



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0013170
(43) 공개일자 2024년01월30일

<p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 209/16 (2006.01) A61K 31/4045 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01) C07C 55/02 (2006.01) C07C 55/06 (2006.01) C07C 55/08 (2006.01) C07C 55/10 (2006.01) C07C 57/15 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류 C07D 209/16 (2013.01) A61K 31/4045 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2023-7044272</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2023년05월25일 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2023년12월21일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2022/030912</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2022/251351 국제공개일자 2022년12월01일</p> <p>(30) 우선권주장 63/192,938 2021년05월25일 미국(US)</p>	<p>(71) 출원인 아타이 테라퓨틱스, 인크. 미국 92024 캘리포니아, 엔시니타스, 파세오 테라스 플로레스 1477</p> <p>(72) 발명자 파와즈, 마제드 미국 02035 메사추세츠, 폭스보로, 노스 스트리트 135 카세라, 세투 미국 92024 캘리포니아, 엔시니타스, 파세오 테라스 플로레스 1477, 아타이 테라퓨틱스, 인크. 내 모라, 니콜라스 캐나다 엠9씨 2엑스1 온타리오, 에토비코크, 톨포레스트 크레센트 25</p> <p>(74) 대리인 황의단, 황성필</p>
--	---

전체 청구항 수 : 총 51 항

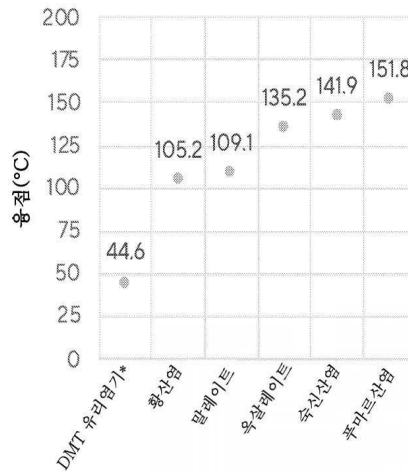
(54) 발명의 명칭 **신규 N,N-디메틸트립타민 염 및 결정질 염 형태**

(57) 요약

본 개시는 N,N-디메틸트립타민 염 및 결정질 염 형태, 이의 제조, 상기 염 및 결정질 염 형태를 포함하는 약학적 조성물, 및 신경 질환 및 병태를 치료하는 데 있어서의 이들의 용도를 제공한다.

대표도 - 도24

DMT 염기 대비 DMT 염 형태의 용점 상승



유리 염기 대비 5 가지 염 형태의 용점

(52) CPC특허분류

A61P 25/00 (2018.01)

C07C 55/02 (2013.01)

C07C 55/06 (2013.01)

C07C 55/08 (2013.01)

C07C 55/10 (2013.01)

C07C 57/15 (2013.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

DMT 푸마르산염 결정질 형태 A, DMT 숙신산염 결정질 형태 A, DMT 말레이트 결정질 형태 A, DMT 옥살레이트 결정질 형태 A, 또는 DMT 황산염 결정질 형태 A.

청구항 2

제1항에 있어서, 약 10.78, 약 15.38, 약 15.73, 약 15.97, 약 16.93, 약 18.33, 약 19.61, 약 19.75, 약 20.49, 약 23.55, 약 23.91 및/또는 약 24.94에서의 피크($^{\circ} 2\theta$)를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 제공하는, DMT 푸마르산염 결정질 형태 A.

청구항 3

제1항에 있어서, 실질적으로 표 6에 제시된 바와 같은 피크($^{\circ} 2\theta$)를 포함하는 XRPD 패턴을 제공하는, DMT 푸마르산염 결정질 형태 A.

청구항 4

제1항에 있어서, 실질적으로 표 5에 제시된 바와 같은 피크($^{\circ} 2\theta$)를 포함하는 XRPD 패턴을 제공하는, DMT 푸마르산염 결정질 형태 A.

청구항 5

제1항에 있어서, 실질적으로 도 1에 따른 XRPD 패턴을 제공하는, DMT 푸마르산염 결정질 형태 A.

청구항 6

제1항에 있어서, 실질적으로 도 8에 따른 열중량 분석(TGA) 열그래프를 나타내는, DMT 푸마르산염 결정질 형태 A.

청구항 7

제1항에 있어서, 실질적으로 도 8에 따른 시차주사 열량측정(DSC) 열그래프를 나타내는, DMT 푸마르산염 결정질 형태 A.

청구항 8

제1항에 있어서, 실질적으로 도 11에 따른 동적 증기 수착(DVS) 등온선을 나타내는, DMT 푸마르산염 결정질 형태 A.

청구항 9

제1항에 있어서, 주변 조건 하에서 측정했을 때 약 151.8 $^{\circ}\text{C}$ 의 융점을 갖는, DMT 푸마르산염 결정질 형태 A.

청구항 10

제1항에 있어서, 약 9.75, 약 14.27, 약 16.90, 약 19.58, 약 20.58, 약 23.08, 약 23.39, 약 24.83, 약 26.79, 및/또는 약 27.60에서의 피크($^{\circ} 2\theta$)를 포함하는 XRPD 패턴을 제공하는, DMT 숙신산염 결정질 형태 A.

청구항 11

제1항에 있어서, 실질적으로 표 8에 제시된 바와 같은 피크($^{\circ} 2\theta$)를 포함하는 XRPD 패턴을 제공하는, DMT 숙신산염 결정질 형태 A.

청구항 12

제1항에 있어서, 실질적으로 표 7에 제시된 바와 같은 피크($^{\circ} 2\theta$)를 포함하는 XRPD 패턴을 제공하는, DMT 숙신산염 결정질 형태 A.

청구항 13

제1항에 있어서, 실질적으로 도 2에 따른 XRPD 패턴을 제공하는, DMT 숙신산염 결정질 형태 A.

청구항 14

제1항에 있어서, 실질적으로 도 10에 따른 TGA 열그래프를 나타내는, DMT 숙신산염 결정질 형태 A.

청구항 15

제1항에 있어서, 실질적으로 도 10에 따른 DSC 열그래프를 나타내는, DMT 숙신산염 결정질 형태 A.

청구항 16

제1항에 있어서, 실질적으로 도 13에 따른 DVS 등온선을 나타내는, DMT 숙신산염 결정질 형태 A.

청구항 17

제1항에 있어서, 실질적으로 도 14에 따른 가변 온도 XRPD 패턴을 제공하는, DMT 숙신산염 결정질 형태 A.

청구항 18

제1항에 있어서, 실질적으로 도 15에 따른 DSC 등온선을 나타내는, DMT 숙신산염 결정질 형태 A.

청구항 19

제1항에 있어서, 실질적으로 도 16에 따른 XRPD 패턴을 제공하는, DMT 숙신산염 결정질 형태 A.

청구항 20

제1항에 있어서, 실질적으로 도 17에 따른 XRPD 패턴을 제공하는, DMT 숙신산염 결정질 형태 A.

청구항 21

제1항에 있어서, 실질적으로 도 17에 따른 단결정 X-선 회절(SCXRD) 패턴을 제공하는, DMT 숙신산염 결정질 형태 A.

청구항 22

제1항에 있어서, 실질적으로 도 18에 따른 DVS 등온선을 나타내는, DMT 숙신산염 결정질 형태 A.

청구항 23

제1항에 있어서, 실질적으로 도 19에 따른 TGA 열그래프를 나타내는, DMT 숙신산염 결정질 형태 A.

청구항 24

제1항에 있어서, 실질적으로 도 19에 따른 DSC 열그래프를 나타내는, DMT 숙신산염 결정질 형태 A.

청구항 25

제1항에 있어서, 주변 조건 하에서 측정했을 때 약 141.9 $^{\circ}\text{C}$ 의 용점을 갖는, DMT 숙신산염 결정질 형태 A.

청구항 26

제1항에 있어서, 주변 조건 하에서 측정했을 때 약 141.9 $^{\circ}\text{C}$ 의 용점 및 제28항에 기술된 바와 같은 SCXRD 패턴을 갖는, DMT 숙신산염 결정질 형태 A.

청구항 27

제1항에 있어서, 약 9.92, 약 13.96, 약 16.55, 약 19.71, 약 20.16, 약 22.07, 약 22.23, 약 22.79, 약

23.82, 약 25.06 및/또는 약 29.87에서의 피크($^{\circ} 2\theta$)를 포함하는 XRPD 패턴을 제공하는, DMT 말레이트 결정질 형태 A.

청구항 28

제1항에 있어서, 실질적으로 표 10에 제시된 바와 같은 피크($^{\circ} 2\theta$)를 포함하는 XRPD 패턴을 제공하는, DMT 말레이트 결정질 형태 A.

청구항 29

제1항에 있어서, 실질적으로 표 9에 제시된 바와 같은 피크($^{\circ} 2\theta$)를 포함하는 XRPD 패턴을 제공하는, DMT 말레이트 결정질 형태 A.

청구항 30

제1항에 있어서, 실질적으로 도 3에 따른 XRPD 패턴을 제공하는, DMT 말레이트 결정질 형태 A.

청구항 31

제1항에 있어서, 실질적으로 도 9에 따른 TGA 열그래프를 나타내는, DMT 말레이트 결정질 형태 A.

청구항 32

제1항에 있어서, 실질적으로 도 9에 따른 DSC 열그래프를 나타내는, DMT 말레이트 결정질 형태 A.

청구항 33

제1항에 있어서, 실질적으로 도 12에 따른 DVS 등온선을 나타내는, DMT 말레이트 결정질 형태 A.

청구항 34

제1항에 있어서, 주변 조건 하에서 측정했을 때 약 109.1°C 의 용점을 갖는, DMT 말레이트 결정질 형태 A.

청구항 35

제1항에 있어서, 약 11.05, 약 15.32, 약 15.89, 약 16.24, 약 19.71, 약 19.88, 약 22.22, 약 23.54, 약 23.92, 약 24.40, 약 25.03 및/또는 약 25.47에서의 피크($^{\circ} 2\theta$)를 포함하는 XRPD 패턴을 제공하는, DMT 황산염 결정질 형태 A.

청구항 36

제1항에 있어서, 실질적으로 표 12에 제시된 바와 같은 피크($^{\circ} 2\theta$)를 포함하는 XRPD 패턴을 제공하는, DMT 황산염 결정질 형태 A.

청구항 37

제1항에 있어서, 실질적으로 표 11에 제시된 바와 같은 피크($^{\circ} 2\theta$)를 포함하는 XRPD 패턴을 제공하는, DMT 황산염 결정질 형태 A.

청구항 38

제1항에 있어서, 실질적으로 도 4에 따른 XRPD 패턴을 제공하는, DMT 황산염 결정질 형태 A.

청구항 39

제1항에 있어서, 실질적으로 도 6에 따른 TGA 열그래프를 나타내는, DMT 황산염 결정질 형태 A.

청구항 40

제1항에 있어서, 실질적으로 도 6에 따른 DSC 열그래프를 나타내는, DMT 황산염 결정질 형태 A.

청구항 41

제1항에 있어서, 주변 조건 하에서 측정했을 때 약 105.2°C의 용점을 갖는, DMT 황산염 결정질 형태 A.

청구항 42

제1항에 있어서, 약 5.86, 약 14.63, 약 17.60, 약 19.26, 약 20.32, 약 22.03, 약 23.57, 약 24.34, 약 25.78, 및/또는 약 27.51에서의 피크($^{\circ} 2\theta$)를 포함하는 XRPD 패턴을 제공하는, DMT 옥살레이트 결정질 형태 A.

청구항 43

제1항에 있어서, 실질적으로 표 14에 제시된 바와 같은 피크($^{\circ} 2\theta$)를 포함하는 XRPD 패턴을 제공하는, DMT 옥살레이트 결정질 형태 A.

청구항 44

제1항에 있어서, 실질적으로 표 13에 제시된 바와 같은 피크($^{\circ} 2\theta$)를 포함하는 XRPD 패턴을 제공하는, DMT 옥살레이트 결정질 형태 A.

청구항 45

제1항에 있어서, 실질적으로 도 5에 따른 XRPD 패턴을 제공하는, DMT 옥살레이트 결정질 형태 A.

청구항 46

제1항에 있어서, 실질적으로 도 7에 따른 TGA 열그래프를 나타내는, DMT 옥살레이트 결정질 형태 A.

청구항 47

제1항에 있어서, 실질적으로 도 7에 따른 DSC 열그래프를 나타내는, DMT 옥살레이트 결정질 형태 A.

청구항 48

제1항에 있어서, 주변 조건 하에서 측정했을 때 약 135.2°C의 용점을 갖는, DMT 옥살레이트 결정질 형태 A.

청구항 49

제1항의 DMT 결정질 염 형태를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 50

신경 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 제1항의 DMT 염의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 신경 질환 또는 병태는, 신경정신 장애, 월경 전 불쾌 장애, 계절성 정서 장애, 불안, 불안 장애, 사회 불안 장애, 일반 불안 장애(GAD), 의지 상실 장애, 양극성 장애, 외상 후 스트레스 장애, 신체 이형 장애, 기분 또는 감정의 이상, 기분부전증, 분열성 정동 장애, 정신분열증, 공황 장애, 외상성 스트레스 장애, 공포 장애, 비정상적인 기분을 동반하는 성격 장애, 예컨대 경계성 인격 장애, 분열성 및 분열형 장애, 및 자살 생각, 또는 자신의 행동/기분/집중 능력에 부정적인 영향을 미치는 반추/비생산적인 반복적 사고, 강박 장애, 중독(니코틴, 알코올, 코카인, 오피오이드, 암페타민, 메탐페타민, 헤로인, 모르핀, 펜시클리딘, 3,4-메틸렌디옥시-메탐페타민, 및 다른 중독성 물질에 대한 중독과 같은 물질 사용 장애 포함), 중독성 행동(식사, 도박, 성 행위, 외설물, 비디오게임, 일, 운동, 영적 집착, 자해, 여행 및 쇼핑 중독 포함), 섭식 장애(신경성 식욕부진, 신경성 폭식증 및 폭식 장애 포함), 또는 통증(편두통 또는 두통 또는 만성 통증과 연관된 통증 포함)을 포함하는, 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2021년 5월 25일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/192,938호에 대한 우선권 및 이익을 주장하며, 그 전체 내용은 모든 목적에 대해 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0003] **기술 분야**

[0004] 본 개시는 신규 N,N-디메틸트립타민 염 및 결정질 염 형태, 이의 제조 및 용도에 관한 것이다. 신규 염 및 염 형태는 신경 질환 및 병태를 치료하기 위한 약학적 조성물에 혼입될 수 있다.

배경 기술

[0005] N,N-디메틸트립타민(이하 "DMT")은 환각제로서 치료적 가치를 가지며, 이의 내인성 특성은 특히 신경 질환 및 병태에 대해 매력적인 가능한 약물로 주목을 끈다. 그러나, 투명하거나 또는 백색 결정으로서 단리된 DMT 유리 염기는 44.6°C 내지 46.8°C의 낮은 용점 및 물에서의 매우 낮은 용해도를 갖는다. 용액 중, DMT 유리 염기는 빠른 분해 속도를 가지며, 대기 및 빛으로부터 보호된 상태로 -20°C에서 보관해야 한다(Brito-da-Costa 등, *Pharmaceuticals* 2020, 13, 334). DMT의 염은 반수화물 푸마르산염 및 염산염을 포함하여, 개선된 용해도로 제조되고 있다. 그러나, 특히 개선된 약물 제형(예를 들어, 용해도, 안정성) 및 성능(예를 들어, 생체이용률)을 용이하게 하기 위해, DMT 유리 염기보다 우월한 물리화학적 특성을 나타내는 새로운 DMT 염 형태에 대한 필요성이 여전히 존재한다. 본 개시는, DMT 유리 염기 대비 개선된 용점(더 높은 용점), 수성 용해도(더 높은 용해도) 및/또는 흡습성(더 낮은 흡습성) 특성을 갖는 신규 DMT 염 형태를 제공함으로써 이러한 요구를 해결한다.

발명의 내용

[0006] DMT의 신규 염 및 결정질 염 형태가 본원에 기술된다. 구체적으로, 염은 DMT 푸마르산염 형태 A, DMT 숙신산염 형태 A, DMT 말레이트 형태 A, DMT 옥살레이트 형태 A, 및 DMT 황산염 형태 A를 형성하고, 이들은 본원에 기술된다. 또한, DMT 숙신산염, DMT 말레이트 염, DMT 황산염 및 DMT 인산염이 본원에 기술된다.

[0007] 일 양태에 따르면, 본 개시는 DMT 푸마르산염 형태 A를 제공한다.

[0008] 일 양태에 따르면, 본 개시는 DMT 숙신산염 형태 A를 제공한다.

[0009] 일 양태에 따르면, 본 개시는 DMT 말레이트 형태 A를 제공한다.

[0010] 일 양태에 따르면, 본 개시는 DMT 옥살레이트 형태 A를 제공한다.

[0011] 일 양태에 따르면, 본 개시는 DMT 황산염 형태 A를 제공한다.

[0012] 일 양태에 따르면, 본 개시는 DMT 숙신산염을 제공한다.

[0013] 일 양태에 따르면, 본 개시는 DMT 말레이트 염을 제공한다.

[0014] 일 양태에 따르면, 본 개시는 DMT 황산염을 제공한다.

[0015] 일 양태에 따르면, 본 개시는 DMT 인산염을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 관찰된 피크를 포함하는, DMT 푸마르산염 형태 A에 대한 X-선 분말 회절(XRPD)을 도시한다.

도 2는 관찰된 피크를 포함하는, DMT 숙신산염 형태 A에 대한 XRPD를 도시한다.

도 3은 관찰된 피크를 포함하는, DMT 말레이트 형태 A에 대한 XRPD를 도시한다.

도 4는 관찰된 피크를 포함하는, DMT 황산염 형태 A에 대한 XRPD를 도시한다.

도 5는 관찰된 피크를 포함하는, DMT 옥살레이트 형태 A에 대한 XRPD를 도시한다.

도 6은 DMT 황산염 형태 A에 대한 열중량 분석(TGA) 및 시차주사 열량측정(DSC) 열그래프를 도시한다.

도 7은 DMT 옥살레이트 형태 A에 대한 TGA 및 DSC 열그래프를 도시한다.

도 8은 DMT 푸마르산염 형태 A에 대한 TGA 및 DSC 열그래프를 도시한다.

- 도 9는 DMT 말레이트 형태 A에 대한 TGA 및 DSC 열그래프를 도시한다.
- 도 10은 DMT 숙신산염 형태 A에 대한 TGA 및 DSC 열그래프를 도시한다.
- 도 11은 DMT 푸마르산염 형태 A에 대한 동적 증기 수착(DVS) 등온선을 도시한다.
- 도 12는 DMT 말레이트 형태 A에 대한 DVS 등온선을 도시한다.
- 도 13은 DMT 숙신산염 형태 A에 대한 DVS 등온선을 도시한다.
- 도 14는 DMT 숙신산염 형태 A에 대한 가변 온도 XRPD 분석을 도시한다.
- 도 15는 에탄올을 용매로서 사용하여 제조된 DMT 숙신산염 형태 A에 대한 DSC 등온선을 도시한다.
- 도 16은 에탄올 또는 아세톤을 용매로서 사용하여 제조된 DMT 숙신산염 형태 A에 대한 XRPD를 도시한다.
- 도 17은 밀리그램 스케일(XRPD 데이터) 또는 그램 스케일(단결정 X-선 회절; SCXRD)로 제조된 DMT 숙신산염 형태 A에 대한 X-선 회절을 도시한다.
- 도 18은 스케일업 배치로부터의 DMT 숙신산염 형태 A에 대한 DVS 등온선을 도시한다.
- 도 19는 스케일업 배치로부터의 DMT 숙신산염 형태 A에 대한 TGA 및 DSC 열그래프를 도시한다.
- 도 20은 DMT의 0.34 물 분율의 전체 조성물에서 DMT 숙신산염 형태 A 및 숙신산의 물리적 혼합물에 대한 DSC 등온선을 도시한다.
- 도 21은 142°C에서의 용융을 확인하는, 아세톤(소규모)으로부터 제조된 DMT 숙신산염 형태 A의 핫 스테이지 현미경 사진을 도시한다.
- 도 22는 에탄올(대규모)로부터 제조된 DMT 숙신산염 형태 A의 핫 스테이지 현미경 사진을 도시한다.
- 도 23은 DMT 인산염에 대한 XRPD를 도시한다.
- 도 24는 DMT 유리 염기 대비 DMT의 5가지 염 형태의 용점을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0017] 일 양태에서, 본 개시는 DMT의 숙신산염, 말레이트, 황산염 또는 인산염에 관한 것이다.
- [0018] 일 양태에서, 본 개시는 DMT 숙신산염에 관한 것이다.
- [0019] 또한, 본원에 기술된 DMT 염의 임의의 용매화물, 예를 들어 수화물, 복합체 및 다형체 형태가 본 개시에 포함된다.
- [0020] DMT의 염은 결정질 또는 비결정질 형태, 또는 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 결정질 형태인 DMT의 염의 경우, 당업자는 용매 분자가 결정화 동안 결정질 격자 내로 혼입되는, 약학적으로 허용 가능한 용매화물이 형성될 수 있음을 이해할 것이다. 용매화물은 에탄올, 이소프로판올, DMSO, 아세트산, 에탄올아민, 및 아세트산 에틸과 같은 비수성 용매를 포함할 수 있거나, 결정질 격자 내에 혼입되는 용매로서 물을 포함할 수 있다. 물이 결정질 격자 내에 혼입되는 용매인 용매는 일반적으로 "수화물"로서 지칭된다. 수화물은 화학량론적 수화물뿐만 아니라 가변량의 물을 함유하는 조성물을 포함한다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 물의 양은 조건, 예를 들어 습도에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 습도가 감소함에 따라 물의 양이 감소할 수 있고 습도가 증가함에 따라 물의 양이 증가할 수 있다. 물의 양의 이러한 변화는 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- [0021] 일 양태에서, 본 개시는 DMT 푸마르산염 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0022] 일 구현예에서, 본 개시는 약 10.78, 약 15.38, 약 15.73, 약 15.97, 약 16.93, 약 18.33, 약 19.61, 약 19.75, 약 20.49, 약 23.55, 약 23.91 및/또는 약 24.94에서의 피크($^{\circ} 2\theta$)를 포함하는 XRPD 패턴을 제공하는 것을 특징으로 하는 DMT 푸마르산염 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0023] 또 다른 구현예에서, 본 개시는 표 6에 제시된 바와 같은 피크($^{\circ} 2\theta$)를 실질적으로 포함하는 XRPD 패턴을 제공하는 것을 특징으로 하는 DMT 푸마르산염 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0024] 또 다른 구현예에서, 본 개시는 표 5에 제시된 바와 같은 피크($^{\circ} 2\theta$)를 실질적으로 포함하는 XRPD 패턴을 제공하는 것을 특징으로 하는 DMT 푸마르산염 결정질 형태 A에 관한 것이다.

- [0025] 추가의 구현예에서, 본 개시는 도 1에 따른 XRPD 패턴을 실질적으로 제공하는 것을 특징으로 하는 DMT 푸마르산염 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0026] 일 구현예에서, 본 개시는 도 8에 따른 TGA 열그래프를 실질적으로 나타내는 것을 특징으로 하는 DMT 푸마르산염 형태 A에 관한 것이다.
- [0027] 일 구현예에서, 본 개시는 도 8에 따른 DSC 열그래프를 실질적으로 나타내는 것을 특징으로 하는 DMT 푸마르산염 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0028] 일 구현예에서, 본 개시는 도 11에 따른 DVS 등온선을 실질적으로 나타내는 것을 특징으로 하는 DMT 푸마르산염 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0029] 일 구현예에서, 본 개시는 주변 조건 하에서 측정될 때 약 151.8°C의 용점을 갖는 것을 특징으로 하는 DMT 푸마르산염 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0030] 일 양태에서, 본 개시는 DMT 숙신산염 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0031] 일 구현예에서, 본 개시는 약 9.75, 약 14.27, 약 16.90, 약 19.58, 약 20.58, 약 23.08, 약 23.39, 약 24.83, 약 26.79, 및/또는 약 27.60에서의 피크($^{\circ} 2\theta$)를 포함하는 XRPD 패턴을 제공하는 것을 특징으로 하는 DMT 숙신산염 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0032] 또 다른 구현예에서, 본 개시는 표 8에 제시된 바와 같은 피크($^{\circ} 2\theta$)를 실질적으로 포함하는 XRPD 패턴을 제공하는 것을 특징으로 하는 DMT 숙신산염 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0033] 또 다른 구현예에서, 본 개시는 표 7에 제시된 바와 같은 피크($^{\circ} 2\theta$)를 실질적으로 포함하는 XRPD 패턴을 제공하는 것을 특징으로 하는 DMT 숙신산염 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0034] 추가의 구현예에서, 본 개시는 도 2에 따른 XRPD 패턴을 실질적으로 제공하는 것을 특징으로 하는 DMT 숙신산염 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0035] 일 구현예에서, 본 개시는 도 10에 따른 TGA 열그래프를 실질적으로 나타내는 것을 특징으로 하는 DMT 숙신산염 형태 A에 관한 것이다.
- [0036] 일 구현예에서, 본 개시는 도 10에 따른 DSC 열그래프를 실질적으로 나타내는 것을 특징으로 하는 DMT 숙신산염 형태 A에 관한 것이다.
- [0037] 일 구현예에서, 본 개시는 도 13에 따른 DVS 등온선을 실질적으로 나타내는 것을 특징으로 하는 DMT 숙신산염 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0038] 추가의 구현예에서, 본 개시는 도 14에 따른 가변 온도 XRPD 패턴을 실질적으로 제공하는 것을 특징으로 하는 DMT 숙신산염 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0039] 또 다른 구현예에서, 본 개시는 도 15에 따른 DSC 등온선을 실질적으로 나타내는 것을 특징으로 하는 DMT 숙신산염 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0040] 추가의 구현예에서, 본 개시는 도 16에 따른 XRPD 패턴을 실질적으로 제공하는 것을 특징으로 하는 DMT 숙신산염 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0041] 추가의 구현예에서, 본 개시는 도 17에 따른 XRPD 패턴을 실질적으로 제공하는 것을 특징으로 하는 DMT 숙신산염 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0042] 추가의 구현예에서, 본 개시는 도 17에 따른 SCXRD 패턴을 실질적으로 제공하는 것을 특징으로 하는 DMT 숙신산염 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0043] 또 다른 구현예에서, 본 개시는 도 18에 따른 DVS 등온선을 실질적으로 나타내는 것을 특징으로 하는 DMT 숙신산염 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0044] 일 구현예에서, 본 개시는 도 19에 따른 TGA 열그래프를 실질적으로 나타내는 것을 특징으로 하는 DMT 숙신산염 형태 A에 관한 것이다.
- [0045] 일 구현예에서, 본 개시는 도 19에 따른 DSC 열그래프를 실질적으로 나타내는 것을 특징으로 하는 DMT 숙신산염 형태 A에 관한 것이다.

