



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118847** (13) **C2**

(51) МПК

C07D 281/10 (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2015 11561	(72) Винахідник(и):	Болін Мартін (SE), Чернелъд Еріка (SE), Вестермарк Андреас (SE), Імен Інгвар (SE)
(22) Дата подання заявки:	25.04.2014	(73) Власник(и):	ЕЛОБІКС АБ, Arvid Wallgrens Backe 20, S-413 46 Göteborg, Sweden (SE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.03.2019	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	1350517-7	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 02/50051 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; STARKE INGEMAR [SE]), 27.06.2002
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	26.04.2013		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	SE		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.01.2016, Бюл.№ 2		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.03.2019, Бюл.№ 6		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2014/058432, 25.04.2014		

**(54) КРИСТАЛІЧНІ МОДИФІКАЦІЇ ЕЛОБІКСИБАТУ І ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ, ПОВ'ЯЗАНОГО З ПРИГНІЧЕННЯМ АКТИВНОСТІ ЗДУХВИННОГО
ТРАНСПОРТЕРА ЖОВЧНОЇ КИСЛОТИ (ІВАТ)**

(57) Реферат:

Даний винахід стосується кристалічної модифікації N-((2R)-2-(((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)оксі)ацетил)аміно]-2-фенілетаноліл)гліцину (елобіксибат), конкретніше кристалічних модифікацій I, IV, MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-I і 2-PrOH-I. Даний винахід також стосується способу підготовки цих кристалічних модифікацій і фармацевтичної композиції, яка містить кристалічну модифікацію IV.

UA 118847 C2

Даний винахід стосується кристалічних модифікацій N-((2R)-2-(((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)оксі)ацетил)аміно]-2-фенілетаноліл)гліцину (елобіксибат), конкретніше - кристалічних модифікацій I, IV, MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 і 2-PrOH-1. Даний винахід також стосується способу отримання цих кристалічних модифікацій і фармацевтичної композиції, яка містить кристалічну модифікацію IV.

ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВИНАХОДУ

Публікація міжнародної заявки WO 02/50051 описує сполуку 1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-1'-феніл-1'-[N'-(карбоксиметил)карбамоїл]-метил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепіну (елобіксибат), назва за ІЮПАК: N-((2R)-2-(((3,3-дибутил-7-(метилтіо)-1,1-діоксидо-5-феніл-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін-8-іл)оксі)ацетил)аміно]-2-фенілетаноліл)гліцину). Дана сполука являє собою інгібітор здухвинного транспортера жовчної кислоти (ІВАТ), який може бути використаний для лікування або профілактики таких захворювань, як дисліпідемія, запор, діабет і захворювання печінки. Відповідно до експериментального розділу WO 02/50051 остання стадія синтезу в процесі підготовки елобіксибату складається із гідролізу ефіру трет-бутоксиду в кислому середовищі. Сира сполука була отримана шляхом випарювання реакційної суміші при зниженому тиску і очищенні залишку методом препаративної рідинної хроматографії високого розрізнення (PXBP) із використанням ацетонітрилу/ацетат-амонієвого буфера (50:50), як елюенту (Приклад 43). Після сушіння продукту виморожуванням жоден кристалічний матеріал не був виявлений.

Було би бажано знайти досить стійку форму елобіксибату, яка була б повністю придатною для виготовлення фармацевтичного засобу.

Під час досліджень процесу кристалізації, які складають основу для даного винаходу, використовуючи метод порошкової рентгенівської дифрактометрії (ПРД), було відзначено, що елобіксибат, кристалізований із множини розчинників або сумішей розчинників шляхом включення молекул розчинника в його структуру, тим самим утворює визначені сольвати або змішані сольвати. Таким чином, різні кристалічні модифікації елобіксибату були отримані в множині розчинників або комбінацій розчинників. Різні кристалічні модифікації були отримані навіть при використанні одного і того ж самого розчинника. Крім того, завдяки застосуванню термогравіметричного аналізу (ТГА), нами був зроблений висновок про те, що різні зразки однієї і тієї ж кристалічної модифікації можуть містити різні кількості розчинників. Додаткові кристалічні модифікації елобіксибату були отримані при випарюванні об'єднаних молекул органічного розчинника із кристалізованих сольватів. Таким чином, експериментальні дослідження, які підтверджують дану заявку, допомогли нам виявити, що багато кристалічних модифікацій елобіксибату були нестабільні, і/або спостерігалися їх трансформації в інші кристалічні модифікації. Тому, повторюючи аналогічні експерименти, було важко отримати достовірні результати.

Різні сольватовані кристалічні модифікації можуть бути виявлені за допомогою дуже швидкого детектора рентгенівського випромінювання, а також шляхом відведення вологого зразка із суспензії твердого матеріалу, який підлягає аналізу на тримачу зразка, витримування зразка при температурі експерименту і наступного швидкого і багаторазового аналізу зразка після його висихання. Даний метод може продемонструвати нам спочатку утворений сольват або змішаний сольват, видозміну процесу висушування, або і те, і інше. За наявності більше ніж однієї, частково або повністю десольватованої кристалічної модифікації, існує навіть більше можливих варіацій даних порошкового рентгеноструктурного аналізу. Таким чином, додатково існувала задача тільки для отримання даних порошкового рентгеноструктурного аналізу для чистої кристалічної модифікації.

Різні кристалічні модифікації можуть мати недоліки, включаючи перемінний ступінь кристалізації і труднощі в обробці і технології отримання. Таким чином, існує потреба у стабільних кристалічних модифікаціях елобіксибату, які мають покращені властивості в плані стабільності, при переробці сипких матеріалів і розчинності. Тому метою даного винаходу є забезпечення стабільної і висококристалічної модифікації кристалів елобіксибату.

КОРОТКИЙ ВИКЛАД СУТІ ВИНАХОДУ

Винахід стосується різних кристалічних модифікацій елобіксибату. В одному аспекті кристалічна модифікація являє собою моногідрат елобіксибату. Моногідрат включає 0,9-1,1 моль води, зв'язаних із кристалом, на моль елобіксибату. Кількість води, розрахована в даному документі, не включає воду, адсорбовану на поверхні кристала. У деяких варіантах здійснення моногідрат стабільний протягом щонайменше одного року, наприклад, протягом щонайменше 17 місяців.

В іншому аспекті, який може бути пов'язаний із першим аспектом, даний винахід стосується кристалічного моногідрату елобіксибату, де кристалічна форма готується за допомогою

утворення моноалкоголяту елобіксібату, по суті перетворення моноалкоголяту в ансольват і впливу ансольвату на водяну пару. Моноалкоголями можуть бути метанолът, етанолът, 1-пропанолът, 2-пропанолът або суміш цих спиртів. У визначених варіантах здійснення моногідрат не може утворитися без утворення моноалкоголята як проміжного продукту.

5 Даний винахід також включає інші кристалічні модифікації, зокрема кристалічну модифікацію I і кристалічну модифікацію IV, поряд із проміжними сполуками, використовуваними для отримання даних кристалічних модифікацій.

Крім того, винахід стосується способів лікування захворювань, описаних у даному документі, і використання кристалічних модифікацій, описаних тут, при лікуванні таких захворювань, а також при виробництві лікарського засобу для лікування захворювань, описаних у даному документі.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

На Фіг. 1 зображена рентгенівська порошкова дифрактограма кристалічної модифікації IV.

На Фіг. 2 зображена рентгенівська порошкова дифрактограма кристалічної модифікації EtOH-1.

На Фіг. 3 показане порівняння між рентгенівськими порошковими дифрактограмами для кристалічних модифікацій EtOH-1 (суцільна лінія, знизу) і IV (пунктирна лінія, зверху).

На Фіг. 4 зображена рентгенівська порошкова дифрактограма кристалічної модифікації I.

На Фіг. 5 зображена рентгенівська порошкова дифрактограма кристалічної модифікації IV до (знизу) і після ТГА аналізу (зверху).

На Фіг. 6 зображена рентгенівська порошкова дифрактограма кристалічної модифікації IV, отриманої (знизу) із метанолу, етанолу, 1-пропанолу і 2-пропанолу.

На Фіг. 7 зображена рентгенівська порошкова дифрактограма кристалічних модифікацій (знизу)

MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 і 2-PrOH-1, отриманих із метанолу, етанолу, 1-пропанолу і 2-пропанолу.

На Фіг. 8 зображена рентгенівська порошкова дифрактограма кристалічної модифікації MeOH-1.

На Фіг. 9 зображена рентгенівська порошкова дифрактограма кристалічної модифікації 1-PrOH-1.

На Фіг. 10 зображена рентгенівська порошкова дифрактограма кристалічної модифікації 2-PrOH-1.

На Фіг. 11 зображена крива зміни величини маси динамічної сорбції парів (ДСП) для кристалічної модифікації IV. Дві криві показують зміну %RH (вісь ординат праворуч) і відгук зразка у мас. % (вісь ординат ліворуч). Стадія попереднього сушіння показана в дальній лівій частині діаграми.

На Фіг. 12A і 12B показана крива зміни величини поглинання води залежно від величини %RH для кристалічної модифікації IV. Зразок, використаний на Фіг. 12A був отриманий із матеріалу, виготовленого в лабораторних умовах, а зразок, використаний на Фіг. 12B був отриманий із гуанозинмонофосфату (GMP), зробленого на дослідній установці.

На Фіг. 13 зображена крива зміни величини маси ДСП для кристалічної модифікації I. Дві криві показують зміну %RH (вісь ординат праворуч) і відгук зразка у мас. % (вісь ординат ліворуч). Стадія попереднього сушіння показана в дальній лівій частині діаграми.

На Фіг. 14 показана крива зміни величини поглинання води залежно від величини %RH для кристалічної модифікації I.

На Фіг. 15 зображена мікрофотографія кристалічної модифікації IV, знята між трохи схрещеними поляризаторами із використанням 10-тикратного об'єктива.

На Фіг. 16 зображена мікрофотографія кристалічної модифікації I, знята між трохи схрещеними поляризаторами із використанням 10-тикратного об'єктива.

На Фіг. 17 зображені рентгенівські порошкові дифрактограми кристалічної модифікації I і кристалічної модифікації IV із високим розрізненням.

На Фіг. 18 зображені рентгенівські порошкові дифрактограми кристалічної модифікації I із високим розрізненням, таблетки, які містять кристалічну модифікацію I і плацебо.

На Фіг. 19 зображені рентгенівські порошкові дифрактограми кристалічної модифікації I із високим розрізненням, таблетки, які містять кристалічну модифікацію I після 8 тижнів зберігання при 40°C і відносній вологості 75 %, і плацебо.

На Фіг. 20 зображені рентгенівські порошкові дифрактограми кристалічної модифікації IV із високим розрізненням, таблетки, які містять кристалічну модифікацію IV і плацебо.

На Фіг. 21 зображені рентгенівські порошкові дифрактограми кристалічної модифікації IV із високим розрізненням, таблетки, які містять кристалічну модифікацію IV після 8 тижнів зберігання при 40°C і відносній вологості 75 %, і плацебо.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

У першому аспекті, даний винахід стосується IV кристалічної модифікації елобіксибату. Неочікувано було виявлено, що ця дуже стабільна кристалічна модифікація елобіксибату може бути отримана із продукту, який спочатку вважався найбільш стабільною осушеною формою, кристалічної модифікації I. Кристалічна модифікація I використовувалася як лікарська речовина на I і II стадіях клінічних досліджень. Коли дану кристалічну модифікацію I суспендують у етанолі або суміші етанолу і води при температурі приблизно від 0 до 70°C, наприклад, приблизно від 0 до 25°C, поступово отримують іншу кристалічну модифікацію, а саме, етанольний сольват EtOH-1. Даний сольват був затверджений на роль моноетанолату. При висушуванні цього сольвату, наприклад, при зниженому тиску і підвищеній температурі, EtOH-1 утрачає свої сольватовані молекули і перетворюється в частково кристалічний ансольват. Коли ансольват, згодом, піддається впливу вологи із повітря, він легко абсорбує один водний еквівалент. У ході цих двох фазових перетворень кристалічна структура більше або менше зберігається. Було виявлено, що отриманий моногідрат, який далі називається кристалічна модифікація IV, стабільний протягом щонайменше протягом 17 місяців зберігання, наприклад, при температурі навколишнього середовища і в умовах відкритого простору. Дана кристалічна модифікація, крім того, має кращу термодинамічну стійкість і більший, послідовніший, ступінь кристалізації, ніж кристалічна модифікація I і інші, і менші кристалічні форми елобіксибату.

Згодом було виявлено, що елобіксибат поводить себе аналогічно і в інших спиртах, наприклад метанолі, 1-пропанолі і 2-пропанолі, або 50:50 об'ємі суміші спирту із водою при кімнатній температурі. У цих умовах сольвати MeOH-1, 1-PrOH-1 і 2-PrOH-1, які по суті ізоструктурні EtOH-1, можуть бути отримані із суспензії. Таким чином, спиртові сольвати поведуться подібно EtOH-1, утворюючи проміжний продукт, оскільки вони починають втрачати свої сольватовані молекули, а потім, після суттєвого випарювання спирту, абсорбують воду і перетворюються в модифікацію IV. На Фіг. 6 зображені дані порошкової рентгенівської дифрактометрії для модифікації IV, отриманої із різних спиртів.

Було не так просто виділити дану стабільну кристалічну модифікацію IV. Незважаючи на те, що кристалічна модифікація IV являє собою моногідрат, її не можна отримати безпосередньо із неочищеного елобіксибату або кристалічної модифікації I, оскільки, при їх перемішуванні в суміші води і спирту, замість цього утворюється спиртовий сольват (MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 або 2-PrOH-1). За таких умов спиртовий сольват, як вважають, являє собою термодинамічно стабільнішу кристалічну модифікацію. Що цікаво, спиртовий сольват мимовільно не перетворюється в кристалічну модифікацію IV або - навіть при впливі 100 % відносної вологості - якщо молекули спирту не були спочатку вилучені, наприклад, шляхом висушування, із кристалічної структури сольвату.

В одному варіанті здійснення, даний винахід стосується кристалічної модифікації IV, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму (ПРД), отриману при $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінюванні, щонайменше із характерними піками при кутах розсіювання (2θ): $6,3 \pm 0,2$ і/або $19,4 \pm 0,2$.

В іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується кристалічної модифікації IV, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму ПРД, отриману при $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінюванні, щонайменше із характерними піками при кутах розсіювання (2θ) $6,3 \pm 0,2$ і $19,4 \pm 0,2$, а також одного або декількох характерних піків при кутах розсіювання: $10,2 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $9,4 \pm 0,2$, $9,5 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$ і $23,3 \pm 0,2$.

В іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується кристалічної модифікації IV, яка має ПРД, отриману при $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінюванні, щонайменше із характерними піками при кутах розсіювання (2θ) $6,3 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $10,2 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $9,4 \pm 0,2$ і $9,5 \pm 0,2$.

В іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується кристалічної модифікації IV, яка має ПРД, отриману при $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінюванні, щонайменше із характерними піками при кутах розсіювання (2θ) $6,3 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $10,2 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $9,4 \pm 0,2$, $9,5 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, а також одного або декількох характерних піків при кутах розсіювання: $8,3 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $13,4 \pm 0,2$, $13,9 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $18,2 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, $21,4 \pm 0,2$, $22,6 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$, $23,9 \pm 0,2$, $24,5 \pm 0,2$, $24,7 \pm 0,2$, $25,0 \pm 0,2$, $25,2 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, $25,7 \pm 0,2$, $26,7 \pm 0,2$, $26,9 \pm 0,2$, $28,3 \pm 0,2$ і $28,9 \pm 0,2$.

Згідно із одним варіантом здійснення, даний винахід стосується кристалічної модифікації IV, яка має ПРД, отриману при $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінюванні, щонайменше із характерними піками при кутах розсіювання (2θ): $6,3 \pm 0,2$, $8,3 \pm 0,2$, $9,4 \pm 0,2$, $9,5 \pm 0,2$, $10,2 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $13,4 \pm 0,2$, $13,9 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $18,2 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$,

19,4±0,2, 19,7±0,2, 19,8±0,2, 20,5±0,2, 21,0±0,2, 21,3±0,2, 21,4±0,2, 22,6±0,2, 22,9±0,2, 23,1±0,2, 23,3±0,2, 23,9±0,2, 24,5±0,2, 24,7±0,2, 25,0±0,2, 25,2±0,2, 25,4±0,2, 25,7±0,2, 26,7±0,2, 26,9±0,2, 28,3±0,2 і 28,9±0,2.

У ще одному варіанті здійснення, даний винахід стосується кристалічної модифікації IV, яка має ПРД, отриману при $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінюванні, по суті як показано на Фіг. 1.

В другому аспекті, даний винахід стосується кристалічної модифікації EtOH-1 елобіксібату.

В одному варіанті здійснення, даний винахід стосується кристалічної модифікації EtOH-1, яка має ПРД, отриману при $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінюванні, щонайменше із характерними піками при кутах розсіювання (2θ): 6,1±0,2 і 18,9±0,2, або має характерні піки при кутах розсіювання (2θ): 6,1±0,2 і 18,9±0,2, а також одного або декількох характерних піків при кутах розсіювання: 10,1±0,2, 14,5±0,2, 18,4±0,2, 19,1±0,2, 20,7±0,2, 10,4±0,2, 13,1±0,2 і 11,1±0,2.

В іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується кристалічної модифікації EtOH-1, яка має ПРД, отриману при $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінюванні, щонайменше із характерними піками при кутах розсіювання (2θ): 6,1±0,2, 18,9±0,2, 10,1±0,2, 14,5±0,2, 18,4±0,2, 19,1±0,2, 20,7±0,2, 10,4±0,2, 13,1±0,2, 11,1±0,2 і один або декілька 8,0±0,2, 9,3±0,2, 12,2±0,2, 13,7±0,2, 15,1±0,2, 15,3±0,2, 15,9±0,2, 17,2±0,2, 17,8±0,2, 20,3±0,2, 21,2±0,2, 22,0±0,2, 22,2±0,2, 22,5±0,2, 23,6±0,2, 24,0±0,2, 24,5±0,2, 24,7±0,2, 25,2±0,2 і 26,3±0,2.

В іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується кристалічної модифікації EtOH-1, яка має ПРД, отриману при $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінюванні, щонайменше із характерними піками при кутах розсіювання (2θ): 6,1±0,2, 8,0±0,2, 9,3±0,2, 10,1±0,2, 10,4±0,2, 11,1±0,2, 12,2±0,2, 13,1±0,2, 13,7±0,2, 14,5±0,2, 15,1±0,2, 15,3±0,2, 15,9±0,2, 17,2±0,2, 17,8±0,2, 18,4±0,2, 18,9±0,2, 19,1±0,2, 20,3±0,2, 20,7±0,2, 21,2±0,2, 22,0±0,2, 22,2±0,2, 22,5±0,2, 23,6±0,2, 24,0±0,2, 24,5±0,2, 24,7±0,2, 25,2±0,2 і 26,3±0,2.

У ще одному варіанті здійснення, даний винахід стосується кристалічної модифікації EtOH-1, яка має ПРД, отриману при $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінюванні, по суті як показано на Фіг. 2.

У третьому аспекті, даний винахід стосується кристалічної модифікації MeOH-1 елобіксібату.

В одному варіанті здійснення, даний винахід стосується кристалічної модифікації MeOH-1, яка має ПРД, отриману при $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінюванні, щонайменше із характерними піками при кутах розсіювання (2θ): 6,2±0,2 і 18,9±0,2, або має характерні піки при кутах розсіювання 6,2±0,2 і 18,9±0,2, а також одного або декількох характерних піків при кутах розсіювання: 10,1±0,2, 14,6±0,2, 18,6±0,2, 19,1±0,2, 22,2±0,2, 24,7±0,2, 12,3±0,2, 13,3±0,2 і 16,1±0,2.

В іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується кристалічної модифікації MeOH-1, яка має ПРД, отриману при $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінюванні, щонайменше із характерними піками при кутах розсіювання (2θ): 6,2±0,2, 18,9±0,2, 10,1±0,2, 14,6±0,2, 18,6±0,2, 19,1±0,2, 22,2±0,2, 24,7±0,2, 12,3±0,2, 13,3±0,2, 16,1±0,2 і один або декілька при кутах розсіювання 8,1±0,2, 9,3±0,2, 10,5±0,2, 10,9±0,2, 13,0±0,2, 14,4±0,2, 15,8±0,2, 17,6±0,2, 20,3±0,2, 20,7±0,2, 21,0±0,2, 22,7±0,2, 24,0±0,2, 24,3±0,2 і 26,1±0,2.

В іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується кристалічної модифікації MeOH-1, яка має ПРД, отриману при $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінюванні, щонайменше із характерними піками при кутах розсіювання (2θ): 6,2±0,2, 8,1±0,2, 9,3±0,2, 10,1±0,2, 10,5±0,2, 10,9±0,2, 12,3±0,2, 13,0±0,2, 13,3±0,2, 14,4±0,2, 14,6±0,2, 15,8±0,2, 16,1±0,2, 17,6±0,2, 18,6±0,2, 18,9±0,2, 19,1±0,2, 20,3±0,2, 20,7±0,2, 21,0±0,2, 22,2±0,2, 22,7±0,2, 24,0±0,2, 24,3±0,2, 24,7±0,2 і 26,1±0,2.

У ще одному варіанті здійснення, даний винахід стосується кристалічної модифікації MeOH-1, яка має ПРД, отриману при $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінюванні, по суті як показано на Фіг. 8.

У четвертому аспекті, даний винахід стосується кристалічної модифікації 1-PrOH-1 елобіксібату.

В одному варіанті здійснення, даний винахід стосується кристалічної модифікації 1-PrOH-1, яка має ПРД, отриману при $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінюванні, щонайменше із характерними піками при кутах розсіювання (2θ): 6,1±0,2 і 19,0±0,2, або має характерні піки при кутах розсіювання (2θ): 6,1±0,2 і 19,0±0,2, а також одного або декількох характерних піків при кутах розсіювання: 10,0±0,2, 14,4±0,2, 18,3±0,2, 18,8±0,2, 20,5±0,2, 10,3±0,2, 13,0±0,2 і 11,0±0,2.

В іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується кристалічної модифікації 1-PrOH-1, яка має ПРД, отриману при $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінюванні, щонайменше із характерними піками при кутах розсіювання (2θ): 6,1±0,2, 19,0±0,2, 10,0±0,2, 14,4±0,2, 18,3±0,2, 18,8±0,2, 20,5±0,2, 10,3±0,2, 13,0±0,2, 11,0±0,2 і один або декілька 7,9±0,2, 9,2±0,2, 12,1±0,2, 13,6±0,2, 15,0±0,2, 15,3±0,2, 15,8±0,2, 17,1±0,2, 17,6±0,2, 20,2±0,2, 21,1±0,2, 21,9±0,2, 22,1±0,2, 22,4±0,2, 23,5±0,2, 23,8±0,2, 24,3±0,2, 24,5±0,2, 25,4±0,2 і 26,2±0,2.

В іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується кристалічної модифікації 1-PrOH-1, яка має ПРД, отриману при $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінюванні, щонайменше із характерними піками при

кутах розсіювання (2θ): $6,1\pm0,2$, $7,9\pm0,2$, $9,2\pm0,2$, $10,0\pm0,2$, $10,3\pm0,2$, $11,0\pm0,2$, $12,1\pm0,2$, $13,0\pm0,2$, $13,6\pm0,2$, $14,4\pm0,2$, $15,0\pm0,2$, $15,3\pm0,2$, $15,8\pm0,2$, $17,1\pm0,2$, $17,6\pm0,2$, $18,3\pm0,2$, $18,5\pm0,2$, $18,8\pm0,2$, $19,0\pm0,2$, $19,4\pm0,2$, $20,2\pm0,2$, $20,5\pm0,2$, $21,1\pm0,2$, $21,9\pm0,2$, $22,1\pm0,2$, $22,4\pm0,2$, $23,1\pm0,2$, $23,5\pm0,2$, $23,8\pm0,2$, $24,3\pm0,2$, $24,5\pm0,2$, $25,4\pm0,2$, $26,0\pm0,2$ і $26,2\pm0,2$.

5 У ще одному варіанті здійснення, даний винахід стосується кристалічної модифікації 1-PrOH-1, яка має ПРД, отриману при $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінюванні, по суті як показано на Фіг. 9.

У п'ятому аспекті, даний винахід стосується кристалічної модифікації 2-PrOH-1 елобіксибату.

В одному варіанті здійснення, даний винахід стосується кристалічної модифікації 2-PrOH-1, яка має ПРД, отриману при $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінюванні, щонайменше із характерними піками при кутах розсіювання (2θ): $6,1\pm0,2$ і $19,0\pm0,2$, або має характерні піки при кутах розсіювання (2θ): $6,1\pm0,2$ і $19,0\pm0,2$, а також одного або декількох характерних піків при кутах розсіювання: $10,0\pm0,2$, $14,4\pm0,2$, $18,3\pm0,2$, $18,8\pm0,2$, $20,5\pm0,2$, $10,3\pm0,2$, $12,9\pm0,2$ і $11,0\pm0,2$.

В іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується кристалічної модифікації 2-PrOH-1, яка має ПРД, отриману при $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінюванні, щонайменше із характерними піками при кутах розсіювання (2θ): $6,1\pm0,2$, $19,0\pm0,2$, $10,0\pm0,2$, $14,4\pm0,2$, $18,3\pm0,2$, $18,8\pm0,2$, $20,5\pm0,2$, $10,3\pm0,2$, $12,9\pm0,2$, $11,0\pm0,2$ і один або декілька при кутах розсіювання: $9,1\pm0,2$, $12,1\pm0,2$, $13,6\pm0,2$, $14,9\pm0,2$, $15,2\pm0,2$, $15,7\pm0,2$, $17,1\pm0,2$, $17,6\pm0,2$, $18,5\pm0,2$, $19,4\pm0,2$, $20,2\pm0,2$, $21,1\pm0,2$, $21,7\pm0,2$, $22,1\pm0,2$, $22,3\pm0,2$, $23,1\pm0,2$, $23,4\pm0,2$, $23,7\pm0,2$, $24,1\pm0,2$, $24,4\pm0,2$, $24,6\pm0,2$, $25,1\pm0,2$, $25,4\pm0,2$, $25,9\pm0,2$, $26,2\pm0,2$, $27,4\pm0,2$ і $29,2\pm0,2$.

20 В іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується кристалічної модифікації 2-PrOH-1, яка має ПРД, отриману при $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінюванні, щонайменше із характерними піками при кутах розсіювання (2θ): $6,1\pm0,2$, $9,1\pm0,2$, $10,0\pm0,2$, $10,3\pm0,2$, $11,0\pm0,2$, $12,1\pm0,2$, $12,9\pm0,2$, $13,6\pm0,2$, $14,4\pm0,2$, $14,9\pm0,2$, $15,2\pm0,2$, $15,7\pm0,2$, $17,1\pm0,2$, $17,6\pm0,2$, $18,2\pm0,2$, $18,5\pm0,2$, $18,9\pm0,2$, $19,0\pm0,2$, $19,4\pm0,2$, $20,2\pm0,2$, $20,5\pm0,2$, $21,1\pm0,2$, $21,7\pm0,2$, $22,1\pm0,2$, $22,3\pm0,2$, $23,1\pm0,2$, $23,4\pm0,2$, $23,7\pm0,2$, $24,1\pm0,2$, $24,4\pm0,2$, $24,6\pm0,2$, $25,0\pm0,2$, $25,4\pm0,2$, $25,9\pm0,2$, $26,2\pm0,2$, $27,4\pm0,2$ і $29,2\pm0,2$.

25 У ще одному варіанті здійснення, даний винахід стосується кристалічної модифікації 2-PrOH-1, яка має ПРД, отриману при $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінюванні, по суті як показано на Фіг. 10.

У шостому аспекті, даний винахід стосується кристалічної модифікації I елобіксибату.

В одному варіанті здійснення, даний винахід стосується кристалічної модифікації I, яка має порошкову рентгенівську дифрактометрію (ПРД), отриману при $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінюванні, щонайменше із характерними піками при кутах розсіювання (2θ): $5,2\pm0,2$ і/або $10,0\pm0,2$.

В іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується кристалічної модифікації I, яка має ПРД, отриману при $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінюванні, щонайменше із характерними піками при кутах розсіювання (2θ): $5,2\pm0,2$ і $10,0\pm0,2$ а також одного або декількох характерних піків при кутах розсіювання: $4,9\pm0,2$, $6,0\pm0,2$, $7,6\pm0,2$, $10,5\pm0,2$, $11,3\pm0,2$, $18,8\pm0,2$, $20,4\pm0,2$ і $22,9\pm0,2$.

35 В іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується кристалічної модифікації I, яка має зразок ПРД, отриманий при $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінюванні, щонайменше із характерними піками при кутах розсіювання (2θ): $5,2\pm0,2$, $10,0\pm0,2$, $4,9\pm0,2$, $6,0\pm0,2$, $7,6\pm0,2$, $10,5\pm0,2$ і $11,3\pm0,2$.

В іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується кристалічної модифікації I, яка має ПРД, отриману при $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінюванні, щонайменше із характерними піками при кутах розсіювання (2θ): $5,2\pm0,2$, $10,0\pm0,2$, $4,9\pm0,2$, $6,0\pm0,2$, $7,6\pm0,2$, $10,5\pm0,2$, $11,3\pm0,2$, $18,8\pm0,2$, $20,4\pm0,2$, $22,9\pm0,2$ і один або декілька при кутах розсіювання: $3,1\pm0,2$, $4,4\pm0,2$, $7,4\pm0,2$, $7,8\pm0,2$, $8,2\pm0,2$, $12,4\pm0,2$, $13,3\pm0,2$, $13,5\pm0,2$, $14,6\pm0,2$, $14,9\pm0,2$, $16,0\pm0,2$, $16,6\pm0,2$, $16,9\pm0,2$, $17,2\pm0,2$, $17,7\pm0,2$, $18,0\pm0,2$, $18,3\pm0,2$, $19,2\pm0,2$, $19,4\pm0,2$, $20,1\pm0,2$, $20,7\pm0,2$, $20,9\pm0,2$, $21,1\pm0,2$, $21,4\pm0,2$, $21,8\pm0,2$, $22,0\pm0,2$, $22,3\pm0,2$, $23,4\pm0,2$, $24,0\pm0,2$, $24,5\pm0,2$, $24,8\pm0,2$, $26,4\pm0,2$, $27,1\pm0,2$ і $27,8\pm0,2$.

45 В іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується кристалічної модифікації I, яка має ПРД, отриману при $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінюванні, щонайменше із характерними піками при кутах розсіювання (2θ): $3,1\pm0,2$, $4,4\pm0,2$, $4,9\pm0,2$, $5,2\pm0,2$, $6,0\pm0,2$, $7,4\pm0,2$, $7,6\pm0,2$, $7,8\pm0,2$, $8,2\pm0,2$, $10,0\pm0,2$, $10,5\pm0,2$, $11,3\pm0,2$, $12,4\pm0,2$, $13,3\pm0,2$, $13,5\pm0,2$, $14,6\pm0,2$, $14,9\pm0,2$, $16,0\pm0,2$, $16,6\pm0,2$, $16,9\pm0,2$, $17,2\pm0,2$, $17,7\pm0,2$, $18,0\pm0,2$, $18,3\pm0,2$, $18,8\pm0,2$, $19,2\pm0,2$, $19,4\pm0,2$, $20,1\pm0,2$, $20,4\pm0,2$, $20,7\pm0,2$, $20,9\pm0,2$, $21,1\pm0,2$, $21,4\pm0,2$, $21,8\pm0,2$, $22,0\pm0,2$, $22,3\pm0,2$, $22,9\pm0,2$, $23,4\pm0,2$, $24,0\pm0,2$, $24,5\pm0,2$, $24,8\pm0,2$, $26,4\pm0,2$, $27,1\pm0,2$ і $27,8\pm0,2$.

50 У ще одному варіанті здійснення, даний винахід стосується кристалічної модифікації I, яка має ПРД, отриману при $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінюванні, по суті як показано на Фіг. 4.

55 Перевага кристалічної модифікації IV полягає в тому, що вона термодинамічно стабільніша при нормальних умовах (21°C , 10-30 % відносній вологості), ніж кристалічна модифікація I і інші кристалічні модифікації елобіксибату, отримані із метанолу, етанолу, 1-пропанолу або 2-пропанолу або із сумішей кожного із цих спиртів і води. Це дозволяє забезпечити стабільний і безпечний процес виробництва лікарської речовини і лікарського препарату.

Деякі форми елобіксибату, такі як кристалічна модифікація I елобіксибату, містять нестехіометричну кількість води. У таких формах, кількість води може мінятися (наприклад, залежить від відносної вологості повітря, а також між окремими партіями). На противагу цьому, кристалічна модифікація IV є стехіометричним моногідратом, тобто вона містить приблизно

5 один моль води на моль речовини (як правило, 0,9-1,1 молів води на моль речовини, не враховуючи води, адсорбованої на поверхні кристала). Це дає кристалічній модифікації IV стабільнішу масу при різній відносній вологості.

Кристалічна модифікація IV є високо кристалічним моногідратом, який може бути отриманий шляхом контрольованого процесу трансформації за допомогою етанольного сольвату EtOH-1 або за допомогою сольватів ізоструктурного спирту MeOH-1, 1-PrOH-1 і 2-PrOH-1. Кристалічна

10 структура EtOH-1 залишається схожою, коли етанол випарюють і замінюють водою. Крім того, відносно стабільний ступінь кристалічності кристалічної модифікації IV приводить до відтвореної розчинності сполуки. Це має особливе значення для сполук, які повинні бути використані у фармацевтичних препаратах, де кожна таблетка або капсула, яка містить

15 активний фармацевтичний інгредієнт, повинна мати однакові фармакологічні властивості. Таким чином, кристалічна модифікація IV є сприятливішою для отримання фармацевтичних складів елобіксибату, ніж інші кристалічні модифікації елобіксибату, розроблені на сьогоднішній день.

Ще одна перевага кристалічної модифікації IV полягає в тому, що кристалічна структура

20 більш тривимірна у порівнянні із кристалічною модифікацією I, яка є більш двовимірною (голкоподібною). Це дає кристалічній модифікації IV вигідні властивості відносно безтарного транспортування і технології отримання. Наприклад, зменшується або навіть зникає необхідність просівати матеріал, наприклад, розривати такі кристали, і він легше змішується із наповнювачами під час отримання.

В іншому аспекті, даний винахід стосується способу отримання кристалічної модифікації IV. Цей процес містить у собі підготовку і ізоляцію кристалічної модифікації EtOH-1, або одного із сольватів ізоструктурного спирту MeOH-1, 1-PrOH-1 і 2-PrOH-1, із сирого або чистого елобіксибату. В одному варіанті здійснення, спосіб містить у собі наступні стадії:

- підготовка насиченого розчину елобіксибату в спирті або суміші спирту і води в посудині;

30 - додавання надлишку елобіксибату до насиченого розчину стадії а), щоб отримати суспензію;

- продовження перемішування суспензії, необов'язково, приблизно від 5 до 25°C, переважно від 20 до 25°C протягом періоду від декількох годин до декількох днів або навіть тижня або більше;

35 - відновлення отриманої твердої речовини на стадії с), із наступним висушуванням твердої речовини у вакуумі до моменту видалення практично всього спирту; і

- витримання отриманої сухої твердої речовини на стадії d), у волозі із повітря.

Сирий або чистий вихідний матеріал на стадії а) є аморфним елобіксибатом або іншою кристалічною модифікацією елобіксибату. У деяких варіантах здійснення, елобіксибат по суті не

40 містить інших розчинників, крім води. У кращому варіанті здійснення, вихідний матеріал є кристалічною модифікацією, яка є відносно стабільною кристалічною модифікацією елобіксибату. Кристалічна модифікація I може бути отримана із сирого аморфного елобіксибату, як описано в експериментальному розділі. Її рентгенівська порошкова дифрактограма показана на Фіг. 4.

У деяких варіантах здійснення, насичений розчин елобіксибату, використовуваний на стадії а), є вільним від яких-небудь розчинників, крім метанолу, етанолу, 1-пропанолу, 2-пропанолу і води, наприклад, розчинники менше 0,5 % у масовому відношенні, крім метанолу, етанолу, 1-пропанолу, 2-пропанолу і води. Якщо використовується суміш метанолу і води, етанолу і води, 1-пропанолу і води або 2-пропанолу і води, у визначених варіантах здійснення, то кількість

50 метанолу, етанолу, 1-пропанолу або 2-пропанолу повинна бути не менше 5 мас. %. Найкращим розчинником є щонайменше 90 % або навіть 100 мас. % метанол, етанол, 1-пропанол або 2-пропанол.

Отримана тверда речовина на стадії с) являє собою кристалічну модифікацію MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 або 2-PrOH-1. Вважається, що в метанолі, етанолі, 1-пропанолі або 2-пропанолі або в суміші метанолу, етанолу, 1-пропанолу або 2-пропанолу і води, кристалічна

55 модифікація MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 або 2-PrOH-1 є найбільше термодинамічно стабільною формою. Таким чином, коли суспензію на стадії b) перемішують при температурі приблизно від 5 до 25°C, наприклад, 20-25°C (переважно для метанолу), протягом тривалішого періоду часу, при такій температурі, MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 або 2-PrOH-1 кристалізуються.

Кристалічна модифікація MeOH-1 є сольватом метанолу, кристалічна модифікація EtOH-1 є сольватом етанолу, кристалічна модифікація 1-PrOH-1 є сольватом 1-пропанолу і кристалічна модифікація 2-PrOH-1 є сольватом 2-пропанолу. Коли ці сольвати сушать, при зниженому тиску і підвищеній температурі, вони втрачають свої молекули спирту і перетворюються в ансольват.

Для того, щоб отримати повний перехід від спиртової форми сольвату до форми моногідрату, MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 або 2-PrOH-1 повинні бути висушені, щоб по суті видалити спирт, вбудований у кристали. Переважно, тверду речовину сушать у вакуумі при підвищених температурах, наприклад, приблизно при 50°C або приблизно при 65°C.

Коли кристали ансольвату піддаються впливу вологи із повітря, поглинаються молекули води і формується моногідрат, - це кристалічна модифікація IV. Поглинання води відбувається при відносній вологості нижче 10 %. Для відтворених результатів і високого ступеня кристалічності переважно, щоб безводні кристали піддавалися впливу повітря при відносній вологості 20-60 % і температурі 25°C. За допомогою термогравіметричного аналізу, диференціальної скануючої калориметрії, титрування за методом Карла Фішера і аналізу динамічного поглинання парів, було показано, що кристалічна модифікація IV являє собою моногідрат.

Як альтернативу, кристалічна модифікація IV може бути отримана шляхом додавання затравочних кристалів у насичений розчин елобіксібату в метанолі, етанолі, 1-пропанолі або 2-пропанолі або суміші метанолу, етанолу, 1-пропанолу або 2-пропанолу і води. Таким чином, в іншому варіанті здійснення, спосіб містить у собі наступні стадії:

- підготовка перенасиченого розчину елобіксібату в спирті або суміші спирту і води, у посудині;
- додавання затравочних кристалів у перенасичений розчин на стадії а);
- продовження змішування до отримання твердої речовини;
- відновлення отриманої твердої речовини на стадії с), із наступним висушуванням твердої речовини у вакуумі до видалення спирту; і
- витримання отриманої сухої твердої речовини на стадії d), у волозі із повітря.

Сирий або чистий вихідний матеріал на стадії а) є аморфним елобіксібатом або іншою кристалічною модифікацією елобіксібату, яка, у деяких варіантах здійснення, вільна від інших розчинників, крім спирту і води.

У деяких варіантах здійснення, перенасичений розчин елобіксібату, використовуваний на стадії а), є вільним від яких-небудь розчинників, за винятком спирту і води, наприклад, менше 0,5 % розчинників, за винятком спирту і води. Якщо використовується суміш спирту і води, у визначених варіантах здійснення, кількість спирту повинна бути не менше 5 мас. %. Переважно, розчинник являє собою метанол, етанол, 1-пропанол або 2-пропанол.

Перенасичений розчин може бути отриманий шляхом розчинення вихідного матеріалу в теплому метанолі, етанолі, 1-пропанолі або 2-пропанолі або суміші теплового метанолу, етанолу, 1-пропанолу або 2-пропанолу і води, і потім охолодження отриманого розчину. Теплий розчинник переважно має початкову температуру приблизно від 40 до 45°C, а потім розчин охолоджують до температури приблизно 25°C.

Затравочні кристали повинні бути кристалічної модифікації IV. Додавання затравочних кристалів прискорює формування і кристалізацію MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 або 2-PrOH-1. Час перемішування на стадії с) може бути значно коротший, наприклад, 15 годин або 10 годин. Перемішування може підтримуватися при нижчій температурі, наприклад, від 5 до 10°C або від 0 до 5°C.

Примітно, що, незважаючи на те, що кристалічна модифікація IV являє собою моногідрат, вона не може бути отримана безпосередньо із кристалічної модифікації I при перемішуванні в суміші води і метанолу, етанолу, 1-пропанолу або 2-пропанолу. У такій суміші, кристалічна модифікація I переходить у сольват спирту MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 або 2-PrOH-1, відповідно, усі, із яких, як вважають, є термодинамічно стабільнішою кристалічною модифікацією, ніж кристалічна модифікація I у цих умовах. Дивно, коли MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 або 2-PrOH-1, який утворився, згодом піддають впливу 100 % відносної вологості, він як і раніше не перетворюється в моногідрат. Це показує, що молекули спирту повинні бути по суті вилучені із кристалічної структури, перш ніж можна вводити молекули води і змінювати структуру кристалічної модифікації IV.

