



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 120208923 A

(43) 申请公布日 2025. 06. 27

(21) 申请号 202510371145.0	A61P 11/00 (2006.01)
(22) 申请日 2021.05.17	A61P 11/06 (2006.01)
(30) 优先权数据	A61P 13/00 (2006.01)
63/026,637 2020.05.18 US	A61P 13/12 (2006.01)
63/052,699 2020.07.16 US	A61P 17/06 (2006.01)
(62) 分案原申请数据	A61P 19/02 (2006.01)
202180035091.0 2021.05.17	A61P 21/04 (2006.01)
(71) 申请人 诺华股份有限公司	A61P 25/28 (2006.01)
地址 瑞士巴塞尔	A61P 27/02 (2006.01)
(72) 发明人 贾子辰 P·卢斯滕贝格尔	A61P 29/00 (2006.01)
M·迈尔 M·莫拉托	A61P 3/04 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所	A61P 31/00 (2006.01)
11256	A61P 33/00 (2006.01)
专利代理师 邵红 郑永胜	A61P 37/02 (2006.01)
(51) Int.Cl.	A61P 37/06 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)	A61P 37/08 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)	A61P 9/00 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)	A61P 9/10 (2006.01)

权利要求书6页 说明书32页 附图5页

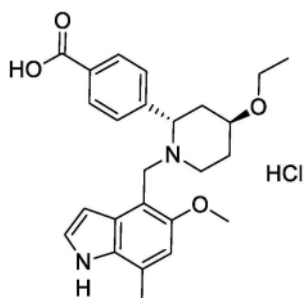
(54) 发明名称

LNP023的结晶形式

(57) 摘要

本文描述了LNP023盐酸盐的结晶水合物形式及其制备工艺。此外,本文描述了包含LNP023盐酸盐的结晶水合物形式和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。本文所述的药物组合物可用于治疗由补体激活介导的疾病和障碍。

1. 式 (A) 的化合物的结晶一水合物形式,



式 (A)

其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,具有粉末X射线衍射图,所述粉末X射线衍射图包含在2- θ 角为(4.6 $\pm$ 0.2)°、(9.2 $\pm$ 0.2)°和(19.1 $\pm$ 0.2)°处的峰。

2. 根据权利要求1所述的结晶一水合物形式,其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,具有粉末X射线衍射图,所述粉末X射线衍射图包含在2- θ 角为(6.8 $\pm$ 0.2)°或(24.6 $\pm$ 0.2)°处的一个或两个峰。

3. 根据权利要求1或2所述的结晶一水合物形式,其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,具有粉末X射线衍射图,所述粉末X射线衍射图包含在2- θ 角选自(4.6 $\pm$ 0.2)°、(6.8 $\pm$ 0.2)°、(9.2 $\pm$ 0.2)°、(10.0 $\pm$ 0.2)°、(12.2 $\pm$ 0.2)°、(12.6 $\pm$ 0.2)°、(15.3 $\pm$ 0.2)°、(16.6 $\pm$ 0.2)°、(17.2 $\pm$ 0.2)°、(19.1 $\pm$ 0.2)°、(20.7 $\pm$ 0.2)°、(21.3 $\pm$ 0.2)°、(22.2 $\pm$ 0.2)°、(24.0 $\pm$ 0.2)°、(24.6 $\pm$ 0.2)°和(28.0 $\pm$ 0.2)°处的至少五个峰。

4. 根据权利要求3所述的结晶一水合物形式,其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,具有粉末X射线衍射图,所述粉末X射线衍射图包含在2- θ 角为(4.6 $\pm$ 0.2)°、(6.8 $\pm$ 0.2)°、(9.2 $\pm$ 0.2)°、(19.1 $\pm$ 0.2)°和(24.6 $\pm$ 0.2)°处的峰。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的结晶一水合物形式,其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,具有粉末X射线衍射图,所述粉末X射线衍射图包含在2- θ 角为(4.6 $\pm$ 0.2)°、(6.8 $\pm$ 0.2)°、(9.2 $\pm$ 0.2)°、(12.2 $\pm$ 0.2)°、(19.1 $\pm$ 0.2)°和(24.6 $\pm$ 0.2)°处的一个或两个峰以及选自(10.0 $\pm$ 0.2)°、(12.6 $\pm$ 0.2)°、(15.3 $\pm$ 0.2)°、(16.6 $\pm$ 0.2)°、(17.2 $\pm$ 0.2)°、(20.7 $\pm$ 0.2)°、(21.3 $\pm$ 0.2)°、(22.2 $\pm$ 0.2)°、(24.0 $\pm$ 0.2)°和(28.0 $\pm$ 0.2)°的至少一个另外的峰。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的结晶一水合物形式,其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,具有粉末X射线衍射图,所述粉末X射线衍射图包含在2- θ 角为(4.6 $\pm$ 0.2)°、(6.8 $\pm$ 0.2)°、(9.2 $\pm$ 0.2)°、(12.2 $\pm$ 0.2)°、(19.1 $\pm$ 0.2)°和(24.6 $\pm$ 0.2)°的峰。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的结晶一水合物形式,其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,具有粉末X射线衍射图,所述粉末X射线衍射图包含在2- θ 角为(4.6 $\pm$ 0.2)°、(6.8 $\pm$ 0.2)°、(9.2 $\pm$ 0.2)°、(12.2 $\pm$ 0.2)°、(19.1 $\pm$ 0.2)°、(21.3 $\pm$ 0.2)°和(24.6 $\pm$ 0.2)°的峰。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的结晶一水合物形式,其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,具有粉末X射线衍射图,所述粉末X射线衍射图包含在2- θ 角为(4.6 $\pm$ 0.2)°、(6.8 $\pm$ 0.2)°、(9.2 $\pm$ 0.2)°、(12.2 $\pm$ 0.2)°、(12.6 $\pm$ 0.2)°、(16.6 $\pm$ 0.2)°、(19.1 $\pm$ 0.2)°、(21.3 $\pm$ 0.2)°和(24.6 $\pm$ 0.2)°的峰。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的结晶一水合物形式,其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,具有粉末X射线衍射图,所述粉末X射线衍射图包含在2- θ 角为(4.6 $\pm$ 0.2)°、(6.8 $\pm$ 0.2)°、(9.2 $\pm$ 0.2)°、(10.0 $\pm$ 0.2)°、(12.2 $\pm$ 0.2)°、(12.6 $\pm$ 0.2)°、(16.6 $\pm$ 0.2)°、(19.1 $\pm$ 0.2)°、(21.3 $\pm$ 0.2)°和(24.6 $\pm$ 0.2)°的峰。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的结晶一水合物形式,其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,具有粉末X射线衍射图,所述粉末X射线衍射图包含在2- θ 角为(4.6 $\pm$ 0.2)°、(6.8 $\pm$ 0.2)°、(9.2 $\pm$ 0.2)°、(10.0 $\pm$ 0.2)°、(12.2 $\pm$ 0.2)°、(12.6 $\pm$ 0.2)°、(15.3 $\pm$ 0.2)°、(16.6 $\pm$ 0.2)°、(19.1 $\pm$ 0.2)°、(21.3 $\pm$ 0.2)°和(24.6 $\pm$ 0.2)°的峰。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的结晶一水合物形式,其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,具有粉末X射线衍射图,所述粉末X射线衍射图包含在2- θ 角为(4.6 $\pm$ 0.2)°、(6.8 $\pm$ 0.2)°、(9.2 $\pm$ 0.2)°、(10.0 $\pm$ 0.2)°、(12.2 $\pm$ 0.2)°、(12.6 $\pm$ 0.2)°、(15.3 $\pm$ 0.2)°、(16.6 $\pm$ 0.2)°、(17.2 $\pm$ 0.2)°、(19.1 $\pm$ 0.2)°、(21.3 $\pm$ 0.2)°和(24.6 $\pm$ 0.2)°的峰。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的结晶一水合物形式,其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,具有粉末X射线衍射图,所述粉末X射线衍射图包含在2- θ 角为(4.6 $\pm$ 0.2)°、(6.8 $\pm$ 0.2)°、(9.2 $\pm$ 0.2)°、(10.0 $\pm$ 0.2)°、(12.2 $\pm$ 0.2)°、(12.6 $\pm$ 0.2)°、(15.3 $\pm$ 0.2)°、(16.6 $\pm$ 0.2)°、(17.2 $\pm$ 0.2)°、(19.1 $\pm$ 0.2)°、(20.7 $\pm$ 0.2)°、(21.3 $\pm$ 0.2)°和(24.6 $\pm$ 0.2)°的峰。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的结晶一水合物形式,其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,具有粉末X射线衍射图,所述粉末X射线衍射图包含在2- θ 角为(4.6 $\pm$ 0.2)°、(6.8 $\pm$ 0.2)°、(9.2 $\pm$ 0.2)°、(10.0 $\pm$ 0.2)°、(12.2 $\pm$ 0.2)°、(12.6 $\pm$ 0.2)°、(15.3 $\pm$ 0.2)°、(16.6 $\pm$ 0.2)°、(17.2 $\pm$ 0.2)°、(19.1 $\pm$ 0.2)°、(20.7 $\pm$ 0.2)°、(21.3 $\pm$ 0.2)°、(24.0 $\pm$ 0.2)°和(24.6 $\pm$ 0.2)°的峰。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的结晶一水合物形式,其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,具有粉末X射线衍射图,所述粉末X射线衍射图包含在2- θ 角为(4.6 $\pm$ 0.2)°、(6.8 $\pm$ 0.2)°、(9.2 $\pm$ 0.2)°、(10.0 $\pm$ 0.2)°、(12.2 $\pm$ 0.2)°、(12.6 $\pm$ 0.2)°、(15.3 $\pm$ 0.2)°、(16.6 $\pm$ 0.2)°、(17.2 $\pm$ 0.2)°、(19.1 $\pm$ 0.2)°、(20.7 $\pm$ 0.2)°、(21.3 $\pm$ 0.2)°、(22.2 $\pm$ 0.2)°、(24.0 $\pm$ 0.2)°和(24.6 $\pm$ 0.2)°的峰。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的结晶一水合物形式,其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,具有粉末X射线衍射图,所述粉末X射线衍射图包含在2- θ 角为(4.6 $\pm$ 0.2)°、(6.8 $\pm$ 0.2)°、(9.2 $\pm$ 0.2)°、(10.0 $\pm$ 0.2)°、(12.2 $\pm$ 0.2)°、(12.6 $\pm$ 0.2)°、(15.3 $\pm$ 0.2)°、(16.6 $\pm$ 0.2)°、(17.2 $\pm$ 0.2)°、(19.1

$\pm 0.2)^\circ$ 、 $(20.7 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(21.3 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(22.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(24.0 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(24.6 \pm 0.2)^\circ$ 和 $(28.0 \pm 0.2)^\circ$ 的峰。

16. 根据前述权利要求中任一项所述的结晶一水合物形式,其特征在于当在 20°C 至 30°C 范围内的温度、用金刚石ATR晶胞测量时,具有傅里叶变换红外光谱,所述傅里叶变换红外光谱包含在波数为 $(3452 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 和 $(1243 \pm 2)\text{cm}^{-1}$ 处的峰。

17. 根据权利要求16所述的结晶一水合物形式,其特征在于当在 20°C 至 30°C 范围内的温度、用金刚石ATR晶胞测量时,具有傅里叶变换红外光谱,所述傅里叶变换红外光谱包含在波数为 $(3452 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(3274 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(2933 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1709 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1658 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1615 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1601 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1515 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1497 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1461 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1425 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1384 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1184 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1069 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(767 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 和 $(739 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 处的峰。

18. 根据前述权利要求中任一项所述的结晶一水合物形式,其特征在于当以 10K/min 的加热速率测量时,具有差示扫描量热法曲线,所述差示扫描量热法曲线包含在 35°C 至 170°C 范围内的吸热事件。

19. 根据前述权利要求中任一项所述的结晶一水合物形式,其特征在于当以 20K/min 的速率从 30°C 加热到 300°C 时,具有热重量分析曲线,所述热重量分析曲线显示出在 200°C 至 220°C 的温度下,基于所述结晶水合物形式的重量,不超过 $4.5\text{w}\%$ 的质量损失。

20. 根据前述权利要求中任一项所述的结晶一水合物形式,其特征在于当在 0 至 95% 范围内的相对湿度下并且在 $(25 \pm 1.0)^\circ\text{C}$ 的温度下、用动态蒸气吸附法测量时,显示出基于 $0\%\text{RH}$ 下的所述结晶水合物形式的重量,不超过 $4.5\text{w}\%$ 的质量变化。

21. 根据前述权利要求中任一项所述的结晶一水合物形式,其具有在形状上基本等分的晶体习性。

22. 根据前述权利要求中任一项所述的结晶一水合物形式,其具有在性状上为柱状的晶体习性。

23. 根据前述权利要求中任一项所述的结晶一水合物形式,其中式(A)的化合物的结晶一水合物形式具有基于化合物的重量大于 $90\text{w}\%$,包括大于 90 、 91 、 92 、 93 、 94 、 95 、 96 、 97 、 98 和 $99\text{w}\%$,并且还包含等于约 $100\text{w}\%$ 的LNP023盐酸盐的特定固体形式的纯度。

24. 根据前述权利要求中任一项所述的结晶一水合物形式,其中结晶一水合物形式的等分形状颗粒具有高于约 0.4 、高于约 0.45 、约 0.4 至约 0.7 或约 0.45 至 0.6 的长宽比($a50$)。

25. 根据前述权利要求中任一项所述的结晶一水合物形式,其中结晶一水合物形式的等分形状颗粒的粒度分布 X_{90} 小于约 $300\mu\text{m}$,例如小于约 $200\mu\text{m}$,小于约 $150\mu\text{m}$,约 30 至约 $150\mu\text{m}$,约 35 至约 $130\mu\text{m}$,或者约 40 至约 $105\mu\text{m}$ 。

26. 根据前述权利要求中任一项所述的结晶一水合物形式,其中结晶一水合物形式的等分形状颗粒的粒度分布 X_{50} 为约 5 至约 $100\mu\text{m}$,约 10 至约 $70\mu\text{m}$,或约 15 至约 $55\mu\text{m}$ 。

27. 根据前述权利要求中任一项所述的结晶一水合物形式,其中结晶一水合物形式的等分形状颗粒的粒度分布 X_{10} 为约 0.1 至约 $50\mu\text{m}$,约 1 至约 $30\mu\text{m}$,或约 2 至约 $20\mu\text{m}$ 。

28. 根据前述权利要求中任一项所述的结晶一水合物形式,其中结晶一水合物形式的等分形状颗粒具有小于约 0.8g/ml 、小于约 0.7g/ml 、约 0.4 至约 0.7g/ml 、约 0.50 至约 0.65g/

ml、或约0.55至约0.60g/ml的压实(15kPa)体积密度。

29.一种组合物,其包含前述权利要求中任一项所述的结晶一水合物形式,其中所述组合物包含基于所述组合物的重量至多20重量%的权利要求1至28中任一项的结晶一水合物之外的物理形式的式(A)化合物。

30.根据权利要求29所述的组合物,其中所述组合物包含基于所述组合物的重量至多10重量%的权利要求1至28中任一项的结晶一水合物之外的物理形式的式(A)化合物。

31.根据权利要求29所述的组合物,其中所述组合物包含基于所述组合物的重量至多5重量%的权利要求1至28中任一项的结晶一水合物之外的物理形式的式(A)化合物。

32.根据权利要求29所述的组合物,其中所述组合物包含基于所述组合物的重量至多2重量%的权利要求1至28中任一项的结晶一水合物之外的物理形式的式(A)化合物。

33.根据权利要求29所述的组合物,其中所述组合物包含基于所述组合物的重量至多1重量%的权利要求1至28中任一项的结晶一水合物之外的物理形式的式(A)化合物。

34.根据权利要求29至33中任一项所述的组合物,其中所述式(A)化合物的其他物理形式特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,具有粉末X射线衍射图,所述粉末X射线衍射图包含在2- θ 角为(11.6 $\pm$ 0.1)°、(15.3 $\pm$ 0.1)°、(16.5 $\pm$ 0.1)°、(20.1 $\pm$ 0.1)°和(23.3 $\pm$ 0.1)°处的峰。

35.根据权利要求1至28中任一项所述的结晶一水合物形式或根据权利要求30至34中任一项所述的组合物用于制备药物组合物的用途。

36.一种药物组合物,其包含根据权利要求1至28中任一项所述的结晶一水合物形式或根据权利要求30至34中任一项所述的组合物、以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

37.根据权利要求36所述的药物组合物,其是口服固体剂型。

38.根据权利要求36所述的药物组合物,其是胶囊。

39.根据权利要求36至38中任一项所述的药物组合物,其包含具有在约0.4至约0.7之间的长宽比的所述结晶一水合物形式。

40.根据权利要求36至39中任一项所述的药物组合物,其包含具有约10至约70 μ m的粒度分布X₅₀的所述结晶一水合物形式。

41.根据权利要求36至40中任一项所述的药物组合物,其包含具有约0.50至约0.65g/ml的压实(15kPa)体积密度的所述结晶一水合物形式。

42.根据权利要求36至41中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含以式(A)化合物的无水游离碱计算,剂量不超过约200mg的式(A)化合物。