- [0046] 일 구현예에서, 본 개시는 주변 조건 하에서 측정될 때 약 141.9°C의 용점을 갖는 것을 특징으로 하는 DMT 속신 산염 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0047] 일 양태에서, 본 개시는 DMT 말레이트 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0048] 일 구현예에서, 본 개시는 약 9.92, 약 13.96, 약 16.55, 약 19.71, 약 20.16, 약 22.07, 약 22.23, 약 22.79, 약 23.82, 약 25.06 및/또는 약 29.87에서의 피크($^{\circ} 2\theta$)를 포함하는 XRPD 패턴을 제공하는 것을 특징으로 하는 DMT 말레이트 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0049] 또 다른 구현예에서, 본 개시는 표 10에 제시된 바와 같은 피크($^{\circ} 2\theta$)를 실질적으로 포함하는 XRPD 패턴을 제공하는 것을 특징으로 하는 DMT 말레이트 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0050] 또 다른 구현예에서, 본 개시는 표 9에 제시된 바와 같은 피크($^{\circ} 2\theta$)를 실질적으로 포함하는 XRPD 패턴을 제공하는 것을 특징으로 하는 DMT 말레이트 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0051] 추가의 구현예에서, 본 개시는 도 3에 따른 XRPD 패턴을 실질적으로 제공하는 것을 특징으로 하는 DMT 말레이트 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0052] 일 구현예에서, 본 개시는 도 9에 따른 TGA 열그래프를 실질적으로 나타내는 것을 특징으로 하는 DMT 말레이트 형태 A에 관한 것이다.
- [0053] 일 구현예에서, 본 개시는 도 9에 따른 DSC 열그래프를 실질적으로 나타내는 것을 특징으로 하는 DMT 말레이트 형태 A에 관한 것이다.
- [0054] 일 구현예에서, 본 개시는 도 12에 따른 DVS 등온선을 실질적으로 나타내는 것을 특징으로 하는 DMT 말레이트 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0055] 일 구현예에서, 본 개시는 주변 조건 하에서 측정될 때 약 109.1°C의 용점을 갖는 것을 특징으로 하는 DMT 말레이트 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0056] 일 양태에서, 본 개시는 DMT 황산염 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0057] 일 구현예에서, 본 개시는 약 11.05, 약 15.32, 약 15.89, 약 16.24, 약 19.71, 약 19.88, 약 22.22, 약 23.54, 약 23.92, 약 24.40, 약 25.03 및/또는 약 25.47에서의 피크($^{\circ} 2\theta$)를 포함하는 XRPD 패턴을 제공하는 것을 특징으로 하는 DMT 황산염 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0058] 또 다른 구현예에서, 본 개시는 표 12에 제시된 바와 같은 피크($^{\circ} 2\theta$)를 실질적으로 포함하는 XRPD 패턴을 제공하는 것을 특징으로 하는 DMT 황산염 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0059] 또 다른 구현예에서, 본 개시는 표 11에 제시된 바와 같은 피크($^{\circ} 2\theta$)를 실질적으로 포함하는 XRPD 패턴을 제공하는 것을 특징으로 하는 DMT 황산염 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0060] 추가의 구현예에서, 본 개시는 도 4에 따른 XRPD 패턴을 실질적으로 제공하는 것을 특징으로 하는 DMT 황산염 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0061] 일 구현예에서, 본 개시는 도 6에 따른 TGA 열그래프를 실질적으로 나타내는 것을 특징으로 하는 DMT 황산염 형태 A에 관한 것이다.
- [0062] 일 구현예에서, 본 개시는 도 6에 따른 DSC 열그래프를 실질적으로 나타내는 것을 특징으로 하는 DMT 황산염 형태 A에 관한 것이다.
- [0063] 일 구현예에서, 본 개시는 주변 조건 하에서 측정될 때 약 105.2°C의 용점을 갖는 것을 특징으로 하는 DMT 황산염 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0064] 일 양태에서, 본 개시는 DMT 옥살레이트 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0065] 일 구현예에서, 본 개시는 약 5.86, 약 14.63, 약 17.60, 약 19.26, 약 20.32, 약 22.03, 약 23.57, 약 24.34, 약 25.78, 및/또는 약 27.51에서의 피크($^{\circ} 2\theta$)를 포함하는 XRPD 패턴을 제공하는 것을 특징으로 하는 DMT 옥살레이트 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0066] 또 다른 구현예에서, 본 개시는 표 14에 제시된 바와 같은 피크($^{\circ} 2\theta$)를 실질적으로 포함하는 XRPD 패턴을 제공하는 것을 특징으로 하는 DMT 옥살레이트 결정질 형태 A에 관한 것이다.

- [0067] 또 다른 구현예에서, 본 개시는 표 13에 제시된 바와 같은 피크($^{\circ} 2\theta$)를 실질적으로 포함하는 XRPD 패턴을 제공하는 것을 특징으로 하는 DMT 옥살레이트 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0068] 추가의 구현예에서, 본 개시는 도 5에 따른 XRPD 패턴을 실질적으로 제공하는 것을 특징으로 하는 DMT 옥살레이트 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0069] 일 구현예에서, 본 개시는 도 7에 따른 TGA 열그래프를 실질적으로 나타내는 것을 특징으로 하는 DMT 옥살레이트 형태 A에 관한 것이다.
- [0070] 일 구현예에서, 본 개시는 도 7에 따른 DSC 열그래프를 실질적으로 나타내는 것을 특징으로 하는 DMT 옥살레이트 형태 A에 관한 것이다.
- [0071] 일 구현예에서, 본 개시는 주변 조건 하에서 측정될 때 약 135.2°C의 용점을 갖는 것을 특징으로 하는 DMT 옥살레이트 결정질 형태 A에 관한 것이다.
- [0072] 본원에서, XRPD 패턴 중 주어진 값에서 피크가 있음을 나타낼 경우, 이는 일반적으로 해당 피크가 인용된 값의 ± 0.2 내에 있음을 의미한다.
- [0073] 본 개시는 순수한 형태로 단리되거나, 다른 물질, 예를 들어 DMT의 다른 염 형태 또는 용매화물과 혼합될 때 단리된 DMT의 염 형태 및 DMT의 염을 포함한다.
- [0074] 따라서, 본 개시의 일 양태에서, 단리된 또는 순수한 형태의 DMT 숙신산염 결정질 형태 A가 제공된다. "단리된" 또는 "순수한" 형태는, DMT 숙신산염 결정질 형태 A가 해당 샘플 중 존재할 수 있는 다른 물질에 비해 >75%, 특히 >90%, 보다 구체적으로 >95%, 보다 더 구체적으로 >99%의 양으로 존재하는 샘플을 지칭한다.
- [0075] **용어 및 정의**
- [0076] 본원에서 사용되는 방법, 표, 도면 및 예시에 사용되는 기호 및 관례는, 예를 들어, Journal of the American Chemical Society 또는 Journal of Biological Chemistry와 같은 최근의 과학 문헌에 사용되는 것과 일치한다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 출발 물질을 상업적 공급업체로부터 취득하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. 구체적으로, 구현예 및 명세서 전체에 걸쳐 다음의 약어가 사용될 수 있다:
- [0077] -DMT: N,N-디메틸트립타민
- [0078] -XRPD: X-선 분말 회절
- [0079] -TGA: 열중량 분석
- [0080] -DSC: 시차 주사 열량계
- [0081] -DVS: 동적 증기 수착
- [0082] -SCXRD: 단결정 X-선 회절
- [0083] -RH: 상대 습도
- [0084] -RT: 실온
- [0085] -EtOH: 에탄올
- [0086] -Sorp: 수착
- [0087] -Desorp: 탈착
- [0088] -ACN: 아세토니트릴
- [0089] -DMF: 디메틸포름아미드
- [0090] -EtOAc: 아세트산에틸
- [0091] -HFIPA: 헥사플루오로-2-프로판올
- [0092] -IPA: 이소프로필 알코올
- [0093] -MeOH: 메탄올

- [0094] -NMP: N-메틸-2-피롤리돈
- [0095] -TFE: 2,2,2-트리플루오로에탄올
- [0096] -PTFE: 폴리테트라플루오로에틸렌
- [0097] -VD: 증기 확산
- [0098] -VS: 증기 응력
- [0099] -FE: 급속 증발
- [0100] -CC: 크래쉬 냉각
- [0101] 용어 "담체"는 치료제와 함께 투여되는 희석제, 보조제, 부형제, 또는 비히클을 지칭하며, 친수성 물질인 액체 및 분말, 소수성 물질, 및 유화제와 같은 친수성 및 소수성 특성을 모두 갖는 물질을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.
- [0102] 본원에서 사용되는 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 연구원, 의료 제공자 또는 개인이 목표로 하는, 조직, 계 또는 개체에서의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성제의 양을 지칭한다.
- [0103] 본원에서 사용되는 용어 "신경 질환 또는 병태"는, 다음으로부터 선택되는 질환 또는 병태를 의미한다: 신경정신 장애, 예컨대 우울증(치료 저항성 우울증, 주요 우울 장애 및 지속성 우울 장애와 같은 중증 우울증 포함), 긴장성 우울증, 의학적 병태로 인한 우울 장애, 산후 우울증, 월경 전 불쾌 장애 또는 계절성 정서 장애, 불안, 불안 장애, 사회 불안 장애, 일반 불안 장애(GAD), 의지 상실 장애, 양극성 장애(양극성 I 장애 및 양극성 II 장애 포함), 외상 후 스트레스 장애, 신체 이형 장애, 위의 병태를 포함하는 기분 또는 감정의 이상, 기분부전증, 분열성 정동 장애, 정신분열증 및 다른 정신병적 장애, 공황 장애, 외상성 스트레스 장애, 공포 장애, 및 비정상적인 기분을 동반하는 성격 장애, 예컨대 경계성 인격 장애, 분열성 및 분열형 장애, 및 자살 생각, 또는 자신의 행동/기분/집중 능력에 부정적인 영향을 미치는 반추/비생산적인 반복적 사고, 강박 장애, 중독(니코틴, 알코올, 코카인, 오피오이드, 암페타민, 메탐페타민, 헤로인, 모르핀, 펜시클리딘, 3,4-메틸렌디옥시-메탐페타민, 및 다른 중독성 물질에 대한 중독과 같은 물질 사용 장애 포함), 중독성 행동(식사, 도박, 성행위, 외설물, 비디오게임, 일, 운동, 영적 집착, 자해, 여행 및 쇼핑 중독 포함), 섭식 장애(신경성 식욕부진, 신경성 폭식증 및 폭식 장애 포함), 및 통증(편두통 또는 두통 또는 만성 통증과 연관된 통증 포함).
- [0104] 본원에서 사용되는 용어, "치료 저항성 우울증" 또는 "TRD"는 적절한 치료에 만족스럽게 반응하지 않는 우울 장애를 의미한다. TRD는 우울 아형, 정신과 동반이환, 및 공존하는 의학적 질환의 다양성에 의해 영향을 받는 복잡한 현상이다. TRD 에피소드는 주요 우울 장애(MDD)와 가장 흔히 연관되지만, 양극성 장애의 우울 단계에서도 관찰된다.
- [0105] 본원에서 달리 특정하여 정의되지 않는 한, 용어 "약"은, 수치 지정, 예를 들어, pH, 온도, 양, 또는 농도 전에 사용될 때, 최대 (+) 또는 (-) 5%만큼 변할 수 있는 근사치를 나타낸다.
- [0106] 단수 형태 "일", "하나" 및 "한"은 문맥상 달리 명시되지 않는 한 복수의 참조를 포함한다. 예를 들어, 용어 "일 약학적으로 허용 가능한 담체"는 이의 혼합물을 포함하는 복수의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다.
- [0107] 용어 "및/또는"은 본 발명의 2개의 성분 중 어느 하나 또는 둘 모두를 의미하는 것으로 의도된다.
- [0108] 용어 "대상체", "개체" 및 "환자"는 본원에서 상호 교환적으로 사용되며, 인간을 지칭한다.
- [0109] 본원에서 사용되는 용어 "장치"는 약물을 이를 필요로 하는 환자에게 전달할 수 있는 장치 또는 시스템을 지칭한다.
- [0110] 치료를 지칭할 때 용어 "치료를 필요로 하는" 및 용어 "이를 필요로 하는"은 상호 교환적으로 사용되며, 환자가 치료로부터 이익을 얻을 것이라는 간병인(예를 들어, 의사, 간호사, 임상 간호사)에 의한 판단을 지칭한다.
- [0111] 용어 "치료하다" 및 "치료"는 예방 또는 예방적 조치를 포함하는 치료적 치료를 지칭하며, 여기에서 이의 목적은 질환 또는 병태와 연관된 원하지 않는 생리학적 변화를 예방하거나 이를 늦추는(감소시키는) 것이다. 유익하거나 바람직한 임상 결과는, 증상 완화, 질환 또는 병태의 정도의 감소, 질환 또는 병태의 안정화(즉, 질환 또는 병태가 악화되지 않음), 질환 또는 병태의 진행의 지연 또는 퇴행, 질환 또는 병태의 완화 또는 경감, 및 질

환 또는 병태의 관해(부분적 또는 전체적)를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. "치료"는 또한 치료를 받지 않는 경우의 예상 생존에 비해 생존을 연장시키는 것을 의미할 수 있다. 치료를 필요로 하는 개체는 이미 질환 또는 병태를 가진 개체 뿐만 아니라 질환 또는 병태를 갖기 쉬운 개체, 또는 질환 또는 병태가 예방되어야 하는 개체를 포함한다. "치료"는 또한, 우울증에 관한 경우, 우울증의 적어도 하나의 징후 또는 증상을 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 우울증의 징후 또는 증상의 예는, 우울한 기분, 활동에 대한 관심 감소, 체중 감소 또는 증가, 식욕 감소 또는 증가, 불면증 또는 과다수면증, 정신운동성 초조 또는 지체, 피로 또는 기력 상실, 무가치한 느낌 또는 과도하거나 부적절한 죄책감, 집중력 저하 또는 분별력 저하, 또는 자살 생각 또는 행동을 포함한다.

[0112] 용어 "비강 전달", "비강내 전달", "비강 투여" 또는 "비강내 투여"는 약학적 투여 형태가 코(예를 들어, 비강)로 또는 이를 통해 투여되는 투여 경로를 지칭한다. 유사하게, "비강 전달 장치" 또는 "비강내 전달 장치"는 약물을 비강내로 투여하는 장치를 의미하는 것으로 의도된다. 비강내 투여의 비제한적인 예는 비강 분무 또는 점적(직접 점적주입) 또는 겔, 유화액 또는 연고의 비강내 도포 형태의 용액 또는 현탁액의 도입을 포함한다.

[0113] 용어 "구강 전달" 또는 "구강 투여"는 약학적 투여 형태가 환자의 볼과 잇몸 사이(즉, 구강)에 적용되는 투여 경로를 지칭한다.

[0114] 용어 "설하 전달"은 약학적 투여 형태가 환자의 혀 아래에 적용되는 투여 경로를 지칭한다.

[0115] **염 및 염 형태 제조**

[0116] 본 개시는 또한 DMT의 염 및 염 형태를 제조하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0117] 추가의 양태에서, 본 개시는 DMT의 염 또는 결정질 염 형태 A를 제조하는 방법을 제공하며, 방법은 DMT 유리 염기를, 바람직하게는 1일 내지 5일 이상 교반된 슬러리를 형성하는, 아세트 또는 에탄올과 같은 적절한 용매의 존재 하에 푸마르산, 숙신산, L(-)말산, 황산, 옥살산, 또는 인산과 같은 적절한 산과 접촉시키는 단계, 및 예를 들어, 여과에 의해, 예컨대 0.2- μm 나일론 필터를 사용하는 Swinnex® 양압 필터 어셈블리에 의해 형성된 고형분을 수집하는 단계를 포함한다. 방법은 약 -20°C 내지 약 실온에서 용이하게 수행될 수 있다.

[0118] 본 개시는 또한, -20°C 내지 50°C의 온도에서 ACN, DMF, EtOAc, HFIPA, IPA, MeOH, NMP 및 TFE를 포함하는 적절한 용매로부터 형태 A DMT 염을 재결정화하는 단계를 제공한다.

[0119] DMT 유리 염기는 공지된 절차에 따라 제조되거나 상업적 공급업체로부터 구매할 수 있다.

[0120] **약학적 조성물 및 전달**

[0121] 일 양태에서, 본 개시는 DMT 숙신산염, DMT 말레이트, DMT 황산염 및 DMT 인산염으로부터 선택되는 DMT 염(예를 들어, DMT 숙신산염)을 하나 이상의 담체 및/또는 부형제와 함께 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0122] 일 양태에서, 본 개시는 DMT 푸마르산염 형태 A, DMT 숙신산염 형태 A, DMT 말레이트 형태 A, DMT 옥살레이트 형태 A 및 DMT 황산염 형태 A로부터 선택되는 DMT 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 형태 A)를 하나 이상의 담체 및/또는 부형제와 함께 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0123] DMT 염 및 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)를 포함하는 약학적 조성물은 정제와 같은 고형 투여량 단위로 압축되거나, 캡슐 또는 좌제로 가공될 수 있다. 약학적으로 적절한 액체를 사용하여, 화합물은 또한 용액, 현탁액, 유화액의 형태로, 또는 분무액으로 제조될 수 있다. 정제를 포함하는 투여 단위의 제조에 있어서, 필러, 착색제, 중합체 결합제 등과 같은 종래의 첨가제의 사용이 고려된다. 대체적으로, 임의의 약학적으로 허용 가능한 첨가제가 사용될 수 있다. 약학적 조성물과 함께 제조되고 투여될 수 있는 적절한 필러는 락토오스, 전분, 셀룰로오스 및 이의 유도체 등, 또는 적절한 양으로 사용된 이들의 혼합물을 포함한다.

[0124] 피하 투여의 경우, DMT 염 및 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)를 포함하는 수성 현탁액, 등장성 식염수 용액 및 멸균 주사 용액이 사용될 수 있으며, 이는 프로필렌 글리콜 또는 부틸렌 글리콜과 같은 약학적으로 허용 가능한 분산제 및/또는 습윤제를 포함할 수 있다.

[0125] 본 개시는 또한 조성물에 적합한 패키징 물품과 조합된 본원에 기술된 바와 같은 약학적 조성물을 제공하며, 여기에서 패키징 물품은 약학적 조성물의 사용을 위한 지침을 포함한다.

[0126] 비강내 투여에 적합한 DMT 염 및 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)를 포함하는 약학적 조성물은 활성 성분이 액체 담체 중에 존재하는 조성물을 포함한다. 다양한 구현예에서, 조성물은 수성 또는 비수성

용액, 현탁액, 리포솜 분산액, 유화액, 마이크로유화액 또는 졸-겔의 형태일 수 있다. 담체는 가용화제와 같은 첨가제, 예를 들어, 프로필렌 글리콜, 계면활성제, 레시틴(포스파티딜콜린) 또는 시클로덱스트린과 같은 흡수 강화제, 점막접착제 및/또는 파라벤과 같은 보존제를 함유할 수 있다. 비강내 제형의 제조를 위한 당업계에 공지된 방법은, 예를 들어, Remington의 문헌(2000)에서 찾을 수 있다. 또한, 비강내 활성제의 존재 기간을 연장시키는 단계, 용해도를 향상시키기 위해 제제와 조합하는 단계, 및 생체이용률을 증가시키는 단계 등을 포함하는, 비강내 투여를 위한 화합물을 제형화하는 방법이 공지되어 있다.

[0127] 구강 및 설하 투여에 적합한 DMT 염 및 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)를 포함하는 약학적 조성물은, 신속하게 용해되는 정제, 웨이퍼, 필름, 스트립 또는 패치, 구강분산성 정제, 경구 겔, 약물화된 폴리펩, 스프레이, 점적, 및 구강 또는 설하 점막 표면 상에 보유되는 다른 제형을 포함한다.

[0128] 피하 투여에 적합한 DMT 염 및 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)를 포함하는 약학적 조성물은 단위 투여 형태(예를 들어, 1회 투여량 앰플), 또는 다회 투여량을 함유하고 적절한 보존제가 첨가될 수 있는 바이알로 제공될 수 있다(아래 참조). 조성물은 용액, 현탁액 또는 유화액의 형태일 수 있거나, 사용 전에 물 또는 다른 적절한 비히클로 재구성되는 건조 분말로서 제공될 수 있다. DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A) 이외에, 조성물은 적절한 비경구적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제를 포함할 수 있다. 또한, 조성물은 현탁제, 가용화제, 안정화제, pH 조절제, 및/또는 분산제를 포함할 수 있다.

[0129] 본 개시의 약학적 조성물은 하나 이상의 부형제, 희석제, 결합제, 윤활제, 활택제, 붕해제, 탈감작제, 유화제, 점막 접착제, 가용화제, 현탁제, 점도 조절제, 이온성 등장화제, 완충액, 담체, 계면활성제, 또는 이의 혼합물을 포함할 수 있다. 본 개시의 약학적 조성물은 또한, 활성 성분의 투과 증강제, 생접착성 중합체, 및 서방형과 같은 변형된 방출을 제공하기 위한 수단과 같은 성분을 포함할 수 있다. 조성물은 또한 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 향미제 또는 다른 맛-마스킹제를 포함할 수 있다.

[0130] DMT의 생체 내 방출 및 생체 내 제거 속도는 당업계에 공지된 수단에 의해 영향을 받을 수 있다. 예를 들어, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 히드로겔 등과 같은 중합체 화합물의 미립자 제제 내로 또는 그 위에 활성 물질을 혼입하거나, 리포솜, 마이크로유화액, 미셀, 단층 또는 다층 소포, 적혈구 고스트, 또는 구상체 위에 활성 물질을 혼입할 수 있다. 또한, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜과 폴리프로필렌 글리콜의 공중합체, 카르복시메틸 셀룰로오스, 텍스트란, 폴리비닐 알코올, 시클로덱스트린, 쿠쿠르비투릴, 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리프롤린과 같은 수용성 중합체의 공유 부착에 의해 변형된 화합물이 본원에서 고려된다. 변형된 화합물은 이에 상응하는 미변형 화합물보다 투여 후 혈액에서 실질적으로 더 긴 반감기를 나타낼 수 있다.

[0131] 사용되는 전달 장치에 따라, 완제의약품, 즉 DMT의 약 25% 내지 약 100%의 전달이 달성될 수 있다. 그러나, 약물 전달 장치의 특성으로 인해, 전달되는 양은 사용되는 전달 장치의 효율성에 따라 달라지기 때문에, 당업자는 모든 약물이 반드시 전달되는 것은 아니라는 것을 이해할 것이다. 따라서, 명확성을 위해, 전달된 완제의약품의 약 25% 내지 약 100%는 선택된 약물 전달 방법 및/또는 장치에 의존한다는 것을 이해해야 한다. 따라서, 전달된 완제의약품의 100%는 해당 완제의약품의 전부는 아닐 수 있으며, 선택된 장치가 전달할 수 있는 완제의약품의 전부가 된다.

[0132] 비강내 조성물

[0133] 정제 또는 캡슐과 같은 경구 투여 형태에 비해, 비강내 전달은 신속한 흡수, 치료 작용의 더 빠른 개시 및 장벽 또는 간 일차 통과 대사의 회피를 제공한다. 정제, 캡슐 또는 다른 고형분을 삼키는 데 어려움을 겪는 환자, 또는 장 부전이 있는 환자의 경우, 비강내 전달 경로가 바람직할 수 있다.

[0134] 비강 투여를 위한 본 개시의 조성물은 DMT 염 및 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)를 포함하고, 또한, 선택적으로 담체 및 부형제, 예컨대 비강 투여 후 활성 성분의 비강 흡수를 촉진하는 흡수 촉진제 및 비강 투여 후 약물의 뇌 침투를 개선하기 위한 제제를 포함하나 이에 한정되지는 않는 다른 성분을 포함할 수 있다. 다른 선택적인 부형제는 희석제, 결합제, 윤활제, 활택제, 붕해제, 탈감작제, 유화제, 점막 접착제, 가용화제, 현탁제, 점도 조절제, 이온성 등장화제, 완충액, 담체, 향미제, 및 이의 혼합물을 포함한다. 일 구현예에서, 활성 성분의 입자 크기는 약 60 마이크론 이하이며, 이는 해당 입자와 다른 성분의 임의의 배합의 균일성을 보장하거나 액체 비히클 중 적절한 분산액을 제공하는 것을 도울 수 있다.

[0135] 흡수되는 약물의 양은 다양한 인자에 따라 달라진다. 이들 인자는 약물 농도, 약물 전달 비히클, 점막 접촉 시간, 점막 조직의 정맥 배수, 약물이 흡수 부위의 pH에서 이온화되는 정도, 약물 분자의 크기, 및 이의 상대 지질 용해도를 포함한다. 당업자는 이들 인자를 고려하여, 적절한 양의 활성제를 전달하는 적절한 비강내 조성물

을 용이하게 제조할 수 있다.

