



(21) 申請案號：110143265

(22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 11 月 19 日

(51) Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

A61P43/00 (2006.01)

(30) 優先權：2020/11/19 美國

63/116,042

(71) 申請人：美商普萊恩醫療公司 (美國) PLIANT THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72) 發明人：查 雅各 CHA, JACOB (US)；勒菲里斯 卡特琳娜 LEFOTHERIS, KATERINA

(US)；高 琦 GAO, QI (US)；王 建 WANG, JIAN (US)；趙 大連 ZHAO, DALIA

(US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：83 項 圖式數：4 共 101 頁

(54) 名稱

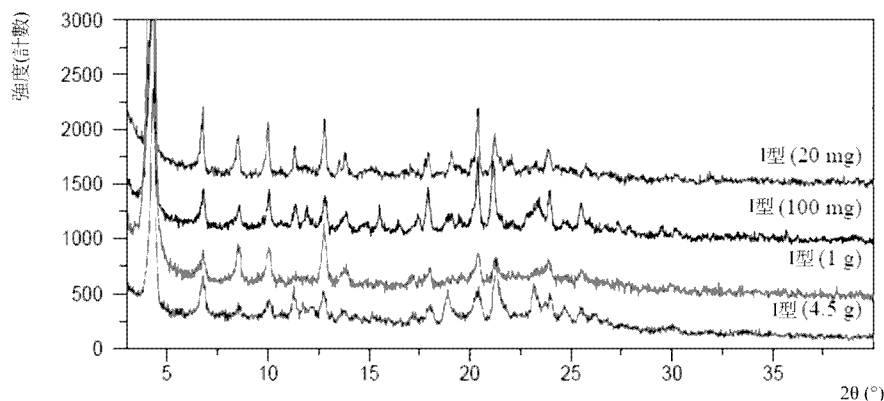
整合素抑制劑及其用途

(57) 摘要

本發明提供整合素抑制劑、其組合物及其使用方法。亦描述了該等抑制劑之鹽的結晶形態，以及製備該等結晶形態之方法。提供了該等結晶形態之 X 射線粉末繞射資料、熱重分析及差示掃描量熱資料。該等整合素抑制劑尤其適用於治療纖維化疾病。

Provided herein are integrin inhibitors, compositions thereof, and methods of their uses. Crystalline forms of salts of the inhibitors are also described, along with methods of preparing the crystalline forms. X-ray powder diffraction data, thermogravimetric analysis, and differential scanning calorimetry data are provided for the crystalline forms. The integrin inhibitors are useful for treatment of, inter alia, fibrotic diseases.

指定代表圖：

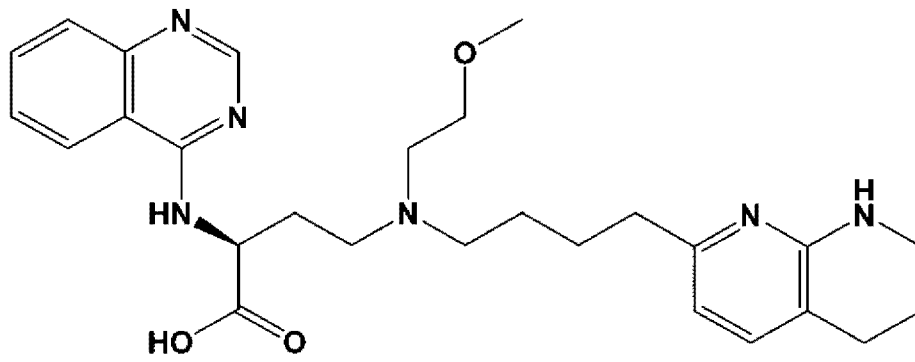


【圖1A】

202235417

TW 202235417 A

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

整合素抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

INTEGRIN INHIBITOR AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供整合素抑制劑、其組合物及其使用方法。亦描述了該等抑制劑之鹽的結晶形態，以及製備該等結晶形態之方法。提供了該等結晶形態之X射線粉末繞射資料、熱重分析及差示掃描量熱資料。該等整合素抑制劑尤其適用於治療纖維化疾病。

【英文】

Provided herein are integrin inhibitors, compositions thereof, and methods of their uses. Crystalline forms of salts of the inhibitors are also described, along with methods of preparing the crystalline forms. X-ray powder diffraction data, thermogravimetric analysis, and differential scanning calorimetry data are provided for the crystalline forms. The integrin inhibitors are useful for treatment of, inter alia, fibrotic diseases.

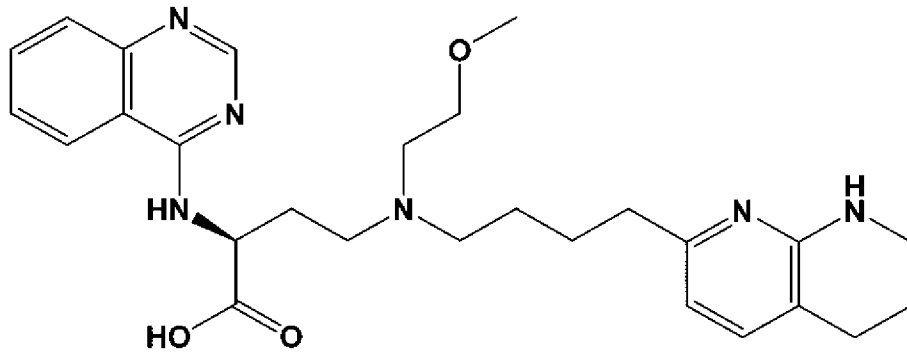
【指定代表圖】

圖1A

【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】

整合素抑制劑及其用途

【英文發明名稱】

INTEGRIN INHIBITOR AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本文提供整合素抑制劑、其組合物及其使用方法。

【先前技術】

【0002】 纖維化，作為許多疾病的病理學特徵，係由身體之修復損傷組織之天然能力的功能異常引起。若不治療，則纖維化會使重要器官形成疤痕，造成不能修復的損傷及最終的器官衰竭。

【0003】 非酒精性脂肪肝病(NAFLD)患者可能自簡單的脂肪變性進展成非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)且隨後進展成纖維化。雖然肝纖維化在其初始階段係可逆的，但進展性肝纖維化會引起肝硬化。

【0004】 以腎小球硬化及小管間質性纖維化為特徵的腎臟纖維化係多種慢性腎臟疾病(CKD)的最終普遍表現形式。無論初始病因，進展性CKD通常引起廣泛的組織疤痕形成，導致腎臟實質破壞及末期腎衰竭(一種需要透析或換腎的破壞性病況)。

【0005】 硬皮病涵蓋主要以纖維化、血管變異及自體免疫為特徵的廣範圍之複雜可變病況。硬皮病範圍的病徵具有共同的纖維化特徵，導致皮膚硬化或厚化。對於一些患者而言，此硬化僅發生於有限區域；但對於其他患者而言，其可以擴散到其他主要器官。

【0006】 心肌梗塞之後的心臟結構重塑與發炎反應相關，其導致在

梗塞位點形成疤痕。此疤痕形成係纖維化組織沈積的結果，其會導致心臟功能降低且干擾心臟內的電活動。

【0007】 克羅恩氏病(Crohn's Disease)為病源學未知的一種慢性疾病，即使在醫學或外科治療的背景下，其亦傾向於進展。腸纖維化為克羅恩氏病之最常見併發症之一，其導致小腸及結腸之狹窄形成。

【0008】 特發性肺部纖維化(IPF)為病源學未知之一種慢性進展性纖維化疾病，其存在於成人中且侷限於肺。在IPF中，肺組織變得增厚、變硬及結疤。當肺部纖維化進展時，肺中的氧氣轉移至血流中變得更困難且器官接收不到適當發揮功能所需的氧氣。美國當前有約200,000人受到IPF的影響，每年導致40,000人死亡。診斷患有IPF的患者經歷進展性呼吸困難且最終經歷完全的呼吸衰竭。

【0009】 原發性膽汁性膽管炎(PBC)亦稱為原發性膽汁性肝硬化，其為引起肝損傷及纖維化的肝臟慢性疾病。其由肝臟之較小膽管之緩慢的進展性破壞引起，從而導致膽汁及其他毒素在肝臟中積聚，即為稱作膽汁淤積之病況。隨時間推移，此引起肝臟及膽道兩者中之疤痕形成及纖維化。

【0010】 非特異性間質性肺炎(NSIP)為罕見病症，其影響包圍及分離肺部微小氣囊的組織。此等稱作肺泡之氣囊處於肺與血流進行氧及二氧化碳交換之處。間質性肺炎為肺泡之網狀壁發炎的疾病。胸膜(對肺及個別肺葉進行保護及起到緩衝作用的薄覆蓋層)同樣可能發炎。存在兩種主要的NSIP形式-細胞型及纖維化型。細胞形式主要藉由間質細胞之發炎界定。纖維化形式係藉由肺組織之厚化及疤痕形成界定。此疤痕形成稱為纖維化且不可逆。當肺組織厚化或變得疤痕化時，其不能有效地發揮功能。

呼吸效率降低，且血液中之氧含量降低。(Kim等人, Proc. Am. Thorac. Soc. (2006) 3:285-292 ; Lynch, D., Radiology (2001) 221:583-584 ; Kinder等人, Am. J. Respir. Crit. Care Med. (2007) 176:691-697)。

【0011】 由於當前市面上尚無經證實對患者長期存活或症狀有作用的選項，因此可獲得的療程稀缺。對纖維化疾病的療法仍存在著需求。

【0012】 $\alpha v \beta_6$ 整合素表現於上皮細胞中，且結合於轉變生長因子- $\beta 1$ (TGF $\beta 1$)之潛伏相關肽並介導TGF $\beta 1$ 活化。其表現量在肺及膽管細胞損傷之後顯著增加，且在組織纖維化中起到關鍵活體內作用。量之增加亦與IPF及NSIP患者之死亡率增加相關。

【0013】 原發性硬化性膽管炎(PSC)包含膽管發炎及使膽管閉塞之纖維化。所導致的膽汁至腸道之流動障礙會引起肝臟之肝硬化及後續併發症，諸如肝衰竭及肝癌。 $\alpha v \beta_6$ 之表現在PSC患者之肝臟及膽管中提高。

【0014】 現在仍然非常需要利用新的作用機制，且在緩解症狀、安全性及病人死亡率方面無論是短期還是長期均可能有更好結果的藥物。US 20190276449 (其內容以全文引用的方式併入本文中)揭示了(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸，其係一種 $\alpha v \beta_6$ 整合素抑制劑，且可用於治療纖維化。

【0015】 為了將候選藥物，諸如(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸，轉化為可行的醫藥產品，瞭解候選藥物是否有結晶形態，以及此等形態在大規模生產、運輸、儲存及使用前準備時可能遇到的條件下的相對穩定性及相互轉化係很重要的。藉由穩健的製造製程控制及生產穩定結晶形態的能力係監管批准及營銷的關鍵。高純度(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啉

-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸的大規模生產製程可以藉由使用特定的結晶形態來改進。因此，需要具有不同化學及物理穩定性的(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啞-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸的各種新結晶形態及其組合物及用途。

【發明內容】

【0016】 在一個態樣中，本文提供了(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啞-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸之鹽或其溶劑合物的結晶形態，如本文詳述。

【0017】 在另一態樣中，本文提供了一種製備(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啞-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸之鹽或其溶劑合物的結晶形態的方法，如本文詳述。

【0018】 在另一態樣中，本文提供了一種組合物，其包含(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啞-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸之鹽或其溶劑合物的結晶形態，如本文詳述。

【0019】 在另一態樣中，本文提供了一種套組，其包含(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啞-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸之鹽或其溶劑合物的結晶形態，如本文詳述。

【0020】 在另一態樣中，本文提供了一種在有需要之個體(諸如人類)中治療纖維化疾病之方法，其包含向個體投與治療有效量之本文揭示之結晶形態或組合物。在一些實施例中，纖維化疾病為肺部纖維化(諸如IPF)、肝纖維化、皮膚纖維化、硬皮症、心臟纖維化、腎臟纖維化、胃腸纖維化、原發性硬化性膽管炎或膽道纖維化(諸如PBC)。

【0021】 在另一態樣中，提供了一種在處於發生纖維化疾病的風險

中的個體(諸如人類)中延遲纖維化疾病的發作及/或發展之方法，其包含向個體投與治療有效量之本文揭示之結晶形態或組合物。在一些實施例中，纖維化疾病為肺部纖維化(諸如IPF)、肝纖維化、皮膚纖維化、硬皮症、心臟纖維化、腎臟纖維化、胃腸纖維化、原發性硬化性膽管炎或PBC。在一些實施例中，處於罹患纖維化疾病風險下之個體患有或懷疑患有NAFLD、NASH、CKD、硬皮症、克羅恩氏病、NSIP、PSC、PBC，或為已患或懷疑已患心肌梗塞的個體。

【0022】亦提供了用於治療纖維化疾病的結晶形態或組合物。亦提供了結晶形態或組合物用於治療纖維化疾病之用途。亦提供了結晶形態或組合物在製造供治療纖維化疾病用之藥劑中之用途。

【圖式簡單說明】

【0023】圖1A顯示(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸之磷酸鹽之結晶形態(I型)的實驗X射線粉末繞射(XRPD)圖案(自頂部至底部：以20 mg規模製備的I型，以100 mg規模製備的I型，以1 g規模製備的I型，以4.5 g規模製備的I型)。

【0024】圖1B顯示以20 mg規模製備的I型之差示掃描量熱法(DSC)及熱重分析(TGA)圖。

【0025】圖1C顯示以100 mg規模製備的I型之DSC及TGA圖。

【0026】圖1D顯示以1 g規模製備的I型之DSC及TGA圖。

【0027】圖1E顯示以4.5 g規模製備的I型之DSC及TGA圖。

【0028】圖1F顯示以4.5 g規模製備的I型之動態蒸汽吸附(DVS)圖。

【0029】圖2A顯示(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啉

-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸之反丁烯二酸鹽之結晶形態(II型)的實驗XRPD圖案(頂部：以100 mg規模製備的II型；底部：以20 mg規模製備的II型)。

【0030】 圖2B顯示以100 mg規模製備的II型之DSC及TGA圖。

【0031】 圖2C顯示II型在加熱至150°C之前的XRPD圖案及II型在加熱至150°C之後的XRPD圖案(頂部：在加熱至150°C之前；底部：在加熱至150°C之後)。

【0032】 圖3A顯示(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-噻啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸之1,5-萘二磺酸鹽之結晶形態(III型)的實驗XRPD圖案(頂部：III型；底部：1,5-萘二磺酸參考)。

【0033】 圖3B顯示III型之DSC及TGA圖。

【0034】 圖4顯示(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-噻啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸之磷酸鹽之異丙醇及水的混合溶劑合物之結晶形態(IV型)的實驗及模擬XRPD圖案(頂部：實驗XRPD圖案；底部：模擬XRPD圖案)。

【實施方式】

【0035】 本申請案主張於2020年11月19日申請之美國臨時申請案第63/116,042號之優先權，該申請案之全部內容以引用的方式併入本文中。

定義

【0036】 如本文中所使用，除非另有明確指示，否則術語「一」及其類似者的使用係指一或多個。

【0037】 如本文中所使用，本文中對「約」一個值或參數之提及包括(及描述)針對該值或參數本身之實施例。舉例而言，提及「約X」之描

述包括「X」之描述。如本文所用，且除非另有規定，否則術語「約」及「大約」當關於組合物或劑型之成分的劑量、量或重量百分比使用時意謂提供與由指定劑量、量或重量百分比獲得之藥理學作用相等的一般技術者所認可之劑量、量或重量百分比。特定言之，當在此情形中使用時，術語「約」及「大約」涵蓋與指定劑量、量或重量百分比相差在20%內、15%內、10%內、5%內、4%內、3%內、2%內、1%內或0.5%內之劑量、量或重量百分比。

【0038】 如本文所用，術語「結晶形態」係指化合物的結晶固體形式，包括但不限於單組分或多組分結晶形態，例如化合物的多晶型物；或化合物的溶劑合物、水合物、籠合體、共晶、鹽或其多晶型物。本文中的術語「結晶形態」及相關術語係指給定物質的各種結晶變體，包括但不限於多晶型物、溶劑合物、水合物、共晶及其他分子複合物，以及其鹽、鹽的溶劑合物、鹽的水合物、鹽的其他分子複合物及多晶型物。可藉由如此項技術中已知之多種方法獲得物質之結晶形態。此類方法包括(但不限於)熔融再結晶；熔融冷卻；溶劑再結晶；漿化；有限空間中，諸如奈米孔或毛細管中之再結晶；表面或模板上，諸如聚合物上之再結晶；在添加劑，諸如反溶劑、共晶體抗衡分子存在下之再結晶；去溶劑化；脫水；快速蒸發；快速冷卻；緩慢冷卻；蒸氣擴散；昇華；研磨及溶劑滴加研磨。

【0039】 如本文所用，「溶劑合物」涵蓋溶劑合物、部分溶劑合物及通道溶劑合物。因此，溶劑合物不需要含有確切的化合物:溶劑之化學計量比，但可以包括實驗差異所允許的化合物:溶劑之比。術語「溶劑合物」進一步旨在包括水性及非水性溶劑化形式(例如，水合物、乙醇化物等)。因此，應理解，溶劑合物涵蓋化學計量溶劑合物、通道溶劑合物及

部分溶劑合物。亦應理解，水合物涵蓋化學計量的水合物、通道水合物及部分水合物。磷酸鹽之例示性溶劑合物係通道水合物。

【0040】 除非另有明確指示，否則如本文所用之「個體」意指哺乳動物，包括(但不限於)靈長類動物、人類、牛類、馬、貓類、犬類或嚙齒動物。在一個變化形式中，個體為人類。

【0041】 如本文所用，「治療(treatment/treating)」為用於獲得有益或期望結果(包括臨床結果)之方法。有益或期望臨床結果包括(但不限於)以下中之一或多者：減少一或多種由疾病引起之症狀、降低疾病程度、使疾病穩定化(例如預防或延遲疾病惡化)、預防或延遲疾病擴散、延遲疾病發生或復發、延遲或減緩疾病進展、改善疾病病狀、提供疾病緩解(部分抑或完全)、減少治療疾病所需的一或多種其他藥劑之劑量、增強另一藥劑之效果、延遲疾病進展、提高生活品質及/或延長存活期。「治療」亦涵蓋纖維化之病理性結果之減少。本發明之方法涵蓋此等治療態樣中之任一者或多者。

【0042】 如本文所用，術語「有效量」意指本發明化合物在給定治療形式下將有效的此類量。如此項技術中所理解，有效量可呈一或多個劑量，亦即，可能需要單劑量或多劑量來達成期望治療評估指標。有效量可在投與一或多種治療劑(例如化合物或其醫藥學上可接受之鹽)的情形下進行考慮，且若結合一或多種其他藥劑可達成或達成所需或有益結果，則可考慮以有效量給予單一藥劑。共同投與之化合物中的任一者之適合劑量可視情況由於化合物之組合作用(例如加成效應或協同效應)而降低。

【0043】 如本文所用，「治療有效量」係指足以產生期望治療結果之化合物或其鹽的量。

【0044】如本文所用，「單位劑型」係指適用作單位劑量的物理離散單元，各單元含有經計算可產生期望治療效果之預定量之活性成分與所需醫藥載劑。單位劑型可含有單一或組合療法。

【0045】如本文所用，術語「控制釋放」係指含藥物調配物或其一部分，其中該藥物並非立即釋放，亦即就「控制釋放」調配物而言，投與不會使得藥物立即釋放至吸收池中。該術語涵蓋儲槽式調配物，其經設計以使藥物化合物在延長的時間段期間逐漸釋放。控制釋放調配物可包括多種藥物遞送系統，大體涉及將藥物化合物與具有期望釋放特徵(例如pH依賴性或非pH依賴性溶解性、不同程度的水溶性及其類似特徵)的載劑、聚合物或其他化合物混合及根據期望遞送途徑調配混合物(例如包衣膠囊、可植入儲集器、含有可注射溶液的可生物降解膠囊及其類似物)。

【0046】如本文所用，「醫藥學上可接受」或「藥理學上可接受」意謂不為生物學上或其他方面不適宜之物質，例如，該物質可併入向患者投與之醫藥組合物中而不會引起任何顯著不適宜生物效應或以有害方式與含有其之組合物的任何其他組分相互作用。醫藥學上可接受之載劑或賦形劑較佳地滿足毒理學及製造測試之所要求標準及/或包括於美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug administration)制定之非活性成分指南(Inactive Ingredient Guide)中。

【0047】如本文所用之術語「賦形劑」意謂可用於生產藥物或醫藥(諸如含有本發明化合物作為活性成分的錠劑)的惰性或無活性物質。術語賦形劑可涵蓋各種物質，包括(但不限於)用作以下之任何物質：黏合劑、崩解劑、包衣、壓縮/囊封助劑、乳膏或洗劑、潤滑劑、用於非經腸投與之溶液、用於咀嚼錠之材料、甜味劑或調味劑、懸浮/膠凝劑或濕式造粒

劑。黏合劑包括例如卡波姆(carbomer)、普維酮(povidone)、三仙膠(xanthan gum)等；包衣包括例如鄰苯二甲酸乙酸纖維素、乙基纖維素、結蘭膠(gellan gum)、麥芽糊精、腸溶衣等；壓縮/囊封助劑包括例如碳酸鈣、右旋糖、果糖dc (dc = 「直接可壓縮」)、蜂蜜dc、乳糖(無水物或單水合物)；視情況與阿斯巴甜糖(aspartame)、纖維素或微晶纖維素組合)、澱粉dc、蔗糖等；崩解劑包括例如交聯羧甲纖維素鈉、結蘭膠、羥基乙酸澱粉鈉等；乳膏或洗劑包括例如麥芽糊精、角叉菜膠等；潤滑劑包括例如硬脂酸鎂、硬脂酸、硬脂醯反丁烯二酸鈉等；用於咀嚼錠之材料包括例如右旋糖、果糖dc、乳糖(單水合物，視情況與阿斯巴甜糖或纖維素組合)等；懸浮/膠凝劑包括例如角叉菜膠、羥基乙酸澱粉鈉、三仙膠等；甜味劑包括例如阿斯巴甜糖、右旋糖、果糖dc、山梨糖醇、蔗糖dc等；及濕式造粒劑包括例如碳酸鈣、麥芽糊精、微晶纖維素等。

【0048】 除非另有說明，否則「基本上純」意指含有不超過約10%雜質之組合物，諸如包含少於約9%、約7%、約5%、約3%、約1%或約0.5%雜質之組合物。

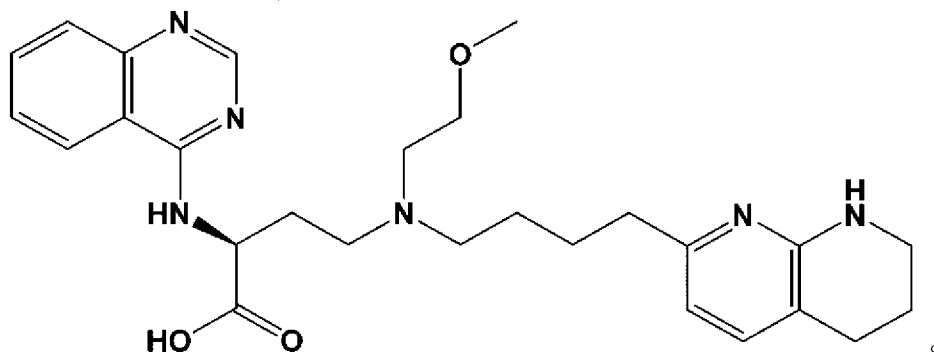
【0049】 應理解，在本文中描述為「包含」之態樣及實施例包括「由實施例組成」及「基本上由實施例組成」。

【0050】 如本文中所使用，當提及例如XRPD圖案、DSC圖、TGA圖或GVS圖時，術語「基本上如……中所示」包括未必與本文中所描繪之圖案或圖一致，但被一般技術者視為屬於實驗誤差或偏差之限制內之圖案或圖。

