



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0080119
(43) 공개일자 2022년06월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 217/04 (2006.01) A61K 31/472 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 217/04 (2013.01)
A61K 31/472 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7014465
(22) 출원일자(국제) 2020년10월09일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년04월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/055129
(87) 국제공개번호 WO 2021/072307
국제공개일자 2021년04월15일
(30) 우선권주장
62/913,574 2019년10월10일 미국(US)

(71) 출원인
제논 파마슈티칼스 인크.
캐나다 브이5지 4더블유8 브리티시 컬럼비아 버나
비 길모어 웨이 3650
(72) 발명자
비츨러 폴 로버트
캐나다, 브리티시 컬럼비아 브이0비 1엠0, 퍼니,
691 씨드 애비뉴
카디오 장-자크 에이.
캐나다, 브리티시 컬럼비아 브이5에이 4제트2, 버
나비, 58-9229 유니버시티 크레센트
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

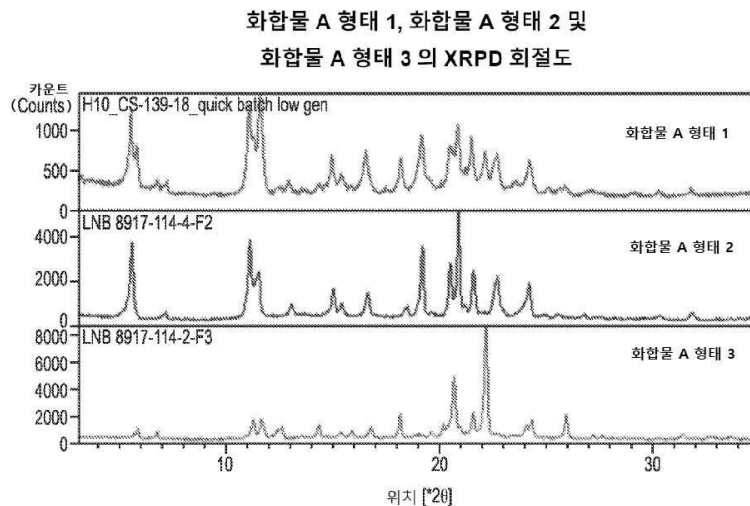
전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 선택적 칼륨 채널 조절제의 고체 상태 결정성 형태

(57) 요약

본 개시내용은 선택적 칼륨 채널 조절제의 고체 상태 형태 및 상기 고체 상태 결정성 형태 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물, 및 상기 고체 상태 형태 및 그의 약학적 조성물의 제조 및 사용 방법을 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 25/08 (2018.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

탠디 매튜 데이비드

캐나다, 브리티시 콜롬비아 브이5엠 1제트3, 밴쿠버, 3015 이스트 브로드웨이

비치 그레고리 앤.

캐나다, 브리티시 콜롬비아 브이7더블유 2에이치8, 웨스트 밴쿠버, 6994 하이크로프트 로드

명세서

청구범위

청구항 1

화합물 A의 결정성 형태(crystalline form).

청구항 2

제1항에 있어서, 화합물 A 형태 2인 결정성 형태.

청구항 3

제1항에 있어서, 화합물 A 형태 4인 결정성 형태.

청구항 4

제1항에 있어서, 화합물 A 형태 9인 결정성 형태.

청구항 5

제1항에 있어서, 화합물 A 형태 11인 결정성 형태.

청구항 6

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항의 결정성 형태 중 2종 이상을 포함하는 화합물 A의 고체 상태 형태.

청구항 7

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 결정성 형태.

청구항 8

약학적으로 허용되는 부형제 및 화합물 A의 결정성 형태를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 화합물 A의 결정성 형태가 화합물 A 형태 2인 약학적 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 화합물 A의 결정성 형태가 화합물 A 형태 4인 약학적 조성물.

청구항 11

제8항에 있어서, 화합물 A의 결정성 형태가 화합물 A 형태 9인 약학적 조성물.

청구항 12

제8항에 있어서, 화합물 A의 결정성 형태가 화합물 A 형태 11인 약학적 조성물.

청구항 13

약학적으로 허용되는 부형제, 담체 및/또는 희석제, 및 화합물 A의 2종 이상의 결정성 형태의 혼합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 14

치료적 유효량의 화합물 A의 결정성 형태를 발작 장애(seizure disorder)의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간에게서 발작 장애를 치료하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 화합물 A의 결정성 형태가 화합물 A 형태 2인 방법.

청구항 16

제14항에 있어서, 화합물 A의 결정성 형태가 화합물 A 형태 4인 방법.

청구항 17

제14항에 있어서, 화합물 A의 결정성 형태가 화합물 A 형태 9인 방법.

청구항 18

제14항에 있어서, 화합물 A의 결정성 형태가 화합물 A 형태 11인 방법.

청구항 19

치료적 유효량의 화합물 A의 2종 이상의 결정성 형태의 혼합물을 발작 장애의 치료를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간에게서 발작 장애를 치료하는 방법.

청구항 20

화합물 A의 다른 결정성 형태로부터 화합물 A의 결정성 형태를 제조하는 방법.

청구항 21

화합물 A의 결정성 형태를 약학적 부형제와 조합하여 약학적 조성물을 형성하는 단계를 포함하는, 약학적 부형제, 및 화합물 A의 결정성 형태를 포함하는 약학적 조성물의 제조 방법.

청구항 22

제14항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A의 결정성 형태가 식전 30분 내지 식후 2시간 사이에 인간에게 투여되는 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 화합물 A의 결정성 형태가 식사 동안 또는 식후 15분 이내에 투여되는 방법.

청구항 24

발작 장애의 치료를 필요로 하는 인간에게서 발작 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에서의, 화합물 A의 결정성 형태의 용도.

청구항 25

제24항에 있어서, 화합물 A의 결정성 형태가 화합물 A 형태 2인 용도.

청구항 26

제24항에 있어서, 화합물 A의 결정성 형태가 화합물 A 형태 4인 용도.

청구항 27

제24항에 있어서, 화합물 A의 결정성 형태가 화합물 A 형태 9인 용도.

청구항 28

제24항에 있어서, 화합물 A의 결정성 형태가 화합물 A 형태 11인 용도.

청구항 29

발작 장애의 치료를 필요로 하는 인간에게서 발작 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에서의, 화합물 A의 2종 이

상의 결정성 형태의 혼합물의 용도.

청구항 30

제24항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 인간은 식전 30분부터 식후 2시간 사이에 화합물 A의 결정성 형태로 처리되는 용도.

청구항 31

제30항에 있어서, 인간은 식사 중 또는 식후 15분 이내에 화합물 A의 결정성 형태로 처리되는 용도.

발명의 설명

기술 분야

1. 본 개시내용의 분야

본 개시내용은 선택적 칼륨 채널 조절제의 고체 상태 결정성 형태(solid state crystalline form) 및 상기 고체 상태 형태 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물, 및 상기 고체 상태 형태 및 약학적 조성물의 제조 방법에 관한 것이다. 이들 고체 상태 결정성 형태 및 그의 약학적 조성물은 포유동물, 특히 인간의 발작 장애(seizure disorder)를 치료하는데 유용하다.

배경 기술

2. 배경

간질(epilepsy)은 전 세계적으로 추정되는 유병률이 인구의 0.7%(5천만 명)로서 흔한 신경 장애이다(Hirtz, D. et al., *Neurology*. (2007), 68:326-337 참조). 이것은 발작으로 이어지는 뇌의 비정상적인 전기적 활동이 특징이다. 간질 환자는 주로 질환의 병인으로 인해 일반 인구에 비해 사망 위험이 증가한다. 그러나, 조절되지 않는 간질 환자에서 발작과 관련된 사망의 가장 큰 위험은 간질의 예기치 않은 돌연사(SUDEP) 때문이다(Hitiris, N. et al., *Epilepsy and Behavior* (2007), 10:363-376 참조). 연구용 항간질약(AED)의 임상 시험에 참여하는 환자는 일반적으로 10년 이상 간질이 있었고 여러 AED 요법에 실패한 적이 있다.

N-[4-(6-플루오로-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-2,6-디메틸페닐]-3,3-디메틸부탄아미드(본원에서 "화합물 A"로 지칭됨)는 발작 장애 치료를 위해 현재 개발 중인 소분자이다. 화합물 A 및 전압 개폐 칼륨 채널 조절제로서의 이의 용도는 미국 특허 제8,293,911호 및 미국 특허 제8,993,593호에 개시되어 있으며, 이들의 개시내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

동일한 분자의 상이한 고체 상태 결정성 형태의 발생인 다형성은 일부 분자 및 분자 복합체의 속성이다. 단일 분자는 시차 주사 열량계(DSC) 또는 열중량 분석(TG), X-선 회절(XRPD 또는 SCRXD), 적외선 흡수 지문(FT-IR) 및 고체 NMR 스펙트럼(SS-NMR)과 같은 다양한 기술을 사용하여 측정할 수 있는 용점과 같은 물리적 특성과 뚜렷한 결정 구조를 갖는 다양한 다형체를 생성할 수 있다. 이러한 기술 중 하나 이상을 사용하여 분자의 상이한 다형체를 구별할 수 있다.

의약품에 대한 새로운 고체 상태 결정성 형태의 발견은 취급 용이성, 가공 용이성, 저장 안정성, 정제 용이성과 같은 바람직한 가공 특성을 갖거나 다른 다형체로의 전환을 용이하게 하는 바람직한 중간 결정성 형태로서 물질을 산출할 수 있다. 약학적으로 유용한 화합물의 새로운 고체 상태 결정성 형태는 또한 의약품의 성능 특성을 개선할 기회를 제공할 수 있다. 이는, 예를 들어 더 나은 처리 또는 취급 특성, 개선된 용해 프로파일 또는 향상된 저장 수명(화학적/물리적 안정성)을 제공할 수 있는 다양한 특성, 예를 들어 상이한 결정 습성, 더 높은 결정도 또는 다형 안정성을 가진 제품을 제공함으로써 제형 과학자가 제형 최적화에 이용할 수 있는 재료의 레퍼토리를 확장시킨다.

발명의 내용

해결하려는 과제

따라서, 특히 발작 장애의 치료와 같은 요법에 사용되는 경우 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태를 이해하고 개발하는 것이 필요하다.

과제의 해결 수단

- [0009] 3. 요약
- [0010] 본 개시내용은 일반적으로 화합물 A의 고체 상태 형태, 특히 고체 상태 결정성 형태, 그의 제조 방법, 이를 함유하는 약학적 조성물 및 이러한 고체 상태 형태 및 그의 약학적 조성물의 사용 방법에 관한 것이다.
- [0011] 따라서, 일 실시양태에서, 본 개시내용은 화합물 A의 결정성 형태에 관한 것이다.
- [0012] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에서 화합물 A 형태 1로 지칭되는 화합물 A의 결정성 형태에 관한 것이다.
- [0013] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에서 화합물 A 형태 2로 지칭되는 화합물 A의 결정성 형태에 관한 것이다.
- [0014] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에서 화합물 A 형태 3으로 지칭되는 화합물 A의 결정성 형태에 관한 것이다.
- [0015] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에서 화합물 A 형태 4로 지칭되는 화합물 A의 결정성 형태에 관한 것이다.
- [0016] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에서 화합물 A 형태 5로 지칭되는 화합물 A의 결정성 형태에 관한 것이다.
- [0017] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에서 화합물 A 형태 6으로 지칭되는 화합물 A의 결정성 형태에 관한 것이다.
- [0018] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에서 화합물 A 형태 7로 지칭되는 화합물 A의 결정성 형태에 관한 것이다.
- [0019] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에서 화합물 A 형태 8로 지칭되는 화합물 A의 결정성 형태에 관한 것이다.
- [0020] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에서 화합물 A 형태 9로 지칭되는 화합물 A의 결정성 형태에 관한 것이다.
- [0021] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에서 화합물 A 형태 10으로 지칭되는 화합물 A의 결정성 형태에 관한 것이다.
- [0022] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에서 화합물 A 형태 11로 지칭되는 화합물 A의 결정성 형태에 관한 것이다.
- [0023] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 화합물 A의 결정성 형태의 2종 이상의 혼합물에 관한 것이다.
- [0024] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 본원에 개시된 화합물 A의 결정성 형태(예를 들어, 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11)에 관한 것이다.
- [0025] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 약학적으로 허용되는 부형제 및 치료적 유효량의 화합물 A의 결정성 형태를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0026] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 약학적으로 허용되는 부형제 및 치료적 유효량의 본원에서 화합물 A 형태 1로 지칭되는 화합물 A의 결정성 형태를 포함하고, 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0027] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 약학적으로 허용되는 부형제 및 치료적 유효량의 본원에서 화합물 A 형태 2로 지칭되는 화합물 A의 결정성 형태를 포함하고, 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0028] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 약학적으로 허용되는 부형제 및 치료적 유효량의 본원에서 화합물 A 형태 3으로 지칭되는 화합물 A의 결정성 형태를 포함하고, 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형

태가 실질적으로 없는 약학적 조성물에 관한 것이다.

- [0029] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 약학적으로 허용되는 부형제 및 치료적 유효량의 본원에서 화합물 A 형태 4로 지칭되는 화합물 A의 결정성 형태를 포함하고, 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0030] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 약학적으로 허용되는 부형제 및 치료적 유효량의 본원에서 화합물 A 형태 5로 지칭되는 화합물 A의 결정성 형태를 포함하고, 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0031] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 약학적으로 허용되는 부형제 및 치료적 유효량의 본원에서 화합물 A 형태 6으로 지칭되는 화합물 A의 결정성 형태를 포함하고, 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0032] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 약학적으로 허용되는 부형제 및 치료적 유효량의 본원에서 화합물 A 형태 7로 지칭되는 화합물 A의 결정성 형태를 포함하고, 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0033] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 약학적으로 허용되는 부형제 및 치료적 유효량의 본원에서 화합물 A 형태 8로 지칭되는 화합물 A의 결정성 형태를 포함하고, 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0034] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 약학적으로 허용되는 부형제 및 치료적 유효량의 본원에서 화합물 A 형태 9로 지칭되는 화합물 A의 결정성 형태를 포함하고, 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0035] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 약학적으로 허용되는 부형제 및 치료적 유효량의 본원에서 화합물 A 형태 10으로 지칭되는 화합물 A의 결정성 형태를 포함하고, 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0036] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 약학적으로 허용되는 부형제 및 치료적 유효량의 본원에서 화합물 A 형태 11로 지칭되는 화합물 A의 결정성 형태를 포함하고, 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0037] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 약학적으로 허용되는 부형제 및 치료적 유효량의 본원에 개시된 화합물 A의 2중 이상의 결정성 형태의 혼합물을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0038] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 화합물 A의 결정성 형태의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간의 발작 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0039] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 화합물 A 형태 1의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간의 발작 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0040] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 화합물 A 형태 2의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간의 발작 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0041] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 화합물 A 형태 3의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간의 발작 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0042] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 화합물 A 형태 4의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간의 발작 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0043] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 화합물 A 형태 5의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간의 발작 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

- [0044] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 화합물 A 형태 6의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간의 발작 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0045] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 화합물 A 형태 7의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간의 발작 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0046] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 화합물 A 형태 8의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간의 발작 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0047] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 화합물 A 형태 9의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간의 발작 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0048] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 화합물 A 형태 10의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간의 발작 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0049] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 화합물 A 형태 11의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간의 발작 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0050] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 화합물 A의 2종 이상의 결정성 형태의 혼합물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간의 발작 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0051] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 화합물 A의 결정성 형태 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물의 제조를 위한 본원에 개시된 화합물 A의 결정성 형태 중 어느 하나의 용도에 관한 것이다.
- [0052] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 화합물 A의 결정성 형태의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0053] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 A 형태 1의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0054] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 A 형태 2의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0055] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 A 형태 3의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0056] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 A 형태 4의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0057] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 A 형태 5의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0058] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 A 형태 6의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0059] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 A 형태 7의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0060] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 A 형태 8의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0061] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 A 형태 9의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0062] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로

로 없는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 A 형태 10의 제조 방법에 관한 것이다.

[0063] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 임의로 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태가 실질적으로 없는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 A 형태 11의 제조 방법에 관한 것이다.

[0064] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 화합물 A의 결정성 형태 중 어느 하나 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 상기 언급된 약학적 조성물의 제조 방법에 관한 것이다. 일 실시양태에서, 방법은 본원에 개시된 화합물 A의 결정성 형태 중 적어도 하나를 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 조합하는 것을 포함한다.

[0065] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 화합물 A의 결정성 형태 중 어느 하나, 또는 화합물 A의 결정성 형태 중 어느 하나 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물의 인간의 발작 장애 치료용 약제로서의 용도에 관한 것이다.

[0066] 본 방법 및 용도의 일부 실시양태에서, 화합물 A의 결정성 형태의 하나 이상이 식전 30분 내지 식후 2시간 사이에 인간에게 경구 투여되며, 예를 들어, 화합물 A의 하나 이상의 결정성 형태가 식사 중 또는 식후 15분 이내에 포유동물에게 경구 투여될 수 있다.

[0067] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 중 적어도 하나 이상으로부터 선택되는 유리한 특성을 갖는 본원에 개시된 화합물 A의 결정성 형태 중 하나 이상에 관한 것이다: 화학적 순도, 유동성, 용해도, 용해 속도, 형태 또는 결정 습성, 다형 전환에 대한 열적 및 기계적 안정성 뿐만 아니라 화학적 안정성과 같은 안정성, 탈수에 대한 안정성 및/또는 저장 안정성, 낮은 잔류 용매 함량, 낮은 흡습도, 및 압축성 및 벌크 밀도와 같은 유리한 처리 및 취급 특성.

[0068] 일 실시양태에서, 화합물 A의 결정성 형태는 무정형 화합물 A 또는 화합물 A의 다른 고체 상태 결정성 형태보다 우수한 유동성(즉, 우수한 유동학적 특성)을 나타낸다.

[0069] 이들 실시양태가 아래에서 좀 더 상세히 설명된다. 이를 위해, 특정 배경 정보, 절차, 화합물 및/또는 조성물을 보다 상세하게 설명하는 다양한 참고 문헌이 본원에 제시되고, 각각은 그 전체가 참고로 본원에 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0070] 4. 도면의 간단한 설명

도 1은 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2 및 화합물 A 형태 3의 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 도시한다.

도 2는 화합물 A 형태 1의 비편광 및 편광 현미경 이미지를 도시한다.

도 3은 화합물 A 형태 1의 열중량/시차 열 분석(TG/DTA) 서모그램을 도시한다.

도 4는 화합물 A 형태 1의 시차 주사 열량측정법(DSC) 서모그램(초기 가열 사이클)을 도시한다.

도 5는 화합물 A 형태 1의 DSC 서모그램(냉각 사이클)을 도시한다.

도 6은 화합물 A 형태 1의 DSC 서모그램(2차 가열 사이클)을 도시한다.

도 7은 화합물 A 형태 1의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한다.

도 8은 화합물 A 형태 2의 XRPD 회절도를 도시한다.

도 9는 화합물 A 형태 2의 비편광 및 편광 현미경 이미지를 도시한다.

도 10은 화합물 A 형태 2의 TG/DTA 서모그램을 도시한다.

도 11은 화합물 A 형태 2의 DSC 서모그램(초기 가열 사이클)을 도시한다.

도 12는 화합물 A 형태 2의 DSC 서모그램(냉각 사이클)을 도시한다.

도 13은 화합물 A 형태 2의 DSC 서모그램(2차 가열 사이클)을 도시한다.

도 14는 화합물 A 형태 2의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한다.

도 15는 화합물 A 형태 2의 FTIR 스펙트로그램을 도시한다.

- 도 16은 화합물 A 형태 3의 XRPD 회절도를 도시한다.
- 도 17은 화합물 A 형태 4의 XRPD 회절도를 도시한다.
- 도 18은 화합물 A 형태 4의 비편광 및 편광 현미경 이미지를 도시한다.
- 도 19는 화합물 A 형태 4의 TG/DTA 서모그램을 도시한다.
- 도 20은 화합물 A 형태 4의 DSC 서모그램(초기 가열 사이클)을 도시한다.
- 도 21은 화합물 A 형태 4의 DSC 서모그램(냉각 사이클)을 도시한다.
- 도 22는 화합물 A 형태 4의 DSC 서모그램(2차 가열 사이클)을 도시한다.
- 도 23은 화합물 A 형태 4의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한다.
- 도 24는 화합물 A 형태 4의 FTIR 스펙트로그램을 도시한다.
- 도 25는 화합물 A 형태 5의 XRPD 회절도를 도시한다.
- 도 26은 화합물 A 형태 6의 XRPD 회절도를 도시한다.
- 도 27은 화합물 A 형태 7의 XRPD 회절도를 도시한다.
- 도 28은 화합물 A 형태 8의 XRPD 회절도를 도시한다.
- 도 29는 화합물 A 형태 9의 XRPD 회절도를 도시한다.
- 도 30은 화합물 A 형태 9의 비편광 및 편광 현미경 이미지를 도시한다.
- 도 31은 화합물 A 형태 9의 TG/DTA 서모그램을 도시한다.
- 도 32는 화합물 A 형태 9의 DSC 서모그램(초기 가열 사이클)을 도시한다.
- 도 33은 화합물 A 형태 9의 DSC 서모그램(냉각 사이클)을 도시한다.
- 도 34는 화합물 A 형태 9의 DSC 서모그램(2차 가열 사이클)을 도시한다.
- 도 35는 화합물 A 형태 9의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한다.
- 도 36은 화합물 A 형태 9의 FTIR 스펙트로그램을 도시한다.
- 도 37은 화합물 A 형태 10의 XRPD 회절도를 도시한다.
- 도 38은 화합물 A 형태 10의 TG/DTA 서모그램을 도시한다.
- 도 39는 화합물 A 형태 11의 XRPD 회절도를 도시한다.
- 도 40은 화합물 A 형태 11의 비편광 및 편광 현미경 이미지를 도시한다.
- 도 41은 화합물 A 형태 11의 TG/DTA 서모그램을 도시한다.
- 도 42는 화합물 A 형태 11의 DSC 서모그램(초기 가열 사이클)을 도시한다.
- 도 43은 화합물 A 형태 11의 DSC 서모그램(냉각 사이클)을 도시한다.
- 도 44는 화합물 A 형태 11의 DSC 서모그램(2차 가열 사이클)을 도시한다.
- 도 45는 화합물 A 형태 11의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한다.
- 도 46은 화합물 A 형태 11의 FTIR 스펙트로그램을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0071]

5. 상세한 설명

[0072]

다음 설명에서, 다양한 실시양태의 완전한 이해를 제공하기 위해 특정 세부사항이 제시된다. 그러나, 당업자는 본 개시내용이 이러한 세부사항 없이 실시될 수 있음을 이해할 것이다. 다른 예에서, 익히 공지된 구조는 실시

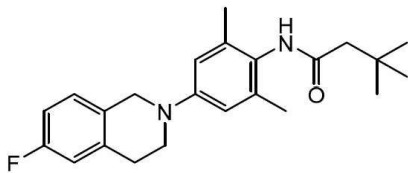
양태의 설명을 불필요하게 모호하게 하는 것을 피하기 위해 상세하게 나타내거나 기재되지 않았다. 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 다음의 명세서 및 청구범위 전체에 걸쳐, 단어 "포함하다" 및 이의 변형, 예를 들어, "포함한다" 및 "포함하는"은 개방적이고 포괄적인 의미로, 즉 "포함하지만, 이에 제한되지 않는"으로서 해석되어야 한다. 또한, 본원에 제공된 표제는 단지 편의를 위한 것이며, 청구된 발명의 범위 또는 의미를 해석하지 않는다.

[0073] 본 명세서 전반에 걸쳐 "하나의 실시양태" 또는 "일 실시양태"에 대한 언급은 실시양태와 관련하여 기재된 특별한 특징, 구조 또는 특성이 적어도 하나의 실시양태에 포함된다는 것을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸쳐 다양한 곳에서 "하나의 실시양태에서" 또는 "일 실시양태에서"라는 문구의 출현은 반드시 모두 동일한 실시양태를 지칭하는 것은 아니다. 더욱이, 특별한 특징, 구조 또는 특성은 하나 이상의 실시양태에서 임의의 적절한 방식으로 조합될 수 있다. 또한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 단수형은 내용이 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함한다. 또한, 용어 "또는"은 일반적으로 내용이 명백하게 달리 지시하지 않는 한 "및/또는"을 포함하는 의미로 사용된다는 점에 유의해야 한다. 또한, 본원에 사용된 용어 "약"은 언급된 값의 $\pm 20\%$ 를 의미하고, 보다 구체적인 실시양태에서 언급된 값의 $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 2\%$ 및 $\pm 1\%$ 를 의미한다.

[0074] 5.1. 정의

[0075] 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 다음 용어 및 약어는 제시된 의미를 갖는다:

[0076] 본원에 사용된 "화합물 A"는 하기 화학 구조를 갖고:



[0077]

[0078] N-(4-(6-플루오로-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2,6-디메틸페닐)-3,3-디메틸부탄아미드의 화학명을 갖는 화합물을 지칭한다. 화합물 A의 제조 및 선택적 칼륨 채널 조절제, 특히 Kv7.2/Kv7.3(KCNQ2/3) 개방체로서의 이의 용도가 미국 특허 제8,293,911호 및 미국 특허 제8,993,593호에 개시되어 있다. 화합물 A의 작용 메커니즘은 뉴런 흥분성을 조절하는 데 중요한 전압 개폐형 칼륨 채널 Kv7.2 및 Kv7.3(Kv7.2/Kv7.3)의 강화 또는 향상된 개방을 포함한다는 점에서 대부분의 공지된 AED와 상이하다. 화합물 A는 본원에 기재된 방법 및 용도에 사용된다.

[0079] 결정성 형태와 같은 화합물 A의 고체 상태 형태는 도면 "에 도시된" 또는 "실질적으로 도시된" 그래픽 데이터를 특징으로 하는 것으로 본원에서 언급될 수 있다. 이러한 데이터에는 예를 들어 X-선 분말 회절도, DSC 서모그램 또는 NMR 스펙트럼이 포함된다. 당업계에 잘 알려진 바와 같이, 이러한 그래픽 데이터는 수치 값 또는 피크 위치만을 참조하여 반드시 설명할 수 없는 각각의 고체 상태 형태(소위 "지문")를 추가로 정의하기 위한 추가 기술 정보를 잠재적으로 제공한다. 어떤 경우에도, 숙련된 기술자는 데이터의 이러한 그래픽 표현이 예를 들어 숙련자에게 잘 알려진 기기 응답의 변화 및 샘플 농도 및 순도 변화를 예로 들 수 있으나 이에 제한되지 않는 특정 요인으로 인해, 예를 들어 피크 상대 강도 및 피크 위치에 작은 변화가 있을 수 있음을 이해할 것이다. 그럼에도 불구하고, 당업자는 미지의 결정성 형태에 대해 생성된 그래픽 데이터와 본원 도면의 그래픽 데이터를 쉽게 비교할 수 있고 두 세트의 그래픽 데이터가 동일한 결정성 형태를 특징하는지, 또는 두 개의 상이한 결정성 형태를 특징하는지를 식별할 수 있다. 따라서, 도면 "에 도시된" 또는 "실질적으로 도시된" 그래픽 데이터를 특징으로 하는 것으로 본원에 언급된 화합물 A의 고체 상태 형태는 도면과 비교하여 당업자에게 잘 알려진 바와 같은 상기 작은 변화를 갖는 그래픽 데이터를 특징으로 하는 화합물 A의 임의의 고체 상태 형태를 포함하는 것으로 이해해야 할 것이다.

[0080] 본원에 사용된 "화합물 A 형태 1로 지정된 화합물 A의 고체 상태 형태", "본원에서 화합물 A 형태 1로 지칭되는 화합물 A의 고체 상태 형태", "화합물 A 형태 1" 또는 "형태 1"은 도 1에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인될 수 있는 화합물 A의 고체 상태 형태를 지칭한다.

[0081] 본원에 사용된 "화합물 A 형태 2로 지정된 화합물 A의 고체 상태 형태", "본원에서 화합물 A 형태 2로 지칭되는 화합물 A의 고체 상태 형태", "화합물 A 형태 2" 또는 "형태 2"는 도 8에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인될 수 있는 화합물 A의 고체 상태 형태를 지칭한다.

- [0082] 본원에 사용된 "화합물 A 형태 3으로 지정된 화합물 A의 고체 상태 형태", "본원에서 화합물 A 형태 3으로 지칭되는 화합물 A의 고체 상태 형태", "화합물 A 형태 3" 또는 "형태 3"은 도 16에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인될 수 있는 화합물 A의 고체 상태 형태를 지칭한다.
- [0083] 본원에 사용된 "화합물 A 형태 4로 지정된 화합물 A의 고체 상태 형태", "본원에서 화합물 A 형태 4로 지칭되는 화합물 A의 고체 상태 형태", "화합물 A 형태 4" 또는 "형태 4"는 도 17에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인될 수 있는 화합물 A의 고체 상태 형태를 지칭한다.
- [0084] 본원에 사용된 "화합물 A 형태 5로 지정된 화합물 A의 고체 상태 형태", "본원에서 화합물 A 형태 5로 지칭되는 화합물 A의 고체 상태 형태", "화합물 A 형태 5" 또는 "형태 5"는 도 25에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인될 수 있는 화합물 A의 고체 상태 형태를 지칭한다.
- [0085] 본원에 사용된 "화합물 A 형태 6으로 지정된 화합물 A의 고체 상태 형태", "본원에서 화합물 A 형태 6으로 지칭되는 화합물 A의 고체 상태 형태", "화합물 A 형태 6" 또는 "형태 6"은 도 26에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인될 수 있는 화합물 A의 고체 상태 형태를 지칭한다.
- [0086] 본원에 사용된 "화합물 A 형태 7로 지정된 화합물 A의 고체 상태 형태", "본원에서 화합물 A 형태 7로 지칭되는 화합물 A의 고체 상태 형태", "화합물 A 형태 7" 또는 "형태 7"은 도 27에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인될 수 있는 화합물 A의 고체 상태 형태를 지칭한다.
- [0087] 본원에 사용된 "화합물 A 형태 8로 지정된 화합물 A의 고체 상태 형태", "본원에서 화합물 A 형태 8로 지칭되는 화합물 A의 고체 상태 형태", "화합물 A 형태 8" 또는 "형태 8"은 도 28에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인될 수 있는 화합물 A의 고체 상태 형태를 지칭한다.
- [0088] 본원에 사용된 "화합물 A 형태 9로 지정된 화합물 A의 고체 상태 형태", "본원에서 화합물 A 형태 9로 지칭되는 화합물 A의 고체 상태 형태", "화합물 A 형태 9" 또는 "형태 9"는 도 29에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인될 수 있는 화합물 A의 고체 상태 형태를 지칭한다.
- [0089] 본원에 사용된 "화합물 A 형태 10으로 지정된 화합물 A의 고체 상태 형태", "본원에서 화합물 A 형태 10으로 지칭되는 화합물 A의 고체 상태 형태", "화합물 A 형태 10" 또는 "형태 10"은 도 37에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인될 수 있는 화합물 A의 고체 상태 형태를 지칭한다.
- [0090] 본원에 사용된 "화합물 A 형태 11로 지정된 화합물 A의 고체 상태 형태", "본원에서 화합물 A 형태 11로 지칭되는 화합물 A의 고체 상태 형태", "화합물 A 형태 11" 또는 "형태 11"은 도 39에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인될 수 있는 화합물 A의 고체 상태 형태를 지칭한다.
- [0091] "AUC"는 혈장 농도 대 시간 곡선 아래의 면적을 지칭한다. AUC는 화합물 A의 고체 상태 형태의 용량의 혈관외 투여 후 화합물 A의 고체 상태 형태에 대한 실제 전신 노출을 반영하고, 시간 x 혈장내 화합물 A의 고체 상태 형태의 농도로 표현된다. 본 개시 내용의 목적상, AUC는 시간 x ng/mL로 표현된다.
- [0092] " AUC_{inf} "는 시간 0으로부터 무한대까지의 AUC를 지칭한다.
- [0093] " AUC_{infobs} "는 관찰된, 시간 0으로부터 무한대까지의 AUC를 지칭한다.
- [0094] " AUC_{last} "은 시간 0으로부터 최종 검출 가능한 혈장 농도까지의 AUC를 지칭한다.
- [0095] "% AUC_{ext} "는 총 AUC의 백분율로서, 시간 0으로부터 무한대까지 외삽된 AUC를 지칭한다.
- [0096] "생체이용률"은 화합물 A의 고체 상태 형태가 흡수되고 작용 부위에 대한 추가 분포를 위해 전신적으로 이용 가능해지는 속도 및 정도를 지칭한다.
- [0097] " C_{max} "는 관찰된 최대 혈장 농도를 지칭한다.
- [0098] "h"는 시간 또는 시간들을 지칭한다.
- [0099] "고지방 식사"는 음식의 총 칼로리 함량의 약 50%가 지방에서 생기는 임의의 고체 또는 액체 음식을 지칭한다.
- [0100] "고칼로리 식사"는 약 800 내지 1000 칼로리를 갖는 임의의 식사를 지칭한다. 대표적인 고지방, 고칼로리 식사는 각각 단백질, 탄수화물 및 지방에서 약 150, 250, 및 500-600 칼로리를 유도해야 한다.

- [0101] 본원에 사용된, 화합물 A의 고체 상태 형태와 관련하여 용어 "고용성"은 실온에서 100 mg/mL 초과 용해도를 갖는 화합물 A의 고체 상태 형태에 해당한다. 일 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 형태는 1,4-디옥산, 1-부탄올, 1-프로판올, 아세톤, 아니솔, 클로로포름, 사이클로헥사논, 디클로로메탄, 디메틸설폭시드, 에탄올, 에틸아세테이트, 2-프로판올, 메틸에틸 케톤, N-메틸 2-피롤리돈, 테트라하이드로푸란 및 테트라하이드로푸란/물 (99:1 v/v)과 같은 용매에 고도로 용해된다.
- [0102] 공정 또는 단계는 본원에서 "밤새" 수행되는 것으로 언급될 수 있다. 이것은 공정 또는 단계가 적극적으로 관찰되지 않을 수 있는 야간 시간에 걸쳐 있는 예를 들어 공정 또는 단계에 대한 시간 간격을 지칭한다. 이 시간 간격은 약 8 내지 약 20시간, 또는 약 10 내지 18시간, 또는 전형적으로 약 16시간이다.
- [0103] "약학적으로 허용되는 부형제"는 인간이나 가축에 사용하기에 적합한 것으로 이해되는 임의의 보조제, 담체, 부형제, 활택제, 감미제, 희석제, 보존제, 염료/착색제, 향미 증진제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 현탁제, 안정제, 등장제, 용매 또는 유화제를 제한 없이 포함한다.
- [0104] 화합물 A의 고체 상태 형태와 용매와 같은 혼합물이 "실온" 또는 "주변 온도"(종종 "RT"로 약칭됨)에 있거나 이에 도달하도록 허용되는 것으로 본원에서 특정되는 경우, 이는 대상체 또는 혼합물의 온도가 대상체 또는 혼합물이 위치한 공간, 예를 들어 실내 또는 흙 후드의 온도에 가깝거나 이와 같은 것을 의미하도록 의도된다. 전형적으로, 실온은 약 20℃ 내지 약 30℃, 또는 약 22℃ 내지 약 27℃, 또는 약 25℃이다.
- [0105] "SD"는 표준 편차를 지칭한다.
- [0106] "발작 장애"는 발작 및 발작과 관련된 장애, 예를 들어, 부분 발병 (초점성) 발작(partial onset (focal) seizures), 감광성 간질(photosensitive epilepsy), 자가 유발성 실신(self-induced syncope), 난치성 간질(intractable epilepsy), 안젤만 증후군(Angelman syndrome), 양성 롤란딕 간질(benign rolandic epilepsy), CDKL5 장애, 아동기 및 청소년 부재 간질(childhood and juvenile absence epilepsy), 드라벡 증후군(Dravet syndrome), 전두엽 간질(frontal lobe epilepsy), Glut1 결핍 증후군, 시상하부 과육종(hypothalamic hamartoma), 영아 경련/웨스트 증후군(infantile spasms/West's syndrome), 청소년 근간대성 간질(juvenile myoclonic epilepsy), 랜도-클리프너 증후군(Landau-Kleffner syndrome), 레녹스-가스토 증후군(Lennox-Gastaut syndrome; LGS), 근간대성 부재 간질(epilepsy with myoclonic-absences), 오타하라 증후군(Ohtahara syndrome), 파나이오토폴로스 증후군(Panayiotopoulos syndrome), PCDH19 간질, 진행성 근간대성 간질(progressive myoclonic epilepsy), 라스무센 증후군(Rasmussen's syndrome), 환 염색체 20 증후군(ring chromosome 20 syndrome), 반사성 간질(reflex epilepsy), 측두엽 간질(temporal lobe epilepsy), 라포라 진행성 근간대성 간질(Lafora progressive myoclonus epilepsy), 신경피부 증후군(neurocutaneous syndrome), 결절성 경화증 복합체(tuberous sclerosis complex), 조기 영아 간질성 뇌병증(early infantile epileptic encephalopathy), 조기 발병 간질성 뇌병증(early onset epileptic encephalopathy), 열성 발작 +를 동반한 전신 간질(generalized epilepsy with febrile seizures +), 레트 증후군(Rett syndrome), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 자폐증(autism), 운동 실조(ataxia), 저긴장 및 발작성 운동 이상증(hypotonia and paroxysmal dyskinesia)을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 용어 "발작 장애"는 부분 발병 (초점성) 간질로도 알려진 초점성 발병 간질을 지칭한다.
- [0107] 본원에 사용된 경우, 화합물 A의 고체 상태 형태를 언급할 때 "실질적으로 없는"은 본 개시내용의 고체 상태 형태가 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 형태 또는 화합물 A의 특정 고체 상태 형태를 20%(w/w) 이하로 함유함을 의미하는 것으로 의도된다.
- [0108] " $t_{1/2\lambda z}$ "는 혈장으로부터 화합물 A의 고체 상태 형태의 최종 제거 반감기(즉, 화합물 A의 고체 상태 형태의 혈장 농도가 최종 제거 단계 동안 1/2로 감소되는 데 필요한 시간)를 지칭한다.
- [0109] " T_{max} "는 화합물 A의 고체 상태 형태의 혈관의 투여 후 최대 (피크) 혈장 농도에 도달하는 시간을 지칭한다.
- [0110] 본원에 사용된 "치료적 유효량"은 제시된 질환, 장애 또는 상태를 치료하기에 충분하거나, 또는 질환, 장애 또는 상태, 또는 질환, 장애 또는 상태의 기저를 이루는 하나 이상의 메카니즘을 개선 또는 예방하는 것을 포함하여 목적하는 언급된 효과를 갖는 화합물 A의 고체 상태 형태의 양을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 형태가 발작 장애의 치료를 위해 투여되는 경우, 치료적 유효량은 인간에게 투여시 인간의 발작 장애를 치료, 개선 또는 예방하거나, 또는 발작 장애를 갖는 인간에서 검출 가능한 치료 또는 예방 효과를 나타내는 화합물 A의 고체 상태 형태의 양의 범위를 지칭한다. 효과는, 예를 들어, 발작의 감소(빈도) 또는 발작의 종종

도(질)에 의해 검출된다. 소정의 인간에 대한 정확한 치료적 유효량은 인간의 크기 및 건강, 발작 장애의 성질 및 정도, 임의의 수반되는 약물의 존재 및 당업자에게 공지된 다른 변수에 따라 달라질 것이다. 소정의 상황에 대한 치료적 유효량은 일상적인 실험에 의해 결정될 수 있으며 임상치의 능력 내에 있다.

