



(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 I867022 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：109126829

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 08 月 07 日

(51)Int. Cl. : C07D233/88 (2006.01)

A61K31/4164(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/08/09

世界智慧財產權組織

PCT/US19/45948

2019/08/09

美國

16/537,394

(71)申請人：美商輝瑞大藥廠(美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：葛里爾 伊藍 GREER, ELAINE (US)；安德森 史蒂芬 ANDERSON, STEPHEN

(US)；瑪隆尼 馬克 MALONEY, MARK (US)；余 書 YU, SHU (US)；阿爾伯

特 艾卡特里納 ALBERT, EKATERINA (US)；里格斯畢 艾蜜莉 RIGSBEE,

EMILY (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 1934091A

WO 2019/053727A1

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：34 項 圖式數：31 共 133 頁

(54)名稱

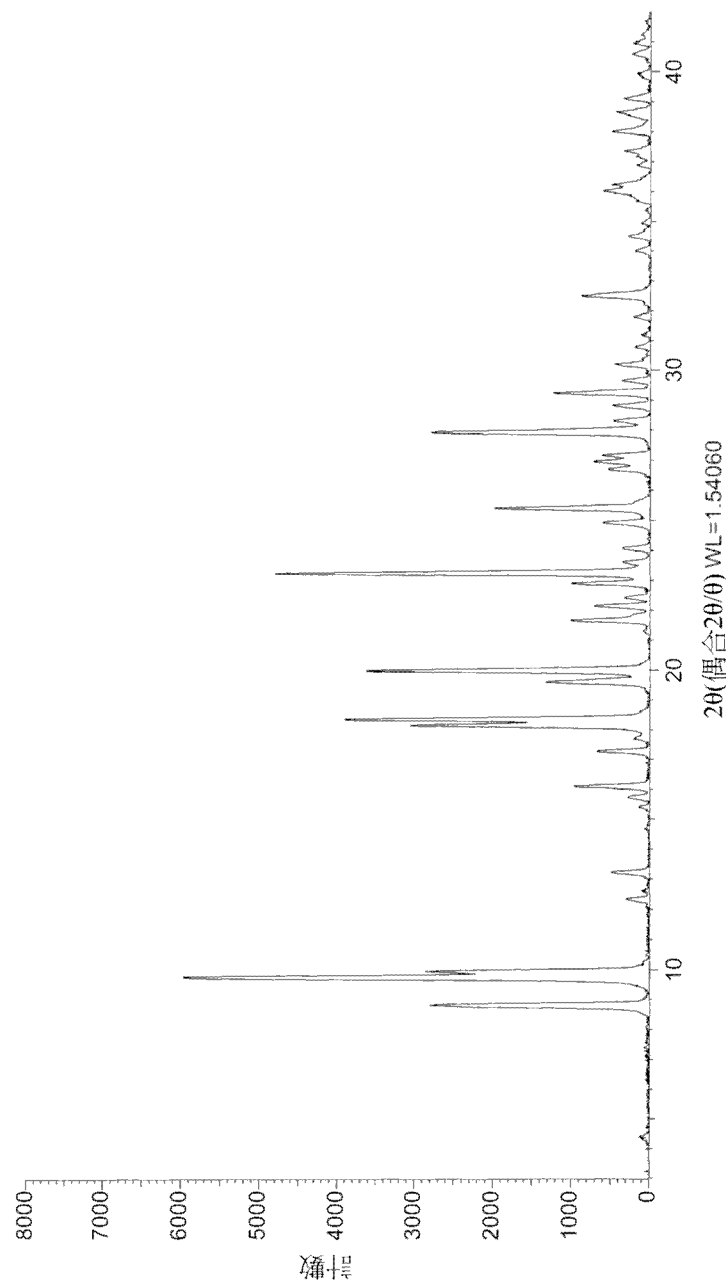
(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫茶-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊
醯胺之固態形式及其用途

(57)摘要

本揭露係關於：a)化合物 1 之氫溴酸鹽之固態形式；b)包含化合物 1 之氫溴酸鹽之一或多種固態形式及視情況醫藥學上可接受之載劑的醫藥組成物；c)藉由向有需要之個體投與化合物 1 之氫溴酸鹽之一或多種固態形式來治療腫瘤或癌症的方法；及 d)製備化合物 1 之固態形式的方法。

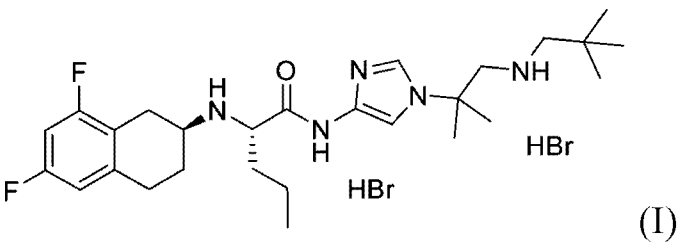
The present disclosure relates to: a) solid state forms of hydrobromide salts of Compound 1; b) pharmaceutical compositions comprising one or more solid state forms of hydrobromide salts of Compound 1, and, optionally, a pharmaceutically acceptable carrier; c) methods of treating tumors or cancers by administering one or more solid state forms of hydrobromide salts of Compound 1 to a subject in need thereof; and d) methods for the preparation of solid state forms of Compound 1.

指定代表圖：



【圖 1】

特徵化學式：





公告本

I867022

【發明摘要】

【中文發明名稱】 (S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之固態形式及其用途

【英文發明名稱】 SOLID STATE FORMS OF (S)-2-(((S)-6,8-DIFLUORO-1,2,3,4-TETRAHYDRONAPHTHALEN-2-YL)AMINO)-N-(1-(2-METHYL-1-(NEOPENTYLAMINO)PROPAN-2-YL)-1H-IMIDAZOL-4-YL)PENTANAMIDE AND USES THEREOF

【中文】

本揭露係關於：a)化合物 1 之氫溴酸鹽之固態形式；b)包含化合物 1 之氫溴酸鹽之一或多種固態形式及視情況醫藥學上可接受之載劑的醫藥組成物；c)藉由向有需要之個體投與化合物 1 之氫溴酸鹽之一或多種固態形式來治療腫瘤或癌症的方法；及 d)製備化合物 1 之固態形式的方法。

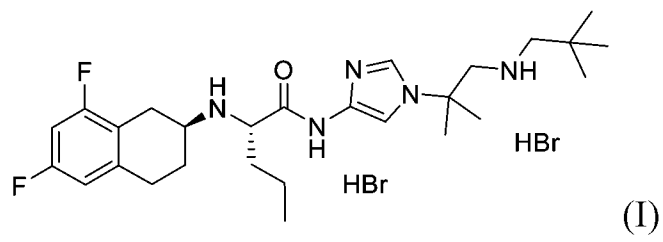
【英文】

The present disclosure relates to: a) solid state forms of hydrobromide salts of Compound 1; b) pharmaceutical compositions comprising one or more solid state forms of hydrobromide salts of Compound 1, and, optionally, a pharmaceutically acceptable carrier; c) methods of treating tumors or cancers by administering one or more solid state forms of hydrobromide salts of Compound 1 to a subject in need thereof; and d) methods for the preparation of solid state forms of Compound 1.

【指定代表圖】 圖 1**【代表圖之符號簡單說明】**

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 (S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之固態形式及其用途

【英文發明名稱】 SOLID STATE FORMS OF (S)-2-(((S)-6,8-DIFLUORO-1,2,3,4-TETRAHYDRONAPHTHALEN-2-YL)AMINO)-N-(1-(2-METHYL-1-(NEOPENTYLAMINO)PROPAN-2-YL)-1H-IMIDAZOL-4-YL)PENTANAMIDE AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本揭露係關於：a) (S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺(「化合物 1」)之氫溴酸鹽之固態形式；b)包含化合物 1 之氫溴酸鹽之一或多種固態形式及視情況醫藥學上可接受之載劑的醫藥組成物；c)藉由向有需要之個體投與化合物 1 之氫溴酸鹽之一或多種固態形式來治療腫瘤或癌症的方法；及 d)製備化合物 1 之氫溴酸鹽之固態形式的方法。

【先前技術】

【0002】 (S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺(「化合物 1」)為可抑制 A β -肽產生之 γ -分泌酶抑制劑。

【0003】 並非所有作為 γ -分泌酶抑制劑的化合物都具有提供成為有用治療劑之最大潛力的特徵。此等特徵中的一些包括對 γ -分泌酶之高親和力、 γ -分泌酶失活之持續時間、經口生體可用率、組織分佈及穩定性(例如，調配或結晶之能力、架儲期)。有利之特徵可以改良安全性、耐受性、功效、治療指標、患者順從性、成本效率、製造便利性等。

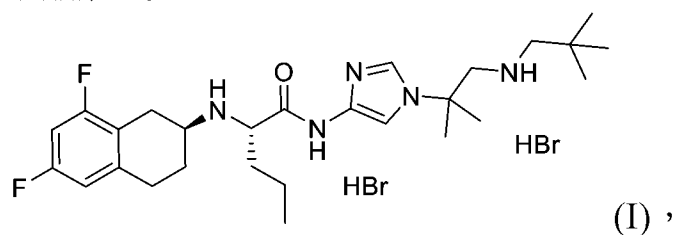
【0004】此外，分離並且以商業規模製備化合物 1 之氫溴酸鹽之固態形式及對應醫藥調配物呈現了許多難題，該等醫藥調配物具有可接受之固態性質(包括化學穩定性、熱穩定性、溶解性、吸濕性及/或粒子大小)、化合物可製造性(包括產率、結晶期間的雜質排除、過濾性質、乾燥性質及碾磨性質)以及調配可行性(包括壓錠期間的相對於壓力或壓縮力之穩定性)。

【0005】因此，當前需要具有此等性質之可接受之平衡並且可用於製備醫藥學上可接受之固體劑型的化合物 1 之氫溴酸鹽之一或多種固態形式。

【發明內容】

【0006】在一個態樣中，本揭露係關於一種化合物 1 之氫溴酸鹽之固體形式。在一個實施例中，固體形式為化合物 1 之氫溴酸鹽之結晶形式。在一個實施例中，固體形式為化合物 1 之二氫溴酸鹽之結晶形式。在一個實施例中，固體形式為化合物 1 之二氫溴酸鹽之非晶形式。

【0007】在一個態樣中，本揭露係關於一種具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式

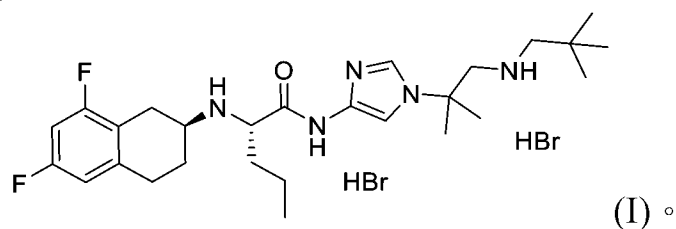


其選自由以下組成之群：

- 結晶形式 A，其中形式 A 之特徵在於在 8.8 ± 0.2 、 9.8 ± 0.2 及 23.3 ± 0.2 度 2θ 處具有峰之 XRPD 圖式；
- 結晶形式 B，其中形式 B 之特徵在於實質上如圖 4 所示之 XRPD 圖式；
- 結晶形式 D，其中形式 D 之特徵在於實質上如圖 11 所示之 XRPD 圖式；

- d) 結晶形式 E，其中形式 E 之特徵在於實質上如圖 14 所示之 XRPD 圖式；
 - e) 結晶形式 F，其中形式 F 之特徵在於實質上如圖 17 所示之 XRPD 圖式；
 - f) 結晶形式 F'，其中形式 F' 之特徵在於實質上如圖 18 所示之 XRPD 圖式；
 - g) 結晶形式 G，其中形式 G 之特徵在於實質上如圖 21 所示之 XRPD 圖式；
 - h) 結晶形式 H，其中形式 H 之特徵在於實質上如圖 22 所示之 XRPD 圖式；
 - i) 結晶形式 H'，其中形式 H' 之特徵在於實質上如圖 23 所示之 XRPD 圖式；
 - j) 結晶形式 J，其中形式 J 之特徵在於實質上如圖 24 所示之 XRPD 圖式；
 - k) 結晶形式 K，其中形式 K 之特徵在於實質上如圖 25 所示之 XRPD 圖式；
 - l) 結晶形式 L，其中形式 L 之特徵在於實質上如圖 26 所示之 XRPD 圖式；
 - m) 結晶形式 M，其中形式 M 之特徵在於實質上如圖 29 所示之 XRPD 圖式；
- 及
- n) 結晶形式 N，其中形式 N 之特徵在於實質上如圖 30 所示之 XRPD 圖式。

【0008】在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 A，



【0009】在一個實施例中，結晶形式 A 為無水的。

【0010】在另一實施例中，結晶形式 A 之熔點為約 254°C。

【0011】在另一實施例中，形式 A 之特徵在於在 8.8 ± 0.2 、 9.8 ± 0.2 及 23.3 ± 0.2 度 2θ 處具有峰之 XRPD 圖式。在另一實施例中，形式 A 之特徵在於在 8.8 ± 0.2 、 9.8 ± 0.2 、 23.3 ± 0.2 、 25.4 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 及 29.3 ± 0.2 度 2θ 處具有峰之 XRPD 圖式。在另一實施例中，形式 A 之特徵在於在 8.8 ± 0.2 、 9.8 ± 0.2 、 20.0

± 0.2 、 23.3 ± 0.2 、 25.4 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 、 29.3 ± 0.2 及 32.5 ± 0.2 度 2θ 處具有峰之 XRPD 圖式。

【0012】在另一實施例中，形式 A 之特徵在於實質上如圖 1 所示之 XRPD 圖式。在另一實施例中，形式 A 之特徵在於實質上如圖 2 所示之 TGA 輪廓。在另一實施例中，形式 A 之特徵在於實質上如圖 3 所示之 DSC 輪廓。

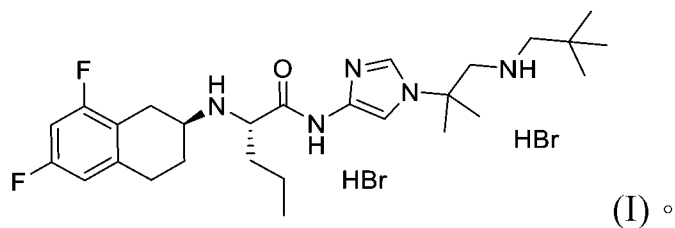
【0013】在另一實施例中，形式 A 具有指示為單純單斜晶之單位晶胞。

【0014】在另一實施例中，形式 A 具有 a 值為約 $10.035 \text{ \AA}$ ， b 值為約 $7.532 \text{ \AA}$ 且 c 值為約 $20.092 \text{ \AA}$ 的單位晶胞。在另一實施例中，形式 A 具有體積為約 $1518.1 \text{ \AA}^3$ 的單位晶胞。

【0015】在另一實施例中，形式 A 實質上不含其他多晶型形式。在一個實施例中，形式 A 具有至少 90% 之多晶型純度。在一個實施例中，形式 A 具有至少 99% 之多晶型純度。

【0016】在另一實施例中，形式 A 具有在約 $0.5 \mu\text{m}$ 與約 $15 \mu\text{m}$ 之間的 $D[V,0.10]$ 粒子大小、在約 $2 \mu\text{m}$ 與約 $30 \mu\text{m}$ 之間的 $D[V,0.50]$ 粒子大小、在約 $8 \mu\text{m}$ 與約 $600 \mu\text{m}$ 之間的 $D[V,0.90]$ 粒子大小或約 $5 \mu\text{m}$ 至約 $200 \mu\text{m}$ 的 $D[4,3]$ 粒子大小中之一或多者。

【0017】在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 B，

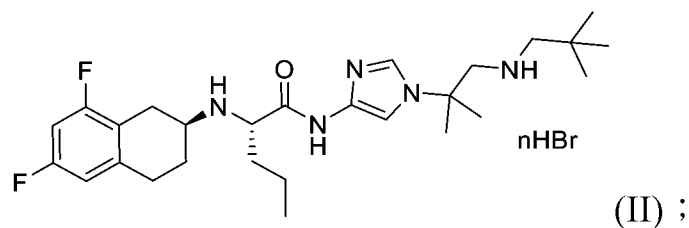


【0018】在一個實施例中，形式 B 之特徵在於實質上如圖 4 所示之 XRPD 圖式。

【0019】在另一實施例中，形式 B 實質上不含其他多晶型形式。在一個實施例中，形式 B 具有至少 90% 之多晶型純度。在一個實施例中，形式 B 具有至少 99% 之多晶型純度。

【0020】在另一實施例中，形式 B 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。

【0021】在一個態樣中，本揭露係關於具有式(II)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 C，



其中 n 為約 1 至 3。

【0022】在一個實施例中，形式 C 具有一或多種選自由 a)-d) 組成之群之特徵：

- a) 實質上如圖 5 所示之 XRPD 圖式；
- b) 實質上如圖 6 所示之 TGA 輪廓；
- c) 實質上如圖 7 所示之 DSC 輪廓；及
- d) 實質上如選自由圖 8 至 10 組成之群之圖所示之 TG-IR 聯結光譜。

【0023】在另一實施例中，形式 C 具有指示為單純正交晶之單位晶胞。

【0024】在另一實施例中，形式 C 具有 a 值為約 7.491 Å，b 值為約 10.353 Å 且 c 值為約 48.790 Å 的單位晶胞。在另一實施例中，形式 C 具有體積為約 3783.9 Å³ 的單位晶胞。

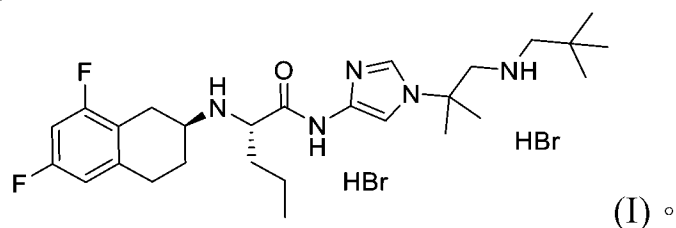
【0025】在另一實施例中，TGA 展現出形式 C 在約 60°C 與約 190°C 之間損失至

少 8 wt%。在另一實施例中，形式 C 展現出在約 39°C 下具有第一吸熱事件並且在約 152°C 下具有第二吸熱事件之 DSC 熱分析圖。

【0026】在另一實施例中，形式 C 實質上不含其他多晶型形式。在一個實施例中，形式 C 具有至少 90% 之多晶型純度。在一個實施例中，形式 C 具有至少 99% 之多晶型純度。

【0027】在另一實施例中，形式 C 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。

【0028】在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 D，



【0029】在一個實施例中，形式 D 具有一或多種選自由 a)-c) 組成之群之特徵：

- a) 實質上如圖 11 所示之 XRPD 圖式；
- b) 實質上如圖 12A 或圖 12B 所示之 TGA 輪廓；及
- c) 實質上如圖 13 之線 A 或線 B 所示之 DSC 輪廓。

【0030】在另一實施例中，形式 D 具有指示為單純單斜晶之單位晶胞。在另一實施例中，形式 D 具有 a 值為約 18.465 Å，b 值為約 7.441 Å 且 c 值為約 23.885 Å 的單位晶胞。在另一實施例中，形式 D 具有體積為約 3250.4 Å³ 的單位晶胞。

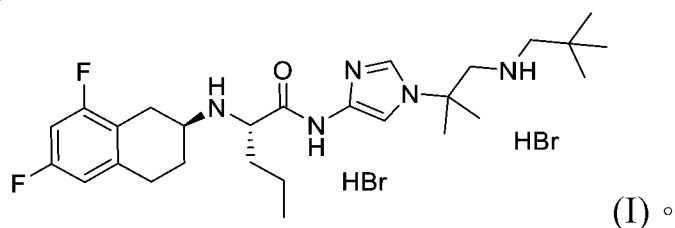
【0031】在另一實施例中，TGA 展現出形式 D 在約 24°C 與約 109°C 之間損失約 1.2 至約 2.5 wt%。

【0032】在另一實施例中，形式 D 展現出在約 65°C 下具有吸熱事件之 DSC 熱分析圖。

【0033】在另一實施例中，形式 D 實質上不含其他多晶型形式。在一個實施例中，形式 D 具有至少 90% 之多晶型純度。在一個實施例中，形式 D 具有至少 99% 之多晶型純度。

【0034】在另一實施例中，形式 D 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。

【0035】在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 E，



【0036】在一個實施例中，形式 E 具有一或多種選自由 a)-c) 組成之群之特徵：

- a) 實質上如圖 14 所示之 XRPD 圖式；
- b) 實質上如圖 15 所示之 TGA 輪廓；及
- c) 實質上如圖 16 所示之 DSC 輪廓。

【0037】在另一實施例中，TGA 展現出形式 E 在約 28°C 與約 120°C 之間損失約 8 wt%。

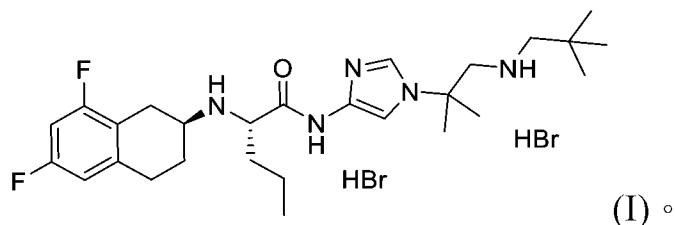
【0038】在另一實施例中，形式 E 展現出在約 80°C 下具有吸熱事件之 DSC 熱分析圖。

【0039】在另一實施例中，形式 E 實質上不含其他多晶型形式。在一個實施例

中，形式 E 具有至少 90%之多晶型純度。在一個實施例中，形式 E 具有至少 99%之多晶型純度。

【0040】 在另一實施例中，形式 E 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。

【0041】 在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 F，

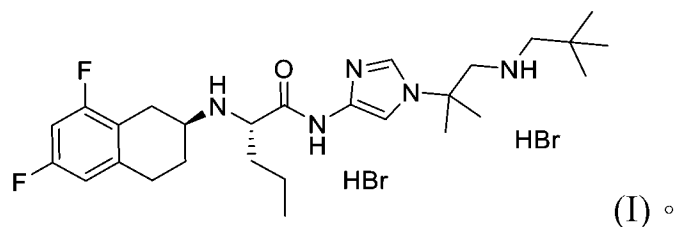


【0042】 在另一實施例中，形式 F 之特徵在於實質上如圖 17 所示之 XRPD 圖式。

【0043】 在另一實施例中，形式 F 實質上不含其他多晶型形式。在一個實施例中，形式 F 具有至少 90%之多晶型純度。在一個實施例中，形式 F 具有至少 99%之多晶型純度。

【0044】 在另一實施例中，形式 F 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。

【0045】 在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 F'，



【0046】 在一個實施例中，形式 F' 具有一或多種選自由 a)-b) 組成之群之特徵：

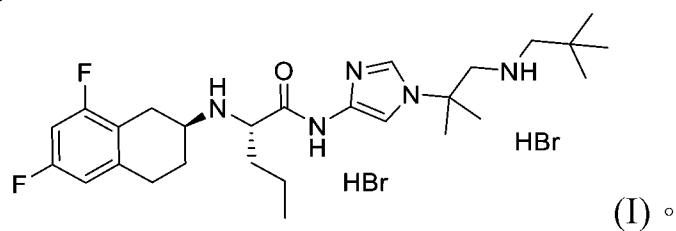
- a) 實質上如圖 18 所示之 XRPD 圖式；及
- b) 實質上如圖 19 所示之 TGA 輪廓；及
- c) 實質上如圖 20 所示之 DSC 輪廓。

【0047】 在另一實施例中，TGA 展現出形式 F' 在約 24°C 與約 90°C 之間損失約 12.6 wt% 並且在約 97°C 至約 198°C 之間損失約 15.6 wt%。

【0048】 在另一實施例中，形式 F' 實質上不含其他多晶型形式。在一個實施例中，形式 F' 具有至少 90% 之多晶型純度。在一個實施例中，形式 F' 具有至少 99% 之多晶型純度。

【0049】 在另一實施例中，形式 F' 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。

【0050】 在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 G，

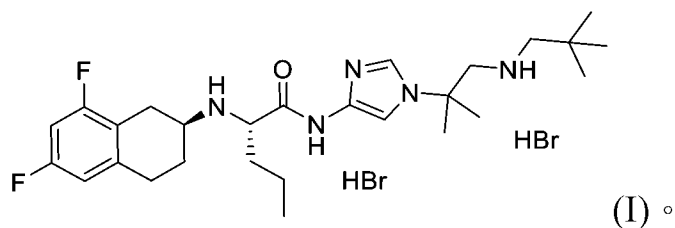


【0051】 在一個實施例中，形式 G 之特徵在於實質上如圖 21 所示之 XRPD 圖式。

【0052】 在另一實施例中，形式 G 實質上不含其他多晶型形式。在一個實施例中，形式 G 具有至少 90%之多晶型純度。在一個實施例中，形式 G 具有至少 99%之多晶型純度。

【0053】 在另一實施例中，形式 G 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。

【0054】 在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 H



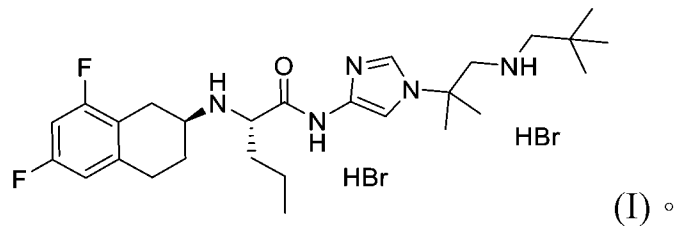
【0055】 在一個實施例中，形式 H 之特徵在於實質上如圖 22 所示之 XRPD 圖式。

【0056】 在另一實施例中，形式 H 實質上不含其他多晶型形式。在一個實施例中，形式 H 具有至少 90%之多晶型純度。在一個實施例中，形式 H 具有至少 99%之多晶型純度。

【0057】 在另一實施例中，形式 H 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。

【0058】 在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫

溴酸鹽之結晶形式 H'

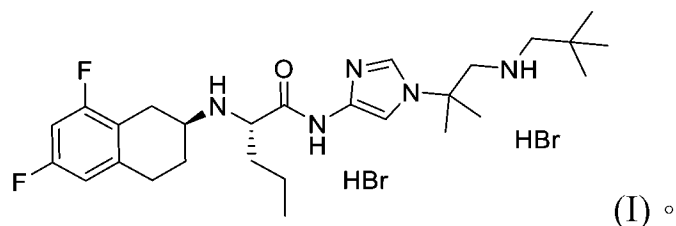


【0059】 在一個實施例中，形式 H' 之特徵在於實質上如圖 23 所示之 XRPD 圖式。

【0060】 在另一實施例中，形式 H' 實質上不含其他多晶型形式。在一個實施例中，形式 H' 具有至少 90% 之多晶型純度。在一個實施例中，形式 H' 具有至少 99% 之多晶型純度。

【0061】 在另一實施例中，形式 H' 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。

【0062】 在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 J，

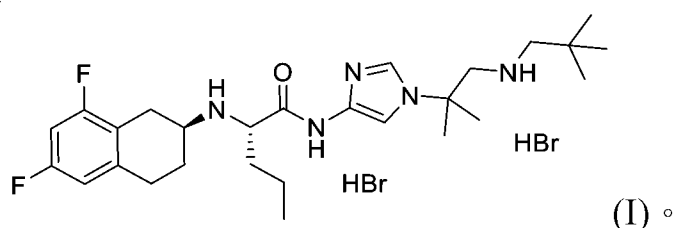


【0063】 在一個實施例中，形式 J 之特徵在於實質上如圖 24 所示之 XRPD 圖式。

【0064】 在另一實施例中，形式 J 實質上不含其他多晶型形式。在一個實施例中，形式 J 具有至少 90% 之多晶型純度。在一個實施例中，形式 J 具有至少 99% 之多晶型純度。

【0065】 在另一實施例中，形式 J 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。

【0066】 在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 K，

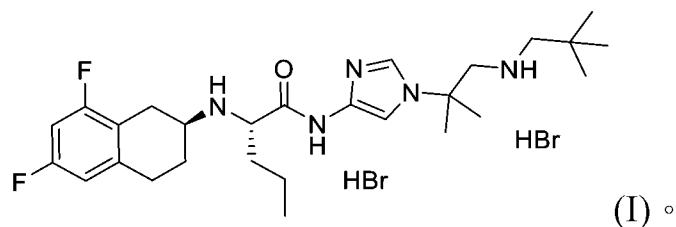


【0067】 在一個實施例中，形式 K 之特徵在於實質上如圖 25 所示之 XRPD 圖式。

【0068】 在另一實施例中，形式 K 實質上不含其他多晶型形式。在一個實施例中，形式 K 具有至少 90%之多晶型純度。在一個實施例中，形式 K 具有至少 99%之多晶型純度。

【0069】 在另一實施例中，形式 K 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。

【0070】 在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 L，



【0071】 在一個實施例中，形式 L 具有一或多種選自由 a)-c)組成之群之特徵：

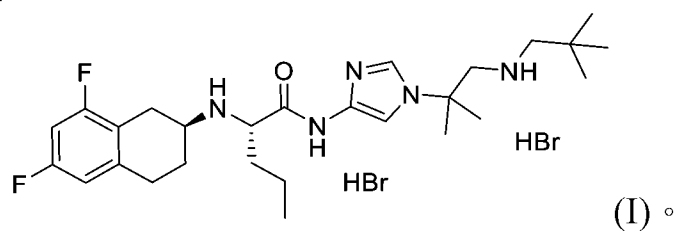
- a) 實質上如圖 26 所示之 XRPD 圖式；
- b) 實質上如圖 27 所示之 TGA 輪廓；及
- c) 實質上如圖 28 所示之 DSC 輪廓。

【0072】 在另一實施例中，形式 L 展現出在約 157°C 下具有吸熱事件之 DSC 熱分析圖。

【0073】 在另一實施例中，形式 L 實質上不含其他多晶型形式。在一個實施例中，形式 L 具有至少 90% 之多晶型純度。在一個實施例中，形式 L 具有至少 99% 之多晶型純度。

【0074】 在另一實施例中，形式 L 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。

【0075】 在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 M，

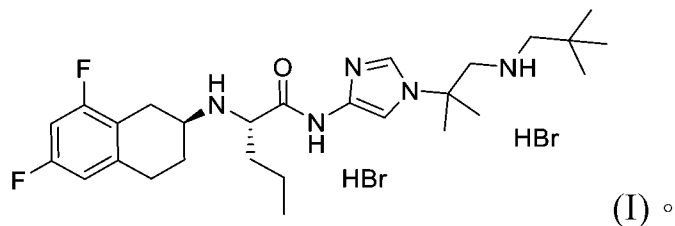


【0076】 在一個實施例中，形式 M 之特徵在於實質上如圖 29 所示之 XRPD 圖式。

【0077】 在另一實施例中，形式 M 實質上不含其他多晶型形式。在一個實施例中，形式 M 具有至少 90%之多晶型純度。在一個實施例中，形式 M 具有至少 99%之多晶型純度。

【0078】 在另一實施例中，形式 M 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。

【0079】 在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 N，



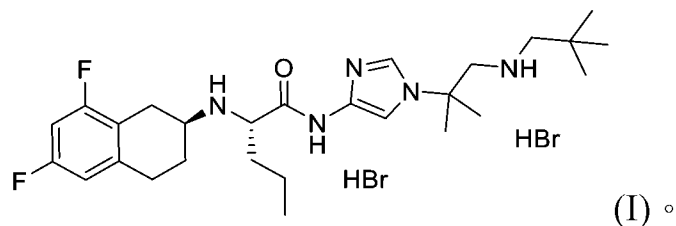
【0080】 在一個實施例中，形式 N 之特徵在於實質上如圖 30 所示之 XRPD 圖式。

【0081】 在另一實施例中，形式 N 實質上不含其他多晶型形式。在一個實施例中，形式 N 具有至少 90%之多晶型純度。在一個實施例中，形式 N 具有至少 99%之多晶型純度。

【0082】 在另一實施例中，形式 N 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。

【0083】 在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫

溴酸鹽之非晶形式，



【0084】 在一個實施例中，具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之非晶形式之特徵在於實質上如圖 31 所示之 XRPD 圖式。

【0085】 在另一實施例中，具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之非晶形式實質上不含多晶型形式。在一個實施例中，具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之非晶形式具有至少 90%之多晶型純度。在一個實施例中，具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之非晶形式具有至少 99%之多晶型純度。

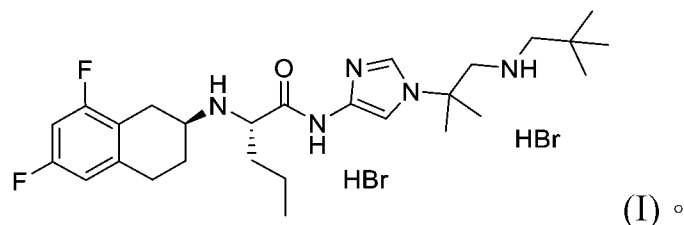
【0086】 在另一實施例中，非晶形式具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10]粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50]粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90]粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3]粒子大小中之一或多者。

【0087】 在一個態樣中，本揭露係關於一種組成物，其包含(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶或非晶形式，該結晶或非晶形式具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10]粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50]粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90]粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的

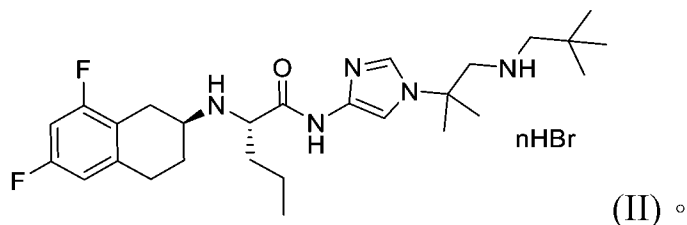
第 15 頁(發明說明書)

D[4,3]粒子大小中之一或多者。在一個實施例中，(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽為非晶形式。在一個實施例中，(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽為結晶形式。

【0088】 在一個實施例中，(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽為具有式(I)之化合物



【0089】 在另一實施例中，(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽為具有式(II)之化合物



【0090】 在另一實施例中，結晶形式選自由以下組成之群：形式 A、形式 B、形式 C、形式 D、形式 E、形式 F、形式 F'、形式 G、形式 H、形式 H'、形式 J、形式 K、形式 L、形式 M 及形式 N。在另一實施例中，結晶形式為形式 A。

【0091】 在一個態樣中，本揭露係關於包含以上論述之形式或組成物中之一或多者及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組成物。在一個實施例中，該醫藥組成物包含具有式(I)之化合物之結晶形式 A。在一個實施例中，該醫藥組成物為錠劑。在一個實施例中，該醫藥組成物包含約 25 mg 至約 400 mg (S)-2-(((S)-6,8-二氟-

1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽。在一個實施例中，該醫藥組成物包含約 50 mg (S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽。在一個實施例中，該醫藥組成物包含約 100 mg (S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽。在一個實施例中，該醫藥組成物包含約 150 mg (S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽。

【0092】 在一個態樣中，本揭露係關於一種治療腫瘤或癌症之方法，其包括向需要此治療之個體投與以上論述之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之形式 A-N 或非晶形式中之一或多者。在一個實施例中，治療腫瘤或癌症之方法包括向需要此治療之個體投與(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 A。在一個態樣中，本揭露係關於一種治療腫瘤或癌症之方法，其包括向需要此治療之個體投與醫藥組成物，該醫藥組成物包含以上論述之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之形式 A-N 或非晶形式中之一或多者及醫藥學上可接受之載劑。在一個實施例中，治療腫瘤或癌症之方法包括向需要此治療之個體投與醫藥組成物，該醫藥組成物包含(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 A 及醫藥學上可接受之載劑。在該等方法之一個實施例中，腫瘤為硬纖維瘤。在該等方法之一個實施例中，癌症選自由以下組成之群：多發性骨髓瘤、在 Notch 途

