202019914

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202019914 A

(43)公開日： 中華民國 109 (2020) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：108123112　(22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 07 月 01 日

(51)Int. Cl.：　*C07D403/12 (2006.01)*　*A61P1/16 (2006.01)*

A61P3/00 (2006.01)　*A61K31/501 (2006.01)*

(30)優先權：2018/07/02　美國　62/692,914

(71)申請人：美商瑪德瑞高製藥公司 (美國) MADRIGAL PHARMACEUTICALS, INC.　(US)

美國

(72)發明人：米梅拉比　馬墨 MIRMEHRABI, MAHMOUD (CA)；尤那斯　馬可 JONAS, MARCO (US)；巴楚　帕凡 BATCHU, PAVAN KARTHIK (CA)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：98 項　圖式數：90　共 178 頁

(54)名稱

2-（3，5-二氯-4-（（5-異丙基-6-側氧基-1，6-二氫噠嗪-3-基）氧）苯基）-3，5-二側氧基-2，3，4，5-四氫-1，2，4-三嗪-6-腈之固體型式

(57)摘要

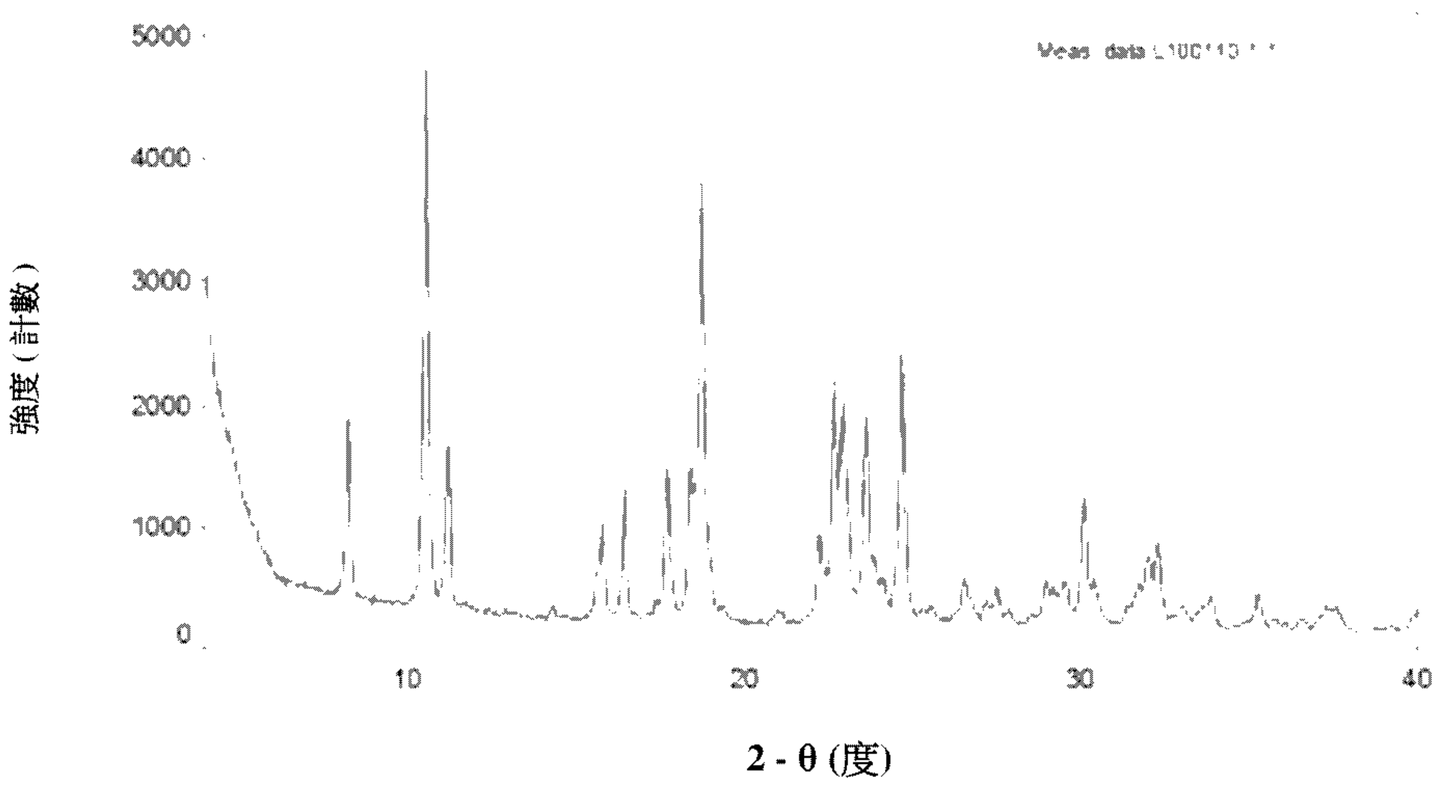
本發明關於 2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈之形態型式、共晶體、鹽及非晶形固態分散物。

The present invention is directed to morphic forms, co-crystals, salts, and amorphous solid dispersions of 2-(3,5-dichloro-4-((5-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)oxy)phenyl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazine-6-carbonitrile.

指定代表圖：

符號簡單說明：

無



【圖 1】

202019914

【發明摘要】

【中文發明名稱】

2－（3，5－二氯－4－（（5－異丙基－6－側氧基－1，6－二氫噠嗪－3－基）氧）苯基）－3，5－二側氧基－2，3，4，5－四氫－1，2，4－三嗪－6－腈之固體型式

【英文發明名稱】

SOLID FORMS OF 2-(3,5-DICHLORO-4-((5-ISOPROPYL-6-OXO-1,6-DIHYDROPYRIDAZIN-3-YL)OXY)PHENYL)- 3,5-DIOXO-2,3,4,5-TETRAHYDRO-1,2,4-TRIAZINE-6-CARBONITRILE

【中文】

本發明關於2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈之形態型式、共晶體、鹽及非晶形固態分散物。

【英文】

The present invention is directed to morphic forms, co-crystals, salts, and amorphous solid dispersions of 2-(3,5-dichloro-4-((5-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)oxy)phenyl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazine-6-carbonitrile.

【指定代表圖】第(１)圖。
【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

2－（3，5－二氯－4－（（5－異丙基－6－側氧基－1，6－二氫噠嗪－3－基）氧）苯基）－3，5－二側氧基－2，3，4，5－四氫－1，2，4－三嗪－6－腈之固體型式

【英文發明名稱】

SOLID FORMS OF 2-(3,5-DICHLORO-4-((5-ISOPROPYL-6-OXO-1,6-DIHYDROPYRIDAZIN-3-YL)OXY)PHENYL)- 3,5-DIOXO-2,3,4,5-TETRAHYDRO-1,2,4-TRIAZINE-6-CARBONITRILE

【技術領域】

【0001】本發明關於2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈(化合物A)之形態型式、共晶體、鹽及非晶形固態分散物。

相關申請案之交叉參考

【0002】本申請案主張在2018年7月2日申請之美國臨時申請案第62/692,914號之優先權益，將其內容以彼之全文特此併入本文以供參考。

併入序列表以供參考

【0003】在2019年5月21日創建且大小為3.66 KB的以“MDRI-024_SEQ_LISTING.txt”命名之文字檔案的內容係以彼之全文特此併入本文以供參考。

【先前技術】

【0004】甲狀腺激素對正常生長和發育及對維持體內代謝平衡具有關鍵性(Paul M. Yen, Physiological reviews, Vol. 81(3): pp. 1097-1126 (2001))。甲狀腺激素之循環濃度係經下視丘/腦下垂體/甲狀腺(HPT)軸中的回饋機制緊密地調節。導致甲狀腺低能症或甲狀腺高能症之甲狀腺功能異常明確地證實甲狀腺激素對心臟功能、體重、代謝、代謝速率、體溫、膽固醇、骨頭、肌肉及行為發揮深遠的影響。

【0005】甲狀腺激素之生物學活性係以甲狀腺激素受體(TR或THR)調介(M. A. Lazar, Endocrine Reviews, Vol. 14: pp. 348-399 (1993))。TR屬於稱為核受體之超級家族。TR係與勝任為配體誘導性轉錄因子之類視色素受體形成異源二聚體(Heterodimer)。TR具有配體結合結構域、DNA結合結構域及胺基端結構域，且通過與DNA反應元素及與各種核共活化子和共抑制子之相互作用來調節基因表現。甲狀腺激素受體係衍生自兩種個別基因α及β。該等不同的基因產物係通過分化RNA加工來生產彼等各自的受體之多重形式。主要的甲狀腺受體異型體為α1、α2、β1及β2。甲

狀腺激素受體α1、β1及β2係結合甲狀腺激素。已顯示出甲狀腺激素受體次型可對特定的生物學反應有不同的貢獻。最近的研究示意TRβ1在調節TRH (促甲狀腺素釋素)及調節肝中的甲狀腺激素作用扮演重要的角色。TRβ2在調節TSH (甲狀腺刺激素)扮演重要的角色(Abel等人之J. Clin. Invest., Vol 104: pp. 291-300 (1999))。TRβ1在調節心跳速率扮演重要的角色(B. Gloss等人之Endocrinology, Vol. 142: pp. 544-550 (2001)；C. Johansson等人之Am. J. Physiol., Vol. 275: pp. R640-R646 (1998))。

【0006】已致力於合成甲狀腺激素類似物，其顯出增加的甲狀腺激素受體β選擇性及/或組織選擇作用。此等甲狀腺激素模擬物可得到所欲降低的體重、脂肪、膽固醇及脂蛋白，偕同降低對心血管功能或下視丘/腦下垂體/甲狀腺軸正常功能的衝擊(參見例如Joharapurkar等人之J. Med. Chem., 2012, 55 (12), pp 5649–5675)。避免甲狀腺高能症和甲狀腺低能症的非所欲效應且維持甲狀腺激素的有利效應之甲狀腺激素類似物的發展對患有代謝疾病(諸如肥胖症、高脂血症、高膽固醇血症、糖尿病)及其他疾患和疾病(諸如肝脂肪變性和NASH、動脈粥樣硬化症、心血管疾病、甲狀腺低能症、甲狀腺癌、甲狀腺疾病、甲狀腺激素抗性(RTH)症候群及相關疾患和疾病)之患者開啟新的治療途徑。

【發明內容】

【0007】本發明提供2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈(化合物A)之形態型式、共晶體、鹽及非晶形固態分散物。

【0008】本發明之一個態樣關於化合物A之結晶鹽。本發明之另一態樣關於包含本文所揭示的結晶鹽之醫藥組成物。

【0009】在一些實施態樣中，結晶鹽之特徵為具有相對離子，其中相對離子係選自L-離胺酸、L-精胺酸、2-羥基-*N*,*N*,*N*-三甲基乙-1-銨、二乙胺、乙醇胺、乙醇-2-二乙胺、Na^+、Mg^{2+}、K^+、Ca^{2+}、二乙醇胺、三乙醇胺、L-組胺酸和甲葡胺(meglumine)。

【0010】在一些實施態樣中，相對離子為L-離胺酸。

【0011】在一些實施態樣中，相對離子為L-精胺酸。

【0012】在一些實施態樣中，相對離子為2-羥基-*N*,*N*,*N*-三甲基乙-1-銨。

【0013】在一些實施態樣中，結晶鹽(L-離胺酸鹽)之特徵為包括在約8.70、9.22、11.3、17.0及24.8度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。

【0014】在一些實施態樣中，結晶鹽具有實質上類似於圖76所示之X射線繞射圖案。

【0015】在一些實施態樣中，結晶鹽具有約250℃之熔點。

【0016】在一些實施態樣中，結晶鹽具有實質上類似於圖67至70中任一者所示之X射線繞射圖案。

【0017】在一些實施態樣中，結晶鹽具有約200℃之熔點。

【0018】在一些實施態樣中，結晶鹽具有實質上類似於圖66所示之X射線繞射圖案。

【0019】在一些實施態樣中，結晶鹽具有約229℃之熔點。

【0020】在一些實施態樣中，結晶鹽具有大於90重量%之化合物A的純度。

【0021】在一些實施態樣中，結晶鹽具有大於95重量%之化合物A的純度。

【0022】在一些實施態樣中，結晶鹽具有大於99重量%之化合物A的純度。

【0023】本發明之另一態樣關於化合物A之形態型式(型式B)，其特徵為包括在約5.92、11.8及17.5度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式B具有實質上類似於圖2所示之X射線繞射圖案。

【0024】本發明之另一態樣關於化合物A之形態型式(型式C)，其特徵為包括在約5.74、11.5、17.7、19.3、19.7、21.4、24.3度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式C具有實質上類似於圖3所示之X射線

繞射圖案。

【0025】本發明之另一態樣關於化合物A之形態型式(型式D)，其特徵為包括在約5.52、8.52、11.0、16.5、18.3、21.0、21.2及24.0度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式D具有實質上類似於圖4所示之X射線繞射圖案。

【0026】本發明之另一態樣關於化合物A之形態型式(型式E)，其特徵為包括在約7.13、10.8、12.3、14.1、14.7、15.5、16.1、17.5、18.1、19.9、20.2、21.0、21.2、22.7、22.9、24.4、25.3及26.3度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式E具有實質上類似於圖5所示之X射線繞射圖案。

【0027】本發明之另一態樣關於化合物A之形態型式(型式F)，其特徵為包括在約10.1、10.4、11.4、13.9、16.2、16.4、17.1、22.0、23.8及29.5度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式F具有實質上類似於圖6所示之X射線繞射圖案。

【0028】本發明之另一態樣關於化合物A之形態型式(型式G)，其特徵為包括在約9.50、12.9、16.7、17.3、19.5、20.2、25.6及28.3度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲

得。在一些實施態樣中，型式G具有實質上類似於圖7所示之X射線繞射圖案。

【0029】本發明之另一態樣關於化合物A之形態型式(型式H)，其特徵為包括在約9.22、19.8、23.6、25.9及28.0度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式H具有實質上類似於圖8所示之X射線繞射圖案。

【0030】本發明之另一態樣關於化合物A之形態型式(型式I)，其特徵為包括在約5.77、9.30、10.2、11.6及21.9度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式I具有實質上類似於圖9所示之X射線繞射圖案。

【0031】本發明之另一態樣關於化合物A之形態型式(型式K)，其特徵為包括在約8.42、11.4、14.5、18.9、21.1及21.6度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式K具有實質上類似於圖10所示之X射線繞射圖案。

【0032】本發明之另一態樣關於化合物A之形態型式(型式L)，其特徵為包括在約10.5、11.5、11.9、15.2、15.7、16.0、16.9、17.1、18.4、18.7、22.0、22.8、23.5及26.4度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式L具有實質上類似於圖11所示之X射線繞射圖

案。

【0033】本發明之另一態樣關於化合物A之形態型式(型式S+T)，其特徵為包括在約7.42、10.5、11.3、12.4、14.3、15.8、16.8、17.7、18.1、18.4、20.1、20.5、21.1、21.9、23.2、25.5、26.9及28.3度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式S+T具有實質上類似於圖12所示之X射線繞射圖案。

【0034】本發明之另一態樣關於化合物A之形態型式(型式S)，其特徵為包括在約10.5、12.3、14.4、15.8、16.7、17.7、18.1、18.4、20.1、20.6、21.2、21.9、23.3、24.4、25.5及27.8度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式S具有實質上類似於圖13所示之X射線繞射圖案。

【0035】本發明之另一態樣關於化合物A之形態型式(型式U)，其特徵為包括在約5.79、8.43、11.4、11.6、14.5、18.9、21.1及21.6度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式U具有實質上類似於圖14所示之X射線繞射圖案。

【0036】本發明之另一態樣關於化合物A之形態型式(型式V)，其特徵為包括在約6.35、10.6、15.6、16.5、16.8及18.3度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉

末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式V具有實質上類似於圖15所示之X射線繞射圖案。

【0037】本發明之另一態樣關於化合物A之形態型式(型式W)，其特徵為包括在約10.1、10.4、10.7、11.7、13.9、24.4及29.5度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式W具有實質上類似於圖16所示之X射線繞射圖案。

【0038】本發明之另一態樣關於化合物A之形態型式(型式X)，其特徵為包括在約9.66、10.2、10.5、11.2、18.7及24.7度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式X具有實質上類似於圖17所示之X射線繞射圖案。

【0039】本發明之另一態樣關於化合物A之形態型式(型式Y)，其特徵為包括在約6.51、13.0、13.3、19.5及24.2度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式Y具有實質上類似於圖18所示之X射線繞射圖案。

【0040】本發明之另一態樣關於化合物A之形態型式(型式Z)，其特徵為包括在約10.6、11.2、11.6、12.0、14.3、15.6、16.2、17.6、18.1、18.7、24.1及24.3度2θ之

峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式Z具有實質上類似於圖19所示之X射線繞射圖案。

【0041】本發明之另一態樣關於化合物A之形態型式(型式α)，其特徵為包括在約7.26、10.1、10.4、10.6、11.9、13.9、16.5、21.9、22.4及24.1度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式α具有實質上類似於圖20所示之X射線繞射圖案。

【0042】本發明之另一態樣關於化合物A之形態型式(型式β)，其特徵為包括在約7.36、10.5、14.3、15.7、18.3、20.4、21.0、21.8及23.2度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式β具有實質上類似於圖21所示之X射線繞射圖案。

【0043】本發明之另一態樣關於化合物A之形態型式(型式χ)，其特徵為包括在約8.53、11.2、18.4、20.1及21.4度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式χ具有實質上類似於圖22所示之X射線繞射圖案。

【0044】本發明之另一態樣關於化合物A之形態型式(型式δ)，其特徵為包括在約10.9、12.1、14.4、18.1、19.6、24.5及27.0度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一

些實施態樣中，型式δ具有實質上類似於圖23所示之X射線繞射圖案。

【0045】本發明之另一態樣關於化合物A之形態型式(型式ε)，其特徵為包括在約5.73、11.4、16.6、17.6、23.2及24.2度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式ε具有實質上類似於圖24所示之X射線繞射圖案。

【0046】本發明之另一態樣關於化合物A之形態型式(型式ϕ)，其特徵為包括在約6.95、13.9、20.9、22.3及27.9度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式ϕ具有實質上類似於圖25所示之X射線繞射圖案。

【0047】本發明之另一態樣關於化合物A之形態型式(型式η)，其特徵為包括在約6.87、7.69、20.5、23.0、23.9及28.2度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式η具有實質上類似於圖26所示之X射線繞射圖案。

【0048】本發明之另一態樣關於化合物A之形態型式(型式λ)，其特徵為包括在約10.6、12.0、14.3、16.2、17.6、18.0及24.3度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式λ具有實質上類似於圖27所示之X射線

繞射圖案。

【0049】本發明之另一態樣關於化合物A與戊二酸之共晶體，其特徵為包括在約9.74、10.8、11.0、12.2、16.1、17.0、19.2、21.9及23.1度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，共晶體具有實質上類似於圖28所示之X射線繞射圖案。

【0050】本發明之另一態樣關於化合物A之非晶形固態分散物，其中非晶形固態分散物包含聚合物。在一些實施態樣中，聚合物為聚乙烯基吡咯啶酮。在一些實施態樣中，化合物A對聚合物之重量比為為約1:2或1:4。

【0051】本發明之結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物可用於(a)治療甲狀腺激素抗性(RTH)症候群之方法；(b)治療非酒精性脂肪肝炎之方法；(c)治療家族性高膽固醇血症之方法；(d)治療脂肪肝疾病之方法；及(e)治療異常血脂症之方法中。在一些實施態樣中，結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係經每天投予。

【0052】本發明之另一態樣關於供製造藥劑的本發明之結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物，該藥劑係用於治療：(a)甲狀腺激素抗性(RTH)症候群；(b)非酒精性脂肪肝炎；(c)家族性高膽固醇血症；(d)脂肪肝疾病；及(e)治療異常血脂症，其中本發明之結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係以至少一種治療有效量

投予個體。在一些實施態樣中，結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係經每天投予。

【0053】本發明之另一態樣關於用於治療：(a)甲狀腺激素抗性(RTH)症候群；(b)非酒精性脂肪肝炎；(c)家族性高膽固醇血症；(d)脂肪肝疾病；及(e)治療異常血脂症的本發明之結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物，其中本發明之結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係以至少一種治療有效量投予個體。在一些實施態樣中，結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係經每天投予。

【圖式簡單說明】

【0054】[圖1]為2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈(化合物A)之無水晶形(A)的X射線粉末繞射(XRPD)圖案。

【0055】[圖2]為化合物A之甲醇溶劑合物(型式B)的XRPD圖案。

【0056】[圖3]為化合物A之乙醇溶劑合物(型式C)的XRPD圖案。

【0057】[圖4]為化合物A之丙酮溶劑合物(型式D)的XRPD圖案。

【0058】[圖5]為化合物A之四氫呋喃溶劑合物(型式E)的XRPD圖案。

【0059】[圖6]為化合物A之去乙酸乙酯溶劑合物(型式F)的XRPD圖案。

【0060】[圖7]為化合物A之甲基異丁酮(MIBK)溶劑合物(型式G)的XRPD圖案。

【0061】[圖8]為化合物A之乙酸異丙酯(IPAc)溶劑合物(型式H)的XRPD圖案。

【0062】[圖9]為化合物A之乙酸溶劑合物(型式I)的XRPD圖案。

【0063】[圖10]為化合物A之二甲基乙醯胺溶劑合物(型式K)的XRPD圖案。

【0064】[圖11]為化合物A之乙腈溶劑合物(型式L)的XRPD圖案。

【0065】[圖12]為化合物A之去MIBK溶劑合物(型式S+T)的XRPD圖案。

【0066】[圖13]為化合物A之去IPAc溶劑合物(型式S)的XRPD圖案。

【0067】[圖14]為化合物A之去乙酸溶劑合物(型式U)的XRPD圖案。

【0068】[圖15]為化合物A之去乙腈溶劑合物(型式V)的XRPD圖案。

【0069】[圖16]為化合物A之去乙酸乙酯溶劑合物(型式W)的XRPD圖案。

【0070】[圖17]為化合物A之乙腈溶劑合物(型式X)的XRPD圖案。

【0071】[圖18]為化合物A之去乙醇溶劑合物(型式Y)的XRPD圖案。

【0072】[圖19]為化合物A之去乙酸溶劑合物(型式Z)的XRPD圖案。

【0073】[圖20]為化合物A之去丙酮溶劑合物(型式α)的XRPD圖案。

【0074】[圖21]為化合物A之N-甲基吡咯啶酮(NMP)溶劑合物(型式β)的XRPD圖案。

【0075】[圖22]為化合物A之二甲亞碸(DMSO)溶劑合物(型式χ)的XRPD圖案。

【0076】[圖23]為化合物A之可能的THF溶劑合物(型式δ)的XRPD圖案。

【0077】[圖24]為化合物A之型式C與可能的丙酮溶劑合物之混合物(型式ε)的XRPD圖案。

【0078】[圖25]為化合物A之丙酮溶劑合物(型式ϕ)的XRPD圖案。

【0079】[圖26]為化合物A之IPA溶劑合物(型式η)的XRPD圖案。

【0080】[圖27]為化合物A之去IPAc溶劑合物(型式λ)的XRPD圖案。

【0081】[圖28]為自加熱型式A與戊二酸之混合物所獲得的共晶體之XRPD圖案，顯示在乾燥前及後沒有改變。提供用於比較型式A與共成體(co-former)戊二酸的圖案。

【0082】[圖29]為來自實驗L100110-68-1的化合物A之鈣鹽(型式1-A)的XRPD圖案偕同峰位置。

【0083】[圖30]為來自實驗L100110-68-3-Wet的化合物A之鈣鹽(型式1-B)的XRPD圖案偕同峰位置。

【0084】[圖31]為來自實驗L100110-68-8的化合物A之鈣鹽(型式2-B)的XRPD圖案偕同峰位置。

【0085】[圖32]為來自實驗L100110-68-10之暴露於飽和濕度環境後的化合物A之鈣鹽(型式2-D)的XRPD圖案偕同峰位置。

【0086】[圖33]為來自實驗L100110-68-11-Dry的化合物A之鎂鹽(3-A)的XRPD圖案偕同峰位置。

【0087】[圖34]為來自實驗L100110-68-11之於室溫下暴露於飽和濕度環境後的化合物A之鎂鹽(3-C)的XRPD圖案偕同峰位置。

【0088】[圖35]為來自實驗L100110-68-13之乾燥前的化合物A之鎂鹽(3-B)的XRPD圖案。

【0089】[圖36]為來自實驗L100110-68-13之潮解後乾燥的化合物A之鎂鹽(3-D)的XRPD圖案。

【0090】[圖37]為來自實驗L100110-68-17之乾燥前的化合物A之鎂鹽(型式4-B)的XRPD圖案。

【0091】[圖38]為來自實驗L100110-68-20之乾燥前的化合物A之鎂鹽(型式4-D)的XRPD圖案。

【0092】[圖39]為來自實驗L100110-68-20之乾燥後的化合物A之鎂鹽(型式4-E)的XRPD圖案。

【0093】[圖40]為來自實驗L100110-68-21的化合物A之鈉鹽(型式5-A)的XRPD圖案偕同峰位置。

【0094】[圖41]為來自實驗L100110-68-24的化合物A之鈉鹽(型式5-B)的XRPD圖案偕同峰位置。

【0095】[圖42]為來自實驗L100110-68-25的化合物A之鈉鹽(型式5-C)的XRPD圖案偕同峰位置。

【0096】[圖43]為來自實驗L100110-68-25之暴露於濕氣後導致實質上改進結晶性的化合物A之鈉鹽(型式5-D)的XRPD圖案偕同峰位置。

【0097】[圖44]為來自實驗L100110-68-26之乾燥後的化合物A之鉀鹽(型式6-A)的XRPD圖案偕同峰位置。

【0098】[圖45]為來自實驗L100110-68-29的化合物A之鉀鹽(型式6-B)的XRPD圖案偕同峰位置。

【0099】[圖46]為來自實驗L100110-68-30之乾燥後的化合物A之鉀鹽(型式6-C)的XRPD圖案偕同峰位置。

【0100】[圖47]為來自實驗L100110-68-30-H的化合物A之鉀鹽(型式6-D)的XRPD圖案偕同峰位置。

【0101】[圖48]為來自實驗L100110-68-31的化合物A之乙醇胺鹽(型式7-A)的XRPD圖案偕同峰位置。

【0102】[圖49]為來自實驗L100110-68-32之乾燥後的化合物A之乙醇胺鹽(型式7-B)的XRPD圖案偕同峰位置。

【0103】[圖50]為來自實驗L100110-68-36的化合物A之二乙醇胺鹽(型式8-A)的XRPD圖案偕同峰位置。

【0104】[圖51]為來自實驗L100110-68-38的化合物A

之二乙醇胺鹽(型式8-B)的XRPD圖案偕同峰位置。

【0105】[圖52]為來自實驗L100110-68-36之於RT下經受飽和濕度環境後的化合物A之二乙醇胺鹽(型式8-C)的XRPD圖案偕同峰位置。

【0106】[圖53]為來自實驗L100110-68-40之乾燥前的化合物A之二乙醇胺鹽(型式8-D)的XRPD圖案偕同峰位置。

【0107】[圖54]為來自實驗L100110-68-40之乾燥，繼而暴露於飽和濕度環境後的化合物A之二乙醇胺鹽(型式8-E)(本質上為具有額外的峰之型式8-B)的XRPD圖案偕同峰位置。

【0108】[圖55]為來自實驗L100110-68-42的化合物A之三乙醇胺鹽(型式9-A)的XRPD圖案偕同峰位置。

【0109】[圖56]為來自實驗L100110-68-44的化合物A之三乙醇胺鹽(型式9-B)的XRPD圖案偕同峰位置。

【0110】[圖57]為來自實驗L100110-68-41之乾燥及於室溫(RT)下經受飽和濕度環境後的化合物A之三乙醇胺鹽(型式9-C)的XRPD圖案偕同峰位置。

【0111】[圖58]為來自實驗L100110-68-44之乾燥、於RT下經受飽和濕度環境後的化合物A之三乙醇胺鹽(型式9-D)的XRPD圖案偕同峰位置。

【0112】[圖59]為來自實驗L100110-68-45的化合物A之三乙醇胺鹽(型式9-E)的XRPD圖案偕同峰位置。

【0113】[圖60]為來自按比例放大之實驗L100110-85-

9的化合物A之二乙胺鹽(型式10-A)的XRPD圖案偕同峰位置。

【0114】[圖61]為來自實驗L100110-68-46之繼而乾燥的化合物A之二乙胺鹽(型式10-C)的XRPD圖案偕同峰位置。

【0115】[圖62]為來自實驗L100110-68-49的化合物A之二乙胺鹽(型式10-B + 額外的微型小峰)的XRPD圖案連同彼等之峰位置。

【0116】[圖63]為來自實驗L100110-68-56的化合物A之乙醇-2-二乙胺鹽(型式12-A)的XRPD圖案連同彼等之峰位置。

【0117】[圖64]為來自實驗L100110-68-60的化合物A之乙醇-2-二乙胺鹽(型式12-B)的XRPD圖案連同彼等之峰位置。

【0118】[圖65]為來自實驗L100110-68-60之於RT下經受飽和濕度環境後的化合物A之乙醇-2-二乙胺鹽(型式12-C)的XRPD圖案連同彼等之峰位置。

【0119】[圖66]為來自實驗L100110-68-64的化合物A之氫氧化膽鹼鹽(型式13-A)的XRPD圖案連同彼等之峰位置。

【0120】[圖67]為來自實驗L100110-68-66的化合物A之L-精胺酸鹽(型式14-A)的XRPD圖案連同彼等之峰位置。

【0121】[圖68]為來自實驗L100110-68-68的化合物A

之L-精胺酸鹽(型式14-B)的XRPD圖案連同彼等之峰位置。

【0122】[圖69]為來自實驗L100110-68-69的化合物A之L-精胺酸鹽(型式14-C)的XRPD圖案連同彼等之峰位置。

【0123】[圖70]為來自實驗L100110-68-70之乾燥後的化合物A之L-精胺酸鹽(型式14-E)的XRPD圖案連同彼等之峰位置。

【0124】[圖71]為來自實驗L100110-68-71之乾燥後的化合物A之L-組胺酸鹽(型式15-A)的XRPD圖案連同彼等之峰位置。

【0125】[圖72]為來自實驗L100110-68-71之乾燥、繼而於RT下經受飽和濕度環境後的化合物A之L-組胺酸鹽(型式15-B)的XRPD圖案連同其峰位置。

【0126】[圖73]為來自實驗L100110-68-72之乾燥後的化合物A之L-組胺酸鹽(型式15-C)的XRPD圖案連同其峰位置。

【0127】[圖74]為來自實驗L100110-68-75之乾燥前的化合物A之L-組胺酸鹽(型式15-D)的XRPD圖案連同其峰位置。

【0128】[圖75]為來自實驗L100110-68-75的化合物A之L-組胺酸鹽(型式15-E)的XRPD圖案連同彼等之峰位置。

【0129】[圖76]為來自實驗L100110-68-79的化合物A之L-離胺酸鹽(型式16-A)的XRPD圖案連同彼等之峰位

置。

【0130】[圖77]為來自實驗L100110-68-82的化合物A之甲葡胺鹽(型式17-A)的XRPD圖案連同彼等之峰位置。

【0131】[圖78]為來自實驗L100110-68-85的化合物A之甲葡胺鹽(型式17-B)的XRPD圖案連同彼等之峰位置。

【0132】[圖79]為顯示化合物A與聚合物以1:4之混合物在試驗期間生產之非晶形固體的一系列XRPD圖案之圖。

【0133】[圖80]為顯示化合物A與聚合物以1:4之混合物在試驗期間生產之非晶形固體在儲存1個月後的一系列XRPD圖案之圖。

【0134】[圖81]為顯示化合物A與聚合物以1:2之混合物在試驗期間生產之非晶形固體的一系列XRPD圖案之圖。

【0135】[圖82]為顯示化合物A與聚合物以1:2之混合物在試驗期間生產之非晶形固體在儲存1個月後的一系列XRPD圖案之圖。

【0136】[圖83]為化合物A之戊二酸共晶體的動態蒸氣吸附(DVS)等溫線，其顯示在介於2%與95%之間的相對濕度環境下具有1.12重量%之總質量增加。

【0137】[圖84]為接受DVS分析(L100129-24-Dry-Post_DVS)後的戊二酸共晶體之XRPD圖案，與起始材料相比，未觀察到改變。

【0138】[圖85]為型式B與型式M之混合物的XRPD圖

案。

【0139】[圖86]為型式F與型式N之混合物的XRPD圖案。

【0140】[圖87]為型式A與型式O之混合物的XRPD圖案。

【0141】[圖88]為型式B與型式P之混合物的XRPD圖案。

【0142】[圖89]為型式C與型式Q之混合物的XRPD圖案。

【0143】[圖90]為型式F與型式R之混合物的XRPD圖案。

【實施方式】

本發明之詳細說明

【0144】本文提供2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈(化合物A)之各種形態型式、共晶體、鹽及非晶形固態分散物。化合物A之合成方法可見於美國專利第7,452,882號及美國專利第9,266,861號，將各者之揭示內容併入本文以供參考。美國專利第9,266,861號亦揭示化合物A之型式A(圖1)及其生產方法。

【0145】本文所述之所有的XRPD圖案係以Cu Kα輻射波長(1.54 Å)為基礎。

【0146】在一個態樣中，本發明提供化合物A之形態型式。在一些實施態樣中，形態型式為溶劑合物，諸如甲醇溶劑合物、乙醇溶劑合物、丙酮溶劑合物、四氫呋喃溶劑合物、N-甲基吡咯啶酮溶劑合物、甲基異丁酮溶劑合物、乙酸異丙酯溶劑合物、乙酸溶劑合物、二甲基乙醯胺溶劑合物、二甲亞碸溶劑合物、異丙醇溶劑合物和乙腈溶

劑合物。

【0147】在一些實施態樣中，形態型式為去溶劑合物，諸如去乙酸溶劑合物、去乙腈溶劑合物、去乙酸乙酯溶劑合物、去乙醇溶劑合物和去丙酮溶劑合物。

【0148】在一些實施態樣中，化合物A之形態型式(型式B)之特徵為包括在約5.92、11.8及17.5度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式B的X射線粉末繞射圖案可進一步包括在約15.0度2θ之峰。在一些實施態樣中，型式B具有實質上類似於圖2所示之X射線繞射圖案。

【0149】在一些實施態樣中，化合物A之形態型式(型式C)之特徵為包括在約5.74、11.5、17.7、19.3、19.7、21.4、24.3度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式C的X射線粉末繞射圖案可進一步包括一或多個來自表5之峰。在一些實施態樣中，型式C具有實質上類似於圖3所示之X射線繞射圖案。

【0150】在一些實施態樣中，化合物A之形態型式(型式D)之特徵為包括在約5.52、8.52、11.0、16.5、18.3、21.0、21.2及24.0度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式D的X射線粉末繞射圖案可進一步包括一或多個來自表6之峰。在一些實施態樣中，型式D具有

實質上類似於圖4所示之X射線繞射圖案。

【0151】在一些實施態樣中，化合物A之形態型式(型式E)之特徵為包括在約7.13、10.8、12.3、14.1、14.7、15.5、16.1、17.5、18.1、19.9、20.2、21.0、21.2、22.7、22.9、24.4、25.3及26.3度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式E的X射線粉末繞射圖案可進一步包括一或多個來自表7之峰。在一些實施態樣中，型式E具有實質上類似於圖5所示之X射線繞射圖案。

【0152】在一些實施態樣中，化合物A之形態型式(型式F)之特徵為包括在約10.1、10.4、11.4、13.9、16.2、16.4、17.1、22.0、23.8及29.5度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式F的X射線粉末繞射圖案可進一步包括一或多個來自表8之峰。在一些實施態樣中，型式F具有實質上類似於圖6所示之X射線繞射圖案。

【0153】在一些實施態樣中，化合物A之形態型式(型式G)之特徵為包括在約9.50、12.9、16.7、17.3、19.5、20.2、25.6及28.3度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式G的X射線粉末繞射圖案可進一步包括一或多個來自表9之峰。在一些實施態樣中，型式G具有實質上類似於圖7所示之X射線繞射圖案。

【0154】在一些實施態樣中，化合物A之形態型式(型

式H)之特徵為包括在約9.22、19.8、23.6、25.9及28.0度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式H的X射線粉末繞射圖案可進一步包括一或多個來自表10之峰。在一些實施態樣中，型式H具有實質上類似於圖8所示之X射線繞射圖案。

【0155】在一些實施態樣中，化合物A之形態型式(型式I)之特徵為包括在約5.77、9.30、10.2、11.6及21.9度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式I的X射線粉末繞射圖案可進一步包括一或多個來自表11之峰。在一些實施態樣中，型式I具有實質上類似於圖9所示之X射線繞射圖案。

【0156】在一些實施態樣中，化合物A之形態型式(型式K)之特徵為包括在約8.42、11.4、14.5、18.9、21.1及21.6度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式K的X射線粉末繞射圖案可進一步包括一或多個來自表12之峰。在一些實施態樣中，型式K具有實質上類似於圖10所示之X射線繞射圖案。

【0157】在一些實施態樣中，化合物A之形態型式(型式L)之特徵為包括在約10.5、11.5、11.9、15.2、15.7、16.0、16.9、17.1、18.4、18.7、22.0、22.8、23.5及26.4度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖

案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式L的X射線粉末繞射圖案可進一步包括一或多個來自表13之峰。在一些實施態樣中，型式L具有實質上類似於圖11所示之X射線繞射圖案。

【0158】在一些實施態樣中，化合物A之形態型式(型式S+T)之特徵為包括在約7.42、10.5、11.3、12.4、14.3、15.8、16.8、17.7、18.1、18.4、20.1、20.5、21.1、21.9、23.2、25.5、26.9及28.3度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式S+T的X射線粉末繞射圖案可進一步包括一或多個來自表14之峰。在一些實施態樣中，型式S+T具有實質上類似於圖12所示之X射線繞射圖案。

【0159】在一些實施態樣中，化合物A之形態型式(型式S)之特徵為包括在約10.5、12.3、14.4、15.8、16.7、17.7、18.1、18.4、20.1、20.6、21.2、21.9、23.3、24.4、25.5及27.8度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式S的X射線粉末繞射圖案可進一步包括一或多個來自表15之峰。在一些實施態樣中，型式S具有實質上類似於圖13所示之X射線繞射圖案。

【0160】在一些實施態樣中，化合物A之形態型式(型式U)之特徵為包括在約5.79、8.43、11.4、11.6、14.5、18.9、21.1及21.6度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X

射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式U的X射線粉末繞射圖案可進一步包括一或多個來自表16之峰。在一些實施態樣中，型式U具有實質上類似於圖14所示之X射線繞射圖案。

【0161】在一些實施態樣中，化合物A之形態型式(型式V)之特徵為包括在約6.35、10.6、15.6、16.5、16.8及18.3度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式V的X射線粉末繞射圖案可進一步包括一或多個來自表17之峰。在一些實施態樣中，型式V具有實質上類似於圖15所示之X射線繞射圖案。

【0162】在一些實施態樣中，化合物A之形態型式(型式W)之特徵為包括在約10.1、10.4、10.7、11.7、13.9、24.4及29.5度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式W的X射線粉末繞射圖案可進一步包括一或多個來自表18之峰。在一些實施態樣中，型式W具有實質上類似於圖16所示之X射線繞射圖案。

【0163】在一些實施態樣中，化合物A之形態型式(型式X)之特徵為包括在約9.66、10.2、10.5、11.2、18.7及24.7度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式X的X射線粉末繞射圖案可進一步包括一或多個來自表19之峰。在一些實施態樣中，型式X具有實質上類

似於圖17所示之X射線繞射圖案。

【0164】在一些實施態樣中，化合物A之形態型式(型式Y)之特徵為包括在約6.51、13.0、13.3、19.5及24.2度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式Y的X射線粉末繞射圖案可進一步包括一或多個來自表20之峰。在一些實施態樣中，型式Y具有實質上類似於圖18所示之X射線繞射圖案。

【0165】在一些實施態樣中，化合物A之形態型式(型式Z)之特徵為包括在約10.6、11.2、11.6、12.0、14.3、15.6、16.2、17.6、18.1、18.7、24.1及24.3度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式Z的X射線粉末繞射圖案可進一步包括一或多個來自表21之峰。在一些實施態樣中，型式Z具有實質上類似於圖19所示之X射線繞射圖案。

【0166】在一些實施態樣中，化合物A之形態型式(型式α)之特徵為包括在約7.26、10.1、10.4、10.6、11.9、13.9、16.5、21.9、22.4及24.1度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式α的X射線粉末繞射圖案可進一步包括一或多個來自表22之峰。在一些實施態樣中，型式α具有實質上類似於圖20所示之X射線繞射圖案。

【0167】在一些實施態樣中，化合物A之形態型式(型

式β)之特徵為包括在約7.36、10.5、14.3、15.7、18.3、20.4、21.0、21.8及23.2度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式β的X射線粉末繞射圖案可進一步包括一或多個來自表23之峰。在一些實施態樣中，型式β具有實質上類似於圖21所示之X射線繞射圖案。

【0168】在一些實施態樣中，化合物A之形態型式(型式χ)之特徵為包括在約8.53、11.2、18.4、20.1及21.4度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式χ的X射線粉末繞射圖案可進一步包括一或多個來自表24之峰。在一些實施態樣中，型式χ具有實質上類似於圖22所示之X射線繞射圖案。

【0169】在一些實施態樣中，化合物A之形態型式(型式δ)之特徵為包括在約10.9、12.1、14.4、18.1、19.6、24.5及27.0度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式δ的X射線粉末繞射圖案可進一步包括一或多個來自表25之峰。在一些實施態樣中，型式δ具有實質上類似於圖23所示之X射線繞射圖案。

【0170】在一些實施態樣中，化合物A之形態型式(型式ε)之特徵為包括在約5.73、11.4、16.6、17.6、23.2及24.2度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣

中，型式ε的X射線粉末繞射圖案可進一步包括一或多個來自表26之峰。在一些實施態樣中，型式ε具有實質上類似於圖24所示之X射線繞射圖案。

【0171】在一些實施態樣中，化合物A之形態型式(型式ϕ)之特徵為包括在約6.95、13.9、20.9、22.3及27.9度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式ϕ的X射線粉末繞射圖案可進一步包括一或多個來自表27之峰。在一些實施態樣中，型式ϕ具有實質上類似於圖25所示之X射線繞射圖案。

【0172】在一些實施態樣中，化合物A之形態型式(型式η)之特徵為包括在約6.87、7.69、20.5、23.0、23.9及28.2度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式η的X射線粉末繞射圖案可進一步包括一或多個來自表28之峰。在一些實施態樣中，型式η具有實質上類似於圖26所示之X射線繞射圖案。

【0173】在一些實施態樣中，化合物A之形態型式(型式λ)之特徵為包括在約10.6、12.0、14.3、16.2、17.6、18.0及24.3度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。在一些實施態樣中，型式λ的X射線粉末繞射圖案可進一步包括一或多個來自表29之峰。在一些實施態樣中，型式λ具有實質上類似於圖27所示之X射線繞射圖案。

【0174】在一些實施態樣中，形態型式具有大於85重量%的純度，例如大於86重量%、大於90重量%、大於92.5重量%、大於95重量%、大於96重量%、大於97重量%、大於97.5重量%、大於98重量%、大於98.5重量%、大於99重量%、大於99.2重量%、大於99.5重量%或大於99.8重量%。例如，雜質(亦即組成物中除了化合物A以外的任何組分，諸如副產物、起始材料、溶劑殘餘物、重金屬等)的含量為少於15重量%、少於14重量%、少於10重量%、少於8重量%、少於5重量%、少於4重量%、少於3重量%、少於2重量%、少於1.5重量%、少於1重量%、少於0.8重量%、少於0.5重量%或少於0.2重量%。

【0175】在另一態樣中，本發明提供化合物A之非晶形固態分散物。如本文所使用之術語「固態分散物」係指包含至少兩種組分之呈固體狀態的系統，其中一種組分係分散於整個其他組分或組分類之內。如本文所使用之術語「非晶形固態分散物」係指包含非晶形藥物質及穩定用聚合物之穩定的固態分散物。穩定用聚合物的非限制性實例為聚乙烯基吡咯啶酮MW 10,000 (PVP-10)、聚乙烯基吡咯啶酮MW 40,000 (PVP-40)和聚(1-乙烯基吡咯啶酮共乙酸乙烯酯)(PVP-Co-VA)、羥丙基甲基纖維素(Hypromellose)、甲基纖維素、羥丙基纖維素及聚乙二醇(PEG) 6000。在一些實施態樣中，穩定用聚合物為聚乙烯基吡咯啶酮。

【0176】本發明之非晶形固態分散物包括化合物A及穩定用聚合物。在本發明之非晶形固態分散物中的化合物

A之量可在相對於穩定用聚合物的約0.1%至約60重量%之範圍內。在一些實施態樣中，在本發明之非晶形固態分散物中的化合物A之量可在相對於穩定用聚合物的約15%至約50重量%之範圍內。在一些實施態樣中，在本發明之非晶形固態分散物中的化合物A之量可為相對於穩定用聚合物的約50重量%。在一些實施態樣中，在本發明之非晶形固態分散物中的化合物A之量可為相對於穩定用聚合物的約25重量%。

【0177】在另一態樣中，本發明提供化合物A之共晶體。共晶體篩選係以化合物A與20種不同的潛在共成體進行。所測試之共成體包括己二酸、L-精胺酸、抗壞血酸、苯甲酸、檸檬酸、D (+)葡萄糖、戊二酸、L-組胺酸、4-羥基苯甲酸、3,4-二羥基苯甲酸、L-離胺酸、蘋果酸、水楊酸、琥珀酸、酒石酸、尿素、香草精和香草酸。至今，僅觀察到化合物A/戊二酸共晶體。

【0178】在一些實施態樣中，共晶體之特徵可為包括在約9.74、10.8、11.0、12.2、16.1、17.0、19.2、21.9及23.1度2θ之峰的XRPD圖案。在一些實施態樣中，共晶體之X射線粉末繞射圖案可進一步包括一或多個來自表30之峰。在一些實施態樣中，共晶體具有實質上類似於圖28所示之XRPD圖案。在一些實施態樣中，共晶體具有大於85重量%的純度，例如大於86重量%、大於90重量%、大於92.5重量%、大於95重量%、大於96重量%、大於97重量%、大於97.5重量%、大於98重量%、大於98.5重量%、大

於99重量%、大於99.2重量%、大於99.5重量%或大於99.8重量%。例如，雜質(亦即組成物中除了化合物A以外的任何組分，諸如副產物、起始材料、溶劑殘餘物、重金屬等)的含量為少於15重量%、少於14重量%、少於10重量%、少於8重量%、少於5重量%、少於4重量%、少於3重量%、少於2重量%、少於1.5重量%、少於1重量%、少於0.8重量%、少於0.5重量%或少於0.2重量%。

【0179】在又另一態樣中，本發明提供化合物A之結晶鹽。結晶鹽包含化合物A及一或多種相對離子。化合物A對相對離子之莫耳比可為1:1至2:1。在一些實施態樣中，化合物A對相對離子之莫耳比為1:1.1。在一些實施態樣中，化合物A對相對離子之莫耳比為1:1。在一些實施態樣中，相對離子為L-離胺酸、L-精胺酸、2-羥基-*N*,*N*,*N*-三甲基乙-1-銨、二乙胺、乙醇胺、乙醇-2-二乙胺、Na^+、Mg^{2+}、K^+、Ca^{2+}、二乙醇胺、三乙醇胺、L-組胺酸、甲葡胺或其組合。在一些實施態樣中，結晶鹽具有實質上類似於圖29至78中任一者所示之XRPD圖案。

【0180】在一些實施態樣中，相對離子為L-離胺酸。在一些實施態樣中，當相對離子為L-離胺酸時，結晶鹽之特徵可為包括在約8.70、9.22、11.3、17.0及24.8度2θ之峰的XRPD圖案。XRPD圖案可進一步包括在約7.12、18.4、19.1、20.4及25.7度2θ之峰。在一些實施態樣中，L-離胺酸鹽具有實質上類似於圖76所示之XRPD圖案。L-離胺酸鹽可具有約250℃之熔點。

【0181】在一些實施態樣中，相對離子為L-精胺酸。L-精胺酸鹽可具有實質上類似於圖67至70中任一者所示之XRPD圖案。L-精胺酸鹽可具有約200℃之熔點。

【0182】在一些實施態樣中，相對離子為2-羥基-*N*,*N*,*N*-三甲基乙-1-銨。在一些實施態樣中，2-羥基-*N*,*N*,*N*-三甲基乙-1-銨鹽可具有實質上類似於圖66所示之XRPD圖案。2-羥基-*N*,*N*,*N*-三甲基乙-1-銨鹽可具有約229℃之熔點。

【0183】在又另一態樣中，本發明包括呈溶劑合物形式的化合物A之鹽(在本文被稱為「鹽溶劑合物」)。鹽溶劑合物可含有一或多種相對離子。在一些實施態樣中，相對離子可為鉀、鈉或鎂。在一些實施態樣中，鹽溶劑合物為呈乙酸溶劑合物形式的化合物A之鹽(例如鉀鹽、鈉鹽或鎂鹽)。在一些實施態樣中，鹽溶劑合物為呈四氫呋喃溶劑合物形式的化合物A之鹽。在一些實施態樣中，鹽溶劑合物為包括溶劑及水的化合物A之鹽。此等形態型式可包括溶劑及水與化合物A及相對離子於單一化學實體中，或可包含成為鹽之化合物A於水合物及溶劑合物中的物理混合物。

【0184】化合物A之鉀鹽溶劑合物有用於移除雜質，其可在分離鹽溶劑合物期間移除。

【0185】在本發明之另一態樣中，一種類型的形態型式可轉化成另一類型。包含溶劑合物或水合物之形態型式可轉化成具有相對離子之型式。

【0186】在一些實施態樣中，結晶鹽具有大於85重量%的純度，例如大於86重量%、大於90重量%、大於92.5重量%、大於95重量%、大於96重量%、大於97重量%、大於97.5重量%、大於98重量%、大於98.5重量%、大於99重量%、大於99.2重量%、大於99.5重量%或大於99.8重量%。例如，雜質(亦即組成物中除了化合物A以外的任何組分，諸如副產物、起始材料、溶劑殘餘物、重金屬、相對離子等)的含量為少於15重量%、少於14重量%、少於10重量%、少於8重量%、少於5重量%、少於4重量%、少於3重量%、少於2重量%、少於1.5重量%、少於1重量%、少於0.8重量%、少於0.5重量%或少於0.2重量%。

【0187】本發明亦提供本文所揭示的型式中之二或更多者的混合物。型式可以任何重量比存在於混合物中。例如，本文所揭示的形態型式中之二或更多者可存在於混合物中。

【0188】本發明亦提供醫藥組成物，其包含如本文所揭示的化合物A之形態型式、共晶體、鹽及非晶形固態分散物中任一者。醫藥組成物可進一步包括至少一種醫藥上可接受之賦形劑或載劑。

【0189】「醫藥組成物」為含有適合投予個體之形式的本發明化合物之調配物。在一些實施態樣中，醫藥組成物係呈散裝或單位劑型。單位劑型可呈各種形式中任一者，包括例如膠囊、IV袋、片劑、在氣霧吸入器上的單泵或小瓶。在組成物之單位劑量中的活性成分(例如所揭示

的形態型式、共晶體、鹽及非晶形固態分散物之調配物)之量為有效量且根據所涉及之特定治療而改變。熟習本技術領域者應意識到有時必須取決於患者的年齡及病症而對劑量進行常規變化。劑量亦取決於投予路徑而定。涵蓋各種路徑，包括經口、肺、直腸、非經腸、透皮、皮下、靜脈內、肌內、腹膜內、吸入、頰部、舌下、胸膜內、鞘內、鼻內及類似者。用於局部或透皮投予之劑型包括粉末、噴霧、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、溶液、貼片和吸入劑。在一些實施態樣中，化合物A係在無菌條件下與醫藥上可接受之載劑及與任何必需的保存劑、緩衝劑或推進劑混合。

【0190】本發明之醫藥組成物係經調配而與其意欲投予路徑相容。投予路徑的實例包括非經腸，例如靜脈內、皮內、皮下、經口(例如吸入)、透皮(局部)及透黏膜投予。用於非經腸、皮內或皮下施予之溶液或懸浮液可包括下列組分：無菌稀釋劑，諸如注射用水、鹽水溶液、不揮發油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶劑；抗細菌劑，諸如苯甲醇或對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，諸如乙二胺四乙酸；緩衝劑，諸如乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽，及用於調整張力之劑，諸如氯化鈉或右旋糖。pH可以酸或鹼調整，諸如氫氯酸或氫氧化鈉。非經腸製劑可密封在以玻璃或塑膠製成之安瓿、可棄式注射管或多劑量小瓶內。

【0191】在本發明之方法的實施中，本發明之形態型

式、共晶體、鹽及非晶形固態分散物中任一者的有效量係經由本技術中已知的常用且可接受之方法中任一者單一或組合投予。組成物因此可經口(例如頰腔)、舌下、非經腸(例如肌內、靜脈內或皮下)、直腸(例如藉由栓劑或洗液)、透皮(例如皮膚電穿孔)或藉由吸入法(例如藉由氣霧),且以固態、液態或氣態劑量形式(包括片劑和懸浮液)投予。投予可以單一單位劑型偕同連續療法或以單一劑量療法任意地進行。治療組成物亦可以油乳液或分散液結合親脂性鹽(諸如撲酸(pamoic acid))之形式,或以生物可降解的持續釋放型組成物之形式用於皮下或肌內投予。

【0192】可用於製備其組成物之醫藥載劑可為固體、液體或氣體;因此,組成物可採用片劑、丸劑、膠囊、栓劑、粉末、腸溶包衣或其他經保護之調配物(例如結合在離子交換樹脂上或包裝在脂質-蛋白質囊泡內)、持續釋放型調配物、溶液、懸浮液、酏劑、氣霧劑及類似者之形式。載劑可選自各種油,包括石油、動物、植物或合成來源的那些油,例如花生油、大豆油、礦油、芝麻油及類似者。水、鹽水、水性右旋糖及二醇為較佳的液態載劑,特別用於注射溶液(當與血液成等張性時)。例如,用於靜脈內投予之調配物包含活性成分之無菌水性溶液,其係藉由將固態活性成分溶解於水中以生產水性溶液且使溶液成為無菌而製得。適合的醫藥賦形劑包括澱粉、纖維素、滑石、葡萄糖、乳糖、滑石、明膠、麥芽、稻米、麵粉、白堊、矽石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、甘油單硬脂酸酯、氯化

鈉、脫脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇及類似者。組成物可接受習知的醫藥添加劑，諸如保存劑、穩定劑、潤濕劑或乳化劑、用於調整滲透壓之鹽、緩衝劑及類似者。適合的醫藥載劑及其調配物說明於E. W. Martin之Remington's Pharmaceutical Sciences中。此等組成物在任何情況下含有有效量的活性化合物連同適合的載劑，以便於製備適合投予接受者之恰當的劑型。

【0193】醫藥製劑亦可含有保存劑、增溶劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、調味劑、用於改變滲透壓之鹽、緩衝劑、包衣劑或抗氧化劑。彼等亦可含有其他的醫療價值之物質，包括除了那些化合物A以外的附加活性成分。

【0194】本文所揭示的組成物係用於作為治療患有至少一種TRβ突變之個體的甲狀腺激素抗性(RTH)症候群之藥劑。據此，本發明提供用於治療患有至少一種TRβ突變之個體的RTH症候群之本文所揭示的組成物。本發明亦提供用於治療患有至少一種TRβ突變之個體的RTH症候群之方法，該方法包含以治療有效量的本文所揭示的形態型式、共晶體、鹽及非晶形固態分散物中任一者投予個體。本發明亦提供製造在有其需要之個體中用於治療患有至少一種TRβ突變之個體的RTH症候群之藥劑的本文所揭示的結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物，其中本文所揭示的結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係以至少一種治療有效量投予個體。本發明亦提供在有

其需要之個體中用於治療患有至少一種TRβ突變之個體的RTH症候群之本文所揭示的結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物，其中本文所揭示的結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係以至少一種治療有效量投予個體。

【0195】個體可顯出RTH症候群中之一或多種症狀，諸如肥胖症、高脂血症、高膽固醇血症、異合子型家族性高膽固醇血症、糖尿病、非酒精性脂肪肝炎、脂肪肝、脂肪肝疾病、骨疾病、異常血脂症、甲狀腺軸改變、動脈粥樣硬化症、心血管疾患、心搏過速、過動行為、甲狀腺低能症、甲狀腺腫、注意力不足過動症、學習障礙、智能遲滯、聽力損失、骨齡遲緩、神經性或精神性疾病或甲狀腺癌。關於RTH症候群之詳述可見於Weiss及Refetoff, "Resistance to Thyroid Hormone (RTH) in the Absence of Abnormal Thyroid Hormone Receptor (TR) (nonTR-RTH)," Hot Thyroidology 09/09，共11頁，將其揭示內容以彼之全文併入本文以供參考。

【0196】源自各種物種(例如人類、大鼠、雞等)之甲狀腺激素受體核酸及多肽已於先前說明。參見例如R. L. Wagner等人之(2001), *Molecular Endocrinology* 15(3): 398-410；J. Sap等人之(1986), *Nature* 324:635-640；C. Weinberger等人之(1986), *Nature* 324:641-646；及C.C.Tompson等人之(1986), *Science* 237:1610-1614；將各者以其全文併入本文以供參考。人類TRß之胺基酸序列係

由例如Genbank Accession No. P10828.2提供，將其併入本文以供參考。

人類TRβ之配體結合結構域 (殘基203至461) 的胺基酸序列(SEQ ID NO：1)
ELQKSIGHKPEPTDEEWELIKTVTEAHVATNAQGSHWKQKRKFLPEDIGQAPIVNAPEGGKVDLEAFSHFTKIIT PAITRVVDFAKKLPMFCELPCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAVRYDPESETLTLNGEMAVTRGQLKNGGLGVVSDA IFDLGMSLSSFNLDDTEVALLQAVLLMSSDRPGLACVERIEKYQDSFLLAFEHYINYRKHHVTHFWPKLLMKVTD LRMIGACHASRFLHMKVECPTELFPPLFLEVFED

【0197】在人類TRβ之第234、243、316及317位置的殘基在SEQ ID NO：1中劃上底線。編碼上述胺基酸序列之人類TRβ核苷酸序列的部分為SEQ ID NO：2。人類TRβ之核苷酸序列係由例如Genbank Accession No. NM_000461.4提供，將其併入本文以供參考。

編碼人類TRβ之配體結合結構域的核酸序列(SEQ ID NO：2)
GAGCTGCAGAAGTCCATCGGGCACAAGCCAGAGCCCACAGACGAGGAATGGGAGCTCATCAAAACTGTCACCGAA GCCCATGTGGCGACCAACGCCCAAGGCAGCCACTGGAAGCAAAAACGGAAATTCCTGCCAGAAGACATTGGACAA GCACCAATAGTCAATGCCCCAGAAGGTGGAAAGGTTGACTTGGAAGCCTTCAGCCATTTTACAAAAATCATCACA CCAGCAATTACCAGAGTGGTGGATTTTGCCAAAAAGTTGCCTATGTTTTGTGAGCTGCCATGTGAAGACCAGATC ATCCTCCTCAAAGGCTGCTGCATGGAGATCATGTCCCTTCGCGCTGCTGTGCGCTATGACCCAGAAAGTGAGACT TTAACCTTGAATGGGGAAATGGCAGTGACACGGGGCCAGCTGAAAAATGGGGGTCTTGGGGTGGTGTCAGACGCC ATCTTTGACCTGGGCATGTCTCTGTCTTCTTTCAACCTGGATGACACTGAAGTAGCCCTCCTTCAGGCCGTCCTG CTGATGTCTTCAGATCGCCCGGGGCTTGCCTGTGTTGAGAGAATAGAAAAGTACCAAGATAGTTTCCTGCTGGCC TTTGAACACTATATCAATTACCGAAAACACCACGTGACACACTTTTGGCCAAAACTCCTGATGAAGGTGACAGAT CTGCGGATGATAGGAGCCTGCCATGCCAGCCGCTTCCTGCACATGAAGGTGGAATGCCCCACAGAACTCTTCCCC CCTTTGTTCTTGGAAGTGTTCGAGGATTAG

【0198】TRβ突變係選自由下列者所組成之群組：以蘇胺酸(T)取代在SEQ ID NO：1之胺基酸位置234的野生型殘基丙胺酸(A)(A234T)；以麩醯胺酸(Q)取代在SEQ ID NO：1之胺基酸位置243的野生型殘基精胺酸(R)(R243Q)；以組胺酸(H)取代在SEQ ID NO：1之胺基酸位置316的野生型殘基精胺酸(R)(R316H)；及以蘇胺酸(T)

取代在SEQ ID NO：1之胺基酸位置317的野生型殘基丙胺酸(A)(A317T)。

【0199】本文所揭示的組成物亦用於作為治療非酒精性脂肪肝炎(NASH)之藥劑。NASH為由脂肪堆積於肝中所引起的肝發炎及損傷。據此，本發明提供用於治療有其需要之個體的NASH之本文所揭示的組成物。本發明亦提供用於治療有其需要之個體的NASH之方法，該方法包含以治療有效量的本文所揭示的形態型式、共晶體、鹽及非晶形固態分散物中任一者投予個體。本發明亦提供製造用於治療有其需要之個體的非酒精性脂肪肝炎之藥劑的本文所揭示的結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物，其中本文所揭示的結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係以至少一種治療有效量投予個體。本發明亦提供用於治療有其需要之個體的非酒精性脂肪肝炎之本文所揭示的結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物，其中本文所揭示的結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係以至少一種治療有效量投予個體。

