

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041133**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.09.16

(51) Int. Cl. **C07D 455/03** (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)

(21) Номер заявки
201992607

(22) Дата подачи заявки
2018.05.11

(54) ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ БЕРБЕРИНА УРСОДЕЗОКСИХОЛАТА, ИХ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ

(31) **201710335467.5**

(32) **2017.05.12**

(33) **CN**

(43) **2020.06.29**

(86) **PCT/CN2018/086461**

(87) **WO 2018/205987 2018.11.15**

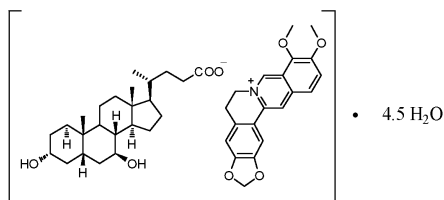
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ШЭНЬЧЖЭНЬ ХАЙТАЙД
БИОФАРМАСЬЮТИКАЛ ЛТД. (CN)**

(56) CN-A-105693805
WO-A1-2016015634
CN-A-102229636
US-A1-2016199391

(72) Изобретатель:
**Юй Мэн, Лю Липин, Фу Синьсян
(CN)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение в целом относится к кристаллической форме, которая представляет собой Форму А берберина урсодезоксихолата (BBR-UDCA), имеющую дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую пики при значениях 2θ 7,06, 7,34, 8,79, 9,47, 11,94, 14,17, 15,50, 16,54 и $16,78^\circ (\pm 0,2^\circ)$, а также к ее фармацевтическим композициям и способам получения и терапевтического применения, где Форма А берберина урсодезоксихолата имеет формулу



041133 B1

041133 B1

Заявление на приоритет и родственные заявки

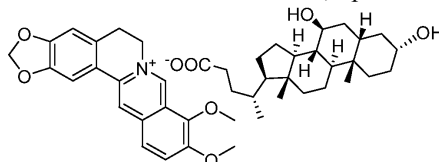
Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании заявки на патент Китая № 201710335467.5, поданной 12 мая 2017 года, содержание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение в целом относится к твердым формам берберина урсодезоксихолата, к их фармацевтическим композициям, способам получения и терапевтическим применениям. В частности, настоящее изобретение относится к твердым формам (например, кристаллическим или аморфным формам) берберина урсодезоксихолата и их фармацевтическим композициям, подходящим для применения для лечения и/или предотвращения различных заболеваний или нарушений, включая нарушения обмена веществ, заболевания сердца, нейродегенеративные заболевания и заболевания печени.

Уровень техники

Соединение берберина урсодезоксихолат "BBR-UDCA", представленное формулой:



Берберина урсодезоксихолат (BBR-UDCA)

было раскрыто в публикации WO 2016/015634A1 (PCT/CN2015/085350, дата подачи 28 июля 2015 года, дата приоритета 29 июля 2014 года), содержание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки. В публикации было раскрыто получение указанного соединения, а также некоторые ценные виды биологической активности указанного соединения.

Твердые формы представляют особый интерес при разработке подходящих лекарственных форм фармацевтических средств. Желательно обеспечить способы получения соединения в выбранной твердой форме с высокой чистотой при применении указанного соединения в клинических исследованиях или коммерческих продуктах, поскольку присутствующие примеси могут вызывать нежелательные токсикологические эффекты. Если в процессе клинических исследований или исследований стабильности твердая форма не остается постоянной, точная применяемая или исследуемая лекарственная форма может отличаться в разных партиях.

Некоторые твердые формы также могут проявлять повышенную термодинамическую стабильность или могут быть более легко получены с высокой чистотой в больших количествах и, таким образом, являются более подходящими для включения в фармацевтические составы. Применение различных твердых форм активного фармацевтического ингредиента может приводить к изменениям растворимости, скорости растворения, фармакокинетики лекарственного средства и в конечном итоге его биодоступности и эффективности у пациентов. Некоторые твердые формы могут демонстрировать другие предпочтительные физические свойства, такие как отсутствие склонности к гигроскопичности, фильтруемость, улучшенная растворимость и повышенная скорость растворения из-за различий в энергиях решеток. Таким образом, при разработке способа получения лекарственного средства крайне важно определить, какая твердая форма является наиболее стабильной при каждом представляющем интерес условии и какие процессы приводят к изменениям твердой формы, чтобы гарантировать, что конечный продукт находится в предпочтительной твердой форме. Сохраняется постоянная необходимость в обнаружении новых твердых форм, обладающих желаемыми физико-химическими свойствами, подходящими для получения и терапевтического применения.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении предложены новые твердые формы (например, кристаллические формы) BBR-UDCA, обладающие одним или более желаемыми свойствами, такими как высокая стабильность, высокая кристалличность, высокая чистота, низкая гигроскопичность, подходящее растворение и/или подходящие механические свойства. В частности, твердые формы BBR-UDCA, раскрытые в настоящем описании, обеспечивают улучшенную физическую стабильность и/или физико-химические свойства, подходящие для клинических исследований, получения и терапевтического применения продукта.

Твердые формы, раскрытые в настоящем описании, могут быть применены для лечения различных заболеваний или нарушений, таких как диабет, диабетические осложнения, дислипидемия, дислипидемия у пациентов с непереносимостью статинов, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, диабетическая дислипидемия, ожирение, метаболические синдромы, преддиабет, заболевания сердца, нейродегенеративные заболевания, саркопения, атрофия мышц, воспаление и раковые заболевания, а также различные заболевания или нарушения печени, такие как стеатоз печени, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, холестатические заболевания печени или реакция "трансплантат против хозяина" для печени. Соединения согласно настоящему изобретению также подходят для применения для улучшения функций печени при хронических вирусных заболеваниях печени и заболеваниях печени, связанных с употреблением алкоголя.

В одном из аспектов настоящее изобретение в общем случае относится к твердой форме, которая представляет собой Форму А BBR-UDCA, имеющую дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую один или более пиков при значениях угла 2θ , выбранных из группы, состоящей из 3,98, 7,06, 7,34, 7,93, 8,79, 9,47, 11,70, 11,94, 12,34, 12,55, 13,90, 14,17, 15,14, 15,50, 16,16, 16,54, 16,78, 17,53, 17,67, 18,23, 19,03, 19,98, 20,87, 21,13, 21,96, 23,49, 24,24, 24,97, 25,50, 26,63, 27,60, 28,06, 28,63, 29,40 и $30,49^\circ (\pm 0,2^\circ)$, полученную с применением излучения Cu K α ($\lambda_1=1,540598 \text{ \AA}$, $\lambda_2=1,544426 \text{ \AA}$, отношение интенсивности $\lambda_2/\lambda_1=0,50$).

В другом аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к твердой форме, которая представляет собой Форму В BBR-UDCA, имеющую дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую один или более пиков при значениях 2θ , выбранных из группы, состоящей из 7,39, 9,31, 12,41, 13,14, 14,37, 14,76, 15,53, 18,65, 21,79, 22,87, 25,27, 25,53 и $28,12^\circ (\pm 0,2^\circ)$, полученную с применением излучения Cu K α ($\lambda_1 = 1,540598 \text{ \AA}$, $\lambda_2 = 1,544426 \text{ \AA}$, отношение интенсивности $\lambda_2/\lambda_1=0,50$). В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к твердой форме, которая представляет собой Форму С BBR-UDCA, имеющую дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую один или более пиков при значениях 2θ , выбранных из группы, состоящей из 7,23, 10,42, 12,10, 13,37, 14,24, 14,48, 15,28, 15,95, 17,00, 18,17, 20,12, 21,77 и $25,47^\circ (\pm 0,2^\circ)$, полученную с применением излучения Cu K α ($\lambda_1=1,540598 \text{ \AA}$, $\lambda_2=1,544426 \text{ \AA}$, отношение интенсивности $\lambda_2/\lambda_1=0,50$).

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к твердой форме, которая представляет собой Форму D BBR-UDCA, имеющую дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую один или более пиков при значениях 2θ , выбранных из группы, состоящей из 4,24, 6,79, 8,50, 10,25, 11,50, 13,62, 14,74, 15,20, 17,92, 18,39, 22,91 и $25,73^\circ (\pm 0,2^\circ)$, полученную с применением излучения Cu K α ($\lambda_1=1,540598 \text{ \AA}$, $\lambda_2=1,544426 \text{ \AA}$, отношение интенсивности $\lambda_2/\lambda_1=0,50$). В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к твердой форме, которая представляет собой Форму Е BBR-UDCA, имеющую дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую один или более пиков при значениях 2θ , выбранных из группы, состоящей из 8,59, 10,55, 11,36, 11,86, 12,46, 13,08, 13,38, 14,34, 15,57, 17,24, 17,72, 18,43, 19,66, 19,84, 20,35, 20,91, 21,36, 21,95, 23,21, 24,67, 25,04, 25,82, 26,12, 27,01, 27,84, 28,97, 30,35, 33,33, 34,54 и $36,06^\circ (\pm 0,2^\circ)$, полученную с применением излучения Cu K α ($\lambda_1=1,540598 \text{ \AA}$, $\lambda_2=1,544426 \text{ \AA}$, отношение интенсивности $\lambda_2/\lambda_1=0,50$).

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к твердой форме, которая представляет собой Форму H BBR-UDCA, имеющую дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую один или более пиков при значениях 2θ , выбранных из группы, состоящей из 13,05, 14,63 и $25,46^\circ (\pm 0,2^\circ)$, полученную с применением излучения Cu K α ($\lambda_1=1,540598 \text{ \AA}$, $\lambda_2=1,544426 \text{ \AA}$, отношение интенсивности $\lambda_2/\lambda_1=0,50$).

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к твердой форме, которая представляет собой Форму I BBR-UDCA, имеющую дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую один или более пиков при значениях 2θ , выбранных из группы, состоящей из 4,19, 7,64, 10,03, 13,32, 13,84, 14,83, 16,73, 22,73, 25,61 и $28,57^\circ (\pm 0,2^\circ)$, полученную с применением излучения Cu K α ($\lambda_1=1,540598 \text{ \AA}$, $\lambda_2=1,544426 \text{ \AA}$, отношение интенсивности $\lambda_2/\lambda_1=0,50$). В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к твердой форме, которая представляет собой Форму J BBR-UDCA, имеющую дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую один или более пиков при значениях 2θ , выбранных из группы, состоящей из 4,61, 6,32, 7,38, 8,22, 9,21, 10,57, 11,73, 12,13, 12,62, 12,96, 13,87, 14,55, 14,78, 15,81, 16,48, 17,69, 18,39, 19,01, 20,06, 21,25, 22,13, 23,20, 24,47, 24,89, 26,31, 27,98, 30,25 и $33,35^\circ (\pm 0,2^\circ)$, полученную с применением излучения Cu K α ($\lambda_1=1,540598 \text{ \AA}$, $\lambda_2=1,544426 \text{ \AA}$, отношение интенсивности $\lambda_2/\lambda_1=0,50$).

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к твердой форме, которая представляет собой Форму P BBR-UDCA, имеющую дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую один или более пиков при значениях 2θ , выбранных из группы, состоящей из 3,11, 5,01, 5,78, 7,26, 9,20, 10,10, 10,79, 11,65, 13,70, 14,59, 15,22, 16,19, 16,54, 17,05, 18,06, 18,68, 20,52, 21,09, 21,73, 22,49, 24,73, 25,42, 25,94 и $30,11^\circ (\pm 0,2^\circ)$, полученную с применением излучения Cu K α ($\lambda_1=1,540598 \text{ \AA}$, $\lambda_2=1,544426 \text{ \AA}$, отношение интенсивности $\lambda_2/\lambda_1=0,50$). В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к твердой форме, которая представляет собой Форму W BBR-UDCA, имеющую дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую один или более пиков при значениях 2θ , выбранных из группы, состоящей из 6,49, 7,16, 8,51, 10,21, 12,01, 13,13, 13,90, 14,42, 15,18, 15,57, 16,03, 16,45, 16,74, 17,08, 17,85, 18,39, 19,61, 20,43, 21,39, 21,70, 23,51 и $25,21^\circ (\pm 0,2^\circ)$, полученную с применением излучения Cu K α ($\lambda_1=1,540598 \text{ \AA}$, $\lambda_2=1,544426 \text{ \AA}$, отношение интенсивности $\lambda_2/\lambda_1=0,50$).

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к твердой форме, которая представляет собой Форму X BBR-UDCA, имеющую дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую один или более пиков при значениях 2θ , выбранных из группы, состоящей из 3,63, 6,61, 7,24, 10,49, 11,95, 13,51, 14,26, 14,54, 15,14, 16,01, 16,82, 18,28, 20,26, 21,08, 21,49, 21,90,

25,60, 26,40, 27,31, 29,34, 30,59, 31,01, 34,04, 34,68 и 36,91° ($\pm 0,2^\circ$), полученную с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda_1=1,540598 \text{ \AA}$, $\lambda_2=1,544426 \text{ \AA}$, отношение интенсивности $\lambda_2/\lambda_1=0,50$).

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к твердой форме геминона-гидрата BBR-UDCA.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к композиции, содержащей одну или более твердых форм, раскрытых в настоящем описании (например, одну или более из Форм А, В, С, D, E, H, I, J, P, W и X).

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к композиции, содержащей две или более твердых форм, раскрытых в настоящем описании (например, две или более из Форм А, В, С, D, E, H, I, J, P, W и X).

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к фармацевтической композиции, содержащей Форму А BBR-UDCA и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к фармацевтической композиции, содержащей Форму В BBR-UDCA и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к фармацевтической композиции, содержащей Форму С BBR-UDCA и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к фармацевтической композиции, содержащей Форму D BBR-UDCA и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к фармацевтической композиции, содержащей Форму E BBR-UDCA и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к фармацевтической композиции, содержащей Форму H BBR-UDCA и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к фармацевтической композиции, содержащей Форму I BBR-UDCA и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к фармацевтической композиции, содержащей Форму J BBR-UDCA и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к фармацевтической композиции, содержащей Форму P BBR-UDCA и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к фармацевтической композиции, содержащей Форму W BBR-UDCA и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к фармацевтической композиции, содержащей Форму X BBR-UDCA и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к единичной лекарственной форме, содержащей фармацевтическую композицию, раскрытую в настоящем описании.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу лечения, ослабления или предотвращения нарушения обмена веществ, заболевания сердца, нейродегенеративного заболевания или заболевания печени, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем описании.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу лечения, ослабления или предотвращения заболевания или нарушения, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем описании, или единичной лекарственной формы, раскрытой в настоящем описании, эффективному для лечения, предотвращения или ослабления одного или более заболеваний или нарушений, выбранных из стеатоза печени, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), холестатических заболеваний печени, реакции "трансплантат против хозяина" для печени, первичного склерозирующего холангита, хронических заболеваний печени, связанных с вирусом, заболеваний печени, связанных с употреблением алкоголя, заболеваний или нарушений обмена веществ, таких как преддиабет, диабет, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, диабетическая дислипидемия, дислипидемия у пациентов с непереносимостью статинов, ожирение, или связанного с ними заболевания или нарушения, у млекопитающего, включая человека. В еще одном аспекте настоящее изобретение в

общем случае относится к способу получения Формы А берберина урсодезоксихолата. Указанный способ включает: получение смеси кристаллической и/или аморфной формы берберина урсодезоксихолата с соразработителями, состоящими из органического растворителя и H_2O , причем активность воды превышает примерно 0,4; перемешивание указанной смеси при комнатной температуре; фильтрование указанной смеси с получением отфильтрованного осадка; промывание указанного отфильтрованного осадка дистиллированной водой и удаление воды с получением Формы А берберина урсодезоксихолата.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу получения Формы В берберина урсодезоксихолата. Указанный способ включает: получение смеси кристаллической и/или аморфной формы берберина урсодезоксихолата со смесью ацетонитрил/ H_2O , причем отношение ацетонитрил: H_2O (об./об.) составляет от примерно 1:2 до примерно 2:1, и медленное выпаривание для удаления смеси ацетонитрил/ H_2O с получением Формы В берберина урсодезоксихолата. В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу получения Формы С берберина урсодезоксихолата. Указанный способ включает: получение смеси кристаллической и/или аморфной формы берберина урсодезоксихолата со смесью изопропиловый спирт/изопропилацетат, причем отношение изопропиловый спирт : изопропилацетат (об./об.) составляет от примерно 1:2 до примерно 2:1, и медленное выпаривание для удаления смеси изопропиловый спирт/изопропилацетат с получением Формы С берберина урсодезоксихолата.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу получения Формы D берберина урсодезоксихолата. Указанный способ включает: получение смеси кристаллической и/или аморфной формы берберина урсодезоксихолата с органическим растворителем или соразработителями органический растворитель/вода, имеющими активность воды менее чем примерно 0,2; перемешивание указанной смеси при комнатной температуре и фильтрование указанной смеси с получением Формы D берберина урсодезоксихолата.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу получения Формы Е берберина урсодезоксихолата.

Указанный способ включает: обеспечение Формы А берберина урсодезоксихолата и осуществление диффузии газа в твердом теле в атмосфере дихлорметана с получением Формы Е берберина урсодезоксихолата.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу получения Формы Н берберина урсодезоксихолата.

Указанный способ включает: растворение кристаллической и/или аморфной формы берберина урсодезоксихолата в смеси ацетонитрил/ H_2O , причем отношение ацетонитрил: H_2O (об./об.) составляет от примерно 1:2 до примерно 2:1; медленное выпаривание смеси ацетонитрил/ H_2O ; сбор осадка путем фильтрования; нагревание полученного осадка до примерно $100^{\circ}C$ и охлаждение нагретого осадка до комнатной температуры с получением Формы Н берберина урсодезоксихолата.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу получения Формы I берберина урсодезоксихолата.

Указанный способ включает: растворение кристаллической и/или аморфной формы берберина урсодезоксихолата в смеси тетрагидрофуран/ H_2O , причем отношение тетрагидрофуран: H_2O (об./об.) составляет от примерно 1:2 до примерно 2:1, медленное выпаривание смеси тетрагидрофуран/ H_2O и сбор полученного осадка путем фильтрования с получением Формы I берберина урсодезоксихолата.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу получения Формы J берберина урсодезоксихолата.

Указанный способ включает: обеспечение Формы А берберина урсодезоксихолата, нагревание Формы А берберина урсодезоксихолата до примерно $100^{\circ}C$ в атмосфере азота (N_2) и охлаждение нагретого берберина урсодезоксихолата в атмосфере N_2 до комнатной температуры с получением формы J берберина урсодезоксихолата.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу получения Формы Р берберина урсодезоксихолата.

Указанный способ включает: обеспечение Формы А берберина урсодезоксихолата; суспендирование Формы А берберина урсодезоксихолата в смеси $MeOH$ /метилэтилкетон или $MeOH$ /метил-трет-бутиловый эфир, причем отношение $MeOH$:метилэтилкетон (об./об.) составляет от примерно 1:8 до примерно 1:10, или отношение $MeOH$:метил-трет-бутиловый эфир (об./об.) составляет от примерно 1:8 до примерно 1:10 при примерно $50^{\circ}C$, и сбор полученного твердого вещества с получением Формы Р берберина урсодезоксихолата.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу получения Формы W берберина урсодезоксихолата.

