

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 181**

51 Int. Cl.:

**C07D 281/10** (2006.01)

**A61K 31/554** (2006.01)

**A61P 1/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.04.2014 PCT/EP2014/058432**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.10.2014 WO14174066**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2014 E 14719331 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.01.2017 EP 2989084**

54 Título: **Modificaciones cristalinas de elobixibat**

30 Prioridad:

**26.04.2013 SE 1350517**

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

**05.07.2017**

73 Titular/es:

**ELOBIX AB (100.0%)  
Arvid Wallgrens Backe 20  
413 46 Göteborg, SE**

72 Inventor/es:

**BOHLIN, MARTIN;  
TJERNELD, ERICA;  
VSTERMARK, ANDREAS y  
YMÉN, INGVAR**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

ES 2 622 181 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Modificaciones cristalinas de elobixibat

5 La presente invención se refiere a modificaciones cristalinas de *N*-{(2*R*)-2-[[[3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il]oxi]acetil]amino]-2-feniletanolil}glicina (elobixibat), más específicamente a las modificaciones cristalinas I, IV, MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 y 2-PrOH-1. La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de estas modificaciones cristalinas y a una composición farmacéutica que comprende la modificación cristalina IV.

10

### Antecedentes

15 El documento WO 02/50051 da a conocer el compuesto 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N*-(carboximetil)carbamoil]metil]carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (elobixibat; nombre IUPAC: *N*-{(2*R*)-2-[[[3,3-dibutil-7-(metiltio)-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin-8-il]oxi]acetil]amino]-2-feniletanolil}glicina). Este compuesto es un inhibidor del transportador de ácido biliar ileal (IBAT), que puede usarse en el tratamiento o la prevención de enfermedades tales como dislipidemia, estreñimiento, diabetes y hepatopatías. Según la sección experimental del documento WO 02/50051, la última etapa de síntesis en la preparación de elobixibat consiste en la hidrólisis de un éster *tert*-butoxílico en condiciones ácidas. El compuesto en bruto se obtuvo mediante evaporación de la mezcla de reacción a presión reducida y purificación del residuo mediante HPLC preparativa usando tampón acetonitrilo/acetato de amonio (50:50) como eluyente (ejemplo 43). Después de liofilizar el producto, no se identificó material cristalino.

20

25 Sería deseable descubrir una forma de elobixibat que fuera lo suficientemente robusta para ser adecuada para su formulación como producto farmacéutico.

30 Durante estudios de cristalización que forman la base de esta invención, se observó al usar técnicas de difracción de rayos X de polvo (DRXP) que el elobixibat cristalizaba en muchos disolventes o mezclas de disolventes incorporando moléculas de disolvente en su estructura, formando así solvatos específicos o solvatos mezclados. Por tanto, se obtuvieron diferentes modificaciones cristalinas de elobixibat en muchos disolventes o combinaciones de disolventes. Incluso se obtuvieron diferentes modificaciones cristalinas cuando se usó el mismo disolvente. Además, al usar análisis termogravimétrico (TGA), se concluyó que diferentes muestras de la misma modificación cristalina pueden contener diferentes cantidades de disolventes. Se obtuvieron modificaciones cristalinas de elobixibat adicionales cuando las moléculas de disolvente orgánico incorporadas se evaporaron de los solvatos cristalizados. Por tanto, el trabajo experimental que respalda la presente solicitud halló que muchas modificaciones cristalinas de elobixibat eran inestables, y/o se observó que se transformaban en otras modificaciones cristalinas. Por tanto, fue difícil obtener resultados constantes repitiendo experimentos similares.

35

40 Pueden revelarse diferentes modificaciones cristalinas solvatadas usando un detector de rayos X muy rápido y retirando una muestra húmeda de una suspensión del material sólido que va a analizarse en un soporte de muestra, manteniendo la muestra a la temperatura experimental y luego analizando la muestra rápida y repetidamente mientras se seca. Esta técnica puede mostrar un solvato o solvato mezclado formado inicialmente, la modificación desolvatada o una mezcla de los dos. Si existe más de una modificación cristalina parcial o completamente desolvatada, hay incluso más variaciones posibles de datos de DRXP. Tan sólo obtener datos de DRXP para una modificación cristalina pura fue, por tanto, un desafío adicional.

45

50 Diversas modificaciones cristalinas pueden tener desventajas, incluyendo un grado variable de cristalinidad y dificultados en el manejo y la formulación. Por tanto, existe la necesidad de modificaciones cristalinas estables de elobixibat que tengan propiedades mejoradas con respecto a la estabilidad, el manejo a granel y la solubilidad. Es, por tanto, un objeto de la presente invención proporcionar una modificación cristalina estable y altamente cristalina de elobixibat.

### Sumario de la invención

55 La invención proporciona diversas modificaciones cristalinas de elobixibat. En un aspecto, la modificación cristalina es un monohidrato de elobixibat. Un monohidrato incluye 0,9-1,1 moles de agua asociados con un cristal por mol de elobixibat. La cantidad de agua calculada en el presente documento excluye agua adsorbida en la superficie del cristal. En determinadas realizaciones, el monohidrato es estable durante al menos un año, tal como al menos 17 meses.

60

65 En otro aspecto, que puede relacionarse con el primer aspecto, la invención proporciona un monohidrato cristalino de elobixibat, en el que la forma cristalina se prepara formando un monoalcoholato de elobixibat, convirtiendo sustancialmente el monoalcoholato en un ansolvato y exponiendo el ansolvato a vapor de agua. El monoalcoholato puede ser un metanolato, un etanolato, un 1-propanolato, un 2-propanolato o una mezcla de estos alcoholes. En determinadas realizaciones, el monohidrato no puede formarse sin formar un monoalcoholato como producto intermedio.

La invención también incluye otras modificaciones cristalinas que incluyen la modificación cristalina I y la modificación cristalina IV, junto con los productos intermedios usados para preparar estas modificaciones cristalinas.

- 5 La invención proporciona además las modificaciones cristalinas descritas en el presente documento para su uso en el tratamiento de un estado descrito en el presente documento.

**Breve descripción de los dibujos**

- 10 La figura 1 muestra el difractograma de rayos X de polvo de la modificación cristalina IV.
- La figura 2 muestra el difractograma de rayos X de polvo de la modificación cristalina EtOH-1.
- 15 La figura 3 muestra una comparación entre los difractogramas de rayos X de polvo para las modificaciones cristalinas EtOH-1 (línea continua, abajo) y IV (línea discontinua, arriba).
- La figura 4 muestra el difractograma de rayos X de polvo de la modificación cristalina I.
- 20 La figura 5 muestra el difractograma de rayos X de polvo de la modificación cristalina IV antes (abajo) y después del análisis TGA (arriba).
- La figura 6 muestra el difractograma de rayos X de polvo de la modificación cristalina IV obtenida (desde abajo) a partir de metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol.
- 25 La figura 7 muestra el difractograma de rayos X de polvo de las modificaciones cristalinas (desde abajo) MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 y 2-PrOH-1 obtenidas a partir de metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol.
- La figura 8 muestra el difractograma de rayos X de polvo de la modificación cristalina MeOH-1.
- 30 La figura 9 muestra el difractograma de rayos X de polvo de la modificación cristalina 1-PrOH-1.
- La figura 10 muestra el difractograma de rayos X de polvo de la modificación cristalina 2-PrOH-1.
- 35 La figura 11 muestra el diagrama de cambio de masa por DVS para la modificación cristalina IV. Las dos curvas muestran el cambio de % de HR (eje y derecho) y la respuesta de la muestra en % en peso (eje y izquierdo). La etapa de secado previo se muestra en el extremo izquierdo del diagrama.
- 40 Las figuras 12A y 12B muestran un diagrama de la captación de agua como función del % de HR para la modificación cristalina IV. La muestra usada en la figura 12A se obtuvo a partir de un material producido a escala de laboratorio, y la muestra usada en la figura 12B se obtuvo a partir de un material de BPF producido a escala de planta piloto.
- 45 La figura 13 muestra el diagrama de cambio de masa por DVS para la modificación cristalina I. Las dos curvas muestran el cambio de % de HR (eje y derecho) y la respuesta de la muestra en % en peso (eje y izquierdo). La etapa de secado previo se muestra en el extremo izquierdo del diagrama.
- La figura 14 muestra un diagrama de la captación de agua como función del % de HR para la modificación cristalina I.
- 50 La figura 15 muestra una micrografía de la modificación cristalina IV, tomada entre polarizadores ligeramente sin cruzar y usando un objetivo de 10 aumentos.
- La figura 16 muestra una micrografía de la modificación cristalina I, tomada entre polarizadores ligeramente sin cruzar y usando un objetivo de 10 aumentos.
- 55 La figura 17 muestra los difractogramas de rayos X de polvo de alta resolución de la modificación cristalina I y la modificación cristalina IV.
- 60 La figura 18 muestra los difractogramas de rayos X de polvo de alta resolución de la modificación cristalina I, comprimidos que comprenden la modificación cristalina I y comprimidos de placebo.
- La figura 19 muestra los difractogramas de rayos X de polvo de alta resolución de la modificación cristalina I, comprimidos que comprenden la modificación cristalina I después de 8 semanas de almacenamiento a 40°C, el 75% de humedad relativa y comprimidos de placebo.
- 65 La figura 20 muestra los difractogramas de rayos X de polvo de alta resolución de la modificación cristalina IV,

comprimidos que comprenden la modificación cristalina IV y comprimidos de placebo.

La figura 21 muestra los difractogramas de rayos X de polvo de alta resolución de la modificación cristalina IV, comprimidos que comprenden la modificación cristalina IV después de 8 semanas de almacenamiento a 40°C, el 5 75% de humedad relativa y comprimidos de placebo.

### Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la invención se refiere a la modificación cristalina IV de elobixibat. Se ha hallado sorprendentemente que puede obtenerse esta modificación cristalina de elobixibat muy estable, partiendo de lo que se pensó inicialmente que era la forma secada más estable, la modificación cristalina I. Se usó la modificación cristalina I como principio activo en ensayos clínicos de fase I y II. Cuando se suspende esta modificación cristalina I en etanol o una mezcla de etanol y agua a una temperatura de entre aproximadamente 0 y 70°C, tal como de entre aproximadamente 0 y 25°C, se obtiene gradualmente otra modificación cristalina, concretamente el solvato de etanol EtOH-1. Se ha confirmado que este solvato es un monoetanolato. Tras secar este solvato, tal como a presión reducida y temperatura elevada, EtOH-1 pierde sus moléculas de solvato y se convierte en un ansolvato parcialmente cristalino. Cuando el ansolvato se expone posteriormente a la humedad del aire, absorbe fácilmente un equivalente de agua. Durante estas dos transformaciones de fase, la estructura cristalina está más o menos conservada. Se halló que el monohidrato resultante, denominado a continuación en el presente documento modificación cristalina IV, era estable durante al menos hasta 17 meses de almacenamiento, tal como en condiciones abiertas, ambientales. Esta modificación cristalina tiene además mejor estabilidad termodinámica y un grado más constante y más alto de cristalinidad que la modificación cristalina I y otras formas, menos cristalinas, de elobixibat.

Después de eso se descubrió que elobixibat se comporta de manera similar en otros alcoholes, tales como metanol, 1-propanol y 2-propanol, o una mezcla en volumen 50:50 de alcohol y agua a temperatura ambiente. En estas condiciones, los solvatos MeOH-1, 1-PrOH-1 y 2-PrOH-1, que son sustancialmente isoestructurales con EtOH-1, pueden obtenerse a partir de una suspensión. Los solvatos alcohólicos así formados, se comportan de manera similar a EtOH-1, en cuanto a que forman un producto intermedio a medida que empiezan a perder sus moléculas de solvato y entonces, cuando se ha retirado sustancialmente el alcohol por evaporación, absorben agua y se transforman en la modificación IV. La figura 6 muestra datos de difracción de rayos X de polvo para la modificación IV, obtenidos a partir de diferentes alcoholes.

El aislamiento de esta modificación cristalina IV estable no fue sencillo. Aunque la modificación cristalina IV es un monohidrato, no puede obtenerse directamente de elobixibat en bruto o de la modificación cristalina I, porque cuando se agitan en una mezcla de agua y alcohol, se forma en su lugar el solvato alcohólico (MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 o 2-PrOH-1). Se cree que el solvato alcohólico es la modificación cristalina termodinámica más estable en estas condiciones. De manera interesante, el solvato alcohólico tampoco se transforma espontáneamente en la modificación cristalina IV (ni siquiera cuando se expone al 100% de humedad relativa) si no se retiran en primer lugar las moléculas de alcohol, por ejemplo, mediante secado, de la estructura cristalina del solvato.

En una realización, la invención se refiere a la modificación cristalina IV que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo (DRXP), obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha_1$ , con al menos picos específicos en las posiciones  $2\theta$   $6,3 \pm 0,2$  y/o  $19,4 \pm 0,2$ .

En otra realización, la invención se refiere a la modificación cristalina IV que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha_1$ , con picos específicos en las posiciones  $2\theta$   $6,3 \pm 0,2$  y  $19,4 \pm 0,2$  y uno o más de los picos característicos:  $10,2 \pm 0,2$ ,  $10,5 \pm 0,2$ ,  $9,4 \pm 0,2$ ,  $9,5 \pm 0,2$ ,  $12,5 \pm 0,2$ ,  $14,6 \pm 0,2$ ,  $15,6 \pm 0,2$  y  $23,3 \pm 0,2$ .

En otra realización, la invención se refiere a la modificación cristalina IV que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha_1$ , con picos específicos en las posiciones  $2\theta$   $6,3 \pm 0,2$ ,  $19,4 \pm 0,2$ ,  $10,2 \pm 0,2$ ,  $10,5 \pm 0,2$ ,  $9,4 \pm 0,2$  y  $9,5 \pm 0,2$ .

En otra realización, la invención se refiere a la modificación cristalina IV que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha_1$ , con picos característicos en las posiciones  $2\theta$   $6,3 \pm 0,2$ ,  $19,4 \pm 0,2$ ,  $10,2 \pm 0,2$ ,  $10,5 \pm 0,2$ ,  $9,4 \pm 0,2$ ,  $9,5 \pm 0,2$ ,  $12,5 \pm 0,2$ ,  $14,6 \pm 0,2$ ,  $15,6 \pm 0,2$ ,  $23,3 \pm 0,2$ , y uno o más de  $8,3 \pm 0,2$ ,  $11,3 \pm 0,2$ ,  $13,4 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $16,3 \pm 0,2$ ,  $16,6 \pm 0,2$ ,  $18,2 \pm 0,2$ ,  $18,8 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $19,3 \pm 0,2$ ,  $19,7 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $20,5 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $21,3 \pm 0,2$ ,  $21,4 \pm 0,2$ ,  $22,6 \pm 0,2$ ,  $22,9 \pm 0,2$ ,  $23,1 \pm 0,2$ ,  $23,9 \pm 0,2$ ,  $24,5 \pm 0,2$ ,  $24,7 \pm 0,2$ ,  $25,0 \pm 0,2$ ,  $25,2 \pm 0,2$ ,  $25,4 \pm 0,2$ ,  $25,7 \pm 0,2$ ,  $26,7 \pm 0,2$ ,  $26,9 \pm 0,2$ ,  $28,3 \pm 0,2$  y  $28,9 \pm 0,2$ .

Según una realización, la invención se refiere a la modificación cristalina IV que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha_1$ , con picos característicos en las posiciones  $2\theta$ :  $6,3 \pm 0,2$ ,  $8,3 \pm 0,2$ ,  $9,4 \pm 0,2$ ,  $9,5 \pm 0,2$ ,  $10,2 \pm 0,2$ ,  $10,5 \pm 0,2$ ,  $11,3 \pm 0,2$ ,  $12,5 \pm 0,2$ ,  $13,4 \pm 0,2$ ,  $13,9 \pm 0,2$ ,  $14,6 \pm 0,2$ ,  $15,6 \pm 0,2$ ,  $16,3 \pm 0,2$ ,  $16,6 \pm 0,2$ ,  $18,2 \pm 0,2$ ,  $18,8 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $19,3 \pm 0,2$ ,  $19,4 \pm 0,2$ ,  $19,7 \pm 0,2$ ,  $19,8 \pm 0,2$ ,  $20,5 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $21,3 \pm 0,2$ ,  $21,4 \pm 0,2$ ,  $22,6 \pm 0,2$ ,  $22,9 \pm 0,2$ ,  $23,1 \pm 0,2$ ,  $23,3 \pm 0,2$ ,  $23,9 \pm 0,2$ ,  $24,5 \pm 0,2$ ,  $24,7 \pm 0,2$ ,  $25,0 \pm 0,2$ ,  $25,2 \pm 0,2$ ,  $25,4 \pm 0,2$ ,  $25,7 \pm 0,2$

0,2,  $26,7 \pm 0,2$ ,  $26,9 \pm 0,2$ ,  $28,3 \pm 0,2$  y  $28,9 \pm 0,2$ .

