



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0029287

(51)⁷ C07D 281/10; A61P 3/00; A61K 31/554; (13) B
A61P 1/00

(21) 1-2017-01128 (22) 23/10/2015
(86) PCT/EP2015/074573 23/10/2015 (87) WO2016/062848 28/04/2016
(30) 14190290.8 24/10/2014 EP
(45) 25/08/2021 401 (43) 27/11/2017 356A
(73) ELOBIX AB (SE)
Arvid Wallgrens Backe 20 S-413 46 Göteborg, Sweden
(72) YMÉN, Ingvar (SE); BOHLIN, Martin (SE); LARSSON, Thomas (SE);
NICKLASSON, Helena (SE).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) ELOBIXIBAT DẠNG TINH THỂ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến N-{{(2R)-2-[({[3,3-dibutyl-7-(methylthio)-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-8-yl]oxy} axetyl)amino]-2-phenyletanolyl} glyxin (elobixibat) dạng tinh thể, và dược phẩm chứa chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến *N*-{(2*R*)-2-[(3,3-dibutyl-7-(metylthio)-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-8-yl]oxy}axetyl)amino]-2-phenyletanolyl}glyxin (elobixibat) ở các dạng biến thể tinh thể và dược phẩm chứa chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Công bố đơn quốc tế số WO 02/50051 mô tả hợp chất 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-metylthio-8-(*N*-{(R)-1'-phenyl-1'-[*N*-(carboxymetyl)carbamoyl]metyl}carbamoylmetoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (elobixibat; tên theo IUPAC: *N*-{(2*R*)-2-[(3,3-dibutyl-7-(metylthio)-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-8-yl]oxy}axetyl)amino]-2-phenyletanolyl}glyxin). Hợp chất này là chất ức chế vận chuyển axit mật hồi tràng (*ileal bile acid transporter*: IBAT), chất này có thể được sử dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh như loạn lipid-huyết, chứng táo bón, đái tháo đường và bệnh gan. Theo phần thử nghiệm của công bố đơn quốc tế số WO 02/50051, bước tổng hợp cuối cùng trong quy trình điều chế elobixibat bao gồm công đoạn thủy phân *tert*-butoxyl este trong các điều kiện axit. Hợp chất thô thu được bằng cách làm bay hơi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng cách HPLC điều chế sử dụng dung dịch đệm axetonitril/amoni axetat (50:50) làm dung môi rửa giải (Ví dụ 43). Sau khi làm khô lạnh sản phẩm, không thấy các chất tinh thể nữa.

Mong muốn tìm ra dạng elobixibat mà đủ mạnh để thích hợp cho việc bào chế làm dược phẩm.

Những dạng biến thể tinh thể khác nhau có thể có những bất lợi bao gồm dung môi còn lại, mức độ kết tinh thay đổi và khó khăn để thao tác và bào chế. Do đó, vẫn cần elobixibat dạng biến thể tinh thể có các đặc tính được cải thiện liên quan đến độ ổn định, thao tác khối lượng lớn và độ hòa tan. Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất dạng biến thể tinh thể ổn định của elobixibat có độ kết tinh và các đặc tính bào chế khác tốt.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất dạng biến thể tinh thể khác nhau của elobixibat. Sáng chế dựa trên cơ sở về phát hiện ra rằng elobixibat có xu hướng tạo ra cấu trúc solvat hóa kết tinh mạnh với nhiều dung môi. Như được thấy trong phần Ví dụ dưới đây, một số dạng biến thể tinh thể tạo thành các dạng chống solvat tinh thể khi dung môi được loại bỏ ra khỏi tinh thể. Nhiều tinh thể này tiếp đó có thể tạo ra các hydrat, sau khi tiếp xúc với môi trường có độ ẩm thích hợp. Đáng ngạc nhiên là, các dạng biến thể tinh thể này chứa một lượng gần như tỷ lệ solvat theo khả năng của chúng làm mất và đạt lại được các phân tử solvat mà không cần hòa tan và tái kết tinh.

Theo một khía cạnh, elobixibat dạng tinh thể là elobixibat dạng tinh thể mà có khả năng chứa hoặc hầu như chứa lượng gần như tỷ lệ của nước. Tốt hơn là, lượng gần như tỷ lệ của nước không phải chỉ là 1mol trên mỗi mol elobixibat. Lượng gần như tỷ lệ của nước là lượng mà nằm trong khoảng 15%mol của tổng giá trị. Do đó, ví dụ, dihydrat bao gồm 1,7-2,3mol nước liên kết với mỗi mol elobixibat ở dạng tinh thể. Lượng nước được tính toán ở đây không bao gồm nước hấp thụ vào bề mặt của tinh thể. Sáng chế còn bao gồm dạng anhydrat của elobixibat.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị tình trạng bệnh được mô tả ở đây và việc sử dụng dạng biến thể tinh thể được mô tả ở đây trong việc điều trị tình trạng bệnh được mô tả ở đây và trong việc sản xuất thuốc để điều trị tình trạng bệnh được mô tả ở đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 thể hiện nhiều xạ đồ bột tia X của dạng biến thể tinh thể F được tạo ra từ metyl isobutyl keton.

FIG. 2 thể hiện nhiều xạ đồ bột tia X của dạng biến thể tinh thể F được tạo ra từ etyl axetat.

FIG. 3 thể hiện nhiều xạ đồ bột tia X của dạng biến thể tinh thể C được tạo ra từ axeton:nước 1:1 theo thể tích.

FIG. 4 thể hiện nhiều xạ đồ bột tia X của dạng biến thể tinh thể C được tạo ra từ etyl axetat.

FIG. 5 thể hiện nhiều xạ đồ bột tia X của dạng biến thể tinh thể L.

FIG. 6 thể hiện nhiều xạ đồ bột tia X của dạng biến thể tinh thể N.

FIG. 7 thể hiện nhiều xạ đồ bột tia X của dạng biến thể tinh thể E.

FIG. 8 thể hiện nhiều xạ đồ bột tia X của dạng biến thể tinh thể G.

FIG. 9 thể hiện nhiều xạ đồ bột tia X của dạng biến thể tinh thể H.

FIG. 10 thể hiện đồ thị đường đẳng nhiệt DVS của dạng biến thể tinh thể F. Bốn đường cong thể hiện sự hấp thụ và giải hấp cho hai chu trình DVS liên tục. Trục x thể hiện sự thay đổi % độ ẩm tương đối (RH) và trục y thể hiện đáp ứng lại của mẫu tính theo % trọng lượng nước.

FIG. 11 thể hiện đồ thị đường đẳng nhiệt DVS của dạng biến thể tinh thể C và E. Bốn đường cong thể hiện sự hấp thụ và giải hấp cho hai chu trình DVS liên tục.

Trục x thể hiện sự thay đổi % độ ẩm tương đối (RH) và trục y thể hiện đáp ứng lại của mẫu tính theo % trọng lượng nước.

FIG. 12 thể hiện nhiều xạ đồ bột tia X của dạng biến thể tinh thể D.

FIG. 13 thể hiện nhiều xạ đồ bột tia X của dạng biến thể tinh thể M.

FIG. 14 thể hiện đồ thị đường đẳng nhiệt DVS của dạng biến thể tinh thể L và N. Bốn đường cong thể hiện sự hấp thụ và giải hấp cho hai chu trình DVS liên tục. Trục x thể hiện sự thay đổi % độ ẩm tương đối (RH) và trục y thể hiện đáp ứng lại của mẫu tính theo % trọng lượng nước.

FIG. 15 thể hiện biểu đồ chuyển hóa của một số dạng biến thể tinh thể được mô tả ở đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được mô tả ở đây đề cập đến dạng biến thể tinh thể mà được phát hiện ra trong các nghiên cứu trên diện rộng về elobixibat. Không bị giới hạn bởi lý thuyết, người ta tin rằng các elobixibat dạng biến thể tinh thể có thể được tạo ra từ một loạt các dung môi có ít nhất một tính chất phân cực. Cũng không bị giới hạn bởi lý thuyết, người ta tin rằng các dạng elobixibat có cấu trúc tinh thể chứa thể tích trống đã sử dụng hoặc đã sử dụng một phần, trong đó còn lại các phân tử dung môi. Các phần trống này ở nhiều tinh thể không sử dụng là do chúng gần như chiếm một lượng tỷ lệ lượng các phân tử solvat (ví dụ hydrat), các phân tử solvat này có thể được loại bỏ và thay thế mà không cần hòa tan và tái kết tinh tinh thể. Có lợi là nó chứa lượng gần như tỷ lệ lượng của nước, vì hàm lượng nước của các tinh thể còn lại gần như là hằng số thậm chí khi có thay đổi về độ ẩm tương đối. Theo một số phương án, hàm lượng nước còn lại gần như không đổi ở mức độ ẩm tương đối (RH) lớn hơn 20%, 30%, 40% hoặc hơn nữa. Theo phương án khác, hàm lượng nước còn lại gần như không đổi ở mức độ ẩm tương đối (RH) ít hơn 20% hoặc 10%.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến elobixibat dạng biến thể tinh thể, trong đó dạng này bao gồm thể tích trống mà có khả năng chứa lượng gần như tỷ lệ của nước, như trong các điều kiện 10% RH và 20°C, 40% RH và 20°C, 58% RH và 20°C, 80% RH và 20°C, hoặc 75% RH và 40°C. Sáng chế bao gồm cả hai dạng hydrat và anhydrat của các tinh thể tương ứng. Tốt hơn là, lượng gần như tỷ lệ của nước không phải là 1mol trên mỗi mol elobixibat (ví dụ, 0,7-1,3mol, 0,8-1,2mol hoặc 0,9-1,1mol nước trên mỗi mol elobixibat). Lượng gần như tỷ lệ của nước là lượng mà nằm trong khoảng 15mol% (ví dụ, 10mol%, 5mol%, 2,5mol%) trên tổng giá trị. Do đó, ví dụ, dihydrat bao gồm 1,7-2,3, 1,8-2,2, 1,9-2,1 hoặc 1,95-2,05mol nước liên kết với mỗi mol elobixibat ở dạng tinh thể. Đối với dạng anhydrat, có ít hơn 0,15mol, ít hơn 0,10mol hoặc thậm chí ít hơn 0,05 hoặc 0,025mol liên kết với mỗi mol elobixibat. Lượng nước được tính toán ở đây không bao gồm nước hấp thụ vào bề mặt của tinh thể. Thể tích trống được sử dụng ở đây, là để chỉ dòng nước, lớp nước hoặc nhiều hơn hay ít hơn phần trống đã được tách riêng trong cấu trúc tinh thể.

