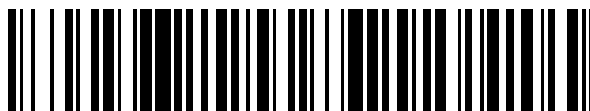


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 396**

51 Int. Cl.:

A61K 31/437 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2015** **PCT/US2015/019043**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.09.2015** **WO15134797**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2015** **E 15758500 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019** **EP 3113773**

54 Título: **Formas cristalinas de grapiprant**

30 Prioridad:

06.03.2014 US 201461949006 P
30.07.2014 US 201461996961 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
22.04.2020

73 Titular/es:

ARATANA THERAPEUTICS INC. (100.0%)
11400 Tomahawk Creek Parkway, Suite 340
Leawood, Kansas 66211, US

72 Inventor/es:

NEWBOLD, TAMARA;
SMITH, MELISSA;
SEEKAMP, CHRIS;
WENSLOW, ROBERT y
LU, XIA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 755 396 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas de grapiprant

Referencia cruzada

La presente solicitud reivindica la prioridad según la 35 U.S.C. § 119(e) de la Solicitud Provisional de Estados Unidos N.º de Serie 61/949.006, presentada el 6 de marzo de 2014, y titulada "Formas Cristalinas de Grapiprant", y la solicitud provisional de Estados Unidos n.º de serie 61/996.961, presentada el 30 de julio de 2014, y titulada "Formas Cristalinas de Grapiprant".

Campo técnico

Generalmente, la presente divulgación se refiere a polimorfos de grapiprant y procedimientos para su preparación.

Antecedentes

Los sólidos existen en formas bien amorfa o cristalina. En el caso de formas cristalinas, las moléculas se colocan en puntos reticulares tridimensionales. Cuando un compuesto recrystaliza a partir de una solución o suspensión, puede cristalizar con diferentes configuraciones de estructura reticular espacial, y las formas cristalinas diferentes se denominan en ocasiones "polimorfos". Las diferentes formas cristalinas de una sustancia concreta pueden diferir unas de otras con respecto a una o más propiedades químicas (por ejemplo, velocidad de solución, solubilidad), propiedades biológicas (por ejemplo, biodisponibilidad, farmacocinéticas) y/o propiedades físicas (por ejemplo, resistencia mecánica, comportamiento de compactación, propiedades de flujo, tamaño de partícula, forma, punto de fusión, grado de hidratación o solvatación, tendencia al apelmazamiento, compatibilidad con excipientes). La variación de las propiedades entre diferentes formas cristalinas normalmente significa que una forma cristalina puede ser útil en comparación con otras formas. Por ejemplo, la Forma A, la Forma D o la Forma J de grapiprant se conocen por exhibir diferentes propiedades físicas unas de otras.

Debido a que grapiprant exhibe diversas propiedades terapéuticas ventajosas, se desean formas mejoradas del compuesto, en particular con respecto a la solubilidad mejorada, biodisponibilidad, facilidad de síntesis, aptitud de formulación sencilla y/o estabilidad física. Por consiguiente, se requieren formas cristalinas mejoradas de grapiprant y procedimientos de preparación de las diferentes formas.

Sumario

En resumen, por lo tanto, un aspecto de la presente divulgación engloba una forma cristalina de Forma X de grapiprant. También se describen en la presente memoria las formas cristalinas de grapiprant X2, Forma X3, Forma F, Forma K, Forma L, Forma M y Forma N. La forma cristalina está seleccionada entre el grupo siguiente:

- i. Forma X, que exhibe un patrón de difracción de rayos X en forma de polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta a aproximadamente 6,5, aproximadamente 10,1, aproximadamente 14,9, aproximadamente 15,3, aproximadamente 19,7, aproximadamente 20,3, aproximadamente 21,3, aproximadamente 22,7, aproximadamente 23,1 y aproximadamente 27,3;
- ii. la Forma X, que exhibe un perfil de calorimetría de barrido diferencial que tiene episodios de endoterma/exoterma a aproximadamente 33-80 °C y a aproximadamente 110-140 °C;
- iii. la Forma X, que exhibe un análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de masa de un 12-13 %, cuando se calienta a aproximadamente 24 °C a aproximadamente 150 °C;
- iv. la Forma X2, que exhibe un patrón de difracción de rayos X en forma de polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta a aproximadamente 10,2, aproximadamente 14,9, aproximadamente 16,8, aproximadamente 18,3, aproximadamente 21,8, aproximadamente 22,7, aproximadamente 23,9, aproximadamente 24,3 aproximadamente 25,9, y aproximadamente 26,4;
- v. la Forma X2, que exhibe un perfil de calorimetría de barrido diferencial que tiene episodios de endoterma/exoterma a aproximadamente 25-130 °C, a aproximadamente 130-150 °C y a aproximadamente 150-190 °C;
- vi. la Forma X2, que exhibe un análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de masa de un 14-15 %, cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 150 °C;
- vii. la Forma X3, que exhibe un patrón de difracción de rayos X en forma de polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta a aproximadamente 13,6, aproximadamente 21,0, aproximadamente 24,5 y aproximadamente 25,3;
- viii. la Forma X3, que exhibe un perfil de calorimetría de barrido diferencial que tiene episodios de endoterma/exoterma a aproximadamente 75-115 °C, a aproximadamente 135-150 °C y a aproximadamente 150-170 °C;
- ix. la Forma X3, que exhibe un análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de masa de un 10-11 %, cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 135 °C;
- x. la Forma F, que exhibe un patrón de difracción de rayos X en forma de polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta a aproximadamente 9,9, aproximadamente 14,8, aproximadamente 15,5, aproximadamente 18,0, aproximadamente 19,9, aproximadamente 20,4, aproximadamente 21,8,

aproximadamente 23,5 y aproximadamente 27,7;

xi. la Forma F, que exhibe un perfil de calorimetría de barrido diferencial que tiene episodios de endoterma/exoterma a aproximadamente 122 °C y a aproximadamente 143 °C;

xii. la Forma F, que exhibe un análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de masa de un 20,5 %, cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 135 °C;

xiii. la Forma K, que exhibe un patrón de difracción de rayos X en forma de polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta a aproximadamente 11,3, aproximadamente 15,9, aproximadamente 16,6, aproximadamente 18,2, aproximadamente 19,0, aproximadamente 21,7, aproximadamente 21,9, aproximadamente 25,7 y aproximadamente 29,0;

xiv. la Forma K, que exhibe un perfil de calorimetría de barrido diferencial que tiene episodios de endoterma/exoterma a aproximadamente 48 °C, aproximadamente 95 °C y a aproximadamente 155 °C;

xv. la Forma K, que exhibe un análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de masa de un 8,7 %, cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 135 °C;

xvi. la Forma L, que exhibe un patrón de difracción de rayos X en forma de polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta a aproximadamente 6,8, aproximadamente 11,1, aproximadamente 13,8, aproximadamente 16,7, aproximadamente 20,7, aproximadamente 23,2, aproximadamente 25,0, aproximadamente 26,0 y aproximadamente 26,3;

xvii. la Forma L, que exhibe un perfil de calorimetría de barrido diferencial que tiene episodios de endoterma/exoterma a aproximadamente 106 °C;

xviii. la Forma L, que exhibe un análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de masa de un 12,9 %, cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 135 °C;

xix. la forma M, que exhibe un patrón de difracción de rayos X en forma de polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta a aproximadamente 6,2, aproximadamente 6,5, aproximadamente 13,0, aproximadamente 18,9, aproximadamente 19,5, aproximadamente 27,4, aproximadamente 37,9, aproximadamente 38,0 y aproximadamente 39,7;

xx. la forma M, que exhibe un perfil de calorimetría de barrido diferencial que tiene episodios de endoterma/exoterma a aproximadamente 77 °C, a aproximadamente 99 °C y a aproximadamente 138 °C;

xxi. la forma M, que exhibe un análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de masa de un 13,6 %, cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 135 °C;

xxii. la forma N, que exhibe un patrón de difracción de rayos X en forma de polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta a aproximadamente 6,5, aproximadamente 9,9, aproximadamente 14,2, aproximadamente 14,8, aproximadamente 15,4, aproximadamente 17,7, aproximadamente 19,7, aproximadamente 20,3 y aproximadamente 23,4;

xxiii. la forma N, que exhibe un perfil de calorimetría de barrido diferencial que tiene episodios de endoterma/exoterma a aproximadamente 121 °C y a aproximadamente 157 °C; y

xxiv. la forma N, que exhibe un análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de masa de un 11 %, cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 135 °C.

También se describe en la presente memoria una composición farmacéutica, que comprende al menos una forma cristalina de grapiprant, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que la forma cristalina de grapiprant está seleccionada entre el grupo que consiste en la Forma X, la Forma X2, la Forma X3, la Forma F, la Forma K, la Forma L, la Forma M y la Forma N. La forma cristalina puede estar seleccionada entre el grupo descrito con anterioridad.

También se describe en la presente memoria un procedimiento para la preparación de una Forma A cristalina sustancialmente pura de grapiprant. El procedimiento comprende poner en contacto grapiprant a temperatura ambiente con un disolvente que comprende diclorometano y acetona para formar una solución saturada o casi saturada. Se forman los cristales de la Forma A cristalina sustancialmente pura de grapiprant, en el que la Forma A cristalina exhibe un patrón de difracción de rayos X en forma de polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta a aproximadamente 9,9, aproximadamente 13,5, aproximadamente 14,3, aproximadamente 16,1, aproximadamente 17,7, aproximadamente 21,8, aproximadamente 24,14 y aproximadamente 25,8; un perfil de calorimetría de barrido diferencial que muestra una endoterma/exoterma a aproximadamente 155-170 °C; y un análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de masa de un 0,5-0,6 % cuando se calienta de aproximadamente 30° a aproximadamente 150 °C. En algunas realizaciones, el disolvente puede comprender una relación en volumen-a-volumen de 1:1 a 1:3 de diclorometano/acetona. En otras realizaciones, el disolvente puede comprender de un 0 % en peso a un 0,5 % en peso de agua.

Otros aspectos de la invención proporcionan un procedimiento para la preparación de una Forma X sustancialmente pura de grapiprant. El procedimiento comprender poner en contacto grapiprant a 35 °C con un disolvente que comprende diclorometano/acetona en una relación en volumen-a-volumen de 1:0,5 a 1:5 para formar una suspensión.

Otras características e iteraciones de la divulgación se describen con más detalle a continuación.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un diagrama de flujo de procedimiento para convertir las Formas cristalinas A, D, J, X, X2 y X3 de grapiprant.

La Figura 2 muestra superposiciones de patrones de difracción de rayos-X (XRPD) de las Formas polimorfas A, D, J, X, X2 y X3 de grapiprant. Se representa la intensidad de pico como función de grados 2-theta.

La Figura 3 muestra el análisis gravimétrico térmico (TGA) y los datos de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la Forma A de grapiprant.

La Figura 4 muestra los datos TGA y DSC para la Forma D de grapiprant.

La Figura 5 muestra los datos TGA y DSC para la Forma J de grapiprant.

La Figura 6 muestra los datos TGA y DSC para la Forma X de grapiprant.

La Figura 7 muestra los datos TGA y DSC para la Forma X2 de grapiprant.

La Figura 8 muestra los datos TGA y DSC para la Forma X3 de grapiprant.

La Figura 9 muestra el perfil de solubilidad para la Forma A en un sistema de disolvente de tetrahidrofurano (THF) y n-heptano.

La Figura 10 muestra el perfil de solubilidad para la Forma A en un sistema de disolvente de diclorometano (DCM) y acetona.

La Figura 11 muestra los patrones de XRPD que demuestran que la Forma J se convierte en Forma A tras el calentamiento a 120 °C.

La Figura 12 muestra los patrones de XRPD que demuestran que la Forma X se convierte en amorfa tras el calentamiento a 110 °C.

La Figura 13 muestra el patrón XRPD para la Forma F polimórfica de grapiprant. Se representa la intensidad de pico como función de grados 2-theta.

La Figura 14 muestra los datos TGA y DSC para la Forma F de grapiprant.

La Figura 15 muestra el patrón XRPD para la Forma K polimórfica de grapiprant. Se representa la intensidad de pico como función de grados 2-theta.

La Figura 16 muestra los datos TGA y DSC para la Forma K de grapiprant.

La Figura 17 muestra el patrón XRPD para la Forma L polimórfica de grapiprant. Se representa la intensidad de pico como función de grados 2-theta.

La Figura 18 muestra los datos TGA y DSC para la Forma L de grapiprant.

La Figura 19 muestra el patrón XRPD para la Forma M polimórfica de grapiprant. Se representa la intensidad de pico como función de grados 2-theta.

La Figura 20 muestra los datos TGA y DSC para la Forma M de grapiprant.

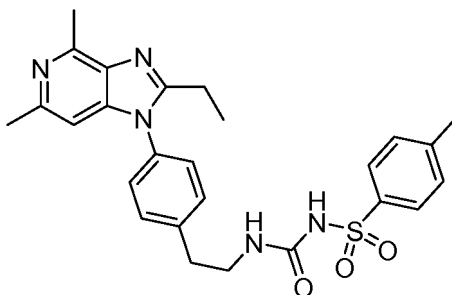
La Figura 21 muestra el patrón XRPD para la Forma N polimórfica de grapiprant. Se representa la intensidad de pico como función de grados 2-theta.

La Figura 22 muestra los datos TGA y DSC para la Forma N de grapiprant.

La Figura 23 es una microfotografía que muestra la Forma J polimórfica como cristal de placa. La barra de escala es 500 µm, que indica que el cristal es de aproximadamente 500 µm de ancho y aproximadamente 1900 µm de largo.

Descripción detallada

Grapiprant es un antagonista de receptor de prostaglandina E2 subtipo 4 (EP₄). Grapiprant tiene un número de registro CAS de 415903-37-6 y también se denomina CJ-023,423, RQ-7, RQ-00000007, MR10A7, AAT-007, N-{2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil}-N'-[(4-metilfenil)sulfonyl]urea, N-[[[2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil]amino]carbonil]-4-metil-bencenesulfonamida o 2-etil-4,6-dimetil-3-(4(2-(((4-metilfenil)sulfonyl)amino)carbonil)amino)etil)fenil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina. La estructura química y síntesis de grapiprant se describen en el documento WO 2002/032900 y las patentes de Estados Unidos Nos. 6.710.054 y 7.141.580 y 7.479.564. Grapiprant tiene la siguiente estructura química:



Sin pretender quedar ligados a teoría alguna, la prostaglandina E2 (PGE₂) es un potente modulador implicado en la patogénesis de una diversidad de enfermedades tales como inflamación, dolor, artritis y cáncer. PGE₂ se une a al menos cuatro tipos de receptor de PGE, designados como EP₁, EP₂, EP₃ y EP₄. Los estudios farmacológicos moleculares han revelado que todos los subtipos son receptores de transmembrana-7 que pertenecen a la super familia de receptor acoplado con proteína G. La activación de EP₁ estimula la liberación de calcio intracelular; La estimulación de EP₂ y EP₄ activan ambos adenilato ciclasa pero difieren en su respuesta a determinados ligandos; y la estimulación de EP₃ inhibe la adenilato ciclasa por medio de las proteínas G inhibitoras.

Grapiprant *in vivo*, inhibe la unión de [³H]PGE a receptores EP₄ de rata y humanos con un valor de K_i de 13 ± 4 y 20

± 1 nM, respectivamente. Grapiprant es altamente selectivo para el receptor EP₄ con respecto a otros subtipos de receptor de prostanoide en humanos e inhibe la elevación provocada por PGE₂ en cAMP intracelular en los receptores EP₄ de rata y humanos con pA₂ de $8,3 \pm 0,03$ y $8,2 \pm 0,2$ nM, respectivamente. La administración oral de grapiprant reduce significativamente la hiperalgnesia térmica inducida por la inyección intraplantar de PGE₂ (ED₅₀ = 12,8 mg/kg).

- 5 Grapiprant es eficaz en modelos de dolor inflamatoria agudo y crónico. Grapiprant reduce significativamente la hiperalgnesia mecánica inducida por un modelo de carragenina y revierte la respuesta al dolor inflamatorio crónico inducida por adyuvante de Freund completo. Tomado en conjunto, grapiprant es un antagonista potente y selectivo de receptores EP₄ tanto en rata como en humanos, produce efectos antihiperalgésicos en modelos de animales de dolor inflamatorio.
- 10 Se ha descubierto que grapiprant puede existir como cualquiera de diversos polimorfos. Los polimorfos difieren unos de otros con respecto a sus propiedades físicas, datos espectrales, estabilidad y procedimientos de preparación. Algunas formas cristalinas se han descrito ya, por ejemplo la Forma A, Forma B, Forma C, Forma D y Forma G como se describe en la patente de Estados Unidos N°. 7.960.407 y solvato de acetato de etilo Forma I y Forma II como se describe en el documento WO 2012/157288. Se proporcionan nuevas formas cristalinas de grapiprant, la Forma X.
- 15 También se describen en la presente memoria la Forma X2, la Forma X3, la Forma F, la Forma K, la Forma L, la Forma M y la forma N. También se describen procedimientos para la producción de diferentes polimorfos de grapiprant, incluyendo la Forma A, la Forma D y la Forma J.

(I) Formas Cristalinas de Grapiprant

- 20 En una realización descrita en la presente memoria, grapiprant puede existir como Forma A anhidra. La Forma A cristalina exhibe un patrón de difracción de rayos-X en forma de polvo que comprende picos característicos en grados 2-theta como se muestra en el diagrama de la Figura 2. En particular, la forma A exhibe picos de difracción a 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 y 39,141 grados 2-theta. De manera más específica, la Forma A tiene picos predominantes a aproximadamente 9,9, aproximadamente 13,5, aproximadamente 14,3, aproximadamente 16,1, aproximadamente 17,7, aproximadamente 21,8, aproximadamente 24,14 y aproximadamente 25,8 grados 2-theta ($\pm 0,15$ grados 2-theta). La Forma A exhibe un perfil de calorimetría de barrido diferencial que tiene una endoterma/exoterma a aproximadamente 155-170 °C. La Forma A también exhibe un análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de masa de un 0,5-0,6 % cuando se calienta de aproximadamente 30° a aproximadamente 150 °C.