Коли кристалічну модифікацію IV перемішують у метанолі, етанолі, 1-пропанолі або 2-пропанолі або в суміші метанолу, етанолу, 1-пропанолу або 2-пропанолу і води, вона перетворюється знову в MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 або 2-PrOH-1. Передбачається, що це перетворення відбувається усього лише протягом декількох хвилин. Це, імовірно, є результатом високого ступеня подібності зразків ПРД для кристалічних модифікацій MeOH-1, EtOH-1, 1-

PrOH-1, 2-PrOH-1 і IV (див. Фіг. 3 і Фіг. 7). Оскільки зразки дуже схожі, вважають, хоча без опори на таку теорію, що перетворення може відбуватися без розчинення і наступної повторної кристалізації, а скоріше шляхом перегрупування у твердому стані.

Елобіксібат є інгібітором здухвинного транспортера жовчної кислоти (IBAT). Здухвинний транспортер жовчних кислот (IBAT) є основним механізмом для повторного поглинання жовчних кислот із шлунково-кишкового тракту. Часткове або повне блокування цього механізму IBAT приведе до зниження концентрації жовчних кислот у тонкій стінці кишечника, ворітної вени, печінкової паренхіми, внутрішньопечінкового панкреатичного дерева і позапечінкових жовчних проток, зокрема жовчного міхура. Хворобами, яким сприяє часткова або повна блокада механізму IBAT, можуть бути ті, які мають як основний патофізіологічний дефект симптоми надмірної концентрації жовчних кислот у сироватці крові і у вищевказаних органах.

Таким чином, в іншому аспекті, даний винахід також стосується кристалічної модифікації IV елобіксібату для використання в терапії.

Кристалічна модифікація IV придатна для лікування або профілактики гіперхолестеринемії, дисліпідемії, метаболічного синдрому, ожиріння, розладу метаболізму жирних кислот, порушення засвоєння глюкози, розладів, при яких є присутнім несприйнятливість до інсуліну, цукрового діабету 1 і 2 типу, захворювань печінки, діареї, у ході лікування, яке містить сполуку IBAT інгібітору, запорів, зокрема хронічних запорів, наприклад, функціональних запорів, включаючи хронічні запори і запори із переважним синдромом подразненого кишечника (IBS-C). Процес лікування і профілактики запорів описаний у публікації міжнародної заявки WO 2004/089350.

Інші потенційні хвороби, які можуть бути виліковані за допомогою кристалічної модифікації IV вибрані із групи, яка містить: паренхіми печінки, спадкові метаболічні порушення печінки, синдром Байлера, первинні дефекти синтезу жовчної кислоти (BA), такі як церебросухожильний ксантоматоз, вторинні дефекти, такі як синдром Цельвегера, неонатальний гепатит, кістозний фіброз (прояву хвороби в печінці), ALGS (синдром Алажіля), прогресивний спадковий внутрішньопечінковий холестаза (PCBX), аутоімунний гепатит, первинний біліарний цироз печінки (ПБЦ), фіброз печінки, неалкогольна жирна хвороба печінки, НАБЦ/НАСГ, портальна гіпертензія, холестаза у цілому, наприклад, при жовтяниці внаслідок прийняття лікарських препаратів або під час вагітності, внутрішньо- і позапечінковий холестаза, наприклад, спадкові форми холестазу, такі як PCBX1, первинний склерозуючий холангіт (ПСХ), жовчні камені і холедохолітиаз, злоякісне новоутворення, викликане непрохідністю жовчовивідних шляхів, зовнішні прояви (розчісування, свербіння) через холестазу/жовтяницю, панкреатит, хронічне аутоімуне захворювання печінки, яке веде до прогресивного холестазу, свербіння через холестатичну хворобу печінки і хворобливі стани, пов'язані із гіперліпідемічними умовами.

Інші захворювання, які підлягають лікуванню за допомогою кристалічної модифікації IV, вибрані із групи, яка складається із печінкових розладів і станів, пов'язаних із ними, жирової дистрофії печінки, стеатозу печінки, неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), алкогольного гепатиту, гострої жирової дистрофії печінки, жирової дистрофії печінки при вагітності, медикаментозного гепатиту, розлади, викликані перенасиченням залізом, фіброз печінки, цироз печінки, гепатому, вірусний гепатит і проблеми, пов'язані із пухлинами і новоутвореннями у печінці, жовчовивідних шляхах і підшлунковій залозі.

Таким чином, в одному варіанті здійснення, даний винахід стосується кристалічної модифікації IV елобіксібату для застосування в лікуванні і/або профілактиці захворювань або порушень, перерахованих вище.

В іншому варіанті здійснення, даний винахід стосується застосування кристалічної модифікації IV елобіксібату при виготовленні лікарського засобу в лікуванні і/або профілактиці захворювань або порушень, перерахованих вище.

Ще в одному варіанті здійснення, даний винахід стосується способу лікування і/або профілактики захворювань або порушень, перерахованих вище, теплокровних тварин, які включають введення ефективної кількості кристалічної модифікації IV елобіксібату теплокровній тварині, яка потребує такого лікування і/або профілактики.

Інший аспект даного винаходу стосується лікарського препарату, який містить ефективну кількість кристалічної модифікації IV, у сполученні із фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Ще один аспект даного винаходу стосується застосування кристалічної модифікації IV при підготовці лікарського препарату, який включає змішування кристалічної модифікації IV із фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Лікарський препарат може додатково містити щонайменше одну іншу активну речовину, наприклад активну речовину, вибрану із інгібітору IBAT; ентероендокринний пептид або його

підсилювач; інгібітор дипептидилпептидаз-IV; бігуанідин; інкретиноміметик; тiazолідинон; агоніст PPAR; інгібітор HMG Co-A-редуктаз; зв'язувальна речовина жовчних кислот; модулятор рецептора TGR5; член сполук класу ліків неактивної форми; агоніст гуанілатциклаза C; агоніст серотоніну 5-HT₄; або фармацевтично прийнятна сіль за будь-якою із цих активних речовин.

5 Приклади подібних комбінацій описані також у публікації міжнародної заявки WO2012/064268.

Кристалічна модифікація IV, як правило, вводиться теплокровній тварині в стандартній дозі у діапазоні від 5 до 5000 мг на квадратний метр площі тіла, тобто приблизно від 0,1 до 100 мг/кг або від 0,01 до 50 мг/кг, і це звичайно забезпечує терапевтично ефективну дозу. Форма

10 одиничної дози, наприклад, таблетки або капсули, звичайно містить приблизно від 1 до 250 мг активного інгредієнта, наприклад, приблизно від 1 до 100 мг або приблизно від 5 до 50 мг, наприклад, приблизно від 1 до 20 мг. Добова доза може бути введена у вигляді однієї дози або розділена на одну, дві, три або більше одиничні дози. Щоденна доза інгібітору IBAT для перорального прийому переважно знаходиться в межах від 0,1 до 1000 мг, переважніше від 1 до 100 мг, наприклад, від 5 до 15 мг.

15 Дозування, необхідне для терапевтичного або профілактичного лікування, буде залежати від шляху введення, тяжкості захворювання, віку і маси пацієнта і інших факторів, які звичайно розглядаються лікуючим лікарем при визначенні індивідуального рівня схеми і дозування, які підходять для конкретного пацієнта.

Визначення

20 Термін "кристалічна модифікація" стосується кристалічної твердої фази органічної сполуки. Кристалічною модифікацією може бути сольват або ансольват.

Термін "сольват" стосується кристалічної твердої фази органічної сполуки, яка має молекули розчинника, включені в його кристалічну структуру. "Гідрат" є сольватом, який відрізняється тим, що розчинником є вода, у той час як "змішаний сольват" являє собою

25 сольват, який містить молекули із більше ніж одним розчинником.

Термін "суспензія" стосується насиченого розчину, до якого додається викид твердої речовини, тим самим утворюючи суміш твердої речовини і насиченого розчину, "суспензії".

У даному контексті, терміни "лікування", "лікувати" і "піддаючи лікуванню" стосується звертання, полегшення, затримки початку або пригнічення розвитку захворювання або

30 порушення, або одного або більше симптомів, описаних у даному документі. У деяких варіантах здійснення, лікування може бути введене після виявлення одного або декількох симптомів. В інших варіантах здійснення, лікування може бути введене при відсутності симптомів. Наприклад, лікування може бути введене сприйнятливому пацієнту до появи симптомів (наприклад, на основі історії симптомів і/або у світлі генетичних факторів або інших факторів сприйнятливості). Лікування також може бути продовжене після появи симптомів, наприклад, для запобігання або затримки їх повторення.

Коли мова йде про даний опис кристалічної речовини, переважно, щоб кристалічність, за оцінками даних рентгенівської порошкової дифрактометрії, була більше, ніж приблизно 70 %, більше, ніж приблизно 80 %, особливо більше, ніж приблизно 90 %, переважніше більше, ніж

40 приблизно 95 %. У варіантах здійснення винаходу, ступінь кристалічності, за оцінками даних рентгенівської порошкової дифрактометрії, більше, ніж приблизно 98 %, переважно більше, ніж приблизно 99 %, причому % кристалічності стосуються відсотка по масі від загальної маси зразка, який є кристалічним.

Переважно кристалічна модифікація, відповідно до винаходу по суті не містить інших кристалічних модифікацій сполуки. Переважно, описані кристалічні модифікації елобіксибату містять менше 20 %, 15 %, 10 %, 5 %, 3 % або особливо, менше 1 % по масі інших кристалічних модифікацій елобіксибату. Таким чином, переважно, щоб чистота описаних кристалічних модифікацій елобіксибату була >80 %, >85 %, >90 %, >95 %, >97 % або особливо >99 %.

Зараз винахід буде описано за допомогою наступних прикладів, які не обмежують винахід у

50 будь-якому відношенні. Усі цитовані документи і посилання включені у вигляді посилання.

Скорочення:

кр. мод. - кристалічна модифікація,

EtOH - етанол,

год. - година(и),

55 ПЕВГ - поліетилен високої густини,

ПЕНГ - поліетилен низької густини,

MeOH - метанол,

хв. - хвилина(и),

1-PrOH-1-пропанол,

60 2-PrOH-2-пропанол.

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТУ

Аналіз методом порошкової рентгенівської дифрактометрії (ПРД)

Сухі зразки обережно розтирали в агатовій ступці, за необхідності, а потім розмазували на тримачі зразка. Зразки суспензій були додані у тримача зразка в мокрому вигляді і були проаналізовані і мокрими, і сухими. ПРД-дані збирали на вирізаному кремнієвому тримачу із нульовим фоном або на тримачу зразка із пористого оксиду алюмінію із фільтром, із використанням дифрактометра PANalytical X'Pert Pro, оснащеного X'celerator або детектором PIXcel. Зразок обертали під час аналізу і використовували Cu-випромінювання. Використовувалися наступні умови проведення експерименту:

Напруга і струм рентгенівської трубки: 40 кВ, 50 мА.

Довжина хвилі альфа1 (CuKα1): 1,5406 Å.

Довжина хвилі альфа2 (CuKα2): 1,5444 Å.

Середня довжина хвилі альфа1 і альфа2 (CuKα): 1,5418 Å.

Початковий кут [кут розсіювання]: 1-4°.

Кінцевий кут [кут розсіювання]: 30-40°.

Час аналізу: 50 сек. ("1 хв. сканування"), 125 сек. ("2 хв. сканування"), 192 сек. ("3 хв. сканування"), 397 сек. ("6 хв. сканування"), 780 сек. ("13 хв. сканування"), 1020 сек. ("17 хв. сканування"), 4560 сек. ("1 год. сканування").

Якщо не зазначене інше, то при розрахунку положення піків ПРД-даних, їх уперше знімали із внеском від довжини хвилі CuKα2, а потім коректували відносно внутрішнього стандарту (Al₂O₃).

У даній галузі відомо, що зразок рентгенівської порошкової дифрактометрії може бути отриманий за наявності однієї або більше помилок вимірювання залежно від умов вимірювання (наприклад, устаткування, підготовка зразків або використовувана апаратура). Зокрема, загальновідомо, що інтенсивності в зразку ПРД можуть коливатися залежно від умов вимірювання і підготовки зразка. Наприклад, фахівці в даній галузі техніки ПРД зрозуміють, що відносні інтенсивності піків можуть варіюватися залежно від орієнтації зразка при дослідженні і від типу і установки використовуваного приладу. Фахівці в даній галузі також зрозуміють, що положення відображень може залежати від точної висоти, при якій зразок сидить у дифрактометрі і нульового калібрування дифрактометра. Площинність поверхні зразка може також мати невеликий вплив. Отже, фахівець у даній галузі техніки зрозуміє, що зразок дифрактометрії, представлений у даному документі, не слід розглядати як абсолютну і будь-яку кристалічну форму, яка створює зразок порошкової дифрактометрії, по суті ідентичний описаним у даному документі, який потрапляє під об'єм даного розкриття (для отримання додаткової інформації див. Р. Дженкінс і Р.Л. Снайдер, "Введення в рентгенівську порошкову дифрактометрію", Джон Уілей і Сонс, 1996).

Термогравіметричний аналіз (ТГА)

Приблизно 1-5 мг зразка додавали в зважену платинову чашу, яку потім поміщали на ваги в аналізатор Perkin-Elmer Pyris 1 TGA. Піч піднімалася і записувалася вихідна маса проби. Потім починалася програма нагрівання. Зразок нагрівали із швидкістю 10°C/хв., починаючи із 25°C і закінчуючи 90-300°C, залежно від того, де могла бути досягнута постійна температура. Зразок продували сухим азотом під час аналізу.

Динамічна сорбція парів (ДСП)

Приблизно 15-20 мг зразка зважували в кварцовому резервуарі, із якого потім знімалася статична електрика шляхом впливу на нього радіоактивного джерела. Кварцовий резервуар потім розміщували в приладі вимірювання ДСП Surface Measurements System Ltd Advantage. Зразок сушили сухим азотом, поки не було досягнуто dm/dt нижче 0,002 % за хвилину. Прилад працював у dm/dt-режимі, використовуючи вікно dm/dt за 5 хвилин, при мінімальному часі стадія 10 хвилин і максимальному часі стадія 360 хвилин. Потім зразок піддавали двом послідовних циклам сорбції-десорбції із використанням зазначених вище параметрів dm/dt-режиму, і кожен цикл здійснювався при відносній вологості 0-95-0 % (%RH). Один цикл складався із 20 стадій, при відносній вологості 0-90 % із кроком 10 % RH кожний.

