

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291781** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.10.21

(51) Int. Cl. *C07C 323/62* (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.02.04

(54) **ПОЛИМОРФЫ ЭЛАФИБРАНОРА**

(31) **РСТ/ЕР2020/053359**

(32) **2020.02.10**

(33) **ЕР**

(86) **РСТ/ЕР2021/052713**

(87) **WO 2021/160520 2021.08.19**

(71) Заявитель:
ЖЕНФИТ (FR)

(72) Изобретатель:

Бертран Карин, Деломель Жан-Франсуа, Рудо Алис (FR)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к новым кристаллическим формам элафибранора.

202291781
A1

202291781
A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574946EA/042

ПОЛИМОРФЫ ЭЛАФИБРАНОРА

Область техники

Настоящее изобретение относится к новым полиморфам элафибранора, к фармацевтической композиции, содержащей их, и к способам получения указанных полиморфов.

Уровень техники

2-(2,6-диметил-4-{3-[4-(метилсульфанил)фенил]-3-оксопропен-1-ил}фенокси)-2-метилпропановая кислота (элафибранор или ELA, ранее называвшаяся GFT505), двойной агонист PPAR-альфа/дельта, описанный в WO2004005233, обладает свойствами, полезными для лечения ряда заболеваний, включая фиброзирующие заболевания, гастроэнтерологические заболевания и заболевания печени, в частности, холестатические заболевания, такие как первичный билиарный холангит (ПБХ) и ПСХ (первичный склерозирующий холангит) или заболевания печени, в частности, неалкогольные жировые болезни печени (НАЖБП), такие как неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Элафибранор был оценен в отношении клинической эффективности при НАСГ в однолетнем исследовании фазы 2b на основании биопсии печени (GFT505-2127), одном из крупнейших интервенционных исследований, когда-либо проводившихся при НАСГ. Введенный к настоящему времени более чем 800 пациентам и здоровым добровольцам элафибранор продемонстрировал полезные свойства при НАСГ, включая, в частности: улучшение показателей маркеров дисфункции печени, включая АЛАТ, АсАТ, γ ГТ, ЩФ; улучшение чувствительности к инсулину и гомеостаза глюкозы; благоприятное воздействие на липиды плазмы, включая снижение уровня триглицеридов и X-ЛПНП и повышение уровня X-ЛПВП; противовоспалительные свойства; эффективность в отношении гистологических параметров НАСГ (стеатоз, воспаление, фиброз) в моделях заболеваний животных - антифибротическую активность; и отсутствие проблем с безопасностью было подтверждено в полном токсикологическом пакете в ходе 2-летних исследований канцерогенности препарата.

Полиморфизм возникает, когда одна и та же композиция вещества кристаллизуется в различных структурах решетки, что приводит к различным термодинамическим свойствам и стабильности, характерным для конкретной полиморфной формы. Когда химическое соединение представляет собой лекарственное средство, способность химического соединения существовать более чем в одном кристалле может оказать сильное влияние на срок хранения, растворимость, свойства состава и/или технологические свойства лекарственного средства. Таким образом, очень важно иметь возможность гарантировать, с точки зрения качества, что процесс производства приводит к конкретной полиморфной форме, маркетинг которой разрешен органами государственного регулирования, и что образование других полиморфных форм с различными термодинамическими свойствами и стабильностью контролируется.

Szokol (2018) (IP.com number IPCOM000252802D) описал кристаллическую форму элафибранора. Однако эта форма не оказывается оптимальной, и все еще существует потребность в улучшенных полиморфных формах элафибранора.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение предоставляет кристаллические формы элафибранора, которые могут обеспечить улучшенные физико-химические свойства.

Были идентифицированы пять кристаллических форм элафибранора, которые обозначают как форма А, форма В, форма С, форма D и форма Е. Среди этих форм форма А соответствует кристаллу, ранее идентифицированному Szokol. Таким образом, настоящая заявка предоставляет новую форму В, форму С, форму D и форму Е элафибранора.

ОПИСАНИЕ ФИГУР

На фиг. 1 показан профиль рентгеновской дифрактограммы формы А.

На фиг. 2 показан профиль рентгеновской дифрактограммы формы В.

На фиг. 3 показан профиль рентгеновской дифрактограммы формы С (перекристаллизованной в EtOH).

На фиг. 4 показан профиль рентгеновской дифрактограммы формы D (перекристаллизованной в MeOH).

На фиг. 5 показан профиль рентгеновской дифрактограммы формы Е (перекристаллизованной в DMA).

На фиг. 6 показан профиль ВЭЖХ формы В при 350 нм.

На фиг. 7 показан профиль ВЭЖХ формы С (перекристаллизованной в EtOH) при 350 нм.

На фиг. 8 показан профиль ВЭЖХ формы D (перекристаллизованной в MeOH) при 350 нм.

На фиг. 9 показан профиль ВЭЖХ формы Е (перекристаллизованной в DMA) при 350 нм.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области, к которой относится настоящее изобретение.

В настоящем изобретении формы единственного числа включают ссылку на множественное число, а ссылка на конкретное числовое значение включает по меньшей мере это конкретное значение, если в контексте явно не указано иное. Таким образом, например, ссылка на «растворитель» представляет собой ссылку на один или несколько таких растворителей и их эквиваленты, для специалистов в данной области и так далее.

Термин «примерно» или «приблизительно», когда речь идет о числовом значении, означает указанное значение $\pm 10\%$, в частности указанное значение $\pm 5\%$.

Используемый в настоящем документе термин «заболевание» относится к

заболеванию, расстройству, состоянию, симптому или признаку. Этот термин используется взаимозаменяемо с фразой «заболевание или расстройство».

Используемые в настоящем документе термины «лечение» или «терапия» (а также их различные словоформы) включают превентивное (например, профилактическое), радикальное или паллиативное лечение. Такое профилактическое, радикальное или паллиативное лечение может быть полным или частичным. Например, полное устранение нежелательных симптомов заболевания или частичное устранение одного или нескольких нежелательных симптомов заболевания будет представлять собой «лечение», как предусмотрено в настоящем документе.

Используемый в описании термин «эффективное количество» относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого результата в отношении лечения соответствующего расстройства, состояния или побочного эффекта. Следует понимать, что эффективное количество компонентов по настоящему изобретению будет варьироваться от пациента к пациенту не только в зависимости от конкретного выбранного соединения, компонента или композиции, пути введения и способности компонента вызывать желаемый ответ у индивидуума, но и от таких факторов, как состояние заболевания или тяжесть состояния, которое необходимо облегчить, уровень гормонов, возраст, пол, масса человека, состояние пациента и тяжесть состояния, подлежащего лечению, сопутствующая лекарственная терапия или специальные диеты, которых придерживается конкретный пациент, и другие факторы, которые будут понятны специалистам в данной области, при этом соответствующая дозировка в конечном итоге остается на усмотрение лечащего врача. Режимы дозирования могут быть скорректированы для обеспечения улучшенного терапевтического ответа. Эффективным количеством также является такое количество, при котором любые токсические или вредные эффекты компонентов перевешиваются терапевтически полезными эффектами. В качестве примера, соединения, используемые в настоящем изобретении, вводят в такой дозе и в течение такого времени, что уровень фиброза или активности НАСГ, определяемый, например, путем оценки по шкале NAS, снижается по сравнению с уровнем фиброза или активности НАСГ до начала лечения.

«Фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках обоснованного медицинского заключения, подходят для контакта с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблемных осложнений, в соответствии с разумным соотношением польза/риск.

Кристаллические формы элафибранора

В настоящем документе представлены новые кристаллические формы элафибранора. Хотя элафибранор известен в данной области в аморфной форме и в одной кристаллической форме (далее обозначаемой как «форма А»), в настоящем изобретении предложены различные другие кристаллические формы этой молекулы. Кристаллические формы элафибранора могут обладать полезными свойствами, включая химическую

чистоту, текучесть, растворимость, морфологию или габитус кристалла, а также стабильность (например, стабильность при хранении, устойчивость к дегидратации, устойчивость к свету, устойчивость к полиморфному превращению, низкую гигроскопичность и низкое содержание остаточных растворителей), которые делают их более подходящими для применения в фармацевтических композициях.

«Кристаллический элафибранор» относится к полиморфным или псевдополиморфным формам элафибранора (т.е. гидратам или сольватам).

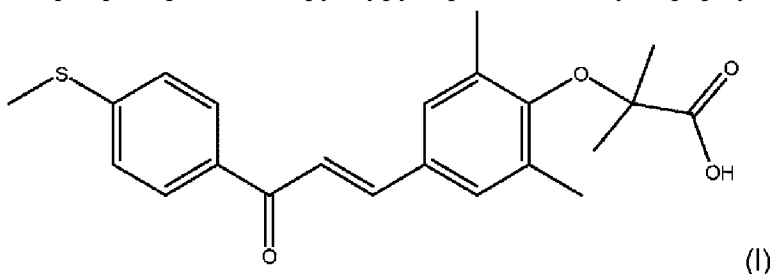
В конкретном варианте осуществления, кристаллическая форма элафибранора по изобретению представляет собой безводную кристаллическую форму.

Термин «чистота», относящийся к одной из кристаллических форм элафибранора, раскрытых в настоящем документе, означает степень, в которой конкретная кристаллическая форма является неразбавленной или несмешанной с другой кристаллической формой и/или посторонними веществами, и выражается как процент по массе (% масс.).

Термин «чистота» применительно к композиции или лекарственной форме одной из кристаллических форм элафибранора, раскрытых в настоящем документе, где композиция или лекарственная форма включает конкретную кристаллическую форму в качестве активного фармацевтического агента (а также одно или несколько других веществ, таких как фармацевтически приемлемый носитель) означает степень, в которой активный фармацевтический агент в композиции или лекарственной форме включает эту конкретную кристаллическую форму и никакую другую кристаллическую форму (формы) элафибранора, а также выражается как процент по массе (% масс.).

Поскольку массовый процент конкретной кристаллической формы может варьироваться в зависимости от измерений, выполненных с помощью различных инструментов, различных калибровок и/или различных пакетов программного обеспечения, специалистам в данной области должно быть понятно, что любой измеренный уровень чистоты будет демонстрировать некоторую вариабельность. Из-за этих источников вариабельности обычно говорят о чистоте, используя слово «около» или «по меньшей мере», когда речь идет о процентной чистоте кристаллической формы.

Элафибранор имеет структуру, представленную формулой (I):



Было исследовано существование различных полиморфных форм кристаллизации элафибранора для определения подходящих форм соединения для применения в фармацевтических композициях. Согласно изобретению были идентифицированы пять

различных кристаллических форм элафибранора.

Согласно изобретению была получена первая кристаллическая форма, обозначенная как форма А, которая соответствует кристаллу, ранее описанному Szokol (2018) (IP.com number IPCOM000252802D). Эта форма А имеет рентгеновскую дифрактограмму, включающую следующие дифракционные пики (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$): $8,3^\circ$, $10,7^\circ$, $11,6^\circ$, $15,1^\circ$, $20,7^\circ$, $26,9^\circ$, $27,6^\circ$ и 29° .

Форма А может быть получена в соответствии со способом, представленным в Szokol, 2018. Альтернативно, кристаллическую форму А можно получить путем кристаллизации элафибранора из его раствора в растворителе, таком как DMF или THF/вода, в течение 4 недель при температуре от $+4^\circ\text{C}$ до $+8^\circ\text{C}$ вдали от света.

В другом аспекте изобретение относится к кристаллической форме В элафибранора, имеющей рентгеновскую дифрактограмму, включающую следующие характерные дифракционные пики (2θ , в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$): $11,0^\circ$, $11,1^\circ$, $12,3^\circ$, $13,5^\circ$, $16,3^\circ$, $17,2^\circ$ и $17,4^\circ$.