Указанный способ включает: обеспечение Формы А берберина урсодезоксихолата; суспендирование Формы А берберина урсодезоксихолата в смеси циклогексанон/н-бутилацетат, причем отношение циклогексанон:н-бутилацетат (об./об.) составляет от примерно 1:3 до примерно 1:5 при комнатной температуре, и сбор полученного твердого вещества с получением Формы W берберина урсодезоксихолата.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу получения Фор-

мы X берберина урсодезоксихолата.

Указанный способ включает: обеспечение Формы А берберина урсодезоксихолата; растворение Формы А берберина урсодезоксихолата в н-бутаноле; медленное выпаривание н-бутанола при комнатной температуре, и сбор полученного осадка путем фильтрования с получением Формы Х берберина урсодезоксихолата.

Краткое описание чертежей

- На фиг. 1 представлен вариант реализации дифрактограммы ПРД Формы А BBR-UDCA.
- На фиг. 2 представлен вариант реализации дифрактограммы ПРД Формы В BBR-UDCA.
- На фиг. 3 представлен вариант реализации дифрактограммы ПРД Формы С BBR-UDCA.
- На фиг. 4 представлен вариант реализации дифрактограммы ПРД Формы D BBR-UDCA.
- На фиг. 5 представлен вариант реализации дифрактограммы ПРД Формы Е BBR-UDCA.
- На фиг. 6 представлен вариант реализации дифрактограммы ПРД Формы Н BBR-UDCA.
- На фиг. 7 представлен вариант реализации дифрактограммы ПРД Формы I BBR-UDCA.
- На фиг. 8 представлен вариант реализации дифрактограммы ПРД Формы J BBR-UDCA.
- На фиг. 9 представлен вариант реализации дифрактограммы ПРД Формы Р BBR-UDCA.
- На фиг. 10 представлен вариант реализации дифрактограммы ПРД Формы W BBR-UDCA.
- На фиг. 11 представлен вариант реализации дифрактограммы ПРД Формы Х BBR-UDCA.
- На фиг. 12 представлено наложение дифрактограмм ПРД Формы А BBR-UDCA и монокристалла геминонагидрата BBR-UDCA.
- На фиг. 13 представлено наложение дифрактограмм ПРД Формы А BBR-UDCA после оценки стабильности.
- На фиг. 14 представлено наложение дифрактограмм ПРД Формы D BBR-UDCA после оценки стабильности.
- На фиг. 15 представлен вариант реализации графика динамической сорбции паров (ДСП) для Формы А BBR-UDCA.
- На фиг. 16 представлен вариант реализации наложения дифрактограмм ПРД Формы А BBR-UDCA перед и после испытания на ДСП.
- На фиг. 17 представлен вариант реализации графика ДСП для Формы D BBR-UDCA.
- На фиг. 18 представлено наложение дифрактограмм ПРД остаточного твердого вещества после испытаний на растворимость.
- На фиг. 19 изображена элементарная ячейка монокристаллической Формы А BBR-UDCA.
- На фиг. 20 представлен вариант реализации графика термогравиметрического анализа (ТГА)/дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) для Формы В BBR-UDCA.
- На фиг. 21 представлен вариант реализации графика ТГА/ДСК для Формы С BBR-UDCA.
- На фиг. 22 представлен вариант реализации графика ТГА/ДСК для Формы D BBR-UDCA.
- На фиг. 23 представлен вариант реализации графика ТГА/ДСК для Формы Н BBR-UDCA.
- На фиг. 24 представлен вариант реализации графика ТГА/ДСК для Формы I BBR-UDCA.
- На фиг. 25 представлен вариант реализации графика ТГА/ДСК для Формы Р BBR-UDCA.
- На фиг. 26 представлен вариант реализации графика ТГА/ДСК для Формы W BBR-UDCA.
- На фиг. 27 представлен вариант реализации графика ТГА/ДСК для Формы Х BBR-UDCA.
- На фиг. 28 представлен вариант реализации графика ТГА для Формы А BBR-UDCA.
- На фиг. 29 представлен вариант реализации микроскопической фотографии монокристаллической Формы А BBR-UDCA.
- На фиг. 30 представлен вариант реализации спектров ^1H ЯМР Формы А BBR-UDCA (внизу) и Формы В BBR-UDCA (вверху).
- На фиг. 31 представлен вариант реализации спектров ^1H ЯМР Формы А BBR-UDCA (внизу) и Формы С BBR-UDCA (вверху).
- На фиг. 32 представлен вариант реализации спектров ^1H ЯМР Формы А BBR-UDCA (внизу) и Формы Н BBR-UDCA (вверху).
- На фиг. 33 представлен вариант реализации спектров ^1H ЯМР Формы А BBR-UDCA (внизу) и Формы I BBR-UDCA (вверху).
- На фиг. 34 представлен вариант реализации спектров ^1H ЯМР Формы W BBR-UDCA.
- На фиг. 35 представлен вариант реализации спектров ^1H ЯМР Формы Х BBR-UDCA.

Определения

Термины в контексте настоящего описания имеют свои обычные значения, и значения таких терминов являются независимыми при каждом их употреблении. Несмотря на это, за исключением случаев, когда указано иное, следующие определения применяются на протяжении всего описания и формулы изобретения. В контексте настоящего описания термин "по существу такой же" в отношении положений пиков рентгеновской дифракции означает, что учитываются типичное положение пика и вариативность интенсивности. Например, специалисту в данной области техники будет понятно, что положения пиков (2θ) будут демонстрировать некоторую вариативность, обычно до $0,1-0,2^\circ$, в зависимости от прибора, применяемого для измерения дифракции. Кроме того, специалисту в данной области техники будет по-

нятно, что относительные интенсивности пиков будут демонстрировать межприборную вариативность, а также вариативность из-за степени кристалличности, предпочтительной ориентации, полученной поверхности образца и других факторов, известных специалистам в данной области техники, и должны рассматриваться только как качественные показатели. Аналогично предполагается, что в контексте настоящего описания "по существу такой же" в отношении дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) также охватывает вариативность, связанную с указанными аналитическими методами, которые известны специалистам в данной области техники. В контексте настоящего описания термин "стабильный" относится к соединению, которое по существу не изменяется под воздействием условий для обеспечения его получения, обнаружения, выделения, очистки и применения для одной или более целей, раскрытых в настоящем описании. В некоторых вариантах реализации стабильное соединение или химически осуществимое соединение представляет собой соединение, которое по существу не изменяется при хранении при температуре 40 °C или менее в отсутствие влаги или других химически активных условий в течение по меньшей мере недели, предпочтительно в течение по меньшей мере месяца, более предпочтительно в течение по меньшей мере шести месяцев, еще более предпочтительно в течение по меньшей мере одного года.

В контексте настоящего описания термин "сольват" относится к кристаллическому твердому аддукту, содержащему или стехиометрические, или нестехиометрические количества растворителя, включенного в кристаллическую структуру. Когда растворитель прочно связан с лекарственным средством, полученный комплекс будет иметь вполне определенную стехиометрию, которая не зависит от влажности. Однако когда растворитель связан с ним слабо, как в канальных сольватах (channel solvates) и гигроскопических соединениях, содержание растворителя будет зависеть от влажности и условий сушки. В таких случаях указанный комплекс часто будет нестехиометрическим. Если включенный растворитель представляет собой воду, такой аддукт именуется как "гидрат". Таким образом, термин "гидрат" описывает сольват, содержащий лекарственное вещество и стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды.

Соединение согласно настоящему изобретению после его получения предпочтительно выделяют и очищают с получением композиции, содержащей количество указанного соединения, равное или превышающее 95 мас.%, которую затем применяют или готовят, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению имеет чистоту более 99%. В контексте настоящего описания термин "по существу чистый" в отношении конкретной кристаллической или аморфной формы означает, что указанная кристаллическая или аморфная форма содержит менее 10%, предпочтительно менее 5%, более предпочтительно менее 3%, еще более предпочтительно менее 1 мас.%, любых других физических форм соединения.

В контексте настоящего описания термин "кристаллический" относится к любому твердому веществу, имеющему трехмерно упорядоченную структуру, которое в отличие от аморфного твердого вещества дает характерную дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД) с четко выраженными пиками.

В контексте настоящего описания термин "аморфный" относится к любому твердому веществу, в структуре которого отсутствует порядок в трех измерениях. В некоторых случаях характеристики аморфных твердых веществ могут быть определены с помощью известных методов, включая порошковую рентгеновскую дифракционную (ПРД) кристаллографию, твердотельную спектроскопию ядерного магнитного резонанса (тТЯМР), дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК) или некоторую комбинацию указанных методов. Аморфные твердые вещества дают размытые дифрактограммы ПРД, обычно состоящие из одного или двух широких пиков (то есть, пиков, имеющих ширину оснований примерно $5^\circ 2\theta$ или более).

В контексте настоящего описания термин "полиморф" относится к различным кристаллическим формам одного и того же соединения и включает, но не ограничивается ими, другие молекулярные формы в твердом состоянии, включая гидраты (например, связанную воду, присутствующую в кристаллической структуре) и сольваты (например, связанные растворители, отличные от воды) одного и того же соединения. В контексте настоящего описания термин "дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции" или "дифрактограмма ПРД" относится к экспериментально определенной дифрактограмме или полученным из нее параметрам. Дифрактограммы порошковой рентгеновской дифракции характеризуются положением пиков (ось абсцисс) и интенсивностями пиков (ось ординат).

В контексте настоящего описания термин "значение 2 тета" или " 2θ " относится к положению пика в градусах согласно параметрам проведения эксперимента по рентгеновской дифракции и является обычной единицей оси абсцисс на дифрактограммах. Параметры проведения указанного эксперимента требуют того, что если отраженная волна (reflection) испытывает дифракцию, когда падающий луч образует угол тета (θ) с некоторой плоскостью решетки, отраженный луч регистрируется под углом 2 тета (2θ). Следует понимать, что предполагается, что в настоящем описании указание на конкретные значения 2θ для конкретной твердой формы означает значения 2θ (в градусах), измеренные с применением условий эксперимента по рентгеновской дифракции, описанных в настоящем документе. Например, как описано

в настоящем документе, $\text{CuK}\alpha$ (длина волны: $\lambda_1=1,540598 \text{ \AA}$, $\lambda_2=1,544426 \text{ \AA}$, отношение интенсивности $\lambda_2/\lambda_1=0,50$) использовали в качестве источника излучения. В контексте настоящего описания термин "эффективное количество" активного агента относится к количеству, достаточному для вызывания желаемого биологического ответа. Как будет понятно специалистам в данной области техники, эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению может варьироваться в зависимости от таких факторов, как желаемый биологический результат, фармакокинетика соединения, заболевание, подвергнутое лечению, способ введения и пациент.

В контексте настоящего описания термин "лечение, ослабление или предотвращение заболевания или нарушения" относится к улучшению течения такого состояния до или после его проявления. По сравнению с эквивалентным контролем, не обработанным лекарственным средством, такое ослабление или степень предотвращения, измеренная любым стандартным методом, составляет по меньшей мере 5%, 10%, 20%, 40%, 50%, 60%, 80%, 90%, 95% или 100%.

В контексте настоящего описания термин "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель" относится к фармацевтически приемлемому веществу, композиции или переносящей среде, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующей в переносе или транспорте фармацевтического агента согласно настоящему описанию из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и безвредности для пациента. Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и суппозиторные воски; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбитол, маннитол и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы и другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических составах. В указанных композициях также могут присутствовать смачивающие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия, стеарат магния и сополимер полиэтиленоксида-полипропиленоксида, а также окрашивающие агенты, агенты, способствующие высвобождению, покрывающие агенты, подслащивающие, ароматизирующие и отдушивающие агенты, консерванты и антиоксиданты.

В контексте настоящего описания "достаточное количество" относится к количеству соединения, отдельного или в комбинации с другим терапевтическим режимом, необходимому для лечения, предотвращения или ослабления нарушения обмена веществ, такого как диабет, клинически значимым образом. Достаточное количество активного соединения, применяемого при осуществлении настоящего изобретения на практике для терапевтического лечения состояний, варьируется в зависимости от способа введения, возраста, массы тела и общего состояния здоровья млекопитающего или пациента. В конечном итоге подходящее количество и режим приема будут определять лица, назначающие лечение. Кроме того, эффективное количество может представлять собой количество соединения, которое является безопасным и эффективным при лечении пациента, как определено и утверждено регулирующим органом (таким как Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США). В контексте настоящего описания "низкая доза" относится к дозе, по меньшей мере на 5% меньшей (например, по меньшей мере на 10%, 20%, 50%, 80%, 90% или даже 95%), чем наиболее низкая стандартная рекомендуемая доза конкретного соединения, приготовленного для введения указанным способом, для лечения любого заболевания или состояния человека. Например, низкая доза агента, который снижает содержание глюкозы, и который готовят для введения путем ингаляции, будет отличаться от низкой дозы того же агента, приготовленного для перорального введения.

В контексте настоящего описания "высокая доза" означает дозу, по меньшей мере на 5% (например, по меньшей мере 10%, 20%, 50%, 100%, 200% или даже 300%) большую, чем наиболее высокая стандартная рекомендуемая доза конкретного соединения для лечения любого заболевания или состояния человека.

В контексте настоящего описания термин "субъект" относится к любому животному (например, млекопитающему), включая, но не ограничиваясь ими, людей, отличных от человека приматов, грызунов и т.п., которое должно получать конкретное лечение. Как правило, термины "субъект" и "пациент" в настоящем описании используются взаимозаменяемо в отношении субъекта, представляющего собой человека.

Подробное описание изобретения

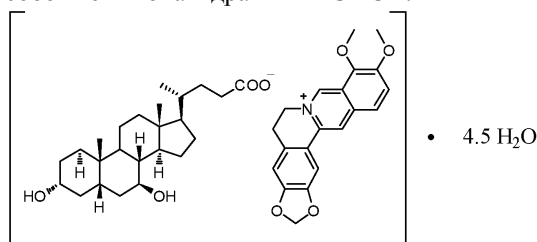
Настоящее изобретение частично основано на неожиданном обнаружении новых твердых форм (например, кристаллических форм) берберина урсодезоксихолата (BBR-UDCA), обладающих одним или

более желаемыми свойствами, такими как высокая стабильность, высокая кристалличность, высокая чистота, низкая гигроскопичность, подходящее растворение и/или подходящие механические свойства. В частности, твердые формы BBR-UDCA, раскрытые в настоящем описании, обеспечивают улучшенную физическую стабильность и/или физико-химические свойства, подходящие для клинических исследований, получения и терапевтического применения продукта. Несмотря на то, что были обнаружены многочисленные твердые формы BBR-UDCA, каждая твердая форма может быть однозначно идентифицирована с помощью различных параметров анализов по отдельности или в комбинации, таких как, но не ограничиваясь ими: пики или комбинации двух или более пиков дифрактограмм порошковой рентгеновской дифракции (ПРД); термогравиметрический анализ (ТГА); дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК); динамическая сорбция паров (ДСП); поляризационная оптическая микроскопия (ПОМ); высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и ядерный магнитный резонанс (ЯМР). Заболевания и нарушения, которые можно лечить и/или предотвращать с помощью соединений, фармацевтических композиций и способов, раскрытых в настоящем описании, включают, например, диабет, диабетические осложнения, дислипидемию, дислипидемию у пациентов с непереносимостью статинов, гиперлипидемию, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемию, диабетическую дислипидемию, ожирение, метаболические синдромы, преддиабет, атеросклероз, заболевания сердца, нейродегенеративные заболевания, саркопению, атрофию мышц, воспаление, рак и заболевания и состояния печени, такие как стеатоз печени, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, холестатические заболевания печени или реакция "трансплантат против хозяина" для печени. Соединения согласно настоящему изобретению также подходят для применения для улучшения функций печени при хронических вирусных заболеваниях печени и заболеваниях печени, связанных с употреблением алкоголя.

В одном из аспектов настоящее изобретение в общем случае относится к твердой форме, которая представляет собой Форму А BBR-UDCA, имеющую дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую один или более пиков при значениях 2θ , выбранных из группы, состоящей из 3,98, 7,06, 7,34, 7,93, 8,79, 9,47, 11,70, 11,94, 12,34, 12,55, 13,90, 14,17, 15,14, 15,50, 16,16, 16,54, 16,78, 17,53, 17,67, 18,23, 19,03, 19,98, 20,87, 21,13, 21,96, 23,49, 24,24, 24,97, 25,50, 26,63, 27,60, 28,06, 28,63, 29,40 и 30,49° ($\pm 0,2^\circ$), полученную с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda_1=1,540598 \text{ \AA}$, $\lambda_2=1,544426 \text{ \AA}$, отношение интенсивности $\lambda_2/\lambda_1=0,50$).

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма А BBR-UDCA) имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую пики при значениях 2θ 3,98, 7,06, 7,34, 8,79 и 16,54° ($\pm 0,2^\circ$). В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма А BBR-UDCA) имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую пики при значениях 2θ 3,98, 7,06, 7,34, 8,79, 9,47, 11,94, 13,90, 14,17, 15,50, 16,16, 16,54, 16,78 и 17,67° ($\pm 0,2^\circ$).

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма А BBR-UDCA) имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую пики при значениях 2θ 3,98, 7,06, 7,34, 7,93, 8,79, 9,47, 11,70, 11,94, 12,34, 12,55, 13,90, 14,17, 15,14, 15,50, 16,16, 16,54, 16,78, 17,53, 17,67, 18,23, 19,03, 19,98, 20,87, 21,13, 21,96, 23,49, 24,24, 24,97, 25,50, 26,63, 27,60, 28,06, 28,63, 29,40 и 30,49° ($\pm 0,2^\circ$). В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма А BBR-UDCA) представляет собой гидрат BBR-UDCA. В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма А BBR-UDCA) представляет собой геминагидрат BBR-UDCA.



Геминагидрат берберина урсодезоксихоата (BBR-UDCA)

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма А BBR-UDCA) является кристаллической. В некоторых вариантах реализации указанная кристаллическая форма характеризуется моноклинной кристаллической системой и пространственной группой $P2_1$. В некоторых вариантах реализации указанной кристаллической формы каждая элементарная ячейка содержит две асимметричные единицы, и на асимметричную единицу приходится два катиона BBR, два аниона UDCA и девять молекул H_2O , а на элементарную ячейку приходится четыре катиона BBR, четыре аниона UDCA и восемнадцать молекул H_2O (фиг. 19).

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма А BBR-UDCA) характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащей пики при значениях угла дифракции 2θ , по существу таких же, как значения, представленные на фиг. 1.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма А BBR-UDCA) характеризуется чистотой 70% или выше.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма А BBR-UDCA) характеризуется чистотой 95% или выше.

