【19】中華民國　　【12】專利公報　（B）

【11】證書號數：I940722

【45】公告日： 中華民國 115 (2026) 年 10 月 01 日

【51】Int. Cl.：　*A61K31/41 (2006.01)*　*A61K31/40 (2006.01)*
A61K31/435 (2006.01)　*A61P29/00 (2006.01)*
A01N43/36 (2006.01)　*A01N43/40 (2006.01)*
A01N43/50 (2006.01)

發明　　全 14 頁

【54】名　稱：化合物的新晶型、其製備方法、包括其的藥物組合物、獸藥組合物及其用途

【21】申請案號：111145256　　【22】申請日： 中華民國 111 (2022) 年 11 月 25 日

【11】公開編號：202332430　　【43】公開日期： 中華民國 112 (2023) 年 08 月 16 日

【30】優 先 權： 2021/11/25　世界智慧財產權組織　PCT/CN2021/133228

【72】發 明 人： 劉鵬飛 (CN) LIU, PENGFEI；沈旺 (CN) SHEN, WANG；高紅軍 (CN) GAO, HONGJUN；丁師哲 (CN) DING, SHIZHE

【71】申 請 人： 大陸商啟元生物（杭州）有限公司　E-NITIATE BIOPHARMACEUTICALS (HANGZHOU) CO., LTD
中國大陸

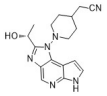
【74】代 理 人： 張耀暉

【56】參考文獻：
TW　202112399A

審查人員：許芷瑀

【57】申請專利範圍

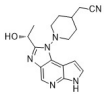
1. 一種式（Ⅰ）化合物的晶型 A，其特徵在於，



（Ⅰ）

X 射線粉末繞射圖在 2θ 角為 8.6°±0.2°、9.8°±0.2°、10.7°±0.2°、11.2°±0.2°、12.3°±0.2°、12.9°±0.2°、16.0°±0.2°和 19.0°±0.2°處有特徵峰。

2. 如請求項 1 所述之晶型 A，其中，X 射線粉末繞射圖在 2θ 角為 8.6°±0.2°、9.8°±0.2°、10.7°±0.2°、11.2°±0.2°、12.3°±0.2°、12.9°±0.2°、16.0°±0.2°、17.0°±0.2°、17.4°±0.2°、17.8°±0.2°、19.0°±0.2°、19.9°±0.2°和 21.2°±0.2°處有特徵峰。
3. 如請求項 1 或 2 所述之晶型 A，其中，X 射線粉末繞射圖基本上如表 1 所示。
4. 如請求項 1 或 2 所述之晶型 A，其中，X 射線粉末繞射圖基本上如圖 2 所示。
5. 一種式（Ⅰ）化合物的晶型 Q，其特徵在於，



（Ⅰ）

X 射線粉末繞射圖在 2θ 角為 8.5°±0.2°、14.5°±0.2°、15.0°±0.2°、16.8°±0.2°、19.4°±0.2°、23.6°±0.2°、24.8°±0.2°、26.3°±0.2°、27.4°±0.2°處有特徵峰。

6. 如請求項 5 所述之晶型 Q，其中，X 射線粉末繞射圖在 2θ 角為 8.5°±0.2°、14.5°±0.2°、15.0°±0.2°、15.8°±0.2°、16.8°±0.2°、18.8°±0.2°、19.4°±0.2°、20.1°±0.2°、23.6°±0.2°、24.8°±0.2°、26.3°±0.2°、27.4°±0.2°處有特徵峰。
7. 如請求項 5 或 6 所述之晶型 Q，其中，X 射線粉末繞射圖基本上如圖 13 所示。
8. 一種藥物組合物，其包含有效治療量的如請求項 1 至 4 中任一項所述之晶型 A 或如請求項 5 至 7 中任一項所述之晶型 Q 或其混合物；及藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。
9. 一種獸藥組合物，其包含有效治療量的如請求項 1 至 4 中任一項所述之晶型 A 或如請求項 5 至 7 中任一項所述之晶型 Q 或其混合物；及藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。
10. 一種製備如請求項 1 至 4 中任一項所述之晶型 A 的方法，其包括以下步驟：將式（Ⅰ）化合物溶於乙醇中至澄清，然後濃縮；將得到的濃縮液攪拌，析出固體；及過濾，乾燥，得到所述晶型 A。
11. 一種如請求項 1 至 4 中任一項所述之晶型 A 或如請求項 5 至 7 中任一項所述之晶型 Q 或如請求項 8 所述之藥物組合物或如請求項 9 所述之獸藥組合物在製備用於治療由 JAK 激酶介導的疾病的藥物中的用途。
12. 如請求項 11 所述之用途，其中，所述藥物用於治療和預防延遲性過敏反應、過敏性皮膚炎、異位性皮膚炎、濕疹、搔癢或銀屑病。
13. 如請求項 12 所述之用途，其中，所述藥物用於治療和預防哺乳動物中的延遲性過敏反應、過敏性皮膚炎、異位性皮膚炎、濕疹、搔癢或銀屑病。
14. 如請求項 13 所述之用途，其中，所述哺乳動物包括伴侶動物。
15. 如請求項 13 或 14 所述之用途，其中，所述哺乳動物包括家畜。

圖式簡單說明

為了更清楚地說明本發明實施例和先前技術的技術方案，下面對實施例和先前技術中所需要使用的圖式作簡單地介紹，顯而易見地，下面描述中的圖式僅僅是本發明的一些實施例，對於本領域普通技術人員來講，還可以根據這些圖式獲得其他的附圖。