徑基因中具有突變之癌症、腺樣囊狀癌及 T 細胞急性淋巴母細胞白血病。在該等方法之另一實施例中，癌症為多發性骨髓瘤。在另一實施例中，癌症為在 Notch 途徑基因中具有突變之癌症。在另一實施例中，癌症為腺樣囊狀癌。在另一實施例中，癌症為 T 細胞急性淋巴母細胞白血病。在另一實施例中，每天向個體投與約 50 mg 至約 500 mg (S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽。在另一實施例中，每天向個體投與約 100 mg 至約 400 mg (S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽。在另一實施例中，每天向個體投與約 300 mg (S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽。在另一實施例中，每天向個體投與約 200 mg (S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽。在另一實施例中，總每日劑量係以兩個單獨劑量提供。在另一實施例中，總每日劑量係以兩個 150 mg 單獨劑量提供。在另一實施例中，總每日劑量係以兩個 100 mg 單獨劑量提供。

【0093】 在一個態樣中，本揭露係關於一種以上論述之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之形式 A-N 或非晶形式中之一或多者用於製造供治療腫瘤或癌症之藥劑的用途。在一個實施例中，本揭露係關於一種(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 A 用於製造供治療腫瘤或癌症之藥劑的用途。在一個實施例中，本揭露係關於以上論述之醫藥組成物，其用於治療腫瘤或癌症。在一個實施例中，該用途係用於治療硬纖維瘤。在一個實施例中，該用途係用於治

療選自由以下組成之群之癌症：多發性骨髓瘤、在 Notch 途徑基因中具有突變之癌症、腺樣囊狀癌及 T 細胞急性淋巴母細胞白血病。

【0094】 在一個態樣中，本揭露係關於以上論述之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之形式 A-N 或非晶形式中之一或多者，其用於治療腫瘤或癌症之方法。在一個實施例中，本揭露係關於以上論述之醫藥組成物，其用於治療腫瘤或癌症之方法。在一個實施例中，該用途係用於治療硬纖維瘤。在一個實施例中，該用途係用於治療選自由以下組成之群之癌症：多發性骨髓瘤、在 Notch 途徑基因中具有突變之癌症、腺樣囊狀癌及 T 細胞急性淋巴母細胞白血病。

【圖式簡單說明】

【0095】

圖 1 為對應於結晶形式 A 之粉末 X 射線繞射圖式(「XRPD」)。

圖 2 為對應於結晶形式 A 之熱重分析熱分析圖(「TGA」)。

圖 3 為對應於結晶形式 A 之示差掃描量熱法熱分析圖(「DSC」)。

圖 4 為對應於結晶形式 B 之 XRPD。

圖 5 為對應於結晶形式 C 之 XRPD。

圖 6 為對應於結晶形式 C 之 TGA。

圖 7 為對應於結晶形式 C 之 DSC。

圖 8 至圖 10 為對應於結晶形式 C 之熱重紅外分析(「TG-IR」)。

圖 11 為對應於結晶形式 D 之 XRPD。

圖 12A 為對應於如所製備之結晶形式 D 之 TGA。

圖 12B 為對應於在 75°C 下真空乾燥時之結晶形式 D 之 TGA。

圖 13 為對應於結晶形式 D 之 DSC。線 A 為如所製備之形式 D 之 DSC。線 B 為

在 75°C 下真空乾燥時之形式 D 之 DSC。

圖 14 為對應於結晶形式 E 之 XRPD。

圖 15 為對應於結晶形式 E 之 TGA。

圖 16 為對應於結晶形式 E 之 DSC。

圖 17 為對應於結晶形式 F 之 XRPD。

圖 18 為對應於結晶形式 F' 之 XRPD。

圖 19 為對應於結晶形式 F' 之 TGA。

圖 20 為對應於結晶形式 F' 之 DSC。

圖 21 為對應於結晶形式 G 之 XRPD。

圖 22 為對應於結晶形式 H 之 XRPD。

圖 23 為對應於結晶形式 H' 之 XRPD。

圖 24 為對應於結晶形式 J 之 XRPD。

圖 25 為對應於結晶形式 K 之 XRPD。

圖 26 為對應於結晶形式 L 之 XRPD。

圖 27 為對應於結晶形式 L 之 TGA。

圖 28 為對應於結晶形式 L 之 DSC。

圖 29 為對應於結晶形式 M 之 XRPD。

圖 30 為對應於結晶形式 N 之 XRPD。

圖 31 為對應於具有式(I)之非晶化合物 1 之 XRPD。

【實施方式】

I. 定義

【0096】為了促進對本文闡述之揭露的理解，以下定義了多個術語。

【0097】通常，本文所用之命名法及本文所述之有機化學、藥物化學及藥理學

中之實驗室程序為在此項技術中眾所周知且常用的。除非另外定義，否則本文所用之全部技術及科學術語皆具有一般熟習本揭露所屬技術者通常理解的相同含義。

【0098】 除非上下文另外明確規定，否則在本說明書及隨附申請專利範圍中，單數形式「一個/種(a/an)」及「該/該等」包括複數個指示物。術語「一個」(或「一種」)以及術語「一或多個」及「至少一個」在本文中可互換使用。在某些態樣中，術語「一個」表示「單個」。在其他態樣中，術語「一個」包括「二或多個」或「多個」。

【0099】 此外，「及/或」在本文中使用時應視為對兩個指定特性或組分中之各者在存在或不存在另一者之情況下的具體揭示。因此，如本文中諸如「A 及/或 B」之片語中所使用之術語「及/或」意欲包括「A 及 B」、「A 或 B」、「A」(單獨)及「B」(單獨)。同樣地，在諸如「A、B 及/或 C」之片語中所使用之術語「及/或」意欲涵蓋以下態樣中之各者：A、B 及 C；A、B 或 C；A 或 C；A 或 B；B 或 C；A 及 C；A 及 B；B 及 C；A(單獨)；B(單獨)；及 C(單獨)。

【0100】 術語「化合物 1」係指單一鏡像異構物(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺。

【0101】 術語「個體」係指動物，包括但不限於靈長類動物(例如人類)、母牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔子、大鼠或小鼠。術語「個體」及「患者」在本文中例如參考哺乳動物個體諸如人類個體可互換使用。

【0102】 術語「治療」意謂包括減輕或消除病症、疾病或疾患或與病症、疾病或疾患相關之一或多種症狀；或減輕或根除疾病、疾病或疾患本身之原因。

【0103】 術語「治療有效量」意謂包括在投與時足以防止所治療之病症、疾病或疾患之一或多種症狀之發展或在某種程度上減輕該一或多種症狀的化合物之

量。術語「治療有效量」還指足以引起細胞、組織、系統、動物或人類之生物學或醫學反應的化合物之量，此反應為研究人員、獸醫、醫學醫生或臨床醫師所尋求的。

【0104】術語「醫藥學上可接受之載劑」、「醫藥學上可接受之賦形劑」、「生理上可接受之載劑」或「生理上可接受之賦形劑」係指醫藥學上可接受之材料、組成物或媒介物，例如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封材料。在一個實施例中，在與醫藥調配物之其他成分相容，並且適合與人類及動物之組織或器官接觸而沒有過度毒性、刺激性、過敏反應、免疫原性或其他問題或併發症，與合理效益風險比相稱的意義上，各組分為「醫藥學上可接受的」。參見 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第 21 版, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005 ; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第 5 版, Rowe 等人編, The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005 ; 及 *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 第 3 版, Ash and Ash 編, Gower Publishing Company: 2007 ; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson 編, CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004 (以引用方式併入本文)。

【0105】術語「約」或「近似」係指如一般熟習此項技術者所確定之特定值之可接受誤差，其部分取決於如何量測或確定該值。在某些實施例中，術語「約」或「近似」意謂在 1、2、3 或 4 個標準偏差之內。在某些實施例中，術語「約」或「近似」意謂在給定值或範圍的 50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.05%之內。

【0106】術語「活性成分」及「活性物質」係指單獨或與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑一起向個體投與以用於治療、預防或緩解疾患、病症或疾病之一或

多種症狀的化合物。如本文所用，「活性成分」及「活性物質」可以為本文所述化合物之旋光異構體。

【0107】 術語「藥物」、「治療劑」及「化學治療劑」係指向個體投與以用於治療、預防或緩解疾患、病症或疾病之一或多種症狀的化合物或其醫藥組成物。

【0108】 術語「溶劑合物」係指本文提供之化合物或其鹽，其進一步包括藉由非共價分子間力結合的化學計量或非化學計量之溶劑。當溶劑為水時，溶劑合物為水合物。當溶劑包括乙醇時，該化合物可為乙醇溶劑合物。

【0109】 如本文所用之術語「多晶型物」係指化合物或其鹽、水合物或溶劑合物在特定晶體堆積排列中之結晶形式。所有多晶型物具有相同元素組成。如本文所用，術語「結晶」係指由結構單元之有序排列組成的固態形式。相同化合物或其鹽、水合物或溶劑合物的不同結晶形式為固態分子之不同堆積的結果，這導致不同晶體對稱性及/或單位晶胞參數。不同結晶形式通常具有不同 X 射線繞射圖式、紅外光譜、熔點、密度、硬度、晶體形狀、光學及電學性質、穩定性及溶解性。參見例如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 18 版, Mack Publishing, Easton PA, 173 (1990)；*The United States Pharmacopeia*, 第 23 版, 1843-1844 (1995) (以引用方式併入本文)。

【0110】 結晶形式最通常由 X 射線粉末繞射(XRPD)表徵。XRPD 反射圖式(峰值，通常以度 2 θ 表示)通常被視為特定結晶形式之指紋。XRPD 峰之相對強度可以廣泛地變化，尤其取決於樣品製備技術、晶體大小分佈、過濾器、樣品安裝程序以及所用特定儀器。在一些情況下，可能觀察到新的峰或現有的峰可能消失，這取決於儀器類型或設置。在一些情況下，XRPD 圖式中之任何特定峰都可能顯示為單峰、雙峰、三重峰、四重峰或多重峰，這取決於儀器類型或設置、儀器靈敏度、量測條件及/或結晶形式之純度。在一些情況下，XRPD 中之任何特定峰

都可能以對稱形狀或不對稱形狀出現，例如具有肩。此外，儀器變化及其他因素也可影響 2 θ 值。理解此等變化之技術人員能夠使用 XRPD 以及使用其他已知物理化學技術來區分或確定特定晶形之定義特性或特徵。

【0111】應用於化合物時術語「非晶」係指材料在分子層面上缺乏長程有序的狀態，並且取決於溫度，可能展現出固體或液體之物理性質。通常，此等材料不給出獨特的 X 射線繞射圖式，並且儘管展現出固體性質，但在形式上更多地描述為液體。加熱後，發生從固體到液體性質之變化，其特徵在於狀態之變化，通常為二級變化(「玻璃化轉變」)。

【0112】應用於化合物時術語「無水物」係指其中化合物在晶格內不含有結構水的固態。

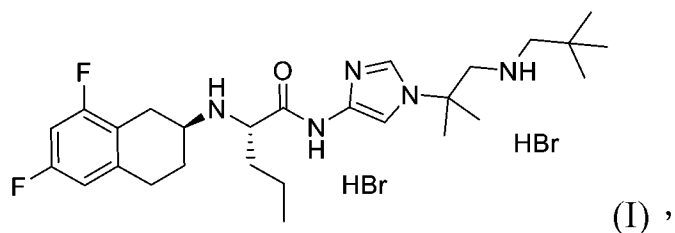
【0113】除非上下文另外要求，否則術語「包含(comprise/comprises/comprising)」係在基於以下基礎及明確理解來使用的，即它們應包括性地而非排他性地予以解釋，並且在解釋本專利(包括以下申請專利範圍)時，申請人意欲將此等詞語中之各者皆視為如此解釋的。

II. 固態形式

【0114】本揭露係關於化合物 1 之氫溴酸鹽之固態形式。與所有醫藥化合物及組成物一樣，化合物 1 之氫溴酸鹽之化學及物理性質在其商業性開發中係至關重要的。此等性質包括但不限於：(1)堆積性質，例如莫耳體積、體密度及吸濕性；(2)熱力學性質，例如熔融溫度、蒸氣壓及溶解度；(3)動力學性質，例如溶解速率及穩定性(包括在環境條件下之穩定性，尤其是潮濕及在儲存條件下之穩定性)；(4)表面性質，例如表面積、潤濕性、界面張力及形狀；(5)機械性質，例如硬度、拉伸強度、壓實性、處理性、流動及摻合；及(6)過濾性質。此等性質可影響例如化合物及包含化合物之醫藥組成物之處理及儲存。

【0115】 相對於化合物之其他固態形式對此等性質中之一或多者進行改良的化合物 1 之氫溴酸鹽之固態形式為合乎需要的。對可在商業規模上製造及調配的化合物之醫藥學上可接受之固態形式進行分離一直為難題。

【0116】 在一個態樣中，本揭露係關於一種具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式



其選自由以下組成之群：

- a) 結晶形式 A，其中形式 A 之特徵在於在 8.8 ± 0.2 、 9.8 ± 0.2 及 23.3 ± 0.2 度 2θ 處具有峰之 XRPD 圖式；
- b) 結晶形式 B，其中形式 B 之特徵在於實質上如圖 4 所示之 XRPD 圖式；
- c) 結晶形式 D，其中形式 D 之特徵在於實質上如圖 11 所示之 XRPD 圖式；
- d) 結晶形式 E，其中形式 E 之特徵在於實質上如圖 14 所示之 XRPD 圖式；
- e) 結晶形式 F，其中形式 F 之特徵在於實質上如圖 17 所示之 XRPD 圖式；
- f) 結晶形式 F'，其中形式 F' 之特徵在於實質上如圖 18 所示之 XRPD 圖式；
- g) 結晶形式 G，其中形式 G 之特徵在於實質上如圖 21 所示之 XRPD 圖式；
- h) 結晶形式 H，其中形式 H 之特徵在於實質上如圖 22 所示之 XRPD 圖式；
- i) 結晶形式 H'，其中形式 H' 之特徵在於實質上如圖 23 所示之 XRPD 圖式；
- j) 結晶形式 J，其中形式 J 之特徵在於實質上如圖 24 所示之 XRPD 圖式；
- k) 結晶形式 K，其中形式 K 之特徵在於實質上如圖 25 所示之 XRPD 圖式；
- l) 結晶形式 L，其中形式 L 之特徵在於實質上如圖 26 所示之 XRPD 圖式；

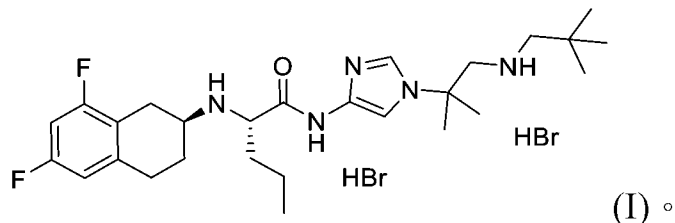
m) 結晶形式 M，其中形式 M 之特徵在於實質上如圖 29 所示之 XRPD 圖式；
及

n) 結晶形式 N，其中形式 N 之特徵在於實質上如圖 30 所示之 XRPD 圖式。

【0117】 以下各節討論已確定之固態形式以及彼等固態形式之選定性質。

A. 結晶形式 A

【0118】 在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 A，



【0119】 在一個實施例中，結晶形式 A 為無水的。

【0120】 在另一實施例中，結晶形式 A 之熔點為約 254°C。

【0121】 在另一實施例中，形式 A 之特徵在於當藉由 Cu K α 輻射量測時，在 8.8 ± 0.2 、 9.8 ± 0.2 及 23.3 ± 0.2 度 2θ 處具有峰之 XRPD 圖式。在另一實施例中，形式 A 之特徵在於當藉由 Cu K α 輻射量測時，在 8.8 ± 0.2 、 9.8 ± 0.2 、 23.3 ± 0.2 、 25.4 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 及 29.3 ± 0.2 度 2θ 處具有峰之 XRPD 圖式。在另一實施例中，形式 A 之特徵在於當藉由 Cu K α 輻射量測時，在 8.8 ± 0.2 、 9.8 ± 0.2 、 20.0 ± 0.2 、 23.3 ± 0.2 、 25.4 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 、 29.3 ± 0.2 及 32.5 ± 0.2 度 2θ 處具有峰之 XRPD 圖式。

【0122】 在另一實施例中，形式 A 之特徵在於實質上如圖 1 所示之 XRPD 圖式。在另一實施例中，形式 A 之特徵在於實質上如圖 2 所示之 TGA 輪廓。在另一實施例中，形式 A 之特徵在於實質上如圖 3 所示之 DSC 輪廓。

【0123】 在另一實施例中，形式 A 具有指示為單純單斜晶之單位晶胞。

【0124】 在另一實施例中，形式 A 具有 a 值為約 10.035 Å，b 值為約 7.532 Å 且 c 值為約 20.092 Å 的單位晶胞。在另一實施例中，形式 A 具有體積為約 1518.1 Å³ 的單位晶胞。

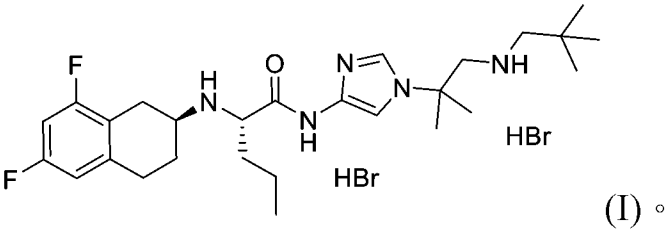
【0125】 形式 A 之單位晶胞參數如下：

布拉維類型	單純單斜晶
a [Å]	10.035
b [Å]	7.532
c [Å]	20.092
α [度]	90
β [度]	91.39
γ [度]	90
體積[Å ³ /晶胞]	1518.1
對掌性內容物?	對掌性
消光符號	P 1 2 ₁ 1
空間群	P2 ₁ (4)

【0126】 在另一實施例中，形式 A 實質上不含其他多晶型形式。在另一實施例中，形式 A 具有至少 80%、至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之多晶型純度。

B. 結晶形式 B

【0127】 在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 B，



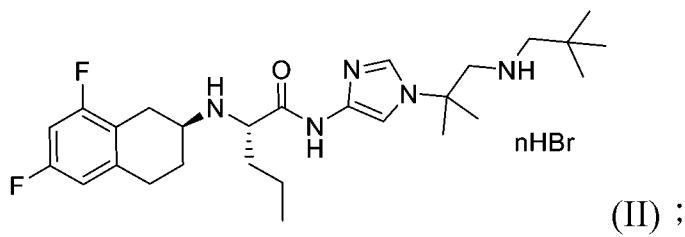
【0128】 在一個實施例中，形式 B 之特徵在於實質上如圖 4 所示之 XRPD 圖式。

【0129】 在另一實施例中，形式 B 實質上不含其他多晶型形式。在另一實施例

中，形式 B 具有至少 80%、至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之多晶型純度。

C. 結晶形式 C

【0130】 在一個態樣中，本揭露係關於具有式(II)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 C，



其中 n 為約 1 至 3。

【0131】 在一個實施例中，形式 C 具有一或多種選自由 a)-d)組成之群之特徵：

- a) 實質上如圖 5 所示之 XRPD 圖式；
- b) 實質上如圖 6 所示之 TGA 輪廓；
- c) 實質上如圖 7 所示之 DSC 輪廓；及
- d) 實質上如選自由圖 8 至 10 組成之群之圖所示之 TG-IR 聯結光譜。

【0132】 在另一實施例中，形式 C 具有指示為單純正交晶之單位晶胞。

【0133】 在另一實施例中，形式 C 具有 a 值為約 7.491 Å，b 值為約 10.353 Å 且 c 值為約 48.790 Å 的單位晶胞。 在另一實施例中，形式 C 具有體積為約 3783.9 Å³的單位晶胞。

【0134】 形式 C 之單位晶胞參數如下：

布拉維類型	單純正交晶
a [Å]	7.491
b [Å]	10.353
c [Å]	48.790
α [度]	90

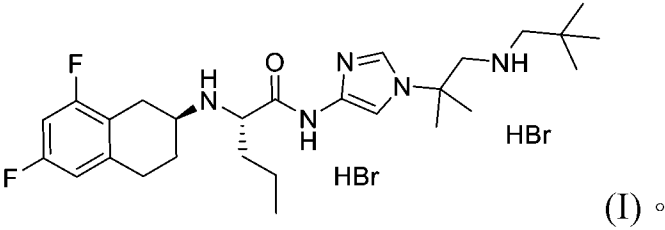
β [度]	90
γ [度]	90
體積[Å ³ /晶胞]	3783.9
對掌性內容物?	對掌性
消光符號	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
空間群	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)

【0135】 在另一實施例中，TGA 展現出形式 C 在約 60°C與約 190°C之間損失至少 8 wt%。在另一實施例中，形式 C 展現出在約 39°C下具有第一吸熱事件並且在約 152°C下具有第二吸熱事件之 DSC 熱分析圖。

【0136】 在另一實施例中，形式 C 實質上不含其他多晶型形式。在另一實施例中，形式 C 具有至少 80%、至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之多晶型純度。

D. 結晶形式 D

【0137】 在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 D，



- 【0138】 在一個實施例中，形式 D 具有一或多種選自由 a)-c)組成之群之特徵：
- a) 實質上如圖 11 所示之 XRPD 圖式；
 - b) 實質上如圖 12A 或圖 12B 所示之 TGA 輪廓；及
 - c) 實質上如圖 13 之線 A 或線 B 所示之 DSC 輪廓。

【0139】 在另一實施例中，形式 D 具有指示為單純單斜晶之單位晶胞。在另一實施例中，形式 D 具有 a 值為約 18.465 Å，b 值為約 7.441 Å 且 c 值為約 23.885

Å 的單位晶胞。在另一實施例中，形式 D 具有體積為約 3250.4 Å³ 的單位晶胞。

【0140】 形式 D 之單位晶胞參數如下：

布拉維類型	單純單斜晶
a [Å]	18.465
b [Å]	7.441
c [Å]	23.885
α [度]	90
β [度]	97.95
γ [度]	90
體積[Å ³ /晶胞]	3250.4
對掌性內容物?	對掌性
消光符號	P 1 2 ₁ 1
空間群	P2 ₁ (4)

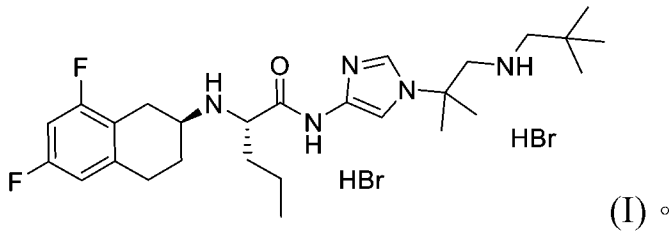
【0141】 在另一實施例中，TGA 展現出形式 D 在約 24°C與約 109°C之間損失約 1.2 至約 2.5 wt%。

【0142】 在另一實施例中，形式 D 展現出在約 65°C下具有吸熱事件之 DSC 熱分析圖。

【0143】 在另一實施例中，形式 D 實質上不含其他多晶型形式。在另一實施例中，形式 D 具有至少 80%、至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之多晶型純度。

E. 結晶形式 E

【0144】 在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 E，



【0145】 在一個實施例中，形式 E 具有一或多種選自由 a)-c)組成之群之特徵：

- a) 實質上如圖 14 所示之 XRPD 圖式；
- b) 實質上如圖 15 所示之 TGA 輪廓；及
- c) 實質上如圖 16 所示之 DSC 輪廓。

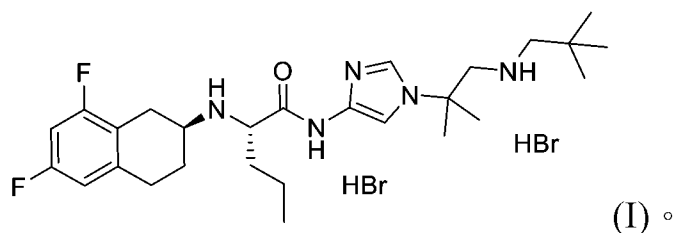
【0146】 在另一實施例中，TGA 展現出形式 E 在約 28°C與約 120°C之間損失約 8 wt%。

【0147】 在另一實施例中，形式 E 展現出在約 80°C下具有吸熱事件之 DSC 熱分析圖。

【0148】 在另一實施例中，形式 E 實質上不含其他多晶型形式。在另一實施例中，形式 E 具有至少 80%、至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之多晶型純度。

F. 結晶形式 F

【0149】 在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 F，



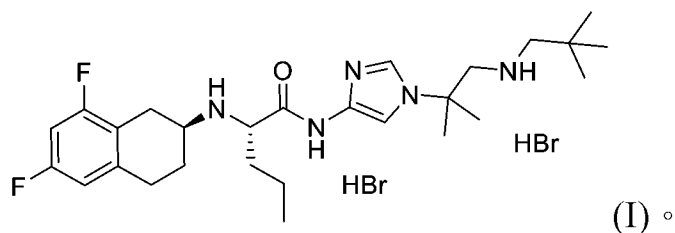
【0150】 在另一實施例中，形式 F 之特徵在於實質上如圖 17 所示之 XRPD 圖式。

【0151】 在另一實施例中，形式 A 實質上不含其他多晶型形式。在另一實施例中，形式 A 具有至少 80%、至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少

89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之多晶型純度。

G. 結晶形式 F'

【0152】 在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 F'，



【0153】 在一個實施例中，形式 F' 具有一或多種選自由 a)-c)組成之群之特徵：

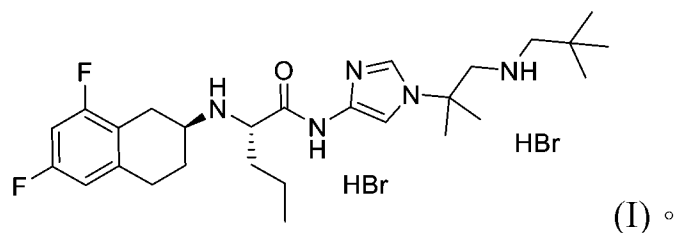
- a) 實質上如圖 18 所示之 XRPD 圖式；
- b) 實質上如圖 19 所示之 TGA 輪廓；及
- c) 實質上如圖 20 所示之 DSC 輪廓。

【0154】 在另一實施例中，TGA 展現出形式 F' 在約 24°C 與約 90°C 之間損失約 12.6 wt% 並且在約 97°C 至約 198°C 之間損失約 15.6 wt%。

【0155】 在另一實施例中，形式 A 實質上不含其他多晶型形式。在另一實施例中，形式 A 具有至少 80%、至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98% 或至少 99% 之多晶型純度。

H. 結晶形式 G

【0156】 在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 G，

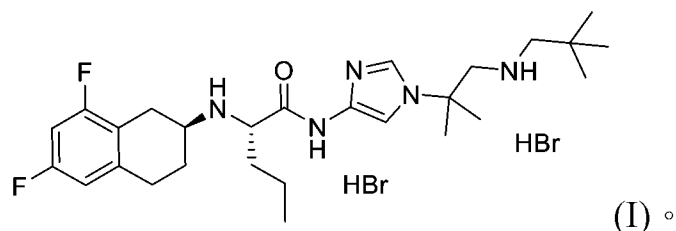


【0157】 在一個實施例中，形式 G 之特徵在於實質上如圖 21 所示之 XRPD 圖式。

【0158】 在另一實施例中，形式 G 實質上不含其他多晶型形式。在另一實施例中，形式 G 具有至少 80%、至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之多晶型純度。

I. 結晶形式 H

【0159】 在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 H



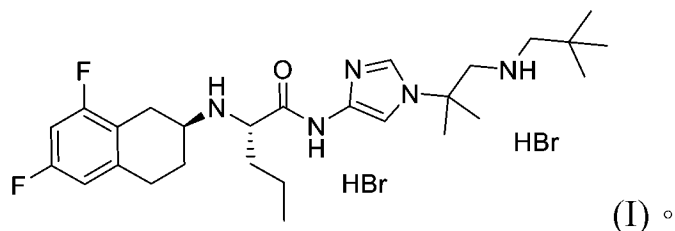
【0160】 在一個實施例中，形式 H 之特徵在於實質上如圖 22 所示之 XRPD 圖式。

【0161】 在另一實施例中，形式 H 實質上不含其他多晶型形式。在另一實施例中，形式 H 具有至少 80%、至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之多晶型純度。

J. 結晶形式 H'

【0162】 在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四

氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫
溴酸鹽之結晶形式 H'

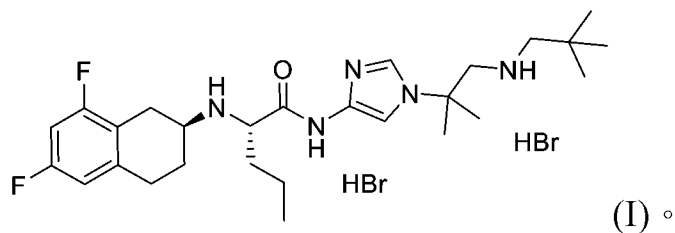


【0163】 在一個實施例中，形式 H' 之特徵在於實質上如圖 23 所示之 XRPD 圖式。

【0164】 在另一實施例中，形式 H' 實質上不含其他多晶型形式。在另一實施例中，形式 H' 具有至少 80%、至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98% 或至少 99% 之多晶型純度。

K. 結晶形式 J

【0165】 在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四
氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫
溴酸鹽之結晶形式 J，

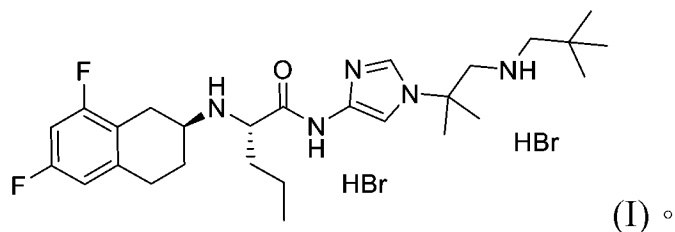


【0166】 在一個實施例中，形式 J 之特徵在於實質上如圖 24 所示之 XRPD 圖式。

【0167】 在另一實施例中，形式 J 實質上不含其他多晶型形式。在另一實施例中，形式 J 具有至少 80%、至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98% 或至少 99% 之多晶型純度。

L. 結晶形式 K

【0168】 在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 K，

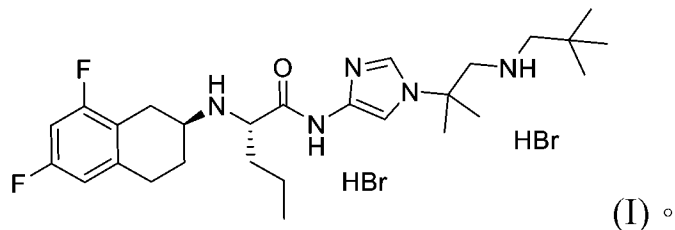


【0169】 在一個實施例中，形式 K 之特徵在於實質上如圖 25 所示之 XRPD 圖式。

【0170】 在另一實施例中，形式 K 實質上不含其他多晶型形式。在另一實施例中，形式 K 具有至少 80%、至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之多晶型純度。

M. 結晶形式 L

【0171】 在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 L，



【0172】 在一個實施例中，形式 L 具有一或多種選自由 a)-c)組成之群之特徵：

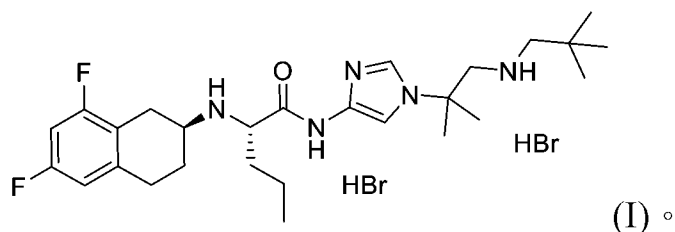
- a) 實質上如圖 26 所示之 XRPD 圖式；
- b) 實質上如圖 27 所示之 TGA 輪廓；及
- c) 實質上如圖 28 所示之 DSC 輪廓。

【0173】 在另一實施例中，形式 L 展現出在約 157°C 下具有吸熱事件之 DSC 熱分析圖。

【0174】 在另一實施例中，形式 L 實質上不含其他多晶型形式。在另一實施例中，形式 L 具有至少 80%、至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98% 或至少 99% 之多晶型純度。

N. 結晶形式 M

【0175】 在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 M，

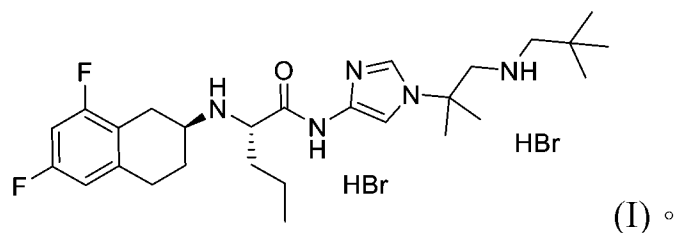


【0176】 在一個實施例中，形式 M 之特徵在於實質上如圖 29 所示之 XRPD 圖式。

【0177】 在另一實施例中，形式 M 實質上不含其他多晶型形式。在另一實施例中，形式 M 具有至少 80%、至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98% 或至少 99% 之多晶型純度。

O. 結晶形式 N

【0178】 在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 N，

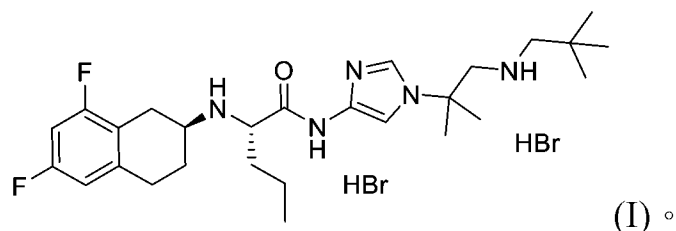


【0179】 在一個實施例中，形式 N 之特徵在於實質上如圖 30 所示之 XRPD 圖式。

【0180】 在另一實施例中，形式 N 實質上不含其他多晶型形式。在另一實施例中，形式 N 具有至少 80%、至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之多晶型純度。

P. 非晶

【0181】 在一個態樣中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之非晶形式，



【0182】 在一個實施例中，具有式(I)之非晶化合物 1 之特徵在於實質上如圖 31 所示之 XRPD 圖式。

【0183】 在另一實施例中，具有式(I)之非晶化合物 1 實質上不含多晶型形式。在另一實施例中，式(I)之非晶化合物 1 具有至少 80%、至少 85%、至少 86%、至少 87%、至少 88%、至少 89%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%之多晶型純度。

III. 粒子大小

【0184】 在另一態樣中，本揭露係關於以上論述之結晶及非晶形式，其具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10]粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50]粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90]粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3]粒子大小中之一或多者。

【0185】 在一個實施例中，以上論述之結晶及非晶形式具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10]粒子大小。在一個實施例中，以上論述之結晶及非晶形式具有在約 0.5 μm 與約 10 μm 之間的 D[V,0.10]粒子大小。在一個實施例中，以上論述之結晶及非晶形式具有在約 0.5 μm 與約 5 μm 之間的 D[V,0.10]粒子大小。

【0186】 在一個實施例中，以上論述之結晶及非晶形式具有在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50]粒子大小。在一個實施例中，以上論述之結晶及非晶形式具有在約 2 μm 與約 25 μm 之間的 D[V,0.50]粒子大小。在一個實施例中，以上論述之結晶及非晶形式具有在約 2 μm 與約 20 μm 之間的 D[V,0.50]粒子大小。在一個實施例中，以上論述之結晶及非晶形式具有在約 2 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.50]粒子大小。

【0187】 在一個實施例中，以上論述之結晶及非晶形式具有在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90]粒子大小。在一個實施例中，以上論述之結晶及非晶形式具有在約 8 μm 與約 500 μm 之間的 D[V,0.90]粒子大小。在一個實施例中，以上論述之結晶及非晶形式具有在約 8 μm 與約 400 μm 之間的 D[V,0.90]粒子大小。在一個實施例中，以上論述之結晶及非晶形式具有在約 8 μm 與約 300 μm 之間的 D[V,0.90]粒子大小。在一個實施例中，以上論述之結晶及非晶形式具有在約 8 μm 與約 200 μm 之間的 D[V,0.90]粒子大小。在一個實施例中，以上論述之結晶及非晶形式具有在約 8 μm 與約 100 μm 之間的 D[V,0.90]粒子大小。在一個實施例中，以上論述之結晶及非晶形式具有在約 8 μm 與約 75 μm 之間的 D[V,0.90]粒子大

