



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107001301 A

(43)申请公布日 2017.08.01

(21)申请号 201580055918.9

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

(22)申请日 2015.10.23

11105

代理人 刘国军

(30)优先权数据

14190290.8 2014.10.24 EP

(51)Int.Cl.

C07D 281/10(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/554(2006.01)

2017.04.14

A61P 3/06(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61P 3/00(2006.01)

PCT/EP2015/074573 2015.10.23

A61P 3/04(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

A61P 3/08(2006.01)

W02016/062848 EN 2016.04.28

A61P 3/10(2006.01)

(71)申请人 埃洛比克斯股份公司

A61P 1/16(2006.01)

地址 瑞典哥德堡

A61P 1/12(2006.01)

A61P 1/10(2006.01)

(72)发明人 I.于门 M.博林 T.拉森

A61P 1/00(2006.01)

H.尼克-拉森

A61P 29/00(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书9页 附图8页

(54)发明名称

依洛昔巴特的晶体形式

(57)摘要

本发明涉及N-((2R)-2-([3,3-二丁基-7-(甲基硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂~~革~~-8-基]氧基)乙酰基)氨基]-2-苯基乙酰基)甘氨酸(依洛昔巴特)的晶体形式。

1. 依洛昔巴特的结晶形式, 其中所述形式具有空隙体积, 该空隙体积能够含有基本上化学计算量的水, 条件是所述化学计算量的水并非每摩尔依洛昔巴特一摩尔水。

2. 依洛昔巴特的结晶无水物, 其中所述无水物在10%的相对湿度在20℃的温度是稳定的。

3. 权利要求2的无水物, 其在用CuK α 1-辐射得到的XRPD谱图中在 $^{\circ}2\theta$ 位置 6.1 ± 0.2 和 5.9 ± 0.2 具有峰。

4. 权利要求2的无水物, 其在用CuK α 1-辐射得到的XRPD谱图中在 $^{\circ}2\theta$ 位置 12.4 ± 0.2 和 5.8 ± 0.2 具有峰。

5. 权利要求2的无水物, 其在用CuK α 1-辐射得到的XRPD谱图中在 $^{\circ}2\theta$ 位置 6.4 ± 0.2 和 12.7 ± 0.2 具有峰。

6. 依洛昔巴特的结晶二水合物。

7. 权利要求6的二水合物, 其中所述二水合物在与水接触时是稳定的。

8. 权利要求6的二水合物, 其中所述二水合物可直接从浆液结晶。

9. 权利要求6的二水合物, 其在用CuK α 1-辐射得到的XRPD谱图中在 $^{\circ}2\theta$ 位置 6.1 ± 0.2 和 12.0 ± 0.4 具有峰。

10. 权利要求9的二水合物, 其在用CuK α 1-辐射得到的XRPD谱图中在 $^{\circ}2\theta$ 位置 6.1 ± 0.2 、 8.0 ± 0.2 和 12.0 ± 0.2 具有最显著的峰。

11. 权利要求9的二水合物, 其在用CuK α 1-辐射得到的XRPD谱图中在 $^{\circ}2\theta$ 位置 6.1 ± 0.2 、 12.1 ± 0.2 和 20.9 ± 0.2 具有最显著的峰。

12. 权利要求1-11中任一项的依洛昔巴特的结晶形式、结晶无水物或者结晶二水合物, 其用于治疗。

13. 药物组合物, 其包含权利要求1-11中任一项的依洛昔巴特的结晶形式、结晶无水物或者结晶二水合物, 以及药学上可接受的稀释剂或者载体。

14. 根据权利要求13的药物组合物, 其中所述结晶形式、结晶无水物或者结晶二水合物的化学纯度为 $>99\%$ 。

15. 权利要求1-11中任一项的依洛昔巴特的结晶形式、结晶无水物或者结晶二水合物, 其用于治疗或者预防选自以下的疾病: 高胆固醇血症、血脂异常、代谢综合征、肥胖、脂肪酸代谢障碍、葡萄糖利用障碍、牵涉胰岛素抗性的障碍、1型和2型糖尿病、肝病、在包含IBAT抑制剂化合物的治疗期间的腹泻、便秘, 包括慢性便秘, 例如, 功能性便秘, 包括慢性便秘和便秘型肠易激综合征(IBS-C)。

16. 权利要求1-11中任一项的依洛昔巴特的结晶形式、结晶无水物或者结晶二水合物, 其用于治疗或者预防选自以下的疾病: 肝实质、肝的遗传性代谢障碍、Byler综合征、胆汁酸(BA)合成的原发性缺陷如脑腱黄瘤病、继发性缺陷如Zellweger综合征、新生儿肝炎、囊性纤维化(肝中的表现)、ALGS (Alagilles综合征)、进行性家族性肝内胆汁淤积(PFIC)、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、肝纤维化、非酒精性脂肪性肝病、NAFLD/NASH、门静脉高血压、药物导致的或者在怀孕期间的一般胆汁淤积如黄疸、肝内和肝外胆汁淤积如遗传性形式的胆汁淤积如PFIC1、原发性硬化性胆管炎(PSC)、胆石和胆总管结石病、导致胆道系统阻塞的恶性病、胆汁淤积/黄疸导致的症状(搔抓、瘙痒)、胰腺炎、导致进行性胆汁淤积的慢性自身免疫性肝病、胆汁淤积性肝病的瘙痒和与高脂血症相关联的疾病状态。

17. 权利要求1-11中任一项的依洛昔巴特的结晶形式、结晶无水物或者结晶二水合物，其用于治疗或者预防选自以下的疾病：肝障碍和与其相关的病症、脂肪肝、肝性脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、酒精性肝炎、急性脂肪肝、妊娠脂肪肝、药物诱发的肝炎、铁超负荷障碍、肝纤维化、肝硬化、肝细胞瘤、病毒性肝炎和涉及肝、胆道和胰腺的肿瘤和新生物的问题。

依洛昔巴特的晶体形式

[0001] 本发明涉及N-{(2R)-2-[(3,3-二丁基-7-(甲基硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂~~萘~~-8-基]氧基}乙酰基)氨基]-2-苯基乙酰基(ethanoly1)}甘氨酸(依洛昔巴特(elobixibat))的晶体形式(crystal modification)。

背景技术

[0002] WO 02/50051公开了化合物1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲基硫基-8-(N-{(R)-1'-苯基-1'-[N'-(羧基甲基)氨基甲酰基]甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂~~萘~~(依洛昔巴特;IUPAC名称:N-{(2R)-2-[(3,3-二丁基-7-(甲基硫基)-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂~~萘~~-8-基]氧基}乙酰基)氨基]-2-苯基乙酰基}甘氨酸)。该化合物是回肠胆汁酸转运蛋白(IBAT)抑制剂,其可用于治疗或者预防疾病如血脂异常、便秘、糖尿病和肝病。根据WO 02/50051的实验部分,在制备依洛昔巴特中的最后合成步骤为在酸性条件下水解叔-丁氧基酯。粗化合物通过以下方法得到:在减压下蒸发反应混合物并通过制备性HPLC使用乙腈/乙酸铵缓冲液(50:50)作为洗脱剂纯化残余物(实施例43)。在冻干产物之后,未鉴定出结晶物质。

[0003] 希望发现足够稳健(robust)的依洛昔巴特的形式,其适用于作为药物的制剂。

[0004] 多种晶体形式可能有缺点,包括残留溶剂、可变结晶度和处理和配制困难。因此,需要在稳定性、批量处理(bulk handling)和溶解度方面具有改善性质的依洛昔巴特的晶体形式。因此,本发明的目的是提供具有良好结晶性和其它制剂性质的依洛昔巴特的稳定晶体形式。

发明内容

[0005] 本发明提供了依洛昔巴特的多种晶体形式。本发明部分地基于以下发现:依洛昔巴特倾向于与许多溶剂形成高度结晶溶剂化结构。如下面的实施例中所示,当将溶剂从晶体除去时许多晶体形式形成结晶非溶剂合物(ansolvate)。然后,在暴露于足够潮湿环境后,这些晶体中的一些可形成水合物。意料不到的是,鉴于它们在无需溶解和重结晶的情况下失去和重新获得溶剂合物分子的能力,这些晶体形式含有基本上化学计算量的溶剂。

[0006] 在一个方面,所述晶体形式为依洛昔巴特的结晶形式,其能够含有或者实际上含有基本上化学计算量(stoichiometric amount)的水。优选地,所述基本上化学计算量的水并非每摩尔依洛昔巴特一摩尔水。基本上化学计算量的水是整个数值(whole number value)的相差不超过15mol%的量。因此,例如,二水合物在晶体中包括有1.7-2.3摩尔水与每摩尔依洛昔巴特结合。本文中计算的水量不包括吸附至晶体表面的水。本发明还包括依洛昔巴特的无水物(anhydrate)。