圖 1 為無定形化合物的 X-射線粉末繞射圖。

圖 2 為晶型 A 的 X-射線粉末繞射圖。

圖 3 為晶型 A 的差示掃描量熱圖譜和熱重分析圖譜的疊圖。

圖 4 為晶型 A 的立體結構圖。

圖 5 為晶型 H 的 X-射線粉末繞射圖。

圖 6 為晶型 H 的差示掃描量熱圖譜和熱重分析圖譜的疊圖。

圖 7 為晶型 S 的 X-射線粉末繞射圖。

圖 8 為晶型 S 的差示掃描量熱圖譜和熱重分析圖譜的疊圖。

圖 9 為晶型 O 的 X-射線粉末繞射圖。

圖 10 為晶型 O 的差示掃描量熱圖譜和熱重分析圖譜的疊圖。

圖 11 為晶型 P 的 X-射線粉末繞射圖。

圖 12 為晶型 P 的差示掃描量熱圖譜和熱重分析圖譜的疊圖。

圖 13 為晶型 Q 的 X-射線粉末繞射圖。

圖 14 為晶型 Q 的偏光顯微鏡照片。

圖 15 為晶型 Q 的差示掃描量熱圖譜和熱重分析圖譜的疊圖。

圖 16 為晶型 Q 的核磁共振氫譜圖。

圖 17 為晶型 Q 的動態氣相吸附圖。

圖 18 為晶型 M 的 X-射線粉末繞射圖。

圖 19 為晶型 M 的差示掃描量熱圖譜和熱重分析圖譜的疊圖。

圖 20 為晶型 M 的核磁共振氫譜圖。

圖 21 為晶型 A 對異位性皮膚炎動物模型治療期間各組皮膚厚度變化圖。

