



(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 I537270 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 06 月 11 日

- (21)申請案號：104107082 (22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 03 月 05 日
- (51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01) A61K31/437 (2006.01)
B01D9/02 (2006.01)
- (30)優先權：2014/03/06 美國 61/949,006
2014/07/30 美國 61/996,961
- (71)申請人：雅瑞塔那醫療公司(美國) ARATANA THERAPEUTICS, INC. (US)
美國
- (72)發明人：紐鮑德 塔馬拉 NEWBOLD, TAMARA (US)；史密斯 梅莉莎 SMITH, MELISSA (US)；西卡普 克里斯 SEEKAMP, CHRIS (US)；溫斯洛 羅伯特 WENSLOW, ROBERT (US)；魯霞 LU, XIA (CN)
- (74)代理人：陳長文
- (56)參考文獻：
US 2009/0018158A1
- 審查人員：傅玉妃
- 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：23 共 66 頁

(54)名稱

GRAPIPRANT之結晶型式
CRYSTALLINE FORMS OF GRAPIPRANT

(57)摘要

本發明提供 grapiprant 之結晶型式，其選自由以下組成之群：型式 X、型式 X2、型式 X3、型式 F、型式 K、型式 L、型式 M 及型式 N。本發明亦提供醫藥組合物，該組合物包含 grapiprant 之至少一種結晶型式及至少一種醫藥上可接受之賦形劑，其中 grapiprant 之該結晶型式選自由以下組成之群：型式 X、型式 X2、型式 X3、型式 F、型式 K、型式 L、型式 M 及型式 N。本發明之其他態樣提供用於製備實質上純之 grapiprant 結晶型式 A 之方法。該方法包含在環境溫度下使 grapiprant 與包含二氯甲烷及丙酮之溶劑接觸以形成飽和或近飽和溶液。形成該實質上純之 grapiprant 結晶型式 A 之晶體。

The present disclosure provides a crystalline form of grapiprant selected from the group consisting of Form X, Form X2, Form X3, Form F, Form K, Form L, Form M, and Form N. Also provided is a pharmaceutical composition, the composition comprising at least one crystalline form of grapiprant, and at least one pharmaceutically acceptable excipient, wherein the crystalline form of grapiprant is selected from the group consisting of Form X, Form X2, Form X3, Form F, Form K, Form L, Form M, and Form N. Other aspects of the disclosure provide a process for preparing a substantially pure crystalline Form A of grapiprant. The process comprises contacting grapiprant at ambient temperature with a solvent comprising dichloromethane and acetone to form a saturated or a near saturated solution. Crystals of the substantially pure crystalline Form A of grapiprant are formed.

指定代表圖：

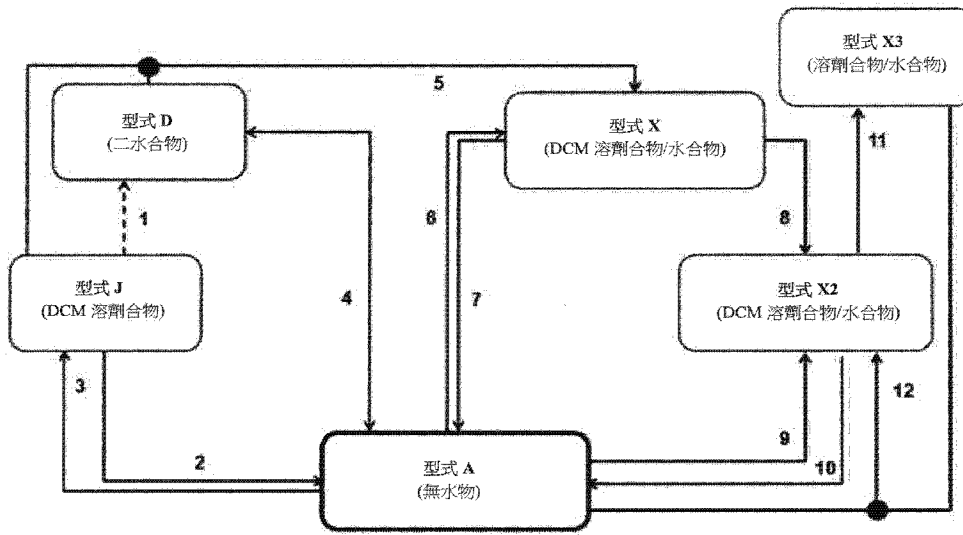
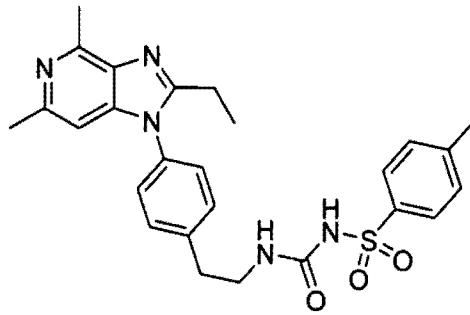


圖 1

特徵化學式：



公告本

發明摘要

※ 申請案號：104107082

※ 申請日：

104. 3. 5

※IPC 分類：

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

B01D 9/02 (2006.01)

【發明名稱】

GRAPIPRANT之結晶型式

CRYSTALLINE FORMS OF GRAPIPRANT

【中文】

本發明提供 grapiprant 之結晶型式，其選自由以下組成之群：型式X、型式X2、型式X3、型式F、型式K、型式L、型式M及型式N。本發明亦提供醫藥組合物，該組合物包含 grapiprant 之至少一種結晶型式及至少一種醫藥上可接受之賦形劑，其中 grapiprant 之該結晶型式選自由以下組成之群：型式X、型式X2、型式X3、型式F、型式K、型式L、型式M及型式N。本發明之其他態樣提供用於製備實質上純之 grapiprant 結晶型式A之方法。該方法包含在環境溫度下使 grapiprant 與包含二氯甲烷及丙酮之溶劑接觸以形成飽和或近飽和溶液。形成該實質上純之 grapiprant 結晶型式A之晶體。

【英文】

The present disclosure provides a crystalline form of grapiprant selected from the group consisting of Form X, Form X2, Form X3, Form F, Form K, Form L, Form M, and Form N. Also provided is a pharmaceutical composition, the composition comprising at least one crystalline form of grapiprant, and at least one pharmaceutically acceptable excipient, wherein the crystalline form of grapiprant is selected from the group consisting of Form X, Form X2, Form X3, Form F, Form K, Form L, Form M, and Form N. Other aspects of the disclosure provide a process for preparing a substantially pure crystalline Form A of grapiprant. The process comprises contacting grapiprant at ambient temperature with a solvent comprising dichloromethane and acetone to form a saturated or a near saturated solution. Crystals of the substantially pure crystalline Form A of grapiprant are formed.

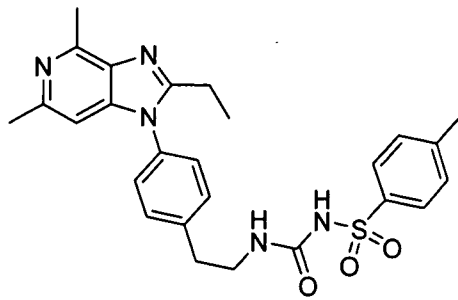
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

GRAPIPRANT之結晶型式

CRYSTALLINE FORMS OF GRAPIPRANT

交叉參考

本申請案根據35 U.S.C. § 119(e)主張於2014年3月6日提出申請且標題為「Crystalline Forms of Grapiprant」之美國臨時申請案第61/949,006號及於2014年7月30日提出申請且標題為「Crystalline Forms of Grapiprant」之美國臨時申請案第61/996,961號的權益，該等申請案之全文以引用方式併入本文中。

【技術領域】

本發明概言之係關於grapiprant之多形體及其製備製程。

【先前技術】

固體以非晶形或結晶型式存在。在結晶型式情形下，分子位於三維晶格位點中。當化合物自溶液或漿液重結晶時，其可結晶有不同的空間晶格排列，且不同結晶型式有時稱為「多形體」。給定物質之不同結晶型式在以下方面可彼此不同：一或多種化學性質(例如溶解速率、溶解度)、生物性質(例如生物利用度、藥物動力學)及/或物理性質(例如機械強度、壓實性能、流動性、粒徑、形狀、熔點、水合或溶合度、結塊趨勢、與賦形劑之相容性)。不同結晶型式之間性質之差異通常意味著一種結晶型式與其他型式相比可能更有用。例如，已知grapiprant之型式A、型式D及型式J展現彼此不同的物理性質。

由於grapiprant展現若干有利的治療性質，故期望化合物之經改良型式，尤其關於增強的溶解度、生物利用度、容易合成、能夠容易

調配及/或物理穩定性。因此，業內需要grapiprant之經改良結晶型式及製備不同型式之方法。

【發明內容】

簡言之，因此，本發明之一態樣涵蓋grapiprant之結晶型式，選自由以下組成之群：型式X、型式X2、型式X3、型式F、型式K、型式L、型式M及型式N。該結晶型式選自以下之群：

i. 型式X，其展現在約6.5、約10.1、約14.9、約15.3、約19.7、約20.3、約21.3、約22.7、約23.1及約27.3處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰的X射線粉末繞射圖案；

ii. 型式X，其展現在約33 $^{\circ}\text{C}$ -80 $^{\circ}\text{C}$ 下及在約110 $^{\circ}\text{C}$ -140 $^{\circ}\text{C}$ 下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵；

iii. 型式X，其展現在自約24 $^{\circ}\text{C}$ 加熱至約150 $^{\circ}\text{C}$ 時顯示12%-13%質量損失之熱重分析；

iv. 型式X2，其展現在約10.2、約14.9、約16.8、約18.3、約21.8、約22.7、約23.9、約24.3約25.9及約26.4處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰的X射線粉末繞射圖案；

v. 型式X2，其展現在約25 $^{\circ}\text{C}$ -130 $^{\circ}\text{C}$ 下、在約130 $^{\circ}\text{C}$ -150 $^{\circ}\text{C}$ 下及在約150 $^{\circ}\text{C}$ -190 $^{\circ}\text{C}$ 下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵；

vi. 型式X2，其展現在自約25 $^{\circ}\text{C}$ 加熱至約150 $^{\circ}\text{C}$ 時顯示14%-15%質量損失之熱重分析；

vii. 型式X3，其展現在約13.6、約21.0、約24.5及約25.3處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案；

viii. 型式X3，其展現在約75 $^{\circ}\text{C}$ -115 $^{\circ}\text{C}$ 下、在約135 $^{\circ}\text{C}$ -150 $^{\circ}\text{C}$ 下及在約150 $^{\circ}\text{C}$ -170 $^{\circ}\text{C}$ 下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵；

ix. 型式X3，其展現在自約25 $^{\circ}\text{C}$ 加熱至約135 $^{\circ}\text{C}$ 時顯示10%-11%質量損失之熱重分析；

x. 型式F，其展現在約9.9、約14.8、約15.5、約18.0、約19.9、約20.4、約21.8、約23.5及約27.7處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案；

xi. 型式F，其展現在約122 $^{\circ}\text{C}$ 下及在約143 $^{\circ}\text{C}$ 下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵；

xii. 型式F，其展現在自約25 $^{\circ}\text{C}$ 加熱至約135 $^{\circ}\text{C}$ 時顯示約20.5%質量損失之熱重分析；

xiii. 型式K，其展現在約11.3、約15.9、約16.6、約18.2、約19.0、約21.7、約21.9、約25.7及約29.0處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案；

xiv. 型式K，其展現在約48 $^{\circ}\text{C}$ 、約95 $^{\circ}\text{C}$ 下及在約155 $^{\circ}\text{C}$ 下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵；

xv. 型式K，其展現在自約25 $^{\circ}\text{C}$ 加熱至約135 $^{\circ}\text{C}$ 時顯示約8.7%質量損失之熱重分析；

xvi. 型式L，其展現在約6.8、約11.1、約13.8、約16.7、約20.7、約23.2、約25.0、約26.0及約26.3處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案；

xvii. 型式L，其展現在約106 $^{\circ}\text{C}$ 下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵；

xviii. 型式L，其展現在自約25 $^{\circ}\text{C}$ 加熱至約135 $^{\circ}\text{C}$ 時顯示約12.9%質量損失之熱重分析；

xix. 型式M，其展現在約6.2、約6.5、約13.0、約18.9、約19.5、約27.4、約37.9、約38.0及約39.7處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案；

xx. 型式M，其展現在約77 $^{\circ}\text{C}$ 下、在約99 $^{\circ}\text{C}$ 下及在約138 $^{\circ}\text{C}$ 下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵；

xxi. 型式M，其展現在自約25°C加熱至約135°C時顯示約13.6%質量損失之熱重分析；

xxii 型式N，其展現在約6.5、約9.9、約14.2、約14.8、約15.4、約17.7、約19.7、約20.3及約23.4處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案；

xxiii 型式N，其展現在約121°C下及在約157°C下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵；及

xxiv. 型式N，其展現在自約25°C加熱至約135°C時顯示約11%質量損失之熱重分析。

本發明之另一態樣提供醫藥組合物，該組合物包含grapiprant之至少一種結晶型式及至少一種醫藥上可接受之賦形劑，其中grapiprant之結晶型式係選自由以下組成之群：型式X、型式X2、型式X3、型式F、型式K、型式L、型式M及型式N。結晶型式可選自上述之群。

本發明之其他態樣提供用於製備實質上純之grapiprant結晶型式A之製程。該製程包含在環境溫度下使grapiprant與包含二氯甲烷及丙酮之溶劑接觸以形成飽和或近飽和溶液。形成實質上純之grapiprant結晶型式A之晶體，其中結晶型式A展現在約9.9、約13.5、約14.3、約16.1、約17.7、約21.8、約24.14及約25.8處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案；在約155°C -170°C下顯示吸熱/放熱之差示掃描量熱特徵；及在自約30°C加熱至約150°C時顯示0.5%-0.6%質量損失之熱重分析。在一些實施例中，溶劑可包含體積對體積比為1:1至1:3之二氯甲烷/丙酮。在其他實施例中，溶劑可包含0 wt.%至0.5 wt.%之水。

本發明之其他態樣提供用於製備實質上純之grapiprant結晶型式X之製程。該製程包含在35°C下使grapiprant與包含1:0.5至1:5體積對體

積比之二氯甲烷/丙酮之溶劑接觸以形成懸浮液。

本發明之其他特徵及重述更詳細闡述於下文中。

【圖式簡單說明】

圖1繪示用於轉換 grapiprant 之結晶型式 A、D、J、X、X2 及 X3 之製程流程圖。

圖2顯示 grapiprant 之多形體型式 A、D、J、X、X2 及 X3 之 X 射線粉末繞射 (XRPD) 圖案的疊加。繪製峰強度隨 $2-\theta$ 之變化。

圖3顯示 grapiprant 之型式 A 之熱重分析 (TGA) 及差示掃描量熱 (DSC) 數據。

圖4顯示 grapiprant 之型式 D 之 TGA 及 DSC 數據。

圖5顯示 grapiprant 之型式 J 之 TGA 及 DSC 數據。

圖6顯示 grapiprant 之型式 X 之 TGA 及 DSC 數據。

圖7顯示 grapiprant 之型式 X2 之 TGA 及 DSC 數據。

圖8顯示 grapiprant 之型式 X3 之 TGA 及 DSC 數據。

圖9顯示型式 A 在四氫呋喃 (THF) 及正庚烷之溶劑系統中之溶解度特徵。

圖10顯示型式 A 在二氯甲烷 (DCM) 及丙酮之溶劑系統中之溶解度特徵。

圖11顯示展示在加熱至 120°C 後型式 J 轉換成型式 A 之 XRPD 圖案。

圖12顯示展示在加熱至 110°C 後型式 X 轉換成非晶形之 XRPD 圖案。

圖13顯示 grapiprant 之多形體型式 F 之 XRPD 圖案。繪製峰強度隨 $2-\theta$ 之變化。

圖14顯示 grapiprant 之型式 F 之 TGA 及 DSC 數據。

圖15顯示 grapiprant 之多形體型式 K 之 XRPD 圖案。繪製峰強度隨 $2-\theta$ 之變化。

2- θ 之變化。

圖16顯示grapiprant之型式K之TGA及DSC數據。

圖17顯示grapiprant之多形體型式L之XRPD圖案。繪製峰強度隨 $^{\circ}$ 2- θ 之變化。

圖18顯示grapiprant之型式L之TGA及DSC數據。

圖19顯示grapiprant之多形體型式M之XRPD圖案。繪製峰強度隨 $^{\circ}$ 2- θ 之變化。

圖20顯示grapiprant之型式M之TGA及DSC數據。

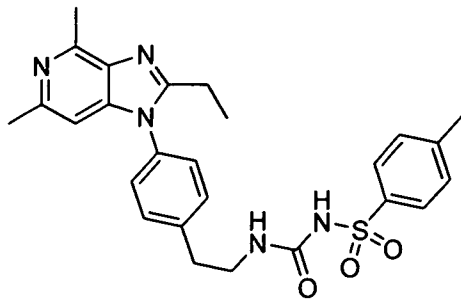
圖21顯示grapiprant之多形體型式N之XRPD圖案。繪製峰強度隨 $^{\circ}$ 2- θ 之變化。

圖22顯示grapiprant之型式N之TGA及DSC數據。

圖23係繪示呈片狀晶體之多形體型式J之顯微照片。比例尺為500 μm ，此指示該晶體為約500 μm 寬及約1900 μm 長。

【實施方式】

Grapiprant係前列腺素E2亞型4 (EP₄)受體拮抗劑。Grapiprant之CAS登記號為415903-37-6且亦可變地稱為CJ-023,423、RQ-7、RQ-00000007、MR10A7、AAT-007、*N*-{2-[4-(2-乙基-4,6-二甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-1-基)苯基]乙基}-*N'*-[(4-甲基苯基)磺醯基]脲、*N*-[[[2-[4-(2-乙基-4,6-二甲基-1*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-1-基)苯基]乙基]胺基]羰基]-4-甲基-苯磺醯胺或2-乙基-4,6-二甲基-3-(4(2-((((4-甲基苯基)磺醯基)胺基)羰基)胺基)乙基)苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶。Grapiprant之化學結構及合成闡述於WO 2002/032900及美國專利第6,710,054號、第7,141,580號及第7,479,564號中，該等專利之揭示內容之全文皆以引用方式併入本文中。Grapiprant具有以下化學結構：



在不希望受限於理論的情況下，前列腺素E2 (PGE₂)係參與眾多疾病(例如發炎、疼痛、關節炎及癌症)之發病機制之強效調節劑。PGE₂結合至PGE受體之至少四種亞型，稱為EP₁、EP₂、EP₃及EP₄。分子藥理學研究已揭露，所有亞型皆為屬G蛋白偶合受體超家族之7次跨膜受體。EP₁活化刺激細胞內鈣之釋放；EP₂及EP₄刺激皆活化腺苷酸環化酶，但其對某些配體之反應不同；且EP₃刺激經由抑制性G蛋白抑制腺苷酸環化酶。

在活體內，grapiprant抑制 [³H]PGE與人類及大鼠EP₄受體二者之結合且K_i分別為13 ± 4及20 ± 1 nM。相對其他人類類前列腺素受體亞型，grapiprant對EP₄受體具有高度選擇性，且抑制人類及大鼠EP₄受體處PGE₂誘發之細胞內cAMP升高，且pA₂分別為8.3 ± 0.03及8.2 ± 0.2 nM。Grapiprant之口服投與顯著減少由足內注射PGE₂ (ED₅₀ = 12.8 mg/kg)引起之熱痛覺過敏。Grapiprant在急性及慢性發炎性疼痛模型中有效。Grapiprant顯著減少由角叉菜膠模型引起之機械痛覺過敏，且逆轉完全弗氏佐劑(complete Freund's adjuvant)引起之慢性發炎性疼痛反應。總而言之，grapiprant係人類及大鼠EP₄受體二者之強效及選擇性拮抗劑，在發炎性疼痛之動物模型中產生抗痛覺過敏效應。

已發現grapiprant可以若干種多形體中之任一者存在。該等多形體之物理性質、光譜數據、穩定性及製備方法彼此不同。已闡述一些結晶型式，例如如美國專利第7,960,407號中所述之型式A、型式B、型式C、型式D及型式G，及如WO 2012/157288中所述之乙酸乙酯溶劑合物型式I及型式II，該等專利之揭示內容之全文皆以引用方式併入

本文中。Grapiprant之三種新結晶型式闡述於本文中、且在下文中分別稱為型式X、型式X2、型式X3、型式F、型式K、型式L、型式M及型式N。亦提供用於產生grapiprant之不同多形體、包括型式A、型式D及型式J之製程。

(I) Grapiprant之結晶型式

在一實施例中，grapiprant可以無水型式A存在。結晶型式A展現包含以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰的X射線粉末繞射圖案，如圖2中所繪製。具體而言，型式A展現以下 $2-\theta$ 處之繞射峰： 5.326° 、 9.978° 、 12.599° 、 13.542° 、 13.803° 、 14.263° 、 16.121° 、 17.665° 、 18.053° 、 18.389° 、 19.126° 、 19.603° 、 20.314° 、 21.781° 、 22.949° 、 23.178° 、 23.663° 、 24.136° 、 25.803° 、 26.792° 、 27.160° 、 27.703° 、 28.125° 、 28.466° 、 29.326° 、 30.813° 、 31.699° 、 32.501° 、 33.219° 、 35.217° 、 36.285° 、 37.180° 、 38.079° 及 39.141° 。更特定而言，型式A在約 9.9° 、約 13.5° 、約 14.3° 、約 16.1° 、約 17.7° 、約 21.8° 、約 24.14° 及約 $25.8^{\circ} 2-\theta$ ($\pm 0.15^{\circ} 2-\theta$)處具有主峰。型式A展現在約 155°C - 170°C 下具有吸熱/放熱之差示掃描量熱特徵。型式A亦展現在自約 30°C 加熱至約 150°C 時顯示 0.5% - 0.6% 質量損失之熱重分析。

在另一實施例中，grapiprant可以脫水型式D存在。結晶型式D展現包含以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰的X射線粉末繞射圖案，如圖2中所繪製。具體而言，型式D在以下 $2-\theta$ 處展現繞射峰： 7.179° 、 7.511° 、 9.642° 、 12.493° 、 12.598° 、 13.411° 、 14.318° 、 14.978° 、 15.402° 、 15.694° 、 16.053° 、 17.680° 、 18.202° 、 19.223° 、 19.746° 、 20.570° 、 20.888° 、 21.327° 、 21.792° 、 22.313° 、 22.766° 、 23.284° 、 23.284° 、 23.676° 、 24.450° 、 24.755° 、 25.902° 、 27.142° 、 28.159° 、 30.224° 、 30.904° 、 32.374° 、 32.725° 、 34.237° 、 34.237° 及 36.142° 。更特定而言，型式D在約 9.6° 、約 12.5° 、約 15.0° 、約 15.4° 、約 22.7° 及約 27.1°

