



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

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

(11) 
1-0021137

(51)⁷ **C07D 281/10, A61K 31/554, A61P 1/16** (13) **B**

(21) 1-2015-04480

(22) 25.04.2014

(86) PCT/EP2014/058432 25.04.2014

(87) WO2014/174066 30.10.2014

(30) 1350517-7 26.04.2013 SE

(45) 25.06.2019 375

(43) 25.05.2016 338

(73) ELOBIX AB (SE)

Arvid Wallgrens Backe 20, S-413 46 Goteborg, Sweden

(72) BOHLIN, Martin (SE), TJERNELD, Erica (SE), VESTERMARK, Andreas (SE),
YMEN, Ingvar (SE)

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) **MONOHYDRAT CỦA ELOBIXIBAT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến các biến thể tinh thể của N-[(2R)-2-[[[3,3-đibutyl-7-(methylthio)-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-8-yl]oxy]axetyl]amino]-2-phenyletanolyl}glyxin (elobixibat), cụ thể hơn là các biến thể tinh thể dạng I, IV, MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 và 2-PrOH-1. Sáng chế còn đề cập đến quy trình tạo ra các biến thể tinh thể này và dược phẩm chứa biến thể tinh thể dạng IV.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến monohydrat dạng tinh thể của *N*-{(2*R*)-2-[(*[*3,3-đibutyl-7-(metylthio)-1,1-điôxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-8-yl]oxy}axetyl)amino]-2-phenyletanolyl}glyxin (elobixibat), cụ thể hơn là monohydrat dạng tinh thể I, IV, MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 và 2-PrOH-1. Sáng chế còn đề cập đến quy trình tạo ra monohydrat dạng tinh thể này và dược phẩm chứa monohydrat dạng tinh thể dạng IV.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

WO 02/50051 bộc lộ hợp chất 1,1-điôxido-3,3-đibutyl-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-đibutyl-7-(metylthio)-1,1-điôxido-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 chất vận chuyển axit tuyến mật ở hồi tràng (IBAT: ileal bile acid transporter), là chất mà có thể được dùng để điều trị hoặc phòng các bệnh như rối loạn mỡ máu, chứng táo bón, bệnh tiểu đường và các bệnh về gan. Theo phần thử nghiệm nêu trong WO 02/50051, bước tổng hợp cuối trong quy trình điều chế elobixibat là bước thủy phân este *tert*-butoxyl trong điều kiện axit. Hợp chất dạng thô này được thu nhận bằng cách làm bay hơi hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và tinh chế phần còn lại bằng HPLC điều chế dùng dung dịch đệm axetonitril/amoni axetat (50:50) làm dung môi rửa giải (Ví dụ 43). Sau khi sấy sản phẩm này ở nhiệt độ thấp, không phát hiện thấy có chất liệu ở dạng tinh thể.

Điều mong muốn là tìm ra được dạng elobixibat đủ bền thích hợp để dùng làm dược chất.

Trong các nghiên cứu về quá trình kết tinh là cơ sở tạo ra sáng chế, bằng cách sử dụng kỹ thuật nhiễu xạ bột tia X (XRPD: X-ray powder diffraction), đã phát hiện ra

rằng elobixibat kết tinh từ nhiều loại dung môi hoặc hỗn hợp của các dung môi bằng cách kết hợp các phân tử dung môi vào trong cấu trúc phân tử của nó, nhờ đó tạo ra các solvat hoặc hỗn hợp các solvat đặc trưng. Do đó, thu được các biến thể tinh thể của elobixibat khác nhau trong nhiều loại dung môi hoặc tổ hợp các dung môi. Ngay cả khi sử dụng cùng một dung môi cũng thu được các biến thể tinh thể khác nhau. Hơn nữa, việc áp dụng phương pháp phân tích nhiệt trọng (TGA: thermal gravimetric analysis), đã rút ra kết luận là các mẫu khác nhau của cùng một biến thể tinh thể có thể có lượng dung môi khác nhau. Khi làm bay hơi các phân tử dung môi hữu cơ kết hợp từ các solvat đã được kết tinh, thu được biến thể tinh thể khác nữa của elobixibat. Do đó, các nghiên cứu thử nghiệm chứng minh cho sáng chế này đã phát hiện rằng nhiều biến thể tinh thể của elobixibat là không bền, và/hoặc đã được nhận thấy là chuyển thành các biến thể tinh thể khác. Do đó, khó thu được các kết quả nhất quán khi lặp lại các thử nghiệm tương tự.

Có thể phát hiện ra các biến thể tinh thể được solvat hóa khác nhau bằng cách dùng bộ dò tia X cực nhanh và lấy mẫu ướt từ huyền phù chứa chất rắn cần phân tích đưa lên bộ phận giữ mẫu, giữ mẫu này ở nhiệt độ thử nghiệm và sau đó nhanh chóng phân tích mẫu và lặp lại quá trình này khi mẫu khô. Kỹ thuật này có thể cho thấy có biến thể của solvat hoặc hỗn hợp solvat được tạo ra ban đầu, dạng đã được khử solvat hoặc hỗn hợp của cả hai dạng này. Nếu có nhiều hơn một biến thể tinh thể đã được khử solvat một phần hoặc hoàn toàn, thì sẽ càng có thể có sự biến đổi số liệu XRPD. Do đó, đây là một thách thức nữa để thu được số liệu XRPD chỉ của biến thể tinh thể tinh khiết.

Việc tồn tại các biến thể tinh thể khác nhau có thể mang lại các bất lợi bao gồm, mức độ kết tinh bị thay đổi và quá trình xử lý và chế hóa gặp khó khăn. Do đó, cần tìm ra các biến thể tinh thể của elobixibat ổn định có các tính chất được cải thiện liên quan đến độ ổn định, việc xử lý đóng rời và độ hòa tan. Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất biến thể tinh thể của elobixibat có độ kết tinh cao và ổn định.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là tạo ra các dạng biến thể tinh thể của elobixibat có độ kết tinh và ổn định cao.

Sáng chế đề xuất các biến thể tinh thể khác nhau của elobixibat. Theo một khía cạnh, biến thể tinh thể là monohydrat của elobixibat. Monohydrat chứa 0,9-1,1 mol nước cho mỗi một tinh thể trên mỗi mol elobixibat. Lượng nước được tính trong bản mô tả này không bao gồm lượng nước hấp phụ trên bề mặt tinh thể. Theo một số phương án, monohydrat này là ổn định trong thời gian ít nhất một năm, như ít nhất 17 tháng.

Theo một phương án khác, mà có thể liên quan đến khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất monohydrat ở dạng tinh thể của elobixibat, trong đó dạng tinh thể này được tạo ra bằng cách tạo ra elobixibat monoalcoholat, chuyển hoá hầu như toàn bộ monoalcoholat này thành ansolvat và cho ansolvat này tiếp xúc với hơi nước. Monoalcoholat này có thể là metanolat, etanolat, 1-propanolat, 2-propanolat hoặc hỗn hợp của các rượu này. Theo các phương án nhất định, không thể tạo ra monohydrat mà không cần tạo ra chất trung gian là monoalcoholat.

Sáng chế còn đề xuất các biến thể tinh thể khác bao gồm biến thể tinh thể dạng I và biến thể tinh thể dạng IV, cùng với các hợp chất trung gian dùng để tạo ra các biến thể tinh thể này.

Các tác giả sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị các tình trạng bệnh lý được nêu trong bản mô tả này và sử dụng các biến thể tinh thể được mô tả trong bản mô tả này để điều trị các tình trạng bệnh lý nêu trong bản mô tả này và dùng để bào chế thuốc để điều trị các tình trạng bệnh lý được nêu trong bản mô tả này.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 thể hiện nhiễu xạ đồ bột tia X của biến thể tinh thể dạng IV.

FIG. 2 thể hiện nhiễu xạ đồ bột tia X của biến thể tinh thể EtOH-1.

FIG. 3 thể hiện so sánh giữa các nhiễu xạ đồ bột tia X cho các biến thể tinh thể EtOH-1 (đường liên tục, phía dưới) và IV (đường chấm chấm, phía trên).

FIG. 4 thể hiện nhiễu xạ đồ bột tia X của biến thể tinh thể dạng I.

FIG. 5 thể hiện nhiễu xạ bột tia X của biến thể tinh thể dạng IV trước (phía dưới) và sau khi phân tích TGA (phía trên).

FIG. 6 thể hiện nhiễu xạ bột tia X của biến thể tinh thể dạng IV thu được (tính từ phía dưới) metanol, etanol, 1-propanol và 2-propanol.

FIG. 7 thể hiện nhiễu xạ bột tia X của các biến thể tinh thể (tính từ phía dưới) MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 và 2-PrOH-1 thu được từ metanol, etanol, 1-propanol và 2-propanol.

FIG. 8 thể hiện nhiễu xạ bột tia X của biến thể tinh thể MeOH-1.

FIG. 9 thể hiện nhiễu xạ bột tia X của biến thể tinh thể 1-PrOH-1.

FIG. 10 thể hiện nhiễu xạ bột tia X của biến thể tinh thể 2-PrOH-1.

FIG. 11 là đồ thị thể hiện sự thay đổi khối lượng DVS (DVS: hấp thụ hơi động, dynamic vapor sorption) đối với biến thể tinh thể dạng IV. Hai đường cong này thể hiện sự thay đổi %RH (trục y bên phải) và sự thay đổi khối lượng mẫu theo % (trục y bên trái). Trước khi làm khô được thể hiện ở đầu tận cùng bên trái của sơ đồ này.

FIG. 12A và 12B thể hiện đồ thị hấp thụ nước theo sự thay đổi %RH đối với biến thể tinh thể dạng IV. Mẫu được sử dụng cho FIG. 12A là thu được từ chất liệu được tạo ra trên quy mô phòng thí nghiệm, và mẫu được sử dụng cho FIG. 12B là thu được từ chất liệu GMP tạo ra trên quy mô nhà máy thử nghiệm.

FIG. 13 thể hiện đồ thị thay đổi khối lượng DVS của biến thể tinh thể dạng I. Hai đường cong này thể hiện sự thay đổi %RH (trục y bên phải) và sự biến đổi khối lượng mẫu % (trục y bên trái). Trước khi làm khô được thể hiện đầu tận cùng bên trái của sơ đồ này.

FIG. 14 thể hiện đồ thị hấp thụ nước theo sự thay đổi %RH đối với biến thể tinh thể dạng I.

FIG. 15 thể hiện ảnh dưới kính hiển vi của biến thể tinh thể dạng IV, được chụp giữa các kính phân cực hơi chéo và bằng cách sử dụng ống kính phóng đại 10 lần.

FIG. 16 thể hiện ảnh dưới kính hiển vi của biến thể tinh thể dạng I, được chụp giữa các kính phân cực hơi chéo và bằng cách sử dụng ống kính phóng đại 10 lần.

FIG. 17 thể hiện các nhiễu xạ đồ bột tia X có độ dung giải cao của biến thể tinh thể dạng I và biến thể tinh thể dạng IV.

FIG. 18 thể hiện các nhiễu xạ đồ bột tia X có độ dung giải cao của biến thể tinh thể dạng I, với viên nén chứa biến thể tinh thể dạng I này và viên nén là thuốc vờ.

FIG. 19 thể hiện các nhiễu xạ đồ bột tia X có độ dung giải cao của biến thể tinh thể dạng I, viên nén chứa biến thể tinh thể dạng I này sau 8 tuần bảo quản trong điều kiện 40°C, độ ẩm tương đối 75% và viên nén là thuốc vờ.

FIG. 20 thể hiện các nhiễu xạ đồ bột tia X có độ dung giải cao của biến thể tinh thể dạng IV, viên nén chứa biến thể tinh thể dạng IV này và viên nén là thuốc vờ.

FIG. 21 thể hiện các nhiễu xạ đồ bột tia X có độ dung giải cao của biến thể tinh thể dạng IV, viên nén chứa biến thể tinh thể dạng IV này sau 8 tuần bảo quản trong điều kiện 40°C, độ ẩm tương đối 75% và viên nén là thuốc vờ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể dạng IV của elobixibat. Các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện được rằng có thể thu được biến thể tinh thể của elobixibat rất ổn định, bắt đầu từ dạng ban đầu được cho là dạng không ổn định nhất là biến thể tinh thể dạng I. Biến thể tinh thể dạng I được sử dụng làm được chất trong các thử nghiệm lâm sàng Pha I và II. Khi biến thể tinh thể dạng I này được tạo huyền phù trong etanol hoặc hỗn hợp của etanol và nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 và 70°C, như nằm trong khoảng từ 0 và 25°C, dần thu được biến thể tinh thể khác, cụ thể là solvat etanol EtOH-1. Solvat này đã được khẳng định là monoetanolat. Khi làm khô solvat này, như dưới áp suất giảm và nhiệt độ nâng cao,

EtOH-1 mất các phân tử solvat của mình và chuyển thành ansolvat kết tinh một phần. Khi ansolvat sau đó được tiếp xúc với ẩm từ trong không khí, nó hấp thụ một cách dễ dàng một đương lượng nước. Trong các quá trình chuyển đổi giữa hai pha này, cấu trúc tinh thể được bảo tồn ít hoặc nhiều. Monohydrat thu được này, sau đây được gọi là biến thể tinh thể dạng IV, được nhận thấy là ổn định trong thời gian ít nhất lên đến 17 tháng bảo quản, như trong điều kiện để hờ trong môi trường. Biến thể tinh thể này còn có độ ổn định nhiệt động tốt hơn và mức độ kết tinh đồng đều hơn và cao hơn biến thể tinh thể dạng I và các dạng kết tinh kém hơn khác của elobixibat.

Sau đó, phát hiện được là elobixibat thể hiện đặc tính tương tự các rượu khác, như metanol, 1-propanol và 2-propanol, hoặc hỗn hợp có thể tích 50:50 của rượu và nước ở nhiệt độ phòng. Trong các điều kiện này, các solvat MeOH-1, 1-PrOH-1 và 2-PrOH-1, mà là hầu như là đẳng cấu với EtOH-1, có thể thu được từ huyền phù đặc. Các solvat rượu được tạo ra như vậy thể hiện đặc tính tương tự EtOH-1, đó là chúng tạo ra hợp chất trung gian khi chúng bắt đầu mất các phân tử solvat của chúng và sau đó, khi rượu hầu như bay hơi hết, hấp thụ nước và chuyển thành dạng biến đổi IV. Fig 6 thể hiện số liệu nhiễu xạ bột tia X cho dạng biến đổi IV, thu được từ các rượu khác nhau.

Việc phân tách được biến thể tinh thể dạng IV ổn định không phải là đơn giản. Mặc dù biến thể tinh thể dạng IV là monohydrat, không thể thu nhận nó trực tiếp từ elobixibat thô hoặc biến thể tinh thể dạng I, vì khi các dạng này được khuấy trong hỗn hợp gồm nước và rượu, thì sẽ tạo ra solvat rượu (MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 hoặc 2-PrOH-1). Solvat rượu được cho là biến thể tinh thể ổn định hơn về mặt nhiệt động trong các điều kiện này. Điều thú vị là, solvat rượu không tự chuyển thành biến thể tinh thể dạng IV hoặc – ngay cả khi được tiếp xúc với độ ẩm tương đối 100% - nếu các phân tử rượu không được loại bỏ trước tiên, ví dụ bằng cách làm khô, từ cấu trúc tinh thể của solvat.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể dạng IV có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD), thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với ít nhất pic rõ nét ở các vị trí 2θ bằng $6,3 \pm 0,2$ và/hoặc $19,4 \pm 0,2$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể dạng IV có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với pic rõ nét ở các vị trí 2θ bằng $6,3 \pm 0,2$ và $19,4 \pm 0,2$ và một hoặc nhiều pic đặc trưng: $10,2 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $9,4 \pm 0,2$, $9,5 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$, và $23,3 \pm 0,2$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể dạng IV có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với pic rõ nét ở các vị trí 2θ bằng $6,3 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $10,2 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $9,4 \pm 0,2$, và $9,5 \pm 0,2$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể dạng IV có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các pic đặc trưng ở các vị trí 2θ bằng $6,3 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $10,2 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $9,4 \pm 0,2$, $9,5 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, và một hoặc nhiều $8,3 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $13,4 \pm 0,2$, $13,9 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $18,2 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, $21,4 \pm 0,2$, $22,6 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$, $23,9 \pm 0,2$, $24,5 \pm 0,2$, $24,7 \pm 0,2$, $25,0 \pm 0,2$, $25,2 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, $25,7 \pm 0,2$, $26,7 \pm 0,2$, $26,9 \pm 0,2$, $28,3 \pm 0,2$, và $28,9 \pm 0,2$.