小。

【0188】 在一個實施例中，以上論述之結晶及非晶形式具有在約 5 μm 至約 200 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，以上論述之結晶及非晶形式具有在約 5 μm 至約 150 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，以上論述之結晶及非晶形式具有在約 5 μm 與約 100 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，以上論述之結晶及非晶形式具有在約 5 μm 與約 75 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，以上論述之結晶及非晶形式具有在約 5 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，以上論述之結晶及非晶形式具有在約 5 μm 與約 25 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，以上論述之結晶及非晶形式具有在約 10 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，以上論述之結晶及非晶形式具有在約 10 μm 與約 30 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。

【0189】 在一個實施例中，形式 A 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。

【0190】 在一個實施例中，形式 A 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。在一個實施例中，形式 A 具有在約 0.5 μm 與約 10 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。在一個實施例中，形式 A 具有在約 0.5 μm 與約 5 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。

【0191】 在一個實施例中，形式 A 具有在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 A 具有在約 2 μm 與約 25 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 A 具有在約 2 μm 與約 20 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 A 具有在約 2 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。

粒子大小。

【0192】 在一個實施例中，形式 A 具有在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 A 具有在約 8 μm 與約 500 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 A 具有在約 8 μm 與約 400 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 A 具有在約 8 μm 與約 300 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 A 具有在約 8 μm 與約 200 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 A 具有在約 8 μm 與約 100 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 A 具有在約 8 μm 與約 75 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。

【0193】 在一個實施例中，形式 A 具有在約 5 μm 至約 200 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 A 具有在約 5 μm 至約 150 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 A 具有在約 5 μm 與約 100 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 A 具有在約 5 μm 與約 75 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 A 具有在約 5 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 A 具有在約 5 μm 與約 25 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 A 具有在約 10 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 A 具有在約 10 μm 與約 30 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。

【0194】 在一個實施例中，形式 B 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。

【0195】 在一個實施例中，形式 B 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10]

粒子大小。在一個實施例中，形式 B 具有在約 0.5 μm 與約 10 μm 之間的 D[V,0.10]

粒子大小。在一個實施例中，形式 B 具有在約 0.5 μm 與約 5 μm 之間的 D[V,0.10]

粒子大小。

【0196】 在一個實施例中，形式 B 具有在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50]

粒子大小。在一個實施例中，形式 B 具有在約 2 μm 與約 25 μm 之間的 D[V,0.50]

粒子大小。在一個實施例中，形式 B 具有在約 2 μm 與約 20 μm 之間的 D[V,0.50]

粒子大小。在一個實施例中，形式 B 具有在約 2 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.50]

粒子大小。

【0197】 在一個實施例中，形式 B 具有在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90]

粒子大小。在一個實施例中，形式 B 具有在約 8 μm 與約 500 μm 之間的 D[V,0.90]

粒子大小。在一個實施例中，形式 B 具有在約 8 μm 與約 400 μm 之間的 D[V,0.90]

粒子大小。在一個實施例中，形式 B 具有在約 8 μm 與約 300 μm 之間的 D[V,0.90]

粒子大小。在一個實施例中，形式 B 具有在約 8 μm 與約 200 μm 之間的 D[V,0.90]

粒子大小。在一個實施例中，形式 B 具有在約 8 μm 與約 100 μm 之間的 D[V,0.90]

粒子大小。在一個實施例中，形式 B 具有在約 8 μm 與約 75 μm 之間的 D[V,0.90]

粒子大小。

【0198】 在一個實施例中，形式 B 具有在約 5 μm 至約 200 μm 之間的 D[4,3]粒

子大小。在一個實施例中，形式 B 具有在約 5 μm 至約 150 μm 之間的 D[4,3]粒

子大小。在一個實施例中，形式 B 具有在約 5 μm 與約 100 μm 之間的 D[4,3]粒

子大小。在一個實施例中，形式 B 具有在約 5 μm 與約 75 μm 之間的 D[4,3]粒

子大小。在一個實施例中，形式 B 具有在約 5 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3]粒

子大小。在一個實施例中，形式 B 具有在約 5 μm 與約 25 μm 之間的 D[4,3]粒

子大小。在一個實施例中，形式 B 具有在約 10 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3]粒

小。在一個實施例中，形式 B 具有在約 10 μm 與約 30 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。

【0199】 在一個實施例中，形式 C 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。

【0200】 在一個實施例中，形式 C 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。在一個實施例中，形式 C 具有在約 0.5 μm 與約 10 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。在一個實施例中，形式 C 具有在約 0.5 μm 與約 5 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。

【0201】 在一個實施例中，形式 C 具有在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 C 具有在約 2 μm 與約 25 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 C 具有在約 2 μm 與約 20 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 C 具有在約 2 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。

【0202】 在一個實施例中，形式 C 具有在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 C 具有在約 8 μm 與約 500 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 C 具有在約 8 μm 與約 400 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 C 具有在約 8 μm 與約 300 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 C 具有在約 8 μm 與約 200 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 C 具有在約 8 μm 與約 100 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 C 具有在約 8 μm 與約 75 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。

【0203】 在一個實施例中，形式 C 具有在約 5 μm 至約 200 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 C 具有在約 5 μm 至約 150 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 C 具有在約 5 μm 與約 100 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 C 具有在約 5 μm 與約 75 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 C 具有在約 5 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 C 具有在約 5 μm 與約 25 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 C 具有在約 10 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 C 具有在約 10 μm 與約 30 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。

【0204】 在一個實施例中，形式 D 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。

【0205】 在一個實施例中，形式 D 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。在一個實施例中，形式 D 具有在約 0.5 μm 與約 10 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。在一個實施例中，形式 D 具有在約 0.5 μm 與約 5 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。

【0206】 在一個實施例中，形式 D 具有在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 D 具有在約 2 μm 與約 25 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 D 具有在約 2 μm 與約 20 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 D 具有在約 2 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。

【0207】 在一個實施例中，形式 D 具有在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90]

粒子大小。在一個實施例中，形式 D 具有在約 8 μm 與約 500 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 D 具有在約 8 μm 與約 400 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 D 具有在約 8 μm 與約 300 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 D 具有在約 8 μm 與約 200 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 D 具有在約 8 μm 與約 100 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 D 具有在約 8 μm 與約 75 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。

【0208】 在一個實施例中，形式 D 具有在約 5 μm 至約 200 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 D 具有在約 5 μm 至約 150 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 D 具有在約 5 μm 與約 100 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 D 具有在約 5 μm 與約 75 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 D 具有在約 5 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 D 具有在約 5 μm 與約 25 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 D 具有在約 10 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 D 具有在約 10 μm 與約 30 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。

【0209】 在一個實施例中，形式 E 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。

【0210】 在一個實施例中，形式 E 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。在一個實施例中，形式 E 具有在約 0.5 μm 與約 10 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。在一個實施例中，形式 E 具有在約 0.5 μm 與約 5 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。

粒子大小。

【0211】 在一個實施例中，形式 E 具有在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 E 具有在約 2 μm 與約 25 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 E 具有在約 2 μm 與約 20 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 E 具有在約 2 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。

【0212】 在一個實施例中，形式 E 具有在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 E 具有在約 8 μm 與約 500 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 E 具有在約 8 μm 與約 400 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 E 具有在約 8 μm 與約 300 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 E 具有在約 8 μm 與約 200 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 E 具有在約 8 μm 與約 100 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 E 具有在約 8 μm 與約 75 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。

【0213】 在一個實施例中，形式 E 具有在約 5 μm 至約 200 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 E 具有在約 5 μm 至約 150 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 E 具有在約 5 μm 與約 100 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 E 具有在約 5 μm 與約 75 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 E 具有在約 5 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 E 具有在約 5 μm 與約 25 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 E 具有在約 10 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 E 具有在約 10 μm 與約 30 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。

【0214】 在一個實施例中，形式 F 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10]

粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。

【0215】 在一個實施例中，形式 F 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F 具有在約 0.5 μm 與約 10 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F 具有在約 0.5 μm 與約 5 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。

【0216】 在一個實施例中，形式 F 具有在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F 具有在約 2 μm 與約 25 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F 具有在約 2 μm 與約 20 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F 具有在約 2 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。

【0217】 在一個實施例中，形式 F 具有在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F 具有在約 8 μm 與約 500 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F 具有在約 8 μm 與約 400 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F 具有在約 8 μm 與約 300 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F 具有在約 8 μm 與約 200 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F 具有在約 8 μm 與約 100 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F 具有在約 8 μm 與約 75 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。

【0218】 在一個實施例中，形式 F 具有在約 5 μm 至約 200 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F 具有在約 5 μm 至約 150 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F 具有在約 5 μm 與約 100 μm 之間的 D[4,3] 粒

子大小。在一個實施例中，形式 F 具有在約 5 μm 與約 75 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F 具有在約 5 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F 具有在約 5 μm 與約 25 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F 具有在約 10 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F 具有在約 10 μm 與約 30 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。

【0219】 在一個實施例中，形式 F' 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。

【0220】 在一個實施例中，形式 F' 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F' 具有在約 0.5 μm 與約 10 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F' 具有在約 0.5 μm 與約 5 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。

【0221】 在一個實施例中，形式 F' 具有在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F' 具有在約 2 μm 與約 25 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F' 具有在約 2 μm 與約 20 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F' 具有在約 2 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。

【0222】 在一個實施例中，形式 F' 具有在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F' 具有在約 8 μm 與約 500 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F' 具有在約 8 μm 與約 400 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F' 具有在約 8 μm 與約 300 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F' 具有在約 8 μm 與約 200 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。

粒子大小。在一個實施例中，形式 F' 具有在約 8 μm 與約 100 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F' 具有在約 8 μm 與約 75 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。

【0223】 在一個實施例中，形式 F' 具有在約 5 μm 至約 200 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F' 具有在約 5 μm 至約 150 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F' 具有在約 5 μm 與約 100 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F' 具有在約 5 μm 與約 75 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F' 具有在約 5 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F' 具有在約 5 μm 與約 25 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F' 具有在約 10 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 F' 具有在約 10 μm 與約 30 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。

【0224】 在一個實施例中，形式 G 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。

【0225】 在一個實施例中，形式 G 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。在一個實施例中，形式 G 具有在約 0.5 μm 與約 10 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。在一個實施例中，形式 G 具有在約 0.5 μm 與約 5 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。

【0226】 在一個實施例中，形式 G 具有在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 G 具有在約 2 μm 與約 25 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 G 具有在約 2 μm 與約 20 μm 之間的 D[V,0.50]

粒子大小。在一個實施例中，形式 G 具有在約 2 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。

【0227】 在一個實施例中，形式 G 具有在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 G 具有在約 8 μm 與約 500 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 G 具有在約 8 μm 與約 400 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 G 具有在約 8 μm 與約 300 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 G 具有在約 8 μm 與約 200 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 G 具有在約 8 μm 與約 100 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 G 具有在約 8 μm 與約 75 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。

【0228】 在一個實施例中，形式 G 具有在約 5 μm 至約 200 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 G 具有在約 5 μm 至約 150 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 G 具有在約 5 μm 與約 100 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 G 具有在約 5 μm 與約 75 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 G 具有在約 5 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 G 具有在約 5 μm 與約 25 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 G 具有在約 10 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 G 具有在約 10 μm 與約 30 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。

【0229】 在一個實施例中，形式 H 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。

【0230】 在一個實施例中，形式 H 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H 具有在約 0.5 μm 與約 10 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H 具有在約 0.5 μm 與約 5 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。

【0231】 在一個實施例中，形式 H 具有在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H 具有在約 2 μm 與約 25 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H 具有在約 2 μm 與約 20 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H 具有在約 2 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。

【0232】 在一個實施例中，形式 H 具有在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H 具有在約 8 μm 與約 500 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H 具有在約 8 μm 與約 400 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H 具有在約 8 μm 與約 300 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H 具有在約 8 μm 與約 200 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H 具有在約 8 μm 與約 100 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H 具有在約 8 μm 與約 75 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。

【0233】 在一個實施例中，形式 H 具有在約 5 μm 至約 200 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H 具有在約 5 μm 至約 150 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H 具有在約 5 μm 與約 100 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H 具有在約 5 μm 與約 75 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H 具有在約 5 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H 具有在約 5 μm 與約 25 μm 之間的 D[4,3] 粒子大

小。在一個實施例中，形式 H 具有在約 10 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H 具有在約 10 μm 與約 30 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。

【0234】 在一個實施例中，形式 H' 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。

【0235】 在一個實施例中，形式 H' 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H' 具有在約 0.5 μm 與約 10 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H' 具有在約 0.5 μm 與約 5 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。

【0236】 在一個實施例中，形式 H' 具有在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H' 具有在約 2 μm 與約 25 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H' 具有在約 2 μm 與約 20 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H' 具有在約 2 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。

【0237】 在一個實施例中，形式 H' 具有在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H' 具有在約 8 μm 與約 500 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H' 具有在約 8 μm 與約 400 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H' 具有在約 8 μm 與約 300 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H' 具有在約 8 μm 與約 200 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H' 具有在約 8 μm 與約 100 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H' 具有在約 8 μm 與約 75 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。

粒子大小。

【0238】 在一個實施例中，形式 H' 具有在約 5 μm 至約 200 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H' 具有在約 5 μm 至約 150 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H' 具有在約 5 μm 與約 100 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H' 具有在約 5 μm 與約 75 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H' 具有在約 5 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H' 具有在約 5 μm 與約 25 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H' 具有在約 10 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H' 具有在約 10 μm 與約 30 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。

【0239】 在一個實施例中，形式 J 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。

【0240】 在一個實施例中，形式 J 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H 具有在約 0.5 μm 與約 10 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。在一個實施例中，形式 H 具有在約 0.5 μm 與約 5 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。

【0241】 在一個實施例中，形式 J 具有在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 J 具有在約 2 μm 與約 25 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 J 具有在約 2 μm 與約 20 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 J 具有在約 2 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。

【0242】 在一個實施例中，形式 J 具有在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 J 具有在約 8 μm 與約 500 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 J 具有在約 8 μm 與約 400 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 J 具有在約 8 μm 與約 300 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 J 具有在約 8 μm 與約 200 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 J 具有在約 8 μm 與約 100 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 J 具有在約 8 μm 與約 75 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。

【0243】 在一個實施例中，形式 J 具有在約 5 μm 至約 200 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 J 具有在約 5 μm 至約 150 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 J 具有在約 5 μm 與約 100 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 J 具有在約 5 μm 與約 75 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 J 具有在約 5 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 J 具有在約 5 μm 與約 25 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 J 具有在約 10 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 J 具有在約 10 μm 與約 30 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。

【0244】 在一個實施例中，形式 K 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。

【0245】 在一個實施例中，形式 K 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。在一個實施例中，形式 K 具有在約 0.5 μm 與約 10 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。在一個實施例中，形式 K 具有在約 0.5 μm 與約 5 μm 之間的 D[V,0.10]

粒子大小。

【0246】 在一個實施例中，形式 K 具有在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 K 具有在約 2 μm 與約 25 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 K 具有在約 2 μm 與約 20 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 K 具有在約 2 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。

【0247】 在一個實施例中，形式 K 具有在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 K 具有在約 8 μm 與約 500 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 K 具有在約 8 μm 與約 400 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 K 具有在約 8 μm 與約 300 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 K 具有在約 8 μm 與約 200 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 K 具有在約 8 μm 與約 100 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 K 具有在約 8 μm 與約 75 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。

【0248】 在一個實施例中，形式 K 具有在約 5 μm 至約 200 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 K 具有在約 5 μm 至約 150 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 K 具有在約 5 μm 與約 100 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 K 具有在約 5 μm 與約 75 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 K 具有在約 5 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 K 具有在約 5 μm 與約 25 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 K 具有在約 10 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 K 具有在約 10 μm 與約 30 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。

【0249】 在一個實施例中，形式 L 具有在約 $0.5\ \mu\text{m}$ 與約 $15\ \mu\text{m}$ 之間的 $D[V,0.10]$ 粒子大小、在約 $2\ \mu\text{m}$ 與約 $30\ \mu\text{m}$ 之間的 $D[V,0.50]$ 粒子大小、在約 $8\ \mu\text{m}$ 與約 $600\ \mu\text{m}$ 之間的 $D[V,0.90]$ 粒子大小或約 $5\ \mu\text{m}$ 至約 $200\ \mu\text{m}$ 的 $D[4,3]$ 粒子大小中之一或多者。

【0250】 在一個實施例中，形式 L 具有在約 $0.5\ \mu\text{m}$ 與約 $15\ \mu\text{m}$ 之間的 $D[V,0.10]$ 粒子大小。在一個實施例中，形式 L 具有在約 $0.5\ \mu\text{m}$ 與約 $10\ \mu\text{m}$ 之間的 $D[V,0.10]$ 粒子大小。在一個實施例中，形式 L 具有在約 $0.5\ \mu\text{m}$ 與約 $5\ \mu\text{m}$ 之間的 $D[V,0.10]$ 粒子大小。

【0251】 在一個實施例中，形式 L 具有在約 $2\ \mu\text{m}$ 與約 $30\ \mu\text{m}$ 之間的 $D[V,0.50]$ 粒子大小。在一個實施例中，形式 L 具有在約 $2\ \mu\text{m}$ 與約 $25\ \mu\text{m}$ 之間的 $D[V,0.50]$ 粒子大小。在一個實施例中，形式 L 具有在約 $2\ \mu\text{m}$ 與約 $20\ \mu\text{m}$ 之間的 $D[V,0.50]$ 粒子大小。在一個實施例中，形式 L 具有在約 $2\ \mu\text{m}$ 與約 $15\ \mu\text{m}$ 之間的 $D[V,0.50]$ 粒子大小。

【0252】 在一個實施例中，形式 L 具有在約 $8\ \mu\text{m}$ 與約 $600\ \mu\text{m}$ 之間的 $D[V,0.90]$ 粒子大小。在一個實施例中，形式 L 具有在約 $8\ \mu\text{m}$ 與約 $500\ \mu\text{m}$ 之間的 $D[V,0.90]$ 粒子大小。在一個實施例中，形式 L 具有在約 $8\ \mu\text{m}$ 與約 $400\ \mu\text{m}$ 之間的 $D[V,0.90]$ 粒子大小。在一個實施例中，形式 L 具有在約 $8\ \mu\text{m}$ 與約 $300\ \mu\text{m}$ 之間的 $D[V,0.90]$ 粒子大小。在一個實施例中，形式 L 具有約 $8\ \mu\text{m}$ 與約 $200\ \mu\text{m}$ 之間之 $D[V,0.90]$ 粒子大小。在一個實施例中，形式 L 具有在約 $8\ \mu\text{m}$ 與約 $100\ \mu\text{m}$ 之間的 $D[V,0.90]$ 粒子大小。在一個實施例中，形式 L 具有在約 $8\ \mu\text{m}$ 與約 $75\ \mu\text{m}$ 之間的 $D[V,0.90]$ 粒子大小。

【0253】 在一個實施例中，形式 L 具有在約 $5\ \mu\text{m}$ 至約 $200\ \mu\text{m}$ 之間的 $D[4,3]$ 粒子大小。在一個實施例中，形式 L 具有在約 $5\ \mu\text{m}$ 至約 $150\ \mu\text{m}$ 之間的 $D[4,3]$ 粒

子大小。在一個實施例中，形式 L 具有在約 5 μm 與約 100 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 L 具有在約 5 μm 與約 75 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 L 具有在約 5 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 L 具有在約 5 μm 與約 25 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 L 具有在約 10 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 L 具有在約 10 μm 與約 30 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。

【0254】 在一個實施例中，形式 M 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。

【0255】 在一個實施例中，形式 M 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。在一個實施例中，形式 M 具有在約 0.5 μm 與約 10 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。在一個實施例中，形式 M 具有在約 0.5 μm 與約 5 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。

【0256】 在一個實施例中，形式 M 具有在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 M 具有在約 2 μm 與約 25 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 M 具有在約 2 μm 與約 20 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 M 具有在約 2 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。

【0257】 在一個實施例中，形式 M 具有在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 M 具有在約 8 μm 與約 500 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 M 具有在約 8 μm 與約 400 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 M 具有在約 8 μm 與約 300 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。

粒子大小。在一個實施例中，形式 M 具有在約 8 μm 與約 200 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 M 具有在約 8 μm 與約 100 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 M 具有在約 8 μm 與約 75 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。

【0258】 在一個實施例中，形式 M 具有在約 5 μm 至約 200 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 M 具有在約 5 μm 至約 150 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 M 具有在約 5 μm 與約 100 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 M 具有在約 5 μm 與約 75 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 M 具有在約 5 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 M 具有在約 5 μm 與約 25 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 M 具有在約 10 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 M 具有在約 10 μm 與約 30 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。

【0259】 在一個實施例中，形式 N 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。

【0260】 在一個實施例中，形式 N 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。在一個實施例中，形式 N 具有在約 0.5 μm 與約 10 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。在一個實施例中，形式 N 具有在約 0.5 μm 與約 5 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。

【0261】 在一個實施例中，形式 N 具有在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 N 具有在約 2 μm 與約 25 μm 之間的 D[V,0.50]

粒子大小。在一個實施例中，形式 N 具有在約 2 μm 與約 20 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，形式 N 具有在約 2 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。

【0262】 在一個實施例中，形式 N 具有在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 N 具有在約 8 μm 與約 500 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 N 具有在約 8 μm 與約 400 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 N 具有在約 8 μm 與約 300 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 N 具有在約 8 μm 與約 200 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 N 具有在約 8 μm 與約 100 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，形式 N 具有在約 8 μm 與約 75 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。

【0263】 在一個實施例中，形式 N 具有在約 5 μm 至約 200 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 N 具有在約 5 μm 至約 150 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 N 具有在約 5 μm 與約 100 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 N 具有在約 5 μm 與約 75 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 N 具有在約 5 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 N 具有在約 5 μm 與約 25 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 N 具有在約 10 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，形式 N 具有在約 10 μm 與約 30 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。

【0264】 在一個實施例中，非晶形式具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小

中之一或多者。

【0265】 在一個實施例中，非晶形式具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。在一個實施例中，非晶形式具有在約 0.5 μm 與約 10 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。在一個實施例中，非晶形式具有在約 0.5 μm 與約 5 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小。

【0266】 在一個實施例中，非晶形式具有在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，非晶形式具有在約 2 μm 與約 25 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，非晶形式具有在約 2 μm 與約 20 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。在一個實施例中，非晶形式具有在約 2 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小。

【0267】 在一個實施例中，非晶形式具有在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，非晶形式具有在約 8 μm 與約 500 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，非晶形式具有在約 8 μm 與約 400 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，非晶形式具有在約 8 μm 與約 300 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，非晶形式具有在約 8 μm 與約 200 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，非晶形式具有在約 8 μm 與約 100 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。在一個實施例中，非晶形式具有在約 8 μm 與約 75 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小。

【0268】 在一個實施例中，非晶形式具有在約 5 μm 至約 200 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，非晶形式具有在約 5 μm 至約 150 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，非晶形式具有在約 5 μm 與約 100 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，非晶形式具有在約 5 μm 與約 75 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，非晶形式具有在約 5 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。

粒子大小。在一個實施例中，非晶形式具有在約 5 μm 與約 25 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，非晶形式具有在約 10 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。在一個實施例中，非晶形式具有在約 10 μm 與約 30 μm 之間的 D[4,3] 粒子大小。

【0269】 在一個態樣中，本揭露係關於一種組成物，其包含(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶或非晶形式，該結晶或非晶形式具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10]粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50]粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90]粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3]粒子大小中之一或多者。

【0270】 在一個實施例中，組成物包含具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10]粒子大小的(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶或非晶形式。在一個實施例中，組成物包含具有在約 0.5 μm 與約 10 μm 之間的 D[V,0.10]粒子大小的(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶或非晶形式。在一個實施例中，組成物包含具有在約 0.5 μm 與約 5 μm 之間的 D[V,0.10]粒子大小的(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶或非晶形式。

【0271】 在一個實施例中，組成物包含具有在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50]粒子大小的(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶或非晶形式。在一個實施例中，組成物包含具有約在 2 μm 與約 25 μm 之間的 D[V,0.50]粒子大小

的(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶或非晶形式。在一個實施例中，組成物包含具有在約 2 μm 與約 20 μm 之間的 D[V,0.50]粒子大小的(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶或非晶形式。在一個實施例中，組成物包含具有在約 2 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.50]粒子大小的(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶或非晶形式。

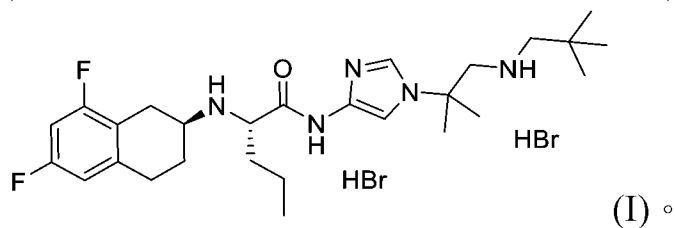
【0272】 在一個實施例中，組成物包含具有在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90]粒子大小的(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶或非晶形式。在一個實施例中，組成物包含具有在約 8 μm 與約 500 μm 之間的 D[V,0.90]粒子大小的(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶或非晶形式。在一個實施例中，組成物包含具有在約 8 μm 與約 400 μm 之間的 D[V,0.90]粒子大小的(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶或非晶形式。在一個實施例中，組成物包含具有在約 8 μm 與約 300 μm 之間的 D[V,0.90]粒子大小的(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶或非晶形式。在一個實施例中，組成物包含具有在約 8 μm 與約 200 μm 之間的 D[V,0.90]粒子大小的(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶或非晶形式。在一個實施例中，組成物包含具有在約 8 μm 與約 100 μm 之間

的 D[V,0.90]粒子大小的(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶或非晶形式。在一個實施例中，組成物包含具有在約 8 μm 與約 75 μm 之間的 D[V,0.90]粒子大小的(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶或非晶形式。

【0273】 在一個實施例中，組成物包含具有在約 5 μm 與約 200 μm 之間的 D[4,3]粒子大小的(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶或非晶形式。在一個實施例中，組成物包含具有在約 5 μm 與約 150 μm 之間的 D[4,3]粒子大小的(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶或非晶形式。在一個實施例中，組成物包含具有在約 5 μm 與約 100 μm 之間的 D[4,3]粒子大小的(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶或非晶形式。在一個實施例中，組成物包含具有在約 5 μm 與約 75 μm 之間的 D[4,3]粒子大小的(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶或非晶形式。在一個實施例中，組成物包含具有在約 5 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3]粒子大小的(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶或非晶形式。在一個實施例中，組成物包含具有在約 10 μm 與約 50 μm 之間的 D[4,3]粒子大小的(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶或非晶形式。在一個實施例中，組成物包含具有在約 10 μm 與約 40 μm 之間的 D[4,3]粒子大小的(S)-2-(((S)-6,8-二氟-

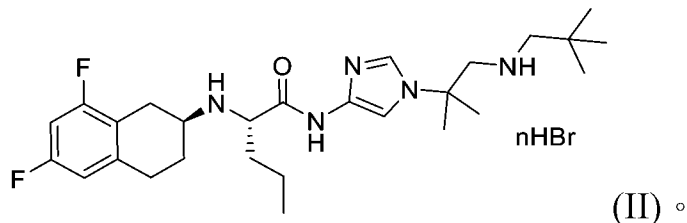
1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶或非晶形式。在一個實施例中，組成物包含具有在約 10 μm 與約 30 μm 之間的 D[4,3]粒子大小的(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶或非晶形式。

【0274】 在一個實施例中，具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10]粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50]粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90]粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3]粒子大小中之一或多者的(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽為非晶形式。在一個實施例中，具有約 0.5 μm 與約 15 μm 之間之 D[V,0.10]粒子大小、約 2 μm 與約 30 μm 之間之 D[V,0.50]粒子大小、約 8 μm 與約 600 μm 之間之 D[V,0.90]粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 之 D[4,3]粒子大小中之一或多者的(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽為結晶形式。在一個實施例中，具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10]粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50]粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90]粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3]粒子大小中之一或多者的(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之非晶或結晶氫溴酸鹽為具有式(I)之化合物



【0275】 在一個實施例中，具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10]粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50]粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之

間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者的 (S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽為具有式(II)之化合物



【0276】 在一個實施例中，結晶形式選自由以下組成之群：形式 A、形式 B、形式 C、形式 D、形式 E、形式 F、形式 F'、形式 G、形式 H、形式 H'、形式 J、形式 K、形式 L、形式 M 及形式 N。在一個實施例中，結晶形式為形式 A。

【0277】 在一些實施例中，結晶形式為具有一或多個選自由 D[V,0.10]、D[V,0.50]、D[V,0.90] 及 D[4,3] 組成之群之粒子參數的形式 A。在一些實施例中，結晶形式為具有二或更多個選自由 D[V,0.10]、D[V,0.50]、D[V,0.90] 及 D[4,3] 組成之群之粒子參數的形式 A。

【0278】 本文描述之各實施例可以與本文描述之任何其他實施例相組合，而不與它所組合之實施例相矛盾。

【0279】 在其他實施例中，結晶形式為具有以下之 D[V,0.10] 的形式 A：約 0.5 μm 至約 15 μm ；約 0.5 μm 至約 10 μm ；約 0.5 μm 至約 5 μm ；約 1 μm 至約 15 μm ；約 1 μm 至約 10 μm ；約 1 μm 至約 7.5 μm ；約 1 μm 至約 5 μm ；約 2 μm 至約 10 μm ；約 2 μm 至約 7.5 μm ；約 2 μm 至約 5 μm ；約 3 μm 至約 10 μm ；約 3 μm 至約 7.5 μm ；或約 3 μm 至約 5 μm 。在其他實施例中，結晶形式為具有以下之 D[V,0.10] 的形式 A：小於 15 μm ；小於 12.5 μm ；小於 10 μm ；小於 9 μm ；小於 8 μm ；小於 7 μm ；小於 6 μm ；小於 5 μm ；小於 4 μm 或小於 3 μm 。

【0280】 在其他實施例中，結晶形式為具有以下之 D[V,0.50] 的形式 A：約 2 μm 至約 30 μm ；2 μm 至約 20 μm ；約 2 μm 至約 15 μm ；約 2 μm 至約 10 μm ；約 5

μm 至約 $30\ \mu\text{m}$ ；約 $5\ \mu\text{m}$ 至約 $25\ \mu\text{m}$ ；約 $5\ \mu\text{m}$ 至約 $20\ \mu\text{m}$ ；約 $5\ \mu\text{m}$ 至約 $15\ \mu\text{m}$ ；約 $5\ \mu\text{m}$ 至約 $10\ \mu\text{m}$ ；約 $7.5\ \mu\text{m}$ 至約 $30\ \mu\text{m}$ ；約 $7.5\ \mu\text{m}$ 至約 $25\ \mu\text{m}$ ；約 $7.5\ \mu\text{m}$ 至約 $20\ \mu\text{m}$ ；約 $7.5\ \mu\text{m}$ 至約 $15\ \mu\text{m}$ ；約 $7.5\ \mu\text{m}$ 至約 $10\ \mu\text{m}$ ；約 $10\ \mu\text{m}$ 至約 $30\ \mu\text{m}$ ；約 $10\ \mu\text{m}$ 至約 $25\ \mu\text{m}$ ；約 $10\ \mu\text{m}$ 至約 $20\ \mu\text{m}$ ；約 $10\ \mu\text{m}$ 至約 $15\ \mu\text{m}$ ；約 $12\ \mu\text{m}$ 至約 $15\ \mu\text{m}$ ；約 $15\ \mu\text{m}$ 至約 $30\ \mu\text{m}$ ；約 $15\ \mu\text{m}$ 至約 $25\ \mu\text{m}$ ；約 $15\ \mu\text{m}$ 至約 $20\ \mu\text{m}$ ；約 $20\ \mu\text{m}$ 至約 $30\ \mu\text{m}$ 。在其他實施例中，結晶形式為具有以下之 $D[V,0.50]$ 的形式 A：小於 $30\ \mu\text{m}$ ；小於 $25\ \mu\text{m}$ ；小於 $20\ \mu\text{m}$ ；小於 $15\ \mu\text{m}$ ；小於 $12.5\ \mu\text{m}$ ；或小於 $10\ \mu\text{m}$ 。

【0281】 在其他實施例中，結晶形式為具有以下之 $D[V,0.90]$ 的形式 A：約 $8\ \mu\text{m}$ 至約 $600\ \mu\text{m}$ ；約 $8\ \mu\text{m}$ 至約 $575\ \mu\text{m}$ ；約 $8\ \mu\text{m}$ 至約 $550\ \mu\text{m}$ ；約 $8\ \mu\text{m}$ 至約 $525\ \mu\text{m}$ ；約 $8\ \mu\text{m}$ 至約 $500\ \mu\text{m}$ ；約 $8\ \mu\text{m}$ 至約 $475\ \mu\text{m}$ ；約 $8\ \mu\text{m}$ 至約 $450\ \mu\text{m}$ ；約 $8\ \mu\text{m}$ 至約 $425\ \mu\text{m}$ ；約 $8\ \mu\text{m}$ 至約 $400\ \mu\text{m}$ ；約 $8\ \mu\text{m}$ 至約 $375\ \mu\text{m}$ ；約 $8\ \mu\text{m}$ 至約 $350\ \mu\text{m}$ ；約 $8\ \mu\text{m}$ 至約 $325\ \mu\text{m}$ ；約 $8\ \mu\text{m}$ 至約 $300\ \mu\text{m}$ ；約 $8\ \mu\text{m}$ 至約 $275\ \mu\text{m}$ ；約 $8\ \mu\text{m}$ 至約 $250\ \mu\text{m}$ ；約 $8\ \mu\text{m}$ 至約 $225\ \mu\text{m}$ ；約 $8\ \mu\text{m}$ 至約 $200\ \mu\text{m}$ ；約 $8\ \mu\text{m}$ 至約 $175\ \mu\text{m}$ ；約 $8\ \mu\text{m}$ 至約 $150\ \mu\text{m}$ ；約 $8\ \mu\text{m}$ 至約 $175\ \mu\text{m}$ ；約 $8\ \mu\text{m}$ 至約 $150\ \mu\text{m}$ ；約 $8\ \mu\text{m}$ 至約 $125\ \mu\text{m}$ ；約 $8\ \mu\text{m}$ 至約 $100\ \mu\text{m}$ ；約 $8\ \mu\text{m}$ 至約 $75\ \mu\text{m}$ ；約 $8\ \mu\text{m}$ 至約 $50\ \mu\text{m}$ ；約 $8\ \mu\text{m}$ 至約 $40\ \mu\text{m}$ ；約 $8\ \mu\text{m}$ 至約 $30\ \mu\text{m}$ ；約 $10\ \mu\text{m}$ 至約 $600\ \mu\text{m}$ ；約 $10\ \mu\text{m}$ 至約 $575\ \mu\text{m}$ ；約 $10\ \mu\text{m}$ 至約 $550\ \mu\text{m}$ ；約 $10\ \mu\text{m}$ 至約 $525\ \mu\text{m}$ ；約 $10\ \mu\text{m}$ 至約 $500\ \mu\text{m}$ ；約 $10\ \mu\text{m}$ 至約 $475\ \mu\text{m}$ ；約 $10\ \mu\text{m}$ 至約 $450\ \mu\text{m}$ ；約 $10\ \mu\text{m}$ 至約 $425\ \mu\text{m}$ ；約 $10\ \mu\text{m}$ 至約 $400\ \mu\text{m}$ ；約 $10\ \mu\text{m}$ 至約 $375\ \mu\text{m}$ ；約 $10\ \mu\text{m}$ 至約 $350\ \mu\text{m}$ ；約 $10\ \mu\text{m}$ 至約 $325\ \mu\text{m}$ ；約 $10\ \mu\text{m}$ 至約 $300\ \mu\text{m}$ ；約 $10\ \mu\text{m}$ 至約 $275\ \mu\text{m}$ ；約 $10\ \mu\text{m}$ 至約 $250\ \mu\text{m}$ ；約 $10\ \mu\text{m}$ 至約 $225\ \mu\text{m}$ ；約 $10\ \mu\text{m}$ 至約 $200\ \mu\text{m}$ ；約 $10\ \mu\text{m}$ 至約 $175\ \mu\text{m}$ ；約 $10\ \mu\text{m}$ 至約 $150\ \mu\text{m}$ ；約 $10\ \mu\text{m}$ 至約 $125\ \mu\text{m}$ ；約 $10\ \mu\text{m}$ 至約 $100\ \mu\text{m}$ ；約 $10\ \mu\text{m}$ 至