En aún otra realización, la invención se refiere a la modificación cristalina IV que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha 1$ , tal como se muestra sustancialmente en la figura 1.

5

En un segundo aspecto, la invención se refiere a la modificación cristalina EtOH-1 de elobixibat.

En una realización, la invención se refiere a la modificación cristalina EtOH-1 que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha 1$ , con picos característicos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$   $6,1 \pm 0,2$  y  $18,9 \pm 0,2$  o que tiene picos característicos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$   $6,1 \pm 0,2$  y  $18,9 \pm 0,2$  y uno o más de los picos característicos:  $10,1 \pm 0,2$ ,  $14,5 \pm 0,2$ ,  $18,4 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $20,7 \pm 0,2$ ,  $10,4 \pm 0,2$ ,  $13,1 \pm 0,2$  y  $11,1 \pm 0,2$ .

10

En otra realización, la invención se refiere a la modificación cristalina EtOH-1 que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha 1$ , con picos característicos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$ :  $6,1 \pm 0,2$ ,  $18,9 \pm 0,2$ ,  $10,1 \pm 0,2$ ,  $14,5 \pm 0,2$ ,  $18,4 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $20,7 \pm 0,2$ ,  $10,4 \pm 0,2$ ,  $13,1 \pm 0,2$ ,  $11,1 \pm 0,2$  y uno o más de  $8,0 \pm 0,2$ ,  $9,3 \pm 0,2$ ,  $12,2 \pm 0,2$ ,  $13,7 \pm 0,2$ ,  $15,1 \pm 0,2$ ,  $15,3 \pm 0,2$ ,  $15,9 \pm 0,2$ ,  $17,2 \pm 0,2$ ,  $17,8 \pm 0,2$ ,  $20,3 \pm 0,2$ ,  $21,2 \pm 0,2$ ,  $22,0 \pm 0,2$ ,  $22,2 \pm 0,2$ ,  $22,5 \pm 0,2$ ,  $23,6 \pm 0,2$ ,  $24,0 \pm 0,2$ ,  $24,5 \pm 0,2$ ,  $24,7 \pm 0,2$ ,  $25,2 \pm 0,2$  y  $26,3 \pm 0,2$ .

15

En otra realización, la invención se refiere a la modificación cristalina EtOH-1 que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha 1$ , con picos característicos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$ :  $6,1 \pm 0,2$ ,  $8,0 \pm 0,2$ ,  $9,3 \pm 0,2$ ,  $10,1 \pm 0,2$ ,  $10,4 \pm 0,2$ ,  $11,1 \pm 0,2$ ,  $12,2 \pm 0,2$ ,  $13,1 \pm 0,2$ ,  $13,7 \pm 0,2$ ,  $14,5 \pm 0,2$ ,  $15,1 \pm 0,2$ ,  $15,3 \pm 0,2$ ,  $15,9 \pm 0,2$ ,  $17,2 \pm 0,2$ ,  $17,8 \pm 0,2$ ,  $18,4 \pm 0,2$ ,  $18,9 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $20,3 \pm 0,2$ ,  $20,7 \pm 0,2$ ,  $21,2 \pm 0,2$ ,  $22,0 \pm 0,2$ ,  $22,2 \pm 0,2$ ,  $22,5 \pm 0,2$ ,  $23,6 \pm 0,2$ ,  $24,0 \pm 0,2$ ,  $24,5 \pm 0,2$ ,  $24,7 \pm 0,2$ ,  $25,2 \pm 0,2$  y  $26,3 \pm 0,2$ .

20

En aún otra realización, la invención se refiere a la modificación cristalina EtOH-1 que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha 1$ , tal como se muestra sustancialmente en la figura 2.

25

En un tercer aspecto, la invención se refiere a la modificación cristalina MeOH-1 de elobixibat.

En una realización, la invención se refiere a la modificación cristalina MeOH-1 que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha 1$ , con picos característicos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$   $6,2 \pm 0,2$  y  $18,9 \pm 0,2$  o que tiene picos característicos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$   $6,2 \pm 0,2$  y  $18,9 \pm 0,2$  y uno o más de los picos característicos:  $10,1 \pm 0,2$ ,  $14,6 \pm 0,2$ ,  $18,6 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $22,2 \pm 0,2$ ,  $24,7 \pm 0,2$ ,  $12,3 \pm 0,2$ ,  $13,3 \pm 0,2$  y  $16,1 \pm 0,2$ .

30

En otra realización, la invención se refiere a la modificación cristalina MeOH-1 que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha 1$ , con picos característicos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$ :  $6,2 \pm 0,2$ ,  $18,9 \pm 0,2$ ,  $10,1 \pm 0,2$ ,  $14,6 \pm 0,2$ ,  $18,6 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $22,2 \pm 0,2$ ,  $24,7 \pm 0,2$ ,  $12,3 \pm 0,2$ ,  $13,3 \pm 0,2$ ,  $16,1 \pm 0,2$  y uno o más de  $8,1 \pm 0,2$ ,  $9,3 \pm 0,2$ ,  $10,5 \pm 0,2$ ,  $10,9 \pm 0,2$ ,  $13,0 \pm 0,2$ ,  $14,4 \pm 0,2$ ,  $15,8 \pm 0,2$ ,  $17,6 \pm 0,2$ ,  $20,3 \pm 0,2$ ,  $20,7 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $22,7 \pm 0,2$ ,  $24,0 \pm 0,2$ ,  $24,3 \pm 0,2$  y  $26,1 \pm 0,2$ .

35

40

En otra realización, la invención se refiere a la modificación cristalina MeOH-1 que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha 1$ , con picos característicos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$ :  $6,2 \pm 0,2$ ,  $8,1 \pm 0,2$ ,  $9,3 \pm 0,2$ ,  $10,1 \pm 0,2$ ,  $10,5 \pm 0,2$ ,  $10,9 \pm 0,2$ ,  $12,3 \pm 0,2$ ,  $13,0 \pm 0,2$ ,  $13,3 \pm 0,2$ ,  $14,4 \pm 0,2$ ,  $14,6 \pm 0,2$ ,  $15,8 \pm 0,2$ ,  $16,1 \pm 0,2$ ,  $17,6 \pm 0,2$ ,  $18,6 \pm 0,2$ ,  $18,9 \pm 0,2$ ,  $19,1 \pm 0,2$ ,  $20,3 \pm 0,2$ ,  $20,7 \pm 0,2$ ,  $21,0 \pm 0,2$ ,  $22,2 \pm 0,2$ ,  $22,7 \pm 0,2$ ,  $24,0 \pm 0,2$ ,  $24,3 \pm 0,2$ ,  $24,7 \pm 0,2$  y  $26,1 \pm 0,2$ .

45

En aún otra realización, la invención se refiere a la modificación cristalina MeOH-1 que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha 1$ , tal como se muestra sustancialmente en la figura 8.

50

En un cuarto aspecto, la invención se refiere a la modificación cristalina 1-PrOH-1 de elobixibat.

En una realización, la invención se refiere a la modificación cristalina 1-PrOH-1 que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha 1$ , con picos característicos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$   $6,1 \pm 0,2$  y  $19,0 \pm 0,2$  o que tiene picos característicos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$   $6,1 \pm 0,2$  y  $19,0 \pm 0,2$  y uno o más de los picos característicos:  $10,0 \pm 0,2$ ,  $14,4 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$ ,  $18,8 \pm 0,2$ ,  $20,5 \pm 0,2$ ,  $10,3 \pm 0,2$ ,  $13,0 \pm 0,2$  y  $11,0 \pm 0,2$ .

55

En otra realización, la invención se refiere a la modificación cristalina 1-PrOH-1 que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha 1$ , con picos característicos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$ :  $6,1 \pm 0,2$ ,  $19,0 \pm 0,2$ ,  $10,0 \pm 0,2$ ,  $14,4 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$ ,  $18,8 \pm 0,2$ ,  $20,5 \pm 0,2$ ,  $10,3 \pm 0,2$ ,  $13,0 \pm 0,2$ ,  $11,0 \pm 0,2$  y uno o más de  $7,9 \pm 0,2$ ,  $9,2 \pm 0,2$ ,  $12,1 \pm 0,2$ ,  $13,6 \pm 0,2$ ,  $15,0 \pm 0,2$ ,  $15,3 \pm 0,2$ ,  $15,8 \pm 0,2$ ,  $17,1 \pm 0,2$ ,  $17,6 \pm 0,2$ ,  $20,2 \pm 0,2$ ,  $21,1 \pm 0,2$ ,  $21,9 \pm 0,2$ ,  $22,1 \pm 0,2$ ,  $22,4 \pm 0,2$ ,  $23,5 \pm 0,2$ ,  $23,8 \pm 0,2$ ,  $24,3 \pm 0,2$ ,  $24,5 \pm 0,2$ ,  $25,4 \pm 0,2$  y  $26,2 \pm 0,2$ .

60

En otra realización, la invención se refiere a la modificación cristalina 1-PrOH-1 que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha 1$ , con picos característicos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$ :  $6,1 \pm 0,2$ ,  $7,9 \pm 0,2$ ,  $9,2 \pm 0,2$ ,  $10,0 \pm 0,2$ ,  $10,3 \pm 0,2$ ,  $11,0 \pm 0,2$ ,  $12,1 \pm 0,2$ ,  $13,0 \pm 0,2$ ,  $13,6 \pm 0,2$ ,  $14,4 \pm 0,2$ ,  $15,0 \pm 0,2$ ,  $15,3 \pm 0,2$ ,  $15,8 \pm 0,2$ ,  $17,1 \pm 0,2$ ,

65

17,6 ± 0,2, 18,3 ± 0,2, 18,5 ± 0,2, 18,8 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 19,4 ± 0,2, 20,2 ± 0,2, 20,5 ± 0,2, 21,1 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 22,1 ± 0,2, 22,4 ± 0,2, 23,1 ± 0,2, 23,5 ± 0,2, 23,8 ± 0,2, 24,3 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 25,4 ± 0,2, 26,0 ± 0,2 y 26,2 ± 0,2.

5 En aún otra realización, la invención se refiere a la modificación cristalina 1-PrOH-1 que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación CuK $\alpha$ 1, tal como se muestra sustancialmente en la figura 9.

En un quinto aspecto, la invención se refiere a la modificación cristalina 2-PrOH-1 de elobixibat.

10 En una realización, la invención se refiere a la modificación cristalina 2-PrOH-1 que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación CuK $\alpha$ 1, con picos característicos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$  6,1 ± 0,2 y 19,0 ± 0,2 o que tiene picos característicos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$  6,1 ± 0,2 y 19,0 ± 0,2 y uno o más de los picos característicos: 10,0 ± 0,2, 14,4 ± 0,2, 18,3 ± 0,2, 18,8 ± 0,2, 20,5 ± 0,2, 10,3 ± 0,2, 12,9 ± 0,2 y 11,0 ± 0,2.

15 En otra realización, la invención se refiere a la modificación cristalina 2-PrOH-1 que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación CuK $\alpha$ 1, con picos característicos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$ : 6,1 ± 0,2, 19,0 ± 0,2, 10,0 ± 0,2, 14,4 ± 0,2, 18,3 ± 0,2, 18,8 ± 0,2, 20,5 ± 0,2, 10,3 ± 0,2, 12,9 ± 0,2, 11,0 ± 0,2 y uno o más de 9,1 ± 0,2, 12,1 ± 0,2, 13,6 ± 0,2, 14,9 ± 0,2, 15,2 ± 0,2, 15,7 ± 0,2, 17,1 ± 0,2, 17,6 ± 0,2, 18,5 ± 0,2, 19,4 ± 0,2, 20,2 ± 0,2, 21,1 ± 0,2, 21,7 ± 0,2, 22,1 ± 0,2, 22,3 ± 0,2, 23,1 ± 0,2, 23,4 ± 0,2, 23,7 ± 0,2, 24,1 ± 0,2, 24,4 ± 0,2, 24,6 ± 0,2, 25,1 ± 0,2, 25,4 ± 0,2, 25,9 ± 0,2, 26,2 ± 0,2, 27,4 ± 0,2 y 29,2 ± 0,2.

20 En otra realización, la invención se refiere a la modificación cristalina 2-PrOH-1 que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación CuK $\alpha$ 1, con picos característicos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$ : 6,1 ± 0,2, 9,1 ± 0,2, 10,0 ± 0,2, 10,3 ± 0,2, 11,0 ± 0,2, 12,1 ± 0,2, 12,9 ± 0,2, 13,6 ± 0,2, 14,4 ± 0,2, 14,9 ± 0,2, 15,2 ± 0,2, 15,7 ± 0,2, 17,1 ± 0,2, 17,6 ± 0,2, 18,5 ± 0,2, 19,4 ± 0,2, 20,2 ± 0,2, 20,5 ± 0,2, 21,1 ± 0,2, 21,7 ± 0,2, 22,1 ± 0,2, 22,3 ± 0,2, 23,1 ± 0,2, 23,4 ± 0,2, 23,7 ± 0,2, 24,1 ± 0,2, 24,4 ± 0,2, 24,6 ± 0,2, 25,0 ± 0,2, 25,4 ± 0,2, 25,9 ± 0,2, 26,2 ± 0,2, 27,4 ± 0,2 y 29,2 ± 0,2.

30 En aún otra realización, la invención se refiere a la modificación cristalina 2-PrOH-1 que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación CuK $\alpha$ 1, tal como se muestra sustancialmente en la figura 10.

En un sexto aspecto, la invención se refiere a la modificación cristalina I de elobixibat.

35 En una realización, la invención se refiere a la modificación cristalina I que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación CuK $\alpha$ 1, con picos característicos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$  5,2 ± 0,2 y/o 10,0 ± 0,2.

En otra realización, la invención se refiere a la modificación cristalina I que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación CuK $\alpha$ 1, con picos característicos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$ : 5,2 ± 0,2 y 10,0 ± 0,2 y uno o más de los picos característicos: 4,9 ± 0,2, 6,0 ± 0,2, 7,6 ± 0,2, 10,5 ± 0,2, 11,3 ± 0,2, 18,8 ± 0,2, 20,4 ± 0,2 y 22,9 ± 0,2.

40 En otra realización, la invención se refiere a la modificación cristalina I que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación CuK $\alpha$ 1, con picos característicos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$ : 5,2 ± 0,2, 10,0 ± 0,2, 4,9 ± 0,2, 6,0 ± 0,2, 7,6 ± 0,2, 10,5 ± 0,2 y 11,3 ± 0,2.

45 En otra realización, la invención se refiere a la modificación cristalina I que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación CuK $\alpha$ 1, con picos característicos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$ : 5,2 ± 0,2, 10,0 ± 0,2, 4,9 ± 0,2, 6,0 ± 0,2, 7,6 ± 0,2, 10,5 ± 0,2, 11,3 ± 0,2, 18,8 ± 0,2, 20,4 ± 0,2, 22,9 ± 0,2, y uno o más de 3,1 ± 0,2, 4,4 ± 0,2, 7,4 ± 0,2, 7,8 ± 0,2, 8,2 ± 0,2, 12,4 ± 0,2, 13,3 ± 0,2, 13,5 ± 0,2, 14,6 ± 0,2, 14,9 ± 0,2, 16,0 ± 0,2, 16,6 ± 0,2, 16,9 ± 0,2, 17,2 ± 0,2, 17,7 ± 0,2, 18,0 ± 0,2, 18,3 ± 0,2, 19,2 ± 0,2, 19,4 ± 0,2, 19,4 ± 0,2, 19,4 ± 0,2, 20,1 ± 0,2, 20,7 ± 0,2, 20,9 ± 0,2, 21,1 ± 0,2, 21,4 ± 0,2, 21,8 ± 0,2, 21,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 22,3 ± 0,2, 23,4 ± 0,2, 24,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 24,8 ± 0,2, 26,4 ± 0,2, 27,1 ± 0,2 y 27,8 ± 0,2.

50 En otra realización, la invención se refiere a la modificación cristalina I que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación CuK $\alpha$ 1, con picos característicos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$ : 3,1 ± 0,2, 4,4 ± 0,2, 4,9 ± 0,2, 5,2 ± 0,2, 6,0 ± 0,2, 7,4 ± 0,2, 7,6 ± 0,2, 7,8 ± 0,2, 8,2 ± 0,2, 10,0 ± 0,2, 10,5 ± 0,2, 11,3 ± 0,2, 12,4 ± 0,2, 13,3 ± 0,2, 13,5 ± 0,2, 14,6 ± 0,2, 14,9 ± 0,2, 16,0 ± 0,2, 16,6 ± 0,2, 16,9 ± 0,2, 17,2 ± 0,2, 18,0 ± 0,2, 18,3 ± 0,2, 18,8 ± 0,2, 19,2 ± 0,2, 19,4 ± 0,2, 20,1 ± 0,2, 20,4 ± 0,2, 20,7 ± 0,2, 20,9 ± 0,2, 21,1 ± 0,2, 21,4 ± 0,2, 21,8 ± 0,2, 22,0 ± 0,2, 22,3 ± 0,2, 22,9 ± 0,2, 23,4 ± 0,2, 24,0 ± 0,2, 24,5 ± 0,2, 24,8 ± 0,2, 26,4 ± 0,2, 27,1 ± 0,2 y 27,8 ± 0,2.