43.根据权利要求42所述的药物组合物,其中所述组合物包含以式(A)化合物的无水游离碱计算,剂量为约10mg至约200mg的式(A)化合物。

44.根据权利要求42所述的药物组合物,其中所述组合物包含各自以式(A)化合物的无水游离碱计算,剂量为约10mg、约25mg、约50mg、约100mg或约200mg的式(A)化合物。

45.根据权利要求42所述的药物组合物,其中所述组合物包含各自以式(A)化合物的无水游离碱计算,剂量为10mg、25mg、50mg、100mg或200mg的式(A)化合物。

46.根据权利要求29-45任意一项所述的药物组合物,其中药物组合物包括基于组合物的重量至多20w-%(重量百分比)、至多15w-%、至多10w-%、至多9w-%、至多8w-%、至多7w-%、至多6w-%、至多5w-%、至多4w-%、至多3w-%、至多2w-%、至多1w-%、至多

0.5w-%、或至多0.1w-%、或80和100w-%之间的任何重量百分比的式(A)的任何其他固体形式。

47. 根据权利要求1至28中任一项所述的结晶一水合物形式、根据权利要求29至35所述的组合物、或根据权利要求36至46中任一项所述的药物组合物在制备药物中的用途。

48. 根据权利要求1至28中任一项所述的结晶一水合物形式、根据权利要求29至35所述的组合物、或根据权利要求36至46中任一项所述的药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗或预防选自以下的疾病或障碍:阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、C3G(C3肾小球病)、IgAN(免疫球蛋白A肾病)、MN(膜性肾病)、HUS(大肠杆菌诱导的溶血性尿毒综合征)、年龄相关性黄斑变性、地图样萎缩、格林-巴利综合征、创伤性脑损伤、血液透析并发症、成人呼吸窘迫综合征、心肌炎、缺血后再灌注病症、心肌梗死、主动脉重建后的肠系膜动脉再灌注、败血症、免疫复合物障碍、系统性红斑狼疮(SLE)肾炎、溶血性贫血、重症肌无力、寡免疫血管炎、抗磷脂综合征、肾小球肾炎、抗中性粒细胞胞浆抗体血管炎(anca vasculitis)、冷球蛋白血症、非典型性溶血性尿毒综合征(atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS)、肾小球肾炎、致密物沉积病和MPGN II。

49. 一种用于制备根据权利要求1至28中任一项所述的结晶一水合物形式、根据权利要求29至35中任一项所述的组合物的工艺,所述工艺包括:

(i) 提供呈固体形式的式(A)的化合物;

(ii) 将步骤(i)中提供的式(A)的化合物悬浮在包含丙酮和水的第一溶剂中并加热以溶解所述固体形式,从而提供溶液;

(iii) 冷却在步骤(ii)中获得的溶液并添加包含丙酮、乙酸乙酯或其组合的第二溶剂,以在母液中提供晶体;

(iv) 从所述母液中分离出步骤(iii)中获得的晶体的至少一部分,以提供分离的晶体;

(v) 任选地洗涤步骤(iv)中获得的分离的晶体;以及

(vi) 干燥步骤(iv)或(v)中获得的分离的晶体。

50. 根据权利要求49所述的工艺,所述工艺包括以下步骤作为步骤(iii)

(a) 冷却步骤(ii)中获得的溶液,随后再次重新加热所述溶液;

(b) 重复步骤(a)至少3次;以及

(c) 添加包含丙酮、乙酸乙酯或其组合的第二溶剂。

51. 根据权利要求1至28中任一项所述的结晶一水合物形式、根据权利要求29至35中任一项所述的组合物、或根据权利要求36至46中任一项所述的药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗或预防受试者的选自以下的疾病或障碍:阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、C3G(C3肾小球病)、IgAN(免疫球蛋白A肾病)、MN(膜性肾病)、HUS(大肠杆菌诱导的溶血性尿毒综合征)、年龄相关性黄斑变性、地图样萎缩、格林-巴利综合征、创伤性脑损伤、血液透析并发症、成人呼吸窘迫综合征、心肌炎、缺血后再灌注病症、心肌梗死、主动脉重建后的肠系膜动脉再灌注、败血症、免疫复合物障碍、系统性红斑狼疮(SLE)肾炎、溶血性贫血、重症肌无力、寡免疫血管炎、抗磷脂综合征、肾小球肾炎、抗中性粒细胞胞浆抗体血管炎(anca vasculitis)、冷球蛋白血症、非典型性溶血性尿毒综合征(aHUS)、肾小球肾炎、致密物沉积病和MPGN II。

52. 根据权利要求51所述的用途,其中所述药物用于治疗或预防选自以下的疾病或障

碍：阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、C3G(C3肾小球病)、IgAN(免疫球蛋白A肾病)、MN(膜性肾病)、HUS(大肠杆菌诱导的溶血性尿毒综合征)、年龄相关性黄斑变性、地图样萎缩、重症肌无力、抗中性粒细胞胞浆抗体血管炎(anca vasculitis)、MPGN II和aHUS(非典型性溶血性尿毒综合征)。

53. 根据权利要求51所述的用途,其中以式(A)化合物的无水游离碱计算,以至多约400mg的每日剂量向所述受试者施用式(A)化合物的结晶一水合物形式。

54. 根据权利要求51所述的用途,其中以式(A)化合物的无水游离碱计算,以约10mg至约400mg的每日剂量向所述受试者施用式(A)化合物的结晶一水合物形式。

55. 根据权利要求51所述的用途,其中各自以式(A)化合物的无水游离碱计算,以约10mg、约25mg、约50mg、约100mg或约200mg的每日剂量向所述受试者施用式(A)化合物的结晶一水合物形式。

56. 根据权利要求51所述的用途,其中各自以式(A)化合物的无水游离碱计算,以10mg、25mg、50mg、100mg或200mg的每日剂量向所述受试者施用式(A)化合物的结晶一水合物形式。

57. 根据权利要求51至56中任一项所述的用途,其中每日两次(b.i.d.)向所述受试者施用式(A)化合物的结晶一水合物形式。

58. 根据权利要求51至57中任一项所述的用途,其中以式(A)化合物的无水游离碱计算,以200mg的每日剂量每日两次(b.i.d.)向所述受试者施用式(A)化合物的结晶一水合物形式。

59. 一种用于制备包含根据权利要求1至28中任一项所述的结晶一水合物形式、或根据权利要求29至35所述的组合物的工艺,所述工艺包括:

(i) 提供呈固体形式的式(A)的化合物;

(ii) 将步骤(i)中提供的式(A)的化合物悬浮在包含丙酮和水的第二溶剂中并加热以溶解所述固体形式,从而提供溶液;

(iii) 冷却在步骤(ii)中获得的溶液并添加包含丙酮、乙酸乙酯或其组合的第三溶剂,以在母液中提供晶体;

(iv) 从所述母液中分离出步骤(iii)中获得的晶体的至少一部分,以提供分离的晶体;

(v) 任选地洗涤步骤(iv)中获得的分离的晶体;以及

(vi) 干燥步骤(iv)或(v)中获得的分离的晶体。

LNP023的结晶形式

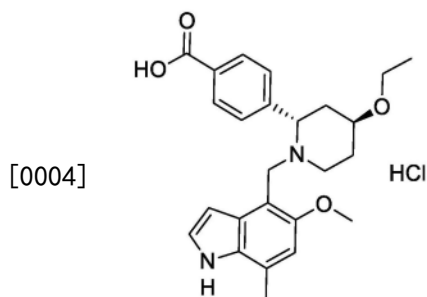
[0001] 本申请是申请日为2021年05月17日、申请号为202180035091.0、发明名称为“LNP023的结晶形式”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本文描述了LNP023盐酸盐的结晶形式及其制备工艺。本文还描述了包含LNP023盐酸盐的结晶形式和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。本文所述的药物组合物可用于治疗由补体激活介导的疾病或障碍。

背景技术

[0003] LNP023属于补体途径的因子B抑制剂类,并且通过抑制或阻遏由C3激活引起的补体系统的扩增起作用,而与激活的初始机制无关。LNP023目前正处于开发之中,用于治疗或预防阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、C3肾小球病(C3G)、免疫球蛋白A肾病(IgAN)和膜性肾病(MN)。LNP023盐酸盐在化学上被指定为4-((2S,4S)-(4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-基))苯甲酸盐,并且可以通过根据以下式(A)的化学结构表示



式(A)。

[0005] LNP023盐酸盐及其制备方法披露于W0 2015/009616中,将其通过引用以其全文并入本文。在W0 2015/009616的实例26d中,通过对所获得的无定形材料进行重结晶而获得呈结晶固体的LNP023盐酸盐,并且其特征在于X射线粉末衍射。此结晶形式在本文中称为形式A。

[0006] 活性药物成分的不同固态形式通常具有不同的特性。固体形式的物理化学特性的差异可以对药物组合物的改进起关键作用,例如,由于活性药物成分的固态形式的改进,具有改进的溶出曲线或改进的稳定性或保质期的药物配制品可变得容易获得。而且,可以改进配制和制造过程中对活性药物成分的加工或处理。因此,活性药物成分的新固态形式可以具有期望的加工特性。与先前已知的固体形式相比,它们更容易处理,更适合储存,或允许更好的纯化。

[0007] W0 2015/009616的LNP023 HCl的结晶“形式A”具有使其不太适合大规模制造过程的某些特性。因此,需要更稳定的LNP023 HCl形式。

[0008] 因此,需要提供固态形式的LNP023盐酸盐,其具有允许可靠地生产包含LNP023盐酸盐的安全且有效的药物产品的物理化学特性。

发明内容

[0009] 本披露提供了LNP023盐酸盐的结晶水合物形式,其在下文中也称为“形式HB”。LNP023盐酸盐的“形式HB”对于旨在用于口服固体剂型的原料药具有良好的物理化学特性。

[0010] LNP023的形式HB的有利特性包括化学稳定性、物理稳定性、吸湿性、溶解度、溶出度、形态、结晶度、流动性、可压实性和可润湿性。因此,这些特性使得形式HB适合于大规模制造过程。

[0011] 在一个实施例中,形式HB是在药物加工和储存过程中在物理和化学方面稳定的LNP023盐酸盐的相纯、高度结晶形式。形式HB是热力学上更稳定的形式,并且可以最大限度地减少转化为其他形式的可能性。形式A在一定条件下可以转化为形式HB。使用化合物的热力学稳定形式受到高度赞赏,因为当使用最稳定的形式时,可以排除在原料药的制造过程和储存期间可能发生的从例如形式A到形式HB的转化或多晶型转化。这确保了可靠的生物利用度,并因此确保了药物产品的一致功效。

[0012] 缩写

[0013] PXRD粉末X射线衍射

[0014] SXRD单晶体X射线衍射

[0015] FTIR 傅里叶变换红外线

[0016] ATR 衰减全反射

[0017] DSC 差示扫描量热法

[0018] DVS 动态蒸气吸附

[0019] TGA 热重量分析

[0020] MS 质谱法

[0021] NMR 核磁共振

[0022] GC 气相色谱法

[0023] KF 卡尔费休

[0024] RH 相对湿度

[0025] RT 室温

[0026] w-% 重量百分比

[0027] vol-% 体积百分比

[0028] 定义

[0029] 在本披露的上下文中,除非另有明确说明,否则以下定义具有所指示的含义:

[0030] 如本文所用,术语“室温”是指在20℃至30℃范围内的温度。

[0031] 如本文所用,术语“在20℃至30℃范围内的温度下测量”是指在标准条件下的测量。典型地,标准条件意指在20℃至30℃范围内的温度,即在室温下。标准条件可以意指约22℃的温度。

[0032] 如本文所用,当描述LNP023盐酸盐的固体形式时,术语“形式HB”是指LNP023盐酸盐的特定结晶水合物形式,例如,一水合物形式。此形式在本文和权利要求中进一步定义。

[0033] 如本文所用,当描述LNP023盐酸盐的固体形式时,术语“形式A”是指如W0 2015/009616中披露的LNP023盐酸盐的特定结晶形式。LNP023盐酸盐的形式A的特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,具有粉末X射线衍

射图,该粉末X射线衍射图包含在 $2-\theta$ 角为 $(11.6 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(15.3 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(16.5 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(20.1 \pm 0.1)^\circ$ 和 $(23.3 \pm 0.1)^\circ$ 处的峰。

[0034] 根据W0 2015/009616如下制备形式A(参见实例26d):

[0035] 向4-((2S,4S)-(4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-基))苯甲酸(620mg,1.467mmol)在 $H_2O/CH_3CN(10/3mL)$ 中的溶液中添加5M HCl水溶液(500 μ L,2.500mmol)。然后将反应混合物冻干以提供无定形化合物,然后将其悬浮在iPrOH(300mL)中。将悬浮液加热至 $70^\circ C$ 。1.5h后,悬浮液变为溶液。然后伴随搅拌将溶液冷却至室温持续大约5h,以提供固体。将所得固体通过过滤收集并在高真空下于 $50^\circ C$ 干燥,以得到呈结晶固体的标题化合物。 ^1H NMR(HCl盐,400MHz, CD_3OD) δ 10.73(br.s.,1H),8.23(d, $J=8.44Hz$,2H),7.74(d, $J=8.44Hz$,2H),7.31-7.36(m,1H),6.77(s,1H),6.37(dd, $J=1.77$,3.12Hz,1H),4.33(d, $J=12.72Hz$,1H),4.25(d, $J=12.72Hz$,1H),3.79-3.85(m,1H),3.76(s,3H),3.51-3.67(m,4H),3.37-3.44(m,1H),2.51(s,3H),2.21-2.29(m,2H),1.90-2.15(m,2H),1.31(t, $J=6.97Hz$,3H)。

[0036] X射线粉末衍射图如下描述在表1中。

[0037] 表1

角度	d 值	强度	强度%
$2-\theta^\circ$	埃	计数	%
10.0	8.842	2532	41
11.6	7.631	4461	72
15.3	5.783	6231	100
16.5	5.360	4451	71
17.3	5.131	4119	66
20.1	4.418	4812	77
21.0	4.220	5911	95
22.8	3.900	3170	51
23.3	3.815	4537	73
25.3	3.520	3255	52
26.2	3.393	2968	48
31.0	2.887	1556	25

[0039] 如本文所用,关于粉末X射线衍射的术语“反射”意指X射线衍射图中的峰,其在某些衍射角(布拉格角)由固体材料中原子的平行面散射的X射线的相长干涉引起,该固体材料在长程位置顺序以顺序的和重复的模式分布。这种固体材料被分类为结晶材料,而无定形材料被定义为固体材料,其缺乏长程有序且仅显示短程有序,因此导致宽散射。根据文献,长程有序例如延伸超过大约100个至1000个原子,而短程有序仅超过几个原子(参见 Vitalij K.Pecharsky和Peter Y.Zavalij的Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials[粉末衍射原理和材料的结构表征],Kluwer Academic Publishers[克吕韦尔学术出版集团],2003年,第3页)。

[0040] 关于粉末X射线衍射的术语“基本上相同”意指考虑峰位置的变异性和峰的相对强度。例如, $2-\theta$ 值的典型精度在 $\pm 0.2^\circ 2-\theta$ 的范围内, 例如, 在 $\pm 0.1^\circ 2-\theta$ 的范围内。因此, 在标准条件下的大多数X射线衍射仪上, 通常出现在 $9.2^\circ 2-\theta$ 处的峰例如可以出现在 $(9.2-0.2)^\circ$ 和 $(9.2+0.2)^\circ 2-\theta$ 之间, 例如, 在 $(9.2-0.1)^\circ$ 和 $(9.2+0.1)^\circ 2-\theta$ 之间。此外, 本领域技术人员将理解, 相对峰强度将示出装置间变异性以及由于结晶度、优选取向、粒度、样品制备和本领域技术人员已知的其他因素而导致的变异性, 并且应该仅作为定性测量。

[0041] 关于红外光谱法的术语“基本上相同”意指考虑峰位置的变异性和峰的相对强度。例如, 波数值的典型精度在 $\pm 4\text{cm}^{-1}$ 的范围内, 例如, 在 $\pm 2\text{cm}^{-1}$ 的范围内。因此, 在标准条件下的大多数红外光谱仪上, 1692cm^{-1} 处的峰例如可以出现在 $(1692-4)$ 和 $(1692+4)\text{cm}^{-1}$ 之间, 例如在 $(1692-2)$ 和 $(1692+2)\text{cm}^{-1}$ 之间。峰强度可以根据附图得出, 但是本领域技术人员将理解, 由于结晶度、样品制备、测量方法和其他因素而导致的峰强度差异也可能出现在红外光谱法中。因此, 峰强度应该仅作为定性测量。

[0042] 本文所述的LNP023盐酸盐的形式HB在本文中可以被称为是通过“如附图中所示”的图形数据表征的。此类数据包括例如粉末X射线衍射和FTIR。本领域技术人员理解, 当以图形形式呈现时, 如仪器类型的变化、样品定向性的响应和变化、样品浓度和样品纯度等因素可能导致此类数据的微小变化, 例如与精确的峰位置和强度有关的变化。然而, 本文附图中的图形数据与针对另一种或未知的固体形式而生成的图形数据的比较以及两组图形数据涉及相同的晶体形式的确认完全在本领域技术人员的知识范围内。