Theo một phương án sáng chế đề xuất biến thể tinh thể dạng IV có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các pic đặc trưng ở các vị trí 2θ bằng: $6,3 \pm 0,2$, $8,3 \pm 0,2$, $9,4 \pm 0,2$, $9,5 \pm 0,2$, $10,2 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $13,4 \pm 0,2$, $13,9 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $18,2 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, $21,4 \pm 0,2$, $22,6 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $23,9 \pm 0,2$, $24,5 \pm 0,2$, $24,7 \pm 0,2$, $25,0 \pm 0,2$, $25,2 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, $25,7 \pm 0,2$, $26,7 \pm 0,2$, $26,9 \pm 0,2$, $28,3 \pm 0,2$, và $28,9 \pm 0,2$.

Còn theo một phương án nữa, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể dạng IV có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, về cơ bản như được thể hiện trên Fig 1.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể EtOH-1 của elobixibat.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể EtOH-1 có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các pic đặc trưng ở các vị trí 2θ bằng $6,1 \pm 0,2$ và $18,9 \pm 0,2$ hoặc có các pic đặc trưng ở các vị trí 2θ bằng $6,1 \pm 0,2$ và $18,9 \pm 0,2$ và một hoặc nhiều pic đặc trưng: $10,1 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $10,4 \pm 0,2$, $13,1 \pm 0,2$, và $11,1 \pm 0,2$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể EtOH-1 có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các pic đặc trưng ở các vị trí 2θ bằng: $6,1 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $10,4 \pm 0,2$, $13,1 \pm 0,2$, $11,1 \pm 0,2$ và một hoặc nhiều of $8,0 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $13,7 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $15,9 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $17,8 \pm 0,2$, $20,3 \pm 0,2$, $21,2 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $22,2 \pm 0,2$, $22,5 \pm 0,2$, $23,6 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,5 \pm 0,2$, $24,7 \pm 0,2$, $25,2 \pm 0,2$, và $26,3 \pm 0,2$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể EtOH-1 có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các pic đặc trưng ở các vị trí 2θ bằng: $6,1 \pm 0,2$, $8,0 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $10,4 \pm 0,2$, $11,1 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $13,1 \pm 0,2$, $13,7 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $15,9 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $17,8 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $20,3 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,2 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $22,2 \pm 0,2$, $22,5 \pm 0,2$, $23,6 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,5 \pm 0,2$, $24,7 \pm 0,2$, $25,2 \pm 0,2$, và $26,3 \pm 0,2$.

Còn theo một phương án nữa, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể EtOH-1 có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, về cơ bản như được thể hiện trên Fig 2.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể MeOH-1 của elobixibat.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể MeOH-1 có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các pic đặc trưng ở các vị trí 2θ bằng $6,2 \pm 0,2$ và $18,9 \pm 0,2$ hoặc có các pic đặc trưng ở các vị trí 2θ bằng $6,2 \pm 0,2$ và $18,9 \pm 0,2$ và một hoặc nhiều pic đặc trưng: $10,1 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $22,2 \pm 0,2$, $24,7 \pm 0,2$, $12,3 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, và $16,1 \pm 0,2$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể MeOH-1 có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các pic đặc trưng ở các vị trí 2θ bằng: $6,2 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $22,2 \pm 0,2$, $24,7 \pm 0,2$, $12,3 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $16,1 \pm 0,2$ và một hoặc nhiều of $8,1 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $20,3 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,3 \pm 0,2$ và $26,1 \pm 0,2$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể MeOH-1 có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các pic đặc trưng ở các vị trí 2θ bằng: $6,2 \pm 0,2$, $8,1 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $12,3 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $16,1 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $20,3 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $22,2 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,3 \pm 0,2$, $24,7 \pm 0,2$, và $26,1 \pm 0,2$.

Còn theo một phương án nữa, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể MeOH-1 có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, về cơ bản như được thể hiện trên Fig 8.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể 1-PrOH-1 của elobixibat.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể 1-PrOH-1 có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các pic đặc trưng ở các vị trí 2θ bằng $6,1 \pm 0,2$ và $19,0 \pm 0,2$ hoặc có các pic đặc trưng ở các vị trí 2θ bằng $6,1 \pm 0,2$ và $19,0 \pm 0,2$ và một hoặc nhiều pic đặc trưng: $10,0 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, và $11,0 \pm 0,2$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể 1-PrOH-1 có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các pic đặc trưng ở các vị trí 2θ bằng: $6,1 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$ và một hoặc nhiều $7,9 \pm 0,2$, $9,2 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $13,6 \pm 0,2$, $15,0 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $17,1 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $23,8 \pm 0,2$, $24,3 \pm 0,2$, $24,5 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, và $26,2 \pm 0,2$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể 1-PrOH-1 có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các pic đặc trưng ở các vị trí $^{\circ}2\theta$ bằng: $6,1 \pm 0,2$, $7,9 \pm 0,2$, $9,2 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $13,6 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $15,0 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $17,1 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $23,8 \pm 0,2$, $24,3 \pm 0,2$, $24,5 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, $26,0 \pm 0,2$ và $26,2 \pm 0,2$.

Còn theo một phương án nữa, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể 1-PrOH-1 có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, về cơ bản như được thể hiện trên Fig 9.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể 2-PrOH-1 của elobixibat.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể 2-PrOH-1 có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các pic đặc trưng ở các vị trí $^{\circ}2\theta$ bằng $6,1 \pm 0,2$ và $19,0 \pm 0,2$ hoặc có các pic đặc trưng ở các vị trí $^{\circ}2\theta$ bằng $6,1 \pm 0,2$ và $19,0 \pm 0,2$ và một hoặc nhiều pic đặc trưng: $10,0 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, $12,9 \pm 0,2$, và $11,0 \pm 0,2$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể 2-PrOH-1 có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các pic đặc trưng ở các vị trí $^{\circ}2\theta$ bằng: $6,1 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, $12,9 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$ và một hoặc nhiều of $9,1 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $13,6 \pm 0,2$, $14,9 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $17,1 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$, $23,4 \pm 0,2$, $23,7 \pm 0,2$, $24,1 \pm 0,2$, $24,4 \pm 0,2$, $24,6 \pm 0,2$, $25,1 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, $25,9 \pm 0,2$, $26,2 \pm 0,2$, $27,4 \pm 0,2$ và $29,2 \pm 0,2$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể 2-PrOH-1 có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các pic đặc trưng ở các vị trí $^{\circ}2\theta$ bằng: $6,1 \pm 0,2$, $9,1 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $12,1 \pm 0,2$, $12,9 \pm 0,2$, $13,6 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $14,9 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $17,1 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $18,2 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$,

$22,1 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$, $23,4 \pm 0,2$, $23,7 \pm 0,2$, $24,1 \pm 0,2$, $24,4 \pm 0,2$, $24,6 \pm 0,2$, $25,0 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$, $25,9 \pm 0,2$, $26,2 \pm 0,2$, $27,4 \pm 0,2$ và $29,2 \pm 0,2$.

Còn theo một phương án nữa, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể 2-PrOH-1 có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, về cơ bản như được thể hiện trên Fig 10.

Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể dạng I của elobixibat.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể dạng I có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các pic đặc trưng ở các vị trí 2θ bằng $5,2 \pm 0,2$ và/hoặc $10,0 \pm 0,2$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể dạng I có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các pic đặc trưng ở các vị trí 2θ bằng: $5,2 \pm 0,2$ và $10,0 \pm 0,2$ và một hoặc nhiều pic đặc trưng: $4,9 \pm 0,2$, $6,0 \pm 0,2$, $7,6 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, và $22,9 \pm 0,2$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể dạng I có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các pic đặc trưng ở các vị trí 2θ bằng: $5,2 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $4,9 \pm 0,2$, $6,0 \pm 0,2$, $7,6 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$ và $11,3 \pm 0,2$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể dạng I có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các pic đặc trưng ở các vị trí 2θ bằng: $5,2 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $4,9 \pm 0,2$, $6,0 \pm 0,2$, $7,6 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, và một hoặc nhiều of $3,1 \pm 0,2$, $4,4 \pm 0,2$, $7,4 \pm 0,2$, $7,8 \pm 0,2$, $8,2 \pm 0,2$, $12,4 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $14,9 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $16,9 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $20,1 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $20,9 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $21,4 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, $23,4 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,5 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$, $26,4 \pm 0,2$, $27,1 \pm 0,2$ và $27,8 \pm 0,2$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể dạng I có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các pic đặc trưng ở các vị trí 2θ bằng: $3,1 \pm 0,2$, $4,4 \pm 0,2$, $4,9 \pm 0,2$, $5,2 \pm 0,2$, $6,0 \pm 0,2$, $7,4 \pm 0,2$, $7,6 \pm 0,2$, $7,8 \pm 0,2$, $8,2 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $12,4 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $14,9 \pm$

0,2, $16,0 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $16,9 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $20,1 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $20,9 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $21,4 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $23,4 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,5 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$, $26,4 \pm 0,2$, $27,1 \pm 0,2$ và $27,8 \pm 0,2$.

Còn theo một phương án nữa, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể dạng I có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, về cơ bản như được thể hiện trên Fig 4.

Một ưu điểm của biến thể tinh thể dạng IV đó là nó ổn định hơn về mặt nhiệt động ở điều kiện bình thường (21°C , độ ẩm tương đối 10-30%) so với biến thể tinh thể dạng I và các biến thể tinh thể khác của elobixibat thu được từ metanol, etanol, 1-propanol hoặc 2-propanol, hoặc từ các hỗn hợp của các rượu bất kỳ này và nước. Điều này cho phép quá trình sản xuất dược chất và bào chế thuốc được diễn ra ổn định và đảm bảo.

Một số dạng của elobixibat, như biến thể tinh thể dạng I của elobixibat, chứa lượng nước không theo hệ số tỷ lệ. Ở các dạng như vậy, lượng nước có thể thay đổi (ví dụ, phụ thuộc vào độ ẩm tương đối của không khí, hoặc thay đổi với các mẻ khác nhau). Ngược lại, biến thể tinh thể dạng IV là monohydrat theo hệ số tỷ lệ, tức là nó chứa khoảng một mol nước cho mỗi mol chất (thông thường nằm trong khoảng từ 0,9-1,1 mol nước cho mỗi mol chất, không bao gồm nước đã được hấp phụ lên bề mặt của một tinh thể). Điều này làm cho biến thể tinh thể dạng IV có khối lượng ổn định hơn khi độ ẩm tương đối thay đổi.

Biến thể tinh thể dạng IV là monohydrat kết tinh cao, mà có thể được tạo ra bởi quá trình chuyển đổi có kiểm soát thông qua solvat etanol EtOH-1 hoặc thông qua các solvat rượu đẳng cấu MeOH-1 , 1-PrOH-1 và 2-PrOH-1 . Cấu trúc tinh thể của EtOH-1 vẫn giữ tương tự khi etanol được làm bay hơi và được thay bằng nước. Ngoài ra, mức độ kết tinh tương đối ổn định của biến thể tinh thể dạng IV tạo ra độ hòa tan lặp lại được của hợp chất. Đây là điều có ý nghĩa quan trọng với các hợp chất sẽ được sử dụng làm dược phẩm, trong đó mỗi viên nén hoặc viên nang chứa hoạt chất của thuốc phải có cùng tính chất dược lý. Do đó, biến thể tinh thể dạng IV là thuận lợi hơn để bào chế các dược phẩm của elobixibat hơn là các biến thể tinh thể khác của elobixibat đã được phát hiện cho đến nay.

Một ưu điểm nữa của biến thể tinh thể dạng IV đó là dạng quen của tinh thể có tính ba chiều nhiều hơn so với biến thể tinh thể dạng I, là dạng có tính nhiều hơn hai chiều (dạng hình kim). Điều này làm cho biến thể tinh thể dạng IV có các đặc tính thuận lợi trong xử lý đông rời và chế hóa. Ví dụ, có thể giảm hoặc thậm chí không cần sàng chất liệu, ví dụ để phá vỡ các tinh thể này, và nó có thể được trộn một cách dễ dàng hơn với các tá dược trong quá trình bào chế.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tạo ra biến thể tinh thể dạng IV. Quy trình này bao gồm việc điều chế và phân tách biến thể tinh thể EtOH-1, hoặc một trong số các solvat rượu đẳng cấu MeOH-1, 1-PrOH-1 và 2-PrOH-1, từ elobixibat thô hoặc tinh khiết. Theo một phương án, quy trình này bao gồm các bước:

- a) điều chế dung dịch elobixibat bão hoà trong rượu hoặc hỗn hợp của rượu và nước trong bình;
- b) bổ sung một lượng dư elobixibat vào dung dịch bão hoà ở bước a) để thu được huyền phù đặc;
- c) duy trì việc khuấy huyền phù đặc này, tùy ý ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 25°C, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C trong thời gian một vài giờ lên đến một vài ngày hoặc thậm chí một tuần hoặc nhiều hơn;
- d) thu hồi chất rắn thu được ở bước c), tiếp đó là làm khô chất rắn này trong chân không cho đến khi loại bỏ hầu như toàn bộ rượu; và
- e) cho chất rắn khô thu được ở bước d) tiếp xúc với ẩm từ trong không khí.

Nguyên liệu thô hoặc tinh khiết ở bước a) là elobixibat vô định hình hoặc biến thể tinh thể khác của elobixibat. Theo một số phương án, elobixibat là về cơ bản không có dung môi ngoài nước. Theo một phương án được ưu tiên, nguyên liệu này là biến thể tinh thể dạng I, là biến thể tinh thể của elobixibat tương đối ổn định. Biến thể tinh thể dạng I có thể thu được từ elobixibat thô vô định hình, như được mô tả trong phần thử nghiệm. Nhiễu xạ đồ bột tia X của nó được thể hiện trên FIG. 4.

Theo một số phương án, dung dịch elobixibat bão hoà được sử dụng trong bước a) là không chứa dung môi bất kỳ ngoại trừ metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol và nước, như nhỏ hơn 0,5% w/w dung môi ngoại trừ metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol và nước. Nếu hỗn hợp gồm metanol và nước, etanol và nước, 1-propanol và nước hoặc 2-propanol và nước được sử dụng, lượng metanol, etanol, 1-propanol hoặc 2-propanol phải ít nhất 5% w/w theo một số phương án. Tốt nhất nếu, dung môi này là ít nhất 90% hoặc thậm chí 100% w/w metanol, etanol, 1-propanol hoặc 2-propanol.

Chất rắn thu được ở bước c) là biến thể tinh thể MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 hoặc 2-PrOH-1. Cho rằng trong metanol, etanol, 1-propanol hoặc 2-propanol, hoặc trong hỗn hợp gồm metanol, etanol, 1-propanol hoặc 2-propanol và nước, biến thể tinh thể MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 hoặc 2-PrOH-1 là dạng ổn định nhất về mặt nhiệt động nhất. Do đó, khi huyền phù của bước b) được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 25°C, như 20 – 25 °C (tốt hơn nếu đối với metanol), trong thời gian lâu hơn, ở nhiệt độ như vậy, MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 hoặc 2-PrOH-1 sẽ kết tinh.

Biến thể tinh thể MeOH-1 là solvat metanol, biến thể tinh thể EtOH-1 là solvat etanol, biến thể tinh thể 1-PrOH-1 là 1-propanol solvat và biến thể tinh thể 2-PrOH-1 là 2-propanol solvat. Khi các solvat này được làm khô dưới áp suất giảm và nhiệt độ nâng cao, chúng sẽ mất các phân tử rượu của chúng và chuyển thành ansolvat. Để thu được sự chuyển dạng hoàn toàn từ dạng solvat rượu sang dạng monohydrat, MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 hoặc 2-PrOH-1 phải được làm khô, để loại bỏ hầu hết rượu được gắn vào các tinh thể này. Tốt hơn nếu, chất rắn được làm khô trong chân không ở nhiệt độ nâng cao, như vào khoảng 50°C, hoặc như vào khoảng 65°C.