60 En aún otra realización, la invención se refiere a la modificación cristalina I que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación CuK $\alpha$ 1, tal como se muestra sustancialmente en la figura 4.

65 Una ventaja con la modificación cristalina IV es que es más estable termodinámicamente en condiciones normales (21°C, el 10-30% de humedad relativa) que la modificación cristalina I y otras modificaciones cristalinas de elobixibat obtenidas a partir de metanol, etanol, 1-propanol o 2-propanol, o a partir de mezclas de cualquiera de estos alcoholes y agua. Esto permite un procedimiento de fabricación estable y seguro del principio activo y la formulación farmacológica.

Determinadas formas de elobixibat, tales como la modificación cristalina I de elobixibat, contienen una cantidad no estequiométrica de agua. En tales formas, la cantidad de agua puede variar (por ejemplo, dependiendo de la humedad relativa del aire, o entre diferentes lotes). En cambio, la modificación cristalina IV es un monohidrato estequiométrico, es decir, contiene aproximadamente un mol de agua por mol de sustancia (normalmente desde 0,9-1,1 moles de agua por mol de sustancia, sin incluir el agua adsorbida en la superficie de un cristal). Esto proporciona a la modificación cristalina IV un peso más estable a humedad relativa variable.

La modificación cristalina IV es un monohidrato altamente cristalino, que puede producirse mediante un procedimiento de transformación controlado a través del solvato de etanol EtOH-1 o a través de los solvatos alcohólicos isoestructurales MeOH-1, 1-PrOH-1 y 2-PrOH-1. La estructura cristalina de EtOH-1 permanece similar cuando se evapora el etanol y se reemplaza por agua. Además, el grado relativamente estable de cristalinidad de la modificación cristalina IV da como resultado una solubilidad reproducible del compuesto. Esto es de especial importancia para compuestos que van a usarse en preparaciones farmacéuticas, en las que cada comprimido o cápsula que contiene el principio activo farmacéutico debe tener las mismas propiedades farmacológicas. Por tanto, la modificación cristalina IV es más favorable para la preparación de formulaciones farmacéuticas de elobixibat que otras modificaciones cristalinas de elobixibat descubiertas hasta la fecha.

Aún otra ventaja con la modificación cristalina IV es que el hábito cristalino es más tridimensional en comparación con la modificación cristalina I, que es más bidimensional (en forma de aguja). Esto proporciona a la modificación cristalina IV propiedades ventajosas con respecto al manejo al granel y la formulación. Por ejemplo, hay una necesidad reducida, o incluso no hay la necesidad, de tamizar el material, por ejemplo, para romper tales cristales, y puede mezclarse más fácilmente con excipientes durante la formulación.

En otro aspecto, la divulgación se refiere a un procedimiento para la preparación de la modificación cristalina IV. Este procedimiento implica la preparación y el aislamiento de la modificación cristalina EtOH-1, o uno de los solvatos alcohólicos isoestructurales MeOH-1, 1-PrOH-1 y 2-PrOH-1, a partir de elobixibat o bien en bruto o bien puro. En una realización, el procedimiento comprende las etapas de:

- a) preparar una disolución saturada de elobixibat en alcohol o una mezcla de alcohol y agua en un recipiente;
- b) añadir elobixibat en exceso a la disolución saturada de la etapa a) de modo que se obtenga una suspensión;
- c) mantener la agitación de la suspensión, opcionalmente a aproximadamente de 5 a 25°C, preferiblemente de 20 a 25°C durante un periodo de varias horas hasta varios días o incluso una semana o más;
- d) recuperar el sólido obtenido en la etapa c), seguido por secado del sólido a vacío hasta la retirada de sustancialmente todo el alcohol; y
- e) exponer el sólido seco obtenido en la etapa d) a humedad del aire.

El material de partida en bruto o puro en la etapa a) es elobixibat amorfo u otra modificación cristalina de elobixibat. En determinadas realizaciones, el elobixibat está esencialmente libre de disolventes distintos de agua. En una realización preferida, el material de partida es la modificación cristalina I, que es una modificación cristalina relativamente estable de elobixibat. La modificación cristalina I puede obtenerse a partir de elobixibat en bruto, amorfo, tal como se describe en la sección experimental. Su difractograma de rayos X de polvo se muestra en la figura 4.

En determinadas realizaciones, la disolución saturada de elobixibat usada en la etapa a) está libre de cualquier disolvente excepto metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y agua, tal como menos del 0,5% p/p de disolventes excepto metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y agua. Si se usa una mezcla de metanol y agua, etanol y agua, 1-propanol y agua o 2-propanol y agua, la cantidad de metanol, etanol, 1-propanol o 2-propanol debe ser de al menos el 5% p/p en determinadas realizaciones. Lo más preferiblemente, el disolvente es de al menos el 90% o incluso el 100% p/p de metanol, etanol, 1-propanol o 2-propanol.

El sólido obtenido en la etapa c) es la modificación cristalina MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 o 2-PrOH-1. Se cree que en metanol, etanol, 1-propanol o 2-propanol, o en una mezcla de metanol, etanol, 1-propanol o 2-propanol y agua, la modificación cristalina MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 o 2-PrOH-1 es la forma más estable termodinámicamente. Por tanto, cuando se agita la suspensión de la etapa b) a aproximadamente de 5 a 25°C, tal como 20 - 25°C (preferiblemente para metanol), durante un periodo más largo de tiempo, a tal temperatura, cristalizarán MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 o 2-PrOH-1.

La modificación cristalina MeOH-1 es un solvato de metanol, la modificación cristalina EtOH-1 es un solvato de etanol, la modificación cristalina 1-PrOH-1 es un solvato de 1-propanol y la modificación cristalina 2-PrOH-1 es un solvato de 2-propanol. Cuando se secan estos solvatos a presión reducida y temperatura elevada, pierden sus moléculas alcohólicas y se convierten en un ansolvato. Con el fin de obtener una transformación completa de la

forma de solvato alcohólico a la forma de monohidrato, deben secarse MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 o 2-PrOH-1, de modo que se retire sustancialmente el alcohol incorporado en los cristales. Preferiblemente, el sólido se seca a vacío a temperaturas elevadas, tal como aproximadamente 50°C o tal como aproximadamente 65°C.

5 Cuando los cristales de ansolvato se exponen a humedad del aire, se absorben moléculas de agua y se forma un monohidrato, la modificación cristalina IV. La absorción de agua tiene lugar a una humedad relativa de tan solo el 10%. Para obtener resultados reproducibles y un alto grado de cristalinidad, se prefiere que los cristales de anhídrido se expongan al aire a una humedad relativa del 20-60% a 25°C. Por medio de análisis termogravimétrico, calorimetría diferencial de barrido, valoración de Karl Fischer y análisis de sorción dinámica de vapor, se ha demostrado que la modificación cristalina IV es un monohidrato.

Alternativamente, la modificación cristalina IV puede prepararse añadiendo cristales simiente a una disolución saturada de elobixibat en metanol, etanol, 1-propanol o 2-propanol o una mezcla de metanol, etanol, 1-propanol o 2-propanol y agua. Por tanto, en otra realización, el procedimiento comprende las etapas de:

- 15 a) preparar una disolución sobresaturada de elobixibat en alcohol o una mezcla de alcohol y agua, en un recipiente;
- b) añadir cristales simiente a la disolución sobresaturada de la etapa a);
- 20 c) mantener la agitación hasta que se obtenga un sólido;
- d) recuperar el sólido obtenido en la etapa c), seguido por secado del sólido a vacío hasta la retirada del alcohol; y
- 25 e) exponer el sólido seco obtenido en la etapa d) a humedad del aire.

El material de partida en bruto o puro en la etapa a) es elobixibat amorfo u otra modificación cristalina de elobixibat que, en determinadas realizaciones, está libre de disolventes distintos de alcohol y agua.

30 En determinadas realizaciones, la disolución sobresaturada de elobixibat usada en la etapa a) está libre de cualquier disolvente excepto alcohol y agua, tal como menos del 0,5% de disolventes excepto alcohol y agua. Si se usa una mezcla de alcohol y agua, la cantidad de alcohol debe ser de al menos el 5% p/p en determinadas realizaciones. Preferiblemente, el disolvente es metanol, etanol, 1-propanol o 2-propanol.

35 La disolución sobresaturada puede prepararse disolviendo el material de partida en metanol, etanol, 1-propanol o 2-propanol calientes o una mezcla caliente de metanol, etanol, 1-propanol o 2-propanol y agua, y después enfriando la disolución resultante. El disolvente caliente tiene preferiblemente una temperatura inicial de aproximadamente 40 a 45°C, y después se enfría la disolución hasta una temperatura tal como aproximadamente 25°C.

40 Los cristales simiente deben ser de la modificación cristalina IV. La adición de cristales simiente acelerará la formación y cristalización de MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 o 2-PrOH-1. El tiempo de agitación en la etapa c) puede, por tanto, ser considerablemente más corto, tal como 15 horas, o tal como 10 horas. La agitación puede mantenerse a una temperatura más baja, tal como de 5 a 10°C, o tal como de 0 a 5°C.

45 De manera interesante, incluso aunque la modificación cristalina IV sea un monohidrato, no puede obtenerse directamente de la modificación cristalina I cuando se agita en una mezcla de agua y metanol, etanol, 1-propanol o 2-propanol. En una mezcla de este tipo, la modificación cristalina I se transforma en el solvato alcohólico MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 o 2-PrOH-1, respectivamente, de los cuales se piensa que todos son una modificación cristalina más estable termodinámicamente que la modificación cristalina I en estas condiciones. De manera sorprendente, cuando el MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 o 2-PrOH-1 formado se expone posteriormente al 100% de humedad relativa, todavía no se transforma en el monohidrato. Esto muestra que las moléculas alcohólicas deben retirarse sustancialmente de la estructura cristalina antes de que las moléculas de agua puedan entrar y cambiar la estructura a la modificación cristalina IV.

55 Cuando se agita la modificación cristalina IV en metanol, etanol, 1-propanol o 2-propanol, o en una mezcla de metanol, etanol, 1-propanol o 2-propanol y agua, se transforma de nuevo en MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 o 2-PrOH-1. Se especula que esta transformación se produce en el plazo de tan sólo unos pocos minutos. Esto es un resultado probable del alto grado de similitud entre los patrones de DRXP para las modificaciones cristalinas MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1, 2-PrOH-1 y IV (véanse la figura 3 y la figura 7). Puesto que los patrones son tan similares, se cree, aunque sin dependencia de tal teoría, que la transformación puede producirse sin disolución y posterior recristalización, sino más bien mediante una transposición en el estado sólido.

65 El elobixibat es un inhibidor del transportador de ácido biliar ileal (IBAT). El transportador de ácido biliar ileal (IBAT) es el mecanismo principal para la reabsorción de ácidos biliares del tubo gastrointestinal. El bloqueo parcial o total de ese mecanismo de IBAT dará como resultado una menor concentración de ácidos biliares en la pared del intestino delgado, vena porta, parénquima hepático, vías biliares intrahepáticas y vías biliares extrahepáticas, incluyendo la vesícula biliar. Las enfermedades que pueden beneficiarse del bloqueo parcial o total del mecanismo

de IBAT pueden ser las que tienen, como defecto fisiopatológico primario, síntomas de concentración excesiva de ácidos biliares en el suero y en los órganos anteriores.

Por tanto, en otro aspecto, la invención también se refiere a la modificación cristalina IV de elobixibat para su uso en terapia.

La modificación cristalina IV es útil en la profilaxis o el tratamiento de hipercolesterolemia, dislipidemia, síndrome metabólico, obesidad, trastornos del metabolismo de ácidos grasos, trastornos del uso de glucosa, trastornos en los que está implicada resistencia a la insulina, diabetes *mellitus* tipo 1 y tipo 2, hepatopatías, diarrea durante la terapia que comprende un compuesto inhibidor de IBAT, estreñimiento incluyendo estreñimiento crónico, por ejemplo, estreñimiento funcional, incluyendo estreñimiento crónico y síndrome del intestino irritable con predominio de estreñimiento (SII-E). El tratamiento y la profilaxis del estreñimiento se describen en el documento WO 2004/089350.

Se seleccionan enfermedades potenciales adicionales que van a tratarse con la modificación cristalina IV del grupo que consiste en parénquima hepático, trastornos metabólicos hereditarios del hígado, síndrome de Byler, defectos primarios de síntesis de ácidos biliares (AB) tales como xantomatosis cerebrotendinosa, defectos secundarios tales como síndrome de Zellweger, hepatitis neonatal, fibrosis quística (manifestaciones en el hígado), SA (síndrome de Alagille), colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP), hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria (CBP), fibrosis hepática, esteatosis hepática no alcohólica, HGNA/EHNA, hipertensión portal, colestasis general tal como ictericia debida a fármacos o durante el embarazo, colestasis intra y extrahepáticas tales como formas hereditarias de colestasis tales como CIFP1, colangitis esclerosante primaria (CEP), cálculos en la vesícula biliar y coledocolitiasis, tumor maligno que provoca obstrucción de las vías biliares, síntomas (rascarse, prurito) debidos a colestasis/ictericia, pancreatitis, hepatopatía autoinmunitaria crónica que conduce a colestasis progresiva, prurito de hepatopatía colestática y estados patológicos asociados con estados hiperlipidémicos.

Otras enfermedades que van a tratarse con la modificación cristalina IV se seleccionan del grupo que consiste en trastornos hepáticos y estados relacionados con los mismos, hígado graso, esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), hepatitis alcohólica, esteatosis hepática aguda, esteatosis hepática del embarazo, hepatitis inducida por fármacos, trastornos de sobrecarga de hierro, fibrosis hepática, cirrosis hepática, hepatoma, hepatitis vírica y problemas en relación con tumores y neoplasias del hígado, de las vías biliares y del páncreas.

Por tanto, en una realización, la invención se refiere a la modificación cristalina IV de elobixibat para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o un trastorno tal como se enumera en la reivindicación 19.

En otra realización, la divulgación se refiere al uso de la modificación cristalina IV de elobixibat en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o un trastorno tal como se enumera anteriormente.

En aún otra realización, la divulgación se refiere a un método de tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad o un trastorno tal como se enumera anteriormente en un animal de sangre caliente, que comprende administrar una cantidad eficaz de la modificación cristalina IV de elobixibat a un animal de sangre caliente que necesita tal tratamiento y/o profilaxis.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de la modificación cristalina IV, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Aún otro aspecto de la divulgación se refiere al uso de la modificación cristalina IV en la preparación de una composición farmacéutica, que comprende mezclar la modificación cristalina IV con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica puede comprender además al menos otro principio activo, tal como un principio activo seleccionado de un inhibidor de IBAT; un péptido enteroendocrino o potenciador del mismo; un inhibidor de dipeptidil peptidasa-IV; una biguanidina; un mimético de incretina; una tiazolidinona; un agonista de PPAR; un inhibidor de HMG Co-A reductasa; un aglutinante de ácido biliar; un modulador del receptor TGR5; un miembro de la clase de compuestos de prostano; un agonista de guanilato ciclasa C; un agonista del receptor de serotonina 5-HT4; o una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de estos principios activos. También se describen ejemplos de tales combinaciones en el documento WO2012/064268.

La modificación cristalina IV se administrará normalmente a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria dentro del intervalo de 5 a 5000 mg por metro cuadrado de superficie corporal, es decir aproximadamente de 0,1 a 100 mg/kg o de 0,01 a 50 mg/kg, y esto proporciona normalmente una dosis terapéuticamente eficaz. Una forma de dosis unitaria, tal como un comprimido o cápsula, contendrá habitualmente de aproximadamente 1 a 250 mg de principio activo, tal como de aproximadamente 1 a 100 mg, o de aproximadamente 5 a 50 mg, por ejemplo, de aproximadamente 1 a 20 mg. La dosis diaria puede administrarse como una única dosis o dividida en una, dos, tres o más dosis unitarias. Una dosis diaria administrada por vía oral de un inhibidor de IBAT está preferiblemente dentro de 0,1 a 1000 mg, más preferiblemente de 1 a 100 mg, tal como de 5 a 15 mg.

La dosificación requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico dependerá de la vía de administración, la gravedad de la enfermedad, la edad y el peso del paciente y otros factores considerados normalmente por el médico adjunto cuando determina el régimen y los niveles de dosificación individuales apropiados para un paciente particular.

#### Definiciones

El término “modificación cristalina” se refiere a una fase sólida cristalina de un compuesto orgánico. Una modificación cristalina puede ser o bien un solvato o bien un ansolvato.