[0043] 如本文可互换使用的术语“固体形式”或“固态形式”是指化合物的任何结晶或无定形相。

[0044] 如本文所用, 术语“无定形的”是指非结晶的化合物的固体形式。无定形化合物不具有长程有序, 并且不显示具有峰的确定性X射线衍射图。

[0045] 如本文所用, 术语“多晶型物”是指具有相同的化学组成但是形成晶体的分子、原子或离子的空间排列不同的结晶形式。

[0046] 如本文所用, 术语“共晶体”是指在同一晶格中包含两个或更多个不同的分子或离子化合物的结晶材料, 该两个或更多个不同的分子或离子化合物通过非离子和非共价键结合, 其中这些单独的分子或离子化合物中的至少两个在室温下是固体。

[0047] 如本文所用的术语“水合物”是指其中水配合在晶体结构中或被其容纳(例如, 作为晶体结构的一部分)或被截留在晶体中(水夹杂物)的结晶固体。因此, 水能够以化学计量的量或非化学计量的量存在。当水以化学计量的量存在时, 可以通过添加希腊数字前缀来指代水合物。例如, 取决于水/化合物的化学计量性, 水合物可被称作半水合物或称为一水合物。水含量可以例如通过卡尔费休库仑分析法(Karl-Fischer-Coulometry)测量。

[0048] 如本文所用的术语“脱水(dehydrating或dehydration)”描述了从宿主分子的晶体结构中至少部分地除去水。

[0049] 如本文所用的术语“溶剂化物”是指一种或多种有机溶剂配合在晶体结构中或被其容纳(例如, 作为晶体结构的一部分)或被截留在晶体中(溶剂夹杂物)的结晶固体。因此, 一种或多种有机溶剂能够以化学计量的量或非化学计量的量存在。当一种或多种有机溶剂以一个或多个化学计量的量存在时, 可以通过添加希腊数字前缀来指代溶剂化物。例如, 取决于一种或多种溶剂/化合物的化学计量性, 溶剂化物可被称作半溶剂化物或单溶剂化物。

溶剂含量可以例如通过GC、NMR、SXR或TGA/MS测量。

[0050] 如本文所用,术语“同构溶剂化物”是指具有相同的空间群(仅具有小的晶胞尺寸畸变)和相同类型的宿主分子的分子网络的溶剂化物。如本文所定义的同构溶剂化物的不同之处在于作为一个或多个客体分子存在的一种或多种有机溶剂的类型。

[0051] 如本文所用的术语“去溶剂化(desolvating或desolvation)”描述了从宿主分子的晶体结构中至少部分地除去有机溶剂。

[0052] 如本文所用的术语“无水形式”或“无水物”是指其中没有水配合在晶体结构中或被其容纳的结晶固体。无水形式可以仍含有残余的水,该残余的水不是晶体结构的一部分,但可能吸附在晶体的表面上或吸收到晶体的无序区域中。典型地,无水形式含有基于该结晶形式的重量不超过3.0w-%,例如,不超过1.0w-%的水。

[0053] 当谈到结晶固体时,如本文所用的术语“非溶剂化”表示其中没有有机溶剂配合在晶体结构中或被其容纳的结晶固体。非溶剂化形式可以仍含有残余的有机溶剂,该残余的有机溶剂不是晶体结构的一部分,但可以吸附在晶体的表面上或吸收到晶体的无序区域中。在一个实施例中,非溶剂化形式含有不超过3.0w-%,例如,不超过1.0w-%。在一个实施例中,非溶剂化形式含有基于该结晶形式的重量不超过0.5w-%的有机溶剂。

[0054] 如本文所用,术语“母液”是指固体从所述溶液中结晶后剩余的溶液。

[0055] 如本文所用,术语“抗溶剂”是指降低LNP023盐酸盐在溶剂中的溶解度的液体。

[0056] 如本文所用,关于LNP023盐酸盐的“预定量”是指用于制备具有LNP023盐酸盐的所需剂量强度的药物组合物的LNP023盐酸盐的初始量。

[0057] 如本文所用,关于LNP023盐酸盐的术语“治疗有效量”涵盖引起期望的治疗或预防效果的LNP023盐酸盐的量。

[0058] 如本文所用,术语“非吸湿的”是指基于化合物的重量,在25°C、80% RH下的质量增加(由于水吸收)小于0.2%。

[0059] 如本文所用,关于晶体形状的术语“等分”是指等维晶体,例如立方体或球体。

[0060] 如本文所用,关于晶体形状的术语“板”或“板状”是指具有类似宽度和广度的扁平、片状晶体,其比薄片更厚。

[0061] 如本文所用,关于晶体形状的术语“薄片”或“薄片状”是指具有类似宽度和广度的薄且扁平的晶体,其比板更薄。

[0062] 如本文所用,关于晶体形状的术语“针样”或“针状”是指具有类似广度和宽度的针尖状、薄且高度伸长的晶体。

[0063] 如本文可互换使用的关于晶体形状的术语“柱样”或“柱状”是指比针样晶体具有更大广度和厚度的伸长、棱柱状晶体。

[0064] 这样的晶体习性定义与本领域中通常使用的定义一致,例如参见Rolf Hilfiker编辑的“Polymorphism in the Pharmaceutical Industry[制药工业中的多态性]”(Wiley VCH[威利-VCH出版社],2006);第7章,光学显微镜(Gary Nichols)。

[0065] 如本文所用,术语“约”意指大约、在其范围内、概略地、或周围。当术语“约”与数字范围结合使用时,它通过扩展以上示出的数值的上下边界来修改该范围。一般而言,术语“约”在本文中用于将数值在所述值之上和之下修改10%的变化。

[0066] 如本文所用,关于包含LNP023盐酸盐的特定固体形式的组合物的术语“基本上不

含任何其他固体形式”意指,该组合物包括基于组合物的重量至多20w-%(重量百分比)、至多15w-%、至多10w-%、至多9w-%、至多8w-%、至多7w-%、至多6w-%、至多5w-%、至多4w-%、至多3w-%、至多2w-%、至多1w-%、至多0.5w-%、或至多0.1w-%、或80和100w-%之间的任何重量百分比的LNP023盐酸盐的任何其他固体形式。

[0067] 如本文所用,当关于形式使用时,“基本上纯的”意指如下化合物,该化合物具有基于化合物的重量大于90w-%,包括大于90、91、92、93、94、95、96、97、98和99w-%,并且还包括等于约100w-%的LNP023盐酸盐的特定固体形式的纯度。其余的材料包含化合物的一种或多种其他形式、或反应杂质、或由其制备产生的加工杂质。例如,LNP023盐酸盐的结晶形式可以被认为是基本上纯的,因为其具有如通过本领域此时已知和普遍接受的手段所测量的大于90w-%的纯度,其中其余的小于10w-%的材料包含LNP023盐酸盐的一种或多种其他形式、反应杂质、或加工杂质。

[0068] 如本文所用,术语“受试者”旨在意指人。示例性人受试者包括患有障碍,例如本文所述的障碍的人患者(称为患者)或正常受试者。

[0069] 如本文所用,术语“物理稳定”意指当经受特定条件(例如,室温环境湿度或40℃/75%相对湿度)持续指定时间段(例如1天、2天、3天、1周、2周、1个月、2个月、3个月、6个月、12个月、18个月、24个月或更长时间)时,特定游离碱或盐形式不会变为一种或多种不同的物理形式(例如,如通过XRPD、DSC等测量的不同的固体形式)。在一些实施例中,当经受特定条件时,小于25%的化合物的形式变为一种或多种不同的物理形式。在一些实施例中,当经受特定条件时,小于约20%、小于约15%、小于约10%、小于约5%、小于约3%、小于约1%、小于约0.5%的特定化合物的形式变为该特定化合物的一种或多种不同的物理形式。在一些实施例中,没有可检测量的化合物的特定形式变为该化合物的一种或多种不同的物理形式。

[0070] 如本文所用,术语“化学稳定”意指当经受特定条件(例如,室温环境湿度或40℃/75%相对湿度)持续指定时间段(例如1天、2天、3天、1周、2周、1个月、2个月、3个月、6个月、12个月、18个月、24个月或更长时间)时,特定化合物的化学结构不会变为另一种化合物(例如,分解)。在一些实施例中,当经受特定条件时,小于25%的特定化合物的形式变为一种或多种其他化合物。在一些实施例中,当经受特定条件时,小于约20%、小于约15%、小于约10%、小于约5%、小于约3%、小于约1%、小于约0.5%的特定化合物的形式变为一种或多种其他化合物。在一些实施例中,没有可检测量的特定化合物的形式变为该特定化合物的一种或多种不同的物理形式。

[0071] 如本文所用,术语“药学上可接受的赋形剂”是指在给定剂量下不显示出显著的药理活性、并且除活性药物成分之外被添加至药物组合物中的物质。赋形剂可以起到媒介物、稀释剂、释放剂、崩解剂、溶出改性剂、吸收促进剂、稳定剂或制造助剂等的作用。赋形剂可以包括填充剂(稀释剂)、粘合剂、崩解剂、润滑剂以及助流剂。

[0072] 如本文所用,术语“填充剂”或“稀释剂”是指在递送之前用于稀释活性药物成分的物质。稀释剂和填充剂还可以用作稳定剂。

[0073] 如本文所用,术语“粘合剂”是指将活性药物成分和药学上可接受的赋形剂结合在一起以维持凝聚和离散部分的物质。

[0074] 如本文所用,术语“崩解剂(disintegrant或disintegrating agent)”是指在添加

到固体药物组合物中后,在施用后促进活性药物成分分解或崩解并允许其尽可能有效地释放以使其迅速溶出的物质。

[0075] 如本文所用,术语“润滑剂”是指被添加到粉末共混物中以防止压实的粉末块在压片或包封过程期间粘附到设备上的物质。它们有助于片剂从模具中喷出并且可以改进粉末流动性。

[0076] 如本文所用,术语“助流剂”是指用于片剂和胶囊配制品以便改进在片剂压缩期间的流动特性并且产生抗结块作用的物质。

附图说明

[0077] 图1:说明了本文所述的LNP023盐酸盐的形式HB的代表性PXRD。 x 轴显示散射角(以 $^{\circ}2-\theta$), y 轴显示散射的X射线束的强度(以检测到的光子的计数/秒)。

[0078] 图2:说明了本文所述的LNP023盐酸盐的形式HB的代表性PXRD(底部)与WO 2015/009616的LNP023盐酸盐的形式A的代表性PXRD(顶部)的比较。 x 轴显示散射角(以 $^{\circ}2-\theta$)。为了清晰起见,将形式A的粉末X射线衍射图沿 y 轴移动以分离衍射图。因此, y 轴是任意的,并且未标记。

[0079] 图3:说明了本文所述的LNP023盐酸盐的形式HB的代表性FTIR光谱。 x 轴显示波数(以 cm^{-1}), y 轴显示相对强度(以百分比透射率)。

[0080] 图4:说明了本文所述的LNP023盐酸盐的形式HB的代表性DSC曲线。 x 轴显示温度(以摄氏度($^{\circ}\text{C}$)), y 轴显示随吸热峰上升的热流速(以瓦/克(W/g))。

[0081] 图5:说明了本文所述的LNP023盐酸盐的形式HB的代表性TGA曲线。 x 轴显示温度(以摄氏度($^{\circ}\text{C}$)), y 轴显示样品的质量(损失)(以重量百分比($\text{w-\%}$))。

[0082] 图6:说明了本文所述的LNP023盐酸盐的形式HB在0至95%相对湿度范围内的代表性DVS等温线。 x 轴显示在温度为 $(25.0 \pm 1.0)^{\circ}\text{C}$ 下测量的相对湿度(以百分比(%)), y 轴显示在0% RH下关于样品重量的平衡质量变化(以重量百分比($\text{w-\%}$))。吸附循环用三角形标记,而解吸附循环用正方形标记。

[0083] 图7a和7b:说明了当根据实例3制备时本文所述的LNP023盐酸盐的形式HB的扫描电子显微镜图像(比例尺总尺寸:50微米)。

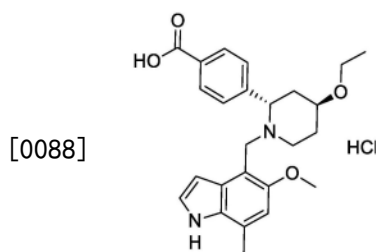
具体实施方式

[0084] 结晶形式

[0085] 实施例的示例:

[0086] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶水合物形式,本文也称为“形式HB”。

[0087] LNP023盐酸盐可以通过根据以下式(A)的化学结构表示



式 (A)。

[0089] 本文所述的LNP023盐酸盐的形式HB可以通过制药工业领域中熟知的用于表征固体的分析方法来表征。此类方法包括但不限于PXRD、SXR、FTIR、DSC、DVS、TGA和SEM。它可以通过前述分析方法之一或者通过将它们中的两种或更多种组合来表征。特别地,本文所述的LNP023盐酸盐的形式HB可以通过以下实施例中的任何一个或通过组合以下实施例中的两个或更多个来表征。

[0090] PXRD实施例的示例:

[0091] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,在2- θ 角为(4.6 $\pm$ 0.2)°、(9.2 $\pm$ 0.2)°和(19.1 $\pm$ 0.2)°处鉴定的PXRD峰。

[0092] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,在2- θ 角为(4.6 $\pm$ 0.2)°、(6.8 $\pm$ 0.2)°、(9.2 $\pm$ 0.2)°和(19.1 $\pm$ 0.2)°处鉴定的PXRD峰。

[0093] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,在2- θ 角为(4.6 $\pm$ 0.2)°、(6.8 $\pm$ 0.2)°、(9.2 $\pm$ 0.2)°、(19.1 $\pm$ 0.2)°和(24.6 $\pm$ 0.2)°处鉴定的PXRD峰。

[0094] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,在2- θ 角为(4.6 $\pm$ 0.2)°、(6.8 $\pm$ 0.2)°、(9.2 $\pm$ 0.2)°、(12.2 $\pm$ 0.2)°、(19.1 $\pm$ 0.2)°和(24.6 $\pm$ 0.2)°处鉴定的PXRD峰。

[0095] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,在2- θ 角为(4.6 $\pm$ 0.2)°、(6.8 $\pm$ 0.2)°、(9.2 $\pm$ 0.2)°、(12.2 $\pm$ 0.2)°、(19.1 $\pm$ 0.2)°、(21.3 $\pm$ 0.2)°和(24.6 $\pm$ 0.2)°处鉴定的PXRD峰。

[0096] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,在2- θ 角为(4.6 $\pm$ 0.2)°、(6.8 $\pm$ 0.2)°、(9.2 $\pm$ 0.2)°、(12.2 $\pm$ 0.2)°、(12.6 $\pm$ 0.2)°、(16.6 $\pm$ 0.2)°、(19.1 $\pm$ 0.2)°、(21.3 $\pm$ 0.2)°和(24.6 $\pm$ 0.2)°处鉴定的PXRD峰。

[0097] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,在2- θ 角为(4.6 $\pm$ 0.2)°、(6.8 $\pm$ 0.2)°、(9.2 $\pm$ 0.2)°、(10.0 $\pm$ 0.2)°、(12.2 $\pm$ 0.2)°、(12.6 $\pm$ 0.2)°、(16.6 $\pm$ 0.2)°、(19.1 $\pm$ 0.2)°、(21.3 $\pm$ 0.2)°和(24.6 $\pm$ 0.2)°处鉴定的PXRD峰。

[0098] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,在2- θ 角为

$(4.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(6.8 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(9.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(10.0 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(12.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(12.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(16.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(19.1 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(21.3 \pm 0.2)^\circ$ 和 $(24.6 \pm 0.2)^\circ$ 处鉴定的PXRD峰。

[0099] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在 20°C 至 30°C 范围内的温度、用具有 0.15419nm 的波长的 $\text{Cu-K}\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,该LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB)可以通过在 $2-\theta$ 角为 $(4.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(6.8 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(9.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(10.0 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(12.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(12.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(15.3 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(16.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(19.1 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(21.3 \pm 0.2)^\circ$ 和 $(24.6 \pm 0.2)^\circ$ 处鉴定的PXRD峰来表征。

[0100] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在 20°C 至 30°C 范围内的温度、用具有 0.15419nm 的波长的 $\text{Cu-K}\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,在 $2-\theta$ 角为 $(4.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(6.8 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(9.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(10.0 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(12.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(12.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(15.3 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(16.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(17.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(19.1 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(21.3 \pm 0.2)^\circ$ 和 $(24.6 \pm 0.2)^\circ$ 处鉴定的PXRD峰。

[0101] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在 20°C 至 30°C 范围内的温度、用具有 0.15419nm 的波长的 $\text{Cu-K}\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,在 $2-\theta$ 角为 $(4.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(6.8 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(9.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(10.0 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(12.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(12.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(15.3 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(16.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(17.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(19.1 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(20.7 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(21.3 \pm 0.2)^\circ$ 和 $(24.6 \pm 0.2)^\circ$ 处鉴定的PXRD峰。

[0102] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在 20°C 至 30°C 范围内的温度、用具有 0.15419nm 的波长的 $\text{Cu-K}\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,在 $2-\theta$ 角为 $(4.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(6.8 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(9.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(10.0 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(12.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(12.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(15.3 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(16.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(17.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(19.1 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(20.7 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(21.3 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(24.0 \pm 0.2)^\circ$ 和 $(24.6 \pm 0.2)^\circ$ 处鉴定的PXRD峰。