Theo một số phương án, sáng chế bao gồm dạng hydrat tinh thể của elobixibat, trong đó dạng hydrat này là ổn định ở độ ẩm tương đối (RH) là 10% hoặc nhỏ hơn hoặc 20% hoặc nhỏ hơn ở nhiệt độ là 20°C. Các dạng anhydrat này có thể ổn định trong các điều kiện này trong ít nhất 1 giờ, 1 ngày, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm, 2 năm, 3 năm hoặc lâu hơn. Có lợi là đối với một số dạng anhydrat ổn định trong khoảng thời gian này trong các điều kiện bảo quản khác nhau, như 40% RH và 20°C, 58% RH và 20°C, 80% RH và 20°C, hoặc 75% RH và 40°C. Các dạng anhydrat ổn định ở 10% RH (ví dụ, ở 20°C hoặc 40°C) là đặc biệt ổn định trong các điều kiện Vùng III (nóng/khô) hoặc trong các chế phẩm chứa các tác nhân làm khô (ví dụ, silic oxit, canxi sulfat, canxi clorua, canxi phosphat, natri clorua, natri bicarbonat, natri sulfat, natri phosphat, montmorillonit, rây phân tử (hạt hoặc bột), nhôm oxit, titan oxit, ziricon oxit, và natri pyrophosphat), trong khi đó các dạng anhydrat ổn định ở 40% RH và lớn hơn là thích hợp cho các điều kiện Vùng I (ôn đới), II (cận nhiệt đới) và IV (nóng/ẩm).

Độ ổn định có thể được đánh giá dưới dạng độ ổn định vật lý, độ ổn định hóa học hoặc cả hai. Độ ổn định hóa học là để chỉ phân tử (tức là, elobixibat) không trải qua phản ứng để thành phân tử mới. Độ ổn định vật lý là để chỉ cấu trúc tinh thể mà không thay đổi theo thời gian, độ ổn định này có thể được xác định bằng một hoặc nhiều kỹ thuật được mô tả trong sáng chế này như XPRD (*X-ray Powder Diffraction: Mẫu nhiễu xạ bột tia X*), và tùy ý được bổ sung bằng các phương pháp DVS (*Dynamic Vapor Sorption: hấp thụ hơi động*), TGA (*Thermogravimetric Calorimetry: Phân tích nhiệt trọng*) và DSC (*Differential Scanning Calorimetry: Đo nhiệt lượng quét vi phân*).

Theo một phương án, anhydrat tinh thể là dạng biến thể tinh thể F có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD), thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với ít nhất các đỉnh cụ thể ở các vị trí 2θ $6,1 \pm 0,2$ và/hoặc $5,9 \pm 0,2$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng biến thể tinh thể F có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các đỉnh cụ thể ở các vị trí 2θ $6,1 \pm 0,2$ và $5,9 \pm 0,2$ và một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng: $6,6 \pm 0,2$, $8,3 \pm 0,2$, và $11,9 \pm 0,2$. Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến dạng biến thể tinh thể F có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các đỉnh cụ thể ở các vị trí 2θ $6,1 \pm 0,2$, $5,9 \pm 0,2$, $6,6 \pm 0,2$, $8,3 \pm 0,2$, và $11,9 \pm 0,2$. Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dạng biến thể tinh thể F có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các đỉnh đặc trưng ở các vị trí 2θ $6,1 \pm 0,2$, $5,9 \pm 0,2$, $6,6 \pm 0,2$, $8,3 \pm 0,2$, và $11,9 \pm 0,2$, và một hoặc nhiều $7,4 \pm 0,2$, $10,6 \pm 0,2$, $11,7 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, và $19,8 \pm 0,2$. Theo phương án cụ thể hơn nữa, sáng chế đề cập đến dạng biến thể tinh thể F có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, hầu như được thể hiện trên Fig. 1 hoặc Fig. 2.

Theo một phương án, anhydrat tinh thể là dạng biến thể tinh thể C có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD), thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với ít nhất các đỉnh cụ thể ở các vị trí 2θ $12,4 \pm 0,2$ và/hoặc $5,8 \pm 0,2$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng biến thể tinh thể C có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các

đỉnh cụ thể ở các vị trí 2θ $12,4 \pm 0,2$ và $5,8 \pm 0,2$ và một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng: $4,8 \pm 0,2$, $8,2 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$ và $20,6 \pm 0,2$. Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến dạng biến thể tinh thể C có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các đỉnh cụ thể ở các vị trí 2θ $12,4 \pm 0,2$, $5,8 \pm 0,2$, $4,8 \pm 0,2$, $8,2 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$ và $20,6 \pm 0,2$. Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dạng biến thể tinh thể C có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các đỉnh đặc trưng ở các vị trí 2θ $12,4 \pm 0,2$, $5,8 \pm 0,2$, $4,8 \pm 0,2$, $8,2 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$ và $20,6 \pm 0,2$, và một hoặc nhiều $4,1 \pm 0,2$, $6,7 \pm 0,2$, $9,5 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$, và $20,7 \pm 0,2$. Theo phương án cụ thể hơn nữa, sáng chế đề cập đến dạng biến thể tinh thể C có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, hầu như được thể hiện trên Fig. 3 hoặc Fig. 4.

Theo một phương án, anhydrat tinh thể là dạng biến thể tinh thể L có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD), thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với ít nhất các đỉnh cụ thể ở các vị trí 2θ $6,4 \pm 0,2$ và/hoặc $12,7 \pm 0,2$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng biến thể tinh thể L có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các đỉnh cụ thể ở các vị trí 2θ $6,4 \pm 0,2$ và $12,7 \pm 0,2$ và một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng: $4,2 \pm 0,2$, $8,5 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$ và $19,5 \pm 0,2$. Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến dạng biến thể tinh thể L có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các đỉnh cụ thể ở các vị trí 2θ $6,4 \pm 0,2$, $12,7 \pm 0,2$, $4,2 \pm 0,2$, $8,5 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$ và $19,5 \pm 0,2$. Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dạng biến thể tinh thể L có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các đỉnh đặc trưng ở các vị trí 2θ $6,4 \pm 0,2$, $12,7 \pm 0,2$, $4,2 \pm 0,2$, $8,5 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$ và $19,5 \pm 0,2$, và một hoặc nhiều $4,8 \pm 0,2$, $5,9 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $12,4 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $13,6 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$ và $21,4 \pm 0,2$. Theo phương án cụ thể hơn nữa, sáng chế đề cập đến dạng biến thể tinh thể L có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, hầu như được thể hiện trên Fig. 5.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế bao gồm dạng dihydrat tinh thể của elobixibat. Tốt hơn là, dạng dihydrat bao gồm 1,7-2,3, 1,8-2,2, 1,9-2,1 hoặc 1,95-

2,05mol nước liên kết với tinh thể trên mỗi mol elobixibat. Lượng nước được tính toán ở đây không bao gồm nước hấp thụ vào bề mặt của tinh thể.

Theo một phương án, dạng dihydrat là ổn định khi tiếp xúc với nước (ví dụ, dung dịch trong đó nước là dung môi). Các dạng dihydrat này còn có thể hoặc theo cách khác ổn định ở trong môi trường bão hòa hoặc gần như bão hòa (tức là, 90%, 95%, 100% RH). Các dạng dihydrat này có thể ổn định ở nhiệt độ 20°C, 40°C, 60°C hoặc thậm chí 75°C. Độ ổn định có thể tồn tại trong thời gian 1 ngày, 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm, 2 năm, 3 năm hoặc lâu hơn. Theo một số phương án, dạng dihydrat còn ổn định ở mức độ ẩm tương đối (RH) thấp hơn 60%, 40% hoặc thậm chí 20% trong thời gian 1 ngày, 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm, 2 năm, 3 năm hoặc lâu hơn, ở nhiệt độ 20°C, 40°C, 60°C hoặc thậm chí 75°C.

Theo phương án khác, khi nó có thể có độ ổn định như nêu trên đây, dihydrat có thể được kết tinh trực tiếp từ huyền phù đặc. Theo một số phương án, bước kết tinh có thể xảy ra sau bước tổng hợp elobixibat mà không cần tinh chế. Các điều kiện mẫu mực bao gồm kết tinh bằng hỗn hợp của metanol hoặc 2-propanol và nước ở tỷ lệ thể tích là 1:1 ở 5°C. Những lợi thế khác của bước kết tinh trực tiếp này bao gồm tinh chế dễ dàng hơn và việc tách bột khó khăn, với những rủi ro về dung môi còn lại thấp hơn.

Theo một phương án, dihydrat tinh thể là dạng biến thể tinh thể N hoặc E có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD), thu được bằng bức xạ CuK α 1, với ít nhất các đỉnh cụ thể ở các vị trí 2θ $6,1 \pm 0,2$ và/hoặc $12,0 \pm 0,4$,

Theo các phương án trong đó dạng dihydrat là dạng biến thể tinh thể N, phổ XRPD, thu được bằng bức xạ CuK α 1, có các đỉnh cụ thể ở các vị trí 2θ $6,1 \pm 0,2$, $8,0 \pm 0,2$ và $12,0 \pm 0,2$; theo một số phương án, các dạng này có ba đỉnh ý nghĩa nhất. Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dạng biến thể tinh thể N có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ CuK α 1, với các đỉnh cụ thể ở các vị trí 2θ $6,1 \pm 0,2$, $8,0 \pm 0,2$ và $12,0 \pm 0,2$ và một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng: $4,0 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $20,1 \pm 0,2$ và $21,0 \pm 0,2$. Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến dạng biến thể tinh thể

N có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các đỉnh cụ thể ở các vị trí 2θ $6,1 \pm 0,2$, $8,0 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $4,0 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $20,1 \pm 0,2$ và $21,0 \pm 0,2$. Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dạng biến thể tinh thể N có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các đỉnh đặc trưng ở các vị trí 2θ $6,1 \pm 0,2$, $8,0 \pm 0,2$, $12,0 \pm 0,2$, $4,0 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $20,1 \pm 0,2$ và $21,0 \pm 0,2$, và một hoặc nhiều $10,8 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$ và $19,7 \pm 0,2$. Theo phương án cụ thể hơn nữa, sáng chế đề cập đến dạng biến thể tinh thể N có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, hầu như được thể hiện trên Fig. 6.

