

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7685314号  
(P7685314)

(45)発行日 令和7年5月29日(2025.5.29)

(24)登録日 令和7年5月21日(2025.5.21)

(51)国際特許分類

|                           |     |                 |
|---------------------------|-----|-----------------|
| C 0 7 D 455/03 (2006.01)  | F I | C 0 7 D 455/03  |
| A 6 1 K 31/355 (2006.01)  |     | A 6 1 K 31/355  |
| A 6 1 K 31/375 (2006.01)  |     | A 6 1 K 31/375  |
| A 6 1 K 31/4745 (2006.01) |     | A 6 1 K 31/4745 |
| A 6 1 K 33/00 (2006.01)   |     | A 6 1 K 33/00   |

請求項の数 20 (全53頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-562655(P2019-562655)  
 (86)(22)出願日 平成30年5月11日(2018.5.11)  
 (65)公表番号 特表2020-519654(P2020-519654  
 A)  
 (43)公表日 令和2年7月2日(2020.7.2)  
 (86)国際出願番号 PCT/CN2018/086461  
 (87)国際公開番号 WO2018/205987  
 (87)国際公開日 平成30年11月15日(2018.11.15)  
 審査請求日 令和3年5月5日(2021.5.5)  
 審判番号 不服2023-2459(P2023-2459/J1)  
 審判請求日 令和5年2月13日(2023.2.13)  
 (31)優先権主張番号 201710335467.5  
 (32)優先日 平成29年5月12日(2017.5.12)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 中国(CN)

(73)特許権者 519398618  
 シエンツエン ハイタيد バイオファー  
 マシューティカル エルティーディー。  
 中華人民共和国 518000 グアンド  
 ン シエンツエン ロンガン・ディストリ  
 クト ガンリ・セカンド・ロード ナンバ  
 -11 ゾンハイシン・イノベーション  
 ・インダストリアル・シティー ビルデ  
 ィング・18ビー ファースト・フロア  
 ユニット・02  
 110003797  
 弁理士法人清原国際特許事務所  
 ュ,メン  
 中華人民共和国 518000 グアンド  
 ン シエンツエン ロンガン・ディストリ  
 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ベルベリンウルソデオキシコール酸の固体形態ならびにその組成物および方法

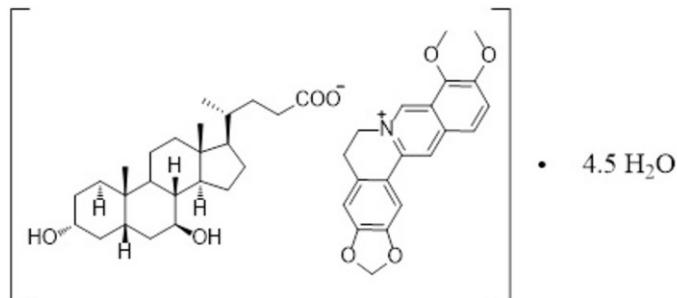
## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

7.06、7.34、8.79、9.47、11.94、14.17、15.50、16.54 および 16.78° (± 0.2°) の 2 値のピークを含む X 線粉末回折 (XRD) パターンを有する、ベルベリン (BBR) ウルソデオキシコール酸 (UDCA) の形態 A である結晶であって、

ここで、前記ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態 A は、以下の式：

## 【化1】



ベルベリンウルソデオキシコール酸 (BBR-UDCA) の半九水和物

を有する、結晶。

## 【請求項2】

3 . 9 8 、 7 . 9 3 、 1 1 . 7 0 、 1 2 . 3 4 、 1 2 . 5 5 、 1 3 . 9 0 、 1 5 . 1 4  
 、 1 6 . 1 6 、 1 7 . 5 3 、 1 7 . 6 7 、 1 8 . 2 3 、 1 9 . 0 3 、 1 9 . 9 8 、 2 0 .  
 8 7 、 2 1 . 1 3 、 2 1 . 9 6 、 2 3 . 4 9 、 2 4 . 2 4 、 2 4 . 9 7 、 2 5 . 5 0 、 2  
 6 . 6 3 、 2 7 . 6 0 、 2 8 . 0 6 、 2 8 . 6 3 、 2 9 . 4 0 および 3 0 . 4 9 ° ( ± 0  
 . 2 ° ) の 2 値のピークをさらに含む粉末 X 線回折 ( X R P D ) パターンを有する、請求項 1 に記載の結晶。

【請求項 3】

3 . 9 8 、 7 . 0 6 、 7 . 3 4 、 7 . 9 3 、 8 . 7 9 、 9 . 4 7 、 1 1 . 7 0 、 1 1 .  
 9 4 、 1 2 . 3 4 、 1 2 . 5 5 、 1 3 . 9 0 、 1 4 . 1 7 、 1 5 . 1 4 、 1 5 . 5 0 、 1  
 6 . 1 6 、 1 6 . 5 4 、 1 6 . 7 8 、 1 7 . 5 3 、 1 7 . 6 7 、 1 8 . 2 3 、 1 9 . 0 3  
 、 1 9 . 9 8 、 2 0 . 8 7 、 2 1 . 1 3 、 2 1 . 9 6 、 2 3 . 4 9 、 2 4 . 2 4 、 2 4 .  
 9 7 、 2 5 . 5 0 、 2 6 . 6 3 、 2 7 . 6 0 、 2 8 . 0 6 、 2 8 . 6 3 、 2 9 . 4 0 およ  
 び 3 0 . 4 9 ° ( ± 0 . 2 ° ) の 2 値のピークを含む粉末 X 線回折 ( X R P D ) パター  
 ンを有する、請求項 1 に記載の結晶。

【請求項 4】

結晶が単斜晶系および P 2 1 空間群により特徴付けられる、請求項 1 から 3 のいずれか  
 1 項に記載の結晶。

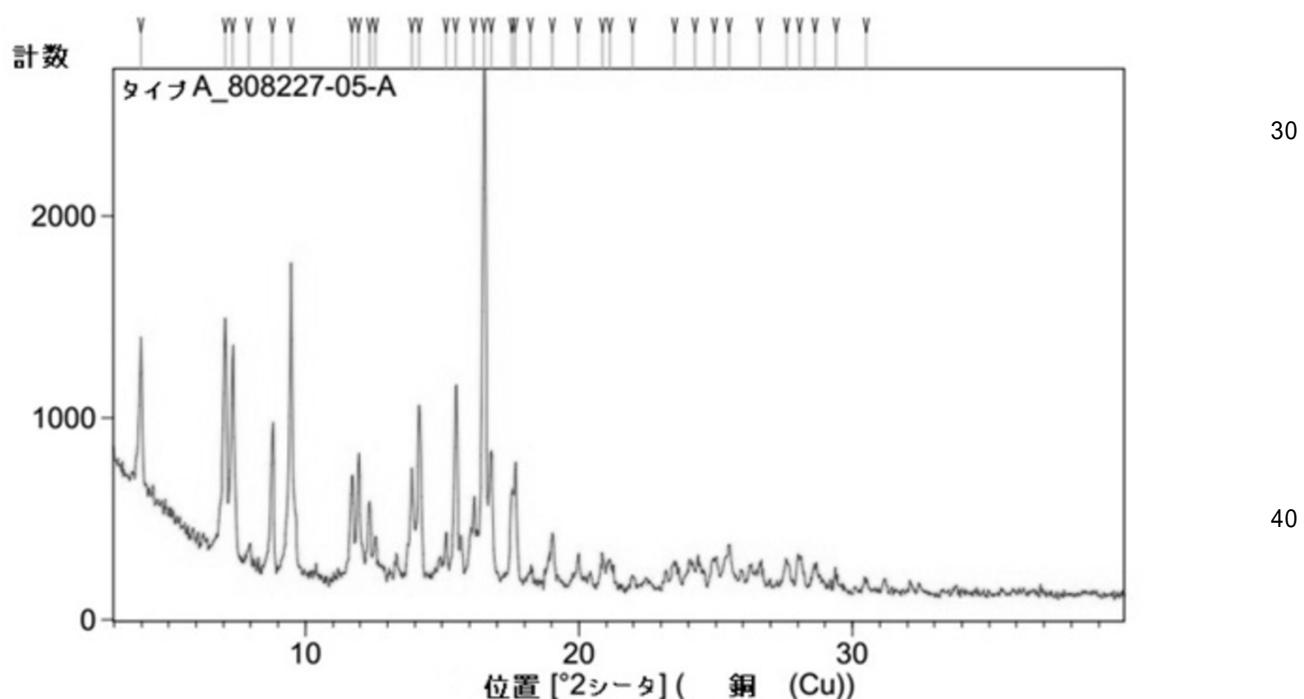
【請求項 5】

各単位格子が 2 つの非対称ユニットを含み、非対称ユニットごとに 2 つの B B R カチオ  
 ン、 2 つの U D C A アニオンおよび 9 つの H<sub>2</sub>O 分子、ならびに単位格子ごとに 4 つの B  
 B R カチオン、 4 つの U D C A アニオンおよび 1 8 の H<sub>2</sub>O 分子が存在する、請求項 1 か  
 ら 3 のいずれか 1 項に記載の結晶。

【請求項 6】

結晶が、下記のチャートに提示されたものと本質的に同じ回折角 2 でピークを含む X  
 線粉末回折 ( X R P D ) パターンを有する、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の結晶。

【化 2】



【請求項 7】

結晶が、 9 5 % 以上の純度を特徴とする、請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の結晶。

【請求項 8】

10

20

30

40

50

請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の結晶および薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項 9】

ベルベリンウルソデオキシコール酸に加えて、1つ以上の他の治療上有効な薬剤をさらに含む、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

ビタミン D、ビタミン C、ビタミン E、ビタミン B<sub>12</sub>、ビタミン A、ベンフォチアミン、ピコリン酸クロムおよびバナジウムからなる群から選択される 1 つ以上の薬剤をさらに含む、請求項 8 または 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

オメガ - 3 脂肪酸、S - アデノシルメチオニン、N - アセチルシステイン、シリマリン、ポリエニルホスファチジルコリン、およびレスベラトロールからなる群から選択される 1 つ以上の薬剤をさらに含む、請求項 8 から 10 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 12】

請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載のベルベリンウルソデオキシコール酸の形態 A である結晶を含む組成物。

【請求項 13】

請求項 8 から 11 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を含む単位剤形。

【請求項 14】

ヒトを含む哺乳動物において、疾患または障害を治療するための医薬の製造における請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の結晶の使用であって、前記疾患または障害が、脂肪肝、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) および非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、胆汁うっ滯性肝疾患、原発性硬化性胆管炎、慢性ウイルス関連肝疾患、アルコール関連肝疾患、前糖尿病、糖尿病、高脂血症、高コレステロール血症、糖尿病性異脂肪血症、スタチン不耐性患者の異脂肪血症、肥満、またはこれらの関連する疾患または障害から選択される、使用。

20

【請求項 15】

疾患または障害が、脂肪肝、NAFLD および NASH から選択される、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 16】

疾患または障害が、胆汁うっ滯性肝疾患、慢性ウイルス関連肝疾患またはアルコール関連肝疾患である、請求項 14 に記載の使用。

30

【請求項 17】

請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載のベルベリンウルソデオキシコール酸の形態 A である結晶を調製する方法であって、

結晶および / または非晶質形態のベルベリンウルソデオキシコール酸とエタノールおよび H<sub>2</sub>O との混合物を形成する工程、

前記混合物を室温で攪拌する工程、

フィルターケーキを得るために前記混合物をろ過する工程、

前記フィルターケーキを蒸留水で洗浄する工程、および

ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態 A を得るために水を除去する工程を含み、

ここで、エタノール : H<sub>2</sub>O (v / v) は 1 : 5 ~ 1 : 30 である、方法。

40

【請求項 18】

エタノール : H<sub>2</sub>O (v / v) は 1 : 10 である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

水分含量が 10 % 以下になるまで、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態 A である結晶を得るために水を除去する工程を含む、請求項 17 または 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記混合物は室温で 3 ~ 7 時間攪拌される、請求項 17 ~ 19 のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

50

## 【技術分野】

## 【0001】

&lt;優先権主張および関連出願&gt;

本出願は、2017年5月12日に出願された中国出願番号201710335467.5に対する優先権の利益を主張し、その内容はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0002】

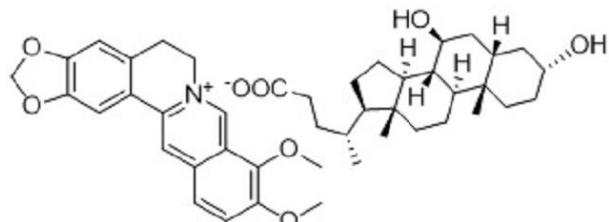
本発明は、一般に、固体形態のベルベリンウルソデオキシコール酸、ならびにその医薬組成物、およびその調製方法、およびその治療的使用に関する。特に、本発明は、代謝障害、心臓病、神経変性疾患および肝疾患を含む様々な疾患または障害を治療および/または予防する際に有用であるベルベリンウルソデオキシコール酸の固体形態（例えば、結晶形態または非晶質形態）およびその医薬組成物に関する。

10

## 【背景技術】

## 【0003】

## 【化1】



20

ベルベリンウルソデオキシコール酸 (BBR-UDCA)

によって表される化合物ベルベリンウルソデオキシコール酸 (BBR-UDCA) は、国際公開第2016/015634A1号 (PCT/CN2015/085350、2015年7月28日出願、優先日2014年7月29日) に開示されており、その内容はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。この化合物の調製は、この化合物の特定の有益な生物学的活性と同様にそこに開示された。

30

固体形態は、医薬品の適切な剤形の開発において特に興味深い。存在する不純物は望ましくない毒性効果を生じる可能性があるため、化合物が臨床研究または市販製品において使用される場合、選択された固体形態を有する化合物を高純度で製造するプロセスがあることが望ましい。臨床試験または安定性試験中に固体形態が一定に保持されない場合、使用または試験される正確な剤形はロットごとに比較できない可能性がある。

## 【0004】

特定の固体形態はまた、熱力学的安定性の向上を示す可能性があるか、または大量に高純度でより容易に製造される可能性があり、したがって、医薬製剤に含めることにより適している。さまざまな固体形態の活性医薬成分は、薬物の溶解度、溶解速度、薬物動態、そして最終的には患者におけるその生物学的利用能および有効性の変化をもたらすことができる。特定の固体形態は、吸湿性傾向の欠如、ろ過性、溶解性の改善、およびさまざまな格子エネルギーに起因する溶解速度の向上など、他の有利な物理的特性を示す可能性がある。

40

## 【0005】

したがって、どの固体形態が関心のある各条件および固体形態の変化をもたらすプロセスの下で最も安定であるかを見い出すことは、最終製品がその好ましい固体形態にあることを確実にするために、薬物製造プロセスの設計にとって決定的に重要である。調製および治療用途に適した望ましい物理化学的特性を有する新規固体形態を同定するための継続的な必要性が残っている。

## 【発明の概要】

50

## 【0007】

本発明は、高安定性、高結晶性、高純度、低吸湿性、好ましい溶解特性および／または好ましい機械的特性などの1つ以上の望ましい特性を有するB B R - U D C Aの新規固体形態（例えば結晶形態）を提供する。特に、本明細書に開示されるB B R - U D C Aの固体形態は、臨床研究、製品製造および治療用途に適した、物理的安定性および／または物理化学的特性の改善を提供する。

## 【0008】

本明細書に開示される固体形態は、糖尿病、糖尿病合併症、異脂肪血症、スタチン不耐性患者における異脂肪血症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、糖尿病性異脂肪血症、肥満、代謝症候群、前糖尿病、心臓病、神経変性疾患、サルコペニア、筋萎縮、炎症、および癌などのさまざまな疾患または障害、ならびに脂肪肝、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、胆汁うっ滞性肝疾患または肝臓の移植片対宿主病などのさまざまな肝臓の疾患または障害を治療するために利用できる。本発明の化合物は、慢性ウイルス関連肝疾患およびアルコール関連肝疾患における肝機能の改善にもまた有用である。

10

## 【0009】

一態様において、本発明は、一般に、B B R - U D C Aの形態Aである固体形態に関し、これは、Cu K 放射線（ $\lambda_1 = 1.540598$ 、 $\lambda_2 = 1.544426$ 、強度比  $\lambda_2 / \lambda_1 = 0.50$ ）を使用して得られた、3.98、7.06、7.34、7.93、8.79、9.47、11.70、11.94、12.34、12.55、13.90、14.17、15.14、15.50、16.16、16.54、16.78、17.53、17.67、18.23、19.03、19.98、20.87、21.13、21.96、23.49、24.24、24.97、25.50、26.63、27.60、28.06、28.63、29.40、および  $30.49^\circ$  ( $\pm 0.2^\circ$ ) からなる群より選択される  $\lambda_2$  値において1つ以上のピークを含むX線粉末回折（X R P D）パターンを有する。

20

## 【0010】

別の態様において、本発明は、一般に、B B R - U D C Aの形態Bである固体形態に関し、これは、Cu K 放射線（ $\lambda_1 = 1.540598$ 、 $\lambda_2 = 1.544426$ 、強度比  $\lambda_2 / \lambda_1 = 0.50$ ）を使用して得られた、7.39、9.31、12.41、13.14、14.37、14.76、15.53、18.65、21.79、22.87、25.27、25.53および  $28.12^\circ$  ( $\pm 0.2^\circ$ ) からなる群より選択される  $\lambda_2$  値において1つ以上のピークを含むX線粉末回折（X R P D）パターンを有する。

30

## 【0011】

さらに別の態様において、本発明は、一般に、B B R - U D C Aの形態Cである固体形態に関し、これは、Cu K 放射線（ $\lambda_1 = 1.540598$ 、 $\lambda_2 = 1.544426$ 、強度比  $\lambda_2 / \lambda_1 = 0.50$ ）を使用して得られた、7.23、10.42、12.10、13.37、14.24、14.48、15.28、15.95、17.00、18.17、20.12、21.77および  $25.47^\circ$  ( $\pm 0.2^\circ$ ) からなる群より選択される  $\lambda_2$  値において1つ以上のピークを含むX線粉末回折（X R P D）パターンを有する。

40

## 【0012】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、B B R - U D C Aの形態Dである固体形態に関し、これは、Cu K 放射線（ $\lambda_1 = 1.540598$ 、 $\lambda_2 = 1.544426$ 、強度比  $\lambda_2 / \lambda_1 = 0.50$ ）を使用して得られた、4.24、6.79、8.50、10.25、11.50、13.62、14.74、15.20、17.92、18.39、22.91および  $25.73^\circ$  ( $\pm 0.2^\circ$ ) からなる群より選択される  $\lambda_2$  値において1つ以上のピークを含むX線粉末回折（X R P D）パターンを有する。

## 【0013】

さらに別の態様において、本発明は、一般に、B B R - U D C Aの形態Eである固体形

50

態に關し、これは、Cu K 放射線( $\lambda_1 = 1.540598$ 、 $\lambda_2 = 1.544426$ 、強度比 $\lambda_2 / \lambda_1 = 0.50$ )を使用して得られた、8.59、10.55、11.36、11.86、12.46、13.08、13.38、14.34、15.57、17.24、17.72、18.43、19.66、19.84、20.35、20.91、21.36、21.95、23.21、24.67、25.04、25.82、26.12、27.01、27.84、28.97、30.35、33.33、34.54、および36.06°( $\pm 0.2^\circ$ )からなる群より選択される2値において1つ以上のピークを含むX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