[0007] 本发明还提供了治疗本文中所述病症的方法和本文中所述晶体形式在治疗本文中所述病症中的用途和在制备用于治疗本文中所述病症的药物中的用途。

附图说明

- [0008] 图1显示从甲基异丁基酮中制备的晶体形式F的X-射线粉末衍射图。
- [0009] 图2显示从乙酸乙酯中制备的晶体形式F的X-射线粉末衍射图。
- [0010] 图3显示从1:1v/v的丙酮:水中制备的晶体形式C的X-射线粉末衍射图。
- [0011] 图4显示从乙酸乙酯中制备的晶体形式C的X-射线粉末衍射图。
- [0012] 图5显示晶体形式L的X-射线粉末衍射图。
- [0013] 图6显示晶体形式N的X-射线粉末衍射图。
- [0014] 图7显示晶体形式E的X-射线粉末衍射图。
- [0015] 图8显示晶体形式G的X-射线粉末衍射图。
- [0016] 图9显示晶体形式H的X-射线粉末衍射图。
- [0017] 图10显示晶体形式F的DVS等温线图。四个曲线显示两个连续的DVS循环的吸附和解吸。x-轴显示%RH变化和y-轴显示以重量%水计的样品反应。
- [0018] 图11显示晶体形式C和E的DVS等温线图。四个曲线显示两个连续的DVS循环的吸附和解吸。x-轴显示%RH变化和y-轴显示以重量%水计的样品反应。
- [0019] 图12显示晶体形式D的X-射线粉末衍射图。
- [0020] 图13显示晶体形式M的X-射线粉末衍射图。
- [0021] 图14显示晶体形式L和N的DVS等温线图。四个曲线显示两个连续的DVS循环的吸附和解吸。x-轴显示%RH变化和y-轴显示以重量%水计的样品应答。
- [0022] 图15显示本文中所述的一些晶体形式的转化图。
- [0023] 发明详述
- [0024] 本文中所述的发明涉及在依洛昔巴特的广泛研究中发现的晶体形式。不希望被理论束缚,依洛昔巴特的结晶形式可以从具有至少一些极性特征的多种溶剂中形成。再次不希望被理论束缚,依洛昔巴特形成含有被占据的或者部分被占据的空隙体积(void volume)的晶体结构,在所述空隙体积中所述溶剂分子居留。在许多这些晶体中所述空隙是不寻常的,因为它们持有基本上化学计算量的溶剂(例如,水)分子,而所述溶剂分子可在晶体无需溶解和重结晶的情况下被除去和替代。有利的是含有基本上化学计算量的水,因为晶体的水含量维持基本上恒定,即使在相对湿度改变的情况下仍然如此。在一些实施方案中,所述水含量在RH大于20%、30%、40%或者更高时维持基本上恒定。在其它实施方案中,所述水含量在RH小于20%或者10%时维持基本上恒定。
- [0025] 在一个方面,本发明涉及依洛昔巴特的结晶形式,其中所述形式包含空隙体积,所述空隙体积能够含有基本上化学计算量的水,例如在10%RH和20℃、40%RH和20℃、58%RH和20℃、80%RH和20℃,或者75%RH和40℃的条件下。本发明包括相关晶体的水合物和无水物形式。优选地,所述基本上化学计算量的水并非每摩尔依洛昔巴特一摩尔水(例如,每摩尔依洛昔巴特0.7-1.3mol、0.8-1.2mol或者0.9-1.1摩尔水)。基本上化学计算量的水是整個数值的相差不超过15mol% (例如,10mol%、5mol%、2.5mol%) 的量。因此,例如,二水合物在晶体中包括有1.7-2.3、1.8-2.2、1.9-2.1或者1.95-2.05摩尔的水与每摩尔依洛昔巴特结合。对于无水物,小于0.15摩尔、小于0.10摩尔或者甚至小于0.05或者0.025摩尔的水与每摩尔依洛昔巴特结合。本文中计算的水量不包括吸附至晶体表面的水。本文中使用的

空隙体积是指在晶体结构中的通道、层或者或多或少分离的空隙。

[0026] 在一些实施方案中,本发明包括依洛昔巴特的结晶无水物,其中所述无水物在10%或者更低或者20%或者更低的相对湿度(RH)在20℃的温度是稳定的。这种无水物在这些条件下可稳定至少1小时、1天、1个月、3个月、6个月、1年、2年、3年或者更长。对于某些无水物,有利的是在不同贮存条件下稳定这些时间,例如40%RH和20℃、58%RH和20℃、80%RH和20℃,或者75%RH和40℃。在10%RH(例如,在20℃或者40℃)稳定的无水物特别适用于气候带III条件(热/干)或者在含有干燥剂(例如,硅胶、硫酸钙、氯化钙、磷酸钙、氯化钠、碳酸氢钠、硫酸钠、磷酸钠、蒙脱石、分子筛(珠粒或者粉状的)、氧化铝、氧化钛、氧化锆,和焦磷酸钠)的制剂中,而在40%RH以上稳定的无水物适用于气候带I(温带)、气候带II(亚热带)和气候带IV(热/潮湿)条件。

[0027] 可将稳定性评价为物理稳定性、化学稳定性或者二者。化学稳定性是指分子(即,依洛昔巴特)不反应形成新分子。物理稳定性是指晶体结构不随时间改变,其可通过本文中讨论的技术中的一种或者多种如XPRD测得,并且任选通过DVS、TGA和DSC补充。

[0028] 在一个实施方案中,所述结晶无水物为晶体形式F,其在用CuK α 1-辐射得到的X-射线粉末衍射(XRPD)谱图中,具有至少在 $^{\circ}2\theta$ 位置 6.1 ± 0.2 和/或 5.9 ± 0.2 的特定峰。在一些实施方案中,本发明涉及晶体形式F,其在用CuK α 1-辐射得到的XRPD谱图中,具有在 $^{\circ}2\theta$ 位置 6.1 ± 0.2 和 5.9 ± 0.2 的特定峰和以下特征峰中的一个或者多个: 6.6 ± 0.2 、 8.3 ± 0.2 ,和 11.9 ± 0.2 。在更具体的实施方案中,本发明涉及晶体形式F,其在用CuK α 1-辐射得到的XRPD谱图中,具有在 $^{\circ}2\theta$ 位置 6.1 ± 0.2 、 5.9 ± 0.2 、 6.6 ± 0.2 、 8.3 ± 0.2 ,和 11.9 ± 0.2 的特定峰。在又一实施方案中,本发明涉及晶体形式F,其在用CuK α 1-辐射得到的XRPD谱图中,具有在 $^{\circ}2\theta$ 位置 6.1 ± 0.2 、 5.9 ± 0.2 、 6.6 ± 0.2 、 8.3 ± 0.2 ,和 11.9 ± 0.2 的特征峰,和以下中的一个或者多个: 7.4 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 11.7 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 ,和 19.8 ± 0.2 。在又一更具体的实施方案中,本发明涉及晶体形式F,其用CuK α 1-辐射得到的XRPD谱图基本上如图1或者图2中所示。

[0029] 在一个实施方案中,所述结晶无水物为晶体形式C,其在用CuK α 1-辐射得到的X-射线粉末衍射(XRPD)谱图中,具有至少在 $^{\circ}2\theta$ 位置 12.4 ± 0.2 和/或 5.8 ± 0.2 的特定峰。在一些实施方案中,本发明涉及晶体形式C,其在用CuK α 1-辐射得到的XRPD谱图中,具有在 $^{\circ}2\theta$ 位置 12.4 ± 0.2 和 5.8 ± 0.2 的特定峰和以下特征峰中的一个或者多个: 4.8 ± 0.2 、 8.2 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 16.6 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 和 20.6 ± 0.2 。在更具体的实施方案中,本发明涉及晶体形式C,其在用CuK α 1-辐射得到的XRPD谱图中,具有在 $^{\circ}2\theta$ 位置 12.4 ± 0.2 、 5.8 ± 0.2 、 4.8 ± 0.2 、 8.2 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 16.6 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 和 20.6 ± 0.2 的特定峰。在又一实施方案中,本发明涉及晶体形式C,其在用CuK α 1-辐射得到的XRPD谱图中,具有在 $^{\circ}2\theta$ 位置 12.4 ± 0.2 、 5.8 ± 0.2 、 4.8 ± 0.2 、 8.2 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 16.6 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 和 20.6 ± 0.2 的特征峰,和以下中的一个或者多个: 4.1 ± 0.2 、 6.7 ± 0.2 、 9.5 ± 0.2 、 12.6 ± 0.2 ,和 20.7 ± 0.2 。在又一更具体的实施方案中,本发明涉及晶体形式C,其用CuK α 1-辐射得到的XRPD谱图基本上如图3或者图4中所示。

[0030] 在一个实施方案中,所述结晶无水物为晶体形式L,其在用CuK α 1-辐射得到的X-射线粉末衍射(XRPD)谱图中,具有至少在 $^{\circ}2\theta$ 位置 6.4 ± 0.2 和/或 12.7 ± 0.2 的特定峰。在一些实施方案中,本发明涉及晶体形式L,其在用CuK α 1-辐射得到的XRPD谱图中,具有在 $^{\circ}2\theta$ 位置