【0200】本文所揭示的組成物亦用於作為治療家族性高膽固醇血症(FH)之藥劑。FH為引起危險的高膽固醇濃度之遺傳性基因疾患，若不予以治療，則其可在年幼時導致心臟病、心臟病發作或中風。有兩種類型的FH：同合子型FH (HoFH)及異合子型FH (HeFH)。據此，本發明提供用於治療有其需要之個體的HoFH或HeFH之本文所揭示的組成物。本發明亦提供用於治療其需要之個體的HoFH或

HeFH之方法，該方法包含以治療有效量的本文所揭示的形態型式、共晶體、鹽及非晶形固態分散物中任一者投予個體。本發明亦提供製造用於治療有其需要之個體的家族性高膽固醇血症之藥劑的本文所揭示的結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物，其中本文所揭示的結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係以至少一種治療有效量投予個體。本發明亦提供用於治療有其需要之個體的家族性高膽固醇血症之本文所揭示的結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物，其中本文所揭示的結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係以至少一種治療有效量投予個體。

【0201】本文所揭示的組成物亦用於作為治療脂肪肝疾病之藥劑。脂肪肝疾病為其中三酸甘油酯脂肪之大液泡係經由脂肪變性過程而累積在肝細胞中的病症。據此，本發明提供用於治療有其需要之個體的脂肪肝疾病之本文所揭示的組成物。本發明亦提供用於治療有其需要之個體的脂肪肝疾病之方法，該方法包含以治療有效量的本文所揭示的形態型式、共晶體、鹽及非晶形固態分散物中任一者投予個體。本發明亦提供製造用於治療有其需要之個體的脂肪肝疾病之藥劑的本文所揭示的結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物，其中本文所揭示的結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係以至少一種治療有效量投予個體。本發明亦提供用於治療有其需要之個體的脂肪肝疾病之本文所揭示的結晶鹽、形態型式、共晶體或

非晶形固態分散物，其中本文所揭示的結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係以至少一種治療有效量投予個體。

【0202】本文所揭示的組成物亦用於作為治療異常血脂症之藥劑。異常血脂症為以血液中異常量的脂質(例如三酸甘油酯、膽固醇及/或脂肪磷脂)為特徵的病症。據此，本發明提供用於治療有其需要之個體的異常血脂症之本文所揭示的組成物。本發明亦提供用於治療有其需要之個體的異常血脂症之方法，該方法包含以治療有效量的本文所揭示的形態型式、共晶體、鹽及非晶形固態分散物中任一者投予個體。本發明亦提供製造用於治療有其需要之個體的異常血脂症之藥劑的本文所揭示的結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物，其中本文所揭示的結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係以至少一種治療有效量投予個體。本發明亦提供用於治療有其需要之個體的異常血脂症之本文所揭示的結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物，其中本文所揭示的結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係以至少一種治療有效量投予個體。

【0203】根據本發明之治療有效量或劑量可在寬廣的限度內改變且可以本技術中已知的方式決定。例如，藥物可根據體重給藥。此劑量可於各特殊例子中調整至個別需求，包括欲投予之特定化合物、投予路徑、欲治療之病症以及欲治療之患者。在另一實施態樣中，藥物可以固定的

劑量投予，例如不根據體重調整。在經口或非經腸投予成年人的例子中，通常以約0.5 mg至約1000 mg之日劑量應為適當的，儘管在必要時可能超過上限。劑量較佳為每天約5 mg至約400 mg。例如，劑量為約40 mg、約50 mg、約80 mg、約100 mg、約120 mg、約140 mg、約160 mg、約180 mg或約200 mg。較佳的劑量可為每天約20 mg至約200 mg。日劑量可以單次劑量或分次劑量投予，或可以連續輸液給出非經腸投予。

【0204】醫藥劑之有效量為提供如以臨床醫師或其他合格的觀察員所註記之可客觀鑑定的改進之量。如本文所使用之術語「劑量有效方式」係指活性化合物於個體或細胞中產生所欲生物學效應之量。

【0205】本發明之細節係於下文伴隨之說明闡述。現在說明例證性方法及材料，儘管類似或等同於那些本文所述者之方法及材料亦可用於本發明之實施或測試。本發明之其他特性，目的及優點係自發明內容及申請專利範圍變得顯而易見。在說明書及所附之申請專利範圍中，單數形式亦包括複數形式，除非上下文另有其他明確的規定。本文使用之所有技術及科學術語具有與一般熟習本發明所屬技術者共同意識之相同含義，除非另有其他定義。在本說明書中所引用之所有專利及發表皆以彼之全文併入本文以供參考。

定義

【0206】在本發明所使用之冠詞「一(a)」及「一(an)」係指一或超過一個以上(亦即到達至少一個)該冠詞的文法對象。以實例說明，「一元件」意指一個元件或超過一個以上的元件。

【0207】在本發明所使用之術語「及/或」意指「及」或「或」，除非另有其他指示。

【0208】在本文所使用之術語「溶劑合物」說明包括以各種分數或整數莫耳比與母體分子經化學合併之有機溶劑的形態型式。

【0209】在本文所使用之術語「水合物」說明包括以各種分數或整數莫耳比與母體分子經化學合併之水的形態型式。

【0210】在本文所使用之術語「去溶劑合物」說明自溶劑合物實質地移除溶劑所生成之形態型式，通常藉由熱、真空或二者來移除。在一些實施態樣中，至少75重量%之溶劑係自溶劑合物移除以形成去溶劑合物。在一些實施態樣中，至少80重量%之溶劑係自溶劑合物移除以形成去溶劑合物。在一些實施態樣中，至少85重量%之溶劑係自溶劑合物移除以形成去溶劑合物。在一些實施態樣中，至少90重量%之溶劑係自溶劑合物移除以形成去溶劑合物。在一些實施態樣中，至少95重量%之溶劑係自溶劑合物移除以形成去溶劑合物。在一些實施態樣中，至少99重量%之溶劑係自溶劑合物移除以形成去溶劑合物。

【0211】如本文所使用之詞組「醫藥上可接受」係指

在健全的醫療判斷範圍內適合與人類及動物組織接觸使用而沒有過度的毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，具有相稱合理之效益/風險比的那些化合物、材料、組成物、載劑及/或劑型。

【0212】「醫藥上可接受之賦形劑或載劑」意指有用於製備通常為安全、無毒且既非生物學亦非其他方面不希望的醫藥組成物之賦形劑或載劑，且包括獸醫學用途以及人類醫藥用途可接受之賦形劑。如說明書及申請專利範圍中所使用之「醫藥上可接受之賦形劑」同時包括一或超過一個以上的此等賦形劑。

【0213】如本文所使用之術語「治療有效量」係指用於治療、改善或預防經鑑定之疾病或病症，或顯出可檢測之治療或抑制效應的醫藥劑之量。該效應可以本技術中已知的任何檢定方法檢測。用於個體之精確的有效量係取決於個體的體重、體型和健康狀況；病症的本性和程度；及經選擇投予之治療法或組合療法而定。用於給定之情況的治療有效量可以臨床醫師之技術及判斷範圍內的常規實驗來決定。在較佳的態樣中，欲治療之疾病或病症為代謝性疾患。

【0214】如本文所使用之術語「個體」係指哺乳動物，較佳為人類。

【0215】如本文關於病症所使用之「治療(Treating)」或「治療(treatment)」可指預防病症、減緩病症的發作或發展速度、降低發展病症的風險、預防或延遲與病症相關

的症狀發展、減輕或終止與病症相關的症狀、產生完全或部分消退的病症或彼等之某種組合。

【0216】如本文所使用之術語「約」與數值及/或範圍聯合使用時，其通常係指接近於所列舉之數值及/或範圍的那些數值及/或範圍。在一些事例中，術語「約」可意指在所列舉之值的± 10%之內。例如在一些事例中，「約100 [單位]」可意指在100的± 10%之內(例如90至110)。

【0217】參考XRPD圖案所使用之術語「實質上類似於」意指多晶形物的XRPD圖案可由於用於測量之設備類型的差別及通常與X射線繞射測量相關的實驗條件(例如樣品的純度和粒徑)與儀器設定(例如X射線波長、繞射儀的精確度和敏感度及「儀器漂移(instrumental drift)」)二者的波動而出現「批料間(batch to batch)」的變異。由於該等變異而使相同的多晶形物可能不含有與本文所揭示的圖中所示之完全相同的位置或強度之XRPD峰。據此，關於XRPD圖案中的峰所使用之術語「約」考慮了該等變異且熟習本技術領域者會輕易地理解其範圍。

【0218】本發明係以下列的實施例及合成實施例進一步例證，不應將彼等解釋為限制本發明之範圍或精神至本文所述之具體程序。應理解提供實施例以例證特定的實施態樣且不意欲特此限制本發明之範圍。應進一步理解可能不得不訴諸可能為那些熟習本技術領域者想到的各種不脫

離本發明之精神及/或所附之申請專利範圍的其他實施態樣、修飾及其等效物。

實施例1. 化合物A之溶劑合物及去溶劑合物

【0219】將化合物A及甲醇之懸浮液攪拌2天，接著過濾。XRPD分析顯示形成甲醇溶劑合物(型式B，圖2)。以類似的方式形成乙醇溶劑合物(型式C，圖3)、丙酮溶劑合物(型式D，圖4)、THF溶劑合物(型式E，圖5)、MIBK溶劑合物(型式G，圖7)、乙酸異丙酯溶劑合物(型式H，圖8)、乙酸溶劑合物(型式I，圖9)、二甲基乙醯胺溶劑合物(型式K，圖10)及乙腈溶劑合物(型式L，圖11)。

【0220】將化合物A及乙酸乙酯之懸浮液攪拌2天，接著過濾。經1小時加熱至100℃以產生去溶劑合物(型式F，圖6)，以類似的方式產生不同的去溶劑合物，型式λ係藉由加熱乙酸異丙酯溶劑合物而形成(型式H，圖27)。

【0221】型式S+T係藉由自化合物A之MIBK溶劑合物(型式G)在30℃下於真空下經隔夜乾燥而產生(圖12)。在類似的方式中，型式S係自型式H產生。型式U係自型式I產生。型式V係自型式L產生。型式W係自藉由將化合物A在50℃下於乙酸乙酯中漿化而形成之乙酸乙酯溶劑合物產生。

【0222】型式Y (圖18)之去溶劑合物係藉由將乙醇中的化合物A之飽和溶液在50℃及大氣壓力下蒸發至乾燥而產生。在類似的方式中，自化合物A之飽和溶液分離出下

列型式：來自乙酸溶液之型式Z (圖19)及來自丙酮溶液之型式α(圖20)。

【0223】將約50至70 mg化合物A精確地秤重至4 mL小瓶中且加熱至60℃。接著添加乙醇及數滴N-甲基吡咯啶酮(NMP)。將內容物以磁攪拌棒攪拌直到固體溶解為止。將小瓶放入冰/水混合物中且保持冷卻直到形成沉澱物為止。將固體過濾以給出化合物A之型式β(圖21)，NMP溶劑合物。在類似的方式中，型式χ(圖22)，DMSO溶劑合物係自IPA:DMSO (96.5:3.5)結晶而獲得。

【0224】型式δ(圖23)，可能的THF溶劑合物係在60℃下在THF中的化合物A之溶液添加至室溫下的庚烷或環己烷中時獲得。在類似的方式中，型式C+ε(圖24)，可能的丙酮溶劑合物係藉由將乙醇:丙酮(1:1)中的化合物A之溶液添加至庚烷中而獲得。型式φ(圖25)及丙酮溶劑合物係藉由將丙酮溶液添加至庚烷或環己烷中而獲得。

【0225】異丙醇(IPA)溶劑合物型式η(圖26)係藉由將化合物A之MIBK溶劑合物型式G在室溫下於IPA中漿化而產生。

【0226】型式B與型式M之混合物(圖85)可藉由將型式A在50℃下於甲醇中漿化而產生。

【0227】型式F與型式N之混合物(圖86)可藉由將型式A在50℃下於乙酸乙酯中漿化而產生。

【0228】型式A與型式O之混合物(圖87)可藉由將型式A在50℃下於乙腈中漿化而產生。

【0229】型式B與型式P之混合物(圖88)可藉由將甲醇溶劑合物在30℃下於真空下經隔夜乾燥而產生。

【0230】型式C與型式Q之混合物(圖89)可藉由將乙醇溶劑合物在30℃下於真空下經隔夜乾燥而產生。

【0231】型式F與型式R之混合物(圖90)可藉由將乙酸乙酯溶劑合物在30℃下於真空下經隔夜乾燥而產生。

實施例2. 化合物A之非晶形固態分散物

【0232】用於製備化合物A之非晶形固態分散物的程序係如下。

【0233】以1:4之比的化合物A：聚合物之實驗程序：(1)將約10 mg化合物A秤重至4 mL小瓶中且將~40 mg聚合物添加至每一各自的小瓶中；(2)將溶劑添加至每一各自的小瓶中以達飽和；(3)將小瓶的內容物在室溫下攪拌，若在室溫下達成溶解，則將澄清溶液轉移至2 mL離心管中；(4)若未達成完全溶解，則將小瓶加熱至60℃以達成溶解。若在60℃下仍未達成溶解，則小瓶須經離心且收集上清液；(5)溶液/上清液須經在約50℃下及在真空下於SpeedVac中蒸發；(6)將所得固體/凝膠在真空烘箱中經至少3小時進一步乾燥，其得到固體；及(7)在所得固體上進行X射線繞射。

【0234】所使用之聚合物為聚乙烯基吡咯啶酮MW 10000 (PVP-10)、聚乙烯基吡咯啶酮MW 40000 (PVP-40)、hypromellose或羥丙基甲基纖維素(HPR)、聚(1-

乙烯基吡咯啶酮-共-乙酸乙烯酯)(PVP-Co-VA)。所使用之溶劑系統為9:1之THF:水、1:1之乙醇:丙酮、丙酮及乙酸。另外，非晶形固態分散物係使用2:1之比的聚合物對化合物A及1:1之乙醇:丙酮和乙酸溶劑系統來製備。

實施例3. 製備化合物A之共晶體

【0235】嘗試通過不同的模式產生共晶體，諸如溶劑滴磨(drop milling)、蒸發化合物A/共成體溶液及在超過共成體之熔點下共熔融。化合物A之型式A被用作為所有實驗中的起始材料。

【0236】用於製造化合物A/戊二酸共晶體的程序說明於下。

【0237】將化合物A (154.7 mg)秤重至4 mL小瓶中，且將56.7 mg戊二酸添加至小瓶中(~1.2莫耳當量)。將小瓶的內容物以刮勺徹底混合且加熱至118℃(比共成體之熔點高20℃)。將小瓶保持~5分鐘且冷卻至88℃，保持15至20分鐘且冷卻至RT。以XRPD觀察到化合物A部分轉化成共晶體。

【0238】將額外0.8當量戊二酸添加至此固體中。將小瓶加熱至118℃。系統的內部溫度亦以熱電偶檢查且發現為108℃。將系統保持在此溫度下15至20分鐘，伴隨以刮勺定期攪拌，冷卻至88℃。XRPD分析確認轉化成化合物A與戊二酸之共晶體。

【0239】將添加額外的戊二酸，繼而以熱處理後所獲

得的固體以蒸餾水(4 X 500 μL，相對於化合物A的~13.5份體積)清洗，且接受XRPD，未發現過量戊二酸的跡象。將此固體在50℃之真空烘箱中經3至4小時進一步乾燥。

【0240】共晶體不具有吸濕性，在介於2%與95%之間的相對濕度(RH)環境僅1.12%之質量增加，且其在40℃下經受1週的75%之RH時為穩定的。等溫線顯示於圖83中。在DVS分析後未觀察到有差別的XRPD圖案，在DVS分析前及後的XRPD圖案顯示於圖84中。

【0241】戊二酸共晶體之動力學及熱力學溶解度係在模擬禁食狀態之胃液和腸液(FaSSGF和FaSSIF)中及亦在水中評定。亦測量系統之pH。亦以化合物A進行溶解度評定，用於比較。將少量的化合物A以及共晶體在各自的流體中漿化，且在1小時後收集樣品以進行動力學溶解度評定。在24小時後收集樣品用於平衡溶解度測量。溶解度測定係通過在鹽篩選設計100177FF期間使用的短型20分鐘泛型方法以HPLC進行。溶解度數據呈示於表1中。

【0242】

表1. 化合物A自由酸(FA)及戊二酸共晶體在37℃下於模擬流體FaSSGF、FaSSIF中及水中的溶解度

實驗 ID	溶劑	化合物	動力學 / 平衡	面積	溶解度 (mg/mL)	pH	在漿化後 XRPD
L100129-29-4	FaSSGF	型式 A	動力學 – 1小時	6.148	0.0011		
L100129-29-5	FaSSIF	型式 A	動力學 – 1小時	2654.464	0.4895		
L100129-29-6	水	型式 A	動力學 – 1小時	140.511	0.0259		
L100129-29-7	FaSSGF	戊二酸共晶體	動力學 – 1小時	0.551	0.0001		
L100129-29-8	FaSSIF	戊二酸共晶體	動力學 – 1小時	1301.012	0.2399		
L100129-29-9	水	戊二酸共晶體	動力學 – 1小時	1.583	0.0003		
L100129-29-4	FaSSGF	型式 A	平衡 – 24小時	6.160	0.0011	1.67	型式 A
L100129-29-5	FaSSIF	型式 A	平衡 – 24小時	2994.47	0.5522	6.44	型式 A
L100129-29-6	水	型式 A	平衡 – 24小時	1046.449	0.1930	6.57	二水合物
L100129-29-7	FaSSGF	戊二酸共晶體	平衡 – 24小時	5.214	0.0010	1.66	二水合物
L100129-29-8	FaSSIF	戊二酸共晶體	平衡 – 24小時	2592.566	0.4781	6.31	二水合物
L100129-29-9	水	戊二酸共晶體	平衡 – 24小時	8.556	0.0016	4.27	二水合物

實施例4. 化合物A之鹽篩選

【0243】化合物A之無水型式A被用作為所有實驗中的起始材料。

【0244】嘗試使用數種不同的相對離子(CI)與化合物A製造鹽。以兩種不同的方式使用相對離子Ca及Mg，以彼等的氫氧化物及亦以現場生產氫氧化物(以CaO + 水或$MgCl_2$ + NaOH的形式)以改進鹽形成的機會，因為Ca及Mg氫氧化物在大部分的溶劑/溶劑系統中具有差的溶解度。

所使用之數種相對離子系統為：氫氧化鈣、氧化鈣(與水現場反應)、氫氧化鎂、氯化鎂(與氫氧化鈉現場反應)、氫氧化鈉、氫氧化鉀、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二乙胺、乙二胺、乙醇、2-(二乙胺)、氫氧化膽鹼、L-精胺酸、L-組胺酸、L-離胺酸、甲葡胺。膽鹼之IUPAC名稱為2-羥基-*N*,*N*,*N*-三甲基乙-1-銨。

【0245】初步的鹽篩選係以30 mg化合物A及1.1當量CI開始進行，二者在所有的例子中以溶液添加(除了CI，Ca及Mg的例子以外)，以改進鹽的形成。將小瓶蒸發至乾燥且在五種不同的處理溶劑中製造漿液，以進一步改進鹽形成的機會。將漿液過濾且以XRPD分析固體。將具有獨特圖案的固體乾燥且再以XRPD分析，以觀察乾燥對固體形式的影響，接著將所有獨特的圖案在室溫下暴露於飽和濕度環境中隔夜且重新接受XRPD。TGA/DSC係於所有獨特的乾燥固體上進行以鑑定彼等的熔點且亦觀察在加熱後的重量損失(以鑑定固體是否為溶劑合物)。H-NMR及HPLC分析係以至少一種鹽型式進行，以檢查化合物A:CI之化學計量、殘餘溶劑含量且亦檢查化合物A在形成鹽後降解的徵兆。

【0246】所有的相對離子(除了乙二胺以外)皆與化合物A形成鹽。通過HPLC觀察到使用乙二胺導致化合物A降解。按比例放大係以~200 mg化合物A開始的所有鹽進行。亦以0.5 Eq Ca及Mg氫氧化物進行兩個實驗以測試形成半鹽(hemi-salt)的可能性。以0.5 Eq氫氧化鈣的實驗得到新

的圖案，其不同於以1 Eq. CI所獲得的圖案，表示形成鈣半鹽。然而，氫氧化鎂得到具有與以1 Eq CI之其相對件相同圖案的固體。

【0247】在37℃下測量各鹽的一種型式在模擬禁食狀態之胃液(FaSSGF)、模擬禁食狀態之腸液(FaSSIF)及水中的溶解度。按慣例，將在乾燥或濕氣下顯示相對更好的穩定性之各鹽的固體形式按比例放大且用於該等實驗中。當與自由分子相比時，通常鹽本身的影響比鹽之個別的固體形式更深遠。然而，鹽導致FaSSGF的歧化作用。所得固體為自由分子二水合物型式(根據XRPD)。然而，L-組胺酸鹽保持完整。數種鹽在水中顯出更高的溶解度。值得注意的是鈉及鉀鹽在水中顯示高於20 mg/mL之溶解度。將所有自按比例放大實驗所獲得的化合物A之鹽暴露於75%之相對濕度環境中1週以評定物理型式穩定性，且在化合物A之半Ca及甲葡胺鹽的例子中主要觀察與彼等起始固體相比的變化。

【0248】製備化合物A之鉀鹽乙酸溶劑合物：將Int. G (950 g，1當量，1.97莫耳)、KOAc (213 g，1.1當量，2.17莫耳)及THF (14.25 L，15 Vol.)裝入20 L不鏽鋼壓力容器中。將容器密閉且以10 psig氮氣加壓，以1000 rpm之頂置攪拌器攪動且加熱至90℃。在此期間，將容器的壓力上升至41 psig，將反應在此壓力下及在92℃的溫度下持續約12小時。接著將批料冷卻至周圍溫度。將細粒固體在氮氣下通過以緊密編織的聚丙烯布設置的18” neutsche過濾器過

濾。將批料經兩小時期間過濾。在初步過濾後，將濾餅以5倍體積的THF (4.75 L)進行四次漿液清洗，接著在氮氣下調理12 h，轉移至盤中且在真空烘箱(45℃)中經2天乾燥。最後分離的化合物A之K鹽(18AK0164H)秤得732 g (79%)產量，以UPLC偕同N/D MGl-100171 (UPLC方法)具有99.60% AUC之總純度及<20 ppm之二聚體雜質。批料之NMR顯示1:1.1之比的化合物A之K鹽對AcOH。材料顯示5.7 wt%之THF及117%之效力(未經校正)。

【0249】化合物A之鉀鹽乙酸溶劑合物轉化成THF溶劑合物-水合物：將化合物A之K鹽(620 g，1當量，Lot # 18AK0164H)、K2CO3 (72 g，0.4當量)、THF (1.24 L，2 vol.，散裝品質)及水(3.72 L，6 vol.)裝入9 L籐護罈中。將批料以氣動馬達攪拌器攪動，使所有的固體溶解。在攪拌15分鐘後，將橘色溶液使用轉移泵經由10微米聚丙烯過濾器經5分鐘轉移至10 L夾套反應器中。將管線以DI水(465 mL)/THF (175 mL)之混合物沖洗，繼而以DI水沖洗。將批料溫度調整至20℃且將乙酸(0.165 L，2.20當量)經1 h裝入批料中。在約四分之一的酸裝入批料後開始形成漿液。在2 h保持時間後，將DI水(1.86 L，3.00 vol.)在20℃下經2 h裝入批料中且漿液在20℃下經隔夜老化。過濾批料且將濾餅以1:5之THF/水(2 x 2 vol.)清洗，接著在45℃之真空烘箱中經12 h乾燥以給出570 g (86%之產率)化合物A之THF溶劑合物(Lot # 18AK0193C)，根據UPLC具有99.81%之純度，且具有0.56:0.67的THF:H_2O之莫耳比。

【0250】自化合物A之DMAc溶劑合物(ASV-BO-194)製備化合物A之鉀鹽四氫呋喃溶劑合物：將化合物A之DMAc溶劑合物(24.5 g，46.90 mmol，1.00當量)、碳酸鉀(7.13 g，51.59 mmol，1.10當量)、MEK (245 mL，10.0 vol.)及DI水(1.27 mL，70.36 mmol，1.50當量)裝入配備有機械攪拌器、溫度探針、冷凝器及N_2入口的500-mL夾套反應器中。將漿液經1小時加熱至45℃且保持在此溫度下6 h。將批料經3 h冷卻至20℃，接著保持在20℃下隔夜。接著將批料冷卻至5至10℃，接著在此溫度下經1 h 45 min老化，然後過濾以收集固體產物，將其以手動於過濾器上弄平且調理，使濾餅脫液(deliquor)。將濕濾餅在THF (49 mL，2.0 vol.)中漿化且經30 min老化。接著將漿液在真空下過濾。再重複四次此THF-漿液程序，給出總共5 x 2 vol.之THF清洗液。在第五次清洗後，調理批料直到濾餅不再出現THF為止，接著在真空下於40℃下乾燥(在過濾器上)以供給化合物A之K鹽(22.47 g，85%未經校正，Lot # ASV-BO-194-12)。^{1}H NMR顯示化合物A之K鹽 / THF / 水之莫耳比：1.00:0.22:0.51。

【0251】化合物A之鉀鹽轉化成化合物A之四氫呋喃溶劑合物：將化合物A之鉀鹽(16.50 g，34.86 mmol，Lot # ASV-BP-6-8)：分析：化合物A之鉀鹽 / DMAc / THF / 水之莫耳比：1.00:0.02:0.16:0.65)在過濾器玻料(filter frit)上懸浮在藉由混合99 mL (6 vol.) DI水與33 mL (2 vol.) THF所製備之60 mL THF/水溶液中，且將所得漿液在室溫下攪

拌，使得部分溶解。將混合物過濾，接著將固體殘餘物懸浮在~30 mL THF/水溶液中。在攪動後發生進一步溶解。接著過濾此混合物。將固體殘餘物懸浮再於~30 mL THF/水溶液中。大部分的殘餘固體溶解且接著將其過濾。以500-mL夾套反應器作為在真空下的接受器，將過濾物以通往反應器的管線過濾器(Whatman，0.3微米玻璃微纖維過濾器)轉移至反應器中。在轉移過程期間，在過濾器管線中發現殘餘固體。將此清洗液藉助額外的3:1之水/THF溶液(1 vol.)沖洗至反應器中，繼而以DI水沖洗(16 mL，1.0 vol.)。將批料溫度調整至20℃且將乙酸(4.4 mL，2.20莫耳當量)經30 min.裝入批料中。在保持1.25小時後，將DI水(50 mL，3.00 vol.)在20℃下經2 h裝入黃褐色漿液批料中且漿液在20℃下經隔夜老化。過濾批料，將濾餅以1:5之THF/水(2 x 49 mL，2 x 2 vol.)清洗且在41℃之真空烘箱中乾燥，以供給化合物A之THF溶劑合物(13.08 g，Lot # ASV-BP-18-3)。^{1}H NMR分析顯示1.00:0.95的化合物A：THF之莫耳比。

表2. 溶解度

實驗 *Id* *(L100-)*	**CI**	系統	面積	溶解度，**mg/mL**	所得型式
L100110-3-2	---	FaSSGF		0.1	自由型式無水
L100110-19-5	---	FaSSGF		0.0067	自由型式二水合物
110-86-1	Ca	FASSGF	19.122	0.0010	二水合物
110-86-4	半Ca	FASSGF	46.495	0.0025	二水合物
110-86-7	Mg	FASSGF	16.168	0.0009	二水合物
110-86-10	Na	FASSGF	14.098	0.0008	二水合物
110-86-13	K	FASSGF	22.635	0.0012	二水合物
110-86-16	半Mg	FASSGF	14.186	0.0008	二水合物
L100110-19-3	---	FaSSIF		4.5	自由型式無水
L100110-19-6	---	FaSSIF		2.9	自由型式二水合物
110-86-2	Ca	FASSIF	10714.18	0.58	無水
110-86-5	半Ca	FASSIF	14766.83	0.80	主要為鈣鹽水合物**(2-D)**
110-86-8	Mg	FASSIF	29216.45	1.59	鎂鹽之弱水合物**(3-C)**
110-86-11	Na	FASSIF	45994.03	2.50	二水合物+額外 *
110-86-14	K	FASSIF	50008.67	2.72	二水合物+額外 *
110-86-17	半Mg	FASSIF	25888.9	1.41	二水合物
L100110-34-1	---	水		0.2	自由型式無水
L100110-19-4	---	水		0.1	自由型式二水合物
110-86-3	Ca	水	6486.92	0.35	二水合物
110-86-6	半Ca	水	5912.01	0.32	二水合物
110-86-9	Mg	水	12032.2	0.65	二水合物
110-86-12	Na-100X dil	水	4615.626	0.25	澄清溶液(溶解度 > 25 mg/mL)
110-86-15	K-100X dil	水	3921.429	0.21	澄清溶液(溶解度 > 21.3 mg/mL)
110-86-18	半Mg	水	12371.22	0.67	二水合物

實施例5. 獲得XRPD圖案之方法

【0252】X射線粉末繞射係使用Rigaku MiniFlex 600進行。樣品係在Si零點回復薄片(zero-return wafer)上製備。

典型的掃描範圍為4至30度之2θ，經5分鐘具有步長0.05度，偕同40 kV及15 mA。高解析度掃描範圍為4至40度之2θ，經30分鐘具有步長0.05度，偕同40 kV及15 mA。XRPD之典型的參數列示於下。

【0253】X射線波長：Cu Kα1，1.540598 Å；X射線管設置：40 kV，15 mA；狹縫條件：可變式 + 固定的狹縫系統；掃描模式：連續；掃描範圍(°2TH)：4至30；步長(°2TH)：0.05；掃描速度(°/min)：5。

【0254】表3至80提供本文所揭示的每一結晶型式之2θ主峰及晶格面距(d-spacing)。

表3. 型式A的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
8.27	10.68878	1607	37
10.56	8.37014	4379	100
11.21	7.8855	1470	34
15.81	5.59963	660	15
16.43	5.38989	1085	25
17.72	5.00087	1342	31
18.45	4.80591	1166	27
18.75	4.72983	3414	78
22.30	3.98389	772	18
22.70	3.91432	1990	45
22.99	3.86513	1803	41
23.63	3.7622	1491	34
24.72	3.59862	2192	50
26.57	3.35183	274	6
27.49	3.24143	268	6
29.00	3.07664	323	7
29.52	3.02378	259	6
30.13	2.96403	922	21
32.04	2.79156	414	9
32.33	2.76688	423	10
35.25	2.54415	265	6

表4. 型式B的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
5.92	14.91066	5642	100
11.80	7.49683	4906	87
14.95	5.9199	298	5
17.46	5.07401	502	9

表5. 型式C的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
5.74	15.39153	2067	27
10.37	8.51986	480	6
11.45	7.72222	7751	100
15.42	5.74041	484	6
15.83	5.59273	350	5
16.70	5.30287	510	7
17.19	5.15513	654	8
17.69	5.01081	892	12
19.27	4.60254	1010	13
19.66	4.5128	787	10
21.41	4.14655	1028	13
22.95	3.87215	474	6
23.26	3.82149	550	7
24.28	3.66251	1400	18
24.55	3.62315	550	7
25.81	3.44968	545	7
26.25	3.39277	456	6
26.54	3.35528	304	4
28.82	3.09492	560	7
29.39	3.03701	441	6

表6. 型式D的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
5.52	16.00195	1507	17
8.52	10.37128	2171	24
11.01	8.03145	9097	100
16.49	5.3729	1420	16
17.19	5.15457	417	5
18.25	4.85666	1357	15
20.13	4.40764	781	9
21.03	4.22172	873	10
21.20	4.18738	1401	15
23.38	3.80249	412	5
24.03	3.70114	1717	19
25.61	3.47527	543	6
28.51	3.12802	425	5

表7. 型式E的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
7.13	12.39225	2144	100
8.77	10.08041	286	13
10.06	8.78695	362	17
10.81	8.17815	993	46
11.45	7.71869	207	10
12.05	7.34104	410	19
12.34	7.16766	853	40
14.14	6.26049	1196	56
14.73	6.01006	2013	94
15.01	5.89719	180	8
15.47	5.72179	431	20
16.09	5.50291	1244	58
16.67	5.31374	340	16
17.46	5.074	477	22
18.10	4.89713	730	34
18.64	4.7562	281	13
19.88	4.46331	689	32
20.19	4.39405	635	30
21.04	4.21909	431	20
21.22	4.18406	965	45
21.63	4.10543	290	14
22.65	3.92339	1035	48
22.90	3.88116	819	38
24.36	3.65154	620	29
24.66	3.60676	202	9
25.34	3.51261	1159	54
26.34	3.38042	453	21
27.10	3.28758	264	12
27.28	3.26673	187	9
27.77	3.20938	362	17
28.77	3.10029	167	8
29.32	3.04372	302	14
29.60	3.0152	263	12

表8. 型式F的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
7.28	12.13064	156	13
10.12	8.73306	925	78
10.41	8.4933	920	78
11.37	7.77672	292	25
13.91	6.36341	1179	100
16.20	5.46847	262	22
16.38	5.40798	331	28
17.05	5.19679	456	39
18.41	4.81512	162	14
18.90	4.69209	77	7
19.27	4.60216	129	11
20.94	4.23938	107	9
22.00	4.03681	396	34
22.51	3.94607	226	19
23.21	3.82963	73	6
23.81	3.73378	424	36
25.30	3.51739	74	6
25.85	3.44375	81	7
27.97	3.18771	227	19
29.53	3.02271	676	57
29.87	2.98899	83	7

表9. 型式G的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
7.71	11.45694	321	6
9.50	9.29954	3351	64
9.80	9.02038	264	5
10.70	8.26425	335	6
11.42	7.74427	573	11
12.91	6.85398	1574	30
13.06	6.77304	630	12
14.16	6.25129	331	6
15.32	5.78082	242	5
16.39	5.40376	342	7
16.72	5.29747	1503	29
16.93	5.23349	953	18
17.28	5.12802	1583	30
18.26	4.85418	367	7
18.95	4.67825	651	13
19.52	4.545	1324	25
20.20	4.39282	1156	22
20.75	4.27707	290	6
21.17	4.19266	499	10
22.94	3.87415	805	15
24.11	3.68838	255	5
24.39	3.64666	481	9
25.59	3.47856	5204	100
26.91	3.31057	389	7
28.26	3.15574	3363	65
29.10	3.06569	428	8

表10. 型式H的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
9.22	9.57947	7600	100
11.80	7.49312	869	11
12.08	7.32216	348	5
13.17	6.71738	1220	16
15.63	5.6641	712	9
16.77	5.28195	1040	14
18.40	4.81891	1013	13
19.34	4.58495	1245	16
19.78	4.48413	2744	36
21.18	4.19151	919	12
21.38	4.15202	481	6
22.78	3.90049	1111	15
22.98	3.8673	646	9
23.58	3.77027	2990	39
24.18	3.67827	830	11
25.11	3.54312	586	8
25.87	3.44169	1788	24
27.01	3.29814	349	5
28.00	3.18407	1677	22
28.55	3.12393	351	5
29.01	3.07499	439	6

表11. 型式I的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
5.15	17.14998	234	5
5.77	15.29146	796	18
9.30	9.50135	1010	23
9.61	9.1997	262	6
10.23	8.64045	4364	100
11.55	7.65485	1675	38
15.33	5.77637	313	7
21.87	4.06139	707	16
22.29	3.9856	337	8
23.80	3.73541	375	9

表12. 型式K的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
8.42	10.48827	4822	100
10.36	8.53374	365	8
11.37	7.77279	2754	57
12.96	6.8237	817	17
13.67	6.47249	872	18
14.45	6.12352	983	20
15.56	5.69196	922	19
16.42	5.39359	285	6
18.04	4.9142	354	7
18.90	4.69153	988	21
20.46	4.33778	392	8
21.14	4.19865	1327	28
21.56	4.11889	1755	36
23.65	3.75927	574	12
23.96	3.71172	688	14
24.94	3.5668	226	5
25.32	3.51471	366	8
25.57	3.48028	819	17
26.03	3.42028	694	14
26.20	3.39821	284	6
26.66	3.34086	646	13
27.20	3.27634	293	6
29.25	3.0512	417	9

表13. 型式L的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
8.11	10.88728	170	12
10.53	8.39548	319	23
11.49	7.6921	904	64
11.87	7.45234	1402	100
12.27	7.20569	141	10
15.21	5.82222	794	57
15.65	5.6584	470	34
16.04	5.52206	591	42
16.88	5.24756	455	32
17.10	5.18216	849	61
17.70	5.00658	143	10
18.43	4.81125	278	20
18.71	4.73921	332	24
21.32	4.16467	128	9
22.04	4.02938	413	29
22.81	3.89506	695	50
23.45	3.79117	422	30
24.08	3.69229	206	15
24.72	3.59921	266	19
26.37	3.37757	328	23
29.03	3.07381	91	6
29.49	3.02679	70	5

表14. 型式S+T的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
7.42	11.91007	448	36
8.80	10.03632	152	12
9.36	9.44359	213	17
9.50	9.30169	121	10
10.50	8.4148	1239	98
11.25	7.86127	336	27
12.39	7.14051	450	36
12.91	6.8537	74	6
14.30	6.18723	1260	100
14.74	6.00598	244	19
15.32	5.77749	93	7
15.81	5.60115	718	57
16.75	5.28996	268	21
17.13	5.17217	136	11
17.72	5.00027	285	23
18.09	4.90081	312	25
18.39	4.82152	979	78
19.61	4.52303	64	5
20.09	4.41564	594	47
20.54	4.32074	281	22
21.10	4.20647	315	25
21.89	4.05726	364	29
22.53	3.94393	78	6
23.23	3.8257	1048	83
24.40	3.64512	208	17
25.48	3.49332	514	41
26.86	3.31655	262	21
27.78	3.20839	237	19
28.33	3.14737	388	31

表15. 型式S的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
7.39	11.95027	327	24
8.73	10.11806	359	26
9.18	9.62337	51	4
10.54	8.38858	1266	91
11.27	7.84766	278	20
12.34	7.16511	693	50
14.40	6.14604	1384	100
14.74	6.00469	188	14
15.40	5.7507	132	10
15.79	5.60785	737	53
16.70	5.30353	445	32
17.11	5.17788	231	17
17.44	5.08208	328	24
17.72	5.00006	1026	74
18.14	4.887	755	55
18.42	4.81251	1157	84
19.69	4.50542	108	8
20.06	4.42329	788	57
20.57	4.31465	534	39
21.17	4.19318	482	35
21.93	4.04945	562	41
22.60	3.93034	270	20
23.27	3.81985	1220	88
24.40	3.64441	459	33
24.72	3.59863	94	7
25.46	3.49626	606	44
25.77	3.45466	303	22
26.23	3.39484	154	11
26.94	3.30691	258	19
27.83	3.20304	514	37
28.26	3.15557	390	28
28.52	3.1267	320	23
28.87	3.08971	307	22
29.85	2.99094	248	18

表16. 型式U的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
5.79	15.25652	539	34
8.43	10.4795	1496	94
9.62	9.18534	167	10
10.38	8.51392	205	13
11.36	7.78383	1264	79
11.62	7.61171	1590	100
12.93	6.8429	214	13
13.68	6.46712	219	14
14.47	6.1181	547	34
15.59	5.67796	299	19
16.46	5.38212	156	10
17.01	5.20821	152	10
17.40	5.09199	134	8
18.07	4.90473	107	7
18.45	4.80391	51	3
18.91	4.6903	562	35
19.33	4.58723	89	6
20.50	4.32989	83	5
21.08	4.21039	702	44
21.56	4.11765	757	48
22.49	3.94958	80	5
23.21	3.82911	96	6
23.60	3.76677	216	14
23.97	3.71009	381	24
25.02	3.55676	57	4
25.49	3.49201	408	26
26.01	3.42279	275	17
26.74	3.33167	112	7
27.22	3.27325	82	5
27.47	3.24404	102	6
29.21	3.05524	166	10

表17. 型式V的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
6.35	13.90226	263	32
7.33	12.05205	199	24
7.98	11.07194	69	8
8.21	10.76694	42	5
8.73	10.12354	67	8
10.56	8.37353	833	100
11.21	7.88582	166	20
11.83	7.47628	45	5
12.31	7.18552	214	26
13.44	6.58433	62	7
14.37	6.15866	214	26
14.68	6.02788	211	25
15.65	5.65959	683	82
16.51	5.36422	263	32
16.83	5.26498	271	33
17.68	5.0125	205	25
18.34	4.83358	291	35
18.74	4.73121	197	24
20.06	4.42375	160	19
21.10	4.20759	161	19
21.89	4.05761	167	20
22.27	3.98886	58	7
22.65	3.92216	96	12
23.18	3.83439	114	14
23.68	3.75429	189	23
24.70	3.60133	223	27
25.43	3.49941	148	18

表18. 型式W的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
10.06	8.78727	435	39
10.38	8.51351	871	78
10.67	8.28753	425	38
11.08	7.98164	129	11
11.35	7.78861	168	15
11.74	7.53486	360	32
11.89	7.4355	202	18
12.50	7.0739	177	16
13.90	6.36748	1002	89
14.69	6.02387	145	13
16.24	5.45326	195	17
16.34	5.42066	156	14
17.06	5.19266	278	25
18.39	4.82085	93	8
18.69	4.74351	114	10
18.91	4.68901	121	11
21.98	4.04154	163	15
22.51	3.94719	102	9
23.79	3.73785	154	14
24.43	3.64088	1123	100
25.90	3.43783	88	8
27.56	3.23416	157	14
27.95	3.18928	249	22
28.54	3.12464	183	16
29.48	3.02756	631	56

表19. 型式X的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
6.57	13.43846	567	25
8.20	10.77946	923	41
9.66	9.14872	1358	60
10.17	8.69028	2260	100
10.50	8.41944	1741	77
11.17	7.9177	694	31
11.66	7.58578	209	9
13.73	6.44445	126	6
15.72	5.63451	274	12
16.39	5.40323	572	25
17.65	5.02051	576	26
18.32	4.83943	416	18
18.67	4.74992	1124	50
18.98	4.67231	575	25
19.57	4.53358	277	12
21.92	4.05128	118	5
22.21	3.99855	259	11
22.60	3.93073	629	28
22.88	3.88323	383	17
23.36	3.80557	145	6
23.56	3.77329	346	15
24.65	3.60914	1075	48
26.79	3.32498	119	5
27.43	3.24868	116	5

表20. 型式Y的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
6.51	13.56982	688	100
8.16	10.82987	35	5
10.68	8.27907	77	11
12.96	6.82732	685	100
13.34	6.6317	164	24
14.25	6.21038	48	7
16.31	5.43026	87	13
17.79	4.98166	49	7
18.92	4.6866	78	11
19.47	4.55556	245	36
22.38	3.96985	61	9
24.19	3.6757	172	25
26.02	3.42199	51	7
28.73	3.1048	40	6

表21. 型式Z的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
5.83	15.15971	78	8
8.20	10.76811	132	13
8.42	10.49873	185	18
10.63	8.31858	1014	100
11.23	7.87332	261	26
11.55	7.65819	450	44
11.97	7.38713	231	23
14.34	6.1711	250	25
15.59	5.67832	363	36
16.17	5.47742	333	33
17.29	5.12414	18	2
17.64	5.02504	240	24
18.05	4.91146	480	47
18.67	4.74926	333	33
21.56	4.11901	82	8
22.32	3.979	159	16
22.85	3.88914	100	10
23.57	3.77129	79	8
24.11	3.68778	411	40
24.31	3.65902	588	58
24.62	3.61317	174	17
25.32	3.51459	47	5
26.72	3.33401	86	9
27.59	3.23007	56	6
28.73	3.1048	148	15
29.17	3.05883	80	8

表22. 型式α的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
7.26	12.16109	356	100
10.06	8.78569	326	92
10.36	8.53276	289	81
10.62	8.32671	236	66
11.23	7.87415	95	27
11.90	7.42931	149	42
13.85	6.3878	222	62
15.79	5.60772	37	10
16.46	5.38026	134	38
17.31	5.11738	80	22
21.91	4.05326	109	31
22.43	3.96018	121	34
24.12	3.68699	135	38
27.87	3.19903	36	10
29.39	3.03621	74	21

表23. 型式β的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
7.36	11.99797	1320	49
10.52	8.40273	2711	100
11.20	7.89298	415	15
12.35	7.15982	438	16
14.25	6.21004	2210	82
14.67	6.03184	636	23
15.26	5.80059	297	11
15.73	5.62778	1766	65
16.72	5.29918	179	7
17.11	5.17935	128	5
17.78	4.98572	288	11
18.07	4.90535	609	22
18.27	4.85076	2030	75
19.50	4.54843	164	6
20.11	4.41112	753	28
20.43	4.34446	967	36
21.00	4.2262	1300	48
21.75	4.08293	822	30
22.04	4.02993	393	15
22.49	3.95055	216	8
23.16	3.83754	1882	69
23.59	3.76772	159	6
24.49	3.63263	164	6
25.45	3.49699	449	17
26.35	3.37971	124	5
26.76	3.32885	670	25
27.78	3.209	280	10
28.02	3.18207	322	12
28.32	3.14845	534	20
28.61	3.1179	440	16
29.13	3.06289	126	5
29.50	3.02506	620	23

表24. 型式 χ 的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
8.53	10.36124	434	22
11.16	7.92161	1937	100
16.72	5.29732	132	7
17.11	5.17685	134	7
18.38	4.82347	408	21
19.16	4.62832	152	8
20.14	4.40478	306	16
21.19	4.18862	221	11
21.38	4.15259	360	19
21.52	4.12508	228	12
22.41	3.96478	242	12
23.15	3.83851	92	5
24.18	3.67732	254	13
25.91	3.4365	257	13
28.79	3.09877	114	6

表25. 型式 δ 的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
10.90	8.11024	290	100
12.14	7.28726	105	36
13.22	6.68946	41	14
14.44	6.12953	124	43
14.70	6.02007	35	12
17.39	5.09676	53	18
18.14	4.886	68	24
19.55	4.5377	63	22
20.21	4.38972	18	6
22.66	3.92145	42	14
24.48	3.63399	215	74
26.98	3.3026	87	30

表26. 型式C與可能的丙酮溶劑合物之混合物(型式 ε)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
5.73	15.41658	368	27
10.33	8.55984	128	10
11.41	7.75225	1348	100
11.67	7.57375	67	5
11.81	7.48709	87	6
15.39	5.75169	121	9
15.82	5.59883	75	6
16.60	5.33454	445	33
17.11	5.17708	115	9
17.64	5.02327	316	23
19.23	4.61134	109	8
19.62	4.52189	88	6
21.36	4.15655	161	12
21.84	4.06688	125	9
22.42	3.96186	87	6
22.88	3.88362	77	6
23.18	3.83343	263	19
23.60	3.76748	76	6
24.22	3.67188	249	18
25.74	3.45803	69	5
26.24	3.39337	111	8
28.74	3.10357	76	6

表27. 型式ϕ的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
6.95	12.69992	851	14
10.76	8.21266	220	4
11.06	7.99275	293	5
13.87	6.37839	1447	24
16.05	5.51793	346	6
16.48	5.3753	568	10
20.85	4.25639	5936	100
22.33	3.97807	944	16
22.71	3.91233	330	6
27.92	3.19264	1800	30
29.00	3.07696	627	11

表28. 型式 η 的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
6.87	12.85507	192	69
7.69	11.48644	209	75
12.06	7.32999	31	11
14.30	6.19077	65	23
16.32	5.42733	38	13
16.91	5.23944	76	27
18.17	4.87733	77	28
20.45	4.33961	220	79
21.08	4.21201	51	18
22.99	3.86525	279	100
23.85	3.72784	114	41
24.77	3.59205	49	18
25.46	3.49531	40	14
25.99	3.42553	34	12
26.56	3.35323	21	7
27.49	3.24178	49	18
28.17	3.16482	92	33
29.21	3.05472	31	11

表29. 型式 λ 的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
8.85	9.97936	57	6
10.64	8.30722	834	94
11.24	7.86653	227	26
12.01	7.36601	291	33
14.33	6.1747	271	30
15.59	5.67972	261	29
16.20	5.46571	704	79
17.31	5.11846	206	23
17.60	5.03393	333	37
18.01	4.92036	528	59
19.56	4.53532	82	9
20.10	4.41393	151	17
22.34	3.97569	262	29
22.81	3.89618	50	6
24.26	3.66562	889	100
26.78	3.32625	117	13
27.68	3.22066	76	9
28.75	3.10234	183	21

表30. 戊二酸共晶體的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
8.15	10.84284	194	7
9.74	9.07047	1061	39
10.78	8.1976	1982	74
11.04	8.00901	1835	68
12.17	7.26756	1645	61
14.59	6.06438	312	12
16.06	5.51456	1314	49
17.02	5.20511	799	30
17.62	5.03029	492	18
18.71	4.73919	326	12
19.15	4.63132	934	35
19.61	4.52359	389	14
21.47	4.13454	468	17
21.86	4.06253	1453	54
23.06	3.85374	2689	100
24.51	3.62834	470	17
25.13	3.54038	267	10
26.63	3.34464	216	8
27.10	3.28755	407	15
27.43	3.24858	267	10
27.99	3.1849	151	6
29.18	3.05837	321	12
32.84	2.72493	360	13
33.50	2.67298	206	8
37.17	2.41685	125	5

表31. 來自實驗L100110-68-1的化合物A之鈣鹽(型式1-A)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
4.55	19.41373	1603	100
6.53	13.5336	987	62
7.25	12.18703	414	26
8.52	10.36821	324	20
23.37	3.80366	105	7
25.00	3.5593	121	8
29.51	3.02493	199	12

表32. 來自實驗L100110-68-3-Wet的化合物A之鈣鹽(型式1-B)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
4.02	21.95006	2299	100
6.99	12.64126	96	4
7.88	11.21031	473	21
8.73	10.12473	92	4
15.86	5.58166	95	4

表33. 來自實驗L100110-68-8的化合物A之鈣鹽(型式2-B)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
5.94	14.87269	304	99
6.90	12.80769	162	53
7.79	11.3457	307	100
9.57	9.23139	19	6
11.98	7.38409	53	17
13.57	6.52017	24	8
14.19	6.2359	19	6
20.38	4.35414	37	12
25.25	3.52448	21	7

表34. 來自實驗L100110-68-10之暴露於飽和濕度環境後的化合物A之鈣鹽(型式2-D)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
4.51	19.57407	76	13
5.76	15.33611	118	21
7.44	11.87012	38	7
8.68	10.18068	496	88
10.79	8.1896	62	11
11.38	7.76999	241	43
14.12	6.26516	150	27
16.77	5.28335	563	100
18.57	4.7754	27	5
20.60	4.30778	38	7
21.61	4.1095	29	5
23.41	3.79764	325	58
26.29	3.38736	83	15
28.29	3.15205	136	24
29.50	3.02559	272	48

表35. 來自實驗L100110-68-11-Dry的化合物A之鎂鹽(3-A)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
4.06	21.73785	9654	100
8.04	10.98764	1168	12
8.80	10.03642	1012	10
9.27	9.52989	2027	21
11.00	8.03807	898	9
15.80	5.60268	1284	13
18.01	4.9209	740	8
18.64	4.75617	1288	13
19.37	4.5788	722	7
22.02	4.03289	1852	19
23.39	3.79958	899	9
38.06	2.36248	1271	13

表36. 來自實驗L100110-68-11之於室溫下暴露於飽和濕度環境後的化合物A之鎂鹽的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
5.69	15.51348	470	31
8.87	9.96636	1541	100
10.87	8.132	244	16
11.46	7.71218	543	35
13.20	6.70116	245	16
14.24	6.21326	139	9
16.55	5.35354	291	19
18.60	4.76784	468	30
20.55	4.31771	74	5
21.85	4.06444	224	15
23.62	3.76347	299	19
24.41	3.64333	138	9
26.35	3.37926	301	20
27.76	3.21078	187	12
28.59	3.11989	112	7

表37. 來自實驗L100110-68-13之乾燥前的化合物A之鎂鹽(3-B)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
5.47	16.13545	131	25
6.93	12.73634	496	96
9.11	9.70297	30	6
10.72	8.24296	519	100
13.01	6.79699	32	6
14.92	5.93135	45	9
15.19	5.82791	62	12
16.08	5.50592	257	50
18.67	4.7492	302	58
20.63	4.30185	25	5
21.43	4.143	86	17

表38. 來自實驗L100110-68-13之潮解後乾燥的化合物A之鎂鹽(3-D)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
9.63	9.17326	682	100
10.75	8.22179	85	12
13.70	6.46016	118	17
15.70	5.63949	31	5
17.16	5.16179	54	8
18.63	4.75863	217	32
19.75	4.49151	73	11
21.70	4.09288	280	41
22.23	3.99595	32	5
26.27	3.38972	195	29

表39. 來自實驗L100110-68-17之乾燥前的化合物A之鎂鹽(型式4-B)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
5.13	17.20435	705	100
6.04	14.6144	59	8
10.04	8.80367	213	30
15.42	5.74009	68	10
18.32	4.8385	43	6
27.44	3.24795	156	22

表40. 來自實驗L100110-68-20之乾燥前的化合物A之鎂鹽(型式4-D)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
9.97	8.86232	20	10
11.08	7.97695	87	45
16.54	5.35375	76	39
18.57	4.7754	20	10
22.45	3.95625	67	34
27.48	3.2426	196	100

表41. 來自實驗L100110-68-20之乾燥後的化合物A之鎂鹽(型式4-E)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
8.92	9.90545	140	54
10.59	8.35011	258	100
15.33	5.77434	101	39
15.88	5.57481	47	18
17.79	4.98152	116	45
20.45	4.33966	38	15
21.73	4.08729	170	66
27.39	3.25357	128	50
28.23	3.15834	29	11

表42. 來自實驗L100110-68-21的化合物A之鈉鹽(型式5-A)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
4.04	21.82961	811	100
8.02	11.01682	125	15
10.11	8.74579	168	21

表43. 來自實驗L100110-68-24的化合物A之鈉鹽(型式5-B)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
4.06	21.73785	474	65
7.76	11.38701	577	79
10.33	8.55811	733	100
20.83	4.26167	114	16
25.83	3.44676	56	8

表**44.** 來自實驗**L100110-68-25**的化合物**A**之鈉鹽**(**型式**5-C)**的**XRPD**峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
5.72	15.42652	275	61
6.48	13.63258	448	100
8.49	10.40558	208	46

表**45.** 來自實驗**L100110-68-25**之暴露於濕氣後導致實質上改進結晶性的化合物**A**之鈉鹽**(**型式**5-D)**的**XRPD**峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
5.15	17.15855	10385	53
7.30	12.09301	19470	100
10.22	8.64785	1577	8
14.57	6.07274	8966	46
17.02	5.20512	2386	12
20.50	4.32901	3157	16
21.90	4.05459	2197	11

表**46.** 來自實驗**L100110-68-26**之乾燥後的化合物**A**之鉀鹽**(**型式**6-A)**的**XRPD**峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
4.13	21.36074	1068	100
8.42	10.49468	47	4
11.97	7.38706	145	14

表**47.** 來自實驗**L100110-68-29**的化合物**A**之鉀鹽**(**型式**6-B)**的**XRPD**峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
4.15	21.25539	1912	55
6.73	13.11434	3466	100
9.54	9.26631	133	4
11.90	7.43037	150	4
17.83	4.96945	257	7
21.48	4.13371	129	4
31.42	2.84461	229	7

表**48.** 來自實驗**L100110-68-30**之乾燥後的化合物**A**之鉀鹽(型式**6-C**)的**XRPD**峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
8.24	10.71704	441	56
10.91	8.10348	299	38
22.17	4.00659	788	100
30.78	2.9028	47	6
38.86	2.31546	65	8

表**49.** 來自實驗**L100110-68-30-H**的化合物**A**之鉀鹽(型式**6-D**)的**XRPD**峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
8.91	9.9141	789	60
11.81	7.4864	258	20
14.09	6.28163	103	8
15.75	5.62047	163	12
17.30	5.12046	117	9
19.96	4.44385	134	10
21.98	4.03979	1312	100
23.22	3.82704	92	7
24.18	3.67732	190	15
25.92	3.43477	66	5
27.09	3.28884	95	7
28.46	3.13404	154	12

表**50.** 來自實驗**L100110-68-31**的化合物**A**之乙醇胺鹽**(**型式**7-A)**的**XRPD**峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
5.04	17.51318	380	10
8.17	10.80774	1193	32
10.09	8.75893	3735	100
11.04	8.00809	1024	27
13.82	6.40101	279	7
14.94	5.92583	202	5
16.40	5.39914	429	11
18.61	4.76291	1020	27
19.86	4.46687	200	5
22.69	3.91561	732	20
23.49	3.78349	2	0
25.29	3.51929	153	4
25.59	3.47759	264	7
26.88	3.31475	281	8
27.76	3.21134	629	17
28.05	3.17894	135	4

表**51.** 來自實驗**L100110-68-32**之乾燥後的化合物**A**之乙醇胺鹽**(**型式**7-B)**的**XRPD**峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
8.41	10.50243	8644	94
10.21	8.65795	9198	100
13.15	6.72755	1713	19
16.31	5.42927	671	7
16.83	5.26504	3247	35
18.93	4.68344	605	7
20.32	4.36721	1177	13
20.68	4.29139	679	7
21.16	4.19515	573	6
24.61	3.61417	1034	11
25.04	3.55349	3272	36
26.03	3.41984	1693	18
27.74	3.21305	1965	21
29.24	3.0519	535	6
29.89	2.98695	909	10
34.12	2.62598	1233	13
35.63	2.51757	389	4

表52. 來自實驗L100110-68-36的化合物A之二乙醇胺鹽(型式8-A)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
6.62	13.34209	1970	100
7.99	11.0497	418	21
11.86	7.45418	1593	81
12.52	7.06306	207	11
14.14	6.25715	579	29
15.17	5.83499	86	4
16.06	5.51371	134	7
18.72	4.73628	122	6
19.29	4.59738	72	4
19.94	4.44815	226	12
21.27	4.17306	253	13
21.69	4.09351	507	26
22.15	4.00999	371	19
22.85	3.88855	653	33
23.65	3.75859	177	9
24.57	3.6204	701	36
25.65	3.46998	353	18
26.12	3.4093	484	25
28.47	3.13287	306	16

表53. 來自實驗L100110-68-38的化合物A之二乙醇胺鹽(型式8-B)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
6.80	12.98593	10954	100
9.60	9.20224	8979	82
11.35	7.78675	1374	13
13.18	6.71147	4006	37
16.36	5.41348	2290	21
17.99	4.92574	1324	12
18.20	4.87048	400	4
18.81	4.71456	544	5
19.20	4.61866	4211	38
20.14	4.40634	2275	21
20.44	4.34166	4914	45
21.38	4.15282	9437	86
22.78	3.90121	2427	22
24.42	3.64182	5115	47
24.83	3.58325	853	8
25.69	3.46464	909	8
26.64	3.34358	1757	16
27.10	3.2873	2199	20
27.74	3.21354	3515	32
28.91	3.08603	1134	10
29.15	3.0608	1739	16
29.56	3.01962	411	4
30.38	2.93984	908	8
30.89	2.89233	1139	10
31.61	2.82802	396	4
33.03	2.70994	837	8
34.12	2.62559	437	4
34.96	2.56427	466	4
36.59	2.45401	462	4

表**54.** 來自實驗**L100110-68-36** 之**RT**下經受飽和濕度環境後的化合物**A**之二乙醇胺鹽**(**型式**8-C)**的**XRPD**峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
4.91	17.97329	564	30
5.09	17.35412	1877	100
6.51	13.5755	411	22
7.67	11.51328	144	8
7.91	11.17124	76	4
8.50	10.39291	193	10
8.95	9.87429	975	52
9.73	9.07873	1204	64
10.12	8.73284	1222	65
11.91	7.4269	236	13
15.30	5.78658	1091	58
17.75	4.99325	123	7
18.27	4.85216	112	6
19.25	4.60735	117	6
20.50	4.32805	171	9
21.17	4.19262	236	13
21.57	4.11737	190	10
23.00	3.86345	882	47
23.50	3.78192	330	18
25.66	3.46911	132	7
26.14	3.40577	149	8
29.60	3.01547	79	4

表**55.** 來自實驗**L100110-68-40**之乾燥前化合物**A**之二乙醇胺鹽**(**型式**8-D)**的**XRPD**峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
6.75	13.08575	1872	100
8.01	11.02396	143	8
12.11	7.30222	935	50
13.97	6.3334	341	18
14.46	6.12158	259	14
18.63	4.75847	81	4
20.24	4.38347	214	11
20.97	4.23276	143	8
21.57	4.11681	207	11
22.12	4.01613	209	11
22.64	3.92409	308	16
24.43	3.64133	167	9
25.12	3.54221	213	11
25.98	3.42708	321	17
28.69	3.10878	159	8

表**56.** 來自實驗**L100110-68-40**之乾燥，繼而暴露於飽和濕度環境後的化合物**A**之二乙醇胺鹽**(**型式**8-E)(**本質上為具有額外的峰之型式**8-B)**的**XRPD**峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
4.88	18.1047	1278	6
6.84	12.91887	6782	31
9.62	9.1878	22046	100
11.38	7.76763	993	5
18.02	4.9176	841	4
19.23	4.61183	4971	23
20.45	4.3397	5404	25
25.75	3.45762	1125	5

表57. 來自實驗L100110-68-42的化合物A之三乙醇胺鹽(型式9-A)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
4.03	21.90272	937	15
7.75	11.39109	4762	76
10.35	8.53952	6300	100
10.86	8.14284	4254	68
11.87	7.44941	762	12
12.21	7.24113	1718	27
13.57	6.52209	321	5
14.53	6.08924	1901	30
15.47	5.72377	1291	20
15.81	5.60181	2918	46
16.68	5.3095	1210	19
17.11	5.17765	503	8
17.50	5.06374	677	11
17.94	4.93979	891	14
18.49	4.79524	2588	41
19.67	4.51008	925	15
20.59	4.30963	3642	58
21.36	4.15644	4267	68
21.73	4.08589	1844	29
22.46	3.95474	3714	59
22.76	3.90369	1071	17
23.85	3.72826	1461	23
24.05	3.69751	2086	33
24.45	3.63748	1062	17
26.06	3.41707	548	9
26.40	3.37284	1402	22
26.62	3.3462	1189	19
26.95	3.30598	915	15
27.35	3.2588	982	16
28.09	3.17414	853	14
28.60	3.11887	351	6
29.29	3.04674	1189	19
29.73	3.00264	1600	25
30.25	2.9524	356	6
30.90	2.89137	415	7
31.85	2.80749	552	9
32.21	2.77673	451	7
32.64	2.74161	284	5
33.90	2.64223	512	8
34.61	2.58931	514	8
36.06	2.48854	331	5
38.29	2.34861	277	4

