

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2017 年 10 月 5 日 (05.10.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/167233 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07J 9/00 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2017/078821
- (22) 国际申请日: 2017 年 3 月 30 日 (30.03.2017)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201610201130.0 2016 年 3 月 31 日 (31.03.2016) CN
- (71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。
- (72) 发明人: 张顺吉 (ZHANG, Shunji); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。王生 (WANG, Sheng); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。朱昶臻 (ZHU, Changzhen); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。田伟伟 (TIAN, Weiwei); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层程伟, Beijing 100738 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: NEW CRYSTALLINE FORM OF OBETICHOLIC ACID AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种奥贝胆酸的新结晶形式及其制备方法

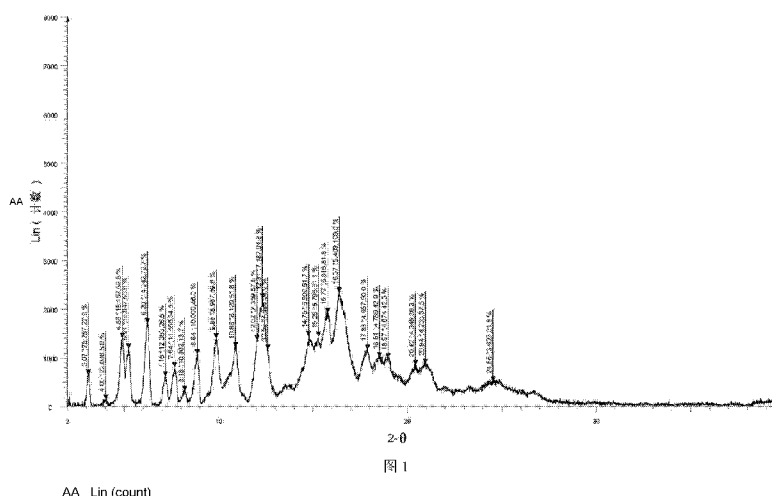


图 1

(57) Abstract: The present invention relates to a new crystalline form of obeticholic acid and a preparation method therefor. In particular, the present invention relates to an E-type crystal of obeticholic acid and a preparation method therefor. The crystalline form is very stable, and solvent residue is low, and the crystalline form is suitable for industrial production.

(57) 摘要: 本发明涉及一种奥贝胆酸的新结晶形式及其制备方法。具体而言, 本发明涉及奥贝胆酸的 E 型结晶及其制备方法。该晶型十分稳定, 且溶剂残留低, 适于工业化生产。



WO 2017/167233 A1

一种奥贝胆酸的新结晶形式及其制备方法

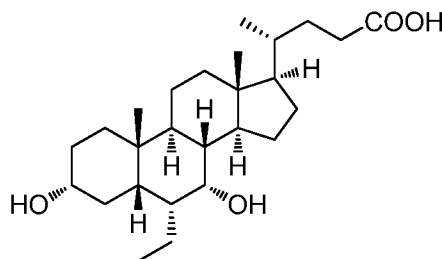
技术领域

本发明涉及奥贝胆酸的 E 型结晶及其制备方法。根据本发明的方法制备获得的式 (I) 化合物可用于治疗原发性胆汁性肝硬化和非酒精性脂肪性肝病。

背景技术

奥贝胆酸属法尼醇 X 受体激动剂,通过活化法尼醇 X 受体,间接抑制细胞色素 7A1 (CYP7A1) 的基因表达。由于 CYP7A1 是胆酸生物合成的限速酶,因此奥贝胆酸可以抑制胆酸合成,用于治疗原发性胆汁性肝硬化和非酒精性脂肪性肝病。

奥贝胆酸由美国 Intercept 制药公司研发成功,是二十年来首个研发用于治疗胆汁淤积性肝病的药物。研究用于那些对旧标准治疗药物熊去氧胆酸没有充分应答或不能耐受的患者。安慰剂对照的三期临床试验中,奥贝胆酸 (OCA) 提高了与肝移植风险降低相关的两个生物标志物的水平。临床研究的复合终点是碱性磷酸酶至少下降 15%,血清碱性磷酸酶的活性低于正常上限的 1.67 倍,而胆红素在正常范围内,碱性磷酸酶是用来表示肝脏疾病严重程度的一种生物标记物。