約 75 μm ；約 10 μm 至約 60 μm ；約 10 μm 至約 50 μm ；約 25 μm 至約 600 μm ；
約 25 μm 至約 575 μm ；約 25 μm 至約 550 μm ；約 25 μm 至約 525 μm ；約 25 μm
至約 500 μm ；約 25 μm 至約 475 μm ；約 25 μm 至約 450 μm ；約 25 μm 至約 425
 μm ；約 25 μm 至約 400 μm ；約 25 μm 至約 375 μm ；約 25 μm 至約 350 μm ；約
25 μm 至約 325 μm ；約 25 μm 至約 300 μm ；約 25 μm 至約 275 μm ；約 25 μm 至
約 250 μm ；約 25 μm 至約 225 μm ；約 25 μm 至約 200 μm ；約 25 μm 至約 175
 μm ；約 25 μm 至約 150 μm ；約 25 μm 至約 125 μm ；約 25 μm 至約 100 μm ；約
25 μm 至約 75 μm ；約 25 μm 至約 50 μm ；約 40 μm 至約 600 μm ；約 40 μm 至約
575 μm ；約 40 μm 至約 550 μm ；約 40 μm 至約 525 μm ；約 40 μm 至約 500 μm ；
約 40 μm 至約 475 μm ；約 40 μm 至約 450 μm ；約 40 μm 至約 425 μm ；約 40 μm
至約 400 μm ；約 40 μm 至約 375 μm ；約 40 μm 至約 350 μm ；約 40 μm 至約 325
 μm ；約 40 μm 至約 300 μm ；約 40 μm 至約 275 μm ；約 40 μm 至約 250 μm ；約
40 μm 至約 225 μm ；約 40 μm 至約 200 μm ；約 40 μm 至約 175 μm ；約 40 μm 至
約 150 μm ；約 40 μm 至約 125 μm ；約 40 μm 至約 100 μm ；約 40 μm 至約 75
 μm ；約 40 μm 至約 50 μm ；約 50 μm 至約 600 μm ；約 50 μm 至約 575 μm ；約 50
 μm 至約 550 μm ；約 50 μm 至約 525 μm ；約 50 μm 至約 500 μm ；約 50 μm 至約
475 μm ；約 50 μm 至約 450 μm ；約 50 μm 至約 425 μm ；約 50 μm 至約 400 μm ；
約 50 μm 至約 375 μm ；約 50 μm 至約 350 μm ；約 50 μm 至約 325 μm ；約 50 μm
至約 300 μm ；約 50 μm 至約 275 μm ；約 50 μm 至約 250 μm ；約 50 μm 至約 225
 μm ；約 50 μm 至約 200 μm ；約 50 μm 至約 175 μm ；約 50 μm 至約 150 μm ；約
50 μm 至約 125 μm ；約 50 μm 至約 100 μm ；約 50 μm 至約 75 μm ；約 75 μm 至
約 600 μm ；約 75 μm 至約 575 μm ；約 75 μm 至約 550 μm ；約 75 μm 至約 525
 μm ；約 75 μm 至約 500 μm ；約 75 μm 至約 475 μm ；約 75 μm 至約 450 μm ；約

[illegible]

[illegible]

約 300 μm 至約 500 μm ；約 300 μm 至約 475 μm ；約 300 μm 至約 450 μm ；約 300 μm 至約 425 μm ；約 300 μm 至約 400 μm ；約 300 μm 至約 375 μm ；約 300 μm 至約 350 μm ；約 300 μm 至約 325 μm ；約 325 μm 至約 600 μm ；約 325 μm 至約 575 μm ；約 325 μm 至約 550 μm ；約 325 μm 至約 525 μm ；約 325 μm 至約 500 μm ；約 325 μm 至約 475 μm ；約 325 μm 至約 450 μm ；約 325 μm 至約 425 μm ；約 325 μm 至約 400 μm ；約 325 μm 至約 375 μm ；約 325 μm 至約 350 μm ；約 350 μm 至約 600 μm ；約 350 μm 至約 575 μm ；約 350 μm 至約 550 μm ；約 350 μm 至約 525 μm ；約 350 μm 至約 500 μm ；約 350 μm 至約 475 μm ；約 350 μm 至約 450 μm ；約 350 μm 至約 425 μm ；約 350 μm 至約 400 μm ；約 350 μm 至約 375 μm ；約 375 μm 至約 600 μm ；約 375 μm 至約 575 μm ；約 375 μm 至約 550 μm ；約 375 μm 至約 525 μm ；約 375 μm 至約 500 μm ；約 375 μm 至約 475 μm ；約 375 μm 至約 450 μm ；約 375 μm 至約 425 μm ；約 375 μm 至約 400 μm ；約 400 μm 至約 600 μm ；約 400 μm 至約 575 μm ；約 400 μm 至約 550 μm ；約 400 μm 至約 525 μm ；約 400 μm 至約 500 μm ；約 400 μm 至約 475 μm ；約 400 μm 至約 450 μm ；約 400 μm 至約 425 μm ；約 425 μm 至約 600 μm ；約 425 μm 至約 575 μm ；約 425 μm 至約 550 μm ；約 425 μm 至約 525 μm ；約 425 μm 至約 500 μm ；約 425 μm 至約 475 μm ；約 425 μm 至約 450 μm ；約 450 μm 至約 600 μm ；約 450 μm 至約 575 μm ；約 450 μm 至約 550 μm ；約 450 μm 至約 525 μm ；約 450 μm 至約 500 μm ；約 450 μm 至約 475 μm ；約 475 μm 至約 600 μm ；約 475 μm 至約 575 μm ；約 475 μm 至約 550 μm ；約 475 μm 至約 525 μm ；約 450 μm 至約 500 μm ；約 450 μm 至約 475 μm ；約 500 μm 至約 600 μm ；約 500 μm 至約 575 μm ；約 500 μm 至約 550 μm ；約 500 μm 至約 525 μm ；約 550 μm 至約 600 μm ；約 550 μm 至約 575 μm ；或約 575 μm 至約 600 μm 。在其他實施例中，結晶形式為具有以下之 $D[V,0.90]$ 的形式 A：小

於 600 μm 、小於 575 μm 、小於 550 μm 、小於 525 μm 、小於 500 μm 、小於 475 μm 、小於 450 μm 、小於 425 μm 、小於 400 μm 、小於 375 μm 、小於 350 μm 、小於 325 μm 、小於 300 μm 、小於 275 μm 、小於 250 μm 、小於 225 μm 、小於 200 μm 、小於 175 μm ；小於 150 μm ；小於 125 μm ；小於 100 μm ；小於 75 μm ；或小於 50 μm 。

【0282】 在其他實施例中，結晶形式為具有以下之 D[4,3]的形式 A：約 5 μm 至約 200 μm ；約 5 μm 至約 175 μm ；約 5 μm 至約 150 μm ；約 5 μm 至約 125 μm ；約 5 μm 至約 100 μm ；約 5 μm 至約 75 μm ；約 5 μm 至約 50 μm ；約 5 μm 至約 40 μm ；約 5 μm 至約 25 μm ；約 10 μm 至約 200 μm ；約 10 μm 至約 175 μm ；約 10 μm 至約 150 μm ；約 10 μm 至約 125 μm ；約 10 μm 至約 100 μm ；約 10 μm 至約 75 μm ；約 from about 10 μm 至約 50 μm ；約 10 μm 至約 40 μm ；約 10 μm 至約 25 μm ；約 15 μm 至約 200 μm ；約 15 μm 至約 175 μm ；約 15 μm 至約 150 μm ；約 15 μm 至約 125 μm ；約 15 μm 至約 100 μm ；約 15 μm 至約 75 μm ；約 15 μm 至約 50 μm ；約 15 μm 至約 40 μm ；約 15 μm 至約 25 μm ；約 20 μm 至約 200 μm ；約 20 μm 至約 175 μm ；約 20 μm 至約 150 μm ；約 20 μm 至約 125 μm ；約 20 μm 至約 100 μm ；約 20 μm 至約 75 μm ；約 20 μm 至約 50 μm ；約 25 μm 至約 200 μm ；約 25 μm 至約 175 μm ；約 25 μm 至約 150 μm ；約 25 μm 至約 125 μm ；約 25 μm 至約 100 μm ；約 25 μm 至約 75 μm ；約 25 μm 至約 50 μm ；約 25 μm 至約 40 μm ；約 50 μm 至約 200 μm ；約 50 μm 至約 175 μm ；約 50 μm 至約 150 μm ；約 50 μm 至約 125 μm ；約 50 μm 至約 100 μm ；約 50 μm 至約 75 μm ；約 75 μm 至約 200 μm ；約 75 μm 至約 175 μm ；約 75 μm 至約 150 μm ；約 75 μm 至約 125 μm ；約 75 μm 至約 100 μm ；約 100 μm 至約 200 μm ；約 100 μm 至約 175 μm ；約 100 μm 至約 150 μm ；約 100 μm 至約 125 μm ；約 125 μm 至約 200 μm ；

約 125 μm 至約 175 μm ；約 125 μm 至約 150 μm ；約 150 μm 至約 200 μm ；約 150 μm 至約 175 μm ；或約 175 μm 至約 200 μm 。在其他實施例中，結晶形式為具有以下之 D[4,3]的形式 A：小於 200 μm ；小於 175 μm ；小於 150 μm ；小於 125 μm ；小於 100 μm ；小於 75 μm ；50 μm ；小於 40 μm ；小於 30 μm ；或小於 25 μm 。

【0283】 化合物 1 之氫溴酸鹽形式可基於在美國專利第 7,795,447 號中所闡明之合成方案來製備，該案以全文引用方式併入本文。在一些實施例中，具有所需粒子大小之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之特定結晶或非晶形式為合成產物。在其他實施例中，具有所需粒子大小之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之特定結晶或非晶形式在合成之後使用進一步處理步驟來製備。此類處理步驟之實例包括但不限於重結晶及碾磨，諸如噴射研磨。

【0284】 在一些實施例中，藉由在 3.0 巴分散壓力下之雷射繞射(例如，Sympatec Helos 及 QicPic)確定粒子大小。

【0285】 可以使用雷射繞射方法評估結晶材料之粒子大小。雷射繞射為包括 ISO 及 ASTM 在內之標準及指導機構所認可的，並被廣泛用於確定粒子大小分佈。在進行評估時，將樣品通過雷射束，從而導致雷射光在一定角度範圍內散射。以固定角度放置之偵測器量測在該位置散射之光的強度。然後應用數學模型(Mie 或 Fraunhofer 理論)來生成粒子大小分佈。

【0286】 使用雷射繞射(或小角度光散射)技術藉由用壓縮空氣分散乾燥樣品粉末來分析粒子大小。具體而言，使用配備有 Vibri 乾粉進料器的 Sympatec HELOS RODOS 系統分析粒子大小分佈。粉末樣品以 0.5 巴之分散壓力分散。在一些情況下，使用 Aspiros 微投配裝置，且粉末樣品以 0.2 巴之分散壓力分散。選擇合

適透鏡以覆蓋各樣品之粒子大小範圍。

【0287】在粒子大小確定中，中位數值定義為一半群體位於該點以上而另一半群體位於此點以下的值。對於粒子大小分佈，中位數稱為 D50。D50 為以微米計將分佈分成一半高於此直徑且一半低於此直徑的大小。表述 Dv_{50} 或 $D[v,0.5]$ 有時用於體積分佈之中位數。

【0288】眾數為頻率分佈之峰值。粒子分佈可以包括多於一個眾數，例如，在粒子以一次粒子及聚集體之形式存在時。

【0289】跨度有時用作分佈寬度之度量，並定義為 $(D[v,0.9] - D[v,0.1]) / D[v,0.5]$ 或 $(D_{90} - D_{10}) / D_{50}$ 之比率。

【0290】分佈寬度還可以藉由列舉一個、兩個或較佳三個值來表徵，通常為 D10、D50 及 D90 之某種組合。D50 (中位數) 在上面已定義為一半群體低於該值的直徑。同樣，分佈之 90% 位於 D90 以下，而群體之 10% 位於 D10 以下。

【0291】術語 $D[4,3]$ 係指體積平均值或質量矩平均值。雷射繞射結果係在體積的基礎上報告，並且體積平均值可用於定義分佈之中心點。 $D[4,3]$ 值對分佈中是否存在大粒子敏感。

IV. 醫藥組成物

【0292】具有式(I)或(II)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之形式 A-N 及非晶形式可經由經口、非經腸(諸如皮下、靜脈內、肌肉內、胸骨內及輸注技術)、經直腸、鼻內、局部或經皮(例如，通過使用貼片)途徑來向個體投與。在一個實施例中，具有式(I)之化合物之結晶形式 A 可經由經口、非經腸(諸如皮下、靜脈內、肌肉內、胸骨內及輸注技術)、經直腸、鼻內、局部或經皮(例如，通過使用貼片)途徑來向個體投與。

【0293】 在一個實施例中，該醫藥組成物包含具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 A。在一個實施例中，醫藥組成物為經口錠劑，其包含具有式(I)或(II)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之形式 A-N 及非晶形式中之一或多者及醫藥學上可接受之載劑。在一個實施例中，錠劑包含約 25 mg 至約 400 mg 具有式(I)或(II)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之形式 A-N 及非晶形式中之一或多者。在一個實施例中，錠劑包含約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 105 mg、約 110 mg、約 115 mg、約 120 mg、約 125 mg、約 130 mg、約 135 mg、約 140 mg、約 145 mg、約 150 mg、約 155 mg、約 160 mg、約 165 mg、約 170 mg、約 175 mg、約 180 mg、約 185 mg、約 190 mg、約 195 mg、約 200 mg、約 225 mg、約 250 mg、約 275 mg、約 300 mg、約 325 mg、約 350 mg、約 375 mg 或約 400 mg 呈形式 A-N 或非晶中之一或多者之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽。在一個實施例中，錠劑包含約 50 mg (S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽，其為具有式(I)或(II)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之形式 A-N 及非晶形式中之一或多者。在一個實施例中，錠劑包含約 100 mg (S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫

溴酸鹽，其為具有式(I)或(II)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之形式 A-N 及非晶形式中之一或多者。在一個實施例中，錠劑包含約 150 mg 具有式(I)或(II)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之形式 A-N 及非晶形式中之一或多者。

【0294】對於經口投與，已知載劑可包含於醫藥組成物中。例如，可以採用微晶纖維素、檸檬酸鈉、碳酸鈣、磷酸二鈣及甘胺酸以及各種崩解劑例如澱粉(較佳玉米、馬鈴薯或木薯澱粉)、甲基纖維素、海藻酸及某些複雜矽酸鹽，以及製粒黏合劑例如聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖、明膠及阿拉伯樹膠可以包含在錠劑中。另外，潤滑劑例如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石粉通常可用於壓錠目的。相似類型之固體組成物也可以用作明膠膠囊中之填充劑。在此環境下，較佳材料包括乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇。當水性懸液劑及/或酞劑為經口投與所需要時，活性成分可與各種甜味劑或調味劑、色素或染料混合，並且如果需要，還可使用乳化及/或懸浮劑以及稀釋劑諸如水、乙醇、丙二醇、甘油及其各種類似組合。

【0295】對於非經腸投與，可以在芝麻油或花生油中、在丙二醇水溶液中或在無菌水或鹽水中製備含有化合物 1 之溶液。如果需要，水溶液應該適當地緩衝(較佳 pH 大於 8)，並且首先用足夠的鹽水或葡萄糖使液體稀釋劑等滲。此等水溶液適合於靜脈內注射目的。油性溶液適合於關節內、肌內及皮下注射目的。所有此等溶液在無菌條件下之製備均可以藉由熟習此項技術者眾所周知之標準製藥技術容易地完成。

V. 治療方法

【0296】具有式(I)或(II)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-

(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之形式 A-N 及非晶形式可用於在生物體包括人類中調節或抑制 Notch 信號傳導途徑。在多種人類腫瘤(包括但不限於乳癌、前列腺癌、胰腺癌及 T 細胞急性淋巴母細胞白血病)中，Notch 信號經常升高。

【0297】 因此，可投與具有式(I)或(II)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之形式 A-N 及非晶形式以治療患有腫瘤或癌症之個體，包括但不限於硬纖維瘤、多發性骨髓瘤、腺樣囊狀癌及 T 細胞急性淋巴母細胞白血病。在一個實施例中，可投與具有式(I)之化合物之結晶形式 A 以治療患有腫瘤或癌症之個體，包括但不限於硬纖維瘤、多發性骨髓瘤、腺樣囊狀癌及 T 細胞急性淋巴母細胞白血病。在一個實施例中，可投與具有式(I)之化合物之結晶形式 A 及醫藥學上可接受之載劑以治療患有腫瘤或癌症之個體，包括但不限於硬纖維瘤、多發性骨髓瘤、腺樣囊狀癌及 T 細胞急性淋巴母細胞白血病。在一個實施例中，可投與具有式(I)或(II)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之形式 A-N 及非晶形式以治療腫瘤，包括硬纖維瘤。在一個實施例中，可投與具有式(I)或(II)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之形式 A-N 及非晶形式以治療在 Notch 途徑基因中具有突變之癌症。在一個實施例中，可投與具有式(I)或(II)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之形式 A-N 及非晶形式以治療多發性骨髓瘤。可投與具有式(I)或(II)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之形式 A-N 及非晶形式以治療腺樣囊狀癌。

可投與具有式(I)或(II)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之形式 A-N 及非晶形式以治療 T 細胞急性淋巴母細胞白血病。

【0298】 在一個實施例中，具有式(I)或(II)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之形式 A-N 及非晶形式中之一或多者以每天約 0.1 mg 至約 1000 mg 範圍內之劑量投與。在一個實施例中，每天向個體投與約 50 mg 至約 500 mg 具有式(I)或(II)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之形式 A-N 及非晶形式中之一或多者。在另一實施例中，每天向個體投與約 100 mg 至約 400 mg 具有式(I)或(II)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之形式 A-N 及非晶形式中之一或多者。在另一實施例中，每天向個體投與約 100 mg、約 125 mg、約 150 mg、約 175 mg、約 200 mg、約 225 mg、約 250 mg、約 275 mg、約 300 mg、約 325 mg、約 350 mg、約 375 mg 或約 400 mg 具有式(I)或(II)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之形式 A-N 及非晶形式中之一或多者。每日總劑量可呈單一劑量或分開劑量(即每天 1、2、3 或 4 個劑量)提供。在一個實施例中，每日總劑量呈兩個劑量提供。例如，可以分別呈兩個分開的 150 mg 或 100 mg 劑量將 300 mg 或 200 mg 每日總劑量向個體投與。在一個實施例中，可每天兩次向個體投與三個包含 50 mg 具有式(I)或(II)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之形式 A-N 及非晶形式中之一或多者的錠劑，或每天兩次呈兩個包含 50 mg 具有式(I)或(II)之形式 A-N 及非

晶化合物 1 中之一或多者的兩個錠劑向個體投與 200 mg 每日劑量。

【0299】 在一個態樣中，本揭露係關於一種以上論述之具有式(I)或(II)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之形式 A-N 或非晶形式中之一或多者用於治療腫瘤或癌症的用途。在一個實施例中，本揭露係關於一種具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 A 用於治療腫瘤或癌症的用途。在一個實施例中，本揭露係關於以上論述之醫藥組成物，其用於治療腫瘤或癌症。在一個實施例中，該用途係用於治療硬纖維瘤。在一個實施例中，該用途係用於治療選自由以下組成之群之癌症：多發性骨髓瘤、在 Notch 途徑基因中具有突變之癌症、腺樣囊狀癌及 T 細胞急性淋巴母細胞白血病。

【0300】 在一個態樣中，本揭露係關於以上論述之具有式(I)或(II)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之形式 A-N 或非晶形式中之一或多者，其用於治療腫瘤或癌症之方法。在一個實施例中，本揭露係關於具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式 A，其用於治療腫瘤或癌症之方法。在一個實施例中，本揭露係關於以上論述之醫藥組成物，其用於治療腫瘤或癌症之方法。在一個實施例中，該用途係用於治療硬纖維瘤。在一個實施例中，該用途係用於治療選自由以下組成之群之癌症：多發性骨髓瘤、在 Notch 途徑基因中具有突變之癌症、腺樣囊狀癌及 T 細胞急性淋巴母細胞白血病。

實例

A. 縮寫及頭字語

NMR	核磁共振光譜法
-----	---------

XRPD	X 射線粉末繞射
PLM	偏振光顯微術
TGA	熱重分析
DSC	示差掃描量熱法
TG-IR	熱重紅外分析
FE	快速蒸發
SE	緩慢蒸發
S/AS	溶劑/反溶劑
CP	急速沉澱
LLD	液體液體擴散
LVD	液體蒸氣擴散
SC	緩慢冷卻
FC	快速冷卻
CC	急速冷卻
LIMS	實驗室資訊管理系統
B/E	雙折射/消光
RT	室溫/環境溫度
RH	相對濕度
VO	真空烘箱
ACN	乙腈
CHCl ₃	氯仿
DCM	二氯甲烷
DCE	二氯乙烷
DEE	乙醚
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
H ₂ O	水
HFIPA	六氟異丙醇
IPA	異丙醇
IpOAc	乙酸異丙酯
MCH	甲基環己烷
MeOH	甲醇
MEK	甲乙酮
MIBK	甲基-異丁酮
MTBE	甲基-三級丁基醚
NMP	N-甲基-2-吡咯啉酮
PG	丙二醇
TFE	三氟乙醇
THF	四氫呋喃

B. 實驗方法

實例 1：近似動力學溶解度

【0301】 在環境溫度下用等分之指定溶劑處理經稱量之材料樣品。通常在添加之間對樣品進行超聲處理以利於溶解。藉通過目視檢查觀察到完全溶解。溶解度係基於為達成完全溶解所添加之溶劑總量來計算，並且可能由於遞增的溶劑添加及固有溶解動力學而大於所報告之值。如果未觀察到溶解，則將值報告為「小於」。如果在第一次添加溶劑時觀察到溶解，則將值報告為「大於」。表 1 顯示 (s)-2-(((s)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-n-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1h-咪唑-4-基)戊醯胺之二氫溴酸鹽之動力學溶解度。

表 1

溶劑	溶解度估計(a) (mg/mL)
丙酮	<1
丙酮/CHCl ₃ 50/50	<1
ACN	<1
ACN/CHCl ₃ 50/50	<1
ACN/EtOAc 50/50	<1
氯仿	<1
DCE	<1
二噁烷	<1
DMA	8
DMF	18
DMF/ACN 30/70	<1
DMF/ACN 60/40	3
DMF/EtOAc 50/50	<1
DMF/IPA 60/40	5
DMF/MIBK 80/20	4
DMSO	63
DMSO/MTBE 10/90	<1
乙二醇	7
EtOAc	<1
EtOH	<1
EtOH/DCM 50/50	<1
庚烷/CHCl ₃ 30/70	<1
MEK/DMF (b) 40/60	2
MeOH	19
MeOH/丙酮 50/50	6
MeOH/CHCl ₃ 50/50	13
MeOH/EtOAc 50/50	2
MeOH/MTBE 80/20	7

NMP	10
NMP/丙酮 85/15	7
NMP/EtOAc 57/43	1
PG (b)	2
TFE (無水)	10
TFE/MEK 70/30	2
THF (b)	<1
THF/CHCl ₃ 50/50	1
THF/CHCl ₃ 25/75	<1
THF/CHCl ₃ (b) 85/15	<1
甲苯	<1
水	7
丙酮/H ₂ O 30/70	14
ACN/H ₂ O 50/50	36
二噁烷/H ₂ O (b) 50/50	19
DMF/H ₂ O 50/50	24
DMF/H ₂ O 30/70	17
EtOH/H ₂ O 40/60	10
IPA/H ₂ O 50/50	15
MeOH/H ₂ O 20/80	9
THF/H ₂ O 80/20	24
THF/H ₂ O 90/10	4

(a) 溶解度係使用溶劑添加法藉由目視評估樣品來估計。將值四捨五入到最接近之整數，如果未觀察到溶解，則報告為「<」。

(b) 非 cGMP 樣品。

實例 2：穩定形式及水合物篩檢

方法 a：研製實驗

【0302】 將(s)-2-(((s)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-n-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1h-咪唑-4-基)戊醯胺之二氫溴酸鹽之樣品在環境或設定溫度下在指定溶劑系統中研製。近似 24 小時後，使用配備 0.45 μm 尼龍過濾器的 eppendorf 離心管離心分離固體。然後在新鮮溶劑中繼續攪拌總計約 1 及 3 週，之後如上所述分離固體，在偏振光下觀察並藉由 XRPD 分析。

方法 b：平衡溶解度測試

【0303】 以重量分析法如下確定分離之固體之平衡溶解度。將來自三週漿液之

母液溶液之經量測之等分試樣放置於預先稱重之鋁製 TGA 盤中。隨後，在環境條件下或使用真空蒸發溶劑。稱量剩餘固體。

【0304】 表 2 顯示了穩定形式及水合物篩檢之結果。

表 2

溶劑系統，條件(a)	觀察結果	XRPD 結果	溶解度 (mg/mL) (b)
DMA (無水) 1 週	未知形態；B/E	形式 A	-
DMA (無水) 3 週	未知形態；B/E	形式 A	27
DMF/ACN (65/35) 1 週	未知形態；B/E	形式 A	-
DMF/ACN (65/35) 3 週	未知形態；B/E	形式 A	10
DMF/IPA (60/40) 1 週	未知形態；B/E	形式 A	-
DMF/IPA (60/40) 3 週	未知形態；B/E	形式 A	13
DMF/MIBK (85/15) 1 週	未知形態；B/E	形式 A	-
DMF/MIBK (85/15) 3 週	未知形態；B/E	形式 A	19
DMSO/MTBE (無水) (30/70) 1 天 (c)	未知形態；B/E	形式 A	-
MEK/DMF (20/80) 1 週	未知形態；B/E	形式 A	-
MEK/DMF (20/80) 3 週	未知形態；B/E	形式 A	17
MeOH (無水) 2-8°C (d) 1 週	未知形態，小粒子；B/E	形式 A	-
MeOH (無水) 2-8°C (d) 3 週	未知形態 + 一些針狀；B/E	形式 A	13
MeOH/丙酮(無水) (50/50) 1 週	未知形態，小粒子；B/E	形式 A	-
MeOH/丙酮(無水) (50/50) 3 週	未知形態，極小；B/E	形式 A	7
MeOH/CHCl3 (無水) (40/60) 1 週	未知形態；B/E	形式 A	-
MeOH/CHCl3 (無水) (40/60) 3 週	未知形態 + 一些針狀；B/E	形式 A	22
MeOH/EtOAc (無水) (70/30) 1 週	未知形態，小粒子；B/E	形式 A	-
MeOH/EtOAc (無水) (70/30) 3 週	未知形態；B/E	形式 A	6
MeOH/MTBE (無水) (80/20) 1 週	未知形態，小粒子；B/E	形式 A	-
MeOH/MTBE (無水) (80/20) 3 週	未知形態 + 一些針狀；B/E	形式 A	12
NMP (無水) 1 週	未知形態；B/E	形式 A	-
NMP (無水) 3 週	未知形態，很小；B/E	形式 A	50
NMP/丙酮(無水) (85/15)	未知形態，很小粒子；B/E	形式 A	-

1 週			
NMP/丙酮(無水) (85/15) 3 週	未知形態；B/E	形式 A	36
NMP/EtOAc (無水) (80/20) 1 週	未知形態 + 小針；B/E	形式 A	-
NMP/EtOAc (無水) (80/20) 3 週	未知形態；B/E	形式 A	25
PG 1 週	未知形態；B/E	形式 A	-
PG 3 週	未知形態，極小；B/E	形式 A	8
TFE (無水) 3 週	未知形態；B/E	形式 A	-
TFE/MEK(無水) (85/15) 1 週	未知形態；B/E	形式 A	-
TFE/MEK(無水) (85/15) 3 週	未知形態，極小；B/E	形式 A	
H ₂ O 1 週	未知形態；B/E	形式 A	-
H ₂ O 3 週	很小針；B/E	形式 A	14
丙酮/H ₂ O (50/50) 1 週	未知形態，很小粒子；B/E	形式 A	-
丙酮/H ₂ O (50/50) 3 週	未知形態，極小；B/E	形式 A	43
二噁烷/H ₂ O (70/30) 1 週	未知形態，小粒子；B/E	形式 A	-
二噁烷/H ₂ O (70/30) 3 週	未知形態 + 一些針；B/E	形式 A	24
IPA/H ₂ O (60/40) 1 週	未知形態，很小粒子；B/E	形式 A	-
IPA/H ₂ O (60/40) 3 週	未知形態，極小；B/E	形式 A	26
EtOH/H ₂ O (60/40) 1 週	未知形態；B/E	形式 A	-
EtOH/H ₂ O (60/40) 3 週	極小針；B/E	形式 A	36
EtOH/H ₂ O (60/40) 2-8 °C (d) 1 週	未知形態，小粒子；B/E	形式 A	-
EtOH/H ₂ O (60/40) 2-8°C (c) 3 週	未知形態，極小；B/E	形式 A	33
MeOH/H ₂ O (20/80) 1 週	未知形態，小粒子；B/E	形式 A	-
MeOH/H ₂ O (20/80) 3 週	極小針；B/E	形式 A	17
THF/H ₂ O (85/15) 1 週	未知形態；B/E	形式 A	-
THF/H ₂ O (85/15) 3 週	未知形態，極小；B/E	形式 A	25

- (a) 實驗進行總計約 1 週及約 3 週，兩者均在漿化約 1 天之後，進行溶劑更換。溶劑比率(v/v)及實驗持續時間為近似的。除非另外指定，否則在環境條件下進行實驗。
- (b) 溶解度係藉由重量分析法確定。
- (c) 初始溶劑交換之後，固體量不足以用於進一步漿化。
- (d) 在冷室中進行。

(e) 非 cGMP 樣品。

實例 3：多晶型物篩檢

【0305】 除非另外說明，否則(s)-2-(((s)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-n-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1h-咪唑-4-基)戊醯胺之二氫溴酸鹽用作起始材料。研究中產生之材料用於選定實驗。

【0306】 對起始材料進行結晶技術，總結如下。通常藉由真空過濾分離固體，在偏振光下觀察並藉由 XRPD 分析。

方法 a：研磨實驗

【0307】 將固體與少量溶劑合併，並轉移到瑪瑙碾磨容器中。添加瑪瑙球，並將容器附接到 Retsch 碾磨機。通常將樣品在 30 Hz 之頻率下碾磨 20 分鐘的一個週期，或重新填充，並將該週期再重複 20 分鐘。

方法 b：漿液實驗

【0308】 將固體懸浮在指定溶劑中。然後在環境溫度或設定溫度下攪拌懸浮液。在給定時間後，分離出固體。

方法 c：溶劑/反溶劑沉澱

【0309】 在環境溫度或升高之溫度下製備起始材料溶液，並使用 0.2 μm 尼龍過濾器過濾。然後在升高之溫度下將它們與適當反溶劑混合。如果未觀察到固體，則將樣品冷卻至環境溫度或亞環境溫度或應用其他結晶技術。

方法 d：急速沉澱

【0310】 在指定溶劑中在升高之溫度下製備起始材料溶液，並通過 0.2 μm 尼龍過濾器熱過濾至在乾冰/丙酮或水/冰浴中預先冷卻的適當反溶劑中。如果固體沉澱，則在仍然冷的同時立即藉由真空過濾將其分離。如果溶液保持澄清，則將樣品保持在低於室溫之溫度下，或者應用進一步結晶技術。

方法 e：冷卻實驗

【0311】 使用加熱板加熱，在升高之溫度下於指定溶劑中製備起始材料溶液。通常通過 0.2 μm 尼龍過濾器將其熱過濾到溫接收小瓶中。將小瓶快速轉移到亞環境溫度之浴(通常乾冰/丙酮)中以便進行急速冷卻(CC)，將其從熱板移除以便進行快速冷卻(FC)，或者將熱關閉以允許緩慢冷卻(SC)。如果固體沉澱，則藉由真空過濾將其冷分離。如果溶液保持澄清，則將樣品保持在低於室溫之溫度下，或者應用進一步結晶技術。

方法 f：蒸發實驗

【0312】 在環境溫度或升高之溫度下，使起始材料溶液從用於快速蒸發(FE)之敞開小瓶或從用於緩慢蒸發(SE)之覆蓋有鋁箔且帶有針孔之小瓶部分蒸發或蒸發至乾。在蒸發之前，將溶液在環境溫度或升高之溫度下使用 0.2 μm 尼龍過濾器過濾。

方法 g：液體-蒸氣擴散實驗

【0313】 在環境溫度下製備起始材料溶液，並通過 0.2 μm 尼龍過濾器過濾到接收小瓶中。然後將敞開小瓶放置於具有適當反溶劑之二級容器中。將容器密封並在環境條件下保持不受干擾。

方法 h：蒸氣應力實驗

【0314】 將起始材料之固體轉移到小瓶中，將小瓶不加蓋地放置於具有適當反溶劑之二級容器中。將二級容器密封並在環境或低於環境條件下保持不受干擾。

方法 i：低相對濕度應力實驗

【0315】 將起始材料之固體轉移至小瓶中，將其不加蓋地放置於含有 P_2O_5 之 RH 廣口瓶中。將其在環境溫度下保持指定時間。

方法 j：乾燥實驗

【0316】 將起始材料固體在環境壓力或減小之壓力下於設定溫度下乾燥指定時間。

【0317】 表 3 總結(s)-2-(((s)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-n-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1h-咪唑-4-基)戊醯胺之二氫溴酸鹽之多晶型物篩檢結果。

表 3

溶劑系統	條件(a)	觀察結果	XRPD 結果
ACN	漿液，45°C，2 天	未知形態；B/E	形式 A
DCE	漿液，45°C，2 天	未知形態；B/E	形式 A
DMA/DMSO (89/11)	從 44°C至 RT 之 FC 嘗試(澄清)。轉移至冷凍器，13 天。超聲處理，FE 繼之以 SE，然後在 RT 下進行 FE (小針存在於溶液中)。轉移回至冷凍器，13 天。	固體量不足	-
DMF	從 44°C至 RT 之 FC 嘗試(澄清)。轉移至冷凍器，13 天。超聲處理，FE 繼之以 SE，然後在 RT 下進行 FE (固體)。轉移回至冷凍器，13 天。	未知形態；B/E	形式 A
DMF/MIBK (80/20)	SC 嘗試，在 2 天內 45°C至 RT。轉移至冷凍器，8 天。超聲處理，FE 繼之以 SE，然後在 RT 下進行 FE (小針存在於溶液中)。轉移回至冷凍器，13 天。	固體量不足	-
DMSO/MTBE (30/70)	母液；FE	未知形態；B/E	形式 A
EtOAc	漿液，45°C，2 天	未知形態；B/E	形式 A
H ₂ O	漿液，RT，4 天	未知形態；B/E	形式 A
HFIPA	SE	未知形態；B/E	形式 F
	SE	未知形態 + 小針；B/E	形式 J
MeOH (無水) 2-8°C (b)	母液；FE	透明基質內之 B/E 粒子	形式 B，無序
MeOH/丙酮(無水) (50/50)	母液；FE	不透明粒子；無 B/E	形式 C
MeOH/丙酮 (50/50)	FE，40°C	未知形態 + 小針；B/E	形式 B，無序
	FE，RT	未知形態 + 半透明粒子；B/E	形式 B，無序
MeOH/ACN	S/AS 嘗試，45°C下添加 AS	未知形態；B/E	形式 A，無序