表**58.** 來自實驗**L100110-68-44**的化合物**A**之三乙醇胺鹽**(**型式**9-B)**的**XRPD**峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
7.38	11.96556	5277	65
9.80	9.01543	390	5
10.92	8.09534	4218	52
12.23	7.23046	1276	16
12.88	6.86771	988	12
14.69	6.02464	1947	24
15.42	5.74026	2803	35
16.32	5.42746	3141	39
16.85	5.25854	990	12
17.76	4.99134	563	7
18.10	4.89692	874	11
18.75	4.72947	326	4
19.12	4.63815	1555	19
19.77	4.48789	1384	17
20.35	4.35999	1615	20
21.48	4.13368	8083	100
22.59	3.9329	4036	50
23.51	3.78062	794	10
24.05	3.69679	641	8
25.98	3.42691	1015	13
26.36	3.37815	1606	20
26.64	3.34315	1666	21
27.33	3.26019	830	10
29.61	3.01471	1116	14
30.13	2.96366	976	12
30.80	2.90049	437	5
31.62	2.82771	825	10
34.05	2.6308	453	6

表**59.** 來自實驗**L100110-68-41**之乾燥及於**RT**下經受飽和濕度環境後的化合物**A**之三乙醇胺鹽**(**型式**9-C)**的**XRPD**峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
4.65	18.97718	27633	100
5.90	14.98024	2297	8
9.24	9.56562	16687	60
11.76	7.52087	1280	5
13.83	6.40025	8526	31
23.14	3.8407	1237	4

表60. 來自實驗L100110-68-44之乾燥、於RT下經受飽和濕度環境後的化合物A之三乙醇胺鹽(型式9-D)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
4.67	18.91096	1331	82
5.89	14.98856	1237	76
7.51	11.7633	346	21
8.31	10.62569	1619	100
8.89	9.94186	373	23
9.23	9.57156	740	46
11.39	7.76057	466	29
11.72	7.54559	656	41
12.46	7.1005	1137	70
12.81	6.90253	125	8
13.81	6.40901	327	20
15.24	5.80955	238	15
16.65	5.32042	390	24
17.72	5.00127	206	13
18.76	4.72621	189	12
20.30	4.37048	137	8
20.57	4.31356	173	11
21.04	4.21902	100	6
21.78	4.07639	87	5
22.53	3.94262	694	43
23.28	3.81761	263	16
24.42	3.64237	134	8
24.81	3.58583	87	5
26.11	3.41021	170	11
26.82	3.32193	189	12
28.09	3.1742	118	7
29.33	3.04314	248	15

表61. 來自實驗L100110-68-45的化合物A之三乙醇胺鹽(型式9-E)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
7.89	11.19788	3398	100
10.50	8.41706	972	29
11.23	7.87285	1747	51
11.78	7.50953	413	12
12.57	7.03403	862	25
13.86	6.38651	245	7
15.76	5.61774	356	10
16.51	5.36604	840	25
17.38	5.09913	1466	43
19.00	4.66637	1515	45
20.25	4.38149	405	12
20.89	4.24944	216	6
21.36	4.1573	494	15
22.21	3.99951	396	12
23.57	3.77205	680	20
24.16	3.68124	219	6
25.21	3.52941	301	9
26.39	3.37443	210	6
27.11	3.28616	512	15
28.88	3.08853	179	5
29.63	3.01231	124	4
30.16	2.96059	323	10
31.73	2.81796	170	5
36.31	2.47234	122	4

表62. 來自按比例放大之實驗L100110-85-9的化合物A之二乙胺鹽(型式10-A)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
7.02	12.58251	84	8
8.40	10.52239	130	12
9.04	9.77431	441	40
9.81	9.00901	534	49
11.66	7.58328	45	4
12.10	7.3101	163	15
12.34	7.16522	406	37
13.70	6.45893	113	10
14.76	5.99498	1091	100
18.56	4.77732	57	5
19.87	4.46419	86	8
20.91	4.24543	55	5
21.72	4.08808	63	6
23.14	3.84024	138	13
24.25	3.66686	182	17
26.36	3.3785	73	7

表63. 來自實驗L100110-68-46之繼而乾燥的化合物A之二乙胺鹽(型式10-C)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
6.16	14.34705	912	34
8.99	9.83108	247	9
10.01	8.83204	1422	53
12.40	7.13058	379	14
14.31	6.18306	1150	43
15.09	5.86776	2671	100
17.07	5.1892	502	19
20.95	4.23783	590	22
21.75	4.08304	121	5
23.25	3.82268	800	30
24.11	3.68828	134	5
26.34	3.3803	169	6
27.86	3.20014	121	5
29.00	3.07656	178	7
30.40	2.93771	240	9
32.92	2.71843	133	5

表64. 來自實驗L100110-68-49的化合物A之二乙胺鹽(型式10-B + 額外的微型小峰)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
6.28	14.0724	600	34
7.10	12.44613	841	47
8.32	10.62079	630	36
8.96	9.86277	1394	79
9.71	9.1011	872	49
12.00	7.36715	1020	57
12.31	7.18294	417	23
13.58	6.5176	347	20
14.74	6.0039	1774	100
18.43	4.81058	289	16
21.76	4.0812	423	24
22.93	3.87536	363	20
24.16	3.68081	251	14
25.12	3.54196	268	15
26.24	3.39324	161	9
28.54	3.12516	137	8
29.68	3.00722	159	9
30.68	2.91168	159	9
31.58	2.83112	68	4

表65. 來自實驗L100110-68-56的化合物A之乙醇-2-二乙胺鹽(型式12-A)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
4.82	18.33542	3585	99
9.61	9.19525	2275	63
10.44	8.46428	695	19
11.23	7.87607	2935	81
11.52	7.67196	778	21
12.26	7.21549	737	20
13.40	6.60445	557	15
14.01	6.31512	3624	100
14.47	6.11723	1416	39
14.85	5.95909	2576	71
15.81	5.60104	568	16
16.47	5.37784	286	8
17.68	5.01192	1555	43
18.90	4.69128	1993	55
19.28	4.59981	385	11
19.72	4.49874	1176	32
19.95	4.44596	1335	37
20.31	4.36967	1503	41
20.93	4.24163	1275	35
21.59	4.11201	2345	65
22.65	3.92246	660	18
23.15	3.8388	1501	41
23.75	3.74355	655	18
24.55	3.62312	357	10
25.00	3.55876	1101	30
25.65	3.46996	934	26
26.10	3.41201	978	27
26.51	3.35989	685	19
27.27	3.26723	976	27
28.16	3.16683	996	27
28.62	3.11687	363	10
29.45	3.03042	352	10
30.70	2.90964	438	12
31.82	2.80995	355	10
32.78	2.73024	333	9
33.31	2.6875	161	4
34.38	2.60642	263	7
35.17	2.54987	231	6
38.46	2.33859	194	5

表66. 來自實驗L100110-68-60的化合物A之乙醇-2-二乙胺鹽(型式12-B)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
4.79	18.44824	1410	100
9.10	9.70753	729	52
12.32	7.17607	92	7
15.61	5.67238	85	6
16.39	5.40362	298	21
22.87	3.8849	82	6
26.80	3.32352	57	4

表67.來自實驗L100110-68-60之於RT下經受飽和濕度環境後的化合物A之乙醇-2-二乙胺鹽(型式12-C)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
4.40	20.07702	83	34
5.86	15.08102	246	100
8.63	10.23481	99	40
9.01	9.80211	27	11
11.78	7.50911	142	58
15.40	5.74964	12	5
17.67	5.01424	18	7
19.73	4.49648	11	4
22.53	3.94246	32	13
23.73	3.74702	20	8

表68. 來自實驗L100110-68-64的化合物A之氫氧化膽鹼鹽(型式13-A)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
5.36	16.48646	1214	27
8.62	10.25278	3256	74
10.53	8.39598	1222	28
12.28	7.19929	794	18
14.64	6.04675	1023	23
14.88	5.95004	2588	58
17.53	5.05496	4427	100
18.49	4.79444	1660	37
19.02	4.66273	343	8
20.04	4.42651	1484	34
20.83	4.26197	2404	54
21.60	4.11151	1316	30
24.02	3.70146	657	15
25.40	3.50333	1003	23
26.71	3.33426	529	12
27.57	3.23237	311	7
28.37	3.14285	583	13
28.96	3.08034	869	20
30.46	2.93267	238	5
31.55	2.8338	201	5
32.98	2.71412	227	5
33.94	2.63946	263	6
36.61	2.45263	159	4

表69. 來自實驗L100110-68-66的化合物A之L-精胺酸鹽(型式14-A)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
6.99	12.62765	5901	100
7.93	11.13591	5751	97
9.74	9.07485	2946	50
13.38	6.6107	5532	94
13.98	6.32999	1790	30
14.91	5.93592	1086	18
16.13	5.49144	2027	34
18.25	4.85601	1740	29
18.83	4.70865	546	9
19.42	4.56677	1325	22
19.79	4.48263	2178	37
20.49	4.33104	571	10
20.86	4.25455	1613	27
22.21	3.99997	454	8
22.67	3.91846	1078	18
23.90	3.72061	2028	34
25.31	3.51592	502	9
25.84	3.44493	345	6
26.71	3.33517	238	4
28.20	3.16206	866	15
31.08	2.87541	334	6
32.61	2.74333	251	4
33.24	2.69275	214	4
36.01	2.49181	262	4

表**70.** 來自實驗**L100110-68-68**的化合物**A**之**L-**精胺酸鹽**(**型式**14-B)**的**XRPD**峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
7.02	12.57436	2969	55
7.99	11.05088	5413	100
9.14	9.66904	2398	44
9.59	9.21739	2602	48
13.26	6.67243	2652	49
13.97	6.33294	1452	27
15.13	5.85036	466	9
15.79	5.60747	960	18
16.49	5.37226	1496	28
18.48	4.79717	3018	56
19.20	4.61895	518	10
20.20	4.39182	1717	32
21.00	4.22667	1198	22
21.30	4.16729	594	11
22.40	3.96495	458	8
22.99	3.86461	1490	28
23.65	3.75831	1403	26
24.00	3.70474	1702	31
25.29	3.51851	415	8
26.07	3.41562	586	11
26.45	3.36662	531	10
27.36	3.25689	331	6
28.08	3.17565	373	7
28.57	3.1222	880	16
30.35	2.94229	355	7
31.20	2.86416	636	12
34.23	2.6172	281	5

表71. 來自實驗L100110-68-69的化合物A之L-精胺酸鹽(型式14-C)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
4.10	21.52352	143	21
5.50	16.05026	669	100
7.05	12.52711	358	53
7.50	11.78467	259	39
8.91	9.91629	198	30
9.48	9.32647	76	11
10.68	8.2747	106	16
12.42	7.12201	59	9
15.85	5.58547	451	67
16.32	5.42607	38	6
16.77	5.28335	34	5
18.09	4.90053	129	19
19.40	4.57114	65	10
20.30	4.37134	187	28
21.70	4.0916	132	20
24.26	3.66567	117	17
28.05	3.17894	91	14

表72. 來自實驗L100110-68-70之乾燥後的化合物A之L-精胺酸鹽(型式14-E)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
6.95	12.7084	765	100
9.03	9.78635	695	91
9.68	9.12658	84	11
10.90	8.11047	406	53
13.34	6.63191	139	18
14.20	6.23263	267	35
14.55	6.08369	411	54
19.45	4.55982	517	68
20.03	4.4292	71	9
21.07	4.21385	144	19
23.36	3.80567	188	25
24.09	3.69069	57	7
26.59	3.34973	78	10
28.41	3.13937	258	34

表73. 來自實驗L100110-68-71之乾燥後的化合物A之L-組胺酸鹽(型式15-A)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
6.91	12.79054	3644	100
7.72	11.4422	1797	49
7.91	11.17124	655	18
9.43	9.36766	287	8
10.36	8.53008	167	5
12.06	7.33127	186	5
13.80	6.41071	241	7
14.34	6.17179	724	20
15.30	5.78822	183	5
16.91	5.23987	241	7
18.19	4.87352	253	7
18.96	4.67646	2265	62
20.38	4.35314	1019	28
21.14	4.19991	1195	33
22.17	4.00622	212	6
22.47	3.95426	166	5
23.03	3.85829	1255	34
24.01	3.70303	825	23
25.53	3.48635	140	4
26.00	3.42485	151	4
27.51	3.2394	199	5
28.21	3.16054	344	9
29.25	3.05057	164	5
29.84	2.99196	149	4

表74. 來自實驗L100110-68-71之乾燥、繼而在RT下經受飽和濕度環境後的化合物A之L-組胺酸鹽(型式15-B)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
5.88	15.0202	2317	82
9.49	9.31552	244	9
10.16	8.69923	237	8
11.75	7.52658	1143	41
13.13	6.73636	126	4
14.57	6.07544	394	14
15.28	5.79368	137	5
18.96	4.67646	2818	100
21.16	4.19451	672	24
22.61	3.92956	349	12
23.25	3.82284	232	8
24.15	3.68265	477	17
25.25	3.52418	370	13
26.30	3.38575	455	16
26.68	3.33798	311	11
27.52	3.23858	218	8

表75. 來自實驗L100110-68-72之乾燥後的化合物A之L-組胺酸鹽(型式15-C)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
9.50	9.30504	142	12
15.32	5.77725	292	25
18.99	4.66879	1169	100
21.14	4.19944	1171	100
22.12	4.01482	91	8
22.54	3.94098	115	10
24.16	3.68131	700	60
29.88	2.98821	226	19

表76. 來自實驗L100110-68-75之乾燥前的化合物A之L-組胺酸鹽(型式15-D)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
9.40	9.40551	76	13
10.35	8.5374	111	19
11.47	7.7104	369	64
15.33	5.77342	347	60
15.85	5.5869	244	42
16.82	5.26627	294	51
18.97	4.67518	525	91
21.19	4.1889	578	100
21.85	4.06511	168	29
24.17	3.67863	399	69
29.87	2.98917	64	11

表77. 來自實驗L100110-68-75的化合物A之L-組胺酸鹽(型式15-E)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
5.94	14.87186	633	24
6.36	13.89127	1184	45
8.05	10.97998	643	25
9.50	9.3007	339	13
10.50	8.41928	2219	85
11.16	7.91943	394	15
11.78	7.50728	267	10
14.59	6.06685	484	19
15.37	5.7587	969	37
17.67	5.01613	227	9
18.14	4.88751	481	18
18.66	4.75027	99	4
18.98	4.67148	1986	76
21.15	4.19792	2605	100
22.54	3.94077	262	10
24.13	3.68452	1676	64
24.63	3.61185	915	35
25.38	3.50607	820	31
29.87	2.98839	397	15
32.16	2.78137	215	8
33.82	2.648	121	5
37.76	2.38075	524	20

表78. 來自實驗L100110-68-79的化合物A之L-離胺酸鹽(型式16-A)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
7.12	12.40428	932	18
8.70	10.15282	2290	43
9.22	9.58923	5315	100
11.33	7.80251	1586	30
14.21	6.22779	448	8
15.89	5.57162	223	4
17.04	5.19801	2428	46
17.42	5.08617	708	13
18.36	4.82873	967	18
19.06	4.65208	1000	19
20.42	4.34592	952	18
21.45	4.14016	310	6
21.89	4.0566	788	15
22.56	3.93721	263	5
23.60	3.76691	399	8
24.02	3.70199	454	9
24.80	3.58779	1433	27
25.73	3.45912	805	15
27.00	3.3	333	6
27.52	3.23908	232	4
28.26	3.15499	204	4
34.15	2.62379	258	5
35.10	2.55487	214	4

表79. 來自實驗L100110-68-82的化合物A之甲葡胺鹽(型式17-A)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
7.34	12.03989	2788	100
9.83	8.99314	155	6
10.72	8.2425	504	18
12.98	6.81658	138	5
15.56	5.69055	1896	68
16.77	5.28219	432	15
18.44	4.80783	433	16
19.24	4.60992	416	15
21.59	4.11228	1376	49
22.25	3.99202	580	21
26.25	3.3926	114	4
29.06	3.06999	175	6
37.08	2.42261	104	4

表80. 來自實驗L100110-68-85的化合物A之甲葡胺鹽(型式17-B)的XRPD峰位置

2-θ	d (A°)	高度 (計數)	相對強度，%
7.50	11.77025	2296	100
11.04	8.01083	465	20
11.46	7.71675	604	26
12.22	7.23718	224	10
13.32	6.64298	310	14
15.60	5.67428	254	11
17.19	5.15324	598	26
17.95	4.9379	275	12
19.29	4.59784	449	20
20.32	4.36618	153	7
22.19	4.00331	691	30
22.84	3.89095	212	9
24.15	3.68285	246	11
26.36	3.37794	350	15
28.38	3.14239	564	25
29.85	2.99034	91	4

等效性

雖然本發明已結合上文所示之特定的實施態樣予以說明，但是許多其替代、修飾及其他變化將為一般熟習本技術領域者顯而易見。意欲使所有的此等替代、修飾及變化落在本發明之精神及範圍內。

【序列表】

<110> 美商瑪德瑞高製藥公司(Madrigal Pharmaceuticals, Inc.)

<120> 2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈之固體型式

<140> TW 108123112
<141> 2019-07-01

<150> US 62/692,914
<151> 2018-07-02

<160> 2

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1
<211> 259
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

Glu Leu Gln Lys Ser Ile Gly His Lys Pro Glu Pro Thr Asp Glu Glu
1 5 10 15

Trp Glu Leu Ile Lys Thr Val Thr Glu Ala His Val Ala Thr Asn Ala
20 25 30

Gln Gly Ser His Trp Lys Gln Lys Arg Lys Phe Leu Pro Glu Asp Ile
35 40 45

Gly Gln Ala Pro Ile Val Asn Ala Pro Glu Gly Gly Lys Val Asp Leu
50 55 60

Glu Ala Phe Ser His Phe Thr Lys Ile Ile Thr Pro Ala Ile Thr Arg
65 70 75 80

Val Val Asp Phe Ala Lys Lys Leu Pro Met Phe Cys Glu Leu Pro Cys
85 90 95

Glu Asp Gln Ile Ile Leu Leu Lys Gly Cys Cys Met Glu Ile Met Ser
100 105 110

Leu Arg Ala Ala Val Arg Tyr Asp Pro Glu Ser Glu Thr Leu Thr Leu
115 120 125

Asn Gly Glu Met Ala Val Thr Arg Gly Gln Leu Lys Asn Gly Gly Leu
130 135 140

Gly Val Val Ser Asp Ala Ile Phe Asp Leu Gly Met Ser Leu Ser Ser
145 150 155 160

Phe Asn Leu Asp Asp Thr Glu Val Ala Leu Leu Gln Ala Val Leu Leu
165 170 175

Met Ser Ser Asp Arg Pro Gly Leu Ala Cys Val Glu Arg Ile Glu Lys
180 185 190

Tyr Gln Asp Ser Phe Leu Leu Ala Phe Glu His Tyr Ile Asn Tyr Arg
195 200 205

Lys His His Val Thr His Phe Trp Pro Lys Leu Leu Met Lys Val Thr
210 215 220

Asp Leu Arg Met Ile Gly Ala Cys His Ala Ser Arg Phe Leu His Met
225 230 235 240

Lys Val Glu Cys Pro Thr Glu Leu Phe Pro Pro Leu Phe Leu Glu Val
245 250 255

Phe Glu Asp

<210> 2
<211> 780
<212> DNA
<213> 智人

<400> 2
gagctgcaga agtccatcgg gcacaagcca gagcccacag acgaggaatg ggagctcatc 60

aaaactgtca ccgaagccca tgtggcgacc aacgcccaag gcagccactg gaagcaaaaa 120

cggaaattcc tgccagaaga cattggacaa gcaccaatag tcaatgcccc agaaggtgga 180

aaggttgact tggaagcctt cagccatttt acaaaaatca tcacaccagc aattaccaga 240

gtggtggatt ttgccaaaaa gttgcctatg ttttgtgagc tgccatgtga agaccagatc 300

atcctcctca aaggctgctg catggagatc atgtcccttc gcgctgctgt gcgctatgac 360

ccagaaagtg agactttaac cttgaatggg gaaatggcag tgacacgggg ccagctgaaa 420

aatgggggtc ttggggtggt gtcagacgcc atctttgacc tgggcatgtc tctgtcttct 480

ttcaacctgg atgacactga agtagccctc cttcaggccg tcctgctgat gtcttcagat 540

cgcccggggc ttgcctgtgt tgagagaata gaaaagtacc aagatagttt cctgctggcc 600

tttgaacact atatcaatta ccgaaaacac cacgtgacac acttttggcc aaaactcctg 660

atgaaggtga cagatctgcg gatgatagga gcctgccatg ccagccgctt cctgcacatg 720

aaggtggaat gccccacaga actcttcccc cctttgttct tggaagtgtt cgaggattag 780

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈(「化合物A」)之結晶鹽。

【第2項】

根據申請專利範圍第1項之結晶鹽，其特徵為具有相對離子，其中該相對離子係選自L-離胺、L-精胺酸、2-羥基-*N*,*N*,*N*-三甲基乙-1-銨、二乙胺、乙醇胺、乙醇-2-二乙胺、Na^+、Mg^{2+}、K^+、Ca^{2+}、二乙醇胺、三乙醇胺、L-組胺酸和甲葡胺(meglumine)。

【第3項】

根據申請專利範圍第1項之結晶鹽，其中該相對離子為L-離胺酸。

【第4項】

根據申請專利範圍第1項之結晶鹽，其中該相對離子為L-精胺酸。

【第5項】

根據申請專利範圍第1項之結晶鹽，其中該相對離子為2-羥基-*N*,*N*,*N*-三甲基乙-1-銨。

【第6項】

根據申請專利範圍第3項之結晶鹽，其具有包括在約8.70、9.22、11.3、17.0及24.8度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中該X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源

(1.54 Å)獲得。

【第7項】

根據申請專利範圍第3項之結晶鹽，其具有實質上類似於圖76所示之X射線繞射圖案。

【第8項】

根據申請專利範圍第3項之結晶鹽，其具有約250℃之熔點。

【第9項】

根據申請專利範圍第4項之結晶鹽，其具有實質上類似於圖67至70中任一者所示之X射線繞射圖案。

【第10項】

根據申請專利範圍第4項之結晶鹽，其具有約200℃之熔點。

【第11項】

根據申請專利範圍第5項之結晶鹽，其具有實質上類似於圖66所示之X射線繞射圖案。

【第12項】

根據申請專利範圍第5項之結晶鹽，其具有約229℃之熔點。

【第13項】

根據申請專利範圍第1至12項中任一項之結晶鹽，其具有大於90重量%之化合物A的純度。

【第14項】

根據申請專利範圍第1至12項中任一項之結晶鹽，其

具有大於95重量%之化合物A的純度。

【第15項】

根據申請專利範圍第1至12項中任一項之結晶鹽，其具有大於99重量%之化合物A的純度。

【第16項】

一種醫藥組成物，其包含根據申請專利範圍第1至15項中任一項之結晶鹽。

【第17項】

一種2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈之形態型式(型式B)，其特徵為包括在約5.92、11.8及17.5度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中該X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。

【第18項】

根據申請專利範圍第17項之形態型式，其具有實質上類似於圖2所示之X射線繞射圖案。

【第19項】

一種2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈之形態型式(型式C)，其特徵為包括在約5.74、11.5、17.7、19.3、19.7、21.4、24.3度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中該X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。

【第20項】

根據申請專利範圍第19項之形態型式，其具有實質上類似於圖3所示之X射線繞射圖案。

【第21項】

一種2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈之形態型式(型式D)，其特徵為包括在約5.52、8.52、11.0、16.5、18.3、21.0、21.2及24.0度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中該X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。

【第22項】

根據申請專利範圍第21項之形態型式，其具有實質上類似於圖4所示之X射線繞射圖案。

【第23項】

一種2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈之形態型式(型式E)，其特徵為包括在約7.13、10.8、12.3、14.1、14.7、15.5、16.1、17.5、18.1、19.9、20.2、21.0、21.2、22.7、22.9、24.4、25.3及26.3度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中該X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。

【第24項】

根據申請專利範圍第23項之形態型式，其具有實質上類似於圖5所示之X射線繞射圖案。

【第25項】

一種2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈之形態型式(型式F)，其特徵為包括在約10.1、10.4、11.4、13.9、16.2、16.4、17.1、22.0、23.8和29.5度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中該X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。

【第26項】

根據申請專利範圍第25項之形態型式，其具有實質上類似於圖6所示之X射線繞射圖案。

【第27項】

一種2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈之形態型式(型式G)，其特徵為包括在約9.50、12.9、16.7、17.3、19.5、20.2、25.6和28.3度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中該X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。

【第28項】

根據申請專利範圍第27項之形態型式，其具有實質上類似於圖7所示之X射線繞射圖案。

【第29項】

一種2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈之形態型式(型式H)，其特徵為包括在約9.22、19.8、23.6、25.9及28.0度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中該

X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。

【第30項】

根據申請專利範圍第29項之形態型式，其具有實質上類似於圖8所示之X射線繞射圖案。

【第31項】

一種2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈之形態型式(型式I)，其特徵為包括在約5.77、9.30、10.2、11.6及21.9度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中該X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。

【第32項】

根據申請專利範圍第31項之形態型式，其具有實質上類似於圖9所示之X射線繞射圖案。

【第33項】

一種2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈之形態型式(型式K)，其特徵為包括在約8.42、11.4、14.5、18.9、21.1及21.6度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中該X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。

【第34項】

根據申請專利範圍第33項之形態型式，其具有實質上類似於圖10所示之X射線繞射圖案。

【第35項】

一種2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈之形態型式(型式L)，其特徵為包括在約10.5、11.5、11.9、15.2、15.7、16.0、16.9、17.1、18.4、18.7、22.0、22.8、23.5及26.4度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中該X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。

【第36項】

根據申請專利範圍第35項之形態型式，其具有實質上類似於圖11所示之X射線繞射圖案。

【第37項】

一種2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈之形態型式(型式S+T)，其特徵為包括在約7.42、10.5、11.3、12.4、14.3、15.8、16.8、17.7、18.1、18.4、20.1、20.5、21.1、21.9、23.2、25.5、26.9和28.3度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中該X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。

【第38項】

根據申請專利範圍第37項之形態型式，其具有實質上類似於圖12所示之X射線繞射圖案。

【第39項】

一種2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈

之形態型式(型式S)，其特徵為包括在約10.5、12.3、14.4、15.8、16.7、17.7、18.1、18.4、20.1、20.6、21.2、21.9、23.3、24.4、25.5和27.8度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中該X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。

【第40項】

根據申請專利範圍第39項之形態型式，其具有實質上類似於圖13所示之X射線繞射圖案。

【第41項】

一種2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈之形態型式(型式U)，其特徵為包括在約5.79、8.43、11.4、11.6、14.5、18.9、21.1及21.6度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中該X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。

【第42項】

根據申請專利範圍第41項之形態型式，其具有實質上類似於圖14所示之X射線繞射圖案。

【第43項】

一種2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈之形態型式(型式V)，其特徵為包括在約6.35、10.6、15.6、16.5、16.8及18.3度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中該X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲

得。

【第44項】

根據申請專利範圍第43項之形態型式，其具有實質上類似於圖15所示之X射線繞射圖案。

【第45項】

一種2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈之形態型式(型式W)，其特徵為包括在約10.1、10.4、10.7、11.7、13.9、24.4及29.5度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中該X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。

【第46項】

根據申請專利範圍第45項之形態型式，其具有實質上類似於圖16所示之X射線繞射圖案。

【第47項】

一種2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈之形態型式(型式X)，其特徵為包括在約9.66、10.2、10.5、11.2、18.7及24.7度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中該X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。

【第48項】

根據申請專利範圍第47項之形態型式，其具有實質上類似於圖17所示之X射線繞射圖案。

【第49項】

一種2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈之形態型式(型式Y)，其特徵為包括在約6.51、13.0、13.3、19.5及24.2度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中該X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。

【第50項】

根據申請專利範圍第49項之形態型式，其具有實質上類似於圖18所示之X射線繞射圖案。

【第51項】

一種2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈之形態型式(型式Z)，其特徵為包括在約10.6、11.2、11.6、12.0、14.3、15.6、16.2、17.6、18.1、18.7、24.1和24.3度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中該X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。

【第52項】

根據申請專利範圍第51項之形態型式，其具有實質上類似於圖19所示之X射線繞射圖案。

【第53項】

一種2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈之形態型式(型式α)，其特徵為包括在約7.26、10.1、10.4、10.6、11.9、13.9、16.5、21.9、22.4及24.1度2θ之

峰的X射線粉末繞射圖案，其中該X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。

【第54項】

根據申請專利範圍第53項之形態型式，其具有實質上類似於圖20所示之X射線繞射圖案。

【第55項】

一種2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈之形態型式(型式β)，其特徵為包括在約7.36、10.5、14.3、15.7、18.3、20.4、21.0、21.8及23.2度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中該X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。

【第56項】

根據申請專利範圍第55項之形態型式，其具有實質上類似於圖21所示之X射線繞射圖案。

【第57項】

一種2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈之形態型式(型式χ)，其特徵為包括在約8.53、11.2、18.4、20.1及21.4度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中該X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。

【第58項】

根據申請專利範圍第57項之形態型式，其具有實質上類似於圖22所示之X射線繞射圖案。

【第59項】

一種2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈之形態型式(型式δ)，其特徵為包括在約10.9、12.1、14.4、18.1、19.6、24.5及27.0度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中該X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。

【第60項】

根據申請專利範圍第59項之形態型式，其具有實質上類似於圖23所示之X射線繞射圖案。

【第61項】

一種2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈之形態型式(型式ε)，其特徵為包括在約5.73、11.4、16.6、17.6、23.2及24.2度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中該X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。

【第62項】

根據申請專利範圍第61項之形態型式，其具有實質上類似於圖24所示之X射線繞射圖案。

【第63項】

一種2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈之形態型式(型式φ)，其特徵為包括在約6.95、13.9、

20.9、22.3及27.9度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中該X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。

【第64項】

根據申請專利範圍第63項之形態型式，其具有實質上類似於圖25所示之X射線繞射圖案。

【第65項】

一種2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈之形態型式(型式η)，其特徵為包括在約6.87、7.69、20.5、23.0、23.9及28.2度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中該X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。

【第66項】

根據申請專利範圍第65項之形態型式，其具有實質上類似於圖26所示之X射線繞射圖案。

【第67項】

一種2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈之形態型式(型式λ)，其特徵為包括在約10.6、12.0、14.3、16.2、17.6、18.0及24.3度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中該X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。

【第68項】

根據申請專利範圍第67項之形態型式，其具有實質上

類似於圖27所示之X射線繞射圖案。

【第69項】

一種2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈與戊二酸之共晶體，其特徵為包括在約9.74、10.8、11.0、12.2、16.1、17.0、19.2、21.9及23.1度2θ之峰的X射線粉末繞射圖案，其中該X射線粉末繞射圖案係使用Cu Kα輻射源(1.54 Å)獲得。

【第70項】

根據申請專利範圍第69項之共晶體，其具有實質上類似於圖28所示之X射線繞射圖案。

【第71項】

一種2-(3,5-二氯-4-((5-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫噠嗪-3-基)氧)苯基)-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-1,2,4-三嗪-6-腈(「化合物A」)之非晶形固態分散物，其中該非晶形固態分散物包含聚合物。

【第72項】

根據申請專利範圍第71項之非晶形固態分散物，其中該聚合物為聚乙烯基吡咯啶酮。

【第73項】

根據申請專利範圍第71項之非晶形固態分散物，其中化合物A對該聚合物之重量比為約1:2。

【第74項】

根據申請專利範圍第71項之非晶形固態分散物，其中

化合物A對該聚合物之重量比為約1:4。

【第75項】

一種治療患有至少一種TRβ突變之個體的甲狀腺激素抗性(RTH)症候群之方法，該方法包含以治療有效量的根據申請專利範圍第1至74項中任一項之結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物投予該個體。

【第76項】

根據申請專利範圍第1至74項中任一項之結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物，其係供製造用於治療患有至少一種TRβ突變之個體的甲狀腺激素抗性(RTH)症候群之藥劑，其中根據申請專利範圍第1至74項中任一項之結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係以至少一種治療有效量投予該個體。

【第77項】

根據申請專利範圍第1至74項中任一項之結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物，其係用於治療患有至少一種TRβ突變之個體的甲狀腺激素抗性(RTH)症候群，其中根據申請專利範圍第1至74項中任一項之結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係以至少一種治療有效量投予該個體。

【第78項】

根據申請專利範圍第75至77項中任一項之方法，其中該個體患有肥胖症、高脂血症、高膽固醇血症、異合子型家族性高膽固醇血症、糖尿病、非酒精性脂肪肝炎、脂肪

肝、脂肪肝疾病、骨疾病、甲狀腺軸改變(thyroid axis alteration)、動脈粥樣硬化症、心血管疾患、心搏過速、過動行為、甲狀腺低能症、甲狀腺腫、注意力不足過動症、異常血脂症、學習障礙、智能遲滯、聽力損失、骨齡遲緩、神經性或精神性疾病或甲狀腺癌。

【第79項】

根據申請專利範圍第75至78項中任一項之方法，其中該TRβ突變係選自由下列者所組成之群組：以蘇胺酸(T)取代在SEQ ID NO：1之胺基酸位置234的野生型殘基丙胺酸(A)(A234T)；以麩醯胺酸(Q)取代在SEQ ID NO：1之胺基酸位置243的野生型殘基精胺酸(R)(R243Q)；以組胺酸(H)取代在SEQ ID NO：1之胺基酸位置316的野生型殘基精胺酸(R)(R316H)；及以蘇胺酸(T)取代在SEQ ID NO：1之胺基酸位置317的野生型殘基丙胺酸(A)(A317T)。

【第80項】

根據申請專利範圍第75至79項中任一項之方法，其中該結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係經每天投予。

【第81項】

一種治療有其需要之個體的非酒精性脂肪肝炎之方法，該方法包含以治療有效量的根據申請專利範圍第1至74項中任一項之結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物投予該個體。

【第82項】

根據申請專利範圍第1至74項中任一項之結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物，其係供製造用於治療有其需要之個體的非酒精性脂肪肝炎之藥劑，其中根據申請專利範圍第1至74項中任一項之結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係以至少一種治療有效量投予該個體。

【第83項】

根據申請專利範圍第1至74項中任一項之結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物，其係用於治療有其需要之個體的非酒精性脂肪肝炎，其中根據申請專利範圍第1至74項中任一項之結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係以至少一種治療有效量投予該個體。

【第84項】

根據申請專利範圍第81至83項中任一項之方法，其中該結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係經每天投予。

【第85項】

一種治療有其需要之個體的家族性高膽固醇血症之方法，該方法包含以治療有效量的根據申請專利範圍第1至74項中任一項之結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物投予該個體。

【第86項】

根據申請專利範圍第1至74項中任一項之結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物，其係供製造用於治

療有其需要之個體的家族性高膽固醇血症之藥劑，其中根據申請專利範圍第1至74項中任一項之結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係以至少一種治療有效量投予該個體。

【第87項】

根據申請專利範圍第1至74項中任一項之結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物，其係用於治療有其需要之個體的家族性高膽固醇血症，其中根據申請專利範圍第1至74項中任一項之結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係以至少一種治療有效量投予該個體。

【第88項】

根據申請專利範圍第85至87項中任一項之方法，其中該家族性高膽固醇血症為同合子型或異合子型。

【第89項】

根據申請專利範圍第85至88項中任一項之方法，其中該結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係經每天投予。

【第90項】

一種治療有其需要之個體的脂肪肝疾病之方法，該方法包含以治療有效量的根據申請專利範圍第1至74項中任一項之結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物投予該個體。

【第91項】

根據申請專利範圍第1至74項中任一項之結晶鹽、形

態型式、共晶體或非晶形固態分散物，其係供製造用於治療有其需要之個體的脂肪肝疾病之藥劑，其中根據申請專利範圍第1至74項中任一項之結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係以至少一種治療有效量投予該個體。

【第92項】

根據申請專利範圍第1至74項中任一項之結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物，其係用於治療有其需要之個體的脂肪肝疾病，其中根據申請專利範圍第1至74項中任一項之結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係以至少一種治療有效量投予該個體。

【第93項】

根據申請專利範圍第90至92項中任一項之方法，其中該結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係經每天投予。

【第94項】

一種治療有其需要之個體的異常血脂症之方法，該方法包含以治療有效量的根據申請專利範圍第1至74項中任一項之結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物投予該個體。

【第95項】

根據申請專利範圍第1至74項中任一項之結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物，其係供製造用於治療有其需要之個體的異常血脂症之藥劑，其中根據申請專

利範圍第1至74項中任一項之結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係以至少一種治療有效量投予該個體。

【第96項】

根據申請專利範圍第1至74項中任一項之結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物，其係用於治療有其需要之個體的異常血脂症，其中根據申請專利範圍第1至74項中任一項之結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係以至少一種治療有效量投予該個體。

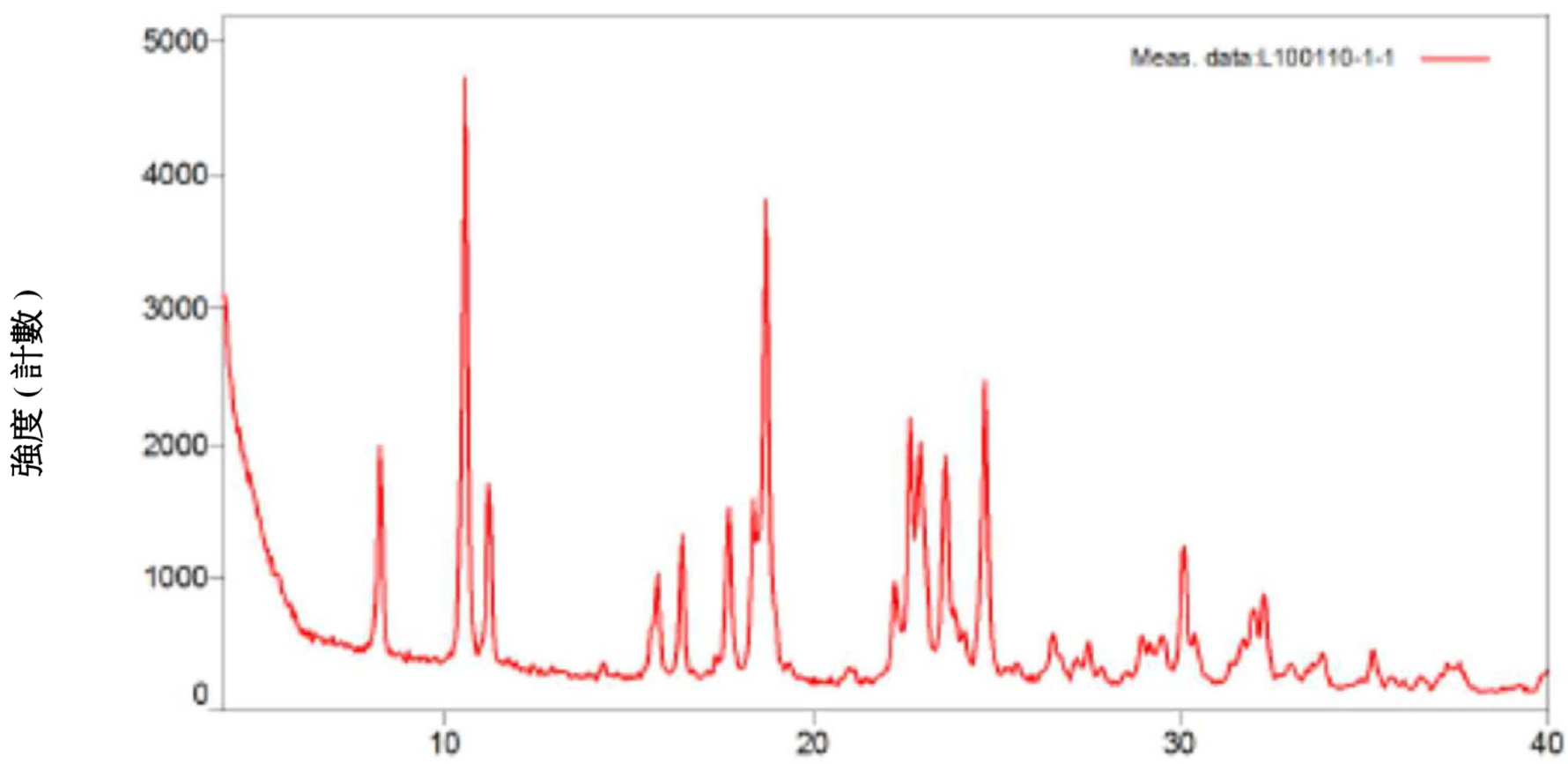
【第97項】

根據申請專利範圍第94至96項中任一項之方法，其中該結晶鹽、形態型式、共晶體或非晶形固態分散物係經每天投予。

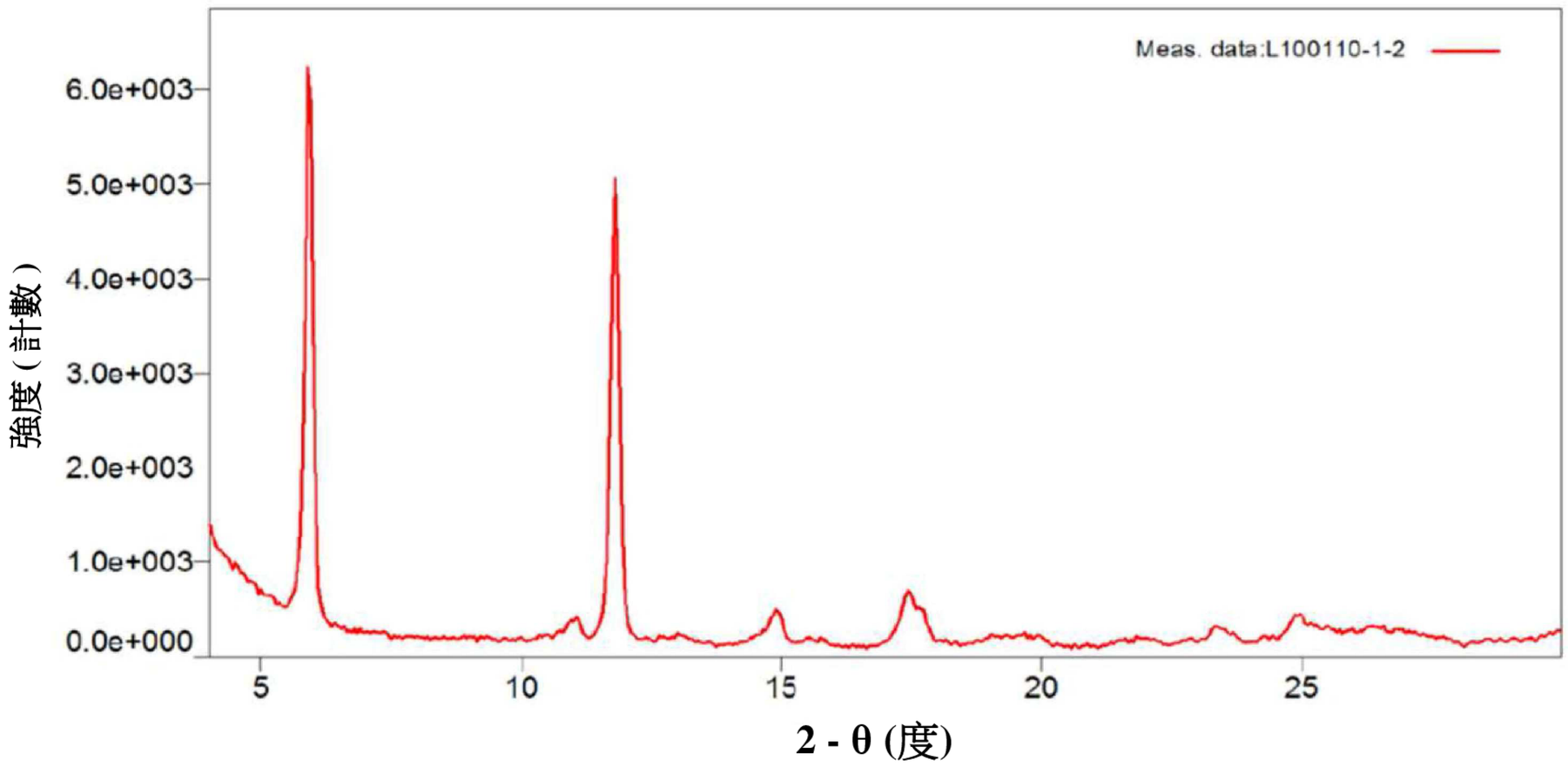
【第98項】

根據申請專利範圍第75至97項中任一項之方法，其中該個體為人類。

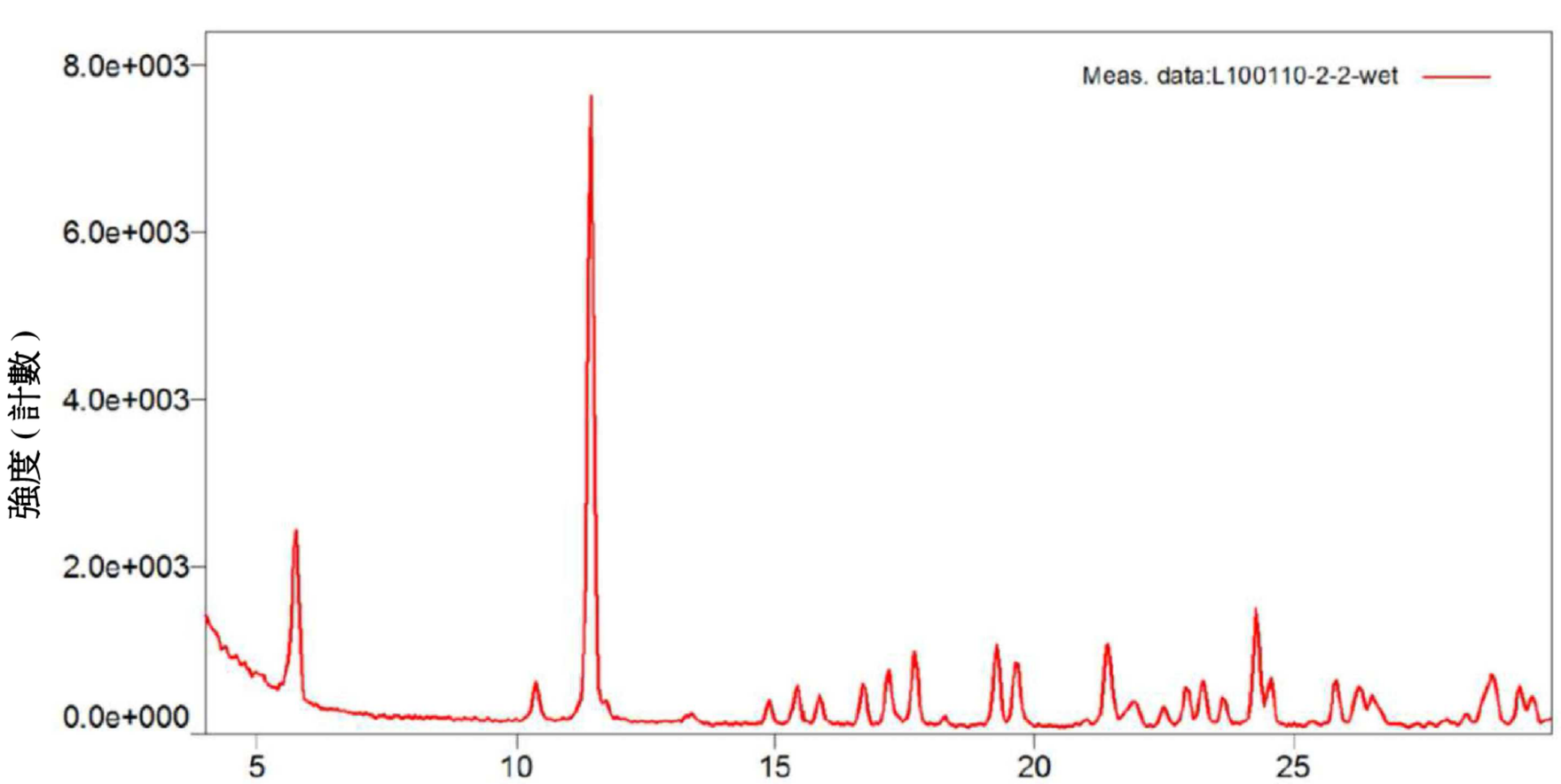
【發明圖式】


Meas. data:L100110-1-1
強度(計數)
5000
4000
3000
2000
1000
0
10
20
30
40
2 - θ (度)

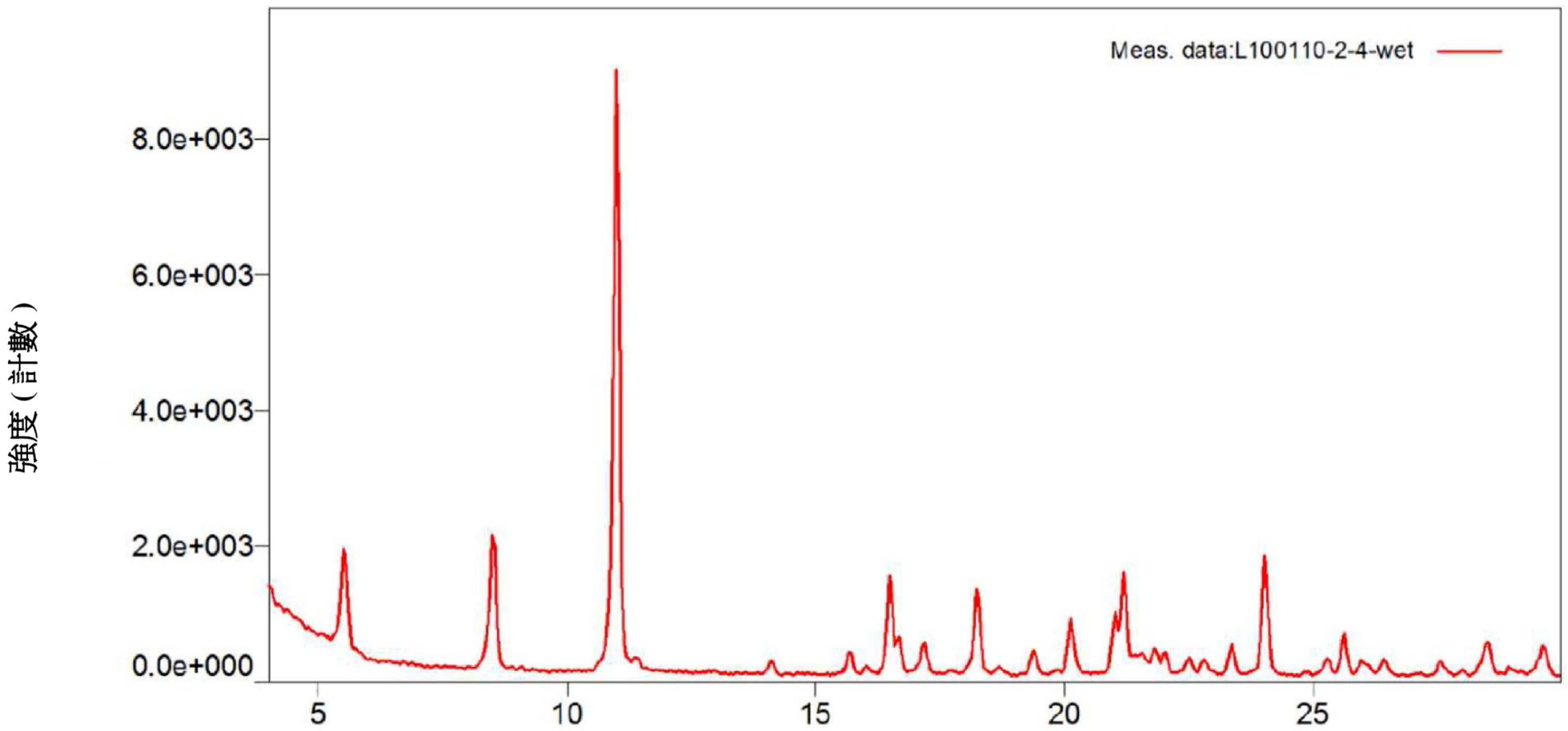
【圖 1】


Meas. data:L100110-1-2
6.0e+003
5.0e+003
4.0e+003
3.0e+003
2.0e+003
1.0e+003
0.0e+000
強度(計數)
5
10
15
20
25
2 - θ (度)

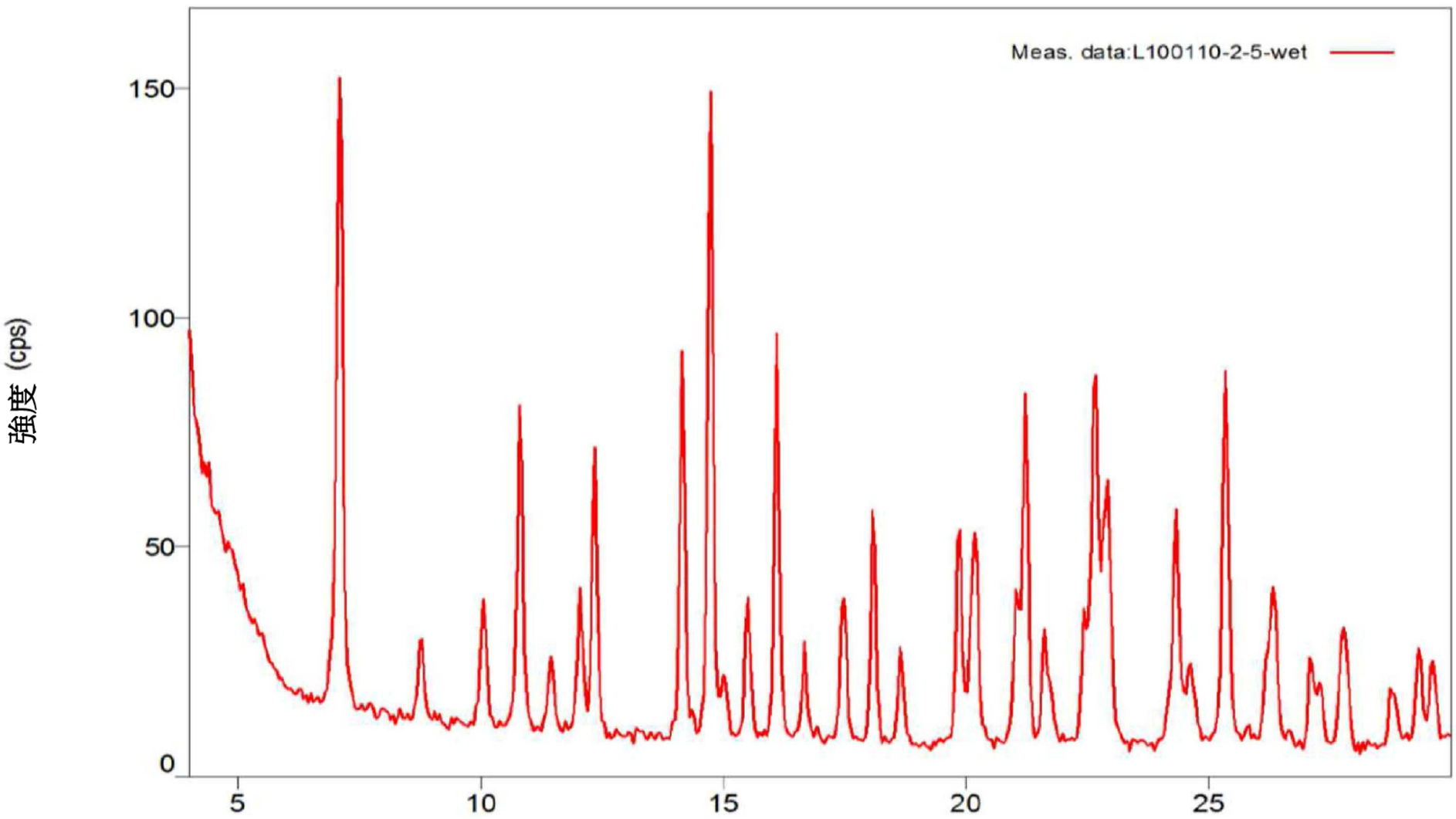
【圖 2】


Meas. data:L100110-2-2-wet
8.0e+003
6.0e+003
4.0e+003
2.0e+003
0.0e+000
強度(計數)
5
10
15
20
25
2 - θ (度)

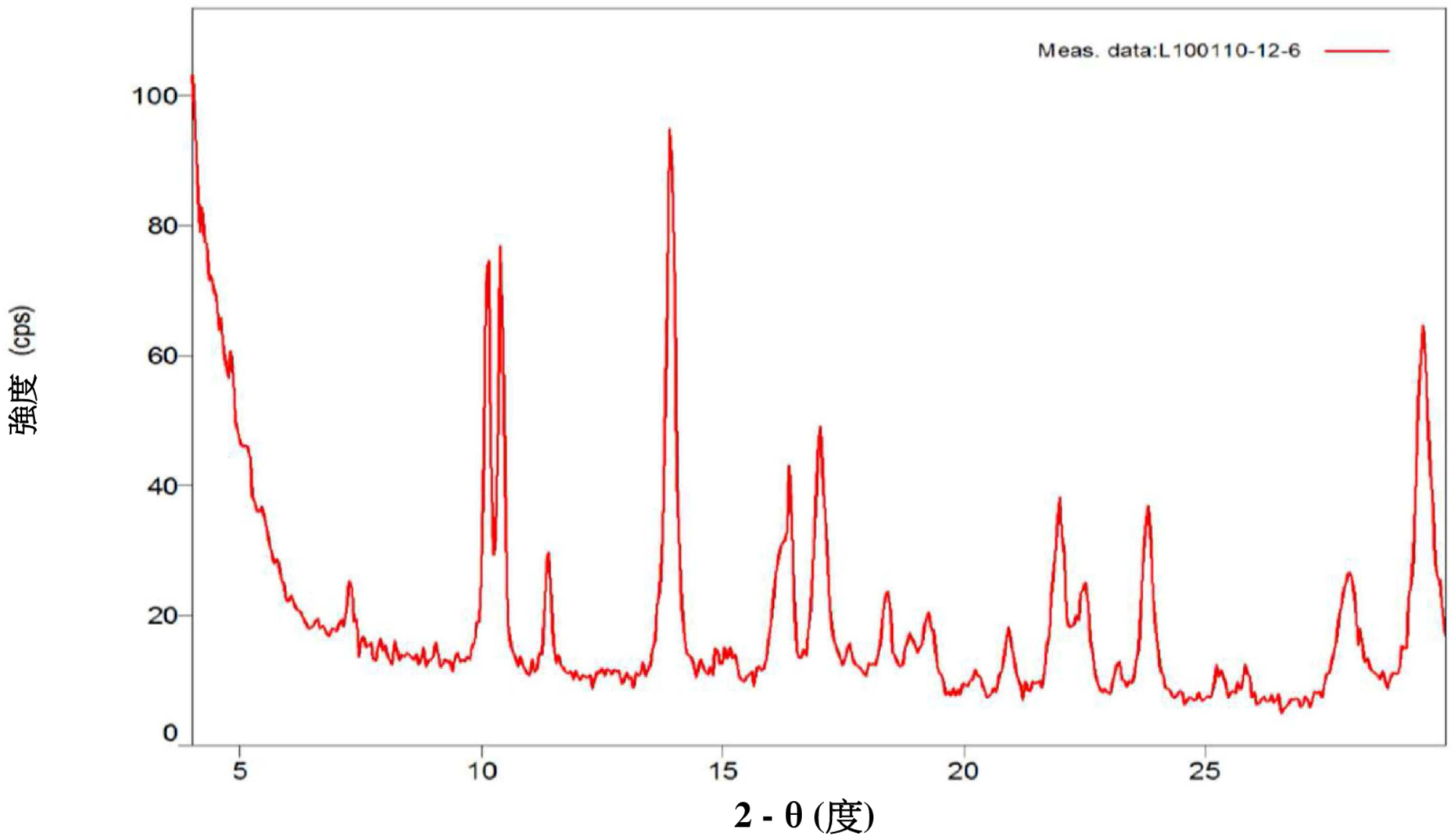
【圖 3】


Meas. data:L100110-2-4-wet
強度 (計數)
8.0e+003
6.0e+003
4.0e+003
2.0e+003
0.0e+000
5
10
15
20
25
2 - θ (度)