#### 【0014】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、BBR-UDCAの形態Hである固体形態に關し、これは、Cu K 放射線( $\lambda_1 = 1.540598$ 、 $\lambda_2 = 1.544426$ 、強度比 $\lambda_2 / \lambda_1 = 0.50$ )を使用して得られた、13.05、14.63、および25.46°( $\pm 0.2^\circ$ )からなる群より選択される2値において1つ以上のピークを含むX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

#### 【0015】

さらに別の態様において、本発明は、一般に、BBR-UDCAの形態Iである固体形態に關し、これは、Cu K 放射線( $\lambda_1 = 1.540598$ 、 $\lambda_2 = 1.544426$ 、強度比 $\lambda_2 / \lambda_1 = 0.50$ )を使用して得られた、4.19、7.64、10.03、13.32、13.84、14.83、16.73、22.73、25.61および28.57°( $\pm 0.2^\circ$ )からなる群より選択される2値において1つ以上のピークを含むX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

#### 【0016】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、BBR-UDCAの形態Jである固体形態に關し、これは、Cu K 放射線( $\lambda_1 = 1.540598$ 、 $\lambda_2 = 1.544426$ 、強度比 $\lambda_2 / \lambda_1 = 0.50$ )を使用して得られた、4.61、6.32、7.38、8.22、9.21、10.57、11.73、12.13、12.62、12.96、13.87、14.55、14.78、15.81、16.48、17.69、18.39、19.01、20.06、21.25、22.13、23.20、24.47、24.89、26.31、27.98、30.25および33.35°( $\pm 0.2^\circ$ )からなる群より選択される2値において1つ以上のピークを含むX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

#### 【0017】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、BBR-UDCAの形態Pである固体形態に關し、これは、Cu K 放射線( $\lambda_1 = 1.540598$ 、 $\lambda_2 = 1.544426$ 、強度比 $\lambda_2 / \lambda_1 = 0.50$ )を使用して得られた、3.11、5.01、5.78、7.26、9.20、10.10、10.79、11.65、13.70、14.59、15.22、16.19、16.54、17.05、18.06、18.68、20.52、21.09、21.73、22.49、24.73、25.42、25.94および30.11°( $\pm 0.2^\circ$ )からなる群より選択される2値において1つ以上のピークを含むX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

#### 【0018】

さらに別の態様において、本発明は、一般に、BBR-UDCAの形態Wである固体形態に關し、これは、Cu K 放射線( $\lambda_1 = 1.540598$ 、 $\lambda_2 = 1.544426$ 、強度比 $\lambda_2 / \lambda_1 = 0.50$ )を使用して得られた、6.49、7.16、8.51、10.21、12.01、13.13、13.90、14.42、15.18、15.57、16.03、16.45、16.74、17.08、17.85、18.39、19.61、20.43、21.39、21.70、23.51および25.21°( $\pm 0.2^\circ$ )からなる群から選択される2値において1つ以上のピークを含むX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

#### 【0019】

10

20

30

40

50

さらに別の態様では、本発明は、一般に、B B R - U D C Aの形態Xである固体形態に  
関し、これは、C u K 放射線 ( $\lambda_1 = 1.540598$ 、 $\lambda_2 = 1.544426$   
、強度比  $\lambda_2 / \lambda_1 = 0.50$ ) を使用して得られた、3.63、6.61、7.24、  
10.49、11.95、13.51、14.26、14.54、15.14、16.0  
1、16.82、18.28、20.26、21.08、21.49、21.90、25  
.60、26.40、27.31、29.34、30.59、31.01、34.04、  
34.68、36.91° ( $\pm 0.2^\circ$ ) からなる群より選択される2値において1つ  
以上のピークを含むX線粉末回折(X R P D)パターンを有する。

## 【0020】

さらに別の態様において、本発明は、一般に、B B R - U D C Aの半-九水和物の固体  
形態に関する。

10

## 【0021】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、本明細書に開示される1つ以上の固体形態(例  
えば、形態A、B、C、D、E、H、I、J、P、W、およびXの1つ以上)を含む組成物に関する。

## 【0022】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、本明細書に開示される2つ以上の固体形態(例  
えば、形態A、B、C、D、E、H、I、J、P、W、およびXの2つ以上を含む組成物に関する。

20

## 【0023】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、B B R - U D C Aの形態Aおよび薬学的に許  
容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

## 【0024】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、B B R - U D C Aの形態Bおよび薬学的に許  
容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

30

## 【0025】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、B B R - U D C Aの形態Cおよび薬学的に許  
容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

## 【0026】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、B B R - U D C Aの形態Dおよび薬学的に許  
容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

40

## 【0027】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、B B R - U D C Aの形態Eおよび薬学的に許  
容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

## 【0028】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、B B R - U D C Aの形態Hおよび薬学的に許  
容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

## 【0029】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、B B R - U D C Aの形態Iおよび薬学的に許  
容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

40

## 【0030】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、B B R - U D C Aの形態Jおよび薬学的に許  
容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

## 【0031】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、B B R - U D C Aの形態Pおよび薬学的に許  
容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

40

## 【0032】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、B B R - U D C Aの形態Wおよび薬学的に許  
容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

50

## 【0033】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、B B R - U D C Aの形態Xおよび薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

【 0 0 3 4 】

さらに別の態様において、本発明は、一般に、本明細書に開示される医薬組成物を含む単位剤形に関する。

【 0 0 3 5 】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、代謝障害、心臓疾患、神経変性疾患、または肝疾患を治療、軽減、または予防する方法に関し、この方法は、本明細書に開示される医薬組成物の治療有効量を、それを必要とする被験体に投与する工程を含む。

【 0 0 3 6 】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、疾患または障害を治療、軽減、または予防する方法に関し、この方法は、脂肪肝、非アルコール性脂肪肝疾患（N A F L D）および非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）、胆汁うっ滯性肝疾患、肝臓の移植片対宿主病、原発性硬化性胆管炎、慢性ウイルス関連肝疾患、アルコール関連肝疾患、前糖尿病、糖尿病、高脂血症、高コレステロール血症、糖尿病性異脂肪血症、スタチン不耐性患者の異脂肪血症などの代謝性疾患または障害、肥満、またはヒトを含む哺乳動物におけるその関連疾患または障害から選択される1つ以上の疾患または障害を治療、予防、または軽減するために有効である、本明細書に開示される医薬組成物、または本明細書に開示される単位剤型の治療有効量を、それを必要とする被験体に投与する工程を含む。

【 0 0 3 7 】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Aを調製する方法に関する。この方法は、ベルベリンウルソデオキシコール酸の結晶形態および/または非晶質形態と、有機溶媒およびH<sub>2</sub>Oの共溶媒との混合物を形成する工程であって、水分活性は約0.4より大きい、工程；前記混合物を室温で攪拌する工程；フィルターケーキを得るために前記混合物をろ過する工程；前記フィルターケーキを蒸留水で洗浄する工程、およびベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Aを得るために水を除去する工程を含む。

【 0 0 3 8 】

さらに別の態様において、本発明は、一般に、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Bを調製する方法に関する。この方法は、ベルベリンウルソデオキシコール酸の結晶形態および/または非晶質形態と、アセトニトリル/H<sub>2</sub>Oの混合物を形成する工程であって、ここで、アセトニトリル：H<sub>2</sub>O（v/v）は約1：2から約2：1である、工程；およびベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Bを得るために、ゆっくりと蒸発させてアセトニトリル/H<sub>2</sub>Oを除去する工程を含む。

【 0 0 3 9 】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Cを調製する方法に関する。この方法は、ベルベリンウルソデオキシコール酸の結晶形態および/または非晶質形態とイソプロピルアルコール/酢酸イソプロピルの混合物を形成する工程であって、ここで、イソプロピルアルコール：酢酸イソプロピル（v/v）は約1：2から約2：1である、工程、およびベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Cを得るために、ゆっくりと蒸発させてイソプロピルアルコール/酢酸イソプロピルを除去する工程を含む。

【 0 0 4 0 】

さらに別の態様において、本発明は、一般に、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Dを調製する方法に関する。この方法は、ベルベリンウルソデオキシコール酸の結晶および/または非晶質形態と、約0.2未満の水分活性を有する有機溶媒または有機溶媒/水共溶媒との混合物を形成する工程；前記混合物を室温で攪拌する工程；およびベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Dを得るために、前記混合物をろ過する工程を含む。

【 0 0 4 1 】

さらに別の態様において、本発明は、一般に、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形

10

20

30

40

50

態 E を調製する方法に関する。この方法は、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態 A を供給する工程；およびベルベリンウルソデオキシコール酸の形態 E を得るために、ジクロロメタン雰囲気中で固体蒸気拡散を行う工程を含む。

【 0 0 4 2 】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態 H を調製する方法に関する。この方法は、ベルベリンウルソデオキシコール酸の結晶形態および／または非晶質形態をアセトニトリル / H<sub>2</sub>O に溶解する工程であって、ここで、アセトニトリル : H<sub>2</sub>O (v / v) は約 1 : 2 から約 2 : 1 である、工程；アセトニトリル / H<sub>2</sub>O をゆっくりと蒸発させる工程；ろ過により沈殿物を収集する工程；得られた沈殿物を約 100 まで加熱する工程；およびベルベリンウルソデオキシコール酸の形態 H を得るために、加熱された沈殿物を室温まで冷却する工程を含む。

10

【 0 0 4 3 】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態 I を調製する方法に関する。この方法は、ベルベリンウルソデオキシコール酸の結晶形態および／または非晶質形態をテトラヒドロフラン / H<sub>2</sub>O に溶解する工程であって、ここで、テトラヒドロフラン : H<sub>2</sub>O (v / v) は約 1 : 2 から約 2 : 1 である、工程；テトラヒドロフラン / H<sub>2</sub>O をゆっくりと蒸発させる工程；およびベルベリンウルソデオキシコール酸の形態 I を得るために、ろ過により沈殿物を収集する工程を含む。

【 0 0 4 4 】

さらに別の態様において、本発明は、一般に、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態 J を調製する方法に関する。この方法は、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態 A を供給する工程；ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態 A を N<sub>2</sub> 中で約 100 に加熱する工程；およびベルベリンウルソデオキシコール酸の形態 J を得るために、加熱したベルベリンウルソデオキシコール酸を N<sub>2</sub> 下で室温まで冷却する工程を含む。

20

【 0 0 4 5 】

さらに別の態様において、本発明は、一般に、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態 P を調製する方法に関する。この方法は、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態 A を供給する工程；MeOH / メチルエチルケトンまたはMeOH / メチルtert-ブチルエーテル中のベルベリンウルソデオキシコール酸の形態 A をスラリー化する工程であって、ここで、約 50 で、MeOH : メチルエチルケトン (v / v) は約 1 : 8 から約 1 : 10 であり、またはMeOH : メチルtert-ブチルエーテル (v / v) は、約 1 : 8 から約 1 : 10 である、工程；およびベルベリンウルソデオキシコール酸の形態 P を得るために固体物を収集する工程を含む。

30

【 0 0 4 6 】

さらに別の態様において、本発明は、一般に、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態 W を調製する方法に関する。この方法は、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態 A を供給する工程；シクロヘキサン / 酢酸 n - ブチル中でベルベリンウルソデオキシコール酸の形態 A をスラリー化する工程であって、ここで、シクロヘキサン : 酢酸 n - ブチル (v / v) が室温で約 1 : 3 から約 1 : 5 である、工程；およびベルベリンウルソデオキシコール酸の形態 W を得るために、固体物を収集する工程を含む。

40

【 0 0 4 7 】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態 X を調製する方法に関する。この方法は、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態 A を供給する工程；ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態 A を n - ブタノールに溶解する工程；室温でゆっくりと n - ブタノールを蒸発させる工程；およびベルベリンウルソデオキシコール酸の形態 X を得るために、ろ過により沈殿物を収集する工程を含む。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 4 8 】

【図 1】 BBR - U D C A の形態 A の X R P D パターンの実施形態を示す。

【図 2】 BBR - U D C A の形態 B の X R P D パターンの実施形態を示す。

50

【図3】B B R - U D C Aの形態CのX R P Dパターンの実施形態を示す。

【図4】B B R - U D C Aの形態DのX R P Dパターンの実施形態を示す。

【図5】B B R - U D C Aの形態EのX R P Dパターンの実施形態を示す。

【図6】B B R - U D C Aの形態HのX R P Dパターンの実施形態を示す。

【図7】B B R - U D C Aの形態IのX R P Dパターンの実施形態を示す。

【図8】B B R - U D C Aの形態JのX R P Dパターンの実施形態を示す。

【図9】B B R - U D C Aの形態PのX R P Dパターンの実施形態を示す。

【図10】B B R - U D C Aの形態WのX R P Dパターンの実施形態を示す。

【図11】B B R - U D C Aの形態XのX R P Dパターンの実施形態を示す。

【図12】B B R - U D C Aの形態AおよびB B R - U D C Aの半-九水和物单結晶のX R P Dパターンのオーバーレイを示す。 10

【図13】安定性評価後のB B R - U D C Aの形態AのX R P Dパターンのオーバーレイを示す。

【図14】安定性評価後のB B R - U D C Aの形態DのX R P Dパターンのオーバーレイを示す。

【図15】B B R - U D C Aの形態AのD V Sグラフの実施形態を示す。

【図16】D V S試験の前後のB B R - U D C Aの形態AのX R P Dパターンのオーバーレイの実施形態を示す。

【図17】B B R - U D C Aの形態DのD V Sグラフの実施形態を示す。

【図18】溶解度試験後の残留固体物のX R P Dパターンのオーバーレイを示す。 20

【図19】B B R - U D C Aの单結晶形態Aの単位格子を示す。

【図20】B B R - U D C Aの形態BのT G A / D S Cグラフの実施形態を示す。

【図21】B B R - U D C Aの形態CのT G A / D S Cグラフの実施形態を示す。

【図22】B B R - U D C Aの形態DのT G A / D S Cグラフの実施形態を示す。

【図23】B B R - U D C Aの形態HのT G A / D S Cグラフの実施形態を示す。

【図24】B B R - U D C Aの形態IのT G A / D S Cグラフの実施形態を示す。

【図25】B B R - U D C Aの形態PのT G A / D S Cグラフの実施形態を示す。

【図26】B B R - U D C Aの形態WのT G A / D S Cグラフの実施形態を示す。

【図27】B B R - U D C Aの形態XのT G A / D S Cグラフの実施形態を示す。

【図28】B B R - U D C Aの形態AのT G Aグラフの実施形態を示す。 30

【図29】B B R - U D C Aの单結晶形態Aの顕微鏡写真的実施形態を示す。

【図30】B B R - U D C Aの形態A(下)およびB B R - U D C Aの形態B(上)の<sup>1</sup>H N M Rスペクトルの実施形態を示す。

【図31】B B R - U D C Aの形態A(下)およびB B R - U D C Aの形態C(上)の<sup>1</sup>H N M Rスペクトルの実施形態を示す。

【図32】B B R - U D C Aの形態A(下)およびB B R - U D C Aの形態H(上)の<sup>1</sup>H N M Rスペクトルの実施形態を示す。

【図33】B B R - U D C Aの形態A(下)およびB B R - U D C Aの形態I(上)の<sup>1</sup>H N M Rスペクトルの実施形態を示す。

【図34】B B R - U D C Aの形態Wの<sup>1</sup>H N M Rスペクトルの実施形態を示す。

【図35】B B R - U D C Aの形態Xの<sup>1</sup>H N M Rスペクトルの実施形態を示す。 40

【発明を実施するための形態】

【0049】

<定義>

本明細書で使用される用語は、それらの通常の意味を有し、そのような用語の意味は、その出現ごとに独立している。それにもかかわらず、特に断りのない限り、以下の定義は明細書および特許請求の範囲の全体を通して適用される。

【0050】

本明細書で使用される場合、X線回折ピーク位置に関して「本質的に同じ」という用語は、典型的なピーク位置および強度の変動性が考慮されることを意味する。例えば、当業

者は、ピーク位置 (2) が、典型的には 0.1 から 0.2 ° 程度のある程度の変動性を示すこと、ならびに回折を測定するために使用されている装置上であることを理解する。さらに、当業者は、相対ピーク強度が、装置間の変動性ならびに結晶化度、好ましい配向、調製されたサンプル表面、および当業者に知られている他の要因による変動性を示すこと、そして定性的手段としてのみ使用されることを理解する。同様に、本明細書で使用される場合、示差走査熱量測定 (DSC) に関して「本質的に同じ」は、当業者に知られているこれらの分析技術に関連する変動性も包含することもまた意図する。

#### 【0051】

本明細書で使用する場合、「安定」という用語は、本明細書に開示する目的の 1 つ以上のためのその製造、検出、回収、精製、および使用を可能にする条件にさらされても実質的に変化しない化合物を指す。いくつかの実施形態では、安定な化合物または化学的に実現可能な化合物は、少なくとも 1 週間、好ましくは少なくとも 1 ヶ月、より好ましくは少なくとも 6 ヶ月、さらにより好ましくは少なくとも 1 年間、水分または他の化学的反応条件の非存在下で、40 以下の温度に保たれても実質的に変化しないものである。

10

#### 【0052】

本明細書で使用される「溶媒和物」という用語は、結晶構造内に組み込まれた化学量論量または非化学量論量の溶媒を含む結晶性固体付加物を指す。溶媒が薬物にしっかりと結合している場合、得られる複合体は、湿度に依存しない明確な化学量論を有する。しかし、チャネル溶媒和物や吸湿性化合物のように、溶媒の結合が弱い場合、溶媒の含有量は湿度と乾燥条件に依存する。そのような場合、複合体はしばしば非化学量論的である。組み込まれた溶媒が水である場合、そのような付加物は「水和物」と呼ばれる。したがって、「水和物」という用語は、薬物物質と化学量論的または非化学量論的量の水を含む溶媒和物を表す。

20

#### 【0053】

本発明の化合物は、その調製に統いて、重量 % が 95 % 以上の組成物を得るために好ましくは単離および精製されて、次いでこれは本明細書に記載のように使用または処方される。特定の実施形態において、本発明の化合物は、99 % を超える純度である。本明細書で使用される場合、特定の結晶または非晶質形態に関して「実質的に純粋」という用語は、結晶形態または非晶質形態が、化合物の任意の他の物理形態を、重量 % で、10 % 未満、好ましくは 5 % 未満、より好ましくは 3 % 未満、さらにより好ましくは 1 % 未満含むことを意味する。

30

#### 【0054】

本明細書で使用される場合、「結晶性」という用語は、三次元秩序を示す任意の固体物質を指し、非晶質固体物質とは対照的に、明確に定義されたピークを有する特有の X 線粉末回折 (XRPD) パターンを与える。

#### 【0055】

本明細書で使用される場合、「非晶質 (アモルファス)」という用語は、三次元秩序を欠く任意の固体物質を指す。場合によっては、非晶質固体は、X 線粉末回折 (XRPD) 結晶学、固体核磁気共鳴 (SSNMR) 分光法、示差走査熱量測定 (DSC)、またはこれらの手法の組み合わせを含む既知の手法によって特徴付けられる。非晶質固体は、通常 1 つまたは 2 つのブロードピーク (つまり、約 5 ° 2 以上のベース幅を有するピーク) で構成される拡散 XRPD パターンを与える。

