



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I858258 B

(45) 公告日：中華民國 113 (2024) 年 10 月 11 日

(21) 申請案號：110117696

(22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 05 月 17 日

(51) Int. Cl. : C07D401/10 (2006.01)

A61K31/454 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P13/00 (2006.01)

(30) 優先權：2020/05/18 美國

63/026,637

2020/07/16 美國

63/052,699

(71) 申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72) 發明人：賈子辰 JIA, ZICHEN (CH)；路司丹伯格 菲利浦 LUSTENBERGER, PHILIPP

(CH)；摩拉托 馬西莫 MORATTO, MASSIMO (IT)；梅耶爾 瑪麗 MEYER,

MARIE (FR)

(74) 代理人：陳長文

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：28 項 圖式數：7 共 71 頁

(54) 名稱

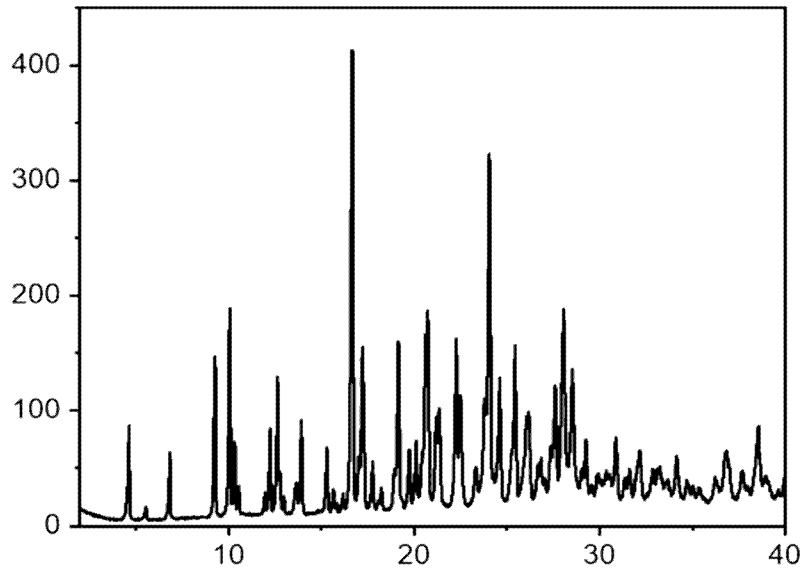
LNP023 之結晶形式

(57) 摘要

本文描述了 LNP023 鹽酸鹽的結晶水合物形式及其製備製程。此外，本文描述了包含 LNP023 鹽酸鹽的結晶水合物形式和至少一種藥學上可接受的賦形劑的藥物組成物。本文所述之藥物組成物可用於治療由補體激活介導的疾病和障礙。

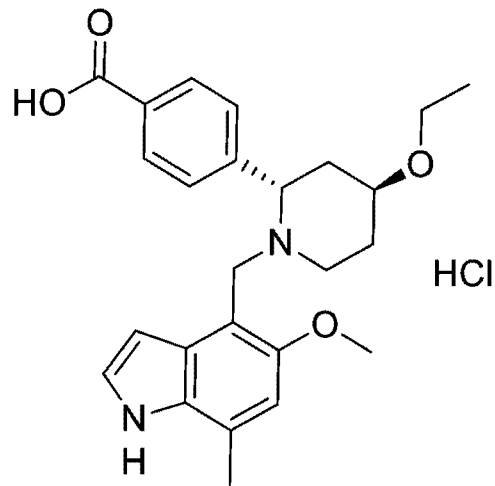
Described herein is a crystalline hydrate form of LNP023 hydrochloride and to a process for its preparation. Furthermore, described herein is a pharmaceutical composition comprising the crystalline hydrate form of LNP023 hydrochloride, and at least one pharmaceutically acceptable excipient. The pharmaceutical composition described herein can be used to treat a disease and disorder mediated by complement activation.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



式(A)



## 公告本

I858258

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 LNP023之結晶形式

【英文發明名稱】 CRYSTALLINE FORM OF LNP023

## 【中文】

本文描述了LNP023鹽酸鹽的結晶水合物形式及其製備製程。此外，本文描述了包含LNP023鹽酸鹽的結晶水合物形式和至少一種藥學上可接受的賦形劑的藥物組成物。本文所述之藥物組成物可用於治療由補體激活介導的疾病和障礙。

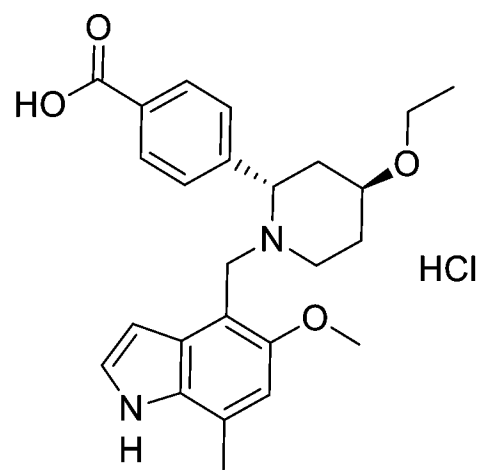
## 【英文】

Described herein is a crystalline hydrate form of LNP023 hydrochloride and to a process for its preparation. Furthermore, described herein is a pharmaceutical composition comprising the crystalline hydrate form of LNP023 hydrochloride, and at least one pharmaceutically acceptable excipient. The pharmaceutical composition described herein can be used to treat a disease and disorder mediated by complement activation.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



式 (A)

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 LNP023之結晶形式

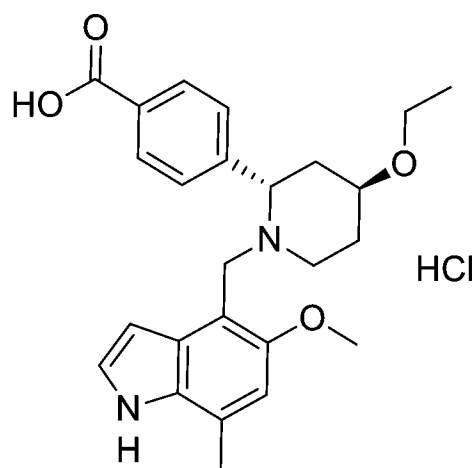
【英文發明名稱】 CRYSTALLINE FORM OF LNP023

### 【技術領域】

【0001】 本文描述了LNP023鹽酸鹽的結晶形式及其製備製程。本文還描述了包含LNP023鹽酸鹽的結晶形式和至少一種藥學上可接受的賦形劑的藥物組成物。本文所述之藥物組成物可用於治療由補體激活介導的疾病或障礙。

### 【先前技術】

【0002】 LNP023屬於補體途徑的因子B抑制劑類，並且藉由抑制或阻遏由C3激活引起的補體系統的擴增起作用，而與激活的初始機制無關。LNP023目前正處於開發之中，用於治療或預防陣發性夜間血紅素尿（PNH）、C3腎絲球病變（C3G）、免疫球蛋白A腎病（IgAN）和膜性腎病（MN）。LNP023鹽酸鹽在化學上被指定為4-((2*S*,4*S*)-(4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-基))苯甲酸鹽酸鹽，並且可以藉由根據以下式(A)的化學結構表示



式 (A)。

【0003】 LNP023鹽酸鹽及其製備方法揭露於WO 2015/009616中，將其藉由引用以其全文併入本文。在WO 2015/009616的實例26d中，藉由對所獲得的無定形材料進行重結晶而獲得呈結晶固體的LNP023鹽酸鹽，並且其特徵在於X射線粉末繞射。此結晶形式在本文中稱為形式A。

【0004】 活性藥物成分的不同固態形式通常具有不同特性。固態形式的物理化學特性的差異可以對藥物組成物的改進起關鍵作用，例如，由於活性藥物成分的固態形式的改進，具有改進的溶出曲線或改進的穩定性或保質期的藥物配製物可變得容易獲得。而且，可以改進配製和製造過程中對活性藥物成分的加工或處理。因此，活性藥物成分的新固態形式可以具有期望的加工特性。與先前已知固態形式相比，它們更容易處理，更適合儲存，或允許更好的純化。

【0005】 WO 2015/009616的LNP023 HCl的結晶「形式A」具有使其不太適合大規模製造過程的某些特性。因此，需要更穩定的LNP023 HCl形式。

【0006】 因此，需要提供固態形式的LNP023鹽酸鹽，其具有允許可靠地生產包含LNP023鹽酸鹽的安全且有效的藥物產品的物理化學特性。

**【發明內容】**

**【0007】** 本揭露提供了LNP023鹽酸鹽的結晶水合物形式，其在下文中也稱為「形式HB」。LNP023鹽酸鹽的「形式HB」對於旨在用於口服固體劑型的原料藥具有良好的物理化學特性。

**【0008】** LNP023的形式HB的有利特性包括化學穩定性、物理穩定性、吸濕性、溶解度、溶出度、形態、結晶度、流動性、可壓實性和可潤濕性。因此，該等特性使得形式HB適合於大規模製造過程。

**【0009】** 在一個實施方式中，形式HB係在藥物加工和儲存過程中在物理和化學方面穩定的LNP023鹽酸鹽的相純、高度結晶形式。形式HB係熱力學上更穩定的形式，並且可以最大限度地減少轉化為其他形式的可能性。形式A在一定條件下可以轉化為形式HB。使用化合物的熱力學穩定形式受到高度讚賞，因為當使用最穩定的形式時，可以排除在原料藥的製造過程和儲存期間可能發生的從例如形式A到形式HB的轉化或多晶型轉化。這確保了可靠的，並因此確保了藥物產品的一致功效。

**縮寫**

PXRD	粉末X射線繞射
SXRD	單晶體X射線繞射
FTIR	傅裡葉變換紅外線
ATR	衰減全反射
DSC	差示掃描量熱法
DVS	動態蒸氣吸附

TGA	熱重量分析
MS	質譜法
NMR	核磁共振
GC	氣相層析法
KF	卡爾費休
RH	相對濕度
RT	室溫
w-%	重量百分比
vol-%	體積百分比

## 定義

**【0010】** 在本揭露的上下文中，除非另有明確說明，否則以下定義具有所指示的含義：

**【0011】** 如本文所用，術語「室溫」係指在20°C至30°C範圍內的溫度。

**【0012】** 如本文所用，術語「在20°C至30°C範圍內的溫度下測量」係指在標準條件下的測量。典型地，標準條件意指在20°C至30°C範圍內的溫度，即在室溫下。標準條件可以意指約22°C的溫度。

**【0013】** 如本文所用，當描述LNP023鹽酸鹽的固體形式時，術語「形式HB」係指LNP023鹽酸鹽的特定結晶水合物形式，例如，一水合物形式。此形式在本文和請求項中進一步定義。

**【0014】** 如本文所用，當描述LNP023鹽酸鹽的固體形式時，術語「形式A」係指如WO 2015/009616中揭露的LNP023鹽酸鹽的特定結晶形式。LNP023鹽酸鹽的形式A的特徵在於當在20°C至30°C範圍內的溫度、用具有0.15419 nm的波長

的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，具有粉末X射線繞射圖，該粉末X射線繞射圖包含在2- $\theta$ 角為(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)°處的峰。

【0015】根據WO 2015/009616如下製備形式A（參見實例26d）：

【0016】向4-((2*S*,4*S*)-(4-乙氧基-1-((5-甲氧基-7-甲基-1*H*-吡啶-4-基)甲基)哌啶-2-基))苯甲酸（620 mg，1.467 mmol）在H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN（10/3 mL）中的溶液中添加5 M HCl水溶液（500  $\mu$ L，2.500 mmol）。然後將反應混合物凍乾以提供無定形化合物，然後將其懸浮在*i*PrOH（300 mL）中。將懸浮液加熱至70°C。1.5 h後，懸浮液變為溶液。然後伴隨攪拌將溶液冷卻至室溫持續大約5 h，以提供固體。將所得固體藉由過濾收集並在高真空下於50°C乾燥，以得到呈結晶固體的標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (HCl鹽, 400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  10.73 (br. s., 1H), 8.23 (d, *J*=8.44 Hz, 2H), 7.74 (d, *J*=8.44 Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.37 (dd, *J*=1.77, 3.12 Hz, 1H), 4.33 (d, *J*=12.72 Hz, 1H), 4.25 (d, *J*=12.72 Hz, 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*=6.97 Hz, 3H)。

【0017】X射線粉末繞射圖如下描述在表1中。

[表1]

角度	d值	強度	強度%
2- $\theta$ °	埃	計數	%
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

【0018】如本文所用，關於粉末X射線繞射的術語「反射」意指X射線繞射圖中的峰，其在某些繞射角（布拉格角）由固體材料中原子的平行面散射的X射線的相長干涉引起，該固體材料在長程位置順序以順序的和重複的模式分佈。這種固體材料被分類為結晶材料，而無定形材料被定義為固體材料，其缺乏長程有序且僅顯示短程有序，因此導致寬散射。根據文獻，長程有序例如延伸超過大約100個至1000個原子，而短程有序僅超過幾個原子（參見Vitalij K. Pecharsky和Peter Y. Zavalij的*Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials* [粉末繞射原理和材料的結構表徵], Kluwer Academic Publishers [克呂韋爾學術出版集團], 2003年, 第3頁）。

【0019】關於粉末X射線繞射的術語「基本上相同」意指考慮峰位置的變異性和峰的相對強度。例如， $2\theta$ 值的典型精度在 $\pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 的範圍內，例如，在 $\pm 0.1^\circ$   $2\theta$ 的範圍內。因此，在標準條件下的大多數X射線繞射儀上，通常出現在 $9.2^\circ$   $2\theta$ 處的峰例如可以出現在 $(9.2-0.2)^\circ$ 和 $(9.2+0.2)^\circ$   $2\theta$ 之間，例如，在 $(9.2-$

0.1)°和(9.2+0.1) 2-θ之間。此外，熟悉該項技術者將理解，相對峰強度將示出裝置間變異性以及由於結晶度、較佳的是取向、粒度、樣本製備和熟悉該項技術者已知的其他因素而導致的變異性，並且應該僅作為定性測量。

**【0020】** 關於紅外光譜法的術語「基本上相同」意指考慮峰位置的變異性和峰的相對強度。例如，波數值的典型精度在 $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$ 的範圍內，例如，在 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 的範圍內。因此，在標準條件下的大多數紅外光譜儀上， $1692 \text{ cm}^{-1}$ 處的峰例如可以出現在(1692 -4)和(1692 +4)  $\text{cm}^{-1}$ 之間，例如在(1692 -2)和(1692 +2)  $\text{cm}^{-1}$ 之間。峰強度可以根據附圖得出，但是熟悉該項技術者將理解，由於結晶度、樣本製備、測量方法和其他因素而導致的峰強度差異也可能出現在紅外光譜法中。因此，峰強度應該僅作為定性測量。

