I624261

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I624261 B**

(45)公告日： 中華民國 107 (2018) 年 05 月 21 日

(21)申請案號：103115080 (22)申請日： 中華民國 103 (2014) 年 04 月 25 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/554 (2006.01)* *C07D281/10 (2006.01)*

A61P1/16 (2006.01)

(30)優先權：2013/04/26 瑞典 1350517-7

(71)申請人：艾爾比瑞歐公司 (瑞典) ALBIREO AB (SE)

瑞典

(72)發明人：柏林 馬丁 BOHLIN, MARTIN (SE)；特傑尼爾德 艾瑞卡 TJERNELD, ERICA (SE)；維斯特馬克 安卓斯 VESTERMARK, ANDREAS (SE)；亞曼 茵格維 (SE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 02/50051A1

審查人員：劉祥音

申請專利範圍項數：31 項 圖式數：21 共 60 頁

(54)名稱

結晶修飾物

CRYSTAL MODIFICATIONS

(57)摘要

本發明係關於 N-{(2R)-2-[({[3,3-二丁基-7-(甲硫基)-1,1-二氧離子基-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并硫氮呼-8-基]氧基}乙醯基)胺基]-2-苯基乙醇基}甘膠酸(依洛昔巴特(elobixibat))之結晶修飾物，更特定而言結晶修飾物 I、IV、MeOH-1、EtOH-1、1-PrOH-1 及 2-PrOH-1。本發明亦係關於製備該等結晶修飾物之方法及包含結晶修飾物 IV 之醫藥組合物。

The present invention relates to crystal modifications of N-{(2R)-2-[({[3,3-dibutyl-7-(methyl-thio)-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-8-yl]oxy}acetyl)amino]-2-phenylethanolyl} glycine (elobixibat), more specifically crystal modifications I, IV, MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 and 2-PrOH-1. The invention also relates to a process for the preparation of these crystal modifications and to a pharmaceutical composition comprising crystal modification IV.

指定代表圖：

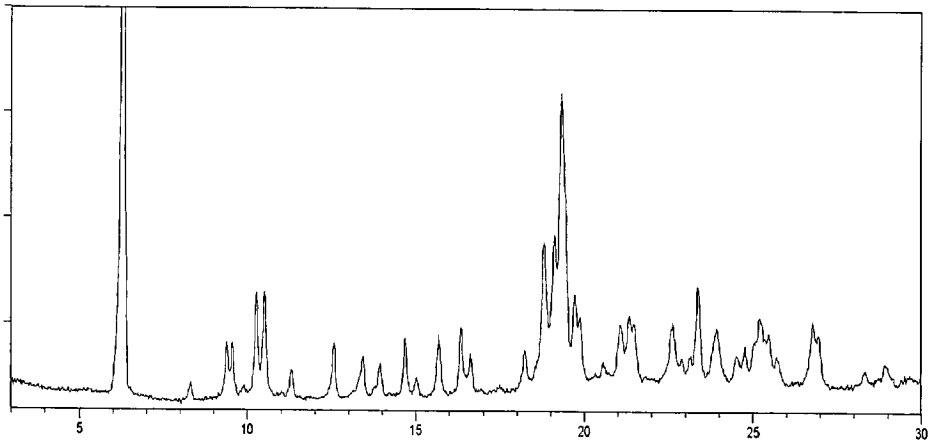


圖 1

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

結晶修飾物

CRYSTAL MODIFICATIONS

本發明係關於*N*-{(2R)-2-[({[3,3-二丁基-7-(甲硫基)-1,1-二氧離子基-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并硫氮呼-8-基]氧基}乙醯基)胺基]-2-苯基乙醇基}甘胺酸(依洛昔巴特(elobixibat))之結晶修飾物、更特定而言結晶修飾物I、IV、MeOH-1、EtOH-1、1-PrOH-1及2-PrOH-1。本發明亦係關於製備該等結晶修飾物之方法及包含結晶修飾物IV之醫藥組合物。

【先前技術】

WO 02/50051揭示化合物1,1-二側氧基-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(*N*-{(R)-1'-苯基-1'-[*N*'-(羧甲基)胺甲醯基]甲基}胺甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并硫氮呼(依洛昔巴特；IUPAC名稱：*N*-{(2R)-2-[({[3,3-二丁基-7-(甲硫基)-1,1-二氧離子基-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并硫氮呼-8-基]氧基}乙醯基)胺基]-2-苯基乙醇基}甘胺酸)。此化合物係迴腸膽汁酸轉運體(IBAT)抑制劑，其可用於治療或預防諸如異常血脂症、便秘、糖尿病及肝病等疾病。根據WO 02/50051之實驗部分，製備依洛昔巴特中之最後合成步驟係由在酸性條件下水解第三丁氧基酯組成。藉由在減壓下蒸發反應混合物並藉由製備型HPLC使用乙腈/乙酸銨緩衝液(50:50)作為洗脫劑純化殘餘物來獲得粗製化合物(實例43)。在冷凍乾燥產物後，未鑑別出結晶物質。

期望發現在穩定性方面足夠適於調配為醫藥之依洛昔巴特形式。

在形成本發明之基礎之結晶研究中，使用X射線粉末繞射(XRPD)技術觀察到依洛昔巴特藉由在結構中納入溶劑分子可自許多溶劑或溶劑混合物結晶，藉此形成特定溶劑合物或混合型溶劑合物。因此，在許多溶劑或溶劑組合中獲得依洛昔巴特之不同結晶修飾物。當使用相同溶劑時甚至亦可獲得不同結晶修飾物。此外，使用熱重分析(TGA)可推斷出，相同結晶修飾物之不同試樣可含有不同量之溶劑。當自結晶溶劑合物蒸發所納入之有機溶劑分子時可獲得依洛昔巴特之其他結晶修飾物。因此，支持本申請案之實驗工作發現，依洛昔巴特之許多結晶修飾物不穩定，及/或觀察到其轉化為其他結晶修飾物。因此，藉由重複類似實驗難以獲得一致結果。

可藉由以下揭露不同的溶劑化結晶修飾物：使用極快X射線檢測器並自欲至試樣架上分析之固體材料漿液提取濕試樣，將試樣保持在實驗溫度下且然後在試樣乾燥時迅速且重複分析該試樣。此技術可顯示初始形成之溶劑合物或混合型溶劑合物、去溶劑化修飾物或兩者之混合物。若存在一種以上部分或完全去溶劑化之結晶修飾物，則XRPD數據甚至更可能發生變化。因此，僅獲得純結晶修飾物之XRPD數據係另一挑戰。

各種結晶修飾物可能具有眾多缺點，包括結晶度易變及處置與調配困難。因此，業內需要穩定性、散裝處置及溶解性方面之性質有所改良之穩定的依洛昔巴特結晶修飾物。因此，本發明之目標係提供穩定且高度結晶之依洛昔巴特結晶修飾物。

【發明內容】

本發明提供依洛昔巴特之各種結晶修飾物。在一態樣中，結晶修飾物係依洛昔巴特之單水合物。單水合物包括與每莫耳依洛昔巴特結晶結合之0.9-1.1莫耳水。此處所計算水之量不包括吸附至晶體之表面之水。在某些實施例中，單水合物可穩定至少一年，例如至少17個

月。

在可與第一態樣相關之另一態樣中，本發明提供依洛昔巴特之結晶單水合物，其中該結晶形式係藉由以下方式來製備：形成依洛昔巴特單醇化物，將單醇化物實質上轉化為非溶劑合物並將非溶劑合物暴露於水蒸氣。單醇化物可為甲醇化物、乙醇化物、1-丙醇化物、2-丙醇化物或該等醇之混合物。在某些實施例中，在不形成單醇化物作為中間體之情形下不可形成單水合物。

本發明亦包括其他結晶修飾物(包括結晶修飾物I及結晶修飾物IV)以及用於製備該等結晶修飾物之中間體。

本發明進一步提供治療本文所闡述病況之方法及本文所闡述之結晶修飾物在治療本文所闡述病況及製造用於治療本文所闡述病況之藥劑中之用途。

【圖式簡單說明】

圖1顯示結晶修飾物IV之X射線粉末繞射圖。

圖2顯示結晶修飾物EtOH-1之X射線粉末繞射圖。

圖3顯示結晶修飾物EtOH-1 (實線，底部)與IV (虛線，頂部)之X射線粉末繞射圖間之比較。

圖4顯示結晶修飾物I之X射線粉末繞射圖。

圖5顯示結晶修飾物IV在TGA分析之前(底部)及之後(頂部)之X射線粉末繞射圖。

圖6顯示自甲醇、乙醇、1-丙醇及2-丙醇獲得之結晶修飾物IV之X射線粉末繞射圖(自底部)。

圖7顯示自甲醇、乙醇、1-丙醇及2-丙醇獲得之結晶修飾物MeOH-1、EtOH-1、1-PrOH-1及2-PrOH-1之X射線粉末繞射圖(自底部)。

圖8顯示結晶修飾物MeOH-1之X射線粉末繞射圖。

圖9顯示結晶修飾物1-PrOH-1之X射線粉末繞射圖。

圖10顯示結晶修飾物2-PrOH-1之X射線粉末繞射圖。

圖11顯示結晶修飾物IV之DVS質量改變圖形。該兩個曲線顯示%RH改變(右側y軸)及試樣重量%反應(左側y軸)。在圖表之最左側顯示預乾燥步驟。

圖12A及12B顯示水吸收隨結晶修飾物IV之%RH變化之圖形。圖12A中所使用之試樣係自以實驗室規模產生之物質獲得，且圖12B中所使用之試樣係自以中間工廠規模產生之GMP物質獲得。

圖13顯示結晶修飾物I之DVS質量改變圖形。該兩個曲線顯示%RH改變(右側y軸)及試樣重量%反應(左側y軸)。在圖表之最左側顯示預乾燥步驟。

圖14顯示水吸收隨結晶修飾物I之%RH變化之圖形。

圖15顯示在略微不交叉之偏振器與使用10倍物鏡之間拍下之結晶修飾物IV之顯微圖。

圖16顯示在略微不交叉之偏振器與使用10倍物鏡之間拍下之結晶修飾物I之顯微圖。

圖17顯示結晶修飾物I及結晶修飾物IV之高解析X射線粉末繞射圖。

圖18顯示結晶修飾物I、包含結晶修飾物I之錠劑及安慰劑錠劑之高解析X射線粉末繞射圖。

圖19顯示結晶修飾物I、於40℃、75%相對濕度下儲存8週後之包含結晶修飾物I之錠劑及安慰劑錠劑之高解析X射線粉末繞射圖。

圖20顯示結晶修飾物IV、包含結晶修飾物IV之錠劑及安慰劑錠劑之高解析X射線粉末繞射圖。

圖21顯示結晶修飾物IV、於40℃、75%相對濕度下儲存8週後之包含結晶修飾物IV之錠劑及安慰劑錠劑之高解析X射線粉末繞射圖。

【實施方式】

在第一態樣中，本發明係關於依洛昔巴特之結晶修飾物IV。已驚奇地發現，可自初始認為係最穩定之乾燥形式者(結晶修飾物I)起始獲得此極穩定之依洛昔巴特結晶修飾物。在I期及II期臨床試驗中使用結晶修飾物I作為藥物物質。當在約0℃與70℃之間(例如在約0℃與25℃之間)之溫度下在乙醇或乙醇與水之混合物中漿液化此結晶修飾物I時，逐漸獲得另一結晶修飾物，即乙醇溶劑合物EtOH-1。已證實此溶劑合物為單乙醇化物。在(例如)減壓及升高之溫度下乾燥此溶劑合物後，EtOH-1失去其溶劑合物分子且變為部分結晶非溶劑合物。當隨後將非溶劑合物暴露於來自空氣之水分時，其易於吸收一當量水。在該兩相轉化期間，或多或少地保存結晶結構。發現所得單水合物(在下文稱作結晶修飾物IV)在(例如)環境開放條件下可穩定的儲存至少高達17個月。另外，此結晶修飾物較結晶修飾物I及依洛昔巴特之其他較少結晶形式具有更好的熱力學穩定性及更高更一致的結晶度。

此後發現依洛昔巴特在室溫下在其他醇(例如甲醇、1-丙醇及2-丙醇)或醇與水之50:50體積混合物中之表現類似。在該等條件下，可自漿液獲得與EtOH-1實質上等結構之溶劑合物MeOH-1、1-PrOH-1及2-PrOH-1。由此形成之醇溶劑合物之表現與EtOH-1之類似之處在於，其在其開始失去其溶劑合物分子時形成中間體，且然後當實質上蒸發掉醇時，其吸收水並轉化為修飾物IV。圖6顯示自不同醇獲得之修飾物IV之X射線粉末繞射數據。

此穩定結晶修飾物IV之分離不那麼直截。儘管結晶修飾物IV係單水合物，但其不可直接自粗製依洛昔巴特或結晶修飾物I獲得，此乃因當在水與醇之混合物中攪拌該等時，而是形成醇溶劑合物(MeOH-1、EtOH-1、1-PrOH-1或2-PrOH-1)。相信醇溶劑合物在該等條件下為熱力學上更穩定之結晶修飾物。有趣地，若不首先藉由(例

如)乾燥自溶劑合物之結晶結構去除醇分子，則醇溶劑合物即使在暴露於100%相對濕度時亦不能自發地轉化為結晶修飾物IV。

在一個實施例中，本發明係關於具有利用CuKα1輻射獲得且在°2θ位置6.3 ± 0.2及/或19.4 ± 0.2處具有至少特定峰之X射線粉末繞射(XRPD)圖案之結晶修飾物IV。

在另一實施例中，本發明係關於具有利用CuKα1輻射獲得且在°2θ位置6.3 ± 0.2及19.4 ± 0.2處具有特定峰且具有一或多個以下特徵峰之XRPD圖案之結晶修飾物IV：10.2 ± 0.2、10.5 ± 0.2、9.4 ± 0.2、9.5 ± 0.2、12.5 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.6 ± 0.2及23.3 ± 0.2。

在另一實施例中，本發明係關於具有利用CuKα1輻射獲得且在以下°2θ位置處具有特定峰之XRPD圖案之結晶修飾物IV：6.3 ± 0.2、19.4 ± 0.2、10.2 ± 0.2、10.5 ± 0.2、9.4 ± 0.2及9.5 ± 0.2。

在另一實施例中，本發明係關於具有利用CuKα1輻射獲得且在以下°2θ位置處具有特徵峰之XRPD圖案之結晶修飾物IV：6.3 ± 0.2、19.4 ± 0.2、10.2 ± 0.2、10.5 ± 0.2、9.4 ± 0.2、9.5 ± 0.2、12.5 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.6 ± 0.2、23.3 ± 0.2及一或多個以下位置：8.3 ± 0.2、11.3 ± 0.2、13.4 ± 0.2、13.9 ± 0.2、16.3 ± 0.2、16.6 ± 0.2、18.2 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.3 ± 0.2、19.7 ± 0.2、19.8 ± 0.2、20.5 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.4 ± 0.2、22.6 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2、23.9 ± 0.2、24.5 ± 0.2、24.7 ± 0.2、25.0 ± 0.2、25.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2、25.7 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.9 ± 0.2、28.3 ± 0.2及28.9 ± 0.2。

根據一個實施例，本發明係關於具有利用CuKα1輻射獲得且在以下°2θ位置處具有特徵峰之XRPD圖案之結晶修飾物IV：6.3 ± 0.2 、8.3 ± 0.2、9.4 ± 0.2、9.5 ± 0.2、10.2 ± 0.2、10.5 ± 0.2、11.3 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.4 ± 0.2、13.9 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.6 ± 0.2、16.3 ±

0.2、16.6 ± 0.2、18.2 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.3 ± 0.2、19.4 ± 0.2、19.7 ± 0.2、19.8 ± 0.2、20.5 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.4 ± 0.2、22.6 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2、23.3 ± 0.2、23.9 ± 0.2、24.5 ± 0.2、24.7 ± 0.2、25.0 ± 0.2、25.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2、25.7 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.9 ± 0.2、28.3 ± 0.2及28.9 ± 0.2。

在又一實施例中，本發明係關於具有實質上如圖1中所顯示之利用CuKα1輻射獲得之XRPD圖案之結晶修飾物IV。

在第二態樣中，本發明係關於依洛昔巴特之結晶修飾物EtOH-1。

在一個實施例中，本發明係關於具有利用CuKα1輻射獲得且在°2θ位置6.1 ± 0.2及18.9 ± 0.2處具有特徵峰或在°2θ位置6.1 ± 0.2及18.9 ± 0.2處具有特徵峰且具有一或多個以下特徵峰之XRPD圖案之結晶修飾物EtOH-1：10.1 ± 0.2、14.5 ± 0.2、18.4 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.7 ± 0.2、10.4 ± 0.2、13.1 ± 0.2及11.1 ± 0.2。