40

#### 【0056】

本明細書で使用する「多形」という用語は、同じ化合物の異なる結晶形態を指し、同じ化合物の水和物 (例えば、結晶構造に存在する結合水) および溶媒和物 (例えば、水以外の結合溶媒) を含む他の固体状態の分子形態を含むが、これらに限定されない。

#### 【0057】

本明細書で使用される場合、「X 線粉末回折パターン」または「XRPD パターン」という用語は、実験的に観察された回折図またはそれから導き出されるパラメータを指す。X 線粉末回折パターンは、ピーク位置 (横座標) とピーク強度 (縦座標) によって特徴付

50

けられる。

【 0 0 5 8 】

本明細書で使用される「2シータ値」または「2 $\theta$ 」という用語は、X線回折実験の実験設定に基づく度単位のピーク位置を指し、回折パターンの一般的な横座標単位である。実験設定は、入射ビームが特定の格子面と角度シータ( $\theta$ )を形成するときに反射が回折される場合、反射ビームは角度2シータ(2 $\theta$ )で記録される必要がある。本明細書における特定の固体形態の特定の2 $\theta$ 値への言及は、本明細書に記載のX線回折実験条件を使用して測定される2 $\theta$ 値(度)を意味することを意図していることが理解されるべきである。例えば、本明細書で説明するように、CuK $\alpha$ (波長： $\lambda_1 = 1.540598$ 、 $\lambda_2 = 1.544426$ 、強度比 $I_2/I_1 = 0.50$ )を放射線源として使用した。

10

【 0 0 5 9 】

本明細書で使用する場合、活性剤の「有効量」という用語は、所望の生物学的応答を誘発するために十分な量を指す。当業者によって理解されるように、本発明の化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、治療される疾患、投与様式、および患者などの要因に応じて変動し得る。

【 0 0 6 0 】

本明細書で使用される場合、「疾患または障害を治療、軽減、または予防する」という用語は、そのような状態が起こる前または後にそれを改善することを指す。同等の未処理対照と比較した場合に、そのような減少または予防の程度は、標準的な技術によって測定されるように、少なくとも5%、10%、20%、40%、50%、60%、80%、90%、95%、または100%である。

20

【 0 0 6 1 】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤」という用語は、対象の医薬品がある器官または身体の一部から別の器官または身体の一部に運搬または輸送することに関与する液体または固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、またはカプセル化材料などの薬学的に許容される材料、組成物またはビヒクルを指す。各担体は、製剤の他の成分と適合性があり、患者に有害ではないという意味で「許容可能」でなければならない。薬学的に許容される担体として役立つことができる材料のいくつかの例には、以下が挙げられる：ラクトース、グルコース、およびスクロースなどの糖類；コーンスターーチやポテトスターーチなどのデンプン；セルロース、およびカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、および酢酸セルロースなどのその誘導体；粉末トライガカルト；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバターや座薬ワックスなどの賦形剤；落花生油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、および大豆油などの油；プロピレングリコールなどのグリコール；グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコールなどのポリオール；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウムや水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張食塩水；リンガー液；エチルアルコール；リン酸緩衝液；および医薬製剤に使用される他の非毒性適合物質。ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、およびポリエチレンオキシド-ポリプロピレンオキシド共重合体などの湿潤剤、乳化剤、および潤滑剤、ならびに、着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味料、香料および芳香料、保存料、および酸化防止剤もまた、組成物中に存在し得る。

30

【 0 0 6 2 】

本明細書で使用する「十分な量」とは、臨床的に関連性のある様式で糖尿病などの代謝障害を治療、予防、または軽減するために必要とされる、単独または別の治療レジメンと組み合わせた化合物の量を指す。状態の治療的処置のために本発明を実施するために使用される活性化合物の十分な量は、哺乳動物または患者の投与方法、年齢、体重、および一般的な健康状態に応じて変動する。最終的に、処方者が適切な量と投与計画を決定する。加えて、有効量は、規制当局(米国食品医薬品局など)によって決定および承認された患者の治療において安全かつ有効な化合物の量であり得る。

40

【 0 0 6 3 】

50

本明細書で使用する「低用量」とは、任意のヒトの疾患または状態の治療のための所定の投与経路用に処方された特定の化合物の最低標準推奨用量よりも少なくとも5%（例えば、少なくとも10%、20%、50%、80%、90%、または95%さえ）少ないことを指す。例えば、グルコースレベルを低下させ、吸入による投与用に製剤化された薬剤の低用量は、経口投与用に製剤化された同じ薬剤の低用量とは異なる。

#### 【0064】

本明細書で使用される「高用量」とは、任意のヒトの疾患または状態の治療のための特定の化合物の最高の標準推奨用量よりも少なくとも5%（例えば、少なくとも10%、20%、50%、100%、200%、または300%さえ）多いことを意味する。

#### 【0065】

本明細書で使用される場合、「被験体」という用語は、ヒト、非ヒト靈長類、げっ歯類などを含むがこれらに限定されない任意の動物（例えば、哺乳動物）を指し、これは、特定の治療のレシピエントである。典型的には、用語「被験者」および「患者」は、本明細書では、ヒト被験者に関して交換可能に使用される。

#### 【0066】

##### <発明の詳細な説明>

本発明は、高安定性、高結晶性、高純度、低吸湿性、好ましい溶解、および/または好ましい機械的特性などの1つ以上の望ましい特性を有するベルベリンウルソデオキシコール酸（B B R - U D C A）の新規固体形態（例えば、結晶形態）の予期せぬ発見に一部に基づいている。特に、本明細書に開示されるB B R - U D C Aの固体形態は、臨床研究、製品製造および治療用途のために適している物理的安定性および/または物理化学的特性の改善を提供する。

#### 【0067】

B B R - U D C Aの複数の固体形態が特定されているが、各固体形態は、X線粉末回折パターン（X R P D）ピークまたは2つ以上のピークの組み合わせ；熱重量分析（T G A）；示差走査熱量測定（D S C）；動的蒸気吸着（D V S）；偏光顕微鏡（P L M）；高速液体クロマトグラフィー（H P L C）；および核磁気共鳴（N M R）などであるがこれらに限定されない、単独または組み合わせの異なる分析パラメータによって独自に特定できる。

#### 【0068】

本明細書に開示される化合物、医薬組成物および方法によって治療および/または予防され得る疾患および障害には、糖尿病、糖尿病合併症、異脂肪血症、スタチン不耐性患者の異脂肪血症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、糖尿病性異脂肪血症、肥満、代謝症候群、前糖尿病、アテローム性動脈硬化症、心臓病、神経変性疾患、サルコペニア、筋萎縮、炎症、癌ならびに肝臓の疾患および状態、例えば、脂肪肝、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、胆汁うっ滞性肝疾患または肝臓の移植片対宿主病などが含まれる。本発明の化合物は、慢性ウイルス関連肝疾患およびアルコール関連肝疾患における肝機能の改善にも有用である。

#### 【0069】

一様では、本発明は、一般に、B B R - U D C Aの形態Aである固体形態に関し、これは、C u K 放射線（ $\lambda = 1.540598$ 、 $\lambda = 1.544426$ 、強度比 $2/1 = 0.50$ ）を使用して得られた、3.98、7.06、7.34、7.93、8.79、9.47、11.70、11.94、12.34、12.55、13.90、14.17、15.14、15.50、16.16、16.54、16.78、17.53、17.67、18.23、19.03、19.98、20.87、21.13、21.96、23.49、24.24、24.97、25.50、26.63、27.60、28.06、28.63、29.40、および $30.49^\circ$ （ $\pm 0.2^\circ$ ）からなる群から選択される2値において1つ以上のピークを含むX線粉末回折（X R P D）パターンを有する。

#### 【0070】

10

20

30

40

50

特定の実施形態では、固体形態（B B R - U D C Aの形態A）は、3.98、7.06、7.34、8.79および16.54°（±0.2°）の2値においてピークを含むX線粉末回折（X R P D）パターンを有する。

【0071】

特定の実施形態では、固体形態（B B R - U D C Aの形態A）は、3.98、7.06、7.34、8.79、9.47、11.94、13.90、14.17、15.50、16.16、16.54、16.78および17.67°（±0.2°）の2値においてピークを含むX線粉末回折（X R P D）パターンを有する。

【0072】

特定の実施形態では、固体形態（B B R - U D C Aの形態A）は、3.98、7.06、7.34、7.93、8.79、9.47、11.70、11.94、12.34、12.55、13.90、14.17、15.14、15.50、16.16、16.54、16.78、17.53、17.67、18.23、19.03、19.98、20.87、21.13、21.96、23.49、24.24、24.97、25.50、26.63、27.60、28.06、28.63、29.40および30.49°（±0.2°）の2値においてピークを含むX線粉末回折（X R P D）パターンを有する。

10

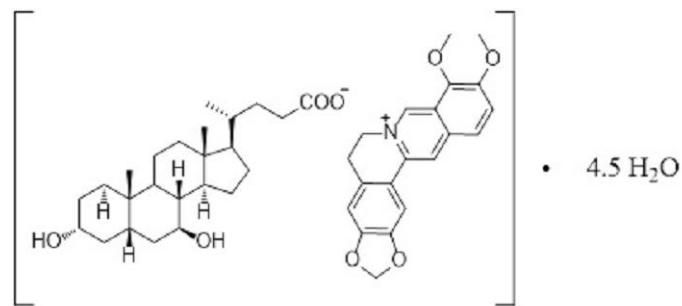
【0073】

特定の実施形態において、固体形態（B B R - U D C Aの形態A）はB B R - U D C Aの水和物である。特定の実施形態では、固体形態（B B R - U D C Aの形態A）は、B B R - U D C Aの半・九水和物である。

20

【0074】

【化2】



30

ベルベリンウルソデオキシコール酸（B B R - U D C A）の半九水和物

【0075】

特定の実施形態において、固体形態（B B R - U D C Aの形態A）は結晶性である。特定の実施形態では、結晶形態は、単斜晶系およびP 2<sub>1</sub>空間群を特徴とする。結晶形態の特定の実施形態では、各単位格子は2個の非対称単位を含み、非対称単位ごとに2個のB B Rカチオン、2個のU D C Aアニオンおよび9個のH<sub>2</sub>O分子、および単位格子ごとに4個のB B Rカチオン、4個のU D C Aアニオンおよび18個のH<sub>2</sub>O分子が存在する（図19）。

40

【0076】

特定の実施形態では、固体形態（B B R - U D C Aの形態A）は、図1に提示されたものと本質的に同じ回折角2θでピークを含むX線粉末回折（X R P D）パターンを特徴とする。

【0077】

特定の実施形態では、固体形態（B B R - U D C Aの形態A）は、70%以上の純度を特徴とする。

【0078】

特定の実施形態では、固体形態（B B R - U D C Aの形態A）は、95%以上の純度を特徴とする。

【0079】

50

別の態様において、本発明は、一般に、B B R - U D C Aの形態Bである固体形態に関し、これは、Cu K 放射線( $\lambda_1 = 1.540598$ 、 $\lambda_2 = 1.544426$ 、強度比 $\lambda_2/\lambda_1 = 0.50$ )を使用して得られた、7.39、9.31、12.41、13.14、14.37、14.76、15.53、18.65、21.79、22.87、25.27、25.53および28.12°( $\pm 0.2^\circ$ )からなる群より選択される2 値において1つ以上のピークを含むX線粉末回折(X R P D)パターンを有する。

【0080】

特定の実施形態において、固体形態(B B R - U D C Aの形態B)は、9.31、12.41、15.53、18.65、21.79、22.87、および25.53°( $\pm 0.2^\circ$ )の2 値においてピークを含むX線粉末回折(X R P D)パターンを有する。

10

【0081】

特定の実施形態において、固体形態(B B R - U D C Aの形態B)は、7.39、9.31、12.41、13.14、14.37、14.76、15.53、18.65、21.79、22.87、25.27、25.53および28.12°( $\pm 0.2^\circ$ )の2 値においてピークを含むX線粉末回折(X R P D)パターンを有する。

【0082】

特定の実施形態において、固体形態(B B R - U D C Aの形態B)は、ベルベリンウルソデオキシコール酸の水和物である。

【0083】

特定の実施形態において、固体形態(B B R - U D C Aの形態B)は、図2に提示されたものと本質的に同じ回折角 $2\theta$ においてピークを含むX線粉末回折(X R P D)パターンを特徴とする。

20

【0084】

特定の実施形態において、固体形態(B B R - U D C Aの形態B)は、約78.1°(開始温度)の吸熱および約91.2°(開始温度)の吸熱を含む示差走査熱量測定(D S C)曲線を特徴とする。

【0085】

特定の実施形態において、固体形態(B B R - U D C Aの形態B)は、図20に提示されたものと本質的に同じ示差走査熱量測定(D S C)曲線を特徴とする。

【0086】

30

特定の実施形態では、固体形態(B B R - U D C Aの形態B)は、70%以上の純度を特徴とする。

【0087】

特定の実施形態では、固体形態(B B R - U D C Aの形態B)は、95%以上の純度を特徴とする。

【0088】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、B B R - U D C Aの形態Cである固体形態に関し、これは、Cu K 放射線( $\lambda_1 = 1.540598$ 、 $\lambda_2 = 1.544426$ 、強度比 $\lambda_2/\lambda_1 = 0.50$ )を使用して得られた、7.23、10.42、12.10、13.37、14.24、14.48、15.28、15.95、17.00、18.17、20.12、21.77、および25.47°( $\pm 0.2^\circ$ )からなる群より選択される2 値において1つ以上のピークを含むX線粉末回折(X R P D)パターンを有する。

40

【0089】

特定の実施形態では、固体形態(B B R - U D C Aの形態C)は、7.23、12.10、13.37、15.28、18.17および21.77°( $\pm 0.2^\circ$ )の2 値においてピークを含むX線粉末回折(X R P D)パターンを有する。

【0090】

特定の実施形態では、固体形態(B B R - U D C Aの形態C)は、7.23、10.42、12.10、13.37、14.24、14.48、15.28、15.95、17

50

. 0 0 、 1 8 . 1 7 、 2 0 . 1 2 、 2 1 . 7 7 および 2 5 . 4 7 ° ( ± 0 . 2 ° ) の 2 値においてピークを含む X 線粉末回折 ( X R P D ) パターンを有する。

【 0 0 9 1 】

特定の実施形態において、固体形態 ( B B R - U D C A の形態 C ) は、ベルベリンウルソデオキシコール酸の水和物である。

【 0 0 9 2 】

特定の実施形態において、固体形態 ( B B R - U D C A の形態 C ) は、図 3 に提示されたものと本質的に同じ回折角 2 においてピークを含む X 線粉末回折 ( X R P D ) パターンを特徴とする。

【 0 0 9 3 】

特定の実施形態において、固体形態 ( B B R - U D C A の形態 C ) は、約 6 8 . 4 ( 開始温度 ) の吸熱および約 1 8 3 . 3 ( 開始温度 ) の吸熱を含む示差走査熱量測定 ( D S C ) 曲線を特徴とする。

【 0 0 9 4 】

特定の実施形態において、固体形態 ( B B R - U D C A の形態 C ) は、図 2 1 に提示されたものと本質的に同じ示差走査熱量測定 ( D S C ) 曲線を特徴とする。

【 0 0 9 5 】

特定の実施形態において、固体形態 ( B B R - U D C A の形態 C ) は、7 0 % 以上の純度を特徴とする。

【 0 0 9 6 】

特定の実施形態において、固体形態 ( B B R - U D C A の形態 C ) は、9 5 % 以上の純度を特徴とする。

【 0 0 9 7 】

さらに別の態様において、本発明は、一般に、 B B R - U D C A の形態 D である固体形態に関し、これは、 Cu K 放射線 (  $\lambda_1 = 1 . 5 4 0 5 9 8$  、  $\lambda_2 = 1 . 5 4 4 4 2 6$  、強度比  $\lambda_2 / \lambda_1 = 0 . 5 0$  ) を使用して得られた、 4 . 2 4 、 6 . 7 9 、 8 . 5 0 、 1 0 . 2 5 、 1 1 . 5 0 、 1 3 . 6 2 、 1 4 . 7 4 、 1 5 . 2 0 、 1 7 . 9 2 、 1 8 . 3 9 、 2 2 . 9 1 、および 2 5 . 7 3 ° ( ± 0 . 2 ° ) からなる群より選択される 2 値において 1 つ以上のピークを含む X 線粉末回折 ( X R P D ) パターンを有する。

【 0 0 9 8 】

特定の実施形態において、固体形態 ( B B R - U D C A の形態 D ) は、 4 . 2 4 、 6 . 7 9 、 8 . 5 0 、 1 3 . 6 2 および 1 5 . 2 0 ° ( ± 0 . 2 ° ) の 2 値においてピークを含む X 線粉末回折 ( X R P D ) パターンを有する。

【 0 0 9 9 】

特定の実施形態では、固体形態 ( B B R - U D C A の形態 D ) は、 4 . 2 4 、 6 . 7 9 、 8 . 5 0 、 1 0 . 2 5 、 1 1 . 5 0 、 1 3 . 6 2 、 1 4 . 7 4 、 1 5 . 2 0 、 1 7 . 9 2 および 2 5 . 7 3 ° ± ( 0 . 2 ° ) の 2 値においてピークを含む X 線粉末回折 ( X R P D ) パターンを有する。

【 0 1 0 0 】

特定の実施形態では、固体形態 ( B B R - U D C A の形態 D ) は、 4 . 2 4 、 6 . 7 9 、 8 . 5 0 、 1 0 . 2 5 、 1 1 . 5 0 、 1 3 . 6 2 、 1 4 . 7 4 、 1 5 . 2 0 、 1 7 . 9 2 、 1 8 . 3 9 、 2 2 . 9 1 および 2 5 . 7 3 ° ( ± 0 . 2 ° ) の 2 値においてピークを含む X 線粉末回折 ( X R P D ) パターンを有する。

【 0 1 0 1 】

特定の実施形態において、固体形態 ( B B R - U D C A の形態 D ) は無水ベルベリンウルソデオキシコール酸である。

【 0 1 0 2 】

特定の実施形態において、固体形態 ( B B R - U D C A の形態 D ) は結晶性である。

【 0 1 0 3 】

特定の実施形態において、固体形態 ( B B R - U D C A の形態 D ) は、図 4 に提示され

10

20

30

40

50

たものと本質的に同じ回折角  $2\theta$  においてピークを含む X 線粉末回折 (X R P D) パターンを特徴とする。

【0104】

特定の実施形態では、固体形態 (B B R - U D C A の形態 D) は、約 185.2° (開始温度) での吸熱を含む示差走査熱量測定 (D S C) 曲線を特徴とする。

【0105】

特定の実施形態において、固体形態 (B B R - U D C A の形態 D) は、図 22 に提示されたものと本質的に同じ示差走査熱量測定 (D S C) 曲線を特徴とする。