2- θ ($\pm 0.15^\circ$ 2- θ)處具有主峰。型式D展現在約25°C -125°C下、在約125°C -155°C下及在約155°C -175°C下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵。型式D亦展現在自約24°C加熱至約69°C時顯示6%-7%質量損失之熱重分析。

在另一實施例中，grapiprant可以二氯甲烷(DCM)溶劑合物型式J存在。結晶型式J展現包含以 $^\circ$ 2- θ 表示之特徵峰的X射線粉末繞射圖案，如圖2中所繪製。具體而言，型式J在以下2- θ 處展現繞射峰：6.601 $^\circ$ 、10.158 $^\circ$ 、10.847 $^\circ$ 、11.432 $^\circ$ 、13.119 $^\circ$ 、14.281 $^\circ$ 、15.039 $^\circ$ 、15.470 $^\circ$ 、16.287 $^\circ$ 、17.810 $^\circ$ 、19.661 $^\circ$ 、20.479 $^\circ$ 、20.864 $^\circ$ 、21.395 $^\circ$ 、22.098 $^\circ$ 、22.857 $^\circ$ 、23.295 $^\circ$ 、24.767 $^\circ$ 、26.292 $^\circ$ 、27.343 $^\circ$ 、28.280 $^\circ$ 及36.158 $^\circ$ 。更特定而言，型式J在約6.6 $^\circ$ 、約13.1 $^\circ$ 、約15.5 $^\circ$ 、約19.7 $^\circ$ 及約22.9 $^\circ$ 2- θ ($\pm 0.15^\circ$ 2- θ)處具有主峰。型式J展現在約25°C -105°C下、在約105°C -140°C下及在約140°C -190°C下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵。型式J亦展現在自約28°C加熱至約150°C時顯示10%-11%質量損失之熱重分析。型式J可為片狀晶體。

在另一實施例中，grapiprant可以DCM溶劑合物/水合物型式X存在。結晶型式X展現包含以 $^\circ$ 2- θ 表示之特徵峰的X射線粉末繞射圖案，如圖2中所繪製。具體而言，型式X在以下2- θ 處展現繞射峰：6.472 $^\circ$ 、10.062 $^\circ$ 、10.700 $^\circ$ 、11.282 $^\circ$ 、11.892 $^\circ$ 、12.097 $^\circ$ 、12.982 $^\circ$ 、13.285 $^\circ$ 、14.181 $^\circ$ 、14.926 $^\circ$ 、15.335 $^\circ$ 、16.164 $^\circ$ 、17.108 $^\circ$ 、17.730 $^\circ$ 、18.615 $^\circ$ 、19.577 $^\circ$ 、19.711 $^\circ$ 、20.315 $^\circ$ 、20.769 $^\circ$ 、21.313 $^\circ$ 、21.941 $^\circ$ 、22.712 $^\circ$ 、22.880 $^\circ$ 、23.142 $^\circ$ 、23.934 $^\circ$ 、24.359 $^\circ$ 、24.785 $^\circ$ 、26.121 $^\circ$ 、26.662 $^\circ$ 、27.261 $^\circ$ 、27.998 $^\circ$ 、28.622 $^\circ$ 、30.176 $^\circ$ 、31.793 $^\circ$ 、34.211 $^\circ$ 、35.970 $^\circ$ 及37.491 $^\circ$ 。更特定而言，型式X在約6.5 $^\circ$ 、約10.1 $^\circ$ 、約14.9 $^\circ$ 、約15.3 $^\circ$ 、約19.7 $^\circ$ 、約20.3 $^\circ$ 、約21.3 $^\circ$ 、約22.7 $^\circ$ 、約23.1 $^\circ$ 及約27.3 $^\circ$ 2- θ ($\pm 0.15^\circ$ 2- θ)處具有主峰。型式X展現在約33°C -80°C下及在

約110°C -140°C 下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵。型式X亦展現在自約24°C 加熱至約150°C 時顯示12%-13%質量損失之熱重分析。

在另一實施例中，grapiprant可以DCM溶劑合物/水合物型式X2存在。結晶型式X2展現包含以 $^{\circ}$ 2- θ 表示之特徵峰的X射線粉末繞射圖案，如圖2中所繪製。具體而言，型式X2在以下2- θ 處展現繞射峰：10.227 $^{\circ}$ 、12.020 $^{\circ}$ 、12.855 $^{\circ}$ 、13.221 $^{\circ}$ 、13.703 $^{\circ}$ 、14.919 $^{\circ}$ 、15.667 $^{\circ}$ 、16.234 $^{\circ}$ 、16.809 $^{\circ}$ 、17.170 $^{\circ}$ 、18.283 $^{\circ}$ 、18.791 $^{\circ}$ 、19.259 $^{\circ}$ 、19.815 $^{\circ}$ 、20.587 $^{\circ}$ 、21.227 $^{\circ}$ 、21.489 $^{\circ}$ 、21.812 $^{\circ}$ 、22.659 $^{\circ}$ 、23.445 $^{\circ}$ 、23.884 $^{\circ}$ 、24.338 $^{\circ}$ 、24.743 $^{\circ}$ 、25.131 $^{\circ}$ 、25.883 $^{\circ}$ 、26.391 $^{\circ}$ 、26.946 $^{\circ}$ 、27.629 $^{\circ}$ 、28.621 $^{\circ}$ 、29.995 $^{\circ}$ 、30.964 $^{\circ}$ 、31.757 $^{\circ}$ 、32.607 $^{\circ}$ 、33.716 $^{\circ}$ 、34.920 $^{\circ}$ 及35.788 $^{\circ}$ 。更特定而言，型式X2在約10.2 $^{\circ}$ 、約14.9 $^{\circ}$ 、約16.8 $^{\circ}$ 、約18.3 $^{\circ}$ 、約21.8 $^{\circ}$ 、約22.7 $^{\circ}$ 、約23.9 $^{\circ}$ 、約24.3 $^{\circ}$ 、約25.9 $^{\circ}$ 及約26.4 $^{\circ}$ 2- θ (\pm 0.15 $^{\circ}$ 2- θ)處具有主峰。型式X2展現在約25°C -130°C 下、在約130°C -150°C 下及在約150°C -190°C 下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵。型式X2亦展現在自約25°C 加熱至約150°C 時顯示14%-15%質量損失之熱重分析。

在另一實施例中，grapiprant可以溶劑合物/水合物型式X3存在。結晶型式X3展現包含以 $^{\circ}$ 2- θ 表示之特徵峰的X射線粉末繞射圖案，如圖2中所繪製。具體而言，型式X3在以下2- θ 處展現繞射峰：8.498 $^{\circ}$ 、10.042 $^{\circ}$ 、12.468 $^{\circ}$ 、13.609 $^{\circ}$ 、14.303 $^{\circ}$ 、14.923 $^{\circ}$ 、16.086 $^{\circ}$ 、16.773 $^{\circ}$ 、18.086 $^{\circ}$ 、19.231 $^{\circ}$ 、20.463 $^{\circ}$ 、21.010 $^{\circ}$ 、22.995 $^{\circ}$ 、24.477 $^{\circ}$ 、25.257 $^{\circ}$ 、26.206 $^{\circ}$ 、27.448 $^{\circ}$ 、28.739 $^{\circ}$ 及33.619 $^{\circ}$ 。更特定而言，型式X3在約13.6 $^{\circ}$ 、約21.0 $^{\circ}$ 、約24.5 $^{\circ}$ 及約25.3 $^{\circ}$ 2- θ (\pm 0.15 $^{\circ}$ 2- θ)處具有主峰。型式X3展現在約75°C -115°C 下、在約135°C -150°C 下及在約150°C -170°C 下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵。型式X3亦展現在自約25°C

加熱至約135°C時顯示10%-11%質量損失之熱重分析。

在一些實施例中，grapiprant可以型式F存在。結晶型式F展現包含以 $^{\circ}$ 2- θ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案，如圖13中所繪製。具體而言，型式F在以下2- θ 處展現繞射峰：6.564 $^{\circ}$ 、8.047 $^{\circ}$ 、9.888 $^{\circ}$ 、11.430 $^{\circ}$ 、11.931 $^{\circ}$ 、13.152 $^{\circ}$ 、14.483 $^{\circ}$ 、14.759 $^{\circ}$ 、15.498 $^{\circ}$ 、16.129 $^{\circ}$ 、16.829 $^{\circ}$ 、17.669 $^{\circ}$ 、18.003 $^{\circ}$ 、18.288 $^{\circ}$ 、18.674 $^{\circ}$ 、19.111 $^{\circ}$ 、19.570 $^{\circ}$ 、19.924 $^{\circ}$ 、20.409 $^{\circ}$ 、21.835 $^{\circ}$ 、22.974 $^{\circ}$ 、23.485 $^{\circ}$ 、23.970 $^{\circ}$ 、24.564 $^{\circ}$ 、25.002 $^{\circ}$ 、26.284 $^{\circ}$ 、27.668 $^{\circ}$ 、28.158 $^{\circ}$ 及34.174 $^{\circ}$ (列示相對峰強度 $>$ 10%之峰)。更特定而言，型式F在約9.9 $^{\circ}$ 、約14.8 $^{\circ}$ 、約15.5 $^{\circ}$ 、約18.0 $^{\circ}$ 、約19.9 $^{\circ}$ 、約20.4 $^{\circ}$ 、約21.8 $^{\circ}$ 、約23.5 $^{\circ}$ 及約27.7 $^{\circ}$ 2- θ (\pm 0.15 $^{\circ}$ 2- θ)處具有主峰。型式F展現在約122°C下及在約143°C下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵。型式F亦展現在自約25°C加熱至約135°C時顯示約20.5%質量損失之熱重分析。

在一些實施例中，grapiprant可以型式K存在。結晶型式K展現包含以 $^{\circ}$ 2- θ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案，如圖15中所繪製。具體而言，型式K在以下2- θ 處展現繞射峰：6.914 $^{\circ}$ 、9.683 $^{\circ}$ 、11.304 $^{\circ}$ 、12.380 $^{\circ}$ 、13.986 $^{\circ}$ 、14.391 $^{\circ}$ 、15.133 $^{\circ}$ 、15.942 $^{\circ}$ 、16.559 $^{\circ}$ 、16.870 $^{\circ}$ 、17.446 $^{\circ}$ 、17.771 $^{\circ}$ 、18.189 $^{\circ}$ 、19.044 $^{\circ}$ 、20.183 $^{\circ}$ 、21.714 $^{\circ}$ 、21.862 $^{\circ}$ 、22.498 $^{\circ}$ 、23.309 $^{\circ}$ 、24.054 $^{\circ}$ 、24.669 $^{\circ}$ 、25.083 $^{\circ}$ 、26.834 $^{\circ}$ 、27.836 $^{\circ}$ 、28.964 $^{\circ}$ 、31.968 $^{\circ}$ 、33.366 $^{\circ}$ 及33.739 $^{\circ}$ (列示相對峰強度 $>$ 10%之峰)。更特定而言，型式K在約11.3 $^{\circ}$ 、約15.9 $^{\circ}$ 、約16.6 $^{\circ}$ 、約18.2 $^{\circ}$ 、約19.0 $^{\circ}$ 、約21.7 $^{\circ}$ 、約21.9 $^{\circ}$ 、約25.7 $^{\circ}$ 及約29.0 $^{\circ}$ 2- θ (\pm 0.15 $^{\circ}$ 2- θ)處具有主峰。型式K展現在約48°C、約95°C下及在約155°C下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵。型式K亦展現在自約25°C加熱至約135°C時顯示約8.7%質量損失之熱重分析。

在一些實施例中，grapiprant可以型式L存在。結晶型式L展現包

含以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案，如圖17中所繪製。具體而言，型式L在以下 $2-\theta$ 處展現繞射峰： 6.836° 、 11.066° 、 13.755° 、 16.720° 、 17.636° 、 20.315° 、 20.726° 、 21.305° 、 21.970° 、 23.216° 、 24.491° 、 24.969° 、 26.022° 、 26.282° 及 36.864° (列示相對峰強度 $> 1\%$ 之峰)。更特定而言，型式L在約 6.8° 、約 11.1° 、約 13.8° 、約 16.7° 、約 20.7° 、約 23.2° 、約 25.0° 、約 26.0° 及約 $26.3^{\circ} 2-\theta (\pm 0.15^{\circ} 2-\theta)$ 處具有主峰。型式L展現在約 106°C 下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵。型式L亦展現在自約 25°C 加熱至約 135°C 時顯示約 12.9% 質量損失之熱重分析。

在一些實施例中，grapiprant可以型式M存在。結晶型式M展現包含以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案，如圖19中所繪製。具體而言，型式M在以下 $2-\theta$ 處展現繞射峰： 6.162° 、 6.458° 、 10.561° 、 12.981° 、 14.974° 、 18.874° 、 19.538° 、 21.380° 、 25.101° 、 26.176° 、 27.382° 、 36.386° 、 37.883° 、 37.994° 、 39.714° 及 39.816° (列示相對峰強度 $> 1\%$ 之峰)。更特定而言，型式M在約 6.2° 、約 6.5° 、約 13.0° 、約 18.9° 、約 19.5° 、約 27.4° 、約 37.9° 、約 38.0° 及約 $39.7^{\circ} 2-\theta (\pm 0.15^{\circ} 2-\theta)$ 處具有主峰。型式M，展現在約 77°C 下、在約 99°C 下及在約 138°C 下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵。型式M亦展現在自約 25°C 加熱至約 135°C 時顯示約 13.6% 質量損失之熱重分析。

在其他實施例中，grapiprant可以型式N存在。結晶型式N展現包含以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰的X射線粉末繞射圖案，如圖21中所繪製。具體而言，型式N在以下 $2-\theta$ 處展現繞射峰： 6.357° 、 6.472° 、 9.943° 、 10.007° 、 10.760° 、 11.313° 、 12.016° 、 12.938° 、 14.182° 、 14.763° 、 15.353° 、 16.000° 、 17.737° 、 18.350° 、 19.067° 、 19.506° 、 19.737° 、 20.311° 、 20.590° 、 21.376° 、 21.688° 、 22.912° 、 23.368° 、 24.066° 、 24.476° 、 25.838° 、 27.165° 及 27.508° (列示相對峰強度 $> 10\%$ 之峰)。

更特定而言，型式N在約6.5°、約9.9°、約14.2°、約14.8°、約15.4°、約17.7°、約19.7°、約20.3°及約23.4° 2- θ ($\pm 0.15^\circ$ 2- θ)處具有主峰。型式N展現在約121°C下及在約157°C下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵。型式N亦展現在自約25°C加熱至約135°C時顯示約11%質量損失之熱重分析。

(II) 醫藥組合物

本發明之另一態樣提供醫藥組合物，其包含grapiprant之至少一種多形體及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。在一些實施例中，醫藥組合物可包含grapiprant之至少一種結晶型式及至少一種醫藥上可接受之賦形劑，其中grapiprant之結晶型式係選自由以下組成之群：型式X、型式X2、型式X3、型式F、型式K、型式L、型式M、型式N及其組合。Grapiprant之不同結晶型式詳述於上文部分(I)中。

可基於若干標準(例如期望劑型及劑型之釋放曲線性質)來選擇通常用於醫藥調配物中之眾多種賦形劑。適宜賦形劑之非限制性實例包括選自包含以下各項之群的藥劑：結合劑、填充劑、非泡騰崩解劑、泡騰崩解劑、防腐劑、稀釋劑、調味劑、甜味劑、潤滑劑、口服分散劑、著色劑、遮味劑、pH改質劑、穩定劑、壓實劑及該等藥劑中任一者之組合。

在一實施例中，賦形劑可係將醫藥組合物固持在一起直至投與之結合劑。適宜結合劑包括澱粉、預膠凝澱粉、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素、聚丙烯醯胺、聚乙烯側氧基偶氮烷酮、聚乙烯醇、C₁₂-C₁₈脂肪酸醇、聚乙二醇、多元醇、糖、寡糖、多肽、肽及其組合。

在另一實施例中，賦形劑可係填充劑，其將散料添加至醫藥組合物中以便更易於處置且更精確投藥。適宜填充劑包括碳水化合物、無機化合物及聚乙烯吡咯啉酮。藉助非限制性實例，填充劑可係硫酸

鈣，例如硫酸二鈣及硫酸三鈣二者；澱粉、碳酸鈣、碳酸鎂、微晶纖維素、磷酸二鈣、碳酸鎂、氧化鎂、矽酸鈣、滑石、經改質澱粉、乳糖、蔗糖、甘露醇及山梨醇。

賦形劑可係非泡騰崩解劑，其容許醫藥組合物在投與後更容易地溶解而不逸出氣體。非泡騰崩解劑之適宜實例包括澱粉(例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉及諸如此類)、其預膠凝及經改質澱粉、甜味劑、黏土(例如膨潤土)、微晶纖維素、海藻酸鹽、羥乙酸澱粉鈉及樹膠(例如瓊脂、瓜爾膠、刺槐豆膠、刺梧桐膠、果膠及黃蓍膠)。

在另一實施例中，賦形劑可係泡騰崩解劑，其容許醫藥組合物在投與期間更容易地溶解同時逸出氣體。藉助非限制性實例，適宜泡騰崩解劑包括碳酸氫鈉與檸檬酸之組合及碳酸氫鈉與酒石酸之組合。

賦形劑可包含防腐劑，其增加醫藥組合物之穩定性及儲存壽命，具體而言延遲活性成份之不期望分解。防腐劑之適宜實例包括抗氧化劑(例如 α -生育酚或抗壞血酸鹽)及抗微生物劑(例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇或酚)。在其他實施例中，可使用諸如丁基化羥基甲苯(BHT)或丁基化羥基苯甲醚(BHA)等抗氧化劑。

在另一實施例中，賦形劑可包括稀釋劑，其降低醫藥組合物內其他組份之相對濃度。適於使用之稀釋劑包括醫藥上可接受之醣，例如蔗糖、右旋糖、乳糖、微晶纖維素、果糖、木糖醇及山梨醇；多元醇；澱粉；預製造之直接壓縮稀釋劑；及前述任一者之混合物。

賦形劑可包括調味劑。調味劑可選自合成矯味油及矯味芳香族化合物及/或天然油、來自植物、葉、花、水果之提取物及其組合。舉例而言，該等調味劑可包括桂皮油、冬青油、薄荷油、苜蓿油、乾草油、大茴香油、桉樹油、香草、橘皮油(例如檸檬油、桔子油、葡萄油及葡萄柚油)及水果香精(例如蘋果、桃、梨、草莓、樹莓、櫻桃、李、菠蘿及杏)。

在另一實施例中，賦形劑可包括甜味劑。藉助非限制性實例，甜味劑可選自葡萄糖(玉米糖漿)、右旋糖、轉化糖、果糖及其混合物(在不用作載劑時)；糖精及其各種鹽，例如鈉鹽；二肽甜味劑，例如天冬甜素；二氫查酮化合物、甘草素；甜菊源性甜味劑；蔗糖之氯衍生物，例如蔗糖素；糖醇，例如山梨醇、甘露醇、木糖醇及諸如此類。亦涵蓋氫化澱粉水解產物及合成甜味劑3,6-二氫-6-甲基-1,2,3-噁噻嗪-4-酮-2,2-二氧化物，尤其鉀鹽(艾司沙芬-K)及其鈉鹽及鈣鹽。

在一些實施例中，調味劑及/或味道遮蔽劑可包含包括香草之組合物，例如(但不限於)乙基香草醛、香草醛(香草醛-RHD)、天然香草香料(香草醛-Merck)、天然等同香草香料(香草-TG-old)及適宜溶劑(例如乙醇及/或水)。

在其他實施例中，調味劑及/或味道遮蔽劑可包含選自以下中之一或多者：雞肉、醃肉、牛肉、豬肉、肝臟、魚、蜂蜜、焦糖及香蕉。

在一些實施例中，可經調配用於口服投與之醫藥組合物可包括以下調味劑及/或味道遮蔽劑(例如甜味劑)中之一或多者：蔗糖素；甘草、甘草衍生物及甘草提取物(甘草酸/甘草酸單鉍)之分散液；MagnaSweet®；糖精鈉及新橘皮苷二氫查酮之摻合物(Optisweet™ SD)、蔗糖及麥芽糊精之97:3 (w/w)混合物(Di-Pac®)、摻和有無活性麥芽糊精之7%索馬甜(thaumatin) (甜味劑) (索馬甜T200X)、純索馬甜(純Talin)、甜菊提取物甜菊糖苷A (甜菊糖苷)、紐甜(neotame)及/或多元醇(糖醇)，例如山梨醇、麥芽糖醇、異麥芽酚、木糖醇及甘油。

如本文所使用，「MagnaSweet®」係指基本上由一或多種選自由以下組成之群之甜味劑組成的組合物：甘草酸(GA)、甘草酸單鉍(MAG)、甜菊糖苷A及甘油。在一些實施例中，MagnaSweet®基本上係由甘草酸(GA)、甘草酸單鉍(MAG)、甜菊糖苷A及甘油組成。在其

他實施例中，MagnaSweet®基本上係由甘草酸(GA)、甘草酸單鉍(MAG)及甘油組成。在一些實施例中，MagnaSweet®包含約0.5%至約25% GA/MAG、約0%至約15%甜菊糖苷A及約75%至約99.5%甘油。在其他實施例中，MagnaSweet®包含約1.5%至約17% GA/MAG、約0%至約7.5%甜菊糖苷A及約83%至約91%甘油。在實例性實施例中，MagnaSweet®包含約1.5% GA/MAG、約7.5%甜菊糖苷A及約91%甘油。在其他實例性實施例中，MagnaSweet®包含約9% GA/MAG及約91%甘油。在另一實例性實施例中，MagnaSweet®包含約17% GA/MAG及約83%甘油。

具體而言，一些含糖甜味劑(例如含有蔗糖之材料、蔗糖、葡萄糖、果糖及麥芽糊精)可至少部分地分解組合物內之卡普瑞林(capromorelin)。因此，應避免一些含糖甜味劑之大濃度。

在實例性實施例中，調味劑或遮蔽劑可包含以下各項中之至少一者：索馬甜、蔗糖素、紐甜、糖精鈉、新橘皮苷二氫查酮、甜菊糖苷A、甜菊糖苷、甘草、甘草酸、甘草酸單鉍、蔗糖、葡萄糖、果糖、麥芽糊精、山梨醇、麥芽糖醇、異麥芽酚、甘油及包含香草之組合物。

