



등록특허 10-2736973



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년12월03일
(11) 등록번호 10-2736973
(24) 등록일자 2024년11월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/4745* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/4745 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7014815
- (22) 출원일자(국제) 2016년10월28일
심사청구일자 2021년10월28일
- (85) 번역문제출일자 2018년05월25일
- (65) 공개번호 10-2018-0075591
- (43) 공개일자 2018년07월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/059306
- (87) 국제공개번호 WO 2017/075340
국제공개일자 2017년05월04일
- (30) 우선권주장
62/249,074 2015년10월30일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
US20080167337 A1*
WO2015171802 A1
- *는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
뉴로크린 바이오사이언시스 인코퍼레이티드
미국 92130 캘리포니아주 산 디에고 엘 카미노 리
얼 12780
- (72) 발명자
맥기, 케빈
미국 92126 캘리포니아주 샌디에고 노르캐니언 웨
이 7650
- 주크, 스콧
미국 92104 캘리포니아주 샌디에고 애리조나 스트
리트 3716
- (74) 대리인
양영준, 김영

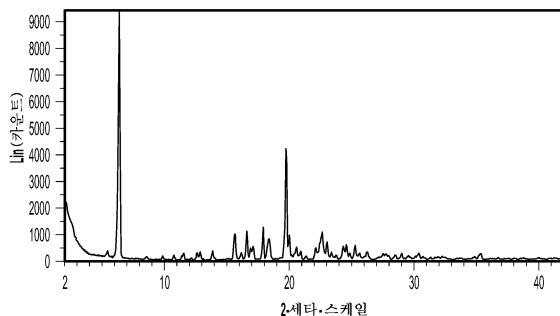
전체 청구항 수 : 총 44 항

심사관 : 강신건

(54) 발명의 명칭 발베나진 염 및 그의 다형체

(57) 요약

무정형 및 결정질 형태의 (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르의 염, 및 그의 제조 방법, 및 제약 조성물이 본원에 제공된다. 과다운동성 운동 장애 또는 질환을 포함한 신경계 장애 및 질환의 하나 이상의 증상을 치료하거나, 예방하거나, 또는 호전시키기 위한 그의 사용 방법이 또한 제공된다.

대 표 도 - 도1

(52) CPC특허분류

A61P 25/00 (2018.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

카, 앤드류

영국 시비23 6에이유 캠브리지 어퍼 캠본 랭커스터

게이트 91

보나드, 티에리

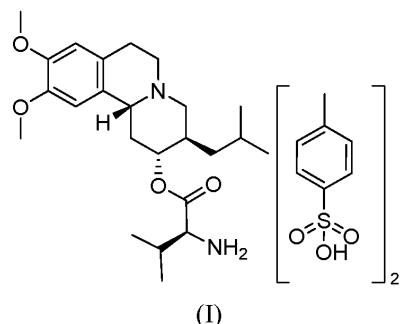
영국 시비19와이비 캠브리지 선미드 워크 17

명세서

청구범위

청구항 1

6.3, 17.9, 및 19.7도 2-세타 ± 0.2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 I의 화합물의 결정 형태 I.



청구항 2

제1항에 있어서, 240°C의 개시 온도 및 243°C에서의 피크를 갖는 흡열 사건을 포함하는 시차 주사 열량측정 온도기록도를 갖는 결정 형태.

청구항 3

제1항에 있어서, 25°C에서 140°C로 가열되는 경우에 0.4% 미만의 질량 손실을 포함하는 열 중량측정 분석 플롯을 갖는 결정 형태.

청구항 4

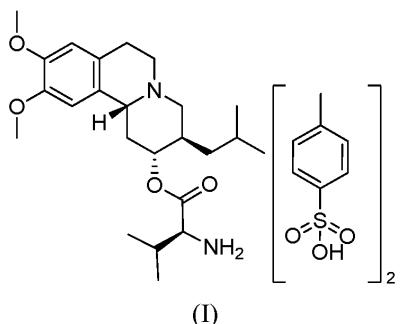
제1항에 있어서, 25°C 및 60% 상대 습도에 3개월 동안 노출시 안정한 결정 형태.

청구항 5

제1항에 있어서, 0%에서 95% 상대 습도로의 상대 습도 증가에 적용되는 경우에 1%의 질량 증가를 나타내는 결정 형태.

청구항 6

5.7, 15.3, 및 22.5도 2-세타 ± 0.2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 I의 화합물의 결정 형태 II.



청구항 7

제6항에 있어서, 143°C의 개시 온도 및 155°C에서의 피크를 갖는 흡열 사건; 및 232°C의 개시 온도 및 235°C에

서의 피크를 갖는 또 다른 흡열 사건을 포함하는 시차 주사 열량측정 온도기록도를 갖는 결정 형태.

청구항 8

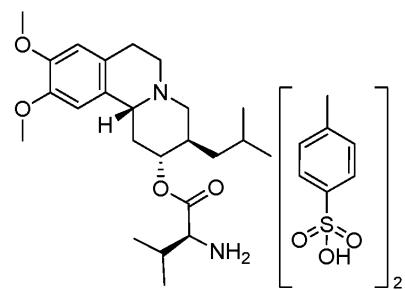
제6항에 있어서, 25°C에서 140°C로 가열되는 경우에 2.2%의 질량 손실을 포함하는 열 중량측정 분석 플롯을 갖는 결정 형태.

청구항 9

제6항에 있어서, 0%에서 95% 상대 습도로의 상대 습도 증가에 적용되는 경우에 0.5%의 질량 증가를 나타내는 결정 형태.

청구항 10

6.3, 18.3, 18.9, 19.8, 및 20.4도 2-세타 ± 0.2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 I의 화합물의 결정 형태 III.



(I)

청구항 11

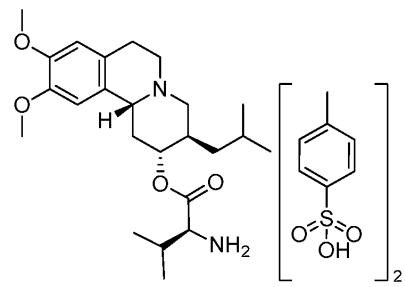
제10항에 있어서, 93°C, 158°C, 및 230°C의 온도를 갖는 흡열 사건을 포함하는 시차 주사 열량측정 온도기록도를 갖는 결정 형태.

청구항 12

제10항에 있어서, 25°C에서 140°C로 가열되는 경우에 2.7% 및 8.86%의 2가지 질량 손실을 포함하는 열 중량측정 분석 플롯을 갖는 결정 형태.

청구항 13

6.2, 10.4, 17.9, 19.2, 19.9, 및 20.2도 2-세타 ± 0.2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 I의 화합물의 결정 형태 IV.



청구항 14

제13항에 있어서, 128°C, 159°C, 및 237°C의 온도를 갖는 흡열 사건을 포함하는 시차 주사 열량측정 온도기록도를 갖는 결정 형태.

청구항 15

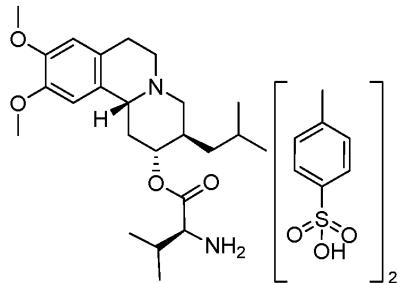
제13항에 있어서, 25°C에서 140°C로 가열되는 경우에 3.3%의 질량 손실을 포함하는 열 중량측정 분석 플롯을 갖는 결정 형태.

청구항 16

제13항에 있어서, 0%에서 95% 상대 습도로의 상대 습도 증가에 적용되는 경우에 3.4%의 질량 증가를 나타내는 결정 형태.

청구항 17

6.7, 7.9, 10.7, 12.8, 17.1, 및 23.7도 2-세타 ± 0.2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 I의 화합물의 결정 형태 V.



(I)

청구항 18

제17항에 있어서, 113°C 및 181°C의 온도를 갖는 흡열 사건을 포함하는 시차 주사 열량측정 온도기록도를 갖는 결정 형태.

청구항 19

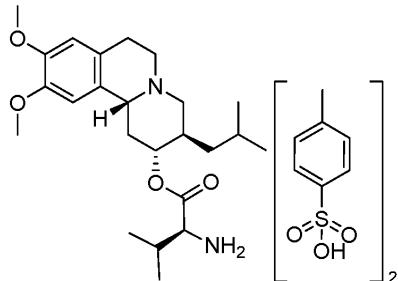
제17항에 있어서, 25°C에서 140°C로 가열되는 경우에 4.1%의 질량 손실을 포함하는 열 중량측정 분석 플롯을 갖는 결정 형태.

청구항 20

제17항에 있어서, 0%에서 95% 상대 습도로의 상대 습도 증가에 적용되는 경우에 1%의 질량 증가를 나타내는 결정 형태.

청구항 21

6.8, 8.0, 16.3, 및 17.5도 2-세타 ± 0.2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 I의 화합물의 결정 형태 VI.



(I)

청구항 22

제21항에 있어서, 175°C 및 238°C의 온도를 갖는 흡열 사건을 포함하는 시차 주사 열량측정 온도기록도를 갖는 결정 형태.

청구항 23

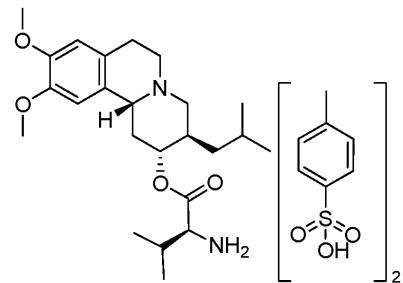
제21항에 있어서, 25°C에서 140°C로 가열되는 경우에 1%의 질량 손실을 포함하는 열 중량측정 분석 플롯을 갖는 결정 형태.

청구항 24

제21항에 있어서, 40%에서 80% 상대 습도로의 상대 습도 증가에 적용되는 경우에 0.5%의 질량 증가를 나타내는 결정 형태.

청구항 25

무정형



(I)

청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 결정 형태 또는 제25항의 무정형 형태, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 과다운동성 장애의 하나 이상의 증상의 치료, 예방, 또는 호전을 위한 제약 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 경구 투여를 위해 제제화되는 제약 조성물.

청구항 28

제26항에 있어서, 단일 투여 형태로서 제제화되는 제약 조성물.

청구항 29

제26항에 있어서, 경구 투여를 위해 단일 투여 형태로서 제제화되는 제약 조성물.

청구항 30

제26항에 있어서, 과다운동성 장애가 헌팅턴병, 지연성 이상운동증, 투렛 증후군, 이상긴장증, 편측발리스무스, 무도병, 노인성 무도병, 또는 턱인 제약 조성물.

청구항 31

제26항에 있어서, 과다운동성 장애가 헌팅턴병인 제약 조성물.

청구항 32

제26항에 있어서, 과다운동성 장애가 지연성 이상운동증인 제약 조성물.

청구항 33

제26항에 있어서, 과다운동성 장애가 투렛 증후군인 제약 조성물.

청구항 34

제26항에 있어서, 과다운동성 장애가 턱인 제약 조성물.

청구항 35

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 결정 형태, 제25항의 무정형 형태를 포함하는, 대상체에서 소포성 모노아민 수송체 이소형 2를 억제함으로써 과다운동성 장애의 하나 이상의 증상의 치료, 예방, 또는 호전시키기 위한 제약 조성물.

청구항 36

(a) 제1 온도에서 용매 중 화학식 I의 화합물의 슬러리를 제조하는 단계; 및 (b) 슬러리를 제2 온도에 노출시킴으로써 결정 형태 또는 무정형 형태를 생성하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 결정 형태 또는 제25항의 무정형 형태의 제조 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 결정 형태 또는 무정형 형태가 용액을 제2 온도로 냉각시킴으로써 생성되는 것인 방법.

청구항 38

(a) 제1 온도에서 용매 중 화학식 I의 화합물의 용액을 제조하는 단계; (b) 용액을 제2 온도로 냉각시킴으로써 슬러리를 형성하는 단계; 및 (c) 슬러리를 1회 이상의 가열 및 냉각 사이클을 사용하여 처리함으로써 결정 형태 또는 무정형 형태를 생성하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 결정 형태 또는 제25항의 무정형 형태의 제조 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 가열 및 냉각 사이클이 -50 내지 120°C, -50 내지 100°C, -20 내지 80°C, 0 내지 80°C, 10 내지 80°C, 20 내지 80°C, 20 내지 60°C, 또는 20 내지 50°C의 온도 범위에서 수행되는 것인 방법.

청구항 40

제38항에 있어서, 제1 온도가 20 내지 200°C, 20 내지 150°C, 20 내지 100°C, 또는 20 내지 80°C인 방법.

청구항 41

제38항에 있어서, 제2 온도가 -100 내지 100°C, -50 내지 50°C, -10 내지 30°C, 20 내지 200°C, 20 내지 150°C, 또는 20 내지 100°C인 방법.

청구항 42

제38항에 있어서, 결정 형태 또는 무정형 형태를 단리시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 43

제38항에 있어서, 용매가 탄화수소, 염소화 탄화수소, 알콜, 에테르, 케톤, 에스테르, 카르보네이트, 아미드, 니트릴, 니트로 화합물, 헤테로사이클, 물, 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 44

제38항에 있어서, 용매가 아세토니트릴, 1,2-디클로로에탄, DMF, 1,4-디옥산, 메탄올, 2-메톡시에탄올, MIBK, 톨루엔, 헵탄, 쿠멘, 아세톤, 1-부탄올, MTBE, 에탄올, 에틸 아세테이트, 에틸 포르메이트, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 아세테이트, 니트로메탄, 1-프로판올, IPA, MEK, THF, 물, 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2015년 10월 30일에 출원된 미국 가출원 번호 62/249,074를 우선권 주장하며; 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 분야

[0004] 무정형 및 결정질 형태의 (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르의 염, 그의 제조 방법, 및 그의 제약 조성물이 본원에 제공된다. 과다운동성 운동 장애 또는 질환을 포함한 신경계 장애 및 질환의 하나 이상의 증상을 치료하거나, 예방하거나, 또는 호전시키기 위한 그의 사용 방법이 또한 제공된다.

배경기술

[0005] 과다운동성 장애는 과도한, 비정상적 불수의 운동을 특징으로 한다. 이를 신경계 장애는 진전, 이상긴장증, 발리즘, 틱, 정좌불능, 상동증, 무도병, 근간대성경련 및 무정위운동증을 포함한다. 이를 운동 장애의 병리생리 상태는 부족하게 이해되어 있으나, 기저 신경절에서 신경전달물질의 조절이상이 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. (Kenney et al., *Expert Review Neurotherapeutics*, 2005, 6, 7-17). 전형적인 신경이완제 또는 중추 작용 도파민 수용체 차단 항구토제의 만성 사용 및 높은 용량의 투여는 환자에서 지연성 증후군이 발병하기 쉽게 한다. 후자의 증후군의 하나의 하위유형인 지연성 이상운동증은 안면, 사지, 또는 체간부의 신속, 반복적, 상동증적, 불수의 운동을 특징으로 한다. (Muller, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2015, 24, 737-742).

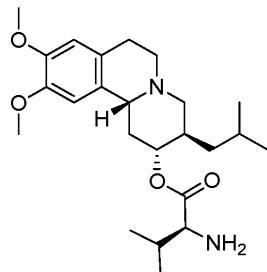
[0006] 테트라베나진 (TBZ)으로도 공지된 3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-온에 의한 소포성 모노아민 수송체-2 시스템 (VMAT2)의 가역적 억제는 다양한 과다운동성 운동 장애의 치료를 개선시킨다. 그러나, 이러한 치료의 결점은 변동하는 반응, TBZ 신속 대사로 인한 빈번한 섭취에 대한 필요, 및 부작용이다. TBZ와 연관된 부작용은 진정, 우울증, 정좌불능, 및 파킨슨증을 포함한다.

[0007] 2개의 키랄 중심을 함유하고 2종의 입체이성질체의 라세미 혼합인 TBZ는 그의 환원된 형태인, 디히드로테트라베나진 (DHTBZ)으로도 공지된, 3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올로 신속하고 광범위하게 생체내에서 대사된다. DHTBZ는 4개의 개별 이성질체: (±)알파-DHTBZ 및 (±)베타-DHTBZ로서 존재하는 것으로 생각된다. 2R, 3R, 11bR 또는 (+) 알파-DHTBZ는 활성 대사물의 절대 배위인 것으로 여겨진다. (Kilbourn et al., *Chirality*, 1997, 9, 59-62). 테트라베나진은 미국에서 고아 약물 지위를 갖고, 특정 유럽 국가에서 승인되었다. 그의 사용은 또한 헌팅턴병을 갖는 환자에서 무도병의 요법을 위해 허용된다. 그러나, 테트라베나진은 신속하게 대사되고 하루 전체에 걸쳐 빈번하게 투여되어야 한다. (Muller, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2015, 24, 737-742). 따라서, 지연성 이상운동증을 포함한 과다운동성 운동 장애의 치료를 위한 효과적인 치료제를 개발할 관련 기술분야의 미충족 필요가 있다.

[0008] 디히드로테트라베나진의 (+)-α-이성질체의 정제된 전구약물인, 발베나진, (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르는 최근에 지연성 이상운동증 증상을 포함한 과다운동성 운동 장애의 치료에서 두드러진 개선을, 개선된 약동학적 및 내약성 프로파일과 함께 나타내었다.

발명의 내용

[0009] 화학식:

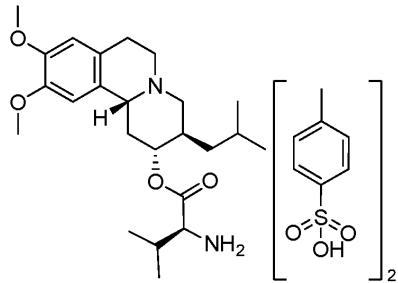


[0010]

[0011] 의 (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르, 또는 그의 동위원소 변형체의 제약상 허용되는 염; 또는 그의 용매화물이 본원에 제공된다.

[0012]

화학식 I:



(I)

[0013]

[0014]

의 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠술포네이트) 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 용매화물의 결정질 형태가 본원에 제공된다.

[0015]

(S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen술포네이트) (화학식 I) 또는 그의 동위원소 변형체 또는 그의 용매화물의 형태 I, II, III, IV, V, 및 VI이 또한 본원에 제공된다.

[0016]

(S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen술포네이트) (화학식 I)를 제1 온도에서 용매 중에 용해시키는 단계를 포함하는, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen술포네이트) (화학식 I) 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 결정질 형태를 제조하는 방법이 본원에 제공된다.

[0017]

(S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen술포네이트) (화학식 I) 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 용매화물의 결정질 형태를 포함하는 제약 조성물이 본원에 제공된다.

[0018]

대상체에게 (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 또는 그의 동위원소 변형체의 제약상 허용되는 염; 또는 그의 용매화물을 투여하는 단계를 포함하는, 과다운동성 장애의 하나 이상의 증상의 치료, 예방, 또는 호전을 위한 방법이 본원에 제공된다.

[0019]

대상체에게 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen술포네이트) (화학식 I) 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 용매화물의 결정질 형태를 투여하는 단계를 포함하는, 과다운동성 장애의 하나 이상의 증상의 치료, 예방, 또는 호전을 위한 방법이 본원에 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0020]

도 1은 결정질 형태 I의 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen술포네이트) (화학식 I)의 샘플의 예시적인 X선 분말 (XRP) 회절도를 도시한다.

도 2는 결정질 형태 I의 화학식 I의 샘플의 예시적인 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도 (점선) 및 시차 주사 열량측정 (DSC) 회절도 (실선)를 도시한다.

도 3은 결정질 형태 I의 화학식 I의 샘플의 예시적인 중량측정 증기 수착 (GVS)을 도시한다.

도 4는 500 (a); 2,000 (b); 및 5,000 (c)의 배율로의 형태 I의 화학식 I의 샘플의 미립자의 주사 전자 현미경 (SEM) 사진을 도시한다.

도 5는 결정질 형태 II의 화학식 I의 샘플의 예시적인 X선 분말 (XRP) 회절도를 도시한다.

도 6은 결정질 형태 II의 화학식 I의 샘플의 예시적인 시차 주사 열량측정 (DSC) 회절도 (상단 플롯) 및 열중량

측정 분석 (TGA) 온도기록도 (하단 플롯)를 도시한다.

도 7은 결정질 형태 II의 화학식 I의 샘플의 예시적인 중량측정 증기 수착 (GVS)을 도시한다.

도 8은 결정질 형태 III의 화학식 I의 샘플의 예시적인 X선 분말 (XRP) 회절도를 도시한다.

도 9는 결정질 형태 III의 화학식 I의 샘플의 예시적인 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도 (상단 플롯) 및 시차 주사 열량측정 (DSC) 회절도 (하단 플롯)를 도시한다.

도 10은 결정질 형태 IV의 화학식 I의 샘플의 예시적인 X선 분말 (XRP) 회절도를 도시한다.

도 11은 결정질 형태 IV의 화학식 I의 샘플의 예시적인 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도 (점선) 및 시차 주사 열량측정 (DSC) 회절도 (실선)를 도시한다.

도 12는 결정질 형태 IV의 화학식 I의 샘플의 예시적인 중량측정 증기 수착 (GVS)을 도시한다.

도 13은 결정질 형태 V의 화학식 I의 샘플의 예시적인 X선 분말 (XRP) 회절도를 도시한다.

도 14는 결정질 형태 V의 화학식 I의 샘플의 예시적인 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도 (점선) 및 시차 주사 열량측정 (DSC) 회절도 (실선)를 도시한다.

도 15는 결정질 형태 V의 화학식 I의 샘플의 예시적인 중량측정 증기 수착 (GVS)을 도시한다.

도 16은 결정질 형태 VI의 화학식 I의 샘플의 예시적인 X선 분말 (XRP) 회절도를 도시한다.

도 17은 결정질 형태 VI의 화학식 I의 샘플의 예시적인 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도 (실선) 및 시차 주사 열량측정 (DSC) 회절도 (점선)를 도시한다.

도 18은 결정질 형태 VI의 화학식 I의 샘플의 예시적인 중량측정 증기 수착 (GVS)을 도시한다.

도 19는 무정형 형태의 화학식 I의 샘플의 예시적인 X선 분말 (XRP) 회절도를 도시한다.

도 20은 결정질 형태 I의 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도 [2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디히드로클로라이드 (화학식 II)의 샘플의 예시적인 X선 분말 (XRP) 회절도를 도시한다.

도 21은 결정질 형태 I의 화학식 II의 샘플의 예시적인 시차 주사 열량측정 (DSC) 회절도 (상단 플롯) 및 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도 (하단 플롯)를 도시한다.

도 22는 결정질 형태 I의 화학식 II의 샘플의 예시적인 중량측정 증기 수착 (GVS)을 도시한다.

도 23은 결정질 형태 II의 화학식 II의 샘플의 예시적인 X선 분말 (XRP) 회절도를 도시한다.

도 24는 결정질 형태 II의 화학식 II의 샘플의 예시적인 시차 주사 열량측정 (DSC) 회절도 (상단 플롯) 및 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도 (하단 플롯)를 도시한다.

도 25는 결정질 형태 II의 화학식 II의 샘플의 예시적인 중량측정 증기 수착 (GVS)을 도시한다.

도 26은 무정형 형태의 화학식 II의 샘플의 예시적인 X선 분말 (XRP) 회절도를 도시한다.

도면 내 점선 및 실선은 단지 플롯을 구별하기 위한 목적을 위해서일 뿐이고 신호의 강도를 의미하는 것으로 의도되지는 않는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 정의

[0022] 본원에 제시된 개시내용의 이해를 용이하게 하기 위해, 다수의 용어가 하기 정의된다.

[0023] 일반적으로, 본원에 사용된 명명법 및 본원에 기재된 유기 화학, 의약 화학 및 약리학에서의 실험실 절차는 관련 기술분야에 널리 공지된 것들이고, 통상적으로 사용된다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 일반적으로 본 개시내용이 속하는 분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0024] 용어 "대상체"는 영장류 (예를 들어, 인간), 소, 돼지, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트 또는 마우스를

포함하나, 이에 제한되지는 않는 동물을 지칭한다. 용어 "대상체" 및 "환자"는, 예를 들어 포유동물 대상체, 예컨대 인간 대상체, 한 실시양태에서는 인간과 관련하여 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0025] 본원에 사용된 "동위원소 농축된"은 해당 원자의 천연 동위원소 조성 이외의 동위원소 조성을 갖는 원자를 지칭한다. "동위원소 농축된"은 또한 해당 원자의 천연 동위원소 조성 이외의 동위원소 조성을 갖는 적어도 1개의 원자를 함유하는 화합물을 지칭할 수 있다.

[0026] 본원에 제공된 화합물에 관하여, 특정한 원자 위치가 중수소 또는 "D"를 갖는 것으로 지정되는 경우, 그 위치에서 중수소의 존재비가 중수소의 천연 존재비보다 실질적으로 큰 것으로 이해되며, 이것은 약 0.015%이다. 중수소를 갖는 것으로서 지정된 위치는 전형적으로, 특정한 실시양태에서, 각각의 지정된 중수소 위치에서 적어도 1000 (15% 중수소 혼입), 적어도 2000 (30% 중수소 혼입), 적어도 3000 (45% 중수소 혼입), 적어도 3500 (52.5% 중수소 혼입), 적어도 4000 (60% 중수소 혼입), 적어도 4500 (67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000 (75% 중수소 혼입), 적어도 5500 (82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000 (90% 중수소 혼입), 적어도 6333.3 (95% 중수소 혼입), 적어도 6466.7 (97% 중수소 혼입), 적어도 6600 (99% 중수소 혼입), 또는 적어도 6633.3 (99.5% 중수소 혼입)의 최소 동위원소 농축 계수를 갖는다.

[0027] 본원에 제공된 화합물의 동위원소 농축은 질량 분광측정법 및 핵 자기 공명 분광분석법, 및 결정학을 포함하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 분석 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0028] 약동학 ("PK"), 약역학 ("PD"), 및 독성 프로파일을 개선하기 위한 제약의 동위원소 농축 (예를 들어, 중수소화)은 일부 부류의 약물로 이전에 입증되었다. 예를 들어 문헌 [Lijinsky et al., *Food Cosmet. Toxicol.*, 20: 393 (1982); Lijinsky et al., *J. Nat. Cancer Inst.*, 69: 1127 (1982); Mangold et al., *Mutation Res.* 308: 33 (1994); Gordon et al., *Drug Metab. Dispos.*, 15: 589 (1987); Zello et al., *Metabolism*, 43: 487 (1994); Gately et al., *J. Nucl. Med.*, 27: 388 (1986); Wade D, *Chem. Biol. Interact.* 117: 191 (1999)]을 참조한다.

[0029] 약물의 동위원소 농축은 예를 들어 (1) 원치 않는 대사물을 감소시키거나 또는 제거하기 위해, (2) 모 약물의 반감기를 증가시키기 위해, (3) 목적하는 효과를 달성하는 데 필요한 투여 횟수를 감소시키기 위해, (4) 목적하는 효과를 달성하는 데 필요한 용량의 양을 감소시키기 위해, (5) 형성되는 경우, 활성 대사물의 형성을 증가시키기 위해, 및/또는 (6) 특정한 조직에서 유해 대사물의 생성을 감소시키기 위해, 및/또는 조합치료를 위한 것인지 아닌지에 관계없이 조합 치료를 위한 보다 효과적인 약물 및/또는 더 안전한 약물을 생성하기 위해, 사용될 수 있다.

[0030] 원자를 그의 동위원소 중 하나로 대체하는 것은 종종 화학 반응의 반응 속도의 변화를 일으킬 것이다. 이 현상은 동역학적 동위원소 효과 ("KIE")로서 공지되어 있다. 예를 들어, 화학 반응의 속도-결정 단계 (즉 가장 높은 전이 상태 에너지를 갖는 단계) 동안 C-H 결합이 파괴되는 경우에, 그 수소를 중수소로 치환하는 것은 반응 속도의 감소를 일으킬 것이고, 과정은 느려질 것이다. 이 현상은 중수소 동역학적 동위원소 효과 ("DKIE")로서 공지되어 있다. (예를 들어, 문헌 [Foster et al., *Adv. Drug Res.*, vol. 14, pp. 1-36 (1985); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 77, pp. 79-88 (1999)] 참조).

[0031] DKIE의 크기는 C-H 결합이 파괴되는 주어진 반응과 중수소가 수소로 치환되는 동일한 반응 사이의 비로서 표현될 수 있다. DKIE는 약 1 (동위원소 효과 없음) 내지 매우 큰 수, 예컨대 50 또는 그 초과의 범위일 수 있으며, 이는 중수소가 수소로 치환되는 경우에 반응이 50배, 또는 그 초과만큼 더 느려질 수 있다는 것을 의미한다. 높은 DKIE 값은 부분적으로 불확실성 원리의 결과인 터널링으로서 공지된 현상으로 인한 것일 수 있다. 터널링은 수소 원자의 작은 질량에 기인하고, 양성자를 수반하는 전이 상태가 때때로 필요로 하는 활성화 에너지의 부재 하에 형성될 수 있기 때문에 발생한다. 중수소가 수소보다 더 큰 질량을 갖기 때문에, 통계적으로 이 현상을 겪을 가능성성이 보다 더 낮다.

[0032] 삼중수소 ("T")는 연구, 융합 반응기, 중성자 발생기 및 방사성제약에 사용되는, 수소의 방사성 동위원소이다. 삼중수소는 핵 내에 2개의 중성자를 갖고 3에 가까운 원자량을 갖는 수소 원자이다. 이는 자연적으로는 환경에서 매우 낮은 농도로 발생하고, 가장 흔하게는 T₂O로서 발견된다. 삼중수소는 느리게 붕괴되고 (반감기 = 12.3년), 인간 피부의 외부 층을 침투할 수 없는 낮은 에너지 베타 입자를 방출한다. 내부 노출은 이러한 동위원소와 연관된 주요 위험이지만, 유의한 건강 위험을 유발하기 위해서는 다량으로 섭취되어야 한다. 중수소와 비교시, 보다 적은 양의 삼중수소가 위험 수준에 도달하기 전에 소모되어야 한다. 수소에 대한 삼중수소 ("T")의 치환은 중수소보다 훨씬 강한 결합을 유발하고, 수치적으로 보다 큰 동위원소 효과를 제공한다. 유사하게, 탄

소를 ^{13}C 또는 ^{14}C 로, 황을 ^{33}S , ^{34}S , 또는 ^{36}S 로, 질소를 ^{15}N 으로, 및 산소를 ^{17}O 또는 ^{18}O 로 치환하는 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 다른 원소를 동위원소로 치환하는 것은, 유사한 동역학적 동위원소 효과를 유도할 수 있다.

[0033] 예를 들어, DKIE는 아마도 반응성 종 예컨대 트리플루오로아세틸 클로라이드의 생산을 제한함으로써 할로탄의 간독성을 감소시키는 데 사용되었다. 그러나, 이 방법은 모든 약물 부류에 적용가능하지 않을 수 있다. 예를 들어, 중수소 혼입은 대사 스위칭을 일으킬 수 있다. 대사 스위칭의 개념은 제노젠이 화학 반응 (예를 들어, 산화) 전에, I상 효소에 의해 격리되는 경우에 다양한 입체형태로 일시적으로 결합 및 재결합할 수 있음을 주장한다. 이 가설은 많은 I상 효소의 결합 포켓의 비교적 거대한 크기 및 많은 대사 반응의 무차별 성질에 의해 지지된다. 대사 스위칭은 상이한 비율의 공지된 대사물 뿐만 아니라 전적으로 신규 대사물을 잠재적으로 유발할 수 있다. 이 신규 대사 프로파일은 보다 많거나 또는 보다 적은 독성을 부여할 수 있다.

[0034] 동물 신체는 이물질, 예컨대 치료제를 그의 순환계로부터 제거할 목적으로 다양한 효소를 발현한다. 이러한 효소의 예는 이들 이물질과 반응하여 이를 신장 배설을 위한 보다 극성인 중간체 또는 대사물로 전환시키는 시토 크롬 P450 효소 ("CYP"), 에스테라제, 프로테아제, 리덕티제, 테히드로게나제, 및 모노아민 옥시다제를 포함한다. 제약 화합물의 가장 통상적인 대사 반응 중 일부는 탄소-수소 (C-H) 결합의 탄소-산소 (C-O) 또는 탄소-탄소 (C-C) 파이-결합으로의 산화를 수반한다. 생성된 대사물은 생리학적 조건 하에 안정하거나 불안정할 수 있고, 모 화합물에 비해 실질적으로 상이한 약동학적, 약리학적, 및 급성 및 장기 독성 프로파일을 가질 수 있다. 많은 약물의 경우에, 이러한 산화는 신속하다. 따라서, 이들 약물은 종종 다중의 또는 고도의 1일 용량의 투여를 필요로 한다.

[0035] 따라서, 본원에 제공된 화합물의 특정 위치에서의 동위원소 농축은 천연 동위원소 조성을 갖는 유사한 화합물과 비교하여 본원에 제공된 화합물의 약동학, 약리학 및/또는 독성학적 프로파일에 영향을 미칠 검출가능한 KIE를 생성할 것이다.

[0036] 용어 "동위원소 변형체"는 이러한 치료제를 구성하는 원자 중 하나 이상에 비천연 비율의 동위원소를 함유하는 치료제를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 치료제의 "동위원소 변형체"는 수소 (^1H), 중수소 (^2H), 삼중수소 (^3H), 탄소-11 (^{11}C), 탄소-12 (^{12}C), 탄소-13 (^{13}C), 탄소-14 (^{14}C), 질소-13 (^{13}N), 질소-14 (^{14}N), 질소-15 (^{15}N), 산소-14 (^{14}O), 산소-15 (^{15}O), 산소-16 (^{16}O), 산소-17 (^{17}O), 산소-18 (^{18}O), 플루오린-17 (^{17}F), 플루오린-18 (^{18}F), 인-31 (^{31}P), 인-32 (^{32}P), 인-33 (^{33}P), 황-32 (^{32}S), 황-33 (^{33}S), 황-34 (^{34}S), 황-35 (^{35}S), 황-36 (^{36}S), 염소-35 (^{35}Cl), 염소-36 (^{36}Cl), 염소-37 (^{37}Cl), 브로민-79 (^{79}Br), 브로민-81 (^{81}Br), 아이오딘 123 (^{123}I), 아이오딘-125 (^{125}I), 아이오딘-127 (^{127}I), 아이오딘-129 (^{129}I), 및 아이오딘-131 (^{131}I)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 비천연 비율의 하나 이상의 동위원소를 함유한다. 특정 실시양태에서, 치료제의 "동위원소 변형체"는 수소 (^1H), 중수소 (^2H), 삼중수소 (^3H), 탄소-11 (^{11}C), 탄소-12 (^{12}C), 탄소-13 (^{13}C), 탄소-14 (^{14}C), 질소-13 (^{13}N), 질소-14 (^{14}N), 질소-15 (^{15}N), 산소-14 (^{14}O), 산소-15 (^{15}O), 산소-16 (^{16}O), 산소-17 (^{17}O), 산소-18 (^{18}O), 플루오린-17 (^{17}F), 플루오린-18 (^{18}F), 인-31 (^{31}P), 인-32 (^{32}P), 인-33 (^{33}P), 황-32 (^{32}S), 황-33 (^{33}S), 황-34 (^{34}S), 황-35 (^{35}S), 황-36 (^{36}S), 염소-35 (^{35}Cl), 염소-36 (^{36}Cl), 염소-37 (^{37}Cl), 브로민-79 (^{79}Br), 브로민-81 (^{81}Br), 아이오딘 123 (^{123}I), 아이오딘-125 (^{125}I), 아이오딘-127 (^{127}I), 아이오딘-129 (^{129}I), 및 아이오딘-131 (^{131}I)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 비천연 비율의 하나 이상의 동위원소를 함유한다.

[0037] 치료제에서, 통상의 기술자의 판단에 따라 실현가능한 경우에, 예를 들어, 임의의 수소는 ^2H 일 수 있거나, 또는 예를 들어, 임의의 탄소는 ^{13}C 일 수 있거나, 또는 예를 들어, 임의의 질소는 ^{15}N 일 수 있거나, 또는 예를 들어, 임의의 산소는 ^{18}O 일 수 있다는 것이 이해될 것이다. 특정 실시양태에서, 치료제의 "동위원소 변형체"는 비천연 비율의 중수소 (D)를 함유한다.