在另一實施例中，本發明係關於具有利用CuKα1輻射獲得且在以下°2θ位置處具有特徵峰之XRPD圖案之結晶修飾物EtOH-1：6.1 ± 0.2、18.9 ± 0.2、10.1 ± 0.2、14.5 ± 0.2、18.4 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.7 ± 0.2、10.4 ± 0.2、13.1 ± 0.2、11.1 ± 0.2及一或多個以下位置：8.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、12.2 ± 0.2、13.7 ± 0.2、15.1 ± 0.2、15.3 ± 0.2、15.9 ± 0.2、17.2 ± 0.2、17.8 ± 0.2、20.3 ± 0.2、21.2 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.2 ± 0.2、22.5 ± 0.2、23.6 ± 0.2、24.0 ± 0.2、24.5 ± 0.2、24.7 ± 0.2、25.2 ± 0.2及26.3 ± 0.2。

在另一實施例中，本發明係關於具有利用CuKα1輻射獲得且在以下°2θ位置處具有特徵峰之XRPD圖案之結晶修飾物EtOH-1：6.1 ± 0.2、8.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、10.1 ± 0.2、10.4 ± 0.2、11.1 ± 0.2 、12.2 ± 0.2、13.1 ± 0.2、13.7 ± 0.2、14.5 ± 0.2、15.1 ± 0.2、15.3 ± 0.2、

15.9 ± 0.2、17.2 ± 0.2、17.8 ± 0.2、18.4 ± 0.2、18.9 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.3 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.2 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.2 ± 0.2、22.5 ± 0.2、23.6 ± 0.2、24.0 ± 0.2、24.5 ± 0.2、24.7 ± 0.2、25.2 ± 0.2及26.3 ± 0.2。

在又一實施例中，本發明係關於具有實質上如圖2中所顯示之利用CuKα1輻射獲得之XRPD圖案之結晶修飾物EtOH-1。

在第三態樣中，本發明係關於依洛昔巴特之結晶修飾物MeOH-1。

在一個實施例中，本發明係關於具有利用CuKα1輻射獲得且在°2θ位置6.2 ± 0.2及18.9 ± 0.2處具有特徵峰或在°2θ位置6.2 ± 0.2及18.9 ± 0.2處具有特徵峰且具有一或多個以下特徵峰之XRPD圖案之結晶修飾物MeOH-1：10.1 ± 0.2、14.6 ± 0.2、18.6 ± 0.2、19.1 ± 0.2、22.2 ± 0.2、24.7 ± 0.2、12.3 ± 0.2、13.3 ± 0.2及16.1 ± 0.2。

在另一實施例中，本發明係關於具有利用CuKα1輻射獲得且在以下°2θ位置處具有特徵峰之XRPD圖案之結晶修飾物MeOH-1：6.2 ± 0.2、18.9 ± 0.2、10.1 ± 0.2、14.6 ± 0.2、18.6 ± 0.2、19.1 ± 0.2、22.2 ± 0.2、24.7 ± 0.2、12.3 ± 0.2、13.3 ± 0.2、16.1 ± 0.2及一或多個以下位置：8.1 ± 0.2、9.3 ± 0.2、10.5 ± 0.2、10.9 ± 0.2、13.0 ± 0.2、14.4 ± 0.2、15.8 ± 0.2、17.6 ± 0.2、20.3 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.0 ± 0.2、22.7 ± 0.2、24.0 ± 0.2、24.3 ± 0.2及26.1 ± 0.2。

在另一實施例中，本發明係關於具有利用CuKα1輻射獲得且在以下°2θ位置處具有特徵峰之XRPD圖案之結晶修飾物MeOH-1：6.2 ± 0.2、8.1 ± 0.2、9.3 ± 0.2、10.1 ± 0.2、10.5 ± 0.2、10.9 ± 0.2 、12.3 ± 0.2、13.0 ± 0.2、13.3 ± 0.2、14.4 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.8 ± 0.2、16.1 ± 0.2、17.6 ± 0.2、18.6 ± 0.2、18.9 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.3 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.0 ± 0.2、22.2 ± 0.2、22.7 ± 0.2、24.0 ± 0.2、24.3

± 0.2、24.7 ± 0.2及26.1 ± 0.2。

在又一實施例中，本發明係關於具有實質上如圖8中所顯示之利用CuKα1輻射獲得之XRPD圖案之結晶修飾物MeOH-1。

在第四態樣中，本發明係關於依洛昔巴特之結晶修飾物1-PrOH-1。

在一個實施例中，本發明係關於具有利用CuKα1輻射獲得且在°2θ位置6.1 ± 0.2及19.0 ± 0.2處具有特徵峰或在°2θ位置6.1 ± 0.2及19.0 ± 0.2處具有特徵峰且具有一或多個以下特徵峰之XRPD圖案之結晶修飾物1-PrOH-1：10.0 ± 0.2、14.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、18.8 ± 0.2、20.5 ± 0.2、10.3 ± 0.2、13.0 ± 0.2及11.0 ± 0.2。

在另一實施例中，本發明係關於具有利用CuKα1輻射獲得且在以下°2θ位置處具有特徵峰之XRPD圖案之結晶修飾物1-PrOH-1：6.1 ± 0.2、19.0 ± 0.2、10.0 ± 0.2、14.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、18.8 ± 0.2、20.5 ± 0.2、10.3 ± 0.2、13.0 ± 0.2、11.0 ± 0.2及一或多個以下位置：7.9 ± 0.2、9.2 ± 0.2、12.1 ± 0.2、13.6 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.3± 0.2、15.8 ± 0.2、17.1 ± 0.2、17.6 ± 0.2、20.2 ± 0.2、21.1 ± 0.2、21.9 ± 0.2、22.1 ± 0.2、22.4 ± 0.2、23.5 ± 0.2、23.8 ± 0.2、24.3 ± 0.2、24.5 ± 0.2、25.4 ± 0.2及26.2 ± 0.2。

在另一實施例中，本發明係關於具有利用CuKα1輻射獲得且在以下°2θ位置處具有特徵峰之XRPD圖案之結晶修飾物1-PrOH-1：6.1 ± 0.2、7.9 ± 0.2、9.2 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.3 ± 0.2、11.0 ± 0.2 、12.1 ± 0.2、13.0 ± 0.2、13.6 ± 0.2、14.4 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.3 ± 0.2、15.8 ± 0.2、17.1 ± 0.2、17.6 ± 0.2、18.3 ± 0.2、18.5 ±0.2、18.8 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.4 ±0.2、20.2 ± 0.2、20.5 ± 0.2、21.1 ± 0.2、21.9 ± 0.2、22.1 ± 0.2、22.4 ± 0.2、23.1 ± 0.2、23.5 ± 0.2、23.8 ± 0.2、24.3 ± 0.2、24.5 ± 0.2、25.4 ± 0.2、26.0 ± 0.2及26.2 ± 0.2。

在又一實施例中，本發明係關於具有實質上如圖9中所顯示之利用CuKα1輻射獲得之XRPD圖案之結晶修飾物1-PrOH-1。

在第五態樣中，本發明係關於依洛昔巴特之結晶修飾物2-PrOH-1。

在一個實施例中，本發明係關於具有利用CuKα1輻射獲得且在°2θ位置6.1 ± 0.2及19.0 ± 0.2處具有特徵峰或在°2θ位置6.1 ± 0.2及19.0 ± 0.2處具有特徵峰且具有一或多個以下特徵峰之XRPD圖案之結晶修飾物2-PrOH-1：10.0 ± 0.2、14.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、18.8 ± 0.2、20.5 ± 0.2、10.3 ± 0.2、12.9 ± 0.2及11.0 ± 0.2。

在另一實施例中，本發明係關於具有利用CuKα1輻射獲得且在以下°2θ位置處具有特徵峰之XRPD圖案之結晶修飾物2-PrOH-1：6.1 ± 0.2、19.0 ± 0.2、10.0 ± 0.2、14.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、18.8 ± 0.2、20.5 ± 0.2、10.3 ± 0.2、12.9 ± 0.2、11.0 ± 0.2及一或多個以下位置：9.1 ± 0.2、12.1 ± 0.2、13.6 ± 0.2、14.9 ± 0.2、15.2 ± 0.2、15.7 ± 0.2、17.1 ± 0.2、17.6 ± 0.2、18.5 ±0.2、19.4 ± 0.2、20.2 ± 0.2、21.1 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.1 ± 0.2、22.3 ± 0.2、23.1 ± 0.2、23.4 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.1 ± 0.2、24.4 ± 0.2、24.6 ± 0.2、25.1 ± 0.2、25.4 ± 0.2、25.9 ± 0.2、26.2 ± 0.2、27.4 ± 0.2及29.2 ± 0.2。

在另一實施例中，本發明係關於具有利用CuKα1輻射獲得且在以下°2θ位置處具有特徵峰之XRPD圖案之結晶修飾物2-PrOH-1：6.1 ± 0.2、9.1 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.3 ± 0.2、11.0 ± 0.2 、12.1 ± 0.2、12.9 ± 0.2、13.6 ± 0.2、14.4 ± 0.2、14.9 ± 0.2、15.2 ± 0.2、15.7 ± 0.2、17.1 ± 0.2、17.6 ± 0.2、18.2 ± 0.2、18.5 ± 0.2、18.9 ± 0.2、19.0 ± 0.2、19.4 ± 0.2、20.2 ± 0.2、20.5 ± 0.2、21.1 ± 0.2、21.7 ± 0.2、22.1 ± 0.2、22.3 ± 0.2、23.1 ± 0.2、23.4 ± 0.2、23.7 ± 0.2、24.1 ± 0.2、24.4 ± 0.2、24.6 ± 0.2、25.0 ± 0.2、25.4 ± 0.2、25.9 ± 0.2、26.2 ±

0.2、27.4 ± 0.2及29.2 ± 0.2。

在又一實施例中，本發明係關於具有實質上如圖10中所顯示之利用CuKα1輻射獲得之XRPD圖案之結晶修飾物2-PrOH-1。

在第六態樣中，本發明係關於依洛昔巴特之結晶修飾物I。

在一個實施例中，本發明係關於具有利用CuKα1輻射獲得且在°2θ位置5.2 ± 0.2及/或10.0 ± 0.2處具有特徵峰之XRPD圖案之結晶修飾物I。

在另一實施例中，本發明係關於具有利用CuKα1輻射獲得且在°2θ位置5.2 ± 0.2及10.0 ± 0.2處具有特徵峰且具有一或多個以下特徵峰之XRPD圖案之結晶修飾物I：4.9 ± 0.2、6.0 ± 0.2、7.6 ± 0.2、10.5 ± 0.2、11.3 ± 0.2、18.8 ± 0.2、20.4 ± 0.2及22.9 ± 0.2。

在另一實施例中，本發明係關於具有利用CuKα1輻射獲得且在以下°2θ位置處具有特徵峰之XRPD圖案之結晶修飾物I：5.2 ± 0.2、10.0 ± 0.2、4.9 ± 0.2、6.0 ± 0.2、7.6 ± 0.2、10.5 ± 0.2及11.3 ± 0.2。

在另一實施例中，本發明係關於具有利用CuKα1輻射獲得且在以下°2θ位置處具有特徵峰之XRPD圖案之結晶修飾物I：5.2 ± 0.2、10.0 ± 0.2、4.9 ± 0.2、6.0 ± 0.2、7.6 ± 0.2、10.5 ± 0.2、11.3 ± 0.2、18.8 ± 0.2、20.4 ± 0.2、22.9 ± 0.2及一或多個以下位置：3.1 ± 0.2、4.4 ± 0.2、7.4 ± 0.2、7.8 ± 0.2、8.2 ± 0.2、12.4 ± 0.2、13.3 ± 0.2、13.5 ± 0.2、14.6 ± 0.2、14.9 ± 0.2、16.0 ± 0.2、16.6 ± 0.2、16.9 ± 0.2、17.2 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.0 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.4 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.7 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.1 ± 0.2、21.4 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.3 ± 0.2、23.4 ± 0.2、24.0 ± 0.2、24.5 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.4 ± 0.2、27.1 ± 0.2及27.8 ± 0.2。

在另一實施例中，本發明係關於具有利用CuKα1輻射獲得且在以下°2θ位置處具有特徵峰之XRPD圖案之結晶修飾物I：3.1 ± 0.2、

4.4 ± 0.2、4.9 ± 0.2、5.2 ± 0.2、6.0 ± 0.2、7.4 ± 0.2、7.6 ± 0.2、7.8 ± 0.2、8.2 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.5 ± 0.2、 11.3 ± 0.2、12.4 ± 0.2、13.3 ± 0.2、13.5 ± 0.2、14.6 ± 0.2、14.9 ± 0.2、16.0 ± 0.2、16.6 ± 0.2、16.9 ± 0.2、17.2 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.0 ± 0.2、18.3 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.4 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.4 ± 0.2、20.7 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.1 ± 0.2、21.4 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.3 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.4 ± 0.2、24.0 ± 0.2、24.5 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.4 ± 0.2、27.1 ± 0.2及27.8 ± 0.2。

在又一實施例中，本發明係關於具有實質上如圖4中所顯示之利用CuKα1輻射獲得之XRPD圖案之結晶修飾物I。

結晶修飾物IV之優點在於其在正常條件(21℃，10-30%相對濕度)下比結晶修飾物I及自甲醇、乙醇、1-丙醇或2-丙醇或自其中任一種醇類與水之混合物中獲得之其他依洛昔巴特結晶修飾物在熱力學上更穩定。此容許藥物物質及藥物調配物之穩定且安全的製造製程。

依洛昔巴特之某些形式(例如依洛昔巴特之結晶修飾物I)含有非化學計量之水。在該等形式中，水之量可能變化(例如，隨空氣之相對濕度變化，或在不同批次之間變化)。相反，結晶修飾物IV係化學計量單水合物，即其每莫耳物質含有約一莫耳水(通常每莫耳物質0.9-1.1莫耳水，不包括吸附至晶體之表面之水)。此使得結晶修飾物IV在變化之相對濕度下具有更穩定之重量。

結晶修飾物IV係高度結晶單水合物，其可藉由控制之轉化製程經由乙醇溶劑合物EtOH-1或經由等結構醇溶劑合物MeOH-1、1-PrOH-1及2-PrOH-1產生。當蒸發乙醇且置換為水時，EtOH-1之結晶結構仍然類似。此外，結晶修飾物IV之相對穩定結晶度使得該化合物具有可再現之溶解性。此點對於欲用於醫藥製劑中之化合物而言特別重要，其中含有活性醫藥成份之每一錠劑或膠囊應具有相同的藥理學

性質。因此，結晶修飾物IV比迄今所發現之其他依洛昔巴特結晶修飾物更有利於製備依洛昔巴特之醫藥調配物。

結晶修飾物IV之又一優點在於，其結晶慣態較立體，與之相比，結晶修飾物I之結晶慣態較平面(針形)。此使得結晶修飾物IV在散裝處置及調配方面具有有利性質。例如，可以減少或甚至不需要篩分材料，例如打破該等晶體，且可能在調配期間更易於與賦形劑混合。

在另一態樣中，本發明係關於製備結晶修飾物IV之製程。此製程涉及由粗製或純依洛昔巴特製備及分離結晶修飾物EtOH-1或等結構醇溶劑合物MeOH-1、1-PrOH-1及2-PrOH-1中之一者。在一個實施例中，該製程包含以下步驟：

a)在器皿中製備依洛昔巴特於醇或醇與水之混合物中之飽和溶液；

b)將過量依洛昔巴特添加至步驟a)之飽和溶液中以便獲得漿液；

c)視情況在約5℃至25℃、較佳地20℃至25℃下將漿液之攪拌維持若干小時至多若干天或甚至一週或更長之時段；

d)回收在步驟c)中獲得之固體，隨後在真空中乾燥固體直至去除實質上所有醇；及

e)將在步驟d)中獲得之乾燥固體暴露於來自空氣之水分。

步驟a)中之粗製或純起始材料係非晶型依洛昔巴特或依洛昔巴特之另一結晶修飾物。在某些實施例中，依洛昔巴特基本上不含不同於水之溶劑。在較佳實施例中，起始材料係結晶修飾物I，其係依洛昔巴特之相對穩定的結晶修飾物。結晶修飾物I可如實驗部分中所闡述自粗製非晶型依洛昔巴特獲得。其X射線粉末繞射圖顯示於圖4中。

在某些實施例中，步驟a)中所使用之飽和依洛昔巴特溶液除甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇及水以外不含任何溶劑，例如除甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇及水以外之溶劑少於0.5% w/w。若使用甲醇與