В конкретном варианте осуществления рентгеновская дифрактограмма формы В дополнительно включает по меньшей мере один из следующих дифракционных пиков (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$): $7,9^\circ$, $15,7^\circ$, $15,9^\circ$, $16,6^\circ$, $22,8^\circ$ и $23,5^\circ$. В конкретном варианте осуществления рентгеновская дифрактограмма формы В включает 1, 2, 3, 4, 5 или 6 из этих пиков. В конкретном варианте осуществления рентгеновская дифрактограмма формы В включает следующие дифракционные пики (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$): $7,9^\circ$, $11,0^\circ$, $11,1^\circ$, $12,3^\circ$, $13,5^\circ$, $15,7^\circ$, $15,9^\circ$, $16,3^\circ$, $16,6^\circ$, $17,2^\circ$, $17,4^\circ$, $22,8^\circ$ и $23,5^\circ$.

В другом варианте осуществления рентгеновская дифрактограмма формы В дополнительно включает по меньшей мере один из следующих дифракционных пиков (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$): $12,6^\circ$, $19,0^\circ$, $20,0^\circ$, $20,3^\circ$, $23,8^\circ$, $24,4^\circ$, $25,2^\circ$, $25,4^\circ$, $26,3^\circ$, $26,7^\circ$, $27,2^\circ$, $27,8^\circ$ и $28,3^\circ$. В конкретном варианте осуществления рентгеновская дифрактограмма формы В включает 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 из этих пиков.

В еще одном варианте осуществления рентгеновская дифрактограмма формы В дополнительно включает по меньшей мере один из следующих дифракционных пиков (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$): $7,9^\circ$, $11,0^\circ$, $11,1^\circ$, $12,3^\circ$, $12,6^\circ$, $13,5^\circ$, $15,7^\circ$, $15,9^\circ$, $16,3^\circ$, $16,6^\circ$, $17,2^\circ$, $17,4^\circ$, $19,0^\circ$, $20,0^\circ$, $20,3^\circ$, $22,8^\circ$, $23,5^\circ$, $23,8^\circ$, $24,4^\circ$, $25,2^\circ$, $25,4^\circ$, $26,3^\circ$, $26,7^\circ$, $27,2^\circ$, $27,8^\circ$ и $28,3^\circ$.

В еще одном конкретном варианте осуществления рентгеновская дифрактограмма формы В показана на фиг. 2.

Получение формы В включает стадии получения раствора элафибранора, растворенного в изопропиловом спирте. После частичной дистилляции изопропилового спирта (около половины исходного объема раствора) реакционную смесь охлаждали при 0°C и кристаллизовали, получая очищенную форму В после фильтрации, промывки холодным изопропиловым спиртом и сушки.

В другом аспекте изобретение относится к кристаллической форме С элафибранора, где форма С представляет собой стехиометрический сольват этанола

элафибранора 1:1. Форма С имеет рентгеновскую дифрактограмму, включающую следующие характерные дифракционные пики (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$): $17,7^\circ$, $23,3^\circ$, $27,3^\circ$, $34,3^\circ$ и $34,6^\circ$.

В конкретном варианте осуществления изобретения рентгеновская дифрактограмма формы С дополнительно включает следующие дифракционный пик (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$): $28,9^\circ$. В конкретном варианте осуществления рентгеновская дифрактограмма формы С включает следующие дифракционные пики (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$): $17,7^\circ$, $23,3^\circ$, $27,3^\circ$, $28,9^\circ$, $34,3^\circ$ и $34,6^\circ$.

В конкретном варианте осуществления изобретения рентгеновская дифрактограмма формы С дополнительно включает следующие дифракционные пики (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$): $8,9^\circ$, $10,1^\circ$, $10,7^\circ$, $11,3^\circ$, $32,0^\circ$ и $35,5^\circ$. В конкретном варианте осуществления рентгеновская дифрактограмма формы С включает 1, 2, 3, 4, 5 или 6 из этих пиков.

В еще одном варианте осуществления рентгеновская дифрактограмма формы С включает следующие дифракционные пики (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$): $8,9^\circ$, $10,1^\circ$, $10,7^\circ$, $11,3^\circ$, $17,7^\circ$, $23,3^\circ$, $27,3^\circ$, $28,9^\circ$, $32,0^\circ$, $34,3^\circ$, $34,6^\circ$ и $35,5^\circ$.

В еще одном конкретном варианте осуществления рентгеновская дифрактограмма формы С показана на фиг. 3.

Кристаллическая форма С может быть получена путем кристаллизации элафибранора в суспензии из его раствора в этаноле в течение 4 недель при температуре от $+4^\circ\text{C}$ до $+8^\circ\text{C}$ вдали от света.

В другом аспекте изобретение относится к кристаллической форме D элафибранора, где форма D представляет собой стехиометрический сольват метанола элафибранора 1:1. Форма D имеет рентгеновскую дифрактограмму, включающую следующие характерные дифракционные пики (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$): $10,9^\circ$, $15,6^\circ$, $16,1^\circ$, $18,6^\circ$, $19,9^\circ$ и $20,7^\circ$.

В конкретном варианте осуществления изобретения рентгеновская дифрактограмма формы D дополнительно включает следующие дифракционные пики (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$): $7,8^\circ$, $17,7^\circ$, $18,1^\circ$, $21,9^\circ$, $22,3^\circ$ и $24,6^\circ$. В конкретном варианте осуществления рентгеновская дифрактограмма формы D включает 1, 2, 3, 4, 5 или 6 из этих пиков. В конкретном варианте осуществления рентгеновская дифрактограмма формы D включает следующие дифракционные пики (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$): $7,8^\circ$, $10,9^\circ$, $15,6^\circ$, $16,1^\circ$, $17,7^\circ$, $18,1^\circ$, $18,6^\circ$, $19,9^\circ$, $20,7^\circ$, $21,9^\circ$, $22,3^\circ$ и $24,6^\circ$.

В конкретном варианте осуществления изобретения рентгеновская дифрактограмма формы D дополнительно включает следующие дифракционные пики (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$): $9,3^\circ$, $12,9^\circ$, $13,4^\circ$, $14,7^\circ$, $24,1^\circ$, $25,1^\circ$, $25,5^\circ$, $25,8^\circ$, $26,1^\circ$, $27,3^\circ$, $28,0^\circ$, $28,4^\circ$, $29,2^\circ$, $29,9^\circ$, $32,3^\circ$, $32,9^\circ$ и $33,6^\circ$. В конкретном варианте осуществления рентгеновская дифрактограмма формы D включает 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или 17 из этих пиков.

В еще одном варианте осуществления рентгеновская дифрактограмма формы D

включает следующие дифракционные пики (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$): $7,8^\circ$, $9,3^\circ$, $10,9^\circ$, $12,9^\circ$, $13,4^\circ$, $14,7^\circ$, $15,6^\circ$, $16,1^\circ$, $17,7^\circ$, $18,1^\circ$, $18,6^\circ$, $19,9^\circ$, $20,7^\circ$, $21,9^\circ$, $22,3^\circ$, $24,1^\circ$, $24,6^\circ$, $25,1^\circ$, $25,5^\circ$, $25,8^\circ$, $26,1^\circ$, $27,3^\circ$, $28,0^\circ$, $28,4^\circ$, $29,2^\circ$, $29,9^\circ$, $32,3^\circ$, $32,9^\circ$ и $33,6^\circ$.

В еще одном конкретном варианте осуществления рентгеновская дифрактограмма формы D показана на фиг. 4.

Кристаллическая форма D может быть получена путем кристаллизации элафибранора в суспензии из его раствора в метаноле в течение 4 недель при температуре от $+4^\circ\text{C}$ до $+8^\circ\text{C}$ вдали от света.

В другом аспекте изобретение относится к кристаллической форме E элафибранора, где форма E представляет собой стехиометрический сольват N, N-диметилацетамида элафибранора 1:1. Форма E имеет рентгеновскую дифрактограмму, включающую следующие характерные дифракционные пики (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$): $13,3^\circ$, $15,1^\circ$, $17,1^\circ$ и $29,5^\circ$.

В конкретном варианте осуществления изобретения рентгеновская дифрактограмма формы E дополнительно включает следующие дифракционные пики (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$): $18,1^\circ$, $25,2^\circ$, $25,9^\circ$ и $26,2^\circ$. В конкретном варианте осуществления рентгеновская дифрактограмма формы E включает 1, 2, 3 или 4 из этих пиков. В конкретном варианте осуществления рентгеновская дифрактограмма формы E включает следующие дифракционные пики (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$): $13,3^\circ$, $15,1^\circ$, $17,1^\circ$, $18,1^\circ$, $25,2^\circ$, $25,9^\circ$, $26,2^\circ$ и $29,5^\circ$.

В конкретном варианте осуществления изобретения рентгеновская дифрактограмма формы E дополнительно включает следующие дифракционные пики (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$): $7,6^\circ$, $8,6^\circ$, $11,2^\circ$, $16,1^\circ$, $16,9^\circ$, $17,8^\circ$ и $22,8^\circ$. В конкретном варианте осуществления рентгеновская дифрактограмма формы E включает 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 из этих пиков.

В еще одном варианте осуществления, рентгеновская дифрактограмма формы E включает следующие дифракционные пики (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$): $7,6^\circ$, $8,6^\circ$, $11,2^\circ$, $13,3^\circ$, $15,1^\circ$, $17,1^\circ$, $16,1^\circ$, $16,9^\circ$, $17,8^\circ$, $18,1^\circ$, $22,8^\circ$, $25,2^\circ$, $25,9^\circ$, $26,2^\circ$ и $29,5^\circ$.

В еще одном конкретном варианте осуществления рентгеновская дифрактограмма формы E показана на фиг. 5.

Кристаллическую форму E можно перекристаллизовать естественным испарением раствора элафибранора в N, N-диметилацетамиде при комнатной температуре и в атмосфере вдали от света.

Монокристалльная рентгеновская дифрактометрия обеспечивает трехмерную структурную информацию о положениях атомов и связей в кристаллической форме. Однако не всегда возможно или осуществимо получить такую структуру из кристаллической формы из-за, например, недостаточного размера кристалла или сложности с получением кристаллов достаточного качества для монокристалльной рентгеновской дифрактометрии. Однако идентификационная информация о структуре может быть получена из других твердотельных методов, таких как рентгеновская

порошковая дифрактометрия и рамановская спектроскопия. Эти методы используют для получения данных о твердой кристаллической форме. Как только эти данные будут собраны для известной кристаллической формы, эти данные можно использовать для определения присутствия этой кристаллической формы в других материалах. Таким образом, эти данные эффективно характеризуют кристаллическую форму. Например, порошковая рентгеновская дифрактограмма или ее часть может служить характерным признаком, который характеризует кристаллическую форму. Порошковая рентгеновская дифрактограмма представляет собой график x - y с углами рассеяния 2θ (дифракция) по оси x и интенсивностью по оси y . Пики на этом графике можно использовать для характеристики кристаллической формы. Хотя пики на всей дифрактограмме можно использовать для характеристики кристаллической формы, подмножество более характерных пиков также можно использовать для точной характеристики кристаллической формы. Данные часто представляются положением пиков по оси x , а не интенсивностью пиков по оси y , поскольку интенсивность пиков может варьироваться в зависимости от ориентации образца. Также существует вариабельность положения пиков на оси x . Существует несколько источников этой вариабельности, один из которых связан с получением образцов.

Образцы одного и того же кристаллического вещества, полученные в различных условиях, могут давать немного разные дифрактограммы. Такие факторы, как размер частиц, содержание влаги, содержание растворителя и ориентация, могут влиять на то, как образец дифрагирует рентгеновские лучи. Другой источник вариабельности связан с параметрами прибора. Различные рентгеновские приборы работают с разными параметрами, что может привести к немного разным дифрактограммам от одной и той же кристаллической формы. Аналогичным образом, различные пакеты программного обеспечения по-разному обрабатывают данные рентгеновского анализа, что также приводит к вариабельности. Эти и другие источники вариабельности известны специалистам в данной области. Из-за этих источников вариабельности принято перечислять пики рентгеновской дифракции, используя слово “примерно” перед значением пика в 2θ . Слово “примерно” включает эту вариабельность, которая в большинстве условий отбора образцов и в большинстве условий сбора и обработки данных приводит к вариабельности положения пика примерно плюс или минус $0,2$ угла рассеяния (2θ). Таким образом, когда говорят, что пик находится при угле рассеяния примерно $10,5$ (2θ), при большинстве условий отбора образцов, сбора данных и обработки данных, этот пик будет появляться где-нибудь между $10,3$ (2θ) и $10,7$ (2θ).