[0038] 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 장애, 질환 또는 상태, 또는 장애, 질환 또는 상태와 관련된 하나 이상의 증상을 완화 또는 제거하거나, 또는 장애, 질환 또는 상태 자체의 원인(들)을 완화 또는 근절시키는 것을

포함하도록 의도된다.

- [0039] 용어 "예방하다", "예방하는", 및 "예방"은 장애, 질환 또는 상태, 및/또는 그의 수반 증상의 개시를 자연시키고/거나 불가능하게 하거나; 대상체가 장애, 질환 또는 상태를 얻지 않도록 막거나; 또는 대상체가 장애, 질환 또는 상태를 얻을 위험을 감소시키는 방법을 포함하도록 의도된다.
- [0040] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "관리하다", "관리하는" 및 "관리"는 질환 또는 장애, 또는 그의 하나 이상의 증상의 진행, 전파 또는 악화를 예방하거나 또는 늦추는 것을 지칭한다. 종종, 대상체가 예방 및/또는 치료제로부터 얻는 유익한 효과는 질환 또는 장애의 치유를 일으키는 것이 아니다. 이와 관련하여, 용어 "관리하는"은 질환의 재발을 예방하거나 또는 최소화하기 위한 시도에서 특정한 질환을 앓고 있었던 대상체를 치료하는 것을 포괄한다.
- [0041] 본원에 사용된 바와 같이, 특정한 제약 조성물의 투여에 의한 특정한 장애의 증상의 호전은, 영구적이든 또는 일시적이든, 지속적이든 또는 순간적이든, 조성물의 투여에 기인하거나 또는 그와 연관될 수 있는 임의의 경감을 지칭한다.
- [0042] 본원에 사용된 용어 "장애"는 용어 "질환", "증후군", 및 "상태" (의학적 상태에서와 같음)와, 모두가 정상 기능을 손상시키는 인간 또는 동물의 신체 또는 그의 부분 중 하나의 비정상적 상태를 반영한다는 점에서, 일반적으로 동의어로 의도되고 상호교환가능하게 사용되며, 전형적으로 징후 및 증상을 구별함으로써 분명해진다.
- [0043] 용어 "치료 유효량"은 투여되는 경우 치료될 장애, 질환 또는 상태의 하나 이상의 증상의 진행을 방지하거나, 또는 이를 어느 정도 완화시키는 데 충분한 화합물의 양을 포함하도록 의도된다. 용어 "치료 유효량"은 또한, 연구원, 수의사, 의사, 또는 임상의에 의해 조사된, 생물학적 분자 (예를 들어, 단백질, 효소, RNA, 또는 DNA), 세포, 조직, 시스템, 동물, 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하기에 충분한 화합물의 양을 지칭한다.
- [0044] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 사용된 화합물의 "예방 유효량"은 질환 또는 장애를 예방하거나, 또는 그의 재발을 예방하기에 충분한 양이다. 화합물의 예방 유효량은, 질환의 예방에서 예방적 이익을 제공하는 치료제 단독 또는 하나 이상의 다른 작용제(들)와의 조합물의 양을 의미한다. 용어 "예방 유효량"은 전반적인 예방을 개선시키거나 또는 또 다른 예방제의 예방적 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다.
- [0045] 용어 "제약상 허용되는 담체", "제약상 허용되는 부형제", "생리학상 허용되는 담체" 또는 "생리학상 허용되는 부형제"는 제약상 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 용매 또는 캡슐화 물질을 지칭한다. 한 실시양태에서, 각각의 성분은 제약 제제의 다른 성분과 상용성이 있고, 합리적인 유익/유해 비에 부합하는 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 면역원성, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직 또는 기관과 접촉하여 사용하기에 적합하다는 점에서 "제약상 허용가능한" 것이다. 문헌 [Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd ed.; Pharmaceutical Press: 2012; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 7th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press: 2012; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009]을 참조한다.
- [0046] 본 명세서 및 첨부 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 표현은 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 단수뿐만 아니라 복수도 포함한다.
- [0047] 용어 "약" 또는 "대략"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정되는 바와 같이 특정한 값에 대한 허용되는 오차를 의미하며, 이는 값이 측정 또는 결정되는 방법에 따라 부분적으로 달라진다. 특정 실시양태에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 1, 2, 3 또는 4 표준 편차 이내를 의미한다. 특정 실시양태에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 주어진 값 또는 범위의 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 또는 0.05% 이내를 의미한다. 특정 실시양태에서, X선 분말 희철 2-세타 피크와 관련한 "약" 또는 "대략"은 ± 0.2° 이내를 의미한다.
- [0048] 용어 "활성 성분" 및 "활성 물질"은 장애, 질환 또는 상태의 하나 이상의 증상을 치료하거나, 예방하거나, 또는 호전시키기 위해 대상체에게 단독으로 또는 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제와 조합되어 투여되는 화합물을 지칭한다. 본원에 사용된 "활성 성분" 및 "활성 물질"은 본원에 기재된 화합물의 광학 활성 이성질체 또는 동위원소 변형체일 수 있다.
- [0049] 용어 "역용매"는 용매에 첨가되어 그 용매 중 화합물의 용해도를 감소시켜, 일부 경우에, 화합물의 침전을 일으

키는 액체를 지칭한다.

- [0050] 용어 "약물", "치료제", 및 "화학요법제"는 장애, 질환 또는 상태의 하나 이상의 증상을 치료하거나, 예방하거나, 또는 호전시키기 위해 대상체에게 투여되는 화합물, 또는 그의 제약 조성물을 지칭한다.
- [0051] 용어 "용매화물"은, 용질, 예를 들어 본원에 제공된 화합물의 하나 이상의 분자, 및 화학량론적 또는 비-화학량론적 양으로 존재하는 용매의 하나 이상의 분자에 의해 형성된 착물 또는 응집체를 지칭한다. 적합한 용매는, 물, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 및 아세트산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 용매는 제약상 허용되는 것이다. 한 실시양태에서, 착물 또는 응집체는 결정질 형태로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 착물 또는 응집체는 비결정질 형태로 존재한다. 용매가 물인 경우에, 용매화물은 수화물이다. 수화물의 예는, 반수화물, 1수화물, 2수화물, 3수화물, 4수화물, 및 5수화물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0052] 용어 화합물의 "결정질 형태"는 유리 산으로서의 화합물, 유리 염기로서의 화합물, 화합물의 산 부가염, 화합물의 염기 부가염, 화합물의 착물, 화합물의 용매화물 (수화물 포함), 또는 화합물의 공-결정의 임의의 결정질 형태를 지칭할 수 있다. 용어 화합물의 "고체 형태"는 화합물의 임의의 결정질 형태 또는 유리 산으로서의 화합물, 유리 염기로서의 화합물, 화합물의 산 부가염, 화합물의 염기 부가염, 화합물의 착물, 또는 화합물의 용매화물 (수화물 포함), 또는 화합물의 공동-침전물의 임의의 무정형 형태를 지칭할 수 있다. 많은 경우에, 용어 "결정질 형태" 및 "고체 형태"는, 예를 들어, 제약상 허용되는 부가염, 제약상 허용되는 착물, 제약상 허용되는 용매화물, 제약상 허용되는 공동-침전물의 것을 포함하는 제약상 허용되는 것들을 지칭할 수 있다.
- [0053] 용어 "상동증적"은 복잡한 일련의 운동으로서, 약간의 변화와 함께 반복적으로 또는, 덜 통상적으로 나타나는 반복되는 거동을 지칭한다.
- [0054] 용어 "과다운동성 장애" 또는 "과다운동성 운동 장애" 또는 "과다운동증"은 과도한, 비정상적, 불수의 운동을 특징으로 하는 장애 또는 질환을 지칭한다. 이들 장애는 헌팅턴병, 지연성 이상운동증, 투렛 증후군, 이상긴장증, 편측발리스무스, 무도병, 노인성 무도병, 또는 턱을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0055] 용어 "신경계 장애" 또는 "신경계 질환"은 과다운동성 장애, 양극성 장애, 주요 우울 장애, 불안, 주의력-결핍 과잉행동 장애, 치매, 우울증, 불면증, 정신병, 외상후 스트레스 장애, 물질 남용, 파킨슨병 레보도파-유발 이상운동증, 운동 장애 또는 적대적 반항 장애를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0056] 용어 "지연성 증후군"은 지연성 이상운동증, 지연성 이상긴장증, 지연성 정좌불능, 지연성 턱, 근간대성경련, 진전 및 금단-발현성 증후군을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0057] 용어 "VMAT2"는 인간 소포성 모노아민 수송체 이소형 2를 지칭하며, 이는 모노아민, 특히 신경전달물질 예컨대 도파민, 노르에피네프린, 세로토닌, 및 히스타민을 세포 시토솔로부터 시냅스 소포 내로 수송하도록 작용하는 내재성 막 단백질이다.
- [0058] 용어 "VMAT2-매개 장애"는 비정상적 VMAT2 활성, 또는 조정되는 경우에, 다른 비정상적 생물학적 과정의 호전을 일으키는 VMAT2 활성을 특징으로 하는 장애를 지칭한다. VMAT2-매개 장애는 VMAT2를 조정함으로써 완전히 또는 부분적으로 매개될 수 있다. 특히, VMAT2-매개 장애는 VMAT2의 억제가 기저 장애에 일부 효과를 일으키며, 예를 들어 VMAT2 억제제의 투여가 치료되는 환자의 적어도 일부에서 일부 개선을 일으키는 것이다.
- [0059] 용어 "VMAT2 억제제", "VMAT2를 억제하다", 또는 "VMAT2의 억제"는 VMAT2의 기능을 변경하는 본원에 개시된 화합물의 능력을 지칭한다. VMAT2 억제제는 억제제와 VMAT2 사이의 가역적 또는 비가역적 공유 결합을 형성함으로써 또는 비공유 결합된 복합체의 형성을 통해 VMAT2의 활성을 차단하거나 또는 감소시킬 수 있다. 이러한 억제는 단지 특정한 세포 유형에서만 명백할 수 있거나 또는 특정한 생물학적 사건에 좌우될 수 있다. 용어 "VMAT2 억제제", "VMAT2를 억제하다", 또는 "VMAT2의 억제"는 또한 VMAT2와 천연 기질 사이에 복합체가 형성되는 확률을 감소시킴으로써 VMAT2의 기능을 변경하는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, VMAT2의 조정은 WO 2005/077946; WO 2008/058261; EP 1716145; 문헌 [Kilbourn et al., European Journal of Pharmacology 1995, (278), 249-252; Lee et al., J. Med. Chem., 1996, (39), 191-196; Scherman et al., Journal of Neurochemistry 1988, 50(4), 1131-36; Kilbourn et al., Synapse 2002, 43(3), 188-194; Kilbourn et al., European Journal of Pharmacology 1997, 331(2-3), 161-68; 및 Erickson et al., Journal of Molecular Neuroscience 1995, 6(4), 277-87]에 기재된 방법을 사용하여 평가될 수 있다.

[0060]

"제약상 허용되는 염"은, 그의 생물학적 특성을 유지하며, 독성이거나 또는 제약 용도에 대해 달리 바람직하지 못한 것이 아닌, 본원에 제공된 화합물의 임의의 염을 지칭한다. 이러한 염은 관련 기술분야에 널리 공지된 다양한 유기 및 무기 반대-이온으로부터 유도될 수 있다. 이러한 염은 (1) 유기 또는 무기 산 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산, 술팜산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 트리클로로아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로펜틸프로피온산, 글리콜산, 글루타르산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 소르브산, 아스코르브산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 피크르산, 신남산, 만델산, 프탈산, 라우르산, 메탄슬픈산, 에탄슬픈산, 1,2-에탄-디슬픈산, 2-히드록시에탄슬픈산, 벤젠슬픈산, 4-클로로벤젠슬픈산, 2-나프탈렌슬픈산, 4-톨루엔슬픈산, 캄포르산, 캄포르슬픈산, 4-메틸비시클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵토산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, tert-부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 벤조산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 시클로헥실슬팜산, 퀸산, 뮤콘산 등의 산을 사용하여 형성되는 산 부가염; 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 (a) 금속 이온, 예를 들어, 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온 또는 알루미늄 이온, 또는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 히드록시드, 예컨대 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄, 리튬, 아연, 및 바륨 히드록시드, 암모니아에 의해 대체되는 경우, 또는 (b) 유기 염기, 예컨대 지방족, 지환족, 또는 방향족 유기 아민, 예컨대 암모니아, 메틸아민, 디메틸아민, 디에틸아민, 피콜린, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 에틸렌디아민, 리신, 아르기닌, 오르니틴, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌-디아민, 클로로프로카인, 디에탄올아민, 프로카인, N-벤질페네티아민, N-메틸글루카민 피페라진, 트리스(히드록시메틸)-아미노메탄, 테트라메틸암모늄 히드록시드 등과 배위되는 경우에 형성되는 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0061]

제약상 허용되는 염은, 단지 예로서 및 비제한적으로, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등, 및 화합물이 염기성 관능기를 함유하는 경우에, 비-독성 유기 또는 무기 산의 염, 예컨대 히드로할라이드, 예를 들어 히드로클로라이드 및 히드로브로마이드, 슬레이트, 포스페이트, 술파메이트, 니트레이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 프로피오네이트, 헥사노에이트, 사이클로펜틸프로피온산, 글리콜레이트, 글루타레이트, 피루베이트, 락테이트, 말로네이트, 숙시네이트, 소르베이트, 아스코르베이트, 말레이트, 말레이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 벤조에이트, 3-(4-히드록시벤조일)벤조에이트, 피크레이트, 신나메이트, 만델레이트, 프탈레이트, 라우레이트, 메탄슬포네이트 (메슬레이트), 에탄슬포네이트, 1,2-에탄-디슬포네이트, 2-히드록시에탄슬포네이트, 벤젠슬포네이트 (베슬레이트), 4-클로로벤젠슬포네이트, 2-나프탈렌슬포네이트, 4-톨루엔슬포네이트, 캄포레이트, 캄포르슬포네이트, 4-메틸비시클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복레이트, 글루코헵토네이트, 3-페닐프로포네이트, 트리메틸아세테이트, tert-부틸아세테이트, 라우릴 슬레이트, 글루코네이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 히드록시나프토에이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 시클로헥실슬파메이트, 퀴네이트, 뮤코네이트 등을 추가로 포함한다.

[0062]

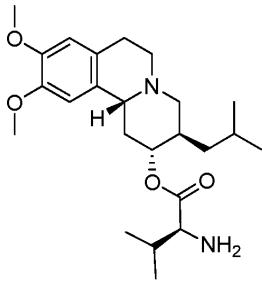
용어 "아미노산"은 자연 발생 및 합성 α , β , γ 또는 δ 아미노산을 지칭하고, 단백질에서 발견되는 아미노산, 즉 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 트립토판, 프롤린, 세린, 트레오닌, 시스테인, 티로신, 아스파라긴, 글루타민, 아스파르테이트, 글루타메이트, 리신, 아르기닌 및 히스티딘을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 아미노산은 L-배위이다. 대안적으로, 아미노산은 알라닐, 발리닐, 류시닐, 이소류시닐, 프롤리닐, 페닐알라니닐, 트립토파닐, 메티오니닐, 글리시닐, 세리닐, 트레오니닐, 시스테이닐, 티로시닐, 아스파라기닐, 글루타미닐, 아스파르토일, 글루타로일, 리시닐, 아르기니닐, 히스티디닐, β -알라닐, β -발리닐, β -류시닐, β -이소류시닐, β -프롤리닐, β -페닐알라니닐, β -트립토파닐, β -메티오니닐, β -글리시닐, β -세리닐, β -트레오니닐, β -시스테이닐, β -티로시닐, β -아스파라기닐, β -글루타미닐, β -아스파르토일, β -글루타로일, β -리시닐, β -아르기니닐, 또는 β -히스티디닐의 유도체일 수 있다.

[0063]

고체 형태

[0064]

한 실시양태에서, (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르 또는 그의 동위원소 변형체의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다. (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르는 화학식:



[0065]

[0066] 의 구조를 갖는다.

[0067]

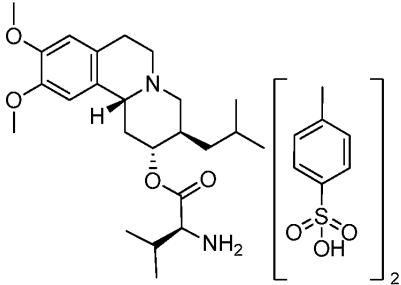
발베나진으로도 공지된, 화합물 (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르는 미국 특허 번호 8,039,627 및 8,357,697 (각각의 개시내용은 그의 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 따라 제조될 수 있다.

[0068]

발베나진 디토실레이트

[0069]

또 다른 실시양태에서, 화학식 I:



(I)

[0070]

[0071] 의 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠슬포네이트) 또는 그의 동위원소 변형체 또는 그의 용매화물의 결정질 형태가 본원에 제공된다.

[0072]

본원에 제시된 (예를 들어, 화학식 I의) 결정질 형태는 단결정 X선 회절, X선 분말 회절 (XRPD), 현미경검사 (예를 들어, 주사 전자 현미경검사 (SEM)), 열 분석 (예를 들어, 시차 주사 열량측정 (DSC), 열 중량측정 분석 (TGA) 및 핫-스테이지 현미경검사), 및 분광분석법 (예를 들어, 적외선, 라マン, 고체상 핵 자기 공명)을 포함한, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다수의 방법을 사용하여 특징화될 수 있다. 입자 크기 및 크기 분포는 통상적인 방법, 예컨대 레이저 광 산란 기술에 의해 결정될 수 있다. 본원에 제공된 결정질 형태의 순도는 표준 분석 방법, 예컨대 박층 크로마토그래피 (TLC), 젤 전기영동, 기체 크로마토그래피, 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 질량 분광측정법 (MS)에 의해 결정될 수 있다.

[0073]

발베나진 디토실레이트 형태 I

[0074]

또 다른 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠슬포네이트) (화학식 I) 또는 그의 동위원소 변형체 또는 그의 용매화물의 결정질 형태가 본원에 제공되며; 여기서 결정질 형태는 형태 I이다.

[0075]

다양한 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen슬포네이트) (화학식 I)의 결정질 형태 I은 X선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen슬포네이트) (화학식 I)의 형태 I의 X선 회절 패턴은 대략 6.3, 17.9, 및 19.7°의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 일부 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen슬포네이트) (화학식 I)의 형태 I의 X선 분말 회절 패턴은 대략 6.3, 17.9, 또는 19.7°의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, (S)-

(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠술포네이트) (화학식 I)의 결정질 형태 I은 대략 6.3°, 및 19.7°의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠술포네이트) (화학식 I)의 결정질 형태 I은 대략 6.3°의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 특정 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠술포네이트) (화학식 I)의 결정질 형태 I은 실질적으로 도 1에 제시된 바와 같은 X선 회절 패턴을 갖는다.

[0076] 일부 실시양태에서, 결정질 형태 I은 대략 6.3°, 및 대략 19.7°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 특정 실시양태에서, 결정질 형태 I은 대략 6.3°, 대략 17.9°, 및 대략 19.7°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 I은 대략 6.3°, 대략 17.9°, 대략 19.7°, 및 대략 22.7°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 특정 실시양태에서, 결정질 형태 I은 대략 6.3°, 대략 15.6°, 대략 17.9°, 대략 19.7°, 및 대략 22.7°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 I은 대략 6.3°, 대략 15.6°, 대략 16.6°, 대략 17.9°, 대략 19.7°, 및 대략 22.7°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다.

[0077] 다양한 실시양태에서, 결정질 형태 I은 흡열 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 I은 약 240°C의 개시 온도 및 약 243°C에서의 피크를 갖는 흡열 사건을 포함하는 DSC 온도기록도를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 I은 실질적으로 도 2에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 I은 약 25°C에서 약 140°C로 가열되는 경우에 약 0.4% 미만의 질량 손실을 포함하는 열 중량측정 분석 (TGA) 플롯을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 I은 실질적으로 도 2에 제시된 바와 같은 TGA 플롯을 갖는다.

[0078] 다양한 실시양태에서, 결정질 형태 I은 중량측정 증기 시스템 (GVS) 플롯을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 I은 약 0%에서 약 95% 상대 습도로의 상대 습도 증가에 적용되는 경우에 약 1%의 질량 증가를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 흡착시 수득된 질량은 상대 습도 (RH)가 약 0% RH로 다시 감소되는 경우에 손실된다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 I은 실질적으로 도 3에 제시된 바와 같은 중량측정 증기 시스템 플롯을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 I은 약 25°C 및 약 60% 상대 습도에 노출시 안정하다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 I은 약 25°C 및 약 60% 상대 습도에 약 24개월 동안 노출시 안정하다. 또한 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 I은 약 25°C 및 약 60% 상대 습도에 약 3개월 동안 노출시 안정하다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 I은 약 25°C 및 약 92% 상대 습도에 노출시 안정하다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 I은 약 40°C 및 약 75% 상대 습도에 노출시 안정하다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 I은 약 40°C 및 약 75% 상대 습도에 약 6개월 동안 노출시 안정하다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 I은 약 40°C 및 약 75% 상대 습도에 약 3개월 동안 노출시 안정하다.

[0079] 특정 실시양태에서, 형태 I의 화학식 I의 결정질 형태는 약 95 중량% 이상, 약 97 중량% 이상, 약 98 중량% 이상, 약 99 중량% 이상, 또는 약 99.5 중량% 이상의 화학식 I의 염을 함유할 수 있다. 결정질 형태는 또한 약 90 중량% 이상, 약 95 중량% 이상, 약 98 중량% 이상, 약 99 중량% 이상, 또는 99.5 중량% 이상의 결정 형태 I을 함유할 수 있다.

[0080] 특정 실시양태에서, 결정질 형태 I은 약 17.58, 약 18.58, 약 19.58, 약 26.75, 약 26.87, 약 26.96, 약 27.06, 약 27.75, 약 27.87, 약 27.97, 약 28.06, 약 28.75, 약 28.87, 약 28.97, 약 29.06, 약 27.45, 약 28.45, 약 29.45, 약 30.61, 약 31.61, 약 32.61, 약 32.17, 약 32.98, 약 33.17, 약 33.98, 약 34.17, 약 34.35, 약 34.98, 약 35.35, 약 36.35 mg/mL의 수용해도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 결정질 형태 I은 대략 pH 1.2에서 약 31.61 및 약 33.17; 대략 pH 3에서 약 28.45 및 약 27.97; 대략 pH 4에서 약 28.06 및 약 27.77; 대략 pH 5에서 약 18.58 및 약 27.87; 대략 pH 6.8에서 약 33.98 및 약 35.35의 수용해도를 갖는다.

[0081] 특정 실시양태에서, 결정질 형태 I은 약 0.1 중량% 이하, 약 0.11 중량% 이하, 약 0.12 중량% 이하, 약 0.13 중량% 이하, 약 0.14 중량% 이하, 약 0.15 중량% 이하, 약 0.16 중량% 이하, 약 0.17 중량% 이하, 약 0.18 중량% 이하, 약 0.19 중량% 이하, 약 0.2 중량% 이하, 약 0.21 중량% 이하, 약 0.22 중량% 이하, 약 0.23 중량% 이하, 약 0.24 중량% 이하, 약 0.25 중량% 이하, 약 0.26 중량% 이하, 약 0.27 중량% 이하, 약 0.28 중량% 이하, 약 0.29 중량% 이하, 약 0.3 중량% 이하, 약 0.31 중량% 이하, 약 0.32 중량% 이하, 약 0.33 중량% 이하,

약 0.34 중량% 이하, 약 0.35 중량% 이하, 약 0.36 중량% 이하, 약 0.37 중량% 이하, 약 0.38 중량% 이하, 약 0.39 중량% 이하, 약 0.4 중량% 이하, 약 0.5 중량% 이하, 약 0.6 중량% 이하, 약 0.7 중량% 이하, 약 0.8 중량% 이하, 약 0.9 중량% 이하, 약 1 중량% 이하, 약 2 중량% 이하, 약 3 중량% 이하, 약 4 중량% 이하, 또는 약 5 중량% 이하의 물을 함유할 수 있다.

[0082] 특정 실시양태에서, 형태 I은 입자 분석에 의해 특징화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 형태 I의 샘플은 장사방형 결정 형태를 갖는 입자를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 형태 I의 샘플은 길이가 약 100, 약 90, 약 80, 약 70, 약 60, 약 50, 약 40, 약 30, 약 20, 약 10, 약 5 μM 인 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 형태 I의 샘플은 길이가 약 70, 약 60, 약 40, 약 20, 약 10 μM 인 입자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 형태 I의 샘플은 길이가 약 69.39, 약 56.22, 약 34.72, 약 17.84, 약 10.29 μM 인 입자를 포함한다.

[0083] 발베나진 디토실레이트 형태 II

[0084] 또 다른 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠솔포네이트) (화학식 I) 또는 그의 동위원소 변형체 또는 그의 용매화물의 결정질 형태가 본원에 제공되며; 여기서 결정질 형태는 형태 II이다.

[0085] 다양한 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen솔포네이트) (화학식 I)의 결정질 형태 II는 X선회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen솔포네이트) (화학식 I)의 형태 II의 X선 회절 패턴은 대략 5.7, 15.3, 및 22.5°의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 일부 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen솔포네이트) (화학식 I)의 형태 II의 X선 분말 회절 패턴은 대략 5.7, 15.3, 또는 22.5°의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 다른 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen솔포네이트) (화학식 I)의 형태 II의 X선 분말 회절 패턴은 대략 5.7 및 15.3°의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 일부 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen솔포네이트) (화학식 I)의 형태 II의 X선 분말 회절 패턴은 대략 5.7°의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 특정 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen솔포네이트) (화학식 I)의 결정질 형태 II는 실질적으로 도 5에 제시된 바와 같은 X선 회절 패턴을 갖는다.

[0086] 일부 실시양태에서, 결정질 형태 II는 대략 5.7 및 15.3°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 특정 실시양태에서, 결정질 형태 II는 대략 5.7°, 대략 15.3°, 및 대략 22.5°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 II는 대략 5.7°, 대략 14.2°, 대략 15.3°, 및 대략 22.5°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 다른 실시양태에서, 결정질 형태 II는 대략 5.7°, 대략 14.2°, 대략 15.3°, 대략 15.9°, 및 대략 22.5°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 II는 대략 5.7°, 대략 14.2°, 대략 15.3°, 대략 15.9°, 대략 18.6°, 및 대략 22.5°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다.

[0087] 다양한 실시양태에서, 결정질 형태 II는 흡열 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 II는 약 143°C의 개시 온도 및 약 155°C에서의 피크를 갖는 흡열 사건; 및 약 232°C의 개시 온도 및 약 235°C에서의 피크를 갖는 또 다른 흡열 사건을 포함하는 DSC 온도기록도를 갖는다.

[0088] 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 II는 실질적으로 도 6에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 II는 약 25°C에서 약 140°C로 가열되는 경우에 약 2.2%의 질량 손실을 포함하는 열 중량측정 분석 (TGA) 플롯을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 II는 실질적으로 도 6에 제시된 바와 같은 TGA 플롯을 갖는다.

[0089] 다양한 실시양태에서, 결정질 형태 II는 중량측정 증기 시스템 (GVS) 플롯을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 II는 약 0%에서 약 95% 상대 습도로의 상대 습도 증가에 적용되는 경우에 약 0.5%의 질량 증가를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 흡착시 수득된 질량은 상대 습도 (RH)가 약 0% RH로 다시 감소되는 경우에

손실된다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 II는 실질적으로 도 7에 제시된 바와 같은 중량측정 증기 시스템 플롯을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 형태 II는 실질적으로 비-흡습성이다. 특정 실시양태에서, 형태 II 물질의 XRPD 패턴은 흡착/탈착 분석 후에 실질적으로 변화되지 않는다. 특정 실시양태에서, 형태 II는 습도에 대해 안정하다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 II는 pH 5.1에서 약 18.5 mg/mL의 수용해도를 갖는다.

[0090] 특정 실시양태에서, 형태 II는 입자 분석에 의해 특징화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 형태 II의 샘플은 복굴절 라스형 형태를 갖는 입자를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 형태 II의 샘플은 길이가 약 100, 약 90, 약 80, 약 70, 약 60, 약 50, 약 40, 약 30, 약 20, 약 10, 약 5 μM인 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 형태 II의 샘플은 길이가 약 100, 약 70, 약 60, 약 40, 약 20, 약 10 μM인 입자를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 형태 II의 샘플은 길이가 약 100 μM인 입자를 포함한다.

[0091] 특정 실시양태에서, 형태 II의 화학식 I의 결정질 형태는 약 95 중량% 이상, 약 97 중량% 이상, 약 98 중량% 이상, 약 99 중량% 이상, 또는 약 99.5 중량% 이상의 화학식 I의 염을 함유할 수 있다. 결정질 형태는 또한 약 90 중량% 이상, 약 95 중량% 이상, 약 98 중량% 이상, 약 99 중량% 이상, 또는 99.5 중량% 이상의 결정 형태 II를 함유할 수 있다.

발베나진 디토실레이트 형태 III

또 다른 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠솔포네이트) (화학식 I) 또는 그의 동위원소 변형체 또는 그의 용매화물의 결정질 형태가 본원에 제공되며; 여기서 결정질 형태는 형태 III이다.

[0094] 다양한 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠솔포네이트) (화학식 I)의 결정질 형태 III은 X선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠솔포네이트) (화학식 I)의 형태 III의 X선 회절 패턴은 대략 6.3, 18.3, 18.9, 19.8, 및 20.4°의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen솔포네이트) (화학식 I)의 형태 III의 X선 회절 패턴은 대략 6.3, 18.3, 18.9, 19.8, 또는 20.4°의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 일부 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen솔포네이트) (화학식 I)의 형태 III의 X선 회절 패턴은 대략 6.3, 18.3, 및 19.8°의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen솔포네이트) (화학식 I)의 형태 III의 X선 회절 패턴은 대략 6.3°의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 특정 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen솔포네이트) (화학식 I)의 결정질 형태 III은 실질적으로 도 8에 제시된 바와 같은 X선 회절 패턴을 갖는다.

[0095] 일부 실시양태에서, 결정질 형태 III은 대략 6.3°, 및 대략 19.8°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 특정 실시양태에서, 결정질 형태 III은 대략 6.3°, 대략 18.3°, 및 대략 19.8°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 III은 대략 6.3°, 대략 18.3°, 대략 19.8°, 및 대략 20.4°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 III은 대략 6.3°, 대략 18.3°, 대략 18.9°, 대략 19.8°, 및 대략 20.4°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 다른 실시양태에서, 결정질 형태 III은 대략 6.3°, 대략 15.3°, 대략 18.3°, 대략 18.9°, 대략 19.8°, 및 대략 20.4°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 III은 대략 6.3°, 대략 15.3°, 대략 18.3°, 대략 18.9°, 대략 19.8°, 대략 20.4°, 및 대략 24.1°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다.

[0096] 다양한 실시양태에서, 결정질 형태 III은 흡열 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 III은 약 93°C, 158°C, 및 약 230°C의 피크 온도를 갖는 흡열 사건을 포함하는 DSC 온도기록도를 갖는다.

[0097] 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 III은 실질적으로 도 9에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다. 또

다른 실시양태에서, 결정질 형태 III은 약 25°C에서 약 140°C로 가열되는 경우에 약 2.7% 및 약 8.86%의 2가지 질량 손실을 포함하는 열 중량측정 분석 (TGA) 플롯을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 III은 실질적으로 도 9에 제시된 바와 같은 TGA 플롯을 갖는다.

[0098] 특정 실시양태에서, 형태 III은 입자 분석에 의해 특징화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 형태 III의 샘플은 복굴절 라스형 형태를 갖는 입자를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 형태 III의 샘플은 길이가 약 100, 약 90, 약 80, 약 70, 약 60, 약 50, 약 40, 약 30, 약 20, 약 10, 약 5 μM 인 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 형태 III의 샘플은 길이가 약 100, 약 70, 약 60, 약 40, 약 20, 약 10 μM 인 입자를 포함한다.

[0099] 특정 실시양태에서, 형태 III의 화학식 I의 결정질 형태는 약 95 중량% 이상, 약 97 중량% 이상, 약 98 중량% 이상, 약 99 중량% 이상, 또는 약 99.5 중량% 이상의 화학식 I의 염을 함유할 수 있다. 결정질 형태는 또한 약 90 중량% 이상, 약 95 중량% 이상, 약 98 중량% 이상, 약 99 중량% 이상, 또는 99.5 중량% 이상의 결정 형태 III을 함유할 수 있다.

[0100] 발베나진 디토실레이트 형태 IV

[0101] 또 다른 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠술포네이트) (화학식 I) 또는 그의 동위원소 변형체 또는 그의 용매화물의 결정질 형태가 본원에 제공되며; 여기서 결정질 형태는 형태 IV이다.

[0102] 다양한 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠술포네이트) (화학식 I)의 결정질 형태 IV는 X선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠술포네이트) (화학식 I)의 형태 IV의 X선 회절 패턴은 대략 6.2, 10.4, 17.9, 19.2, 19.9, 및 20.2°의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 일부 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen술포네이트) (화학식 I)의 형태 IV의 X선 분말 회절 패턴은 대략 6.2, 10.4, 17.9, 19.2, 19.9, 또는 20.2°의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 다른 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen술포네이트) (화학식 I)의 형태 IV의 X선 분말 회절 패턴은 대략 6.2°, 및 대략 20.2°의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 일부 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen술포네이트) (화학식 I)의 형태 IV의 X선 분말 회절 패턴은 대략 6.2°의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 특정 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen술포네이트) (화학식 I)의 결정질 형태 IV는 실질적으로 도 10에 제시된 바와 같은 X선 회절 패턴을 갖는다.

[0103] 일부 실시양태에서, 결정질 형태 IV는 대략 6.2°, 및 대략 20.2°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 특정 실시양태에서, 결정질 형태 IV는 대략 6.2°, 대략 10.4°, 및 대략 20.2°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 다른 실시양태에서, 결정질 형태 IV는 대략 6.2°, 대략 10.4°, 대략 17.9°, 및 대략 20.2°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 IV는 대략 6.2°, 대략 10.4°, 대략 17.9°, 대략 19.2°, 및 대략 20.2°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 IV는 대략 6.2°, 대략 10.4°, 대략 17.9°, 대략 19.2°, 대략 19.9°, 및 대략 20.2°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다.

[0104] 다양한 실시양태에서, 결정질 형태 IV는 흡열 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 IV는 약 128°C, 159°C, 및 약 237°C의 피크 온도를 갖는 흡열 사건을 포함하는 DSC 온도기록도를 갖는다.

[0105] 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 IV는 실질적으로 도 11에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 IV는 약 25°C에서 약 140°C로 가열되는 경우에 약 3.3%의 질량 손실을 포함하는 열 중량측정 분석 (TGA) 플롯을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 IV는 실질적으로 도 11에 제시된 바와 같은 TGA 플롯을 갖는다.