**【0021】** 本文所述之LNP023鹽酸鹽的形式HB在本文中可以被稱為係藉由「如附圖中所示」的圖形數據表征的。此類數據包括例如粉末X射線繞射和FTIR。熟悉該項技術者理解，當以圖形形式呈現時，如儀器類型的變化、樣本定向性的響應和變化、樣本濃度和樣本純度等因素可能導致此類數據的微小變化，例如與精確的峰位置和強度有關的變化。然而，本文附圖中的圖形數據與針對另一種或未知的固體形式而生成的圖形數據的比較以及兩組圖形數據關於相同的晶體形式的確認完全在熟悉該項技術者的知識範圍內。

**【0022】** 如本文可互換使用的術語「固體形式」或「固態形式」係指化合物的任何結晶或無定形相。

**【0023】** 如本文所用，術語「無定形的」係指非結晶的化合物的固體形式。無定形化合物不具有長程有序，並且不顯示具有峰的確定性X射線繞射圖。

【0024】如本文所用，術語「多晶型物」係指具有相同的化學組成但是形成晶體的分子、原子或離子的空間排列不同的結晶形式。

【0025】如本文所用，術語「共晶體」係指在同一晶格中包含兩個或更多個不同的分子或離子化合物的結晶材料，該兩個或更多個不同的分子或離子化合物藉由非離子和非共價鍵結合，其中該等單獨的分子或離子化合物中的至少兩個在室溫下是固體。

【0026】如本文所用的術語「水合物」係指其中水配合在晶體結構中或被其容納（例如，作為晶體結構的一部分）或被截留在晶體中（水夾雜物）的結晶固體。因此，水能夠以化學計量的量或非化學計量的量存在。當水以化學計量的量存在時，可以藉由添加希臘數字前綴來指代水合物。例如，取決於水/化合物的化學計量性，水合物可被稱作半水合物或稱為一水合物。水含量可以例如藉由卡爾費休庫侖分析法（Karl-Fischer-Coulometry）測量。

【0027】如本文所用的術語「脫水（dehydrating或dehydration）」描述了從宿主分子的晶體結構中至少部分地除去水。

【0028】如本文所用的術語「溶劑化物」係指一種或多種有機溶劑配合在晶體結構中或被其容納（例如，作為晶體結構的一部分）或被截留在晶體中（溶劑夾雜物）的結晶固體。因此，一種或多種有機溶劑能夠以化學計量的量或非化學計量的量存在。當一種或多種有機溶劑以一個或多個化學計量的量存在時，可以藉由添加希臘數字前綴來指代溶劑化物。例如，取決於一種或多種溶劑/化合物的化學計量性，溶劑化物可被稱作半溶劑化物或單溶劑化物。溶劑含量可以例如藉由GC、NMR、SXRD或TGA/MS測量。

【0029】如本文所用，術語「同構溶劑化物」係指具有相同的空間群（僅具有小的晶胞尺寸畸變）和相同類型的宿主分子的分子網路的溶劑化物。如本文所定義的同構溶劑化物的不同之處在於作為一個或多個客體分子存在的一種或多種有機溶劑的類型。

【0030】如本文所用的術語「去溶劑化（desolvating或desolvation）」描述了從宿主分子的晶體結構中至少部分地除去有機溶劑。

【0031】如本文所用的術語「無水形式」或「無水物」係指其中沒有水配合在晶體結構中或被其容納的結晶固體。無水形式可以仍含有殘餘的水，該殘餘的水不是晶體結構的一部分，但可能吸附在晶體的表面上或吸收到晶體的無序區域中。典型地，無水形式含有基於該結晶形式的重量不超過3.0 w-%，例如，不超過1.0 w-%的水。

【0032】當談到結晶固體時，如本文所用的術語「非溶劑化」表示其中沒有有機溶劑配合在晶體結構中或被其容納的結晶固體。非溶劑化形式可以仍含有殘餘的有機溶劑，該殘餘的有機溶劑不是晶體結構的一部分，但可以吸附在晶體的表面上或吸收到晶體的無序區域中。在一個實施方式中，非溶劑化形式含有不超過3.0 w-%，例如，不超過1.0 w-%。在一個實施方式中，非溶劑化形式含有基於該結晶形式的重量不超過0.5 w-%的有機溶劑。

【0033】如本文所用，術語「母液」係指固體從所述溶液中結晶後剩餘的溶液。

【0034】如本文所用，術語「抗溶劑」係指降低LNP023鹽酸鹽在溶劑中的溶解度的液體。

【0035】如本文所用，關於LNP023鹽酸鹽的「預定量」係指用於製備具有LNP023鹽酸鹽的所需劑量強度的藥物組成物的LNP023鹽酸鹽的初始量。

【0036】如本文所用，關於LNP023鹽酸鹽的術語「治療有效量」涵蓋引起期望的治療或預防效果的LNP023鹽酸鹽的量。

【0037】如本文所用，術語「非吸濕的」係指基於化合物的重量，在25°C、80% RH下的質量增加（由於水吸收）小於0.2%。

【0038】如本文所用，關於晶體形狀的術語「等分」係指等維晶體，例如立方體或球體。

【0039】如本文所用，關於晶體形狀的術語「板」或「板狀」係指具有類似寬度和廣度的扁平、片狀晶體，其比薄片更厚。

【0040】如本文所用，關於晶體形狀的術語「薄片」或「薄片狀」係指具有類似寬度和廣度的薄且扁平的晶體，其比板更薄。

【0041】如本文所用，關於晶體形狀的術語「針樣」或「針狀」係指具有類似廣度和寬度的針尖狀、薄且高度伸長的晶體。

【0042】如本文可互換使用的關於晶體形狀的術語「柱樣」或「柱狀」係指比針樣晶體具有更大廣度和厚度的伸長、棱柱狀晶體。

【0043】這樣的晶體習性定義與本領域中通常使用的定義一致，例如參見Rolf Hilfiker編輯的「Polymorphism in the Pharmaceutical Industry [製藥工業中的多態性]」（Wiley VCH [威利-VCH出版社]，2006）；第7章，光學顯微鏡（Gary Nichols）。

【0044】如本文所用，術語「約」意指大約、在其範圍內、概略地、或周圍。當術語「約」與數字範圍結合使用時，它藉由擴展以上示出的數值的上下邊

界來修改該範圍。一般而言，術語「約」在本文中用於將數值在所述值之上和之下修改10%的變化。

**【0045】** 如本文所用，關於包含LNP023鹽酸鹽的特定固體形式的組成物的術語「基本上不含任何其他固體形式」意指，該組成物包括基於組成物的重量至多20 w-%（重量百分比）、至多15 w-%、至多10 w-%、至多9 w-%、至多8 w-%、至多7 w-%、至多6 w-%、至多5 w-%、至多4 w-%、至多3 w-%、至多2 w-%、至多1 w-%、至多0.5 w-%、或至多0.1 w-%、或80和100 w-%之間的任何重量百分比的LNP023鹽酸鹽的任何其他固體形式。

**【0046】** 如本文所用，當關於形式使用時，「基本上純的」意指如下化合物，該化合物具有基於化合物的重量大於90 w-%，包括大於90、91、92、93、94、95、96、97、98和99 w-%，並且還包括等於約100 w-%的LNP023鹽酸鹽的特定固體形式的純度。其餘的材料包含化合物的一種或多種其他形式、或反應雜質、或由其製備產生的加工雜質。例如，LNP023鹽酸鹽的結晶形式可以被認為係基本上純的，因為其具有如藉由本領域此時已知和普遍接受的手段所測量的大於90 w-%的純度，其中其餘的小於10 w-%的材料包含LNP023鹽酸鹽的一種或多種其他形式、反應雜質、或加工雜質。

**【0047】** 如本文所用，術語「受試者」旨在意指人。示例性人受試者包括患有障礙，例如本文所述之障礙的人患者（稱為患者）或正常受試者。

**【0048】** 如本文所用，術語「物理穩定」意指當經受特定條件（例如，室溫環境濕度或40°C/75%相對濕度）持續指定時間段（例如1天、2天、3天、1週、2週、1個月、2個月、3個月、6個月、12個月、18個月、24個月或更長時間）時，特定游離鹼或鹽形式不會變為一種或多種不同的物理形式（例如，如藉由XRPD、

DSC等測量的不同的固體形式)。在一些實施方式中，當經受特定條件時，小於25%的化合物的形式變為一種或多種不同的物理形式。在一些實施方式中，當經受特定條件時，小於約20%、小於約15%、小於約10%、小於約5%、小於約3%、小於約1%、小於約0.5%的特定化合物的形式變為該特定化合物的一種或多種不同的物理形式。在一些實施方式中，沒有可檢測量的化合物的特定形式變為該化合物的一種或多種不同的物理形式。

**【0049】** 如本文所用，術語「化學穩定」意指當經受特定條件（例如，室溫環境濕度或40°C/75%相對濕度）持續指定時間段（例如1天、2天、3天、1週、2週、1個月、2個月、3個月、6個月、12個月、18個月、24個月或更長時間）時，特定化合物的化學結構不會變為另一種化合物（例如，分解）。在一些實施方式中，當經受特定條件時，小於25%的特定化合物的形式變為一種或多種其他化合物。在一些實施方式中，當經受特定條件時，小於約20%、小於約15%、小於約10%、小於約5%、小於約3%、小於約1%、小於約0.5%的特定化合物的形式變為一種或多種其他化合物。在一些實施方式中，沒有可檢測量的特定化合物的形式變為該特定化合物的一種或多種不同的物理形式。

**【0050】** 如本文所用，術語「藥學上可接受的賦形劑」係指在給定劑量下不顯示出顯著的藥理活性、並且除活性藥物成分之外被添加至藥物組成物中的物質。賦形劑可以起到媒介物、稀釋劑、釋放劑、崩散劑、溶出改性劑、吸收促進劑、穩定劑或製造助劑等的作用。賦形劑可以包括填充劑（稀釋劑）、黏合劑、崩散劑、潤滑劑以及助流劑。

**【0051】** 如本文所用，術語「填充劑」或「稀釋劑」係指在遞送之前用於稀釋活性藥物成分的物質。稀釋劑和填充劑還可以使用作穩定劑。

【0052】如本文所用，術語「黏合劑」係指將活性藥物成分和藥學上可接受的賦形劑結合在一起以維持凝聚和離散部分的物質。

【0053】如本文所用，術語「崩散劑（disintegrant或disintegrating agent）」係指在添加到固體藥物組成物中後，在投與後促進活性藥物成分分解或崩散並允許其盡可能有效地釋放以使其迅速溶出的物質。

【0054】如本文所用，術語「潤滑劑」係指被添加到粉末共混物中以防止壓實的粉末塊在壓片或包封過程期間黏附到設備上的物質。它們有助於片劑從模具中噴出並且可以改進粉末流動性。

【0055】如本文所用，術語「助流劑」係指用於片劑和膠囊配製物以便改進在片劑壓縮期間的流動特性並且產生抗結塊作用的物質。

#### 【圖式簡單說明】

【0056】[圖1]：說明了本文所述之LNP023鹽酸鹽的形式HB之代表性PXRD。x軸顯示散射角（以 $2\theta$ ），y軸顯示散射的X射線束之強度（以檢測到的光子的計數/秒）。

【0057】[圖2]：說明了本文所述之LNP023鹽酸鹽的形式HB的代表性PXRD（底部）與WO 2015/009616的LNP023鹽酸鹽的形式A的代表性PXRD（頂部）的比較。x軸顯示散射角（以 $2\theta$ ）。為了清晰起見，將形式A的粉末X射線繞射圖沿y軸移動以分離繞射圖。因此，y軸係任意的，並且未標記。

【0058】[圖3]：說明了本文所述之LNP023鹽酸鹽的形式HB之代表性FTIR光譜。x軸顯示波數（以 $\text{cm}^{-1}$ ），y軸顯示相對強度（以百分比透射率）。

【0059】 [圖4]：說明了本文所述之LNP023鹽酸鹽的形式HB之代表性DSC曲線。x軸顯示溫度（以攝氏度（ $^{\circ}\text{C}$ ）），y軸顯示隨吸熱峰上升的熱流速（以瓦/克（ $\text{W/g}$ ））。

【0060】 [圖5]：說明了本文所述之LNP023鹽酸鹽的形式HB之代表性TGA曲線。x軸顯示溫度（以攝氏度（ $^{\circ}\text{C}$ ）），y軸顯示樣本的質量（損失）（以重量百分比（ $\text{w-\%}$ ））。

【0061】 [圖6]：說明了本文所述之LNP023鹽酸鹽的形式HB在0至95%相對濕度範圍內之代表性DVS等溫線。x軸顯示在溫度為（ $25.0 \pm 1.0$ ） $^{\circ}\text{C}$ 下測量的相對濕度（以百分比（ $\%$ ）），y軸顯示在0% RH下關於樣本重量的平衡質量變化（以重量百分比（ $\text{w-\%}$ ））。吸附循環用三角形標記，而解吸附循環用正方形標記。

【0062】 [圖7a和7b]：說明了當根據實例3製備時本文所述之LNP023鹽酸鹽的形式HB之掃描電子顯微鏡圖像（比例尺總尺寸：50微米）。

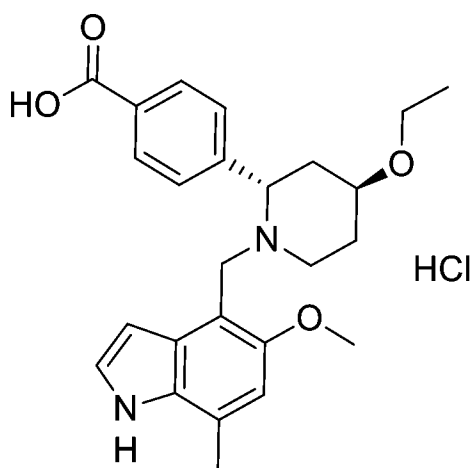
## 【實施方式】

### 結晶形式

實施方式之示例：

【0063】 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽的結晶水合物形式，本文也稱為「形式HB」。

【0064】 LNP023鹽酸鹽可以藉由根據以下式 (A) 的化學結構表示



式 (A)。

【0065】 本文所述之LNP023鹽酸鹽的形式HB可以藉由製藥工業領域中熟知的用於表徵固體的分析方法來表徵。此類方法包括但不限於PXRD、SXR D、FTIR、DSC、DVS、TGA和SEM。它可以藉由前述分析方法之一或者藉由將它們中的兩種或更多種組合來表徵。特別地，本文所述之LNP023鹽酸鹽的形式HB可以藉由以下實施方式中的任何一個或藉由組合以下實施方式中的兩個或更多個來表徵。