圖 22 為晶型 A 對異位性皮膚炎動物模型治療期間各組平均耳廓厚度變化圖。

圖 23 為晶型 A 對異位性皮膚炎動物模型治療期間各組皮損嚴重性指數嚴重性指數評分變化圖。

圖 24 為晶型 A 對銀屑病動物模型治療期間各組皮膚厚度變化圖。

圖 25 為晶型 A 對銀屑病動物模型治療期間各組銀屑病面積與嚴重性指數評分變化圖。

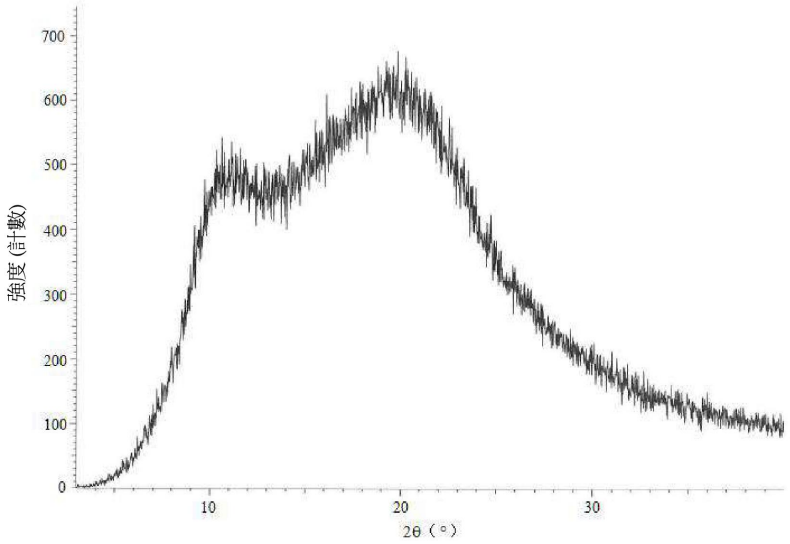


圖1

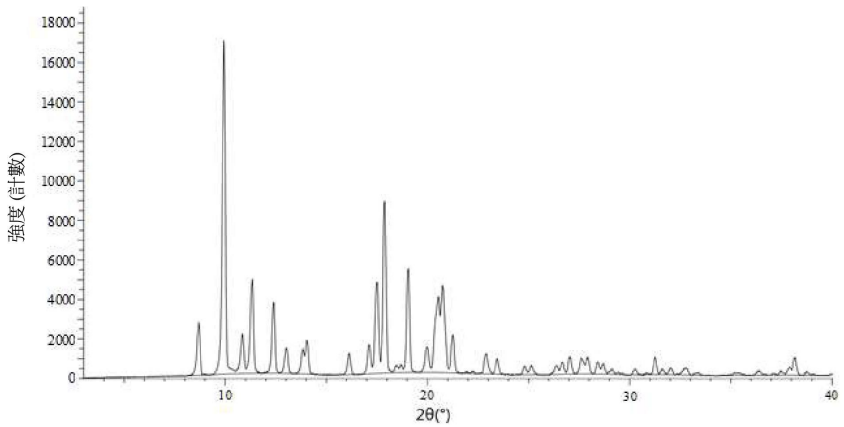


圖2

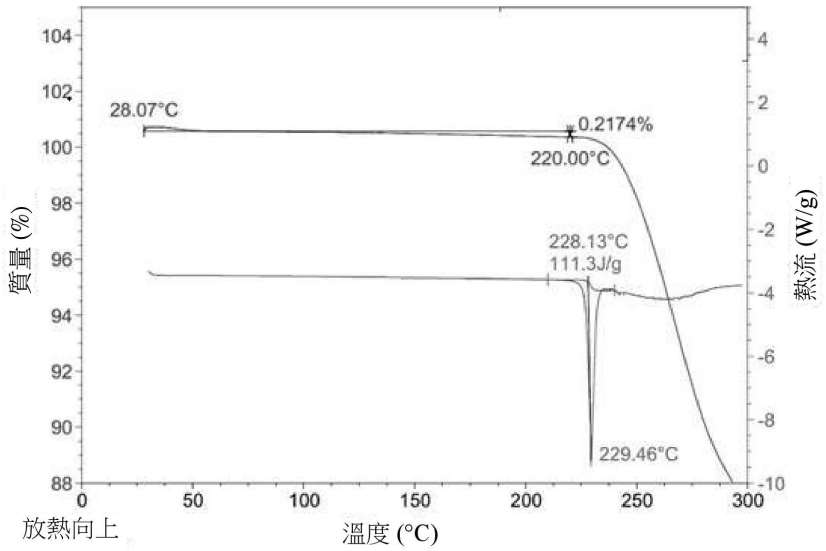


圖3

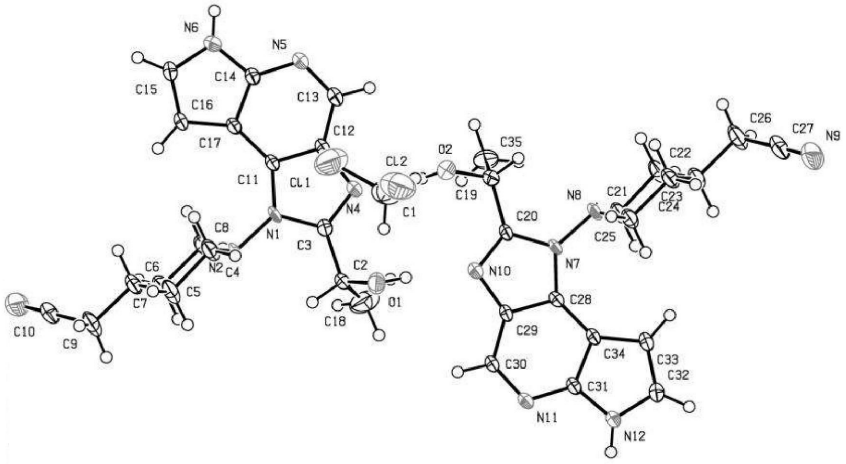


圖4

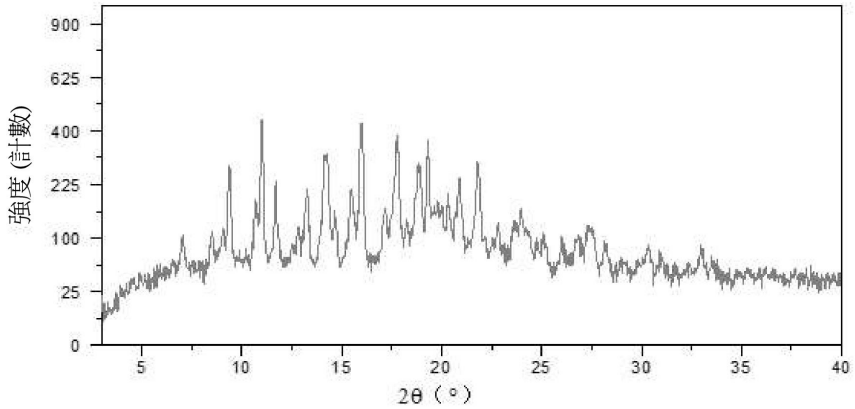

強度 (計數)
2θ（°）

圖5

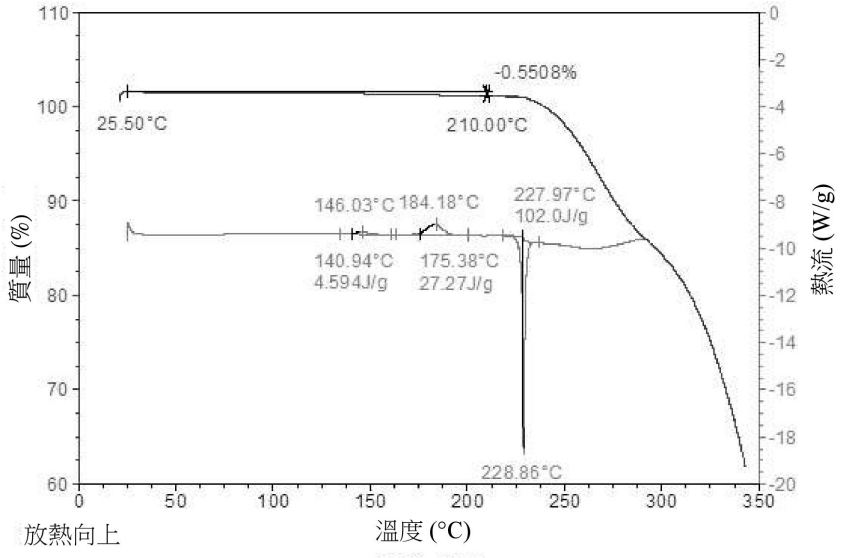

-0.5508%
25.50°C
210.00°C
146.03°C
184.18°C
227.97°C
102.0J/g
140.94°C
4.594J/g
175.38°C
27.27J/g
228.86°C
質量 (%)
熱流 (W/g)
放熱向上
溫度 (°C)