水、乙醇與水、1-丙醇與水或2-丙醇與水之混合物，則甲醇、乙醇、1-丙醇或2-丙醇之量在某些實施例中應為至少5% w/w。最佳地，溶劑為至少90%或甚至100% w/w甲醇、乙醇、1-丙醇或2-丙醇。

在步驟c)中獲得之固體為結晶修飾物MeOH-1、EtOH-1、1-PrOH-1或2-PrOH-1。相信在甲醇、乙醇、1-丙醇或2-丙醇中或在甲醇、乙醇、1-丙醇或2-丙醇與水之混合物中，結晶修飾物MeOH-1、EtOH-1、1-PrOH-1或2-PrOH-1係熱力學上最穩定之形式。因此，當在約5℃至25℃(例如20℃至25℃) (較佳地對於甲醇)下將步驟b)之懸浮液攪拌較長之時間段時，在該溫度下，MeOH-1、EtOH-1、1-PrOH-1或2-PrOH-1將結晶。

結晶修飾物MeOH-1係甲醇溶劑合物，結晶修飾物EtOH-1係乙醇溶劑合物，結晶修飾物1-PrOH-1係1-丙醇溶劑合物，且結晶修飾物2-PrOH-1係2-丙醇溶劑合物。當在減壓及升高之溫度下乾燥該等溶劑合物時，其失去其醇分子且變為非溶劑合物。為自醇溶劑合物形式完全轉化為單水合物形式，必須乾燥MeOH-1、EtOH-1、1-PrOH-1或2-PrOH-1，以便實質上去除包埋於晶體中之醇。較佳地，在真空及升高之溫度(例如約50℃或例如約65℃)下乾燥固體。

當將非溶劑合物晶體暴露於來自空氣之水分時，吸收水分子且形成單水合物結晶修飾物IV。在低至10%之相對濕度下發生水之吸收。對於可再生結果及高結晶度，較佳地在25℃下將無水物晶體暴露於處於20-60%之相對濕度下之空氣。藉助熱重分析、差示掃描量熱法、卡耳費雪滴定(Karl Fischer titration)及動態蒸氣吸附分析，已顯示結晶修飾物IV係單水合物。

另一選擇為，可藉由將晶種晶體添加至依洛昔巴特於甲醇、乙醇、1-丙醇或2-丙醇或甲醇、乙醇、1-丙醇或2-丙醇與水之混合物中之飽和溶液中製備結晶修飾物IV。因此，在另一實施例中，該製程包

含以下步驟：

a)在器皿中製備依洛昔巴特於醇或醇與水之混合物中之過飽和溶液；

b)將晶種晶體添加至步驟a)之過飽和溶液中；

c)維持攪拌直至獲得固體；

d)回收於步驟c)中獲得之固體，隨後在真空中乾燥固體直至去除醇；及

e)將在步驟d)中獲得之乾燥固體暴露於來自空氣之水分。

步驟a)中之粗製或純起始材料係非晶型依洛昔巴特或依洛昔巴特之另一結晶修飾物，其在某些實施例中不含不同於醇及水之溶劑。

在某些實施例中，步驟a)中所使用之過飽和依洛昔巴特溶液不含除醇及水以外之任何溶劑，例如除醇及水之溶劑少於0.5%。若使用醇與水之混合物，則在某些實施例中醇之量應為至少5% w/w。較佳地，溶劑為甲醇、乙醇、1-丙醇或2-丙醇。

可藉由以下製備過飽和溶液：將起始材料溶解於溫甲醇、乙醇、1-丙醇或2-丙醇或甲醇、乙醇、1-丙醇或2-丙醇與水之溫混合物中，且然後冷卻所得溶液。溫溶劑之初始溫度較佳地為約40℃至45℃，且然後將溶液冷卻至諸如約25℃等溫度。

晶種晶體應為結晶修飾物IV。晶種晶體之添加將加速MeOH-1、EtOH-1、1-PrOH-1或2-PrOH-1之形成及結晶。因此，步驟c)中之攪拌時間可顯著更短，例如15小時或例如10小時。可在較低溫度(例如5℃至10℃或例如0℃至5℃)下維持攪拌。

有趣地，儘管結晶修飾物IV係單水合物，但當在水與甲醇、乙醇、1-丙醇或2-丙醇之混合物中攪拌時，其不可自結晶修飾物I直接獲得。在此一混合物中，結晶修飾物I分別轉化為醇溶劑合物MeOH-1、EtOH-1、1-PrOH-1或2-PrOH-1，相信所有該等醇溶劑合物在該等條

件下皆為比結晶修飾物I在熱力學上更穩定之結晶修飾物。驚奇地，當隨後將所形成之MeOH-1、EtOH-1、1-PrOH-1或2-PrOH-1暴露於100%相對濕度時，其仍不會轉化為單水合物。此顯示在水分子可能進入並改變結晶修飾物IV之結構前必須自結晶結構實質上去除醇分子。

當在甲醇、乙醇、1-丙醇或2-丙醇中或在甲醇、乙醇、1-丙醇或2-丙醇與水之混合物中攪拌結晶修飾物IV時，其再次轉化為MeOH-1、EtOH-1、1-PrOH-1或2-PrOH-1。據推測，僅在幾分鐘內發生此轉化。此可能係結晶修飾物MeOH-1、EtOH-1、1-PrOH-1、2-PrOH-1及IV之XRPD圖案之間之類似度較高(參見圖3及圖7)之結果。由於該等圖案如此類似，故相信縱然不依靠該理論，在不存在溶解及隨後之重結晶之情況下而是藉由固態之重排亦可發生轉化。

依洛昔巴特係迴腸膽汁酸轉運體(IBAT)抑制劑。迴腸膽汁酸轉運體(IBAT)係自GI道再吸收膽汁酸之主要機制。部分或完全阻斷該IBAT機制將降低小腸壁、門靜脈、肝實質、肝內膽系及肝外膽系(包括膽囊)中之膽汁酸濃度。可得益於部分或完全阻斷IBAT機制之疾病可為彼等具有於血清及上述器官中之膽汁酸濃度過量之症狀作為原發性病理生理學缺陷之疾病。

因此，在另一態樣中，本發明亦係關於依洛昔巴特之結晶修飾物IV，其用於療法中。

結晶修飾物IV可用於預防或治療高膽固醇血症、異常血脂症、代謝症候群、肥胖、脂肪酸代謝病症、葡萄糖利用異常、涉及胰島素抗性之病症、1型及2型糖尿病、肝病、包含IBAT抑制劑化合物之療法期間之腹瀉、便秘(包括慢性便秘)(例如功能性便秘，包括慢性便秘及便秘型腸易激症候群(IBS-C))。便秘之治療及預防闡述於WO 2004/089350中。

欲利用結晶修飾物IV治療之其他可能疾病係選自由以下組成之群：肝實質、遺傳型肝代謝病症、拜勒症候群(Byler syndrome)、膽汁酸(BA)合成之原發性缺陷(例如腦腱性黃色瘤病)、繼發性缺陷(例如澤爾韋格氏症候群(Zellweger's syndrome))、新生兒肝炎、囊腫纖維變性(肝中之表現)、ALGS (阿拉吉勒症候群(Alagilles syndrome))、漸進性家族性肝內膽汁鬱積(PFIC)、自體免疫肝炎、原發性膽汁性肝硬化(PBC)、肝纖維變性、非酒精性脂肪肝病、NAFLD/NASH、門靜脈高血壓、藥物引起或妊娠期間發生之一般膽汁鬱積(例如黃疸性膽汁鬱積)、肝內及肝外膽汁鬱積(例如遺傳型膽汁鬱積，例如PFIC1)、原發性硬化性膽管炎(PSC)、膽結石及輸膽管結石、引起膽系阻塞之惡性腫瘤、由膽汁鬱積/黃疸引起之症狀(劃傷、搔癢)、胰臟炎、導致漸進性膽汁鬱積之慢性自體免疫肝病、膽汁鬱積性肝病之搔癢及與高脂血症性病況相關之疾病狀態。

欲利用結晶修飾物IV治療之其他疾病係選自由以下組成之群：肝病症及與其相關之病況、脂肪肝、肝脂肪變性、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、藥物誘導性肝炎、鐵超載病症、肝纖維變性、肝硬化、肝腫瘤、病毒性肝炎及與肝、膽道及胰臟之腫瘤及贅瘤相關之問題。

因此，在一個實施例中，本發明係關於依洛昔巴特之結晶修飾物IV，其用於治療及/或預防如上文所列示之疾病或病症。

在另一實施例中，本發明係關於依洛昔巴特之結晶修飾物IV之用途，其用於製造用以治療及/或預防如上文所列示之疾病或病症之藥劑。

在又一實施例中，本發明係關於治療及/或預防溫血動物之如上文所列示之疾病或病症之方法，其包含向需要該治療及/或預防之溫血動物投與有效量之依洛昔巴特之結晶修飾物IV。

本發明之另一態樣係關於醫藥組合物，其包含有效量之結晶修飾物IV以及醫藥上可接受之稀釋劑或載劑。

本發明之又一態樣係關於結晶修飾物IV之用途，其用於製備包含混合結晶修飾物IV與醫藥上可接受之稀釋劑或載劑之醫藥組合物。

該醫藥組合物可進一步包含至少一種其他活性物質，例如選自以下之活性物質：IBAT抑制劑；腸內分泌肽或其增強劑；二肽基肽酶-IV抑制劑；雙胍；腸促胰液素模擬物；噻唑啉酮(thiazolidinone)；PPAR激動劑；HMG Co-A還原酶抑制劑；膽汁酸黏合劑；TGR5受體調節劑；普洛斯通(prostone)類化合物之成員；鳥苷酸環化酶C激動劑；5-HT4血清素激動劑；或任一該等活性物質之醫藥上可接受之鹽。該等組合之實例亦闡述於WO2012/064268中。

結晶修飾物IV通常將以每平方米體表面積5 mg至5000 mg範圍內之單位劑量(即約0.1 mg/kg至100 mg/kg或0.01 mg/kg至50 mg/kg)投與溫血動物，且此通常提供治療有效之劑量。單位劑型(例如錠劑或膠囊)通常將含有約1 mg至250 mg活性成份，例如約1 mg至100 mg或約5 mg至50 mg，例如約1 mg至20 mg。可以單一劑量或分成一個、兩個、三個或更多個單位劑量來投與日劑量。IBAT抑制劑經口投與之日劑量較佳地在0.1 mg至1000 mg內，更佳地為1 mg至100 mg，例如5 mg至15 mg。

治療性或預防性治療所需要之劑量將取決於投與途徑、疾病之嚴重性、患者之年齡及重量以及主治醫師在確定適於具體患者之個別方案及劑量時通常考慮之其他因素。

定義

術語「結晶修飾物」係指有機化合物之結晶固相。結晶修飾物可為溶劑合物或非溶劑合物。

術語「溶劑合物」係指有機化合物之結晶固相，其具有納入其

結晶結構中之溶劑分子。「水合物」係溶劑為水之溶劑合物，而「混合型溶劑合物」係含有來自一種以上溶劑之分子之溶劑合物。

術語「漿液」係指向其中添加超越量固體之飽和溶液，藉此形成固體及飽和溶液之混合物(即「漿液」)。

如本文所使用，術語「治療(treatment、treat及treating)」係指逆轉、減輕、延遲如本文所闡述之疾病或病症或其一或多種症狀之發作或抑制其進展。在一些實施例中，可在已發生一或多種症狀後投與治療。在其他實施例中，可在不存在症狀下投與治療。例如，可在症狀發作前(例如，鑒於症狀之歷史及/或鑒於遺傳或其他易感性因素)向易感個別投與治療。亦可在已解決症狀後繼續治療以(例如)阻止或延遲其復發。

當本文提及結晶化合物時，如藉由X射線粉末繞射數據評價之結晶度較佳地大於約70%，例如大於約80%，具體而言大於約90%，更具體而言大於約95%。在本發明之實施例中，如藉由X射線粉末繞射數據評價之結晶度大於約98%，較佳地大於約99%，其中結晶度%係指為結晶之總試樣物質之重量%。

較佳地，本發明之結晶修飾物實質上不含該化合物之其他結晶修飾物。較佳地，所闡述之依洛昔巴特結晶修飾物包括少於(例如) 20重量%、15重量%、10重量%、5重量%、3重量%或具體而言少於1重量%之其他依洛昔巴特結晶修飾物。因此，較佳地，所闡述之依洛昔巴特結晶修飾物之純度>80%、>85%、>90%、>95%、>97%或具體而言>99%。

現將藉由以下實例闡述本發明，該等實例並非在任一方面限制本發明。所有引用文件及參考文獻皆以引用方式併入。

縮寫

cr. mod. 結晶修飾物

EtOH　乙醇

h　小時

HDPE　高密度聚乙烯

LDPE　低密度聚乙烯

MeOH　甲醇

min.　分鐘

1-PrOH　1-丙醇

2-PrOH　2-丙醇

實驗方法

X射線粉末繞射(XRPD)分析

在瑪瑙研缽中輕輕地研磨乾燥試樣(若需要)，且然後塗抹於試樣架上。將漿液試樣以濕的形式添加至試樣架中且實施濕式及乾式分析。使用配備有X'celerator或PIXcel檢測器之PANalytical X'Pert Pro繞射儀在切割矽零背景支架(Silicon Zero Background Holder，ZBH)上或在多孔氧化鋁過濾器試樣架上收集XRPD數據。在分析期間旋轉試樣且使用Cu輻射。使用以下實驗設置：

管電壓及電流：40 kV，50 mA

波長α1 (CuKα1)：1.5406 Å

波長α2 (CuKα2)：1.5444 Å

波長α1及α2平均值(CuKα)：1.5418 Å

起始角度[2θ]：1 – 4°

終止角度[2θ]：30 - 40°

分析時間：50 s (「1 min掃描」)，125 s (「2 min掃描」)，192 s (「3 min掃描」)，397 s (「6 min掃描」)，780 s (「13 min掃描」)，1020 s (「17 min掃描」)，4560 s (「1 h掃描」)

除非另有指示，否則當自XRPD數據計算峰位置時，首先自來自

CuKα2之貢獻除去數據且然後針對內部標準物(Al_2O_3)進行校正。

業內已知可獲得具有一或多種取決於量測條件(例如所使用之設備、試樣製備或機器)之量測誤差的X射線粉末繞射圖案。具體而言，通常已知XRPD圖案中之強度可端視量測條件及試樣製備而有所波動。例如，熟習XRPD技術者應認識到，峰之相對強度可根據所測試試樣之定向及所用儀器之類型與設置而有所變化。熟習此項技術者亦應認識到，反射位置可受試樣位於繞射儀中之精確高度及繞射儀之零校準影響。試樣之表面平面性亦可具有小的效應。因此，熟習此項技術者應瞭解，本文所呈現之繞射圖案不應視為絕對的且提供與本文所揭示者實質上相同之粉末繞射圖案之任一結晶形式屬本發明之範圍內(對於其他資訊，參見R. Jenkins及R.L. Snyder, 「Introduction to X-ray powder diffractometry」, John Wiley & Sons, 1996)。

熱重分析(TGA)

將約1- 5 mg試樣添加至配衡鉑杯中，然後將其置於Perkin-Elmer Pyris 1 TGA分析儀之稱重位置中。升高爐子並記錄試樣之起始重量。然後，開始加熱程式。以10℃/min之速率加熱試樣，在25℃開始且在90 - 300℃結束，端視可達到之恆定溫度而定。在分析期間利用乾燥氮氣吹掃試樣。

動態蒸氣吸附(DVS)

將約15 mg至20 mg試樣稱重至石英容器中，然後藉由暴露於放射性來源使該試樣釋放靜電。然後，將石英容器置於Surface Measurements System有限公司DVS Advantage儀器中。利用乾燥氮氣乾燥試樣直至達到低於0.002%/分鐘之dm/dt。以dm/dt模式使用5分鐘之dm/dt窗口、10分鐘之最小階段時間及360分鐘之最大階段時間運行儀器。然後，使用上述d/m/dt模式參數使試樣經受兩個連續的吸附-去吸附循環，且每一循環係自0% – 95% -0%相對濕度(%RH)運行。一個

循環由20個步驟組成，彼等介於0至90%RH間之步驟各自係以10% RH實施。

差示掃描量熱法(DSC)

將約2 mg試樣稱重至利用鋁蓋非氣密性密封之鋁DSC盤(密封盤)中。然後，將試樣裝載至於30℃下冷卻及保持之Perkin-Elmer Diamond DSC中。在獲得充分穩定之熱流反應後，以5℃/min之掃描速率將試樣加熱至150℃且監測所得熱流反應。使用氮吹掃來防止試樣在加熱期間發生熱誘導之氧化且亦用來減少經由試樣之熱滯後從而增加儀器敏感度。分析前，使用銦參考標準在溫度及熱流方面校準儀器。