[0103] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在 20°C 至 30°C 范围内的温度、用具有 0.15419nm 的波长的 $\text{Cu-K}\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,在 $2-\theta$ 角为 $(4.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(6.8 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(9.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(10.0 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(12.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(12.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(15.3 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(16.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(17.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(19.1 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(20.7 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(21.3 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(22.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(24.0 \pm 0.2)^\circ$ 和 $(24.6 \pm 0.2)^\circ$ 处鉴定的PXRD峰。

[0104] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在 20°C 至 30°C 范围内的温度、用具有 0.15419nm 的波长的 $\text{Cu-K}\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,在 $2-\theta$ 角为 $(4.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(6.8 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(9.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(10.0 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(12.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(12.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(15.3 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(16.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(17.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(19.1 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(20.7 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(21.3 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(22.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(24.0 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(24.6 \pm 0.2)^\circ$ 和 $(28.0 \pm 0.2)^\circ$ 处鉴定的PXRD峰。

[0105] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在 20°C 至 30°C 范围内的温度、用具有 0.15419nm 的波长的 $\text{Cu-K}\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,在 $2-\theta$ 角为 $(4.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(6.8 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(9.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(12.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(19.1 \pm 0.2)^\circ$ 和 $(24.6 \pm 0.2)^\circ$ 处鉴定的PXRD峰,以及选自由以下组成的组的至少一个多个峰: $(10.0 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(12.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(15.3 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(16.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(17.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(20.7 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(21.3 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(22.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(24.0 \pm 0.2)^\circ$ 和 $(28.0 \pm 0.2)^\circ$ 。

[0106] 在另一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于

当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,在以下2- θ 角处鉴定的PXRD峰:

[0107] (4.6 $\pm$ 0.1)°、(9.2 $\pm$ 0.1)°和(19.1 $\pm$ 0.1)°;或

[0108] (4.6 $\pm$ 0.1)°、(6.8 $\pm$ 0.1)°、(9.2 $\pm$ 0.1)°和(19.1 $\pm$ 0.1)°;或

[0109] (4.6 $\pm$ 0.1)°、(6.8 $\pm$ 0.1)°、(9.2 $\pm$ 0.1)°、(19.1 $\pm$ 0.1)°和(24.6 $\pm$ 0.1)°;或

[0110] (4.6 $\pm$ 0.1)°、(6.8 $\pm$ 0.1)°、(9.2 $\pm$ 0.1)°、(12.2 $\pm$ 0.1)°、(19.1 $\pm$ 0.1)°和(24.6 $\pm$ 0.1)°;或

[0111] (4.6 $\pm$ 0.1)°、(6.8 $\pm$ 0.1)°、(9.2 $\pm$ 0.1)°、(12.2 $\pm$ 0.1)°、(19.1 $\pm$ 0.1)°、(21.3 $\pm$ 0.1)°和(24.6 $\pm$ 0.1)°;或

[0112] (4.6 $\pm$ 0.1)°、(6.8 $\pm$ 0.1)°、(9.2 $\pm$ 0.1)°、(12.2 $\pm$ 0.1)°、(12.6 $\pm$ 0.1)°、(16.6 $\pm$ 0.1)°、(19.1 $\pm$ 0.1)°、(21.3 $\pm$ 0.1)°和(24.6 $\pm$ 0.1)°;或

[0113] (4.6 $\pm$ 0.1)°、(6.8 $\pm$ 0.1)°、(9.2 $\pm$ 0.1)°、(10.0 $\pm$ 0.1)°、(12.2 $\pm$ 0.1)°、(12.6 $\pm$ 0.1)°、(16.6 $\pm$ 0.1)°、(19.1 $\pm$ 0.1)°、(21.3 $\pm$ 0.1)°和(24.6 $\pm$ 0.1)°;或

[0114] (4.6 $\pm$ 0.1)°、(6.8 $\pm$ 0.1)°、(9.2 $\pm$ 0.1)°、(10.0 $\pm$ 0.1)°、(12.2 $\pm$ 0.1)°、(12.6 $\pm$ 0.1)°、(16.6 $\pm$ 0.1)°、(19.1 $\pm$ 0.1)°、(21.3 $\pm$ 0.1)°和(24.6 $\pm$ 0.1)°;或

[0115] (4.6 $\pm$ 0.1)°、(6.8 $\pm$ 0.1)°、(9.2 $\pm$ 0.1)°、(10.0 $\pm$ 0.1)°、(12.2 $\pm$ 0.1)°、(12.6 $\pm$ 0.1)°、(15.3 $\pm$ 0.1)°、(16.6 $\pm$ 0.1)°、(19.1 $\pm$ 0.1)°、(21.3 $\pm$ 0.1)°和(24.6 $\pm$ 0.1)°;或

[0116] (4.6 $\pm$ 0.1)°、(6.8 $\pm$ 0.1)°、(9.2 $\pm$ 0.1)°、(10.0 $\pm$ 0.1)°、(12.2 $\pm$ 0.2)°、(12.6 $\pm$ 0.2)°、(15.3 $\pm$ 0.2)°、(16.6 $\pm$ 0.2)°、(17.2 $\pm$ 0.2)°、(19.1 $\pm$ 0.2)°、(21.3 $\pm$ 0.2)°和(24.6 $\pm$ 0.2)°;或

[0117] (4.6 $\pm$ 0.2)°、(6.8 $\pm$ 0.2)°、(9.2 $\pm$ 0.2)°、(10.0 $\pm$ 0.2)°、(12.2 $\pm$ 0.2)°、(12.6 $\pm$ 0.2)°、(15.3 $\pm$ 0.2)°、(16.6 $\pm$ 0.2)°、(17.2 $\pm$ 0.2)°、(19.1 $\pm$ 0.2)°、(20.7 $\pm$ 0.2)°、(21.3 $\pm$ 0.2)°和(24.6 $\pm$ 0.2)°;或

[0118] (4.6 $\pm$ 0.2)°、(6.8 $\pm$ 0.2)°、(9.2 $\pm$ 0.2)°、(10.0 $\pm$ 0.2)°、(12.2 $\pm$ 0.2)°、(12.6 $\pm$ 0.2)°、(15.3 $\pm$ 0.2)°、(16.6 $\pm$ 0.2)°、(17.2 $\pm$ 0.2)°、(19.1 $\pm$ 0.2)°、(20.7 $\pm$ 0.2)°、(21.3 $\pm$ 0.2)°、(24.0 $\pm$ 0.2)°和(24.6 $\pm$ 0.1)°;或

[0119] (4.6 $\pm$ 0.1)°、(6.8 $\pm$ 0.1)°、(9.2 $\pm$ 0.1)°、(10.0 $\pm$ 0.1)°、(12.2 $\pm$ 0.1)°、(12.6 $\pm$ 0.1)°、(15.3 $\pm$ 0.1)°、(16.6 $\pm$ 0.1)°、(17.2 $\pm$ 0.1)°、(19.1 $\pm$ 0.1)°、(20.7 $\pm$ 0.1)°、(21.3 $\pm$ 0.1)°、(22.2 $\pm$ 0.1)°、(24.0 $\pm$ 0.1)°和(24.6 $\pm$ 0.1)°;或

[0120] (4.6 $\pm$ 0.1)°、(6.8 $\pm$ 0.1)°、(9.2 $\pm$ 0.1)°、(10.0 $\pm$ 0.1)°、(12.2 $\pm$ 0.2)°、(12.6 $\pm$ 0.2)°、(15.3 $\pm$ 0.1)°、(16.6 $\pm$ 0.1)°、(17.2 $\pm$ 0.1)°、(19.1 $\pm$ 0.1)°、(20.7 $\pm$ 0.1)°、(21.3 $\pm$ 0.1)°、(22.2 $\pm$ 0.1)°、(24.0 $\pm$ 0.1)°、(24.6 $\pm$ 0.1)°和(28.0 $\pm$ 0.1)°。

[0121] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,在2- θ 角为(4.6 $\pm$ 0.1)°、(6.8 $\pm$ 0.1)°、(9.2 $\pm$ 0.1)°、(12.2 $\pm$ 0.1)°、(19.1 $\pm$ 0.1)°和(24.6 $\pm$ 0.1)°处鉴定的PXRD峰,以及选自由以下组成的组的至少一个多个峰:(10.0 $\pm$ 0.1)°、(12.6 $\pm$ 0.1)°、(15.3 $\pm$ 0.1)°、(16.6 $\pm$ 0.1)°、(17.2 $\pm$ 0.1)°、(20.7 $\pm$ 0.1)°、(21.3 $\pm$ 0.1)°、(22.2 $\pm$ 0.1)°、(24.0 $\pm$ 0.1)°和(28.0 $\pm$ 0.1)°。

[0122] 本文所述的形式HB的PXRD可以清楚地与WO 2015/009616的形式A的PXRD区分(还

参见本文所述的图2中显示的PXRD叠加)。例如,形式HB显示了在 (4.6 ± 0.1) 和 $(9.2 \pm 0.1)^\circ$ $2-\theta$ 处的特征峰,而形式A在相同范围内未显示峰。根据WO 2015/009616的第176页,在形式A的四个最具特征的峰中,一个是在 $11.6^\circ 2-\theta$ 处的峰。相反,本文所述的形式HB在相同范围内未显示峰。

[0123] 在另一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在 20°C 至 30°C 范围内的温度、用具有 0.15419nm 的波长的 $\text{Cu-K}\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,具有如在上述实施例之一中所述的PXRD,但不包含在 $2-\theta$ 角为 $(11.6 \pm 0.2)^\circ$ 处的峰。

[0124] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在 20°C 至 30°C 范围内的温度、用具有 0.15419nm 的波长的 $\text{Cu-K}\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,具有如上所述的PXRD,但不包含在 $2-\theta$ 角为 $(11.6 \pm 0.1)^\circ 2-\theta$ 处的峰。

[0125] 在另一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在 20°C 至 30°C 范围内的温度、用具有 0.15419nm 的波长的 $\text{Cu-K}\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,具有与本文所述的图1中所示基本上相同的PXRD。

[0126] 由于形式HB的颗粒形态,峰的相对强度(例如,如图1中所示和如表2中所列)可以经受一定程度的变化。一般而言,许多结晶颗粒的形态往往会使样品在样品架中表现出一定程度的优选取向。这对于针状或板状晶体特别明显,因为尺寸减小会产生更细的针样或小板样晶体。样品中的优选取向影响各种峰的强度,因此与完全随机样品的预期相比,一些峰的强度更高,而另一些峰的强度更低。

[0127] FTIR实施例的示例:

[0128] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于具有FTIR光谱,该光谱包含在以下波数处的峰: $(3452 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 和 $(1692 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 。

[0129] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在 20°C 至 30°C 范围内的温度、用金刚石ATR晶胞测量时,具有FTIR光谱,该光谱包含在以下波数处的峰: $(3452 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 和 $(1439 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 。

[0130] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在 20°C 至 30°C 范围内的温度、用金刚石ATR晶胞测量时,具有FTIR光谱,该光谱包含在波数为 $(3452 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 和 $(1243 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 处的峰。

[0131] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在 20°C 至 30°C 范围内的温度、用金刚石ATR晶胞测量时,具有FTIR光谱,该光谱包含在波数为 $(3452 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 和 $(767 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 处的峰。

[0132] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在 20°C 至 30°C 范围内的温度、用金刚石ATR晶胞测量时,具有FTIR光谱,该光谱包含在以下波数处的峰: $(3452 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 和 $(767 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 。

[0133] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在 20°C 至 30°C 范围内的温度、用金刚石ATR晶胞测量时,具有FTIR光谱,该光谱包含在以下波数处的峰: $(3452 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1709 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 4)\text{cm}^{-1}$ 。

cm^{-1} 处的峰。

[0142] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用金刚石ATR晶胞测量时,具有FTIR光谱,该光谱包含在波数为 $(3452 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1709 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1658 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1615 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1601 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1515 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1497 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1461 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1425 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1384 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1184 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1069 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 和 $(767 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 处的峰。

[0143] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用金刚石ATR晶胞测量时,具有FTIR光谱,该光谱包含在波数为 $(3452 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1709 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1658 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1615 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1601 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1515 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1497 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1461 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1425 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1384 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1184 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1069 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(767 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 和 $(739 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 处的峰。

[0144] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用金刚石ATR晶胞测量时,具有FTIR光谱,该光谱包含在波数为 $(3452 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(3274 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1709 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1658 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1615 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1601 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1515 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1497 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1461 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1425 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1384 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1184 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1069 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(767 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 和 $(739 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 处的峰。

[0145] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用金刚石ATR晶胞测量时,具有FTIR光谱,该光谱包含在波数为 $(3452 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(3274 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(2933 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1709 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1658 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1615 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1601 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1515 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1497 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1461 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1425 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1384 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1184 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1069 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(767 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 和 $(739 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 处的峰。

[0146] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用金刚石ATR晶胞测量时,具有FTIR光谱,该光谱包含波数为 $(3452 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 和 $(767 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 处的峰,以及选自由以下组成的组的至少一个或多个峰: $(3274 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(2933 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1709 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1658 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1615 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1601 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1515 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1497 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1461 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1425 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1384 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1184 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1069 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 和 $(739 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 。

[0147] 在另一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用金刚石ATR晶胞测量时,具有FTIR光谱,该光谱包含在以下波数处的峰:

[0148] $(3452 \pm 2) \text{cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 2) \text{cm}^{-1}$ 和 $(1692 \pm 2) \text{cm}^{-1}$,或

[0149] $(3452 \pm 2) \text{cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 2) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 2) \text{cm}^{-1}$ 和 $(1439 \pm 2) \text{cm}^{-1}$;或

[0150] $(3452 \pm 2) \text{cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 2) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 2) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 2) \text{cm}^{-1}$ 和 $(1243 \pm 2) \text{cm}^{-1}$;
或

$(1692 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1658 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1615 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1601 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1515 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1497 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1461 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1425 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1384 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1184 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1069 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(767 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(739 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ ；或

[0165] $(3452 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(3274 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2933 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1709 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1658 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1615 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1601 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1515 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1497 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1461 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1425 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1384 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1184 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1069 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(767 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(739 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 。

[0166] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在 20°C 至 30°C 范围内的温度、用金刚石ATR晶胞测量时,具有FTIR光谱,该光谱包含波数为 $(3452 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(767 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 处的峰,以及选自以下组成的组的至少一个或多个峰: $(3274 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2933 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1709 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1658 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1615 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1601 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1515 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1497 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1461 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1425 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1384 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1184 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1069 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(739 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 。

[0167] 在又一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在 20°C 至 30°C 范围内的温度、用金刚石ATR晶胞测量时,具有与本文所述的图3中所示基本上相同的FTIR光谱。

[0168] DSC实施例的示例:

[0169] 在一个实施例中,LNP023盐酸盐(形式HB)可以通过具有与图4中所示基本上相同的DSC曲线来表征。在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当以 10K/min 的加热速率测量时,具有显示宽吸热事件的DSC曲线,该宽吸热事件结束于约 170°C ,随后在约 200°C 放热分解。在一个实施例中,结束于约 170°C 的宽吸热事件是当以 10K/min 的加热速率测量时在 35°C 至 170°C 范围内的吸热事件。

[0170] TGA实施例的示例:

[0171] 在一个实施例中,LNP023盐酸盐(形式HB)可以通过与图5中所示基本上相同的热重量分析(TGA)来表征。在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当以 20K/min 的速率从 30°C 加热到 300°C 时,具有TGA曲线,该曲线显示出由于水和残余溶剂的损失不超过 $4.5\text{w}\%$,在约 220°C 、例如在 200°C 至 220°C 的温度下,基于结晶形式的重量,例如不超过 $4.3\text{w}\%$ 、例如不超过 $4.0\text{w}\%$ 、例如不超过 $3.8\text{w}\%$ 、例如不超过 $3.4\text{w}\%$ 的质量损失。

[0172] DVS实施例的示例:

[0173] 在一个实施例中,LNP023盐酸盐(形式HB)可以通过与图6中所示基本上相同的DVS来表征。在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于当在 0 至 95% 范围内的相对湿度下并且在 $(25 \pm 1.0)^{\circ}\text{C}$ 的温度下、用DVS测量时,显示出基于结晶形式的重量,不超过 $4.5\text{w}\%$ 、例如不超过 $4.0\text{w}\%$ 、例如不超过 $3.0\text{w}\%$ 、例如不超过 $2.0\text{w}\%$ 、例如不超过 $1.8\text{w}\%$ 、 $1.6\text{w}\%$ 、 $1.5\text{w}\%$ 或 $1.4\text{w}\%$ 的质量变化。

[0174] 另外的实施例的示例:

[0175] 在另一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于是非溶剂化形式。在一个实施例中,LNP023盐酸盐的结晶形式是水合形式,例如,一水合物

形式。

[0176] 形态的示例

[0177] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其特征在于展示出柱状或等分状的形态。

[0178] 在一个实施例中,本发明涉及LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB),其具有基本等分的或柱状的晶体习性,例如,在形状上基本等分。与小的针尖(针)或板条(叶片)形状的晶体相反,这导致了优选的体积和流动特性。可以通过进行如本文所述的工艺来获得此类优选的晶体形状,例如,当进行结晶工程技术时,包括温度循环,随后是导致粒度减小的研磨。