【0106】

特定の実施形態において、固体形態 (B B R - U D C A の形態 D) は、70% 以上の純度を特徴とする。

10

【0107】

特定の実施形態において、固体形態 (B B R - U D C A の形態 D) は、95% 以上の純度を特徴とする。

【0108】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、B B R - U D C A の形態 E である固体形態に関し、これは、Cu K 放射線 ( $\lambda_1 = 1.540598$  Å,  $\lambda_2 = 1.544426$  Å) を使用して得られた、8.59°, 10.55°, 11.36°, 11.86°, 12.46°, 13.08°, 13.38°, 14.34°, 15.57°, 17.24°, 17.72°, 18.43°, 19.66°, 19.84°, 20.35°, 20.91°, 21.36°, 21.95°, 22.01°, 22.84°, 23.05°, 23.33°, 23.54° および 23.60° ( $\pm 0.2^\circ$ ) からなる群より選択される 2 値において 1 つ以上のピークを含む X 線粉末回折 (X R P D) パターンを有する。

20

【0109】

特定の実施形態において、固体形態 (B B R - U D C A の形態 E) は、11.36°, 17.24°, 17.72° および 20.91° ( $\pm 0.2^\circ$ ) の 2 値においてピークを含む粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを有する。

【0110】

特定の実施形態において、固体形態 (B B R - U D C A の形態 E) は、10.55°, 11.36°, 12.46°, 13.08°, 13.38°, 14.34°, 17.24°, 17.72°, 19.66°, 19.84°, 20.35°, 20.91°, 21.36° および 21.95° ( $\pm 0.2^\circ$ ) の 2 値においてピークを含む粉末 X 線回折 (X R P D) パターンを有する。

30

【0111】

特定の実施形態において、固体形態 (B B R - U D C A の形態 E) は、Cu K 放射線 ( $\lambda_1 = 1.540598$  Å,  $\lambda_2 = 1.544426$  Å, 強度比  $\lambda_2 / \lambda_1 = 0.50$ ) を使用して得られた、8.59°, 10.55°, 11.36°, 11.86°, 12.46°, 13.08°, 13.38°, 14.34°, 15.57°, 17.24°, 17.72°, 18.43°, 19.66°, 19.84°, 20.35°, 20.91°, 21.36°, 21.95°, 22.01°, 22.84°, 23.05°, 23.33°, 23.54° および 23.60° ( $\pm 0.2^\circ$ ) の 2 値にピークを含む X 線粉末回折 (X R P D) パターンを有する。

40

【0112】

特定の実施形態において、固体形態 (B B R - U D C A の形態 E) は結晶性である。

【0113】

特定の実施形態では、固体形態 (B B R - U D C A の形態 E) は、図 5 に提示されたものと本質的に同じ回折角  $2\theta$  においてピークを含む X 線粉末回折 (X R P D) パターンを特徴とする。

【0114】

特定の実施形態では、固体形態 (B B R - U D C A の形態 E) は、70% 以上の純度を

50

特徴とする。

【0115】

特定の実施形態では、固体形態（B B R - U D C Aの形態E）は、95%以上の純度を特徴とする。

【0116】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、B B R - U D C Aの形態Hである固体形態に關し、これは、Cu K 放射線（ $\lambda_1 = 1.540598$ 、 $\lambda_2 = 1.544426$ 、強度比  $\lambda_2 / \lambda_1 = 0.50$ ）を使用して得られた、13.05、14.63および25.46°（±0.2°）からなる群より選択される2 値において1つ以上のピークを含むX線粉末回折（X R P D）パターンを有する。

10

【0117】

特定の実施形態では、固体形態（B B R - U D C Aの形態H）は、13.05、14.63および25.46°（±0.2°）の2 値にピークを含むX線粉末回折（X R P D）パターンを有する。

【0118】

特定の実施形態において、固体形態（B B R - U D C Aの形態H）は、ベルベリンウルソデオキシコール酸の水和物である。

【0119】

特定の実施形態において、固体形態（B B R - U D C Aの形態H）は、図6に提示されるものと本質的に同じ回折角  $2\theta$  にピークを含むX線粉末回折（X R P D）パターンを特徴とする。

20

【0120】

特定の実施形態において、固体形態（B B R - U D C Aの形態H）は、約97.1（ピーク温度）の吸熱および約138.3（開始温度）の吸熱を含む示差走査熱量測定（D S C）曲線を特徴とする。

【0121】

特定の実施形態において、固体形態（B B R - U D C Aの形態H）は、図23に提示されたものと本質的に同じ示差走査熱量測定（D S C）曲線を特徴とする。

【0122】

特定の実施形態において、固体形態（B B R - U D C Aの形態H）は、70%以上の純度を特徴とする。

30

【0123】

特定の実施形態において、固体形態（B B R - U D C Aの形態H）は、95%以上の純度を特徴とする。

【0124】

さらに別の態様において、本発明は、一般に、B B R - U D C Aの形態Iである固体形態に關し、これは、Cu K 放射線（ $\lambda_1 = 1.540598$ 、 $\lambda_2 = 1.544426$ 、強度比  $\lambda_2 / \lambda_1 = 0.50$ ）を使用して得られた、4.19、7.64、10.03、13.32、13.84、14.83、16.73、22.73、25.61および28.57°（±0.2°）からなる群より選択される2 値において1つ以上のピークを含むX線粉末回折（X R P D）パターンを有する。

40

【0125】

特定の実施形態において、固体形態（B B R - U D C Aの形態I）は、7.64、10.03、13.32、16.73および22.73°（±0.2°）の2 値においてピークを含むX線粉末回折（X R P D）パターンを有する。

【0126】

特定の実施形態では、固体形態（B B R - U D C Aの形態I）は、4.19、7.64、10.03、13.32、13.84、14.83、16.73、22.73、25.61および28.57°（±0.2°）の2 値においてピークを含むX線粉末回折（X R P D）パターンを有する。

50

## 【0127】

特定の実施形態において、固体形態（B B R - U D C Aの形態I）は、ベルベリンウルソデオキシコール酸の水和物である。

## 【0128】

特定の実施形態において、固体形態（B B R - U D C Aの形態I）は、図7に提示されたものと本質的に同じ回折角 $2\theta$ にピークを含むX線粉末回折（X R P D）パターンを特徴とする。

## 【0129】

特定の実施形態において、固体形態（B B R - U D C Aの形態I）は、約56.2（開始温度）の吸熱および約79.6（開始温度）の吸熱を含む示差走査熱量測定（D S C）曲線を特徴とする。

10

## 【0130】

特定の実施形態において、固体形態（B B R - U D C Aの形態I）は、図24に提示されたものと本質的に同じ示差走査熱量測定（D S C）曲線を特徴とする。

## 【0131】

特定の実施形態において、固体形態（B B R - U D C Aの形態I）は、70%以上の純度を特徴とする。

## 【0132】

特定の実施形態において、固体形態（B B R - U D C Aの形態I）は、95%以上の純度を特徴とする。

20

## 【0133】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、B B R - U D C Aの形態Jである固体形態に関し、これは、Cu K放射線（ $\lambda_1 = 1.540598$ 、 $\lambda_2 = 1.544426$ 、強度比 $\lambda_2/\lambda_1 = 0.50$ ）を使用して得られた、4.61、6.32、7.38、8.22、9.21、10.57、11.73、12.13、12.62、12.96、13.87、14.55、14.78、15.81、16.48、17.69、18.39、19.01、20.06、21.25、22.13、23.20、24.47、24.89、26.31、27.98、30.25および33.35°（±0.2°）からなる群より選択される2θ値において1つ以上のピークを含むX線粉末回折（X R P D）パターンを有する。

30

## 【0134】

特定の実施形態において、固体形態（B B R - U D C Aの形態J）は、4.61、10.57、14.78、19.01および26.31°（±0.2°）の2θ値においてピークを含むX線粉末回折（X R P D）パターンを有する。

## 【0135】

特定の実施形態では、固体形態（B B R - U D C Aの形態J）は、4.61、7.38、8.22、9.21、10.57、14.55、14.78、16.48、17.69、19.01、20.06、24.47、および26.31°（±0.2°）の2θ値においてピークを含むX線粉末回折（X R P D）パターンを有する。

## 【0136】

特定の実施形態において、固体形態（B B R - U D C Aの形態J）は、4.61、6.32、7.38、8.22、9.21、10.57、11.73、12.13、12.62、12.96、13.87、14.55、14.78、15.81、16.48、17.69、18.39、19.01、20.06、21.25、22.13、23.20、24.47、24.89、26.31、27.98、30.25および33.35°（±0.2°）の2θ値においてピークを含むX線粉末回折（X R P D）パターンを有する。

40

## 【0137】

特定の実施形態において、固体形態（B B R - U D C Aの形態J）は無水ベルベリンウルソデオキシコール酸である。

## 【0138】

50

特定の実施形態において、固体形態 (B B R - U D C A の形態 J ) は、図 8 に提示されたものと本質的に同じ回折角  $2\theta$  においてピークを含む X 線粉末回折 (X R P D ) パターンを特徴とする。

【 0 1 3 9 】

特定の実施形態では、固体形態 (B B R - U D C A の形態 J ) は、70 % 以上の純度を特徴とする。

【 0 1 4 0 】

特定の実施形態において、固体形態 (B B R - U D C A の形態 J ) は、95 % 以上の純度を特徴とする。

【 0 1 4 1 】

さらに別の態様において、本発明は、一般に、B B R - U D C A の形態 P である固体形態に関し、これは、Cu K 放射線 ( $\lambda_1 = 1.540598$  、  $\lambda_2 = 1.544422$  6 、強度比  $\lambda_2 / \lambda_1 = 0.50$  ) を使用して得られた、3.11、5.01、5.78、7.26、9.20、10.10、10.79、11.65、13.70、14.59、15.22、16.19、16.54、17.05、18.06、18.68、20.52、21.09、21.73、22.49、24.73、25.42、25.94 および  $30.11^\circ$  ( $\pm 0.2^\circ$ ) からなる群より選択される  $2\theta$  値において 1 つ以上のピークを含む X 線粉末回折 (X R P D ) パターンを有する。

10

【 0 1 4 2 】

特定の実施形態では、固体形態 (B B R - U D C A の形態 P ) は、5.01、5.78、11.65、17.05、18.68 および  $20.52^\circ$  ( $\pm 0.2^\circ$ ) の  $2\theta$  値においてピークを含む X 線粉末回折 (X R P D ) パターンを有する。

20

【 0 1 4 3 】

特定の実施形態において、固体形態 (B B R - U D C A の形態 P ) は、5.01、5.78、7.26、9.20、10.10、10.79、11.65、13.70、14.59、15.22、16.19、16.54、17.05、18.68、20.52 および  $25.94^\circ$  ( $\pm 0.2^\circ$ ) の  $2\theta$  値においてピークを含む X 線粉末回折 (X R P D ) パターンを有する。

【 0 1 4 4 】

特定の実施形態では、固体形態 (B B R - U D C A の形態 P ) は、3.11、5.01、5.78、7.26、9.20、10.10、10.79、11.65、13.70、14.59、15.22、16.19、16.54、17.05、18.06、18.68、20.52、21.09、21.73、22.49、24.73、25.42、25.94、および  $30.11^\circ$  ( $\pm 0.2^\circ$ ) の  $2\theta$  値においてピークを含む X 線粉末回折 (X R P D ) パターンを有する。

30

【 0 1 4 5 】

特定の実施形態において、固体形態 (B B R - U D C A の形態 P ) は、ベルベリンウルソデオキシコール酸の水和物である。

【 0 1 4 6 】

特定の実施形態において、固体形態 (B B R - U D C A の形態 P ) は、図 9 に提示されたものと本質的に同じ回折角  $2\theta$  にピークを含む X 線粉末回折 (X R P D ) パターンを特徴とする。

40

【 0 1 4 7 】

特定の実施形態では、固体形態 (B B R - U D C A の形態 P ) は約  $100.3^\circ$  (ピーク温度) の吸熱、約  $122.5^\circ$  (ピーク温度) の吸熱、および約  $168.7^\circ$  (ピーク温度) の吸熱を含む示差走査熱量測定 (D S C) 曲線を特徴とする。

【 0 1 4 8 】

特定の実施形態において、固体形態 (B B R - U D C A の形態 P ) は、図 25 に提示されたものと本質的に同じ示差走査熱量測定 (D S C) 曲線を特徴とする。

【 0 1 4 9 】

50

特定の実施形態において、固体形態（B B R - U D C Aの形態P）は、70%以上の純度を特徴とする。

【0150】

特定の実施形態では、固体形態（B B R - U D C Aの形態P）は、95%以上の純度を特徴とする。

【0151】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、B B R - U D C Aの形態Wである固体形態に  
関し、これは、Cu K 放射線（ $\lambda_1 = 1.540598$ 、 $\lambda_2 = 1.544426$ 、強度比  $\lambda_2 / \lambda_1 = 0.50$ ）を使用して得られた、6.49、7.16、8.51、  
10.21、12.01、13.13、13.90、14.42、15.18、15.57、16.03、16.45、16.74、17.08、17.85、  
18.39、19.61、20.43、21.39、21.70、23.51および25.21°（±0.2°）からなる群より選択される2 値において1つ以上のピークを含むX線粉末回折（X R P D）パターンを有する。

【0152】

特定の実施形態では、固体形態（B B R - U D C Aの形態W）は、6.49、7.16、  
12.01、13.13、15.18、16.45、17.85、21.39および25.21°（±0.2°）の2 値にピークを含むX線粉末回折（X R P D）パターンを有する。

【0153】

特定の実施形態において、固体形態（B B R - U D C Aの形態W）は、6.49、7.16、  
8.51、10.21、12.01、13.13、13.90、14.42、15.18、15.57、16.03、16.45、16.74、17.08、17.85、  
18.39、19.61、20.43、21.39、21.70、23.51、および25.21°（±0.2°）の2 値においてピークを含むX線粉末回折（X R P D）パターンを有する。

【0154】

特定の態様において、固体形態（B B R - U D C Aの形態W）は、ベルベリンウルソデ  
オキシコール酸の水和物である。

【0155】

特定の実施形態において、固体形態（B B R - U D C Aの形態W）は、図10に提示さ  
れたものと本質的に同じ回折角2 値においてピークを含むX線粉末回折（X R P D）パタ  
ーンを特徴とする。

【0156】

特定の実施形態では、固体形態（B B R - U D C Aの形態W）は、約82.1（ピー  
ク温度）の吸熱および約106.4（ピーク温度）の吸熱を含む示差走査熱量測定（D  
S C）曲線を特徴とする。

【0157】

特定の実施形態において、固体形態（B B R - U D C Aの形態W）は、図26に提示さ  
れたものと本質的に同じ示差走査熱量測定（D S C）曲線によって特徴付けられる。

【0158】

特定の実施形態では、固体形態（B B R - U D C Aの形態W）は、70%以上の純度を  
特徴とする。

【0159】

特定の実施形態において、固体形態（B B R - U D C Aの形態W）は、95%以上の純  
度を特徴とする。

【0160】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、B B R - U D C Aの形態Xである固体形態に  
関し、これは、Cu K 放射線（ $\lambda_1 = 1.540598$ 、 $\lambda_2 = 1.544426$ 、強度比  $\lambda_2 / \lambda_1 = 0.50$ ）を使用して得られた、3.63、6.61、7.24、  
10.21、12.01、13.13、13.90、14.42、15.18、15.57、16.03、16.45、16.74、17.08、17.85、  
18.39、19.61、20.43、21.39、21.70、23.51および25.21°（±0.2°）からなる群より選択される2 値において1つ以上のピークを含むX線粉末回折（X R P D）パターンを有する。

10 . 4 9 、 11 . 9 5 、 13 . 5 1 、 14 . 2 6 、 14 . 5 4 、 15 . 1 4 、 16 . 0  
 1 、 16 . 8 2 、 18 . 2 8 、 20 . 2 6 、 21 . 0 8 、 21 . 4 9 、 21 . 9 0 、 2 5  
 . 6 0 、 26 . 4 0 、 27 . 3 1 、 29 . 3 4 、 30 . 5 9 、 31 . 0 1 、 34 . 0 4 、  
 34 . 6 8 および 36 . 9 1 ° ( ± 0 . 2 ° ) からなる群より選択される 2 値において  
 1つ以上のピークを含む X 線粉末回折 ( X R P D ) パターンを有する。

【 0 1 6 1 】

特定の実施形態において、固体形態 ( B B R - U D C A の形態 X ) は、 3 . 6 3 、 7 .  
 2 4 、 11 . 9 5 、 13 . 5 1 、 14 . 5 4 、 15 . 1 4 、 18 . 2 8 、 21 . 9 0 、 お  
 よび 25 . 6 0 ° ( ± 0 . 2 ° ) の 2 値においてピークを含む X 線粉末回折 ( X R P D )  
 パターンを有する。

10

【 0 1 6 2 】

特定の実施形態において、固体形態 ( B B R - U D C A の形態 X ) は、 3 . 6 3 、 6 .  
 6 1 、 7 . 2 4 、 10 . 4 9 、 11 . 9 5 、 13 . 5 1 、 14 . 2 6 、 14 . 5 4 、 15  
 . 1 4 、 16 . 0 1 、 16 . 8 2 、 18 . 2 8 、 20 . 2 6 、 21 . 0 8 、 21 . 4 9 、  
 21 . 9 0 、 25 . 6 0 、 26 . 4 0 、 27 . 3 1 、 29 . 3 4 、 30 . 5 9 、 31 . 0  
 1 、 34 . 0 4 、 34 . 6 8 および 36 . 9 1 ° ( ± 0 . 2 ° ) の 2 値においてピーク  
 を含む X 線粉末回折 ( X R P D ) パターンを有する。

【 0 1 6 3 】

特定の実施形態において、固体形態 ( B B R - U D C A の形態 X ) は、ベルベリンウル  
 ソデオキシコール酸の水和物である。

20

【 0 1 6 4 】

特定の実施形態において、固体形態 ( B B R - U D C A の形態 X ) は、図 1 1 に提示さ  
 れたものと本質的に同じ回折角 2 にピークを含む X 線粉末回折 ( X R P D ) パターンを  
 特徴とする。

【 0 1 6 5 】

特定の実施形態において、固体形態 ( B B R - U D C A の形態 X ) は、約 86 . 7 ( ピーク  
 温度 ) での吸熱および約 189 . 1 ( ピーク温度 ) での吸熱を含む示差走査熱量  
 測定 ( D S C ) 曲線を特徴とする。

【 0 1 6 6 】

特定の実施形態において、固体形態 ( B B R - U D C A の形態 X ) は、図 2 7 に提示さ  
 れたものと本質的に同じ示差走査熱量測定 ( D S C ) 曲線を特徴とする。

30

【 0 1 6 7 】

特定の実施形態では、固体形態 ( B B R - U D C A の形態 X ) は、 70 % 以上の純度を  
 特徴とする。

【 0 1 6 8 】

特定の実施形態において、固体形態 ( B B R - U D C A の形態 X ) は、 95 % 以上の純  
 度を特徴とする。

【 0 1 6 9 】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、ベルベリンウルソデオキシコール酸の半 - 九  
 水和物の固体形態に関する。

40

【 0 1 7 0 】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、本明細書に開示される 1 つ以上の固体形態 ( 例  
 えば、1 つ以上の形態 A 、 B 、 C 、 D 、 E 、 H 、 I 、 J 、 P 、 W 、および X ) を含む組  
 成物に関する。