圖6

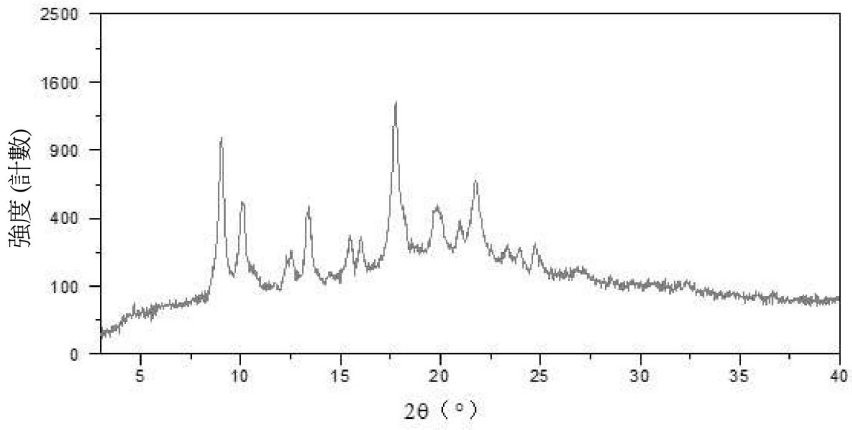

強度 (計數)
2θ（°）

圖7

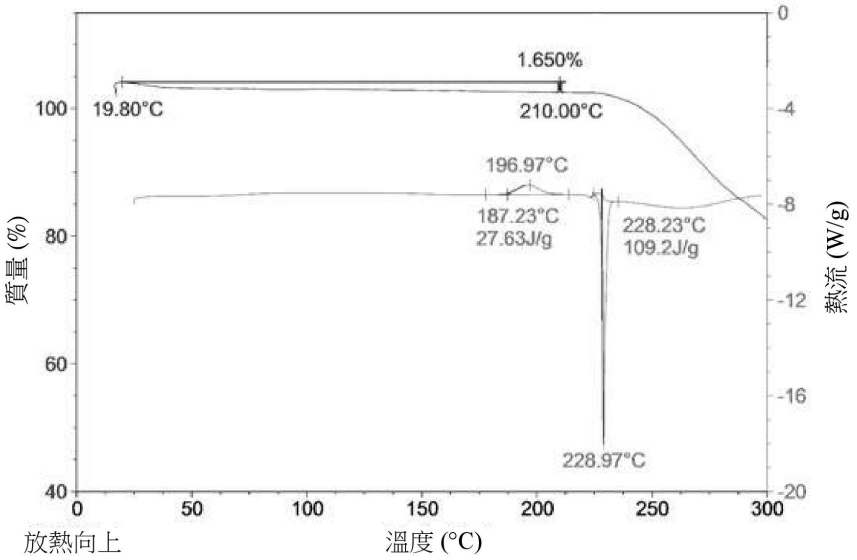

1.650%
19.80°C
210.00°C
196.97°C
187.23°C
27.63J/g
228.23°C
109.2J/g
228.97°C
質量 (%)
熱流 (W/g)
放熱向上
溫度 (°C)

圖8

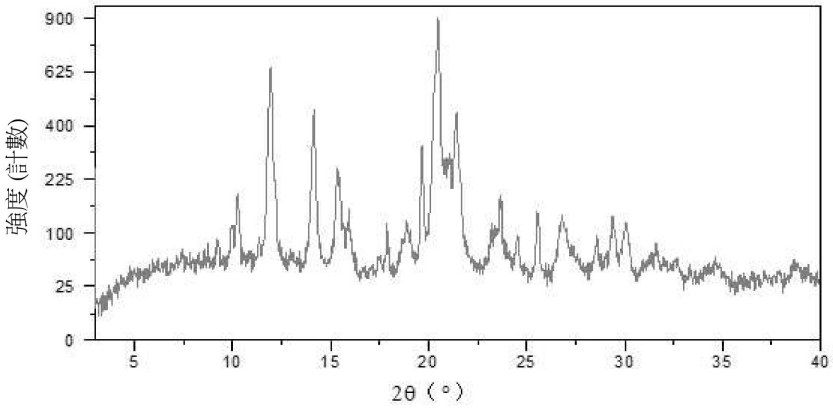

強度 (計數)
2θ（°）

圖9

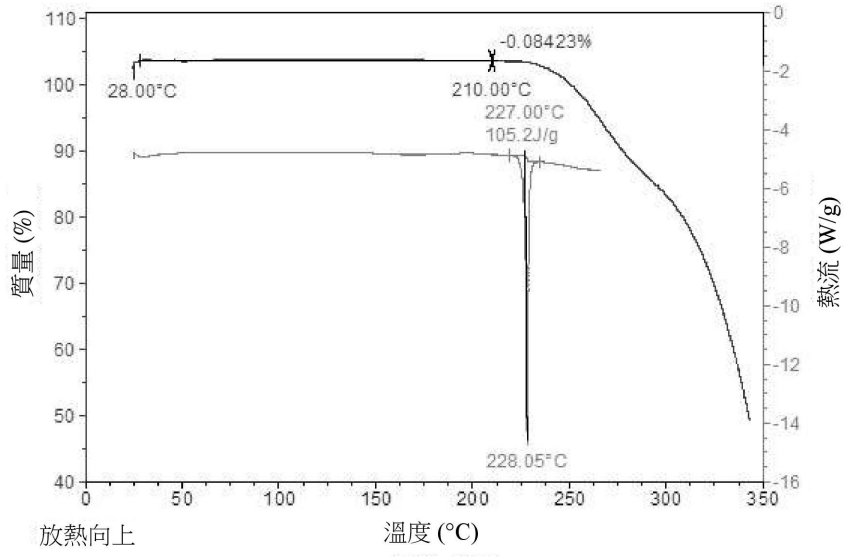

-0.08423%
28.00°C
210.00°C
227.00°C
105.2J/g
228.05°C
質量 (%)
熱流 (W/g)
放熱向上
溫度 (°C)