- [0136] 정상 점막 표면(예컨대 비강 또는 구강 점막)을 가로지르는 활성 성분의 수송은 이를 흡수 촉진제와 선택적으로 조합함으로써 향상될 수 있다. 이들 흡수 촉진제의 예는, 양이온성 중합체, 표면 활성제, 킬레이트제, 점액 용해제, 시클로덱스트린, 중합체 히드로겔, 이의 조합, 및 당업자에게 공지된 임의의 다른 유사한 흡수 촉진제를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 대표적인 흡수 촉진 부형제는, 인지질, 예컨대 포스포티딜글리세롤 또는 포스포티딜콜린, 리소포스포티딜 유도체, 예컨대 리소포스포티딜에탄올아민, 리소포스포티딜콜린, 리소포스포티딜글리세롤, 리소포스포티딜세린, 또는 리소포스포티드산, 폴리올, 예컨대 글리세롤 또는 프로필렌 글리콜, 이의 지방산 에스테르, 예컨대 글리세라이드, 아미노산, 및 이의 에스테르, 및 시클로덱스트린을 포함한다. 겔화 부형제 또는 점도 증가 부형제 또한 사용될 수 있다.
- [0137] 정상 점막 표면을 가로지르는 활성 성분의 수송은 또한 제형이 점막 표면에 부착되는 시간을 증가시킴으로써 향상될 수 있다. 예를 들어 히드로겔을 형성하는, 점막접착/생체접착성 중합체는 점막-접착 및 조절된 약물 방출 특성을 나타내며, 본원에 기술된 비강내 또는 구강내 조성물 중에 포함될 수 있다. 비강 점막에 결합할 수 있는 대표적인 생체접착성 또는 히드로겔 형성 중합체는 당업자에게 공지되어 있으며, 이는 폴리카르보필, 폴리리신, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 히록시프로필-메틸셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 펙틴, Carbopol 934P, 폴리에틸렌 산화물 600K, Pluronic F127 및/또는 Pluronic F-68과 같은 하나 이상의 폴록소머, 폴리이소부틸렌(PIB), 폴리이소프렌(PIP), 폴리비닐 피롤리돈(PVP), 폴리비닐 알코올(PVA), 잔탐 검, 구아 검, 및 로커스트콩 검을 포함한다. 다른 비강 전달 조성물은 키토산계이며 이는 점막 표면 상의 활성 성분의 체류 시간을 증가시키기에 적합하며, 결과적으로 이의 생체이용률을 증가시킨다. 점액 막의 시스템인-풍부 서브도메인과 공유 결합을 형성하는 티오화된 중합체 부형제는 또한 점막접착을 제공할 수 있으며, 이는 활성 성분과 막 사이의 접촉 시간을 연장시킨다.
- [0138] 비강내 조성물은 또한 하나 이상의 보존제를 포함할 수 있다. 대표적인 보존제는 4차 암모늄 염, 예컨대 라우르코늄 염화물, 벤즈알코늄 염화물, 벤조도데시늄 염화물, 세틸 피리듐 염화물, 세트리미드, 도미펜 브롬화물; 알코올, 예컨대 벤질 알코올, 클로로부탄올, o-크레졸, 페닐 에틸 알코올; 유기산 또는 이의 염, 예컨대 벤조산, 벤조산나트륨, 소르브산칼륨, 파라벤; 또는 복합체 형성제, 예컨대 EDTA를 포함한다.
- [0139] 담체 및 부형제는 카르복시산 잔기, 카르복시메틸기, 설포프로필기 및 메틸설포네이트기와 같은 적절한 음이온기를 갖는 이온 교환 미소구체를 포함한다. 양이온 교환기와 같은 이온 교환 수지가 또한 사용될 수 있다. 부분적으로 탈아세틸화된 키틴인 키토산, 또는 폴리-N-아세틸-D-글루코사민, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 예컨대 염산염, 젯산염, 글루탐산염, 말레산염, 아세테이트, 포름산염, 프로피오네이트, 말레이트, 말로네이트, 아디페이트, 또는 숙신산염이 사용될 수 있다. 비-이온 교환 미소구체로서 사용하기에 적합한 다른 성분은 전분, 젤라틴, 콜라겐 및 알부민을 포함한다.
- [0140] 조성물은 또한, 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 전분, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 등과 같은 다른 성분을 포함할 수 있다. 조성물의 등장성을 조절하기 위한 부형제, 예컨대 염화나트륨, 글루코오스, 텍스트로오스, 만니톨, 소르비톨, 락토오스 등이 첨가될 수 있다. 또한, 산성 또는 염기성 완충액을 비강내 조성물에 첨가하여 pH를 조정할 수 있다.
- [0141] 점막을 통한 활성제의 수송을 증가시키는 흡수 증강제, 및 점막을 따른 활성제의 접촉 시간을 연장시키는 생체 접착성 물질의 사용에 추가하여, 활성제의 투여는 조절된 방출 제형을 사용함으로써 제어될 수 있다. 활성 성분을 포함하고 제어된 방식으로 이를 전달할 수 있는 당업자에게 공지된 다수의 미립자 약물 전달 비히클이 있다. 이러한 예는 미립자 중합체 약물 전달 비히클, 예를 들어 생분해성 중합체, 및 비중합체성 성분으로 형성된 입자를 포함한다. 이들 미립자 약물 전달 비히클은 분말, 미세입자, 나노입자, 마이크로캡슐, 리포솜 등의 형태일 수 있다. 일반적으로, 활성제가 첨가된 성분이 없는 미립자 형태인 경우, 이의 방출 속도는 활성제 자체의 방출에 의존한다. 일반적으로, 흡수 속도는 약물을 미분화된 형태로 제시함으로써 향상되며, 여기에서 입자의 직경은 20 마이크로미터 미만이다. 대조적으로, 활성제가 활성제와 중합체의 배합물로서의 미립자 형태인 경우, 활성제의 방출은 중합체의 제거에 의해, 통상적으로 중합체 매트릭스로부터의 용해, 생분해, 또는 확산에 의해 적어도 부분적으로 제어된다.
- [0142] 비강내 전달
- [0143] 비강내 전달 장치는 당업계에 공지되어 있다. 따라서, 비강 점막으로의 약물의 전달에 적합한 임의의 장치가 사용될 수 있다. 액체 조성물의 투여에 유용한 장치의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 증기 장치(예를 들어,

증기 흡입기), 점적 장치(예를 들어, 카테터, 단일 투여 점적기, 다중 투여 점적기, 및 단위-투여 피펫), 기계식 분무 펌프 장치(예를 들어, 스퀴즈 보틀, 다중 투여 계량 용량 분무 펌프, 및 1회/2회 투여 분무 펌프), 양방향 분무 펌프(예를 들어, 호흡 작동 비강 전달 장치), 가스 구동식 분무 시스템/분무기(예를 들어, 단일 또는 다중 투여 HFA 또는 질소 추진-구동 계량-용량 흡입기, 전통적인 속도 흡입기 및 원주 방향 속도 흡입기 포함), 및 전통식 분말화 네블라이저/분무기(예를 들어, 맥동 막 분무기, 진동 기계식 분무기, 및 핸드헬드 기계식 분무기). 분말 조성물(예를 들어, 동결건조되거나 그렇지 않으면 건조된 폴딩된 조성물)의 투여에 유용한 장치의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 기계식 분말 분무기(예를 들어, 수동 작동식 캡슐 기반 분말 분무 장치 및 수동 작동식 분말 분무 장치, 수동 작동식 겔 전달 장치), 호흡 작동식 흡입기(예를 들어, 단일 또는 다중 투여 비강 흡입기 및 캡슐 기반 단일 또는 다중 투여 비강 흡입기), 및 주입기(예를 들어, 호흡 작동식 비강 전달 장치).

[0144] 비강내 전달을 위한 계량된 분무의 사용은 또한 분무로서 투여될 수 있는 적절한 매질 내의 용액 또는 분산액에 활성 성분을 포함시킴으로써 달성될 수 있다. 이러한 유형의 대표적인 장치는 다음의 특허, 특허 출원, 및 간행물에 개시되어 있다: W003/026559, W002/011800, W000/51672, W002/068029, W002/068030, W002/068031, W002/068032, W003/000310, W003/020350, W003/082393, W003/084591, W003/090812, WO 00/41755, 및 약학 문헌(Bell, A. Intranasal Delivery Devices, in Drug Delivery Devices Fundamentals and Applications, TyLe P. (편집), Dekker, New York, 1988), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., 1975, 이들 모두는 본원에 참조로서 통합됨).

[0145] 전술한 것 이외에, 염/염 형태는 또한 당업계에 공지된 바와 같이, 세척액 및 도우치의 형태로 비강내 투여될 수 있다. 비강 세척은 약물을 포함하는 용액으로 비강을 정기적으로 플러딩하는 것을 포함한다. 비강 도우치는 일반적으로 약물을 포함하는 용액으로 비강 도우치를 채우고, 도우치로부터 하나의 콧구멍 내로 노즐을 삽입하고, 호흡을 위해 입을 개방하고, 용액이 하나의 콧구멍 내로 흐르고, 격막을 행구고, 다른 콧구멍으로부터 방출되도록 함으로써 사용된다.

[0146] 크리브리폼과 같은 비강의 상부에 약물을 전달하는 수단은 본원에서 특히 관심 대상이다. 또한 관심 대상은 삼차 신경 경로를 따라 약물을 전달하는 것이다.

[0147] 구강 및 설하 조성물 및 전달

[0148] 정제 또는 캡슐과 같은 경구 투여 형태에 비해, 경구 경점막 전달은 비강내 전달과 마찬가지로, 신속한 흡수, 치료 작용의 더 빠른 개시 및 간 또는 장 벽 일차 통과 대사의 회피를 제공한다. 정제, 캡슐 또는 다른 고형분을 삼키는 데 어려움을 겪는 환자, 또는 장 부전이 있는 환자의 경우, 구강 또는 설하 전달 경로가 바람직할 수 있다.

[0149] 구강 또는 설하 투여를 위한 조성물은 DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A) 및 고형 투여 형태를 형성하기 위한 적어도 하나의 부형제를 포함한다. 고형분 투여 형태는 최소한의 액체 노출과 체온으로 구강 또는 혀 아래에서 분해되고, 이상적으로는 조직에 대한 직접 접촉을 통해 구강의 체조직 또는 혀 아래의 조직에 부착되거나, 구강 투여의 경우, 잇몸과 내부 치크 사이에서의 투여 형태의 포획을 통해 부착된다. 고형분 투여 형태는 유체, 타액 유체, 기계적 침식, 또는 이의 조합의 도움 유무에 관계없이 체온에서 분해되거나 용융된다. 대안적으로, 이러한 투여 형태는 용액 분무 또는 건조 분말의 형태로 구강 내에 또는 혀 아래에 분무될 수 있다. 일반적으로, 조성물은 환자의 구강 또는 혀 아래의 체조직에 대해 접착성일 수 있다.

[0150] 투여 형태는, 정제, 생체접착성 패치 또는 필름, 스폰지, 캔디, 경질 캔디, 웨이퍼, 롤리팝, 분무, 검, 알약, 펠릿, 구체, 이의 조합, 및 당업자에게 공지된 다른 형태일 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0151] 구강 또는 설하 필름은 본 개시의 약학적 조성물의 투여를 위한 특히 편리한 비히클로 제시된다. 필름의 예는, 일 양태에서, 점막접착성 중합체 중 DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)를 포함하는 조성물을 포함한다. 적절한 점막접착성 중합체는, 셀룰로오스 유도체, 폴리아크릴산, 폴리아크릴레이트, 폴리에틸렌 산화물, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 트라가칸트, 알긴산염, 검(카라야 검, 구아 검, 잔탄 검 포함), 가용성 전분, 젤라틴, 렉틴, 펙틴, 및 키토산으로부터 선택되는 하나 이상의 중합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 점막접착성 중합체는 친수성 중합체, 다당류 및 이의 유도체, 및 히드로겔로부터 선택되는 하나 이상의 중합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 점막접착성 중합체는, 폴리아크릴산, 폴리아크릴레이트, 셀룰로오스, 예를 들어, 카르복시셀룰로오스(예를 들어, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스), 히드록시알킬 셀룰로오스(예를 들어, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스 및 히드록시에틸 에틸 셀룰로오스), 폴리비닐피롤리

돈, 및 폴리비닐 알코올로부터 선택되는 하나 이상의 중합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 점막접착성 중합체는 Carbopol(폴리아크릴산), 카르복시메틸 셀룰로오스, 카르복시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 및 겐으로부터 선택되는 하나 이상의 중합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 점막접착성 중합체는 수-팽윤성이다. 일반적으로, 점막접착성 중합체는 필름 조성물의 중량 기준 약 15% 내지 약 60%의 양으로 존재한다.

[0152] 필름 조성물은 투과 증강제 및/또는 항산화제를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 필름 조성물은, 예를 들어 디메틸 설펝시드(DMSO), 올레산 알코올, 올레산, 올레일 올레이트, 레볼린산, 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 에탄올, 및 계면활성제로부터 선택되는 하나 이상의 투과 증강제를 포함하는, 투과 증강제를 포함한다. 일부 구현예에서, 투과 증강제는 필름 조성물의 중량 기준 약 5% 내지 약 30%의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 필름 조성물은 항산화제, 예를 들어 토코페롤 아세테이트를 포함한다.

[0153] 일부 구현예에서, 필름 조성물은 이중층 또는 다중층 필름 조성물을 형성할 수 있다. 일반적으로, 이러한 이중층 또는 다중층 필름은 특정 상황에서 유리할 수 있는 이상(bi-phase) 방출 프로파일을 제공할 수 있다. 일부 구현예에서, 급속 방출형 필름 층은 수용성 중합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 급속 방출형 필름 중 수용성 중합체는 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC), 히드록실프로필 셀룰로오스(HPC), 포비돈, 폴리비닐 알코올(PVA), 저 분자량 폴리에틸렌 옥사이드(PEO, 예컨대 Poly Ox N10(Dow Chemical 공급)), 및 전분계 중합체(Lycoat(Roquette 제조))로부터 선택되는 하나 이상의 중합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 급속 방출형 필름은 또한 선택적으로 투과 증강제, 예를 들어, 디메틸 설펝시드(DMSO), 올레산 알코올, 올레산, 올레일 올레이트, 레볼린산, 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 에탄올, 및 계면활성제로부터 선택되는 하나 이상의 투과 증강제를 포함한다. 일부 구현예에서, 급속 방출형 필름은 또한 선택적으로 항산화제, 예컨대 토코페롤 아세테이트를 포함할 수 있다.

[0154] 활성 성분의 구강 또는 설하 전달에 적합한 다수의 조성물 및 전달 비히클이 있다. DMT 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 더하여, 투여 형태의 다른 성분은 다음을 포함하나 이에 한정되지는 않는다: 전분, 만니톨, 카올린, 황산칼슘, 무기 염, 예컨대 염화나트륨, 분말형 셀룰로오스 유도체, 이염기성 및 삼염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 탄산마그네슘, 마그네슘 산화물, 폴리에틸렌 산화물과 같은 폴록사머, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 음이온성 부형제, 양이온성 부형제, 쌍성이온성 부형제(US6,436,950을 참조하며, 이는 이러한 부형제와 관련하여 본원에 참조로서 통합됨), 중합체 히드로겔, 분말 미소구체 점막접착제 조성물, 티올화 중합체 부형제, 폴리이온성 물질, 키토산, 가교 결합된 전분, 지방, 탄수화물, 폴리올, 완충액, 인산염 완충액, 아세테이트 완충액, 메토셀, 염화나트륨, 물, 락트산, 벤즈알코늄 염화물, 탈염수, 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 수소화 식물성 오일, 향미제, 인지질, 자일리톨, 카카오, 이의 조합, 및 당업자에게 공지된 다른 유사한 부형제.

[0155] 투과 증강제 또한 존재할 수 있다. 대표적인 투과 증강제는 다음을 포함하나 이에 한정되지는 않는다: 23-라우릴 에테르, 아프론티닌, 아존, 염화벤잘코늄, 염화세틸피리디늄, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드, 시클로텍스트린, 텍스트란 설펝시드, 라우르산, 리소포스파티딜콜린, 멘톨, 메톡시살리실레이트 나트륨, 메틸올레이트, 올레산, 포스파티딜콜린, 폴리옥시에틸렌, 폴리소르바트, EDTA 나트륨, 글리코콜레이트 나트륨, 글리소테옥시올레이트 나트륨, 라우릴 황산나트륨, 살리실산 나트륨, 타우로콜레이트 나트륨, 타우로데옥시콜레이트 나트륨, 설펝시드, 단쇄 및 중쇄 모노-, 디- 및 트리글리세리드 및 다른 폴리올 에스테르, 및 다양한 알킬 글리코시드를 포함한다.

[0156] 결합제 또한 존재할 수 있다. 적절한 결합제는, 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스 및 히드록시메틸셀룰로오스, 폴리프로필피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 폴리에틸렌 글리콜, 전분, 천연 검, 예컨대 아카시아, 알긴산염, 구아 및 검 아라비아 및 합성 검 및 왁스를 포함하나 이에 한정되지 않는 셀룰로오스와 같은 물질을 포함한다.

[0157] 피하 조성물 및 전달

[0158] 피하 투여의 경우, 선택적으로 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유하는 수성 현탁액, 등장성 식염수 용액 및 멸균 주사 용액이 사용될 수 있으며, 이는 프로필렌 글리콜 또는 부틸렌 글리콜과 같은 분산제 및/또는 습윤제를 포함할 수 있다. 또한, DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)의 현탁액은 적절한 유성 주사 현탁액으로서 제조될 수 있다. 적절한 친유성 용매 또는 비히클은 지방 오일, 예컨대 참기름, 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 또는 트리글리세리드, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨, 또는 텍스트란을 함

유할 수 있다. 선택적으로, 현탁액은 또한 고농축 용액의 제조가 가능하도록 염/염 형태의 용해도를 증가시키는 적절한 안정화제 또는 체제를 함유할 수 있다. 대안적으로, DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)는 사용 전에 적절한 비히클, 예를 들어 발열원이 없는 멸균된 물과 구성되기 위한 분말 형태일 수 있다. 용액 또는 현탁액은 공지된 장치 및 기술을 사용하여 주사에 의해 대상체에게 피하 투여될 수 있다. 자가 투여를 허용할 수 있는 자가주사기를 포함하여, 임의의 적절한 주사기가 편리하게 사용될 수 있다.

[0159] **투여**

[0160] 본원에서 정의된 바와 같은, 신경 질환 또는 병태를 가진 환자에게 투여되는 DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)의 투여량은 일반적으로 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg이다. 통상적인 인간 투여량 (50 내지 80 kg 체중의 성인의 경우)은 약 5 mg 내지 약 80 mg의 투여량과 같다. 일 구현예에서, 투여량은 약 10 mg 내지 약 60 mg, 예컨대 약 20 내지 60 mg, 약 30 내지 60 mg, 약 40 내지 60 mg, 또는 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 51 mg, 52 mg, 53 mg, 54 mg, 55 mg, 56 mg, 57 mg, 58 mg, 59 mg, 및 60 mg를 포함하는 그 사이의 임의의 특정 투여량이다. 본 개시에서, 범위가 "약 20 내지 60 mg"과 같이 제시될 경우, 본 발명자는 해당 범위 내의 모든 이산 값을 고려하며, 이들 중 일부는 구체적으로 언급되지만, 단지 간결성을 위해 이들 모두가 언급되지는 않는다.

[0161] 특정 구현예에서, DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)는 24시간에 걸쳐 1회 이상의 투여량, 예를 들어 1, 2, 3, 4 또는 5회 투여량으로 환자에게 투여될 수 있다. 그러나, 대상체에게 투여되는 총 투여량은 24시간에 걸쳐 약 100 mg을 초과해서는 안 된다.

[0162] **용도**

[0163] 일 양태에서, 본 개시는 신경 질환 또는 병태를 치료하는 데 사용하기 위한, DMT 숙신산염, DMT 말레이트, DMT 황산염 및 DMT 인산염으로부터 선택되는 DMT 염(예를 들어, DMT 숙신산염)을 제공한다.

[0164] 일 양태에서, 본 개시는 신경 질환 또는 병태를 치료하는 데 사용하기 위한, DMT 푸마르산염 형태 A, DMT 숙신산염 형태 A, DMT 말레이트 형태 A, DMT 옥살레이트 형태 A 및 DMT 황산염 형태 A로부터 선택되는 DMT 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 형태 A)를 제공한다.

[0165] 일 양태에서, 본 개시는 신경 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 대상체에게 유효량의 DMT 숙신산염, DMT 말레이트, DMT 황산염 및 DMT 인산염으로부터 선택되는 DMT 염(예를 들어, DMT 숙신산염)을 투여하는 단계를 포함한다.

[0166] 일 양태에서, 본 개시는 신경 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 대상체에게 유효량의 DMT 푸마르산염 형태 A, DMT 숙신산염 형태 A, DMT 말레이트 형태 A, DMT 옥살레이트 형태 A 및 DMT 황산염 형태 A로부터 선택되는 DMT 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 형태 A)를 투여하는 단계를 포함한다.

[0167] DMT 푸마르산염을 투여하는 데 일반적으로 이용 가능한 임의의 적절한 방법이 본 개시의 DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)를 투여하는 데 사용될 수 있다. 편리하게는, DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)는 경구, 비경구, 경점막으로 비강내 구강내 또는 설하 투여될 수 있다. 일 양태에서, DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)는 비경구로, 예를 들어 정맥내 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0168] 전술한 양태 중 어느 하나에서, 신경 질환 또는 병태는, 예를 들어 신경정신 장애일 수 있다.

[0169] DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)로 치료될 수 있는 신경정신 장애의 예는 다음을 포함한다: 우울증(예를 들어, TRD), 불안, 양극성 장애, 외상 후 스트레스 장애, 위의 병태를 포함하는 기분 또는 감정의 이상, 기분부전증, 분열성 정동 장애, 정신분열증 및 다른 정신병적 장애, 공황 장애, 외상성 스트레스 장애, 공포 장애, 비정상적인 기분을 동반하는 섭식 장애 및 성격 장애, 예컨대 경계성 인격 장애, 분열성 및 분열형 장애 및 자살 생각, 또는 자신의 행동/기분/집중 능력에 부정적인 영향을 미치는 반추/비생산적인 반복적 사고.

[0170] 전술한 양태 중 어느 하나에서, 신경 질환 또는 병태는, 예를 들어 중독일 수 있다.

[0171] DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)로 치료될 수 있는 중독의 예는, 니코틴, 알코올,

코카인, 오피오이드, 암페타민, 메탐페타민, 헤로인, 모르핀, 펜시클리딘, 3,4-메틸렌디옥시-메탐페타민, 및 다른 중독성 물질에 대한 중독과 같은 물질 사용 장애를 포함한다.

- [0172] 전술한 양태 중 어느 하나에서, 신경 질환 또는 병태는, 예를 들어 중독성 행동일 수 있다.
- [0173] DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)로 치료될 수 있는 중독성 행동의 예는 폭식, 도박, 성행위, 외설물, 비디오게임, 일, 운동, 영적 집착, 자해, 여행 및 쇼핑에 대한 중독을 포함한다.
- [0174] 특정 구현예에서, 본 개시는 우울증(치료 저항성 우울증, 주요 우울 장애 및 지속성 우울 장애, 긴장성 우울증, 의학적 병태로 인한 우울 장애, 또는 산후 우울증과 같은 중증 우울증 포함)을 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 대상체에게 DMT 숙신산염, DMT 말레이트, DMT 황산염 및 DMT 인산염으로부터 선택되는 DMT 염(예를 들어, DMT 숙신산염)의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, DMT 염은 경점막(예를 들어, 구강, 설하 또는 비강 내)으로 투여될 수 있다.
- [0175] 특정 구현예에서, 본 개시는 우울증(치료 저항성 우울증, 주요 우울 장애 및 지속성 우울 장애, 긴장성 우울증, 의학적 병태로 인한 우울 장애, 또는 산후 우울증과 같은 중증 우울증 포함)을 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 대상체에게 DMT 푸마르산염 형태 A, DMT 숙신산염 형태 A, DMT 말레이트 형태 A, DMT 옥살레이트 형태 A 및 DMT 황산염 형태 A로부터 선택되는 DMT 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 형태 A)의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, DMT 염 형태는 경점막(예를 들어, 구강, 설하 또는 비강 내)으로 투여될 수 있다.
- [0176] 특정 구현예에서, 본 개시는 우울증(치료 저항성 우울증, 주요 우울 장애 및 지속성 우울 장애, 긴장성 우울증, 의학적 병태로 인한 우울 장애, 또는 산후 우울증과 같은 중증 우울증 포함)을 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 대상체에게 DMT 숙신산염, DMT 말레이트, DMT 황산염 및 DMT 인산염으로부터 선택되는 DMT 염(예를 들어, DMT 숙신산염)의 유효량을 피하 투여하는 단계를 포함한다.
- [0177] 특정 구현예에서, 본 개시는 우울증(치료 저항성 우울증, 주요 우울 장애 및 지속성 우울 장애, 긴장성 우울증, 의학적 병태로 인한 우울 장애, 또는 산후 우울증과 같은 중증 우울증 포함)을 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 대상체에게 DMT 푸마르산염 형태 A, DMT 숙신산염 형태 A, DMT 말레이트 형태 A, DMT 옥살레이트 형태 A 및 DMT 황산염 형태 A로부터 선택되는 DMT 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 형태 A)의 유효량을 피하 투여하는 단계를 포함한다.
- [0178] **비용 요법**
- [0179] 본원에 기술된 방법은 유일한 활성 성분으로서 DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)를 투여하는 단계를 포함한다. 그러나, DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)를 하나 이상의 추가 제제와 조합하여 투여하는 단계를 포함하는, 신경 질환 또는 병태를 치료하기 위한 방법이 또한 본 개시의 범주 내에 포함된다.
- [0180] 일 양태에서, 이들 추가 제제는 당업계에 공지된 바와 같이, 치료 중인 질환 또는 장애에 적절한 치료제이다. 일부 구현예에서, DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)는 하나 이상의 항우울제 또는 항불안제, 예컨대 SSRI, 트리스클릭 항우울제(TCA), 모노아민 산화효소 억제제(MAOI), 또는 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI)와 조합하여 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0181] 일부 구현예에서, 본 개시는 DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)로 치료를 받고 있는 대상체에서 불안을 감소시키는 방법을 제공하며, 방법은 i) DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A) 및 ii) 하나 이상의 벤조디아제핀을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0182] 일부 구현예에서, 하나 이상의 벤조디아제핀은 DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)와 동시 또는 거의 동시에 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 벤조디아제핀은 DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)의 투여 전, 예컨대 실로시빈 또는 이의 전구체 또는 유도체의 투여 전 약 10분, 약 15분, 약 20분, 약 30분, 약 45분, 약 60분, 약 75분, 약 90분, 약 105분, 약 120분, 약 150분, 또는 약 180분에 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 벤조디아제핀은 DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)의 투여 후, 예컨대 실로시빈 또는 이의 전구체 또는 유도체의 투여 후 약 10분, 약 15분, 약 20분, 약 30분, 약 45분, 약 60분, 약 75분, 약 90분, 약 105분, 약 120분, 약 150분, 또는 약 180분에 대상체에게 투여된다.
- [0183] 일부 구현예에서, 벤조디아제핀은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 아디나졸람, 알프라졸람, 벤타제팜, 브레타제닐, 브로마제팜, 브로마졸람, 브로티졸람, 카마제팜, 클로르디아제폭시드, 시나제팜, 시놀라제팜, 클로

바잠, 클로나제팜, 클로나졸람, 클로라제페이트, 클로티아제팜, 클록사졸람, 데로라제팜, 데스클로로에티졸람, 디아제팜, 디클라제팜, 에스타졸람, 에틸 카르플루제페이트, 에틸 로플라제페이트, 에티졸람, 플루알프라졸람, 플루브로마제팜, 플루브로마졸람, 플루클로티졸람, 플루니트라제팜, 플루니트라졸람, 플루라제팜, 플루타졸람, 플루토프라제팜, 할라제팜, 케타졸람, 로프라졸람, 로라제팜, 로르메타제팜, 메클로나제팜, 메다제팜, 메티졸람, 맥사졸람, 미다졸람, 니폭시팜, 니메타제팜, 니테마제팜, 니트라제팜, 니트라졸람, 노르디아제팜, 노르플루라제팜, 옥사제팜, 페나제팜, 피나제팜, 프라제팜, 프레마제팜, 피라졸람, 쿠아제팜, 릴마자폰, 테마제팜, 테트라제팜, 및 트리아졸람.

[0184] 특정 구현예에서, 환자에게는 본원에 기술된 바와 같은 DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)가 하나 이상의 5-HT_{2A} 특이적 길항제 및/또는 역-작용제와 함께 투여된다. 일부 구현예에서, 환자에게는 DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A) 및 하나 이상의 5-HT_{2A} 특이적 길항제 및/또는 역-작용제가 동시에 투여된다. 다른 구현예에서, 환자에게는, DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)의 투여 전, 예컨대 비제한적으로 DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)의 투여 전 약 10분, 약 15분, 약 20분, 약 30분, 약 45분, 약 60분, 약 75분, 약 90분, 약 105분, 약 120분, 약 150분, 또는 약 180분에, 하나 이상의 5-HT_{2A} 특이적 길항제 및/또는 역-작용제가 투여된다. 일부 구현예에서, 환자에게는, DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)의 투여 후, 예컨대 비제한적으로 DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)의 투여 후 약 10분, 약 15분, 약 20분, 약 30분, 약 45분, 약 60분, 약 75분, 약 90분, 약 105분, 약 120분, 약 150분, 또는 약 180분에, 하나 이상의 5-HT_{2A} 특이적 길항제 및/또는 역-작용제가 투여된다.