[0111] 본원에 사용된 "치료"는 질환, 장애 또는 상태 또는 하나 이상의 기저 메커니즘의 진행을 늦추거나 중지시키는 것을 포함해, 제시된 질환, 장애 또는 상태, 또는 질환, 장애 또는 상태의 하나 이상의 기저 메커니즘을 개선 또는 예방하는 화합물 A의 고체 상태 형태의 투여와 관련된 치료적 적용을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 형태가 발작 장애의 치료를 위해 투여되는 경우, 치료는 발작 장애의 진행을 늦추거나 중지시키기 위한 치료적 적용, 발작 장애의 발병을 예방하기 위한 예방적 적용, 및/또는 발작 장애의 역전을 지칭한다. 발작 장애의 역전은 역전 방법을 사용하여 발작 장애의 진행을 완전히 중지시킬 뿐만 아니라, 세포 거동이 발작 장애의 부재하에 관찰된 정상 상태로 어느 정도 이동한다는 점에서 발작 장애를 늦추거나 중지시키는 치료적 적용과 상이하다.

[0112] "섭식 상태하"는 화합물 A의 고체 상태 형태의 유효량(예를 들어, 치료적 유효량 범위 내)의 경구 투여 약 4시간 전 내지 화합물 A의 고체 상태 형태의 투여 후 4시간 사이의 기간 동안 음식을 섭취하는 상태를 의미한다. 음식은 위에서 빠르게 용해되고 흡수되지 않는 충분한 벌크 및 지방 함량을 갖는 고체, 액체 또는 고체와 액체 음식의 혼합물일 수 있다. 일부 예에서, 음식은 아침, 점심, 저녁 식사 또는 대안적으로 유아식(예를 들어, 분유 또는 모유)과 같은 식사이다. 치료적 유효량의 화합물 A의 고체 상태 형태는 대상체에게, 예를 들어, 식전 30분부터 식후 2시간 사이에 경구 투여될 수 있고, 가장 유리하게는 화합물 A의 고체 상태 형태의 투여 단위가 식사 중 또는 식후 15분 이내에 경구 투여된다. 섭식 상태에 있는 인간에서 화합물 A의 투여와 관련된 이러한 "음식 효과"는 미국 공개 특허 출원 번호 2019-0343823에서 찾을 수 있으며, 그 개시내용은 전체가 참고로 본원에 포함된다.

[0113] "금식 상태하"는 치료적 유효량의 화합물 A의 고체 상태 형태의 경구 투여 적어도 4시간 전 내지 화합물 A의 고체 상태 형태의 투여 후 약 4시간 사이의 기간 동안 음식을 섭취하지 않은 상태를 지칭한다.

[0114] 본원에 사용된 용어 "진공하에" 또는 "진공에서"는 대기압 미만의 압력을 지칭한다.

[0115] 화학 공정, 예를 들어 반응 또는 결정화에 사용되는 용매의 양은 본원에서 "부피" 또는 "vol" 또는 "V"의 수로 지칭될 수 있다. 예를 들어, 물질은 10 부피(또는 10 vol 또는 10V)의 용매에 현탁되어 있다고 지칭될 수 있다. 이러한 맥락에서, 이 표현은 현탁되는 물질의 그래당 용매의 밀리리터를 의미하는 것으로 이해될 것이며, 따라서 5 g의 물질을 10 부피의 용매에 현탁시키는 것은 용매가 현탁되는 물질 1 g당 용매 10 밀리리터 또는 이 예에서는 용매 50 mL의 양으로 사용됨을 의미한다. 다른 맥락에서, 혼합물의 부피를 기준으로 액체 혼합물에 첨가되는 용매의 부피의 수를 나타내는 데 용어 "v/v"가 사용될 수 있다. 예를 들어, 100 ml 반응 혼합물에 용매 X(1.5 v/v)를 추가하면 150 mL의 용매 X가 추가되었음을 나타낸다.

[0116] 5.2. 실시양태

[0117] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태(예를 들어, 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11)는 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태를 20% (w/w) 이하, 19% (w/w) 이하, 18% (w/w) 이하, 17% (w/w) 이하, 16% (w/w) 이하, 15% (w/w) 이하, 14% (w/w) 이하, 13% (w/w) 이하, 12% (w/w) 이하, 11% (w/w) 이하, 10% (w/w) 이하, 9% (w/w) 이하, 8% (w/w) 이하, 7% (w/w) 이하, 6% (w/w) 이하, 5% (w/w) 이하, 4% (w/w) 이하, 3% (w/w) 이하, 2% (w/w) 이하, 1% (w/w) 이하, 0.5% (w/w) 이하 또는 0.2% (w/w) 이하로 함유한다.

[0118] 다른 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태(예를 들어, 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11)는 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태를 0.1% 내지 20% (w/w), 0.2% 내지 20% (w/w), 0.5% 내지 20% (w/w), 1% 내지 20% (w/w), 2% 내지 20% (w/w), 3% 내지 20% (w/w), 4% 내지 20% (w/w), 5% 내지 20% (w/w), 6% 내지 20% (w/w), 7% 내지 20% (w/w), 8% 내지 20% (w/w), 9% 내지 20% (w/w), 10% 내지 20% (w/w), 11% 내지 20% (w/w), 12% 내지 20% (w/w), 13% 내지 20% (w/w), 14% 내지 20% (w/w), 15% 내지 20% (w/w), 16% 내지 20% (w/w), 17% 내지 20% (w/w), 18% 내지 20% (w/w) 또는 19% 내지 20% (w/w)로 함유한다.

[0119] 다른 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태(예를 들어, 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5,

형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11)는 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태를 0.1% 내지 15% (w/w), 0.2% 내지 15% (w/w), 0.5% 내지 15% (w/w), 1% 내지 15% (w/w), 2% 내지 15% (w/w), 3% 내지 15% (w/w), 4% 내지 15% (w/w), 5% 내지 15% (w/w), 6% 내지 15% (w/w), 7% 내지 15% (w/w), 8% 내지 15% (w/w), 9% 내지 15% (w/w), 10% 내지 15% (w/w), 11% 내지 15% (w/w), 12% 내지 15% (w/w), 13% 내지 15% (w/w) 또는 14% 내지 15% (w/w)로 함유한다.

[0120] 다른 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태(예를 들어, 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11)는 본원에 개시된 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태를 0.1% 내지 10% (w/w), 0.2% 내지 10% (w/w), 0.5% 내지 10% (w/w), 1% 내지 10% (w/w), 2% 내지 10% (w/w), 3% 내지 10% (w/w), 4% 내지 10% (w/w), 5% 내지 10% (w/w), 6% 내지 10% (w/w), 7% 내지 10% (w/w), 8% 내지 10% (w/w) 또는 9% 내지 10% (w/w)로 함유한다.

[0121] 다른 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태(예를 들어, 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11)는 본원에 개시된 화합물 A의 어떤 다른 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태를 0.1% 내지 5% (w/w), 0.2% 내지 5% (w/w), 0.3% 내지 5% (w/w), 0.4% 내지 5% (w/w), 0.5% 내지 5% (w/w), 0.7% 내지 5% (w/w), 0.8% 내지 5% (w/w), 1% 내지 5% (w/w), 1.5% 내지 5% (w/w), 2% 내지 5% (w/w), 2.5% 내지 5% (w/w), 3% 내지 5% (w/w) 또는 4% 내지 5% (w/w)로 함유한다.

[0122] 5.2.1. 화합물 A 형태 1 혼합물

[0123] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 1 및 총 20% (w/w) 이하, 19% (w/w) 이하, 18% (w/w) 이하, 17% (w/w) 이하, 16% (w/w) 이하, 15% (w/w) 이하, 14% (w/w) 이하, 13% (w/w) 이하, 12% (w/w) 이하, 11% (w/w) 이하, 10% (w/w) 이하, 9% (w/w) 이하, 8% (w/w) 이하, 7% (w/w) 이하, 6% (w/w) 이하, 5% (w/w) 이하, 4% (w/w) 이하, 3% (w/w) 이하, 2% (w/w) 이하, 1% (w/w) 이하, 0.5% (w/w) 이하 또는 0.2% (w/w) 이하의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0124] 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 1 및 총 0.1% 내지 20% (w/w), 0.2% 내지 20% (w/w), 0.5% 내지 20% (w/w), 1% 내지 20% (w/w), 2% 내지 20% (w/w), 3% 내지 20% (w/w), 4% 내지 20% (w/w), 5% 내지 20% (w/w), 6% 내지 20% (w/w), 7% 내지 20% (w/w), 8% 내지 20% (w/w), 9% 내지 20% (w/w), 10% 내지 20% (w/w), 11% 내지 20% (w/w), 12% 내지 20% (w/w), 13% 내지 20% (w/w), 14% 내지 20% (w/w), 15% 내지 20% (w/w), 16% 내지 20% (w/w), 17% 내지 20% (w/w), 18% 내지 20% (w/w) 또는 19% 내지 20% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0125] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 1 및 총 0.1% 내지 15% (w/w), 0.2% 내지 15% (w/w), 0.5% 내지 15% (w/w), 1% 내지 15% (w/w), 2% 내지 15% (w/w), 3% 내지 15% (w/w), 4% 내지 15% (w/w), 5% 내지 15% (w/w), 6% 내지 15% (w/w), 7% 내지 15% (w/w), 8% 내지 15% (w/w), 9% 내지 15% (w/w), 10% 내지 15% (w/w), 11% 내지 15% (w/w), 12% 내지 15% (w/w), 13% 내지 15% (w/w) 또는 14% 내지 15% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0126] 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 1 및 총 0.1% 내지 10% (w/w), 0.2% 내지 10% (w/w), 0.5% 내지 10% (w/w), 1% 내지 10% (w/w), 2% 내지 10% (w/w), 3% 내지 10% (w/w), 4% 내지 10% (w/w), 5% 내지 10% (w/w), 6% 내지 10% (w/w), 7% 내지 10% (w/w), 8% 내지 10% (w/w) 또는 9% 내지 10% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고

체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0127] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 1 및 총 0.2% 내지 5% (w/w), 0.3% 내지 5% (w/w), 0.4% 내지 5% (w/w), 0.5% 내지 5% (w/w), 0.7% 내지 5% (w/w), 0.8% 내지 5% (w/w), 1% 내지 5% (w/w), 1.5% 내지 5% (w/w), 2% 내지 5% (w/w), 2.5% 내지 5% (w/w), 3% 내지 5% (w/w) 또는 4% 내지 5% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0128] 다른 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 형태는 적어도 25% (w/w), 적어도 50% (w/w), 적어도 75% (w/w), 적어도 80% (w/w), 적어도 85% (w/w), 적어도 90% (w/w), 적어도 95% (w/w), 적어도 98% (w/w) 또는 적어도 99% (w/w)의 화합물 A 형태 1을 함유한다.

[0129] 5.2.2. 화합물 A 형태 2 혼합물

[0130] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 2 및 총 20% (w/w) 이하, 19% (w/w) 이하, 18% (w/w) 이하, 17% (w/w) 이하, 16% (w/w) 이하, 15% (w/w) 이하, 14% (w/w) 이하, 13% (w/w) 이하, 12% (w/w) 이하, 11% (w/w) 이하, 10% (w/w) 이하, 9% (w/w) 이하, 8% (w/w) 이하, 7% (w/w) 이하, 6% (w/w) 이하, 5% (w/w) 이하, 4% (w/w) 이하, 3% (w/w) 이하, 2% (w/w) 이하, 1% (w/w) 이하, 0.5% (w/w) 이하 또는 0.2% (w/w) 이하의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0131] 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 2 및 총 0.1% 내지 20% (w/w), 0.2% 내지 20% (w/w), 0.5% 내지 20% (w/w), 1% 내지 20% (w/w), 2% 내지 20% (w/w), 3% 내지 20% (w/w), 4% 내지 20% (w/w), 5% 내지 20% (w/w), 6% 내지 20% (w/w), 7% 내지 20% (w/w), 8% 내지 20% (w/w), 9% 내지 20% (w/w), 10% 내지 20% (w/w), 11% 내지 20% (w/w), 12% 내지 20% (w/w), 13% 내지 20% (w/w), 14% 내지 20% (w/w), 15% 내지 20% (w/w), 16% 내지 20% (w/w), 17% 내지 20% (w/w), 18% 내지 20% (w/w) 또는 19% 내지 20% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0132] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 2 및 총 0.1% 내지 15% (w/w), 0.2% 내지 15% (w/w), 0.5% 내지 15% (w/w), 1% 내지 15% (w/w), 2% 내지 15% (w/w), 3% 내지 15% (w/w), 4% 내지 15% (w/w), 5% 내지 15% (w/w), 6% 내지 15% (w/w), 7% 내지 15% (w/w), 8% 내지 15% (w/w), 9% 내지 15% (w/w), 10% 내지 15% (w/w), 11% 내지 15% (w/w), 12% 내지 15% (w/w), 13% 내지 15% (w/w) 또는 14% 내지 15% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0133] 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 2 및 총 0.1% 내지 10% (w/w), 0.2% 내지 10% (w/w), 0.5% 내지 10% (w/w), 1% 내지 10% (w/w), 2% 내지 10% (w/w), 3% 내지 10% (w/w), 4% 내지 10% (w/w), 5% 내지 10% (w/w), 6% 내지 10% (w/w), 7% 내지 10% (w/w), 8% 내지 10% (w/w) 또는 9% 내지 10% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0134] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 2 및 총 0.2% 내지 5% (w/w), 0.3% 내

지 5% (w/w), 0.4% 내지 5% (w/w), 0.5% 내지 5% (w/w), 0.7% 내지 5% (w/w), 0.8% 내지 5% (w/w), 1% 내지 5% (w/w), 1.5% 내지 5% (w/w), 2% 내지 5% (w/w), 2.5% 내지 5% (w/w), 3% 내지 5% (w/w) 또는 4% 내지 5% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0135] 다른 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 적어도 25% (w/w), 적어도 50% (w/w), 적어도 75% (w/w), 적어도 80% (w/w), 적어도 85% (w/w), 적어도 90% (w/w), 적어도 95% (w/w), 적어도 98% (w/w) 또는 적어도 99% (w/w)의 화합물 A 형태 2를 포함한다.

[0136] 5.2.3. 화합물 A 형태 3 혼합물

[0137] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 3 및 총 20% (w/w) 이하, 19% (w/w) 이하, 18% (w/w) 이하, 17% (w/w) 이하, 16% (w/w) 이하, 15% (w/w) 이하, 14% (w/w) 이하, 13% (w/w) 이하, 12% (w/w) 이하, 11% (w/w) 이하, 10% (w/w) 이하, 9% (w/w) 이하, 8% (w/w) 이하, 7% (w/w) 이하, 6% (w/w) 이하, 5% (w/w) 이하, 4% (w/w) 이하, 3% (w/w) 이하, 2% (w/w) 이하, 1% (w/w) 이하, 0.5% (w/w) 이하 또는 0.2% (w/w) 이하의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0138] 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 3 및 총 0.1% 내지 20% (w/w), 0.2% 내지 20% (w/w), 0.5% 내지 20% (w/w), 1% 내지 20% (w/w), 2% 내지 20% (w/w), 3% 내지 20% (w/w), 4% 내지 20% (w/w), 5% 내지 20% (w/w), 6% 내지 20% (w/w), 7% 내지 20% (w/w), 8% 내지 20% (w/w), 9% 내지 20% (w/w), 10% 내지 20% (w/w), 11% 내지 20% (w/w), 12% 내지 20% (w/w), 13% 내지 20% (w/w), 14% 내지 20% (w/w), 15% 내지 20% (w/w), 16% 내지 20% (w/w), 17% 내지 20% (w/w), 18% 내지 20% (w/w) 또는 19% 내지 20% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0139] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 3 및 총 0.1% 내지 15% (w/w), 0.2% 내지 15% (w/w), 0.5% 내지 15% (w/w), 1% 내지 15% (w/w), 2% 내지 15% (w/w), 3% 내지 15% (w/w), 4% 내지 15% (w/w), 5% 내지 15% (w/w), 6% 내지 15% (w/w), 7% 내지 15% (w/w), 8% 내지 15% (w/w), 9% 내지 15% (w/w), 10% 내지 15% (w/w), 11% 내지 15% (w/w), 12% 내지 15% (w/w), 13% 내지 15% (w/w) 또는 14% 내지 15% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0140] 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 3 및 총 0.1% 내지 10% (w/w), 0.2% 내지 10% (w/w), 0.5% 내지 10% (w/w), 1% 내지 10% (w/w), 2% 내지 10% (w/w), 3% 내지 10% (w/w), 4% 내지 10% (w/w), 5% 내지 10% (w/w), 6% 내지 10% (w/w), 7% 내지 10% (w/w), 8% 내지 10% (w/w) 또는 9% 내지 10% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0141] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 3 및 총 0.2% 내지 5% (w/w), 0.3% 내지 5% (w/w), 0.4% 내지 5% (w/w), 0.5% 내지 5% (w/w), 0.7% 내지 5% (w/w), 0.8% 내지 5% (w/w), 1% 내지 5% (w/w), 1.5% 내지 5% (w/w), 2% 내지 5% (w/w), 2.5% 내지 5% (w/w), 3% 내지 5% (w/w) 또는 4% 내지 5% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는

이들의 조합을 함유한다.

- [0142] 다른 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 형태는 적어도 25% (w/w), 적어도 50% (w/w), 적어도 75% (w/w), 적어도 80% (w/w), 적어도 85% (w/w), 적어도 90% (w/w), 적어도 95% (w/w), 적어도 98% (w/w) 또는 적어도 99% (w/w)의 화합물 A 형태 3을 포함한다.
- [0143] 5.2.4. 화합물 A 형태 4 혼합물
- [0144] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 4 및 총 20% (w/w) 이하, 19% (w/w) 이하, 18% (w/w) 이하, 17% (w/w) 이하, 16% (w/w) 이하, 15% (w/w) 이하, 14% (w/w) 이하, 13% (w/w) 이하, 12% (w/w) 이하, 11% (w/w) 이하, 10% (w/w) 이하, 9% (w/w) 이하, 8% (w/w) 이하, 7% (w/w) 이하, 6% (w/w) 이하, 5% (w/w) 이하, 4% (w/w) 이하, 3% (w/w) 이하, 2% (w/w) 이하, 1% (w/w) 이하, 0.5% (w/w) 이하 또는 0.2% (w/w) 이하의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.
- [0145] 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 4 및 총 0.1% 내지 20% (w/w), 0.2% 내지 20% (w/w), 0.5% 내지 20% (w/w), 1% 내지 20% (w/w), 2% 내지 20% (w/w), 3% 내지 20% (w/w), 4% 내지 20% (w/w), 5% 내지 20% (w/w), 6% 내지 20% (w/w), 7% 내지 20% (w/w), 8% 내지 20% (w/w), 9% 내지 20% (w/w), 10% 내지 20% (w/w), 11% 내지 20% (w/w), 12% 내지 20% (w/w), 13% 내지 20% (w/w), 14% 내지 20% (w/w), 15% 내지 20% (w/w), 16% 내지 20% (w/w), 17% 내지 20% (w/w), 18% 내지 20% (w/w) 또는 19% 내지 20% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.
- [0146] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 4 및 총 0.1% 내지 15% (w/w), 0.2% 내지 15% (w/w), 0.5% 내지 15% (w/w), 1% 내지 15% (w/w), 2% 내지 15% (w/w), 3% 내지 15% (w/w), 4% 내지 15% (w/w), 5% 내지 15% (w/w), 6% 내지 15% (w/w), 7% 내지 15% (w/w), 8% 내지 15% (w/w), 9% 내지 15% (w/w), 10% 내지 15% (w/w), 11% 내지 15% (w/w), 12% 내지 15% (w/w), 13% 내지 15% (w/w) 또는 14% 내지 15% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.
- [0147] 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 4 및 총 0.1% 내지 10% (w/w), 0.2% 내지 10% (w/w), 0.5% 내지 10% (w/w), 1% 내지 10% (w/w), 2% 내지 10% (w/w), 3% 내지 10% (w/w), 4% 내지 10% (w/w), 5% 내지 10% (w/w), 6% 내지 10% (w/w), 7% 내지 10% (w/w), 8% 내지 10% (w/w) 또는 9% 내지 10% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.
- [0148] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 4 및 총 0.2% 내지 5% (w/w), 0.3% 내지 5% (w/w), 0.4% 내지 5% (w/w), 0.5% 내지 5% (w/w), 0.7% 내지 5% (w/w), 0.8% 내지 5% (w/w), 1% 내지 5% (w/w), 1.5% 내지 5% (w/w), 2% 내지 5% (w/w), 2.5% 내지 5% (w/w), 3% 내지 5% (w/w) 또는 4% 내지 5% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.
- [0149] 다른 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 적어도 25% (w/w), 적어도 50% (w/w), 적어도 75% (w/w), 적어도 80% (w/w), 적어도 85% (w/w), 적어도 90% (w/w), 적어도 95% (w/w), 적어도 98% (w/w) 또는 적어도 99% (w/w)의 화합물 A 형태 4를 포함한다.

[0150] 5.2.5. 화합물 A 형태 5 혼합물

[0151] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 5 및 총 20% (w/w) 이하, 19% (w/w) 이하, 18% (w/w) 이하, 17% (w/w) 이하, 16% (w/w) 이하, 15% (w/w) 이하, 14% (w/w) 이하, 13% (w/w) 이하, 12% (w/w) 이하, 11% (w/w) 이하, 10% (w/w) 이하, 9% (w/w) 이하, 8% (w/w) 이하, 7% (w/w) 이하, 6% (w/w) 이하, 5% (w/w) 이하, 4% (w/w) 이하, 3% (w/w) 이하, 2% (w/w) 이하, 1% (w/w) 이하, 0.5% (w/w) 이하 또는 0.2% (w/w) 이하의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0152] 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 5 및 총 0.1% 내지 20% (w/w), 0.2% 내지 20% (w/w), 0.5% 내지 20% (w/w), 1% 내지 20% (w/w), 2% 내지 20% (w/w), 3% 내지 20% (w/w), 4% 내지 20% (w/w), 5% 내지 20% (w/w), 6% 내지 20% (w/w), 7% 내지 20% (w/w), 8% 내지 20% (w/w), 9% 내지 20% (w/w), 10% 내지 20% (w/w), 11% 내지 20% (w/w), 12% 내지 20% (w/w), 13% 내지 20% (w/w), 14% 내지 20% (w/w), 15% 내지 20% (w/w), 16% 내지 20% (w/w), 17% 내지 20% (w/w), 18% 내지 20% (w/w) 또는 19% 내지 20% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0153] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 5 및 총 0.1% 내지 15% (w/w), 0.2% 내지 15% (w/w), 0.5% 내지 15% (w/w), 1% 내지 15% (w/w), 2% 내지 15% (w/w), 3% 내지 15% (w/w), 4% 내지 15% (w/w), 5% 내지 15% (w/w), 6% 내지 15% (w/w), 7% 내지 15% (w/w), 8% 내지 15% (w/w), 9% 내지 15% (w/w), 10% 내지 15% (w/w), 11% 내지 15% (w/w), 12% 내지 15% (w/w), 13% 내지 15% (w/w) 또는 14% 내지 15% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0154] 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 5 및 총 0.1% 내지 10% (w/w), 0.2% 내지 10% (w/w), 0.5% 내지 10% (w/w), 1% 내지 10% (w/w), 2% 내지 10% (w/w), 3% 내지 10% (w/w), 4% 내지 10% (w/w), 5% 내지 10% (w/w), 6% 내지 10% (w/w), 7% 내지 10% (w/w), 8% 내지 10% (w/w) 또는 9% 내지 10% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0155] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 5 및 총 0.2% 내지 5% (w/w), 0.3% 내지 5% (w/w), 0.4% 내지 5% (w/w), 0.5% 내지 5% (w/w), 0.7% 내지 5% (w/w), 0.8% 내지 5% (w/w), 1% 내지 5% (w/w), 1.5% 내지 5% (w/w), 2% 내지 5% (w/w), 2.5% 내지 5% (w/w), 3% 내지 5% (w/w) 또는 4% 내지 5% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0156] 다른 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 적어도 25% (w/w), 적어도 50% (w/w), 적어도 75% (w/w), 적어도 80% (w/w), 적어도 85% (w/w), 적어도 90% (w/w), 적어도 95% (w/w), 적어도 98% (w/w) 또는 적어도 99% (w/w)의 화합물 A 형태 5를 포함한다.

[0157] 5.2.6. 화합물 A 형태 6 혼합물

[0158] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 6 및 총 20% (w/w) 이하, 19% (w/w) 이하, 18% (w/w) 이하, 17% (w/w) 이하, 16% (w/w) 이하, 15% (w/w) 이하, 14% (w/w) 이하, 13% (w/w) 이하, 12% (w/w) 이하, 11% (w/w) 이하, 10% (w/w) 이하, 9% (w/w) 이하, 8% (w/w) 이하, 7% (w/w) 이하, 6% (w/w) 이하,

5% (w/w) 이하, 4% (w/w) 이하, 3% (w/w) 이하, 2% (w/w) 이하, 1% (w/w) 이하, 0.5% (w/w) 이하 또는 0.2% (w/w) 이하의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0159] 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 6 및 총 0.1% 내지 20% (w/w), 0.2% 내지 20% (w/w), 0.5% 내지 20% (w/w), 1% 내지 20% (w/w), 2% 내지 20% (w/w), 3% 내지 20% (w/w), 4% 내지 20% (w/w), 5% 내지 20% (w/w), 6% 내지 20% (w/w), 7% 내지 20% (w/w), 8% 내지 20% (w/w), 9% 내지 20% (w/w), 10% 내지 20% (w/w), 11% 내지 20% (w/w), 12% 내지 20% (w/w), 13% 내지 20% (w/w), 14% 내지 20% (w/w), 15% 내지 20% (w/w), 16% 내지 20% (w/w), 17% 내지 20% (w/w), 18% 내지 20% (w/w) 또는 19% 내지 20% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0160] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 6 및 총 0.1% 내지 15% (w/w), 0.2% 내지 15% (w/w), 0.5% 내지 15% (w/w), 1% 내지 15% (w/w), 2% 내지 15% (w/w), 3% 내지 15% (w/w), 4% 내지 15% (w/w), 5% 내지 15% (w/w), 6% 내지 15% (w/w), 7% 내지 15% (w/w), 8% 내지 15% (w/w), 9% 내지 15% (w/w), 10% 내지 15% (w/w), 11% 내지 15% (w/w), 12% 내지 15% (w/w), 13% 내지 15% (w/w) 또는 14% 내지 15% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0161] 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 6 및 총 0.1% 내지 10% (w/w), 0.2% 내지 10% (w/w), 0.5% 내지 10% (w/w), 1% 내지 10% (w/w), 2% 내지 10% (w/w), 3% 내지 10% (w/w), 4% 내지 10% (w/w), 5% 내지 10% (w/w), 6% 내지 10% (w/w), 7% 내지 10% (w/w), 8% 내지 10% (w/w) 또는 9% 내지 10% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0162] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 6 및 총 0.2% 내지 5% (w/w), 0.3% 내지 5% (w/w), 0.4% 내지 5% (w/w), 0.5% 내지 5% (w/w), 0.7% 내지 5% (w/w), 0.8% 내지 5% (w/w), 1% 내지 5% (w/w), 1.5% 내지 5% (w/w), 2% 내지 5% (w/w), 2.5% 내지 5% (w/w), 3% 내지 5% (w/w) 또는 4% 내지 5% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0163] 다른 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 형태는 적어도 25% (w/w), 적어도 50% (w/w), 적어도 75% (w/w), 적어도 80% (w/w), 적어도 85% (w/w), 적어도 90% (w/w), 적어도 95% (w/w), 적어도 98% (w/w) 또는 적어도 99% (w/w)의 화합물 A 형태 6을 포함한다.

[0164] 5.2.7. 화합물 A 형태 7 혼합물

[0165] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 1 및 총 20% (w/w) 이하, 19% (w/w) 이하, 18% (w/w) 이하, 17% (w/w) 이하, 16% (w/w) 이하, 15% (w/w) 이하, 14% (w/w) 이하, 13% (w/w) 이하, 12% (w/w) 이하, 11% (w/w) 이하, 10% (w/w) 이하, 9% (w/w) 이하, 8% (w/w) 이하, 7% (w/w) 이하, 6% (w/w) 이하, 5% (w/w) 이하, 4% (w/w) 이하, 3% (w/w) 이하, 2% (w/w) 이하, 1% (w/w) 이하, 0.5% (w/w) 이하 또는 0.2% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

- [0166] 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 7 및 총 0.1% 내지 20% (w/w), 0.2% 내지 20% (w/w), 0.5% 내지 20% (w/w), 1% 내지 20% (w/w), 2% 내지 20% (w/w), 3% 내지 20% (w/w), 4% 내지 20% (w/w), 5% 내지 20% (w/w), 6% 내지 20% (w/w), 7% 내지 20% (w/w), 8% 내지 20% (w/w), 9% 내지 20% (w/w), 10% 내지 20% (w/w), 11% 내지 20% (w/w), 12% 내지 20% (w/w), 13% 내지 20% (w/w), 14% 내지 20% (w/w), 15% 내지 20% (w/w), 16% 내지 20% (w/w), 17% 내지 20% (w/w), 18% 내지 20% (w/w) 또는 19% 내지 20% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.
- [0167] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 7 및 총 0.1% 내지 15% (w/w), 0.2% 내지 15% (w/w), 0.5% 내지 15% (w/w), 1% 내지 15% (w/w), 2% 내지 15% (w/w), 3% 내지 15% (w/w), 4% 내지 15% (w/w), 5% 내지 15% (w/w), 6% 내지 15% (w/w), 7% 내지 15% (w/w), 8% 내지 15% (w/w), 9% 내지 15% (w/w), 10% 내지 15% (w/w), 11% 내지 15% (w/w), 12% 내지 15% (w/w), 13% 내지 15% (w/w) 또는 14% 내지 15% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.
- [0168] 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 7 및 총 0.1% 내지 10% (w/w), 0.2% 내지 10% (w/w), 0.5% 내지 10% (w/w), 1% 내지 10% (w/w), 2% 내지 10% (w/w), 3% 내지 10% (w/w), 4% 내지 10% (w/w), 5% 내지 10% (w/w), 6% 내지 10% (w/w), 7% 내지 10% (w/w), 8% 내지 10% (w/w) 또는 9% 내지 10% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.
- [0169] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 7 및 총 0.2% 내지 5% (w/w), 0.3% 내지 5% (w/w), 0.4% 내지 5% (w/w), 0.5% 내지 5% (w/w), 0.7% 내지 5% (w/w), 0.8% 내지 5% (w/w), 1% 내지 5% (w/w), 1.5% 내지 5% (w/w), 2% 내지 5% (w/w), 2.5% 내지 5% (w/w), 3% 내지 5% (w/w) 또는 4% 내지 5% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.
- [0170] 다른 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 적어도 25% (w/w), 적어도 50% (w/w), 적어도 75% (w/w), 적어도 80% (w/w), 적어도 85% (w/w), 적어도 90% (w/w), 적어도 95% (w/w), 적어도 98% (w/w) 또는 적어도 99% (w/w)의 화합물 A 형태 7을 포함한다.
- [0171] 5.2.8. 화합물 A 형태 8 혼합물
- [0172] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 8 및 총 20% (w/w) 이하, 19% (w/w) 이하, 18% (w/w) 이하, 17% (w/w) 이하, 16% (w/w) 이하, 15% (w/w) 이하, 14% (w/w) 이하, 13% (w/w) 이하, 12% (w/w) 이하, 11% (w/w) 이하, 10% (w/w) 이하, 9% (w/w) 이하, 8% (w/w) 이하, 7% (w/w) 이하, 6% (w/w) 이하, 5% (w/w) 이하, 4% (w/w) 이하, 3% (w/w) 이하, 2% (w/w) 이하, 1% (w/w) 이하, 0.5% (w/w) 이하 또는 0.2% (w/w) 이하의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.
- [0173] 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 8 및 총 0.1% 내지 20% (w/w), 0.2% 내지 20% (w/w), 0.5% 내지 20% (w/w), 1% 내지 20% (w/w), 2% 내지 20% (w/w), 3% 내지 20% (w/w), 4% 내지 20% (w/w), 5% 내지 20% (w/w), 6% 내지 20% (w/w), 7% 내지 20% (w/w), 8% 내지 20% (w/w), 9% 내지 20% (w/w), 10% 내지 20% (w/w), 11% 내지 20% (w/w), 12% 내지 20% (w/w), 13% 내지 20% (w/w), 14% 내지 20% (w/w), 15% 내지 20% (w/w), 16% 내지 20% (w/w), 17% 내지 20% (w/w), 18% 내지 20% (w/w) 또는 19% 내지 20% (w/w)

의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0174] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 8 및 총 0.1% 내지 15% (w/w), 0.2% 내지 15% (w/w), 0.5% 내지 15% (w/w), 1% 내지 15% (w/w), 2% 내지 15% (w/w), 3% 내지 15% (w/w), 4% 내지 15% (w/w), 5% 내지 15% (w/w), 6% 내지 15% (w/w), 7% 내지 15% (w/w), 8% 내지 15% (w/w), 9% 내지 15% (w/w), 10% 내지 15% (w/w), 11% 내지 15% (w/w), 12% 내지 15% (w/w), 13% 내지 15% (w/w) 또는 14% 내지 15% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0175] 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 8 및 총 0.1% 내지 10% (w/w), 0.2% 내지 10% (w/w), 0.5% 내지 10% (w/w), 1% 내지 10% (w/w), 2% 내지 10% (w/w), 3% 내지 10% (w/w), 4% 내지 10% (w/w), 5% 내지 10% (w/w), 6% 내지 10% (w/w), 7% 내지 10% (w/w), 8% 내지 10% (w/w) 또는 9% 내지 10% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0176] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 8 및 총 0.2% 내지 5% (w/w), 0.3% 내지 5% (w/w), 0.4% 내지 5% (w/w), 0.5% 내지 5% (w/w), 0.7% 내지 5% (w/w), 0.8% 내지 5% (w/w), 1% 내지 5% (w/w), 1.5% 내지 5% (w/w), 2% 내지 5% (w/w), 2.5% 내지 5% (w/w), 3% 내지 5% (w/w) 또는 4% 내지 5% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 9, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0177] 다른 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 적어도 25% (w/w), 적어도 50% (w/w), 적어도 75% (w/w), 적어도 80% (w/w), 적어도 85% (w/w), 적어도 90% (w/w), 적어도 95% (w/w), 적어도 98% (w/w) 또는 적어도 99% (w/w)의 화합물 A 형태 8을 포함한다.