Диференціальна скануюча калориметрія (ДСК)

Приблизно 2 мг зразки зважували в алюмінієвій ДСК посудині, закритій алюмінієвою кришкою (герметична посудина). Потім зразок завантажували в апарат ДСК "Perkin-Elmer Diamond", охолоджували і витримували при 30°C. Після отримання досить стабільної реакції теплового потоку, зразок нагрівали до 150°C, при швидкості сканування 5°C/хв., і спостерігали за отриманою реакцією теплового потоку. Продувка азотом використовувалася для запобігання термоіндукованого окиснювання зразка під час нагрівання, а також для зменшення теплової інерції через зразок, для підвищення чутливості приладу. Перед аналізом прилад був нагрітий, а потік тепла відкалібрований за допомогою еталонного зразка індію.

Для експериментів із криогенною ДСК, апарат Perkin-Elmer Diamond охолоджували і витримували при 5°C, і потім аналізували зразок при температурі від 5 до 200°C при швидкості сканування 10°C/хв.

Як вихідний матеріал можна підготувати 1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-
5 {(R)-1'-феніл-1'-[N'-(t-бутоксикарбонілметил)карбамоїл]метил}-карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін, як описано в WO02/50051.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1

Підготовка кристалічної модифікації I

10 Толуол (11,78 л) завантажували в круглодонну колбу ємністю 20 л при перемішуванні і додавали 1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-
(R)-1'-феніл-1'-[N'-(t-бутоксикарбонілметил)карбамоїл]метил}карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін (2,94 кг). Мурашину кислоту (4,42 л) додавали до реакційної маси при 25-30°C. Температуру
15 підвищували до 115-120°C і перемішували протягом 6 годин. За ходом реакції стежили за допомогою методу препаративної рідинної хроматографії високого розрізнення (PXBP), щоб гарантувати, що не більше 1 % від вихідного матеріалу залишилося в реакційній масі. Реакційну масу охолоджували до 40-43°C. Очищену воду (11,78 л) додавали при перемішуванні. Реакційну масу додатково охолоджували до 25-30°C і перемішували протягом 15 хв.

20 Шари розділяли, а органічний шар фільтрували через шар целіту (0,5 кг у 3 л толуолу) і збирали фільтрат. Шар целіту промивали толуолом (5,9 л), фільтрати з'єднували і концентрували при 38-40°C під вакуумом. Реакційну масу потім охолоджували до 25-30°C із отриманням твердої речовини.

25 Етанол (3,7 л) завантажували в чисту круглодонну колбу при перемішуванні, і додавали тверду речовину, отриману на попередній стадії. Реакційну масу нагрівали до 40-43°C і перемішували при цій температурі протягом 30 хв. Реакційну масу потім охолоджували до 25-30°C протягом 30 хв., а потім додатково охолоджували до 3-5°C протягом 2 год., потім перемішували при цій температурі протягом 14 год. Етанол (3,7 л) завантажували в реакційну масу при перемішуванні, підтримуючи температуру 0-5°C, і реакційну масу перемішували при цій температурі протягом 1 год. Потім матеріал фільтрували, промивали етанолом (1,47 л), і
30 сушили у вакуумі протягом 30 хв. Матеріал сушили у вакуумній сушарці при 37-40°C протягом 24 год. в атмосфері азоту. Матеріал укладали в чисті подвійні пакети ПВД в атмосфері азоту і зберігали в чистому барабані ПНД. Вихід 1,56 кг.

Кристалічна модифікація I має ПРД, отриману із CuK α 1-випромінюванням, із характерними піками при кутах розсіювання (2 θ): 3,1 \pm 0,2, 4,4 \pm 0,2, 4,9 \pm 0,2, 5,2 \pm 0,2, 6,0 \pm 0,2, 7,4 \pm 0,2, 7,6 \pm 0,2, 7,8 \pm 0,2, 8,2 \pm 0,2, 10,0 \pm 0,2, 10,5 \pm 0,2, 11,3 \pm 0,2, 12,4 \pm 0,2, 13,3 \pm 0,2, 13,5 \pm 0,2, 14,6 \pm 0,2, 14,9 \pm 0,2, 16,0 \pm 0,2, 16,6 \pm 0,2, 16,9 \pm 0,2, 17,2 \pm 0,2, 17,7 \pm 0,2, 18,0 \pm 0,2, 18,3 \pm 0,2, 18,8 \pm 0,2, 19,2 \pm 0,2, 19,4 \pm 0,2, 20,1 \pm 0,2, 20,4 \pm 0,2, 20,7 \pm 0,2, 20,9 \pm 0,2, 21,1 \pm 0,2, 21,4 \pm 0,2, 21,8 \pm 0,2, 22,0 \pm 0,2, 22,3 \pm 0,2, 22,9 \pm 0,2, 23,4 \pm 0,2, 24,0 \pm 0,2, 24,5 \pm 0,2, 24,8 \pm 0,2, 26,4 \pm 0,2, 27,1 \pm 0,2 і 27,8 \pm 0,2. Рентгенівська порошкова
40 дифрактограма зображена на Фіг. 4.

Приклад 2

Підготовка кристалічної модифікації IV за допомогою EtOH-1

Кристалічну модифікацію елобіксибату I (60 мг) додавали до етанолу (1,0 мл) і до суміші етанолу і води (0,25+0,75 мл) при 21°C, для утворення суспензії. Потім у кожному посудині додали магнітний елемент, і посудини закривали. Посудини залишали добре перемішаними при 21°C
45 на один тиждень. Твердий залишок у кожній із експериментальних посудин відбирали піпеткою Пастера в розрізаний кремнієвий тримач із нульовим фоном і зразки аналізували двома послідовними 1-хвилинними ПРД-скануваннями, при температурі від 1 до 40°C у куті розсіювання 2 θ . Після цього, проводився один або декілька триваліших (3 хвилини і 12 секунд) ПРД-аналізів із отриманням двох послідовних і однакових ПРД-дифрактограм. Коли зразки були
50 проаналізовані таким чином, їх залишали у відкритій атмосфері лабораторії протягом 1 дня. У цих умовах (приблизно 21°C і відносній вологості 30 %) і з малим розміром вибірки, молекули етанолу випарювали із кристала і замінювали водою, у результаті чого отримували кристалічну модифікацію IV.

Приклад 3

Підготовка кристалічної модифікації IV за допомогою MeOH-1

55 Приблизно 80 мг кристалічної модифікації IV елобіксибату додавали в посудину Chromacol, а потім додавали 1,0 мл метанолу і перемішували. Посудину закривали завальцьовуваною кришкою, перемішували протягом одного дня при 21°C, а потім відбирали в розрізаний кремнієвий тримач із нульовим фоном і аналізували за допомогою ПРД повторно, після сушіння
60 зразка. При візуальній сухості, його аналізували методом ТГА, а потім давали можливість

поглинути вологу із навколишньої атмосфери лабораторії, раніше наступного аналізу ПРД. Дані ПРД по вологому зразку зображені на Фіг. 8, а після ТГА-аналізу - на Фіг. 6.

Приклад 4

Підготовка кристалічної модифікації IV за допомогою 1-PrOH-1

- 5 99,6 мг кристалічної модифікації IV елобіксібату додавали в посудину Chromacol, а потім додавали 1,0 мл 1-пропанолу і перемішували. Посудину закривали завальцьовуваною кришкою, перемішували протягом одного дня при 21°C, а потім відбирали в розрізаний кремнієвий тримач із нульовим фоном і аналізували за допомогою ПРД повторно, після сушіння зразка. При візуальній сухості, його аналізували методом ТГА, а потім давали можливість поглинути вологу
- 10 із навколишньої атмосфери лабораторії, раніше наступного аналізу ПРД. Дані ПРД по вологому зразку зображені на Фіг. 9, а після ТГА-аналізу - на Фіг. 6.

Приклад 5

Підготовка кристалічної модифікації IV за допомогою 2-PrOH-1

- 15 103,5 мг кристалічної модифікації IV елобіксібату додавали у посудину Chromacol, а потім додавали 1,0 мл 2-пропанолу і перемішували. Посудину закривали завальцьовуваною кришкою, перемішували протягом одного дня при 21°C, а потім відбирали в розрізаний кремнієвий тримач із нульовим фоном і аналізували за допомогою ПРД повторно, після сушіння зразка. При візуальній сухості, його аналізували методом ТГА, а потім давали можливість поглинути вологу
- 20 із навколишньої атмосфери лабораторії, раніше наступного аналізу ПРД. Дані ПРД по вологому зразку зображені на Фіг. 10, а після ТГА-аналізу - на Фіг. 6.

Приклад 6

Підготовка кристалічної модифікації IV

- 25 Толуол (145,9 л) і 1,1-діоксо-3,3-дибутил-5-феніл-7-метилтіо-8-(N-((R)-1'-феніл-1'-[N'-(t-бутоксикарбонілметил)карбамоїл]метил)карбамоїлметокси)-2,3,4,5-тетрагідро-1,5-бензотіазепін (7,295 кг) завантажували в 250-літровий газорідний реактор при перемішуванні в атмосфері азоту, і реакційну масу охолоджували до 3±2°C. Повільно додавали трифтороцтову кислоту (21,89 л) до вищевказаної реакційної маси при 3±2°C протягом 2-3 год. Температуру реакційної маси піднімали до 25±5°C і продовжували перемішування при цій температурі протягом 21 год. Хід реакції контролювали за допомогою PXBP.

- 30 Реакційну масу охолоджували до 3±2°C і додавали очищену воду (29,18 л) при 3±2°C і перемішуванні протягом 30-40 хв. Реакційну масу потім нагрівали до 25±5°C і перемішували при цій температурі протягом 15 хв. Масі давали відстоятися протягом 15 хв., і шари розділяли. Органічний шар промивали водою (3×29,18 л) і потім насиченим розчином солі (14,59 л). Після кожного промивання, масі давали відстоятися протягом 15 хв. до розділення шарів. Органічний шар фільтрували через нутч-фільтр із нержавіючої сталі через шар целіту (3,0 кг целіту в 17,0 л толуолу) і збирали фільтрат. Шар целіту промивали толуолом (14,59 л). Фільтрати з'єднували і концентрували при температурі нижче 40°C під вакуумом (500-600 мм рт. ст.) приблизно до 7-14 л.

- 40 Вищевказану масу охолоджували до 25±5°C і додавали -гептан (72,95 л) протягом 10-15 хв. Суміш перемішували при 25±5°C протягом 2 год., а потім фільтрували. Відфільтровані тверді речовини промивали n-гептаном (14,59 л) і сушили всмоктуванням протягом приблизно 30 хв.

Вищевказану сирю сполуку сушили у вакуумній сушарці при температурі 38±2°C (500-600 мм рт. ст.) протягом 10-12 год. Сира маса: 6,65 кг. Чистота по PXBP: 98,5 %.

- 45 Абсолютний етанол (29,18 л) завантажували в реактор 250 л із нержавіючої сталі і нагрівали до 43±2°C. Сирий продукт із попередньої стадії (6,65 кг) додавали в попередньо нагрітий етанол і перемішували при 43±3°C протягом 15 хв. Отриманий розчин потім охолоджували до 25±5°C і перемішували при цій температурі протягом 1 год. Протягом цього часу, розчин ставав мутним.

- Маса затравлювалася кристалічною модифікацією IV (2,0 г). Потім масу охолоджували до 3±2°C протягом 2 год. і перемішували при цій температурі протягом 10 год. Осаджені тверді речовини відфільтровували і тверду речовину промивали охолодженим етанолом (1×3,65 л). Матеріал сушили всмоктуванням протягом 30 хв. Потім матеріал сушили у вакуумній сушарці при 25±5°C (500-600 мм рт. ст.) протягом 24 год., а потім при температурі 63±2°C (~600 мм рт. ст.) протягом ~50 год. Висушений продукт зберігався в контейнері ПНД. Вихід 5,31 кг.

- 55 Кристали поглинули воду із повітря. Вміст води склав 2,70 %. Кристали аналізували за допомогою ПРД, а результати наведені на Фіг. 1.

Приклад 7

Термогравіметричний аналіз кристалічної модифікації IV

Зразок кристалічної модифікації IV аналізували методом ПРД, а вміст води перевірявся методом ТГА. Втрата маси для кристалічної модифікації IV була спочатку повільною, але

прискорювалася приблизно при 50°C і завершувалася при температурі близько 80°C. Спостерігалася втрата маси 2,7 мас. %.

Експеримент повторювався кілька разів за допомогою того ж зразка і із аналогічними результатами. Хоча вода була випарена із зразка в процесі аналізу ТГА, але рентгенівські порошкові дифрактограми до і після аналізу ТГА були схожі (див. Фіг. 5). Це вказує на те, що поглинання води відбувається дуже швидко. Крім того, експеримент показує, що кристалічна модифікація є дуже стабільною, тому що форма кристала підтримується при випаровуванні і реабсорбції води.

Приклад 8

Термогравіметричний аналіз кристалічної модифікації I

Зразок кристалічної модифікації I аналізували методом ПРД, а вміст води перевірявся методом ТГА. Втрата маси відбувалася негайно при здійсненні аналізу і завершувалася при 50-60°C, що вказує на те, що вода в цій сполуці слабше зв'язана, ніж у кристалічній модифікації IV. Спостерігалася втрата маси 0,99 мас. %.

Приклад 9

ДСК-аналіз кристалічної модифікації IV

Кристалічна модифікація IV охарактеризувалася ендотермічним явищем в інтервалі температур від 45 до 90°C (початок 56°C) із піком при 78°C, із ентальпією 66,4 Дж/г. Це явище пов'язане із випаровуванням води і відповідає кількості води близько 2,9 мас. %.

Пік плавлення спостерігався у діапазоні температур від 95 до 125°C (початок 103°C) із максимумом при 110°C.

Приклад 10

Кріо-ДСК-аналіз кристалічної модифікації I

Кристалічна модифікація I охарактеризувалася ендотермічним явищем в інтервалі температур 15 до 85°C (початок 23°C) із максимумом при 56°C, із ентальпією 23,2 Дж/г. Це явище пов'язане із випаровуванням води і відповідає кількості води близько 1,03 мас. %.