結晶形態

【0051】 在一個態樣中，本文提供了(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-

(5,6,7,8-四氫-1,8-啉啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸(一種具有以下所示結構的化合物)之鹽或其溶劑合物的結晶形態。



如本文所用，提及「母體化合物」意謂無鹽形式的(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啉啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸。同樣，除非另有說明，或在使用提及物的情況下明確指出，否則提及單獨的「(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啉啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸」或其單獨的結構式將係對母體化合物的提及。

【0052】 本文揭示之結晶形態可以提供生物可用度及穩定性的優點並且可以適合用作醫藥組合物中之活性劑。醫藥藥物物質的晶體結構的變化可能會影響醫藥藥物產品之溶出速率(此可能會影響生物可用度等)、可製造性(例如，易於處理、易於純化、持續製備已知強度劑量的能力等)及穩定性(例如，熱穩定性、架儲期(包括抗降解性)等)。此類變化可影響呈不同劑量或遞送形式(諸如包括錠劑及膠囊之固體口服劑型)之醫藥組合物之製備或調配之方法。與其他形式諸如非結晶或非晶形形態相比，結晶形態可提供所需或合適的吸濕性、粒度控制、溶出速率、溶解度、純度、物理及化學穩定性、可製造性、產率、再現性及/或製程控制。因此，本文揭示之結晶形態可提供以下優點：改進活性劑的製造製程或活性劑的藥物產品形式的穩定性或可儲存性，或具有作為活性劑的合適的生物可用度及

/或穩定性。

磷酸鹽之結晶形態

【0053】 在一些實施例中，本文提供(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-噻啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸之磷酸鹽之結晶形態(I型)。

【0054】 在一些實施例中，I型的XRPD圖案基本上如圖1A中所示。使用XRPD可以觀察到的結晶形態之峰位置及相對峰強度示於表1中。

表1

位置[°2θ]	高度[cts]	相對強度[%]	d間距[Å]
4.31	1297.58	100	20.52
6.76	230.64	17.77	13.07
8.55	50.37	3.88	10.35
10.04	102.63	7.91	8.81
11.25	184.73	14.24	7.86
12.75	163.96	12.64	6.94
13.76	51.31	3.95	6.44
17.20	37.64	2.90	5.16
18.02	88.31	6.81	4.92
18.89	194.44	14.99	4.70
20.38	188.34	14.51	4.36
21.29	416.36	32.09	4.17
23.16	227.05	17.50	3.84
23.97	172.01	13.26	3.71
24.68	112.48	8.67	3.61
25.50	96.45	7.43	3.49
26.18	69.28	5.34	3.40
29.88	24.52	1.89	2.99
33.49	15.54	1.20	2.68

【0055】 在一些實施例中，I型的XRPD圖案包含表1中提供的峰。在一些實施例中，I型的XRPD圖案包含一或多個(例如至少一個、至少兩

個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個、至少九個或至少十個)峰，該等峰在XRPD圖案上的最大強度 2θ 角基本上如圖1A中所示或如表1中所提供。應當理解，相對強度及峰指認可能因許多因素而異，包括樣品製備、安裝、儀器及分析程序以及用於獲得光譜之設置、溫度對單位晶胞之影響以及樣品的溶劑化(例如水合)程度。舉例而言，相對峰強度及峰指認可以在實驗誤差內變化。在一些實施例中，本文所列出(包括I型)的各峰指認可以獨立地變化 $\pm 0.6^\circ$ 、 $\pm 0.4^\circ$ 、 $\pm 0.2^\circ$ 或 $\pm 0.1^\circ$ 2θ 。在一些實施例中，本文所列出(包括I型)的各峰指認可以獨立地變化 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 。

【0056】 在一些實施例中，I型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角指認，度數如表1中所述，其中各峰可以獨立地在以 2θ 角指認的度數方面變化，如本文所述。舉例而言，I型可以具有的XRPD圖案包含峰，各峰以 2θ 角指認，度數為約4.31 (例如 4.31 ± 0.2)、約6.76 (例如 6.76 ± 0.2)、約8.55 (例如 8.55 ± 0.2)、約10.04 (例如 10.04 ± 0.2)、約11.25 (例如 11.25 ± 0.2)、約12.75 (例如 12.75 ± 0.2)、約13.76 (例如 13.76 ± 0.2)、約17.20 (例如 17.20 ± 0.2)、約18.02 (例如 18.02 ± 0.2)、約18.89 (例如 18.89 ± 0.2)、約20.38 (例如 20.38 ± 0.2)、約21.29 (例如 21.29 ± 0.2)、約23.16 (例如 23.16 ± 0.2)、約23.97 (例如 23.97 ± 0.2)、約24.68 (例如 24.68 ± 0.2)、約25.50 (例如 25.50 ± 0.2)、約26.18 (例如 26.18 ± 0.2)、約29.88 (例如 29.88 ± 0.2)及約33.49 (例如 33.49 ± 0.2)。在一些實施例中，I型的XRPD圖案包含一或多個(例如至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個、至少九個或至少十個)峰，各峰以 2θ 角指認，度數為約：4.31 (例如 4.31 ± 0.2)、約6.76 (例如

6.76±0.2)、約8.55 (例如8.55±0.2)、約10.04 (例如10.04±0.2)、約11.25 (例如11.25±0.2)、約12.75 (例如12.75±0.2)、約13.76 (例如13.76±0.2)、約17.20 (例如17.20 ±0.2)、約18.02 (例如18.02 ±0.2)、約18.89 (例如18.89±0.2)、約20.38 (例如20.38±0.2)、約21.29 (例如21.29±0.2)、約23.16 (例如23.16±0.2)、約23.97 (例如23.97±0.2)、約24.68 (例如24.68±0.2)、約25.50 (例如25.50±0.2)、約26.18 (例如26.18±0.2)、約29.88 (例如29.88±0.2)及約33.49 (例如33.49±0.2)。在一些實施例中，I型的XRPD圖案包含峰，各峰以 2θ 角指認，度數為約4.31 (例如4.31±0.2)、約6.76 (例如6.76±0.2)、約11.25 (例如11.25±0.2)、約12.75 (例如12.75±0.2)、約18.89 (例如18.89±0.2)、約20.38 (例如20.38±0.2)、約21.29 (例如21.29±0.2)、約23.16 (例如23.16±0.2)、約23.97 (例如23.97±0.2)及約24.68 (例如24.68±0.2)。在一些實施例中，I型的XRPD圖案包含一或多個(例如至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個、至少九個或至少十個)峰，各峰以 2θ 角指認，度數為約4.31 (例如4.31±0.2)、約6.76 (例如6.76±0.2)、約11.25 (例如11.25±0.2)、約12.75 (例如12.75±0.2)、約18.89 (例如18.89±0.2)、約20.38 (例如20.38±0.2)、約21.29 (例如21.29±0.2)、約23.16 (例如23.16±0.2)、約23.97 (例如23.97±0.2)及約24.68 (例如24.68±0.2)。在一些實施例中，I型的XRPD圖案包含峰，各峰以 2θ 角指認，度數為約：4.31 (例如4.31±0.2)、約6.76 (例如6.76±0.2)、約18.89 (例如18.89±0.2)、約21.29 (例如21.29±0.2)及約23.16 (例如23.16±0.2)。在一些實施例中，I型的XRPD圖案包含一或多個(例如至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個或至少五個)峰，各峰以 2θ 角指認，度數為約

4.31 (例如 4.31 ± 0.2)、約6.76 (例如 6.76 ± 0.2)、約18.89 (例如 18.89 ± 0.2)、約21.29 (例如 21.29 ± 0.2)及約23.16 (例如 23.16 ± 0.2)。在一些實施例中，I型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角指認，度數為約4.31、約6.76、約18.89、約21.29及約23.16。在一些實施例中，I型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角指認，度數為約 4.31 ± 0.2 、約 6.76 ± 0.2 、約 18.89 ± 0.2 、約 21.29 ± 0.2 及約 23.16 ± 0.2 。在一些實施例中，I型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角指認，度數為約4.31、約6.76、約11.25及約12.75。在一些實施例中，I型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角指認，度數為約 4.31 ± 0.2 、約 6.76 ± 0.2 、約 11.25 ± 0.2 及約 12.75 ± 0.2 。在一些實施例中，I型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角指認，度數為約4.31、約6.76及約11.25。在一些實施例中，I型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角指認，度數為約 4.31 ± 0.2 、約 6.76 ± 0.2 及約 11.25 ± 0.2 。在一些實施例中，I型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角指認，度數為約4.31、約6.76及約12.75。在一些實施例中，I型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角指認，度數為約 4.31 ± 0.2 、約 6.76 ± 0.2 及約 12.75 ± 0.2 。在一些實施例中，I型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角指認，度數為約4.31及約6.76。在一些實施例中，I型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角指認，度數為約 4.31 ± 0.2 及約 6.76 ± 0.2 。在一些實施例中，I型的XRPD圖案包含峰，該峰以 2θ 角指認，度數為約4.31。在一些實施例中，I型的XRPD圖案包含峰，該峰以 2θ 角指認，度數為約 4.31 ± 0.2 。

【0057】 在一些實施例中，I型的DSC圖基本上如圖1B、圖1C、圖1D或圖1E中所示。在一些實施例中，I型的DSC圖基本上如圖1B中所示。在一些實施例中，I型的特徵在於具有吸熱峰，該等吸熱峰在約 88.3°C 、

136.3°C 及/或約197.6°C，如藉由DSC所測定。在一些實施例中，I型的DSC圖基本上如圖1C中所示。在一些實施例中，I型的特徵在於具有吸熱峰，該等吸熱峰在約86.1°C、約140.8°C及/或約197.0°C，如藉由DSC所測定。在一些實施例中，I型的DSC圖基本上如圖1D中所示。在一些實施例中，I型的特徵在於具有吸熱峰，該等吸熱峰在約77.3°C、132.2°C及/或約197.0°C，如藉由DSC所測定。在一些實施例中，I型的DSC圖基本上如圖1E中所示。在一些實施例中，I型的特徵在於具有吸熱峰，該等吸熱峰在約95.2°C、約134.1°C及/或約200.9°C，如藉由DSC所測定。

【0058】 在一些實施例中，I型的TGA圖基本上如圖1B、圖1C、圖1D或圖1E中所示。在一些實施例中，I型的TGA圖基本上如圖1B中所示。在一些實施例中，I型之特徵在於在自約26.5°C加熱至約150.0°C之後顯示出約5.21%的失重，如藉由TGA所測定。在一些實施例中，I型的TGA圖基本上如圖1C中所示。在一些實施例中，I型之特徵在於在自約27.0°C加熱至約110.0°C之後顯示出約5.04%的失重，如藉由TGA所測定。在一些實施例中，I型的TGA圖基本上如圖1D中所示。在一些實施例中，I型之特徵在於在自約30.0°C加熱至約150.0°C之後顯示出約10.32%的失重，如藉由TGA所測定。在一些實施例中，I型的TGA圖基本上如圖1E中所示。在一些實施例中，I型之特徵在於在自約27.0°C加熱至約150.0°C之後顯示出約7.37%的失重，如藉由TGA所測定。

【0059】 在一些實施例中，I型的DVS圖基本上如圖1F中所示。

【0060】 在I型之一些實施例中，以下(a)-(g)中之至少一項、至少兩項、至少三項、至少四項、至少五項、至少六項或全部適用：

(a) I型的XRPD圖案包含

(i) 2θ 角為以下各者的峰：約4.31 (例如 4.31 ± 0.2)、約6.76 (例如 6.76 ± 0.2)、約18.89 (例如 18.89 ± 0.2)、約21.29 (例如 21.29 ± 0.2)及約23.16 (例如 23.16 ± 0.2)°，

(ii) 2θ 角為以下各者的峰：約4.31 (例如 4.31 ± 0.2)、約6.76 (例如 6.76 ± 0.2)、約11.25 (例如 11.25 ± 0.2)、約12.75 (例如 12.75 ± 0.2)、約18.89 (例如 18.89 ± 0.2)、約20.38 (例如 20.38 ± 0.2)、約21.29 (例如 21.29 ± 0.2)、約23.16 (例如 23.16 ± 0.2)、約23.97 (例如 23.97 ± 0.2)及約24.68 (例如 24.68 ± 0.2)°，或

(iii) 2θ 角為以下各者的峰：約4.31 (例如 4.31 ± 0.2)、約6.76 (例如 6.76 ± 0.2)、約8.55 (例如 8.55 ± 0.2)、約10.04 (例如 10.04 ± 0.2)、約11.25 (例如 11.25 ± 0.2)、約12.75 (例如 12.75 ± 0.2)、約13.76 (例如 13.76 ± 0.2)、約17.20 (例如 17.20 ± 0.2)、約18.02 (例如 18.02 ± 0.2)、約18.89 (例如 18.89 ± 0.2)、約20.38 (例如 20.38 ± 0.2)、約21.29 (例如 21.29 ± 0.2)、約23.16 (例如 23.16 ± 0.2)、約23.97 (例如 23.97 ± 0.2)、約24.68 (例如 24.68 ± 0.2)、約25.50 (例如 25.50 ± 0.2)、約26.18 (例如 26.18 ± 0.2)、約29.88 (例如 29.88 ± 0.2)及約33.49 (例如 33.49 ± 0.2)°；

(b) I型的XRPD圖案基本上如圖1A中所示；

(c) I型的DSC圖基本上如圖1B、圖1C、圖1D或圖1E中所示；

(d) I型的特徵在於具有在約 88.3°C 、約 136.3°C 及/或約 197.6°C 處之吸熱峰，如藉由DSC所測定；在約 86.1°C 、約 140.8°C 及/或約 197.0°C 處之吸熱峰，如藉由DSC所測定；在約 77.3°C 、 132.2°C 及/或約 197.0°C 處之吸熱峰，如藉由DSC所測定；或在約 95.2°C 、約 134.1°C 及/或約 200.9°C 處之吸熱峰，如藉由DSC所測定；

(e) I型的TGA圖基本上如圖1B、圖1C、圖1D或圖1E中所示；

(f) I型之特徵在於在自約26.5°C加熱至約150.0°C之後顯示出約5.21%的失重，如藉由TGA所測定；在自約27.0°C加熱至約110.0°C之後顯示出約5.04%的失重，如藉由TGA所測定；在自約30.0°C加熱至約150.0°C之後顯示出約10.32%的失重，如藉由TGA所測定；或在自約27.0°C加熱至約150.0°C之後顯示出約7.37%的失重，如藉由TGA所測定；以及

(g) I型的DVS圖基本上如圖1F中所示。

反丁烯二酸鹽之結晶形態

【0061】 在一些實施例中，本文提供(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸之反丁烯二酸鹽之結晶形態(II型)。

【0062】 在一些實施例中，II型的XRPD圖案基本上如圖2A中所示。使用XRPD可以觀察到的結晶形態之峰位置及相對峰強度示於表2中。

表2

位置[°2 θ]	高度[cts]	相對強度[%]	d間距[Å]
3.37	426.85	11.26	26.25
3.75	432.53	11.41	23.54
4.78	320.81	8.46	18.47
6.60	464.27	12.25	13.39
6.87	727.06	19.18	12.87
8.47	3657.05	96.49	10.44
9.37	997.4	26.32	9.44
10.14	425.61	11.23	8.72
10.51	1438.57	37.96	8.42
11.01	397.76	10.49	8.03
12.20	585.02	15.44	7.26

12.63	715.21	18.87	7.01
13.34	540.6	14.26	6.64
13.98	3790.08	100	6.34
14.37	467.85	12.34	6.17
15.00	303.65	8.01	5.91
15.14	418.58	11.04	5.85
16.20	786.22	20.74	5.47
16.92	374.43	9.88	5.24
17.26	975.64	25.74	5.14
17.73	330.91	8.73	5.00
18.11	552.94	14.59	4.90
18.72	567.15	14.96	4.74
19.42	624.59	16.48	4.57
19.75	404.1	10.66	4.49
20.19	458.69	12.1	4.40
20.46	599.55	15.82	4.34
20.78	433.01	11.42	4.27
21.12	338.82	8.94	4.21
21.87	622.11	16.41	4.06
22.15	529.9	13.98	4.01
22.67	354.25	9.35	3.92
22.96	408.39	10.78	3.87
23.70	1124.85	29.68	3.75
24.01	804.75	21.23	3.71
24.43	1209.04	31.9	3.64
25.59	797.16	21.03	3.48
25.92	444.4	11.73	3.44
26.58	518.74	13.69	3.35
27.06	319.09	8.42	3.30
27.40	458.04	12.09	3.26
27.66	332.37	8.77	3.23
28.33	252.28	6.66	3.15
29.13	202.37	5.34	3.07
29.33	147.36	3.89	3.05

30.62	160.6	4.24	2.92
31.46	40.41	1.07	2.84
33.03	131.01	3.46	2.71
33.45	50.06	1.32	2.68
34.35	67.24	1.77	2.61
35.66	80.42	2.12	2.52
38.15	55.5	1.46	2.36

【0063】 在一些實施例中，II型的XRPD圖案包含表2中提供的峰。在一些實施例中，II型的XRPD圖案包含一或多個(例如至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個、至少九個或至少十個)峰，該等峰在XRPD圖案上的最大強度 2θ 角基本上如圖2A中所示或如表2中所提供。應當理解，相對強度及峰指認可能因許多因素而異，包括樣品製備、安裝、儀器及分析程序以及用於獲得光譜之設置、溫度對單位晶胞之影響以及樣品的溶劑化(例如水合)程度。舉例而言，相對峰強度及峰指認可以在實驗誤差內變化。在一些實施例中，本文所列出(包括II型)的各峰指認可以獨立地變化 $\pm 0.6^\circ$ 、 $\pm 0.4^\circ$ 、 $\pm 0.2^\circ$ 或 $\pm 0.1^\circ$ 2θ 。在一些實施例中，本文所列出(包括II型)的各峰指認可以獨立地變化 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 。

【0064】 在一些實施例中，II型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角指認，度數如表2中所述，其中各峰可以獨立地在以 2θ 角指認的度數方面變化，如本文所述。舉例而言，II型可以具有的XRPD圖案包含峰，各峰以 2θ 角指認，度數為約6.87 (例如 6.87 ± 0.2)、約8.47 (例如 8.47 ± 0.2)、約9.37 (例如 9.37 ± 0.2)、約10.51 (例如 10.51 ± 0.2)、約12.20 (例如 12.20 ± 0.2)、約12.63 (例如 12.63 ± 0.2)、約13.34 (例如 13.34 ± 0.2)、約13.98 (例如 13.98 ± 0.2)、約16.20 (例如 16.20 ± 0.2)、約17.26 (例如 17.26 ± 0.2)、約18.11 (例如 18.11 ± 0.2)、約18.72 (例如 18.72 ± 0.2)、約

19.42 (例如 19.42 ± 0.2)、約20.46 (例如 20.46 ± 0.2)、約21.87 (例如 21.87 ± 0.2)、約22.15 (例如 22.15 ± 0.2)、約23.70 (例如 23.70 ± 0.2)、約24.01 (例如 24.01 ± 0.2)、約24.43 (例如 24.43 ± 0.2)及約25.59 (例如 25.59 ± 0.2)^o。在一些實施例中，II型的XRPD圖案包含一或多個(例如至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個、至少九個或至少十個)峰，各峰以 2θ 角指認，度數為：約6.87 (例如 6.87 ± 0.2)、約8.47 (例如 8.47 ± 0.2)、約9.37 (例如 9.37 ± 0.2)、約10.51 (例如 10.51 ± 0.2)、約12.20 (例如 12.20 ± 0.2)、約12.63 (例如 12.63 ± 0.2)、約13.34 (例如 13.34 ± 0.2)、約13.98 (例如 13.98 ± 0.2)、約16.20 (例如 16.20 ± 0.2)、約17.26 (例如 17.26 ± 0.2)、約18.11 (例如 18.11 ± 0.2)、約18.72 (例如 18.72 ± 0.2)、約19.42 (例如 19.42 ± 0.2)、約20.46 (例如 20.46 ± 0.2)、約21.87 (例如 21.87 ± 0.2)、約22.15 (例如 22.15 ± 0.2)、約23.70 (例如 23.70 ± 0.2)、約24.01 (例如 24.01 ± 0.2)、約24.43 (例如 24.43 ± 0.2)及約25.59 (例如 25.59 ± 0.2)。在一些實施例中，II型的XRPD圖案包含峰，各峰以 2θ 角指認，度數為：約8.47 (例如 8.47 ± 0.2)、約9.37 (例如 9.37 ± 0.2)、約10.51 (例如 10.51 ± 0.2)、約13.98 (例如 13.98 ± 0.2)、約16.20 (例如 16.20 ± 0.2)、約17.26 (例如 17.26 ± 0.2)、約23.70 (例如 23.70 ± 0.2)、約24.01 (例如 24.01 ± 0.2)、約24.43 (例如 24.43 ± 0.2)及約25.59 (例如 25.59 ± 0.2)。在一些實施例中，II型的XRPD圖案包含一或多個(例如至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個、至少九個或至少十個)峰，各峰以 2θ 角指認，度數為：約8.47 (例如 8.47 ± 0.2)、約9.37 (例如 9.37 ± 0.2)、約10.51 (例如 10.51 ± 0.2)、約13.98 (例如 13.98 ± 0.2)、約16.20 (例如 16.20 ± 0.2)、約17.26 (例如 17.26 ± 0.2)、約23.70 (例如 23.70 ± 0.2)、約24.01 (例如 24.01 ± 0.2)、約24.43 (例如 24.43 ± 0.2)及約25.59 (例如 25.59 ± 0.2)。

16.20±0.2)、約17.26 (例如17.26±0.2)、約23.70 (例如23.70±0.2)、約24.01 (例如24.01±0.2)、約24.43 (例如24.43±0.2)及約25.59 (例如25.59±0.2)。在一些實施例中，II型的XRPD圖案包含峰，各峰以2θ角指認，度數為：約8.47 (例如8.47±0.2)、約10.51 (例如10.51±0.2)、約13.98 (例如13.98±0.2)、約23.70 (例如23.70±0.2)及約24.43 (例如24.43±0.2)。在一些實施例中，II型的XRPD圖案包含一或多個(例如至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個或至少五個)峰，各峰以2θ角指認，度數為：約8.47 (例如8.47±0.2)、約10.51 (例如10.51±0.2)、約13.98 (例如13.98±0.2)、約23.70 (例如23.70±0.2)及約24.43 (例如24.43±0.2)。在一些實施例中，II型的XRPD圖案包含峰，該等峰以2θ角指認，度數為約8.47、約9.37、約10.51及約13.98。在一些實施例中，II型的XRPD圖案包含峰，該等峰以2θ角指認，度數為約8.47±0.2、約9.37±0.2、約10.51±0.2及約13.98±0.2。在一些實施例中，II型的XRPD圖案包含峰，該等峰以2θ角指認，度數為約8.47、約9.37及約10.51。在一些實施例中，II型的XRPD圖案包含峰，該等峰以2θ角指認，度數為約8.47±0.2、約9.37±0.2及約10.51±0.2。在一些實施例中，II型的XRPD圖案包含峰，該等峰以2θ角指認，度數為約8.47、約9.37及約13.98。在一些實施例中，II型的XRPD圖案包含峰，該等峰以2θ角指認，度數為約8.47±0.2、約9.37±0.2及約13.98±0.2。在一些實施例中，II型的XRPD圖案包含峰，該等峰以2θ角指認，度數為約8.47及約9.37。在一些實施例中，II型的XRPD圖案包含峰，該等峰以2θ角指認，度數為約8.47±0.2及約9.37±0.2。在一些實施例中，II型的XRPD圖案包含峰，該峰以2θ角指認，度數為約8.47。在一些實施例中，II型的XRPD圖案包含峰，該峰以

2 θ 角指認，度數為約 8.47 ± 0.2 。

【0065】 在一些實施例中，II型的DSC圖基本上如圖2B中所示。在一些實施例中，II型的特徵在於具有吸熱峰，該吸熱峰在約 95.4°C 。

【0066】 在一些實施例中，II型的TGA圖基本上如圖2B中所示。在一些實施例中，II型之特徵在於在自約 26.0°C 加熱至約 125.0°C 之後顯示出約13.02%的失重，如藉由TGA所測定。