[0178] 5.2.9. 화합물 A 형태 9 혼합물

[0179] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 9 및 총 20% (w/w) 이하, 19% (w/w) 이하, 18% (w/w) 이하, 17% (w/w) 이하, 16% (w/w) 이하, 15% (w/w) 이하, 14% (w/w) 이하, 13% (w/w) 이하, 12% (w/w) 이하, 11% (w/w) 이하, 10% (w/w) 이하, 9% (w/w) 이하, 8% (w/w) 이하, 7% (w/w) 이하, 6% (w/w) 이하, 5% (w/w) 이하, 4% (w/w) 이하, 3% (w/w) 이하, 2% (w/w) 이하, 1% (w/w) 이하, 0.5% (w/w) 이하 또는 0.2% (w/w) 이하의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0180] 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 9 및 총 0.1% 내지 20% (w/w), 0.2% 내지 20% (w/w), 0.5% 내지 20% (w/w), 1% 내지 20% (w/w), 2% 내지 20% (w/w), 3% 내지 20% (w/w), 4% 내지 20% (w/w), 5% 내지 20% (w/w), 6% 내지 20% (w/w), 7% 내지 20% (w/w), 8% 내지 20% (w/w), 9% 내지 20% (w/w), 10% 내지 20% (w/w), 11% 내지 20% (w/w), 12% 내지 20% (w/w), 13% 내지 20% (w/w), 14% 내지 20% (w/w), 15% 내지 20% (w/w), 16% 내지 20% (w/w), 17% 내지 20% (w/w), 18% 내지 20% (w/w) 또는 19% 내지 20% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

- [0181] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 9 및 총 0.1% 내지 15% (w/w), 0.2% 내지 15% (w/w), 0.5% 내지 15% (w/w), 1% 내지 15% (w/w), 2% 내지 15% (w/w), 3% 내지 15% (w/w), 4% 내지 15% (w/w), 5% 내지 15% (w/w), 6% 내지 15% (w/w), 7% 내지 15% (w/w), 8% 내지 15% (w/w), 9% 내지 15% (w/w), 10% 내지 15% (w/w), 11% 내지 15% (w/w), 12% 내지 15% (w/w), 13% 내지 15% (w/w) 또는 14% 내지 15% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.
- [0182] 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 9 및 총 0.1% 내지 10% (w/w), 0.2% 내지 10% (w/w), 0.5% 내지 10% (w/w), 1% 내지 10% (w/w), 2% 내지 10% (w/w), 3% 내지 10% (w/w), 4% 내지 10% (w/w), 5% 내지 10% (w/w), 6% 내지 10% (w/w), 7% 내지 10% (w/w), 8% 내지 10% (w/w) 또는 9% 내지 10% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.
- [0183] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 9 및 총 0.2% 내지 5% (w/w), 0.3% 내지 5% (w/w), 0.4% 내지 5% (w/w), 0.5% 내지 5% (w/w), 0.7% 내지 5% (w/w), 0.8% 내지 5% (w/w), 1% 내지 5% (w/w), 1.5% 내지 5% (w/w), 2% 내지 5% (w/w), 2.5% 내지 5% (w/w), 3% 내지 5% (w/w) 또는 4% 내지 5% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 10, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.
- [0184] 다른 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 적어도 25% (w/w), 적어도 50% (w/w), 적어도 75% (w/w), 적어도 80% (w/w), 적어도 85% (w/w), 적어도 90% (w/w), 적어도 95% (w/w), 적어도 98% (w/w) 또는 적어도 99% (w/w)의 화합물 A 형태 9를 포함한다.
- [0185] 5.2.10. 화합물 A 형태 10 혼합물
- [0186] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 10 및 총 20% (w/w) 이하, 19% (w/w) 이하, 18% (w/w) 이하, 17% (w/w) 이하, 16% (w/w) 이하, 15% (w/w) 이하, 14% (w/w) 이하, 13% (w/w) 이하, 12% (w/w) 이하, 11% (w/w) 이하, 10% (w/w) 이하, 9% (w/w) 이하, 8% (w/w) 이하, 7% (w/w) 이하, 6% (w/w) 이하, 5% (w/w) 이하, 4% (w/w) 이하, 3% (w/w) 이하, 2% (w/w) 이하, 1% (w/w) 이하, 0.5% (w/w) 이하 또는 0.2% (w/w) 이하의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.
- [0187] 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 10 및 총 0.1% 내지 20% (w/w), 0.2% 내지 20% (w/w), 0.5% 내지 20% (w/w), 1% 내지 20% (w/w), 2% 내지 20% (w/w), 3% 내지 20% (w/w), 4% 내지 20% (w/w), 5% 내지 20% (w/w), 6% 내지 20% (w/w), 7% 내지 20% (w/w), 8% 내지 20% (w/w), 9% 내지 20% (w/w), 10% 내지 20% (w/w), 11% 내지 20% (w/w), 12% 내지 20% (w/w), 13% 내지 20% (w/w), 14% 내지 20% (w/w), 15% 내지 20% (w/w), 16% 내지 20% (w/w), 17% 내지 20% (w/w), 18% 내지 20% (w/w) 또는 19% 내지 20% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.
- [0188] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 10 및 총 0.1% 내지 15% (w/w), 0.2% 내지 15% (w/w), 0.5% 내지 15% (w/w), 1% 내지 15% (w/w), 2% 내지 15% (w/w), 3% 내지 15% (w/w), 4% 내지 15% (w/w), 5% 내지 15% (w/w), 6% 내지 15% (w/w), 7% 내지 15% (w/w), 8% 내지 15% (w/w), 9% 내지 15% (w/w), 10% 내지 15% (w/w), 11% 내지 15% (w/w), 12% 내지 15% (w/w), 13% 내지 15% (w/w) 또는 14% 내지 15% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고

체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0189] 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 10 및 총 0.1% 내지 10% (w/w), 0.2% 내지 10% (w/w), 0.5% 내지 10% (w/w), 1% 내지 10% (w/w), 2% 내지 10% (w/w), 3% 내지 10% (w/w), 4% 내지 10% (w/w), 5% 내지 10% (w/w), 6% 내지 10% (w/w), 7% 내지 10% (w/w), 8% 내지 10% (w/w) 또는 9% 내지 10% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0190] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 10 및 총 0.2% 내지 5% (w/w), 0.3% 내지 5% (w/w), 0.4% 내지 5% (w/w), 0.5% 내지 5% (w/w), 0.7% 내지 5% (w/w), 0.8% 내지 5% (w/w), 1% 내지 5% (w/w), 1.5% 내지 5% (w/w), 2% 내지 5% (w/w), 2.5% 내지 5% (w/w), 3% 내지 5% (w/w) 또는 4% 내지 5% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 또는 화합물 A 형태 11, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0191] 다른 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 적어도 25% (w/w), 적어도 50% (w/w), 적어도 75% (w/w), 적어도 80% (w/w), 적어도 85% (w/w), 적어도 90% (w/w), 적어도 95% (w/w), 적어도 98% (w/w) 또는 적어도 99% (w/w)의 화합물 A 형태 10을 포함한다.

[0192] 5.2.11. 화합물 A 형태 11 혼합물

[0193] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 11 및 총 20% (w/w) 이하, 19% (w/w) 이하, 18% (w/w) 이하, 17% (w/w) 이하, 16% (w/w) 이하, 15% (w/w) 이하, 14% (w/w) 이하, 13% (w/w) 이하, 12% (w/w) 이하, 11% (w/w) 이하, 10% (w/w) 이하, 9% (w/w) 이하, 8% (w/w) 이하, 7% (w/w) 이하, 6% (w/w) 이하, 5% (w/w) 이하, 4% (w/w) 이하, 3% (w/w) 이하, 2% (w/w) 이하, 1% (w/w) 이하, 0.5% (w/w) 이하 또는 0.2% (w/w) 이하의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 또는 화합물 A 형태 10, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0194] 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 11 및 총 0.1% 내지 20% (w/w), 0.2% 내지 20% (w/w), 0.5% 내지 20% (w/w), 1% 내지 20% (w/w), 2% 내지 20% (w/w), 3% 내지 20% (w/w), 4% 내지 20% (w/w), 5% 내지 20% (w/w), 6% 내지 20% (w/w), 7% 내지 20% (w/w), 8% 내지 20% (w/w), 9% 내지 20% (w/w), 10% 내지 20% (w/w), 11% 내지 20% (w/w), 12% 내지 20% (w/w), 13% 내지 20% (w/w), 14% 내지 20% (w/w), 15% 내지 20% (w/w), 16% 내지 20% (w/w), 17% 내지 20% (w/w), 18% 내지 20% (w/w) 또는 19% 내지 20% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 또는 화합물 A 형태 10, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0195] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 11 및 총 0.1% 내지 15% (w/w), 0.2% 내지 15% (w/w), 0.5% 내지 15% (w/w), 1% 내지 15% (w/w), 2% 내지 15% (w/w), 3% 내지 15% (w/w), 4% 내지 15% (w/w), 5% 내지 15% (w/w), 6% 내지 15% (w/w), 7% 내지 15% (w/w), 8% 내지 15% (w/w), 9% 내지 15% (w/w), 10% 내지 15% (w/w), 11% 내지 15% (w/w), 12% 내지 15% (w/w), 13% 내지 15% (w/w) 또는 14% 내지 15% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 또는 화합물 A 형태 10, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0196] 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 11 및 총 0.1% 내지 10% (w/w), 0.2%

내지 10% (w/w), 0.5% 내지 10% (w/w), 1% 내지 10% (w/w), 2% 내지 10% (w/w), 3% 내지 10% (w/w), 4% 내지 10% (w/w), 5% 내지 10% (w/w), 6% 내지 10% (w/w), 7% 내지 10% (w/w), 8% 내지 10% (w/w) 또는 9% 내지 10% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 또는 화합물 A 형태 10, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0197] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 화합물 A 형태 11 및 총 0.2% 내지 5% (w/w), 0.3% 내지 5% (w/w), 0.4% 내지 5% (w/w), 0.5% 내지 5% (w/w), 0.7% 내지 5% (w/w), 0.8% 내지 5% (w/w), 1% 내지 5% (w/w), 1.5% 내지 5% (w/w), 2% 내지 5% (w/w), 2.5% 내지 5% (w/w), 3% 내지 5% (w/w) 또는 4% 내지 5% (w/w)의 본원에 개시된 화합물 A의 다른 모든 고체 상태 결정성 형태, 또는 본원에 개시된 화합물 A의 특정 고체 상태 결정성 형태, 예컨대 화합물 A 형태 1, 화합물 A 형태 2, 화합물 A 형태 3, 화합물 A 형태 4, 화합물 A 형태 5, 화합물 A 형태 6, 화합물 A 형태 7, 화합물 A 형태 8, 화합물 A 형태 9, 또는 화합물 A 형태 10, 또는 이들의 조합을 함유한다.

[0198] 다른 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 적어도 25% (w/w), 적어도 50% (w/w), 적어도 75% (w/w), 적어도 80% (w/w), 적어도 85% (w/w), 적어도 90% (w/w), 적어도 95% (w/w), 적어도 98% (w/w) 또는 적어도 99% (w/w)의 화합물 A 형태 11을 포함한다.

[0199] 5.2.12. 화합물 A의 고체 형태를 사용한 치료 방법

[0200] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 화합물 A의 고체 상태 형태, 예컨대 결정성 형태를 인간에게 경구 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간에게서 Kv7 칼륨 채널 기능장애와 관련된 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 예에서, Kv7 칼륨 채널 기능장애와 관련된 질환, 장애 또는 상태는 초점성 발병 간질과 같은 발작 장애이다. 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 형태는 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11이다.

[0201] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 인간에게서 Kv7 칼륨 채널 기능장애와 관련된 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 데 사용하기 위한 화합물에 관한 것으로, 여기서 화합물은 화합물 A의 고체 상태 형태이고, 화합물의 치료적 유효량이 인간에게 경구 투여된다. 특정 예에서, Kv7 칼륨 채널 기능장애와 관련된 질환, 장애 또는 상태는 초점성 발병 간질과 같은 발작 장애이다. 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 형태는 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11이다.

[0202] Kv7 칼륨 채널 기능장애와 관련된 질환, 장애 또는 상태에 관한 실시양태에서, 일부 경우에, 방법은 Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 및 Kv7.5 중 하나 이상과 같은 Kv7 칼륨 채널의 개방을 향상시킨다. 특정 예에서, 방법 또는 용도는 Kv7.1보다 Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4, 및 Kv7.5 중 하나 이상으로부터 선택된 Kv7 칼륨 채널의 개방을 향상시키는데 선택적이다. 일부 실시양태에서, 방법 또는 용도는 임의로 Kv7.1에 비해 Kv7.2에 대해 선택적이다. 다른 실시양태에서, 방법 또는 용도는 임의로 Kv7.1에 비해 Kv7.3에 대해 선택적이다. 또 다른 실시양태에서, 방법 또는 용도는 임의로 Kv7.1에 비해 Kv7.4에 대해 선택적이다. 또 다른 실시양태에서, 방법 또는 용도는 임의로 Kv7.1에 비해 Kv7.5에 대해 선택적이다. 특정 실시양태에서, 방법 또는 용도는 임의로 Kv7.1에 비해 Kv7.2 및 Kv7.3에 대해 선택적이다.

[0203] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 화합물 A의 고체 상태 형태의 양을 인간에게 경구 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간에게서 발작 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물 A의 고체 상태 형태의 양은 인간의 발작 장애를 치료하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 양은 발작의 중증성, 발작 빈도, 또는 둘 다를 감소시키기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 형태는 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11이다.

[0204] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 인간에게서 발작 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 화합물을 제공하며, 여기서 화합물은 화합물 A의 고체 상태 형태이고 화합물은 인간에게 경구 투여된다. 특정 실시양태에서, 양은 발작의 중증성, 발작 빈도, 또는 둘 다를 감소시키기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 형태는 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11이다.

[0205] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 화합물 A의 고체 상태 형태의 양을 인간에게 경구 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간에게서 발작 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물 A의 고체 상태 형태의 양은

2 내지 200 mg이다. 특정 실시양태에서, 2 내지 200 mg의 화합물 A 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10 또는 형태 11이 경구 투여된다.

[0206] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 화합물 A의 고체 상태 형태를 섭식 상태의 인간에게 경구 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간에게서 Kv7 칼륨 채널 기능장애와 관련된 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 예에서, Kv7 칼륨 채널 기능장애와 관련된 질환, 장애 또는 상태는 초점성 발병 간질과 같은 발작 장애이다. 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 형태는 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11이다.

[0207] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 화합물 A의 고체 상태 형태를 음식물 섭취 30분 전부터 음식물 섭취 후 2시간까지 인간에게 경구 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간에게서 Kv7 칼륨 채널 기능장애와 관련된 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 예에서, Kv7 칼륨 채널 기능장애와 관련된 질환, 장애 또는 상태는 초점성 발병 간질과 같은 발작 장애이다. 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 형태는 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11이다.

[0208] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 인간에게서 Kv7 칼륨 채널 기능장애와 관련된 질환, 장애 또는 상태를 치료하는데 사용하기 위한 화합물에 관한 것으로, 여기서 화합물은 화합물 A의 고체 상태 형태이고, 치료적 유효량의 화합물이 섭식 상태의 인간에게 경구 투여된다. 특정 예에서, Kv7 칼륨 채널 기능장애와 관련된 질환, 장애 또는 상태는 초점성 발병 간질과 같은 발작 장애이다. 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 형태는 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11이다.

[0209] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 인간에게서 Kv7 칼륨 채널 기능장애와 관련된 질환, 장애 또는 상태를 치료하는데 사용하기 위한 화합물에 관한 것으로, 여기서 화합물은 화합물 A의 고체 상태 형태이고, 치료적 유효량의 화합물이 음식물 섭취 30분 전부터 음식물 섭취 후 2시간까지 인간에게 경구 투여된다. 특정 예에서, Kv7 칼륨 채널 기능장애와 관련된 질환, 장애 또는 상태는 초점성 발병 간질과 같은 발작 장애이다. 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 형태는 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11이다.

[0210] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 섭식 상태의 인간에게 화합물 A의 고체 상태 형태의 양을 경구 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간에게서 발작 장애를 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 화합물 A의 양은 인간의 발작 장애를 치료하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 양은 발작의 중증성, 발작 빈도, 또는 둘 다를 감소 시키기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 형태는 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11이다.

[0211] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 인간에게서 발작 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 화합물을 제공하며, 여기서 화합물은 화합물 A의 고체 상태 형태이고 화합물은 섭식 상태의 인간에게 경구 투여된다. 특정 실시양태에서, 양은 발작의 중증성, 발작 빈도, 또는 둘 다를 감소시키기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 형태는 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11이다.

[0212] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 음식물 섭취 30분 전부터 음식물 섭취 후 2시간까지 인간에게 화합물 A의 고체 상태 형태의 양을 경구 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간에게서 발작 장애를 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 화합물 A의 고체 상태 형태의 양은 인간의 발작 장애를 치료하기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 양은 발작의 중증성, 발작 빈도, 또는 둘 다를 감소시키기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 형태는 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11이다.

[0213] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 인간에게서 발작 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 화합물을 제공하며, 여기서 화합물은 화합물 A의 고체 상태 형태이고 화합물은 음식물 섭취 30분 전부터 음식물 섭취 후 2시간까지 인간에게 경구 투여된다. 특정 실시양태에서, 양은 발작의 중증성, 발작 빈도, 또는 둘 다를 감소 시키기에 충분하다. 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 형태는 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11이다.

[0214] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 섭식 상태의 인간에게 화합물 A의 고체 상태 형태의 양을 경구 투여하는 것을

포함하는, 이를 필요로 하는 인간에게서 발작 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물 A의 고체 상태 형태는 2 내지 200 mg이다. 특정 실시양태에서, 2 내지 200 mg의 화합물 A 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10 또는 형태 11이 경구 투여된다.

[0215] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 음식물 섭취 30분 전부터 음식물 섭취 후 2시간까지 인간에게 화합물 A의 고체 상태 형태의 양을 경구 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간에게서 발작 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 화합물 A의 고체 상태 형태의 양은 2 내지 200 mg이다. 특정 실시양태에서, 2 내지 200 mg의 화합물 A 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10 또는 형태 11이 경구 투여된다.

[0216] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 섭식 상태의 인간에게 화합물 A의 고체 상태 형태의 양을 경구 투여하는 것을 포함하는, 화합물 A의 고체 상태 형태가 경구 투여된 인간에서 화합물 A의 고체 상태 형태(예를 들어, 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11)의 C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} , 또는 $t_{1/2\lambda z}$ 중 하나 이상을 증가시키는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 방법은 동일한 양의 화합물 A의 고체 상태 형태가 공복 상태의 인간에게 경구 투여된 경우와 비교하여 C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} , 또는 $t_{1/2\lambda z}$ 중 하나 이상을 증가시킨다.

[0217] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 음식물 섭취 30분 전부터 음식물 섭취 후 2시간까지 인간에게 화합물 A의 고체 상태 형태의 양을 경구 투여하는 것을 포함하는, 화합물 A의 고체 상태 형태가 경구 투여된 인간에서 화합물 A의 고체 상태 형태(예를 들어, 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11)의 C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} , 또는 $t_{1/2\lambda z}$ 중 하나 이상을 증가시키는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 방법은 동일한 양의 화합물 A의 고체 상태 형태가 공복 상태의 인간에게 경구 투여된 경우와 비교하여 C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} , 또는 $t_{1/2\lambda z}$ 중 하나 이상을 증가시킨다.

[0218] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 공복 상태의 인간에게 화합물 A의 고체 상태 형태를 경구 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간에게 화합물 A의 고체 상태 형태(예를 들어, 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11)를 경구 투여하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 방법은 동일한 양의 화합물 A의 고체 상태 형태가 공복 상태의 인간에게 경구 투여된 경우와 비교하여 화합물 A의 고체 상태 형태의 C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} , 또는 $t_{1/2\lambda z}$ 중 하나 이상을 증가시킨다.

[0219] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 음식물 섭취 30분 전부터 음식물 섭취 후 2시간까지 인간에게 화합물 A의 고체 상태 형태의 양을 경구 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간에게 화합물 A의 고체 상태 형태(예를 들어, 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11)를 경구 투여하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 방법은 동일한 양의 화합물 A의 고체 상태 형태가 공복 상태의 인간에게 경구 투여된 경우와 비교하여 화합물 A의 고체 상태 형태의 C_{max} , AUC_{inf} , T_{max} , 또는 $t_{1/2\lambda z}$ 중 하나 이상을 증가시킨다.

[0220] 일 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 형태(예를 들어, 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11)는 경구 투여에 적합한 투여 단위 형태로 제공된다. 화합물 A는 약 0.05 mg/kg 내지 약 2.0 mg/kg 범위의 수준으로 투여 단위 형태에 존재한다. 보다 구체적인 대표적인 수준은 0.05 mg/kg, 0.10 mg/kg, 0.20 mg/kg, 0.30 mg/kg, 0.40 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.7 mg/kg, 0.80 mg/kg, 0.90 mg/kg, 1.0 mg/kg, 1.1 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.3 mg/kg, 1.4 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.6 mg/kg, 1.7 mg/kg, 1.8 mg/kg, 1.9 mg/kg 및 2.0 mg/kg을 포함한다. 일부 측면에서, 방법은 0.1 내지 1.0 mg/kg의 화합물 A의 고체 상태 형태를 경구 투여하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 방법은 0.2 내지 0.5 mg/kg의 화합물 A의 고체 상태 형태를 경구 투여하는 것을 포함한다.

[0221] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법 및 용도, 예컨대 본원에 기재된 방법 및 용도에 따라 이를 필요로 하는 인간에게서 발작 장애를 치료하는 방법 또는 그에서의 용도는 2 내지 200 mg의 화합물 A의 고체 상태 형태(예를 들어, 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11)를 경구 투여함으로써 달성된다. 예를 들어, 상기 방법은 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 11 mg, 약 12 mg, 약 13 mg, 약 14 mg, 약 15 mg, 약 16 mg, 약 17 mg, 약 18 mg, 약 19 mg, 약 20 mg, 약 21 mg, 약 22 mg, 약 23 mg, 약 24 mg, 약 25 mg, 약 26 mg, 약 27 mg, 약 29 mg, 약 30 mg, 약 31 mg, 약 32 mg, 약 33 mg, 약 34 mg, 약 35 mg, 약 36 mg, 약 37 mg, 약 38 mg, 약 39

mg, 약 40 mg, 약 41 mg, 약 42 mg, 약 43 mg, 약 44 mg, 약 45 mg, 약 46 mg, 약 47 mg, 약 48 mg, 약 49 mg, 약 50 mg, 약 51 mg, 약 52 mg, 약 53 mg, 약 54 mg, 약 55 mg, 약 56 mg, 약 57 mg, 약 58 mg, 약 59 mg, 약 60 mg, 약 61 mg, 약 62 mg, 약 63 mg, 약 64 mg, 약 65 mg, 약 66 mg, 약 67 mg, 약 68 mg, 약 69 mg, 약 70 mg, 약 71 mg, 약 72 mg, 약 73 mg, 약 74 mg, 약 75 mg, 약 76 mg, 약 77 mg, 약 78 mg, 약 79 mg, 약 80 mg, 약 81 mg, 약 82 mg, 약 83 mg, 약 84 mg, 약 85 mg, 약 86 mg, 약 87 mg, 약 88 mg, 약 89 mg, 약 90 mg, 약 91 mg, 약 92 mg, 약 93 mg, 약 94 mg, 약 95 mg, 약 96 mg, 약 97 mg, 약 98 mg, 약 99 mg, 약 100 mg, 약 101 mg, 약 102 mg, 약 103 mg, 약 104 mg, 약 105 mg, 약 106 mg, 약 107 mg, 약 108 mg, 약 109 mg, 약 110 mg, 약 111 mg, 약 112 mg, 약 113 mg, 약 114 mg, 약 115 mg, 약 116 mg, 약 117 mg, 약 118 mg, 약 119 mg, 약 120 mg, 약 121 mg, 약 122 mg, 약 123 mg, 약 124 mg, 약 125 mg, 약 126 mg, 약 127 mg, 약 129 mg, 약 130 mg, 약 131 mg, 약 132 mg, 약 133 mg, 약 134 mg, 약 135 mg, 약 136 mg, 약 137 mg, 약 138 mg, 약 139 mg, 약 140 mg, 약 141 mg, 약 142 mg, 약 143 mg, 약 144 mg, 약 145 mg, 약 146 mg, 약 147 mg, 약 148 mg, 약 149 mg, 약 150 mg, 약 151 mg, 약 152 mg, 약 153 mg, 약 154 mg, 약 155 mg, 약 156 mg, 약 157 mg, 약 158 mg, 약 159 mg, 약 160 mg, 약 161 mg, 약 162 mg, 약 163 mg, 약 164 mg, 약 165 mg, 약 166 mg, 약 167 mg, 약 168 mg, 약 169 mg, 약 170 mg, 약 171 mg, 약 172 mg, 약 173 mg, 약 174 mg, 약 175 mg, 약 176 mg, 약 177 mg, 약 178 mg, 약 179 mg, 약 180 mg, 약 181 mg, 약 182 mg, 약 183 mg, 약 184 mg, 약 185 mg, 약 186 mg, 약 187 mg, 약 188 mg, 약 189 mg, 약 190 mg, 약 191 mg, 약 192 mg, 약 193 mg, 약 194 mg, 약 195 mg, 약 196 mg, 약 197 mg, 약 198 mg, 약 199 mg 또는 약 200 mg을 경구 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 경구 투여는 5 내지 50 mg의 화합물 A를 포함한다. 일부 측면에서, 경구 투여는 10, 20, 또는 25 mg의 화합물 A를 포함한다. 일부 측면에서, 경구 투여는 20 mg의 화합물 A를 포함한다. 일부 측면에서, 경구 투여는 적어도 20 mg의 화합물 A를 포함한다.

[0222] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법 및 용도, 예컨대 본원에 기재된 방법 및 용도에 따라 이를 필요로 하는 인간에게서 발작 장애를 치료하는 방법 또는 그에서의 용도는 1일 5 내지 1000 mg의 화합물 A의 고체 상태 형태 (예를 들어, 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11), 예컨대 1일 5 내지 500 mg 또는 5 내지 250 mg의 화합물 A의 고체 상태 형태를 경구 투여함으로써 달성된다. 예를 들어, 상기 방법은 1일 약 5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 약 100 mg, 약 105 mg, 약 110 mg, 약 115 mg, 약 120 mg, 약 125 mg, 약 130 mg, 약 135 mg, 약 140 mg, 약 145 mg, 약 150 mg, 약 155 mg, 약 160 mg, 약 165 mg, 약 170 mg, 약 175 mg, 약 180 mg, 약 185 mg, 약 190 mg, 약 195 mg, 약 200 mg, 약 205 mg, 약 210 mg, 약 215 mg, 약 220 mg, 약 225 mg, 약 230 mg, 약 235 mg, 약 240 mg, 약 245 mg, 약 250 mg, 약 255 mg, 약 260 mg, 약 265 mg, 약 270 mg, 약 275 mg, 약 280 mg, 약 285 mg, 약 290 mg, 약 295 mg, 약 300 mg, 약 305 mg, 약 310 mg, 약 315 mg, 약 320 mg, 약 325 mg, 약 330 mg, 약 335 mg, 약 340 mg, 약 345 mg, 약 350 mg, 약 355 mg, 약 360 mg, 약 365 mg, 약 370 mg, 약 375 mg, 약 380 mg, 약 385 mg, 약 390 mg, 약 395 mg, 약 400 mg, 약 405 mg, 약 410 mg, 약 415 mg, 약 420 mg, 약 425 mg, 약 430 mg, 약 435 mg, 약 440 mg, 약 445 mg, 약 450 mg, 약 455 mg, 약 460 mg, 약 465 mg, 약 470 mg, 약 475 mg, 약 480 mg, 약 485 mg, 약 490 mg, 약 495 mg, 약 500 mg 또는 약 1000 mg을 경구 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 경구 투여는 1일 10 내지 200 mg의 화합물 A의 고체 상태 형태, 예컨대 1일 10, 15, 20, 25, 30, 35 또는 40 mg 내지 75, 100, 125, 150, 175 또는 200 mg의 화합물 A의 고체 상태 형태의 경구 투여를 포함한다. 일부 양태에서, 경구 투여는 1일 50, 75, 100 또는 125 mg, 예컨대 1일 100 mg의 화합물 A의 고체 상태 형태를 포함한다.

[0223] 특정 예에서, 화합물 A의 고체 상태 형태의 상기 1일 용량은 1일 2회, 3회, 4회 또는 5회 용량과 같이 1일 다중 용량으로 경구 투여된다. 예를 들어, 100 mg의 1일 용량이 하루 4번 25 mg 용량으로 투여될 수 있다.

[0224] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 형태의 상기 1일 용량은 단일 용량으로서 경구 투여된다. 예를 들어, 단일 용량으로 1일 10 내지 25 mg, 10 내지 30 mg, 및 10 내지 40 mg, 예컨대 단일 용량으로 1일 10 내지 25 mg을 포함해, 1일 약 5, 10, 15, 20, 25 또는 30 mg 내지 약 50, 65, 75, 100, 125 또는 150 mg의 화합물 A의 고체 상태 형태가 단일 용량으로서 경구 투여될 수 있다.

[0225] 본 개시내용의 일 실시양태에서, 발작 장애를 치료하기 위한 것과 같은 화합물 A의 고체 상태 형태의 투여는 Kv7.2/Kv7.3(KCNQ2/3) 칼륨 채널의 개방으로부터 이익을 얻을 것이다. 화합물 A는 Kv7.2/Kv7.3(KCNQ2/3) 개방제이다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 화합물 A의 고체 상태 형태(예를 들어, 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11)의 양을 투여하는 것을 포함하는, 이를

필요로 하는 인간에게서 Kv7.2/Kv7.3(KCNQ2/3) 칼륨 채널을 개방하는 방법을 제공한다. 유사한 실시양태에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 인간에게서 Kv7.2/Kv7.3(KCNQ2/3) 칼륨 채널의 개방에 사용하기 위한 화합물 A의 고체 상태 형태를 제공한다.

[0226] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법 및 용도는 화합물 A의 고체 상태 형태(예를 들어, 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11) 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적으로 허용되는 경구 조성물의 형태로 화합물 A의 고체 상태 형태를 부여한다. 이들 조성물에 포함된 화합물 A의 고체 상태 형태의 양은 본원에 기재된 양 중 하나 이상에 상응한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 단위 용량이다.

[0227] 화합물 A의 고체 상태 형태를 포함하는 약학적으로 허용되는 경구 조성물의 예는 고체 제형(예를 들어, 정제, 캡슐, 로젠지, 당의정, 과립, 산제, 다중 미립자 및 필름) 및 액체 제형(예를 들어, 수용액, 엘릭서, 팅크제, 현탁액 및 분산액)을 포함한다. 일 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 형태의 약학적으로 허용되는 경구 조성물은 소아용 현탁액 또는 과립을 포함한다. 화합물 A의 고체 상태 형태의 상기 언급된 모든 양이 이러한 제형에 포함될 수 있고, 예를 들어, 캡슐은 5, 10, 15, 10, 25, 30 또는 35 mg의 화합물 A의 고체 상태 형태를 포함할 수 있다.

[0228] 본 개시내용의 일 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 형태의 치료적 유효량은 약 0.05 mg/kg 내지 약 2.0 mg/kg이다.

[0229] 화합물 A의 고체 상태 형태가 공복 상태의 인간에게 경구 투여되는 것을 포함하는 비교가 이루어지는 본원의 특정 실시양태에서, 화합물 A의 고체 상태 형태의 경구 투여 약 4시간 전과 화합물 A의 고체 상태 형태의 경구 투여 후 약 4시간 사이, 예컨대, 화합물 A의 고체 상태 형태의 경구 투여 약 4, 3, 2, 1.5, 1, 또는 0.5시간 전과 화합물 A의 고체 상태 형태의 경구 투여 후 약 0.5, 1, 1.5, 2, 3 또는 4시간 사이의 시간 동안 음식을 섭취하지 않은 인간을 포함하는 유사한 비교가 이루어질 수 있다.

[0230] 특정 실시양태에서, 발작 장애가 본원에서 치료되는 경우, 발작 장애는 부분 발병 (초점성) 발작, 감광성 간질, 자가 유발성 실신, 난치성 간질, 안젤만 증후군, 양성 볼란틱 간질, CDKL5 장애, 아동기 및 청소년 부재 간질, 드라벡 증후군, 전두엽 간질, Glut1 결핍 증후군, 시상하부 과육종, 영아 경련/웨스트 증후군, 청소년 근간대성 간질, 랜도-클리프너 증후군, 레녹스-가스토 증후군(LGS), 근간대성 부재 간질, 오타하라 증후군, 파나이오토폴로스 증후군, PCDH19 간질, 진행성 근간대성 간질, 라스무센 증후군, 환 염색체 20 증후군, 반사성 간질, 측두엽 간질, 라포라 진행성 근간대성 간질, 신경피부 증후군, 결절성 경화증 복합체, 조기 영아 간질성 뇌병증, 조기 발병 간질성 뇌병증, 열성 발작 +를 동반한 전신 간질, 레트 증후군, 다발성 경화증, 알츠하이머병, 자폐증, 운동 실조, 저긴장 및 발작성 운동 이상증으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 발작 장애는 부분 발병 (초점성) 간질로도 알려진 초점성 발병 간질이다.

[0231] 본 개시 내용의 추가 실시양태 및 실시예가 본원에 기재된다. 이들 실시양태 및 실시예는 예시적인 것이며, 청구된 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0232] 5.3. 약학적 조성물 및 투여

[0233] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 화합물 A의 고체 상태 형태(예를 들어, 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11) 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 일 실시양태에서, 본 개시내용은 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간에게 투여되는 경우 발작 장애를 치료하기에 효과적인 양으로 화합물 A의 고체 상태 형태 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0234] 순수한 형태 또는 적절한 약학적 조성물로 화합물 A의 고체 상태 형태(예를 들어, 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11)의 투여는 유사한 유용성을 제공하기 위한 제제의 허용된 투여 방식 중 임의의 것을 통해 수행될 수 있다. 일 실시양태에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 본원에 개시된 화합물 A의 고체 상태 형태를 적절한 약학적으로 허용되는 부형제와 조합함으로써 제조될 수 있고, 정제, 캡슐, 산제, 과립, 연고, 용액, 좌약, 주사제, 흡입제, 젤, 미소구체 및 에어로졸과 같은 고체, 반고체, 액체 또는 기체 형태의 제제로 제형화될 수 있다. 이러한 약학적 조성물을 투여하는 전형적인 경로는 경구, 국소, 경피, 흡입, 비경구, 설하, 직장, 질 및 비강내를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 사용된 용어 비경구는 피하 주사, 정맥내, 근육내, 흉골내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 본원에 개시된 약학적 조성물은 환자에게 조성물 투여시 그 안에 함유된 활성 성분이 생체이용가능하도록 제형화된다. 포유동물,

바람직하게는 인간에게 투여될 약학적 조성물은 하나 이상의 투여 단위 형태를 취하고, 여기서 예를 들어 정제는 단일 투여 단위일 수 있고, 에어로졸 형태의 본 개시내용의 화합물의 용기는 복수의 투여 단위를 보유할 수 있다. 이러한 투여 형태를 제조하는 실제 방법은 당업자에게 공지되어 있거나 자명할 것이며; 예를 들어 *The Science and Practice of Pharmacy*, 최신판 (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)이 참조된다. 투여될 조성물은 어떠한 경우에도 본 개시내용에 따른 관심 질환 또는 상태의 치료를 위한 치료적 유효량의 본원에 개시된 화합물 A의 고체 상태 형태, 예를 들어 결정성 형태를 함유할 것이다.

[0235] 일 실시양태에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 또한 약학적으로 허용되는 부형제를 함유하며, 이는 그 자체로 조성물이 투여되는 개체에게 유해한 항체의 생성을 유도하지 않고 과도한 독성 없이 투여될 수 있는 임의의 약학 체제를 포함한다. 일 실시양태에서, 약학적으로 허용되는 부형제는 물, 염수, 글리세롤 및 에탄올 등과 같은 액체를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 약학적으로 허용되는 부형제에 대한 전반적인 논의는 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Pub. Co., N.J., 현재판)에 제시되어 있다.

[0236] 일 실시양태에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 고체 또는 액체 형태일 수 있다. 일 양태에서, 부형제(들)는 미립자이고, 따라서 조성물은 예를 들어 정제 또는 산체 형태이다. 부형제(들)는 액체일 수 있고, 이 경우 조성물은 예를 들어 흡입 투여에 유용한 경구 시럽, 주사 가능한 액체 또는 에어로졸이다.

[0237] 일 실시양태에서, 경구 투여를 의도하는 경우, 본원에 개시된 약학적 조성물은 바람직하게는 고체 또는 액체 형태이고, 여기서 반고체, 반액체, 현탁액 및 젤 형태는 본원에서 고체 또는 액체로 간주되는 형태 내에 포함된다.

[0238] 일 실시양태에서, 경구 투여용 고체 조성물로서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 산체, 과립제, 압축 정제, 환제, 캡슐제, 츄잉검, 와퍼 등의 형태로 제형화될 수 있다. 이러한 고체 조성물은 전형적으로 하나 이상의 불활성 또는 식용 부형제를 함유할 것이다. 또한, 다음 중 하나 이상이 존재할 수 있다: 카복시메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 미세결정성 셀룰로스, 트라가칸트검 또는 젤라틴과 같은 결합제; 전분, 락토스 또는 텍스트린과 같은 부형제, 알긴산, 알긴산나트륨, 프리모겔, 옥수수 전분 등과 같은 붕해제; 마그네슘 스테아레이트 또는 Sterotex와 같은 윤활제; 콜로이드성 이산화규소와 같은 활택제; 수크로스 또는 사카린과 같은 감미제; 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향료와 같은 향미제; 및 착색제.

[0239] 일 실시양태에서, 본원에 개시된 약학적 조성물이 캡슐, 예를 들어 젤라틴 캡슐의 형태인 경우, 이는 상기 유형의 물질 이외에 폴리에틸렌 글리콜 또는 오일과 같은 액체 부형제를 함유할 수 있다.

[0240] 일 실시양태에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 액체, 예를 들어 엘릭서, 시럽, 용액, 에멀전 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 액체는 두 가지 예로서 경구 투여 또는 주사에 의한 전달을 위한 것일 수 있다. 경구 투여용으로 의도된 경우, 바람직한 조성물은 화합물 A의 고체 상태 형태 이외에, 감미제, 방부제, 염료/착색제 및 향미증진제 중 하나 이상을 함유한다. 조성물이 주사에 의해 투여되도록 의도되는 경우, 계면활성제, 방부제, 습윤제, 분산제, 현탁제, 완충제, 안정제 및 등장제 중 하나 이상이 포함될 수 있다.