[0179] 所得颗粒的特征在于合适的长宽比。长宽比 ψ_A ($0 < \psi_A \leq 1$) 由最小与最大费雷特直径(Feret diameter)的比率 $\psi_A = x_{\text{费雷特最小值}} / x_{\text{费雷特最大值}}$ 定义。它指示颗粒的伸长率,即值越小,颗粒伸长越多。因此,在另外的实施例中,LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB)的等分形状颗粒具有高于约0.4(例如高于约0.45)的长宽比(a_{50})。在其他实施例中,形式HB的等分形状颗粒具有约0.4至约0.7(例如约0.45至0.6)的长宽比。

[0180] 在另外的实施例中,LNP023盐酸盐的结晶形式(形式HB)的等分形状颗粒的粒度分布 X_{90} 小于约300 μm ,例如小于约200 μm ,例如小于约150 μm 。在另外的实施例中,粒度分布 X_{90} 为约30至约150 μm ,例如约35至约130 μm ,例如约40至约105 μm 。

[0181] 在另外的实施例中,形式HB的等分形状颗粒的粒度分布 X_{50} 为约5至约100 μm ,例如约10至约70 μm ,例如约15至约55 μm 。

[0182] 在又另外的实施例中,形式HB的等分形状颗粒的粒度分布 X_{10} 为约0.1至约50 μm ,例如约1至约30 μm ,例如约2至约20 μm 。

[0183] 在另一个实施例中,形式HB的等分形状颗粒具有小于约0.8g/ml(例如小于约0.7g/ml)的压实(15kPa)体积密度。在其他实施例中,形式HB的等分形状颗粒具有约0.4至约0.7g/ml(例如约0.50至约0.65g/ml,例如约0.55至约0.60g/ml)的压实(15kPa)体积密度。

[0184] 组合物

[0185] 实施例的示例:

[0186] 在另一方面,本发明涉及一种组合物,其包含如上述实施例中任一项所定义的本文所述的LNP023盐酸盐的形式HB,所述组合物基本上不含LNP023盐酸盐的任何其他固体形式。例如,含有本文所述的LNP023盐酸盐的形式HB的组合物包含基于该组合物的重量至多20w-%,例如至多10w-%,例如至多5、4、3、2或1w-%的LNP023盐酸盐的任何其他固体形式。在一个实施例中,LNP023盐酸盐的任何其他固体形式是W0 2015/009616的形式A或是无定形的。当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,LNP023盐酸盐的形式A展示了PXRD,其包含尤其是在2- θ 角为(11.6 $\pm$ 0.1)°处的特征峰。因此,在PXRD中在2- θ 角为(11.6 $\pm$ 0.1)°处不存在此峰证实组合物中不存在LNP023盐酸盐的形式A。

[0187] 在一个实施例中,本发明涉及一种组合物,其包含如上述实施例中任一项所定义的本文所述的LNP023盐酸盐的形式HB,当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,所述组合物具有在2- θ 角为(11.6 $\pm$ 0.1)°处不包含峰的PXRD。

[0188] 在一个实施例中,本发明涉及一种组合物,其包含基于组合物的总重量至少

90w-%, 包括至少90、91、92、93、94、95、96、97、98和99w-%, 并且还包括等于约100w-%的如上述实施例中任一项所定义的LNP023盐酸盐的结晶形式HB。其余的材料可包含LNP023盐酸盐的一种或多种其他固体形式、或反应杂质、或由组合物制备产生的加工杂质。

[0189] 工艺

[0190] 实施例的示例:

[0191] 在另一方面, 本发明涉及一种用于制备如上述方面及其相应的实施例中任一项所定义的本文所述的LNP023盐酸盐的形式HB或包含其的组合物的工艺, 该工艺包括:

[0192] (i) 提供呈固体形式的LNP023盐酸盐;

[0193] (ii) 将步骤(i)中提供的LNP023盐酸盐悬浮在包含丙酮和水的第二溶剂中并加热以溶解该固体, 从而提供溶液;

[0194] (iii) 冷却在步骤(ii)中获得的溶液并添加包含丙酮、或乙酸乙酯或其组合的第二溶剂, 以在母液中提供晶体;

[0195] (iv) 从该母液中分离出步骤(iii)中获得的晶体的至少一部分;

[0196] (v) 任选地洗涤步骤(iv)中获得的分离的晶体; 以及

[0197] (vi) 干燥步骤(iv)或(v)中获得的晶体。

[0198] 工艺描述的示例:

[0199] 可以根据W0 2015/009616的实例26d中披露的程序制备固体LNP023盐酸盐起始材料。

[0200] 可以将步骤(i)中提供的固体起始材料悬浮在包含丙酮和水的第二溶剂中。第二溶剂可包含另外的有机溶剂。在一个实施例中, 丙酮和水可以是悬浮液中存在的仅有的溶剂。悬浮液的LNP023盐酸盐浓度是例如在约0.07至0.30g/g的范围内, 例如在约0.10至0.25g/g的范围内, 例如在约0.15至0.20g/g的范围内, 例如该浓度为约0.20g/g。在一个实施例中, 丙酮与水的比率(g/g)是例如60:40至90:10, 例如65:45至85:15, 例如75:25至80:20。在一个实施例中, 步骤(ii)中的加热可以在升高的温度下进行, 例如在约30°C至56°C、例如约45°C至55°C范围内的温度下。加热可以伴随悬浮在溶剂中的固体材料的任何类型的运动, 包括但不限于例如搅动、搅拌、混合、摇动、振动、声波处理、湿磨等。一旦固体材料溶解, 可以将溶液冷却至约20°C至50°C、例如约35°C至45°C范围内的温度, 并且可以添加包含丙酮、乙酸乙酯或其组合的第二溶剂。第二溶剂可包含另外的有机溶剂或水。在一个实施例中, 丙酮和乙酸乙酯可以是在步骤(iii)中添加的仅有的溶剂。如果使用丙酮和乙酸乙酯两者作为第二溶剂, 则可将它们作为丙酮和乙酸乙酯的溶剂混合物添加或可将它们连续添加。在一个实施例中, 当连续添加时, 首先添加丙酮, 随后添加乙酸乙酯。LNP023盐酸盐浓度是例如在约0.04至0.15g/g的范围内、例如在约0.05至0.10g/g的范围内、以及例如在约0.05至0.07g/g的范围内, 例如该浓度为约0.06g/g。丙酮与乙酸乙酯的比率(g/g)是例如0.5:3至1:1, 例如1:2。在一个实施例中, 悬浮液可进一步冷却至约0°C至25°C、例如约5°C至15°C范围内(例如10°C)的温度, 以完成结晶。一旦获得呈基本上纯的形式HB, 就可以从母液中分离出晶体的至少一部分。在一个实施例中, 可以通过任何常规方法, 例如过滤、离心、溶剂蒸发或倾析, 例如通过过滤或离心, 从其母液中分离出晶体。在一个实施例中, 可以通过过滤从其母液中分离出晶体。

[0201] 任选地, 在另一个步骤中, 可以用合适的溶剂, 例如有机溶剂或水洗涤分离的晶

体。合适的有机溶剂包含但不限于丙酮和乙酸乙酯。

[0202] 然后可以将获得的晶体干燥。干燥可以在约70℃或更低(例如,约60℃或更低,例如,约50℃)的温度下进行。干燥也可以在约室温下进行。干燥可以在约2至24小时(例如,约4至16小时,例如,约6至10小时)范围内的时间段进行。在一个实施例中,干燥可以在约6至8小时的时间段进行。干燥可以在环境压力或减压下进行。在一个实施例中,干燥在约200mbar或更小,例如,在约150mbar或更小的压力下进行。在一个实施例中,干燥在约80mbar或更小的压力下进行。在一个实施例中,干燥例如在约50mbar或更小的真空下进行。

[0203] 在一个实施例中,可以将某些结晶技术应用于工艺以获得具有改进的产品可加工性的形式HB晶体。这些技术包括但不限于温度循环或在延长的时间段(例如12至36h内)内添加第二溶剂,例如,可以是温度循环。温度循环可以如下进行:在步骤(iii)中,在添加第二溶剂之前,可将溶液冷却至约0℃至25℃、例如约5℃至15℃范围内(例如10℃)的温度,然后可以加热至高达约30℃至45℃、例如约30℃至40℃范围内(例如35℃)的温度。此温度循环可以进行至少3次,例如至少6次,例如至少8次,例如6至12次。在温度循环之后,可以添加第二溶剂。在一个实施例中,第二溶剂可以是乙酸乙酯。

[0204] 在经工程化后,即在应用如上所述的某些结晶技术后,形式HB由具有明确定义的形态的晶体组成,所述形态导致优异的粉末特性和可加工性,允许经由标准制造工艺和设备来配制包含形式HB的药物产品。在一个实施例中,与不能以这种方式进行工程化的形式A相比,形式HB不易碎,所以可以将研磨和宽粒度分布的问题最小化。此外,形式HB的流动特性优于形式A。因此,形式HB(特别是经工程化后)将高物理化学稳定性与优异的粉末特性相结合。因此,它优于形式A,并且是用于改进的药物组合物的标准制造的LNP023盐酸盐的理想固态形式。

[0205] 在一个实施例中,本发明涉及一种用于制备如上述方面及其相应的实施例中任一项所定义的本文所述的LNP023盐酸盐的形式HB或包含其的组合物的工艺,该工艺包括上述程序的步骤(iii):

[0206] a) 冷却步骤(ii)中获得的溶液,随后再次重新加热该溶液;

[0207] b) 重复步骤(a)至少3次;以及

[0208] c) 添加包含丙酮、乙酸乙酯或其组合的第二溶剂。

[0209] 研磨的示例

[0210] 在将本文所述的LNP023盐酸盐的形式HB的颗粒填充到胶囊中或以其他方式进一步加工之前,将它们例如研磨。可进行研磨以使颗粒易于直接填充到胶囊中,特别是无需另外的赋形剂。

[0211] 在一个实施例中,通过使用转子冲击研磨(rotor impact milling)来减小LNP023盐酸盐的形式HB的粒度。转子冲击研磨可以通过使用不同的静态和旋转工具元件进行,例如带有静态筛的旋翼打浆机、带有静态筛和冲击元件的旋翼打浆机、带有静态销盘的旋转销盘或带有旋转销盘的旋转销盘。将待研磨的LNP023盐酸盐的形式HB通过适当的粉末输送系统(例如,振动进料机或双螺旋进料机)输送到转子冲击研磨机中,以充分控制相关的粉末进料速率。粉末通过气流进一步输送到冲击工具元件,该气流由转子冲击研磨机的旋转元件或由与转子冲击研磨机相连的鼓风机产生。LNP023盐酸盐颗粒的形式HB的粒度减小是通过对旋转元件的冲击、通过对静态元件的冲击或通过碰撞的形式HB颗粒之间的冲击而发

生的。对于LNP023盐酸盐物理特性的定制形式HB,适当的工艺参数(如转子速度和进料速率)与转子冲击研磨机的特定设备参数有关。在通过例如过滤器、旋风分离器与输送气体分离后,将具有定制物理特性的研磨产品收集在产品容器中。可以将研磨产品通过适当的技术(例如,扩散共混机)最终共混,以获得所制造批次的适当的物理均匀性。

[0212] 转子冲击研磨可以例如通过使用带有静态销盘工具的旋转销盘(在本领域中通常描述为针磨机)的转子冲击研磨来进行。转子速度和进料速率的标度无关参数可以通过转子端速和特定进料速率来描述。特定设备标度的转子速度原则上通过参数转子端速(针对标度无关参数)与相关设备标度的销盘直径相关联。特定设备标度的进料速率原则上通过参数特定进料速率(针对标度无关参数)与相关设备标度的销表面积相关联。可以使用转子冲击研磨获得具有定制物理特性的LNP023盐酸盐产品的形式HB,该转子冲击研磨具有以下标度无关研磨参数:转子端速为10至60m/s,而外部旋转销的直径被认为用于标准化,或特定进料速率高达约4,000kg/(h·m²),而旋转销的圆柱销表面积被认为用于标准化。

[0213] 在标度相关的实例中,LNP023盐酸盐的形式HB可以通过使用转子冲击研磨机(例如,奥格斯堡/德国的细川阿尔派公司(Hosokawa Alpine AG)的型号100UPZ)和带有静态销盘工具的旋转销盘(在公共领域中通常描述为针磨机)来研磨。可通过操作转子速度为1'800至10'500rpm,例如4'000至8'500rpm,例如转子转速为6'000rpm的工艺来获得具有定制物理特性的产品。进料速率为例如1至22kg/h,例如6至18kg/h,例如在15kg/h的进料速率下。

[0214] 药物组合物和用途

[0215] 实施例的示例:

[0216] 在另一个方面,本发明涉及如上述方面及其相应的实施例中任一项所定义的本文所述的LNP023盐酸盐的形式HB或包含LNP023盐酸盐的形式HB的组合物用于制备药物组合物的用途。

[0217] 在又另一方面,本发明涉及一种药物组合物,其包含如上述方面及其相应的实施例中任一项所定义的LNP023盐酸盐的形式HB或含有LNP023盐酸盐的形式HB的组合物(例如,以预定量或治疗有效量),以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0218] 在一个实施例中,含有如上述方面及其相应的实施例中任一项所定义的LNP023盐酸盐的形式HB的药物组合物包含以无水LNP023游离碱计算,剂量高达约200mg的LNP023盐酸盐。

[0219] 在其一个实施例中,药物组合物包含以无水LNP023游离碱计算,剂量为约10mg至约200mg的LNP023盐酸盐。

[0220] 在其一个实施例中,药物组合物包含各自以无水LNP023游离碱计算,剂量为约10mg、约25mg、约50mg、约100mg或约200mg的LNP023盐酸盐。

[0221] 在其一个实施例中,药物组合物包含各自以无水LNP023游离碱计算,剂量为10mg、25mg、50mg、100mg或200mg的LNP023盐酸盐。

[0222] 在一个实施例中,LNP023盐酸盐的形式HB的治疗有效量选自由以下组成的组:1、5、10、25、50、100和200mg,以无水LNP023游离碱计算。在一个实施例中,LNP023盐酸盐的形式HB的治疗有效量是100或200mg。在一个实施例中,LNP023盐酸盐的形式HB的治疗有效量是50mg。在一个实施例中,LNP023盐酸盐的形式HB的治疗有效量是10mg。

[0223] 可以包含在本文所述的药物组合物中的至少一种药学上可接受的赋形剂例如选自自由以下组成的组：媒介物、填充剂、稀释剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂及其组合。合适的媒介物是例如分散液或胶囊。在一个优选的实施例中，药物组合物包含一种药学上可接受的赋形剂，例如，媒介物。

[0224] 在优选的实施例中，包含如上述方面及其相应的实施例中任一项所定义的LNP023盐酸盐的形式HB或含有LNP023盐酸盐的形式HB的组合物的药物组合物呈口服固体剂型。在一个实施例中，口服固体剂型选自片剂和胶囊组成的组。在一个实施例中，口服剂型呈片剂形式。在一个实施例中，口服剂型是胶囊。在一个实施例中，胶囊是0号胶囊。

[0225] 片剂可以通过将如上述方面及其相应的实施例中任一项所定义的LNP023盐酸盐的形式HB或包含LNP023盐酸盐的形式HB的组合物与至少一种赋形剂（例如填充剂、稀释剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂或其组合）混合来制备。任选地，在压缩之前进行制粒步骤，例如干法或湿法制粒步骤。

[0226] 胶囊可以通过将如上述方面及其相应的实施例中任一项所定义的LNP023盐酸盐的形式HB或包含LNP023盐酸盐的形式HB的组合物与至少一种赋形剂（例如填充剂、稀释剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂或其组合）混合，并将共混物填充到用作媒介物的胶囊中来制备。可替代地，将LNP023盐酸盐的形式HB净填充至用作媒介物的胶囊中。胶囊壳可以是明胶壳或羟丙基甲基纤维素（HPMC）壳。

[0227] 在一个实施例中，本发明涉及在胶囊（例如0号胶囊）中包含LNP023盐酸盐颗粒的形式HB的药物组合物。在一个实施例中，胶囊中的形式HB颗粒的长宽比在0.4至约0.7之间，例如0.45至0.6。在一个实施例中，胶囊中的形式HB颗粒的粒度分布 X_{50} 为约5至约100 μm ，例如约10至约70 μm ，例如约15至约55 μm 。在一个实施例中，胶囊中的形式HB颗粒的压实（15kPa）体积密度为约0.4至约0.7g/ml，例如约0.50至约0.65g/ml，例如约0.55至约0.60g/ml。

[0228] 在另一个方面，本发明涉及LNP023盐酸盐的形式HB、或包含LNP023盐酸盐的形式HB的组合物、或包含如上述方面及其相应的实施例中任一项所定义的LNP023盐酸盐的形式HB和组合物的药物组合物，用于治疗本文所述的疾病和障碍。

[0229] 在又另一方面，本发明涉及LNP023盐酸盐的形式HB、或包含LNP023盐酸盐的形式HB的组合物、或包含如上述方面及其相应的实施例中任一项所定义的LNP023盐酸盐的形式HB和组合物的药物组合物，用于治疗或预防WO 2015/009616和WO 2019/043609中披露的适应症，特别是治疗或预防阵发性睡眠性血红蛋白尿症（PNH）、补体驱动的肾疾病C3G（C3肾小球病）、IgAN（免疫球蛋白A肾病）和具有肾小球C3沉积迹象的其他肾病，例如MN（膜性肾病）和HUS（大肠杆菌诱导的溶血性尿毒综合征）以及非典型性溶血性尿毒综合征（aHUS）。