6.4 ± 0.2 和 12.7 ± 0.2 的特定峰和以下特征峰中的一个或者多个： 4.2 ± 0.2 、 8.5 ± 0.2 、 10.5 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 和 19.5 ± 0.2 。在更具体的实施方案中，本发明涉及晶体形式 L，其在用 CuK α 1-辐射得到的 XRPD 谱图中，具有在 $^\circ 2\theta$ 位置 6.4 ± 0.2 、 12.7 ± 0.2 、 4.2 ± 0.2 、 8.5 ± 0.2 、 10.5 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 和 19.5 ± 0.2 的特定峰。在又一实施方案中，本发明涉及晶体形式 L，其在用 CuK α 1-辐射得到的 XRPD 谱图中，具有在 $^\circ 2\theta$ 位置 6.4 ± 0.2 、 12.7 ± 0.2 、 4.2 ± 0.2 、 8.5 ± 0.2 、 10.5 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 和 19.5 ± 0.2 的特征峰，和以下中的一个或者多个： 4.8 ± 0.2 、 5.9 ± 0.2 、 12.1 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 和 21.4 ± 0.2 。在又一更具体的实施方案中，本发明涉及晶体形式 L，其用 CuK α 1-辐射得到的 XRPD 谱图基本上如图 5 中所示。

[0031] 在第二方面，本发明包括依洛昔巴特的结晶二水合物。优选地，所述二水合物包括 1.7-2.3、1.8-2.2、1.9-2.1 或者 1.95-2.05 摩尔的水与每摩尔依洛昔巴特晶体结合。本文中计算的水量不包括吸附至晶体表面的水。

[0032] 在一个实施方案中，所述二水合物在与水（例如，水为溶剂的溶液）接触时是稳定的。这种二水合物也可在饱和的或者接近饱和的气氛（即，90%、95%、100% RH）中是稳定的或者替代地在饱和的或者接近饱和的气氛（即，90%、95%、100% RH）中是稳定的。这种二水合物在 20℃、40℃、60℃ 或者甚至 75℃ 的温度可为稳定的。稳定性可存在 1 天、1 周、1 个月、3 个月、6 个月、1 年、2 年、3 年或者更长时间。在一些实施方案中，所述二水合物在低至 60%、40% 或者甚至 20% 的 RH 在 20℃、40℃、60℃ 或者甚至 75℃ 的温度也稳定 1 天、1 周、1 个月、3 个月、6 个月、1 年、2 年、3 年或者更长时间。

[0033] 在另一实施方案（其可具有如上所示的稳定性）中，二水合物可直接从浆液结晶。在一些实施方案中，结晶可在合成依洛昔巴特后在不纯化的情况下发生。示例性条件包括用甲醇和水的 1:1 体积混合物或者 2-丙醇和水的 1:1 体积混合物在 5℃ 结晶。这种直接结晶的优点包括更容易的纯化和较不困难的分离，并且相关的残留溶剂的风险较低。

[0034] 在一个实施方案中，所述结晶二水合物为晶体形式 N 或者 E，其在用 CuK α 1-辐射得到的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 谱图中，具有至少在 $^\circ 2\theta$ 位置 6.1 ± 0.2 和/或 12.0 ± 0.4 的特定峰。

[0035] 在二水合物为晶体形式 N 的实施方案中，用 CuK α 1-辐射得到的 XRPD 谱图具有在 $^\circ 2\theta$ 位置 6.1 ± 0.2 、 8.0 ± 0.2 和 12.0 ± 0.2 的特定峰；在一些实施方案中，这些是最显著的三个峰。在具体实施方案中，本发明涉及晶体形式 N，其在用 CuK α 1-辐射得到的 XRPD 谱图中，具有在 $^\circ 2\theta$ 位置 6.1 ± 0.2 、 8.0 ± 0.2 和 12.0 ± 0.2 的特定峰和以下特征峰中的一个或者多个： 4.0 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 和 21.0 ± 0.2 。在更具体的实施方案中，本发明涉及晶体形式 N，其在用 CuK α 1-辐射得到的 XRPD 谱图中，具有在 $^\circ 2\theta$ 位置 6.1 ± 0.2 、 8.0 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 4.0 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 和 21.0 ± 0.2 的特定峰。在又一实施方案中，本发明涉及晶体形式 N，其在用 CuK α 1-辐射得到的 XRPD 谱图中，具有在 $^\circ 2\theta$ 位置 6.1 ± 0.2 、 8.0 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 4.0 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 和 21.0 ± 0.2 的特征峰，和以下中的一个或者多个： 10.8 ± 0.2 、 11.4 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 18.0 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 和 19.7 ± 0.2 。在又一更具体的实施方案中，本发明涉及晶体形式 N，其用 CuK α 1-辐射得到的 XRPD 谱图基本上如图 6 中所示。

[0036] 在二水合物为晶体形式 E 的实施方案中，用 CuK α 1-辐射得到的 XRPD 谱图具有在 $^\circ 2\theta$ 位置 6.1 ± 0.2 、 12.1 ± 0.2 和 20.9 ± 0.2 的特定峰；在一些实施方案中，这些是最显著的三个

峰。在具体实施方案中,本发明涉及晶体形式E,其在用CuK α 1-辐射得到的XRPD谱图中,具有在 $^{\circ}2\theta$ 位置 6.1 ± 0.2 、 12.1 ± 0.2 和 20.9 ± 0.2 的特定峰和以下特征峰中的一个或者多个: 8.1 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 11.4 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 和 22.5 ± 0.2 。在更具体的实施方案中,本发明涉及晶体形式E,其在用CuK α 1-辐射得到的XRPD谱图中,具有在 $^{\circ}2\theta$ 位置 6.1 ± 0.2 、 12.1 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 8.1 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 11.4 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 和 22.5 ± 0.2 的特定峰。在又一实施方案中,本发明涉及晶体形式E,其在用CuK α 1-辐射得到的XRPD谱图中,具有在 $^{\circ}2\theta$ 位置 6.1 ± 0.2 、 12.1 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 8.1 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 11.4 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 和 22.5 ± 0.2 的特征峰,和以下中的一个或者多个: 4.0 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 21.1 ± 0.2 。在又一更具体的实施方案中,本发明涉及晶体形式E,其用CuK α 1-辐射得到的XRPD谱图基本上如图7中所示。

[0037] 上述晶体形式可有利地包括以下特征中的一个或多个,例如关于无定形材料:较低吸湿性,较高化学稳定性,较高物理稳定性,改进的加工成制剂的能力,减少的残留溶剂的风险,改进的从粗合成的依洛昔巴特制造的能力和可重现的溶解度。这些性质中的许多是与药物制剂中使用的化合物高度相关的,其中含有所述活性药物成分的每一制剂应具有相同的药理性质。

[0038] 依洛昔巴特是一种回肠胆汁酸转运蛋白 (IBAT) 抑制剂。回肠胆汁酸转运蛋白 (IBAT) 是从胃肠道重新吸收胆汁酸的主要机制。IBAT机制的部分或者完全阻断将导致胆汁酸在小肠壁、门静脉、肝实质、肝内胆道系统,和肝外胆道系统(包括胆囊)中浓度较低。可从IBAT机制的部分或者完全阻断受益的疾病可为这样的疾病:其具有胆汁酸在血清中和在上面的器官中浓度过高的症状作为主要病理生理缺陷。

[0039] 因此,在另一方面,本发明还涉及本文中所述的依洛昔巴特的晶体形式,其用于治疗。

[0040] 本文中所述的依洛昔巴特的晶体形式可用于预防或治疗高胆固醇血症、血脂异常、代谢综合征、肥胖、脂肪酸代谢障碍、葡萄糖利用障碍、牵涉胰岛素抗性的障碍、1型和2型糖尿病、肝病、在包含IBAT抑制剂化合物的治疗期间的腹泻、便秘,包括慢性便秘,例如,功能性便秘,包括慢性特发性便秘 (CIC) 和便秘型肠易激综合征 (IBS-C)。便秘的治疗和预防描述在W02004/089350中。

[0041] 用本文中所述的依洛昔巴特的晶体形式治疗的其它潜在疾病选自肝实质、肝的遗传性代谢障碍、Byler综合征、胆汁酸 (BA) 合成的原发性缺陷如脑腱黄瘤病、继发性缺陷如Zellweger综合征、新生儿肝炎、囊性纤维化(肝中的表现)、ALGS (Alagilles综合征)、进行性家族性肝内胆汁淤积 (PFIC)、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化 (PBC)、肝纤维化、非酒精性脂肪性肝病、NAFLD/NASH、门静脉高血压、药物导致的或者在怀孕期间的一般胆汁淤积如黄疸、肝内和肝外胆汁淤积如遗传性形式的胆汁淤积如PFIC1、原发性硬化性胆管炎 (PSC)、胆石和胆总管结石病、导致胆道系统阻塞的恶性病、胆汁淤积/黄疸导致的症状(搔抓、瘙痒)、胰腺炎、导致进行性胆汁淤积的慢性自身免疫性肝病、胆汁淤积性肝病的瘙痒和与高脂血症相关联的疾病状态。

[0042] 用本文中所述的依洛昔巴特的晶体形式治疗的其它疾病选自肝障碍和与其相关的病症、脂肪肝、肝性脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、酒精性肝炎、急性脂肪肝、妊娠脂肪肝、药物诱发的肝炎、铁超负荷障碍、肝纤维化、肝硬化、肝细胞瘤、病毒性肝炎和涉