В другом аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к твердой форме, которая представляет собой Форму В BBR-UDCA, имеющую дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую один или более пиков при значениях 2θ , выбранных из группы, состоящей из 7,39, 9,31, 12,41, 13,14, 14,37, 14,76, 15,53, 18,65, 21,79, 22,87, 25,27, 25,53 и $28,12^\circ (\pm 0,2^\circ)$, полученную с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda_1=1,540598 \text{ \AA}$, $\lambda_2=1,544426 \text{ \AA}$, отношение интенсивности $\lambda_2/\lambda_1=0,50$). В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма В BBR-UDCA) имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую пики при значениях 2θ 9,31, 12,41, 15,53, 18,65, 21,79, 22,87 и $25,53^\circ (\pm 0,2^\circ)$. В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма В BBR-UDCA) имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую пики при значениях 2θ 7,39, 9,31, 12,41, 13,14, 14,37, 14,76, 15,53, 18,65, 21,79, 22,87, 25,27, 25,53 и $28,12^\circ (\pm 0,2^\circ)$.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма В BBR-UDCA) представляет собой гидрат берберина урсодезоксихолата.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма В BBR-UDCA) характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащей пики при значениях угла дифракции 2θ , по существу таких же, как значения, представленные на фиг. 2.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма В BBR-UDCA) характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотерму при примерно $78,1^\circ\text{C}$ (начальная температура) и эндотерму при примерно $91,2^\circ\text{C}$ (начальная температура).

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма В BBR-UDCA) характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), по существу такой же, как кривая, представленная на фиг. 20.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма В BBR-UDCA) характеризуется чистотой 70% или выше.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма В BBR-UDCA) характеризуется чистотой 95% или выше.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к твердой форме, которая представляет собой Форму С BBR-UDCA, имеющую дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую один или более пиков при значениях 2θ , выбранных из группы, состоящей из 7,23, 10,42, 12,10, 13,37, 14,24, 14,48, 15,28, 15,95, 17,00, 18,17, 20,12, 21,77 и $25,47^\circ (\pm 0,2^\circ)$, полученную с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda_1=1,540598 \text{ \AA}$, $\lambda_2=1,544426 \text{ \AA}$, отношение интенсивности $\lambda_2/\lambda_1=0,50$).

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма С BBR-UDCA) имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую пики при значениях 2θ 7,23, 12,10, 13,37, 15,28, 18,17 и $21,77^\circ (\pm 0,2^\circ)$. В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма С BBR-UDCA) имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую пики при значениях 2θ 7,23, 10,42, 12,10, 13,37, 14,24, 14,48, 15,28, 15,95, 17,00, 18,17, 20,12, 21,77 и $25,47^\circ (\pm 0,2^\circ)$.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма С BBR-UDCA) представляет собой гидрат берберина урсодезоксихолата.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма С BBR-UDCA) характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащей пики при значениях угла дифракции 2θ , по существу таких же, как значения, представленные на фиг. 3.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма С BBR-UDCA) характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотерму при примерно $68,4^\circ\text{C}$ (начальная температура) и эндотерму при примерно $183,3^\circ\text{C}$ (начальная температура).

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма С BBR-UDCA) характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), по существу такой же, как кривая, представленная на фиг. 21.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма С BBR-UDCA) характеризуется чистотой 70% или выше.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма С BBR-UDCA) характеризуется чистотой 95% или выше.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к твердой форме, которая представляет собой Форму D BBR-UDCA, имеющую дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую один или более пиков при значениях 2θ , выбранных из группы, состоящей из 4,24, 6,79, 8,50, 10,25, 11,50, 13,62, 14,74, 15,20, 17,92, 18,39, 22,91 и $25,73^\circ (\pm 0,2^\circ)$, полученную с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda_1=1,540598 \text{ \AA}$, $\lambda_2=1,544426 \text{ \AA}$, отношение интенсивности $\lambda_2/\lambda_1=0,50$). В не-

которых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма D BBR-UDCA) имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую пики при значениях 2θ 4,24, 6,79, 8,50, 13,62 и $15,20^\circ (\pm 0,2^\circ)$. В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма D BBR-UDCA) имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую пики при значениях 2θ 4,24, 6,79, 8,50, 10,25, 11,50, 13,62, 14,74, 15,20, 17,92 и $25,73^\circ \pm (0,2^\circ)$.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма D BBR-UDCA) имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую пики при значениях 2θ 4,24, 6,79, 8,50, 10,25, 11,50, 13,62, 14,74, 15,20, 17,92, 18,39, 22,91 и $25,73^\circ (\pm 0,2^\circ)$.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма D BBR-UDCA) представляет собой безводный берберина урсодезоксихолат.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма D BBR-UDCA) является кристаллической.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма D BBR-UDCA) характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащей пики при значениях угла дифракции 2θ , по существу таких же, как значения, представленные на фиг. 4.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма D BBR-UDCA) характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотерму при примерно $185,2^\circ\text{C}$ (начальная температура).

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма D BBR-UDCA) характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), по существу такой же, как кривая, представленная на фиг. 22.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма D BBR-UDCA) характеризуется чистотой 70% или выше.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма D BBR-UDCA) характеризуется чистотой 95% или выше.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к твердой форме, которая представляет собой Форму E BBR-UDCA, имеющую дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую один или более пиков при значениях 2θ , выбранных из группы, состоящей из 8,59, 10,55, 11,36, 11,86, 12,46, 13,08, 13,38, 14,34, 15,57, 17,24, 17,72, 18,43, 19,66, 19,84, 20,35, 20,91, 21,36, 21,95, 23,21, 24,67, 25,04, 25,82, 26,12, 27,01, 27,84, 28,97, 30,35, 33,33, 34,54 и $36,06^\circ (\pm 0,2^\circ)$, полученную с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda_1=1,540598 \text{ \AA}$, $\lambda_2=1,544426 \text{ \AA}$, отношение интенсивности $\lambda_2/\lambda_1=0,50$).

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма E BBR-UDCA) имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую пики при значениях 2θ 11,36, 17,24, 17,72 и $20,91^\circ (\pm 0,2^\circ)$.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма E BBR-UDCA) имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую пики при значениях 2θ 10,55, 11,36, 12,46, 13,08, 13,38, 14,34, 17,24, 17,72, 19,66, 19,84, 20,35, 20,91, 21,36 и $21,95^\circ (\pm 0,2^\circ)$.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма E BBR-UDCA) имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую пики при значениях 2θ 8,59, 10,55, 11,36, 11,86, 12,46, 13,08, 13,38, 14,34, 15,57, 17,24, 17,72, 18,43, 19,66, 19,84, 20,35, 20,91, 21,36, 21,95, 23,21, 24,67, 25,04, 25,82, 26,12, 27,01, 27,84, 28,97, 30,35, 33,33, 34,54 и $36,06^\circ (\pm 0,2^\circ)$, полученную с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda_1=1,540598 \text{ \AA}$, $\lambda_2=1,544426 \text{ \AA}$, отношение интенсивности $\lambda_2/\lambda_1=0,50$).

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма E BBR-UDCA) является кристаллической.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма E BBR-UDCA) характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащей пики при значениях угла дифракции 2θ , по существу таких же, как значения, представленные на фиг. 5.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма E BBR-UDCA) характеризуется чистотой 70% или выше.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма E BBR-UDCA) характеризуется чистотой 95% или выше.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к твердой форме, которая представляет собой Форму H BBR-UDCA, имеющую дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую один или более пиков при значениях 2θ , выбранных из группы, состоящей из 13,05, 14,63 и $25,46^\circ (\pm 0,2^\circ)$, полученную с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda_1=1,540598 \text{ \AA}$, $\lambda_2=1,544426 \text{ \AA}$, отношение интенсивности $\lambda_2/\lambda_1=0,50$).

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма H BBR-UDCA) имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую пики при значениях 2θ 13,05, 14,63 и $25,46^\circ (\pm 0,2^\circ)$.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма Н BBR-UDCA) представляет собой гидрат берберина урсодезоксихолата.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма Н BBR-UDCA) характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащей пики при значениях угла дифракции 2θ , по существу таких же, как значения, представленные на фиг. 6.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма Н BBR-UDCA) характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотерму при примерно $97,1^{\circ}\text{C}$ (температура пика) и эндотерму при примерно $138,3^{\circ}\text{C}$ (начальная температура).

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма Н BBR-UDCA) характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), по существу такой же, как кривая, представленная на фиг. 23.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма Н BBR-UDCA) характеризуется чистотой 70% или выше.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма Н BBR-UDCA) характеризуется чистотой 95% или выше.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к твердой форме, которая представляет собой Форму I BBR-UDCA, имеющую дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую один или более пиков при значениях 2θ , выбранных из группы, состоящей из $4,19, 7,64, 10,03, 13,32, 13,84, 14,83, 16,73, 22,73, 25,61$ и $28,57^{\circ} (\pm 0,2^{\circ})$, полученную с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda_1=1,540598 \text{ \AA}$, $\lambda_2=1,544426 \text{ \AA}$, отношение интенсивности $\lambda_2/\lambda_1=0,50$). В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма I BBR-UDCA) имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую пики при значениях 2θ $7,64, 10,03, 13,32, 16,73$ и $22,73^{\circ} (\pm 0,2^{\circ})$. В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма I BBR-UDCA) имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую пики при значениях 2θ $4,19, 7,64, 10,03, 13,32, 13,84, 14,83, 16,73, 22,73, 25,61$ и $28,57^{\circ} (\pm 0,2^{\circ})$.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма I BBR-UDCA) представляет собой гидрат берберина урсодезоксихолата.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма I BBR-UDCA) характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащей пики при значениях угла дифракции 2θ , по существу таких же, как значения, представленные на фиг. 7.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма I BBR-UDCA) характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотерму при примерно $56,2^{\circ}\text{C}$ (начальная температура) и эндотерму при примерно $79,6^{\circ}\text{C}$ (начальная температура).

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма I BBR-UDCA) характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), по существу такой же, как кривая, представленная на фиг. 24.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма I BBR-UDCA) характеризуется чистотой 70% или выше.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма I BBR-UDCA) характеризуется чистотой 95% или выше.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к твердой форме, которая представляет собой Форму J BBR-UDCA, имеющую дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую один или более пиков при значениях 2θ , выбранных из группы, состоящей из $4,61, 6,32, 7,38, 8,22, 9,21, 10,57, 11,73, 12,13, 12,62, 12,96, 13,87, 14,55, 14,78, 15,81, 16,48, 17,69, 18,39, 19,01, 20,06, 21,25, 22,13, 23,20, 24,47, 24,89, 26,31, 27,98, 30,25$ и $33,35^{\circ} (\pm 0,2^{\circ})$, полученную с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda_1=1,540598 \text{ \AA}$, $\lambda_2=1,544426 \text{ \AA}$, отношение интенсивности $\lambda_2/\lambda_1=0,50$).

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма J BBR-UDCA) имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую пики при значениях 2θ $4,61, 10,57, 14,78, 19,01$ и $26,31^{\circ} (\pm 0,2^{\circ})$.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма J BBR-UDCA) имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую пики при значениях 2θ $4,61, 7,38, 8,22, 9,21, 10,57, 14,55, 14,78, 16,48, 17,69, 19,01, 20,06, 24,47$ и $26,31^{\circ} (\pm 0,2^{\circ})$.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма J BBR-UDCA) имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую пики при значениях 2θ $4,61, 6,32, 7,38, 8,22, 9,21, 10,57, 11,73, 12,13, 12,62, 12,96, 13,87, 14,55, 14,78, 15,81, 16,48, 17,69, 18,39, 19,01, 20,06, 21,25, 22,13, 23,20, 24,47, 24,89, 26,31, 27,98, 30,25$ и $33,35^{\circ} (\pm 0,2^{\circ})$.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма J BBR-UDCA) представляет собой безводный берберина урсодезоксихолат.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма J BBR-UDCA) характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащей пики при значениях уг-

ла дифракции 2θ , по существу таких же, как значения, представленные на фиг. 8.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма J BBR-UDCA) характеризуется чистотой 70% или выше.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма J BBR-UDCA) характеризуется чистотой 95% или выше.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к твердой форме, которая представляет собой Форму Р BBR-UDCA, имеющую дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую один или более пиков при значениях 2θ , выбранных из группы, состоящей из 3,11, 5,01, 5,78, 7,26, 9,20, 10,10, 10,79, 11,65, 13,70, 14,59, 15,22, 16,19, 16,54, 17,05, 18,06, 18,68, 20,52, 21,09, 21,73, 22,49, 24,73, 25,42, 25,94 и 30,11° ($\pm 0,2^\circ$), полученную с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda_1=1,540598 \text{ \AA}$, $\lambda_2=1,544426 \text{ \AA}$, отношение интенсивности $\lambda_2/\lambda_1=0,50$). В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма Р BBR-UDCA) имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую пики при значениях 2θ 5,01, 5,78, 11,65, 17,05, 18,68 и 20,52° ($\pm 0,2^\circ$). В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма Р BBR-UDCA) имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую пики при значениях 2θ 5,01, 5,78, 7,26, 9,20, 10,10, 10,79, 11,65, 13,70, 14,59, 15,22, 16,19, 16,54, 17,05, 18,68, 20,52 и 25,94° ($\pm 0,2^\circ$).

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма Р BBR-UDCA) имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую пики при значениях 2θ 3,11, 5,01, 5,78, 7,26, 9,20, 10,10, 10,79, 11,65, 13,70, 14,59, 15,22, 16,19, 16,54, 17,05, 18,06, 18,68, 20,52, 21,09, 21,73, 22,49, 24,73, 25,42, 25,94 и 30,11° ($\pm 0,2^\circ$).

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма Р BBR-UDCA) представляет собой гидрат берберина урсодезоксихолата.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма Р BBR-UDCA) характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащей пики при значениях угла дифракции 2θ , по существу таких же, как значения, представленные на фиг. 9.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма Р BBR-UDCA) характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотерму при примерно 100,3°C (температура пика), эндотерму при примерно 122,5°C (температура пика) и эндотерму при примерно 168,7°C (температура пика).

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма Р BBR-UDCA) характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), по существу такой же, как кривая, представленная на фиг. 25.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма Р BBR-UDCA) характеризуется чистотой 70% или выше.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма Р BBR-UDCA) характеризуется чистотой 95% или выше.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к твердой форме, которая представляет собой Форму W BBR-UDCA, имеющую дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую один или более пиков при значениях 2θ , выбранных из группы, состоящей из 6,49, 7,16, 8,51, 10,21, 12,01, 13,13, 13,90, 14,42, 15,18, 15,57, 16,03, 16,45, 16,74, 17,08, 17,85, 18,39, 19,61, 20,43, 21,39, 21,70, 23,51 и 25,21° ($\pm 0,2^\circ$), полученную с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda_1=1,540598 \text{ \AA}$, $\lambda_2=1,544426 \text{ \AA}$, отношение интенсивности $\lambda_2/\lambda_1=0,50$).

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма W BBR-UDCA) имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую пики при значениях 2θ 6,49, 7,16, 12,01, 13,13, 15,18, 16,45, 17,85, 21,39 и 25,21° ($\pm 0,2^\circ$).

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма W BBR-UDCA) имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую пики при значениях 2θ 6,49, 7,16, 8,51, 10,21, 12,01, 13,13, 13,90, 14,42, 15,18, 15,57, 16,03, 16,45, 16,74, 17,08, 17,85, 18,39, 19,61, 20,43, 21,39, 21,70, 23,51 и 25,21° ($\pm 0,2^\circ$).

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма W BBR-UDCA) представляет собой гидрат берберина урсодезоксихолата.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма W BBR-UDCA) характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащей пики при значениях угла дифракции 2θ , по существу таких же, как значения, представленные на фиг. 10.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма W BBR-UDCA) характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотерму при примерно 82,1°C (температура пика) и эндотерму при примерно 106,4°C (температура пика).

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма W BBR-UDCA) характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), по существу такой же, как кривая, представленная на фиг. 26.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма W BBR-UDCA) характеризуется чистотой 70% или выше.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма W BBR-UDCA) характеризуется чистотой 95% или выше.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к твердой форме, которая представляет собой Форму X BBR-UDCA, имеющую дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую один или более пиков при значениях 2θ , выбранных из группы, состоящей из 3,63, 6,61, 7,24, 10,49, 11,95, 13,51, 14,26, 14,54, 15,14, 16,01, 16,82, 18,28, 20,26, 21,08, 21,49, 21,90, 25,60, 26,40, 27,31, 29,34, 30,59, 31,01, 34,04, 34,68 и $36,91^\circ (\pm 0,2^\circ)$, полученную с применением излучения $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda_1=1,540598 \text{ \AA}$, $\lambda_2=1,544426 \text{ \AA}$, отношение интенсивности $\lambda_2/\lambda_1=0,50$).

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма X BBR-UDCA) имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую пики при значениях 2θ 3,63, 7,24, 11,95, 13,51, 14,54, 15,14, 18,28, 21,90 и $25,60^\circ (\pm 0,2^\circ)$.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма X BBR-UDCA) имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую пики при значениях 2θ 3,63, 6,61, 7,24, 10,49, 11,95, 13,51, 14,26, 14,54, 15,14, 16,01, 16,82, 18,28, 20,26, 21,08, 21,49, 21,90, 25,60, 26,40, 27,31, 29,34, 30,59, 31,01, 34,04, 34,68 и $36,91^\circ (\pm 0,2^\circ)$.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма X BBR-UDCA) представляет собой гидрат берберина урсодезоксихолата.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма X BBR-UDCA) характеризуется дифрактограммой порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащей пики при значениях угла дифракции 2θ , по существу таких же, как значения, представленные на фиг. 11.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма X BBR-UDCA) характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотерму при примерно $86,7^\circ\text{C}$ (температура пика) и эндотерму при примерно $189,1^\circ\text{C}$ (температура пика).

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма X BBR-UDCA) характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), по существу такой же, как кривая, представленная на фиг. 27.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма X BBR-UDCA) характеризуется чистотой 70% или выше.

В некоторых вариантах реализации указанная твердая форма (Форма X BBR-UDCA) характеризуется чистотой 95% или выше.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к твердой форме геминона-гидрата берберина урсодезоксихолата.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к композиции, содержащей одну или более твердых форм, раскрытых в настоящем описании (например, одну или более из Форм А, В, С, D, E, H, I, J, P, W и X).

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к композиции, содержащей две или более твердых форм, раскрытых в настоящем описании (например, две или более из Форм А, В, С, D, E, H, I, J, P, W и X).

Указанная композиция, содержащая одну или более (или две или более) твердых форм, раскрытых в настоящем описании, при необходимости может содержать дополнительные агенты.

В некоторых вариантах реализации указанная композиция помимо берберина урсодезоксихолата дополнительно содержит один или более других терапевтически эффективных агентов.

В некоторых вариантах реализации указанная композиция дополнительно содержит один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из витамина D, витамина С, витамина Е, витамина B12, витамина А, бенфотиамина, пиколината хрома и ванадия.