[0185] 적절한 5-HT_{2A} 길항제는 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: 트라조돈, 미르타자핀, 메터골린, 케탄세린, 리탄세린, 네파조돈, 클로자핀, 올란자핀, 쿠에티아핀, 리스페리돈, 아세나핀, MDL-100907, 시프로헵타딘, 피조티펜, LY-367,265, 2-알킬-4-아릴-테트라히드로-피리미도-아제핀, 9-아미노메틸-9,10-디히드로안트라센(AMDA), 할로페리돌, 클로르프로마진, 히드록시진(아타락스), 5-MeO-NBpBrT, 니아프라진, 알탄세린, 아리피프라졸, 에토펠리돈, 세토펠론, 클로르프로티센, 시나세린, 아다탄세린, 메디폭사민, 라우울신, 페녹시벤자민, 프루반세린, 데람시클란, 네로탄세린, 루바조돈, 메피프라졸, 자일아미딘, R-(+)-알파-(2,3-디메톡시페닐)-1-[2-(4-플루오로페닐)]-4-피페리딘메탄올(M100907), 미안세린, AT 1015, DV 7028, 에플리반세린, 4F 4PP, 파나세린, 알파-페닐-1-(2-페닐에틸)-4-피페리딘에탄올(MDL 11,939), 벨페론, 메설레르긴, 팔리페리돈, 1-[2-(3,4-디히드로-1- /-/-2-벤조피란-1-일)에틸]-4-(4-플루오로페닐)피페라진 디히드로클로라이드(PNU 96415E), (2R,4R)-5-[2-[2-[2-(3-메톡시페닐)에틸]페녹시]에틸]-1-메틸-3-피롤리딘올(R-96544), 사르포그렐레이트, 스피페론, 지프라스돈, 조테핀, 및 7-[[4-[2-(4-플루오로페닐)에틸]-1-피페라지닐]카르보닐]-1-인돌-3-카르보니트릴(EMD 281014).

[0186] 적절한 5-HT_{2A} 역-작용제는 AC-90179, 네로탄세린(APD-125), 에플리반세린, 피마반세린(ACP-103), 및 볼리나세린을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0187] 일부 구현예에서, 본 개시는 DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)로 치료를 받고 있는 환자에서의 외상성 환각제 경험과 연관된 부정적인 부작용을 감소시키는 방법을 제공한다. 일 양태에서, 방법은: i) DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A), 및 ii) 하나 이상의 5-HT_{2A} 특이적 길항제 및/또는 역-작용제를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 방법은: i) DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A), 및 ii) 하나 이상의 카나비노이드 또는 카나비노이드 유도체를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0188] 일부 구현예에서, 카나비노이드는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: THC(테트라히드로카나비놀), THCA(테트라히드로카나비놀산); CBD(카나비디올); CBDA(카나비디올산); CBN(카나비놀); CBG(카나비게롤); CBC(카나비크로멘); CBL(카나비시클로틸); CBV(카나비바린); THCV(테트라히드로카나비바린); CBDV(카나비디바린); CBCV(카나비크로메바린); CBGV(카나비게로바린); CBGM(카나비게롤 모노메틸 에테르); CBE(카나비엘소인); 및 CBT(카나비시트란). 특정 구현예에서, 카나비노이드는 CBD(카나비디올)이다.

[0189] 투여 요법은 최적의 원하는 반응을 제공하도록 조정될 수 있다. 치료 투여량은 안전성 및 효능을 최적화하기 위해 당업자에게 공지된 일상적인 방법을 사용하여 적정될 수 있다.

[0190] 본 개시의 추가의 양태에서, 신경정신 질환 또는 장애, 예컨대 우울증(예를 들어, TRD), 불안 또는 중독을 치료

할 경우, 본 개시의 조성물은 심리치료, 대화 요법, 인지 행동 요법, 노출 요법, 바이오피드백 요법(예를 들어, EEG 보조 요법 및 가상 현실 보조 요법), 체계적 둔감법, 마음 챙김, 변증법적 행동 요법, 대인관계 요법, 안구 운동 둔감화 및 재처리, 사회적 리듬 요법, 수용 전념 요법, 가족 중심 요법, 정신역학적 요법, 광 요법, 컴퓨터 요법(디지털 인지 행동 요법 포함), 인지 교정, 운동, 또는 경두개 자기 자극(TMS)과 같은 다른 유형의 요법과 함께 투여된다. 일 구현예에서, DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)는, 예를 들어 디지털 프로그램 DEPREXIS[®]를 사용하는, 디지털 인지 행동 요법과 함께 우울증을 치료하기 위해 투여될 수 있다. 일 구현예에서, DMT 염 또는 염 형태(예를 들어, DMT 숙신산염 결정질 형태 A)는 진단 전 접근법(J Consult Clin Psychol. 2020 Mar; 88(3): 179-195 참조)을 사용하는 요법과 함께 (예를 들어, 우울증 또는 불안을 치료하기 위해) 투여될 수 있다.

[0191] 본원에 인용된 모든 참고 문헌, 논문, 간행물, 특허, 특허 공개, 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로서 통합된다. 그러나, 본원의 임의의 참고 문헌, 논문, 간행물, 특허, 특허 공개, 및 특허 출원에 대한 언급은, 이들이 유효한 선행 기술을 구성하거나 전 세계 임의의 국가에서 공통 일반 지식의 일부를 형성한다는 것에 대한 인정 또는 임의의 형태의 제안으로서 간주되지 않으며, 그렇게 되어서는 안 된다.

[0192] 다음의 실시예에서, 다음의 방법에 따라 제품 샘플을 분석하였다.

[0193] **XRPD:** 길고 미세한 초점 공급원을 사용하여 생성된 Cu 방사선의 입사 빔을 사용하는 PANalytical X'Pert PRO MPD 또는 PANalytical Empyrean 회절계로 XRPD 패턴을 수집하였다. 타원형 등급 다층 미러를 사용하여 시편을 통해, 그리고 검출기 상에 Cu K α X-선의 초점을 맞추었다. 분석 전, 실리콘 시편(NIST SRM 640f)을 분석하여 Si 111 피크의 관찰된 위치가 NIST 인증 위치와 일치하는지 확인하였다. 샘플의 시편을 3- μ m 두께의 필름 사이에 끼우고 이를 투과 기하구조로 분석하였다. 빔-스톱, 짧은 산란 방지 연장부, 및 산란 방지 나이프 에지를 사용하여 공기에 의해 발생된 백그라운드를 최소화하였다. 입사 빔 및 회절 빔에 대한 슬러 슬릿을 사용하여 측방향 발산으로부터의 넓어지는 현상 및 비대칭성을 최소화하였다. 시편으로부터 240 mm에 위치한 스캐닝 위치 감응 검출기(X'Celerator) 및 Data Collector 소프트웨어 v. 5.5를 사용하여 회절 패턴을 수집하였다. 데이터 획득 파라미터는 본원에 표시된 각 패턴의 이미지에 열거되어 있다.

[0194] **가변 온도 XRPD:** 길고 미세한 초점 공급원 및 니켈 필터를 사용하여 생성된 Cu K α 방사선의 입사 빔을 사용하는 PANalytical X'Pert PRO MPD 회절계로 XRPD 패턴을 수집하였다. 대칭 Bragg-Brentano 기하구조를 사용하여 회절계를 구성하였다. 데이터를 수집하고 이를 Data Collector 소프트웨어 v. 2.2b를 사용하여 분석하였다. 분석 전, 실리콘 시편(NIST SRM 640f)을 분석하여 Si 111 피크의 관찰된 위치가 NIST 인증 위치와 일치하는지 확인하였다. 샘플의 시편을 니켈-코팅된 구리 웹에 패킹하였다. 산란 방지 슬릿(SS)을 사용하여 공기에 의해 생성된 백그라운드를 최소화하였다. 입사 빔 및 회절 빔에 대한 슬러 슬릿을 사용하여 측방향 발산으로부터의 넓어지는 현상을 최소화하였다. 샘플로부터 240 mm에 위치한 스캐닝 위치 감응 검출기(X'Celerator) 및 Data Collector 소프트웨어 v. 2.2b를 사용하여 회절 패턴을 수집하였다. 여기에서 각 패턴에 대한 데이터 획득 파라미터는 발산 슬릿(DS) 및 입사 빔 산란 방지 슬릿(SS)을 포함하여 디스플레이된다. Anton Paar 온도-습도 챔버(THC)를 사용하여 인-시츄 XRPD 패턴을 온도의 함수로서 수집하였다. 시편의 온도를 시편 홀더 바로 아래에 위치한 Peltier 열전 장치로 변경하고 이를 시편 홀더 내에 위치한 백금-100 저항 센서로 모니터링하였다. 열전 장치는 Data Collector와 인터페이스된 Anton Paar TCU 50에 의해 전력이 공급되고 제어되었다.

[0195] **TGA:** TGA는 Mettler-Toledo TGA/DSC3+ 분석기를 사용하여 수행하였다. 인듐, 주석 및 아연을 사용하여 온도 및 엔탈피 조정을 수행한 다음, 이를 인듐으로 확인하였다. 평형 상태를 칼슘 옥살레이트로 확인하였다. 샘플을 개방 알루미늄 팬에 넣었다. 그런 다음, 팬을 TG 퍼니스 내에 삽입하였다. 샘플 팬으로서 구성된 칭량된 알루미늄 팬을 기준 플랫폼 상에 배치하였다. 퍼니스를 질소 하에 가열하였다. 샘플을 10 $^{\circ}$ C/분으로 25 $^{\circ}$ C에서 350 $^{\circ}$ C까지 분석하였다.

[0196] **DSC:** DSC는 Mettler-Toledo DSC3+ 시차 주사 열량계를 사용하여 수행하였다. 인듐, 주석 및 아연으로 타우 지연 조정을 수행하였다. 옥탄, 페닐 살리실레이트, 인듐, 주석 및 아연으로 온도 및 엔탈피를 조정하였다. 이에 이어서, 옥탄, 페닐 살리실레이트, 인듐, 주석, 및 아연으로 해당 조정을 확인하였다. 기밀하게 밀봉된 알루미늄 DSC 팬에 샘플을 넣고, 중량을 정확하게 기록하고, 뚜껑을 천공하고, 샘플을 DSC 셀 내로 삽입하였다. 샘플 팬으로서 구성된 칭량된 알루미늄 팬을 셀의 기준 측면 상에 배치하였다. 샘플 분석 전에 팬 뚜껑을 천공하였다. 샘플을 10 $^{\circ}$ C/분으로 -30 $^{\circ}$ C에서 250 $^{\circ}$ C까지 분석하였다.

[0197] **주기적 DSC:** 샘플 셀을 -30.0 $^{\circ}$ C에서 평형화시킨 다음, 질소 하 10.0 $^{\circ}$ C/분의 속도로 135 $^{\circ}$ C까지 가열하였다. 이에

이어서, 샘플 셀을 냉각시키고 25.0℃에서 평형화시켰다. 이를 다시 10.0℃/분으로 250.0℃까지 가열하였다.

- [0198] **DVS:** 자동화된 증기 수착(VS) 데이터를 Surface Measurement System DVS Intrinsic 기기 상에서 수집하였다. 분석 전 샘플을 건조시키지 않았다. 질소 퍼지 하 10% RH 증분으로 5%에서 95%의 RH의 범위에 걸쳐 수착 및 탈착 데이터를 수집하였다. 분석에 사용된 평형 기준은 5분 동안 0.0100% 미만의 증량 변화였으며, 최대 평형 시간은 3시간이었다. 데이터는 샘플의 초기 수분 함량에 대해 보정되지 않았다.
- [0199] **실시예**
- [0200] **A. 푸마르산염 형태 A**
- [0201] 1 mL의 아세톤 중 49.4 mg의 푸마르산 및 79.2 mg의 DMT를 함유하는 슬러리를 실온에서 1일 동안 교반하였다. 0.2- μ m 나일론 필터를 사용하는 Swinnex[®] 양압 필터 어셈블리로 고형분을 수집하였다.
- [0202] **B. 숙신산염 형태 A**
- [0203] 해당 염을 아세톤 또는 에탄올로부터 제조하고, ACN, DMF, EtOAc, HFIPA, IPA, MeOH, NMP, 및 TFE를 포함하는 다양한 용매 및 용매 혼합물로부터 성공적으로 재결정화하였다.
- [0204] 1) 아세톤에서의 숙신산염 형태 A의 제조: 1 mL의 아세톤 중 65.1 mg의 숙신산 및 98.8 mg의 DMT를 함유하는 슬러리를 실온에서 1일 동안 교반하였다. 0.2- μ m 나일론 필터를 사용하는 Swinnex[®] 양압 필터 어셈블리로 고형분을 수집하였다.
- [0205] 2) 에탄올에서의 숙신산염 형태 A의 제조: 0.5 mL의 에탄올 중 57.3 mg의 숙신산 및 86.4 mg의 DMT를 함유하는 슬러리를 실온에서 2일 동안 교반하였다. 0.2- μ m 나일론 필터를 사용하는 Swinnex[®] 양압 필터 어셈블리로 고형분을 수집하였다.
- [0206] **C. 말레이트 형태 A**
- [0207] 0.5 mL의 에탄올 중 63.6 mg의 L(-)-말산 및 81.0 mg의 DMT를 함유하는 슬러리를 실온에서 2일 동안 교반하였다. 0.2- μ m 나일론 필터를 사용하는 Swinnex[®] 양압 필터 어셈블리로 고형분을 수집하였다.
- [0208] **D. 황산염 형태 A**
- [0209] 0.5 mL의 에탄올 중 28.5 μ L의 95 내지 98% 농축 황산 및 95.8 mg의 DMT를 함유하는 슬러리를 -20℃에서 5일 동안 교반하였다. 0.2- μ m PTFE 필터를 사용하는 Swinnex[®] 양압 필터 어셈블리로 고형분을 수집하였다.
- [0210] **E. 옥살레이트 형태 A**
- [0211] 1 mL의 아세톤 중 49.5 mg의 옥살산 및 99.4 mg의 DMT를 함유하는 슬러리를 실온에서 9일 동안 교반하였다. 0.2- μ m 나일론 필터를 사용하는 Swinnex[®] 양압 필터 어셈블리로 나머지 고형분을 수집하기 전, 단결정을 컬링하였다.
- [0212] **F. 인산염**
- [0213] 0.5 mL의 에탄올 중 27.0 μ L의 85% 농축 인산 및 76.1 mg의 DMT를 함유하는 슬러리를 실온에서 2일 동안 교반하였다. 0.2- μ m 나일론 필터를 사용하는 Swinnex[®] 양압 필터 어셈블리로 고형분을 수집하였다.

[0214] 전술한 방법 A 내지 E는 표 1에 요약되어 있다.

[표 1]

공동-형성제	조건	관찰	XRPD 결과
푸마르산 1:1	1) 아세톤 중 DMT 용액을 푸마르산에 첨가함 2) 교반, RT, 1 일 3) 양압 여과	1) 혼탁한 용액 2) 백색 슬러리 3) 백색 고형분: 미세물 및 응집체	푸마르산염 형태 A
숙신산 1:1	1) 아세톤 중 DMT 용액을 숙신산에 첨가함 2) 교반, RT, 1 일 3) 양압 여과	1) 혼탁한 용액 2) 회백색 슬러리 3) 백색 고형분: 미세물 및 응집체	숙신산염 형태 A
	1) EtOH 중 DMT 용액을 숙신산에 첨가함 2) 교반, RT, 2 일 3) 양압 여과	1) 투명한 용액 2) 회백색 슬러리 3) 백색 고형분: 미세물 및 응집체	숙신산염 형태 A
L-말산 1:1	1) EtOH 중 DMT 용액을 L-말산에 첨가함 2) 교반, RT, 2 일 3) 양압 여과	1) 투명한 용액 2) 백색 슬러리 3) 백색 고형분: 미세물 및 응집체	말레이트 형태 A
황산 1:1	1) 황산을 EtOH 중 DMT 용액에 첨가함 2) 교반, RT, 2 일 3) 교반, -20°C, 5 일 4) 양압 여과	1) 투명한 용액 2) 투명한 갈색 용액 3) 회백색 슬러리 4) 회백색 고형분: 미세물 및 응집체	황산염 형태 A
옥살산 1:1	1) 아세톤 중 DMT 용액을 옥살산에 첨가함 2) 교반, RT, 1 일 3) 추가 8 일 후 양압 여과	1) 혼탁한 용액 2) 투명한 용액 중 백색 고형분 3) 투명한 용액 중 회백색 고형분: 블레이드 및 플레이트	옥살레이트 형태 A

[0215]

[0216] G. 다양한 용매 중 DMT 숙신산염의 재결정화

[0217] 표 2는 해당 방법을 요약한다.

[표 2]

용매	조건	관찰	XRPD
ACN	1) 슬러리, 50°C, 7 일 2) 원심 분리기 및 디캔트	1) 백색 슬러리 2) 백색 미세물	숙신산염 형태 A
90:10 ACN/H ₂ O	1) 슬러리, 5°C, 15 일 2) 원심 분리기 및 디캔트	1) 고형분 존재 2) 백색 미세물	숙신산염 형태 A
(a _w = 0.87)	1) 슬러리, RT, 7 일 2) 원심 분리기 및 디캔트	1) 백색 슬러리 2) 백색; 미세물	숙신산염 형태 A
DMF	1) VD(아세톤 포함), RT, 20 일 2) 디캔트됨	1) 투명한 용액 중 덩어리 2) 백색 정제	숙신산염 형태 A
EtOAc	VS, RT, 7 일	미세물/응집체	숙신산염 형태 A
EtOH	1) 슬러리, RT, 7 일 2) 원심 분리기 및 디캔트	1) 백색 슬러리 2) 백색 미세물	숙신산염 형태 A
	1) 슬러리, 50°C, 7 일 2) 원심 분리기 및 디캔트	1) 백색 슬러리 2) 백색 미세물	숙신산염 형태 A
	FE	플레이트, 수지상	숙신산염 형태 A
	1) CC, 65°C 에서 -20°C 2) 냉동, -20°C, 1 일 3) 디캔트됨	1) 투명한 용액 2) 무색 고형분 3) 정제	숙신산염 형태 A
HFIPA	1) FE 2) 스파출라로 긁어냄 3) RT, 5 일	1) 투명한 겔 2) 일부 결정화 3) 겔; 플레이트, 미세물	숙신산염 형태 A
95:5 IPA/H ₂ O	1) 슬러리, 5°C, 15 일 2) 원심 분리기 및 디캔트	1) 슬러리 2) 백색 미세물	숙신산염 형태 A
	(a _w = 0.44)	1) 슬러리, RT, 7 일 2) 원심 분리기 및 디캔트	1) 백색 슬러리 2) 백색 미세물
MeOH	1) 슬러리, 5°C, 15 일 2) 원심 분리기 및 디캔트	1) 슬러리 2) 백색 미세물	숙신산염 형태 A
	1) 슬러리, RT, 7 일 2) 원심 분리기 및 디캔트	1) 백색 슬러리 2) 백색 미세물	숙신산염 형태 A
	VD(Et ₂ O 포함), RT, 1 일	플레이트 및 피라미드형	숙신산염 형태 A ¹
	SE	층상 육각형 플레이트 및 수지상	숙신산염 형태 A
NMP	1) 슬러리, 5°C, 15 일 2) 원심 분리기 및 디캔트	1) 슬러리 2) 백색 미세물	숙신산염 형태 A
TFE	1) SE 2) 스파출라로 긁어냄 3) RT, 13 일	1) 투명한 겔 2) - 3) 구상체/미세물	숙신산염 형태 A

¹ SCXRD

[0218]

[0219] H. DMT 숙신산염 형태 A의 스케일 업 제조

[0220]

10 mL의 에탄올 중 1.3014 g의 숙신산 및 2.0447 g의 DMT를 함유하는 슬러리를 실온에서 4일 동안 교반하였다. 물 흡입 진공 여과로 고형분을 단리하고, 진공 하 실온에서 1일 동안 건조시켰다. 수율은 이론적으로 95.4%였다.

[0221] 표 3은 전술한 방법 H를 요약한다.

[표 3]

조건	관찰	수율(%)	XRPD 결과
1) 1:1 DMT/숙신산의 EtOH 슬러리, RT, 4 일 2) 진공 여과 3) 진공 오븐, RT, 1 일	1) 회백색 슬러리 2) 자유 유동하는 회백색 고형분 3) 자유 유동하는 회백색 고형분	95.4%	숙신산염 형태 A

[0222]

[0223] I. DMT 숙신산염 형태 A 단결정의 제조

[0224] 메탄올(10 mL) 중 숙신산(1.3014 g) 및 DMT(2.0447 g)로부터 DMT 숙신산염 형태 A의 포화 용액을 실온에서 생성하였다. 용액을 0.2- μ m 나일론 주사기 필터로 깨끗한 1-드램 바이알 내로 여과하였다. 1-드램 바이알을 2 mL의 디에틸 에테르를 함유하는 20-mL 바이알 내에 넣고, 캡을 벗겼다. 20-mL 바이알을 캡핑하고 실온에서 1일 동안 방치하였다. 1일 후 단결정이 명확해졌다. 단결정을 컬링하고 해당 구조를 성공적으로 분석하였다(도 17).

[0225] 아래의 표 4는 전술한 절차에 따라 제조된 DMT의 6가지 신규 염 형태의 특성을 비교한다.

[표 4]

	DMT 푸마르산염 형태 A	DMT 숙신산염 형태 A	DMT 말레이트 형태 A	DMT 옥살레이트 형태 A	DMT 황산염 형태 A	DMT 인산염 물질 A
물리적 외관	백색 고형분	백색 고형분	백색 고형분	회백색 고형분	회백색 고형분	백색/회백색 고체, 겔에 가까움
조성물 [XRPD]	미용매화 1:1 푸마르산염	조밀한 1:1 숙신산염	미용매화 1:1 말레이트 염	계산된 옥살레이트 A 패턴과 일치 참고: SCXRD는 무수 1:1 옥살레이트 염을 나타냄	미용매화 1:1 황산염	-
조성물 [¹ H NMR]	1:1 푸마르산염과 일치	1:1 숙신산염과 일치	1:1 말레이트 염과 일치	-	화학 구조와 일치; 0.4 mol/mol EtOH	화학 구조와 일치
용점(°C) [DSC]	151.8; 151.8°C에서 개시한 선명한 흡열	141.9; 141.9°C에서 개시한 선명한 흡열	109.1; 70에서의 넓은 흡열. 3°C(잔류하는 물일 수 있음)에 이어서 109.1°C에서 개시한 큰 선명한 흡열	67.1°C에서의 얇은 흡열에 이어서 135.2°C에서 개시한 큰 선명한 흡열(용융일 수 있음); 150.3°C에서의 작은 선명한 흡열(제2 형태일 수 있음)	105.0°C; 105.0°C에서 개시한 선명한 흡열	-
수용해도 (mg/mL) [시각적 추정]	50	46	93	-	-	-
잔류 용매 /H ₂ O [TGA]	39°C에서 160°C에 걸쳐 0.2 중량% 손실	82°C에서 153°C에 걸쳐 0.8 중량% 손실	33°C에서 92°C에 걸쳐 4.5 중량% 손실 (0.84 mol/mol 물)	47°C에서 173°C에 걸쳐 0.5 중량% 손실 (0.02 mol/mol 아세톤)	47°C에서 125°C에 걸쳐 0.1 중량% 손실	-

[0226]

흡습성 [DVS]	제한됨 5%에서 95%: 0.573 중량% 증가 (0.1 mol/mol 물) 95%에서 5%: 0.679 중량% 손실 일부 이력	낮음 5%에서 95%: 0.171 중량% 증가 (0.03 mol/mol 물) 95%에서 5%: 0.175 중량% 손실 일부 이력	유의미함 5%에서 75%: 1.21 중량% 증가 (0.4 mol/mol 물) 75%에서 95%: 9.75 중량% 증가 (1.7 mol/mol 물) 95%에서 75%: 9.59 중량% 손실 75%에서 5%: 1.37 중량% 손실	-	-	-
흡습성 [높은 RH에서의 물리적 외관]	백색 고형분 (90% RH, RT, 7 일)	백색 고형분 (90% RH, RT, 7 일)*	백색 고형분 (90% RH, RT, 7 일)	-	황갈색 오일/조해됨 (90% RH, RT, 1 일)	젖은 회백색 고형분(90% RH, RT, 1 일); 자유 유동 백색 고형분(진공 오븐, 50°C, 3 일)

* 7 일 후 25.0°C, 58%, 75%, 및 80% RH에서의 DMT 숙신산염 형태 A의 물리적 안정성에 대한 후속 연구 데이터는 형태 A의 변화를 나타내지 않음. 24 시간 후 80% RH에서 0.265%의 중량 증가가 측정되었으며, 이를 통해 해당 물질이 약간 흡습성임을 추가로 확인함.

DMT 염 형태의 5개 XRPD 패턴에 대한 X-선 분말 회절(XRPD) 피크 위치를 결정하였다. 관찰되고 두드러지거나 대 표적인 피크가 아래에 그리고 도면에 포함되고, 특징적인 피크는 포함되지 않는다.

J. DMT 푸마르산염 형태 A

하나의 패턴을 분석하였고; 바람직한 배향 및 입자 통계 효과는 평가되지 않았다. 도 1 및 아래의 표 5는 관찰 된 피크를 나타내고, 아래의 표 6은 현저한 피크를 열거한다. DMT 푸마르산염 형태 A의 XRPD 패턴은 단일 유닛 셀에 의해 성공적으로 인덱싱되었으며, 해당 패턴이 단일 결정상을 나타낸다는 강력한 증거를 제공한다. 이러한 형태는 2개의 푸마르산 음이온 및 2개의 DMT 양이온을 함유할 가능성이 있는 삼원체 유닛 셀을 갖는다. 결과적 으로, 인덱싱 결과로부터 계산된 404 Å³의 추정된 화학식 유닛 부피는 무수물과 일치할 것이다.