及肝、胆道和胰腺的肿瘤和新生物的问题。

[0043] 因此,在一个实施方案中,本发明涉及本文中所述的依洛昔巴特的晶体形式,其用于治疗 and/或预防上面列举的疾病或者障碍。

[0044] 在另一实施方案中,本发明涉及本文中所述的依洛昔巴特的晶体形式在制备用于治疗 and/或预防上面列举的疾病或者障碍的药物中的用途。

[0045] 在又一实施方案中,本发明涉及在温血动物中治疗和/或预防上面列举的疾病或者障碍的方法,其包括向需要这种治疗和/或预防的温血动物给药有效量的本文中所述的依洛昔巴特的晶体形式。

[0046] 本发明的其它方面涉及药物组合物,其包含有效量的本文中所述的依洛昔巴特的晶体形式以及药学上可接受的稀释剂或者载体。

[0047] 本发明的其它方面涉及本文中所述的依洛昔巴特的晶体形式在制备药物组合物中的用途,其包括将所述晶体形式与药学上可接受的稀释剂或者载体混合。

[0048] 药物组合物还可包含至少一种其它活性物质,例如选自以下的活性物质: IBAT抑制剂;内分泌肽或其增强物;二肽基肽酶-IV抑制剂;双胍;肠降血糖素模拟物;噻唑烷酮;PPAR激动剂;HMG Co-A还原酶抑制剂;胆汁酸结合剂;TGR5受体调节剂;前列酮(prostone)类化合物的成员;鸟苷酸环化酶C激动剂;5-HT₄血清素激动剂;或者任何这些活性物质的药学上可接受的盐。这种组合的实例也描述在W02012/064268中。

[0049] 依洛昔巴特的晶体形式将通常以每平方米身体面积5至5000mg,即,近似0.1至100mg/kg或者0.01至50mg/kg范围内的单位剂量给药于温血动物,这通常提供治疗有效剂量。单位剂量形式如片剂或者胶囊剂将通常含有约1至250mg活性成分,例如约1至100mg,或者约5至50mg,例如,约1至20mg。日剂量可作为单一剂量给药或者分成一个、两个、三个或者更多单位剂量。IBAT抑制剂的口服给药日剂量优选为0.1至1000mg,更优选为1至100mg,例如5至15mg。

[0050] 当确定适合于特定患者的个体方案和剂量水平时,治疗或预防治疗所需的剂量将取决于给药途径,疾病的严重程度,患者的年龄和体重以及主治医师通常考虑的其他因素。

[0051] 定义

[0052] 所述术语“晶体形式”是指有机化合物的结晶固相。晶体形式可为溶剂合物或者非溶剂合物。

[0053] 所述术语“溶剂合物”是指有机化合物的结晶固相,其具有掺入至其晶体结构中的溶剂分子。“水合物”为其中所述溶剂为水的溶剂合物。

[0054] 所述术语“浆液”是指添加了过量固体的饱和溶液,由此形成固体和饱和溶液的混合物,即“浆液”。

[0055] 本文中使用的术语“治疗”是指逆转、缓解、延迟本文中所述的疾病或者障碍或其一个或者多个症状的发作,或者抑制本文中所述的疾病或者障碍或其一个或者多个症状的进展。在一些实施方案中,治疗可在一个或者多个症状发展之后给药。在其它实施方案中,治疗可以在没有症状的情况下给药。例如,治疗可以在症状发作之前给予易感个体(例如,鉴于症状史和/或根据遗传或其它易感因素)。治疗也可在症状已经解决之后继续,例如防止或者延迟它们的复发。

[0056] 当在本文中提及结晶化合物时,优选地,从X-射线粉末衍射数据估计的结晶度大

于约70%，例如大于约80%，具体地，大于约90%，更具体地，大于约95%。在本发明实施方案中，通过X-射线粉末衍射数据估计的结晶度大于约98%，优选大于约99%，其中所述%结晶度是指晶体占总样品质量的重量百分比。

[0057] 优选地，根据本发明的晶体形式基本上不含所述化合物的其它晶体形式。优选地，所述的依洛昔巴特的晶体形式包含少于例如20%、15%、10%、5%、3%，或者具体地小于1%重量比的依洛昔巴特的其它晶体形式。因此，优选地，所述的依洛昔巴特的晶体形式的固相纯度为>80%、>85%、>90%、>95%、>97%，或者具体地>99%。

[0058] 本发明现在将通过以下实施例进行描述，其不会在任何方面限制本发明。所有引用的文献和参考文献都通过引用并入。

[0059] 实验方法

[0060] X-射线粉末衍射 (XRPD) 分析

[0061] 如果需要的话，将干燥样品在玛瑙研钵中轻轻研磨，然后在样品保持器上涂抹。将浆液样品以湿的状态添加至样品保持器并在湿和干的状态下分析。XRPD数据在切割的硅零背景保持器 (ZBH) 上或者在多孔氧化铝过滤器样品保持器上，使用配有X'celerator或者PIXcel检测器的PANalytical X'Pert Pro衍射仪收集。在分析期间旋转样品并使用Cu-辐射。使用以下实验设定：

[0062] 管电压和电流：40kV, 50mA

[0063] 波长 α_1 (CuK α_1) : 1.5406 Å

[0064] 波长 α_2 (CuK α_2) : 1.5444 Å

[0065] 波长 α_1 和 α_2 平均值 (CuK α) : 1.5418 Å

[0066] 起始角度[2 θ] : 1-4°

[0067] 结束角度[2 θ] : 30-40°

[0068] 分析时间：50s (“1分钟扫描”)、125s (“2分钟扫描”)、192s (“3分钟扫描”)、397s (“6分钟扫描”)、780s (“13分钟扫描”)、1020s (“17分钟扫描”)、4560s (“1小时扫描”)

[0069] 除非另有说明，当从XRPD数据计算峰位置时，首先将数据剥离CuK α_2 的贡献，然后根据内标 (Al₂O₃) 进行校正。

[0070] 在本领域中已知，根据测量条件 (例如设备、样品制备或所使用的机器)，可以得到具有一个或多个测量误差的X-射线粉末衍射谱图。具体地，通常已知的是，XRPD谱图中的强度可能根据测量条件和样品制备而波动。例如，XRPD领域的技术人员将认识到，峰值的相对强度可以根据试验中的样品的取向以及使用的仪器的类型和设定而变化。技术人员还将意识到，通过样品在衍射仪中的精确高度和衍射仪的零校准，可以影响反射位置。样品的表面平面度也可能具有小的影响。因此，本领域技术人员将会意识到，本文中提出的衍射图案不应被解释为绝对的，并且粉末衍射谱图基本上与本文中公开的粉末衍射谱图相同的任何结晶形式落在本公开范围内 (更多信息，请参见R.Jenkins和R.L.Snyder, “Introduction to X-ray powder diffractometry”, John Wiley&Sons, 1996)。

[0071] 动态蒸气吸附 (DVS)

[0072] 将大约2-16mg样品称重放入金属容器中，然后释放静电。将金属容器置于Surface Measurements System Ltd DVS Advantage仪器中。样品经过两个连续的吸附-解吸循环，每次运行在0至95至0%相对湿度 (%RH)。一个循环由21个步骤组成，在0-90%RH之间的那

些步骤各自相差10%RH。在每一阶段,使用以下平衡标准:历时5分钟的 $dm/dt < 0.002\%$ 以及在每一阶段的最小和最大时间分别为10和360分钟。

[0073] 起始原料1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲基硫基-8-(N-{(R)-1'-苯基-1'-[N'-(叔-丁氧基羰基甲基)氨基甲酰基]甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂~~革~~可如W002/50051中所述制备。

实施例

[0074] 形式A单水合物的制备

[0075] 形式A单水合物可以根据2014年4月25日提交的PCT申请号PCT/EP2014/058432中描述的方法制备,其在该文献中被称为晶体形式IV。简而言之,形式A可通过以下方法制备:在封闭容器中将100mg依洛昔巴特的任何干燥固体材料与2mL乙醇混合一周。然后将固体分离并在高温真空干燥,直到将乙醇干燥除去。最后,固体暴露于室温的潮湿空气,直到大量形成了结晶形式A单水合物。

[0076] 形式G MIBK溶剂合物和形式F无水物的制备

[0077] 在10mL试管中在60℃,将102mg依洛昔巴特形式A单水合物溶解在0.5mL甲基异丁基酮(MIBK)中。然后,历时2小时以0.1mL的小份多次添加正庚烷。当添加了0.6mL正庚烷时,出现沉淀。然后将容器搅拌4天,直到形成稠的白色浆液。然后将容器冷却至21-22℃,然后,将浆液样品用Pasteur移液管取出并置于切割硅零背景保持器(ZBH)上。将湿样品用XRPD分析,其显示,它由形式G MIBK溶剂合物(图8)组成。

[0078] 将浆液样品在100℃在真空中干燥过夜,然后用XRPD分析。这显示,它现在是形式F无水物(图1)。

[0079] 形式H乙酸乙酯溶剂合物和形式F无水物的制备

[0080] 将441mg依洛昔巴特形式A单水合物、0.6mL乙酸乙酯和0.6mL正庚烷添加至10mL试管。添加搅拌子,将容器关闭,然后在62℃搅拌2天。将浆液取样至热(60℃)的多孔氧化铝XRPD基底并用XRPD分析,其显示,它由形式H乙酸乙酯溶剂合物(图9)组成。