賦形劑可包含表面活性劑，其改變醫藥組合物內其他組份之溶解度參數。在多個實施例中，表面活性劑可係烷基芳基聚醚醇，例如 Triton™ X-100、Surfonic™ N-100 (壬苯醇醚-10)或 Witconol™ NP-100；或泊洛沙姆(poloxamer)，例如 Pluronic™、Synperonic™ 或 Kolliphor™。表面活性劑之其他適宜實例包括例如2-丙烯醯胺基-2-甲基丙烷磺酸、烷基多苷、全氟壬酸鉍、苯紮氯鉍(benzalkonium chloride, BAC)、苜索氯鉍(benzethonium chloride, BZT)、5-溴-5-硝基-1,3-二噁烷、十六烷基三甲基溴化鉍(CTAB, 十六烷基三甲基溴化鉍, 十六烷基三甲基氯化鉍)、氯化十六烷基吡啶鎊鹽(CPC)、環己基

-1-己基-麥芽吡喃糖苷、癸基麥芽吡喃糖苷、癸基聚葡萄糖、二甲基二(十八烷基)氯化銨、二(十八烷基)二甲基溴化銨(DODAB)、二棕櫚醯基磷脂醯膽鹼、月桂基二甲基氧化胺、十二烷基麥芽吡喃糖苷、月桂醇聚醚硫酸酯鎂、聚乙氧基化牛脂胺(POEA)、奧替尼啶二鹽酸鹽(octenidine dihydrochloride)、辛基苯氧基聚乙氧基乙醇(Igepal™ CA-630)、辛基硫代吡喃葡萄糖苷(OTG)、牛膽、壬醯氧基苯磺酸鈉、去水山梨醇單月桂酸酯、表面活性素及溴化通佐銨(thonozonium bromide)。在實例性實施例中，表面活性劑可係泊洛沙姆或月桂基硫酸鈉。

在另一實施例中，賦形劑可係潤滑劑，其容許在製造期間較容易地自模具去除醫藥組合物且可有助於醫藥組合物之投與。潤滑劑之適宜非限制性實例包括硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、氫化植物油、氫化棕櫚油(sterotex)、聚氧乙烯單硬脂酸酯、滑石、聚乙二醇、苯甲酸鈉、月桂基硫酸鈉、月桂基硫酸鎂及輕礦物油。

賦形劑可係分散增強劑，其有助於醫藥組合物之組份在投與後分散於個體內。適宜分散劑可包括澱粉、海藻酸、聚乙烯吡咯啶酮、瓜爾膠、高嶺土、膨潤土、經純化木質纖維素、羥乙酸澱粉鈉、異非晶形矽酸鹽及微晶纖維素。

端視實施例，可期望提供有助於可視化及鑑別醫藥組合物之著色劑。適宜色素添加劑包括食品、藥物及化妝品色素(FD&C)、藥物及化妝品色素(D&C)或外用藥物及化妝品色素(Ext. D&C)。端視實施例，該等色素或染料以及其相應的色澱及某些天然及衍生性著色劑可適用於本發明中。

賦形劑可包括遮味劑。遮味材料包括纖維素羥基丙基醚(HPC)；低取代纖維素羥基丙基醚(L-HPC)；纖維素羥基丙基甲基醚(HPMC)；甲基纖維素聚合物及其混合物；聚乙烯基醇(PVA)；羥基乙基纖維

素；羧甲基纖維素及其鹽；聚乙烯基醇及聚乙二醇共聚物；單酸甘油酯或三酸甘油酯；聚乙二醇；丙烯酸聚合物；丙烯酸聚合物與纖維素醚之混合物；乙酸鄰苯二甲酸纖維素；及其組合。

在多個實施例中，賦形劑可包括pH改質劑，其可改變醫藥組合物內組份之溶解度特徵及生物利用度參數。在某些實施例中，pH改質劑可包括碳酸鈉或碳酸氫鈉。

賦形劑或賦形劑之組合在醫藥組合物中之重量分數可為醫藥組合物總重量之約98%或更低、約95%或更低、約90%或更低、約85%或更低、約80%或更低、約75%或更低、約70%或更低、約65%或更低、約60%或更低、約55%或更低、約50%或更低、約45%或更低、約40%或更低、約35%或更低、約30%或更低、約25%或更低、約20%或更低、約15%或更低、約10%或更低、約5%或更低、約2%或約1%或更低。

本文所詳述之醫藥組合物可以一種或若干種劑型來製造。適宜劑型包括錠劑，包括懸浮錠劑、可咀嚼錠劑、泡騰錠劑或囊片；丸劑；粉末，例如無菌包裝粉末、可分散粉末及泡騰粉末；膠囊，包括軟或硬明膠膠囊二者，例如HPMC膠囊；菱形錠劑；藥囊；噴劑；重構粉末或搖劑；口含錠；小丸，例如舌下或經頰側小丸；顆粒；用於口服或非經腸投與之液體；懸浮液；乳液；半固體；或凝膠。其他適宜劑型包括經皮系統或貼片。經皮系統可係基質系統、貯存系統或不合速率控制膜之系統。

劑型可使用習用藥理學技術來製造。習用藥理學技術包括例如以下方法中之一者或組合：(1)乾式混合，(2)直接壓縮，(3)研磨，(4)乾式或非水性造粒，(5)濕式造粒，或(6)融合。例如，參見Lachman等人，*The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986)。其他方法包括例如製粒、噴霧乾燥、盤塗、熔融造粒、造粒、沃斯特塗覆

(wurster coating)、切向塗覆、頂噴、擠出、凝聚及諸如此類。

投與個體之活性成份之量可且將端視眾多種因素而變化，例如個體之年齡及整體健康狀況以及具體投與模式。彼等熟習此項技術者將瞭解，亦可根據Goodman及Goldman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 第10版(2001), Appendix II, 第475-493頁及Physicians' Desk Reference之指導來確定劑量。

(III) 用於製備實質上純之grapiprant多形體之製程

本發明之另一態樣提供用於產生實質上純之grapiprant多形體之製程。如本文所使用，片語「實質上純」意指多形體具有約95重量%或更佳約97重量%之純度，如藉由X射線粉末繞射所定義。換言之，該多形體具有不大於約5重量%或更佳不大於約3重量%之另一grapiprant多形體。Grapiprant之不同多形體詳述於上文部分(I)中。

通常，在一些實施例中，用於製備實質上純之grapiprant結晶型式A之製程包含在環境溫度下使grapiprant與包含二氯甲烷及丙酮之溶劑接觸以形成飽和或近飽和溶液。形成實質上純之grapiprant結晶型式A之晶體，其中結晶型式A展現在約9.9、約13.5、約14.3、約16.1、約17.7、約21.8、約24.14及約25.8處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案；在約155 $^{\circ}\text{C}$ -170 $^{\circ}\text{C}$ 下顯示吸熱/放熱之差示掃描量熱特徵；及在自約30 $^{\circ}\text{C}$ 加熱至約150 $^{\circ}\text{C}$ 時顯示0.5%-0.6%質量損失之熱重分析。

在其他實施例中，本發明提供用於製備實質上純之grapiprant結晶型式X之製程。該製程包含在35 $^{\circ}\text{C}$ 下使grapiprant與包含二氯甲烷/丙酮(1:1, v/v)之溶劑接觸以形成懸浮液。形成實質上純之grapiprant結晶型式X之晶體，其中結晶型式X展現在約6.5、約10.1、約14.9、約15.3、約19.7、約20.3、約21.3、約22.7、約23.1及約27.3處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案；在約33 $^{\circ}\text{C}$ -80 $^{\circ}\text{C}$ 下及在約110

°C -140°C 下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵；及在自約24°C 加熱至約150°C 時顯示12%-13%質量損失之熱重分析。在實例性實施例中，該製程可進一步包含藉由在體積對體積比為1:1之二氯甲烷/丙酮中漿化使型式X轉換型成型式A。

用於該製程中之溶劑可且將端視實施例而變化。通常，溶劑可為質子溶劑、非質子溶劑或其組合。適宜質子溶劑包括(但不限於)水、甲醇、乙醇、異丙醇、正丙醇、異丁醇、正丁醇、第二丁醇、第三丁醇、甲酸、乙酸及其組合。適宜非質子溶劑之非限制性實例包括丙酮、乙腈、二氯甲烷、四氫呋喃及其組合。與溶劑接觸之 *grapiprant* 可呈固體型式(例如粉末)或液體型式(例如呈包含共溶劑或濃縮油/凝膠/樹膠之溶液型式)。溶劑對 *grapiprant* 之重量比可介於約2至約10或更佳約4至約7範圍內。

該製程之溫度且可將端視實施例而變化。步驟(a)之溫度可介於約4°C 至約溶劑之沸騰溫度範圍內。在一實施例中，步驟(a)可在介於約4°C 至約25°C 範圍內之溫度下實施。在另一實施例中，步驟(a)可在介於約25°C 至約60°C 範圍內之溫度下實施。在另一實施例中，步驟(a)可在介於約60°C 至約100°C 範圍內之溫度下實施。在另一實施例中，步驟(a)可在介於約100°C 至約150°C 範圍內之溫度下實施。

步驟(b)之溫度亦可介於約-10°C 至約150°C 範圍內。在一實施例中，步驟(b)可在介於約-10°C 至約20°C 範圍內之溫度下實施。在另一實施例中，步驟(b)可在介於約20°C 至約50°C 範圍內之溫度下實施。在替代性實施例中，步驟(b)可在介於約50°C 至約100°C 範圍內之溫度下實施。在另一替代性實施例中，步驟(b)可在介於約100°C 至約150°C 範圍內之溫度下實施。

實質上純之 *grapiprant* 之晶體可藉由眾多種方法來形成，如實例中所詳述。在一些實施例中，可藉由「緩慢蒸發」來形成晶體。為

此，通常將溶劑緩慢蒸發，使得緩慢形成晶體。可藉由將飽和或近飽和溶液置於具有窄開口之燒瓶中、用包含極少小孔之紙或箔來覆蓋開口或用其中已插入針之蓋密封開口來減緩蒸發之速率。可在空氣存在下或在惰性環境中(即在氮或氬下)蒸發溶劑。可在大氣壓力下或在小於大氣壓力之壓力下蒸發溶劑。

在其他實施例中，可藉由「熱結晶」或「熱重結晶」來形成晶體。為此，在升高溫度下實施該製程之步驟(a)。通常，此步驟之溫度等於或接近溶劑之沸點。可在升高溫度下去除溶劑，其中晶體在熱溶液中沈澱析出。另一選擇為，可容許熱溶液冷卻，其中晶體在冷溶液中沈澱析出。

該製程通常進一步包含收集實質上純之 grapiprant 之固體。可藉由過濾、離心或業內所熟知之其他技術來收集固體。該製程可進一步包含乾燥實質上純之 grapiprant 之固體。可在真空下在室溫下或在升高溫度下乾燥固體。

在一些實施例中，可藉由使 grapiprant 在包含二氯甲烷及丙酮之溶劑中結晶來製備 grapiprant 鹼之結晶型式 X。

在一些實施例中，可藉由使 grapiprant 在包含約 1:1 至約 1.4 二氯甲烷/丙酮及約 0 wt.% 至約 0.5 wt.% 水之溶劑中結晶來製備 grapiprant 鹼之結晶型式 X2。在實例性實施例中，結晶可使用約 0.3 wt.% 水。

在一些實施例中，可藉由乾燥 grapiprant 之型式 X2 來製備 grapiprant 鹼之結晶型式 X3。

由於可在不背離本發明範疇之情況下對上述化合物及製程作出多種改變，故上述描述及下文所給出實例中所含之所有內容皆應解釋為具有說明性而非限制意義。

定義

本文所述化合物可具有不對稱中心。可以光學活性或外消旋型

式來分離含有不對稱取代原子之本發明化合物。除非明確指明特定立體化學或異構體型式，否則意欲涵蓋結構之所有對掌性、非鏡像異構、外消旋型式及所有幾何異構型式。

如本文所使用，術語「醯基」單獨或作為另一基團之一部分表示藉由自有機羧酸之基團COOH去除羥基形成之部分(例如RC(O)-)，其中R係R¹、R¹O-、R¹R²N-或R¹S-，R¹係烴基、雜取代烴基或雜環，且R²係氫、烴基或經取代烴基。

如本文所使用，術語「醯氧基」單獨或作為另一基團之一部分表示經由氧鏈接(O)鍵結之如上文所述醯基(例如RC(O)O-)，其中R係如結合術語「醯基」所定義。

如本文所使用，術語「烷基」闡述較佳為在主鏈中含有1至8個碳原子且含有至多20個碳原子之低碳數烷基之基團。其可為直鏈或具支鏈或環狀且包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、己基及諸如此類。

如本文所使用，術語「烯基」闡述較佳為在主鏈中含有2至8個碳原子且含有至多20個碳原子之低碳數烯基之基團。其可為直鏈或具支鏈或環狀且包括乙烯基、丙烯基、異丙烯基、丁烯基、異丁烯基、己烯基及諸如此類。

如本文所使用，術語「炔基」闡述較佳為在主鏈中含有2至8個碳原子且含有至多20個碳原子之低碳數炔基之基團。其可為直鏈或具支鏈且包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、異丁炔基、己炔基及諸如此類。

如本文所使用，術語「芳香族」單獨或作為另一基團之一部分表示視情況經取代之包含非定域電子之同素或雜環狀共軛平面環或環系統。該等芳香族基團較佳為在環部分中含有5至14個原子之單環狀(例如吡喃或苯)、雙環狀或三環狀基團。術語「芳香族」涵蓋下文所

定義之「芳基」。

如本文所使用，術語「芳基」或「Ar」單獨或作為另一基團之一部分表示視情況經取代之同素環狀芳香族基團，較佳在環部分中含有6至10個碳之單環狀或雙環狀基團，例如苯基、聯苯、萘基、經取代苯基、經取代聯苯或經取代萘基。

如本文所使用，術語「碳環」或「碳環狀」單獨或作為另一基團之一部分表示視情況經取代之芳香族或非芳香族、同素環狀環或環系統，其中環中之所有原子皆為碳，且較佳在每一環中具有5或6個碳原子。實例性取代基包括以下基團中之一或多者：烴基、經取代烴基、烷基、烷氧基、醯基、醯氧基、烯基、鏈烯氧基、芳基、芳基氧基、胺基、醯胺基、縮醛、胺甲醯基、碳環、氰基、酯、醚、鹵素、雜環、羥基、酮基、縮酮、二氧磷基、硝基及硫基。

如本文所使用，術語「鹵素」或「鹵基」單獨或作為另一基團之一部分係指氯、溴、氟及碘。

術語「雜原子」係指除碳及氫外之原子。

如本文所使用，術語「雜芳香族」單獨或作為另一基團之一部分表示在至少一個環中具有至少一個雜原子且較佳在每一環中具有5或6個原子之視情況經取代之芳香族基團。雜芳香族基團較佳在環中具有1或2個氧原子及/或1至4個氮原子，且經由碳鍵結至分子之剩餘部分。實例性基團包括呋喃基、苯并呋喃基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、吡啶基、異吡啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并三唑基、四唑并嗒嗪基、呋唑基、噁吩基、噻吩基、異噻吩基、咪唑并吡啶基及諸如此類。實例性取代基包括以下基團中之一或多者：烴基、經取代烴基、烷基、烷氧基、醯基、醯氧基、烯基、鏈烯氧基、芳基、芳基氧基、胺基、醯

胺基、縮醛、胺甲醯基、碳環、氰基、酯、醚、鹵素、雜環、羥基、酮基、縮酮、二氧磷基、硝基及硫基。

如本文所使用，術語「雜環」或「雜環狀」單獨或作為另一基團之一部分表示在至少一個環中具有至少一個雜原子、且較佳在每一環中具有5或6個原子之視情況經取代之完全飽和或不飽和、單環狀或雙環狀、芳香族或非芳香族基團。雜環基團較佳在環中具有1或2個氧原子及/或1至4個氮原子，且經由碳或雜原子鍵結至分子之剩餘部分。實例性雜環基團包括如上文所述之雜芳香族化合物。實例性取代基包括以下基團中之一或多者：羥基、經取代羥基、烷基、烷氧基、醯基、醯氧基、烯基、鏈烯氧基、芳基、芳基氧基、胺基、醯胺基、縮醛、胺甲醯基、碳環、氰基、酯、醚、鹵素、雜環、羥基、酮基、縮酮、二氧磷基、硝基及硫基。

如本文所使用，術語「烴」及「烴基」闡述僅由元素碳及氫組成之有機化合物或基團。該等部分包括烷基、烯基、炔基及芳基部分。該等部分亦包括經其他脂肪族或環狀烴基團取代之烷基、烯基、炔基及芳基部分，例如烷芳基、烯芳基及炔芳基。除非另外指明，否則該等部分較佳包含1至20個碳原子。

如本文所使用，術語「氧保護基團」表示能夠保護氧原子之基團(且因此，形成經保護之羥基)，其中可去除保護基團，然後進行採用保護之反應，而不干擾分子之剩餘部分。實例性氧保護基團包括醚(例如烯丙基、三苯基甲基(三苯甲基或Tr)、對甲氧基苄基(PMB)、對甲氧基苯基(PMP))、縮醛(例如甲氧基甲基(MOM)、 β -甲氧基乙氧基甲基(MEM)、四氫吡喃基(THP)、乙氧基乙基(EE)、甲基硫代甲基(MTM)、2-甲氧基-2-丙基(MOP)、2-三甲基矽基乙氧基甲基(SEM))、酯(例如苯甲酸酯(Bz)、碳酸烯丙基酯、碳酸2,2,2-三氯乙基酯(Troc)、碳酸2-三甲基矽基乙基酯)、矽基醚(例如三甲基矽基(TMS)、

三乙基矽基(TES)、三異丙基矽基(TIPS)、三苯基矽基(TPS)、第三丁基二甲基矽基(TBDMS)、第三丁基二苯基矽基(TBDPS)及諸如此類。眾多種氧保護基團及其合成可參見「Protective Groups in Organic Synthesis」, T.W. Greene及P.G.M. Wuts, 第3版, John Wiley & Sons, 1999。

本文所述之「經取代烴基」部分係經至少一個除碳外之原子取代之烴基部分, 包括其中碳鏈原子經雜原子(例如氮、氧、矽、磷、硼或鹵素原子)取代之部分, 及其中碳鏈包含額外取代基之部分。該等取代基包括烷基、烷氧基、醯基、醯氧基、烯基、鏈烯氧基、芳基、芳基氧基、胺基、醯胺基、縮醛、胺甲醯基、碳環、氰基、酯、醚、鹵素、雜環、羥基、酮基、縮酮、二氧磷基、硝基及硫基。

在介紹本發明或其實施例之要素時, 冠詞「一(a、an)」、「該(the)」及「該(said)」欲意指存在該等要素中之一或多者。術語「包含(comprising)」、「包括(including)」及「具有(having)」意欲具有包括性且意指除所列示要素以外亦可存在額外要素。

鑒於已詳細闡述本發明, 將明瞭, 可在不背離於隨附申請專利範圍中定義之本發明範疇之情況下作出修改及改變。

實例

本發明包括以下實例以展示本發明之某些實施例。彼等熟習此項技術者應瞭解, 實例中所揭示之技術代表發明者所發現可良好地用於實踐本發明之技術。然而, 根據本發明彼等熟習此項技術者應瞭解, 可在不背離本發明之精神及範疇的情況下對所揭示之特定實施例作出許多變化且仍獲得相同或類似結果, 因此所述之所有內容應解釋為具有說明性而非限制意義。

一般方案

緩慢蒸發. 為藉由緩慢蒸發形成晶體, 藉由在適宜溶劑或溶劑

系統中混合 grapiprant 來製備飽和或近飽和溶液。在室溫下，將飽和/近飽和溶液之小瓶置於氮吹掃乾燥器中。在晶體生後，若需要，使用多孔圓盤漏斗或布氏漏斗(Büchner funnel)使用 Whatman 1 號過濾紙自殘留溶劑過濾晶體。

熱結晶. 為藉由熱結晶形成晶體，將適宜溶劑加熱至沸騰或接近沸騰，且緩慢添加 grapiprant 直至溶液飽和或近飽和。在室溫下冷卻溶液。在晶體生長後，通常使用多孔圓盤漏斗自溶劑過濾晶體。在一些實驗中，然後在氮吹掃下緩慢蒸發濾液以幫助晶體生長。在一些情形下，在升高溫度下乾燥晶體。

漿化實驗. 使用漿液實驗分析結晶型式之穩定性。在小瓶中使用 grapiprant 飽和所關注溶劑之一部分。然後將額外 grapiprant 添加至瓶中，且使用磁力攪拌棒攪拌所得漿液。

X 射線粉末繞射. 使用 X 射線繞射儀來測定 X 射線粉末繞射 (XRPD) 圖案。該儀器配備有細長聚焦 X 射線管(使用銅 $K\alpha$ 輻射源在 45 kV/40 mA 下操作)，且使安裝於閃爍檢測器前方之束單色儀繞射。儀器參數包括 3.0° 至 40.0° $2-\theta$ 之掃描範圍、 0.02° $2-\theta$ 之步長及 12.7 秒/步之掃描時間。該儀器與電腦介接用於數據獲取及分析。用刮勺邊緣均勻地壓碎每一樣品且將其置於石英零背景容器上。

差示掃描量熱. 使用差示掃描量熱計實施差示掃描量熱 (DSC)。使用鋼校準儀器。將每一樣品稱量至氣密性鋁樣品盤中且用針孔蓋密封。除非另外指明，否則以 $5^\circ\text{C}/\text{分鐘}$ 之速率將樣品自 22°C 加熱至指定溫度。

熱重分析. 使用配備有石英內襯逸出氣體爐之熱重分析儀實施熱重分析(TGA)用於 TGA 傅立葉轉化紅外 (FTIR) 實驗。用於 TGA-FTIR 分析之 FTIR 光譜儀配備有 TGA 界面爐、氣體室及轉移線。將每一樣品稱量至鋁樣品盤中且置於儀器中。除非另外指明，否則以 $10^\circ\text{C}/\text{分}$

鐘之速率將樣品自室溫加熱至指定溫度，且氮流速為50 mL/分鐘。對於TGA-FTIR實驗，將轉移線及TGA界面爐保持在150°C下。獲得每一實驗之格拉姆-施密特圖(Gram-Schmidt plot)/分析，且使用16次掃描以8 cm⁻¹之解析度分析逸出氣體之個別光譜。在每一實驗之前獲取背景(16次掃描)。