Khi các tinh thể ansolvat này được tiếp xúc với ẩm từ trong không khí, các phân tử nước được hấp thụ và tạo ra monohydrat, biến thể tinh thể dạng IV. Sự hấp thụ nước diễn ra ở độ ẩm tương đối thấp chỉ 10%. Để thu được các kết quả lặp lại được và mức độ kết tinh cao, tốt hơn nếu các tinh thể anhydrat này được tiếp xúc với không khí ở độ ẩm tương đối 20-60% ở nhiệt độ 25°C. Các phương pháp phân tích nhiệt trọng, nhiệt lượng quét vi sai, chuẩn độ Karl Fischer và phân tích hấp thụ hơi động, đã cho thấy biến thể tinh thể dạng IV là monohydrat.

Theo cách khác, biến thể tinh thể dạng IV có thể được điều chế bằng cách cho các tinh thể mầm vào dung dịch elobixibat bão hoà trong metanol, etanol, 1-propanol hoặc 2-propanol hoặc hỗn hợp của metanol, etanol, 1-propanol hoặc 2-propanol và nước. Do đó, theo một phương án khác, quy trình này bao gồm các bước:

- a) tạo ra dung dịch quá bão hòa của elobixibat trong rượu hoặc hỗn hợp của rượu và nước, trong bình;
- b) bổ sung các tinh thể mầm vào dung dịch quá bão hòa của bước a);
- c) duy trì việc khuấy cho đến khi thu được chất rắn;
- d) thu hồi chất rắn thu được ở bước c), tiếp đó là làm khô chất rắn này trong chân không cho đến khi loại được rượu; và
- e) cho chất rắn khô thu được ở bước d) tiếp xúc với ẩm từ trong không khí.

Nguyên liệu thô hoặc tinh khiết ở bước a) là elobixibat vô định hình hoặc biến thể tinh thể khác của elobixibat mà theo một số phương án là không chứa dung môi ngoài rượu và nước.

Theo một số phương án, dung dịch quá bão hòa của elobixibat được sử dụng trong bước a) là không chứa bất kỳ dung môi ngoại trừ rượu và nước, như nhỏ hơn 0,5% dung môi ngoại trừ rượu và nước. Nếu hỗn hợp gồm rượu và nước được sử dụng, theo một số phương án lượng rượu ít nhất phải bằng 5% w/w. Tốt hơn nữa, dung môi này là metanol, etanol, 1-propanol hoặc 2-propanol.

Dung dịch quá bão hòa có thể được điều chế bằng cách hoà tan nguyên liệu trong metanol, etanol, 1-propanol hoặc 2-propanol ấm hoặc hỗn hợp ấm của metanol, etanol, 1-propanol hoặc 2-propanol và nước, và sau đó làm nguội dung dịch thu được. Dung môi ấm tốt hơn nếu có nhiệt độ ban đầu nằm trong khoảng từ 40 đến 45°C, và sau đó dung dịch này được làm nguội xuống nhiệt độ như vào khoảng 25°C.

Các tinh thể mầm phải là biến thể tinh thể dạng IV. Việc bổ sung các tinh thể mầm sẽ làm tăng tốc quá trình tạo ra và kết tinh MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 hoặc 2-PrOH-1. Do đó, thời gian khuấy ở bước c) có thể được rút ngắn đáng kể, như 15 giờ,

hoặc như 10 giờ. Quá trình khuấy có thể được duy trì ở nhiệt độ thấp hơn, như 5 đến 10°C, hoặc như 0 đến 5°C.

Điều thú vị là, ngay cả khi biến thể tinh thể dạng IV là monohydrat, thì không thể thu được nó trực tiếp từ biến thể tinh thể dạng I khi được khuấy trong hỗn hợp gồm nước và metanol, etanol, 1-propanol hoặc 2-propanol. Trong hỗn hợp như vậy, biến thể tinh thể dạng I chuyển thành solvat rượu MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 hoặc 2-PrOH-1, tương ứng, tất cả trong số này được cho là biến thể tinh thể ổn định hơn về mặt nhiệt động so với biến thể tinh thể dạng I trong các điều kiện này. Bất ngờ là, khi MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 hoặc 2-PrOH-1 tạo ra sau đó được tiếp xúc với độ ẩm tương đối 100%, thì nó vẫn không chuyển thành monohydrat. Điều này cho thấy là các phân tử rượu phải hầu như được loại bỏ khỏi cấu trúc tinh thể trước khi các phân tử nước có thể đi vào và làm thay đổi cấu trúc của biến thể tinh thể dạng IV.

Khi biến thể tinh thể dạng IV được khuấy trong metanol, etanol, 1-propanol hoặc 2-propanol, hoặc trong hỗn hợp gồm metanol, etanol, 1-propanol hoặc 2-propanol và nước, nó lại chuyển dạng thành MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 hoặc 2-PrOH-1. Cho rằng quá trình chuyển dạng này xảy ra chỉ trong vài phút. Đây có thể là kết quả của sự tương tự ở mức độ cao giữa các phổ XRPD cho các biến thể tinh thể MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1, 2-PrOH-1 và IV (xem FIG. 3 và FIG. 7). Vì các mẫu này là rất giống nhau, tin rằng, cho dù không dựa trên lý thuyết này, sự chuyển dạng có thể xảy ra mà không có sự hòa tan và kết tinh lại sau đó, mà thật ra là có sự bố trí lại trạng thái của chất rắn.

Elobixibat là chất ức chế chất vận chuyển axit tuyến mật ở hồi tràng (IBAT). Chất vận chuyển axit tuyến mật ở hồi tràng (IBAT) là cơ chế chính cho sự tái hấp thu các axit tuyến mật từ dải dạ dày ruột non GI. Sự phong bế một phần hoặc hoàn toàn cơ chế IBAT sẽ cho nồng độ các axit tuyến mật thấp hơn trong thành ruột non, tĩnh mạch cửa, nhu mô gan, đường mật trong gan, và đường mật ngoài gan, bao gồm túi mật. Các bệnh mà có thể được cải thiện bằng cách bao vây một phần hoặc hoàn toàn cơ chế IBAT có thể là những người có, như là khuyết tật sinh lý bệnh chính, các triệu chứng của sự dư nồng độ axit tuyến mật trong huyết thanh và trong cơ quan nêu trên.

Do đó, theo một phương án khác, sáng chế còn đề cập đến biến thể tinh thể dạng IV của elobixibat dùng để trị liệu.

Biến thể tinh thể dạng IV là hữu ích để phòng hoặc điều trị chứng tăng cholesterol huyết, rối loạn mỡ máu, trao đổi chất hội chứng, bệnh béo phì, rối loạn của quá trình trao đổi chất axit béo, rối loạn sử dụng glucoza, rối loạn liên quan đến tính kháng insulin, bệnh tiểu đường tít 1 và tít 2, các bệnh về gan, chứng tiêu chảy trong liệu pháp dùng hợp chất là chất ức chế IBAT, chứng táo bón bao gồm chứng táo bón mạn tính, ví dụ chứng táo bón chức năng, bao gồm chứng táo bón mạn tính và hội chứng ruột kích thích thể táo bón chiếm thể (IBS-C). Việc điều trị và phòng chứng táo bón được mô tả trong WO 2004/089350.

Các bệnh có tiềm năng được điều trị khác bằng biến thể tinh thể dạng IV được chọn từ nhóm bao gồm bệnh nhu mô gan, rối loạn trao đổi chất di truyền ở gan, hội chứng Byler, các tình trạng khiếm khuyết nguyên phát của quá trình tổng hợp axit tuyến mật (BA) như bệnh u vàng mô liên kết não, các tình trạng khiếm khuyết thứ phát như hội chứng Zellweger, bệnh viêm gan trẻ sơ sinh, bệnh xơ nang (biểu hiện ở gan), ALGS (hội chứng Alagilles), chứng ứ mật trong gan tiến triển có tính chất gia đình (PFIC), bệnh viêm gan tự miễn, bệnh xơ gan ứ mật nguyên phát (PBC), bệnh xơ gan, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, NAFLD/NASH (bệnh viêm gan nhiễm mỡ không phải do uống rượu), bệnh tăng huyết áp kịch phát, chứng ứ mật nói chung như trong chứng vàng da do dùng thuốc hoặc trong thời kỳ thai kỳ, chứng ứ mật trong và ngoài gan như các dạng bệnh di truyền chứng ứ mật như PFIC1 (PFIC tít 1), bệnh viêm xơ chai đường mật nguyên phát (PSC), bệnh sỏi mật và bệnh sỏi ống mật chủ, u ác tính gây nghẽn đường mật, các triệu chứng (gây ngứa gãi, chứng ngứa) do chứng ứ mật/chứng vàng da, viêm tụy, bệnh gan tự miễn mạn tính dẫn đến chứng ứ mật tiến triển, chứng ngứa bệnh gan ứ mật và bệnh liên quan đến các tình trạng mỡ máu cao.

Các bệnh khác có thể được điều trị bằng biến thể tinh thể dạng IV được chọn từ nhóm bao gồm các rối loạn của gan và các tình trạng liên quan đến rối loạn này, bệnh gan nhiễm mỡ, bệnh viêm gan nhiễm mỡ, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không phải do rượu (NASH), bệnh viêm gan do dùng rượu, bệnh gan nhiễm mỡ cấp, bệnh gan nhiễm mỡ trong thời kỳ thai kỳ, bệnh viêm gan do dùng thuốc, rối loạn do dùng thừa

sắt, xơ gan, chai gan, ung thư gan, bệnh viêm gan virus và các vấn đề liên quan đến khối u và u tân sinh của gan, dải đường mật và tuyến tụy.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất biến thể tinh thể dạng IV của elobixibat dùng để điều trị và/hoặc phòng bệnh hoặc rối loạn được liệt kê trên đây.

Theo một phương án khác, các tác giả sáng chế mô tả việc sử dụng biến thể tinh thể dạng IV của elobixibat để bào chế thuốc để điều trị và/hoặc phòng bệnh hoặc rối loạn được liệt kê trên đây.

Còn theo một phương án nữa, các tác giả sáng chế mô tả phương pháp điều trị và/hoặc phòng bệnh hoặc rối loạn được liệt kê trên đây ở động vật máu nóng, bao gồm việc cấp một lượng hữu hiệu biến thể tinh thể dạng IV của elobixibat cho động vật máu nóng cần đến điều trị và/hoặc phòng như vậy.

Một khía cạnh khác theo sáng chế đề xuất được phẩm chứa với một lượng hữu hiệu biến thể tinh thể dạng IV, cùng với chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng biến thể tinh thể dạng IV trong quá trình điều chế được phẩm, bao gồm việc phối trộn biến thể tinh thể dạng IV với chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

Được phẩm có thể còn chứa ít nhất một hoạt chất khác, như hoạt chất được chọn từ chất ức chế IBAT; peptit nội tiết đường ruột hoặc chất tăng cường của nó; chất ức chế dipeptidyl peptidaza-IV; biguanidin; chất bắt chước incretin; thiazolidinon; chất chủ vận PPAR; chất ức chế HMG Co-A reductaza; chất gắn kết axit tuyến mật; chất điều biến thụ thể TGR5; thành viên của nhóm các hợp chất prostone; chất chủ vận guanylat xyclaza C; chất chủ vận 5-HT4 serotonin; hoặc muối được dụng của bất kỳ một trong số các hoạt chất này. Ví dụ về các kết hợp như vậy còn được mô tả trong WO2012/064268.

Biến thể tinh thể dạng IV thường được cấp cho động vật máu nóng ở liều lượng đơn vị nằm trong khoảng từ 5 đến 5000 mg cho mỗi m² diện tích cơ thể, tức là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 mg/kg hoặc 0,01 đến 50 mg/kg, và lượng này thường là lượng liều hữu hiệu trị liệu. Dạng liều đơn vị, như viên nén hoặc viên nang, thường

sẽ chứa từ 1 đến 250 mg hoạt chất, như nằm trong khoảng từ 1 đến 100 mg, hoặc nằm trong khoảng từ 5 đến 50 mg, ví dụ nằm trong khoảng từ 1 đến 20 mg. Liều lượng mỗi ngày có thể được sử dụng dưới dạng đơn liều hoặc được chia thành một, hai, ba hoặc nhiều liều đơn vị. Tốt hơn nếu liều lượng hàng ngày chất ức chế IBAT được cấp qua đường miệng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1000 mg, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 1 đến 100 mg, như nằm trong khoảng từ 5 đến 15 mg.

Liều lượng cần thiết cho điều trị mang tính trị liệu hoặc phòng bệnh sẽ thay đổi tùy thuộc vào đường dùng, mức độ nghiêm trọng của bệnh, tuổi tác và thể trọng của bệnh nhân và các yếu tố thông thường khác mà thầy thuốc điều trị thường tính đến khi xác định chế độ và mức liều lượng mỗi người thích hợp cho mỗi bệnh nhân nhất định.

Định nghĩa

Thuật ngữ “biến thể tinh thể” dùng để chỉ hợp chất hữu cơ ở dạng pha rắn kết tinh. Biến thể tinh thể có thể là solvat hoặc ansolvat.

Thuật ngữ “solvat” dùng để chỉ pha rắn kết tinh của hợp chất hữu cơ, mà có các phân tử dung môi được kết hợp vào cấu trúc tinh thể của nó. “Hydrat” là solvat trong đó dung môi là nước, còn “solvat hỗn hợp” là solvat chứa các phân tử cùng nhiều hơn một dung môi.

Thuật ngữ “huyền phù đặc” dùng để chỉ dung dịch bão hoà mà khi cho một lượng thừa chất rắn vào, sẽ tạo ra hỗn hợp gồm chất rắn và dung dịch bão hoà, là “huyền phù đặc”.

Như được sử dụng ở bản mô tả này, thuật ngữ "điều trị," "việc điều trị" và "phương pháp điều trị" dùng để chỉ làm chuyển ngược, làm thuyên giảm, làm chậm lại sự khởi phát của, hoặc ức chế tiến triển của bệnh hoặc rối loạn, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của nó, như mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, việc điều trị có thể được tiến hành sau khi đã phát triển một hoặc nhiều triệu chứng. Theo các phương án khác, việc điều trị có thể được tiến hành khi không có các triệu chứng. Ví dụ, việc điều trị có thể được tiến hành cho đối tượng dễ mắc bệnh trước khi bắt đầu có

các triệu chứng (ví dụ, khi xét đến tiền sử các triệu chứng và/hoặc xét đến các yếu tố di truyền hoặc các yếu tố có nguy cơ khác). Việc điều trị cũng có thể được tiếp tục sau khi đã hết các triệu chứng, ví dụ để phòng hoặc làm chậm lại sự tái xuất hiện bệnh.

Khi tham khảo trong bản mô tả này đề cập đến hợp chất ở dạng tinh thể, tốt hơn nếu cấu trúc tinh thể được ước tính bởi số liệu nhiễu xạ bột tia X là cao hơn khoảng 70%, như cao hơn khoảng 80%, đặc biệt cao hơn khoảng 90%, đặc biệt hơn cao hơn khoảng 95%. Theo các phương án của sáng chế, mức độ kết tinh được ước tính bởi số liệu nhiễu xạ bột tia X là cao hơn khoảng 98%, tốt hơn nếu cao hơn khoảng 99%, trong đó % kết tinh dùng để chỉ phần trăm theo khối lượng tổng khối lượng mẫu ở dạng tinh thể.

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

Sáng chế sẽ được mô tả trong các ví dụ sau đây mà không nhằm giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ. Tất cả các tài liệu được trích dẫn và các tài liệu tham khảo được kết hợp vào bản mô tả này theo cách viện dẫn.