El término “solvato” se refiere a una fase sólida cristalina de un compuesto orgánico, que tiene moléculas de disolvente incorporadas en su estructura cristalina. Un “hidrato” es un solvato en el que el disolvente es agua, mientras que un “solvato mezclado” es un solvato que contiene moléculas de más de un disolvente.

El término “suspensión” se refiere a una disolución saturada a la que se le añade un exceso de sólido, formando así una mezcla de sólido y disolución saturada, una “suspensión”.

Tal como se usan en el presente documento, los términos “tratamiento”, “tratar” y “que tratan” se refieren a invertir, aliviar, retardar la aparición de, o inhibir el progreso de una enfermedad o un trastorno, o uno o más síntomas de los mismos, tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento puede administrarse después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otras realizaciones, el tratamiento puede administrarse en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes de la aparición de síntomas (por ejemplo, en vista de una historia de síntomas y/o en vista de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). También puede continuarse con el tratamiento después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para prevenir o retardar su recaída.

Cuando se hace referencia en el presente documento a un compuesto cristalino, preferiblemente la cristalinidad tal como se estima mediante datos de difracción de rayos X de polvo es mayor de aproximadamente el 70%, tal como mayor de aproximadamente el 80%, particularmente mayor de aproximadamente el 90%, más particularmente mayor de aproximadamente el 95%. En realizaciones de la invención, el grado de cristalinidad tal como se estima mediante datos de difracción de rayos X de polvo es mayor de aproximadamente el 98%, preferiblemente mayor de aproximadamente el 99%, en el que el % de cristalinidad se refiere al porcentaje en peso de la masa de muestra total que es cristalina.

Preferiblemente una modificación cristalina según la invención está sustancialmente libre de otras modificaciones cristalinas del compuesto. Preferiblemente, las modificaciones cristalinas de elobixibat descritas incluyen menos de, por ejemplo, el 20%, el 15%, el 10%, el 5%, el 3%, o particularmente, menos del 1% en peso de otras modificaciones cristalinas de elobixibat. Por tanto, preferiblemente, la pureza de las modificaciones cristalinas de elobixibat descritas es de >80%, >85%, >90%, >95%, >97%, o particularmente >99%.

La invención se describirá a continuación mediante los siguientes ejemplos que no limitan la invención en ningún aspecto. Todos los documentos y referencias citamos se incorporan como referencia.

#### Abreviaturas

|          |                              |
|----------|------------------------------|
| mod. cr. | modificación cristalina      |
| EtOH     | etanol                       |
| h        | hora(s)                      |
| HDPE     | polietileno de alta densidad |
| LDPE     | polietileno de baja densidad |
| MeOH     | metanol                      |
| min      | minuto(s)                    |
| 1-PrOH   | 1-propanol                   |
| 2-PrOH   | 2-propanol                   |

#### **Métodos experimentales**

##### Análisis de difracción de rayos X de polvo (DRXP)

Se molieron ligeramente muestras secas en un mortero de ágata, si fuera necesario, y luego se extendieron sobre un soporte de muestra. Se añadieron muestras de suspensión al soporte de muestra en húmedo y se analizaron tanto húmedas como secas. Se recogieron datos de DRXP sobre un portamuestras de fondo cero (ZBH) de silicio cortado o sobre un portamuestras con filtro de aluminio poroso, usando un difractómetro X'Pert Pro de PANalytical, equipado con un detector X'celerator o PIXcel. Se agitó la muestra durante el análisis y se usó radiación de Cu. Se usaron los siguientes ajustes experimentales:

Tensión de tubo y corriente: 40 kV, 50 mA

Longitud de onda alfa1 (CuK $\alpha$ 1): 1,5406 Å

Longitud de onda alfa2 (CuK $\alpha$ 2): 1,5444 Å

Media de longitud de onda alfa1 y alfa2 (CuK $\alpha$ ): 1,5418 Å

Ángulo de inicio [2 theta]: 1 - 4°

Ángulo de fin [2 theta]: 30 - 40°

Tiempo de análisis: 50 s ("barrido de 1 min"), 125 s ("barrido de 2 min"), 192 s ("barrido de 3 min"), 397 s ("barrido de 6 min"), 780 s ("barrido de 13 min"), 1020 s ("barrido de 17 min"), 4560 s ("barrido de 1 h")

A menos que se indique lo contrario, cuando se calculan las posiciones de pico a partir de datos de DRXP, en primer lugar se separaron los datos de la contribución de CuK $\alpha$ 2 y después se corrigieron frente a un patrón interno (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>).

Se conoce en la técnica que puede obtenerse un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene uno o más errores de medición, dependiendo de las condiciones de medición (tales como equipo, preparación de muestra o máquina usados). En particular, se conoce generalmente que las intensidades en un patrón de DRXP pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición y preparación de muestra. Por ejemplo, los expertos en la técnica de DRXP se darán cuenta de que las intensidades relativas de picos pueden variar según la orientación de la muestra en la prueba y según el tipo y ajuste del instrumento usado. El experto también se dará cuenta de que puede verse afectada la posición de reflexiones por la altura precisa a la que se sitúa la muestra en el difractor y la calibración de cero del difractor. La planaridad de la superficie de la muestra también puede tener un pequeño efecto. Por tanto, un experto en la técnica apreciará que el patrón de difracción presentado en el presente documento no ha de interpretarse como absoluto y cualquier forma cristalina que proporcione un patrón de difracción de polvo sustancialmente idéntico a los datos a conocer en el presente documento se encuentran dentro del alcance de la presente descripción (para información adicional, véase R. Jenkins y R.L. Snyder, "Introduction to X-ray powder diffractometry", John Wiley & Sons, 1996).

#### Análisis termogravimétrico (TGA)

Se añadieron aproximadamente 1 - 5 mg de muestra a una cuba de platino tarada que después se colocó en la posición de pesaje de un analizador de TGA Pyris 1 de Perkin-Elmer. Se elevó el horno y se registró el peso de partida de la muestra. Se inició entonces el programa de calentamiento. Se calentó la muestra a una velocidad de 10°C/min, empezando a 25°C y finalizando a 90 - 300°C, según dónde pudiera obtenerse una temperatura constante. Se purgó la muestra con gas nitrógeno seco durante el análisis.

#### Sorción dinámica de vapor (DVS)

Se pesaron aproximadamente 15 - 20 mg de la muestra en un receptáculo de cuarzo, que entonces se liberó de la electricidad estática exponiéndolo a una fuente radioactiva. Entonces, se colocó el receptáculo de cuarzo en un instrumento DVS Advantage de Surface Measurements System Ltd. Se secó la muestra con gas nitrógeno seco hasta que se alcanzó una dm/dt por debajo del 0,002% por minuto. Se ejecutó el instrumento en modo dm/dt usando una ventana dm/dt de 5 minutos, un tiempo de fase mínimo de 10 minutos y un tiempo de fase máximo de 360 minutos. Entonces se sometió la muestra a dos ciclos consecutivos de sorción-desorción, usando los parámetros del modo d/m/dt anteriores, y ejecutándose cada ciclo desde el 0 - 95 - 0% de humedad relativa (% de HR). Un ciclo consistía en 20 etapas, las situadas entre el 0 - 90% de HR se tomaron del 10% de HR cada una.

#### Calorimetría diferencial de barrido (CDB)

Se pesaron aproximadamente 2 mg de una muestra en una cubeta de CDB de aluminio sellada de manera no hermética con una tapa de aluminio (cubeta sellada). Se cargó entonces la muestra en un instrumento de CDB Diamond de Perkin-Elmer enfriado y se mantuvo a 30°C. Una vez que se obtuvo una respuesta de calor-flujo lo suficientemente estable, se calentó la muestra hasta 150°C a una velocidad de barrido de 5°C/min y se monitorizó la respuesta de calor-flujo resultante. Se usó una purga de nitrógeno para impedir la oxidación inducida térmicamente de la muestra durante el calentamiento, y también para reducir la inercia térmica a través de la muestra para aumentar la sensibilidad del instrumento. Antes del análisis, se calibró la temperatura y el calor-flujo del instrumento usando un patrón de referencia de indio.

Para experimentos de CDB a baja temperatura, se enfrió el instrumento de CDB Diamond de Perkin-Elmer y se mantuvo a 5°C, y entonces se analizó la muestra desde 5 hasta 200°C a una velocidad de barrido de 10°C/minuto.

El material de partida 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metil-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N*-(*t*-butoxicarbonilmetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina puede prepararse tal como se describe en el documento WO02/50051.

## 5 Ejemplos

### Ejemplo 1

#### Preparación de la modificación cristalina I

10 Se cargó tolueno (11,78 l) en un matraz de fondo redondo de 20 l con agitación y se añadió 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metil-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N*-(*t*-butoxicarbonilmetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (2,94 kg). Se añadió ácido fórmico (4,42 l) a la masa de reacción a 25-30°C. Se elevó la temperatura hasta 115-120°C y se agitó durante 6 horas. Se monitorizó la reacción mediante HPLC para garantizar que no más del 1% del material de partida permanecía en la masa de reacción. Se enfrió la masa de reacción hasta 40-43°C. Se añadió agua purificada (11,78 l) mientras se agitaba. Se enfrió adicionalmente la masa de reacción hasta 25-30°C y se agitó durante 15 min.

20 Se separaron las fases y se filtró la fase orgánica a través de un lecho de Celite (0,5 kg en 3 l de tolueno) y se recogió el filtrado. Se lavó el lecho de Celite con tolueno (5,9 l), se combinaron los filtrados y se concentraron a 38-40°C a vacío. Entonces se enfrió la masa de reacción hasta 25-30°C para obtener un sólido.

25 Se cargó etanol (3,7 l) en un matraz de fondo redondo limpio con agitación, y se añadió el sólido obtenido en la etapa previa. Se calentó la masa de reacción hasta 40-43°C y se agitó a esta temperatura durante 30 min. Entonces se enfrió la masa de reacción hasta 25-30°C a lo largo de un periodo de 30 min, y entonces se enfrió adicionalmente hasta 3-5°C a lo largo de un periodo de 2 h, seguido por agitación a esta temperatura durante 14 h. Se cargó etanol (3,7 l) a la masa de reacción con agitación, mientras se mantenía la temperatura a 0-5°C, y entonces se agitó la masa de reacción a esta temperatura durante 1 h. Entonces se filtró el material y se lavó con etanol (1,47 l), y se secó a vacío durante 30 min. Se secó el material en un secadero de bandejas extraíbles a vacío a 37-40°C durante 24 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se colocó el material en bolsas de LDPE dobles limpias bajo una atmósfera de nitrógeno y se almacenaron en un bidón de HDPE limpio. Rendimiento 1,56 kg.

35 La modificación cristalina I tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha_1$ , con picos característicos en las posiciones  $2\theta$ :  $3,1 \pm 0,2$ ,  $4,4 \pm 0,2$ ,  $4,9 \pm 0,2$ ,  $5,2 \pm 0,2$ ,  $6,0 \pm 0,2$ ,  $7,4 \pm 0,2$ ,  $7,6 \pm 0,2$ ,  $7,8 \pm 0,2$ ,  $8,2 \pm 0,2$ ,  $10,0 \pm 0,2$ ,  $10,5 \pm 0,2$ ,  $11,3 \pm 0,2$ ,  $12,4 \pm 0,2$ ,  $13,3 \pm 0,2$ ,  $13,5 \pm 0,2$ ,  $14,6 \pm 0,2$ ,  $14,9 \pm 0,2$ ,  $16,0 \pm 0,2$ ,  $16,6 \pm 0,2$ ,  $16,9 \pm 0,2$ ,  $17,2 \pm 0,2$ ,  $17,7 \pm 0,2$ ,  $18,0 \pm 0,2$ ,  $18,3 \pm 0,2$ ,  $18,8 \pm 0,2$ ,  $19,2 \pm 0,2$ ,  $19,4 \pm 0,2$ ,  $20,1 \pm 0,2$ ,  $20,4 \pm 0,2$ ,  $20,7 \pm 0,2$ ,  $20,9 \pm 0,2$ ,  $21,1 \pm 0,2$ ,  $21,4 \pm 0,2$ ,  $21,8 \pm 0,2$ ,  $22,0 \pm 0,2$ ,  $22,3 \pm 0,2$ ,  $22,9 \pm 0,2$ ,  $23,4 \pm 0,2$ ,  $24,0 \pm 0,2$ ,  $24,5 \pm 0,2$ ,  $24,8 \pm 0,2$ ,  $26,4 \pm 0,2$ ,  $27,1 \pm 0,2$  y  $27,8 \pm 0,2$ . El difractograma de rayos X de polvo se muestra en la figura 4.

### 40 Ejemplo 2

#### Preparación de la modificación cristalina IV mediante EtOH-1

45 Se añadió la modificación cristalina I de elobixibat (60 mg) a etanol (1,0 ml) y a una mezcla de etanol y agua (0,25 + 0,75 ml) a 21°C, de modo que se produjeron suspensiones. Entonces se añadió una barra de agitación a cada recipiente y se cerraron los recipientes. Se dejaron los recipientes bien agitados a 21°C durante una semana. Se tomaron muestras del residuo sólido en cada uno de los recipientes de experimento con una pipeta Pasteur a un portamuestras de fondo cero de silicio cortado, y se analizaron las muestras con dos barridos de DRXP de 1 minuto consecutivos, desde 1 hasta 40° en  $2\theta$ . Después, se realizaron este análisis de DRXP o uno algo más largo (3 minutos y 12 segundos) hasta que se obtuvieron dos difractogramas de DRXP consecutivos e idénticos. Cuando las muestras se habían analizado de esta manera, se dejaron en la atmósfera de laboratorio abierta durante 1 día. En estas condiciones (aproximadamente 21°C y el 30% de humedad relativa) y con el pequeño tamaño de muestra, se evaporaron moléculas de etanol del cristal y se reemplazaron por agua, produciendo así la modificación cristalina IV.

### 55 Ejemplo 3

#### Preparación de la modificación cristalina IV mediante MeOH-1

60 Se añadieron aproximadamente 80 mg de la modificación cristalina IV de elobixibat a un recipiente Chromacol y entonces se añadieron 1,0 ml de metanol y se añadió una barra de agitación. Se cerró el recipiente con un tapón engarzado, se agitó durante un día a 21°C y entonces se tomó una muestra en un portamuestras de fondo cero (ZBH) de silicio cortado y se analizó con DRXP repetidamente según se secaba la muestra. Cuando parecía visualmente seco, se analizó con TGA y entonces se permitió que absorbiera humedad de la atmósfera del laboratorio ambiental antes de que se volviera a analizar con DRXP. Los datos de DRXP en la muestra húmeda se muestran en la figura 8 y después del análisis TGA en la figura 6.

Ejemplo 4Preparación de la modificación cristalina IV mediante 1-PrOH-1

5 Se añadieron 99,6 mg de la modificación cristalina IV de elobixibat a un recipiente Chromacol y entonces se añadieron 1,0 ml de 1-propanol y una barra de agitación. Se cerró el recipiente con un tapón engrazado, se agitó durante un día a 21°C y entonces se tomó una muestra en un portamuestras de fondo cero (ZBH) de silicio cortado y se analizó con DRXP repetidamente según se secaba la muestra. Cuando parecía visualmente seco se analizó con TGA y entonces se permitió que absorbiera humedad de la atmósfera del laboratorio ambiental antes de que se volviera a analizar con DRXP. Los datos de DRXP en la muestra húmeda se muestran en la figura 9 y después del análisis TGA se proporcionan en la figura 6.

Ejemplo 5Preparación de la modificación cristalina IV mediante 2-PrOH-1

15 Se añadieron 103,5 mg de la modificación cristalina IV de elobixibat a un recipiente Chromacol y entonces se añadieron 1,0 ml de 2-propanol y una barra de agitación. Se cerró el recipiente con un tapón engrazado, se agitó durante un día a 21°C y entonces se tomó una muestra en un portamuestras de fondo cero (ZBH) de silicio cortado y se analizó con DRXP repetidamente según se secaba la muestra. Cuando parecía visualmente seco se analizó con TGA y entonces se permitió que absorbiera humedad de la atmósfera del laboratorio ambiental antes de que se volviera a analizar con DRXP. Los datos de DRXP en la muestra húmeda se muestran en la figura 10 y después del análisis TGA se proporcionan en la figura 6.

Ejemplo 6Preparación de la modificación cristalina IV

30 Se cargaron tolueno (145,9 l) y 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-1'-fenil-1'-[N-(*t*-butoxicarbonilmetil)carbamoil]metil)carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (7,295 kg) en un reactor GLR de 250 l con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno, y se enfrió la masa de reacción hasta  $3 \pm 2^\circ\text{C}$ . Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (21,89 l) a la anterior masa de reacción a  $3 \pm 2^\circ\text{C}$  a lo largo de un periodo de 2-3 h. Se elevó la temperatura de la masa de reacción hasta  $25 \pm 5^\circ\text{C}$  y se continuó con la agitación a esta temperatura durante 21 h. Se monitorizó el progreso de la reacción mediante HPLC.