	(澄清)；藉由在 45°C 下之 FE 的體積減小(凝膠狀固體)。在 45°C 下添加 AS，轉移至冷凍器，約 1 個月。		
MeOH/CHCl ₃ (無水) (40/60)	母液；FE	未知形態；B/E	無序，具有形式 A 之峰
MeOH/EtOAc (無水) (70/30)	母液；FE	玻璃	-
MeOH/MTBE	在 45°C/亞 RT 下之 CP 嘗試，冰浴(黏性固體)。冰浴，2 小時，然後保持在 RT 下，20 天。	未知形態 + 小針；B/E	形式 A
-	來自 6094-34-04 之黏性固體。 添加庚烷至黏性固體，在 RT 下進行 FE。	未知形態 + 玻璃狀粒子；B/E	形式 B，無序
NMP/EtOAc (70/30)	SC 嘗試，在 2 天內 45°C 至 RT。轉移至冷凍器，8 天。超聲處理，然後在 RT 下進行 FE。	無固體	-
TFE/MEK(無水) (85/15)	母液；FE	未知形態 + 玻璃；B/E	形式 A
TFE/MEK (無水)	在 45°C/亞 RT 下之 CP 嘗試(冰浴)。轉移至冷凍器，7 天。將固體在冷的同時加以分離。	未知形態；B/E	形式 A
丙酮/H ₂ O (50/50)	母液；FE	玻璃 + 一些 B/E 粒子	形式 B，無序
DMSO/H ₂ O (4/96)	從 44°C 至亞 RT 之 CC 嘗試(冰/H ₂ O 浴，澄清)。保持於冰箱中，13 天(澄清)。超聲處理，在 RT 下 FE (一些固體)。轉移回至冰箱，約 5 個月。	固體 量不足	-
二噁烷/H ₂ O (70/30)	母液；FE	未知形態 + 針；B/E	形式 A，可能具有 X 射線非晶內容物
二噁烷/H ₂ O (50/50)	FE，45°C	未知形態 + 小的樹突狀針；B/E	形式 B，無序
	凍乾，-35°C	-	X 射線非晶
	凍乾，-50°C	-	X 射線非晶
IPA/H ₂ O (60/40)	母液；FE	玻璃狀基質內之玫瑰花結 + 未知形態；B/E	形式 A，可能具有 X 射線非晶內容物
IPA/H ₂ O	FE，45°C	未知形態；B/E	形式 B，無序

(50/50)			
EtOH/H ₂ O (60/40)	母液；FE	針 + 未知形態；B/E	無序，具有形式 A 之峰
EtOH/H ₂ O (60/40)	FE，45°C	未知形態；B/E	形式 D + 峰
EtOH/H ₂ O (60/40) 2-8°C (b)	母液；FE	未知形態 + 針；B/E	形式 B，無序
MeOH/H ₂ O (20/80)	母液；FE	未知形態 + 玻璃；B/E	形式 B，無序
THF/H ₂ O (85/15)	母液；FE	未知形態；一些 B/E	形式 B，無序

- (a) 溶劑比率(v/v)、溫度及實驗持續時間為近似的。冰箱及冷室溫度：2-8°C；冷凍器溫度：-10°C與-25°C之間。
- (b) 在 2-8°C下從漿液中獲得母液。蒸發在環境溫度下進行。
- (c) 非 cGMP 樣品。

【0318】 表 4 總結從 X 射線非晶材料開始之(s)-2-(((s)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-n-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1h-咪唑-4-基)戊醯胺之二氫溴酸鹽之多晶型物篩檢結果。

表 4

溶劑系統	條件(b)	觀察結果	XRPD 結果
CHCl ₃ /庚烷 43/57 (無水)	攪拌，CHCl ₃ ，RT，3 天 (黏性固體)。在 RT 下添加庚烷(較小、精細固體)；漿液，1 天。	未知形態，極小；B/E	形式 E，無序晶體
EtOH	漿液，RT，3 天	未知形態，很小；B/E	形式 A
MEK/庚烷 62/38 (無水)	攪拌，MEK，RT，3 天 (黏性固體)。在 RT 下添加庚烷(較小、精細固體 + 一些黏性)；漿液，1 天。	未知形態 + 一些不透明粒子；B/E	形式 G，無序
甲苯	蒸氣應力，RT，6 天	不透明粒子 + 少許具有 B/E 之粒子	X 射線非晶
DCM	蒸氣應力，冷凍器，6 天	未知形態；B/E 溶劑存在。	形式 H，無序，可能含有形式 A
MeOH/丙酮(無水)	LVD，RT	未知形態 + 針；B/E	形式 A
二噁烷(無水)	研磨；1 個週期，30 Hz，20 分鐘	未知形態 + 一些半透明粒子；B/E	形式 B，無序，可能含有

			形式 G
IpOAc	研磨；1 個週期，30 Hz，20 分鐘	未知形態 + 小針；B/E	形式 A，無序
DCE	FE，30°C，然後冷卻至 RT 並且轉移至冷凍器	未知形態；沒有合適晶體來確定結構	無序
丙酮/MeOH/MCH 14/17/69	S/AS，在 30°C 下添加 AS。保持在 30°C 下，3-4 小時，然後冷卻至 RT。	很細針；B/E	形式 A
CHCl3	飽和溶液，保持在 RT 下，1 天。轉移至冷凍器，約 5 個月。	固體 量不足	-

- (a) 從 LIMS 386797 生成之所有樣品均為非 cGMP。
- (b) 溶劑比率(v/v)、溫度及實驗持續時間為近似的。冰箱及冷室溫度：2-8°C；冷凍器溫度：-10°C與-25°C之間。

實例 4：製備 X 射線非晶材料

【0319】 在環境溫度下、在二噁烷/水(50/50)中製備起始材料溶液，並且過濾至圓底燒瓶中。將燒瓶浸沒至乾冰/丙酮浴中以便將溶液冷凍。冷凍後，將其附接至凍乾機，在近似-50°C下達兩天。

實例 5：製備選定材料

【0320】 表 5 總結選定材料之製備條件

表 5

目標材料	溶劑系統	條件(a)	觀察結果	XRPD 結果
形式 B	MeOH	FE，RT	未知形態； B/E	形式 B，無序
		FE，RT。 將固體儲存在冷凍器中。	未知形態； B/E	形式 B，無序
		SE，RT。 將固體儲存在冷凍器中。	-	在濕的狀態下分析。 形式 D
		來自 6094-34-02。 蒸氣應力，RT。將固體儲存在冷凍器中。	未知形態； B/E	形式 A
		在 45°C 下製備飽和溶液，然後 SC 至 RT。轉	無固體	-

		移至冷凍器。		
	MeOH/丙酮 50/50	FE，45°C。 將固體儲存在冷凍器中。	未知形態， B/E 粒子封閉 在溶劑中	形式 D
	MeOH/丙酮	在 45°C下在 MeOH 中製 備飽和溶液；在升高之 溫度下加入丙酮。SC 至 RT (渾濁)。	小針；B/E	形式 A
	MeOH/HFIPA 60/40	SE，RT。 將固體儲存在冷凍器 中。	-	在濕的狀態下分 析。 形式 M
	丙酮/H2O 50/50	SE，然後 FE，RT。	玻璃狀	-
		SC，50°C至 RT 轉移至 冷凍器。	無固體	-
	MeOH/MTBE	LVD，RT。 空氣乾燥固體。	未知形態 + 玻 璃狀；B/E	形式 B，無序
形式 C	MeOH/丙酮 (無水) 50/50	FE，45°C	未知形態； B/E + 一些不 透明粒子	形式 C
	MeOH/丙酮 (無水) 50/50	FE，45°C。 將固體儲存在冷凍器 中。	-	形式 C + 小峰
	-	來自 6141-67-02。VO， RT，1 天。	-	形式 C + 小峰
	MeOH/丙酮 (無水) 50/50	漿液，RT，1 天；將固體 離心及母液之 FE。將固 體儲存在冷凍器中。	未知形態，小 粒子；一些 B/E	形式 C + 小峰
形式 D	EtOH/H2O 60/40	FE，45°C	未知形態 + 小 針；B/E	形式 D + 峰，亦可 含有形式 A
		FE，45°C。 儲存在冷凍器中。	-	在濕的狀態下分 析。無序，含有形 式 D
		SC，45°C至 RT，然後 FE，RT。	玻璃	-
		漿液，RT	未知形態，小 粒子；B/E	形式 A
	MeOH/H2O 35/65	漿液，RT	未知形態； B/E	形式 A
形式 E (b)	CHCl ₃ /庚烷(無 水) 43/57	漿液，RT，7 天；添加庚 烷，轉移至冷凍器，10 天。添加庚烷，然後在 環境溫度下進行 SE。將 固體儲存在冷凍器中。	未知形態 + 玻 璃狀；一些 B/E	X 射線非晶
	CHCl ₃ /庚烷(無 水) (33/67)	漿液，CHCl ₃ ，RT，5 天 (黏性)。添加庚烷。漿	未知形態； B/E	形式 E，經改良之 結晶度

		液，RT，7 天。		
形式 H (b)	DCM	漿液，RT，7 天；添加 DCM，轉移至冷凍器，10 天，然後在環境溫度下 SE。將固體儲存在冷凍器中。	未知形態；B/E	形式 K，無序
		蒸氣壓力，冷凍器，13 天。	未知形態；B/E	類似於形式 H，無序
形式 G (b)	MEK/庚烷(無水) 58/42	從 45°C 進行 SC，轉移至冷凍器，14 天，然後在周圍溫度下進行 SE。	黏性	-
	MEK/庚烷(無水) (43/57)	漿液，MEK，RT，5 天(黏性)。添加庚烷。漿液，RT，7 天。	未知形態 + 針；B/E	形式 A
形式 F (b)	HFIPA	SE	未知形態；B/E	類似於形式 F
形式 J	HFIPA	SE。 將固體儲存在冷凍器中。	未知形態；B/E	形式 L
		蒸氣應力	固體溶解	-
		來自 6141-53-02。 SE，RT。將固體儲存在冷凍器中。	未知形態；B/E	形式 F + 峰；結晶不良
		研磨；2 個週期，30 Hz，20 分鐘	未知形態，小粒子；B/E	形式 A + 峰，結晶度減少

(a) 溶劑比率(v/v)、溫度及實驗持續時間為近似的。冰箱及冷室溫度：2-8°C；冷凍器溫度：-10°C與-25°C之間。

(b) X 射線非晶材料用作起始材料。材料為非 cGMP。

(c) 非 cGMP 樣品。

【0321】 表 6 總結選定材料之乾燥條件

表 6

起始材料	條件(a)	XRPD 結果
類似於形式 F	VO，45°C，1 天	與形式 F 一致
形式 F	VO，77°C，1 天	與形式 F 一致；結晶不良
形式 D	VO，75°C，1 天	與形式 D 一致
	在 P ₂ O ₅ 上乾燥，RT，17 天 製備時之 RH：3% 運行時之 RH：43%	與形式 D 一致，選定峰稍微移位
形式 M	空氣乾燥，1 天	類似於形式 F

形式 E	120°C，8 小時	無序，類似於形式 B
------	------------	------------

(a) 溫度、RH 及實驗持續時間為近似的。

實例 6：相互轉換實驗

【0322】除了形式 A 以外，將起始材料在 45°C 下在真空烘箱中乾燥近似 1 天。製備形式 A 於指定溶劑系統中之飽和溶液，並且添加乾燥材料及形式 A 之種子。將樣品在密封小瓶中於環境溫度下攪拌近似一週。

【0323】表 7 總結相互轉換實驗之結果。

表 7

起始材料(a)	條件(b)	XRPD 結果
形式 A、形式 D、形式 B、形式 E、形式 F、形式 G、形式 J 之種子	MeOH 漿液，RT，1 週	形式 A
	MEK/DMF 50/50 漿液，RT，1 週	形式 A
形式 A、形式 D、形式 B、形式 C、形式 E、形式 F、形式 G、形式 J 之種子	EtOH/H2O 60/40 漿液，RT，1 週	形式 A

(a) 除形式 A 外之所有材料均實驗前約一天在 45°C 下真空乾燥。

(b) 溫度及實驗持續時間為近似的。

實例 7：單晶生長實驗

【0324】使用以下結晶技術處理形式 A 之樣品。為了誘導結晶，在選定實驗中加入形式 A 之種子。

方法 a：蒸發/體積減小實驗

【0325】在環境溫度或升高之溫度下，使起始材料溶液從用於快速蒸發(FE)之敞開小瓶或從用於緩慢蒸發(SE)之鬆散加蓋或覆蓋有鋁箔且帶有針孔之小瓶部分蒸發或蒸發至乾。在蒸發之前，將溶液在環境溫度或升高之溫度下使用 0.2 µm 尼龍過濾器過濾。

方法 b：液體-蒸氣及液體-液體擴散實驗

【0326】在環境溫度下於指定溶劑中製備起始材料溶液，並且通常使用 0.2 µm

尼龍過濾器過濾。對於液體蒸氣擴散(LVD)，將具有過濾溶液之小瓶放置於具有適當反溶劑之二級容器中，並在環境溫度或亞環境溫度之條件下保持不受干擾。對於液體-液體擴散(LLD)，將測試材料溶液小心地與指定溶劑接觸，並使其在環境溫度或亞環境溫度之條件下不受干擾。

方法 c：冷卻實驗

【0327】 使用加熱板加熱，在升高之溫度下製備起始材料溶液。然後使用 0.2 μm 尼龍過濾器對溶液進行熱過濾，並留在加熱源上，並緩慢冷卻至設定溫度(SC)。在指定持續時間之後，將它們進一步冷卻至亞環境溫度。

【0328】 表 8 總結形式 A 之單晶生長結果

表 8

溶劑系統	條件(a)	觀察結果	XRPD 結果
DMF/DEE	LLD；保持在冰箱中，6 週	無合適晶體	-
DMF/EtOAc	LVD	無合適晶體；未知形態；B/E	形式 A
DMF/IPA	LVD，15 天之後，轉移至冷凍器，約 5 個月。	無固體	-
DMF/MEK	LVD，5 天	無合適晶體；未知形態 + 小針；B/E	形式 A
DMF/THF	LVD，5 天之後，轉移至冷凍器，約 5 個月。	無固體	-
MeOH/丙酮 (64/36)	SE，45°C，並且播晶種	無合適晶體；未知形態，B/E	-
MeOH/丙酮 (50/50)	SE	無合適晶體；小的針狀粒子；B/E	形式 B，無序
MeOH/CHCl3 (50/50)	SE	未知形態；B/E	形式 B，無序
MeOH/環己烷	LLD	無固體	-
MeOH/DEE	LLD；保持在冰箱中，6 週	-	-
MeOH/庚烷	LLD	-	-
MeOH/庚烷	LLD，亞環境溫度(冷凍器)	無固體	-
MeOH/MTBE (80/20)	SE	無合適晶體；未知形態；B/E	形式 B，無序
NMP	SC 嘗試，45°C至 30°C；用形式 A 播晶種；30°C，11 天。轉移至冷凍器，16 天。	無固體	-

	從升高之溫度進行 FE (40°C 至 30°C)，然後冷卻至 RT 並且轉移至冷凍器。	針 + 小粒子，未知形態；B/E	形式 N 可含有形式 C
PG	SC，45°C至 30°C，用形式 A 播晶種；30°C，11 天，然後轉移至冷凍器，16 天。	無固體	-

(a) 溶劑比率(v/v)、溫度及實驗持續時間為近似的。冰箱及冷室溫度：2-8°C；冷凍器溫度：-10°C與-25°C之間。

(b) 非 cGMP 樣品。

實例 8：X 射線粉末繞射(XRPD)

方法 a：透射幾何

【0329】 使用 Optix 長、細聚焦源產生之 Cu 輻射之入射光束，用 PANalytical X’Pert PRO MPD 繞射儀收集 XRPD 圖式。使用橢圓漸變多層鏡將 Cu K α X 射線聚焦穿過試樣並到達偵測器。在分析之前，先對矽試樣(NIST SRM 640d 或 640e)進行分析，以驗證觀察到的 Si 111 峰之位置與 NIST 證實位置一致。將樣品之試樣夾在 3 μ m 厚之膜之間，並進行透射幾何分析。使用光束阻擋、短的防散射擴展區及防散射刀刃以最小化空氣產生之背景。入射束及繞射束之 Soller 狹縫用於最小化軸向發散之增寬。使用距試樣 240 mm 之掃描位置敏感偵測器(X’Celerator)及 Data Collector 軟體 v. 2.2b 收集繞射圖式。

方法 b. 反射幾何

【0330】 使用長、細聚焦源及鎳濾光片產生之 Cu K α 輻射的入射光束，用 PANalytical X’Pert PRO MPD 繞射儀收集 XRPD 圖式。繞射儀使用對稱 Bragg-Brentano 幾何進行配置。在分析之前，先對矽試樣(NIST SRM 640d 或 640e)進行分析，以驗證觀察到的 Si 111 峰之位置與 NIST 證實位置一致。樣品之試樣準備為矽零背景基板上居中的薄圓形層。防散射狹縫(SS)用於最小化空氣產生之背景。入射束及繞射束之 Soller 狹縫用於最小化軸向發散之增寬。使用距樣品 240

mm 之掃描位置敏感偵測器(X'Celerator)及 Data Collector 軟體 v. 2.2b 收集繞射圖式。

實例 9：熱重分析(TGA)

【0331】 使用 TA Instruments 2050 或 Discovery 熱重分析儀進行 TGA 分析。使用鎳及 Alumel™進行溫度校準。將各樣品放置於鋁或鉑盤中，並插入 TG 爐中。將爐在氮氣吹掃下加熱。熱分析圖上之方法代碼為開始及結束溫度以及加熱速率之縮寫；例如，25-350-10 意謂「從 25°C 到 350°C，在 10°C/min 下」。

實例 10：示差掃描量熱法(DSC)

【0332】 使用 TA Instruments Q2000 示差掃描量熱儀進行 DSC。使用可溯源 NIST 之鈹金屬進行溫度校準。將樣品放置於蓋有蓋子之鋁製 DSC 盤(T0C)中，並準確記錄重量。將配置為樣品盤之稱重鋁盤放置於樣品池之參考側。熱分析圖上之方法代碼為開始及結束溫度以及加熱速率之縮寫；例如，-30-250-10 意謂「從 -30°C 到 250°C，在 10°C/min 下」。

實例 11：熱重紅外光譜法(TG-IR)

【0333】 熱重紅外(TG-IR)分析係在與配備有 Ever-Glo 中/遠紅外源、溴化鉀(KBr)分束器及碲化汞鎘(MCT-A)偵測器之 Magna-IR 560®傅立葉變換紅外(FT-IR)分光光度計(Thermo Nicolet)連接的 TA Instruments 2050 型熱重(TG)分析儀上進行的。FT-IR 波長驗證係使用聚苯乙烯進行的，並且 TG 校準標準為鎳及 Alumel™。將樣品放置於鉑樣品盤中，並將該盤插入 TG 爐中。首先啟動 TG 儀器，然後立即啟動 FT-IR 儀器。TG 儀器在分別 90 及 10 cc/min (用於吹掃及平衡)之氮氣流量下運行。爐在 20°C/分鐘之速率下氮氣下加熱，最終溫度為 250°C。近似每 32 秒收集 IR 光譜，達約 13 分鐘。各 IR 光譜代表以 4 cm⁻¹之光譜解析度收集之 16 個共加掃描。從搜索高解析度 Nicolet 氣相波譜庫可確定揮發物。從該

庫中進行之搜索被視為非 cGMP。

實例 12：偏振光顯微術(PLM)

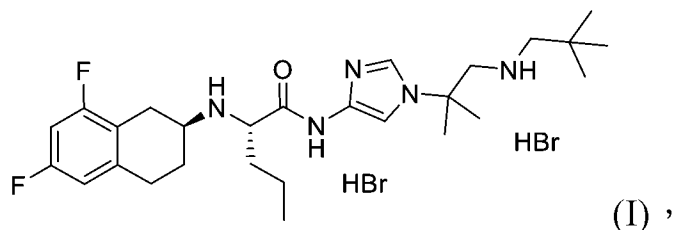
【0334】 使用配備 SPOT Insight™彩色數位攝影機之 Leica DM LP 顯微鏡進行光學顯微術。通常，將各樣品放置於載玻片上，將蓋玻片放置於樣品上，並加入一滴礦物油以藉由毛細管作用覆蓋樣品。使用帶有正交偏光器及一階紅色補償器的 0.8-10.0x 物鏡觀察各樣品。

實例 14：計算方法(索引)

【0335】 XRPD 圖式之成功索引表明該樣品主要由單晶相組成。允許峰位置與觀察到之峰之間的相符性表明一致的單位晶胞確定。使用 X'Pert High Score Plus 2.2a (2.2.1) 及 TRIADS™進行索引。在本研究範圍內，未進行任何分子堆積之嘗試來確定暫行索引解決方案。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種具有式(I)之(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽之結晶形式



其中該結晶形式係：

結晶形式 A，其中形式 A 之特徵在於在 8.8 ± 0.2 、 9.8 ± 0.2 及 23.3 ± 0.2 度 2θ 處具有峰之 XRPD 圖式。

【請求項 2】 如請求項 1 之結晶形式，其中該結晶形式 A 為無水的。

【請求項 3】 如請求項 1 或 2 之結晶形式，其中結晶形式 A 之熔點為約 254°C 。

【請求項 4】 如請求項 1 或 2 之結晶形式，其中形式 A 之特徵在於在 8.8 ± 0.2 、 9.8 ± 0.2 、 23.3 ± 0.2 、 25.4 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 及 29.3 ± 0.2 度 2θ 處具有峰之 XRPD 圖式。

【請求項 5】 如請求項 1 或 2 之結晶形式，其中形式 A 之特徵在於在 8.8 ± 0.2 、 9.8 ± 0.2 、 20.0 ± 0.2 、 23.3 ± 0.2 、 25.4 ± 0.2 、 28.0 ± 0.2 、 29.3 ± 0.2 及 32.5 ± 0.2 度 2θ 處具有峰之 XRPD 圖式。

【請求項 6】 如請求項 1 或 2 之結晶形式，其中形式 A 之特徵在於下列之一或多者：a) 實質上如圖 1 所示之 XRPD 圖式；b) 實質上如圖 2 所示之 TGA 輪廓(profile)；及 c) 實質上如圖 3 所示之 DSC 輪廓(profile)。

【請求項 7】 如請求項 1 或 2 之結晶形式，其中形式 A 具有指示為單純單斜晶之單位晶胞。

- 【請求項 8】 如請求項 1 或 2 之結晶形式，其中形式 A 具有 a 值為約 10.035 Å，b 值為約 7.532 Å 且 c 值為約 20.092 Å 的單位晶胞。
- 【請求項 9】 如請求項 1 或 2 之結晶形式，其中形式 A 具有體積為約 1518.1 Å³ 的單位晶胞。
- 【請求項 10】 如請求項 1 或 2 之結晶形式，其中該形式 A 實質上不含其他多晶型形式。
- 【請求項 11】 如請求項 1 或 2 之結晶形式，其中該結晶形式具有至少 90% 之形式 A 多晶型純度。
- 【請求項 12】 如請求項 1 或 2 之結晶形式，其中該結晶形式具有至少 99% 之形式 A 多晶型純度。
- 【請求項 13】 如請求項 1 之結晶形式，其中該形式 A 具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。
- 【請求項 14】 一種組成物，其包含如請求項 1 之結晶形式，其具有在約 0.5 μm 與約 15 μm 之間的 D[V,0.10] 粒子大小、在約 2 μm 與約 30 μm 之間的 D[V,0.50] 粒子大小、在約 8 μm 與約 600 μm 之間的 D[V,0.90] 粒子大小或約 5 μm 至約 200 μm 的 D[4,3] 粒子大小中之一或多者。
- 【請求項 15】 一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 13 中任一項之結晶形式或如請求項 14 之組成物，及醫藥學上可接受之載劑。
- 【請求項 16】 如請求項 15 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物為錠劑。
- 【請求項 17】 如請求項 15 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含約 25 mg 至約 400 mg 該(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-

(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽。

【請求項 18】如請求項 15 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含約 50 mg 該 (S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽。

【請求項 19】如請求項 15 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含約 100 mg 該 (S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽。

【請求項 20】如請求項 15 之醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含約 150 mg 該 (S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽。

【請求項 21】一種如請求項 15 至 20 中任一項之醫藥組成物於製備治療個體中腫瘤或癌症之藥劑之用途。

【請求項 22】如請求項 21 之用途，其中該等腫瘤為硬纖維瘤。

【請求項 23】如請求項 21 之用途，其中該癌症選自由以下組成之群：多發性骨髓瘤、在 Notch 途徑基因中具有突變之癌症、腺樣囊狀癌及 T 細胞急性淋巴母細胞白血病。

【請求項 24】如請求項 21 之用途，其中該癌症為多發性骨髓瘤。

【請求項 25】如請求項 21 之用途，其中該癌症為在 Notch 途徑基因中具有突變之癌症。

【請求項 26】如請求項 21 之用途，其中該癌症為腺樣囊狀癌。

【請求項 27】如請求項 21 之用途，其中該癌症為 T 細胞急性淋巴母細胞白血病。

【請求項 28】如請求項 21 至 27 中任一項之用途，其中每天向該個體投與約 50

mg 至約 500 mg 該(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽。

【請求項 29】如請求項 21 至 27 中任一項之用途，其中每天向該個體投與約 100 mg 至約 400 mg 該(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽。

【請求項 30】如請求項 21 至 27 中任一項之用途，其中每天向該個體投與約 300 mg 該(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽。

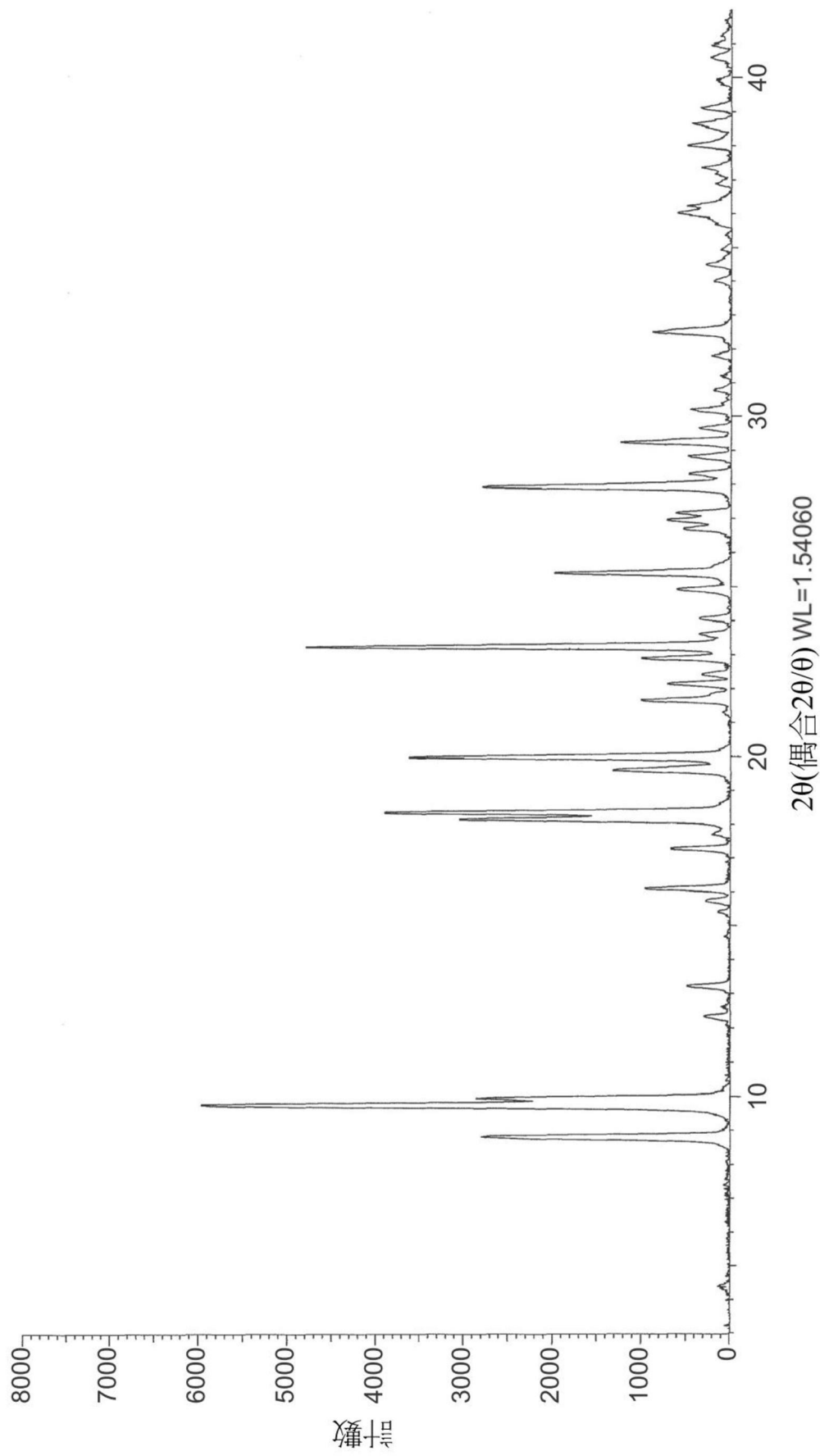
【請求項 31】如請求項 21 至 27 中任一項之用途，其中每天向該個體投與約 200 mg 該(S)-2-(((S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氫萘-2-基)胺基)-N-(1-(2-甲基-1-(新戊基胺基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)戊醯胺之氫溴酸鹽。

【請求項 32】如請求項 28 之用途，其中總每日劑量係以兩個單獨劑量提供。

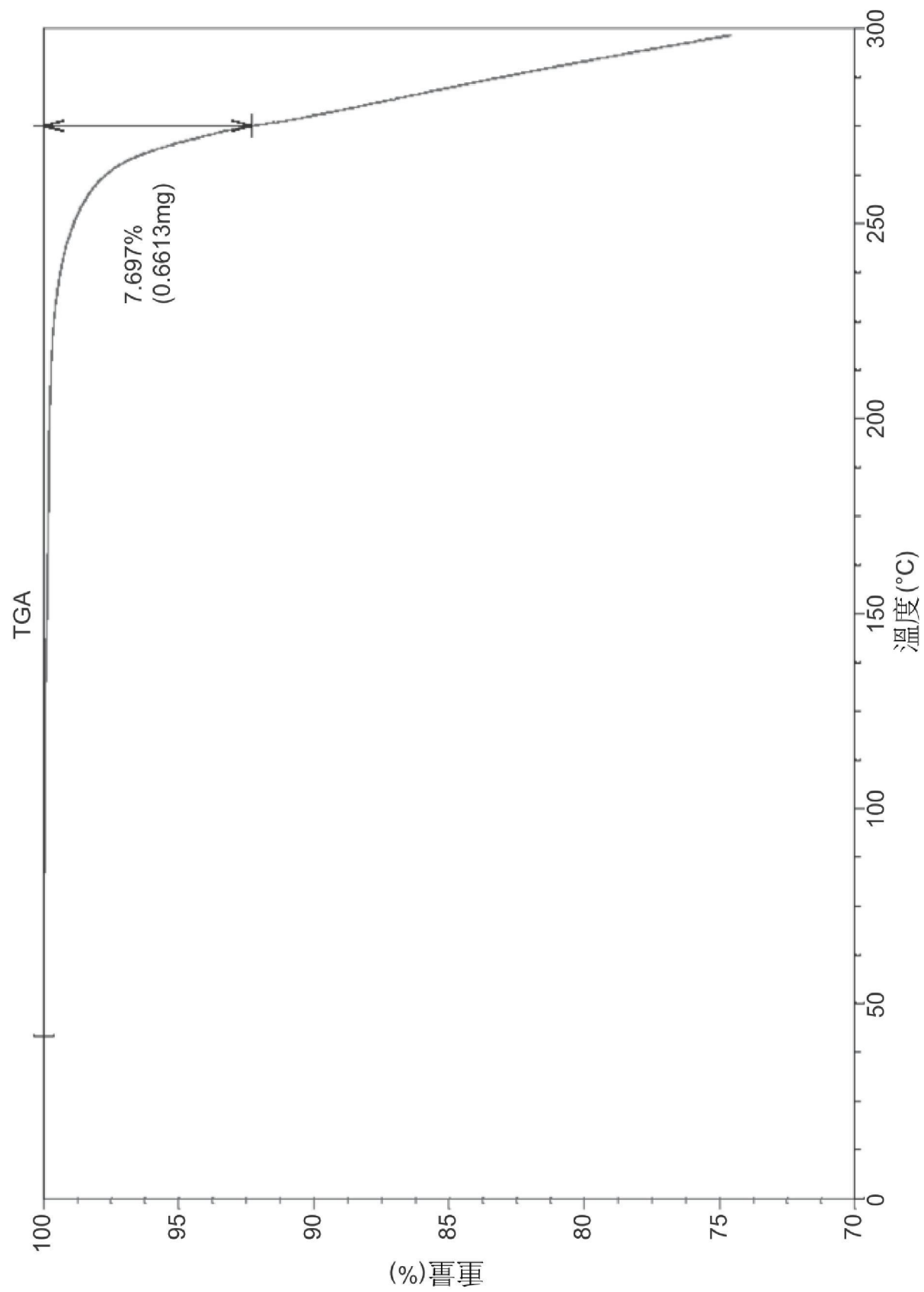
【請求項 33】如請求項 32 之用途，其中總每日劑量係以兩個 150 mg 單獨劑量提供。