- [0106] 다양한 실시양태에서, 결정질 형태 IV는 중량측정 증기 시스템 (GVS) 플롯을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 IV는 약 0%에서 약 95% 상대 습도로의 상대 습도 증가에 적용되는 경우에 약 3.4%의 질량 증가를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 IV는 약 40%에서 약 95% 상대 습도로의 상대 습도 증가에 적용되는 경우에 약 1.6%의 질량 증가를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 흡착시 수득된 질량은 상대 습도 (RH)가 약 0% RH로 다시 감소되는 경우에 손실된다. 특정 실시양태에서, 1.8% 질량이 상대 습도가 약 40과 0% RH 사이에서 감소되는 경우에 손실된다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 IV는 실질적으로 도 12에 제시된 바와 같은 중량 측정 증기 시스템 플롯을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 형태 IV 물질의 XRPD 패턴은 흡착/탈착 분석 후에 실질적으로 변화되지 않는다. 특정 실시양태에서, 형태 IV는 습도에 대해 안정하다. 특정 실시양태에서, 형태 IV는 실질적으로 안정하다. 또 다른 실시양태에서, 형태 IV는 예를 들어, 아세토니트릴/물의 혼합물을 포함하는 용매 시스템에 30°C에서 약 2일 동안 노출시 형태 I로 전환된다. 또 다른 실시양태에서, 형태 IV는 아세토니트릴 중에서 실온에서 형태 IV의 샘플의 재슬러리화시 형태 I로 전환된다. 또 다른 실시양태에서, 형태 IV는 약 230°C에서 가열시 형태 I로 전환된다.
- [0107] 특정 실시양태에서, 형태 IV는 입자 분석에 의해 특징화될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 형태 IV의 샘플은 길이가 약 100, 약 90, 약 80, 약 70, 약 60, 약 50, 약 40, 약 30, 약 20, 약 10, 약 5 μM 인 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 형태 IV의 샘플은 길이가 약 100, 약 70, 약 60, 약 40, 약 20, 약 10 μM 인 입자를 포함한다.
- [0108] 특정 실시양태에서, 형태 IV의 화학식 I의 결정질 형태는 약 95 중량% 이상, 약 97 중량% 이상, 약 98 중량% 이상, 약 99 중량% 이상, 또는 약 99.5 중량% 이상의 화학식 I의 염을 함유할 수 있다. 결정질 형태는 또한 약 90 중량% 이상, 약 95 중량% 이상, 약 98 중량% 이상, 약 99 중량% 이상, 또는 99.5 중량% 이상의 결정 형태 IV를 함유할 수 있다.
- [0109] 발베나진 디토실레이트 형태 V
- [0110] 또 다른 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠솔포네이트) (화학식 I) 또는 그의 동위원소 변형체 또는 그의 용매화물의 결정질 형태가 본원에 제공되며; 여기서 결정질 형태는 형태 V이다.
- [0111] 다양한 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠솔포네이트) (화학식 I)의 결정질 형태 V는 X선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen솔포네이트) (화학식 I)의 형태 V의 X선 회절 패턴은 대략 6.7, 7.9, 10.7, 12.8, 17.1, 및 23.7°의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 일부 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen솔포네이트) (화학식 I)의 형태 V의 X선 분말 회절 패턴은 대략 6.7, 7.9, 10.7, 12.8, 17.1, 또는 23.7°의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 특정 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen솔포네이트) (화학식 I)의 형태 V의 X선 분말 회절 패턴은 대략 6.7°, 및 7.9°의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 일부 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen솔포네이트) (화학식 I)의 형태 V의 X선 분말 회절 패턴은 대략 6.7°, 및 7.9°의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 일부 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen솔포네이트) (화학식 I)의 형태 V는 실질적으로 도 13에 제시된 바와 같은 X선 회절 패턴을 갖는다.
- [0112] 일부 실시양태에서, 결정질 형태 V는 대략 6.7°, 및 대략 7.9°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 특정 실시양태에서, 결정질 형태 V는 대략 6.7°, 대략 7.9°, 및 대략 23.7°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 V는 대략 6.7°, 대략 7.9°, 대략 17.1°, 및 대략 23.7°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 V는 대략 6.7°, 대략 7.9°, 대략 15.8°, 대략 17.1°, 및 대략 23.7°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 V는 대략 6.7°, 대략 7.9°, 대략 15.8°, 대략 17.1°, 대략 21.5°, 및 대략 23.7°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 특정 실시양태에서, 결정질 형태 V는 대략 6.7°, 대략 7.9°, 대략 15.8°, 대략 17.1°, 대략 21.5°, 및 대략 23.7°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다.

대략 15.8° , 대략 16.0° , 대략 17.1° , 대략 21.5° , 및 대략 23.7° 의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 다른 실시양태에서, 결정질 형태 V는 대략 6.7° , 대략 7.9° , 대략 10.7° , 대략 15.8° , 대략 16.0° , 대략 17.1° , 대략 21.5° , 및 대략 23.7° 의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 V는 대략 6.7° , 대략 7.9° , 대략 10.7° , 대략 12.8° , 대략 15.8° , 대략 16.0° , 대략 17.1° , 대략 21.5° , 및 대략 23.7° 의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다.

[0113] 다양한 실시양태에서, 결정질 형태 V는 흡열 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 V는 약 113°C , 및 약 181°C 의 피크 온도를 갖는 흡열 사건을 포함하는 DSC 온도기록도를 갖는다.

[0114] 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 V는 실질적으로 도 14에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 V는 약 25°C 에서 약 140°C 로 가열되는 경우에 약 4.1%의 질량 손실을 포함하는 열 중량측정 분석 (TGA) 플롯을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 V는 실질적으로 도 14에 제시된 바와 같은 TGA 플롯을 갖는다.

[0115] 다양한 실시양태에서, 결정질 형태 V는 중량측정 증기 시스템 (GVS) 플롯을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 V는 약 10%에서 약 95% 상대 습도로의 상대 습도 증가에 적용되는 경우에 약 1%의 질량 증가를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 흡착시 수득된 질량은 상대 습도 (RH)가 약 0% RH로 다시 감소되는 경우에 손실된다. 특정 실시양태에서, 1.2% 질량이 상대 습도가 약 20과 0% RH 사이에서 감소되는 경우에 손실된다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 V는 실질적으로 도 15에 제시된 바와 같은 중량측정 증기 시스템 플롯을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 형태 V 물질의 XRPD 패턴은 흡착/탈착 분석 후에 실질적으로 변화되지 않는다. 특정 실시양태에서, 형태 V는 실질적으로 안정하다. 또 다른 실시양태에서, 형태 V는 약 110°C 와 약 140°C 사이에서 가열시 형태 VI으로 전환된다.

[0116] 특정 실시양태에서, 형태 V는 입자 분석에 의해 특징화될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 형태 V의 샘플은 길이가 약 100, 약 90, 약 80, 약 70, 약 60, 약 50, 약 40, 약 30, 약 20, 약 10, 약 5 μM 인 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 형태 V의 샘플은 길이가 약 100, 약 70, 약 60, 약 40, 약 20, 약 10 μM 인 입자를 포함한다.

[0117] 특정 실시양태에서, 형태 V의 화학식 I의 결정질 형태는 약 95 중량% 이상, 약 97 중량% 이상, 약 98 중량% 이상, 약 99 중량% 이상, 또는 약 99.5 중량% 이상의 화학식 I의 염을 함유할 수 있다. 결정질 형태는 또한 약 90 중량% 이상, 약 95 중량% 이상, 약 98 중량% 이상, 약 99 중량% 이상, 또는 99.5 중량% 이상의 결정 형태 V를 함유할 수 있다.

[0118] 발베나진 디토실레이트 형태 VI

[0119] 또 다른 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠슬포네이트) (화학식 I) 또는 그의 동위원소 변형체 또는 그의 용매화물의 결정질 형태가 본원에 제공되며; 여기서 결정질 형태는 형태 VI이다.

[0120] 다양한 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen슬포네이트) (화학식 I)의 결정질 형태 VI은 X선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen슬포네이트) (화학식 I)의 형태 VI의 X선 회절 패턴은 대략 6.8° , 8.0° , 16.3° , 및 17.5° 의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 일부 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen슬포네이트) (화학식 I)의 형태 VI의 X선 분말 회절 패턴은 대략 6.8° , 8.0° , 16.3° , 또는 17.5° 의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 특정 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen슬포네이트) (화학식 I)의 형태 VI의 X선 분말 회절 패턴은 대략 6.8° , 및 8.0° 의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen슬포네이트) (화학식 I)의 형태 VI의 X선 분말 회절 패턴은 대략 6.8° 의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 특정 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen슬포네이트) (화학식 I)의 형태 VI의 X선 분말 회절 패턴은 대략 6.8° 의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 특정 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen슬포네이트) (화학식 I)의 형태 VI의 X선 분말 회절 패턴은 대략 6.8° 의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 특정 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-

2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠술포네이트) (화학식 I)의 결정질 형태 VI은 실질적으로 도 16에 제시된 바와 같은 X선 회절 패턴을 갖는다.

[0121] 일부 실시양태에서, 결정질 형태 VI은 대략 6.8° , 및 대략 8.0° 의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 특정 실시양태에서, 결정질 형태 VI은 대략 6.8° , 대략 5.4° , 및 대략 8.0° 의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 다른 실시양태에서, 결정질 형태 VI은 대략 6.8° , 대략 5.4° , 및 대략 8.0° , 및 대략 17.5° 의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 VI은 대략 6.8° , 대략 5.4° , 및 대략 8.0° , 대략 16.3° , 및 대략 17.5° 의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 VI은 대략 6.8° , 대략 5.4° , 대략 8.0° , 대략 16.3° , 대략 17.5° , 및 대략 18.7° 의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다.

[0122] 다양한 실시양태에서, 결정질 형태 VI은 흡열 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 VI은 약 175°C , 및 약 238°C 의 피크 온도를 갖는 흡열 사건을 포함하는 DSC 온도기록도를 갖는다.

[0123] 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 VI은 실질적으로 도 17에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 VI은 약 25°C 에서 약 140°C 로 가열되는 경우에 약 1%의 질량 손실을 포함하는 열 중량측정 분석 (TGA) 플롯을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 V는 실질적으로 도 17에 제시된 바와 같은 TGA 플롯을 갖는다.

[0124] 다양한 실시양태에서, 결정질 형태 VI은 중량측정 증기 시스템 (GVS) 플롯을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 VI은 약 0%에서 약 90% 상대 습도로의 상대 습도 증가에 적용되는 경우에 약 3.1%의 질량 증가를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 VI은 약 40%에서 약 80% 상대 습도로의 상대 습도 증가에 적용되는 경우에 약 0.5%의 질량 증가를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 VI은 약 80%에서 약 90% 상대 습도로의 상대 습도 증가에 적용되는 경우에 약 3.1%의 질량 증가를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 흡착시 수득된 질량은 상대 습도 (RH)가 약 0% RH로 다시 감소되는 경우에 손실되지 않는다. 특정 실시양태에서, 1.2% 질량이 상대 습도가 약 90%와 15% RH 사이에서 감소되는 경우에 손실된다. 특정 실시양태에서, 2.0% 질량이 상대 습도가 약 15%와 0% RH 사이에서 감소되는 경우에 손실된다. 또 다른 실시양태에서, 결정질 형태 VI은 실질적으로 도 18에 제시된 바와 같은 중량측정 증기 시스템 플롯을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 형태 VI 물질의 XRPD 패턴은 흡착/탈착 분석 후에 실질적으로 변화된다. 또 다른 실시양태에서, 형태 VI은 중량측정 증기 수착 분석에 노출시 형태 V로 전환된다.

[0125] 특정 실시양태에서, 형태 VI은 입자 분석에 의해 특징화될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 형태 VI의 샘플은 길이가 약 100, 약 90, 약 80, 약 70, 약 60, 약 50, 약 40, 약 30, 약 20, 약 10, 약 5 μM 인 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 형태 VI의 샘플은 길이가 약 100, 약 70, 약 60, 약 40, 약 20, 약 10 μM 인 입자를 포함한다.

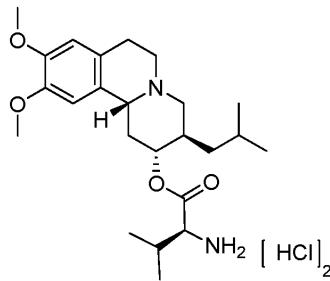
[0126] 특정 실시양태에서, 형태 VI의 화학식 I의 결정질 형태는 약 95 중량% 이상, 약 97 중량% 이상, 약 98 중량% 이상, 약 99 중량% 이상, 또는 약 99.5 중량% 이상의 화학식 I의 염을 함유할 수 있다. 결정질 형태는 또한 약 90 중량% 이상, 약 95 중량% 이상, 약 98 중량% 이상, 약 99 중량% 이상, 또는 99.5 중량% 이상의 결정 형태 VI을 함유할 수 있다.

[0127] 또 다른 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠술포네이트) (화학식 I) 또는 그의 동위원소 변형체, 또는 그의 용매화물의 결정질 형태는 무정형이다. 무정형 형태는 형태 I 및/또는 형태 II, 내지 형태 VI의 미립자에 대한 특징적인 XRP 회절 피크가 결여된, 실질적으로 도 19에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 무정형 형태는 약 95 중량% 이상, 약 97 중량% 이상, 약 98 중량% 이상, 약 99 중량% 이상, 또는 약 99.5 중량% 이상의 화학식 I의 산을 함유할 수 있다. 무정형 형태는 또한 약 90 중량% 이상, 약 95 중량% 이상, 약 98 중량% 이상, 약 99 중량% 이상, 또는 99.5 중량% 이상의 화학식 I의 무정형 형태를 함유할 수 있다.

[0128] 발베나진 디히드로클로라이드

[0129]

화학식 II:



(II)

[0130]

의 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디히드로클로라이드 또는 그의 동위원소 변형체 또는 그의 용매화물의 결정질 형태가 본원에 제공된다.

[0132]

발베나진 디히드로클로라이드 형태 I

[0133]

또 다른 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디히드로클로라이드 (화학식 II) 또는 그의 동위원소 변형체 또는 그의 용매화물의 결정질 형태가 본원에 제공되며; 여기서 결정질 형태는 형태 I이다.

[0134]

다양한 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디히드로클로라이드 (화학식 II)의 결정질 형태 I은 X선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디히드로클로라이드 (화학식 II)의 형태 I의 X선 회절 패턴은 대략 7.2, 9.2, 및 18.0°의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 일부 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디히드로클로라이드 (화학식 II)의 형태 I의 X선 분말 회절 패턴은 대략 7.2, 9.2, 또는 18.0°의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 특정 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디히드로클로라이드 (화학식 II)의 형태 I의 X선 분말 회절 패턴은 대략 7.2 및 9.2°의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디히드로클로라이드 (화학식 II)의 형태 I의 X선 분말 회절 패턴은 대략 7.2°의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 특정 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디히드로클로라이드 (화학식 II)의 결정질 형태 I은 실질적으로 도 20에 제시된 바와 같은 X선 회절 패턴을 갖는다.

[0135]

일부 실시양태에서, 화학식 II의 결정질 형태 I은 대략 7.2°, 및 대략 9.2°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 특정 실시양태에서, 화학식 II의 결정질 형태 I은 대략 7.2°, 대략 9.2°, 및 대략 18.0°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화학식 II의 결정질 형태 I은 대략 7.2°, 대략 9.2°, 대략 18.0°, 및 대략 20.8°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 결정질 형태 I은 대략 7.2°, 대략 9.2°, 대략 18.0°, 대략 20.8°, 대략 22.5°, 및 대략 25.9°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 특정 실시양태에서, 화학식 II의 결정질 형태 I은 대략 7.2°, 대략 9.2°, 대략 18.0°, 대략 20.8°, 대략 22.5°, 및 대략 25.9°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화학식 II의 결정질 형태 I은 대략 7.2°, 대략 9.2°, 대략 12.7°, 대략 18.0°, 대략 20.8°, 대략 22.5°, 및 대략 25.9°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 결정질 형태 I은 대략 7.2°, 대략 9.2°, 대략 12.7°, 대략 18.0°, 대략 20.8°, 대략 22.5°, 대략 24.0°, 및 대략 25.9°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다.

[0136]

다양한 실시양태에서, 화학식 II의 결정질 형태 I은 흡열 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도를 갖는다. 일

부 실시양태에서, 결정질 형태 I은 약 240°C의 개시 온도 및 약 250°C에서의 피크를 갖는 흡열 사건을 포함하는 DSC 온도기록도를 갖는다.

[0137] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 결정질 형태 I은 실질적으로 도 21에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 결정질 형태 I은 실질적으로 도 21에 제시된 바와 같은 열 중량측정 분석 (TGA) 플롯을 갖는다.

[0138] 다양한 실시양태에서, 화학식 II의 결정질 형태 I은 중량측정 증기 시스템 (GVS) 플롯을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 I은 약 0%에서 약 90% 상대 습도로의 상대 습도 증가에 적용되는 경우에 약 14%의 질량 증가를 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 결정질 형태 I은 실질적으로 도 22에 제시된 바와 같은 중량측정 증기 시스템 플롯을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 화학식 II의 형태 I의 XRPD 패턴은 흡착/탈착 분석 후에 실질적으로 변화된다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 형태 I은 약 25°C 및 약 92% 상대 습도에서 약 7일 동안 저장시 형태 II로 전환된다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 형태 I은 약 40°C 및 약 75% 상대 습도에서 약 7일 동안 저장시 형태 II로 전환된다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 결정질 형태 I은 pH 4.1에서 90 mg/mL 초과의 수용해도를 갖는다.

[0139] 특정 실시양태에서, 화학식 II의 형태 I은 입자 분석에 의해 특징화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 형태 II의 샘플은 복굴절 라스형 형태를 갖는 입자를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 형태 I의 샘플은 길이가 약 100, 약 90, 약 80, 약 70, 약 60, 약 50, 약 40, 약 30, 약 20, 약 10, 약 5 μM인 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 II의 형태 I의 샘플은 길이가 약 100, 약 70, 약 60, 약 40, 약 20, 약 10 μM인 입자를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 형태 I의 샘플은 길이가 약 150 μM인 입자를 포함한다.

[0140] 특정 실시양태에서, 형태 I의 화학식 II의 결정질 형태는 약 95 중량% 이상, 약 97 중량% 이상, 약 98 중량% 이상, 약 99 중량% 이상, 또는 약 99.5 중량% 이상의 화학식 II의 염을 함유할 수 있다. 결정질 형태는 또한 약 90 중량% 이상, 약 95 중량% 이상, 약 98 중량% 이상, 약 99 중량% 이상, 또는 99.5 중량% 이상의 결정 형태 I을 함유할 수 있다.

발베나진 디히드로클로라이드 형태 II

[0142] 또 다른 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디히드로클로라이드 (화학식 II) 또는 그의 동위원소 변형체 또는 그의 용매화물의 결정질 형태가 본원에 제공되며; 여기서 결정질 형태는 형태 II이다.

[0143] 다양한 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디히드로클로라이드 (화학식 II)의 결정질 형태 II는 X선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디히드로클로라이드 (화학식 II)의 형태 II의 X선 회절 패턴은 대략 4.8, 13.3, 및 24.9°의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 일부 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디히드로클로라이드 (화학식 II)의 형태 II의 X선 분말 회절 패턴은 대략 4.8, 13.3 또는 24.9°의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 특정 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디히드로클로라이드 (화학식 II)의 형태 II의 X선 분말 회절 패턴은 대략 4.8°의 2-세타 각도에서의 XRP 회절 피크를 포함한다. 특정 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디히드로클로라이드 (화학식 II)의 결정질 형태 II는 실질적으로 도 23에 제시된 바와 같은 X선 회절 패턴을 갖는다.

[0144] 일부 실시양태에서, 화학식 II의 결정질 형태 II는 대략 4.8°, 및 대략 24.9°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 특정 실시양태에서, 화학식 II의 결정질 형태 II는 대략 4.8°, 대략 13.3°, 및 대략 24.9°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화학식 II의 결정질 형태 II는 대략 4.8°, 대략 13.3°, 대략 14.1°, 및 대략 24.9°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 결정질 형태 II는 대략 4.3°, 대략 4.8°, 대략 13.3°, 대략 14.1°, 및 대략 24.9°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화학식 II의 결정질 형태 II는 대략 4.3°, 대략 4.8°, 대략 13.3°, 대략 14.1°, 대략 18.4°, 및 대략 24.9°의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크

를 갖는다. 다른 실시양태에서, 화학식 II의 결정질 형태 II는 대략 4.3° , 대략 4.8° , 대략 8.7° , 대략 13.3° , 대략 14.1° , 대략 18.4° , 및 대략 24.9° 의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 다른 실시양태에서, 화학식 II의 결정질 형태 II는 대략 4.3° , 대략 4.8° , 대략 8.4° , 대략 8.7° , 대략 13.3° , 대략 14.1° , 대략 18.4° , 및 대략 24.9° 의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 결정질 형태 II는 대략 4.3° , 대략 4.8° , 대략 8.4° , 대략 8.7° , 대략 13.3° , 대략 14.1° , 대략 14.6° , 대략 18.4° , 및 대략 24.9° 의 2-세타 각도에서의 하나 이상의 특징적인 XRP 회절 피크를 갖는다.

[0145] 다양한 실시양태에서, 화학식 II의 결정질 형태 II는 흡열 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 II는 약 80°C 의 개시 온도 및 약 106°C 에서의 피크를 갖는 흡열 사건을 포함하는 DSC 온도기록도를 갖는다.

[0146] 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 결정질 형태 II는 실질적으로 도 24에 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 결정질 형태 II는 약 25°C 에서 약 100°C 로 가열되는 경우에 약 10%의 질량 손실을 포함하는 열 중량측정 분석 (TGA) 플롯을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 결정질 형태 II는 실질적으로 도 24에 제시된 바와 같은 TGA 플롯을 갖는다.

[0147] 다양한 실시양태에서, 화학식 II의 결정질 형태 II는 중량측정 증기 시스템 (GVS) 플롯을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 II는 약 75%에서 약 0% 상대 습도로의 상대 습도 감소에 적용되는 경우에 약 12%의 질량 손실을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 결정질 형태 II는 실질적으로 도 25에 제시된 바와 같은 중량측정 증기 시스템 플롯을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 형태 II는 실질적으로 안정하다. 또 다른 실시양태에서, 형태 II는 가열시 형태 I로 전환된다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 형태 II는 약 160°C 초과의 온도에서 가열시 무정형 물질로 전환된다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 결정질 형태 II는 pH 4.1에서 67 mg/mL 초과의 수용해도를 갖는다.

[0148] 특정 실시양태에서, 화학식 II의 형태 II는 입자 분석에 의해 특징화될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 II의 형태 II의 샘플은 길이가 약 100, 약 90, 약 80, 약 70, 약 60, 약 50, 약 40, 약 30, 약 20, 약 10, 약 5 μM 인 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 II의 형태 II의 샘플은 길이가 약 100, 약 70, 약 60, 약 40, 약 20, 약 10 μM 인 입자를 포함한다.

[0149] 특정 실시양태에서, 형태 II의 화학식 II의 결정질 형태는 약 95 중량% 이상, 약 97 중량% 이상, 약 98 중량% 이상, 약 99 중량% 이상, 또는 약 99.5 중량% 이상의 화학식 II의 염을 함유할 수 있다. 결정질 형태는 또한 약 90 중량% 이상, 약 95 중량% 이상, 약 98 중량% 이상, 약 99 중량% 이상, 또는 99.5 중량% 이상의 결정 형태 II를 함유할 수 있다.

[0150] 또 다른 실시양태에서, (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디히드로클로라이드 (화학식 II) 또는 그의 동위원소 변형체, 또는 그의 용매화물의 결정질 형태는 무정형이다. 무정형 형태는 화학식 II의 형태 I 및/또는 형태 II의 미립자에 대한 특징적인 XRP 회절 피크가 결여된, 도 26에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는다. 한 실시양태에서, 화학식 II의 무정형 형태는 약 95 중량% 이상, 약 97 중량% 이상, 약 98 중량% 이상, 약 99 중량% 이상, 또는 약 99.5 중량% 이상의 화학식 II의 염을 함유할 수 있다. 무정형 형태는 또한 약 90 중량% 이상, 약 95 중량% 이상, 약 98 중량% 이상, 약 99 중량% 이상, 또는 99.5 중량% 이상의 화학식 II의 무정형 형태를 함유할 수 있다.

[0151] X선 분말 회절 패턴의 피크의 수치 값은 기계에 따라 또는 샘플에 따라 다소 상이할 수 있고, 따라서 인용된 값은 절대치로 해석되어서는 안되며, 본원에 정의된 바와 같이, 허용되는 가변성, 예컨대 0.2° 를 갖는다는 것이 이해되어야 한다.

제조 방법

[0152] 무정형 형태 또는 결정질 형태의 화학식 I 및/또는 화학식 II의 염을 제조하는 방법이 또한 제공된다. 방법은 화학식 I 및/또는 화학식 II의 염을 용매와 접촉시키는 단계를 포함하며, 여기서 무정형 형태의 화학식 I 및/또는 화학식 II, 또는 결정질 형태 (예를 들어, 형태 I, II, III, IV, V, 또는 VI)의 화학식 I 및/또는 화학식 II의 염의 미립자는 용액으로부터 형성되거나 또는 하나의 고체 형태로부터 또 다른 고체 형태로 전환될 수 있다. 방법은 단리 단계를 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 화합물은 통상적인 방법, 예컨대 여과 및 원심분리 후, 용매를 사용한 세척 및 이어서 건조 (예를 들어, 진공 오븐 건조, 공기 건조 또는 데시케이터 건조)에 의해

단리될 수 있다.

[0154] 무정형 형태 또는 결정질 형태의 화합물을 제조하는 데 사용하기에 적합한 용매는 석유 에테르, 펜坦, 헥산(들), 헵탄, 옥탄, 이소옥탄, 시클로펜坦, 시클로헥산, 메틸시클로헥산, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 테트랄린, 및 쿠멘을 포함한 탄화수소; 디클로로메탄(DCM), 1,2-디클로로에탄, 1,1-디클로로에텐, 1,2-디클로로에텐, 클로로포름, 트리클로로에탄, 트리클로로에텐, 사염화탄소, 클로로벤젠, 및 트리플루오로메틸벤젠을 포함한 염소화 탄화수소; 메탄올, 에탄올, 이소프로판올(IPA), 1-프로판올, 1-부탄올, 2-부탄올, t-부탄올, 3-메틸-1-부탄올, 1-펜坦올, 2-메톡시에탄올, 2-에톡시에탄올, 및 에틸렌글리콜을 포함한 알콜; 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 메틸 t-부틸 에테르(MTBE), 디페닐 에테르, 1,2-디메톡시에탄, 비(2-메톡시에틸)에테르, 1,1-디메톡시메탄, 2,2-디메톡시프로판, 및 아나솔을 포함한 에테르; 아세톤, 부타논, 메틸 에틸 케톤(MEK), 메틸 이소프로필 케톤, 메틸 부틸 케톤, 및 메틸 이소부틸 케톤(MIBK)을 포함한 케톤; 메틸 아세테이트, 에틸 포르메이트, 에틸 아세테이트, 프로필 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 이소부틸 아세테이트, 및 부틸 아세테이트를 포함한 에스테르; 에틸렌 카르보네이트 및 프로필렌 카르보네이트를 포함한 카르보네이트; 포름아미드, N,N-디메틸포름아미드(DMF), 및 N,N-디메틸아세트아미드를 포함한 아미드; 아세토니트릴(ACN)을 포함한 니트릴; 술폴시드, 예컨대 디메틸 술폴시드(DMSO); 술폰, 예컨대 술폴란; 니트로 화합물, 예컨대 니트로메탄 및 니트로벤젠; 헤테로사이클, 예컨대 N-메틸 피롤리돈, 2-메틸 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로푸란(THF), 디옥산, 및 피리딘; 카르복실산, 예컨대 아세트산, 트리클로로아세트산, 및 트리플루오로아세트산; 포스포르아미드, 예컨대 헥사메틸 포스포르아미드; 황화탄소; 물; 및 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0155] 결정질 형태의 화학식 I 및/또는 화학식 II의 염의 화합물을 용매 중 화학식 I 및/또는 화학식 II의 염의 용액 또는 슬러리로부터, 냉각, 냉경, 용매 증발, 또는 역용매의 첨가를 포함하나 이에 제한되지는 않는 통상적인 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0156] 한 실시양태에서, 화학식 I 및/또는 화학식 II의 염의 결정질 형태를 제조하는 방법은 (a) 제1 온도에서 용매 중 화학식 I 및/또는 화학식 II의 산의 용액을 제조하는 단계; 및 (b) 제2 온도에서 결정질 화합물을 생성하는 단계를 포함한다. 화학식 I 및/또는 화학식 II의 결정질 물질의 형성을 가속화하기 위해, 방법은 또한 단계(b) 전에 또는 그 동안에, 형태 I의 결정을 용액에 시딩하는 것에 의한 시딩 단계를 포함할 수 있다. 방법은 본원에 기재된 바와 같은 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0157] 용액은 오일, 반고체, 고체(예컨대 화학식 I 및/또는 화학식 II의 무정형 형태, 또는 형태 I, II, III, IV, V, 또는 VI), 또는 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 화학식 I 및/또는 화학식 II의 염의 임의의 형태로부터 제조될 수 있다. 단계(a)의 용액은 제1 온도에서 포화된 또는 거의 포화된 용액으로서 제조될 수 있다. 포화된 또는 거의 포화된 용액은 충분한 양의 화학식 I 및/또는 화학식 II의 염을 용매 중에 제1 온도보다 더 높은 온도에서 용해시켜, 용액이 제1 온도로 냉각되도록 허용되는 경우에 포화된 또는 거의 포화된 용액이 수득되도록 함으로써 제조될 수 있다. 화학식 I 및/또는 화학식 II의 염의 충분한 양은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있는, 제1 온도에서의 용매 중 화학식 I 및/또는 화학식 II의 화합물의 용해도에 기초하여 추정될 수 있다.

[0158] 제1 온도는 실온 내지 약 용매의 비점, 예를 들어, 약 20 내지 약 200°C, 약 20 내지 약 150°C, 또는 약 20 내지 약 100°C의 범위일 수 있다. 제2 온도는 -100 내지 100°C, 약 -50 내지 약 50°C, 약 -10 내지 약 30°C, 20 내지 약 200°C, 약 20 내지 약 150°C, 또는 약 20 내지 약 100°C의 범위일 수 있다. 제1 온도는 제2 온도보다 더 높거나 또는 더 낮거나, 또는 그와 동일할 수 있다. 방법의 수율 및 효율을 극대화하기 위해, 제2 온도는 통상적으로 제1 온도보다 낮도록 설정된다.

[0159] 한 실시양태에서, 화학식 I 및/또는 화학식 II의 결정질 화합물은 제2 온도에서 용액으로부터 용매를 가열함으로써 형성된다. 용매 증발은 열 및/또는 진공을 용액에 적용함으로써 용이해질 수 있다. 한 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴, 디클로로메탄, DMF, 1,4-디옥산, 메탄올, 2-메톡시에탄올, MIBK, 아세톤, 1-부탄올, MTBE, DMSO, 에탄올, 에틸 아세테이트, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 1-프로판올, IPA, MEK, THF, 물, 또는 그의 혼합물이다.

[0160] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I 및/또는 화학식 II의 결정질 화합물은 용액을 제2 온도로 냉각시킴으로써 형성된다. 이 경우에, 제2 온도는 제1 온도보다 낮도록 설정된다. 한 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴, DMF, 1,4-디옥산, 메탄올, 에탄올, 2-메톡시에탄올, 1-부탄올, 1-프로판올, IPA, MIBK, MEK, THF, 아세톤, 또는 그의 혼합물이다. 한 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴, 물, 1-프로판올 및 그의 혼합물이다. 또 다른 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴, 물 및 그의 혼합물이다. 또 다른 실시양태에서, 용매는 1-프로판올, 물 및 그의

혼합물이다. 또 다른 실시양태에서, 용매는 1-프로판올이다.

[0161] 한 실시양태에서, 화학식 I의 형태 I은 용액을 제2 온도로 냉각시킴으로써 형성된다. 이 경우에, 제2 온도는 제1 온도보다 낮도록 설정된다. 한 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴/물 (1% v/v), 아세토니트릴/물 (2% v/v), 아세토니트릴/물 (3% v/v)이다. 한 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴/물 (3% v/v)이다.

[0162] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I 및/또는 화학식 II의 결정질 화합물은 제2 온도에서 역용매를 용액에 첨가함으로써 형성된다.

[0163] 적합한 역용매는 석유 에테르, 펜坦, 헥산(들), 헵탄, 옥탄, 이소옥탄, 시클로펜坦, 시클로헥산, 메틸시클로헥산, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 테트랄린, 및 쿠멘을 포함한 탄화수소; 디클로로메탄 (DCM), 1,2-디클로로에탄, 1,1-디클로로에텐, 1,2-디클로로에텐, 클로로포름, 트리클로로에탄, 트리클로로에텐, 사염화탄소, 클로로벤젠, 및 트리플루오로메틸벤젠을 포함한 염소화 탄화수소; 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 (IPA), 1-프로판올, 1-부탄올, 2-부탄올, t-부탄올, 3-메틸-1-부탄올, 1-펜坦올, 2-메톡시에탄올, 2-에톡시에탄올, 및 에틸렌글리콜을 포함한 알콜; 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 메틸 t-부틸 에테르 (MTBE), 디페닐 에테르, 1,2-디메톡시에탄, 비(2-메톡시에틸)에테르, 1,1-디메톡시메탄, 2,2-디메톡시프로판, 및 아니솔을 포함한 에테르; 아세톤, 부타논, 메틸 에틸 케톤 (MEK), 메틸 이소프로필 케톤, 메틸 부틸 케톤, 및 메틸 이소부틸 케톤 (MIBK)을 포함한 케톤; 메틸 아세테이트, 에틸 포르메이트, 에틸 아세테이트, 프로필 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 이소부틸 아세테이트, 및 부틸 아세테이트를 포함한 에스테르; 에틸렌 카르보네이트 및 프로필렌 카르보네이트를 포함한 카르보네이트; 포름아미드, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), 및 N,N-디메틸아세트아미드를 포함한 아미드; 아세토니트릴 (ACN)을 포함한 니트릴; 술폭시드, 예컨대 디메틸 술폭시드 (DMSO); 술퐁, 예컨대 술플란; 니트로화합물, 예컨대 니트로메탄 및 니트로벤젠; 헤테로사이클, 예컨대 N-메틸 피롤리돈, 2-메틸 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로푸란 (THF), 디옥산, 및 피리딘; 카르복실산, 예컨대 아세트산, 트리클로로아세트산, 및 트리플루오로아세트산; 포스포르아미드, 예컨대 헥사메틸포스포르아미드; 황화탄소; 물; 및 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0164] 2종의 용매가 용매/역용매 쌍으로서 사용되는 경우에, 화학식 I 및/또는 화학식 II의 화합물은 용매 중에서 역용매 중에서보다 더 높은 용해도를 갖는다. 임의로, 용매/역용매 쌍에서의 용매 및 역용매는 적어도 부분적으로 혼화성이다. 한 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 물, 또는 그의 혼합물이고; 역용매는 헥산(들), 헵탄, 디에틸 에테르, 에틸 아세테이트, THF, 이소프로판올, 및 그의 혼합물이다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 I 및/또는 화학식 II의 결정질 화합물은 제2 온도에서 용액을 역용매에 첨가함으로써 형성된다. 한 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 물, 또는 그의 혼합물이고; 역용매는 헥산(들), 헵탄, 디에틸 에테르, 에틸 아세테이트, THF, 이소프로판올, 및 그의 혼합물이다.

[0165] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I 및/또는 화학식 II의 결정질 화합물을 제조하는 방법은 (a) 제1 온도에서 용매 중 화학식 I 및/또는 화학식 II의 화합물의 슬러리를 제조하는 단계; 및 (b) 슬러리를 제2 온도에 노출시킴으로써 화학식 I 및/또는 화학식 II의 결정질 화합물을 생성하는 단계를 포함한다. 슬러리는 오일, 반고체, 고체 (예컨대 화학식 I 및/또는 화학식 II의 무정형 형태, 또는 형태 I, II, III, IV, V, 또는 VI), 또는 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 화학식 I 및/또는 화학식 II의 화합물의 임의의 형태로부터 제조될 수 있다. 방법은 본원에 기재된 바와 같은 시딩 단계 및/또는 단리 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0166] 제1 및 제2 온도 및 용매는 본원에 정의된 바와 같다. 한 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 물, 또는 그의 혼합물이다.