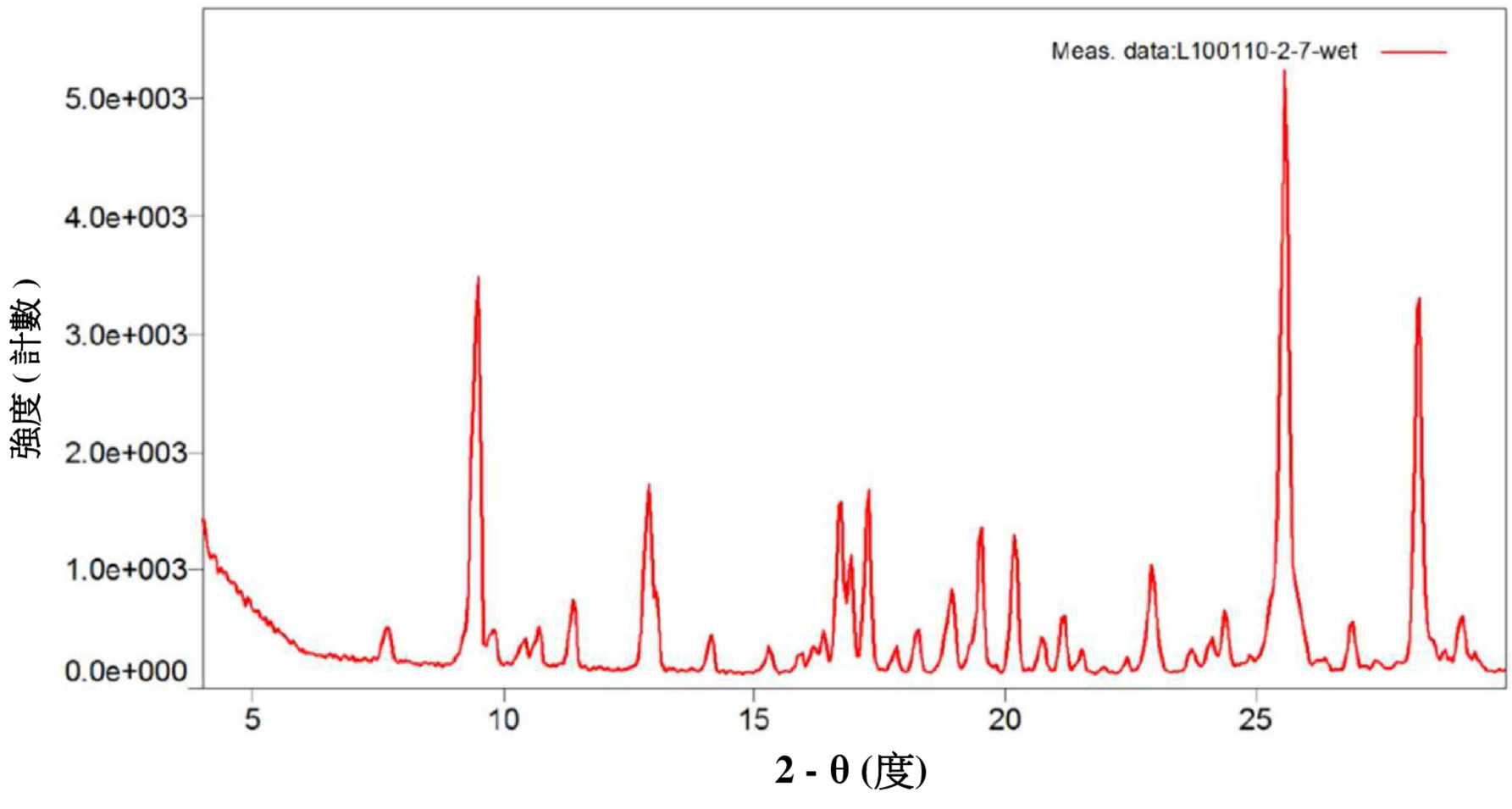
【圖 4】


Meas. data:L100110-2-5-wet
強度 (cps)
150
100
50
0
5
10
15
20
25
2 - θ (度)

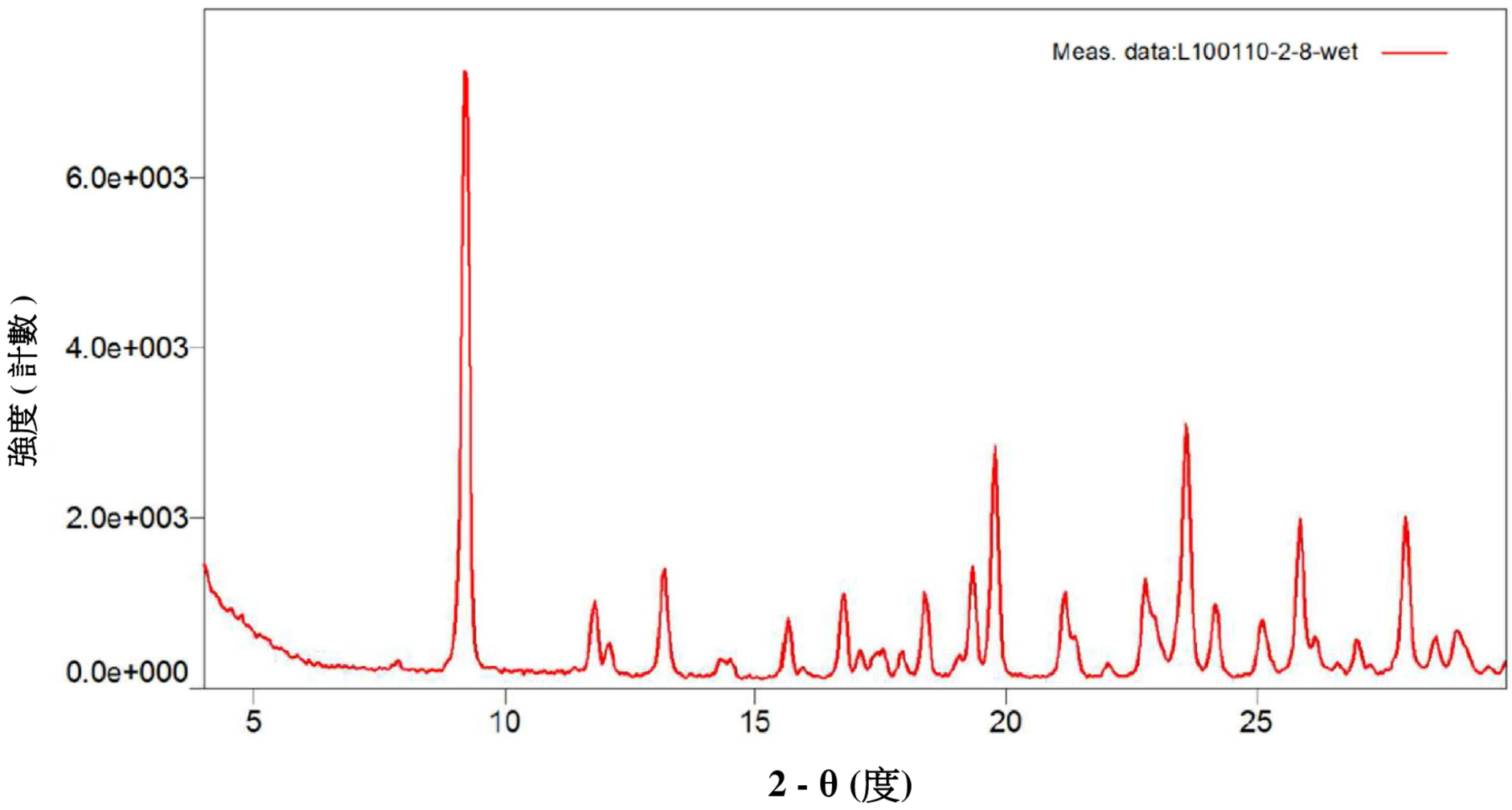
【圖 5】


Meas. data:L100110-12-6
100
80
60
40
20
0
5
10
15
20
25
強度 (cps)
2 - θ (度)

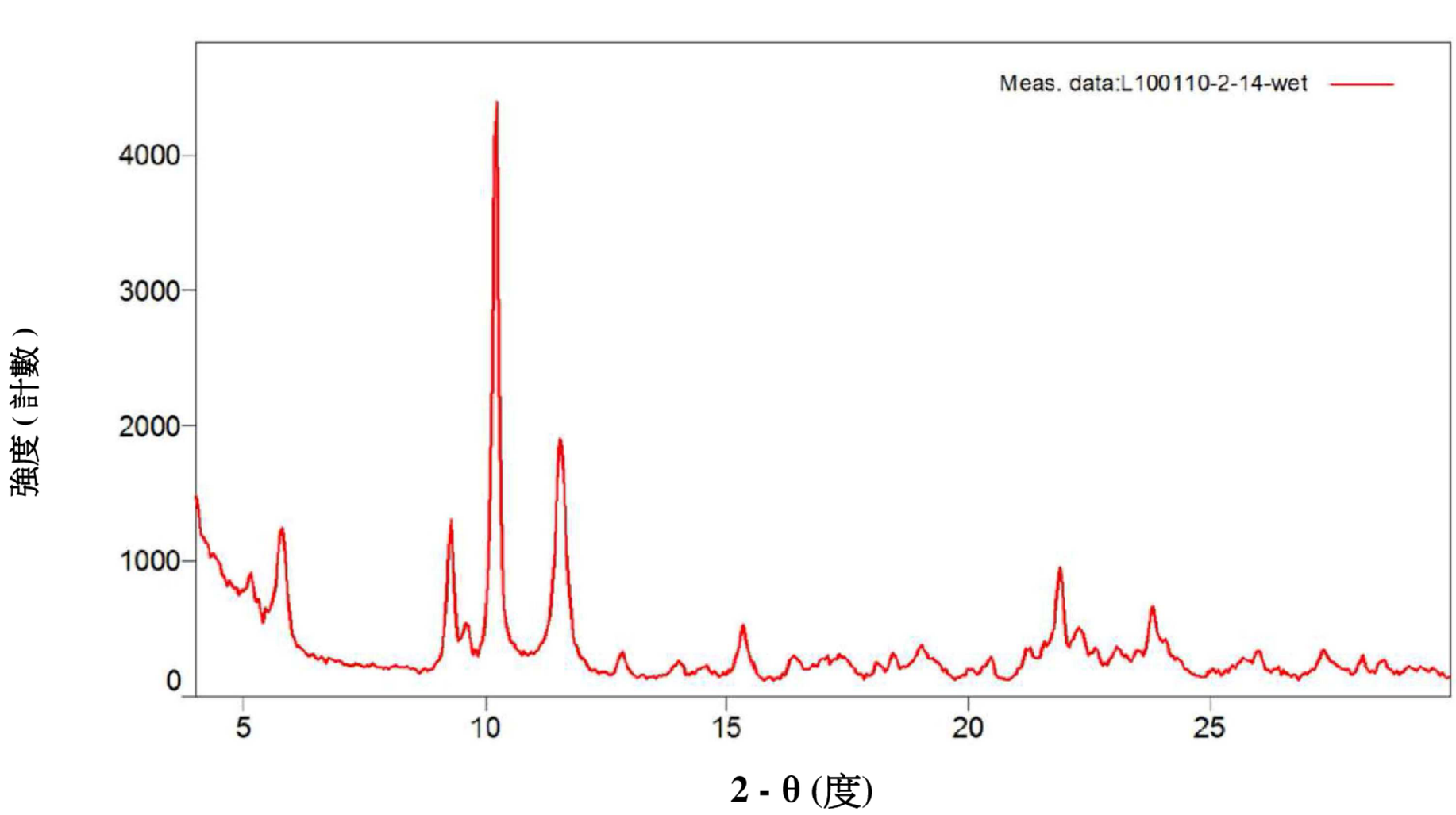
【圖 6】


Meas. data:L100110-2-7-wet
5.0e+003
4.0e+003
3.0e+003
2.0e+003
1.0e+003
0.0e+000
5
10
15
20
25
強度 (計數)
2 - θ (度)

【圖 7】

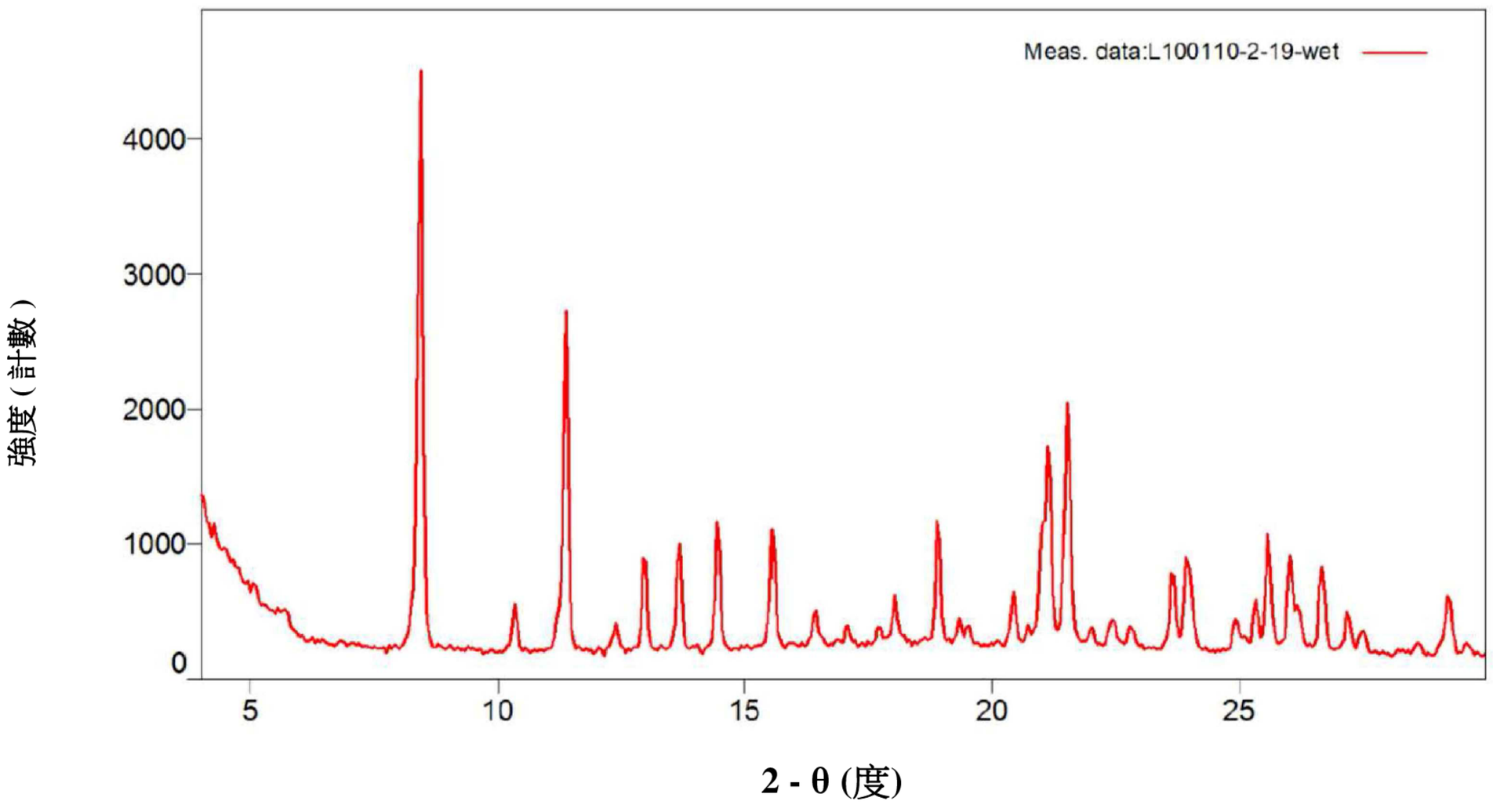

Meas. data:L100110-2-8-wet
6.0e+003
4.0e+003
2.0e+003
0.0e+000
強度 (計數)
5
10
15
20
25
2 - θ (度)

【圖 8】

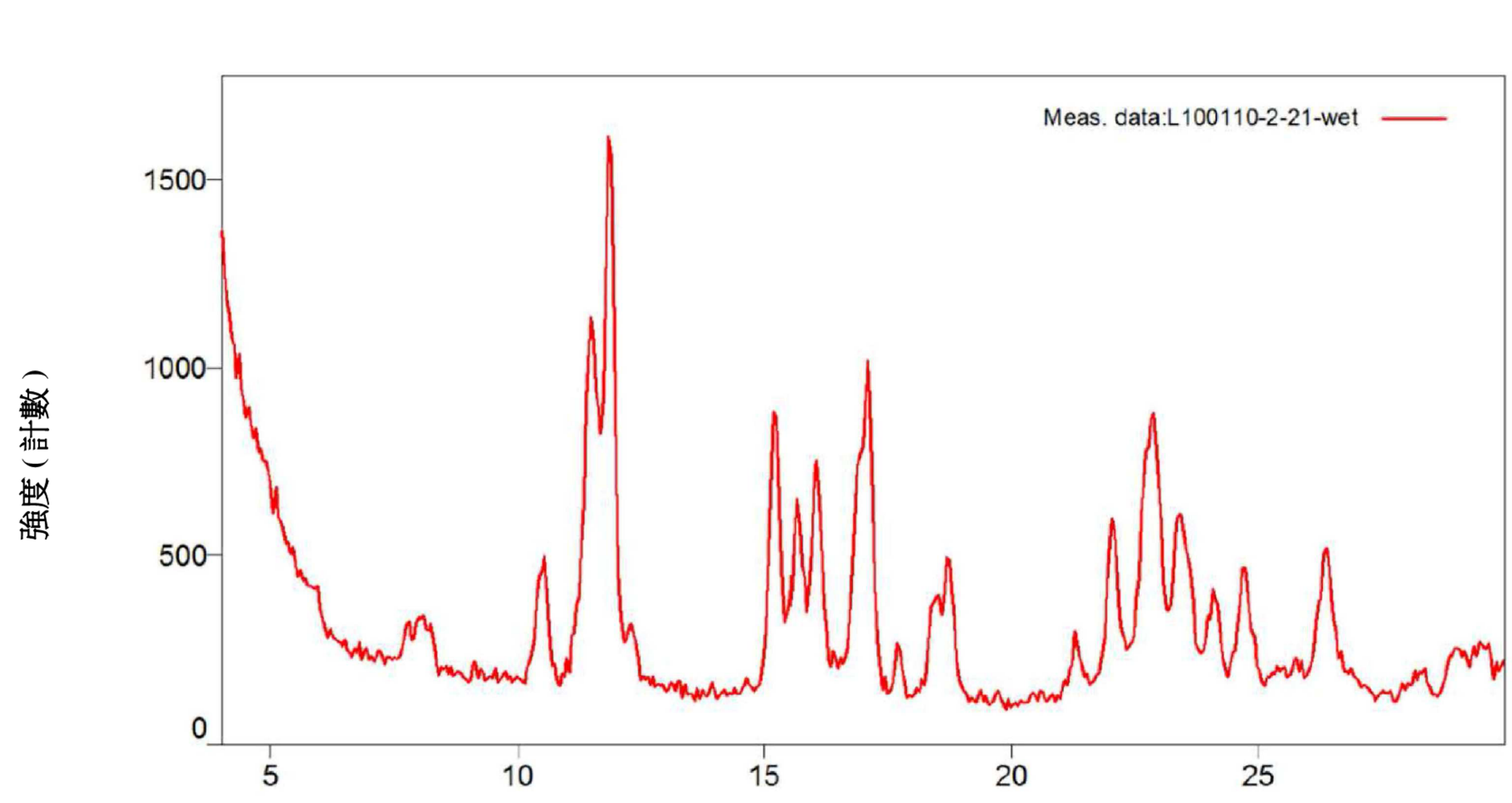

Meas. data:L100110-2-14-wet
4000
3000
2000
1000
0
強度 (計數)
5
10
15
20
25
2 - θ (度)

【圖 9】

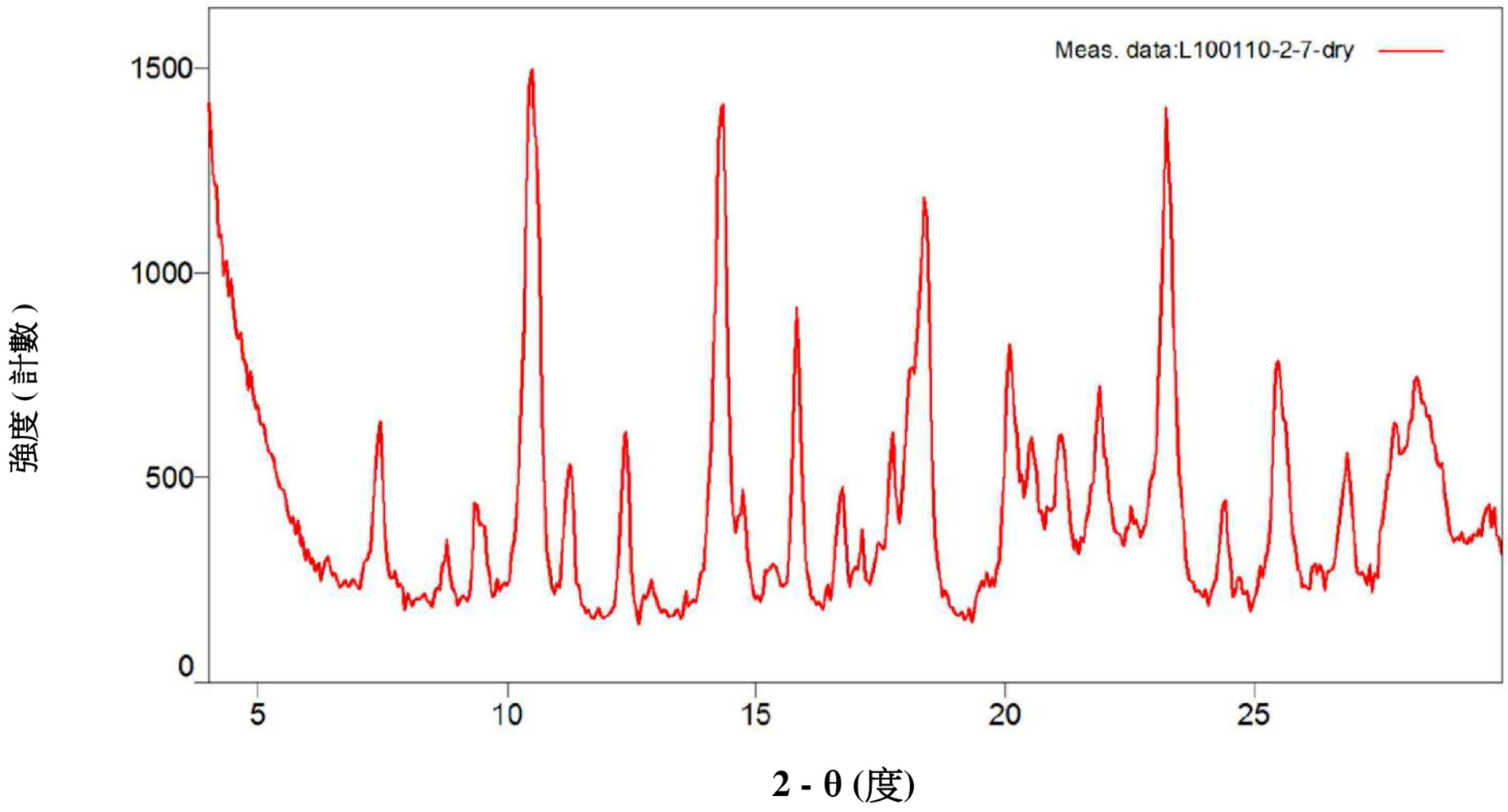
202019914



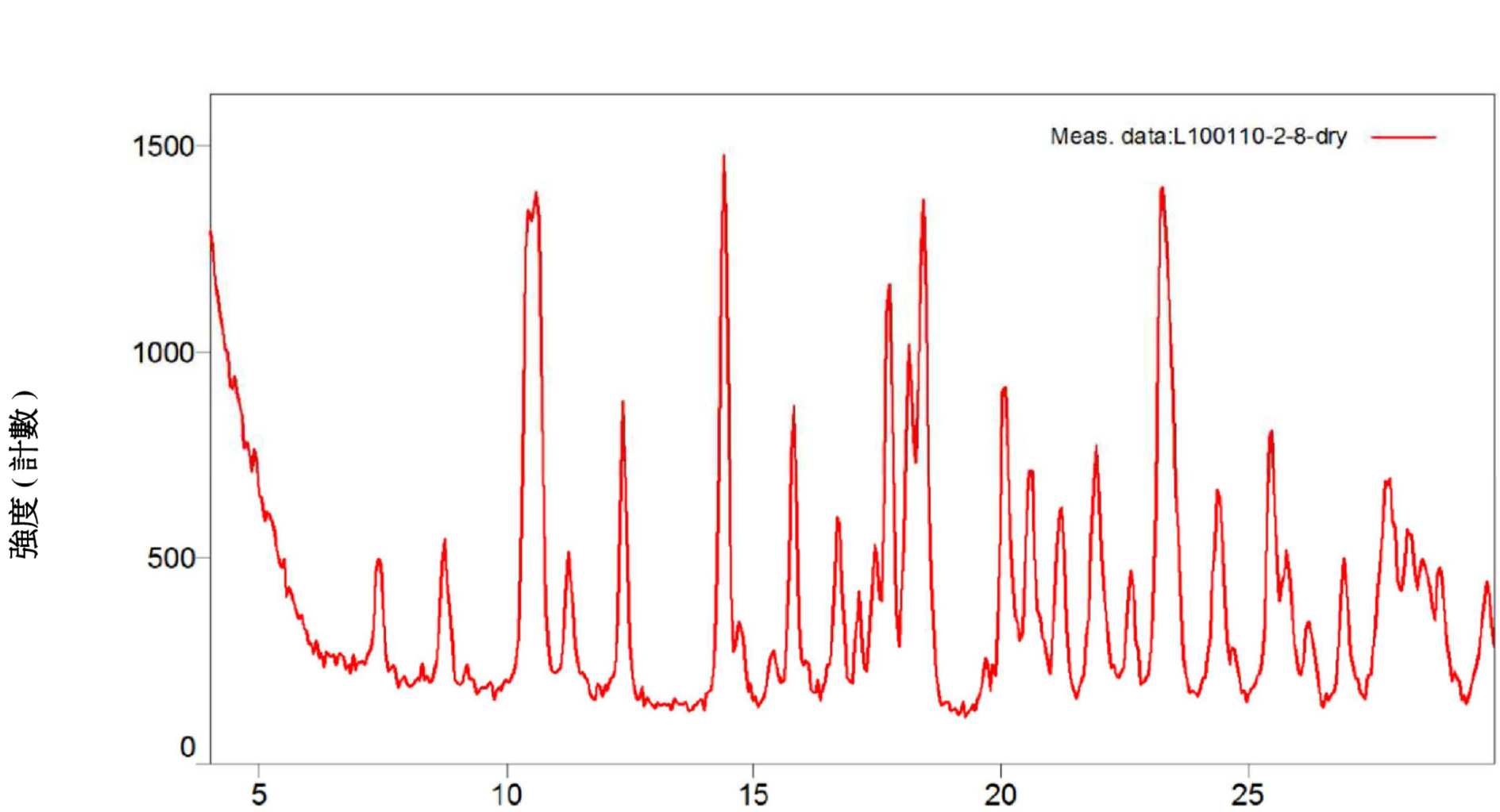
【圖 10】



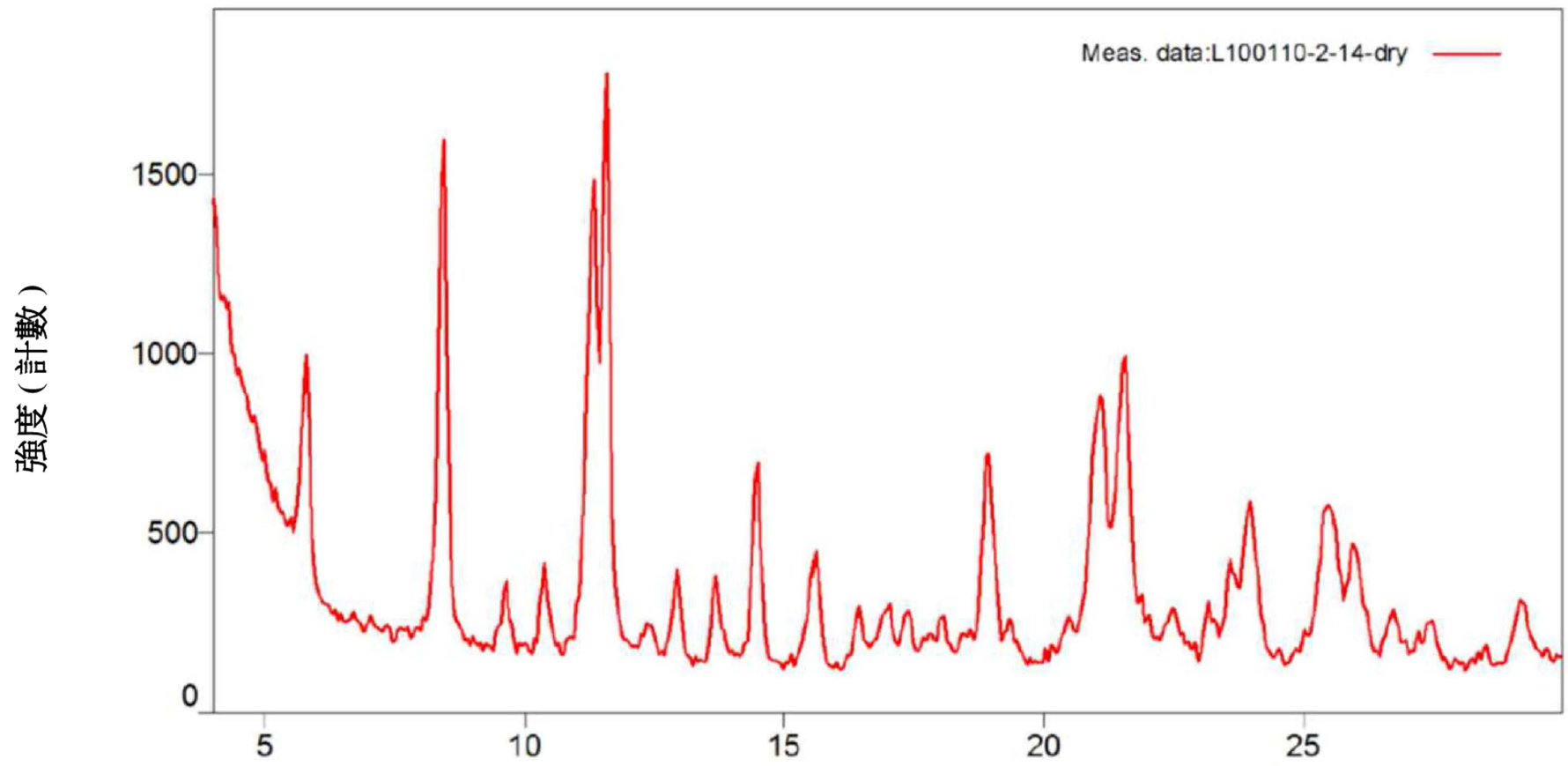
【圖 11】


Meas. data:L100110-2-7-dry
1500
1000
500
0
強度 (計數)
5
10
15
20
25
2 - θ (度)

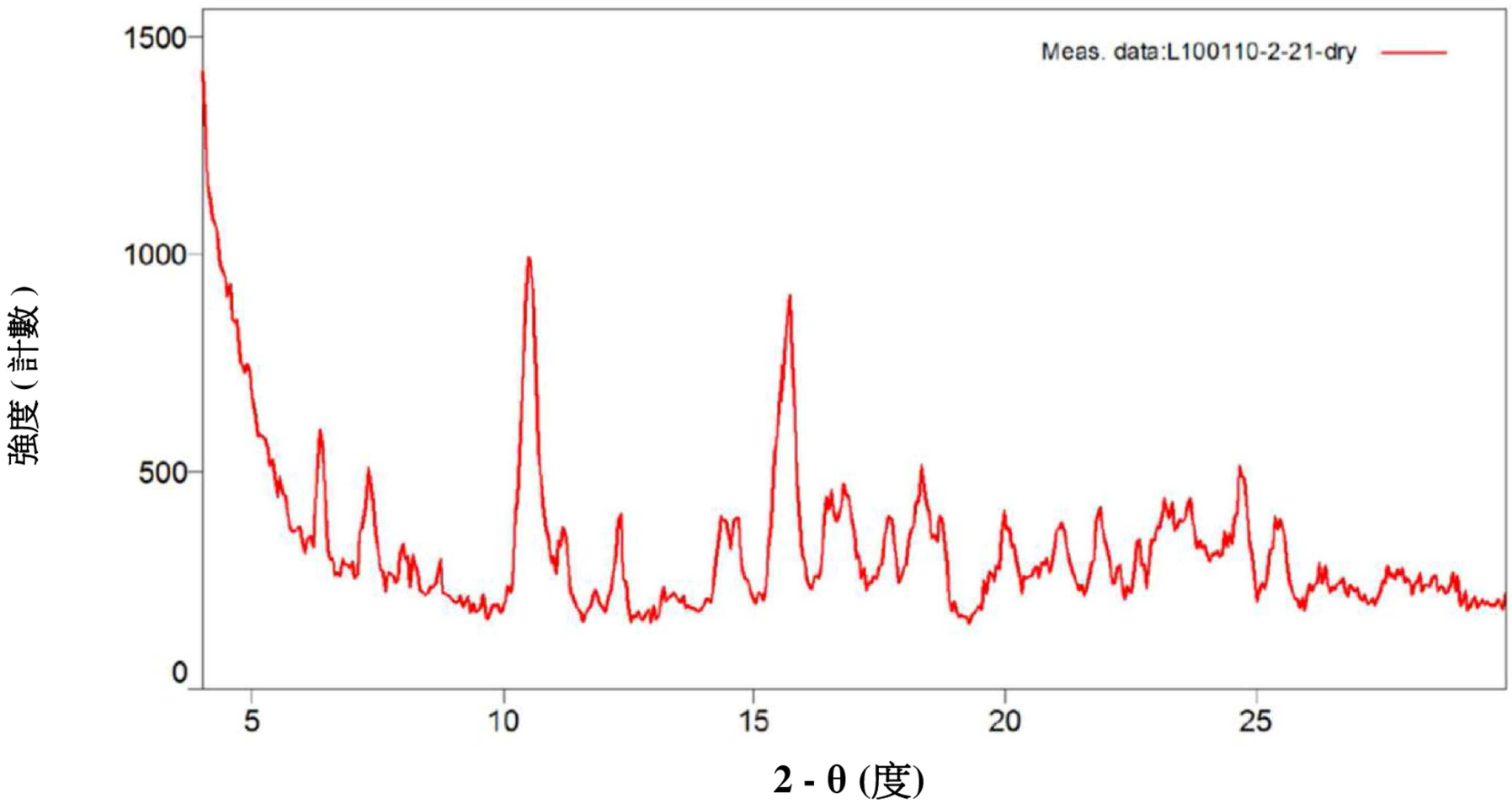
【圖 12】


Meas. data:L100110-2-8-dry
1500
1000
500
0
強度 (計數)
5
10
15
20
25
2 - θ (度)

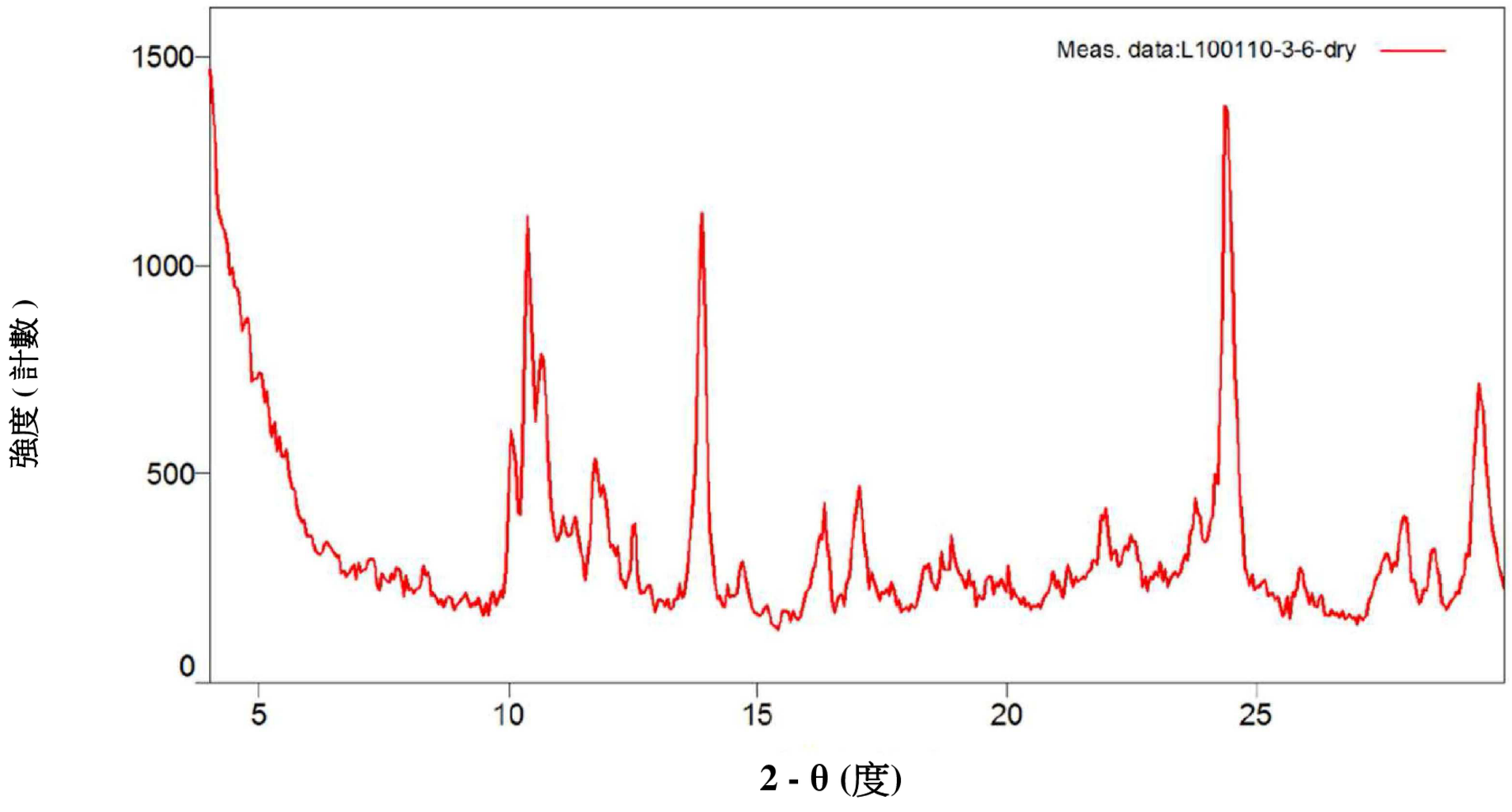
【圖 13】


Meas. data:L100110-2-14-dry
1500
1000
500
0
強度 (計數)
5
10
15
20
25
2 - θ (度)

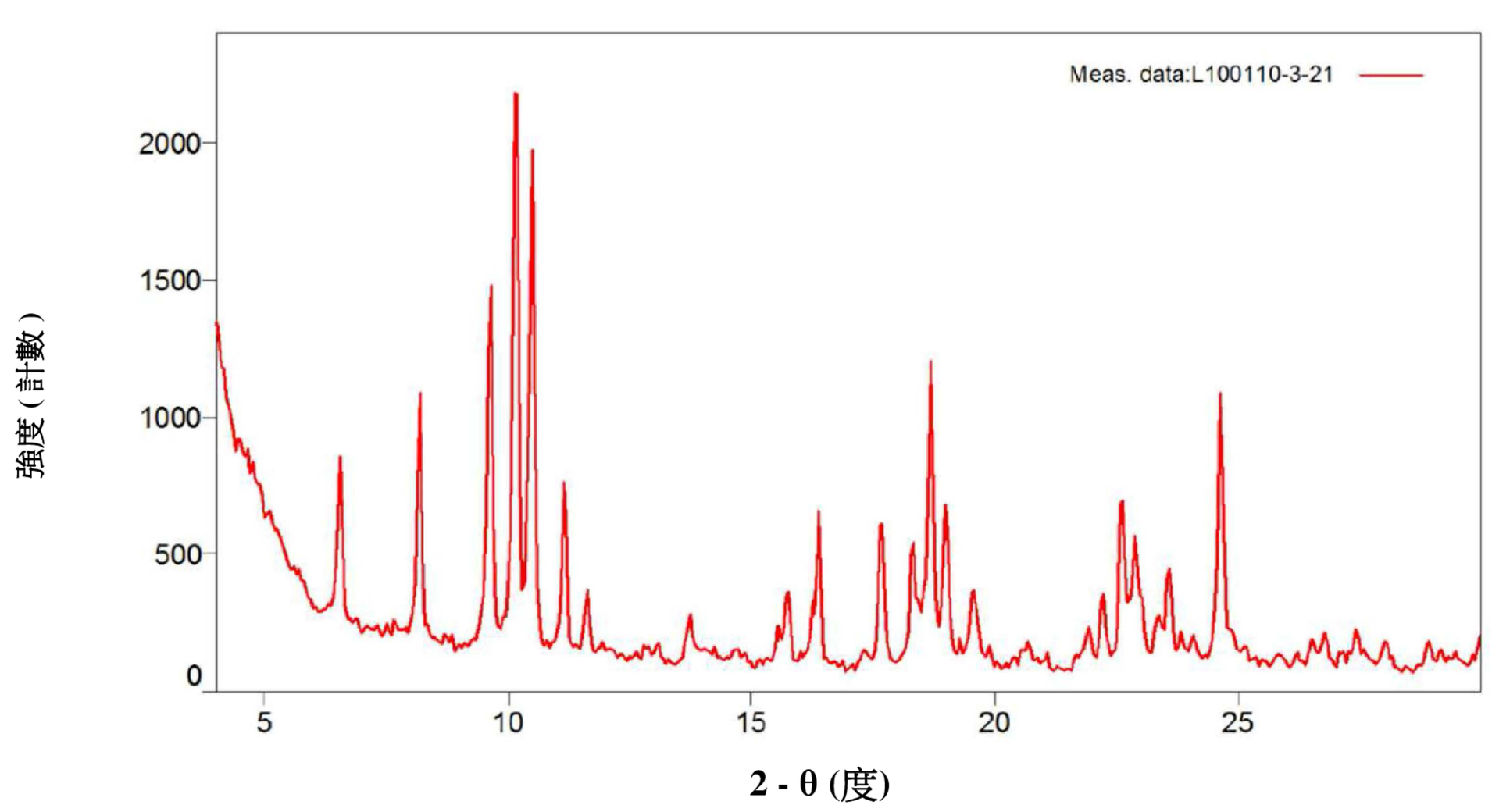
【圖 14】


Meas. data:L100110-2-21-dry
1500
1000
500
0
強度 (計數)
5
10
15
20
25
2 - θ (度)

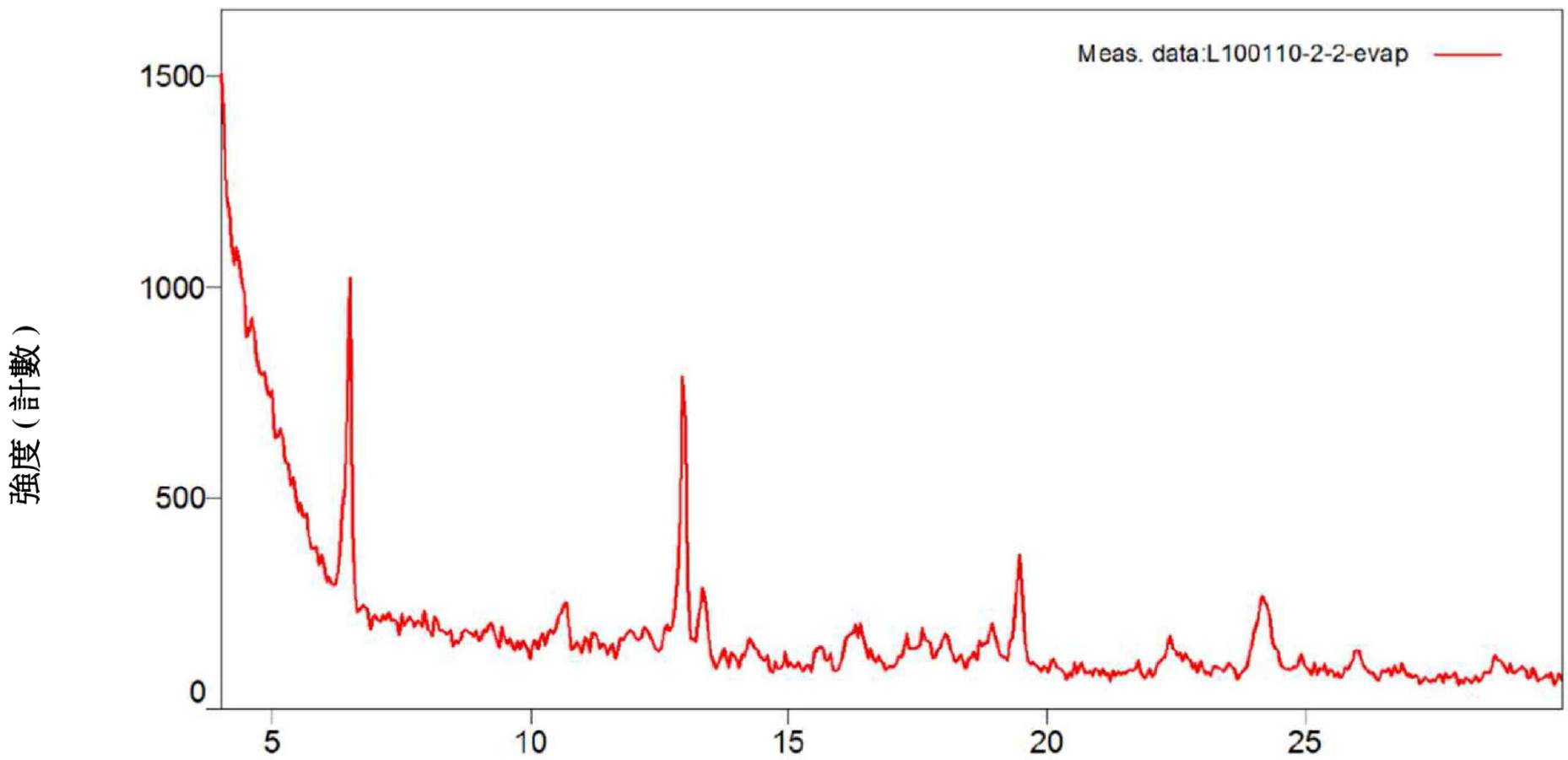
【圖 15】


Meas. data:L100110-3-6-dry
1500
1000
500
0
強度 (計數)
5
10
15
20
25
2 - θ (度)

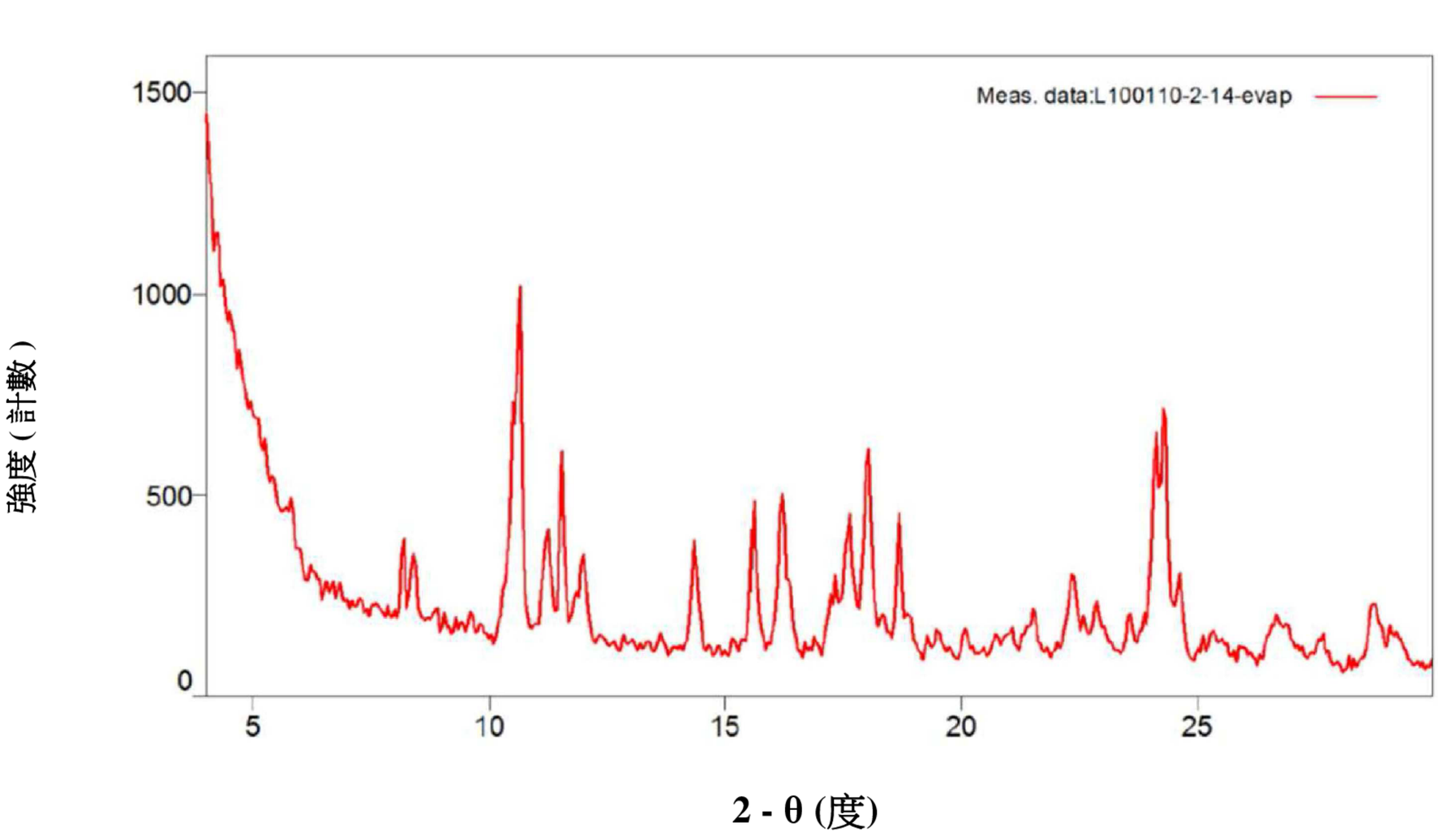
【圖 16】


Meas. data:L100110-3-21
2000
1500
1000
500
0
強度 (計數)
5
10
15
20
25
2 - θ (度)

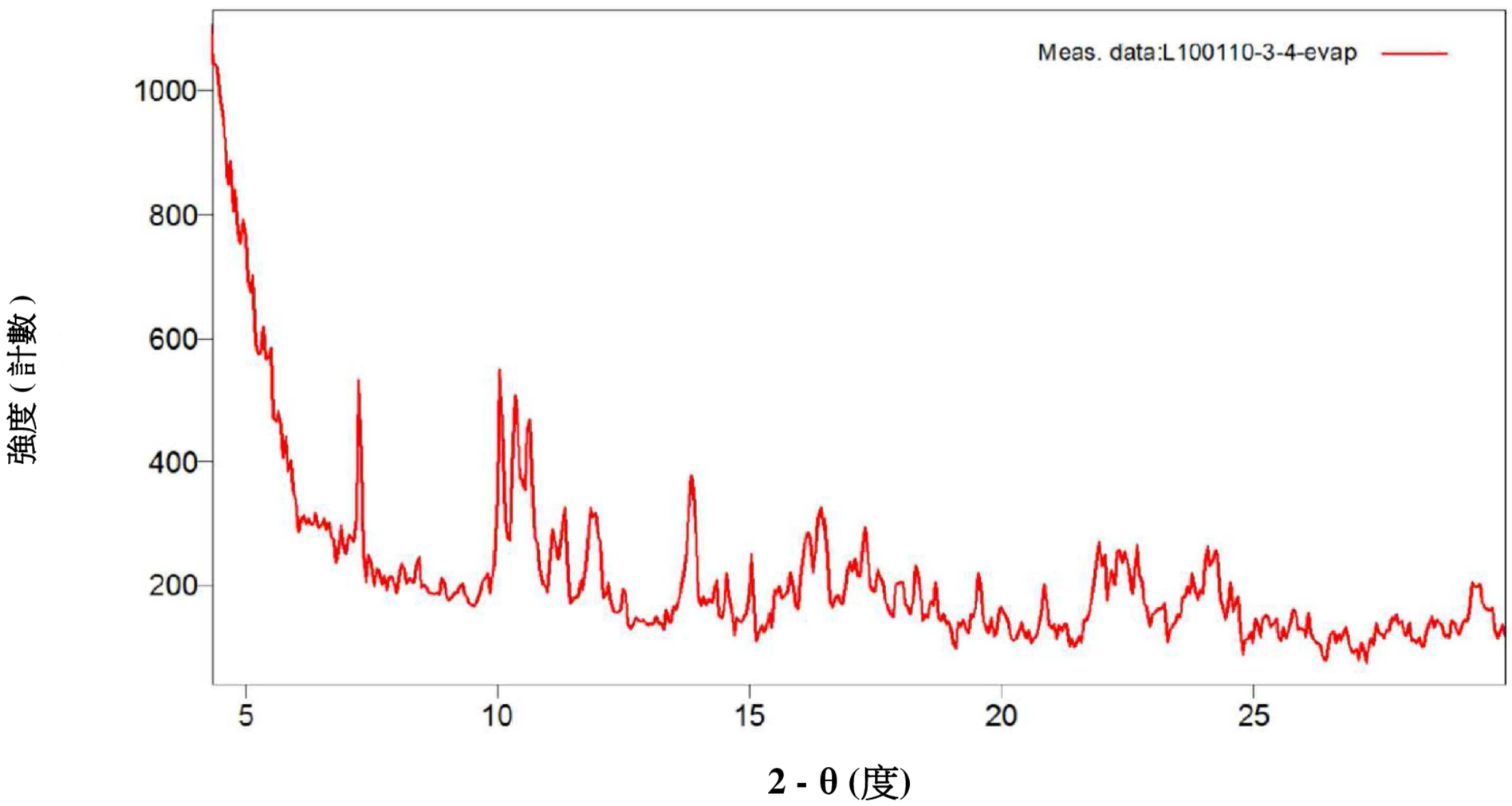
【圖 17】


Meas. data:L100110-2-2-evap
1500
1000
500
0
強度 (計數)
5
10
15
20
25
2 - θ (度)

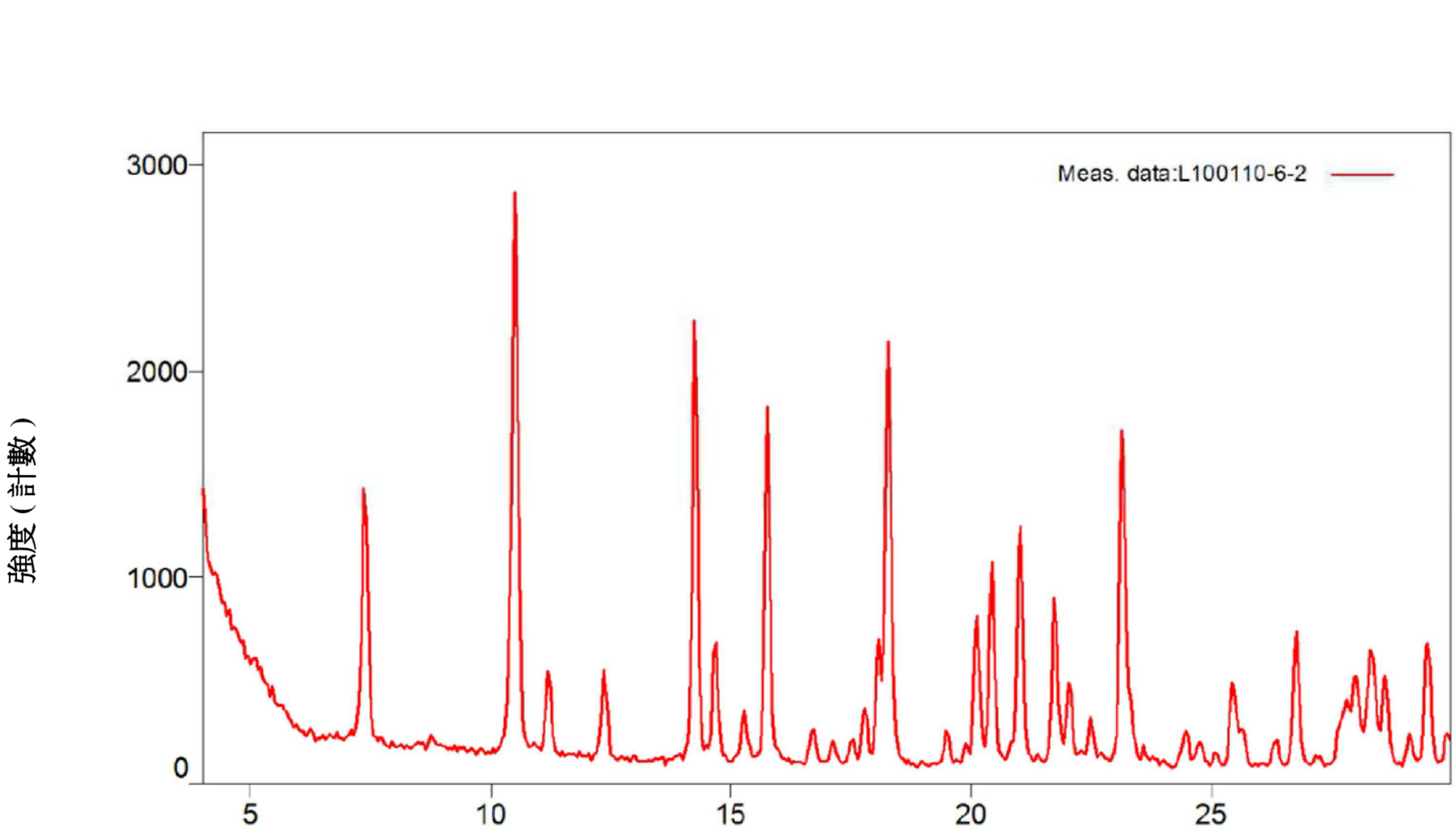
【圖 18】


Meas. data:L100110-2-14-evap
1500
1000
500
0
強度 (計數)
5
10
15
20
25
2 - θ (度)

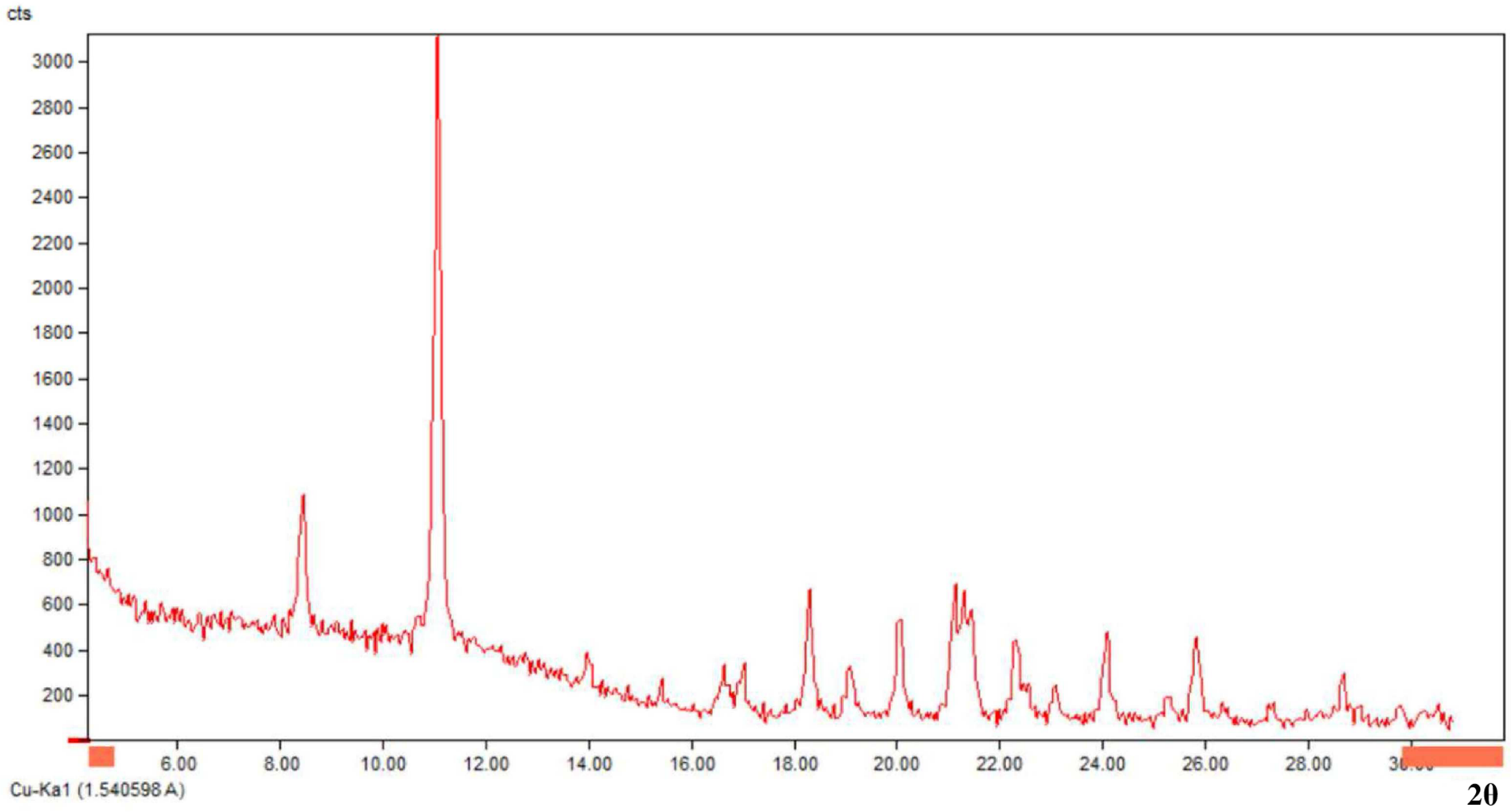
【圖 19】


Meas. data:L100110-3-4-evap
1000
800
600
400
200
強度 (計數)
5
10
15
20
25
2 - θ (度)

