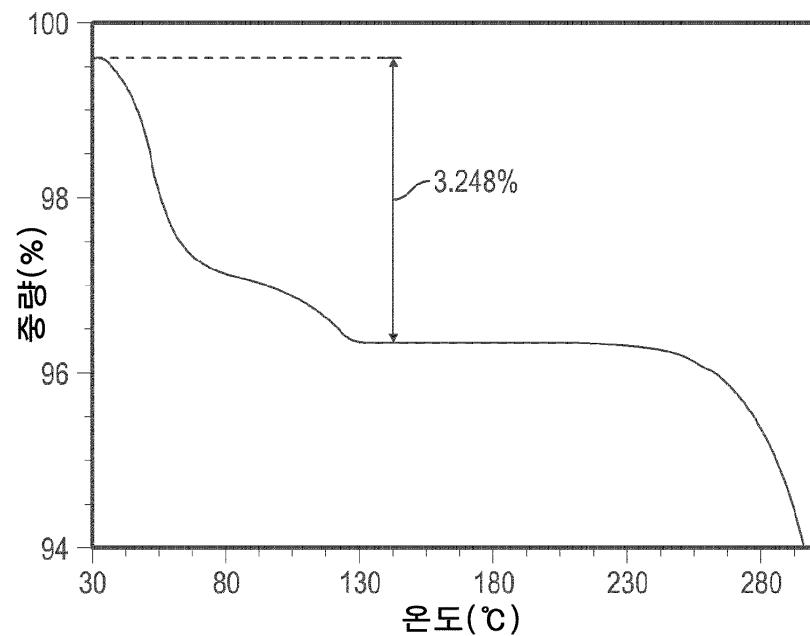
도면 12b



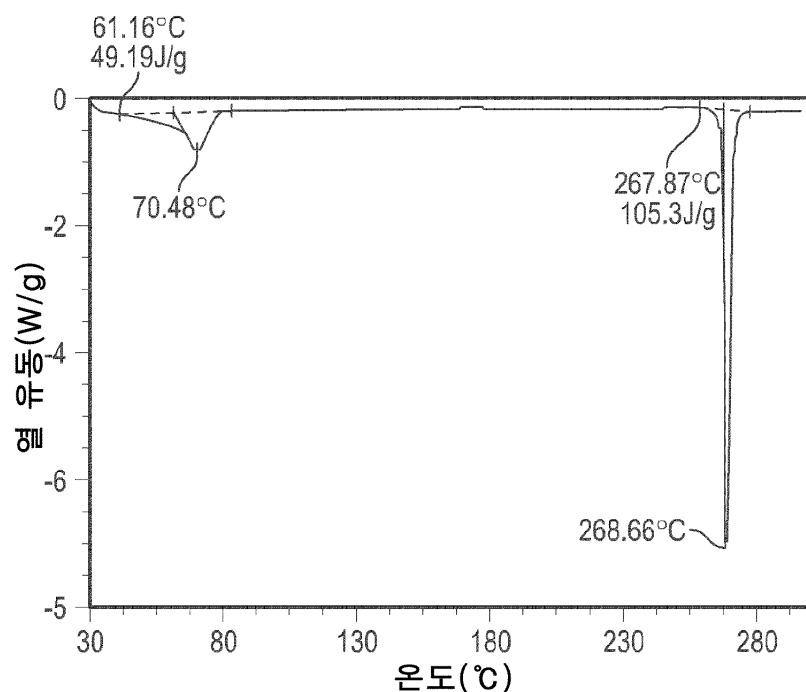