水蒸汽吸附. 使用水蒸汽吸附平衡收集數據。將所選樣品之一部分稱量至鉑樣品盤中且置於儀器中。在25°C之恆定溫度下以5% RH間隔使樣品自低(5%)相對濕度(RH)循環至高(95%) RH循環至低濕度(即吸附及解吸附事件)。將樣品保持在每一間隔下直至滿足平衡條件(即0.0005%保持3 min，且最長600 min)。

實例1 - *grapiprant*之結晶多形體之探究

可在THF/正庚烷中經由添加抗溶劑使型式A重結晶，提供98.9 A%之HPLC純度與0.7 wt.%之殘留THF。1:1 DCM/*grapiprant*之理論二氯甲烷(DCM) wt.%為14.7%。下表1及2概述該等結果。在1:1 DCM/丙酮(v/v)中*Grapiprant*之型式A比型式J (DCM溶劑合物)更穩定。在1:2 DCM/丙酮中或藉由加熱至120°C，型式J變成型式A (參見圖11)。在2:1 DCM/庚烷中型式A變成型式J。若在丙酮或庚烷中漿化，則型式J變成型式X。當加熱至110°C時，型式X變成非晶形。THF中之反應消耗顯著高於二氯甲烷中所需量之對甲苯磺醯異氰酸酯起始材料。

在比率低至1:3 (v/v)之僅含0.3 wt.%水之DCM/丙酮中，將產物中之型式X2轉換成型式A。通常並不添加水且可殘留於丙酮中。添加0:1至1:1之抗溶劑獲得型式A及J之混合物或唯一型式J，該型式J在丙酮或1:1至1:2 DCM/丙酮中可轉換成型式A。該等產物滿足殘留溶劑規格。在1:2或1:3 DCM/丙酮下同時添加獲得型式A及X2之混合物。型式X2無法容易地轉換成型式X3。無法容易地去除殘留溶劑。

總之，圖1概述彼此相關之每一多形體型式之關係。可藉由風乾

將型式J轉換成型式D (1)。可藉由在25°C下在DCM/丙酮(<1:2 v/v)中漿化將型式J轉換成型式A (2)。可藉由自DCM/正庚烷(2:1 v/v)沈澱將型式A轉換成型式J (3)。在室溫下型式A及D具有約0.6之 a_w 值(4)。型式X可在室溫下在DCM/丙酮或DCM/正庚烷(2:1 v/v)中自型式D及型式J之漿液混合物轉換(5)。可藉由在DCM/丙酮(1:1 v/v)中漿化將型式X轉換成型式A (6)。可藉由在含有0.3 wt.%水之DCM/丙酮(\leq 1:3 v/v (7)或1:2 v/v (8))中漿化將型式A轉換成型式X。可藉由在含有0.3 wt.%水之DCM/丙酮(1:3 v/v)中漿化將型式X2轉換成型式A (9)。可藉由在含有0.3 wt.%水之丙酮中漿化將型式A轉換成型式X2 (10)。可藉由乾燥將型式X2轉換成型式X3 (11)。型式X2亦可藉由在含有0.3 wt.%水之DCM/丙酮(1:3 v/v)中將型式A及X3漿化來產生(12)。

其他實驗細節參見下文表1-13。實例2-12分別提供關於型式A、D、J、X、X2、X3、F、K、L、M及N之表徵之其他細節。

表1：所測試之溶劑系統。

起始材料	溶劑系統		結果	
	名稱	比率(v:v)	藉由XRPD之最終型式	藉由GC之殘留溶劑(wt.%)
來自DCM/正庚烷之結晶產物： 型式D及J	DCM/丙酮	2:1	未鑑別	-
		1:3	型式A	-
		1:9	型式A	-
	DCM/正庚烷	2:1	未鑑別	-
		1:3	型式D	-
		1:9	型式D	-
來自DCM/丙酮之結晶產物：型式A及J	丙酮	-	型式A	0.18% 丙酮 + 0.18% DCM
	DCM/丙酮	1:1	型式J	1.96% 丙酮 + 20.32% DCM

表2：經由在THF/正庚烷中添加抗溶劑、使用8.4 g grapiprant型式A作為起始材料之初步結晶。

起始濃度 (mg/mL)	抗溶劑添加				冷卻		結果	
	溫度 (°C)	時間 (h)	抗溶劑	最終THF (體積%)	時間 (h)	最終溫度 (°C)	HPLC 純度 (A%)	殘留THF (wt.%)
80	40	12	1:2 THF/正庚烷	60	1	20	98.9	0.662

表3：新形式製備及表徵之概述。

藉由XRPD之型式	製備方法	TGA Wt損失 (wt%)	GC結果 (wt%)	KF (wt%)
D	水中之型式A漿液	6.72	n.a	n.a
J	DCM/正庚烷 (v:v = 2:1)中之沈澱	13.76	DCM 11.81 丙酮0.67 (NMR數據)	0.19
X	DCM/丙酮 (v:v = 2:1)中之型式D及型式J漿液	9.47	DCM 8.10 丙酮0.39 (NMR數據)	1.36
X2	DCM/丙酮/H ₂ O (v:v:v = 33:66:1)中之型式A (含有三個新峰)漿液	19.2	DCM 12.1 丙酮7.2	n.a
X3	在室溫或45°C下乾燥之型式X2	10.06	DCM 8.8 丙酮4.5	1.06

表4：來自DCM/丙酮中之抗溶劑結晶之產物於丙酮中之漿液轉換。

樣品編號	漿液		乾燥	結果			
	T (°C)	時間 (h)	T (°C)	藉由XRPD之型式	殘留DCM (wt.%)	殘留丙酮 (wt.%)	TGA (wt.%)
1	-	-	-	A+J	4.660	0.430	6.24
2	23	16	50	A	0.057	N/A	0.62
3	45	22	50	A	0.054	N/A	0.38
4	45	22	50	A	0.050	0.158	N/A
5	45	39	50	A	0.003	0.243	0.44

表5：經由在1:2及1:3 DCM/丙酮下同時添加結晶。

樣品 編號	種子床製備			線A：API/丙酮溶液 (線B：丙酮)					最終DCM/ 丙酮 (v:v)	最終T (°C)
				T (°C)	時間 (h)	濃度 (mg/mL)	純度 (A%)	溶劑		
6	35	25	58.5	RT	18	150	90.9	DCM	1/2	15
	(a) 產物 => 丙酮中之漿液(RT, 36 hr)									
	(b) 產物 => 1:2 DCM/丙酮中之漿液(RT, 36 hr)									
7	35	25	55.6	RT	18	150	90.9	DCM	1/2	8
	(a) 產物 => 丙酮中之漿液(RT, 18 hr)									
8	35	25	63.4	RT	19	180	90.3	DCM/ 丙酮4:1	1/3	15

表6：來自經由在1:2及1:3 DCM/丙酮下同時添加結晶之結果。

樣品 編號	結果					
	晶體 類型	水含量 (wt%)	純度 (A%)	殘留溶劑wt% (GC)		產率* (藉由ML)
				DCM	丙酮	
6	A+X2	0.51	99.8	0.183	0.178	20.3
6a	A+X2	-	n.a	待決	待決	n.a
6b	A+X2	-	n.a	0.145	0.126	n.a
7	A+X2	2.05	99.6	2.768	1.569	80.9
7a	A+X2	1.16	n.a	待決	待決	n.a
8	A+X2	待決	待決	待決	待決	待決

表7：經由在室溫下漿化結晶之結果。

溶劑(v/v)	最終型式
DCM/THF, 2:3	型式A
DCM/1,4-二噁烷, 2:3	型式A
DCM/乙醇, 2:3	未獲得固體
DCM/乙腈, 2:3	型式A
DCM/氯仿, 2:3	型式F
DCM/乙酸乙酯, 2:3	型式A
DCM/甲苯, 2:3	型式J + 型式A
DCM/庚烷, 2:3	型式J + 型式A

DCM/庚烷，1:4	型式A
DCM/庚烷，1:1	型式J +型式A
DCM/庚烷，4:1	型式J +型式A
DCM/丙酮/水，1:1:1	型式D
DCM/丙酮/THF，1:1:2	型式A +型式D
DCM/丙酮/乙腈，1:1:2	型式A
DCM/丙酮/乙酸乙酯，1:1:2	型式A
丙酮/氯仿，1:1	型式F
DCM/丙酮/甲苯，1:1:2	型式A
丙酮/THF，1:2	型式A
DCM/丙酮，7:5	非晶形
氯仿/丙酮，5:1	型式F

表8：經由在50°C下漿化結晶之結果。

溶劑(v/v)	最終型式
DCM/2-MeTHF，1:4	型式A
DCM/異丙醇，1:5	型式A
DCM/甲基乙基酮，1:4	型式A
DCM/乙酸異丙基酯，1:4	型式A
DCM/甲苯，1:5	型式A
DCM/丙酮/水，1:2:1	非晶形
DCM/丙酮/1,4-二噁烷，1:2:1	型式A
DCM/丙酮/乙醇，1:2:1	未獲得固體
DCM/丙酮/甲苯，1:2:2	型式A
DCM/丙酮，1:5	型式A
DCM/丙酮，1:1	型式A
DCM/丙酮，3:1	型式J +型式A
丙酮/庚烷，3:1	型式A
丙酮/THF，4:1	型式A

表9：經由冷卻結晶之結果。

方法	溶劑(v/v)	濃度	最終型式
0.1°C/min，自50°C 至5°C	DCM/丙酮，1:3	飽和	型式J + 型式A
	DCM/丙酮，1:1	飽和	型式J + 型式D
	DCM/庚烷，3:1	飽和	型式J
	DCM/乙醇，1:3	飽和	N/A
	DCM/THF，2:3	飽和	型式A
	DCM/乙酸異丙基酯，1:4	飽和	型式D
	DCM/甲苯，2:3	飽和	型式J + 型式X
	DCM/乙腈，1:5	飽和	型式J + 型式X
	DCM/甲基異丁基酮，3:2	飽和	型式J + 型式X
	DCM/異丙醇，5:1	飽和	N/A
	DCM/丙酮，9:1	100 mg/mL	N/A
	DCM/丙酮，7:1	50 mg/mL	型式J
DCM/丙酮，4:1	20 mg/mL	型式J + 型式X	
自50°C 快速冷卻至室 溫	DCM/丙酮，1:1	飽和	型式J
	DCM/庚烷，3:1	飽和	型式J
	DCM/丙酮，3:1	飽和	型式J
自50°C 快速冷卻至5°C	DCM/乙醇，1:2	飽和	N/A
	DCM/THF，2:3	飽和	型式J
	DCM/丙酮，2:1	飽和	未獲得固體

表10：經由液體蒸汽擴散結晶之結果。

溶劑(v/v)	抗溶劑	最終型式
DCM	丙酮	未獲得固體
DCM	異丙醇	未獲得固體
DCM	乙酸乙酯	型式A
DCM	THF	未獲得固體
DCM	1,4-二噁烷	未獲得固體
DCM	乙腈	未獲得固體
DCM	己烷	未獲得固體
DCM	甲苯	未獲得固體
DCM/丙酮，5:1	甲基乙基酮	型式A
DCM/丙酮，3:1	乙醇	型式A

表11：經由添加抗溶劑結晶之結果。

溶劑	抗溶劑	最終型式
DCM	丙酮	未獲得固體
DCM	乙醇	型式L (在5°C下漿化後)
DCM	乙酸異丙基酯	型式A
DCM	2-MeTHF	未獲得固體
DCM	1,4-二噁烷	未獲得固體
DCM	乙腈	型式L (在5°C下漿化後)
DCM	己烷	型式J
DCM	甲苯	型式A
DCM	甲基異丁基酮	型式A
DCM	甲基乙基酮	未獲得固體

表12：經由蒸發結晶之結果。

溶劑(v/v)	濃度(mg/mL)	溫度	最終型式
DCM/丙酮，3:1	10	室溫	非晶形
DCM/丙酮，7:3	30	室溫	型式M
DCM/丙酮，9:1	100	室溫	型式J
DCM/甲醇，1:1	20	室溫	未獲得固體
DCM/THF，5:1	20	室溫	未獲得固體
DCM/甲基第三丁基醚，3:1	20	室溫	型式J
DCM/乙腈，1:1	20	室溫	未獲得固體
DCM/甲基乙基酮，3:1	20	室溫	型式J
丙酮/甲醇，1:3	20	室溫	未獲得固體
丙酮/水，1:1	20	50	非晶形
DCM/甲苯，4:1	20	50	非晶形
DCM/乙酸乙酯，4:1	20	50	非晶形
DCM/庚烷，5:1	20	35	型式J
DCM/乙酸異丙基酯，5:1	20	35	未獲得固體
DCM/丙酮，1:2	10	5	非晶形
DCM/丙酮，2:1	10	5	未獲得固體
DCM/甲醇，2:1	10	5	未獲得固體
DCM/丙酮，9:1	50	室溫	型式J

表13：經由蒸發結晶之結果。

溶劑(v/v)	聚合物	最終型式
DCM/丙酮，7:1	混合物I： 聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、 聚乙烯醇(PVA)、 聚氯乙烯(PVC)、 聚乙酸乙烯酯(PVAC)、 羥丙甲纖維素(HPMC)、 甲基纖維素(MC) (質量比為1:1:1:1:1)	型式J
DCM/THF，5:1		型式N
DCM/甲醇，1:1		非晶形
丙酮/甲醇，1:5		未獲得固體
DCM/丙酮/水，1:1:0.5		非晶形
DCM/乙腈，5:1	混合物II： 聚己內酯(PCL)、 聚乙二醇(PEG)、 聚(甲基丙烯酸甲酯) (PMMA)、海藻酸鈉(SA)、 羥乙基纖維素(HEC) (質量比為1:1:1:1:1)。	型式K
DCM/乙酸乙酯，4:1		型式A
DCM/庚烷，9:1		非晶形
丙酮/水，5:1		未獲得固體
DCM/丙酮/水，1:1:0.5		非晶形

實例2 - 型式A晶體之製備及表徵

Grapiprant之型式A係具有小於0.2重量%水之無水物。藉由以下方式製備型式A晶體：(1) 在25°C下在1:2二氯甲烷/丙酮(v/v)中將型式J (實例4)漿化，(2) 在1:1二氯甲烷/丙酮(v/v)中利用型式X (實例5)漿化或利用型式X2 (實例6)漿化。(亦參見圖1。)

圖2呈現型式A之特徵性X射線粉末繞射圖案。型式A在以下2-θ處展現背景上方之繞射峰：5.326°、9.978°、12.599°、13.542°、13.803°、14.263°、16.121°、17.665°、18.053°、18.389°、19.126°、19.603°、20.314°、21.781°、22.949°、23.178°、23.663°、24.136°、25.803°、26.792°、27.160°、27.703°、28.125°、28.466°、29.326°、30.813°、31.699°、32.501°、33.219°、35.217°、36.285°、37.180°、

38.079°及39.141°。此結晶型式在約9.9°、約13.5°、約14.3°、約16.1°、約17.7°、約21.8°、約24.14°及約25.8° 2- θ ($\pm 0.15^\circ$ 2- θ)處具有主峰。

圖3呈現顯示約155°C -170°C下之吸熱/放熱之型式A之DSC跡線。在同一圖中，TGA跡線展現在自約30°C加熱至約150°C時0.5%-0.6%之質量損失。質量損失鑑別為殘留丙酮及二氯甲烷。

圖9顯示型式A在四氫呋喃(THF)及正庚烷之溶劑系統中之溶解度特徵，且圖10顯型式A在二氯甲烷及丙酮之溶劑系統中之溶解度特徵。該等溶解度經評估以指示重結晶溶劑在材料之總體回收中如何起作用。

實例3 - 型式D晶體之製備及表徵

Grapiprant之型式D係具有約6.5重量%水之二水合物。型式D晶體係藉由在水中將型式A(實例2)漿化來製備。(亦參見圖1。)

圖2呈現型式D之特徵性X射線粉末繞射圖案。型式D在以下2- θ 處展現背景上方之繞射峰：7.179°、7.511°、9.642°、12.493°、12.598°、13.411°、14.318°、14.978°、15.402°、15.694°、16.053°、17.680°、18.202°、19.223°、19.746°、20.570°、20.888°、21.327°、21.792°、22.313°、22.766°、23.284°、23.284°、23.676°、24.450°、24.755°、25.902°、27.142°、28.159°、30.224°、30.904°、32.374°、32.725°、34.237°、34.237°及36.142°。此結晶型式在約9.6°、約12.5°、約15.0°、約15.4°、約22.7°及約27.1° 2- θ ($\pm 0.15^\circ$ 2- θ)處具有主峰。

圖4呈現顯示約25°C -125°C下、約125°C -155°C下及約155°C -175°C下之吸熱/放熱事件之型式D之DSC跡線。在同一圖中，TGA跡線展現在自約24°C加熱至約69°C時6%-7%之質量損失。質量損失鑑別為水。

實例4 - 型式J晶體之製備及表徵

Grapiprant之型式J係具有未經鑒定量之水之二氯甲烷(DCM)溶劑合物。型式J晶體係藉由使grapiprant在2:1二氯甲烷/正庚烷(2:1)中沈澱來製備。(亦參見圖1。)如圖23所繪示，型式J可具有片狀晶體形貌。

圖2呈現型式J之特徵性X射線粉末繞射圖案。型式J在以下2- θ 處展現背景上方之繞射峰：6.601°、10.158°、10.847°、11.432°、13.119°、14.281°、15.039°、15.470°、16.287°、17.810°、19.661°、20.479°、20.864°、21.395°、22.098°、22.857°、23.295°、24.767°、26.292°、27.343°、28.280°及36.158°。此結晶型式在約6.6°、約13.1°、約15.5°、約19.7°及約22.9° 2- θ ($\pm 0.15^\circ$ 2- θ)處具有主峰。

圖5呈現顯示約25°C -105°C下、約105°C -140°C下及約140°C -190°C下之吸熱/放熱事件之型式J之DSC跡線。在同一圖中，TGA跡線展現在自約28°C加熱至約150°C時10%-11%之質量損失。質量損失鑑別為二氯甲烷。

實例5 - 型式X晶體之製備及表徵

Grapiprant之型式X係具有未經鑒定量之水之DCM溶劑合物/水合物。型式X晶體係藉由在2:1二氯甲烷/丙酮(v/v)中將型式D及J漿化來製備。(亦參見圖1。)

圖2呈現型式X之特徵性X射線粉末繞射圖案。型式X在以下2- θ 處展現背景上方之繞射峰：6.472°、10.062°、10.700°、11.282°、11.892°、12.097°、12.982°、13.285°、14.181°、14.926°、15.335°、16.164°、17.108°、17.730°、18.615°、19.577°、19.711°、20.315°、20.769°、21.313°、21.941°、22.712°、22.880°、23.142°、23.934°、24.359°、24.785°、26.121°、26.662°、27.261°、27.998°、28.622°、30.176°、31.793°、34.211°、35.970°及37.491°。此結晶型式在約6.5°、約10.1°、約14.9°、約15.3°、約19.7°、約20.3°、約21.3°、約

22.7°、約23.1°及約27.3° 2- θ ($\pm 0.15^\circ$ 2- θ)處具有主峰。

圖6呈現顯示約33°C -80°C 下及約110°C -140°C 下之吸熱/放熱事件之型式X之DSC跡線。在同一圖中，TGA跡線展現在自約24°C 加熱至約150°C 時12%-13%之質量損失。質量損失鑑別為二氯甲烷及水。

實例6 - 型式X2晶體之製備及表徵

Grapiprant之型式X2係具有介於約0重量%與約3.5重量%之間之水的DCM溶劑合物/水合物。型式X2晶體係藉由在33:66:1二氯甲烷/丙酮/水(v/v/v)中將型式A漿化來製備。(亦參見圖1。)

圖2呈現型式X2之特徵性X射線粉末繞射圖案。型式X2在以下2- θ 處展現背景上方之繞射峰：10.227°、12.020°、12.855°、13.221°、13.703°、14.919°、15.667°、16.234°、16.809°、17.170°、18.283°、18.791°、19.259°、19.815°、20.587°、21.227°、21.489°、21.812°、22.659°、23.445°、23.884°、24.338°、24.743°、25.131°、25.883°、26.391°、26.946°、27.629°、28.621°、29.995°、30.964°、31.757°、32.607°、33.716°、34.920°及35.788°。此結晶型式在約10.2°、約14.9°、約16.8°、約18.3°、約21.8°、約22.7°、約23.9°、約24.3°、約25.9°及約26.4° 2- θ ($\pm 0.15^\circ$ 2- θ)處具有主峰。

圖7呈現顯示約25°C -130°C 下、約130°C -150°C 下及約150°C -190°C 下之吸熱/放熱事件之型式X2之DSC跡線。在同一圖中，TGA跡線展現在自約25°C 加熱至約150°C 時14%-15%之質量損失。質量損失鑑別為二氯甲烷及水。(亦參見圖1。)

實例7 - 型式X3晶體之製備及表徵

Grapiprant之型式X3係具有介於約1.1重量%與約2.4重量%之間之水的溶劑合物/水合物。型式X3晶體係藉由在室溫或45°C 下乾燥型式X2 (實例6)來製備。(亦參見圖1。)

圖2呈現型式X3之特徵性X射線粉末繞射圖案。型式X3在以下2- θ

處展現背景上方之繞射峰：8.498°、10.042°、12.468°、13.609°、14.303°、14.923°、16.086°、16.773°、18.086°、19.231°、20.463°、21.010°、22.995°、24.477°、25.257°、26.206°、27.448°、28.739°及33.619°。此結晶型式在約13.6°、約21.0°、約24.5°及約25.3° 2- θ ($\pm 0.15^\circ$ 2- θ)處具有主峰。

圖8呈現顯示約75°C -115°C下、約135°C -150°C下及約150°C -170°C下之吸熱/放熱事件之型式X3之DSC跡線。在同一圖中，TGA跡線展現在自約25°C加熱至約135°C時10%-11%之質量損失。質量損失鑑別為水。

實例8 - 型式F晶體之製備及表徵

Grapiprant之型式F係具有未經鑒定量之水之暫穩定去溶劑合物。型式F晶體係藉由在室溫下使grapiprant自2:3二氯甲烷/氯仿(v/v)、自1:1丙酮/氯仿(v/v)或自5:1氯仿/丙酮(v/v)中之漿液結晶來製備。