- 30 En otra realización descrita en la presente memoria, grapiprant puede existir como Forma D deshidratada. La Forma D cristalina exhibe un patrón de difracción de rayos-X en forma de polvo que comprende picos característicos en grados 2-theta como se muestra en el diagrama de la Figura 2. En particular, la Forma D exhibe picos de difracción a 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 y 36,142 grados 2-theta. De manera más específica, la Forma D tiene picos predominantes a aproximadamente 9,6, aproximadamente 12,5, aproximadamente 15,0, aproximadamente 15,4, aproximadamente 22,7 y aproximadamente 27,1 grados 2-theta ($\pm 0,15$ grados 2-theta). La Forma D exhibe un perfil de calorimetría de barrido diferencial que tiene episodios de endoterma/exoterma a aproximadamente 25-125 °C, a aproximadamente 125-155 °C y a aproximadamente 155-175 °C. La Forma D también exhibe un análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de masa de un 6-7 % cuando se calienta de aproximadamente 24 °C a aproximadamente 69 °C.

- 45 En otra realización adicional descrita en la presente memoria, grapiprant puede existir como Forma J de solvato de diclorometano (DCM). La Forma J de grapiprant exhibe un patrón de difracción de rayos-X en forma de polvo que comprende picos característicos en grados 2-theta como se muestra en el diagrama de la Figura 2. En particular, la forma J exhibe picos de difracción a 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 y 36,158 grados 2-theta. De manera más específica, la Forma J tiene picos predominantes a aproximadamente 6,6, aproximadamente 13,1, aproximadamente 15,5, aproximadamente 19,7 y aproximadamente 22,9 grados 2-theta ($\pm 0,15$ grados 2-theta). La Forma J exhibe un perfil de calorimetría de barrido diferencial que tiene episodios de endoterma/exoterma a aproximadamente 25-105 °C, a aproximadamente 105-140 °C y a aproximadamente 140-190 °C. La Forma J exhibe un análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de masa de un 10-11 % cuando se calienta de aproximadamente 28 °C a aproximadamente 150 °C. La Forma J puede ser un cristal de placa.

- 55 En otra realización más, grapiprant puede existir como solvato DCM/Forma X hidratada. La Forma X cristalina exhibe un patrón de difracción de rayos-X en forma de polvo que comprende picos característicos en grados 2-theta como se muestra en el diagrama de la Figura 2. En particular, la Forma X exhibe picos de difracción a 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 y 37,491 grados 2-theta. De manera más específica, la Forma X tiene picos predominantes a aproximadamente 6,5, aproximadamente 10,1, aproximadamente 14,9, aproximadamente 15,3, aproximadamente 19,7, aproximadamente 20,3, aproximadamente 21,3, aproximadamente 22,7, aproximadamente

23,1 y aproximadamente 27,3 grados 2-theta ($\pm 0,15$ grados 2-theta). La Forma X exhibe un perfil de calorimetría de barrido diferencial que tiene una endoterma/exoterma a aproximadamente 33-80 °C y a aproximadamente 110-140 °C. La Forma X también exhibe un análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de masa de un 12-13 % cuando se calienta de aproximadamente 24° a aproximadamente 150 °C.

- 5 En una realización adicional descrita en la presente memoria, grapiprant puede existir como solvato DCM/Forma X2 hidratada. La Forma X2 hidratada exhibe un patrón de difracción de rayos-X en forma de polvo que comprende picos característicos expresados en grados 2-theta como se muestra en el diagrama de la Figura 2. En particular, la Forma X2 exhibe picos de difracción a 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 y 35,788 grados 2-theta. De manera más específica, la Forma X2 tiene picos predominantes a aproximadamente 10,2, aproximadamente 14,9, aproximadamente 16,8, aproximadamente 18,3, aproximadamente 21,8, aproximadamente 22,7, aproximadamente 23,9, de aproximadamente 24,3 a aproximadamente 25,9 y de aproximadamente 26,4 grados 2-theta ($\pm 0,15$ grados 2-theta). La Forma X2 exhibe un perfil de calorimetría de barrido diferencial que tiene episodios de endoterma/exoterma a aproximadamente 25-130 °C, a aproximadamente 130-150 °C y a aproximadamente 150-190 °C. La Forma X2 también exhibe un análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de masa de un 14-15 % cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 150 °C.

- 20 En una realización adicional descrita en la presente memoria, grapiprant puede existir como solvato/Forma X3 hidratada. La Forma X3 hidratada exhibe un patrón de difracción de rayos-X en forma de polvo que comprende picos característicos expresados en grados 2-theta como se muestra en el diagrama de la Figura 2. En particular, la Forma X3 exhibe picos de difracción a 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 y 33,619 grados 2-theta. De manera más específica, la Forma X3 tiene picos predominantes a aproximadamente 13,6, aproximadamente 21,0, aproximadamente 24,5 y aproximadamente 25,3 grados 2-theta ($\pm 0,15$ grados 2-theta). La Forma X3 exhibe un perfil de calorimetría de barrido diferencial que tiene episodios de endoterma/exoterma a aproximadamente 75-115 °C, a aproximadamente 135-150 °C y a aproximadamente 150-170 °C. La Forma X3 también exhibe un análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de masa de un 10-11 % cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 135 °C.

- 30 En algunas realizaciones descritas en la presente memoria, grapiprant puede existir como Forma F. La Forma F cristalina exhibe un patrón de difracción de rayos-X en forma de polvo que comprende picos característicos en grados 2-theta como se muestra en el diagrama de la Figura 13. En particular, la forma F exhibe picos de difracción a 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 y 34,174 (picos listados con intensidad relativa de pico > 10 %) grados 2-theta. De manera más específica, la Forma F tiene picos predominantes a aproximadamente 9,9, aproximadamente 14,8, aproximadamente 15,5, aproximadamente 18,0, aproximadamente 19,9, aproximadamente 20,4, aproximadamente 21,8, aproximadamente 23,5 y aproximadamente 27,7 grados 2-theta ($\pm 0,15$ grados 2-theta). La Forma F exhibe un perfil de calorimetría de barrido diferencial que tiene una endoterma/exoterma a aproximadamente 122 °C y a aproximadamente 143 °C. La Forma F también exhibe un análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de masa de un 20,5 % cuando se calienta de aproximadamente 25° a aproximadamente 135 °C.

- 40 En algunas realizaciones descritas en la presente memoria, grapiprant puede existir como Forma K. La Forma K cristalina exhibe un patrón de difracción de rayos-X en forma de polvo que comprende picos característicos en grados 2-theta como se muestra en el diagrama de la Figura 15. En particular, la Forma K exhibe picos de difracción a 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 y 33,739 (picos listados con intensidad relativa > 10 %) grados 2-theta. De manera más específica, la Forma K tiene picos predominantes a aproximadamente 11,3, aproximadamente 15,9, aproximadamente 16,6, aproximadamente 18,2, aproximadamente 19,0, aproximadamente 21,7, aproximadamente 21,9, aproximadamente 25,7 y aproximadamente 29,0 grados 2-theta ($\pm 0,15$ grados 2-theta). La Forma K exhibe un perfil de calorimetría de barrido diferencial que tiene episodios de endoterma/exoterma a aproximadamente 48 °C, aproximadamente 95 °C y a aproximadamente 155 °C. La Forma K también exhibe un análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de masa de aproximadamente un 8,7 % cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 135 °C.

- 55 En algunas realizaciones descritas en la presente memoria, grapiprant puede existir como Forma L cristalina. La Forma L cristalina exhibe un patrón de difracción de rayos-X en forma de polvo que comprende picos característicos en grados 2-theta como se muestra en el diagrama de la Figura 17. En particular, la Forma L exhibe picos de difracción a 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 y 36,864 (picos listados con intensidad relativa de pico > 1 %) grados 2-theta. De manera más específica, la Forma L tiene picos predominantes a aproximadamente 6,8, aproximadamente 11,1, aproximadamente 13,8, aproximadamente 16,7, aproximadamente 20,7, aproximadamente 23,2, aproximadamente 25,0, aproximadamente 26,0 y aproximadamente 26,3 grados 2-theta ($\pm 0,15$ grados 2-theta). La Forma L exhibe un perfil de calorimetría de barrido diferencial que tiene una endoterma/exoterma a aproximadamente 106 °C. La Forma L también exhibe un análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de masa de aproximadamente un 12,9 % cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 135 °C.

En algunas realizaciones descritas en la presente memoria, grapiprant puede existir como Forma M deshidratada. La Forma M cristalina exhibe un patrón de difracción de rayos-X en forma de polvo que comprende picos característicos en grados 2-theta como se muestra en el diagrama de la Figura 19. En particular, la Forma M exhibe picos de difracción a 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 y 39,816 (picos listados con intensidad de pico relativa > 1 %) grados 2-theta. De manera más específica, la Forma M tiene picos predominantes a aproximadamente 6,2, aproximadamente 6,5, aproximadamente 13,0, aproximadamente 18,9, aproximadamente 19,5, aproximadamente 27,4, aproximadamente 37,9, aproximadamente 38,0 y aproximadamente 39,7 grados 2-theta ($\pm 0,15$ grados 2-theta). La forma M, exhibe un perfil de calorimetría de barrido diferencial que tiene episodios de endoterma/exoterma a aproximadamente 77 °C, a aproximadamente 99 °C y a aproximadamente 138 °C. La Forma M también exhibe un análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de masa de aproximadamente un 13,6 % cuando se calienta de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 135 °C.

En otras realizaciones descritas en la presente memoria, grapiprant puede existir como Forma N. La Forma N cristalina exhibe un patrón de difracción de rayos-X en forma de polvo que comprende picos característicos expresados en grados 2-theta como se muestra en el diagrama de la Figura 21. En particular, la Forma N exhibe picos de difracción a 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 y 27,508 (picos listados con intensidad de pico relativa > 10 %) grados 2-theta. De manera más específica, la Forma N tiene picos predominantes a aproximadamente 6,5, aproximadamente 9,9, aproximadamente 14,2, aproximadamente 14,8, aproximadamente 15,4, aproximadamente 17,7, aproximadamente 19,7, aproximadamente 20,3 y aproximadamente 23,4 grados 2-theta ($\pm 0,15$ grados 2-theta). La Forma N exhibe un perfil de calorimetría de barrido diferencial que tiene una endoterma/exoterma a aproximadamente 121 °C y a aproximadamente 157 °C. La Forma N también exhibe un análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de masa de un 11 % cuando se calienta de aproximadamente 25° a aproximadamente 135 °C.

(II) Composiciones farmacéuticas

Otro aspecto de la invención descrito en la presente memoria proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un polimorfo de grapiprant y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender al menos una forma cristalina de grapiprant y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que la forma cristalina de grapiprant está seleccionada entre el grupo que consiste en la Forma X, la Forma X2, la Forma X3, la Forma F, la Forma K, la Forma L, la forma M, la forma N, y combinaciones de los mismos. Las diferentes formas cristalinas de grapiprant se detallan anteriormente en la Sección (I).

Una diversidad de excipientes comúnmente usados en las formulaciones farmacéuticas puede estar seleccionada sobre la base de diversos criterios tales como, por ejemplo, la forma de dosificación deseada y las propiedades de perfil de liberación de la forma de dosificación. Los ejemplos no limitantes de los excipientes apropiados incluyen un agente seleccionado entre el grupo que comprende un aglutinante, una carga, un desintegrante no efervescente, un desintegrante efervescente, un conservante, un diluyente, un agente aromatizante, un edulcorante, un lubricante, un agente dispersante oral, un agente colorante, un agente de enmascaramiento de sabor, un modificador de pH, un estabilizante, un agente de compactación y combinaciones de cualquiera de estos agentes.

En una realización, el excipiente puede ser un aglutinante, que mantiene la composición farmacéutica junta hasta la administración. Los aglutinantes adecuados incluyen almidones, almidones pregelatinizados, gelatina, polivinilpirrolidona, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, poliacrilamidas, poliviniloxazolidona, poli(alcoholes vinílicos), alcohol de ácido graso C₁₂-C₁₈, polietilenglicol, polioles, sacáridos, oligosacáridos, polipéptidos, péptidos y combinaciones de los mismos.

En otra realización, el excipiente puede ser una carga, que confiere volumen a la composición farmacéutica para una manipulación más sencilla y una dosificación más precisa. Las cargas apropiadas incluyen carbohidratos, compuestos inorgánicos y polivinilpirrolidona. A modo de ejemplo no limitante, la carga puede ser sulfato de calcio, por ejemplo, sulfato de calcio tanto di- como tribásico; almidón, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, silicato cálcico, talco, almidones modificados, lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol.

El excipiente puede ser un desintegrante no efervescente, que permite que la composición farmacéutica se disuelva más fácilmente tras la administración sin desprendimiento de gas. Los ejemplos apropiados de desintegrantes no efervescentes incluyen almidones (tales como almidón de maíz, almidón de patata y similares), almidones pregelatinizados y modificados de los mismos, edulcorantes, arcillas (tales como bentonita), celulosa microcristalina, alginatos, glicolato de almidón de sodio y gomas (tales como agar, goma guar, algarrobo, karaya, pectina y tragacato).

En otra realización, el excipiente puede ser un desintegrante efervescente, que permite que la composición farmacéutica se disuelva más fácilmente durante la administración mientras se desprende el gas. A modo de ejemplo no limitante, los desintegrantes efervescentes apropiados incluyen bicarbonato de sodio en combinación con ácido cítrico, y bicarbonato de sodio en combinación con ácido tartárico.

El excipiente puede comprender un conservante, que aumente la estabilidad y el tiempo de almacenamiento de la composición farmacéutica, en particular retardando la degradación no deseada del principio activo. Los ejemplos apropiados de conservantes incluyen antioxidantes (tales como alfa-tocoferol o ascorbato) y antimicrobianos (tales como parabenos, clorobutanol o fenol). En otras realizaciones, se puede usar un antioxidante tal como hidroxitolueno butilado (BHT) o hidroxianisol butilado (BHA).

En otra realización, el excipiente puede incluir un diluyente, que disminuye las concentraciones relativas de otros componentes dentro de la composición farmacéutica. Los diluyentes apropiados para su uso incluyen sacáridos farmacéuticamente aceptables tales como sacarosa, dextrosa, lactosa, celulosa microcristalina, fructosa, xilitol y sorbitol; poli(alcoholes hídricos); almidones; diluyentes de compresión directa pre-fabricados; y mezclas de cualquiera de los anteriores.

El excipiente puede incluir agentes aromatizantes. Los agentes aromatizantes pueden estar seleccionados entre aceites de aroma sintético y sustancias aromáticas aromatizantes y/o aceites naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutas y combinaciones de los mismos. A modo de ejemplo, estos pueden incluir aceites de canela, aceite de gaulteria, aceite de menta piperita, aceite de clavo, aceite de heno, aceite de anís, eucalipto, vainilla, aceites cítricos (tales como aceite de limón, aceite de naranja, aceite de uva y aceite de pomelo) y esencias de frutas (tales como manzana, melocotón, pera, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña y albaricoque).

En otra realización, el excipiente puede incluir un edulcorante. A modo de ejemplo no limitante, el edulcorante puede estar seleccionado entre glucosa (jarabe de maíz), dextrosa, azúcar invertida, fructosa y mezclas de los mismos (cuando no se usa como vehículo); sacarina y sus diversas sales tales como sal de sodio; edulcorantes de dipéptido tal como aspartamo; compuestos de dihidrochalcona, glicirricina; edulcorantes derivados de estevia; derivados de cloro de sacarosa tales como sucralosa; alcoholes azucarados tales como sorbitol, manitol, xilitol y similares. También se contemplan los hidrolisatos de almidón hidrogenados y el edulcorante sintético 3,6-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiiazin-4-ona-2,2-dioxido, en particular la sal de potasio (acesulfamo-K) y sales de sodio y calcio de los mismos.

En algunas realizaciones, los agentes aromatizantes y/o agentes enmascaradores pueden comprender una composición que comprende vainilla, tales como, pero sin limitación a etil vanillina, vanillina (vanillina-RHD), aroma de vainilla natural (vanillina-Merck), aroma de vainilla idéntica-natural (vainilla-TG-old) y disolventes apropiados (por ejemplo, etanol y/o agua).

En otras realizaciones, los agentes aromatizantes y/o agentes enmascaradores de aroma pueden comprender uno o más seleccionados entre pollo, bacon, ternera, cerdo, hígado, pescado, miel, caramelo y plátano.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica que se puede formular para administración oral puede incluir uno o más agentes aromatizantes siguientes y/o agentes enmascaradores de sabor (por ejemplo, agentes edulcorantes): sucralosa; una dispersión de licor de arroz, derivados de licor de arroz y extracto de licor de arroz (ácido glicirrónico/glicirrinato de monoamonio); MagnaSweet®; una mezcla de sacarina de sodio y neohesperidin dihidrochalcona (Optisweet™ SD), mezcla 97:3 (p/p) de sacarosa y maltodextrina (Di-Pac®), taumatina 7 % (edulcorante) mezclado con una maltodextrina inactiva (Thaumatococcus T200X), taumatina pura (Talin-Pure), extracto de estevia rebaudiosido A (esteviol glicósidos), neotamo y/o polioles (alcoholes de azúcar), tal como sorbitol, maltitol, isomalta, xilitol y glicerina.

Tal y como se usa en la presente memoria, "MagnaSweet®" se refiere a una composición que consiste esencialmente en uno o más edulcorantes seleccionados entre el grupo que consiste en ácido glicirrónico (GA), glicirrinato de monoamonio (MAG), rebaudiosido A y glicerina. En algunas realizaciones, el MagnaSweet® consiste esencialmente en ácido glicirrónico (GA), glicirrinato de monoamonio (MAG), rebaudiosido A y glicerina. En otras realizaciones, el MagnaSweet® consiste esencialmente en ácido glicirrónico (GA), glicirrinato de monoamonio (MAG) y glicerina. En algunas realizaciones, el MagnaSweet® comprende aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 25 % de GA/MAG, de aproximadamente un 0 % a aproximadamente un 15 % de rebaudiosido A y de aproximadamente un 75 % a aproximadamente un 99,5 % de glicerina. En otras realizaciones, el MagnaSweet® comprende de aproximadamente un 1,5 % a aproximadamente un 17 % de GA/MAG, de aproximadamente un 0 % a aproximadamente un 7,5 % de rebaudiosido A y de aproximadamente un 83 % a aproximadamente un 91 % de glicerina. En realizaciones ilustrativas, el MagnaSweet® comprende aproximadamente un 1,5 % de GA/MAG, aproximadamente un 7,5 % de rebaudiosido A y aproximadamente un 91 % de glicerina. En otras realizaciones ilustrativas, el MagnaSweet® comprende aproximadamente un 9 % de GA/MAG y aproximadamente un 91 % de glicerina. En otra realización ejemplar, el MagnaSweet® comprende aproximadamente un 17 % de GA/MAG y aproximadamente un 83 % de glicerina.