圖10

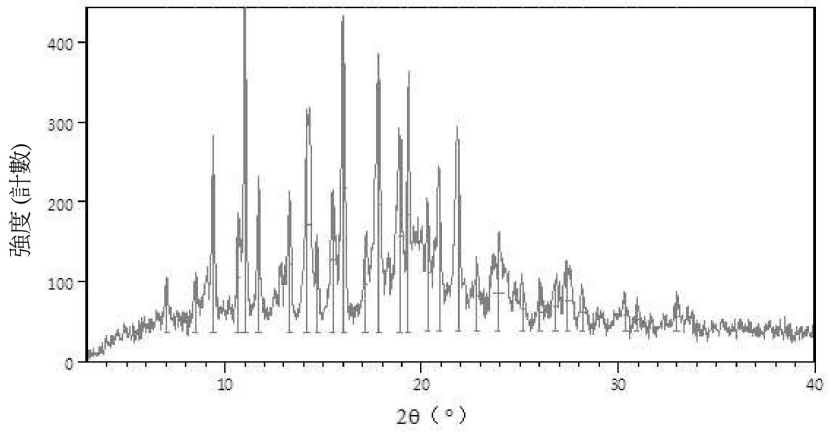

強度 (計數)
2θ（°）

圖11

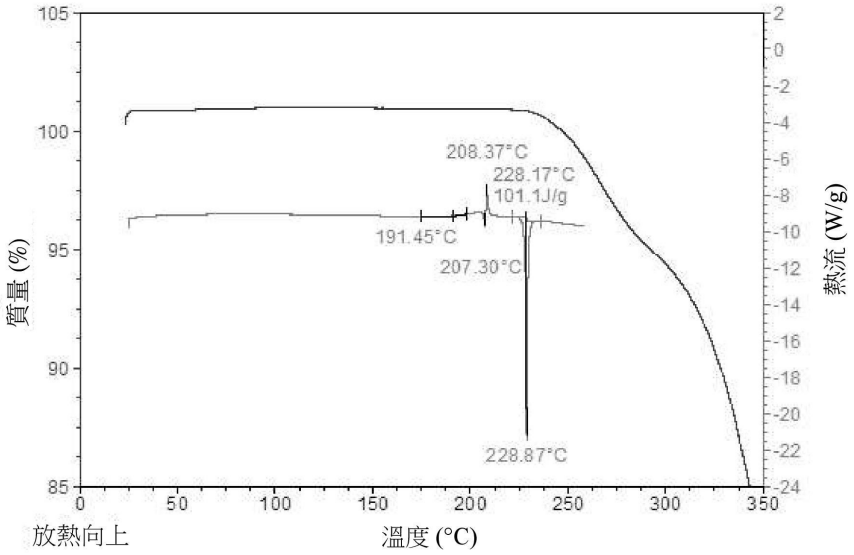

105
100
95
90
85
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
-16
-18
-20
-22
-24
0
50
100
150
200
250
300
350
208.37°C
228.17°C
101.1J/g
191.45°C
207.30°C
228.87°C
質量 (%)
熱流 (W/g)
放熱向上
溫度 (°C)

圖12

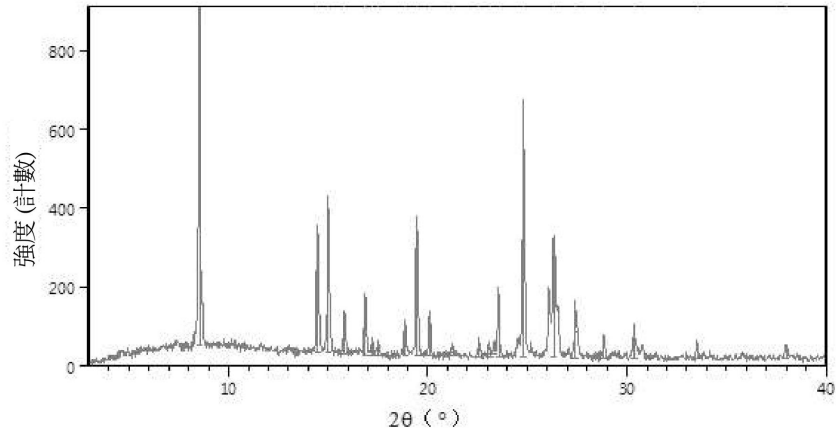

800
600
400
200
0
10
20
30
40
強度 (計數)
2θ（°）

圖13

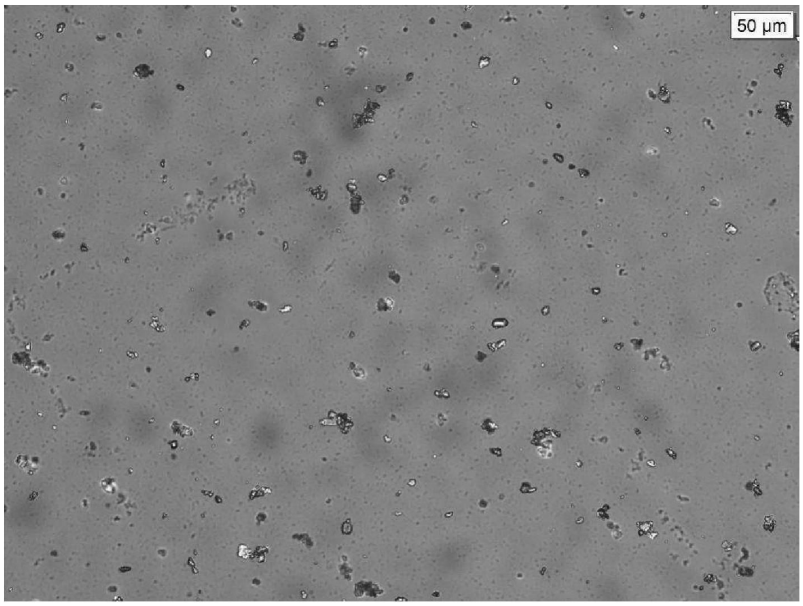

50 µm

圖14

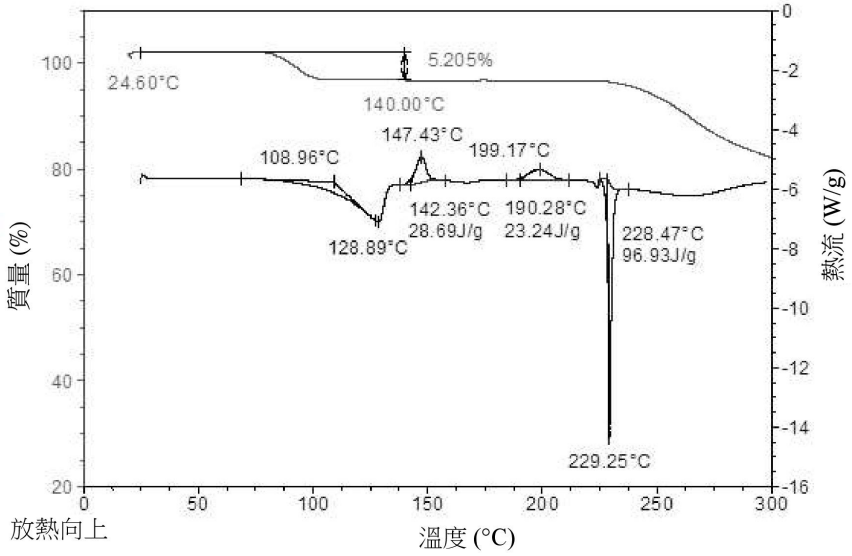

5.205%
24.60°C
140.00°C
147.43°C
108.96°C
199.17°C
142.36°C
28.69J/g
190.28°C
23.24J/g
128.89°C
228.47°C
96.93J/g
229.25°C
質量 (%)
熱流 (W/g)
放熱向上
溫度 (°C)