Theo các phương án trong đó dạng dihydrat là dạng biến thể tinh thể E, phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, có các đỉnh cụ thể ở các vị trí 2θ $6,1 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$ và $20,9 \pm 0,2$; theo một số phương án, các dạng này có ba đỉnh ý nghĩa nhất. Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dạng biến thể tinh thể E có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các đỉnh cụ thể ở các vị trí 2θ $6,1 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$ và $20,9 \pm 0,2$ và một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng: $8,1 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$ và $22,5 \pm 0,2$. Theo phương án cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến dạng biến thể tinh thể E có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các đỉnh cụ thể ở các vị trí 2θ $6,1 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $20,9 \pm 0,2$, $8,1 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$ và $22,5 \pm 0,2$. Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dạng biến thể tinh thể E có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các đỉnh đặc trưng ở các vị trí 2θ $6,1 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $20,9 \pm 0,2$, $8,1 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $11,4 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$ và $22,5 \pm 0,2$, và một hoặc nhiều $4,0 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$. Theo phương án cụ thể hơn nữa, sáng chế đề cập đến dạng biến thể tinh thể E có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, hầu như được thể hiện trên Fig. 7.

Dạng biến thể tinh thể được mô tả trên đây có thể có lợi ích bao gồm một hoặc nhiều các đặc điểm sau đây, như liên quan đến chất vô định hình: độ hút ẩm thấp hơn, độ ổn định hóa học cao hơn, độ ổn định vật lý cao hơn, khả năng chế biến thành chế phẩm được cải thiện, rủi ro của dung môi còn lại giảm, khả năng dễ sản xuất từ elobixibat tổng hợp thô được cải thiện, và độ hòa tan được cải thiện. Nhiều đặc tính

này có liên quan mật thiết đến các hợp chất mà được sử dụng trong chế phẩm được, trong đó mỗi chế phẩm chứa thành phần được hoạt chất nên có các đặc tính dược lý tương tự.

Elobixibat là chất ức chế vận chuyển axit mật hồi tràng (IBAT). Vận chuyển axit mật hồi tràng (IBAT) là cơ chế chính để tái hấp thu axit mật từ dải dạ dày-ruột (GI). Sự phong tỏa một phần hoặc hoàn toàn cơ chế IBAT này sẽ dẫn đến nồng độ axit mật thấp hơn trong thành ruột non, tĩnh mạch công, nhu mô mềm của gan, nhánh mật trong gan, và nhánh mật ngoài gan, kể cả bàng quang túi mật. Các bệnh mà có thể được hưởng lợi từ sự phong tỏa một phần hoặc toàn phần cơ chế IBAT này có thể là các bệnh có các triệu chứng về nồng độ axit mật quá dư thừa trong huyết thanh và trong các cơ quan trên đây, như là nhược điểm về sinh lý bệnh nguyên phát.

Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến elobixibat dạng biến thể tinh thể được mô tả ở đây để sử dụng trong điều trị.

Elobixibat dạng biến thể tinh thể được mô tả ở đây là hữu hiệu trong việc điều trị dự phòng hoặc điều trị chứng tăng cholesterol huyết, loạn lipit-huyết, hội chứng chuyển hóa, bệnh béo phì, rối loạn cơ chế chuyển hóa axit béo, rối loạn thu nạp glucoza, rối loạn trong đó sự kháng insulin có liên quan, đái tháo đường typ 1 và typ 2, bệnh gan, bệnh tiêu chảy trong khi trị liệu chứa hợp chất ức chế IBAT, chứng táo bón kể cả chứng táo bón mạn tính, ví dụ chứng táo bón do chức năng, kể cả táo bón tự phát mạn tính (CIC) và chứng táo bón do hội chứng ruột dễ bị kích thích nổi trội (IBS-C). Việc điều trị và điều trị dự phòng chứng táo bón được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2004/089350.

Các bệnh tiềm năng khác được điều trị bằng elobixibat dạng biến thể tinh thể được mô tả ở đây được chọn từ nhóm bao gồm nhu mô mềm của gan, rối loạn chuyển hóa gan tự phát, hội chứng Byler, thiếu hụt tổng hợp axit mật (BA) nguyên phát như bệnh u vàng gân não, thiếu hụt thứ phát như hội chứng Zellweger, bệnh viêm gan phát sinh, xơ hóa nang (biểu hiện ở gan), ALGS (hội chứng Alagilles), ứ mật trong gan tiến

triển gia đình (PFIC), bệnh viêm gan tự miễn, bệnh xơ gan ống mật nguyên phát (PBC), bệnh xơ hóa gan, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, NAFLD/NASH (thoái hóa mỡ ở gan không phải do rượu), chứng tăng huyết áp tĩnh mạch cửa, tình trạng ứ mật nói chung như ở bệnh vàng da do thuốc hoặc trong quá trình mang thai, bệnh vàng do trong và ngoài gan như các dạng di truyền của bệnh vàng da như PFIC1, viêm xơ chai đường mật nguyên phát (PSC), bệnh sỏi mật và bệnh sỏi ống mật chủ, u ác tính gây ra tắc nghẽn đường mật, các triệu chứng (hỗn tạp, ngứa) do ứ mật/vàng da, bệnh viêm tụy, bệnh gan tự miễn mạn tính dẫn đến ứ mật tiến triển, tình trạng ngứa của bệnh gan ứ mật và các tình trạng bệnh do các điều kiện tăng lipid huyết.

Các bệnh khác được điều trị bằng elobixibat dạng viên thể tinh thể được mô tả ở đây are được chọn từ nhóm bao gồm rối loạn gan và các tình trạng liên quan đến nó, bệnh gan nhiễm mỡ, bệnh thoái hóa mỡ ở gan, thoái hóa mỡ ở gan không phải do rượu (NASH), bệnh viêm gan do rượu, bệnh gan nhiễm mỡ cấp, bệnh gan nhiễm mỡ do mang thai, bệnh viêm gan do ma túy gây ra, rối loạn nạp sắt quá mức, bệnh xơ hóa gan, bệnh xơ gan, bệnh u gan, bệnh viêm gan do virus và các vấn đề liên quan đến khối u và tăng sinh của gan, của dải đường mật và của tuyến tụy.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề cập đến elobixibat dạng viên thể tinh thể được mô tả ở đây để sử dụng trong việc điều trị và/hoặc điều trị dự phòng bệnh hoặc rối loạn được nêu trên đây.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng elobixibat dạng viên thể tinh thể được mô tả ở đây trong việc sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng bệnh hoặc rối loạn được nêu trên đây.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị và/hoặc điều trị dự phòng bệnh hoặc rối loạn được nêu trên đây ở động vật máu nóng, bao gồm việc dùng một lượng hữu hiệu elobixibat dạng viên thể tinh thể được mô tả ở đây cho động vật máu nóng cần việc điều trị và/hoặc điều trị dự phòng này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa lượng hữu hiệu elobixibat dạng biến thể tinh thể được mô tả ở đây, kết hợp với chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến việc sử dụng elobixibat dạng biến thể tinh thể được mô tả ở đây trong việc bào chế dược phẩm, bao gồm bước trộn dạng biến thể tinh thể với chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Dược phẩm còn có thể chứa ít nhất một hoạt chất khác, như hoạt chất được chọn từ chất ức chế IBAT; peptit nội tiết ruột non hoặc chất tăng cường của nó; chất ức chế a dipeptidyl peptidaza-IV; biguanidin; chất giống incretin; thiazolidinon; chất chủ vận PPAR; chất ức chế HMG Co-A reductaza; chất gắn kết axit mật; chất điều biến thụ thể TGR5; thành phần của nhóm hợp chất proston; chất chủ vận guanylat xyclaza C; chất chủ vận 5-HT4; hoặc muối dược dụng của các hoạt chất bất kỳ này. Ví dụ về các hỗn hợp này cũng được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO2012/064268.

Elobixibat dạng biến thể tinh thể sẽ được dùng theo cách thông thường cho động vật máu nóng ở liều đơn vị nằm trong khoảng từ 5 đến 5000mg trên mỗi mét vuông diện tích cơ thể, tức là khoảng từ 0,1 đến 100mg/kg hoặc từ 0,01 đến 50mg/kg, và việc dùng này thường tạo ra mức liều hữu hiệu về mặt điều trị. Dạng liều đơn vị, như viên nén hoặc viên nang, thường chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 250mg, như từ 1 đến 100mg, hoặc từ 5 đến 50mg, ví dụ từ 1 đến 20mg. Mức liều hằng ngày có thể được dùng dưới dạng liều duy nhất hoặc được chia thành 1, 2, 3 liều đơn vị hoặc nhiều hơn nữa. Mức liều dùng hằng ngày qua đường miệng chất ức chế IBAT tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1000mg, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 100mg, như từ 5 đến 15mg.

Mức liều cần thiết để điều trị hoặc điều trị dự phòng sẽ tùy thuộc vào đường dùng thuốc, mức độ nghiêm trọng của bệnh, tuổi và trọng lượng của bệnh nhân và các

yếu tố khác thường được bác sĩ điều trị cân nhắc khi xác định chế mỗi phác đồ và mức liều thích hợp cho bệnh nhân cụ thể.

Định nghĩa

Thuật ngữ “dạng biến thể tinh thể” là để chỉ pha rắn tinh thể của hợp chất hữu cơ. Dạng biến thể tinh thể có thể là solvat hoặc không phải solvat.

Thuật ngữ “solvat” là để chỉ pha rắn tinh thể của hợp chất hữu cơ, pha này có các phân tử dung môi được đưa vào cấu trúc tinh thể của nó. “Hydrat” là solvat trong đó dung môi là nước.