[0081] 将固体样品在100℃在干燥氮气中干燥,然后用XRPD分析。它由形式F无水物(图2)组成。或者,将样品在100℃在真空中干燥7.5小时。

[0082] 晶体形式F的DVS数据在图10中给出。可看出,吸湿是%RH的线性函数。

[0083] 形式E二水合物和形式C无水物的制备

[0084] 将111mg依洛昔巴特形式A单水合物称重放入10mL试管中。添加磁性搅拌子(magnetic flea)和2.0mL丙酮:水50:50%v/v混合物。这产生凝胶状物质,其不得不用手动搅拌并剧烈摇晃几分钟,然后可将试管关闭并在21-22℃进行磁性搅拌。两天后,将白色浆液样品用Pasteur移液管取出并置于切割硅零背景保持器(ZBH)上。将湿样品用XRPD分析,其显示,它由形式E二水合物(图7)组成。

[0085] 将试管的近似一半内容物倒入结晶碗中,然后将其在60℃真空干燥2小时。然后将该样品用XRPD分析,其显示,它由形式C无水物(图3)组成。

[0086] 在晶体形式C和E之间转换的DVS数据在图11中示出。下部曲线是两个吸附循环,其显示在60-70%RH之间水分的显著变化,从而指示从晶体形式C至E的相变。上部曲线是解吸曲线,其显示在20-10%RH之间反向相转变的水分变化。在吸附和解吸曲线之间的滞后是由

于动力学原因。二水合物的理论水分量为4.9%w/w,其与四个曲线(约5%w/w)良好吻合。

[0087] 形式D溶剂合物和形式C无水物的制备

[0088] 将95mg依洛昔巴特形式A单水合物称重放入10mL试管中。添加磁性搅拌子和2.0mL乙酸乙酯。这产生浆液,其在21-22℃进行磁性搅拌。两天后,将白色浆液样品用Pasteur移液管取出并置于切割硅零背景保持器(ZBH)上。将湿样品用XRPD分析,其显示,它由形式D溶剂合物(图12)组成。将XRPD样品在21-22℃和30%相对湿度贮存3天,然后再次用XRPD分析。现在它含有形式C无水物(图4)。

[0089] 形式M乙腈溶剂合物和形式L无水物的制备

[0090] 将99mg依洛昔巴特形式A单水合物称重放入10mL试管中。添加磁性搅拌子和2.0mL乙腈。这溶解了固体,但是它再次迅速析出,由此形成浆液。将试管封闭并在21-22℃进行磁性搅拌。两天后,将白色浆液样品用Pasteur移液管取出并置于切割硅零背景保持器(ZBH)上。将湿样品用XRPD分析,其显示,它由形式M乙腈溶剂合物(图13)组成。

[0091] 将浆液倒入结晶碗中并在开放的实验室空气中干燥。然后将它在真空和100℃干燥6小时。在具有干燥硅胶的干燥器中冷却之后,将它用XRPD分析。它由形式L无水物(图5)组成。

[0092] 形式N二水合物的制备

[0093] 将形式L无水物的扁平样品通过在其顶部上添加数滴水来湿润。由于固体的疏水性质,所述水滴被固体非常缓慢地吸收。当水已经被样品吸收时,将它用XRPD分析,然后发现由形式N二水合物(图6)组成。

[0094] 在晶体形式L和N之间转换的DVS数据在图14中给出。下部曲线是两个吸附循环,其显示在40-50%RH之间水分的显著变化,从而指示从晶体形式L至N的相变。上部曲线是解吸曲线,其显示在20-10%RH之间反向相转变的水分变化。在吸附和解吸曲线之间的滞后是由于动力学原因。二水合物的理论水分量是4.9%w/w,其与四个曲线(约5%w/w)良好吻合。

[0095] 直接从浆液制备形式N二水合物

[0096] 将30mg依洛昔巴特称重放入1.0mL试管中。添加磁性搅拌子和0.5mL 2-丙醇:水50:50%v/v混合物。将试管封闭并在5℃磁性搅拌。一周后,将白色浆液样品用Pasteur移液管取出并置于多孔刚玉样品保持器上。将湿样品用XRPD分析,其与形式N二水合物一致。