En particular, algunos edulcorantes que contienen azúcar, tales como materiales que contienen sacarosa, sacarosa, glucosa, fructosa y maltodextrina, pueden degradar al menos parcialmente la capromorelina dentro de la composición. Por consiguiente, las concentraciones grandes de ciertos edulcorantes que contienen azúcar se deberían evitar.

En realizaciones ilustrativas, los agentes aromatizantes o agentes enmascaradores pueden comprender al menos uno de taumatina, sucralosa, neotamo, sacarina de sodio, neohesperidin dihidrochalcona, rebaudiosido A, esteviol glicósido, licor de arroz, ácido glicirrónico, glicirrinato de monoamonio, sacarosa, glucosa, fructosa, maltodextrina,

sorbitol, maltitol, isomalta, glicerol y una composición que comprende vainilla.

El excipiente puede comprender un tensioactivo, que modifica los parámetros de solubilidad de los otros componentes de la composición farmacéutica. En diversas realizaciones, el tensioactivo puede ser un poli(alcohol de éter alquilarílico), tal como Triton™ X-100, Surfonic™ N-100 (nonoxinol-10), o Witconol™ NP-100; o un poloxámero, tal como Pluronic™, Synperonic™ o Kolliphor™. Otros ejemplos apropiados de tensioactivos incluyen, por ejemplo, ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico, poliglicósidos alquílicos, perfluorononanoato de amonio, cloruro de benzalconio (BAC), cloruro de bencetonio (BZT), 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano, bromuro de cetil trimetilamonio (CTAB, bromuro de hexadeciltrimetilamonio, cloruro de cetil trimetilamonio), cloruro de cetilpiridinio (CPC), ciclohexil-1-hexil-maltopiranosido, decilmaltopiranosido, decil poliglucosa, cloruro de dimetildioctadecilamonio, bromuro de dioctadeciltrimetilamonio (DODAB), dipalmitolfosfatidilcolina, óxido de laurildimetilamina, docedilmaltopiranosido, lauret sulfato de magnesio, amina de sebo poletoxilada (POEA), diclorhidrato de octenidina, octilfenoxipolietoxietanol (Igepal™ CA-630), octiltioglucoipiranosido (OTG), ox gall, nonanoiloxibencenosulfonato de sodio, monolaurato de sorbitán, surfactina y bromuro de tonozonio. En realizaciones ilustrativas, el tensioactivo puede ser un poloxámero o lauril sulfato de sodio.

En otra realización, el excipiente puede ser un lubricante, que permita una eliminación más sencilla de la composición farmacéutica de los moldes durante la fabricación y pueda contribuir en la administración de la composición farmacéutica. Los ejemplos de lubricantes apropiados no limitantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, aceites vegetales hidrogenados, esterotex, poli(monoestearato de oxietileno), talco, polietilenglicol, benzoato de sodio, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio y aceite mineral ligero.

El excipiente puede ser un mejorador de dispersión, que contribuye a la dispersión de los componentes de la composición farmacéutica en el sujeto tras la administración. Los dispersantes apropiados pueden incluir almidón, ácido alginico, polivinilpirrolidonas, goma guar, caolín, bentonita, celulosa de madera purificada, glicolato sódico de almidón, silicato isoamorfo y celulosa microcristalina.

Dependiendo de la realización, puede resultar deseable proporcionar un agente colorante, que contribuya a la visualización e identificación de la composición farmacéutica. Los aditivos de color apropiados incluyen colorantes alimentarios, de fármaco y cosméticos (FD&C), colorantes de fármacos y cosméticos (D&C) o colorantes externos de fármaco y cosméticos (Ext. D&C). Estos colorantes o tintes, junto con sus correspondientes lacas, y determinados colorantes naturales y derivados pueden resultar apropiados para uso en la presente invención dependiendo de la realización.

El excipiente puede incluir un agente de enmascaramiento de sabor. Los materiales de enmascaramiento de sabor incluyen éteres de hidroxipropil celulosa (HPC); éteres de hidroxipropil celulosa de baja sustitución (L-HPLC); éteres de hidroxipropil metil celulosa (HPMC); polímeros de metilcelulosa y mezclas de los mismos; poli(alcohol vinílico) (PVA); hidroxietilcelulosas; carboximetilcelulosas y sales de las mismas; poli(alcohol vinílico) y copolímeros de polietilen glicol; monoglicéridos o triglicéridos; polietilen glicoles; polímeros acrílicos; mezclas de polímeros acrílicos con éteres de celulosa; ftalato de acetato de celulosa; y combinaciones de los mismos.

En diversas realizaciones, el excipiente puede incluir un modificador de pH, que puede modificar el perfil de solubilidad y los parámetros de biodisponibilidad de los componentes en la composición farmacéutica. En determinadas realizaciones, el modificador de pH puede incluir carbonato de sodio o bicarbonato de sodio.

La fracción en peso del excipiente o combinación de excipientes en la composición farmacéutica puede ser de aproximadamente un 98 % o menos, aproximadamente el 95 % o menos, aproximadamente el 90 % o menos, aproximadamente el 85 % o menos, aproximadamente el 80 % o menos, aproximadamente el 75 % o menos, aproximadamente el 70 % o menos, aproximadamente el 65 % o menos, aproximadamente el 60 % o menos, aproximadamente el 55 % o menos, aproximadamente el 50 % o menos, aproximadamente el 45 % o menos, aproximadamente el 40 % o menos, aproximadamente el 35 % o menos, aproximadamente el 30 % o menos, aproximadamente el 25 % o menos, aproximadamente el 20 % o menos, aproximadamente el 15 % o menos, aproximadamente el 10 % o menos, aproximadamente el 5 % o menos, aproximadamente un 2 % o aproximadamente un 1 % o menos del peso total de la composición farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas detalladas en la presente memoria se pueden fabricar en una o más formas de dosificación. Las formas de dosificación apropiadas incluyen comprimidos, que incluyen comprimidos de suspensión, comprimidos masticables, comprimidos efervescentes o cápsulas; píldoras; polvos tales como polvo envasado estéril, polvo apto para administración y polvo efervescente; cápsulas que incluyen cápsulas de gelatina tanto dura como blanda tales como cápsulas de HPMC; grageas; bolsitas; cápsula dispersable; un polvo apto para reconstitución o agitación; trocisco; microgránulos tales como microgránulos bucales o sublinguales; gránulos; líquidos para administración oral o parenteral; suspensiones; emulsiones; semisólidos; o geles. Otras formas de dosificación apropiadas incluyen sistemas transdérmicos o parches. El sistema transdérmico puede ser un sistema de matriz, un sistema de compartimentos o un sistema sin membranas que controlen la velocidad.

Las formas de dosificación se pueden fabricar usando técnicas farmacológicas convencionales. Las técnicas farmacológicas convencionales incluyen, por ejemplo, uno o una combinación de procedimientos: (1) mezcla en seco,

(2) compresión directa, (3) molienda, (4) granulación en seco o no acuosa, (5) granulación en húmedo o (6) fusión. Véase, por ejemplo, Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986). Otros procedimientos incluyen, por ejemplo, granulación, el secado por pulverización, revestimiento en recipiente, granulación en masa fundida, granulación, revestimiento Wurster, revestimiento tangencial, pulverización superior, extrusión, coacervación y similares.

La cantidad de principio activo que se administra a un sujeto puede variar y varía dependiendo de una diversidad de factores tales como edad y estado general de salud del sujeto, y el modo particular de administración. Los expertos en la técnica apreciarán que también las dosificaciones se pueden determinar con ayuda de Goodman & Goldman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Décima Edición (2001), Apéndice II, pp. 475-493 y Physicians' Desk Reference.

(III) Procedimientos para la preparación de polimorfos sustancialmente puros de grapiprant

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona procedimientos para producir polimorfos sustancialmente puros de grapiprant. La frase "sustancialmente puro", como se usa en la presente memoria, significa que el polimorfo tiene una pureza de aproximadamente un 95 % en peso, o más preferentemente de aproximadamente un 97 % en peso, como se define por medio de difracción de rayos-X en forma de polvo. Dicho de otra manera, el polimorfo tiene no más de aproximadamente un 5 % en peso, o más preferentemente no más de aproximadamente un 3 % en peso, de otro polimorfo de grapiprant. Los diferentes polimorfos de grapiprant se detallan anteriormente en la Sección (I).

En general, en algunas realizaciones descritas, el procedimiento de preparación de una Forma A cristalina sustancialmente pura de grapiprant comprende poner en contacto grapiprant a temperatura ambiente con un disolvente que comprende diclorometano y acetona para formar una solución saturada o casi saturada. Se forman los cristales de la Forma A cristalina sustancialmente pura de grapiprant, en el que la Forma A cristalina exhibe un patrón de difracción de rayos X en forma de polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta a aproximadamente 9,9, aproximadamente 13,5, aproximadamente 14,3, aproximadamente 16,1, aproximadamente 17,7, aproximadamente 21,8, aproximadamente 24,14 y aproximadamente 25,8; un perfil de calorimetría de barrido diferencial que muestra una endoterma/exoterma a aproximadamente 155-170 °C; y un análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de masa de un 0,5-0,6 % cuando se calienta de aproximadamente 30° a aproximadamente 150 °C.

La invención proporciona un procedimiento de preparación de un Forma X de grapiprant cristalina sustancialmente pura. El procedimiento comprende poner en contacto grapiprant a 35 °C con un disolvente que comprende diclorometano/acetona (1:1, v/v) para formar una suspensión. Se forman cristales de la Forma X de grapiprant cristalina sustancialmente pura, en la que la Forma X cristalina, que exhibe un patrón de difracción de rayos X en forma de polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta a aproximadamente 6,5, aproximadamente 10,1, aproximadamente 14,9, aproximadamente 15,3, aproximadamente 19,7, aproximadamente 20,3, aproximadamente 21,3, aproximadamente 22,7, aproximadamente 23,1 y aproximadamente 27,3; que exhibe un perfil de calorimetría de barrido diferencial que tiene episodios de endoterma/exoterma a aproximadamente 33-80 °C y a aproximadamente 110-140 °C; y un análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de masa de un 12-13 % cuando se calienta de aproximadamente 24 °C a aproximadamente 150 °C. En realizaciones a modo de ejemplo, el procedimiento puede comprender además la conversión de la Forma X en la Forma A por medio de suspensión en diclorometano/acetona con una relación de volumen a volumen de 1:1.

El disolvente usado en el procedimiento puede variar y varía dependiendo de la realización. En general, el disolvente puede ser un disolvente prótico, un disolvente aprótico o combinaciones de los mismos. Los disolventes próticos apropiados incluyen, aunque sin limitación, agua, alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol isopropílico, alcohol n-propílico, alcohol isobutílico, alcohol n-butílico, alcohol s-butílico, alcohol t-butílico, el ácido fórmico, ácido acético y una combinación de los mismos. Los ejemplos no limitantes de disolventes apróticos apropiados incluyen acetona, acetonitrilo, diclorometano, tetrahidrofurano y combinaciones de los mismos. El grapiprant que se pone en contacto con el disolvente puede estar en forma sólida (por ejemplo, un polvo) o en forma líquida (por ejemplo, en una solución que comprende un codisolvente, o aceite/gel/goma concentrado). La relación en peso de disolvente con respecto a grapiprant puede variar de aproximadamente 2 a aproximadamente 10, o más preferentemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 7.

La temperatura del procedimiento puede variar y varía dependiendo de la realización. La temperatura de la etapa (a) puede variar de aproximadamente 4 °C a aproximadamente la temperatura de ebullición del disolvente. En una realización, la etapa (a) se puede llevar a cabo a una temperatura que varía de aproximadamente 4 °C a aproximadamente 25 °C. En otra realización, la etapa (a) se puede llevar a cabo a una temperatura que varía de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 60 °C. En otra realización, la etapa (a) se puede llevar a cabo a una temperatura que varía de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 100 °C. En otra realización, la etapa (a) se puede llevar a cabo a una temperatura que varía de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 150 °C.

La temperatura de la etapa (b) también puede variar de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 150 °C. En una realización, la etapa (b) se puede llevar a cabo a una temperatura que varía de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 20 °C. En otra realización, la etapa (b) se puede llevar a cabo a una temperatura que varía de

aproximadamente 20 °C a aproximadamente 50 °C. En otra realización, la etapa (b) se puede llevar a cabo a una temperatura que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C. En otra realización, la etapa (b) se puede llevar a cabo a una temperatura que varía de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 150 °C.

Los cristales de grapiprant sustancialmente puro se pueden formar por medio de una diversidad de procedimientos, como se detalla en los Ejemplos. En algunas realizaciones, los cristales se pueden formar por medio de "evaporación lenta". Para esto, el disolvente se evapora típicamente de forma lenta de manera que los cristales se forman también de manera lenta. La velocidad de evaporación se puede ralentizar colocando la solución saturada o casi saturada en un matraz con abertura estrecha, cubriendo la abertura con papel o papel de aluminio que comprende uno pocos orificios pequeños, o sellando la abertura con un tapón en el cual se ha insertado una aguja. La evaporación del disolvente se puede llevar a cabo en presencia de aire o un entorno inerte (es decir, bajo nitrógeno o argón). El disolvente se puede evaporar a presión atmosférica o a una presión que es menor que la presión atmosférica.

En otras realizaciones, los cristales se pueden formar por medio de "cristalización en caliente" o "recristalización en caliente". Para esto, se lleva a cabo la etapa (a) a temperatura elevada. Típicamente, la temperatura de esta etapa es igual o casi igual al punto de ebullición del disolvente. El disolvente se puede retirar a temperatura elevada, en la que los cristales precipitan a partir de la solución caliente. Como alternativa, se puede dejar enfriar la solución caliente, en la que los cristales precipitan a partir de la solución fría.

El procedimiento generalmente comprende poner en contacto los sólidos de grapiprant sustancialmente puro. Los sólidos se pueden recoger por medio de filtración, centrifugación u otras técnicas bien conocidas en la técnica. El procedimiento además puede comprender secado de los sólidos de grapiprant sustancialmente puro. Los sólidos se pueden secar a vacío bien a temperatura ambiente o bien a temperatura elevada.

En algunas realizaciones de la invención, la Forma X cristalina de base de grapiprant se puede preparar por medio de cristalización de grapiprant en un disolvente que comprende diclorometano y acetona.

En algunas realizaciones descritas en la presente memoria, la Forma X2 cristalina de base de grapiprant se puede preparar por medio de cristalización de grapiprant en un disolvente que comprende de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:4 de diclorometano/acetona con un contenido de aproximadamente un 0 % en peso a aproximadamente un 0,5 % en peso de agua. En realizaciones ilustrativas, la cristalización puede usar aproximadamente un 0,3 % en peso de agua.

En algunas realizaciones descritas en la presente memoria, la Forma X3 cristalina de base de grapiprant se puede preparar por medio de secado de la Forma X2 de grapiprant.

Como se pueden hacer varios cambios en los compuestos y procedimientos anteriores sin apartarse del alcance de la invención, se pretende que toda la materia contenida en la descripción anterior y en los ejemplos siguientes, se interprete como ilustrativa y no en sentido limitante.

DEFINICIONES

Los compuestos descritos en la presente memoria tienen centros asimétricos. Los compuestos de la presente divulgación que contienen un átomo asimétricamente sustituido se pueden aislar en forma racémica u ópticamente activa. Se hace referencia a todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica concretas.

El término "acilo", como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, indica el resto formado por medio de retirada del grupo hidroxilo del grupo COOH de un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo, RC(O)-, en la que R es R¹, R¹O-, R¹R²N-, o R¹S-, R¹ es hidrocarbilo, hidrocarbilo heterosustituido o heterociclo, y R² es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

El término "aciloxi", como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, indica un grupo acilo como se ha descrito anteriormente ligado a través de un engarce de oxígeno (O), por ejemplo, RC(O)O- en la que R es como se ha definido en conexión con el término "acilo".

El término "alquilo", tal y como se usa en la presente memoria describe grupos que son preferentemente alquilo inferior que contiene de uno a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Puede ser una cadena lineal o ramificada o cíclica e incluir metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo y similares.

El término "alquenilo", tal y como se usa en la presente memoria, describe grupos que son preferentemente alquenilo inferior de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Puede ser una cadena lineal o ramificada o cíclica e incluir etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, hexenilo y similares.

El término "alquinilo", tal y como se usa en la presente memoria, describe grupos que son preferentemente alquinilo inferior de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Puede ser una cadena lineal o ramificada o cíclica e incluir etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, hexinilo y similares.

El término "aromático", tal y como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo indica sistema de anillo o anillo plano conjugado homo o heterocíclico que comprende electrones deslocalizados. Preferentemente, estos grupos aromáticos son monocíclicos (por ejemplo, furano o benceno), grupos bicíclicos o tricíclicos que contienen de 5 a 14 átomos en la parte de anillo. El término "aromático" engloba grupos "arilo" definidos a continuación.

- 5 Los términos "arilo" o "Ar", tal y como se usa en la presente memoria, o como parte de otro grupo, indican grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, preferentemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la parte del anillo, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido.

- 10 Los términos "cabociclo" o "carbocíclico", tal y como se usan en la presente memoria, solos o como parte de otro grupo indican un sistema de anillo o anillo opcionalmente sustituido, aromático o no aromático, en el que todos los átomos del anillo son carbono, con preferentemente 5 o 6 átomos de carbono en cada anillo. Los sustituyentes a modo de ejemplo incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxi, ceto, cetil, fosfo, nitro y tio.

- 15 Los términos "halógeno" o "halo", tal como se usan en la presente memoria, solos o como parte de otro grupo se refieren a cloro, bromo, flúor y yodo.

El término "heteroátomo" se refiere a átomos diferentes de carbono e hidrógeno.

- 20 El término "heteroaromático", tal y como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo indica grupos aromáticos opcionalmente sustituidos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferentemente 5 o 6 átomos en cada anillo. Preferentemente, el grupo heteroaromático tiene 1 o 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula a través de un carbono. Los grupos a modo de ejemplo incluyen furilo, benzofurilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizino, benzoimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridilo y similares. Los sustituyentes a modo de ejemplo incluyen uno o más de los siguientes grupos:
- 25 hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxi, ceto, cetil, fosfo, nitro y tio.