Thuật ngữ “huyền phù đặc” là để chỉ dung dịch bão hòa mà một lượng quá mức chất rắn được thêm vào đó, nhờ đó tạo ra hỗn hợp của chất rắn và dung dịch bão hòa, gọi là “huyền phù đặc”.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “việc điều trị”, và “điều trị” là để chỉ việc làm đảo ngược, làm thuyên giảm, làm chậm sự khởi phát của, hoặc ức chế tiến triển của bệnh hoặc rối loạn, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của nó, như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, việc điều trị có thể được áp dụng sau khi một hoặc nhiều triệu chứng đã phát triển. Theo phương án khác, việc điều trị có thể được áp dụng ngay khi chưa có triệu chứng. Ví dụ, việc điều trị có thể được áp dụng cho cá nhân nhạy cảm trước khi bắt đầu triệu chứng (ví dụ, theo lịch sử của triệu chứng và/hoặc theo các yếu tố di truyền hoặc các yếu tố nhạy cảm khác). Việc điều trị còn có thể được áp dụng tiếp tục sau khi triệu chứng đã được giải quyết, ví dụ để ngăn ngừa hoặc làm chậm sự tái phát.

Khi sáng chế có tham khảo đến hợp chất tinh thể, tốt hơn là độ kết tinh như được ước tính theo dữ liệu nhiễu xạ bột tia X là lớn hơn khoảng 70%, như lớn hơn khoảng 80%, đặc biệt là lớn hơn khoảng 90%, đặc biệt hơn là lớn hơn khoảng 95%. Theo các phương án của sáng chế, mức độ kết tinh như được ước tính theo dữ liệu nhiễu xạ bột tia X là lớn hơn khoảng 98%, tốt hơn là lớn hơn khoảng 99%, trong đó

độ kết tinh tính theo % là để chỉ phần trăm tính theo trọng lượng của tổng khối lượng mẫu mà là tinh thể.

Tốt hơn là, dạng biến thể tinh thể theo sáng chế hầu như là không chứa các dạng biến thể tinh thể khác của hợp chất. Tốt hơn là, elobixibat dạng biến thể tinh thể được mô tả chứa ít hơn, ví dụ, 20%, 15%, 10%, 5%, 3%, hoặc đặc biệt là, ít hơn 1% trọng lượng các dạng biến thể tinh thể khác của elobixibat. Do đó, tốt hơn là, độ tinh khiết pha rắn của elobixibat dạng biến thể tinh thể được mô tả là >80%, >85%, >90%, >95%, >97%, hoặc đặc biệt là >99%.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả bằng các ví dụ dưới đây, các ví dụ này không làm giới hạn sáng chế theo bất cứ cách nào.

Phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X (X-Ray Powder Diffraction: XRPD)

Mẫu khô được nghiền nhẹ trong cối bằng đá mã não, nếu cần, và tiếp theo được quét ra bên ngoài dụng cụ chứa mẫu. Mẫu huyền phù đặc được thêm vào dụng cụ chứa mẫu dưới dạng ẩm ướt và được phân tích cả hai mẫu ướt và khô. Dữ liệu XRPD được thu thập trên thiết bị Silicon Zero Background Holder (ZBH) hoặc trên thiết bị Porous Alumina Filter Sample Holder, bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế PANalytical X'Pert Pro, có trang bị X'celerator hoặc PIXcel detector. Mẫu được xoay tròn trong khi phân tích và bức xạ Cu được sử dụng. Những bộ thử nghiệm sau đây được sử dụng.

Điện thế và dòng điện của ống: 40kV, 50mA

Bước sóng alpha1 (CuK α 1): 1,5406 Å

Bước sóng alpha2 (CuK α 2): 1,5444 Å

Bước sóng alpha1 và alpha2 trung bình (CuK α): 1,5418 Å

Góc bắt đầu [2 theta]: 1 - 4 °

Góc kết thúc [2 theta]: 30 - 40 °

Thời gian phân tích: 50 giây (“1 phút quét”), 125 giây (“2 phút quét”), 192 giây (“3 phút quét”), 397 giây (“6 phút quét”), 780 giây (“13 phút quét”), 1020 giây (“17 phút quét”), 4560 giây (“1 giờ quét”)

Trừ khi có quy định khác, khi tính toán vị trí các đỉnh từ dữ liệu XRPD, dữ liệu này trước tiên được tách ra từ sự đóng góp của $\text{CuK}\alpha_2$ và tiếp theo được hiệu chỉnh lại theo chuẩn nội (Al_2O_3).

Trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết rằng, mẫu nhiễu xạ bột tia X có thể thu được kèm theo một hoặc nhiều sai số của phép đo tùy thuộc vào các điều kiện đo (ví dụ như thiết bị, chuẩn bị mẫu hoặc máy móc được sử dụng). Cụ thể, đã biết là cường độ ở phổ XRPD có thể dao động tùy thuộc vào các điều kiện đo và việc chuẩn bị mẫu. Ví dụ, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật về XRPD sẽ biết rõ rằng, cường độ tương đối của các đỉnh sẽ biến đổi theo hướng của mẫu trong điều kiện thử nghiệm và theo loại và thiết lập của thiết bị được sử dụng. Người có hiểu biết trung bình sẽ biết rõ rằng, vị trí của phản xạ có thể bị ảnh hưởng bởi độ cao chính xác mà tại đó mẫu được đặt vào nhiễu xạ kế và định cỡ zero của nhiễu xạ kế. Độ phẳng bề mặt của mẫu còn có thể có ảnh hưởng nhỏ. Do đó, người có hiểu biết trung bình sẽ biết rõ rằng mẫu nhiễu xạ được trình bày ở đây là không phải được xây dựng làm dạng tinh thể tuyệt đối và dạng tinh thể bất kỳ mà tạo ra mẫu nhiễu xạ bột hầu như giống với mẫu nhiễu xạ được mô tả trong sáng chế này nằm trong phạm vi của mô tả ở đây (thông tin thêm, xem R. Jenkins and R.L. Snyder, “*Introduction to X-ray powder diffractometry*”, John Wiley & Sons, 1996).

Hấp thu hơi động (*Dynamic Vapor Sorption: DVS*)

Khoảng 2 – 16mg mẫu được cân vào đồ chứa bằng kim loại, rồi tiếp theo được ngắt tĩnh điện. Đồ chứa bằng kim loại được đặt vào thiết bị *Surface*

Measurements System Ltd DVS Advantage. Mẫu được đưa vào hai chu trình hấp-giải hấp liên tục, mỗi chu trình chạy từ 0 – 95 -0% độ ẩm tương đối (%RH). Một chu trình bao gồm 21 bước, các bước này nằm trong khoảng từ 0 – 90%RH được thực hiện ở mỗi RH 10%. Ở mỗi giai đoạn, tiêu chí cân bằng sau đây được sử dụng: dm/dt mỗi 5 phút $< 0,002 \%$ và thời gian tối thiểu và tối đa ở mỗi giai đoạn lần lượt là 10 và 360 phút.

Chất ban đầu 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)-1'-phenyl-1'-[*N*-(*t*-butoxycarbonylmethyl)carbamoyl]methyl}carbamoylmetoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin có thể được điều chế như được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO02/50051.

Điều chế monohydrat dạng A

Monohydrat dạng A có thể được điều chế theo phương pháp được mô tả trong đơn PCT số PCT/EP2014/058432, nộp ngày 25.04.2014, dạng này được đề cập đến ở đây dưới dạng dạng tinh thể IV. Nói ngắn gọn, dạng A có thể được điều chế bằng cách trộn 100mg chất rắn khô bất kỳ của elobixibat với 2ml etanol, trong một bình đáy kín trong 1 tuần. Tiếp đó, chất rắn được tách ra và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ gia tăng cho đến khi etanol được làm khô hoàn toàn. Cuối cùng, chất rắn được cho tiếp xúc với không khí ẩm ở nhiệt độ môi trường cho đến khi monohydrat dạng A độ kết tinh cao được tạo ra.

Điều chế MIBK solvat dạng G và anhydrat dạng F

102mg Elobixibat monohydrat dạng A được hòa tan trong 0,5ml methyl isobutyl keton (MIBK) trong ống thử nghiệm dung tích 10ml ở 60°C. Tiếp theo, *N*-heptan được thêm vào từng phần 0,1ml trong thời gian 2 giờ. Khi 0,6ml *n*-heptan đã được thêm vào hiện tượng kết tủa xảy ra. Tiếp theo, bình được để khuấy trong 4 ngày cho đến khi huyền phù đặc màu trắng được tạo thành. Bình được làm nguội đến 21-22°C và tiếp theo mẫu huyền phù đặc được rút ra bằng ống pipet Pasteur và được đặt

vào thiết bị giữ đáy ở cấp zero bằng silicon cắt (*zero background holder*: ZBH). Mẫu ẩm này được phân tích bằng XRPD, cho thấy rằng, nó chứa MIBK solvat dạng G (FIG. 8).

Mẫu huyền phù đặc được làm khô qua đêm ở 100°C trong chân không và tiếp theo được phân tích bằng XRPD. Kết quả cho thấy rằng nó hiện là anhydrat dạng F (FIG. 1).

Điều chế etyl axetat solvat dạng H và anhydrat dạng F

441mg Elobixibat monohydrat dạng A, 0,6ml etyl axetat và 0,6ml n-heptan được thêm vào ống thử nghiệm dung tích 10ml. Chất từ khuấy được thêm vào, bình được đậy lại và tiếp theo được khuấy trong 2 ngày ở 62°C. Huyền phù đặc được lấy mẫu vào chất nền nhôm oxit XRPD xấp nóng (60°C) và được phân tích bằng XRPD, kết quả cho thấy rằng nó chứa etyl axetat solvat dạng H (FIG. 9).

Mẫu chất rắn được làm khô ở 100°C trong khí nitơ khô và tiếp theo được phân tích bằng XRPD. Nó chứa anhydrat dạng F (FIG. 2). Theo cách khác, mẫu được làm khô ở 100°C trong chân không trong 7,5 giờ.

Dữ liệu DVS đối với dạng biến thể tinh thể F được cho trong FIG. 10. Như có thể thấy, sự hấp thu ẩm là hàm số tuyến tính của %RH.

Điều chế dihydrat dạng E và anhydrat dạng C

111mg Elobixibat monohydrat dạng A được cân vào ống thử nghiệm dung tích 10ml. Con bọ từ và 2,0ml hỗn hợp axeton:nước với tỷ lệ 50:50 % theo thể tích được thêm vào. Quá trình này sẽ tạo ra chất giống gel, chất này được khuấy bằng tay và lắc mạnh trong vài phút, trước khi ống thử nghiệm được đậy lại và đưa vào khuấy từ, ở 21 – 22°C. Hai ngày sau, mẫu huyền phù đặc màu trắng được rút ra bằng pipet Pasteur và được đặt vào thiết bị giữ đáy ở cấp zero bằng silicon cắt (ZBH). Mẫu ẩm được phân tích bằng XRPD, kết quả cho thấy rằng nó chứa dihydrat dạng E (FIG. 7).