Các từ viết tắt

cr. mod.	biến thể tinh thể
EtOH	etanol
h	giờ
HDPE	polyetylen tỷ trọng cao
LDPE	polyetylen tỷ trọng thấp
MeOH	metanol

min. phút

1-PrOH 1-propanol

2-PrOH 2-propanol

Các phương pháp thử nghiệm

Phân tích nhiễu xạ bột tia X (XRPD: X-ray powder diffraction)

Các mẫu khô được nghiền thô trong cối nghiền bằng đá mã não, nếu cần, và sau đó được phết lên bộ phận giữ mẫu. Các mẫu huyền phù đặc được cho vào bộ phận giữ mẫu ở dạng ướt và được phân tích ở cả dạng ướt và dạng khô. Số liệu XRPD được gom trên bộ phận giữ nền bằng silicon được cắt cut bộ giữ mẫu Silicon Zero Background Holder (ZBH) hoặc trên bộ phận giữ mẫu Porous Alumina Filter Holder, bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế PANalytical X'Pert Pro, được trang bị bộ tăng tốc X'celerator hoặc bộ phận dò PIXcel. Mẫu được quay trong quá trình phân tích và sử dụng bức xạ Cu. Các thông số thử nghiệm sau được sử dụng:

Sức điện động trong ống và dòng điện: 40 kV, 50 mA

độ dài bước sóng α_1 ($\text{CuK}\alpha_1$): 1,5406 Å

độ dài bước sóng α_2 ($\text{CuK}\alpha_2$): 1,5444 Å

trung bình độ dài bước sóng α_1 và α_2 ($\text{CuK}\alpha$): 1,5418 Å

Góc ban đầu [2 theta]: 1 - 4 °

Góc cuối [2 theta]: 30 - 40 °

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

Trừ khi được quy định khác đi, khi tính toán các vị trí pic từ số liệu XRPD, số liệu này trước hết được thu nhận từ đóng góp từ $\text{CuK}\alpha 2$ và sau đó được hiệu chỉnh đối với chất chuẩn nội tại (Al_2O_3).

Điều đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này rằng phổ nhiễu xạ bột tia X có thể thu được có một hoặc nhiều sai số phép đo tùy thuộc vào điều kiện đo (như thiết bị, chuẩn bị mẫu hoặc thiết bị được sử dụng). Đặc biệt là, điều được biết thông thường là cường độ trong phổ XRPD có thể dao động tùy thuộc vào điều kiện đo và chuẩn bị mẫu. Ví dụ, chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật XRPD sẽ nhận biết rằng cường độ tương đối của pic có thể thay đổi tùy theo hướng của mẫu được thử nghiệm và vào loại và cách thiết lập thiết bị được sử dụng. Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật cũng sẽ nhận biết rằng vị trí phản xạ có thể bị ảnh hưởng bởi chiều cao chính xác mà mẫu được đặt trong nhiễu xạ kế và chuẩn độ mức không của nhiễu xạ kế. Độ phẳng bề mặt của mẫu cũng có thể ảnh hưởng nhỏ. Do vậy, chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận biết rằng mẫu nhiễu xạ được trình bày trong bản mô tả này không được xem là tuyệt đối và dạng tinh thể bất kỳ mà cho mẫu nhiễu xạ bột hầu như đồng nhất với các mẫu được bọc lọ trong bản mô tả này đều nằm trong phạm vi của bản mô tả này (cho thông tin thêm nữa, xem R. Jenkins và R.L. Snyder, "Introduction to X-ray powder diffractometry", John Wiley & Sons, 1996).

Phân tích nhiệt trọng (thermogravimetric analysis: TGA)

Cho khoảng 1- 5 mg mẫu vào cốc platin đã được cân trừ bì, sau đó cốc này được đưa vào vị trí cân trong thiết bị phân tích TGA Perkin-Elmer Pyris 1. Buồng đốt được tăng nhiệt và khối lượng ban đầu của mẫu được ghi lại. Chương trình nhiệt khi đó được bắt đầu. Mẫu này được gia nhiệt ở nhiệt độ ở mức $10^\circ\text{C}/\text{phút}$, bắt đầu ở 25°C và kết thúc ở $90 - 300^\circ\text{C}$, tùy thuộc vào điểm có thể đạt được nhiệt độ ổn định. Mẫu này được sục khí nitơ khô trong quá trình phân tích.

Hấp thụ hơi động (DVS: Dynamic Vapor Sorption)

Khoảng 15 – 20 mg mẫu được cân vào bình chứa bằng thạch anh, mà sau đó được giải phóng tĩnh điện bằng cách cho nó tiếp xúc với nguồn có hoạt tính phóng xạ. Bình chứa bằng thạch anh sau đó thiết bị đo DVS là hệ thống đo bề mặt Surface

Measurements System Ltd DVS Advantage instrument. Mẫu này làm khô bằng khí nitơ khô cho đến khi đạt đến dm/dt thấp hơn 0,002 % cho một phút. Thiết bị vận hành theo cách thức dm/dt bằng cách sử dụng cửa sổ dm/dt of 5 phút, thời gian giai đoạn tối thiểu 10 phút và thời gian giai đoạn tối đa 360 phút. Sau đó, mẫu này được xử lý hai chu trình hấp thụ-khử hấp thụ liên tiếp, bằng cách sử dụng các thông số cách thức $d/m/dt$ nêu trên, và mỗi lần chạy chu trình từ độ ẩm tương đối 0 – 95 -0 % (%RH). Một chu trình bao gồm 20 bước, các bước tiến hành 0 – 90 %RH trong mỗi 10 %RH.

Nhiệt lượng quét vi sai (Differential Scanning Calorimetry: DSC)

Khoảng 2 mg mẫu được cân vào chảo DSC bằng nhôm không kín được đặt nắp bằng nhôm (thành chảo kín). Sau đó, mẫu này được nạp vào DSC Perkin-Elmer Diamond đã được làm nguội và được giữ ở nhiệt độ 30°C. Khi thu được đáp ứng dòng nhiệt đủ ổn định, mẫu này được gia nhiệt đến nhiệt độ 150°C ở tốc độ quét 5°C/phút và đáp ứng dòng nhiệt thu được được theo dõi. Tiến hành thổi khí nitơ để ngăn cản quá trình oxy hoá mẫu do nhiệt gây ra trong quá trình gia nhiệt và cũng là để giảm sự lệch pha nhiệt trong suốt mẫu để làm tăng độ nhạy của thiết bị. Trước khi phân tích, thiết bị này được chuẩn độ bằng nhiệt độ và dòng nhiệt bằng cách sử dụng chuẩn tham chiếu indii.

Đối với thử nghiệm DSC cryo, the Perkin-Elmer Diamond DSC được làm nguội và được giữ ở nhiệt độ 5°C, và sau đó mẫu được phân tích ở nhiệt độ 5 đến 200°C với tốc độ quét 10 °C/phút.

Nguyên liệu 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 mô tả trong WO02/50051.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Điều chế biến thể tinh thể dạng I

Cho toluen (11,78 lít) vào bình thót cổ đáy tròn dung tích 20 lít đồng thời khuấy trộn và bổ sung 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 (2,94 kg) vào. Cho axit formic (4,42 lít) vào khối phản ứng này ở nhiệt độ 25-30°C. Nhiệt độ được tăng nhiệt đến 115-120°C và khuấy trong thời gian 6 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng HPLC để đảm bảo rằng không có nhiều hơn 1% nguyên liệu còn lại trong khối phản ứng. Khối phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ 40-43°C. Cho nước tinh khiết (11,78 lít) vào đồng thời khuấy trộn. Khối phản ứng này được làm lạnh tiếp xuống nhiệt độ 25-30°C và khuấy trong thời gian 15 phút.

Các lớp này được tách và lớp hữu cơ được lọc qua tấm Xelit (0,5 kg trong 3 lít toluen) và thu gom dịch lọc. Tấm xelit này được rửa bằng toluen (5,9 lít), các dịch lọc được trộn với nhau và cô đặc ở nhiệt độ 38-40°C trong chân không. Khối phản ứng này sau đó được làm lạnh xuống nhiệt độ 25-30°C để thu được chất rắn.

Cho etanol (3,7 lít) vào bình thót cổ đáy tròn sạch đồng thời khuấy trộn, và cho chất rắn thu được trong bước trước vào. Khối phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 40-43°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 30 phút. Khối phản ứng này sau đó được làm lạnh xuống nhiệt độ 25-30°C trong khoảng thời gian 30 phút, và sau đó được làm lạnh tiếp xuống nhiệt độ 3-5°C trong khoảng thời gian 2 giờ, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 14 giờ. Cho etanol (3,7 lít) vào khối phản ứng này đồng thời khuấy trộn, đồng thời duy trì nhiệt độ ở 0-5°C, và sau đó khuấy khối phản ứng này ở nhiệt độ này trong thời gian 1 giờ. Chất liệu này sau đó được lọc và rửa bằng etanol (1,47 lít), và làm khô trong chân không trong thời gian 30 phút. Làm khô chất liệu này trong thiết bị sấy chân không dạng khay ở nhiệt độ 37-40°C trong thời gian 24 giờ trong khí quyển nitơ. Chất liệu này được cho vào túi LDPE kép sạch dưới khí quyển nitơ và được bảo quản trong thùng đựng làm bằng HDPE sạch. Hiệu suất 1,56 kg.

Biến thể tinh thể dạng I có phổ XRPD, thu được bằng bức xạ CuK α 1, với các pic đặc trưng ở các vị trí 2θ bằng: $3,1 \pm 0,2$, $4,4 \pm 0,2$, $4,9 \pm 0,2$, $5,2 \pm 0,2$, $6,0 \pm 0,2$, $7,4 \pm 0,2$, $7,6 \pm 0,2$, $7,8 \pm 0,2$, $8,2 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $12,4 \pm 0,2$,

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 và 27,8 $\pm$ 0,2. Nhiều xạ đồ bột tia X được thể hiện trên FIG. 4.

Ví dụ 2

Điều chế biến thể tinh thể dạng IV thông qua EtOH-1

Cho elobixibat biến thể tinh thể dạng I (60 mg) vào etanol (1,0 ml) và vào hỗn hợp gồm etanol và nước (0,25 + 0,75 ml) ở nhiệt độ 21°C, để tạo ra huyền phù đặc. Sau đó thanh khuấy được đưa vào mỗi bình và các bình này được đóng lại. Các bình này được để khuấy kỹ ở nhiệt độ 21°C trong thời gian một tuần. Phần chất rắn còn lại ở mỗi trong số các bình thử nghiệm được lấy mẫu bằng pipet Pasteur để đưa vào bộ giữ mẫu Silicon Zero Background Holder được cắt, và các mẫu này được phân tích bằng hai lần quét XRPD liên tiếp trong thời gian 1 phút, từ 1 đến 40° theo 2 θ . Sau một hoặc nhiều lần phân tích XRPD hơi lâu hơn (3 phút và 12 giây) được thực hiện cho đến khi thu được hai nhiễu xạ đồ XRPD liên tiếp và đồng nhất. Khi các mẫu này được phân tích theo cách này, các mẫu này được để trong môi trường hở trong phòng thí nghiệm trong thời gian 1 ngày. Trong các điều kiện này (nhiệt độ khoảng 21 °C và độ ẩm tương đối 30 %) và với các mẫu có kích cỡ nhỏ, các phân tử etanol được bay hơi ra khỏi tinh thể và được thay bằng nước nhờ đó tạo ra biến thể tinh thể dạng IV.

Ví dụ 3

Điều chế biến thể tinh thể dạng IV thông qua MeOH-1

Cho khoảng 80 mg elobixibat biến thể tinh thể dạng IV vào bình Chromacol và sau đó cho 1,0 ml metanol và thanh khuấy từ được cho vào. Bình này được đậy bằng nắp đậy có nếp gấp, khuấy trong thời gian một ngày ở nhiệt độ 21 °C và sau đó được lấy mẫu đưa vào bộ giữ mẫu Zero Background Holder (ZBH) bằng silicon được cắt và được phân tích bằng XRPD lặp lại khi mẫu này khô đi. Khi quan sát thấy mẫu khô mẫu này được phân tích bằng TGA và sau đó được để cho hấp thụ ẩm từ khí

quyển phòng thí nghiệm ở điều kiện môi trường trước khi được phân tích lại bằng XRPD. Số liệu XRPD trên mẫu ướt được thể hiện trên FIG. 8 và sau khi phân tích bằng TGA trên FIG.6.

Ví dụ 4

Điều chế biến thể tinh thể dạng IV vthông qua 1-PrOH-1

Cho 99,6 mg elobixibat biến thể tinh thể dạng IV vào bình Chromacol và sau đó cho 1,0 ml 1-propanol và thanh khuấy từ được cho vào. Bình này được đậy bằng nắp đậy có nếp gấp, khuấy trong thời gian một ngày ở nhiệt độ 21 °C và sau đó được lấy mẫu đưa vào bộ giữ mẫu Zero Background Holder (ZBH) bằng silicon được cắt và được phân tích bằng XRPD lặp lại khi mẫu này khô đi. Khi quan sát thấy mẫu khô, mẫu này được phân tích bằng TGA và sau đó được để cho hấp thụ ẩm từ khí quyển phòng thí nghiệm ở điều kiện môi trường trước khi được phân tích lại bằng XRPD. Số liệu XRPD trên mẫu ướt được thể hiện trên FIG. 9 và sau khi phân tích bằng TGA được thể hiện trên FIG.6.

Ví dụ 5

Điều chế biến thể tinh thể dạng IV thông qua 2-PrOH-1

Cho 103,5 mg elobixibat biến thể tinh thể dạng IV vào bình Chromacol và sau đó 1,0 ml 2-propanol và thanh khuấy từ được cho vào. Bình này được đậy bằng nắp đậy có nếp gấp, khuấy trong thời gian một ngày ở nhiệt độ 21 °C và sau đó được lấy mẫu đưa vào bộ giữ mẫu Zero Background Holder (ZBH) bằng silicon được cắt và được phân tích bằng XRPD lặp lại khi mẫu này khô đi. Khi quan sát thấy mẫu khô, mẫu này được phân tích bằng TGA và sau đó được để cho hấp thụ ẩm từ khí quyển phòng thí nghiệm ở điều kiện môi trường trước khi được phân tích lại bằng XRPD. Số liệu XRPD trên mẫu ướt được thể hiện trên FIG. 10 và sau khi phân tích bằng TGA được thể hiện trên FIG.6.

Ví dụ 6

Điều chế biến thể tinh thể dạng IV

Cho toluen (145,9 lít) và 1,1-đioxa-3,3-đibutyl-5-phenyl-7-metylthio-8-(*N*-{(R)-1'-phenyl-1'-[*N'*-(*t*-butoxycarbonylmethyl)carbamoyl]methyl} carbamoylmetoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin (7,295 kg) vào GLR dung tích 250 lít đồng thời khuấy trộn trong khí quyển nitơ, và khối phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ $3 \pm 2^\circ\text{C}$. Cho từ từ axit trifloaxetic (21,89 lít) vào khối phản ứng nêu trên ở nhiệt độ $3 \pm 2^\circ\text{C}$ trong khoảng thời gian 2-3 giờ. Nhiệt độ của khối phản ứng này được tăng nhiệt đến $25 \pm 5^\circ\text{C}$ và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 21 giờ. Tiến triển của phản ứng này được theo dõi bằng HPLC.

Khối phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ $3 \pm 2^\circ\text{C}$ và cho nước tinh khiết (29,18 lít) vào ở nhiệt độ $3 \pm 2^\circ\text{C}$ đồng thời khuấy trộn trong khoảng thời gian 30-40 phút. Khối phản ứng này sau đó làm ấm đến nhiệt độ $25 \pm 5^\circ\text{C}$ và khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 15 phút. Khối này được để lắng trong thời gian 15 phút và các lớp được tách riêng. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước ($3 \times 29,18$ lít) và sau đó bằng dung dịch nước muối bão hoà (14,59 lít). Sau mỗi lần rửa, khối này được để lắng trong thời gian 15 phút trước khi tách lớp. Lớp hữu cơ được lọc qua bộ lọc Nutsche thép không gỉ trên tấm xelit (3,0 kg xelit trong 17,0 lít toluen) và thu gom dịch lọc. Tấm xelit này được rửa bằng toluen (14,59 lít). Các dịch lọc được trộn với nhau và cô đặc ở nhiệt độ thấp hơn 40°C trong chân không (500 - 600 mmHg) đến còn khoảng 7 đến 14 lít.

Khối trên được làm nguội xuống nhiệt độ $25 \pm 5^\circ\text{C}$ và cho *n*-heptan (72,95 lít) vào trong khoảng thời gian 10-15 phút. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ $25 \pm 5^\circ\text{C}$ trong thời gian 2 giờ và sau đó lọc. Các chất rắn được lọc được rửa bằng *n*-heptan (14,59 lít) và làm khô bằng cách hút trong thời gian vào khoảng 30 phút.

Hợp chất thô nêu trên được làm khô trong thiết bị sấy chân không dạng khay ở nhiệt độ $38 \pm 2^\circ\text{C}$ (500 - 600 mm Hg) trong thời gian 10-12 giờ. Khối lượng thô: 6,65 kg. độ tinh khiết bằng HPLC: 98,5%.