- 30 Los términos "heterociclo" o "heterocíclico", tal y como se usan en la presente memoria, solos o como parte de otro grupo indican grupos aromáticos o no aromáticos, opcionalmente sustituidos, insaturados o completamente saturados, monocíclicos o bicíclicos, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferentemente 5 o 6 átomos en cada anillo. Preferentemente, el grupo heterociclo tiene 1 o 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula a través de un carbono o heteroátomo. Los grupos heterociclo a modo de ejemplo incluyen heteroaromáticos como se ha descrito con anterioridad. Los sustituyentes a modo de ejemplo incluyen uno o más de los siguientes grupos:
- 35 hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxi, ceto, cetil, fosfo, nitro y tio.

- 40 El término "hidrocarburo" e "hidrocarbilo", tal y como se usa en la presente memoria, describe un compuesto o radicales que consisten exclusivamente en los elementos carbono e hidrógeno. Estos restos incluyen alquilo, alquenilo, alquinilo y restos arilo. Estos restos también incluyen alquilo, alquenilo, alquinilo y restos arilo sustituidos con otros grupos de hidrocarburo alifático o cíclico, tales como alcarilo, alquenarilo y alquinarilo. A menos que se indique otra cosa, estos restos preferentemente comprende de 1 a 20 átomos de carbono.

- 45 La expresión "grupo protector de oxígeno", tal y como se usa en la presente memoria, indica un grupo capaz de proteger un átomo de oxígeno (y además, formar un grupo hidroxilo protegido), en el que el grupo protector puede ser eliminado, tras la reacción para la cual se emplea la protección, sin perturbar al resto de la molécula. Los grupos protectores de oxígeno a modo de ejemplo incluyen éteres (por ejemplo, alilo, trifenilmetilo (trilito o Tr), p-metoxibencilo (PMB), p-metoxifenilo (PMP)), acetales (por ejemplo, metoximetilo (MOM), β-metoxietoximetilo (MEM), tetrahidropiranilo (THP), etoxi etilo (EE), metiltiometilo (MTM), 2-metoxi-2-propilo (MOP), 2-trimetilsililetoximetilo (SEM), ésteres (por ejemplo, benzoato (Bz), carbonato de alilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-trimetilsililetilo), éteres silílicos (por ejemplo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), trifenilsililo (TPS), t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS) y similares. Se pueden encontrar una diversidad de grupos protectores de oxígeno y la síntesis de los mismos en "Protective Groups in Organic Synthesis" de T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 3ª ed., John Wiley & Son, 1999.
- 50

- 55 Los restos "hidrocarbilo sustituidos" descritos en la presente memoria son restos de hidrocarbilo que están sustituidos con al menos un átomo diferentes de carbono, incluyendo restos en los que el átomo de la cadena carbonada está sustituido por un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro o átomo de halógeno, y restos en los que la cadena carbonada comprende sustituyentes adicionales. Estos sustituyentes incluyen alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxi, ceto, cetil, fosfo, nitro y tio.

Cuando se introducen elementos de la presente divulgación o la(s) realización(es) preferida(s) de la misma, los artículos "un", "una", "el", "la" y "dicho", "dicha" pretenden hacer referencia a uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "incluir" y "tener" pretenden ser incluyentes y hacen referencia a que puede haber elementos adicionales además de los elementos enumerados.

- 5 Habiendo descrito la invención en detalle, resultará evidente que son posibles modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance de la divulgación definido en las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

- 10 Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar ciertas realizaciones de la divulgación. Los expertos en la técnica deberían apreciar que las técnicas divulgadas en los ejemplos representan que las técnicas descubiertas por los inventores funcionan bien en la práctica de la divulgación. Los expertos en la técnica deberían, sin embargo, a la luz de la presente divulgación, apreciar que se pueden hacer muchos cambios en las realizaciones específicas que se divulgan y aun así obtener un resultado similar o parecido sin apartarse del espíritu y alcance de la invención, por tanto la materia explicada se debe interpretar como ilustrativa y no en sentido limitante.

Protocolos generales

- 15 Evaporación lenta. Para formar los cristales por medio de evaporación lenta, se preparó una solución saturada o casi saturada por medio de mezcla de grapiprant en el disolvente o sistema de disolvente apropiado. Se colocó un pequeño frasco de la solución saturada/casi saturada en un desecador purgado con nitrógeno a temperatura ambiente. Tras el desarrollo de cristales, se filtraron los cristales a partir del disolvente residual, si es necesario, usando un embudo con disco de frit a o un embudo Büchner usando un papel de filtro Whatman n°. 1.

- 20 Cristalización en caliente. Para formar cristales mediante cristalización en caliente, se calentó el disolvente apropiado hasta ebullición o casi ebullición, y se añadió lentamente grapiprant hasta que la solución se saturó o casi saturó. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Tras el desarrollo de cristales, típicamente se filtraron los cristales a partir del disolvente usando un embudo de disco con frit a. En algunos experimentos, a continuación se permitió que los filtrados se evaporaran lentamente bajo purga de nitrógeno para favorecer el desarrollo de cristales. En algunos
25 casos, se secaron los cristales a temperaturas elevadas.

Experimentos de suspensión. Se analizó la estabilidad de las formas cristalinas usando experimentos de suspensión. Se saturó una parte del disolvente de interés con grapiprant en un frasco pequeño. A continuación, se añadió grapiprant adicional al frasco, y se agitó la suspensión resultante usando una barra de agitación magnética.

- 30 Difracción de rayos X en forma de polvo. Se determinó el patrón de difracción de rayos-X en forma de polvo (XRPD) usando un difractómetro de rayos-X. Se equipó el instrumento con un tubo de rayos-X con foco fino largo (con una fuente de radiación K α de cobre operada a 45 kV/40 mA) y un monocromador de haz sometido a difracción montado enfrente de un detector de centelleo. Los parámetros del instrumento incluyeron un intervalo de difusión de 3,0 a 40,0 grados 2-theta, un tamaño de etapa de 0,02 grados 2-theta, y un tiempo de centelleo de 12,7 segundos por etapa. Se colocó el instrumento como interfaz con un ordenador para la adquisición de datos y el análisis. Se trituró cada ejemplo
35 de manera uniforme con un borde de espátula y se colocó sobre un receptáculo de cuarzo, con fondo nulo.

Calorimetría de barrido diferencial. Se llevó a cabo calorimetría de barrido diferencial (DSC) usando un calorímetro de barrido diferencial. Se calibró el instrumento usando indio. Se pesó cada muestra en una cazoleta de muestra de aluminio hermética y se selló con un borde perforado. Se calentaron las muestras de 22 °C hasta la temperatura designada a una velocidad de 5 °C por minuto, a menos que se indique otra cosa.

- 40 Análisis termogravimétrico. Se llevó a cabo el análisis termogravimétrico (TGA) con un analizador termogravimétrico equipado con un horno de desprendimiento de gas revestido con cuarzo para experimentos de infrarrojos con transformada de Fourier TGA (FTIR). El espectrómetro FTIR para análisis de TGA-FTIR se equipó con un horno de interfaz de TGA, célula de gas y línea de transferencia. Se pesó cada muestra en una cazoleta de muestra de aluminio y se colocó en el instrumento. Se calentaron las muestras de temperatura ambiente hasta la temperatura designada a una tasa de 10 °C por minuto, salvo que se indique lo contrario, con un flujo de nitrógeno de 50 ml por minuto. Para
45 los experimentos de TGA-FTIR, se mantuvieron la línea de transferencia y el horno de interfaz TGA a 150 °C. Se logró un análisis/representación de Gram-Schmidt para cada experimento, con espectros individuales de gases desprendidos analizados con 16 barridos a una resolución de 8 cm⁻¹. Se adquirió un fondo (16 barridos) antes de cada experimento.

- 50 Sorción de vapor de agua. Se recogieron los datos con equilibrio de sorción de vapor de agua. Se pesó una parte de cada muestra seleccionada en una cazoleta de muestra de platino y se colocó en el instrumento. Se sometió al muestra a ciclado desde baja humedad relativa (5 %) (RH) hasta RH elevada (95 %) hasta baja humedad (es decir, episodios de sorción y desorción) a una temperatura constante de 25 °C, en intervalos de RH de 5 %. Se mantuvo la muestra en cada intervalo hasta cumplir la condición de equilibrio (es decir, un 0,0005 % durante 3 minutos, con un máximo de
55 600 minutos).

Ejemplo 1 - Exploración de polimorfos cristalinos de grapiprant

Se puede recrystalizar la Forma A en THF/n-heptano por medio de adición de un anti-disolvente, proporcionando una pureza de HPLC de un 98,9 % con THF residual de un 0,7 % en peso. El % en peso de diclorometano teórico (DCM) para DCM/grapiprant 1:1 es de un 14,7 %. Las Tablas 1 y 2 siguientes, resumen estos resultados. La Forma A de grapiprant es más estable que la Forma J (solvato DCM) en DCM/acetona 1:1 (v/v). La Forma J se convierte en la Forma A en DCM/acetona 1:2 o mediante calentamiento hasta 120 °C (véase Figura 11). La Forma A se convierte en la Forma J en DCM/heptanos 2:1. La Forma J se convierte en Forma X si se suspende en acetona o heptanos. La Forma X se convierte en amorfa cuando se calienta hasta 110 °C. La reacción en THF consumió cantidades muchos más grandes de material de partida de p-toluensulfonilisocianato que las requeridas en diclorometano.

La Forma X2 se convierte en Forma A en DCM/acetona a una relación tan baja como 1:3 (v/v) con únicamente un 0,3 % en peso de agua en el producto. Típicamente, no se añade agua y puede ser residual en la acetona. La adición de anti-disolvente de 0:1 a 1:1 proporciona una mezcla de Formas A y J, o de Forma J, que se puede convertir en Forma A en acetona o DCM/acetona 1:1 a 1:2. Los productos cumplen las especificaciones de disolvente residual. La adición simultánea a DCM/acetona 1:2 o 1:3 proporciona una mezcla de Formas A y X2. La Forma X2 no se puede convertir fácilmente en Forma X3. El disolvente residual no se puede retirar de forma fácil.

En general, la Figura 1 resume la relación de cada forma polimórfica con relación a cada una de las otras. La Forma J se puede convertir en Forma D por medio de secado al aire (1). La Forma J se puede convertir en Forma A por medio de suspensión en DCM/acetona (< 1:2 v/v) a 25 °C (2). La Forma A se puede convertir en Forma J por medio de precipitación a partir de DCM/n-heptano (2:1 v/v) (3). Las Formas A y D tienen un valor de a_w de aproximadamente 0,6 a temperatura ambiente (4). La Forma X se puede convertir a partir de una mezcla de suspensión de Forma D y Forma J en DCM/acetona o DCM/n-heptano (2:1 v/v) a temperatura ambiente (5). La Forma X se puede convertir en Forma A por medio de suspensión en DCM/acetona (< 1:1 v/v) (6). La Forma A se puede convertir en la Forma X por medio de suspensión en DCM/acetona ($\leq$ 1:3 v/v (7) o $\leq$ 1:2 v/v con un 0,3 % en peso de agua (8)). La Forma X2 se puede convertir en la Forma A por medio de suspensión en DCM/acetona (1:3 v/v) con un 0,3 % en peso de agua (9). La Forma A se puede convertir en la Forma X2 por medio de suspensión en acetona con un 0,3 % de agua (10). La Forma X2 se puede convertir en Forma X3 por medio de secado (11). La Forma X2 también se puede generar por medio de suspensión de las Formas A y X3 en DCM/acetona (1:3 v/v) con un 0,3 % en peso de agua (12).

Los detalles experimentales adicionales se encuentran a continuación en las Tablas 1-13. Los Ejemplos 2-12 proporcionan detalles adicionales con respecto a la caracterización de las Formas A, D, J, X, X2, X3, F, K, L, M y N, respectivamente.

Tabla 1: Sistemas de disolvente sometidos a ensayo.

Material de partida	Sistema de disolvente		Resultados	
	Nombre	Relación (v:v)	Forma final por medio de XRPD	Disolventes residuales por GC (% en peso)
Producto de cristalización a partir de DCM/n-heptano: Formas D & J	DCM/acetona	2:1	No identificado	-
		1:3	Forma A	-
		1:9	Forma A	-
	DCM/n-heptano	2:1	No identificado	-
		1:3	Forma D	-
		1:9	Forma D	-
Producto de cristalización a partir de DCM/acetona: Formas A & J	Acetona	-	Forma A	0,18 % de acetona + 0,18 % de DCM
	DCM/acetona	1:1	Forma J	1,96 % de acetona + 20,32 % de DCM

Tabla 2: Cristalización preliminar por medio de adición de anti-disolvente en THF/n-heptano, usando 8,4 g de grapiprant Forma A como material de partida.

Conc. de partida (mg/ ml)	Adición de anti-disolvente				Enfriar		Resultados	
	Temp (°C)	Tiempo (h)	Anti disolvente	THF final (% en vol.)	Tiempo (h)	Temp. Final (°C)	Pureza de HPLC (% de A)	THF residual (% en peso)
80	40	12	THF/n-heptano 1:2	60	1	20	98,9	0,662

Tabla 3: Sumario de nueva forma de preparación y caracterización.

Forma por medio de XRPD	Procedimiento de preparación	Pérdida de peso TGA (% en peso)	Resultados GC (% en peso)	KF (% en peso)
D	Suspensión de Forma A en agua	6,72	n.a	n.a
J	Precipita en DCM/n-heptano (v:v = 2:1)	13,76	DCM 11,81 Acetona 0,67 (datos RMN)	0,19
X	suspensión de Forma D y Forma J en DCM/Acetona (v: v = 2:1)	9,47	DCM 8,10 Acetona 0,39 (datos RMN)	1,36
X2	Suspensión de Forma A (contiene tres nuevos picos) en DCM/Acetona/H ₂ O (v:v:v = 33:66:1)	19,2	DCM 12,1 Acetona 7,2	n.a
X3	Forma X2 secado a temperatura ambiente o 45 °C	10,06	DCM 8,8 Acetona 4,5	1,06

Tabla 4: Conversión de suspensión en acetona del producto a partir de la cristalización de anti-disolvente en DCM/acetona.

Muestra N.º	Suspensión		Secado	Resultados			
	T (°C)	Tiempo (h)		Forma por medio de XRPD	DCM residual (% en peso)	Acetona residual (% en peso)	TGA (% en peso)
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

Tabla 5: Cristalización por medio de adición simultánea a DCM/acetona 1:2 y 1:3.

Muestra N.º	Preparación de lecho seminal			Línea A: Solución API/Acetona (Línea B: Acetona)					DCM/ Acetona en el final	T final (°C)
	T (°C)	Carga (% en peso)	Conc. (mg/ ml)	T (°C)	Tiempo (h)	Conc. (mg/ ml)	Pureza (% de A)	Disolvente		
6	35	25	58,5	TA	18	150	90,9	DCM	1/2	15
	(a) Producto => suspensión en acetona (RT, 36 horas)									
	(b) Producto => suspensión en DCM/Acetona 1:2 (RT, 36 horas)									
7	35	25	55,6	TA	18	150	90,9	DCM	1/2	8
	(a) Producto => suspensión en acetona (RT, 18 horas)									
8	35	25	63,4	TA	19	180	90,3	DCM/ Acetona 4:1	1/3	15

Tabla 6: Resultados de cristalización por medio de adición simultánea a DCM/acetona 1:2 y 1:3.

Muestra N.º	Resultados					
	Tipo de cristal	Contenido de agua (% en peso)	Pureza (% de A)	% en peso de disolvente residual (GC)		Rendimiento* (por medio de ML)
				DCM	Acetona	
6	A+X2	0,51	99,8	0,183	0,178	20,3
6a	A+X2	-	n.a	pendiente	pendiente	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	pendiente	pendiente	n.a
8	A+X2	pendiente	pendiente	pendiente	pendiente	pendiente

Tabla 7: Resultados de la cristalización por medio de suspensión a temperatura ambiente.

Disolvente (v/v)	Forma final
DCM/THF, 2:3	Forma A
DCM/1,4-Dioxano, 2:3	Forma A
DCM/Etanol, 2:3	sin sólido disponible
DCM/Acetonitrilo, 2:3	Forma A
DCM/Cloroformo, 2:3	Forma F
DCM/Acetato de etilo, 2:3	Forma A
DCM/Tolueno, 2:3	Forma J + Forma A
DCM/Heptano, 2:3	Forma J + Forma A
DCM/heptano, 1:4	Forma A
DCM/Heptano, 1:1	Forma J + Forma A
DCM/Heptano, 4:1	Forma J + Forma A
DCM/Acetona/Agua, 1:1:1	Forma D
DCM/Acetona/THF, 1:1:2	Forma A + Forma D
DCM/Acetona/Acetonitrilo, 1:1:2	Forma A
DCM/Acetona/Acetato de etilo, 1:1:2	Forma A
Acetona/Cloroformo, 1:1	Forma F
DCM/Acetona/Tolueno, 1:1:2	Forma A
Acetona/THF, 1:2	Forma A
DCM/acetona, 7:5	Amorfo
Cloroformo/Acetona, 5:1	Forma F

Tabla 8: Resultados de la cristalización por medio de suspensión a 50 °C.

Disolvente (v/v)	Forma final
DCM/2-MeTHF, 1:4	Forma A
DCM/Isopropanol, 1:5	Forma A
DCM/Etil metil cetona, 1:4	Forma A
DCM/Acetato de isopropilo, 1:4	Forma A
DCM/Tolueno, 1:5	Forma A
DCM/Acetona/Agua, 1:2:1	amorfo
DCM/Acetona/1,4-Dioxano, 1:2:1	Forma A
DCM/Acetona/Etanol, 1:2:1	sin sólido disponible
DCM/Acetona/Tolueno, 1:2:2	Forma A
DCM/acetona, 1:5	Forma A
DCM/acetona, 1:1	Forma A
DCM/acetona, 3:1	Forma J + Forma A
Acetona/Heptano, 3:1	Forma A
Acetona/THF, 4:1	Forma A

Tabla 9: Resultados de la cristalización por medio de enfriamiento.