[0230] 在另一方面，本发明涉及治疗有需要的受试者的疾病和障碍的方法，这些疾病和障碍披露于WO 2015/009616和WO 2019/043609中，将其各自通过引用以其全文并入本文。在一个实施例中，疾病或障碍选自阵发性睡眠性血红蛋白尿症（PNH）、补体驱动的肾疾病C3G（C3肾小球病）、IgAN（免疫球蛋白A肾病）和具有肾小球C3沉积迹象的其他肾病，例如MN（膜性肾病）和HUS（大肠杆菌诱导的溶血性尿毒综合征）以及非典型性溶血性尿毒综合征（aHUS）。在一个实施例中，该方法包括向受试者施用治疗有效量的如本文所述的LNP023盐酸盐的形式HB。

[0231] 在另一方面,本发明涉及治疗有需要的受试者的阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的LNP023的形式HB,从而治疗该受试者。

[0232] 在一个实施例中,治疗受试者的PNH的方法包括,以无水LNP023游离碱计算,以高达约400mg的每日剂量向该受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以高达约200mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0233] 在一个实施例中,治疗受试者的PNH的方法包括,以无水LNP023游离碱计算,以约20mg至约400mg的每日剂量向该受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以约10mg至约200mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0234] 在一个实施例中,治疗受试者的PNH的方法包括,以无水LNP023游离碱计算,以约20mg、约50mg、约100mg、约200mg或约400mg的每日剂量向该受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以约10mg、约25mg、约50mg、约100mg或约200mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0235] 在治疗PNH的方法的实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以约20mg的总日剂量向受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以约10mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0236] 在治疗PNH的方法的实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以约50mg的总日剂量向受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以约25mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0237] 在治疗PNH的方法的实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以约100mg的总日剂量向受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以约50mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0238] 在治疗PNH的方法的实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以约200mg的总日剂量向受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以约100mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0239] 在治疗PNH的方法的实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以约400mg的总日剂量向受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以约200mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0240] 在治疗PNH的方法的实施例中,向受试者每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)口服施用LNP023的形式HB。

[0241] 在治疗PNH的方法的实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以200mg的剂量向受试者每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)口服施用LNP023的形式HB。

[0242] 在另一方面,本发明涉及治疗有需要的受试者的补体驱动的肾疾病C3G(C3肾小球病)的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的LNP023的形式HB,从而治疗该受试者。

[0243] 在一个实施例中,治疗受试者的C3G的方法包括,以无水LNP023游离碱计算,以高达约400mg的每日剂量向该受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以高达约200mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0244] 在一个实施例中,治疗受试者的C3G的方法包括,以无水LNP023游离碱计算,以约20mg至约400mg的每日剂量向该受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以约10mg至约200mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0245] 在一个实施例中,治疗受试者的C3G的方法包括,以无水LNP023游离碱计算,以约20mg、约50mg、约100mg、约200mg或约400mg的每日剂量向该受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以约10mg、约25mg、约50mg、约100mg或约200mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0246] 在治疗C3G的方法的实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以约20mg的总日剂量向受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以约10mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0247] 在治疗C3G的方法的实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以约50mg的总日剂量向受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以约25mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0248] 在治疗C3G的方法的实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以约100mg的总日剂量向受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以约50mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0249] 在治疗C3G的方法的实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以约200mg的总日剂量向受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以约100mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0250] 在治疗C3G的方法的实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以约400mg的总日剂量向受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以约200mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0251] 在治疗C3G的方法的实施例中,向受试者每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)口服施用LNP023的形式HB。

[0252] 在治疗C3G的方法的实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以200mg的剂量向受试者每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)口服施用LNP023的形式HB。

[0253] 在另一方面,本发明涉及治疗有需要的受试者的IgAN(免疫球蛋白A肾病)的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的LNP023的形式HB,从而治疗该受试者。

[0254] 在一个实施例中,治疗受试者的IgAN的方法包括,以无水LNP023游离碱计算,以高达约400mg的每日剂量向该受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以高达约200mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0255] 在一个实施例中,治疗受试者的IgAN的方法包括,以无水LNP023游离碱计算,以约20mg至约400mg的每日剂量向该受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以约10mg至约200mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0256] 在一个实施例中,治疗受试者的IgAN的方法包括,以无水LNP023游离碱计算,以约20mg、约50mg、约100mg、约200mg或约400mg的每日剂量向该受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以约10mg、约25mg、约50mg、约100mg或约200mg的

剂量每日两次 (b.i.d.) (例如, 约每12小时一次) 施用。

[0257] 在治疗IgAN的方法的实施例中, 以无水LNP023游离碱计算, 以约20mg的总日剂量向受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中, 以约10mg的剂量每日两次 (b.i.d.) (例如, 约每12小时一次) 施用。

[0258] 在治疗IgAN的方法的实施例中, 以无水LNP023游离碱计算, 以约50mg的总日剂量向受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中, 以约25mg的剂量每日两次 (b.i.d.) (例如, 约每12小时一次) 施用。

[0259] 在治疗IgAN的方法的实施例中, 以无水LNP023游离碱计算, 以约100mg的总日剂量向受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中, 以约50mg的剂量每日两次 (b.i.d.) (例如, 约每12小时一次) 施用。

[0260] 在治疗IgAN的方法的实施例中, 以无水LNP023游离碱计算, 以约200mg的总日剂量向受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中, 以约100mg的剂量每日两次 (b.i.d.) (例如, 约每12小时一次) 施用。

[0261] 在治疗IgAN的方法的实施例中, 以无水LNP023游离碱计算, 以约400mg的总日剂量向受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中, 以约200mg的剂量每日两次 (b.i.d.) (例如, 约每12小时一次) 施用。

[0262] 在治疗IgAN的方法的实施例中, 向受试者每日两次 (b.i.d.) (例如, 约每12小时一次) 口服施用LNP023的形式HB。

[0263] 在治疗IgAN的方法的实施例中, 以无水LNP023游离碱计算, 以200mg的剂量向受试者每日两次 (b.i.d.) (例如, 约每12小时一次) 口服施用LNP023的形式HB。

[0264] 在另一方面, 本发明涉及治疗有需要的受试者的MN (膜性肾病)、例如特发性MN (iMN) 的方法, 该方法包括向该受试者施用治疗有效量的LNP023的形式HB, 从而治疗该受试者。

[0265] 在一个实施例中, 治疗受试者的MN、例如iMN的方法包括, 以无水LNP023游离碱计算, 以高达约400mg的每日剂量向该受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中, 以无水LNP023游离碱计算, 以高达约200mg的剂量每日两次 (b.i.d.) (例如, 约每12小时一次) 施用。

[0266] 在一个实施例中, 治疗受试者的MN、例如iMN的方法包括, 以无水LNP023游离碱计算, 以约20mg至约400mg的每日剂量向该受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中, 以无水LNP023游离碱计算, 以约10mg至约200mg的剂量每日两次 (b.i.d.) (例如, 约每12小时一次) 施用。

[0267] 在一个实施例中, 治疗受试者的MN、例如iMN的方法包括, 以无水LNP023游离碱计算, 以约20mg、约50mg、约100mg、约200mg或约400mg的每日剂量向该受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中, 以无水LNP023游离碱计算, 以约10mg、约25mg、约50mg、约100mg或约200mg的剂量每日两次 (b.i.d.) (例如, 约每12小时一次) 施用。

[0268] 在治疗MN的方法的实施例中, 以无水LNP023游离碱计算, 以约20mg的总日剂量向受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中, 以约10mg的剂量每日两次 (b.i.d.) (例如, 约每12小时一次) 施用。

[0269] 在治疗MN的方法的实施例中, 以无水LNP023游离碱计算, 以约50mg的总日剂量向

受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以约25mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0270] 在治疗MN的方法的实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以约100mg的总日剂量向受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以约50mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0271] 在治疗MN的方法的实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以约200mg的总日剂量向受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以约100mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0272] 在治疗MN的方法的实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以约400mg的总日剂量向受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以约200mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0273] 在治疗MN的方法的实施例中,向受试者每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)口服施用LNP023的形式HB。

[0274] 在治疗MN的方法的实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以200mg的剂量向受试者每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)口服施用LNP023的形式HB。

[0275] 在另一方面,本发明涉及治疗有需要的受试者的非典型性溶血性尿毒综合征(aHUS)的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的LNP023的形式HB,从而治疗该受试者。

[0276] 在一个实施例中,治疗受试者的aHUS的方法包括,以无水LNP023游离碱计算,以高达约400mg的每日剂量向该受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以高达约200mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0277] 在一个实施例中,治疗受试者的aHUS的方法包括,以无水LNP023游离碱计算,以约20mg至约400mg的每日剂量向该受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以约10mg至约200mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0278] 在一个实施例中,治疗受试者的aHUS的方法包括,以无水LNP023游离碱计算,以约20mg、约50mg、约100mg、约200mg或约400mg的每日剂量向该受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以约10mg、约25mg、约50mg、约100mg或约200mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0279] 在治疗aHUS的方法的实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以约20mg的总日剂量向受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以约10mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0280] 在治疗aHUS的方法的实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以约50mg的总日剂量向受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以约25mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0281] 在治疗aHUS的方法的实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以约100mg的总日剂量向受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以约50mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0282] 在治疗aHUS的方法的实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以约200mg的总日剂量

向受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以约100mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0283] 在治疗aHUS的方法的实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以约400mg的总日剂量向受试者施用LNP023的形式HB。在一个实施例中,以约200mg的剂量每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)施用。

[0284] 在治疗aHUS的方法的实施例中,向受试者每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)口服施用LNP023的形式HB。

[0285] 在治疗aHUS的方法的实施例中,以无水LNP023游离碱计算,以200mg的剂量向受试者每日两次(b.i.d.) (例如,约每12小时一次)口服施用LNP023的形式HB。

[0286] 与以特定剂量治疗某些疾病的方法有关的所有前述实施例同样适用于:

[0287] 用于根据本发明以特定剂量治疗某些疾病的LNP023的形式HB;

[0288] LNP023的形式HB在制造用于根据本发明以特定剂量治疗某些疾病的药物中的用途;

[0289] LNP023的形式HB用于根据本发明以特定剂量治疗某些疾病的用途;以及

[0290] 包含用于根据本发明以特定剂量治疗某些疾病的LNP023的形式HB和一种或多种药学上可接受的载体的药物组合物。

[0291] 形态特性的测试方法

[0292] 长宽比:长宽比是指晶体的最大长度与其最小宽度的比率。当长宽比为1时,晶体具有等距晶体习性。随着长宽比降低至低于1,晶体习性变得越来越接近板状。相反,当长宽比不断增加至高于1时,晶体接近针状晶体习性。根据本披露,形式HB的等分形状颗粒具有例如在约0.4至约0.7之间的长宽比 a_{50} 。

[0293] 长宽比是通过动态图像分析(DIA)方法,使用来自德国克劳斯塔-采勒费尔德的新帕泰克公司(Sympatec GmbH)的QICPIC动态图像分析仪确定的。

[0294] 粒度分布:粒度分布是用激光衍射(LLD)方法,使用来自德国克劳斯塔-采勒费尔德的新帕泰克公司的Helos仪器测量的。

[0295] 压实体积密度:压实(15kPa)体积密度是用FT4(弗里曼技术公司(Freeman Technology))粉末流变仪测量的。

[0296] 实例

[0297] 以下非限制性实例用来阐述本披露,但不应被解释为以任何方式限制本披露。

[0298] 实例1:LNP023盐酸盐的形式HB的制备

[0299] 如W0 2015/009616的实例26d中所述,获得形式A LNP023-HCl盐。将9.3g的LNP023盐酸盐的形式A悬浮于48.1g的丙酮和水的混合物中(丙酮:水=78:22m:m),并在约50°C下溶解。将溶液冷却至40°C,并且在24小时内添加136g的丙酮和乙酸乙酯的混合物(丙酮:乙酸乙酯=1:2m:m)。将悬浮液冷却至10°C以完成结晶。将产物通过过滤分离并在50°C下在真空下干燥,以给出7.7g的结晶LNP023-HCl盐一水合物(形式HB)。

[0300] 实例2:使用晶种制备LNP023盐酸盐的形式HB

[0301] 如W0 2015/009616的实例26d中所述,获得形式A LNP023-HCl盐。将42g的LNP023盐酸盐的形式A悬浮于212g的丙酮和水的混合物中(丙酮:水=80:20m:m),并在约50°C下溶解。将溶液冷却至25°C,并且添加根据实例1获得的0.4g的结晶LNP023-HCl盐一水合物(形

式HB) 晶种以引发晶体生长。然后在3小时内添加207g的丙酮,随后在6小时内添加414g的乙酸乙酯。将产物通过过滤分离并在50℃下在真空下干燥,以给出36g的结晶LNP023-HCl盐一水合物(形式HB)。

[0302] 实例3:使用温度循环制备LNP023盐酸盐的经工程化的形式HB

[0303] 如W0 2015/009616的实例26d中所述,获得形式A LNP023-HCl盐。将80g的LNP023盐酸盐的形式A悬浮于409g的丙酮和水的混合物中(丙酮:水=78:22m:m),并在约50℃下溶解。将溶液冷却至40℃,并且添加根据实例1获得的0.32g的结晶LNP023-HCl盐一水合物(形式HB) 晶种以引发晶体生长。然后通过冷却至10℃并加热至35℃持续9次进行温度循环。然后在12小时内添加1090g的乙酸乙酯,随后冷却至5℃。将产物通过过滤分离并在50℃下在真空下干燥,以给出66g的含柱状颗粒的结晶LNP023-HCl盐一水合物(形式HB)。

[0304] 实例4:LNP023盐酸盐的形式HB的表征

[0305] 标题化合物具有与W0 2015/009616的实例26d相同的¹H NMR光谱。

[0306] 分析示例和结果解释:

[0307] 粉末X射线衍射

[0308] 用具有Bragg-Brentano几何形状、带有聚焦镜的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射(波长0.15419nm)和固态PIXcel检测器的Bruker D8 Advance衍射仪进行PXRD。在管电压为30至40kV,管电流为40mA,在2°至40°2- θ 的角度范围内在环境条件下应用0.015-0.020°2- θ 的步长(近似步进时间为至少40s)来记录衍射图。2- θ 值的典型精度在 $\pm 0.2^\circ 2-\theta$,例如, $\pm 0.1^\circ 2-\theta$ 的范围内。因此,在标准条件下的大多数X射线衍射仪上,例如在9.2°2- θ 处出现的LNP023盐酸盐的形式HB的衍射峰可以出现在(9.2-0.2)°至(9.2+0.2)°2- θ ,例如,(9.2-0.1)°至(9.2+0.1)°2- θ 的范围内。

[0309] 本文图1中展示了LNP023盐酸盐的形式HB的代表性衍射图。下

[0310] 表2提供了相应的峰列表。

反射位置 [° 2-θ]	d-间距 (Å)	相对强度 [%]
4.6	19.22	14
6.8	13.01	12
9.2	9.58	19
10.0	8.81	48
12.2	7.25	18
12.6	7.01	19
15.3	5.80	16
16.6	5.33	100
17.2	5.15	26
19.1	4.64	26
20.7	4.29	42
21.3	4.17	22
22.2	3.99	29
24.0	3.70	54
24.6	3.62	25
28.0	3.18	33

[0312] 表1:LNP023盐酸盐的形式HB的PXRD峰位置和相应的相对强度在2至40°2-θ的范围内;2-θ值的典型精度在±0.2°2-θ,例如,±0.1°2-θ的范围内。

[0313] 由于形式HB的颗粒形态,相对强度(如表2中所示)可以经受一定程度的变化。

[0314] 傅里叶变换红外光谱法

[0315] 用衰减全反射(ATR)技术,用在RT下具有4cm⁻¹分辨率的Nicolet6700光谱仪记录FTIR光谱。扫描次数为64次,范围为650至4000波数(cm⁻¹)。

[0316] 为了记录光谱,将样品的刮勺尖以粉末形式施加到金刚石表面。然后将样品用蓝宝石砧压在金刚石上,并且记录光谱。将干净的金金刚石的光谱用作背景光谱。波数值的典型精度在约±2cm⁻¹的范围内。因此,在标准条件下的大多数红外光谱仪上,本文所述的3452cm⁻¹处的LNP023盐酸盐的形式HB的红外峰可以出现在(3452-2)和(3452+2)cm⁻¹之间。

[0317] 图3中展示了本文所述的结晶形式HB的代表性FTIR光谱,并且下面提供了相应的峰列表,其波数的典型精度在±2cm⁻¹的范围内。

[0318] 3452、3274、2933、2875、2732、1709、1692、1658、1615、1601、1515、1497、1461、1439、1425、1384、1243、1184、1069、767、739cm⁻¹。

[0319] 差示扫描量热法

[0320] 在TA Discovery DSC 2500仪器上进行DSC。将样品(2.7mg)在带有穿孔铝盖的Tzero铝盘中以10°K/min的速率从30°C加热至300°C。将氮气(吹扫速率为50mL/min)用作吹扫气体。

[0321] 下文的图4中展示了代表性DSC曲线,并且其显示宽吸热事件,当以10K/min的加热速率测量时,该宽吸热事件结束于约170℃,随后在约200℃放热分解。更准确地说,吸热事件在35℃至170℃的范围内。