【請求項 34】如請求項 32 之用途，其中總每日劑量係以兩個 100 mg 單獨劑量提供。

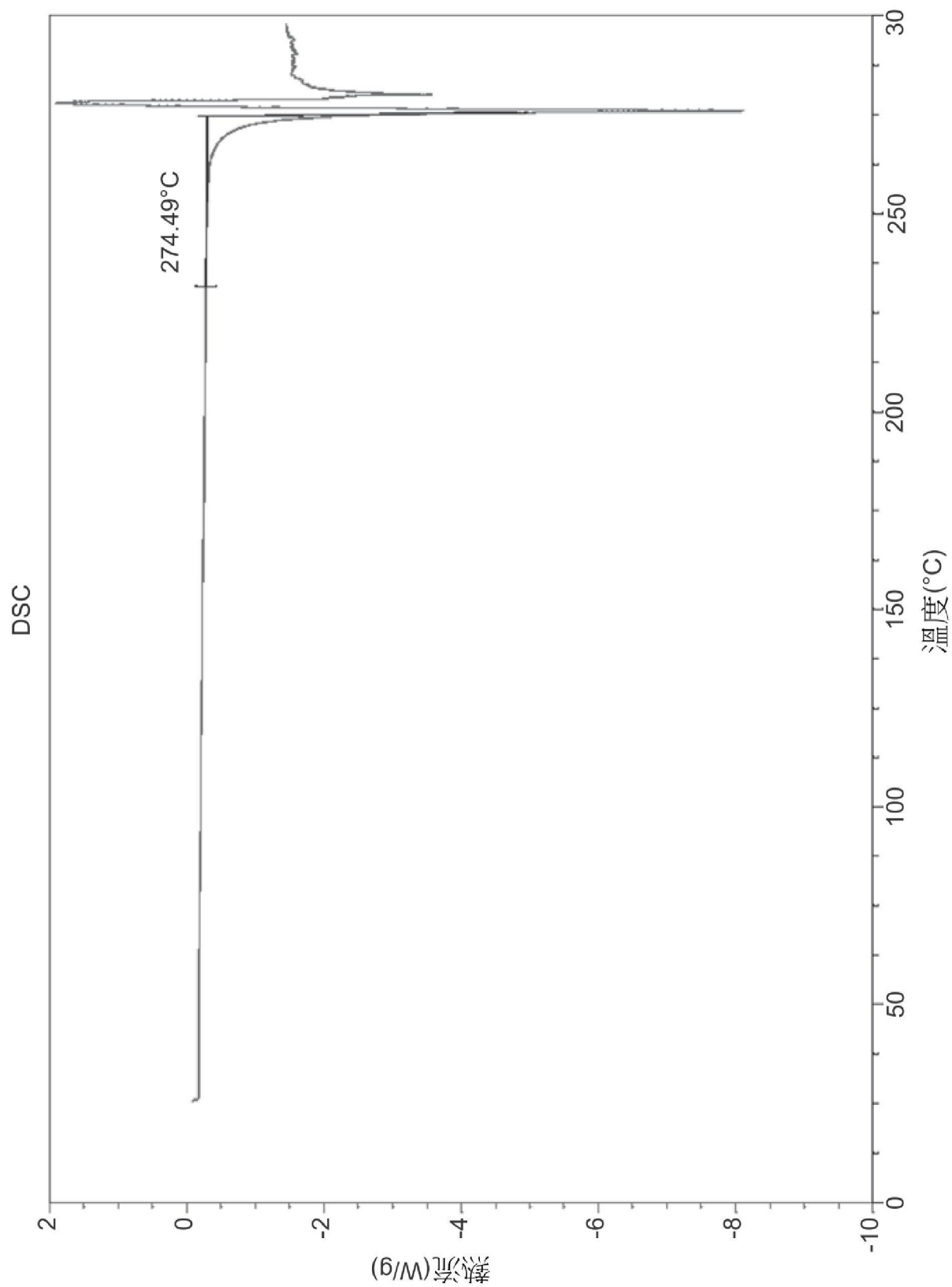
【發明圖式】



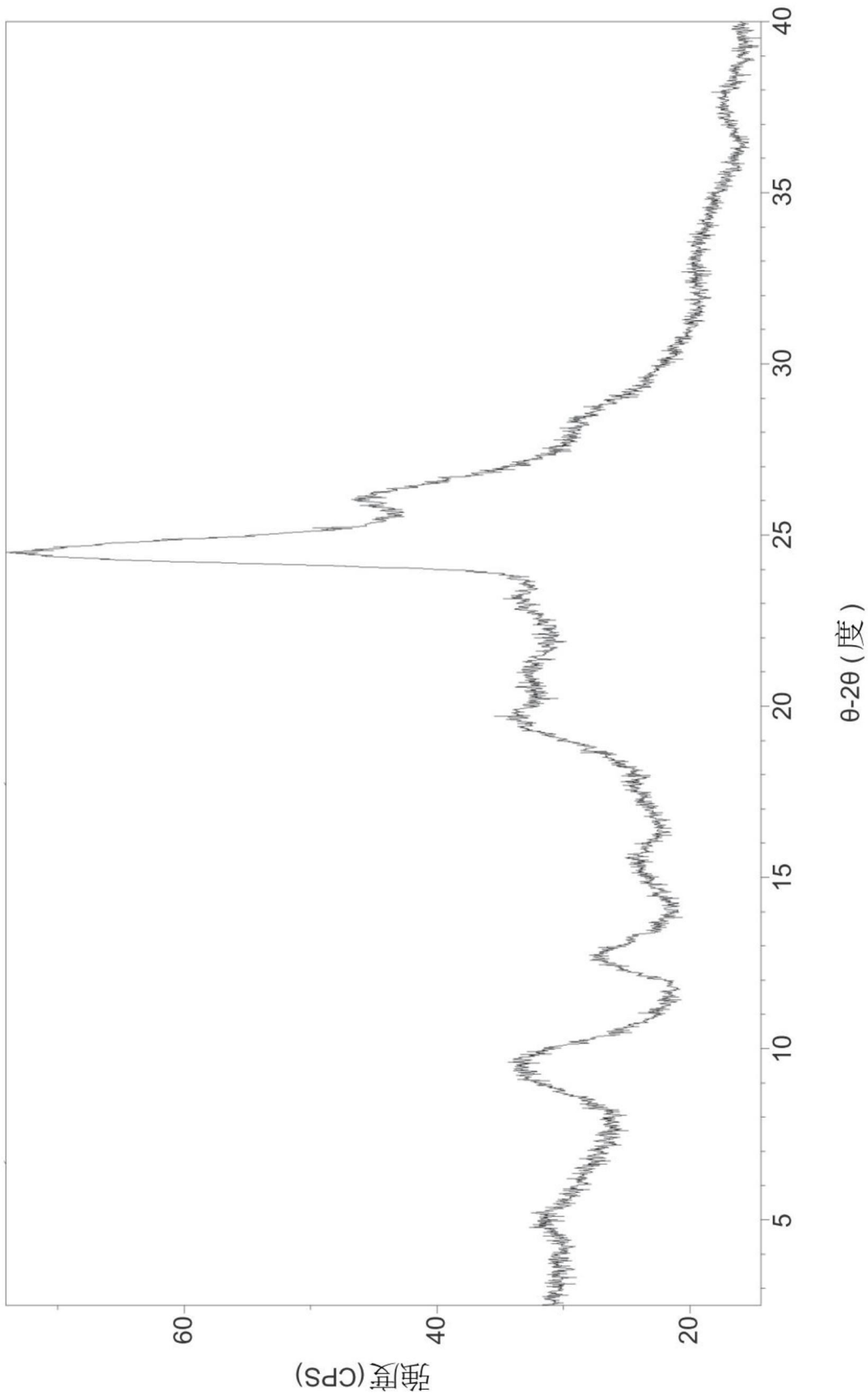
【圖 1】



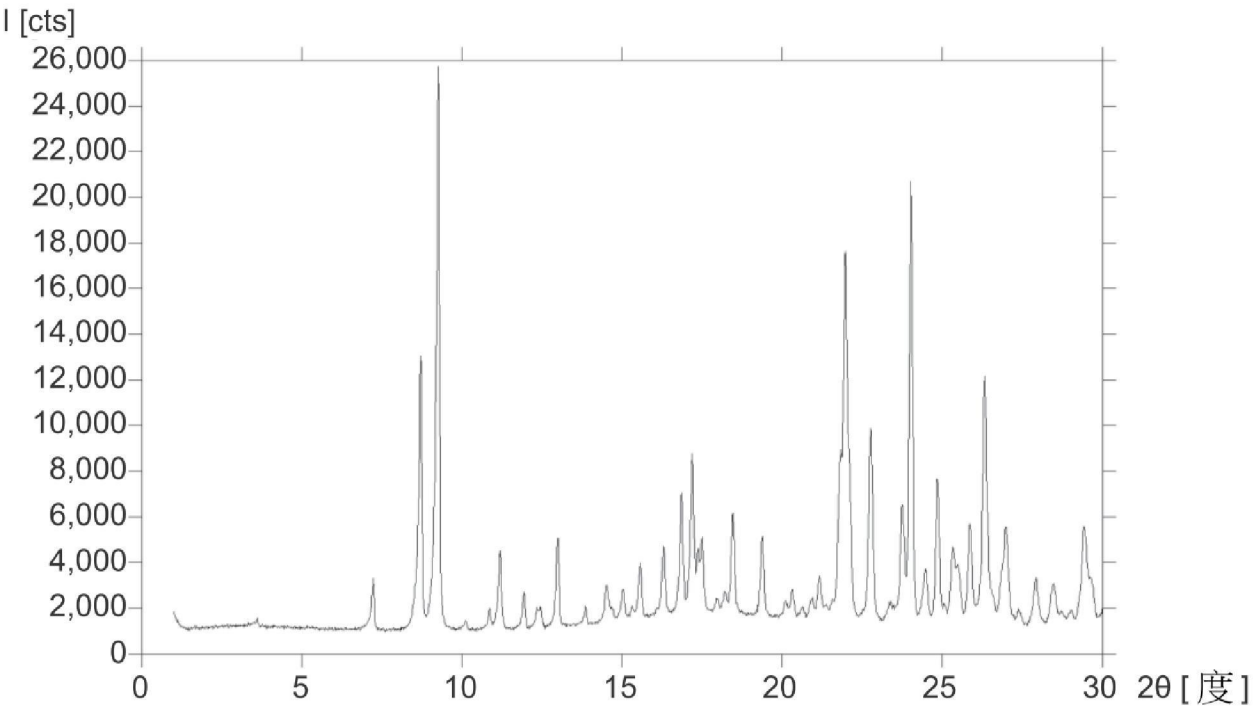
【圖 2】



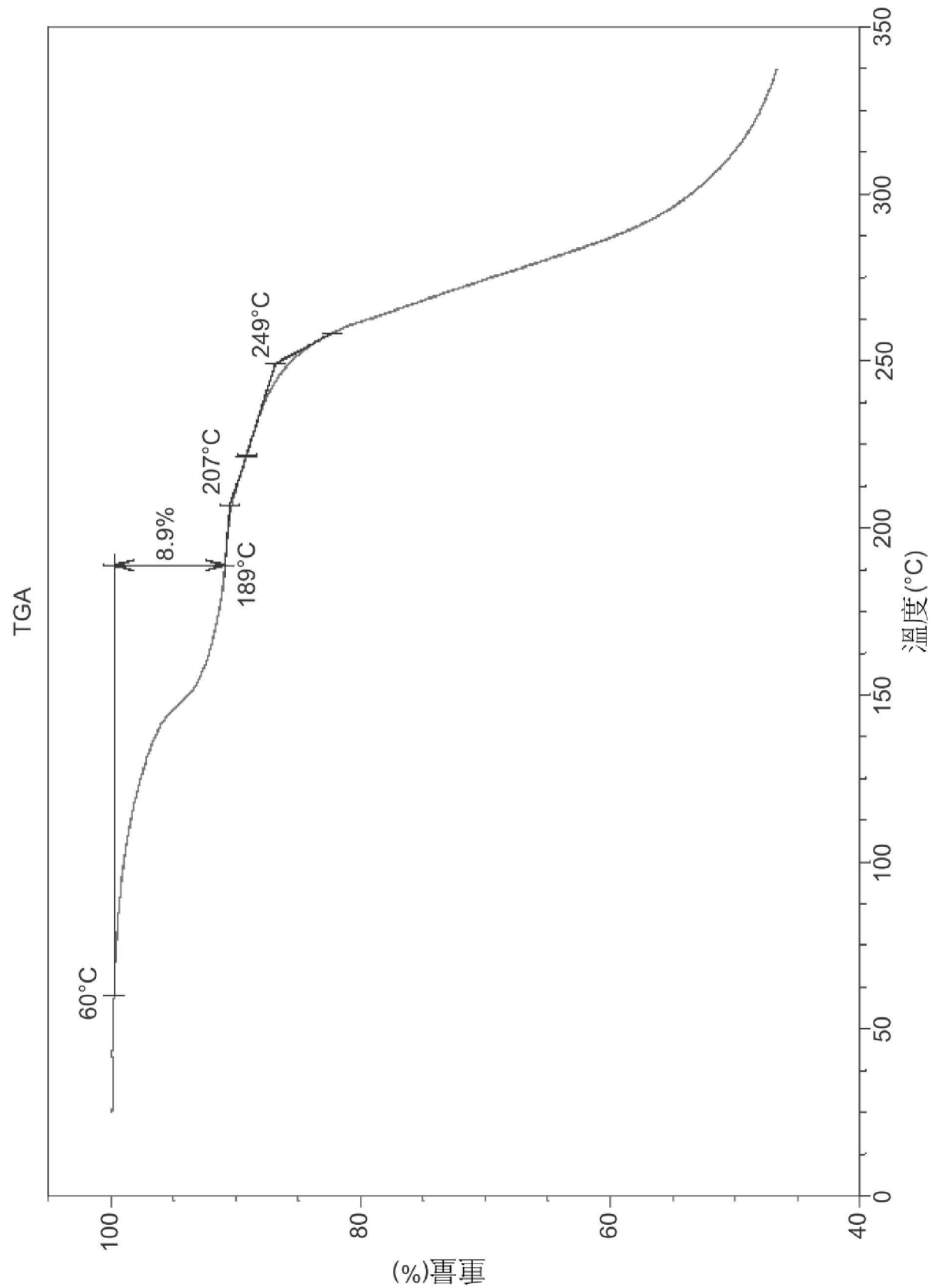
【圖 3】



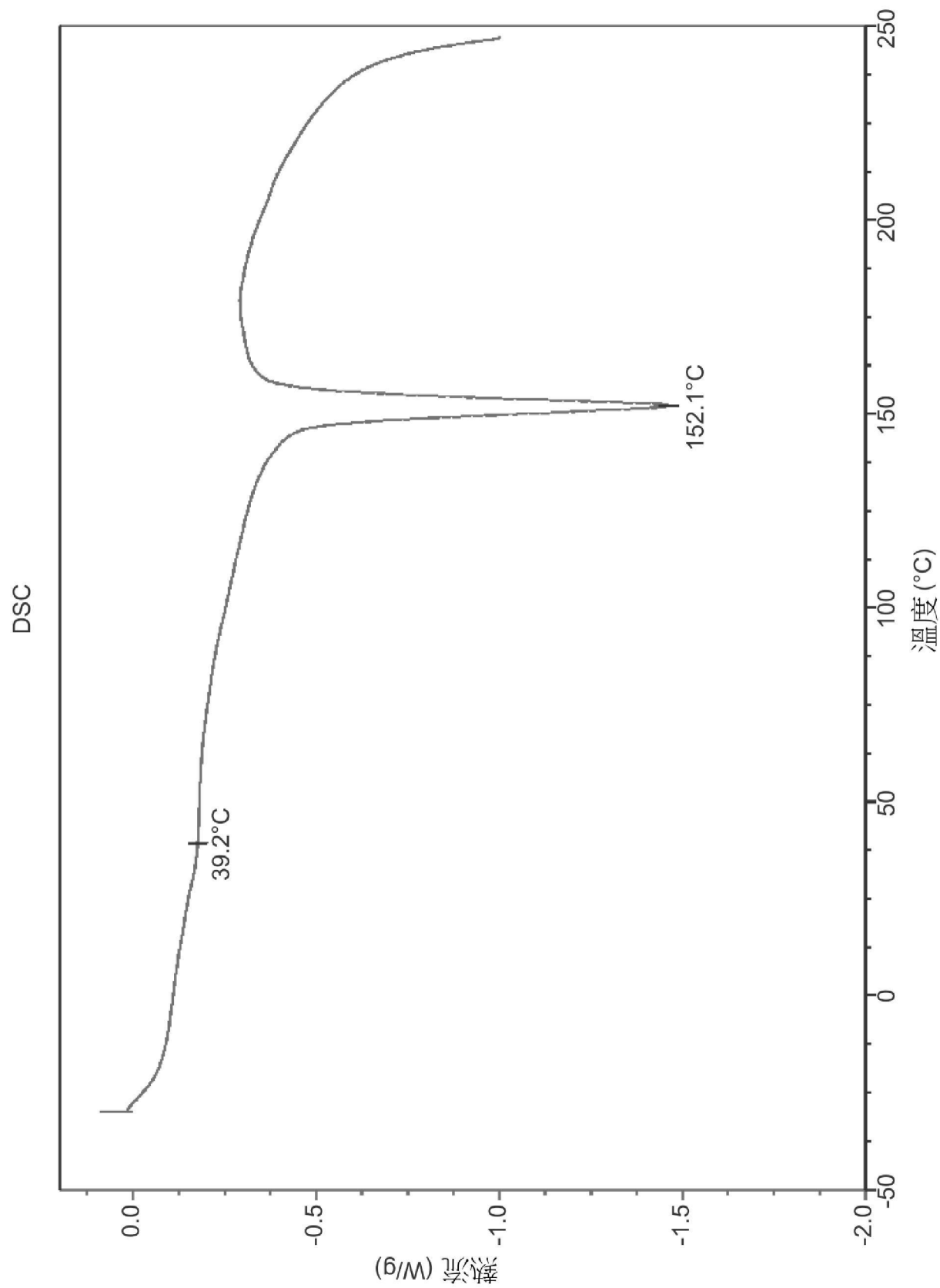
【圖 4】



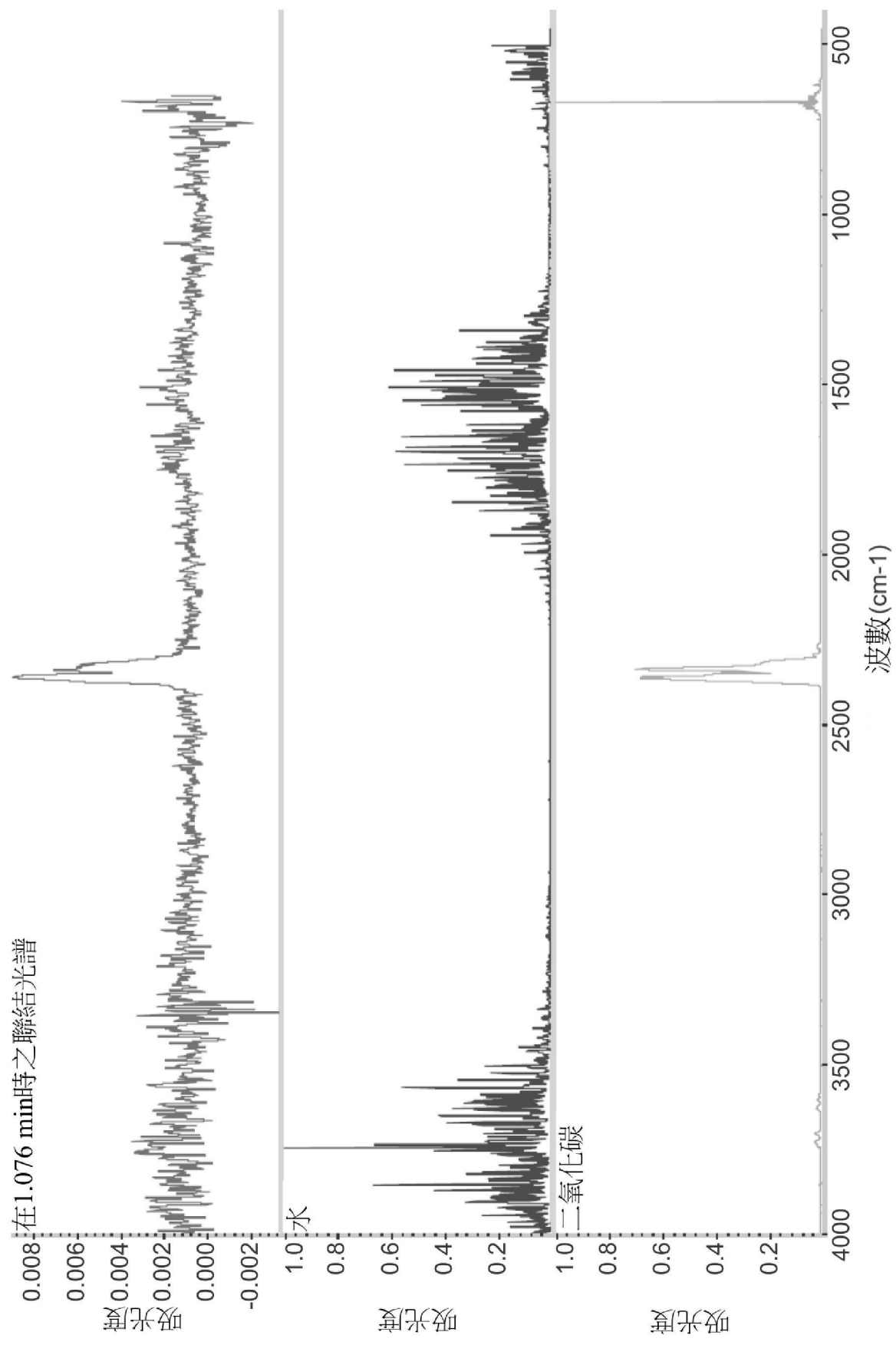
【圖 5】



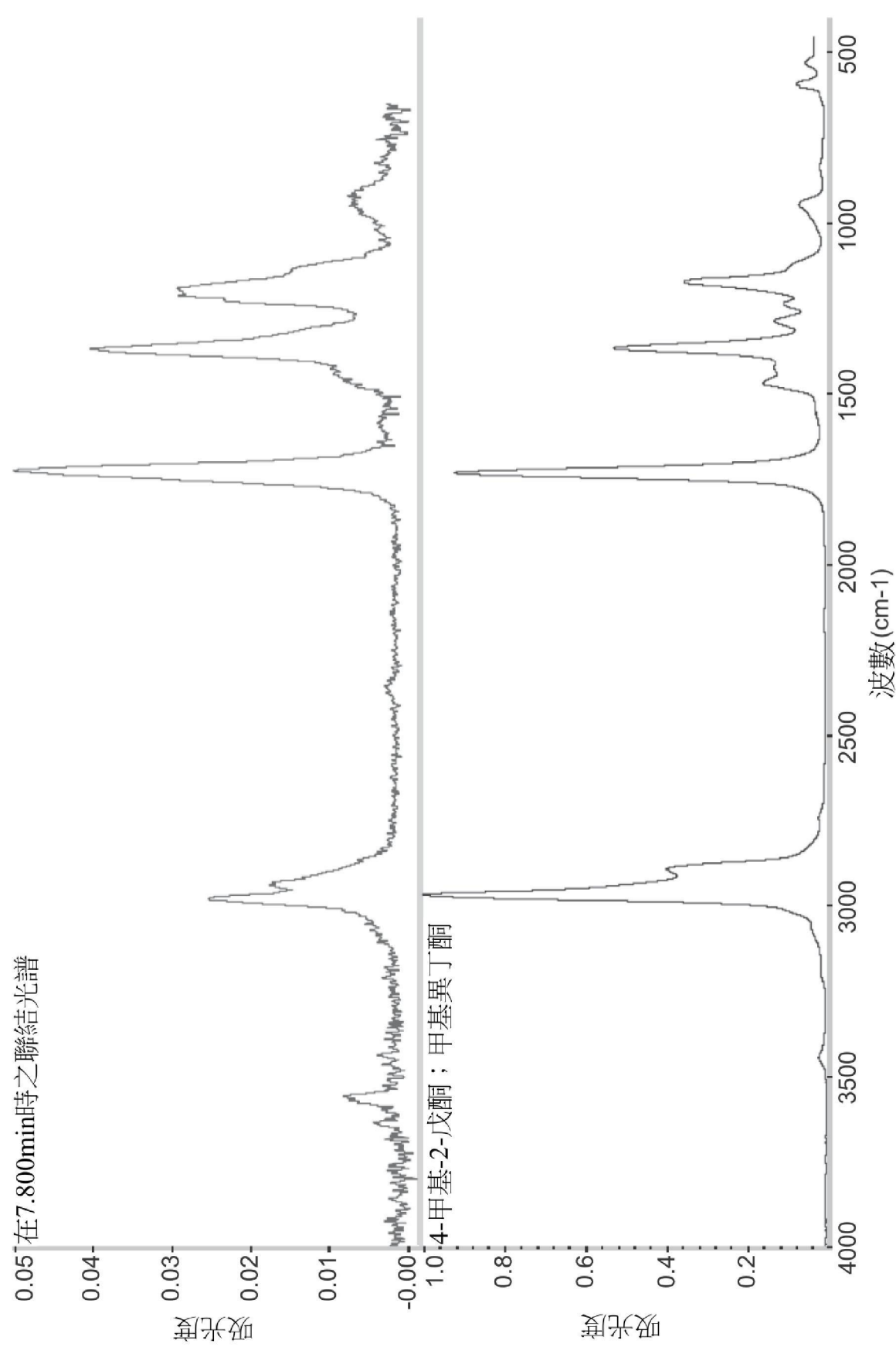
【圖 6】



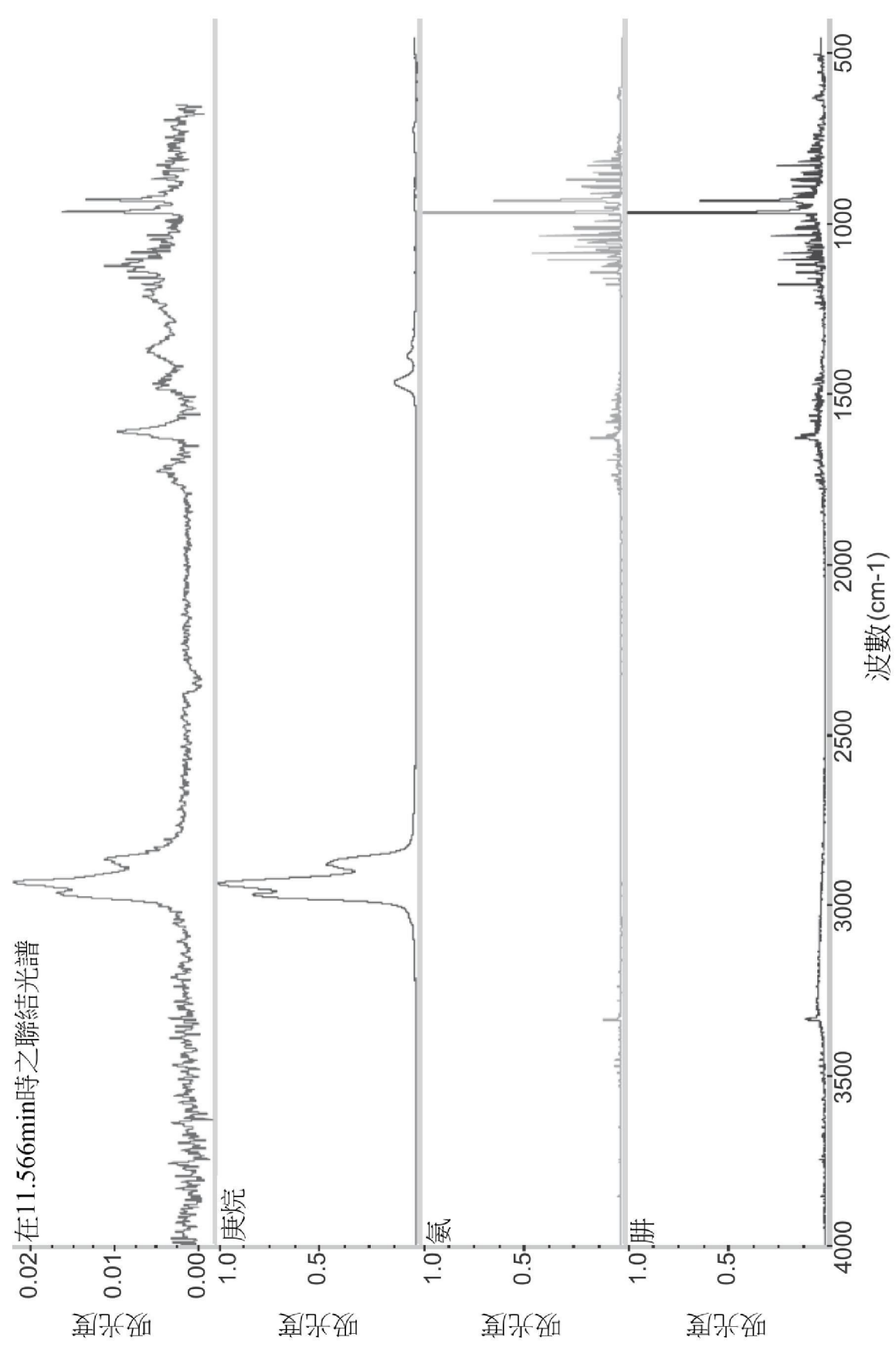
【圖 7】



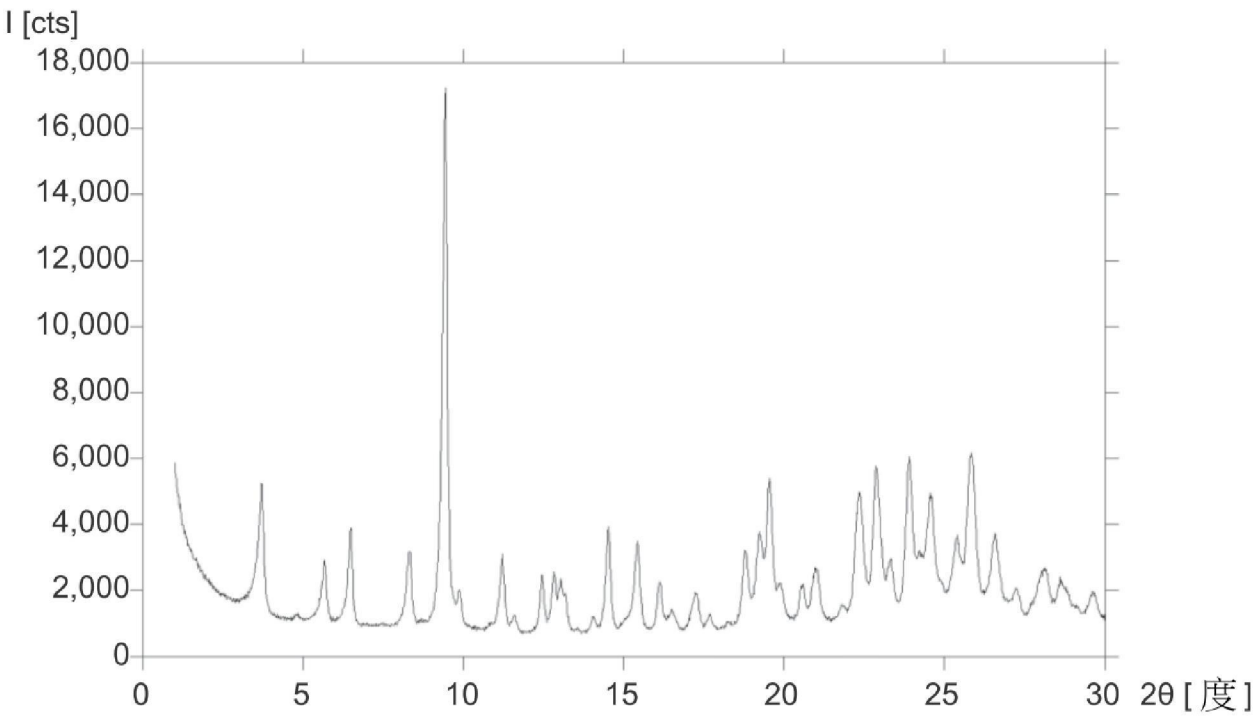
【圖 8】



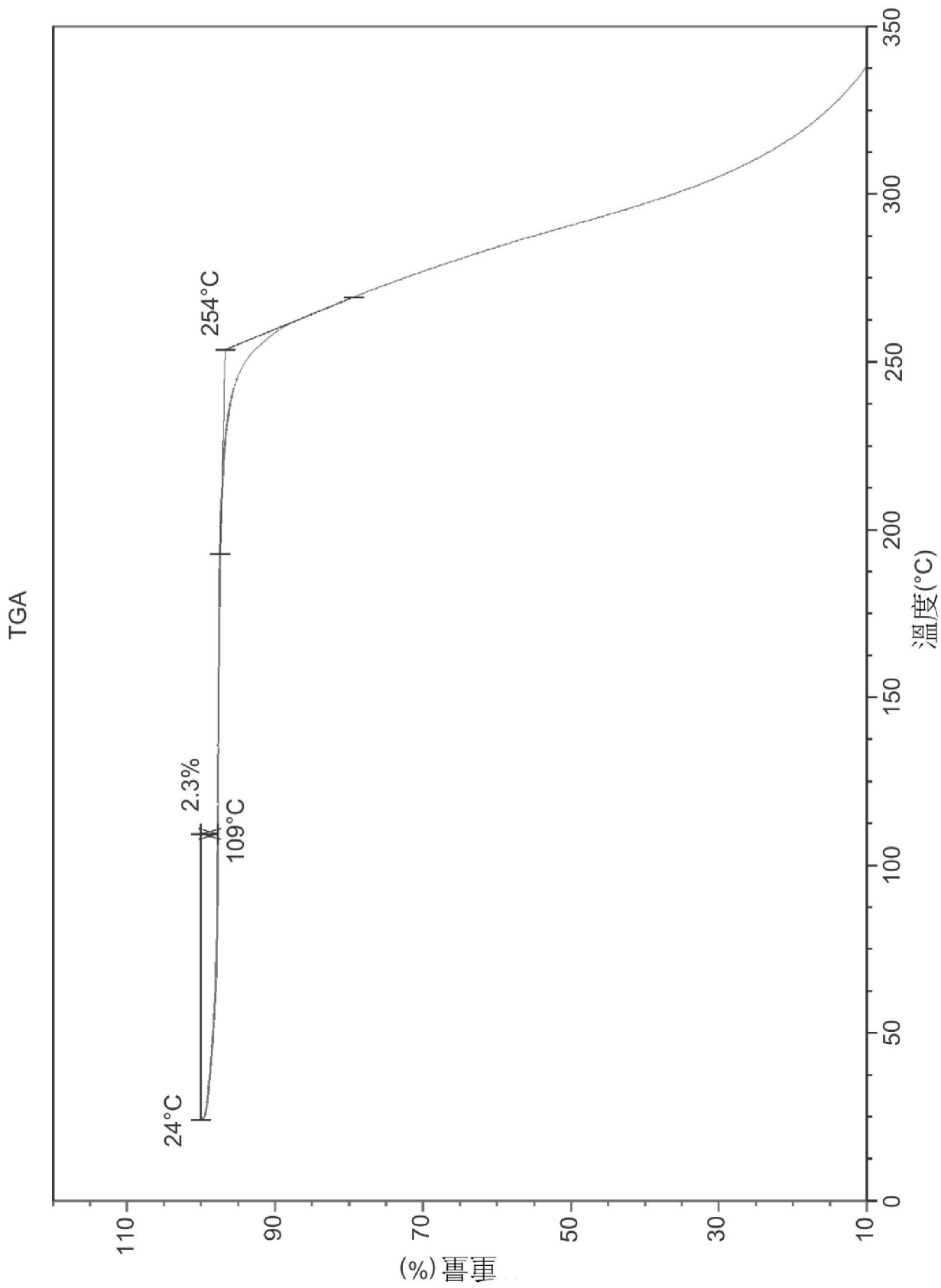