Procedimiento	Disolvente (v/v)	Concentración	Forma final
0,1 °C/min de 50 °C a 5 °C	DCM/acetona, 1:3	saturado	Forma J + Forma A
	DCM/acetona, 1:1	saturado	Forma J + Forma D
	DCM/Heptano, 3:1	saturado	Forma J
	DCM/Etanol, 1:3	saturado	N/A
	DCM/THF, 2:3	saturado	Forma A
	DCM/Acetato de isopropilo, 1:4	saturado	Forma D
	DCM/Tolueno, 2:3	saturado	Forma J + Forma X

(continuación)

Procedimiento	Disolvente (v/v)	Concentración	Forma final
	DCM/Acetonitrilo, 1:5	saturado	Forma J + Forma X
	DCM/Isobutil metil cetona, 3:2	saturado	Forma J + Forma X
	DCM/Isopropanol, 5:1	saturado	N/A
	DCM/acetona, 9:1	100 mg/ml	N/A
	DCM/acetona, 7:1	50 mg/ml	Forma J
	DCM/acetona, 4:1	20 mg/ml	Forma J + Forma X
Enfriado rápidamente de 50 °C a temperatura ambiente	DCM/acetona, 1:1	saturado	Forma J
	DCM/Heptano, 3:1	saturado	Forma J
	DCM/acetona, 3:1	saturado	Forma J
Enfriado rápidamente de 50 °C a 5 °C	DCM/Etanol, 1:2	saturado	N/A
	DCM/THF, 2:3	saturado	Forma J
	DCM/acetona, 2:1	saturado	sin sólido disponible

Tabla 10: Resultados de la cristalización por medio de difusión de vapor líquido.

Disolvente (v/v)	Anti disolvente	Forma final
DCM	Acetona	sin sólido disponible
DCM	Isopropanol	sin sólido disponible
DCM	Acetato de etilo	Forma A
DCM	THF	sin sólido disponible
DCM	1,4-Dioxano	sin sólido disponible
DCM	Acetonitrilo	sin sólido disponible
DCM	Hexano	sin sólido disponible
DCM	Tolueno	sin sólido disponible
DCM/acetona, 5:1	Metil etil cetona	Forma A
DCM/acetona, 3:1	Etanol	Forma A

Tabla 11: Resultados de la cristalización por medio de adición de anti-disolvente.

Disolvente	Anti disolvente	Forma final
DCM	Acetona	sin sólido disponible
DCM	Etanol	Forma L (tras suspensión a 5 °C)
DCM	Acetato de isopropilo	Forma A
DCM	2-MeTHF	sin sólido disponible
DCM	1,4-Dioxano	sin sólido disponible
DCM	Acetonitrilo	Forma L (tras suspensión a 5 °C)
DCM	Hexano	Forma J
DCM	Tolueno	Forma A
DCM	Isobutil metil cetona	Forma A
DCM	Metil etil cetona	sin sólido disponible

Tabla 12: Resultados de la cristalización por medio de evaporación.

Disolvente (v/v)	Conc. (mg/ ml)	Temperatura	Forma final
DCM/acetona, 3:1	10	temperatura ambiente	amorfo
DCM/acetona, 7:3	30	temperatura ambiente	Forma M
DCM/acetona, 9:1	100	temperatura ambiente	Forma J
DCM/Metanol, 1:1	20	temperatura ambiente	sin sólido disponible
DCM/THF, 5:1	20	temperatura ambiente	sin sólido disponible
MTBE/éter metil t-butílico, 3:1	20	temperatura ambiente	Forma J
DCM/Acetonitrilo, 1:1	20	temperatura ambiente	sin sólido disponible

(continuación)

Disolvente (v/v)	Conc. (mg/ ml)	Temperatura	Forma final
DCM/Etil metil cetona, 3:1	20	temperatura ambiente	Forma J
Acetona/Metanol, 1:3	20	temperatura ambiente	sin sólido disponible
Acetona/agua, 1:1	20	50	amorfo
DCM/Tolueno, 4:1	20	50	amorfo
DCM/Acetato de etilo, 4:1	20	50	amorfo
DCM/Heptano, 5:1	20	35	Forma J
DCM/Acetato de isopropilo, 5:1	20	35	sin sólido disponible
DCM/acetona, 1:2	10	5	amorfo
DCM/acetona, 2:1	10	5	sin sólido disponible
DCM/Metanol, 2:1	10	5	sin sólido disponible
DCM/acetona, 9:1	50	temperatura ambiente	Forma J

Tabla 13: Resultados de la cristalización por medio de evaporación.

Disolvente (v/v)	Polímero	Forma final
DCM/acetona, 7:1	Mezcla I: polivinilpirrolidona (PVP), alcohol de polivinilo (PVA), poli(cloruro de vinilo) (PVC), poli(acetato de vinilo) (PVAC), hipromelosa (HPMC), metil celulosa (MC) (relación en masa de 1:1:1:1:1:1)	Forma J
DCM/THF, 5:1		Forma N
DCM/Metanol, 1:1		amorfo
Acetona/Metanol, 1:5		sin sólido disponible
DCM/Acetona/Agua, 1:1:0,5		amorfo
DCM/Acetonitrilo, 5:1	Mezcla II: policaprolactona (PCL), polietilenglicol (PEG), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), alginato de sodio (SA), hidroximetil celulosa (HEC) (relación en masa de 1:1:1:1:1).	Forma K
DCM/Acetato de etilo, 4:1		Forma A
DCM/Heptano, 9:1		Amorfo
Acetona/agua, 5:1		sin sólido disponible
DCM/Acetona/Agua, 1:1:0,5		Amorfo

Ejemplo 2 - Preparación y caracterización de Cristales de Forma A

5 La Forma A de grapirant es una especie no hidratada, que tiene menos de un 0,2 % en peso de agua. Se prepararon cristales de la Forma A por medio de (1) suspensión de la Forma J (Ejemplo 4) en diclorometano/acetona 1:2 (v/v) a 25 °C, (2) suspensión con la Forma X (Ejemplo 5) en diclorometano/acetona 1:1 (v/v) o suspensión con Forma X2 (Ejemplo 6). (véase también Figura 1.)

10 La Figura 2 representa el patrón característico de difracción de rayos-X en forma de polvo para la Forma A. La Forma A exhibió picos de difracción por encima del fondo a 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 y 39,141 grados 2-theta. Esta forma cristalina tuvo picos predominantes a aproximadamente 9,9, aproximadamente 13,5, aproximadamente 14,3, aproximadamente 16,1, aproximadamente 17,7, aproximadamente 21,8, aproximadamente 24,14 y aproximadamente 25,8 grados 2-theta ($\pm 0,15$ grados 2-theta).

15 La Figura 3 presenta trazas de DSC de la Forma A que mostró una endoterma/exoterma a aproximadamente 155-170 °C. En la misma figura, las trazas de TGA exhibieron una pérdida de masa de un 0,5-0,6 % cuando se calentaron de aproximadamente 30° a aproximadamente 150 °C. La pérdida de masa se identificó como acetona residual y diclorometano.

20 La Figura 9 muestra el perfil de solubilidad para la Forma A en un sistema de disolvente de tetrahidrofurano (THF) y n-heptano, y la Figura 10 muestra la solubilidad del perfil para la Forma A en un sistema de disolvente de diclorometano y acetona. Estas solubilidades se evaluaron para indicar el modo de recristalización de los disolventes en la recuperación global de los materiales.

Ejemplo 3 - Preparación y caracterización de Cristales de Forma D

La Forma D de grapiprant es un dihidrato, que tiene aproximadamente un 6,5 en peso de agua. Se prepararon cristales de forma D por medio de suspensión de la Forma A (Ejemplo 2) en agua. (véase también Figura 1.)

La Figura 2 representa el patrón característico de difracción de rayos-X en forma de polvo para la Forma D. La Forma D exhibió picos de difracción por encima del fondo a 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 y 36,142 grados 2-theta. Esta forma cristalina tuvo picos predominantes a aproximadamente 9,6, aproximadamente 12,5, aproximadamente 15,0, aproximadamente 15,4, aproximadamente 22,7 y aproximadamente 27,1 grados 2-theta ($\pm 0,15$ grados 2-theta).

La Figura 4 presenta trazas de DSC de la Forma D que mostraron episodios de endoterma/exoterma a aproximadamente 25-125 °C, a aproximadamente 125-155 °C y aproximadamente 155-175 °C. En la misma figura, las trazas de TGA exhibieron una pérdida de masa de un 6-7 % cuando se calentaron de aproximadamente 24 °C a aproximadamente 69 °C. La pérdida de masa se identificó como agua.

Ejemplo 4 - Preparación y caracterización de Cristales de Forma J

La Forma J de grapiprant es un solvato de diclorometano (DCM), que tiene una cantidad no identificada de agua. Se prepararon cristales de la Forma J por medio de precipitación de grapiprant en diclorometano/n-heptano 2:1 (2:1). (véase también Figura 1.) Como se muestra en la Figura 23, la Forma J puede tener morfología de cristal de una placa.

La Figura 2 representa el patrón característico de difracción de rayos-X en forma de polvo para la Forma J. La Forma J exhibió picos de difracción por encima del fondo a 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 y 36,158 grados 2-theta. Esta forma cristalina tuvo picos predominantes a aproximadamente 6,6, aproximadamente 13,1, aproximadamente 15,5, aproximadamente 19,7 y aproximadamente 22,9 grados 2-theta ($\pm 0,15$ grados 2-theta).

La Figura 5 presenta trazas de DSC de la Forma J que mostraron episodios de endoterma/exoterma a aproximadamente 25-105 °C, a aproximadamente 105-140 °C y aproximadamente 140-190 °C. En la misma figura, las trazas de TGA exhibieron una pérdida de masa de un 10-11 % cuando se calentaron de aproximadamente 28 °C a aproximadamente 150 °C. La pérdida de masa se identificó como diclorometano.

Ejemplo 5 - Preparación y caracterización de Cristales de Forma X

La Forma X de grapiprant es un hidrato/solvato de DCM, que tiene una cantidad no identificada de agua. Se prepararon cristales de la Forma X por medio de suspensión de las Formas D y J en diclorometano/acetona 2:1 (v/v). (véase también la Figura 1.)

La Figura 2 presenta el patrón característico de difracción de rayos-X en forma de polvo para la Forma X. La Forma X exhibió picos de difracción por encima del fondo a 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 y 37,491 grados 2-theta. Esta forma cristalina tuvo picos predominantes a aproximadamente 6,5, aproximadamente 10,1, aproximadamente 14,9, aproximadamente 15,3, aproximadamente 19,7, aproximadamente 20,3, aproximadamente 21,3, aproximadamente 22,7, aproximadamente 23,1 y aproximadamente 27,3 grados 2-theta ($\pm 0,15$ grados 2-theta).

La Figura 6 presenta trazas de DSC de la Forma X que mostraron episodios de endoterma/exoterma a aproximadamente 33-80 °C y a aproximadamente 110-140 °C. En la misma figura, las trazas de TGA exhibieron una pérdida de masa de un 12-13 % cuando se calentaron de aproximadamente 24 °C a aproximadamente 150 °C. La pérdida de masa se identificó como diclorometano y agua.

Ejemplo 6 - Preparación y caracterización de Cristales de Forma X2

La Forma X2 de grapiprant es un hidrato/solvato de DCM, que tiene entre aproximadamente un 0 % y aproximadamente un 3,5 % en peso de agua. Se prepararon cristales de la Forma X2 por medio de suspensión de la Forma A en diclorometano/acetona/agua 33:66:1 (v/v/v). (véase también la Figura 1.)

La Figura 2 presenta el patrón característico de difracción de rayos x en forma de polvo para la Forma X2. La Forma X2 exhibió picos de difracción por encima del fondo a 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 y 35,788 grados 2-theta. Esta forma cristalina tuvo picos predominantes a aproximadamente 10,2, aproximadamente 14,9, aproximadamente 16,8, aproximadamente 18,3, aproximadamente 21,8, aproximadamente 22,7, aproximadamente 23,9, de aproximadamente 24,3 a aproximadamente 25,9 y aproximadamente 26,4 grados 2-theta ($\pm 0,15$ grados 2-theta).

La Figura 7 presenta trazas de DSC de la Forma X2 que mostraron episodios de endoterma/exoterma a aproximadamente 25-130 °C, a aproximadamente 130-150 °C y aproximadamente 150-190 °C. En la misma figura, las trazas de TGA exhibieron una pérdida de masa de un 14-15 % cuando se calentaron de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 150 °C. La pérdida de masa se identificó como diclorometano y agua. (Véase también FIG. 1.)

5 **Ejemplo 7 - Preparación y caracterización de Cristales de Forma X3**

La Forma X3 de grapiprant es un hidrato/solvato, que tiene entre aproximadamente un 1,1 % y aproximadamente un 2,4 % en peso de agua. Se prepararon cristales de la Forma X3 por medio de secado de la Forma X2 (Ejemplo 6) a temperatura ambiente o 45 °C (Véase también Figurea 1.)

10 La Figura 2 presenta el patrón característico de difracción de rayos x en forma de polvo para la Forma X3. La Forma X3 exhibió picos de difracción a 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 y 33,619 grados 2-theta. Esta forma cristalina tuvo picos predominantes a aproximadamente 13,6, aproximadamente 21,0, aproximadamente 24,5 y aproximadamente 25,3 grados 2-theta ($\pm 0,15$ grados 2-theta).

15 La Figura 8 presenta trazas de DSC de la Forma X3 que mostraron episodios de endoterma/exoterma a aproximadamente 75-115 °C, a aproximadamente 135-150 °C y aproximadamente 150-170 °C. En la misma figura, las trazas de TGA exhibieron una pérdida de masa de un 10-11 % cuando se calentaron de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 135 °C. La pérdida de masa se identificó como agua.

Ejemplo 8 - Preparación y caracterización de Cristales de Forma F

20 La Forma F de grapiprant es un desolvato de cloroformo metaestable, que tiene una cantidad no identificada de agua. Se prepararon cristales de la Forma F por medio de cristalización de grapiprant a partir de una suspensión en diclorometano/cloroformo 2:3 (v/v) a temperatura ambiente, a partir de acetona/cloroformo 1:1 (v/v) o a partir de cloroformo/acetona 5:1 (v/v).

25 La Figura 13 representa el patrón característico de difracción de rayos-X en forma de polvo para la Forma F. La Forma F exhibió picos de difracción por encima del fondo a 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 y 34,174 (intensidad relativa de pico > 10 %) grados 2-theta. Esta forma cristalina tuvo picos predominantes a aproximadamente 9,9, aproximadamente 14,8, aproximadamente 15,5, aproximadamente 18,0, aproximadamente 19,9, aproximadamente 20,4, aproximadamente 21,8, aproximadamente 23,5 y aproximadamente 27,7 grados 2-theta ($\pm 0,15$ grados 2-theta).

30 La Figura 14 presenta trazas de DSC de la Forma F que mostraron episodios de endoterma/exoterma a aproximadamente 122 °C y a aproximadamente 143 °C. En la misma figura, las trazas de TGA exhibieron una pérdida de masa de un 20,5 % cuando se calentaron de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 135 °C. La pérdida de masa se identificó como agua.

Ejemplo 9 - Preparación y caracterización de Cristales de Forma K

35 La Forma K de grapiprant tiene una cantidad no identificada de agua. Se prepararon cristales de la Forma K por medio de cristalización de grapiprant a partir de diclorometano/acetonitrilo 5:1 (v/v).

40 La Figura 15 representa el patrón característico de difracción de rayos-X en forma de polvo para la Forma K. La Forma K exhibió picos de difracción por encima del fondo a 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 y 33,739 (intensidad relativa de pico > 10 %) grados 2-theta. Esta forma cristalina tuvo picos predominantes a aproximadamente 11,3, aproximadamente 15,9, aproximadamente 16,6, aproximadamente 18,2, aproximadamente 19,0, aproximadamente 21,7, aproximadamente 21,9, aproximadamente 25,7 y aproximadamente 29,0 grados 2-theta ($\pm 0,15$ grados 2-theta).

45 La Figura 16 presenta trazas de DSC de la Forma K que mostraron episodios de endoterma/exoterma a aproximadamente 48 °C, a aproximadamente 95 °C y a aproximadamente 155 °C. En la misma figura, las trazas de TGA exhibieron una pérdida de masa de un 8,7 % cuando se calentaron de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 135 °C. La pérdida de masa se identificó como agua.

Ejemplo 10 - Preparación y caracterización de Cristales de Forma L

50 La Forma L de grapiprant tiene una cantidad no identificada de agua. Se prepararon cristales de la Forma L por medio de cristalización de grapiprant a partir de diclorometano/acetonitrilo o a partir de diclorometano/etanol.

La Figura 17 presenta el patrón característico de difracción de rayos-X en forma de polvo para la Forma L. La Forma L exhibió picos de difracción por encima del fondo a 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 y 36,864 (intensidad relativa de pico > 1 %) grados 2-theta. Esta forma cristalina tuvo picos predominantes a aproximadamente 6,8, aproximadamente 11,1, aproximadamente 13,8,

aproximadamente 16,7, aproximadamente 20,7, aproximadamente 23,2, aproximadamente 25,0, aproximadamente 26,0 y aproximadamente 26,3 grados 2-theta ($\pm 0,15$ grados 2-theta).

- 5 La Figura 18 presenta trazas de DSC de la Forma L que mostró una endoterma/exoterma a aproximadamente 106 °C. En la misma figura, las trazas de TGA exhibieron una pérdida de masa de un 12,9 % cuando se calentaron de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 135 °C. La pérdida de masa se identificó como agua.

Ejemplo 11 - Preparación y caracterización de Cristales de Forma M

La Forma M de grapiprant tiene una cantidad no identificada de agua. Se prepararon cristales de la Forma M por medio de cristalización de grapiprant a partir de diclorometano/acetona 7:3 (v/v).

- 10 La Figura 19 presenta el patrón característico de difracción de rayos-X en forma de polvo para la Forma M. La Forma M exhibió picos de difracción por encima del fondo a 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 y 39,816 (intensidad relativa de pico > 1 %) grados 2-theta. Esta forma cristalina tuvo picos predominantes a aproximadamente 6,2, aproximadamente 6,5, aproximadamente 13,0, aproximadamente 18,9, aproximadamente 19,5, aproximadamente 27,4, aproximadamente 37,9, aproximadamente 38,0 y aproximadamente 39,7 grados 2-theta ($\pm 0,15$ grados 2-theta).
- 15 La Figura 20 presenta trazas de DSC de la Forma M que mostraron episodios de endoterma/exoterma a aproximadamente 77 °C, a aproximadamente 99 °C y a aproximadamente 138 °C. En la misma figura, las trazas de TGA exhibieron una pérdida de masa de un 13,6 % cuando se calentaron de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 135 °C. La pérdida de masa se identificó como agua.

Ejemplo 12 - Preparación y caracterización de Cristales de Forma N

- 20 La Forma N de grapiprant tiene una cantidad no identificada de agua. Se prepararon cristales de la Forma N por medio de cristalización de grapiprant a partir de DCM/THF 5:1 (v/v).