對於cryo-DSC實驗，冷卻Perkin-Elmer Diamond DSC並保持在5℃下，且然後，以10℃/分鐘之掃描速率自5℃至200℃分析試樣。

可如WO02/50051中所闡述製備起始材料1,1-二側氧基-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(*N*-{(R)-1'-苯基-1'-[*N*'-(第三丁氧基羰基甲基)胺甲醯基]甲基}胺甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并硫氮呼。

實例

實例1

結晶修飾物I之製備

將甲苯(11.78 L)在攪拌下填裝至20 L圓底燒瓶中且添加1,1-二側氧基-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(*N*-{(R)-1'-苯基-1'-[*N*'-(第三丁氧基羰基甲基)胺甲醯基]甲基}胺甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并硫氮呼(2.94 kg)。在25-30℃下將甲酸(4.42 L)添加至反應物質中。使溫度升高至115-120℃並攪拌6小時。藉由HPLC監測反應以確保反應物質中剩餘不超過1%之起始材料。使反應物質冷卻至40-43℃。在攪拌之同時添加純化水(11.78 L)。使反應物質進一步冷卻至25-30℃並攪拌15 min。

分離各層並藉助矽藻土床(0.5 kg於3 L甲苯中)過濾有機層並收集濾液。用甲苯(5.9 L)洗滌矽藻土床，合併濾液並在真空下在38-40℃下濃縮。然後，使反應物質冷卻至25-30℃以獲得固體。

將乙醇(3.7 L)在攪拌下裝填至清潔圓底燒瓶中，並添加在前述步驟中獲得之固體。將反應物質加熱至40-43℃並在此溫度下攪拌30 min。然後，經30 min之時段使反應物質冷卻至25-30℃，且然後經2 h之時段進一步冷卻至3-5℃，隨後在此溫度下攪拌14 h。將乙醇(3.7 L)在攪拌下裝填至反應物質中，同時使溫度維持在0-5℃下，且然後將反應物質在此溫度下攪拌1 h。然後，過濾該物質並用乙醇(1.47 L)洗滌，且真空乾燥30 min。將該物質在真空盤式乾燥器中在37-40℃下在氮氣氛下乾燥24 h。將該物質在氮氣氛下放置於清潔雙LDPE袋中並儲存於清潔HDPE桶中。產量為1.56 kg。

結晶修飾物I具有利用CuKα1輻射獲得且在以下°2θ位置處具有特徵峰之XRPD圖案：3.1 ± 0.2、4.4 ± 0.2、4.9 ± 0.2、5.2 ± 0.2、6.0 ± 0.2、7.4 ± 0.2、7.6 ± 0.2、7.8 ± 0.2、8.2 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.5 ± 0.2、 11.3 ± 0.2、12.4 ± 0.2、13.3 ± 0.2、13.5 ± 0.2、14.6 ± 0.2、14.9 ± 0.2、16.0 ± 0.2、16.6 ± 0.2、16.9 ± 0.2、17.2 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.0 ± 0.2、18.3 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.4 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.4 ± 0.2、20.7 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.1 ± 0.2、21.4 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.3 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.4 ± 0.2、24.0 ± 0.2、24.5 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.4 ± 0.2、27.1 ± 0.2及27.8 ± 0.2。X射線粉末繞射圖顯示與圖4中。

實例2

結晶修飾物IV經由EtOH-1之製備

在21℃下將依洛昔巴特結晶修飾物I (60 mg)添加至乙醇(1.0 mL)中及乙醇及水之混合物(0.25 + 0.75 mL)中，以便產生漿液。然後，將

攪拌棒添加至每一器皿中並閉合器皿。將器皿在21℃下充分攪拌一週。利用巴斯德移液管(Pasteur pipette)取每一實驗器皿中之固體殘餘物試樣至切割矽零背景支架中，並利用兩次連續的1分鐘的XRPD掃描自1°至40°之2θ分析試樣。此後，實施一或多個略微較長(3分鐘及12秒)之XRPD分析直至獲得兩個連續且相同的XRPD繞射圖。當已以此方式分析該等試樣後，將其在開放實驗室氣氛中放置1天。在該等條件(約21℃及30%相對濕度)及小的試樣大小下，自晶體蒸發乙醇分子且將其置換為水，藉此產生結晶修飾物IV。

實例3

結晶修飾物IV經由MeOH-1之製備

將約80 mg依洛昔巴特結晶修飾物IV添加至Chromacol器皿中且然後添加1.0 mL甲醇及攪拌蚤。用捲壓蓋閉合器皿，在21℃下攪拌一天且然後取試樣至切割矽零背景支架(ZBH)中且在試樣乾燥時用XRPD進行重複分析。當目測乾燥時，利用TGA對其進行分析且然後使其吸收來自環境實驗室氣氛之水分，之後利用XRPD對其進行再分析。濕試樣之XRPD數據顯示於圖8中且TGA分析後之數據顯示於圖6中。

實例4

結晶修飾物IV經由1-PrOH-1之製備

將約99.6 mg依洛昔巴特結晶修飾物IV添加至Chromacol器皿中且然後添加1.0 mL 1-丙醇及攪拌蚤。用捲壓蓋閉合器皿，在21℃下攪拌一天且然後取試樣至切割矽零背景支架(ZBH)中且在試樣乾燥時用XRPD進行重複分析。當目測乾燥時，利用TGA對其進行分析且然後使其吸收來自環境實驗室氣氛之水分，之後利用XRPD對其進行再分析。濕試樣之XRPD數據顯示於圖9中且TGA分析後之數據係於圖6中給出。

實例5

結晶修飾物IV經由2-PrOH-1之製備

將約103.5 mg依洛昔巴特結晶修飾物IV添加至Chromacol器皿中且然後添加1.0 mL 2-丙醇及攪拌蚤。用捲壓蓋閉合器皿，在21℃下攪拌一天且然後取試樣至切割矽零背景支架(ZBH)中且在試樣乾燥時用XRPD進行重複分析。當目測乾燥時，利用TGA對其進行分析且然後使其吸收來自環境實驗室氣氛之水分，之後利用XRPD對其進行再分析。濕試樣之XRPD數據顯示於圖10中且TGA分析後之數據係於圖6中給出。

實例6

結晶修飾物IV之製備

在氮氣氛下在攪拌下將甲苯(145.9 L)及1,1-二側氧基-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(*N*-{(R)-1'-苯基-1'-[*N*'-(第三丁氧基羰基甲基)胺甲醯基]甲基}胺甲醯基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并硫氮呼(7.295 kg)裝填至250-L GLR中，且使反應物質冷卻至3 ± 2℃。經2-3 h之時段，在3 ± 2℃下將三氟乙酸(21.89 L)緩慢添加至上述反應物質中。使反應物質之溫度升高至25 ± 5℃且在此溫度下繼續攪拌21 h。藉由HPLC監測反應之進展。

使反應物質冷卻至3 ± 2℃並經30-40 min之時段在3 ± 2℃下在攪拌下添加純化水(29.18 L)。然後，使反應物質升溫至25 ± 5℃並在此溫度下攪拌15 min。使該物質沉降15 min並分離各層。用水(3 × 29.18 L)且然後用飽和鹽水溶液(14.59 L)洗滌有機層。在每次洗滌後，使該物質沉降15 min之後分離各層。有機層通過不銹鋼Nutsche過濾器之矽藻土床(3.0 kg矽藻土於17.0 L甲苯中)過濾，並收集濾液。用甲苯(14.59 L)洗滌矽藻土床。合併濾液並在低於40℃之溫度下及真空(500 - 600 mmHg)下濃縮至約7 L至14 L。

使上述物質冷卻至25 ± 5℃並經10-15 min之時段添加正庚烷(72.95 L)。將混合物在25 ± 5℃下攪拌2 h，然後過濾。用正庚烷(14.59 L)洗滌過濾之固體並抽吸乾燥約30 min。

將上述粗製化合物在真空盤式乾燥器中在38 ± 2℃(500 - 600 mm Hg)下乾燥10-12 h。粗製重量：6.65 kg。藉由HPLC得到之純度：98.5%。

將無水乙醇(29.18 L)裝填至250 L不銹鋼反應器中並加熱至43 ± 2℃。將來自前述步驟之粗製產物(6.65 kg)添加至預加熱之乙醇中並在43 ± 3℃下攪拌15 min。然後，使所得溶液冷卻至25 ± 5℃並在此溫度下攪拌1 h。在此時期，溶液變渾濁。

利用結晶修飾物IV (2.0 g)為晶種加至該物質中。然後，經2 h之時段使該物質冷卻至3 ± 2℃，並在此溫度下攪拌10 h。過濾沈澱固體並用低溫乙醇(1 × 3.65 L)洗滌固體。將該物質抽吸乾燥30 min。然後，將該物質在真空盤乾燥器中在25 ± 5℃ (500 – 600 mmHg)下乾燥24 h且然後在63 ± 2℃ (約600 mmHg)下乾燥約50 h。將經乾燥產物儲存在HDPE容器中。產量為5.31 kg。

晶體吸收來自空氣之水。測得水含量為2.70%。藉由XRPD分析晶體且結果顯示於圖1中。

實例7

結晶修飾物IV之熱重分析

利用XRPD分析結晶修飾物IV之試樣且利用TGA檢驗水含量。結晶修飾物IV之重量損失起初較緩慢，但在約50℃下有所加速且在約80℃下結束。觀察到重量損失為2.7% w/w。

可使用相同試樣將該實驗重複若干次，且結果相當類似。儘管在TGA分析期間已自該試樣蒸發水，但於TGA分析之前及之後獲得之X射線粉末繞射圖係類似的(參見圖5)。此指示水之吸收極迅速。另

外，該實驗顯示該結晶修飾物極為穩定，此乃因在蒸發及再吸收水後維持結晶形狀。

實例8

結晶修飾物I之熱重分析

利用XRPD分析結晶修飾物I之試樣且利用TGA檢驗水含量。在分析開始時立即出現重量損失且其在50℃至60℃下結束，從而指示此化合物中之水比結晶修飾物IV中之水結合的更鬆散。觀察到重量損失為0.99% w/w。

實例9

結晶修飾物IV之DSC分析

結晶修飾物IV在溫度範圍45℃至90℃內(56℃開始)展現吸熱事件且在78℃下具有峰，且具有66.4 J/g之焓。此事件係由於水之蒸發引起且對應於約2.9% w/w之水量。

在溫度範圍95℃至125℃內(103℃開始)觀察到熔融峰，且在110℃下具有峰。

實例10

結晶修飾物I之Cryo-DSC分析

結晶修飾物I在溫度範圍15℃至85℃內(23℃開始)展現吸熱事件且在56℃下具有峰，且具有23.2 J/g之焓。此事件係由於水之蒸發引起且對應於約1.03% w/w之水量。

在溫度範圍110℃至145℃內(122℃開始)觀察到熔融峰，且在131℃下具有峰。

實例11

結晶修飾物IV之動態蒸氣吸附分析

將結晶修飾物IV之試樣稱重至Scientific Instruments動態蒸氣吸附儀器之石英秤盤中。藉由在試樣上移動放射性同位素使該試樣釋放

靜電且然後將其放置至儀器中。藉由吹掃乾燥氮氣乾燥試樣直至重量恆定且然後運行兩個連續惡吸附-去吸附循環。結晶修飾物IV在0%RH與10%RH之間吸收約2.45%水，且在10%RH與60%RH之間吸收額外0.36%至0.37%水。所得圖表顯示於圖11中。

在圖12中，顯示水吸收隨%RH變化之圖表。圖12A中所使用之試樣係自以實驗室規模產生之物質獲得，而圖12B中所使用之試樣係自以中間工廠規模產生之GMP物質獲得。

實例12

結晶修飾物I之動態蒸氣吸附分析

將結晶修飾物I之試樣稱重至Scientific Instruments動態蒸氣吸附儀器之石英秤盤中。藉由在試樣上移動放射性同位素使該試樣釋放靜電且然後將其放置至儀器中。藉由吹掃乾燥氮氣乾燥試樣直至重量恆定且然後運行兩個連續的吸附-去吸附循環。結晶修飾物I在0%RH與10%RH之間吸收約0.66%水，且在10%RH與60%RH之間吸收額外0.65%至0.69%水。所得圖表顯示於圖13中。在圖14中，顯示水吸收隨%RH變化之圖表。

實例13

結晶修飾物IV之穩定性測試

將一批結晶修飾物IV儲存於封閉玻璃小瓶中並在20℃下及介於20%RH與60%RH之間保持17個月。XRPD數據指示該結晶形式在17個月後未改變。

實例14

結晶修飾物IV之顯微圖

利用小刮勺將少量結晶修飾物IV放置於物鏡載玻片上。添加一滴米格列醇(Miglyol)並利用針狀物使固體與液體充分混合，由此生成漿液。將蓋玻片放置於漿液頂部並輕輕下推。然後，將物鏡載玻片放

置於Nikon Optiphot-2偏振光顯微鏡之旋轉臺上。充分聚焦漿液之視野，且然後將光調節為科勒照明(Köhler illumination)。然後，將第二偏振器(分析儀)垂直插入第一者(偏振器)中，從而使得兩個偏振器完全交叉。然後，略微旋轉分析儀以便使兩個偏振器略微不交叉。小心聚焦樣本且然後藉助10倍物鏡拍照，從而得到圖15。

實例15

結晶修飾物I之顯微圖

遵循實例14中概述之程序但改為使用結晶修飾物I，獲得顯示於圖16中之顯微圖。

實例16

結晶修飾物EtOH-1之熱重分析

利用TGA分析EtOH-1試樣之溶劑含量。觀察到重量損失為約6% w/w，從而指示此結晶修飾物含有一莫耳乙醇。

實例17

依洛昔巴特及包含結晶修飾物I或IV之錠劑之高解析X射線粉末繞射圖

量測方法：

在高輝度輻射設施「SPring-8 26B1」中實施X射線粉末繞射

檢測器：R-AXIS V成像板檢測器(製造商：RIGAKU)

輻射波長：1.0000 Å

光束大小：100 μm × 100 μm

試樣與檢測器之間之距離：420 mm

用於量測之試樣：包封於玻璃毛細管中

振動角度：80.0°

曝光時間：80秒

量測範圍：3 - 15° (2θ)

量測溫度：20℃

藉由結晶修飾物I (在實例1中獲得)及結晶修飾物IV之SPring-8 26B1實施X射線粉末繞射量測。結果顯示於圖17中。

以顯示於表1中之量混合各成份。利用製錠機(Manesty Betapress)在條件(重量：3.15-3.25g；高度：3.85mm)下使混合粉末形成為錠劑，從而分別獲得包含結晶修飾物I之錠劑、包含結晶修飾物IV之錠劑及安慰劑錠劑。

表1

成份	量/單位(mg)		
	錠劑(結晶修飾物I)	錠劑(結晶修飾物IV)	安慰劑
依洛昔巴特(結晶修飾物I)	15	—	—
依洛昔巴特(結晶修飾物IV)	—	15	—
微晶纖維素	170.42	170.42	179.42
甘露醇	113.62	113.62	119.62
羥丙甲纖維素5cP	8.00	8.00	8.00
交聯羧甲基纖維素鈉(Croscarmellose sodium)	8.00	8.00	8.00
無水二氧化矽膠體	1.76	1.76	1.76
硬脂酸鎂	3.20	3.20	3.20
Opadry II	16.0	16.0	16.0

研磨包含結晶修飾物I之錠劑以利用SPring-8 26B1實施X射線粉末繞射量測。為鑑別不同於結晶修飾物I之繞射峰添加劑，利用SPring-8 26B1以相同方式對安慰劑錠劑實施X射線粉末繞射量測。發現包含結晶修飾物I之錠劑之特徵繞射峰(圖18)。

將該等錠劑於40℃、75%相對濕度之條件下儲存8週。然後，利用SPring-8 26B1對所儲存錠劑實施X射線粉末繞射量測(圖19)。在X射線粉末繞射圖之峰中未觀察到改變，且發現錠劑(結晶修飾物I)之特

徵繞射峰。

利用SPring-8 26B1以與上文相同之方式對結晶修飾物IV實施X射線粉末繞射量測。發現包含結晶修飾物IV之錠劑之特徵繞射峰(圖20)。

將該等錠劑於40℃、75%相對濕度之條件下儲存8週，但在X射線粉末繞射圖之峰中未觀察到改變；發現錠劑(結晶修飾物IV)之特徵繞射峰(圖21)。

上述結果表明結晶修飾物IV可穩定存在於錠劑中。

【符號說明】

無

公告本

發明摘要

※ 申請案號：103115080

※ 申請日：103/04/25　　※IPC 分類：***A61K 31/554*** (2006.01)
C07D 281/10 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

【發明名稱】

結晶修飾物

CRYSTAL MODIFICATIONS

【中文】

本發明係關於N-{(2R)-2-[({[3,3-二丁基-7-(甲硫基)-1,1-二氧離子基-5-苯基-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并硫氮呼-8-基]氧基}乙醯基)胺基]-2-苯基乙醇基}甘胺酸(依洛昔巴特(elobixibat))之結晶修飾物，更特定而言結晶修飾物I、IV、MeOH-1、EtOH-1、1-PrOH-1及2-PrOH-1。本發明亦係關於製備該等結晶修飾物之方法及包含結晶修飾物IV之醫藥組合物。

【英文】

The present invention relates to crystal modifications of N-{(2R)-2-[({[3,3-dibutyl-7-(methylthio)-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-8-yl]oxy}acetyl)amino]-2-phenylethanolyl}glycine (elobixibat), more specifically crystal modifications I, IV, MeOH-1, EtOH-1, 1-PrOH-1 and 2-PrOH-1. The invention also relates to a process for the preparation of these crystal modifications and to a pharmaceutical composition comprising crystal modification IV.