[0097] 结论

[0098] 本申请中所述的依洛昔巴特的固态行为的总结示于图15中。

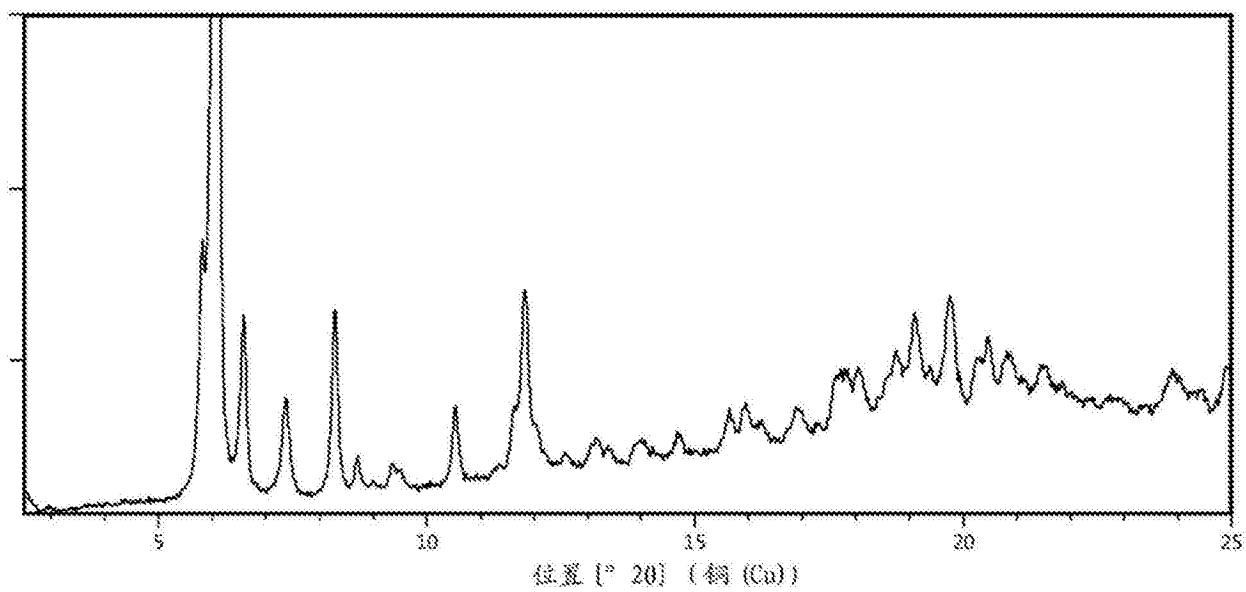


图1

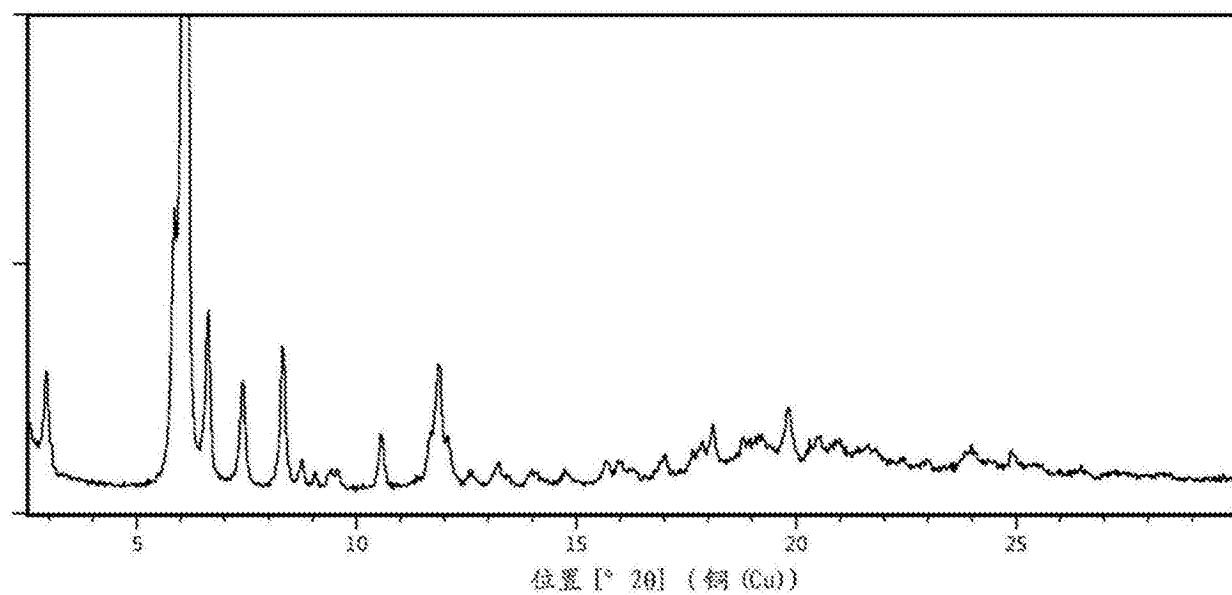


图2

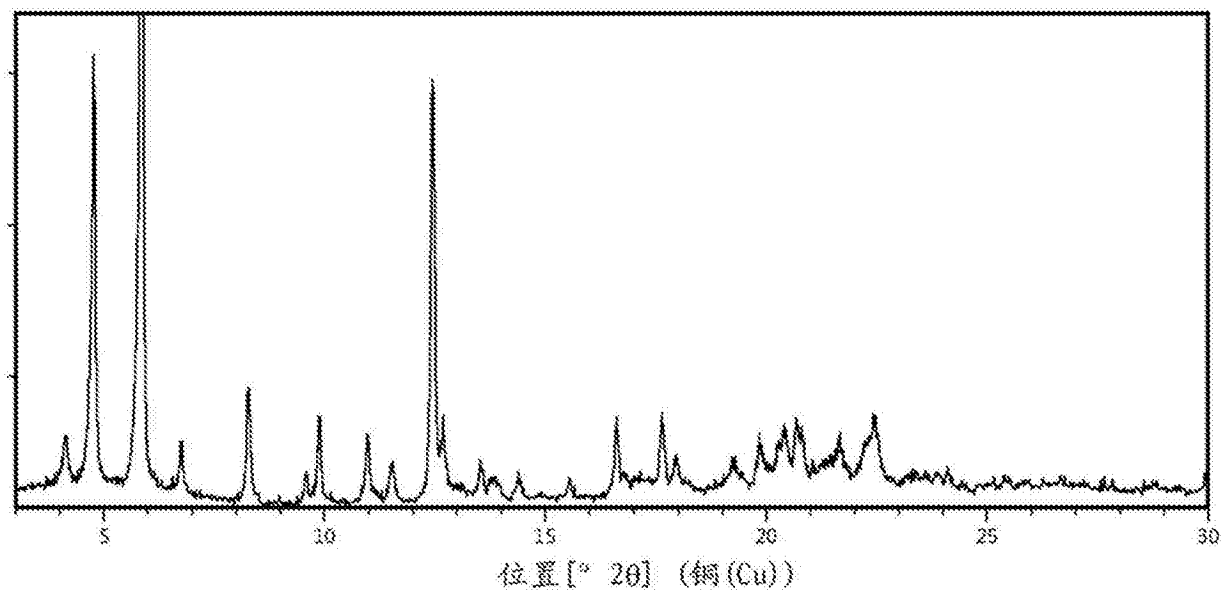


图3

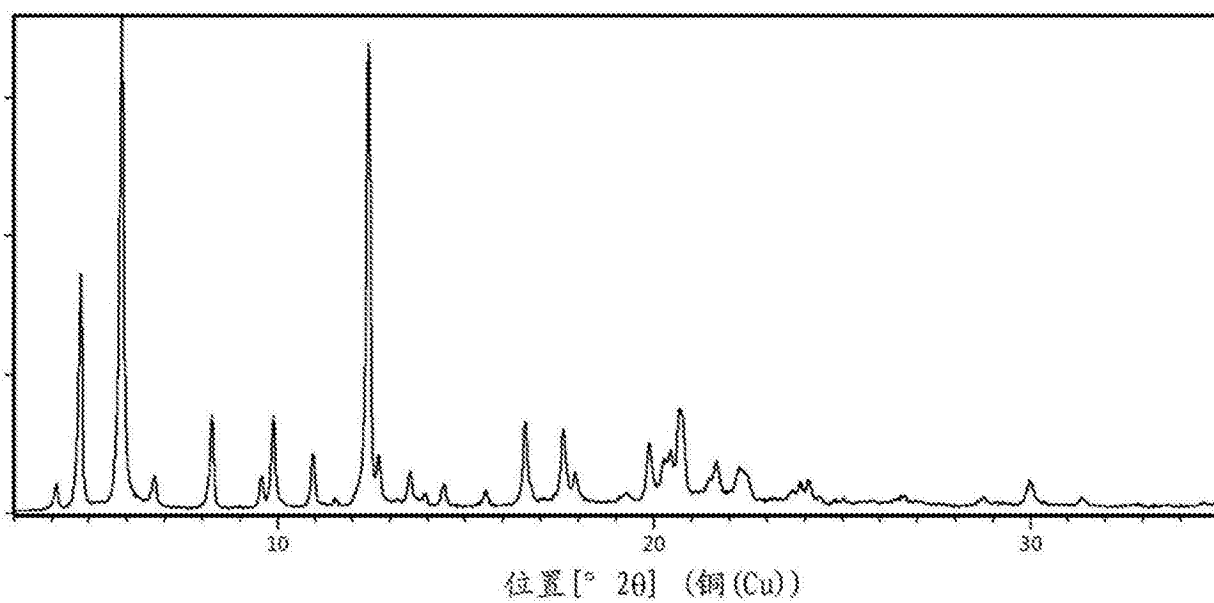