Высокоэффективная жидкостная хроматография, или ВЭЖХ, представляет собой хроматографический метод, используемый для разделения соединений в смеси, идентификации каждого соединения и количественного определения каждого соединения. ВЭЖХ представляет собой известный в данной области метод определения чистоты соединения. Чистоту форм А, В, С, D и Е элафибранора можно определить с помощью ВЭЖХ, как это хорошо известно специалистам в данной области.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения кристаллические формы А, В, С, D и E по существу свободны от примесей.

Под “по существу свободной” в настоящем изобретении подразумевается, что кристаллические формы А, В, С, D и E содержат менее 10%, предпочтительно менее 5% и более предпочтительно менее 2% любой примеси или примесей.

В некоторых вариантах осуществления по существу отсутствие примесей означает по существу отсутствие посторонних веществ, таких как солеобразующая кислота, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут возникнуть в результате получения и/или выделения соединения формулы (I).

В конкретном варианте осуществления кристаллическая форма имеет чистоту по меньшей мере 85%, в частности по меньшей мере 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или даже по меньшей мере 99%. Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим в качестве активного вещества кристаллическую форму элафибранора по изобретению. Эти фармацевтические композиции содержат эффективную дозу по меньшей мере одной кристаллической формы элафибранора по изобретению, а также по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. Указанные эксципиенты выбирают в соответствии с желаемой лекарственной формой и способом введения из обычных эксципиентов, которые известны специалисту в данной области.

В одном аспекте фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит в качестве активного вещества кристаллическую форму элафибранора, выбранную из группы, состоящей из формы А, формы В, формы С, формы D и формы E, в частности, выбранной из группы, состоящей из формы В, формы С, формы D и формы E.

Композиции по изобретению могут быть получены для любого типа введения. Например, композиции могут быть получены для перорального, местного, парентерального или энтерального введения или для ингаляции. Кристаллическая форма элафибранора может быть получена для введения в чистом виде или в сочетании с обычными фармацевтическими носителями, разбавителями или эксципиентами, которые могут быть жидкими или твердыми. Подходящий твердый носитель, разбавитель или эксципиент может использоваться, в частности, в качестве связующего вещества, разрыхлителя, наполнителя, скользящего вещества, глиданта, добавки для прессования, вспомогательного вещества, используемого в производственном процессе, красителя, подсластителя, консерванта, суспендирующего/диспергирующего агента, вещества для улучшения распадаемости таблеток, материала для инкапсулирования, пленкообразователя или покрытия, ароматизатора или типографской краски. Любой материал, используемый при получении любой лекарственной формы, предпочтительно является фармацевтически чистым и по существу нетоксичным в используемых количествах.

Кроме того, кристаллическая форма элафибранора может быть включена в препараты и составы с замедленным высвобождением. Введение в этом аспекте включает

введение, в частности, следующими путями: внутривенным, внутримышечным, подкожным, внутриглазным, интрасиновиальным, трансэпителиальным, включая трансдермальный, офтальмологический, сублингвальный и буккальный; местно, включая офтальмологические, кожные, глазные, ректальные и назальные ингаляции через инсуффляцию, аэрозоль и ректальное системное введение.

В порошках носитель, разбавитель или эксципиент могут представлять собой тонкоизмельченное твердое вещество, которое находится в смеси с тонко измельченным активным ингредиентом. В таблетках активный ингредиент смешивают с носителем, разбавителем или эксципиентом, имеющим необходимые свойства прессования, в подходящих пропорциях и прессуют до желаемой формы и размера. Для перорального терапевтического введения активное соединение может быть объединено с носителем, разбавителем или эксципиентом и использовано в форме таблеток для приема внутрь, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток и тому подобное. Количество активного соединения (соединений) в таких терапевтически полезных композициях предпочтительно такое, чтобы была получена подходящая дозировка.

Жидкие носители, разбавители или эксципиенты можно использовать для получения растворов, суспензий, эмульсий, сиропов, эликсиров и тому подобное. Активный ингредиент по настоящему изобретению может быть растворен или суспендирован в фармацевтически приемлемой жидкости, такой как вода, органический растворитель, смесь обоих или фармацевтически приемлемые масла или жиры. Жидкий носитель, эксципиент или разбавитель могут содержать другие подходящие фармацевтические добавки, такие как солюбилизаторы, эмульгаторы, буферы, консерванты, подсластители, ароматизаторы, суспендирующие агенты, загустители, красители, регуляторы вязкости, стабилизаторы или осморегуляторы.

Подходящие твердые носители, разбавители и эксципиенты могут включать, например, фосфат кальция, диоксид кремния, стеарат магния, тальк, сахара, лактозу, декстрин, крахмал, желатин, целлюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидин, низкоплавкие воски, ионообменные смолы, кроскармеллоза углерода, аравийская камедь, прежелатинизированный крахмал, кросповидон, НРМС, повидон, диоксид титана, поликристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, агар-агар, трагакант или их смеси.

Подходящие примеры жидких носителей, разбавителей и эксципиентов, например, для перорального, местного или парентерального введения, включают воду (в частности, содержащую добавки, как указано выше, например, производные целлюлозы, предпочтительно раствор натрий-карбоксиметилцеллюлозы), спирты (включая одноатомные спирты и многоатомные спирты, например, гликоли) и их производные, и масла (например, фракционированное кокосовое масло и арахисовое масло) или их смеси.

Для парентерального введения носитель, разбавитель или эксципиент также может

быть жирным сложным эфиром, такими как этилолеат и изопропилмиристат. Также рассматриваются стерильные жидкие носители, разбавители или эксципиенты, которые используют в стерильных жидких композициях для парентерального введения. Растворы активных соединений в виде свободных оснований или фармакологически приемлемых солей могут быть получены в воде, соответствующим образом смешанной с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсию также можно получить в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях, и в маслах. При обычных условиях хранения и использования эти препараты могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Лекарственные формы, подходящие для инъекций, включают, например, стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для экстемпорального получения стерильных растворов или дисперсий для инъекций. Во всех случаях форма предпочтительно является стерильной и жидкой для обеспечения легкого введения через шприц. Предпочтительно стабильна в условиях производства и хранения и предпочтительно защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носитель, разбавитель или эксципиент может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и тому подобное), их подходящие смеси, и растительные масла. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, за счет использования покрытия, такого как лецитин, поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии, а также за счет использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть достигнуто с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и тому подобное. Во многих случаях предпочтительно включать изотонические агенты, например сахара или хлорид натрия. Пролонгированное всасывание инъекционных композиций может быть достигнуто использованием агентов, задерживающих всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные растворы для инъекций можно получить путем включения кристаллической формы элафибранора в фармацевтически подходящих количествах в соответствующий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, по мере необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Обычно, дисперсии могут быть получены путем включения стерилизованного активного ингредиента в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных растворов для инъекций предпочтительные методы приготовления могут включать методы вакуумной сушки и сублимационной сушки, которые дают порошок активного ингредиента или ингредиентов плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из предварительно стерильно профильтрованного раствора этого.

Также раскрыты способы получения таких фармацевтических композиций, включающие комбинирование любого из ранее раскрытых вариантов осуществления кристаллической формы элафибранора с фармацевтически приемлемым эксципиентом. Любой приемлемый способ комбинирования активного агента с фармацевтически приемлемым эксципиентом может быть использован в соответствии с настоящими способами, и специалисты в данной области могут легко оценить соответствующие методы комбинирования. В некоторых вариантах осуществления стадия комбинирования может быть такой же простой, как добавление желаемого количества кристаллической формы элафибранора к существующему веществу, такому как жидкий напиток или порошкообразная смесь напитка. В других вариантах осуществления стадия комбинирования включает любой метод, который обычно используется для смешивания активных агентов с эксципиентами в соответствии с получением лекарственной формы (например, твердой, полутвердой, жидкой или в форме, подходящей для ингаляции), косметического продукта (такого как порошок, крем, лосьон или смягчающее средство) или пищевого продукта (например, твердого, полутвердого или жидкого).

В других аспектах настоящее изобретение обеспечивает терапевтический способ лечения заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы элафибранора, как раскрыто в настоящем документе.

Используемая в настоящем документе фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения, которое вызывает биологический или лечебный ответ, который требуется исследователю, ветеринару, врачу или другому клиницисту, в ткани, системе, у животного, индивидуума или человека, который включает одно или несколько из следующих:

(1) предупреждение заболевания или состояния; например, предупреждение заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или расстройству, но пока не ощущают или не проявляет патологии или симптоматики заболевания;

(2) ингибирование заболевания или состояния; например, ингибирование заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который ощущает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (т.е. включая остановку дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); и

(3) облегчение заболевания или состояния; например, облегчение состояния при заболевании, состоянии или расстройстве у индивидуума, который ощущает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (т.е. включая реверсирование патологии и/или симптоматики).

Введение кристаллической формы элафибранора может осуществляться любым из способов, описанных выше в связи с настоящими фармацевтическими композициями. Например, кристаллическую форму элафибранора можно вводить перорально, местно, парентерально, энтерально или путем ингаляции. Кристаллическую форму элафибранора

можно вводить в комбинации с фармацевтически приемлемым эксципиентом.

Субъектом является млекопитающее, предпочтительно человек. Однако субъектом также может быть любое животное, включая лабораторное животное. Таким образом, специалисту в данной области должно быть понятно, что способы, кристаллические формы и композиции по настоящему изобретению особенно подходят для введения любому животному, в частности млекопитающему, включая, но не ограничиваясь этим, человека, домашних животных, таких как кошки или собаки, сельскохозяйственных животных, таких как, но не ограничиваясь этим, крупный рогатый скот, лошади, козы, овцы и свиньи, диких животных (будь то в дикой природе или в зоологическом саду), экспериментальных животных, таких как мыши, крысы, кролики, козы, овцы, свиньи, собаки, кошки и тому подобное, виды птиц, такие как куры, индейки, певчие птицы и тому подобное, т.е. для ветеринарного медицинского применения.

Кристаллическая форма по настоящему изобретению может быть использована в способах лечения ряда заболеваний или состояний. В частности, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят субъекту, нуждающемуся в этом, для лечения любого заболевания или состояния, описанного в WO 2004/005233, WO 2004/005243, WO 2011/064350 или WO 2014/111584.