В некоторых вариантах реализации указанная композиция дополнительно содержит один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из омега-3 жирных кислот, S-аденозилметионина, N-ацетилцистеина, силимарина, полиенилфосфатидилхолина и ресвератрола.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к фармацевтической композиции, содержащей Форму А BBR-UDCA и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к фармацевтической композиции, содержащей Форму В BBR-UDCA и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к фармацевтической композиции, содержащей Форму С BBR-UDCA и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к фармацевтической композиции, содержащей Форму D BBR-UDCA и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество,

носитель или разбавитель.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к фармацевтической композиции, содержащей Форму E BBR-UDCA и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к фармацевтической композиции, содержащей Форму H BBR-UDCA и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к фармацевтической композиции, содержащей Форму I BBR-UDCA и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к фармацевтической композиции, содержащей Форму J BBR-UDCA и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к фармацевтической композиции, содержащей Форму P BBR-UDCA и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к фармацевтической композиции, содержащей Форму W BBR-UDCA и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к фармацевтической композиции, содержащей Форму X BBR-UDCA и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

В некоторых вариантах реализации указанная фармацевтическая композиция, содержащая одну или более твердых форм, раскрытых в настоящем описании (например, одну или более из Форм A, B, C, D, E, H, I, J, P, W и X).

В некоторых вариантах реализации указанная фармацевтическая композиция, содержащая две или более твердых форм, раскрытых в настоящем описании (например, две или более из Форм A, B, C, D, E, H, I, J, P, W и X).

В некоторых вариантах реализации указанная фармацевтическая композиция помимо берберина урсодезоксихолатата дополнительно содержит один или более других терапевтически эффективных агентов.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению дополнительно содержит один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из витамина D, витамина C, витамина E, витамина B12, витамина A, бенфотиамина, пиколината хрома и ванадия.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению дополнительно содержит один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из омега-3 жирных кислот, S-аденозилметионина, N-ацетилцистеина, силимарина, полиенилфосфатидилхолина и ресвератрола.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к единичной лекарственной форме, содержащей фармацевтическую композицию, раскрытую в настоящем описании.

В некоторых вариантах реализации указанная единичная лекарственная форма представляет собой пероральную лекарственную форму.

Могут быть применены любые подходящие лекарственные Формы. В некоторых вариантах реализации указанная единичная лекарственная форма представляет собой таблетку. В некоторых вариантах реализации указанная единичная лекарственная форма представляет собой капсулу. В некоторых вариантах реализации указанная единичная лекарственная форма представляет собой некоторый объем суспензии.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена таблетка, содержащая любую из твердых форм BBR-UDCA или фармацевтических композиций, раскрытых в настоящем описании. Например, в одном из вариантов реализации указанная таблетка содержит от примерно 1 до примерно 1000 мг твердой формы BBR-UDCA (например, одной или более из Форм A, B, C, D, E, H, I, J, P, W и X).

Кроме того, указанная таблетка содержит, например, от примерно 50 до примерно 500 мг твердой формы BBR-UDCA (например, одной или более из Форм A, B, C, D, E, H, I, J, P, W и X). Кроме того, указанная таблетка содержит, например, примерно от 500 до 1000 мг твердой формы BBR-UDCA (например, одной или более из Форм A, B, C, D, E, H, I, J, P, W и X). Кроме того, указанная таблетка содержит, например, примерно 50 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг, примерно 200 мг, примерно 250 мг, примерно 300 мг, примерно 350 мг или примерно 400 мг, примерно 450 мг, примерно 500 мг, примерно 550 мг, примерно 600 мг, примерно 650 мг, примерно 700 мг, примерно 750 мг, примерно 800 мг, примерно 850 мг, примерно 900 мг, примерно 950 мг, примерно 1000 мг твердой формы BBR-UDCA (например, одной или более из Форм A, B, C, D, E, H, I, J, P, W и X). В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена мягкая желатиновая капсула, содержащая любую из твердых форм BBR-UDCA или фармацевтических композиций, раскрытых в настоящем описании. Например, в одном

из вариантов реализации указанная мягкая желатиновая капсула содержит от примерно 1 до примерно 1000 мг твердой формы BBR-UDCA (например, одной или более из Форм А, В, С, D, E, H, I, J, P, W и X). Кроме того, указанная мягкая желатиновая капсула содержит, например, от примерно 50 до примерно 500 мг твердой формы BBR-UDCA (например, одной или более из Форм А, В, С, D, E, H, I, J, P, W и X). Кроме того, указанная мягкая желатиновая капсула содержит, например, примерно от 500 до 1000 мг твердой формы BBR-UDCA (например, одной или более из Форм А, В, С, D, E, H, I, J, P, W и X). Кроме того, указанная мягкая желатиновая капсула содержит, например, примерно 50 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг, примерно 200 мг, примерно 250 мг, примерно 300 мг, примерно 350 мг или примерно 400 мг, примерно 450 мг, примерно 500 мг, примерно 550 мг, примерно 600 мг, примерно 650 мг, примерно 700 мг, примерно 750 мг, примерно 800 мг, примерно 850 мг, примерно 900 мг, примерно 950 мг, примерно 1000 мг твердой формы BBR-UDCA (например, одной или более из Форм А, В, С, D, E, H, I, J, P, W и X). В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу лечения, ослабления или предотвращения нарушения обмена веществ, заболевания сердца, нейродегенеративного заболевания или заболевания печени, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем описании. В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу лечения, ослабления или предотвращения заболевания или нарушения, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем описании, или единичной лекарственной формы, раскрытой в настоящем описании, эффективному для лечения, предотвращения или ослабления одного или более заболеваний или нарушений, выбранных из стеатоза печени, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), холестатических заболеваний печени, реакции "трансплантат против хозяина" для печени, первичного склерозирующего холангита, хронических заболеваний печени, связанных с вирусом, заболеваний печени, связанных с употреблением алкоголя, заболеваний или нарушений обмена веществ, таких как преддиабет, диабет, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, диабетическая дислипидемия, дислипидемия у пациентов с непереносимостью статинов, ожирение, или связанного с ними заболевания или нарушения, у млекопитающего, включая человека.

В некоторых вариантах реализации указанное заболевание или нарушение представляет собой холестатические заболевания печени, реакцию "трансплантат против хозяина" для печени, хронические заболевания печени, связанные с вирусом, или заболевания печени, связанные с употреблением алкоголя, или связанное с ними заболевание или нарушение.

В некоторых вариантах реализации указанное заболевание или нарушение представляет собой стеатоз печени, НАЖБП или НАСГ или связанное с ними заболевание или нарушение.

В некоторых вариантах реализации указанное заболевание или нарушение представляет собой НАЖБП или связанное с ней заболевание или нарушение.

В некоторых вариантах реализации указанное заболевание или нарушение представляет собой НАСГ или связанное с ним заболевание или нарушение.

В некоторых вариантах реализации указанное заболевание или нарушение представляет собой первичный склерозирующий холангит или связанное с ним заболевание или нарушение.

В некоторых вариантах реализации указанное заболевание или нарушение представляет собой гиперхолестеринемия или связанное с ней заболевание или нарушение.

В некоторых вариантах реализации указанное заболевание или нарушение представляет собой преддиабет, диабет или гиперлипидемию, диабетическую дислипидемию или дислипидемию или связанное с ними заболевание или нарушение у пациентов с непереносимостью статинов.

В некоторых вариантах реализации указанное заболевание или нарушение представляет собой ожирение или связанное с ним заболевание или нарушение.

В некоторых вариантах реализации указанному субъекту помимо берберина урсодезоксихолата вводят один или более других терапевтически эффективных агентов.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к твердой форме BBR-UDCA, где указанная твердая форма является негигроскопической.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к твердой форме BBR-UDCA, где указанная твердая форма является безводной.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к твердой форме BBR-UDCA, где указанная твердая форма содержит множество небольших кристаллитов BBR-UDCA.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу получения формы А берберина урсодезоксихолата.

Указанный способ включает: получение смеси кристаллической и/или аморфной формы берберина урсодезоксихолата с соразтворителями, состоящими из органического растворителя и H₂O, причем активность воды превышает примерно 0,4; перемешивание указанной смеси при комнатной температуре, фильтрование указанной смеси с получением отфильтрованного осадка; промывание указанного отфильтрованного осадка дистиллированной водой и удаление воды с получением Формы А берберина урсодезоксихолата.

В некоторых вариантах реализации указанный органический растворитель представляет собой EtOH.

В некоторых вариантах реализации отношение EtOH:H₂O (об./об.) составляет от примерно 1:5 до примерно 1:30. В некоторых вариантах реализации отношение EtOH:H₂O (об./об.) составляет от примерно 1:10 до примерно 1:20. В некоторых вариантах реализации отношение EtOH:H₂O (об./об.) составляет примерно 1:10.

В некоторых вариантах реализации указанную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение периода от примерно 1 до примерно 24 ч. В некоторых вариантах реализации указанную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение периода от примерно 2 до примерно 7 ч. В некоторых вариантах реализации указанную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение периода от примерно 3 до примерно 5 ч.

В некоторых вариантах реализации удаление воды осуществляют до тех пор, пока содержание воды не составит примерно 10% или менее, с получением Формы А берберина урсодезоксихолата.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу получения Формы В берберина урсодезоксихолата.

Указанный способ включает: получение смеси кристаллической и/или аморфной формы берберина урсодезоксихолата со смесью ацетонитрил/H₂O, причем отношение ацетонитрил : H₂O (об./об.) составляет от примерно 1:2 до примерно 2:1, и медленное выпаривание для удаления смеси ацетонитрил/H₂O с получением Формы В берберина урсодезоксихолата.

В некоторых вариантах реализации отношение ацетонитрил:H₂O (об./об.) составляет примерно 1:1.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу получения Формы С берберина урсодезоксихолата.

Указанный способ включает: получение смеси кристаллической и/или аморфной формы берберина урсодезоксихолата со смесью изопропиловый спирт/изопропилацетат, причем отношение изопропиловый спирт:изопропилацетат (об./об.) составляет от примерно 1:2 до примерно 2:1, и медленное выпаривание для удаления смеси изопропиловый спирт/изопропилацетат с получением Формы С берберина урсодезоксихолата.

В некоторых вариантах реализации отношение изопропиловый спирт:изопропилацетат (об./об.) составляет примерно 1:1.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу получения Формы D берберина урсодезоксихолата.

Указанный способ включает: получение смеси кристаллической и/или аморфной формы берберина урсодезоксихолата с органическим растворителем или сорастворителями органический растворитель/вода, имеющими активность воды менее чем примерно 0,2, перемешивание указанной смеси при комнатной температуре и фильтрование указанной смеси с получением Формы D берберина урсодезоксихолата.

В некоторых вариантах реализации получают смесь кристаллической и/или аморфной формы берберина урсодезоксихолата с этилацетатом.

В некоторых вариантах реализации указанную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение периода от примерно 1 до примерно 24 ч. В некоторых вариантах реализации указанную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение периода от примерно 2 до примерно 7 ч. В некоторых вариантах реализации указанную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение периода от примерно 3 до примерно 5 ч.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу получения Формы Е берберина урсодезоксихолата.

Указанный способ включает: обеспечение Формы А берберина урсодезоксихолата и осуществление диффузии газа в твердом теле в атмосфере дихлорметана с получением Формы Е берберина урсодезоксихолата.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу получения Формы Н берберина урсодезоксихолата.

Указанный способ включает: растворение кристаллической и/или аморфной формы берберина урсодезоксихолата в смеси ацетонитрил/H₂O, причем отношение ацетонитрил:H₂O (об./об.) составляет от примерно 1:2 до примерно 2:1; медленное выпаривание смеси ацетонитрил/H₂O; сбор осадка путем фильтрования; нагревание полученного осадка до примерно 100°C и охлаждение нагретого осадка до комнатной температуры с получением Формы Н берберина урсодезоксихолата.

В некоторых вариантах реализации отношение ацетонитрил:H₂O (об./об.) составляет примерно 1:1.

В некоторых вариантах реализации полученный осадок нагревают в течение периода от примерно 0,5 до примерно 2 ч.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу получения Формы I берберина урсодезоксихолата.

Указанный способ включает:

растворение кристаллической и/или аморфной формы берберина урсодезоксихолата в смеси тетра-

гидрофуран/ H_2O , причем отношение тетрагидрофуран: H_2O (об./об.) составляет от примерно 1:2 до примерно 2:1, медленное выпаривание смеси тетрагидрофуран/ H_2O и сбор осадка путем фильтрования с получением Формы I берберина урсодезоксикхолата.

В некоторых вариантах реализации отношение тетрагидрофуран: H_2O (об./об.) составляет примерно 1:1.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу получения Формы J берберина урсодезоксикхолата. Указанный способ включает: обеспечение Формы A берберина урсодезоксикхолата, нагревание Формы A берберина урсодезоксикхолата до примерно $100^{\circ}C$ в атмосфере N_2 и охлаждение нагретого берберина урсодезоксикхолата в атмосфере N_2 до комнатной температуры с получением Формы J берберина урсодезоксикхолата.

В некоторых вариантах реализации Форму A берберина урсодезоксикхолата нагревают в атмосфере N_2 в течение периода от примерно 0,5 до примерно 2 ч. В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу получения Формы P берберина урсодезоксикхолата. Указанный способ включает: обеспечение Формы A берберина урсодезоксикхолата; суспендирование Формы A берберина урсодезоксикхолата в смеси $MeOH$ /метилэтилкетон или $MeOH$ /метил-трет-бутиловый эфир, причем отношение $MeOH$:метилэтилкетон (об./об.) составляет от примерно 1:8 до примерно 1:10, или отношение $MeOH$:метил-трет-бутиловый эфир (об./об.) составляет от примерно 1:8 до примерно 1:10 при примерно $50^{\circ}C$; и сбор полученного твердого вещества с получением Формы P берберина урсодезоксикхолата. В некоторых вариантах реализации суспендирование осуществляют в течение периода от примерно 6 до примерно 36 ч.

В некоторых вариантах реализации отношение $MeOH$:метил-трет-бутиловый эфир (об./об.) составляет 1:9.

В некоторых вариантах реализации отношение $MeOH$:метилэтилкетон (об./об.) составляет 1:9.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу получения Формы W берберина урсодезоксикхолата.

Указанный способ включает: обеспечение Формы A берберина урсодезоксикхолата; суспендирование Формы A берберина урсодезоксикхолата в смеси циклогексанон/н-бутилацетат, причем отношение циклогексанон : н-бутилацетат (об./об.) составляет от примерно 1:3 до примерно 1:5 при комнатной температуре; и сбор полученного твердого вещества с получением Формы W берберина урсодезоксикхолата.

В некоторых вариантах реализации отношение циклогексанон:н-бутилацетат (об./об.) составляет примерно 1:4.

В некоторых вариантах реализации суспендирование осуществляют в течение периода от примерно 6 до примерно 36 ч.

В еще одном аспекте настоящее изобретение в общем случае относится к способу получения Формы X берберина урсодезоксикхолата.

Указанный способ включает: обеспечение Формы A берберина урсодезоксикхолата; растворение Формы A берберина урсодезоксикхолата в н-бутаноле; медленное выпаривание н-бутанола при комнатной температуре и сбор осадка путем фильтрования с получением Формы X берберина урсодезоксикхолата.

В некоторых вариантах реализации выпаривание н-бутанола при комнатной температуре осуществляют в течение периода от примерно 6 до примерно 36 ч. В другом аспекте настоящее изобретение предполагает, что любая из твердых форм BBR-UDCA, раскрытых в настоящем описании, может существовать в присутствии любой другой из указанных физических форм или их смесей. Соответственно, в одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложена кристаллическая форма или аморфная форма BBR-UDCA или фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму или аморфную форму BBR-UDCA, описанную в настоящем документе, причем указанная кристаллическая или аморфная форма присутствует в твердой форме, которая содержит менее 95%, менее 90%, менее 80%, менее 70%, менее 60%, менее 50%, менее 40%, менее 30%, менее 20%, менее 10%, менее 5%, менее 3% или менее 1 мас.%, любых других физических форм BBR-UDCA. Например, в одном из вариантов реализации существует твердая форма BBR-UDCA, содержащая кристаллическую форму BBR-UDCA, которая имеет любую из дифрактограмм порошковой рентгеновской дифракции, раскрытых в настоящем описании, причем указанная твердая форма содержит менее 95%, менее 90%, менее 80%, менее 70%, менее 60%, менее 50%, менее 40%, менее 30%, менее 20%, менее 10%, менее 5%, менее 3% или менее 1 мас.%, любых других физических форм BBR-UDCA.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к любой из вышеуказанных форм BBR-UDCA, причем указанная форма является по существу чистой (то есть по существу чистой кристаллической формой или по существу чистой аморфной формой).

В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллические или аморфные формы BBR-UDCA, раскрытые в настоящем описании. В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму или аморфную форму BBR-UDCA, раскрытую в настоящем описании, причем указанная кристаллическая форма или аморфная форма является по существу чистой. В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения фармацевтической композиции, включающий объединение кристалли-

ческой формы или аморфной формы BBR-UDCA, раскрытой в настоящем описании, и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, носителя или разбавителя. В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения фармацевтической композиции, включающий объединение кристаллической формы или аморфной формы BBR-UDCA, раскрытой в настоящем описании, и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, носителя или разбавителя, причем указанная кристаллическая форма или аморфная форма является по существу чистой. В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, полученная путем объединения кристаллической формы или аморфной формы BBR-UDCA, раскрытой в настоящем описании, и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, носителя или разбавителя. В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, полученная путем объединения кристаллической формы или аморфной формы BBR-UDCA, раскрытой в настоящем описании, и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества, носителя или разбавителя, причем указанная кристаллическая форма или аморфная форма является по существу чистой. В другом аспекте настоящего изобретения предложена пероральная лекарственная форма, содержащая кристаллические или аморфные формы BBR-UDCA или фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем описании. Например, в одном из вариантов реализации указанная пероральная лекарственная форма представляет собой таблетку или капсулу.

Изотопно-меченые соединения также входят в объем настоящего описания. В контексте настоящего описания "изотопно-меченое соединение" относится к соединению, раскрытому в настоящем описании, включая его фармацевтические соли и пролекарства, каждое из которых описано в настоящем документе, в котором один или более атомов заменены на атом, имеющий атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения, раскрытые в настоящем описании, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , соответственно.

В результате введения в соединения, раскрытые в настоящем описании, изотопной метки указанные соединения могут подходить для применения в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Тритированные (^3H) и меченные углеродом-14 (^{14}C) соединения являются особенно предпочтительными из-за легкости их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (^2H), может обеспечивать некоторые терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например увеличенный период полувыведения *in vivo* или пониженные требования к дозировке, и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. Изотопно-меченые соединения, раскрытые в настоящем описании, включая их фармацевтические соли, сложные эфиры и пролекарства, могут быть получены любым способом, известным в данной области техники.

Кроме того, замещение наиболее распространенного в обычных условиях изотопа водорода (^1H) более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечивать некоторые терапевтические преимущества, например, обусловленные улучшенными свойствами всасывания, распределения, метаболизма и/или выведения (BPMV), что обеспечивает лекарственные средства с улучшенной эффективностью, безопасностью и/или переносимостью. Также могут быть получены преимущества в результате замены наиболее распространенного в обычных условиях изотопа ^{12}C на изотоп ^{13}C . См. документы WO 2007/005643, WO 2007/005644, WO 2007/016361 и WO 2007/016431.