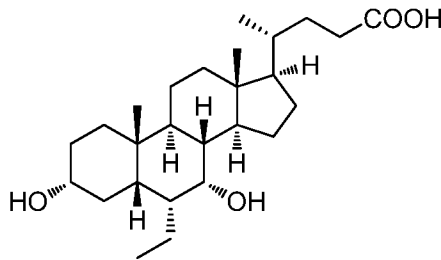
20

美国 Intercept 制药公司的专利 CN201380043964.8 公开了奥贝胆酸的结晶 C 型。其制备方法为乙酸丁酯重结晶法。得到的 C 型晶体为溶剂化合物。由于乙酸丁酯的沸点较高 (126°C),造成溶剂很难从样品中完全除去。CN201380043964.8 中为了除去该溶剂,使用了 80°C 下干燥的方法,但是奥贝胆酸对热高度不稳定,在如此高的温度下干燥将导致其快速降解从而又产生新的杂质。而如果使用较低温度干燥,虽然降解减少,却又导致残留溶剂难以去除。因此,仍然需要研究找到避免使用高沸点溶剂的奥贝胆酸结晶方法。

25

发明内容

本发明提供了奥贝胆酸（如式（I）所示），



(I)

5

式（I）所示化合物在适量的溶剂结晶条件下可得到一结晶产物，对所得结晶产物进行了 X-衍射及 DSC 检测，发现其是一种稳定性良好的晶型，我们称其为 E 型结晶。本申请中的 E 型结晶的 DSC 图谱显示在 94.5℃ 附近有熔融吸热峰，X-射线粉末衍射图谱如图 1 所示，使用 Cu-Kα 辐射，以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱，其中在约 3.07，4.86，5.21，6.20，7.15，7.64，8.18，8.84，9.86，10.88，12.31，14.75，15.28，15.77 和 16.37 有特征峰。作为本领域公知的常识，2θ 角度的数值允许有一定的误差，例如 ±0.2 都视为相同的 2θ 角度范围内。

10

本发明还提供了制备奥贝胆酸的 E 型结晶的方法，所述方法包括下述步骤：

15

1) 将任意晶型或无定型的式（I）所示化合物加入适量的溶剂中，加热溶清后，冷却析晶；

2) 过滤结晶并洗涤，干燥。

在步骤 1) 中，其中所述的溶剂选自乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸丙酯、甲酸甲酯、甲酸乙酯、甲酸丙酯中的一种或几种，或者它们中的至少一种与正戊烷、正己烷、正庚烷或石油醚的混合溶剂；优选所述溶剂为正己烷/乙酸乙酯混合溶剂；在优选的实施方案中所述溶剂为正己烷/乙酸乙酯。通过差示扫描热分析（DSC）、X-衍射图谱测定，对得到的式（I）所示化合物结晶体进行了晶型研究，同时对所得结晶的溶剂残留进行了检测。

20

25

按照本发明的方法制备的式（I）所示化合物 E 型结晶不含有或仅含有较低含量的残留溶剂，符合国家药典规定的有关医药产品残留溶剂的限量要求，因而本发明的结晶可以较好地作为医药活性成分使用。

因为正己烷和乙酸乙酯等都是低沸点溶剂，很容易在干燥过程中除去，本申请方法制备的奥贝胆酸 E 晶型仅需在 30℃鼓风干燥 1~2 小时即达到恒重。而按照专利 CN201380043964.8 乙酸丁酯结晶法得到的奥贝胆酸 C 晶型需要 50℃鼓风干燥 4 小时才能达到恒重，并且乙酸丁酯仍有相当的残留量。

经研究表明，本发明制备的式 (I) 所示化合物的 E 型结晶在光照、高温、高湿的条件下稳定性良好，且在研磨、压力和受热等条件下，晶型稳定性良好，能够满足生产运输储存的药用要求，生产工艺稳定可控，能够适应于工业化生产。

10 申请人按照按 CN201380043964.8 中使用乙酸丁酯结晶后在 80℃下干燥产物，发现所得固体颜色变化，这说明奥贝胆酸在 80℃下不稳定，已经发生了降解；而使用 50~60℃干燥，测得在 C 晶型中乙酸丁酯残留约 6800ppm，将该晶型转化为无定型样品后，乙酸丁酯残留仍然达到约 1800ppm。而使用本发明中的方法结晶得到 E 晶型再转为无定形的溶剂残留非常低，在第三批实验结果中分别为第一批未检出，第二批乙酸乙酯 150ppm，四氢呋喃 10ppm；第三批乙酸乙酯 35ppm，四氢呋喃 10ppm。

另一方面，本发明提供了一种奥贝胆酸的纯化方法，包括将奥贝胆酸粗品转化为 E 晶型的步骤。优选地，其中所述转化包括使用溶剂将奥贝胆酸重结晶的步骤，其中所述溶剂选自乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸丙酯、甲酸甲酯、甲酸乙酯、甲酸丙酯中的一种或几种，或者它们中的至少一种与正戊烷、正己烷、正庚烷或石油醚的混合溶剂；优选所述溶剂为正己烷/乙酸乙酯混合溶剂。所述纯化方法中使用的奥贝胆酸粗品可以是任意方法制备得到的，其纯度不受限制，特别地，本
25 发明可以通过将纯度较高的粗品经过转化为 E 晶型的步骤进一步提高其纯度，例如纯度已经大于 98%或 99%的粗品。