В конкретном варианте осуществления заболевание, подлежащее лечению, представляет собой иммунное, воспалительное, метаболическое, фиброзирующее и холестатическое заболевание. В конкретном варианте осуществления заболевание выбрано из группы, состоящей из метаболических заболеваний печени, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), лекарственно-индуцированных заболеваний печени, алкоголь-индуцированных заболеваний печени, заболеваний печени, индуцированных инфекционными агентами, воспалительных заболеваний печени, заболеваний печени, опосредованных дисфункцией иммунной системы, дислипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний, рестеноза, синдрома X, метаболического синдрома, диабета, ожирения, гипертензии, хронических холангиопатий, таких как первичный склерозирующий холангит (ПСХ), первичный билиарный холангит (ПБХ), билиарной атрезии, семейного внутрипеченочного холестаза 3 типа (PFIC3), воспалительных заболеваний кишечника, болезни Крона, язвенного колита, келоида, перенесенного инфаркта миокарда, склеродермии/системного склероза, воспалительных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, злокачественных новообразований, рака печени, гепатоцеллюлярной карциномы, рака желудочно-кишечного тракта, рака желудка, менингиомы, ассоциированной с нейрофиброматозом, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, экзокринных опухолей поджелудочной железы, лейкоза, миелопролиферативных/миелодиспластических заболеваний, мастоцитоза, дерматофибросаркомы, солидных опухолей, включая рак молочной железы, легкого, щитовидной железы или колоректальный рак, рака предстательной железы, фиброза или цирроза печени любого происхождения, фиброза или цирроза печени, индуцированных метаболическими заболеваниями, НАЖБП-

индуцированных фиброза или цирроза, НАСГ-индуцированных фиброза или цирроза, фиброза или цирроза печени, индуцированного алкоголем, лекарственно-индуцированного фиброза или цирроза печени, фиброза или цирроза печени, индуцированного инфекционным агентом, фиброза или цирроза печени, индуцированного паразитарной инфекцией, фиброза или цирроза печени, индуцированного бактериальной инфекцией, фиброза или цирроза, индуцированного вирусной инфекцией, фиброза или цирроза печени, индуцированного ВГВ-инфекцией, фиброза или цирроза печени, индуцированного ВГС-инфекцией, фиброза или цирроза печени, индуцированного ВИЧ-инфекцией, двойного фиброза или цирроза печени, индуцированного ВГС и ВИЧ-инфекцией, фиброза или цирроза, индуцированного облучением или химиотерапией, фиброза желчевыводящих путей, фиброза или цирроза печени вследствие любого хронического холестатического заболевания, фиброза кишки любой этиологии, болезнь Крона-индуцированного фиброза, язвенный колит-индуцированного фиброза, фиброза кишечника (например, тонкого кишечника), фиброза толстой кишки, фиброза желудка, фиброза кожи, фиброза эпидермиса, фиброза эндодермы, фиброза кожи вследствие склеродермии/системного склероза, фиброза легких, фиброза легких вследствие хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как ХОБЛ, астма, эмфизема, легкие курильщика, туберкулез, фиброз легких, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), фиброза сердца, фиброза почек, нефрогенного системного фиброза, фиброза мышц, фиброза мягких тканей (например, средостения или забрюшинного пространства), фиброза костного мозга, фиброза суставов, фиброза сухожилий, фиброза хрящей, фиброза поджелудочной железы, фиброза матки, фиброза нервной системы, фиброза яичек, фиброза яичников, фиброза надпочечников, фиброза артерий, фиброза вен, фиброза глаз, эндомиокардиального фиброза, медиастинального фиброза, миелофиброза, ретроперитонеального фиброза, прогрессирующего массивного фиброза (осложнение пневмокониоза угольщиков), пролиферативного фиброза, неопластического фиброза, периимплантационного фиброза и асбестоза, артрофиброз, адгезивного капсулита.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления заболевание выбрано из группы, состоящей из метаболических заболеваний печени, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), лекарственно-индуцированных заболеваний печени, алкоголь-индуцированных заболеваний печени, заболеваний печени, индуцированных инфекционными агентами, воспалительных заболеваний печени, заболеваний печени, опосредованных дисфункцией иммунной системы, дислипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний, рестеноза, синдрома X, метаболического синдрома, диабета, ожирения, гипертензии, хронических холангиопатий, таких как первичный склерозирующий холангит (ПСХ), первичный билиарный холангит (ПБХ), билиарной атрезии, семейного внутripеченочного холестаза 3 типа (PFIC3), воспалительных заболеваний кишечника, болезни Крона, язвенного колита, рака печени, гепатоцеллюлярной карциномы, рака желудочно-кишечного тракта, рака желудка, колоректального рака, фиброза или цирроза печени, индуцированного метаболическими

заболеваниями, НАЖБП-индуцированного фиброза или цирроза, НАСГ-индуцированного фиброза или цирроза, фиброза или цирроза печени, индуцированного алкоголем, лекарственно-индуцированного фиброза или цирроза печени, фиброза или цирроза печени, индуцированного инфекционным агентом, фиброза или цирроза печени, индуцированного паразитарной инфекцией, фиброза или цирроза печени, индуцированного бактериальной инфекцией, фиброза или цирроза, индуцированного вирусной инфекцией, фиброза или цирроза печени, индуцированного ВГВ-инфекцией, фиброза или цирроза печени, индуцированного ВГС-инфекцией, фиброза или цирроза печени, индуцированного ВИЧ-инфекцией, двойного фиброза или цирроза печени, индуцированного ВГС и ВИЧ-инфекцией, фиброза или цирроза, индуцированного облучением или химиотерапией, фиброза желчевыводящих путей, фиброза или цирроза печени вследствие любого хронического холестатического заболевания, фиброза кишки любой этиологии, болезнь Крона-индуцированного фиброза, язвенный колит-индуцированного фиброза, фиброза кишечника (например, тонкого кишечника), фиброза толстой кишки, фиброза желудка, фиброза легких, фиброза легких вследствие хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как ХОБЛ, астма, эмфизема, легкие курильщика, туберкулез, фиброз легких, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ),

В другом аспекте фармацевтическая композиция по изобретению используется для ингибирования пролиферации и/или активации фибробластов, ответственных за продукцию коллагеновых волокон и/или ответственных за продукцию внеклеточного матрикса.

Согласно настоящему изобретению термин «аутоиммунные заболевания» используется для обозначения состояния, возникающего в результате аномального иммунного ответа организма на вещества и ткани, обычно присутствующие в организме. Заболевание может быть ограничено определенными органами (например, при диабете I типа или аутоиммунном тиреоидите) или поражать определенные ткани в разных местах (например, при болезни Гудпасчера поражение базальной мембраны в легких и почках).

Термин «воспаление» используется для обозначения состояния, возникающего в результате защитной реакции с участием клеток-хозяев, кровеносных сосудов и белков и других медиаторов, которые могут служить для устранения причины повреждения клеток/тканей, а также некротических клеток/тканей, возникших в результате исходного повреждения, и для инициирования процесса восстановления. Воспалительная реакция может проявляться болью, жаром, покраснением, отеком, расширением кровеносных сосудов, усилением кровотока и потерей функции.

Согласно настоящему изобретению термины «фиброз», «фиброзирующее заболевание», «фиброзирующее расстройство» и их грамматические формы обозначают патологическое состояние чрезмерного отложения грубоволокнистой соединительной ткани в органе или ткани. Более конкретно, фиброз представляет собой патологический процесс, определяемый персистирующим образованием фиброзного рубца и повышенной

выработкой внеклеточного матрикса соединительной тканью в ответ на повреждение ткани. Физиологически отложение соединительной ткани может нарушить архитектуру и функцию нижележащего органа или ткани.

Согласно настоящему изобретению фиброз или фиброзирующее расстройство может быть связано с фиброзом любого органа или ткани. Иллюстративные, не ограничивающие примеры фиброза конкретных органов включают фиброз печени, кишки, почки, кожи, эпидермиса, эндодермы, мышцы, сухожилия, хрящей, сердца, поджелудочной железы, легкого, матки, нервной системы, яичек, полового члена, яичников, надпочечников, артерий, вен, толстой кишки, кишечника (например, тонкого кишечника), желчевыводящих путей, мягких тканей (например, средостения или забрюшинного пространства), костного мозга, суставов или желудка, в частности, печени, почки, кожи, эпидермиса, эндодермы, мышцы, сухожилий, хрящей, сердца, поджелудочной железы, легкого, матки, нервной системы, яичек, яичников, надпочечников, артерий, вен, толстой кишки, кишечника (например, тонкого кишечника), желчевыводящих путей, мягких тканей (например, средостения или забрюшинного пространства), костного мозга, суставов, глаз или желудка.

Согласно настоящему изобретению термины «холестаз» или «холестатическое заболевание» или «холестатическое расстройство» и их грамматические формы обозначают патологическое состояние, определяемое снижением выделения желчи из-за нарушения секреции гепатоцитами или обструкции тока желчи через внутри- или внепеченочные желчные протоки. Следовательно, клиническим определением холестаза является любое состояние, при котором вещества, обычно выделяемые с желчью, задерживаются.

В конкретном варианте осуществления фиброзирующее заболевание выбрано из группы, состоящей из фиброза печени, кишки, легкого, сердца, почки, мышцы, кожи, мягких тканей (например, средостения или забрюшинного пространства), костного мозга, кишечника и суставов (например, коленных, плечевых или других суставов).

В предпочтительном варианте осуществления фиброзирующее заболевание выбрано из группы, состоящей из фиброза печени, легкого, кожи, почки и кишечника.

В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, фиброзирующее заболевание, подлежащее лечению, выбрано из группы, состоящей из следующего неполного списка фиброзирующих заболеваний: неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз легких, идиопатический легочный фиброз, фиброз кожи, фиброз глаз (например, капсулярный фиброз), эндомиокардиальный фиброз, медиастинальный фиброз, миелофиброз, ретроперитонеальный фиброз, прогрессирующий массивный фиброз (осложнение пневмокониоза угольщиков), пролиферативный фиброз, неопластический фиброз, фиброза легких вследствие хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей (ХОБЛ, астма, эмфизема, легкие курильщика, туберкулез), фиброз печени, индуцированный алкоголем или лекарствами, цирроз печени, фиброз печени, индуцированный инфекцией, фиброз, индуцированный облучением или

химиотерапией, нефрогенный системный фиброз, болезнь Крона, язвенный колит, келоид, перенесенный инфаркт миокарда, склеродермия/системный склероз, артрофиброз, некоторые формы адгезивного капсулита, хронические фиброзирующие холангиопатии, такие как первичный склерозирующий холангит (ПСХ) и первичный билиарный холангит (ПБХ), билиарная атрезия, семейный внутрипеченочный холестаза 3 типа (PFIC3), периимплантационный фиброз и асбестоз.

Холестаза определяется как уменьшение оттока желчи вследствие нарушения секреции гепатоцитами (гепатоцеллюлярный холестаза) или обструкции тока желчи через внутри- или внепеченочные желчные протоки (обструктивный холестаза). В клинической практике холестазом называют любое состояние, при котором ток желчи из печени замедляется или блокируется. Согласно конкретному варианту осуществления изобретения холестатическое заболевание выбрано из группы, состоящей из первичного билиарного холангита (ПБХ), первичного склерозирующего холангита (ПСХ), внутрипеченочного холестаза беременных, прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза, билиарной атрезии, холелитиаза, инфекционного холангита, холангита, связанного с гистиоцитозом клеток Лангерганса, синдрома Алажиля, несиндромальной протоковой недостаточности, лекарственно-индуцированного холестаза и холестаза, ассоциированного с полным парентеральным питанием. В предпочтительном варианте холестатическое заболевание представляет собой ПБХ или ПСХ, в частности, ПБХ.