PXRD實施方式的示例：

【0066】 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在20°C至30°C範圍內的溫度、用具有0.15419 nm的波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，在2- $\theta$ 角為（4.6 $\pm$ 0.2）°、（9.2 $\pm$ 0.2）°和（19.1 $\pm$ 0.2）°處鑒定的PXRD峰。

【0067】 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在20°C至30°C範圍內的溫度、用具有0.15419 nm的波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，在2- $\theta$ 角為（4.6 $\pm$ 0.2）°、（6.8 $\pm$ 0.2）°、（9.2 $\pm$ 0.2）°和（19.1 $\pm$ 0.2）°處鑒定的PXRD峰。

【0068】 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在20°C至30°C範圍內的溫度、用具有0.15419 nm的波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，在2- $\theta$ 角為（4.6 ± 0.2）°、（6.8 ± 0.2）°、（9.2 ± 0.2）°、（19.1 ± 0.2）°和（24.6 ± 0.2）°處鑒定的PXRD峰。

【0069】 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在20°C至30°C範圍內的溫度、用具有0.15419 nm的波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，在2- $\theta$ 角為（4.6 ± 0.2）°、（6.8 ± 0.2）°、（9.2 ± 0.2）°、（12.2 ± 0.2）°、（19.1 ± 0.2）°和（24.6 ± 0.2）°處鑒定的PXRD峰。

【0070】 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在20°C至30°C範圍內的溫度、用具有0.15419 nm的波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，在2- $\theta$ 角為（4.6 ± 0.2）°、（6.8 ± 0.2）°、（9.2 ± 0.2）°、（12.2 ± 0.2）°、（19.1 ± 0.2）°、（21.3 ± 0.2）°和（24.6 ± 0.2）°處鑒定的PXRD峰。

【0071】 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在20°C至30°C範圍內的溫度、用具有0.15419 nm的波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，在2- $\theta$ 角為（4.6 ± 0.2）°、（6.8 ± 0.2）°、（9.2 ± 0.2）°、（12.2 ± 0.2）°、（12.6 ± 0.2）°、（16.6 ± 0.2）°、（19.1 ± 0.2）°、（21.3 ± 0.2）°和（24.6 ± 0.2）°處鑒定的PXRD峰。

【0072】 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在20°C至30°C範圍內的溫度、用具有0.15419 nm的波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，在2- $\theta$ 角為（4.6 ± 0.2）°、（6.8 ± 0.2）°、（9.2 ± 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( $24.6 \pm 0.2$ )°處鑒定的PXRD峰。

**【0073】** 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在20°C至30°C範圍內的溫度、用具有0.15419 nm的波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，在2- $\theta$ 角為( $4.6 \pm 0.2$ )°、( $6.8 \pm 0.2$ )°、( $9.2 \pm 0.2$ )°、( $10.0 \pm 0.2$ )°、( $12.2 \pm 0.2$ )°、( $12.6 \pm 0.2$ )°、( $16.6 \pm 0.2$ )°、( $19.1 \pm 0.2$ )°、( $21.3 \pm 0.2$ )°和( $24.6 \pm 0.2$ )°處鑒定的PXRD峰。

**【0074】** 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在20°C至30°C範圍內的溫度、用具有0.15419 nm的波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，該LNP023鹽酸鹽的結晶形式（形式HB）可以藉由在2- $\theta$ 角為( $4.6 \pm 0.2$ )°、( $6.8 \pm 0.2$ )°、( $9.2 \pm 0.2$ )°、( $10.0 \pm 0.2$ )°、( $12.2 \pm 0.2$ )°、( $12.6 \pm 0.2$ )°、( $15.3 \pm 0.2$ )°、( $16.6 \pm 0.2$ )°、( $19.1 \pm 0.2$ )°、( $21.3 \pm 0.2$ )°和( $24.6 \pm 0.2$ )°處鑒定的PXRD峰來表徵。

**【0075】** 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在20°C至30°C範圍內的溫度、用具有0.15419 nm的波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，在2- $\theta$ 角為( $4.6 \pm 0.2$ )°、( $6.8 \pm 0.2$ )°、( $9.2 \pm 0.2$ )°、( $10.0 \pm 0.2$ )°、( $12.2 \pm 0.2$ )°、( $12.6 \pm 0.2$ )°、( $15.3 \pm 0.2$ )°、( $16.6 \pm 0.2$ )°、( $17.2 \pm 0.2$ )°、( $19.1 \pm 0.2$ )°、( $21.3 \pm 0.2$ )°和( $24.6 \pm 0.2$ )°處鑒定的PXRD峰。

**【0076】** 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在20°C至30°C範圍內的溫度、用具有0.15419 nm的波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，在2- $\theta$ 角為( $4.6 \pm 0.2$ )°、( $6.8 \pm 0.2$ )°、( $9.2 \pm 0.2$ )°、

( $10.0 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $12.2 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $12.6 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $15.3 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $16.6 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $17.2 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $19.1 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $20.7 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $21.3 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 和( $24.6 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 處鑒定的PXRD峰。

**【0077】** 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式(形式HB)，其特徵在於當在20 $^\circ$ C至30 $^\circ$ C範圍內的溫度、用具有0.15419 nm的波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，在2- $\theta$ 角為( $4.6 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $6.8 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $9.2 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $10.0 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $12.2 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $12.6 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $15.3 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $16.6 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $17.2 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $19.1 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $20.7 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $21.3 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $24.0 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 和( $24.6 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 處鑒定的PXRD峰。

**【0078】** 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式(形式HB)，其特徵在於當在20 $^\circ$ C至30 $^\circ$ C範圍內的溫度、用具有0.15419 nm的波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，在2- $\theta$ 角為( $4.6 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $6.8 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $9.2 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $10.0 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $12.2 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $12.6 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $15.3 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $16.6 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $17.2 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $19.1 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $20.7 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $21.3 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $22.2 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $24.0 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 和( $24.6 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 處鑒定的PXRD峰。

**【0079】** 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式(形式HB)，其特徵在於當在20 $^\circ$ C至30 $^\circ$ C範圍內的溫度、用具有0.15419 nm的波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，在2- $\theta$ 角為( $4.6 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $6.8 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $9.2 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $10.0 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $12.2 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $12.6 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $15.3 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $16.6 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $17.2 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $19.1 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $20.7 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $21.3 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $22.2 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $24.0 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 、( $24.6 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 和( $28.0 \pm 0.2$ ) $^\circ$ 處鑒定的PXRD峰。

【0080】 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在20°C至30°C範圍內的溫度、用具有0.15419 nm的波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，在2- $\theta$ 角為（4.6 ± 0.2）°、（6.8 ± 0.2）°、（9.2 ± 0.2）°、（12.2 ± 0.2）°、（19.1 ± 0.2）°和（24.6 ± 0.2）°處鑒定的PXRD峰，以及選自由以下組成之群組的至少一個多個峰：（10.0 ± 0.2）°、（12.6 ± 0.2）°、（15.3 ± 0.2）°、（16.6 ± 0.2）°、（17.2 ± 0.2）°、（20.7 ± 0.2）°、（21.3 ± 0.2）°、（22.2 ± 0.2）°、（24.0 ± 0.2）°和（28.0 ± 0.2）°。

【0081】 在另一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在20°C至30°C範圍內的溫度、用具有0.15419 nm的波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，在以下2- $\theta$ 角處鑒定的PXRD峰：

（4.6 ± 0.1）°、（9.2 ± 0.1）°和（19.1 ± 0.1）°；或

（4.6 ± 0.1）°、（6.8 ± 0.1）°、（9.2 ± 0.1）°和（19.1 ± 0.1）°；或

（4.6 ± 0.1）°、（6.8 ± 0.1）°、（9.2 ± 0.1）°、（19.1 ± 0.1）°和（24.6 ± 0.1）°；或

（4.6 ± 0.1）°、（6.8 ± 0.1）°、（9.2 ± 0.1）°、（12.2 ± 0.1）°、（19.1 ± 0.1）°和（24.6 ± 0.1）°；或

（4.6 ± 0.1）°、（6.8 ± 0.1）°、（9.2 ± 0.1）°、（12.2 ± 0.1）°、（19.1 ± 0.1）°、（21.3 ± 0.1）°和（24.6 ± 0.1）°；或

（4.6 ± 0.1）°、（6.8 ± 0.1）°、（9.2 ± 0.1）°、（12.2 ± 0.1）°、（12.6 ± 0.1）°、（16.6 ± 0.1）°、（19.1 ± 0.1）°、（21.3 ± 0.1）°和（24.6 ± 0.1）°；或

$(4.6 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(6.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(9.2 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(10.0 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(12.2 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(12.6 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(16.6 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(19.1 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(21.3 \pm 0.1)^\circ$ 和 $(24.6 \pm 0.1)^\circ$ ；或

$(4.6 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(6.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(9.2 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(10.0 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(12.2 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(12.6 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(16.6 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(19.1 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(21.3 \pm 0.1)^\circ$ 和 $(24.6 \pm 0.1)^\circ$ ；或

$(4.6 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(6.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(9.2 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(10.0 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(12.2 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(12.6 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(15.3 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(16.6 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(19.1 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(21.3 \pm 0.1)^\circ$ 和 $(24.6 \pm 0.1)^\circ$ ；或

$(4.6 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(6.8 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(9.2 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(10.0 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(12.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(12.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(15.3 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(16.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(17.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(19.1 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(21.3 \pm 0.2)^\circ$ 和 $(24.6 \pm 0.2)^\circ$ ；或

$(4.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(6.8 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(9.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(10.0 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(12.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(12.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(15.3 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(16.6 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(17.2 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(19.1 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(20.7 \pm 0.2)^\circ$ 、 $(21.3 \pm 0.2)^\circ$ 和 $(24.6 \pm 0.2)^\circ$ ；或

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

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

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

**【0082】** 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式(形式HB)，其特徵在於當在20°C至30°C範圍內的溫度、用具有0.15419 nm的波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，在2- $\theta$ 角為(4( $4.6 \pm 0.1$ ) $^\circ$ 、( $6.8 \pm 0.1$ ) $^\circ$ 、( $9.2 \pm 0.1$ ) $^\circ$ 、( $12.2 \pm 0.1$ ) $^\circ$ 、( $19.1 \pm 0.1$ ) $^\circ$ 和( $24.6 \pm 0.1$ ) $^\circ$ 處鑒定的PXRD峰，以及選自由以下組成之群組的至少一個多個峰： $(10.0 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(12.6 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(15.3 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(16.6 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(17.2 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(20.7 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(21.3 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(22.2 \pm 0.1)^\circ$ 、 $(24.0 \pm 0.1)^\circ$ 和 $(28.0 \pm 0.1)^\circ$ 。

**【0083】** 本文所述之形式HB的PXRD可以清楚地與WO 2015/009616的形式A的PXRD區分(還參見本文所述之圖2中顯示的PXRD疊加)。例如，形式HB顯示了在 $(4.6 \pm 0.1)$ 和 $(9.2 \pm 0.1)^\circ$  2- $\theta$ 處的特徵峰，而形式A在相同範圍內未顯示峰。根據WO 2015/009616的第176頁，在形式A的四個最具特徵的峰中，一個係在 $11.6^\circ$  2- $\theta$ 處的峰。相反，本文所述之形式HB在相同範圍內未顯示峰。

**【0084】** 在另一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式(形式HB)，其特徵在於當在20°C至30°C範圍內的溫度、用具有0.15419 nm的波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，具有如在上述實施方式之一中所述之PXRD，但不包含在2- $\theta$ 角為 $(11.6 \pm 0.2)^\circ$ 處的峰。

**【0085】** 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式(形式HB)，其特徵在於當在20°C至30°C範圍內的溫度、用具有0.15419 nm的波長的

Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，具有如上所述之PXRD，但不包含在 $2\text{-}\theta$ 角為 $(11.6 \pm 0.1)$ ° $2\text{-}\theta$ 處的峰。

**【0086】** 在另一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在 $20^{\circ}\text{C}$ 至 $30^{\circ}\text{C}$ 範圍內的溫度、用具有 $0.15419\text{ nm}$ 的波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，具有與本文所述之圖1中所示基本上相同的PXRD。

**【0087】** 由於形式HB的顆粒形態，峰的相對強度（例如，如圖1中所示和如表2中所列）可以經受一定程度的變化。一般而言，許多結晶顆粒的形態往往會使樣本在樣本架中表現出一定程度的較佳的取向。這對於針狀或板狀晶體特別明顯，因為尺寸減小會產生更細的針樣或小板樣晶體。樣本中的較佳的取向影響各種峰的強度，因此與完全隨機樣本的預期相比，一些峰的強度更高，而另一些峰的強度更低。

FTIR實施方式的示例：

**【0088】** 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於具有FTIR光譜，該光譜包含在以下波數處的峰：

$(3452 \pm 4)\text{ cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 4)\text{ cm}^{-1}$ 和 $(1692 \pm 4)\text{ cm}^{-1}$ 。

**【0089】** 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在 $20^{\circ}\text{C}$ 至 $30^{\circ}\text{C}$ 範圍內的溫度、用金剛石ATR晶胞測量時，具有FTIR光譜，該光譜包含在以下波數處的峰：

$(3452 \pm 4)\text{ cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 4)\text{ cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 4)\text{ cm}^{-1}$ 和 $(1439 \pm 4)\text{ cm}^{-1}$ 。

**【0090】** 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在 $20^{\circ}\text{C}$ 至 $30^{\circ}\text{C}$ 範圍內的溫度、用金剛石ATR晶胞測量時，

具有FTIR光譜，該光譜包含在波數為 $(3452 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(1243 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 處的峰。

**【0091】** 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在 $20^{\circ}\text{C}$ 至 $30^{\circ}\text{C}$ 範圍內的溫度、用金剛石ATR晶胞測量時，具有FTIR光譜，該光譜包含在波數為 $(3452 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(767 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 處的峰。

**【0092】** 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在 $20^{\circ}\text{C}$ 至 $30^{\circ}\text{C}$ 範圍內的溫度、用金剛石ATR晶胞測量時，具有FTIR光譜，該光譜包含在以下波數處的峰：

$(3452 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(767 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 。

**【0093】** 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在 $20^{\circ}\text{C}$ 至 $30^{\circ}\text{C}$ 範圍內的溫度、用金剛石ATR晶胞測量時，具有FTIR光譜，該光譜包含在以下波數處的峰：

$(3452 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1709 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1658 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(767 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 。

**【0094】** 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在 $20^{\circ}\text{C}$ 至 $30^{\circ}\text{C}$ 範圍內的溫度、用金剛石ATR晶胞測量時，具有FTIR光譜，該光譜包含在以下波數處的峰：

( $3452 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $2875 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $2732 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1709 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1692 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1658 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1615 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1439 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1243 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 和( $767 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 。

**【0095】** 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式(形式HB)，其特徵在於具有FTIR光譜，該光譜包含在波數為( $3452 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $2875 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $2732 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1709 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1692 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1658 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1615 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1601 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1439 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1243 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 和( $767 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 處的峰。