도면13



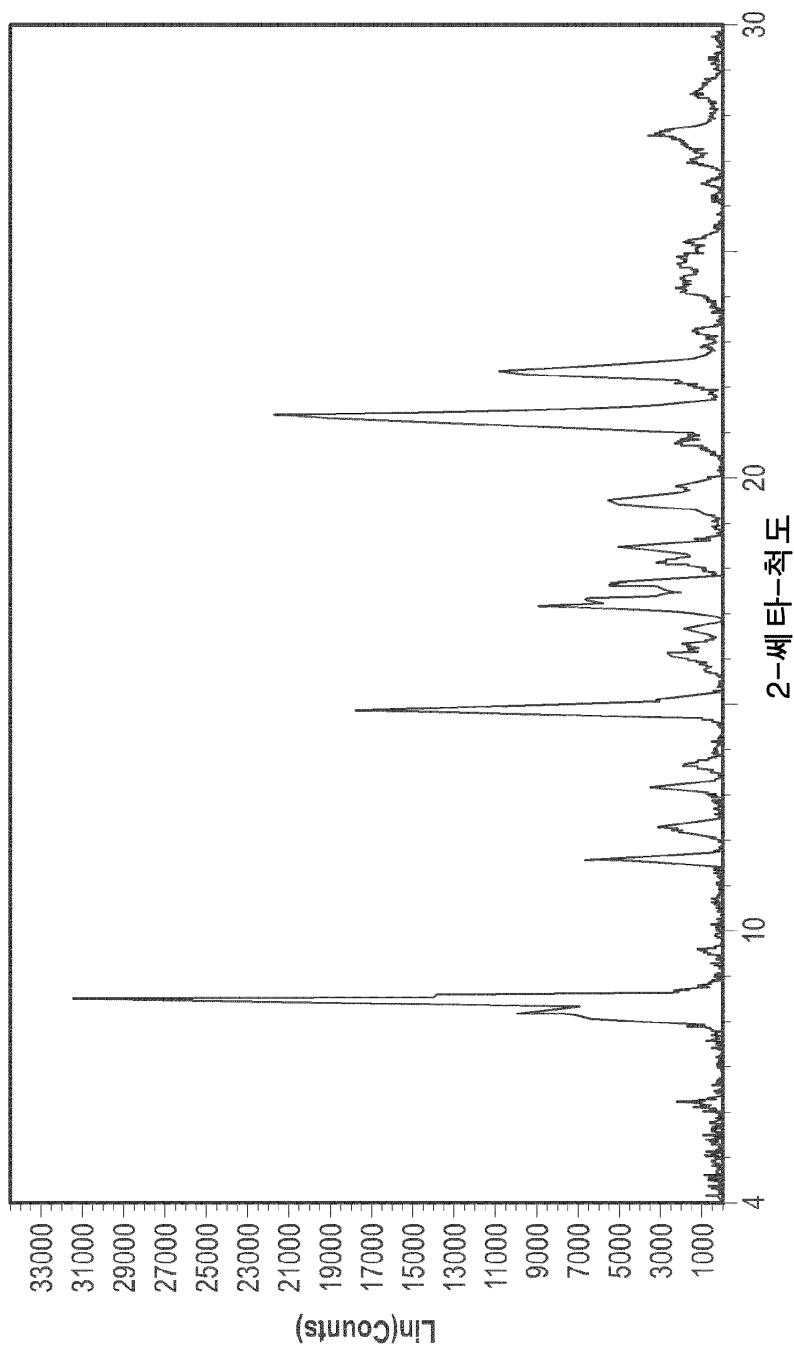
도면14



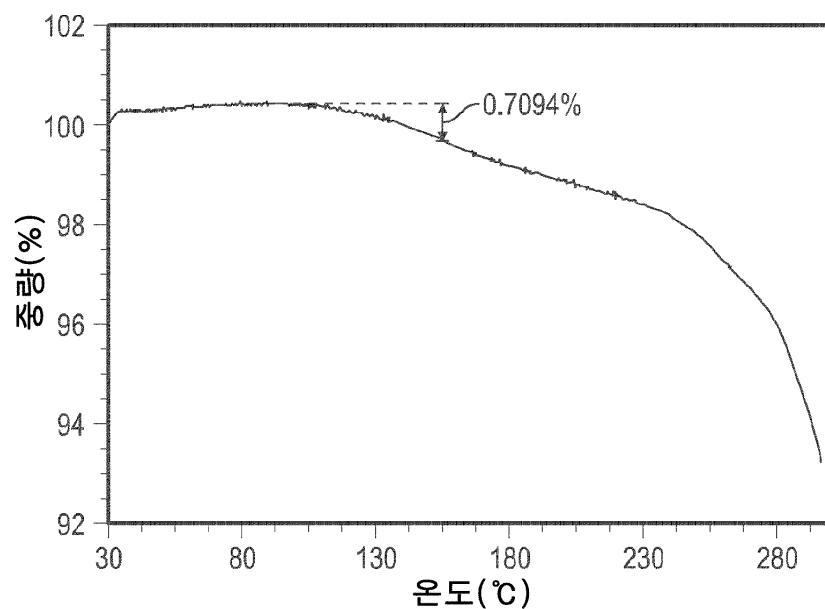