Cho etanol tuyệt đối (29,18 lít) vào bình phản ứng làm bằng thép không gỉ dung tích 250 lít và gia nhiệt đến $43 \pm 2^\circ\text{C}$. Sản phẩm thô từ bước trước (6,65 kg) được cho vào etanol đã được gia nhiệt sơ bộ và khuấy ở nhiệt độ $43 \pm 3^\circ\text{C}$ trong thời gian 15 phút. Dung dịch thu được sau đó được làm lạnh xuống nhiệt độ $25 \pm 5^\circ\text{C}$ và được khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 1 giờ. Trong khoảng thời gian này, dung dịch này trở nên đục.

Khối này được gieo mầm bằng biến thể tinh thể dạng IV (2,0 g). Sau đó, khối này được làm lạnh xuống nhiệt độ $3 \pm 2^\circ\text{C}$ trong khoảng thời gian 2 giờ, và được khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 10 giờ. Chất rắn kết tủa được lọc và rửa chất rắn này bằng etanol lạnh (1 x 3,65 lít). Chất liệu này được làm khô bằng cách hút for 30 phút. Chất liệu này sau đó được làm khô thiết bị sấy chân không dạng đĩa ở nhiệt độ $25 \pm 5^\circ\text{C}$ (500 – 600 mmHg) trong thời gian 24 giờ và sau đó ở nhiệt độ $63 \pm 2^\circ\text{C}$ (~600 mmHg) trong thời gian ~50 giờ. Sản phẩm khô được bảo quản trong đồ chứa làm bằng HDPE. Hiệu suất 5,31 kg.

Các tinh thể hấp thụ nước từ không khí. Đo được hàm lượng nước 2,70%. Các tinh thể được phân tích bằng XRPD và kết quả được thể hiện ở FIG. 1.

Ví dụ 7

Phân tích nhiệt trọng biến thể tinh thể dạng IV

Mẫu biến thể tinh thể dạng IV được phân tích bằng XRPD và hàm lượng nước được kiểm tra bằng TGA. Sự tổn thất khối lượng với biến thể tinh thể dạng IV ban đầu là từ từ, nhưng tăng lên ở nhiệt độ khoảng 50°C và cuối cùng ở nhiệt độ vào khoảng 80°C . Phát hiện được sự giảm khối lượng 2,7 %

Thử nghiệm có thể được lặp lại một số lần bằng cách sử dụng cùng một mẫu, với các kết quả khá là tương tự nhau. Mặc dù nước được làm bay hơi khỏi mẫu trong phân tích TGA, các nhiễu xạ đồ bột tia X được tiến hành trước và sau khi phân tích TGA là tương tự nhau (xem FIG. 5). Điều này cho thấy là sự hấp thụ nước diễn ra rất nhanh. Ngoài ra, thử nghiệm còn cho thấy là biến thể tinh thể này là rất ổn định, vì nó giữ được dạng tinh thể khi làm bay hơi và tái hấp thụ nước.

Ví dụ 8

Phân tích nhiệt trọng biến thể tinh thể dạng I

Mẫu biến thể tinh thể dạng I được phân tích bằng XRPD và hàm lượng nước được kiểm tra bằng TGA. Sự tổn thất khối lượng xuất hiện ngay khi bắt đầu phân tích và cuối cùng ở nhiệt độ 50-60°C, điều này chứng tỏ rằng nước trong hợp chất này liên kết lỏng lẻo hơn so với ở biến thể tinh thể dạng IV. Phát hiện được sự giảm khối lượng 0,99 %

Ví dụ 9

Phân tích DSC biến thể tinh thể dạng IV

Biến thể tinh thể dạng IV có hiện tượng thu nhiệt ở nhiệt độ trong khoảng từ 45 đến 90°C (khởi đầu ở 56°C) với đỉnh ở 78°C, với entalpy bằng 66,4 J/g. Hiện tượng này là do sự bay hơi nước và tương ứng với lượng nước vào khoảng 2,9 %

Phát hiện được pic nóng chảy ở nhiệt độ trong khoảng từ 95 đến 125°C (khởi đầu ở 103°C) với đỉnh ở 110°C.

Ví dụ 10

Phân tích DSC cryo biến thể tinh thể dạng I

Biến thể tinh thể dạng I có hiện tượng thu nhiệt ở nhiệt độ trong khoảng từ 15 đến 85°C (khởi đầu ở 23°C) với đỉnh ở 56°C, với entalpy bằng 23,2 J/g. Hiện tượng này là do sự bay hơi nước và tương ứng với lượng nước vào khoảng 1,03 %

Phát hiện được pic nóng chảy ở nhiệt độ trong khoảng từ 110 to 145°C (khởi đầu ở 122°C) với đỉnh ở 131°C.

Ví dụ 11

Phân tích hấp thụ hơi động biến thể tinh thể dạng IV

Mẫu của biến thể tinh thể dạng IV được cân vào đĩa cân bằng thạch anh thiết bị hấp thụ hơi động Scientific Instruments Dynamic Vapor Sorption. Mẫu này được giải phóng tĩnh điện bằng cách chuyển chất đồng vị phóng xạ qua nó và sau đó được cho vào thiết bị này. Mẫu này được làm khô bằng cách phun khí nitơ khô cho đến khi khối lượng ổn định và sau đó thực hiện hai chu trình hấp thụ-khử hấp thụ liên tiếp. Biến thể tinh thể dạng IV hấp thụ khoảng 2,45% nước trong khoảng 0 và 10 %RH, và thêm 0,36 đến 0,37% nước trong khoảng 10 và 60 %RH. Đồ thị thu được được thể hiện trên FIG. 11.

Trên FIG. 12, đồ thị của sự hấp thụ nước theo sự thay đổi %RH được thể hiện. Mẫu được sử dụng cho FIG. 12A thu được từ chất liệu được tạo ra trên quy mô phòng thí nghiệm, còn mẫu được sử dụng cho FIG. 12B thu được từ chất liệu GMP tạo ra trên quy mô nhà máy thử nghiệm.

Ví dụ 12

Phân tích hấp thụ hơi động của biến thể tinh thể dạng I

Cân mẫu của biến thể tinh thể dạng I vào đĩa cân thạch anh của Thiết bị hấp thụ hơi động Scientific Instruments Dynamic Vapor Sorption. Mẫu này được giải phóng khỏi tĩnh điện bằng cách chuyển chất đồng vị phóng xạ qua nó và sau đó được cho vào thiết bị này. Mẫu này được làm khô bằng cách phun khí nitơ khô cho đến khi khối lượng ổn định và sau đó hai chu trình hấp thụ-khử hấp thụ liên tiếp thực hiện. Biến thể tinh thể dạng I hấp thụ khoảng 0,66% nước trong khoảng 0 và 10 %RH, và thêm 0,65 đến 0,69% nước trong khoảng 10 và 60 %RH. Đồ thị thu được được thể hiện trên FIG. 13. Trên FIG. 14 đồ thị của sự hấp thụ nước theo sự thay đổi %RH được thể hiện.

Ví dụ 13

Kiểm tra độ ổn định của biến thể tinh thể dạng IV

Mẻ biến thể tinh thể dạng IV được bảo quản trong bình nhỏ bằng thủy tinh kín và được giữ ở nhiệt độ 20 °C và trong thời gian 20 và 60 %RH trong thời gian 17 tháng. Số liệu XRPD cho thấy là dạng tinh thể là không đổi sau 17 tháng.

Ví dụ 14

Ảnh dưới kính hiển vi của biến thể tinh thể dạng IV

Dùng phớt trộn nhỏ, cho lượng nhỏ biến thể tinh thể dạng IV lên bản kính vật kính. Cho một giọt Miglyol vào và chất rắn và chất lỏng được trộn một cách cẩn thận bằng lá kim, do đó tạo ra huyền phù đặc. Một tấm che được đặt lên phía trên huyền phù đặc này và được đẩy nhẹ xuống. Bản kính vật kính sau đó được cho lên bảng quay của kính hiển vi phân cực ánh sáng Nikon Optiphot-2. Quan sát của huyền phù đặc này được tập trung rõ và ánh sáng sau đó được điều chỉnh đến chiếu sáng Köhler. Sau đó kính phân cực thứ hai (thiết bị phân tích) được cài vuông góc với một kính phân cực thứ nhất (kính phân cực) sao cho hai kính phân cực này là hoàn toàn chéo nhau. Thiết bị phân tích này sau đó được quay đi đôi chút để hai kính phân cực này hơi không chéo nhau. Mẫu vật được tập trung cẩn thận và sau đó được chụp ảnh bằng ống kính phóng đại 10 lần cho FIG. 15.

Ví dụ 15

Ảnh dưới kính hiển vi của biến thể tinh thể dạng I

Theo quy trình được nêu ở Ví dụ 14 nhưng thay vào đó sử dụng biến thể tinh thể dạng I, thu được ảnh dưới kính hiển vi được thể hiện ở FIG. 16.

Ví dụ 16

Phân tích nhiệt trọng biến thể tinh thể EtOH-1

Hàm lượng dung môi của mẫu EtOH-1 được phân tích bằng TGA. Phát hiện được sự giảm khối lượng khoảng xấp xỉ 6 %, điều này chứng tỏ rằng biến thể tinh thể chứa một mol etanol.

Ví dụ 17

Nhiều xạ đồ bột tia X với độ dung giải cao của elobixibat và viên nén chứa biến thể tinh thể dạng I hoặc IV

Phương pháp đo:

Nhiều xạ bột tia X trong thiết bị bức xạ có độ sáng cao 'SPring-8 26B1'

Bộ phận dò: bộ phận dò đĩa hiện hình ảnh R-AXIS V (Nhà sản xuất: RIGAKU)

độ dài bước sóng bức xạ : 10000 Å

Cỡ chùm ánh sáng: 100 àm x 100 àm

Khoảng cách giữa mẫu và bộ phận dò: 420 mm

Mẫu dùng để đo: đóng trong mao dẫn thủy tinh

Góc rung: 80,0°

Thời gian tiếp xúc: 80 giây

Khoảng đo: 3 - 15° (2°)

Nhiệt độ đo: 20°C

Các đo lường nhiễu xạ bột tia X SPring-8 26B1 biến thể tinh thể dạng I (thu được ở Ví dụ 1) và biến thể tinh thể dạng IV được thực hiện. Các kết quả được thể hiện ở FIG. 17.

Các hợp phần được trộn với lượng được thể hiện trong Bảng 1. Máy trộn được tạo thành viên nén bằng thiết bị tạo viên nén (Manesty Betapress) trong điều kiện (Khối lượng: 3,15-3,25 g; Chiều cao: 3,85 mm) để thu được lần lượt viên nén chứa biến thể tinh thể dạng I, viên nén chứa biến thể tinh thể dạng IV và viên nén là thuốc vờ.

Bảng 1

Các hợp phần	Lượng/đơn vị (mg)		
	Viên nén (cr. mod. I)	Viên nén (cr. mod. IV)	Thuốc vờ
Elobixibat (cr. mod. I)	15	—?	—?
Elobixibat (cr. mod. IV)	—?	15	—?
Xenluloza dạng vi tinh thể	170,42	170,42	179,42
Manitol	113,62	113,62	119,62
Hypromelloza 5cP	8,00	8,00	8,00
Croscarmelloza natri	8,00	8,00	8,00
Silic đioxit dạng keo khan	1,76	1,76	1,76
Magie stearat	3,20	3,20	3,20
Opadry II	16,0	16,0	16,0

Viên nén chứa biến thể tinh thể dạng I được nghiền để thực hiện đo lường nhiễu xạ bột tia X bằng SPring-8 26B1. Để nhận diện tác dụng cộng pic nhiễu xạ không phải là biến thể tinh thể dạng I, đo lường nhiễu xạ bột tia X của viên nén là thuốc vờ được thực hiện bằng SPring-8 26B1 theo cùng một cách. Pic nhiễu xạ đặc trưng của viên nén chứa biến thể tinh thể dạng I được theo dõi (FIG. 18).

Viên nén này được bảo quản ở điều kiện nhiệt độ 40°C, độ ẩm tương đối 75% trong thời gian 8 tuần. Sau đó, đo nhiễu xạ bột tia X của viên nén đã bảo quản được thực hiện bằng SPring-8 26B1 (FIG.19). Nhận thấy không có sự thay đổi pic nhiễu xạ đồ bột tia X, và pic nhiễu xạ đặc trưng của viên nén (biến thể tinh thể dạng I).

Đo lường nhiễu xạ bột tia X biến thể tinh thể dạng IV được thực hiện bằng SPring-8 26B1 theo cùng cách nêu trên. Pic nhiễu xạ đặc trưng của viên nén chứa biến thể tinh thể dạng IV được theo dõi (FIG. 20).

Viên nén này được bảo quản ở điều kiện 40°C, độ ẩm tương đối 75% trong thời gian 8 tuần, nhưng không nhận thấy có sự thay đổi của pic nhiễu xạ đồ bột tia X; pic nhiễu xạ đặc trưng của viên nén (biến thể tinh thể dạng IV) được theo dõi (FIG.21).

Các kết quả nêu trên cho thấy là biến thể tinh thể dạng IV có thể tồn tại ổn định trong viên nén.

Yêu cầu bảo hộ

1. Monohydrat dạng tinh thể của elobixibat.
2. Monohydrat dạng tinh thể của elobixibat theo điểm 1, trong đó hợp chất này là dạng biến đổi tinh thể IV của elobixibat, có mẫu XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các đỉnh ở vị trí $^{\circ}2\theta$: $6,3 \pm 0,2$ và $19,4 \pm 0,2$.
3. Monohydrat dạng tinh thể của elobixibat theo điểm 2, có mẫu XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các đỉnh ở vị trí $^{\circ}2\theta$: $6,3 \pm 0,2$ và $19,4 \pm 0,2$ và một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng: $10,2 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $9,4 \pm 0,2$, $9,5 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$, và $23,3 \pm 0,2$.
4. Monohydrat dạng tinh thể IV của elobixibat theo điểm 2, có mẫu XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, như được thể hiện trong FIG. 1.
5. Monohydrat dạng tinh thể EtOH-1 của elobixibat, có mẫu XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các đỉnh ở vị trí $^{\circ}2\theta$ $6,1 \pm 0,2$ và $18,9 \pm 0,2$.
6. Monohydrat dạng tinh thể EtOH-1 của elobixibat theo điểm 5, có mẫu XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, như được thể hiện trong FIG. 2.
7. Monohydrat dạng tinh thể MeOH-1 của elobixibat, có mẫu XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các đỉnh ở vị trí $^{\circ}2\theta$ $6,2 \pm 0,2$ và $18,9 \pm 0,2$.
8. Monohydrat dạng tinh thể MeOH-1 của elobixibat theo điểm 7, có mẫu XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, như được thể hiện trong FIG. 8.
9. Monohydrat dạng tinh thể 1-PrOH-1 của elobixibat, có mẫu XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các đỉnh ở vị trí $^{\circ}2\theta$: $6,1 \pm 0,2$ và $19,0 \pm 0,2$.
10. Monohydrat dạng tinh thể 1-PrOH-1 của elobixibat theo điểm 9, có mẫu XRPD,

thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, như được thể hiện trong FIG. 9.

11. Monohydrat dạng tinh thể 2-PrOH-1 của elobixibat, có mẫu XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các đỉnh ở vị trí 2θ : $6,1 \pm 0,2$ và $19,0 \pm 0,2$.

12. Monohydrat dạng tinh thể 2-PrOH-1 của elobixibat theo điểm 11, có mẫu XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, như được thể hiện trong FIG. 10.

13. Monohydrat dạng tinh thể I của elobixibat, có mẫu XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với các đỉnh ở vị trí 2θ $5,2 \pm 0,2$ và $10,0 \pm 0,2$.

14. Monohydrat dạng tinh thể I của elobixibat theo điểm 13, có mẫu XRPD, thu được bằng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, như được thể hiện trong FIG. 4.