进一步优选地，所述纯化方法还包括将奥贝胆酸的 E 晶型转化为无定型形式的步骤。所述的转化方法是本领域所熟知的，例如其中所述的转化为无定型形式的步骤可以包括将奥贝胆酸 E 晶型溶于碱中，
30 使用酸使其析出的步骤。优选地，其中所述的碱为无机碱，更优选 NaOH 水溶液。优选地，所述的酸为无机酸，更优选盐酸。

通常常规方法制备得到的奥贝胆酸粗品虽然纯度较高，但是仍然含有较高含量的杂质，给药用造成了安全隐患，本发明的纯化方法能使得本身已经具有较高纯度的奥贝胆酸粗品的纯度进一步提高，使得其总杂 HPLC 含量不超过 0.5%，优选不超过 0.4%，更优选不超过 0.3%。

5

附图说明

图 1 式 (I) 所示化合物 I 型结晶的 X-射线粉末衍射图谱。

图 2 式 (I) 所示化合物 I 型结晶的 DSC 图谱。

10 具体实施方式

以下将结合实施例更详细地解释本发明，本发明的实施例仅用于说明本发明的技术方案，并非限定本发明的实质和范围。

实验所用的测试仪器

1、DSC 谱

15 仪器型号：MettlerToledo DSC 1 Staree System

吹扫气：氮气

升温速率：10.0 °C/min

温度范围：40-350°C

2、X-射线衍射谱

20 仪器型号：Bruker D8 Focus X-射线粉末衍射仪

射线：单色 Cu-K α 射线 ($\lambda=1.5406$)

扫描方式： $\theta/2\theta$ ，扫描范围：2-40°

电压：40KV，电流：40mA

25 实施例 1

取 (1.0g) 式 (I) 所示化合物 (晶型 C，按 201380043964.8 公开的方法制备) 加入到 10ml 锥形瓶中，加入 2ml 正己烷和 2ml 乙酸乙酯，加热至 60°C，溶清，自然降温至室温并搅拌 20 小时。固体抽滤后在 30°C 鼓风干燥 2 小时得到固体 0.8g，收率为 80%。该结晶样品的 X-射线衍射谱图见图 1。该结晶在约 3.07，4.86，5.21，6.20，7.15，7.64，8.18，
30 8.84，9.86，10.88，12.31，14.75，15.28，15.77 和 16.37 处有特征峰。

DSC 谱图见图 2，有尖锐熔融吸热峰 94.5℃，将此晶型定义为 E 晶型。

实施例 2

取 (1.0g) 式 (I) 所示化合物 (无定型) 加入到 10ml 锥形瓶中，加入 2ml 乙酸乙酯，加热至 65℃，溶清，自然降温至室温并搅拌 20 小时。固体抽滤后在 40℃ 鼓风干燥 1 小时得到固体 0.5g，收率 50%。X-射线衍射谱图和 DSC 谱图对比后确定为 E 晶型。

实施例 3

取 (1.0g) 式 (I) 所示化合物 (无定型) 加入到 10ml 锥形瓶中，加入 3ml 甲酸乙酯，加热至 50℃，溶清，自然降温至室温并搅拌 20 小时。固体抽滤后在 30℃ 真空干燥 4 小时得到固体 0.6g，收率 60%。X-射线衍射谱图和 DSC 谱图对比后确定为 E 晶型。

实施例 4

取 (1.0g) 式 (I) 所示化合物 (无定型) 加入到 10ml 锥形瓶中，加入 2ml 乙酸乙酯和 3ml 正庚烷，加热至 60℃，溶清，自然降温至室温并搅拌 20 小时。固体抽滤后在 30℃ 真空干燥 4 小时得到固体 0.85g，收率 85%。X-射线衍射谱图和 DSC 谱图对比后确定为 E 晶型。

实施例 5

将实施例 1 所得的 E 型结晶产物样品分别敞口平摊放置，考察在光照 (4500Lux)，加热 (40℃，60℃)，高湿 (RH75%，RH90%) 条件下样品的稳定性。考察取样时间为 5 天和 10 天，HPLC 检测纯度见表 1。

表 1、式 (I) 所示化合物 E 晶型样品的稳定性比较

批号	时间(天)	光照	40℃	60℃	RH75%	RH90%
E 型结晶	0	99.7%	99.7%	99.7%	99.7%	99.7%
	5	99.6%	99.6%	99.4%	99.7%	99.6%
	10	99.6%	99.5%	99.1%	99.7%	99.5%