圖式

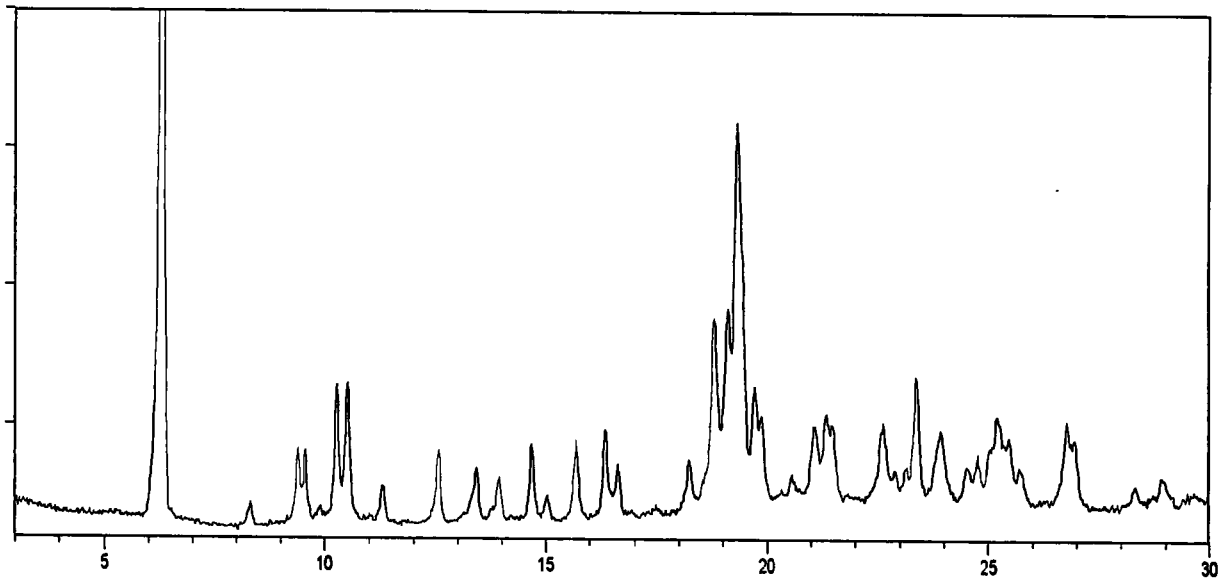


圖 1

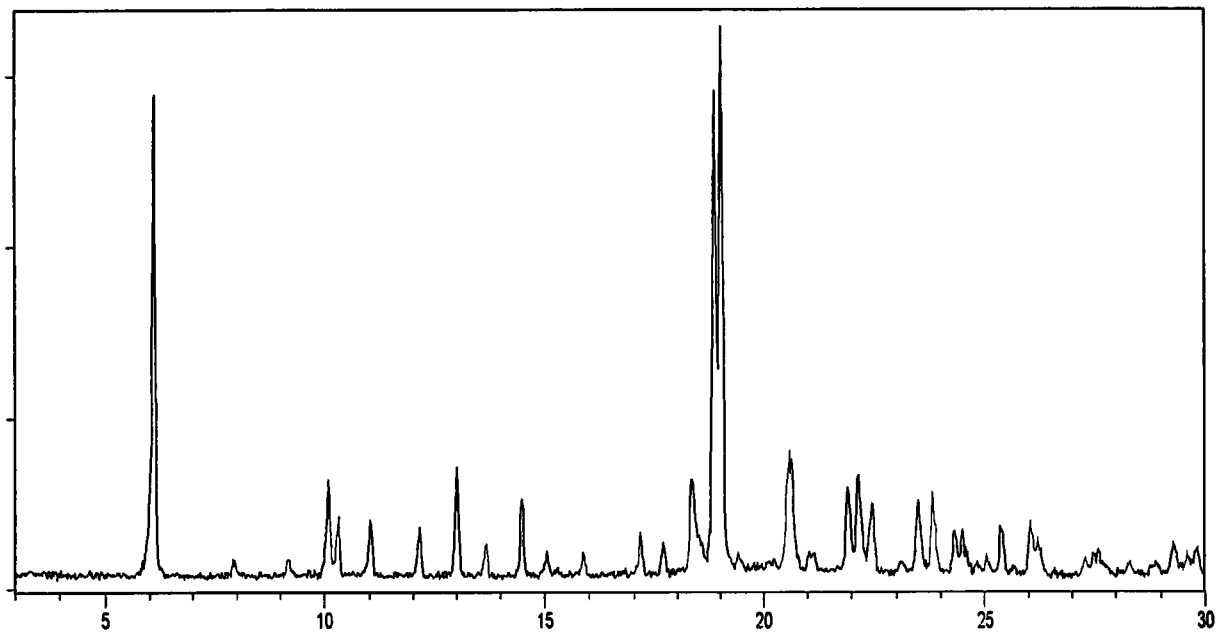


圖 2

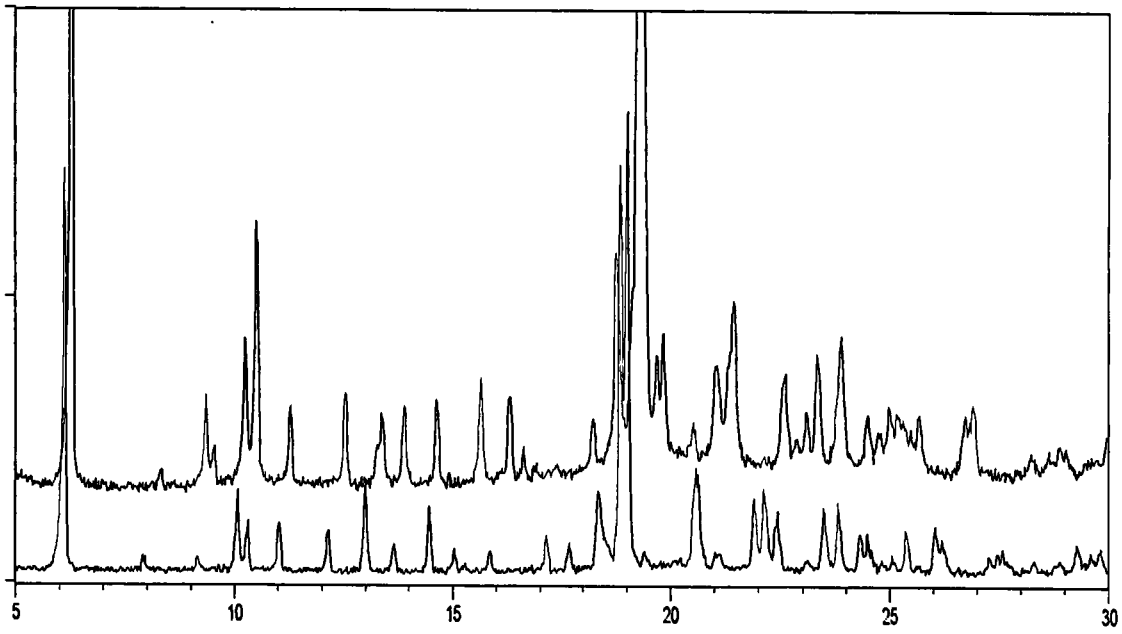


圖 3

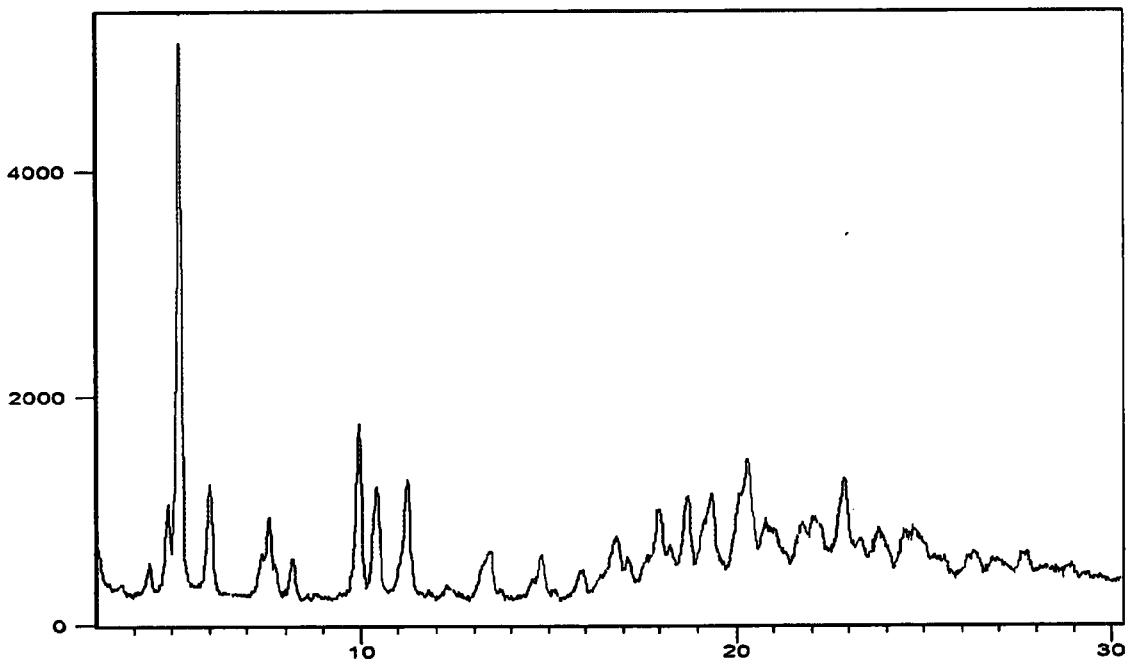


圖 4

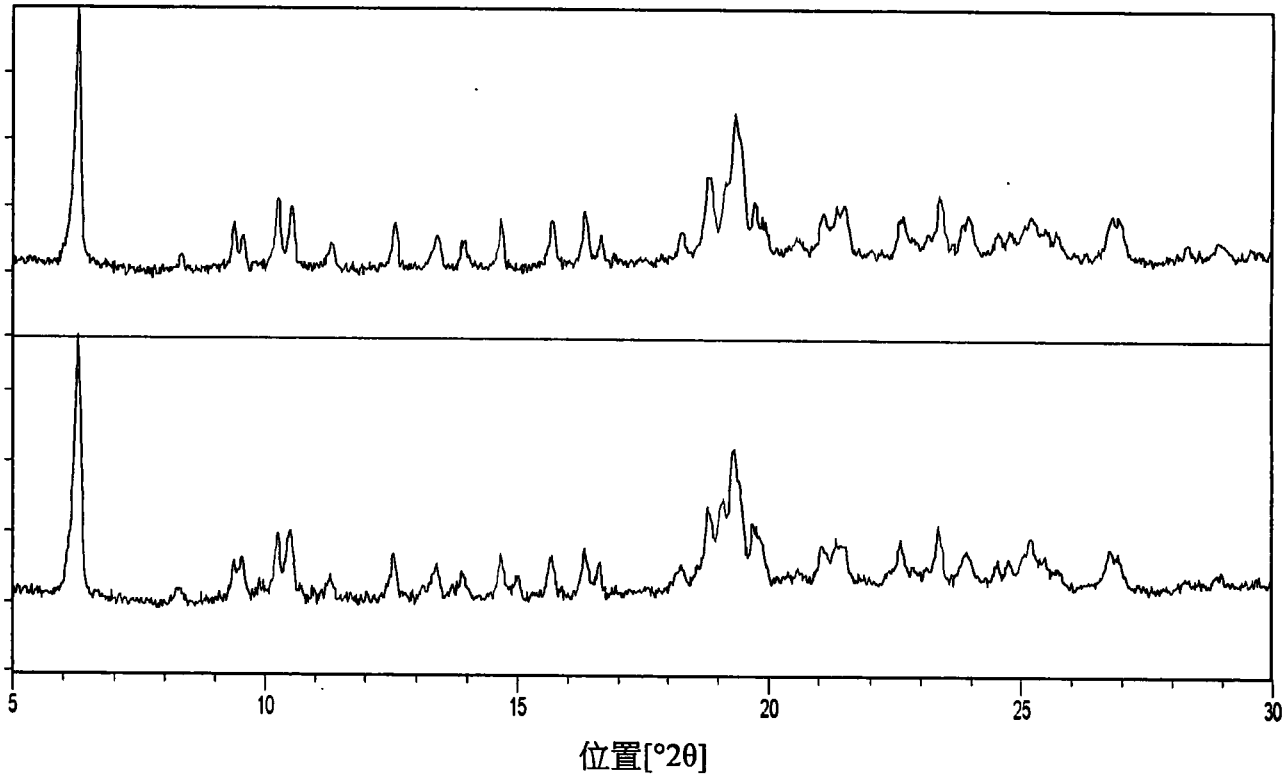
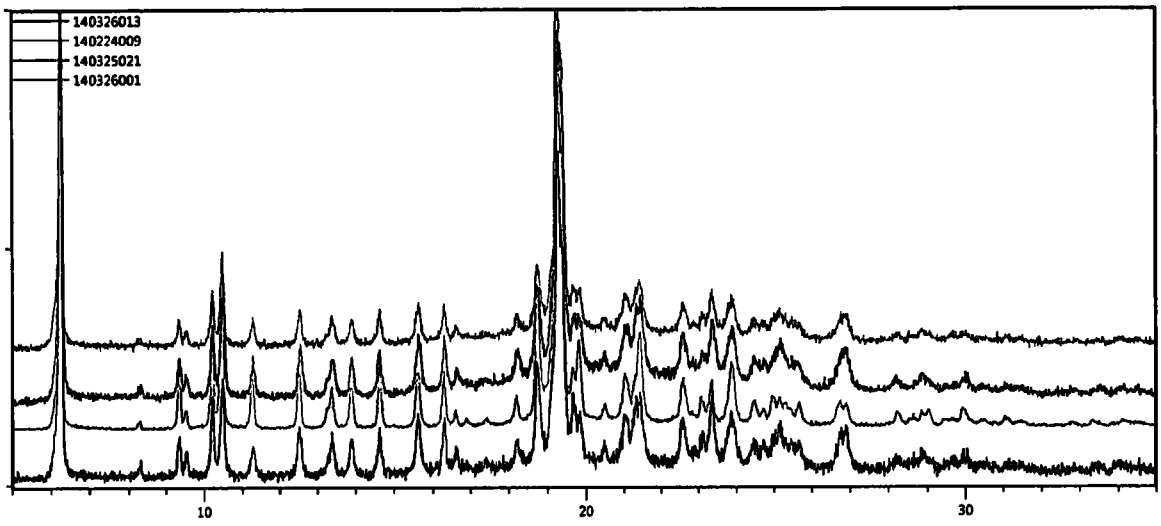


圖 5



位置[°2θ] (銅(Cu))