[표 5]

2θ	d 스페이스(Å)	강도(%)
7.66 ± 0.20	11.532 ± 0.301	10
10.19 ± 0.20	8.674 ± 0.170	13
10.78 ± 0.20	8.200 ± 0.152	21
12.38 ± 0.20	7.144 ± 0.115	3
13.45 ± 0.20	6.578 ± 0.097	14
14.49 ± 0.20	6.108 ± 0.084	10
15.03 ± 0.20	5.890 ± 0.078	4
15.38 ± 0.20	5.757 ± 0.074	18
15.73 ± 0.20	5.629 ± 0.071	24
15.97 ± 0.20	5.545 ± 0.069	24
16.37 ± 0.20	5.411 ± 0.066	8
16.57 ± 0.20	5.346 ± 0.064	10
16.93 ± 0.20	5.233 ± 0.061	50
18.33 ± 0.20	4.836 ± 0.052	67
18.89 ± 0.20	4.694 ± 0.049	3
19.61 ± 0.20	4.523 ± 0.046	42
19.75 ± 0.20	4.492 ± 0.045	29
20.49 ± 0.20	4.331 ± 0.042	91
21.15 ± 0.20	4.197 ± 0.039	10
21.68 ± 0.20	4.096 ± 0.037	7
22.36 ± 0.20	3.973 ± 0.035	16
22.49 ± 0.20	3.950 ± 0.035	13
22.73 ± 0.20	3.909 ± 0.034	6
23.17 ± 0.20	3.836 ± 0.033	4
23.55 ± 0.20	3.775 ± 0.032	53
23.91 ± 0.20	3.719 ± 0.031	62
24.94 ± 0.20	3.567 ± 0.028	100
26.03 ± 0.20	3.420 ± 0.026	11
26.65 ± 0.20	3.342 ± 0.025	3
27.11 ± 0.20	3.287 ± 0.024	5
27.73 ± 0.20	3.214 ± 0.023	5
27.81 ± 0.20	3.205 ± 0.023	5
28.11 ± 0.20	3.172 ± 0.022	4
28.28 ± 0.20	3.153 ± 0.022	5
28.76 ± 0.20	3.102 ± 0.021	4
29.24 ± 0.20	3.052 ± 0.020	4
29.62 ± 0.20	3.013 ± 0.020	5
29.81 ± 0.20	2.995 ± 0.020	9
30.34 ± 0.20	2.944 ± 0.019	7
30.94 ± 0.20	2.888 ± 0.018	5
31.20 ± 0.20	2.864 ± 0.018	5
32.29 ± 0.20	2.770 ± 0.017	4
33.09 ± 0.20	2.705 ± 0.016	2
33.47 ± 0.20	2.675 ± 0.016	12
34.16 ± 0.20	2.623 ± 0.015	4
34.86 ± 0.20	2.572 ± 0.014	10

[0232]

[표 6]

2θ	d 스페이스(Å)	강도(%)
10.78 ± 0.20	8.200 ± 0.152	21
15.38 ± 0.20	5.757 ± 0.074	18
15.73 ± 0.20	5.629 ± 0.071	24
15.97 ± 0.20	5.545 ± 0.069	24
16.93 ± 0.20	5.233 ± 0.061	50
18.33 ± 0.20	4.836 ± 0.052	67
19.61 ± 0.20	4.523 ± 0.046	42
19.75 ± 0.20	4.492 ± 0.045	29
20.49 ± 0.20	4.331 ± 0.042	91
23.55 ± 0.20	3.775 ± 0.032	53
23.91 ± 0.20	3.719 ± 0.031	62
24.94 ± 0.20	3.567 ± 0.028	100

[0233]

[0234]

K. DMT 속신산염 형태 A

[0235]

하나의 패턴을 분석하고, 바람직한 배향 및 입자 통계 효과를 단결정 구조로부터의 계산된 XRPD 패턴과 비교하여 평가하였고, 해당 효과는 무시할 만한 것으로 결정하였다. 도 2 및 아래의 표 7은 관찰된 피크를 나타내고, 아래의 표 8은 대표적인 피크를 열거한다. 결정 시스템은 사방정계이고, 해당 스페이스 그룹은 P212121이다. 셀 파라미터 및 계산된 부피는 다음과 같다: $a = 8.50595(7)$ Å, $b = 10.69563(10)$ Å, $c = 16.96938(14)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 1543.82(2)$ Å³.

[표 7]

2θ	d 스페이스(Å)	강도(%)
9.75 ± 0.20	9.064 ± 0.185	20
11.61 ± 0.20	7.616 ± 0.131	8
13.28 ± 0.20	6.662 ± 0.100	2
14.27 ± 0.20	6.202 ± 0.086	46
14.72 ± 0.20	6.013 ± 0.081	8
16.55 ± 0.20	5.352 ± 0.064	5
16.90 ± 0.20	5.242 ± 0.062	68
17.36 ± 0.20	5.104 ± 0.058	13
17.71 ± 0.20	5.004 ± 0.056	4
18.82 ± 0.20	4.711 ± 0.050	5
19.58 ± 0.20	4.530 ± 0.046	29
20.30 ± 0.20	4.371 ± 0.043	3
20.58 ± 0.20	4.312 ± 0.041	100
20.90 ± 0.20	4.247 ± 0.040	6
21.51 ± 0.20	4.128 ± 0.038	4
22.23 ± 0.20	3.996 ± 0.035	15
22.50 ± 0.20	3.948 ± 0.035	13
22.86 ± 0.20	3.887 ± 0.034	10
23.08 ± 0.20	3.850 ± 0.033	64
23.39 ± 0.20	3.800 ± 0.032	53
24.83 ± 0.20	3.583 ± 0.028	45
25.17 ± 0.20	3.535 ± 0.028	16
26.19 ± 0.20	3.400 ± 0.026	6
26.79 ± 0.20	3.325 ± 0.024	20
27.27 ± 0.20	3.268 ± 0.024	7
27.60 ± 0.20	3.229 ± 0.023	25
28.28 ± 0.20	3.153 ± 0.022	3
28.79 ± 0.20	3.098 ± 0.021	13
29.09 ± 0.20	3.067 ± 0.021	8
29.58 ± 0.20	3.017 ± 0.020	2
30.89 ± 0.20	2.892 ± 0.018	15
31.16 ± 0.20	2.868 ± 0.018	2
31.44 ± 0.20	2.843 ± 0.018	19
31.97 ± 0.20	2.797 ± 0.017	2
32.76 ± 0.20	2.731 ± 0.016	4
32.95 ± 0.20	2.716 ± 0.016	3
33.23 ± 0.20	2.694 ± 0.016	2
33.76 ± 0.20	2.653 ± 0.015	9
34.45 ± 0.20	2.601 ± 0.015	6

[0236]

[표 8]

2θ	d 스페이스(Å)	강도(%)
9.75 ± 0.20	9.064 ± 0.185	20
14.27 ± 0.20	6.202 ± 0.086	46
16.90 ± 0.20	5.242 ± 0.062	68
19.58 ± 0.20	4.530 ± 0.046	29
20.58 ± 0.20	4.312 ± 0.041	100
23.08 ± 0.20	3.850 ± 0.033	64
23.39 ± 0.20	3.800 ± 0.032	53
24.83 ± 0.20	3.583 ± 0.028	45
26.79 ± 0.20	3.325 ± 0.024	20
27.60 ± 0.20	3.229 ± 0.023	25

[0237]

[0238]

L. DMT 말레이트 형태 A

[0239]

하나의 패턴을 분석하였고; 바람직한 배향 및 입자 통계 효과는 평가되지 않았다. 도 3 및 아래의 표 9는 관찰된 피크를 나타내고, 아래의 표 10은 현저한 피크를 열거한다. 해당 샘플에서 바람직한 배향의 상태가 알려지지 않았기 때문에, 피크 중 어느 것도 이 물질의 대표적인 또는 특징적인 것으로 알려져 있지 않다는 점에 주목한다. 결정 시스템은 사방정계이고, 해당 스페이스 그룹은 P212121이다. 셀 파라미터 및 계산된 부피는 다음과 같다: $a = 8.50595(7)$ Å, $b = 10.69563(10)$ Å, $c = 16.96938(14)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 1543.82(2)$ Å³.

[표 9]

2θ	d 스페이스(Å)	강도(%)
9.92 ± 0.20	8.909 ± 0.179	20
10.21 ± 0.20	8.657 ± 0.169	10
13.96 ± 0.20	6.339 ± 0.090	51
14.17 ± 0.20	6.245 ± 0.088	10
16.55 ± 0.20	5.352 ± 0.064	100
17.06 ± 0.20	5.193 ± 0.060	15
17.58 ± 0.20	5.041 ± 0.057	4
17.82 ± 0.20	4.973 ± 0.055	6
18.25 ± 0.20	4.857 ± 0.053	6
19.71 ± 0.20	4.501 ± 0.045	31
20.16 ± 0.20	4.401 ± 0.043	73
20.35 ± 0.20	4.360 ± 0.042	9
20.53 ± 0.20	4.323 ± 0.042	13
21.45 ± 0.20	4.139 ± 0.038	10
22.07 ± 0.20	4.024 ± 0.036	51
22.23 ± 0.20	3.996 ± 0.035	55
22.79 ± 0.20	3.899 ± 0.034	31
23.04 ± 0.20	3.857 ± 0.033	10
23.82 ± 0.20	3.733 ± 0.031	38
24.37 ± 0.20	3.650 ± 0.029	5
25.06 ± 0.20	3.551 ± 0.028	27
26.15 ± 0.20	3.405 ± 0.026	5
26.50 ± 0.20	3.361 ± 0.025	13
26.66 ± 0.20	3.341 ± 0.025	15
26.81 ± 0.20	3.323 ± 0.024	12
27.61 ± 0.20	3.228 ± 0.023	4
27.73 ± 0.20	3.215 ± 0.023	4
28.08 ± 0.20	3.175 ± 0.022	17
28.62 ± 0.20	3.116 ± 0.021	9
28.94 ± 0.20	3.082 ± 0.021	3
29.49 ± 0.20	3.026 ± 0.020	7
29.87 ± 0.20	2.989 ± 0.020	20
30.11 ± 0.20	2.965 ± 0.019	4
30.46 ± 0.20	2.932 ± 0.019	6
31.04 ± 0.20	2.879 ± 0.018	3
31.47 ± 0.20	2.840 ± 0.018	4
31.73 ± 0.20	2.818 ± 0.017	11
32.62 ± 0.20	2.743 ± 0.016	12
33.51 ± 0.20	2.672 ± 0.015	4
33.75 ± 0.20	2.654 ± 0.015	4
34.24 ± 0.20	2.617 ± 0.015	3
34.44 ± 0.20	2.602 ± 0.015	4
34.67 ± 0.20	2.585 ± 0.014	5
34.93 ± 0.20	2.567 ± 0.014	5

[0240]

[표 10]

2θ	d 스페이스(Å)	강도(%)
9.92 ± 0.20	8.909 ± 0.179	20
13.96 ± 0.20	6.339 ± 0.090	51
16.55 ± 0.20	5.352 ± 0.064	100
19.71 ± 0.20	4.501 ± 0.045	31
20.16 ± 0.20	4.401 ± 0.043	73
22.07 ± 0.20	4.024 ± 0.036	51
22.23 ± 0.20	3.996 ± 0.035	55
22.79 ± 0.20	3.899 ± 0.034	31
23.82 ± 0.20	3.733 ± 0.031	38
25.06 ± 0.20	3.551 ± 0.028	27
29.87 ± 0.20	2.989 ± 0.020	20

[0241]

[0242]

M. DMT 황산염 형태 A

[0243]

하나의 패턴을 분석하였고; 그리고 바람직한 배향 및 입자 통계 효과는 평가되지 않았다. 도 4 및 아래의 표 11는 관찰된 피크를 나타내고, 아래의 표 12는 현저한 피크를 열거한다. 해당 샘플에서 바람직한 배향의 상태가 알려지지 않았기 때문에, 피크 중 어느 것도 이 물질의 대표적인 또는 특징적인 것으로 알려져 있지 않다는 점에 주목한다. DMT 황산염 형태 A의 XRPD 패턴은 단일 유닛 셀에 의해 성공적으로 인덱싱되었으며, 해당 패턴이 단일 결정상을 나타낸다는 강력한 증거를 제공한다. 이러한 형태는 4개의 황산염 음이온 및 4개의 DMT 양이온을 함유할 가능성이 있는 원시 사방정계 유닛 셀을 갖는다. 결과적으로, 인덱싱 결과로부터 계산된 354 Å³의 추정된 화학식 유닛 부피는 무수물과 일치할 것이다.

[표 11]

2θ	d 스페이스(Å)	강도(%)
8.36 ± 0.20	10.568 ± 0.252	6
11.05 ± 0.20	8.001 ± 0.144	100
12.12 ± 0.20	7.297 ± 0.120	13
13.23 ± 0.20	6.687 ± 0.101	2
14.14 ± 0.20	6.258 ± 0.088	15
15.32 ± 0.20	5.779 ± 0.075	19
15.89 ± 0.20	5.573 ± 0.070	31
16.24 ± 0.20	5.454 ± 0.067	40
16.80 ± 0.20	5.273 ± 0.062	13
16.99 ± 0.20	5.214 ± 0.061	5
17.48 ± 0.20	5.069 ± 0.058	4
19.71 ± 0.20	4.501 ± 0.045	34
19.88 ± 0.20	4.462 ± 0.044	18
20.34 ± 0.20	4.363 ± 0.042	13
20.54 ± 0.20	4.321 ± 0.042	5
20.97 ± 0.20	4.233 ± 0.040	5
22.22 ± 0.20	3.998 ± 0.036	35
22.82 ± 0.20	3.894 ± 0.034	14
23.27 ± 0.20	3.819 ± 0.032	4
23.54 ± 0.20	3.776 ± 0.032	19
23.92 ± 0.20	3.717 ± 0.031	32
24.16 ± 0.20	3.681 ± 0.030	12
24.40 ± 0.20	3.645 ± 0.029	20
25.03 ± 0.20	3.555 ± 0.028	25
25.47 ± 0.20	3.494 ± 0.027	19
26.14 ± 0.20	3.406 ± 0.026	16
26.52 ± 0.20	3.358 ± 0.025	4
26.65 ± 0.20	3.342 ± 0.025	8
26.77 ± 0.20	3.328 ± 0.024	8
27.38 ± 0.20	3.255 ± 0.023	2
27.84 ± 0.20	3.202 ± 0.023	8
28.18 ± 0.20	3.164 ± 0.022	7
28.52 ± 0.20	3.127 ± 0.021	4
29.58 ± 0.20	3.017 ± 0.020	6
29.72 ± 0.20	3.004 ± 0.020	5
30.37 ± 0.20	2.941 ± 0.019	2
30.93 ± 0.20	2.888 ± 0.018	2
31.31 ± 0.20	2.855 ± 0.018	6
31.78 ± 0.20	2.814 ± 0.017	2
32.18 ± 0.20	2.779 ± 0.017	4
32.83 ± 0.20	2.726 ± 0.016	2
32.99 ± 0.20	2.713 ± 0.016	5
33.42 ± 0.20	2.679 ± 0.016	3

[0244]

[표 12]

$^{\circ}2\theta$	d 스페이스(Å)	강도(%)
11.05 ± 0.20	8.001 ± 0.144	100
15.32 ± 0.20	5.779 ± 0.075	19
15.89 ± 0.20	5.573 ± 0.070	31
16.24 ± 0.20	5.454 ± 0.067	40
19.71 ± 0.20	4.501 ± 0.045	34
19.88 ± 0.20	4.462 ± 0.044	18
22.22 ± 0.20	3.998 ± 0.036	35
23.54 ± 0.20	3.776 ± 0.032	19
23.92 ± 0.20	3.717 ± 0.031	32
24.40 ± 0.20	3.645 ± 0.029	20
25.03 ± 0.20	3.555 ± 0.028	25
25.47 ± 0.20	3.494 ± 0.027	19

[0245]

[0246]

N. DMT 옥살레이트 형태 A

[0247]

하나의 패턴을 분석하고, 바람직한 배향 및 입자 통계 효과를 단결정 구조로부터의 계산된 XRPD 패턴과 비교하여 평가하였다. 바람직한 배향 영향은 실험 XRPD 패턴에서 언급되며, 두 패턴 간에 일치하는 현저한 피크만이 대표적인 것으로 열거된다. 도 5 및 아래의 표 13은 관찰된 피크를 나타내고, 아래의 표 14는 대표적인 피크를 열거한다. 결정 시스템은 단사정계이고, 해당 스페이스 그룹은 P21/c이다. 셀 파라미터 및 계산된 부피는 다음과 같다: $a = 15.01660(18)$ Å, $b = 8.37069(10)$ Å, $c = 11.03060(13)$ Å, $\alpha = 90^{\circ}$, $\beta = 91.9039(11)^{\circ}$, $\gamma = 90^{\circ}$, $V = 1385.77(3)$ Å³.

[표 13]

2θ	d 스페이스(Å)	강도(%)
5.86 ± 0.20	15.062 ± 0.513	48
11.77 ± 0.20	7.512 ± 0.127	7
14.41 ± 0.20	6.141 ± 0.085	24
14.63 ± 0.20	6.050 ± 0.082	41
15.85 ± 0.20	5.587 ± 0.070	4
16.06 ± 0.20	5.515 ± 0.068	13
16.93 ± 0.20	5.234 ± 0.061	12
17.29 ± 0.20	5.124 ± 0.059	14
17.60 ± 0.20	5.035 ± 0.057	26
17.70 ± 0.20	5.006 ± 0.056	12
17.95 ± 0.20	4.937 ± 0.055	11
18.10 ± 0.20	4.898 ± 0.054	3
19.26 ± 0.20	4.606 ± 0.047	88
19.65 ± 0.20	4.515 ± 0.046	9
20.00 ± 0.20	4.436 ± 0.044	19
20.32 ± 0.20	4.367 ± 0.043	72
21.21 ± 0.20	4.185 ± 0.039	38
22.03 ± 0.20	4.032 ± 0.036	81
22.40 ± 0.20	3.966 ± 0.035	12
22.71 ± 0.20	3.913 ± 0.034	35
22.92 ± 0.20	3.877 ± 0.033	7
23.57 ± 0.20	3.772 ± 0.032	21
24.34 ± 0.20	3.654 ± 0.030	17
25.78 ± 0.20	3.453 ± 0.026	29
26.45 ± 0.20	3.367 ± 0.025	6
26.65 ± 0.20	3.342 ± 0.025	9
26.97 ± 0.20	3.303 ± 0.024	4
27.51 ± 0.20	3.240 ± 0.023	100
27.77 ± 0.20	3.210 ± 0.023	13
28.76 ± 0.20	3.102 ± 0.021	5
29.09 ± 0.20	3.067 ± 0.021	6
31.12 ± 0.20	2.871 ± 0.018	3
31.57 ± 0.20	2.832 ± 0.017	5
32.54 ± 0.20	2.749 ± 0.016	5
32.81 ± 0.20	2.728 ± 0.016	12
33.12 ± 0.20	2.703 ± 0.016	5
33.22 ± 0.20	2.695 ± 0.016	4
33.67 ± 0.20	2.660 ± 0.015	18
34.24 ± 0.20	2.617 ± 0.015	12
34.58 ± 0.20	2.592 ± 0.015	24

[0248]

[표 14]

2θ	d 스페이스(Å)	강도(%)
5.86 ± 0.20	15.062 ± 0.513	48
14.63 ± 0.20	6.050 ± 0.082	41
17.60 ± 0.20	5.035 ± 0.057	26
19.26 ± 0.20	4.606 ± 0.047	88
20.32 ± 0.20	4.367 ± 0.043	72
22.03 ± 0.20	4.032 ± 0.036	81
23.57 ± 0.20	3.772 ± 0.032	21
24.34 ± 0.20	3.654 ± 0.030	17
25.78 ± 0.20	3.453 ± 0.026	29
27.51 ± 0.20	3.240 ± 0.023	100

[0249]

[0250]

5개의 DMT 염 형태의 열 분석을 결정하였으며, 도 6 내지 도 10은 그 결과를 제시한다. 3개의 DMT 염 형태의 물 수착 등온선이 결정되었으며, 도 11 내지 도 13은 그 결과를 제시한다. DMT 옥살레이트 형태 A의 DVS는 얻을 수 없었으며, 이는 해당 염이 2개의 물리적 형태를 나타내는 DSC에서 2개의 흡열을 나타냈기 때문이다. DMT 황산염 형태 A의 DVS는 얻을 수 없었으며, 이는 해당 염이 1일 후 90% RH, RT 하에 조해되었기 때문이다.

[0251]

전술한 방법에 따라 제조된 DMT 숙신산염 형태 A의 추가 분석을 수행하였다. 도 14 내지 도 22는 그 결과를 나타낸다. 따라서, DMT 숙신산염 형태 A를 가변 온도 XRPD로 추가로 분석하여 형태 변화를 볼 수 있는지의 여부를 확인하였다. 샘플을 가열 동안 25°C, 105°C, 및 133°C에서 유지시키고 X-선 패턴을 얻었다. 이에 이어서, 냉각 동안 샘플을 105°C에서 유지시켰다. 냉각하는 동안 105°C 및 25°C에서 X-선 패턴을 얻었다. 실험 동안 어떠한 시점에서도 형태 변화는 관찰되지 않았다(도 14). 숙신산염은 또한 더 큰 실험실 규모(그램)로 제조되었으며 이에 대해 추가로 특성화되었다(도 18의 DVS, 도 19의 DSC/TGA). 142°C 근처에서 개시하는 흡열은 DMT 숙신산염 형태 A의 용융에 기인한다(도 21 및 도 22). 102°C 근처의 작은 흡열 및 염이 용융되기 전 때때로 관찰되는 흡열 솔더와 같은 나머지 현상은 숙신산과 DMT 숙신산염 형태 A의 물리적 혼합물로 형성된 공융으로 인해 발생한다. 공융 용융물의 피크 개시는 항상 하나의 온도에서 관찰되는 반면, 넓은 흡열에 대한 최대 피크가 관찰되는 온도는 전체 혼합물 조성에 따라 달라진다. DMT의 0.34 몰 분율의 전체 조성물에서의 숙신산 및 DMT 숙신산염 형태 A의 물리적 혼합물을 DSC로 분석하여 위에서 관찰된 현상을 확인하였다(도 20). DMT의 0.34 몰 분율의 조성물을 공융 조성물에 대한 최상의 근사치로서 임의로 선택하였다. 예상대로, 생성된 DSC 온도 변화도는 102°C에서 개시한 공융 용융에 대해 선명하고 양호하게 정의된 흡열을 나타낸다. 흡열의 양호하게 정의된 형상은 혼합물의 전체 조성물이 실제 공융 조성물로부터 크게 벗어나지 않음을 시사한다. 공융 용융물의 바로 우측에 있는 작은 흡열 솔더는 액상 경계에서의 잔여 성분 중 어느 하나의 용융의 완료를 나타낸다.

[0252]

도 23은, 전술한 바와 같이 제조된 DMT 인산염 물질에 대한 대표적인 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0253]

도 23은 DMT 유리 염기의 용점과 비교하여, 본 개시의 5개의 DMT 염 형태의 상승된 용점을 나타내는 차트를 제시한다.

[0254]

DMT 푸마르산염 형태 A, DMT 숙신산염 형태 A 및 DMT 말레이트 형태 A의 수용해도는 20 내지 100 mg/mL인 것으로 결정되었다. 표 15는 그 결과를 나타낸다.

[표 15]

초기 형태	수용해도(mg/mL)
푸마르산염 A	50
말레이트 A	93
숙신산염 A	46

[0255]

[0256]

DMT 푸마르산염 형태 A, DMT 숙신산염 형태 A 및 DMT 말레이트 형태 A의 흡습성 또한 결정하였으며, 아래의 표 16은 그 결과를 나타낸다.

[표 16]

초기 형태	DVS 결과
푸마르산염 A	제한된 흡습성 5%에서 95%: 0.573 중량% 증가 (0.1 mol/mol H ₂ O) 95%에서 5%: 0.679 중량% 일부 이력 손실
말레이트 A	유의미한 흡습성 5%에서 75%: 1.21 중량% 증가 (0.4 mol/mol H ₂ O) 75%에서 95%: 9.75 중량% 증가 (1.7 mol/mol H ₂ O) 95%에서 75%: 9.59 중량% 손실 75%에서 5%: 1.37 중량% 손실
숙신산염 A	낮은 흡습성 5%에서 95%: 0.171 중량% 증가 (0.03 mol/mol H ₂ O) 95%에서 5%: 0.175 중량% 손실 일부 이력

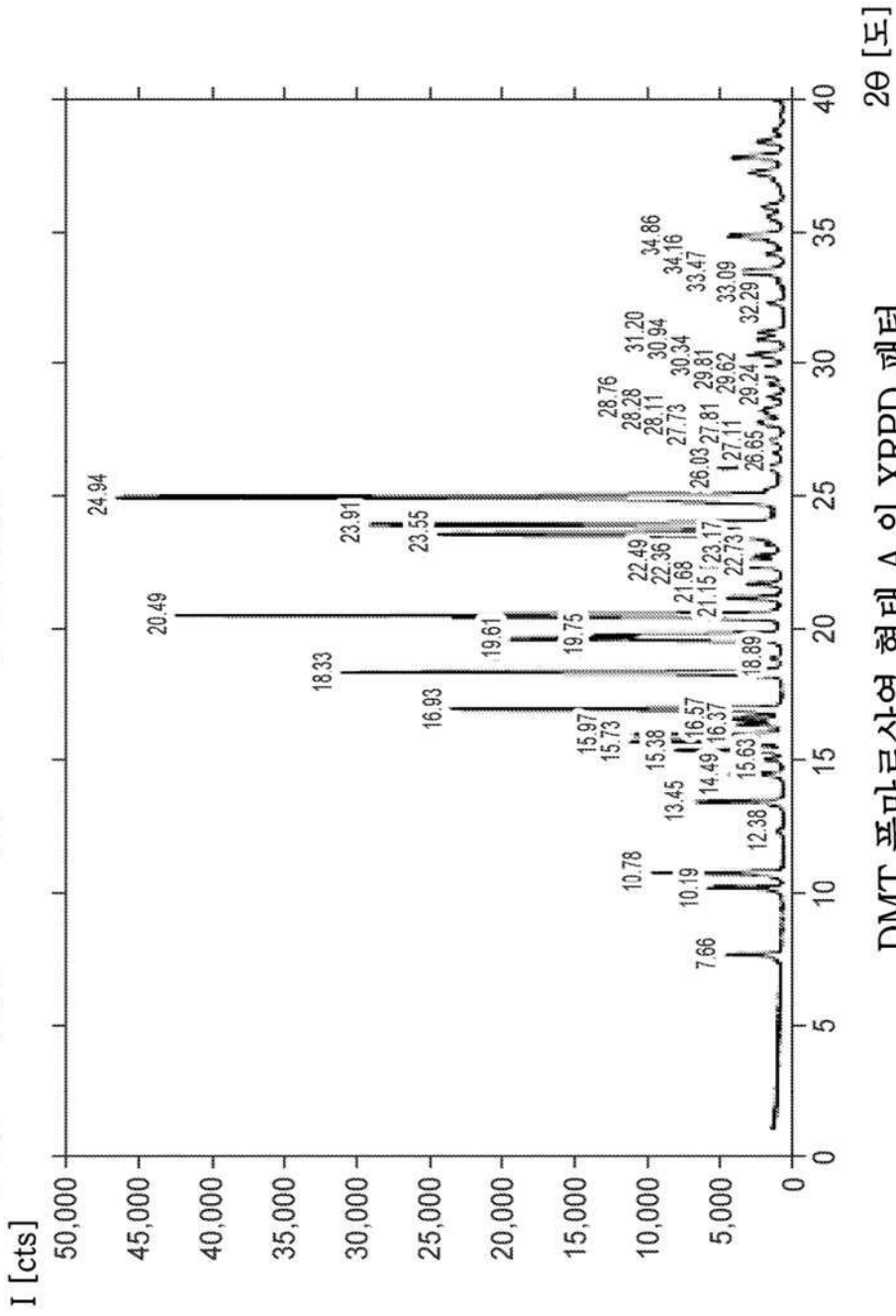
[0257]

[0258]

DMT 숙신산염 형태 A는 시험된 3개의 염 형태 중 최소의 흡습성을 갖는 것으로 밝혀졌다. DMT 숙신산염 형태 A의 다른 유리한 특성은 이의 높은 용점, 높은 결정도, 및 물 흡수 후 및 가열 및 냉각 시 물리적 형태의 보존이다.