【 0 1 7 1 】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、本明細書に開示される 2 つ以上の固体形態 ( 例  
 えば、形態 A 、 B 、 C 、 D 、 E 、 H 、 I 、 J 、 P 、 W 、および X の 2 つ以上 ) を含む組  
 成物に関する。

【 0 1 7 2 】

本明細書に開示される 1 つ以上 ( または 2 つ以上 ) の固体形態を含む組成物は、必要に

50

応じてさらなる薬剤を含み得る。

【0173】

特定の実施形態において、組成物は、ベルベリンウルソデオキシコール酸に加えて、1つ以上の他の治療的に有効な薬剤をさらに含む。

【0174】

特定の実施形態において、組成物は、ビタミンD、ビタミンC、ビタミンE、ビタミンB12、ビタミンA、ベンフォチアミン、ピコリン酸クロムおよびバナジウムからなる群より選択される1つ以上の薬剤をさらに含む。

【0175】

特定の実施形態では、組成物は、オメガ-3脂肪酸、S-アデノシルメチオニン、N-アセチルシステイン、シリマリン、ポリエニルホスファチジルコリン、およびレスベラトロールからなる群より選択される1つ以上の薬剤をさらに含む。

10

【0176】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、B B R - U D C Aの形態Aおよび薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

【0177】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、B B R - U D C Aの形態Bおよび薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

【0178】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、B B R - U D C Aの形態Cおよび薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

20

【0179】

さらに別の態様では、本発明は一般に、B B R - U D C Aの形態Dおよび薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

【0180】

さらに別の態様では、本発明は一般に、B B R - U D C Aの形態Eおよび薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

【0181】

さらに別の態様では、本発明は一般に、B B R - U D C Aの形態Hおよび薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

30

【0182】

さらに別の態様では、本発明は一般に、B B R - U D C Aの形態Iおよび薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

【0183】

さらに別の態様では、本発明は一般に、B B R - U D C Aの形態Jおよび薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

【0184】

さらに別の態様では、本発明は一般に、B B R - U D C Aの形態Pおよび薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

40

【0185】

さらに別の態様では、本発明は一般に、B B R - U D C Aの形態Wおよび薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

【0186】

さらに別の態様では、本発明は一般に、B B R - U D C Aの形態Xおよび薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

【0187】

特定の実施形態では、医薬組成物は、本明細書に開示される1つ以上の固体形態（例えば、形態A、B、C、D、E、H、I、J、P、W、およびXの1つ以上）を含む。

【0188】

特定の実施形態において、医薬組成物は、本明細書に開示される2つ以上の固体形態（

50

例えば、形態 A、B、C、D、E、H、I、J、P、W、および X の 2 つ以上 ) を含む。

【 0 1 8 9 】

特定の実施形態において、医薬組成物は、ベルベリンウルソデオキシコール酸に加えて、1 つ以上の他の治療的に有効な薬剤をさらに含む。

【 0 1 9 0 】

特定の実施形態において、本発明の医薬組成物は、ビタミン D、ビタミン C、ビタミン E、ビタミン B<sub>12</sub>、ビタミン A、ベンフォチアミン、ピコリン酸クロムおよびバナジウムからなる群より選択される 1 つ以上の薬剤をさらに含む。

【 0 1 9 1 】

特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、オメガ - 3 脂肪酸、S - アデノシルメチオニン、N - アセチルシステイン、シリマリン、ポリエニルホスファチジルコリン、およびレスベラトロールからなる群より選択される 1 つ以上の薬剤をさらに含む。

10

【 0 1 9 2 】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、本明細書に開示される医薬組成物を含む単位剤形に関する。

【 0 1 9 3 】

特定の実施形態では、単位剤形は経口剤形である。

【 0 1 9 4 】

任意の適切な剤形を利用することができます。特定の実施形態では、単位剤形は錠剤である。特定の実施形態では、単位剤形はカプセルである。特定の実施形態では、単位剤形は特定の量の懸濁液である。

20

【 0 1 9 5 】

特定の実施形態において、本発明は、本明細書に開示されている B B R - U D C A の固体形態または医薬組成物のいずれかを含む錠剤を提供する。例えば、一実施形態では、錠剤は、約 1 から約 1,000 mg の B B R - U D C A の固体形態 ( 例えば、形態 A、B、C、D、E、H、I、J、P、W、および X の 1 つ以上 ) を含む。さらに、例えば、錠剤は、約 50 から約 500 mg の B B R - U D C A の固体形態 ( 例えば、形態 A、B、C、D、E、H、I、J、P、W および X の 1 つ以上 ) 。なおさらに、例えば、錠剤は、約 500 から 1,000 mg の B B R - U D C A の固体形態 ( 例えば、1 つ以上の形態 A、B、C、D、E、H、I、J、P、W、および X ) を含む。なおさらに、例えば、錠剤は、約 50 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 350 mg、または約 400 mg、約 450 mg、約 500 mg、約 550 mg、約 600 mg、約 650 mg、約 700 mg、約 750 mg、約 800 mg、約 850 mg、約 900 mg、約 950 mg、約 1,000 mg の B B R - U D C A の固体形態 ( 例えば、形態 A、B、C、D、E、H、I、J、P、W、および X の 1 つ以上 ) を含む。

30

【 0 1 9 6 】

特定の実施形態において、本発明は、B B R - U D C A の固体形態または本明細書に開示される医薬組成物のいずれかを含むソフトゼラチンカプセルを提供する。例えば、一実施形態では、ソフトゼラチンカプセルは、約 1 から約 1,000 mg の B B R - U D C A の固体形態 ( 例えば、形態 A、B、C、D、E、H、I、J、P、W、および X の 1 つ以上 ) を含む。さらに、例えば、ソフトゼラチンカプセルは、約 50 から約 500 mg の B B R - U D C A の固体形態 ( 例えば、形態 A、B、C、D、E、H、I、J、P、W、および X の 1 つ以上 ) を含む。さらに、例えば、ソフトゼラチンカプセルは、約 500 から 1,000 mg の B B R - U D C A の固体形態 ( 例えば、形態 A、B、C、D、E、H、I、J、P、W、および X の 1 つ以上 ) を含む。なおさらに、例えば、ソフトゼラチンカプセルは、約 50 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 350 mg、または約 400 mg、約 450 mg、約 500 mg、約 550 mg、約 600 mg、約 650 mg、約 700 mg、約 750 mg、約 800 mg、約 850 mg、約 900 mg、約 950 mg、約 1,000 mg の B B R - U D C A の固体形態 ( 例えば、形態 A、B、C、D、E、H、I、J、P、W、および X の 1 つ以上 ) を

40

50

含む。

【0197】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、代謝障害、心臓疾患、神経変性疾患、または肝疾患を治療、軽減、または予防する方法に関し、この方法は、それを必要とする被験体に本明細書に開示される医薬組成物の治療的有効量を投与する工程を含む。

【0198】

さらに別の態様において、本発明は、一般に、本明細書に開示される医薬組成物または単位剤形の治療有効量をそれを必要とする被験体に投与する工程を含む、ヒトを含む哺乳動物における脂肪肝、非アルコール性脂肪肝疾患（N A F L D）および非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）、胆汁うっ滞性肝疾患、肝臓の移植片対宿主病、原発性硬化性胆管炎、慢性ウイルス関連肝疾患、アルコール関連肝疾患、前糖尿病、糖尿病、高脂血症、高コレステロール血症、糖尿病性異脂肪血症、スタチン不耐性患者の異脂肪血症などの代謝性疾患または障害、肥満、またはその関連疾患もしくは障害から選択される1つ以上の疾患または障害の治療、予防、または軽減に有効である、疾患または障害を治療、軽減、または予防する方法に関する。

【0199】

特定の実施形態では、疾患または障害は、胆汁うっ滞性肝疾患、肝臓の移植片対宿主病、慢性ウイルス関連肝疾患もしくはアルコール関連肝疾患、または関連する疾患もしくは障害である。

【0200】

特定の実施形態では、疾患または障害は、脂肪肝、N A F L DもしくはN A S H、または関連する疾患もしくは障害である。

【0201】

特定の実施形態では、疾患または障害は、N A F L D、または関連する疾患もしくは障害である。

【0202】

特定の実施形態において、疾患または障害は、N A S H、または関連する疾患もしくは障害である。

【0203】

特定の実施形態では、疾患または障害は、原発性硬化性胆管炎、または関連する疾患もしくは障害である。

【0204】

特定の実施形態では、疾患または障害は、高コレステロール血症、または関連する疾患もしくは障害である。

【0205】

特定の実施形態において、疾患または障害は、スタチン不耐性患者における、前糖尿病、糖尿病もしくは高脂血症、糖尿病性脂質異常症、または脂質異常症、または関連する疾患もしくは障害である。

【0206】

特定の実施形態では、疾患または障害は、肥満、または関連する疾患もしくは障害である。

【0207】

特定の実施形態において、被験体は、ベルベリンウルソデオキシコール酸に加えて、1つ以上の他の治療的に有効な薬剤を投与される。

【0208】

特定の実施形態では、本発明は、B B R - U D C Aの固体形態に関し、ここで、固体形態は非吸湿性である。

【0209】

特定の実施形態において、本発明は、B B R - U D C Aの固体形態に関し、ここで、固体形態は無水である。

10

20

30

40

50

## 【0210】

特定の実施形態において、本発明は、B B R - U D C A の固体形態に関し、ここで、固体形態は、B B R - U D C A の複数の小さな結晶子を含む。

## 【0211】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Aを調製する方法に関する。この方法は、ベルベリンウルソデオキシコール酸の結晶形態および/または非晶質形態と、有機溶媒およびH<sub>2</sub>Oの共溶媒との混合物を形成する工程であって、水分活性は約0.4より大きい、工程；混合物を室温で攪拌する工程；フィルターケーキを得るために混合物をろ過する工程；フィルターケーキを蒸留水で洗浄する工程；およびベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Aを得るために水を除去する工程を含む。

10

## 【0212】

特定の実施形態において、有機溶媒はE t O Hである。

## 【0213】

特定の実施形態では、E t O H : H<sub>2</sub>O (v / v) は、約1:5～約1:30である。特定の実施形態では、E t O H : H<sub>2</sub>O (v / v) は約1:10～約1:20である。特定の実施形態では、E t O H : H<sub>2</sub>O (v / v) は約1:10である。

## 【0214】

特定の実施形態において、混合物は室温で約1～約24時間攪拌される。特定の実施形態では、混合物は室温で約2～約7時間攪拌される。特定の実施形態では、混合物は室温で約3～約5時間攪拌される。

20

## 【0215】

特定の実施形態では、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Aを得るために、水分含有量が約10%以下になるまで水が除去される。

## 【0216】

さらに別の態様において、本発明は、一般に、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Bを調製する方法に関する。この方法は、ベルベリンウルソデオキシコール酸の結晶形態および/または非晶質形態とアセトニトリル/H<sub>2</sub>Oの混合物を形成する工程であって、ここで、アセトニトリル : H<sub>2</sub>O (v / v) は約1:2から約2:1である、工程、および、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Bを得るために、ゆっくりと蒸発させてアセトニトリル/H<sub>2</sub>Oを除去する工程を含む。

30

## 【0217】

特定の実施形態では、アセトニトリル : H<sub>2</sub>O (v / v) は約1:1である。

## 【0218】

さらに別の態様において、本発明は、一般に、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Cを調製する方法に関する。この方法は、ベルベリンウルソデオキシコール酸の結晶形態および/または非晶質形態とイソプロピルアルコール/酢酸イソプロピルの混合物を形成工程であって、ここで、イソプロピルアルコール : 酢酸イソプロピル (v / v) は約1:2から約2:1である、工程、および、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Cを得るために、ゆっくりと蒸発させてイソプロピルアルコール/酢酸イソプロピルを除去する工程を含む。

40

## 【0219】

特定の実施形態では、イソプロピルアルコール : 酢酸イソプロピル (v / v) は約1:1である。

## 【0220】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Dを調製する方法に関する。この方法は、ベルベリンウルソデオキシコール酸の結晶形態および/または非晶質形態と、約0.2未満の水分活性を有する有機溶媒または有機溶媒/水共溶媒との混合物を形成する工程；混合物を室温で攪拌する工程；および、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Dを得るために、混合物をろ過する工程を含む。

50

## 【0221】

特定の実施形態では、結晶形態および／または非晶質形態のベルベリンウルソデオキシコール酸と酢酸エチルとの混合物が形成される。

## 【0222】

特定の実施形態において、混合物は室温で約1～約24時間攪拌される。特定の実施形態では、混合物は室温で約2～約7時間攪拌される。特定の実施形態では、混合物は室温で約3～約5時間攪拌される。

## 【0223】

さらに別の態様において、本発明は、一般に、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Eを調製する方法に関する。この方法は、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Aを供給する工程、およびベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Eを得るために、ジクロロメタン雰囲気中で固体蒸気拡散を行う工程を含む。

10

## 【0224】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Hを調製する方法に関する。この方法は、ベルベリンウルソデオキシコール酸の結晶形態および／または非晶質形態をアセトニトリル／H<sub>2</sub>Oに溶解する工程であって、ここで、アセトニトリル：H<sub>2</sub>O（v/v）は約1：2から約2：1である、工程；アセトニトリル／H<sub>2</sub>Oをゆっくりと蒸発させる工程；得られた沈殿物を約100℃に加熱する工程、および、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Hを得るために、加熱された沈殿物を室温まで冷却する工程を含む。

20

## 【0225】

特定の実施形態において、アセトニトリル：H<sub>2</sub>O（v/v）は約1：1である。

## 【0226】

特定の実施形態では、得られた沈殿物は約0.5～約2時間加熱される。

## 【0227】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Iを調製する方法に関する。この方法は、結晶形態および／または非晶質形態のベルベリンウルソデオキシコール酸をテトラヒドロフラン／H<sub>2</sub>Oに溶解する工程であって、テトラヒドロフラン：H<sub>2</sub>O（v/v）は約1：2から約2：1である、工程；テトラヒドロフラン／H<sub>2</sub>Oをゆっくりと蒸発させる工程；ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Iを得るために、3過により沈殿物を収集する工程を含む。

30

## 【0228】

特定の実施形態において、テトラヒドロフラン：H<sub>2</sub>O（v/v）は約1：1である。

## 【0229】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Jを調製する方法に関する。この方法は、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Aを供給する工程；ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態AをN<sub>2</sub>中で約100℃に加熱する工程；およびベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Jを得るために、加熱したベルベリンウルソデオキシコール酸をN<sub>2</sub>下で室温まで冷却する工程を含む。

40

## 【0230】

特定の実施形態において、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Aは、N<sub>2</sub>中で約0.5から約2時間加熱される。

## 【0231】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Pを調製する方法に関する。この方法は、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Aを供給する工程；MeOH／メチルエチルケトンまたはMeOH／メチルtert-ブチルエーテル中でベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Aをスラリー化する工程であって、ここで、約50℃で、MeOH：メチルエチルケトン（v/v）は約1：8から約1：10であるか、またはMeOH：メチルtert-ブチルエーテル（v/v）は、約1：8から約1：10である、工程；およびベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Pを得る

50

ために、固体物を収集する工程を含む。

【0232】

特定の実施形態において、スラリー化は約6～約36時間行われる。

【0233】

特定の実施形態において、MeOH：メチルtert-ブチルエーテル(v/v)は1:9である。

【0234】

特定の実施形態において、MeOH：メチルエチルケトン(v/v)は1:9である。

【0235】

さらに別の態様では、本発明は、一般に、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Wを調製する方法に関する。この方法は、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Aを供給する工程；シクロヘキサンノン/酢酸n-ブチル中でベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Aをスラリー化する工程であって、シクロヘキサンノン：酢酸n-ブチル(v/v)が室温で約1:3から約1:5である、工程；およびベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Wを得るために固体物を収集する工程を含む。

10

【0236】

特定の態様において、シクロヘキサンノン：酢酸n-ブチル(v/v)は約1:4である。

【0237】

特定の実施形態において、スラリー化は約6～約36時間行われる。

【0238】

さらに別の実施形態において、本発明は、一般に、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Xを調製する方法に関する。この方法は、ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Aを供給する工程；ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Aをn-ブタノールに溶解する工程；室温でゆっくりとn-ブタノールを蒸発させる工程、およびベルベリンウルソデオキシコール酸の形態Xを得るために、ろ過によって沈殿物を収集する工程を含む。

20

【0239】

特定の実施形態では、室温でのn-ブタノールの蒸発は、約6～約36時間実施される。

【0240】

さらなる態様において、本発明は、本明細書に開示されるBBR-UDCAの固体形態のいずれか1つが、任意の他の物理形態またはそれらの混合物の存在下で存在できることを企図する。したがって、一実施形態では、本発明は、本明細書に記載のBBR-UDCAの結晶形態または非晶質形態、またはBBR-UDCAの結晶形態または非晶質形態を含む医薬組成物を提供し、この結晶形態または非晶質形態は、BBR-UDCAの任意の他の他の物理形態の重量の95%未満、90%未満、80%未満、70%未満、60%未満、50%未満、40%未満、30%未満、20%未満、10%未満、5%未満、3%未満、または1%未満を含む固体形態で存在する。例えば、一実施形態は、本明細書に開示される粉末X線回折パターンのいずれか1つを有するBBR-UDCAの結晶形態を含む固体形態のBBR-UDCAであり、この固体形態は、BBR-UDCAの任意の他の物理形態の重量の95%未満、90%未満、80%未満、70%未満、60%未満、50%未満、40%未満、30%未満、20%未満、10%未満、5%未満、3%未満または1%未満を含む。

30

【0241】

特定の実施形態において、本発明は、上記で言及したBBR-UDCAの形態のいずれかに関し、形態は実質的に純粋である（すなわち、実質的に純粋な結晶形態または実質的に純粋な非晶質形態）。

【0242】

本発明のさらなる態様は、本明細書に開示されるBBR-UDCAの結晶形態または非晶質形態を含む医薬組成物を提供する。さらなる態様では、本発明は、本明細書に開示されるBBR-UDCAの結晶形態または非晶質形態を含む医薬組成物を提供し、結晶形態または非晶質形態は実質的に純粋である。さらなる態様では、本発明は、本明細書に開示

40

50

される B B R - U D C A の結晶形態または非晶質形態と薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤とを組み合わせることを含む、医薬組成物の調製方法を提供する。さらなる態様において、本発明は、本明細書に開示される B B R - U D C A の結晶形態または非晶質形態および薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を組み合わせることを含む医薬組成物を調製する方法を提供し、結晶形態または非晶質形態は実質的に純粋である。さらなる態様において、本発明は、本明細書に開示される B B R - U D C A の結晶形態または非晶質形態と薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤とを組み合わせることにより調製される医薬組成物を提供する。さらなる態様において、本発明は、本明細書に開示される B B R - U D C A の結晶形態または非晶質形態と、薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤とを組み合わせることにより調製される医薬組成物を提供し、ここで、結晶形態または非晶質形態は実質的に純粋である。さらなる態様において、本発明は、B B R - U D C A の結晶形態または非晶質形態または本明細書に開示される医薬組成物を含む経口剤形を提供する。例えば、一実施形態では、経口剤形は錠剤またはカプセル剤である。