圖 6

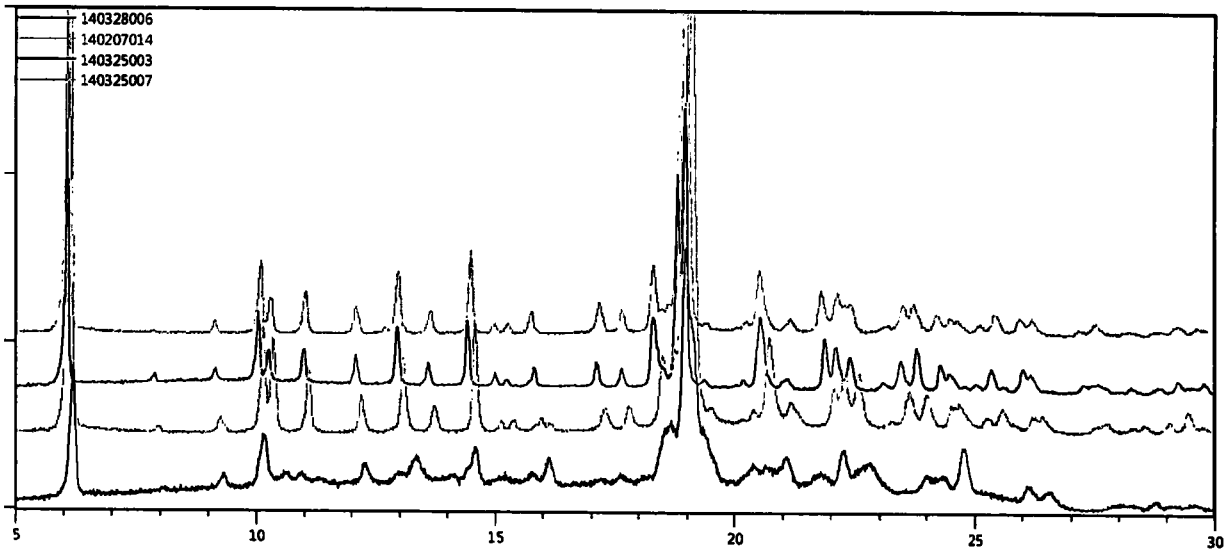
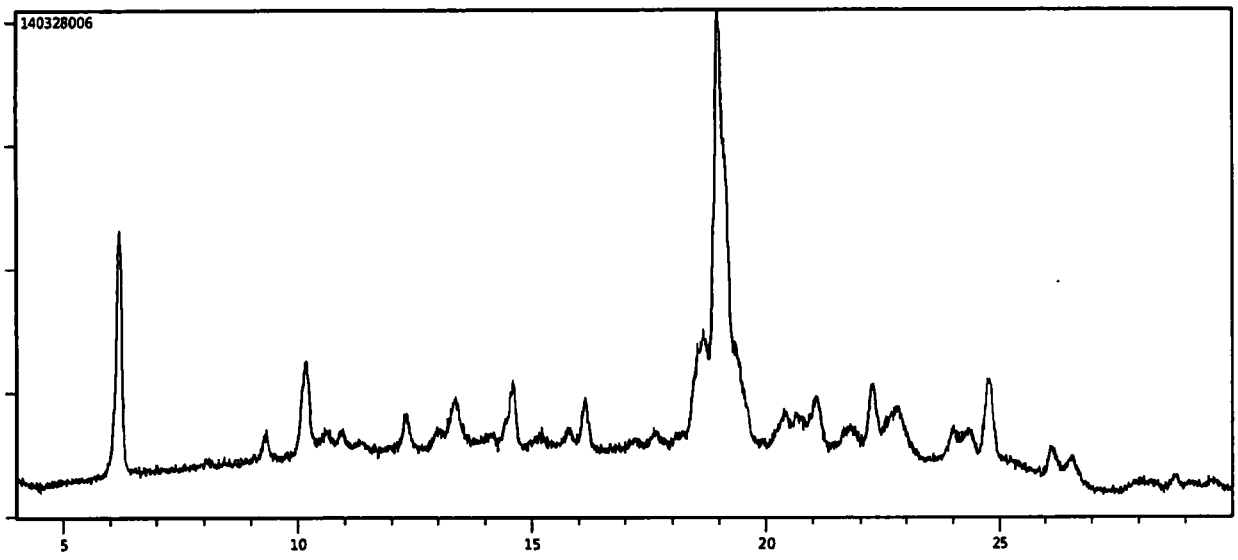
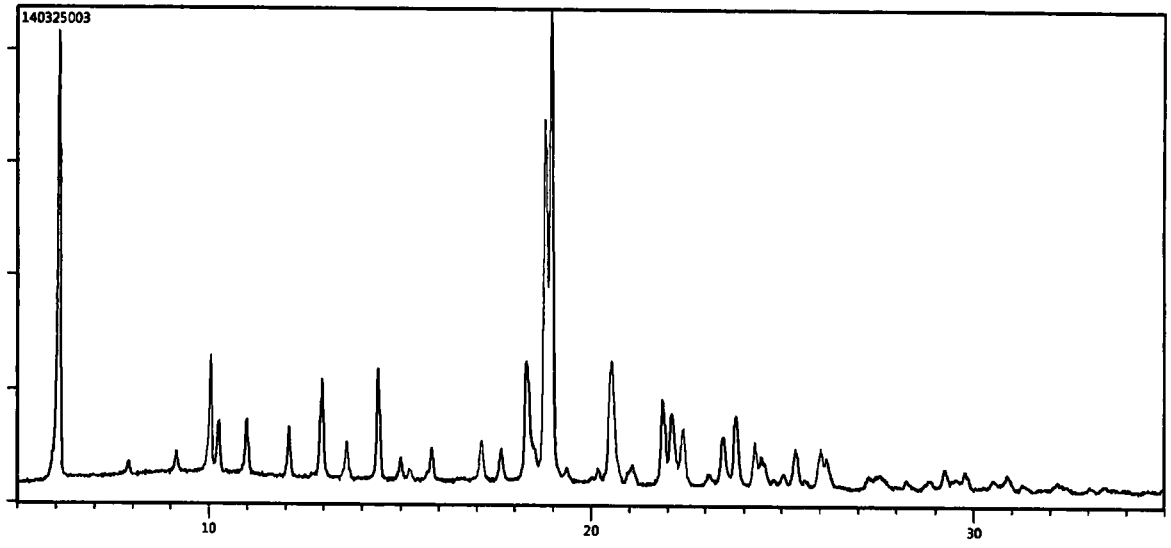

140328006
140207014
140325003
140325007
5
10
15
20
25
30
位置[°2θ] (銅(Cu))

圖 7



位置[°2θ] (銅(Cu))

圖 8



位置[°2θ] (銅(Cu))

圖 9

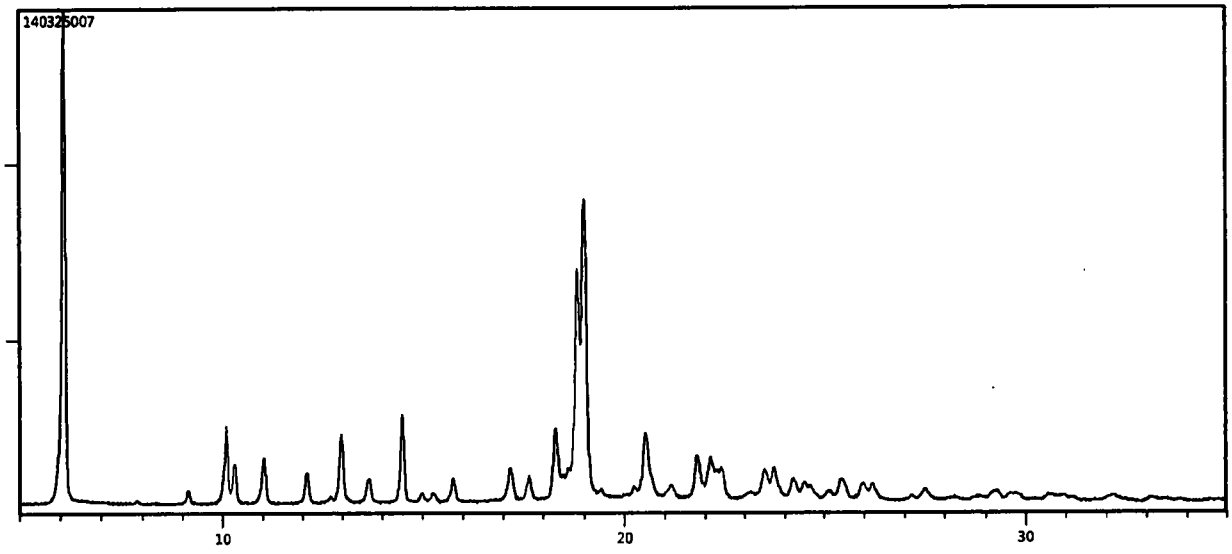


圖 10

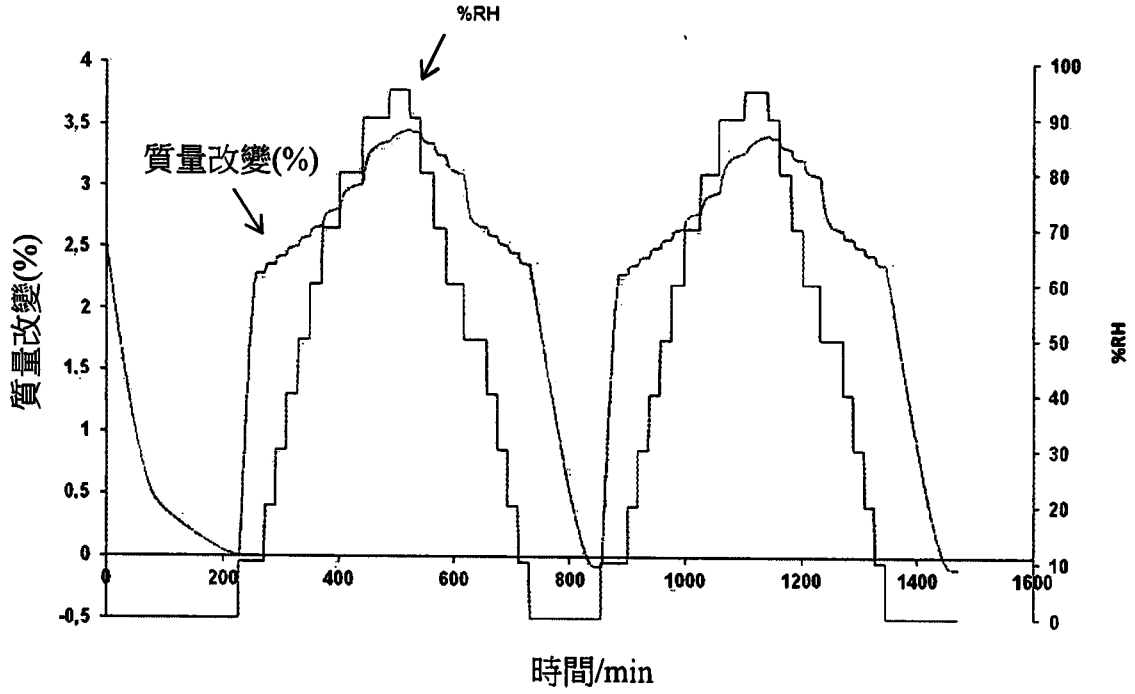

%RH
質量改變(%)
質量改變(%)
%RH
時間/min
4
3,5
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
-0,5
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600

圖 11

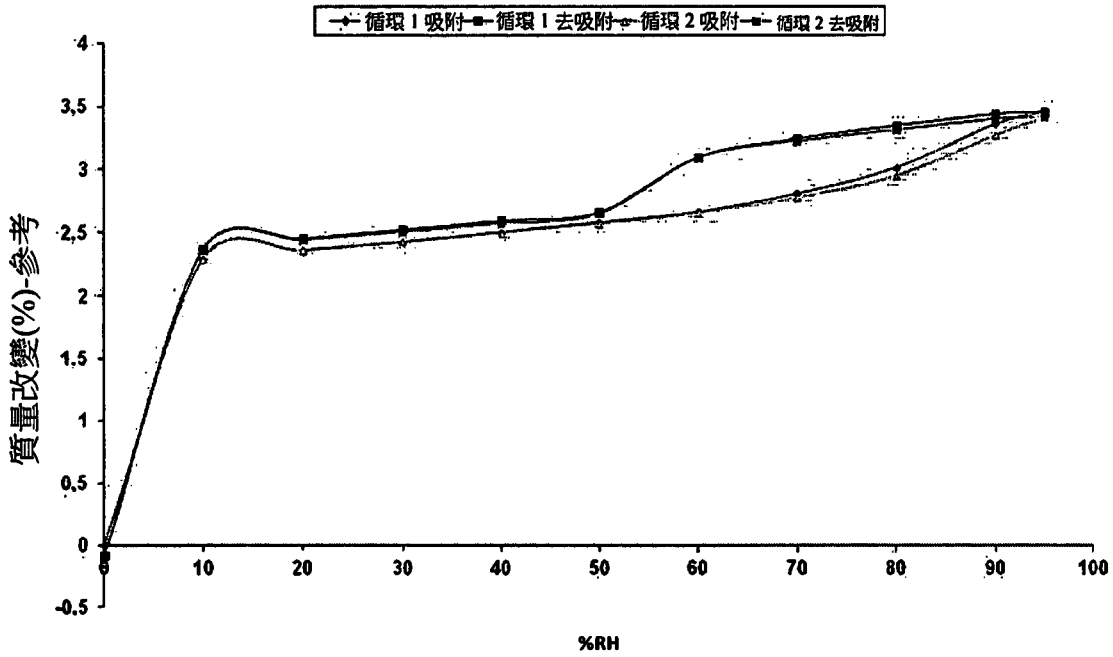

循環 1 吸附
循環 1 去吸附
循環 2 吸附
循環 2 去吸附
質量改變(%)-參考
%RH

圖 12A

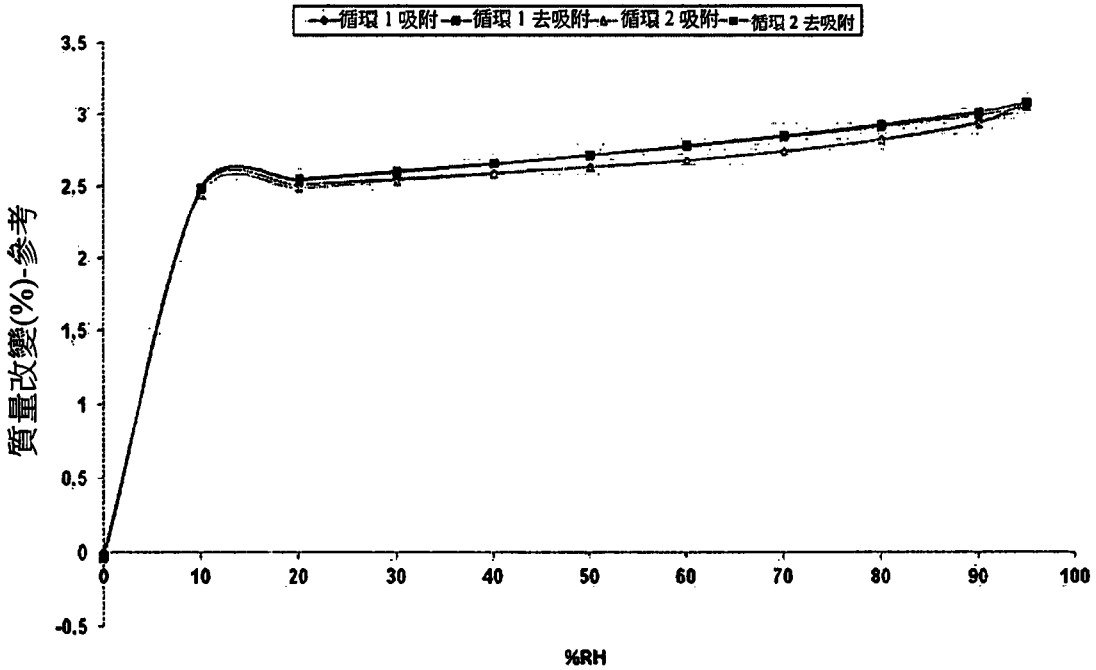

循環 1 吸附
循環 1 去吸附
循環 2 吸附
循環 2 去吸附
質量改變(%)-參考
%RH

圖 12B

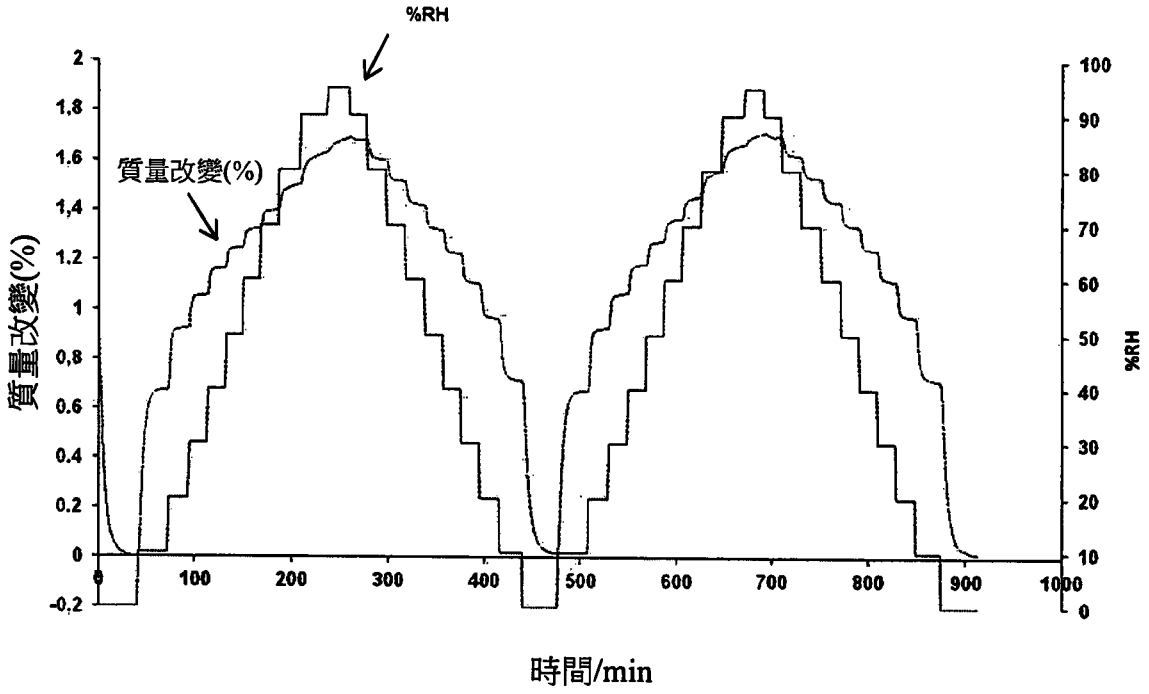

%RH
質量改變(%)
質量改變(%)
%RH
時間/min
2
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-0.2
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000