[0167] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I 및/또는 화학식 II의 결정질 화합물을 제조하는 방법은 (a) 제1 온도에서 용매 중 화학식 I 및/또는 화학식 II의 화합물의 용액을 제조하는 단계; (b) 용액을 제2 온도로 냉각시킴으로써 슬러리를 형성하는 단계; 및 (c) 슬러리를 1회 이상의 가열 및 냉각 사이클에 노출시킴으로써 화학식 I 및/또는 화학식 II의 결정질 화합물을 생성하는 단계를 포함한다. 방법은 본원에 기재된 바와 같은 시딩 단계 및/또는 단리 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0168] 제1 및 제2 온도 및 용매는 본원에 정의된 바와 같다. 한 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 1,4-디옥산, 물, 또는 그의 혼합물이다. 한 실시양태에서, 용매는 물이다. 가열 및 냉각 사이클은 약 -50 내지 약 120°C, 약 -50 내지 약 100°C, 약 -20 내지 약 80°C, 약 0 내지 약 80°C, 약 10 내지 약 80°C, 약 20 내지 약 80°C, 약 20 내지 약 60°C, 또는 약 20 내지 약 50°C의 온도 범위에서 수행될 수 있다.

- [0169] 한 실시양태에서, 화학식 I의 형태 II는 용매 중 화학식 I의 화합물의 용액 또는 슬러리로부터, 냉각, 냉경, 용매 증발, 또는 역용매의 첨가를 포함하나 이에 제한되지는 않는 통상적인 방법을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0170] 한 실시양태에서, 화학식 I의 형태 II를 제조하는 방법은 (a) 제1 온도에서 용매 중 화학식 I의 화합물의 슬러리를 제조하는 단계; 및 (b) 제2 온도에서 결정질 형태 II를 생성하는 단계를 포함한다. 형태 II의 미립자의 형성을 가속화하기 위해, 방법은 또한 단계 (b) 전에 또는 그 동안에, 형태 II의 결정을 용액에 시딩하는 것에 의한 시딩 단계를 포함할 수 있다. 방법은 본원에 기재된 바와 같은 단리 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0171] 용액은 오일, 반고체, 고체 (예컨대 화학식 I의 무정형 형태, 또는 형태 I, II, III, IV, V, 또는 VI), 또는 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 화학식 I의 화합물의 임의의 형태로부터 제조될 수 있다. 단계 (a)의 용액은 제1 온도에서 포화된 또는 거의 포화된 용액으로서 제조될 수 있다. 포화된 또는 거의 포화된 용액은 충분한 양의 화학식 I의 화합물을 용매 중에 제1 온도보다 더 높은 온도에서 용해시켜, 용액이 제1 온도로 냉각되도록 허용되는 경우에 포화된 또는 거의 포화된 용액이 수득되도록 함으로써 제조될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 충분한 양은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있는, 제1 온도에서의 용매 중 형태 II의 미립자의 용해도에 기초하여 추정될 수 있다. 한 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴, 물, 및 그의 혼합물이다. 한 실시양태에서, 용매는 물이다.
- [0172] 한 실시양태에서, 화학식 I의 형태 III은 용매 중 화학식 I의 화합물의 용액 또는 슬러리로부터, 냉각, 냉경, 용매 증발, 또는 역용매의 첨가를 포함하나 이에 제한되지는 않는 통상적인 방법을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0173] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 결정질 형태 III을 제조하는 방법은 (a) 제1 온도에서 용매 중 화학식 I의 화합물의 용액을 제조하는 단계; (b) 용액을 제2 온도로 냉각시킴으로써 슬러리를 형성하는 단계; 및 (c) 슬러리를 1회 이상의 가열 및 냉각 사이클에 노출시킴으로써 화학식 I의 결정질 형태 III를 생성하는 단계를 포함한다. 방법은 본원에 기재된 바와 같은 시딩 단계 및/또는 단리 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0174] 제1 및 제2 온도 및 용매는 본원에 정의된 바와 같다. 한 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 1,4-디옥산, 물, 또는 그의 혼합물이다. 한 실시양태에서, 용매는 1,4-디옥산/물이다. 한 실시양태에서, 용매는 물이다. 가열 및 냉각 사이클은 약 -50 내지 약 120°C, 약 -50 내지 약 100°C, 약 -20 내지 약 80°C, 약 0 내지 약 80°C, 약 10 내지 약 80°C, 약 20 내지 약 80°C, 약 20 내지 약 60°C, 또는 약 20 내지 약 50°C의 온도 범위에서 수행될 수 있다.
- [0175] 한 실시양태에서, 화학식 I의 형태 IV는 용매 중 화학식 I의 화합물의 용액 또는 슬러리로부터, 냉각, 냉경, 용매 증발, 또는 역용매의 첨가를 포함하나 이에 제한되지는 않는 통상적인 방법을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0176] 한 실시양태에서, 화학식 I의 결정질 형태 IV를 제조하는 방법은 (a) 제1 온도에서 용매 중 화학식 I의 화합물의 용액을 제조하는 단계; 및 (b) 제2 온도에서 결정질 화합물을 생성하는 단계를 포함한다. 화학식 I의 결정질 물질의 형성을 가속화하기 위해, 방법은 또한 단계 (b) 전에 또는 그 동안에, 형태 IV의 결정을 용액에 시딩하는 것에 의한 시딩 단계를 포함할 수 있다. 방법은 본원에 기재된 바와 같은 단리 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0177] 용액은 오일, 반고체, 고체 (예컨대 화학식 I 및/또는 화학식 II의 무정형 형태, 또는 형태 I, II, III, IV, V, 또는 VI), 또는 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 화학식 I 및/또는 화학식 II의 염의 임의의 형태로부터 제조될 수 있다. 단계 (a)의 용액은 제1 온도에서 포화된 또는 거의 포화된 용액으로서 제조될 수 있다. 포화된 또는 거의 포화된 용액은 충분한 양의 화학식 I 및/또는 화학식 II의 염을 용매 중에 제1 온도보다 더 높은 온도에서 용해시켜, 용액이 제1 온도로 냉각되도록 허용되는 경우에 포화된 또는 거의 포화된 용액이 수득되도록 함으로써 제조될 수 있다. 화학식 I 및/또는 화학식 II의 염의 충분한 양은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있는, 제1 온도에서의 용매 중 화학식 I 및/또는 화학식 II의 화합물의 용해도에 기초하여 추정될 수 있다.
- [0178] 제1 온도는 실온 내지 약 용매의 비점, 예를 들어, 약 20 내지 약 200°C, 약 20 내지 약 150°C, 또는 약 20 내지 약 100°C의 범위일 수 있다. 제2 온도는 -100 내지 100°C, 약 -50 내지 약 50°C, 약 -10 내지 약 30°C, 20 내지 약 200°C, 약 20 내지 약 150°C, 또는 약 20 내지 약 100°C의 범위일 수 있다. 제1 온도는 제2 온도보다 더 높거나 또는 더 낮거나, 또는 그와 동일할 수 있다. 방법의 수율 및 효율을 극대화하기 위해, 제2 온도는 통상적으로 제1 온도보다 낮도록 설정된다.
- [0179] 한 실시양태에서, 화학식 I의 형태 IV는 용액을 제2 온도로 냉각시킴으로써 형성된다. 이 경우에, 제2 온도는

제1 온도보다 낮도록 설정된다. 한 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴/물이다. 한 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴/물 (4% v/v)이다. 한 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴/물 (10% v/v)이다.

[0180] 한 실시양태에서, 화학식 I의 형태 V는 용매 중 화학식 I의 화합물의 용액 또는 슬러리로부터, 냉각, 냉경, 용매 증발, 또는 역용매의 첨가를 포함하나 이에 제한되지는 않는 통상적인 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0181] 한 실시양태에서, 화학식 I의 형태 V를 제조하는 방법은 (a) 제1 온도에서 용매 중 화학식 I의 화합물의 슬러리를 제조하는 단계; 및 (b) 제1 온도에서 결정질 형태 V를 생성하는 단계를 포함한다. 형태 V의 미립자의 형성을 가속화하기 위해, 방법은 또한 단계 (b) 전에 또는 그 동안에, 형태 V의 결정을 용액에 시딩하는 것에 의한 시딩 단계를 포함할 수 있다. 방법은 본원에 기재된 바와 같은 단리 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0182] 슬러리는 오일, 반고체, 고체 (예컨대 화학식 I의 무정형 형태, 또는 형태 I, II, III, IV, V, 또는 VI), 또는 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 화학식 I의 화합물의 임의의 형태로부터 제조될 수 있다. 단계 (a)의 용액은 제1 온도에서 포화된 또는 거의 포화된 용액으로서 제조될 수 있다. 포화된 또는 거의 포화된 용액은 충분한 양의 화학식 I의 화합물을 용매 중에 제1 온도보다 더 높은 온도에서 용해시켜, 용액이 제1 온도로 냉각되도록 허용되는 경우에 포화된 또는 거의 포화된 용액이 수득되도록 함으로써 제조될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 충분한 양은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있는, 제1 온도에서의 용매 중 형태 V의 미립자의 용해도에 기초하여 추정될 수 있다. 한 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴, 물, 및 그의 혼합물이다. 한 실시양태에서, 용매는 물이다.

[0183] 한 실시양태에서, 화학식 I의 형태 VI은 용매 중 화학식 I의 화합물의 용액 또는 슬러리로부터, 냉각, 냉경, 용매 증발, 또는 역용매의 첨가를 포함하나 이에 제한되지는 않는 통상적인 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0184] 한 실시양태에서, 화학식 I의 형태 VI를 제조하는 방법은 (a) 제1 온도에서 용매 중 화학식 I의 화합물의 슬러리를 제조하는 단계; 및 (b) 제1 온도에서 결정질 형태 VI를 생성하는 단계를 포함한다. 형태 VI의 미립자의 형성을 가속화하기 위해, 방법은 또한 단계 (b) 전에 또는 그 동안에, 형태 VI의 결정을 용액에 시딩하는 것에 의한 시딩 단계를 포함할 수 있다. 방법은 본원에 기재된 바와 같은 단리 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0185] 슬러리는 오일, 반고체, 고체 (예컨대 화학식 I의 무정형 형태, 또는 형태 I, II, III, IV, V, 또는 VI), 또는 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 화학식 I의 화합물의 임의의 형태로부터 제조될 수 있다. 단계 (a)의 용액은 제1 온도에서 포화된 또는 거의 포화된 용액으로서 제조될 수 있다. 포화된 또는 거의 포화된 용액은 충분한 양의 화학식 I의 화합물을 용매 중에 제1 온도보다 더 높은 온도에서 용해시켜, 용액이 제1 온도로 냉각되도록 허용되는 경우에 포화된 또는 거의 포화된 용액이 수득되도록 함으로써 제조될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 충분한 양은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있는, 제1 온도에서의 용매 중 형태 VI의 미립자의 용해도에 기초하여 추정될 수 있다. 한 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴, 물, 및 그의 혼합물이다. 한 실시양태에서, 용매는 물이다.

[0186] 화학식 I 및/또는 화학식 II의 무정형 화합물은 용매 중 화학식 I의 화합물의 용액 또는 슬러리로부터, 냉각, 냉경, 용매 증발, 또는 역용매의 첨가를 포함하나 이에 제한되지는 않는 통상적인 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0187] 한 실시양태에서, 화학식 I 및/또는 화학식 II의 무정형 화합물을 제조하는 방법은 (a) 제1 온도에서 용매 중 화학식 I 및/또는 화학식 II의 화합물의 용액을 제조하는 단계; (b) 용액을 제2 온도로 냉각시키는 단계; 및 (c) 제2 온도에서 무정형 화합물을 생성하는 단계를 포함한다. 방법은 또한 본원에 기재된 바와 같은 단리 단계를 포함할 수 있다.

[0188] 용액은 오일, 반고체, 고체 (예컨대 무정형 형태, 또는 형태 I, II, III, IV, V, 또는 VI), 또는 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 화학식 I 및/또는 화학식 II의 화합물의 임의의 형태로부터 제조될 수 있다. 단계 (a)의 용액은 제1 온도에서 포화된 또는 거의 포화된 용액으로서 제조될 수 있다. 포화된 또는 거의 포화된 용액은 충분한 양의 화학식 I 및/또는 화학식 II의 화합물을 용매 중에 제1 온도보다 더 높은 온도에서 용해시켜, 용액이 제1 온도로 냉각되도록 허용되는 경우에 포화된 또는 거의 포화된 용액이 수득되도록 함으로써 제조될 수 있다. 화학식 I 및/또는 화학식 II의 화합물의 충분한 양은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있는, 제1 온도에서의 용매 중 무정형 화합물의 용해도에 기초하여 추정될 수 있다.

[0189] 또 다른 실시양태에서, 무정형 화합물은 용액을 제2 온도로 냉각시킴으로써 형성된다. 한 실시양태에서, 용매

는 알콜, 물, 또는 그의 혼합물이다. 한 실시양태에서, 용매는 tert-부틸 알콜, 물, 또는 그의 혼합물이다.

[0190] 또 다른 실시양태에서, 무정형 화합물은 제2 온도에서 용액을 역용매에 첨가함으로써 형성된다. 역용매는 본원에 정의된 바와 같다.

[0191] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I 및/또는 화학식 II의 화합물의 무정형 화합물을 제조하는 방법은 (a) 제1 온도에서 용매 중 화학식 I의 화합물의 슬러리를 제조하는 단계; 및 (b) 제2 온도에서의 상 전환을 통해 무정형 미립자를 생성하는 단계를 포함한다. 슬러리는 오일, 반고체, 고체 (예컨대 무정형 형태, 또는 형태 I, II, III, IV, V, 또는 VI), 또는 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 화학식 I 및/또는 화학식 II의 화합물의 임의의 형태로부터 제조될 수 있다. 제1 및 제2 온도 및 용매는 본원에 정의된 바와 같다.

[0192] 무정형 형태의 화학식 I 및/또는 화학식 II의 화합물, 또는 화학식 I의 결정질 형태 I, II, III, IV, V, 또는 VI 및/또는 화학식 II의 결정질 형태 I, 또는 II를 제조하는 데, 분무 건조, 롤러 건조, 동결건조, 및 용융 결정화를 포함한 다른 형성 방법이 또한 적용가능할 수 있다.

제약 조성물

[0194] 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 조합된, 활성 제약 성분으로서의, 무정형 형태, 또는 결정질 형태 I, II, III, IV, V, 또는 VI의 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠슬포네이트) (화학식 I), 또는 그의 허용되는 수화물 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물이 본원에 또한 제공된다.

[0195] 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 조합된, 활성 제약 성분으로서의, 무정형 형태, 또는 결정질 형태 I, 또는 II의 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디히드로클로라이드 (화학식 II), 또는 그의 허용되는 수화물 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물이 또한 본원에 제공된다.

[0196] 부형제의 선택은 특정한 투여 방식, 활성 성분의 용해도 및 안정성에 대한 부형제의 효과, 및 투여 형태의 성질과 같은 인자에 크게 의존한다.

[0197] 본원에 제공된 제약 조성물은 단위 투여 형태 또는 다중-투여 형태로 제공될 수 있다. 본원에 사용된 단위-투여 형태는, 인간 및 동물 대상체에게 투여에 적합하고 관련 기술분야에 공지된 바와 같이 개별적으로 패키징된, 물리적 이산 단위를 지칭한다. 각각의 단위-용량은 필요한 제약 담체 또는 부형제와 함께 목적하는 치료 효과를 제공하기에 충분한 미리 결정된 양의 활성 성분(들)을 함유한다. 단위-투여 형태의 예는 앰풀, 시린지, 및 개별적으로 패키징된 정제 및 캡슐을 포함한다. 단위 투여 형태는 그의 분획 또는 다중으로 투여될 수 있다. 다중-투여 형태는 분리된 단위-투여 형태로 투여될 단일 용기 내에 패키징된 복수의 동일한 단위-투여 형태이다. 다중-투여 형태의 예는 바이알, 정제 또는 캡슐의 병, 또는 파인트 또는 갤런의 병을 포함한다.

[0198] 본원에 제공된 화학식 I 및/또는 화학식 II의 화합물의 미립자는 단독으로, 또는 본원에 제공된 1종 이상의 다른 화합물, 1종 이상의 다른 활성 성분과 조합되어 투여될 수 있다. 본원에 제공된 제약 조성물은 경구, 비경구 및 국소 투여를 위한 다양한 투여 형태로 제제화될 수 있다. 제약 조성물은 또한 지연-, 연장-, 장기-, 지속-, 펠스형-, 제어-, 가속- 및 신속-, 표적화-, 프로그램화-방출을 포함하는 변형 방출 투여 형태, 및 위 체류 투여 형태로서 제제화될 수 있다. 이를 투여 형태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 방법 및 기술에 따라 제조될 수 있다 (상기 문헌 [Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*]; 문헌 [Modified-Release Drug Delivery Technology, Rathbone et al., Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2002; Vol. 126] 참조).

[0199] 본원에서 제공된 제약 조성물은 한번에, 또는 시간 간격을 두고 다수회 투여될 수 있다. 정확한 투여량 및 치료 지속기간은 치료될 환자의 연령, 체중 및 상태에 따라 달라질 수 있고, 공지된 시험 프로토콜을 사용하거나 또는 생체내 또는 시험관내 시험 또는 진단학적 데이터로부터의 외삽에 의해 실험적으로 결정될 수 있는 것으로 이해된다. 임의의 특정한 개체의 경우, 구체적 투여 요법이 개체의 필요에 따라 및 제제를 투여하거나 또는 투여를 감독하는 자의 전문적인 판단에 따라 시간에 걸쳐 조정되어야 한다는 것이 추가로 이해된다.

경구 투여

[0201] 본원에 제공된 제약 조성물은 경구 투여를 위해 고체, 반고체, 또는 액체 투여 형태로 제공될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 경구 투여는 또한 협죽, 설죽, 및 설하 투여를 포함한다. 적합한 경구 투여 형태는 정제, 캡슐, 환제, 트로키, 로젠지, 파스틸, 카쉐, 펠릿, 약물첨가 츄잉 검, 과립, 벌크 분말, 밸포성 또는 비-밸포성

분말 또는 과립, 용액, 에멀젼, 혼탁액, 용액, 웨이퍼, 살포제, 엘리시르 및 시럽을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 활성 성분(들) 이외에도, 제약 조성물은 결합제, 충전제, 희석제, 봉해제, 습윤제, 윤활제, 활택제, 착색제, 이염 억제제, 감미제, 및 향미제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 함유할 수 있다.

[0202] 결합제 또는 과립화제는 정제에 응집력을 부여하여, 정제가 압축 후에도 무손상으로 유지되는 것을 보장한다. 적합한 결합제 또는 과립화제는 전분, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분 및 예비-젤라틴화 전분 (예를 들어, 스타치(STARCH) 1500); 젤라틴; 당, 예컨대 수크로스, 글루코스, 텍스트로스, 당밀 및 락토스; 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 알긴산, 알기네이트, 아이리쉬 모스의 추출물, 판위 검, 가티 검, 차전자피의 점액, 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리비닐파리돈 (PVP), 비검, 라치 아라보갈락탄, 분말화 트라가칸트, 및 구아검; 셀룰로스, 예컨대 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로스 칼슘, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스 (HEC), 히드록시프로필셀룰로스 (HPC), 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC); 미세결정질 셀룰로스, 예컨대 아비셀(AVICEL)-PH-101, 아비셀-PH-103, 아비셀 RC-581, 아비셀-PH-105 (에프엠씨 코포레이션(FMC Corp.), 웬실베니아주 마르쿠스 후크); 및 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 충전제는 활석, 탄산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 분말화 셀룰로스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 예비젤라틴화 전분, 및 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 결합제 또는 충전제는 본원에 제공된 제약 조성물 중에 약 50 내지 약 99 중량%로 존재할 수 있다.

[0203] 적합한 희석제는 인산이칼슘, 황산칼슘, 락토스, 소르비톨, 수크로스, 이노시톨, 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 염화나트륨, 건조 전분 및 분말화 당을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 희석제, 예컨대 만니톨, 락토스, 소르비톨, 수크로스 및 이노시톨은, 충분한 양으로 존재하는 경우, 씹음으로써 구강에서 봉괴되도록 하는 특성을 일부 압축 정제에 부여할 수 있다. 이러한 압축 정제는 저작성 정제로서 사용될 수 있다.

[0204] 적합한 봉해제는 한천; 벤토나이트; 셀룰로스, 예컨대 메틸셀룰로스 및 카르복시메틸셀룰로스; 목재 생성물; 천연 스폰지; 양이온-교환 수지; 알긴산; 검, 예컨대 구아 검 및 비검 HV; 시트러스 펄프; 가교 셀룰로스, 예컨대 크로스카르멜로스; 가교 중합체, 예컨대 크로스포비돈; 가교 전분; 탄산칼슘; 미세결정질 셀룰로스, 예컨대 소듐 전분 글리콜레이트; 폴라크릴린 포타슘; 전분, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 타피오카 전분, 및 예비-젤라틴화 전분; 점토; 알긴; 및 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 제공된 제약 조성물 중 봉해제의 양은 제제의 유형에 따라 달라지며, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 식별가능하다. 본원에 제공된 제약 조성물은 약 0.5 내지 약 15 중량% 또는 약 1 내지 약 5 중량%의 봉해제를 함유할 수 있다.

[0205] 적합한 윤활제는 스테아르산칼슘; 스테아르산마그네슘; 미네랄 오일; 경질 미네랄 오일; 글리세린; 소르비톨; 만니톨; 글리콜, 예컨대 글리세롤 베헤네이트 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG); 스테아르산; 소듐 라우릴 술레이트; 활석; 수소화 식물성 오일, 예컨대 땅콩 오일, 목화씨 오일, 해바라기 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; 스테아르산아연; 에틸 올레오틱; 에틸 라우레이트; 한천; 전분; 석송; 실리카 또는 실리카겔, 예컨대 에어로실(AEROSIL)® 200 (더블유.알. 그레이스 캄파니(W.R. Grace Co.), 메릴랜드주 볼티모어) 및 캡-오-실(CAB-O-SIL)® (매사추세츠주 보스턴의 캐보트 캄파니(Cabot Co.)); 및 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 제공된 제약 조성물은 약 0.1 내지 약 5 중량%의 윤활제를 함유할 수 있다.

[0206] 적합한 활택제는 콜로이드성 이산화규소, 캡-오-실® (매사추세츠주 보스턴의 캐보트 캄파니), 및 석면-무함유 활석을 포함한다. 착색제는 임의의 승인되고 공인된 수용성 FD&C 염료, 및 알루미나 수화물에 혼탁된 수불용성 FD&C 염료, 및 착색 레이크 및 그의 혼합물을 포함한다. 착색 레이크는 수용성 염료의 중금속의 수화 산화물에 대한 흡착에 의해 불용성 형태의 염료를 생성하는 조합물이다. 향미제는 식물, 예컨대 과일로부터 추출된 천연 향미제, 및 유쾌한 미각을 제공하는 화합물의 합성 블렌드, 예컨대 페퍼민트 및 메틸 살리실레이트를 포함한다. 감미제는 수크로스, 락토스, 만니톨, 시럽, 글리세린, 및 인공 감미제, 예컨대 사카린 및 아스파르탐을 포함한다. 적합한 유화제는 젤라틴, 아카시아, 트라가칸트, 벤토나이트 및 계면활성제, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레아이트 (트윈(TWEEN)® 20), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레아이트 80 (트윈® 80) 및 트리에탄올아민 올레아이트를 포함한다. 혼탁화제 및 분산제는 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 페틴, 트라가칸트, 비검, 아카시아, 소듐 카르보메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 및 폴리비닐파리돈을 포함한다. 보존제는 글리세린, 메틸 및 프로필파라벤, 벤조산, 벤조산나트륨 및 알콜을 포함한다. 습윤제는 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레아이트, 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르를 포함한다. 용매는 글리세린, 소르비톨, 에틸 알코올, 및 시럽을 포함한다. 에멀젼에서 이용되는 비-수성 액체의 예는 미네랄 오일 및 목화씨 오일을 포함한다. 유기 산은 시트르산 및 타르타르산을 포함한다. 이산화

탄소의 공급원은 중탄산나트륨 및 탄산나트륨을 포함한다.

[0207] 많은 담체 및 부형제가 심지어 동일한 제제 중에서도 여러 기능을 제공할 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 제공된 제약 조성물은 압축 정제, 습제 정제, 썹을 수 있는 로젠지, 신속 용해 정제, 다중 압축 정제, 또는 장용-코팅 정제, 당-코팅, 또는 필름-코팅 정제로서 제공될 수 있다. 장용 코팅 정제는 위산의 작용에는 견디지만 장에서는 용해 또는 봉해되는 물질로 코팅된 압축 정제이며, 따라서 위의 산성 환경으로부터 활성 성분이 보호된다. 장용-코팅은 지방산, 지방, 페닐살리실레이트, 왁스, 헬락, 암모니아화 헬락 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 당-코팅 정제는 거부할만한 맛 또는 냄새를 차폐시키기 고 정제를 산화로부터 보호하는 데 유익할 수 있는 당 코팅에 의해 둘러싸인 압축 정제이다. 필름-코팅 정제는 수용성 물질의 박층 또는 필름으로 덮힌 압축 정제이다. 필름 코팅은 히드록시에틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 4000, 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 필름 코팅은 당 코팅에서와 동일한 일반적인 특징을 부여한다. 다중 압축 정제는 층상 정제, 및 프레스-코팅 또는 건조-코팅 정제를 포함하는, 1회 초과의 압축 사이클에 의해 제조된 압축 정제이다.

[0208] 정제 투여 형태는 분말화, 결정질, 또는 과립 형태의 활성 성분으로부터, 단독으로, 또는 결합제, 봉해제, 제어-방출 중합체, 윤활제, 희석제, 및/또는 착색제를 포함하는 본원에 기재된 1종 이상의 담체 또는 부형제와 조합되어 제조될 수 있다. 향미제 및 감미제는 저작성 정제 및 로젠지의 형성에 특히 유용하다.

[0209] 본원에 제공된 제약 조성물은 젤라틴, 메틸셀룰로스, 전분, 또는 알긴산칼슘으로 제조될 수 있는 연질 또는 경질 캡슐로서 제공될 수 있다. 건식-충전 캡슐 (DFC)로서 또한 공지된 경질 젤라틴 캡슐은 2개의 섹션으로 이루어지며, 하나가 나머지 위에 놓여 활성 성분을 완전히 봉입한다. 연질 탄성 캡슐 (SEC)은 글리세린, 소르비톨, 또는 유사한 폴리올의 첨가에 의해 가소화되는 연질, 구상 헬, 예컨대 젤라틴 헬이다. 연질 젤라틴 헬은 미생물의 성장을 방지하기 위해 보존제를 함유할 수 있다. 적합한 보존제는 메틸- 및 프로필-파라벤, 및 소르브산을 포함하는, 본원에 기재된 것들이다. 본원에 제공된 액체, 반고체, 및 고체 투여 형태는 캡슐에 캡슐화될 수 있다. 적합한 액체 및 반고체 투여 형태는 프로필렌 카르보네이트, 식물성 오일 또는 트리글리세리드 중의 용액 및 혼탁액을 포함한다. 이러한 용액을 함유하는 캡슐은 미국 특허 번호 4,328,245; 4,409,239; 및 4,410,545에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 캡슐은 또한 활성 성분의 용해를 개질 또는 지속시키기 위해 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이 코팅될 수 있다.

[0210] 본원에 제공된 제약 조성물은 에멀젼, 용액, 혼탁액, 엘릭시르, 및 시럽을 포함하는, 액체 및 반고체 투여 형태로 제공될 수 있다. 에멀젼은 한 액체가 또 다른 액체 전체에 걸쳐 작은 방울의 형태로 분산되어 있는 2-상 시스템이며, 이는 수중유 또는 유중수일 수 있다. 에멀젼은 제약상 허용되는 비-수성 액체 또는 용매, 유화제, 및 보존제를 포함할 수 있다. 혼탁액은 제약상 허용되는 혼탁화제 및 보존제를 포함할 수 있다. 수성 알콜성 용액은 제약상 허용되는 아세탈, 예컨대 저급 알킬 알데히드 (용어 "저급"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 의미함)의 디(저급 알킬) 아세탈, 예를 들어, 아세트알데히드 디에틸 아세탈; 및 1개 이상의 히드록실기를 갖는 수흔화성 용매, 예컨대 프로필렌 글리콜 및 에탄올을 포함할 수 있다. 엘릭시르는 투명한, 감미된, 및 히드로알콜성 용액이다. 시럽은 당, 예를 들어, 수크로스의 농축 수용액이고, 또한 보존제를 함유할 수 있다. 액체 투여 형태의 경우, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 중의 용액은 투여를 위해 편리하게 측정되는 충분한 양의 제약상 허용되는 액체 담체, 예를 들어, 물로 희석될 수 있다.

[0211] 다른 유용한 액체 및 반고체 투여 형태는 본원에 제공된 활성 성분(들), 및 1,2-디메톡시메탄, 디클립, 트리글리페리드, 테트라글리페리드, 폴리에틸렌 글리콜-350-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-550-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-750-디메틸 에테르를 포함하는 디알킬화 모노- 또는 폴리-알킬렌 글리콜을 함유하는 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않으며, 여기서 350, 550, 및 750은 폴리에틸렌 글리콜의 대략적인 평균 분자량을 지칭한다. 이들 제제는 1종 이상의 항산화제, 예컨대 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 프로필갈레이트, 비타민 E, 히드로퀴논, 히드록시쿠마린, 에탄올아민, 레시틴, 세팔린, 아스코르브산, 말산, 소르비톨, 인산, 비슬파이트, 소듐 메타비슬파이트, 티오디프로피온산 및 그의 에스테르, 및 디티오카르바메이트를 추가로 포함할 수 있다.

[0212] 경구 투여를 위해 본원에 제공된 제약 조성물은 또한 리포솜, 미셀, 마이크로구체, 또는 나노시스템의 형태로 제공될 수 있다. 미셀 투여 형태는 미국 특허 번호 6,350,458에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0213] 본원에 제공된 제약 조성물은 액체 투여 형태로 재구성되는 비발포성 또는 발포성 과립 및 분말로서 제공될 수 있다. 비-발포성 과립 또는 분말에 사용되는 제약상 허용되는 담체 및 부형제는 희석제, 감미제, 및 습윤제를 포함할 수 있다. 발포성 과립 또는 분말에 사용되는 제약상 허용되는 담체 및 부형제는 유기 산 및 이산화탄소

공급원을 포함할 수 있다.

- [0214] 착색제 및 향미제는 모든 상기 투여 형태에서 사용될 수 있다. 본원에 제공된 제약 조성물은 자연-, 지속, 펄스-, 제어, 표적화-, 및 프로그램화-방출 형태를 포함하는, 즉시 또는 변형 방출 투여 형태로서 제제화될 수 있다.
- [0215] 본원에 제공된 제약 조성물은 목적하는 치료 작용을 손상시키지 않는 다른 활성 성분, 또는 목적하는 작용을 보충하는 물질, 예컨대 제산제, 양성자 펌프 억제제, 및 H₂-수용체 길항제와 공동-제제화될 수 있다.
- [0216] 본원에 제공된 제약 조성물은 국부 또는 전신 투여를 위해 주사, 주입, 또는 이식에 의해 비경구로 투여될 수 있다. 본원에 사용된 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 복강내, 척수강내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내, 활막내, 및 피하 투여를 포함한다.
- [0217] 비경구 투여
- [0218] 본원에 제공된 제약 조성물은 용액, 혼탁액, 에멀젼, 미셀, 리포좀, 마이크로구체, 나노시스템, 및 주사 전 액체 중 용액 또는 혼탁액을 위해 적합한 고체 형태를 포함하는, 비경구 투여에 적합한 임의의 투여 형태로서 제제화될 수 있다. 이러한 투여 형태는 제약 과학 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다 (상기 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy] 참조).
- [0219] 비경구 투여를 위해 의도된 제약 조성물은 수성 비히클, 수흔화성 비히클, 비-수성 비히클, 미생물의 성장에 대항하는 항미생물제 또는 보존제, 안정화제, 용해도 증진제, 등장화제, 완충제, 항산화제, 국부 마취제, 혼탁화제 및 분산제, 습윤제 또는 유화제, 착화제, 격리제 또는 퀼레이트화제, 동결보호제, 동결건조보호제, 중점제, pH 조정제 및 불활성 기체를 포함하나 이에 제한되지는 않는 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 및 부형제를 포함할 수 있다.
- [0220] 적합한 수성 비히클은 물, 염수, 생리 염수 또는 포스페이트 완충 염수 (PBS), 염화나트륨 주사, 링거 주사, 등장성 텍스트로스 주사, 멸균 물 주사, 텍스트로스 및 락테이트화 링거 주사를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 비-수성 비히클은 식물성 기원의 고정 오일, 피마자 오일, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 올리브 오일, 땅콩 오일, 페퍼민트 오일, 홍화 오일, 참깨 오일, 대두 오일, 수소화 식물성 오일, 수소화 대두 오일, 및 코코넛 오일의 중쇄 트리글리세라이드, 및 야자 씨 오일을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 수흔화성 비히클은 에탄올, 1,3-부탄디올, 액체 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 300 및 폴리에틸렌 글리콜 400), 프로필렌 글리콜, 글리세린, N-메틸-2-피롤리돈, 디메틸아세트아미드, 및 디메틸су濩시드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0221] 적합한 항미생물제 또는 보존제는 폐놀, 크레졸, 수은제, 벤질 알콜, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p-히드록시벤조에이트, 티메로살, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 메틸- 및 프로필-파라벤, 및 소르브산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 등장화제는 염화나트륨, 글리세린, 및 텍스트로스를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 완충제는 포스페이트 및 시트레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 항산화제는 비솔파이트 및 소듐 메타비솔파이트를 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 것들이다. 적합한 국부 마취제는 프로카인 히드로클로라이드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 혼탁화제 및 분산제는 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 및 폴리비닐파리돈을 포함하는, 본원에 기재된 바와 같은 것들이다. 적합한 유화제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 80, 및 트리에탄올아민 올레이트를 포함하는, 본원에 기재된 것들을 포함한다. 적합한 격리제 또는 퀼레이트화제는 EDTA를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 pH 조정제는 수산화나트륨, 염산, 시트르산 및 락트산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 착화제는, 알파-시클로덱스트린, 베타-시클로덱스트린, 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린, 술포부틸에테르-베타-시클로덱스트린, 및 술포부틸에테르 7-베타-시클로덱스트린 (캡티솔(CAPTISOL)®), 시dex(CyDex), 켄자스주 레넥사)을 포함하는 시클로덱스트린을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0222] 본원에 제공된 제약 조성물은 단일 또는 다중 투여량 투여를 위해 제제화될 수 있다. 단일 투여 제제는 앰플, 바이알, 또는 시린지에 패키징된다. 다중 투여 비경구 제제는 정박테리아 또는 정진균 농도에서의 항미생물제를 함유해야 한다. 모든 비경구 제제는 관련 기술분야에 공지되고 실시되는 바와 같이 멸균성이어야 한다.
- [0223] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 즉시 사용 멸균 용액으로서 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 사용 전에 비히클로 재구성되는, 동결건조 분말 및 피하 정제를 포함하는 멸균 건조 가용성 생성물로서 제공된

다. 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 즉시 사용 멸균 혼탁액으로서 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 사용 전에 비히클로 재구성되는 멸균 건조 불용성 생성물로서 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 즉시 사용 멸균 에멀젼으로서 제공된다.

[0224] 본원에 제공된 제약 조성물은 지연-, 지속, 펄스-, 제어, 표적화-, 및 프로그램화-방출 형태를 포함하는, 즉시 또는 변형 방출 투여 형태로서 제제화될 수 있다.

[0225] 제약 조성물은 이식된 데포로서의 투여를 위해 혼탁액, 고체, 반고체, 또는 요변성 액체로서 제제화될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 제약 조성물은, 체액에는 불용성이지만 활성 성분이 제약 조성물에 확산되도록 하는 외부 중합체 막으로 둘러싸인 고체 내부 매트릭스에 분산된다.

[0226] 적합한 내부 매트릭스는 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 가소화 또는 비가소화 폴리비닐클로라이드, 가소화 나일론, 가소화 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리타디엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸실록산, 실리콘 카르보네이트 공중합체, 친수성 중합체, 예컨대 아크릴산 및 메타크릴산의 에스테르의 히드로겔, 콜라겐, 가교 폴리비닐알콜, 및 가교 부분 가수분해된 폴리비닐 아세테이트를 포함한다.