Khoảng một nửa lượng trong ống thử nghiệm được rót vào bát kết tinh, rồi tiếp theo nó được làm khô trong chân không trong 2 giờ ở 60°C. Tiếp theo, mẫu này được phân tích bằng XRPD, kết quả cho thấy rằng nó chứa anhydrat dạng C (FIG. 3).

Dữ liệu DVS của sự biến đổi giữa dạng biến thể tinh thể C và E được thể hiện trong FIG. 11. Đường cong thấp hơn, thể hiện sự thay đổi đáng kể về hàm lượng ẩm nằm trong khoảng 60 – 70%RH, chỉ ra rằng sự thay đổi pha từ dạng biến đổi C thành E, là hai chu trình hấp thụ. Đường cong cao hơn, thể hiện sự thay đổi về hàm lượng ẩm đối với sự chuyển tiếp pha ngược nằm trong khoảng 20 – 10 %RH, là đường cong giải hấp. Độ trễ giữa đường cong hấp thụ và đường cong giải hấp là do lý do động lực. Lượng ẩm lý thuyết đối với dihydrat là 4,9% trọng lượng vừa khít với bốn đường cong đồng thời xung quanh 5% trọng lượng.

Điều chế solvat dạng D và anhydrat dạng C

95mg Elobixibat monohydrat dạng A được cân vào ống thử nghiệm dung tích 10ml. Con bọt từ và 2,0ml etyl axetat được thêm vào. Quy trình này sẽ tạo ra huyền phù đặc, huyền phù này được đưa vào khuấy từ, ở 21 – 22°C. Hai ngày sau, mẫu huyền phù đặc màu trắng được rút ra bằng pipet Pasteur và được đặt vào thiết bị giữ đáy ở cấp zero bằng silicon cắt (ZBH). Mẫu ẩm được phân tích bằng XRPD, kết quả cho thấy rằng nó chứa solvat dạng D (FIG. 12). Phổ XRPD được bảo quản trong 3 ngày ở 21-22°C và độ ẩm tương đối 30% và tiếp theo được phân tích lại bằng XRPD. Nó chứa anhydrat dạng C (FIG. 4).

Điều chế axetonitril solvat dạng M và anhydrat dạng L

99mg Elobixibat monohydrat dạng A được cân vào ống thử nghiệm dung tích 10ml. Con bọt từ và 2,0ml axetonitril được thêm vào. Quá trình này sẽ hòa tan chất rắn nhưng nó lại kết tủa lại nhanh chóng, do đó tạo ra huyền phù đặc. Ống thử nghiệm được đập lại và được đưa vào khuấy từ, ở 21 – 22 °C. Hai ngày sau, mẫu huyền phù đặc màu trắng được rút ra bằng pipet Pasteur và được đặt vào thiết bị giữ đáy ở cấp

zero bằng silicon cắt (ZBH). Mẫu ẩm được phân tích bằng XRPD, kết quả cho thấy rằng nó chứa axetonitril solvat dạng M (FIG. 13).

Huyền phù đặc được rót vào bát kết tinh và được để khô trong không khí trong phòng thí nghiệm mở. Tiếp theo, nó được làm khô trong 6 giờ trong chân không và 100°C. Sau khi làm nguội xuống trong bình hút ẩm bằng silic oxit khô, nó được phân tích bằng XRPD. Nó chứa anhydrat dạng L (FIG. 5).

Điều chế dihydrat dạng N

Mẫu phẳng của anhydrat dạng L được tạo ẩm bằng cách thêm vài giọt nước vào phía trên mẫu. Do đặc tính kỵ nước của chất rắn, các giọt này sẽ được hấp thu rất chậm vào chất rắn. Khi nước đã được hấp thu vào mẫu, nó được phân tích bằng XRPD và lúc này nó chứa dihydrat dạng N (FIG. 6).

Dữ liệu DVS của sự biến đổi giữa dạng biến thể tinh thể L và N được cho trong FIG. 14. Đường cong thấp hơn, thể hiện sự thay đổi đáng kể về hàm lượng ẩm nằm trong khoảng 40 – 50%RH, chỉ ra rằng sự thay đổi pha từ dạng biến đổi L thành N, là hai chu trình hấp thụ. Đường cong cao hơn, thể hiện sự thay đổi về hàm lượng ẩm đối với sự chuyển tiếp pha ngược nằm trong khoảng 20 – 10 %RH, là đường cong giải hấp. Độ trễ giữa đường cong hấp thụ và đường cong giải hấp là do lý do động lực. Lượng ẩm lý thuyết đối với dihydrat là 4,9% trọng lượng vừa khít với bốn đường cong đồng thời xung quanh 5% trọng lượng.

Điều chế dihydrat dạng N trực tiếp từ huyền phù đặc

30mg elobixibat được cân vào ống thử nghiệm dung tích 1,0ml. Con bọt từ và 0,5ml hỗn hợp 2-propanol:nước với tỷ lệ 50:50% theo thể tích được thêm vào. Ống thử nghiệm được đậy lại và được đưa vào khuấy từ, ở 5°C. Một tuần sau, mẫu huyền phù đặc màu trắng được rút ra bằng pipet Pasteur và được đặt vào thiết bị giữ mẫu Corundum xốp. Mẫu ẩm được phân tích bằng XRPD, mẫu này chứa dihydrat dạng N.

Kết luận

Kết luận về tính chất trạng thái rắn của elobixibat được mô tả trong bản mô tả này được thể hiện trên FIG. 15.

Yêu cầu bảo hộ

1. Elobixibat dạng anhydrat tinh thể F, trong đó elobixibat dạng này có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các đỉnh ở các vị trí 2θ $6,1 \pm 0,2$ và $5,9 \pm 0,2$.
2. Elobixibat dạng anhydrat theo điểm 2, trong đó elobixibat dạng này có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, như được thể hiện trên Fig. 1 hoặc Fig. 2.
3. Elobixibat dạng anhydrat tinh thể C, trong đó elobixibat dạng này có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các đỉnh ở các vị trí 2θ $12,4 \pm 0,2$ và $5,8 \pm 0,2$.
4. Elobixibat dạng anhydrat theo điểm 3, trong đó elobixibat dạng này có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, như được thể hiện trên Fig. 3 hoặc Fig. 4.
5. Elobixibat dạng anhydrat tinh thể L, trong đó elobixibat dạng này có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các đỉnh ở các vị trí 2θ $6,4 \pm 0,2$ và $12,7 \pm 0,2$.
6. Elobixibat dạng anhydrat theo điểm 5, trong đó elobixibat dạng này có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, như được thể hiện trên Fig. 5.
7. Elobixibat dạng dihydrat tinh thể E, có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các đỉnh ý nghĩa nhất ở các vị trí ở 2θ $6,1 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$ và $20,9 \pm 0,2$.
8. Elobixibat dạng dihydrat theo điểm 7, trong đó elobixibat dạng này có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, như được thể hiện trên Fig. 7.

9. Dược phẩm chứa elobixibat dạng anhydrat tinh thể hoặc dihydrat tinh thể, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, cùng với chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