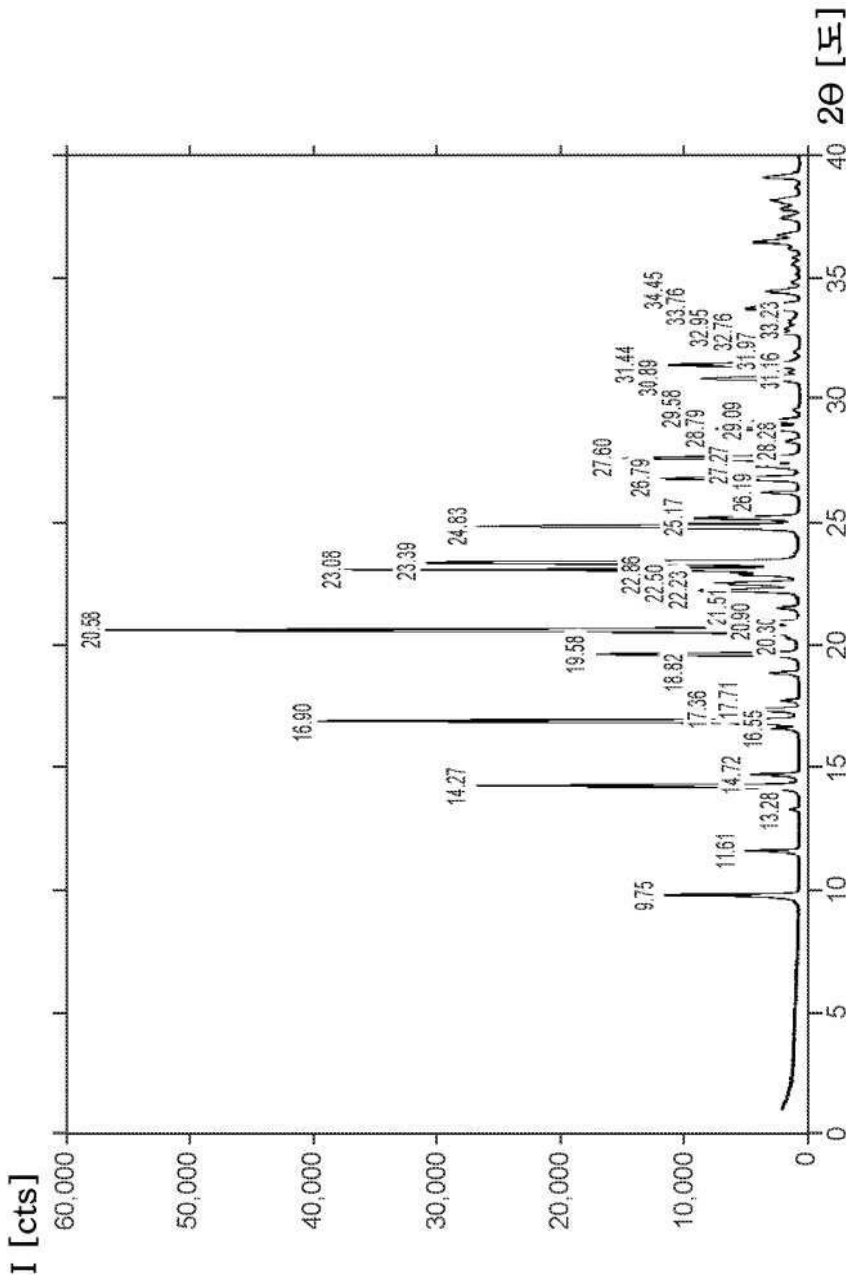
도면
도면1

Cu-K α 방사선으로 수집된 XRPD 파일 1025538 에 대해 관찰된 피크.



도면2

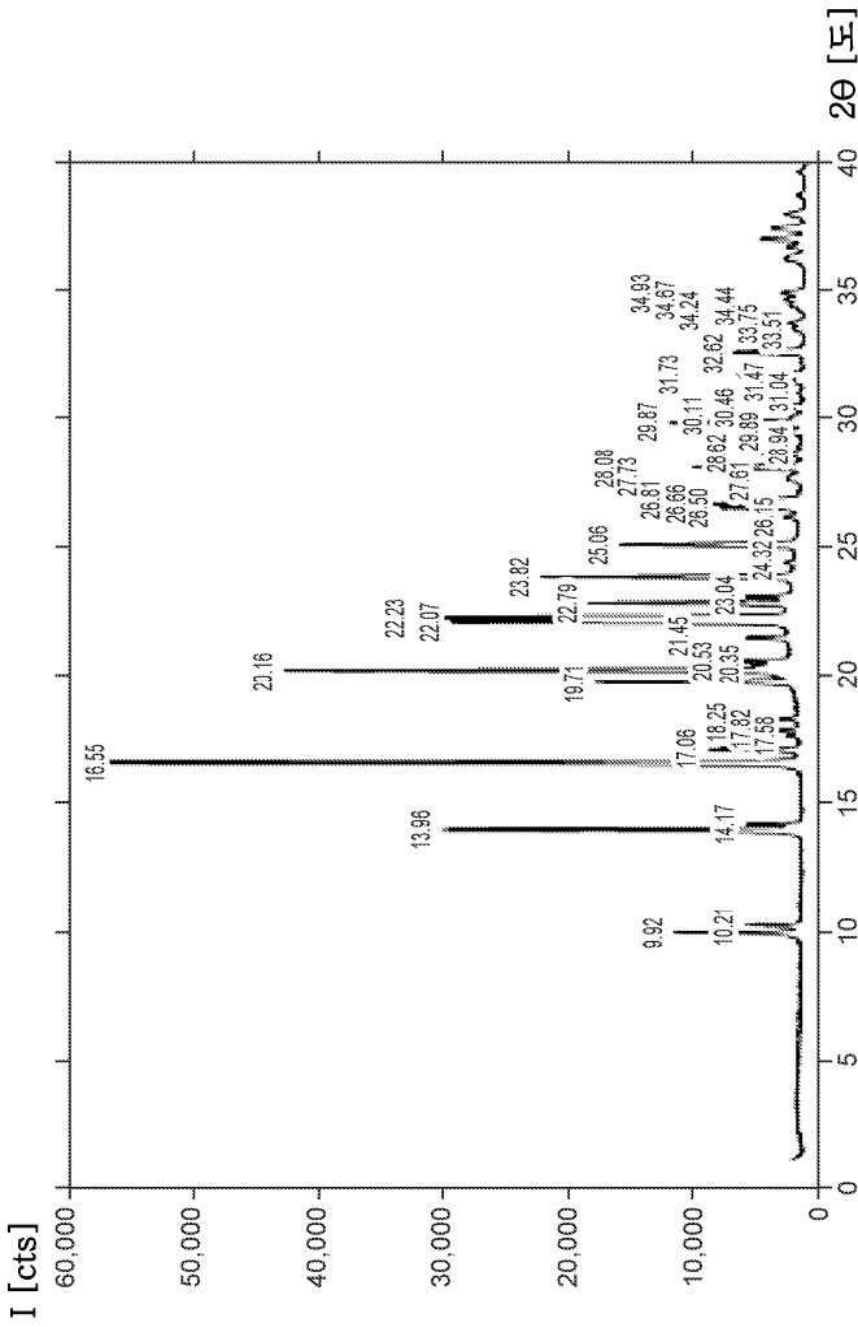
Cu-Ka 방사선으로 수집된 XRPD 파일 1025539 에 대해 관찰된 피크.



DMT 속신산염 형태 A 에 대한 XRPD

도면3

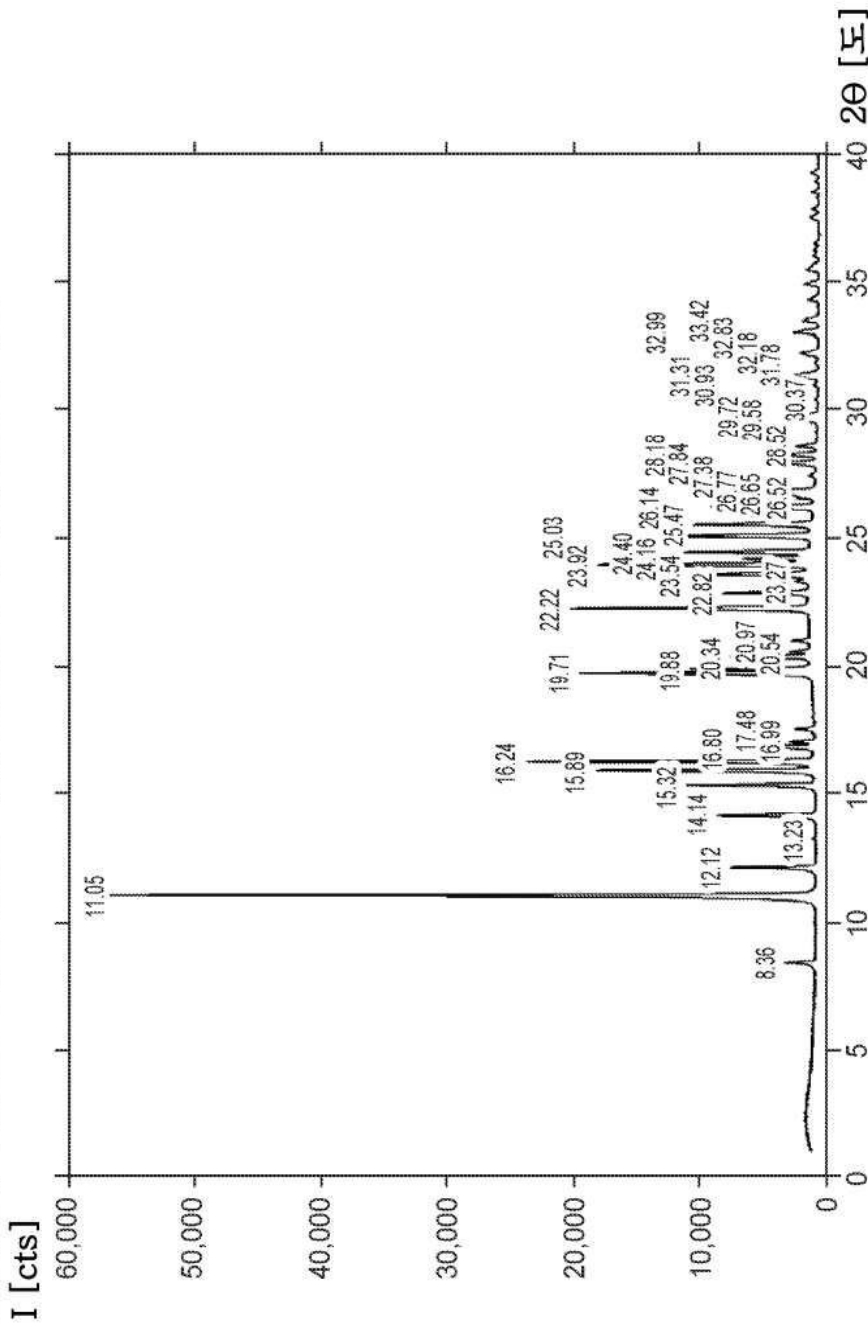
Cu-K α 방사선으로 수집된 XRPD 파일 1027283 에 대해 관찰된 피크.



DMT 말레이트 형태 A 에 대한 XRPD

도면4

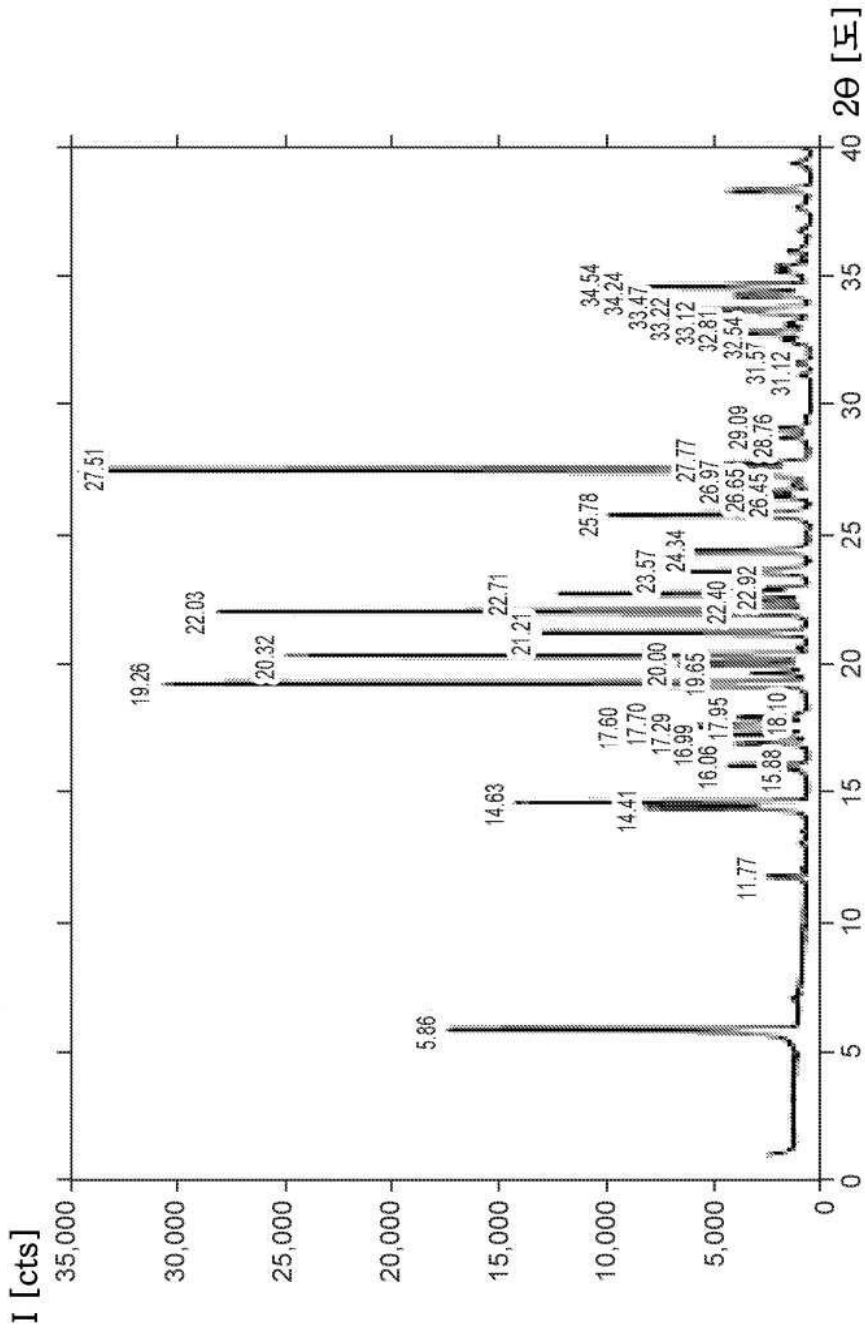
Cu-K α 방사선으로 수집된 XRPD 파일 1027674 에 대해 관찰된 피크.



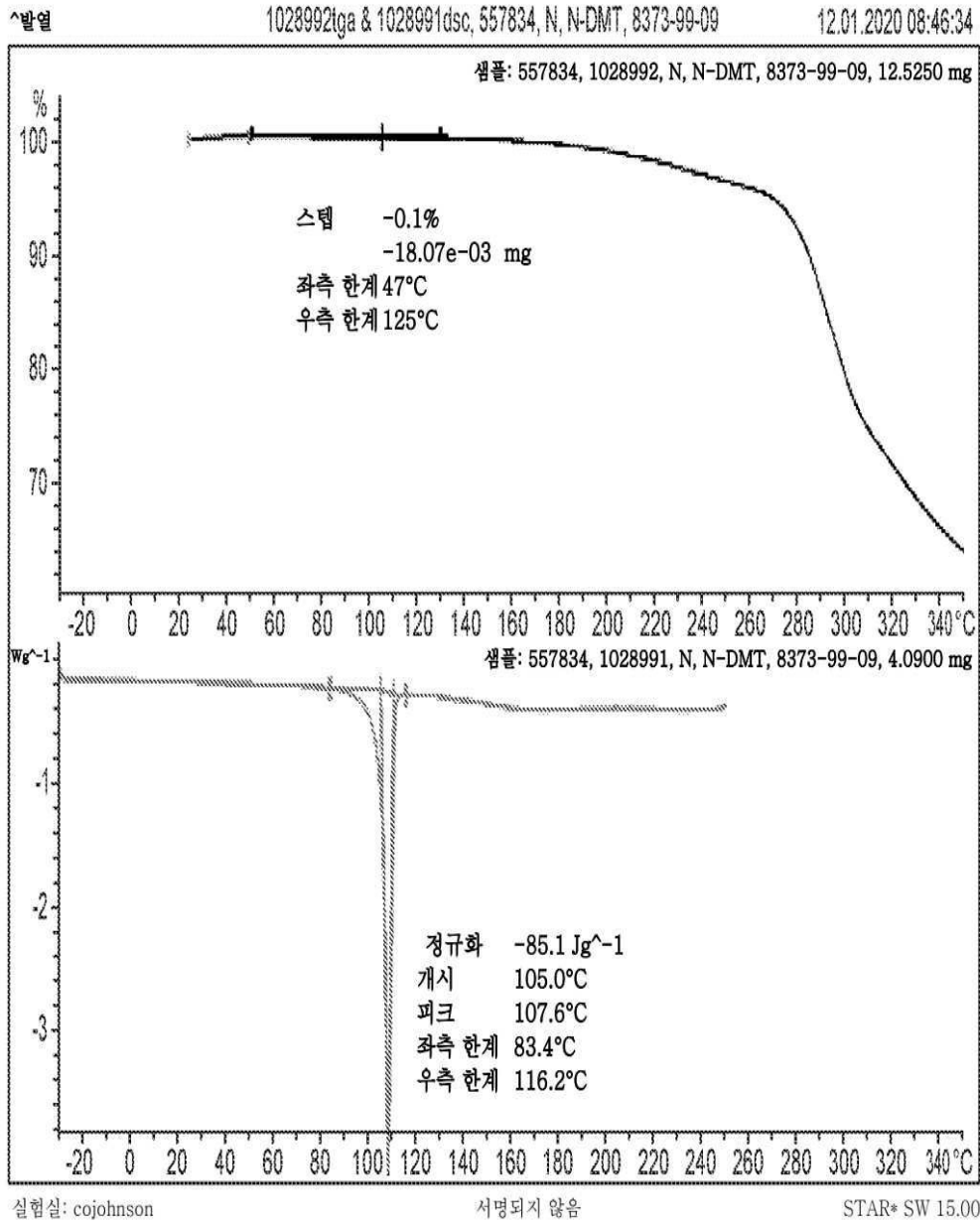
DMT 황산염 형태 A 에 대한 XRPD

도면5

Cu-K α 방사선으로 수집된 XRPD 파일 1029317 에 대해 관찰된 피크.

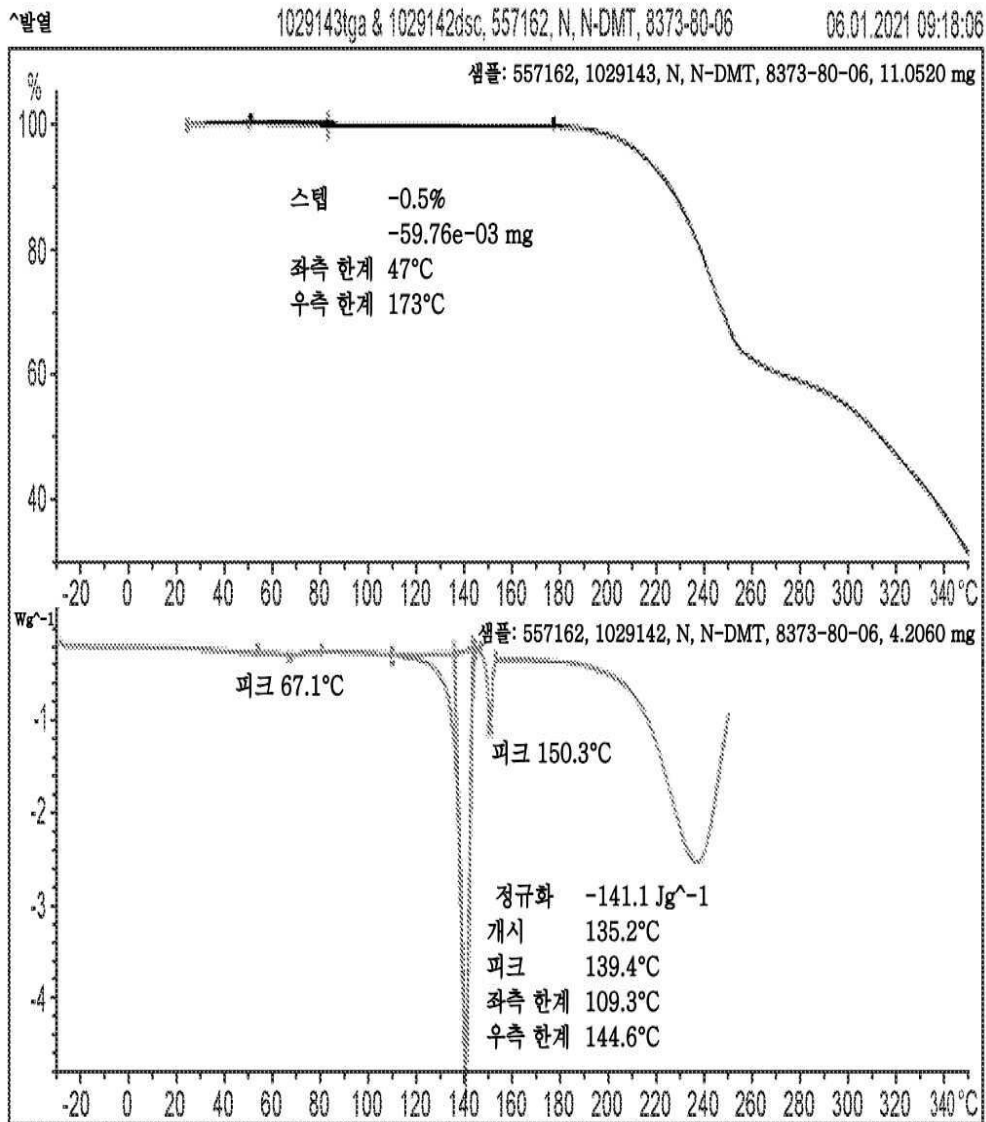


도면6



DMT 황산염 형태 A 에 대한 TGA(상단) 및 DSC(하단) 열그래프

도면7



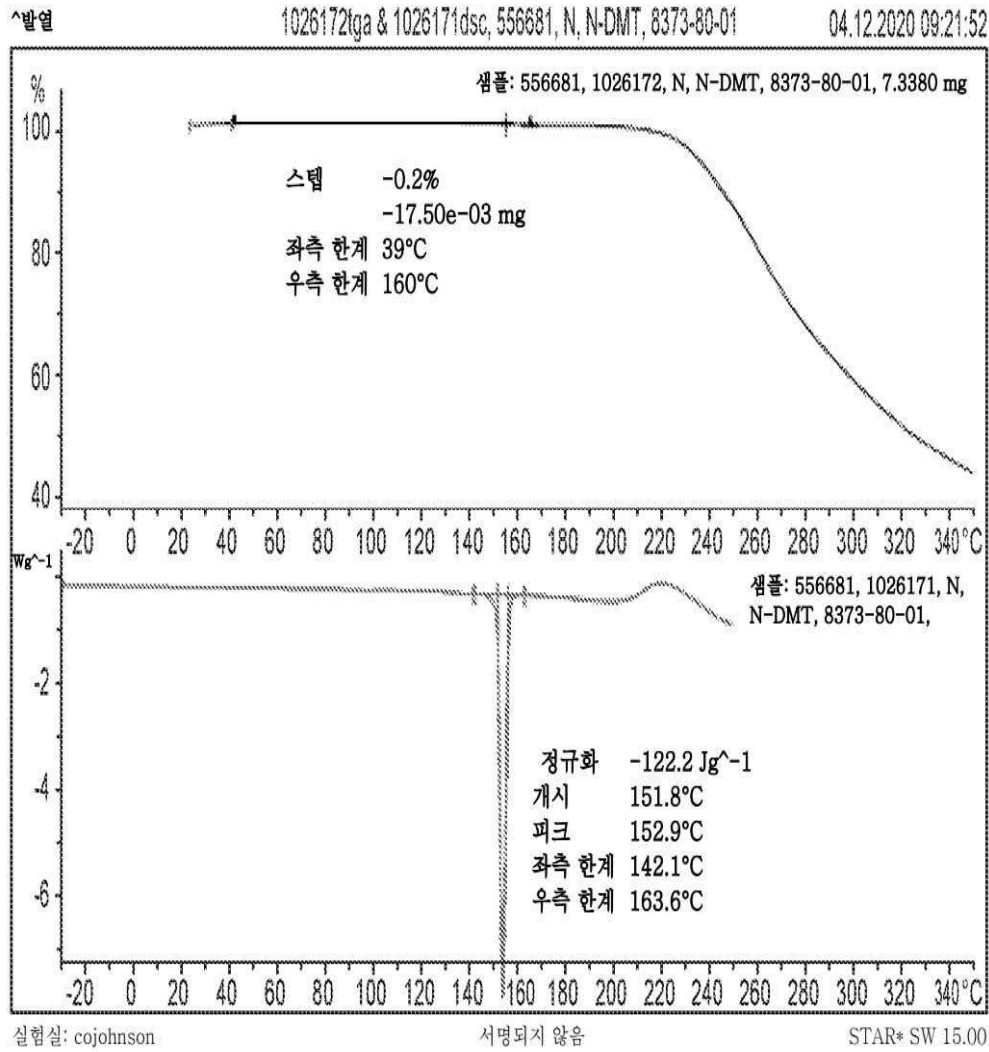
실험실: cojohnson

서명되지 않음

STAR* SW 15.00

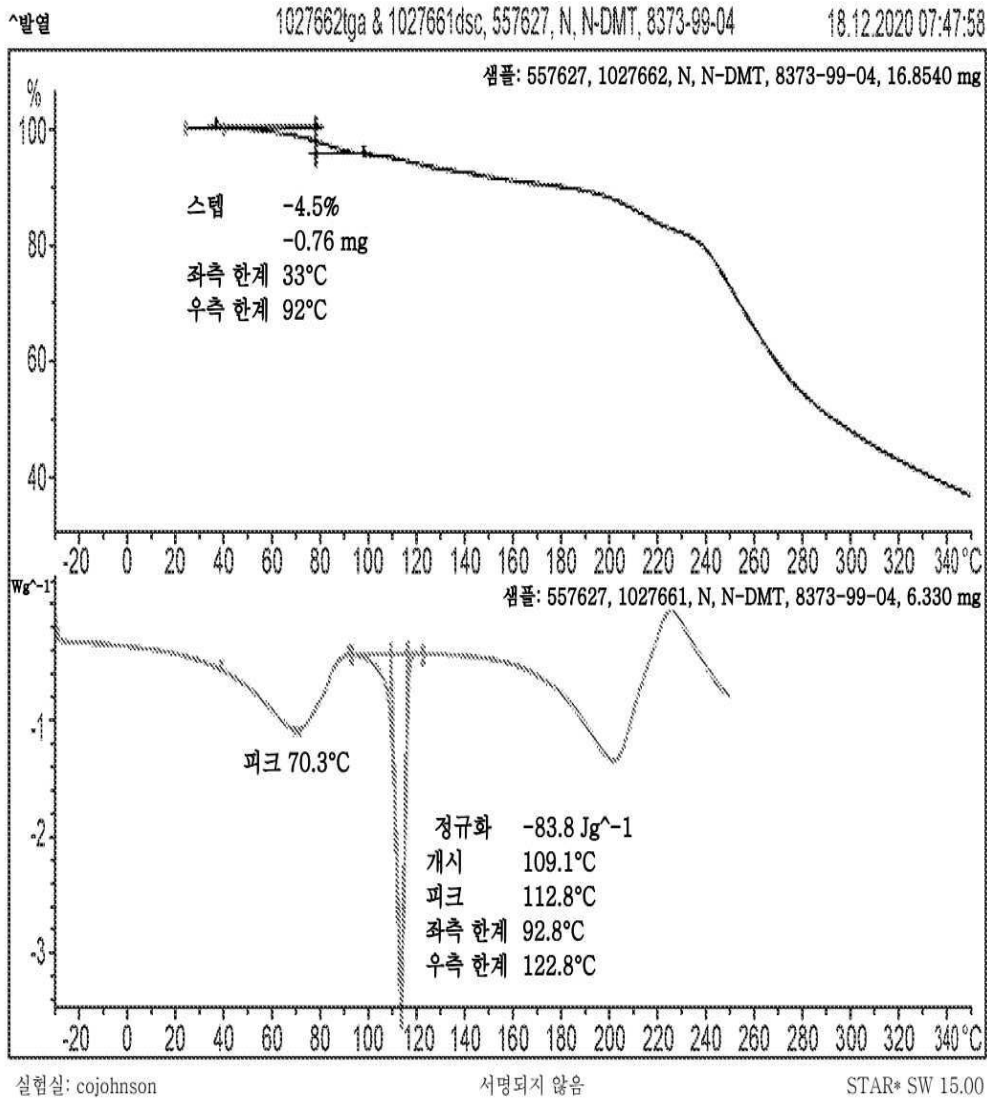
DMT 옥살레이트 형태 A 에 대한 TGA(상단) 및 DSC(하단) 열그래프