#### 【 0 2 4 3 】

同位体標識化合物もまた本開示の範囲内である。本明細書で使用される場合、「同位体標識化合物」とは、1つ以上の原子が自然界で通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数原子数を有する原子によって置換された、それぞれ本明細書に記載されるようなその医薬塩およびプロドラッグを含む本開示の化合物を指す。本開示の化合物に組み込むことができる同位体の例には、それぞれ、<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F、および<sup>36</sup>C1などの水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体が含まれる。

#### 【 0 2 4 4 】

本明細書に開示されている化合物を同位体標識することにより、化合物は薬物および/または基質組織分布アッセイにおいて有用であり得る。トリチウム化(<sup>3</sup>H)化合物および炭素-14(<sup>14</sup>C)標識された化合物は、調製の容易さおよび検出可能性のために特に好ましい。さらに、重水素(<sup>2</sup>H)などのより重い同位体を用いる置換は、代謝の安定性の向上から得られる特定の治療上の利点、例えば、インビボ半減期の延長または必要な投与量の減少などを与えることができ、従って、状況によっては好ましい場合がある。薬学的塩、エステル、およびプロドラッグを含む、本発明で開示されている同位体標識化合物は、当該技術分野において知られている任意の手段によって調製することができる。

#### 【 0 2 4 5 】

さらに、通常豊富な水素(<sup>1</sup>H)を重水素などのより重い同位体で置換すると、例えば、吸収、分布、代謝および/または排泄(ADME)特性の改善から生じる特定の治療上の利点を得ることができ、効力、安全性、および/または忍容性が改善された薬物が作成される可能性がある。また、通常豊富な<sup>12</sup>Cを<sup>13</sup>Cに置き換えることで利点が得られる場合もまたある。国際公開第2007/005643号、同第WO2007/005644号、同第2007/016361号、および同第2007/016431号を参照。

#### 【 0 2 4 6 】

本発明で開示されている化合物の立体異性体(例えば、シスおよびトランス異性体)およびすべての光学異性体(例えば、RおよびS鏡像異性体)、ならびにそのような異性体のラセミ体、ジアステレオマーおよび他の混合物は、本開示の範囲内である。

#### 【 0 2 4 7 】

本発明の化合物の溶媒和物および多形も本明細書において企図される。本発明の化合物の溶媒和物には、例えば、水和物が含まれる。

#### 【 0 2 4 8 】

可能な製剤には、経口、舌下、頬、非経口(例えば、皮下、筋肉内、または静脈内)、直腸、経皮、鼻腔内、および吸入投与を含む局所投与に適したものが含まれる。特定の患者に対する最も適切な投与手段は、治療されている疾患または状態の性質および重症度、または使用されている治療の性質、および活性化合物の性質に依存する。

**【 0 2 4 9 】**

本発明に従って、様々な異性体比のいずれかを含む異性体混合物を利用することができる。例えば、2つの異性体のみを組み合わせる場合、50:50、60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1、または100:0の異性体比を含む混合物が本発明によって企図される。当業者は、より複雑な異性体混合物に対して類似の比率が企図されることを容易に理解する。

**【 0 2 5 0 】**

以下の実施例は、本発明の実施の例証であることを意味し、いかなる場合においても限定するものではない。

**【実施例】**

10

**【 0 2 5 1 】**

調製および分析を含む以下の実施例は、本発明の特定の態様および実施形態をさらに例証および示す。本発明の範囲は、以下の実施例の範囲によって限定されないことが理解されるべきである。

**【 0 2 5 2 】**

<一般的な方法 1 . X 線粉末回折 ( X R P D ) >

X R P D データは、以下の一般的なプロトコルに従って収集した。

**【 0 2 5 3 】****機器の方法**

自動サンプルチェンジャー、シータ - シータ ゴニオメーター、自動ビーム発散スリットおよび P S D V a n t e c - 1 検出器を備えた P A N a l y t i c a l X 線粉末回折計で X R P D パターンを収集した。X 線管の電圧および電流は、それぞれ 45 k V および 40 mA に設定した。回折計を調整し、データ収集の日にコランダム標準物質を使用して較正チェックを実行した。使用した X R P D パラメータを表 1 に列挙する。データは、ソフトウェアデータビューアによって収集および分析した。

20

**【 0 2 5 4 】**

30

40

50

## 【表 1】

表 1. XRPD テストのためのパラメータ

| パラメータ                | モデル   |                                  |
|----------------------|---|----------------------------------|
|                      | Empyrean<br>(エンピリアン)  | X' Pert <sup>3</sup><br>(エキスパート) |
| モード                  | 反射  | 反射                               |
| X 線波長                | Cu, $\kappa\alpha$<br>$\kappa\alpha 1 (\text{\AA}): 1.540598,$<br>$\kappa\alpha 2 (\text{\AA}): 1.544426,$<br>$\kappa\alpha 2/\kappa\alpha 1$ 強度比: 0.50 | 10                               |
| X 線管設定               | 45 kV, 40 mA  |                                  |
| 発散スリット               | 自動  | 固定 1/8°                          |
| スキャンモード              | 連続  |                                  |
| スキャン範囲<br>(° 2 シーダ)  | 3-40  | 20                               |
| スキャンステップ<br>時間 (s)   | 17.8  | 46.7                             |
| ステップサイズ (°<br>2 シーダ) | 0.0167  | 0.0263                           |
| テスト時間                | ~5 分 30 秒   | ~5 分 4 秒                         |
|                      |   | 30                               |

## 【0255】

&lt;一般の方法 2. 単結晶 X 線回折 (S C X R D) &gt;

S C X R D データは、B R U K E R D 8 V E N T U R E 回折計 (M o / K 放射、  
= 0.710) を使用して 153 K で収集した。偏光顕微鏡写真は、S h a n g h a i  
C e w e i P X S 9 - T 実体顕微鏡を使用して撮影した。

## 【0256】

&lt;一般の方法 3. 示差走査熱量測定 (D S C) &gt;

D S C は、T A I n s t r u m e n t s の T A Q 2 0 0 / Q 2 0 0 0 を使用して実施  
した。使用される詳細なパラメータを表 2 に列挙する。

## 【0257】

40

50

## 【表 2】

表 2. DSC テストのためのパラメータ

| パラメータ  | DSC              |
|--------|------------------|
| 方法     | ランプ              |
| サンプルパン | アルミニウム、シールド／オープン |
| 温度     | 25 °C – 設定温度     |
| 加熱速度   | 10 °C/分          |
| バージガス  | N <sub>2</sub>   |

## 【0258】

&lt;一般的方法 4. 熱重量分析 (TGA) &gt;

TGA データは、TA Instruments の TA Q500 / Q5000 TGA を使用して収集した。使用される詳細なパラメータを表 3 に列挙する。

## 【0259】

## 【表 3】

表 3. TGA テストのためのパラメータ

| パラメータ  | TGA            |
|--------|----------------|
| 方法     | ランプ            |
| サンプルパン | アルミニウム、オープン    |
| 温度     | 室温-設定温度        |
| 加熱速度   | 10 °C/分        |
| バージガス  | N <sub>2</sub> |

## 【0260】

&lt;一般的方法 5. 動的蒸気吸着 (DVS) &gt;

DVS は、SMS (表面測定システム) DVS 組み込み型を介して測定した。DVS テストのパラメータを表 4 に列挙する。

## 【0261】

10

20

30

40

50

【表 4】

表4. DVS テストのためのパラメータ

| パラメータ            | 値   |
|------------------|---|
| 温度               | 25°C  |
| サンプルサイズ          | 10-20 mg  |
| ガスおよび流速          | N <sub>2</sub> , 200 mL/分   |
| dm/dt            | 0.002%/分  |
| 最小 dm/dt 安定性持続時間 | 10 分  |
| 最大 平衡時間          | 360 分   |
| RH 范囲            | 無水形態に対して 0%RH-95%RH-<br>0%RH<br>水和物形態に対して 60%RH-95%RH-<br>0%RH-95%RH<br>90%RH-0%RH および 0%RH-90%RH<br>に対して 10%<br>RH ステップサイズ |
|                  | 95%RH-90%RH および 90%RH-<br>95%RH に対して 5%   |

【0262】

&lt;一般的方法 6 . 溶液核磁気共鳴 ( N M R ) &gt;

溶液 N M R は、D M S O - d<sub>6</sub> を使用して B r u k e r 4 0 0 M N M R 分光計で収集した。

【0263】

&lt;一般的な方法 7 . 高速液体クロマトグラフィー ( H P L C ) &gt;

A g i l e n t 1 2 6 0 / 1 1 0 0 H P L C が利用され、純度および溶解度測定のための詳細なクロマトグラフィー条件が表 5 に列挙されている。

【0264】

10

20

30

40

50

## 【表 5】

表 5. 純度および溶解度テストのための HPLC-DAD 方法

| パラメータ   | Agilent 1260/1100 DAD 検出器   |    |        |    |  |  |
|---------|---|----|--------|----|--|--|
| カラム     | Cosmosil C18 5um 150×4.6mm  |    |        |    |  |  |
| 移動層     | A: 10 mM NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> , H <sub>2</sub> O 中 (pH 2.2)<br>B: アセトニトリル |    |        |    |  |  |
|         | 純度  |    | 溶解度    |    |  |  |
|         | 時間 (分)  | %B | 時間 (分) | %B |  |  |
|         | 0.0   | 20 | 0.0    | 20 |  |  |
| 勾配表     | 15.0  | 45 | 6.0    | 60 |  |  |
|         | 25.0  | 90 | 7.0    | 60 |  |  |
|         | 30.0  | 90 | 7.1    | 20 |  |  |
|         | 30.1  | 20 | 10.0   | 20 |  |  |
|         | 35.0  | 20 | -      | -  |  |  |
| 実行時間    | 35.0 分  |    | 10.0 分 |    |  |  |
| ポスト時間   | 0.0 分   |    |        |    |  |  |
| 流速      | 1.0 mL/分  |    |        |    |  |  |
| 注入量     | 5 μL  |    |        |    |  |  |
| 検出波長    | UV 220 nm, 参照 500 nm  |    |        |    |  |  |
| カラム温度   | 30 °C   |    |        |    |  |  |
| サンプラー温度 | RT  |    |        |    |  |  |
| 希釈剤     | アセトニトリル : H <sub>2</sub> O (1:1, v/v)   |    |        |    |  |  |

## 【0265】

## 【表 6】

表 6. 溶解度テストのための HPLC-ELSD 方法

| パラメータ   | Agilent 1100 ELSD 検出器                                |    |
|---------|--|----|
| カラム     | Waters symmetry shield RP18 3.5um 150×4.6mm          |    |
| 移動相     | A: H <sub>2</sub> O 中 0.1%TFA<br>B: アセトニトリル中 0.1%TFA |    |
|         | 時間 (分)   | %B |
|         | 0.0  | 25 |
| 勾配表     | 10.0   | 90 |
|         | 11.0   | 90 |
|         | 11.1   | 25 |
|         | 15.0   | 25 |
| 実行時間    | 15.0 分   |    |
| 流速      | 1.0 mL/分   |    |
| 注入量     | 5 μL   |    |
| 検出器     | ELSD   |    |
| カラム温度   | 40 °C  | 20 |
| サンプラー温度 | RT   |    |
| 希釈剤     | アセトニトリル:H <sub>2</sub> O (1:1, v/v)                  |    |
| ELSD    | Alltech 3300   |    |
| 温度      | 50 °C  |    |
| ゲイン     | 2  |    |
| ガス流     | 3.0 L/分  |    |

10

20

30

## 【0266】

&lt;ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態 A &gt;

## 形態 A の調製および特性評価

## 【0267】

5 g の BBR-UDCA (混合結晶形態または非晶質形態) を 20 mL の EtOH/H<sub>2</sub>O (1:10, v/v) に加えた。混合物を室温で 5 時間攪拌した後、この混合物をろ過した。フィルターを蒸留水で洗浄した。形態 A (4.3 g) を得た。

## 【0268】

## 形態 A の XRPD および TGA 分析

XRPD (図 1) パターンは、3.98、7.06、7.34、7.93、8.79、9.47、11.70、11.94、12.34、12.55、13.90、14.17、15.14、15.50、16.16、16.54、16.78、17.53、17.67、18.23、19.03、19.98、20.87、21.13、21.96、23.49、24.24、24.97、25.50、26.63、27.60、28.06、28.63、29.40 および 30.49 ° の 2 値においてピークを含んだ。XRPD オーバーレイ (図 12) は、このサンプルの実験的 XRPD パターンが単結晶構造に由来する計算パターンとよく一致することを示し、サンプルが半-九水和物であることを示した。TGA データは図 28 に示した。100 まで、9.4% の重量損失を観察した (半-九水和物の理論上の重量損失は 10.0% であった)。

40

## 【0269】

50

<ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態B>

形態Bの調製および特性評価

5 g の B B R - U D C A を A C N / H<sub>2</sub>O ( 1 : 1, v / v ) 溶液に溶解した。タイプ B ( 1.6 g ) は、 A C N / H<sub>2</sub>O ( 1 : 1, v / v ) 溶液からゆっくりと蒸発させて得た。

【 0 2 7 0 】

形態BのX R P D、D S C およびT G A 分析

X R P D ( 図 2 ) パターンは、 7.39, 9.31, 12.41, 13.14, 14.37, 14.76, 15.53, 18.65, 21.79, 22.87, 25.27, 25.53 および 28.12 ° の 2 値においてピークを含んだ。T G A / D S C データは 図 20 に示した。150 ° まで加熱すると、12.2 % の重量損失が見られた。78.1 および 91.2 ( 開始温度 ) において 2 個の吸熱を観察した。

10

【 0 2 7 1 】

<ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態C>

形態Cの調製

B B R - U D C A のタイプ C ( 1.8 g ) は、 5 g の B B R - U D C A のイソプロピルアルコール / 酢酸イソプロピル ( I P A / I P A c ) ( 1 : 1, v / v ) 溶液からゆっくりと蒸発させることにより得た。

【 0 2 7 2 】

形態CのX R P D、D S C およびT G A 分析

20

X R P D ( 図 3 ) パターンは、 7.23, 10.42, 12.10, 13.37, 14.24, 14.48, 15.28, 15.95, 17.00, 18.17, 20.12, 21.77 および 25.47 ° の 2 値においてピークを含んだ。T G A / D S C データ ( 図 21 ) は、 150 ° まで加熱すると 11.6 % の重量損失を示し、 68.4 および 183.3 ( 開始温度 ) において 2 回の吸熱を伴った。

【 0 2 7 3 】

<ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態D>

形態Dの調製

5 g の B B R - U D C A の形態 A を酢酸エチルに加えた ( a w 0.2 ) 。得られた懸濁液を室温で 5 時間攪拌した後、混合物をろ過した。B B R - U D C A の形態 D ( 4.3 g ) を得た。

30

【 0 2 7 4 】

形態DのX R P D、D S C およびT G A 分析

X R P D ( 図 4 ) パターンは、 4.24, 6.79, 8.50, 10.25, 11.50, 13.62, 14.74, 15.20, 17.92, 18.39, 22.91 および 25.73 ° の 2 値においてピークを含んだ。T G A / D S C データ ( 図 22 ) は、 150 ° に加熱した後、 2.2 % の重量損失および 185.2 ( 開始温度 ) での吸熱を示した。

【 0 2 7 5 】

<ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態E>

40

形態Eの調製

5 g の B B R - U D C A の形態 A をジクロロメタン ( D C M ) 雰囲気に加えた。タイプ E ( 4.5 g ) は、 D C M での 24 時間後の固体蒸気拡散により得た。

【 0 2 7 6 】

形態EのX R P D、D S C およびT G A 分析

X R P D ( 図 5 ) パターンは、 8.59, 10.55, 11.36, 11.86, 12.46, 13.08, 13.38, 14.34, 15.57, 17.24, 17.72, 18.43, 19.66, 19.84, 20.35, 20.91, 21.36, 21.95, 23.21, 24.67, 25.04, 25.82, 26.12, 27.01, 27.84, 28.97, 30.35, 33.33, 34.54 および 36.06 ° の 2 値

50

においてピークを含んだ。

【0277】

<ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態H>

形態Hの調製

5 g の B B R - U D C A をアセトニトリル / H<sub>2</sub>O ( 1 : 1, v / v ) に溶解した。溶媒をゆっくりと蒸発させた後、沈殿物をろ過により収集した。得られた固体物を 0.5 - 2 時間 100 に加熱した後、室温まで冷却した。形態Hの B B R - U D C A ( 0.8 g )を得た。

【0278】

形態HのX R P D、D S C およびT G A 分析

X R P D ( 図 6 ) パターンは、 13.05, 14.63 および 25.46 ° の 2 値においてピークを含んだ。T G A / D S C データ ( 図 23 ) は、 150 に加熱した後に 7.9 % の重量損失を示し、 97.1 の吸熱 ( ピーク温度 ) および 138.3 の吸熱 ( 開始温度 ) を示した。

【0279】

<ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態I>

形態Iの調製

5 g の B B R - U D C A をテトラヒドロフラン / H<sub>2</sub>O ( 1 : 1, v / v ) に溶解した。溶媒を 24 時間ゆっくりと蒸発させた後、沈殿物をろ過により収集した。B B R - U D C A の形態I ( 0.9 g )を得た。

【0280】

形態IのX R P D、D S C およびT G A 分析

X R P D ( 図 7 ) パターンは、 4.19, 7.64, 10.03, 13.32, 13.84, 14.83, 16.73, 22.73, 25.61 および 28.57 ° の 2 値においてピークを含んだ。T G A / D S C データ ( 図 24 ) は、 150 に加熱した後、 10.7 % の重量損失を示し、 56.2 ( 開始温度 ) での吸熱および 79.6 ( 開始温度 ) での吸熱を示した。

【0281】

<ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態J>

形態Jの調製

5 g の B B R - U D C A の形態Aを、 0.5 - 2 時間、 N<sub>2</sub> 中で 100 に加熱し、次いで、 N<sub>2</sub> 保護を伴って室温まで冷却した。B B R - U D C A の形態J ( 4.4 g )を得た。

【0282】

形態JのX R P D、D S C およびT G A 分析

X R P D ( 図 8 ) パターンは、 4.61, 6.32, 7.38, 8.22, 9.21, 10.57, 11.73, 12.13, 12.62, 12.96, 13.87, 14.55, 14.78, 15.81, 16.48, 17.69, 18.39, 19.01, 20.06, 21.25, 22.13, 23.20, 24.47, 24.89, 26.31, 27.98, 30.25 および 33.35 ° の 2 値においてピークを含んだ。形態Jは、空気に触れると形態Aに変換する。

【0283】

<ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態P>

形態Pの調製

B B R - U D C A の形態P ( 3.8 g ) は、 M e O H / メチルエチルケトン ( 1 : 9, v / v ) 中の B B R - U D C A の 5 g の形態Aを 50 で 1 日間スラリー化することにより得られた。

【0284】

形態PのX R P D、D S C およびT G A 分析

X R P D ( 図 9 ) パターンは、 3.11, 5.01, 5.78, 7.26, 9.20,

10

20

30

40

50

10.10、10.79、11.65、13.70、14.59、15.22、16.1  
 9、16.54、17.05、18.06、18.68、20.52、21.09、21  
 .73、22.49、24.73、25.42、25.94および30.11°の2値  
 においてピークを含んだ。TGA/DSCデータ(図25)は、150に加熱した後に  
 8.8%の重量損失を示し、100.3(ピーク温度)の吸熱、122.5(ピーク  
 温度)の吸熱、および168.7(ピーク温度)の吸熱を示した。