도면15



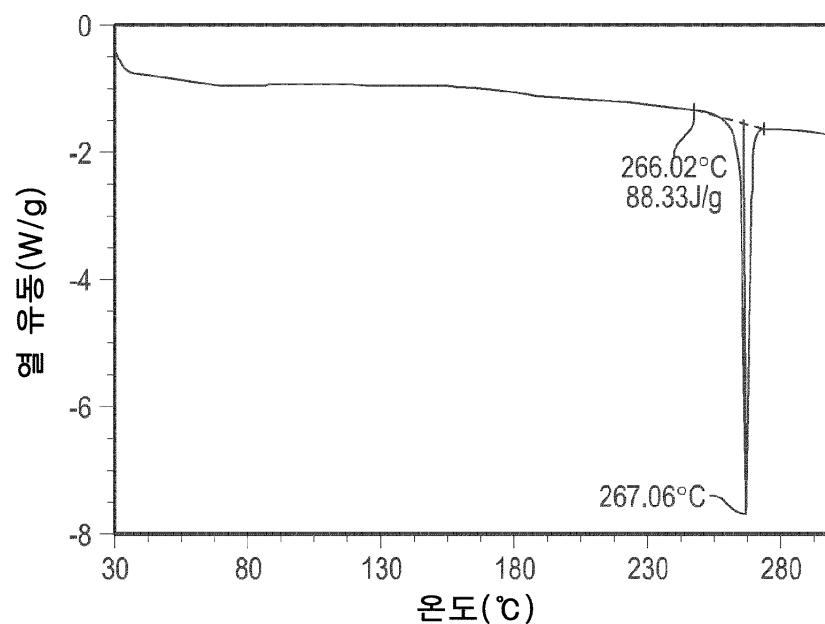
도면16



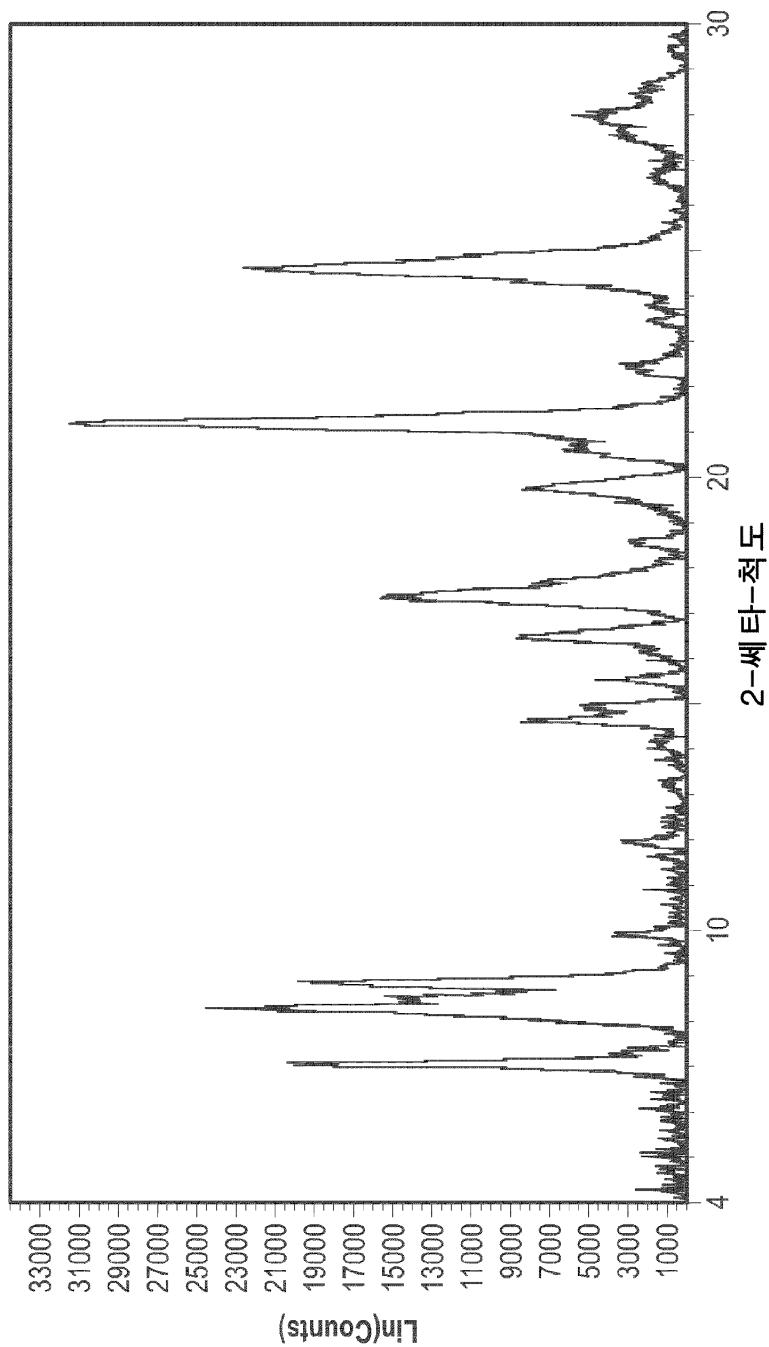