【0067】 在II型之一些實施例中，以下(a)-(f)中之至少一項、至少兩項、至少三項、至少四項、至少五項或全部適用：

(a) II型的XRPD圖案包含

(i) 2 θ 角為以下各者的峰：約8.47 (例如 8.47 ± 0.2)、約10.51 (例如 10.51 ± 0.2)、約13.98 (例如 13.98 ± 0.2)、約23.70 (例如 23.70 ± 0.2)及約24.43 (例如 24.43 ± 0.2) $^{\circ}$ ，

(ii) 2 θ 角為以下各者的峰：約8.47 (例如 8.47 ± 0.2)、約9.37 (例如 9.37 ± 0.2)、約10.51 (例如 10.51 ± 0.2)、約13.98 (例如 13.98 ± 0.2)、約16.20 (例如 16.20 ± 0.2)、約17.26 (例如 17.26 ± 0.2)、約23.70 (例如 23.70 ± 0.2)、約24.01 (例如 24.01 ± 0.2)、約24.43 (例如 24.43 ± 0.2)及約25.59 (例如 25.59 ± 0.2) $^{\circ}$ ，或

(iii) 2 θ 角為以下各者的峰：約6.87 (例如 6.87 ± 0.2)、約8.47 (例如 8.47 ± 0.2)、約9.37 (例如 9.37 ± 0.2)、約10.51 (例如 10.51 ± 0.2)、約12.20 (例如 12.20 ± 0.2)、約12.63 (例如 12.63 ± 0.2)、約13.34 (例如 13.34 ± 0.2)、約13.98 (例如 13.98 ± 0.2)、約16.20 (例如 16.20 ± 0.2)、約17.26 (例如 17.26 ± 0.2)、約18.11 (例如 18.11 ± 0.2)、約18.72 (例如 18.72 ± 0.2)、約19.42 (例如 19.42 ± 0.2)、約20.46 (例如 20.46 ± 0.2)、約21.87 (例如

21.87±0.2)、約22.15 (例如22.15±0.2)、約23.70 (例如23.70±0.2)、約24.01 (例如24.01±0.2)、約24.43 (例如24.43±0.2)及約25.59 (例如25.59±0.2)°；

(b) II型的XRPD圖案基本上如圖2A中所示；

(c) II型的DSC圖基本上如圖2B中所示；

(d) II型的特徵在於具有吸熱峰，該吸熱峰在約95.4°C，如藉由DSC所測定；

(e) II型的TGA圖基本上如圖2B中所示；以及

(f) II型之特徵在於在自約26.0°C加熱至約125.0°C之後顯示出約13.02%的失重，如藉由TGA所測定。

1,5-萘二磺酸鹽之結晶形態

【0068】 在一些實施例中，本文提供(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸之1,5-萘二磺酸鹽之結晶形態(III型)。

【0069】 在一些實施例中，III型的XRPD圖案基本上如圖3A中所示。使用XRPD可以觀察到的結晶形態之峰位置及相對峰強度示於表3中。

表3

位置[°2θ]	高度[cts]	相對強度[%]	d間距[Å]
3.17	134.44	4.39	27.87
12.58	171.83	5.61	7.03
15.87	1829.04	59.71	5.59
16.77	202.64	6.62	5.29
18.78	73.68	2.41	4.73
23.85	3063.16	100	3.73
25.30	73.68	2.41	3.52

27.34	91.67	2.99	3.26
29.61	122.98	4.01	3.02
31.95	170.25	5.56	2.80
38.05	52.60	1.72	2.36
38.63	73.12	2.39	2.33

【0070】 在一些實施例中，III型的XRPD圖案包含表3中提供的峰。在一些實施例中，III型的XRPD圖案包含一或多個(例如至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個、至少九個或至少十個)峰，該等峰在XRPD圖案上的最大強度 2θ 角基本上如圖3A中所示或如表3中所提供。應當理解，相對強度及峰指認可能因許多因素而異，包括樣品製備、安裝、儀器及分析程序以及用於獲得光譜之設置、溫度對單位晶胞之影響以及樣品的溶劑化(例如水合)程度。舉例而言，相對峰強度及峰指認可以在實驗誤差內變化。在一些實施例中，本文所列出(包括III型)的各峰指認可以變化 $\pm 0.6^\circ$ 、 $\pm 0.4^\circ$ 、 $\pm 0.2^\circ$ 或 $\pm 0.1^\circ$ 2θ 。在一些實施例中，本文所列出(包括III型)的各峰指認可以獨立地變化 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 。

【0071】 在一些實施例中，III型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角指認，度數如表3中所述，其中各峰可以獨立地在以 2θ 角指認的度數方面變化，如本文所述。舉例而言，III型可以具有的XRPD圖案包含峰，各峰以 2θ 角指認，度數為約3.17 (例如 3.17 ± 0.2)、約12.58 (例如 12.58 ± 0.2)、約15.87 (例如 15.87 ± 0.2)、約16.77 (例如 16.77 ± 0.2)、約18.78 (例如 18.78 ± 0.2)、約23.85 (例如 23.85 ± 0.2)、約25.30 (例如 25.30 ± 0.2)、約27.34 (例如 27.34 ± 0.2)、約29.61 (例如 29.61 ± 0.2)、約31.95 (例如 31.95 ± 0.2)、約38.05 (例如 38.05 ± 0.2)及約38.63 (例如 38.63 ± 0.2) $^\circ$ 。在一些實施例中，III型的XRPD圖案包含一或多個(例如至

少一個、至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個、至少九個或至少十個)峰，各峰以 2θ 角指認，度數為約3.17 (例如 3.17 ± 0.2)、約12.58 (例如 12.58 ± 0.2)、約15.87 (例如 15.87 ± 0.2)、約16.77 (例如 16.77 ± 0.2)、約18.78 (例如 18.78 ± 0.2)、約23.85 (例如 23.85 ± 0.2)、約25.30 (例如 25.30 ± 0.2)、約27.34 (例如 27.34 ± 0.2)、約29.61 (例如 29.61 ± 0.2)、約31.95 (例如 31.95 ± 0.2)、約38.05 (例如 38.05 ± 0.2)及約38.63 (例如 38.63 ± 0.2)。在一些實施例中，III型的XRPD圖案包含峰，各峰以 2θ 角指認，度數為約12.58 (例如 12.58 ± 0.2)、約15.87 (例如 15.87 ± 0.2)、約16.77 (例如 16.77 ± 0.2)、約23.85 (例如 23.85 ± 0.2)及約31.95 (例如 31.95 ± 0.2)。在一些實施例中，III型的XRPD圖案包含一或多個(例如至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個或至少五個)峰，各峰以 2θ 角指認，度數為約12.58 (例如 12.58 ± 0.2)、約15.87 (例如 15.87 ± 0.2)、約16.77 (例如 16.77 ± 0.2)、約23.85 (例如 23.85 ± 0.2)及約31.95 (例如 31.95 ± 0.2)。在一些實施例中，III型的XRPD圖案包含峰，各峰以 2θ 角指認，度數為約15.87 (例如 15.87 ± 0.2)及約23.85 (例如 23.85 ± 0.2)。在一些實施例中，III型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角指認，度數為約12.58、約15.87、約16.77及約23.85。在一些實施例中，III型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角指認，度數為約 12.58 ± 0.2 、約 15.87 ± 0.2 、約 16.77 ± 0.2 及約 23.85 ± 0.2 。在一些實施例中，III型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角指認，度數為約12.58、約15.87及約16.77。在一些實施例中，III型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角指認，度數為約 12.58 ± 0.2 、約 15.87 ± 0.2 及約 16.77 ± 0.2 。在一些實施例中，III型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角

指認，度數為約12.58、約15.87及約23.85。在一些實施例中，III型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角指認，度數為約 12.58 ± 0.2 、約 15.87 ± 0.2 及約 23.85 ± 0.2 。在一些實施例中，III型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角指認，度數為約12.58及約15.87。在一些實施例中，III型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角指認，度數為約 12.58 ± 0.2 及約 15.87 ± 0.2 。在一些實施例中，III型的XRPD圖案包含峰，該峰以 2θ 角指認，度數為約12.58。在一些實施例中，III型的XRPD圖案包含峰，該峰以 2θ 角指認，度數為約 12.58 ± 0.2 。

【0072】 在一些實施例中，III型的DSC圖基本上如圖3B中所示。在一些實施例中，III型的特徵在於具有吸熱峰，該吸熱峰在約 103.4°C 。

【0073】 在一些實施例中，III型的TGA圖基本上如圖3B中所示。在一些實施例中，III型的TGA圖基本上如圖1B中所示。在一些實施例中，III型之特徵在於在自約 23.0°C 加熱至約 150.0°C 之後顯示出約11.11%的失重，如藉由TGA所測定。

【0074】 在III型之一些實施例中，以下(a)-(f)中之至少一項、至少兩項、至少三項、至少四項、至少五項或全部適用：

(a) III型的XRPD圖案包含

(i) 2θ 角為以下各者的峰：約15.87 (例如 15.87 ± 0.2)及約23.85 (例如 23.85 ± 0.2) $^{\circ}$ ，

(ii) 2θ 角為以下各者的峰：約12.58 (例如 12.58 ± 0.2)、約15.87 (例如 15.87 ± 0.2)、約16.77 (例如 16.77 ± 0.2)、約23.85 (例如 23.85 ± 0.2)及約31.95 (例如 31.95 ± 0.2) $^{\circ}$ ，或

(iii) 2θ 角為以下各者的峰：約3.17 (例如 3.17 ± 0.2)、約12.58 (例如

12.58±0.2)、約15.87 (例如15.87±0.2)、約16.77 (例如16.77±0.2)、約18.78 (例如18.78±0.2)、約23.85 (例如23.85±0.2)、約25.30 (例如25.30±0.2)、約27.34 (例如27.34±0.2)、約29.61 (例如29.61±0.2)、約31.95 (例如31.95±0.2)、約38.05 (例如38.05±0.2)及約38.63 (例如38.63±0.2)°；

(b) III型的XRPD圖案基本上如圖3A中所示；

(c) III型的DSC圖基本上如圖3B中所示；

(d) III型的特徵在於具有吸熱峰，該吸熱峰在約103.4°C，如藉由DSC所測定；

(e) III型的TGA圖基本上如圖3B中所示；以及

(f) III型之特徵在於在自約23.0°C加熱至約150.0°C之後顯示出約11.11%的失重，如藉由TGA所測定。

磷酸鹽溶劑合物之結晶形態

【0075】 在一些實施例中，本文提供(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啉啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸之磷酸鹽之異丙醇及水的混合溶劑合物之結晶形態(IV型)。

【0076】 在一些實施例中，IV型的XRPD圖案基本上如圖4中所示。使用XRPD可以觀察到的結晶形態之峰位置及相對峰強度示於表4中。

表4*

位置[°2θ]	高度[cts]	相對強度[%]	d間距[Å]
4.14	10032.59	100	21.34309
20.02	3193.3	31.83	4.43239
21.57	2307.44	23	4.11582
6.64	2066.06	20.59	13.29494
25.22	1998.24	19.92	3.52879
15.18	1737.53	17.32	5.83117

第 28 頁(發明說明書)

21.79	1685.86	16.8	4.07634
11.20	957.91	9.55	7.89512
11.65	943.49	9.4	7.59062
24.86	883.24	8.8	3.57905
17.18	881.6	8.79	5.15825
19.17	824.76	8.22	4.6259
23.42	824.7	8.22	3.79606
20.39	817.47	8.15	4.35266
16.69	705.83	7.04	5.3077
25.03	663.02	6.61	3.55525
9.78	656.93	6.55	9.03733
22.89	604.86	6.03	3.88239
23.62	587.8	5.86	3.7637
12.53	552.02	5.5	7.05696
23.96	527.02	5.25	3.71102
20.76	523.04	5.21	4.27501
14.60	515.46	5.14	6.06389
22.16	511.93	5.1	4.00832
21.31	500.6	4.99	4.16693
28.25	495.26	4.94	3.15689
17.71	488.53	4.87	5.00363
12.43	478.94	4.77	7.11454
26.72	473.53	4.72	3.33358
33.66	461.96	4.6	2.66086

*峰經由模擬指認

【0077】 在一些實施例中，IV型的XRPD圖案包含表4中提供的峰。在一些實施例中，IV型的XRPD圖案包含一或多個(例如至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個、至少九個或至少十個)峰，該等峰在XRPD圖案上的最大強度 2θ 角基本上如圖4中所示或如表4中所提供。應當理解，相對強度及峰指認可能因許多因素而異，包括樣品製備、安裝、儀器及分析程序以及用於獲得光譜

之設置、溫度對單位晶胞之影響以及樣品的溶劑化(例如水合)程度。舉例而言，相對峰強度及峰指認可以在實驗誤差內變化。在一些實施例中，本文所列出(包括IV型)的各峰指認可以獨立地變化 $\pm 0.6^\circ$ 、 $\pm 0.4^\circ$ 、 $\pm 0.2^\circ$ 或 $\pm 0.1^\circ$ 2θ 。在一些實施例中，本文所列出(包括IV型)的各峰指認可以獨立地變化 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 。

【0078】 在一些實施例中，IV型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角指認，度數如表4中所述，其中各峰可以獨立地在以 2θ 角指認的度數方面變化，如本文所述。舉例而言，IV型可以具有的XRPD圖案包含峰，各峰以 2θ 角指認，度數為約4.14 (例如 4.14 ± 0.2)、約20.02 (例如 20.02 ± 0.2)、約21.57 (例如 21.57 ± 0.2)、約6.64 (例如 6.64 ± 0.2)、約25.22 (例如 25.22 ± 0.2)、約15.18 (例如 15.18 ± 0.2)、約21.79 (例如 21.79 ± 0.2)、約11.20 (例如 11.20 ± 0.2)、約11.65 (例如 11.65 ± 0.2)、約24.86 (例如 24.86 ± 0.2)、約17.18 (例如 17.18 ± 0.2)、約19.17 (例如 19.17 ± 0.2)、約23.42 (例如 23.42 ± 0.2)、約20.39 (例如 20.39 ± 0.2)、約16.69 (例如 16.69 ± 0.2)、約25.03 (例如 25.03 ± 0.2)、約9.78 (例如 9.78 ± 0.2)、約22.89 (例如 22.89 ± 0.2)、約23.62 (例如 23.62 ± 0.2)、約12.53 (例如 12.53 ± 0.2)、約23.96 (例如 23.96 ± 0.2)、約20.76 (例如 20.76 ± 0.2)、約14.60 (例如 14.60 ± 0.2)、約22.16 (例如 22.16 ± 0.2)、約21.31 (例如 21.31 ± 0.2)、約28.25 (例如 28.25 ± 0.2)、約17.71 (例如 17.71 ± 0.2)、約12.43 (例如 12.43 ± 0.2)、約26.72 (例如 26.72 ± 0.2)及約33.66 (例如 33.66 ± 0.2)。在一些實施例中，IV型的XRPD圖案包含一或多個(例如至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個、至少九個或至少十個)峰，各峰以 2θ 角指認，度數為約：約4.14 (例如

4.14±0.2)、約20.02 (例如20.02±0.2)、約21.57 (例如21.57±0.2)、約6.64 (例如6.64±0.2)、約25.22 (例如25.22±0.2)、約15.18 (例如15.18±0.2)、約21.79 (例如21.79±0.2)、約11.20 (例如11.20±0.2)、約11.65 (例如11.65±0.2)、約24.86 (例如24.86±0.2)、約17.18 (例如17.18±0.2)、約19.17 (例如19.17±0.2)、約23.42 (例如23.42±0.2)、約20.39 (例如20.39±0.2)、約16.69 (例如16.69±0.2)、約25.03 (例如25.03±0.2)、約9.78 (例如9.78±0.2)、約22.89 (例如22.89±0.2)、約23.62 (例如23.62±0.2)、約12.53 (例如12.53±0.2)、約23.96 (例如23.96±0.2)、約20.76 (例如20.76±0.2)、約14.60 (例如14.60±0.2)、約22.16 (例如22.16±0.2)、約21.31 (例如21.31±0.2)、約28.25 (例如28.25±0.2)、約17.71 (例如17.71±0.2)、約12.43 (例如12.43±0.2)、約26.72 (例如26.72±0.2)及約33.66 (例如33.66±0.2)。在一些實施例中，IV型的XRPD圖案包含峰，各峰以 2θ 角指認，度數為約4.14 (例如4.14±0.2)、約20.02 (例如20.02±0.2)、約21.57 (例如21.57±0.2)、約6.64 (例如6.64±0.2)、約25.22 (例如25.22±0.2)、約15.18 (例如15.18±0.2)、約21.79 (例如21.79±0.2)、約11.20 (例如11.20±0.2)、約11.65 (例如11.65±0.2)及約24.86 (例如24.86±0.2)。在一些實施例中，IV型的XRPD圖案包含一或多個(例如至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個、至少九個或至少十個)峰，各峰以 2θ 角指認，度數為約4.14 (例如4.14±0.2)、約20.02 (例如20.02±0.2)、約21.57 (例如21.57±0.2)、約6.64 (例如6.64±0.2)、約25.22 (例如25.22±0.2)、約15.18 (例如15.18±0.2)、約21.79 (例如21.79±0.2)、約11.20 (例如11.20±0.2)、約11.65 (例如11.65±0.2)及約24.86 (例如24.86±0.2)。在一些實施例中，

IV型的XRPD圖案包含峰，各峰以 2θ 角指認，度數為約：4.14 (例如 4.14 ± 0.2)、約20.02 (例如 20.02 ± 0.2)、約21.57 (例如 21.57 ± 0.2)、約6.64 (例如 6.64 ± 0.2)及約25.22 (例如 25.22 ± 0.2)。在一些實施例中，IV型的XRPD圖案包含一或多個(例如至少一個、至少兩個、至少三個、至少四個或至少五個)峰，各峰以 2θ 角指認，度數為約4.14 (例如 4.14 ± 0.2)、約20.02 (例如 20.02 ± 0.2)、約21.57 (例如 21.57 ± 0.2)、約6.64 (例如 6.64 ± 0.2)及約25.22 (例如 25.22 ± 0.2)。在一些實施例中，IV型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角指認，度數為約4.14、約6.64、約11.20及約15.18。在一些實施例中，IV型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角指認，度數為約 4.14 ± 0.2 、約 6.64 ± 0.2 、約 11.20 ± 0.2 及約 15.18 ± 0.2 。在一些實施例中，IV型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角指認，度數為約4.14、約6.64及約11.20。在一些實施例中，IV型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角指認，度數為約 4.14 ± 0.2 、約 6.64 ± 0.2 及約 11.20 ± 0.2 。在一些實施例中，IV型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角指認，度數為約4.14、約6.64及約15.18。在一些實施例中，IV型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角指認，度數為約 4.14 ± 0.2 、約 6.64 ± 0.2 及約 15.18 ± 0.2 。在一些實施例中，IV型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角指認，度數為約4.14及約6.64。在一些實施例中，IV型的XRPD圖案包含峰，該等峰以 2θ 角指認，度數為約 4.14 ± 0.2 及約 6.64 ± 0.2 。在一些實施例中，IV型的XRPD圖案包含峰，該峰以 2θ 角指認，度數為約4.14。在一些實施例中，IV型的XRPD圖案包含峰，該峰以 2θ 角指認，度數為約 4.14 ± 0.2 。

【0079】 在本文所揭示之結晶形態(例如I型、II型、III型或IV型)之一些實施例中，結晶形態基本上係無水的。舉例而言，在一些實施例中，

結晶形態的水含量按重量計低於約1%、約0.5%或約0.1%。在一些實施例中，結晶形態的水含量以重量%為單位約為以下中之一者：1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5或10，或者範圍介於任意兩個前述值之間。舉例而言，結晶形態之水含量可以為約1-10重量%。水含量可以係約2-10重量%。水含量可以係約3-10重量%。水含量可以係約4-10重量%。水含量可以係約5-10重量%。水含量可以係約6-10重量%。水含量可以係約7-10重量%。水含量可以係約8-10重量%。水含量可以係約9-10重量%。水含量可以係約1-9重量%。水含量可以係約2-9重量%。水含量可以係約3-9重量%。水含量可以係約4-9重量%。水含量可以係約5-9重量%。水含量可以係約6-9重量%。水含量可以係約7-9重量%。水含量可以係約8-9重量%。水含量可以係約1-8重量%。水含量可以係約2-8重量%。水含量可以係約3-8重量%。水含量可以係約4-8重量%。水含量可以係約5-8重量%。水含量可以係約6-8重量%。水含量可以係約7-8重量%。水含量可以係約1-7重量%。水含量可以係約2-7重量%。水含量可以係約3-7重量%。水含量可以係約4-7重量%。水含量可以係約5-7重量%。水含量可以係約6-7重量%。水含量可以係約1-6重量%。水含量可以係約2-6重量%。水含量可以係約3-6重量%。水含量可以係約4-6重量%。水含量可以係約5-6重量%。水含量可以係約1-5重量%。水含量可以係約2-5重量%。水含量可以係約3-5重量%。水含量可以係約4-5重量%。水含量可以係約1-4重量%。水含量可以係約2-4重量%。水含量可以係約3-4重量%。結晶形態的水含量可以在1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5或10中之一個重量百分比附近以 ± 1 、 ± 0.75 、 ± 0.5 、 ± 0.25 或 ± 0.1 的重量百分比變化。舉例

而言，結晶形態之水含量可以為約 1 ± 0.75 重量%。水含量可以係約 1 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 1 ± 0.25 重量%。水含量可以係約 1 ± 0.1 重量%。水含量可以係約 1.5 ± 1 重量%。水含量可以係約 1.5 ± 0.75 重量%。水含量可以係約 1.5 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 1.5 ± 0.25 重量%。水含量可以係約 1.5 ± 0.1 重量%。水含量可以係約 2 ± 1 重量%。水含量可以係約 2 ± 0.75 重量%。水含量可以係約 2 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 2 ± 0.25 重量%。水含量可以係約 2 ± 0.1 重量%。水含量可以係約 2.5 ± 1 重量%。水含量可以係約 2.5 ± 0.75 重量%。水含量可以係約 2.5 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 2.5 ± 0.25 重量%。水含量可以係約 2.5 ± 0.1 重量%。水含量可以係約 3 ± 1 重量%。水含量可以係約 3 ± 0.75 重量%。水含量可以係約 3 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 3 ± 0.25 重量%。水含量可以係約 3 ± 0.1 重量%。水含量可以係約 3.5 ± 1 重量%。水含量可以係約 3.5 ± 0.75 重量%。水含量可以係約 3.5 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 3.5 ± 0.25 重量%。水含量可以係約 3.5 ± 0.1 重量%。水含量可以係約 4 ± 1 重量%。水含量可以係約 4 ± 0.75 重量%。水含量可以係約 4 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 4 ± 0.25 重量%。水含量可以係約 4 ± 0.1 重量%。水含量可以係約 4.5 ± 1 重量%。水含量可以係約 4.5 ± 0.75 重量%。水含量可以係約 4.5 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 4.5 ± 0.25 重量%。水含量可以係約 4.5 ± 0.1 重量%。水含量可以係約 5 ± 1 重量%。水含量可以係約 5 ± 0.75 重量%。水含量可以係約 5 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 5 ± 0.25 重量%。水含量可以係約 5 ± 0.1 重量%。水含量可以係約 5.5 ± 1 重量%。水含量可以係約 5.5 ± 0.75 重量%。水含量可以係約 5.5 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 5.5 ± 0.25 重量%。水含量可以係約 5.5 ± 0.1 重量%。水含量可以係約 6 ± 1 重量%。水含量可以係約 6 ± 0.5 重量%。水含

量可以係約 6.5 ± 1 重量%。水含量可以係約 6.5 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 7 ± 1 重量%。水含量可以係約 7 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 7.5 ± 1 重量%。水含量可以係約 7.5 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 8 ± 1 重量%。水含量可以係約 8 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 8.5 ± 1 重量%。水含量可以係約 8.5 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 9 ± 1 重量%。水含量可以係約 9 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 9.5 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 9.5 ± 0.25 重量%。