【圖 9】



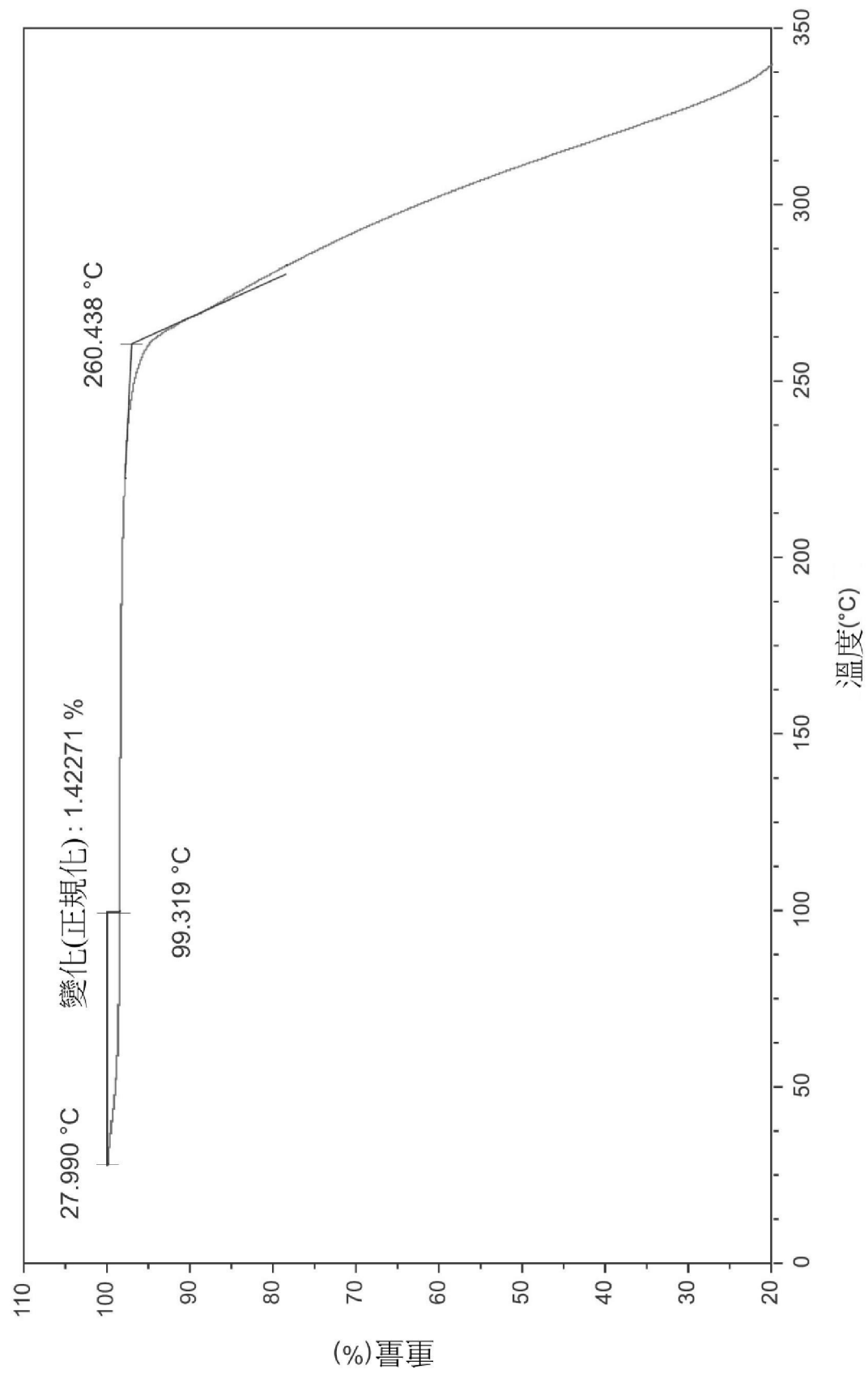
【圖 10】



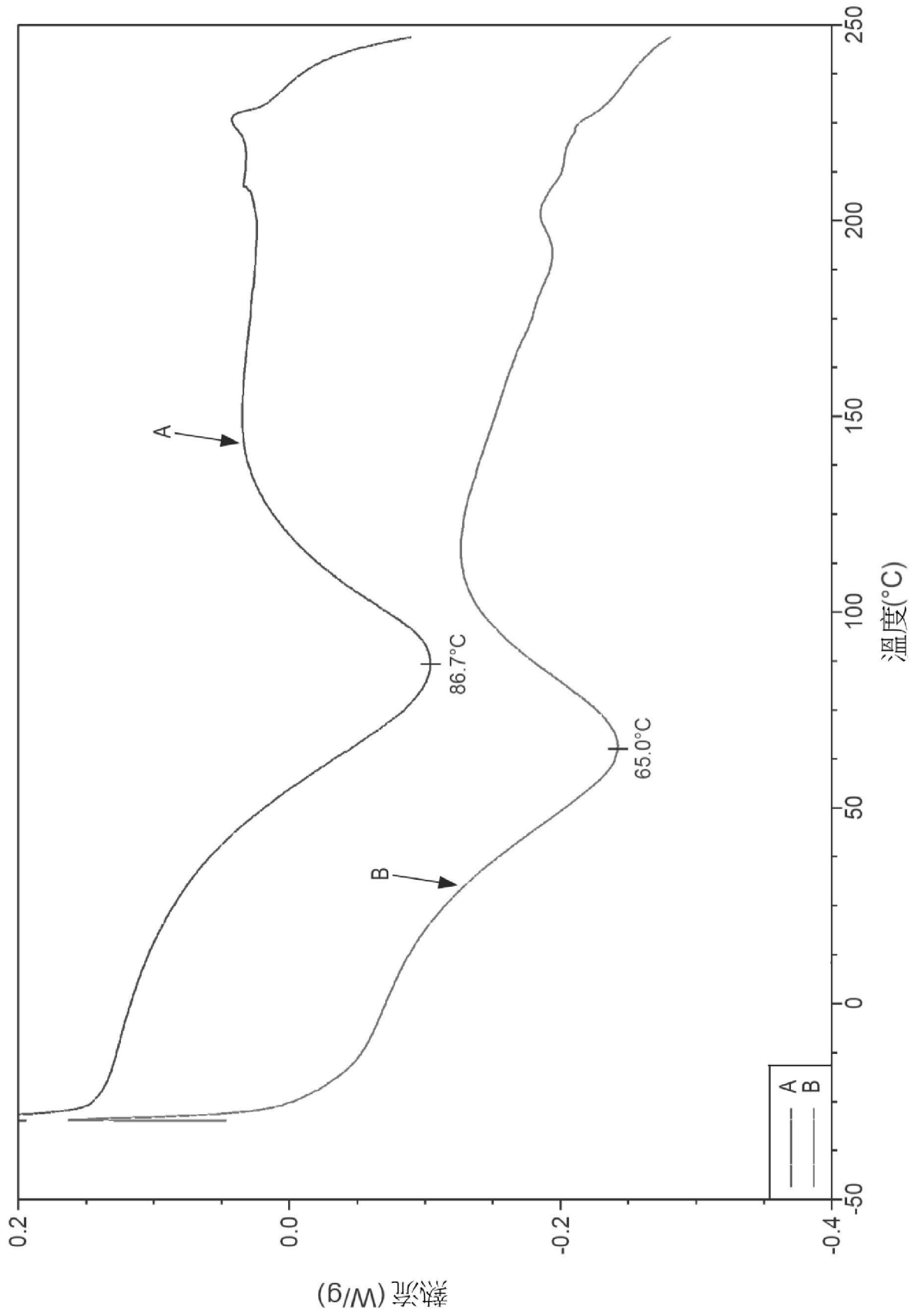
【圖 11】



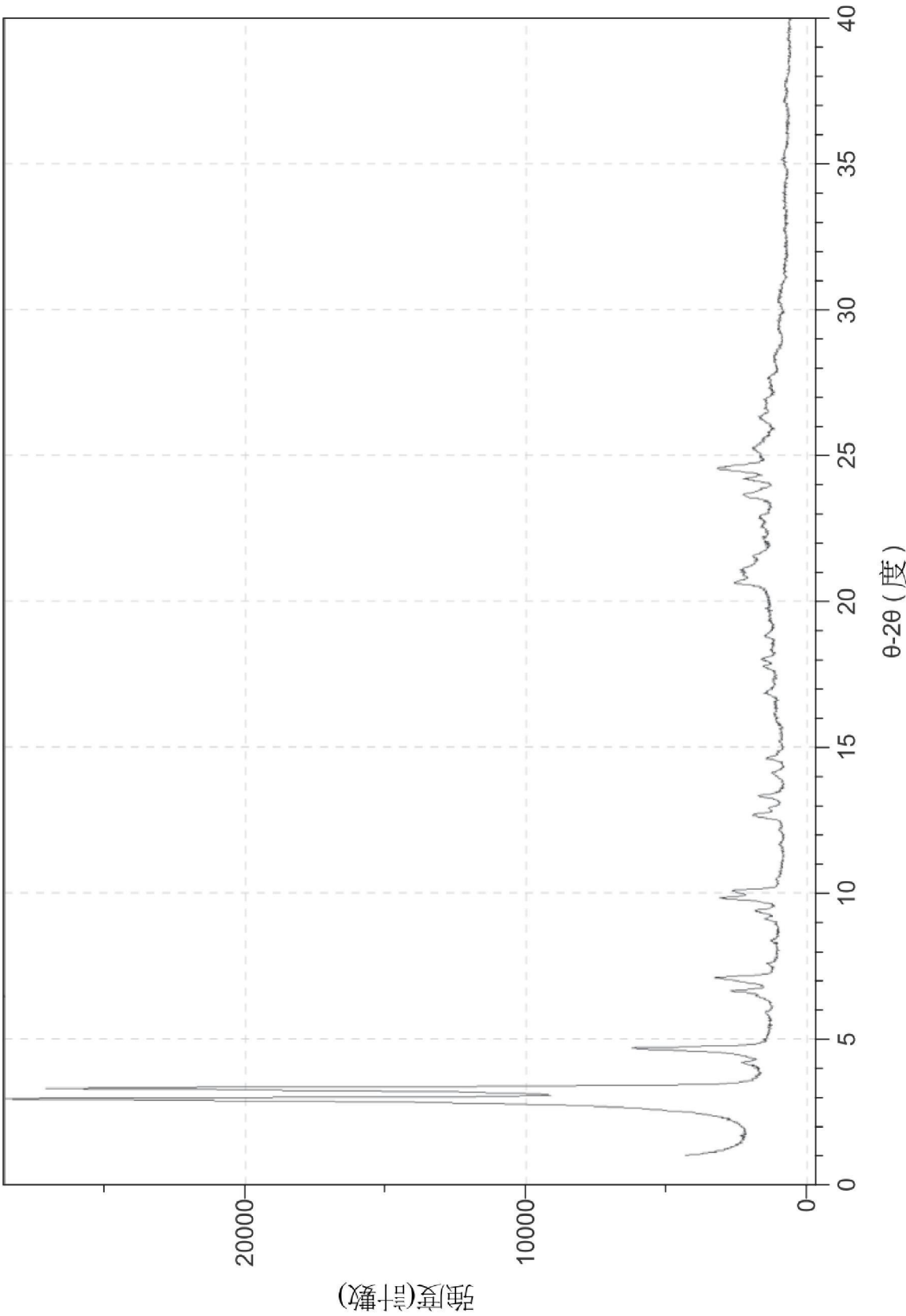
【圖 12A】



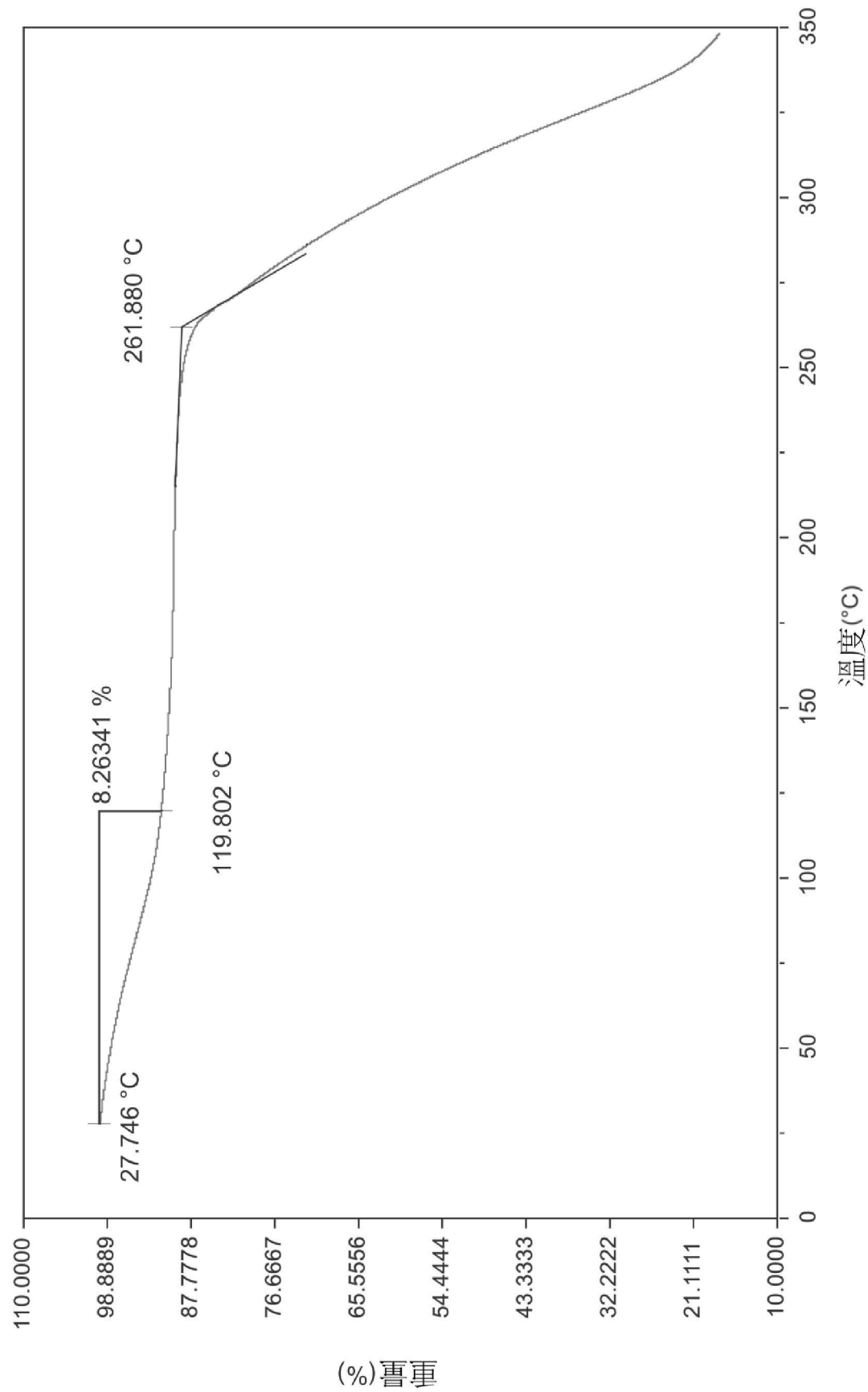
【圖 12B】



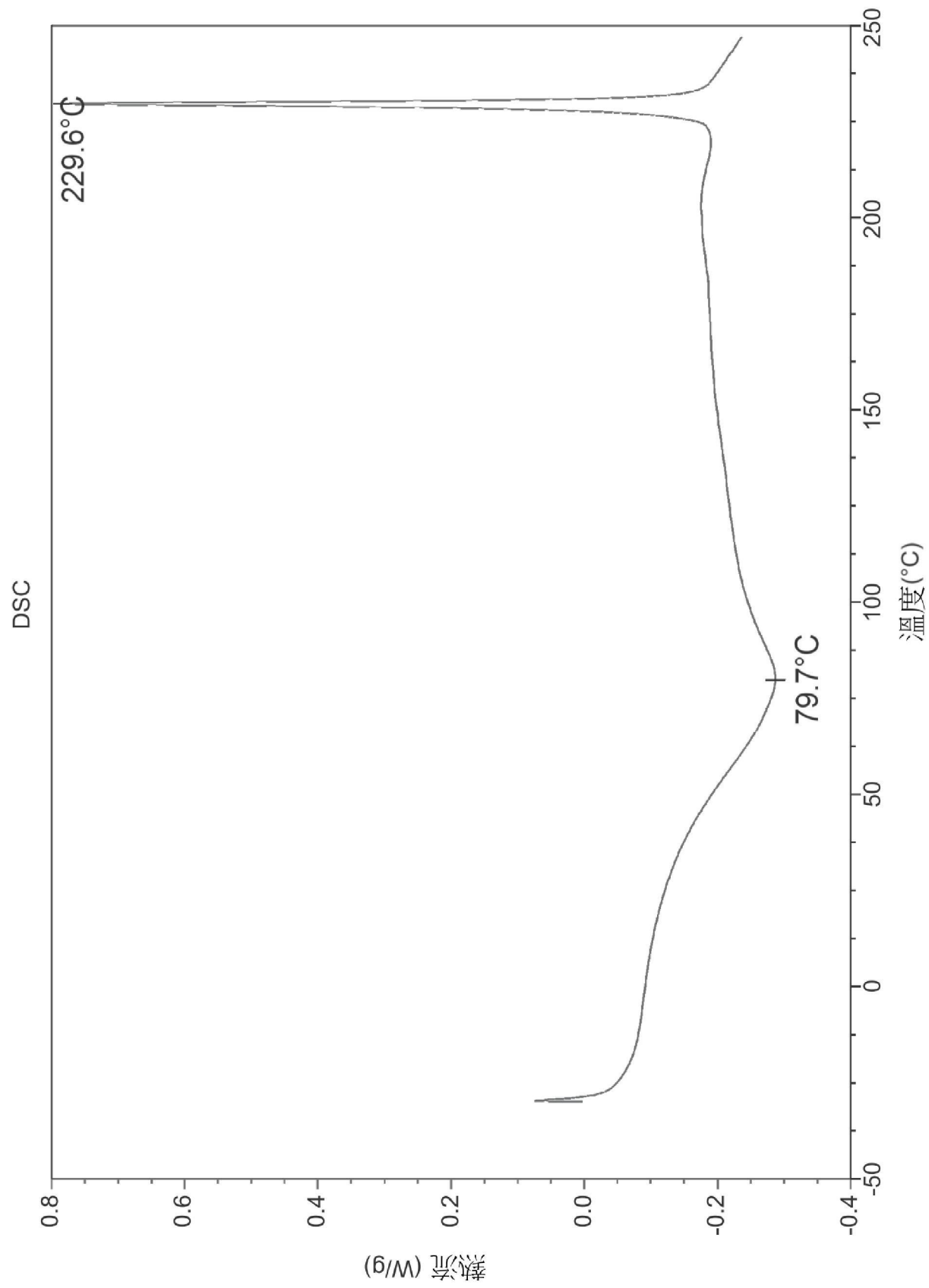
【圖 13】



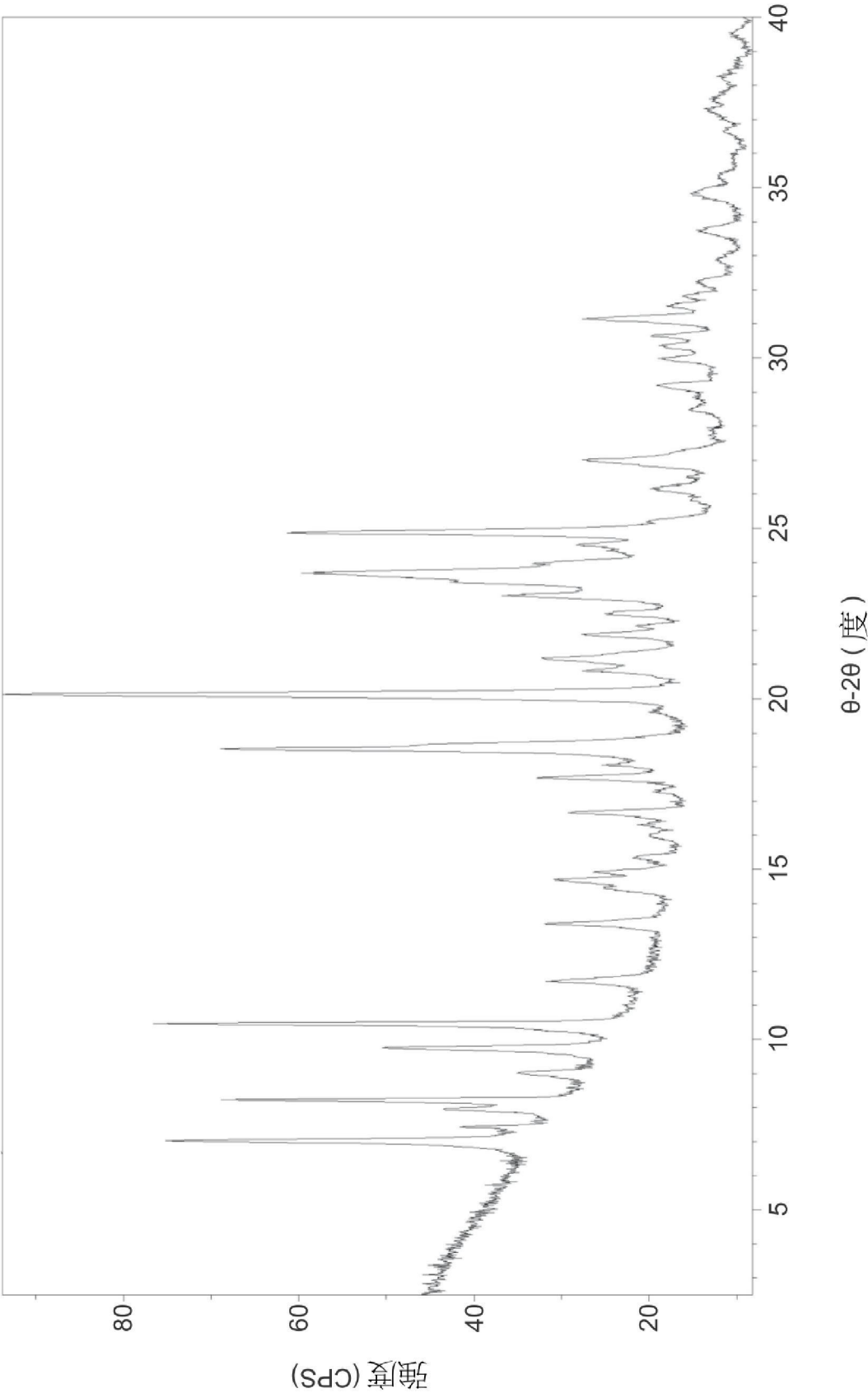
【圖 14】



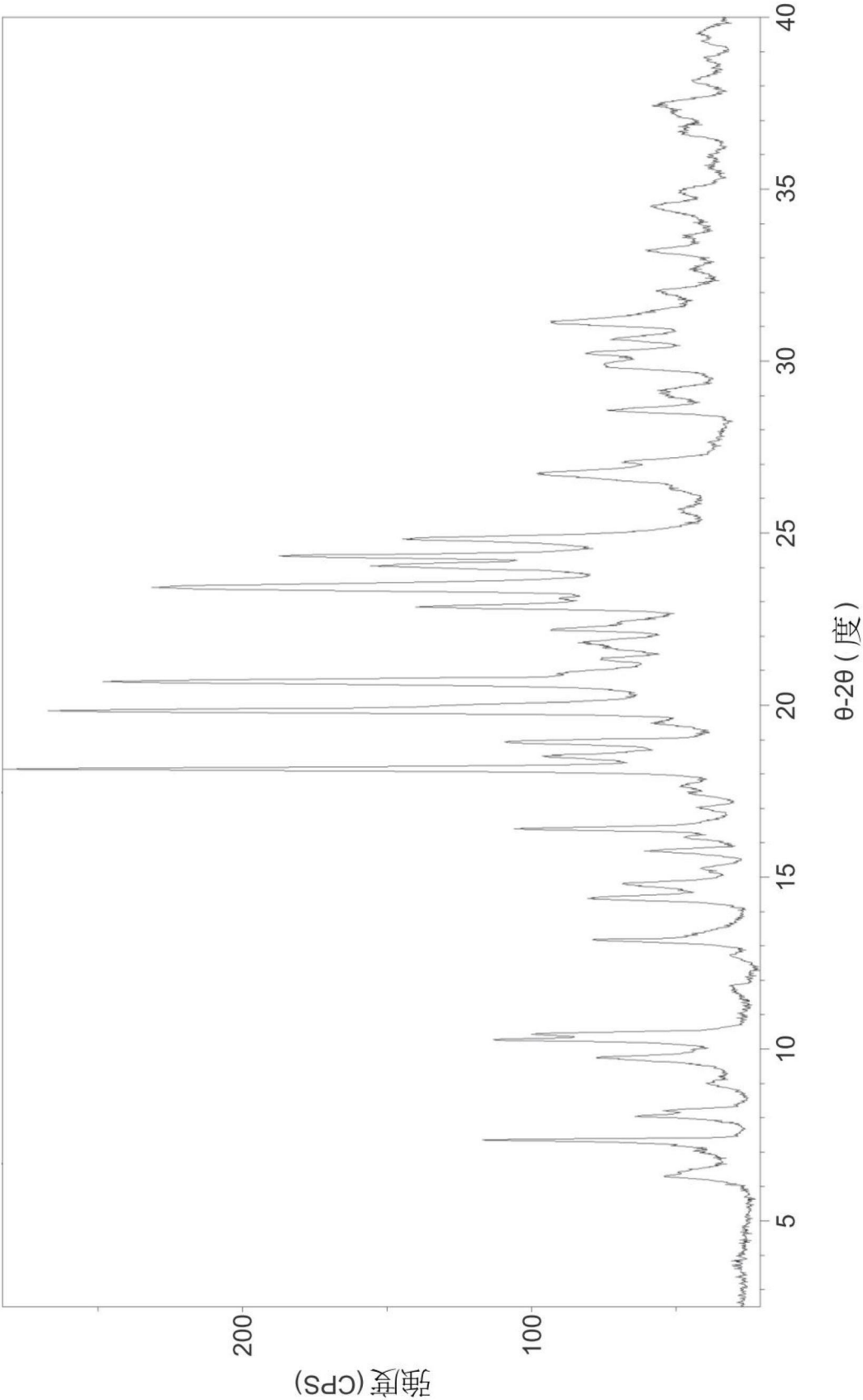
【圖 15】



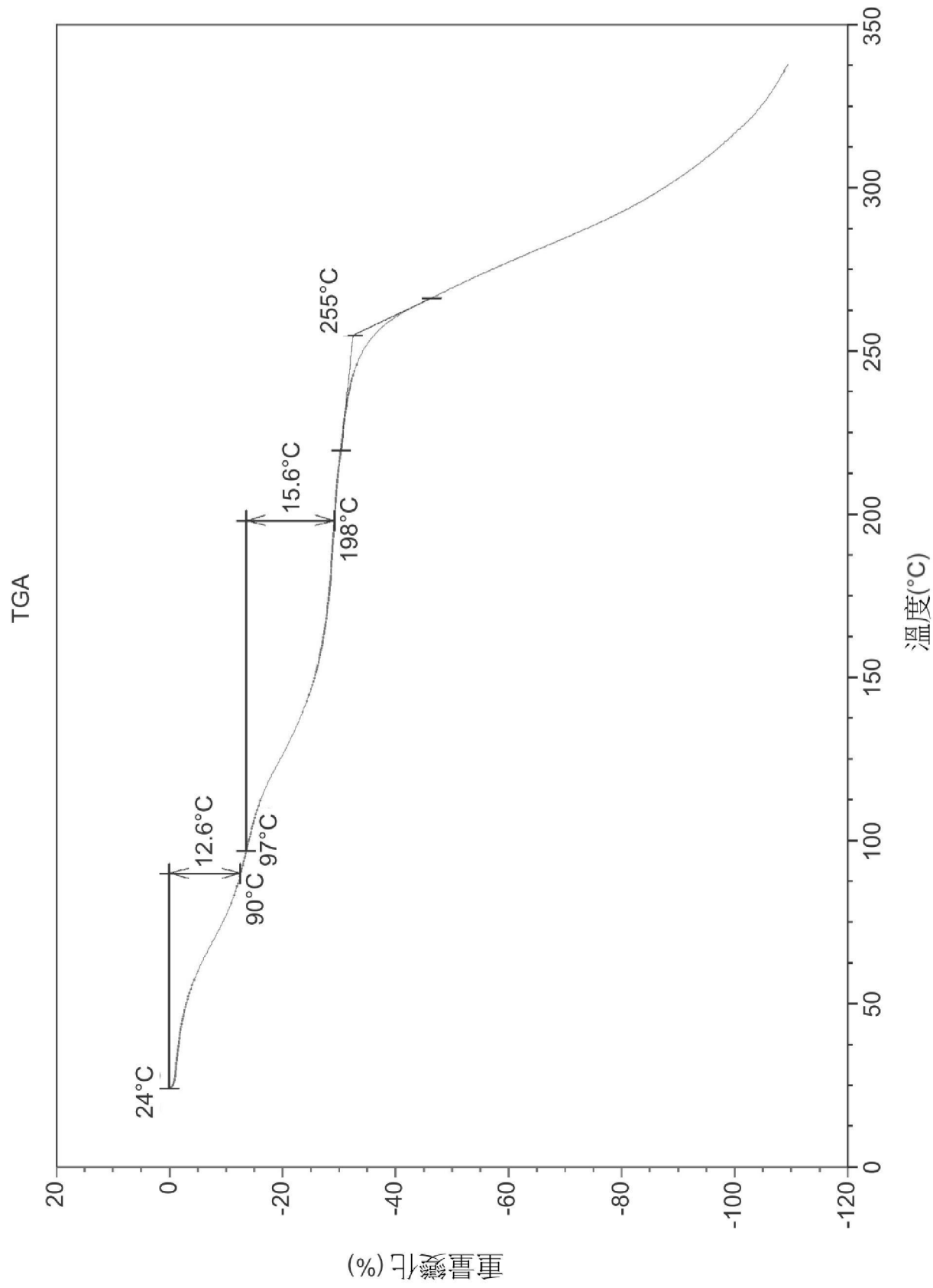
【圖 16】



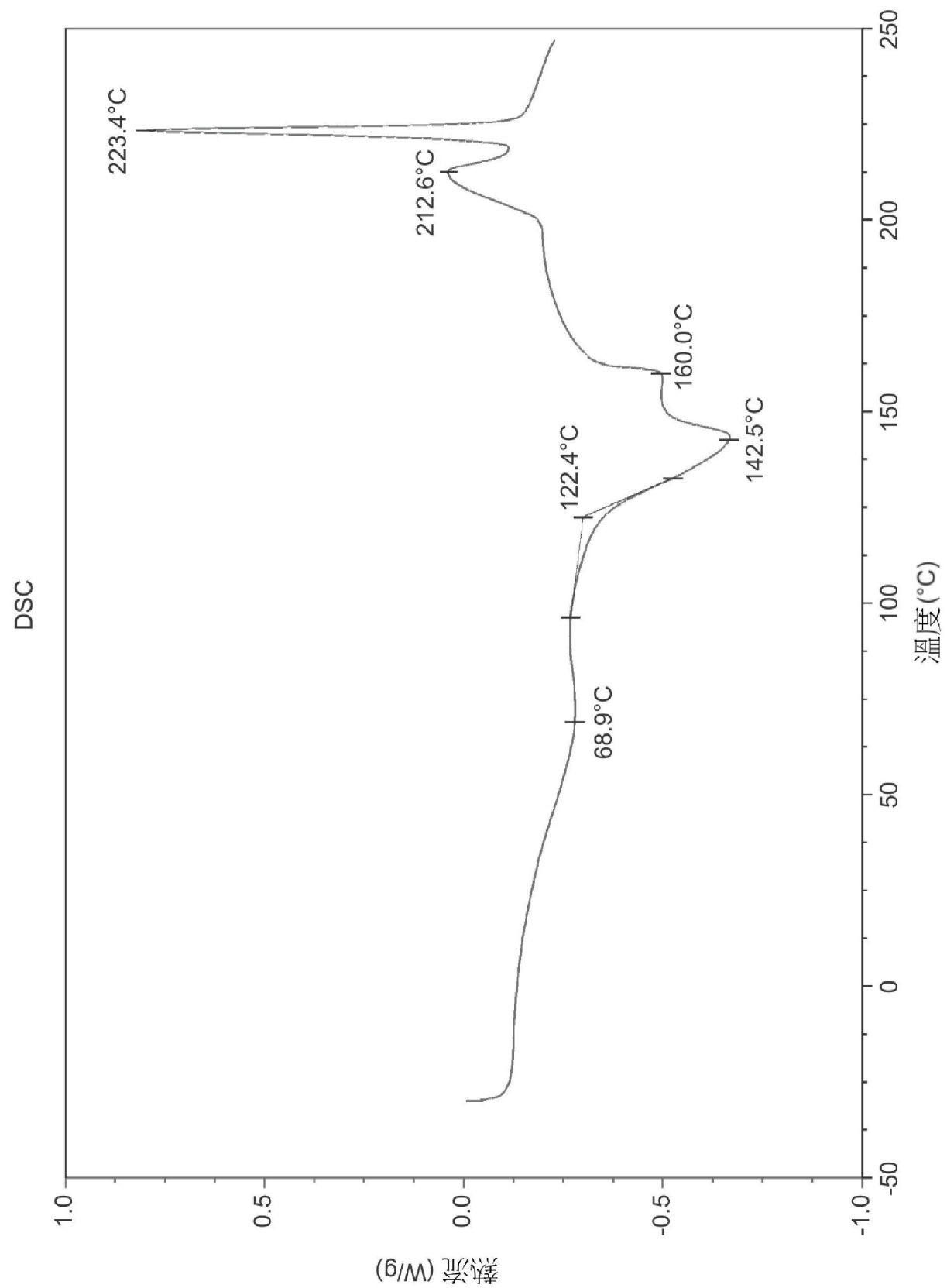
【圖 17】



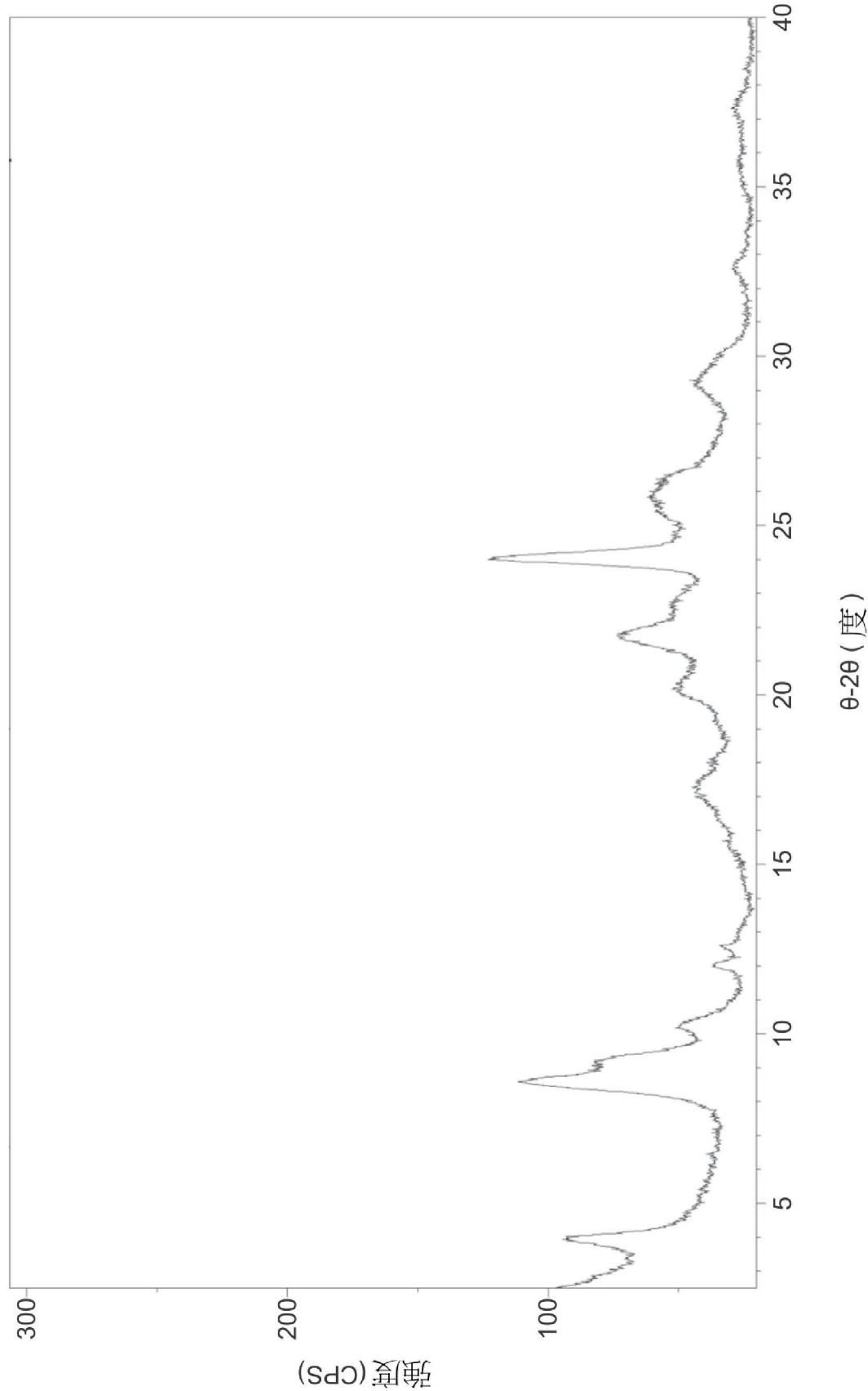
【圖 18】