- 25 La Figura 21 representa el patrón característico de difracción de rayos-X en forma de polvo para la Forma N. La Forma N exhibió picos de difracción por encima del fondo a 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 y 27,508 (intensidad relativa de pico > 10 %) grados 2-theta. Esta forma cristalina tuvo picos predominantes a aproximadamente 6,5, aproximadamente 9,9, aproximadamente 14,2, aproximadamente 14,8, aproximadamente 15,4, aproximadamente 17,7, aproximadamente 19,7, aproximadamente 20,3 y aproximadamente 23,4 grados 2-theta ($\pm 0,15$ grados 2-theta).

- 30 La Figura 22 presenta trazas de DSC de la Forma N que mostraron episodios de endoterma/exoterma a aproximadamente 121 °C y a aproximadamente 157 °C. En la misma figura, las trazas de TGA exhibieron una pérdida de masa de un 11,1 % cuando se calentaron de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 135 °C. La pérdida de masa se identificó como agua.

REIVINDICACIONES

1. Un cristal de grapiprant que tiene la Forma X cristalina, que exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos expresados en grados 2-theta a $6,5 \pm 0,15$, $10,1 \pm 0,15$, $14,9 \pm 0,15$, $15,3 \pm 0,15$, $19,7 \pm 0,15$, $20,3 \pm 0,15$, $21,3 \pm 0,15$, $22,7 \pm 0,15$, $23,1 \pm 0,15$ y $27,3 \pm 0,15$; y
 - 5 que exhibe un perfil de calorimetría de barrido diferencial que tiene episodios de endoterma/exoterma a aproximadamente $33-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a aproximadamente $110-140\text{ }^{\circ}\text{C}$; y
 - que exhibe un análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de masa de un $12-13\%$, cuando se calienta de $24\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$;
 - en el que el patrón de difracción de rayos-X se determina usando un difractómetro de rayos-X con fuente de difracción de cobre K α operada a $45\text{ kV}/40\text{ mA}$, un intervalo de barrido de $3,0$ a $40,0$ grados 2-theta, un tamaño de etapa de $0,02$ grados 2-theta, y un tiempo de barrido de $12,7$ segundos por etapa; y
 - 10 en el que el perfil de calorimetría de barrido diferencial se lleva a cabo usando un calorímetro de barrido diferencial calentado de $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ a la temperatura designada a una tasa de $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ por minuto; y
 - en el que el análisis termogravimétrico se llevó a cabo con un analizador termogravimétrico calentado de temperatura ambiente a una temperatura designada a una tasa de $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ por minuto con flujo de nitrógeno de 50 ml por minuto.
 - 15
2. Un procedimiento de preparación de una Forma X cristalina de grapiprant, comprendiendo el procedimiento:
 - i. poner en contacto grapiprant a $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ con un disolvente que comprende diclorometano/acetona en una relación en volumen-a-volumen de $1:0,5$ a $1:5$ para formar una suspensión; y
 - ii. formar cristales de la Forma X cristalina de grapiprant sustancialmente pura,
 - 20 en el que la Forma X cristalina, que exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos expresados en grados 2-theta a $6,5 \pm 0,15$, $10,1 \pm 0,15$, $14,9 \pm 0,15$, $15,3 \pm 0,15$, $19,7 \pm 0,15$, $20,3 \pm 0,15$, $21,3 \pm 0,15$, $22,7 \pm 0,15$, $23,1 \pm 0,15$ y $27,3 \pm 0,15$;
 - un perfil de calorimetría de barrido diferencial que tiene episodios de endoterma/exoterma a $33-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a $110-140\text{ }^{\circ}\text{C}$;
 - y
 - 25 un análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de masa de un $12-13\%$, cuando se calienta de $24\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$.
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el disolvente comprende una relación de volumen a volumen de $1:1$ a $2:1$.
 - 30
4. El procedimiento de la reivindicación 2, que comprende además la conversión de la Forma X en la Forma A por medio de suspensión en diclorometano/acetona con una relación de volumen a volumen de $1:1$,
 - en el que la Forma A exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta a $9,9 \pm 0,15$, $13,5 \pm 0,15$, $14,3 \pm 0,15$, $16,1 \pm 0,15$, $17,7 \pm 0,15$, $21,8 \pm 0,15$, $24,14 \pm 0,15$ y $25,8 \pm 0,15$;
 - un perfil de calorimetría de barrido diferencial que mostró una endoterma/exoterma a $155-170\text{ }^{\circ}\text{C}$; y
 - 35 un análisis termogravimétrico que muestra una pérdida de masa de un $0,5-0,6\%$, cuando se calienta de $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$.