製備方法

I型

【0080】 在一些實施例中，提供一種製備I型之方法，其包含製備(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啉-2-基)丁基)胺基)-2-(啞啉-4-基胺基)丁酸及磷酸於溶劑中之混合物。在一些實施例中，混合物被製備為漿料。在一些實施例中，溶劑包含醇。在一些實施例中，溶劑包含乙醇。在一些實施例中，(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啉-2-基)丁基)胺基)-2-(啞啉-4-基胺基)丁酸與磷酸之莫耳比係約1:1。在一些實施例中，該方法在室溫下進行。在一些實施例中，製備I型之方法進一步包含使混合物經歷一或多個(例如一個、兩個、三個、四個或五個)溫度循環(例如在每個循環中，以 $0.05^\circ\text{C}/\text{分鐘}$ ， 50°C 至 5°C ，接著以 $0.375^\circ\text{C}/\text{分鐘}$ ， 5°C 至 50°C)。在一些實施例中，每個溫度循環包含將溫度自約 50°C 降低至約 5°C 以及以約 $0.375^\circ\text{C}/\text{分鐘}$ 將溫度自約 5°C 升高至約 50°C 。

【0081】 在一些實施例中，提供一種製備I型之方法，其包含將(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啉-2-基)丁基)胺基)-2-(啞啉-4-基胺基)丁酸兩性離子(ZI)轉化成I型。在一些實施例中，將(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啉-2-基)丁基)胺基)-2-(啞啉-4-基胺

基)丁酸ZI轉化成I型包含將(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啉啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸ZI及磷酸混合在溶劑中。在一些實施例中，溶劑包含醇。在一些實施例中，溶劑包含1:4甲醇/乙醇(v/v)。在一些實施例中，混合(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啉啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸ZI及磷酸包含：(a1)混合(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啉啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸ZI與磷酸(約0.25當量)，(b1)添加I型之晶種，以及(c1)將磷酸(約0.8當量)添加至步驟(b1)之混合物中。在一些實施例中，步驟(c1)之混合物在約30°C下儲存約2小時，接著在20°C下儲存約2小時。在一些實施例中，製備I型之方法進一步包含將(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啉啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸苯甲酯之鹽酸鹽轉化成(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啉啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸ZI。在一些實施例中，鹽酸鹽係二鹽酸鹽。在一些實施例中，將(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啉啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸苯甲酯之鹽酸鹽轉化成(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啉啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸ZI包含：(a2)將(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啉啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸苯甲酯之鹽酸鹽溶解在濃鹽酸溶液中，以及(b2)將步驟(a2)之混合物的pH調節至7.2-7.6。在一些實施例中，調節步驟(a2)之混合物的pH的步驟包含將NaOH及/或NaHCO₃添加至步驟(a2)之混合物中。在一些實施例中，將(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啉啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸苯甲酯之鹽酸鹽轉化成(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啉啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸ZI。

啉-4-基胺基)丁酸及磷酸(例如呈1:1莫耳比)於溶劑中之混合物，該溶劑包含異丙醇。在一些實施例中，溶劑包含有效地將水摻入IV型中的水。在一些實施例中，溶劑包含甲醇。在一些實施例中，該方法在包含水的氛圍下進行，以有效地允許來自氛圍的水摻入IV型中。在一些實施例中，該方法在室溫下進行。

【0085】 在製備本文所揭示之結晶形態(例如I型、II型、III型或IV型)之方法的一些實施例中，該方法進一步包含製備(例如乾燥)結晶形態，使得結晶形態基本上係無水的。舉例而言，在一些實施例中，該方法進一步包含製備結晶形態，使得結晶形態的水含量按重量計低於約1%、約0.5%或約0.1%。在一些實施例中，該方法進一步包含製備結晶形態，使得結晶形態的水含量以重量%為單位約為以下中之一者：1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5或10，或者範圍介於任意兩個前述值之間。在一些實施例中，該方法包含加濕步驟。舉例而言，結晶形態之水含量可以為約1-10重量%。水含量可以係約2-10重量%。水含量可以係約3-10重量%。水含量可以係約4-10重量%。水含量可以係約5-10重量%。水含量可以係約6-10重量%。水含量可以係約7-10重量%。水含量可以係約8-10重量%。水含量可以係約9-10重量%。水含量可以係約1-9重量%。水含量可以係約2-9重量%。水含量可以係約3-9重量%。水含量可以係約4-9重量%。水含量可以係約5-9重量%。水含量可以係約6-9重量%。水含量可以係約7-9重量%。水含量可以係約8-9重量%。水含量可以係約1-8重量%。水含量可以係約2-8重量%。水含量可以係約3-8重量%。水含量可以係約4-8重量%。水含量可以係約5-8重量%。水含量可以係約6-8重量%。水含量可以係約7-8重量%。水含量可

以係約1-7重量%。水含量可以係約2-7重量%。水含量可以係約3-7重量%。水含量可以係約4-7重量%。水含量可以係約5-7重量%。水含量可以係約6-7重量%。水含量可以係約1-6重量%。水含量可以係約2-6重量%。水含量可以係約3-6重量%。水含量可以係約4-6重量%。水含量可以係約5-6重量%。水含量可以係約1-5重量%。水含量可以係約2-5重量%。水含量可以係約3-5重量%。水含量可以係約4-5重量%。水含量可以係約1-4重量%。水含量可以係約2-4重量%。水含量可以係約3-4重量%。結晶形態的水含量可以在1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5或10中之一個重量百分比附近以 ± 1 、 ± 0.75 、 ± 0.5 、 ± 0.25 或 ± 0.1 的重量百分比變化。舉例而言，結晶形態之水含量可以為約 1 ± 0.75 重量%。水含量可以係約 1 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 1 ± 0.25 重量%。水含量可以係約 1 ± 0.1 重量%。水含量可以係約 1.5 ± 1 重量%。水含量可以係約 1.5 ± 0.75 重量%。水含量可以係約 1.5 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 1.5 ± 0.25 重量%。水含量可以係約 1.5 ± 0.1 重量%。水含量可以係約 2 ± 1 重量%。水含量可以係約 2 ± 0.75 重量%。水含量可以係約 2 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 2 ± 0.25 重量%。水含量可以係約 2 ± 0.1 重量%。水含量可以係約 2.5 ± 1 重量%。水含量可以係約 2.5 ± 0.75 重量%。水含量可以係約 2.5 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 2.5 ± 0.25 重量%。水含量可以係約 2.5 ± 0.1 重量%。水含量可以係約 3 ± 1 重量%。水含量可以係約 3 ± 0.75 重量%。水含量可以係約 3 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 3 ± 0.25 重量%。水含量可以係約 3 ± 0.1 重量%。水含量可以係約 3.5 ± 1 重量%。水含量可以係約 3.5 ± 0.75 重量%。水含量可以係約 3.5 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 3.5 ± 0.25 重量%。水含量可以係約 3.5 ± 0.1 重量%。水含量可以係約 4 ± 1 重量

%。水含量可以係約 4 ± 0.75 重量%。水含量可以係約 4 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 4 ± 0.25 重量%。水含量可以係約 4 ± 0.1 重量%。水含量可以係約 4.5 ± 1 重量%。水含量可以係約 4.5 ± 0.75 重量%。水含量可以係約 4.5 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 4.5 ± 0.25 重量%。水含量可以係約 4.5 ± 0.1 重量%。水含量可以係約 5 ± 1 重量%。水含量可以係約 5 ± 0.75 重量%。水含量可以係約 5 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 5 ± 0.25 重量%。水含量可以係約 5 ± 0.1 重量%。水含量可以係約 5.5 ± 1 重量%。水含量可以係約 5.5 ± 0.75 重量%。水含量可以係約 5.5 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 5.5 ± 0.25 重量%。水含量可以係約 5.5 ± 0.1 重量%。水含量可以係約 6 ± 1 重量%。水含量可以係約 6 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 6.5 ± 1 重量%。水含量可以係約 6.5 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 7 ± 1 重量%。水含量可以係約 7 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 7.5 ± 1 重量%。水含量可以係約 7.5 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 8 ± 1 重量%。水含量可以係約 8 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 8.5 ± 1 重量%。水含量可以係約 8.5 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 9 ± 1 重量%。水含量可以係約 9 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 9.5 ± 0.5 重量%。水含量可以係約 9.5 ± 0.25 重量%。

醫藥組合物及調配物

【0086】 本發明包括本文詳述的任何結晶形態，包括I型、II型、III型或IV型的醫藥組合物。因此，本發明包括醫藥組合物，其包含本文揭示之結晶形態(例如I型、II型、III型或IV型)及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在一個實施例中，醫藥組合物係用於控制釋放本文詳述的任何結晶形態的組合物。

【0087】 在一些實施例中，提供一種包含I型之組合物。在一些實施

例中，該組合物基本上不含非晶形或非結晶形態的(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-噻啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸或其鹽。在包含I型之組合物的一些實施例中，總組合物按重量計的至少約0.1%、至少約0.3%、至少約0.5%、至少約0.8%、至少約1.0%、至少約5.0%、至少約10%、至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或至少99.9%係I型。在包含I型之組合物的一些實施例中，(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-噻啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸按重量計的至少約0.1%、至少約0.3%、至少約0.5%、至少約0.8%、至少約1.0%、至少約5.0%、至少約10%、至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或至少99.9%以I型存在。

【0088】 在一些實施例中，提供一種包含II型之組合物。在一些實施例中，該組合物基本上不含非晶形或非結晶形態的(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-噻啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸或其鹽。在包含II型之組合物的一些實施例中，總組合物按重量計的至少約0.1%、至少約0.3%、至少約0.5%、至少約0.8%、至少約1.0%、至少約5.0%、至少約10%、至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或至少99.9%係II型。在包含II型之組合物的一些實施例中，(S)-4-((2-甲

氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-噻啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸按重量計的至少約0.1%、至少約0.3%、至少約0.5%、至少約0.8%、至少約1.0%、至少約5.0%、至少約10%、至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或至少99.9%以II型存在。

【0089】 在一些實施例中，提供一種包含III型之組合物。在一些實施例中，該組合物基本上不含非晶形或非結晶形態的(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-噻啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸或其鹽。在包含III型之組合物的一些實施例中，總組合物按重量計的至少約0.1%、至少約0.3%、至少約0.5%、至少約0.8%、至少約1.0%、至少約5.0%、至少約10%、至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或至少99.9%係III型。在包含III型之組合物的一些實施例中，(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-噻啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸按重量計的至少約0.1%、至少約0.3%、至少約0.5%、至少約0.8%、至少約1.0%、至少約5.0%、至少約10%、至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或至少99.9%以III型存在。

【0090】 在一些實施例中，提供一種包含IV型之組合物。在一些實施例中，該組合物基本上不含非晶形或非結晶形態的(S)-4-((2-甲氧基乙

基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-噻啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸或其鹽。在包含IV型之組合物的一些實施例中，總組合物按重量計的至少約0.1%、至少約0.3%、至少約0.5%、至少約0.8%、至少約1.0%、至少約5.0%、至少約10%、至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或至少99.9%係IV型。在包含IV型之組合物的一些實施例中，(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-噻啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸按重量計的至少約0.1%、至少約0.3%、至少約0.5%、至少約0.8%、至少約1.0%、至少約5.0%、至少約10%、至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或至少99.9%以IV型存在。

【0091】 本文中揭示之結晶形態或組合物可經調配用於任何可用遞送途徑，包括經口、黏膜(例如經鼻、舌下、經陰道、經頰或經直腸)、非經腸(例如肌肉內、皮下或靜脈內)、局部或經皮遞送形式或適用於吸入的形式。可使用適合載劑調配本文中揭示之結晶形態或組合物以得到遞送形式，該等遞送形式包括(但不限於)錠劑、囊劑、膠囊(諸如硬明膠膠囊或軟彈性明膠膠囊)、扁囊劑、糖衣錠、口含錠、軟糖、分散液、栓劑、軟膏、粥狀敷劑(泥罨劑)、糊劑、粉劑、敷料、乳膏、溶液、貼片、氣溶膠(例如鼻用噴霧或吸入劑)、凝膠、懸浮液(例如水性或非水性液體懸浮液、水包油乳液或油包水液體乳液)、溶液及酞劑。

【0092】 本文中揭示之結晶形態可用於藉由組合作為活性成分之結

晶形態與醫藥學上可接受之載劑(諸如上文所提及之彼等載劑)來製備調配物，諸如醫藥調配物。視系統之治療形式(例如經皮貼片相對於口服錠劑)而定，載劑可呈各種形式。另外，醫藥調配物可含有防腐劑、增溶劑、穩定劑、再濕潤劑、乳化劑、甜味劑、染料、調整劑，及滲透壓調整鹽、緩衝劑、包衣劑或抗氧化劑。包含化合物的調配物亦可含有具有有價值之治療特性的其他物質。醫藥調配物可藉由已知醫藥方法製備。適合之調配物可見於例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott Williams & Wilkins, 第21版 (2005)中，其以引用之方式併入本文中。

【0093】 本文中揭示之結晶形態可以普遍接受的口服組合物形式(諸如錠劑、包衣錠劑，及硬殼或軟殼凝膠膠囊、乳液或懸浮液)向個體(例如人類)投與。可用於製備此類組合物之載劑的實例為乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸酯或其鹽等。可接受之用於軟殼凝膠膠囊的載劑為例如植物油、蠟、脂肪、半固體及液體多元醇等。另外，醫藥調配物可含有防腐劑、增溶劑、穩定劑、再濕潤劑、乳化劑、甜味劑、染料、調整劑，及滲透壓調整鹽、緩衝劑、包衣劑或抗氧化劑。

【0094】 本文中揭示之結晶形態可經調配成所描述之任何劑型中之錠劑，例如，結晶形態可經調配為10 mg錠劑。本文揭示之結晶形態的例示性劑量揭示於作為美國專利申請公開案第2020-0352942號公佈之美國專利申請案第16/843,824號中，該申請案特此以其全文引用的方式併入本文中。

【0095】 在各種實施例中，劑量，例如單位劑量，諸如用於每日投與的單位劑量，可以包括結晶形態，該結晶形態之量為以下中之一者或約為以下中之一者：1、2.5、5、7.5、10、15、20、25、30、35、40、

45、50、55、60、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、140、150、160、170、175、180、190、200、225、240、250、275、300、320、325、350、375、400、425、450、475、480、500、525、550、560、575、600、625、640、650、675、700、720、725、750、775、800、825、850、875、880、900、925、950、960、975、1000、1025或1040毫克。舉例而言，劑量可以包括結晶形態，其量係或約係10 mg。劑量可以包括結晶形態，其量係或約係15 mg。劑量可以包括結晶形態，其量係或約係20 mg。劑量可以包括結晶形態，其量係或約係30 mg。劑量可以包括結晶形態，其量係或約係40 mg。劑量可以包括結晶形態，其量係或約係50 mg。劑量可以包括結晶形態，其量係或約係75 mg。劑量可以包括結晶形態，其量係或約係80 mg。劑量可以包括結晶形態，其量係或約係100 mg。劑量可以包括結晶形態，其量係或約係120 mg。劑量可以包括結晶形態，其量係或約係160 mg。劑量可以包括結晶形態，其量係或約係240 mg。劑量可以包括結晶形態，其量係或約係320 mg。劑量可以包括結晶形態，其量係或約係400 mg。劑量可以包括結晶形態，其量係或約係480 mg。劑量可以包括結晶形態，其量係或約係560 mg。劑量可以包括結晶形態，其量係或約係640 mg。劑量可以包括結晶形態，其量係或約係720 mg。劑量可以包括結晶形態，其量係或約係800 mg。劑量可以包括結晶形態，其量係或約係880 mg。劑量可以包括結晶形態，其量係或約係960 mg。劑量可以包括結晶形態，其量係或約係1040 mg。

【0096】 在各種實施例中，劑量，例如單位劑量，諸如用於每日投與的單位劑量，可以包括一定量的結晶形態，包含以mg為單位約為約以

下一者的結晶形態之量：320、400、480、560、640、720、800、880、960或1040，或者範圍介於任意兩個前述值之間。

【0097】 在各種實施例中，劑量，例如單位劑量，諸如用於每日投與的單位劑量，可以包括一定量的結晶形態，包含以mg為單位約為約以下一者的結晶形態之量：400、480、560、640、720、800、880、960或1040。

【0098】 在各種實施例中，劑量，例如單位劑量，諸如用於每日投與的單位劑量，可以包括一定量的結晶形態，包含以mg為單位的以下結晶形態之量：介於約320與約400、480、560、640、720、800、880、960或1040中之任一者之間的範圍。

【0099】 在各種實施例中，劑量，例如單位劑量，諸如用於每日投與的單位劑量，可以包括一定量的結晶形態，包含以mg為單位約為以下一者的結晶形態之量：400、480、560、640、720、800、880、960或1040，或者範圍介於任意兩個前述值之間。

【0100】 在一些實施例中，單位劑量可以包括結晶形態，其百分比範圍約為先前段落中所述的以毫克為單位的任何單個數值，例如，獨立選自以下中之一者或約為以下中之一者的任何百分比範圍： $\pm 1\%$ 、 $\pm 2\%$ 、 $\pm 2.5\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 7.5\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 15\%$ 、 $\pm 20\%$ 、 $\pm 25\%$ 、 $\pm 30\%$ 、 $\pm 40\%$ 或 $\pm 50\%$ 。舉例而言，範圍可以係或係約 $\pm 1\%$ 。範圍可以係或係約 $\pm 2\%$ 。範圍可以係或係約 $\pm 2.5\%$ 。範圍可以係或係約 $\pm 5\%$ 。範圍可以係或係約 $\pm 7.5\%$ 。範圍可以係或係約 $\pm 10\%$ 。範圍可以係或係約 $\pm 15\%$ 。範圍可以係或係約 $\pm 20\%$ 。範圍可以係或係約 $\pm 25\%$ 。範圍可以係或係約 $\pm 30\%$ 。範圍可以係或係約 $\pm 40\%$ 。範圍可以係或係約 $\pm 50\%$ 。

【0101】 另外，舉例而言，單位劑量可以包括量為以下中之一者的結晶形態：10 mg ± 1%；10 mg ± 2%；10 mg ± 2.5%；10 mg ± 5%；10 mg ± 7.5%；10 mg ± 10%；10 mg ± 15%；10 mg ± 20%；10 mg ± 25%；10 mg ± 30%；10 mg ± 40%；或10 mg ± 50%。單位劑量可以包括量為以下中之一者的結晶形態：15 mg ± 1%；15 mg ± 2%；15 mg ± 2.5%；15 mg ± 5%；15 mg ± 7.5%；15 mg ± 10%；15 mg ± 15%；15 mg ± 20%；15 mg ± 25%；15 mg ± 30%；15 mg ± 40%；或15 mg ± 50%。單位劑量可以包括量為以下中之一者的結晶形態：20 mg ± 1%；20 mg ± 2%；20 mg ± 2.5%；20 mg ± 5%；20 mg ± 7.5%；20 mg ± 10%；20 mg ± 15%；20 mg ± 20%；20 mg ± 25%；20 mg ± 30%；20 mg ± 40%；或20 mg ± 50%。單位劑量可以包括量為以下中之一者的結晶形態：30 mg ± 1%；30 mg ± 2%；30 mg ± 2.5%；30 mg ± 5%；30 mg ± 7.5%；30 mg ± 10%；30 mg ± 15%；30 mg ± 20%；30 mg ± 25%；30 mg ± 30%；30 mg ± 40%；或30 mg ± 50%。單位劑量可以包括量為以下中之一者的結晶形態：40 mg ± 1%；40 mg ± 2%；40 mg ± 2.5%；40 mg ± 5%；40 mg ± 7.5%；40 mg ± 10%；40 mg ± 15%；40 mg ± 20%；40 mg ± 25%；40 mg ± 30%；40 mg ± 40%；或40 mg ± 50%。單位劑量可以包括量為以下中之一者的結晶形態：50 mg ± 1%；50 mg ± 2%；50 mg ± 2.5%；50 mg ± 5%；50 mg ± 7.5%；50 mg ± 10%；50 mg ± 15%；50 mg ± 20%；50 mg ± 25%；50 mg ± 30%；50 mg ± 40%；或50 mg ± 50%。單位劑量可以包括量為以下中之一者的結晶形態：60 mg ± 1%；60 mg ± 2%；60 mg ± 2.5%；60 mg ± 5%；60 mg ± 7.5%；60 mg ± 10%；60 mg ± 15%；60 mg ± 20%；60 mg ± 25%；60 mg ± 30%；60 mg ± 40%；或60 mg ±

50%。單位劑量可以包括量為以下中之一者的結晶形態： $75\text{ mg} \pm 1\%$ ； $75\text{ mg} \pm 2\%$ ； $75\text{ mg} \pm 2.5\%$ ； $75\text{ mg} \pm 5\%$ ； $75\text{ mg} \pm 7.5\%$ ； $75\text{ mg} \pm 10\%$ ； $75\text{ mg} \pm 15\%$ ； $75\text{ mg} \pm 20\%$ ； $75\text{ mg} \pm 25\%$ ； $75\text{ mg} \pm 30\%$ ； $75\text{ mg} \pm 40\%$ ；或 $75\text{ mg} \pm 50\%$ 。單位劑量可以包括量為以下中之一者的結晶形態： $80\text{ mg} \pm 1\%$ ； $80\text{ mg} \pm 2\%$ ； $80\text{ mg} \pm 2.5\%$ ； $80\text{ mg} \pm 5\%$ ； $80\text{ mg} \pm 7.5\%$ ； $80\text{ mg} \pm 10\%$ ； $80\text{ mg} \pm 15\%$ ； $80\text{ mg} \pm 20\%$ ； $80\text{ mg} \pm 25\%$ ； $80\text{ mg} \pm 30\%$ ； $80\text{ mg} \pm 40\%$ ；或 $80\text{ mg} \pm 50\%$ 。單位劑量可以包括量為以下中之一者的結晶形態： $100\text{ mg} \pm 1\%$ ； $100\text{ mg} \pm 2\%$ ； $100\text{ mg} \pm 2.5\%$ ； $100\text{ mg} \pm 5\%$ ； $100\text{ mg} \pm 7.5\%$ ； $100\text{ mg} \pm 10\%$ ； $100\text{ mg} \pm 15\%$ ； $100\text{ mg} \pm 20\%$ ； $100\text{ mg} \pm 25\%$ ； $100\text{ mg} \pm 30\%$ ； $100\text{ mg} \pm 40\%$ ；或 $100\text{ mg} \pm 50\%$ 。單位劑量可以包括量為以下中之一者的結晶形態： $120\text{ mg} \pm 1\%$ ； $120\text{ mg} \pm 2\%$ ； $120\text{ mg} \pm 2.5\%$ ； $120\text{ mg} \pm 5\%$ ； $120\text{ mg} \pm 7.5\%$ ； $120\text{ mg} \pm 10\%$ ； $120\text{ mg} \pm 15\%$ ； $120\text{ mg} \pm 20\%$ ； $120\text{ mg} \pm 25\%$ ； $120\text{ mg} \pm 30\%$ ； $120\text{ mg} \pm 40\%$ ；或 $120\text{ mg} \pm 50\%$ 。單位劑量可以包括量為以下中之一者的結晶形態： $160\text{ mg} \pm 1\%$ ； $160\text{ mg} \pm 2\%$ ； $160\text{ mg} \pm 2.5\%$ ； $160\text{ mg} \pm 5\%$ ； $160\text{ mg} \pm 7.5\%$ ； $160\text{ mg} \pm 10\%$ ； $160\text{ mg} \pm 15\%$ ； $160\text{ mg} \pm 20\%$ ； $160\text{ mg} \pm 25\%$ ； $160\text{ mg} \pm 30\%$ ； $160\text{ mg} \pm 40\%$ ；或 $160\text{ mg} \pm 50\%$ 。單位劑量可以包括量為以下中之一者的結晶形態： $240\text{ mg} \pm 1\%$ ； $240\text{ mg} \pm 2\%$ ； $240\text{ mg} \pm 2.5\%$ ； $240\text{ mg} \pm 5\%$ ； $240\text{ mg} \pm 7.5\%$ ； $240\text{ mg} \pm 10\%$ ； $240\text{ mg} \pm 15\%$ ； $240\text{ mg} \pm 20\%$ ； $240\text{ mg} \pm 25\%$ ； $240\text{ mg} \pm 30\%$ ； $240\text{ mg} \pm 40\%$ ；或 $240\text{ mg} \pm 50\%$ 。單位劑量可以包括量為以下中之一者的結晶形態： $320\text{ mg} \pm 1\%$ ； $320\text{ mg} \pm 2\%$ ； $320\text{ mg} \pm 2.5\%$ ； $320\text{ mg} \pm 5\%$ ； $320\text{ mg} \pm 7.5\%$ ； $320\text{ mg} \pm 10\%$ ； $320\text{ mg} \pm 15\%$ ； $320\text{ mg} \pm 20\%$ ； $320\text{ mg} \pm$