Пік плавлення спостерігався у діапазоні температур від 110 до 145°C (початок 122°C) із максимумом при 131°C.

Приклад 11

Аналіз динамічної сорбції пари кристалічної модифікації IV

Зразок кристалічної модифікації IV зважували в кварцовій чаші приладу динамічної сорбції пари. Із зразка була знято статична електрика шляхом переміщення радіоактивного ізотопу над ним, а потім він поміщався в прилад. Зразок сушили шляхом продування сухим азотом, поки маса не ставала постійною, а потім проводили два послідовних цикли сорбції-десорбції. Кристалічна модифікація IV поглинає приблизно 2,45 % води при 0-10 % відносній вологості, і додатково 0,36 до 0,37 % води при 10-60 % відносній вологості. Графік із результатами зображений на Фіг. 11.

На Фіг. 12 представлений графік поглинання води залежно від % RH. Зразок, використаний на Фіг. 12A був отриманий із матеріалу, створеного в лабораторних умовах, у той час як зразок, використаний на Фіг. 12B, був отриманий із гуанозинмонофосфату (GMP), зробленого на дослідній установці.

Приклад 12

Аналіз динамічної сорбції пари кристалічної модифікації I

Зразок кристалічної модифікації IV зважували в кварцовій чаші приладу динамічної сорбції пари. Із зразка знімалася статична електрика шляхом переміщення радіоактивного ізотопу над ним, а потім він поміщався в прилад. Зразок сушили шляхом продування сухим азотом, поки маса не ставала постійною, а потім проводили два послідовних цикли сорбції-десорбції. Кристалічна модифікація I поглинає приблизно 0,66 % води при 0-10 % відносній вологості, і додатково 0,65-0,69 % води при 10-60 % відносній вологості. Графік із результатами зображений на Фіг. 13. На Фіг. 14 представлений графік поглинання води залежно від % RH.

Приклад 13

Дослідження на стабільність кристалічної модифікації IV

Порцію кристалічної модифікації IV зберігали в закритому скляному флаконі і витримували при 20°C і від 20 до 60 % відносної вологості протягом 17 місяців. Дані ПРД показали, що кристалічна форма не змінилася після 17 місяців.

Приклад 14

Мікроснімок кристалів модифікації IV

Невеликою лопаткою невелику кількість кристалічної модифікації IV помістили на предметне скло мікроскопа. Додали краплю мігліолу, і ретельно перемішали тверду і рідку речовини за допомогою голки, у результаті чого утворилася суспензія. Покривне скло помістили на верхню

частину суспензії і акуратно притиснули. Потім предметне скло поклали на обертовий стіл поляризованого мікроскопа Nikon Optiphot-2. Проводилося точне фокусування і освітленість регулювалася методом Келера (Kohler). Потім другий поляризатор (аналізатор) установлювався перпендикулярно до першого (поляризатор), так що два поляризатори ідеально перетиналися.

5 Аналізатор потім злегка нахилили таким чином, щоб зробити два поляризатори злегка несхрещеними. Проводилося ретельне фокусування, а потім фотографування через 10-кратний об'єктив, результат представлений на Фіг. 15.

Приклад 15

Мікроснімок кристалічної модифікації I

10 Слідуючи процедурі, описаній в прикладі 14, але із використанням кристалічної модифікації I, був отриманий мікроснімок, представлений на Фіг. 16.

Приклад 16

Термогравіметричний аналіз кристалічної модифікації EtOH-1

15 Вміст розчинника зразка EtOH-1 аналізували методом ТГА. Спостерігалася втрата маси приблизно на 6 мас. %, яка свідчить про те, що дана кристалічна модифікація містить один моль етанолу.

Приклад 17

Рентгенівська порошкова дифрактограма із високим розрізненням елобіксибату і таблеток, які містять кристалічну модифікацію I або IV

20 Метод вимірювання:

Рентгенівська порошкова дифракція в радіаційному об'єкті високої яскравості "SPring-8 26B1"

Детектор: R-AXIS V детектор рентгенографічної пластини (Виробник: RIGAKU).

Довжина хвилі радіації: 1,0000 Å.

25 Розмір променя: 100×100 мкм.

Відстань між зразком і детектором: 420 мм.

Зразок для вимірювання: вміщені в скляну посудину.

Кут вібрації: 80,0°.

Тривалість опромінення: 80 секунд.

30 Діапазон вимірювання: 3-15°(2θ).

Температура вимірювання: 20°C.

Були проведені рентгенівські порошкові дифракційні вимірювання за допомогою SPpring-8 26B1 кристалічної модифікації I (отриманої в прикладі 1) і кристалічної модифікації IV. Результати представлені на Фіг. 17.

35 Інгредієнти змішували у кількостях, зазначених у таблиці 1. Змішані порошки були сформовані в таблетки за допомогою машин з виготовлення таблеток (Manesty Betapress) в умовах (Маса: 3,15-3,25 г; Висота: 3,85 мм), щоб отримати таблетки, які містять кристалічну модифікацію I, таблетки, які містять кристалічну модифікацію IV і таблетки плацебо, відповідно.

Таблиця 1

Інгредієнти	Кількість/од. (мг)		
	Таблетки (кр. мод. I)	Таблетки (кр. мод. IV)	Плацебо
Елобіксибат (кр. мод. I)	15	—	—
Елобіксибат (кр. мод. IV)	—	15	—
Мікрокристалічна целюлоза	170,42	170,42	179,42
Маніт	113,62	113,62	119,62
Гіпромелоза 5сР	8,00	8,00	8,00
Кроскармелоза натрію	8,00	8,00	8,00
Кремнію діоксид колоїдний безводний	1,76	1,76	1,76
Стеарат магнію	3,20	3,20	3,20
Опадрай II	16,0	16,0	16,0

40 Таблетки, які містять кристалічну модифікацію I, подрібнювали для виконання вимірювання способом рентгенівської порошкової дифрактометрії за допомогою SPpring-8-26B1. Для того, щоб ідентифікувати додаткові дифракційні піки, відмінні від кристалічної модифікації I, було виконане вимірювання способом рентгенівської порошкової дифрактометрії таблеток плацебо,

за допомогою SPring-8-26B1 у такий же спосіб. Були виявлені характерні дифракційні піки таблеток, які містять кристалічну модифікацію I (Фіг. 18).

5 Таблетки зберігали в умовах 40°C, 75 % відносній вологості протягом 8 тижнів. Потім було виконане вимірювання способом рентгенівської порошкової дифрактометрії збережених таблеток за допомогою SPring-8-26B1 (Фіг. 19). Ніяких змін у піках рентгенівської порошкової дифрактограми не спостерігалось, але були виявлені характерні дифракційні піки таблеток (кристалічної модифікації I).

10 Вимірювання способом рентгенівської порошкової дифрактометрії кристалічної модифікації IV було виконано за допомогою SPring-8-26B1 у такий же спосіб, як описано вище. Були виявлені характерні дифракційні піки таблеток, які містять кристалічну модифікацію IV (Фіг. 20).

Таблетки зберігали в умовах 40°C, 75 % відносній вологості протягом 8 тижнів, але ніяких змін у піках рентгенівської порошкової дифрактограми не спостерігалось, але були виявлені характерні дифракційні піки таблеток (кристалічна модифікація IV) (Фіг. 21).

15 Наведені вище результати показують, що кристалічна модифікація IV може існувати в таблетках стабільно.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

20 1. Кристалічна модифікація IV елобіксибату, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму (ПРД), отриману із використанням $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, яка має піки при наступних значеннях кута (2θ): $6,3\pm 0,2$ і $19,4\pm 0,2$, а також один або декілька характеристичних піків при наступних значеннях кута (2θ): $10,2\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$, $9,4\pm 0,2$, $9,5\pm 0,2$, $12,5\pm 0,2$, $14,6\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$ і $23,3\pm 0,2$.

25 2. Кристалічна модифікація IV елобіксибату за п. 1, яка має ПРД, отриману із використанням $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, яка має піки при наступних значеннях кута (2θ): $6,3\pm 0,2$ і $19,4\pm 0,2$, $10,2\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$, $9,4\pm 0,2$ і $9,5\pm 0,2$.

30 3. Кристалічна модифікація IV елобіксибату за п. 1, яка має ПРД, отриману із використанням $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, яка має піки при наступних значеннях кута (2θ): $6,3\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $10,2\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$, $9,4\pm 0,2$, $9,5\pm 0,2$, $12,5\pm 0,2$, $14,6\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$, а також один або декілька з наступних $8,3\pm 0,2$, $11,3\pm 0,2$, $13,4\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $16,6\pm 0,2$, $18,2\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $19,8\pm 0,2$, $20,5\pm 0,2$, $21,0\pm 0,2$, $21,3\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$, $22,6\pm 0,2$, $22,9\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$, $24,5\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$, $25,0\pm 0,2$, $25,2\pm 0,2$, $25,4\pm 0,2$, $25,7\pm 0,2$, $26,7\pm 0,2$, $26,9\pm 0,2$, $28,3\pm 0,2$ і $28,9\pm 0,2$.

35 4. Кристалічна модифікація IV елобіксибату за п. 1, яка має ПРД, отриману із використанням $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, зображена на Фіг. 1.

40 5. Кристалічна модифікація EtOH-1 елобіксибату, яка має порошкову рентгенівську дифрактограму (ПРД), отриману із використанням $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, і має піки при наступних значеннях кута (2θ): $6,1\pm 0,2$ і $18,9\pm 0,2$, а також один або декілька з наступних характеристичних піків: $10,1\pm 0,2$, $14,5\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $13,1\pm 0,2$ і $11,1\pm 0,2$.

45 6. Кристалічна модифікація EtOH-1 елобіксибату за п. 5, яка має ПРД, отриману із використанням $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, і має піки при наступних значеннях кута (2θ): $6,1\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $14,5\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $13,1\pm 0,2$, $11,1\pm 0,2$, а також один або декілька з наступних $8,0\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $12,2\pm 0,2$, $13,7\pm 0,2$, $15,1\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $20,3\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$, $22,0\pm 0,2$, $22,2\pm 0,2$, $22,5\pm 0,2$, $23,6\pm 0,2$, $24,0\pm 0,2$, $24,5\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$, $25,2\pm 0,2$ і $26,3\pm 0,2$.

7. Кристалічна модифікація EtOH-1 елобіксибату за п. 5, яка має ПРД, отриману із використанням $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, зображена на Фіг. 2.

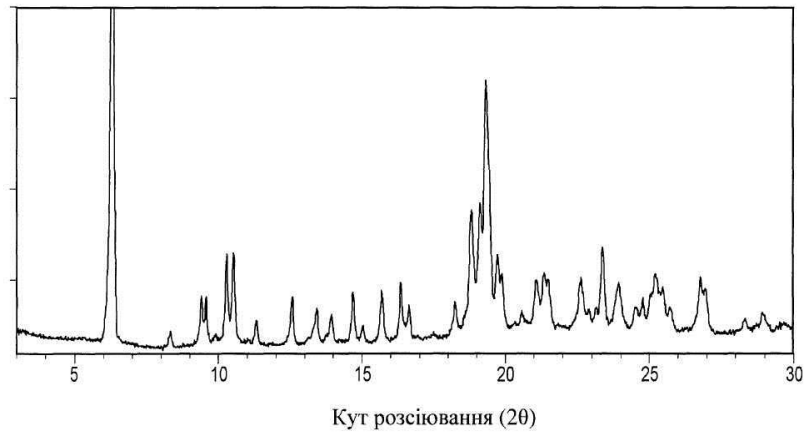
50 8. Кристалічна модифікація MeOH-1 елобіксибату, яка має ПРД, отриману із використанням $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, і яка має піки при наступних значеннях кута (2θ): $6,2\pm 0,2$ і $18,9\pm 0,2$, а також один або декілька з наступних характеристичних піків: $10,1\pm 0,2$, $14,6\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $22,2\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$, $12,3\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$ і $16,1\pm 0,2$.

9. Кристалічна модифікація MeOH-1 елобіксибату за п. 8, яка має ПРД, отриману із використанням $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, зображена на Фіг. 8.

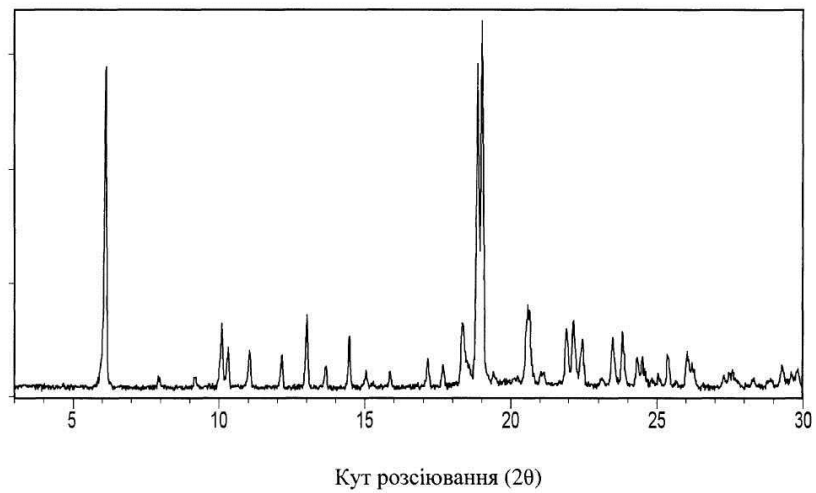
55 10. Кристалічна модифікація 1-PrOH-1 елобіксибату, яка має ПРД, отриману із використанням $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, і яка має піки при наступних значеннях кута (2θ): $6,1\pm 0,2$ і $19,0\pm 0,2$, а також один або декілька з наступних характеристичних піків: $10,0\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $20,5\pm 0,2$, $10,3\pm 0,2$, $13,0\pm 0,2$ і $11,0\pm 0,2$.