[0227] 적합한 외부 중합체 막은 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 에틸렌/비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸 실록산, 네오프렌 고무, 염소화 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 비닐 아세테이트, 비닐리텐 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌과의 비닐클로라이드 공중합체, 이오노마 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로히드린 고무, 에틸렌/비닐 알콜 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알콜 삼원공중합체, 및 에틸렌/비닐옥시에탄을 공중합체를 포함한다.

국소 투여

[0229] 본원에 제공된 제약 조성물은 피부, 구멍, 또는 점막에 국소로 투여될 수 있다. 본원에 사용된 국소 투여는 피부(내), 결막, 각막내, 안내, 눈, 귀, 경피, 코, 질, 요도, 호흡기, 및 직장 투여를 포함한다.

[0230] 본원에 제공된 제약 조성물은 에멀젼, 용액, 혼탁액, 크림, 젤, 히드로겔, 연고, 산포제, 드레싱, 엘리시르, 로션, 혼탁액, 팅크제, 페이스트, 폼, 필름, 에어로졸, 관주제, 스프레이, 좌제, 봉대, 피부 패치를 포함하는, 국부 또는 전신 효과를 위해 국소 투여에 적합한 임의의 투여 형태로서 제제화될 수 있다. 본원에 제공된 제약 조성물의 국소 제제은 또한 리포좀, 미셀, 마이크로구체, 나노시스템, 및 그의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0231] 본원에 제공된 국소 제제에 사용하기에 적합한 제약상 허용되는 담체 및 부형제는 수성 비히클, 수흔화성 비히클, 비-수성 비히클, 미생물의 성장에 대항하는 항미생물제 또는 보존제, 안정화제, 용해도 증진제, 등장화제, 완충제, 항산화제, 국부 마취제, 혼탁화제 및 분산제, 습윤제 또는 유화제, 착화제, 격리제 또는 킬레이트화제, 침투 증진제, 동결보호제, 동결건조보호제, 증점제, 및 불활성 기체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0232] 제약 조성물은 또한 전기천공, 이온영동, 음파영동, 초음파영동 및 미세바늘 또는 바늘-무함유 주사, 예컨대 파우더젝트(POWDERJECT)™ (키론 코퍼레이션(Chiron Corp.), 캘리포니아주 에머리빌), 및 바이오젝트(BIOJECT)™ (바이오젝트 메디칼 테크놀로지스 인크.(Bioject Medical Technologies Inc.), 오래곤주 투알라틴)에 의해 국소로 투여될 수 있다.

[0233] 본원에 제공된 제약 조성물은 연고, 크림, 및 젤의 형태로 제공될 수 있다. 적합한 연고 비히클은, 예컨대 라드, 벤조인화 라드, 올리브 오일, 목화씨 오일, 및 다른 오일, 백색 페트롤라툼; 유화성 또는 흡수 베이스, 예컨대 친수성 페트롤라툼, 히드록시스테아린 슬레이트, 및 무수 라놀린; 물-제거성 베이스, 예컨대 친수성 연고; 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 수용성 연고 베이스; 세틸 알콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 라놀린, 및 스테아르산을 포함하는, 유중수 (W/O) 에멀젼 또는 수중유 (O/W) 에멀젼인 에멀젼 베이스를 포함하는, 유질 또는 탄화수소 베이스를 포함한다 (상기 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy] 참조). 이를 비히클은 연화제이지만, 일반적으로 항산화제 및 보존제의 첨가를 필요로 한다.

[0234] 적합한 크림 베이스는 수중유 또는 유중수일 수 있다. 크림 비히클은 물-세척가능할 수 있고, 오일 상, 유화제, 및 수성 상을 함유할 수 있다. 오일 상은 또한 "내부" 상으로 불리며, 이는 일반적으로 페트롤라툼 및 지방 알콜, 예컨대 세틸 또는 스테아릴 알콜로 이루어진다. 수성 상은 통상적으로, 반드시는 아니지만, 부피에 있어서 오일 상을 초과하며, 일반적으로 향습제를 함유한다. 크림 제제 중 유화제는 비이온성, 음이온성, 양이온성, 또는 양쪽성 계면활성제일 수 있다.

[0235] 젤은 반고체, 혼탁액-유형 시스템이다. 단일-상 젤은 액체 담체 전체에 걸쳐 실질적으로 균일하게 분포된 유기

거대분자를 함유한다. 적합한 겔화제는 가교 아크릴산 중합체, 예컨대 카르보머, 카르복시폴리알킬렌, 카르보폴(Carbopol)®; 친수성 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 옥시드, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체, 및 폴리비닐알콜; 셀룰로스 중합체, 예컨대 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 및 메틸셀룰로스; 검, 예컨대 트라가칸트 및 크산탄 검; 알긴산나트륨; 및 젤라틴을 포함한다. 균일한 겔을 제조하기 위해, 분산제 예컨대 알콜 또는 글리세린이 첨가될 수 있거나, 또는 겔화제는 연화처리, 기계적 혼합, 및/또는 교반에 의해 분산될 수 있다.

[0236] 본원에 제공된 제약 조성물은 좌제, 페서리, 부지, 습포제 또는 짬질약, 페이스트, 분말, 드레싱, 크림, 플라스터, 피임제, 연고, 용액, 에멀젼, 혼탁액, 탑폰, 겔, 폼, 스프레이, 또는 관장제의 형태로 직장, 요도, 질, 또는 질주위로 투여될 수 있다. 이들 투여 형태는 상기 문헌 [Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*]에 기재된 바와 같은 통상적인 과정을 사용하여 제조될 수 있다.

[0237] 직장, 요도, 및 질 좌제는 통상의 온도에서 고체이지만 체온에서는 용융 또는 연화되어 구멍 내로 활성 성분(들)을 방출하는, 신체 구멍으로의 삽입을 위한 고형체이다. 직장 및 질 좌제에 사용되는 제약상 허용되는 담체는, 본원에 제공된 제약 조성물과 함께 제제화되는 경우 체온 근처의 용점을 생성하는 비히클, 예컨대 강화제; 및 비슬파이트 및 소듐 메타비슬파이트를 포함하는 본원에 기재된 항산화제를 포함한다. 적합한 비히클은 코코아 버터 (테오브로마 오일), 글리세린-젤라틴, 카르보왁스 (폴리옥시에틸렌 글리콜), 경랍, 파라핀, 백색 및 황색 왁스, 및 지방산의 모노-, 디- 및 트리글리세리드의 적절한 혼합물, 히드로겔, 예컨대 폴리비닐 알콜, 히드록시에틸 메타크릴레이트, 폴리아크릴산; 글리세린화 젤라틴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 다양한 비히클의 조합물이 사용될 수 있다. 직장 및 질 좌제는 압축 방법 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 직장 및 질 좌제의 전형적인 중량은 약 2 내지 3 g이다.

[0238] 본원에 제공된 제약 조성물은 용액, 혼탁액, 연고, 에멀젼, 겔-형성 용액, 용액용 분말, 겔, 안구 삽입물, 및 이식물의 형태로 눈에 투여될 수 있다.

[0239] 본원에 제공된 제약 조성물은 비강내로 또는 흡입에 의해 기도로 투여될 수 있다. 제약 조성물은 미세 연무를 생성하기 위해 가압 용기, 펌프, 스프레이, 아토마이저, 예컨대 전기유체역학을 사용하는 아토마이저, 또는 네뷸라이저를 사용하여 단독으로 또는 적합한 추진제, 예컨대 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판과 조합되어 전달을 위한 에어로졸 또는 용액의 형태로 제공될 수 있다. 제약 조성물은 또한 단독으로 또는 불활성 담체, 예컨대 락토스 또는 인지질과 조합되어 취입용 건조 분말; 및 점비제로서 제공될 수 있다. 비강내 사용의 경우, 분말은 키토산 또는 시클로텍스트린을 포함하는 생체접착제를 포함할 수 있다.

[0240] 가압 용기, 펌프, 스프레이, 아토마이저, 또는 네뷸라이저에 사용하기 위한 용액 또는 혼탁액은 에탄올, 수성 에탄올, 또는 본원에 제공된 활성 성분의 분산, 가용화, 또는 연장 방출을 위한 적합한 대체제, 용매로서의 추진제; 및/또는 계면활성제, 예컨대 소르비탄 트리올레이트, 올레산, 또는 올리고락트산을 함유하도록 제제화될 수 있다.

[0241] 본원에 제공된 제약 조성물은 흡입에 의해 전달하기에 적합한 크기, 예컨대 50 마이크로미터 또는 그 미만, 또는 10 마이크로미터 또는 그 미만으로 미세화될 수 있다. 이러한 크기의 입자는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 파분쇄 방법, 예컨대 나선형 제트 밀링, 유동층 제트 밀링, 나노입자를 형성하기 위한 초임계 유체 가공, 고압 균질화, 또는 분무 건조를 사용하여 제조될 수 있다.

[0242] 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 캡슐, 블리스터 및 카트리지는 본원에 제공된 제약 조성물의 분말 믹스; 적합한 분말 베이스, 예컨대 락토스 또는 전분; 및 성능 개질제, 예컨대 1-류신, 만니톨, 또는 스테아르산마그네슘을 함유하도록 제제화될 수 있다. 락토스는 무수이거나 또는 1수화물 형태일 수 있다. 다른 적합한 부형제는 텍스트란, 글루코스, 말토스, 소르비톨, 크실리톨, 프룩토스, 수크로스 및 트레할로스를 포함한다. 흡입/비강내 투여를 위한 본원에 제공된 제약 조성물은 적합한 향미제, 예컨대 멘톨 및 레보멘톨, 또는 감미제, 예컨대 사카린 또는 사카린 소듐을 추가로 포함할 수 있다.

[0243] 국소 투여를 위해 본원에 제공된 제약 조성물은 지연-, 지속, 펄스-, 제어-, 표적화, 및 프로그램화 방출을 포함하는, 즉시 방출 또는 변형 방출이도록 제제화될 수 있다.

0244] 변형 방출

[0245] 본원에 제공된 제약 조성물은 변형 방출 투여 형태로서 제제화될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "변형 방출"은 동일한 경로에 의해 투여되는 경우 활성 성분(들)의 방출의 속도 또는 장소가 즉시 투여 형태의 것과는 상이한 투여 형태를 지칭한다. 변형 방출 투여 형태는 지연-, 연장-, 장기-, 지속-, 펄스형-, 제어, 가속

- 및 신속-, 표적화-, 프로그램화-방출, 및 위 체류 투여 형태를 포함한다. 변형 방출 투여 형태의 제약 조성물은 매트릭스 제어 방출 장치, 삼투성 제어 방출 장치, 다중미립자 제어 방출 장치, 이온-교환 수지, 장용 코팅, 다중층 코팅, 마이크로구체, 리포솜, 및 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 다양한 변형 방출 장치 및 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 활성 성분(들)의 방출 속도는 또한 활성 성분(들)의 입자 크기 및 다형체성을 변화시킴으로써 변형될 수 있다.

[0246] 변형 방출의 예는 미국 특허 번호 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,639,480; 5,733,566; 5,739,108; 5,891,474; 5,922,356; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855; 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363; 6,264,970; 6,267,981; 6,376,461; 6,419,961; 6,589,548; 6,613,358; 및 6,699,500에 기재된 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0247] 매트릭스 제어 방출 장치

[0248] 변형 방출 투여 형태의 본원에 제공된 제약 조성물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 매트릭스 제어 방출 장치를 사용하여 제작될 수 있다 (문헌 [Takada et al. in "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery," Vol. 2, Mathiowitz ed., Wiley, 1999] 참조).

[0249] 한 실시양태에서, 변형 방출 투여 형태의 본원에 제공된 제약 조성물은 합성 중합체, 및 자연 발생 중합체 및 유도체, 예컨대 폴리사카라이드 및 단백질을 포함하는, 수팽윤성, 침식성, 또는 가용성 중합체인 침식성 매트릭스 장치를 사용하여 제제화된다.

[0250] 침식성 매트릭스를 형성하는 데 유용한 물질은 키틴, 키토산, 텍스트란, 및 풀루란; 겸 한천, 아라비아 겸, 겸 카라야, 로커스트 빙 겸, 트라가칸트 겸, 카라기난, 겸 가티, 구아 겸, 크산탄 겸, 및 스클레로글루칸; 전분, 예컨대 넥스트린 및 말토넥스트린; 친수성 콜로이드, 예컨대 페틴; 포스파티드, 예컨대 레시틴; 알기네이트; 프로필렌 글리콜 알기네이트; 젤라틴; 콜라겐; 및 셀룰로스, 예컨대 에틸 셀룰로스 (EC), 메틸에틸 셀룰로스 (MEC), 카르복시메틸 셀룰로스 (CMC), CMEC, 히드록시에틸 셀룰로스 (HEC), 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 셀룰로스 아세테이트 (CA), 셀룰로스 프로피오네이트 (CP), 셀룰로스 부티레이트 (CB), 셀룰로스 아세테이트 부티레이트 (CAB), CAP, CAT, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 (HPMC), HPMCP, HPMCAS, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 트리멜리레이트 (HPMCAT), 및 에틸히드록시 에틸셀룰로스 (EHEC); 폴리비닐 피롤리돈; 폴리비닐 알콜; 폴리비닐 아세테이트; 글리세롤 지방산 에스테르; 폴리아크릴아미드; 폴리아크릴산; 에타크릴산 또는 메타크릴산의 공중합체 (유드라짓(EUDRAGIT)®, 룸 아메리카, 인크.(Rohm America, Inc.), 뉴저지주 피스카타웨이); 폴리(2-히드록시에틸-메타크릴레이트); 폴리락티드; L-글루탐산 및 에틸-L-글루타메이트의 공중합체; 분해성 락트산-글리콜산 공중합체; 폴리-D-(--)-3-히드록시부티르산; 및 다른 아크릴산 유도체, 예컨대 부틸메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 에틸메타크릴레이트, 에틸아크릴레이트, (2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트, 및 (트리메틸아미노에틸)메타크릴레이트 클로라이드의 단독중합체 및 공중합체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0251] 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 비-침식성 매트릭스 장치로 제제화된다. 활성 성분(들)은 불활성 매트릭스 중에 용해 또는 분산되고, 투여 시 주로 불활성 매트릭스를 통한 확산에 의해 방출된다. 비-침식성 매트릭스 장치로서 사용하는 데 적합한 물질은 불용성 플라스틱, 예컨대 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 염소화 폴리에틸렌, 폴리비닐 클로라이드, 메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 비닐 아세테이트, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌과의 비닐 클로라이드 공중합체, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로히드린 고무, 에틸렌/비닐 알콜 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알콜 삼원공중합체, 및 에틸렌/비닐옥시에탄올 공중합체, 폴리비닐 클로라이드, 가소화 나일론, 가소화 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 실리콘 고무, 폴리디메틸실록산, 실리콘 카르보네이트 공중합체; 친수성 중합체, 예컨대 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 크로스포비돈 및 가교 부분 가수분해된 폴리비닐 아세테이트; 및 지방 화합물, 예컨대 카르나우바 왁스, 미세결정질 왁스 및 트리글리세리드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0252] 매트릭스 제어 방출 시스템에서, 목적하는 방출 동역학은, 예를 들어, 사용되는 중합체 유형, 중합체 점도, 중합체 및/또는 활성 성분(들)의 입자 크기, 활성 성분(들) 대 중합체의 비, 및 조성물 중 다른 부형제를 통해 제어될 수 있다.

- [0253] 변형 방출 투여 형태의 본원에 제공된 제약 조성물은 직접 압축, 건식 또는 습식 과립화 이후 압축, 용융-과립화 이후 압축을 포함하는, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0254] 삼투성 제어 방출 장치
- [0255] 변형 방출 투여 형태의 본원에 제공된 제약 조성물은 1-챔버 시스템, 2-챔버 시스템, 비대칭 막 기술 (AMT), 및 압출 코어 시스템 (ECS)을 포함하는 삼투성 제어 방출 기구를 사용하여 제작될 수 있다. 일반적으로, 이러한 장치는 적어도 2개의 구성요소: (a) 활성 성분(들)을 함유하는 코어; 및 (b) 코어를 캡슐화하는 적어도 하나의 전달 포트를 갖는 반투과성 막을 갖는다. 반투과성 막은 압출에 의해 전달 포트(들)를 통한 약물 방출을 유발하도록, 수성 사용 환경으로부터 코어로의 물의 유입을 제어한다.
- [0256] 활성 성분(들) 이외에도, 삼투 장치의 코어는 임의로 사용 환경으로부터 장치의 코어로 물을 수송하기 위한 구동력을 생성하는 삼투체를 포함한다. 삼투체의 한 부류인 수팽윤성 친수성 중합체는 또한 "삼투중합체" 및 "히드로겔"로 지칭되며, 이는 친수성 비닐 및 아크릴산 중합체, 폴리사카라이드 예컨대 알긴산칼슘, 폴리에틸렌 옥시드 (PEO), 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리프로필렌 글리콜 (PPG), 폴리(2-히드록시에틸 메타크릴레이트), 폴리(아크릴) 산, 폴리(메타크릴) 산, 폴리비닐파롤리돈 (PVP), 가교 PVP, 폴리비닐 알콜 (PVA), PVA/PVP 공중합체, 소수성 단량체, 예컨대 메틸 메타크릴레이트 및 비닐 아세테이트와의 PVA/PVP 공중합체, 큰 PEO 블록을 함유하는 친수성 폴리우레탄, 소듐 크로스카르멜로스, 카라기난, 히드록시에틸 셀룰로스 (HEC), 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 (HPMC), 카르복시메틸 셀룰로스 (CMC) 및 카르복시에틸 셀룰로스 (CEC), 알긴산나트륨, 폴리카르보필, 젤라틴, 크산탄 검, 및 소듐 스타치 글리콜레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0257] 다른 부류의 삼투체는 오스모겐이며, 이는 둘러싸인 코팅의 장벽을 가로질러 삼투압 구배에 영향을 미치는 물을 흡수할 수 있다. 적합한 오스모겐은 무기 염, 예컨대 황산마그네슘, 염화마그네슘, 염화칼슘, 염화나트륨, 염화리튬, 황산칼륨, 인산칼륨, 탄산나트륨, 아황산나트륨, 황산리튬, 염화칼륨, 및 황산나트륨; 당, 예컨대 텍스트로스, 프룩토스, 글루코스, 이노시톨, 락토스, 말토스, 만니톨, 라피노스, 소르비톨, 수크로스, 트레할로스, 및 크실리톨; 유기 산, 예컨대 아스코르브산, 벤조산, 푸마르산, 시트르산, 말레산, 세바스산, 소르브산, 아디프산, 에데트산, 글루탐산, p-톨루엔су阜산, 숙신산, 및 타르타르산; 우레아; 및 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0258] 상이한 용해 속도의 삼투체를 사용하여 활성 성분(들)이 투여 형태로부터 초기에 신속히 전달되는 방법에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 무정형 당, 예컨대 만노펩(Mannogeme) EZ (에스피아이 파마(SPI Pharma), 엘라웨어주 루이스)를 사용하여, 처음 몇 시간 동안 목적하는 치료 효과를 즉각 제공하기 위해 보다 빠른 전달을 제공하고, 연장된 시간 기간에 걸쳐 목적하는 수준의 치료적 또는 예방적 효과를 유지하기 위해 잔류량을 점진적으로 및 연속적으로 방출할 수 있다. 이 경우, 활성 성분(들)은 대사 및 배설된 활성 성분의 양을 대체하기 위한 속도로 방출된다.
- [0259] 코어는 또한 투여 형태의 성능을 증진시키거나 또는 안정성 또는 가공성을 촉진시키기 위해 본원에 기재된 바와 같이 매우 다양한 다른 부형제 및 담체를 포함할 수 있다.
- [0260] 반투과성 막을 형성하는 데 유용한 물질은 생리학상 적절한 pH에서 수투과성 및 수불용성이거나 또는 화학적 변경, 예컨대 가교에 의해 수불용성이 되기 쉬운 다양한 등급의 아크릴, 비닐, 에테르, 폴리아미드, 폴리에스테르, 및 셀룰로스 유도체를 포함한다. 코팅을 형성하는 데 유용한 적합한 중합체의 예는 가소화, 비가소화, 및 강화 셀룰로스 아세테이트 (CA), 셀룰로스 디아세테이트, 셀룰로스 트리아세테이트, CA 프로피오네이트, 셀룰로스 니트레이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트 (CAB), CA 에틸 카르바메이트, CAP, CA 메틸 카르바메이트, CA 속시네이트, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트 (CAT), CA 디메틸아미노아세테이트, CA 에틸 카르보네이트, CA 클로로아세테이트, CA 에틸 옥살레이트, CA 메틸 술포네이트, CA 부틸 술포네이트, CA p-톨루엔су阜네이트, 한천 아세테이트, 아밀로스 트리아세테이트, 베타 글루칸 아세테이트, 베타 글루칸 트리아세테이트, 아세트알데히드 디메틸 아세테이트, 로커스트 빈 검의 트리아세테이트, 히드록실화 에틸렌-비닐아세테이트, EC, PEG, PPG, PEG/PPG 공중합체, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, 폴리(아크릴) 산 및 에스테르 및 폴리(메타크릴) 산 및 에스테르 및 그의 공중합체, 전분, 텍스트란, 텍스트린, 키토산, 콜라겐, 젤라틴, 폴리알кан, 폴리에테르, 폴리술폰, 폴리에테르술폰, 폴리스티렌, 폴리비닐 할라이드, 폴리비닐 에스테르 및 에테르, 천연 왁스, 및 합성 왁스를 포함한다.
- [0261] 반투과성 막은 또한 미국 특허 번호 5,798,119에 개시된 바와 같이, 소수성 미세다공성 막일 수 있으며, 여기서

세공은 기체로 실질적으로 채워져 있고 수성 매질에 의해 습윤되지 않으나 물은 투과시킨다. 이러한 소수성이지만 수투과성 막은 전형적으로 소수성 중합체 예컨대 폴리알켄, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리아크릴산 유도체, 폴리에테르, 폴리술폰, 폴리에테르술폰, 폴리스티렌, 폴리비닐 할라이드, 폴리비닐리덴 플루오라이드, 폴리비닐 에스테르 및 에테르, 천연 왁스, 및 합성 왁스로 구성된다.

[0262] 반투과성 막 상의 전달 포트(들)는 기계적 또는 레이저 드릴링에 의해 코팅 후에 형성될 수 있다. 전달 포트(들)는 또한 수용성 물질의 플러그의 미란에 의해 또는 코어의 압입 상에서 막의 보다 얇은 부분의 파열에 의해 계내 형성될 수 있다. 게다가, 전달 포트는 미국 특허 번호 5,612,059 및 5,698,220에 개시된 유형의 비대칭 막 코팅의 경우에서와 같이 코팅 과정 동안에 형성될 수 있다.

[0263] 방출된 활성 성분(들)의 총량 및 방출 속도는 반투과성 막의 두께 및 다공성, 코어의 조성, 및 전달 포트의 개수, 크기, 및 위치를 통해 실질적으로 조정될 수 있다.

[0264] 삼투성 제어-방출 투여 형태의 제약 조성물은 제제의 성능 또는 가공성을 촉진시키기 위해 본원에 기재된 바와 같은 추가의 통상적인 부형제를 추가로 포함할 수 있다.

[0265] 삼투성 제어-방출 투여 형태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 방법 및 기술에 따라 제조될 수 있다 (상기 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy]; 문헌 [Santus and Baker, J. Controlled Release 1995, 35, 1-21; Verma et al., Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708; Verma et al., J. Controlled Release 2002, 79, 7-27] 참조).

[0266] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 제약 조성물은 활성 성분(들) 및 다른 제약상 허용되는 부형제가 포함된 코어를 코팅하는 비대칭 삼투막을 포함하는 AMT 제어-방출 투여 형태로서 제제화된다. 미국 특허 번호 5,612,059 및 WO 2002/17918을 참조한다. AMT 제어-방출 투여 형태는 직접 압축, 건식 과립화, 습식 과립화, 및 침지-코팅 방법을 포함하는, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 방법 및 기술에 따라 제조될 수 있다.

[0267] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 제약 조성물은 활성 성분(들), 히드록실에틸 셀룰로스, 및 다른 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 코어를 코팅하는 삼투막을 포함하는 ESC 제어-방출 투여 형태로서 제제화된다.

다중미립자 제어 방출 장치

[0269] 변형 방출 투여 형태의 본원에 제공된 제약 조성물은 약 10 μm 내지 약 3 mm, 약 50 μm 내지 약 2.5 mm, 또는 약 100 μm 내지 1 mm 범위의 직경의 다수의 입자, 과립 또는 웨이퍼를 포함하는 다중미립자 제어 방출 장치에 의해 제작될 수 있다. 이러한 다중미립자는 습식- 및 건식-과립화, 압출/구형화, 롤러-압착, 용융-응결, 및 스프레이-코팅 시드 코어를 포함하는, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 과정에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Multiparticulate Oral Drug Delivery; Marcel Dekker: 1994; 및 Pharmaceutical Pelletization Technology; Marcel Dekker: 1989]을 참조한다.

[0270] 본원에 기재된 바와 같은 다른 부형제는 제약 조성물과 블렌딩되어 다중미립자를 가공 및 형성하는 것을 보조할 수 있다. 생성된 입자는 그 자체가 다중미립자 장치를 구성할 수 있거나, 또는 다양한 필름형성 물질, 예컨대 장용 중합체, 수팽윤성 및 수용성 중합체에 의해 코팅될 수 있다. 다중미립자는 캡슐 또는 정제로서 추가로 가공될 수 있다.

표적화 전달

[0272] 본원에 제공된 제약 조성물은 또한 특정한 조직, 수용체, 또는 치료될 대상체의 신체의 다른 부위로 표적화되도록 제제화될 수 있으며, 이는 리포좀-, 재밀봉된 적혈구-, 및 항체-기반 전달 시스템을 포함한다. 예는 미국 특허 번호 6,316,652; 6,274,552; 6,271,359; 6,253,872; 6,139,865; 6,131,570; 6,120,751; 6,071,495; 6,060,082; 6,048,736; 6,039,975; 6,004,534; 5,985,307; 5,972,366; 5,900,252; 5,840,674; 5,759,542; 및 5,709,874를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

사용 방법

[0274] 한 실시양태에서, 대상체에게 치료 유효량의 무정형 형태, 또는 결정질 형태 I, II, III, IV, V, 또는 VI의 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠술포네이트) (화학식 I); 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 용매화물을 투여하는 단계를 포함하는, 인간 소포성 모노아민 수송체 이소형 2 (VMAT2)의 억제와 연관된 하나 이상의

증상의 치료, 예방, 또는 호전을 위한 방법이 본원에 제공된다.

[0275] 또 다른 실시양태에서, 대상체에게 치료 유효량의 무정형 형태, 또는 결정질 형태 I, II, III, IV, V, 또는 VI의 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠술포네이트) (화학식 I); 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 용매화물을 투여하는 단계를 포함하는, 과다운동성 장애의 하나 이상의 증상의 치료, 예방, 또는 호전을 위한 방법이 본원에 제공된다.

[0276] 한 실시양태에서, 대상체에게 치료 유효량의 무정형 형태, 또는 결정질 형태 I, 또는 II의 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디히드로클로라이드 (화학식 II); 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 용매화물을 투여하는 단계를 포함하는, 인간 소포성 모노아민 수송체 이소형 2 (VMAT2)의 억제와 연관된 하나 이상의 증상의 치료, 예방, 또는 호전을 위한 방법이 본원에 제공된다.

[0277] 또 다른 실시양태에서, 대상체에게 치료 유효량의 무정형 형태, 또는 결정질 형태 I, 또는 II의 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디히드로클로라이드 (화학식 II); 또는 그의 동위원소 변형체; 또는 그의 용매화물을 투여하는 단계를 포함하는, 과다운동성 장애의 하나 이상의 증상의 치료, 예방, 또는 호전을 위한 방법이 본원에 제공된다.

[0278] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물에 의해 치료될 수 있는 상태는 과다운동성 장애, 예컨대 헌팅턴병, 지연성 운동장애, 투렛 증후군, 이상긴장증, 편측발리스무스, 무도병, 노인성 무도병, 또는 턱을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물에 의해 치료될 수 있는 상태는 정신분열증, 분열정동 장애 또는 기분 장애를 갖는 대상체에서의 지연성 이상운동증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물에 의해 치료될 수 있는 상태는 신경계 장애 또는 질환 예컨대 양극성 장애, 주요 우울 장애, 불안, 주의력-결핍 과잉행동 장애, 치매, 우울증, 불면증, 정신병, 외상후 스트레스 장애, 물질 남용, 파킨슨병 레보도파-유발 이상운동증, 운동 장애, 또는 적대적 반항 장애를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0279] 운동 장애는 운동실조, 피질기저 변성, 이상운동증 (발작성), 안검연축, 연축성 사경 (경부 이상긴장증), 필기자 경련 (사지 이상긴장증), 후두 이상긴장증 (연축성 발성장애), 및 구강하악 이상긴장증을 포함한 이상긴장증 (전반적, 분절성, 국소), 본래성 진전, 유전성 경직성 하반신마비, 헌팅턴병, 다계통 위축 (샤이 드래거 증후군), 근간대성경련, 파킨슨병, 진행성 핵상 마비, 하지 불안 증후군, 레트 증후군, 졸중, 뇌성 마비, 다발성 경화증, 척수 또는 뇌 손상으로 인한 경직, 시데남 무도병, 지연성 이상운동증/이상긴장증, 턱, 투렛 증후군, 및 월슨병을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0280] 치료될 질환 및 대상체의 상태에 따라, 본원에 제공된 조성물은 경구, 비경구 (예를 들어, 근육내, 복막내, 정맥내, ICV, 수조내 주사 또는 주입, 피하 주사, 또는 이식), 흡입, 비강, 질, 직장, 설하, 또는 국소 (예를 들어, 경피 또는 국부) 투여 경로에 의해 투여될 수 있고, 단독으로 또는 각 투여 경로에 적절한 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클과 함께 적합한 투여 단위로 제제화될 수 있다. 활성 성분이 미리 정의된 기간에 걸쳐 방출되는, 데포 제제로의 본원에 제공된 미립자의 투여가 또한 제공된다.

[0281] 과다운동성 장애 또는 VMAT2 억제와 연관된 다른 상태, 장애 또는 질환의 하나 이상의 증상의 치료, 예방, 또는 호전에서, 적절한 투여량 수준은 일반적으로 1일당 kg 환자 체중당 약 0.001 내지 100 mg (1일당 mg/kg), 1일당 약 0.01 내지 약 80 mg/kg, 1일당 약 0.1 내지 약 50 mg/kg, 1일당 약 0.5 내지 약 25 mg/kg, 또는 1일당 약 1 내지 약 20 mg/kg이며, 이는 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 이 범위 내에서 투여량은 1일당 0.005 내지 0.05, 0.05 내지 0.5, 또는 0.5 내지 5.0, 1 내지 15, 1 내지 20, 또는 1 내지 50 mg/kg일 수 있다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일당 약 0.001 내지 100 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일당 약 0.01 내지 약 40 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일당 약 0.1 내지 약 80 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일당 약 0.1 내지 약 50 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일당 약 0.1 내지 약 40 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일당 약 0.5 내지 약 40 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일당 약 0.5 내지 약 25 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일당 약 1 내지 약 80 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량 수준은 1일당 약 1 내지 약 25 mg/kg이다.

- [0282] 경구 투여의 경우, 제약 조성물은 치료될 환자에 대한 투여량의 대증적 조정을 위해 1.0 내지 1,000 mg의 활성 성분, 특히 약 1, 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 40, 약 45, 약 50, 약 75, 약 80, 약 100, 약 150, 약 200, 약 250, 약 300, 약 400, 약 500, 약 600, 약 750, 약 800, 약 900, 및 약 1,000 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 100 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 80 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 50 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 40 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 약 25 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다. 조성물은 1일당 1회, 2회, 3회, 및 4회를 포함하는 1일당 1 내지 4회의 요법으로 투여될 수 있다.
- [0283] 그러나, 임의의 특정한 환자를 위한 구체적 용량 수준 및 투여 빈도는 사용되는 구체적 화합물의 활성, 그 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간, 연령, 체중, 전반적 건강, 성별, 식이, 투여 방식 및 시간, 배출 속도, 약물 조합, 특정한 상태의 중증도, 및 요법을 겪는 숙주를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 수 있고 그에 의존할 것임이 이해될 것이다.
- [0284] 수송체를 본원에 제공된 바와 같은 하나 이상의 고체 형태의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, VMAT2 활성을 조정하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 수송체는 세포에 의해 발현된다.
- [0285] 본원에 제공된 화합물은 또한 상기에 언급된 헌팅턴병, 지연성 이상운동증, 투렛 증후군 또는 턱을 포함한, 본원에 제공된 화합물이 유용한 질환 또는 상태의 하나 이상의 증상의 치료, 예방, 또는 호전에 유용한 다른 작용제와 조합되거나 또는 그와 조합되어 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 또한 정신분열증, 분열정동 장애, 양극성 질환, 주요 우울 장애와 연관된 질환 또는 상태 및 통상적으로 항정신병 의약을 사용하여 치료되는 다른 상태의 하나 이상의 증상의 치료, 예방, 또는 호전에 유용한 다른 작용제와 조합되거나 또는 그와 조합되어 사용될 수 있다.
- [0286] 이러한 다른 작용제, 또는 약물은 그의 통상적으로 사용되는 경로에 의해 및 그러한 양으로, 본원에 제공된 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 본원에 제공된 미립자가 하나 이상의 다른 약물과 동시에 사용되는 경우에, 본원에 제공된 화합물에 더하여 이러한 다른 약물을 함유하는 제약 조성물이 이용될 수 있으나, 요구되지는 않는다. 따라서, 본원에 제공된 제약 조성물은 본원에 제공된 화합물에 더하여, 하나 이상의 다른 활성 성분 또는 치료제를 또한 함유하는 것들을 포함한다.
- [0287] 본원에 제공된 화합물 대 제2 활성 성분의 중량비는 달라질 수 있고, 각각의 성분의 유효 용량에 의존할 것이다. 일반적으로, 각각의 유효 용량이 사용될 것이다. 따라서, 예를 들어, 본원에 제공된 화합물이 제2 약물, 또는 이러한 다른 약물을 포함하는 제약 조성물과 조합되어 사용되는 경우에, 미립자 대 제2 약물의 중량비는 약 1,000:1 내지 약 1:1,000, 또는 약 200:1 내지 약 1:200의 범위일 수 있다. 본원에 제공된 미립자 및 다른 활성 성분의 조합은 일반적으로 상기 언급된 범위 내에 포함될 것이나, 각각의 경우에서 각 활성 성분의 유효 용량이 사용되어야 한다.
- [0288] 실시예
- [0289] 하기 실시예의 화학식 I 및/또는 화학식 II의 결정질 화합물을 X선 분말 회절측정법 (XRPD), 시차 주사 열량측정 (DSC), 열중량측정법 (TGA), 중량측정 증기 수착 (GVS), 주사 전자 현미경검사 (SEM), 및 이온 크로마토그래피 (IC)로 특징화하였다.
- [0290] X선 분말 회절 패턴을 Cu K α 방사선 (40 kV, 40 mA), $\Theta - 2\Theta$ 측각기, 및 V4의 발산 및 수광 슬릿, Ge 단색기 및 링스아이(Lynxeye) 검출기를 사용하여 브루커(Bruker) AXS C2 GADDS 회절계 상에서 수집하였다. 샘플을 분말화 물질을 사용하여 평평한 판 시편으로서 실온에서 전개하였다. 샘플을 연마된, 제로-배경 (510) 실리콘 웨이퍼 내의 절단된 공간 내로 조심스럽게 패킹하였다. 샘플을 분석 동안 그 자체의 평면에서 회전시켰다. 데이터를 스텝당 0.05도 2-세타 및 스텝당 0.5초로 2 내지 42도 2-세타에서 수집하였다.
- [0291] 시차 주사 열량측정을 34 위치 오토-샘플러가 장착된 메틀러(Mettler) DSC 823E를 사용하여 수행하였다. 펀-홀 알루미늄 팬 내에서 전형적으로 0.5-3 mg의 각각의 샘플을 25°C로부터 250°C까지 10°C/분으로 가열하였다. 50 ml/분에서의 질소 퍼짐을 샘플 상에서 유지하였다.
- [0292] 열중량측정 분석을 34 위치 오토-샘플러가 장착된 메틀러 TGA/SDTA 851e 상에서 수행하였다. 기기를 공인된 인듐을 사용하여 온도 보정하였다. 전형적으로 5-30 mg의 각각의 샘플을 예비-칭량된 알루미늄 도가니 상에 로딩

하고, 주위 온도로부터 350°C까지 10°C/분으로 가열하였다. 50 ml/분에서의 질소 퍼징을 샘플 상에서 유지하였다.