25% ; 320 mg \pm 30% ; 320 mg \pm 40% ; 或 320 mg \pm 50% 。單位劑量可以包括量為以下中之一者的結晶形態 : 400 mg \pm 1% ; 400 mg \pm 2% ; 400 mg \pm 2.5% ; 400 mg \pm 5% ; 400 mg \pm 7.5% ; 400 mg \pm 10% ; 400 mg \pm 15% ; 400 mg \pm 20% ; 400 mg \pm 25% ; 400 mg \pm 30% ; 400 mg \pm 40% ; 或 400 mg \pm 50% 。單位劑量可以包括量為以下中之一者的結晶形態 : 480 mg \pm 1% ; 480 mg \pm 2% ; 480 mg \pm 2.5% ; 480 mg \pm 5% ; 480 mg \pm 7.5% ; 480 mg \pm 10% ; 480 mg \pm 15% ; 480 mg \pm 20% ; 480 mg \pm 25% ; 480 mg \pm 30% ; 480 mg \pm 40% ; 或 480 mg \pm 50% 。單位劑量可以包括量為以下中之一者的結晶形態 : 560 mg \pm 1% ; 560 mg \pm 2% ; 560 mg \pm 2.5% ; 560 mg \pm 5% ; 560 mg \pm 7.5% ; 560 mg \pm 10% ; 560 mg \pm 15% ; 560 mg \pm 20% ; 560 mg \pm 25% ; 560 mg \pm 30% ; 560 mg \pm 40% ; 或 560 mg \pm 50% 。單位劑量可以包括量為以下中之一者的結晶形態 : 640 mg \pm 1% ; 640 mg \pm 2% ; 640 mg \pm 2.5% ; 640 mg \pm 5% ; 640 mg \pm 7.5% ; 640 mg \pm 10% ; 640 mg \pm 15% ; 640 mg \pm 20% ; 640 mg \pm 25% ; 640 mg \pm 30% ; 640 mg \pm 40% ; 或 640 mg \pm 50% 。單位劑量可以包括量為以下中之一者的結晶形態 : 720 mg \pm 1% ; 720 mg \pm 2% ; 720 mg \pm 2.5% ; 720 mg \pm 5% ; 720 mg \pm 7.5% ; 720 mg \pm 10% ; 720 mg \pm 15% ; 720 mg \pm 20% ; 720 mg \pm 25% ; 720 mg \pm 30% ; 720 mg \pm 40% ; 或 720 mg \pm 50% 。單位劑量可以包括量為以下中之一者的結晶形態 : 800 mg \pm 1% ; 800 mg \pm 2% ; 800 mg \pm 2.5% ; 800 mg \pm 5% ; 800 mg \pm 7.5% ; 800 mg \pm 10% ; 800 mg \pm 15% ; 800 mg \pm 20% ; 800 mg \pm 25% ; 800 mg \pm 30% ; 800 mg \pm 40% ; 或 800 mg \pm 50% 。單位劑量可以包括量為以下中之一者的結晶形態 : 880 mg \pm 1% ; 880 mg \pm 2% ; 880 mg \pm 2.5% ; 880 mg \pm

5% ; 880 mg \pm 7.5% ; 880 mg \pm 10% ; 880 mg \pm 15% ; 880 mg \pm 20% ; 880 mg \pm 25% ; 880 mg \pm 30% ; 880 mg \pm 40% ; 或880 mg \pm 50%。單位劑量可以包括量為以下中之一者的結晶形態：960 mg \pm 1% ; 960 mg \pm 2% ; 960 mg \pm 2.5% ; 960 mg \pm 5% ; 960 mg \pm 7.5% ; 960 mg \pm 10% ; 960 mg \pm 15% ; 960 mg \pm 20% ; 960 mg \pm 25% ; 960 mg \pm 30% ; 960 mg \pm 40% ; 或960 mg \pm 50%。單位劑量可以包括量為以下中之一者的結晶形態：1040 mg \pm 1% ; 1040 mg \pm 2% ; 1040 mg \pm 2.5% ; 1040 mg \pm 5% ; 1040 mg \pm 7.5% ; 1040 mg \pm 10% ; 1040 mg \pm 15% ; 1040 mg \pm 20% ; 1040 mg \pm 25% ; 1040 mg \pm 30% ; 1040 mg \pm 40% ; 或1040 mg \pm 50%。

【0102】 單位劑量，諸如用於每日投與的單位劑量，可以包含一定量的結晶形態，該量對於向個體投與以在個體血漿中產生以ng/mL為單位至少約或大於約以下中之一者的C_{max}有效：700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400或2500；或範圍介於任意兩個前述濃度之間，諸如700-1500、700-900、800-1300、750-950、800-1000、850-950、850-1050、900-1400、900-1300、900-1200、900-1100、950-1050、950-1400、950-1150、1000-1400、1000-1300、1000-1200、700-2500、1000-2500、1500-2500、1500-2000、1500-2500、2000-2500及其類似範圍。舉例而言，C_{max}可以係或約係約700 ng/mL或更大。C_{max}可以係或約係約750 ng/mL或更大。C_{max}可以係或約係約800 ng/mL或更大。C_{max}可以係或係約850 ng/mL或更大。C_{max}可以係或係約900 ng/mL或更大。C_{max}可以係或係約950 ng/mL或更大。C_{max}可以係或係約1000 ng/mL或更大。C_{max}可

以係或係約1050 ng/mL或更大。 C_{max} 可以係或係約1100 ng/mL或更大。 C_{max} 可以係或係約1200 ng/mL或更大。 C_{max} 可以係或係約1300 ng/mL或更大。 C_{max} 可以係或係約1400 ng/mL或更大。 C_{max} 可以係或係約1500 ng/mL或更大。 C_{max} 可以係或係約1600 ng/mL或更大。 C_{max} 可以係或係約1700 ng/mL或更大。 C_{max} 可以係或係約1800 ng/mL或更大。 C_{max} 可以係或係約1900 ng/mL或更大。 C_{max} 可以係或係約2000 ng/mL或更大。 C_{max} 可以係或係約2100 ng/mL或更大。 C_{max} 可以係或係約2200 ng/mL或更大。 C_{max} 可以係或係約2300 ng/mL或更大。 C_{max} 可以係或係約2400 ng/mL或更大。 C_{max} 可以係或係約2500 ng/mL或更大。

【0103】 單位劑量，諸如用於每日投與的單位劑量，可以包含一定量的結晶形態，該量對於向個體投與以在個體血漿中產生以ng/mL為單位至少約以下中之一者的 C_{max} 有效：700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450或1500，或範圍介於任意兩個前述濃度之間。

【0104】 單位劑量，諸如用於每日投與的單位劑量，可以包含一定量的結晶形態，該量對於向個體投與以在個體血漿中產生以ng/mL為單位介於以下各者之間範圍的 C_{max} 有效：作為下限值的至少約700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400或1450中之任一者與作為上限值的1500。

【0105】 單位劑量，諸如用於每日投與的單位劑量，可以包含一定量的結晶形態，該量對於向個體投與以在個體血漿中產生以ng/mL為單位至少約以下中之一者的 C_{max} 有效：1500、1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400或2500，或範圍介於任意兩個前述濃度

之間；

【0106】 單位劑量，諸如用於每日投與的單位劑量，可以包含一定量的結晶形態，該量對於向個體投與以在個體血漿中產生以ng/mL為單位至少約以下中之一者的 C_{max} 有效：1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400或2500，或範圍介於任意兩個前述濃度之間；

【0107】 單位劑量，諸如用於每日投與的單位劑量，可以包含一定量的結晶形態，該量對於向個體投與以在個體血漿中產生以ng/mL為單位介於以下各者之間範圍的 C_{max} 有效：至少1500與1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400或2500中之任一者。

【0108】 單位劑量，諸如用於每日投與的單位劑量，可以包含一定量的結晶形態，該量對於向個體投與以在個體血漿中產生以ng/mL為單位的 C_{max} 有效，該 C_{max} 對應於有效抑制個體中之 $\alpha_v\beta_6$ 或 $\alpha_v\beta_1$ 達以下中之至少一者或至少約以下中之一者的百分比的血漿調整濃度：50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、97、98、99或100，或範圍介於任意兩個前述百分比之間，例如50-100、60-90、70-90、75-95、90-95、90-98、90-99及其類似範圍。在一些實施例中，結晶形態可以係雙重 $\alpha_v\beta_6$ 及 $\alpha_v\beta_1$ 抑制劑，並且 C_{max} 可以對應於有效抑制個體中 $\alpha_v\beta_6$ 及 $\alpha_v\beta_1$ 中之每一種達一定百分比的血漿調整濃度，每個百分比獨立地選自前述百分比，或範圍介於任意兩個前述百分比之間。舉例而言，血漿調整濃度可有效抑制 $\alpha_v\beta_6$ 至少約50%。血漿調整濃度可有效抑制 $\alpha_v\beta_6$ 至少約60%。血漿調整濃度可有效抑制 $\alpha_v\beta_6$ 至少約70%。血漿調整濃度可有效抑制 $\alpha_v\beta_6$ 至少約80%。血漿調整濃度可有效抑制 $\alpha_v\beta_6$ 至少約90%。血漿調整濃度可有效抑制 $\alpha_v\beta_6$ 至少約95%。血漿調整濃度可有效抑制 $\alpha_v\beta_6$ 至少約97%。血漿調整

濃度可有效抑制 $\alpha_v\beta_6$ 至少約98%。血漿調整濃度可有效抑制 $\alpha_v\beta_6$ 至少約99%。血漿調整濃度可有效抑制 $\alpha_v\beta_6$ 約100%。另外，舉例而言，血漿調整濃度可有效抑制 $\alpha_v\beta_1$ 至少約50%。血漿調整濃度可有效抑制 $\alpha_v\beta_1$ 至少約60%。血漿調整濃度可有效抑制 $\alpha_v\beta_1$ 至少約70%。血漿調整濃度可有效抑制 $\alpha_v\beta_1$ 至少約80%。血漿調整濃度可有效抑制 $\alpha_v\beta_1$ 至少約90%。血漿調整濃度可有效抑制 $\alpha_v\beta_1$ 至少約95%。血漿調整濃度可有效抑制 $\alpha_v\beta_1$ 至少約97%。血漿調整濃度可有效抑制 $\alpha_v\beta_1$ 至少約98%。血漿調整濃度可有效抑制 $\alpha_v\beta_1$ 至少約99%。血漿調整濃度可有效抑制 $\alpha_v\beta_1$ 約100%。表述「個體中 $\alpha_v\beta_6$ 及/或 $\alpha_v\beta_1$ 各自的百分比，每個百分比獨立地選擇」意謂，替代性地，單一 $\alpha_v\beta_6$ 抑制劑及相應百分比，單一 $\alpha_v\beta_1$ 抑制劑及相應百分比，或雙重 $\alpha_v\beta_6/\alpha_v\beta_6$ 抑制劑及相應的獨立選擇的百分比。

【0109】 用於每日投與的劑型可以每天一次投與有需要之個體。亦即，每天欲投與的結晶形態的總量可以每天一次全部一起投與。或者，若需要每天分兩次或更多次投與全部量的結晶形態，則可以將含有適當量的結晶形態的劑型每天投與兩次或更多次，諸如一天兩次、一天三次、或者一天四次。

【0110】 亦描述包含本文所揭示之結晶形態的組合物。在一些實施例中，組合物係用作人類用或獸醫學藥物。在一些實施例中，組合物係用於本文所描述之方法中。在一些實施例中，組合物係用於治療本文所描述之疾病或病症。

使用方法

【0111】 本文所揭示之結晶形態及組合物可用於如本文所提供之投與及治療方法中。該等結晶形態及組合物亦可用於活體外方法中，諸如將

化合物或組合物投與細胞以供篩檢目的及/或供進行品質控制分析的活體外方法。

【0112】 在一些實施例中，提供一種治療有需要之個體之纖維化疾病的方法，其包含向個體投與治療有效量之本文所揭示之結晶形態(例如I型、II型、III型或IV型)。在一些實施例中，個體為人類。諸如人類之個體可能需要治療，諸如患有或懷疑患有纖維化疾病的人類。

【0113】 在一些實施例中，提供一種延遲纖維化疾病於個體(諸如人類)中之發作及/或發展的方法，該個體處於罹患纖維化疾病之風險下，該方法包含向個體投與治療有效量之本文所揭示之結晶形態(例如I型、II型、III型或IV型)。應理解，在個體未患纖維化疾病的情況下，延遲發展可涵蓋預防。在一個態樣中，處於罹患纖維化疾病之風險下的個體具有或懷疑具有罹患纖維化疾病的一或多種風險因素。纖維化疾病之風險因素可包括個體年齡(例如中年或老年人)、發炎之存在、具有與纖維化疾病發展相關之一或多種基因組分、諸如用認為與易患纖維化有關之藥物或程序(例如放射學)治療、或認為與纖維化有關之醫學病況的醫療史、吸菸史、職業及/或環境因素之存在(諸如暴露於與纖維化疾病發展有關之污染物)。在一些實施例中，處於罹患纖維化疾病風險下之個體為患有或懷疑患有NAFLD、NASH、CKD、硬皮病、克羅恩氏病、NSIP、PSC、PBC的個體，或為已患或懷疑已患心肌梗塞的個體。

【0114】 在一些實施例中，纖維化疾病為組織纖維化，該組織諸如肺(肺部纖維化)、肝臟、皮膚、心臟(心臟纖維化)、腎臟(腎臟纖維化)或胃腸道(胃腸纖維化)。

【0115】 在一些實施例中，該纖維化疾病為肺部纖維化(諸如IPF)、

肝纖維化、皮膚纖維化、硬皮病、心臟纖維化、腎臟纖維化、胃腸纖維化、原發性硬化性膽管炎或膽道纖維化(諸如PBC)。

【0116】 在一些實施例中，纖維化疾病為肺部纖維化，例如特發性肺部纖維化(IPF)。在一些實施例中，肺部纖維化為例如間質性肺病、放射線誘發之肺部纖維化或全身性硬化相關之間質性肺病。

【0117】 在一些實施例中，纖維化疾病為原發性硬化性膽管炎或膽道纖維化。在一些實施例中，纖維化疾病為原發性膽汁性膽管炎(亦稱為原發性膽汁性肝硬化)或膽道閉鎖。

【0118】 在一些實施例中，纖維化疾病為纖維化非特異性間質性肺炎(NSIP)。

【0119】 在一些實施例中，纖維化疾病為肝纖維化，例如傳染性肝纖維化(來自諸如HCV、HBV或寄生蟲之病原體，諸如血吸蟲病)、NASH、酒精性脂肪變性誘發之肝纖維化及肝硬化。在一些實施例中，肝纖維化為非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。在一些實施例中，肝纖維化為NASH。

【0120】 在一些實施例中，纖維化疾病為膽道纖維化。

【0121】 在一些實施例中，纖維化疾病為腎臟纖維化，例如糖尿病性腎硬化、高血壓性腎硬化、局部區段性腎小球硬化症(「FSGS」)、及由顯影劑誘發之腎病變所致的急性腎損傷。在若干實施例中，纖維化疾病為糖尿病性腎病變、糖尿病性腎病或慢性腎病。

【0122】 在一些實施例中，纖維化疾病之特徵在於腎小球性腎炎、末期腎病、聽力損失、眼睛晶狀體改變、血尿或蛋白尿中的一或多種。在一些實施例中，纖維化疾病為亞伯氏症候群(Alport syndrome)。

【0123】 在一些實施例中，纖維化疾病為全身性及局部硬化症或硬皮病、癍痕瘤及肥厚性疤痕，或手術後黏連。在一些實施例中，纖維化疾病為硬皮症或全身性硬化。

【0124】 在一些實施例中，纖維化疾病為動脈粥樣硬化或再狹窄。

【0125】 在一些實施例中，纖維化疾病為胃腸纖維化，例如克羅恩氏病。

【0126】 在一些實施例中，纖維化疾病為心臟纖維化，例如心肌梗塞後誘發之纖維化及遺傳性心肌病。

【0127】 在一些實施例中，方法可以包括在有需要之個體中調節至少一種整合素之活性。舉例而言，該方法可以包括調節 $\alpha_v\beta_6$ 之活性。該方法可以包括調節 $\alpha_v\beta_1$ 之活性。該方法可以包括調節 $\alpha_v\beta_1$ 及 $\alpha_v\beta_6$ 之活性。調節至少一種整合素之活性可以包括例如抑制至少一種整合素。該方法可以包括向個體投與一定量的結晶形態，該量的結晶形態有效調節個體中至少一種整合素之活性，例如 $\alpha_v\beta_1$ 及 $\alpha_v\beta_6$ 中之至少一種。需要調節至少一種整合素活性的個體可能患有本文所述的任何纖維化疾病或病況。舉例而言，纖維化疾病或病況可以包括特發性肺部纖維化、間質性肺病、放射線誘發之肺部纖維化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、酒精性肝病誘發之纖維化、亞伯氏症候群、原發性硬化性膽管炎、原發性膽汁性膽管炎(亦稱為原發性膽汁性肝硬化)、膽道閉鎖、全身性硬化相關之間質性肺病、硬皮症(亦稱為全身性硬化)、糖尿病性腎病變、糖尿病性腎病、局部區段性腎小球硬化症、慢性腎病或克羅恩氏病。該方法可以包括向個體投與一定量的結晶形態，該量的結晶形態有效調節個體中之至少一種整合素之活性，例如 $\alpha_v\beta_1$ 及 $\alpha_v\beta_6$ 中之至少一種，該個體

需要治療NASH。該方法可以包括向個體投與一定量的結晶形態，該量的結晶形態有效調節個體中之至少一種整合素之活性，例如 $\alpha_v\beta_1$ 及 $\alpha_v\beta_6$ 中之至少一種，該個體需要治療IPF。

【0128】 纖維化疾病可以主要由 $\alpha_v\beta_6$ 介導，例如，纖維化疾病可以包括特發性肺部纖維化或腎纖維化。因此，該方法可以包括調節 $\alpha_v\beta_6$ 之活性以治療主要由 $\alpha_v\beta_6$ 介導的病況，諸如IPF。纖維化疾病可能主要由 $\alpha_v\beta_1$ 介導，例如，纖維化疾病可能包括NASH。因此，該方法可以包括調節 $\alpha_v\beta_1$ 之活性以治療主要由 $\alpha_v\beta_1$ 介導的病況，例如NASH。纖維化疾病可由 $\alpha_v\beta_1$ 及 $\alpha_v\beta_6$ 介導，例如，纖維化疾病可以包括PSC或膽道閉鎖。因此，該方法可以包括調節 $\alpha_v\beta_1$ 及 $\alpha_v\beta_6$ 之活性以治療由 $\alpha_v\beta_1$ 及 $\alpha_v\beta_6$ 兩者介導的病況。

【0129】 結晶形態可以係 $\alpha_v\beta_1$ 之調節劑，例如抑制劑。結晶形態可以係 $\alpha_v\beta_6$ 之調節劑，例如抑制劑。結晶形態可以係雙重調節劑，諸如 $\alpha_v\beta_1$ 及 $\alpha_v\beta_6$ 的雙重抑制劑，例如雙重選擇性抑制劑。

【0130】 調節或抑制 $\alpha_v\beta_1$ 整合素及 $\alpha_v\beta_6$ 整合素之一或兩者之活性，藉此治療患有纖維化疾病的個體，表明 $\alpha_v\beta_1$ 整合素、 $\alpha_v\beta_6$ 整合素或 $\alpha_v\beta_1$ 整合素及 $\alpha_v\beta_6$ 整合素被調節或抑制至足以治療個體之纖維化疾病的程度。

【0131】 在一些實施例中，提供了用於治療纖維化疾病的結晶形態(例如I型、II型、III型或IV型)。亦提供了結晶形態(例如I型、II型、III型或IV型)在製造供治療纖維化疾病用之藥劑中的用途。

【0132】 在一些實施例中，提供了一種抑制個體中 $\alpha_v\beta_6$ 整合素的方法，其包含投與本文揭示之結晶形態(例如I型、II型、III型或IV型)。

【0133】 亦提供了抑制細胞中TGF β 活化的方法，其包含向細胞投

與本文揭示之結晶形態(例如I型、II型、III型或IV型)。

【0134】亦提供了在有需要之個體中抑制 $\alpha_v\beta_6$ 整合素的方法，其包含向個體投與本文揭示之結晶形態(例如I型、II型、III型或IV型)。在一個此類方法中，結晶形態係選擇性 $\alpha_v\beta_6$ 整合素抑制劑。在另一此類方法中，結晶形態基本上不抑制 $\alpha_4\beta_1$ 、 $\alpha_v\beta_8$ 及/或 $\alpha_2\beta_3$ 整合素。在又一此類方法中，結晶形態抑制 $\alpha_v\beta_6$ 整合素，但基本上不抑制 $\alpha_4\beta_1$ 整合素。在另一此類方法中，結晶形態抑制 $\alpha_v\beta_6$ 整合素，但基本上不抑制 $\alpha_v\beta_8$ 整合素。在其他此類方法中，結晶形態抑制 $\alpha_v\beta_6$ 整合素，但基本上不抑制 $\alpha_2\beta_3$ 整合素。在一個實施例中，提供一種抑制有需要之個體之 $\alpha_v\beta_6$ 整合素及 $\alpha_v\beta_1$ 、 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_2\beta_1$ 、 $\alpha_3\beta_1$ 、 $\alpha_6\beta_1$ 、 $\alpha_7\beta_1$ 及 $\alpha_{11}\beta_1$ 整合素中之一或多者的方法。在另一實施例中，提供一種抑制 $\alpha_v\beta_6$ 整合素及 $\alpha_v\beta_1$ 整合素的方法。在另一實施例中，提供一種抑制 $\alpha_v\beta_6$ 整合素、 $\alpha_v\beta_3$ 整合素及 $\alpha_v\beta_5$ 整合素的方法。在另一實施例中，提供一種抑制 $\alpha_v\beta_6$ 整合素及 $\alpha_2\beta_1$ 整合素的方法。在另一實施例中，提供一種抑制 $\alpha_v\beta_6$ 整合素、 $\alpha_2\beta_1$ 整合素及 $\alpha_3\beta_1$ 整合素的方法。在另一實施例中，提供一種抑制 $\alpha_v\beta_6$ 整合素及 $\alpha_6\beta_1$ 整合素的方法。在另一實施例中，提供一種抑制 $\alpha_v\beta_6$ 整合素及 $\alpha_7\beta_1$ 整合素的方法。在另一實施例中，提供一種抑制 $\alpha_v\beta_6$ 整合素及 $\alpha_{11}\beta_1$ 整合素的方法。在所有此類實施例中，在一個態樣中，抑制方法係用於有需要之個體，諸如患有或懷疑患有纖維化疾病之個體，且其中該方法包含向個體投與本文揭示之結晶形態(例如I型、II型、III型或IV型)。

【0135】在所描述方法中之任一者中，在一個態樣中，個體為人類，諸如需要該方法之人類。個體可為已診斷患有或懷疑患有纖維化疾病之人類。個體可為未患有可偵測之疾病、但具有罹患纖維化疾病之一或多