15. Dược phẩm chứa monohydrat dạng tinh thể IV của elobixibat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 4, cùng với chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

FIG. 1

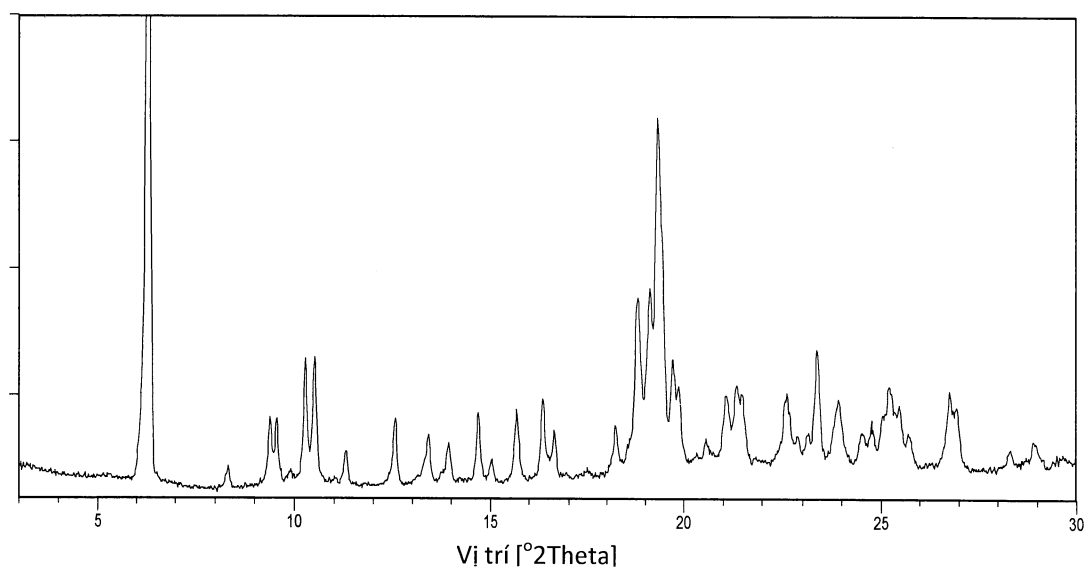


FIG. 2

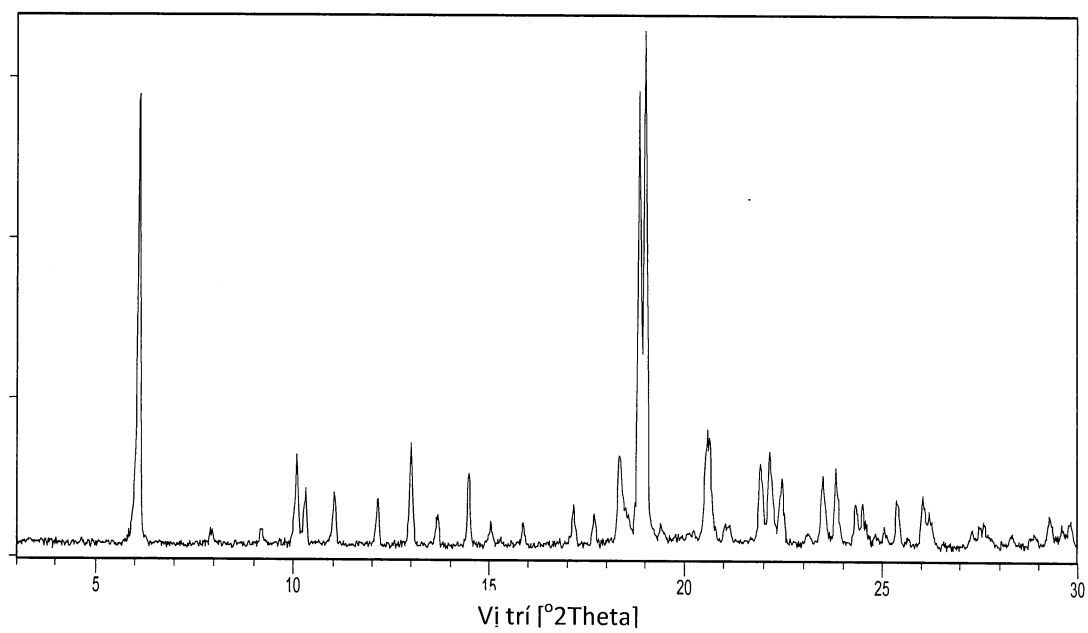


FIG. 3

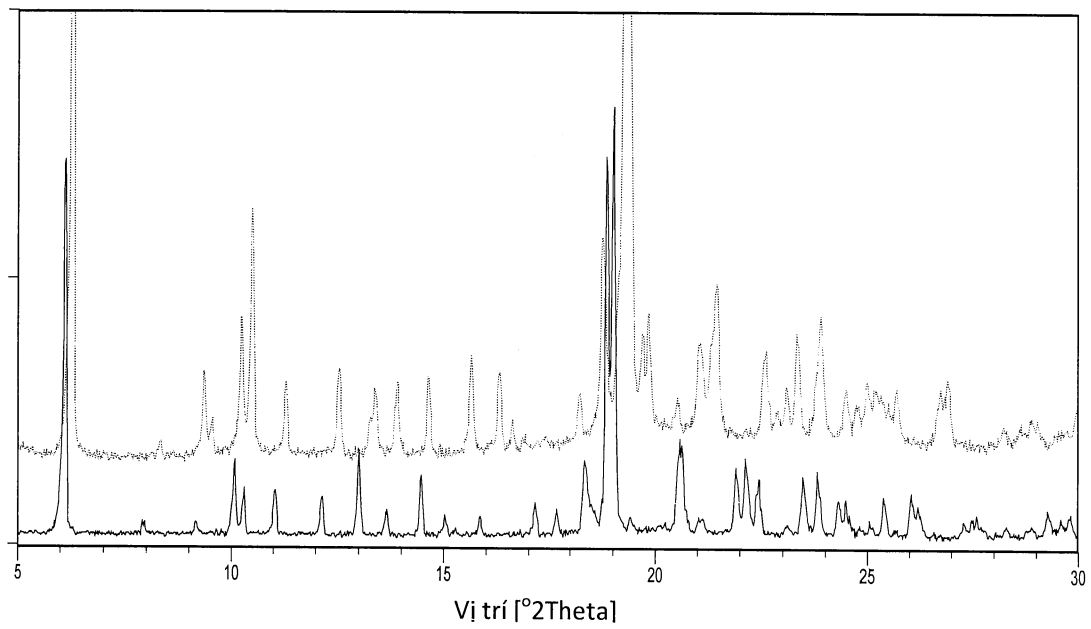


FIG. 4

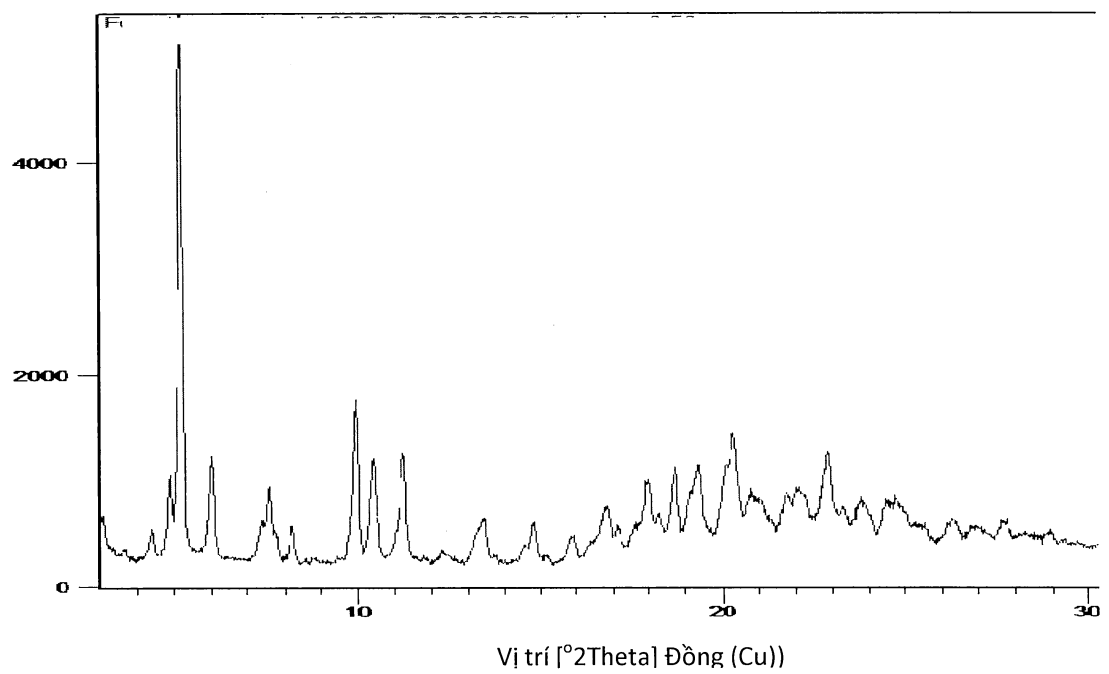


FIG. 5

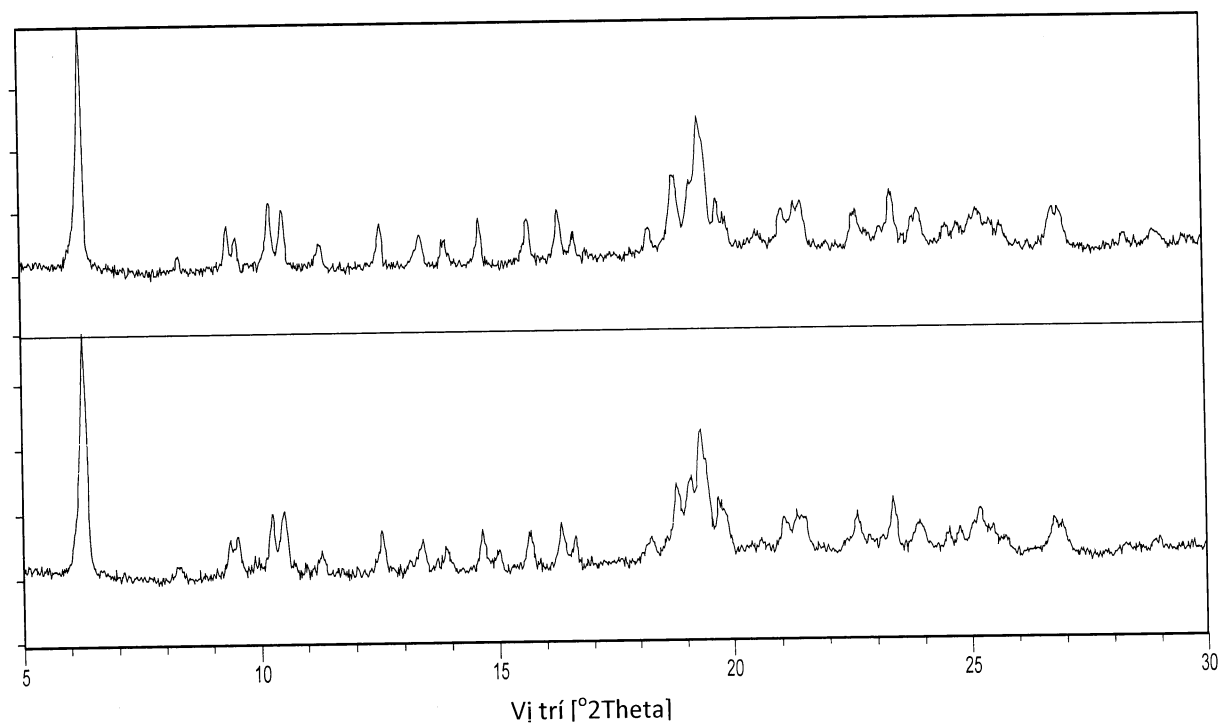