도면17



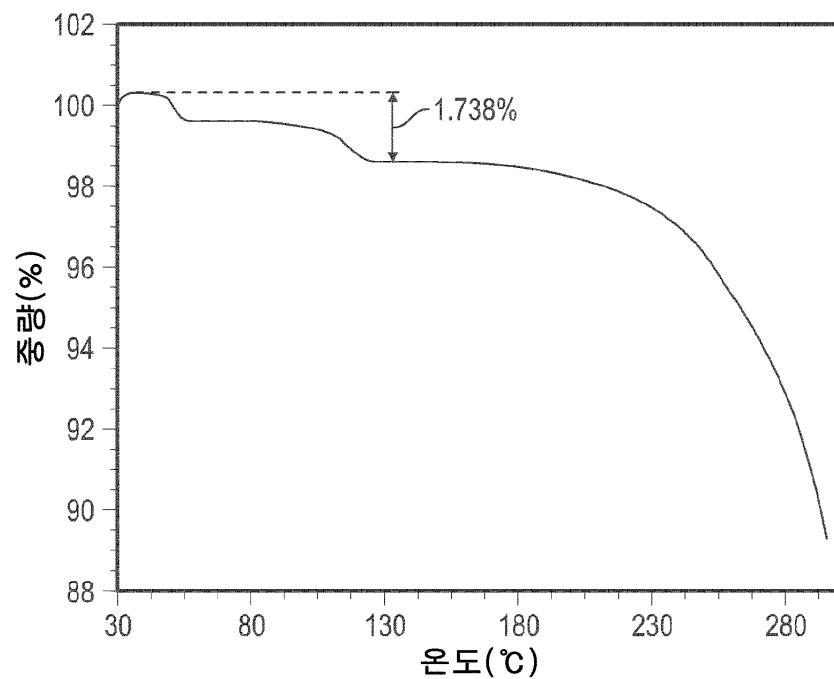
도면18



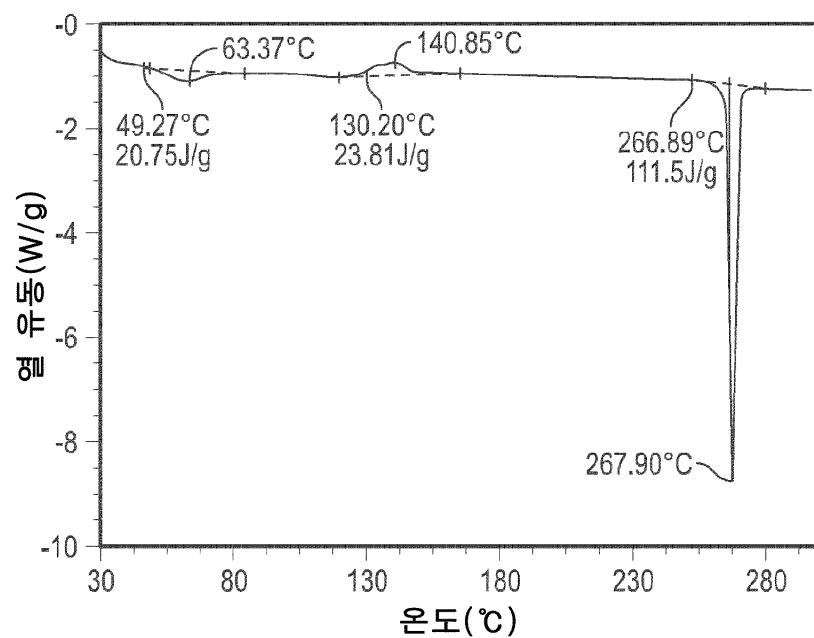