圖15

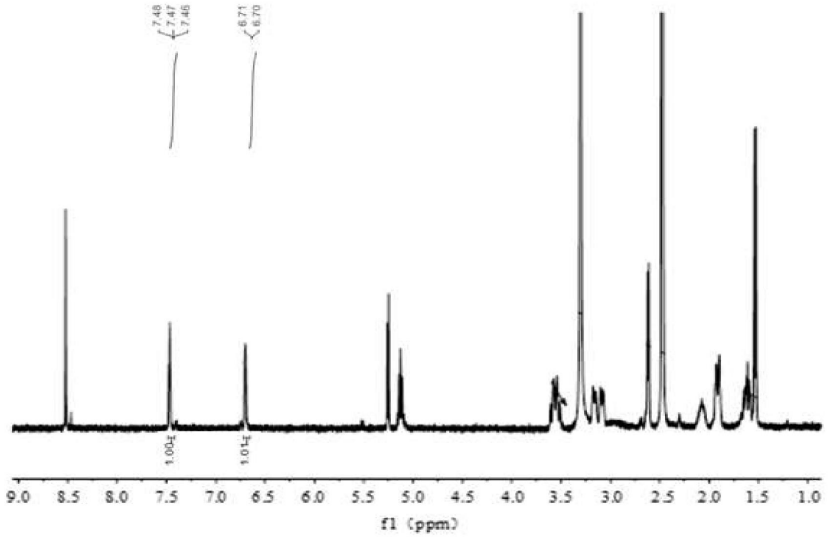

7.49
7.47
7.46
6.71
6.70
1.00
1.01
9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0
f1 (ppm)

圖16

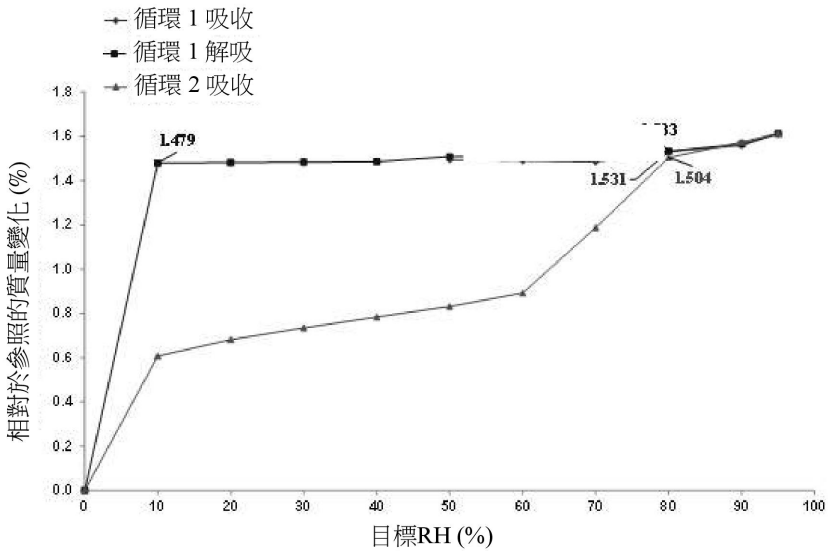

循環 1 吸收
循環 1 解吸
循環 2 吸收
1.479
1.531
1.504
相對於參照的質量變化 (%)
目標RH (%)