圖13呈現型式F之特徵性X射線粉末繞射圖案。型式F在以下2- θ 處展現背景上方之繞射峰：6.564°、8.047°、9.888°、11.430°、11.931°、13.152°、14.483°、14.759°、15.498°、16.129°、16.829°、17.669°、18.003°、18.288°、18.674°、19.111°、19.570°、19.924°、20.409°、21.835°、22.974°、23.485°、23.970°、24.564°、25.002°、26.284°、27.668°、28.158°及34.174° (相對峰強度 > 10%)。此結晶型式在約9.9°、約14.8°、約15.5°、約18.0°、約19.9°、約20.4°、約21.8°、約23.5°及約27.7° 2- θ ($\pm 0.15^\circ$ 2- θ)處具有主峰。

圖14呈現顯示約122°C下及約143°C下之吸熱/放熱事件之型式F之DSC跡線。在同一圖中，TGA跡線展現在自約25°C加熱至約135°C時約20.5%之質量損失。質量損失鑑別為水。

實例9 - 型式K晶體之製備及表徵

Grapiprant之型式K具有未經鑒定量之水。型式K晶體係藉由使

grapiprant自5:1二氯甲烷/乙腈(v/v)結晶來製備。

圖15呈現型式K之特徵性X射線粉末繞射圖案。型式K在以下2- θ 處展現背景上方之繞射峰：6.914°、9.683°、11.304°、12.380°、13.986°、14.391°、15.133°、15.942°、16.559°、16.870°、17.446°、17.771°、18.189°、19.044°、20.183°、21.714°、21.862°、22.498°、23.309°、24.054°、24.669°、25.083°、26.834°、27.836°、28.964°、31.968°、33.366°及33.739° (相對峰強度 > 10%)。此結晶型式在約11.3°、約15.9°、約16.6°、約18.2°、約19.0°、約21.7°、約21.9°、約25.7°及約29.0° 2- θ ($\pm 0.15^\circ$ 2- θ)處具有主峰。

圖16呈現顯示約48°C下、約95°C下及約155°C下之吸熱/放熱事件之型式K之DSC跡線。在同一圖中，TGA跡線展現在自約25°C加熱至約135°C時約8.7%之質量損失。質量損失鑑別為水。

實例10 - 型式L晶體之製備及表徵

Grapiprant之型式L具有未經鑒定量之水。型式L晶體係藉由使grapiprant自二氯甲烷/乙腈或自二氯甲烷/乙醇結晶來製備。

圖17呈現型式L之特徵性X射線粉末繞射圖案。型式L在以下2- θ 處展現背景上方之繞射峰：6.836°、11.066°、13.755°、16.720°、17.636°、20.315°、20.726°、21.305°、21.970°、23.216°、24.491°、24.969°、26.022°、26.282°及36.864° (相對峰強度 > 1%)。此結晶型式在約6.8°、約11.1°、約13.8°、約16.7°、約20.7°、約23.2°、約25.0°、約26.0°及約26.3° 2- θ ($\pm 0.15^\circ$ 2- θ)處具有主峰。

圖18呈現顯示約106°C下之吸熱/放熱事件之型式L之DSC跡線。在同一圖中，TGA跡線展現在自約25°C加熱至約135°C時約12.9%之質量損失。質量損失鑑別為水。

實例11 - 型式M晶體之製備及表徵

Grapiprant之型式M具有未經鑒定量之水。型式M晶體係藉由使

grapiprant自7:3二氯甲烷/丙酮(v/v)結晶來製備。

圖19呈現型式M之特徵性X射線粉末繞射圖案。型式M在以下2- θ 處展現背景上方之繞射峰：6.162°、6.458°、10.561°、12.981°、14.974°、18.874°、19.538°、21.380°、25.101°、26.176°、27.382°、36.386°、37.883°、37.994°、39.714°及39.816° (相對峰強度> 1%)。此結晶型式在約6.2°、約6.5°、約13.0°、約18.9°、約19.5°、約27.4°、約37.9°、約38.0°及約39.7° 2- θ ($\pm 0.15^\circ$ 2- θ)處具有主峰。

圖20呈現顯示約77°C下、約99°C下及約138°C下之吸熱/放熱事件之型式M之DSC跡線。在同一圖中，TGA跡線展現在自約25°C加熱至約135°C時約13.6%之質量損失。質量損失鑑別為水。

實例12 - 型式N晶體之製備及表徵

Grapiprant之型式N具有未經鑒定量之水。型式N晶體係藉由使grapiprant自5:1 DCM/THF (v/v)結晶來製備。

圖21呈現型式N之特徵性X射線粉末繞射圖案。型式N在以下2- θ 處展現背景上方之繞射峰：6.357°、6.472°、9.943°、10.007°、10.760°、11.313°、12.016°、12.938°、14.182°、14.763°、15.353°、16.000°、17.737°、18.350°、19.067°、19.506°、19.737°、20.311°、20.590°、21.376°、21.688°、22.912°、23.368°、24.066°、24.476°、25.838°、27.165°及27.508° (相對峰強度> 10%)。此結晶型式在約6.5°、約9.9°、約14.2°、約14.8°、約15.4°、約17.7°、約19.7°、約20.3°及約23.4° 2- θ ($\pm 0.15^\circ$ 2- θ)處具有主峰。

圖22呈現顯示約121°C下及約157°C下之吸熱/放熱事件之型式N之DSC跡線。在同一圖中，TGA跡線展現在自約25°C加熱至約135°C時約11.1%之質量損失。質量損失鑑別為水。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種grapiprant之結晶型式，其選自由以下組成之群：型式X、型式X2、型式X3、型式F、型式K、型式L、型式M及型式N，其中該結晶型式選自以下之群：
 - i. 型式X，其展現在約6.5、約10.1、約14.9、約15.3、約19.7、約20.3、約21.3、約22.7、約23.1及約27.3處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案；
 - ii. 型式X，其展現在約33 $^{\circ}\text{C}$ 至80 $^{\circ}\text{C}$ 下及在約110 $^{\circ}\text{C}$ 至140 $^{\circ}\text{C}$ 下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵；
 - iii. 型式X，其展現在自約24 $^{\circ}\text{C}$ 加熱至約150 $^{\circ}\text{C}$ 時顯示12%至13%質量損失之熱重分析；
 - iv. 型式X2，其展現在約10.2、約14.9、約16.8、約18.3、約21.8、約22.7、約23.9、約24.3約25.9及約26.4處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案；
 - v. 型式X2，其展現在約25 $^{\circ}\text{C}$ 至130 $^{\circ}\text{C}$ 下、在約130 $^{\circ}\text{C}$ 至150 $^{\circ}\text{C}$ 下及在約150 $^{\circ}\text{C}$ 至190 $^{\circ}\text{C}$ 下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵；
 - vi. 型式X2，其展現在自約25 $^{\circ}\text{C}$ 加熱至約150 $^{\circ}\text{C}$ 時顯示14%至15%質量損失之熱重分析；
 - vii. 型式X3，其展現在約13.6、約21.0、約24.5及約25.3處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案；
 - viii. 型式X3，其展現在約75 $^{\circ}\text{C}$ 至115 $^{\circ}\text{C}$ 下、在約135 $^{\circ}\text{C}$ 至150 $^{\circ}\text{C}$ 下及在約150 $^{\circ}\text{C}$ 至170 $^{\circ}\text{C}$ 下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵；
 - ix. 型式X3，其展現在自約25 $^{\circ}\text{C}$ 加熱至約135 $^{\circ}\text{C}$ 時顯示10%至

11%質量損失之熱重分析；

x. 型式F，其展現在約9.9、約14.8、約15.5、約18.0、約19.9、約20.4、約21.8、約23.5及約27.7處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案；

xi. 型式F，其展現在約122 $^{\circ}\text{C}$ 下及在約143 $^{\circ}\text{C}$ 下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵；

xii. 型式F，其展現在自約25 $^{\circ}\text{C}$ 加熱至約135 $^{\circ}\text{C}$ 時顯示約20.5%質量損失之熱重分析；

xiii. 型式K，其展現在約11.3、約15.9、約16.6、約18.2、約19.0、約21.7、約21.9、約25.7及約29.0處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案；

xiv. 型式K，其展現在約48 $^{\circ}\text{C}$ 、約95 $^{\circ}\text{C}$ 下及在約155 $^{\circ}\text{C}$ 下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵；

xv. 型式K，其展現在自約25 $^{\circ}\text{C}$ 加熱至約135 $^{\circ}\text{C}$ 時顯示約8.7%質量損失之熱重分析；

xvi. 型式L，其展現在約6.8、約11.1、約13.8、約16.7、約20.7、約23.2、約25.0、約26.0及約26.3處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案；

xvii. 型式L，其展現在約106 $^{\circ}\text{C}$ 下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵；

xviii. 型式L，其展現在自約25 $^{\circ}\text{C}$ 加熱至約135 $^{\circ}\text{C}$ 時顯示約12.9%質量損失之熱重分析；

xix. 型式M，其展現在約6.2、約6.5、約13.0、約18.9、約19.5、約27.4、約37.9、約38.0及約39.7處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案；

xx. 型式M，其展現在約77 $^{\circ}\text{C}$ 下、在約99 $^{\circ}\text{C}$ 下及在約138 $^{\circ}\text{C}$ 下

具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵；

xxi. 型式M，其展現在自約25°C加熱至約135°C時顯示約13.6%質量損失之熱重分析；

xxii. 型式N，其展現在約6.5、約9.9、約14.2、約14.8、約15.4、約17.7、約19.7、約20.3及約23.4處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案；

xxiii. 型式N，其展現在約121°C下及在約157°C下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵；及

xxiv. 型式N，其展現在自約25°C加熱至約135°C時顯示約11%質量損失之熱重分析。

2. 一種醫藥組合物，該組合物包含如請求項1之grapiprant之至少一種結晶型式及至少一種醫藥上可接受之賦形劑，其中grapiprant之該結晶型式係選自由以下組成之群：型式X、型式X2、型式X3、型式F、型式K、型式L、型式M及型式N，其中該結晶型式選自以下之群：

i. 型式X，其展現在約6.5、約10.1、約14.9、約15.3、約19.7、約20.3、約21.3、約22.7、約23.1及約27.3處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案；

ii. 型式X，其展現在約33°C至80°C下及在約110°C至140°C下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵；

iii. 型式X，其展現在自約24°C加熱至約150°C時顯示12%至13%質量損失之熱重分析；

iv. 型式X2，其展現在約10.2、約14.9、約16.8、約18.3、約21.8、約22.7、約23.9、約24.3約25.9及約26.4處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案；

v. 型式X2，其展現在約25°C至130°C下、在約130°C至150°C

下及在約150°C至190°C下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵；

vi. 型式X2，其展現在自約25°C加熱至約150°C時顯示14%至15%質量損失之熱重分析；

vii. 型式X3，其展現在約13.6、約21.0、約24.5及約25.3處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案；

viii. 型式X3，其展現在約75°C至115°C下、在約135°C至150°C下及在約150°C至170°C下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵；

ix. 型式X3，其展現在自約25°C加熱至約135°C時顯示10%至11%質量損失之熱重分析；

x. 型式F，其展現在約9.9、約14.8、約15.5、約18.0、約19.9、約20.4、約21.8、約23.5及約27.7處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案；

xi. 型式F，其展現在約122°C下及在約143°C下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵；

xii. 型式F，其展現在自約25°C加熱至約135°C時顯示約20.5%質量損失之熱重分析；

xiii. 型式K，其展現在約11.3、約15.9、約16.6、約18.2、約19.0、約21.7、約21.9、約25.7及約29.0處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案；

xiv. 型式K，其展現在約48°C、約95°C下及在約155°C下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵；

xv. 型式K，其展現在自約25°C加熱至約135°C時顯示約8.7%質量損失之熱重分析；

xvi. 型式L，其展現在約6.8、約11.1、約13.8、約16.7、約

20.7、約23.2、約25.0、約26.0及約26.3處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案；

xvii. 型式L，其展現在約106 $^{\circ}\text{C}$ 下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵；

xviii. 型式L，其展現在自約25 $^{\circ}\text{C}$ 加熱至約135 $^{\circ}\text{C}$ 時顯示約12.9%質量損失之熱重分析；

xix. 型式M，其展現在約6.2、約6.5、約13.0、約18.9、約19.5、約27.4、約37.9、約38.0及約39.7處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案；

xx. 型式M，其展現在約77 $^{\circ}\text{C}$ 下、在約99 $^{\circ}\text{C}$ 下及在約138 $^{\circ}\text{C}$ 下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵；

xxi. 型式M，其展現在自約25 $^{\circ}\text{C}$ 加熱至約135 $^{\circ}\text{C}$ 時顯示約13.6%質量損失之熱重分析；

xxii. 型式N，其展現在約6.5、約9.9、約14.2、約14.8、約15.4、約17.7、約19.7、約20.3及約23.4處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案；

xxiii. 型式N，其展現在約121 $^{\circ}\text{C}$ 下及在約157 $^{\circ}\text{C}$ 下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵；及

xxiv. 型式N，其展現在自約25 $^{\circ}\text{C}$ 加熱至約135 $^{\circ}\text{C}$ 時顯示約11%質量損失之熱重分析。

3. 一種用於製備實質上純之grapiprant結晶型式A之方法，該方法包含：

i. 在環境溫度下使grapiprant與包含1:1至1:3體積對體積比之二氯甲烷及丙酮之溶劑接觸以形成飽和或近飽和溶液；及

ii. 形成該實質上純之grapiprant結晶型式A之晶體，

其中該結晶型式A展現在約9.9、約13.5、約14.3、約16.1、約

17.7、約21.8、約24.14及約25.8處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案；

在約155 $^{\circ}\text{C}$ 至170 $^{\circ}\text{C}$ 下顯示吸熱/放熱之差示掃描量熱特徵；及

在自約30 $^{\circ}\text{C}$ 加熱至約150 $^{\circ}\text{C}$ 時顯示0.5%至0.6%質量損失之熱重分析。

4. 如請求項3之方法，其中該溶劑包含0 wt.%至0.5 wt.%水。

5. 一種用於製備實質上純之grapiprant結晶型式X之方法，該方法包含：

i. 在35 $^{\circ}\text{C}$ 下使grapiprant與包含1:0.5至1:5體積對體積比之二氯甲烷/丙酮之溶劑接觸以形成懸浮液；及

ii. 形成該實質上純之grapiprant結晶型式X之晶體，

其中該結晶型式X展現在約6.5、約10.1、約14.9、約15.3、約19.7、約20.3、約21.3、約22.7、約23.1及約27.3處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案；

在約33 $^{\circ}\text{C}$ 至80 $^{\circ}\text{C}$ 下及在約110 $^{\circ}\text{C}$ 至140 $^{\circ}\text{C}$ 下具有吸熱/放熱事件之差示掃描量熱特徵；及

在自約24 $^{\circ}\text{C}$ 加熱至約150 $^{\circ}\text{C}$ 時顯示12%至13%質量損失之熱重分析。

6. 如請求項5之方法，其中該溶劑包含1:1至2:1之體積對體積比。

7. 如請求項5之方法，其進一步包含藉由在體積對體積比為1:1之二氯甲烷/丙酮中漿化將型式X轉換成型式A，

其中型式A展現在約9.9、約13.5、約14.3、約16.1、約17.7、約21.8、約24.14及約25.8處具有以 $^{\circ} 2-\theta$ 表示之特徵峰之X射線粉末繞射圖案；