Примеры воспалительных заболеваний, фиброзирующих заболеваний, метаболических заболеваний и холестатических заболеваний, включают метаболические заболевания печени, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), лекарственно-индуцированные заболевания печени, алкоголь-индуцированные заболевания печени, заболевания печени, индуцированные инфекционными агентами, воспалительные заболевания печени, заболевания печени, опосредованные дисфункцией иммунной системы, дислипидемию, сердечно-сосудистые заболевания, рестеноз, синдром X, метаболический синдром, диабет, ожирение, гипертензию, хронические холангиопатии, такие как первичный склерозирующий холангит (ПСХ), первичный билиарный холангит (ПБХ), билиарную атрезию, семейный внутрипеченочный холестаза 3 типа (PFIC3), воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, келоид, перенесенный инфаркт миокарда, склеродермию/системный склероз, воспалительные заболевания, нейродегенеративные заболевания, злокачественные новообразования, рак печени, гепатоцеллюлярную карциному, рак желудочно-кишечного тракта, рак желудка, менингиому, ассоциированную с нейрофиброматозом, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, экзокринные опухоли поджелудочной железы, лейкоз, миелопролиферативные/миелодиспластические заболевания, мастоцитоз, дерматофибросаркому, солидные опухоли, включая рак молочной железы, легкого, щитовидной железы или колоректальный рак, рак предстательной железы, фиброз или

цирроз печени любого происхождения, фиброз или цирроз печени, индуцированный метаболическими заболеваниями, НАЖБП-индуцированный фиброз или цирроз, НАСГ-индуцированный фиброз или цирроз, фиброз или цирроз печени, индуцированный алкоголем, лекарственно-индуцированный фиброз или цирроз печени, фиброз или цирроз печени, индуцированный инфекционным агентом, фиброз или цирроз печени, индуцированный паразитарной инфекцией, фиброз или цирроз печени, индуцированный бактериальной инфекцией, фиброз или цирроз, индуцированный вирусной инфекцией, фиброз или цирроз печени, индуцированный ВГВ-инфекцией, фиброз или цирроз печени, индуцированный ВГС-инфекцией, фиброз или цирроз печени, индуцированный ВИЧ-инфекцией, двойной фиброз или цирроз печени, индуцированный ВГС и ВИЧ-инфекцией, фиброз или цирроз, индуцированный облучением или химиотерапией, фиброз желчевыводящих путей, фиброз или цирроз печени вследствие любого хронического холестатического заболевания, фиброз кишки любой этиологии, болезнь Крона-индуцированный фиброз, язвенный колит-индуцированный фиброз, фиброз кишечника (например, тонкого кишечника), фиброз толстой кишки, фиброз желудка, фиброз кожи, фиброз эпидермиса, фиброз эндодермы, фиброз кожи вследствие склеродермии/системного склероза, фиброз легких, фиброз легких вследствие хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как ХОБЛ, астма, эмфизема, легкие курильщика, туберкулез, фиброз легких, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), фиброз сердца, фиброз почек, нефрогенный системный фиброз, фиброз мышц, фиброз мягких тканей (например, средостения или забрюшинного пространства), фиброз костного мозга, фиброз суставов, фиброз сухожилий, фиброз хрящей, фиброз поджелудочной железы, фиброз матки, фиброз нервной системы, фиброз яичек, фиброз яичников, фиброз надпочечников, фиброз артерий, фиброз вен, фиброз глаз, эндомикардиальный фиброз, медиастинальный фиброз, миелофиброз, ретроперитонеальный фиброз, прогрессирующий массивный фиброз (осложнение пневмокониоза угольщиков), пролиферативный фиброз, неопластический фиброз, периимплантационный фиброз и асбестоз, артрофиброз, адгезивный капсулит.

Предпочтительно, заболевание выбрано из группы, состоящей из метаболических заболеваний печени, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), лекарственно-индуцированных заболеваний печени, алкогольно-индуцированных заболеваний печени, заболеваний печени, индуцированных инфекционным агентом, воспалительных заболеваний печени, заболеваний печени, опосредованных дисфункцией иммунной системы, дислипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний, рестеноза, синдрома X, метаболического синдрома, диабета, ожирения, гипертензии, хронических холангиопатий, таких как первичный склерозирующий холангит (ПСХ), первичный билиарный холангит (ПБХ), билиарной атрезии, семейного внутрипеченочного холестаза 3 типа (PFIC3), воспалительных заболеваний кишечника, болезни Крона, язвенного колита, рака печени, гепатоцеллюлярной карциномы, рака желудочно-кишечного тракта, рака желудка, колоректального рака, фиброза или цирроза

печени, индуцированного метаболическими заболеваниями, НАЖБП-индуцированного фиброза или цирроза, НАСГ-индуцированного фиброза или цирроза, фиброза или цирроза печени, индуцированного алкоголем, лекарственно-индуцированного фиброза или цирроза печени, фиброза или цирроза печени, индуцированного инфекционным агентом, фиброза или цирроза печени, индуцированного паразитарной инфекцией, фиброза или цирроза печени, индуцированного бактериальной инфекцией, фиброза или цирроза, индуцированного вирусной инфекцией, фиброза или цирроза печени, индуцированного ВГВ-инфекцией, фиброза или цирроза печени, индуцированного ВГС-инфекцией, фиброза или цирроза печени, индуцированного ВИЧ-инфекцией, двойного фиброза или цирроза печени, индуцированного ВГС и ВИЧ-инфекцией, фиброза или цирроза, индуцированного облучением или химиотерапией, фиброза желчевыводящих путей, фиброза или цирроза печени вследствие любого хронического холестатического заболевания, фиброза кишки любой этиологии, болезнь Крона-индуцированного фиброза, язвенный колит-индуцированного фиброза, фиброза кишечника (например, тонкого кишечника), фиброза толстой кишки, фиброза желудка, фиброза легких, фиброза легких вследствие хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как ХОБЛ, астма, эмфизема, легкие курильщика, туберкулез, фиброз легких, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ),

Термин «терапия» или «лечение» относится к радикальному или профилактическому лечению расстройства у субъекта, нуждающегося в этом. Лечение включает введение соединения, в частности, входящего в состав фармацевтической композиции, субъекту, страдающему описанным расстройством, т.е. пациенту, для лечения, отсрочки, обратного развития или замедления прогрессирования расстройства, улучшая тем самым состояние субъекта. Лечение также может привести к облегчению симптомов, связанных с заболеванием, или к остановке дальнейшего прогрессирования или ухудшения этих симптомов. Лечение также может быть назначено здоровому субъекту или субъекту с риском развития холестатического или фиброзирующего заболевания для предотвращения или отсрочки заболевания.

Таким образом, согласно изобретению лечение иммунного, воспалительного, метаболического, фиброзирующего и холестатического заболевания включает введение терапевтически эффективного количества элафибранора субъекту, имеющему заявленное расстройство, для излечения, отсрочки, обратного развития или замедления прогрессирования заболевания, тем самым улучшая состояние пациента, или здоровому субъекту, в частности субъекту, подверженному риску развития такого заболевания.

Далее изобретение описывается со ссылкой на следующие примеры, в которых подробно описано получение кристаллических форм по настоящему изобретению.

Примеры

Анализ с использованием рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD)

Анализ с использованием рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD) проводили на системе Bruker AXS D8 Advance, в конфигурации θ - θ , с использованием

медного антикатада, держателя образца из монокристаллического кремния и детектора Лунхеуе. Условия работы прибора для получения рентгенограммы описаны в таблице 1.

Температура		Окружающая среда
Атмосфера		Окружающая среда
Генератор рентгеновского излучения	напряжение (кВ)	40
	интенсивность (мА)	40
Источник рентгеновского излучения	мишень	Cu
	излучение	K α
	λ (нм)	0,154184
	K β -фильтр излучения	никель
Щель	антирассеивающая (нм)	0,6
Гониометр	анализируемый угловой сектор ($^{\circ}$ для 2θ)	5-40
	Размер шага ($^{\circ}$ для 2θ)	0,069
Скорость вращения держателя образца (об/мин)		30
Детектирование	угол конуса ($^{\circ}$)	8
	время шага для измерения дифрагированной интенсивности (с)	6
Анализируемая масса (мг)		# 2-5

После созревания образец порошка распределяли на кремниевом держателе образца таким образом, чтобы избежать предпочтительной ориентации (не случайно ориентированных кристаллов) и обеспечить плоскостность поверхности образца.

Рентгеновская дифракция форм А, В, С, D и Е показана на фиг. 1, 2, 3, 4 и 5, соответственно.

Термогравиметрический анализ (ТГА) и инфракрасное излучение (ИК)

Термогравиметрический анализ (ТГА) в сочетании с инфракрасным излучением (ИК) проводили на приборе TA Instruments ATG 2950 с печью EGA и на приборе ThermoNicolet Nexus FT-IR с соединительными ячейками и линией передачи газа для анализа газов TGA.

Образцы, помещенные на алюминиевый тигель в термогравиметрическом анализаторе, нагревали от комнатной температуры до 300 $^{\circ}$ C. Использовали скорость линейного изменения 10 $^{\circ}$ C/минуту. Во время нагревания печь термогравиметрического анализатора постоянно подвергали продувке азотом при низкой скорости потока 90 мл/мин (газ Air Liquide, качество Alphagaz N2).

Газ, образующийся в печи TGA, передавали на прибор FT-IR с помощью линии передачи газа. Аналитическая ячейка и линия передачи газа поддерживались при температуре 110°C. На ИК-блоке спектральное разрешение составляло 4 см⁻¹, скорость сканирования составляла 0,62329 см/сек, и ИК-спектр записывали каждые 32 секунды.

Анализы ВЭЖХ

Анализы ВЭЖХ осуществляли на колонке Water column Waters, Symmetry Shield RP18, 4,5×150 мм. В таблице 3 представлены параметры ВЭЖХ, использованные для анализа образцов.

система ВЭЖХ	Инжектор/насос: Alliance 2695 Waters Детектор: Photo Diode Array 996 Waters		
Колонка	Waters, Symmetry Shield, RP18 150 мм x 4,5 мм - dp=5 мкм		
Подвижная фаза	А: H ₂ O/TFA 0,05% В: MeOH/TFA 0,01%		
	Время (мин)	А %	В %
	0	40	60
	2	40	60
	35	5	95
	35,1	40	60
	40	40	60
Скорость потока	1 мл/мин		
температура колонки	Комнатная температура		
Детектирование	УФ: λ=350 нм		
Испытуемый раствор	Подходящее разбавление в MeOH Проводили 2 независимых анализа		
Объем вводимой пробы	20 мкл		
Температура инжектора	Комнатная температура		
Время удерживания	≈ 16,7 мин для GFT505		

Получение образцов:

Примерно 1 мг твердого остатка перекристаллизации помещали в мерную колбу на 10 мл, затем растворяли до 10 мл MeOH. Сразу после растворения образца в MeOH

растворы обрабатывают, упаковывают и хранят в защищенном от света месте.

Результаты :

Все перекристаллизованные образцы (формы А - Е) соответствуют элафибранору с аналогичным временем удерживания и процентом чистоты по меньшей мере 98,9%, что доказывает, что образцы соответствуют элафибранору и не являются продуктом разложения.

Синтез неочищенного элафибранора

Трет-бутиловый эфир элафибранора («соединение» в следующей экспериментальной части) получали в соответствии со способом, описанным в WO2011144579. Сложный эфир (1 экв.) перемешивали при комнатной температуре в дихлорметане и добавляли трифторуксусную кислоту (10 экв.). Реакционную смесь гидролизуют, затем промывают водой. Дихлорметан выпаривали, затем полученное твердое вещество фильтровали с получением неочищенного элафибранора.

Способы кристаллизации

Были определены различные способы получения конкретных кристаллических форм элафибранора.

Форма А

Форма А может быть получена путем кристаллизации элафибранора, полученного, как указано выше, на основании способа, описанного Z. Szokol (2018) (IP.com number IPCOM000252802D). Этот метод дает элафибранор с выходом 77,2%.

В таблице 4 приведены численные значения положения пика XRPD на дифрактограмме фиг.1.

Таблица 4

Угол 2- θ (°)	межплоскостное расстояние (Å)	Интенсивность	
		имп./с	%
8,3	10,7	3338	18,2
10,7	8,3	8804	48,0
11,6	7,6	5882	32,1
12,6	7,0	3449	18,8
13,6	6,5	672	3,7
15,1	5,9	18324	100,0
16,6	5,3	2478	13,5
17,2	5,2	13353	72,9
19,0	4,7	5075	27,7
19,7	4,5	536	2,9
20,7	4,3	4311	23,5
21,4	4,1	1028	5,6
22,0	4,0	896	4,9

23,3	3,8	692	3,8
23,8	3,7	5645	30,8
24,4	3,6	585	3,2
24,8	3,6	527	2,9
25,4	3,5	3444	18,8
25,7	3,5	592	3,2
26,2	3,4	2026	11,1
26,9	3,3	5407	29,5
27,6	3,2	1473	8,0
28,3	3,2	812	4,4
28,8	3,1	466	2,5
29,0	3,1	1666	9,1
29,7	3,0	575	3,1

Форма В

Форму В элафибранора получали согласно следующему способу:

Влажный неочищенный элафибранор, полученный, как описано выше, загружали в соответствующий реактор с изопропиловым спиртом, смесь нагревали до 70°C и перемешивали до растворения. После частичной дистилляции изопропилового спирта (около половины исходного объема раствора) реакционную смесь охлаждали при 0°C и кристаллизовали с получением очищенного элафибранора после фильтрации, промывки холодным изопропиловым спиртом и сушки. Выход 76%.