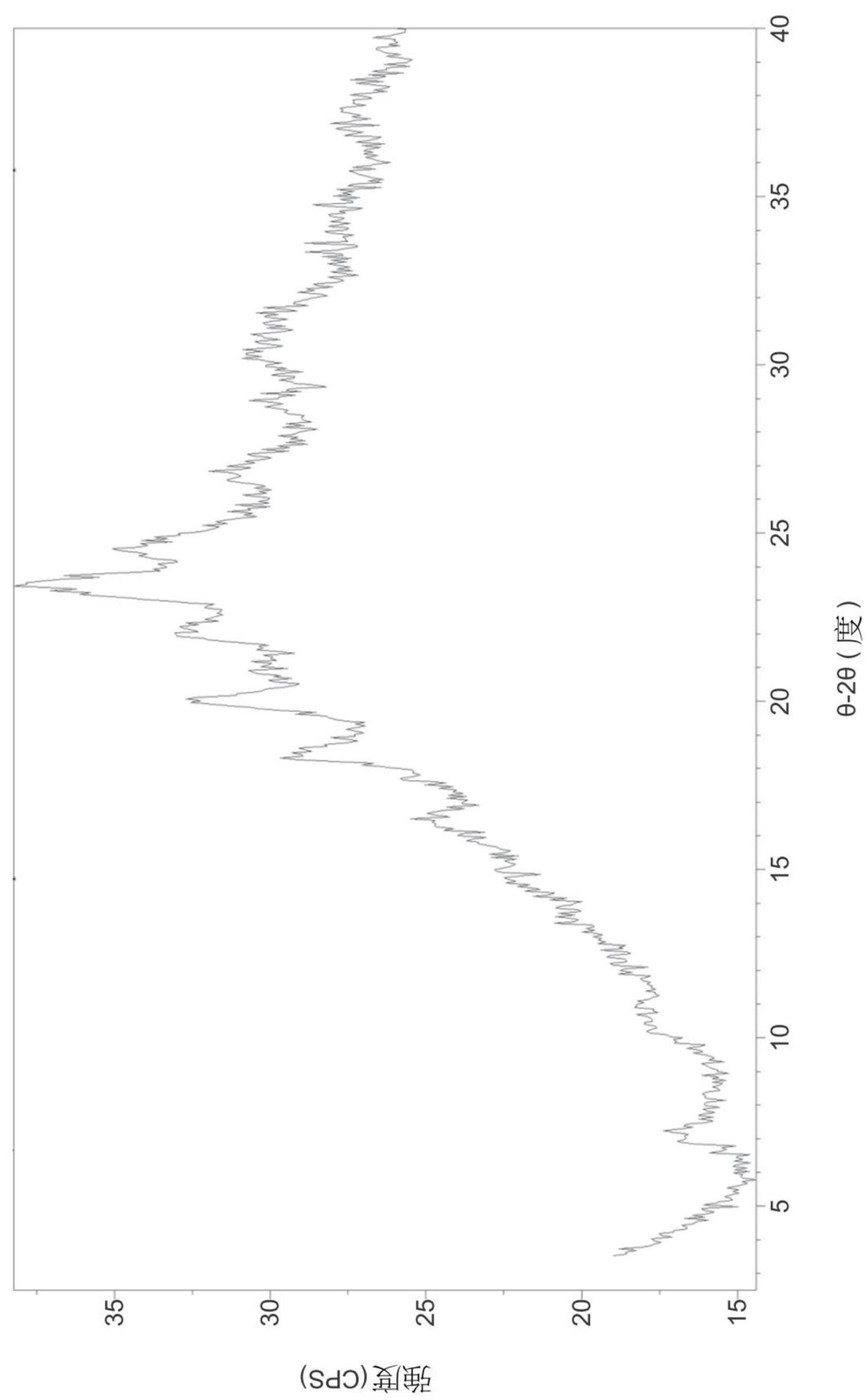
【圖 19】



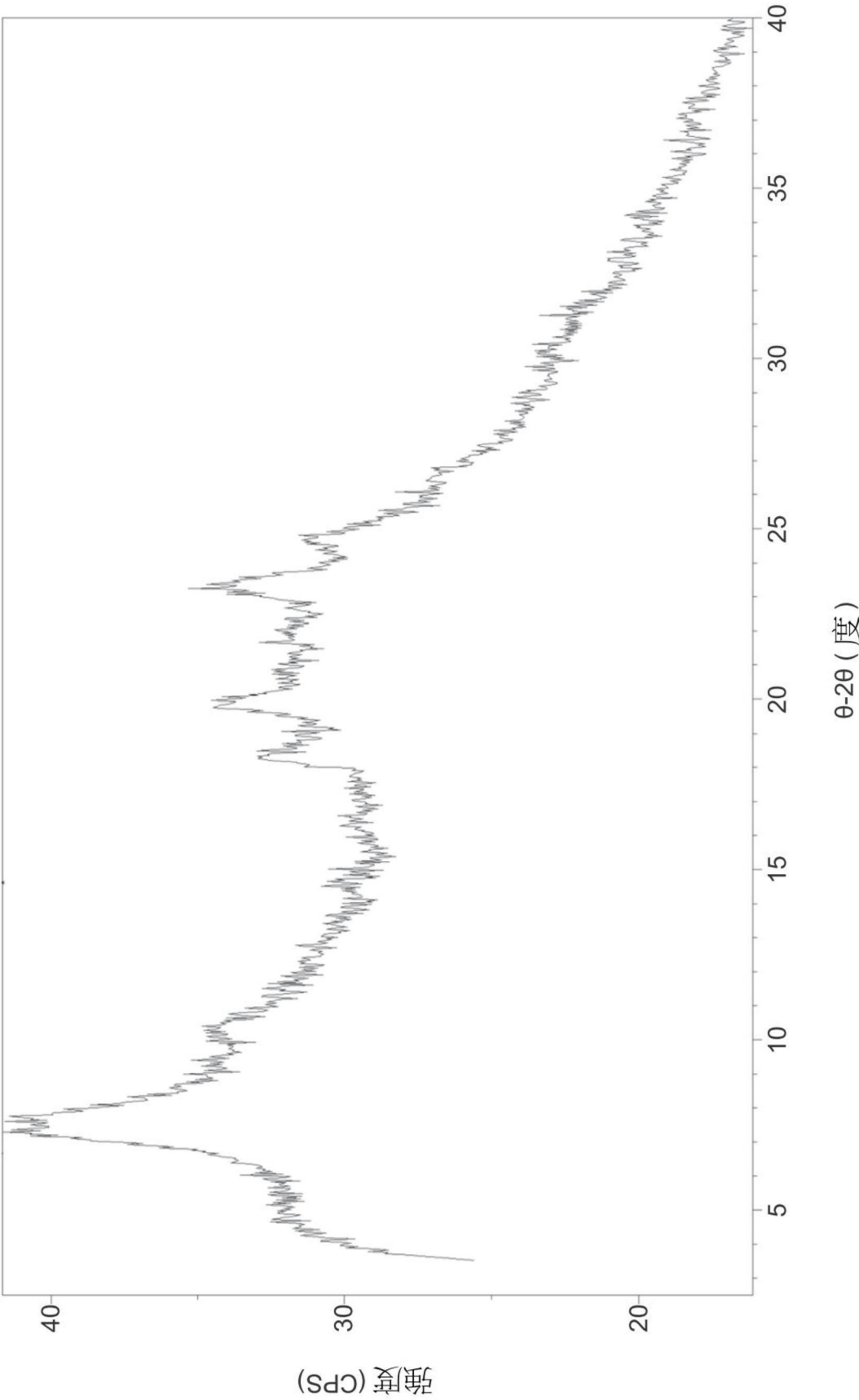
【圖 20】



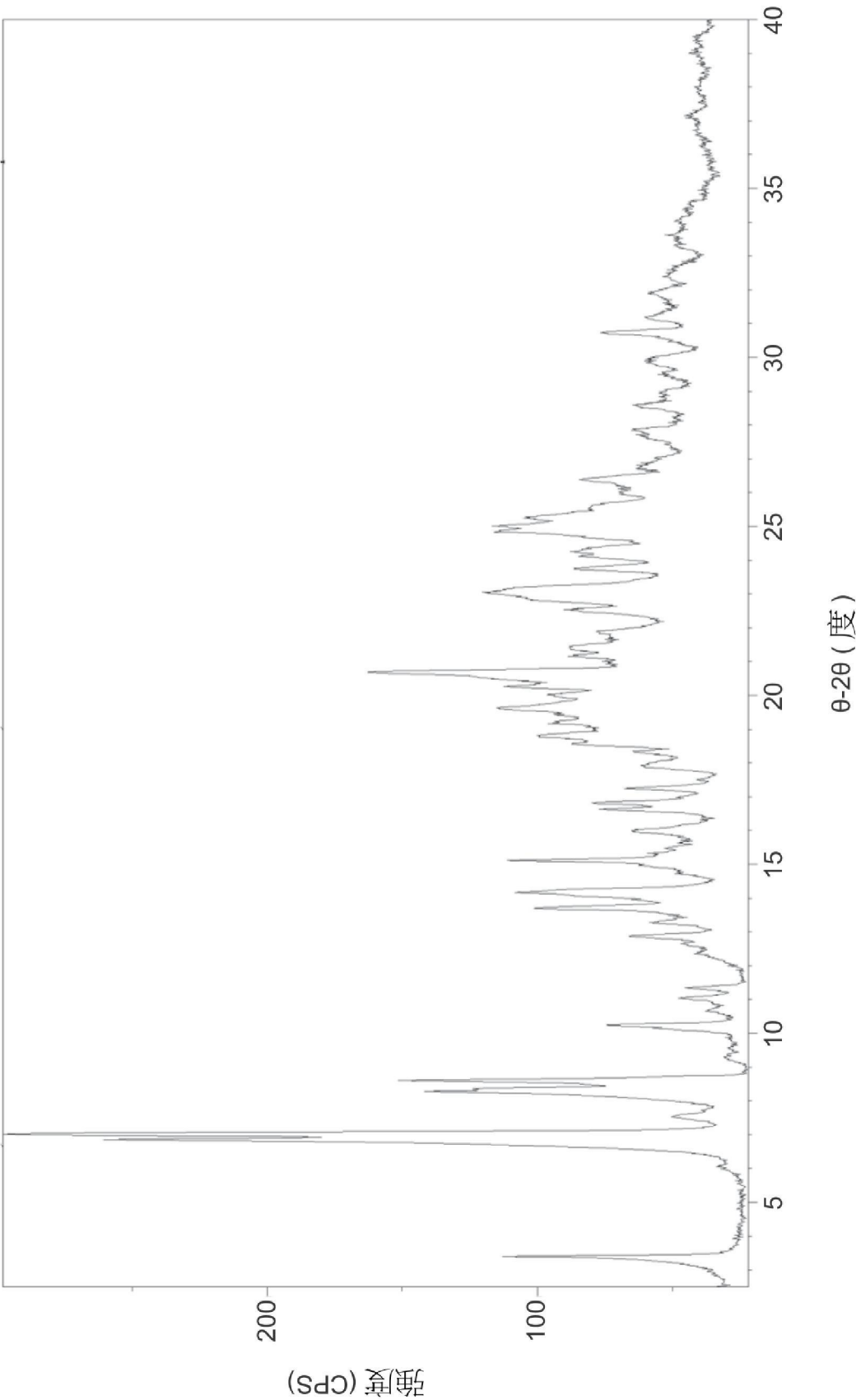
【圖 21】



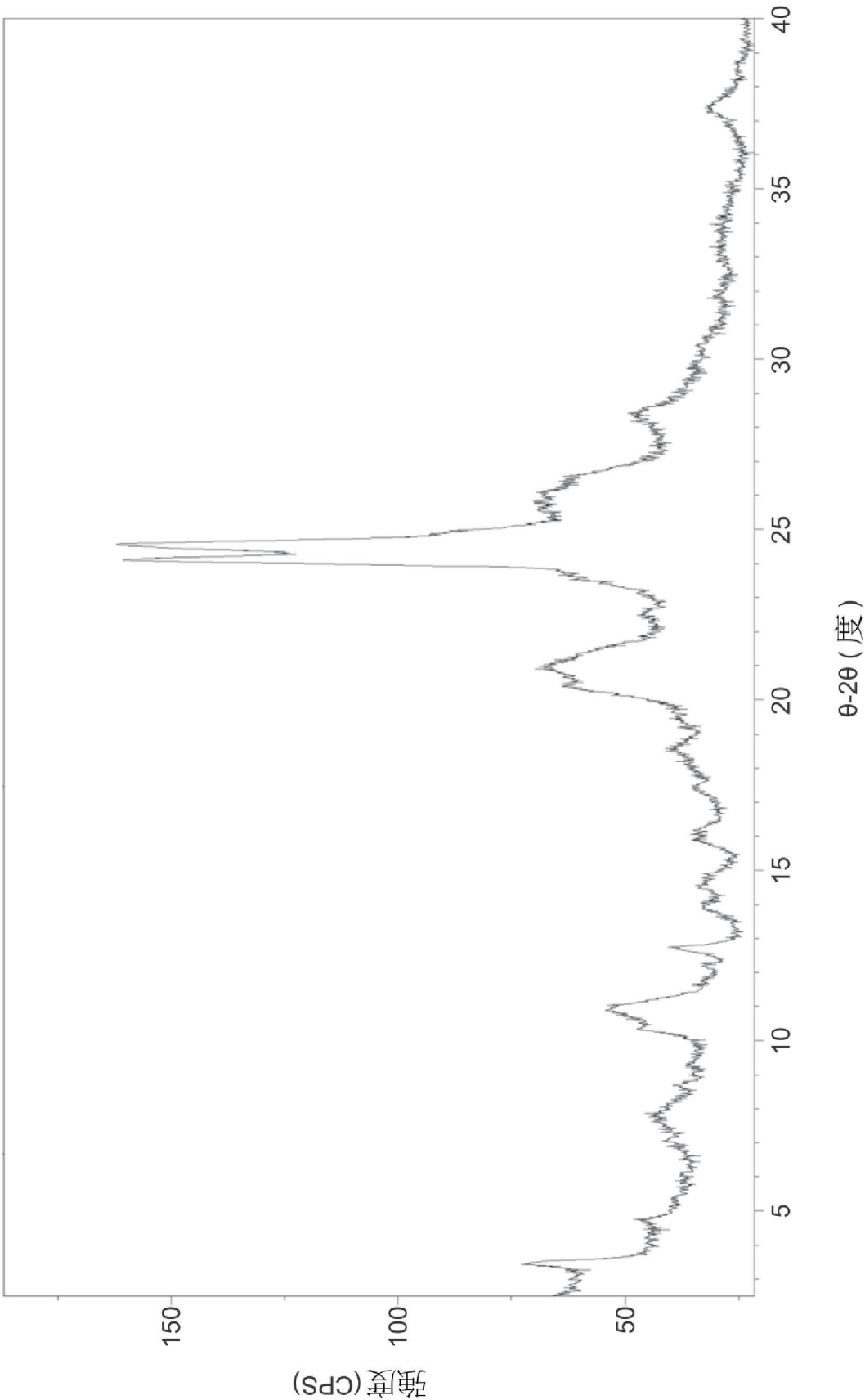
【圖 22】



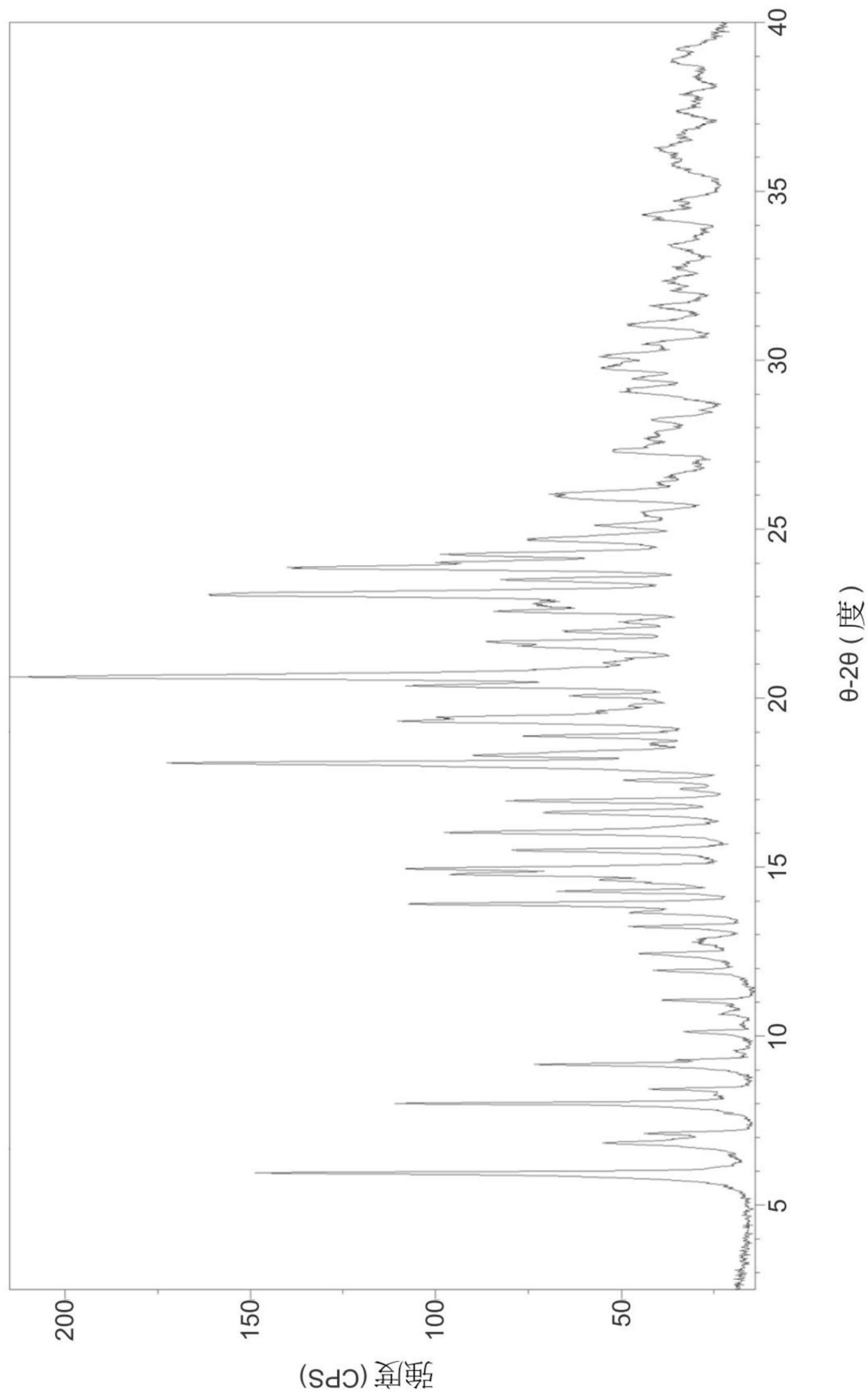
【圖 23】



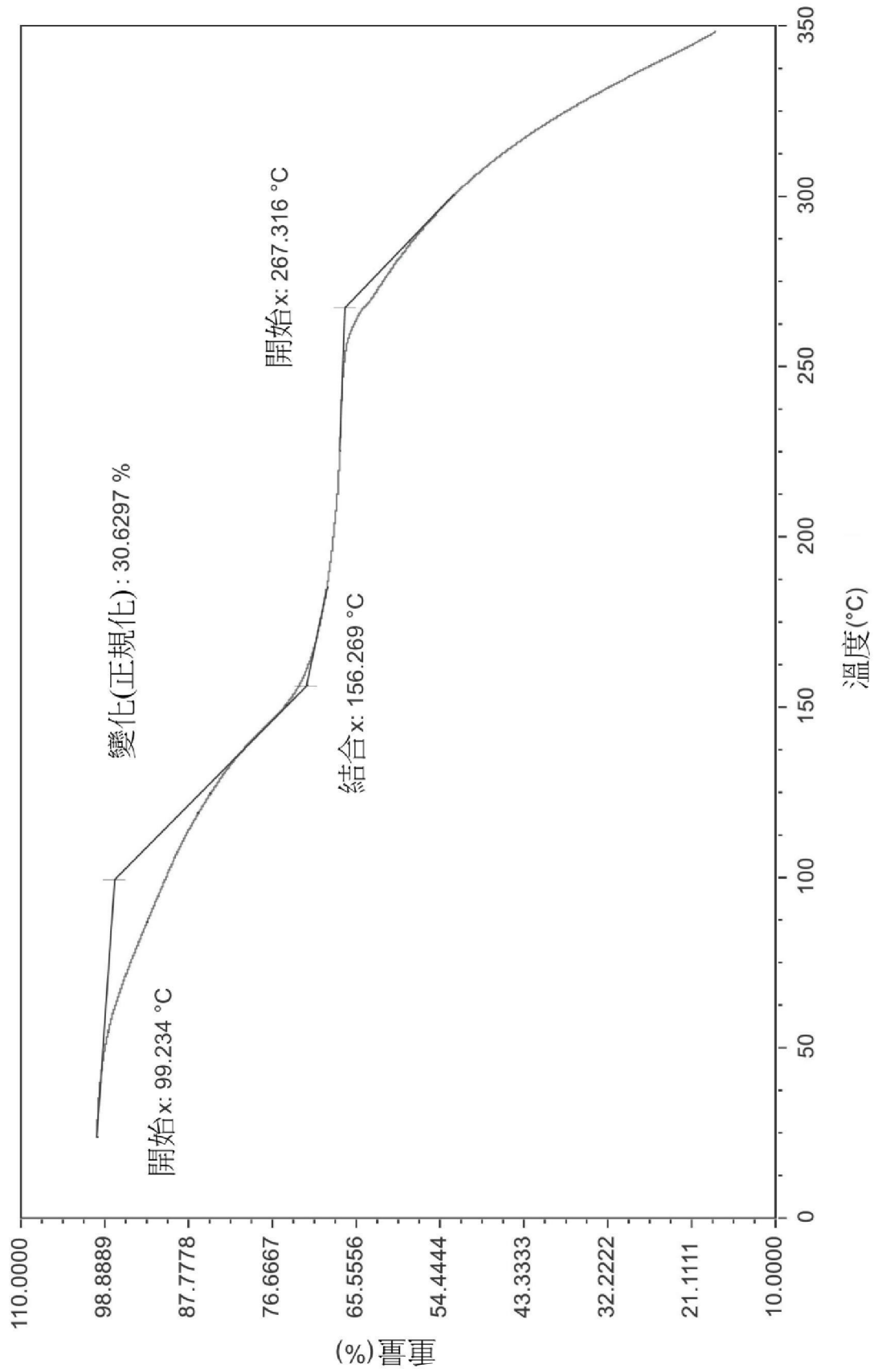
【圖 24】



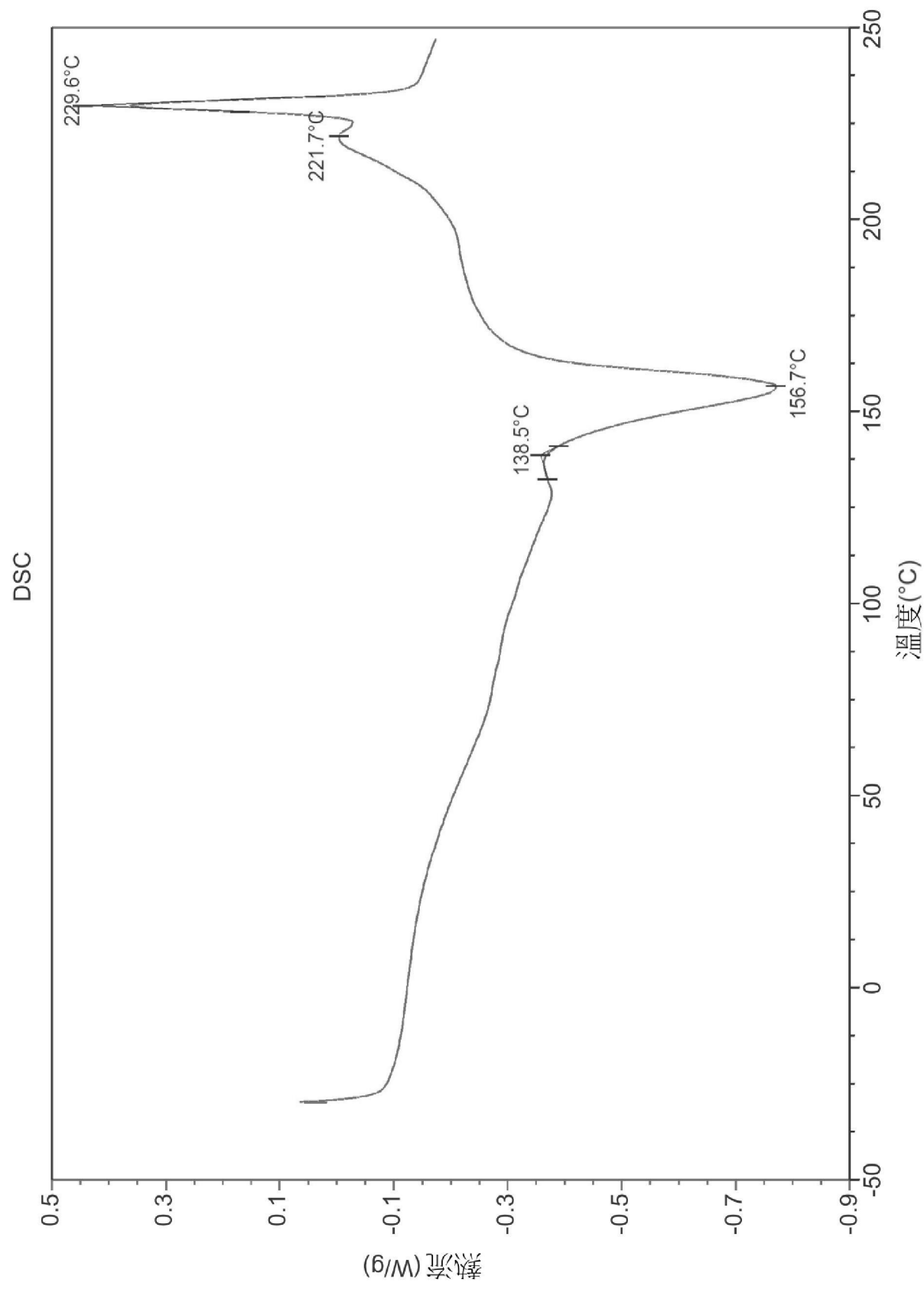
【圖 25】



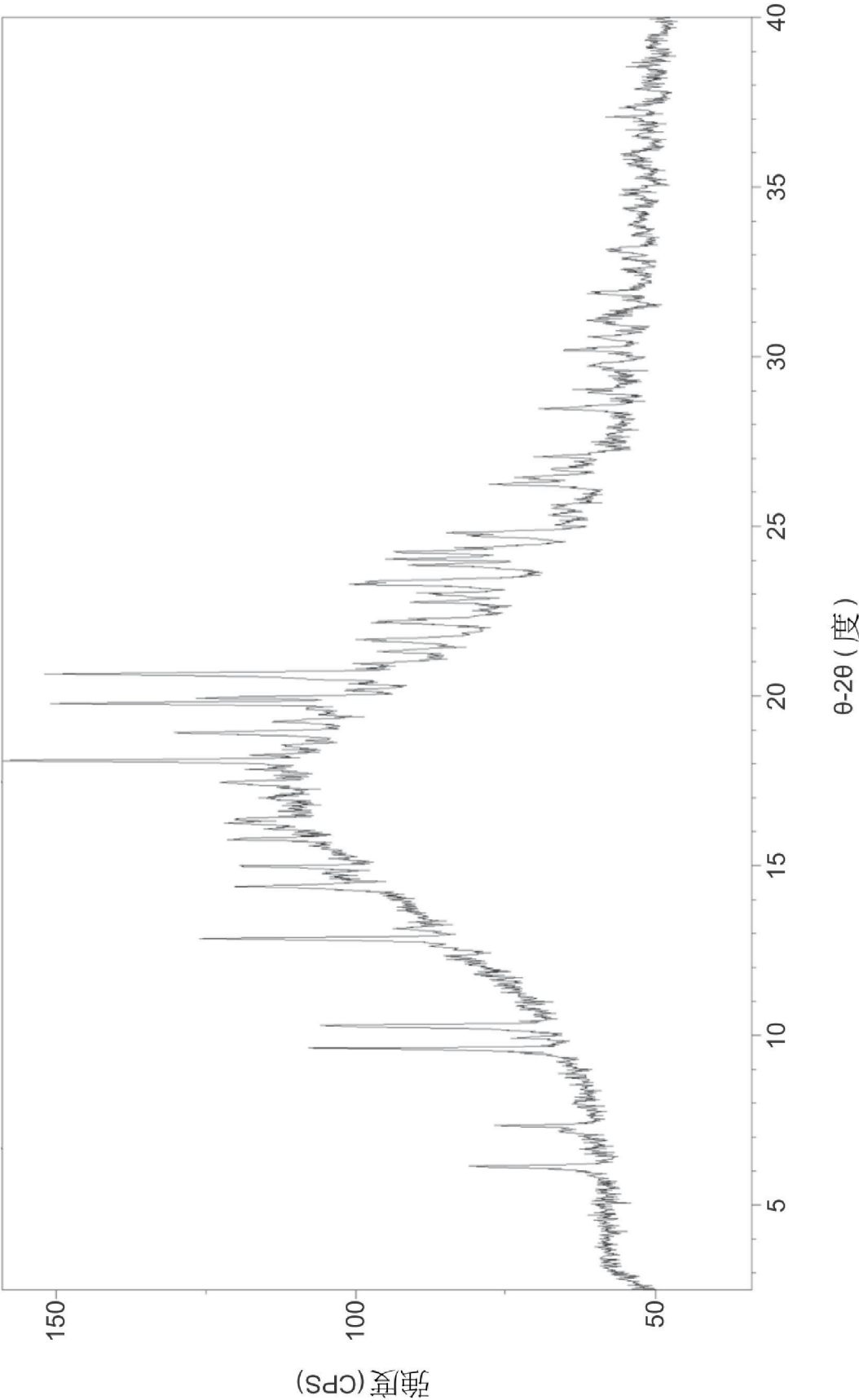
【圖 26】



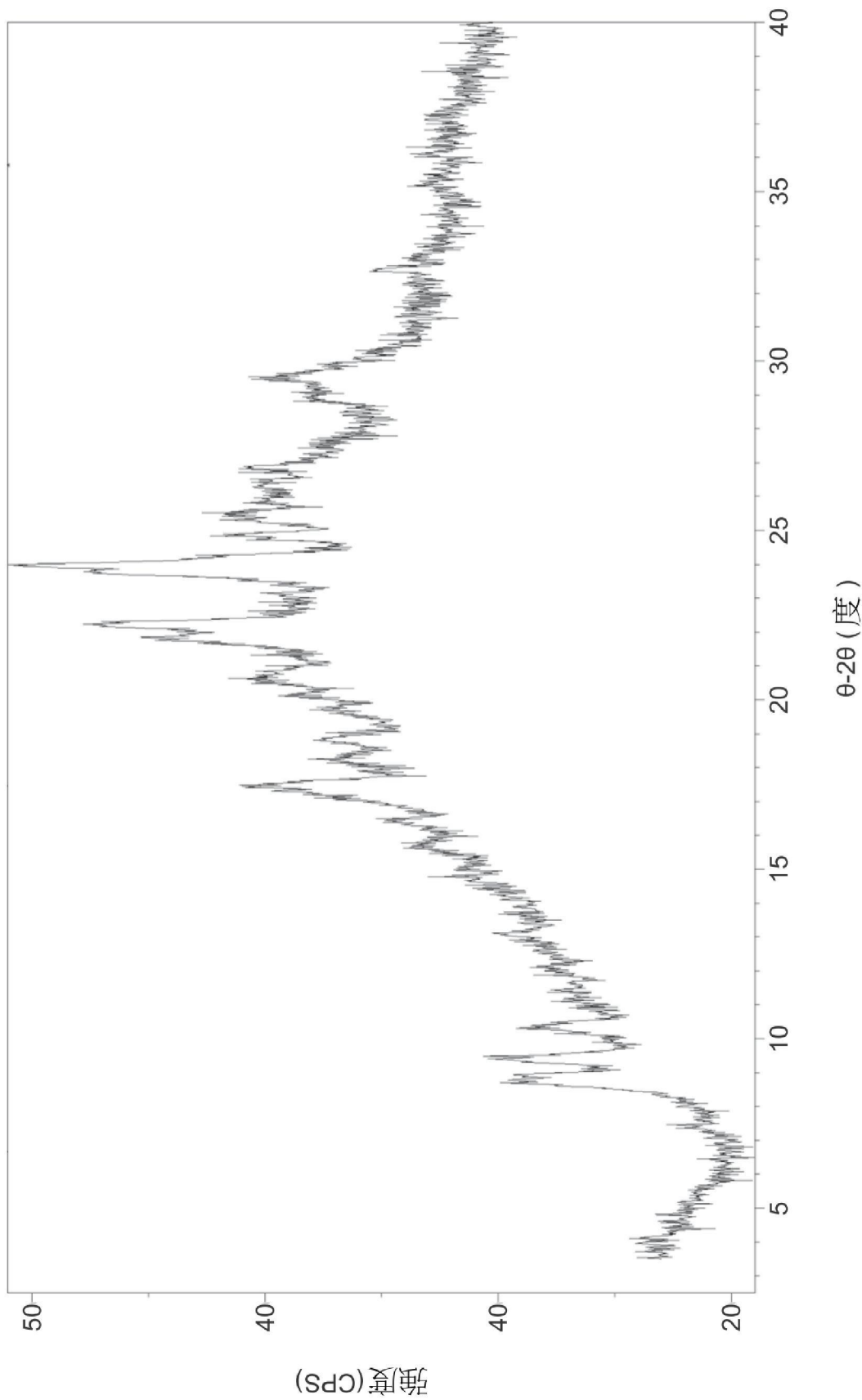
【圖 27】



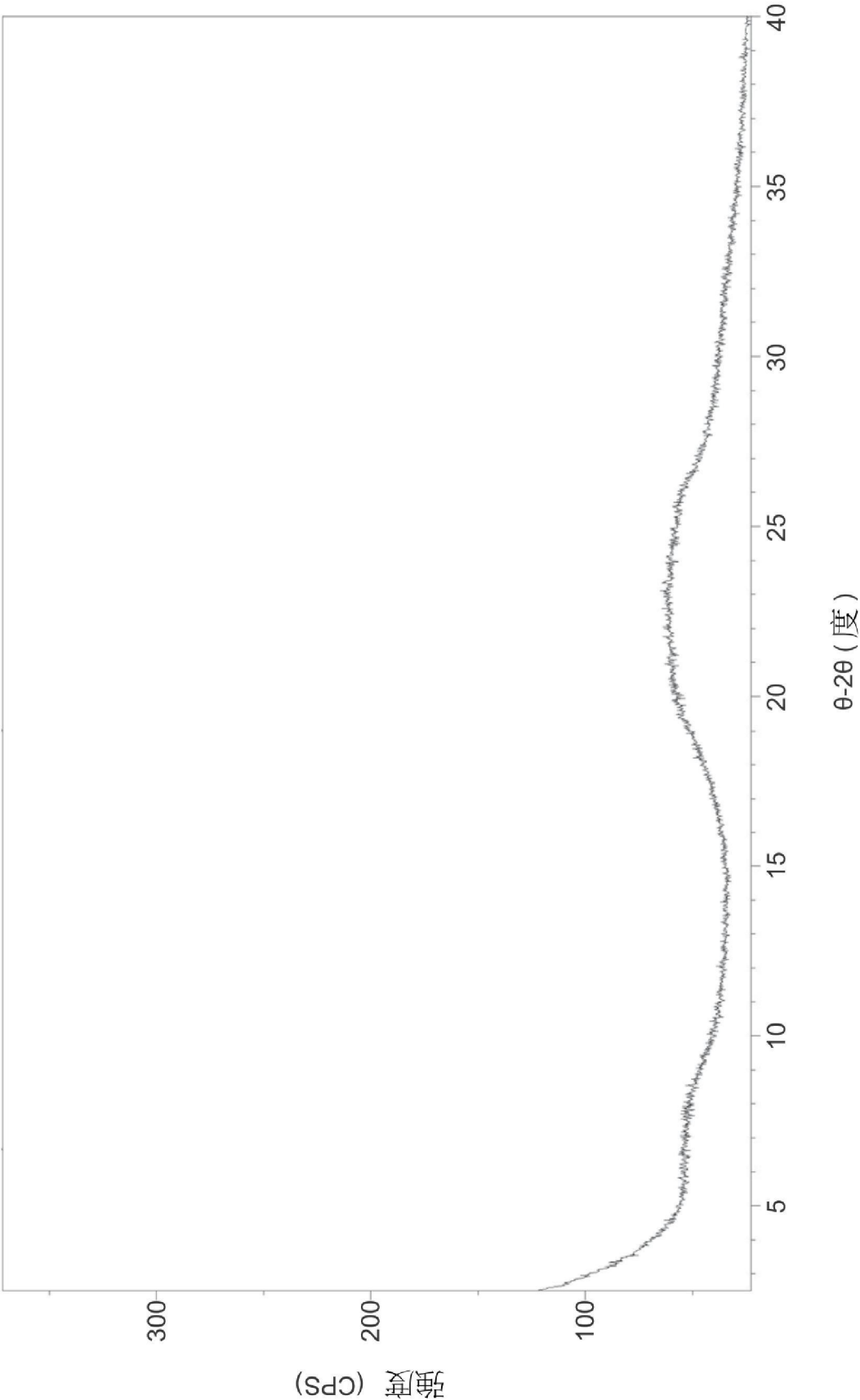
【圖 28】



【圖 29】



【圖 30】



【圖 31】