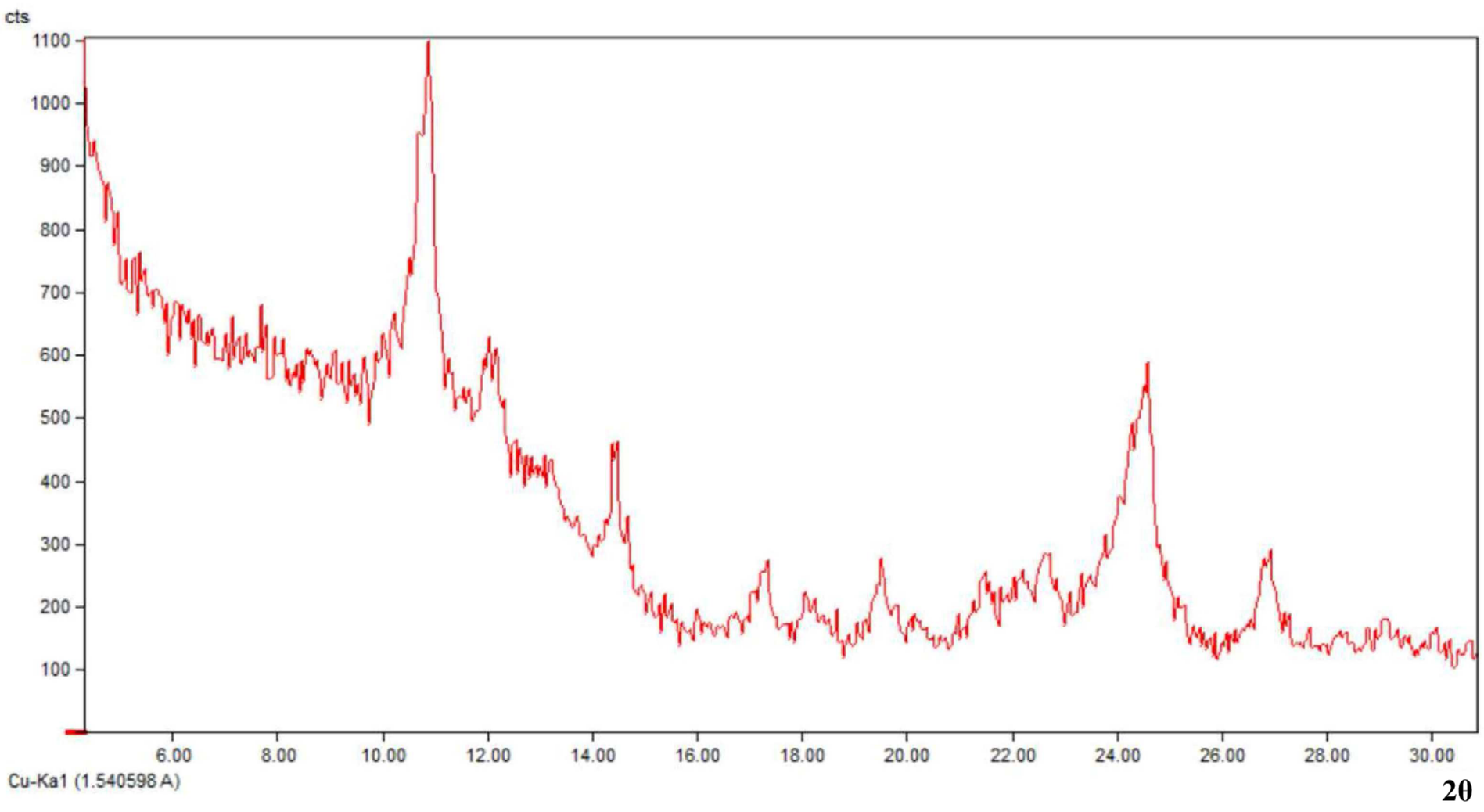
【圖 20】


Meas. data:L100110-6-2
3000
2000
1000
0
強度 (計數)
5
10
15
20
25
2 - θ (度)

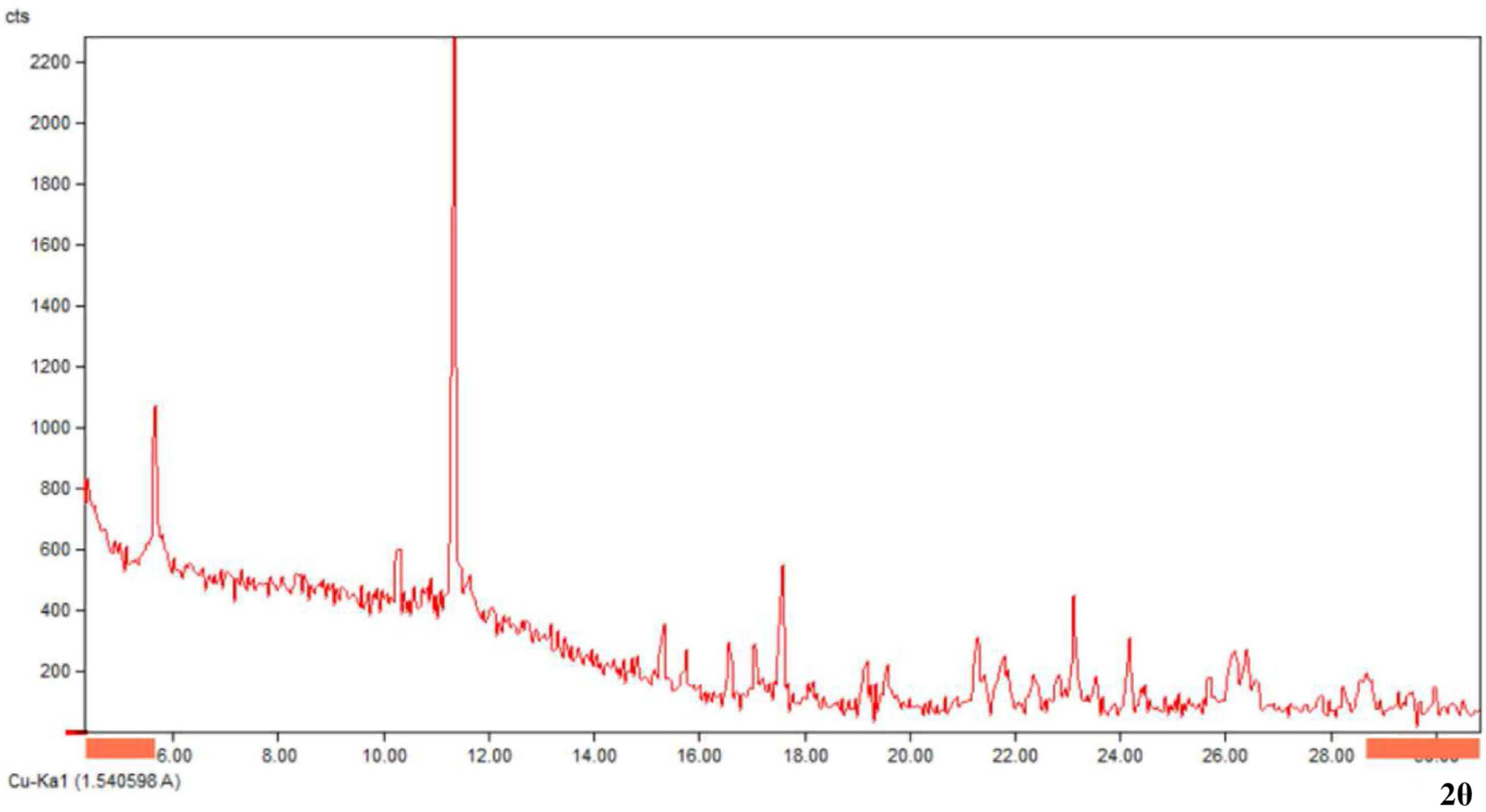
【圖 21】


cts
3000
2800
2600
2400
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
6.00
8.00
10.00
12.00
14.00
16.00
18.00
20.00
22.00
24.00
26.00
28.00
Cu-Ka1 (1.540598 A)
2θ

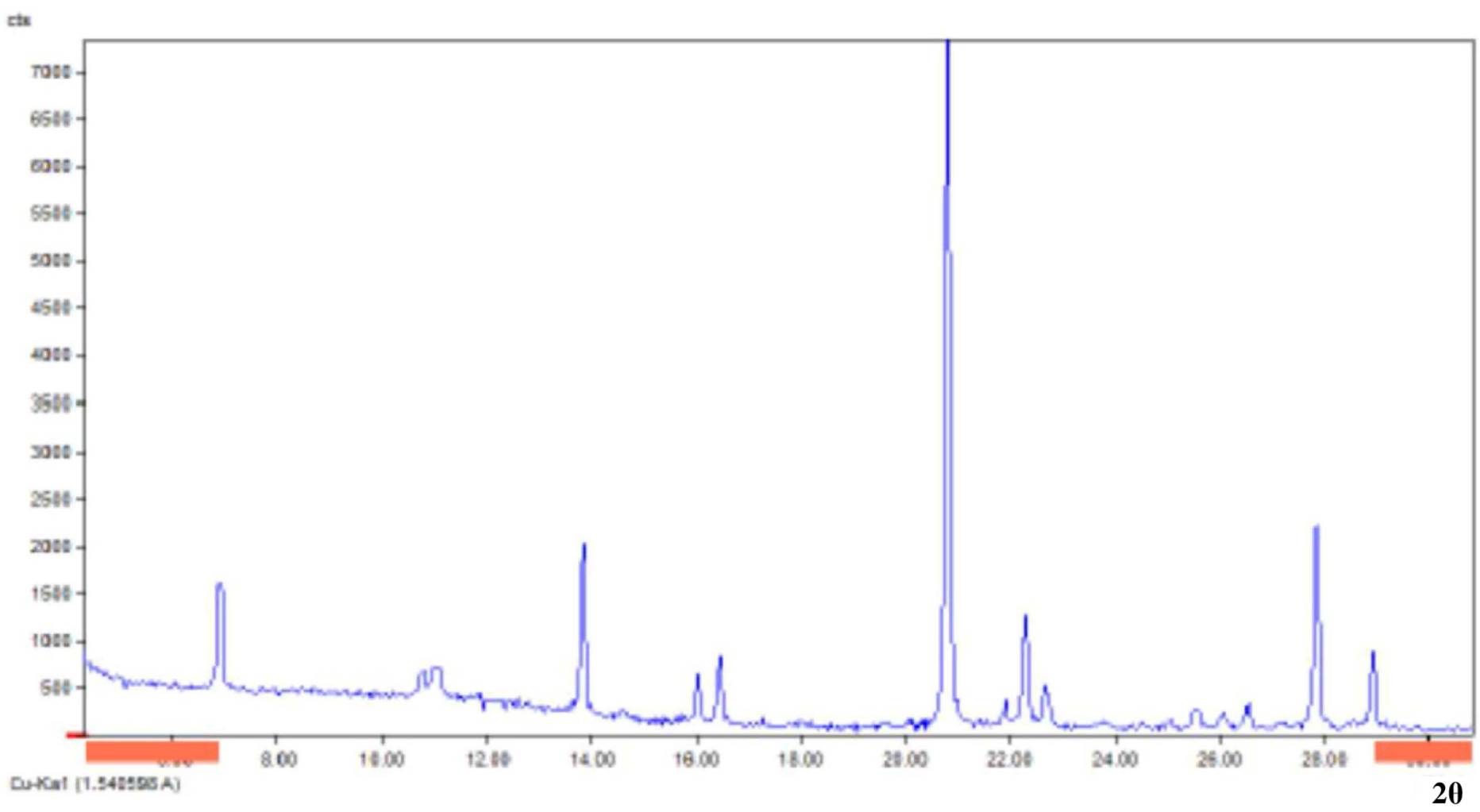
【圖 22】


cts
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
6.00
8.00
10.00
12.00
14.00
16.00
18.00
20.00
22.00
24.00
26.00
28.00
30.00
Cu-Ka1 (1.540598 A)
2θ

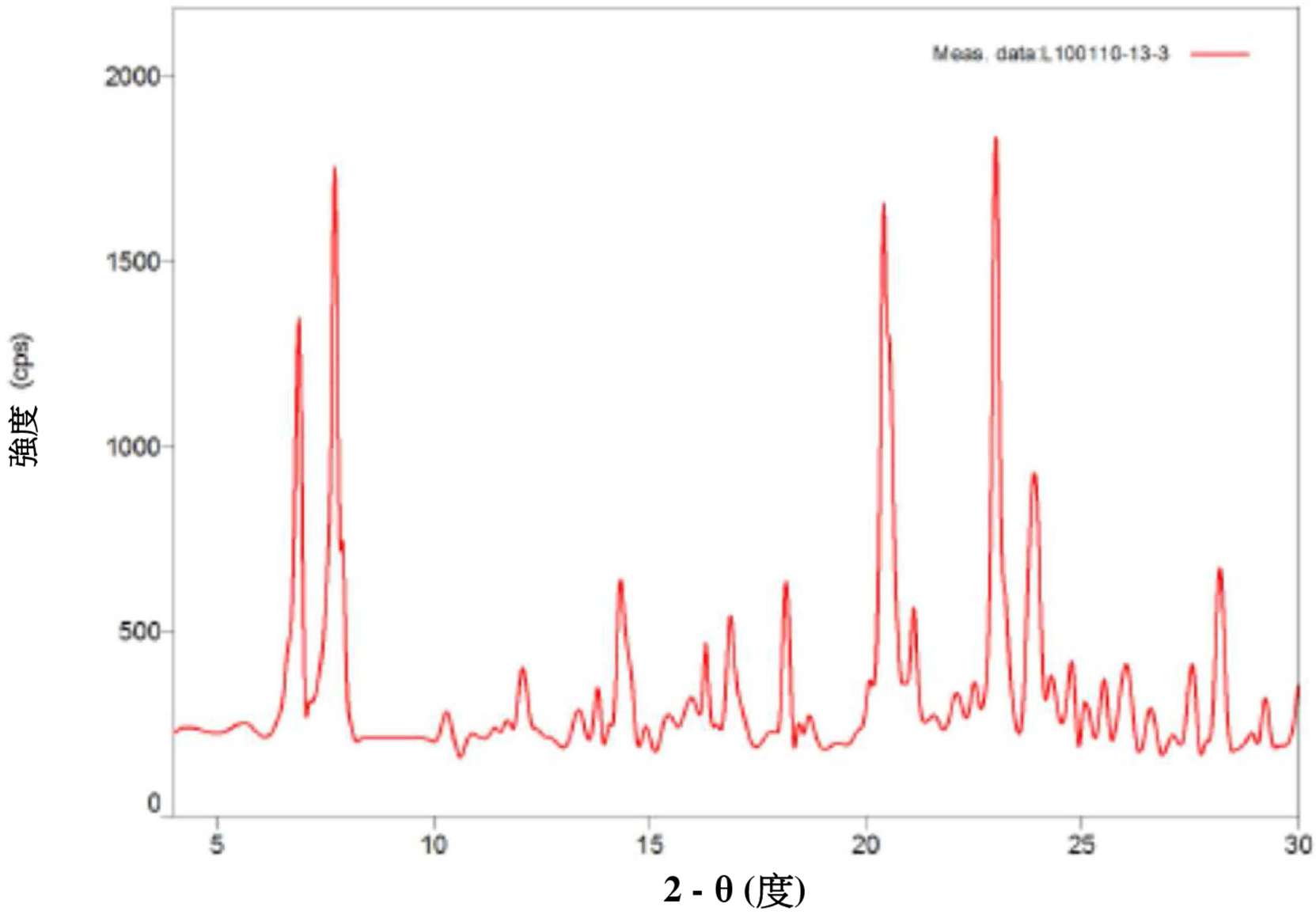
【圖 23】


cts
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
6.00
8.00
10.00
12.00
14.00
16.00
18.00
20.00
22.00
24.00
26.00
28.00
Cu-Ka1 (1.540598 A)
2θ

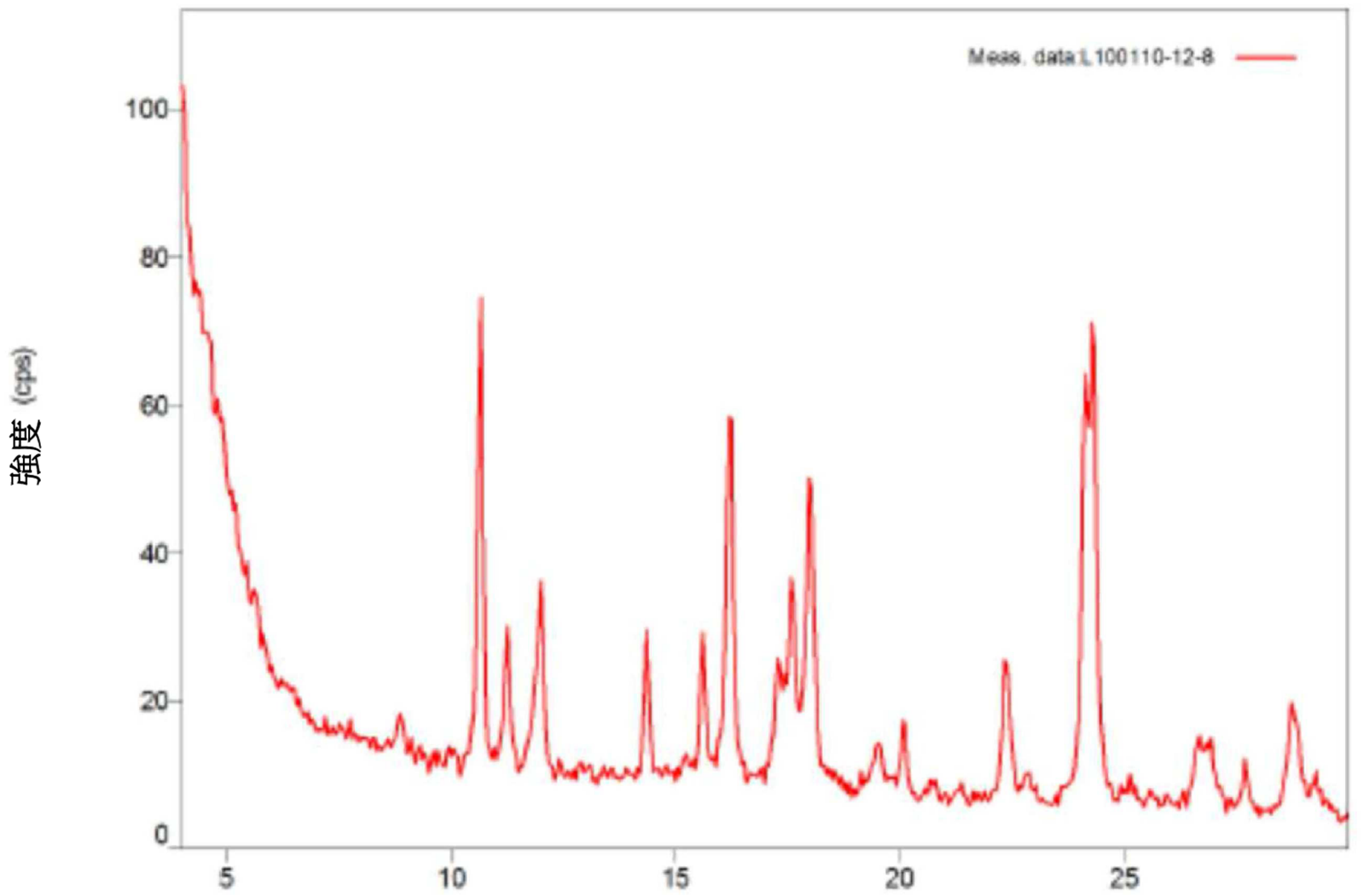
【圖 24】


cts
7000
6500
6000
5500
5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
8.00
10.00
12.00
14.00
16.00
18.00
20.00
22.00
24.00
26.00
28.00
Cu-Ka1 (1.540598 A)
2θ

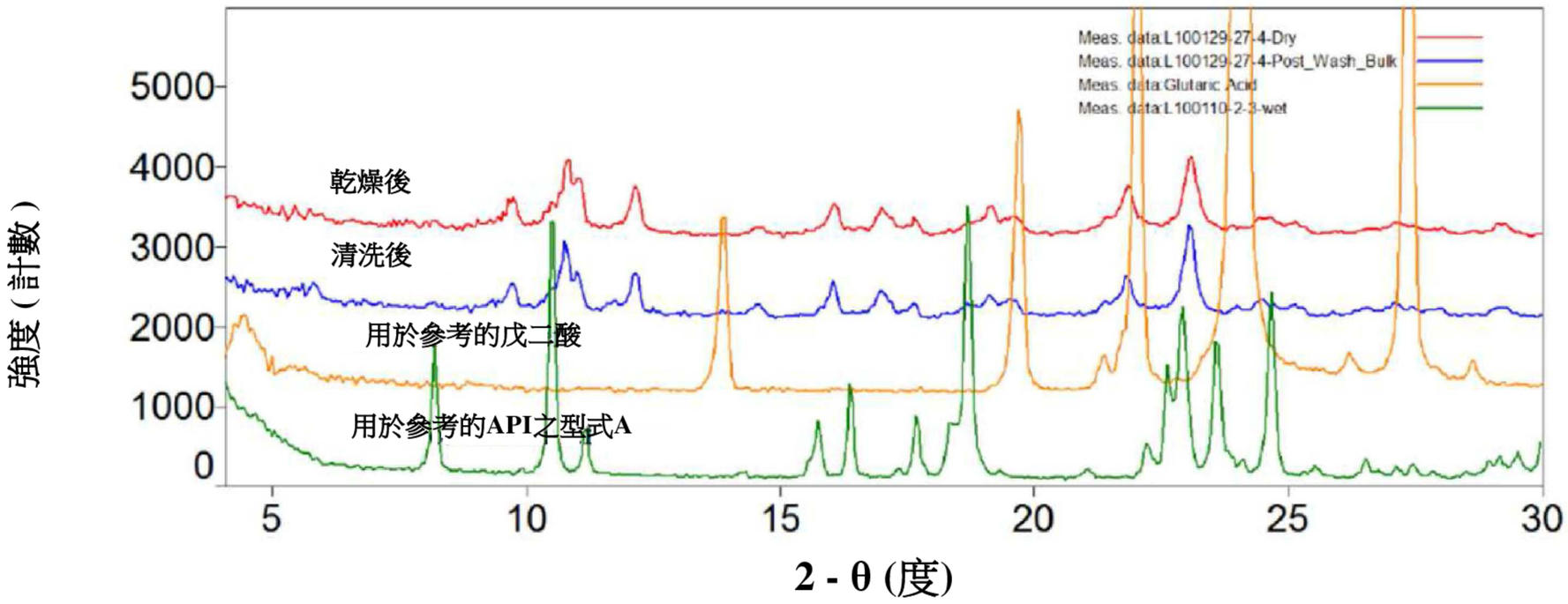
【圖 25】


Meas. data:L100110-13-3
強度 (cps)
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
2 - θ (度)

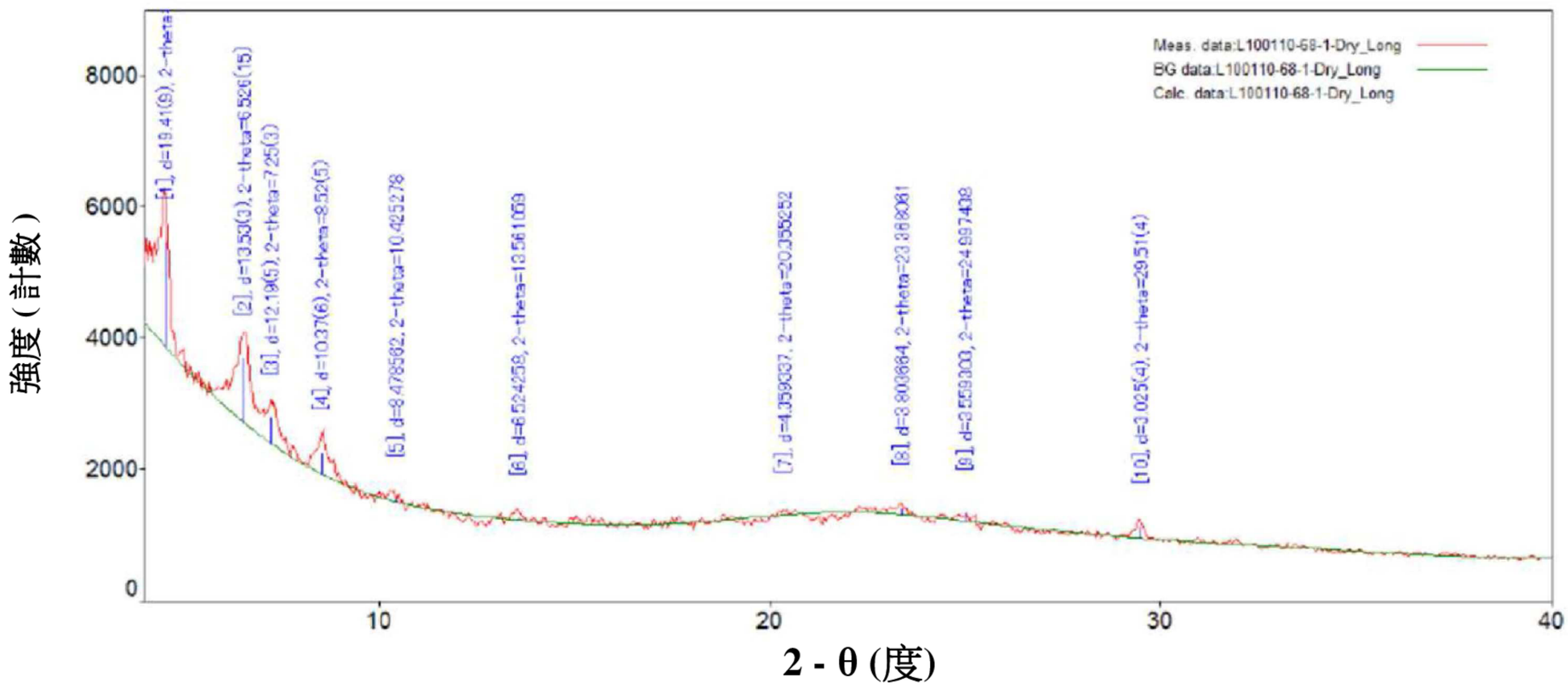
【圖 26】


Meas. data:L100110-12-8
強度 (cps)
100
80
60
40
20
0
5
10
15
20
25

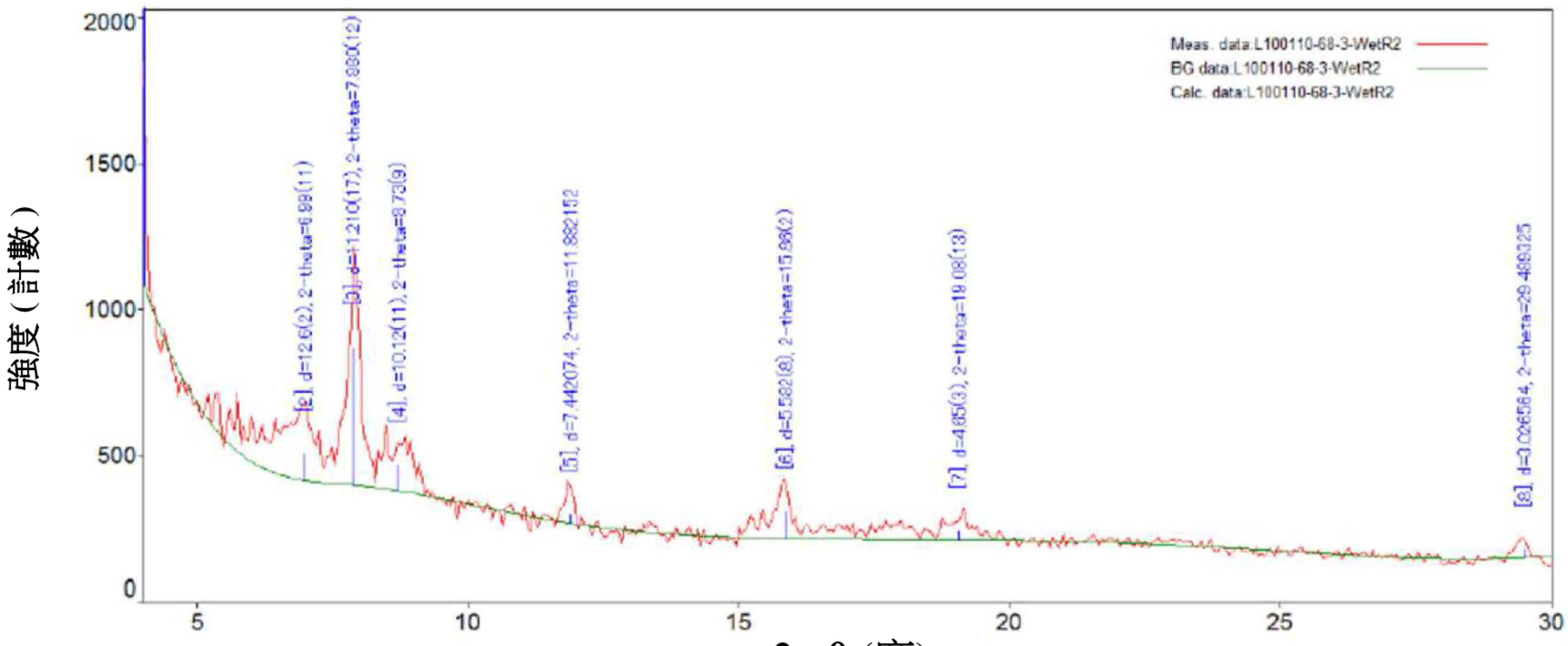
【圖 27】


Meas. data:L100129-27-4-Dry
Meas. data:L100129-27-4-Post_Wash_Bulk
Meas. data:Glutaric Acid
Meas. data:L100110-2-3-wet
乾燥後
清洗後
用於參考的戊二酸
用於參考的API之型式A
強度(計數)
2 - θ (度)

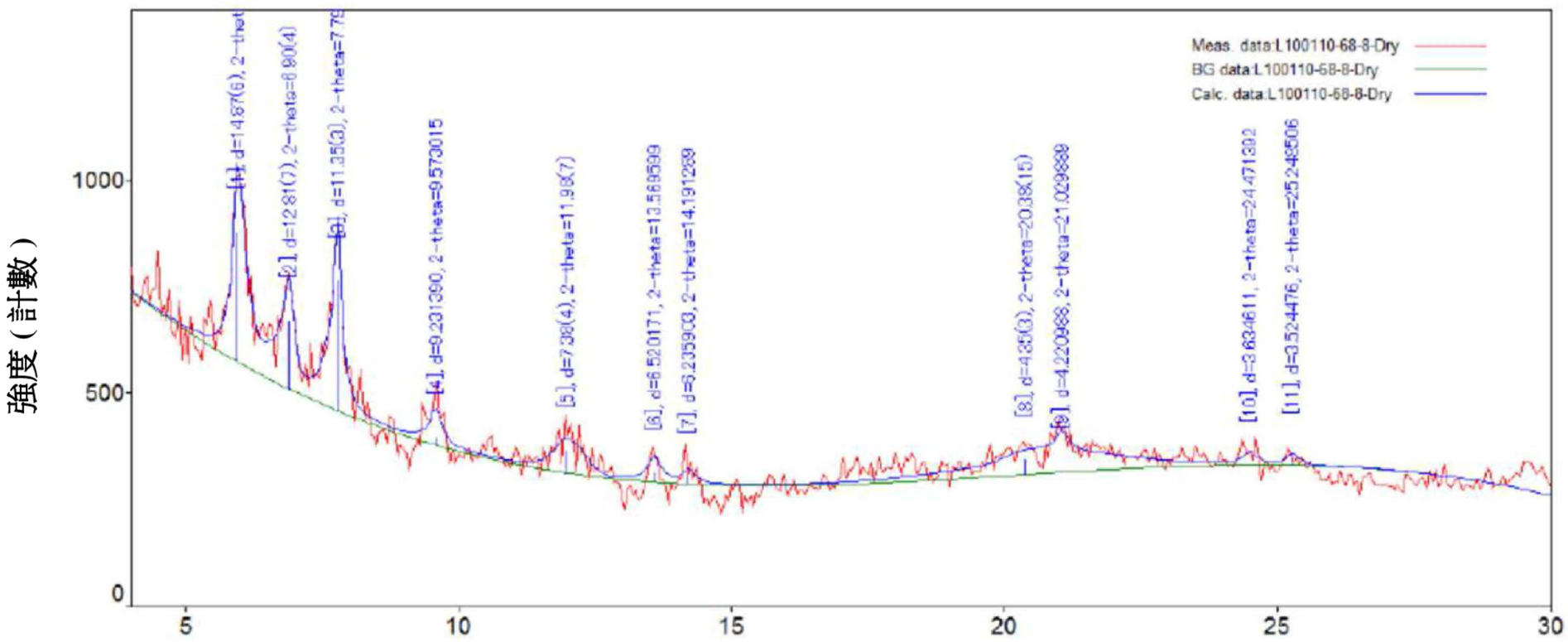
【圖 28】


Meas. data:L100110-68-1-Dry_Long
BG data:L100110-68-1-Dry_Long
Calc. data:L100110-68-1-Dry_Long
強度(計數)
2 - θ (度)

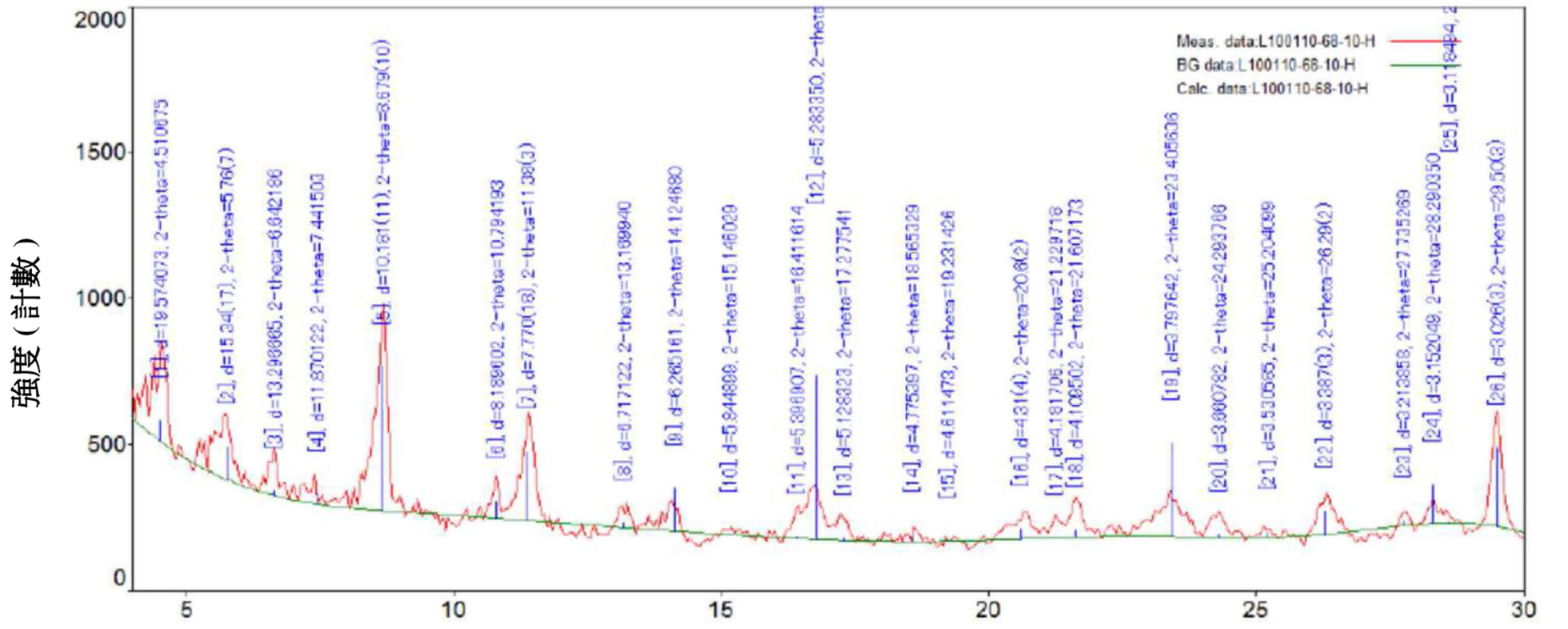
【圖 29】


Meas. data:L100110-68-3-WetR2
BG data:L100110-68-3-WetR2
Calc. data:L100110-68-3-WetR2
強度(計數)
2 - θ (度)

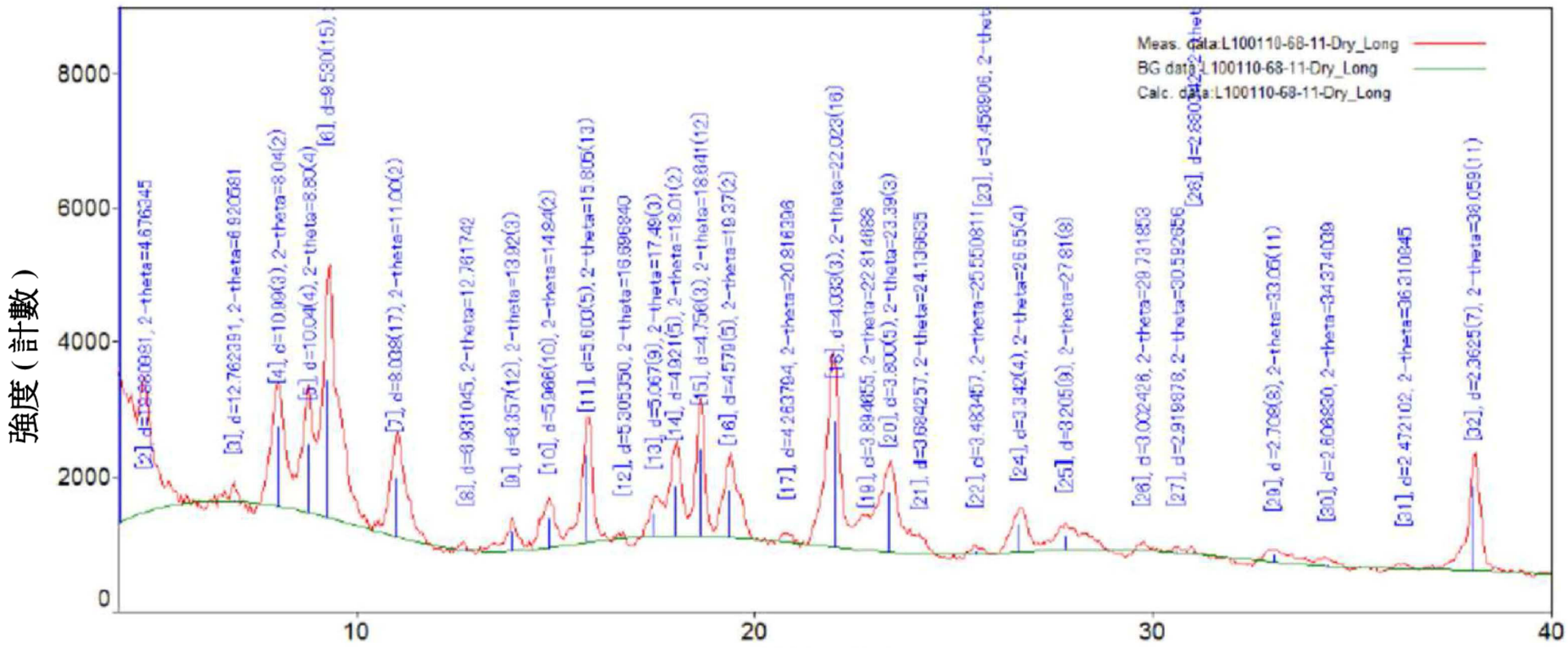
【圖 30】


Meas. data:L100110-68-8-Dry
BG data:L100110-68-8-Dry
Calc. data:L100110-68-8-Dry
強度 (計數)
2 - θ (度)

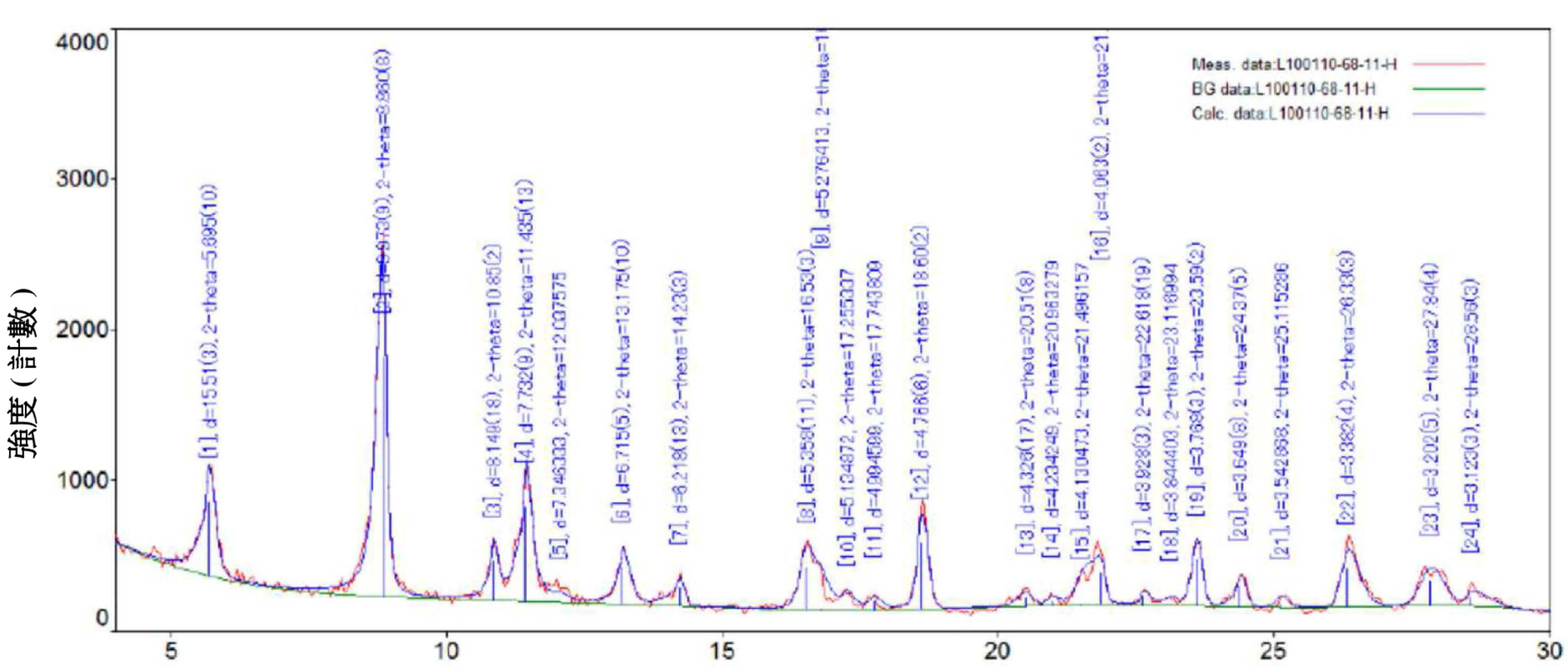
【圖 31】


Meas. data:L100110-68-10-H
BG data:L100110-68-10-H
Calc. data:L100110-68-10-H
強度 (計數)
2 - θ (度)

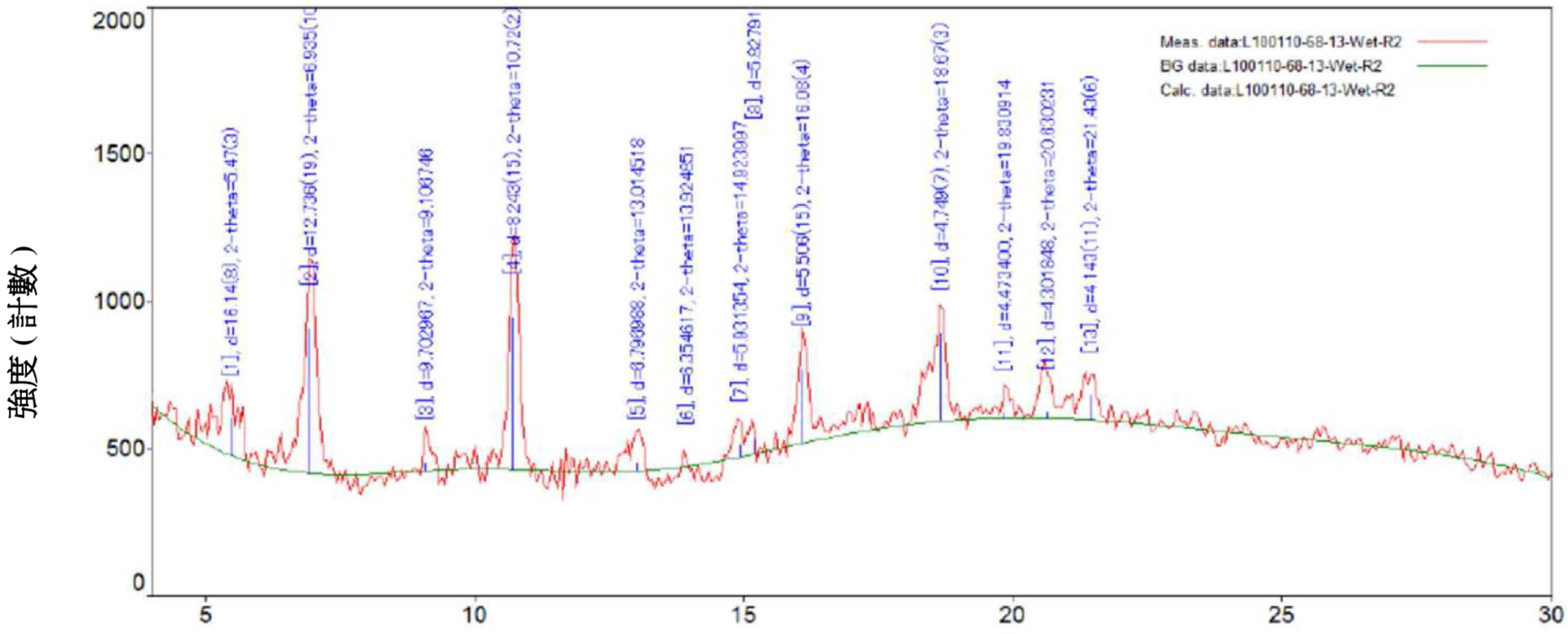
【圖 32】


強度 (計數)
8000
6000
4000
2000
0
10
20
30
40
Meas. data:L100110-68-11-Dry_Long
BG data:L100110-68-11-Dry_Long
Calc. data:L100110-68-11-Dry_Long
2 - θ (度)

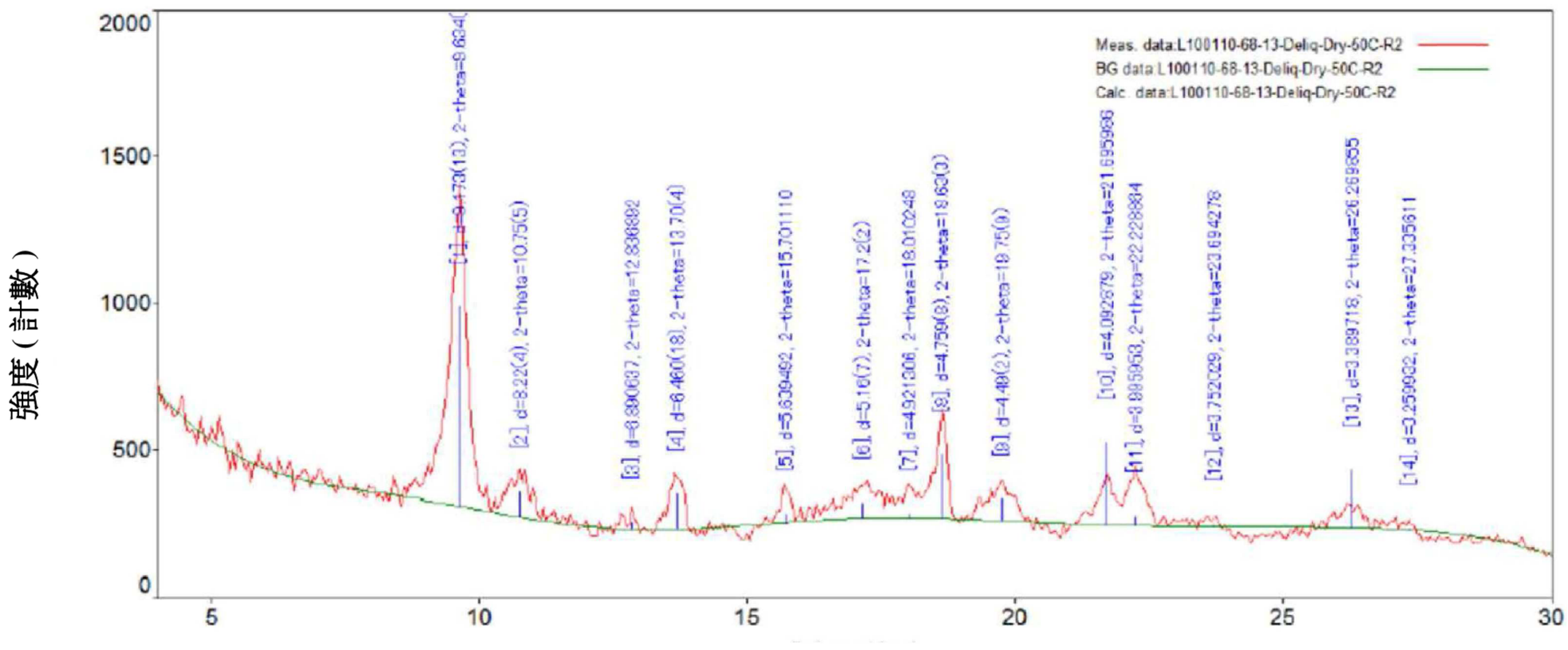
【圖 33】


強度 (計數)
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
Meas. data:L100110-68-11-H
BG data:L100110-68-11-H
Calc. data:L100110-68-11-H
2 - θ (度)

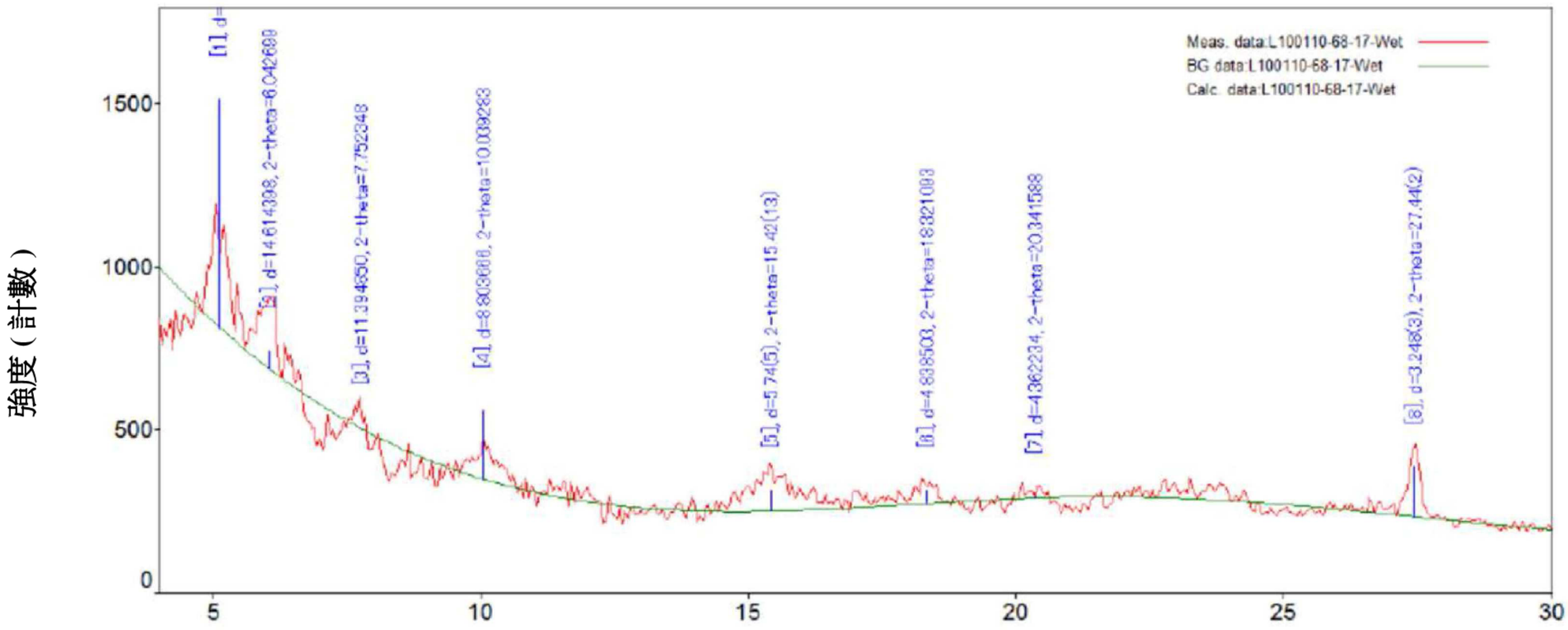
【圖 34】


Meas. data:L100110-68-13-Wet-R2
BG data:L100110-68-13-Wet-R2
Calc. data:L100110-68-13-Wet-R2
強度(計數)
2 - θ (度)

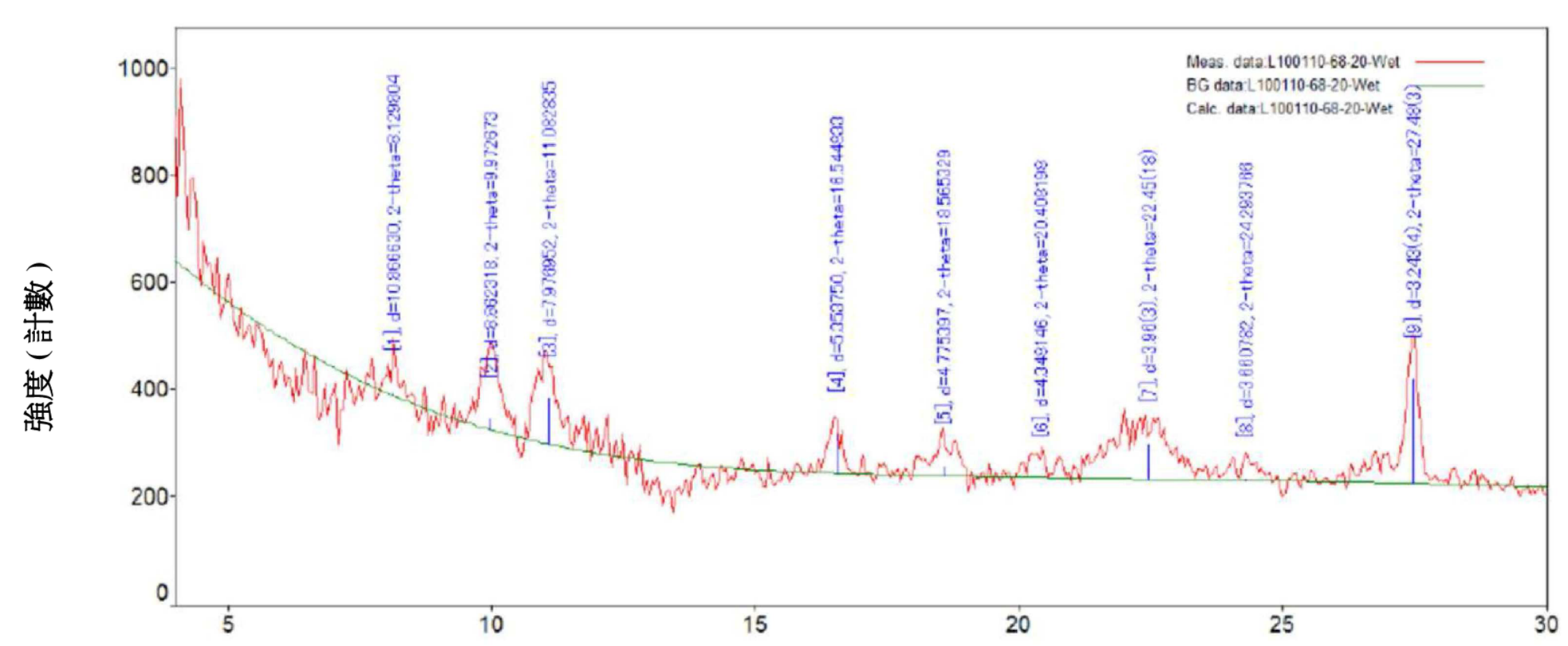
【圖 35】


Meas. data:L100110-68-13-Deliq-Dry-50C-R2
BG data:L100110-68-13-Deliq-Dry-50C-R2
Calc. data:L100110-68-13-Deliq-Dry-50C-R2
強度(計數)
2 - θ (度)

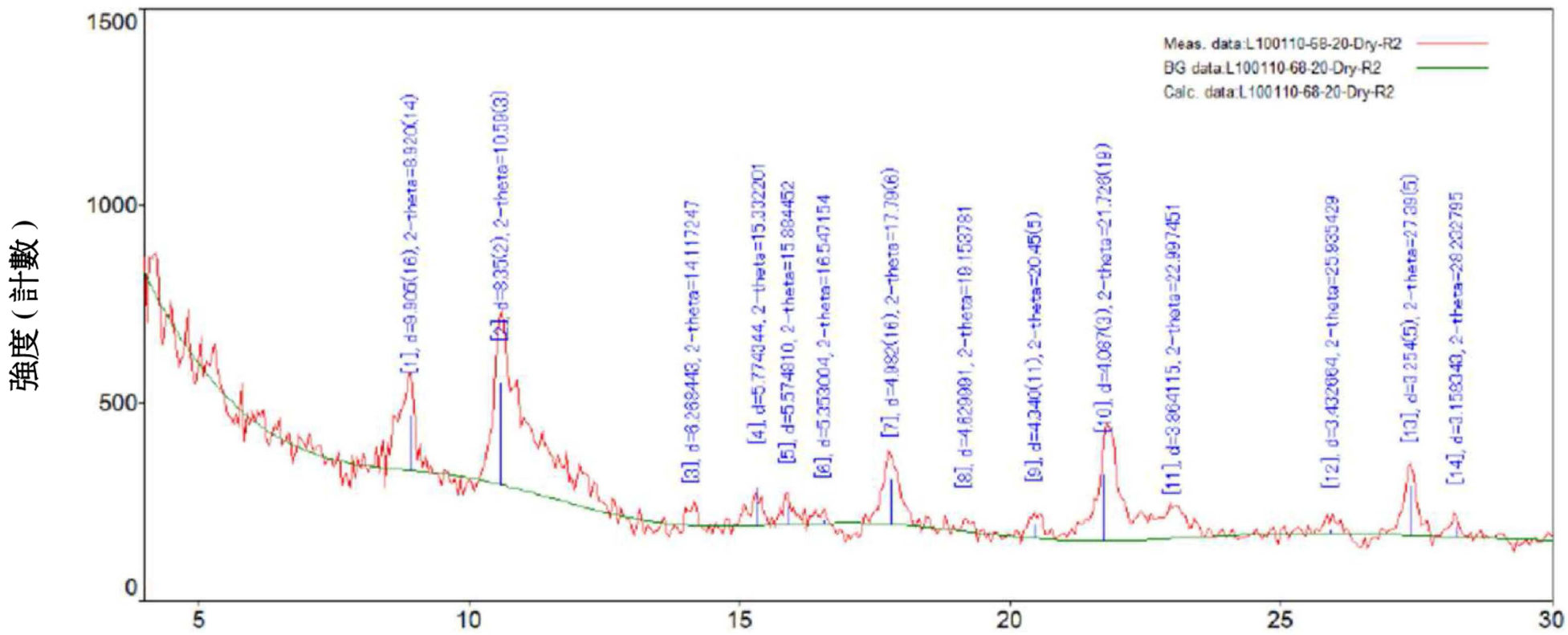
【圖 36】


Meas. data:L100110-68-17-Wet
BG data:L100110-68-17-Wet
Calc. data:L100110-68-17-Wet
[1], d=
[2], d=14.614308, 2-theta=6.042699
[3], d=11.394650, 2-theta=7.752348
[4], d=8.803668, 2-theta=10.039283
[5], d=5.74(5), 2-theta=15.42(13)
[6], d=4.838503, 2-theta=18.321093
[7], d=4.362234, 2-theta=20.341588
[8], d=3.248(3), 2-theta=27.44(2)
強度 (計數)
2 - θ (度)