種風險因素的人類。

套組

【0136】 在另一態樣中，提供了一種套組，其包含一或多種本文揭示之結晶形態(例如I型、II型、III型及/或IV型)或包含如本文所述的結晶形態的醫藥組合物。套組可以使用本文揭示之任何結晶形態。套組可用於本文所描述之任一或多種用途，且相應地可含有用於治療纖維化疾病的使用說明書。

【0137】 套組一般包含適合之包裝。套組可包含一或多個包含本文所描述之任何化合物之容器。各組分(若存在超過一種組分)可封裝於單獨容器中，或在交叉反應性及儲存期限准許的情況下，可將一些組分合併於一個容器中。套組中之一或多種組分可為無菌的且/或可容納於無菌包裝內。

【0138】 套組可呈單位劑型、散裝包裝(例如多劑量包裝)或次單位劑量。舉例而言，可提供含有足夠劑量之如本文所揭示之化合物(例如治療有效量)及/或第二醫藥活性化合物的套組，該第二醫藥活性化合物適用於本文中詳述之疾病(例如纖維化)，以便在延長的時段(諸如1週、2週、3週、4週、6週、8週、3個月、4個月、5個月、7個月、8個月、9個月或更多個月)內有效治療個體。套組亦可包括多個單位劑量之結晶形態及使用說明書，且以足以供藥房(例如，醫院藥房及混配藥房)儲存及使用之量包裝。

【0139】 關於本發明之方法中之組分的使用，套組可視情況包括一組說明書，通常為書面說明書，但含有說明書的電子儲存介質(例如磁碟或光碟)亦為可接受的。套組所包括的說明書通常包括關於組分及其投與

個體的資訊。

實例

【0140】 提供以下實例以幫助進一步理解本申請案中揭示之實施例，且假設一般技術者熟知與實例有關之習知方法之理解。下文描述之特定材料及條件意欲例示本文中所揭示之實施例之特定態樣且不應視為限制其合理的範疇。

【0141】 本文中可使用以下縮寫：

XRPD	X射線粉末繞射
DSC	差示掃描量熱法
TGA	熱重分析
DVS	動態蒸汽吸附
equiv.或eq.	當量
RH	相對濕度
RT	室溫
MEK	甲乙酮
IPAc	乙酸異丙酯
MIBK	4-甲基-2-戊酮
EtOH	乙醇
DMSO	二甲亞砜
TBME或MTBE	三級丁基甲基醚
THF	四氫呋喃
2-MeTHF	2-甲基四氫呋喃
CPME	環戊基甲基醚
DCM	二氯甲烷
MeOH	甲醇
ACN	乙腈
IPA	異丙醇
TFA	三氟乙酸
API	活性藥物成分
HPLC	高效液相層析

【0142】 結晶形態藉由各種分析技術表徵，包括使用下述程序的

第 60 頁(發明說明書)

XRPD、DSC、TGA、DVS、¹H NMR及HPLC。

XRPD

【0143】對於XRPD分析，除非另有說明，否則使用PANalytical Empyrean及X' Pert3 X射線粉末繞射儀。使用的XRPD參數列於下表中。

XRPD測試參數

參數	Empyrean	X' Pert3
	Cu, K α ;	Cu, K α ;
	K α 1 (Å) : 1.540598	K α 1 (Å) : 1.540598
	K α 2 (Å) : 1.544426	K α 2 (Å) : 1.544426
X射線波長	強度比K α 2/K α 1 : 0.50	強度比 K α 2/K α 1 : 0.50
X射線管設置	45 kV, 40 mA	45 kV, 40 mA
發散狹縫	自動	1/8 °
掃描模式	連續	連續
掃描範圍(2 θ /°)	3°~40°	3°~40°
步長(2 θ /°)	0.0167°	0.0263°
掃描步進時間(s)	17.780	46.665
測試時間(s)	約5分鐘30秒	約5分鐘

TGA及DSC

【0144】使用來自TA Instruments的TA Discovery5500/Q5000 TGA收集TGA資料。DSC使用來自TA Instruments的TA Discovery2500/Q2000 DSC進行。使用的詳細參數如下表所示。

TGA及DSC測試參數

參數	TGA	DSC
方法	勻變	勻變
樣品盤	鋁，開口	鋁，卷邊/開口
溫度	RT-所需溫度	25°C-所需溫度
加熱速率	10°C /min	10°C /min
吹掃氣體	N2	N2

DVS

【0145】 DVS係經由SMS (Surface Measurement Systems) DVS Intrinsic量測的。25°C下的相對濕度根據LiCl、Mg(NO₃)₂及KCl的潮解點進行校準。DVS測試參數如下表所示。

DVS測試參數

參數	DVS
溫度	25°C
樣品大小	10 ~ 20 mg
氣體及流速	N ₂ , 200 mL/min
dm/dt	0.002%/min
最小dm/dt穩定持續時間	10 min
最大平衡時間	180 min
RH範圍	95% RH-0% RH-95% RH
RH步長	10% (90% RH-0% RH-90% RH) 5% (95% RH-90% RH及90% RH-95% RH)

¹H NMR

【0146】 ¹H NMR在Bruker 400 MHz NMR光譜儀上收集，使用D₂O作為溶劑。

HPLC

【0147】 使用了Agilent HPLC，下表列出了用於純度及化學計量比量測的詳細層析條件。

純度測試的層析條件及參數

參數	Agilent 1260 DAD偵測器	
管柱	Waters XBridge管柱(4.6×150 mm , 3.5 μm)	
移動相	A : H ₂ O (0.1% TFA) , B : ACN (0.1% TFA)	
	時間(分鐘)	B%
	0.0	5
	20.0	15
梯度表	30.0	30

	35.0	90
	38.0	90
	38.1	5
	45.0	5
運作時間	45.0 min	
後平衡時間	0.0 min	
流速	1.0 mL/min	
注入體積	5 µL	
偵測器波長	UV at 316 nm	
管柱溫度	40°C	
取樣器溫度	5°C	
稀釋劑	H ₂ O:ACN=9:1	

化學計量比測試的層析條件及參數

參數	Agilent 1260 DAD偵測器	
管柱	Waters XBridge管柱(4.6×150 mm , 3.5 µm)	
移動相	A : H ₂ O (0.1% TFA) , B : ACN (0.1% TFA)	
	時間(分鐘)	B%
	0.0	10
	5.0	15
梯度表	7.0	30
	10.0	90
	11.0	90
	11.1	10
	15.0	10
運作時間	15.0 min	
後平衡時間	0.0 min	
流速	1.0 mL/min	
注入體積	5 µL	
偵測器波長	UV at 316 nm	
管柱溫度	40°C	
取樣器溫度	5°C	
稀釋劑	H ₂ O:ACN=9:1	

實例1. 製備(S)-4-((2-甲氧基乙基) (4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啉-2-基)丁基)

胺基)-2-(啞唑啉-4-基胺基)丁酸

【0148】 (S)-4-((2-甲氧基乙基) (4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啉-2-基)丁基)胺基)-2-(啞唑啉-4-基胺基)丁酸可以使用US 20190276449中揭示之程序製備。

實例2. 鹽研究

【0149】 鹽篩選實驗在150種條件下使用30種鹽形成劑(包括鹼及酸)在五種不同的溶劑系統中進行(表5)。非晶形游離形式及相應的鹽形成劑在五種不同的溶劑系統中以1:1的莫耳比混合，接著在室溫下攪拌約5天。離心後，所得固體在室溫下真空乾燥4小時，接著藉由XRPD分析。

【0150】 在五種不同的溶劑系統中，莫耳比為1:2 (API/磷酸)不會產生額外的磷酸鹽形式。

實例3. 由(S)-4-((2-甲氧基乙基) (4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啉-2-基)丁基)胺基)-2-(啞唑啉-4-基胺基)丁酸游離形式製備I型

【0151】 I型藉由以下方式製備：將約20 mg (S)-4-((2-甲氧基乙基) (4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啉-2-基)丁基)胺基)-2-(啞唑啉-4-基胺基)丁酸之非晶形游離形式與4.3 mg磷酸(85%)混合，且在EtOH中在室溫下漿化5天。藉由XRPD、DSC、TGA、¹H NMR及HPLC分析產物。XRPD圖案顯示在圖1A中。TGA及DSC圖顯示在圖1B中。TGA及DSC圖顯示，在150°C下失重為5.21%，並在88.3、136.3及197.6°C有三個吸熱峰。¹H NMR (D₂O)資料顯示殘留EtOH的重量百分比為2.5%。基於HPLC/IC分析，API:酸的莫耳比為1:1。

【0152】 100 mg規模的I型經由以下方式獲得：將99.5 mg的(S)-4-((2-甲氧基乙基) (4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啉-2-基)丁基)胺基)-2-(啞唑啉-4-

基胺基)丁酸之非晶形游離形式及等莫耳量的磷酸(24.8 mg, 85%)在2.5 mL EtOH中在循環溫度(以0.05°C/min, 50°C至5°C, 接著以0.375°C/min, 5°C至50°C, 三個循環)下漿化。藉由XRPD、DSC、TGA、¹H NMR及HPLC分析產物。XRPD圖案顯示在圖1A中。TGA及DSC圖顯示在圖1C中。TGA及DSC圖表明, 在110°C下失重為5.04%, 在86.1、140.8及197.0°C有三個吸熱峰。¹H NMR (D₂O)顯示殘留EtOH的重量百分比為0.4%。基於HPLC/IC分析, API:磷酸的莫耳比為1:1。

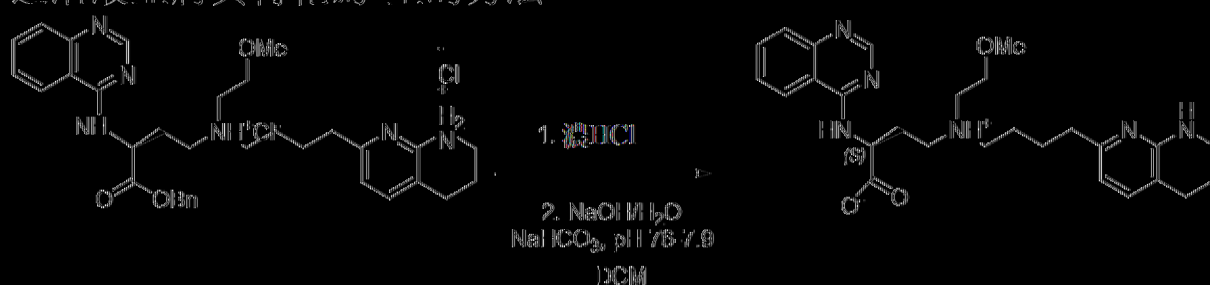
【0153】 1 g規模的I型經由以下方式獲得: 將1.04 g的(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啞-2-基)丁基)胺基)-2-(啞啞啞-4-基胺基)丁酸之非晶形游離形式及等莫耳量的磷酸(232.9 mg, 85%)在25 mL無水EtOH (≥99.7%)中在室溫下用I型晶種漿化。藉由XRPD、DSC、TGA、¹H NMR及HPLC分析產物。XRPD圖案顯示在圖1A中。TGA及DSC圖顯示在圖1D中。TGA及DSC圖顯示, 在150°C下失重為10.23%, 並在77.3、132.2及197.0°C有三個吸熱峰。¹H NMR (D₂O)顯示殘留EtOH的重量百分比為0.2%。基於HPLC/IC分析, API:磷酸的莫耳比為1:0.9。

【0154】 4.5 g規模的I型經由以下方式獲得: 將4.5 g的(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啞-2-基)丁基)胺基)-2-(啞啞啞-4-基胺基)丁酸之非晶形游離形式及等莫耳量的85%磷酸(1.05 g)在無水EtOH (≥99.7%) (112 mL)中在室溫下漿化, 且用約1重量% I型晶種接種。藉由XRPD、DSC、TGA、DVS、¹H NMR及HPLC分析產物。XRPD圖案顯示在圖1A中。TGA及DSC圖顯示在圖1E中。TGA及DSC圖顯示, 在150°C下失重為7.37%, 在95.2、134.1及200.9°C有三個吸熱峰。¹H NMR (D₂O)顯示2重量%的殘留EtOH。基於HPLC/IC分析, API:磷酸的莫耳比為

1:1。DVS圖顯示在圖1F中。其在25°C/80% RH下表現出16.4%的吸水率，並且在DVS測試後呈潮解性。

實例4. 由(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-喹啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹唑啉-4-基胺基)丁酸兩性離子製備I型

[0155] 下面描述一種製備(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-喹啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹唑啉-4-基胺基)丁酸兩性離子(I)於乙醇中之溶液並將其轉化為I型的方法。



[0156] 將(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-喹啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹唑啉-4-基胺基)丁酸苯甲酯·2HCl (1×, 1當量, 散裝, 未針對分析含量校正)溶解在濃HCl (2.06 ×)中, 且在約28°C下攪拌約18小時。混合物用水稀釋並用NaOH (50%, 與所用的HCl等當量)中和, 得到pH約7.2的混合物。未反應的(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-喹啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹唑啉-4-基胺基)丁酸苯甲酯以及雜質藉由DCM萃取去除。接著加入呈固體狀的NaHCO₃ (2當量)以得到pH 7.2-7.6水溶液的混合物。TBME用於進一步去除BnOH及痕量雜質。使用DCM自水性混合物中萃取出I型產物。濕產物DCM溶液藉由DCM的共沸蒸餾來乾燥, 接著進行活性炭處理及精過濾。真空濃縮產物濾液並用無水乙醇沖洗以除去殘留的DCM。最終的I型由約20重量%的無水乙醇構成用於後續結晶。總產率估計為84.89%(未根據起始材料校正), AUC純度>98%。殘留的DCM<0.4%, HPLC<0.1%, 殘留鈉<250 ppm。此製程以約50 g的規模進

行演示。



[0157] 將(S)-4-((2-甲氧基乙基) (4-(5,6,7,8-四氫-1,8-喹啉-2-基)丁基)胺基)-2-(咪唑啉-4-基胺基)丁酸I溶解在1:4 MeOH/EtOH (v/v, 7.32x, 按重量計)中。在30°C下將磷酸於1:4 MeOH/EtOH (v/v, 相對於I為0.25當量)中之溶液緩慢加入I溶液中(充分混合)。加入型晶種(2-3%), 得到懸浮液。接著, 藉由緩慢投配(伴有充分混合)磷酸於1:4 MeOH/EtOH (0.8當量)中的溶液, 逐漸結晶出型。磷酸加入完畢後, 將批料在30°C下老化至少2小時, 接著在20°C下老化至少2小時。最終產物在氮氣保護下真空過濾, 接著用純EtOH洗滌。將濕產物在35-40°C下真空乾燥, 接著在常壓下用濕N₂ (NMT 60% RH)調理濾餅, 得到呈灰白色粉末狀之型晶體。總產率為85-90%, AUC產品純度>99%。如卡費希爾滴定法(Karl Fischer titration)所測定, 產品中殘留的EtOH<0.5重量% (規格: NMT 0.5重量%)且水含量約為3% (加濕後目標為3±0.5重量%)。此製程按40-50g規模進行演示, 並應用於1.5 kg批料。

實例5. 由(S)-4-((2-甲氧基乙基) (4-(5,6,7,8-四氫-1,8-喹啉-2-基)丁基)胺基)-2-(咪唑啉-4-基胺基)丁酸製備II型

[0158] II型藉由以下方式製備: 將約20 mg的(S)-4-((2-甲氧基乙基) (4-(5,6,7,8-四氫-1,8-喹啉-2-基)丁基)胺基)-2-(咪唑啉-4-基胺基)丁酸之非晶形游離形式與4.7 mg反丁烯二酸混合, 且在丙酮/H₂O (19:1, v:v)中漿化, 且進行溫度循環(以0.05°C/min, 50°C至5°C, 接著以0.375°C/min, 5°C至50°C, 三個循環)。藉由XRPD分析產物。II型藉由以下方式

以100 mg規模重新製備：將101.9 mg的(S)-4-((2-甲氧基乙基) (4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啞-2-基)丁基)胺基)-2-(啞啞啞-4-基胺基)丁酸之非晶形游離形式及11.7 mg反丁烯二酸在2.5 mL丙酮/H₂O (19:1, v:v)中漿化，且進行溫度循環(以0.05°C/min, 50°C至5°C, 接著以0.375°C/min, 5°C至50°C, 三個循環)。藉由XRPD、DSC、TGA及¹H NMR分析產物。以20 mg規模及100 mg規模製備的II型之XRPD圖案顯示在圖2A中。以100 mg規模製備的II型之TGA及DSC圖顯示在圖2B中。TGA及DSC圖表明，在125°C下失重為13.02%，且在95.4°C有一個吸熱峰。¹H NMR (D₂O)資料顯示API:反丁烯二酸之莫耳比為1:0.6，且觀察到殘留丙酮的重量百分比為1.9%。

【0159】 對II型進行加熱實驗，且將樣品加熱至150°C之後得到非晶形樣品，如藉由XRPD所測定。XRPD結果顯示在圖2C中。

實例6. 由(S)-4-((2-甲氧基乙基) (4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啞-2-基)丁基)胺基)-2-(啞啞啞-4-基胺基)丁酸製備III型

【0160】 藉由以下方式製備III型：將約20 mg的(S)-4-((2-甲氧基乙基) (4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啞-2-基)丁基)胺基)-2-(啞啞啞-4-基胺基)丁酸之非晶形游離形式與16.9 mg 1,5-萘二磺酸混合，且在EtOAc中在室溫下漿化5天。藉由XRPD、DSC、TGA及¹H NMR分析產物。III型之XRPD圖案顯示在圖3A中。III型之TGA及DSC圖顯示在圖3B中。TGA及DSC圖表明，在150°C下失重為11.11%，且在103.4°C處有一個吸熱峰。¹H NMR (D₂O)資料顯示API:酸的莫耳比為1:1.1，且未觀察到殘留EtOAc的信號。

實例7. 由(S)-4-((2-甲氧基乙基) (4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啞-2-基)丁基)胺基)-2-(啞啞啞-4-基胺基)丁酸製備IV型

【0161】 將100 mg的(S)-4-((2-甲氧基乙基) (4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啞-2-基)丁基)胺基)-2-(啞啞啞-4-基胺基)丁酸製備IV型

啖-2-(基)丁基)胺基)-2-(啞啞啞-4-基胺基)丁酸及20 mg磷酸(1:1莫耳比)溶解在3.3 ml iPA及4.0 ml MeOH的溶液中。使澄清溶液在50°C下蒸發，得到結晶固體。在散裝固體上收集XRPD，並分離出一些較大的片體以用於單晶X射線晶體學研究。

【0162】 將配備有用於Cu輻射($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$)的高亮度I μ S 3.0微焦點(50 kV \times 1 mA)及配備有具備優異速度、靈敏度及準確性的PHOTON II電荷積分像素陣列偵測器的Bruker D8 QUEST單晶X射線繞射儀用於晶體的篩選/評估及繞射資料收集。X射線繞射資料係用冷卻在173 K的晶體收集的。使用此資料集解析的晶體結構係(S)-4-((2-甲氧基乙基) (4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啞-2-基)丁基)胺基)-2-(啞啞啞-4-基胺基)丁酸之單磷酸鹽及iPA及水的混合溶劑合物，其中鹽:iPA:水=2:1:1(莫耳比)。自晶體結構生成的模擬XRPD圖案與散裝圖案匹配，表明散裝固體及單晶具有相同的晶體結構。實驗及模擬XRPD圖案顯示在圖4中。

【0163】 晶體資料在表6中提供。

表6.

化學式	C _{28.50} H ₄₄ N ₆ O ₈ P	
分子式重量	629.66 g/mol	
溫度	173(2) K	
波長	1.54178 Å	
晶體尺寸	0.020 \times 0.080 \times 0.100 mm	
晶體習性	透明無色的較小片狀	
晶系	單斜	
空間群	P 1 2 1 1	
單位晶胞尺寸	a = 8.4932(3) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 16.9945(7) Å	$\beta = 92.746(2)^\circ$
	c = 21.3671(7) Å	$\gamma = 90^\circ$
體積	3080.5(2) Å ³	
Z	4	

密度(計算值)	1.358 g/cm ³
吸收係數	1.291 mm ⁻¹
F(000)	1344

實例8. 溶解度研究

【0164】 (S)-4-((2-甲氧基乙基) (4-(5,6,7,8-四氫-1,8-噻啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸的近似溶解度在室溫下測定。將大約2 mg固體加入3 mL玻璃小瓶中。接著將不同的溶劑逐步(每步50-50-200-700 μ L)加入小瓶中並攪拌，直至固體溶解或達至1 mL的總體積。溶解度結果在表7A中提供。

表7A

溶劑	溶解度(mg/mL)	溶劑	溶解度(mg/mL)
MeOH	S>52.0	MTBE	S<2.0
EtOH	S>44.0	THF	S>32.0
IPA	S>48.0	2-MeTHF	6.3<S<19.0
丙酮	6.3<S<19.0	CPME	2.6<S<8.7
MEK	22.0<S<44.0	ACN	1.9<S<6.3
MIBK	2.5<S<8.3	正庚烷	S<2.2
EtOAc	2.1<S<7.0	甲苯	1.9<S<6.3
IPAc	2.3<S<7.7	H ₂ O	6.0<S<18.0
DMSO	S>42.0	DCM	S>38.0
苯甲醚	16.0<S<32.0	1,4-二噁烷	S>42.0

【0165】 在室溫下測定I型的近似溶解度。將大約2 mg固體加入3 mL玻璃小瓶中。接著將不同的溶劑逐步(每步50-50-200-700 μ L)加入小瓶中，直至固體溶解或總體積達至1 mL。溶解度結果在表7B中提供。

表7B

溶劑	溶解度(mg/mL)	溶劑	溶解度(mg/mL)
MeOH	S>52.0	MTBE	S<2.1
EtOH	2.3<S<7.7	THF	S<1.6
IPA	S<2.2	2-MeTHF	S<2.1
丙酮	S<1.9	CPME	S<1.9

MEK	S<2.4	ACN	S<1.6
MIBK	S<2.8	正庚烷	S<2.1
EtOAc	S<1.7	甲苯	S<2.2
IPAc	S<2.6	H ₂ O	S>56.0
DMSO	6.0<S<18.0	DCM	S<2.8
苯甲醚	1.6<S<5.3	1,4-二噁烷	S<1.7

實例9. 多晶形研究

【0166】 經由反溶劑添加、在室溫/50°C/溫度循環下漿化、固體蒸氣擴散、液體蒸氣擴散及緩慢蒸發，對I型進行了一百個多晶形篩選實驗。

【0167】 反溶劑添加：將約20 mg I型溶解在1 mL溶劑中。使用PTFE膜(孔徑為0.45 μM)過濾溶液以獲得澄清溶液，接著磁力攪拌(約750 rpm)，接著緩慢加入反溶劑直至出現沈澱或反溶劑總體積達至5 mL。分離所得沈澱用於XRPD分析。

【0168】 在室溫下漿化：將約20 mg I型懸浮在HPLC小瓶中的1 mL相應溶劑中。在室溫下磁力攪拌(約750 rpm)懸浮液約7天後，分離剩餘的固體用於XRPD分析。

【0169】 在50°C下漿化：將約20 mg I型懸浮在HPLC小瓶中的1 mL相應溶劑中。在50°C下磁力攪拌(約750 rpm)懸浮液約7天後，得到的固體形態為I型。

【0170】 液體蒸氣擴散：將約15 mg I型溶解在3 mL小瓶中的1 mL合適溶劑中。使用PTFE膜(孔徑為0.45 μM)將溶液過濾至另一乾淨的玻璃小瓶中以獲得澄清溶液。接著將裝有澄清溶液的玻璃小瓶放入裝有4 mL相應揮發性反溶劑的20 mL小瓶中。將20 mL小瓶用蓋子密封並保持在室溫下，讓有機蒸氣有足夠的時間與溶液相互作用。獲得澄清溶液或凝膠樣

品。

【0171】 固體蒸氣擴散：將約15 mg I型稱重至3 mL玻璃小瓶中。接著將3 mL小瓶放入裝有4 mL相應溶劑的20 mL小瓶中。將20 mL小瓶用蓋子密封並保持在室溫下。7天後分離固體用於XRPD分析。