[0241] 일 실시양태에서, 본원에 개시된 액체 약학적 조성물은 용액, 현탁액 또는 기타 유사 형태 여부에 상관없이 하기 보조제 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 주사용수, 식염수 용액, 바람직하게는 생리식염수, 링거 용액, 등장성 염화나트륨, 용매 또는 현탁 매질로 작용할 수 있는 합성 모노 또는 디글리세리드와 같은 고정 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 기타 용매와 같은 멸균 희석제; 벤질 알코올, 메틸 파라벤과 같은 향균제; 아스코르브산 또는 아황산수소나트륨과 같은 항산화제; 에틸렌디아민테트라아세트산과 같은 킬레이트제; 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트와 같은 완충제 및 염화나트륨 또는 텍스트로스와 같은 장성 조절제. 비경구 제제는 유리 또는 플라스틱으로 만든 앰플, 일회용 주사기 또는 다중 용량 바이알에 포장될 수 있다. 생리식염수가 바람직한 보조제이다. 주사 가능한 약학적 조성물은 바람직하게는 멸균 상태이다.

[0242] 일 실시양태에서, 비경구 또는 경구 투여용으로 의도된 본원에 개시된 액체 약학적 조성물은 적합한 투여량이 수득될 수 있도록 하는 양의 화합물 A의 고체 상태 형태를 함유해야 한다. 일 실시양태에서, 이 양은 제형 중 적어도 0.01%의 화합물 A의 고체 상태 형태이다. 경구 투여용으로 의도된 경우, 일 실시양태에서 이 양은 조성물 중량의 0.1 내지 약 70%로 변할 수 있다. 일 실시양태에서, 본원에 개시된 경구 약학적 조성물은 약 4% 내지 약 50%의 화합물 A의 고체 상태 형태를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 비경구 투여 단위가 희석 전 화합물 A의 고체 상태 형태를 0.01 내지 10 중량% 함유하도록 제조된다.

[0243] 일 실시양태에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 국소 투여용으로 의도될 수 있으며, 이 경우 부형제는 용액, 에멀전, 연고 또는 젤 베이스를 적절히 포함할 수 있다. 베이스는 예를 들어 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있

다: 바셀린, 라놀린, 폴리에틸렌 글리콜, 밀랍, 광유, 희석제, 예컨대 물 및 알코올, 및 유화제 및 안정제. 증점제가 국소 투여를 위한 약학적 조성물에 존재할 수 있다. 경피 투여를 목적으로 하는 경우, 조성물은 경피 패치 또는 이온삼투 장치를 포함할 수 있다. 국소 제형은 화합물 A의 고체 상태 형태를 약 0.1 내지 약 10% w/v (단위 부피당 중량)의 농도로 함유할 수 있다.

[0244] 일 실시양태에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 직장 내에서 용융되어 약물을 방출할, 예를 들어 좌약 형태의 직장 투여용으로 의도될 수 있다. 직장 투여용 조성물은 적합한 비자극성 부형제로서 유지성 베이스를 함유할 수 있다. 이러한 베이스에는 라놀린, 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0245] 일 실시양태에서, 근육내 또는 경막내 투여를 위한 본원에 개시된 약학적 조성물은 오일 중 활성 성분의 현탁액 또는 용액, 또는 오일, 예를 들어 아라키스 오일 또는 참기름 중 활성 성분의 용액으로 이루어질 것이다. 일 실시양태에서, 정맥내 또는 경막내 투여를 위한 본원에 개시된 약학적 조성물은, 예를 들어 활성 성분 및 텍스트로스 또는 염화나트륨, 또는 텍스트로스와 염화나트륨의 혼합물을 함유하는 멸균 등장성 수용액으로 이루어질 것이다.

[0246] 일 실시양태에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 당업계에 공지된 절차를 이용하여 환자에게 투여 후 활성 성분, 즉 화합물 A의 고체 상태 형태의 신속, 지속 또는 지연 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 제어 방출 약물 전달 시스템은 삼투 펌프 시스템 및 중합체 코팅된 저장소 또는 약물 중합체 매트릭스 제형을 포함하는 용해 시스템을 포함한다. 제어 방출 시스템의 예는 미국 특허 제3,845,770호 및 4,326,525호 및 [P. J. Kuzma *et al.*, *Regional Anesthesia* 22 (6): 543-551 (1997)]에 기재되어 있으며, 이들 모두는 본원에 참고로 포함된다.

[0247] 일 실시양태에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 또한 국소, 전신 및 코-너 의료 요법을 위해 비강내 약물 전달 시스템을 통해 전달될 수 있다. Controlled Particle Dispersion(CPD)TM 기술, 전통적인 비강 스프레이 병, 흡입기 또는 분무기가 후각 영역 및 부비동을 표적으로 하여 약물의 효과적인 국소 및 전신 전달을 제공하는 것으로 당업자에게 알려져 있다.

[0248] 일 실시양태에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 여성 또는 암컷 동물에게 투여하기에 적합한 질내 젤 또는 코어 약물 전달 장치에 관한 것이다. 장치는 외피로 둘러싸인 중합체 매트릭스 중에 활성 약학적 성분으로 구성될 수 있으며, 매일 실질적으로 0차 패턴으로 화합물 A의 고체 상태 형태를 방출할 수 있다.

[0249] 일 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 A의 고체 상태 형태 또는 약학적 조성물의 가장 적합한 투여 경로는 치료되는 상태의 성질 및 중증도에 따라 달라질 것이다. 당업자는 또한 투여 방법(예를 들어, 경구, 정맥내, 흡입, 피하, 직장 등), 투여 형태, 적합한 약학적 부형제 및 화합물 A의 고체 상태 형태를 이를 필요로 하는 대상에게 전달하는 것과 관련된 기타 문제를 결정하는 데 익숙하다.

[0250] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 고체 또는 액체 투여 단위의 물리적 형태를 변형시키는 다양한 물질을 포함할 수 있다. 예를 들어, 약학적 조성물은 활성 성분 주변에 코팅 셀을 형성하는 물질을 포함할 수 있다. 코팅 셀을 형성하는 물질은 전형적으로 불활성이며, 예를 들어 당, 셀락 및 기타 장용 코팅제로부터 선택될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 중합체 캡슐에 포함될 수 있다.

[0251] 일 실시양태에서, 고체 또는 액체 형태의 본원에 개시된 약학적 조성물은 화합물 A의 고체 상태 형태에 결합하여 고체 상태 형태의 전달을 보조하는 작용제를 포함할 수 있다. 이러한 능력을 가지고 작용할 수 있는 적합한 제제는 모노클로날 또는 폴리클로날 항체, 단백질 또는 리포솜을 포함한다.

[0252] 일 실시양태에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 에어로졸로서 투여될 수 있는 투여 단위로 이루어질 수 있다. 에어로졸이라는 용어는 콜로이드 특성에서 가압 패키지로 구성된 시스템에 이르기까지 다양한 시스템을 나타내는 데 사용된다. 전달은 액화 또는 압축 가스 또는 활성 성분을 분배하는 적절한 펌프 시스템에 의해 수행될 수 있다. 화합물 A의 고체 상태 형태의 에어로졸은 활성 성분(들)을 전달하기 위해 단일상, 2상 또는 3상 시스템으로 전달될 수 있다. 에어로졸의 전달은 함께 키트를 형성할 수 있는 필요한 용기, 활성화제, 밸브, 하위 용기 등을 포함한다. 당업자는 과도한 실험 없이 바람직한 에어로졸을 결정할 수 있다.

[0253] 일 실시양태에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 제약 분야에 널리 공지된 방법론에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 주사에 의해 투여되도록 의도된 약학적 조성물은 용액을 형성하기 위해 화합물 A의 고체 상태 형태를 멸균 증류수와 조합함으로써 제조될 수 있다. 균질한 용액 또는 현탁액의 형성을 용이하게 하기 위해 계면활성제가 첨가될 수 있다. 계면활성제는 수성 전달 시스템에서 화합물의 용해 또는 균질한 현탁액을 용이하게 하기 위해 화합물 A의 고체 상태 형태와 비공유적으로 상호작용하는 화합물이다.

- [0254] 일 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 A의 고체 상태 형태 또는 화합물 A의 고체 상태 형태, 예컨대 결정성 형태(예를 들어, 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10 또는 형태 11)를 포함하는 약학적 조성물은 치료적 유효량으로 투여된다. 일반적으로, 화합물 A의 고체 상태 형태의 치료적으로 유효한 1일 용량은 (70 Kg 포유동물의 경우) 약 0.001 mg/Kg(즉, 0.07 mg) 내지 약 100 mg/Kg(즉, 7.0 g)이고; 바람직하게는 치료적 유효 용량은 (70 Kg 포유동물의 경우) 약 0.01 mg/Kg(즉, 0.70 mg) 내지 약 50 mg/Kg(즉, 3.5 g)이고; 보다 바람직하게는 치료적 유효 용량은 (70 Kg 포유동물의 경우) 약 1 mg/Kg(즉, 70 mg) 내지 약 25 mg/Kg(즉, 1.75 g)이다.
- [0255] 본원에 제공된 유효 용량의 범위는 제한하려는 것이 아니고 바람직한 용량 범위를 나타내기 위한 것이다. 하지만, 유효 용량은 관련 업자에 의해 공지된 방법으로 결정될 수 있다.(예를 들어, Berkow *et al.*, eds., *The Merck Manual*, 19th edition, Merck and Co., Rahway, N.J., 2011; Brunton *et al.* eds., *Goodman and Cilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th edition, McGraw-Hill 2011; Avery's *Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 3rd edition, ADIS Press, LTD., Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (1987), Ebadi, *Pharmacology*, Little, Brown and Co., Boston, (1985); Osolci al., eds., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, current edition, Mack Publishing Co., Easton, PA; Katzung, *Basic and Clinical Pharmacology*, Appleton and Lange, Norwalk, CT (1992) 참조).
- [0256] 각 치료에 필요한 총 용량은 필요한 경우 하루에 걸쳐 다중 용량 또는 단일 용량으로 투여될 수 있다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적 용량 보다 더 적은 용량으로 시작된다. 그 후, 상황에 따라 최적의 효과에 도달할 때까지 용량을 조금씩 증량한다. 진단용 약학적 화합물 또는 조성물은 단독으로, 또는 병리나 병리의 다른 증상에 관한 다른 진단법 및/또는 약제와 조합하여 투여될 수 있다. 화합물 A의 고체 상태 형태의 유효량은 약 0.1 µg 내지 약 100 mg/kg 체중이며, 2시간 내지 1년의 기간 동안 4 내지 72시간의 간격 및/또는 그안의 임의의 범위 또는 값, 예컨대 1-14, 14-28 또는 30-44일 또는 1-24주의 기간 동안 1-4, 4-10, 10-16, 16-24, 24-36, 24-36, 36-48, 48-72시간의 간격으로 0.0001-0.001, 0.001-0.01, 0.01-0.1, 0.1-1.0, 1.0-10, 5-10, 10-20, 20-50 및 50-100 mg/kg, 또는 그안의 임의의 범위 또는 값으로 투여된다.
- [0257] 일 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 A의 고체 상태 형태 또는 화합물 A의 고체 상태 형태를 포함하는 약학적 조성물이 투여되는 수용자는 포유동물과 같은 임의의 동물일 수 있다. 포유동물 중에서 바람직한 수용자는 영장목(인간, 유인원 및 원숭이 포함), 유제류(말, 염소, 소, 양, 돼지 포함), 설치목(마우스, 래트 및 햄스터 포함), 토끼목(토끼 포함) 및 육식 동물(고양이 및 개 포함)의 포유동물이다. 새 중에서 바람직한 수용자는 칠면조, 닭 및 동일 목의 다른 구성원이다. 가장 바람직한 수용자는 인간이다.
- [0258] 5.4. 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태의 제조 방법
- [0259] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 예를 들어 화합물 A의 다른 형태로부터 재결정화에 의해 본원에 기재된 바와 같은 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태(예를 들어, 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11)를 제조하는 방법을 제공한다.
- [0260] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 예를 들어 알코올-물 용액(예를 들어, 에탄올-물)에서 화합물 A 형태 1의 슬러리를 형성하고, 임의로 슬러리를 진탕하고(예를 들어, 주변 온도에서), 슬러리를 냉각하고, 슬러리를 분리하여(예를 들어, 원심분리에 의해) 화합물 A 형태 2를 제조함으로써 화합물 A 형태 1로부터 화합물 A 형태 2를 제조하는 방법을 제공한다.
- [0261] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 예를 들어 할로탄소 용매(예를 들어, 디클로로메탄)에서 화합물 A 형태 2 및 화합물 A 형태 4의 슬러리를 형성하고, 임의로 슬러리를 진탕하고(예를 들어, 주변 온도에서), 슬러리를 냉각하고, 슬러리를 분리하여(예를 들어, 원심분리에 의해) 화합물 A 형태 3을 제조함으로써 화합물 A 형태 2 및 화합물 A 형태 4로부터 화합물 A 형태 3을 제조하는 방법을 제공한다.
- [0262] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 예를 들어 화합물 A 형태 1을 따뜻한 알코올 용매(예를 들어, 40°C 에탄올)에 용해시키고, 슬러리를 냉각하고, 역용매(예를 들어 물)를 첨가하고, 침전물을 분리하여(예를 들어, 원심분리에 의해) 화합물 A 형태 4를 제조함으로써 화합물 A 형태 1로부터 화합물 A 형태 4를 제조하는 방법을 제공한다.
- [0263] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 예를 들어 비환식 케톤 용매(예를 들어, 메틸 이소부틸 케톤)에서 화합물 A 형태 1의 슬러리를 형성하고, 임의로 추가의 화합물 A 형태 1을 첨가하고, 슬러리를 하나 이상의 가열 및 냉각 사이클(예를 들어, 40°C 내지 주변 온도)로 처리하고, 슬러리를 분리하여(예를 들어, 여과에 의해) 화합물 A 형태

5를 제조함으로써 화합물 A 형태 1로부터 화합물 A 형태 5를 제조하는 방법을 제공한다.

- [0264] 일 실시양태에서, 본 개시내용은, 예를 들어 에테르-물 용액(예를 들어, 테트라하이드로푸란-물)에서 화합물 A 형태 1의 슬러리를 형성하고, 임의로 추가의 화합물 A 형태 1을 첨가하고, 슬러리를 하나 이상의 가열 및 냉각 사이클(예를 들어, 40℃ 내지 주변 온도)로 처리하고, 슬러리를 분리하여(예를 들어, 여과에 의해) 화합물 A 형태 6을 제조함으로써 화합물 A 형태 1로부터 화합물 A 형태 6을 제조하는 방법을 제공한다.
- [0265] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 예를 들어 에테르 용매(예를 들어, 테트라하이드로푸란) 또는 케톤-물 용액(예를 들어, 아세톤-물)에서 화합물 A 형태 1의 슬러리를 형성하고, 임의로 추가의 화합물 A 형태 1을 첨가하고, 슬러리를 하나 이상의 가열 및 냉각 사이클(예를 들어, 40℃ 내지 주변 온도)로 처리하고, 슬러리를 분리하여(예를 들어, 여과에 의해) 화합물 A 형태 7을 제조함으로써 화합물 A 형태 1로부터 화합물 A 형태 7을 제조하는 방법을 제공한다.
- [0266] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 예를 들어 사이클릭 케톤 용매(예를 들어, 사이클로헥사논)에서 화합물 A 형태 1의 슬러리를 형성하고, 임의로 추가의 화합물 A 형태 1을 첨가하고, 슬러리를 하나 이상의 가열 및 냉각 사이클(예를 들어, 40℃ 내지 주변 온도 사이)로 처리하고, 슬러리를 분리하고(예를 들어 여과에 의해), 상청액을 천천히 증발시켜 화합물 A 형태 8을 제조함으로써 화합물 A 형태 1로부터 화합물 A 형태 8을 제조하는 방법을 제공한다.
- [0267] 일 실시양태에서, 본 개시내용은, 예를 들어 화합물 A 형태 4를 VT-XRPD 샘플 홀더에 배치하고, 임의로 화합물 A 형태 4를 VT-XRPD 샘플 홀더에 첨가하기 전에 평평하게 압축하고, 하나 이상의 스캐닝 및 가열 사이클(예를 들어, 25℃ 내지 140℃)로 처리하여 화합물 A 형태 9를 제조함으로써 화합물 A 형태 4로부터 화합물 A 형태 9를 제조하는 방법을 제공한다.
- [0268] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 예를 들어 알코올 용매(예를 들어, 메탄올)에 용해시키고 수성 산(예를 들어, 1M 황산)을 첨가하고, 역용매(예를 들어, 물)를 첨가하고, 침전물을 분리하여(예를 들어, 여과에 의해) 화합물 A 형태 9를 제조함으로써 화합물 A 형태 1로부터 화합물 A 형태 9를 제조하는 방법을 제공한다.
- [0269] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 예를 들어 화합물 A 형태 1을 에테르 용매(예를 들어, 테트라하이드로푸란)에서 슬러리화하고, 슬러리를 추가의 에테르 용매(예를 들어, 테트라하이드로푸란)에서 희석시키고, 슬러리를 하나 이상의 가열 및 냉각 사이클(예를 들어, 40℃ 내지 주변 온도)로 처리하고, 슬러리를 분리하여(예를 들어, 원심분리에 의해) 화합물 A 형태 10을 제조함으로써 화합물 A 형태 1로부터 화합물 A 형태 10을 제조하는 방법을 제공한다.
- [0270] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 예를 들어, 알코올 용매(예를 들어, 에탄올)에서 화합물 A 형태 1의 슬러리를 형성하고, 슬러리를 진탕 및 냉각(예를 들어 5℃에서)하고, 슬러리를 용해될 때까지 가열하고 용액을 냉각(예를 들어 5℃에서)시키고, 하나 이상의 가열 및 냉각 사이클(예를 들어, 40℃ 내지 주변 온도)로 처리하고, 슬러리를 분리하여(예를 들어, 원심분리에 의해) 화합물 A 형태 11을 제조함으로써 화합물 A 형태 1로부터 화합물 A 형태 11을 제조하는 방법을 제공한다.
- [0271] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 예를 들어 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태를 약학적 부형제와 조합하여 약학적 조성물을 형성함으로써 약학적 부형제 및 본원에 기재된 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태(예를 들어, 형태 1, 형태 2, 형태 3, 형태 4, 형태 5, 형태 6, 형태 7, 형태 8, 형태 9, 형태 10, 또는 형태 11)를 포함하는 약학적 조성물의 제조 방법을 제공한다.
- [0272] 6. 실시예
- [0273] 6.1. 분석 방법
- [0274] 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태를 하기 분석 방법 중 하나 이상에 의해 특성화하였다. 유사한 장비를 사용하여 동등한 데이터를 생성할 수 있을 것으로 이해된다:
- [0275] 6.1.1. A. X-선 분말 회절(XRPD)
- [0276] PIXcel 검출기(128개 채널)를 갖춘 PANalytical X'pert pro에서 샘플을 3 내지 35° 2θ에서 스캔하여 XRPD 분석을 수행하였다. 물질을 부드럽게 분쇄하여 모든 덩어리를 풀고 샘플을 지지하기 위한 Kapton 또는 Mylar 중합체 필름이 있는 다중 웰 플레이트에 로딩하였다. 그런 다음, 다중 웰 플레이트를 회절계에 놓고 40 kV/40 mA 발생기 설정을 사용하여 전송 모드(단계 크기 0.0130° 2θ, 단계 시간 18.87초)로 실행되는 Cu K 방사선($\alpha_1 \lambda =$

1.54060 Å, $\alpha_2 = 1.54443 \text{ Å}$, $\beta = 1.39225 \text{ Å}$, $\alpha_1 : \alpha_2$ 비율 = 0.5)을 사용하여 분석하였다. HighScore Plus 4.7 데스크톱 애플리케이션(PANalytical, 2017)을 사용하여 데이터를 시각화하고 이미지를 생성하였다.

[0277] 6.1.2. B. 편광 현미경(PLM)

[0278] 교차 편광 렌즈 및 Motic 카메라가 장착된 Olympus BX50 현미경을 사용하여 결정도(복굴절)의 존재를 측정하였다. 이미지를 Motic Images Plus 2.0을 사용하여 캡처하였다. 달리 명시되지 않는 한, 모든 이미지는 20x 대물 렌즈를 사용하여 기록하였다. 모든 이미지는 복굴절 영역을 강조하기 위해 교차 및 비교차 편광판으로 수집하였다.

[0279] 6.1.3. C. 핫스테이지(hot stage) 광학 현미경

[0280] Motic 카메라 및 이미지 캡처 소프트웨어(Motic Images Plus 2.0)가 장착된 Olympus BX50 편광 현미경에 결합된 컨트롤러 유닛이 연결된 보정된 Linkam THM600 핫스테이지를 사용하여 열 이벤트를 시각적으로 모니터링하였다. 충분한 양의 물질을 현미경 커버슬립에 놓고 10°C/분의 속도로 가열하면서 열전이를 기록하기 위해 일상적인 간격으로 이미지를 촬영하였다. 달리 명시되지 않는 한, 모든 이미지는 10x 대물렌즈를 사용하여 기록하였다. 다음의 가열 프로그램이 모든 샘플에 사용되었다:

[0281] 1. 주변 온도에서 100°C까지 초기 가열을 10°C/분의 속도로 수행하고, 이미지를 10°C씩 증가할 때마다 촬영하였다.

[0282] 2. 100°C에서 160°C까지의 가열을 1°C/분의 속도로 수행하고, 이미지를 1°C씩 증가할 때마다 촬영하였다.

[0283] 3. 160°C에서 200°C까지의 최종 가열을 10°C/분으로 수행하고, 이미지를 10°C씩마다 촬영하였다.

[0284] 6.1.4. D. 열중량/시차 열 분석(TG/DTA)

[0285] 대략 5 mg의 물질을 개방 알루미늄 팬에 칭량하고, 동시 열중량/시차 열 분석기(TG/DTA)에 로딩하고 실온에서 유지하였다. 그런 다음, 샘플을 20°C에서 400°C까지 10°C/분의 속도로 가열하였고, 이 시간 동안 샘플 무게의 변화를 모든 DTA(Differential Thermal Event)와 함께 기록하였다. 300 cm³/분 유속의 질소를 퍼지 가스로 사용하였다.

[0286] 6.1.5. E. 시차주사열량계(DSC)

[0287] 대략 5 mg의 물질을 알루미늄 DSC 팬에 칭량하고 천공 알루미늄 뚜껑으로 비밀폐 밀봉하였다. 그런 다음, 샘플 팬을 20°C로 냉각되고 유지된 Seiko DSC6200(쿨러 장착)에 로딩하였다. 안정적인 열 흐름 응답이 얻어지면 샘플과 기준을 10°C/분의 스캔 속도로 220°C로 가열하고 생성된 열 흐름 반응을 모니터링하였다. 50 cm³/분의 유속의 질소를 퍼지 가스로 사용하였다. 그런 다음, 샘플(초기 220°C에서)을 최종 온도 20°C에 도달할 때까지 10°C/분의 스캔 속도로 냉각하는 냉각 사이클에서 유사한 데이터를 얻었다. 샘플을 20°C에서 3분 동안 유지한 후 2차 가열 사이클을 수행하였다. 이 2차 가열 사이클은 10°C/분의 스캔 속도로 최대 220°C의 최종 온도까지 수행되었으며 220°C에서 5분간 유지되었다.

[0288] 6.1.6. F. 칼 피셔 전기량 적정(Karl Fischer Coulometric Titration: KF)

[0289] 대략 10-15 mg의 고체 물질을 바이알에 정확하게 칭량하였다. 그런 다음, 고체를 Mettler Toledo C30 Compact Titrator의 적정 셀에 수동으로 도입하였다. 고체를 첨가한 후 다시 바이알의 무게를 재고 추가된 고체의 무게를 기기에 입력하였다. 샘플이 셀에서 완전히 용해되면 적정을 시작하였다. 수분 함량은 기기에 의해 자동으로 백분율로 계산되고 데이터가 인쇄되었다.

[0290] 6.1.7. G. 푸리에-변환 적외선 분광법(FTIR)

[0291] 적외선 분광법을 Bruker ALPHA P 분광계에서 수행하였다. 분광계 플레이트의 중앙에 충분한 물질을 놓고 다음 파라미터를 사용하여 스펙트럼을 얻었다:

[0292] 분해능: 4 cm⁻¹

[0293] 백그라운드 스캔 시간: 16 스캔

[0294] 샘플 스캔 시간: 16 스캔

- [0295] 데이터 수집: 4000 ~ 400 cm^{-1}
- [0296] 결과 스펙트럼: 투과율
- [0297] 소프트웨어: OPUS 버전 6
- [0298] 6.1.8. H. ^1H 핵자기공명(^1H NMR)
- [0299] ^1H NMR 실험을 양성자에 대해 500.12 MHz에서 작동하는 DCH 저온 프로브가 장착된 Bruker AVIIIHD 분광계에서 수행하였다. 실험은 중수소화된 DMSO- d_6 에서 수행하였으며 각 샘플은 대략 10 mM 농도로 준비하였다.
- [0300] 6.1.9. I. 중량 측정에 의한 증기 수착(GVS)
- [0301] 대략 10-20 mg의 샘플을 메쉬 증기 수착 저울 팬에 넣고 Hiden Analytical제의 IGASorp 수분 흡착 분석 저울에 로딩하였다. 샘플을 10% 증분으로 40-90% 상대 습도(RH) 램핑 프로파일에 적용하고, 각 단계에서 샘플을 25°C에서 안정적인 중량이 달성될 때까지 유지하였다(98% 단계 완료, 최소 단계 길이 30분, 최대 단계 길이 60분). 수착 사이클 완료 후, 샘플을 동일한 절차를 사용하여 0% RH까지 건조시키고, 마지막으로 상술된 동일한 파라미터를 사용하여 40% RH의 시작점으로 되돌아갔다. 두 번의 완전한 사이클을 수행하였다. 수착/탈착 사이클 동안의 무게 변화를 플로팅하여 샘플의 흡습 특성을 결정할 수 있다.
- [0302] 6.1.10. J. 가변 온도 X-선 분말 회절(VT-XRPD)
- [0303] VT-XRPD 분석을 온도 챔버가 장착된 Philips X'Pert Pro 다목적 회절계에서 수행하였다. 샘플을 VT 스테이지에 로딩하고 40 kV/40 mA 발생기 설정을 사용하여 브래그-브렌타노(Bragg-Brentano) 기하학(단계 크기 $0.008^\circ 2\theta$)으로 실행되는 Cu K 방사선($\alpha_1 \lambda = 1.54060\text{\AA}$, $\alpha_2 = 1.54443\text{\AA}$, $\beta = 1.39225\text{\AA}$, $\alpha_1:\alpha_2$ 비율 = 0.5)을 사용하여 4에서 $35.99^\circ 2\theta$ 까지 스캔하였다. 다양한 온도 프로파일에 측정 수행하였다. 특정 온도에서의 모든 보유가 개별 샘플에 대한 온도 프로파일에 기술되었다.
- [0304] 6.1.11. K. 고성능 액체 크로마토그래피-자외선 검출(HPLC-UV)
- [0305] HPLC-UV를 하기 파라미터를 사용하여 화합물 A에 대해 수행하였다:
- [0306] 컬럼: LC 201/216 Waters Acquity C18 2.1 x 50 mm, 1.7 μm
- [0307] 컬럼 온도: 50°C
- [0308] 자동 샘플러 온도: 주변
- [0309] UV 파장: 265 nm
- [0310] 주입 부피: 2.00 μL
- [0311] 유속: 0.75 mL/분
- [0312] 이동상 A: 90:10 v/v% 물:아세트니트릴 중 0.1% TFA
- [0313] 이동상 B: 아세트니트릴 중 0.1% TFA
- [0314] 희석제: 75:25 v/v% 아세트니트릴:물
- [0315] 구배 프로그램:

시간 (분)	이동상 A [%]	이동상 B [%]
0.0	100	0
8.0	20	80
10.0	20	80
10.1	100	0
12.0	100	0

[0316] 참고: 결과에 통합되지 않은 모든 피크는 빈칸으로 표시되었다.

[0317] 6.1.12. L. 가스 크로마토그래피(GC)

- [0318] GC를 하기 파라미터를 사용하여 화합물 A에 대해 수행하였다:
- [0319] 컬럼: Agilent J&W DB-624 30 m x 0.32 mm 1.8 μ m d.f. 또는 이에 상응하는 것
- [0320] 오븐 온도: 35℃(0.5분 유지) ~ 45℃ @ 16.5℃/분 ~ 70℃ @ 5.0℃/분 ~ 220℃ @ 30.0℃/분
- [0321] 유속: 2.2 mL/분(일정한 흐름)
- [0322] 캐리어 가스: 수소
- [0323] 주입 모드: 분할
- [0324] 주입 온도: 225℃
- [0325] 주입 분할 비율: 5:1
- [0326] 검출기 온도: 270℃
- [0327] 검출기 수소: 40.0 mL/분
- [0328] 검출기 공기: 400 mL/분
- [0329] 구성 유량: 30.0 mL/분
- [0330] 구성 가스: 공기
- [0331] 헤드스페이스 파라미터:
- [0332] 오븐 온도: 100℃
- [0333] 루프 온도: 110℃
- [0334] 이송 라인 온도: 150℃
- [0335] 바이알 평형 시간: 10.0분
- [0336] 가압 시간: 0.2분
- [0337] 루프 충전 시간: 0.2분
- [0338] 루프 평형 시간: 0.05분
- [0339] 루프 부피: 1 mL
- [0340] 주입 시간: 1.0분
- [0341] 바이알 진탕: 고속
- [0342] GC 사이클 시간: 15분
- [0343] 6.1.13. M. 입도 분포(PSD)
- [0344] 대략 60 mg의 샘플을 20 mL 신틸레이션 바이알에 칭량하였다. 10 mL의 분산제를 첨가하고 혼합하였다. 샘플을 30초 동안 초음파 처리한 다음, 피펫으로 철저히 휘젓고, 분산 장치에 첨가하여 8-20%의 불투명도를 달성하였다. 측정을 다음 파라미터에 따라 수행하였다:
- [0345] 흡수 1.0
- [0346] 입자 RI 1.56
- [0347] 분산제 RI 1.39
- [0348] 분산제 헵탄 중 0.05% w/v span-85
- [0349] 교반 속도 2000 rpm
- [0350] 불투명 한계 8-20%
- [0351] 초음파 처리 시간 30초

[0352] 측정 3 x 10초

[0353] 백그라운드 10초

[0354] 분석 모델 범용

[0355] 감도 보통

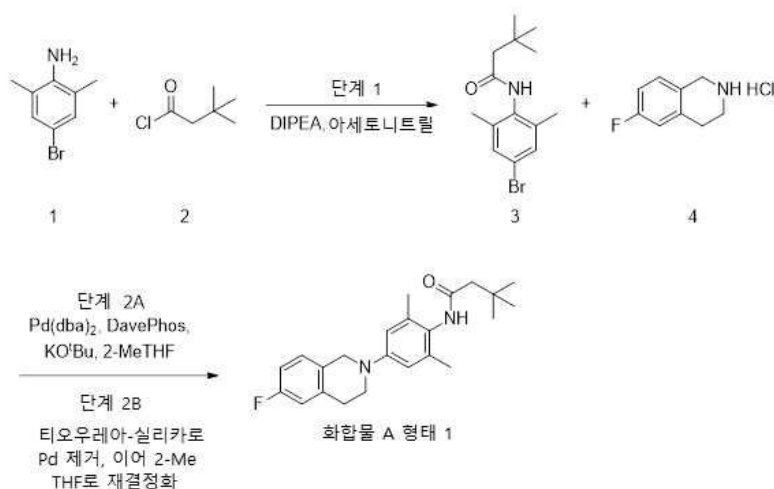
[0356] 입자 모양 불규칙

[0357] 6.2. 화합물 A 및 화합물 A의 고체 상태 형태의 제조

[0358] 6.2.1. A. 화합물 A 형태 1의 제조

[0359] 일 실시양태에서, 화합물 A 형태 1을 하기 반응식에 기재된 바와 같이 제조하였으며, 여기서 화합물 (1), (2), (3) 및 (4)는 상업적으로 입수가능하거나, 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다:

[0360] 반응식



[0361]

[0362] 단계 1: 4-브로모-2,6-디메틸아닐린(화합물 1)의 아세토니트릴 용액을 N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA)으로 처리하고, 혼합물을 0℃로 냉각하였다. 화합물 1의 용액에 tert-부틸아세틸 클로라이드(화합물 2)를 10℃ 미만의 온도를 유지하면서 90분에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 아세토니트릴로 희석하고, 용액을 20-25℃로 가온한 후 2시간 동안 교반하였다. 완료되면, 혼합물을 공정수로 희석하고, 생성된 슬러리를 30분 동안 교반하였다. 이어서, 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 공정수로 2회 세척한 후, 질소 하에 최소 2시간 동안 건조시켰다. 이어서, 필터 케이크를 N₂ 하에 진공 오븐에서 50℃에서 추가로 건조시켜 N-(4-브로모-2,6-디메틸페닐)-3,3-디메틸부탄아미드(화합물 2)를 수득하였다.

[0363] 단계 2A: N-(4-브로모-2,6-디메틸페닐)-3,3-디메틸부탄아미드(화합물 3)를 6-플루오로-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린(화합물 4) 및 2-메틸테트라하이드로푸란(2-MeTHF) 중 포타슘 tert-부톡사이드와 반응시켰다. 혼합물에 질소(N₂) 기체를 1시간 동안 살포한 다음, 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(Pd(dba)₂) 및 2-디사이클로헥실포스피노-2'-(N,N-디메틸아민)비페닐(DavePhos)을 첨가한 후, 혼합물을 N₂ 분위기 하에서 77℃로 가열하고 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 40℃로 냉각하고, 2-MeTHF로 희석하였다. 용액을 주사용수(WFI)로 추가 희석하고, 혼합물을 25℃로 냉각시킨 다음, 30분 동안 교반하였다. 생성된 2상 혼합물을 분리 전에 최소 1시간 동안 침전되도록 두었다. 그 다음, 수성상과 유기상을 제거하고 반응기를 추가의 2-MeTHF로 행구었다.

[0364] 단계 2B: 합친 유기물을 별도의 반응기에 첨가하고, SiliaMetS-DMT[®]을 채운 뒤, 추가의 2-MeTHF로 희석하였다. 혼합물을 질소로 5회 퍼징하고 45℃에서 최소 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 고체를 50℃에서 2-MeTHF로 행군 다음, 대략 20-30℃로 냉각하였다. 그런 다음, SiliaMetS-DMT[®] 처리를 이전에 설명한 것과 동일한 방식으로 추가 반복하였다.

[0365] 이어서, 2-MeTHF 중 10% n-헵탄의 용액을 SiliaMetS-DMT[®]로 처리 후 분리된 2-MeTHF 중 화합물 A 형태 1의 용

액에 첨가하였다. 모든 고체가 용해된 것으로 보일 때까지 혼합물을 15분 동안 50℃로 가열하였다. 이어서, 용액을 냉각하고, 2-MeTHF로 추가 희석하고, 진공에서 농축시켰다. 이어, 농축 용액을 2-MeTHF로 추가로 희석하고 15분 동안 50℃로 가열하였다. 이어서, 용액을 냉각하고, 추가의 2-MeTHF로 희석하고, 명백히 고체가 될 때까지 진공에서 농축시켰다. 그 다음, 용액을 가열 환류시켜 존재하는 모든 고체를 용해시킨 다음, n-헵탄으로 희석하고, 냉각하고, 진공에서 농축시켰다. 이어서, 농축 용액을 n-헵탄으로 희석하고, 진공에서 농축한 후, 고체를 여과하고, 여액으로 행군 다음, 2-MeTHF 중 n-헵탄의 10% 용액으로 2회 행군하였다. 여과된 고체를 진공 하에 건조시킨 다음, 진공 오븐으로 옮겨 추가 건조시켰다.

[0366] 그 다음, 최소 15분 동안 N₂를 미리 살포한 2-메틸테트라하이드로푸란(2-MeTHF)에서 고체를 2차 재결정화하였다. 고체 첨가시, 혼합물에 N₂를 추가 15분 동안 살포한 다음, 76℃로 가열하였다. 이어서, 용액을 20-25℃로 냉각하고 최소 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 현탁액을 여과하고 고체를 N₂의 일정한 흐름 하에 유지하였다. 필터 케이크를 헵탄으로 행군 다음, 진공 오븐으로 옮기기 전에 N₂ 블랭킷 하에 건조되도록 두고 N₂ 분위기 하에 50℃로 가열하여 화합물 A 형태 1을 수득하였다(도 1 참조).

[0367] 6.2.2. B. 화합물 A 형태 2의 제조

[0368] 일 실시양태에서, 먼저 약 3 mL 에탄올:물(10:90 v/v%) 용액에서 대략 500 mg의 화합물 A 형태 1을 슬러리화하여 화합물 A 형태 2를 제조하였다. 이어서, 슬러리를 주변 온도에서 약 2시간 동안 진탕한 후 약 72시간 동안 5℃에서 저장하였다. 이어서, 슬러리를 원심분리에 의해 분리하고 습윤 고체를 약 24시간 동안 40℃에서 진공하에 건조시켰다. 생성된 건조 물질은 도 8에 도시된 XRPD 패턴을 갖는 화합물 A 형태 2인 것으로 밝혀졌다.