[0322] 热重量分析

[0323] 在Mettler Toledo DSC/TGA 1仪器上进行TGA。将样品(10至20mg)在100微升的铝盘中(用铝盖封闭)以20K/min的速率从30℃加热至300℃。在测量开始时,自动刺穿该盖。将氮气(吹扫速率为50mL/min)用作吹扫气体。

[0324] 下文的图5中展示了代表性TGA曲线,并且其显示从约30℃至220℃的步进,这是由于失水(脱水)和残留溶剂造成的。步进期间的质量被确定为约4.1%。通过库仑卡尔费休滴定法(Coulometric Karl-Fischer titration)确定样品的水含量为3.7%,其相当于0.98摩尔水/摩尔LNP023 HCl。水分测定在连接至774烘箱样品处理器的Metrohm831KF库仑计上进行,将其加热至160℃用于测量。

[0325] 动态蒸气吸附

[0326] 用DVS Advantage仪器记录了动态蒸气吸附等温线。测量循环在40%的环境相对湿度(RH)下开始。然后在10%步进中将RH降低至0%。之后,在吸附循环中,在10%的步进中将RH从0%增加至90%,并且在5%的步进中从90%增加至95%,并且随后在解吸附循环中,各自分别在10%、5%步进中降低至0%。最后,在10%步进中将RH增加至40%的环境相对湿度。将时间/步进设置为最少3小时,最多6小时。如果在所有检查样品的最长时间之前达到平衡条件(恒定质量变化为0.002%/min,持续最少5min),则在最长时间6小时之前应用顺序湿度步进。如果没有达到平衡,则在最长时间6小时之后应用连续湿度步进。温度是25℃±1.0℃。

[0327] 图6显示了在从0%至95% RH的吸附循环(用三角形标记)期间,以及在从95%至0% RH(x轴上)的解吸附循环(用正方形标记)期间,LNP023盐酸盐的形式HB的平衡质量变化(y轴上 δm 重量%-0% RH下的参考重量)。在40%和95% RH之间的质量差小于0.2重量%,并且在吸附曲线和解吸附曲线之间没有观察到明显的滞后现象。因此,本文所述的LNP023盐酸盐的形式HB可被指定为非吸湿的。LNP023盐酸盐的形式HB的PXRD在实验后保持不变。

[0328] 电子显微镜检查

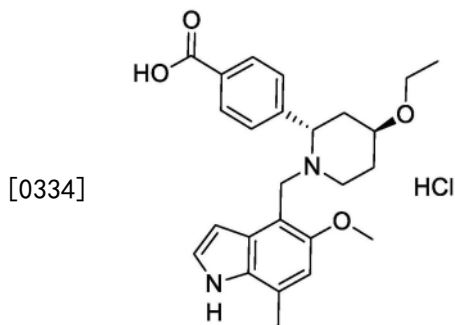
[0329] 电子显微图像是在Gemini SE 300(蔡司公司(Zeiss))显微镜下使用SE检测器拍摄的。如图7a和7b中可以看到的那样,使用工程结晶技术(例如,如实例3所示)获得的LNP023盐酸盐的形式HB包含柱状和等分状的颗粒,这解释了粉末的优异的流动特性。

[0330] 实例5:药物组合物的制备

[0331] 将如实例3中获得的形式HB颗粒转移至来自奥格斯堡/德国的细川阿尔派公司的100UPZ针磨机。以6'000rpm的转子速度和15kg/h的进料速率研磨颗粒。

[0332] 以50、100或200mg的量填充获得的等分状颗粒,其各自填充到0号硬明胶胶囊中。

[0333] 1.一种具有以下式(A)的LNP023盐酸盐的结晶水合物形式



式 (A)

[0335] 其特征 在于 当 在 20℃ 至 30℃ 范围内的温度、用具有 0.15419nm 的波长的 Cu-Kα_{1,2} 辐射测量时,具有粉末 X 射线衍射图,所述粉末 X 射线衍射图包含在 2-θ 角为 (4.6±0.2)°、(9.2±0.2)° 和 (19.1±0.2)° 处的峰。

[0336] 2. 根据方案1所述的结晶水合物形式,其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,具有粉末X射线衍射图,所述粉末X射线衍射图包含在2- θ 角为(6.8 $\pm$ 0.2)°或(24.6 $\pm$ 0.2)°处的一个或两个峰。

[0337] 3. 根据方案1或2所述的结晶水合物形式,其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用金刚石ATR晶胞测量时,具有傅里叶变换红外光谱,所述傅里叶变换红外光谱包含在波数为 $(3452 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(1243 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 处的峰。

[0338] 4. 根据前述方案中任一项所述的结晶水合物形式, 其特征在于当以10K/min的加热速率测量时, 具有差示扫描量热法曲线, 所述差示扫描量热法曲线包含在35℃至170℃范围内的吸热事件。

[0339] 5. 根据前述方案中任一项所述的结晶水合物形式, 其特征在于当以20K/min的速率从30℃加热到300℃时, 具有热重量分析曲线, 所述热重量分析曲线显示出在200℃至220℃的温度下, 基于所述结晶形式的重量, 不超过4.5w-%的质量损失。

[0340] 6. 根据前述方案中任一项所述的结晶水合物形式, 其特征在于当在0至95%范围内的相对湿度下并且在 (25 ± 1.0) °C 的温度下、用动态蒸气吸附法测量时, 显示出基于0% RH下的所述结晶形式的重量, 不超过4.5w-%的质量变化。

[0341] 7. 根据前述方案中任一项所述的结晶水合物形式, 其中所述水合物形式是一水合物。

[0342] 8. 根据前述方案中任一项所述的结晶水合物形式, 其具有基本等分的或柱状的晶体习性, 例如, 在形状上基本等分。

[0343] 9.一种组合物,其包含根据前述方案中任一项所述的结晶水合物形式,其中所述组合物包含基于所述组合物的重量至多20重量%、10重量%、5重量%、2重量%或1重量%的LNP023盐酸盐的任何其他物理形式。

[0344] 10. 根据方案9所述的组合物,其中LNP023盐酸盐的其他物理形式是形式A,其特征在于当在20℃至30℃范围内的温度、用具有0.15419nm的波长的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 辐射测量时,具有粉末X射线衍射图,所述粉末X射线衍射图包含在2- θ 角为(11.6 $\pm$ 0.1)°、(15.3 $\pm$ 0.1)°、(16.5 $\pm$ 0.1)°、(20.1 $\pm$ 0.1)°和(23.3 $\pm$ 0.1)°处的峰。

[0345] 11. 根据方案1至8中任一项所述的结晶水合物形式或根据方案9或10所述的组合

物用于制备药物组合物的用途。

[0346] 12. 一种药物组合物,其包含根据方案1至8中任一项所述的结晶水合物形式、或根据方案9或10所述的组合物、以及任选地至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0347] 13. 根据方案12所述的药物组合物,其是口服固体剂型,例如,胶囊。

[0348] 14. 根据方案12或13所述的药物组合物,其包含具有在约0.4至约0.7之间的长宽比的结晶水合物形式。

[0349] 15. 根据方案12至14中任一项所述的药物组合物,其包含具有约10至约70 μm 的粒度分布 X_{50} 的结晶水合物形式。

[0350] 16. 根据方案12至15中任一项所述的药物组合物,其包含具有约0.50至约0.65g/ml的压实(15kPa)体积密度的结晶水合物形式。

[0351] 17. 根据方案12至16中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含以无水LNP023游离碱计算,剂量高达约200mg的LNP023盐酸盐。

[0352] 18. 根据方案17所述的药物组合物,其中所述组合物包含以无水LNP023游离碱计算,剂量为约10mg至约200mg的LNP023盐酸盐。

[0353] 19. 根据方案17所述的药物组合物,其中所述组合物包含各自以无水LNP023游离碱计算,剂量为约10mg、约25mg、约50mg、约100mg或约200mg的LNP023盐酸盐。

[0354] 20. 根据方案17所述的药物组合物,其中所述组合物包含各自以无水LNP023游离碱计算,剂量为10mg、25mg、50mg、100mg或200mg的LNP023盐酸盐。

[0355] 21. 根据方案1至8中任一项所述的结晶水合物形式、根据方案9或10所述的组合物、或根据方案12至20中任一项所述的药物组合物,用于作为药物使用。

[0356] 22. 根据方案1至8中任一项所述的结晶水合物形式、根据方案9或10所述的组合物、或根据方案12至20中任一项所述的药物组合物,用于治疗或预防选自以下的疾病或障碍:阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、C3G(C3肾小球病)、IgAN(免疫球蛋白A肾病)、MN(膜性肾病)、HUS(大肠杆菌诱导的溶血性尿毒综合征)、年龄相关性黄斑变性、地图样萎缩、糖尿病视网膜病变、葡萄膜炎、色素性视网膜炎、黄斑水肿、白塞氏葡萄膜炎、多灶性脉络膜炎、伏格特-小柳-原田三氏综合征、中间葡萄膜炎、鸟枪弹样视网膜脉络膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性类天疱疮、眼天疱疮、非动脉炎性缺血性视神经病变、手术后炎症、视网膜静脉阻塞、神经障碍、多发性硬化症、中风、格林-巴利综合征、创伤性脑损伤、帕金森病、血液透析并发症、超急性同种异体移植排斥、异种移植排斥、IL-2疗法过程中白介素2诱导的毒性、炎性障碍、自身免疫性疾病的炎症、克罗恩氏病、成人呼吸窘迫综合征、心肌炎、缺血后再灌注病症、心肌梗死、球囊血管成形术、心肺转流术或肾脏转流术中的泵后综合征(post-pump syndrome in cardiopulmonary bypass or renal bypass)、动脉粥样硬化、血液透析、肾缺血、主动脉重建后的肠系膜动脉再灌注、传染病或败血症、免疫复合物障碍和自身免疫性疾病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮(SLE)、SLE肾炎、增殖性肾炎、肝纤维化、溶血性贫血、重症肌无力、组织再生、神经再生、呼吸困难、咯血、ARDS、哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肺气肿、肺栓塞和梗塞、肺炎、致纤维化粉尘疾病、肺纤维化、哮喘、过敏症、支气管收缩、过敏性肺炎、寄生虫病、肺出血肾炎综合征、肺血管炎、寡免疫血管炎、免疫复合物相关炎症、抗磷脂综合征、肾小球肾炎、肥胖、哮喘、关节炎、自身免疫性心脏疾病、多发性硬化症、炎性肠病、缺血-再灌注损伤、巴拉克尔-西蒙斯综合征(Barraquer-Simons

Syndrome)、血液透析、抗中性粒细胞胞浆抗体血管炎(anca vasculitis)、冷球蛋白血症、系统性狼疮、红斑狼疮、银屑病、多发性硬化症、移植、中枢神经系统疾病例如阿尔茨海默病和其他神经退行性疾病、非典型性溶血性尿毒综合征(atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS)、肾小球肾炎、致密物沉积病、水疱性皮肤病、眼瘢痕性类天疱疮和MPGN II。

[0357] 23. 一种用于制备根据方案1至8中任一项所述的结晶水合物形式或根据方案9或10所述的组合物的工艺,所述工艺包括:

[0358] (i) 提供呈固体形式的LNP023盐酸盐;

[0359] (ii) 将步骤(i)中提供的LNP023盐酸盐悬浮在包含丙酮和水的第二溶剂中并加热以溶解所述固体,从而提供溶液;

[0360] (iii) 冷却在步骤(ii)中获得的溶液并添加包含丙酮、乙酸乙酯或其组合的第二溶剂,以在母液中提供晶体;

[0361] (iv) 从所述母液中分离出步骤(iii)中获得的晶体的至少一部分;

[0362] (v) 任选地洗涤步骤(iv)中获得的分离的晶体;以及

[0363] (vi) 干燥步骤(iv)或(v)中获得的晶体。

[0364] 24. 根据方案23所述的工艺,所述工艺包括如步骤(iii)

[0365] (a) 冷却步骤(ii)中获得的溶液,随后再次重新加热所述溶液;

[0366] (b) 重复步骤(a)至少3次;以及

[0367] (c) 添加包含丙酮、乙酸乙酯或其组合的第二溶剂。

[0368] 25. 一种治疗有需要的受试者的疾病或障碍的方法,所述方法包括向所述受试者施用根据方案1至8中任一项所述的结晶水合物形式、根据方案9或10所述的组合物、或根据方案12至20中任一项所述的药物组合物。

[0369] 26. 根据方案25所述的方法,其中所述疾病或障碍选自:阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、C3G(C3肾小球病)、IgAN(免疫球蛋白A肾病)、MN(膜性肾病)、HUS(大肠杆菌诱导的溶血性尿毒综合征)、年龄相关性黄斑变性、地图样萎缩、糖尿病视网膜病变、葡萄膜炎、色素性视网膜炎、黄斑水肿、白塞氏葡萄膜炎、多灶性脉络膜炎、伏格特-小柳-原田三氏综合征、中间葡萄膜炎、鸟枪弹样视网膜脉络膜炎、交感性眼炎、眼瘢痕性类天疱疮、眼天疱疮、非动脉炎性缺血性视神经病变、手术后炎症、视网膜静脉阻塞、神经障碍、多发性硬化症、中风、格林-巴利综合征、创伤性脑损伤、帕金森病、血液透析并发症、超急性同种异体移植排斥、异种移植排斥、IL-2疗法过程中白介素2诱导的毒性、炎症障碍、自身免疫性疾病的炎症、克罗恩氏病、成人呼吸窘迫综合征、心肌炎、缺血后再灌注病症、心肌梗死、球囊血管成形术、心肺转流术或肾脏转流术中的泵后综合征、动脉粥样硬化、血液透析、肾缺血、主动脉重建后的肠系膜动脉再灌注、传染病或败血症、免疫复合物障碍和自身免疫性疾病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮(SLE)、SLE肾炎、增殖性肾炎、肝纤维化、溶血性贫血、重症肌无力、组织再生、神经再生、呼吸困难、咯血、ARDS、哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肺气肿、肺栓塞和梗塞、肺炎、致纤维化粉尘疾病、肺纤维化、哮喘、过敏症、支气管收缩、过敏性肺炎、寄生虫病、肺出血肾炎综合征、肺血管炎、寡免疫血管炎、免疫复合物相关炎症、抗磷脂综合征、肾小球肾炎、肥胖、哮喘、关节炎、自身免疫性心脏疾病、多发性硬化症、炎性肠病、缺血-再灌注损伤、巴拉克尔-西蒙斯综合征、血液透析、抗中性粒细胞胞浆抗体血管炎、冷

球蛋白血症、系统性狼疮、红斑狼疮、银屑病、多发性硬化症、移植、中枢神经系统疾病例如阿尔茨海默病和其他神经退行性疾病、非典型性溶血性尿毒综合征 (aHUS)、肾小球肾炎、致密物沉积病、水疱性皮肤病、眼瘢痕性类天疱疮和MPGN II。

[0370] 27. 一种用于制备包含根据方案1至8中任一项所述的结晶水合物形式或根据方案9或10所述的组合物的药物组合物的工艺。

[0371] 28. 根据方案26所述的方法, 其中所述疾病或障碍选自: 阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (PNH)、C3G (C3肾小球病)、IgAN (免疫球蛋白A肾病)、MN (膜性肾病) 例如特发性MN (iMN)、和aHUS (非典型性溶血性尿毒综合征)。

[0372] 29. 根据方案28所述的方法, 其中以无水LNP023游离碱计算, 以高达约400mg的每日剂量向所述受试者施用LNP023的结晶水合物形式。

[0373] 30. 根据方案28所述的方法, 其中以无水LNP023游离碱计算, 以约10mg至约400mg的每日剂量向所述受试者施用LNP023的结晶水合物形式。

[0374] 31. 根据方案28所述的方法, 其中各自以无水LNP023游离碱计算, 以约10mg、约25mg、约50mg、约100mg或约200mg的每日剂量向所述受试者施用LNP023的结晶水合物形式。

[0375] 32. 根据方案28所述的方法, 其中各自以无水LNP023游离碱计算, 以10mg、25mg、50mg、100mg或200mg的每日剂量向所述受试者施用LNP023的结晶水合物形式。