图4

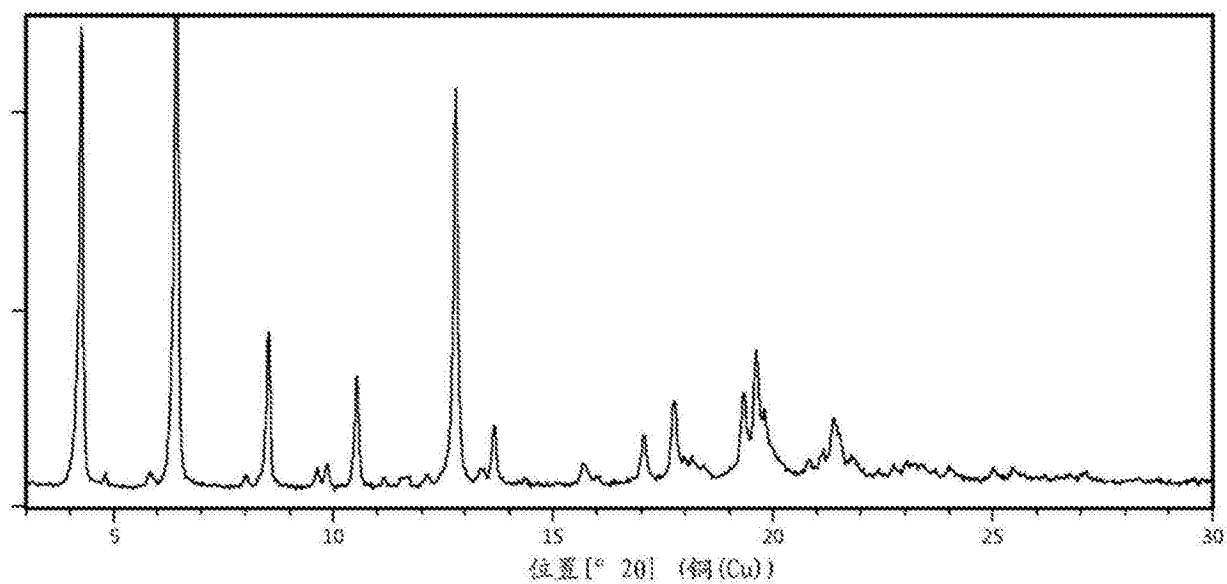


图5

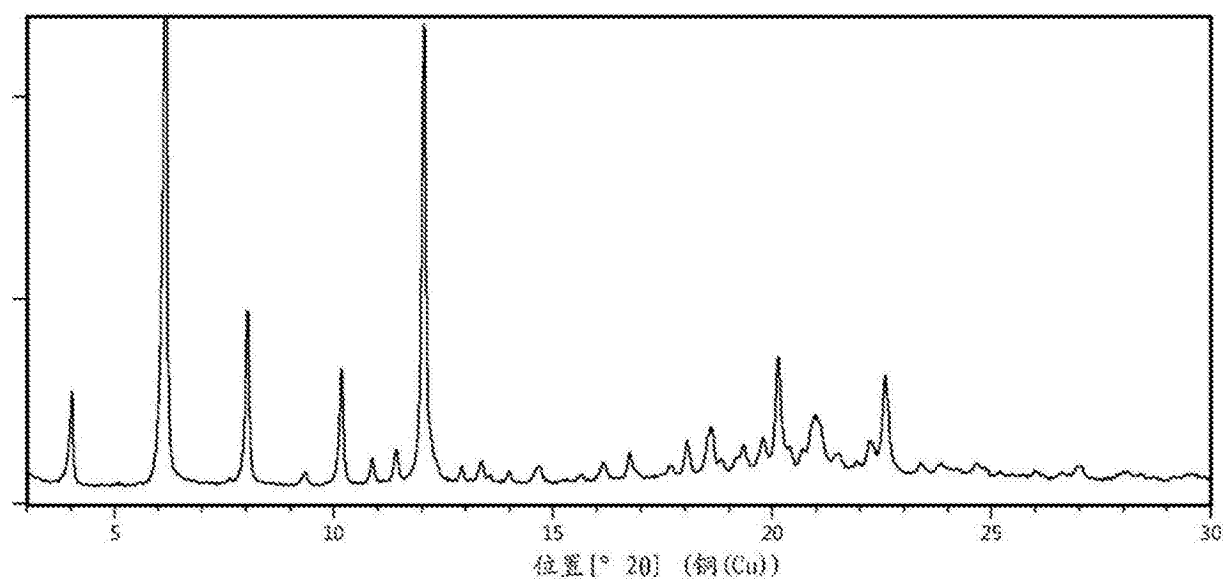


图6

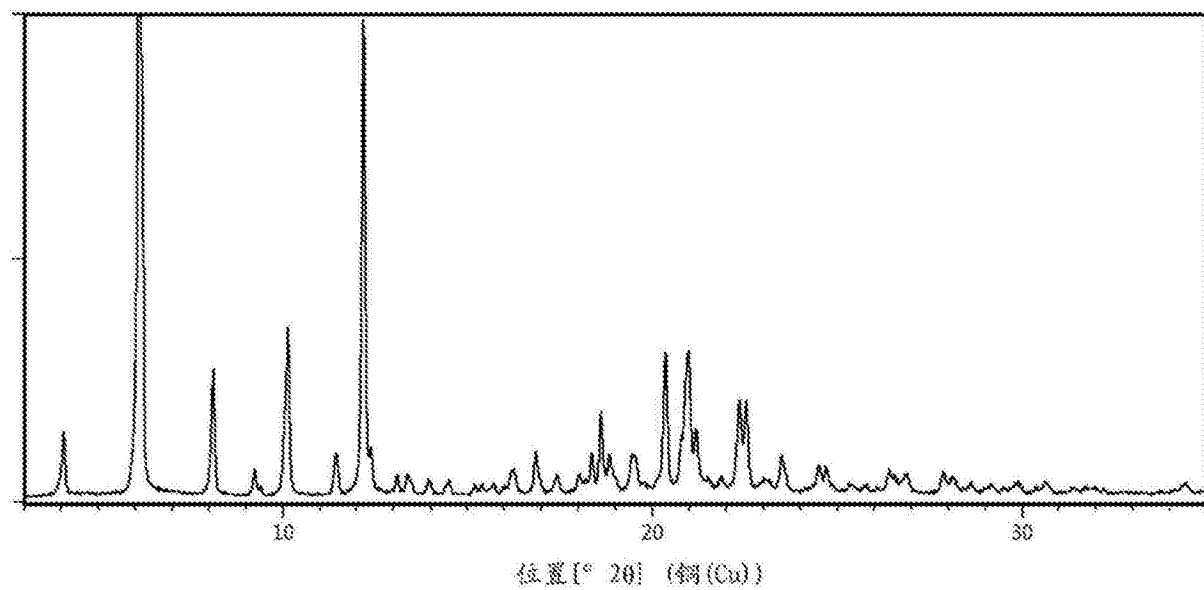


图7

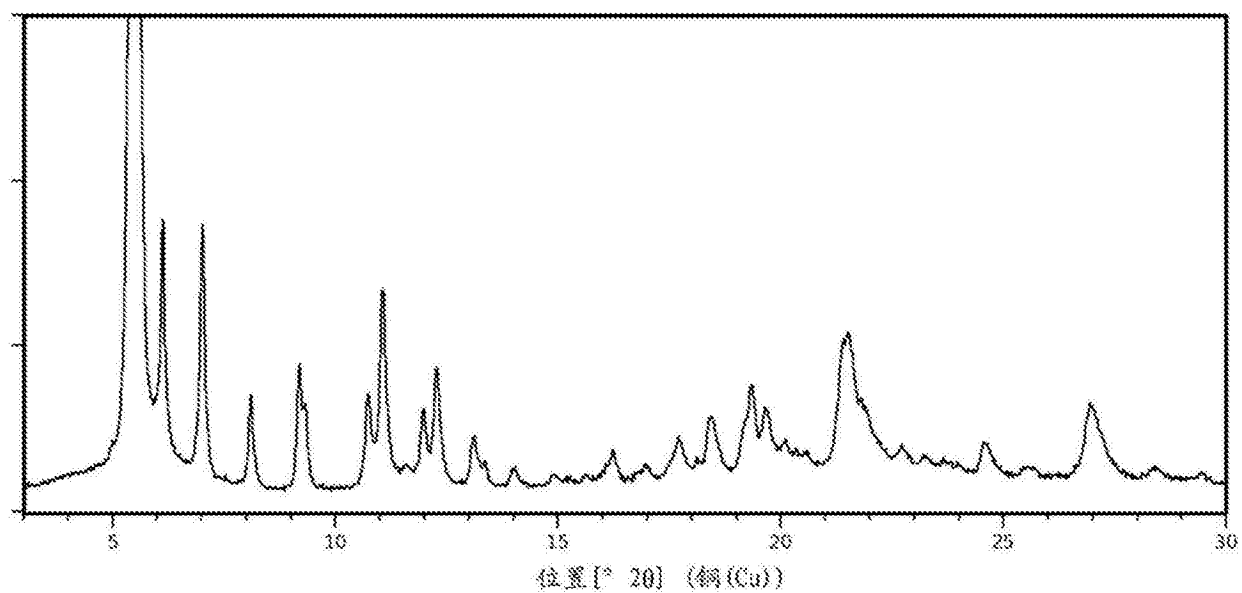


图8