В таблице 5 приведены численные значения положения пика XRPD на дифрактограмме фиг.2.

Таблица 5

Угол 2- θ (°)	межплоскостное расстояние (Å)	Интенсивность	
		имп./с	%
7,9	11,2	3481	43,7
11,0	8,0	4873	61,1
11,1	7,9	4839	60,7
12,3	7,2	5605	70,3
12,6	7,0	2246	28,2
13,5	6,6	72,90	91,4
14,1	6,3	880	11,0
15,3	5,8	887	11,1
15,7	5,6	2496	31,3

15,9	5,6	3216	40,3
16,3	5,4	4250	53,3
16,6	5,3	2676	33,6
17,2	5,1	7972	100,0
17,4	5,1	6925	86,9
19,0	4,7	1241	15,6
20,0	4,4	1737	21,8
20,3	4,4	1224	15,4
21,4	4,1	746	9,4
22,1	4,0	542	6,8
22,8	3,9	2414	30,3
23,1	3,8	898	12,4
23,5	3,8	2541	31,9
23,8	3,7	1364	17,1
24,4	3,6	1450	18,2
25,2	3,5	1420	17,8
25,4	3,5	1035	13,0
25,9	3,4	671	8,4
26,3	3,4	2011	25,2
26,7	3,3	1342	16,8
27,2	3,3	1093	13,7
27,8	3,2	1491	18,7
28,3	3,1	2250	28,2
29,3	3,0	481	6,0
29,6	3,0	631	7,9

Форма С

Элафибранор (10,6 мг), полученный, как описано выше, суспендировали при комнатной температуре в этаноле (240 мкл), который предварительно насыщали элафибранором (28,7 мг/мл).

На стадии кристаллизации суспензию выдерживали при температуре от +4°C до +8°C для ограничения химического разрушения перед характеристикой нерастворимого соединения с помощью XRPD, затем характеристикой с помощью оптической микроскопии и дифференциального сканирующего калориметра.

Анализ показал, что форма С представляет собой сольват этанола со стехиометрией 1:1.

ВЭЖХ подтверждает, что форма С представляет собой элафибранор (не продукт

разложения) (то же время удерживания - чистота 99%).

В таблице 6 приведены численные значения положения пика XRPD на дифрактограмме фиг.3.

Таблица 6

Угол 2- θ (°)	межплоскостное расстояние (Å)	Интенсивность	
		имп./с	%
8,9	10,0	499	18,7
10,1	8,8	759	28,4
10,7	8,3	423	15,8
11,3	7,9	377	14,1
14,7	6,0	293	11,0
15,5	5,7	344	12,9
15,8	5,6	319	12,0
16,5	5,4	166	6,2
16,9	5,2	149	5,6
17,7	5,0	2671	100,0
19,6	4,5	690	25,8
20,3	4,4	405	15,2
20,9	4,2	237	8,9
23,3	3,8	2044	76,5
23,9	3,7	171	6,4
25,0	3,6	135	5,0
25,3	3,5	124	4,6
27,3	3,3	2454	91,9
28,0	3,2	159	6,0
28,9	3,1	1001	37,5
30,6	2,9	215	8,1
31,6	2,8	202	7,6
32,0	2,8	570	21,3
32,8	2,7	132	4,9
33,5	2,7	182	6,8
34,3	2,6	1396	52,3
34,6	2,6	1765	66,1
35,5	2,5	514	19,3
36,3	2,5	195	7,3

37,3	2,4	259	9,7
------	-----	-----	-----

Форма D

Элафибранор (13,4 мг), полученный, как описано выше, суспендировали при комнатной температуре в метаноле (200 мкл), который предварительно насыщали элафибранором (17,7 мг/мл).

На стадии кристаллизации суспензию выдерживали при температуре от +4°C до +8°C для ограничения химического разрушения перед характеристикой нерастворимого соединения с помощью XRPD, затем характеристикой с помощью оптической микроскопии и дифференциального сканирующего калориметра.

Анализ позволил сделать вывод, что форма D является сольватом метанола со стехиометрией 1/1.

ВЭЖХ подтверждает, что форма D представляет собой элафибранор (не продукт разложения) (то же время удерживания - чистота 99%).

В таблице 7 приведены численные значения положения пика XRPD на дифрактограмме фиг.4.

Таблица 7

Угол 2-θ (°)	межплоскостное расстояние (Å)	Интенсивность	
		имп./с	%
7,8	11,4	1064	46,7
9,3	9,5	427	18,8
10,9	8,1	1175	51,6
12,9	6,9	423	18,5
13,4	6,6	631	27,7
14,7	6,0	532	23,3
15,6	5,7	2278	100,0
16,1	5,5	2061	90,5
17,7	5,0	1081	47,4
18,1	4,9	694	30,5
18,6	4,8	1907	83,7
19,3	4,6	253	11,1
19,9	4,5	1228	53,9
20,7	4,3	2025	88,9
21,9	4,1	1045	45,9
22,3	4,0	716	31,4
23,5	3,8	276	12,1
24,1	3,7	671	29,4

24,6	3,6	956	42,0
25,1	3,5	326	14,3
25,5	3,5	485	21,3
25,8	3,4	572	25,1
26,1	3,4	441	19,4
26,9	3,3	274	12,0
27,3	3,3	415	18,2
28,0	3,2	387	17,0
28,4	3,1	613	26,9
29,2	3,1	463	20,3
29,9	3,0	346	15,2
30,3	2,9	194	8,5
31,0	2,9	176	7,7
31,5	2,8	187	8,2
32,1	2,8	184	8,1
32,3	2,8	322	14,1
32,9	2,7	342	15,0
33,3	2,7	264	11,6
33,6	2,7	331	14,5
34,1	2,6	237	10,4
34,8	2,6	244	10,7
36,5	2,5	141	6,2
37,1	2,4	128	5,6
37,9	2,4	266	11,7
38,8	2,3	166	7,3
39,1	2,3	175	7,7
39,5	2,3	159	7,0
40,3	2,2	185	8,1

Форма E

Элафибранор (10,7 мг), полученный, как описано выше, суспендировали при комнатной температуре в N, N-диметилацетамиде (DMA) (100 мкл), который предварительно насыщали элафибранором (11,9 мг/мл).

На стадии кристаллизации суспензию выдерживали в течение 4 недель вдали от света при комнатной температуре перед характеристикой нерастворимого соединения с помощью XRPD, затем характеристикой с помощью оптической микроскопии и дифференциального сканирующего калориметра.

Анализ показал, что форма E представляет собой сольват N, N-диметилацетамида со стехиометрией 1/1.

ВЭЖХ подтверждает, что форма E представляет собой элафибранор (не продукт разложения) (то же время удерживания - чистота 99%)

В таблице 8 приведены численные значения положения пика XRPD на дифрактограмме фиг.5.

Таблица 8

Угол 2- θ (°)	межплоскостное расстояние (Å)	Интенсивность	
		имп./с	%
7,6	11,6	879	15,4
8,6	10,3	1001	17,5
11,2	7,9	1018	17,9
13,3	6,7	5018	88,0
14,7	6,0	727	12,7
15,1	5,9	5655	99,2
16,1	5,5	827	14,5
16,9	5,2	842	14,8
17,1	5,2	2876	50,4
17,8	Na	898	15,8
18,1	4,9	1981	34,7
19,0	4,7	407	7,1
19,9	4,5	390	6,8
20,6	4,3	293	5,1
21,2	4,2	432	7,6
22,1	4,0	479	8,4
22,8	3,9	1047	18,4
23,2	3,8	508	8,9
24,4	3,6	366	6,4
24,8	3,6	450	7,9
25,2	3,5	1212	21,2
25,9	3,4	1222	21,4
26,2	3,4	1409	24,7
26,7	3,3	616	10,8
27,1	3,3	513	9,0
27,8	3,2	343	6,0

28,1	3,2	464	8,1
29,5	3,0	5703	100,0
30,6	2,9	326	5,7
31,3	2,9	245	4,3
31,8	2,8	280	4,9
32,1	2,8	453	7,9
33,2	2,7	515	9,0
34,0	2,6	255	4,5
34,9	2,6	331	5,8
36,3	2,5	214	3,7
37,9	2,4	296	5,2
38,1	2,4	350	6,1
39,3	2,3	388	6,8

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма С элафибранора, имеющая рентгеновскую дифрактограмму, включающую следующие дифракционные пики (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$): $17,7^\circ$, $23,3^\circ$, $27,3^\circ$, $34,3^\circ$ и $34,6^\circ$.

2. Кристаллическая форма элафибранора по п. 1, где рентгеновская дифрактограмма дополнительно включает дифракционный пик (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$) при $28,9^\circ$.

3. Кристаллическая форма элафибранора по п. 1 или 2, где рентгеновская дифрактограмма включает по меньшей мере еще один пик, выбранный из группы, состоящей из: $8,9^\circ$, $10,1^\circ$, $10,7^\circ$, $11,3^\circ$, $32,0^\circ$ и $35,5^\circ$.

4. Кристаллическая форма элафибранора по любому из п.п. 1-3, где рентгеновская дифрактограмма включает следующие дифракционные пики (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$): $8,9^\circ$, $10,1^\circ$, $10,7^\circ$, $11,3^\circ$, $17,7^\circ$, $23,3^\circ$, $27,3^\circ$, $28,9^\circ$, $32,0^\circ$, $34,3^\circ$, $34,6^\circ$ и $35,5^\circ$.

5. Кристаллическая форма D элафибранора, имеющая рентгеновскую дифрактограмму, включающую следующие дифракционные пики (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$): $10,9^\circ$, $15,6^\circ$, $16,1^\circ$, $18,6^\circ$, $19,9^\circ$ и $20,7^\circ$.

6. Кристаллическая форма элафибранора по п. 5, где рентгеновская дифрактограмма дополнительно включает по меньшей мере один дополнительный дифракционный пик (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$), выбранный из группы, состоящей из $7,8^\circ$, $17,7^\circ$, $18,1^\circ$, $21,9^\circ$, $22,3^\circ$ и $24,6^\circ$.

7. Кристаллическая форма элафибранора по п. 5 или 6, где рентгеновская дифрактограмма дополнительно включает по меньшей мере один дополнительный дифракционный пик (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$), выбранный из группы, состоящей из $9,3^\circ$, $12,9^\circ$, $13,4^\circ$, $14,7^\circ$, $24,1^\circ$, $25,1^\circ$, $25,5^\circ$, $25,8^\circ$, $26,1^\circ$, $27,3^\circ$, $28,0^\circ$, $28,4^\circ$, $29,2^\circ$, $29,9^\circ$, $32,3^\circ$, $32,9^\circ$ и $33,6^\circ$.

8. Кристаллическая форма элафибранора по любому из п.п. 5-7, где рентгеновская дифрактограмма включает следующие дифракционные пики (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$): $7,8^\circ$, $9,3^\circ$, $10,9^\circ$, $12,9^\circ$, $13,4^\circ$, $14,7^\circ$, $15,6^\circ$, $16,1^\circ$, $17,7^\circ$, $18,1^\circ$, $18,6^\circ$, $19,9^\circ$, $20,7^\circ$, $21,9^\circ$, $22,3^\circ$, $24,1^\circ$, $24,6^\circ$, $25,1^\circ$, $25,5^\circ$, $25,8^\circ$, $26,1^\circ$, $27,3^\circ$, $28,0^\circ$, $28,4^\circ$, $29,2^\circ$, $29,9^\circ$, $32,3^\circ$, $32,9^\circ$ и $33,6^\circ$.

9. Кристаллическая форма E элафибранора, имеющая рентгеновскую дифрактограмму, включающую следующие дифракционные пики (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$): $13,3^\circ$, $15,1^\circ$, $17,1^\circ$ и $29,5^\circ$.