35 Se enfrió la masa de reacción hasta  $3 \pm 2^\circ\text{C}$  y se añadió agua purificada (29,18 l) a  $3 \pm 2^\circ\text{C}$  con agitación a lo largo de un periodo de 30-40 min. Entonces se calentó la masa de reacción hasta  $25 \pm 5^\circ\text{C}$  y se agitó a esta temperatura durante 15 min. Se permitió que la masa sedimentara durante 15 min y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con agua (3 x 29,18 l) y luego con una disolución de salmuera saturada (14,59 l). Después de cada lavado, se permitió que la masa sedimentara durante 15 min antes de la separación de las fases. Se filtró la fase orgánica a través de un filtro de acero inoxidable de tipo Nutsche sobre un lecho de Celite (3,0 kg de Celite en 17,0 l de tolueno) y se recogió el filtrado. Se lavó el lecho de Celite con tolueno (14,59 l). Se combinaron los filtrados y se concentraron a una temperatura por debajo de 40°C a vacío (500 - 600 mmHg) hasta aproximadamente de 7 a 14 l.

45 Se enfrió la masa anterior hasta  $25 \pm 5^\circ\text{C}$  y se añadió *n*-heptano (72,95 l) a lo largo de un periodo de 10-15 min. Se agitó la mezcla a  $25 \pm 5^\circ\text{C}$  durante 2 h y luego se filtró. Se lavaron los sólidos filtrados con *n*-heptano (14,59 l) y se secaron mediante succión durante aproximadamente 30 min.

50 Se secó el compuesto en bruto anterior en un secadero de bandejas extraíbles a vacío a  $38 \pm 2^\circ\text{C}$  (500 - 600 mm Hg) durante 10-12 h. Peso bruto: 6,65 kg. Pureza mediante HPLC: 98,5%.

55 Se cargó etanol absoluto (29,18 l) en un reactor de acero inoxidable de 250 l y se calentó hasta  $43 \pm 2^\circ\text{C}$ . Se añadió el producto bruto de la etapa anterior (6,65 kg) al etanol calentado previamente y se agitó a  $43 \pm 3^\circ\text{C}$  durante 15 min. Entonces se enfrió la disolución resultante hasta  $25 \pm 5^\circ\text{C}$  y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Durante este tiempo, la disolución se volvió turbia. Se sembró la masa con la modificación cristalina IV (2,0 g). Entonces se enfrió la masa hasta  $3 \pm 2^\circ\text{C}$  a lo largo de un periodo de 2 h, y se agitó a esta temperatura durante 10 h. Se filtraron los sólidos precipitados y se lavaron los sólidos con etanol enfriado (1 x 3,65 l). Se secó mediante succión el material durante 30 min. Entonces se secó el material en un secadero de bandejas extraíbles a vacío a  $25 \pm 5^\circ\text{C}$  (500 - 600 mmHg) durante 24 h y luego a  $63 \pm 2^\circ\text{C}$  (~600 mmHg) durante ~50 h. Se almacenó el producto secado en un contenedor de HDPE. Rendimiento 5,31 kg.

Los cristales absorbieron agua del aire. Se midió un contenido en agua del 2,70%. Se analizaron los cristales mediante DRXP y se muestran los resultados en la figura 1.

Ejemplo 7

Análisis termogravimétrico de la modificación cristalina IV

Se analizó una muestra de la modificación cristalina IV con DRXP y se comprobó el contenido en agua con TGA. La pérdida de peso para la modificación cristalina IV fue inicialmente lenta, pero se aceleró a aproximadamente 50°C y finalizó a aproximadamente 80°C. Se observó una pérdida de peso del 2,7% p/p.

Pudo repetirse el experimento varias veces usando la misma muestra, con resultados bastante similares. Aunque se había evaporado agua de la muestra durante el análisis TGA, los difractogramas de rayos X de polvo tomados antes y después del análisis TGA fueron similares (véase la figura 5). Esto indica que la absorción de agua tiene lugar muy rápidamente. Además, el experimento muestra que la modificación cristalina es muy estable, puesto que la forma cristalina se mantiene tras la evaporación y reabsorción de agua.

Ejemplo 8

Análisis termogravimétrico de la modificación cristalina I

Se analizó una muestra de la modificación cristalina I con DRXP y se comprobó el contenido en agua con TGA. Se produjo la pérdida de peso inmediatamente al inicio del análisis y terminó a 50-60°C, indicando que el agua en este compuesto está unida más ligeramente que en la modificación cristalina IV. Se observó una pérdida de peso del 0,99% p/p.

Ejemplo 9

Análisis de CDB de la modificación cristalina IV

La modificación cristalina IV presentó un evento endotérmico en el intervalo de temperatura de 45 a 90°C (inicio a 56°C) con un pico a 78°C, con una entalpía de 66,4 J/g. Este evento se debe a la evaporación de agua y se corresponde con una cantidad de agua de aproximadamente el 2,9% p/p.

Se observó un pico de fusión en el intervalo de temperatura de 95 a 125°C (inicio a 103°C) con un pico a 110°C.

Ejemplo 10

Análisis de CDB a baja temperatura de la modificación cristalina I

La modificación cristalina I presentó un evento endotérmico en el intervalo de temperatura de 15 a 85°C (inicio a 23°C) con un pico a 56°C, con una entalpía de 23,2 J/g. Este evento se debe a la evaporación de agua y se corresponde con una cantidad de agua de aproximadamente el 1,03% p/p.

Se observó un pico de fusión en el intervalo de temperatura de 110 a 145°C (inicio a 122°C) con un pico a 131°C.

Ejemplo 11

Análisis de sorción dinámica de vapor de la modificación cristalina IV

Se pesó una muestra de la modificación cristalina IV en la cubeta de escala de cuarzo de un instrumento de sorción dinámica de vapor de Scientific Instruments. Se liberó la muestra de electricidad estática moviendo un isótopo radioactivo sobre la misma y después se colocó en el instrumento. Se secó la muestra inyectando gas nitrógeno seco hasta que el peso era constante y luego se ejecutaron dos ciclos consecutivos de sorción-desorción. La modificación cristalina IV absorbe aproximadamente el 2,45% de agua entre el 0 y el 10% de HR, y un 0,36 a un 0,37% adicional de agua entre el 10 y el 60% de HR. El gráfico resultante se muestra en la figura 11.

En la figura 12, se muestra un gráfico de la captación de agua como una función del % de HR. Se obtuvo la muestra usada en la figura 12A a partir de material producido a escala de laboratorio, mientras que la muestra usada en la figura 12B se obtuvo de material de BPF producido a escala de planta piloto.

Ejemplo 12

Análisis de sorción dinámica de vapor de la modificación cristalina I

Se pesó una muestra de la modificación cristalina I en la cubeta de escala de cuarzo de un instrumento de sorción dinámica de vapor de Scientific Instruments. Se liberó la muestra de electricidad estática moviendo un isótopo radioactivo sobre la misma y después se colocó en el instrumento. Se secó la muestra inyectando gas nitrógeno seco hasta que el peso era constante y luego se ejecutaron dos ciclos consecutivos de sorción-desorción. La modificación cristalina I absorbe aproximadamente el 0,66% de agua entre el 0 y el 10% de HR, y de un 0,65 a un 0,69% adicional de agua entre el 10 y el 60% de HR. El gráfico resultante se muestra en la figura 13. En la figura 14

se muestra un gráfico de la captación de agua como una función del % de HR.

Ejemplo 13

5 Prueba de estabilidad de la modificación cristalina IV

Se almacenó un lote de la modificación cristalina IV en un vial de vidrio cerrado y se mantuvo a 20°C y entre el 20 y el 60% de HR durante 17 meses. Los datos de DRXP indicaron que la forma cristalina permanecía sin cambios después de 17 meses.

10

Ejemplo 14

Micrografía de la modificación cristalina IV

15 Con una pequeña espátula, se colocó una pequeña cantidad de la modificación cristalina IV sobre un portaobjetos para objetivo. Se añadió una gota de Miglyol y se mezclaron concienzudamente el sólido y el líquido con una aguja, generando así una suspensión. Se colocó un cubreobjetos encima de la suspensión y se empujó suavemente hacia abajo. Entonces se colocó el portaobjetos para objetivo en la mesa giratoria de un microscopio de luz polarizada Optiphot-2 de Nikon. La visión de la suspensión se enfocó bien y entonces se ajustó la luz con respecto a la iluminación Köhler. Entonces se insertó el segundo polarizador (el analizador) de manera perpendicular con respecto al primero (el polarizador) de manera que los dos polarizadores estaban perfectamente cruzados. Entonces se rotó ligeramente el analizador de manera que los dos polarizadores estaban ligeramente sin cruzar. La muestra se enfocó cuidadosamente y entonces se fotografió a través de un objetivo de 10 aumentos dando la figura 15.

20

25 Ejemplo 15

Micrografía de la modificación cristalina I

30 Siguiendo el procedimiento señalado en el ejemplo 14 pero usando la modificación cristalina I en su lugar, se obtuvo la micrografía mostrada en la figura 16.

30

Ejemplo 16

Análisis termogravimétrico de la modificación cristalina EtOH-1

35

Se analizó el contenido de disolvente de una muestra de EtOH-1 con TGA. Se observó una pérdida de peso de aproximadamente el 6% p/p, que indica que esta modificación cristalina contiene un mol de etanol.

Ejemplo 17

40

Difractograma de rayos X de polvo de alta resolución de elobixibat y comprimidos que comprenden la modificación cristalina I o IV

Método de medición:

45

Difracción de rayos X de polvo en una instalación de radiación de alto brillo 'SPring-8 26B1'

Detector: detector de placas de obtención de imágenes R-AXIS V (fabricante: RIGAKU)

50

Longitud de onda de radiación: 1,0000 Å

Tamaño del haz: 100 µm x 100 µm

Distancia entre la muestra y el detector: 420 mm

55

Muestra para la medición: contenida en un capilar de vidrio

Ángulo de vibración: 80,0°

60

Tiempo de exposición: 80 segundos

Intervalo de medición: 3 - 15° (2θ)

Temperatura de medición: 20°C

65

Se realizaron mediciones de difracción de rayos X de polvo con SPring-8 26B1 de la modificación cristalina I

(obtenida en el ejemplo 1) y la modificación cristalina IV. Los resultados se muestran en la figura 17.

5 Se mezclaron los componentes en las cantidades mostradas en la tabla 1. Los polvos mezclados se formaron para dar comprimidos con máquinas de preparación de comprimidos (Manesty Betapress) con la condición (peso: 3,15-3,25 g; altura: 3,85 mm) de obtener los comprimidos que comprenden la modificación cristalina I, comprimidos que comprenden la modificación cristalina IV y comprimidos de placebo, respectivamente.

Tabla 1

| Componentes              | Cantidad/unidad (mg)     |                           |         |
|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------|
|                          | Comprimidos (mod. cr. I) | Comprimidos (mod. cr. IV) | Placebo |
| Elobixibat (mod. cr. I)  | 15                       | -                         | -       |
| Elobixibat (mod. cr. IV) | -                        | 15                        | -       |
| Celulosa microcristalina | 170,42                   | 170,42                    | 179,42  |
| Manitol                  | 113,62                   | 113,62                    | 119,62  |
| Hipromelosa 5cP          | 8,00                     | 8,00                      | 8,00    |
| Croscarmelosa sódica     | 8,00                     | 8,00                      | 8,00    |
| Sílice coloidal anhidra  | 1,76                     | 1,76                      | 1,76    |
| Estearato de magnesio    | 3,20                     | 3,20                      | 3,20    |
| Opadry II                | 16,0                     | 16,0                      | 16,0    |

10 Se molieron los comprimidos que comprenden la modificación cristalina I para realizar la medición de difracción de rayos X de polvo con SPring-8 26B1. Con el fin de identificar los picos de difracción de los aditivos distintos de la modificación cristalina I, se realizó la medición de difracción de rayos X de polvo de los comprimidos de placebo con SPring-8 26B1 de la misma manera. Se hallaron los picos de difracción característicos de los comprimidos que  
15 comprenden la modificación cristalina I (figura 18).

Se almacenaron los comprimidos en las condiciones de 40°C, el 75% de humedad relativa durante 8 semanas. Entonces, se realizó la medición de difracción de rayos X de polvo de los comprimidos almacenados con SPring-8 26B1 (figura 19). No se observaron cambios en los picos del difractograma de rayos X de polvo, y se hallaron los  
20 picos de difracción característicos de los comprimidos (modificación cristalina I).

Se realizó la medición de difracción de rayos X de polvo de la modificación cristalina IV con SPring-8 26B1 de la misma manera que antes. Se hallaron los picos de difracción característicos de los comprimidos que comprenden la  
25 modificación cristalina IV (figura 20).

Se almacenaron los comprimidos en las condiciones de 40°C, el 75% de humedad relativa durante 8 semanas, pero no se observaron cambios en los picos del difractograma de rayos X de polvo; se hallaron los picos de difracción  
característicos de los comprimidos (modificación cristalina IV) (figura 21).

30 Los resultados anteriores demuestran que la modificación cristalina IV puede existir de manera estable en comprimidos.

## REIVINDICACIONES

1. Monohidrato cristalino de elobixibat.
- 5 2. Monohidrato cristalino de elobixibat según la reivindicación 1, que es la modificación cristalina IV de elobixibat, que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha 1$ , con picos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$   $6,3 \pm 0,2$  y  $19,4 \pm 0,2$ .
- 10 3. Modificación cristalina según la reivindicación 2, que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha 1$ , con picos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$   $6,3 \pm 0,2$  y  $19,4 \pm 0,2$  y uno o más de los picos característicos:  $10,2 \pm 0,2$ ,  $10,5 \pm 0,2$ ,  $9,4 \pm 0,2$ ,  $9,5 \pm 0,2$ ,  $12,5 \pm 0,2$ ,  $14,6 \pm 0,2$ ,  $15,6 \pm 0,2$  y  $23,3 \pm 0,2$ .
- 15 4. Modificación cristalina IV de elobixibat según la reivindicación 2, que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha 1$ , tal como se muestra en la figura 1.
5. Modificación cristalina EtOH-1 de elobixibat, que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha 1$ , con picos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$   $6,1 \pm 0,2$  y  $18,9 \pm 0,2$ .
- 20 6. Modificación cristalina EtOH-1 de elobixibat según la reivindicación 5, que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha 1$ , tal como se muestra en la figura 2.
7. Modificación cristalina MeOH-1 de elobixibat, que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha 1$ , con picos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$   $6,2 \pm 0,2$  y  $18,9 \pm 0,2$ .
- 25 8. Modificación cristalina MeOH-1 de elobixibat según la reivindicación 7, que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha 1$ , tal como se muestra en la figura 8.
9. Modificación cristalina 1-PrOH-1 de elobixibat, que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha 1$ , con picos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$   $6,1 \pm 0,2$  y  $19,0 \pm 0,2$ .
- 30 10. Modificación cristalina 1-PrOH-1 de elobixibat según la reivindicación 9, que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha 1$ , tal como se muestra en la figura 9.
- 35 11. Modificación cristalina 2-PrOH-1 de elobixibat, que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha 1$ , con picos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$   $6,1 \pm 0,2$  y  $19,0 \pm 0,2$ .
- 40 12. Modificación cristalina 2-PrOH-1 de elobixibat según la reivindicación 11, que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha 1$ , tal como se muestra en la figura 10.
- 45 13. Modificación cristalina I de elobixibat, que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha 1$ , con picos en las posiciones  $^{\circ}2\theta$   $5,2 \pm 0,2$  y  $10,0 \pm 0,2$ .
14. Modificación cristalina I de elobixibat según la reivindicación 13, que tiene un patrón de DRXP obtenido con radiación  $\text{CuK}\alpha 1$ , tal como se muestra en la figura 4.
- 50 15. Modificación cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, para su uso en terapia.
16. Modificación cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones 13-14, para su uso en terapia.
- 55 17. Composición farmacéutica que comprende la modificación cristalina IV de elobixibat según una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
18. Uso de las modificaciones cristalinas MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 y 2-PrOH-1 de elobixibat según una cualquiera de las reivindicaciones 5-12, en un procedimiento para la preparación de la modificación cristalina IV de elobixibat según cualquiera de las reivindicaciones 2-4.
- 60 19. Modificación cristalina IV de elobixibat según una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en estreñimiento funcional, incluyendo estreñimiento crónico y síndrome del intestino irritable con predominio de estreñimiento (SII-E); síndrome de Alagille (SA); colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP); cirrosis biliar primaria (CBP); colangitis esclerosante primaria (CEP); prurito de hepatopatía colestática; esteatohepatitis no alcohólica (EHNA); y hepatoma.