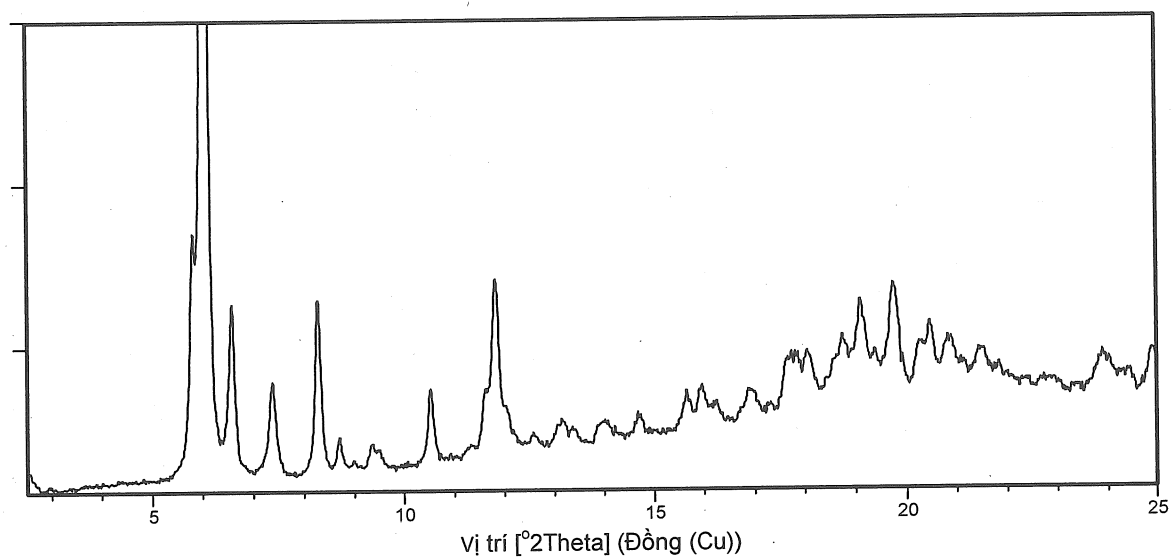


FIG. 1

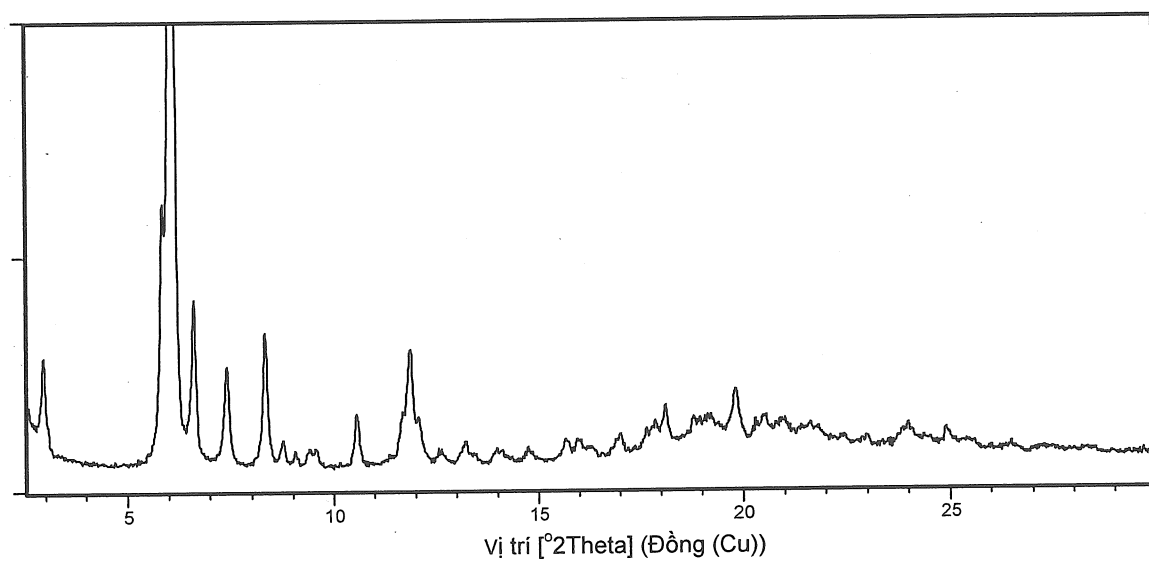


FIG. 2

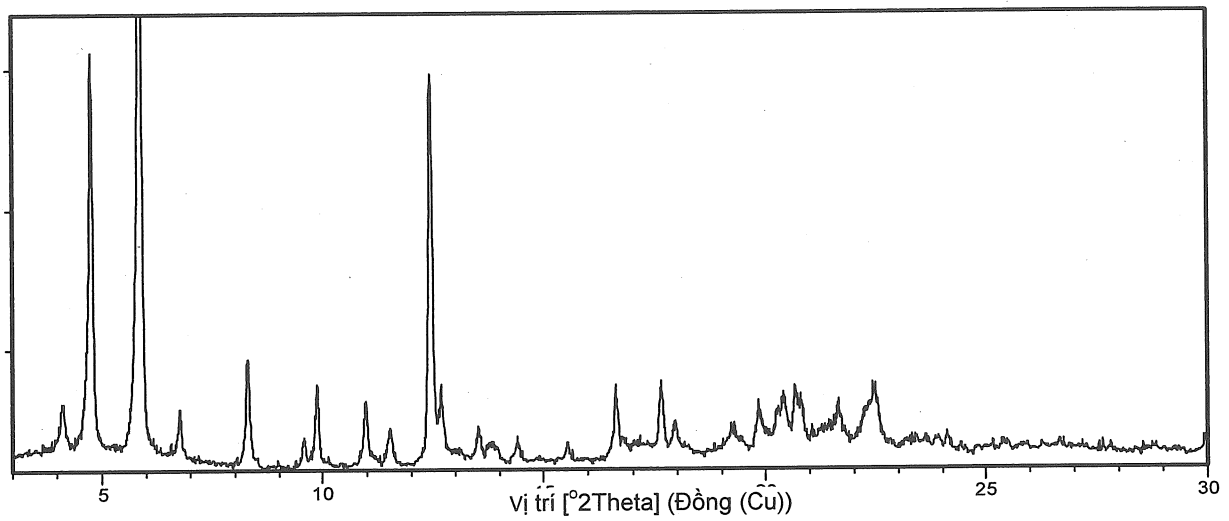


FIG. 3

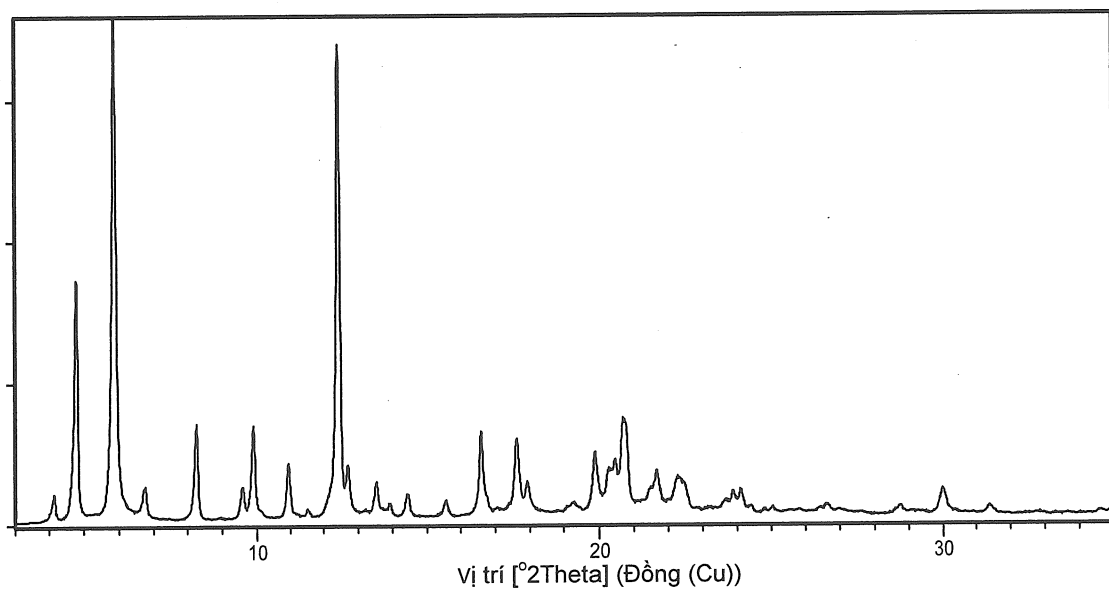


FIG. 4

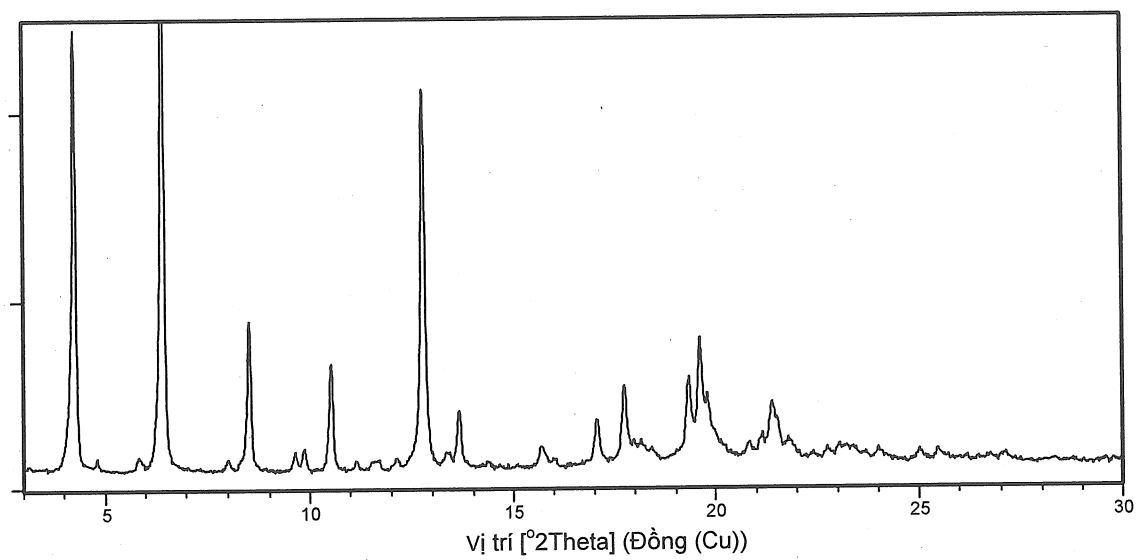


FIG. 5