[0369] 6.2.3. C. 화합물 A 형태 3의 제조

[0370] 일 실시양태에서, 약 15 mg의 화합물 A 형태 2 및 화합물 A 형태 4를 2 mL 유리 바이알에 칭량하여 화합물 A 형태 3을 제조하였다. 디클로로메탄의 분취량을 이동성 슬러리가 형성될 때까지 주변 온도에서 바이알에 첨가하였다. 생성된 슬러리를 주변 온도에서 약 24시간 동안 교반하였다. 관찰된 고체를 분리하고 XRPD에 의해 특성화하였더니, 도 16에 도시된 XRPD 패턴을 갖는 화합물 A 형태 3인 것으로 밝혀졌다.

[0371] 6.2.4. D. 화합물 A 형태 4의 제조

[0372] 일 실시양태에서, 약 250 mg 화합물 A 형태 1을 40℃에서 약 3.5 mL의 에탄올에 용해시켜 화합물 A 형태 4를 제조하였다. 40℃에서 1시간 후, 용액을 0.2℃/분의 속도로 20℃로 냉각하였다. 용액을 20℃에서 1시간 동안 유지한 후, 0.1℃/분으로 5℃로 냉각하였다. 5℃에서 18시간 후, 역용매로 물 15 mL를 첨가한 다음 원심분리를 사용하여 분리하기 전에 5℃에서 2시간 동안 유지하였다. 이어서, 모액을 HPLC에 의해 농도에 대해 분석하였다. 습윤 고체를 분석 전에 약 2시간 동안 40℃에서 진공 건조시켰다. 생성된 건조 물질은 도 17에 도시된 XRPD 패턴을 갖는 화합물 형태 4인 것으로 밝혀졌다.

[0373] 6.2.5. E. 화합물 A 형태 5의 제조

[0374] 일 실시양태에서, 대략 40 mg의 화합물 A 형태 1을 500 μL의 메틸 이소부틸 케톤에 첨가하여 슬러리를 제조하였다. 제조 중에 용해가 발생하였으면, 추가량의 화합물 A 형태 1을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 72시간 동안 40℃에서 주변 온도까지의 연속적인 4시간 가열-냉각 사이클에 적용하였다. 생성된 혼합물을 여과하고 분리된 습윤 고체를 XRPD에 의해 분석한 결과 도 25에 도시된 XRPD 패턴을 갖는 화합물 형태 5인 것으로 밝혀졌다.

[0375] 6.2.6. F. 화합물 A 형태 6의 제조

[0376] 일 실시양태에서, 대략 40 mg의 화합물 A 형태 1을 300 μL의 테트라하이드로푸란/물(99:1)에 첨가하여 슬러리를 제조하였다. 제조 중에 용해가 발생하였으면, 추가량의 화합물 A 형태 1을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 72시간 동안 40℃에서 주변 온도까지의 연속적인 4시간 가열-냉각 사이클에 적용하였다. 생성된 혼합물을 여과하고 분리된 습윤 고체를 XRPD로 분석한 결과 도 26에 도시된 XRPD 패턴을 갖는 화합물 형태 6인 것으로 밝혀졌다.

[0377] 6.2.7. G. 화합물 A 형태 7의 제조

[0378] 일 실시양태에서, 대략 40 mg의 화합물 A 형태 1을 300 μL의 테트라하이드로푸란에 첨가하여 슬러리를 제조하였다. 제조 중에 용해가 발생하였으면, 추가량의 화합물 A 형태 1을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 72시간 동안 40℃에서 주변 온도까지의 연속적인 4시간 가열-냉각 사이클에 적용하였다. 생성된 혼합물을 여과하고 분리된

습윤 고체를 XRPD로 분석한 결과 도 27에 도시된 XRPD 패턴을 갖는 화합물 형태 7인 것으로 밝혀졌다.

[0379] 또 다른 실시양태에서, 대략 40 mg의 화합물 A 형태 1을 1500 μ L의 아세톤/물(75:25)에 첨가하여 슬러리를 제조하였다. 제조 중에 용해가 발생하였으면, 추가량의 화합물 A 형태 1을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 72시간 동안 40℃에서 주변 온도까지의 연속적인 4시간 가열-냉각 사이클에 적용하였다. 생성된 혼합물을 여과하고 분리된 습윤 고체를 XRPD로 분석한 결과 도 27에 도시된 XRPD 패턴을 갖는 화합물 형태 7인 것으로 밝혀졌다.

[0380] 6.2.8. H. 화합물 A 형태 8의 제조

[0381] 일 실시양태에서, 대략 40 mg의 화합물 A 형태 1을 300 μ L의 사이클로헥사논에 첨가하여 슬러리를 제조하였다. 제조 중에 용해가 발생하였으면, 추가량의 화합물 A 형태 1을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 72시간 동안 40℃에서 주변 온도까지의 연속적인 4시간 가열-냉각 사이클에 적용하였다. 생성된 혼합물을 여과하고 상청액을 베일(vail)로 옮기고 캡을 씌우지 않은 상태로 두어 주변 온도에서 증발시켰다. 충분한 물질이 얻어지면, 물질을 XRPD로 분석하였고, 도 28에 도시된 XRPD 패턴을 갖는 화합물 형태 8인 것으로 밝혀졌다.

[0382] 6.2.9. I. 화합물 A 형태 9의 제조

[0383] 일 실시양태에서, 화합물 A 형태 4의 샘플을 VT-XRPD 샘플 홀더에 넣고 VT-XRPD에 로딩하기 전에 평평하게 압축하고 대략 140℃ 이상으로 가열한 후, 하기 표 13의 방법을 사용하여 냉각하였다.

[0384] [표 13]

[0385] 형태 9의 생성을 위한 VT-XRPD 절차

온도	절차
25 °C	스캔 후 10 분 안에 다음 온도로 가열
50 °C	스캔 후 10 분 안에 다음 온도로 가열
60 °C	스캔 후 10 분 안에 다음 온도로 가열
70 °C	스캔 후 10 분 안에 다음 온도로 가열
80 °C	스캔 후 10 분 안에 다음 온도로 가열
90 °C	스캔 후 10 분 안에 다음 온도로 가열
100 °C	스캔하고 5 분 동안 대기, 이어 10 분 안에 다음 온도로 가열
110 °C	스캔하고 5 분 동안 대기, 이어 10 분 안에 다음 온도로 가열
120 °C	스캔하고 5 분 동안 대기, 이어 10 분 안에 다음 온도로 가열
130 °C	스캔하고 5 분 동안 대기, 이어 10 분 안에 다음 온도로 가열
140 °C	스캔 후 시작 온도로 냉각
25 °C	온도에서 스캔

[0386]

생성된 건조 물질은 도 29에 도시된 XRPD 패턴을 갖는 화합물 A 형태 9인 것으로 밝혀졌다.

[0387]

[0388] 또 다른 실시양태에서, 메탄올(3 mL)을 약 500 mg의 화합물 A 형태 1에 첨가한 후, 수성 황산(1M, 1425 μ L, 1.05 당량)을 첨가하여 화합물 A 형태 9를 제조하였다. 약 2분 후, 물(5 mL)을 역용매로 첨가하였더니 침전이 일어나 농후 슬러리로 되었다. 고체를 여과하고 XRPD로 분석한 결과, 도 29에 도시된 XRPD 패턴을 갖는 화합물 A 형태 9인 것으로 밝혀졌다.

[0389] 6.2.10. J. 화합물 A 형태 10의 제조

[0390] 일 실시양태에서, 약 500 mg의 화합물 A 형태 1을 20 mL 신틸레이션 바이알에 칭량하여 넣었다. 테트라하이드로푸란 500 μ L 분취량을 이동성 슬러리가 형성될 때까지 첨가하였다. 테트라하이드로푸란 2 mL를 첨가하였다. 샘플을 약 4시간 동안 1시간 사이클로 주변 온도에서 40℃까지 온도 순환시켰다. 관찰된 고체를 원심분리에 의해 분리하고 XRPD에 의해 특성화하였더니, 도 37에 도시된 바와 같이 화합물 A 형태 10인 것으로 밝혀졌다.

[0391] 6.2.11. K. 화합물 A 형태 11의 제조

[0392] 일 실시양태에서, 약 500 mg의 화합물 A 형태 1을 약 3 mL 에탄올에 용해시켜 화합물 A 형태 11을 제조하였다. 생성된 슬러리를 주변 온도에서 약 2시간 동안 진탕한 후 5℃에서 약 90시간 동안 저장하였다. 샘플을 XRPD에 의해 분석한 결과 물질은 화합물 A 형태 4인 것으로 나타났다. 이어서, 슬러리를 고체가 완전히 용해될 때까지 약 2시간 동안 40℃로 가열하였다. 그런 다음 물질을 5℃에서 72시간 동안 저장하였다. 이어서, 슬러리를 약 72

시간 동안 주변 온도에서 40℃까지 온도 순환시켰다. 이어서, 슬러리를 원심분리에 의해 분리하고 습윤 고체를 주변 온도에서 18시간 동안 건조시킨 후, 진공 하에 40℃에서 약 6시간 동안 건조시켰다. 생성된 건조 물질을 XRPD에 의해 분석하였더니 도 39에 도시된 XRPD 패턴을 갖는 화합물 A 형태 11인 것으로 나타났다.

[0393] 6.3. 화합물 A의 고체 상태 형태의 특성화

[0394] 6.3.1. A. 화합물 A 형태 1의 특성화

[0395] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에서 화합물 A 형태 2로 지칭되는 화합물 A의 고체 상태 형태를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 도 1에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 갖는 화합물 A 형태 2를 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 화합물 A 형태 2가 우세한 화합물 A 형태 2와 화합물 A 형태 3의 혼합물을 제공한다. 이러한 형태는 XRPD로 구분할 수 있다(도 1 참조).

[0396] 일 실시양태에서, 화합물 A 형태 1의 PGM 분석에 따르면 명확한 형태가 없는 작은 입자, 약간의 응집 및 복굴절을 나타내었다(도 2 참조).

[0397] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 1의 TG 분석에 의하면 200℃까지 0.6% 중량 손실 후 분해로 이어졌다. 복합 열 이벤트는 DTA에서 184℃에서 시작하여 186℃에서 흡열 피크, 188℃에서 발열 피크 및 193℃에서 더 큰 흡열 피크로 나타났다(도 3 참조).

[0398] 또 다른 실시양태에서, 초기 가열된 화합물 A 형태 1의 DSC 분석 결과 184℃에서 시작하여 186℃에서 흡열 피크, 188℃에서 발열 피크 및 193℃에서 더 큰 흡열 피크를 갖는 복합 이벤트를 나타내었다(도 4 참조). 냉각 사이클은 153℃에서 시작하여 151℃에서 피크를 보인 발열 피크를 나타내었다(도 5 참조). 2차 가열은 두 가지 흡열 이벤트를 보여주었다: 185℃에서 시작하여 187℃에서 피크를 보인 작은 하나의 피크 및 191℃에서 시작하여 193℃에서 피크를 보인 두 번째 더 큰 피크(도 6 참조).

[0399] 화합물 A 형태 1을 DMSO-d₆에 용해시킨 후 ¹H NMR로 분석하였다. 일 실시양태에서, 생성된 ¹H NMR 분광사진(도 7 참조)은 화합물 A 형태 1의 구조와 일치하는 것으로 나타났다.

[0400] 6.3.2. B. 화합물 A 형태 2의 특성화

[0401] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에서 화합물 A 형태 2로 지칭되는 화합물 A의 고체 상태 형태에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 도 8에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 갖는 화합물 A 형태 2를 제공한다.

[0402] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 2는 조성물의 XRPD 패턴에서 하기 표 1에 열거된 것으로부터 선택된 1개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.

표 1

[0403] 화합물 A 형태 2의 XRPD 피크

피크 번호	위치 [° 2θ]	d-간격 [Å]	높이 [카운트(counts)]	상대 강도 [%]
1	5.5139	16.02804	2184.86	69.89
2	7.1405	12.38014	368.19	11.78
3	8.1338	10.87038	149.51	4.78
4	11.0081	8.03759	3125.97	100
5	11.5343	7.67211	1545.01	49.42
6	12.9135	6.85563	582.53	18.64
7	13.6473	6.48861	353.43	11.31
8	14.1422	6.26266	456.89	14.62
9	14.6119	6.06237	776.04	24.83
10	14.9124	5.94089	1246.87	39.89
11	15.3496	5.77263	385.8	12.34
12	16.5426	5.35893	1285.32	41.12
13	17.291	5.12861	78.64	2.52
14	18.1679	4.88302	710.37	22.72
15	19.1749	4.62879	2077.87	66.47
16	19.8994	4.46188	336.46	10.76

17	20.4374	4.34561	1087.39	34.79
18	20.8344	4.26369	2041.58	65.31
19	21.169	4.19705	594.79	19.03
20	21.4806	4.13686	1694.01	54.19
21	22.4725	3.95647	744.1	23.8
22	22.681	3.92057	1199.9	38.38
23	22.9286	3.87879	777.68	24.88
24	23.7574	3.74532	423.21	13.54
25	24.1837	3.68025	908.84	29.07
26	25.1025	3.54759	187.88	6.01
27	25.6658	3.47099	166.65	5.33
28	26.8125	3.3251	121.59	3.89
29	28.1745	3.16738	61.53	1.97
30	28.937	3.08563	61.98	1.98
31	30.2008	2.95933	110.63	3.54
32	31.7616	2.81737	150.45	4.81
33	33.116	2.70518	61.87	1.98

- [0404] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 2는 조성물의 XRPD 패턴에서 표 1의 것으로부터 선택된 2개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 2는 조성물의 XRPD 패턴에서 표 1의 것으로부터 선택된 3개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 2는 조성물의 XRPD 패턴에서 표 1의 것으로부터 선택된 4개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 2는 조성물의 XRPD 패턴에서 표 1의 것으로부터 선택된 5개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 2는 조성물의 XRPD 패턴에서 표 1의 것으로부터 선택된 6개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 2는 조성물의 XRPD 패턴에서 표 1의 것으로부터 선택된 7개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 2는 조성물의 XRPD 패턴에서 표 1의 것으로부터 선택된 8개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 2는 조성물의 XRPD 패턴에서 표 1의 것으로부터 선택된 모든 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0405] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 2는 조성물의 XRPD 패턴에서 표 1에서 8개의 가장 강한 피크(상대 퍼센트 강도 기준)에 상응하는 적어도 8개의 피크 $\pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0406] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 2는 조성물의 XRPD 패턴에서 표 1에서 7개의 가장 강한 피크(상대 퍼센트 강도 기준)에 상응하는 적어도 7개의 피크 $\pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0407] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 2는 조성물의 XRPD 패턴에서 표 1에서 6개의 가장 강한 피크(상대 퍼센트 강도 기준)에 상응하는 적어도 6개의 피크 $\pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0408] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 2는 조성물의 XRPD 패턴에서 표 1에서 5개의 가장 강한 피크(상대 퍼센트 강도 기준)에 상응하는 적어도 5개의 피크 $\pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 화합물 A 형태 2는 조성물의 XRPD 패턴에서 적어도 하기 5개의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다: 약 5.51, 약 11.01, 약 19.17, 약 20.83, 및 약 21.48° $2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$, 더 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$.
- [0409] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 2는 조성물의 XRPD 패턴에서 표 1에서 4개의 가장 강한 피크(상대 퍼센트 강도 기준)에 상응하는 적어도 4개의 피크 $\pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 화합물 A 형태 2는 조성물의 XRPD 패턴에서 적어도 하기 4개의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다: 약 5.51, 약 11.01, 약 19.17, 및 약 20.83° $2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$ 이상 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$.

- [illegible]

0.2° 2θ, 보다 더 바람직하게는 ± 0.1° 2θ, 가장 바람직하게는 ± 0.05° 2θ에서 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.

[0421] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 2의 PLM 분석 결과 고체는 응집 및 복굴절도를 갖는 침상 형태인 것으로 나타났다.

[0422] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 2의 TG 분석 결과 200℃까지 0.9% 중량 손실 및 분해를 나타내었다. 다른 실시양태에서, DTA에서, 다중 열 이벤트는 대략 183℃에서 시작하여, 186℃에서 흡열 피크, 188℃에서 발열 피크 및 192℃에서 두 번째 흡열 피크가 관찰되었다(도 10 참조).

[0423] 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 도 10과 실질적으로 유사한 TG/DTA 서모그램을 갖는 화합물 A 형태 2를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 2는 DTA 서모그램에서 대략 183℃에서 시작, 186℃에서 흡열 피크, 188℃에서 발열 피크 및 192℃에서 두 번째 흡열 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.

[0424] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 2의 DSC 분석 결과 초기 가열시 122℃에서 시작하여 132℃에서 피크를 가지는 얇은 흡열 이벤트를 나타내었다. 이어서 183℃에서 시작, 186℃에서 작은 흡열 피크, 187℃에서 발열 피크 및 192℃에서 큰 흡열 피크를 가지는 다중 열 이벤트가 발생하였다(도 11 참조). 냉각 사이클에서, 151℃에서 시작하여 149℃에서 피크가 나타나는 단일 발열 이벤트가 관찰되었다(도 12 참조). 2차 가열 사이클 동안, 172℃에서 시작하여 180℃에서 피크를 가지는 작은 흡열 이벤트가 관찰되었다. 그 다음 191℃에서 시작하여 192℃에서 피크를 가지는 큰 흡열 이벤트가 발생하였다(도 13 참조).

[0425] 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 도 11, 도 12 및 도 13과 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 갖는 화합물 A 형태 2를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 2는 1차 가열 사이클에서 122℃에서 시작하는 얇은 흡열 이벤트와 132℃에서 특징적인 피크, 이어 183℃에서 시작하여 186℃에서 2차 특징적인 작은 흡열 피크, 187℃에서 3차 특징적인 흡열 피크 및 192℃에서 큰 특징적인 흡열 피크; 냉각 사이클에서, 151℃에서 시작하여 149℃에서 피크를 가지는 단일 특징적인 발열 이벤트; 및 2차 가열 사이클에서 172℃에서 시작하여 180℃에서 특징적인 피크에 이어 191℃에서 시작하여 192℃에서 특징적인 피크를 가지는 특징적인 작은 발열 이벤트를 나타내는 DSC 서모그램이 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.

[0426] 화합물 A 형태 2를 DMSO-d₆에 용해시킨 후 ¹H NMR로 분석하였다. 또 다른 실시양태에서, 생성된 ¹H NMR 분광사진(도 14 참조)은 화합물 A 형태 2의 구조와 일치하는 것으로 나타났다.

[0427] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 2를 참조용으로 FTIR에 의해 분석하였다(도 15 참조).

[0428] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 2의 HPLC 순도 분석 결과 99.3%의 순도 값을 나타내었다.

[0429] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 2의 GVS 분석 결과 0-90%RH에서 0.37%의 흡수를 가져 약간 흡습성인 것으로 밝혀졌다. 시험 물질을 XRPD에 의해 후-GVS 분석하고 화합물 A 형태 2인 것을 확인하였다.

[0430] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 2의 수용해도는 <0.1 mg/mL의 용해도 값으로 되돌아갔고 용해 후 샘플의 pH는 6.4였다. 분석 후, 과량의 고체를 XRPD에 의해 분석하고, 화합물 A 형태 2인 것을 확인하였다.

[0431] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 2의 VT-XRPD 분석을 하기 표 2의 가열 프로그램을 사용하여 수행하였다:

표 2

[0432] 화합물 A 형태 2에 대한 VT-XRPD 가열 프로그램

온도	절차
25℃	스캔 후 2℃/분의 속도로 다음 온도로 가열
50℃	스캔 후 2℃/분의 속도로 다음 온도로 가열
100℃	스캔 후 2℃/분의 속도로 다음 온도로 가열
150℃	스캔 후 5분 동안 대기하고 이어 1℃/분의 속도로 다음 온도로 가열
160℃	스캔 후 5분 동안 대기하고 이어 0.5℃/분의 속도로 다음 온도로 가열
165℃	스캔 후 5분 동안 대기하고 이어 0.5℃/분의 속도로 다음 온도로 가열
170℃	스캔 후 5분 동안 대기하고 이어 1℃/분의 속도로 다음 온도로 가열
180℃	스캔 후 10분 동안 유지한 다음 다시 스캔
25℃	온도로 냉각 및 스캔

[0433] 또 다른 실시양태에서, 각 온도에서 화합물 A 형태 2의 고체 상태 형태를 XRPD로 분석하고 그 결과를 하기 표 3에 나타내었다.

표 3

[0434] 화합물 A 형태 2에 대한 VT-XRPD 결과

온도	다형태
25℃	형태 2
50℃	형태 2
100℃	형태 2
150℃	형태 2와 유사
160℃	부분적으로 결정성
165℃	부분적으로 결정성
170℃	무정형
180℃	무정형
180℃ (10분 유지 후)	무정형
25℃	무정형

[0435] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 2의 핫스테이지 현미경검사(hot stage microscopy)를 본원에 기재된 방법을 사용하여 수행하였다. 화합물 A 형태 2는 약 143℃에서 용융이 시작하여, 148℃로 가열된 후에 물질이 완전히 용융된 것으로 나타났다.

[0436] 6.3.3. C. 화합물 A 형태 3의 특성화

[0437] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에서 화합물 A 형태 3으로 지칭되는 화합물 A의 고체 상태 형태에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 도 16에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 갖는 화합물 A 형태 3을 제공한다.

[0438] 6.3.4. D. 화합물 A 형태 4의 특성화

[0439] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에서 화합물 A 형태 4로 지칭되는 화합물 A의 고체 상태 형태에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 도 17에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 갖는 화합물 A 형태 4를 제공한다.

[0440] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 4는 조성물의 XRPD 패턴에서 하기 표 4에 열거된 것으로부터 선택된 1개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.

표 4

[0441] 화합물 A 형태 4의 XRPD 피크

번호	위치 [$^{\circ} 2\theta$]	d-간격 [Å]	높이 [카운트]	상대 강도 [%]
1	5.4342	16.26283	693.72	40.75
2	8.147	10.85271	443.67	26.06
3	10.887	8.12677	214.39	12.59
4	13.6239	6.49969	1067.48	62.71
5	14.1617	6.25406	707.43	41.56
6	14.611	6.06274	1349.19	79.26
7	15.1464	5.84962	123.53	7.26
8	15.8296	5.59865	181.47	10.66
9	16.3411	5.42453	261.59	15.37
10	17.3936	5.0986	187.21	11
11	18.4431	4.81076	1192.5	70.05
12	19.1097	4.64443	94.4	5.55
13	19.9272	4.45571	634.39	37.27
14	21.1474	4.20129	209.02	12.28
15	22.6233	3.93043	385.21	22.63
16	22.9665	3.87248	1702.33	100.0

17	23.4359	3.79596	263.58	15.48
18	23.7277	3.74994	543.89	31.95
19	24.6717	3.60856	92.73	5.45
20	25.1909	3.53535	193.25	11.35
21	25.7845	3.45529	99.32	5.83
22	27.2593	3.2716	39.23	2.3
23	28.1532	3.16973	118.26	6.95
24	31.242	2.86303	30.28	1.78
25	33.1495	2.70252	167.4	9.83

- [0442] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 4는 조성물의 XRPD 패턴에서 표 4의 것으로부터 선택된 2개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 4는 조성물의 XRPD 패턴에서 표 4의 것으로부터 선택된 3개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 4는 조성물의 XRPD 패턴에서 표 4의 것으로부터 선택된 4개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 4는 조성물의 XRPD 패턴에서 표 4의 것으로부터 선택된 5개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 4는 조성물의 XRPD 패턴에서 표 4의 것으로부터 선택된 6개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 4는 조성물의 XRPD 패턴에서 표 4에서의 모든 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0443] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 4는 조성물의 XRPD 패턴에서 표 4에서 8개의 가장 강한 피크(상대 퍼센트 강도 기준)에 상응하는 적어도 8개의 피크 $\pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0444] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 4는 조성물의 XRPD 패턴에서 표 4에서 7개의 가장 강한 피크(상대 퍼센트 강도 기준)에 상응하는 적어도 7개의 피크 $\pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0445] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 4는 조성물의 XRPD 패턴에서 표 4에서 6개의 가장 강한 피크(상대 퍼센트 강도 기준)에 상응하는 적어도 6개의 피크 $\pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0446] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 4는 조성물의 XRPD 패턴에서 표 4에서 5개의 가장 강한 피크(상대 퍼센트 강도 기준)에 상응하는 적어도 5개의 피크 $\pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 화합물 A 형태 4는 조성물의 XRPD 패턴에서 적어도 하기 5개의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다: 약 13.62, 약 14.16, 약 14.61, 약 18.44, 및 약 $22.97^\circ 2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$.
- [0447] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 4는 조성물의 XRPD 패턴에서 표 4에서 4개의 가장 강한 피크(상대 퍼센트 강도 기준)에 상응하는 적어도 4개의 피크 $\pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 화합물 A 형태 4는 조성물의 XRPD 패턴에서 적어도 하기 4개의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다: 약 13.62, 약 14.61, 약 18.44, 및 약 $22.97^\circ 2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$.
- [0448] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 4는 조성물의 XRPD 패턴에서 표 4에서 3개의 가장 강한 피크(상대 퍼센트 강도 기준)에 상응하는 적어도 3개의 피크 $\pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 화합물 A 형태 4는 조성물의 XRPD 패턴에서 적어도 하기 3개의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다: 약 14.61, 약 18.44, 및 약 $22.97^\circ 2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$.
- [0449] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 4는 조성물의 XRPD 패턴에서 표 4에서 2개의 가장 강한 피크(상대 퍼센트 강

도 기준)에 상응하는 적어도 2개의 피크 $\pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.

[0450] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 4는 조성물의 XRPD 패턴에서 표 4에서 가장 강한 피크(상대 퍼센트 강도 기준)에 상응하는 적어도 1개의 피크 $\pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.

[0451] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 4는 조성물의 XRPD 패턴에서 약 13.62, 약 14.16, 약 14.61, 약 18.44, 약 19.92, 약 22.97, 약 23.73° $2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 에서의 것으로부터 선택되는 1개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.

[0452] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 4는 조성물의 XRPD 패턴에서 약 13.62, 약 14.16, 약 14.61, 약 18.44, 약 19.92, 약 22.97, 약 23.73° $2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 에서의 것으로부터 선택되는 2개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.

[0453] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 4는 조성물의 XRPD 패턴에서 약 13.62, 약 14.16, 약 14.61, 약 18.44, 약 19.92, 약 22.97, 약 23.73° $2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 에서의 것으로부터 선택되는 3개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.

[0454] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 4는 조성물의 XRPD 패턴에서 약 13.62, 약 14.16, 약 14.61, 약 18.44, 약 19.92, 약 22.97, 약 23.73° $2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 에서의 것으로부터 선택되는 4개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.

[0455] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 4는 조성물의 XRPD 패턴에서 약 13.62, 약 14.16, 약 14.61, 약 18.44, 약 19.92, 약 22.97, 약 23.73° $2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 에서의 것으로부터 선택되는 5개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.

[0456] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 4는 조성물의 XRPD 패턴에서 약 13.62, 약 14.16, 약 14.61, 약 18.44, 약 19.92, 약 22.97, 약 23.73° $2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 에서의 것으로부터 선택되는 6개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.

[0457] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 4는 조성물의 XRPD 패턴에서 약 13.62, 약 14.16, 약 14.61, 약 18.44, 약 19.92, 약 22.97, 약 23.73° $2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 에서의 것으로부터 선택되는 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.

[0458] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 4의 PLM 분석 결과 고체는 응집 및 복굴절도를 갖는 래스상(lath-like) 형태인 것으로 나타났다.

[0459] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 4의 TG 분석 결과 200°C까지 1.0% 중량 손실 및 분해를 나타내었다. 또 다른 실시양태에서, DTA에서, 127°C에서 시작하여 135°C에서 피크를 가지는 얇은 흡열 이벤트가 관찰되었고, 이어 191°C에서 시작하여 193°C에서 피크를 가지는 큰 흡열 이벤트가 관찰되었다(도 19 참조).

[0460] 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 도 19와 실질적으로 유사한 TG/DTA 서모그램을 갖는 화합물 A 형태 4를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 4는 127°C에서 시작하여 135°C에서 피크를 가지는 얇은 흡열 이벤트 및 191°C에서 시작하여 193°C에서 피크를 가지는 큰 흡열 이벤트를 나타내는 DTA 서모그램이 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.

[0461] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 4의 DSC 분석 결과 초기 가열에서 122°C에서 시작하여 130°C에서 피크를 가지는 얇은 흡열 이벤트를 나타내었다. 이어서 190°C에서 시작하여 192°C에서 피크를 가지는 큰 흡열 이벤트가 발생하였다(도 20 참조). 냉각 사이클에서, 151°C에서 시작하여 150°C에서 피크를 가지는 단일 발열 이벤트가 관찰되었다(도 21 참조). 2차 가열 사이클 동안, 183°C에서 시작하여 180°C에서 피크를 가지는 작은 흡열 이벤

트가 관찰되었다. 이것은 193℃에서 더 큰 흡열 피크로 연결되었다(도 22 참조).

[0462] 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 도 20, 도 21 및 도 22와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 갖는 화합물 A 형태 4를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 4는 1차 가열 사이클에서 122℃에서 시작하는 얇은 흡열 이벤트, 130℃에서 특징적인 피크, 이어 190℃에서 시작하여 192℃에서 2차 특징적인 큰 흡열 이벤트; 냉각 사이클에서, 151℃에서 시작하는 발열 이벤트와 150℃에서 특징적인 피크; 및 2차 가열 사이클에서, 183℃에서 시작하는 작은 발열 이벤트와 180℃에서 특징적인 피크가 193℃에서 큰 특징적인 흡열 피크로 연결되는 DSC 서모그램이 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.

[0463] 화합물 A 형태 4를 DMSO-d₆에 용해시킨 후 ¹H NMR로 분석하였다. 또 다른 실시양태에서, 생성된 ¹H NMR 분광사진(도 23 참조)은 화합물 A 형태 4의 구조와 일치하는 것으로 나타났다.

[0464] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 4를 참조용으로 FTIR에 의해 분석하였다(도 24 참조).

[0465] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 4의 HPLC 순도 분석 결과 99.5%의 순도 값을 나타내었다.

[0466] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 4의 GVS 분석 결과 0-90%RH에서 0.4%의 흡수를 가져 약간 흡습성인 것으로 밝혀졌다. 시험 물질을 XRPD에 의해 후-GVS 분석하고 화합물 A 형태 4인 것을 확인하였다.

[0467] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 4의 수용해도는 <0.1 mg/mL의 용해도 값으로 되돌아갔고 용해 후 샘플의 pH는 6.3이었다. 분석 후, 과량의 고체를 XRPD에 의해 분석하고, 화합물 A 형태 4인 것을 확인하였다.

[0468] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 4의 VT-XRPD 분석을 하기 표 5의 가열 프로그램을 사용하여 수행하였다:

표 5

화합물 A 형태 4에 대한 VT-XRPD 가열 프로그램

온도	절차
25℃	스캔 후 10분 안에 다음 온도로 가열
50℃	스캔 후 10분 안에 다음 온도로 가열
60℃	스캔 후 10분 안에 다음 온도로 가열
70℃	스캔 후 10분 안에 다음 온도로 가열
80℃	스캔 후 10분 안에 다음 온도로 가열
90℃	스캔 후 10분 안에 다음 온도로 가열
100℃	스캔하고 5분 동안 대기, 이어 10분 안에 다음 온도로 가열
110℃	스캔하고 5분 동안 대기, 이어 10분 안에 다음 온도로 가열
120℃	스캔하고 5분 동안 대기, 이어 10분 안에 다음 온도로 가열
130℃	스캔하고 5분 동안 대기, 이어 10분 안에 다음 온도로 가열
140℃	스캔 후 시작 온도로 냉각
25℃	온도에서 스캔

[0470] 또 다른 실시양태에서, 각 온도에서 화합물 A 형태 4의 고체 상태 형태를 XRPD로 분석하고 그 결과를 하기 표 6에 나타내었다:

표 6

화합물 A 형태 4에 대한 VT-XRPD 결과

온도	다형태
25℃	형태 4
50℃	형태 4
60℃	형태 4
70℃	형태 4
80℃	형태 4
95℃	형태 4
100℃	형태 4
110℃ (5분 유지)	형태 4 + 추가 피크
120℃ (5분 유지)	형태 4 + 추가 피크

130℃ (5분 유지)	형태 4 + 형태 9
140℃ (5분 유지)	형태 9
25℃	형태 9

[0472] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 4의 핫스테이지 현미경검사를 본원에 기재된 방법을 사용하여 수행하였다. 화합물 A 형태 4는 대략 138℃에서 용융을 시작하여, 160℃로 가열된 후에 물질이 완전히 용융된 것으로 나타났다.

[0473] 6.3.5. E. 화합물 A 형태 5의 특성화

[0474] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에서 화합물 A 형태 5로 지칭되는 화합물 A의 고체 상태 형태에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 도 25에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 갖는 화합물 A 형태 5를 제공한다.

[0475] 6.3.6. F. 화합물 A 형태 6의 특성화

[0476] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에서 화합물 A 형태 6으로 지칭되는 화합물 A의 고체 상태 형태에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 도 26에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 갖는 화합물 A 형태 6을 제공한다.

[0477] 6.3.7. G. 화합물 A 형태 7의 특성화

[0478] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에서 화합물 A 형태 7로 지칭되는 화합물 A의 고체 상태 형태에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 도 27에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 갖는 화합물 A 형태 7을 제공한다.

[0479] 6.3.8. H. 화합물 A 형태 8의 특성화

[0480] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에서 화합물 A 형태 8로 지칭되는 화합물 A의 고체 상태 형태에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 도 28에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 갖는 화합물 A 형태 8을 제공한다.

[0481] 6.3.9. I. 화합물 A 형태 9의 특성화

[0482] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에서 화합물 A 형태 9로 지칭되는 화합물 A의 고체 상태 형태에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 도 29에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 갖는 화합물 A 형태 9를 제공한다.

[0483] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 9는 조성물의 XRPD 패턴에서 하기 표 7에 열거된 것 중에서 선택된 1개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.

표 7

[0484] 화합물 A 형태 9의 XRPD 피크

번호	위치 [$^{\circ} 2\theta$]	d-간격 [Å]	높이 [카운트]	상대 강도 [%]
1	3.0544	28.92663	1035.69	100.00
2	6.1066	14.47375	186.78	18.03
3	9.1718	9.64232	61.31	5.92
4	10.6856	8.27949	319.44	30.84
5	13.0577	6.78022	231.16	22.32
6	14.6683	6.03917	237.30	22.91
7	15.3322	5.77914	392.46	37.89
8	16.4080	5.40257	83.49	8.06
9	18.0795	4.90670	604.36	58.35
10	20.3496	4.36056	53.27	5.14
11	20.9827	4.23389	358.34	34.60
12	23.1871	3.83294	129.61	12.51
13	23.4925	3.78694	445.22	42.99
14	25.2458	3.52778	318.18	30.72

- [illegible]

는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 에서의 것으로부터 선택되는 1개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.

- [0495] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 9는 조성물의 XRPD 패턴에서 약 3.05, 약 6.107, 약 10.69, 약 15.33, 약 18.08, 약 20.98, 약 23.49, 약 25.25° $2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 에서의 것으로부터 선택되는 2개 이상의 피크, 예컨대 적어도 2개의 가장 강한 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0496] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 9는 조성물의 XRPD 패턴에서 약 3.05, 약 6.107, 약 10.69, 약 15.33, 약 18.08, 약 20.98, 약 23.49, 약 25.25° $2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 에서의 것으로부터 선택되는 3개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0497] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 9는 조성물의 XRPD 패턴에서 약 3.05, 약 6.107, 약 10.69, 약 15.33, 약 18.08, 약 20.98, 약 23.49, 약 25.25° $2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 에서의 것으로부터 선택되는 4개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0498] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 9는 조성물의 XRPD 패턴에서 약 3.05, 약 6.107, 약 10.69, 약 15.33, 약 18.08, 약 20.98, 약 23.49, 약 25.25° $2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 에서의 것으로부터 선택되는 5개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0499] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 9는 조성물의 XRPD 패턴에서 약 3.05, 약 6.107, 약 10.69, 약 15.33, 약 18.08, 약 20.98, 약 23.49, 약 25.25° $2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 에서의 것으로부터 선택되는 6개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0500] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 9는 조성물의 XRPD 패턴에서 약 6.107, 약 10.69, 약 15.33, 약 18.08, 약 20.98, 약 23.49, 약 25.25° $2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 에서의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0501] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 9의 PLM 분석 결과 고체는 응집 및 복굴절도를 갖는 판상 형태인 것으로 나타났다.
- [0502] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 9의 TG 분석 결과 200℃까지 0.4% 중량 손실 및 분해를 나타내었다. DTA에서, 191℃에서 시작하여 192℃에서 피크를 가지는 흡열 이벤트가 관찰되었다(도 31 참조).
- [0503] 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 도 31과 실질적으로 유사한 TG/DTA 서모그램을 갖는 화합물 A 형태 9를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 4는 191℃에서 시작하여 192℃에서 피크를 가지는 흡열 이벤트를 갖는 DTA 서모그램이 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0504] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 9의 DSC 분석 결과 초기 가열에서 42℃에서 시작하여 55℃에서 피크를 가지는 얇은 발열 이벤트, 이어서 127℃에서 시작하여 133℃에서 피크를 가지는 얇은 흡열 이벤트를 나타내었다. 그 후 189℃에서 시작하여 192℃에서 피크를 가지는 큰 흡열 이벤트가 발생하였다(도 32 참조). 냉각 사이클에서, 157℃에서 시작하여 155℃에서 피크가 나타나는 단일 발열 이벤트가 관찰되었다(도 33 참조). 2차 가열 사이클 동안, 140℃에서 시작하여 142℃에서 피크를 가지는 작은 발열 이벤트가 관찰되었으며, 이어서 181℃에서 시작하여 187℃에서 피크를 이루고 2차로 190℃에서 시작하여 192℃에서 피크를 가지는 복합 흡열 이벤트가 발생하였다(도 34 참조).
- [0505] 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 도 32, 도 33 및 도 34와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 갖는 화합물 A 형태 9를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 9는 1차 가열 사이클에서 189℃에서 시작하여 192℃에서 특징적인 피크를 갖는 큰 흡열 이벤트; 냉각 사이클에서 157℃에서 시작하여 155℃에서 특징적인 피크를 가지는 단일 발열 이벤트; 2차 가열 사이클에서, 181℃에서 시작하여 187℃에서 특징적인 피크를 갖고 2차로 190℃에서 시작하여 192℃에서 특징적인 피크를 갖는 복합 흡열 이벤트를 갖는 DSC 서모그램이 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.