[0293] 중량측정 수착 등온선을 CFRSorp 소프트웨어에 의해 제어되는, 하이든(Hiden) IGASorp 수분 수착 분석기를 사용하여 획득하였다. 샘플 온도를 후버(Huber) 재순환 수조에 의해 25°C로 유지하였다. 습도를 250 ml/분의 총 유량을 사용하여, 건조 및 습윤 질소의 스트림을 혼합함으로써 제어하였다. 상대 습도 (RH)를 샘플 근처에 위치한 보정된 바이살라(Vaisala) RH 프로브 (0 - 95%RH의 동적 범위)에 의해 측정하였다. %RH의 함수로서의 샘플의 중량 변화 (질량 완화)를 미량천칭 (정확도 ±0.001 mg)에 의해 지속적으로 모니터링하였다. 전형적으로 10 - 20 mg의 샘플을 실온에서 청량된 메쉬 스테인레스 스틸 바스켓에 위치시켰다. 샘플을 40%RH 및 25°C (전형적 실내 조건)에서 로딩 및 언로딩하였다. 표준 등온을 0 - 90% RH 범위에 걸쳐 10%RH 간격으로 25°C에서 수행하였다.

[0294] 주사 전자 현미경사진 (SEM)을 목적 물질을 금 박층으로 코팅 (스퍼터 코팅)하고 이를 FEI-필립스(Philips) XL30 주사 전자 현미경을 사용하여 검사함으로써 생성하였다. 분석에 사용된 전자의 가속 전압은 2.0 KV였다. 모든 영상을 부착된 컴퓨터 제어 CCD 카메라를 사용하여 포착하였다.

[0295] 이온 크로마토그래피 (IC)를 IC 네트 소프트웨어 v2.3을 사용하여 메트롬 861 어드밴스드 콤팩트(Metrohm 861 Advanced Compact) IC 상에서 수행하였다. 정밀하게 청량된 샘플을 적절한 용해 용액 중에서 원액으로서 제조하고 시험 전에 적절하게 회석하였다. 정량화를 분석되는 이온의 기지의 농도의 표준 용액과의 비교에 의해 달성을 하였다.

[0296] 각각의 샘플의 물 함량을 히드라날 코울로마트 아게(Hydranal Coulomat AG) 시약 및 아르곤 퍼지를 사용하여 메틀러 틀레도(Toledo) DL39 전량계 상에서 측정되는 칼 피셔(Karl Fisher) 적정에 의해 수행하였다. 청량된 고체 샘플을 물의 유입을 막기 위한 수바실에 연결된 백금 TGA 팬 상의 용기에 도입하였다. 적정당 대략 10 mg의 샘플을 사용하고 중복 결정을 수행하였다.

[0297] 열역학적 수용해도를 충분한 화합물을 물 중에 혼탁시켜 모 유리-형태의 화합물의 최대 최종 농도가 ≥ 10 mg/ml가 되도록 함으로써 결정하였다. 혼탁액을 25°C에서 24시간 동안 평형화하고 이어서 pH를 측정하였다. 혼탁액을 이어서 유리 섬유 C 필터를 통해 여과하였다. 여과물을 이어서 적절한 배수 예를 들어 101배만큼 회석하였다. 정량화를 DMSO 중 대략 0.25 mg/ml의 표준 용액을 참조하여 HPLC에 의해 수행하였다. 상이한 부피의 표준물, 회석된 및 회석되지 않은 샘플 용액을 주사하였다. 용해도를 표준 주사물에서의 주요 피크와 동일한 체류 시간에서 발견되는 피크를 적분함으로써 결정된 피크 면적을 사용하여 계산하였다.

[0298] 실시예 1

[0299] (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠술포네이트)의 용해도의 결정

[0300] 표 1에 열거된 용매 중 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠술포네이트) (화학식 I)의 용해도 연구를 형태 I로부터, 각각의 용매의 환류 온도 5°C 및 10°C 초과 둘 다에서 수행하였다. 형태 I을 여과 전에 적어도 2시간 동안 슬러리화하였다. 용해도를 수집된 모액의 증발 후에 중량측정 분석에 의해 계산하였다.

[0301] 실시예 2

[0302] (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen술포네이트), 형태 I의 제조

[0303] 537 mg의 (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르 유리 염기를 유리 바이알 내에 청량하고 5 mL MIBK 중에 용해시켰다. 2.56 mL (2.0 당량)의 에탄올 중 p-톨루엔су폰산의 1M 용액을 이어서 첨가하여, 투명한 용액을 수득하였다. 이 용액을 스크린으로부터 단리된 약 2 mg의 비스토실레이트 염과 시당하였으며, 이는 즉각적 결정화를 유도하였다. 생성된 혼탁액을 4시간 간격으로 주위 온도와 50°C 사이에서 사이클링하면서, 16시간 동안 인큐베이션하였다. 이 시간 후에, 존재하는 고체를 여과에 의해 단리시키고 진공 하에 3시간 동안 건조시켜, 미세한 백색 고체 675 mg (69%)을 수득하였다.

[0304] 형태 I의 X선 분말 회절 패턴은 도 1에 도시된다. 형태 I은 대략 6.3, 17.9, 및 19.7°에서 2-세타로 나타내어진 특징적인 XRP 회절 피크를 가지며, 이는 화합물이 결정질이라는 것을 시사한다. 도 4에 제시된 바와 같이,

입자는 규칙적 형상 및 판-유사 형태를 갖는다.

- [0305] 형태 I의 시차 주사 열량측정 온도기록도는 도 2에 도시된다. 형태 I은 243°C의 피크 온도와 약 240°C의 개시 온도를 갖는 흡열 사건을 나타낸다.
- [0306] 형태 I의 열중량측정 분석 온도기록도는 도 2에 제시된다. 형태 I은 매우 안정하고 약 25°C에서 약 140°C로 가열되는 경우에 약 0.4% 미만의 중량 손실을 나타낸다.
- [0307] 형태 I의 중량측정 증기 수착 시스템 플롯은 도 3에 제시된다. 형태 I은 약 0%에서 약 95% 상대 습도로의 상대 습도 증가에 적용되는 경우에 약 1% 미만의 질량 증가를 나타낸다.
- [0308] 실시예 3
- [0309] (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠술포네이트), 형태 I의 재결정화 연구
- [0310] 24.10 g의 형태 I에 24 mL의 아세토니트릴/3% 물 (v/v)을 첨가하였다. 혼탁액을 76°C로 가열하여, 투명한 용액을 관찰하였으며 이를 이어서 0.2°C/분으로 5°C까지 시딩 없이 냉각시켰다. 고체를 여과하고 진공 오븐 내에서 2.5일 동안 50°C에서 건조시켜 도 1의 특징적인 XRPD를 갖는 72%의 형태 I을 수득하였다.
- [0311] 또 다른 실험에서, 1.50 g의 형태 I에 8 mL의 1-프로판올 (5.3 부피)을 첨가하였다. 혼탁액을 88°C에서 가열하여, 투명한 용액을 관찰하였으며 이를 이어서 0.5°C/분으로 5°C까지 시딩 없이 냉각시켰다. 고체를 여과하고 진공 오븐 내에서 2.5일 동안 50°C에서 건조시켜 도 1의 특징적인 XRPD를 갖는 88% 형태 I을 수득하였다.
- [0312] 일반적으로, 형태 I을 10 부피의 아세토니트릴/3% 물 (v/v) 또는 1-프로판올을 사용하여 성공적으로 재결정화시킬 수 있다. 물의 양이 아세토니트릴을 사용하는 경우에 중요하다: 3%의 물이 물질의 우수한 용해도를 얻기 위해 필요하나, 4% 물은 형태 IV에 이르게 할 수 있다.
- [0313] 실시예 4
- [0314] 수용액 및 유기 용매 중 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen술포네이트), 형태 I의 용해도
- [0315] 100 mg의 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen술포네이트), 형태 I을 유리 바이알 내에 칭량하고, 1 mL의 적절한 수성 매질을 첨가하였다. 바이알을 진탕시켰다. 1시간 후, 샘플 (~0.5 mL)을 시린지를 통해 분리하고, 제2 바이알 내로 시린지 필터 (0.2 마이크로미터)를 통해 여과하였다. 200 μL의 각각의 용액을 이어서 HPLC 바이알 내에 맑기고 800 μL의 희석제를 첨가함으로써 1 mL까지 만들었다. 이들 샘플을 HPLC에 의해 직접 분석하였고, 반응은 선형성 범위에서 벗어났다. 따라서 제2 희석을 0.1 mL의 각각의 샘플을 취하고 희석제로 2 mL 까지 만들어서 수행하였다. 샘플을 HPLC에 의해 재분석하였다. 이어서 혼탁액을 총 18시간 동안 진탕시킨 후, 제2 샘플을 상기와 같이 취하였다. 모든 샘플을 이어서 상기와 같이 희석하고 HPLC에 의해 분석하였다. 온도가 확인되었고 (22°C), 어떠한 겔화도 관찰되지 않았다.
- [0316] 형태 I은 시험된 pH의 범위 (1.2-6.8)에 걸쳐 상당히 일관적이고 상당히 높은 용해도를 나타낸다. 이는 pH 1.2 및 pH 6.8에서 약간 더 높다.
- [0317] 상기 절차를 반복하였으나, 수성 매질 대신에 8종의 상이한 유기 용매를 사용하였다 (분석은 단지 18시간 후). 사용한 용매는 아세토니트릴, 디에틸 에테르, 에탄올, 에틸 아세테이트, 이소프로판올, 메탄올, 헵тан 및 THF였다. 모든 용매는 0.3 mL 중 100 mg에서 용해된 메탄올을 제외하고, 100 mg/mL에서 혼탁액을 생성하였다. 따라서, 추가의 70 mg의 형태 I을 메탄올 바이알에 첨가하여 혼탁액을 생성하였다. 이들 실험을 18시간 동안의 슬러리화 후에 1회 샘플링하였다. 결과는 표 3에 보고된다.
- [0318] 실시예 5
- [0319] (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen술포네이트), 형태 I의 입자 크기 측정
- [0320] 형태 I의 미립자의 평균 입자 크기 및 입자 크기 분포를 이소옥탄을 실험을 위한 분산제로서 사용하는 말번 마스터사이저 마이크로플러스(Malvern Mastersizer MicroPlus) 분석기 (말번 인스트루먼츠(Malvern Instruments), 영국)를 사용하여 측정하였다. 장비를 약 1시간 동안 가온되도록 하고 대략 100 mL의 분산제를

샘플 분산 유닛에 첨가하였다. 배경을 분산제를 사용하여 먼저 측정하였다. 신선한 샘플을 ~ 100 mg의 형태 I 을 2 mL의 분산제 중에 첨가함으로써 제조하고 이를 ~5분 동안 초음파처리하였다. 샘플을 분산제를 적합한 차폐 값 (즉, 16 - 25%)이 달성될 때까지 교반하면서 샘플 분산 유닛 중에 적가하였고 입자 크기 분포를 측정할 수 있었다. 각각의 샘플에 대해 최소 3회의 측정을 수행하였다.

- [0321] (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠솔포네이트), 형태 I에 대한 입자 크기 분포 (PSD) 결과는 표 4에서 찾을 수 있다. 이들은 반복 측정으로부터 선택된 값이다.
- [0322] 실시예 6
- [0323] (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠솔포네이트), 형태 I의 안정성 연구
- [0324] (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen솔포네이트), 형태 I의 2개의 로트를 장기 및 중기 저장 조건에서 60개월 지속기간 동안 및 가속된 저장 조건에서 6개월 지속기간 동안 안정성에 대해 위치시켰다. 저장 조건은 25 ± 2°C / 60 ± 5% RH의 장기 저장 조건, 30 ± 2°C / 65 ± 5% RH의 중기 저장 조건, 및 40 ± 2°C / 75 ± 5% RH의 가속된 저장 조건을 포함한다. 안정성 결과는 표 5에 보고된다.
- [0325] 3개월까지의 안정성 데이터가 형태 I의 2개의 로트에 대해 표 5에 나타내어진다. 이들 로트에 대한 가속된 및 장기 안정성 연구의 결과는 25°C / 60% RH의 장기 저장 조건에서 3개월 및 40°C / 75% RH의 가속된 저장 조건에서 3개월까지 동안 저장되는 경우의 형태 I의 화학적 및 물리적 안정성을 입증한다.

[0326]

표 1. 각각의 용매에 대한 환류 온도 5°C 및 10°C 미만에서의 형태 I의 화학식 I의 용해도.

용매	비 첨	고온에서의 용해도 (mg/ml)	5°C 온도에서의 용해도 (mg/ml)
에틸 아세테이트	77	2	1
이소프로필 아세테이트	89	4	4
IPA	89	22	5
THF	66	6	4
MIBK	117	5	6
MEK	80	4	3
아세톤	56	여과될 수 없었음	5
아세토니트릴	81	48	17
MeOH	65	>250	>250
EtOH	78	212	24
1-프로판올	98	160	8

[0327]

[0328]

표 2. 형태 I의 수용해도.

수성 pH	용해도 (mg/ml)	
	1시간	18시간
1.2	31.61	33.17
3	28.45	27.97
4	28.06	27.75
5	18.58	27.87
6.8	33.98	35.35

[0329]

[0330]

표 3. 유기 용매 중 형태 I의 용해도.

용매	용해도 (mg/ml) - 18시간
물	28.2
메탄올	480.8
에탄올	35.5
이소프로판올	1.15
에틸 아세테이트	0.04
아세토나트릴	1.36
THF	0.05
디에틸 에테르	0.01
헵坦	0.003

[0331]

[0332]

표 4. 형태 I의 입자 크기 분포.

형태	처리	입자 크기 파라미터 (마이크로미터)				
		D10	D20	D50	D80	D90
형태 I	이소-옥탄 중에 현탁시키고 5분 동안 초음파처리함	10.29	17.84	34.72	56.22	69.39

[0333]

[0334]

표 5. 형태 I의 3개의 로트에 대한 안정성 데이터.

로트	저장 조건	이용가능한 안정성 데이터
1	25°C/60% RH	3개월
	40°C/75% RH	3개월
2	25°C/60% RH	3개월
	40°C/75% RH	3개월
3	25°C/60% RH	24개월
	40°C/75% RH	6개월

[0335]

[0336]

표 6. 형태 I의 재결정화 연구.

재결정화	XRPD	NMR	순도 HPLC	수율
—	결정질- 형태 I	잔류 용매 없음 -2.0 당량의 산	100%	—
아세토니트릴/3% 물	결정질- 형태 I	잔류 용매 없음 -2.0 당량의 산	100%	72%
1-프로판올	결정질- 형태 I	잔류 용매 없음 -1.9 당량의 산	97.4%	88%

[0337]

실시예 7

(S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠솔포네이트), 형태 II의 제조

[0340]

186 mg의 무정형 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠솔포네이트) (화학식 I)를 3 부피의 물 중에 밤새 슬러리화하였다 (RT와 50°C 사이의 4시간 가열/냉각 사이클). 백색 결정질 물질을 수득하고 진공 오븐 내에서 40°C에서 4시간 동안 건조시켰다.

[0341]

형태 II의 X선 분말 회절 패턴은 도 5에 도시된다. 형태 II는 대략 5.7, 15.3, 및 22.5°에서 2-세타로 나타내어진 특징적인 XRP 회절 피크를 가지며, 이는 화합물이 형태 I과는 상이한 결정질 형태 (형태 II)로 존재한다는 것을 시사한다.

[0342]

형태 II의 시차 주사 열량측정 온도기록도는 도 6에 도시된다. 형태 II는 155°C의 피크 온도와 약 143°C의 개시 온도를 갖는 흡열 사건을 나타낸다.

[0343]

실시예 8

(S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen솔포네이트), 형태 III의 제조

[0345]

100 mg의 무정형 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤زن솔포네이트) (화학식 I)를 95:5 1,4-디옥산/물 중에서 72시간 동안 4시간마다 주위 온도와 50°C 사이에서 사이클링하여 성숙시켜 고체를 수득하였다. 고체를 여과에 의해 단리시키고 진공 하에 3시간 동안 건조시켰다.

[0346]

형태 III의 X선 분말 회절 패턴은 도 8에 도시된다. 형태 III은 대략 6.3, 18.3, 18.9, 19.8, 및 20.4°에서 2-세타로 나타내어진 특징적인 XRP 회절 피크를 가지며, 이는 화합물이 형태 I, 또는 II와는 상이한 결정질 형태 (형태 III)로 존재한다는 것을 시사한다.

[0347]

형태 III의 시차 주사 열량측정 온도기록도는 도 9에 도시된다. 형태 III은 약 93°C, 약 158°C, 및 약 230°C의 흡열 사건 온도를 나타낸다.

[0348]

실시예 9

(S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아

미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠술포네이트), 형태 IV의 제조

[0350] (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen술포네이트) (화학식 I) (500 mg)를 1.0 ml 아세토니트릴/ 10% 물 중에 71°C에서 용해시켰다. 투명한 용액을 이어서 10°C/시간으로 5°C까지 냉각시켰다. 고체를 여과하고 30°C에서 진공 하에 1.5시간 동안 건조시켰다.

[0351] 형태 IV의 X선 분말 회절 패턴은 도 10에 도시된다. 형태 IV는 대략 6.2, 10.4, 17.9, 19.2, 19.9, 및 20.2°에서 2-세타로 나타내어진 특징적인 XRP 회절 피크를 가지며, 이는 화합물이 형태 I, II, 또는 III와는 상이한 결정질 형태 (형태 IV)로 존재한다는 것을 시사한다.

[0352] 형태 IV의 시차 주사 열량측정 온도기록도는 도 11에 도시된다. 형태 IV는 약 128°C, 약 159°C, 및 약 237°C의 흡열 사건 온도를 나타낸다.

[0353] 실시예 10

[0354] (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen술포네이트), 형태 V의 제조

[0355] 1.41 g의 무정형 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen술포네이트) (화학식 I)를 5ml의 물 중에 4시간 동안 슬러리화하였다. 백색 결정질 물질을 여과하고 건조시켰다. 모액을 유지하였다. 결정질 니들이 48시간 후에 모액으로부터 침전하였다. 입자를 진공 오븐 내에서 RT에서 2시간 동안 건조시켰다.

[0356] 형태 V의 X선 분말 회절 패턴은 도 13에 도시된다. 형태 V는 대략 6.7, 7.9, 10.7, 12.8, 17.1, 및 23.7°에서 2-세타로 나타내어진 특징적인 XRP 회절 피크를 가지며, 이는 화합물이 형태 I, II, III, 또는 IV와는 상이한 결정질 형태 (형태 V)로 존재한다는 것을 시사한다.

[0357] 형태 V의 시차 주사 열량측정 온도기록도는 도 14에 도시된다. 형태 V는 약 113°C, 및 약 181°C의 흡열 사건 온도를 나타낸다.

[0358] 실시예 11

[0359] (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen술포네이트), 형태 VI의 제조

[0360] 1.41 g의 무정형 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen술포네이트) (화학식 I)를 5 ml의 물 중에 4시간 동안 슬러리화하였다. 백색 결정질 물질을 여과하고 진공 오븐 내에서 40°C에서 밤새 건조시켰다.

[0361] 형태 VI의 X선 분말 회절 패턴은 도 16에 도시된다. 형태 VI은 대략 6.8, 8.0, 16.3, 및 17.5°에서 2-세타로 나타내어진 특징적인 XRP 회절 피크를 가지며, 이는 화합물이 형태 I, II, III, IV, 또는 V와는 상이한 결정질 형태 (형태 VI)로 존재한다는 것을 시사한다.

[0362] 형태 VI의 시차 주사 열량측정 온도기록도는 도 17에 도시된다. 형태 VI은 약 175°C, 및 약 238°C의 흡열 사건 온도를 나타낸다.

[0363] 실시예 12

[0364] 화학식 I의 형태 I, II, 및 IV 사이의 상 평형

[0365] 형태 I (80 mg), 형태 II (50 mg) 및 형태 IV (20 mg)를 함께 혼합하였다. 약 10 mg의 혼합물을 이어서 200 μl의 예비-포화된 용매 중에 바람직한 온도에서 13일 동안 슬러리화하였다. 고체를 이어서 신속하게 여과하고 XRPD에 의해 분석하였다.

[0366] 형태 IV는 아세토니트릴/물 >2%의 혼합물에서 5°C에서의 열역학적 생성물인 것으로 밝혀졌다. 25°C에서, 단지 형태 I만이 관찰되었다. 결과는 표 7에 요약된다.

[0367] 실시예 13

[0368] 화학식 I의 형태 I과 IV 사이의 상 평형

[0369] 평형 연구로부터의 형태 I 및 IV의 혼탁액을 25°C로 가져왔다. 형태 IV는 밤새 교반된 후 전환되지 않았다. 샘플을 이어서 30°C로 2일 동안 가열하였으며, 형태 I로의 전환이 이어서 완결되었다. 결과는 표 8에 보고된다.

[0370] 표 6. 형태 I, II, 및 IV 사이의 평형 연구.

용매	5 °C	25 °C	50 °C
아세토니트릴	형태 I	형태 I	형태 I
아세토니트릴/2% 물	형태 I-불량하게 결정질	형태 I	형태 I
아세토니트릴/5% 물	형태 IV	형태 I	형태 I
아세토니트릴/10% 물	형태 IV	형태 I	형태 I

[0371]

[0372] 표 7. 화학식 I의 형태 I과 IV 사이의 평형 연구.

30 °C에서의 가열 (밤샘) 후 관찰	XRPD 결과	30 °C에서의 가열 (2일) 후 관찰	XRPD 결과
백색 침전물	형태 IV+ 미량의 형태 I	백색 침전물	형태 I
백색 침전물	형태 IV	백색 침전물	형태 I
백색 침전물	형태 IV	백색 침전물	형태 I
백색 침전물	형태 IV	백색 침전물	형태 I
백색 침전물	형태 IV	백색 침전물	형태 I

[0373]

[0374]

표 8. 화학식 I의 형태 I의 X선 분말 회절.

각도 2- 세타 °	강도 % %
5.4	5
6.3	100
8.5	3
9.8	3
10.8	3
11.4	3
11.5	4
12.6	4
12.8	5
13.8	5
15.6	12
16.2	4
16.6	12
16.9	5
17.1	7
17.9	13
18.4	10
19.7	46
20.0	11
20.6	6
20.9	5
22.1	6
22.7	13
23.1	9
24.4	7
24.6	8
25.3	7
25.7	4
26.3	4
30.4	4
35.4	4

[0375]

[0376]

표 9. 화학식 I의 형태 II의 X선 분말 회절.

각도 2- 세타 °	강도 %
	%
5.7	100
7.1	5
7.6	5
10.2	4
10.4	4
11.5	6
14.2	12
15.3	26
15.9	12
16.5	4
16.9	6
17.5	5
17.9	5
18.6	10
19.9	4
20.3	6
20.5	8
20.8	8
21.7	4
22.5	15
22.8	6
23.1	6
23.5	5
24.6	4
27.0	6
27.6	6
28.6	5
28.9	6
30.2	4
40.3	4

[0377]

[0378]

표 10. 화학식 I의 형태 III의 X선 분말 회절.

각도 2- 세타 °	강도 %
	%
6.3	100
7.1	4
11.7	4
12.2	8
13.2	5
14.1	8
14.3	11
14.8	4
15.3	14
15.6	3
16.3	9
16.6	5
16.9	9
17.4	9
18.3	29
18.9	21
19.8	35
20.4	25
21.2	10
21.3	9
22.3	4
22.8	7
23.5	6
24.1	13
24.3	7
24.5	5
24.8	5
29.7	6
29.9	7

[0379]

[0380]

표 11. 화학식 I의 형태 IV의 X선 분말 회절.

각도 2- 세타 °	강도 % %
3.7	4
5.0	4
6.2	100
9.0	9
9.9	3
10.4	10
10.7	3
11.1	7
11.5	3
12.5	6
12.7	5
14.6	6
16.0	8
16.9	9
17.3	9
17.9	10
18.5	5
18.8	8
19.2	11
19.9	10
20.2	19
21.0	9
21.6	7
22.6	6
24.8	4
25.7	6
27.2	7

[0381]

[0382]

표 12. 화학식 I의 형태 V의 X선 분말 회절.

각도 2-세타 °	강도 %
5.4	24
6.7	100
7.9	70
8.3	5
10.7	24
12.8	18
13.1	17
13.5	15
14.1	6
14.3	5
14.7	4
15.4	4
15.8	29
16.0	26
17.1	30
17.8	5
18.4	16
19.4	11
19.9	11
20.2	13
20.4	10
20.6	11
20.9	11
21.5	27
21.8	9
22.7	9
23.7	31
24.0	13
24.2	14
24.5	5
24.8	7
25.1	7
25.8	6
26.3	6
26.5	7
26.9	5
27.5	11
28.3	8
29.5	8
29.8	13
30.7	5
31.6	7
33.0	5
37.1	6
39.6	9
41.2	5

[0383]

[0384]

표 13. 화학식 I의 형태 VI의 X선 분말 회절.

각도 2- 세타 °	강도 %
	%
5.4	29
6.8	100
8.0	48
8.4	4
11.1	6
11.6	5
13.6	8
14.2	6
16.3	15
16.8	6
17.5	20
17.8	12
18.7	14
19.0	8
19.4	5
19.7	10
20.1	8
20.9	12
21.3	12
21.5	12
22.1	13
22.5	11
23.5	6
24.2	7
25.4	6
27.1	6
27.4	6

[0385]

[0386]

실시예 14

[0387]

(S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디히드로클로라이드 (화학식 II), 형태 I의 제조

[0388]

디클로로메탄 (300 mL) 중 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 염 (32.3g, 58.54 mmol)의 혼탁액에 0.5 M NaOH 수용액 (150 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고 물 (50 mL)로 세척하고 이어서 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 유기 층을 여과하고 생성된 혼합물에 DMAP (1.79 g, 0.25 당량, 14.63 mmol) 및 Boc-L-Val-OH (15.26 g, 1.2 당량, 70.25 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -10°C 로 냉각시키고, EDC (16.83 g, 1.5 당량, 87.81 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 혼합물에 0.2 당량의 Boc-L-Val-OH (2.54 g) 및 0.25 당량의 EDC (2.8 g)를 첨가하였다. 1.5시간 동안 교반한 후, 물 (50 mL)을 첨가하고, 유기 층을 분리하고 5% 시트르산 수용액 (2×100 mL)으로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 물 (100 mL)로 세척하고 이어서 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 유기 층을 여과하고 건조시켰다.

[0389]

조 물질을 디클로로메탄 중에 녹이고, 5°C 로 냉각시켰다. 혼합물에 디옥산 중 4M HCl 용액 (64. 37 mL, 4.4 당량, 257.50 mmol)을 첨가하였다. 추가의 20 mL의 디옥산 중 4M HCl 용액을 첨가하였다. 5시간 후 반응 혼합물을 10°C 로 냉각시키고 8% NaHCO_3 수용액 (700 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 디클로로메탄 (100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물로 세척하고 이어서 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물에 아세토니트릴을 첨가하고 생성된 혼합물을 2.1 당량의 IPA 중 3.5 N HCl 용액을 사용하여 5°C 에서 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. EtOAc를 첨가하고 혼합

물을 50°C로 가열하고 165 mg의 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디히드로클로라이드를 시팅하였다. 50°C에서 30분 교반한 후, 추가의 EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 가열을 제거하고 혼합물을 실온에 도달하도록 하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고 EtOAc로 세척하여 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디히드로클로라이드 15.4 g을 수득하였다.

[0390] 형태 I의 X선 분말 회절 패턴은 도 20에 도시된다. 형태 I은 대략 7.2, 9.2, 및 18.0°에서 2-세타로 나타내어진 특징적인 XRP 회절 피크를 가지며, 이는 화합물이 결정질 형태 (형태 I)로 존재한다는 것을 시사한다. 열분석은 약 0%에서 약 90% 상대 습도로의 상대 습도 증가에 적용되는 경우에 약 14%의 질량 증가를 나타낸다. 25°C/92% RH 및 40°C/75% RH에서의 7일 동안의 저장은 둘 다 형태의 변화를 유도하였다. 수용해도를 pH 4.1에서 > 90 mg/mL 유리 형태 등가물로서 평가하였다.

[0391] 실시예 15

[0392] (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디히드로클로라이드 (화학식 II), 형태 II의 제조

[0393] 형태 II를 200 mg의 형태 I의 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디히드로클로라이드 (화학식 II)를 얇은 층으로 섭식 접시 내에 펼치고 샘플을 25°C/75% RH의 환경에 72시간 동안 노출시킴으로써 제조하였다.

[0394] 형태 II의 X선 분말 회절 패턴은 도 24에 도시된다. 형태 II는 대략 4.8, 13.3, 및 24.9°에서 2-세타로 나타내어진 특징적인 XRP 회절 피크를 가지며, 이는 화합물이 형태 I과는 상이한 결정질 형태 (형태 II)로 존재한다는 것을 시사한다. 열 분석은 10.4% 질량 손실을 나타낸 한편, 칼 피셔 분석은 13.9% m/m으로서의 물 함량을 제공하였다. 수용해도를 pH 4.1에서 > 67 mg/mL 유리 형태 등가물로서 평가하였다.

[0395] VT-XRPD 연구는 가열시에 형태 I로의 어떠한 전환도 보여주지 않았다; 물질은 약 160°C 초과의 온도에서 무정형이 되며 냉각시 어떠한 후속 결정화도 없음. GVS 분석은 RH가 0%로 감소되는 경우에, 물질이 그의 질량의 약 12%를 손실한다는 것을 보여주었다. 형태 변화가 이러한 물의 손실을 동반하는지 여부는, 샘플이 주위 RH로 되돌아가는 경우에 물이 용이하게 다시 흡수되기 때문에 명백하지 않다.

[0396]

표 14. 화학식 II의 형태 I의 X선 분말 회절.

각도 2- 세타 °	강도 %
	%
6.9	22
7.2	100
7.2	100
8.2	13
9.2	37
10.7	13
12.7	14
14.0	8
15.1	11
16.4	7
17.4	10
18.0	34
18.4	13
20.0	12
20.8	24
22.5	18
23.3	10
23.7	8
24.0	13
24.2	7
25.3	7
25.7	8
25.9	19
27.7	6
29.0	7
29.6	8
30.3	7
31.0	8
33.2	8
36.6	9

[0397]

[0398]

표 15. 화학식 II의 형태 II의 X선 분말 회절.

각도 2- 세타 °	강도 %
	%
4.3	52
4.8	100
7.2	18
7.6	20
8.4	44
8.7	45
9.5	36
10.6	20
10.9	24
11.5	19
12.4	15
12.8	16
13.3	69
14.1	53
14.6	40
15.3	21
16.3	13
16.6	18
17.1	18
18.4	47
19.0	13
20.0	22
20.3	16
21.1	29
21.3	21
22.1	16
23.7	15
24.5	16
24.9	72
25.3	39
25.7	26
26.1	24
26.5	36
26.7	39
27.2	18
27.5	17
27.9	17

[0399]

28.1	16
28.4	17
28.8	20
29.2	18
30.5	18

[0400]

실시예 16

[0402]

무정형 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠술포네이트) (화학식 I) 및 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디히드로클로라이드 (화학식 II)의 제조

- [0403] 약 15 mg의 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤젠솔포네이트) (화학식 I) 및 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디히드로클로라이드 (화학식 II)를 각각 2 mL의 2:1 *t*BuOH : 물 중에 녹였다. 생성된 투명한 용액을 드라이-아이스/아세톤 조 내에서 급속 동결시키고 솜털모양 백색 고체로 동결건조시켰다. XRPD 분석은 동결 건조된 물질이 각각의 경우에 무정형이라는 것을 보여주었고, ¹H NMR은 각각의 반대-이온이 여전히 존재한다는 것을 확인하였다.
- [0404] 실시예 17
- [0405] 무정형 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen솔포네이트) (화학식 I) 및 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디히드로클로라이드 (화학식 II)의 성숙 어레이
- [0406] 약 50 mg의 무정형 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디(4-메틸벤zen솔포네이트) (화학식 I) 및 (S)-(2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2,3,4,6,7,11b-헥사히드로-1H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 2-아미노-3-메틸부타노에이트 디히드로클로라이드 (화학식 II)를 각각의 48개의 바이알 내에 칭량하였다. 충분량의 명시된 용매를 첨가하여 이동 슬러리를 형성하고 바이알을, 4시간마다 주위 온도와 50°C 사이에서 사이클링하면서 72시간 동안 인큐베이션하였다. 이 시점에 존재하는 임의의 고체를 여과에 의해 단리하고 XRPD에 의해 분석하였다. 고체가 없는 실험물을 마개를 열고 적출되도록 하였으며; 이들 중 어떠한 것도 임의의 결정질 물질을 제공하지 않았으며, 모두 점착성 검을 제공하였다. 결과는 표 16에 제시된다.

[0407] 표 16. 화학식 I 및 화학식 II의 무정형 염의 성숙 어레이.

세부사항	비스-토실레이트			비스-히드로클로라이드		
	용매	부피 (μL)	후에 단리된 고체	XRPD	부피 (μL)	후에 단리된 고체
헵탄	500	성숙	형태 I	500	성숙	무정형
디옥산	250	성숙	가능한 혼합물	500	성숙	형태 I
톨루엔	500	성숙	새로운 패턴 (2)	500	성숙	부분적으로 결정질 형태 II
쿠멘	500	성숙	새로운 패턴 (2)	500	성숙	부분적으로 결정질 형태 II
TBME	500	성숙	형태 I	500	성숙	무정형
테트랄린	500	증발 후 검	n/a	500	증발 후 검	n/a
DIPE	500	성숙	형태 I	500	성숙	무정형
아니솔	250	성숙	새로운 패턴 (2)	500	증발 후 검	n/a
이소부틸 아세테이트	250	성숙	새로운 패턴 (2)	500	성숙	무정형
에틸 아세테이트	500	성숙	형태 I	500	성숙	형태 I
이소프로필 아세테이트	500	성숙	형태 I	500	성숙	무정형
메틸 아세테이트	500	성숙	가능한 혼합물	500	성숙	형태 I

[0408]

IPA	250	성숙	형태 I	500	증발 후 검	n/a
에틸 포르메이트	250	성숙	형태 I	500	성숙	새로운 페턴 (3)
THF	250	성숙	형태 I	500	성숙	형태 I
DCE	250	성숙	불량하게 결정질	500	증발 후 검	n/a
MIBK	500	성숙	형태 I	500	성숙	무정형
MEK	250	성숙	형태 I	500	성숙	형태 I
아세톤	250	성숙	형태 I	500	성숙	형태 I
메탄올	250	증발 후 검	n/a	500	증발 후 검	n/a
에탄올	250	증발 후 검	n/a	500	증발 후 검	n/a
아세토니트릴	250	성숙	형태 I	500	증발 후 검	n/a
나트로메탄	250	성숙	형태 I	500	증발 후 검	n/a
물	250	성숙	새로운 페턴 (2)	500	증발 후 검	n/a

[0409]

실시예 18

(S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르의 반대-이온 스크린

[0412]

약 50 mg의 (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르 유리 염기를 각각의 54개의 HPLC 바이알 내에 청량하고, 500 μL의 적절한 용매를 이어서 각각에 첨가하고 바이알을 실온에서 1시간 동안 진탕시켜, 모든 경우에서 투명한 용액을 수득하였다. 2.0 당량의 적절한 산을 이어서 각각의 실험에 첨가하였다. 바이알을 이어서 4시간마다 주위 온도와 50°C 사이에서 사이클링하면서, 인큐베이터 내에 16시간 동안 위치시켰다. 임의의 육안으로 보이는 고체를 여과 제거하고 XRPD에 의해 분석하였다. 검을 함유하는 임의의 바이알을 추가의 60시간 동안 인큐베이션한 후, 그 시점에 임의의 고체를 여과에 의해 단리시키고 XRPD에 의해 특징화하였다.