11. Кристалічна модифікація 1-PrOH-1 елобіксибату за п. 10, яка має ПРД, отриману із використанням $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, зображена на Фіг. 9.
12. Кристалічна модифікація 2-PrOH-1 елобіксибату, яка має ПРД, отриману із використанням $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, яка містить піки при наступних значеннях кута (2θ): $6,1\pm 0,2$ і $19,0\pm 0,2$, а також один або декілька з наступних характеристичних піків: $10,0\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $20,5\pm 0,2$, $10,3\pm 0,2$, $12,9\pm 0,2$ і $11,0\pm 0,2$.
13. Кристалічна модифікація 2-PrOH-1 елобіксибату за п. 12, яка має ПРД, отриману із використанням $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, зображена на Фіг. 10.
14. Кристалічна модифікація I елобіксибату, яка має ПРД, отриману із використанням $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, яка має піки при наступних значеннях кута (2θ): $5,2\pm 0,2$ і $10,0\pm 0,2$, а також один або декілька з наступних характеристичних піків: $4,9\pm 0,2$, $6,0\pm 0,2$, $7,6\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$ і $11,3\pm 0,2$.
15. Кристалічна модифікація I елобіксибату за п. 14, яка має ПРД, отриману із використанням $\text{CuK}\alpha 1$ -випромінювання, зображена на Фіг. 4.
16. Кристалічна модифікація за будь-яким із пп. 1-3 для застосування як лікарського препарату.
17. Кристалічна модифікація за будь-яким із пп. 14-15 для застосування як лікарського препарату.
18. Фармацевтична композиція, яка містить кристалічну модифікацію IV елобіксибату за будь-яким із пп. 1-3 у сполученні із фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.
19. Фармацевтична композиція за п. 18, у якій чистота кристалічної модифікації становить $>99\%$.
20. Спосіб виготовлення фармацевтичної композиції за п. 18, який включає домішування/змішування кристалічної модифікації IV елобіксибату відповідно до будь-якого пп. 1-3 у сполученні із фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.
21. Спосіб виготовлення кристалічної модифікації IV елобіксибату, який включає стадії:
утворення моноалкоголяту елобіксибату;
по суті перетворення моноалкоголяту на ансольват; і
обробки ансольвату водяною парою.
22. Спосіб за п. 21, де моноалкоголят являє собою метанолат, етанолат, 1-пропанолат або 2-пропанолат.
23. Застосування кристалічних модифікацій MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-I і 2-PrOH-1 елобіксибату за будь-яким із пп. 5-13 у способі виготовлення кристалічної модифікації IV елобіксибату.
24. Кристалічна модифікація IV елобіксибату за будь-яким із пп. 1-3 для застосування для лікування або профілактики захворювання, вибраного із групи, яка складається із гіперхолестеринемії, дисліпідемії, метаболічного синдрому, ожиріння, розладу метаболізму жирних кислот, порушення засвоєння глюкози, розладів, при яких присутня несприйнятливості до інсуліну, цукрового діабету 1 і 2 типу, захворювань печінки, запорів, зокрема хронічних запорів, наприклад функціональних запорів, включаючи хронічні запори і запори із переважним синдромом подразненого кишечника (IBS-C).
25. Кристалічна модифікація IV елобіксибату за будь-яким із пп. 1-3 для застосування для лікування або профілактики захворювання, вибраного із групи, яка складається із паренхіми печінки, спадкових метаболічних порушень печінки, синдрому Байлера, первинних дефектів синтезу жовчної кислоти (БА), таких як церебросухожильний ксантоматоз, вторинні дефекти, такі як синдром Цельвегера, неонатальний гепатит, кістозний фіброз (прояви хвороби в печінці), ALGS (синдром Алажіля), прогресивний спадковий внутрішньопечінковий холестаз (ПСВХ), аутоімунний гепатит, первинний біліарний цироз печінки (ПБЦ), фіброз печінки, неалкогольна жирова хвороба печінки, НАБЦ/НАСГ, портальна гіпертензія, холестаз у цілому, наприклад при жовтяниці, внаслідок прийняття лікарських препаратів або під час вагітності, внутрішньо- і позапечінковий холестаз, наприклад спадкові форми холестази, такі як ПСВХ1, первинний склерозуючий холангіт (ПСХ), жовчні камені і холедохолітиаз, зловикористання новоутворення, викликане непрохідністю жовчовивідних шляхів, зовнішні прояви (розчисування, свербіння) через холестаз/жовтяницю, панкреатит, хронічне аутоімунне захворювання печінки, яке веде до прогресивного холестази, свербіння через холестатичну хворобу печінки і хворобливі стани, пов'язані із гіперліпідемічними умовами.
26. Кристалічна модифікація IV елобіксибату за будь-яким із пп. 1-3 для застосування для лікування або профілактики захворювання, вибраного із групи, яка складається із печінкових розладів і станів, пов'язаних із ними, жирової дистрофії печінки, стеатозу печінки, неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), алкогольного гепатиту, гострої жирової дистрофії печінки, жирової дистрофії печінки при вагітності, медикаментозного гепатиту, розладів, викликаних перенасиченням залізом, фіброзу печінки, цирозу печінки, гепатоми, вірусного

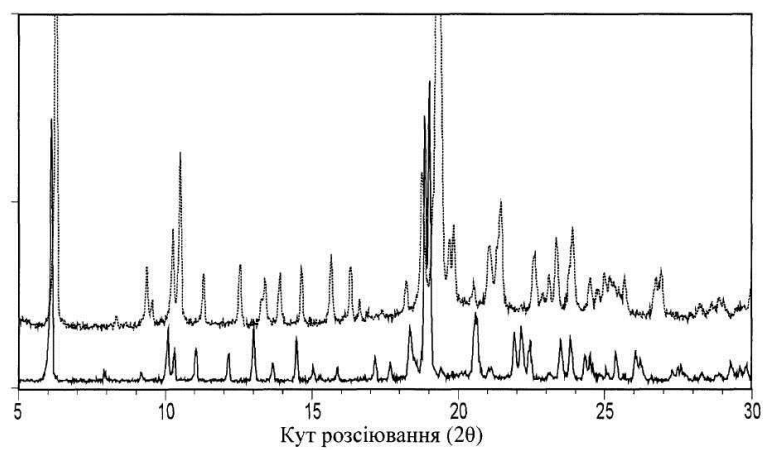
гепатиту і проблем, пов'язаних із пухлинами і новоутвореннями в печінці, жовчовивідних шляхах і підшлунковій залозі.