도면19



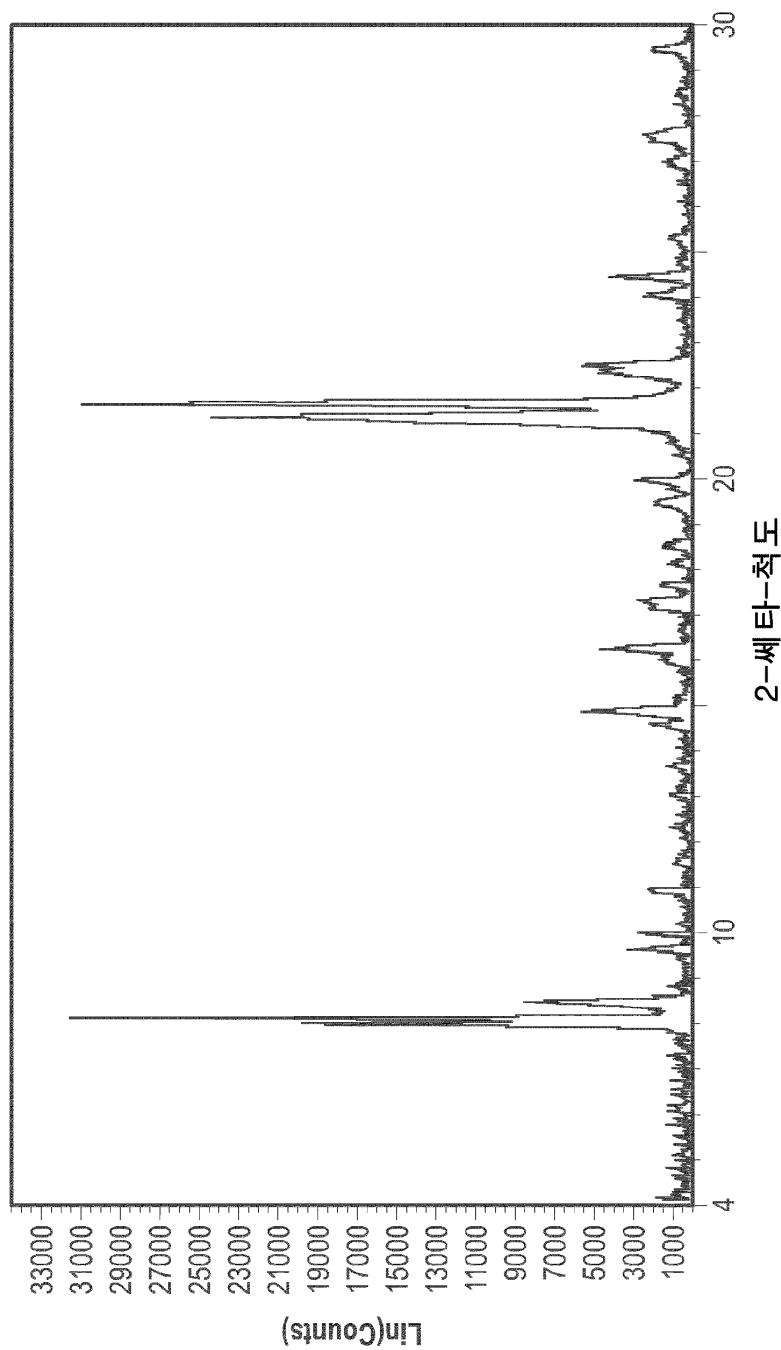
도면20



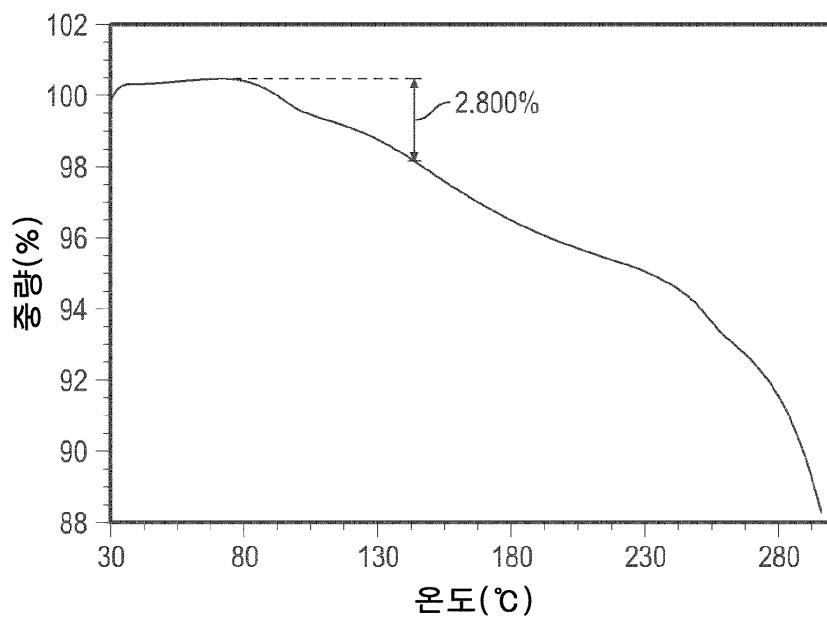