FIG. 1

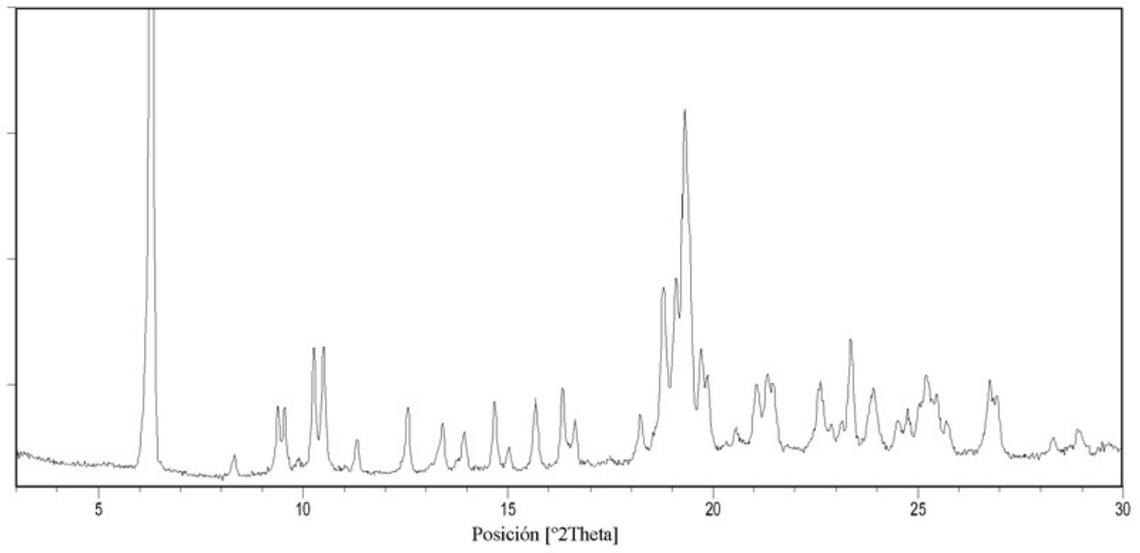


FIG. 2

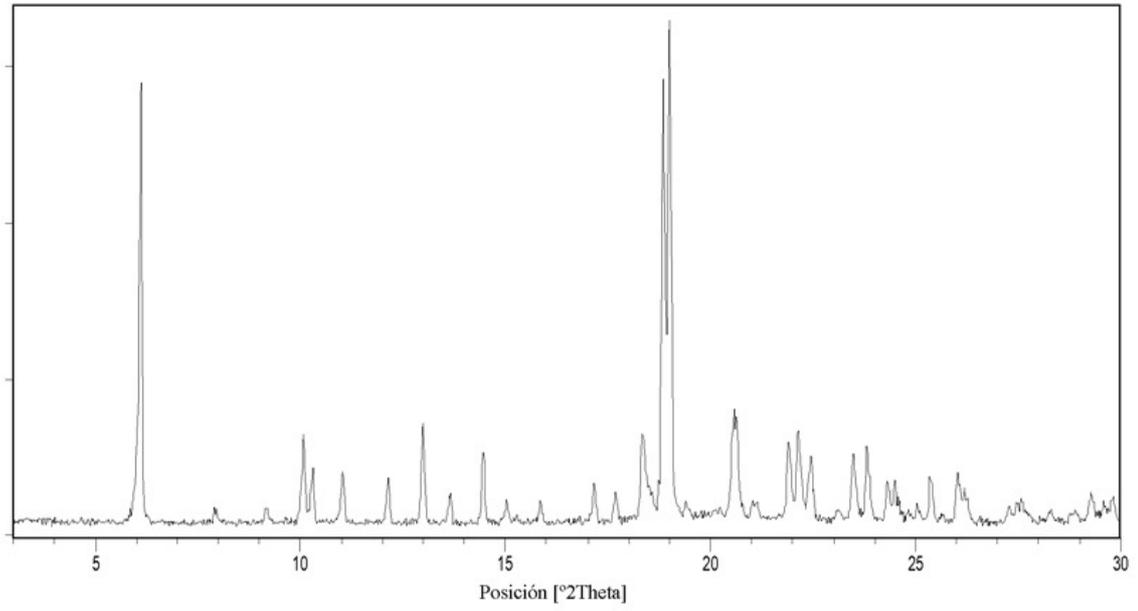


FIG. 3

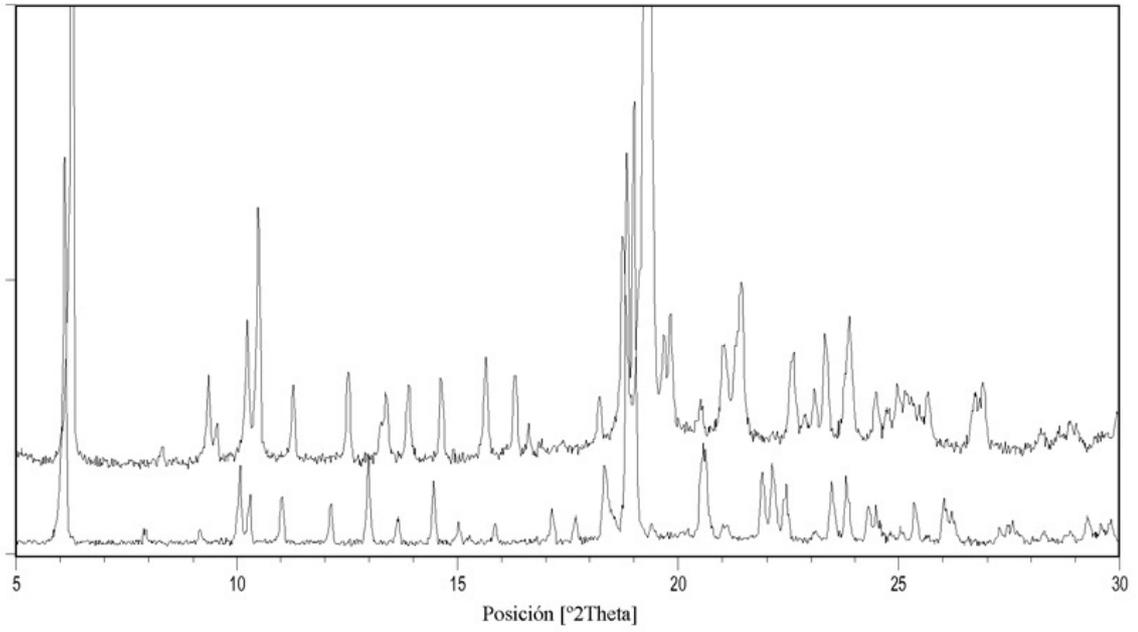


FIG. 4

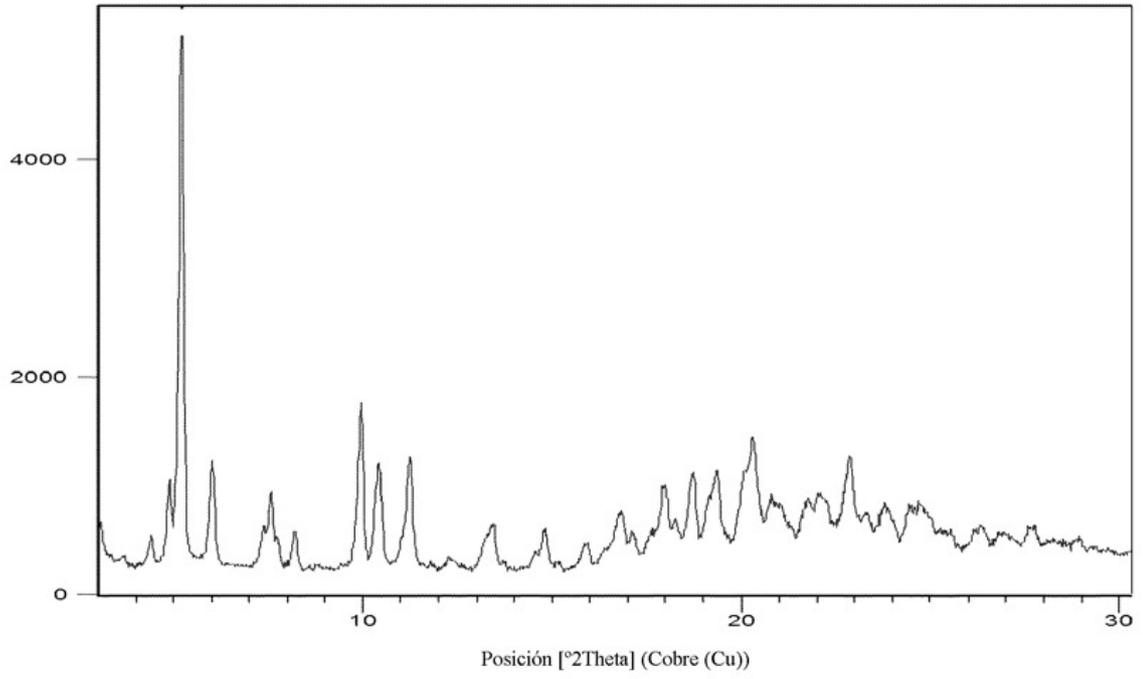


FIG. 5

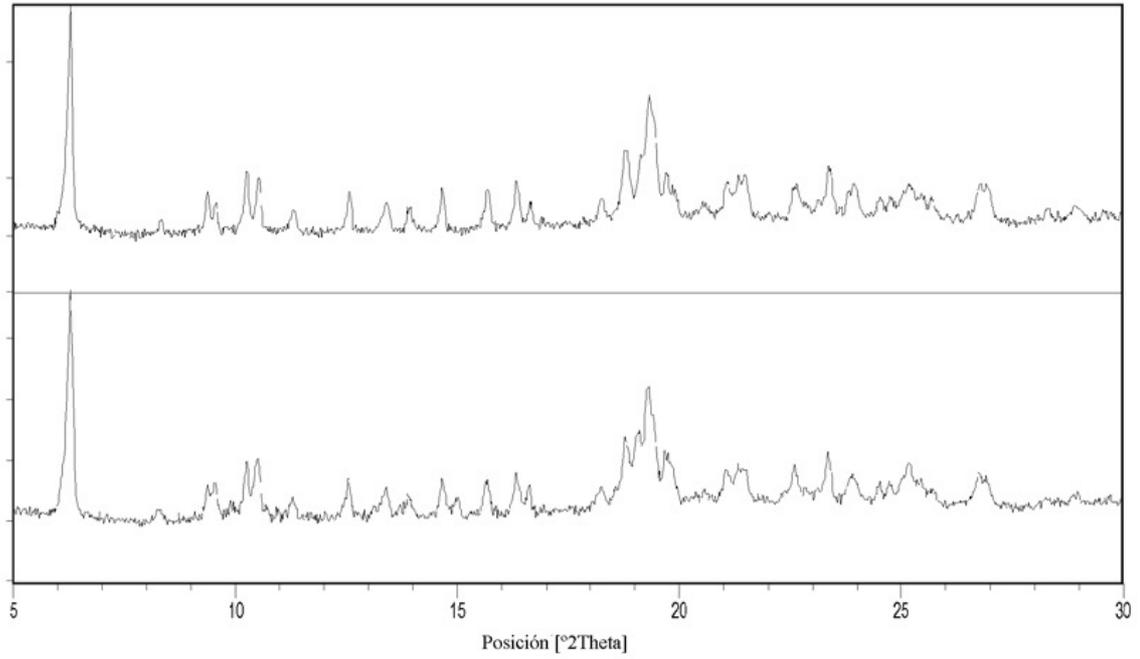


FIG. 6

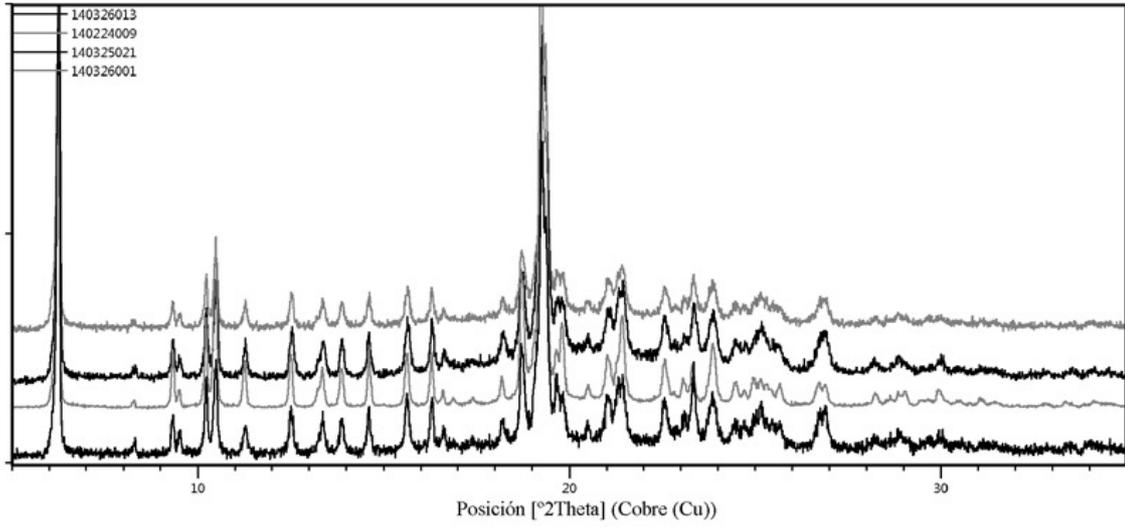


FIG. 7

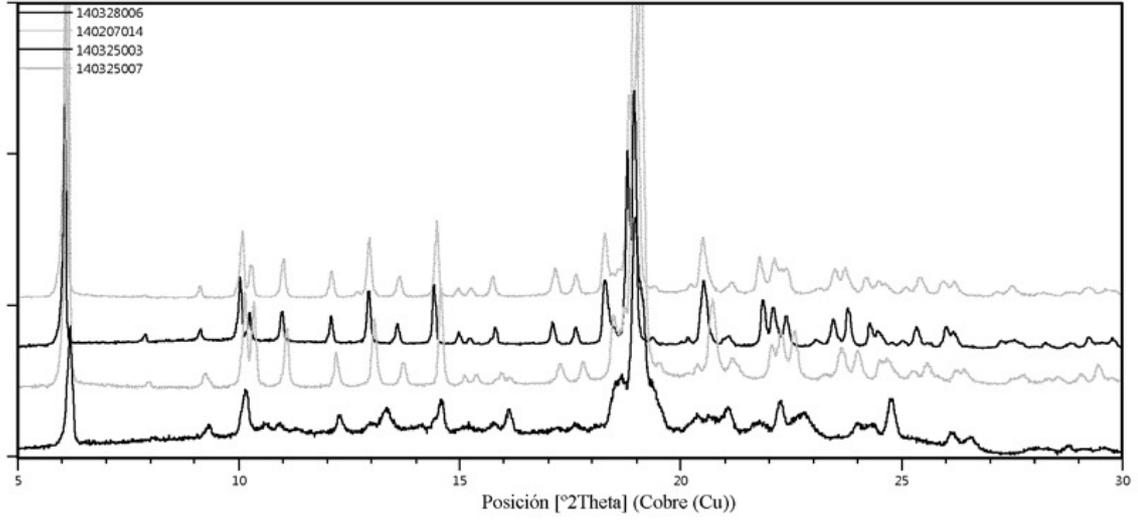


FIG. 8