10. Кристаллическая форма элафибранора по п. 9, где рентгеновская дифрактограмма дополнительно включает по меньшей мере один дополнительный дифракционный пик (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$), выбранный из группы, состоящей из $18,1^\circ$, $25,2^\circ$, $25,9^\circ$ и $26,2^\circ$.

11. Кристаллическая форма элафибранора по п. 9 или 10, где рентгеновская дифрактограмма дополнительно включает по меньшей мере один дополнительный дифракционный пик (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$), выбранный из группы, состоящей из

7,6°, 8,6°, 11,2°, 16,1°, 16,9°, 17,8° и 22,8°.

12. Кристаллическая форма элафибранора по любому из п.п. 9-11, где рентгеновская дифрактограмма включает следующие дифракционные пики (2θ в угловых градусах $\pm 0,2^\circ$): 7,6°, 8,6°, 11,2°, 13,3°, 15,1°, 17,1°, 16,1°, 16,9°, 17,8°, 18,1°, 22,8°, 25,2°, 25,9°, 26,2° и 29,5°.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество кристаллической формы элафибранора по любому из п.п. 1-12 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

14. Фармацевтическая композиция по п. 13, где указанная композиция получена в форме таблетки, суспензии для инъекций, геля, масла, пилюли, суппозитория, порошка, желатиновой капсулы, капсулы, аэрозоля или галеновой формы с пролонгированным высвобождением или галеновой формы с замедленным высвобождением.

15. Кристаллическая форма элафибранора по любому из п.п. 1-12 для применения в способе лечения заболевания печени.

16. Кристаллическая форма элафибранора для применения по п. 15, где заболевание печени выбрано из группы, состоящей из неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) или цирроза печени.

17. Кристаллическая форма элафибранора по любому из п.п. 1-12 для применения в способе лечения холестатического заболевания.

18. Кристаллическая форма элафибранора для применения по п. 17, где холестатическое заболевание представляет собой ПБХ или ПСХ.

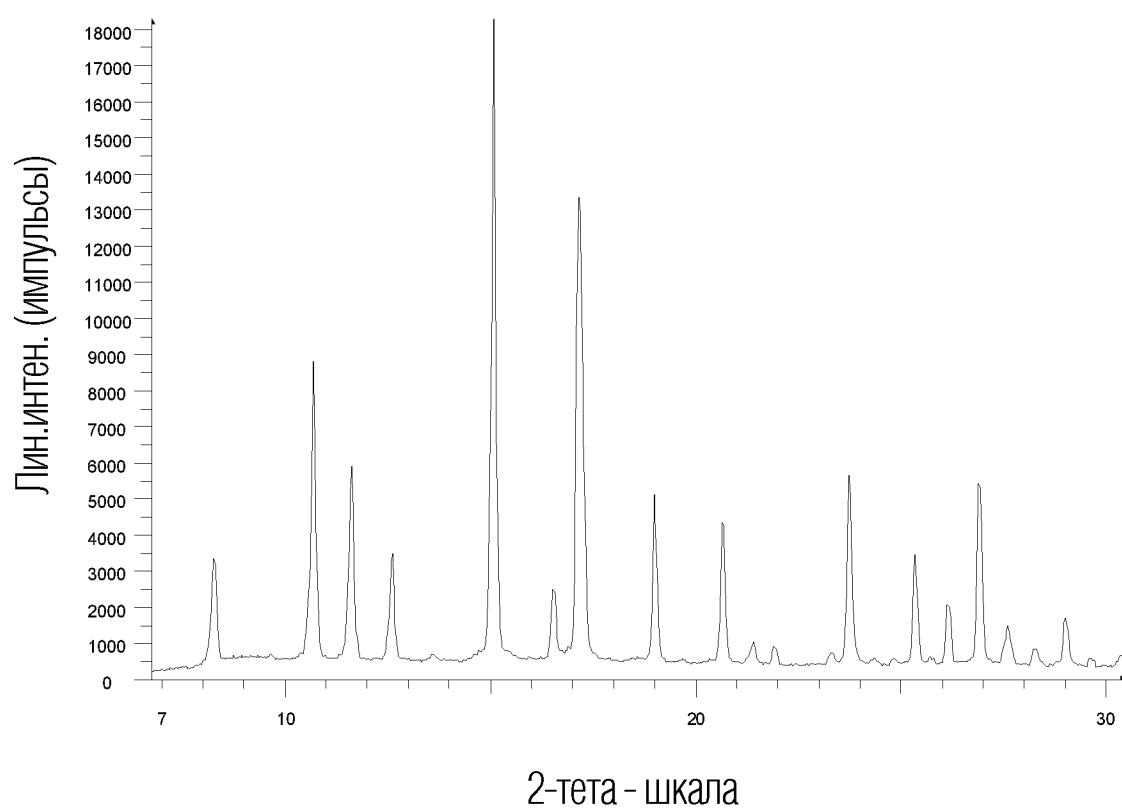
19. Фармацевтическая композиция по п. 13 или 14 для применения в способе лечения заболевания печени.

20. Фармацевтическая композиция для применения по п. 19, где заболевание печени выбрано из группы, состоящей из неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) или цирроза печени.

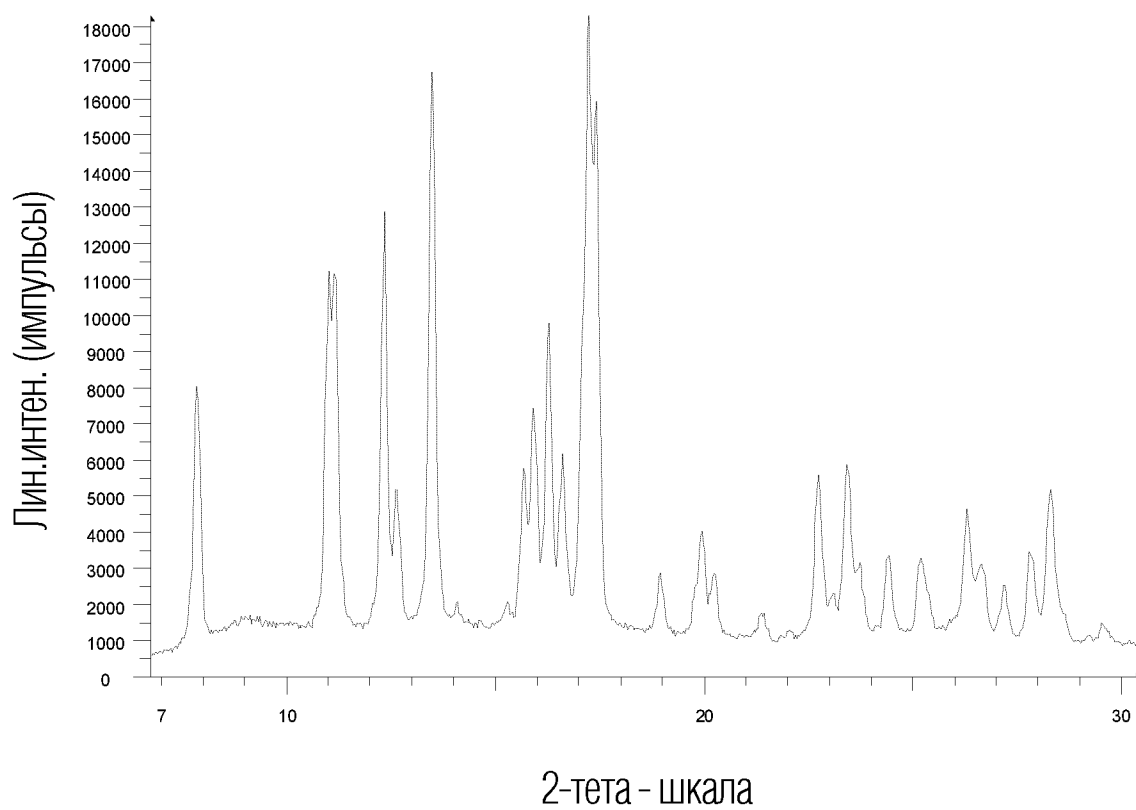
21. Фармацевтическая композиция по п. 13 или 14 для применения в способе лечения холестатического заболевания.

22. Фармацевтическая композиция для применения по п. 21, где холестатическое заболевание представляет собой ПБХ или ПСХ.