도면21



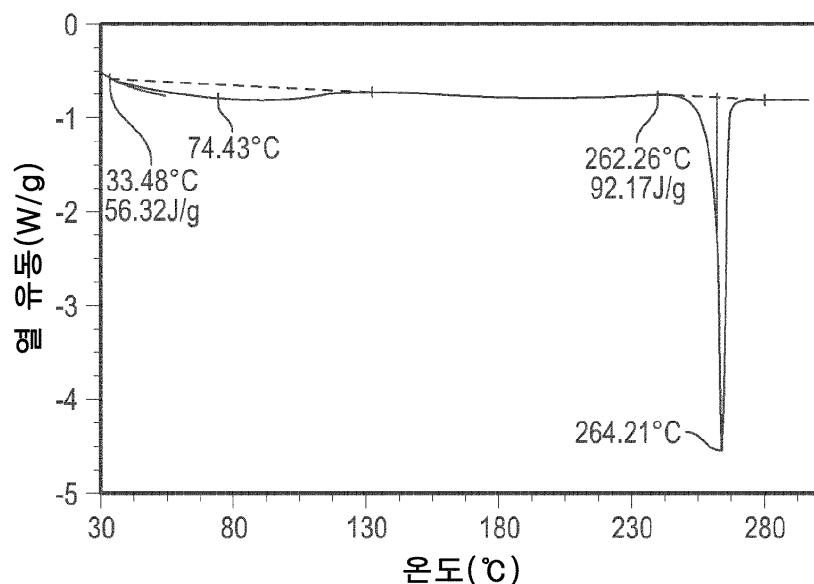
도면22



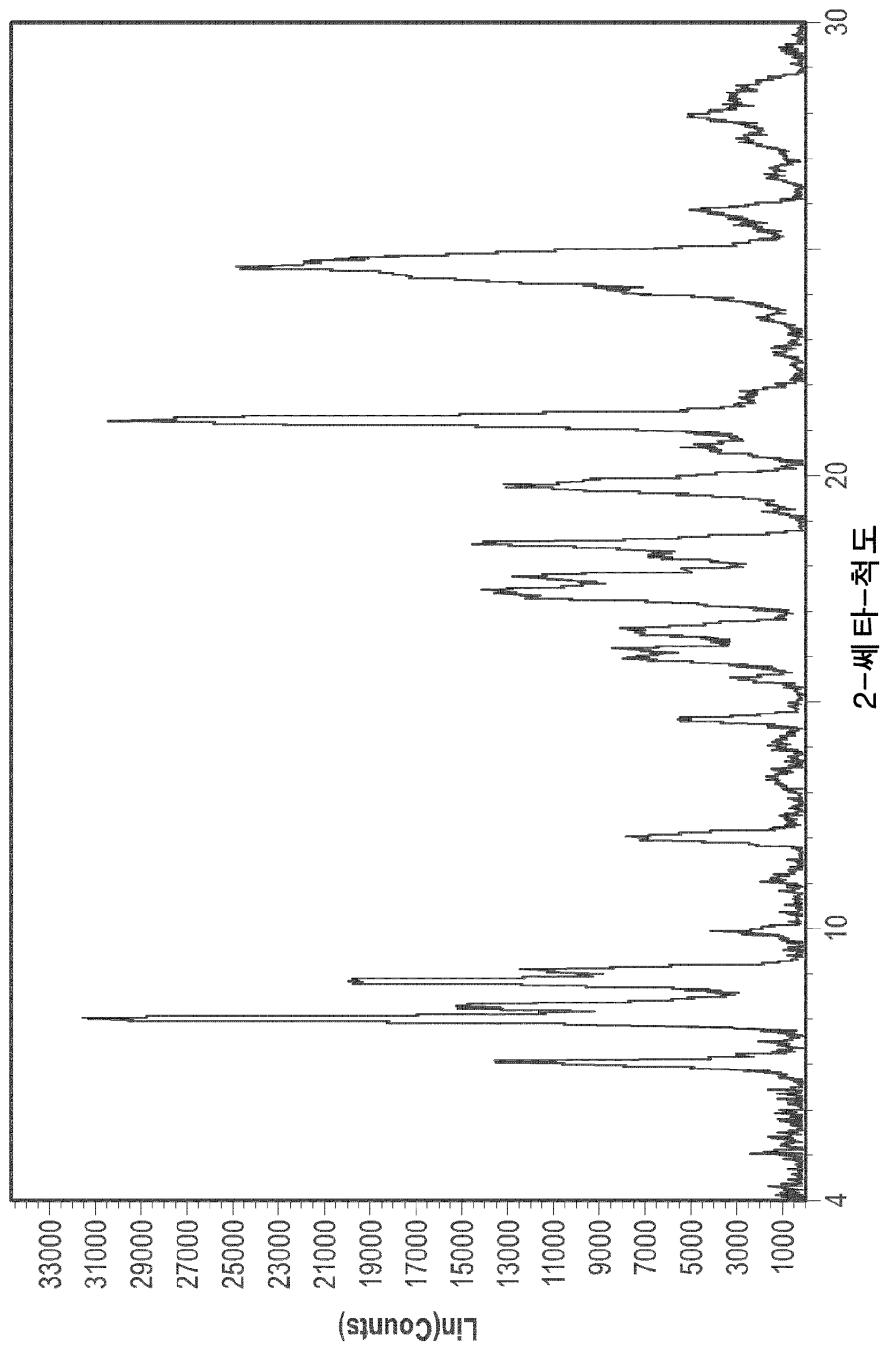