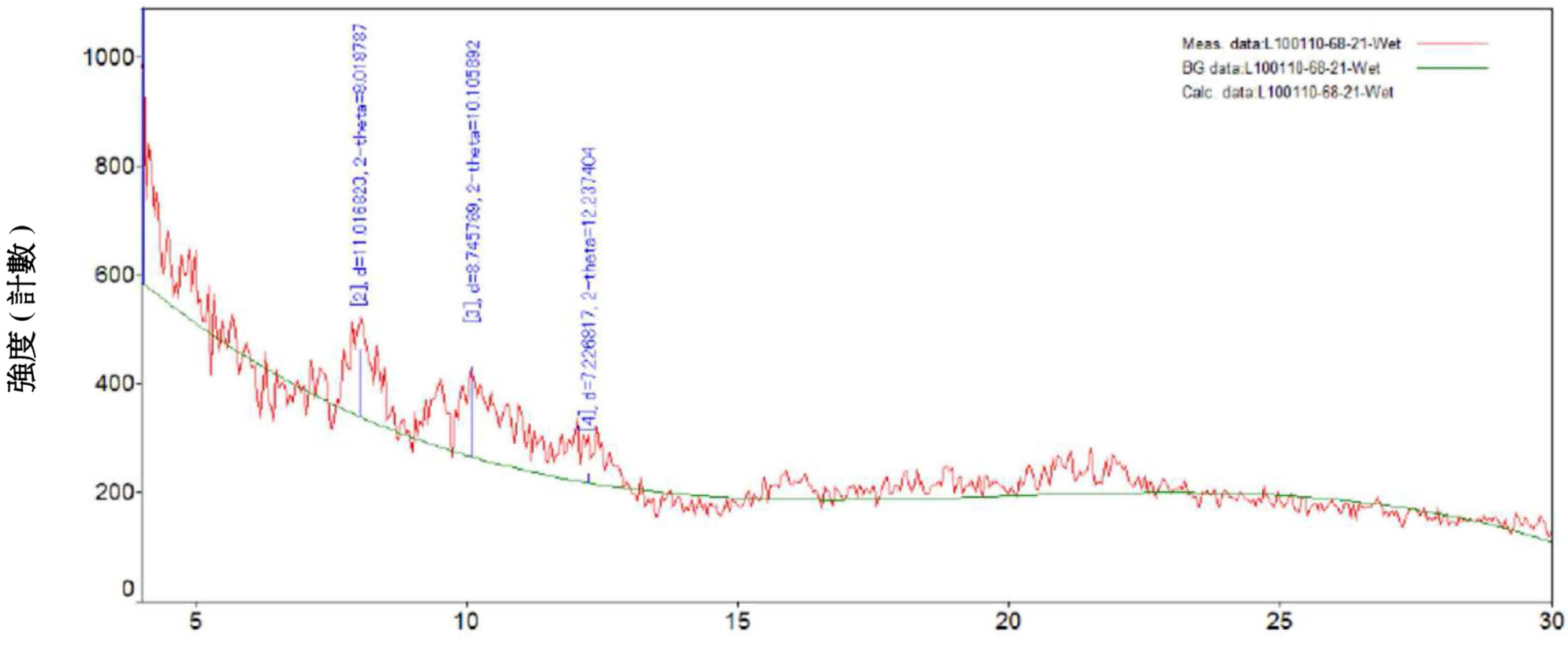
【圖 37】


Meas. data:L100110-68-20-Wet
BG data:L100110-68-20-Wet
Calc. data:L100110-68-20-Wet
[1], d=10.866630, 2-theta=8.129804
[2], d=8.962318, 2-theta=9.972673
[3], d=7.976952, 2-theta=11.082835
[4], d=5.353750, 2-theta=16.544930
[5], d=4.775397, 2-theta=18.565329
[6], d=4.349146, 2-theta=20.408199
[7], d=3.990(3), 2-theta=22.45(18)
[8], d=3.660782, 2-theta=24.293788
[9], d=3.243(4), 2-theta=27.46(3)
強度 (計數)
2 - θ (度)

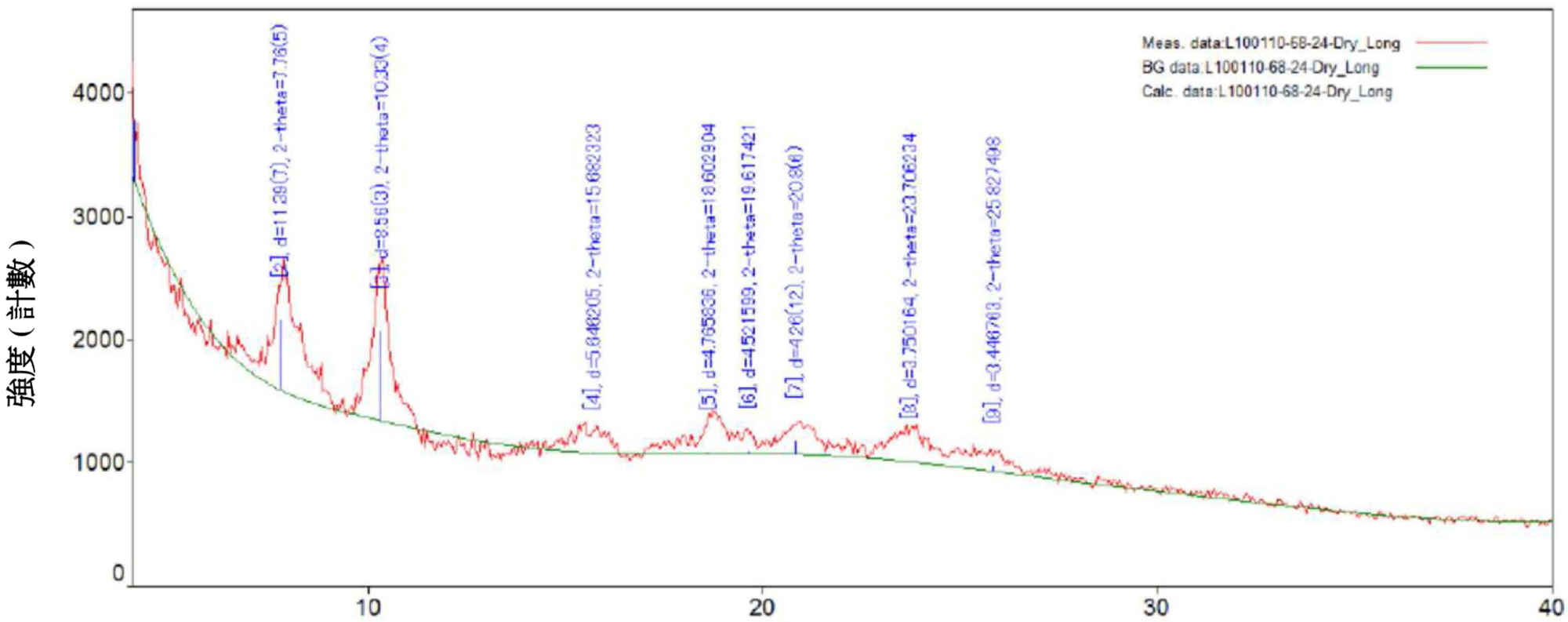
【圖 38】


Meas. data:L100110-68-20-Dry-R2
BG data:L100110-68-20-Dry-R2
Calc. data:L100110-68-20-Dry-R2
[1], d=9.905(16), 2-theta=8.920(14)
[2], d=8.35(2), 2-theta=10.59(3)
[3], d=6.268448, 2-theta=14.117247
[4], d=5.774344, 2-theta=15.332201
[5], d=5.574810, 2-theta=15.884452
[6], d=5.353004, 2-theta=16.547154
[7], d=4.982(16), 2-theta=17.79(6)
[8], d=4.829091, 2-theta=18.358781
[9], d=4.340(11), 2-theta=20.45(5)
[10], d=4.087(3), 2-theta=21.728(19)
[11], d=3.864115, 2-theta=22.997451
[12], d=3.432664, 2-theta=25.935429
[13], d=3.254(5), 2-theta=27.39(5)
[14], d=3.158343, 2-theta=28.232795
強度 (計數)
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
2 - θ (度)

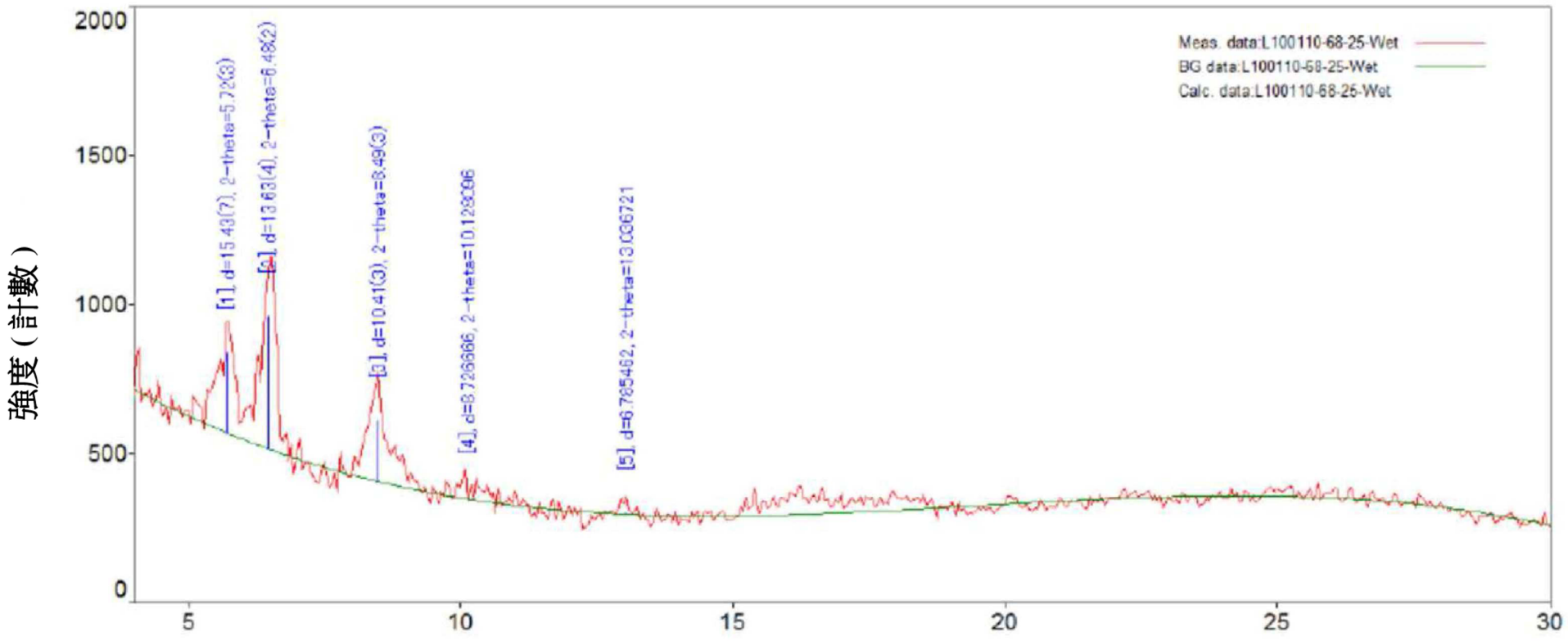
【圖 39】


Meas. data:L100110-68-21-Wet
BG data:L100110-68-21-Wet
Calc. data:L100110-68-21-Wet
[2], d=11.016823, 2-theta=8.019787
[3], d=8.745789, 2-theta=10.105892
[4], d=7.226817, 2-theta=12.237404
強度 (計數)
1000
800
600
400
200
0
5
10
15
20
25
30
2 - θ (度)

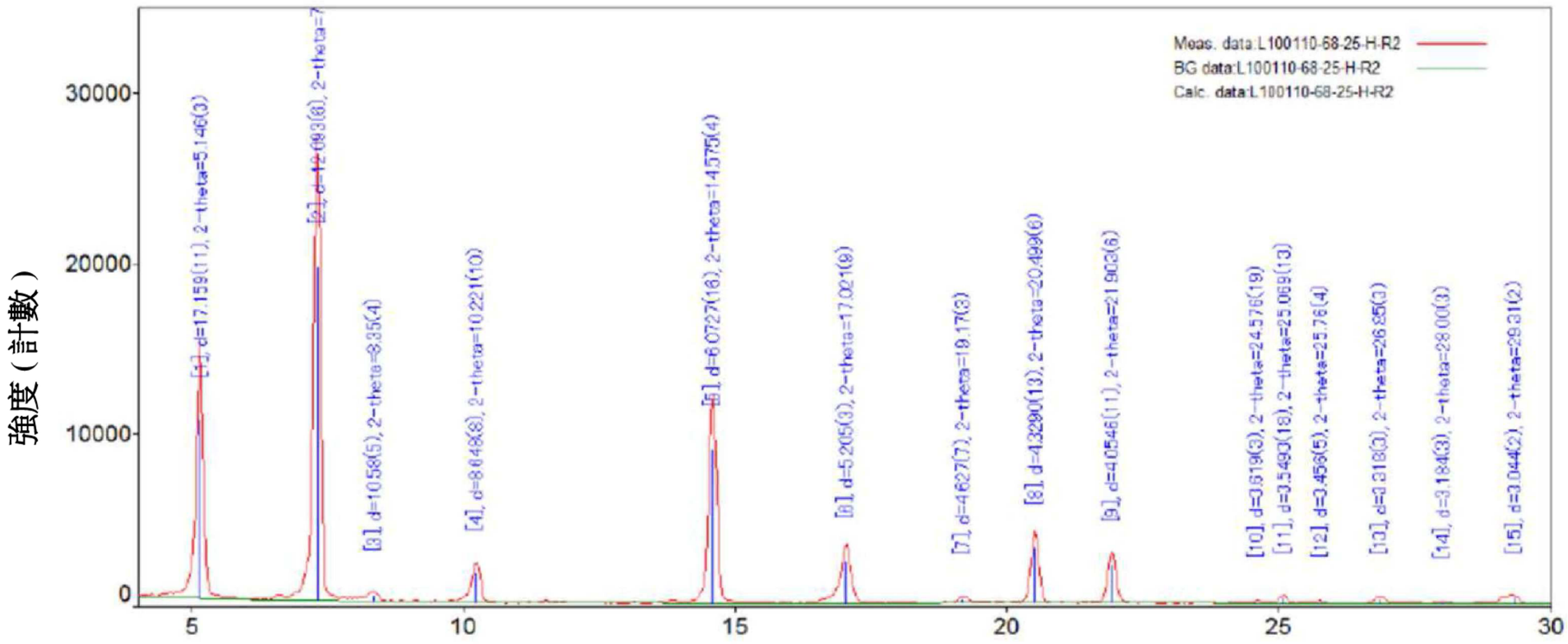
【圖 40】


Meas. data:L100110-68-24-Dry_Long
BG data:L100110-68-24-Dry_Long
Calc. data:L100110-68-24-Dry_Long
[2], d=11.39(7), 2-theta=7.76(5)
[3], d=8.56(3), 2-theta=10.33(4)
[4], d=5.648205, 2-theta=15.682323
[5], d=4.765836, 2-theta=18.602804
[6], d=4.521599, 2-theta=19.617421
[7], d=4.26(12), 2-theta=20.8(6)
[8], d=3.750164, 2-theta=23.706234
[9], d=3.446763, 2-theta=25.827498
強度(計數)
4000
3000
2000
1000
0
10
20
30
40
2 - θ (度)

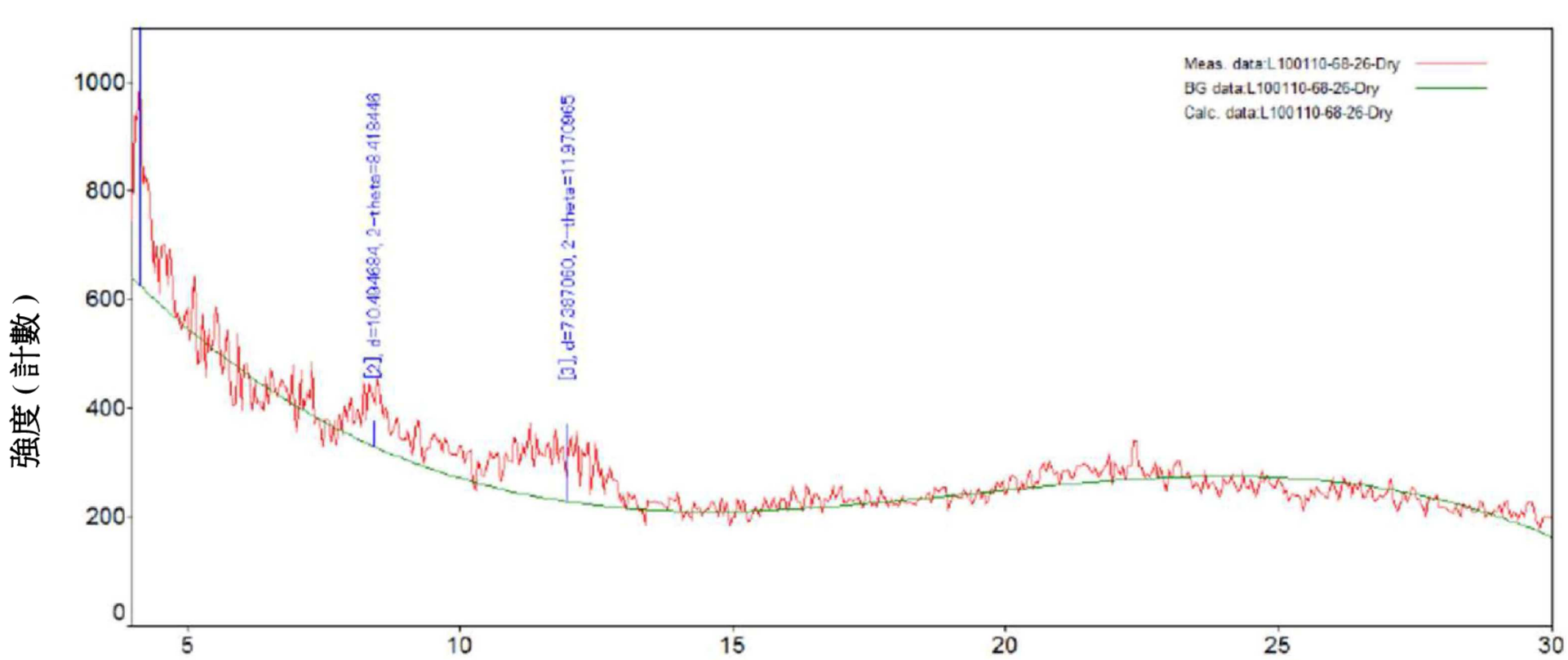
【圖 41】


Meas. data:L100110-68-25-Wet
BG data:L100110-68-25-Wet
Calc. data:L100110-68-25-Wet
[1], d=15.43(7), 2-theta=5.726(3)
[2], d=13.63(4), 2-theta=6.48(2)
[3], d=10.41(3), 2-theta=8.49(3)
[4], d=8.726666, 2-theta=10.128096
[5], d=6.785462, 2-theta=13.036721
強度(計數)
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
2 - θ (度)

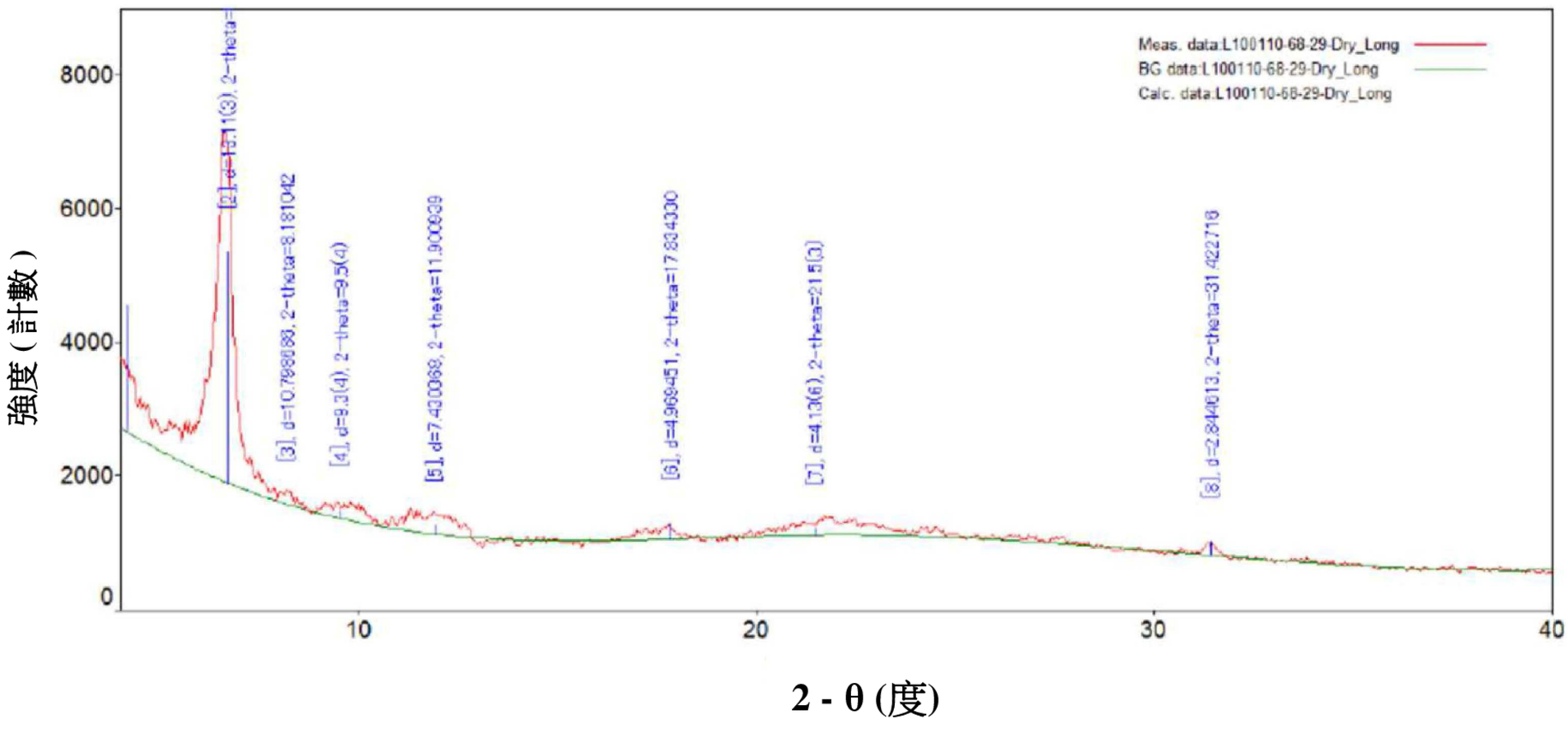
【圖 42】


Meas. data:L100110-68-25-H-R2
BG data:L100110-68-25-H-R2
Calc. data:L100110-68-25-H-R2
強度(計數)
2 - θ (度)

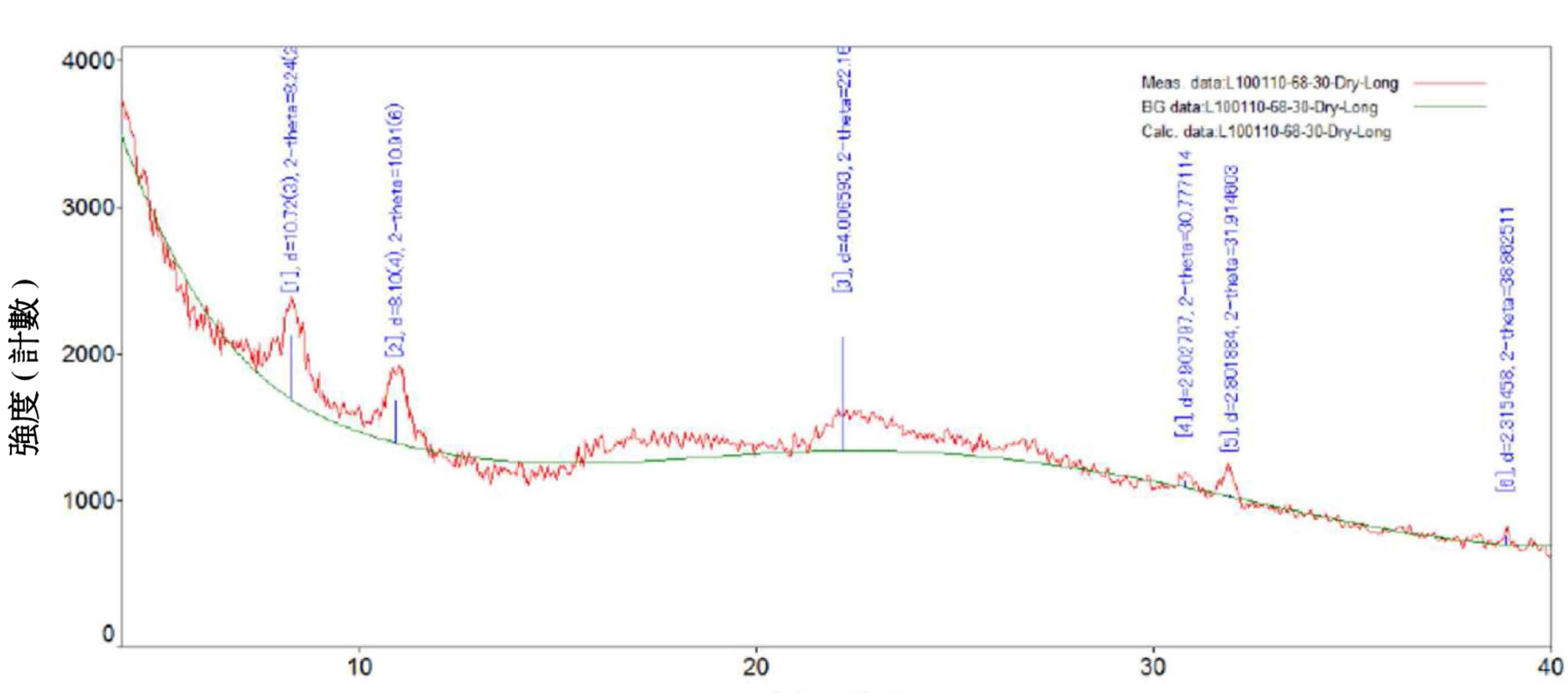
【圖 43】


Meas. data:L100110-68-26-Dry
BG data:L100110-68-26-Dry
Calc. data:L100110-68-26-Dry
強度(計數)
2 - θ (度)

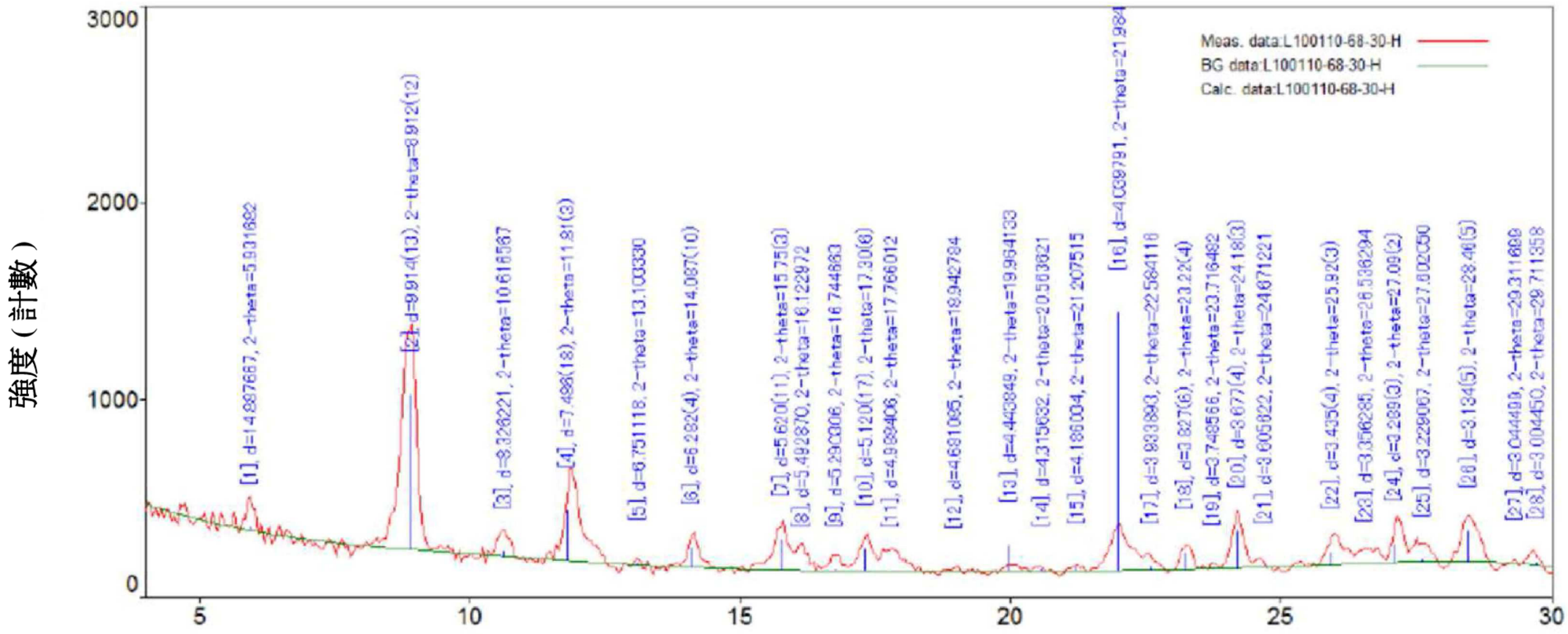
【圖 44】


Meas. data:L100110-68-29-Dry_Long
BG data:L100110-68-29-Dry_Long
Calc. data:L100110-68-29-Dry_Long
[1], d=13.71(3), 2-theta=6.451
[2], d=10.798883, 2-theta=8.181042
[3], d=9.3(4), 2-theta=9.5(4)
[4], d=7.430069, 2-theta=11.900639
[5], d=4.969451, 2-theta=17.834300
[6], d=4.13(6), 2-theta=21.5(3)
[7], d=2.844013, 2-theta=31.422716
強度 (計數)
2 - θ (度)

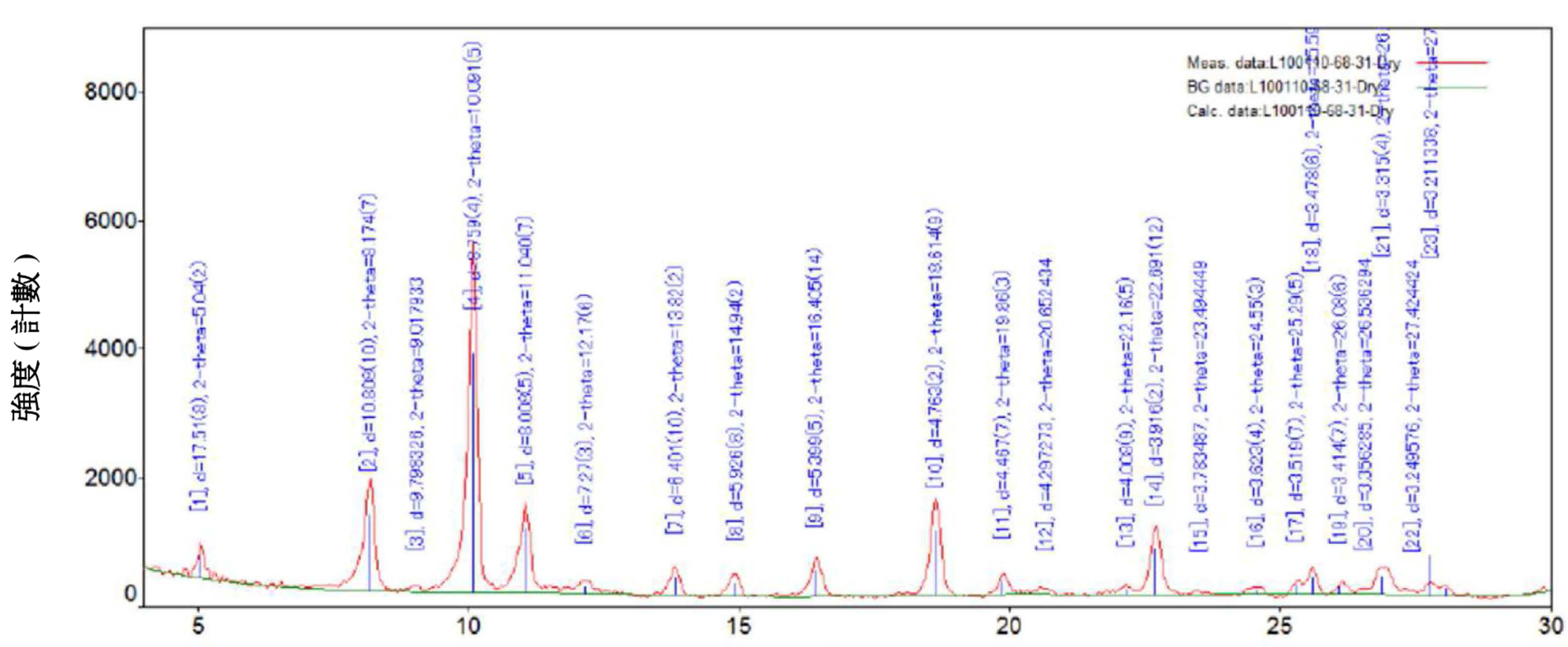
【圖 45】


Meas. data:L100110-68-30-Dry-Long
BG data:L100110-68-30-Dry-Long
Calc. data:L100110-68-30-Dry-Long
[1], d=10.72(3), 2-theta=8.24(3)
[2], d=8.10(4), 2-theta=10.91(6)
[3], d=4.006593, 2-theta=22.16
[4], d=2.802707, 2-theta=30.777114
[5], d=2.801884, 2-theta=31.914603
[6], d=2.315458, 2-theta=38.862511
強度 (計數)
2 - θ (度)

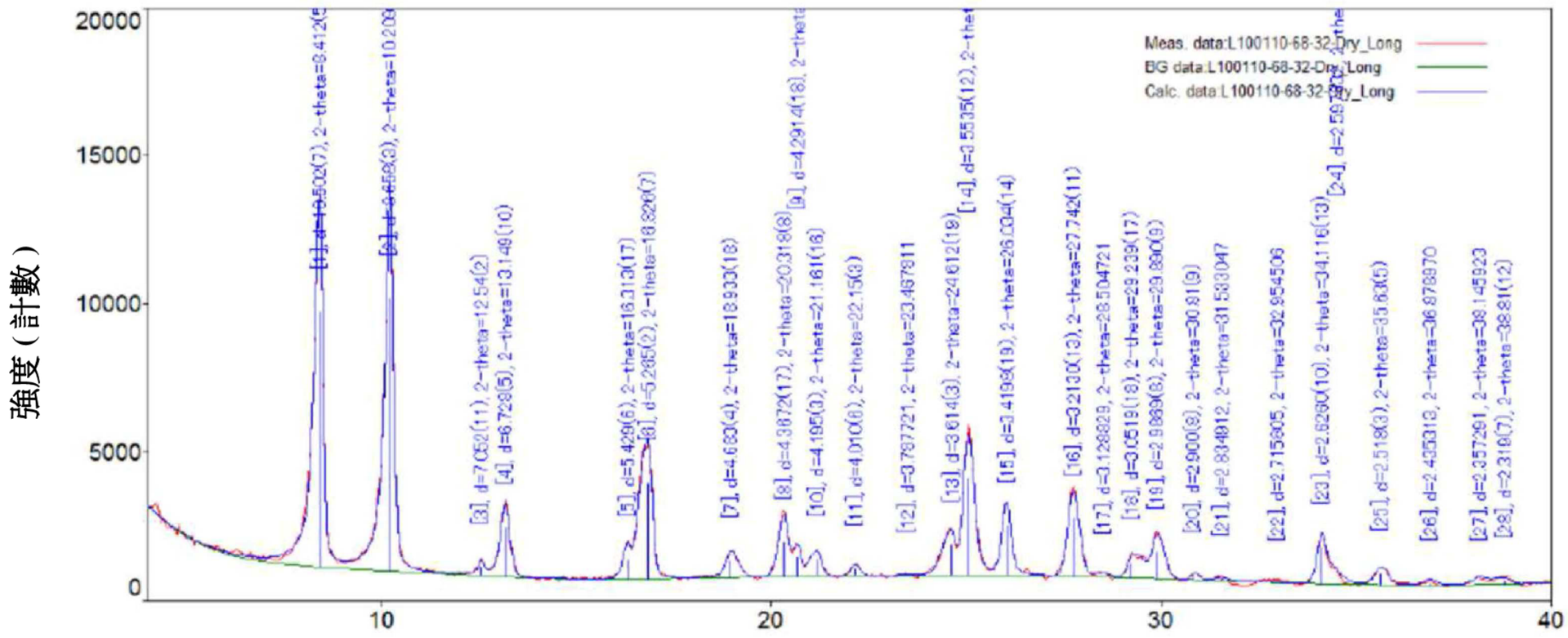
【圖 46】


Meas. data:L100110-68-30-H
BG data:L100110-68-30-H
Calc. data:L100110-68-30-H
強度 (計數)
2 - θ (度)

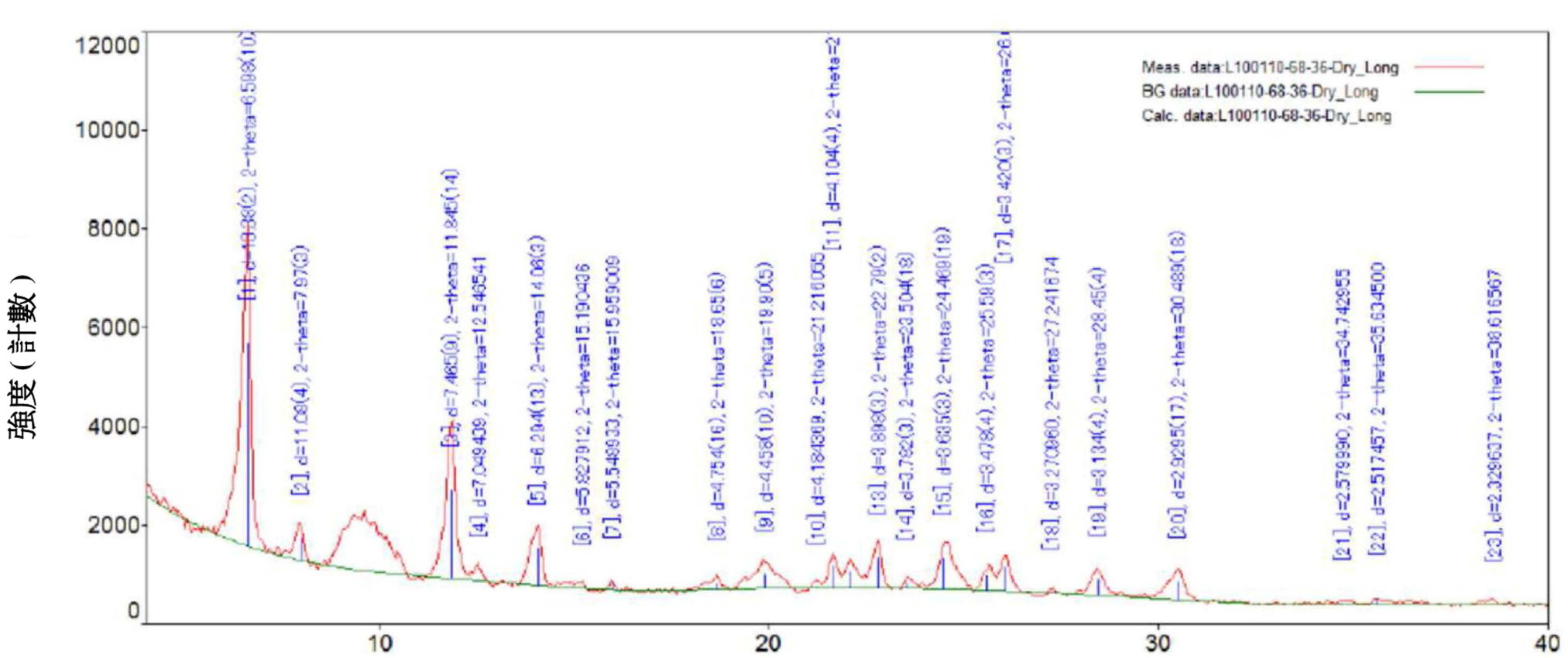
【圖 47】


Meas. data:L100110-68-31-Dry
BG data:L100110-68-31-Dry
Calc. data:L100110-68-31-Dry
強度 (計數)
2 - θ (度)

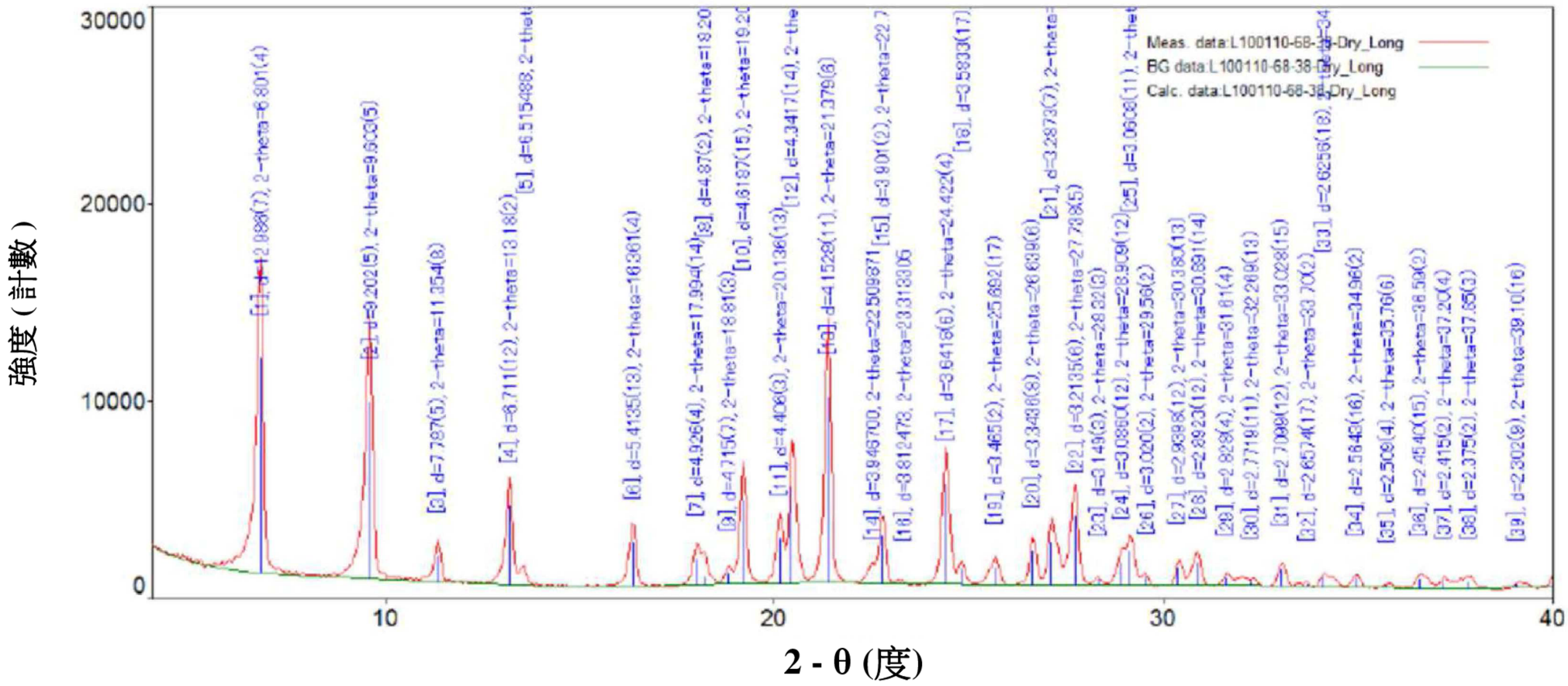
【圖 48】


Meas. data:L100110-68-32-Dry_Long
BG data:L100110-68-32-Dry_Long
Calc. data:L100110-68-32-Dry_Long
強度 (計數)
2 - θ (度)

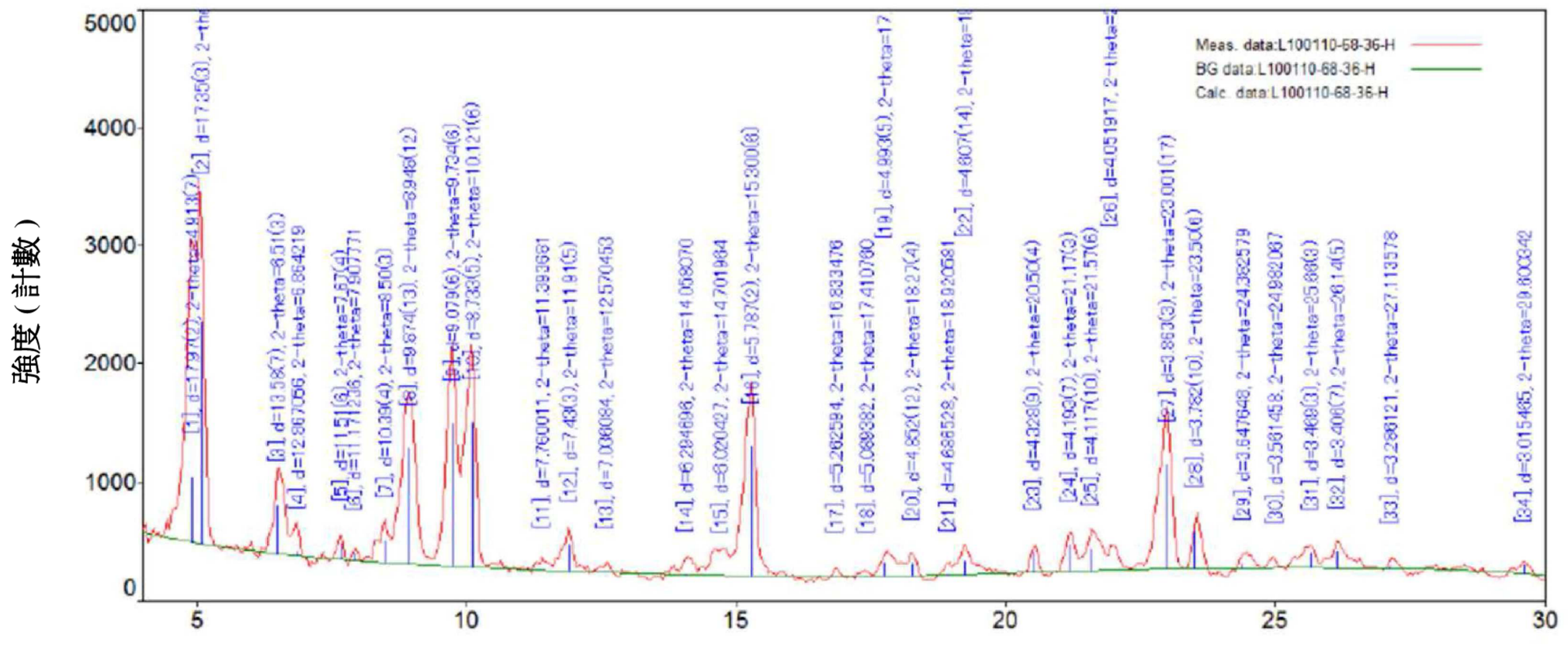
【圖 49】


Meas. data:L100110-68-36-Dry_Long
BG data:L100110-68-36-Dry_Long
Calc. data:L100110-68-36-Dry_Long
強度 (計數)
2 - θ (度)

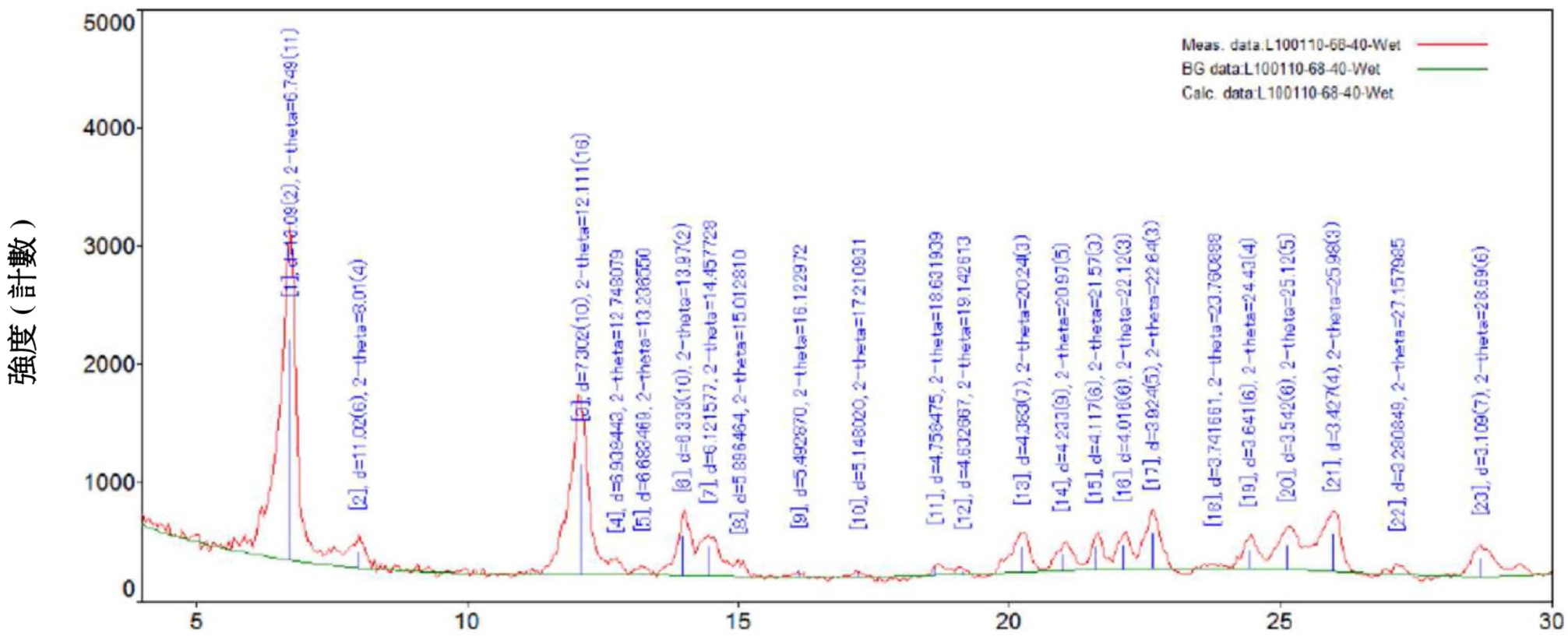
【圖 50】


強度 (計數)
2 - θ (度)
Meas. data:L100110-68-38-Dry_Long
BG data:L100110-68-38-Dry_Long
Calc. data:L100110-68-38-Dry_Long

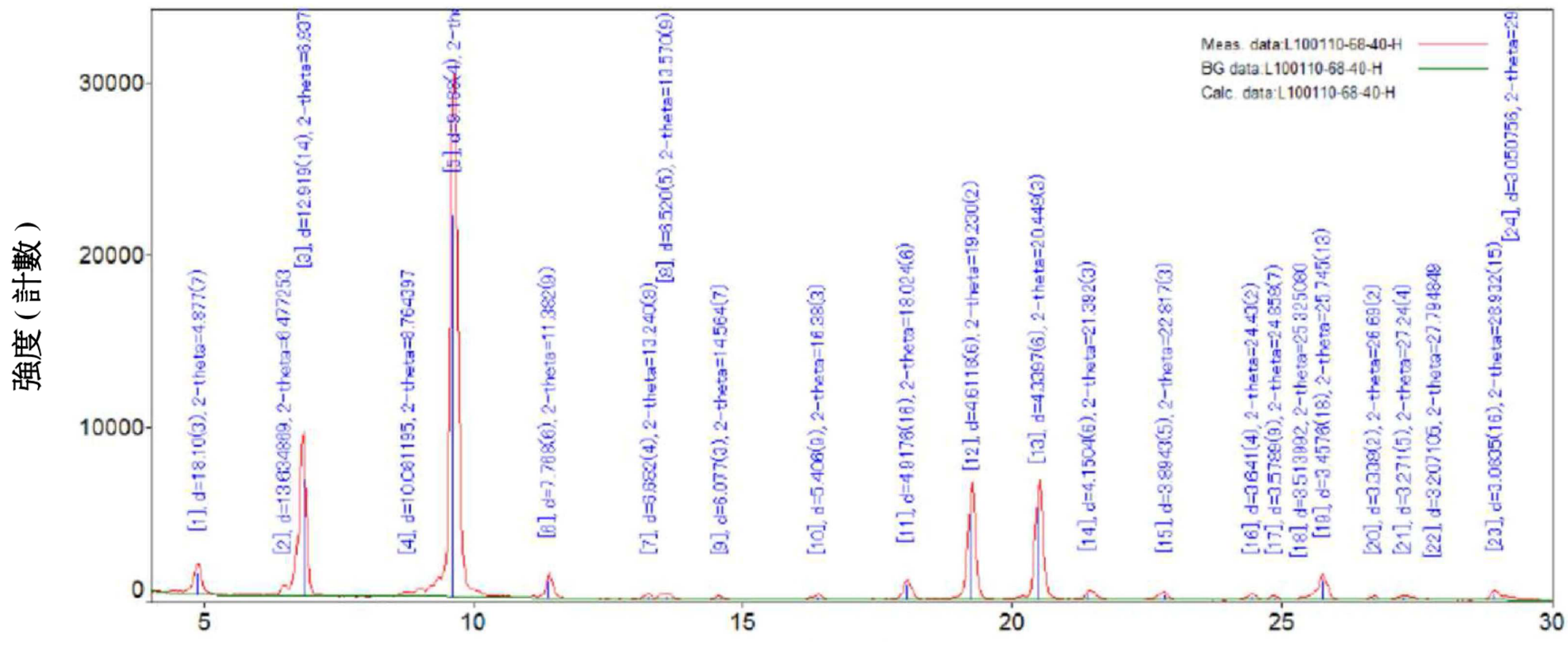
【圖 51】


強度 (計數)
2 - θ (度)
Meas. data:L100110-68-36-H
BG data:L100110-68-36-H
Calc. data:L100110-68-36-H

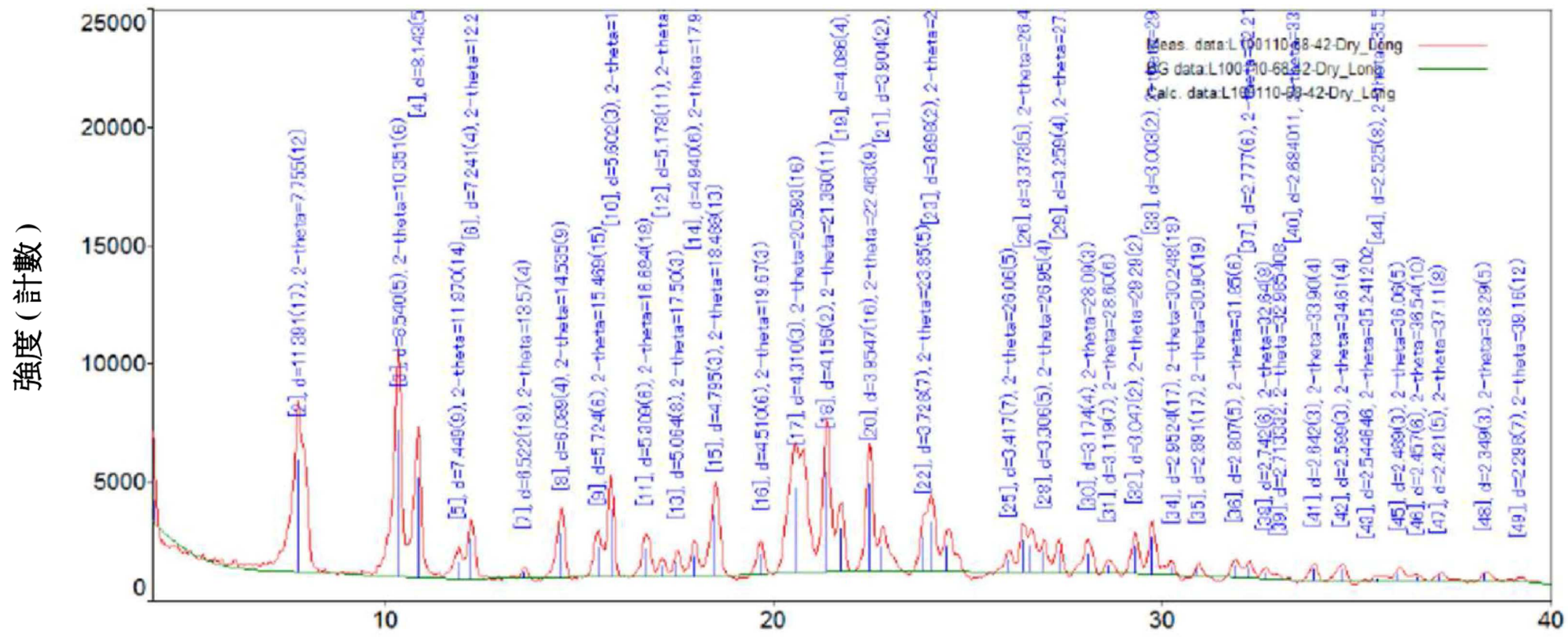
【圖 52】


Meas. data:L100110-68-40-Wet
BG data:L100110-68-40-Wet
Calc. data:L100110-68-40-Wet
強度 (計數)
2 - θ (度)

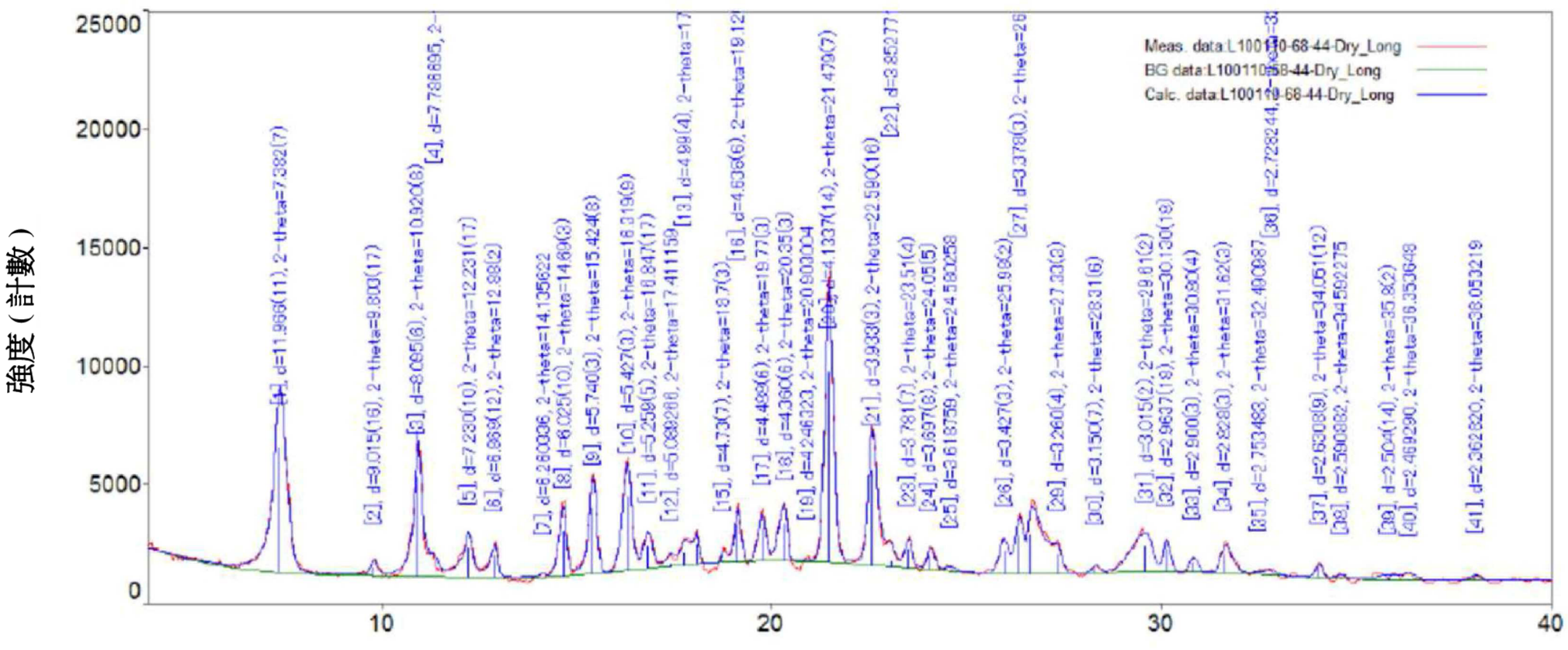
【圖 53】


Meas. data:L100110-68-40-H
BG data:L100110-68-40-H
Calc. data:L100110-68-40-H
強度 (計數)
2 - θ (度)

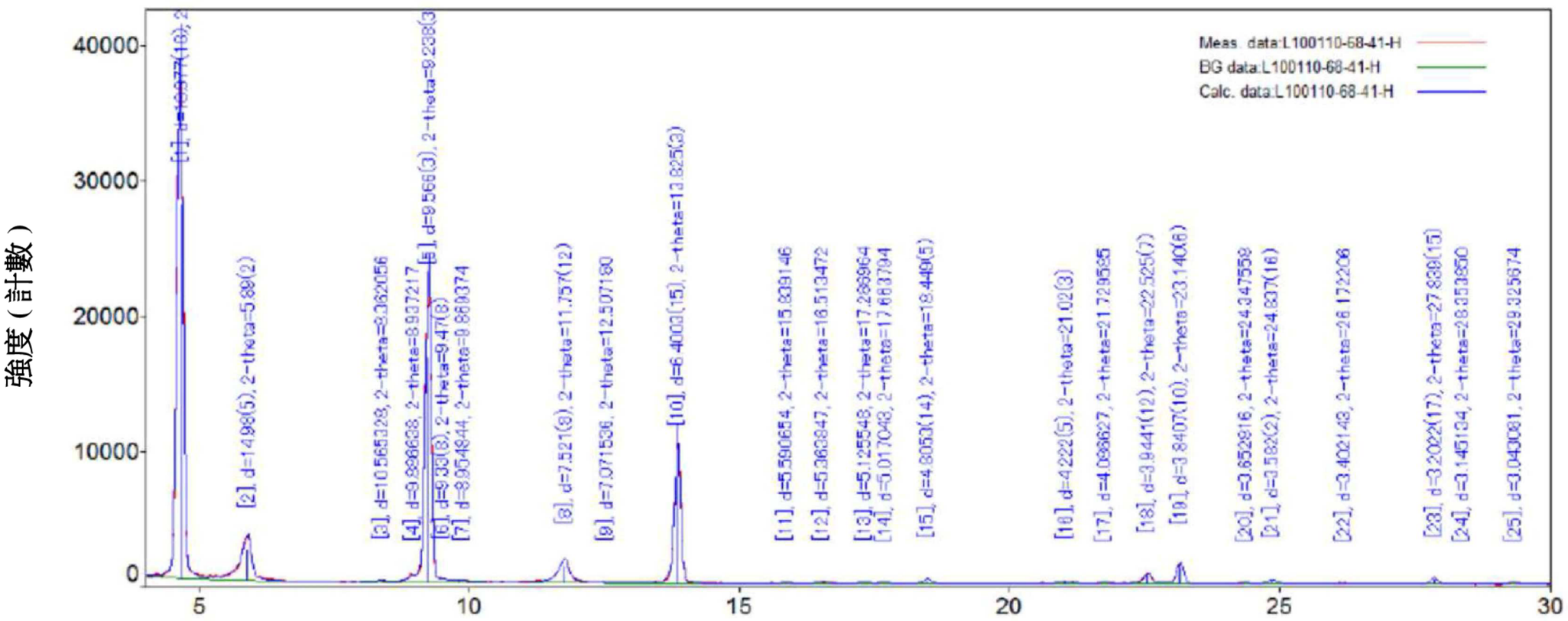
【圖 54】


強度 (計數)
25000
20000
15000
10000
5000
0
10
20
30
40
Meas. data:L100110-68-42-Dry_Long
BG data:L100110-68-42-Dry_Long
Calc. data:L100110-68-42-Dry_Long
2 - θ (度)