**【0096】** 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式(形式HB)，其特徵在於當在 $20^{\circ}\text{C}$ 至 $30^{\circ}\text{C}$ 範圍內的溫度、用金剛石ATR晶胞測量時，具有FTIR光譜，該光譜包含在波數為( $3452 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $2875 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $2732 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1709 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1692 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1658 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1615 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1601 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1515 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1439 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1243 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 和( $767 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 處的峰。

**【0097】** 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式(形式HB)，其特徵在於當在 $20^{\circ}\text{C}$ 至 $30^{\circ}\text{C}$ 範圍內的溫度、用金剛石ATR晶胞測量時，具有FTIR光譜，該光譜包含在波數為( $3452 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $2875 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $2732 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1709 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1692 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1658 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1615 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1601 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1515 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1497 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1439 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1243 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 和( $767 \pm 4$ )  $\text{cm}^{-1}$ 處的峰。

**【0098】** 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式(形式HB)，其特徵在於當在 $20^{\circ}\text{C}$ 至 $30^{\circ}\text{C}$ 範圍內的溫度、用金剛石ATR晶胞測量時，

具有FTIR光譜，該光譜包含在波數為 $(3452 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1709 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1658 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1615 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1601 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1515 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1497 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1461 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(767 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 處的峰。

**【0099】** 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在 $20^{\circ}\text{C}$ 至 $30^{\circ}\text{C}$ 範圍內的溫度、用金剛石ATR晶胞測量時，具有FTIR光譜，該光譜包含在波數為 $(3452 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1709 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1658 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1615 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1601 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1515 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1497 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1461 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1425 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(767 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 處的峰。

**【0100】** 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在 $20^{\circ}\text{C}$ 至 $30^{\circ}\text{C}$ 範圍內的溫度、用金剛石ATR晶胞測量時，具有FTIR光譜，該光譜包含在波數為 $(3452 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1709 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1658 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1615 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1601 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1515 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1497 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1461 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1425 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1384 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(767 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 處的峰。

**【0101】** 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在 $20^{\circ}\text{C}$ 至 $30^{\circ}\text{C}$ 範圍內的溫度、用金剛石ATR晶胞測量時，具有FTIR光譜，該光譜包含在波數為 $(3452 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1709 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1658 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1615 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1601 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1515 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1497 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1461 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$

$1$ 、 $(1439 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1425 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1384 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1184 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(767 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 處的峰。

**【0102】** 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在 $20^{\circ}\text{C}$ 至 $30^{\circ}\text{C}$ 範圍內的溫度、用金剛石ATR晶胞測量時，具有FTIR光譜，該光譜包含在波數為 $(3452 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1709 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1658 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1615 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1601 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1515 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1497 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1461 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1425 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1384 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1184 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1069 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(767 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 處的峰。

**【0103】** 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在 $20^{\circ}\text{C}$ 至 $30^{\circ}\text{C}$ 範圍內的溫度、用金剛石ATR晶胞測量時，具有FTIR光譜，該光譜包含在波數為 $(3452 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1709 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1658 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1615 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1601 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1515 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1497 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1461 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1425 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1384 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1184 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1069 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(767 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(739 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 處的峰。

**【0104】** 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在 $20^{\circ}\text{C}$ 至 $30^{\circ}\text{C}$ 範圍內的溫度、用金剛石ATR晶胞測量時，具有FTIR光譜，該光譜包含在波數為 $(3452 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(3274 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1709 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1658 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1615 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1601 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1515 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1497 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1461 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1425 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1384 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1184 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1069 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(767 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(739 \pm 4) \text{ cm}^{-1}$ 處的峰。

4)  $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1184 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1069 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(767 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 和 $(739 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 處的峰。

**【0105】** 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在 $20^{\circ}\text{C}$ 至 $30^{\circ}\text{C}$ 範圍內的溫度、用金剛石ATR晶胞測量時，具有FTIR光譜，該光譜包含在波數為 $(3452 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(3274 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(2933 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1709 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1658 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1615 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1601 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1515 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1497 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1461 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1425 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1384 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1184 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1069 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(767 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 和 $(739 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 處的峰。

**【0106】** 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在 $20^{\circ}\text{C}$ 至 $30^{\circ}\text{C}$ 範圍內的溫度、用金剛石ATR晶胞測量時，具有FTIR光譜，該光譜包含波數為 $(3452 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 和 $(767 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 處的峰，以及選自由以下組成之群組的至少一個多個峰： $(3274 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(2933 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1709 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1658 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1615 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1601 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1515 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1497 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1461 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1425 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1384 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1184 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1069 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 和 $(739 \pm 4) \text{cm}^{-1}$ 。

**【0107】** 在另一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在 $20^{\circ}\text{C}$ 至 $30^{\circ}\text{C}$ 範圍內的溫度、用金剛石ATR晶胞測量時，具有FTIR光譜，該光譜包含在以下波數處的峰：

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

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

或

$(3452 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 和

$(1243 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ ；或

$(3452 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、

$(1243 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(767 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ ；或

$(3452 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、

$(1439 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(767 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ ；或

$(3452 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1709 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、

$(1692 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1658 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(767 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ ；或

$(3452 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1709 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、

$(1692 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1658 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1615 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(767 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ ；或

$(3452 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1709 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、

$(1692 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1658 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1615 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1601 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(767 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ ；或

$(3452 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1709 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、

$(1692 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1658 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1615 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1601 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1515 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 和 $(767 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ ；或

$(3452 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1709 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、

$(1692 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1658 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1615 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1601 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 、 $(1515$

$\pm 2$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1497 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 和 $(767 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ ；或

$(3452 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1709 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1658 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1615 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1601 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1515 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1497 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1461 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 和 $(767 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ ；或

$(3452 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1709 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1658 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1615 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1601 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1515 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1497 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1461 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1425 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 和 $(767 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ ；或

$(3452 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1709 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1658 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1615 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1601 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1515 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1497 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1461 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1425 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1384 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 和 $(767 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ ；或

$(3452 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1709 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1658 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1615 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1601 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1515 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1497 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1461 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1425 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1384 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1184 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 和 $(767 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ ；或

$(3452 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1709 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1658 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1615 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1601 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1515 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1497 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1461 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1425 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1384 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 、 $(1184 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ 和 $(767 \pm 2)$   $\text{cm}^{-1}$ ；或

$\text{cm}^{-1}$ 、 $(1384 \pm 2) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 2) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1184 \pm 2) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1069 \pm 2) \text{cm}^{-1}$ 和 $(767 \pm 2) \text{cm}^{-1}$ ；或

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

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

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

**【0108】** 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在 $20^{\circ}\text{C}$ 至 $30^{\circ}\text{C}$ 範圍內的溫度、用金剛石ATR晶胞測量時，具有FTIR光譜，該光譜包含波數為 $(3452 \pm 2) \text{cm}^{-1}$ 、 $(2875 \pm 2) \text{cm}^{-1}$ 、 $(2732 \pm 2) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1692 \pm 2) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1439 \pm 2) \text{cm}^{-1}$ 、 $(1243 \pm 2) \text{cm}^{-1}$ 和 $(767 \pm 2) \text{cm}^{-1}$ 處的峰，以及選自由以下組成之群組的至少一個多個峰： $(3274 \pm 2) \text{cm}^{-1}$ 、

( $2933 \pm 2$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1709 \pm 2$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1658 \pm 2$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1615 \pm 2$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1601 \pm 2$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1515 \pm 2$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1497 \pm 2$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1461 \pm 2$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1425 \pm 2$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1384 \pm 2$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1184 \pm 2$ )  $\text{cm}^{-1}$ 、( $1069 \pm 2$ )  $\text{cm}^{-1}$ 和( $739 \pm 2$ )  $\text{cm}^{-1}$ 。

**【0109】** 在又另一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在20°C至30°C範圍內的溫度、用金剛石ATR晶胞測量時，具有與本文所述之圖3中所示基本上相同的FTIR光譜。

DSC實施方式的示例：

**【0110】** 在一個實施方式中，LNP023鹽酸鹽（形式HB）可以藉由具有與圖4中所示基本上相同的DSC曲線來表徵。在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當以10 K/min的加熱速率測量時，具有顯示寬吸熱事件的DSC曲線，該寬吸熱事件結束於約170°C，隨後在約200°C放熱分解。在一個實施方式中，結束於約170°C的寬吸熱事件係當以10 K/min的加熱速率測量時在35°C至170°C範圍內的吸熱事件。

TGA實施方式的示例：

**【0111】** 在一個實施方式中，LNP023鹽酸鹽（形式HB）可以藉由與圖5中所示基本上相同的熱重量分析（TGA）來表徵。在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當以20 K/min的速率從30°C加熱到300°C時，具有TGA曲線，該曲線顯示出由於水和殘餘溶劑的損失不超過4.5 w-%，在約220°C、例如在200°C至220°C的溫度下，基於結晶形式的重量，例如不超過4.3 w-%、例如不超過4.0 w-%、例如不超過3.8 w-%、例如不超過3.4 w-%的質量損失。

DVS實施方式的示例：

【0112】 在一個實施方式中，LNP023鹽酸鹽（形式HB）可以藉由與圖6中所示基本上相同的DVS來表徵。在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於當在0至95%範圍內的相對濕度下並且在 $(25 \pm 1.0)$  °C的溫度下、用DVS測量時，顯示出基於結晶形式的重量，不超過4.5 w-%、例如不超過4.0 w-%、例如不超過3.0 w-%、例如不超過2.0 w-%、例如不超過1.8 w-%、1.6 w-%、1.5 w-%或1.4 w-%的質量變化。

另外的實施方式的示例：

【0113】 在另一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於是非溶劑化形式。在一個實施方式中，LNP023鹽酸鹽的結晶形式係水合形式，例如，一水合物形式。

形態的示例

【0114】 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其特徵在於展示出柱狀或等分狀的形態。

【0115】 在一個實施方式中，本發明關於LNP023鹽酸鹽之結晶形式（形式HB），其具有基本等分的或柱狀的晶體習性，例如，在形狀上基本等分。與小的針尖（針）或板條（葉片）形狀的晶體相反，這導致了較佳的體積和流動特性。可以藉由進行如本文所述之製程來獲得此類較佳的晶體形狀，例如，當進行結晶工程技術時，包括溫度循環，隨後是導致粒度減小的研磨。

【0116】 所得顆粒的特徵在於合適的長寬比。長寬比 $\psi_A$  ( $0 < \psi_A \leq 1$ ) 由最小與最大費雷特直徑（Feret diameter）的比率 $\psi_A = x_{\text{費雷特最小值}}/x_{\text{費雷特最大值}}$ 定義。它指示顆粒的伸長率，即值越小，顆粒伸長越多。因此，在另外的實施方式中，LNP023鹽酸鹽的結晶形式（形式HB）的等分形狀顆粒具有高於約0.4（例如高於約0.45）

的長寬比（a50）。在其他實施方式中，形式HB的等分形狀顆粒具有約0.4至約0.7（例如約0.45至0.6）的長寬比。

【0117】 在另外的實施方式中，LNP023鹽酸鹽的結晶形式（形式HB）的等分形狀顆粒的粒度分佈 $X_{90}$ 小於約300  $\mu\text{m}$ ，例如小於約200  $\mu\text{m}$ ，例如小於約150  $\mu\text{m}$ 。在另外的實施方式中，粒度分佈 $X_{90}$ 為約30至約150  $\mu\text{m}$ ，例如約35至約130  $\mu\text{m}$ ，例如約40至約105  $\mu\text{m}$ 。

【0118】 在另外的實施方式中，形式HB的等分形狀顆粒的粒度分佈 $X_{50}$ 為約5至約100  $\mu\text{m}$ ，例如約10至約70  $\mu\text{m}$ ，例如約15至約55  $\mu\text{m}$ 。

【0119】 在又另外的實施方式中，形式HB的等分形狀顆粒的粒度分佈 $X_{10}$ 為約0.1至約50  $\mu\text{m}$ ，例如約1至約30  $\mu\text{m}$ ，例如約2至約20  $\mu\text{m}$ 。

【0120】 在另一個實施方式中，形式HB的等分形狀顆粒具有小於約0.8 g/ml（例如小於約0.7 g/ml）的壓實（15 kPa）體積密度。在其他實施方式中，形式HB的等分形狀顆粒具有約0.4至約0.7 g/ml（例如約0.50至約0.65 g/ml，例如約0.55至約0.60 g/ml）的壓實（15 kPa）體積密度。

## 組成物

實施方式的示例：

【0121】 在另一方面，本發明關於一種組成物，其包含如上述實施方式中任一項所定義的本文所述之LNP023鹽酸鹽的形式HB，所述組成物基本上不含LNP023鹽酸鹽的任何其他固體形式。例如，含有本文所述之LNP023鹽酸鹽的形式HB的組成物包含基於該組成物的重量至多20 w-%，例如至多10 w-%，例如至多5、4、3、2或1 w-%的LNP023鹽酸鹽的任何其他固體形式。在一個實施方式中，LNP023鹽酸鹽的任何其他固體形式係WO 2015/009616的形式A或係無定形的。

當在20°C至30°C範圍內的溫度、用具有0.15419 nm的波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，LNP023鹽酸鹽的形式A展示了PXRD，其包含尤其是在2- $\theta$ 角為(11.6 ± 0.1)°處的特徵峰。因此，在PXRD中在2- $\theta$ 角為(11.6 ± 0.1)°處不存在此峰證實組成物中不存在LNP023鹽酸鹽的形式A。

**【0122】** 在一個實施方式中，本發明關於一種組成物，其包含如上述實施方式中任一項所定義的本文所述之LNP023鹽酸鹽的形式HB，當在20°C至30°C範圍內的溫度、用具有0.15419 nm的波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，所述組成物具有在2- $\theta$ 角為(11.6 ± 0.1)°處不包含峰的PXRD。

**【0123】** 在一個實施方式中，本發明關於一種組成物，其包含基於組成物的總重量至少90 w-%，包括至少90、91、92、93、94、95、96、97、98和99 w-%，並且還包括等於約100 w-%的如上述實施方式中任一項所定義的LNP023鹽酸鹽的結晶形式HB。其餘的材料可包含LNP023鹽酸鹽的一種或多種其他固體形式、或反應雜質、或由組成物製備產生的加工雜質。