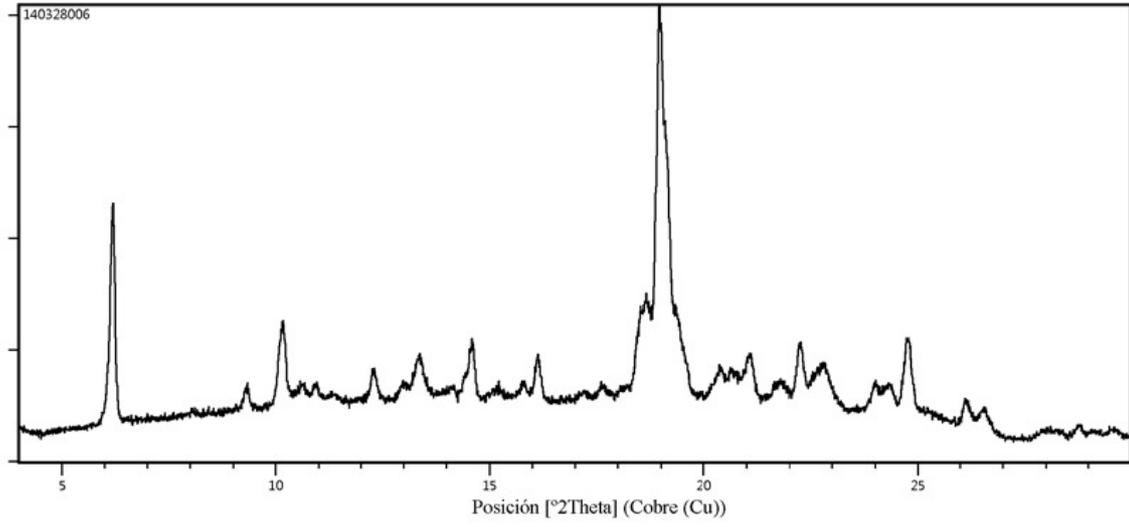


FIG.9

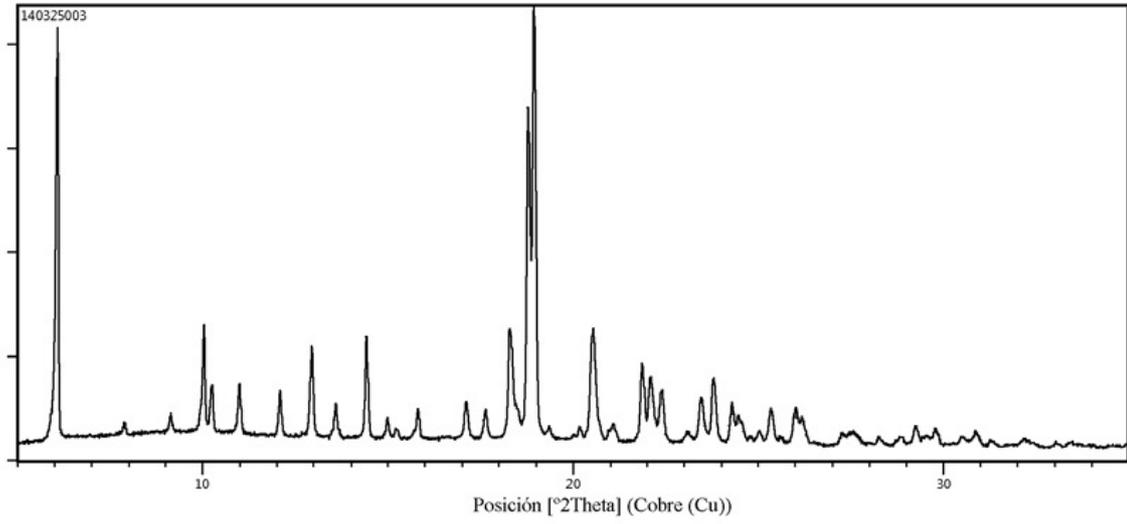


FIG. 10

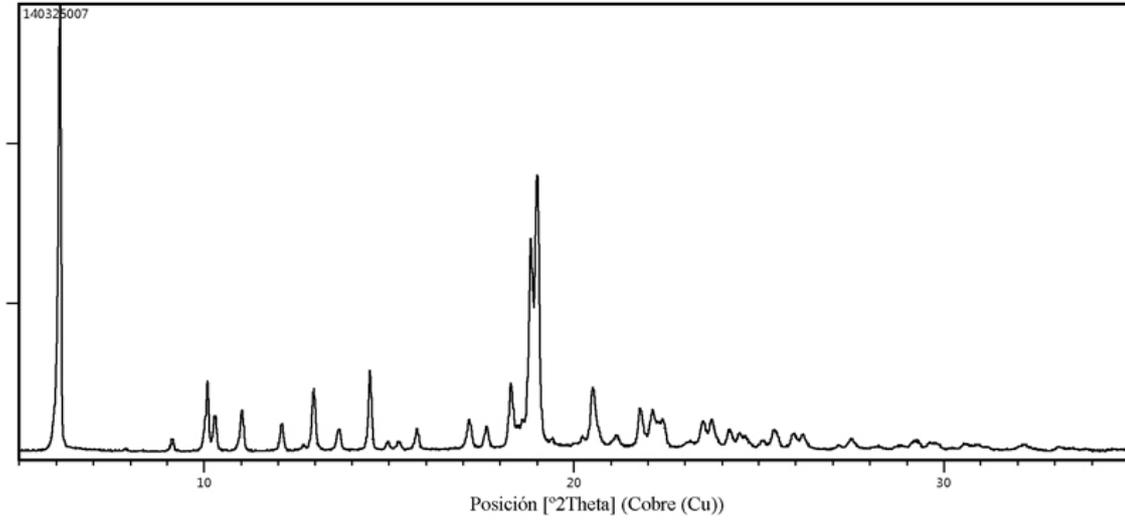


FIG. 11

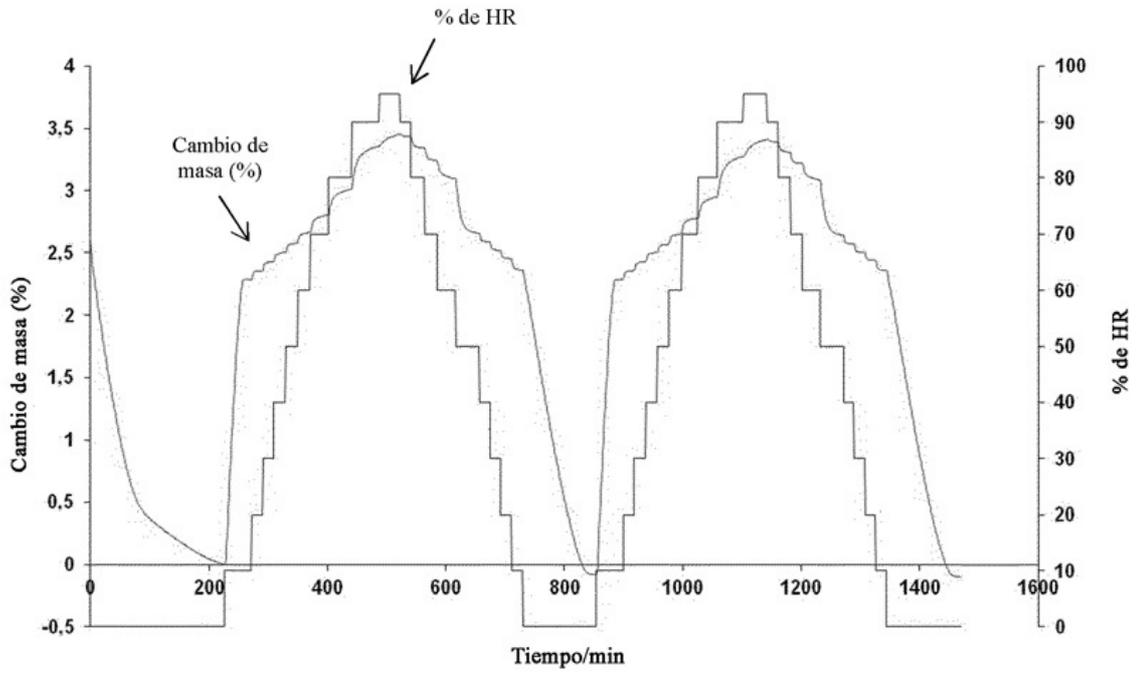


FIG. 12A

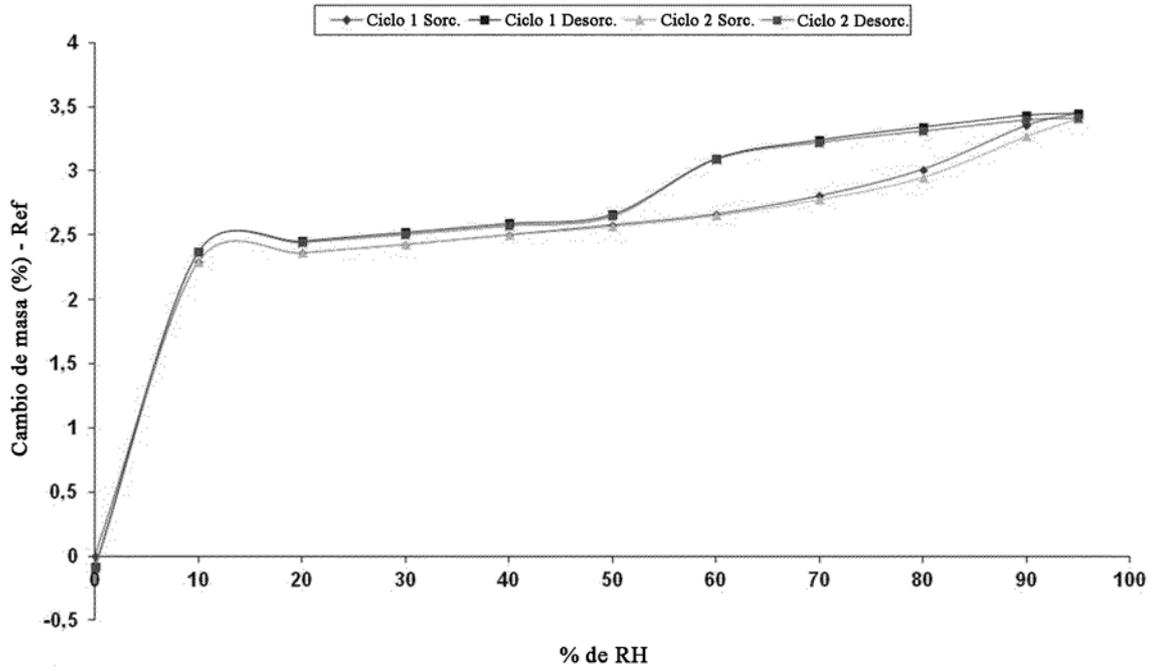


FIG. 12B

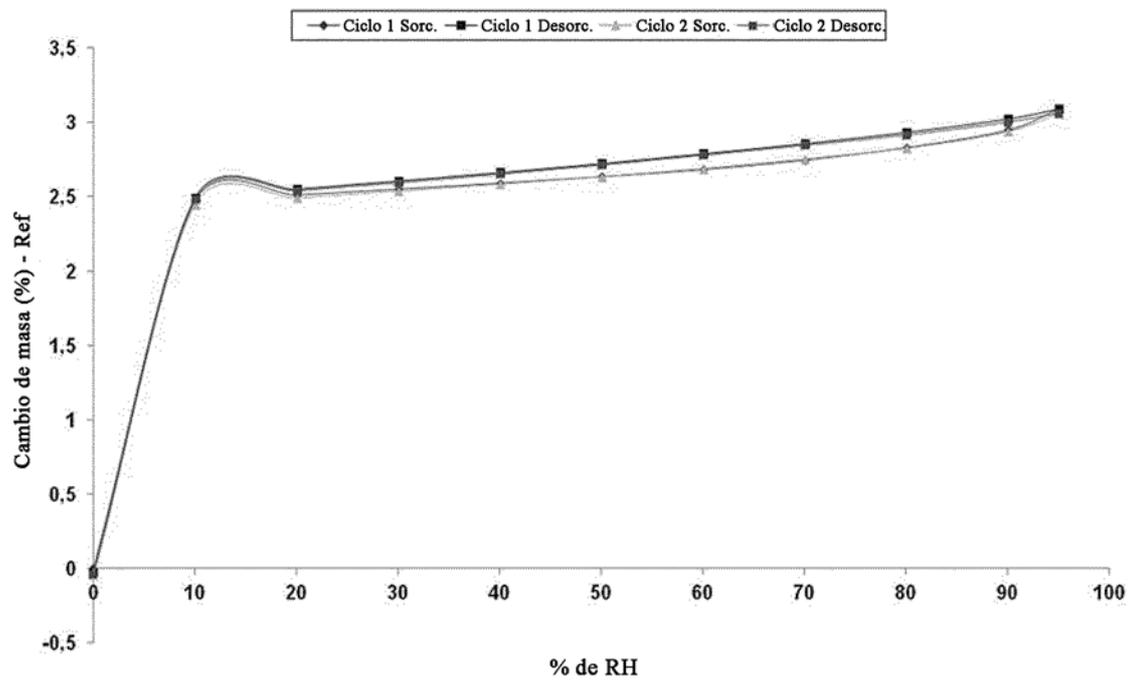


FIG. 13

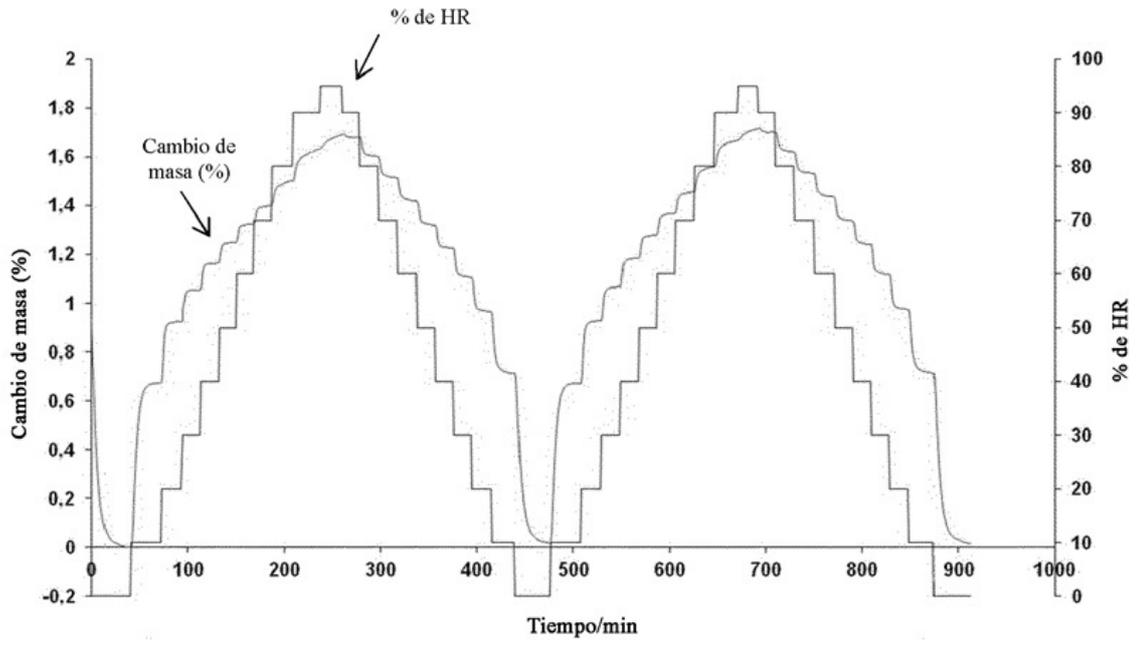


FIG. 14