【0285】

<ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態W>

形態Wの調製

BBR-UDCAの形態W(4.0g)は、シクロヘキサン/酢酸n-ブチル(1:4、v/v)中の5.0gのBBR-UDCAの形態Aを室温で1日間スラリー化することにより得た。

【0286】

形態WのXRPD、DSCおよびTGA分析

XRPD(図10)パターンは、6.49、7.16、8.51、10.21、12.01、13.13、13.90、14.42、15.18、15.57、16.03、16.45、16.74、17.08、17.85、18.39、19.61、20.43、21.39、21.70、23.51および25.21°の2値においてピークを含んだ。TGA/DSCデータ(図26)は、110に加熱した後7.2%の重量損失を示し、82.1の吸熱(ピーク温度)および106.4の吸熱(ピーク温度)を伴った。

【0287】

<ベルベリンウルソデオキシコール酸の形態X>

形態Xの調製

5gのBBR-UDCAの形態Aをn-ブタノールに溶解した。室温で24時間溶媒をゆっくりと蒸発させた後、沈殿物をろ過により収集した。BBR-UDCAの形態X(0.8g)を得た。

【0288】

形態XのXRPD、DSCおよびTGA分析

XRPD(図11)パターンは、3.63、6.61、7.24、10.49、11.95、13.51、14.26、14.54、15.14、16.01、16.82、18.28、20.26、21.08、21.49、21.90、25.60、26.40、27.31、29.34、30.59、31.01、34.04、34.68および36.91°の2値にピークを含んだ。TGA/DSCデータ(図27)は、140に加熱した後に17.0%の重量損失を示し、86.7(ピーク温度)での吸熱および189.1(ピーク温度)での吸熱を観察した。

【0289】

<安定性評価>

BBR-UDCAの形態AおよびBBR-UDCAの形態Dの物理的および化学的安定性を評価するために、サンプルを80(シーリング付き)で24時間、25/60%RH(オープン)および40/75%RH(オープン)で1週間保存した。両方のサンプルをXRPDおよびHPLCを使用して特性評価し、結果を次の表にまとめた。図13および図14にあるXRPDの結果は、3つのすべての条件下で、形態AとDの両方で結晶形態の変化を示さなかった。25/60%RH(オープン)および40/75%RH(オープン)での1週間の安定性の結果に基づくと、形態Aの物理的安定性は形態Dよりも優れていた。

【0290】

HPLC-DADの結果では、3つのすべての条件下で、形態AについてHPLC純度の低下は観察されず、形態Dについて純度の低下(0.5-1.7面積%)が観察され、形態Dのわずかな分解を示した。

10

20

30

40

50

【0291】

【表7】

表7. 形態Aおよび形態Dの加速安定性評価の要約

| 条件         | 形態    | 純度 (面積%) | 純度/<br>最初の純度 (%) |
|------------|-------|----------|------------------|
| -          | 形態 A  | 99.5     | -                |
| 80°C       | 形態 A  | 99.3     | 99.8             |
| 25°C/60%RH | 形態 A  | 99.4     | 99.9             |
| 40°C/75%RH | 形態 A  | 99.4     | 99.8             |
| -          | 形態 D  | 99.6     | -                |
| 80°C       | 形態 D  | 99.0     | 99.5             |
| 25°C/60%RH | 形態 D* | 98.9     | 99.3             |
| 40°C/75%RH | 形態 D* | 97.9     | 98.3             |

\*図14によると、結晶化度は減少した

【0292】

20 BBR - UDC Aの形態A、BBR - UDC Aの形態DおよびBBR - UDC A（結晶形態の品質管理なしの混合結晶）のサンプルは、25 / 60%RH（シーリング付き）および40 / 75%RH（シーリング付き）で1か月間保存した。XRPDおよびHPLCを使用してすべてのサンプルの特徴を評価し、結果を以下の表に要約した。3つすべての条件下で、形態Aと形態Dの両方で結晶形態の変化はなかった。形態Aと形態Dの両方が、BBR - UDC Aの混合結晶と比較してより良好な化学的安定性を示した。

【0293】

【表8】

表8. 1か月安定性評価の要約

| 出発物質 | 時点  | 条件         | 結晶形態 | 純度 (面積%) | 純度/<br>最初の純度 (%) |
|------|-----|------------|------|----------|------------------|
|      | 最初  | -          | 形態 A | 99.5     | -                |
| 形態 A | 1か月 | 25°C/60%RH | 形態 A | 99.3     | 99.8             |
|      | 1か月 | 40°C/75%RH | 形態 A | 99.4     | 99.9             |
|      | 最初  | -          | 形態 D | 99.6     | -                |
| 形態 D | 1か月 | 25°C/60%RH | 形態 D | 97.2     | 97.6             |
|      | 1か月 | 40°C/75%RH | 形態 D | 94.7     | 95.1             |
|      | 最初  | -          | 混合   | 99.0     | -                |
| 混合結晶 | 1か月 | 25°C/60%RH | 混合   | 90.8     | 91.7             |
|      | 1か月 | 40°C/75%RH | 混合   | 88.7     | 89.6             |

【0294】

&lt;吸湿性評価&gt;

BBR - UDC Aの形態Aの動的蒸気吸着(DVS)等温線プロットは、25において様々な湿度、60%RH - 95%RH - 0%RH - 95%RH(60%周囲湿度であった)で収集した。結果を図15に示す。DVSプロットが示すように、10%RHと20

10

20

30

40

50

% R H の間で段階様の重量損失を観察した。25 / 80% R H で 9.9% の水分吸収が観察され、これは TGA の重量減少と一致した。図 16 に示される XRPD オーバーレイは、DVS 後に結晶形態の変化がないことを示しており、これは形態 A の良好な物理的安定性を示した。

【0295】

BBR-UDCA の形態 D の吸湿性を調べるために、形態 D の DVS 等温線プロットを 25 にて 0 - 95% R H で収集した。結果を図 17 に示す。25 / 80% R H で 4.1% の吸水を観察したが、90% R H を超えると明らかな増加が観察され、95% R H では 24.5% の吸水であった。DVS テストの結果は、形態 D が高湿度で潮解したことを示した。

10

【0296】

< 偏光顕微鏡 (PLM) >

サンプルの形態の観察のために、BBR-UDCA の形態 A および BBR-UDCA の形態 D の PLM 特徴付けを行った。針状粒子が形態 A サンプルで観察され、粒子サイズは 20 μm - 50 μm であった。タイプ D サンプルの場合、粒子サイズは約 10 μm であった。

【0297】

< 平衡水溶解度 >

約 5 mg の各結晶形態の固体（それぞれ、BBR-UDCA の形態 A および BBR-UDCA の形態 D）を別々の 3 mL ボトルで秤量し、1 mL の水に懸濁し、RT で 24 時間スラリー化し（1000 rpm）、その後 10000 rpm で 3 分間遠心分離した。得られた残留固体を XRPD により特徴付けし、上清を HPLC-DAD/ELSD により測定した。UDCA の UV 吸収が乏しいことに起因して、DAD は BBR 用のみの検出器として使用され、ELSD は BBR と UDCA の両方に使用した。図 18 に示すように、初期結晶型に関係なく、溶解度試験後の両方の残留固体の結晶型は形態 A であり、溶解度実験中に形態 D が形態 A に変換したことを示した。出発物質として形態 A を使用した場合、検出器として DAD または ELSD を使用すると、BBR の溶解度はそれぞれ 0.35 mg/mL または 0.33 mg/mL であった。UDCA の溶解度は 0.42 mg/mL であり、モル比が 0.94 : 1 (BBR : UDCA) であることを示した。出発物質として形態 D を使用した場合、検出器として DAD または ELSD を使用すると、BBR の溶解度はそれぞれ 0.42 mg/mL または 0.41 mg/mL であった。UDCA の溶解度は 0.52 mg/mL であり、モル比が 0.93 : 1 (BBR : UDCA) であることを示した。1 : 1 からの逸脱の理由は、HTD 1801 が水に溶けた後、少量の不均衡が発生し、その量が限られているために XRPD で検出されることが困難であった可能性がある。

20

【0298】

これらの結果によれば、形態 D は形態 A よりも良好な水への溶解度を示した。

30

【0299】

【表 9】

表 9. 溶解度評価の要約

40

| 出発物質  | 残留固体の形態 | BBR の溶解度 | BBR の溶解度 | UDCA の溶解度 |
|-------|---------|----------|----------|-----------|
|       |         | (mg/mL)* | (mg/mL)† | (mg/mL)‡  |
| タイプ A | タイプ A   | 0.35     | 0.33     | 0.42      |
| タイプ D | タイプ A   | 0.42     | 0.41     | 0.52      |

\*: DAD を検出器として使用

†: ELSD を検出器として使用.

50

## 【 0 3 0 0 】

< 単結晶の成長および構造解析 >

化合物 H T D 1 8 0 1 半 - 九水和物の単結晶は、 A C N / H<sub>2</sub>O ( 1 : 5 、 v : v ) / M T B E 混合溶媒系における液体蒸気拡散により得た。この単結晶の S C X R D 特性評価および構造解析により、单斜晶系および P 2<sub>1</sub> 空間群スペースグループにあることを確認した。非対称単位ごとに 2 個の B B R カチオン、 2 個の U D C A アニオン、および 9 個の H<sub>2</sub>O 分子があるが、各単位格子は 2 つの非対称単位が含まれる。つまり、単位格子あたり 4 個の B B R カチオン、 4 個の U D C A アニオン、および 18 個の H<sub>2</sub>O 分子がある。隣接する U D C A アニオンおよび H<sub>2</sub>O 分子は互いに結合して、分子間水素結合 ( O H · · O ) により 1 次元の線形チャネルを備えた 3 次元超分子フレームワーク構造を形成し、 B B R カチオンは - 相互作用によってチャネル内に秩序正しく重なり合っており、最終的に結晶の 3 - D 結晶構造を形成する。

## 【 0 3 0 1 】

10

20

30

40

50

【表 10】

| 表 10. HTD1801 半-九水和物単結晶の構造情報および精製パラメータ |   |
|--|---|
| 同定コード                                  | CP2276  |
| 経験式                                    | C <sub>44</sub> H <sub>66</sub> NO <sub>12.5</sub>  |
| 式量                                     | 808.97  |
| 温度                                     | 153.15 K  |
| 波長                                     | Mo K $\alpha$ (0.71073 Å)   |
| 結晶系, 空間群                               | 单斜晶系, P2 <sub>1</sub>   |
| 単位格子次元                                 | $a = 23.5456(12) \text{ Å}$<br>$b = 7.4294(4) \text{ Å}$<br>$c = 25.3314(13) \text{ Å}$<br>$\alpha = 90^\circ$<br>$\beta = 109.860(2)^\circ$<br>$\gamma = 90^\circ$ |
| 体積                                     | 4167.7(4) Å <sup>3</sup>  |
| Z, 計算密度                                | 4, 1.289 g/cm <sup>3</sup>  |
| 吸収計数                                   | 0.093 mm <sup>-1</sup>  |
| F(000)                                 | 1748.0  |
| 結晶サイズ                                  | 0.1 x 0.025 x 0.01 mm   |
| データ収集のための 2 シータ範囲                      | 4.826° to 55.266°   |
| 制限指標                                   | -30 = h = 30<br>-9 = k = 9<br>-33 = l = 32  |
| 反射収集/独特                                | 89416 / 19234 [R(int) = 0.2125]   |
| 完全性                                    | 99.00 %   |
| リファイン方法                                | $F^2$ に対するフルマトリクス最小自乗   |
| データ / 制限 / パラメータ                       | 19234 / 19 / 1097   |
| $F^2$ に対する適合度                          | 1.006   |
| 最終 R 指標 [I>2シグマ(I)]                    | R <sub>1</sub> = 0.0881, wR <sub>2</sub> = 0.1238   |
| 最大差ピーカおよびホール                           | 0.28 and -0.30 e·Å <sup>-3</sup>  |

## 【0302】

X R P D オーバーレイ (図 12) は、形態 A の X R P D パターンが、得られた単結晶の X R P D パターンと良好に一致することを示した。さらに、形態 A の T G A データは、9.4 % の重量損失が観察されたことを示したが、半-九水和物の理論上の重量損失は 10.0 % であった。これらの結果はすべて、形態 A が B B R - U D C A の半-九水和物であることを示した。

## 【0303】

出願人の開示は、図面を参照して好ましい実施形態において本明細書に記載されており、図中では、同様の番号は同一または同様の要素を表す。本明細書を通して「一実施形態」、「実施形態」、または同様の用語への言及は、実施形態に関連して説明される特定の特徴、構造、または特性が本発明の少なくとも一つの実施形態に含まれることを意味する。したがって、「一実施形態では」、「実施形態では」というフレーズ、および本明細書

10

20

30

40

50

全体にわたる類似の文言の出現は、必ずしもそうというわけではないが、すべて同じ実施形態を指す。

【0304】

出願人の開示の記載された特徴、構造、または特性は、1つ以上の実施形態において任意の適切な方法で組み合わせることができる。本明細書の説明においては、本発明の実施形態の完全な理解を提供するために、多数の特定の詳細が列挙されている。しかし、当業者は、出願人の組成および/または方法が、1つ以上の特定の詳細なしで、または他の方法、構成要素、材料などを用いて、実施することができることを認識する。他の例では、本開示の態様を曖昧にすることを避けるために、周知である構造、材料、または操作は詳細には図示または説明されていない。

10

【0305】

本明細書および添付の特許請求の範囲において、単数形「a」、「a n」、および「t h e」は、文脈がそうでないことを明確に示さない限り、複数の言及を含む。

【0306】

別に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと類似または同等の任意の方法および材料も本開示の実施または試験に使用することができるが、好みしい方法および材料をここで説明する。本明細書に列挙された方法は、開示された特定の順序に加えて、論理的に可能な任意の順序で実行され得る。

20

【0307】

＜参照による組み込み＞

本開示において、特許、特許出願、特許刊行物、雑誌、書籍、論文、ウェブコンテンツなど、他の文書への参照および引用が行われた。そのような文書はすべて、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。参照により本明細書に組み込まれると言われるが、既存の定義、声明、または本明細書に明示的に記載されている他の開示資料と矛盾するいかなる資料またはその一部も、その組み込まれた資料と本開示資料との間に矛盾が生じない程度でのみ、組み込まれる。矛盾が生じた場合には、矛盾は、好みしい開示として本開示を支持して解決されるべきである。

【0308】

＜等価物＞

30

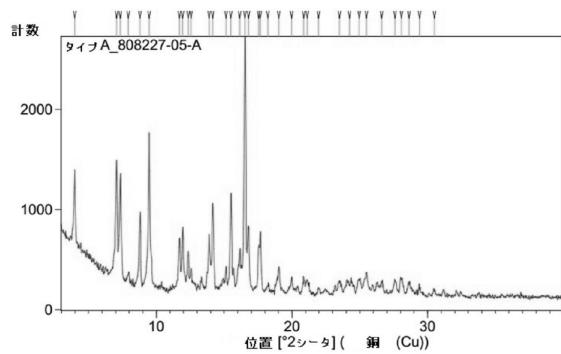
本明細書に開示される代表的な例は、本発明を例証することを手助けすることを意図しており、本発明の範囲を限定することを意図するものではなく、そのように解釈されるべきでもない。実際、本明細書に示され記載されたものに加えて、本発明の様々な改変およびその多くのさらなる実施形態は、以下の実施例、ならびに本明細書に引用された科学文献および特許文献への参照を含む、本明細書の全内容から当業者に明らかになる。上記の例は、その様々な実施形態およびその等価物において本発明の実施に適合させることができる重要な追加情報、例示、およびガイダンスを含む。