## 製程

實施方式的示例：

**【0124】** 在另一方面，本發明關於一種用於製備如上述方面及其相應的實施方式中任一項所定義的本文所述之LNP023鹽酸鹽的形式HB或包含其的組成物的製程，該製程包括：

(i) 提供呈固體形式的LNP023鹽酸鹽；

(ii) 將步驟(i)中提供的LNP023鹽酸鹽懸浮在包含丙酮和水的第二溶劑中並加熱以溶解該固體，從而提供溶液；

(iii) 冷卻在步驟 (ii) 中獲得的溶液並添加包含丙酮、或乙酸乙酯或其組合的第二溶劑，以在母液中提供晶體；

(iv) 從該母液中分離出步驟 (iii) 中獲得的晶體的至少一部分；

(v) 視需要洗滌步驟 (iv) 中獲得的分離的晶體；以及

(vi) 乾燥步驟 (iv) 或 (v) 中獲得的晶體。

製程描述的示例：

**【0125】** 可以根據 WO 2015/009616 的實例 26d 中揭露的程序製備固體 LNP023 鹽酸鹽起始材料。

**【0126】** 可以將步驟 (i) 中提供的固體起始材料懸浮在包含丙酮和水的第二溶劑中。第一溶劑可包含另外的有機溶劑。在一個實施方式中，丙酮和水可以是懸浮液中存在的僅有的溶劑。懸浮液的 LNP023 鹽酸鹽濃度係例如在約 0.07 至 0.30 g/g 的範圍內，例如在約 0.10 至 0.25 g/g 的範圍內，例如在約 0.15 至 0.20 g/g 的範圍內，例如該濃度為約 0.20 g/g。在一個實施方式中，丙酮與水的比率 (g/g) 係例如 60 : 40 至 90 : 10，例如 65 : 45 至 85 : 15，例如 75 : 25 至 80 : 20。在一個實施方式中，步驟 (ii) 中的加熱可以在升高的溫度下進行，例如在約 30°C 至 56°C、例如約 45°C 至 55°C 範圍內的溫度下。加熱可以伴隨懸浮在溶劑中的固體材料的任何類型的運動，包括但不限於例如攪動、攪拌、混合、搖動、振動、聲波處理、濕磨等。一旦固體材料溶解，可以將溶液冷卻至約 20°C 至 50°C、例如約 35°C 至 45°C 範圍內的溫度，並且可以添加包含丙酮、乙酸乙酯或其組合的第二溶劑。第二溶劑可包含另外的有機溶劑或水。在一個實施方式中，丙酮和乙酸乙酯可以在步驟 (iii) 中添加的僅有的溶劑。如果使用丙酮和乙酸乙酯兩者作為第二溶劑，則可將它們作為丙酮和乙酸乙酯的溶劑混合物添加或可將它們連續添加。在一

個實施方式中，當連續添加時，首先添加丙酮，隨後添加乙酸乙酯。LNP023鹽酸鹽濃度係例如在約0.04至0.15 g/g的範圍內、例如在約0.05至0.10 g/g的範圍內、以及例如在約0.05至0.07 g/g的範圍內，例如該濃度為約0.06 g/g。丙酮與乙酸乙酯的比率 (g/g) 係例如0.5 : 3至1 : 1，例如1 : 2。在一個實施方式中，懸浮液可進一步冷卻至約0°C至25°C、例如約5°C至15°C範圍內 (例如10°C) 的溫度，以完成結晶。一旦獲得呈基本上純的形式形式HB，就可以從母液中分離出晶體的至少一部分。在一個實施方式中，可以藉由任何常規方法，例如過濾、離心、溶劑蒸發或傾析，例如藉由過濾或離心，從其母液中分離出晶體。在一個實施方式中，可以藉由過濾從其母液中分離出晶體。

**【0127】** 視需要，在另一個步驟中，可以用合適的溶劑，例如有機溶劑或水洗滌分離的晶體。合適的有機溶劑包含但不限於丙酮和乙酸乙酯。

**【0128】** 然後可以將獲得的晶體乾燥。乾燥可以在約70°C或更低 (例如，約60°C或更低，例如，約50°C) 的溫度下進行。乾燥也可以在約室溫下進行。乾燥可以在約2至24小時 (例如，約4至16小時，例如，約6至10小時) 範圍內的時間段進行。在一個實施方式中，乾燥可以在約6至8小時的時間段進行。乾燥可以在環境壓力或減壓下進行。在一個實施方式中，乾燥在約200 mbar或更小，例如，在約150 mbar或更小的壓力下進行。在一個實施方式中，乾燥在約80 mbar或更小的壓力下進行。在一個實施方式中，乾燥例如在約50 mbar或更小的真空下進行。

**【0129】** 在一個實施方式中，可以將某些結晶技術應用於製程以獲得具有改進的產品可加工性的形式HB晶體。該等技術包括但不限於溫度循環或在延長的時段 (例如12至36 h內) 內添加第二溶劑，例如，可以是溫度循環。溫度循

環可以如下進行：在步驟 (iii) 中，在添加第二溶劑之前，可將溶液冷卻至約0°C至25°C、例如約5°C至15°C範圍內（例如10°C）的溫度，然後可以加熱至高達約30°C至45°C、例如約30°C至40°C範圍內（例如35°C）的溫度。此溫度循環可以進行至少3次，例如至少6次，例如至少8次，例如6至12次。在溫度循環之後，可以添加第二溶劑。在一個實施方式中，第二溶劑可以是乙酸乙酯。

**【0130】** 在經工程化後，即在應用如上所述之某些結晶技術後，形式HB由具有明確定義的形態的晶體組成，所述形態導致優異的粉末特性和可加工性，允許經由標準製造製程和設備來配製包含形式HB的藥物產品。在一個實施方式中，與不能以這種方式進行工程化的形式A相比，形式HB不易碎，所以可以將研磨和寬粒度分佈的問題最小化。此外，形式HB的流動特性優於形式A。因此，形式HB（特別是經工程化後）將高物理化學穩定性與優異的粉末特性相結合。因此，它優於形式A，並且是用於改進的藥物組成物的標準製造的LNP023鹽酸鹽的理想固態形式。

**【0131】** 在一個實施方式中，本發明關於一種用於製備如上述方面及其相應的實施方式中任一項所定義的本文所述之LNP023鹽酸鹽的形式HB或包含其的組成物的製程，該製程包括上述程序的步驟 (iii)：

- a) 冷卻步驟 (ii) 中獲得的溶液，隨後再次重新加熱該溶液；
- b) 重複步驟 (a) 至少3次；以及
- c) 添加包含丙酮、乙酸乙酯或其組合的第二溶劑。

研磨的示例

【0132】 在將本文所述之LNP023鹽酸鹽的形式HB的顆粒填充到膠囊中或以其他方式進一步加工之前，將它們例如研磨。可進行研磨以使顆粒易於直接填充到膠囊中，特別是無需另外的賦形劑。

【0133】 在一個實施方式中，藉由使用轉子衝擊研磨 ( rotor impact milling ) 來減小LNP023鹽酸鹽的形式HB的粒度。轉子衝擊研磨可以藉由使用不同的靜態和旋轉工具元件進行，例如帶有靜態篩的旋翼打漿機、帶有靜態篩和衝擊元件的旋翼打漿機、帶有靜態銷盤的旋轉銷盤或帶有旋轉銷盤的旋轉銷盤。將待研磨的LNP023鹽酸鹽的形式HB藉由適當的粉末輸送系統 ( 例如，振動進料機或雙螺旋進料機 ) 輸送到轉子衝擊研磨機中，以充分控制相關的粉末進料速率。粉末藉由氣流進一步輸送到衝擊工具元件，該氣流由轉子衝擊研磨機的旋轉元件或由與轉子衝擊研磨機相連的鼓風機產生。LNP023鹽酸鹽顆粒的形式HB的粒度減小係藉由對旋轉元件的衝擊、藉由對靜態元件的衝擊或藉由碰撞的形式HB顆粒之間的衝擊而發生的。對於LNP023鹽酸鹽物理特性的定製形式HB，適當的製程參數 ( 如轉子速度和進料速率 ) 與轉子衝擊研磨機的特定設備參數有關。在藉由例如過濾器、旋風分離器與輸送氣體分離後，將具有定製物理特性的研磨產品收集在產品容器中。可以將研磨產品藉由適當的技術 ( 例如，擴散共混機 ) 最終共混，以獲得所製造批次的適當的物理均勻性。

【0134】 轉子衝擊研磨可以例如藉由使用帶有靜態銷盤工具的旋轉銷盤 ( 在本領域中通常描述為針磨機 ) 的轉子衝擊研磨來進行。轉子速度和進料速率的標度無關參數可以藉由轉子端速和特定進料速率來描述。特定設備標度的轉子速度原則上藉由參數轉子端速 ( 針對標度無關參數 ) 與相關設備標度的銷盤直徑相關聯。特定設備標度的進料速率原則上藉由參數特定進料速率 ( 針對標度無

關參數)與相關設備標度的銷表面積相關聯。可以使用轉子衝擊研磨獲得具有定製物理特性的LNP023鹽酸鹽產品的形式HB,該轉子衝擊研磨具有以下標度無關研磨參數:轉子端速為10至60 m/s,而外部旋轉銷的直徑被認為用於標準化,或特定進料速率高達約4,000 kg/(h·m<sup>2</sup>),而旋轉銷的圓柱銷表面積被認為用於標準化。

**【0135】** 在標度相關的實例中,LNP023鹽酸鹽的形式HB可以藉由使用轉子衝擊研磨機(例如,奧格斯堡/德國的細川阿爾派公司(Hosokawa Alpine AG)的型號100UPZ)和帶有靜態銷盤工具的旋轉銷盤(在公共領域中通常描述為針磨機)來研磨。可藉由操作轉子速度為1'800至10'500 rpm,例如4'000至8'500 rpm,例如轉子轉速為6'000 rpm的製程來獲得具有定製物理特性的產品。進料速率為例如1至22 kg/h,例如6至18 kg/h,例如在15 kg/h的進料速率下。

### 藥物組成物和用途

實施方式的示例:

**【0136】** 在另一個方面,本發明關於如上述方面及其相應的實施方式中任一項所定義的本文所述之LNP023鹽酸鹽的形式HB或包含LNP023鹽酸鹽的形式HB的組成物用於製備藥物組成物的用途。

**【0137】** 在又另一方面,本發明關於一種藥物組成物,其包含如上述方面及其相應的實施方式中任一項所定義的LNP023鹽酸鹽的形式HB或含有LNP023鹽酸鹽的形式HB的組成物(例如,以預定量或治療有效量),以及至少一種藥學上可接受的賦形劑。

【0138】 在一個實施方式中，含有如上述方面及其相應的實施方式中任一項所定義的LNP023鹽酸鹽的形式HB的藥物組成物包含以無水LNP023游離鹼計算，劑量高達約200 mg的LNP023鹽酸鹽。

【0139】 在其一個實施方式中，藥物組成物包含以無水LNP023游離鹼計算，劑量為約10 mg至約200 mg的LNP023鹽酸鹽。

【0140】 在其一個實施方式中，藥物組成物包含各自以無水LNP023游離鹼計算，劑量為約10 mg、約25 mg、約50 mg、約100 mg或約200 mg的LNP023鹽酸鹽。

【0141】 在其一個實施方式中，藥物組成物包含各自以無水LNP023游離鹼計算，劑量為10 mg、25 mg、50 mg、100 mg或200 mg的LNP023鹽酸鹽。

【0142】 在一個實施方式中，LNP023鹽酸鹽的形式HB的治療有效量選自由以下組成之群組：1、5、10、25、50、100和200 mg，以無水LNP023游離鹼計算。在一個實施方式中，LNP023鹽酸鹽的形式HB的治療有效量係100或200 mg。在一個實施方式中，LNP023鹽酸鹽的形式HB的治療有效量係50 mg。在一個實施方式中，LNP023鹽酸鹽的形式HB的治療有效量係10 mg。

【0143】 可以包含在本文所述之藥物組成物中的至少一種藥學上可接受的賦形劑例如選自由以下組成之群組：媒介物、填充劑、稀釋劑、黏合劑、崩散劑、潤滑劑、助流劑及其組合。合適的媒介物係例如分散液或膠囊。在一個較佳的實施方式中，藥物組成物包含一種藥學上可接受的賦形劑，例如，媒介物。

【0144】 在較佳的實施方式中，包含如上述方面及其相應的實施方式中任一項所定義的LNP023鹽酸鹽的形式HB或含有LNP023鹽酸鹽的形式HB的組成物的藥物組成物呈口服固體劑型。在一個實施方式中，口服固體劑型選自由片劑

和膠囊組成的組。在一個實施方式中，口服劑型呈片劑形式。在一個實施方式中，口服劑型係膠囊。在一個實施方式中，膠囊係0號膠囊。

**【0145】** 片劑可以藉由將如上述方面及其相應的實施方式中任一項所定義的LNP023鹽酸鹽的形式HB或包含LNP023鹽酸鹽的形式HB的組成物與至少一種賦形劑（例如填充劑、稀釋劑、黏合劑、崩散劑、潤滑劑、助流劑或其組合）混合來製備。視需要，在壓縮之前進行製粒步驟，例如乾法或濕法製粒步驟。

**【0146】** 膠囊可以藉由將如上述方面及其相應的實施方式中任一項所定義的LNP023鹽酸鹽的形式HB或包含LNP023鹽酸鹽的形式HB的組成物與至少一種賦形劑（例如填充劑、稀釋劑、黏合劑、崩散劑、潤滑劑、助流劑或其組合）混合，並將共混物填充到用作媒介物的膠囊中來製備。可替代地，將LNP023鹽酸鹽的形式HB淨填充至用作媒介物的膠囊中。膠囊殼可以是明膠殼或羥丙基甲基纖維素（HPMC）殼。

**【0147】** 在一個實施方式中，本發明關於在膠囊（例如0號膠囊）中包含LNP023鹽酸鹽顆粒的形式HB的藥物組成物。在一個實施方式中，膠囊中的形式HB顆粒的長寬比在0.4至約0.7之間，例如0.45至0.6。在一個實施方式中，膠囊中的形式HB顆粒的粒度分佈 $X_{50}$ 為約5至約100  $\mu\text{m}$ ，例如約10至約70  $\mu\text{m}$ ，例如約15至約55  $\mu\text{m}$ 。在一個實施方式中，膠囊中的形式HB顆粒的壓實（15 kPa）體積密度為約0.4至約0.7 g/ml，例如約0.50至約0.65 g/ml，例如約0.55至約0.60 g/ml。

**【0148】** 在另一個方面，本發明關於LNP023鹽酸鹽的形式HB、或包含LNP023鹽酸鹽的形式HB的組成物、或包含如上述方面及其相應的實施方式中任一項所定義的LNP023鹽酸鹽的形式HB和組成物的藥物組成物，用於治療本文所述之疾病和障礙。