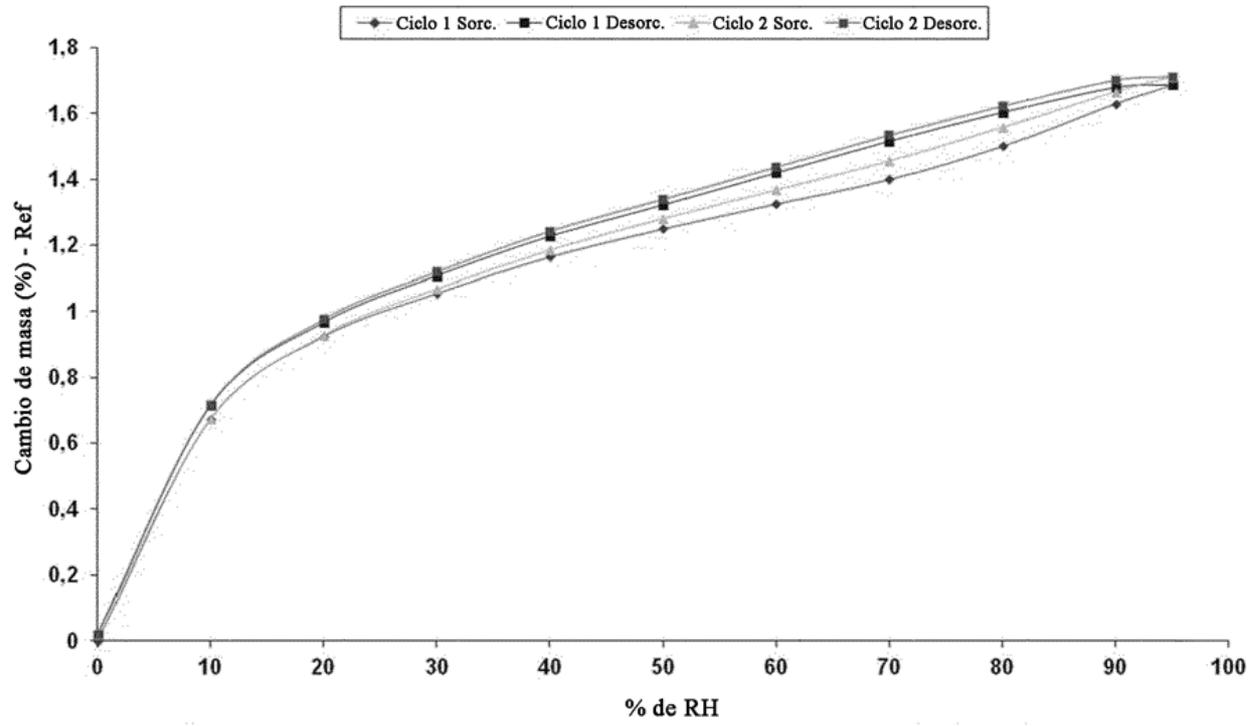


FIG. 15

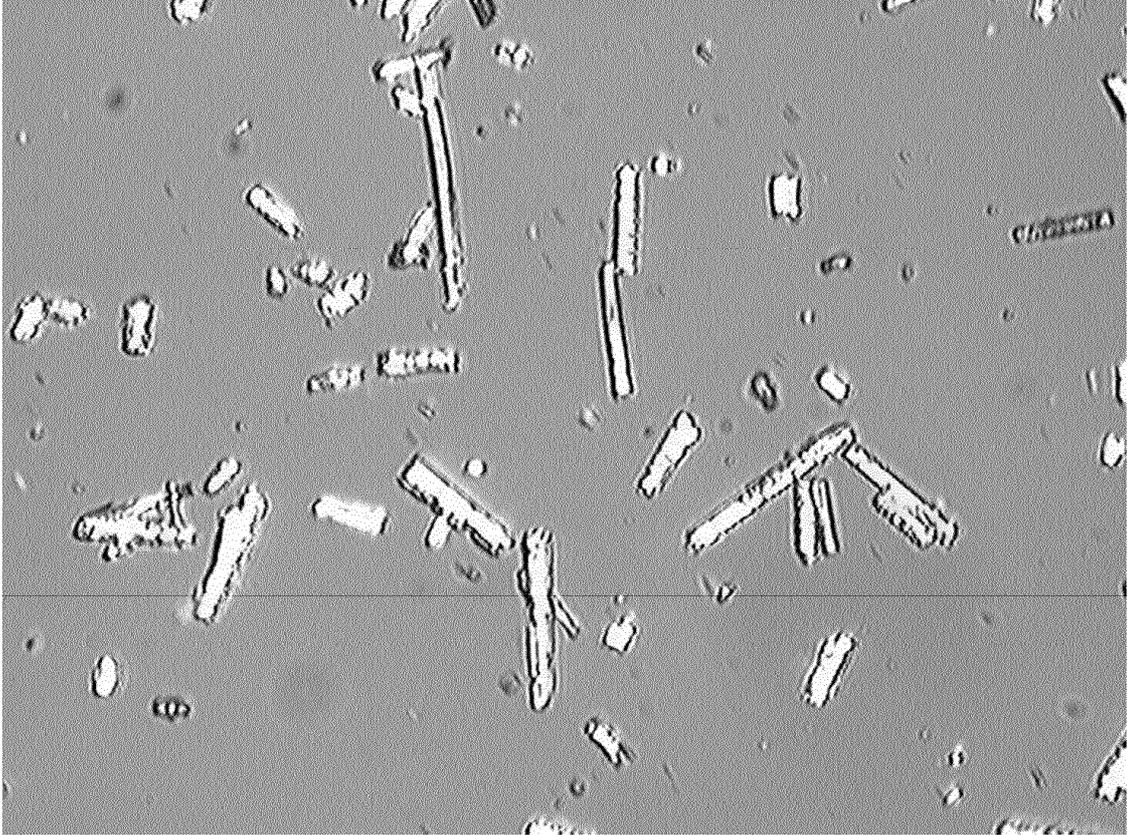


FIG. 16

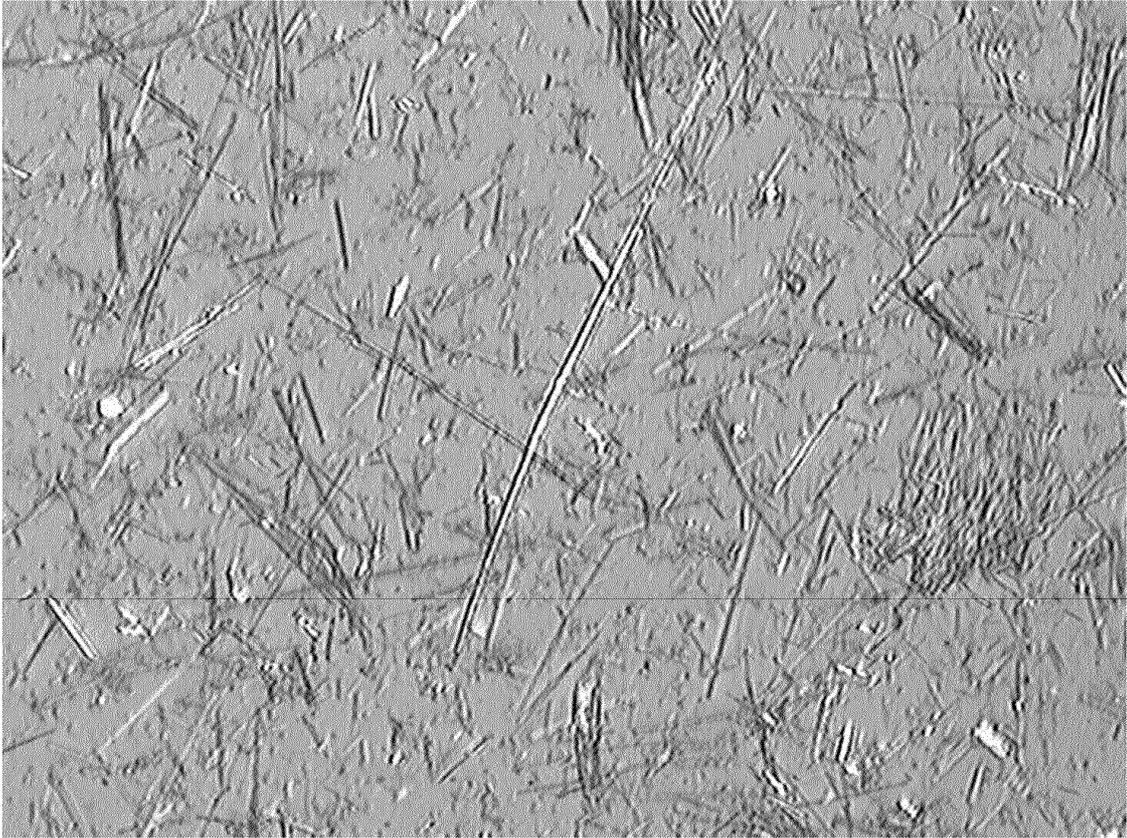


FIG. 17

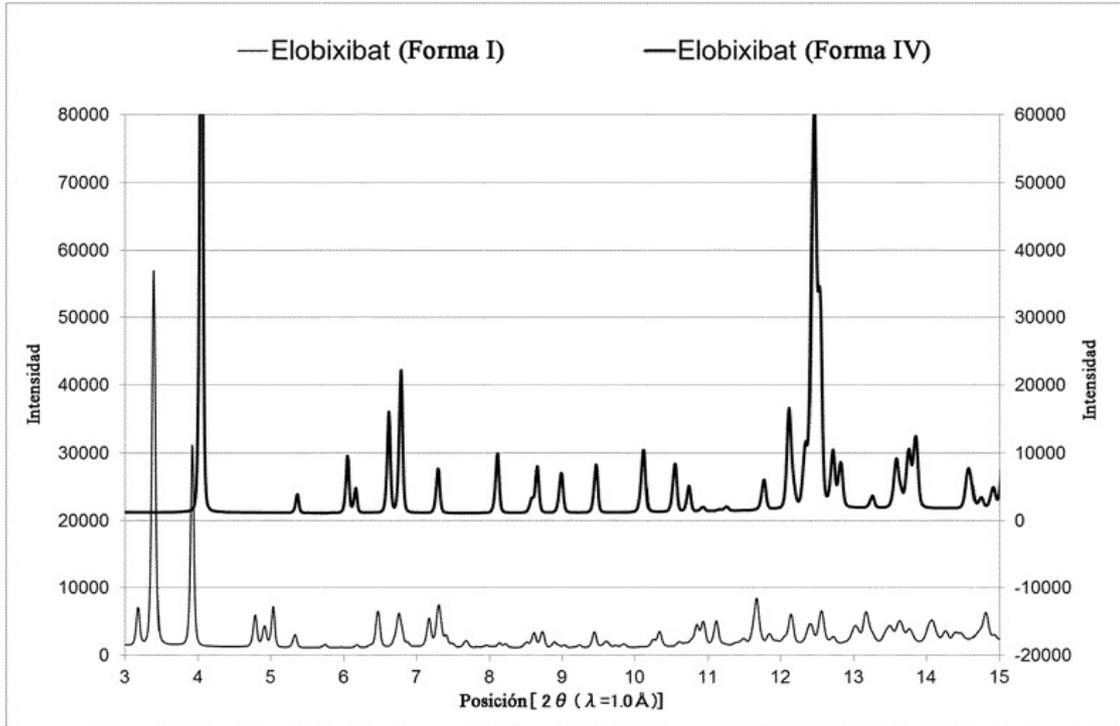


FIG. 18

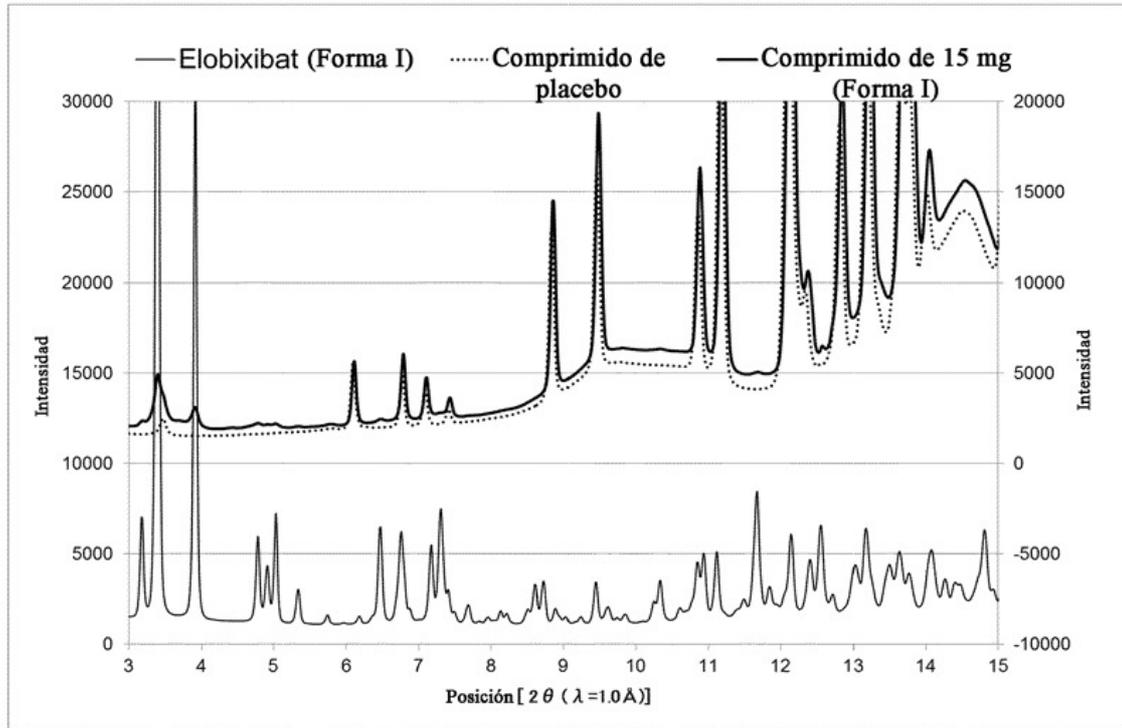


FIG. 19

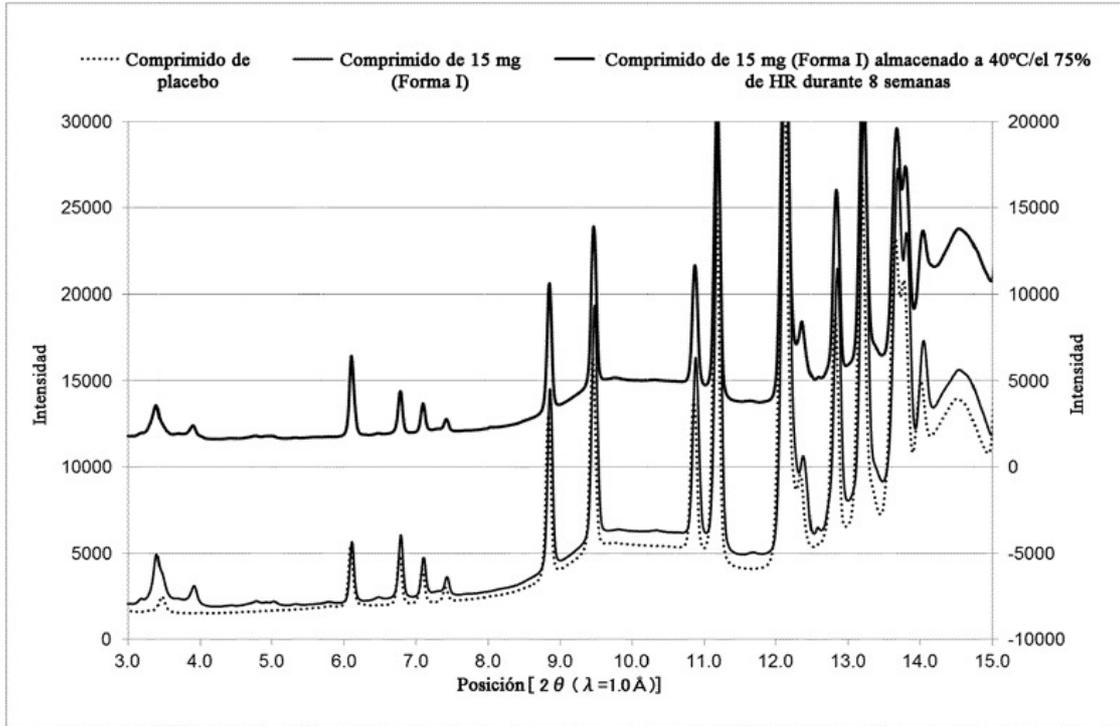


FIG. 20

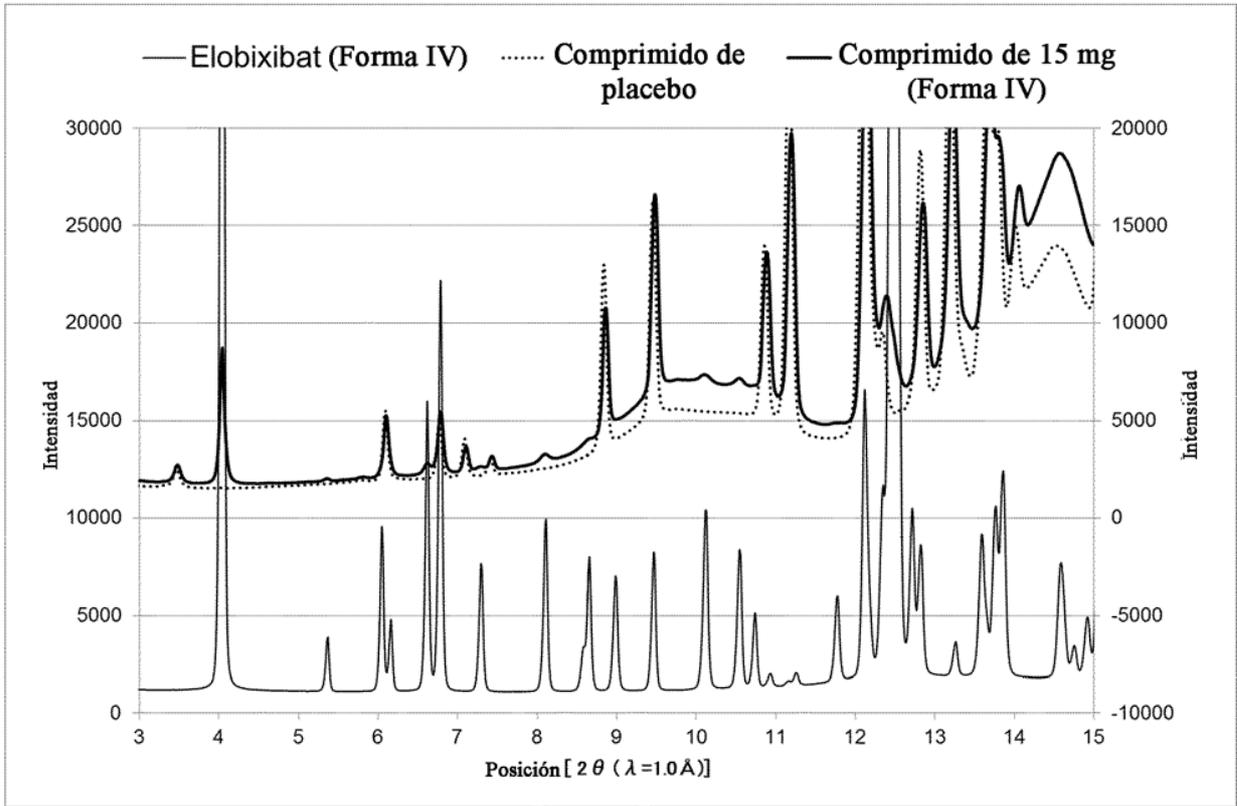


FIG 21