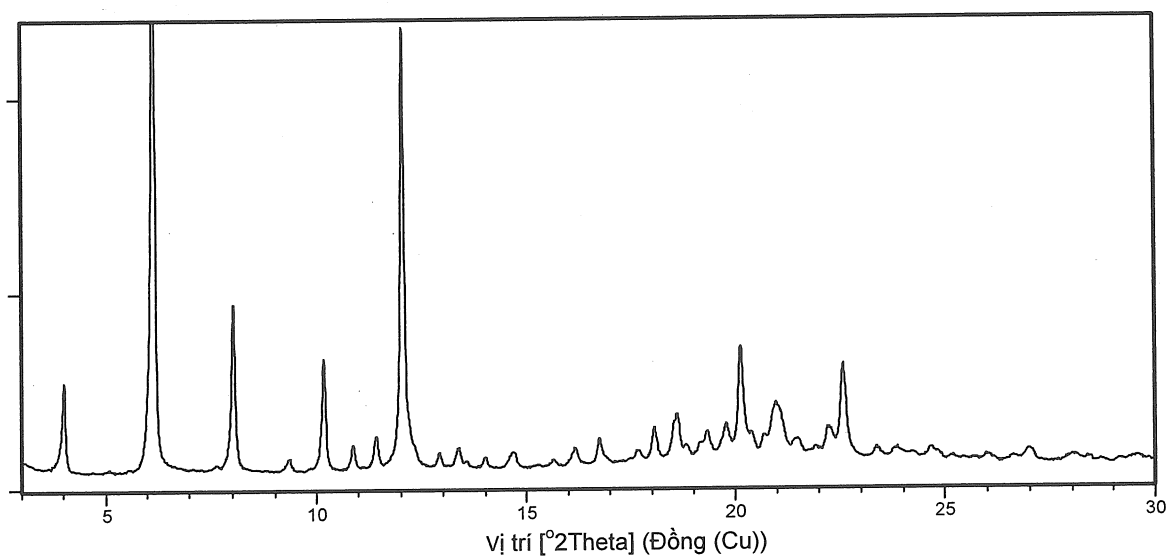


FIG. 6

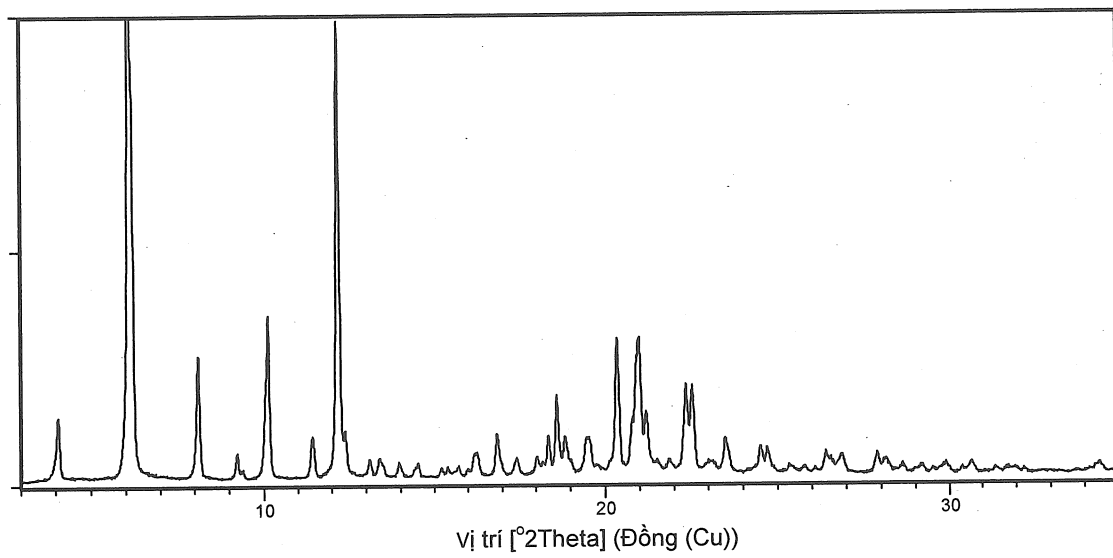


FIG. 7

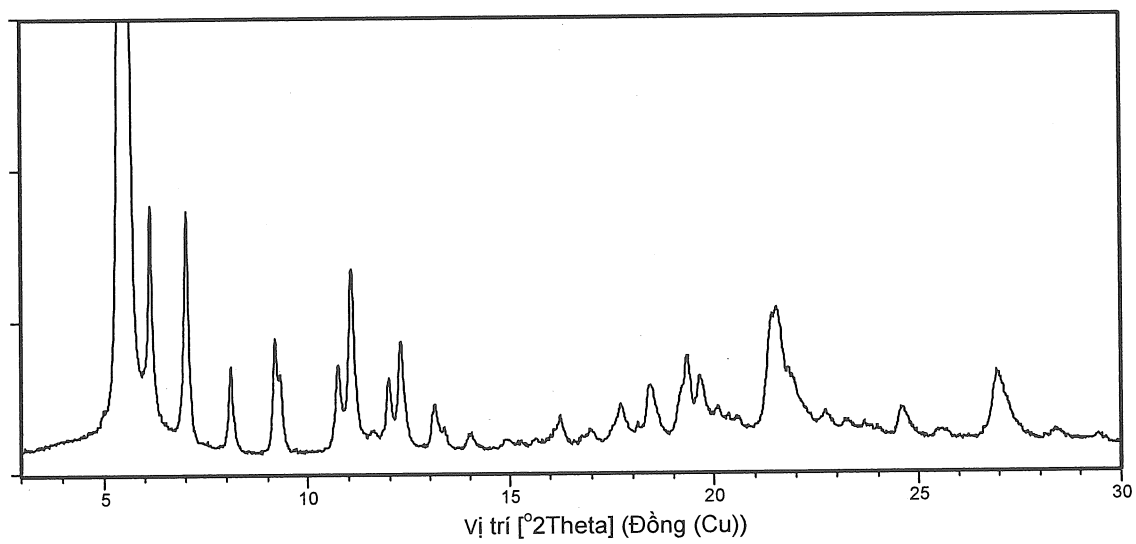


FIG. 8

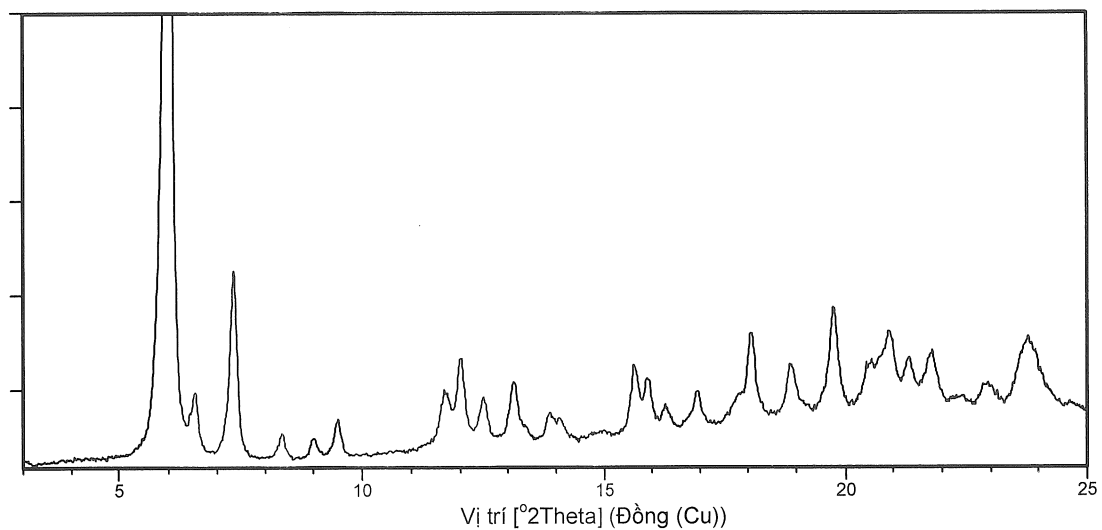


FIG. 9

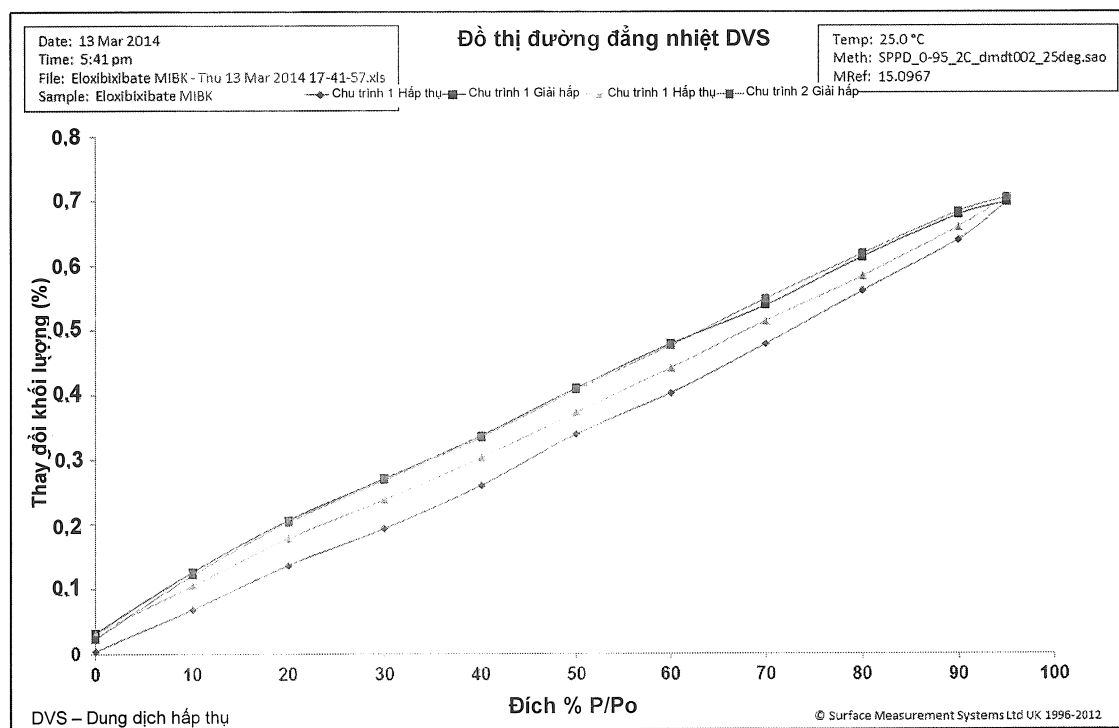


FIG. 10