在約155 $^{\circ}\text{C}$ 至170 $^{\circ}\text{C}$ 下顯示吸熱/放熱之差示掃描量熱特徵；及

在自約30 $^{\circ}\text{C}$ 加熱至約150 $^{\circ}\text{C}$ 時顯示0.5%至0.6%質量損失之熱重分析。

圖式

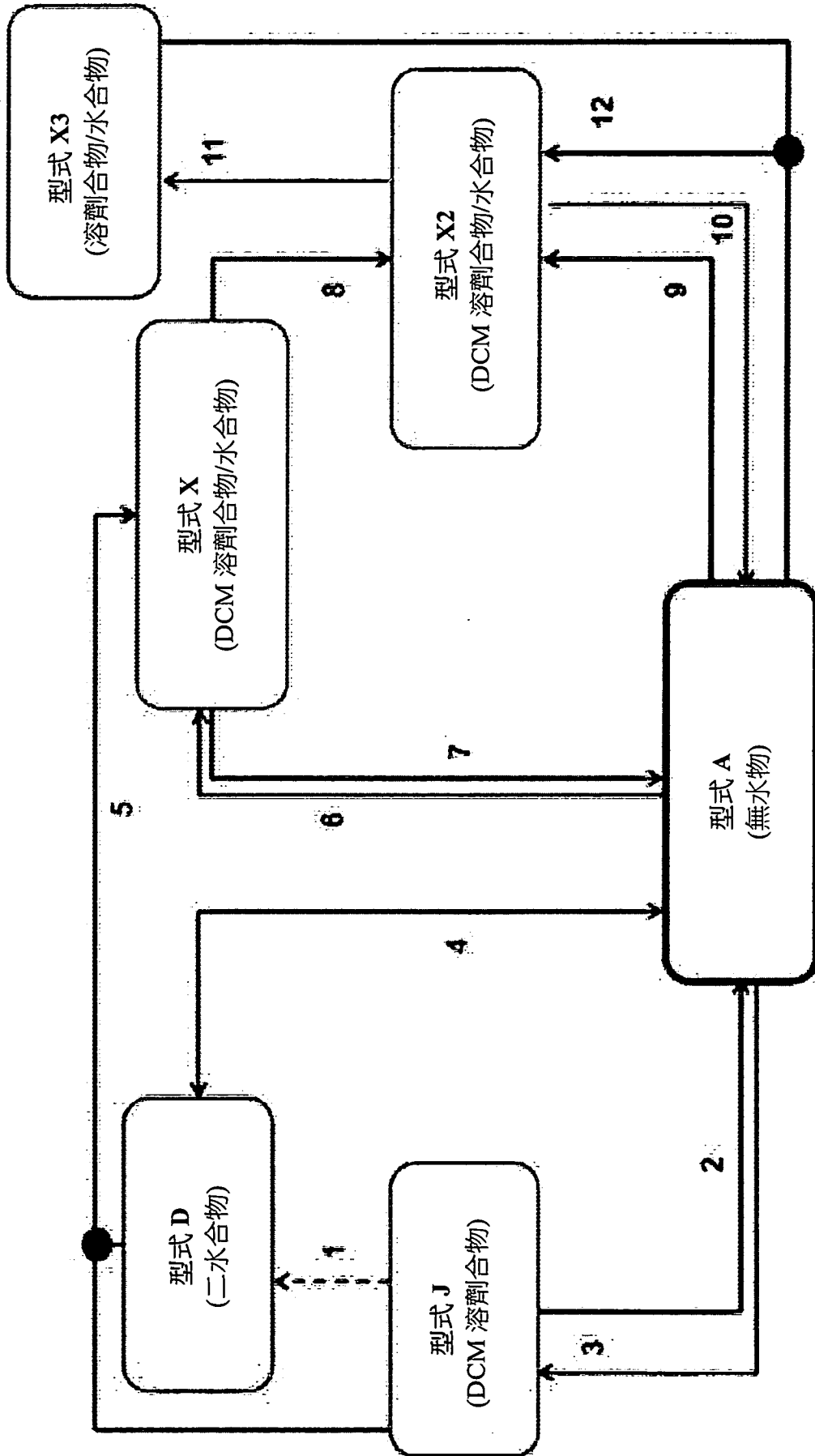


圖 1

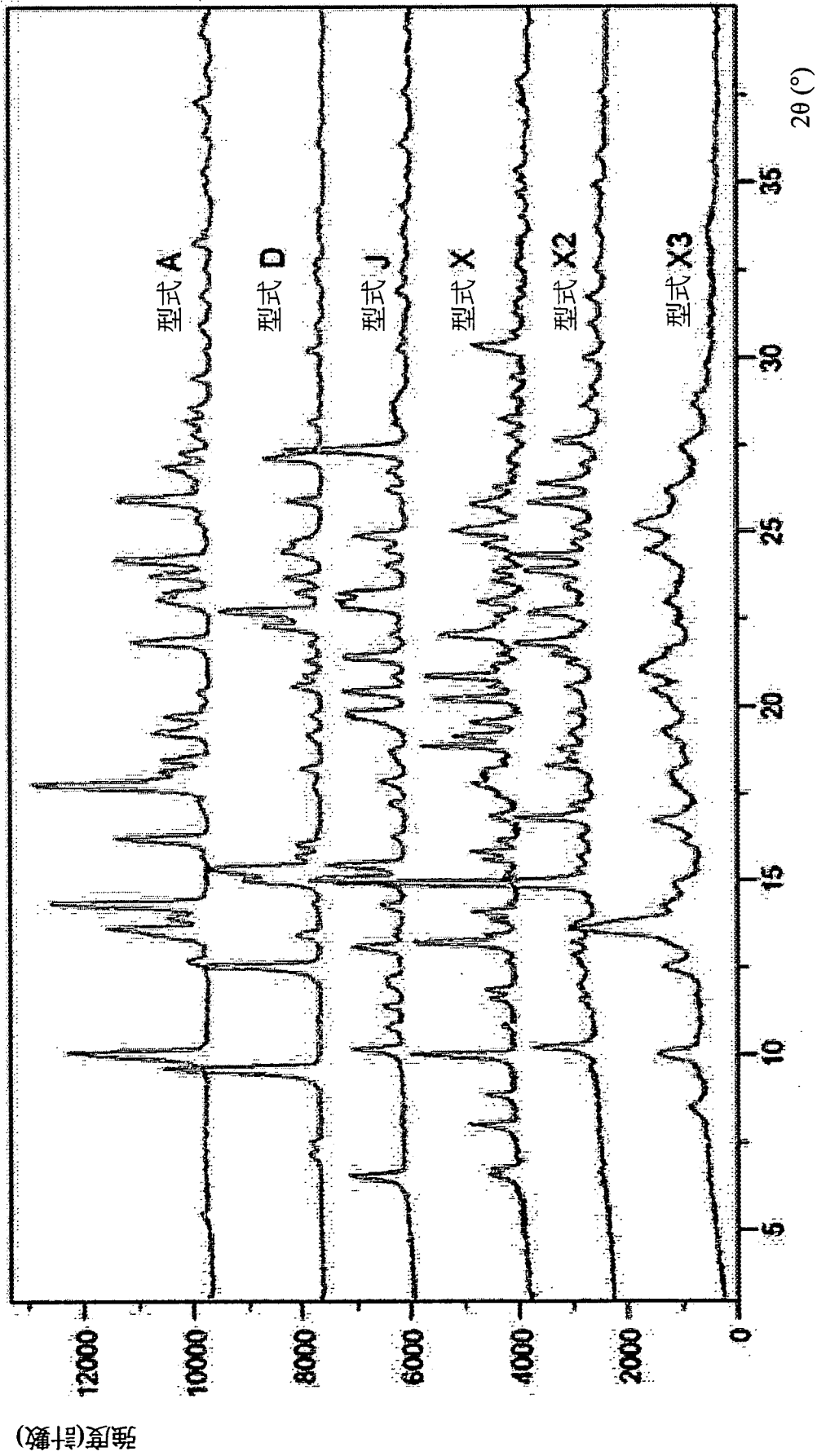


圖 2

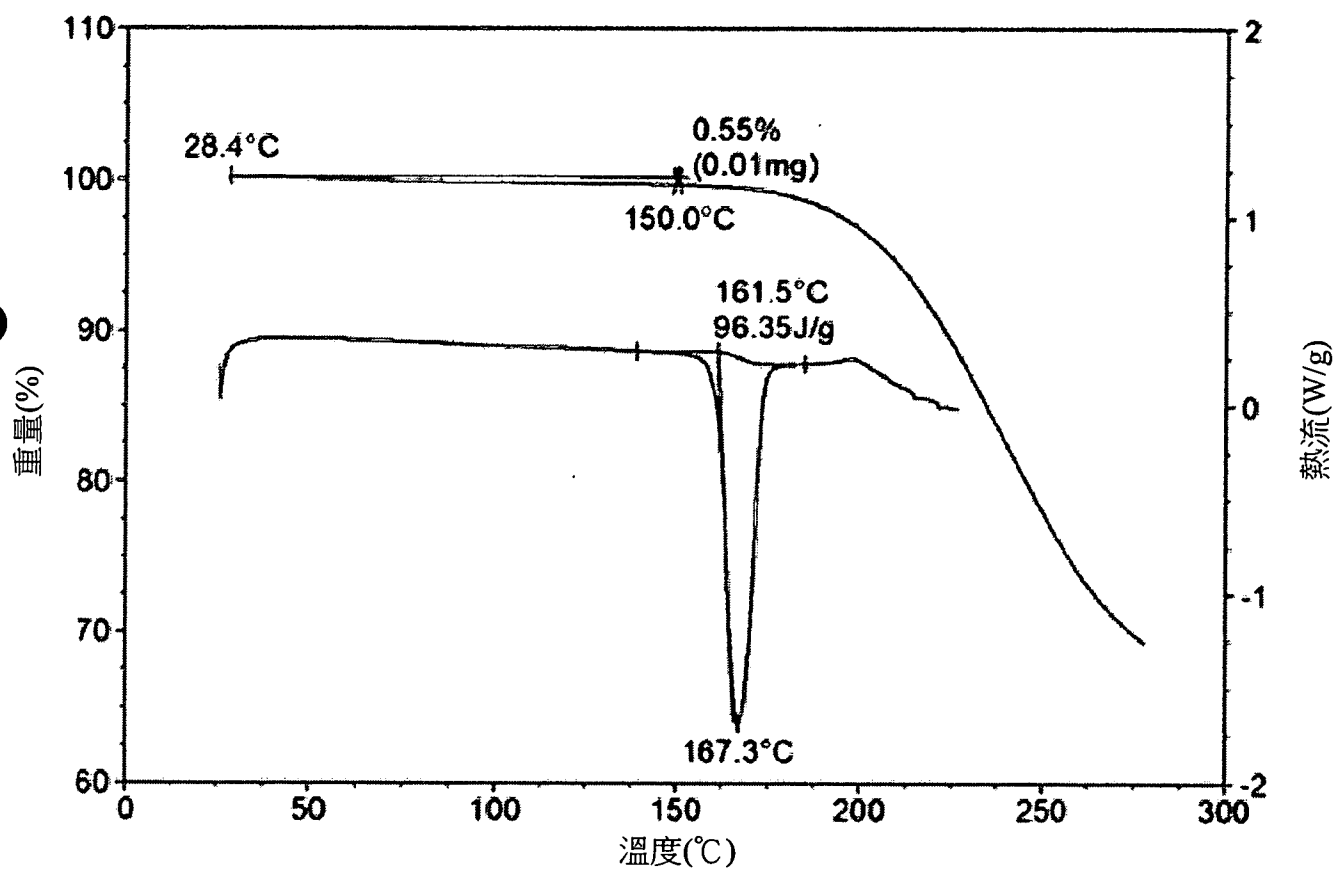


圖 3

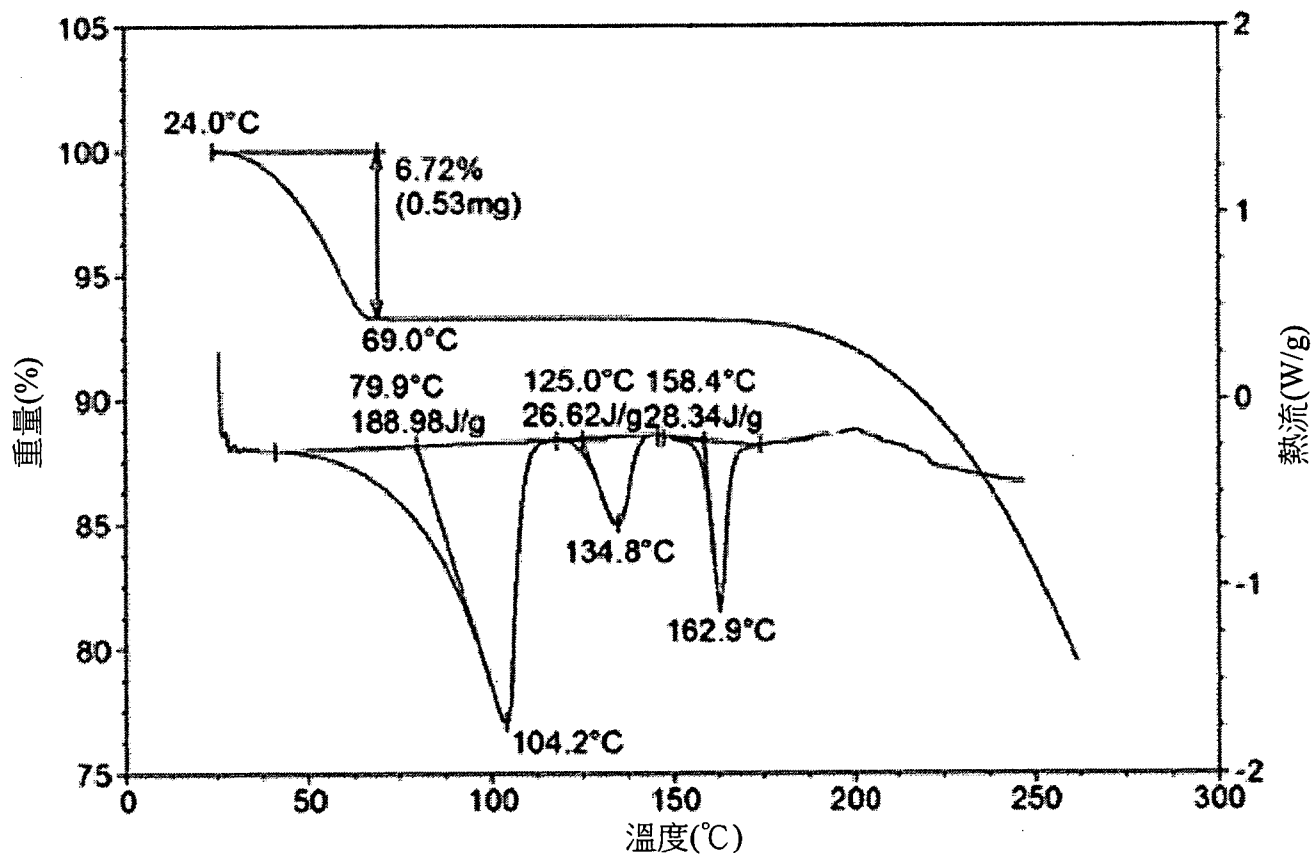


圖 4

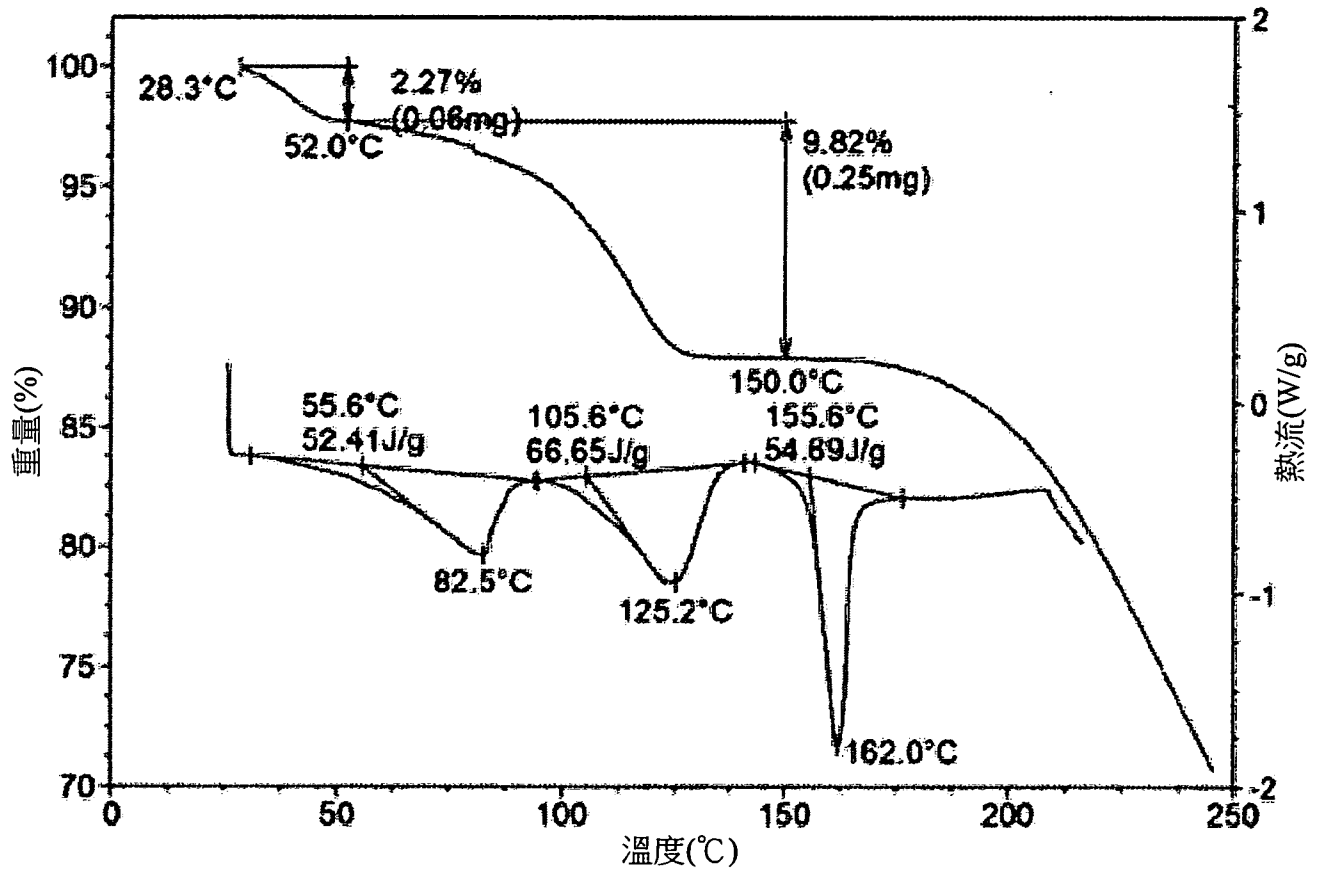
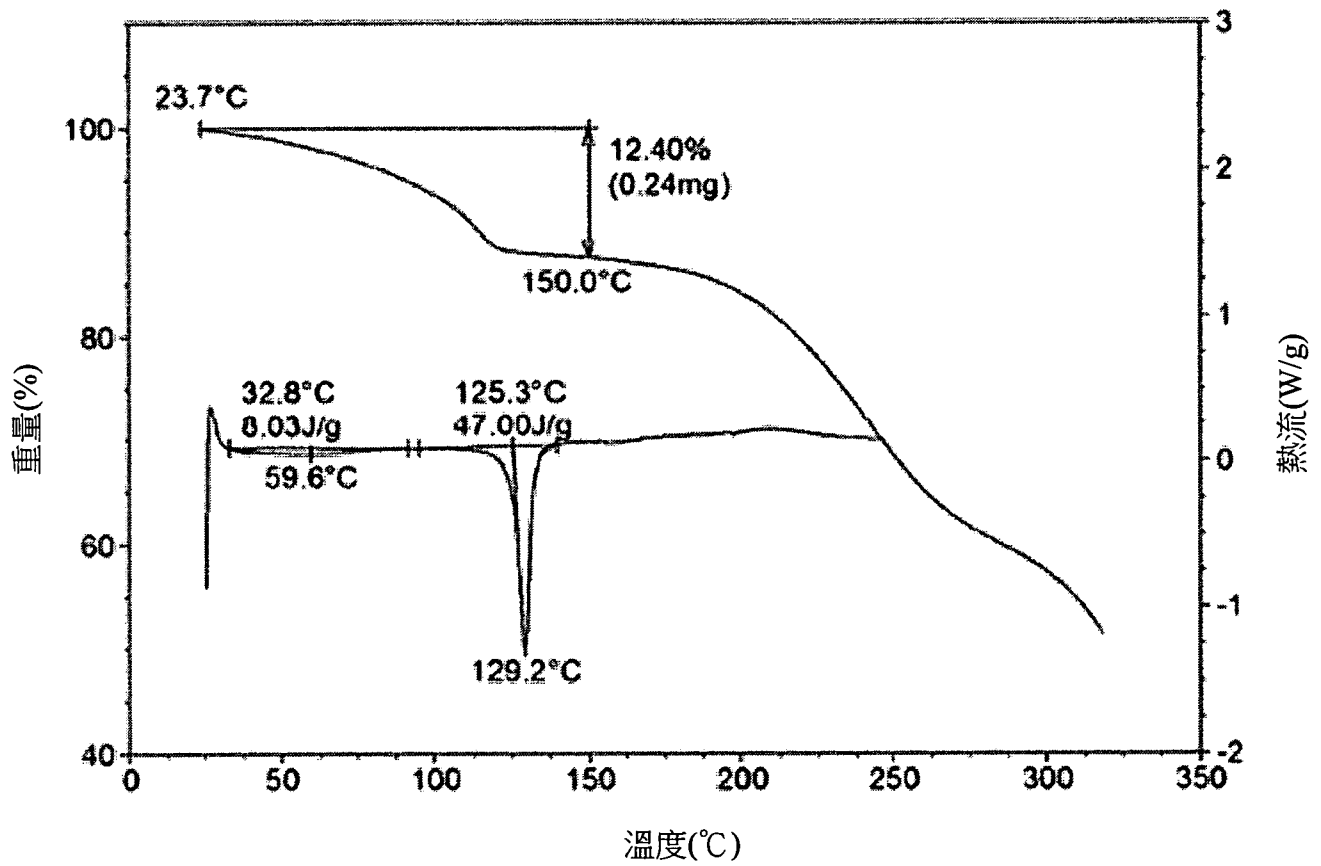


圖 5



溫度(°C)