圖 13

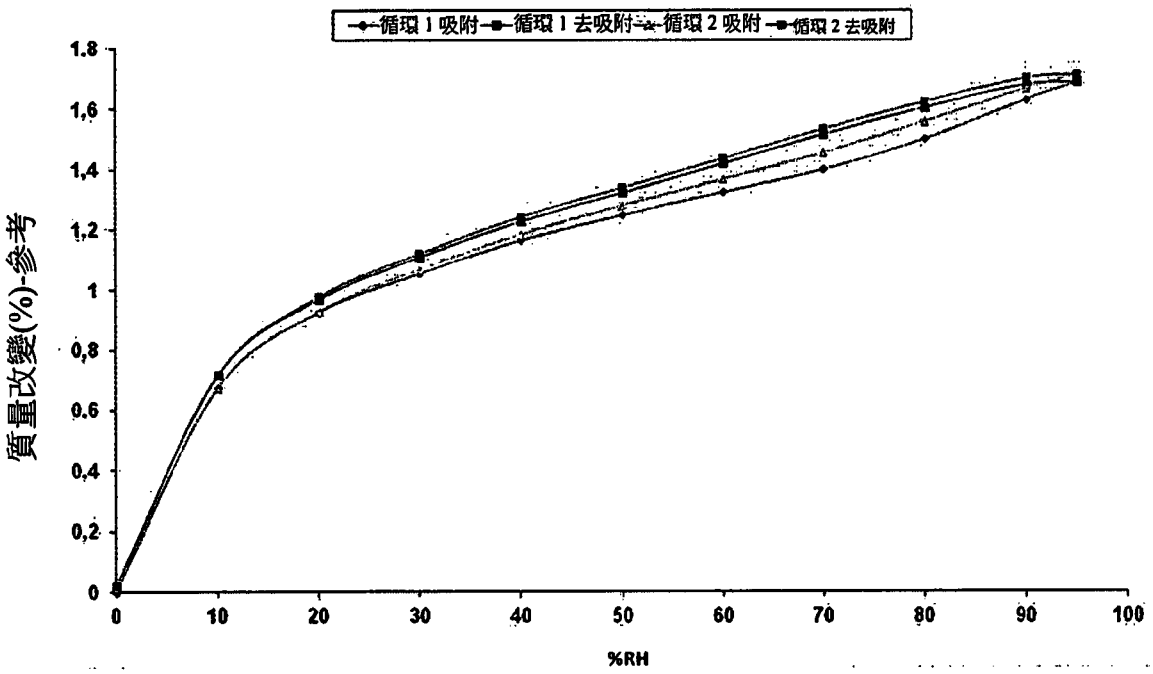

循環 1 吸附
循環 1 去吸附
循環 2 吸附
循環 2 去吸附
質量改變(%)-參考
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
%RH

圖 14

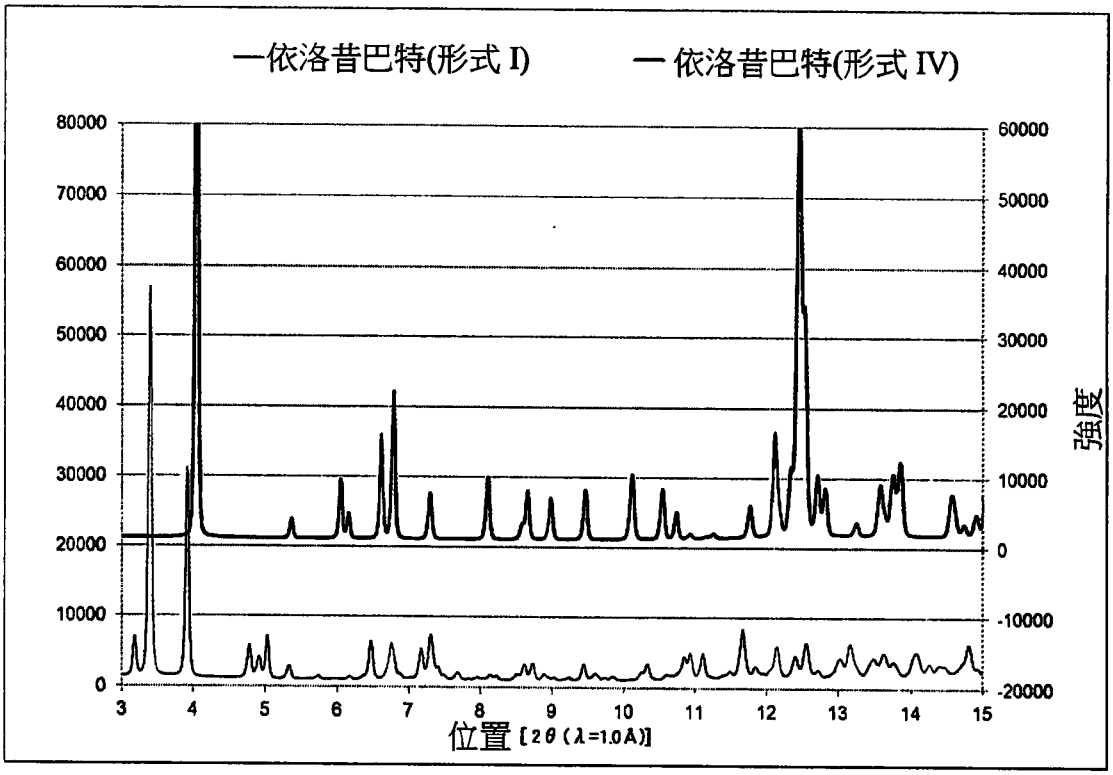

—依洛昔巴特(形式 I)
— 依洛昔巴特(形式 IV)
強度
強度
80000
70000
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
-10000
-20000
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
位置 [2θ (λ=1.0Å)]

圖 17

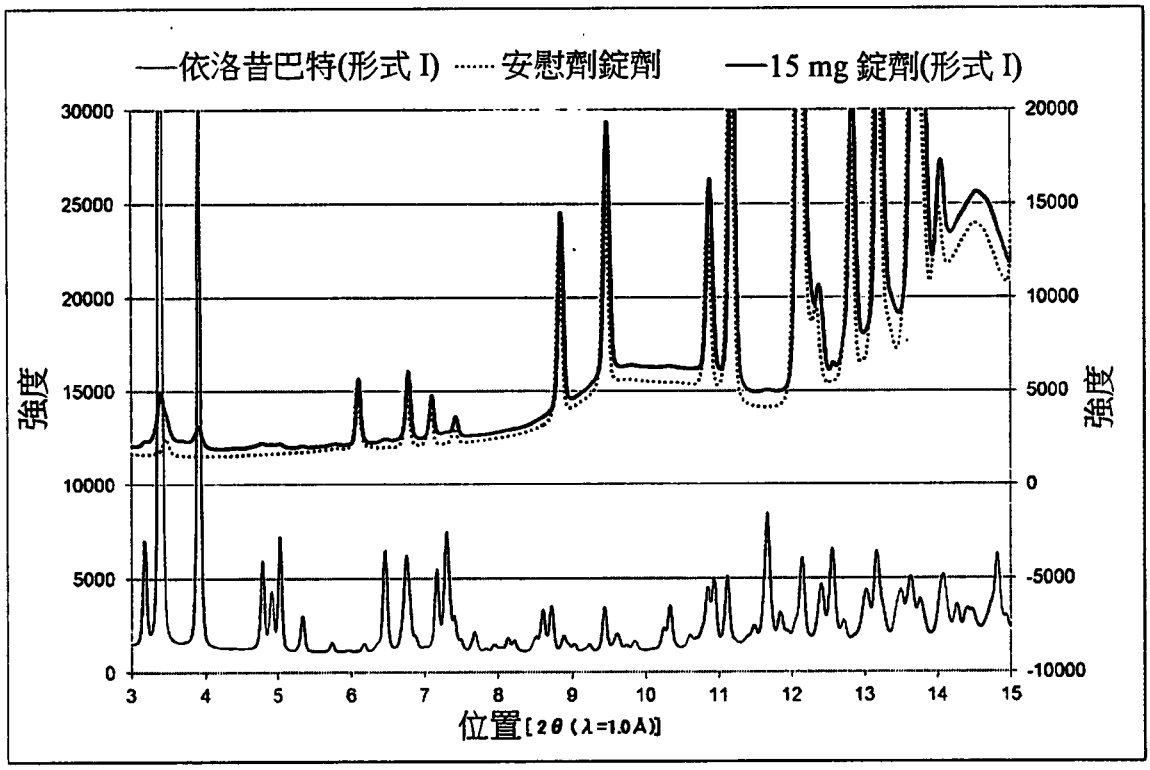

—依洛昔巴特(形式 I) ····· 安慰劑錠劑 —15 mg 錠劑(形式 I)
強度
強度
位置[2θ (λ=1.0Å)]
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
20000
15000
10000
5000
0
-5000
-10000
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

圖 18

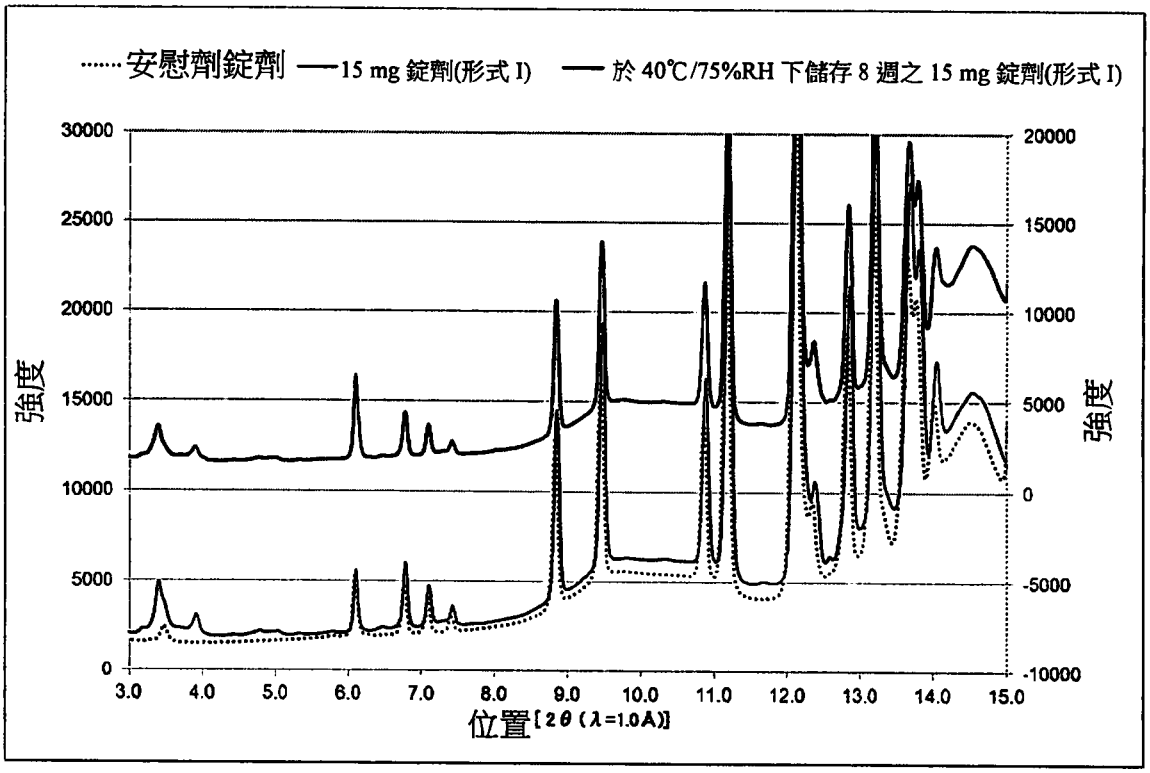

安慰劑錠劑
15 mg 錠劑(形式 I)
於 40℃/75%RH 下儲存 8 週之 15 mg 錠劑(形式 I)
強度
強度
位置[2θ (λ=1.0Å)]
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
20000
15000
10000
5000
0
-5000
-10000
3.0
4.0
5.0
6.0
7.0
8.0
9.0
10.0
11.0
12.0
13.0
14.0
15.0

圖 19

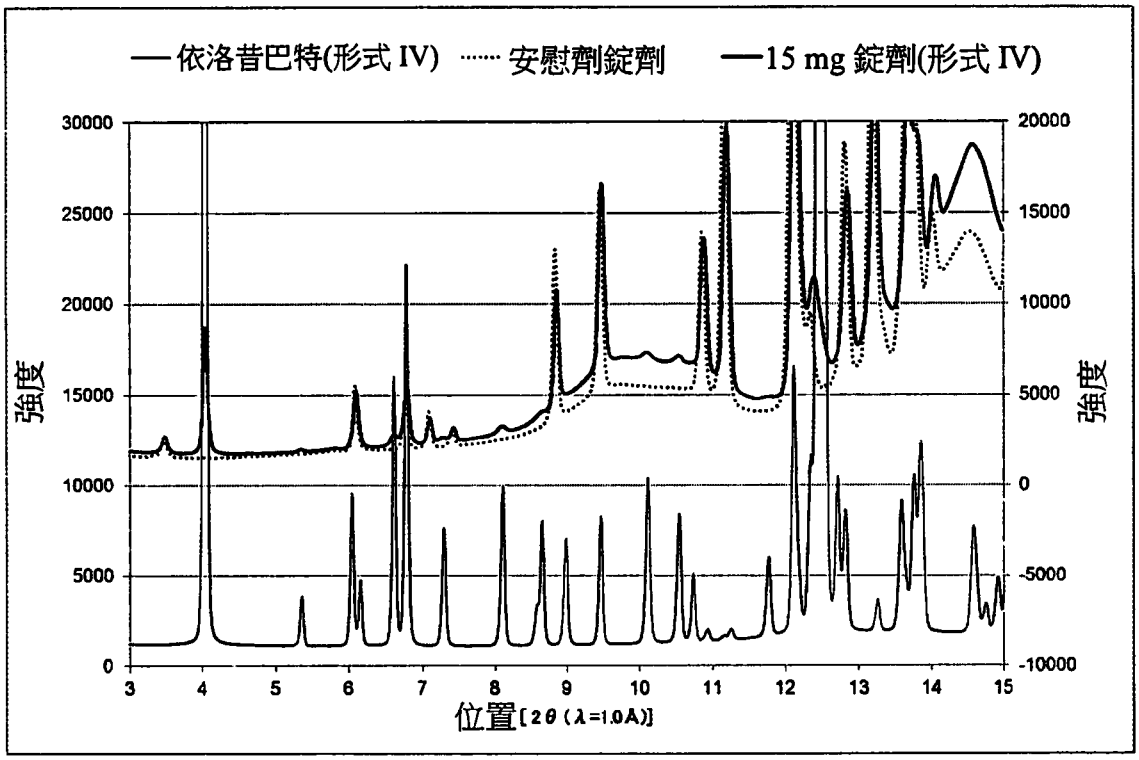

—依洛昔巴特(形式 IV)
安慰劑錠劑
—15 mg 錠劑(形式 IV)
強度
強度
位置[2θ (λ=1.0Å)]
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
20000
15000
10000
5000
0
-5000
-10000
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