**【0149】** 在又另一方面，本發明關於LNP023鹽酸鹽的形式HB、或包含LNP023鹽酸鹽的形式HB的組成物、或包含如上述方面及其相應的實施方式中任一項所定義的LNP023鹽酸鹽的形式HB和組成物的藥物組成物，用於治療或預防WO 2015/009616和WO 2019/043609中揭露的適應症，特別是治療或預防陣發性夜間血紅素尿（PNH）、補體驅動的腎疾病C3G（C3腎絲球病變）、IgAN（免疫球蛋白A腎病）和具有腎小球C3沈積跡象的其他腎病，例如MN（膜性腎病）和HUS（大腸桿菌誘導的溶血性尿毒綜合症）以及非典型性溶血性尿毒綜合症（aHUS）。

**【0150】** 在另一方面，本發明關於治療有需要的受試者的疾病和障礙之方法，該等疾病和障礙揭露於WO 2015/009616和WO 2019/043609中，將其各自藉由引用以其全文併入本文。在一個實施方式中，疾病或障礙選自陣發性夜間血紅素尿（PNH）、補體驅動的腎疾病C3G（C3腎絲球病變）、IgAN（免疫球蛋白A腎病）和具有腎小球C3沈積跡象的其他腎病，例如MN（膜性腎病）和HUS（大腸桿菌誘導的溶血性尿毒綜合症）以及非典型性溶血性尿毒綜合症（aHUS）。在一個實施方式中，該方法包括向受試者投與治療有效量的如本文所述之LNP023鹽酸鹽的形式HB。

**【0151】** 在另一方面，本發明關於治療有需要的受試者的陣發性夜間血紅素尿（PNH）之方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量的LNP023的形式HB，從而治療該受試者。

**【0152】** 在一個實施方式中，治療受試者的PNH之方法包括，以無水LNP023游離鹼計算，以高達約400 mg的每日劑量向該受試者投與LNP023的形式

HB。在一個實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以高達約200 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0153】 在一個實施方式中，治療受試者的PNH之方法包括，以無水LNP023游離鹼計算，以約20 mg至約400 mg的每日劑量向該受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約10 mg至約200 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0154】 在一個實施方式中，治療受試者的PNH之方法包括，以無水LNP023游離鹼計算，以約20 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg或約400 mg的每日劑量向該受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約10 mg、約25 mg、約50 mg、約100 mg或約200 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0155】 在治療PNH之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約20 mg的總日劑量向受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以約10 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0156】 在治療PNH之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約50 mg的總日劑量向受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以約25 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0157】 在治療PNH之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約100 mg的總日劑量向受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以約50 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0158】 在治療PNH之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約200 mg的總日劑量向受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以約100 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0159】 在治療PNH之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約400 mg的總日劑量向受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以約200 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0160】 在治療PNH之方法的實施方式中，向受試者每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）口服投與LNP023的形式HB。

【0161】 在治療PNH之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以200 mg的劑量向受試者每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）口服投與LNP023的形式HB。

【0162】 在另一方面，本發明關於治療有需要的受試者的補體驅動的腎疾病C3G（C3腎絲球病變）之方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量的LNP023的形式HB，從而治療該受試者。

【0163】 在一個實施方式中，治療受試者的C3G之方法包括，以無水LNP023游離鹼計算，以高達約400 mg的每日劑量向該受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以高達約200 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0164】 在一個實施方式中，治療受試者的C3G之方法包括，以無水LNP023游離鹼計算，以約20 mg至約400 mg的每日劑量向該受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約10 mg至約200 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0165】 在一個實施方式中，治療受試者的C3G之方法包括，以無水LNP023游離鹼計算，以約20 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg或約400 mg的每日劑量向該受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約10 mg、約25 mg、約50 mg、約100 mg或約200 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0166】 在治療C3G之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約20 mg的總日劑量向受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以約10 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0167】 在治療C3G之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約50 mg的總日劑量向受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以約25 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0168】 在治療C3G之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約100 mg的總日劑量向受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以約50 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0169】 在治療C3G之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約200 mg的總日劑量向受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以約100 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0170】 在治療C3G之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約400 mg的總日劑量向受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以約200 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0171】 在治療C3G之方法的實施方式中，向受試者每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）口服投與LNP023的形式HB。

【0172】 在治療C3G之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以200 mg的劑量向受試者每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）口服投與LNP023的形式HB。

【0173】 在另一方面，本發明關於治療有需要的受試者的IgAN（免疫球蛋白A腎病）之方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量的LNP023的形式HB，從而治療該受試者。

【0174】 在一個實施方式中，治療受試者的IgAN之方法包括，以無水LNP023游離鹼計算，以高達約400 mg的每日劑量向該受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以高達約200 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0175】 在一個實施方式中，治療受試者的IgAN之方法包括，以無水LNP023游離鹼計算，以約20 mg至約400 mg的每日劑量向該受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約10 mg至約200 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0176】 在一個實施方式中，治療受試者的IgAN之方法包括，以無水LNP023游離鹼計算，以約20 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg或約400 mg的每日劑量向該受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約10 mg、約25 mg、約50 mg、約100 mg或約200 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0177】 在治療IgAN之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約20 mg的總日劑量向受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以約10 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0178】 在治療IgAN之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約50 mg的總日劑量向受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以約25 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0179】 在治療IgAN之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約100 mg的總日劑量向受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以約50 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0180】 在治療IgAN之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約200 mg的總日劑量向受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以約100 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0181】 在治療IgAN之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約400 mg的總日劑量向受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以約200 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0182】 在治療IgAN之方法的實施方式中，向受試者每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）口服投與LNP023的形式HB。

【0183】 在治療IgAN之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以200 mg的劑量向受試者每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）口服投與LNP023的形式HB。

【0184】 在另一方面，本發明關於治療有需要的受試者的MN（膜性腎病）、例如特發性MN（iMN）之方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量的LNP023的形式HB，從而治療該受試者。

【0185】 在一個實施方式中，治療受試者的MN、例如iMN之方法包括，以無水LNP023游離鹼計算，以高達約400 mg的每日劑量向該受試者投與LNP023的

形式HB。在一個實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以高達約200 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0186】 在一個實施方式中，治療受試者的MN、例如iMN之方法包括，以無水LNP023游離鹼計算，以約20 mg至約400 mg的每日劑量向該受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約10 mg至約200 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0187】 在一個實施方式中，治療受試者的MN、例如iMN之方法包括，以無水LNP023游離鹼計算，以約20 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg或約400 mg的每日劑量向該受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約10 mg、約25 mg、約50 mg、約100 mg或約200 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0188】 在治療MN之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約20 mg的總日劑量向受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以約10 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0189】 在治療MN之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約50 mg的總日劑量向受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以約25 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0190】 在治療MN之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約100 mg的總日劑量向受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以約50 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0191】 在治療MN之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約200 mg的總日劑量向受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以約100 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0192】 在治療MN之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約400 mg的總日劑量向受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以約200 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0193】 在治療MN之方法的實施方式中，向受試者每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）口服投與LNP023的形式HB。

【0194】 在治療MN之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以200 mg的劑量向受試者每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）口服投與LNP023的形式HB。

【0195】 在另一方面，本發明關於治療有需要的受試者的非典型性溶血性尿毒綜合症（aHUS）之方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量的LNP023的形式HB，從而治療該受試者。

【0196】 在一個實施方式中，治療受試者的aHUS之方法包括，以無水LNP023游離鹼計算，以高達約400 mg的每日劑量向該受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以高達約200 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0197】 在一個實施方式中，治療受試者的aHUS之方法包括，以無水LNP023游離鹼計算，以約20 mg至約400 mg的每日劑量向該受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約10 mg至約200 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0198】 在一個實施方式中，治療受試者的aHUS之方法包括，以無水LNP023游離鹼計算，以約20 mg、約50 mg、約100 mg、約200 mg或約400 mg的每日劑量向該受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約10 mg、約25 mg、約50 mg、約100 mg或約200 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0199】 在治療aHUS之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約20 mg的總日劑量向受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以約10 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0200】 在治療aHUS之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約50 mg的總日劑量向受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以約25 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0201】 在治療aHUS之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約100 mg的總日劑量向受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以約50 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0202】 在治療aHUS之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約200 mg的總日劑量向受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以約100 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0203】 在治療aHUS之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以約400 mg的總日劑量向受試者投與LNP023的形式HB。在一個實施方式中，以約200 mg的劑量每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）投與。

【0204】 在治療aHUS之方法的實施方式中，向受試者每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）口服投與LNP023的形式HB。

【0205】 在治療aHUS之方法的實施方式中，以無水LNP023游離鹼計算，以200 mg的劑量向受試者每日兩次（b.i.d.）（例如，約每12小時一次）口服投與LNP023的形式HB。

【0206】 與以特定劑量治療某些疾病之方法有關的所有前述實施方式同樣適用於：

用於根據本發明以特定劑量治療某些疾病的LNP023的形式HB；

LNP023的形式HB在製造用於根據本發明以特定劑量治療某些疾病的藥物中的用途；

LNP023的形式HB用於根據本發明以特定劑量治療某些疾病的用途；以及

包含用於根據本發明以特定劑量治療某些疾病的LNP023的形式HB和一種或多種藥學上可接受的載體的藥物組成物。

形態特性的測試方法

【0207】 長寬比：長寬比係指晶體的最大長度與其最小寬度的比率。當長寬比為1時，晶體具有等距晶體習性。隨著長寬比降低至低於1，晶體習性變得越來越接近板狀。相反，當長寬比不斷增加至高於1時，晶體接近針狀晶體習性。根據本揭露，形式HB的等分形狀顆粒具有例如在約0.4至約0.7之間的長寬比 $a_{50}$ 。

【0208】 長寬比係藉由動態圖像分析（DIA）方法，使用來自德國克勞斯塔爾-采勒費爾德的新帕泰克公司（Sympatec GmbH）的QICPIC動態圖像分析儀確定的。

【0209】 粒度分佈：粒度分佈係用雷射繞射（LLD）方法，使用來自德國克勞斯塔爾-采勒費爾德的新帕泰克公司的Helos儀器測量的。

**【0210】** 壓實體積密度：壓實（15 kPa）體積密度係用FT4（弗裡曼技術公司（Freeman Technology））粉末流變儀測量的。

## 實例

**【0211】** 以下非限制性實例用來闡述本揭露，但不應被解釋為以任何方式限制本揭露。

### 實例1：LNP023鹽酸鹽的形式HB的製備

**【0212】** 如WO 2015/009616的實例26d中所述，獲得形式A LNP023-HCl鹽。將9.3 g的LNP023鹽酸鹽的形式A懸浮於48.1 g的丙酮和水的混合物中（丙酮：水 = 78 : 22 m:m），並在約50°C下溶解。將溶液冷卻至40°C，並且在24小時內添加136 g的丙酮和乙酸乙酯的混合物（丙酮：乙酸乙酯 = 1 : 2 m:m）。將懸浮液冷卻至10°C以完成結晶。將產物藉由過濾分離並在50°C下在真空下乾燥，以給出7.7 g的結晶LNP023-HCl鹽一水合物（形式HB）。

### 實例2：使用晶種製備LNP023鹽酸鹽的形式HB

**【0213】** 如WO 2015/009616的實例26d中所述，獲得形式A LNP023-HCl鹽。將42 g的LNP023鹽酸鹽的形式A懸浮於212 g的丙酮和水的混合物中（丙酮：水 = 80 : 20 m:m），並在約50°C下溶解。將溶液冷卻至25°C，並且添加根據實例1獲得的0.4 g的結晶LNP023-HCl鹽一水合物（形式HB）晶種以引發晶體生長。然後在3小時內添加207 g的丙酮，隨後在6小時內添加414 g的乙酸乙酯。將產物藉由過濾分離並在50°C下在真空下乾燥，以給出36 g的結晶LNP023-HCl鹽一水合物（形式HB）。

### 實例3：使用溫度循環製備LNP023鹽酸鹽的經工程化的形式HB

【0214】 如WO 2015/009616的實例26d中所述，獲得形式A LNP023-HCl鹽。將80 g的LNP023鹽酸鹽的形式A懸浮於409 g的丙酮和水的混合物中（丙酮：水=78：22 m:m），並在約50°C下溶解。將溶液冷卻至40°C，並且添加根據實例1獲得的0.32 g的結晶LNP023-HCl鹽一水合物（形式HB）晶種以引發晶體生長。然後藉由冷卻至10°C並加熱至35°C持續9次進行溫度循環。然後在12小時內添加1090 g的乙酸乙酯，隨後冷卻至5°C。將產物藉由過濾分離並在50°C下在真空下乾燥，以給出66 g的含柱狀顆粒的結晶LNP023-HCl鹽一水合物（形式HB）。

#### 實例4：LNP023鹽酸鹽的形式HB的表徵

【0215】 標題化合物具有與WO 2015/009616的實例26d相同的<sup>1</sup>H NMR光譜。

分析示例和結果解釋：

#### 粉末X射線繞射

【0216】 用具有Bragg-Brentano幾何形狀、帶有聚焦鏡的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射（波長0.15419 nm）和固態PIXcel檢測器的Bruker D8 Advance繞射儀進行PXRD。在管電壓為30至40 kV，管電流為40 mA，在2°至40° 2- $\theta$ 的角度範圍內在環境條件下應用0.015-0.020° 2- $\theta$ 的步長（近似步進時間為至少40 s）來記錄繞射圖。2- $\theta$ 值的典型精度在 $\pm 0.2^\circ$  2- $\theta$ ，例如， $\pm 0.1^\circ$  2- $\theta$ 的範圍內。因此，在標準條件下的大多數X射線繞射儀上，例如在9.2° 2- $\theta$ 處出現的LNP023鹽酸鹽的形式HB的繞射峰可以出現在（9.2-0.2）°至（9.2+0.2）° 2- $\theta$ ，例如，（9.2-0.1）°至（9.2+0.1）° 2- $\theta$ 的範圍內。

【0217】 本文圖1中展示了LNP023鹽酸鹽的形式HB的代表性繞射圖。下表2提供了相應的峰列表。

反射位置 [° 2-θ]	d-間距 (Å)	相對強度 [%]
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

【0218】 [表1]：LNP023鹽酸鹽的形式HB的PXRD峰位置和相應的相對強度在2至40° 2-θ的範圍內；2-θ值的典型精度在±0.2° 2-θ，例如，±0.1° 2-θ的範圍內。

【0219】 由於形式HB的顆粒形態，相對強度（如表2中所示）可以經受一定程度的變化。

## 傅裡葉變換紅外光譜法

【0220】 用衰減全反射 (ATR) 技術，用在RT下具有 $4\text{ cm}^{-1}$ 解析度的Nicolet 6700光譜儀記錄FTIR光譜。掃描次數為64次，範圍為650至4000波數 ( $\text{cm}^{-1}$ )。

【0221】 為了記錄光譜，將樣本的刮勺尖以粉末形式施加到金剛石表面。然後將樣本用藍寶石砧壓在金剛石上，並且記錄光譜。將乾淨的金剛石的光譜用作背景光譜。波數值的典型精度在約 $\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 的範圍內。因此，在標準條件下的大多數紅外光譜儀上，本文所述之 $3452\text{ cm}^{-1}$ 處的LNP023鹽酸鹽的形式HB的紅外峰可以出現在 $(3452-2)$ 和 $(3452+2)\text{ cm}^{-1}$ 之間。