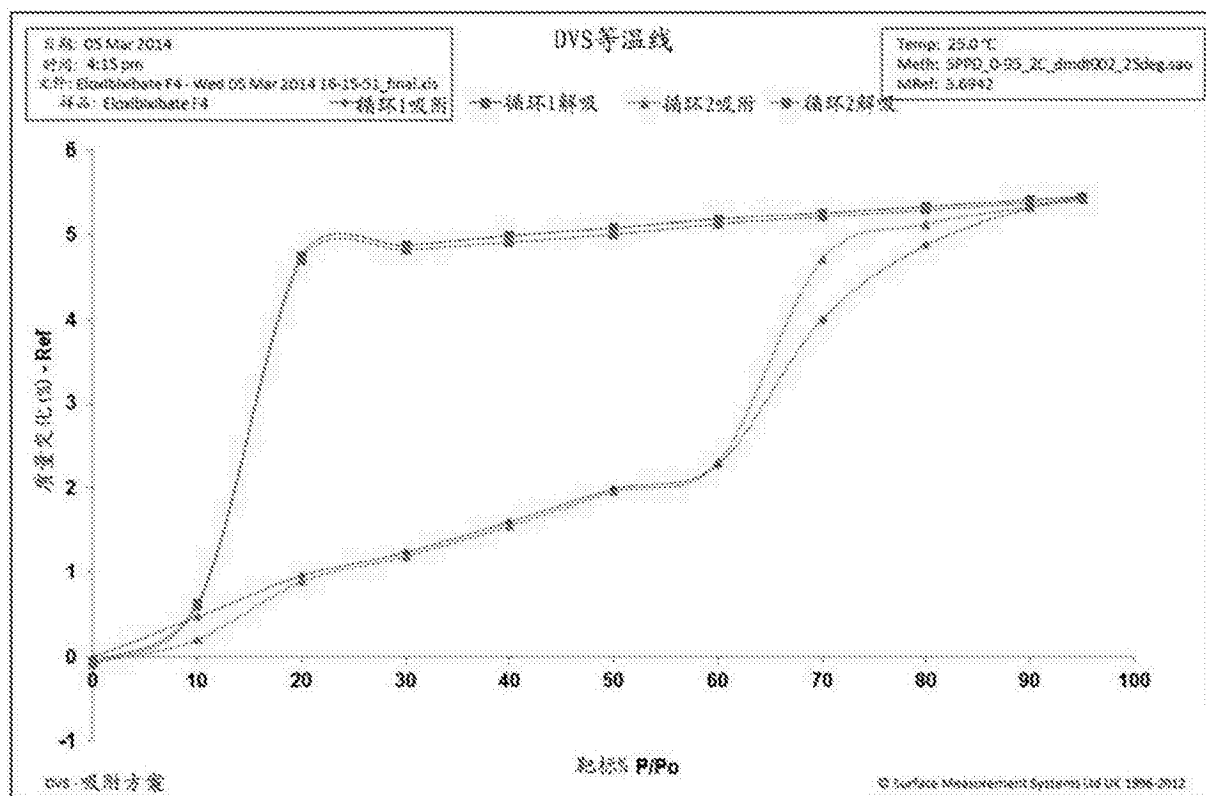


图11

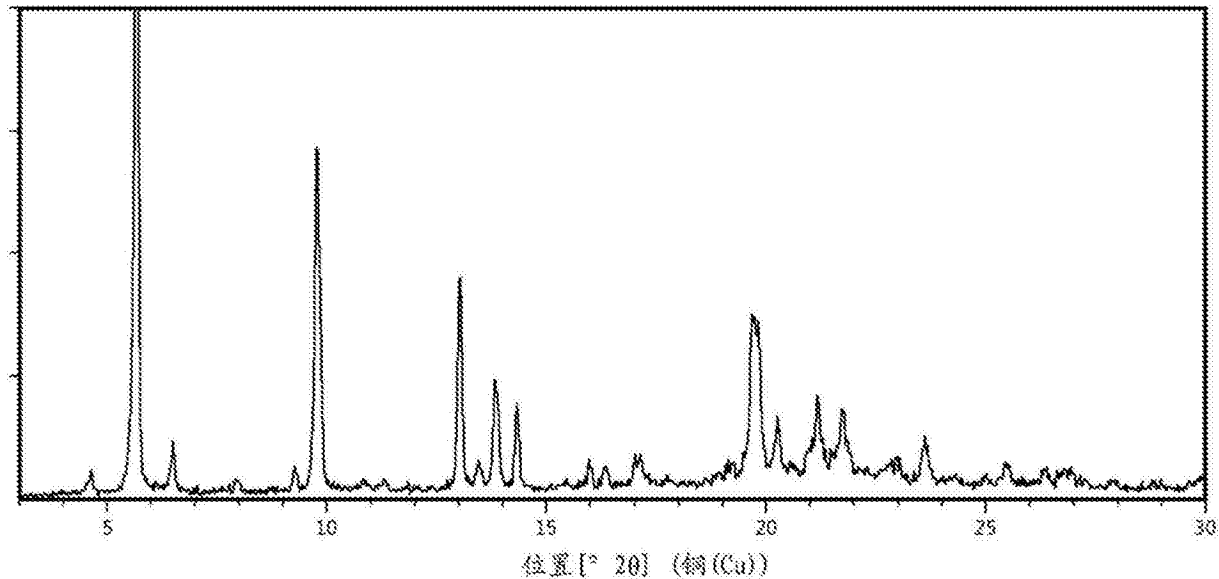


图12

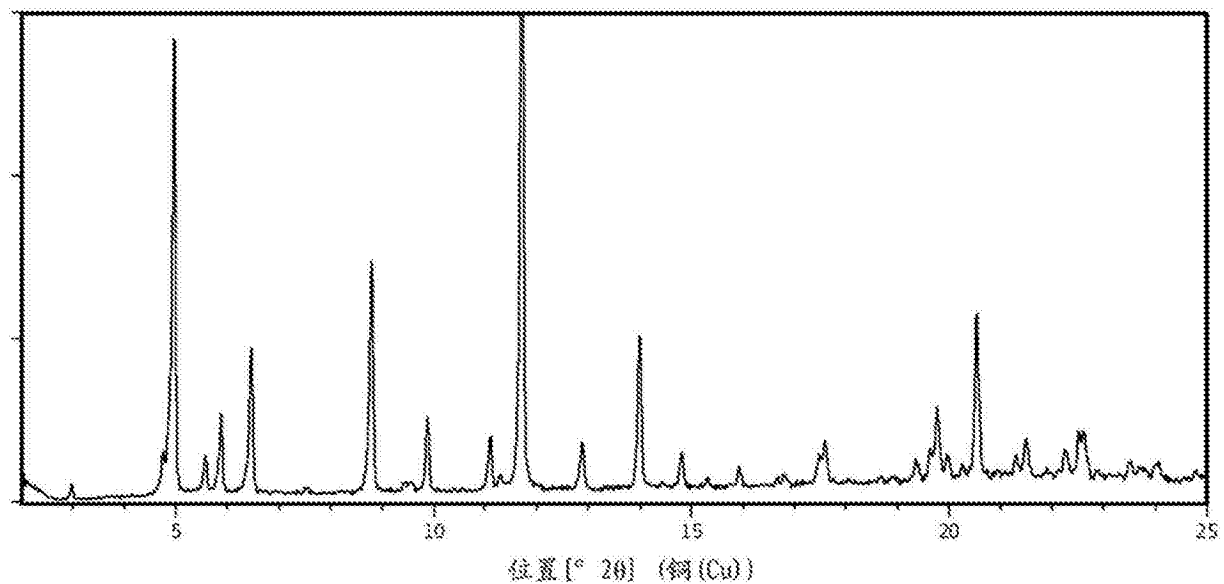


图13

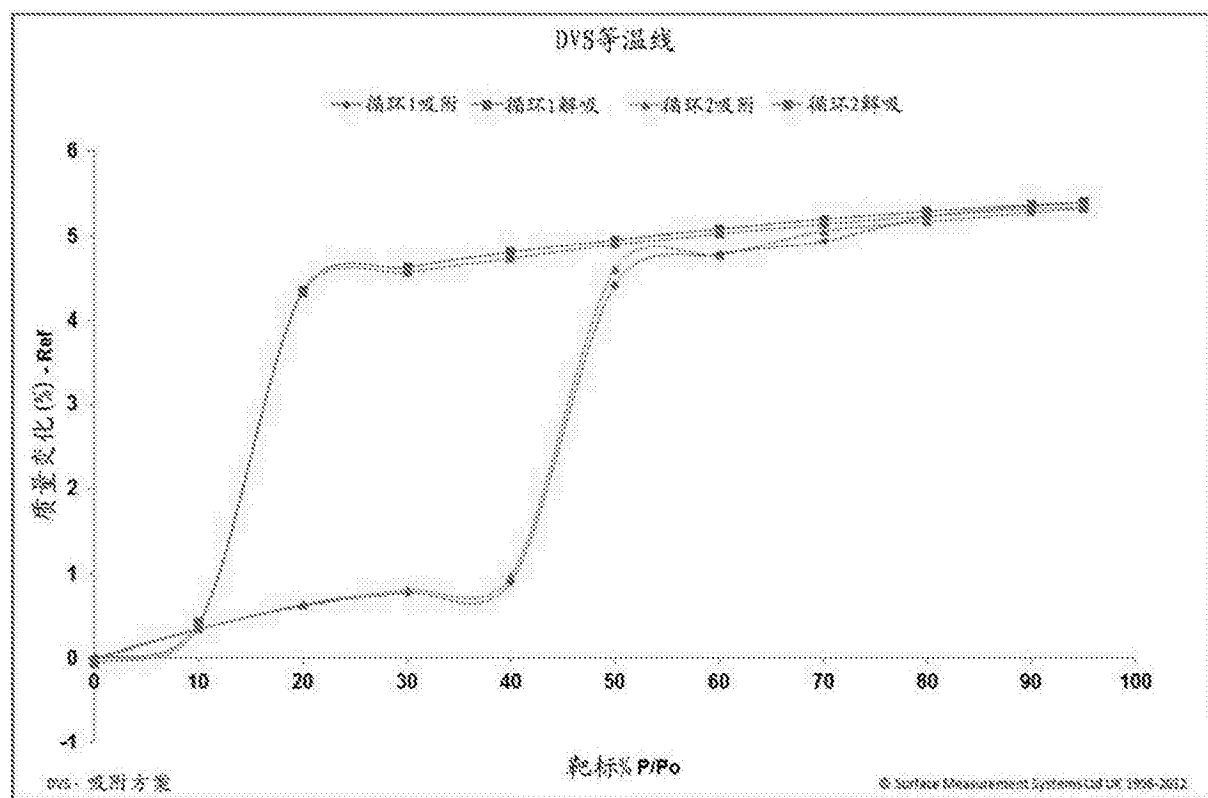


图14

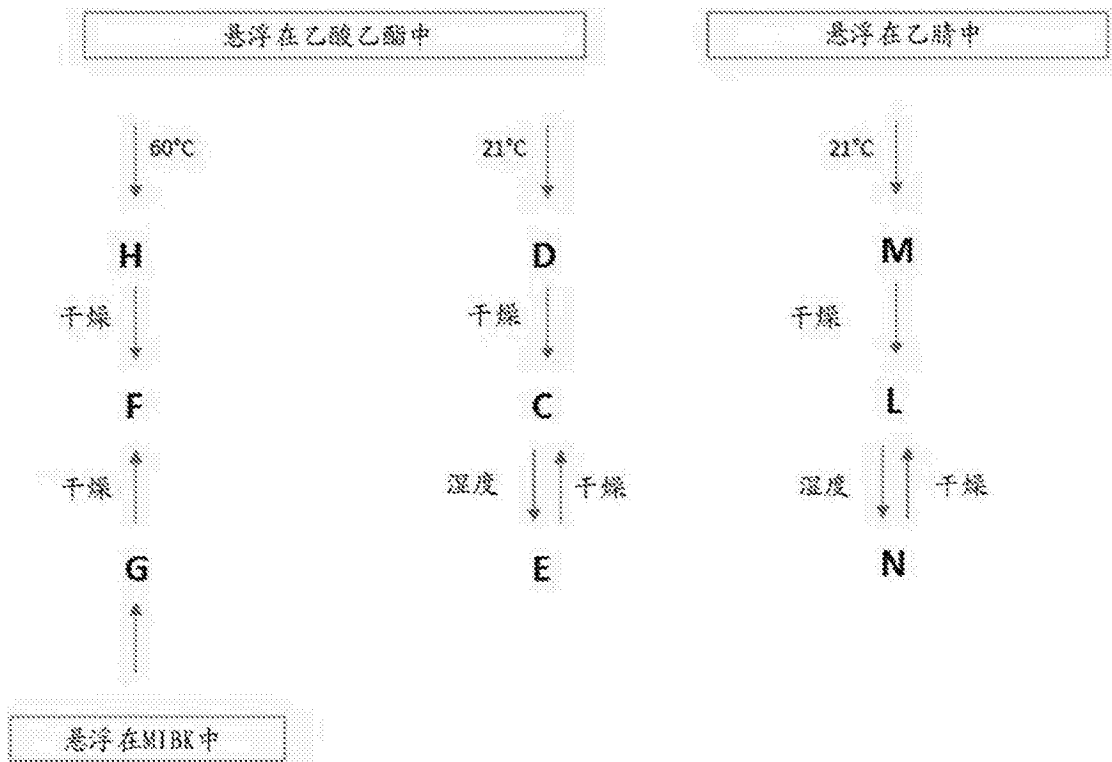


图15