Стереизомеры (например, цис- и транс-изомеры) и все оптические изомеры раскрытого в настоящем описании соединения (например, R- и S-энантиомеры), а также рацемические, диастереомерные и другие смеси таких изомеров входят в объем настоящего описания.

Сольваты и полиморфы соединений согласно настоящему изобретению также рассматриваются в настоящем описании. Сольваты соединений согласно настоящему изобретению включают, например, гидраты.

Возможные составы включают составы, подходящие для перорального, подязычного, буккального, парентерального (например, подкожного, внутримышечного или внутривенного), ректального, местного, включая чрескожного, интраназального и ингаляционного введения. Наиболее подходящий способ введения для конкретного пациента будет зависеть от природы и тяжести заболевания или состояния, подвергаемого лечению, или природы применяемой терапии и от природы активного соединения. Согласно настоящему изобретению могут быть применены изомерные смеси, содержащие изомеры в любом из различных соотношений. Например, при объединении только двух изомеров настоящее изобретение предполагает смеси, содержащие изомеры в отношениях 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1 или 100:0. Специалистам в данной области техники будет несложно понять, что для более сложных смесей изомеров предполагаются аналогичные отношения.

Следующие примеры предназначены для иллюстрации практического применения настоящего изобретения и никоим образом не являются ограничивающими.

Примеры

Приведенные ниже примеры, включая примеры получения и анализа, дополнительно иллюстрируют и поясняют конкретные аспекты и варианты реализации настоящего изобретения. Следует понимать,

что объем настоящего изобретения не ограничен объемом следующих примеров.

Общий способ 1. Порошковая рентгеновская дифрактометрия (ПРД).

Данные ПРД получали в соответствии со следующим общим протоколом.

Методика проведения анализа на приборе.

Дифрактограммы порошковой рентгеновской дифракции получали с помощью порошкового рентгеновского дифрактометра PANalytical, снабженного устройством для автоматической смены образцов, тета-тета гониометром, щелью автоматического регулирования расходимости луча и детектором PSD Vantes-1. Напряжение и сила тока в рентгеновской трубке составляли 45 кВ и 40 мА, соответственно. Настройку дифрактометра и проверку калибровки осуществляли с использованием эталонного образца на основе корунда в день регистрации данных. Используемые параметры ПРД приведены в табл. 1. Данные регистрировали и анализировали с помощью программного обеспечения Data Viewer.

Таблица 1. Параметры анализов методом ПРД

Параметры	Модель дифрактометра	
	Empyrean	X' Pert ³
Режим	Отражение	Отражение
Длина волны рентгеновского излучения	Cu, $\lambda\alpha$ $K\alpha_1$ (Å): 1,540598, $K\alpha_2$ (Å): 1,544426, Отношение интенсивностей $K\alpha_2/K\alpha_1$: 0,50	
Параметры рентгеновской трубки	45 кВ, 40 мА	
Щель расходимости	Автоматическое регулирование	Фиксированная 1/8°
Режим сканирования	Непрерывный	
Диапазон сканирования (° 2 тета)	3-40	
Длительность шага сканирования (с)	17,8	46,7
Величина шага (° 2 тета)	0,0167	0,0263
Длительность анализа	~5 мин 30 с	~5 мин 4 с

Общий способ 2. Монокристаллическая рентгеновская дифрактометрия (МРД).

Данные МРД регистрировали при 153 К с помощью дифрактометра BRUKER D8 VENTURE (излучение Mo/ $K\alpha$, $\lambda=0,710$ Å). Микроизображение в поляризованном свете было получено с помощью стереоскопического микроскопа Shanghai Cewei PXS9-T.

Общий способ 3. Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК).

ДСК осуществляли с помощью дифференциальных сканирующих калориметров Q200/Q2000 от производителя TA Instruments. Используемые параметры подробно описаны в табл. 2.

Таблица 2. Параметры анализов методом ДСК

Параметры	ДСК
Способ	Пилообразное изменение
Кювета для образцов	Алюминий, закрытая/открытая
Температура	25 °С - Устанавливаемая температура
Скорость нагрева	10 °С/мин
Продувочный газ	N ₂

Общий способ 4. Термогравиметрический анализ (ТГА).

Данные ТГА регистрировали с помощью термогравиметрических анализаторов Q500/Q5000 от производителя TA Instruments. Используемые параметры подробно описаны в табл. 3.

Таблица 3. Параметры анализов методом ТГА

Параметры	ТГА
Способ	Пилообразное изменение
Кювета для образцов	Алюминий, открытая
Температура	Комнатная температура - Устанавливаемая температура
Скорость нагрева	10 °С/мин
Продувочный газ	N ₂

Общий способ 5. Динамическая сорбция паров (ДСП).

Измерения методом ДСП осуществляли с помощью систем для выполнения поверхностных измерений (Surface Measurement Systems, SMS) DVS Intrinsic. Параметры анализов методом ДСП приведены в табл. 4.

Таблица 4. Параметры анализов методом ДСП

Параметры	Значения
Температура	25 °C
Масса пробы	10-20 мг
Газ и скорость потока	N ₂ , 200 мл/мин
dm/dt	0,002 %/мин
Мин. время, в течение которого dm/dt достигает заданной величины	10 мин
Макс. время установления равновесия	360 мин
Диапазон относительной влажности (ОВ)	ОВ 0 %-ОВ 95 %-ОВ 0 % для безводных форм ОВ 60 %-ОВ 95 %-ОВ 0 %-ОВ 95 % для гидратированных форм
Величина шага изменения ОВ	10 % для ОВ 90 %-ОВ 0 % и ОВ 0 %-ОВ 90 % 5 % для ОВ 95 %-ОВ 90 % и ОВ 90 %-ОВ 95 %

Общий способ 6. Ядерный магнитный резонанс в растворе (ЯМР).

ЯМР в растворе осуществляли с помощью ЯМР-спектрометра Bruker 400M с использованием ДМСО-d₆.

Общий способ 7. Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).

Использовали систему для ВЭЖХ Agilent 1260/1100. Хроматографические параметры для определения чистоты и растворимости приведены в табл. 5.

Таблица 5. Методы ВЭЖХ с использованием диодно-матричного детектора (ВЭЖХ-ДМД) для определения чистоты и растворимости

Параметры		Agilent 1260/1100 ДМД			
Колонка		Cosmosil, C18, 5 мкм, 150×4,6 мм			
Подвижная фаза		А: 10 мМ NaH ₂ PO ₄ в H ₂ O (pH 2,2) В: Ацетонитрил			
		Чистота		Растворимость	
		Время (мин)	% В	Время (мин)	% В
Таблица градиента		0,0	20	0,0	20
		15,0	45	6,0	60
		25,0	90	7,0	60
		30,0	90	7,1	20
		30,1	20	10,0	20
		35,0	20	-	-
Время хроматографирования		35,0 мин		10,0 мин	
Время перерыва до следующего анализа		0,0 мин			
Скорость потока		1,0 мл/мин			
Объем вводимой пробы		5 мкл			
Длина волны детектора		в УФ-диапазоне 220 нм, референсная 500 нм			
Температура колонки		30 °С			
Температура в системе ввода пробы		КТ			
Разбавитель		Ацетонитрил : Н ₂ О (1:1, об./об.)			

Таблица 6. Методы ВЭЖХ с использованием испарительного детектора светорассеяния (ВЭЖХ-ИДСР) для определения растворимости

Параметры	Agilent 1100 ИДСР												
Колонка	Waters Symmetry Shield RP18, 3,5 мкм, 150×4,6 мм												
Подвижная фаза	А: 0,1 % ТФУ в Н ₂ О В: 0,1 %ТФУ в ацетонитриле												
Таблица градиента	<table> <tr> <th>Время (мин)</th><th>% В</th></tr> <tr> <td>0,0</td><td>25</td></tr> <tr> <td>10,0</td><td>90</td></tr> <tr> <td>11,0</td><td>90</td></tr> <tr> <td>11,1</td><td>25</td></tr> <tr> <td>15,0</td><td>25</td></tr> </table>	Время (мин)	% В	0,0	25	10,0	90	11,0	90	11,1	25	15,0	25
Время (мин)	% В												
0,0	25												
10,0	90												
11,0	90												
11,1	25												
15,0	25												
Время хроматографирования	15,0 мин												
Скорость потока	1,0 мл/мин												
Объем вводимой пробы	5 мкл												
Детектор	ИДСР												
Температура колонки	40 °С												
Температура в системе ввода пробы	КТ												
Разбавитель	Ацетонитрил:Н ₂ О (1:1, об./об.)												
ИДСР	Alltech 3300												
Температура	50 °С												
Усиление сигнала	2												
Расход газа	3,0 л/мин												

Форма А берберина урсодезоксихолата.

Получение и характеристика формы А.

5 г BBR-UDCA (смешанной кристаллической или аморфной формы) добавляли в 20 мл EtOH/Н₂О (1:10, об./об.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, и затем смесь фильтровали. Остаток на фильтре промывали дистиллированной водой. Получали форму А (4,3 г).

Анализ формы А посредством ПРД и ТГА.

Дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (фиг. 1) содержала пики при значениях 2θ , составляющих 3,98, 7,06, 7,34, 7,93, 8,79, 9,47, 11,70, 11,94, 12,34, 12,55, 13,90, 14,17, 15,14, 15,50, 16,16, 16,54, 16,78, 17,53, 17,67, 18,23, 19,03, 19,98, 20,87, 21,13, 21,96, 23,49, 24,24, 24,97, 25,50, 26,63, 27,60, 28,06, 28,63, 29,40 и 30,49°. Совмещение дифрактограмм порошковой рентгеновской дифракции (фиг. 12) показало, что экспериментальная дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции для этого образца хорошо соответствовала расчетной дифрактограмме, полученной для монокристаллической структуры, что указывало на то, что образец представлял собой геминонагидрат. Данные ТГА показаны на фиг. 28. При нагревании до 100°С наблюдали потерю 9,4% от массы (теоретическая потеря массы геминонагидрата составляла 10,0%).

Форма В берберина урсодезоксихолата.

Получение и характеристика формы В.

5 г BBR-UDCA растворяли в растворе ACN/Н₂О (1:1, об./об.). Тип В (1,6 г) получали путем медленного испарения из раствора ACN/Н₂О (1:1, об./об.).

Анализ формы В посредством ПРД, ДСК и ТГА.

Дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (фиг. 2) содержала пики при значениях 2θ , составляющих 7,39, 9,31, 12,41, 13,14, 14,37, 14,76, 15,53, 18,65, 21,79, 22,87, 25,27, 25,53 и 28,12°. Данные ТГА/ДСК показаны на фиг. 20. При нагревании до 150°С наблюдали потерю 12,2% от массы. Были обнаружены две эндотермы при 78,1°С и 91,2°С (температуры начала перехода).

Форма С берберина урсодезоксихолата.

Получение формы С.

Тип С BBR-UDCA (1,8 г) получали путем медленного испарения из раствора изопропиловый спирт/изопропилацетат (ИПС/ИПАс) (1:1, об./об.), содержащего 5 г BBR-UDCA.

Анализ формы С посредством ПРД, ДСК и ТГА.

Дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (фиг. 3) содержала пики при значениях 2θ , составляющих 7,23, 10,42, 12,10, 13,37, 14,24, 14,48, 15,28, 15,95, 17,00, 18,17, 20,12, 21,77 и 25,47°. Данные ТГА/ДСК (фиг. 21) свидетельствовали о потере 11,6% от массы при нагревании до 150°C с двумя эндотермами при 68,4°C и 183,3°C (температуры начала перехода).

Форма D берберина урсодезоксихолата.

Получение формы D.

5 г формы А BBR-UDCA добавляли в этилацетат ($a_w \leq 0,2$). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, и затем смесь фильтровали. Получали форму D BBR-UDCA (4,3 г).

Анализ формы D посредством ПРД, ДСК и ТГА.

Дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (фиг. 4) содержала пики при значениях 2θ , составляющих 4,24, 6,79, 8,50, 10,25, 11,50, 13,62, 14,74, 15,20, 17,92, 18,39, 22,91 и 25,73°. Данные ТГА/ДСК (фиг. 22) свидетельствовали о потере 2,2 % от массы после нагревания до 150°C с эндотермой при 185,2°C (температура начала перехода).

Форма E берберина урсодезоксихолата.

Получение формы E.

5 г формы А BBR-UDCA добавляли в атмосферу дихлорметана (ДХМ). Тип E (4,5 г) получали путем диффузии твердое вещество-пар в ДХМ через 24 ч.

Анализ формы E посредством ПРД, ДСК и ТГА.

Дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (фиг. 5) содержала пики при значениях 2θ , составляющих 8,59, 10,55, 11,36, 11,86, 12,46, 13,08, 13,38, 14,34, 15,57, 17,24, 17,72, 18,43, 19,66, 19,84, 20,35, 20,91, 21,36, 21,95, 23,21, 24,67, 25,04, 25,82, 26,12, 27,01, 27,84, 28,97, 30,35, 33,33, 34,54 и 36,06°.

Форма H берберина урсодезоксихолата.

Получение формы H.

5 г BBR-UDCA растворяли в смеси ацетонитрил/Н₂O (1:1, об./об.). После медленного испарения растворителей осадок собирали путем фильтрования. Полученное твердое вещество нагревали до 100°C в течение 0,5-2 ч, и затем его охлаждали до комнатной температуры. Получали форму H BBR-UDCA (0,8 г).

Анализ формы H посредством ПРД, ДСК и ТГА.

Дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (фиг. 6) содержала пики при значениях 2θ , составляющих 13,05, 14,63 и 25,46°. Данные ТГА/ДСК (фиг. 23) свидетельствовали о потере 7,9% от массы после нагревания до 150°C с эндотермой при 97,1°C (пиковая температура перехода) и эндотермой при 138,3°C (температура начала перехода).

Форма I берберина урсодезоксихолата.

Получение формы I.

5 г BBR-UDCA растворяли в смеси тетрагидрофуран/Н₂O (1:1, об./об.). После медленного испарения растворителей в течение 24 ч осадок собирали путем фильтрования. Получали форму I BBR-UDCA (0,9 г).

Анализ формы I посредством ПРД, ДСК и ТГА.

Дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (фиг. 7) содержала пики при значениях 2θ , составляющих 4,19, 7,64, 10,03, 13,32, 13,84, 14,83, 16,73, 22,73, 25,61 и 28,57°. Данные ТГА/ДСК (фиг. 24) свидетельствовали о потере 10,7% от массы после нагревания до 150°C с эндотермой при 56,2°C (температура начала перехода) и эндотермой при 79,6°C (температура начала перехода).

Форма J берберина урсодезоксихолата.

Получение формы J.

5 г формы А BBR-UDCA нагревали до 100°C в N₂ в течение 0,5-2 ч, и затем его охлаждали до комнатной температуры в защитной атмосфере N₂. Получали форму J BBR-UDCA (4,4 г).

Анализ формы J посредством ПРД, ДСК и ТГА.

Дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (фиг. 8) содержала пики при значениях 2θ , составляющих 4,61, 6,32, 7,38, 8,22, 9,21, 10,57, 11,73, 12,13, 12,62, 12,96, 13,87, 14,55, 14,78, 15,81, 16,48, 17,69, 18,39, 19,01, 20,06, 21,25, 22,13, 23,20, 24,47, 24,89, 26,31, 27,98, 30,25 и 33,35°. Форма J превращается в форму А под воздействием воздуха.

Форма P берберина урсодезоксихолата.

Получение формы P.

Форму P BBR-UDCA (3,8 г) получали путем суспендирования 5 г формы А BBR-UDCA в смеси MeOH/метилэтилкетон (1:9, об./об.) при 50°C в течение одного дня.

Анализ формы P посредством ПРД, ДСК и ТГА.

Дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (фиг. 9) содержала пики при значениях 2θ , составляющих 3,11, 5,01, 5,78, 7,26, 9,20, 10,10, 10,79, 11,65, 13,70, 14,59, 15,22, 16,19, 16,54, 17,05, 18,06, 18,68, 20,52, 21,09, 21,73, 22,49, 24,73, 25,42, 25,94 и 30,11°. Данные ТГА/ДСК (фиг. 25) свидетельствовали о потере 8,8% от массы после нагревания до 150°C с эндотермой при 100,3°C (пиковая температура

перехода), эндотермой при 122,5°C (пиковая температура перехода) и 168,7°C (пиковая температура перехода).

Форма W берберина урсодезоксихолата.

Получение формы W.

Форму W BBR-UDCA (4,0 г) получали путем суспендирования 5,0 г формы A BBR-UDCA в смеси циклогексанон/н-бутилацетат (1:4, об./об.) при комнатной температуре в течение одного дня.

Анализ формы W посредством ПРД, ДСК и ТГА.

Дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (фиг. 10) содержала пики при значениях 2 θ , составляющих 6,49, 7,16, 8,51, 10,21, 12,01, 13,13, 13,90, 14,42, 15,18, 15,57, 16,03, 16,45, 16,74, 17,08, 17,85, 18,39, 19,61, 20,43, 21,39, 21,70, 23,51 и 25,21°.

Данные ТГА/ДСК (фиг. 26) свидетельствовали о потере 7,2% от массы после нагревания до 110°C с эндотермой при 82,1°C (пиковая температура перехода) и эндотермой при 106,4°C (пиковая температура перехода).

Форма X берберина урсодезоксихолата.

Получение формы X.

5 г формы A BBR-UDCA растворяли в н-бутаноле. После медленного испарения растворителя при комнатной температуре в течение 24 ч осадок собирали путем фильтрования. Получали форму X BBR-UDCA (0,8 г).

Анализ формы X посредством ПРД, ДСК и ТГА.

Дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции (фиг. 11) содержала пики при значениях 2 θ , составляющих 3,63, 6,61, 7,24, 10,49, 11,95, 13,51, 14,26, 14,54, 15,14, 16,01, 16,82, 18,28, 20,26, 21,08, 21,49, 21,90, 25,60, 26,40, 27,31, 29,34, 30,59, 31,01, 34,04, 34,68 и 36,91°. Данные ТГА/ДСК (фиг. 27) свидетельствовали о потере 17,0% от массы после нагревания до 140°C, и были обнаружены эндотерма при 86,7°C (пиковая температура перехода) и эндотерма при 189,1°C (пиковая температура перехода).

Оценка стабильности.

Для оценки физической и химической стабильности формы A BBR-UDCA и формы D BBR-UDCA образцы хранили при 80°C (герметично закрытыми) в течение 24 ч, 25°C/ОВ 60% (открытыми) и 40°C/ОВ 75% (открытыми) в течение одной недели. Оба образца подвергали анализу посредством ПРД и ВЭЖХ, результаты сведены в таблице ниже. Результаты ПРД на фиг. 13 и фиг. 14 показали отсутствие изменений кристаллической формы как для формы A, так и для формы D при всех трех условиях. Физическая стабильность формы A была лучше, чем формы D, на основании результатов исследования стабильности в течение 1 недели при 25°C/ОВ 60% (в открытом виде) и 40°C/ОВ 75% (в открытом виде).