【0172】 溫度循環：將約20 mg I型懸浮在HPLC小瓶中的1 mL溶劑中。磁力攪拌(約750 rpm)懸浮液，以0.05°C/min自50°C降至5°C，接著以0.375°C/min自5°C升至50°C，重複三個循環。獲得的固體形態為非晶形及I型。

【0173】 緩慢蒸發：將約15 mg I型溶解在3 mL玻璃小瓶中的1 mL溶劑中。所有樣品均使用PTFE膜(孔徑為0.45 μ M)過濾，且濾液用於後續步驟。使用Parafilm[®](戳幾個針孔)密封小瓶。獲得凝膠樣品，接著加入相應的溶劑並轉移至溫度循環。

【0174】 對I型進行加熱實驗，I型加熱至110°C後未見形態變化，且加熱至150°C之後得到非晶形樣品。

實例9. 固相整合素 $\alpha_v\beta_6$ 結合分析

【0175】 微孔盤用含重組人類整合素 $\alpha_v\beta_6$ (2 μ g/mL)的PBS塗佈(100 μ L/孔，25°C，隔夜)。去除塗佈溶液，用洗滌緩衝液(0.05% Tween 20；0.5 mM $MnCl_2$ ；在1 \times TBS中)洗滌。將盤用200 μ L/孔的封閉緩衝液(1% BSA；5%蔗糖；0.5 mM $MnCl_2$ ；在1 \times TBS中)在37°C下封閉2小時。添加測試化合物及重組TGF β_1 LAP (0.67 μ g/mL)在結合緩衝液(0.05% BSA；2.5%蔗糖；0.5 mM $MnCl_2$ ；在1 \times TBS中)中的稀釋液。將盤在25°C下培育2小時，洗滌，並與生物素-抗hLAP一起培育1小時。藉由過氧化酶結合的鏈黴抗生物素蛋白偵測所結合的抗體。藉由四參數邏輯回歸法計算測試

化合物之IC₅₀值。(S)-4-((2-甲氧基乙基) (4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啉啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸的 $\alpha_v\beta_6$ 整合素抑制獲得的IC₅₀值<50 nM。

【0176】 本文中的所有參考文獻，諸如公開案、專利、專利申請案及公開的專利申請案，均以全文引用的方式併入本文中。

【0177】 出於清楚理解之目的，儘管前述本發明已藉助於說明及實例較詳細地描述，但是熟習此項技術者顯而易知可實踐某些較小變化及修改。因此，描述及實例不應解釋為限制本發明之範疇。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啉-2-基)丁基)胺基)-2-(啞啉-4-基胺基)丁酸之鹽或其溶劑合物的結晶形態。

【請求項2】

如請求項1之結晶形態，其中該結晶形態係該(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啉-2-基)丁基)胺基)-2-(啞啉-4-基胺基)丁酸之磷酸鹽的結晶形態。

【請求項3】

如請求項2之結晶形態，其中該結晶形態之特徵在於其X射線粉末繞射(XRPD)圖案包含：

a. 2 θ 角為以下各者的峰：約4.31、約6.76、約18.89、約21.29及約23.16°，

b. 2 θ 角為以下各者的峰：約4.31、約6.76、約11.25、約12.75、約18.89、約20.38、約21.29、約23.16、約23.97及約24.68°，或

c. 2 θ 角為以下各者的峰：約4.31、約6.76、約8.55、約10.04、約11.25、約12.75、約13.76、約17.20、約18.02、約18.89、約20.38、約21.29、約23.16、約23.97、約24.68、約25.50、約26.18、約29.88及約33.49°。

【請求項4】

如請求項2或3之結晶形態，其中該結晶形態之特徵在於其XRPD圖案包含2 θ 角為以下各者的峰：約4.31及約6.76°。

【請求項5】

如請求項2至4中任一項之結晶形態，其中該結晶形態之特徵在於其XRPD圖案包含 2θ 角為約 4.31° 之峰。

【請求項6】

如請求項2至5中任一項之結晶形態，其中該結晶形態之特徵在於其XRPD圖案基本上如圖1A中所示。

【請求項7】

如請求項2至6中任一項之結晶形態，其中該結晶形態之特徵在於其DSC圖基本上如圖1B、圖1C、圖1D或圖1E中所示。

【請求項8】

如請求項2至7中任一項之結晶形態，其中該結晶形態之特徵在於具有：

a. 在約 88.3°C 、約 136.3°C 及/或約 197.6°C 處之吸熱峰，如藉由DSC所測定；

b. 在約 86.1°C 、約 140.8°C 及/或約 197.0°C 處之吸熱峰，如藉由DSC所測定；

c. 在約 77.3°C 、 132.2°C 及/或約 197.0°C 處之吸熱峰，如藉由DSC所測定；或

d. 在約 95.2°C 、約 134.1°C 及/或約 200.9°C 處之吸熱峰，如藉由DSC所測定。

【請求項9】

如請求項2至8中任一項之結晶形態，其中該結晶形態之特徵在於其TGA圖基本上如圖1B、圖1C、圖1D或圖1E中所示。

【請求項10】

如請求項2至9中任一項之結晶形態，其中該結晶形態之特徵在於：

a. 在自約26.5°C加熱至約150.0°C之後顯示出約5.21%的失重，如藉由TGA所測定，

b. 在自約27.0°C加熱至約110.0°C之後顯示出約5.04%的失重，如藉由TGA所測定，

c. 在自約30.0°C加熱至約150.0°C之後顯示出約10.32%的失重，如藉由TGA所測定，或

d. 在自約27.0°C加熱至約150.0°C之後顯示出約7.37%的失重，如藉由TGA所測定。

【請求項11】

如請求項2至10中任一項之結晶形態，其中該結晶形態之特徵在於其DVS圖基本上如圖1F中所示。

【請求項12】

如請求項2至11中任一項之結晶形態，其中該結晶形態係該磷酸鹽之水合物。

【請求項13】

如請求項2至12中任一項之結晶形態，其中該結晶形態係該磷酸鹽，且其水含量以重量計為約3%。

【請求項14】

如請求項1之結晶形態，其中該結晶形態係反丁烯二酸鹽之結晶形態。

【請求項15】

如請求項14之結晶形態，其中該結晶形態之特徵在於其XRPD圖案包

含：

a. 2 θ 角為以下各者的峰：約8.47、約10.51、約13.98、約23.70及約24.43°，

b. 2 θ 角為以下各者的峰：約8.47、約9.37、約10.51、約13.98、約16.20、約17.26、約23.70、約24.01、約24.43及約25.59°，或

c. 2 θ 角為以下各者的峰：約6.87、約8.47、約9.37、約10.51、約12.20、約12.63、約13.34、約13.98、約16.20、約17.26、約18.11、約18.72、約19.42、約20.46、約21.87、約22.15、約23.70、約24.01、約24.43及約25.59°。

【請求項16】

如請求項14或15之結晶形態，其中該結晶形態之特徵在於其XRPD圖案包含2 θ 角為以下各者的峰：約8.47及約9.37°。

【請求項17】

如請求項14至16中任一項之結晶形態，其中該結晶形態之特徵在於其XRPD圖案包含2 θ 角為約8.47°之峰。

【請求項18】

如請求項14至17中任一項之結晶形態，其中該結晶形態之特徵在於其XRPD圖案基本上如圖2A中所示。

【請求項19】

如請求項14至18中任一項之結晶形態，其中該結晶形態之特徵在於其DSC圖基本上如圖2B中所示。

【請求項20】

如請求項14至19中任一項之結晶形態，其中該結晶形態之特徵在於

具有在約95.4°C處之吸熱峰，如藉由DSC所測定。

【請求項21】

如請求項14至20中任一項之結晶形態，其中該結晶形態之特徵在於其TGA圖基本上如圖2B中所示。

【請求項22】

如請求項14至21中任一項之結晶形態，其中該結晶形態之特徵在於在自約26.0°C加熱至約125.0°C之後顯示出約13.02 %的失重，如藉由TGA所測定。

【請求項23】

如請求項1之結晶形態，其中該結晶形態係1,5-萘二磺酸鹽之結晶形態。

【請求項24】

如請求項23之結晶形態，其中該結晶形態之特徵在於其XRPD圖案包含：

a. 2 θ 角為以下各者的峰：約15.87及約23.85°，

b. 2 θ 角為以下各者的峰：約12.58、約15.87、約16.77、約23.85及約31.95°，或

c. 2 θ 角為以下各者的峰：約3.17、約12.58、約15.87、約16.77、約18.78、約23.85、約25.30、約27.34、約29.61、約31.95、約38.05及約38.63°。

【請求項25】

如請求項23或24之結晶形態，其中該結晶形態之特徵在於其XRPD圖案包含2 θ 角為以下各者的峰：約12.58及約15.87°。

【請求項26】

如請求項23至25中任一項之結晶形態，其中該結晶形態之特徵在於其XRPD圖案包含 2θ 角為約 12.58° 之峰。

【請求項27】

如請求項23至26中任一項之結晶形態，其中該結晶形態之特徵在於其XRPD圖案基本上如圖3A中所示。

【請求項28】

如請求項23至27中任一項之結晶形態，其中該結晶形態之特徵在於其DSC圖基本上如圖3B中所示。

【請求項29】

如請求項23至28中任一項之結晶形態，其中該結晶形態之特徵在於具有在約 103.4°C 處之吸熱峰，如藉由DSC所測定。

【請求項30】

如請求項23至29中任一項之結晶形態，其中該結晶形態之特徵在於其TGA圖基本上如圖3B中所示。

【請求項31】

如請求項23至30中任一項之結晶形態，其中該結晶形態之特徵在於其在自約 23.0°C 加熱至約 150.0°C 之後顯示出約11.11%的失重，如藉由TGA所測定。

【請求項32】

如請求項1之結晶形態，其中該結晶形態係磷酸鹽之異丙醇及水之混合溶劑合物之結晶形態。

【請求項33】

如請求項32之結晶形態，其中該結晶形態之特徵在於其XRPD圖案包含 2θ 角為以下各者的峰：約 4.14° 、約 20.02° 、約 21.57° 、約 6.64° 及約 25.22° ，或其XRPD圖案基本上如圖4中所示。

【請求項34】

如請求項32或33之結晶形態，其中該結晶形態之特徵在於其XRPD圖案包含 2θ 角為以下各者的峰：約 4.14° 及約 6.64° 。

【請求項35】

如請求項32至34中任一項之結晶形態，其中該結晶形態之特徵在於其XRPD圖案包含 2θ 角為約 4.14° 之峰。

【請求項36】

如請求項1至31中任一項之結晶形態，其中該結晶形態的水含量按重量計低於約 0.5% 。

【請求項37】

如請求項1至31中任一項或請求項36之結晶形態，其中該結晶形態係無水的。

【請求項38】

如請求項1至35中任一項之結晶形態，其中該結晶形態的水含量按重量計低於約 0.5% 。

【請求項39】

如請求項1至35中任一項之結晶形態，其中該結晶形態的水含量以重量%為單位約為以下中之一者：1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5或10，或者範圍介於任意兩個前述值之間。

【請求項40】

一種製備如請求項2至13中任一項之結晶形態的方法，其包含製備(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啉-2-基)丁基)胺基)-2-(啞啞啞啞-4-基胺基)丁酸及磷酸於溶劑中之混合物。

【請求項41】

如請求項40之方法，其中該溶劑包含醇。

【請求項42】

如請求項41之方法，其中該溶劑包含乙醇。

【請求項43】

如請求項39至41中任一項之方法，其中該方法係在室溫下進行。

【請求項44】

如請求項39至41中任一項之方法，其進一步包含使該混合物經歷一或多個溫度循環。

【請求項45】

一種製備如請求項2至13中任一項之結晶形態的方法，其包含將(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啞啞啞-2-基)丁基)胺基)-2-(啞啞啞啞-4-基胺基)丁酸兩性離子(ZI)轉化成該結晶形態。

【請求項46】

如請求項45之方法，其中將(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啞啞啞-2-基)丁基)胺基)-2-(啞啞啞啞-4-基胺基)丁酸ZI轉化成該結晶形態包含將該(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啞啞啞-2-基)丁基)胺基)-2-(啞啞啞啞-4-基胺基)丁酸ZI及磷酸在溶劑中混合。

【請求項47】

如請求項46之方法，其中該溶劑包含醇。

【請求項48】

如請求項46或47之方法，其中該溶劑包含甲醇及乙醇之混合物。

【請求項49】

如請求項48之方法，其中甲醇與乙醇之比率為約1:4 (v/v)。

【請求項50】

如請求項45至49中任一項之方法，其進一步包含將(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啞-2-基)丁基)胺基)-2-(啞啞啞-4-基胺基)丁酸苯甲酯之鹽酸鹽轉化成該(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啞-2-基)丁基)胺基)-2-(啞啞啞-4-基胺基)丁酸ZI。

【請求項51】

如請求項50之方法，其中該鹽酸鹽係二鹽酸鹽。

【請求項52】

一種製備如請求項14至22中任一項之結晶形態的方法，其包含製備(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-啞啞-2-基)丁基)胺基)-2-(啞啞啞-4-基胺基)丁酸及反丁烯二酸於溶劑中之混合物。

【請求項53】

如請求項52之方法，其中該溶劑包含酮、水或其混合物。

【請求項54】

如請求項53之方法，其中該溶劑包含丙酮及水的混合物。

【請求項55】

如請求項54之方法，其中丙酮與水之比率為約19:1 (v/v)。

【請求項56】

如請求項52至55中任一項之方法，其進一步包含使該混合物經歷一或多個溫度循環。

【請求項57】

一種製備如請求項23至31中任一項之結晶形態的方法，其包含製備(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-噻啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸及1,5-萘二磺酸於溶劑中之混合物。

【請求項58】

如請求項57之方法，其中該溶劑包含乙酸酯。

【請求項59】

如請求項58之方法，其中該溶劑包含乙酸乙酯。

【請求項60】

如請求項57至59中任一項之方法，其中該方法係在室溫下進行。

【請求項61】

一種製備如請求項32至35中任一項之結晶形態的方法，其包含製備(S)-4-((2-甲氧基乙基)(4-(5,6,7,8-四氫-1,8-噻啉-2-基)丁基)胺基)-2-(喹啉-4-基胺基)丁酸及磷酸於包含異丙醇之溶劑中之混合物。

【請求項62】

如請求項61之方法，其中該溶劑及環境氛圍中之至少一者所包含的水有效地將該水摻入如請求項24或25之結晶形態中。

【請求項63】

如請求項62之方法，其中該溶劑包含甲醇。

【請求項64】

如請求項61至63中任一項之方法，其中該方法係在室溫下進行。

【請求項65】

如請求項39至64中任一項之方法，其中該方法包含製備按重量計水含量低於約0.5%的該結晶形態。

【請求項66】

如請求項39至64中任一項之方法，其中該方法包含製備該結晶形態，該結晶形態的水含量以重量%為單位約為以下中之一者：1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5或10，或者範圍介於任意兩個前述值之間。

【請求項67】

如請求項66之方法，其中該方法包含有效製備該結晶形態的加濕步驟，該結晶形態的水含量以重量%為單位約為以下中之一者：1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5或10，或者範圍介於任意兩個前述值之間。

【請求項68】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至38中任一項之結晶形態及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【請求項69】

一種套組，其包含如請求項1至38中任一項之結晶形態。

【請求項70】

如請求項69之套組，其進一步包含用於治療纖維化疾病的說明書。

【請求項71】

一種在有需要之個體中治療纖維化疾病之方法，其包含向該個體投與治療有效量之如請求項1至38中任一項之結晶形態。

【請求項72】

如請求項71之方法，其中該纖維化疾病為肺部纖維化、肝纖維化、皮膚纖維化、心臟纖維化、腎臟纖維化、胃腸纖維化、原發性硬化性膽管炎或膽道纖維化。

【請求項73】

如請求項72之方法，其中該纖維化疾病為肝纖維化、心臟纖維化、原發性硬化性膽管炎或膽道纖維化。

【請求項74】

一種抑制個體中 $\alpha_v\beta_6$ 整合素之方法，其包含向該個體投與如請求項1至38中任一項之結晶形態。

【請求項75】

一種抑制細胞中TGF β 活化之方法，其包含向該細胞投與如請求項1至38中任一項之結晶形態。

【請求項76】

一種如請求項1至38中任一項之結晶形態在製造供治療纖維化疾病用之藥劑中之用途。

【請求項77】

如請求項1至38中任一項之結晶形態，其用於抑制 $\alpha_v\beta_6$ 整合素，用法包含使該 $\alpha_v\beta_6$ 整合素與有效抑制該 $\alpha_v\beta_6$ 整合素之量的該結晶形態接觸。

【請求項78】

一種在有需要之個體中調節至少一種整合素之活性之方法，其包含向該個體投與有效調節該個體中該至少一種整合素之活性的量的如請求項1至38中任一項之結晶形態，該至少一種整合素包括 $\alpha_v\beta_1$ 整合素及 $\alpha_v\beta_6$ 整

合素中之至少一種。

【請求項79】

如請求項78之方法，其包含抑制該個體中 $\alpha_v\beta_1$ 整合素及 $\alpha_v\beta_6$ 整合素中之一或兩者之活性。

【請求項80】

如請求項78或79之方法，其中該個體患有選自由以下組成之群的纖維化疾病或處於該纖維化疾病之風險下：特發性肺部纖維化(IPF)、間質性肺病、放射線誘發之肺部纖維化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、酒精性肝病誘發之纖維化、亞伯氏症候群(Alport syndrome)、原發性硬化性膽管炎(PSC)、原發性膽汁性膽管炎、膽道閉鎖、全身性硬化相關之間質性肺病、硬皮病、糖尿病性腎病變、糖尿病性腎病、局部區段性腎小球硬化症(focal segmental glomerulosclerosis)、慢性腎病及克羅恩氏病(Crohn's Disease)；且

其中該方法包含抑制該個體之 $\alpha_v\beta_1$ 整合素及 $\alpha_v\beta_6$ 整合素中之一者或兩者的活性，藉此治療該個體之該纖維化疾病。

【請求項81】

如請求項78或79之方法，其中該個體需要治療NASH，投與該個體之該結晶形態之量有效抑制至少 $\alpha_v\beta_1$ 整合素之活性，藉此治療該個體的NASH。

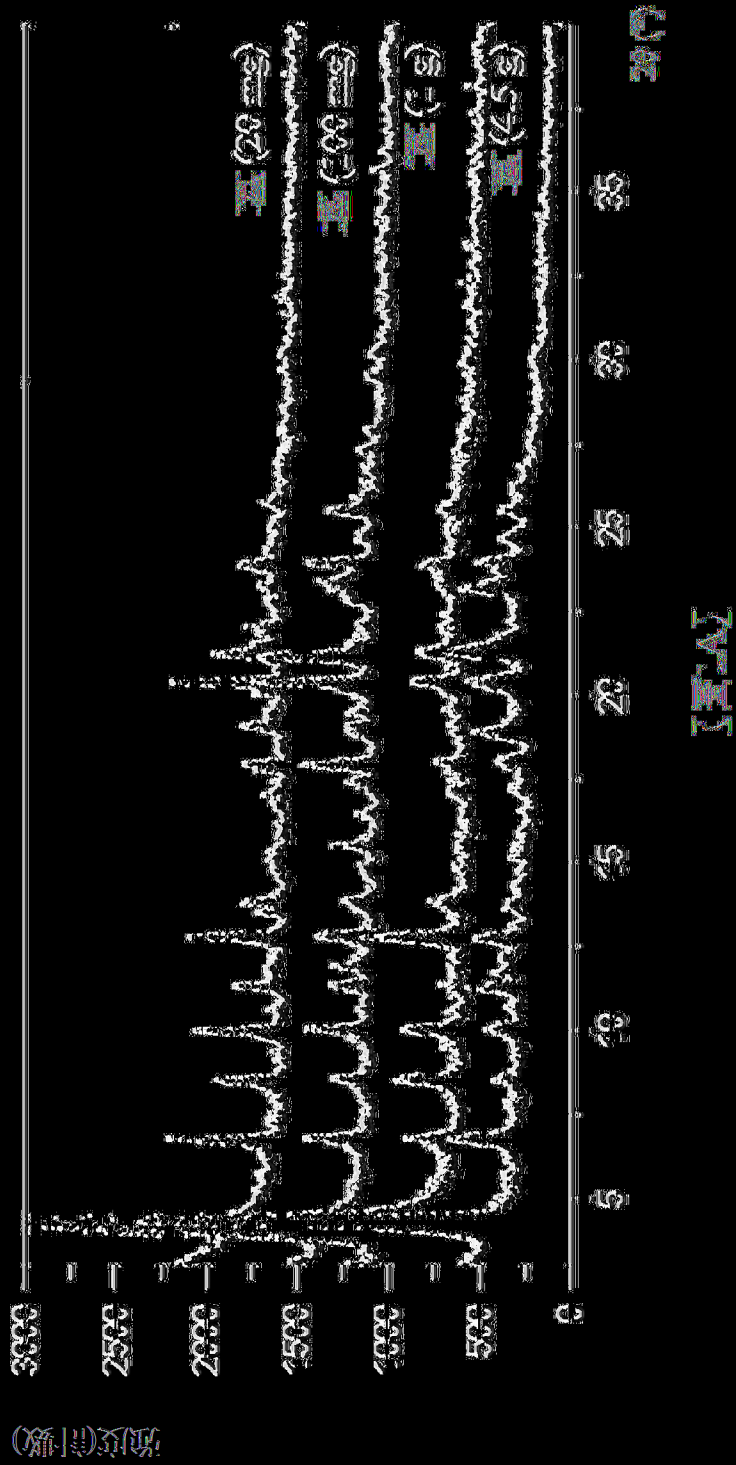
【請求項82】

如請求項78或79之方法，該個體需要治療IPF，投與該個體之該結晶形態之量有效抑制至少 $\alpha_v\beta_6$ 整合素之活性，藉此治療該個體的IPF。

【請求項83】

如請求項78或79之方法，該個體需要治療PSC，投與該個體之該結晶形態之量有效抑制 $\alpha_v\beta_6$ 整合素及 $\alpha_v\beta_1$ 整合素中之至少一種之活性，藉此治療該個體的PSC。

(發明圖式)