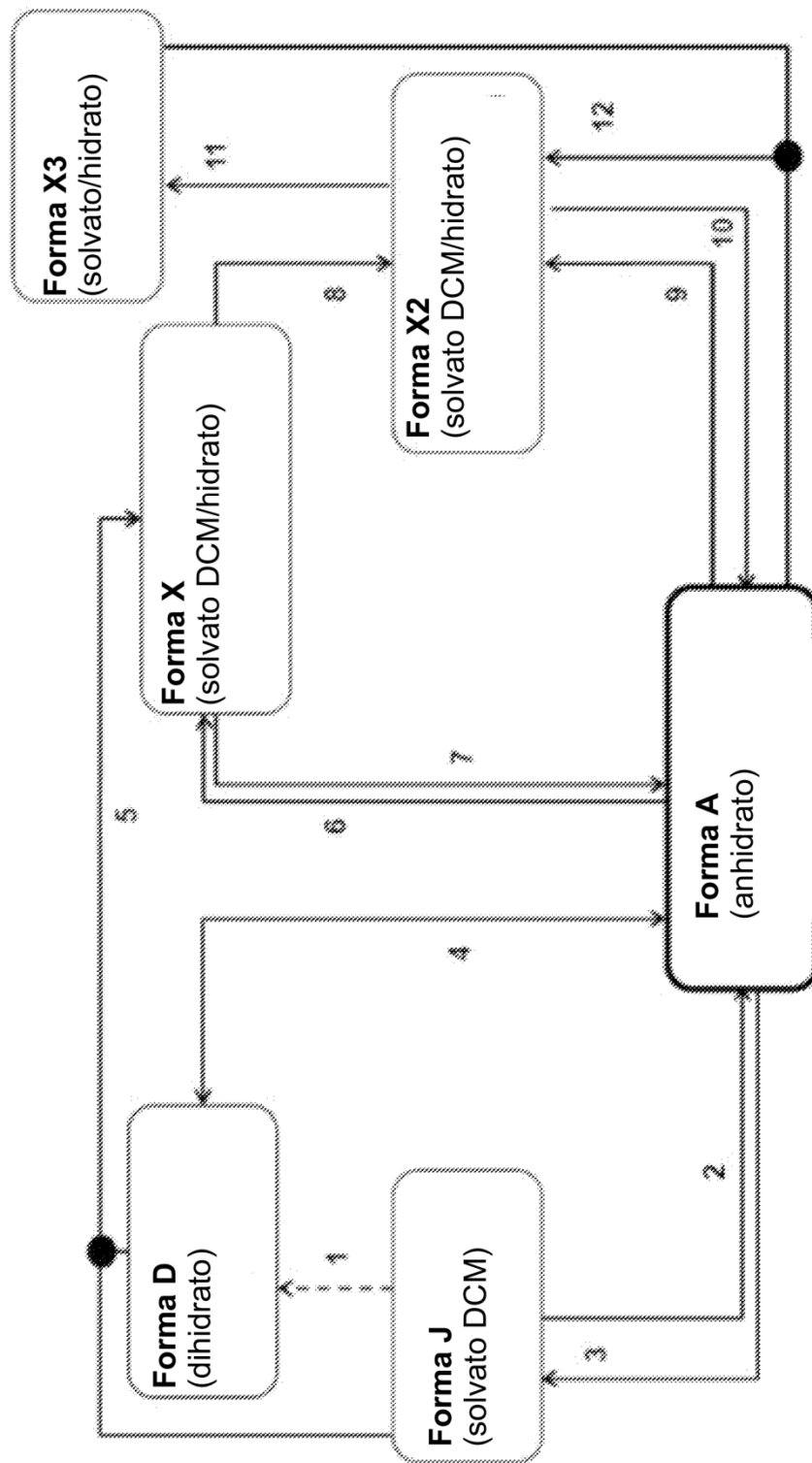


FIG. 1

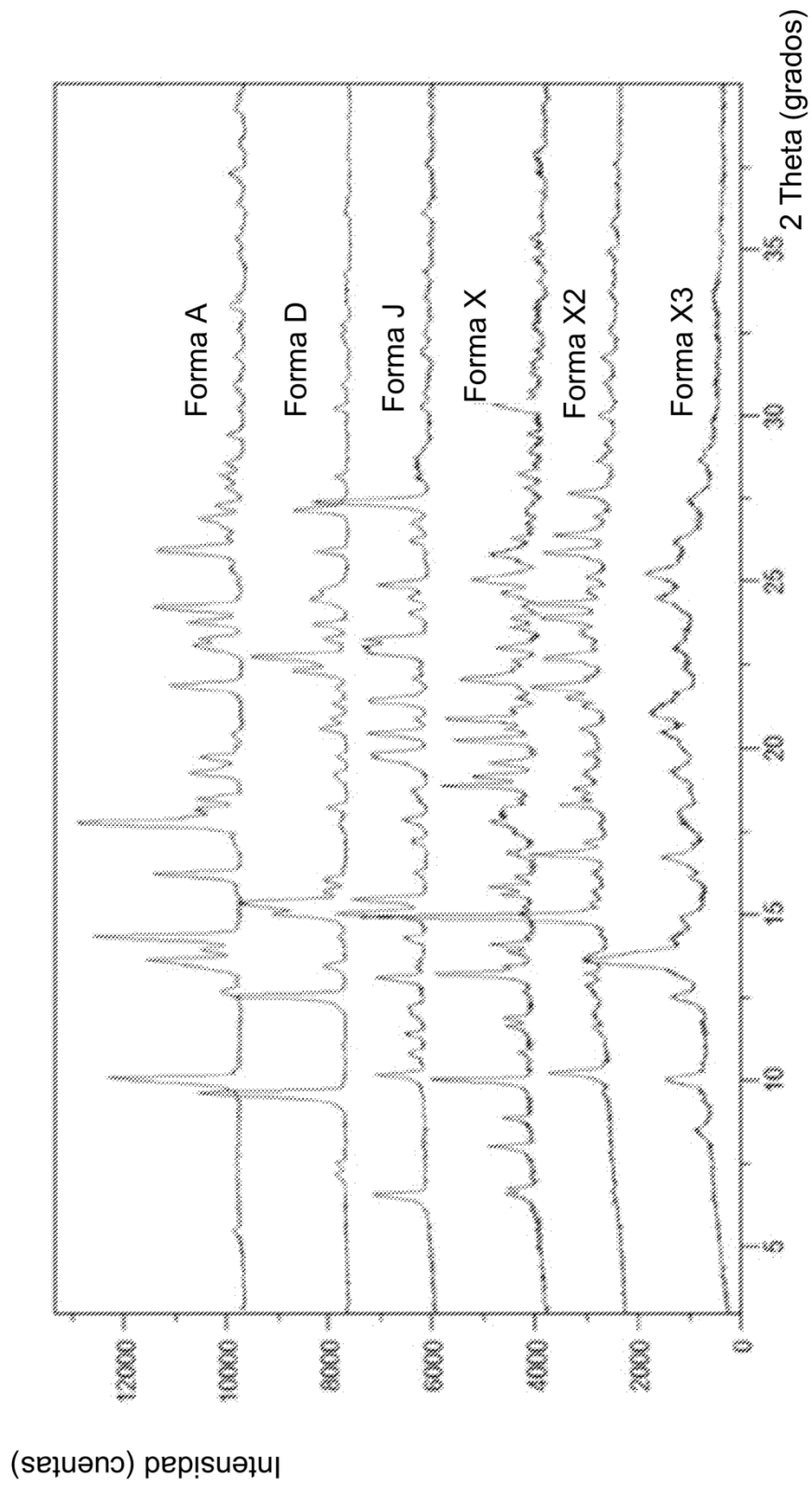


FIG. 2

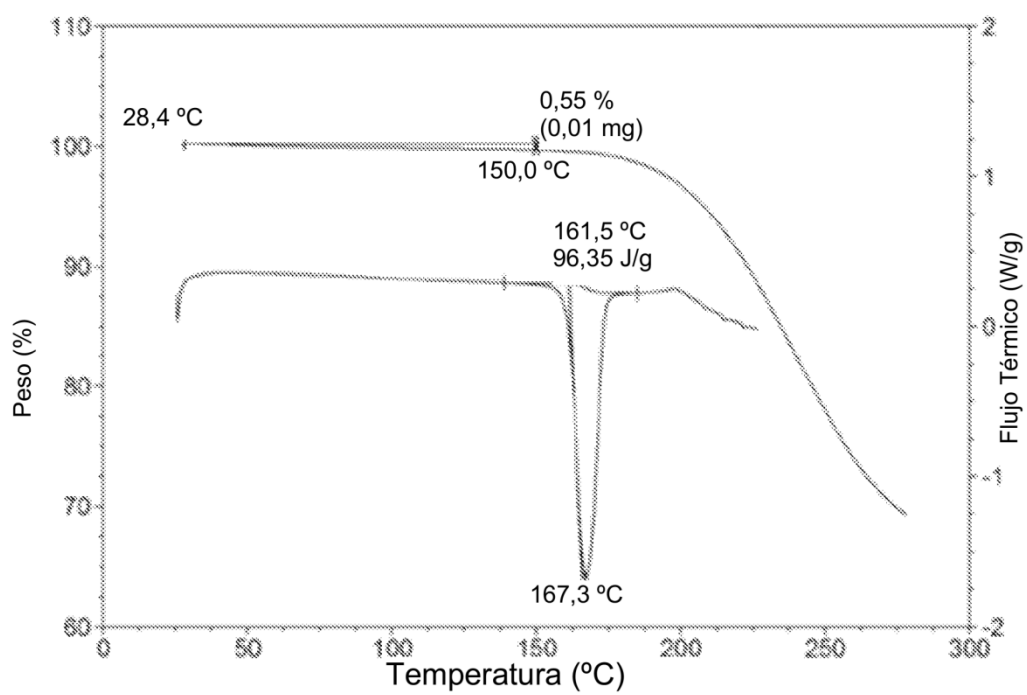


FIG. 3

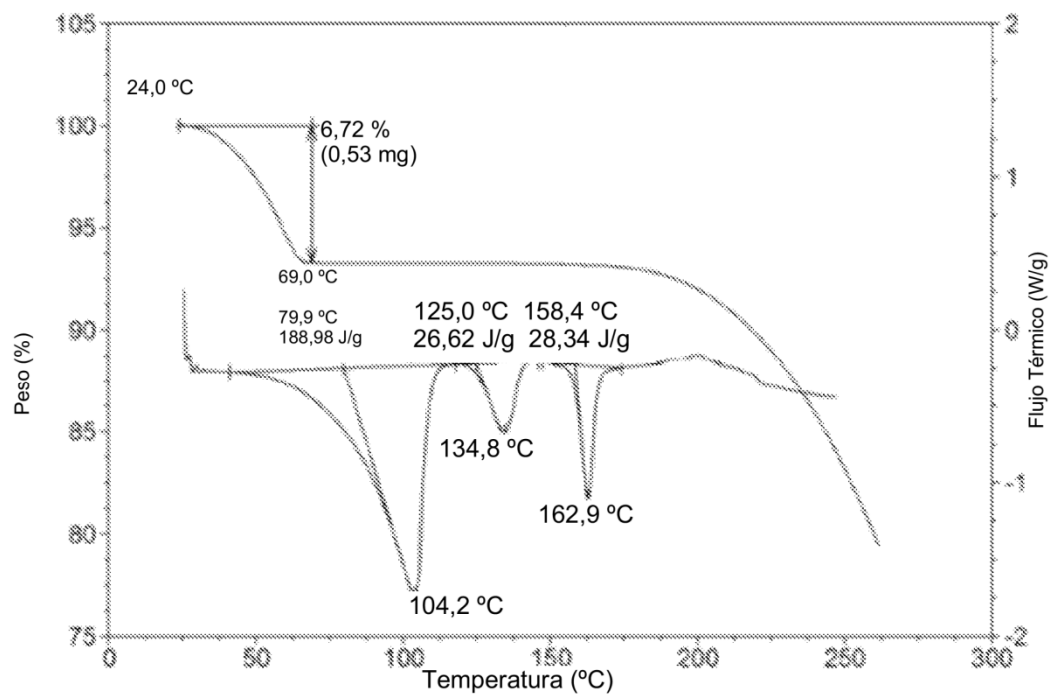


FIG. 4

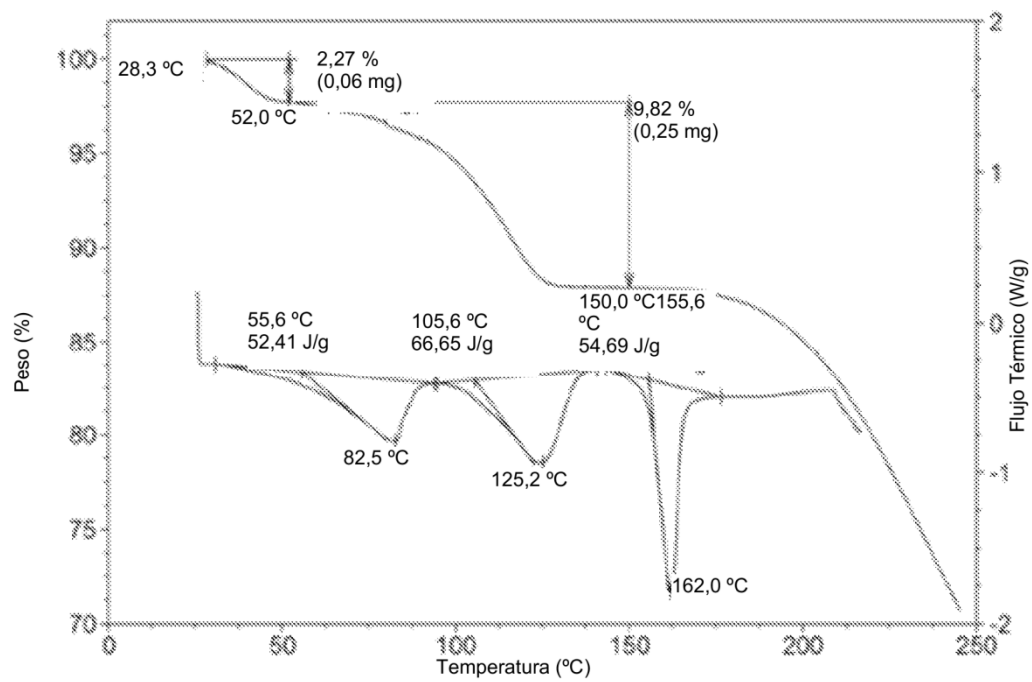


FIG. 5

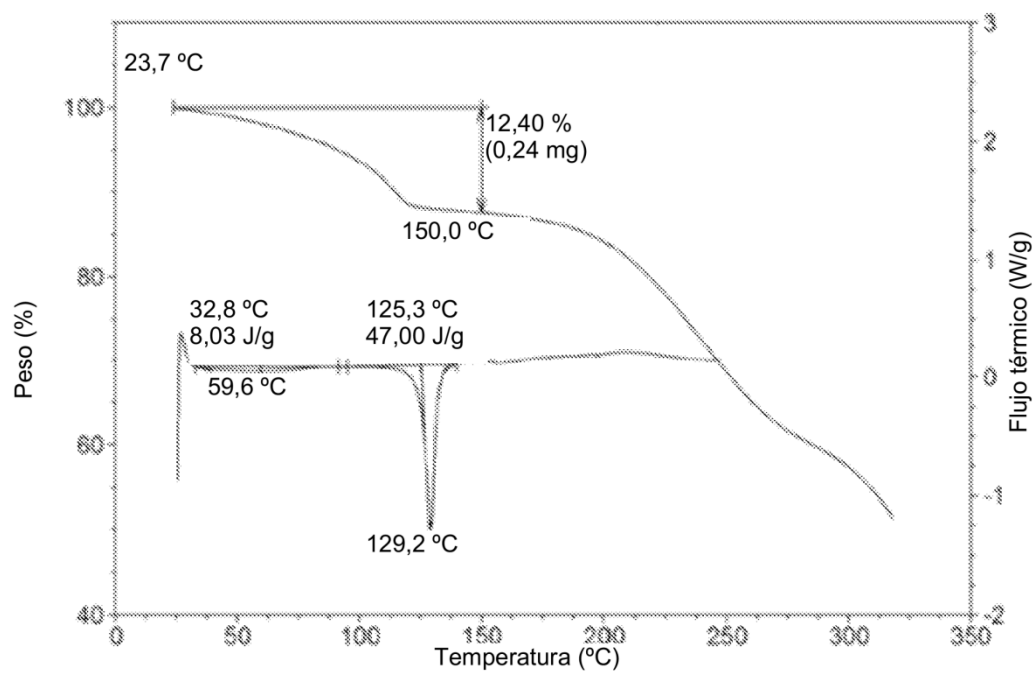


FIG. 6

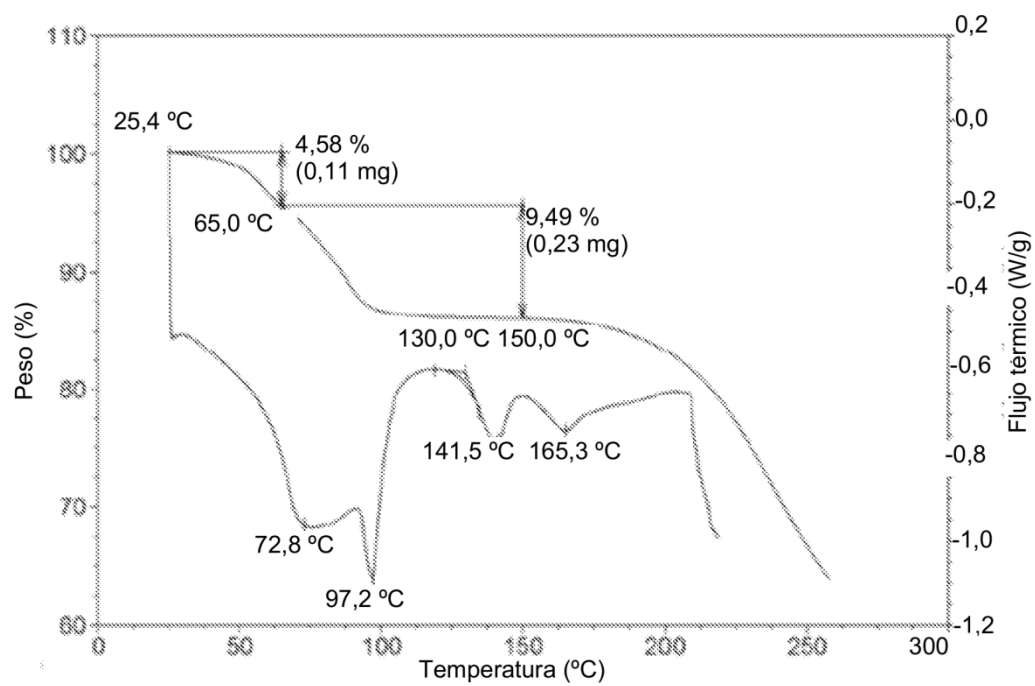


FIG. 7

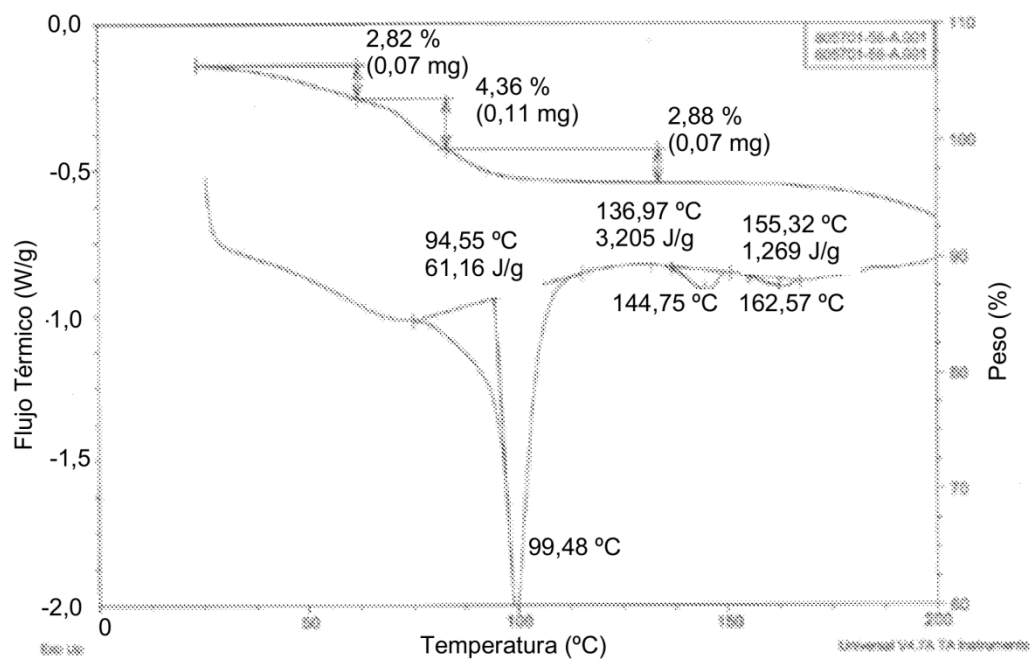


FIG. 8

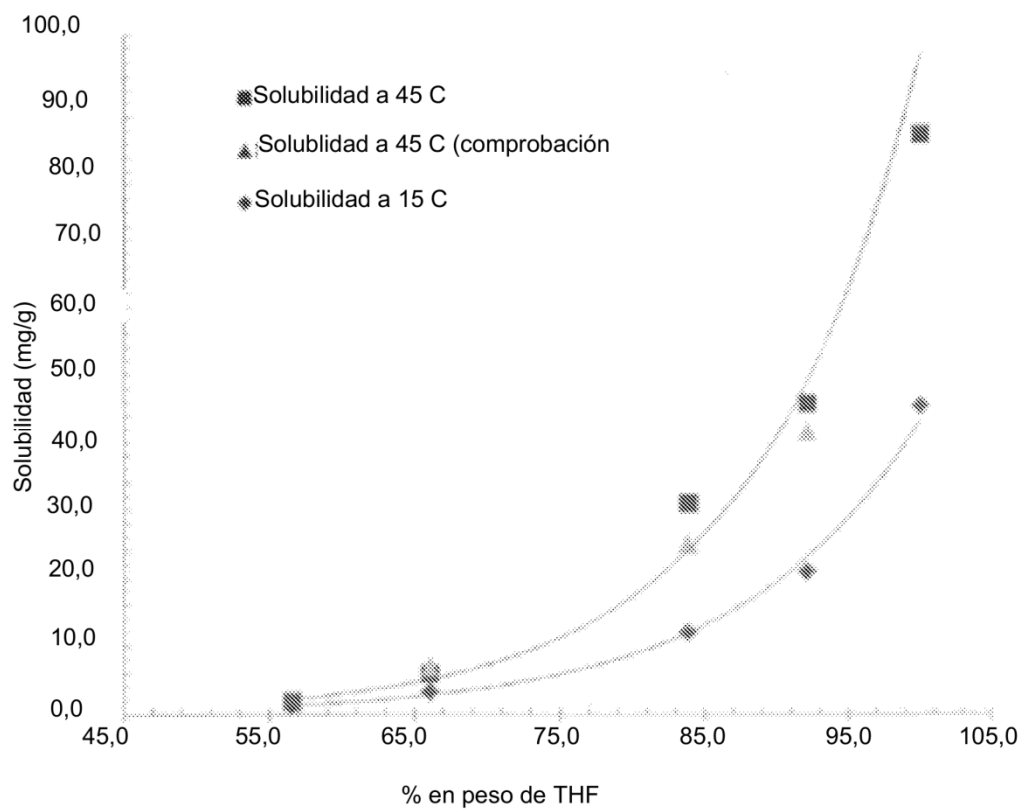


FIG. 9

Comparación de Solubilidad (r.t.)