[0413]

실시예 19

(S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르의 역용매 매개 반대-이온 스크린

[0415]

약 50 mg의 (S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르 유리 염기를 각각의 27개의 반응 투브 내에 청량하였다. 이를 중 18개에 500 μL의 아세토니트릴을 첨가하고, 다른 9개에는 500 μL의 99:1 아세토니트릴/물을 첨가하였다. 2.1 당량의 적절한 산을 이어서, 이용 가능한 가장 농축된 형태로 첨가하였다. 충분량의 에틸 아세테이트를 각각의 투브에 첨가하여 혼탁을 유도하고 투브를 50°C로 1시간 동안 가열한 후, 지속적으로 교반하면서 RT로 냉각되도록 하였다. 존재하는 임의의 고체를 여과 제거하고 XRPD에 의해 분석하였다. 실시예 18에서 단리된 토스산 및 옥살산의 결정질 염 형태를 재현하는 것에 더하여, 새로운 결정질 히드로브로마이드 및 메탄솔포네이트 염 뿐만 아니라, 이전에 관찰된 것과 상이한 회절 패턴을 갖는 벤젠솔포네이트 염을 확인하였다. 이 새로운 베실레이트

형태의 DSC 분석은 초기 흡열 사건에 이어 명백한 재결정화 및 후속 용융을 보여주었다. 결과는 표 17에 제시된다.

표 17. 역용매 매개 반대-이온 스크린으로부터의 결과.

실험적 세부사항		MeCN(첨가된 물 없음) - A		MeCN(1% 첨가된 물) - A	
산	(으)로서 첨가됨	관찰	XRPD	관찰	XRPD
브로민화수소산	48% 수용액 (정치시 xtal)	오일	결정질	오일	
염산	4M 디옥산 용액	미세 고체	조해됨	오일	
황산	97.50%	오일		오일	
1,2-에탄디솔忿산	고체	검		오일	
p-톨루엔 술효산	고체 (1수화물)	미세 고체	결정질	미세 고체	결정질
메탄 술효산	고체	오일 (정치시 xtal)	결정질	미세 고체	결정질
벤젠 술효산	고체	미세 고체	결정질	미세 고체	결정질
옥살산	고체	미세 고체	부분적으로 결정질	미세 고체	부분적으로 결정질
말레산	고체	오일		오일	

[0417]

인산	85% 수용액	미세 고체	조제됨	실험이 수행되지 않음
L-타르타르산	고체	검		실험이 수행되지 않음
푸마르산	고체	여과불가능 겔		실험이 수행되지 않음
시트르산	고체	미세 고체	조제됨	실험이 수행되지 않음
L-밀산	고체	검		실험이 수행되지 않음
히푸르산	고체	미세 고체	투입 산	실험이 수행되지 않음
D-글루콘산	물 중 45 wt%	오일		실험이 수행되지 않음
L-락트산	고체	오일		실험이 수행되지 않음
숙신산	고체	오일		실험이 수행되지 않음

[0418]

실시예 20

[0419]

(S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-페리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-일 에스테르의 역용매 매개 반대-이온 스크린으로부터의 염의 다형성 평가

[0420]

약 10 mg의 적절한 염 형태를 100 μ L의 명시된 용매 중에 혼탁시켰다. 혼탁액을 이어서 4시간마다 주위 온도와 50°C 사이에서 사이클링하면서, 72시간 동안 인큐베이션하였다. RT로 냉각시킨 후, 존재하는 임의의 고체를 여과 제거하고 XRPD에 의해 분석하였다. 결과는 표 18에 제시된다.

[0422]

표 18. 다형성 평가의 결과.

세부사항	A - 토실레이트	B - 옥살레이트	C - 메실레이트	D - 베실레이트	E - 히드로브로마이드
용매	폐단	폐단	폐단	폐단	폐단
MeOH	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
MeCN	가능한 새로운 폐단 (1)	무정형	가능한 새로운 폐단 (1)	매우 무정형	형태 1
IPA	형태 1	형태 1	형태 1	가능한 새로운 폐단 (1)	형태 1
MEK	가능한 새로운 폐단 (2)	가능한 새로운 폐단 (1)	형태 1	가능한 새로운 폐단 (2)	가능한 새로운 폐단 (1)
MIBK	형태 1	가능한 새로운 폐단 (2)	형태 1	형태 1	새로운 폐단 (2)
DCM	형태 1	가능한 새로운 폐단 (3)	형태 1	형태 1	새로운 폐단 (2)
THF	형태 1	매우 무정형	형태 1	가능한 새로운 폐단 (1)	형태 1
IPAc	형태 1				
DIPE	형태 1				
TBME	형태 1	형태 1	매우 무정형	형태 1	형태 1

[0423]

[0424]

추가의 피크를 갖는 회절 폐단이 모든 염에 대해 나타난 한편 (상기 표에 가능한 새로운 폐단으로 표지됨), 새로운 형태가 MIBK 및 DCM으로부터 단리된 히드로브로마이드 염에 대해 최종적으로 확인되었다. 다른 경우에서, 물질은 대부분 실험에 투입된 동일한 형태를 가졌으며, 일부 추가의 피크가 존재하였다.

[0425]

표 19. 형성된 염의 개요.

합성 세부사항		특징화			수용해도		습도에 대한 안정성		
염 형태	수율	순도	당량 반대이온	XRPD	mp [기준] (°C)	mL/ mL 유리 형태	pH	40°C/75% RH 25°C/92% RH	GVS 흡수
토실레이트	69%	99.1%	NMR에 의해 2.1	결정질	239	15.00	5.24	변화 없음	변화 없음 1.0%
옥살레이트	74%	98.2%	IC에 의해 2.1	결정질	200	> 50	2.43	변화 없음	변화 없음 0.8%
페실레이트	85%	98.4%	NMR에 의해 2.1	결정질	177	> 70	3.97	변화 없음 조회됨	3.4%
페실레이트	86%	99.1%	IC에 의해 2.0	결정질	239	25.1	4.74	변화 없음 변화 없음	3.7%
하)드로브로마이드	61%	98.7%	IC에 의해 2.0	결정질	158, 248	85.3	3.38	영향 변화 변화	영향 변화 변화 > 3.9%
하)드로클로라이드	n/a	99.0%	IC에 의해 2.1	결정질	244	> 90	4.09	영향 변화 변화 (영향 변화)	

[0426]

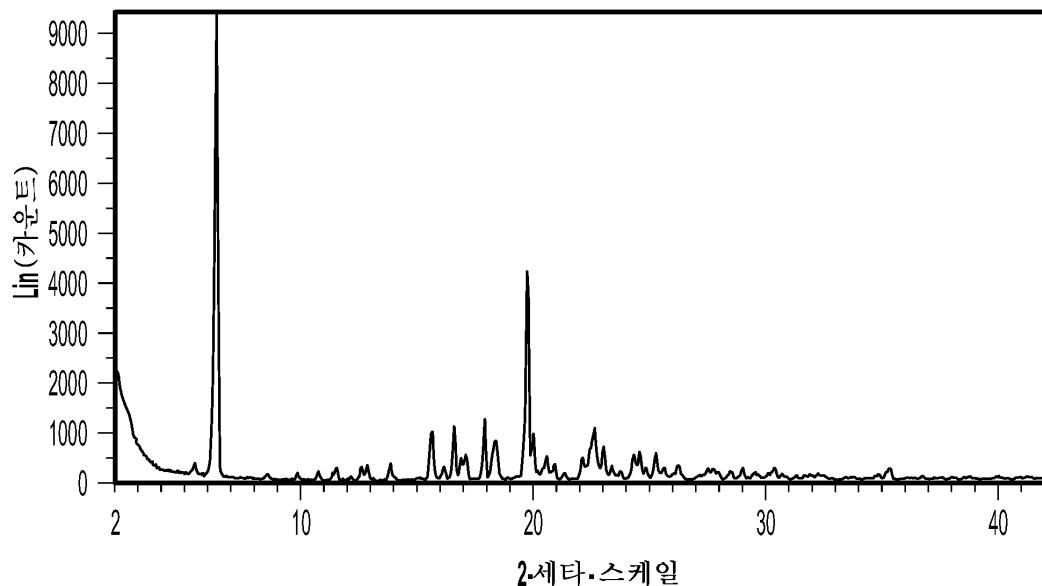
형성된 모든 염은 투입 물질과 대등한 비스 화학량론 및 순도를 나타낸다.

[0427]

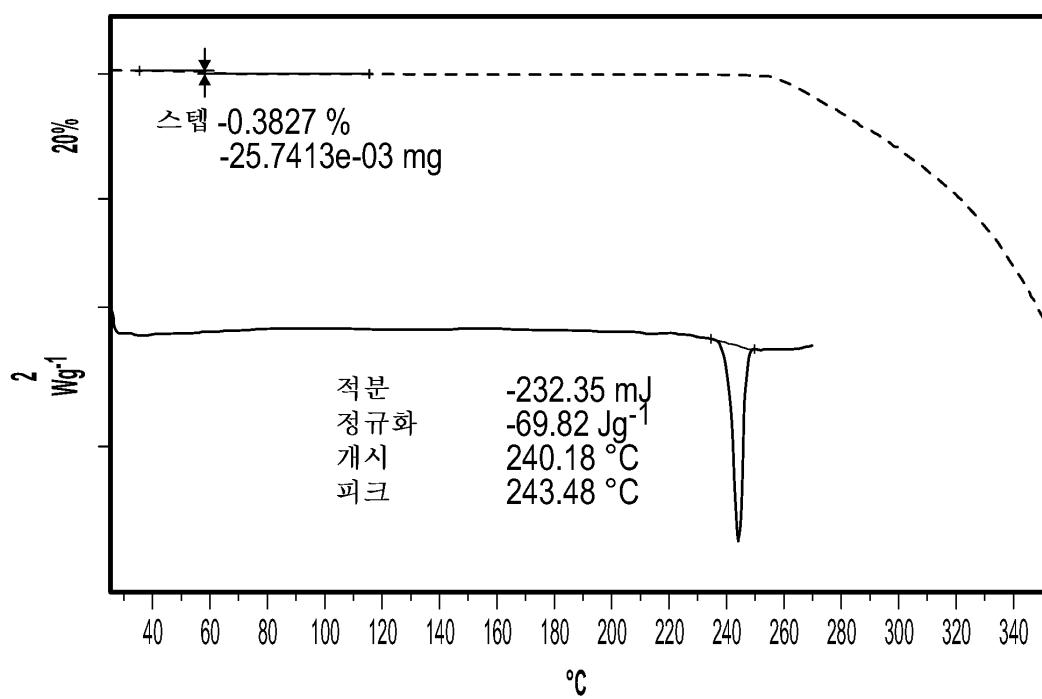
상기 제시된 실시예는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 실시양태의 제조 및 사용 방법에 대해 완전히 개시하고 설명하기 위해 제공되는 것으로, 개시내용의 범주를 제한하도록 의도되지는 않는다. 관련 기술분야의 통상의 기술자들에게 명백한 본 개시내용을 수행하기 위한 상기-기재된 방식의 변형은 하기 청구범위의 범주 내에 포함되도록 의도된다. 본 명세서에 인용된 모든 공개, 특히, 및 특히 출원은, 각각의 이러한 공개, 특히, 또는 특히 출원이 구체적으로 및 개별적으로 본원에 참조로 포함되는 것으로 나타낸 경우와 같이 본원에 참조로 포함된다.

도면

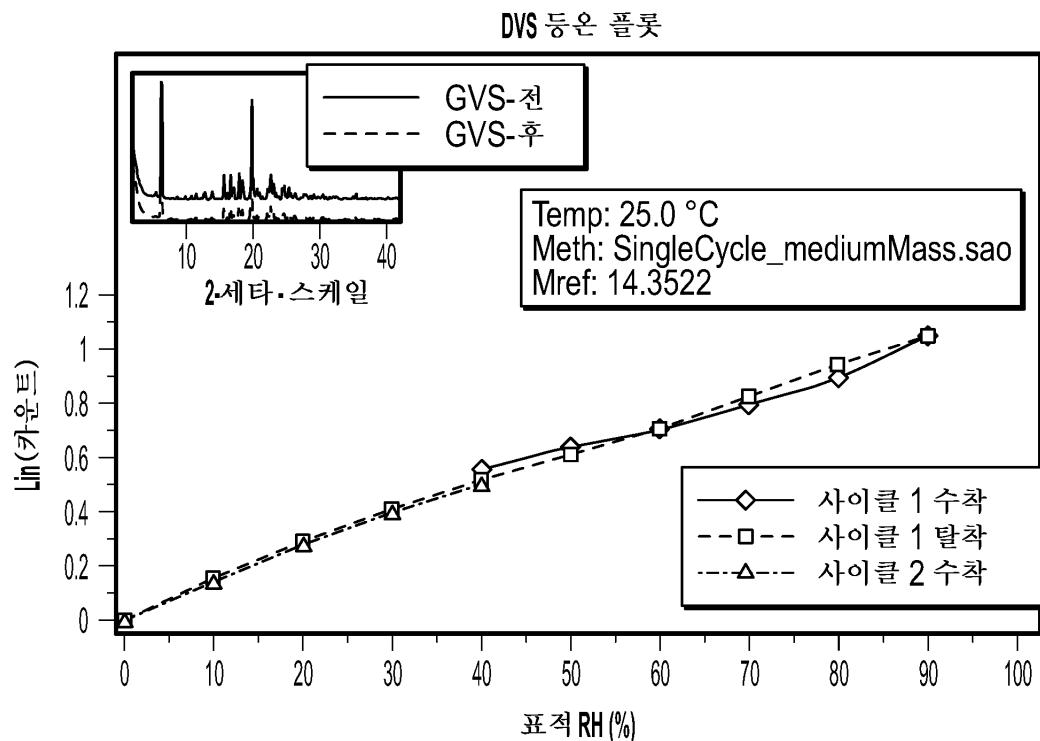
도면1



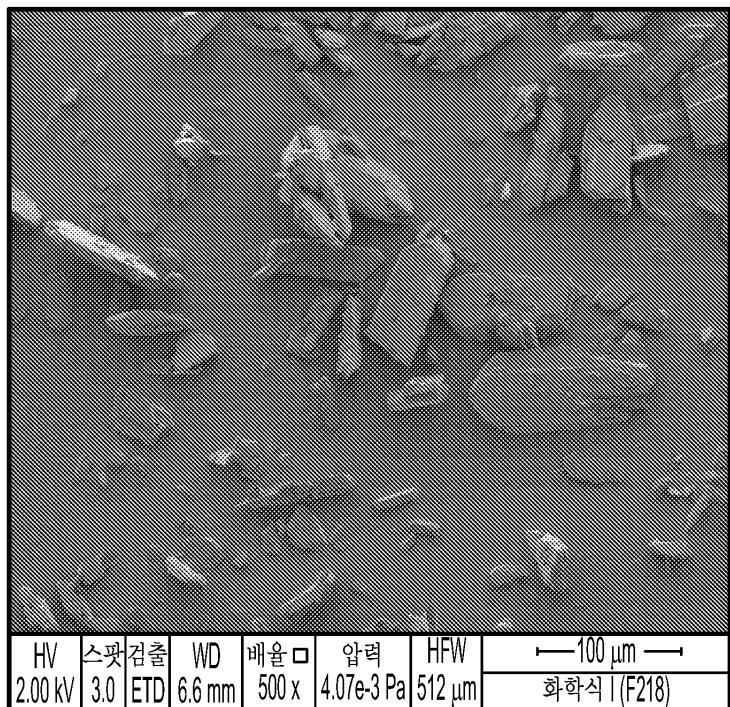
도면2



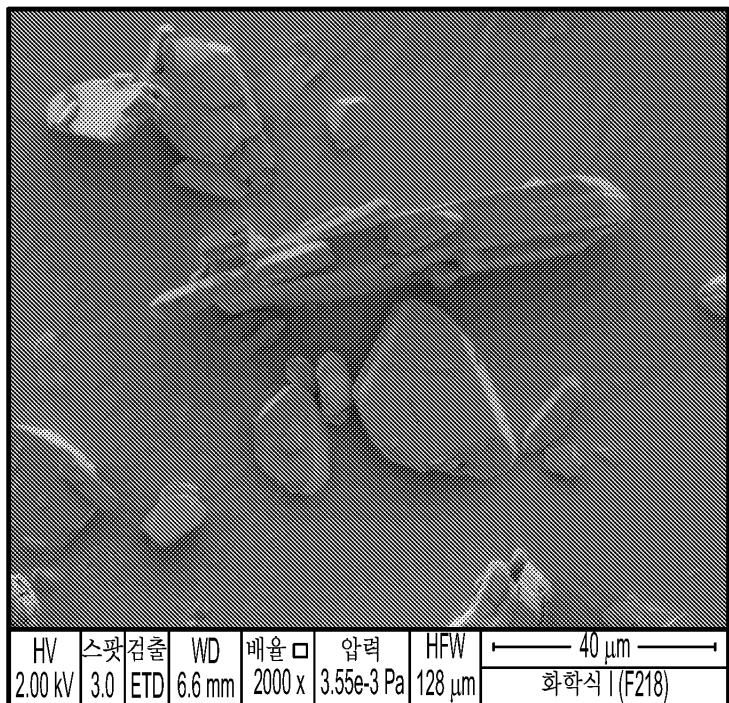
도면3



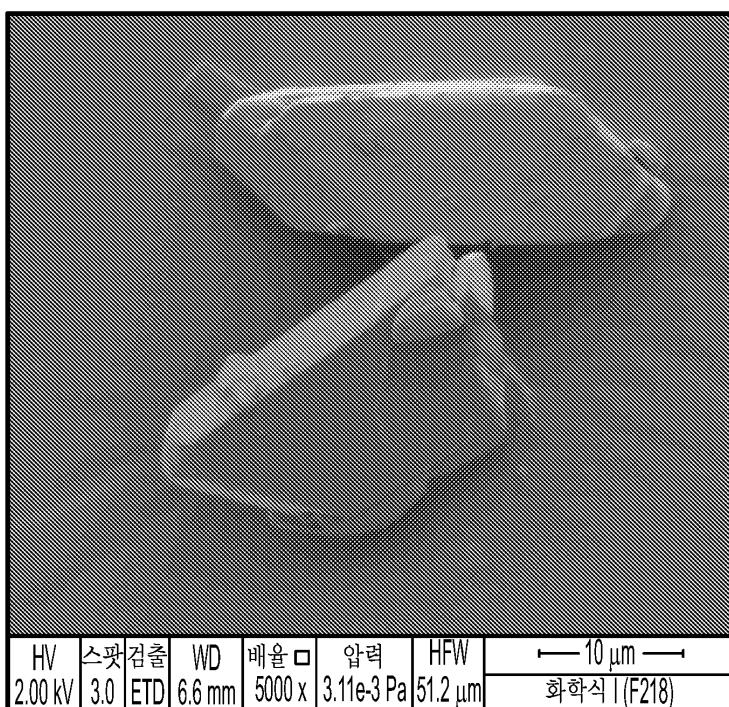
도면4a



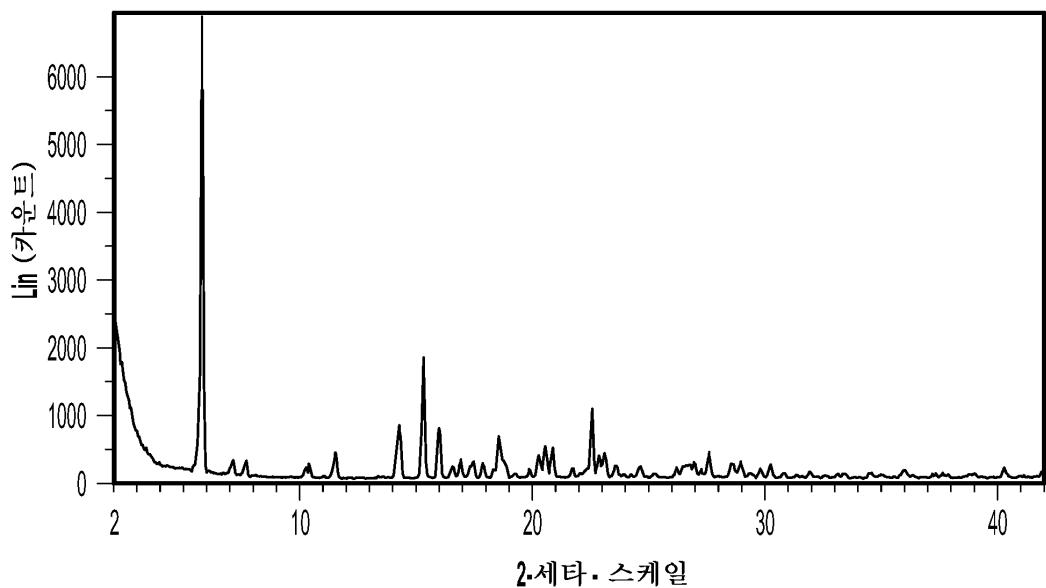
도면4b



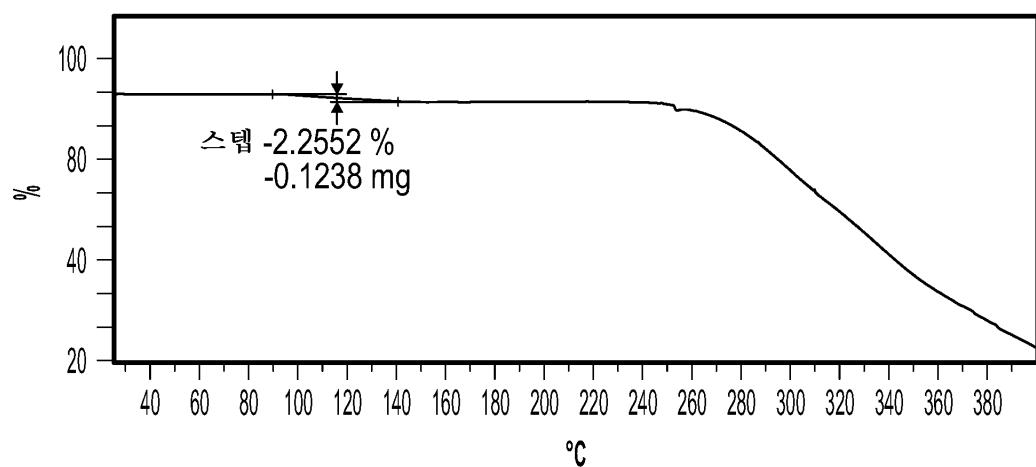
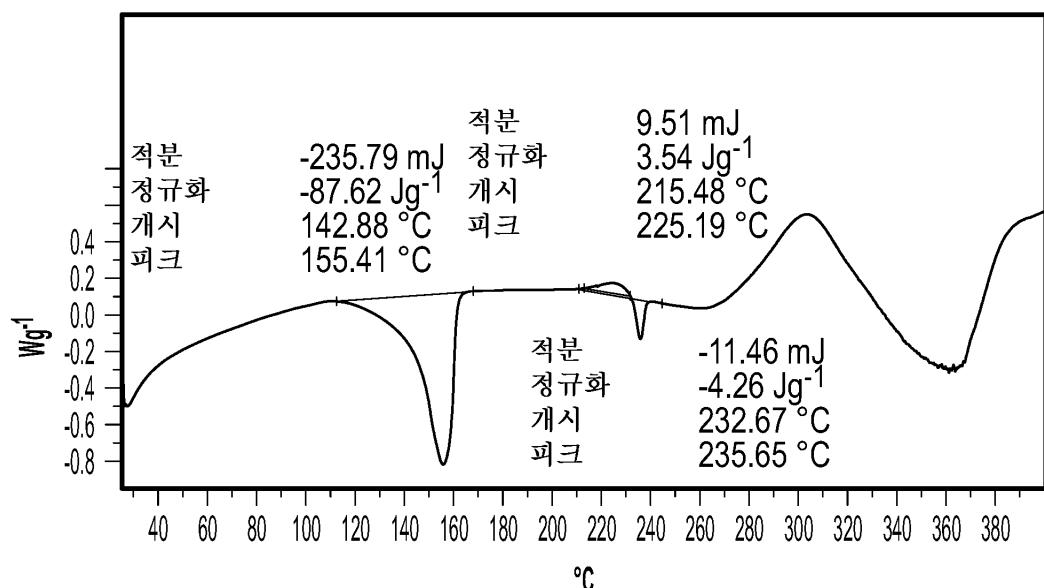
도면4c



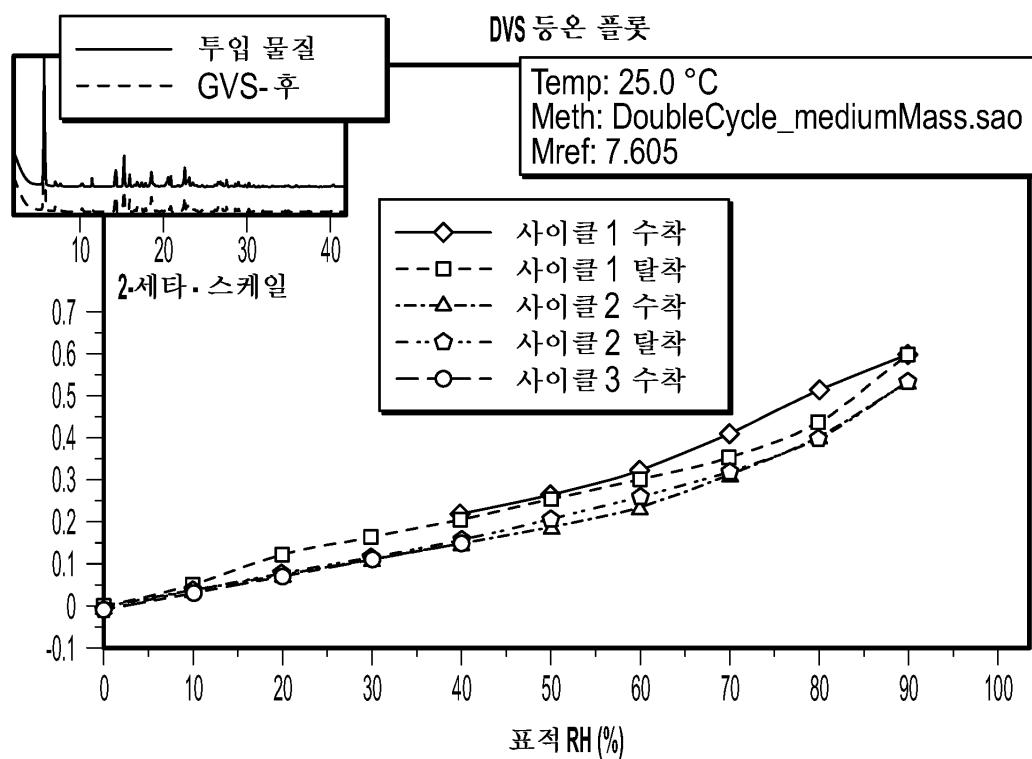
도면5



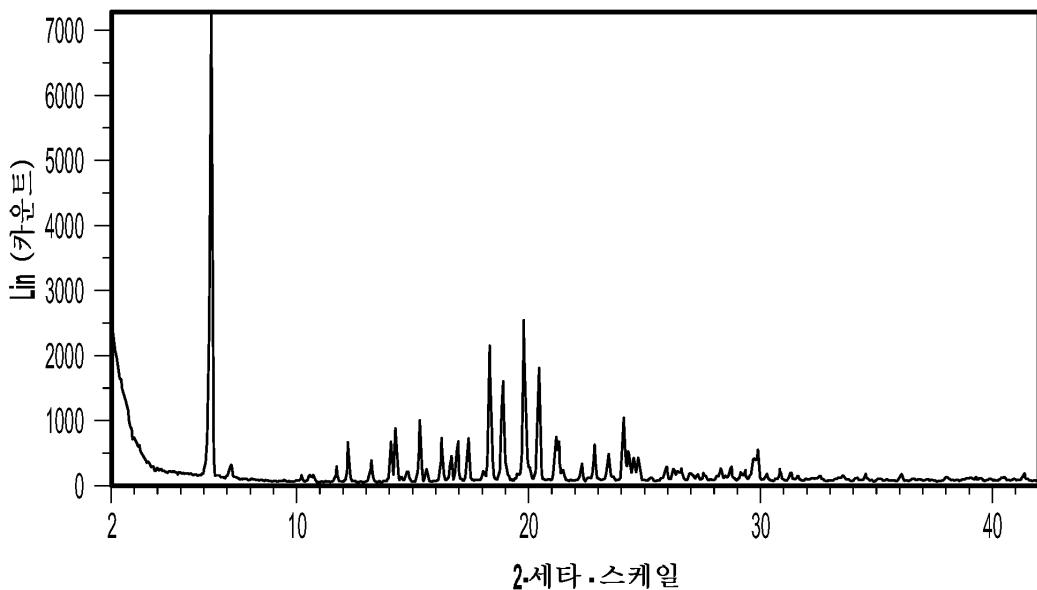
도면6



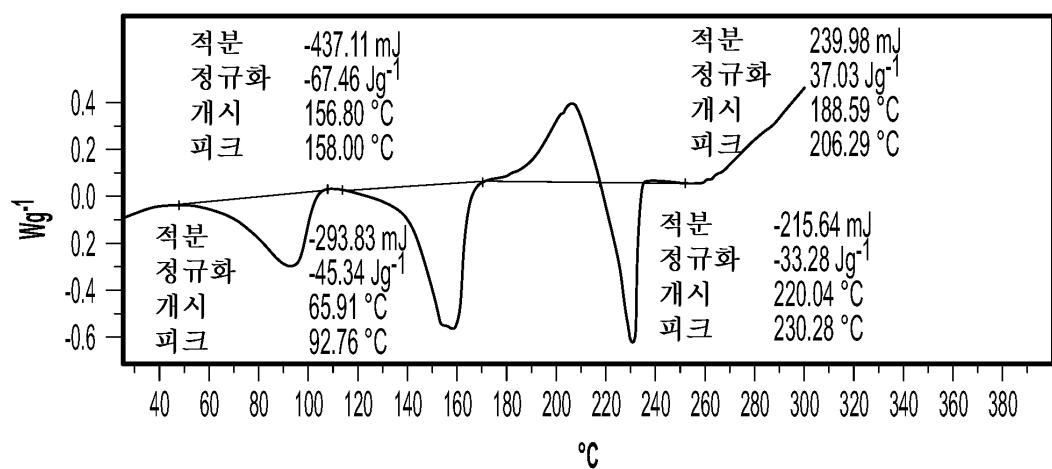
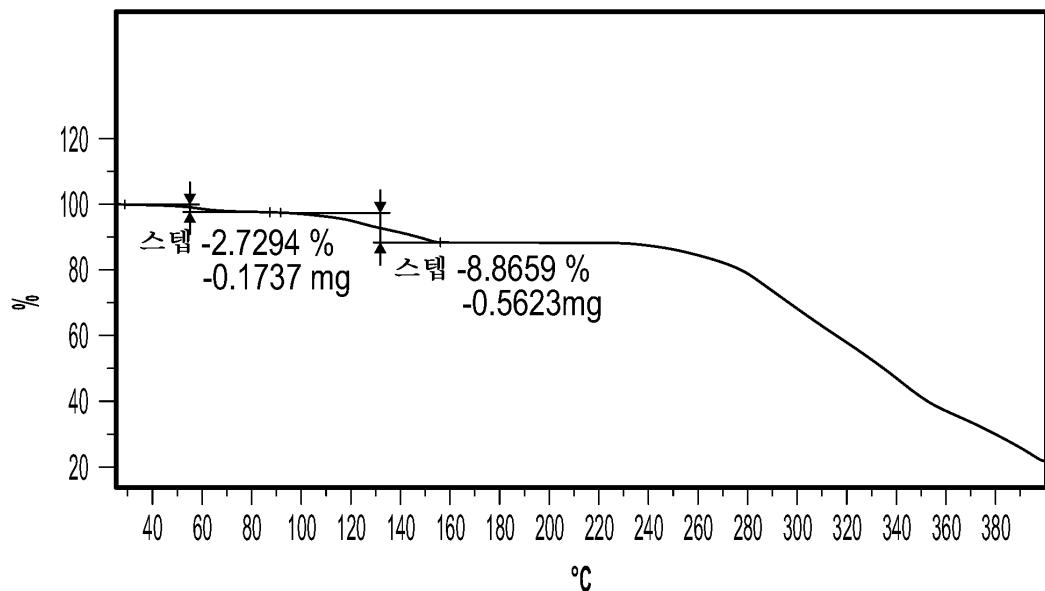
도면7