【0222】 圖3中展示了本文所述之結晶形式HB的代表性FTIR光譜，並且下面提供了相應的峰列表，其波數的典型精度在 $\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 的範圍內。

【0223】  $3452$ 、 $3274$ 、 $2933$ 、 $2875$ 、 $2732$ 、 $1709$ 、 $1692$ 、 $1658$ 、 $1615$ 、 $1601$ 、 $1515$ 、 $1497$ 、 $1461$ 、 $1439$ 、 $1425$ 、 $1384$ 、 $1243$ 、 $1184$ 、 $1069$ 、 $767$ 、 $739\text{ cm}^{-1}$ 。

## 差示掃描量熱法

【0224】 在TA Discovery DSC 2500儀器上進行DSC。將樣本 (2.7 mg) 在帶有穿孔鋁蓋的Tzero鋁盤中以 $10^\circ\text{ K/min}$ 的速率從 $30^\circ\text{C}$ 加熱至 $300^\circ\text{C}$ 。將氮氣 (吹掃速率為 $50\text{ mL/min}$ ) 用作吹掃氣體。

【0225】 下文的圖4中展示了代表性DSC曲線，並且其顯示寬吸熱事件，當以 $10\text{ K/min}$ 的加熱速率測量時，該寬吸熱事件結束於約 $170^\circ\text{C}$ ，隨後在約 $200^\circ\text{C}$ 放熱分解。更準確地說，吸熱事件在 $35^\circ\text{C}$ 至 $170^\circ\text{C}$ 的範圍內。

## 熱重量分析

【0226】 在Mettler Toledo DSC/TGA 1儀器上進行TGA。將樣本（10至20 mg）在100微升的鋁盤中（用鋁蓋封閉）以20 K/min的速率從30°C加熱至300°C。在測量開始時，自動刺穿該蓋。將氮氣（吹掃速率為50 mL/min）用作吹掃氣體。

【0227】 下文的圖5中展示了代表性TGA曲線，並且其顯示從約30°C至220°C的步進，這係由於失水（脫水）和殘留溶劑造成的。步進期間的質量被確定為約4.1%。藉由庫侖卡爾費休滴定法（Coulometric Karl-Fischer titration）確定樣本的水含量為3.7%，其相當於0.98莫耳水/莫耳LNP023 HCl。水分測定在連接至774烘箱樣本處理器的Metrohm 831 KF庫侖計上進行，將其加熱至160°C用於測量。

### 動態蒸氣吸附

【0228】 用DVS Advantage儀器記錄了動態蒸氣吸附等溫線。測量循環在40%的環境相對濕度（RH）下開始。然後在10%步進中將RH降低至0%。之後，在吸附循環中，在10%的步進中將RH從0%增加至90%，並且在5%的步進中從90%增加至95%，並且隨後在解吸附循環中，各自分別在10%、5%步進中降低至0%。最後，在10%步進中將RH增加至40%的環境相對濕度。將時間/步進設置為最少3小時，最多6小時。如果在所有檢查樣本的最長時間之前達到平衡條件（恒定質量變化為0.002%/min，持續最少5 min），則在最長時間6小時之前應用順序濕度步進。如果沒有達到平衡，則在最長時間6小時之後應用連續濕度步進。溫度係 $25^{\circ}\text{C} \pm 1.0^{\circ}\text{C}$ 。

【0229】 圖6顯示了在從0%至95% RH的吸附循環（用三角形標記）期間，以及在從95%至0% RH（x軸上）的解吸附循環（用正方形標記）期間，LNP023鹽酸鹽的形式HB的平衡質量變化（y軸上 $\delta m$ 重量% - 0% RH下的參考重量）。在

40%和95% RH之間的質量差小於0.2重量%，並且在吸附曲線和解吸附曲線之間沒有觀察到明顯的滯後現象。因此，本文所述之LNP023鹽酸鹽的形式HB可被指定為非吸濕的。LNP023鹽酸鹽的形式HB的PXRD在實驗後保持不變。

### 電子顯微鏡檢查

【0230】 電子顯微圖像係在Gemini SE 300（蔡司公司（Zeiss））顯微鏡下使用SE檢測器拍攝的。如圖7a和7b中可以看到的那樣，使用工程結晶技術（例如，如實例3所示）獲得的LNP023鹽酸鹽的形式HB包含柱狀和等分狀的顆粒，這解釋了粉末的優異的流動特性。

### 實例5：藥物組成物的製備

【0231】 將如實例3中獲得的形式HB顆粒轉移至來自奧格斯堡/德國的細川阿爾派公司的100UPZ針磨機。以6'000 rpm的轉子速度和15 kg/h的進料速率研磨顆粒。

【0232】 以50、100或200 mg的量填充獲得的等分狀顆粒，其各自填充到0號硬明膠膠囊中。

### 【符號說明】

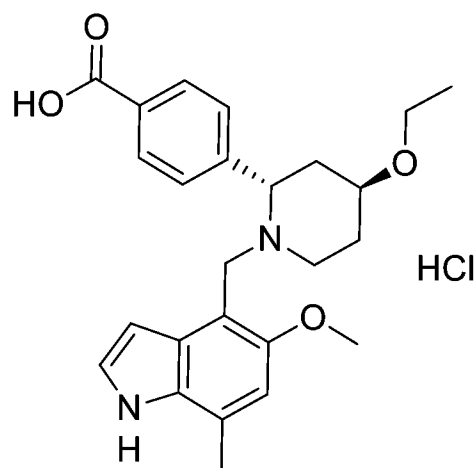
【0233】 無

### 【生物材料寄存】

【0234】 無

**【發明申請專利範圍】**

**【請求項1】** 一種具有式 (A) 之化合物之結晶水合物形式，



式 (A)

其特徵在於當在20°C至30°C範圍內的溫度、用具有0.15419 nm的波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，具有粉末X射線繞射圖，該粉末X射線繞射圖包含在2- $\theta$ 角為(4.6  $\pm$  0.2)°、(9.2  $\pm$  0.2)°和(19.1  $\pm$  0.2)°處的峰。

**【請求項2】** 如請求項1之結晶水合物形式，其特徵在於當在20°C至30°C範圍內的溫度、用具有0.15419 nm的波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，具有粉末X射線繞射圖，該粉末X射線繞射圖包含在2- $\theta$ 角為(6.8  $\pm$  0.2)°或(24.6  $\pm$  0.2)°處的一個或兩個峰。

**【請求項3】** 如請求項1或2之結晶水合物形式，其特徵在於當在20°C至30°C範圍內的溫度、用金剛石ATR晶胞測量時，具有傅裡葉變換紅外光譜，該傅裡葉變換紅外光譜包含在波數為(3452  $\pm$  2) cm<sup>-1</sup>、(2875  $\pm$  2) cm<sup>-1</sup>、(1692  $\pm$  2) cm<sup>-1</sup>、(1439  $\pm$  2) cm<sup>-1</sup>和(1243  $\pm$  2) cm<sup>-1</sup>處的峰。

【請求項4】 如請求項1或2之結晶水合物形式，其特徵在於當以10 K/min的加熱速率測量時，具有差示掃描量熱法曲線，該差示掃描量熱法曲線包含在35°C至170°C範圍內的吸熱事件。

【請求項5】 如請求項1或2之結晶水合物形式，其特徵在於當以20 K/min的速率從30°C加熱到300°C時，具有熱重量分析曲線，該熱重量分析曲線顯示出在200°C至220°C的溫度下，基於該結晶水合物形式的重量，不超過4.5w-%的質量損失。

【請求項6】 如請求項1或2之結晶水合物形式，其特徵在於當在0至95%範圍內的相對濕度下並且在 $(25 \pm 1.0)$ °C的溫度下、用動態蒸氣吸附法測量時，顯示出基於0% RH下的該結晶水合物形式的重量，不超過4.5w-%的質量變化。

【請求項7】 如請求項1或2之結晶水合物形式，其具有形狀上基本等分的晶體習性。

【請求項8】 如請求項1或2之結晶水合物形式，其具有形狀為柱狀的晶體習性。

【請求項9】 一種組成物，其包含如請求項1至8中任一項之結晶水合物形式，其中該組成物包含基於該組成物的重量至多20重量%的除了請求項1至8中任一項之結晶水合物形式以外的具式(A)之化合物之其他物理形式。

【請求項10】 如請求項9之組成物，其中該組成物包含基於該組成物的重量至多10重量%的除了請求項1至8中任一項之結晶水合物形式以外的具式(A)之化合物之其他物理形式。

【請求項11】 如請求項9之組成物，其中該組成物包含基於該組成物的重量至多5重量%的除了請求項1至8中任一項之結晶水合物形式以外的具式(A)之化合物之其他物理形式。

【請求項12】 如請求項9之組成物，其中該組成物包含基於該組成物的重量至多2重量%的除了請求項1至8中任一項之結晶水合物形式以外的具式(A)之化合物之其他物理形式。

【請求項13】 如請求項9之組成物，其中該組成物包含基於該組成物的重量至多1重量%的除了請求項1至8中任一項之結晶水合物形式以外的具式(A)之化合物之其他物理形式。

【請求項14】 如請求項9至13中任一項之組成物，其中該具式(A)之化合物之其他物理形式之特徵在於當在20°C至30°C範圍內的溫度、用具有0.15419 nm的波長的Cu-K $\alpha_{1,2}$ 輻射測量時，具有粉末X射線繞射圖，該粉末X射線繞射圖包含在2- $\theta$ 角為(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)°處的峰。

【請求項15】 一種如請求項1至8中任一項之結晶水合物形式或如請求項9至14中任一項之組成物之用途，其係用於製備藥物組成物。

【請求項16】 一種藥物組成物，其包含如請求項1至8中任一項之結晶水合物形式、或如請求項9至14中任一項之組成物、以及至少一種藥學上可接受的賦形劑。

【請求項17】 如請求項16之藥物組成物，其係口服固體劑型。

【請求項18】 如請求項16之藥物組成物，其係膠囊。

【請求項19】如請求項16至18中任一項之藥物組成物，其包含具有在約0.4至約0.7之間的長寬比的結晶水合物形式。

【請求項20】如請求項16至18中任一項之藥物組成物，其包含具有約10至約70  $\mu\text{m}$ 的粒度分佈 $X_{50}$ 的結晶水合物形式。

【請求項21】如請求項16至18中任一項之藥物組成物，其包含具有約0.50至約0.65 g/ml的壓實（15 kPa）體積密度的結晶水合物形式。

【請求項22】如請求項16至18中任一項之藥物組成物，其中該組成物包含以該具式(A)之化合物之無水游離鹼計算，劑量高達約200 mg之該式(A)之化合物之結晶水合物形式。

【請求項23】如請求項22之藥物組成物，其中該組成物包含以該具式(A)之化合物之無水游離鹼計算，劑量為約10 mg至約200 mg之該式(A)之化合物之結晶水合物形式。

【請求項24】如請求項22之藥物組成物，其中該組成物包含各自以該具式(A)之化合物之無水游離鹼計算，劑量為約10 mg、約25 mg、約50 mg、約100 mg或約200 mg之該式(A)之化合物之結晶水合物形式。

【請求項25】如請求項22之藥物組成物，其中該組成物包含各自以該具式(A)之化合物之無水游離鹼計算，劑量為10 mg、25 mg、50 mg、100 mg或200 mg之該式(A)之化合物之結晶水合物形式。

【請求項26】如請求項1至8中任一項之結晶水合物形式、如請求項9至14中任一項之組成物、或如請求項16至25中任一項之藥物組成物，其係作為藥物使用。

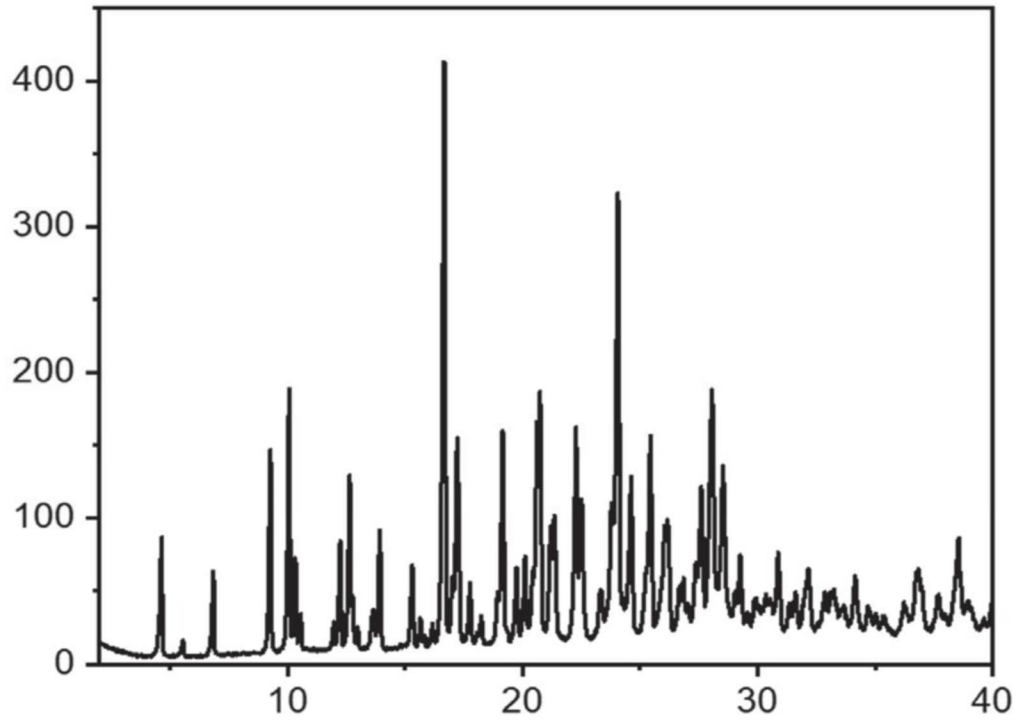
【請求項27】一種用於製備如請求項1至8中任一項之結晶水合物形式或如請求項9至14中任一項之組成物的方法，該方法包括：

- (i) 提供呈固體形式的具式(A)之化合物；
- (ii) 將步驟 (i) 中提供的具式(A)之化合物懸浮在包含丙酮和水的第二溶劑中並加熱以溶解該固體形式，從而提供溶液；
- (iii) 冷卻在步驟 (ii) 中獲得的溶液並添加包含丙酮、乙酸乙酯或其組合的第二溶劑，以在母液中提供晶體；
- (iv) 從該母液中分離出至少一部分步驟 (iii) 中獲得的晶體以提供分離的晶體；
- (v) 視需要洗滌步驟 (iv) 中獲得的分離的晶體；以及
- (vi) 乾燥步驟 (iv) 或 (v) 中獲得的分離的晶體。