稳定性考察结果表明式 (I) 所示化合物 E 型结晶样品在敞口放置的条件下，样品在高温条件下，样品略有降解，在光照/高湿条件下，稳定性则较好。

实施例 6

将按实施例 1 方法制得的式 (I) 所示化合物 E 型结晶进行研磨、加热及压片处理，研究结果表明晶型稳定，详细的实验数据参见下表 2。

表 2.式 (I) 所示化合物 E 晶型特殊稳定性研究

批号	处理方法	实验过程	晶型	DSC 峰值
E 型结晶	研磨处理 10min	取式 (I) 所示化合物 E 晶型样品 1g, 在氮气保护下, 在研钵中研磨 10min。	E 晶型	94.3℃
	80℃加热处理 3h	取式 (I) 所示化合物 E 晶型样品 1g, 平铺, 在 80℃加热 3h。	E 晶型	94.5℃
	压片处理	用式 (I) 所示化合物 E 晶型样品压制成片。	E 晶型	94.6℃

实施例 7

5 将按实施例 1 方法制得的式 (I) 所示化合物 E 型结晶进行稳定性考察, 放样条件为 (30℃, RH65%), 考察取样时间为 5 天、10 天和 30 天, 研究结果表明 E 型结晶在放样条件下稳定, 实验数据见表 3。

表 3.式 (I) 所示化合物 E 晶型稳定性研究

批号	时间	HPLC 纯度	晶型 (X-粉末衍射)
E 型结晶 S051407170104	0 天	99.75%	E 晶型
	5 天	99.72%	E 晶型
	10 天	99.73%	E 晶型
	30 天	99.70%	E 晶型

实施例 8

取 6 α -乙基-3 α -(甲氧基甲基氧基)- 7 α -羟基-5 β -胆烷-24-酸 5.0g (可按 WO2016045480 中公开的方法制得), 加入 80ml 四氢呋喃、8ml 盐酸, 15ml 纯化水, 室温反应 12 小时。反应液减压浓缩, 剩余物加入 30ml 乙酸乙酯和 10ml 纯化水, 分液; 有机相水洗、无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩; 剩余物加入 10ml 正己烷和 5ml 乙酸乙酯, 加热至 60℃ 搅拌 30 分钟, 降温析晶, 过滤, 得奥贝胆酸粗品 3.1g(HPLC 纯度 99.29% 其中杂质 A 含量 0.42%); 向粗品中加入 6ml 正己烷和 6ml 乙酸乙酯, 加热至 60℃, 溶清, 自然降温至室温并搅拌 20 小时。固体抽滤后在 50℃ 鼓风干燥 2 小时得到 E 型结晶固体 2.1g (HPLC 纯度 99.75%, 其中杂质 A 含量 0.21%)。

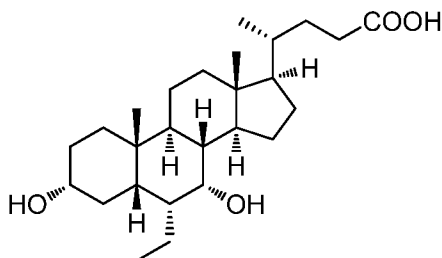
将 E 型结晶固体 2.1g 溶于氢氧化钠溶液 (0.6g 氢氧化钠溶于 15ml 纯化水) 中, 滴加至盐酸溶液 (0.15ml 盐酸溶于 15ml 纯化水) 中, 搅

拌 1 小时，过滤，滤饼水洗 4 次，减压干燥，得无定型固体 1.7g (HPLC 纯度 99.70%，其中杂质 A 含量 0.22%)。

结果表明使用正己烷/乙酸乙酯重结晶可有效提高样品的纯度，E 型结晶转为无定型后纯度无明显变化。

权利要求书:

1. 如式 (I) 所示化合物的 E 型结晶, 其特征在于: 使用 Cu-K α 辐射, 得到以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱, 所述结晶在约 4.86,
5 6.20, 12.31 和 16.37 处有特征峰



(I)。

2. 根据权利要求 1 所述的 E 型结晶, 其特征在于: 使用 Cu-K α 辐
10 射, 得到以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱, 所述结晶在约 3.07,
4.86, 5.21, 6.20, 7.15, 7.64, 8.18, 8.84, 9.86, 10.88, 12.31, 14.75,
15.28, 15.77 和 16.37 有特征峰。

3. 根据权利要求 1 所述的 E 型结晶, 其特征在于: 使用 Cu-K α 辐
15 射, 得到以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射图谱, 所述结晶具有如图 1
所示的 X-射线粉末衍射图谱, 其中在约 3.07, 4.86, 5.21, 6.20, 7.15,
7.64, 8.18, 8.84, 9.86, 10.88, 12.31, 14.75, 15.28, 15.77 和 16.37
有特征峰。