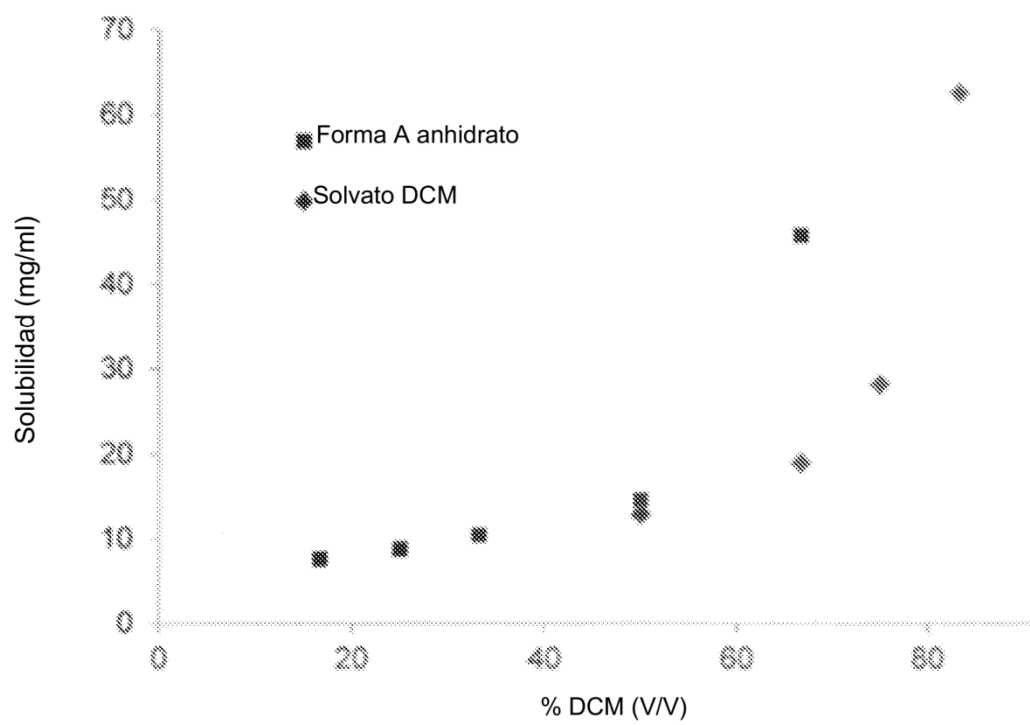


FIG. 10

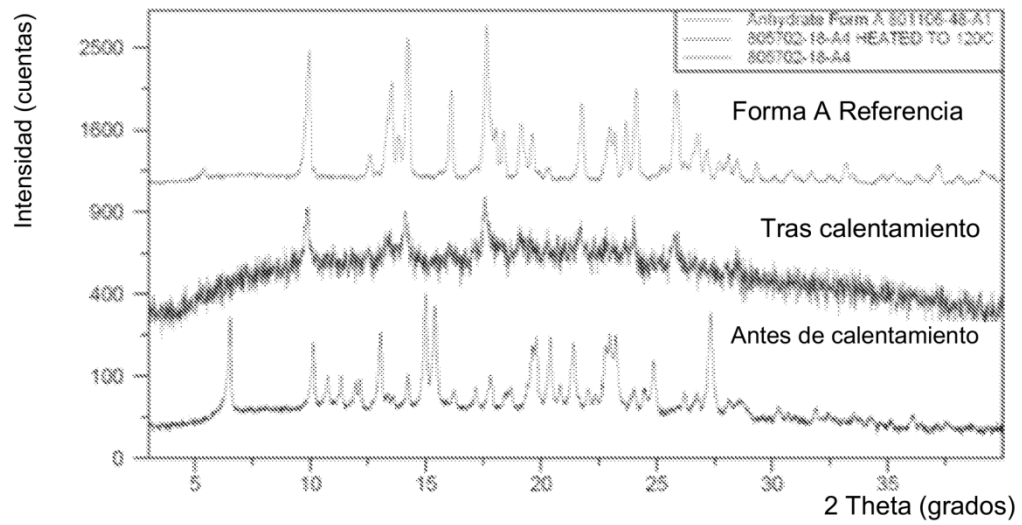


FIG. 11

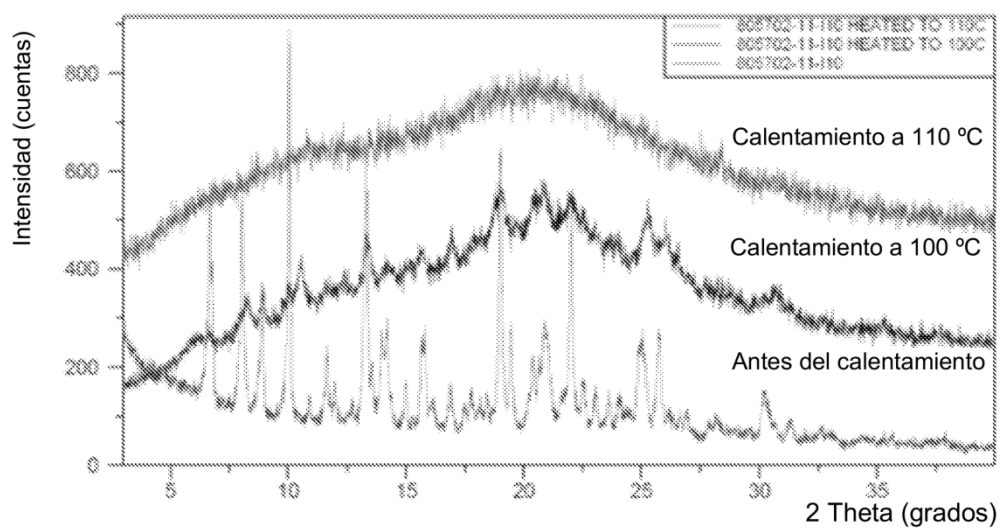


FIG. 12

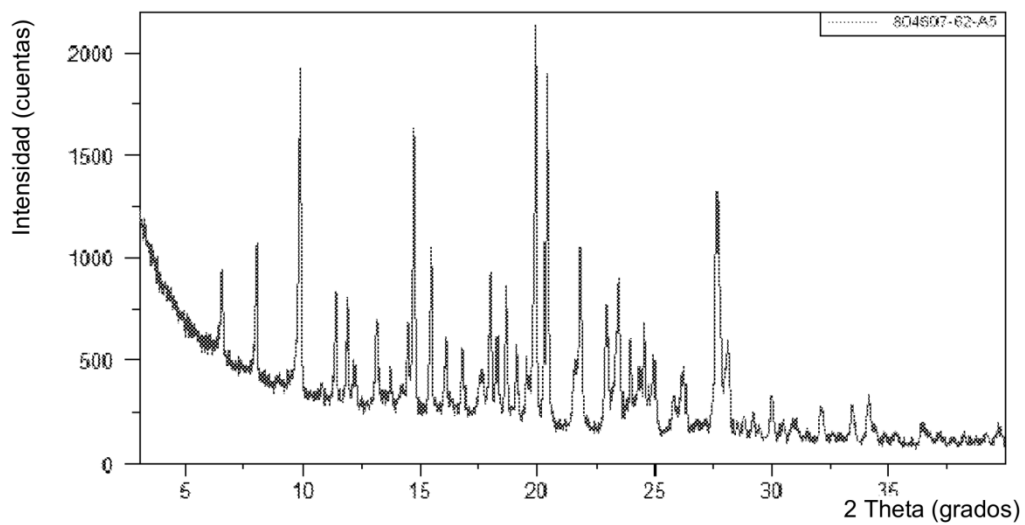


FIG. 13

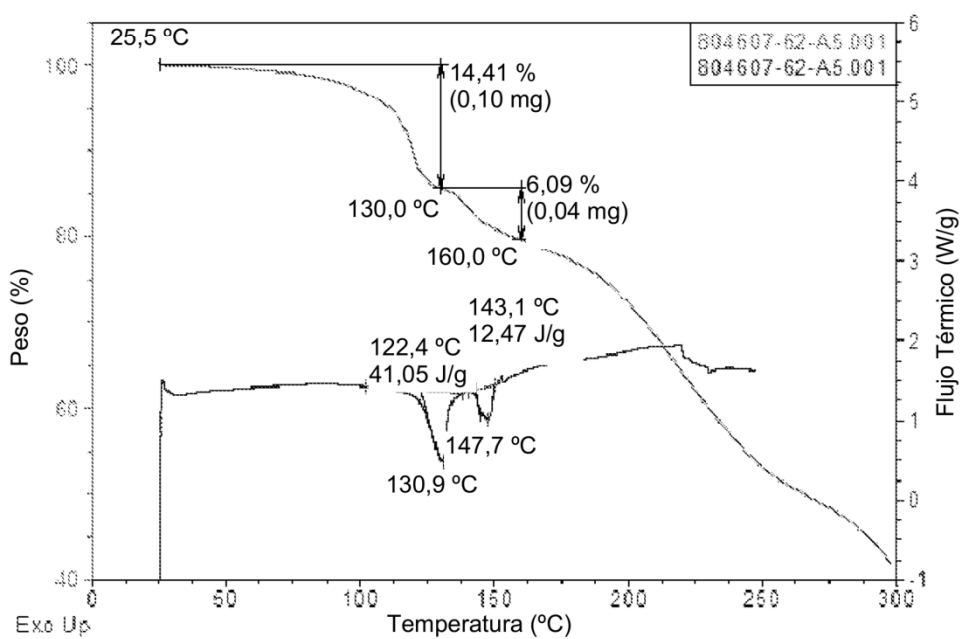


FIG. 14

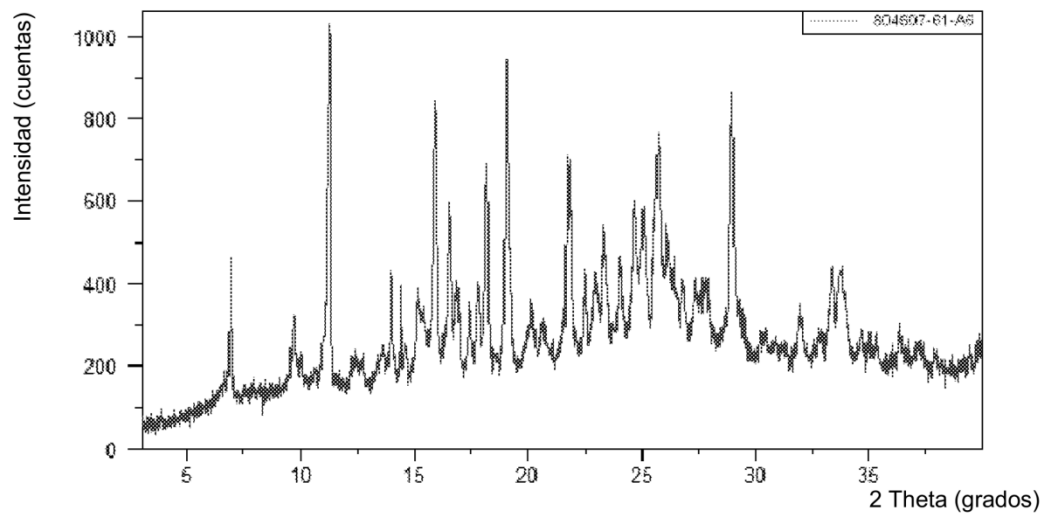


FIG. 15

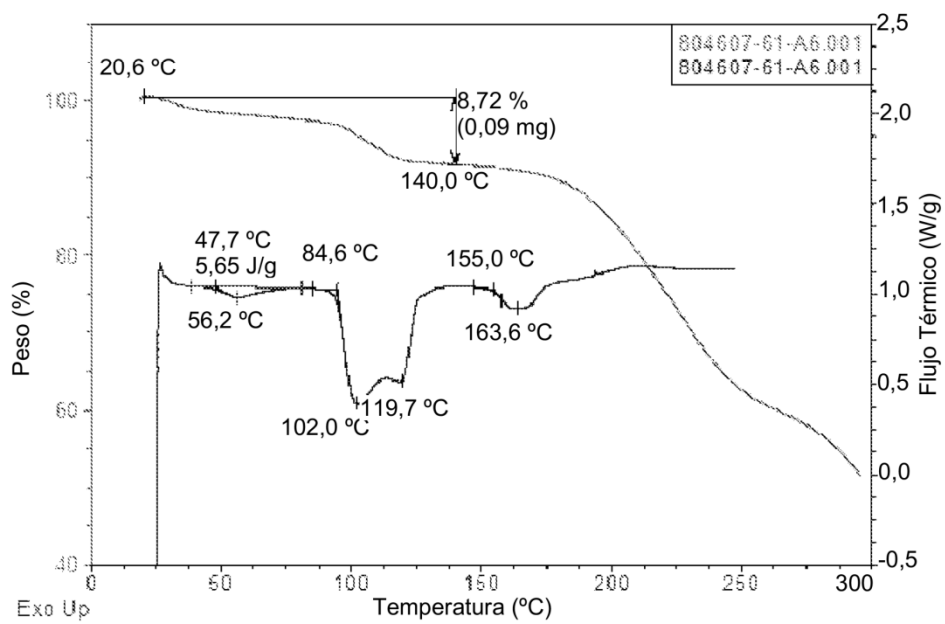


FIG. 16

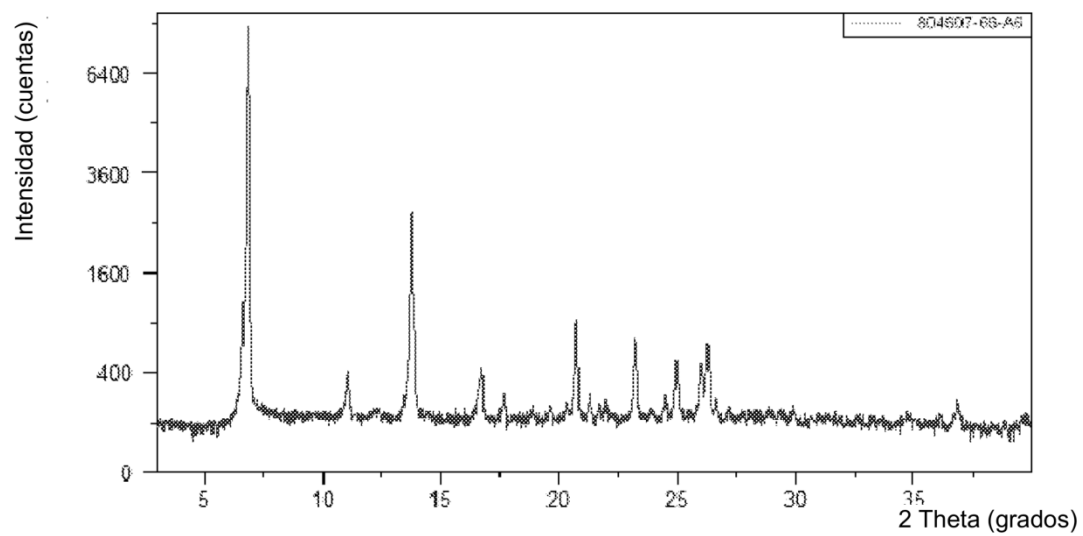


FIG. 17

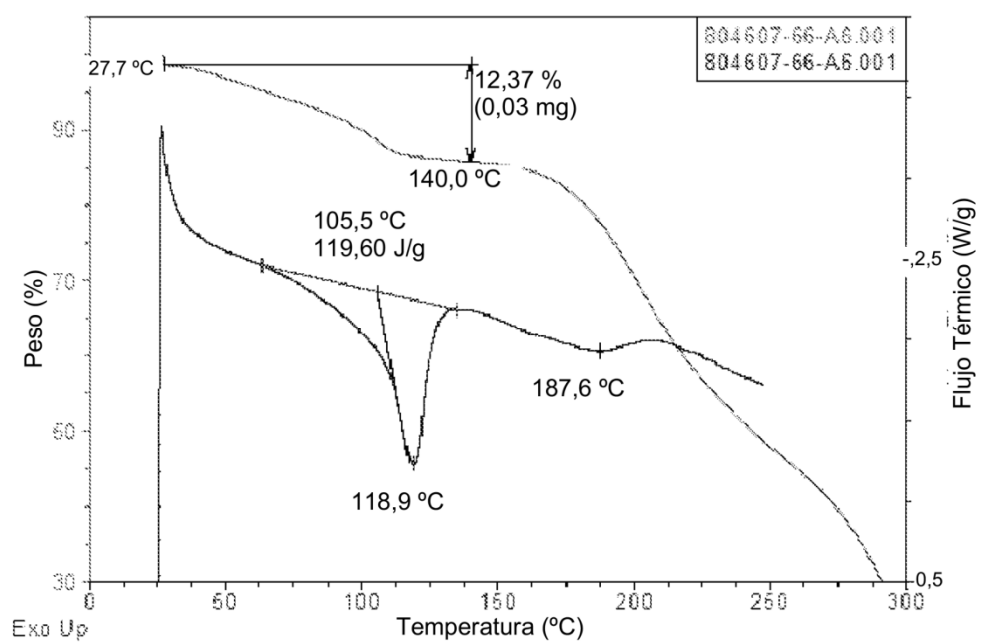


FIG. 18

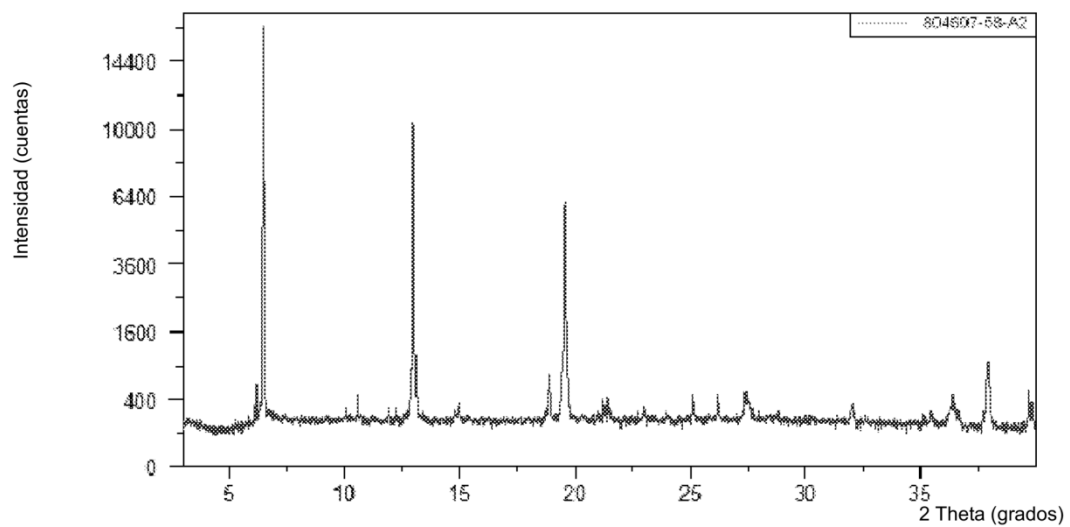


FIG. 19

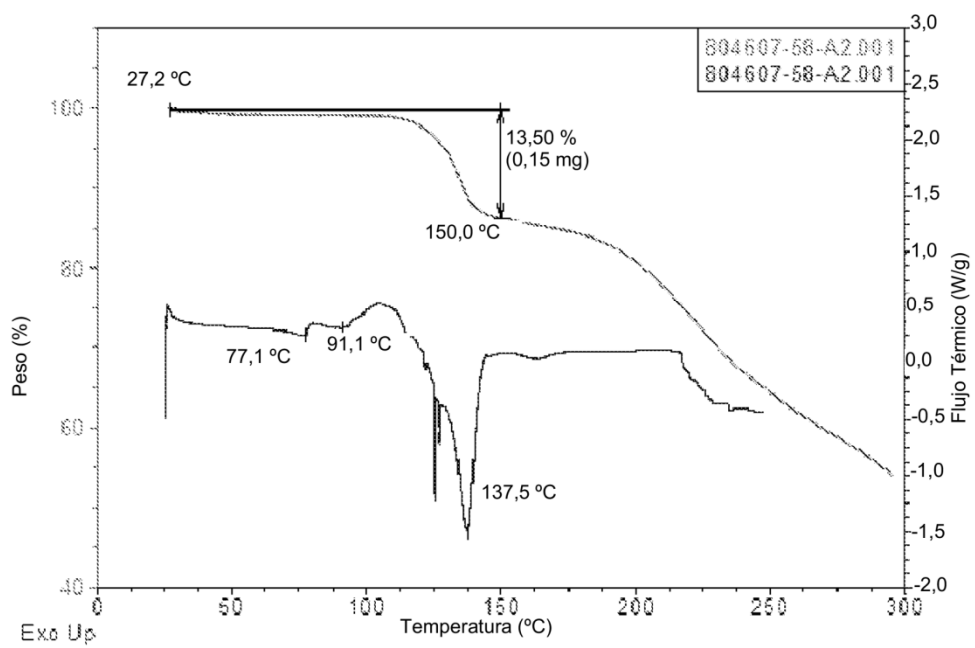


FIG. 20

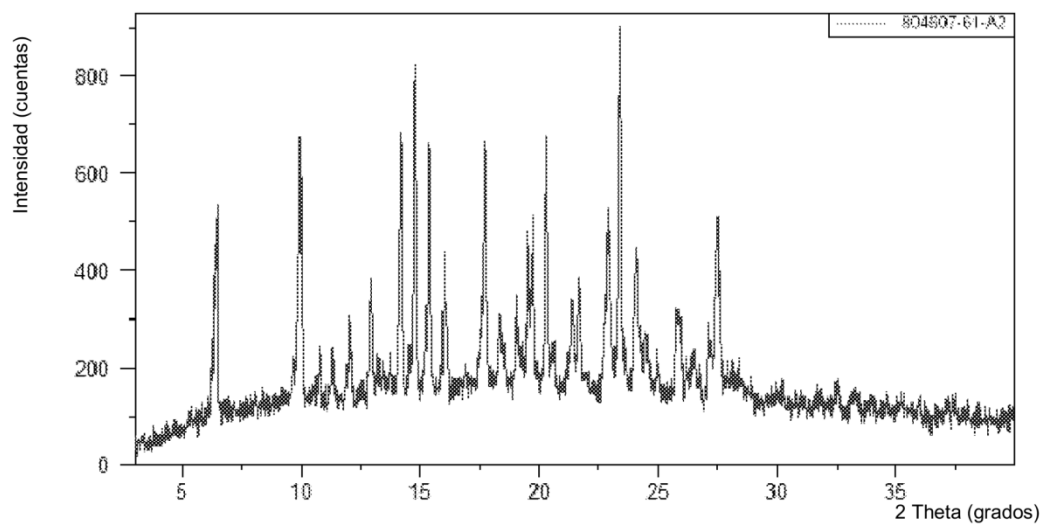


FIG. 21

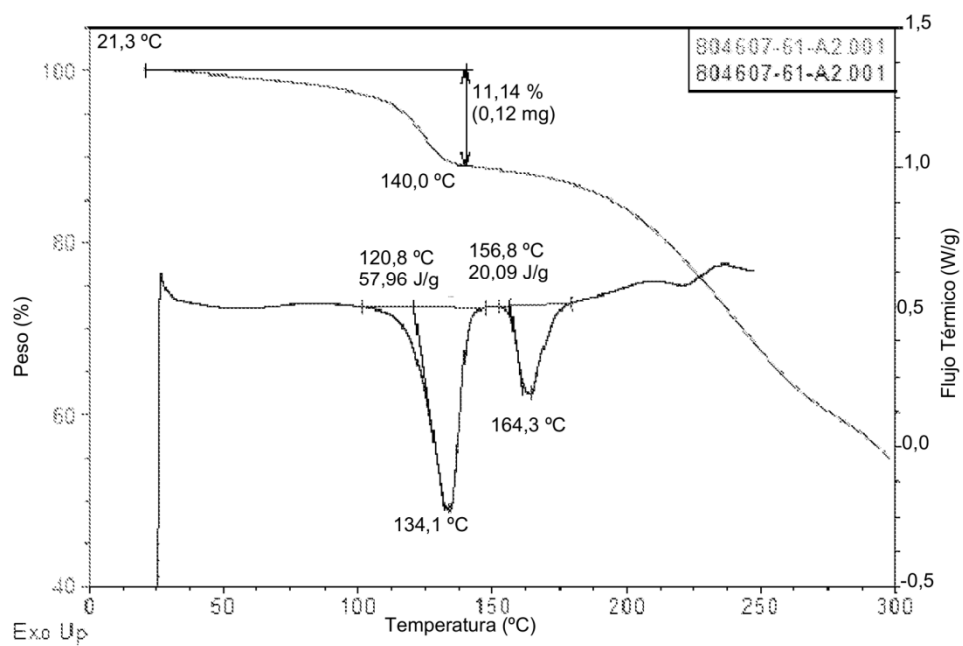


FIG. 22

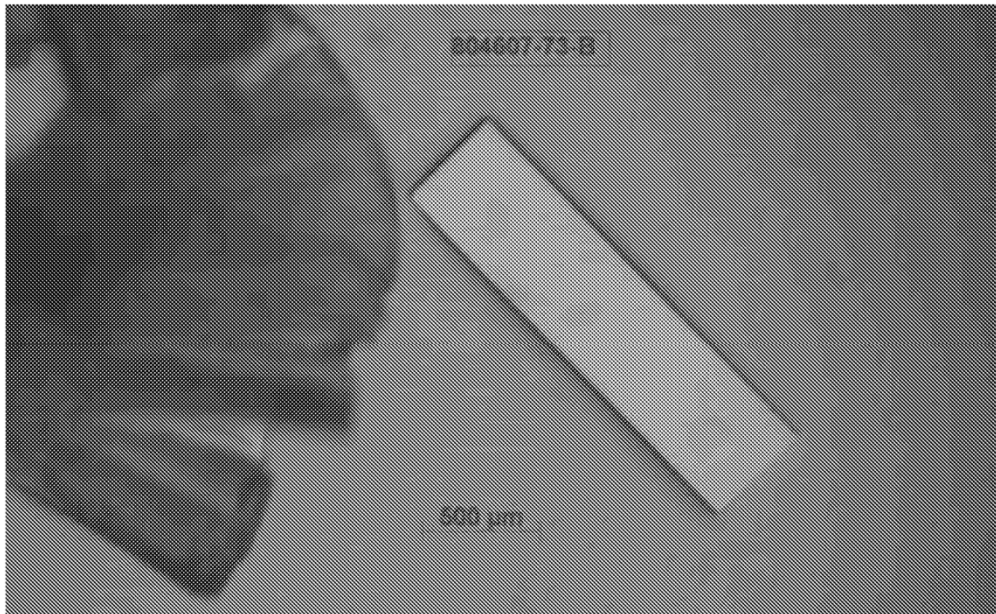


FIG. 23