FIG. 6

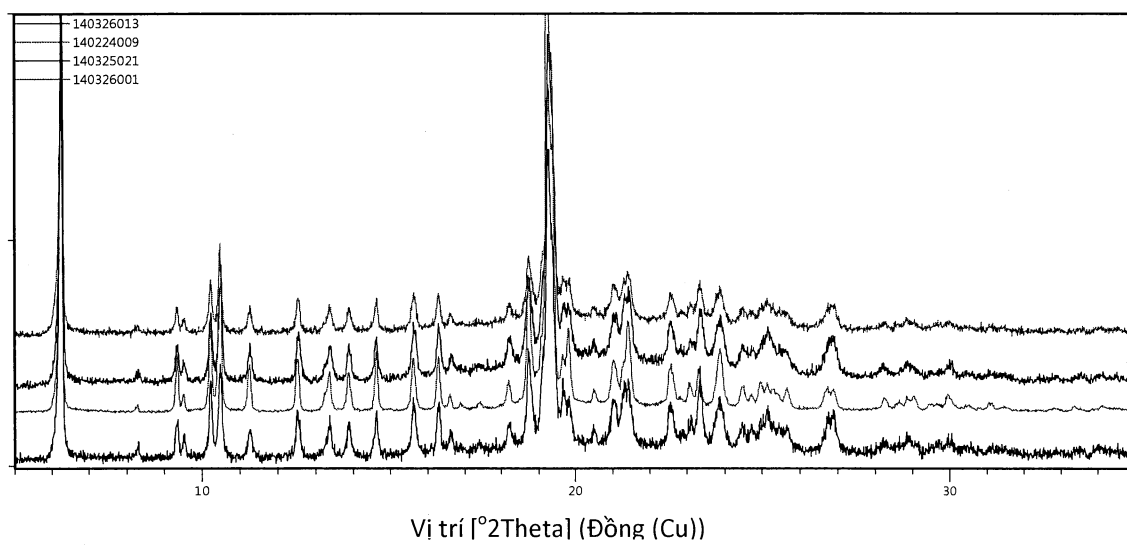


FIG. 7

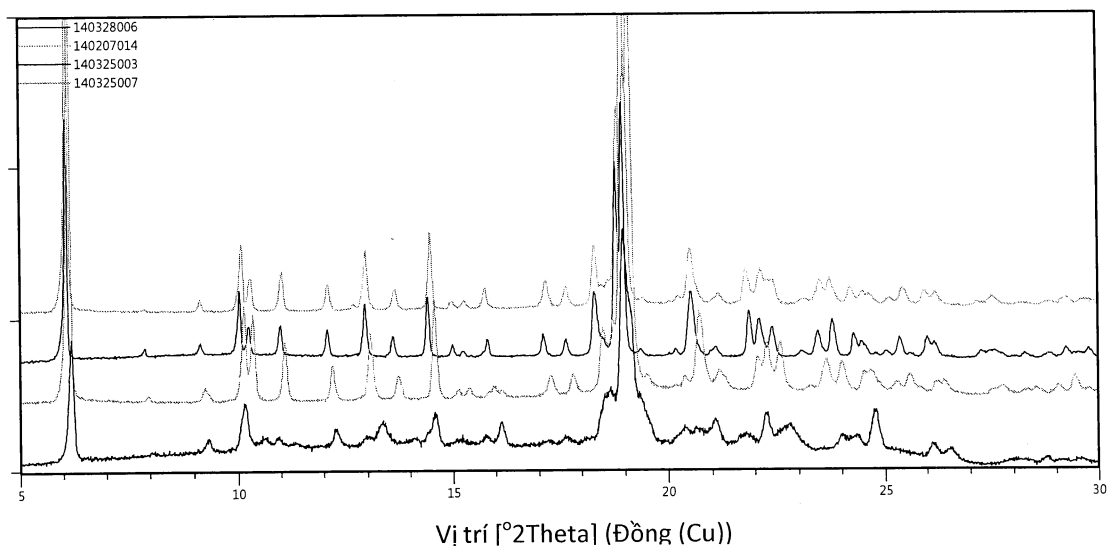


FIG. 8

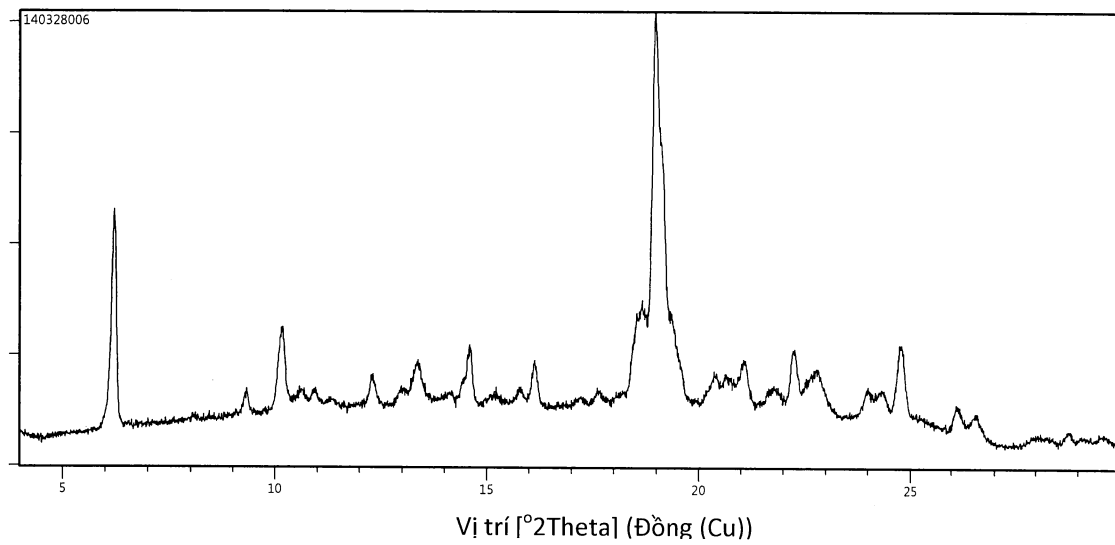


FIG.9

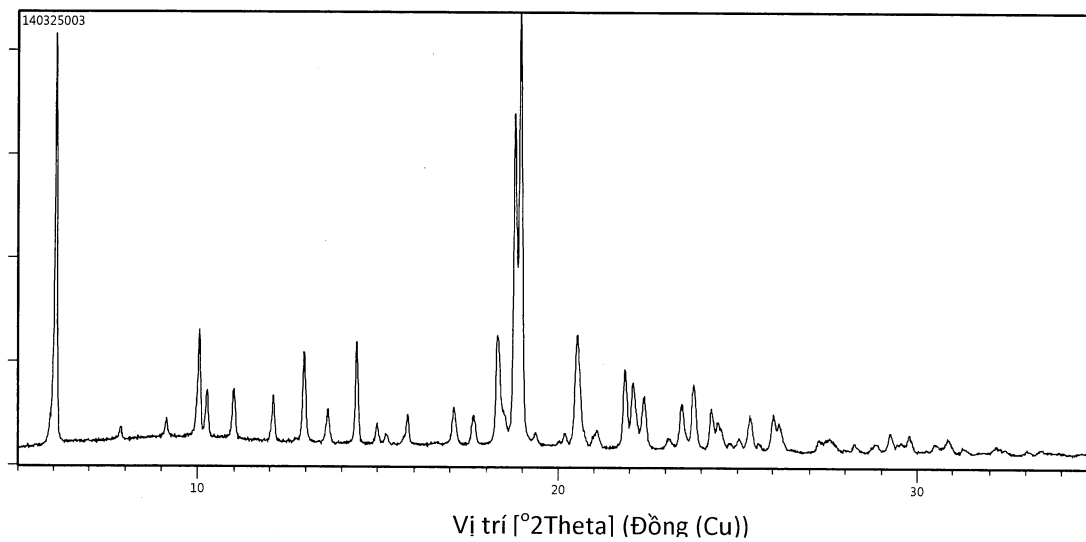


FIG. 10

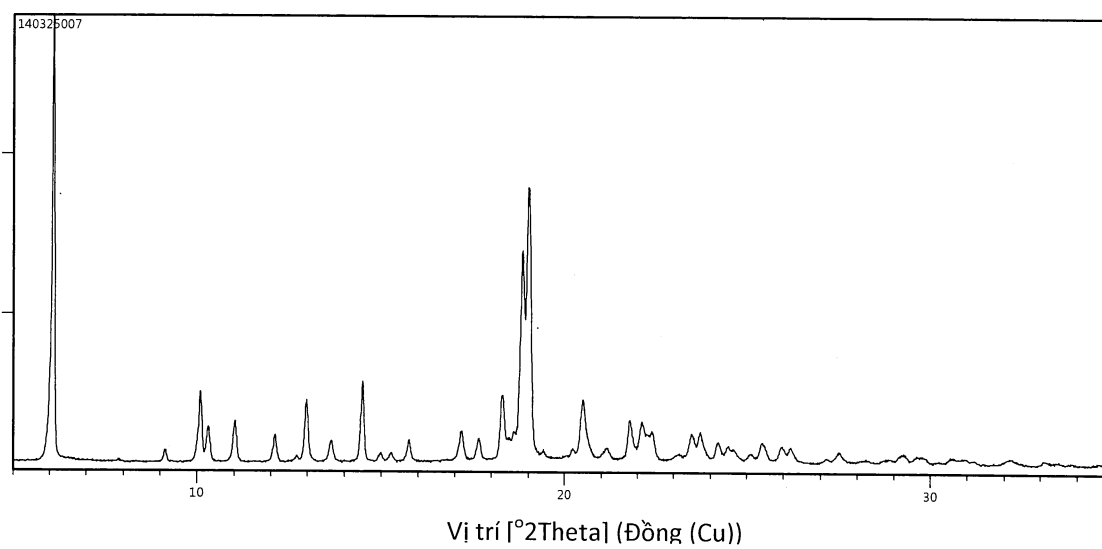


FIG. 11

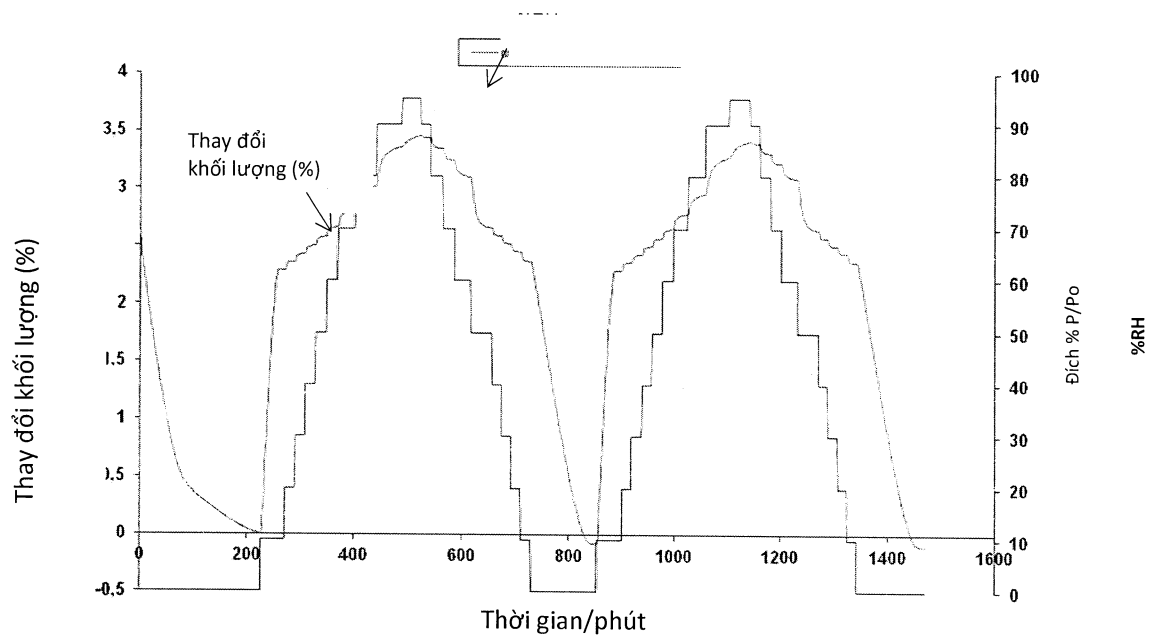


FIG. 12A

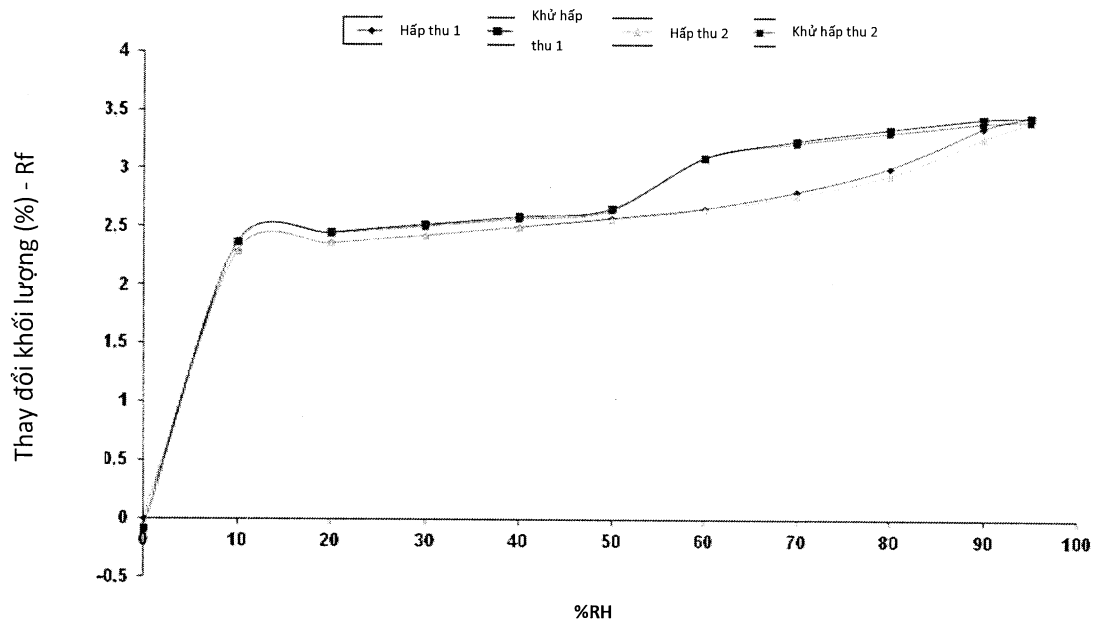


FIG. 12B

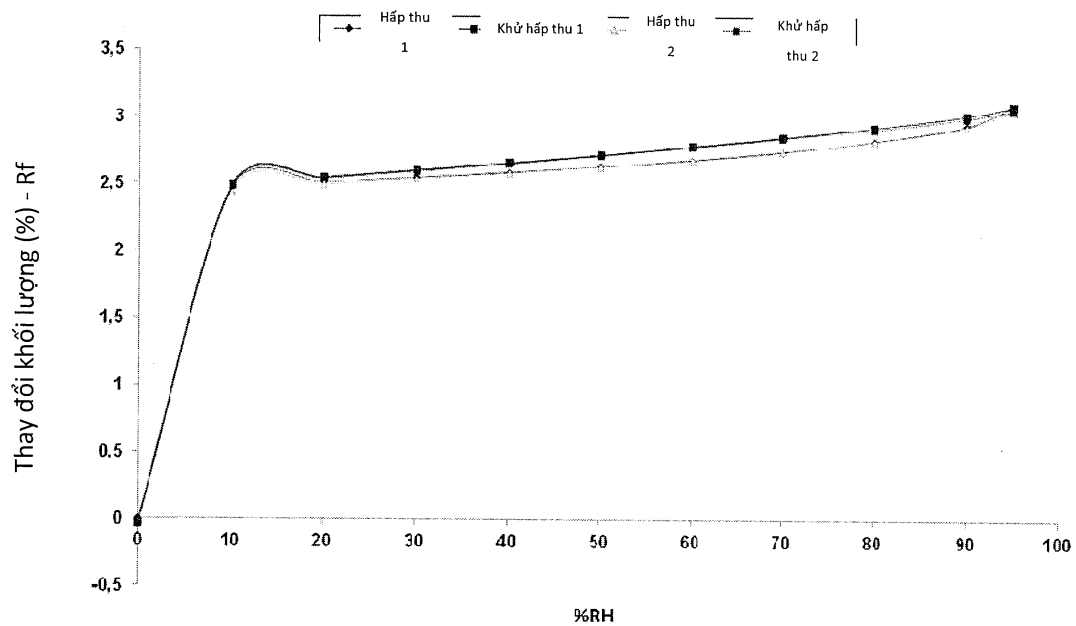