圖 6

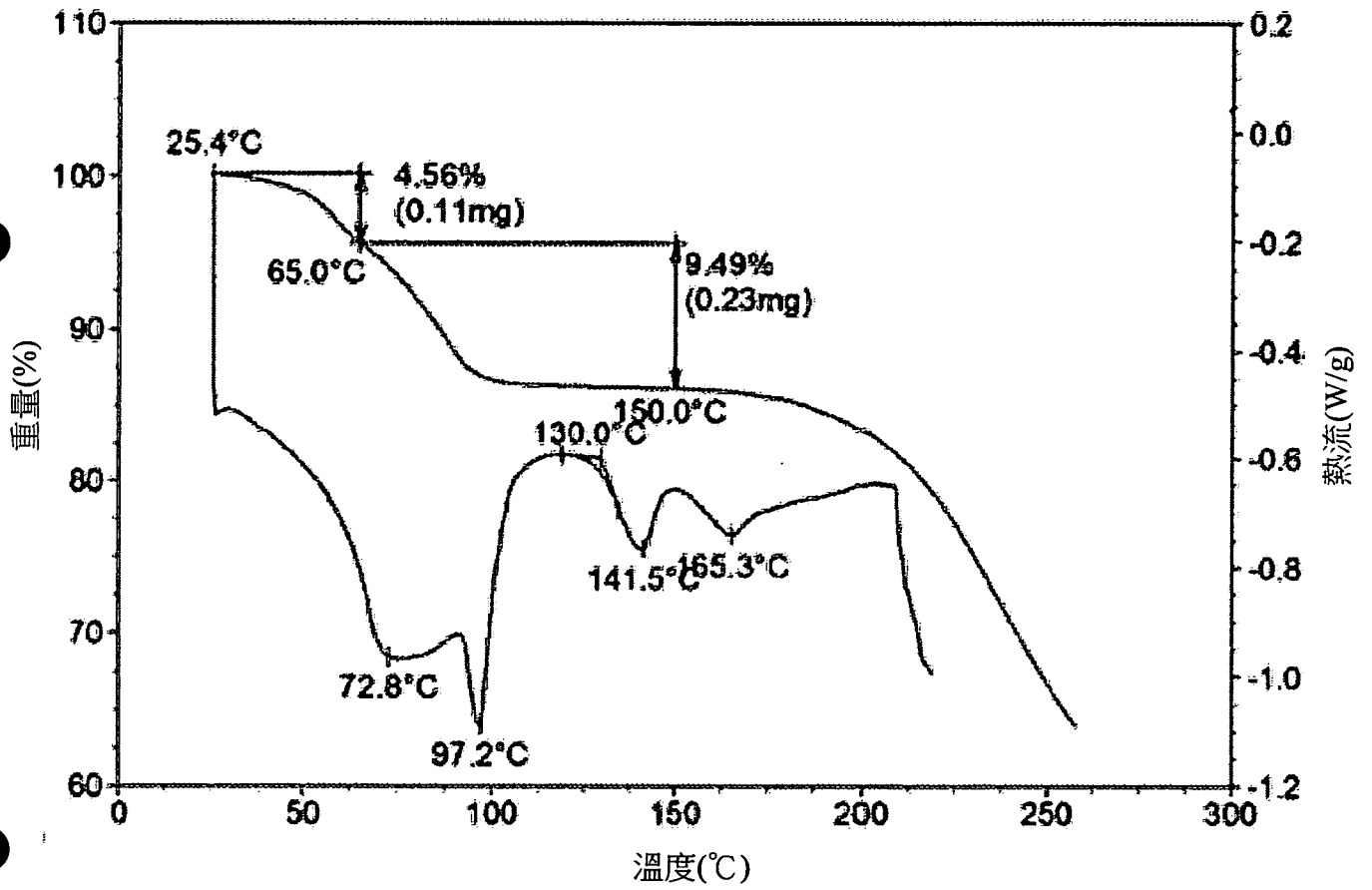


圖 7

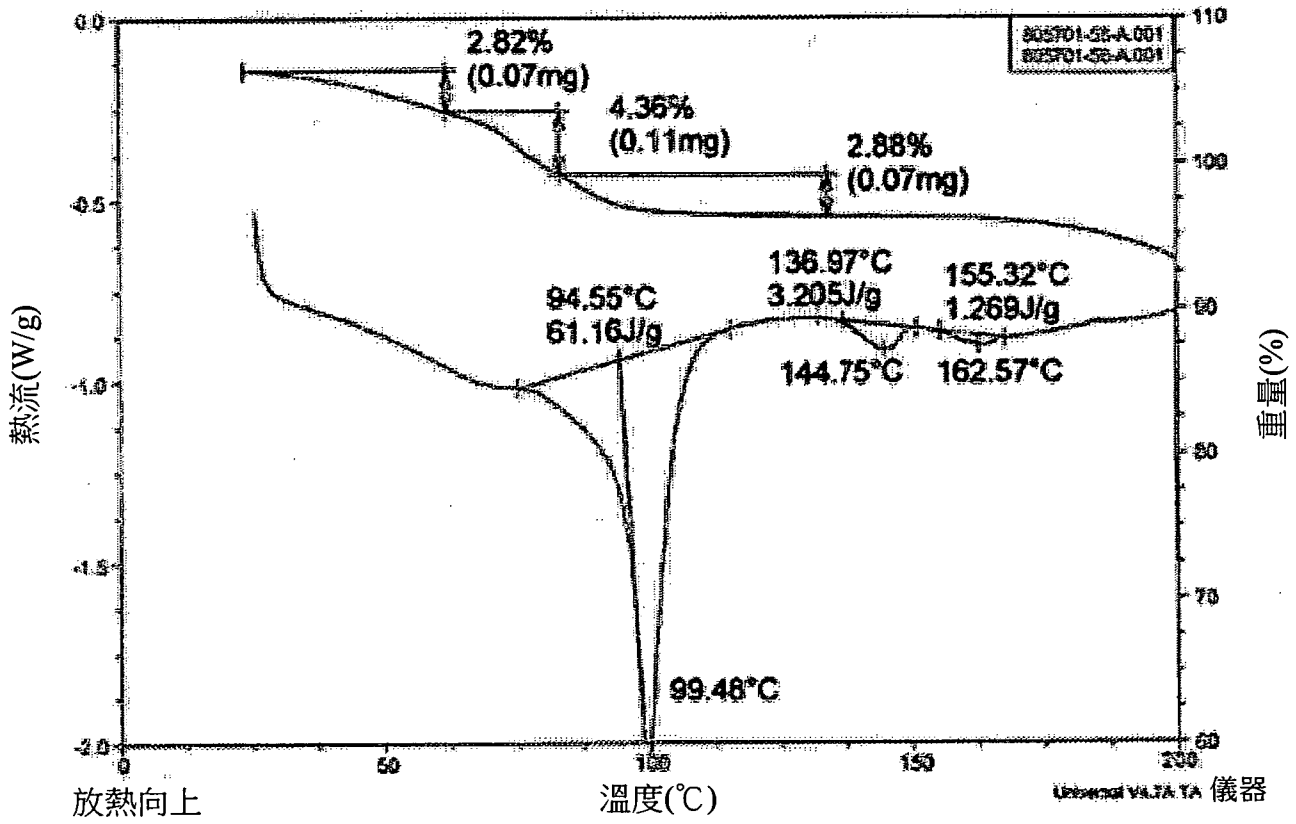


圖 8



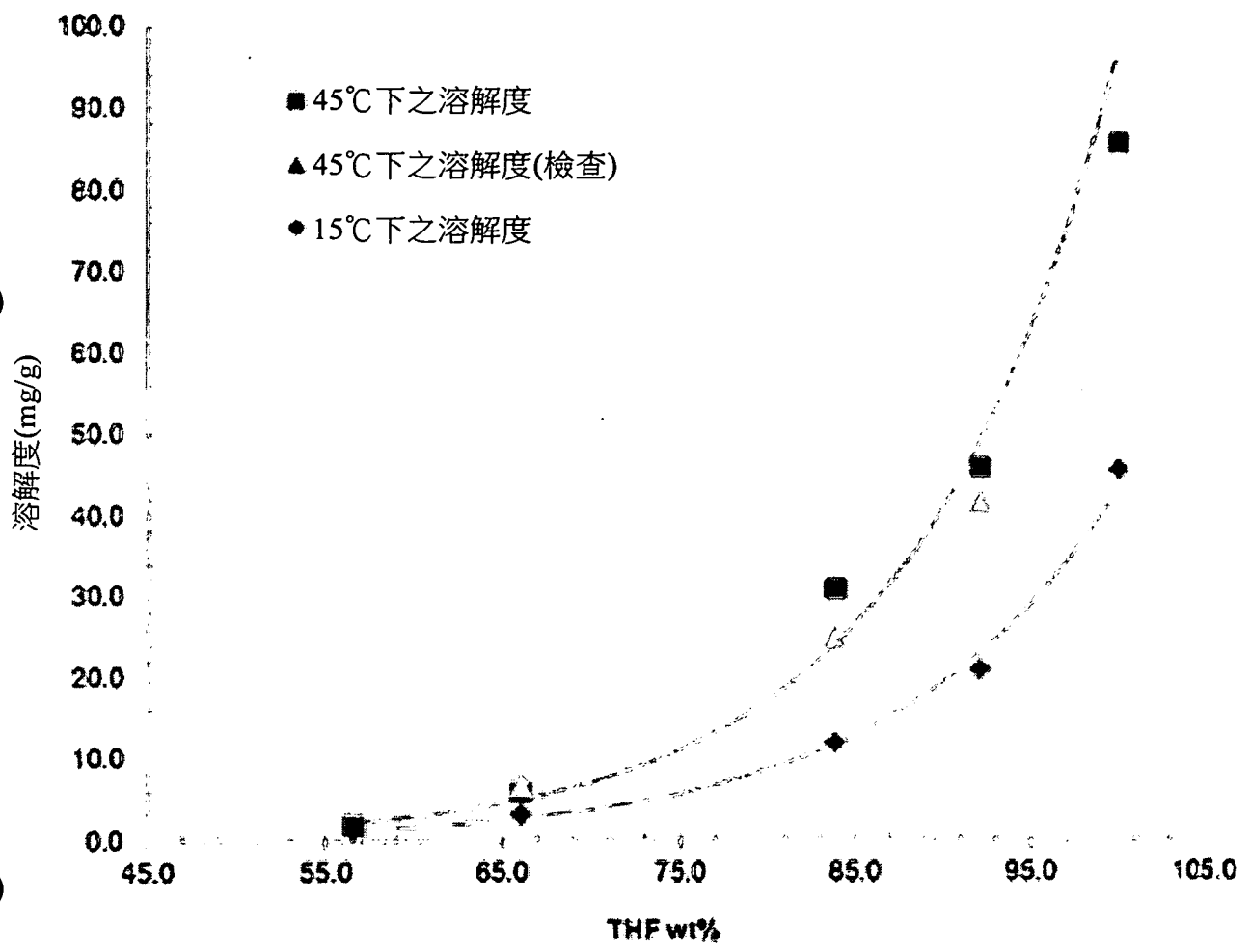


圖 9

溶解度比較(室溫)