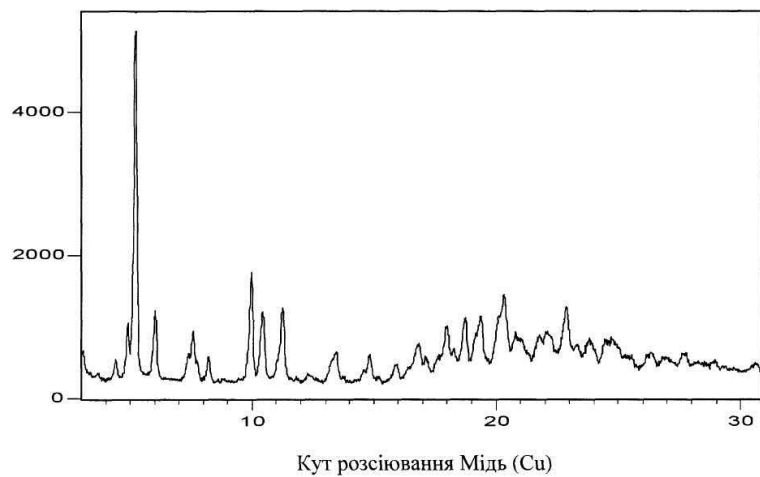
Фіг. 1



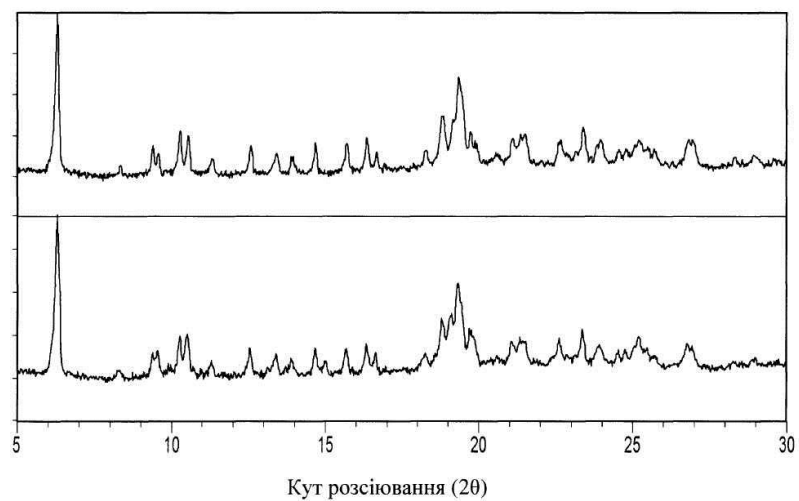
Фіг. 2



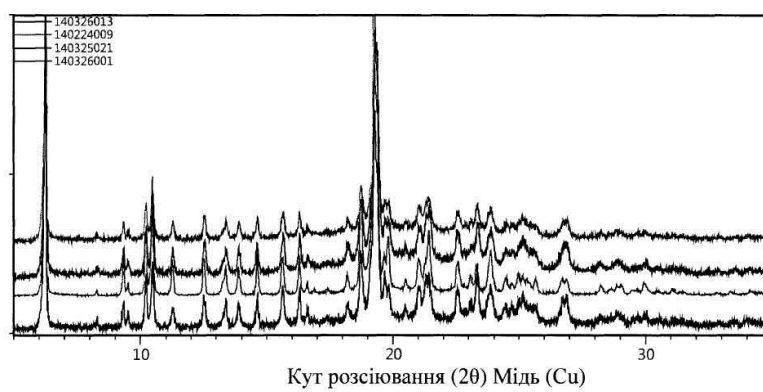
Фіг. 3



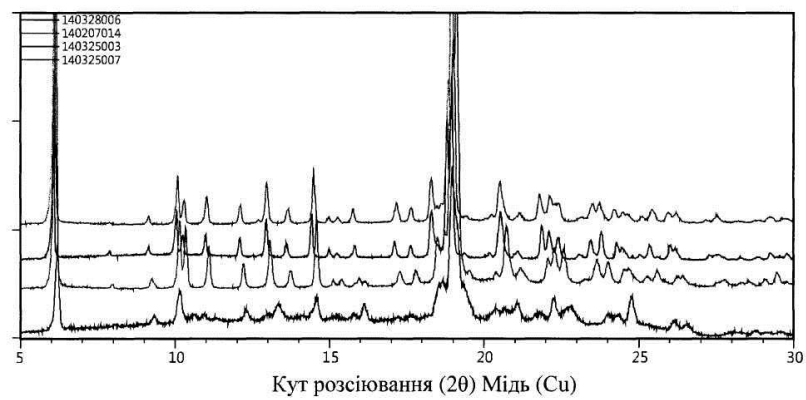
Фіг. 4



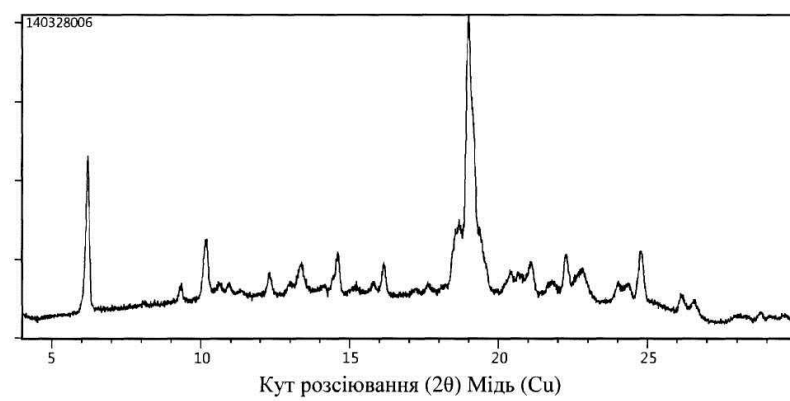
Фіг. 5



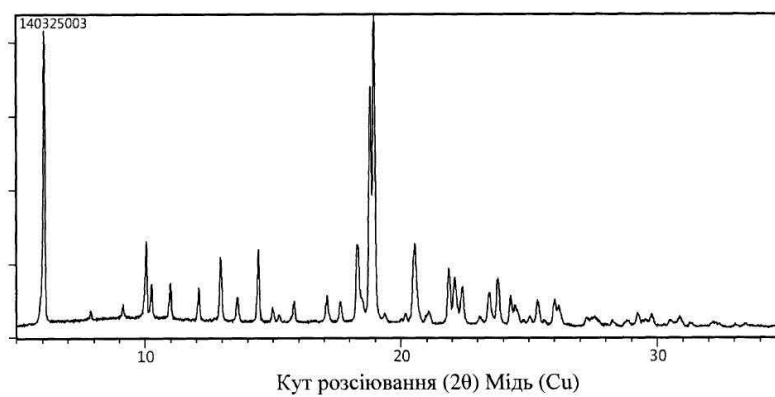
Фіг. 6



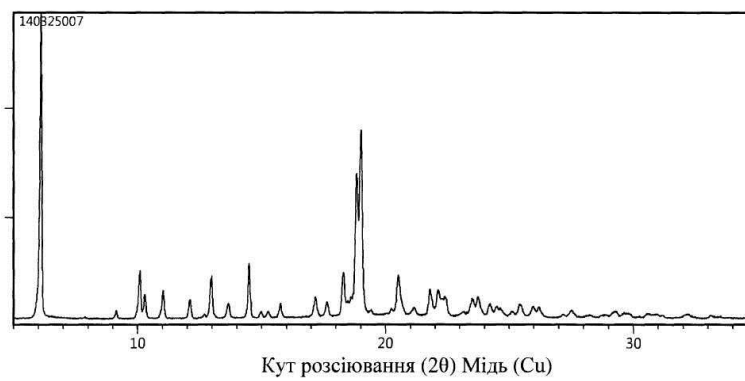
Фіг. 7



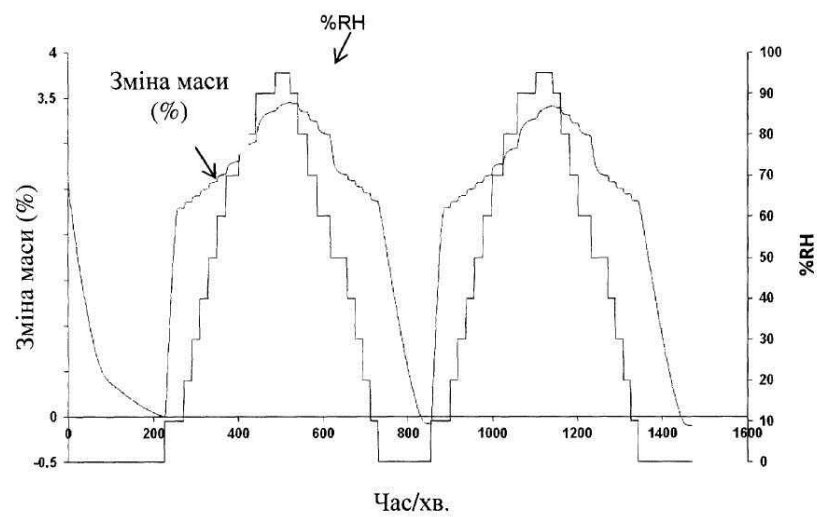
Фіг. 8



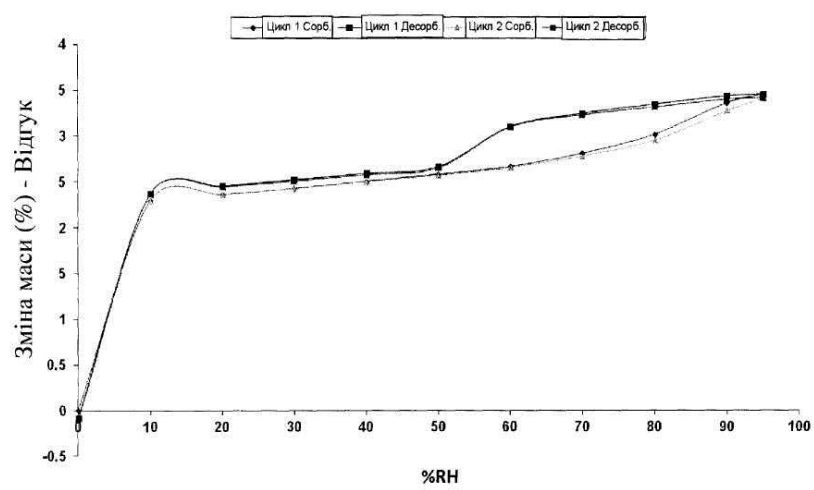
Фіг. 9



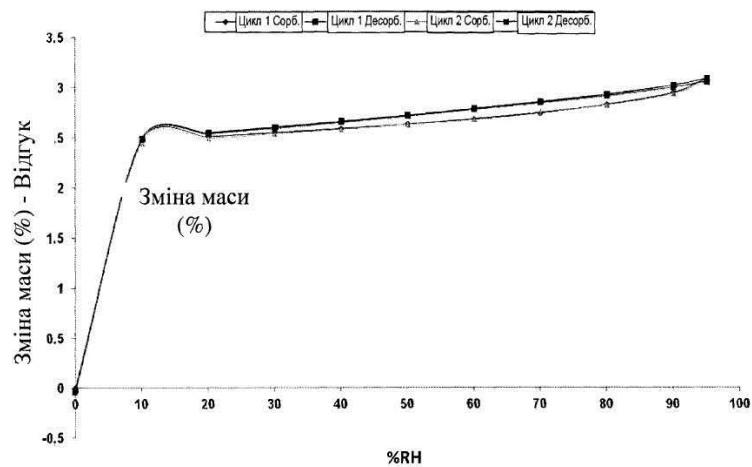
Фіг. 10



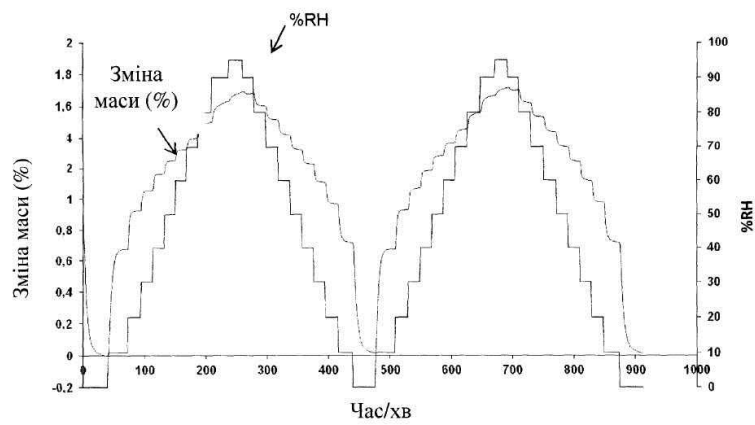
Фіг. 11



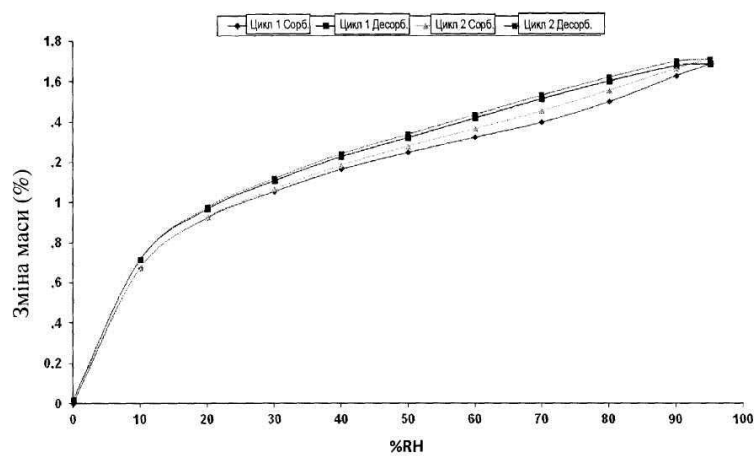
Фіг. 12



Фіг. 12В



Фіг. 13



Фіг. 14

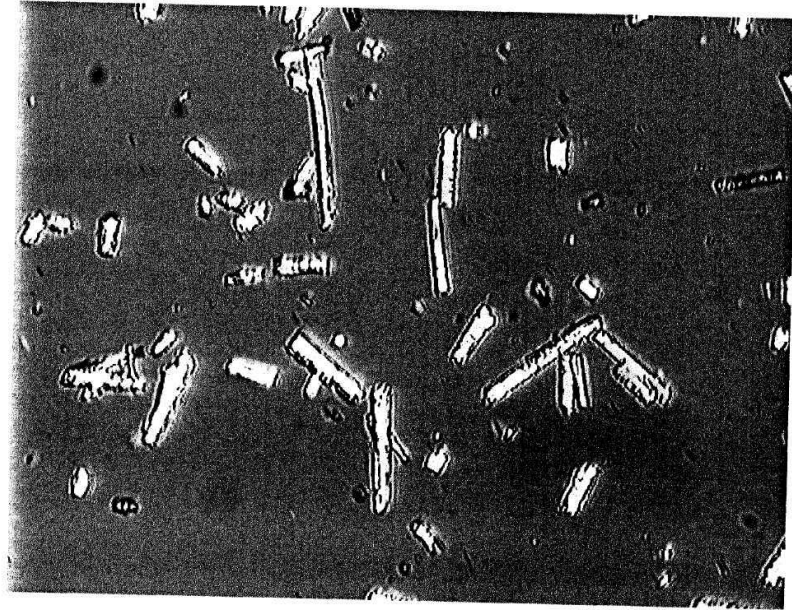
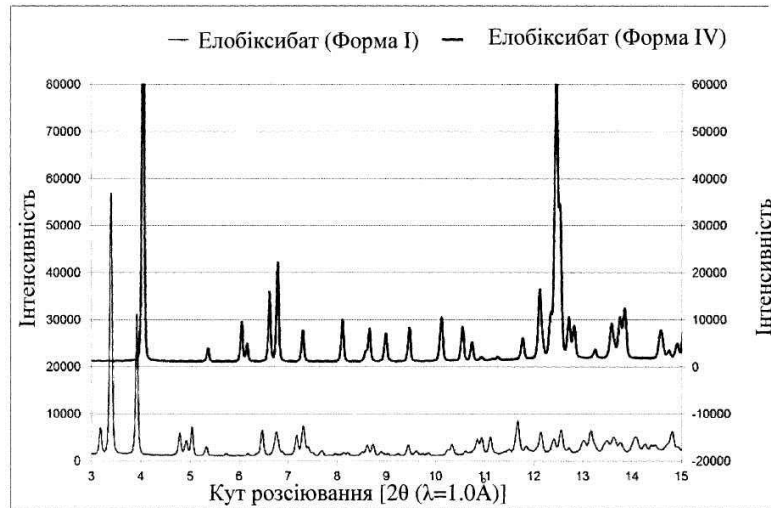


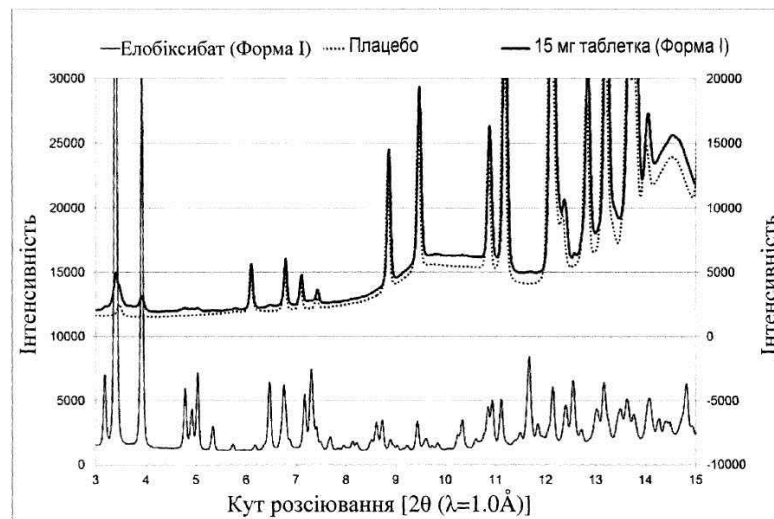
Fig. 15



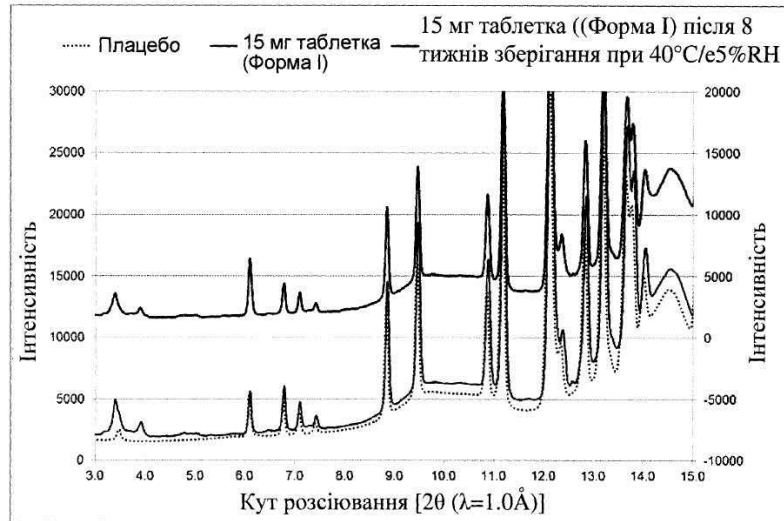
Fig. 16



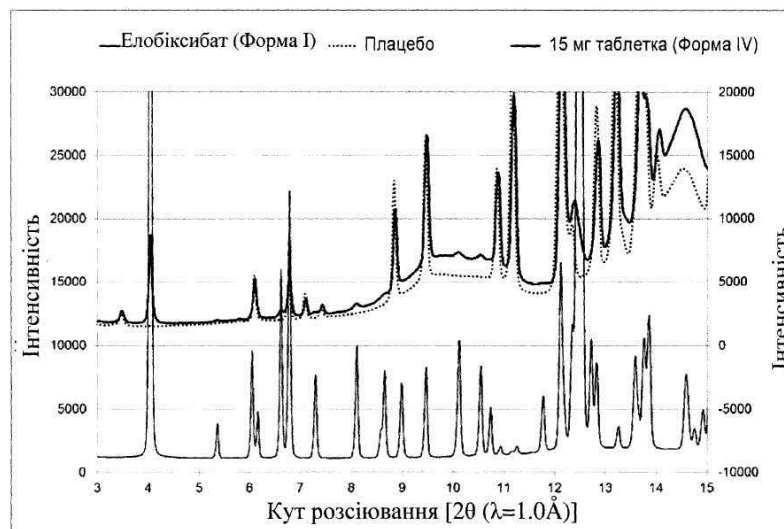
Фіг. 17



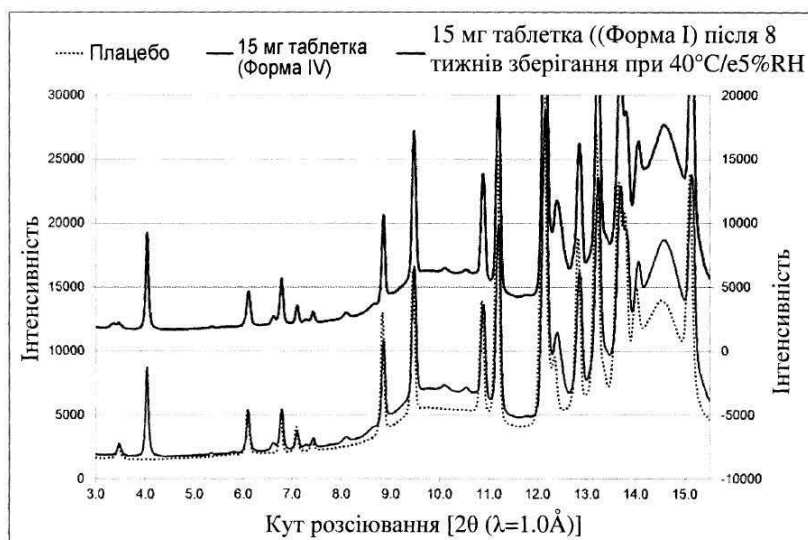
Фіг. 18



Фіг. 19



Фіг. 20



Фіг. 21

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601