FIG. 13

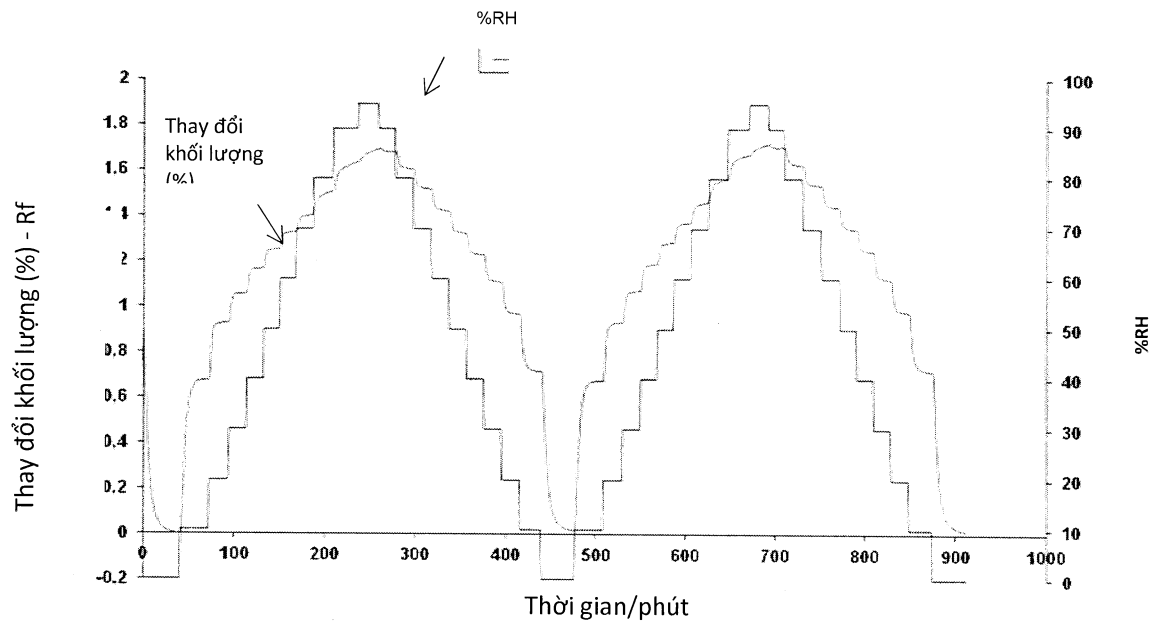


FIG. 14

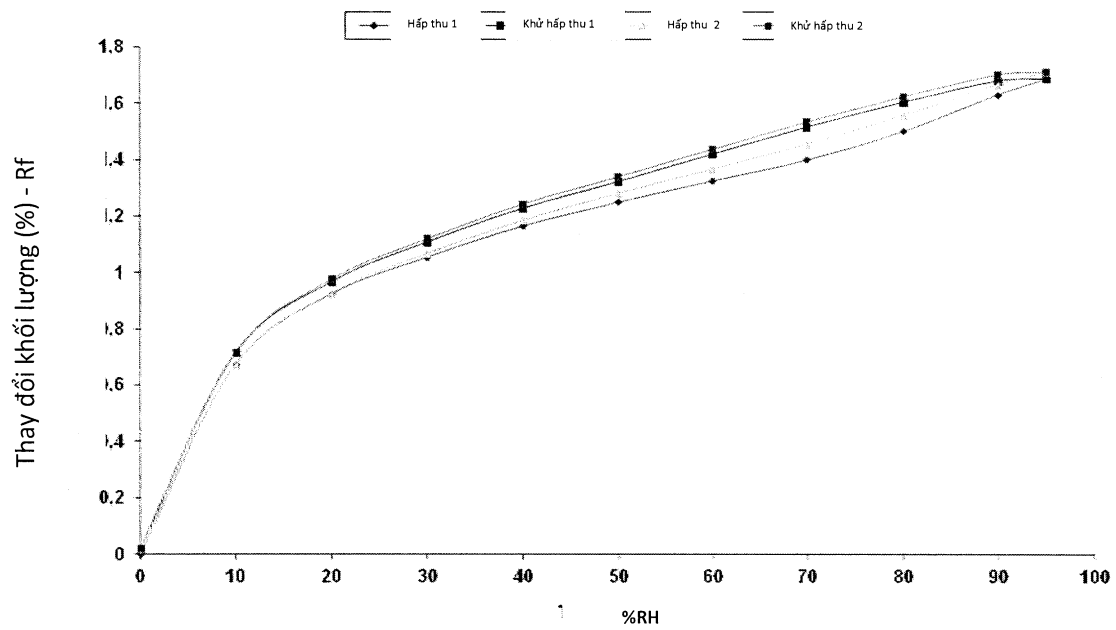


FIG. 15

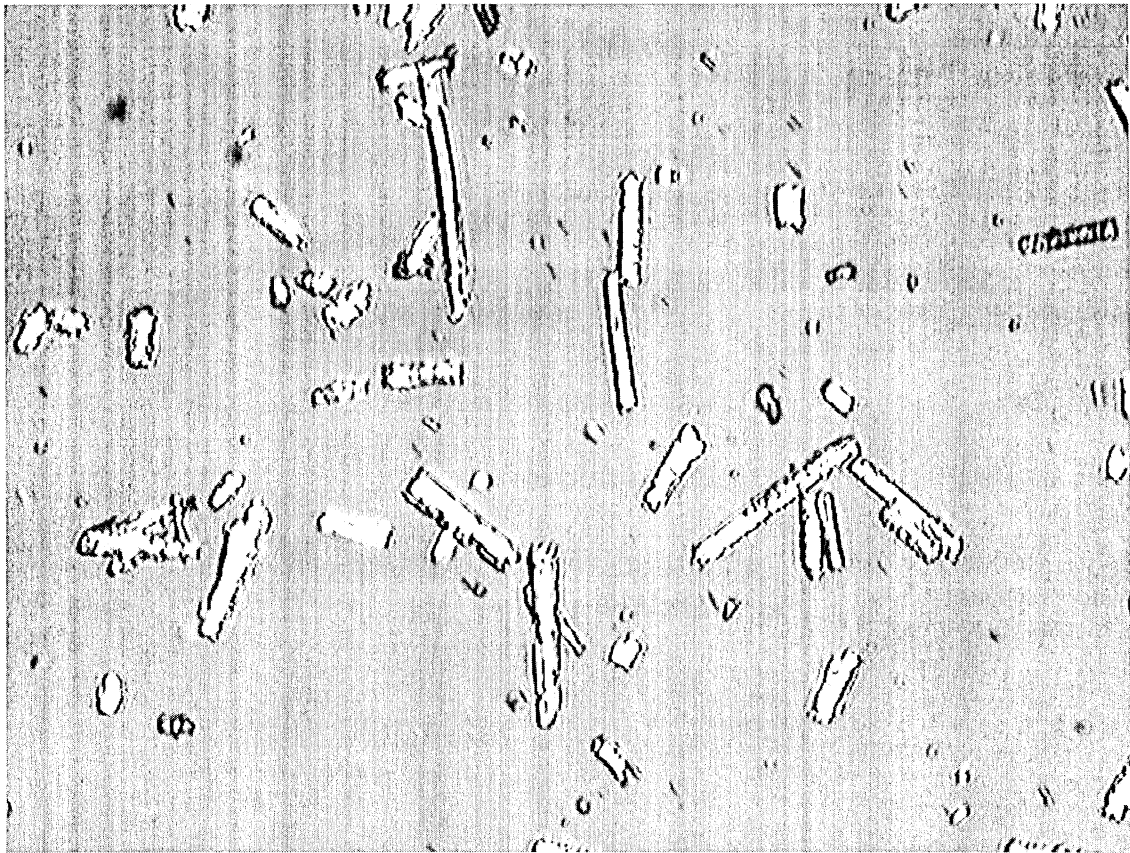


FIG. 16

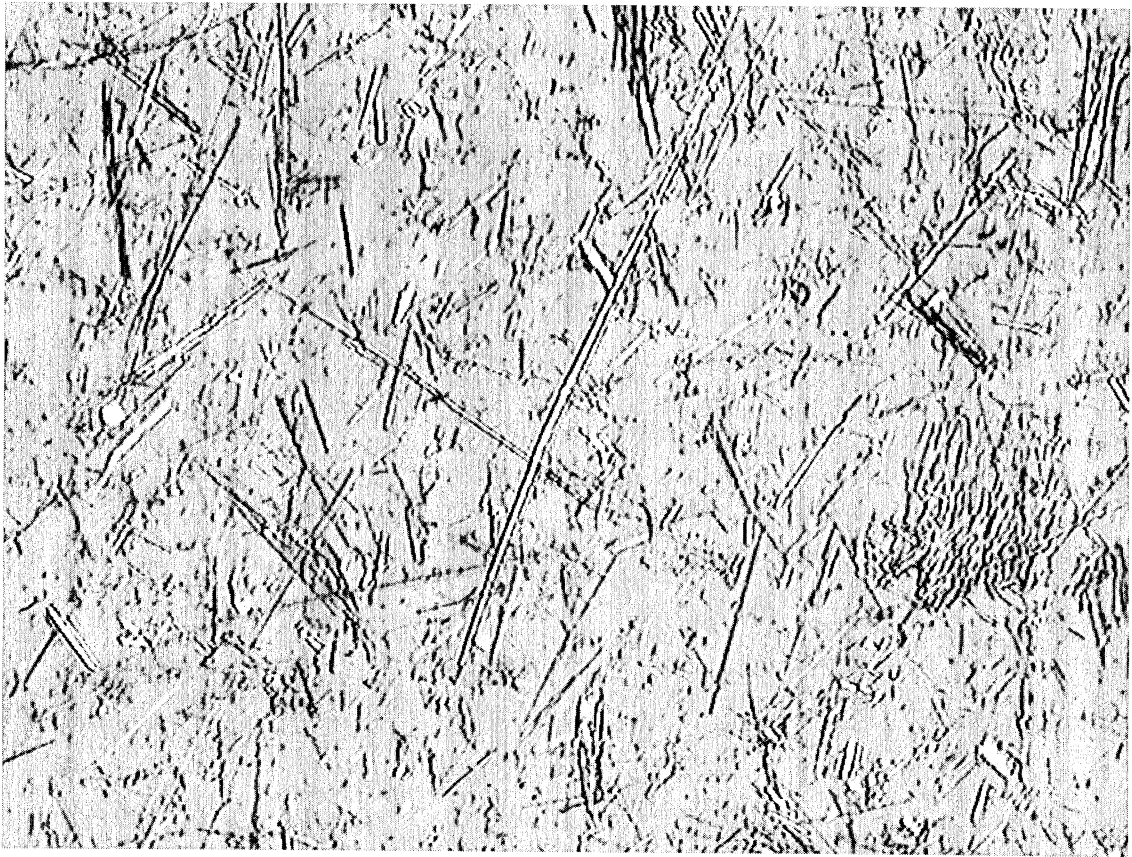


FIG. 17

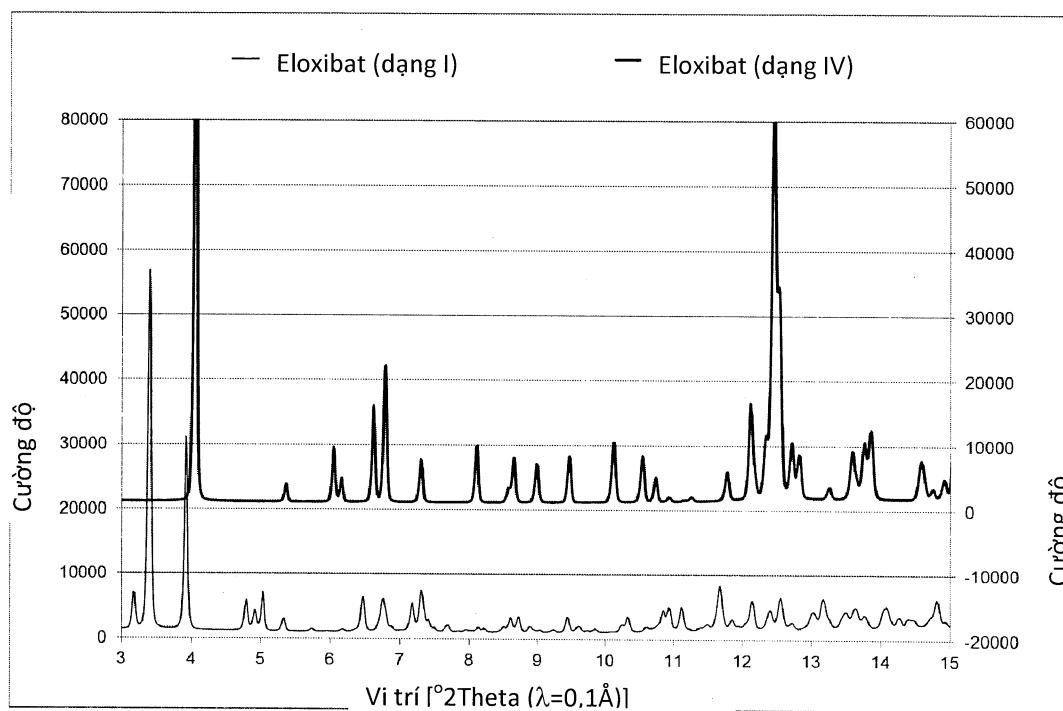


FIG. 18

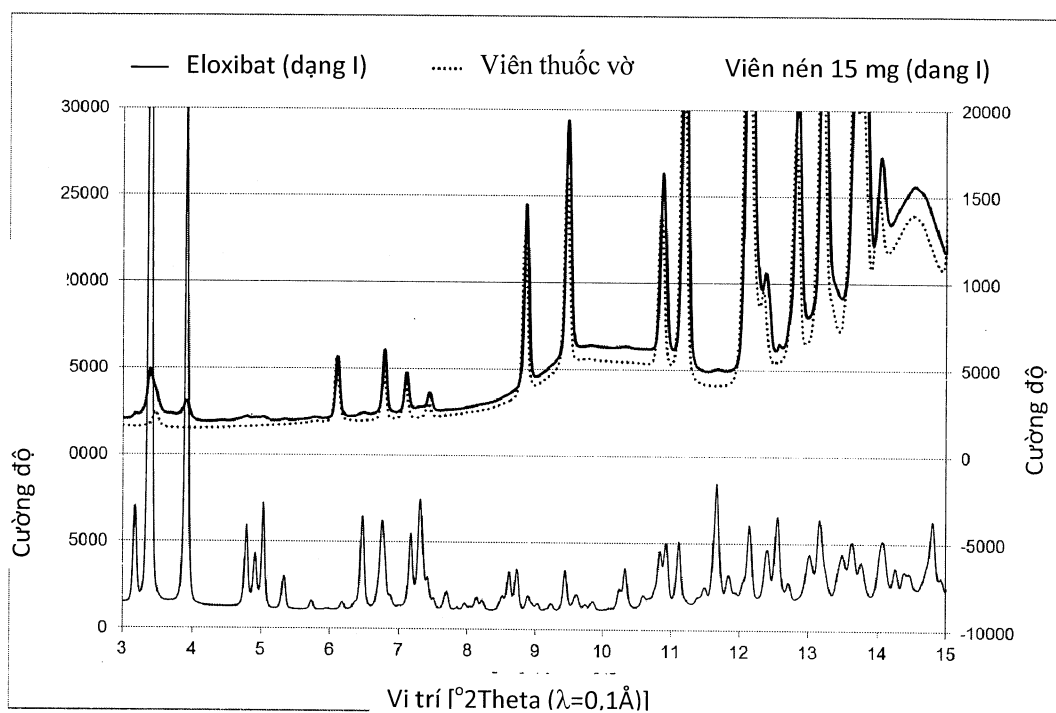


FIG. 19

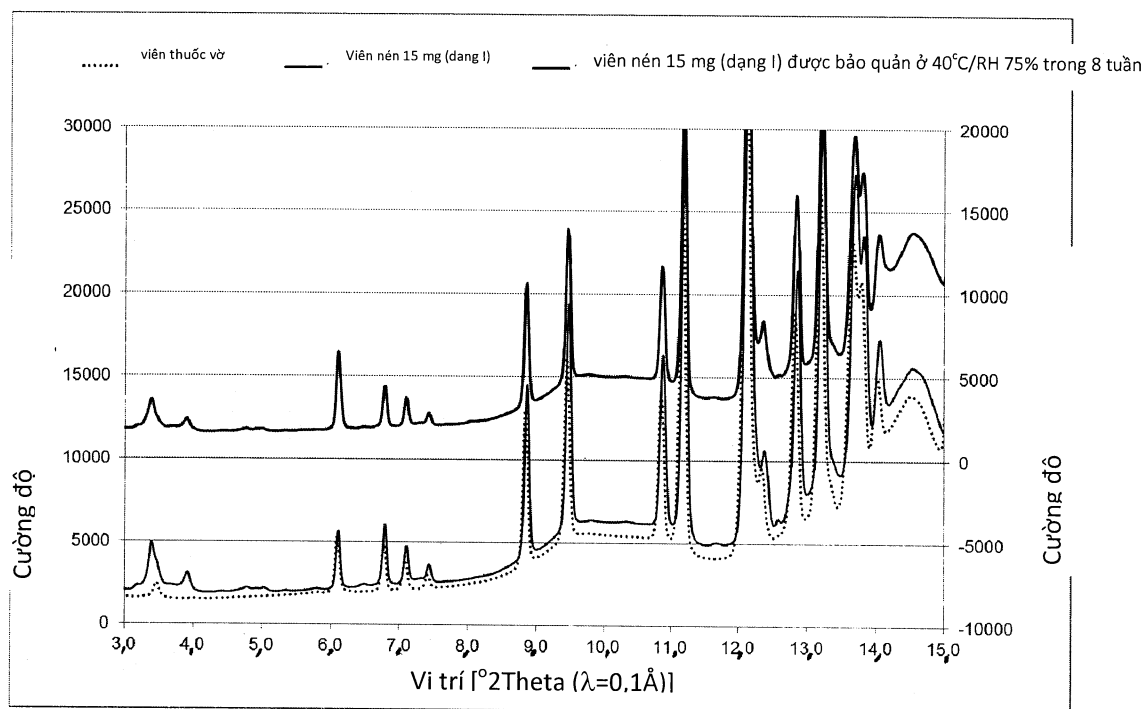


FIG. 20

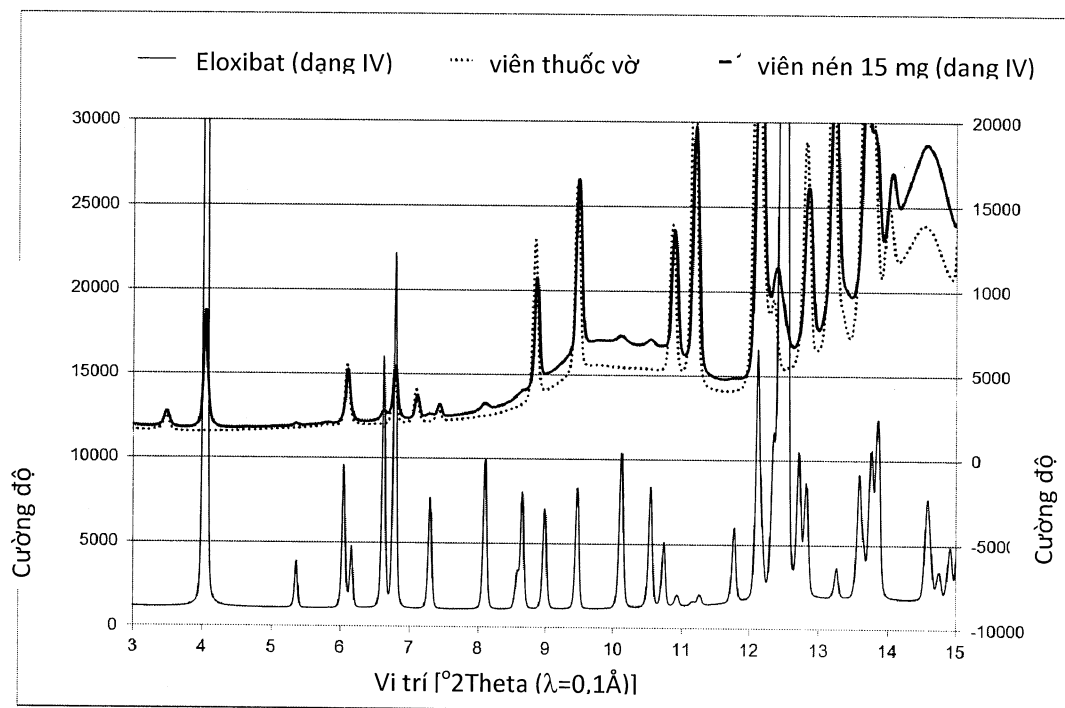


FIG 21