- [0506] 화합물 A 형태 9를 DMSO-d₆에 용해시킨 후 ¹H NMR로 분석하였다. 또 다른 실시양태에서, 생성된 ¹H NMR 분광사진 (도 35 참조)은 화합물 A 형태 9의 구조와 일치하는 것으로 나타났다.
- [0507] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 9를 참조용으로 FTIR에 의해 분석하였다(도 36 참조).
- [0508] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 9의 HPLC 순도 분석 결과 97.6%의 순도 값을 나타내었다.
- [0509] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 9의 GVS 분석 결과 0-90%RH에서 0.8%의 흡수를 가져 약간 흡습성인 것으로 밝혀졌다. 시험 물질을 XRPD에 의해 후-GVS 분석하고 화합물 A 형태 9인 것을 확인하였다.
- [0510] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 9의 수용해도는 <0.1 mg/mL의 용해도 값으로 되돌아갔고 용해 후 샘플의 pH는 7.3이었다. 분석 후, 과량의 고체를 XRPD에 의해 분석하고, 화합물 A 형태 4인 것을 확인하였다.
- [0511] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 9의 VT-XRPD 분석을 하기 표 8의 가열 프로그램을 사용하여 수행하였다:

표 8

[0512] 화합물 A 형태 9에 대한 VT-XRPD 가열 프로그램

온도	절차
25℃	스캔 후 5℃/분의 속도로 다음 온도로 가열
50℃	스캔 후 5℃/분의 속도로 다음 온도로 가열
100℃	스캔 후 3.3℃/분의 속도로 다음 온도로 가열
150℃	스캔 후 0.5℃/분의 속도로 다음 온도로 가열
155℃	스캔 후 0.5℃/분의 속도로 다음 온도로 가열
160℃	스캔 후 0.5℃/분의 속도로 다음 온도로 가열
165℃	스캔 후 0.5℃/분의 속도로 다음 온도로 가열
170℃	스캔 후 1℃/분의 속도로 다음 온도로 가열
180℃	스캔 후 25℃로 냉각
25℃	온도에서 스캔

- [0513] 또 다른 실시양태에서, 각 온도에서 화합물 A 형태 9의 고체 형태를 XRPD로 분석하고 그 결과를 하기 표 9에 나타내었다.

표 9

[0514] 화합물 A 형태 9에 대한 VT-XRPD 결과

온도	다형태
25℃	형태 9
50℃	형태 9
100℃	형태 9
150℃	형태 9
155℃	형태 변화 관찰 - 형태 9와 유사
160℃	형태 9와 유사
165℃	부분적으로 결정성
170℃	부분적으로 결정성
180℃	무정형
25℃	무정형

- [0515] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 9의 핫스테이지 현미경검사를 본원에 기재된 방법을 사용하여 수행하였다. 화합물 A 형태 9는 약 156℃에서 용융을 시작하여, 물질은 172℃로 가열된 후 완전히 용융된 것으로 나타났다.
- [0516] 6.3.10. J. 화합물 A 형태 10의 특성화
- [0517] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에서 화합물 A 형태 10으로 지칭되는 화합물 A의 고체 상태 형태에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 도 37에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 갖는 화합물 A

형태 10을 제공한다.

[0518] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 10의 TG 분석 결과 가열 개시로부터 약 6.3%의 중량 손실을 나타내었다 (도 38 참조). 관찰된 질량 손실은 테트라하이드로푸란의 0.34 당량에 해당한다.

[0519] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 10의 DTA 분석 결과 화합물 A 형태 1 및 화합물 A 형태 2에서 관찰된 재 결정화와 관련하여 약 186℃에서 작은 흡열 이벤트에 이어 약 189℃에서 발열 이벤트를 나타내었다. 약 192℃에서 큰 용융 흡열이 관찰되었다(도 38 참조).

[0520] 열 분석 결과 화합물 A 형태 10이 가열시 탈용매화되고 화합물 A 형태 1 및 화합물 형태 2로 전환되는 테트라하이드로푸란 용매화물임을 나타내었다.

[0521] 6.3.11. K. 화합물 A 형태 11의 특성화

[0522] 일 실시양태에서, 본 개시내용은 본원에서 화합물 A 형태 11로 지칭되는 화합물 A의 고체 상태 형태에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 도 39에 도시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 갖는 화합물 A 형태 11을 제공한다.

[0523] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 조성물의 XRPD 패턴에서 하기 표 10에 열거된 것으로부터 선택된 1개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.

표 10

[0524] 화합물 A 형태 11의 XRPD 피크

번호	위치 [$^{\circ} 2\theta$]	d-간격 [Å]	높이[카운트]	상대 강도 [%]
1	6.2346	14.17671	1028.93	35.41
2	8.1142	10.89653	167.21	5.75
3	11.3991	7.76281	2541.18	87.45
4	11.6865	7.57253	644.88	22.19
5	11.9401	7.41226	439.99	15.14
6	13.2296	6.69252	100.33	3.45
7	14.4446	6.13221	217.69	7.49
8	15.0763	5.87665	614.9	21.16
9	15.5059	5.71479	293.84	10.11
10	15.9629	5.55221	497.52	17.12
11	16.4898	5.37596	373.32	12.85
12	16.8026	5.27658	335.7	11.55
13	17.3217	5.11959	303.52	10.45
14	17.6002	5.03921	223.53	7.69
15	18.8108	4.71754	221.11	7.61
16	19.4817	4.55659	879.13	30.25
17	19.9804	4.44397	439.72	15.13
18	20.1868	4.39899	320.34	11.02
19	20.5167	4.329	1724.71	59.35
20	21.3968	4.15287	2905.87	100
21	21.7353	4.08896	359.16	12.36
22	22.4708	3.95676	677.18	23.3
23	22.8636	3.88967	805.6	27.72
24	23.1521	3.84184	483.38	16.63
25	23.4425	3.7949	969.09	33.35
26	23.6149	3.76759	1174.92	40.43
27	23.8389	3.73269	381.29	13.12
28	24.3967	3.64861	440.48	15.16
29	24.9391	3.57046	95.4	3.28
30	25.6838	3.46861	382.7	13.17
31	26.7804	3.32901	96.5	3.32
32	27.3368	3.2625	114.63	3.94
33	29.6248	3.01554	95.05	3.27
34	30.0408	2.97472	70.19	2.42

35	30.4322	2.93734	118.33	4.07
36	30.9364	2.89061	49.28	1.7
37	31.9063	2.80492	81.43	2.8
38	33.4981	2.67519	66.06	2.27

- [0525] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 조성물의 XRPD 패턴에서 표 10의 것으로부터 선택된 2개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 조성물의 XRPD 패턴에서 표 10의 것으로부터 선택된 3개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 조성물의 XRPD 패턴에서 표 10의 것으로부터 선택된 4개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 조성물의 XRPD 패턴에서 표 10의 것으로부터 선택된 5개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 조성물의 XRPD 패턴에서 표 10의 것으로부터 선택된 6개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 조성물의 XRPD 패턴에서 표 10의 것으로부터 선택된 7개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 조성물의 XRPD 패턴에서 표 10의 것으로부터 선택된 8개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 조성물의 XRPD 패턴에서 표 10에서의 모든 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0526] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 조성물의 XRPD 패턴에서 표 10에서 8개의 가장 강한 피크(상대 퍼센트 강도 기준)에 상응하는 적어도 8개의 피크 $\pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0527] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 조성물의 XRPD 패턴에서 표 10에서 7개의 가장 강한 피크(상대 퍼센트 강도 기준)에 상응하는 적어도 7개의 피크 $\pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0528] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 조성물의 XRPD 패턴에서 표 10에서 6개의 가장 강한 피크(상대 퍼센트 강도 기준)에 상응하는 적어도 6개의 피크 $\pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0529] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 조성물의 XRPD 패턴에서 표 10에서 5개의 가장 강한 피크(상대 퍼센트 강도 기준)에 상응하는 적어도 5개의 피크 $\pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 조성물의 XRPD 패턴에서 적어도 하기 5개의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다: 약 3.05, 약 15.33, 약 18.08, 약 20.98, 및 약 $23.49^\circ 2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$.
- [0530] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 조성물의 XRPD 패턴에서 표 10에서 4개의 가장 강한 피크(상대 퍼센트 강도 기준)에 상응하는 적어도 4개의 피크 $\pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 조성물의 XRPD 패턴에서 적어도 하기 4개의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다: 약 3.05, 약 15.33, 약 18.08, 및 약 $23.49^\circ 2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$.
- [0531] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 조성물의 XRPD 패턴에서 표 10에서 3개의 가장 강한 피크(상대 퍼센트 강도 기준)에 상응하는 적어도 3개의 피크 $\pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 조성물의 XRPD 패턴에서 적어도 하기 3개의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다: 약 3.05, 약 18.08, 및 약 $23.49^\circ 2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$.
- [0532] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 조성물의 XRPD 패턴에서 표 10에서 2개의 가장 강한 피크(상대 퍼센트 강도 기준)에 상응하는 적어도 2개의 피크 $\pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.

- [0533] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 조성물의 XRPD 패턴에서 표 10에서 가장 강한 피크(상대 퍼센트 강도 기준)에 상응하는 적어도 1개의 피크 $\pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0534] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 조성물의 XRPD 패턴에서 약 11.40, 약 11.69, 약 15.08, 약 19.48, 약 20.52, 약 21.40, 약 22.47, 약 23.44, 약 $23.61^\circ 2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 에서의 것으로부터 선택되는 1개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0535] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 조성물의 XRPD 패턴에서 약 11.40, 약 11.69, 약 15.08, 약 19.48, 약 20.52, 약 21.40, 약 22.47, 약 23.44, 약 $23.61^\circ 2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 에서의 것으로부터 선택되는 2개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0536] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 조성물의 XRPD 패턴에서 약 11.40, 약 11.69, 약 15.08, 약 19.48, 약 20.52, 약 21.40, 약 22.47, 약 23.44, 약 $23.61^\circ 2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 에서의 것으로부터 선택되는 3개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0537] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 조성물의 XRPD 패턴에서 약 11.40, 약 11.69, 약 15.08, 약 19.48, 약 20.52, 약 21.40, 약 22.47, 약 23.44, 약 $23.61^\circ 2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 에서의 것으로부터 선택되는 4개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0538] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 조성물의 XRPD 패턴에서 약 11.40, 약 11.69, 약 15.08, 약 19.48, 약 20.52, 약 21.40, 약 22.47, 약 23.44, 약 $23.61^\circ 2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 에서의 것으로부터 선택되는 5개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0539] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 조성물의 XRPD 패턴에서 약 11.40, 약 11.69, 약 15.08, 약 19.48, 약 20.52, 약 21.40, 약 22.47, 약 23.44, 약 $23.61^\circ 2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 에서의 것으로부터 선택되는 6개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0540] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 조성물의 XRPD 패턴에서 약 11.40, 약 11.69, 약 15.08, 약 19.48, 약 20.52, 약 21.40, 약 22.47, 약 23.44, 약 $23.61^\circ 2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 에서의 것으로부터 선택되는 7개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0541] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 조성물의 XRPD 패턴에서 약 11.40, 약 11.69, 약 15.08, 약 19.48, 약 20.52, 약 21.40, 약 22.47, 약 23.44, 약 $23.61^\circ 2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 에서의 것으로부터 선택되는 8개 이상의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0542] 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 조성물의 XRPD 패턴에서 약 11.40, 약 11.69, 약 15.08, 약 19.48, 약 20.52, 약 21.40, 약 22.47, 약 23.44, 약 $23.61^\circ 2\theta \pm 0.3^\circ 2\theta$, 보다 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 보다 더 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$, 가장 바람직하게는 $\pm 0.05^\circ 2\theta$ 에서의 피크가 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0543] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 11의 PLM 분석 결과 고체는 응집 및 복굴절도를 갖는 막대상 형태의 작은 입자인 것으로 나타났다(도 40 참조).
- [0544] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 11의 TG 분석 결과 200°C 까지 1.1% 중량 손실 및 분해를 나타내었다. DTA에서, 흡열 이벤트는 191°C 에서 시작하여 192°C 에서 피크를 이루었다(도 41 참조).
- [0545] 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 도 41과 실질적으로 유사한 TG/DTA 서모그램을 갖는 화합물 A 형태 11을 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 4는 191°C 에서 시작하여 192°C 에서 피크를 갖는 흡열 이벤트가 있는 DTA 서모그램이 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.

- [0546] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 11의 DSC 분석 결과 초기 가열에서 41℃에서 시작하여 50℃에서 피크를 갖는 얇은 발열 이벤트, 이어서 116℃에서 시작하여 122℃에서 피크를 갖는 얇은 흡열 이벤트를 나타내었다. 이어 176℃에서 시작하여 180℃에서 피크를 갖는 작은 발열 이벤트가 188℃에서 시작하여 192℃에서 피크를 갖는 큰 흡열 이벤트로 연결되었다(도 42 참조). 냉각 사이클에서, 148℃에서 시작하여 147℃에서 피크가 나타나는 단일 발열 이벤트가 관찰되었다(도 43 참조). 2차 가열 사이클 동안, 두 개의 흡열 이벤트가 관찰되었으며, 첫 번째는 184℃에서 시작하여 187℃에서 피크를 나타내고 두 번째는 191℃에서 시작하여 192℃에서 피크를 나타내었다(도 44 참조).
- [0547] 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 도 42, 도 43 및 도 44와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 갖는 화합물 A 형태 11을 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 A 형태 11은 1차 가열 사이클에서, 41℃에서 시작하여 50℃에서 특징적인 피크를 갖는 얇은 발열 이벤트, 이어 116℃에서 시작하여 122℃에서 특징적인 피크를 갖는 얇은 발열 이벤트, 이어 176℃에서 시작하여 180℃에서 특징적인 피크를 갖는 얇은 발열 이벤트가 188℃에서 시작하여 192℃에서 특징적인 피크를 갖는 큰 흡열 이벤트로 연결되는 것; 148℃에서 시작하여 147℃에서 특징적인 피크를 갖는 단일 발열 이벤트; 및 2차 가열 사이클에서 184℃에서 시작하여 187℃에서 특징적인 피크를 갖는 1차 흡열 이벤트, 및 191℃에서 시작하여 192℃에서 특징적인 피크를 갖는 2차 흡열 이벤트를 갖는 DSC 서모그램이 검출됨으로써 조성물에서 확인된다.
- [0548] 화합물 A 형태 11을 DMSO-d₆에 용해시킨 후 ¹H NMR로 분석하였다. 또 다른 실시양태에서, 생성된 ¹H NMR 분광사진(도 45 참조)은 화합물 A 형태 11의 구조와 일치하는 것으로 나타났다.
- [0549] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 11을 참조용으로 FTIR에 의해 분석하였다(도 46 참조).
- [0550] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 11의 HPLC 순도 분석 결과 99.6%의 순도 값을 나타내었다.
- [0551] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 11의 GVS 분석 결과 90%RH에서 0.5%의 흡수를 가져 약간 흡습성인 것으로 밝혀졌다. 시험 물질을 XRPD에 의해 후-GVS 분석하고 화합물 A 형태 4와 화합물 A 형태 11의 혼합물인 것을 확인하였다.
- [0552] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 4의 수용해도는 <0.1 mg/mL의 용해도 값으로 되돌아갔고 용해 후 샘플의 pH는 4.9였다. 분석 후, 과량의 고체를 XRPD에 의해 분석하고, 화합물 A 형태 4와 화합물 A 형태 11의 혼합물인 것을 확인하였다.
- [0553] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 11의 VT-XRPD 분석을 하기 표 11의 가열 프로그램을 사용하여 수행하였다:

표 11

[0554] 화합물 A 형태 11에 대한 VT-XRPD 가열 프로그램

온도	절차
25℃	스캔 후 2℃분의 속도로 다음 온도로 가열
50℃	스캔 후 2℃분의 속도로 다음 온도로 가열
100℃	스캔 후 1℃분의 속도로 다음 온도로 가열
150℃	스캔 후 0.5℃분의 속도로 다음 온도로 가열
155℃	5분 대기 후 스캔하고 1℃분의 속도로 다음 온도로 가열
160℃	5분 대기 후 스캔하고 0.5℃분의 속도로 다음 온도로 가열
165℃	5분 대기 후 스캔하고 0.5℃분의 속도로 다음 온도로 가열
170℃	스캔 후 1℃분의 속도로 다음 온도로 가열
180℃	스캔 후 1℃분의 속도로 다음 온도로 가열
190℃	스캔 후 25℃로 냉각
25℃	온도에서 스캔

[0555] 또 다른 실시양태에서, 각 온도에서 화합물 A 형태 11의 고체 형태를 XRPD로 분석하고 그 결과를 하기 표 12에 나타내었다.

표 12

[0556]

화합물 A 형태 11에 대한 VT-XRPD 결과

온도	다형태
25℃	형태 11
50℃	형태 11
100℃	형태 11
150℃	형태 변화
155℃	부분적으로 결정성
160℃	부분적으로 결정성
165℃	부분적으로 결정성
170℃	부분적으로 결정성
180℃	부분적으로 결정성
190℃	무정형
25℃	무정형

[0557]

또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 11의 핫스테이지 현미경검사를 본원에 기재된 방법을 사용하여 수행하였다. 화합물 A 형태 11은 약 150℃에서 용융을 시작하여, 185℃로 가열된 후 물질이 완전히 용융된 것으로 나타났다.

[0558]

6.4. Carr 지수의 결정

[0559]

치료 용도의 경우, 화합물 A 및 화합물 A의 고체 상태 결정성 형태는 유리하게는 허용되는 투여 형태(예컨대 캡슐, 정제, 멸균 주사제, 국소 제제 등)로 투여된다. 관련 품질 요건을 모두 충족하면서 이러한 투여 형태를 (특히 상업적 규모로) 성공적으로 제조하기 위해서는, 일반적으로 해당 활성 약학 성분이 허용 가능한 유동학적(유동) 특성을 나타내야 한다. 유동학적 특성이 열악한 활성 약학 성분은 중력- 및/또는 진동-공급 호퍼에 좌우되는 자동화된 고속 캡슐 필러와 같이 제조 장비와 호환되지 않는 경우가 빈번하다. 유동학적 특성이 열악한 활성 약학 성분은 이러한 공정 트레인을 통해 고르게 흐르지 않아 생성된 투여 형태에 허용할 수 없는 중대한 변동성을 초래한다. 이와 같이, 개발을 위한 활성 약학 성분의 형태를 선택할 때 해당 형태의 유동학적 특성이 중요한 고려 사항이라는 것이 당업계에는 잘 알려져 있다.

[0560]

분말이 얼마나 잘 흐르는지에 대해 널리 사용되는 척도는 Carr 지수이다(예를 들어, Wang, Y.B. 및 Williams, R.O. III, "Powders" in *Remington: Essentials of Pharmaceutics*, Felton, L., ed., London: Pharmaceutical Press, 2013 at pp. 422-423 참조). 분말의 벌크 밀도가 해당 탭 밀도와 함께 측정된다(미국 플로리다주 폼파노 비치에 소재한 Paul N. Gardner Company 제품인 Gardco JV1000과 같은 표준 탭 밀도 시험기에서 미국 약전 첵터 616에 설명된 것과 같은 표준 방법에 따라 분말 압축 후). 분말의 벌크 및 탭 밀도가 실험적으로 결정되면 Carr 지수는 다음 방정식으로 계산할 수 있다:

[0561]

Carr 지수 = (탭 밀도 - 벌크 밀도) / 탭 밀도 × 100.

[0562]

Carr 지수와 분말 유동성 사이의 관계는 아래 표에 요약되어 있다:

Carr 지수	유동성
> 38	극히 불량
35-38	매우 불량
23-35	불량
18-23	적당
12-18	양호
5-12	우수

[0563]

[0564]

화합물 A 및 화합물 A 형태 4 둘 모두를 각각 $d_{50} \leq 3 \mu\text{m}$ 및 $d_{90} \leq 5 \mu\text{m}$ 의 사양으로 미분화하고 이들 각각의 Carr 지수를 결정하였다. 화합물 A는 36의 Carr 지수(즉, 매우 불량한 유동성)를 나타낸 반면, 화합물 A 형태 4는 8의 Carr 지수(즉, 우수한 유동성)를 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0565]

6.5. 안정성 연구

[0566]

화합물 A 형태 4와 화합물 A 형태 11 사이의 열역학적 관계를 결정하기 위해, 화합물 A 형태 4 및 화합물 형태

11을 시드로 사용하고 에탄올 및 1-프로판올을 용매로 사용하는 슬러리 시험을 수행하였다. 화합물 A 형태 슬러리 및 화합물 A 형태 11 슬러리의 샘플을 40℃에서 24시간 후, 5℃에서 2시간 후 및 5℃에서 24시간 후 XRPD 분석을 위해 취하였다. 4개의 모든 실험에 대한 결과를 하기 표 13에 나타내었으며, 5℃에서 2시간 후 및 5℃에서 24시간 후의 모든 네 실험으로부터 분리된 고체는 화합물 A 형태 4인 것으로 확인되었다.

[0567] 화합물 A 형태 4로 시딩된 에탄올 실험은 시험된 모든 샘플 지점에서 화합물 A 형태 4 물질로 되돌아간 반면, 1-프로판올 실험은 40℃에서 24시간 후 화합물 A 형태 2와 화합물 A 형태 4의 혼합물인 것으로 나타났다. 이 물질은 5℃로 냉각하면 형태 4로 다시 전환되었다.

[0568] 두 실험이 화합물 A 형태 11로 시딩되었음에도 불구하고, 어떠한 슬러리 샘플에서도 화합물 A 형태 11 물질은 관찰되지 않았다. 에탄올 및 화합물 A 형태 11 시드를 포함하는 슬러리는 40℃에서 24시간 후 화합물 A 형태 2인 것으로 나타났으며, 이는 5℃로 냉각 후 화합물 A 형태 4로 전환된다. 40℃에서 24시간 후 화합물 A 형태 11을 시딩한 1-프로판올 실험에서 XRPD 분석을 위한 고체가 충분하지 않았지만, 5℃에서 2시간 후, 고체의 양이 증가하여 XRPD에 의해 화합물 A 형태 4로 확인되었다.

표 13

[0569] 슬러리 샘플에 대한 XRPD 결과

	용매	시드 물질	40℃에서 24시간 후 고체	5℃에서 2시간 후 고체	5℃에서 24시간 후 고체
1	에탄올	형태 4	형태 4	형태 4	형태 4
2	에탄올	형태 11	형태 2	형태 4	형태 4
3	1-프로판올	형태 4	형태 2 + 4	형태 4	형태 4
4	1-프로판올	형태 11	불충분한 고체	형태 4	형태 4

[0570] 6.6. 결정화 연구

[0571] 화합물 A 형태 4에 대해 하기 결정화 연구를 수행하였다:

[0572] 6.6.1. A. 결정화 연구 1

[0573] 일 실시양태에서, 탈기된 에탄올 및 물을 사용하여 60 mg/mL의 농도에서 화합물 A 형태 4의 결정화 연구를 수행하였다. 45℃에서 완전 용해 후, 시스템을 30℃로 냉각하고, 시딩 전에 투명한 용액을 관찰하였다. 시드는 30℃에서 반응매를 첨가하기 전에 약 1시간 동안 지속되었다. 건조된 고체의 샘플 및 최종 생성물에 대해 다음 결과를 얻었다:

[0574] 1. 역용매 첨가 후 취한 샘플을 원심분리에 의해 분리하고 고체를 XRPD로 분석하였다. 물질은 형태 4인 것으로 확인되었다.

[0575] 2. 최종 회수된 고체를 습윤 및 건조 고체로 XRPD에 의해 분석하였으며 두 샘플 모두 형태 4로 확인되었다.

[0576] 3. 회수된 물질은 분리 수율 90%로, HPLC에 의해 99.6%의 고체 순도를 가졌다.

[0577] 4. 회수된 모액의 농도는 0.7 mg/mL로 이론 회수율 98%에 해당한다. 모액 순도는 88%로 결정되었다. 세척액의 농도는 < 0.1 mg/mL이었다.

[0578] 5. 건조 고체의 PLM 분석 결과 물질은 응집 및 복굴절을 갖는 판상 결정인 것으로 나타났다.

[0579] 6. 고체의 TG 분석 결과 약 220℃까지 0.3% 중량 손실을 보인 후 분해로 이어졌다. 흡열 이벤트는 118℃에서 시작하여 127℃에서 피크를 가지는 것으로 DTA에서 기록되었다. 이어 191℃에서 시작하여 192℃에서 피크를 가지는 두 번째 더 큰 흡열 이벤트가 발생하였으며, 이는 물질 용융과 관련이 있는 것으로 보인다.

[0580] 7. KF 분석을 세 고체 샘플에 대해 직접 첨가법을 사용하여 수행하였다. 0.53 중량%의 평균 수분 함량이 측정되었다.

[0581] 8. 건조된 고체의 GC 분석 결과 잔류 에탄올 값이 188 ppm이었다.

[0582] 9. 물질의 입도 분석을 수행하여 다음 PSD 값을 얻었다:

- [0583] $D_{10} = 8.0 \mu m$
- [0584] $D_{50} = 22.1 \mu m$
- [0585] $D_{90} = 52.1 \mu m$
- [0586] 6.6.2. B. 결정화 연구 2
- [0587] 또 다른 실시양태에서, 탈기된 1-프로판올 및 물을 사용하여 60 mg/mL의 농도에서 화합물 A 형태 4의 결정화 연구를 완료하였다. 45°C에서 완전 용해 후, 시스템을 30°C로 냉각하고 시딩 전에 투명한 용액을 관찰하였다. 시드는 30°C에서 반응매를 첨가하기 전에 약 1시간 동안 지속되었다. 건조된 고체의 샘플 및 최종 생성물에 대해 다음 결과를 얻었다:
- [0588] 1. 역용매 첨가 후 취한 샘플을 원심분리에 의해 분리하고 고체를 XRPD로 분석하였다. 물질은 형태 4인 것으로 확인되었다.
- [0589] 2. 회수된 고체를 습윤 및 건조 고체로 XRPD에 의해 분석하였으며 두 샘플 모두 형태 4로 확인되었다.
- [0590] 3. 최종 회수된 물질은 분리 수율 80%로, HPLC에 의해 99.6%의 고체 순도를 가졌다. 일부 취급 손실로 인해 회수된 수율이 더 낮았다.
- [0591] 4. 회수된 모액의 농도는 2.6 mg/mL로 이론 회수율 93%에 해당한다. 모액 순도는 84%로 측정되었다. 세척액의 농도는 < 0.1 mg/mL였다.
- [0592] 5. 건조 고체의 PLM 분석 결과 물질은 응집 및 복굴절을 갖는 판상 결정인 것으로 나타났다. 입자 크기가 크기 때문에 20x 및 10x 배율로 이미지를 촬영하였다.
- [0593] 6. 고체의 TG 분석 결과 약 200°C까지 0.1% 중량 손실을 보인 후 분해로 이어졌다. 흡열 이벤트는 108°C에서 시작하여 116°C에서 피크를 가지는 것으로 DTA에서 기록되었다. 이어 192°C에서 시작하여 193°C에서 피크를 가지는 두 번째 더 큰 흡열 이벤트가 발생하였으며, 이는 물질 용융과 관련이 있는 것으로 보인다.
- [0594] 7. KF 분석을 두 고체 샘플에 대해 직접 첨가법을 사용하여 수행하였다. 0.08 중량%의 평균 수분 함량이 측정되었다.
- [0595] 8. 건조된 고체의 GC 분석 결과 잔류 1-프로판올 값은 391 ppm으로 되돌아갔다
- [0596] 9. 물질의 입도 분석을 수행하여 다음 PSD 값을 얻었다:
- [0597] $D_{10} = 18.1 \mu m$
- [0598] $D_{50} = 65.1 \mu m$
- [0599] $D_{90} = 152.9 \mu m$
- [0600] 6.6.3. C. 결정화 연구 3
- [0601] 또 다른 실시양태에서, 1-프로판올:물 시스템을 사용하여 더 낮은 온도에서 역용매를 첨가하여 화합물 A 형태 4의 결정화 연구를 수행하였다. 농도는 결정화 연구 2와 동일한 값으로 유지되었다. 45°C에서 완전 용해 후, 시스템을 30°C로 냉각하고 시딩 전에 투명한 용액을 관찰하였다. 시드는 용기 온도가 35°C로 증가 - 시드가 일부 용해됨 - 하기 전에 약 1시간 동안 지속되었다. 이어, 시스템을 30°C로 냉각하고, 추가 30분 동안 유지한 다음 5°C로 냉각하였다. 그런 다음 5°C에서 역용매를 첨가하였다. 건조된 고체의 샘플 및 최종 제품에 대해 다음 결과를 얻었다:
- [0602] 1. 5°C에서 유지한 후 취한 샘플을 원심분리로 분리하고, 고체를 XRPD로 분석하였다. 물질은 형태 4인 것으로 확인되었다. 샘플 모액의 농도는 52.8 mg/mL인 것으로 결정되었다.
- [0603] 2. 회수된 고체를 습윤 및 건조 물질로 XRPD에 의해 분석하였으며 두 샘플 모두 형태 4로 확인되었다.
- [0604] 3. 회수된 물질은 분리 수율 80%로, HPLC에 의해 99.6%의 고체 순도를 가졌다.
- [0605] 4. 회수된 모액의 농도는 3.7 mg/mL로 이론 회수율 90%에 해당한다. 모액 순도는 92%로 측정되었다. 세척액의

농도는 0.2 mg/mL였다.

- [0606] 5. 건조 고체의 PLM 분석 결과 물질은 응집 및 복굴절을 갖는 판상 결정인 것으로 나타났다.
- [0607] 6. 고체의 TG 분석 결과 약 220℃까지 0.1% 중량 손실을 보인 후 분해로 이어졌다. 흡열 이벤트는 113℃에서 시작하여 119℃에서 피크를 가지는 것으로 DTA에서 기록되었다. 이어 191℃에서 시작하여 192℃에서 피크를 가지는 두 번째 더 큰 흡열 이벤트가 발생하였으며, 이는 물질 용융과 관련이 있는 것으로 보인다.
- [0608] 7. KF 분석을 두 고체 샘플에 대해 직접 첨가법을 사용하여 수행하였다. 0.08 중량%의 평균 수분 함량이 측정되었다.
- [0609] 8. 건조된 고체의 GC 분석 결과 잔류 1-프로판올 값은 477 ppm으로 되돌아갔다.
- [0610] 9. 물질의 입도 분석을 수행하여 다음 PSD 값을 얻었다:
- [0611] $D_{10} = 16.4 \mu m$
- [0612] $D_{50} = 54.4 \mu m$
- [0613] $D_{90} = 146.7 \mu m$
- [0614] 6.6.4. D. 결정화 연구 4
- [0615] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 4의 결정화 연구를 65 mg/mL의 더 높은 농도에서 수행하였다. 사용된 용매 시스템은 다시 1-프로판올:물이었고, 최종 용매 비율은 65:35 v/v%였다. 45℃에서 완전 용해 후, 시스템을 30℃로 냉각하고 시딩 전에 투명한 용액을 관찰하였다. 시드는 5℃로 냉각되기 전에 약 1시간 동안 지속되었고 샘플을 5℃에서 취하였다. 그런 다음, 역용매를 첨가하고 건조된 고체의 샘플 및 최종 생성물에 대해 다음과 같은 결과를 얻었다:
- [0616] 1. 5℃에서 유지한 후 취한 샘플을 원심분리로 분리하고, XRPD로 고체를 분석하였다. 물질은 형태 4인 것으로 확인되었다. 샘플 모액의 농도는 37.7 mg/mL인 것으로 결정되었다. 슬러리 샘플의 PLM 이미지는 물질이 응집 및 복굴절이 관찰되는 판상 형태인 것으로 나타났다.
- [0617] 2. 회수된 고체를 습윤 및 건조 고체로 XRPD에 의해 분석하였으며 두 샘플 모두 형태 4로 확인되었다.
- [0618] 3. 회수된 물질은 분리 수율 87%로, HPLC에 의해 99.6%의 고체 순도를 가졌다.
- [0619] 4. 회수된 모액의 농도는 3.1 mg/mL로 이론적 회수율 90%에 해당한다. 모액 순도는 93%로 측정되었다. 세척액의 농도는 < 0.1 mg/mL였다.
- [0620] 5. 습윤 고체의 PLM 분석 결과 물질은 판상 형태인 것으로 나타났으며 고체는 또한 응집 및 복굴절을 나타내었다.
- [0621] 6. 건조 고체의 PLM 분석 결과 물질은 판상 결정임을 보여주었고 일부 막대형 입자가 존재하였다. 입자 크기는 시각적으로 이전 결정화보다 작은 것으로 보였다. 회수된 고체는 또한 응집 및 복굴절을 나타냈다.
- [0622] 7. 건조 고체의 TG 분석 결과 약 200℃까지 0.1% 중량 손실을 보인 후 분해로 이어졌다. 흡열 이벤트는 120℃에서 시작하여 127℃에서 피크를 가지는 것으로 DTA에서 기록되었다. 이어, 191℃에서 시작하여 192℃에서 피크를 가진 두 번째 더 큰 흡열 이벤트가 이어졌으며, 이는 물질 용융과 관련이 있는 것으로 보인다.
- [0623] 8. KF 분석을 두 고체 샘플에 직접 첨가법을 사용하여 수행하였다. 0.06 중량%의 평균 수분 함량이 측정되었다.
- [0624] 9. 건조된 고체의 GC 분석 결과 잔류 1-프로판올 값은 477 ppm으로 되돌아갔다.
- [0625] 10. 물질의 입도 분석을 수행하여 다음 PSD 값을 얻었다:
- [0626] $D_{10} = 6.0 \mu m$
- [0627] $D_{50} = 18.0 \mu m$
- [0628] $D_{90} = 45.8 \mu m$
- [0629] 6.6.5. E. 결정화 연구 5

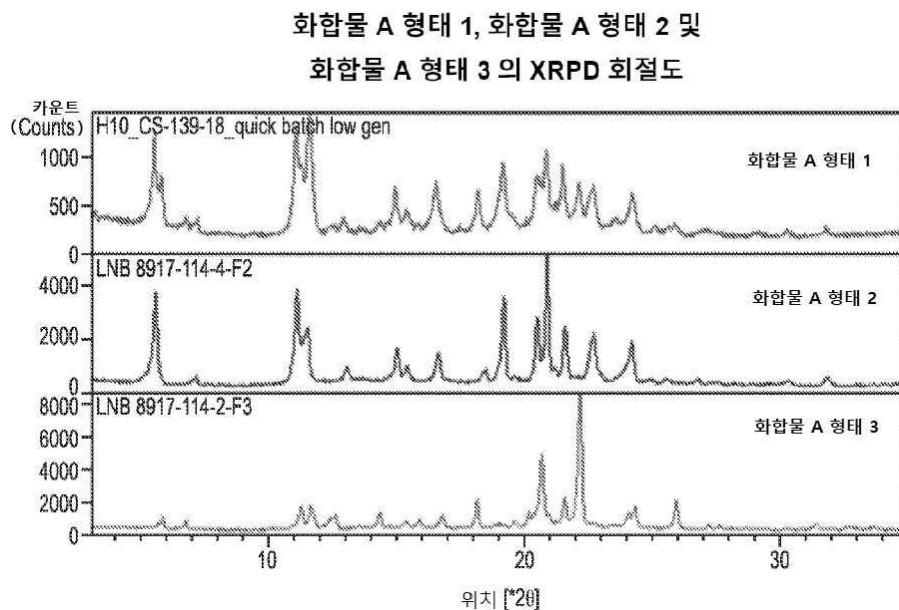
- [0630] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 4의 결정화 연구를 1-프로판올:물에서 60 mg/mL의 더 낮은 농도에서 수행하였다. 45℃에서 완전 용해 후, 시스템을 30℃로 냉각하고 시딩 전에 투명한 용액을 관찰하였다. 시드는 약 1시간 동안 지속되었고 25℃로 냉각 후 반응매를 더 느린 속도로 첨가하였다. 첨가 후 샘플을 25℃에서 취하고, 시스템을 5℃로 냉각한 다음 분리하였다. 건조된 고체의 샘플 및 최종 생성물에 대해 다음 결과를 얻었다:
- [0631] 1. 역용매 첨가 후 취한 샘플을 원심분리로 분리하고 XRPD로 고체를 분석하였다. 물질은 형태 4인 것으로 확인되었다. 샘플 모액의 농도는 4.2 mg/mL인 것으로 측정되었다.
- [0632] 2. 회수된 고체를 습윤 및 건조 고체로 XRPD에 의해 분석했으며 두 샘플 모두 형태 4로 확인되었다. 건조 샘플의 선호 배향이 관찰되어 물질을 가볍게 분쇄하고 XRPD에 의해 재분석하였는 바, 물질은 다시 형태 4인 것으로 확인되었다.
- [0633] 3. 회수된 물질은 분리 수율 85%로, HPLC에 의해 99.5%의 고체 순도를 가졌다.
- [0634] 4. 회수된 모액의 농도는 2.3 mg/mL로 이론 회수율 94%에 해당한다. 모액 순도는 87%로 측정되었다. 세척액의 농도는 0.2 mg/mL였다.
- [0635] 5. 습윤 고체의 PLM 분석 결과 물질은 판상 형태인 것으로 나타났으며 고체는 또한 응집 및 복굴절을 보였다. 입자 크기로 인해 20x 및 10x 배율로 이미지를 촬영하였다.
- [0636] 6. 건조 고체의 PLM 분석 결과 물질은 응집 및 복굴절을 갖는 판상 결정인 것으로 나타났다.
- [0637] 7. 건조 고체의 TG 분석 결과 분해 전 중량 손실을 나타내지 않았다. 흡열 이벤트는 112℃에서 시작하여 117℃에서 피크를 가지는 것으로 DTA에서 기록되었다. 이어, 191℃에서 시작하여 192℃에서 피크를 가진 두 번째 더 큰 흡열 이벤트가 이어졌으며, 이는 물질 용융과 관련이 있는 것으로 보인다.
- [0638] 8. KF 분석을 두 고체 샘플에 직접 첨가법을 사용하여 수행하였다. 0.09 중량%의 평균 수분 함량이 측정되었다.
- [0639] 9. 건조된 고체의 GC 분석 결과 잔류 1-프로판올 값은 380 ppm으로 되돌아갔다.
- [0640] 10. 물질의 입도 분석을 수행하여 다음 PSD 값을 얻었다:
- [0641] $D_{10} = 13.1 \mu m$
- [0642] $D_{50} = 54.5 \mu m$
- [0643] $D_{90} = 162.1 \mu m$
- [0644] 6.6.6. F. 결정화 연구 6
- [0645] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 4의 결정화 연구를 1-프로판올:물 시스템에서 65 mg/mL의 더 높은 농도에서 수행하였다. 45℃에서 완전 용해 후, 시스템을 35℃로 냉각하고 시딩 전에 투명한 용액을 관찰하였다. 시드는 약 1시간 동안 지속되었고 5℃로 냉각후 역용매를 느린 속도로 첨가하였다. 건조된 고체의 샘플 및 최종 생성물에 대해 다음 결과를 얻었다:
- [0646] 1. 회수된 고체를 습윤 및 건조 고체로 XRPD에 의해 분석하였으며 두 샘플은 모두 형태 4인 것으로 확인되었다. 건조 샘플의 선호 배향이 관찰되어 물질을 가볍게 분쇄하고 XRPD에 의해 재분석하였는 바, 물질은 다시 형태 4인 것으로 확인되었다.
- [0647] 2. 회수된 물질은 분리 수율 88%로, HPLC에 의해 99.5%의 고체 순도를 가졌다.
- [0648] 3. 회수된 모액의 농도는 1.9 mg/mL로 이론적 회수율 96%에 해당한다. 모액 순도는 84%로 측정되었다. 세척액의 농도는 0.1 mg/mL였다.
- [0649] 4. 습윤 고체의 PLM 분석 결과 물질은 판상 형태인 것으로 나타났으며, 고체는 또한 응집 및 복굴절을 보였다.
- [0650] 5. 건조 고체의 PLM 분석 결과 물질은 응집 및 복굴절을 갖는 판상 결정인 것으로 나타났다. 입자 크기로 인해 20x 및 10x 배율로 이미지를 촬영하였다.
- [0651] 6. 건조 고체의 TG 분석 결과 200℃까지 0.2 중량% 손실을 보인 후 분해로 이어졌다. 흡열 이벤트는 117℃에서 시작하여 123℃에서 피크를 가지는 것으로 DTA에서 기록되었다. 이어, 191℃에서 시작하여 192℃에서 피크를 가진 두 번째 더 큰 흡열 이벤트가 이어졌으며, 이는 물질 용융과 관련이 있는 것으로 보인다.