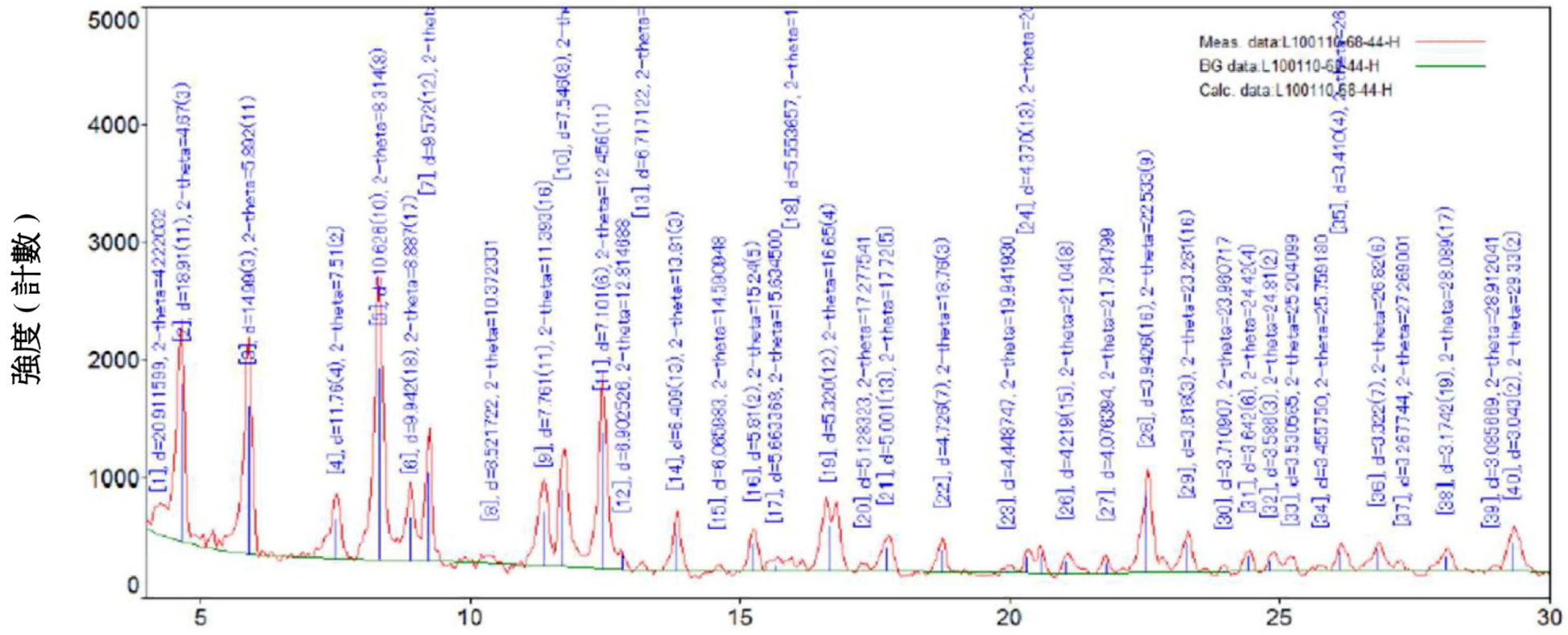
【圖 55】


強度 (計數)
25000
20000
15000
10000
5000
0
10
20
30
40
Meas. data:L100110-68-44-Dry_Long
BG data:L100110-68-44-Dry_Long
Calc. data:L100110-68-44-Dry_Long
2 - θ (度)

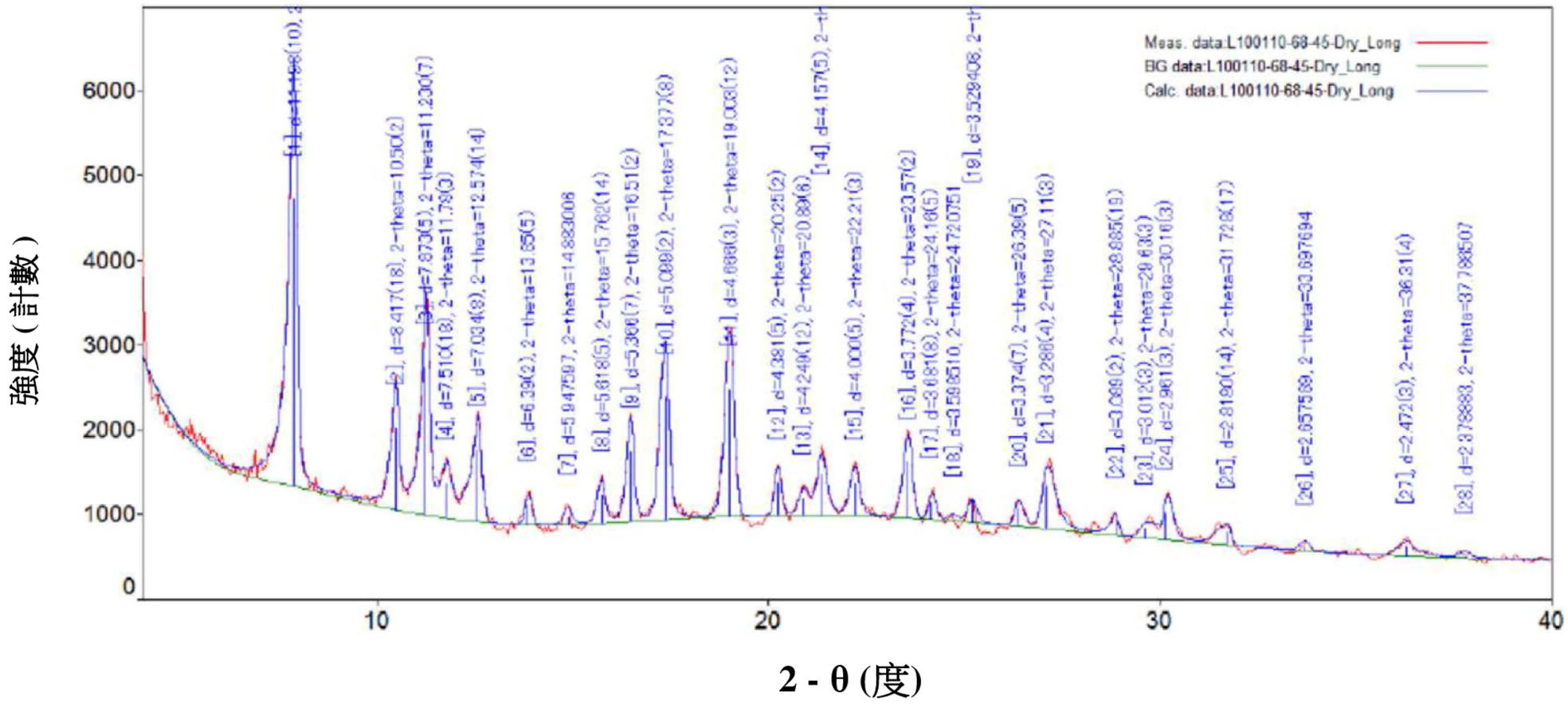
【圖 56】


強度 (計數)
Meas. data:L100110-68-41-H
BG data:L100110-68-41-H
Calc. data:L100110-68-41-H
[1], d=18.91(11), 2-theta=4.667(3)
[2], d=14.98(5), 2-theta=5.89(2)
[3], d=10.565328, 2-theta=8.362056
[4], d=9.896688, 2-theta=8.937217
[5], d=9.566(3), 2-theta=9.238(3
[6], d=9.33(8), 2-theta=9.47(8)
[7], d=8.954844, 2-theta=9.860374
[8], d=7.521(8), 2-theta=11.757(12)
[9], d=7.071536, 2-theta=12.507180
[10], d=6.4003(15), 2-theta=13.825(3)
[11], d=5.590654, 2-theta=15.839146
[12], d=5.363847, 2-theta=16.513472
[13], d=5.125548, 2-theta=17.289964
[14], d=5.017048, 2-theta=17.667894
[15], d=4.8053(14), 2-theta=18.449(5)
[16], d=4.222(5), 2-theta=21.02(3)
[17], d=4.088627, 2-theta=21.729535
[18], d=3.9441(12), 2-theta=22.525(7)
[19], d=3.8407(10), 2-theta=23.140(6)
[20], d=3.652816, 2-theta=24.347559
[21], d=3.582(2), 2-theta=24.837(16)
[22], d=3.402148, 2-theta=26.172206
[23], d=3.2022(17), 2-theta=27.889(15)
[24], d=3.145134, 2-theta=28.353850
[25], d=3.043081, 2-theta=29.325674
0
10000
20000
30000
40000
5
10
15
20
25
30
2 - θ (度)

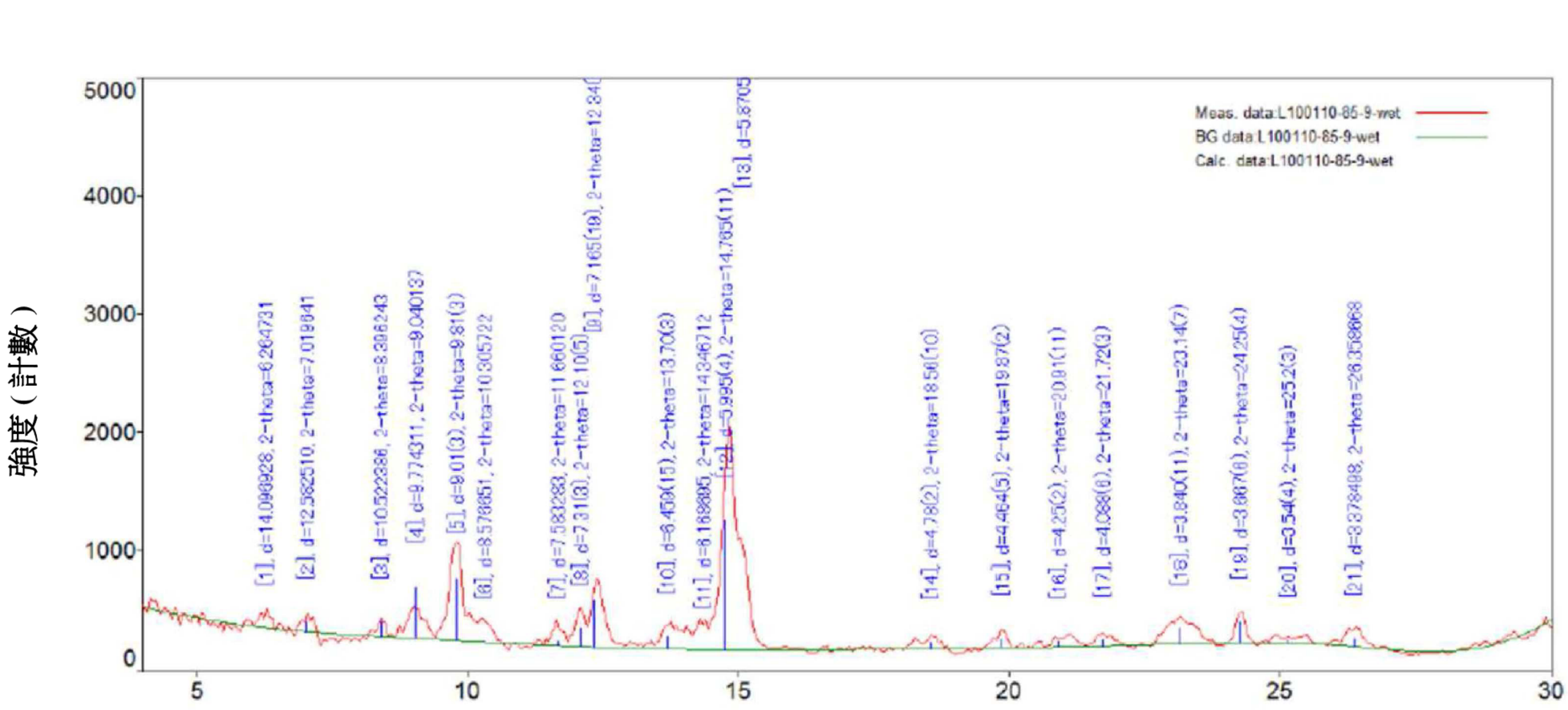
【圖 57】


強度 (計數)
Meas. data:L100110-68-44-H
BG data:L100110-68-44-H
Calc. data:L100110-68-44-H
[1], d=20.911599, 2-theta=4.222002
[2], d=18.91(11), 2-theta=4.667(3)
[3], d=14.98(3), 2-theta=5.892(11)
[4], d=11.76(4), 2-theta=7.51(2)
[5], d=10.628(10), 2-theta=8.314(8)
[6], d=9.942(18), 2-theta=8.887(17)
[7], d=8.572(12), 2-theta=
[8], d=8.521722, 2-theta=10.372331
[9], d=7.761(11), 2-theta=11.393(16)
[10], d=7.543(8), 2-th
[11], d=7.101(6), 2-theta=12.456(11)
[12], d=6.902526, 2-theta=12.814886
[13], d=6.717122, 2-theta=
[14], d=6.409(13), 2-theta=13.81(3)
[15], d=6.068883, 2-theta=14.590948
[16], d=5.81(2), 2-theta=15.24(5)
[17], d=5.663368, 2-theta=15.634500
[18], d=5.553657, 2-theta=1
[19], d=5.320(12), 2-theta=16.65(4)
[20], d=5.128323, 2-theta=17.277541
[21], d=5.001(13), 2-theta=17.72(5)
[22], d=4.729(7), 2-theta=18.76(3)
[23], d=4.448747, 2-theta=19.941930
[24], d=4.370(13), 2-theta=2
[26], d=4.219(15), 2-theta=21.04(8)
[27], d=4.076394, 2-theta=21.784799
[28], d=3.9426(16), 2-theta=22.533(9)
[29], d=3.816(3), 2-theta=23.281(16)
[30], d=3.710907, 2-theta=23.960717
[31], d=3.642(6), 2-theta=24.42(4)
[32], d=3.598(3), 2-theta=24.81(2)
[33], d=3.530565, 2-theta=25.204099
[34], d=3.455750, 2-theta=25.759180
[35], d=3.410(4), 2-th
[36], d=3.322(7), 2-theta=26.82(6)
[37], d=3.267744, 2-theta=27.269001
[38], d=3.1742(19), 2-theta=28.089(17)
[39], d=3.085669, 2-theta=28.912041
[40], d=3.043(2), 2-theta=29.33(2)
0
1000
2000
3000
4000
5000
5
10
15
20
25
30
2 - θ (度)

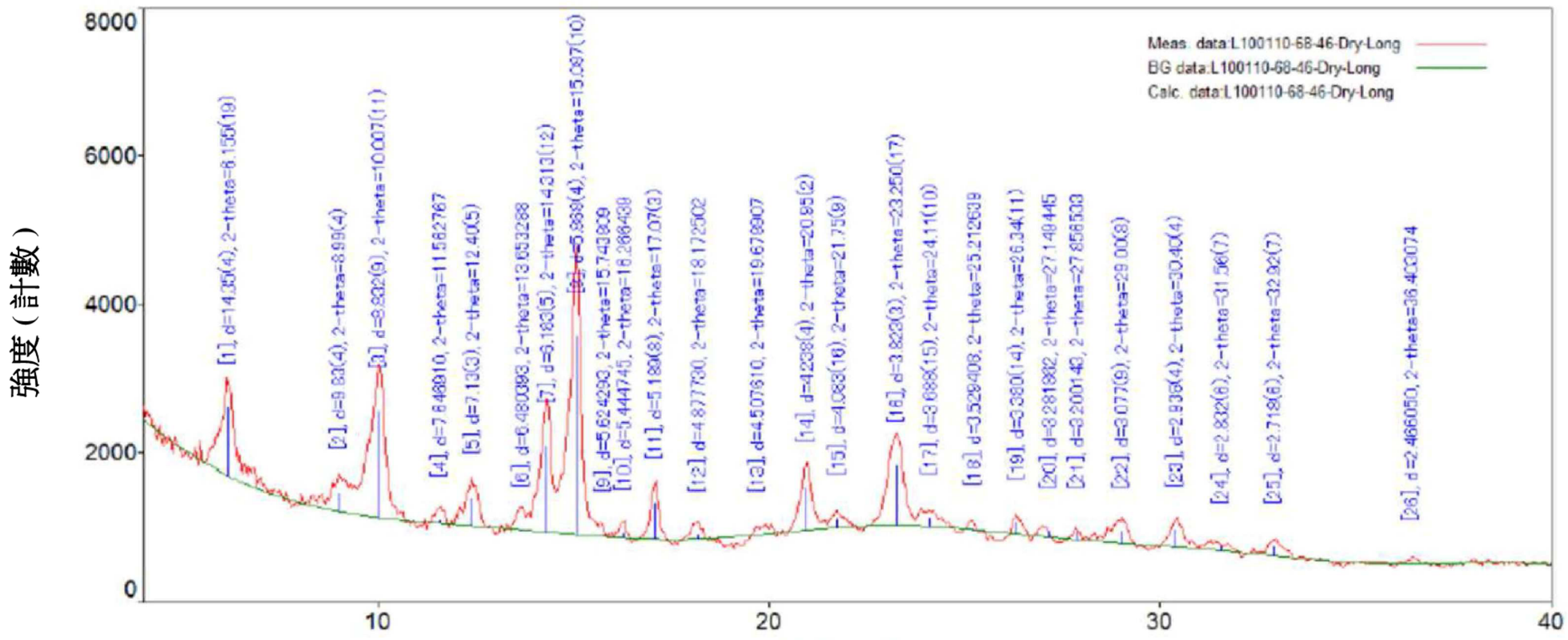
【圖 58】


Meas. data:L100110-68-45-Dry_Long
BG data:L100110-68-45-Dry_Long
Calc. data:L100110-68-45-Dry_Long
強度(計數)
2 - θ (度)

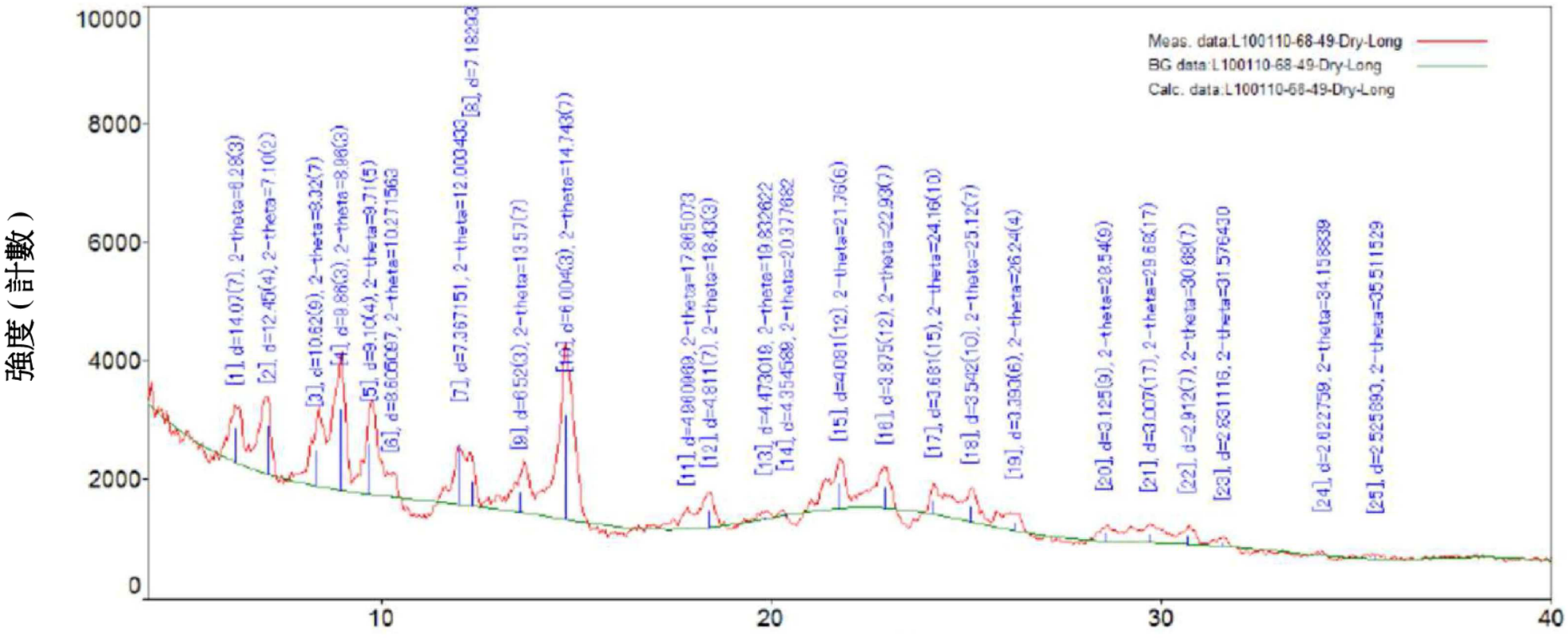
【圖 59】


Meas. data:L100110-85-9-wet
BG data:L100110-85-9-wet
Calc. data:L100110-85-9-wet
強度(計數)
2 - θ (度)

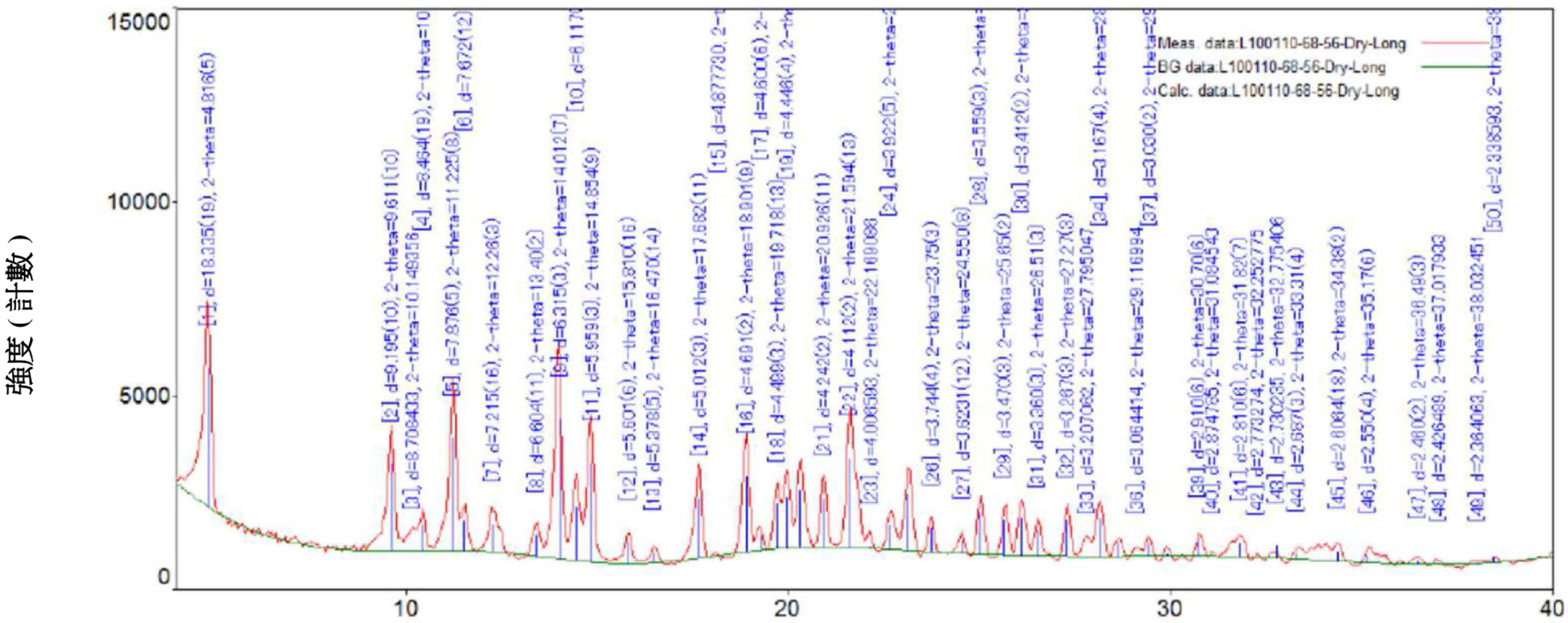
【圖 60】


Meas. data:L100110-68-46-Dry-Long
BG data:L100110-68-46-Dry-Long
Calc. data:L100110-68-46-Dry-Long
強度(計數)
2 - θ (度)

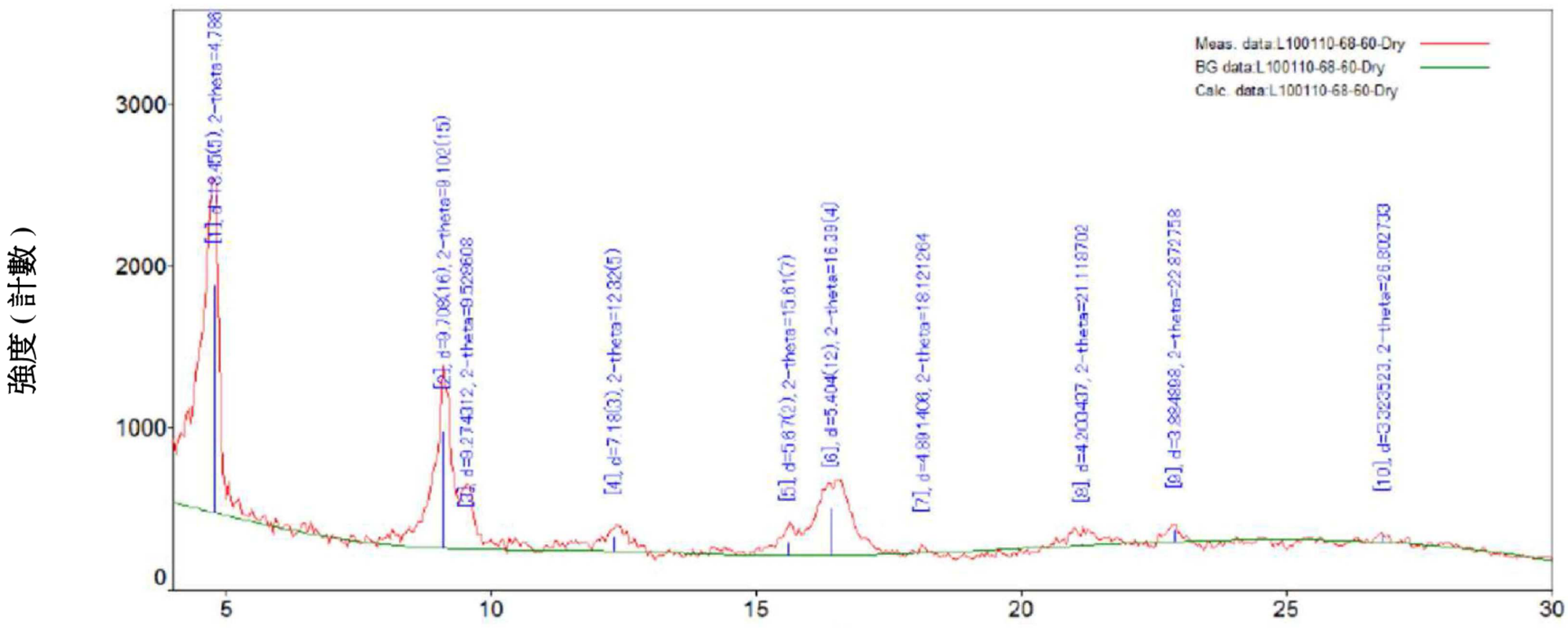
【圖 61】


Meas. data:L100110-68-49-Dry-Long
BG data:L100110-68-49-Dry-Long
Calc. data:L100110-68-49-Dry-Long
強度(計數)
2 - θ (度)

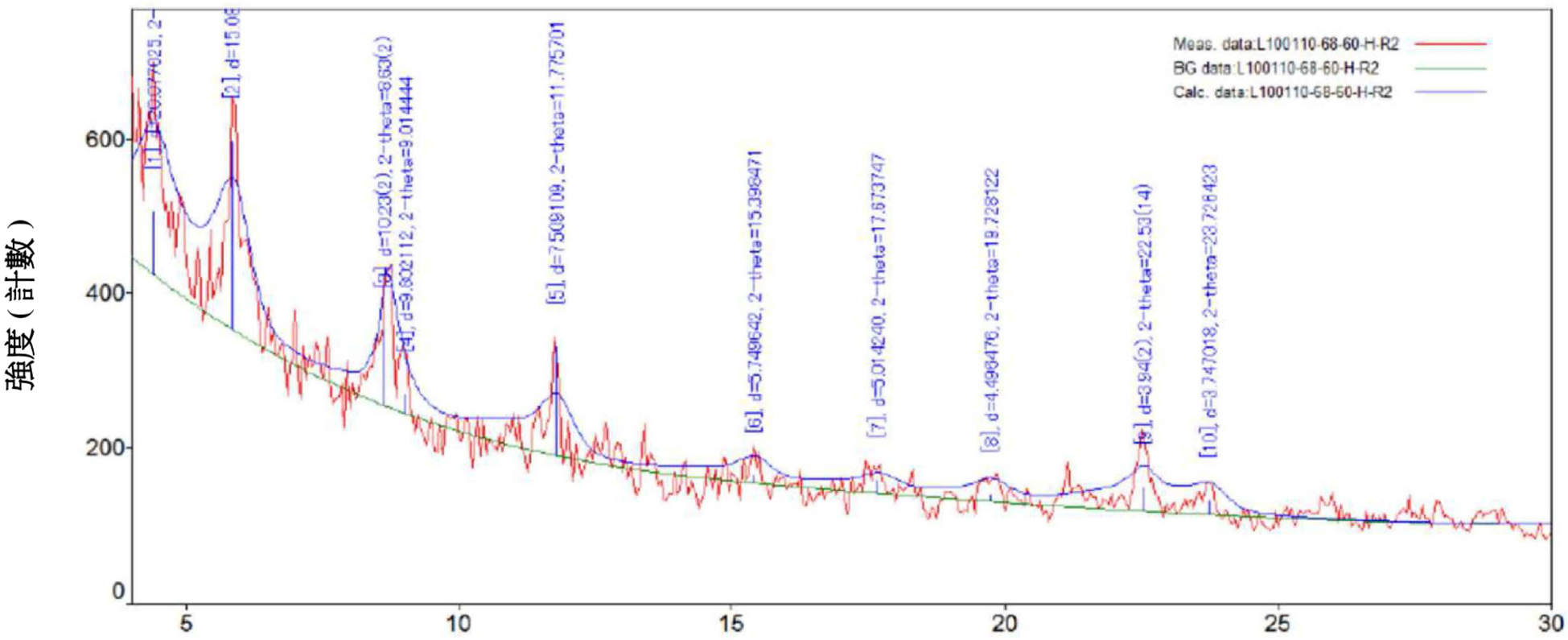
【圖 62】


強度 (計數)
15000
10000
5000
0
10
20
30
40
Meas. data:L100110-68-56-Dry-Long
BG data:L100110-68-56-Dry-Long
Calc. data:L100110-68-56-Dry-Long
2 - θ (度)

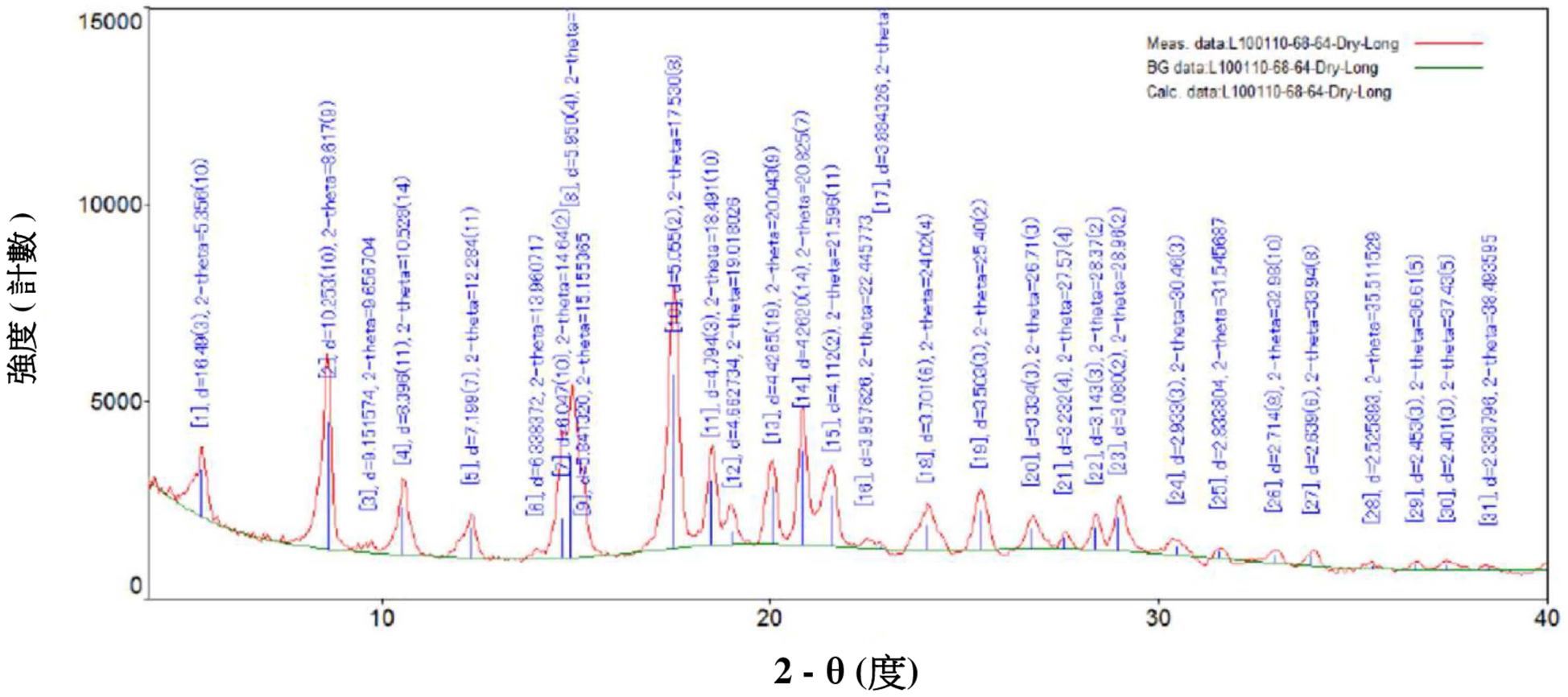
【圖 63】


強度 (計數)
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
Meas. data:L100110-68-60-Dry
BG data:L100110-68-60-Dry
Calc. data:L100110-68-60-Dry
[1], d=18.455(5), 2-theta=4.786
[2], d=9.708(16), 2-theta=9.102(15)
[3], d=9.274312, 2-theta=9.528608
[4], d=7.18(3), 2-theta=12.32(5)
[5], d=5.67(2), 2-theta=15.61(7)
[6], d=5.404(12), 2-theta=16.39(4)
[7], d=4.881408, 2-theta=18.121264
[8], d=4.200437, 2-theta=21.118702
[9], d=3.824898, 2-theta=22.872758
[10], d=3.323523, 2-theta=26.802733
2 - θ (度)

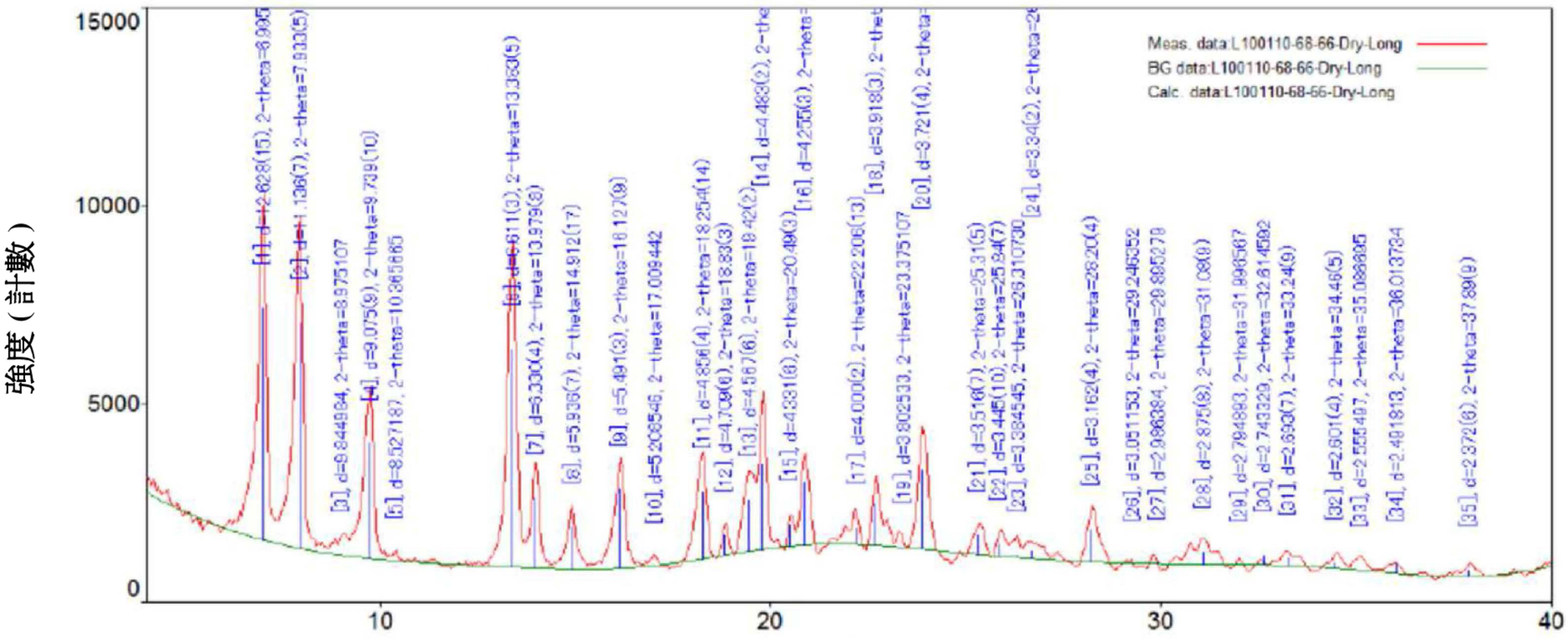
【圖 64】


Meas. data:L100110-68-60-H-R2
BG data:L100110-68-60-H-R2
Calc. data:L100110-68-60-H-R2
[2], d=15.08
[3], d=10.230(2), 2-theta=8.63(2)
[4], d=9.802112, 2-theta=9.014444
[5], d=7.509109, 2-theta=11.775701
[6], d=5.749642, 2-theta=15.396471
[7], d=5.014240, 2-theta=17.673747
[8], d=4.496476, 2-theta=19.728122
[9], d=3.94(2), 2-theta=22.53(14)
[10], d=3.747018, 2-theta=23.726423
強度(計數)
2 - θ (度)

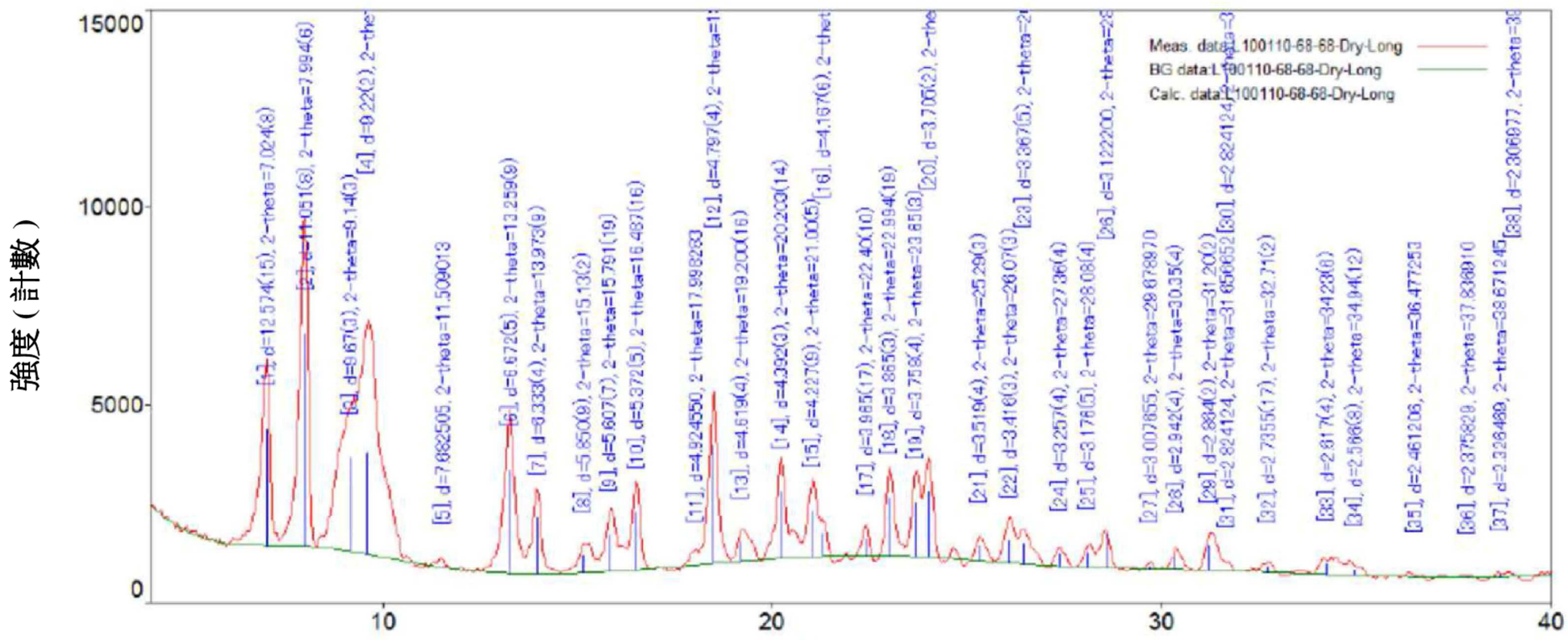
【圖 65】


Meas. data:L100110-68-64-Dry-Long
BG data:L100110-68-64-Dry-Long
Calc. data:L100110-68-64-Dry-Long
[1], d=16.40(3), 2-theta=5.356(10)
[2], d=10.253(10), 2-theta=8.617(8)
[3], d=9.151574, 2-theta=9.656704
[4], d=8.396(11), 2-theta=10.528(14)
[5], d=7.199(7), 2-theta=12.284(11)
[6], d=6.388372, 2-theta=13.860717
[7], d=6.047(10), 2-theta=14.64(2)
[8], d=5.950(4), 2-theta=
[9], d=5.841320, 2-theta=15.155365
[10], d=5.055(2), 2-theta=17.530(8)
[11], d=4.794(3), 2-theta=18.491(10)
[12], d=4.662734, 2-theta=19.018026
[13], d=4.4265(19), 2-theta=20.043(9)
[14], d=4.2620(14), 2-theta=20.825(7)
[15], d=4.112(2), 2-theta=21.598(11)
[16], d=3.957826, 2-theta=22.445773
[17], d=3.884326, 2-theta
[18], d=3.701(6), 2-theta=24.02(4)
[19], d=3.500(3), 2-theta=25.40(2)
[20], d=3.364(3), 2-theta=26.71(3)
[21], d=3.232(4), 2-theta=27.57(4)
[22], d=3.143(3), 2-theta=28.37(2)
[23], d=3.080(2), 2-theta=28.96(2)
[24], d=2.933(3), 2-theta=30.46(3)
[25], d=2.833804, 2-theta=31.545667
[26], d=2.714(8), 2-theta=32.98(10)
[27], d=2.639(6), 2-theta=33.94(8)
[28], d=2.525883, 2-theta=35.511529
[29], d=2.453(3), 2-theta=36.61(5)
[30], d=2.401(3), 2-theta=37.43(5)
[31], d=2.338796, 2-theta=38.483595
強度(計數)
2 - θ (度)

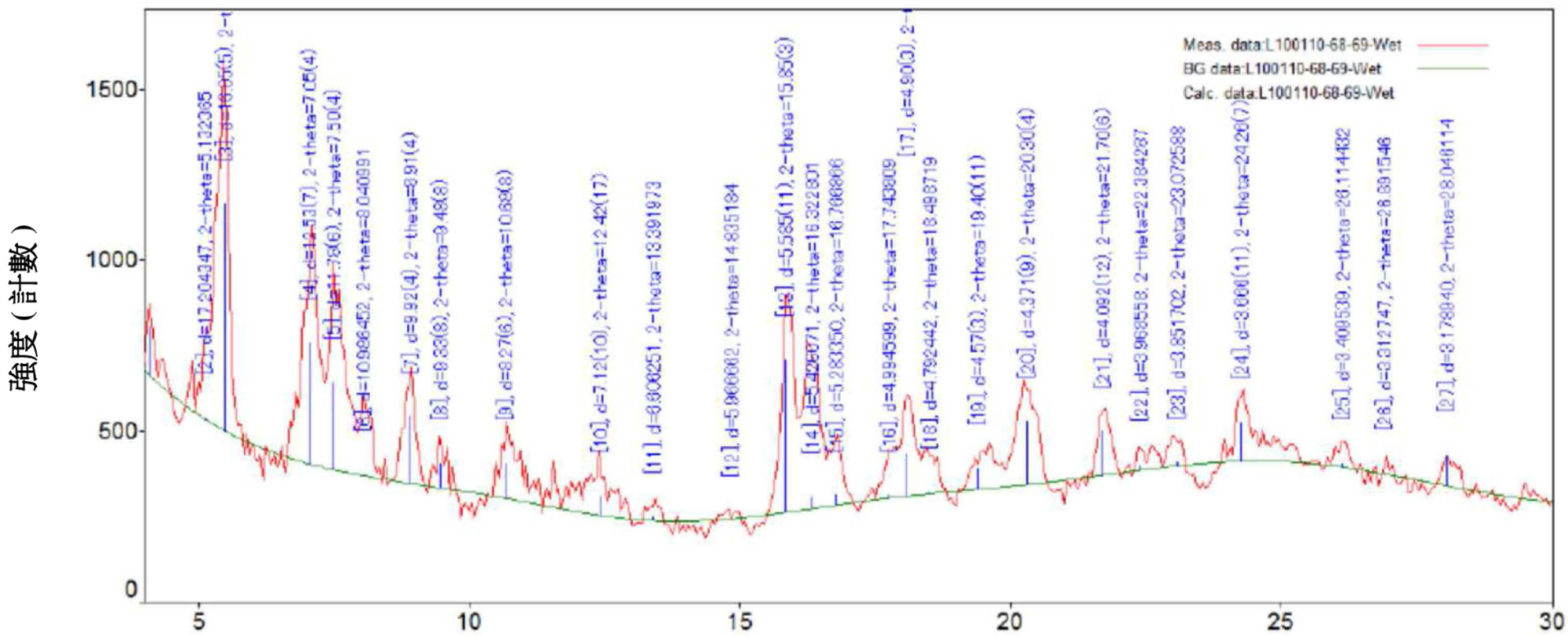
【圖 66】


強度 (計數)
15000
10000
5000
0
10
20
30
40
Meas. data:L100110-68-66-Dry-Long
BG data:L100110-68-66-Dry-Long
Calc. data:L100110-68-66-Dry-Long
2 - θ (度)

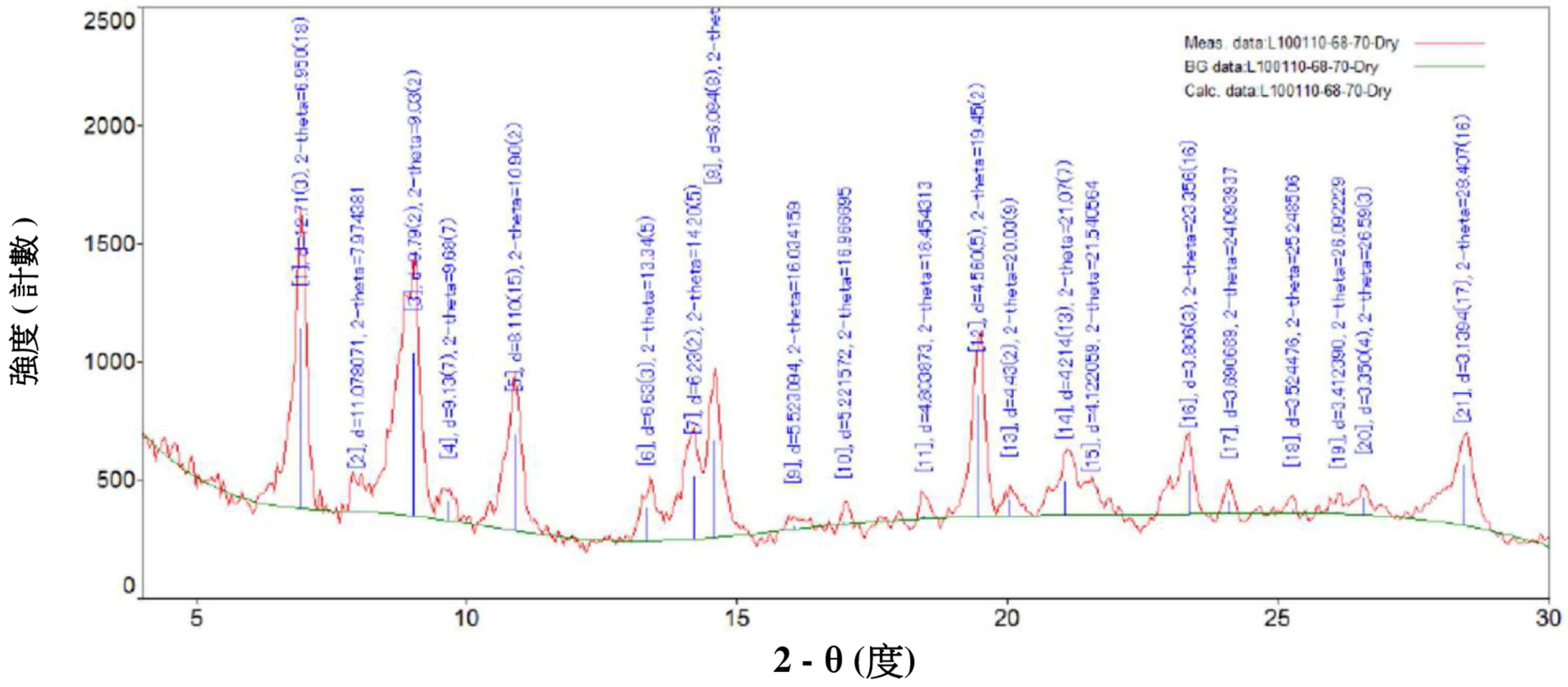
【圖 67】


強度 (計數)
15000
10000
5000
0
10
20
30
40
Meas. data:L100110-68-68-Dry-Long
BG data:L100110-68-68-Dry-Long
Calc. data:L100110-68-68-Dry-Long
2 - θ (度)

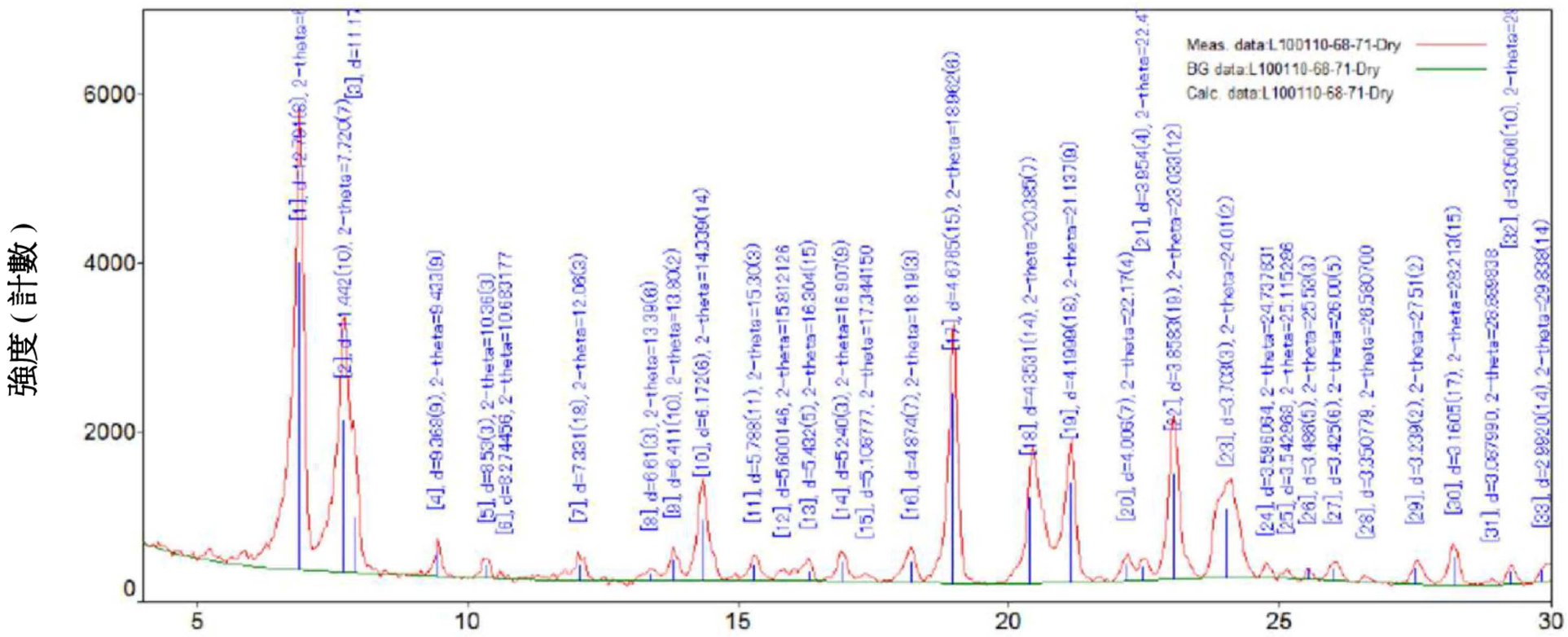
【圖 68】


Meas. data:L100110-68-69-Wet
BG data:L100110-68-69-Wet
Calc. data:L100110-68-69-Wet
強度(計數)
2 - θ (度)

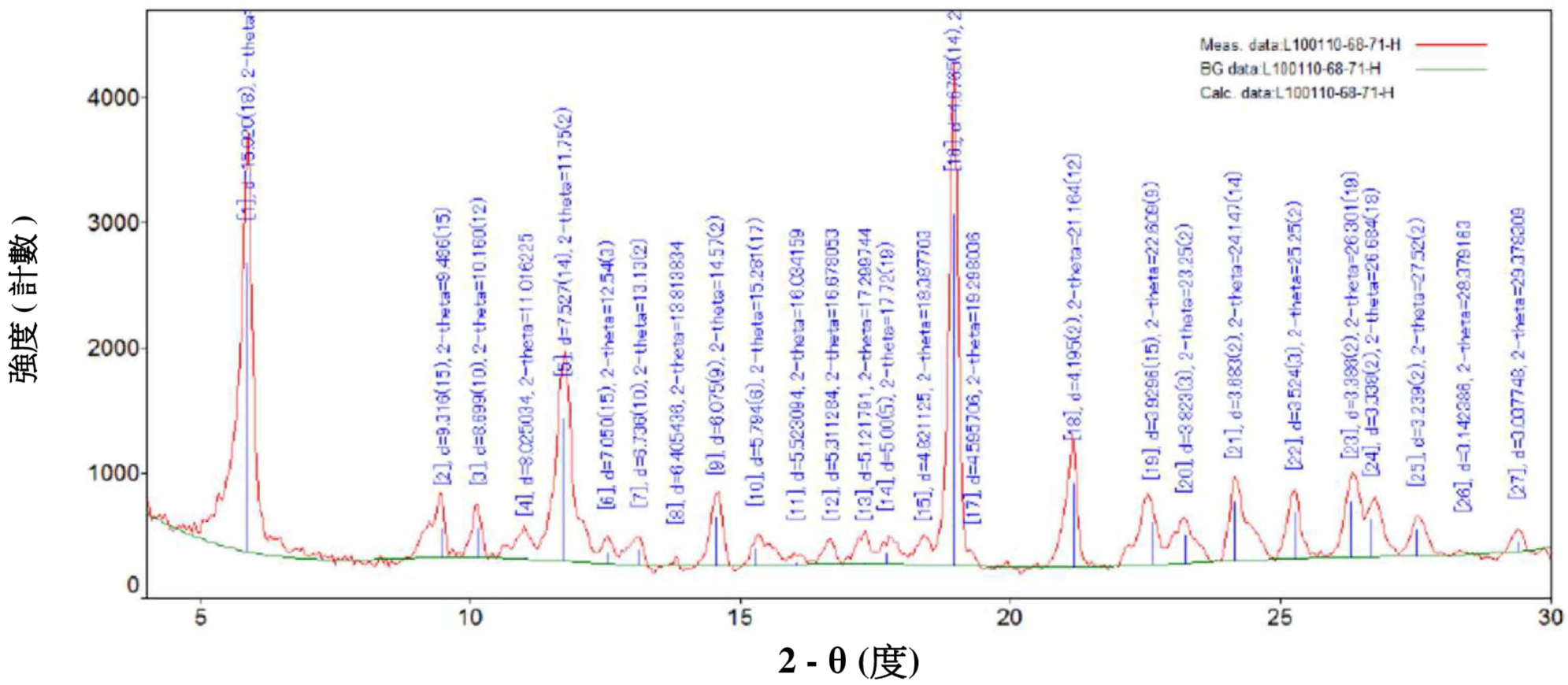
【圖 69】


Meas. data:L100110-68-70-Dry
BG data:L100110-68-70-Dry
Calc. data:L100110-68-70-Dry
強度(計數)
2 - θ (度)

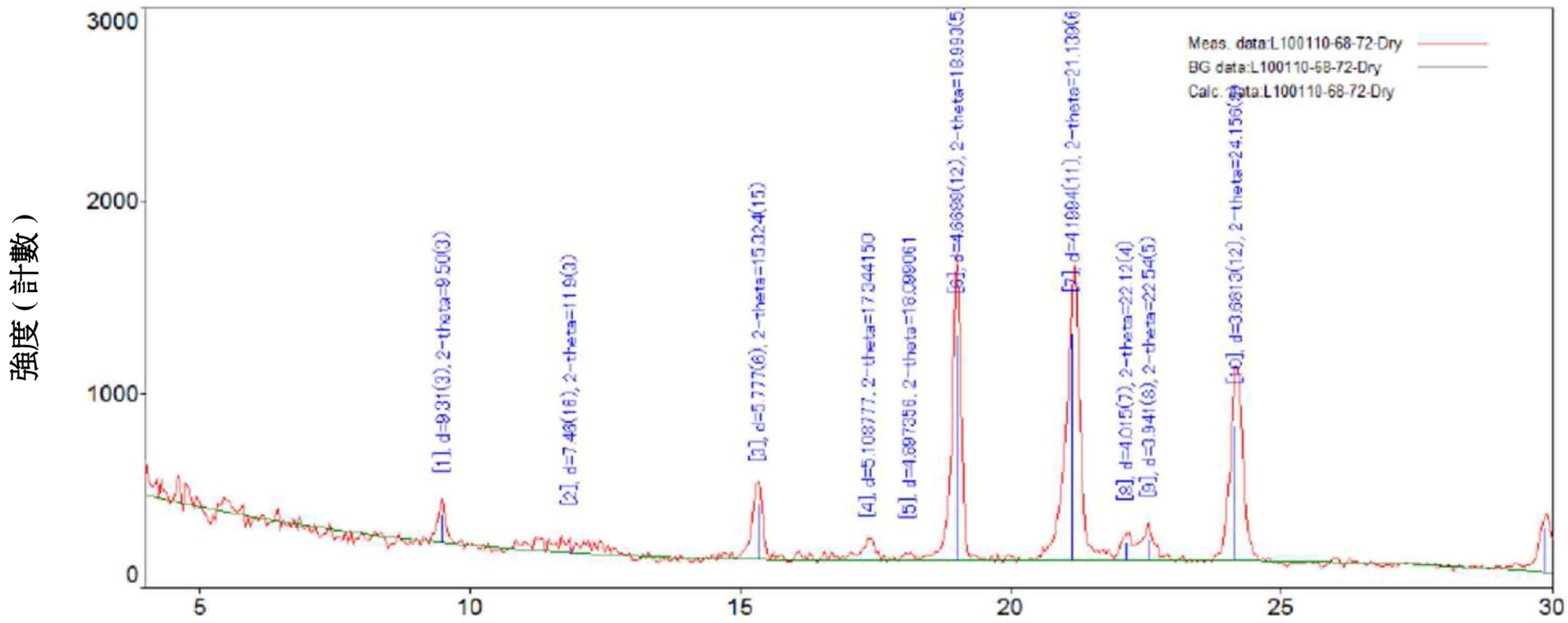
【圖 70】


Meas. data:L100110-68-71-Dry
BG data:L100110-68-71-Dry
Calc. data:L100110-68-71-Dry
強度 (計數)
2 - θ (度)