Согласно результатам ВЭЖХ-ДМД, при всех трех условиях не наблюдали уменьшения хроматографической чистоты формы A и наблюдали уменьшение чистоты (0,5-1,7% от площади пика) формы D, что свидетельствовало о незначительном разложении формы D.

Таблица 7. Сводная оценка стабильности форм A и D при исследовании методом "ускоренного старения"

Исходное вещество	Временная точка	Условия	Форма	Чистота (% от площади пика)	Чистота/Исходная чистота (%)
Форма A	Начальный момент	-	Форма A	99,5	-
	24 часа	80 °C	Форма A	99,3	99,8
	1 неделя	25 °C/ОВ 60 %	Форма A	99,4	99,9
	1 неделя	40 °C/ОВ 75 %	Форма A	99,4	99,8
Форма D	Начальный момент	-	Форма D	99,6	-
	24 часа	80°C	Форма D	99,0	99,5
	1 неделя	25 °C/ОВ 60 %	Форма D*	98,9	99,3
	1 неделя	40 °C/ОВ 75 %	Форма D*	97,9	98,3

*В соответствии с фиг. 14, степень кристалличности уменьшалась.

Образцы формы A BBR-UDCA, формы D BBR-UDCA и BBR-UDCA (смешанные кристаллы без контроля качества кристаллических форм) хранили при 25°C/ОВ 60% (герметично закрытыми) и 40°C/ОВ 75% (герметично закрытыми) в течение одного месяца. Все образцы подвергали анализу посредством ПРД и ВЭЖХ, результаты сведены в таблице ниже. При всех трех условиях не наблюдали изменений кристаллической формы как для формы A, так и для формы D. Как форма A, так и форма D демонстрировали лучшую химическую стабильность по сравнению со смешанными кристаллами BBR-

UDCA.

Таблица 8. Сводная оценка стабильности в течение 1 месяца

Исходное вещество	Временная точка	Условия	Кристаллическая форма	Чистота (% от площади пика)	Чистота/Исходная чистота(%)
Форма А	Начальный момент	-	Форма А	99,5	-
	1 месяц	25 °C/OB 60 %	Форма А	99,3	99,8
	1 месяц	40 °C/OB 75 %	Форма А	99,4	99,9
Форма D	Начальный момент	-	Форма D	99,6	-
	1 месяц	25°C/OB 60 %	Форма D	97,2	97,6
	1 месяц	40°C/OB 75 %	Форма D	94,7	95,1
Смешанный кристалл	Начальный момент	-	Смешанная	99,0	-
	1 месяц	25°C/OB 60 %	Смешанная	90,8	91,7
	1 месяц	40°C/OB 75 %	Смешанная	88,7	89,6

Оценка гигроскопичности.

Данные для изотермической кривой динамической сорбции пара (ДСП), полученной для формы А BBR-UDCA, регистрировали при 25°C при различной влажности, ОВ 60%-ОВ 95%-ОВ 0%-ОВ 95% (ОВ окружающей среды составляла 60%). Результат показан на фиг. 15. Как показано на кривой ДСП, наблюдали ступенчатую потерю массы в интервале ОВ 10% и 20%. Поглощение воды в количестве 9,9% наблюдали при 25°C/OB 80%, что соответствовало потере массы при анализе методом ТГА. Совмещение дифрактограмм порошковой рентгеновской дифракции, показанное на фиг. 16, свидетельствовало о том, что после ДСП не происходило изменения кристаллической формы, что указывало на хорошую физическую стабильность формы А. При исследовании гигроскопичности формы D BBR-UDCA данные для изотермической кривой ДСП, полученной для формы D, регистрировали при 25°C в интервале ОВ 0 и 95%. Результат показан на фиг. 17. Поглощение воды в количестве 4,1 % наблюдали при 25°C/OB 80%, тогда как очевидное увеличение поглощения наблюдали при ОВ более 90%, а поглощение воды в количестве 24,5% - при ОВ 95%. Результат анализа методом ДСП показал, что форма D переходила в жидкое состояние при высокой влажности.

Микроскопия в поляризованном свете (МПС).

Для определения морфологии образцов формы А BBR-UDCA и формы D BBR-UDCA были проведены анализы методом МПС. В образце формы А были обнаружены иглоподобные частицы, и размер частиц составлял от 20 до 50 мкм. Для образца типа D размер частиц составлял приблизительно 10 мкм.

Равновесная растворимость в воде.

Примерно 5 мг твердого вещества каждого кристаллического типа (формы А BBR-UDCA и формы D BBR-UDCA, соответственно) взвешивали в отдельном флаконе вместимостью 3 мл, суспендировали в 1 мл воды, суспензию перемешивали (1000 об/мин) при комнатной температуре в течение 24 ч и затем центрифугировали при 10000 об/мин в течение 3 мин. Полученные остаточные твердые вещества исследовали посредством ПРД, а содержание соединений в супернатанте определяли посредством ВЭЖХ-ДМД/ИДСР. Вследствие слабого поглощения UDCA в УФ диапазоне ДМД использовали в качестве детектора только для BBR, а ИДСР использовали как для BBR, так и для UDCA. На фиг. 18 показано, что, вне зависимости от исходных типов кристаллов, тип кристаллов обоих остаточных твердых веществ после анализа растворимости представлял собой форму А, что свидетельствовало о том, что форма D превращалась в форму А во время проведения эксперимента по определению растворимости. При использовании формы А в качестве исходного вещества растворимость BBR составляла 0,35 мг/мл или 0,33 мг/мл в случае применения в качестве детекторов ДМД или ИДСР, соответственно. Растворимость UDCA составляла 0,42 мг/мл, что указывало на молярное соотношение 0,94:1 (BBR:UDCA). При использовании формы D в качестве исходного вещества растворимость BBR составляла 0,42 мг/мл или 0,41 мг/мл в случае применения в качестве детекторов ДМД или ИДСР, соответственно. Растворимость UDCA составляла 0,52 мг/мл, что указывало на молярное соотношение 0,93:1 (BBR:UDCA). Причиной отклонения от соотношения 1:1 может являться тот факт, что после растворения соединения НТД1801 в воде произош-

ло незначительное диспропорционирование, и оно практически не было обнаружено методом ПРД вследствие ограниченного количества.

В соответствии с результатами, форма D обладала лучшей растворимостью в воде по сравнению с формой A.

Таблица 9. Сводная оценка растворимости

Исходное вещество	Форма остаточного твердого вещества	Растворимость BBR	Растворимость BBR	Растворимость UDCA
		(мг/мл)*	(мг/мл)#	(мг/мл)#
Тип A	Тип A	0,35	0,33	0,42
Тип D	Тип A	0,42	0,41	0,52

*: применение ДМД в качестве детектора; #: применение ИДСР в качестве детектора.

Анализ роста и структуры монокристаллов.

Монокристаллы гемеинагидрата соединения НТД1801 были получены путем диффузии жидкость-пар в смешанной системе растворителей АСН/Н₂О (1:5, об:об)/МТБЭ. Исследование методом МРД и анализ структуры монокристалла подтвердили, что он относится к моноклинной кристаллической системе и пространственной группе P2₁. Структура содержит два катиона BBR, два аниона UDCA и девять молекул Н₂О на каждую асимметричную единицу, тогда как каждая элементарная ячейка содержит две асимметричные единицы, что означает, что в каждой элементарной ячейке содержатся четыре катиона BBR, четыре аниона UDCA и восемнадцать молекул Н₂О. Смежные анионы UDCA и молекулы Н₂О соединены друг с другом с образованием трехмерной супрамолекулярной каркасной структуры с одномерными линейными каналами, образованными посредством межмолекулярных водородных связей (ОН ... О), тогда как катионы BBR упорядоченно уложены в стопки в каналах за счет π-π взаимодействий с формированием трехмерной кристаллической структуры кристалла в конечном итоге.

Таблица 10. Информация о структуре и уточненные параметры для монокристалла геминагидрата HTD1801

Идентификационный код	CP2276
Эмпирическая формула	C ₄₄ H ₆₆ NO _{12,5}
Молекулярная масса в соответствии с формулой	808,97
Температура	153,15 K
Длина волны	Mo K α (0,71073 Å)
Кристаллическая система, пространственная группа	Моноклинная, $P2_1$
Размеры элементарной ячейки	a = 23,5456(12) Å b = 7,4294(4) Å c = 25,3314(13) Å $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 109,860(2)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Объем	4167,7(4) Å ³
Z, Расчетная плотность	4, 1,289 г/см ³
Коэффициент поглощения	0,093 мм ⁻¹
F(000)	1748,0
Размер кристалла	0,1 x 0,025 x 0,01 мм
Диапазон 2 тета для регистрации данных	от 4,826° до 55,266°
Ограничения по индексам	-30 ≤ h ≤ 30 -9 ≤ k ≤ 9 -33 ≤ l ≤ 32
Число измеренных/независимых отражений	89416/ 19234 [R(int) = 0,2125]
Полнота	99,00 %
Метод уточнения параметров	Метод наименьших квадратов в полноматричном приближении по F^2
Данные/ограничения/параметры	19234/19/1097
Добротность подгонки по F^2	1,006
Итоговые R-индексы [I>2сигма(I)]	R ₁ = 0,0881, wR ₂ = 0,1238
Остаточная электронная плотность (dmax и dmin)	0,28 и -0,30 е.А ⁻³

Совмещение дифрактограмм порошковой рентгеновской дифракции (фиг. 12) показало, что дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции формы А хорошо соответствует дифрактограмме порошковой рентгеновской дифракции полученного монокристалла. Кроме того, данные ТГА для формы А показали, что наблюдаемая потеря массы составляла 9,4%, тогда как теоретическая потеря массы геминагидрата составляла 10,0%. Все эти результаты указывали на то, что форма А представляла собой геминагидрат BBR-UDCA.

Составленное заявителем настоящее раскрытие описано в настоящем документе в предпочтительных вариантах реализации со ссылкой на чертежи, на которых одинаковые номера представляют одни и те же или аналогичные элементы. Ссылка во всем тексте настоящего описания на "один вариант реализации", "вариант реализации" или аналогичная терминология означает, что конкретные признак, структура или характеристика, описанные в связи с вариантом реализации, включены в по меньшей мере один вариант реализации настоящего изобретения. Таким образом, фразы "в одном варианте реализации", "в варианте реализации" и аналогичная терминология во всем тексте настоящего описания могут, но не обязательно, все относиться к одному и тому же варианту реализации.

Описанные признаки, структуры или характеристики составленного заявителем настоящего раскрытия могут быть объединены любым подходящим способом в одном или более вариантах реализации. В настоящем описании изложены многочисленные конкретные подробности для обеспечения полного понимания вариантов реализации настоящего изобретения. Однако специалисту в данной области техники будет понятно, что композиция и/или способ, предложенные заявителем, могут применяться на прак-

тике без одной или более конкретных подробностей или вместе с другими способами, компонентами, материалами и так далее. В других случаях общеизвестные структуры, материалы или операции не показаны или подробно не описаны во избежание затруднения понимания аспектов настоящего раскрытия.

В настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения неопределенная и определенная формы единственного числа включают определяемые объекты во множественном числе, если контекст явно не предписывает иное.

Если не указано иное, в настоящем документе все технические и научные термины имеют те же значения, которые обычно понимают специалисты в данной области техники. Несмотря на то, что любые способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в настоящем документе, также могут применяться на практике или при апробации настоящего изобретения, в настоящем документе описаны предпочтительные способы и материалы. Способы, изложенные в настоящем документе, могут быть осуществлены в любом логически возможном порядке, в дополнение к конкретному раскрытому порядку.

Включение посредством ссылки

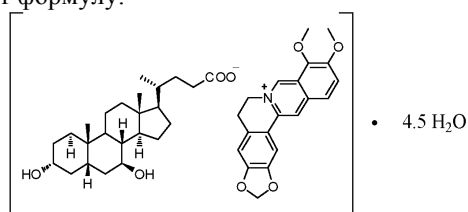
Настоящее раскрытие содержит ссылки и указания на другие документы, такие как патенты, патентные заявки, патентные публикации, журналы, книги, патентные документы, веб-содержимое. Содержание всех таких документов полностью включено в настоящий документ посредством ссылки для любых целей. В тех случаях, когда любой материал или его часть, включенные в настоящий документ посредством ссылки, противоречат существующим определениям, заявлениям или другим материалам настоящего раскрытия, явным образом изложенным настоящим документом, включенный посредством ссылки материал не должен приводить к какому-либо противоречию в отношении материала настоящего раскрытия. В случае противоречия оно должно быть разрешено в пользу настоящего раскрытия как имеющего преимущество.

Эквиваленты

Иллюстративные примеры, раскрытые в настоящем документе, предназначены для облегчения иллюстрации, но не ограничения объема настоящего изобретения, и их не следует толковать как ограничивающие объем настоящего изобретения. Действительно, различные модификации настоящего изобретения и многие другие его варианты реализации, в дополнение к показанным и описанным в настоящем документе, станут очевидными для специалистов в данной области техники из полного содержания настоящего документа, включая последующие примеры и ссылки на упоминаемую в настоящем документе научную и патентную литературу. Приведенные выше примеры содержат важную дополнительную информацию, пояснения и руководства, которые могут быть адаптированы для применения настоящего изобретения на практике в его различных вариантах реализации и их эквивалентах.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма, которая представляет собой Форму А берберина урсодезоксихолата (BBR-UDCA), имеющую дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую пики при значениях 2θ 7,06, 7,34, 8,79, 9,47, 11,94, 14,17, 15,50, 16,54 и 16,78° ($\pm 0,2^\circ$), где Форма А берберина урсодезоксихолата имеет формулу:



2. Кристаллическая форма по п.1, имеющая дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), которая дополнительно содержит пики при значениях 2θ , составляющих 3,98, 7,93, 11,70, 12,34, 12,55, 13,90, 15,14, 16,16, 17,53, 17,67, 18,23, 19,03, 19,98, 20,87, 21,13, 21,96, 23,49, 24,24, 24,97, 25,50, 26,63, 27,60, 28,06, 28,63, 29,40 и 30,49° ($\pm 0,2^\circ$).

3. Кристаллическая форма по п.1 или 2, характеризующаяся моноклинной кристаллической системой и пространственной группой $P2_1$.

4. Кристаллическая форма по любому из пп.1-3, в которой каждая элементарная ячейка содержит две асимметричные единицы, и на асимметричную единицу приходится два катиона BBR, два аниона UDCA и девять молекул H_2O , и на элементарную ячейку приходится четыре катиона BBR, четыре аниона UDCA и восемнадцать молекул H_2O .

5. Кристаллическая форма по любому из пп.1-4, где указанная кристаллическая форма имеет дифрактограмму порошковой рентгеновской дифракции (ПРД), содержащую пики при значениях угла дифракции 2θ , таких же, как значения, представленные на фиг. 1.

6. Кристаллическая форма по любому из пп.1-5, где указанная кристаллическая форма характеризуется чистотой 95% или выше.

7. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму по любому из пп.1-6.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая Форму А берберина урсодезоксихолата по любому из пп.1-6 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

9. Единичная лекарственная форма, содержащая фармацевтическую композицию по п.8.

10. Применение кристаллической формы по любому из пп.1-6 для лечения заболевания или нарушения, выбранного из стеатоза печени, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), холестатических заболеваний печени, реакции "трансплантат против хозяина" для печени, первичного склерозирующего холангита, хронических заболеваний печени, связанных с вирусом, заболеваний печени, связанных с употреблением алкоголя, заболеваний или нарушений обмена веществ, выбранных из преддиабета, диабета, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, диабетической дислипидемии, дислипидемии у пациентов с непереносимостью статинов, ожирения, или связанного с ними заболевания или нарушения, у млекопитающего, включая человека.

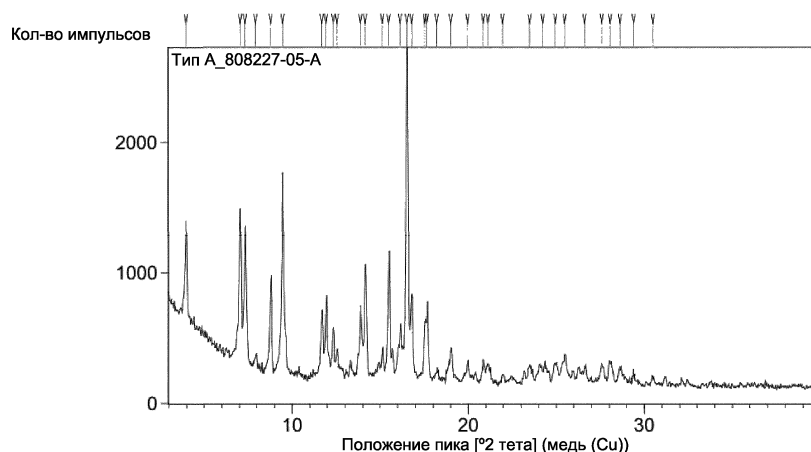
11. Применение по п.10, в котором указанное заболевание или нарушение представляет собой стеатоз печени, НАЖБП или НАСГ.

12. Применение по п.11, в котором указанное заболевание или нарушение представляет собой холестатические заболевания печени, реакцию "трансплантат против хозяина" для печени, хронические заболевания печени, связанные с вирусом, или заболевания печени, связанные с употреблением алкоголя.

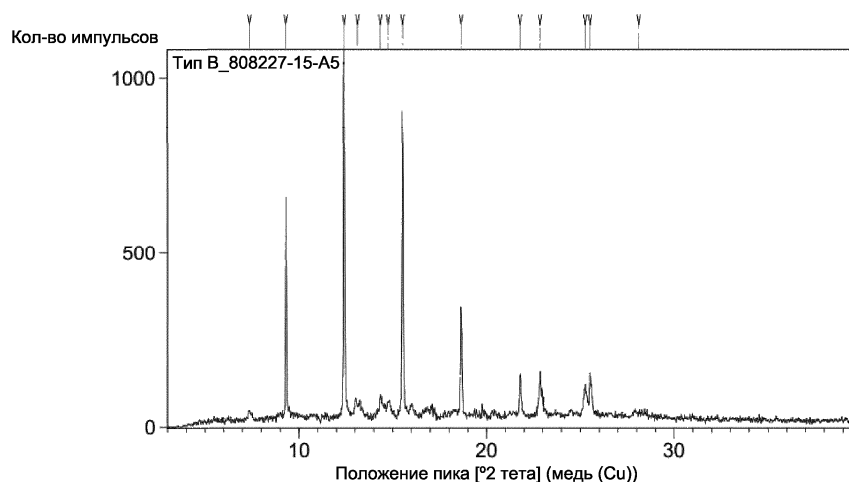
13. Применение по любому из пп.10-12, в котором указанный субъект представляет собой человека.