圖17

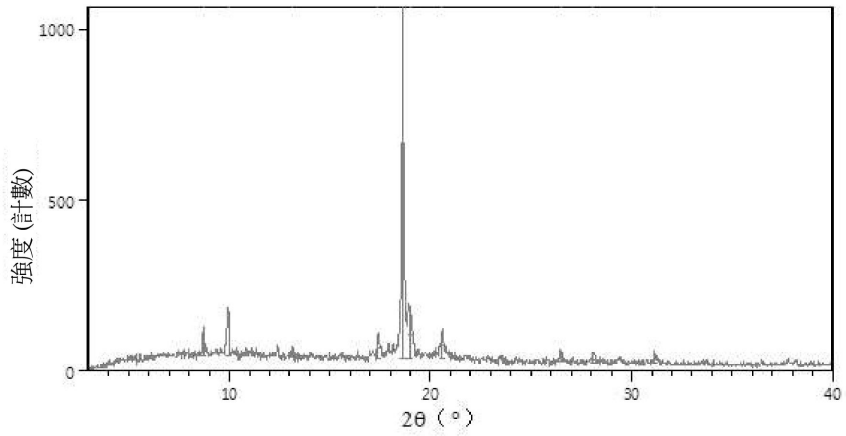

1000
500
0
強度 (計數)
10
20
30
40
2θ（°）

圖18

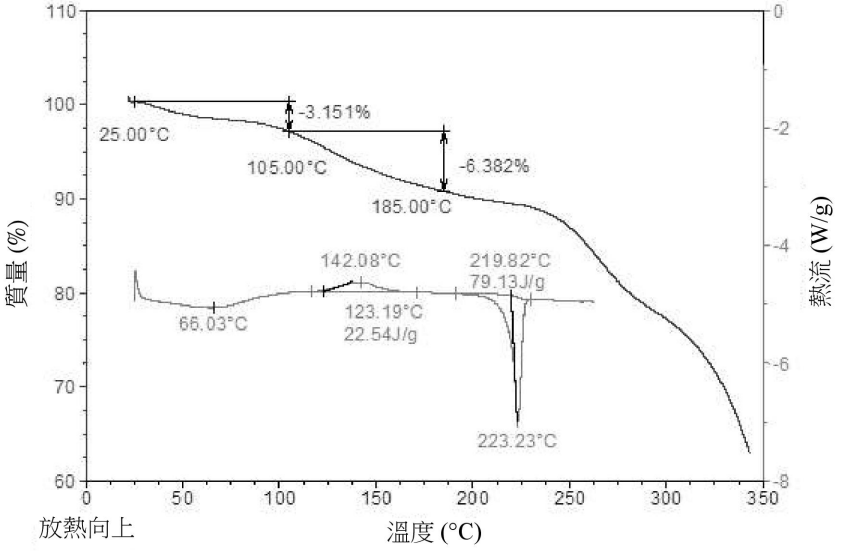

110
100
90
80
70
60
質量 (%)
0
-2
-4
-6
-8
熱流 (W/g)
-3.151%
25.00°C
105.00°C
-6.382%
185.00°C
142.08°C
219.82°C
79.13J/g
66.03°C
123.19°C
22.54J/g
223.23°C
0
50
100
150
200
250
300
350
放熱向上
溫度 (°C)

圖19

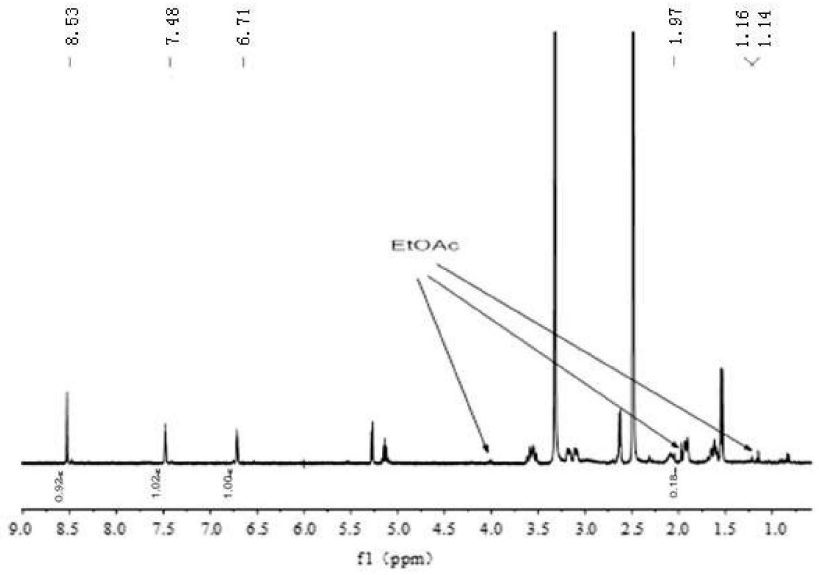

8.53
7.48
6.71
1.97
1.16
1.14
EtOAc
0.93
1.02
1.00
0.18
9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0
f1 (ppm)

圖20

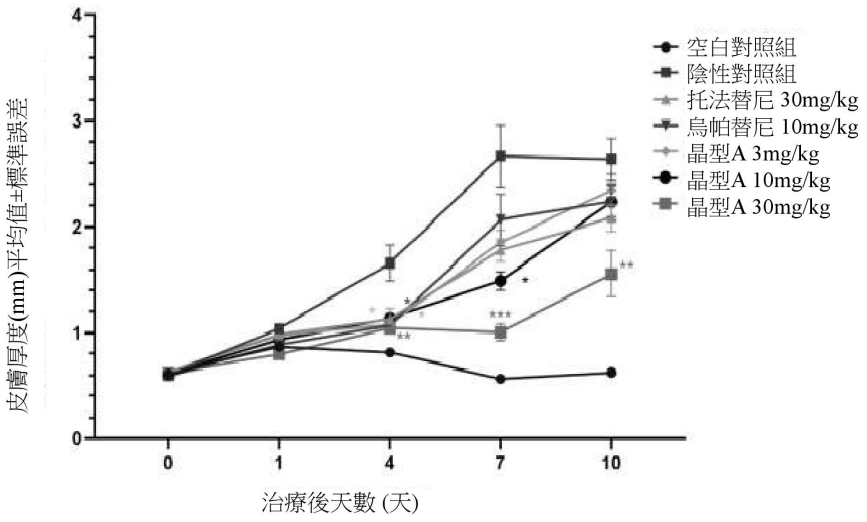

皮膚厚度(mm)平均值±標準誤差
治療後天數 (天)
0
1
4
7
10
空白對照組
陰性對照組
托法替尼 30mg/kg
烏帕替尼 10mg/kg
晶型A 3mg/kg
晶型A 10mg/kg
晶型A 30mg/kg

圖21

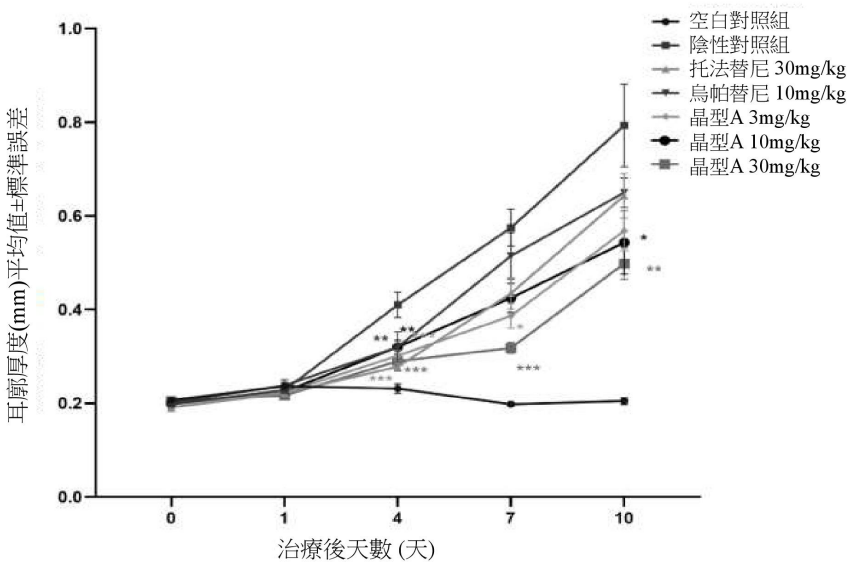

空白對照組
陰性對照組
托法替尼 30mg/kg
烏帕替尼 10mg/kg
晶型A 3mg/kg
晶型A 10mg/kg
晶型A 30mg/kg
耳廓厚度(mm)平均值±標準誤差
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
1
4
7
10
治療後天數 (天)