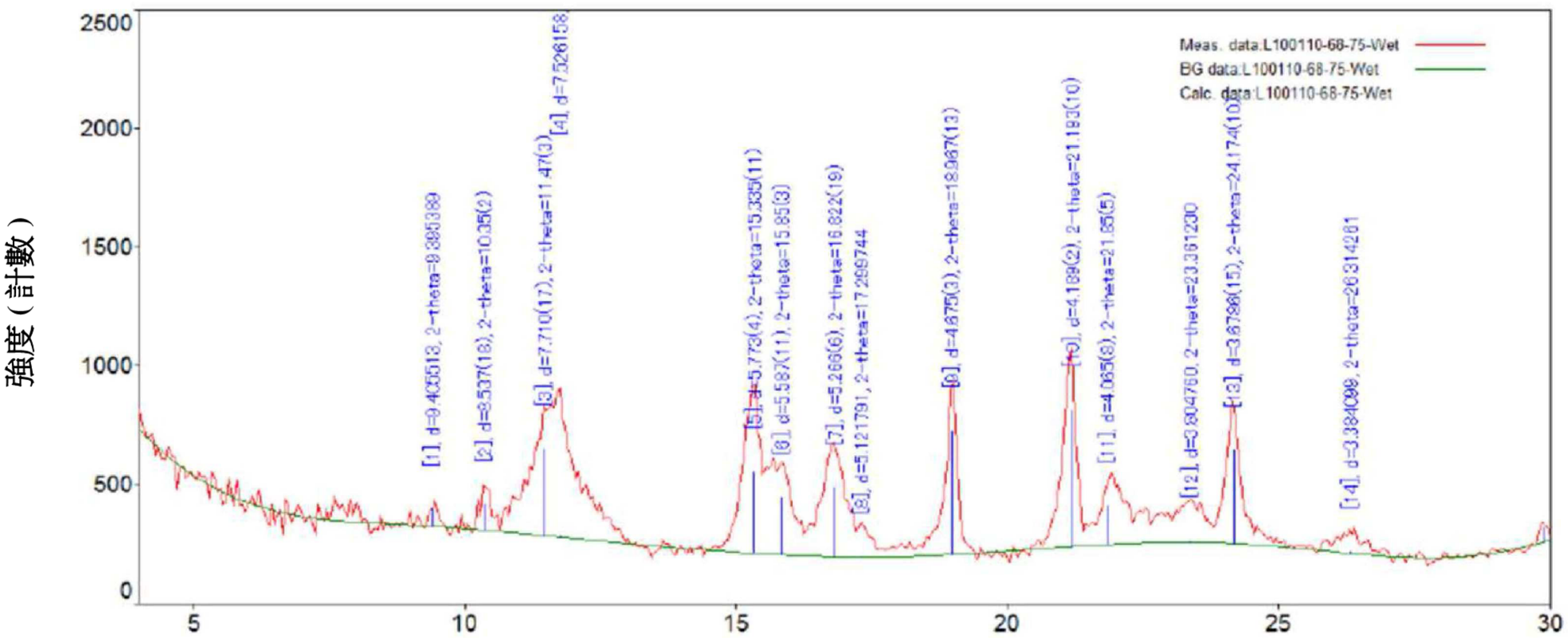
【圖 71】


Meas. data:L100110-68-71-H
BG data:L100110-68-71-H
Calc. data:L100110-68-71-H
強度 (計數)
2 - θ (度)

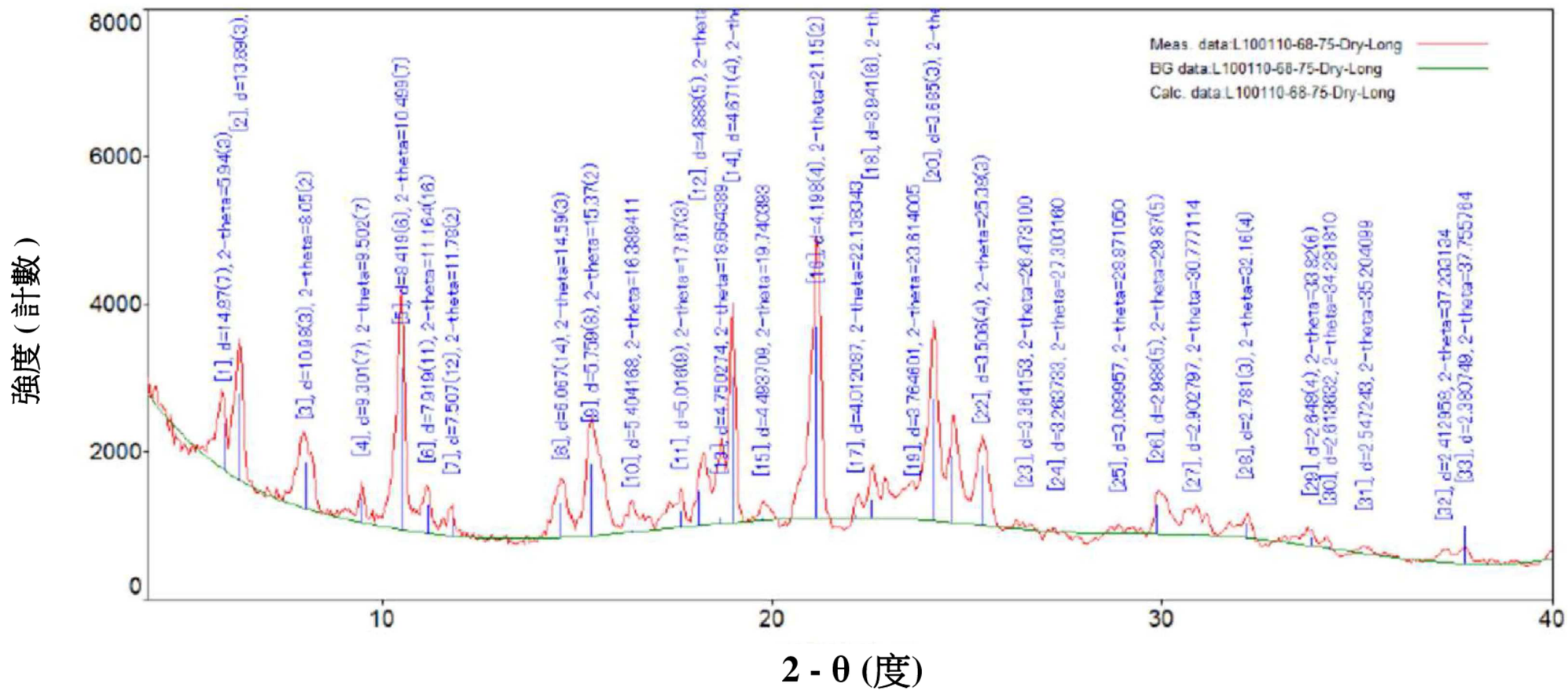
【圖 72】


強度 (計數)
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
Meas. data:L100110-68-72-Dry
BG data:L100110-68-72-Dry
Calc. data:L100110-68-72-Dry
[1], d=9.31(3), 2-theta=9.50(3)
[2], d=7.46(16), 2-theta=11.9(3)
[3], d=5.777(6), 2-theta=15.324(15)
[4], d=5.108777, 2-theta=17.344150
[5], d=4.697356, 2-theta=18.896061
[6], d=4.69388(12), 2-theta=18.993(5)
[7], d=4.1884(11), 2-theta=21.139(6
[8], d=4.015(7), 2-theta=22.12(4)
[9], d=3.941(8), 2-theta=22.54(5)
[10], d=3.66813(12), 2-theta=24.156(
2 - θ (度)

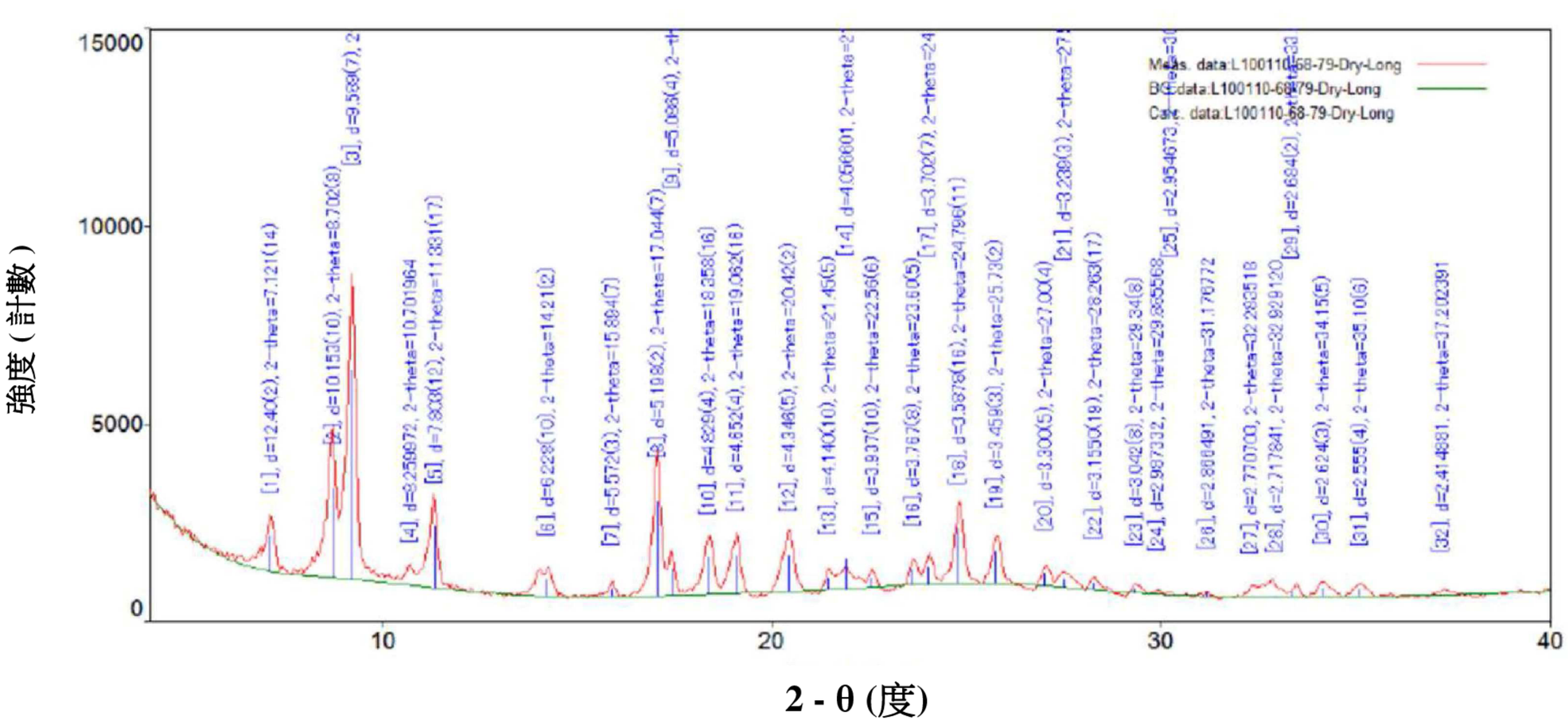
【圖 73】


強度 (計數)
2500
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
Meas. data:L100110-68-75-Wet
BG data:L100110-68-75-Wet
Calc. data:L100110-68-75-Wet
[1], d=9.405518, 2-theta=9.395389
[2], d=8.537(18), 2-theta=10.35(2)
[3], d=7.710(17), 2-theta=11.47(3)
[4], d=7.526158
[5], d=5.773(4), 2-theta=15.335(11)
[6], d=5.587(11), 2-theta=15.85(3)
[7], d=5.266(6), 2-theta=16.822(19)
[8], d=5.121791, 2-theta=17.299744
[9], d=4.6875(3), 2-theta=18.937(13)
[10], d=4.189(2), 2-theta=21.193(10)
[11], d=4.065(8), 2-theta=21.85(5)
[12], d=3.804760, 2-theta=23.361230
[13], d=3.67396(15), 2-theta=24.174(10)
[14], d=3.384098, 2-theta=26.314281
2 - θ (度)

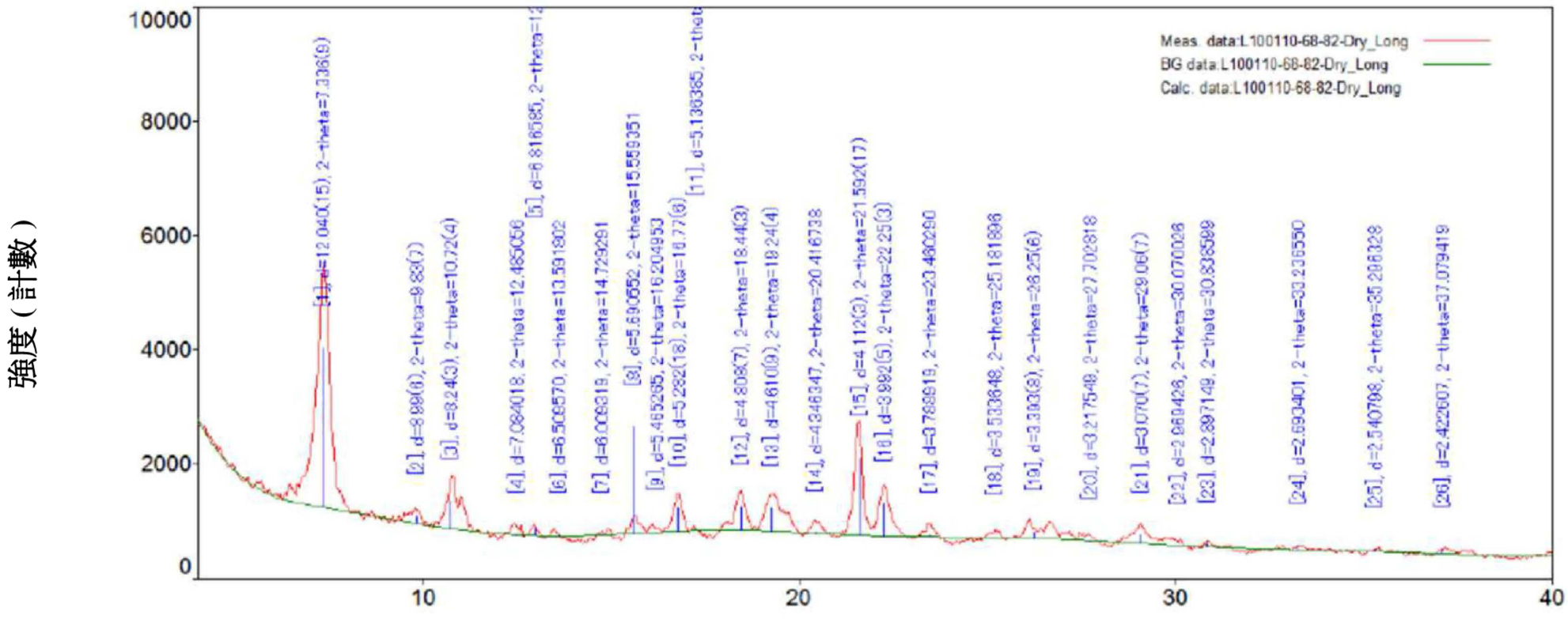
【圖 74】


Meas. data:L100110-68-75-Dry-Long
BG data:L100110-68-75-Dry-Long
Calc. data:L100110-68-75-Dry-Long
強度 (計數)
2 - θ (度)

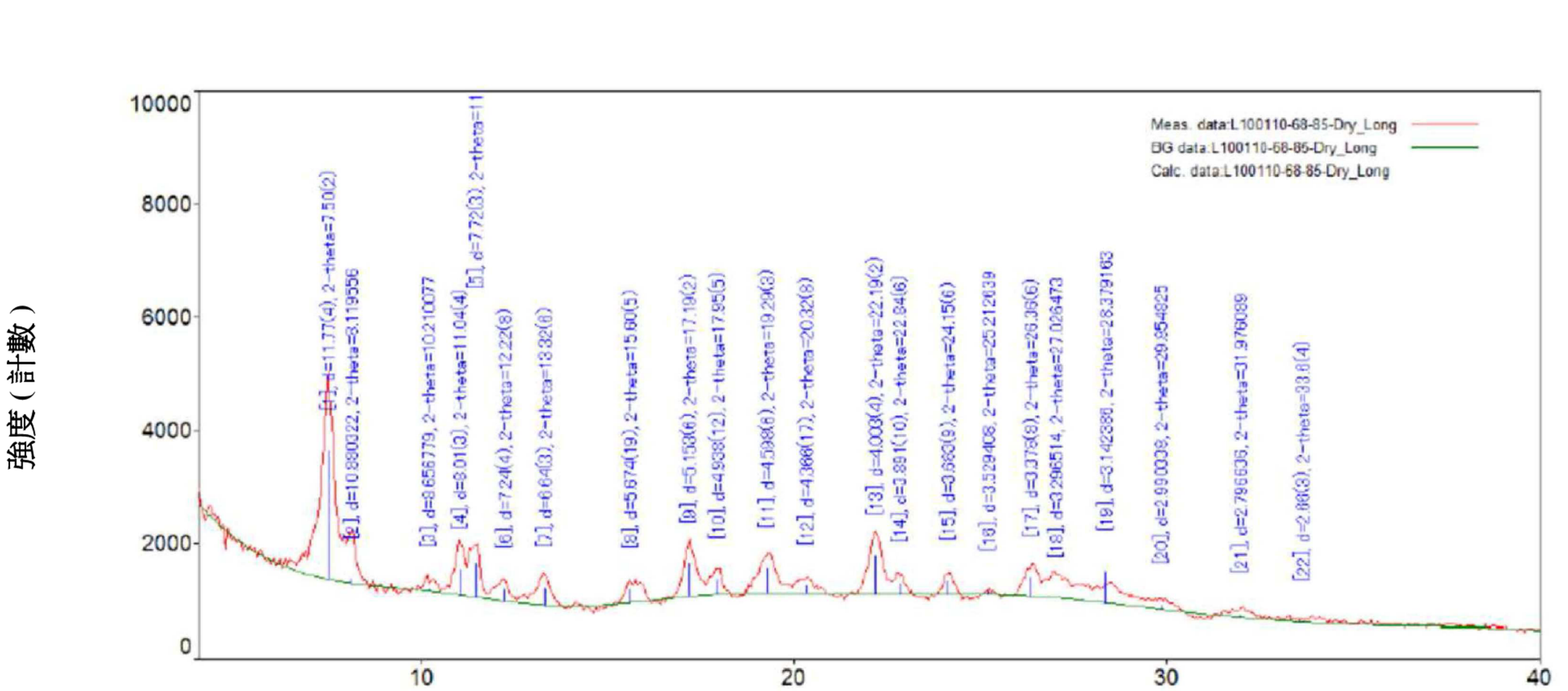
【圖 75】


Meas. data:L100110-68-79-Dry-Long
BG data:L100110-68-79-Dry-Long
Calc. data:L100110-68-79-Dry-Long
強度 (計數)
2 - θ (度)

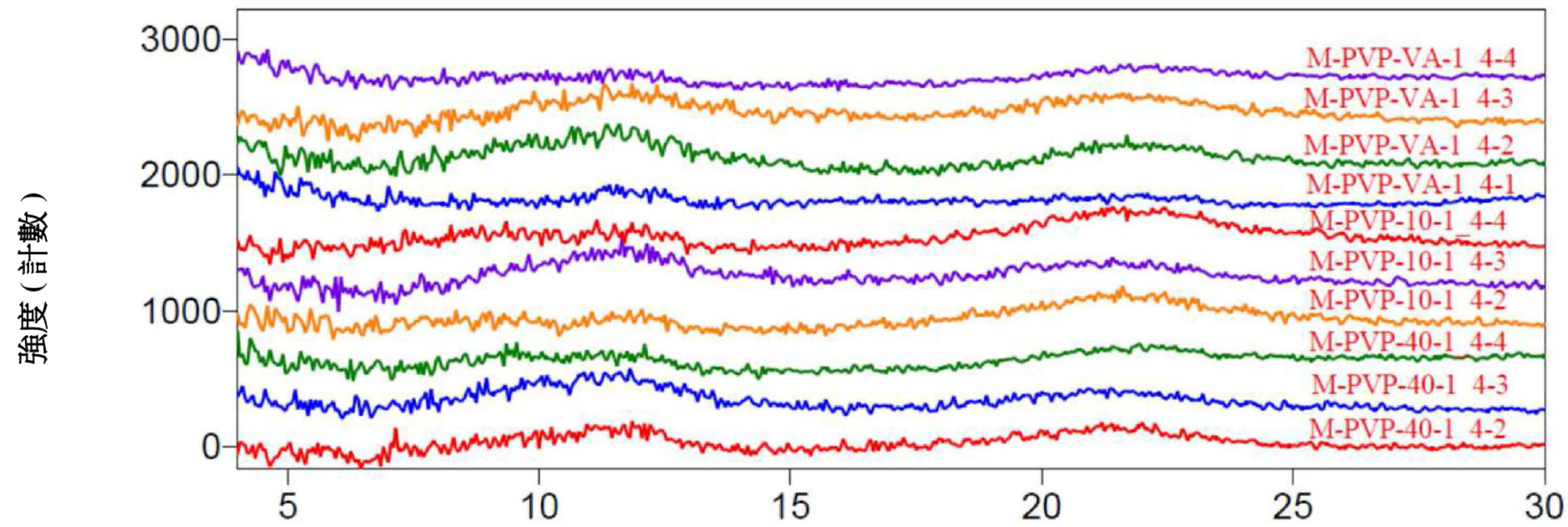
【圖 76】


Meas. data:L100110-68-82-Dry_Long
BG data:L100110-68-82-Dry_Long
Calc. data:L100110-68-82-Dry_Long
強度 (計數)
2 - θ (度)

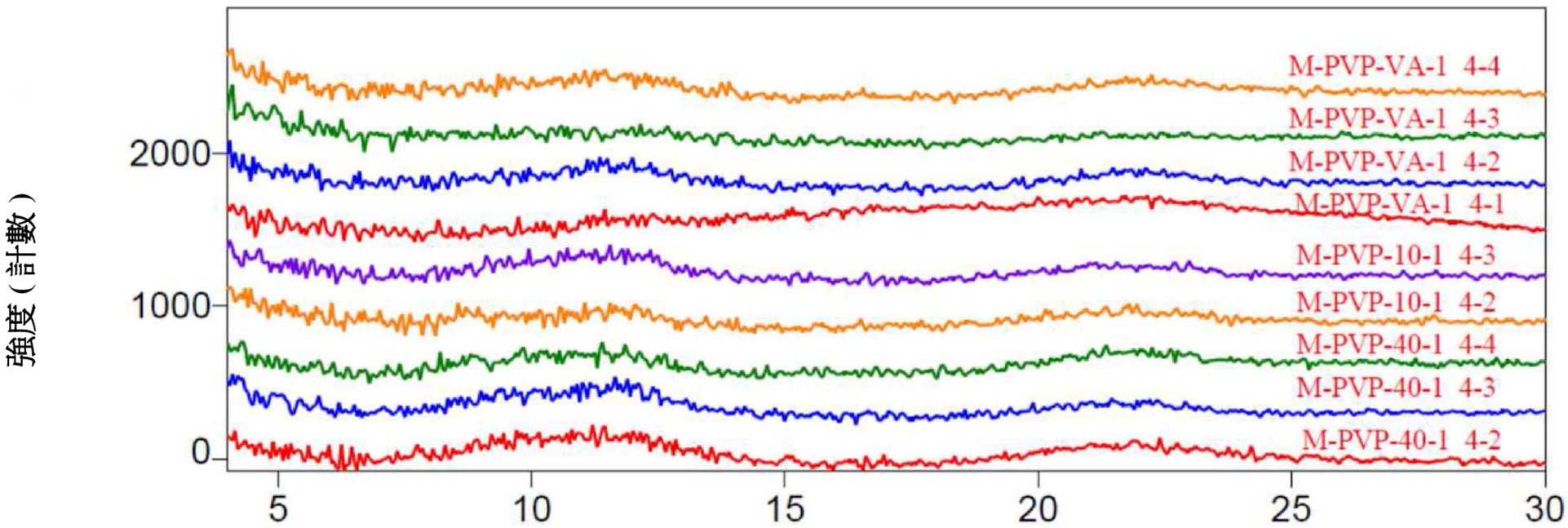
【圖 77】


Meas. data:L100110-68-85-Dry_Long
BG data:L100110-68-85-Dry_Long
Calc. data:L100110-68-85-Dry_Long
強度 (計數)
2 - θ (度)

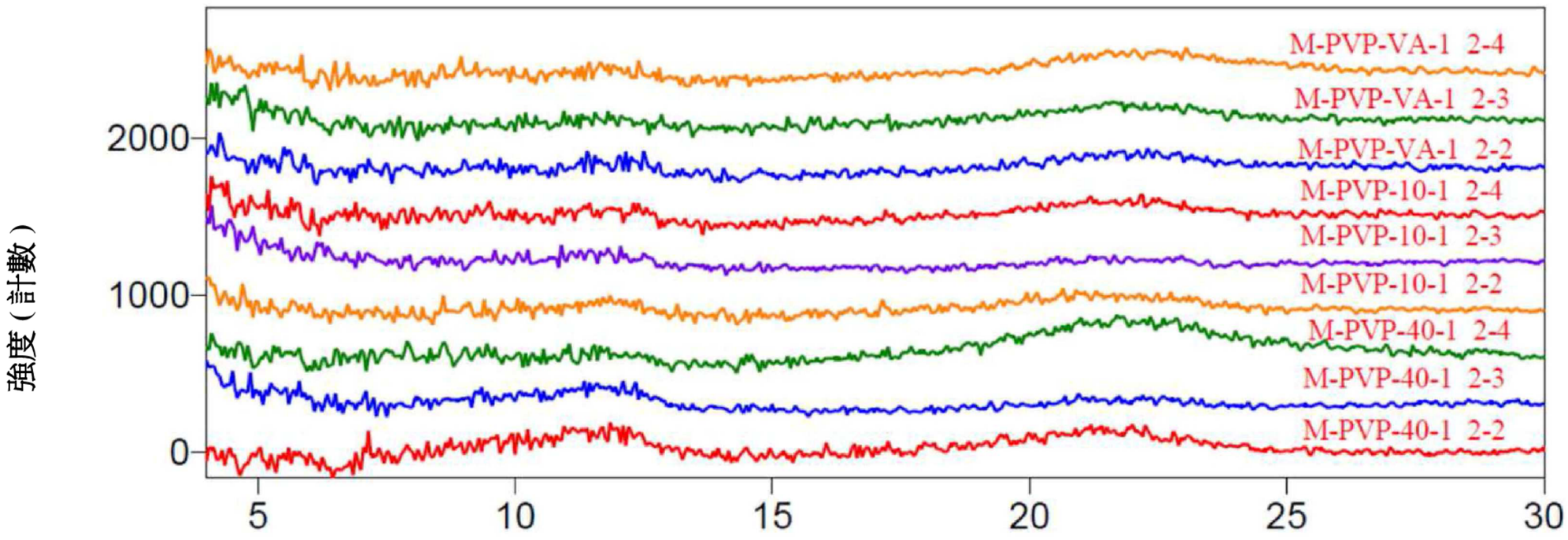
【圖 78】


強度 (計數)
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
2 - θ (度)
M-PVP-VA-1 4-4
M-PVP-VA-1 4-3
M-PVP-VA-1 4-2
M-PVP-VA-1 4-1
M-PVP-10-1 4-4
M-PVP-10-1 4-3
M-PVP-10-1 4-2
M-PVP-40-1 4-4
M-PVP-40-1 4-3
M-PVP-40-1 4-2

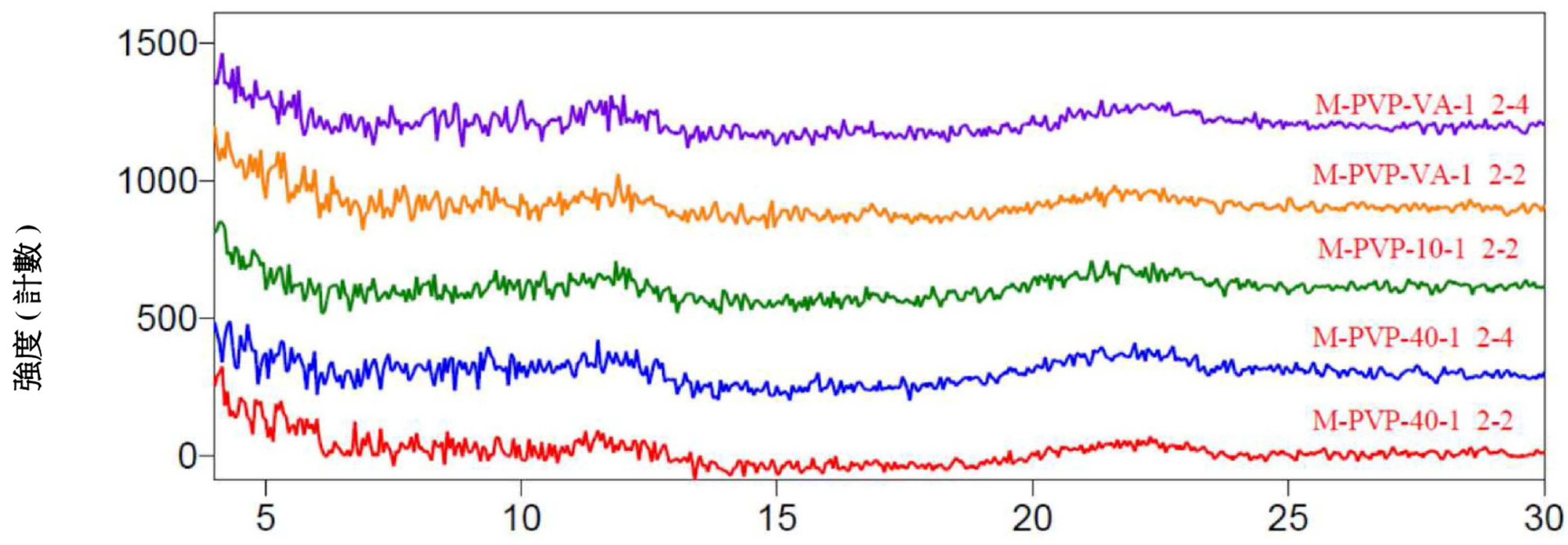
【圖 79】


強度 (計數)
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
2 - θ (度)
M-PVP-VA-1 4-4
M-PVP-VA-1 4-3
M-PVP-VA-1 4-2
M-PVP-VA-1 4-1
M-PVP-10-1 4-3
M-PVP-10-1 4-2
M-PVP-40-1 4-4
M-PVP-40-1 4-3
M-PVP-40-1 4-2

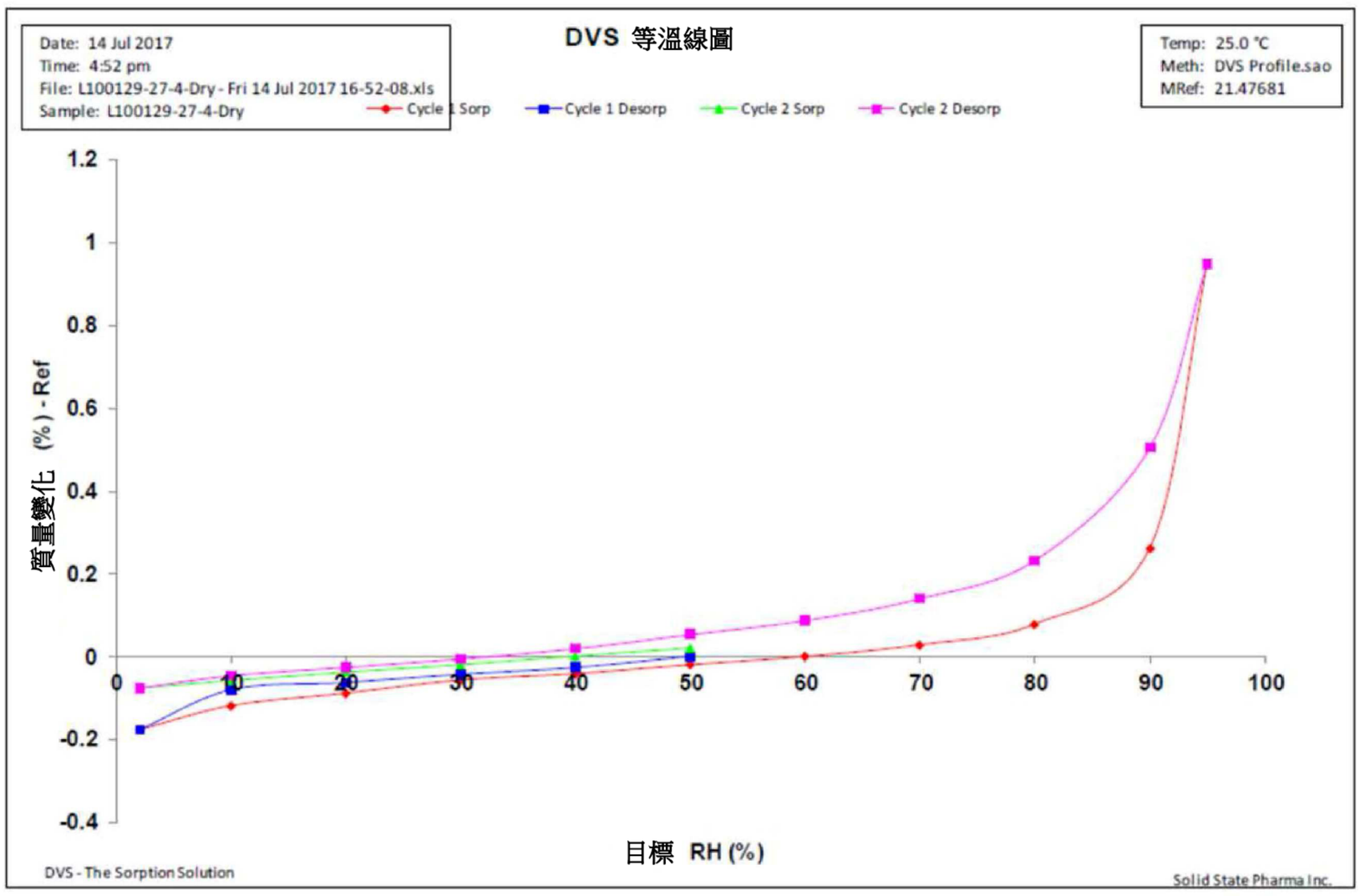
【圖 80】


強度 (計數)
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
2 - θ (度)
M-PVP-VA-1 2-4
M-PVP-VA-1 2-3
M-PVP-VA-1 2-2
M-PVP-10-1 2-4
M-PVP-10-1 2-3
M-PVP-10-1 2-2
M-PVP-40-1 2-4
M-PVP-40-1 2-3
M-PVP-40-1 2-2

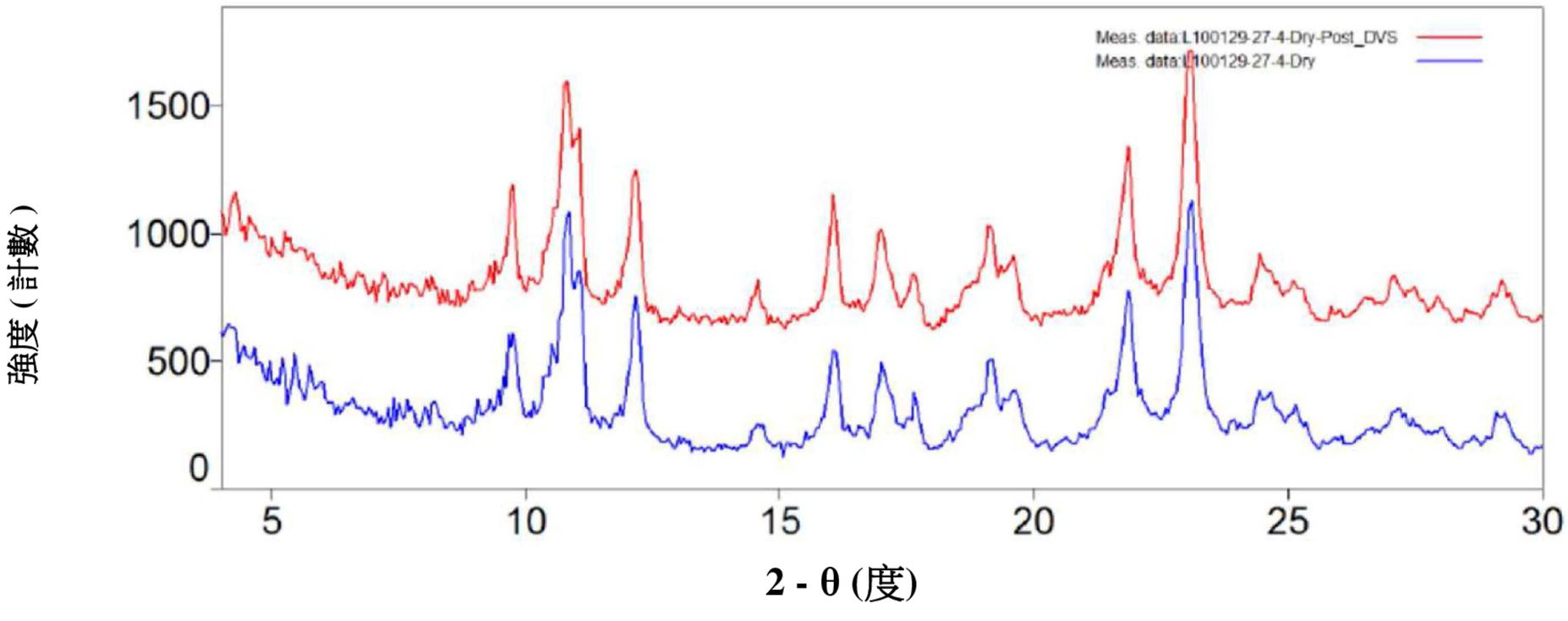
【圖 81】


強度 (計數)
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
2 - θ (度)
M-PVP-VA-1 2-4
M-PVP-VA-1 2-2
M-PVP-10-1 2-2
M-PVP-40-1 2-4
M-PVP-40-1 2-2

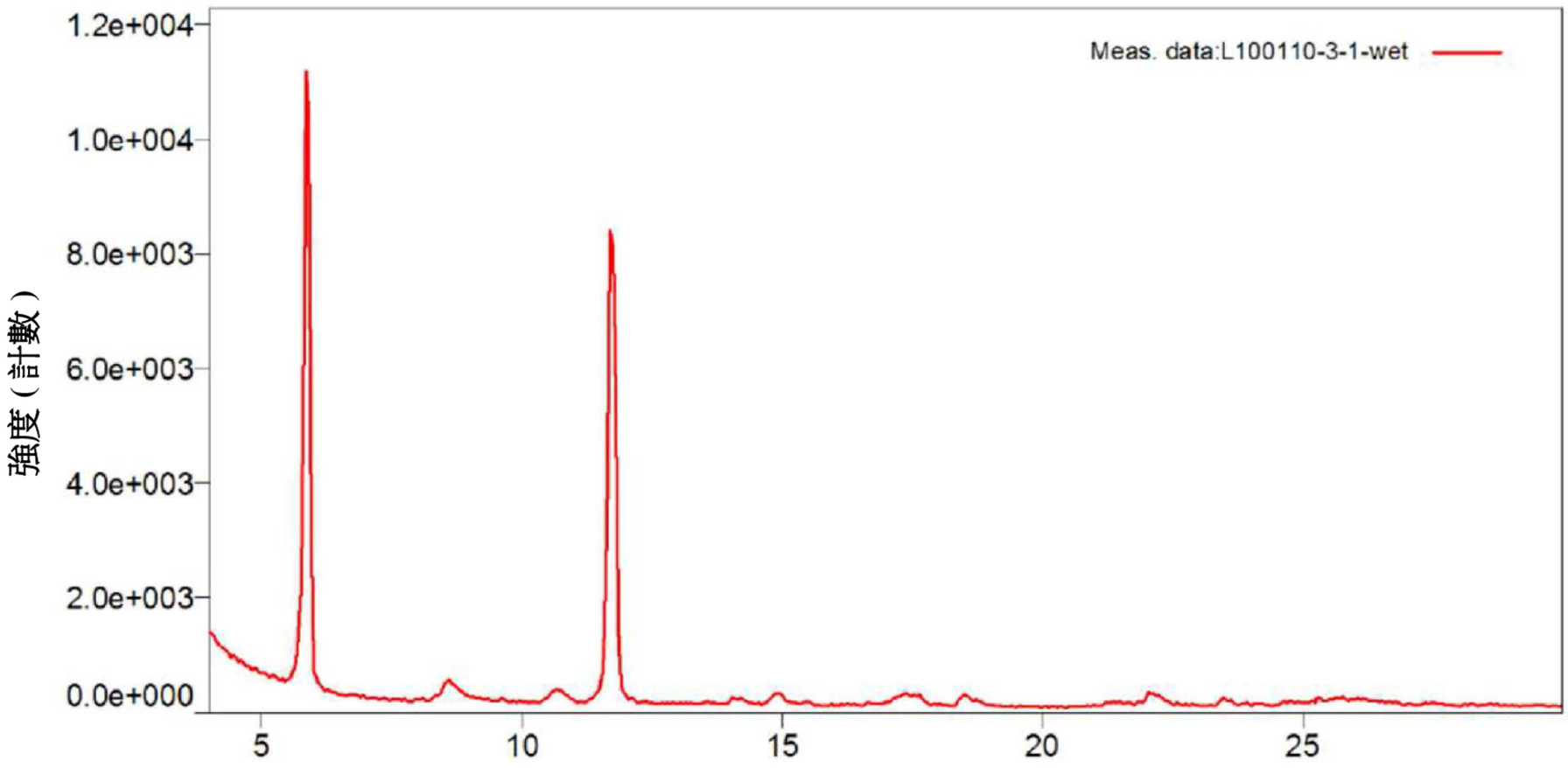
【圖 82】


DVS 等溫線圖
Date: 14 Jul 2017
Time: 4:52 pm
File: L100129-27-4-Dry - Fri 14 Jul 2017 16-52-08.xls
Sample: L100129-27-4-Dry
Cycle 1 Sorp
Cycle 1 Desorp
Cycle 2 Sorp
Cycle 2 Desorp
Temp: 25.0 °C
Meth: DVS Profile.sao
MRef: 21.47681
質量變化 (%) - Ref
目標 RH (%)
DVS - The Sorption Solution
Solid State Pharma Inc.

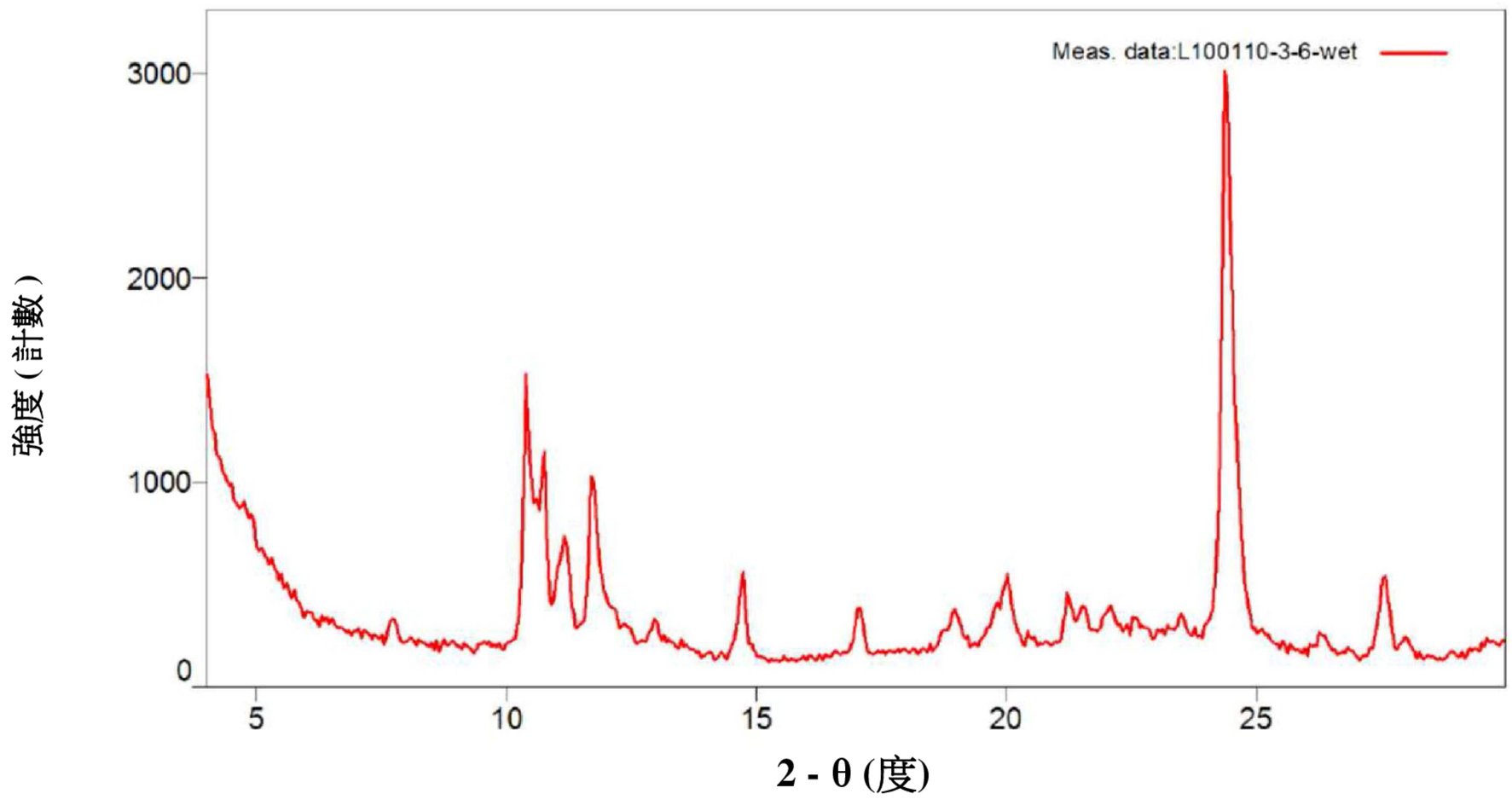
【圖 83】


Meas. data:L100129-27-4-Dry-Post_DVS
Meas. data:L100129-27-4-Dry
強度 (計數)
2 - θ (度)

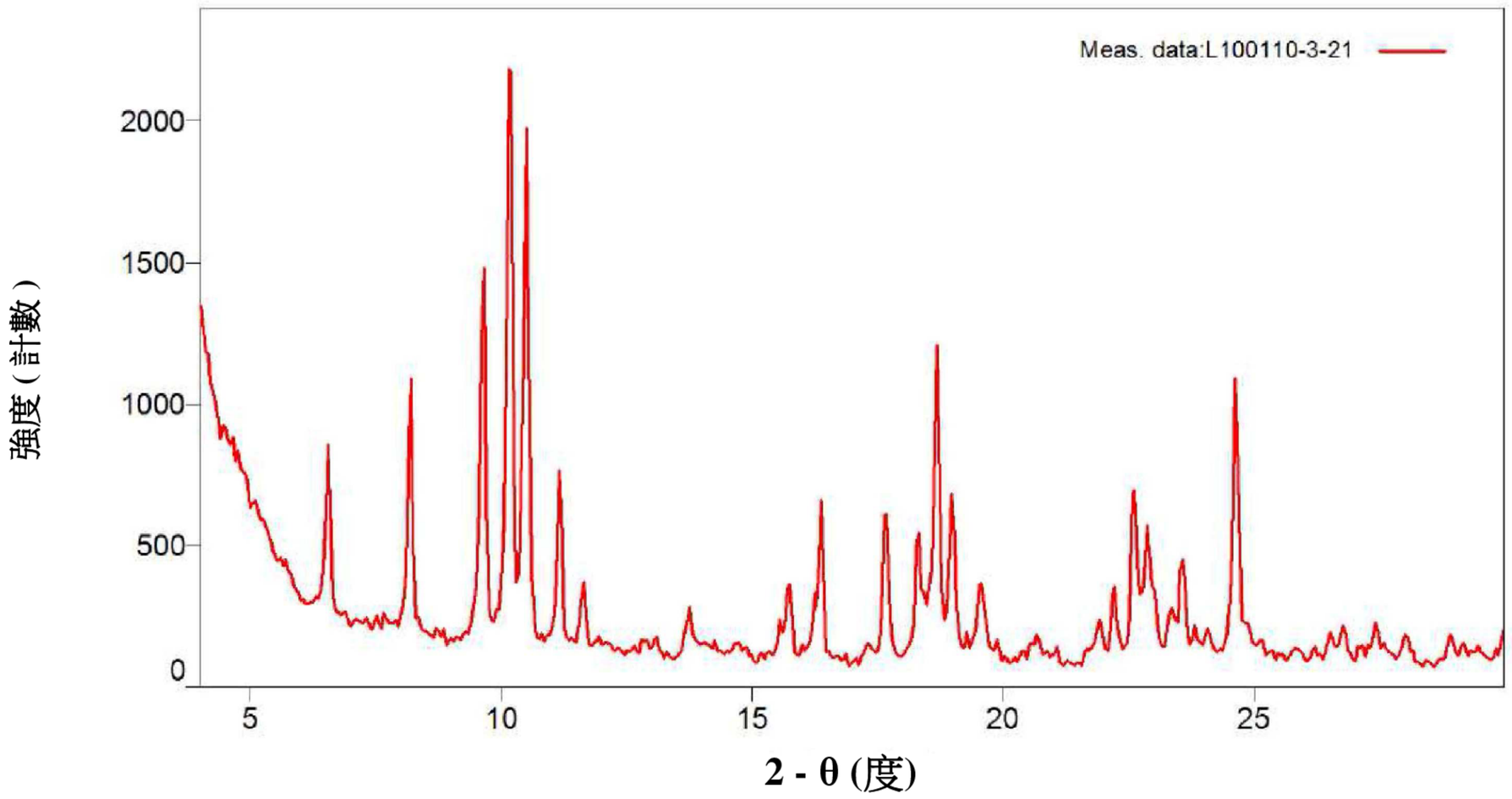
【圖 84】


Meas. data:L100110-3-1-wet
1.2e+004
1.0e+004
8.0e+003
6.0e+003
4.0e+003
2.0e+003
0.0e+000
強度 (計數)
5
10
15
20
25
2 - θ (度)

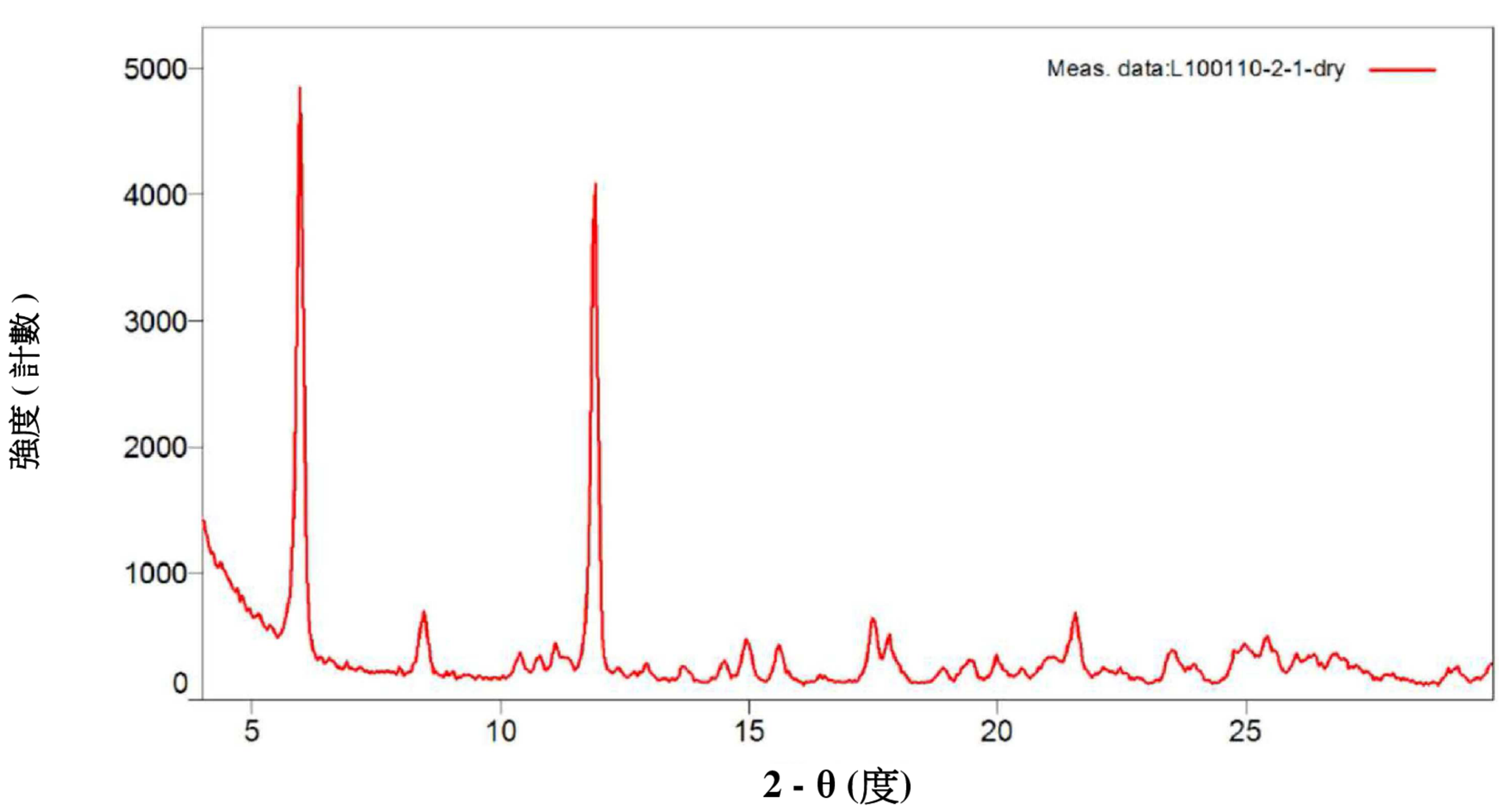
【圖 85】


Meas. data:L100110-3-6-wet
3000
2000
1000
0
強度 (計數)
5
10
15
20
25
2 - θ (度)

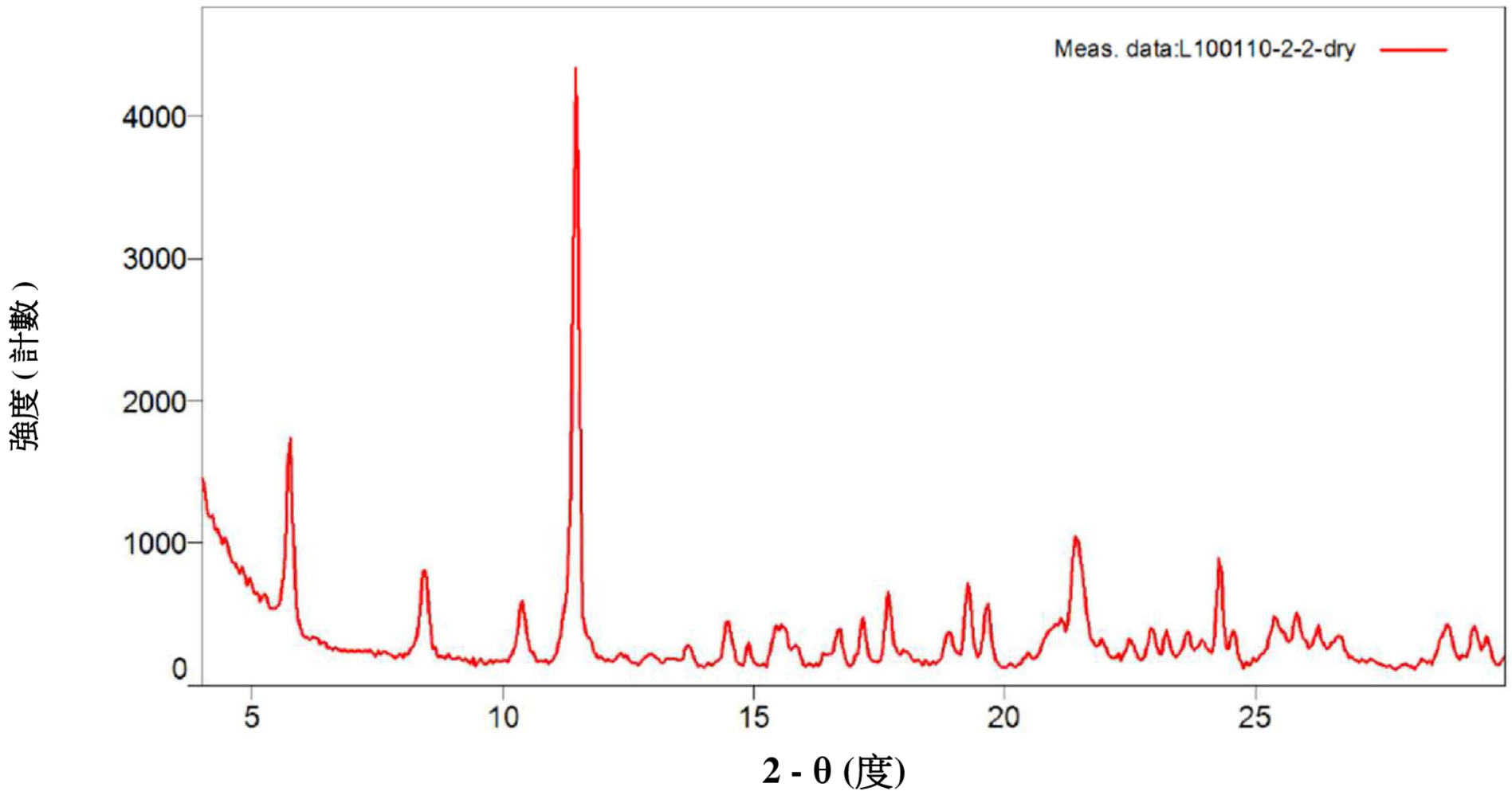
【圖 86】


Meas. data:L100110-3-21
強度 (計數)
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
2 - θ (度)

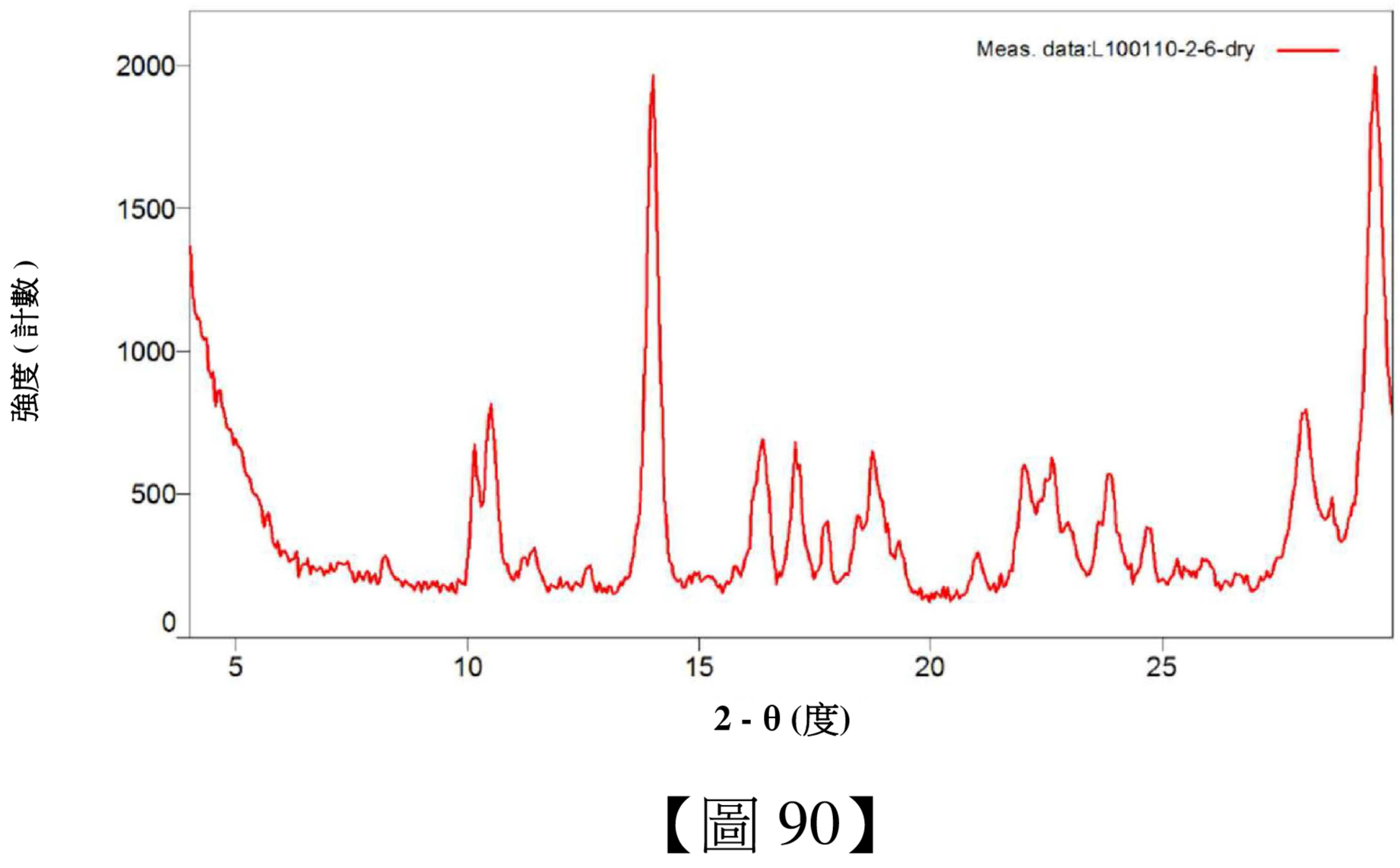
【圖 87】


Meas. data:L100110-2-1-dry
強度 (計數)
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
2 - θ (度)

【圖 88】


Meas. data:L100110-2-2-dry
強度 (計數)
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
2 - θ (度)

【圖 89】


Meas. data:L100110-2-6-dry
強度 (計數)
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
2 - θ (度)

【圖 90】