14. Способ получения Формы А по любому из пп.1-6, включающий:

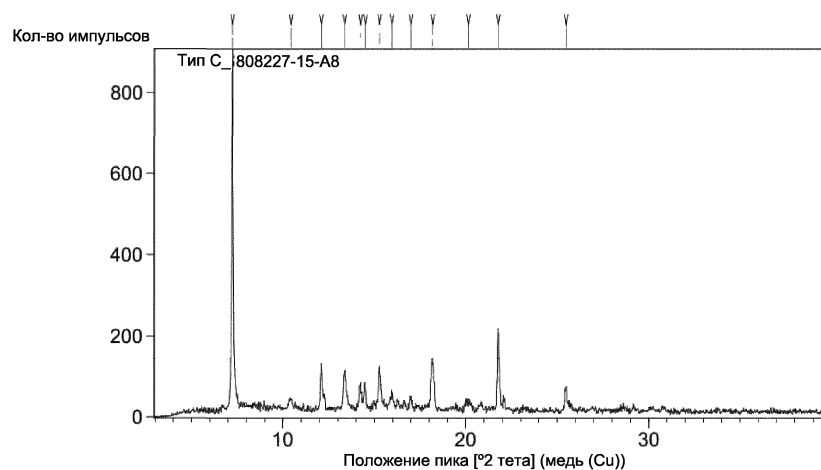
получение смеси кристаллической и/или аморфной формы берберина урсодезоксихолата с соразтворителем, состоящим из EtOH и H₂O, причем активность воды превышает примерно 0,4;
перемешивание указанной смеси при комнатной температуре;
фильтрацию указанной смеси с получением отфильтрованного осадка;
промывание указанного отфильтрованного осадка дистиллированной водой и
удаление воды с получением Формы А берберина урсодезоксихолата, где отношение EtOH:H₂O (об./об.) составляет от примерно 1:5 до примерно 1:30.