- 20 4. 一种制备如权利要求 1 所述的式 (I) 所示化合物的 E 型结晶的
方法, 所述方法包括下述步骤:

- 1) 将任意晶型或无定型的式 (I) 所示化合物加入适量的溶剂中,
加热溶清后, 冷却析晶, 其中所述的溶剂选自乙酸乙酯、乙酸甲酯、
乙酸丙酯、甲酸甲酯、甲酸乙酯、甲酸丙酯中的一种或几种, 或者它
25 们中的至少一种与正戊烷、正己烷、正庚烷或石油醚的混合溶剂; 优
选所述溶剂为正己烷/乙酸乙酯混合溶剂;

- 2) 过滤, 干燥。

5. 一种药物组合物，含有权利要求 1 所述的 E 型结晶以及药学上可接受的载体。

6. 权利要求 1 所述的 E 型结晶或权利要求 5 所述的组合物用于制备治疗原发性胆汁性肝硬化或非酒精性脂肪性肝病的药物中的用途。

7. 一种奥贝胆酸的纯化方法，包括将奥贝胆酸粗品转化为如权利要求 1 所述的 E 晶型的步骤。

8. 根据权利要求 7 所述的方法，其中所述转化包括使用溶剂将奥贝胆酸重结晶的步骤，其中所述溶剂选自乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸丙酯、甲酸甲酯、甲酸乙酯、甲酸丙酯中的一种或几种，或者它们中的至少一种与正戊烷、正己烷、正庚烷或石油醚的混合溶剂；优选所述溶剂为正己烷/乙酸乙酯混合溶剂。

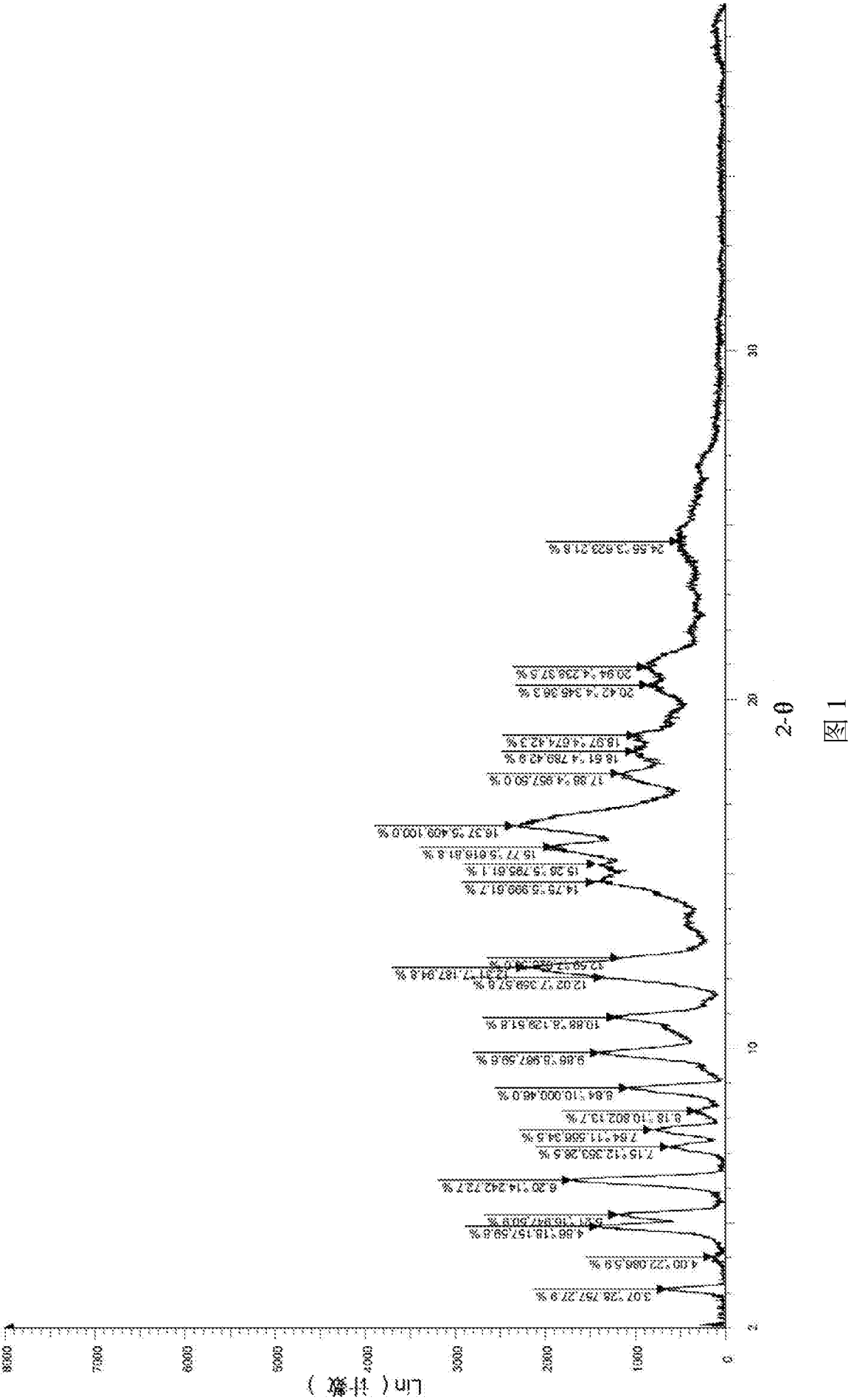
9. 根据权利要求 7 或 8 所述的方法，还包括分离所得 E 晶型的步骤，优选所述分离方法为过滤。