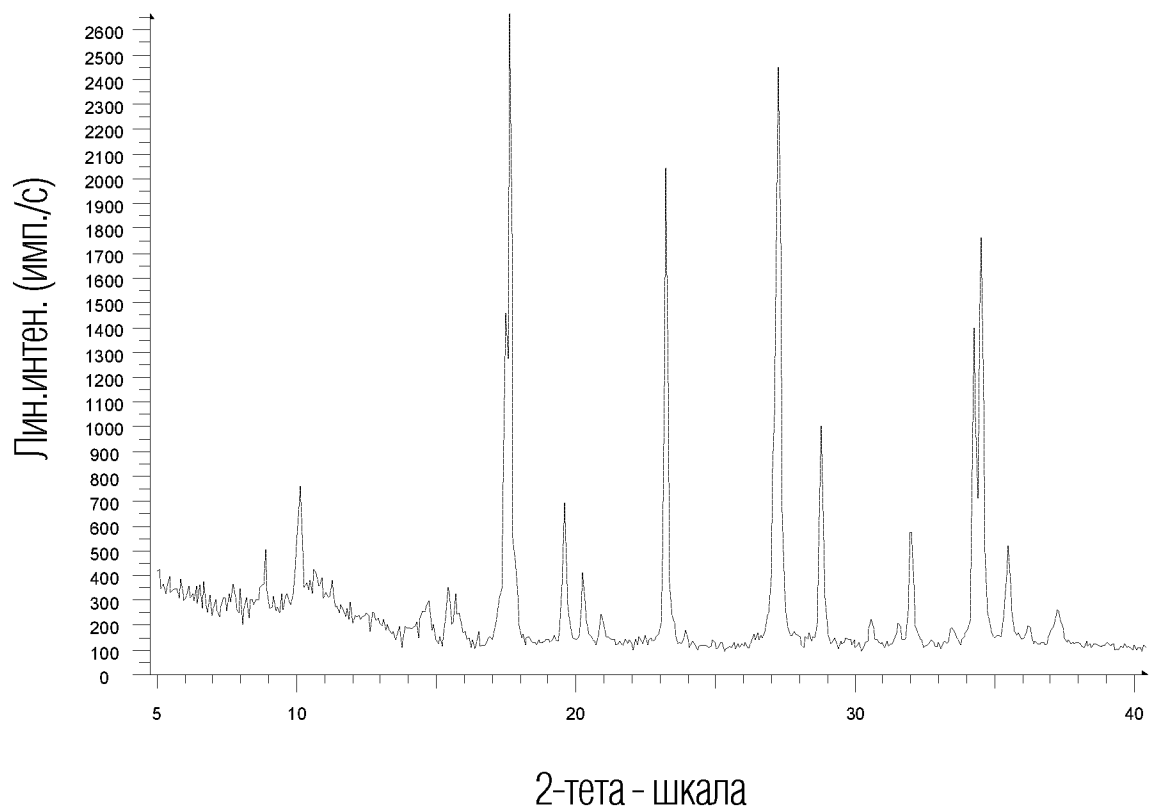
ФИГ. 1



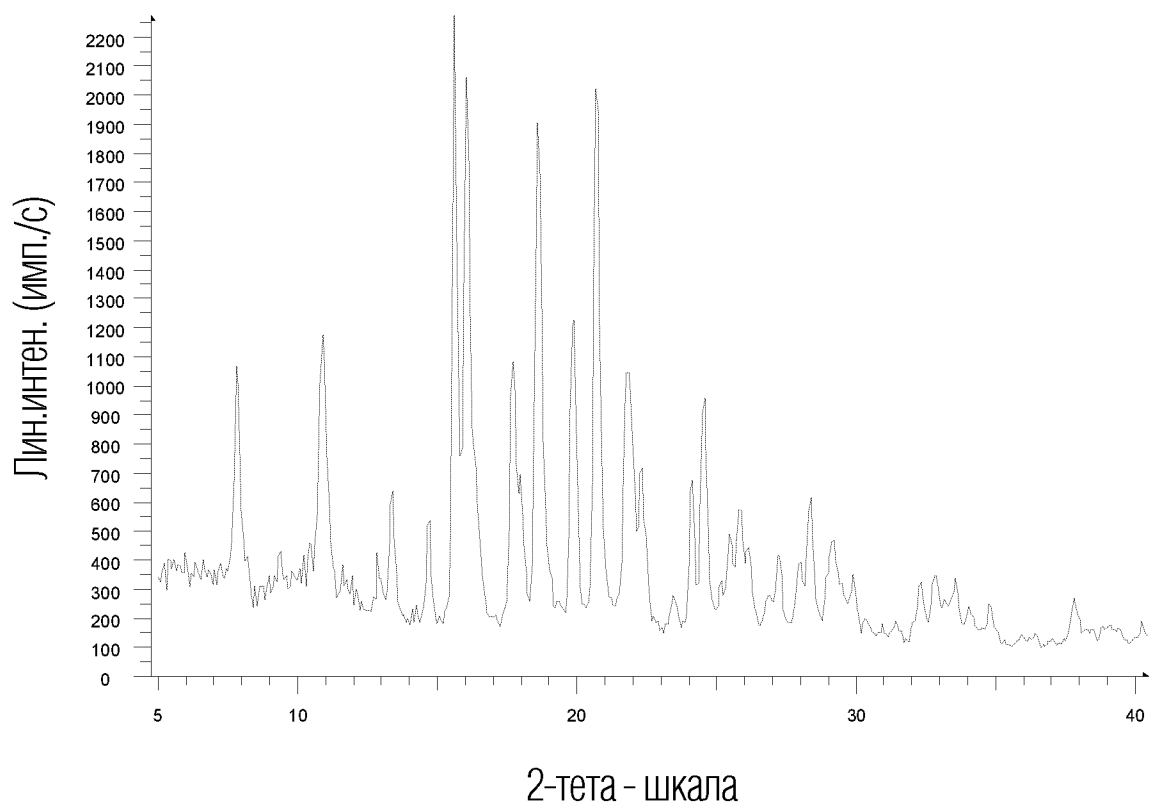
ФИГ. 2



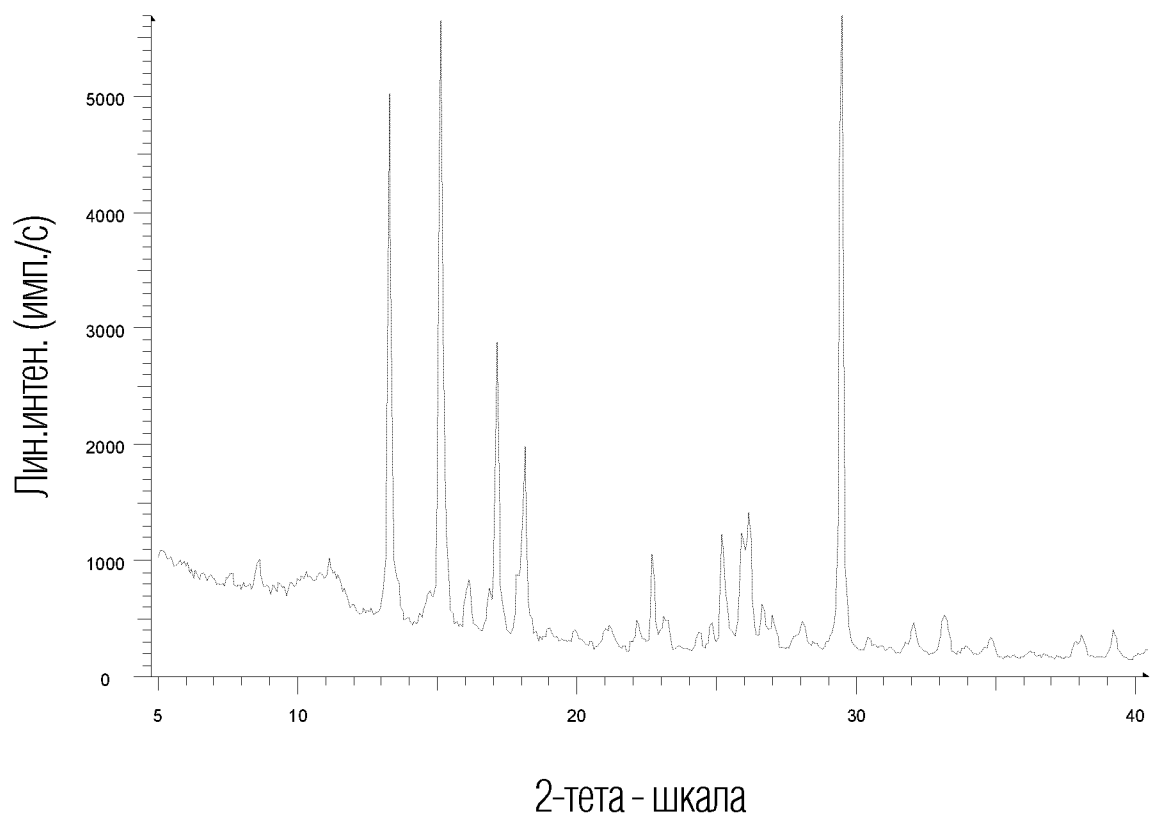
ФИГ. 3



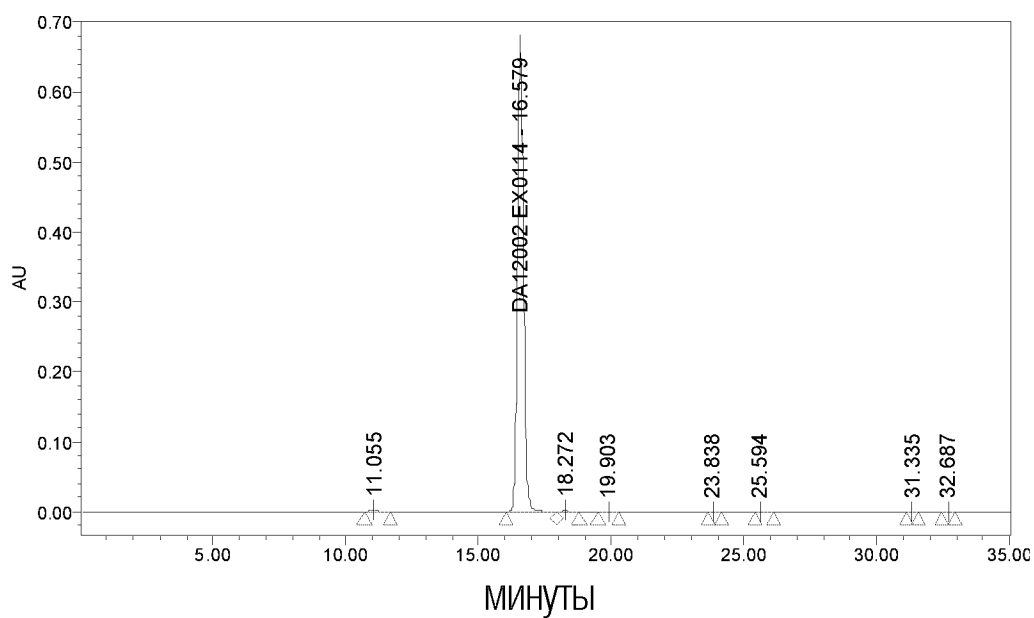
ФИГ. 4



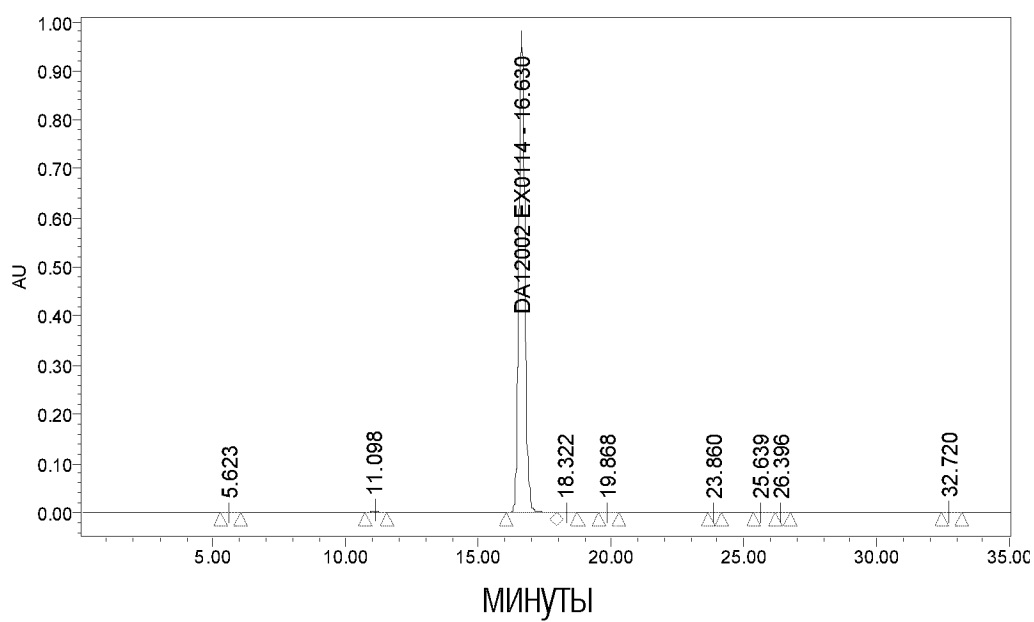
ФИГ. 5



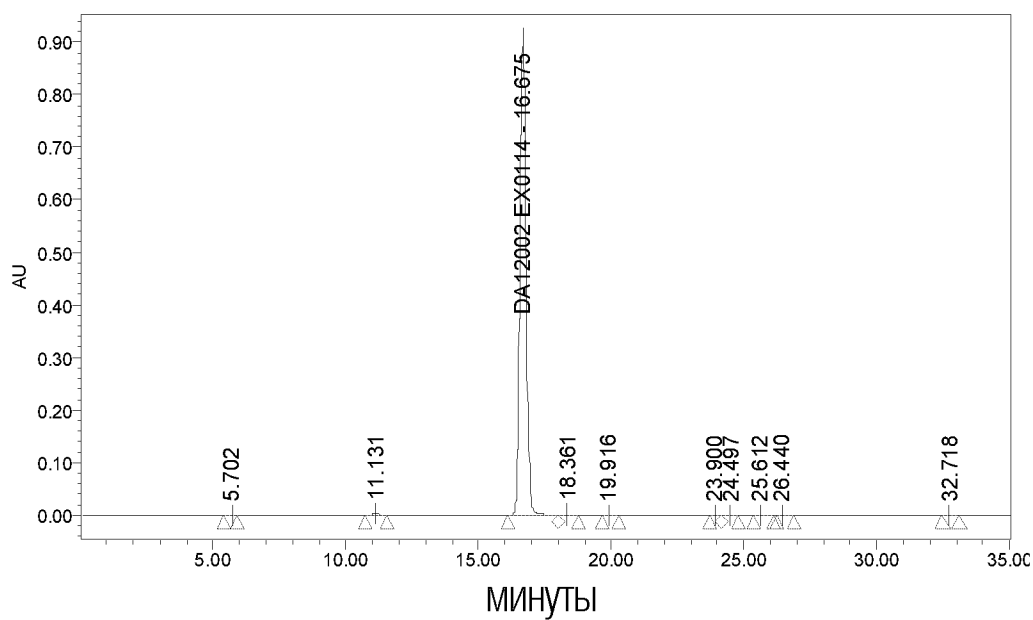
ФИГ. 6



ФИГ. 7



ФИГ. 8



ФИГ. 9