도면8



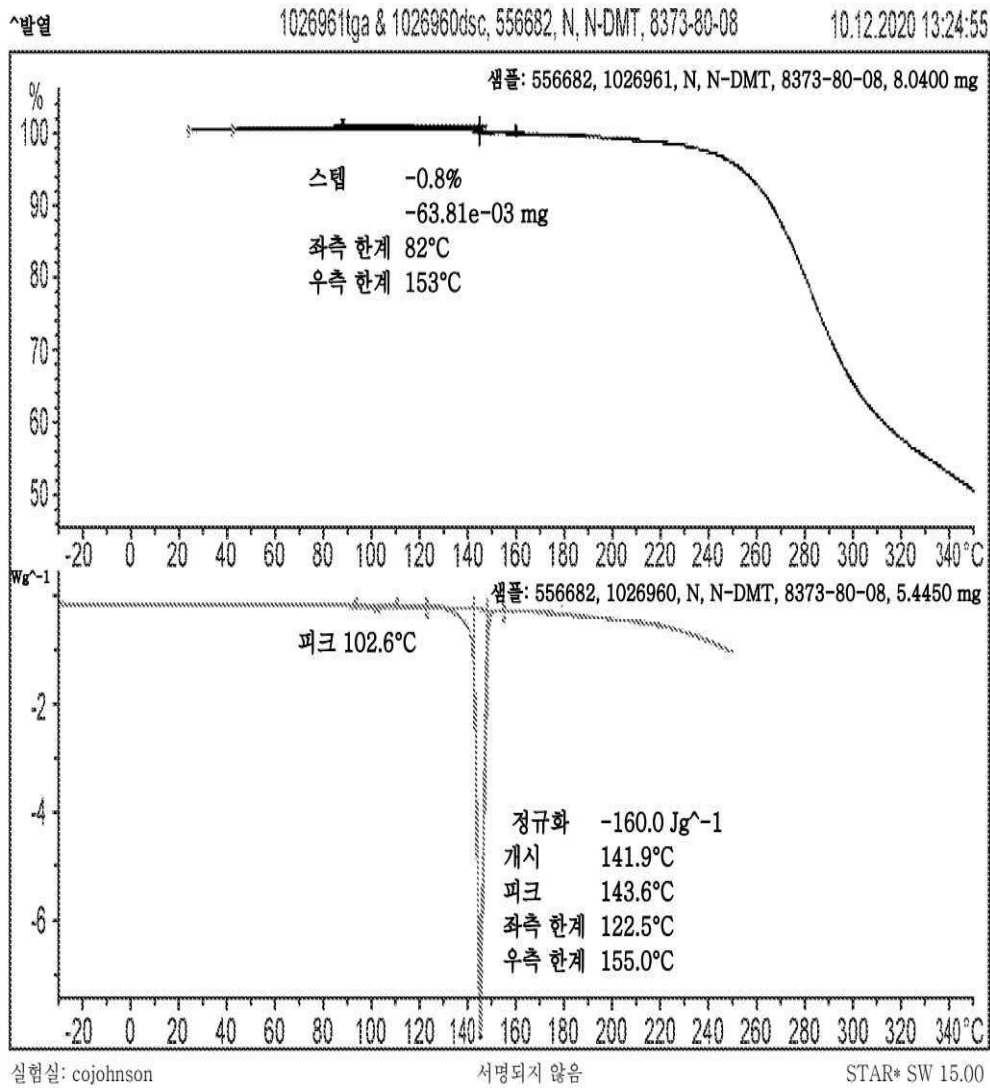
DMT 푸마르산염 형태 A 에 대한 TGA(상단) 및 DSC(하단) 열그래프

도면9



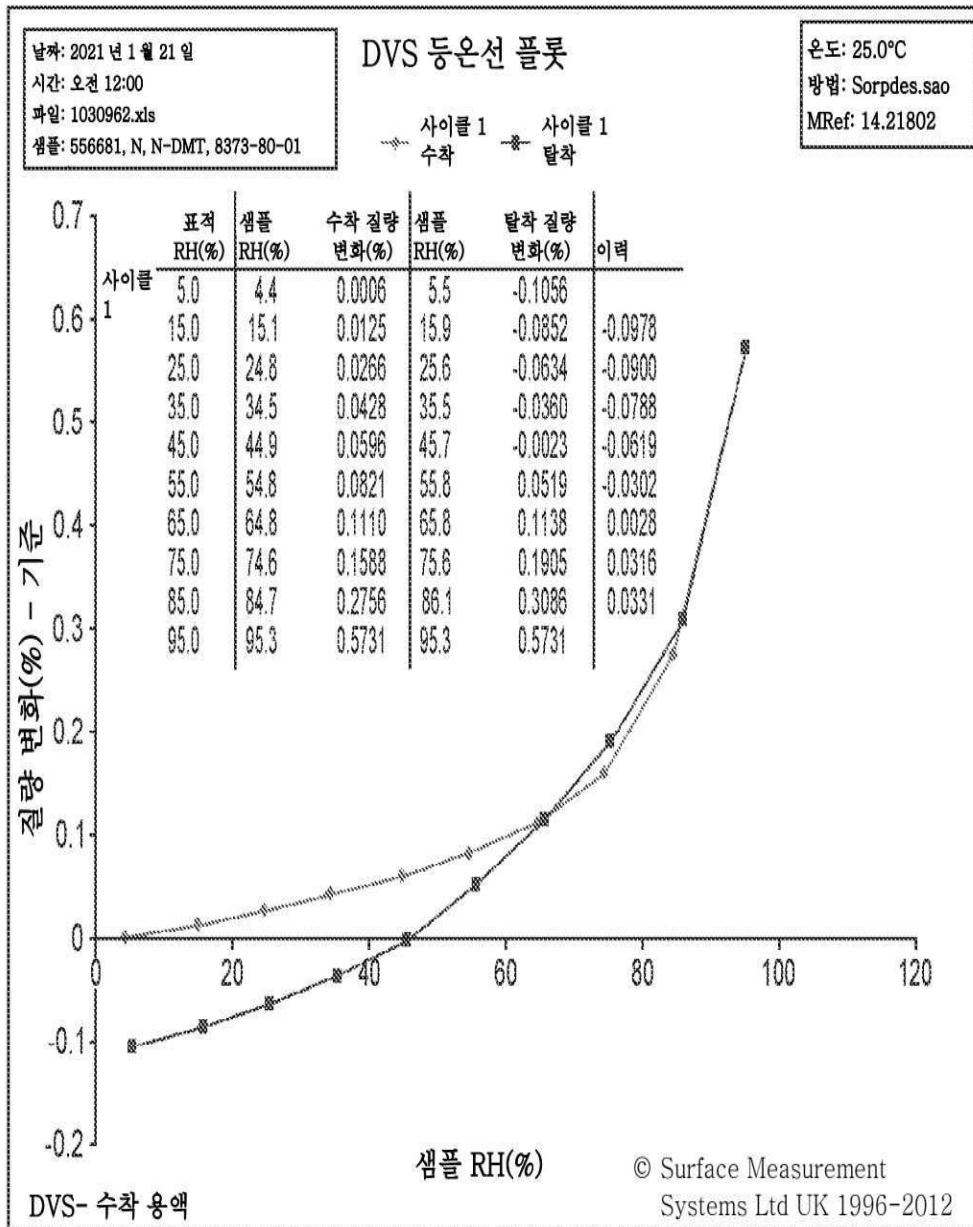
DMT 말레이트 형태 A 에 대한 TGA(상단) 및 DSC(하단) 열그래프

도면10



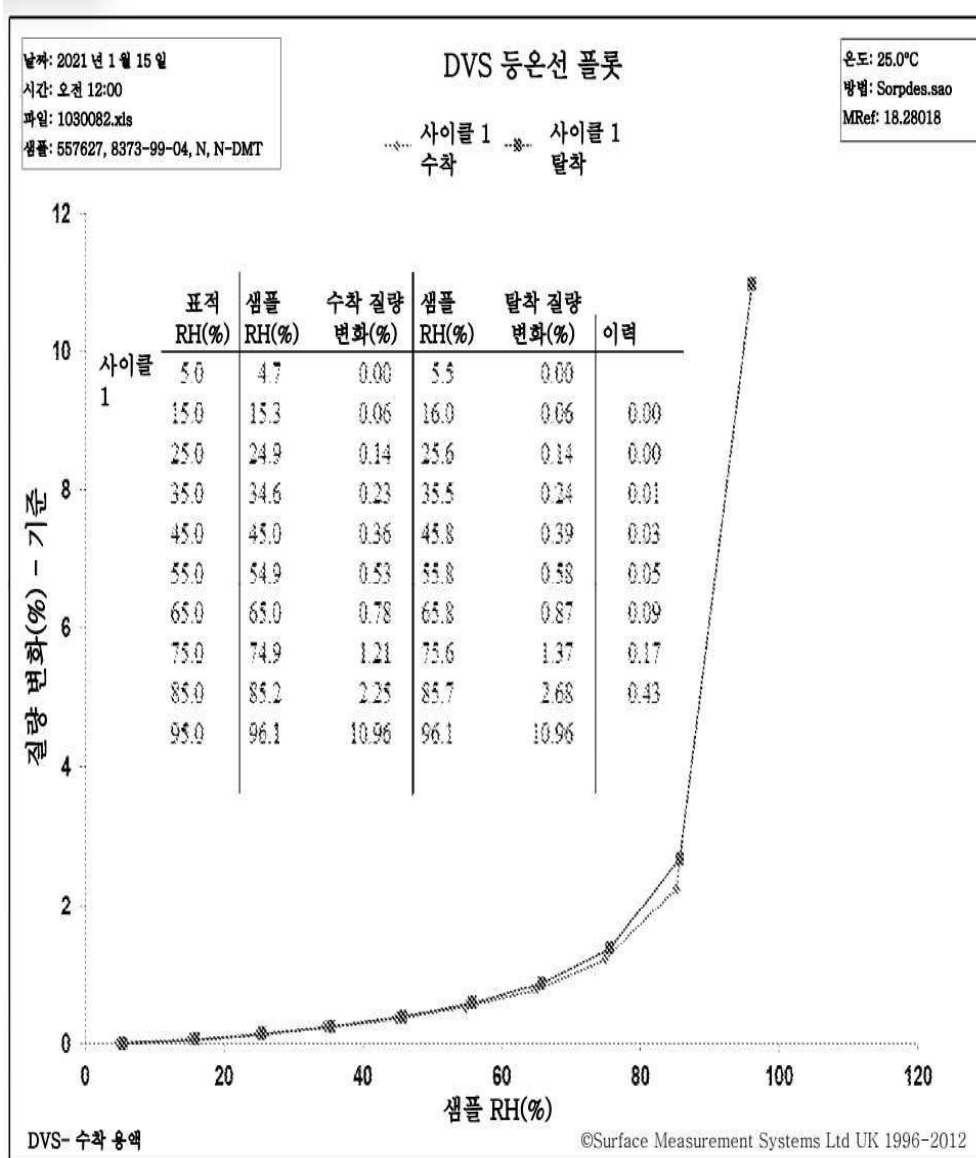
DMT 숙신산염 형태 A 에 대한 TGA(상단) 및 DSC(하단) 열그래프