[0376] 33. 根据方案28至32中任一项所述的方法, 其中每日两次 (b.i.d.) 向所述受试者施用, 例如, 口服施用LNP023的结晶水合物形式。

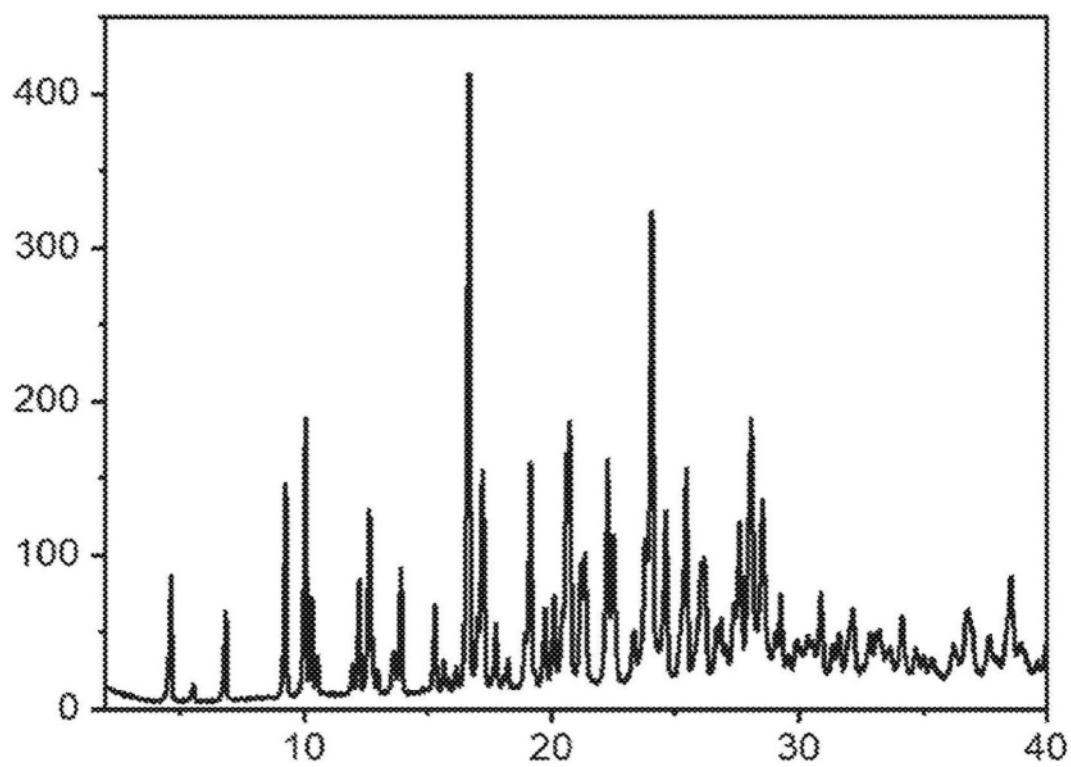


图1

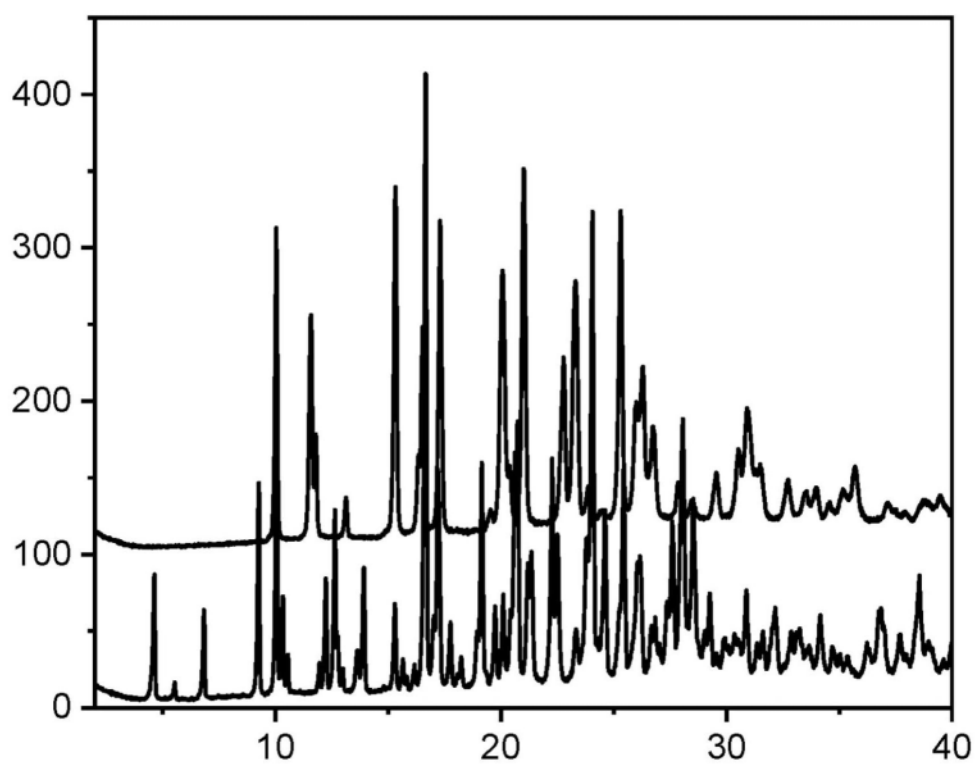


图2

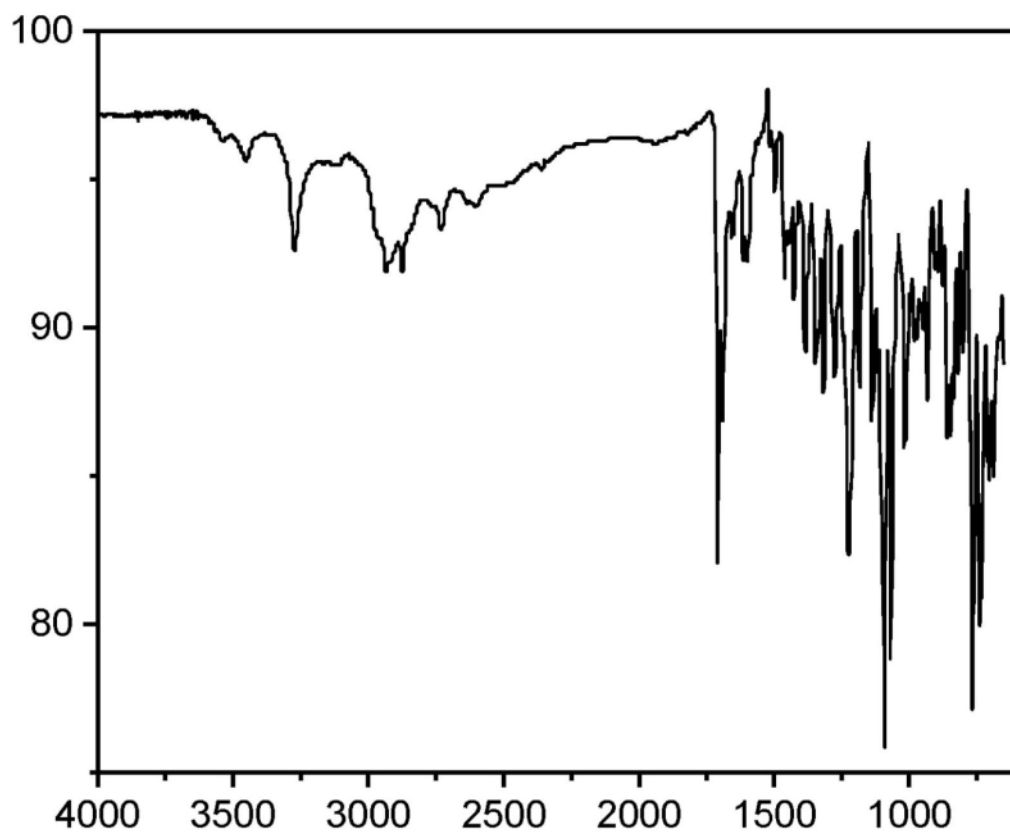


图3

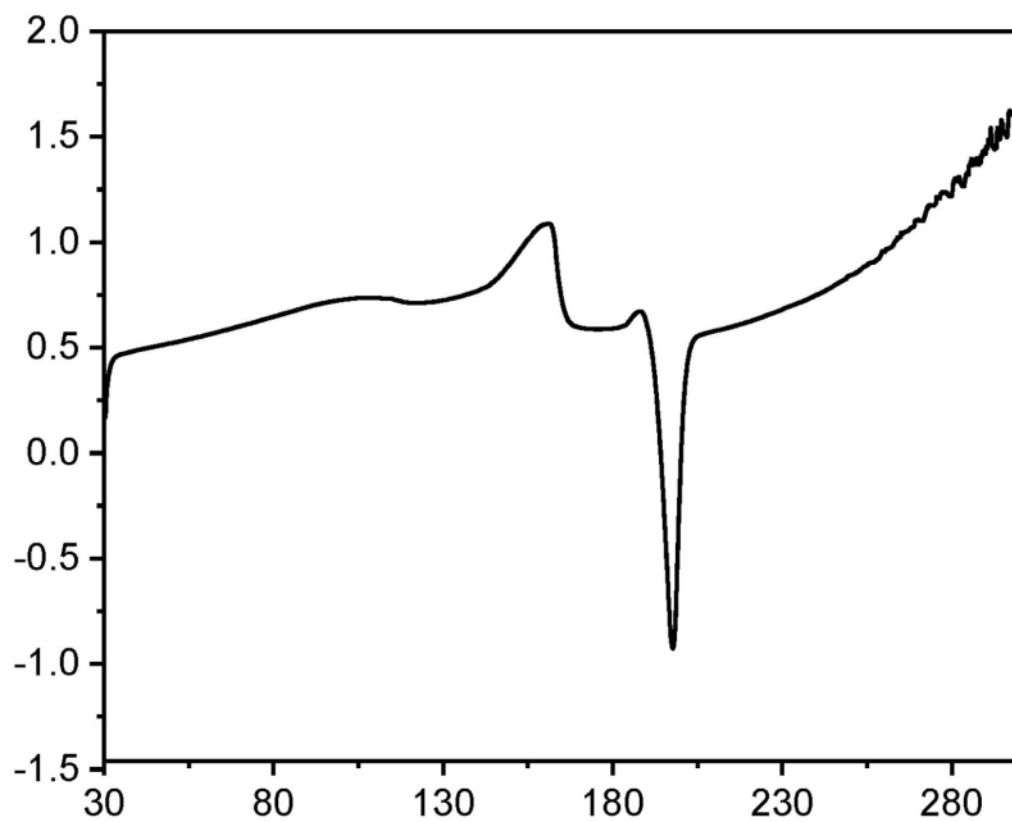


图4

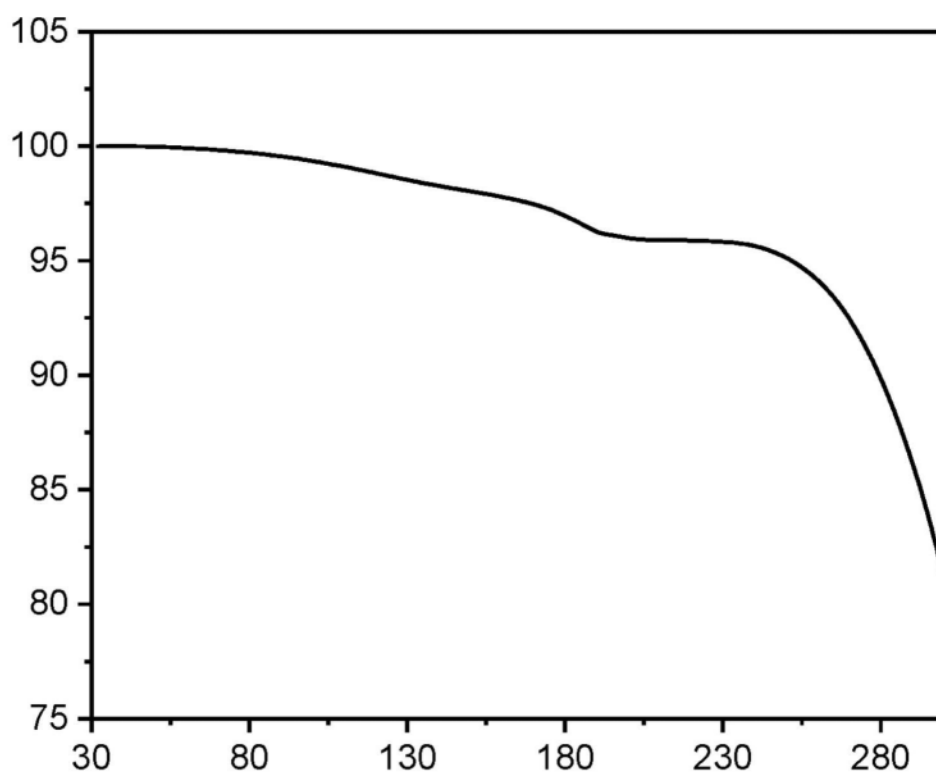


图5

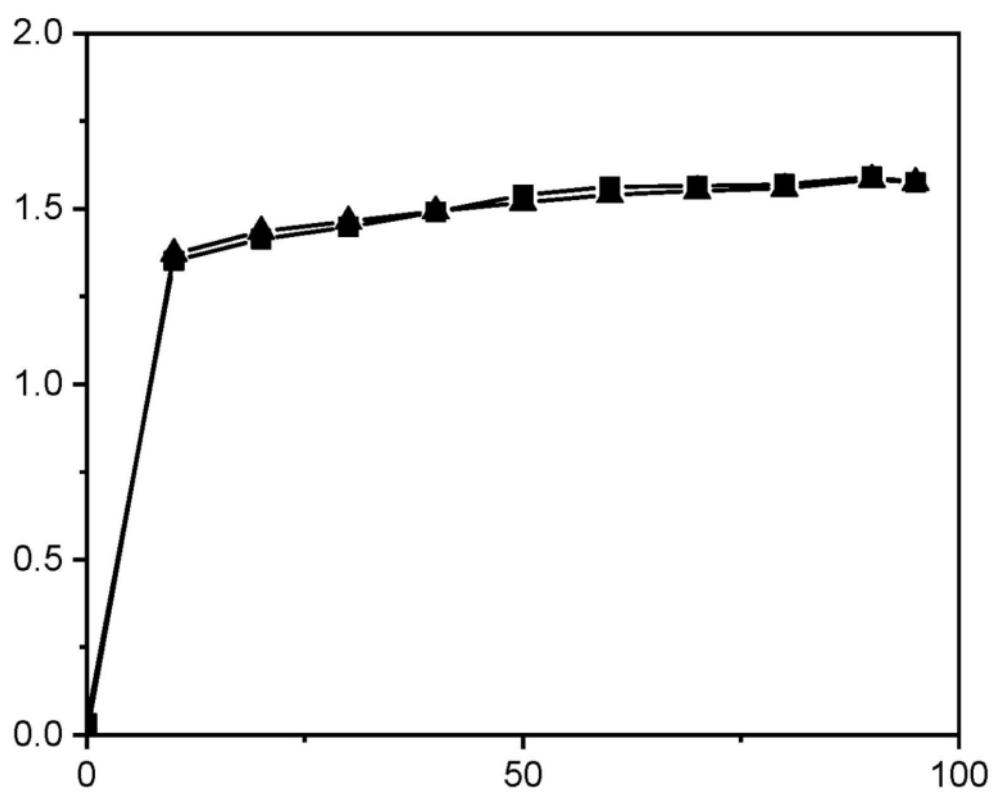


图6

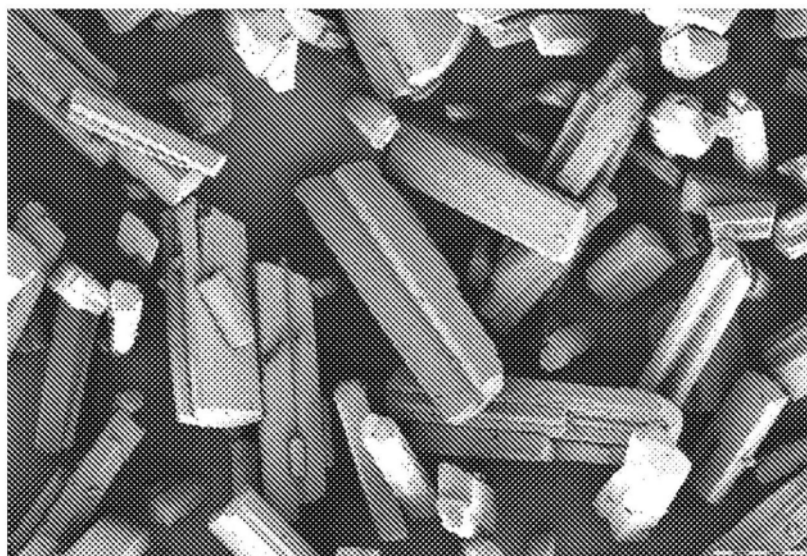


图7a

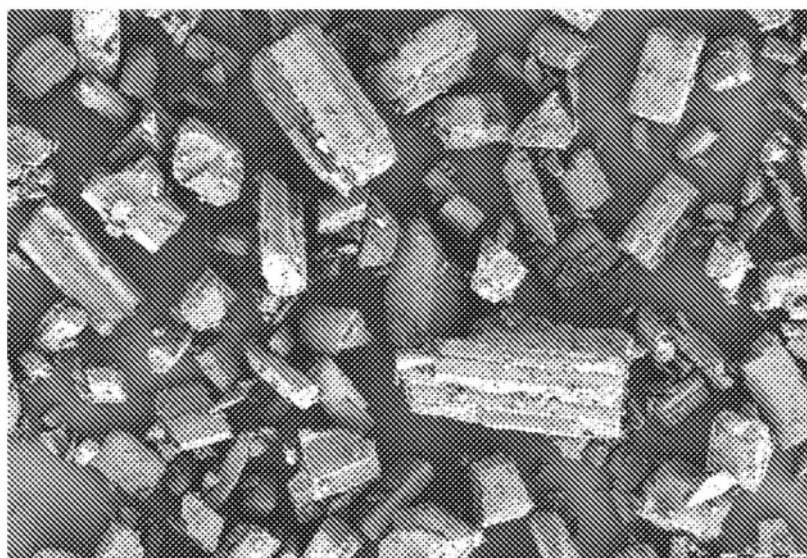


图7b