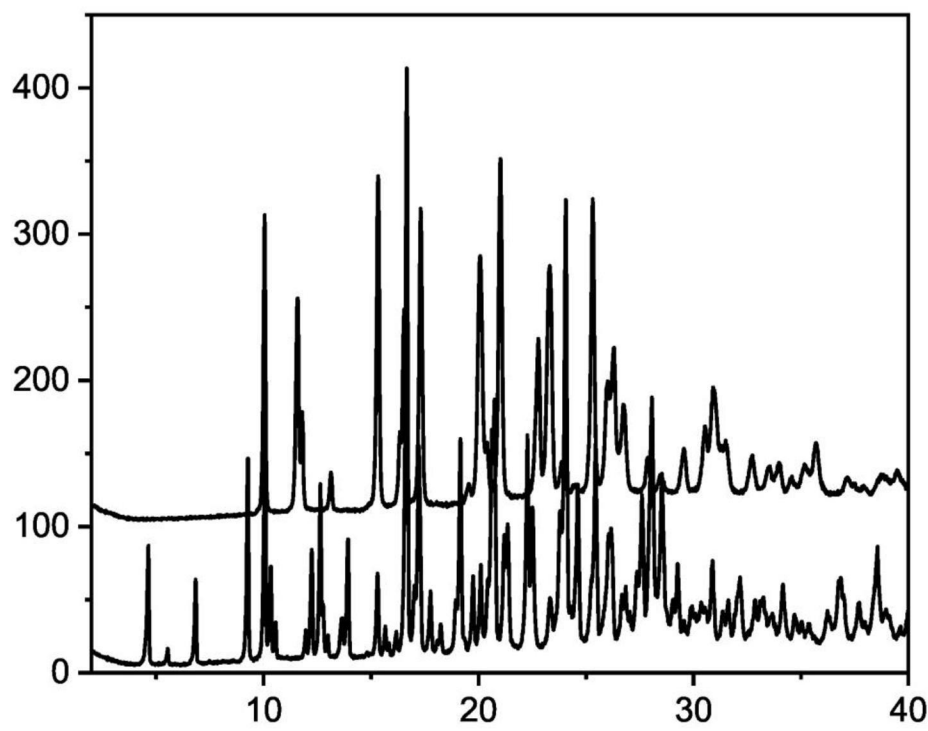
【請求項28】如請求項27之方法，該方法包括下列以作為步驟 (iii)

- (a) 冷卻步驟 (ii) 中獲得的溶液，隨後再次重新加熱該溶液；
- (b) 重複步驟 (a) 至少3次；以及
- (c) 添加包含丙酮、乙酸乙酯或其組合的第二溶劑。

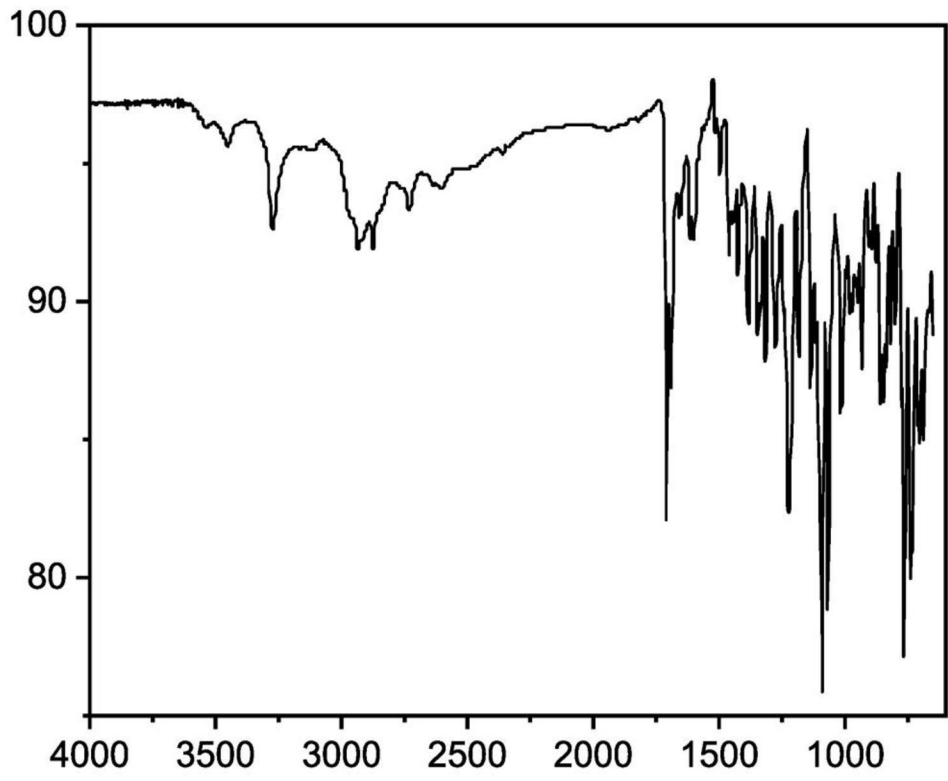
【發明圖式】



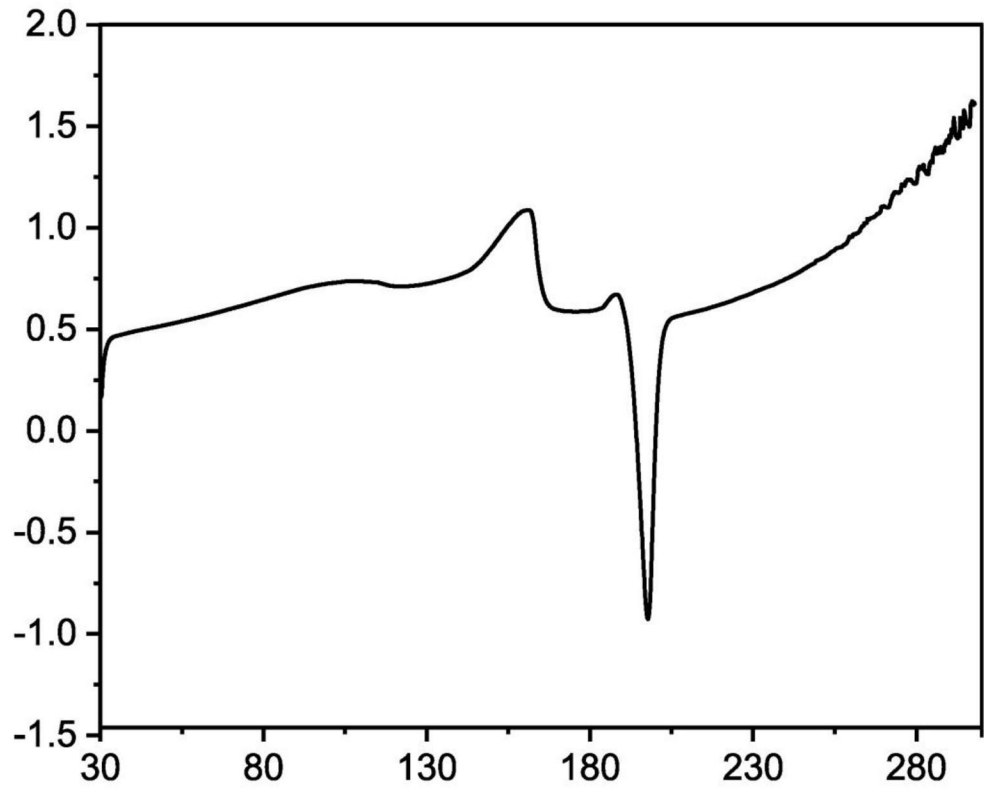
【圖1】



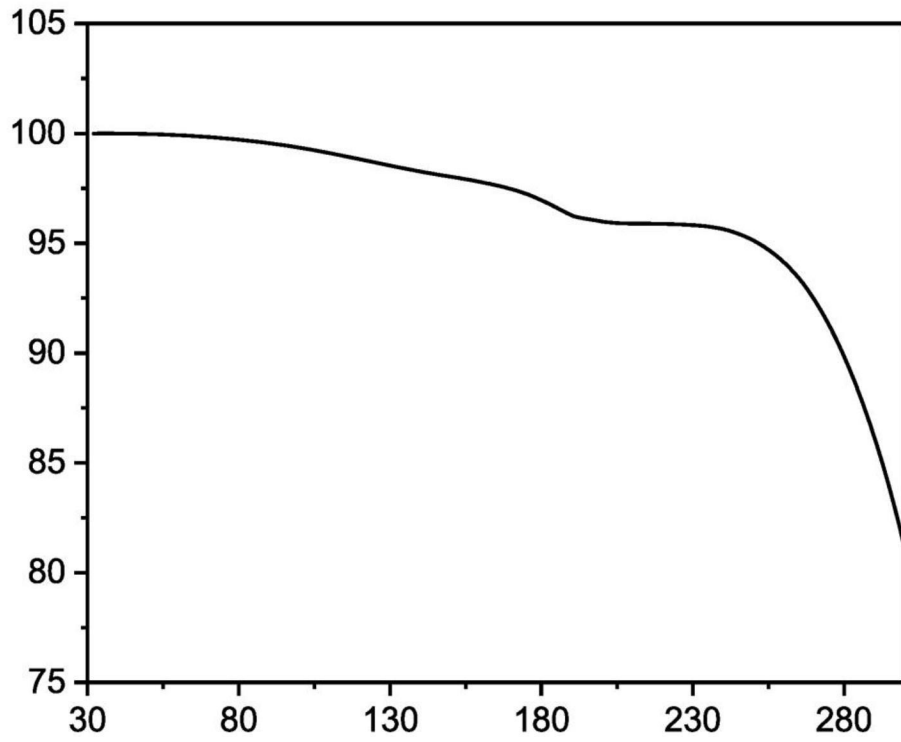
【圖2】



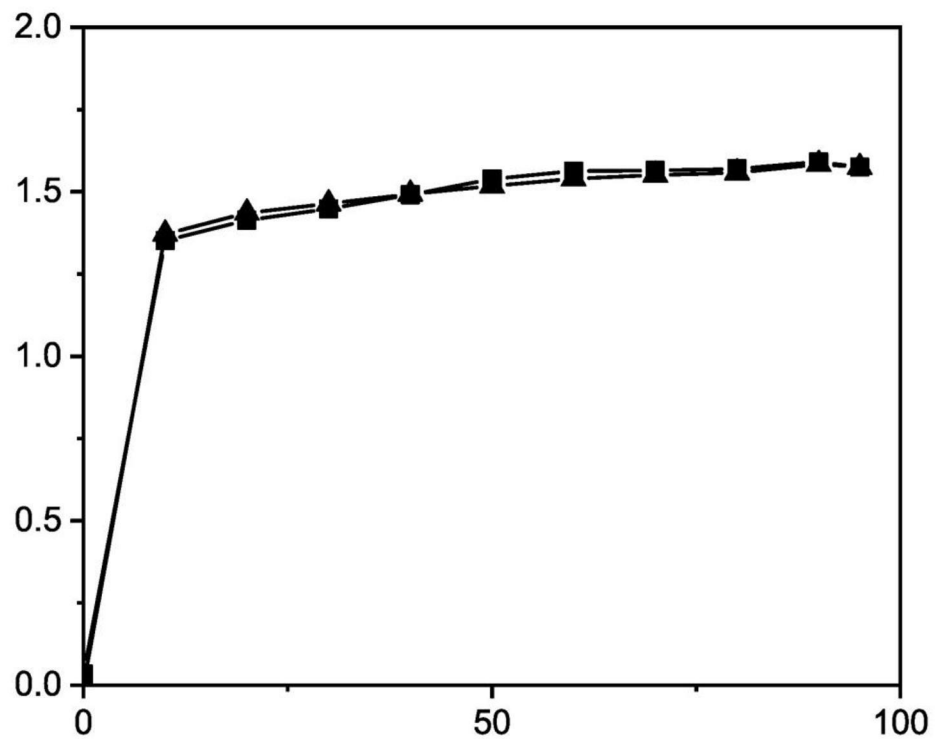
【圖3】



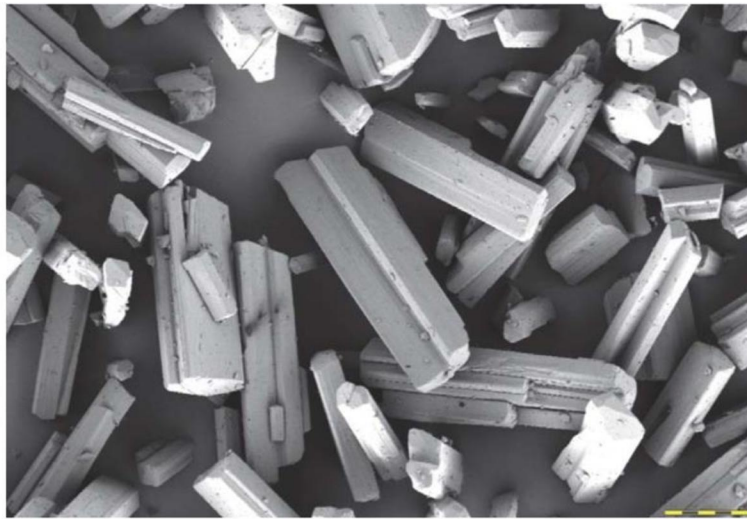
【圖4】



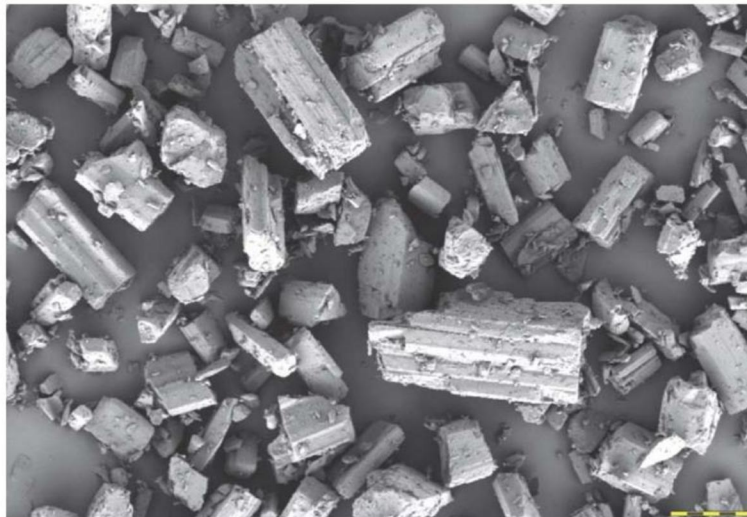
【圖5】



【圖6】



【圖7a】



【圖7b】