도면23



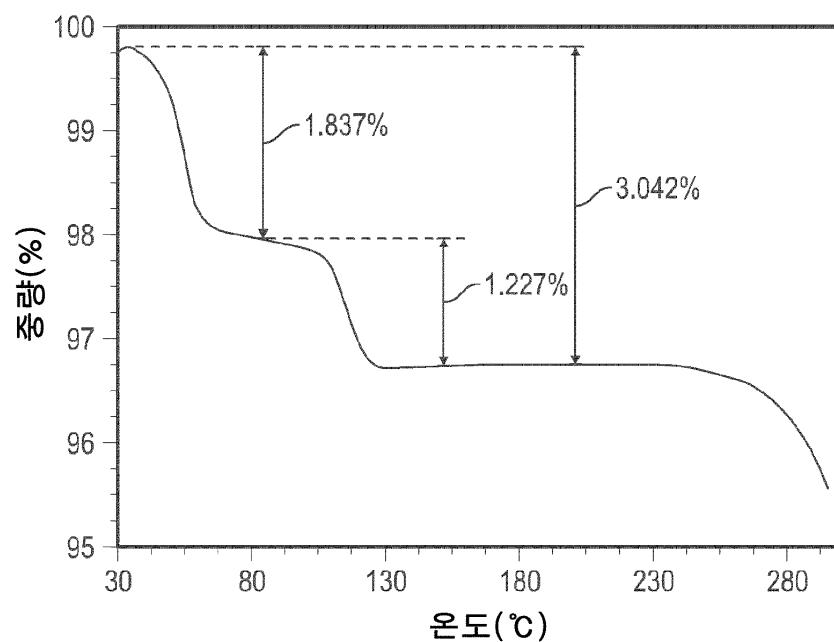
도면24



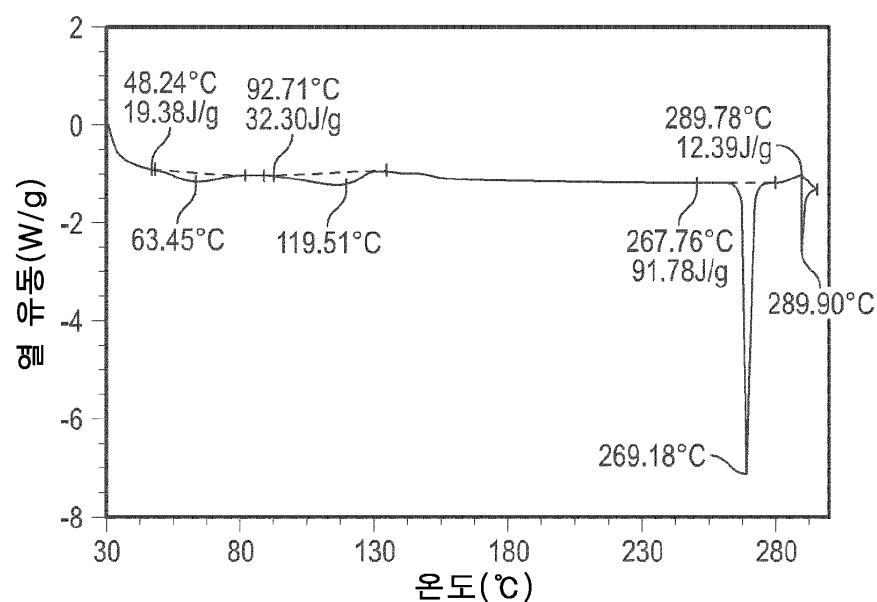