圖 20

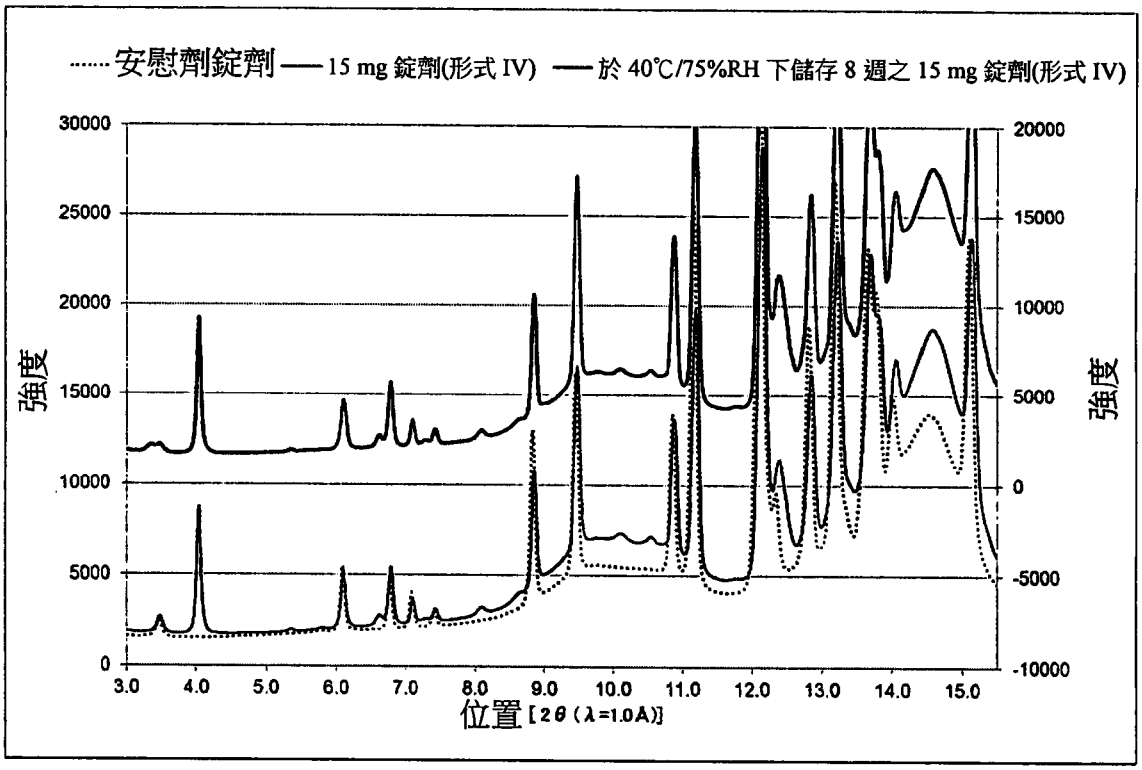

安慰劑錠劑
15 mg 錠劑(形式 IV)
於 40℃/75%RH 下儲存 8 週之 15 mg 錠劑(形式 IV)
強度
強度
位置 [2θ (λ=1.0Å)]
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
20000
15000
10000
5000
0
-5000
-10000
3.0
4.0
5.0
6.0
7.0
8.0
9.0
10.0
11.0
12.0
13.0
14.0
15.0

圖 21

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

申請專利範圍

1. 一種依洛昔巴特(elobixibat)之結晶修飾物IV，其具有利用CuKα1輻射獲得且在°2θ位置6.3 ± 0.2及19.4 ± 0.2處具有峰且具有一或多個以下特徵峰之XRPD圖案：10.2 ± 0.2、10.5 ± 0.2、9.4 ± 0.2、9.5 ± 0.2、12.5 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.6 ± 0.2及23.3 ± 0.2。
2. 如請求項1之依洛昔巴特之結晶修飾物IV，其具有利用CuKα1輻射獲得且在°2θ位置6.3 ± 0.2、19.4 ± 0.2、10.2 ± 0.2、10.5 ± 0.2、9.4 ± 0.2及9.5 ± 0.2處具有峰之XRPD圖案。
3. 如請求項1之依洛昔巴特之結晶修飾物IV，其具有利用CuKα1輻射獲得且在°2θ位置6.3 ± 0.2、19.4 ± 0.2、10.2 ± 0.2、10.5 ± 0.2、9.4 ± 0.2、9.5 ± 0.2、12.5 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.6 ± 0.2、23.3 ± 0.2及一或多個8.3 ± 0.2、11.3 ± 0.2、13.4 ± 0.2、13.9 ± 0.2、16.3 ± 0.2、16.6 ± 0.2、18.2 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.3 ± 0.2、19.7 ± 0.2、19.8 ± 0.2、20.5 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.4 ± 0.2、22.6 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2、23.9 ± 0.2、24.5 ± 0.2、24.7 ± 0.2、25.0 ± 0.2、25.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2、25.7 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.9 ± 0.2、28.3 ± 0.2及28.9 ± 0.2處具有峰之XRPD圖案。
4. 如請求項1之依洛昔巴特之結晶修飾物IV，其具有利用CuKα1輻射獲得且在°2θ位置6.3 ± 0.2 、8.3 ± 0.2、9.4 ± 0.2、9.5 ± 0.2、10.2 ± 0.2、10.5 ± 0.2、11.3 ± 0.2、12.5 ± 0.2、13.4 ± 0.2、13.9 ± 0.2、14.6 ± 0.2、15.6 ± 0.2、16.3 ± 0.2、16.6 ± 0.2、18.2 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.1 ± 0.2、19.3 ± 0.2、19.4 ± 0.2、19.7 ± 0.2、19.8 ± 0.2、20.5 ± 0.2、21.0 ± 0.2、21.3 ± 0.2、21.4 ± 0.2、22.6 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.1 ± 0.2、23.3 ± 0.2、23.9 ±

0.2、24.5 ± 0.2、24.7 ± 0.2、25.0 ± 0.2、25.2 ± 0.2、25.4 ± 0.2、25.7 ± 0.2、26.7 ± 0.2、26.9 ± 0.2、28.3 ± 0.2及28.9 ± 0.2處具有峰之XRPD圖案。

5. 如請求項1之依洛昔巴特之結晶修飾物IV，其具有如圖1中所顯示之利用CuKα1輻射獲得之XRPD圖案。

6. 一種依洛昔巴特之結晶修飾物EtOH-1，其具有利用CuKα1輻射獲得且在°2θ位置6.1 ± 0.2及18.9 ± 0.2處具有峰及在一或多個以下處具有特徵峰之XRPD圖案：10.1 ± 0.2、14.5 ± 0.2、18.4 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.7 ± 0.2、10.4 ± 0.2、13.1 ± 0.2及11.1 ± 0.2。

7. 如請求項6之依洛昔巴特之結晶修飾物EtOH-1，具有利用CuKα1輻射獲得且在°2θ位置6.1 ± 0.2、18.9 ± 0.2、10.1 ± 0.2、14.5 ± 0.2、18.4 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.7 ± 0.2、10.4 ± 0.2、13.1 ± 0.2、11.1 ± 0.2及一或多個8.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、12.2 ± 0.2、13.7 ± 0.2、15.1 ± 0.2、15.3 ± 0.2、15.9 ± 0.2、17.2 ± 0.2、17.8 ± 0.2、20.3 ± 0.2、21.2 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.2 ± 0.2、22.5 ± 0.2、23.6 ± 0.2、24.0 ± 0.2、24.5 ± 0.2、24.7 ± 0.2、25.2 ± 0.2及26.3 ± 0.2處具有峰之XRPD圖案。

8. 如請求項6之依洛昔巴特之結晶修飾物EtOH-1，其具有利用CuKα1輻射獲得且在°2θ位置6.1 ± 0.2、8.0 ± 0.2、9.3 ± 0.2、10.1 ± 0.2、10.4 ± 0.2、11.1 ± 0.2 、12.2 ± 0.2、13.1 ± 0.2、13.7 ± 0.2、14.5 ± 0.2、15.1 ± 0.2、15.3 ± 0.2、15.9 ± 0.2、17.2 ± 0.2、17.8 ± 0.2、18.4 ± 0.2、18.9 ± 0.2、19.1 ± 0.2、20.3 ± 0.2、20.7 ± 0.2、21.2 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.2 ± 0.2、22.5 ± 0.2、23.6 ± 0.2、24.0 ± 0.2、24.5 ± 0.2、24.7 ± 0.2、25.2 ± 0.2及26.3 ± 0.2處具有峰之XRPD圖案。

9. 如請求項6之依洛昔巴特之結晶修飾物EtOH-1，其具有如圖2中所顯示之利用CuKα1輻射獲得之XRPD圖案。

10. 一種依洛昔巴特之結晶修飾物MeOH-1，其具有利用CuKα1輻射獲得且在°2θ位置6.2 ± 0.2及18.9 ± 0.2處具有峰及在一或多個以下處具有特徵峰之XRPD圖案：10.1 ± 0.2、14.6 ± 0.2、18.6 ± 0.2、19.1 ± 0.2、22.2 ± 0.2、24.7 ± 0.2、12.3 ± 0.2、13.3 ± 0.2及16.1 ± 0.2。

11. 如請求項10之依洛昔巴特之結晶修飾物MeOH-1，其具有如圖8中所顯示之利用CuKα1輻射獲得之XRPD圖案。

12. 一種依洛昔巴特之結晶修飾物1-PrOH-1，其具有利用CuKα1輻射獲得且在°2θ位置6.1 ± 0.2及19.0 ± 0.2處具有峰及在一或多個以下處具有特徵峰之XRPD圖案：10.0 ± 0.2、14.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、18.8 ± 0.2、20.5 ± 0.2、10.3 ± 0.2、13.0 ± 0.2及11.0 ± 0.2。

13. 如請求項12之依洛昔巴特之結晶修飾物1-PrOH-1，其具有如圖9中所顯示之利用CuKα1輻射獲得之XRPD圖案。

14. 一種依洛昔巴特之結晶修飾物2-PrOH-1，其具有利用CuKα1輻射獲得且在°2θ位置6.1 ± 0.2及19.0 ± 0.2處具有峰及在一或多個以下處具有特徵峰之XRPD圖案：10.0 ± 0.2、14.4 ± 0.2、18.3 ± 0.2、18.8 ± 0.2、20.5 ± 0.2、10.3 ± 0.2、12.9 ± 0.2及11.0 ± 0.2。

15. 如請求項14之依洛昔巴特之結晶修飾物2-PrOH-1，其具有如圖10中所顯示之利用CuKα1輻射獲得之XRPD圖案。

16. 一種依洛昔巴特之結晶修飾物I，其具有利用CuKα1輻射獲得且在°2θ位置5.2 ± 0.2及10.0 ± 0.2處具有峰及在一或多個以下處具有特徵峰之XRPD圖案：4.9 ± 0.2、6.0 ± 0.2、7.6 ± 0.2、10.5 ±

0.2、11.3 ± 0.2、18.8 ± 0.2、20.4 ± 0.2及22.9 ± 0.2。

17. 如請求項16之依洛昔巴特之結晶修飾物I，其具有利用CuKα1輻射獲得且在°2θ位置5.2 ± 0.2、10.0 ± 0.2、4.9 ± 0.2、6.0 ± 0.2、7.6 ± 0.2、10.5 ± 0.2及11.3 ± 0.2處具有峰之XRPD圖案。

18. 如請求項16之依洛昔巴特之結晶修飾物I，其具有利用CuKα1輻射獲得且在°2θ位置5.2 ± 0.2、10.0 ± 0.2、4.9 ± 0.2、6.0 ± 0.2、7.6 ± 0.2、10.5 ± 0.2、11.3 ± 0.2、18.8 ± 0.2、20.4 ± 0.2、22.9 ± 0.2及一或多個3.1 ± 0.2、4.4 ± 0.2、7.4 ± 0.2、7.8 ± 0.2、8.2 ± 0.2、12.4 ± 0.2、13.3 ± 0.2、13.5 ± 0.2、14.6 ± 0.2、14.9 ± 0.2、16.0 ± 0.2、16.6 ± 0.2、16.9 ± 0.2、17.2 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.0 ± 0.2、18.3 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.4 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.7 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.1 ± 0.2、21.4 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.3 ± 0.2、23.4 ± 0.2、24.0 ± 0.2、24.5 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.4 ± 0.2、27.1 ± 0.2及27.8 ± 0.2處具有峰之XRPD圖案。

19. 如請求項16之依洛昔巴特之結晶修飾物I，其具有利用CuKα1輻射獲得且在°2θ位置3.1 ± 0.2、4.4 ± 0.2、4.9 ± 0.2、5.2 ± 0.2、6.0 ± 0.2、7.4 ± 0.2、7.6 ± 0.2、7.8 ± 0.2、8.2 ± 0.2、10.0 ± 0.2、10.5 ± 0.2、 11.3 ± 0.2、12.4 ± 0.2、13.3 ± 0.2、13.5 ± 0.2、14.6 ± 0.2、14.9 ± 0.2、16.0 ± 0.2、16.6 ± 0.2、16.9 ± 0.2、17.2 ± 0.2、17.7 ± 0.2、18.0 ± 0.2、18.3 ± 0.2、18.8 ± 0.2、19.2 ± 0.2、19.4 ± 0.2、20.1 ± 0.2、20.4 ± 0.2、20.7 ± 0.2、20.9 ± 0.2、21.1 ± 0.2、21.4 ± 0.2、21.8 ± 0.2、22.0 ± 0.2、22.3 ± 0.2、22.9 ± 0.2、23.4 ± 0.2、24.0 ± 0.2、24.5 ± 0.2、24.8 ± 0.2、26.4 ± 0.2、27.1 ± 0.2及27.8 ± 0.2處具有峰之XRPD圖案。

20. 如請求項16之依洛昔巴特之結晶修飾物I，其具有如圖4中所顯示之利用CuKα1輻射獲得之XRPD圖案。
21. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至5中任一項之依洛昔巴特之結晶修飾物IV，以及醫藥上可接受之稀釋劑或載劑。
22. 如請求項21之醫藥組合物，其中該結晶修飾物之純度>99%。
23. 一種製造如請求項21或22之醫藥組合物之方法，其包括將如請求項1至5中任一項之依洛昔巴特之結晶修飾物IV與醫藥上可接受之稀釋劑或載劑混合在一起。
24. 一種如請求項6至15中任一項之依洛昔巴特之結晶修飾物之用途，其係用於製備依洛昔巴特之結晶修飾物IV之方法中。
25. 一種製備依洛昔巴特之結晶修飾物IV之方法，其包含下列步驟：形成依洛昔巴特單醇化物，將該單醇化物實質上轉化為非溶劑合物，及將該非溶劑合物暴露於水蒸氣。
26. 如請求項25之方法，其中該單醇化物為甲醇化物、乙醇化物、1-丙醇化物或2-丙醇化物。
27. 一種如請求項1至5中任一項之依洛昔巴特之結晶修飾物IV之用途，其係用於製備用以治療或預防選自由以下組成之群之疾病之藥物：高膽固醇血症；異常血脂症；代謝症候群；肥胖；脂肪酸代謝之病症；葡萄糖利用異常；1型及2型糖尿病；肝病；包含IBAT抑制劑化合物之療法期間之腹瀉及便秘。
28. 一種如請求項1至5中任一項之依洛昔巴特之結晶修飾物IV之用途，其係用於製備用以治療或預防慢性便秘之藥物。
29. 一種如請求項1至5中任一項之依洛昔巴特之結晶修飾物IV之用途，其用於製備用以治療或預防選自由以下組成之群之疾病之藥物：功能性便秘及便秘型腸易激症候群(IBS-C)。
30. 一種如請求項1至5中任一項之依洛昔巴特之結晶修飾物IV之用

途，其係用於製備用以治療或預防選自由以下組成之群之疾病之藥物：肝實質、遺傳型肝代謝病症；拜勒症候群(Byler syndrome)；膽汁酸(BA)合成之原發性及繼發性缺陷；新生兒肝炎；囊腫纖維變性；ALGS (阿拉吉勒症候群(Alagilles syndrome))；漸進性家族性肝內膽汁鬱積(PFIC)；自體免疫肝炎；原發性膽汁性肝硬化(PBC)；肝纖維變性；非酒精性脂肪肝病；NAFLD/NASH；門靜脈高血壓；一般膽汁鬱積；肝內及肝外膽汁鬱積；原發性硬化性膽管炎(PSC)；膽結石及輸膽管結石；引起膽系阻塞之惡性腫瘤；膽汁鬱積/黃疸引起之症狀；胰臟炎；導致漸進性膽汁鬱積之慢性自體免疫肝病；膽汁鬱積性肝病之搔癢及與高脂血症性病況相關之疾病狀態。

31. 一種如請求項1至5中任一項之依洛昔巴特之結晶修飾物IV之用途，其係用於製備用以治療或預防選自由以下組成之群之疾病之藥物：肝病症及與其相關之病況。