도면11



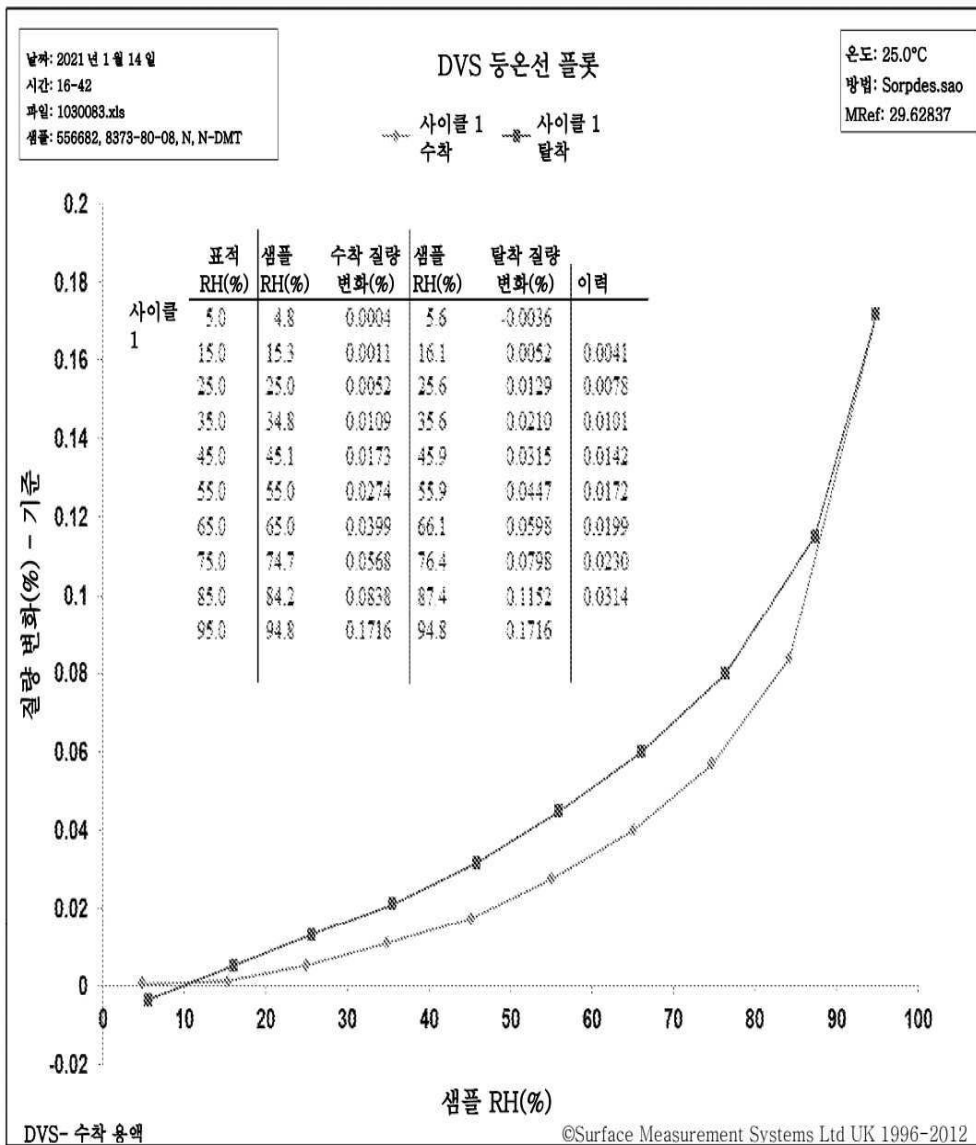
DMT 푸마르산염 형태 A 에 대한 DVS 등온선

도면12



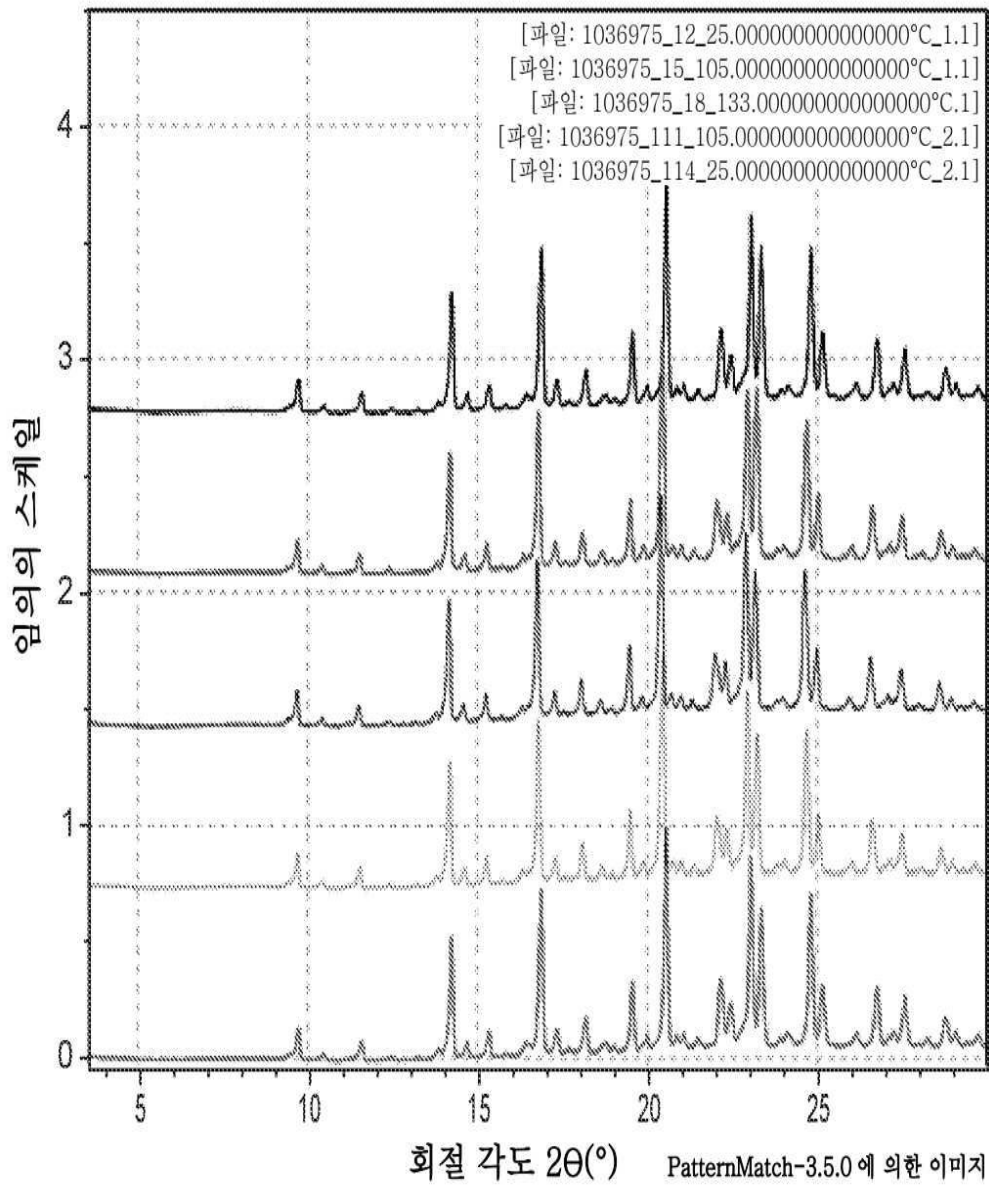
DMT 말레이트 형태 A 에 대한 DVS 등온선

도면13



DMT 숙신산염 형태 A 에 대한 DVS 등온선

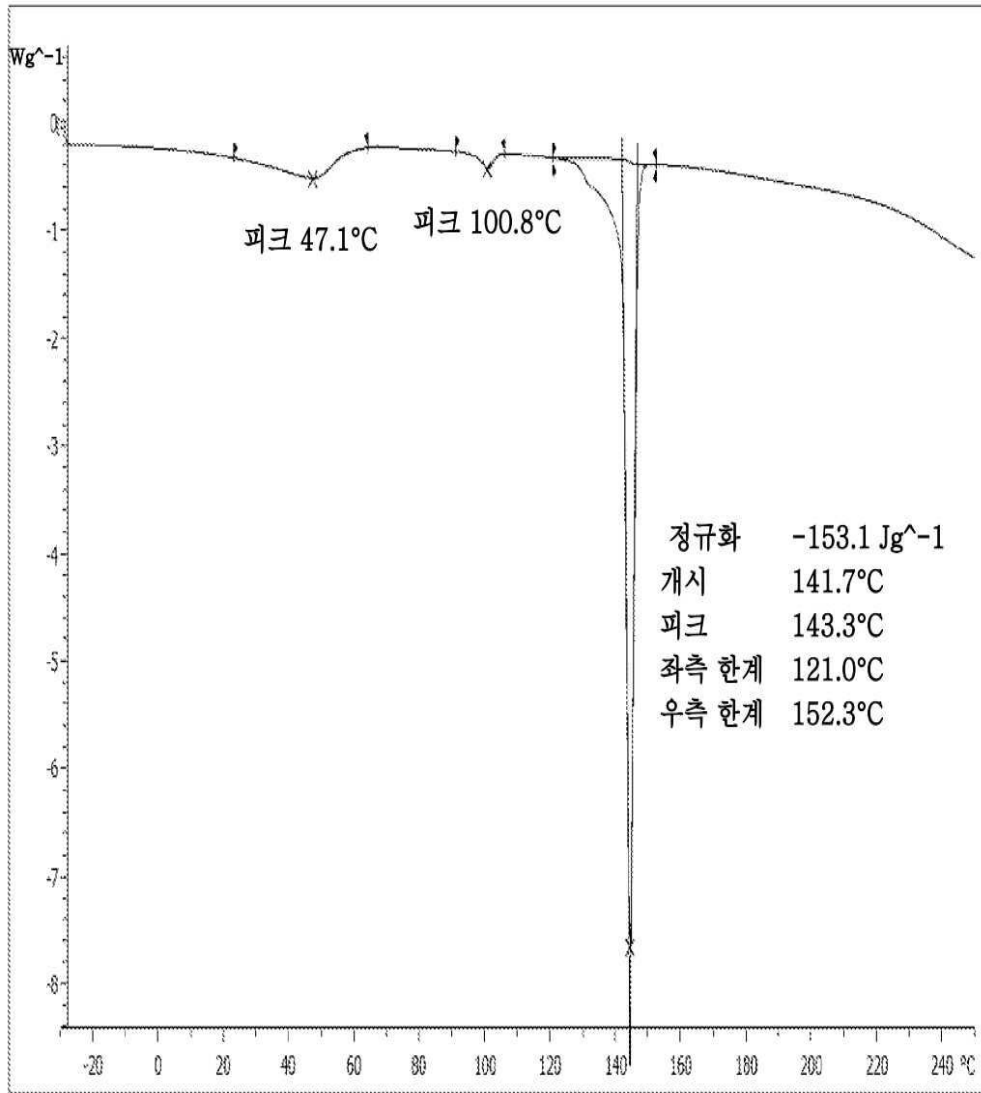
도면14



DMT 숙신산염 형태 A 에 대한 가변 온도 XRPD 분석

도면15

발열 1036290dsc, 557631, N,N-DMT, 8373-99-08 09.03.2021 07:17:57



실험실: cojohnson

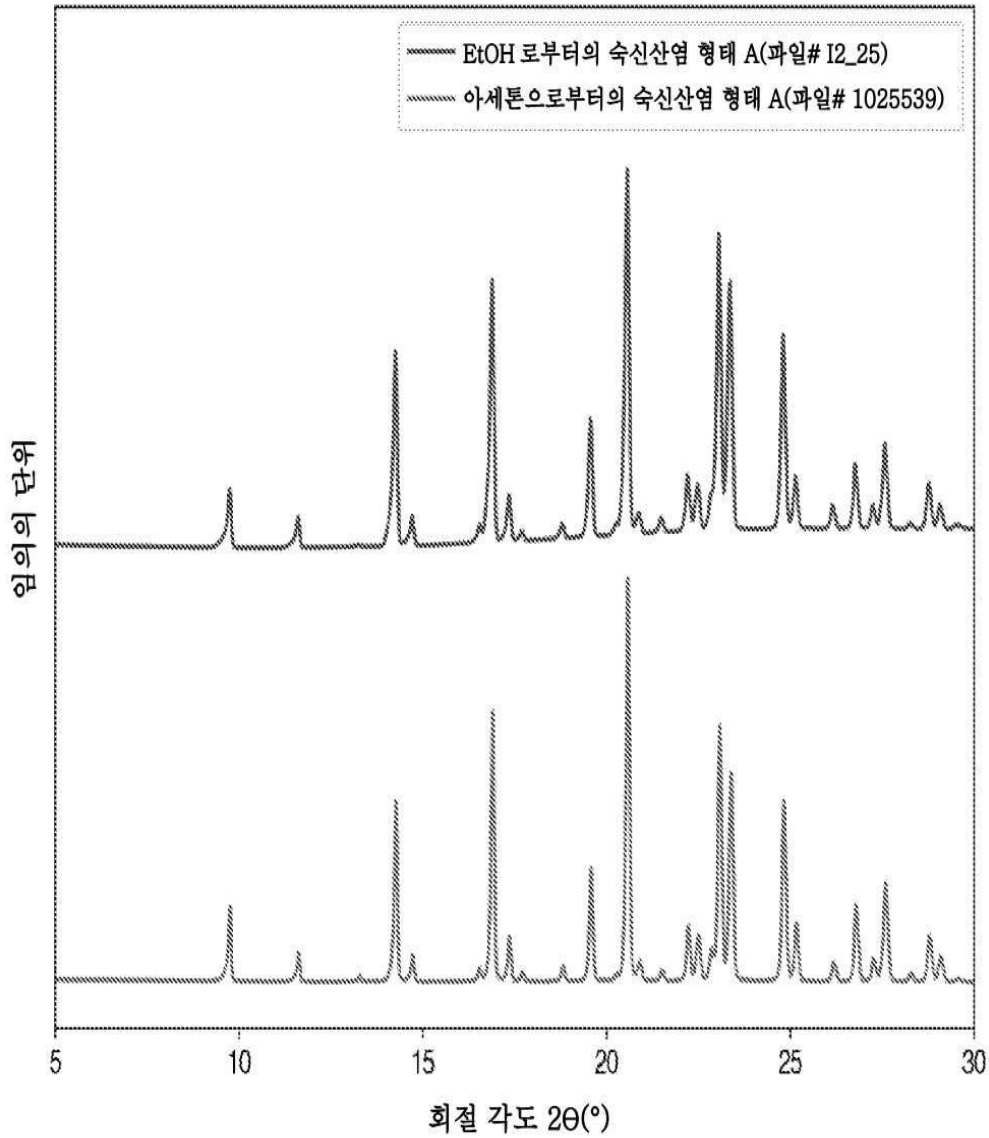
서명되지 않음

STAR* SW 16.30

EtOH 를 용매로서 사용하여 제조된 DMT 숙신산염 형태 A 에 대한 DSC 등온선

도면16

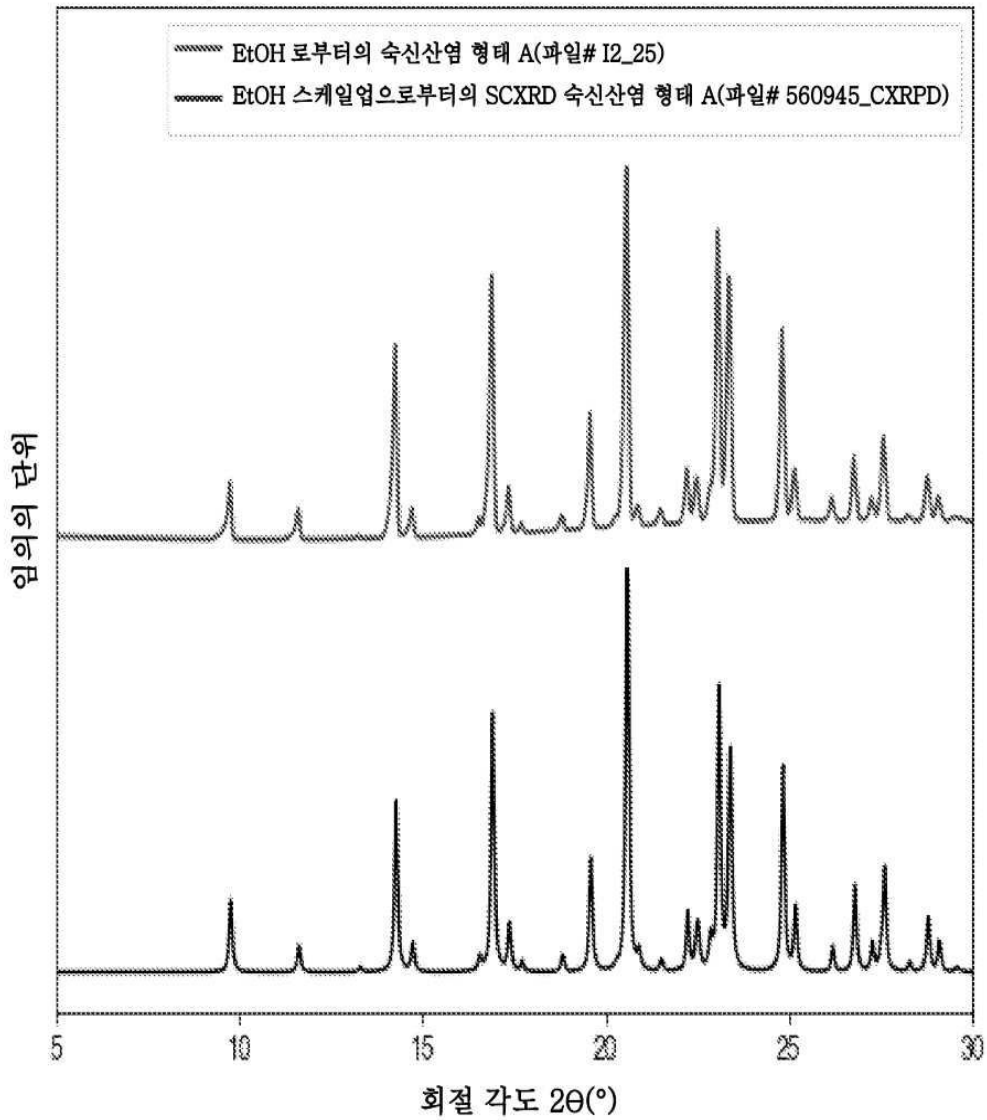
EtOH 및 아세톤에서 제조된 숙신산염 형태 A의 XRPD 비교



EtOH(상단) 및 아세톤(하단)을 사용하여 제조된
DMT 숙신산염 형태 A에 대한 XRPD

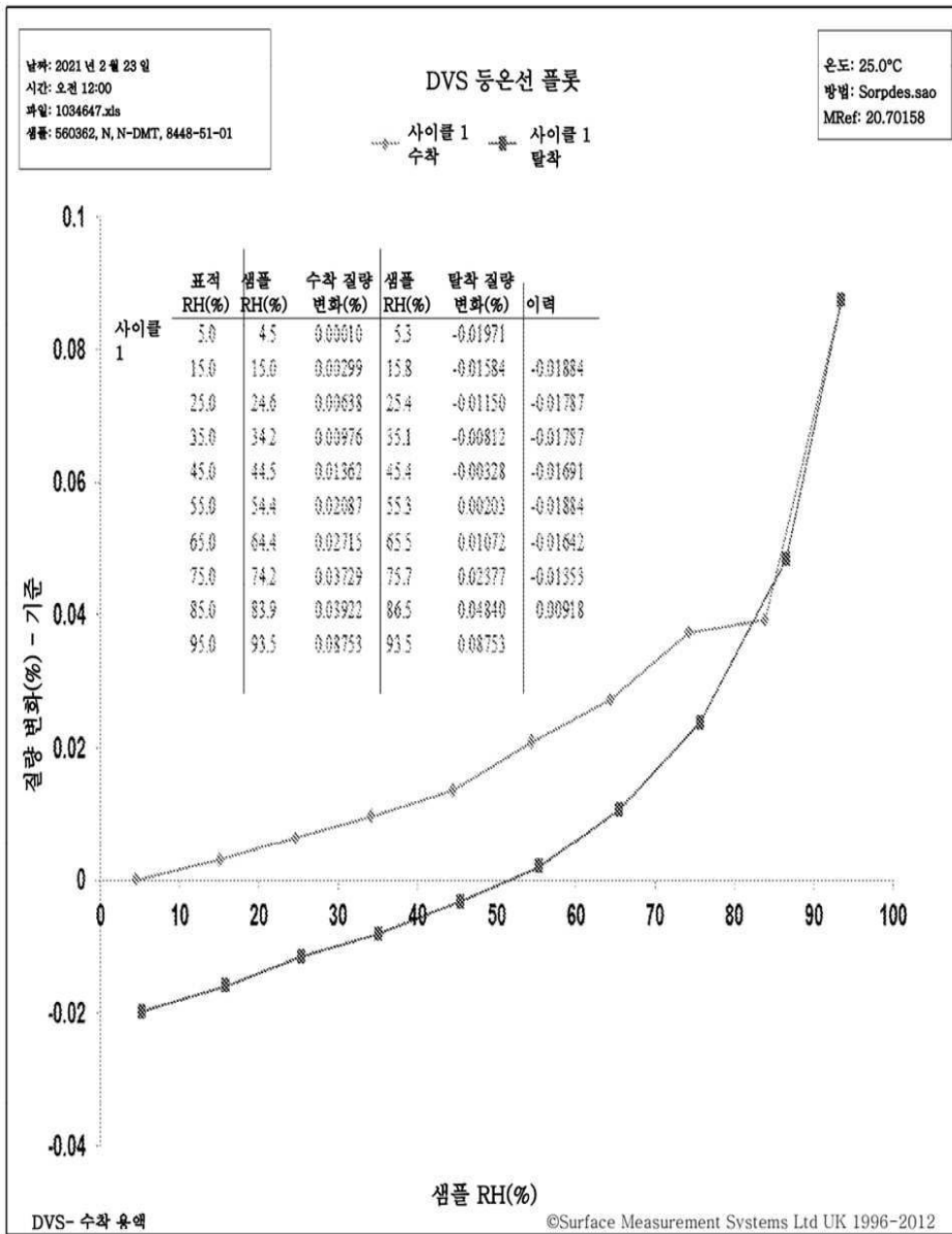
도면17

상이한 규모로 제조된 o 숙신산염 형태 A 의 비교



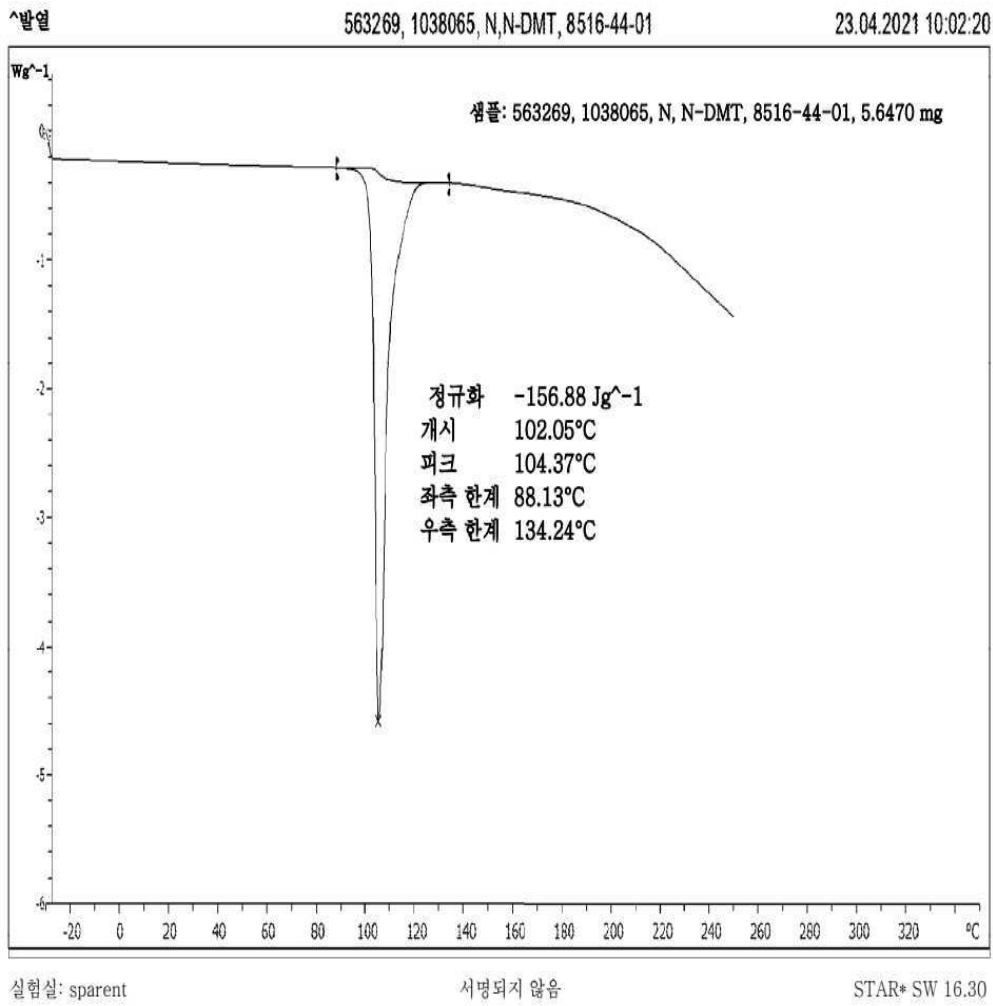
밀리그램 규모(XRPD, 상단)로 제조된,
 및 그램 규모(SCXRD, 하단) 스케일업으로 제조된,
 DMT 숙신산염 형태 A 의 XRD 데이터

도면18



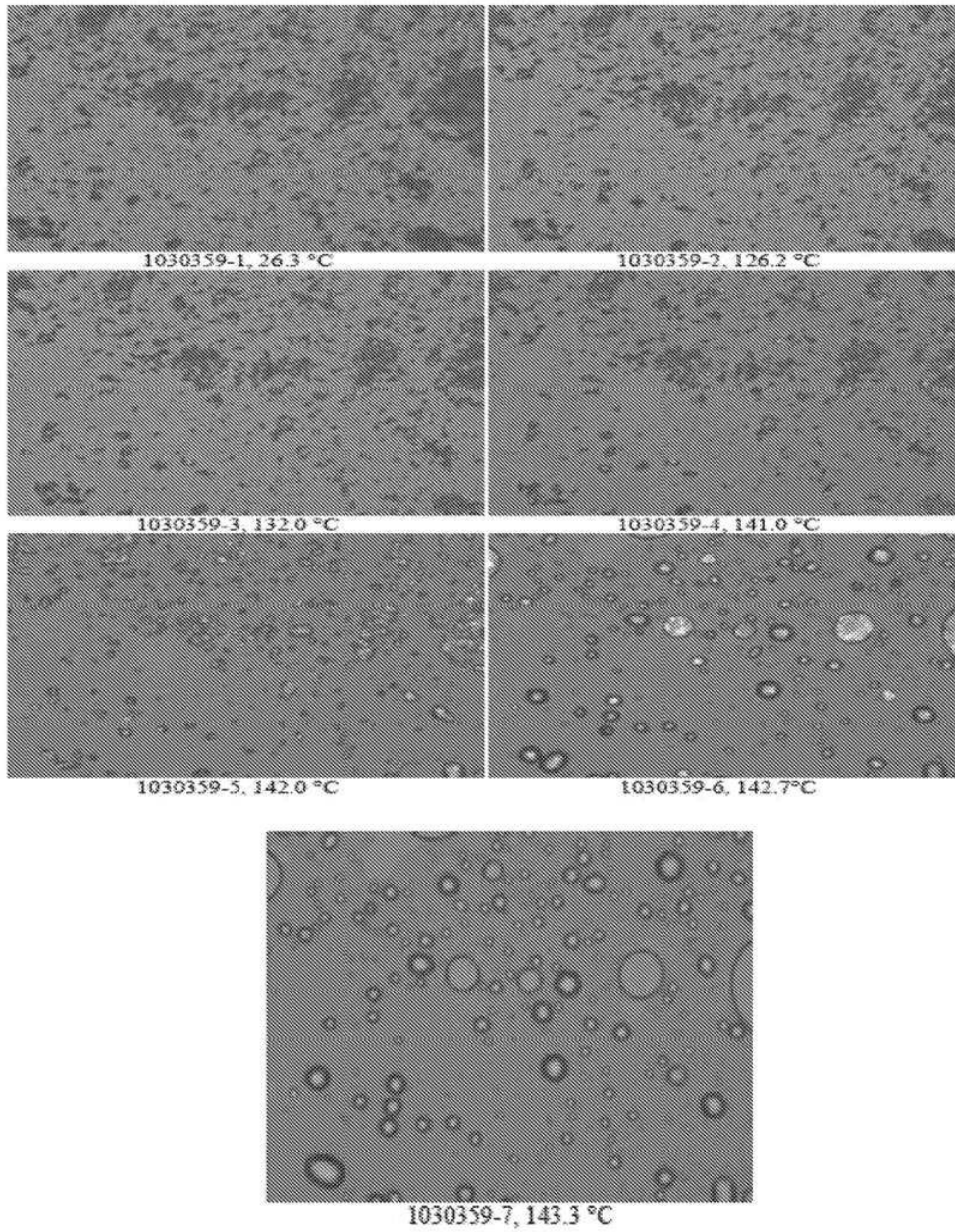
스케일업 배치로부터의 DMT 속신산업 형태 A 의 DVS 등온선

도면20



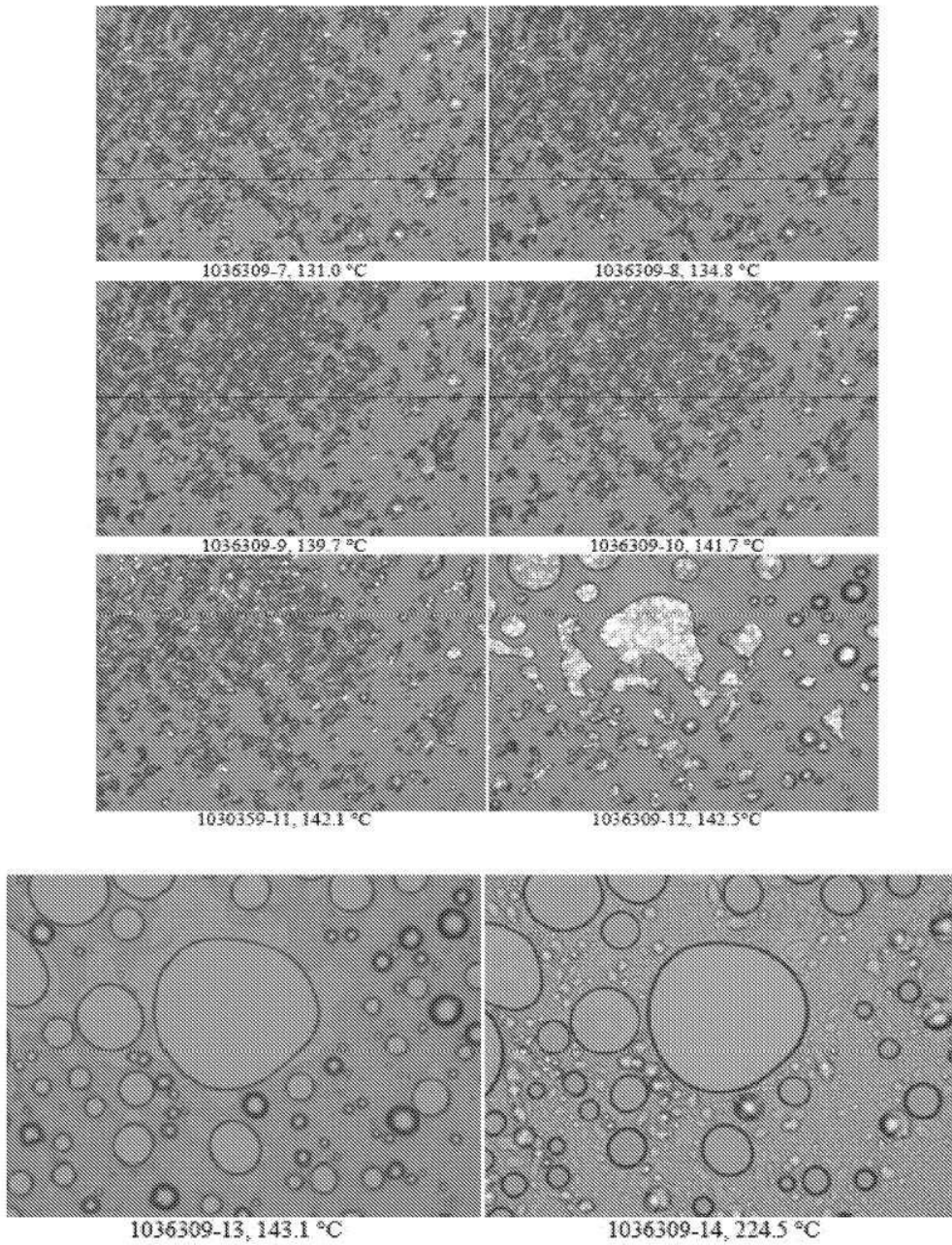
DMT의 0.34 몰 분율의 전체 조성물에서
DMT 숙신산염 형태 A 및 숙신산의 물리적 혼합물에 대한 DSC 분석

도면21



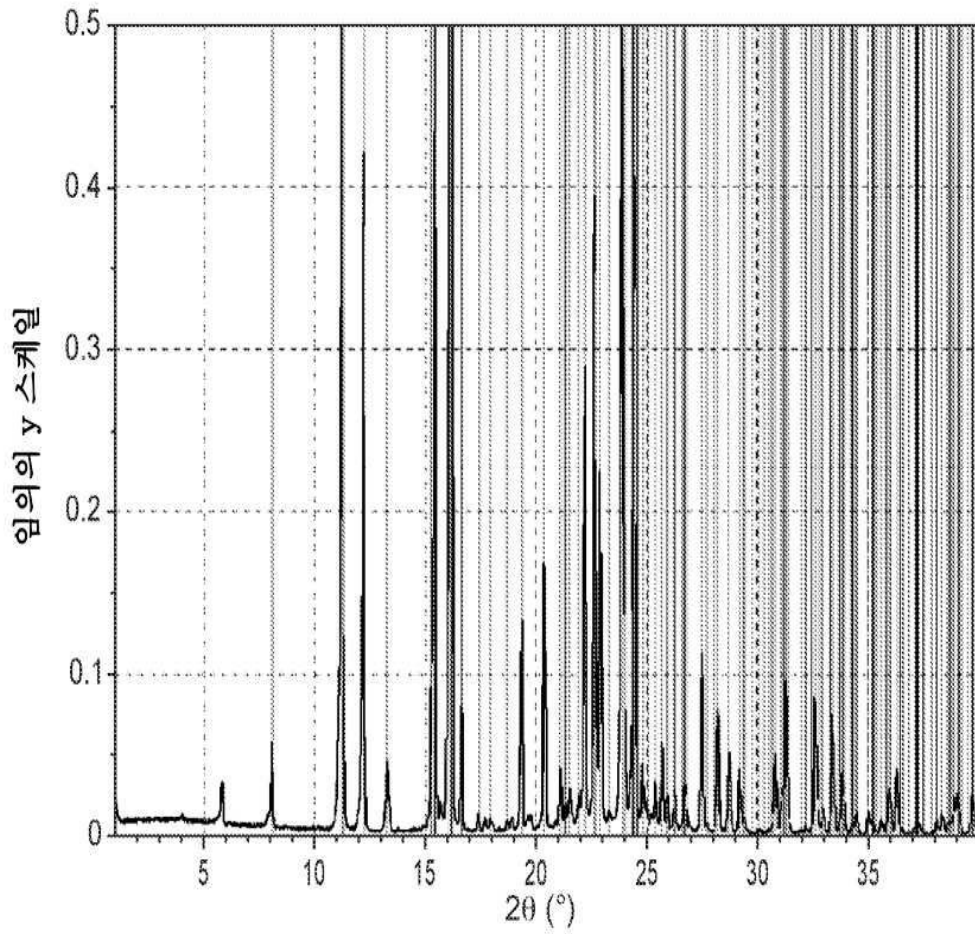
142°C 에서의 용융을 확인하는, 아세톤(소규모)으로부터 제조된 DMT 숙신산염 형태 A 의 핫 스테이지 현미경 사진

도면22



EtOH(대규모)로부터 제조된 DMT 숙신산염 형태 A의 핫 스테이지 현미경 사진

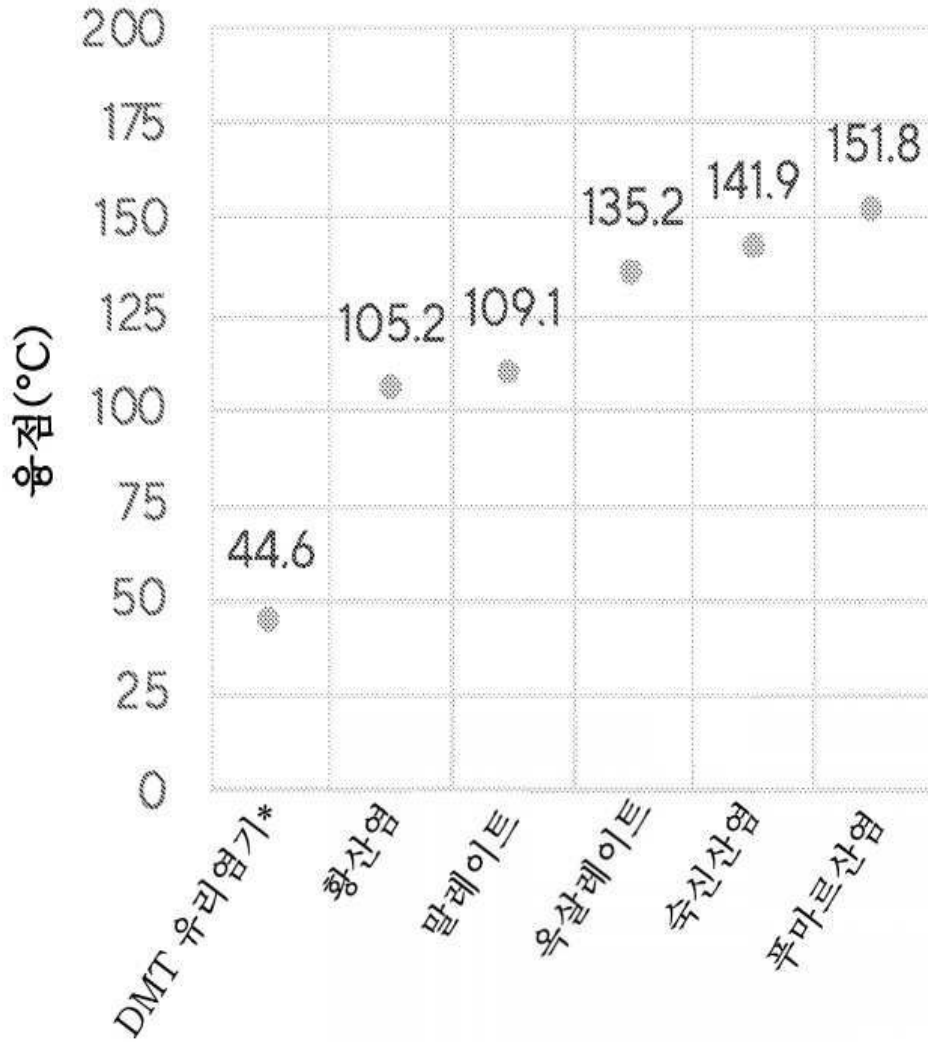
도면23



DMT 인산염에 대한 XRPD 패턴

도면24

DMT 염기 대비 DMT 염 형태의 용점 상승



유리 염기 대비 5 가지 염 형태의 용점