10. 根据权利要求 9 所述的方法，还包括将分离后得到的奥贝胆酸的 E 晶型转化为无定型形式或其它晶型形式的步骤。

11. 根据权利要求 10 所述的方法，其中所述的转化为无定型形式的步骤包括将奥贝胆酸 E 晶型溶于碱中，使用酸使其析出的步骤。

12. 根据权利要求 11 所述的方法，其中所述的碱为无机碱，优选 NaOH 水溶液。

13. 根据权利要求 11 所述的方法，其中所述的酸为无机酸，优选盐酸。



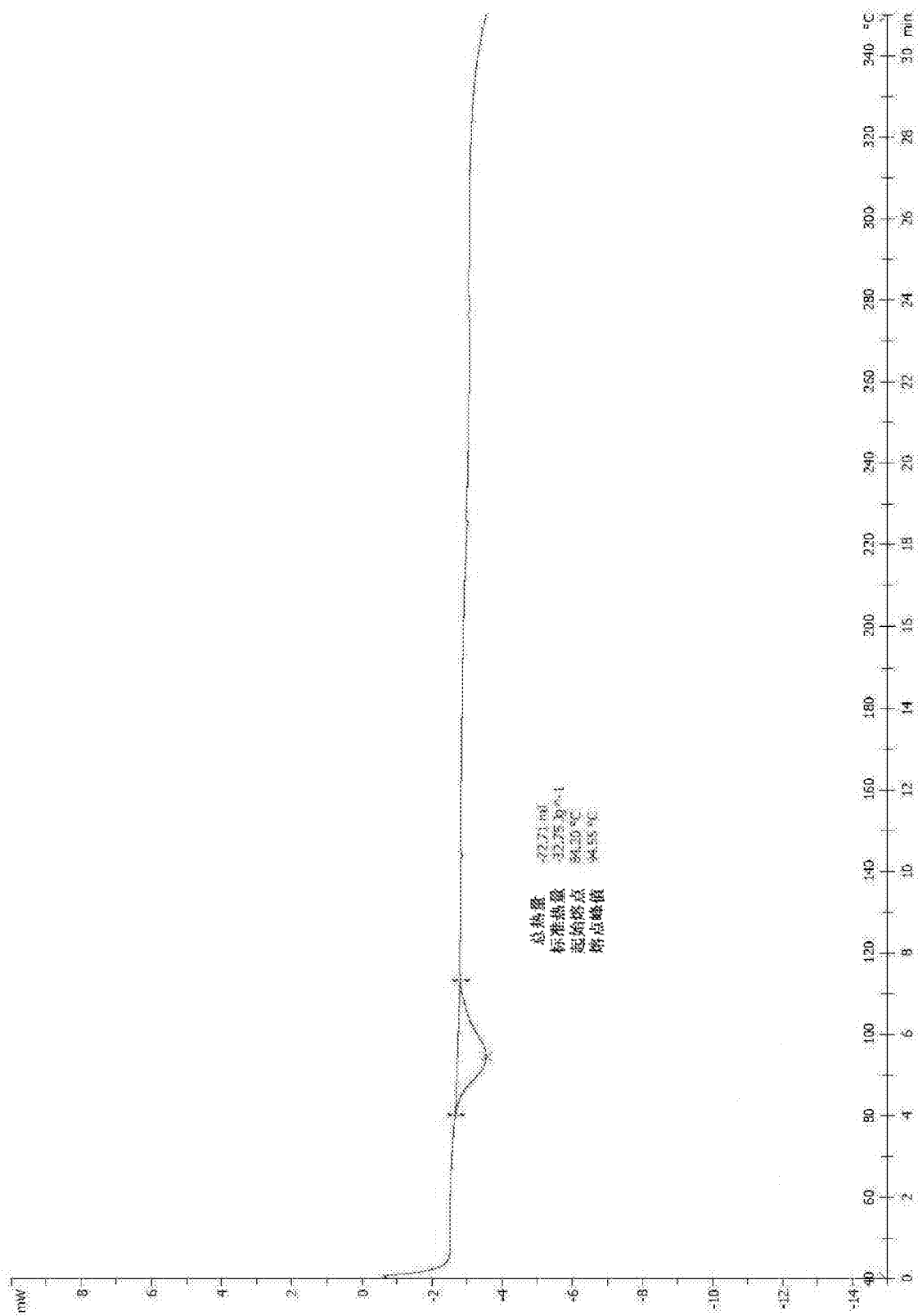


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/078821

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07J 9/00 (2006.01) i; A61K 31/575 (2006.01) i; A61P 1/16 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07J 9/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, DWPI, CNKI, REGISTRY, CAPLUS: obeticholic acid, Ethylchenodeoxycholic acid, INT-747, 6-ECDCA, 6ECDCA, OCA, CAS No. 459789-99-2

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013192097 A1 (INTERCEPT PHARMACEUTICALS INC.), 27 December 2013 (27.12.2013), embodiment 1, step 6, embodiment 3, obeticholic acid crystal C disclosed in figures 5, 7, 8C and 9; embodiment 6, obeticholic acid crystal G disclosed in figure 36; and embodiment 7, obeticholic acid crystal F disclosed in figure 39	1-6
A	WO 2013192097 A1 (INTERCEPT PHARMACEUTICALS INC.), 27 December 2013 (27.12.2013), the whole document	7-13
X	CN 105175473 A (LIVZON PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.), 23 December 2015 (23.12.2015), claims 3 and 9-10	1, 5-6
A	CN 105175473 A (LIVZON PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.), 23 December 2015 (23.12.2015), the whole document	2-4, 7-13
PX	CN 105801653 A (CRYSTAL PHARMATECH CO., LTD.), 27 July 2016 (27.07.2016), the whole document	1-9
PA	CN 105801653 A (CRYSTAL PHARMATECH CO., LTD.), 27 July 2016 (27.07.2016), embodiments 1 and 4-5	10-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 16 June 2017 (16.06.2017)	Date of mailing of the international search report 28 June 2017 (28.06.2017)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer ZHAO, Zhenzhen Telephone No.: (86-10) 62086358

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/078821**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	CN 105777836 A (XIAMEN WEIYANG PHARMACEUTICAL CO., LTD.; XIAMEN HALOSYNTECH CO., LTD.), 20 July 2016 (20.07.2016), the whole document	1-13