- [0652] 7. KF 분석을 두 고체 샘플에 직접 첨가법을 사용하여 수행하였다. 0.03 중량%의 평균 수분 함량이 측정되었다.
- [0653] 8. 건조된 고체의 GC 분석 결과 잔류 1-프로판올 값은 331 ppm으로 되돌아갔다.
- [0654] 9. 물질의 입도 분석을 수행하여 다음 PSD 값을 얻었다:
- [0655] $D_{10} = 14.6 \mu m$
- [0656] $D_{50} = 45.0 \mu m$
- [0657] $D_{90} = 119.1 \mu m$
- [0658] 6.6.7. G. 결정화 연구 7
- [0659] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 4의 결정화 연구를 1-프로판올:물 시스템에서 65 mg/ml의 더 높은 농도에서 탈기된 용매를 사용하여 수행하였다. 45℃에서 완전 용해 후, 시스템을 32℃로 냉각하고 시딩 전에 투명한 용액을 관찰하였다. 시드는 약 1시간 동안 지속되었고, 5℃로 냉각 후 역용매를 첨가하였다. 건조된 고체의 샘플 및 최종 생성물에 대해 다음과 같은 결과를 얻었다:
- [0660] 1. 회수된 고체를 습윤 및 건조 고체로 XRPD에 의해 분석하였으며 두 샘플은 모두 형태 4인 것으로 확인되었다. 건조 샘플의 관찰된 선호 배향으로 인해 물질을 가볍게 분쇄하고 XRPD에 의해 재분석하였는 바, 물질은 다시 형태 4인 것으로 확인되었다.
- [0661] 2. 회수된 물질은 분리 수율 84%로, HPLC에 의해 99.5%의 고체 순도를 가졌다.
- [0662] 3. 회수된 모액의 농도는 4.5 mg/mL로 이론 회수율 89%에 해당한다. 모액 순도는 92%로 측정되었다. 세척액의 농도는 0.2 mg/mL였다.
- [0663] 4. 습윤 고체의 PLM 분석 결과 물질은 판상 형태인 것으로 나타났으며, 고체는 응집 및 복굴절도 보였다.
- [0664] 5. 건조 고체의 PLM 분석 결과 물질은 응집 및 복굴절을 갖는 판상 결정인 것으로 나타났다.
- [0665] 6. 건조 고체의 TG 분석 결과 200℃까지 0.2 중량% 손실을 보인 후 분해로 이어졌다. 흡열 이벤트는 111℃에서 시작하여 120℃에서 피크를 가지는 것으로 DTA에서 기록되었다. 이어, 191℃에서 시작하여 192℃에서 피크를 가진 두 번째 더 큰 흡열 이벤트가 이어졌으며, 이는 물질 용융과 관련이 있는 것으로 보인다.
- [0666] 7. KF 분석을 두 고체 샘플에 직접 첨가법을 사용하여 수행하였다. 0.07 중량%의 평균 수분 함량이 측정되었다.
- [0667] 8. 건조된 고체의 GC 분석 결과 잔류 1-프로판올 값은 349 ppm으로 되돌아갔다.
- [0668] 9. 물질의 입도 분석을 수행하여 다음 PSD 값을 얻었다:
- [0669] $D_{10} = 13.4 \mu m$
- [0670] $D_{50} = 48.6 \mu m$
- [0671] $D_{90} = 132.5 \mu m$
- [0672] 6.6.8. H. 결정화 연구 8
- [0673] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 4의 결정화 연구를 1-프로판올:물에서 65 mg/mL의 더 높은 농도에서 탈기된 용매를 사용하여 수행하였다. 45℃에서 완전 용해 후, 시스템을 32℃로 냉각하고 시딩 전에 투명한 용액을 관찰하였다. 시드는 약 1시간 동안 지속되었고, 30℃로 냉각 후 역용매를 첨가하였다. 역용매 첨가 후, 시스템을 5℃로 냉각하였다. 건조된 고체의 샘플 및 최종 생성물에 대해 다음 결과가 얻어졌다:
- [0674] 1. 회수된 고체를 습윤 및 건조 고체로 XRPD에 의해 분석하였으며 두 샘플은 모두 형태 4인 것으로 확인되었다. 건조 샘플의 관찰된 선호 배향으로 인해 물질을 가볍게 분쇄하고 XRPD에 의해 재분석하였는 바, 물질은 다시 형태 4인 것으로 확인되었다.
- [0675] 2. 회수된 물질은 분리 수율 88%로, HPLC에 의해 99.6%의 고체 순도를 가졌다.
- [0676] 3. 회수된 모액의 농도는 1.8 mg/mL로 이론 회수율 96%에 해당한다. 모액 순도는 91%로 측정되었다. 세척액의 농도는 0.6 mg/mL였다.

- [0677] 4. 습윤 고체의 PLM 분석 결과 물질은 판상 형태인 것으로 나타났으며, 고체는 응집 및 복굴절도 보였다. 입자 크기로 인해 20x 및 10x 배율로 이미지를 촬영하였다.
- [0678] 5. 건조 고체의 PLM 분석 결과 물질은 응집 및 복굴절을 갖는 판상 결정인 것으로 나타났다. 입자 크기로 인해 20x 및 10x 배율로 이미지를 촬영하였다.
- [0679] 6. 건조 고체의 TG 분석 결과 200℃까지 0.3 중량% 손실을 보인 후 분해로 이어졌다. 흡열 이벤트는 113℃에서 시작하여 115℃에서 피크를 가지는 것으로 DTA에서 기록되었다. 이어, 191℃에서 시작하여 192℃에서 피크를 가진 두 번째 더 큰 흡열 이벤트가 이어졌으며, 이는 물질 용융과 관련이 있는 것으로 보인다.
- [0680] 7. KF 분석을 두 고체 샘플에 직접 첨가법을 사용하여 수행하였다. 0.11 중량%의 평균 수분 함량이 측정되었다.
- [0681] 8. 건조된 고체의 GC 분석 결과 잔류 1-프로판올 값은 401 ppm으로 되돌아갔다.
- [0682] 9. 물질의 입도 분석을 수행하여 다음 PSD 값을 얻었다:
- [0683] $D_{10} = 11.9 \mu m$
- [0684] $D_{50} = 48.3 \mu m$
- [0685] $D_{90} = 119.9 \mu m$
- [0686] 2019년 10월 10일에 출원된 미국 가출원 제62/913,574호를 포함하여, 본 명세서에서 언급된 모든 미국 특허, 미국 특허 출원 공보, 미국 특허 출원, 외국 특허, 외국 특허 출원 및 비-특허 공보는 모두 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.
- [0687] 전술한 개시내용은 이해를 용이하게 하기 위해 일부 상세하게 기재되었지만, 특정 변화 및 변형이 이어지는 청구범위의 범위 내에서 실시될 수 있음을 분명히 알 수 있을 것이다. 따라서, 기재된 실시양태는 제한적이지 않고 예시적인 것으로 간주되어야 하며, 청구된 발명은 본원에 제공된 세부 사항으로 제한되지 않고 이어지는 청구범위의 범위 및 균등 범위 내에서 변형될 수 있다.