도면25



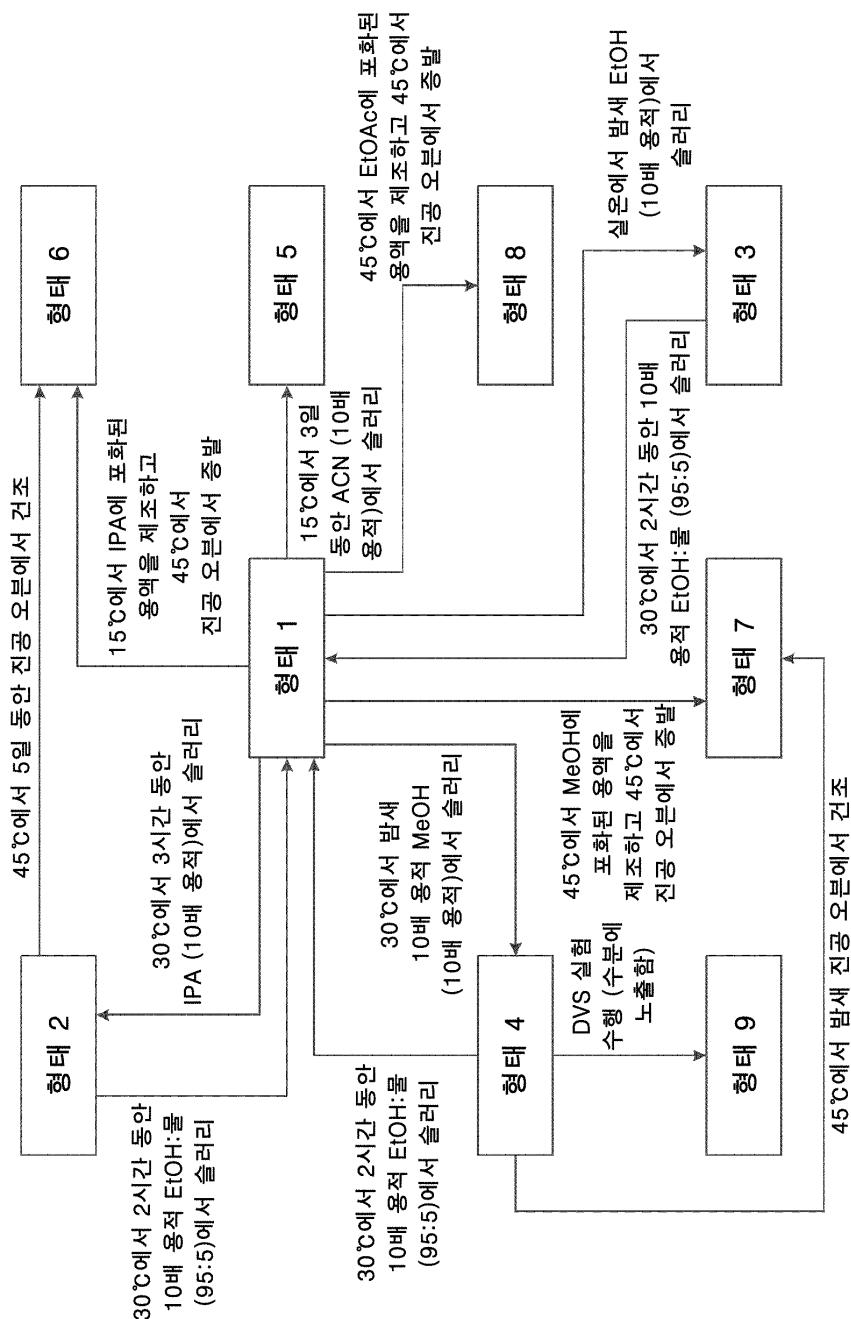
도면26



도면27



## 도면28



## 도면29