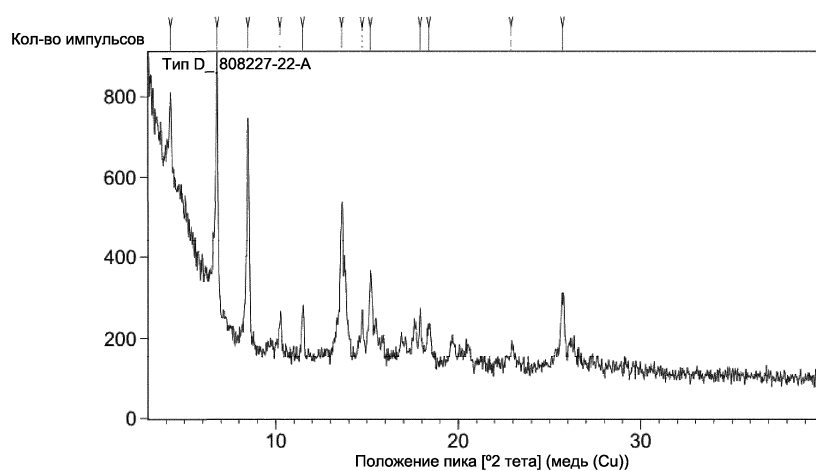
Фиг. 1



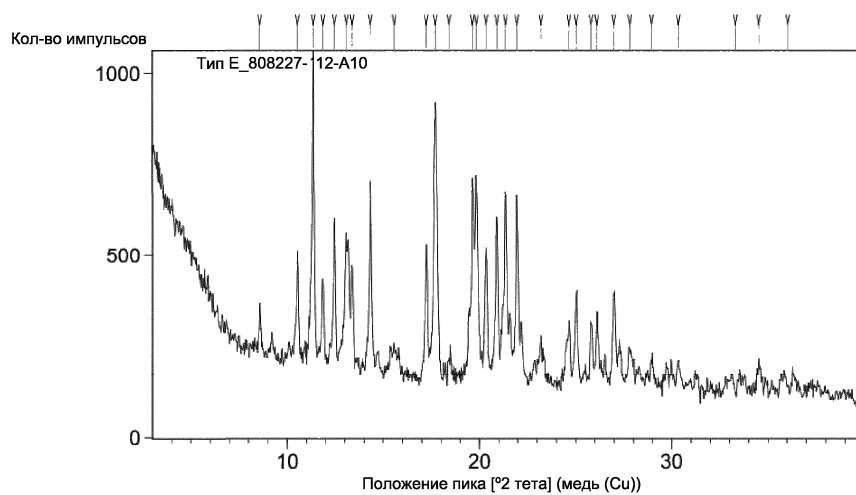
Фиг. 2



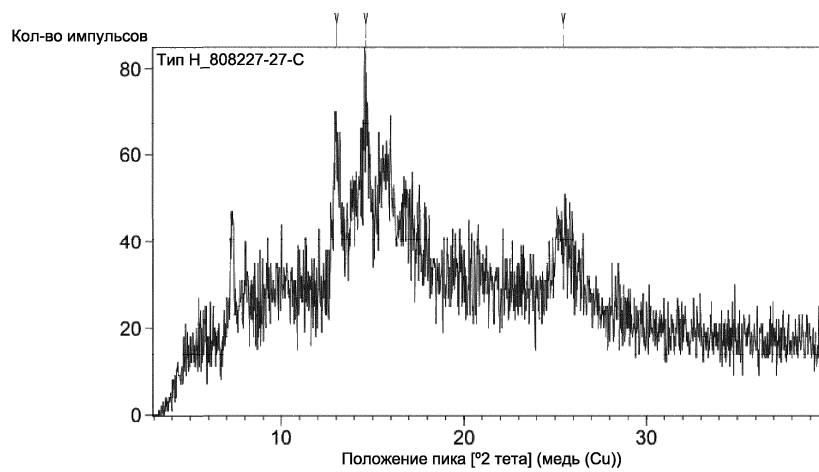
Фиг. 3



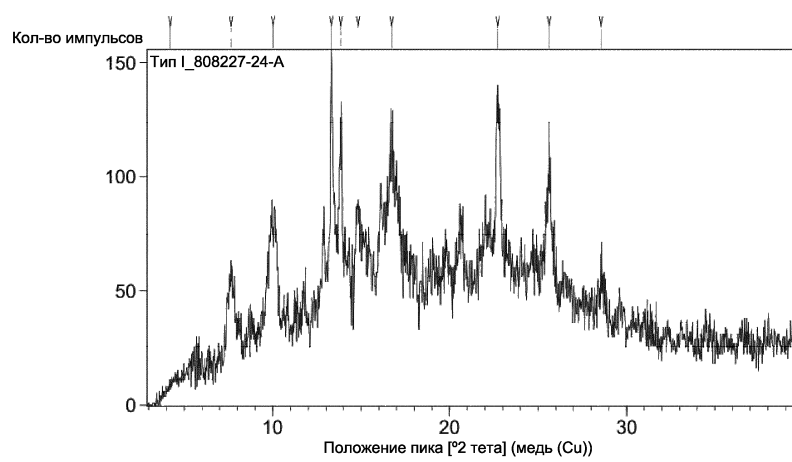
Фиг. 4



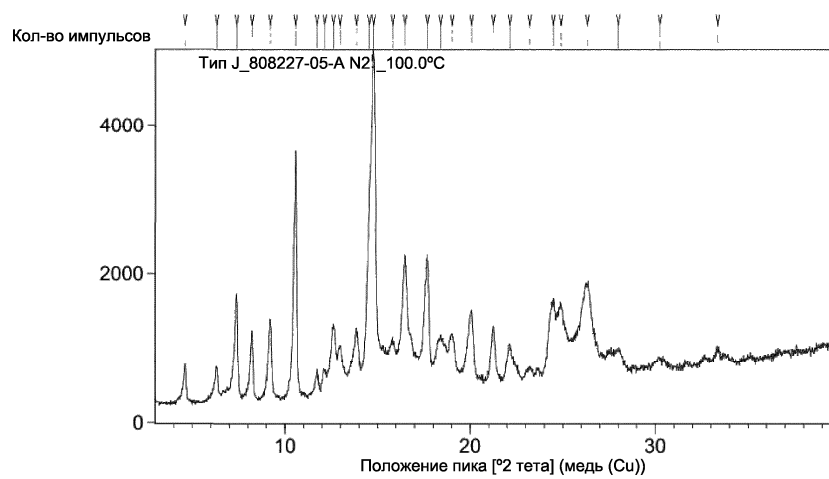
Фиг. 5



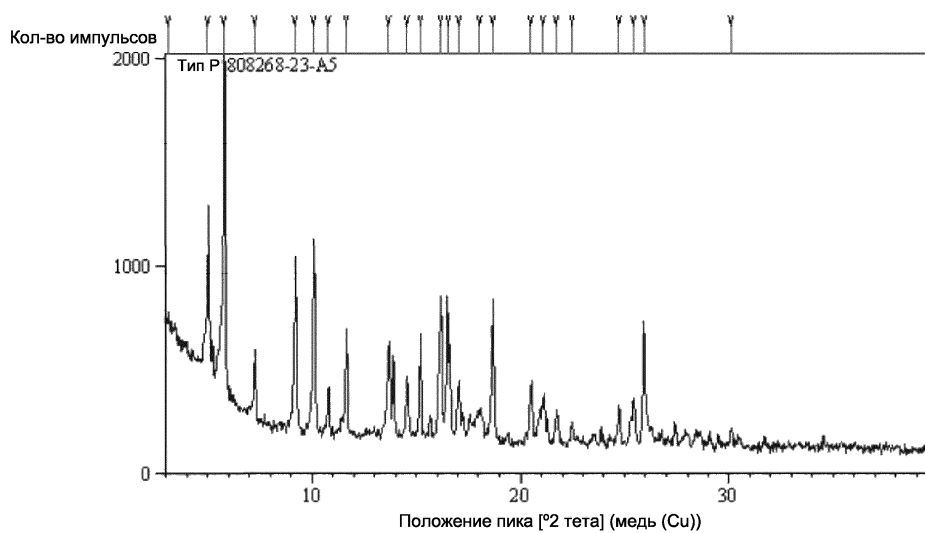
Фиг. 6



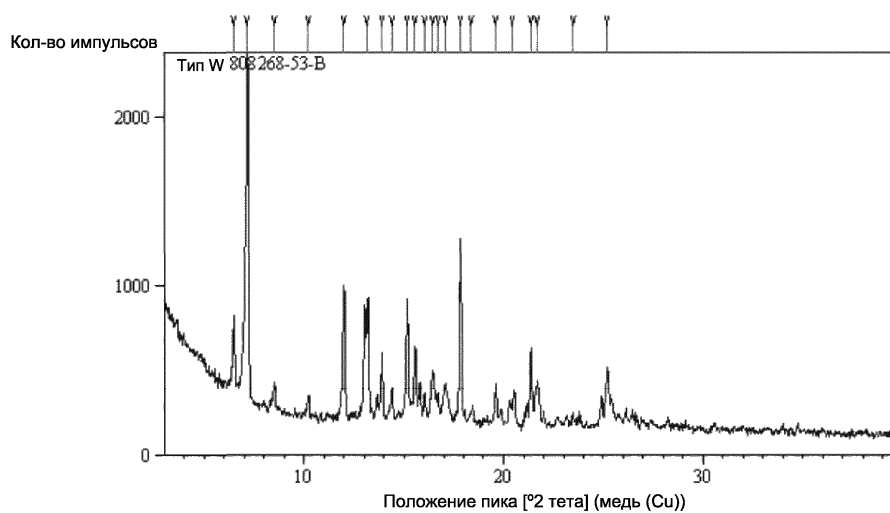
Фиг. 7



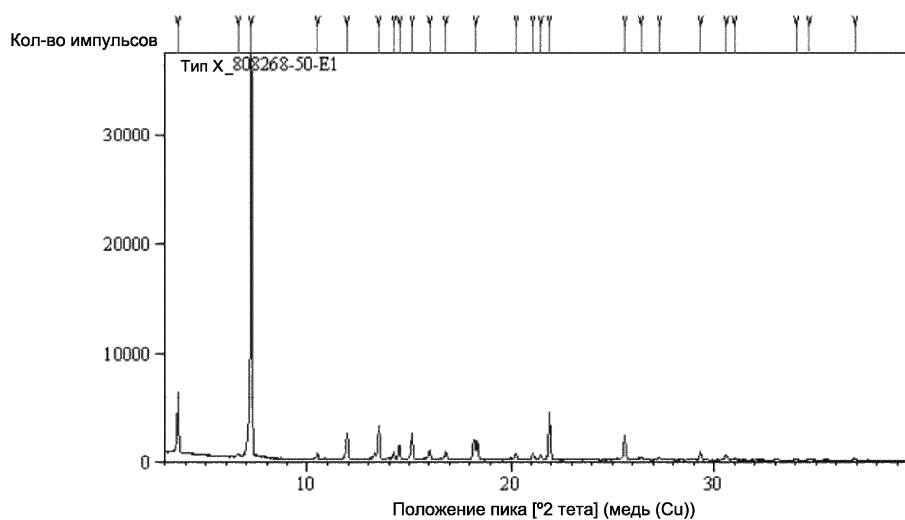
Фиг. 8



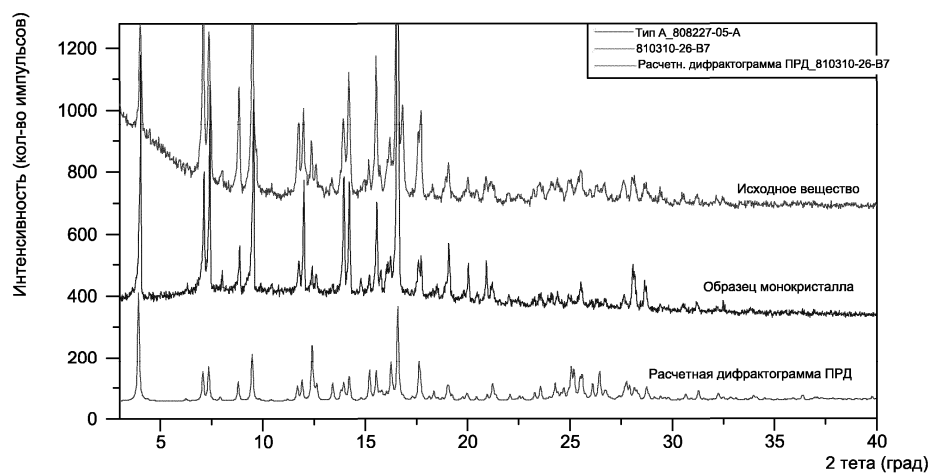
Фиг. 9



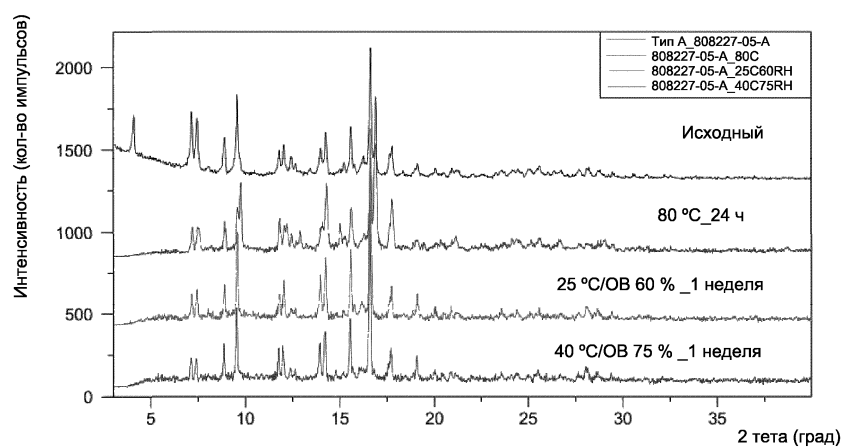
Фиг. 10



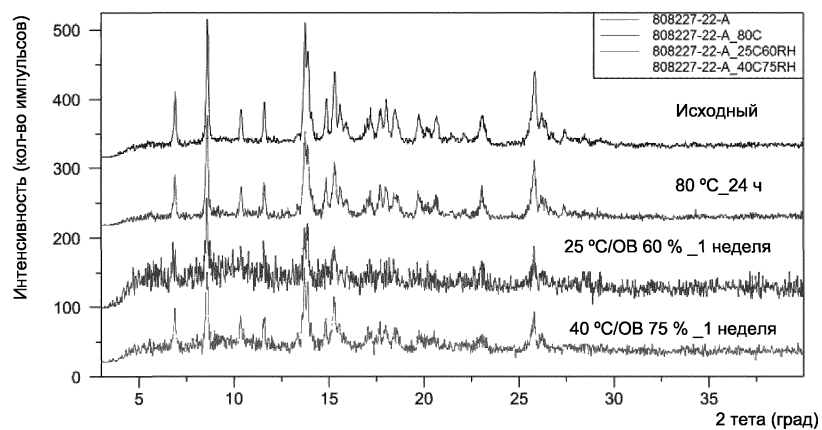
Фиг. 11



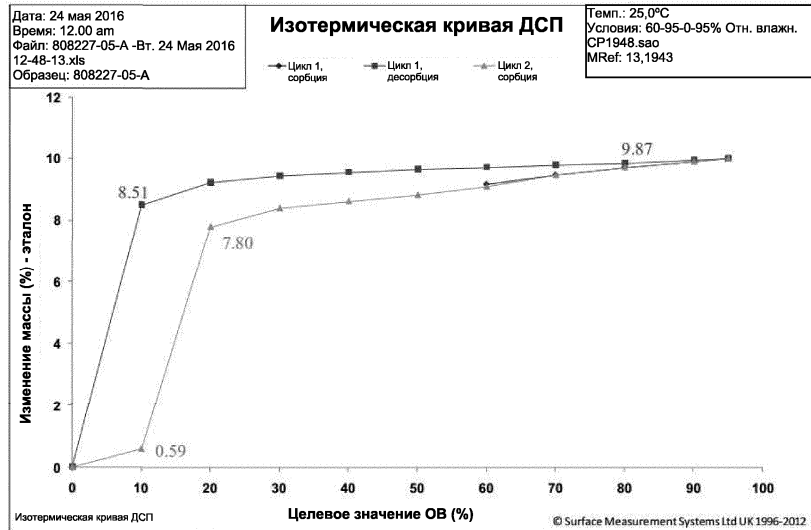
Фиг. 12



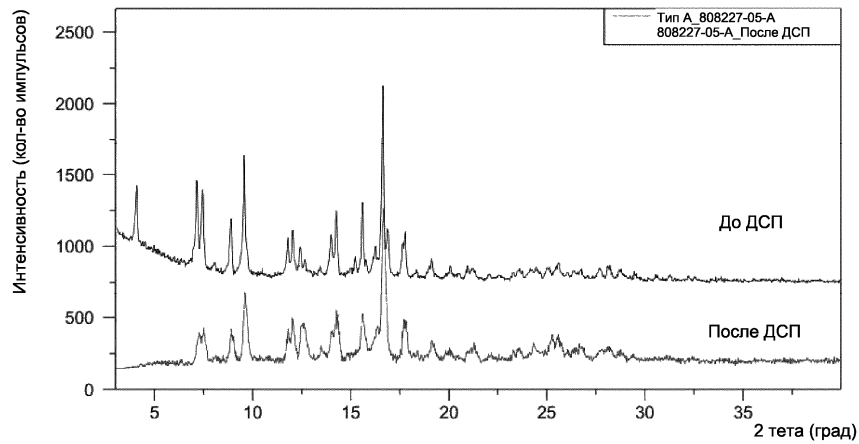
Фиг. 13



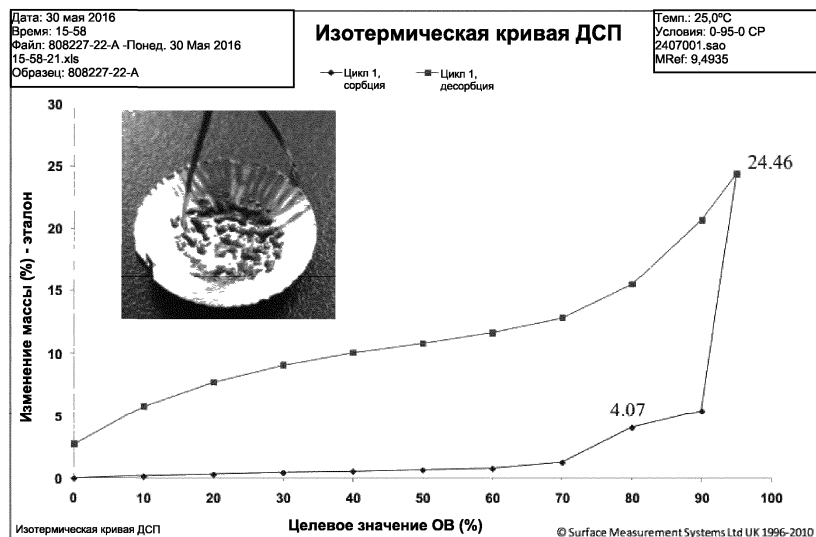
Фиг. 14



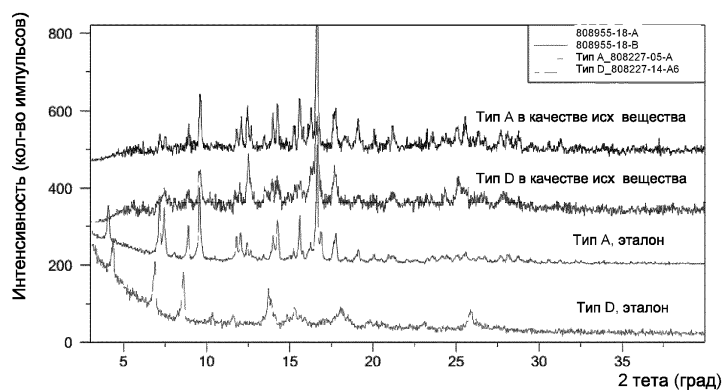
Фиг. 15



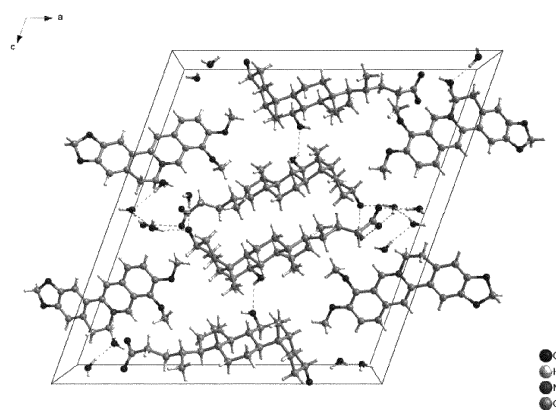
Фиг. 16



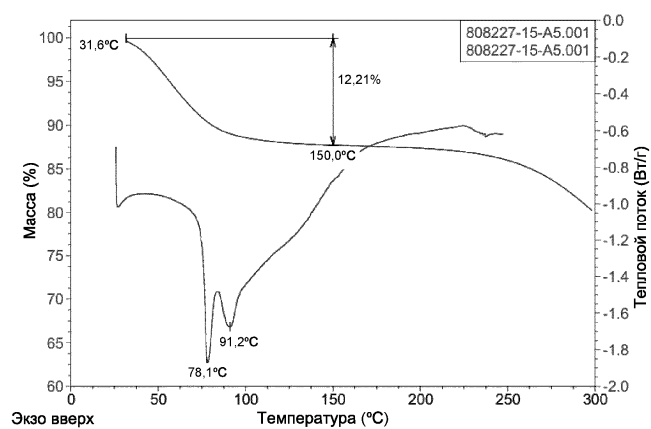
Фиг. 17



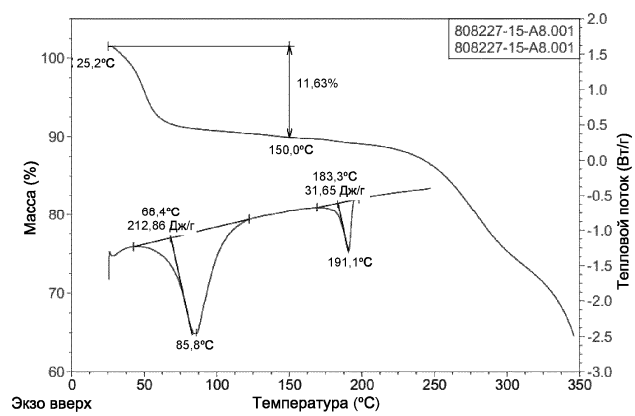
Фиг. 18



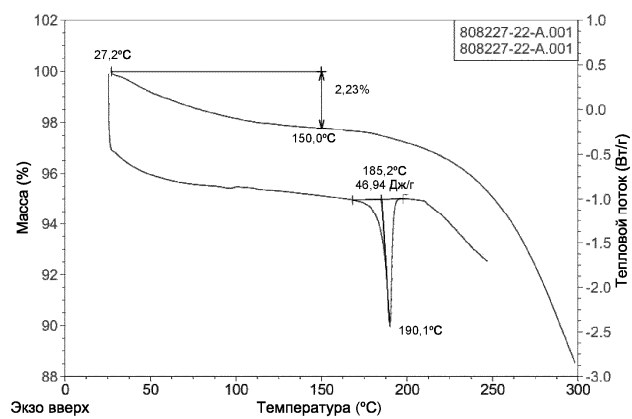
Фиг. 19



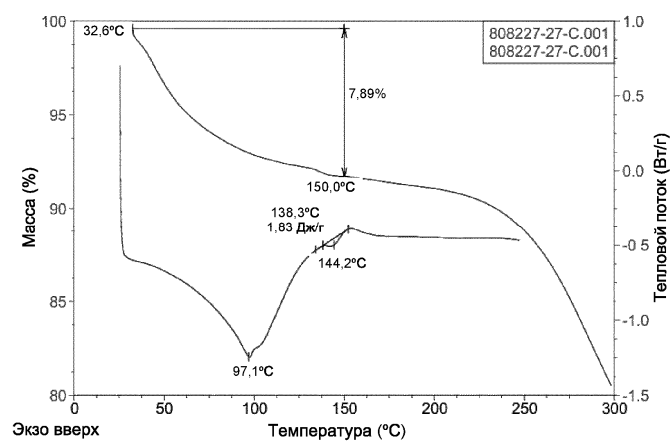
Фиг. 20



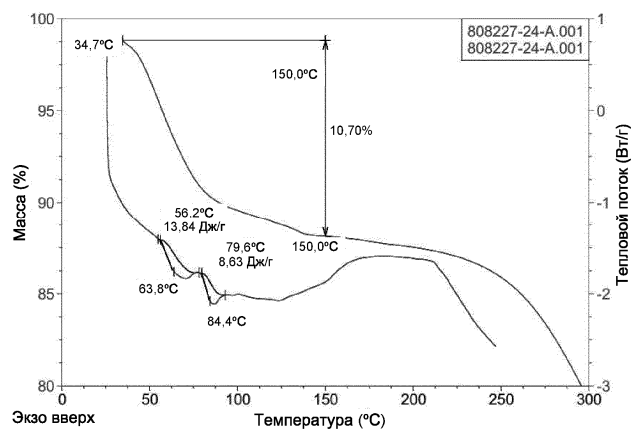
Фиг. 21



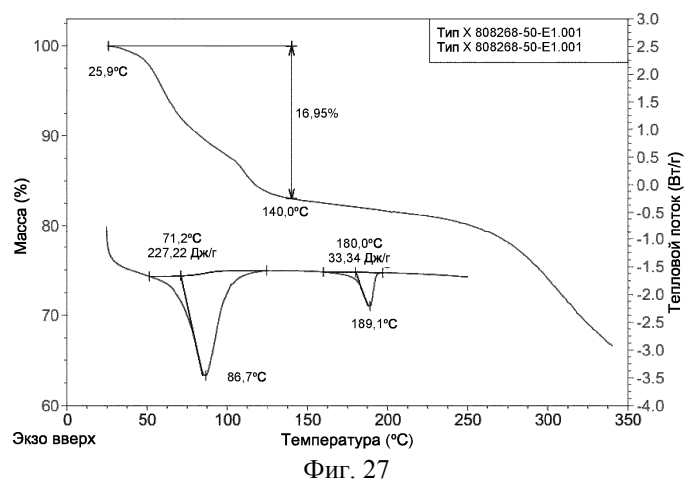
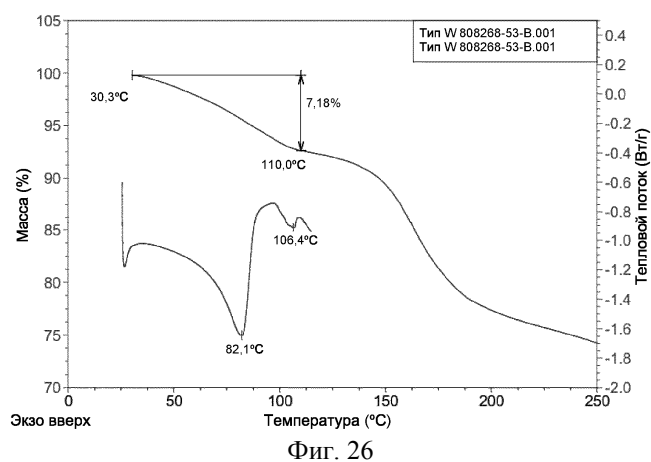
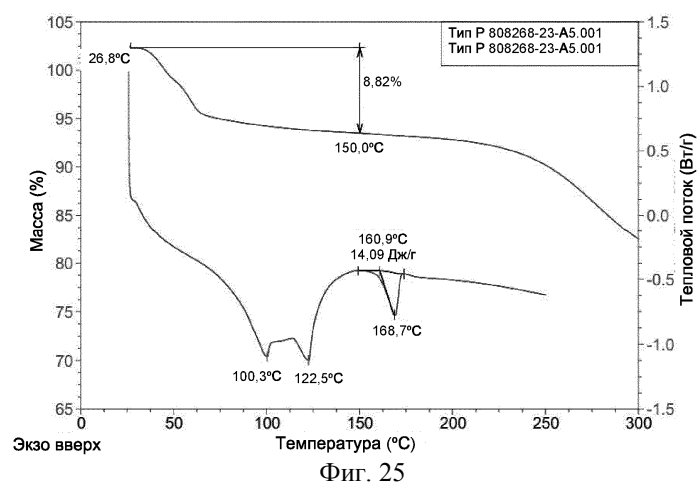
Фиг. 22



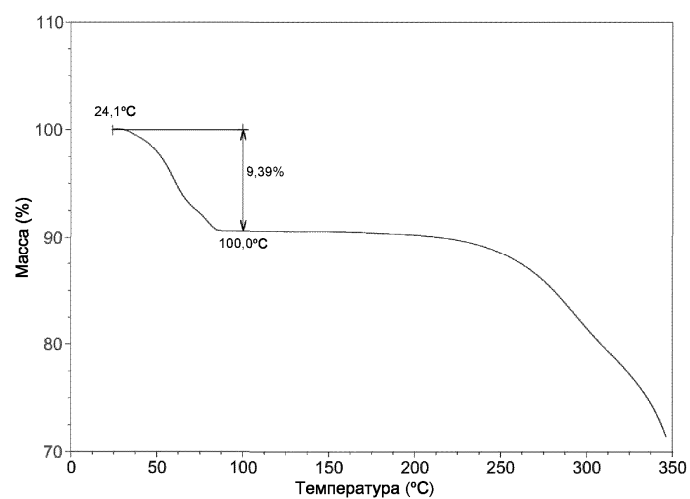
Фиг. 23



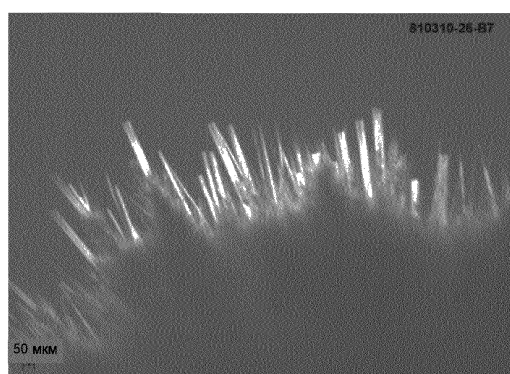
Фиг. 24



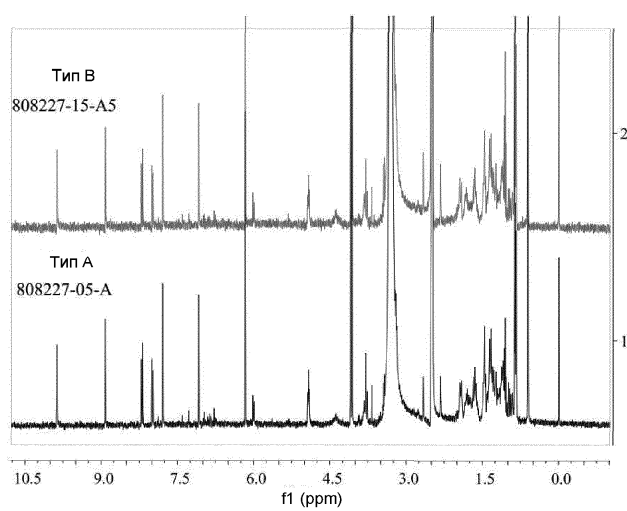
041133



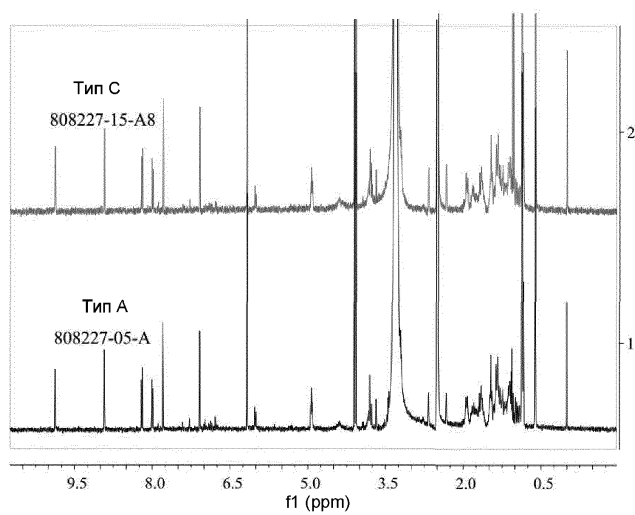
Фиг. 28



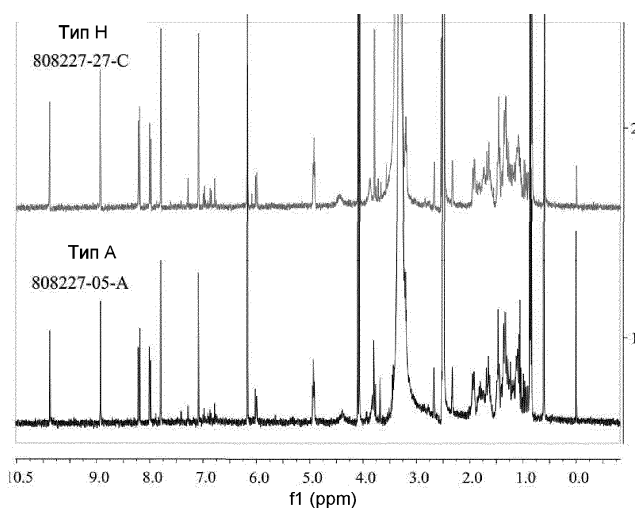
Фиг. 29



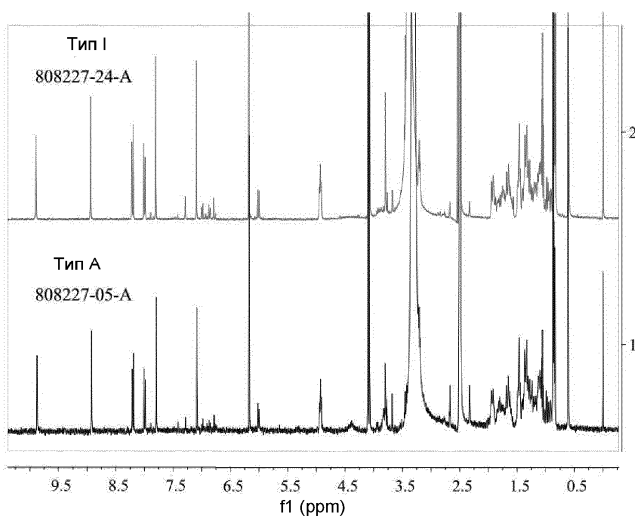
Фиг. 30



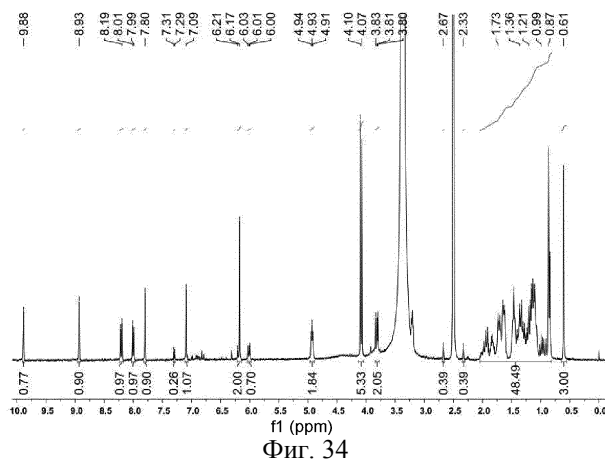
Фиг. 31



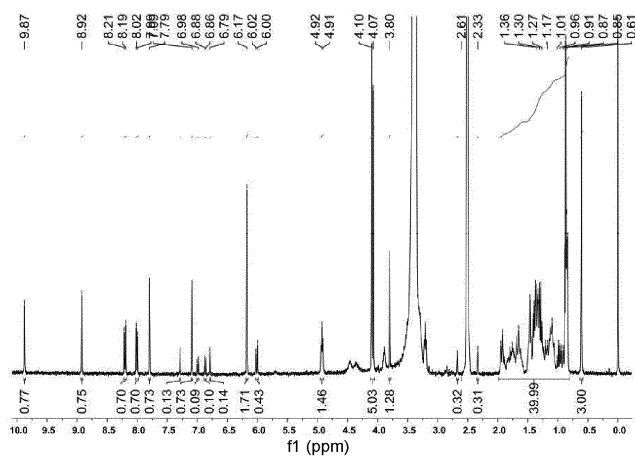
Фиг. 32



Фиг. 33



Фиг. 34



Фиг. 35



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2