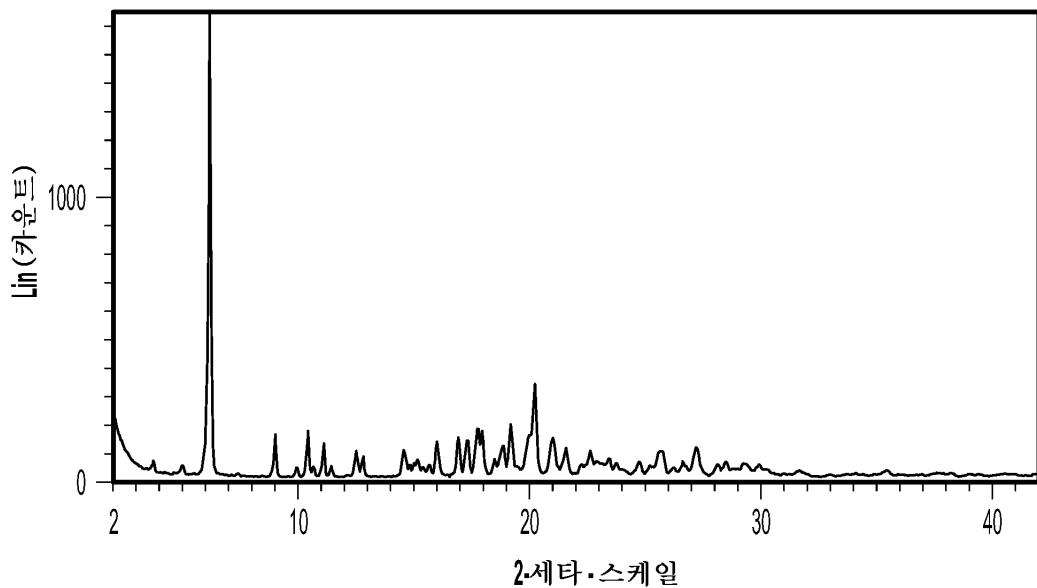
도면8



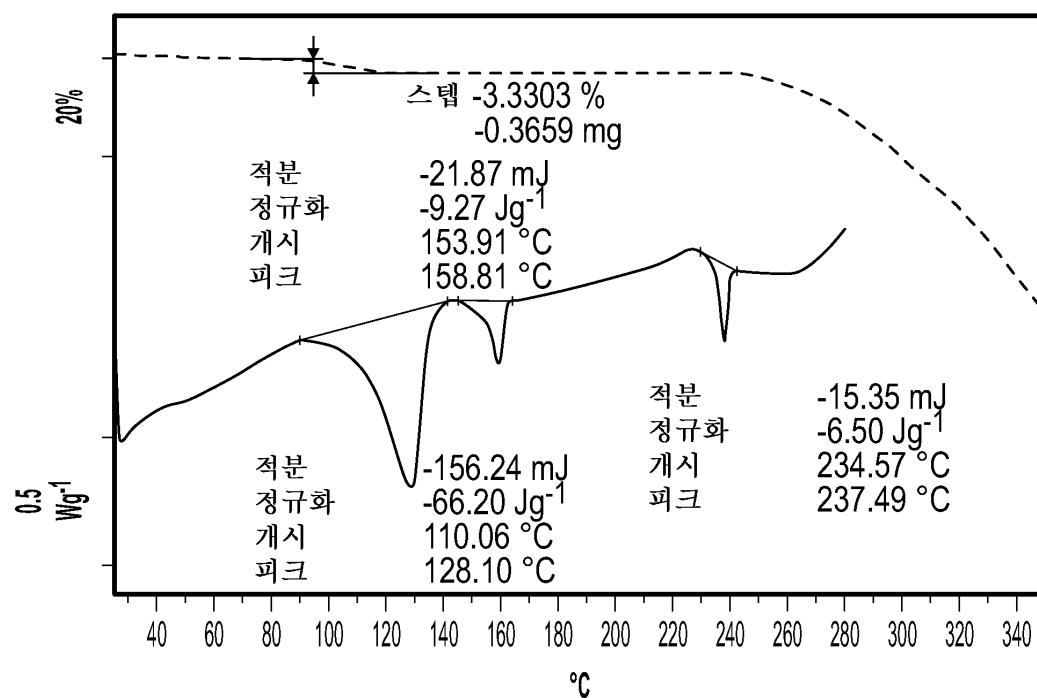
도면9



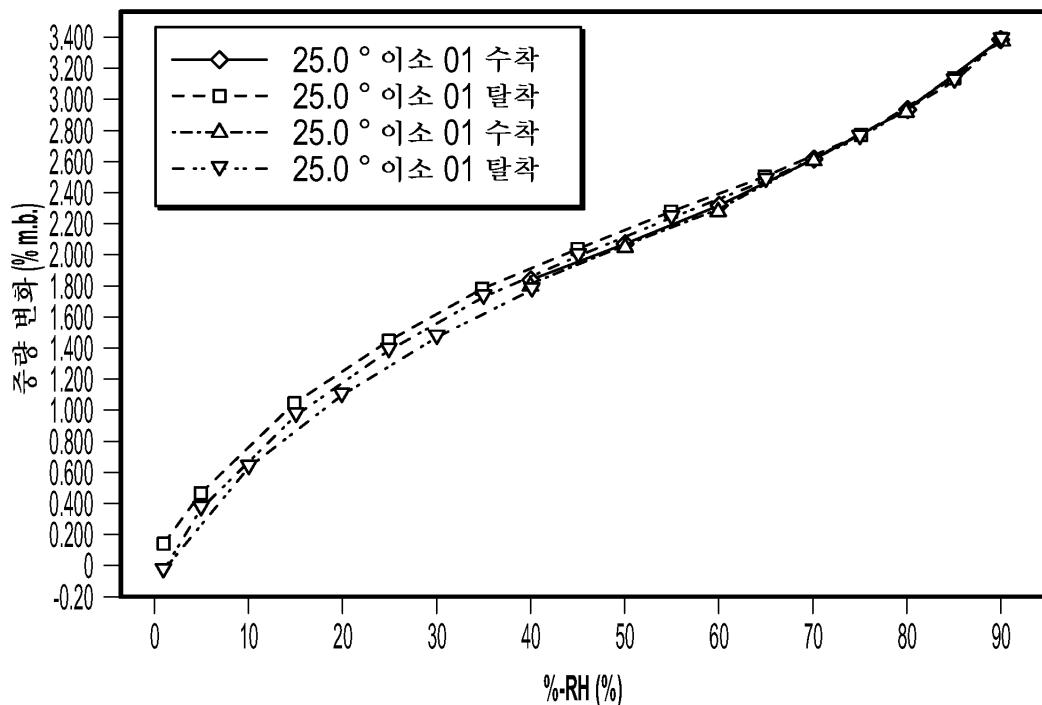
도면10



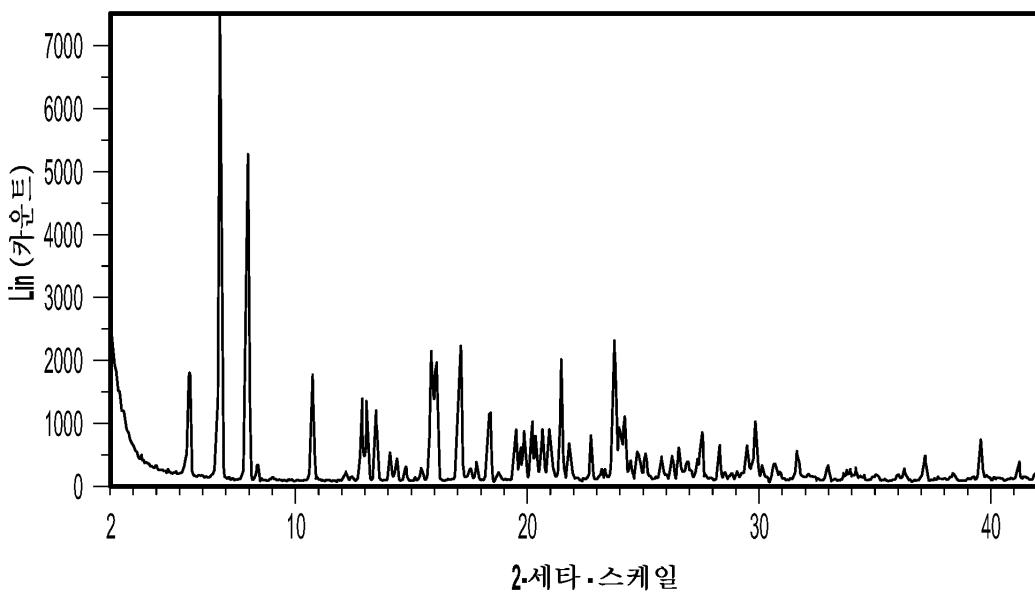
도면11



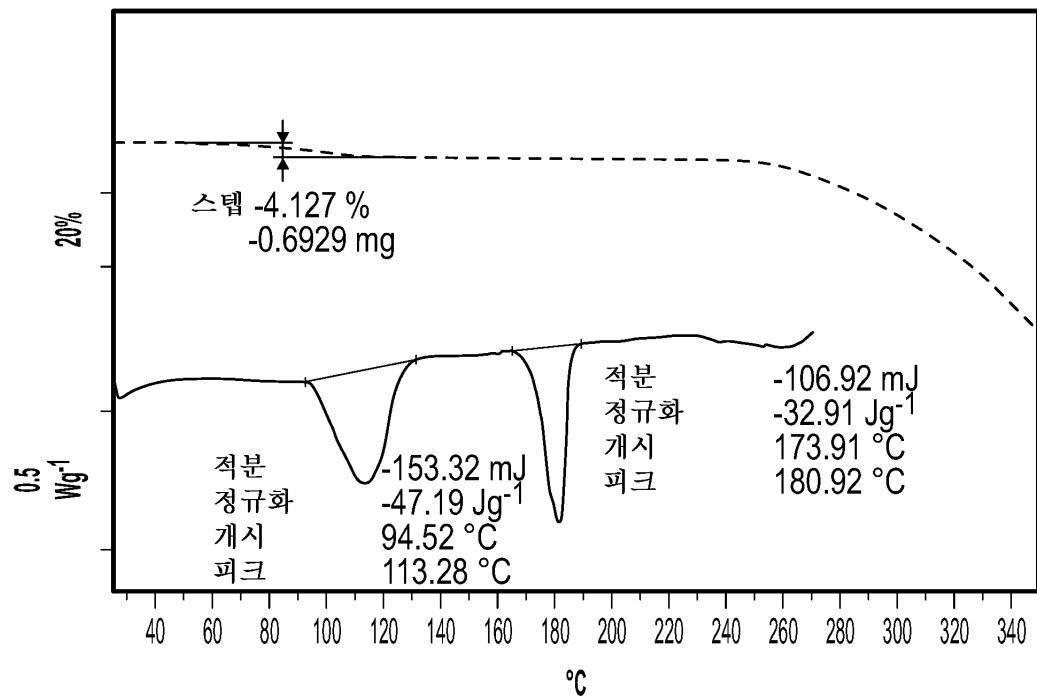
도면12



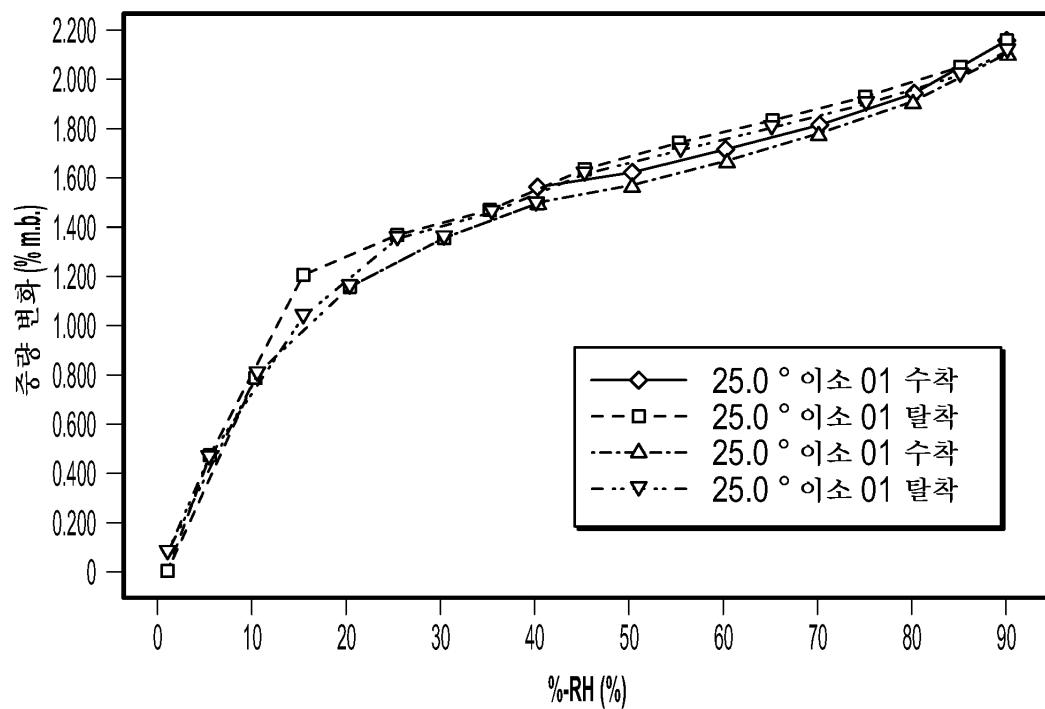
도면13



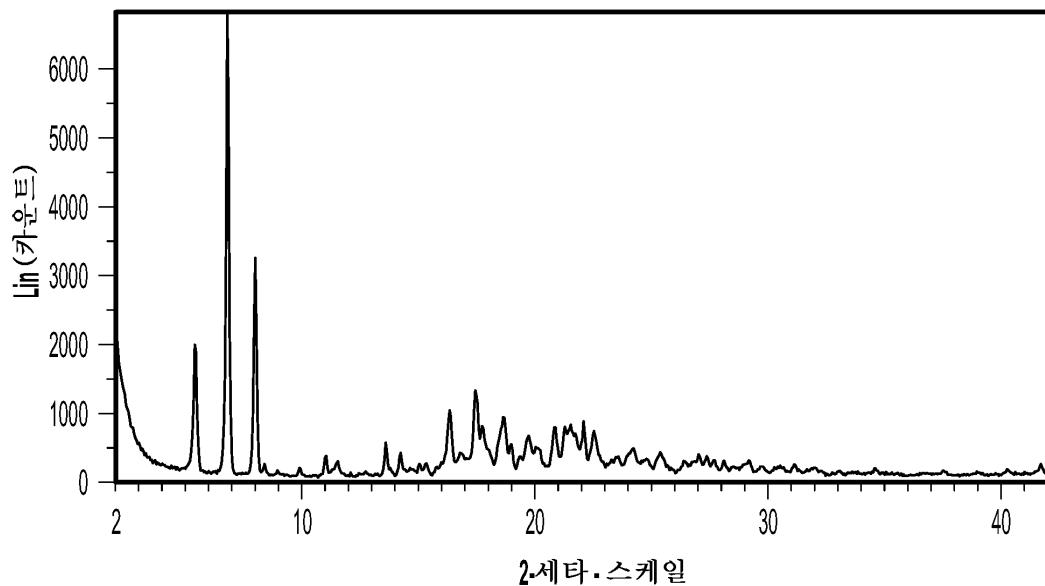
도면14



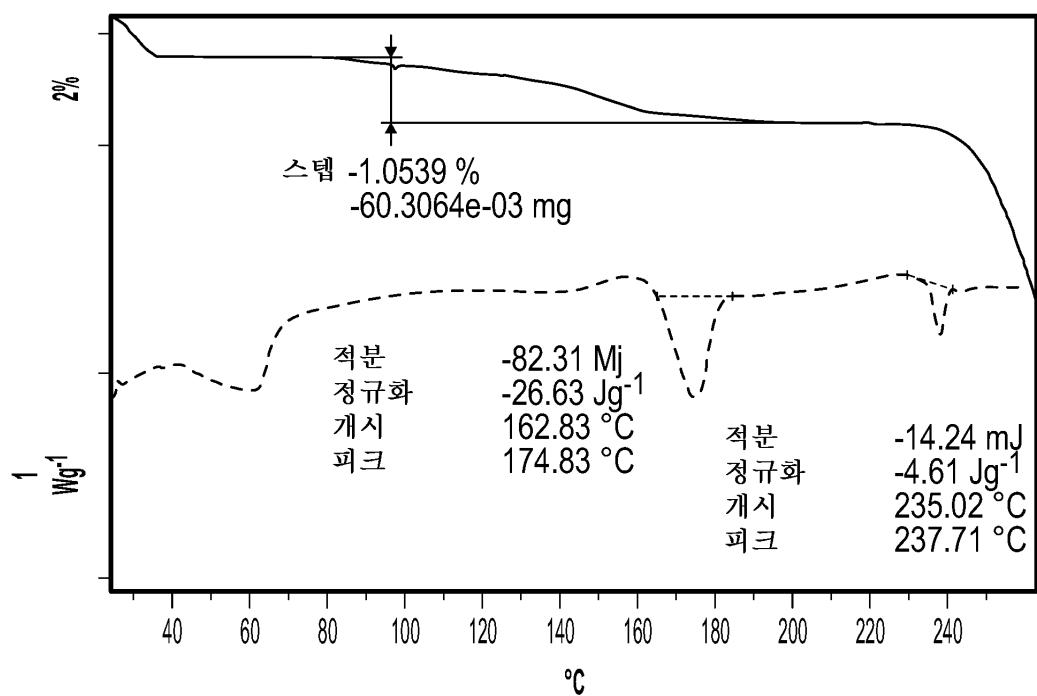
도면15



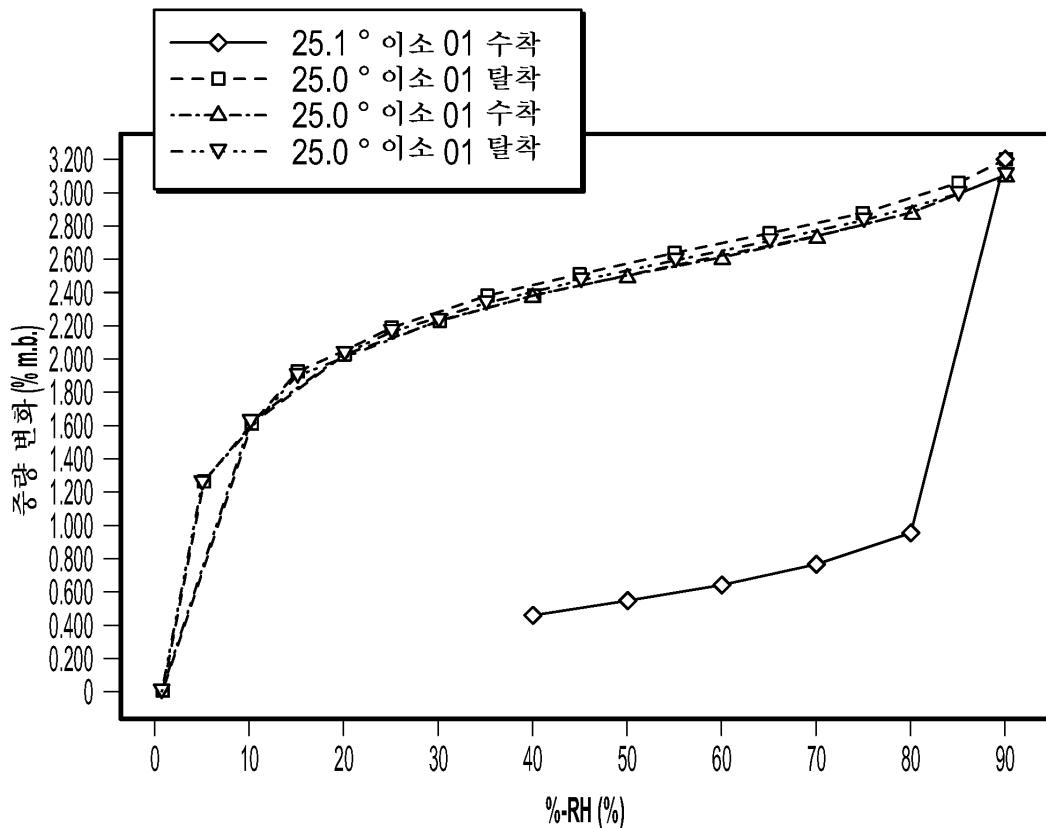
도면16



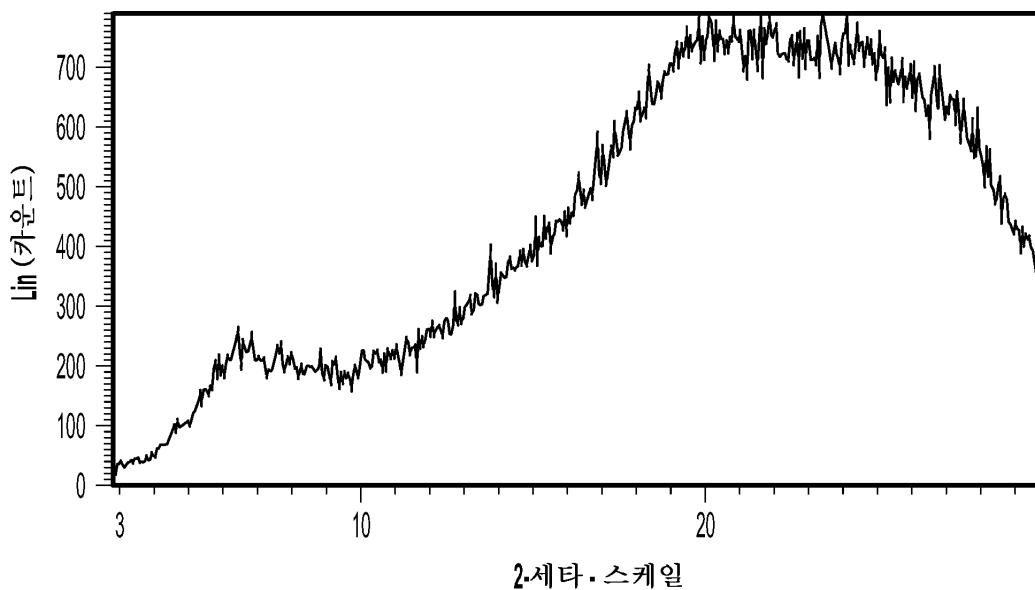
도면17



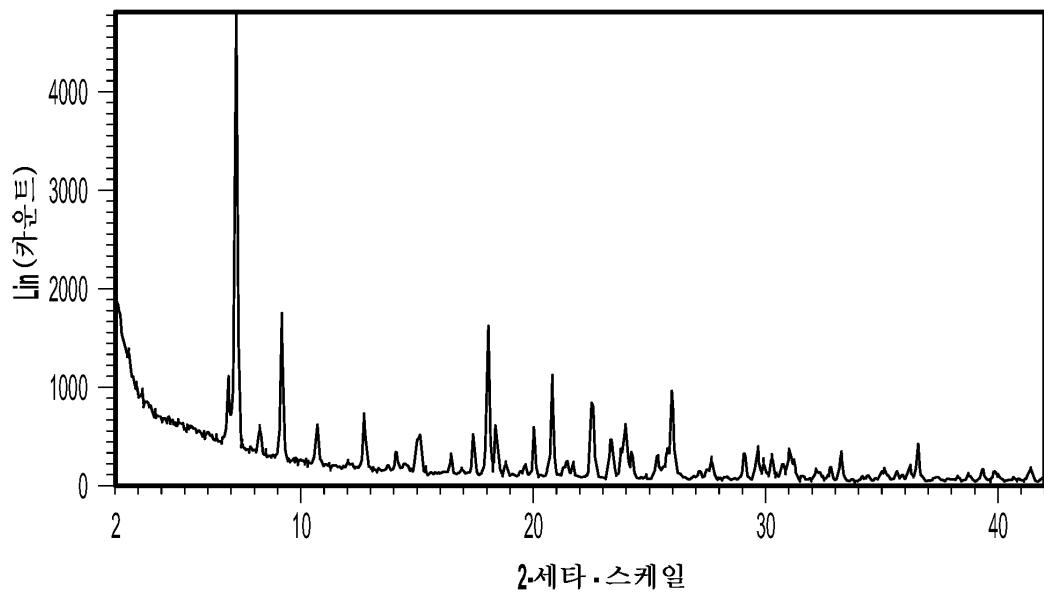
도면18



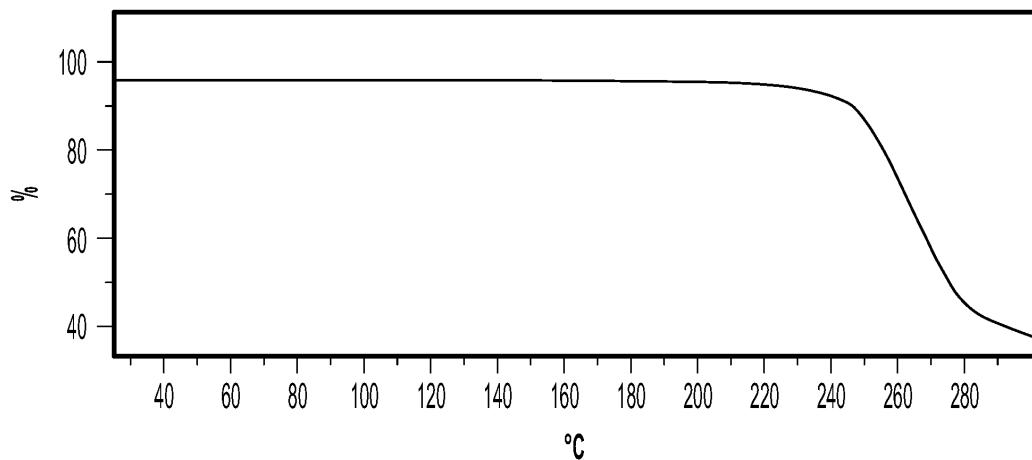
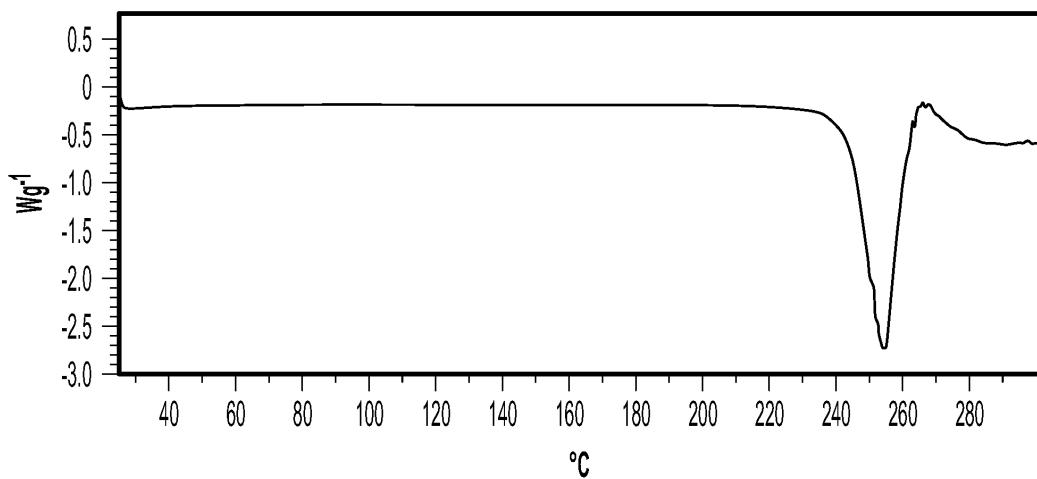
도면19



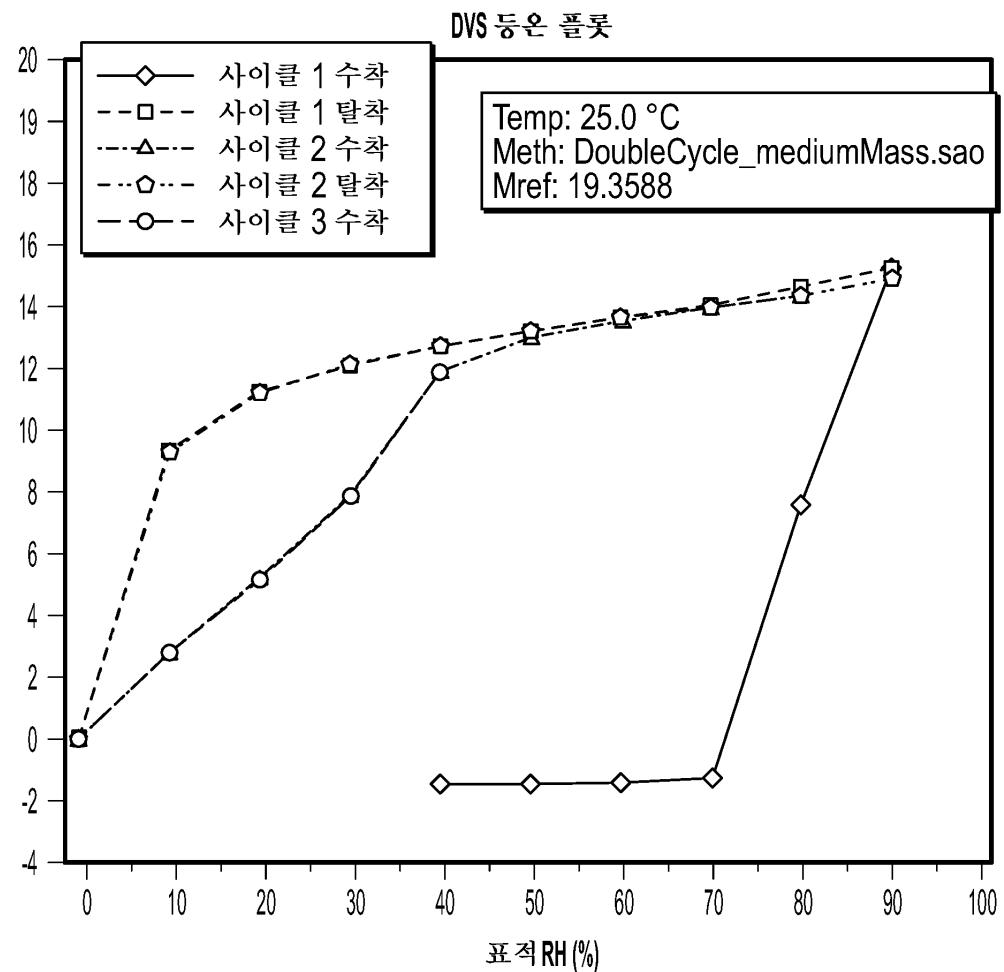
도면20



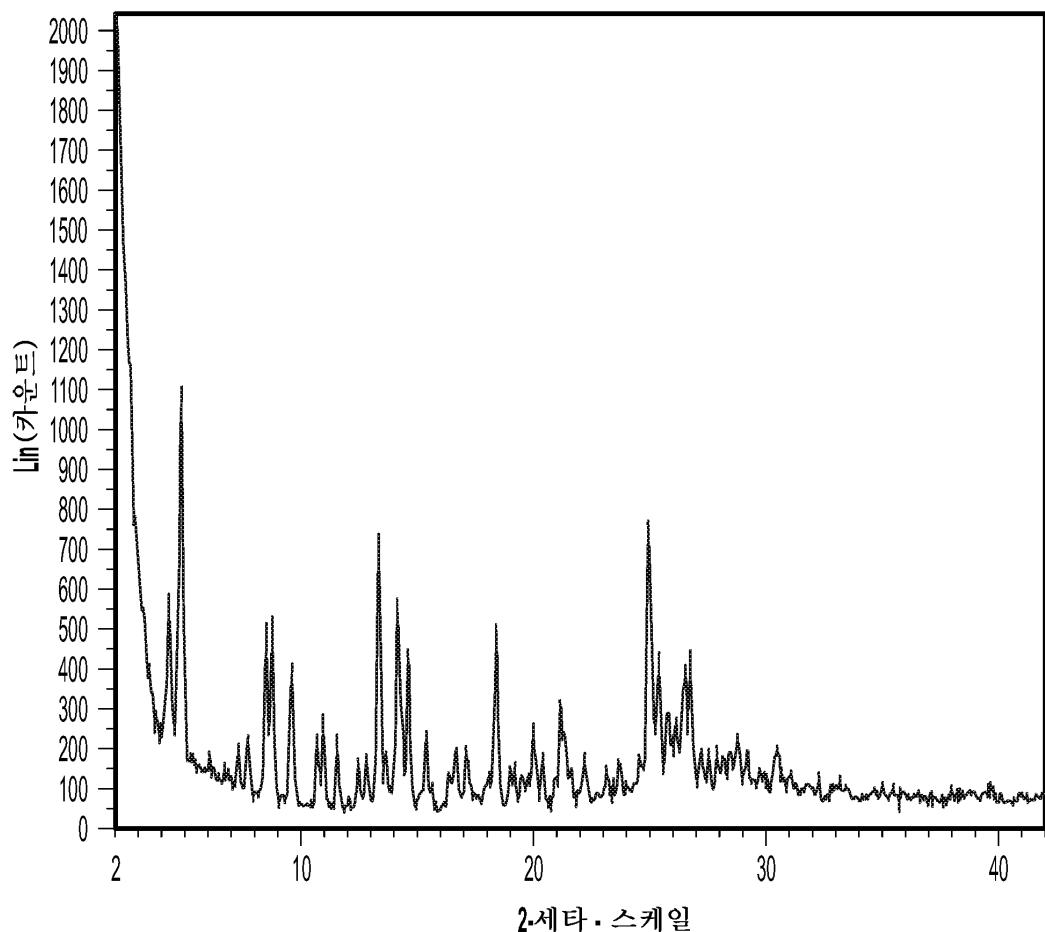
도면21



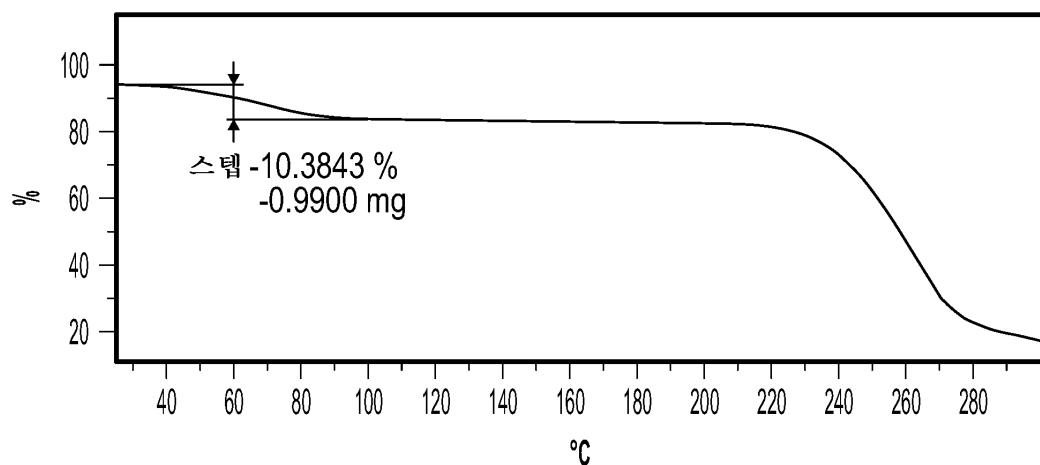
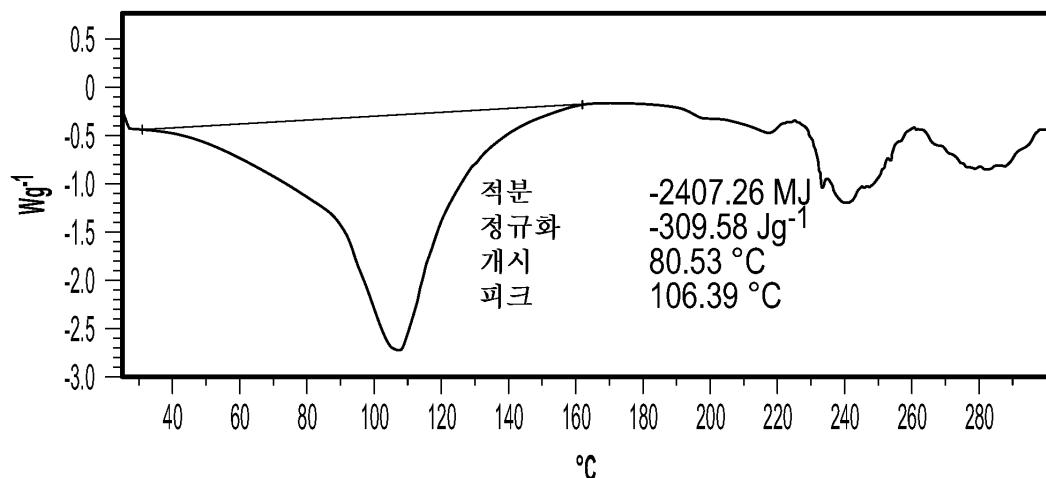
도면22



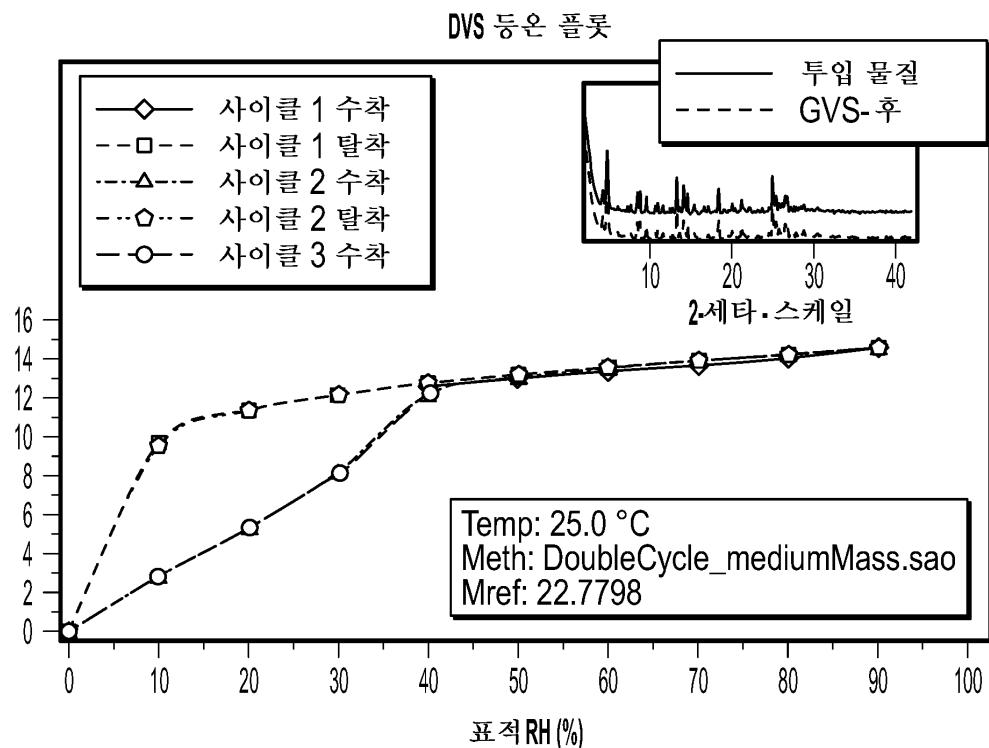
도면23



도면24



도면25



도면26