PA	CN 105859814 A (JIANGSU AOSAIKANG PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 17 August 2016 (17.08.2016), the whole document	1-13
PA	CN 105985395 A (JIANGSU AOSAIKANG PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 05 October 2016 (05.10.2016), the whole document	1-13
PA	WO 2017008773 A1 (ZENTIVA, K.S.), 19 January 2017 (19.01.2017), the whole document	1-13
A	CN 105085597 A (CHENGDU BAIYU SCIENCE AND TECHNOLOGY PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 25 November 2015 (25.11.2015), the whole document	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/078821

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2013192097 A1	27 December 2013	AU 2016200832 B2	18 May 2017
		JP 2016074724 A	12 May 2016
		SG 10201607230S A	28 October 2016
		NZ 703072 A	24 June 2016
		KR 20150022974 A	04 March 2015
		HK 1211296 A1	20 May 2016
		CA 2877122 A1	27 December 2013
		PH 12014502835 A1	02 February 2015
		MX 2014016062 A	17 July 2015
		US 9238673 B2	19 January 2016
		CO 7240414 A2	17 April 2015
		SG 10201610434Y A	27 February 2017
		US 2016074419 A1	17 March 2016
		KR 20160143894 A	14 December 2016
		US 2016176913 A1	23 June 2016
		JP 2015521621 A	30 July 2015
		JP 2017075169 A	20 April 2017
		US 2013345188 A1	26 December 2013
		AU 2013277429 B2	14 January 2016
		CN 104781272 A	15 July 2015
		IL 236231 D0	01 February 2015
		SG 11201408501U A	29 January 2015
		AU 2016200832 A1	25 February 2016
		EP 2861613 A1	22 April 2015
		CL 2015002145 A1	11 December 2015
		AU 2013277429 A1	22 January 2015
		IL 236231 A	01 February 2015
		US 2016215014 A1	28 July 2016
		TW 201410699 A	16 March 2014
		EA 201590040 A1	29 May 2015
		CL 2014003475 A1	07 August 2015
		IN 2561MUN2014 A	04 September 2015
CN 105175473 A	23 December 2015	None	
CN 105801653 A	27 July 2016	WO 2016107575 A1	07 July 2016
CN 105777836 A	20 July 2016	None	
CN 105859814 A	17 August 2016	None	
CN 105985395 A	05 October 2016	None	
WO 2017008773 A1	19 January 2017	CZ 20150504 A3	25 January 2017
CN 105085597 A	25 November 2015	CN 105085597 B	29 March 2017