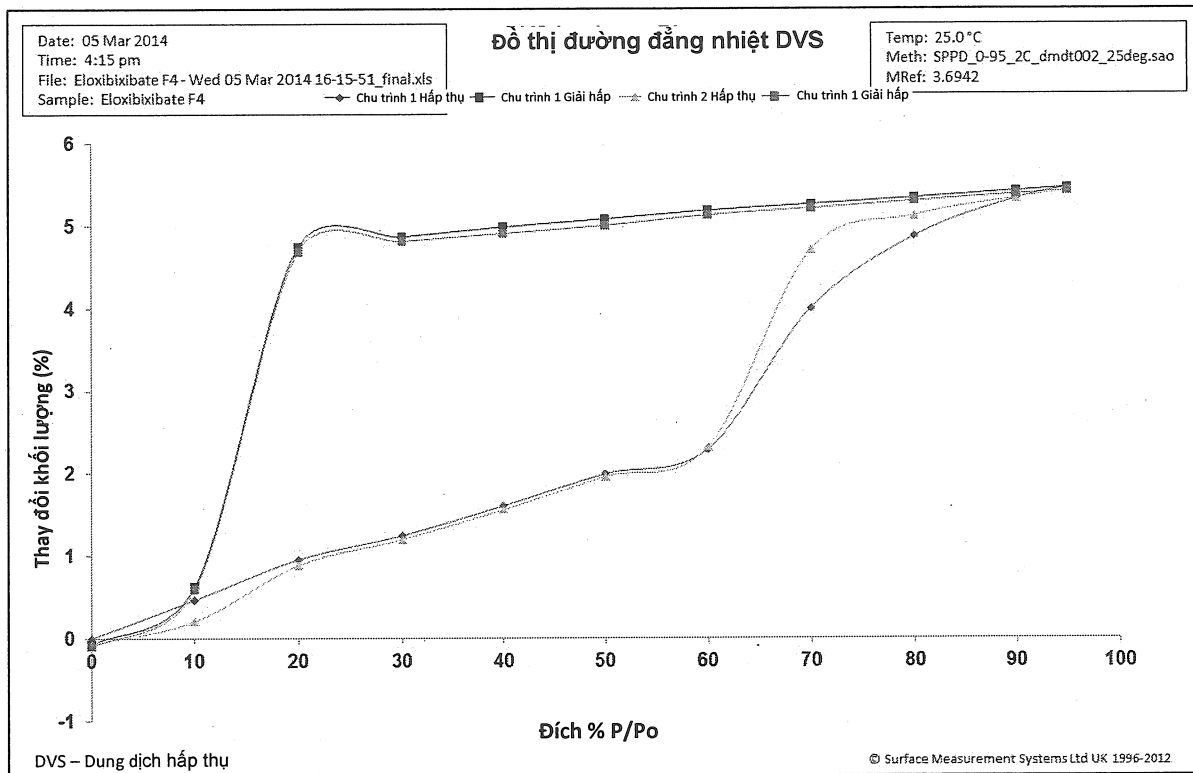


FIG. 11

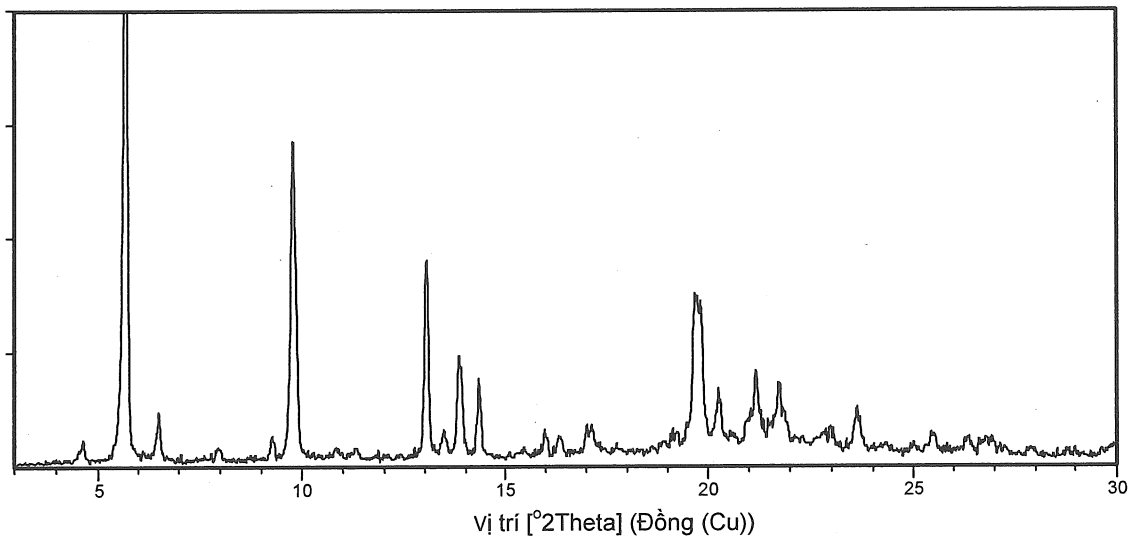


FIG. 12

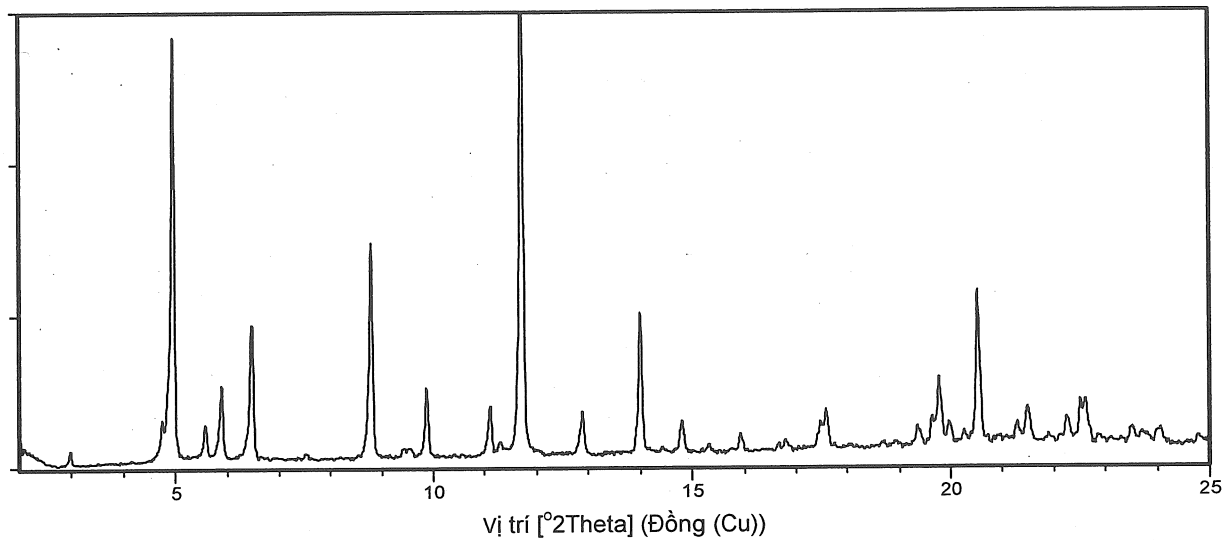


FIG. 13

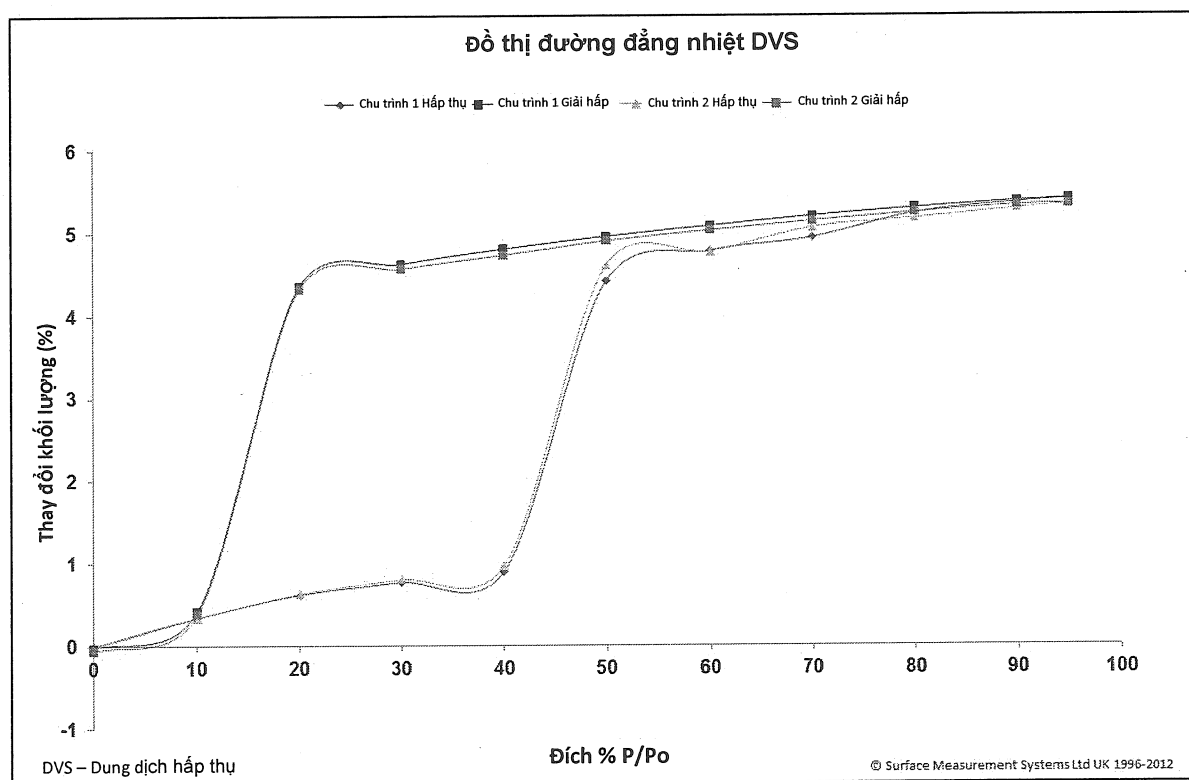


FIG. 14

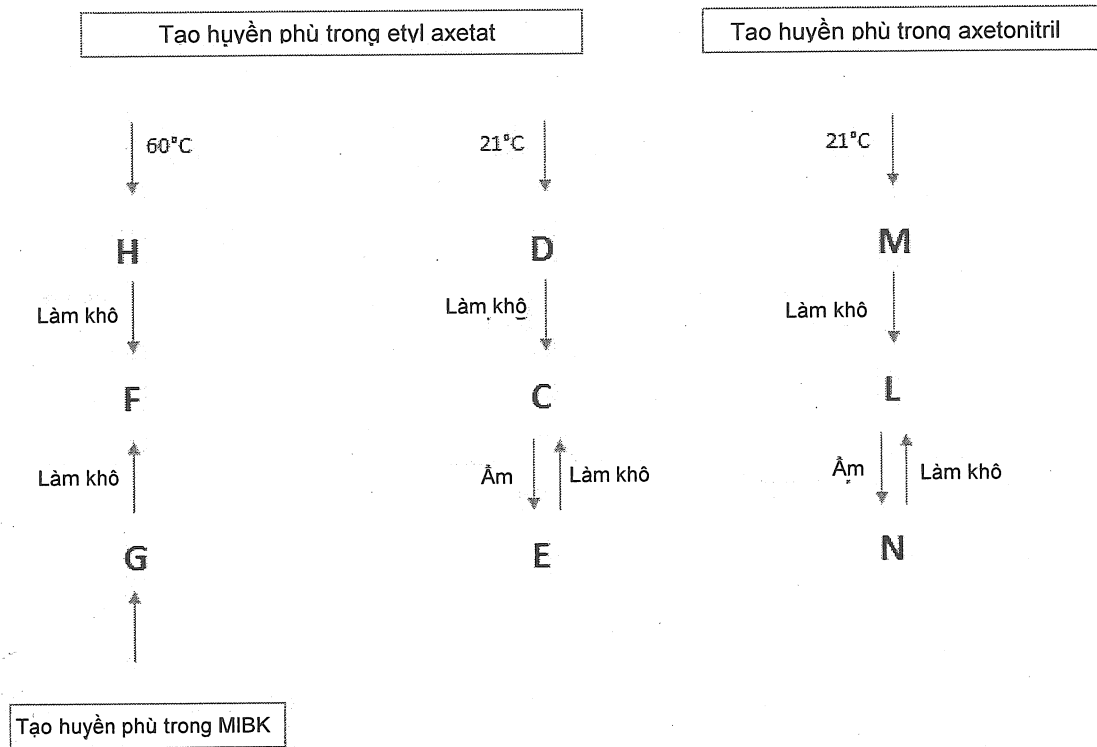


FIG. 15