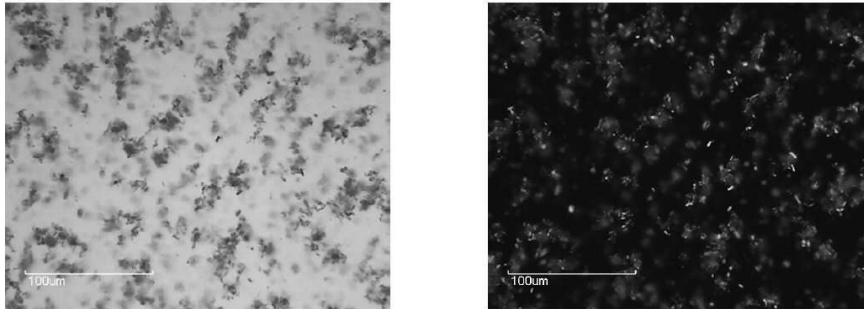
도면

도면1



도면2

화합물 A 형태 1의 편광 현미경

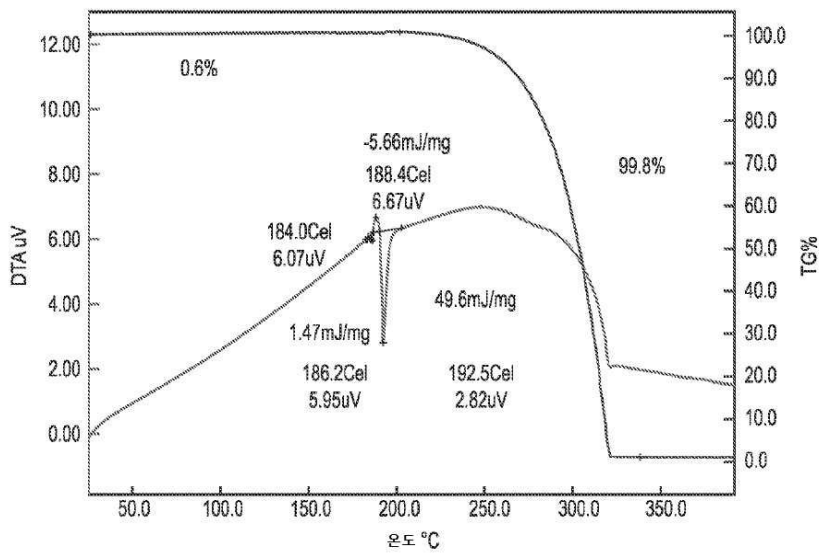


비편광

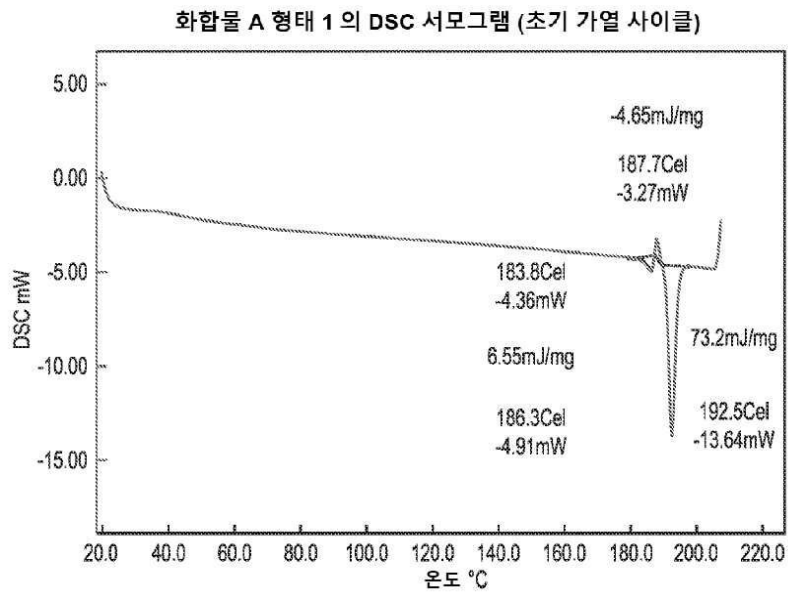
편광

도면3

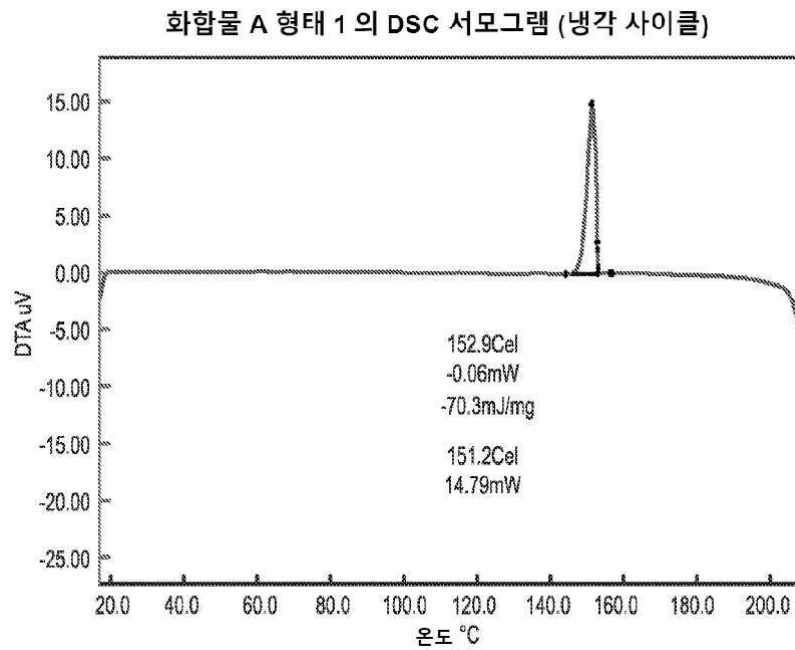
화합물 A 형태 1의 TG/DTA 서모그램



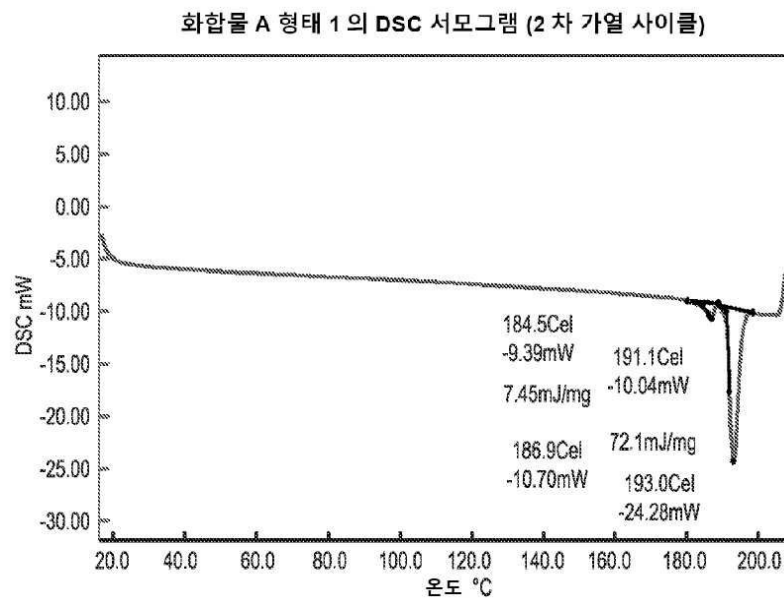
도면4



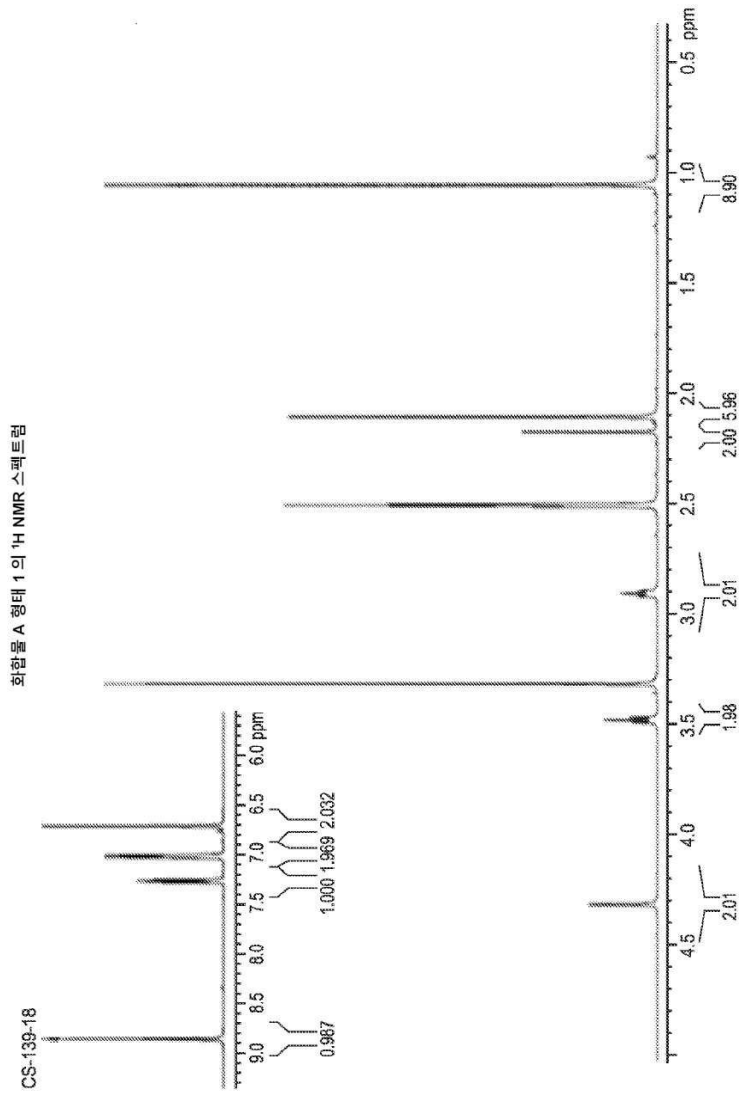
도면5



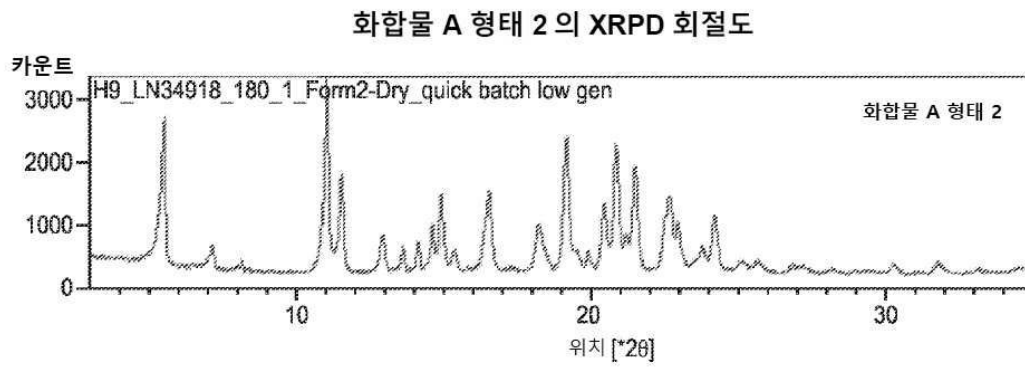
도면6



도면7

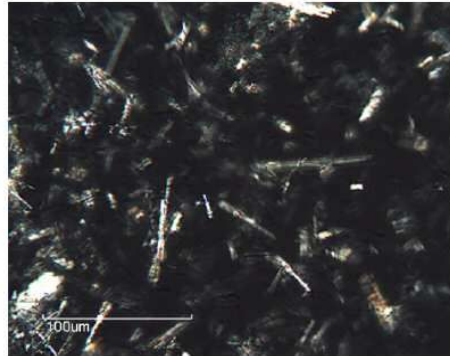


도면8



도면9

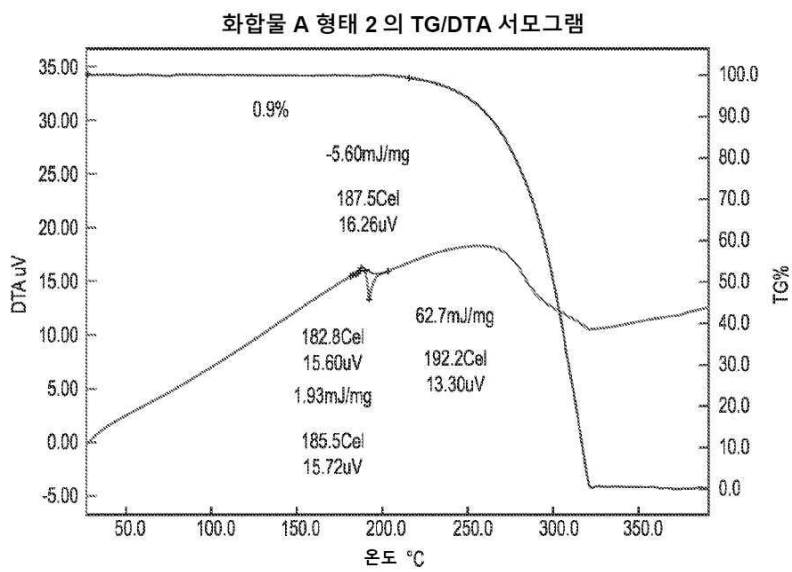
화합물 A 형태 2의 편광 현미경



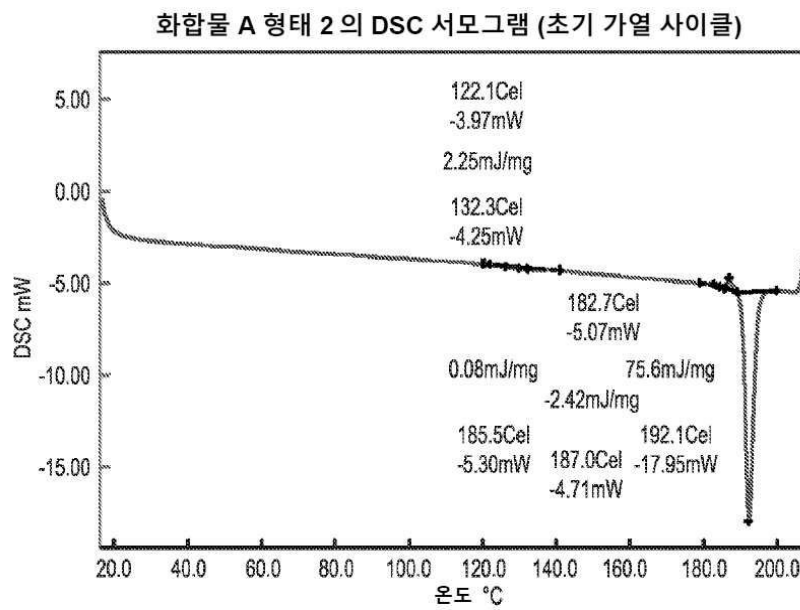
비편광

편광

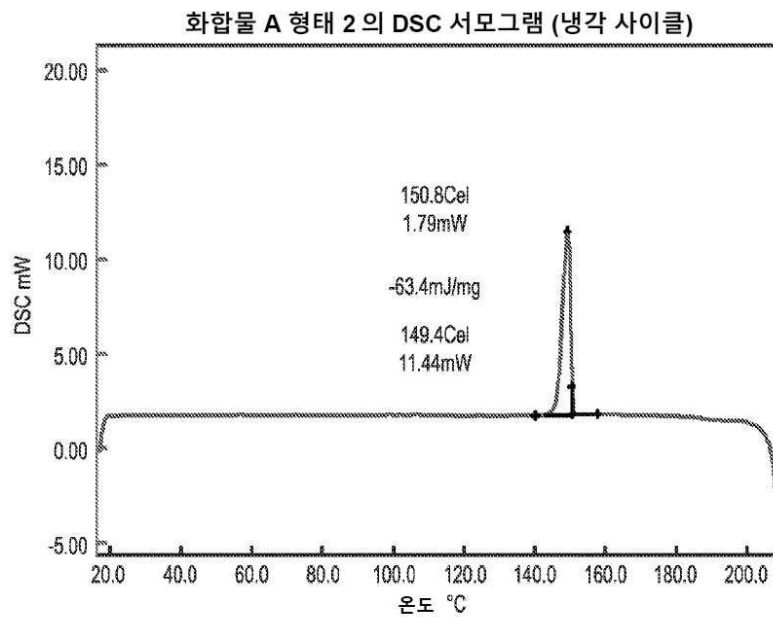
도면10



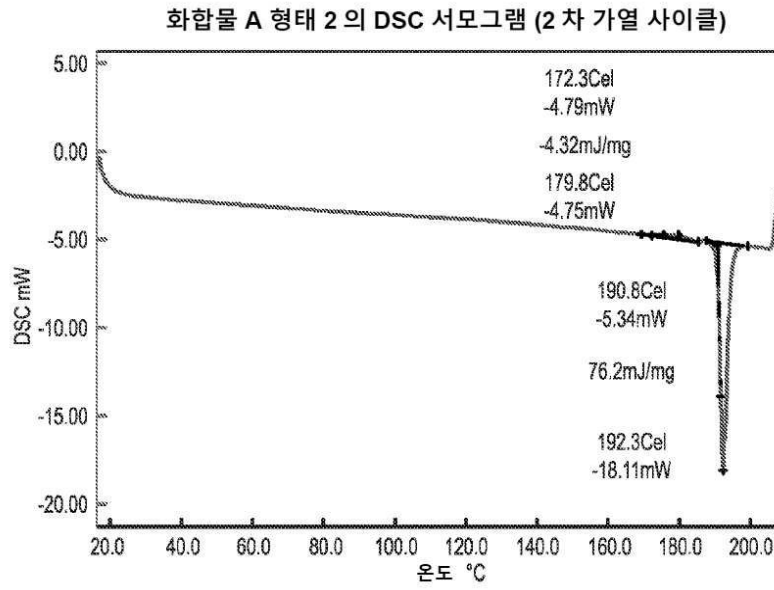
도면11



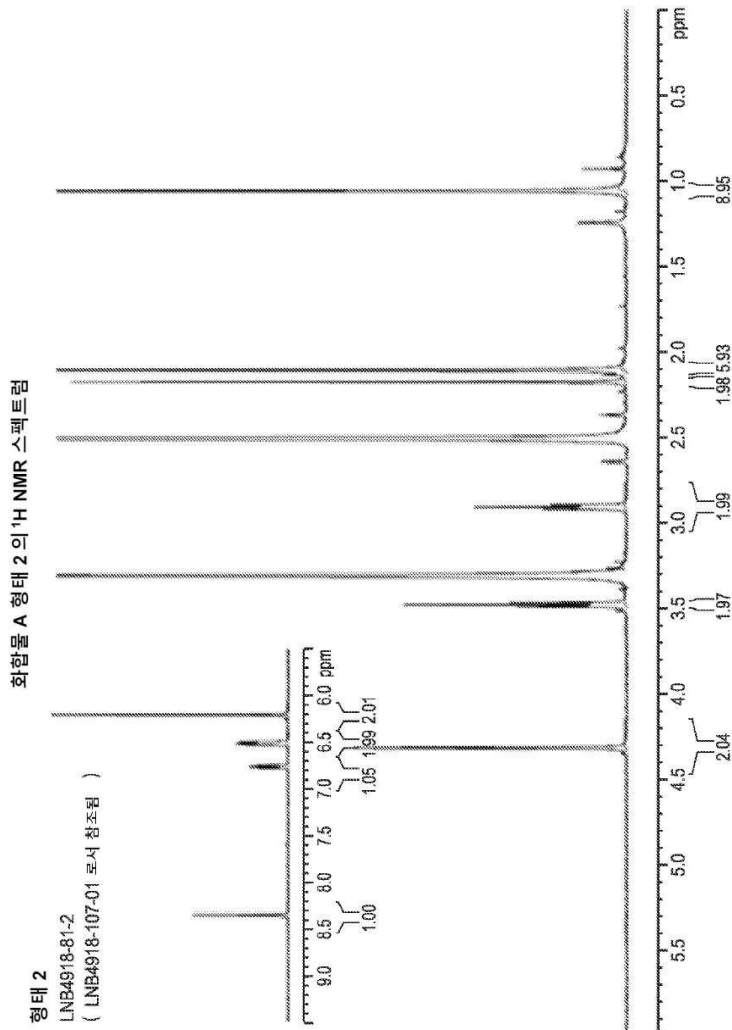
도면12



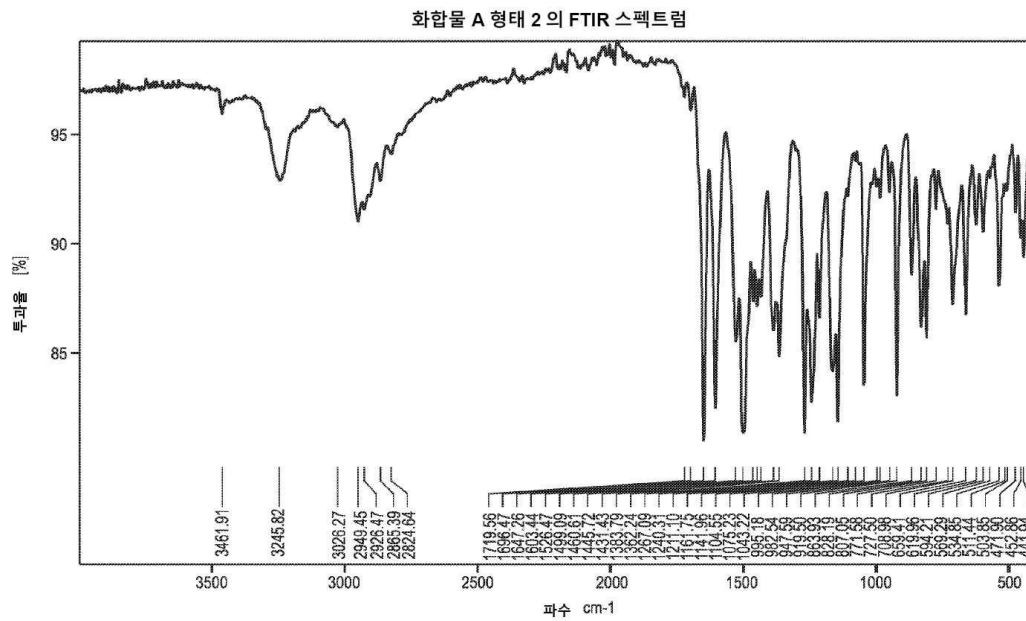
도면13



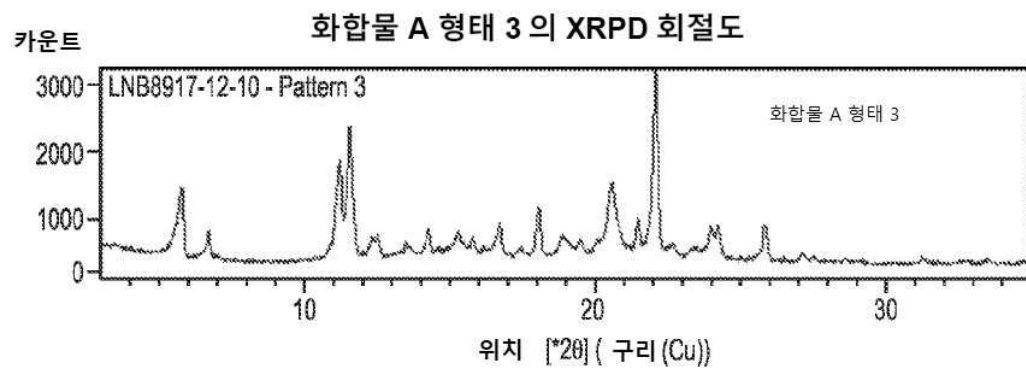
도면14



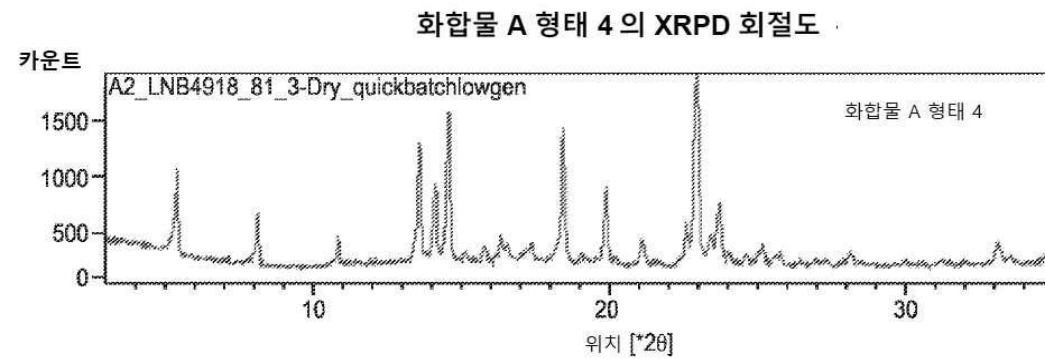
도면15



도면16

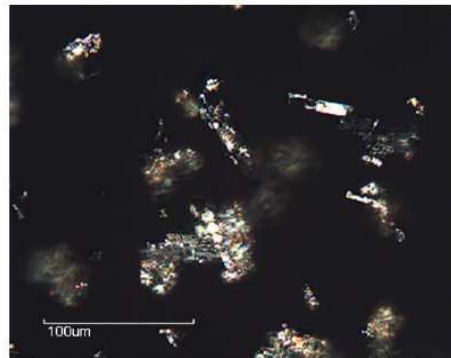


도면17



도면18

화합물 A 형태 4의 편광 현미경

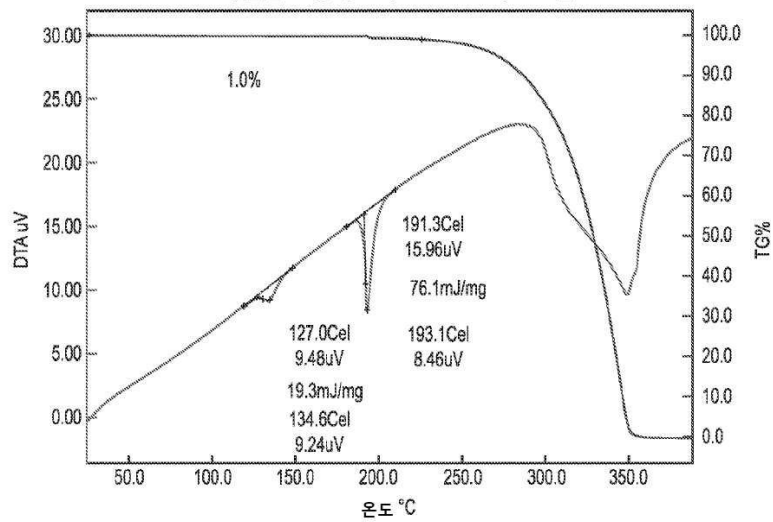


비편광

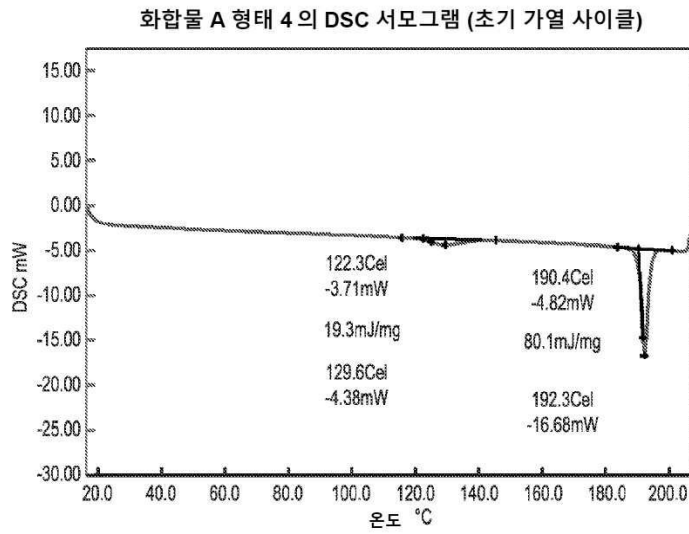
편광

도면19

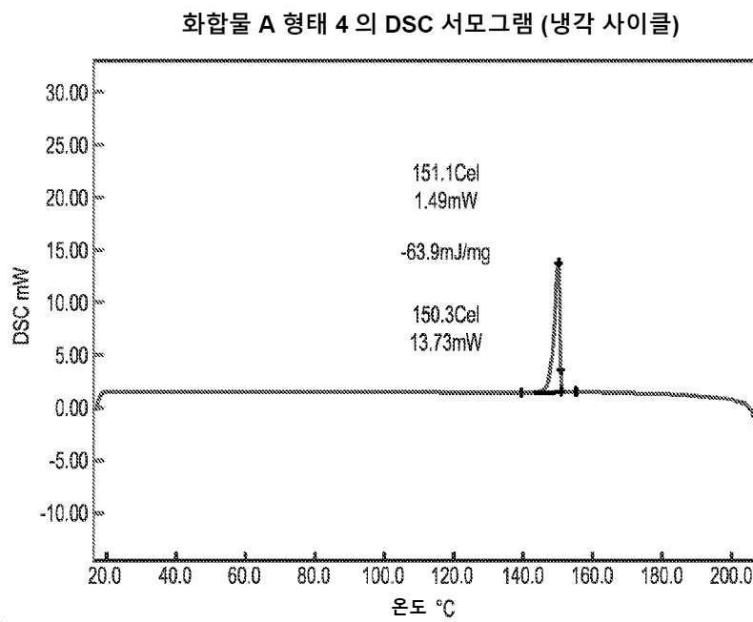
화합물 A 형태 4의 TG/DTA 서모그램



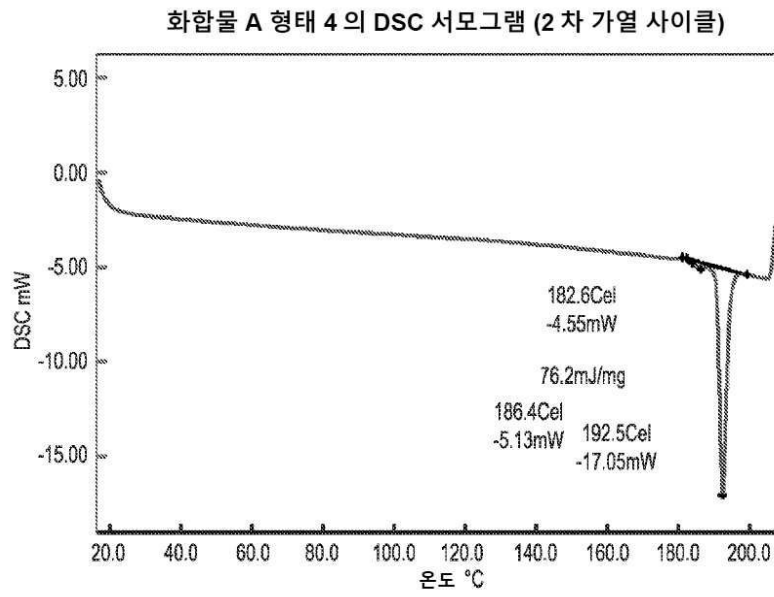
도면20



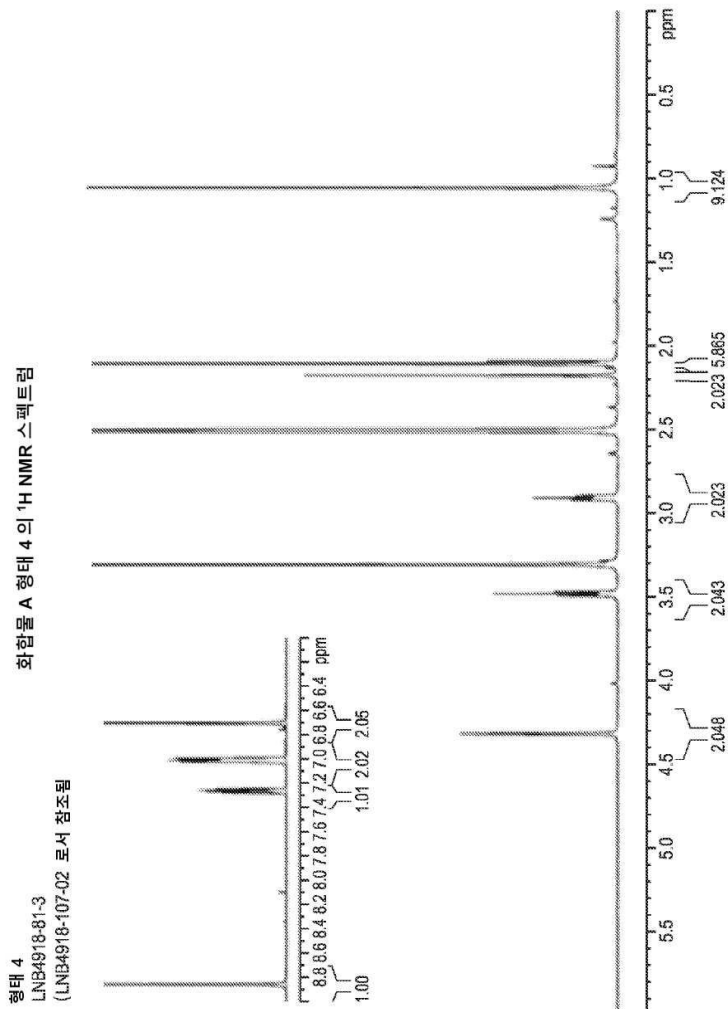
도면21



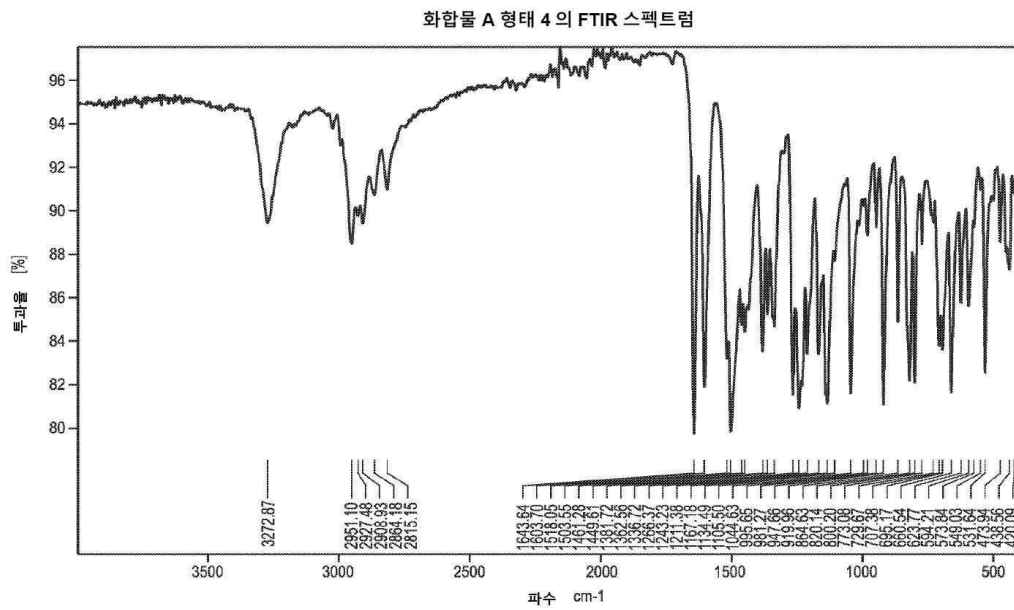
도면22



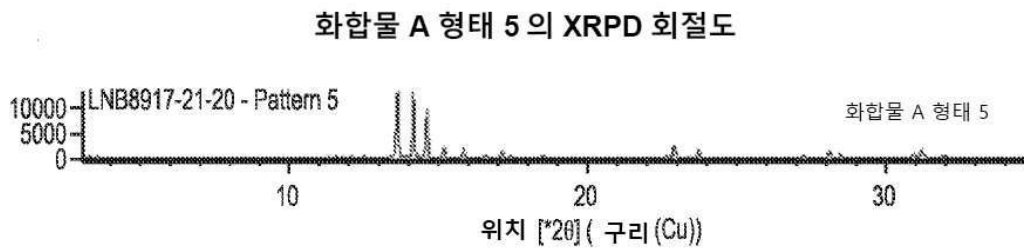
도면23



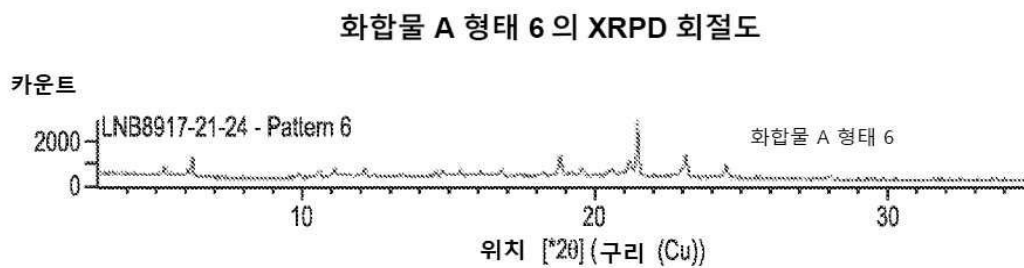
도면24



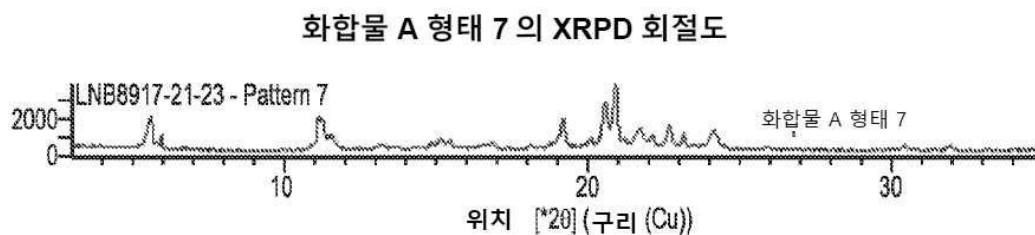
도면25



도면26

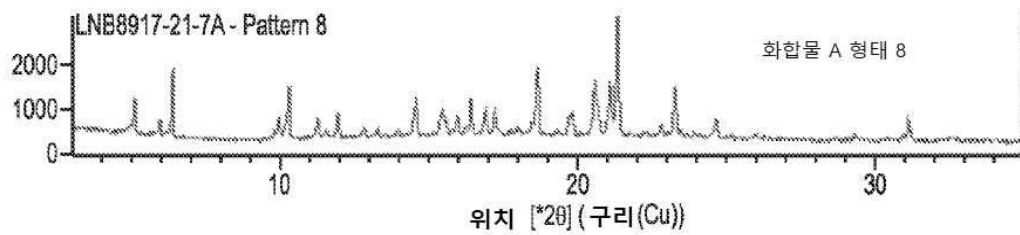


도면27



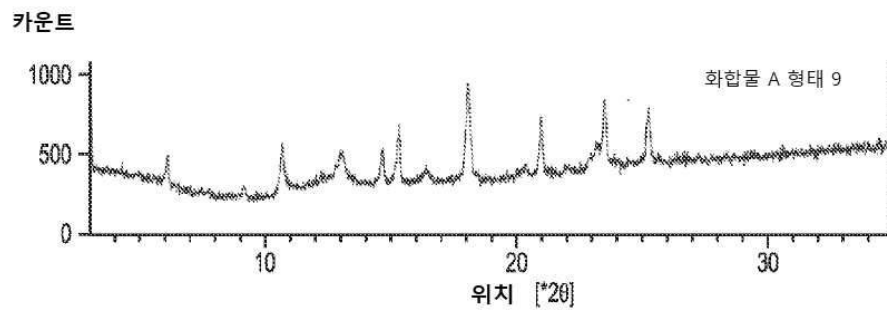
도면28

화합물 A 형태 8 의 XRPD 회절도



도면29

화합물 A 형태 9 의 XRPD 회절도

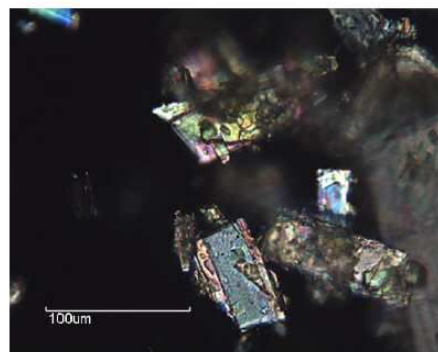


도면30

화합물 A 형태 9 의 편광 현미경

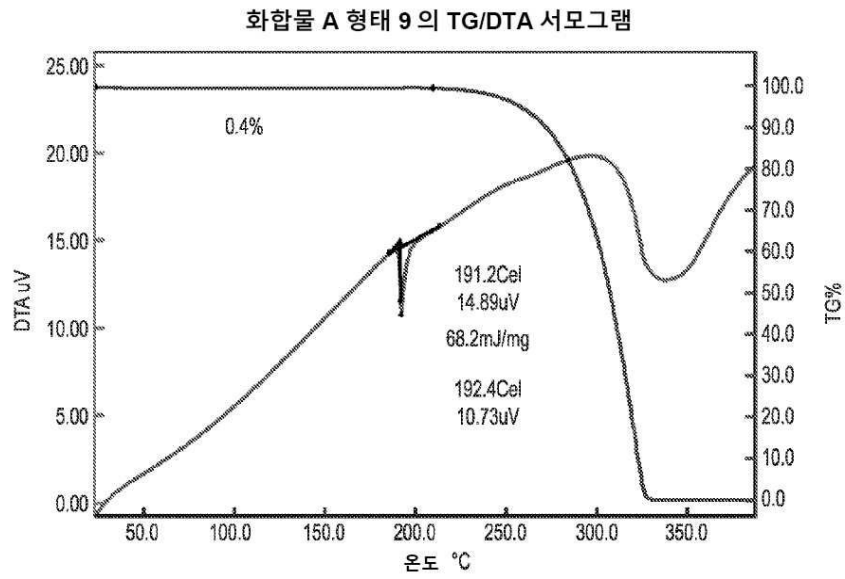


비편광

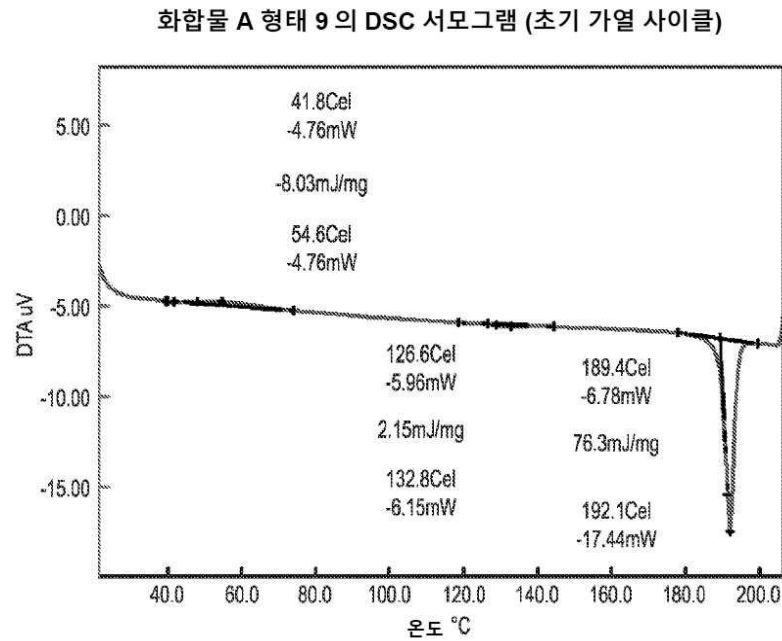


편광

도면31

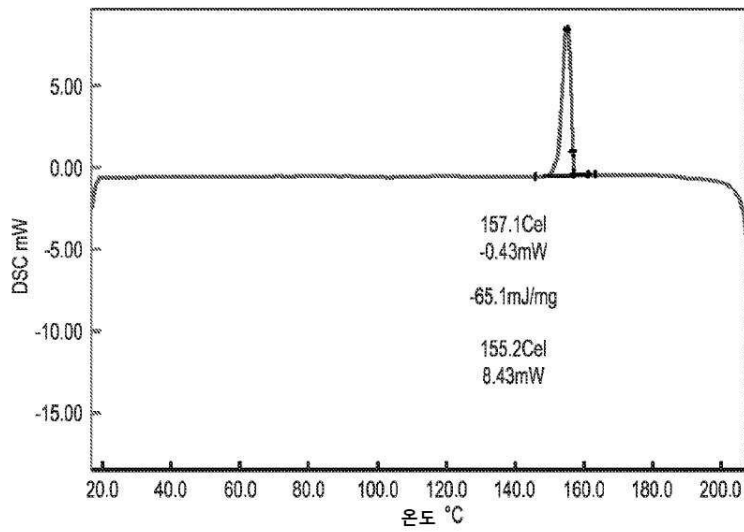


도면32



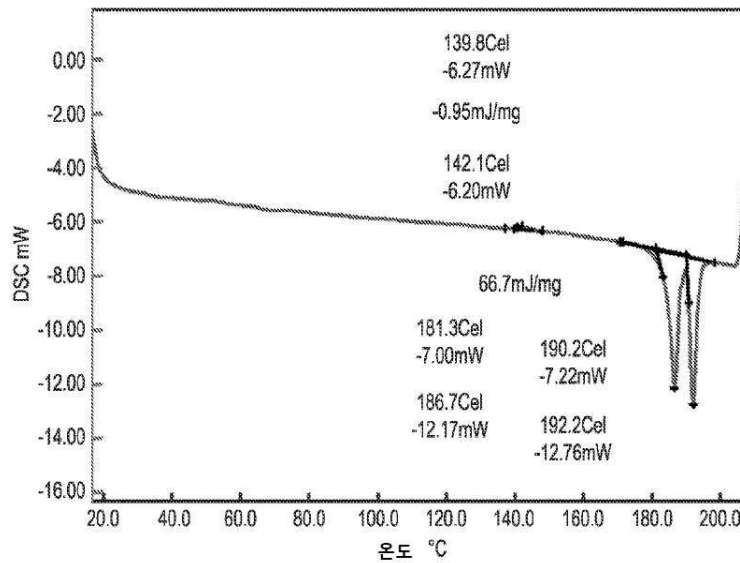
도면33

화합물 A 형태 9의 DSC 서모그램 (냉각 사이클)

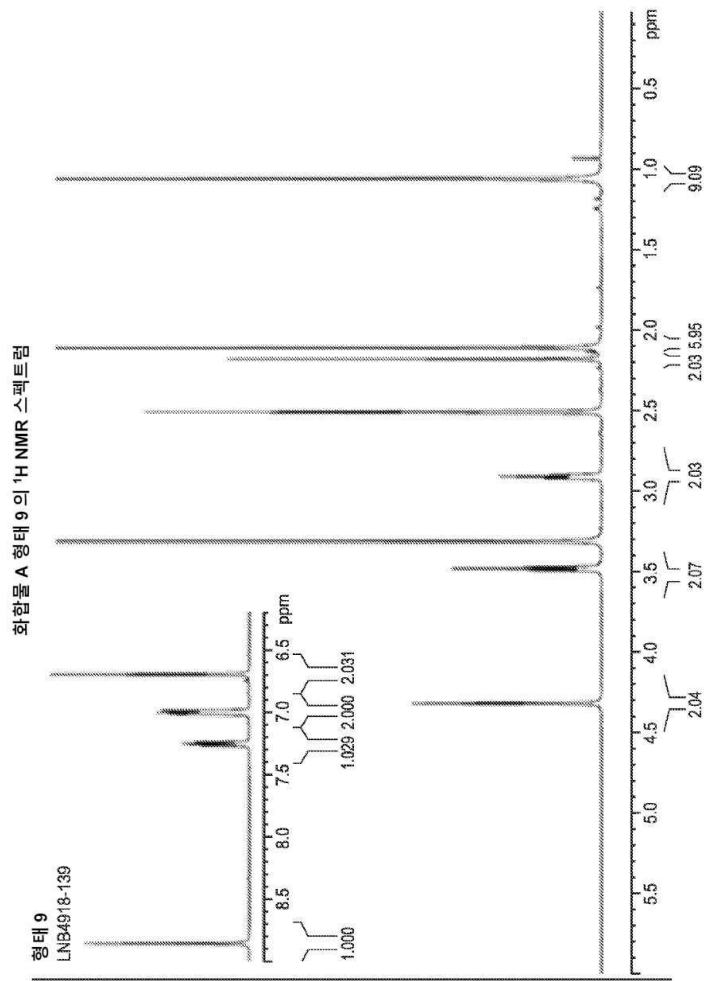


도면34

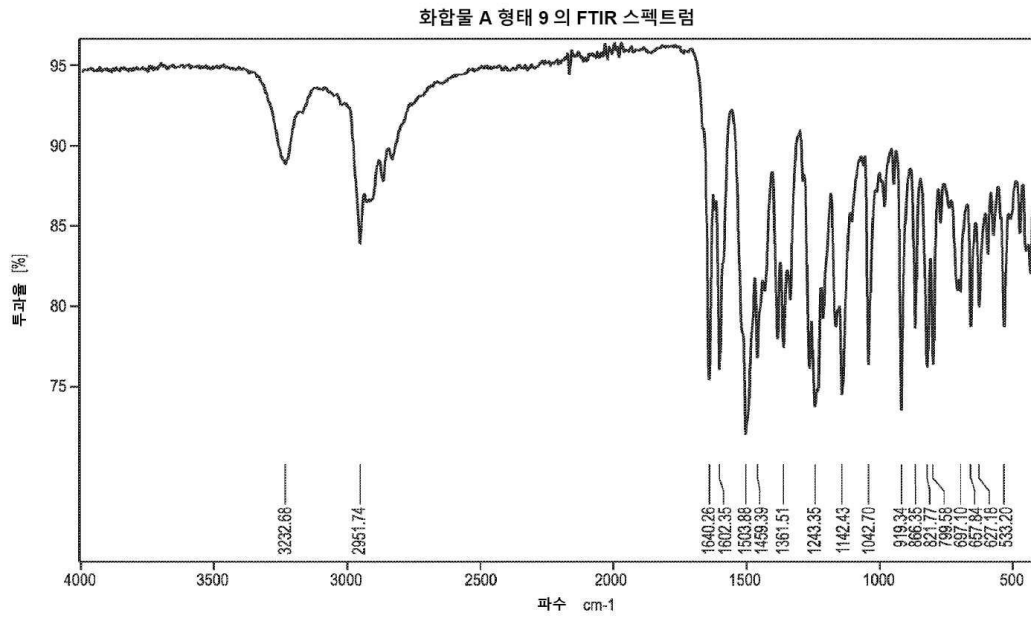
화합물 A 형태 9의 DSC 서모그램 (2 차 가열 사이클)



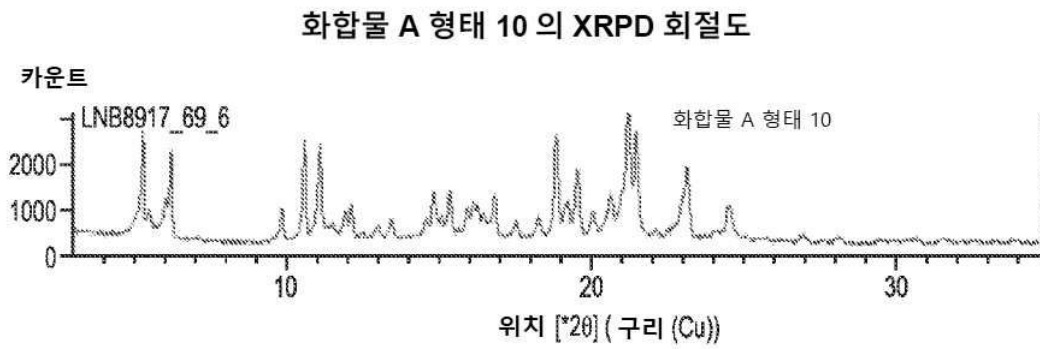
도면35



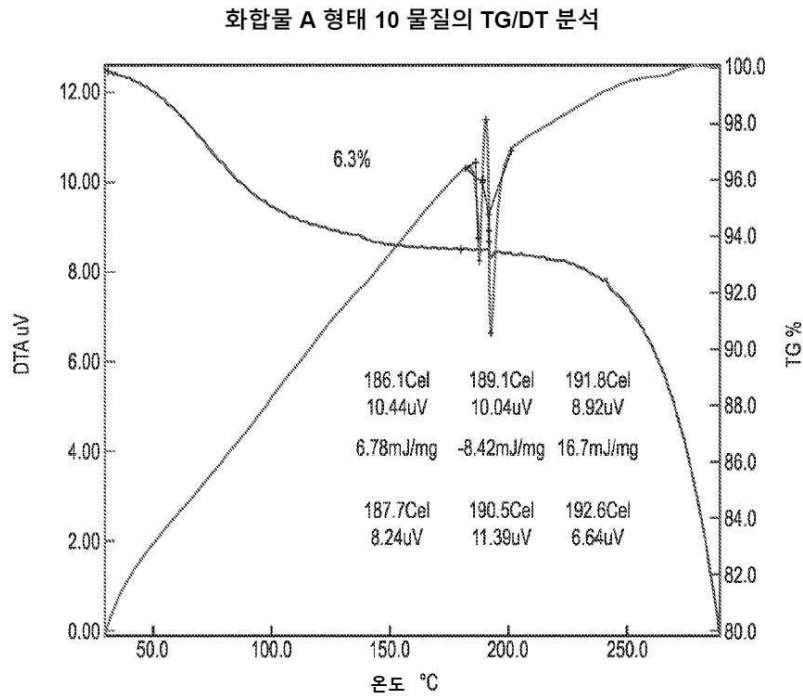
도면36



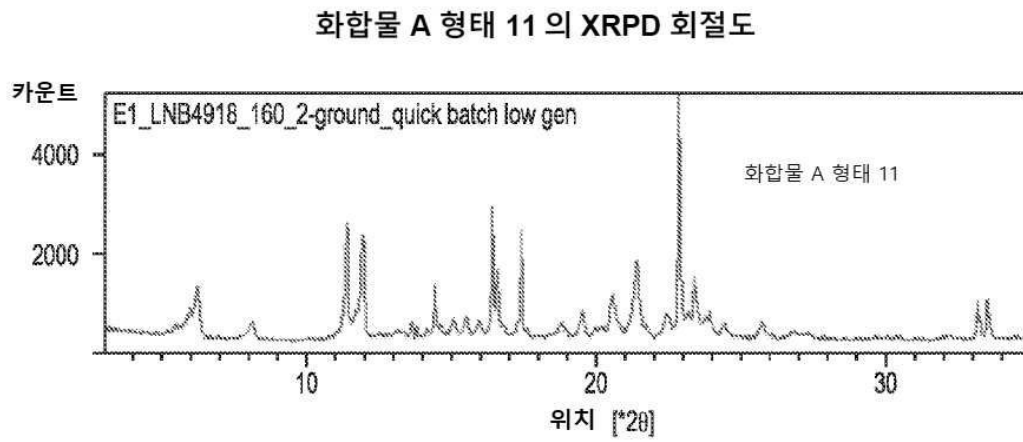
도면37



도면38

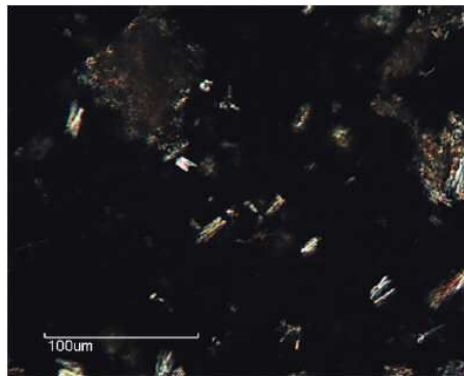


도면39



도면40

화합물 A 형태 11의 편광 현미경

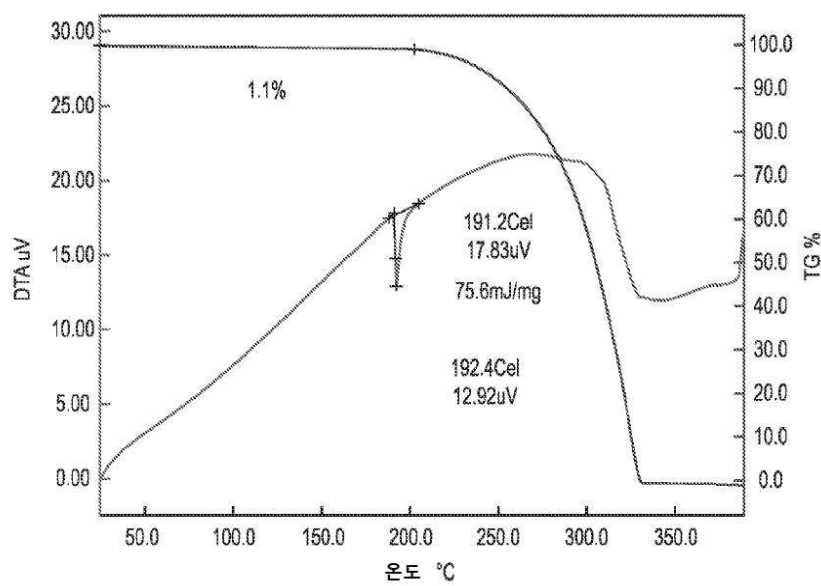


비편광

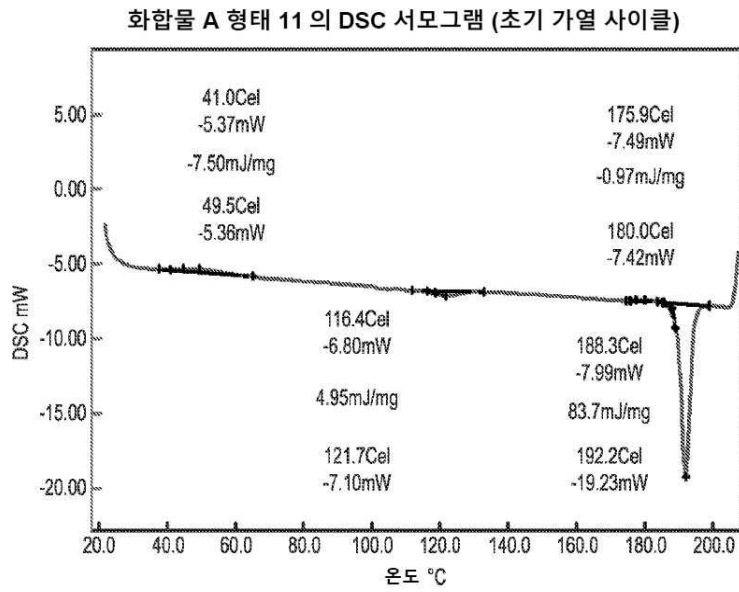
편광

도면41

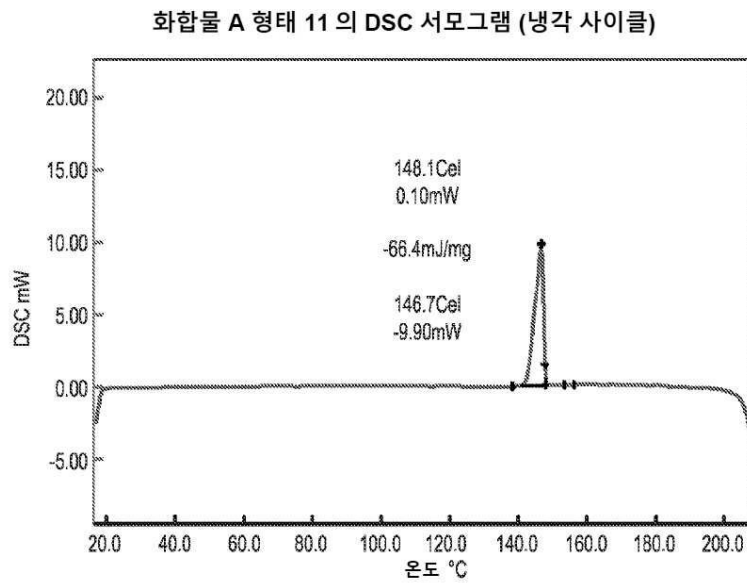
화합물 A 형태 11의 TG/DTA 서모그램



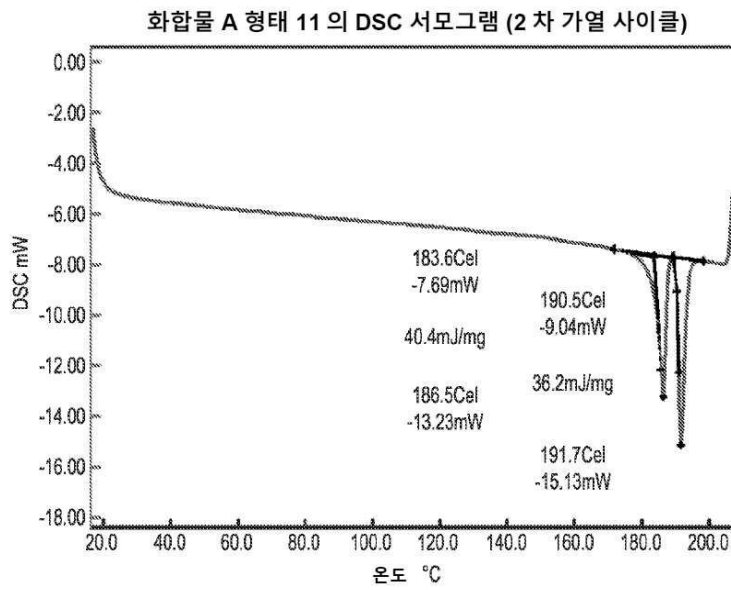
도면42



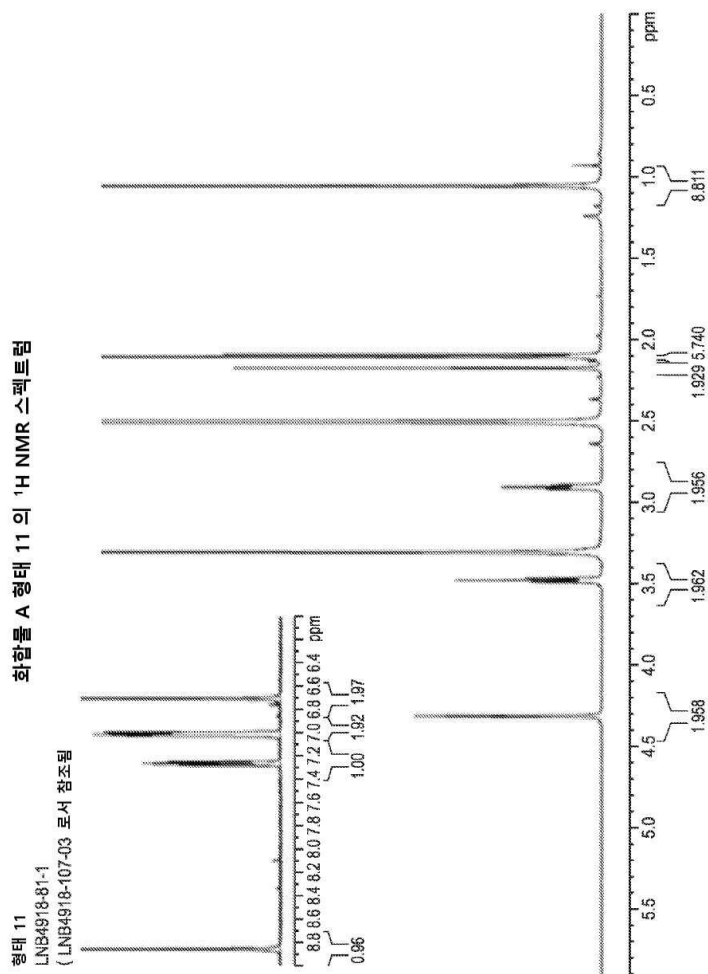
도면43



도면44



도면45



도면46