40

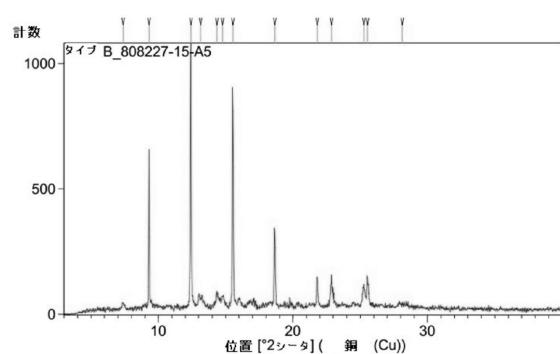
50

【図面】

【図 1】

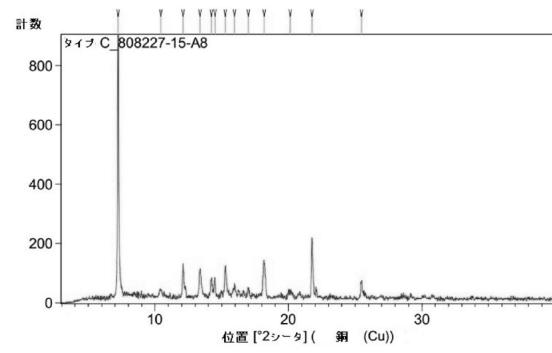


【図 2】

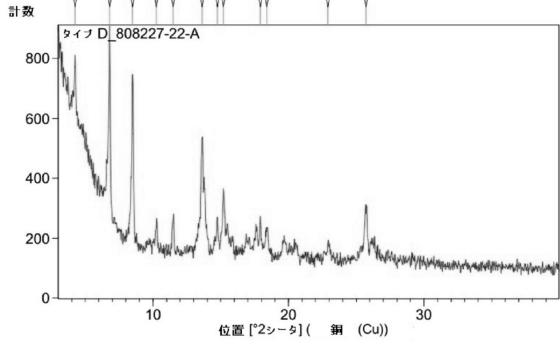


10

【図 3】



【図 4】



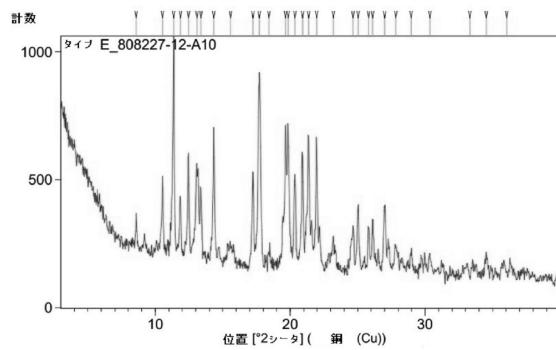
20

30

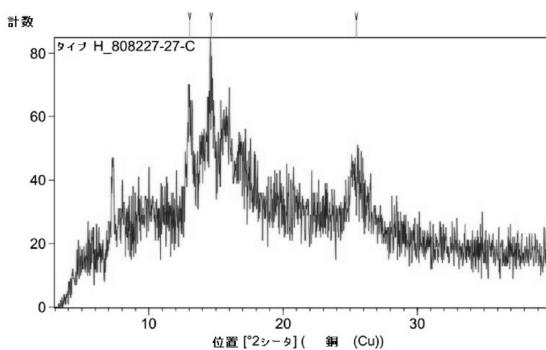
40

50

【図 5】

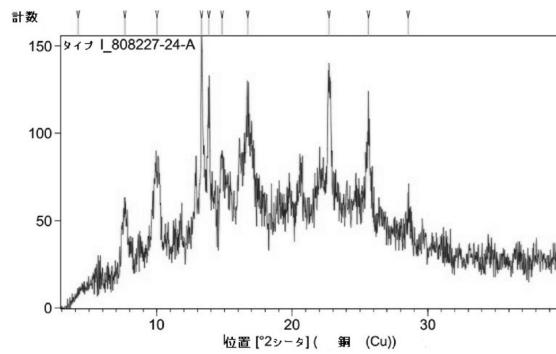


【図 6】

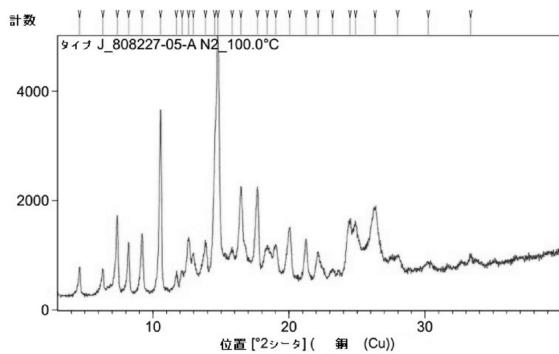


10

【図 7】



【図 8】



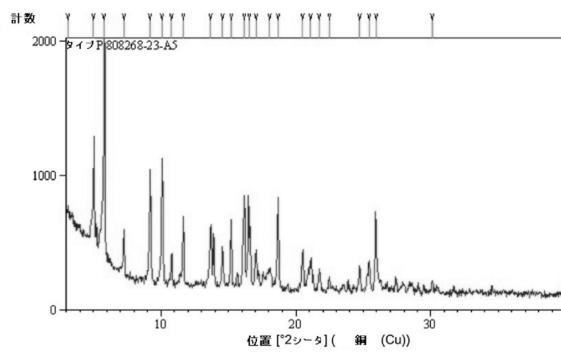
20

30

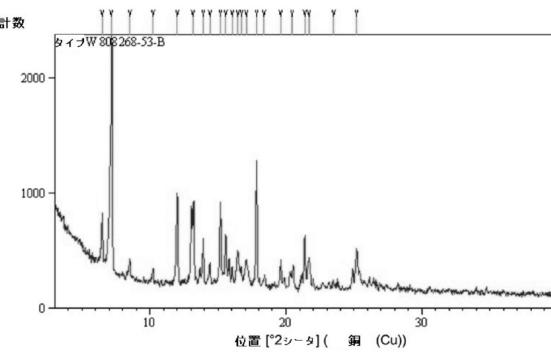
40

50

【図 9】

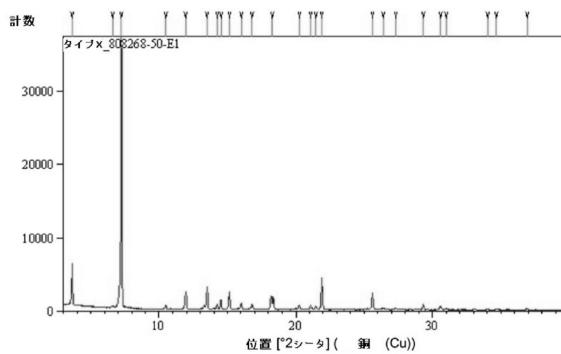


【図 10】

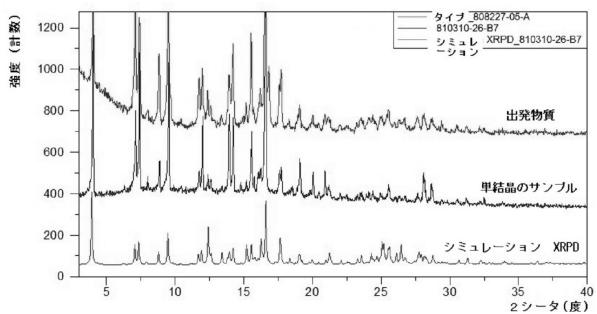


10

【図 11】



【図 12】



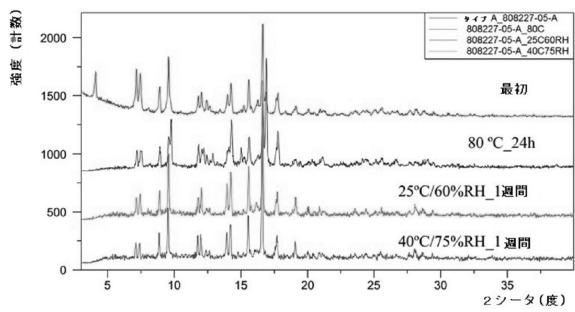
20

30

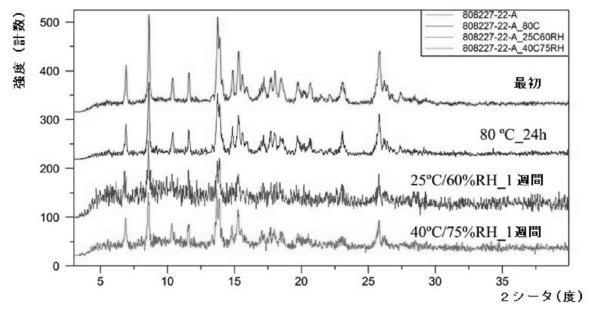
40

50

【図 1 3】

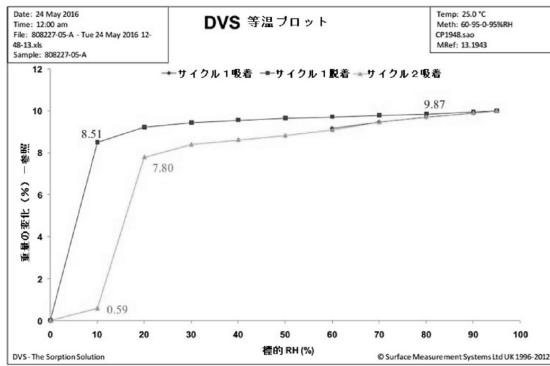


【図 1 4】

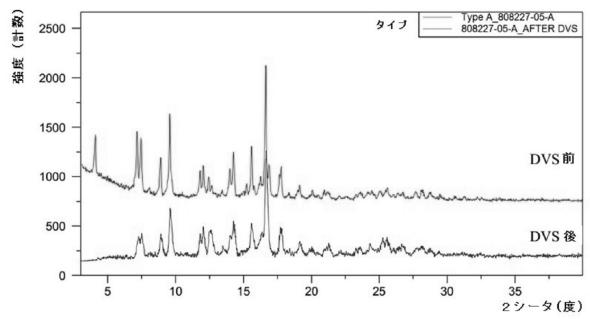


10

【図 1 5】



【図 1 6】



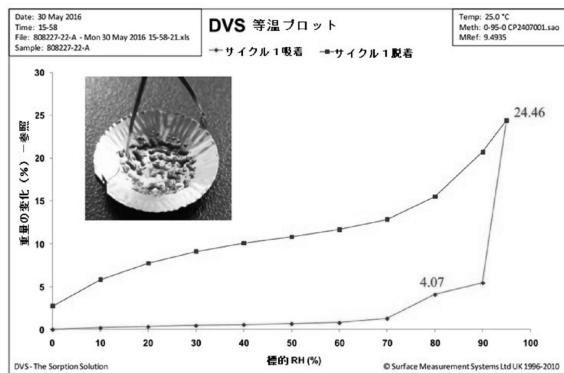
20

30

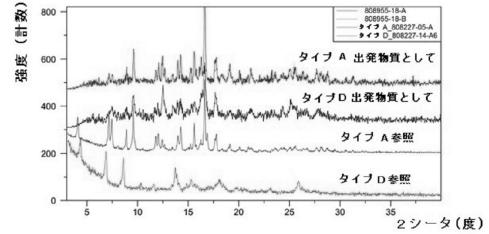
40

50

【図 17】



【図 18】



10

【図 19】

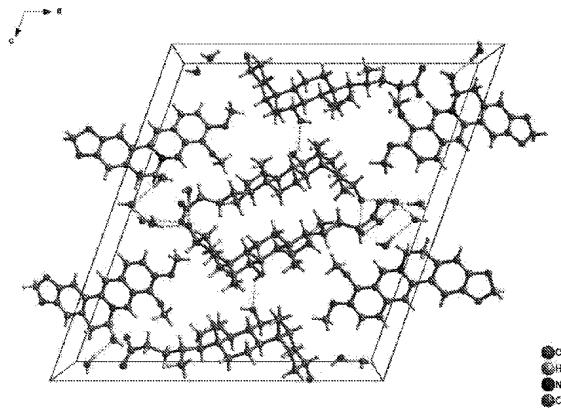
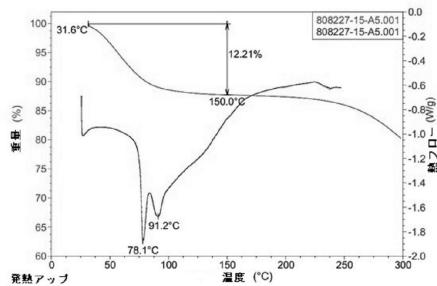


FIG.19

【図 20】



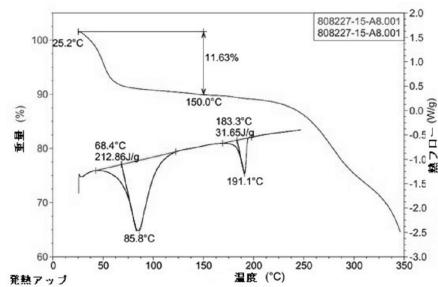
20

30

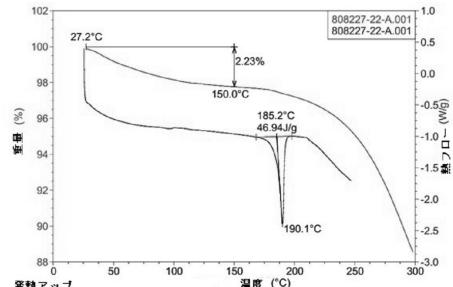
40

50

【図 2 1】

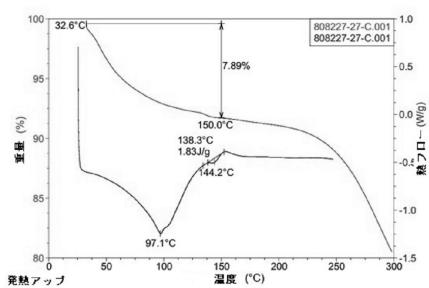


【図 2 2】

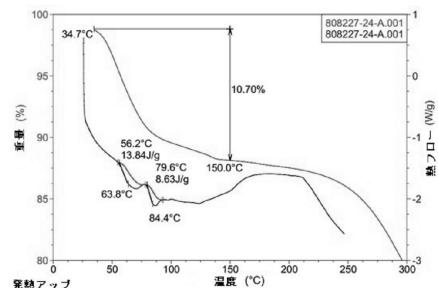


10

【図 2 3】



【図 2 4】



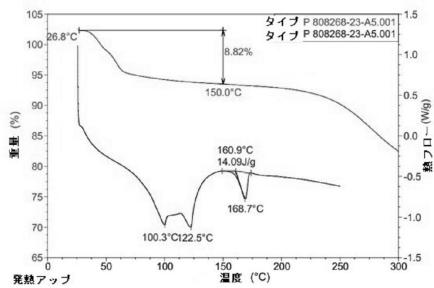
20

30

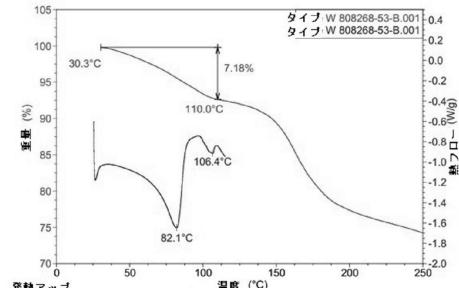
40

50

【図 2 5】

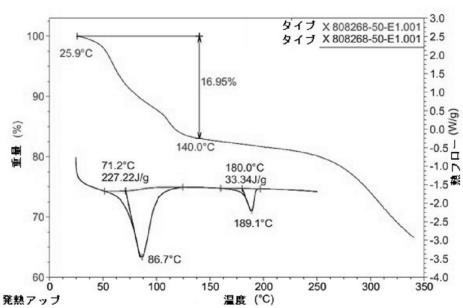


【図 2 6】

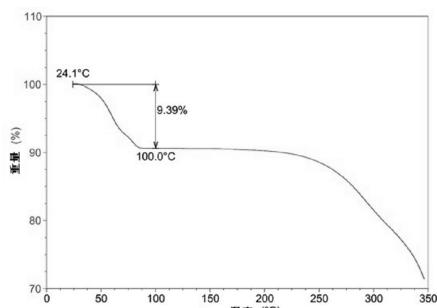


10

【図 2 7】



【図 2 8】



20

30

40

50

【図29】

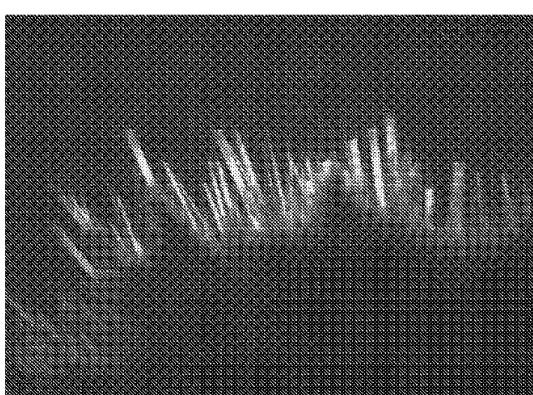
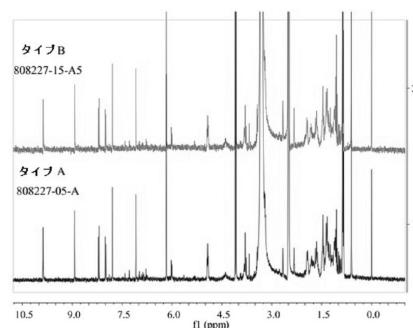


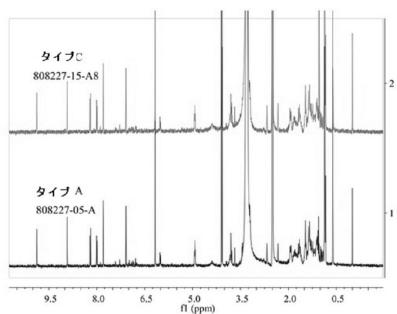
FIG.29

【図30】

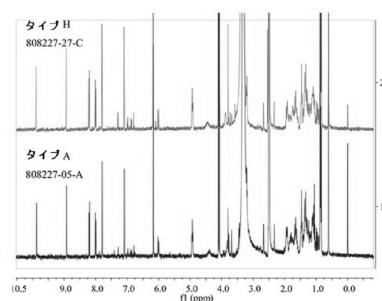


10

【図31】



【図32】



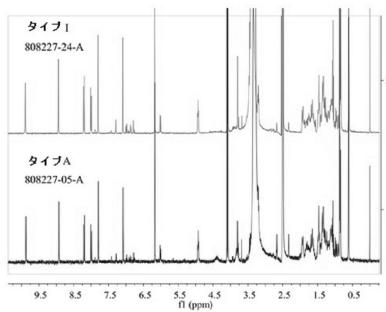
20

30

40

50

【図 3 3】



【図 3 4】

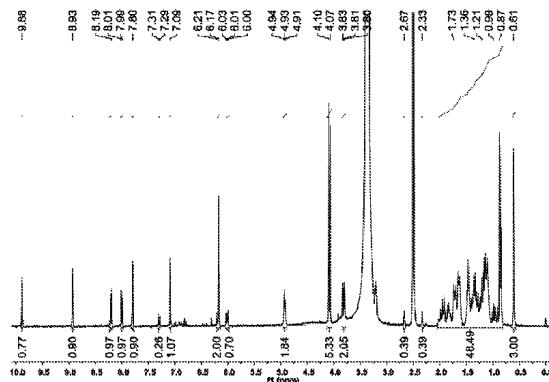


FIG.34

10

【図 3 5】

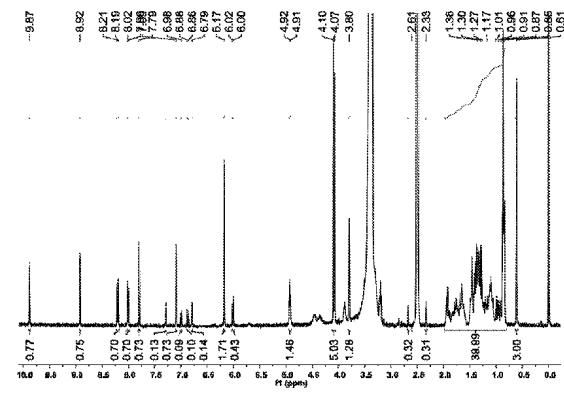


FIG.35

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

| F I                    | C S P          |
|------------------------|----------------|
| A 61K 45/00 (2006.01)  | A 61K 45/00    |
| A 61K 45/06 (2006.01)  | A 61K 45/06    |
| A 61P 1/16 (2006.01)   | A 61P 1/16     |
| A 61P 3/02 (2006.01)   | A 61P 3/02 102 |
| A 61P 3/04 (2006.01)   | A 61P 3/02 104 |
| A 61P 3/06 (2006.01)   | A 61P 3/02 107 |
| A 61P 3/10 (2006.01)   | A 61P 3/02 109 |
| A 61P 9/00 (2006.01)   | A 61P 3/04     |
| A 61P 31/12 (2006.01)  | A 61P 3/06     |
| C 07C 53/136 (2006.01) | A 61P 3/10     |
|                        | A 61P 9/00     |
|                        | A 61P 31/12    |
|                        | C 07C 53/136   |
|                        | C 07D 455/03   |

クト ガンリ・セカンド・ロード ナンバー 11 ゾンハイシン・イノベーション・インダストリア  
ル・シティー ビルディング・18 ビー ファースト・フロア ユニット・02

## (72)発明者

リュウ, リーピン

中華人民共和国 518000 グアンドン シエンツエン ロンガン・ディストリクト ガンリ・セ  
カンド・ロード ナンバー 11 ゾンハイシン・イノベーション・インダストリアル・シティー ビ  
ルディング・18 ビー ファースト・フロア ユニット・02

## (72)発明者

フ, シンシャン

中華人民共和国 518000 グアンドン シエンツエン ロンガン・ディストリクト ガンリ・セ  
カンド・ロード ナンバー 11 ゾンハイシン・イノベーション・インダストリアル・シティー ビ  
ルディング・18 ビー ファースト・フロア ユニット・02

## 合議体

審判長 井上 典之

審判官 富永 保

審判官 松元 麻紀子

## (56)参考文献

中国特許出願公開第105693805号明細書 (CN, A)

松岡 正邦監修、結晶多形の基礎と応用、株式会社 シーエムシー出版、2010年10月  
22日、普及版 第1刷発行、第105~117頁、第181~191頁

Patrick AUGUSTIJNS, et al., Solvent Systems and Their Selection in Pharmaceutics and Biopharmaceutics、米国、Springer、2007年、pp. 53-109

## (58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C07D

C A P L U S / R E G I S T R Y ( S T N )