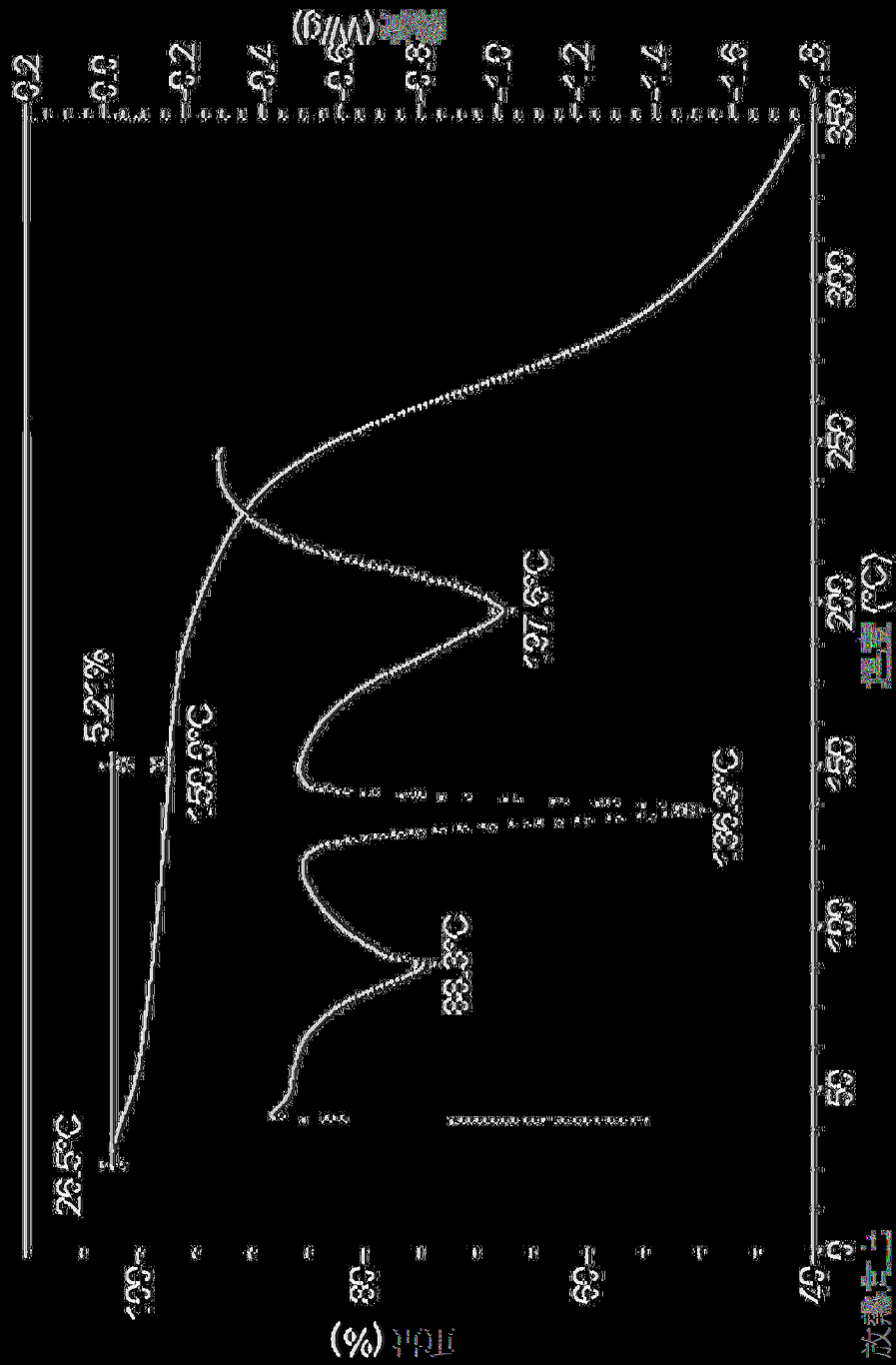
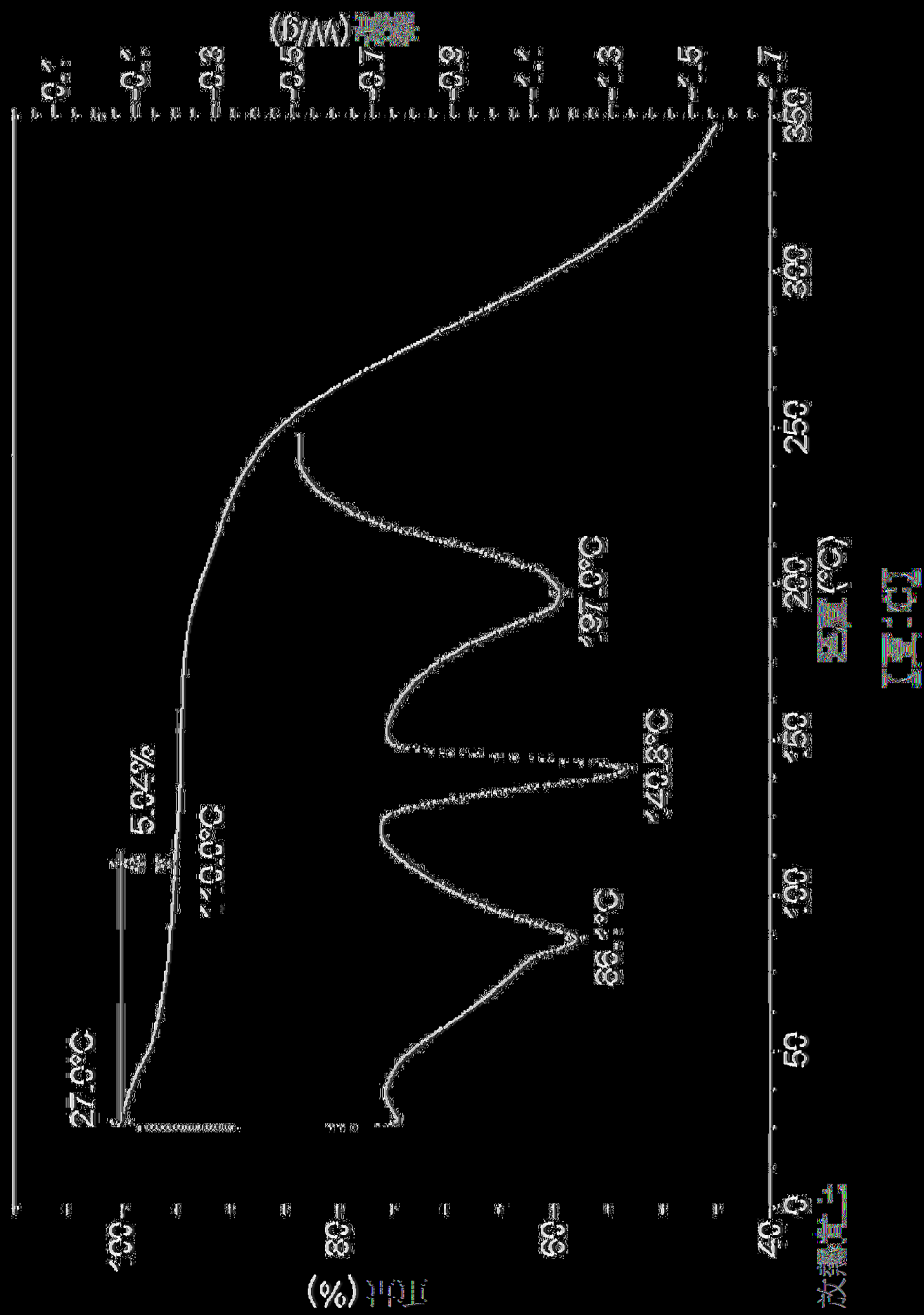
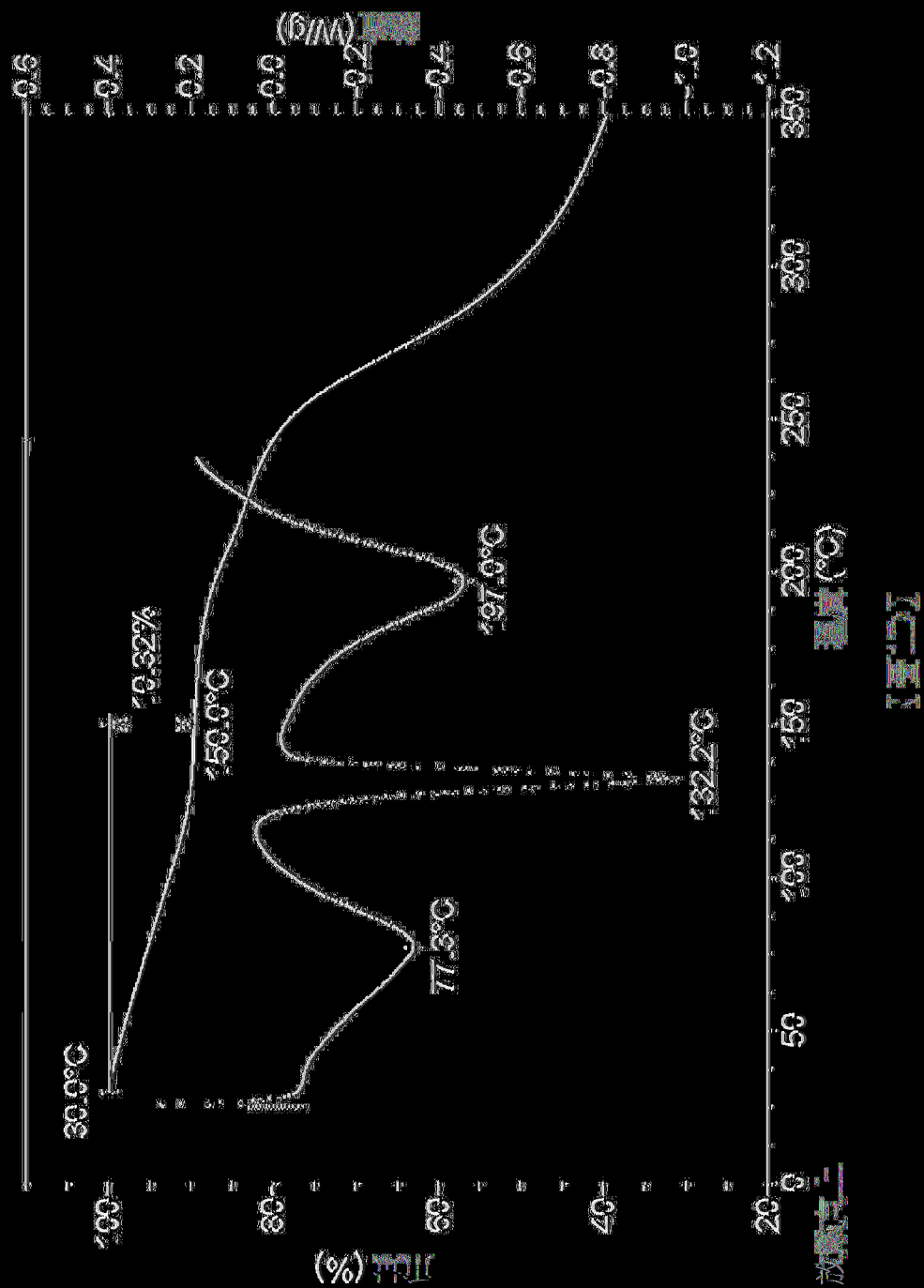
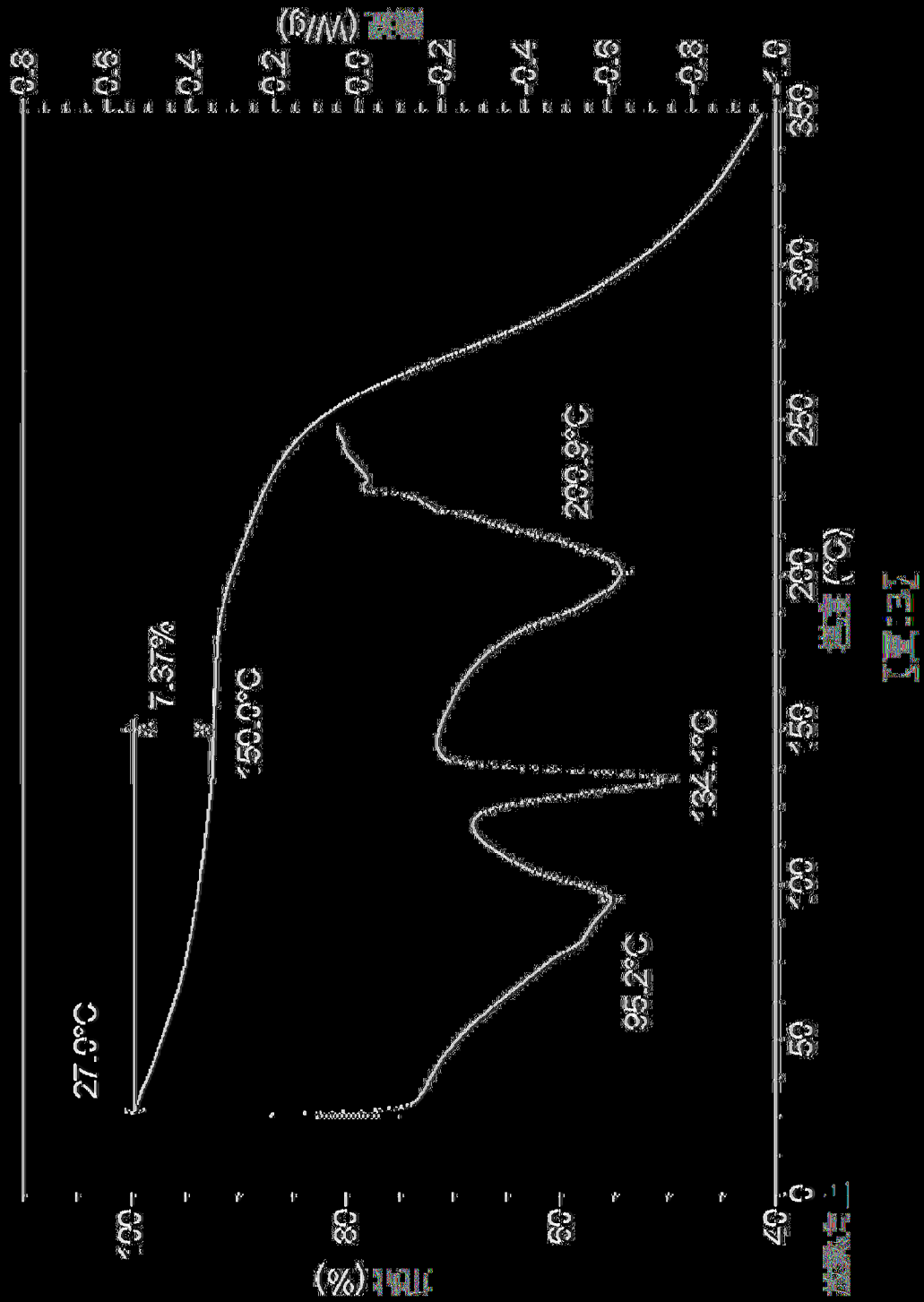


圖 31







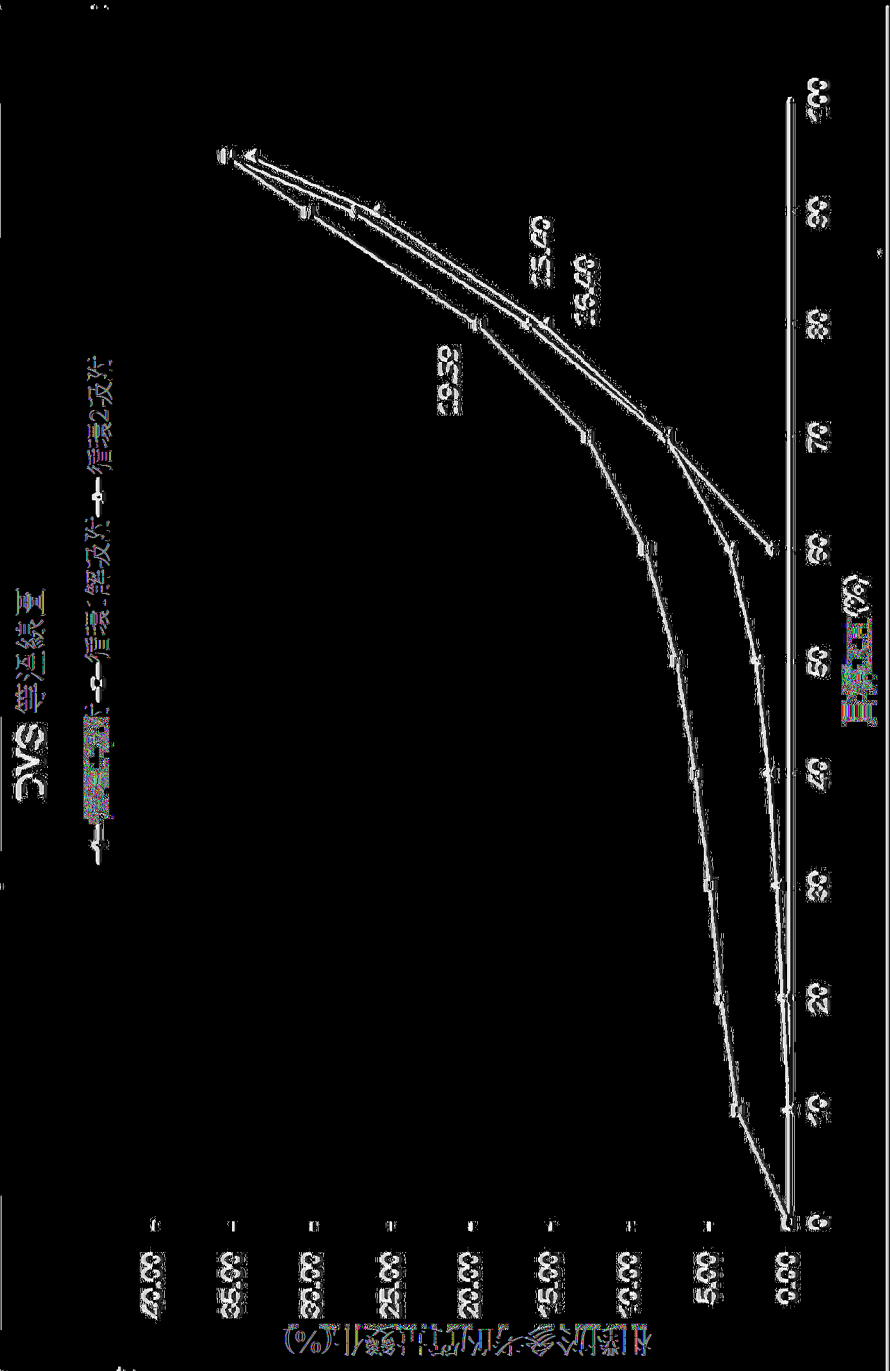
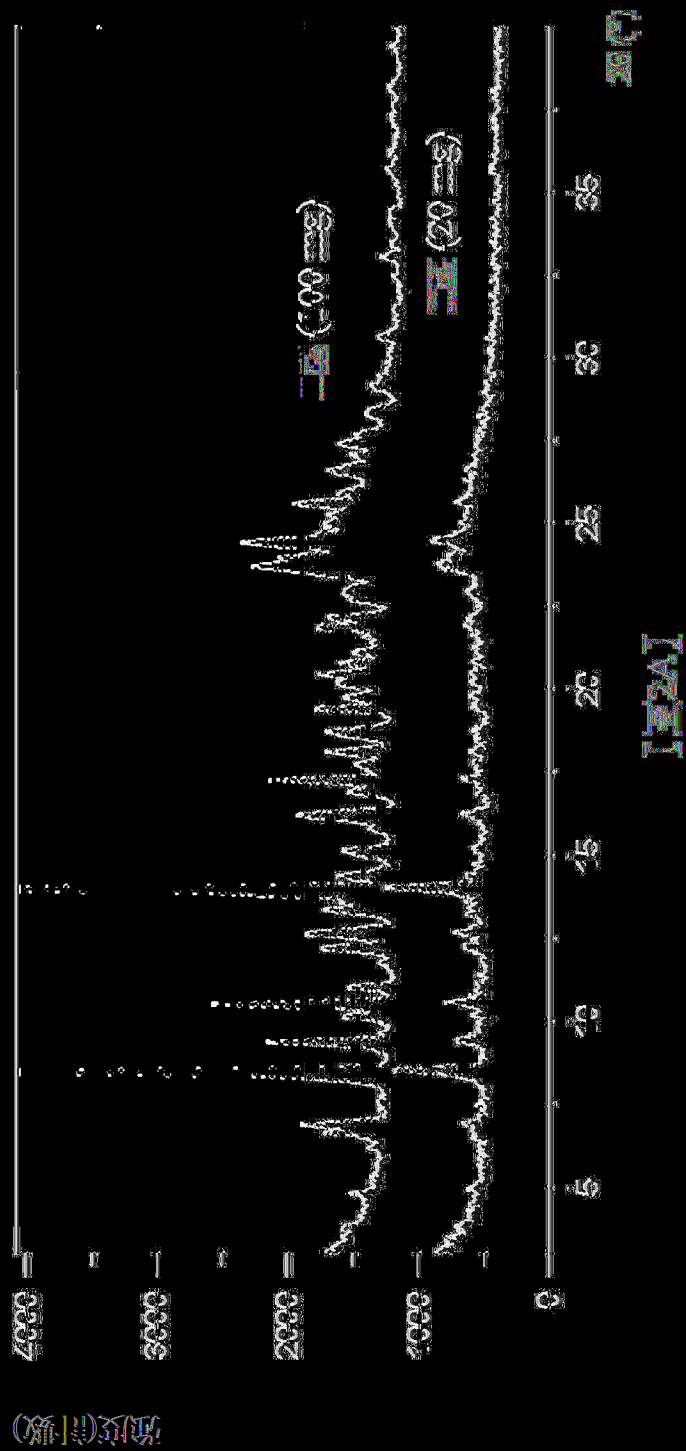
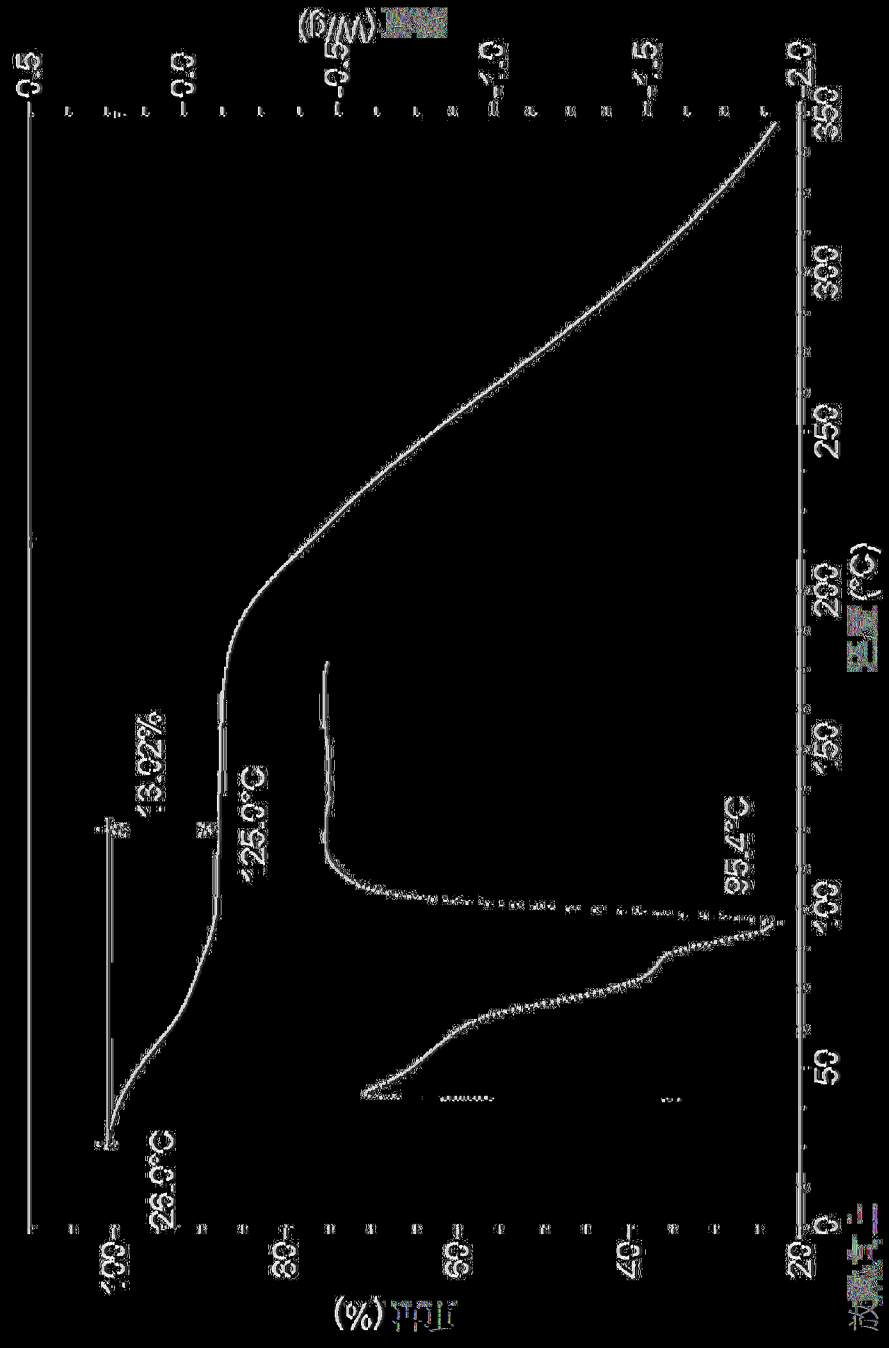


圖 1





[圖 23]