圖22

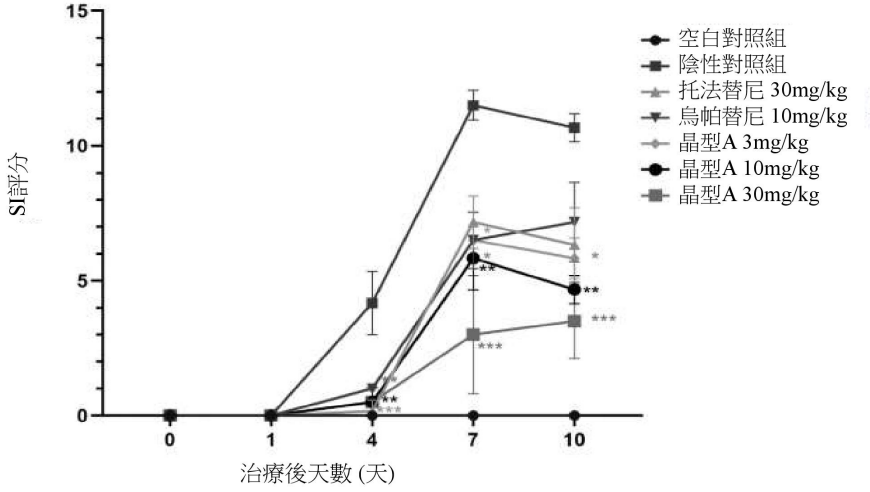

空白對照組
陰性對照組
托法替尼 30mg/kg
烏帕替尼 10mg/kg
晶型A 3mg/kg
晶型A 10mg/kg
晶型A 30mg/kg
SI評分
15
10
5
0
0
1
4
7
10
治療後天數 (天)

圖23

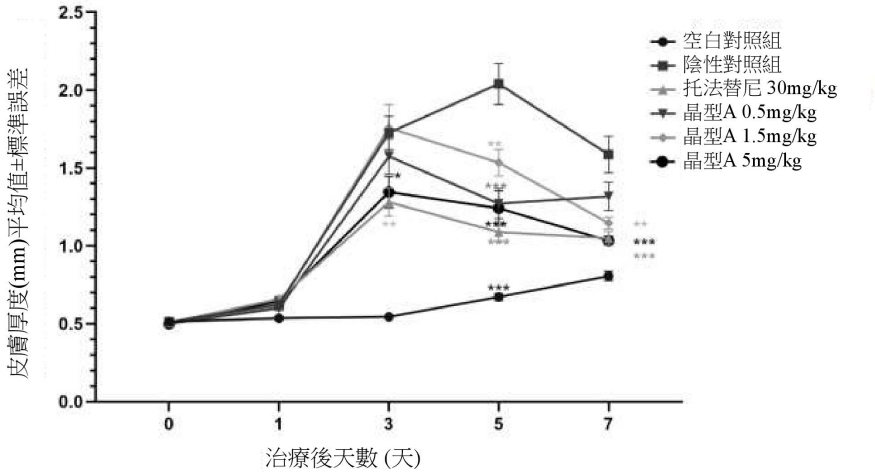

皮膚厚度(mm)平均值±標準誤差
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
1
3
5
7
治療後天數 (天)
空白對照組
陰性對照組
托法替尼 30mg/kg
晶型A 0.5mg/kg
晶型A 1.5mg/kg
晶型A 5mg/kg

圖24

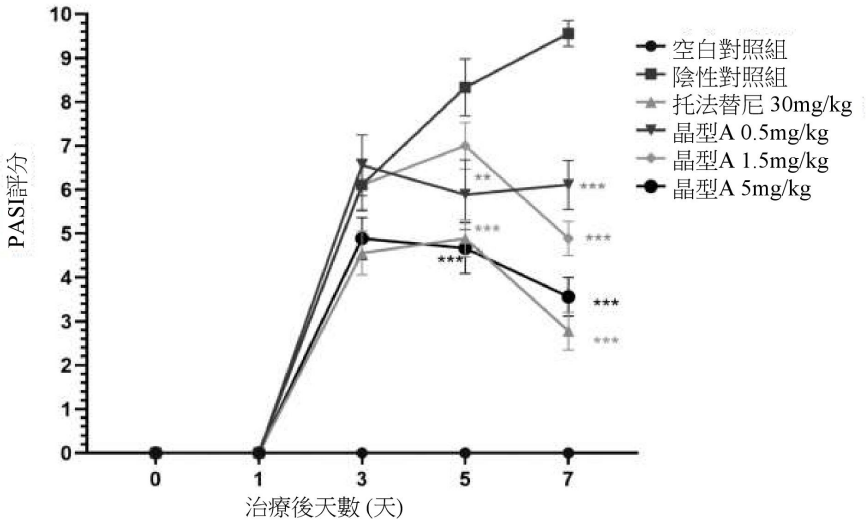

PASI評分
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
0
1
3
5
7
治療後天數 (天)
空白對照組
陰性對照組
托法替尼 30mg/kg
晶型A 0.5mg/kg
晶型A 1.5mg/kg
晶型A 5mg/kg

圖25