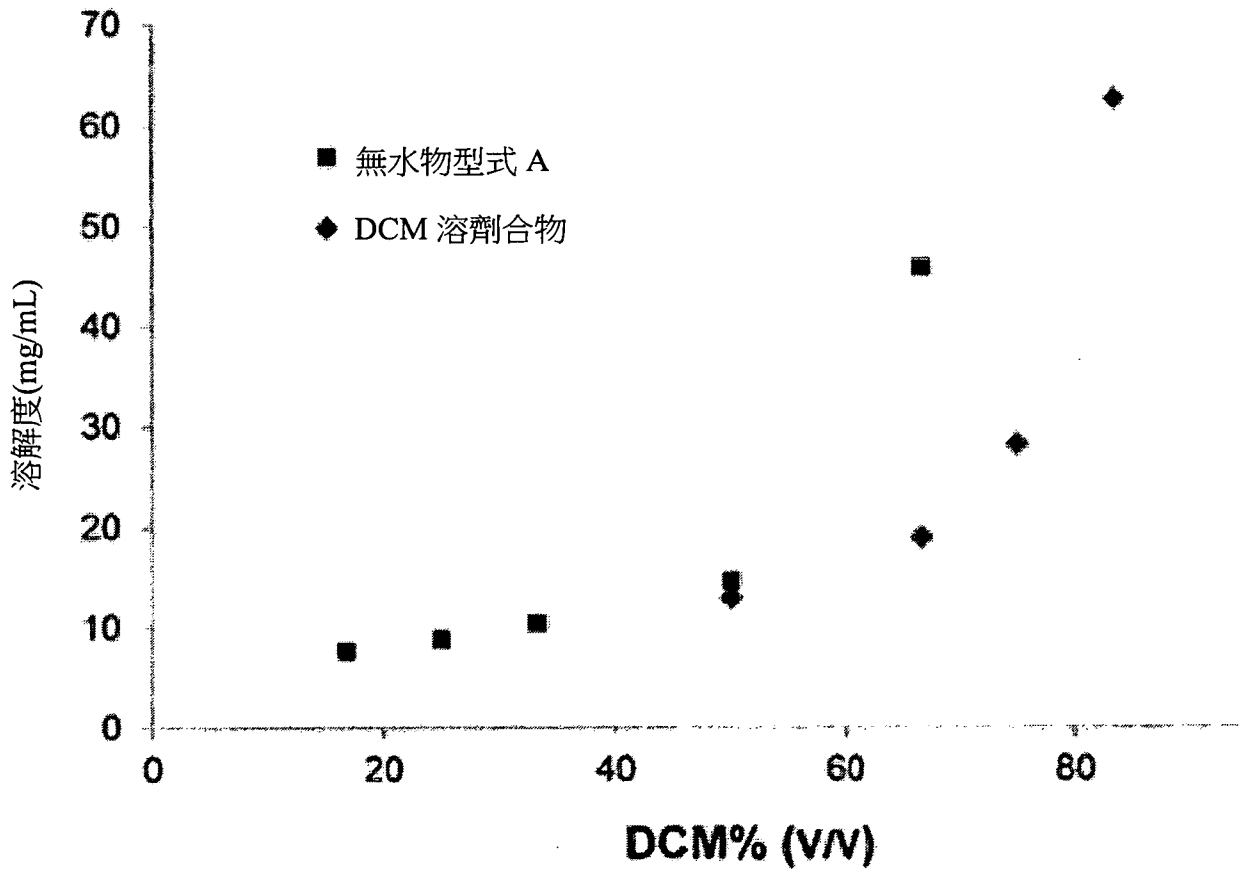


圖 10

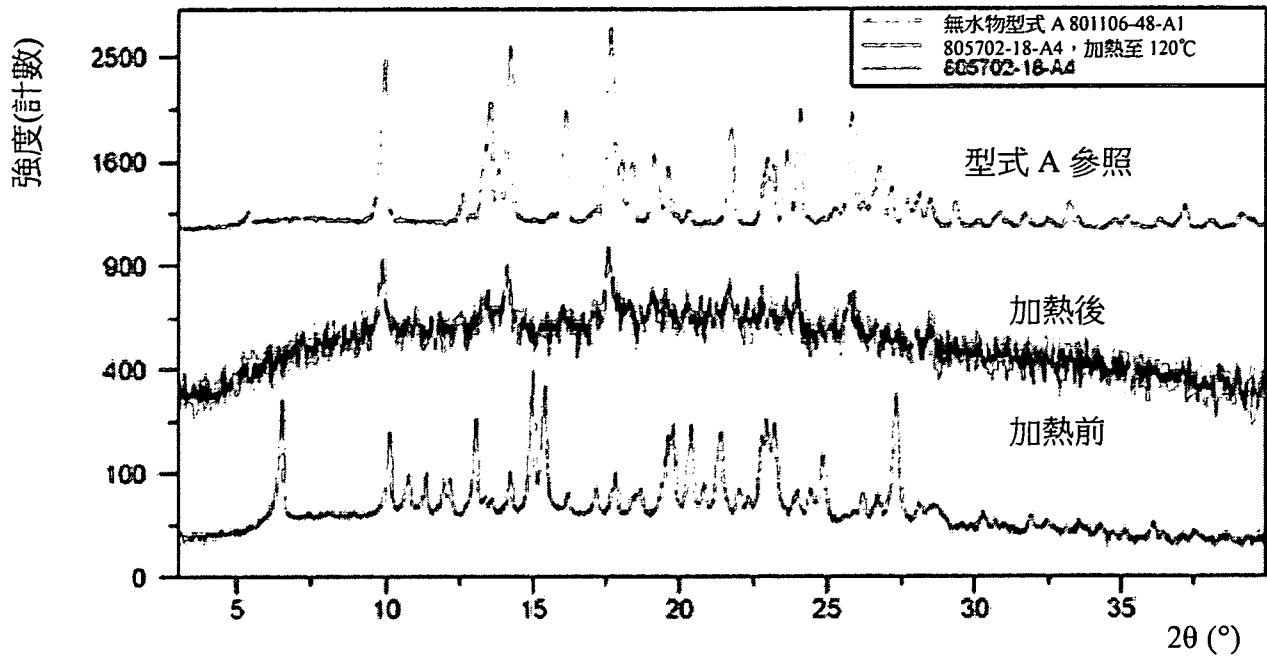


圖 11

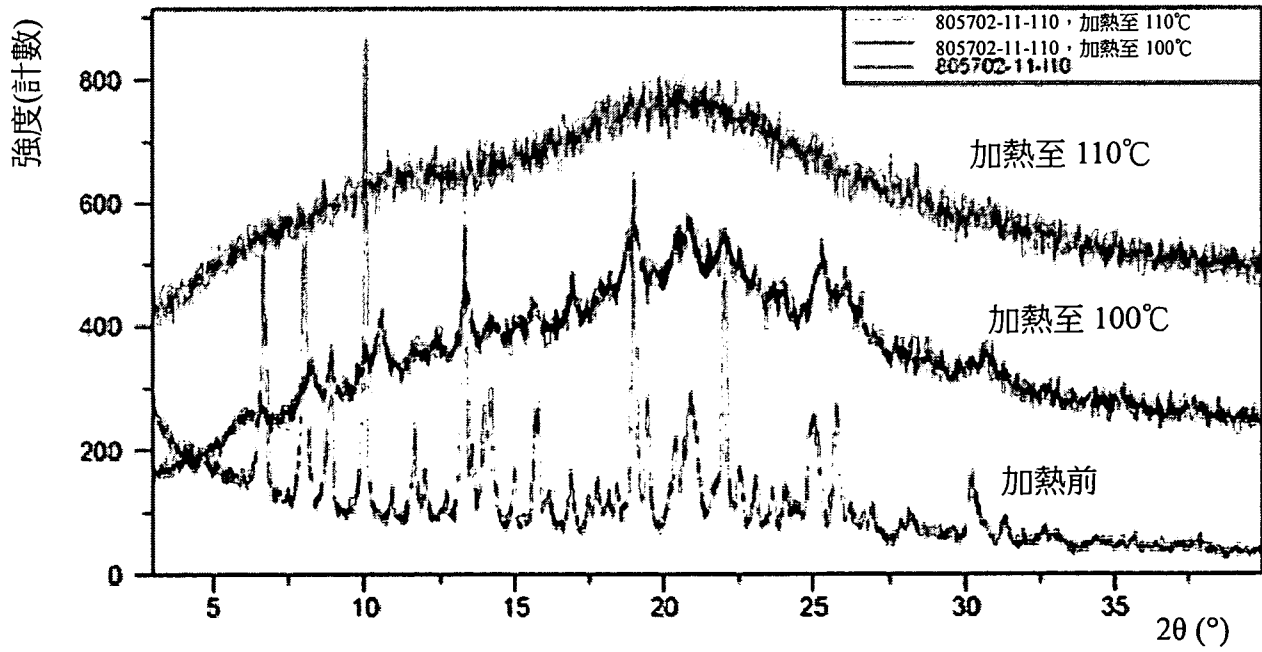


圖 12

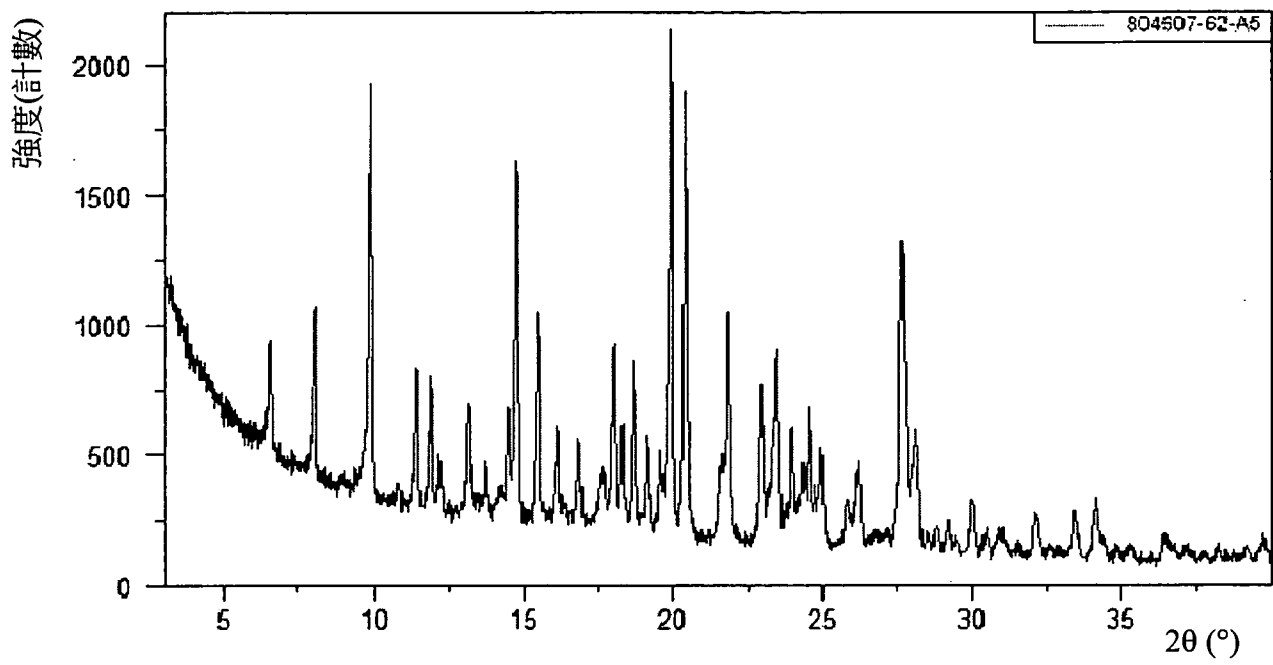


圖 13

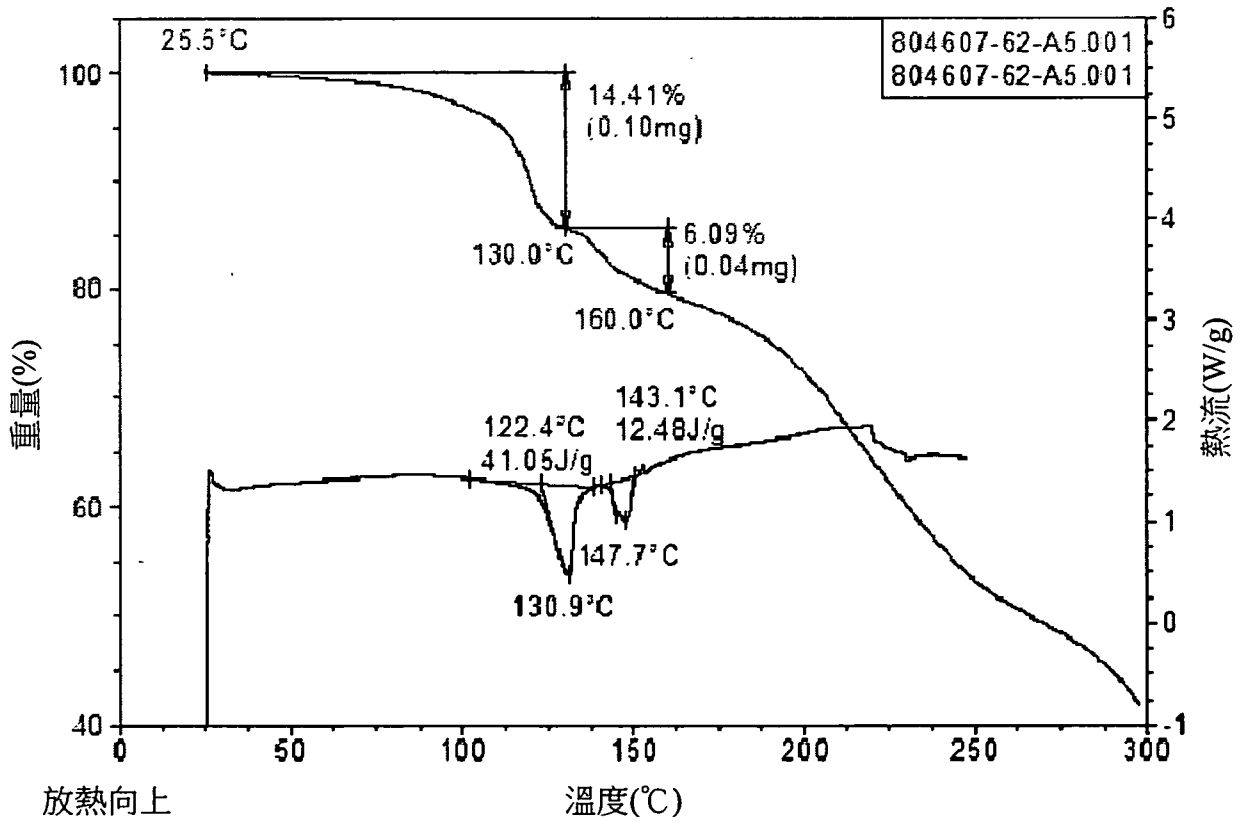


圖 14

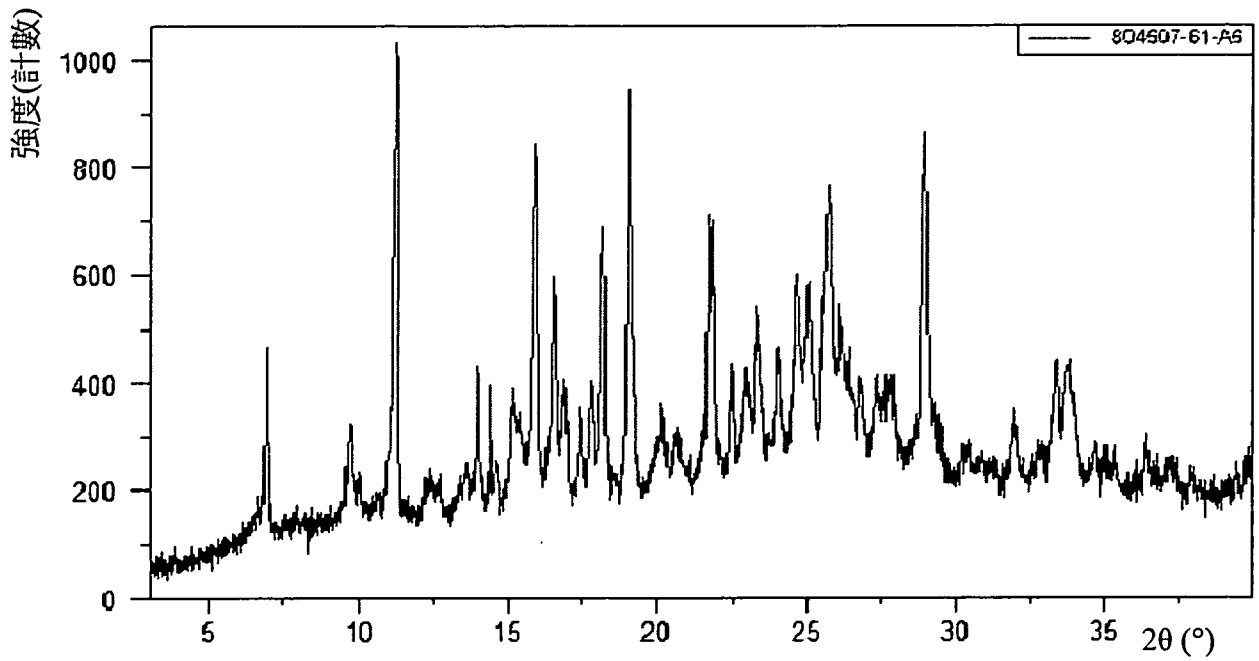


圖 15

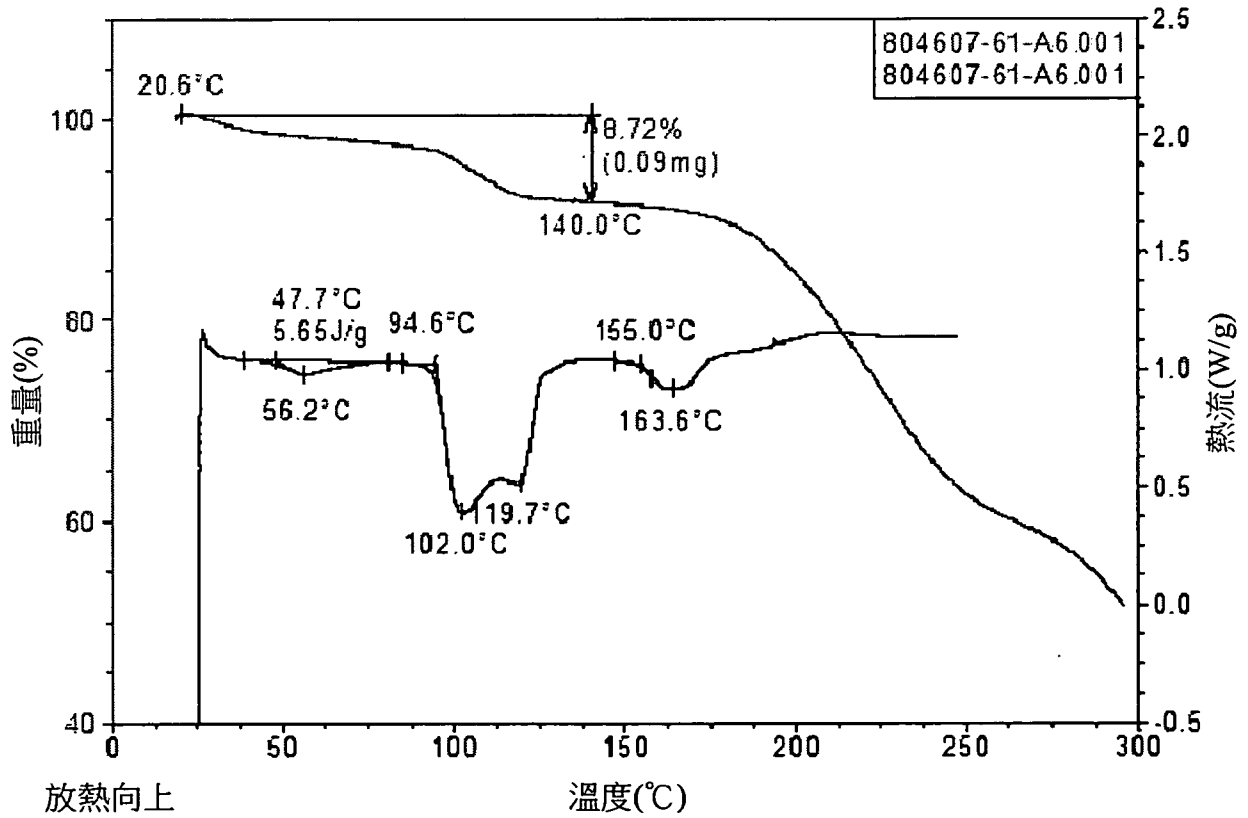


圖 16

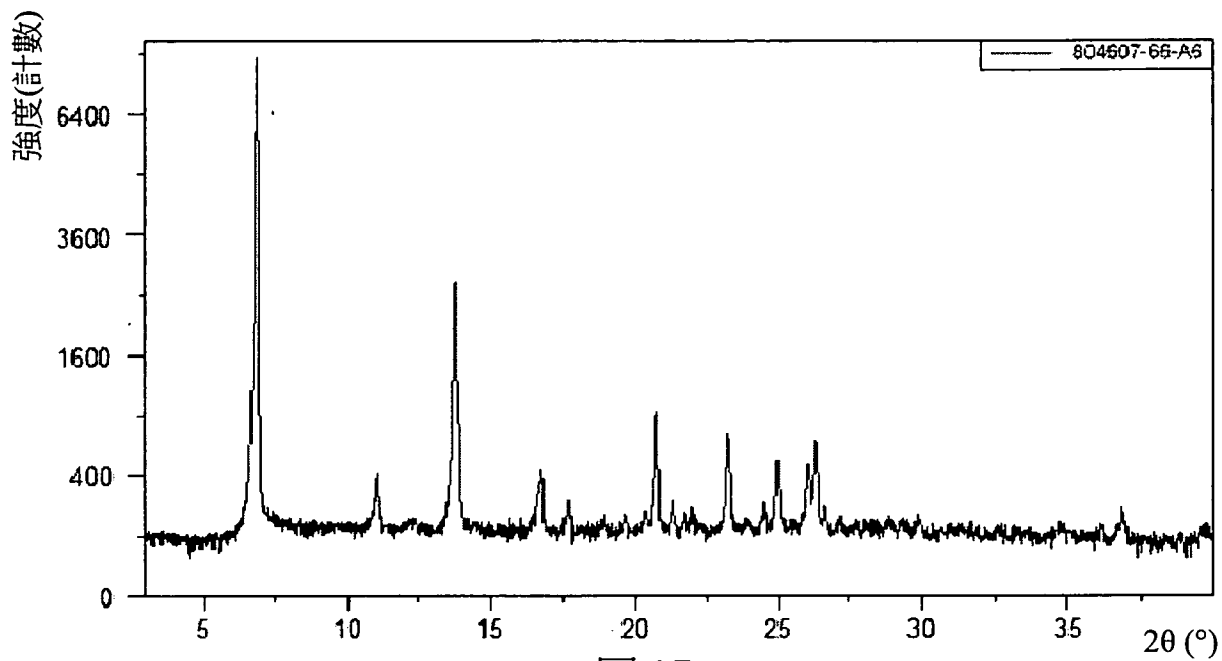


圖 17

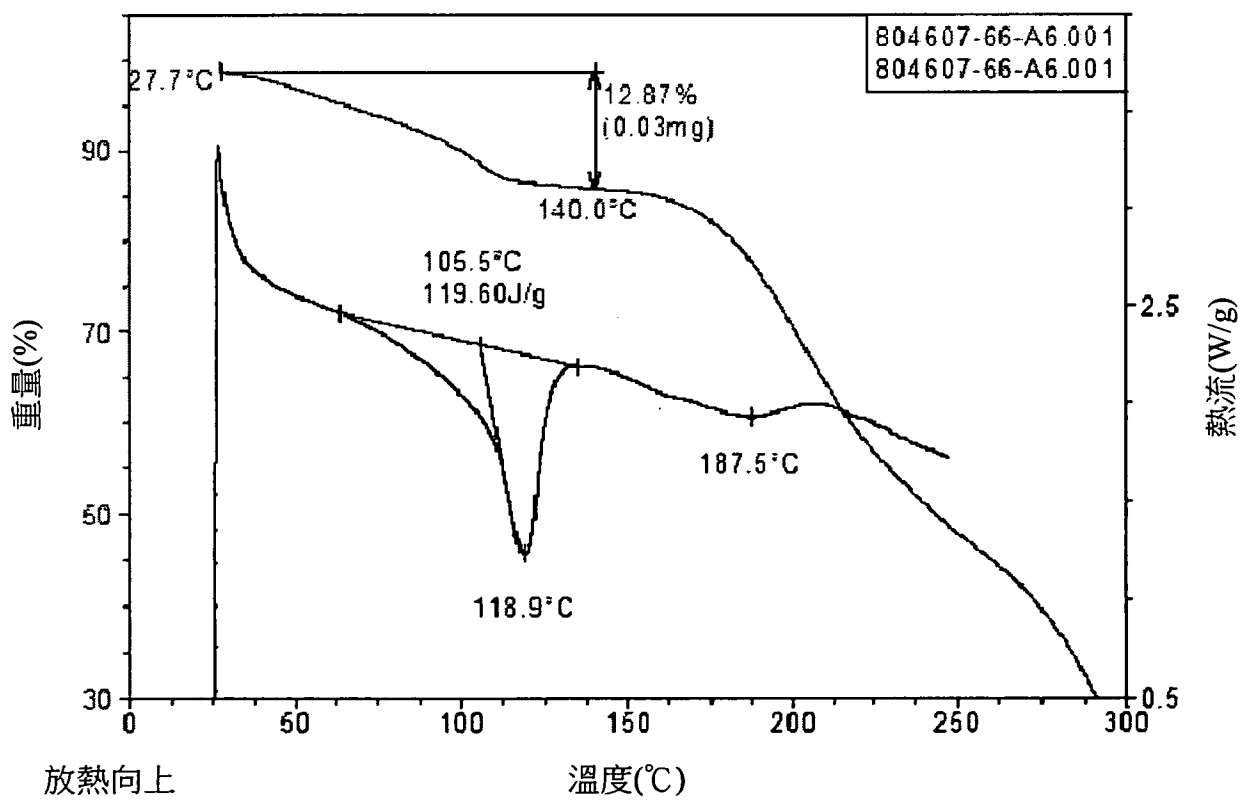


圖 18

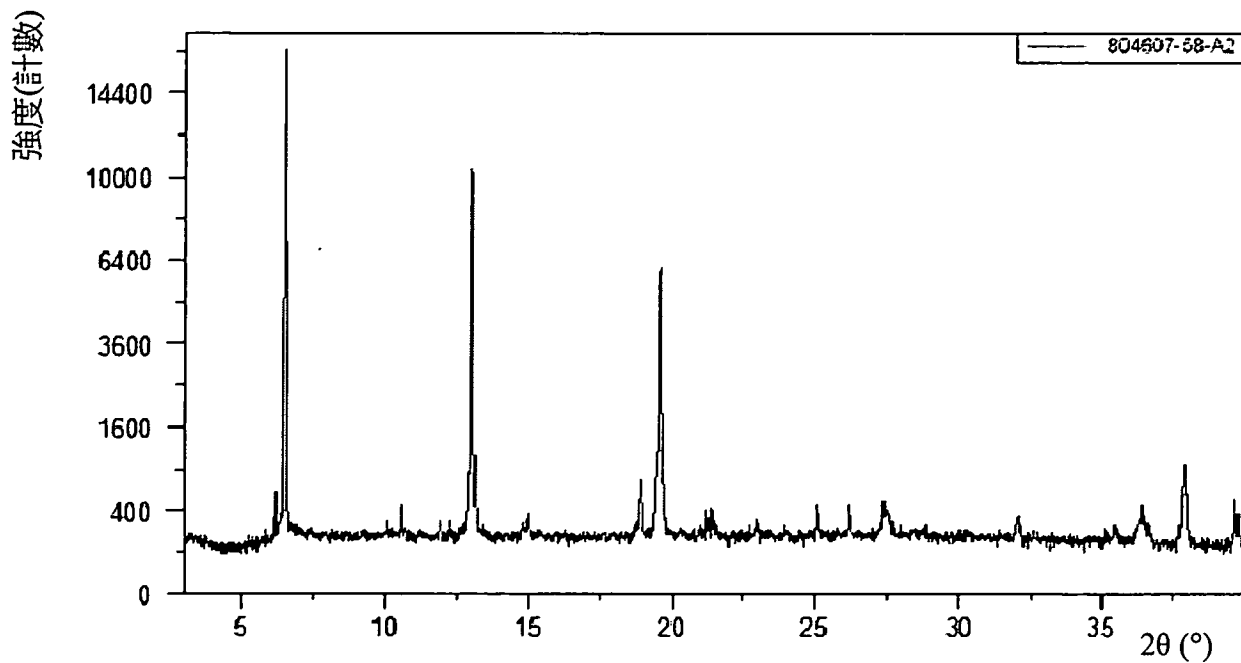


圖 19

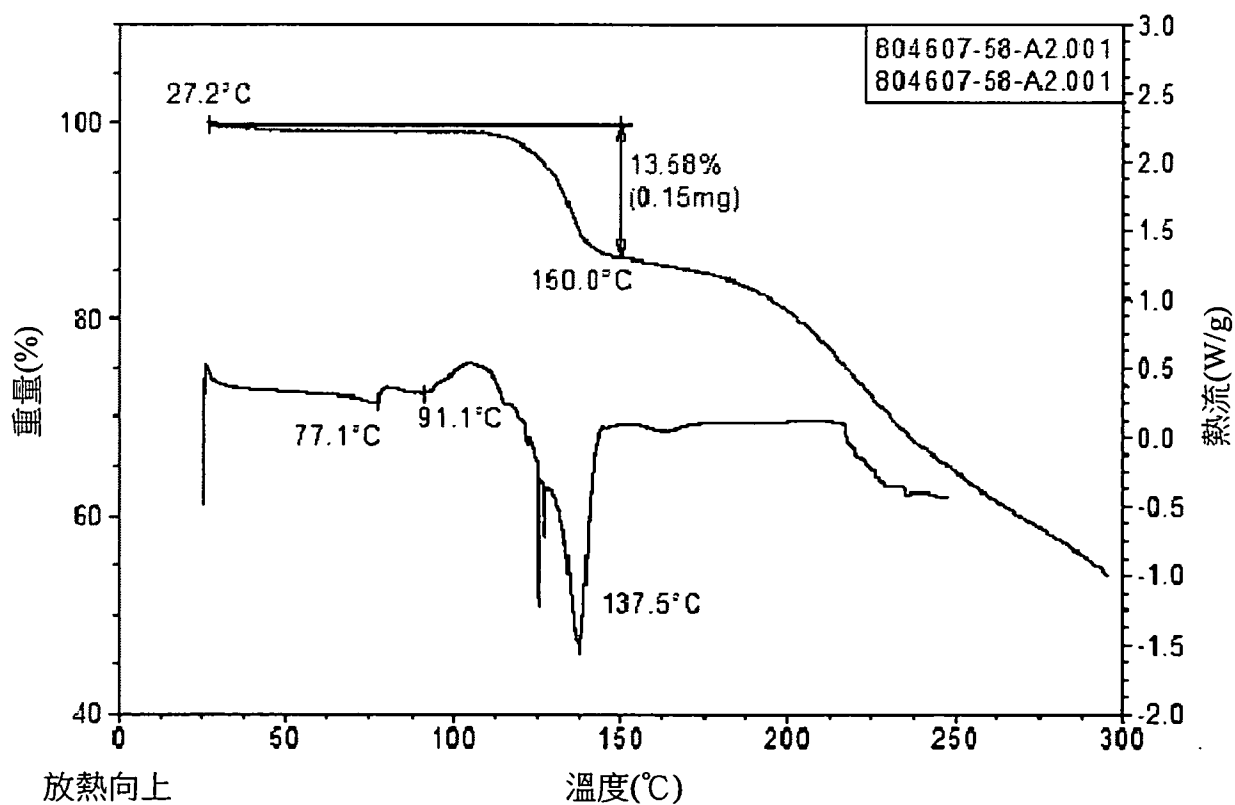


圖 20

強度(計數)

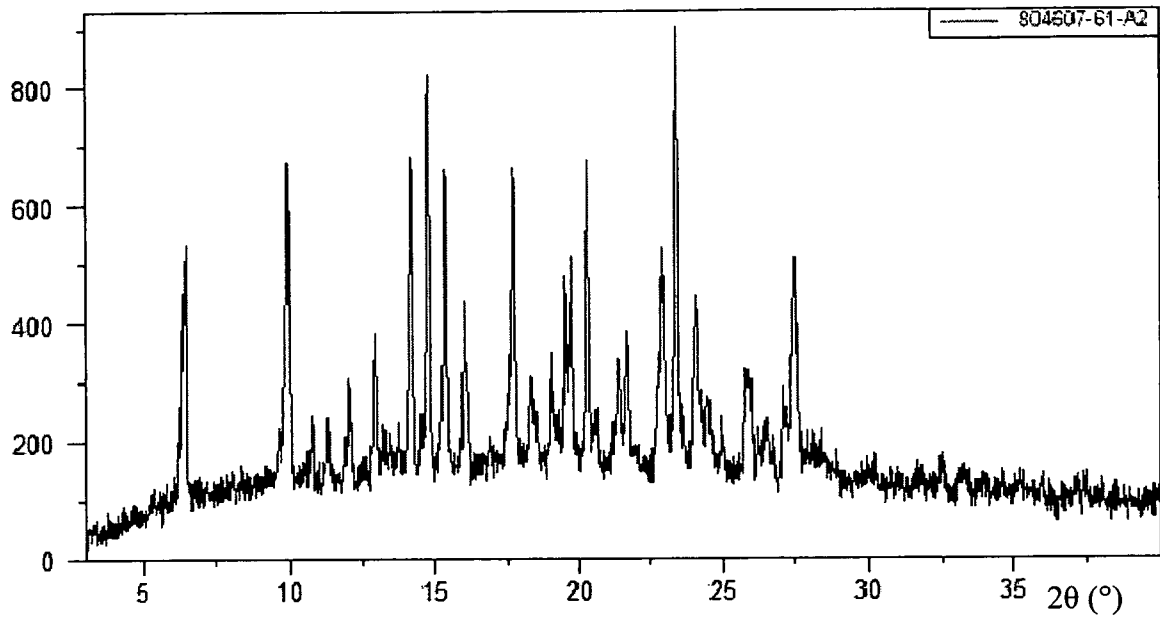


圖 21

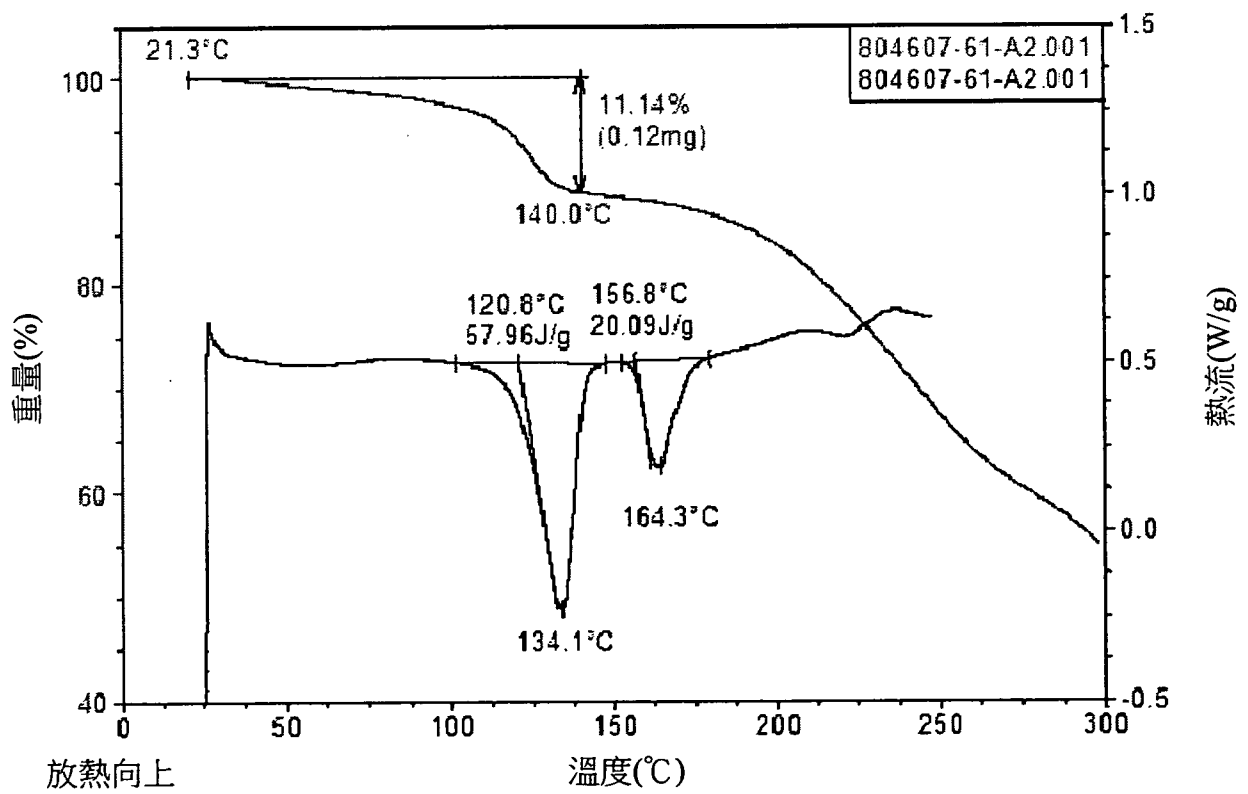


圖 22

S

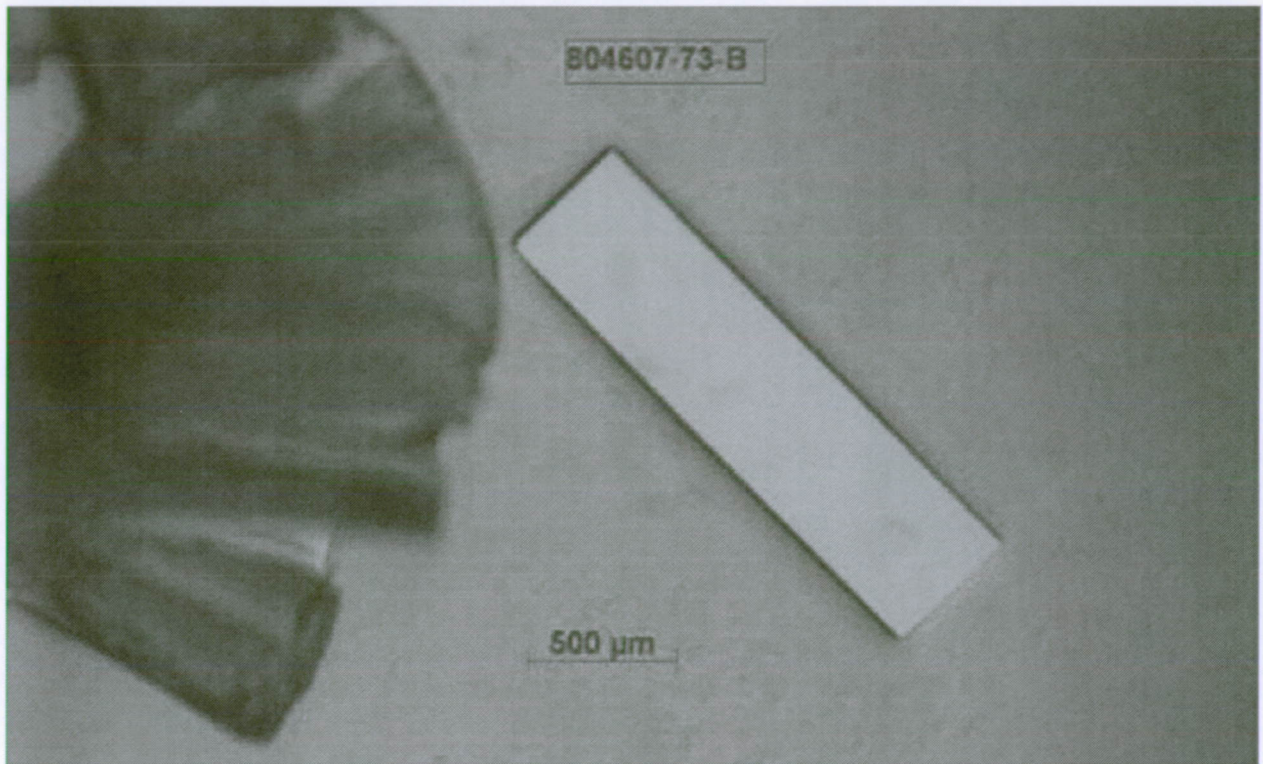


圖 23