A. 主题的分类 C07J 9/00(2006.01)i; A61K 31/575(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07J 9/- 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS, DWPI, CNKI, REGISTRY, CAPLUS 奥贝胆酸, 乙基鹅去氧胆酸, 乙基鹅脱氧胆酸, Ethylchenodeoxycholic acid, INT-747, 6-ECDCA, 6ECDCA, OCA, CAS No. 459789-99-2,		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2013192097 A1 (INTERCEPT PHARMACEUTICALS INC) 2013年 12月 27日 (2013 - 12 - 27) 实施例1步骤6, 实施例3, 附图5, 7, 8C, 9公开的奥贝胆酸晶型C; 实施例6, 附图36公开的奥贝胆酸晶型G; 实施例7, 附图39公开的奥贝胆酸晶型F	1-6
A	WO 2013192097 A1 (INTERCEPT PHARMACEUTICALS INC) 2013年 12月 27日 (2013 - 12 - 27) 全文	7-13
X	CN 105175473 A (丽珠医药集团股份有限公司) 2015年 12月 23日 (2015 - 12 - 23) 权利要求3, 9-10	1, 5-6
A	CN 105175473 A (丽珠医药集团股份有限公司) 2015年 12月 23日 (2015 - 12 - 23) 全文	2-4, 7-13
PX	CN 105801653 A (苏州晶云药物科技有限公司) 2016年 7月 27日 (2016 - 07 - 27) 全文	1-9
PA	CN 105801653 A (苏州晶云药物科技有限公司) 2016年 7月 27日 (2016 - 07 - 27) 实施例1, 4-5	10-13
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2017年 6月 16日		国际检索报告邮寄日期 2017年 6月 28日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 赵贞贞 电话号码 (86-10)62086358

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
PA	CN 105777836 A (厦门蔚扬药业有限公司 厦门海乐景生化有限公司) 2016年 7月 20日 (2016 - 07 - 20) 全文	1-13
PA	CN 105859814 A (江苏奥赛康药业股份有限公司) 2016年 8月 17日 (2016 - 08 - 17) 全文	1-13
PA	CN 105985395 A (江苏奥赛康药业股份有限公司) 2016年 10月 5日 (2016 - 10 - 05) 全文	1-13
PA	WO 2017008773 A1 (ZENTIVA K S) 2017年 1月 19日 (2017 - 01 - 19) 全文	1-13
A	CN 105085597 A (成都百裕科技制药有限公司) 2015年 11月 25日 (2015 - 11 - 25) 全文	1-13

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/078821

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2013192097	A1	2013年 12月 27日	AU	2016200832	B2	2017年 5月 18日
				JP	2016074724	A	2016年 5月 12日
				SG	10201607230S	A	2016年 10月 28日
				NZ	703072	A	2016年 6月 24日
				KR	20150022974	A	2015年 3月 4日
				HK	1211296	A1	2016年 5月 20日
				CA	2877122	A1	2013年 12月 27日
				PH	12014502835	A1	2015年 2月 2日
				MX	2014016062	A	2015年 7月 17日
				US	9238673	B2	2016年 1月 19日
				CO	7240414	A2	2015年 4月 17日
				SG	10201610434Y	A	2017年 2月 27日
				US	2016074419	A1	2016年 3月 17日
				KR	20160143894	A	2016年 12月 14日
				US	2016176913	A1	2016年 6月 23日
				JP	2015521621	A	2015年 7月 30日
				JP	2017075169	A	2017年 4月 20日
				US	2013345188	A1	2013年 12月 26日
				AU	2013277429	B2	2016年 1月 14日
				CN	104781272	A	2015年 7月 15日
				IL	236231	D0	2015年 2月 1日
				SG	11201408501U	A	2015年 1月 29日
				AU	2016200832	A1	2016年 2月 25日
				EP	2861613	A1	2015年 4月 22日
				CL	2015002145	A1	2015年 12月 11日
				AU	2013277429	A1	2015年 1月 22日
				IL	236231	A	2015年 2月 1日
				US	2016215014	A1	2016年 7月 28日
				TW	201410699	A	2014年 3月 16日
				EA	201590040	A1	2015年 5月 29日
				CL	2014003475	A1	2015年 8月 7日
				IN	2561MUN2014	A	2015年 9月 4日
CN	105175473	A	2015年 12月 23日	无			
CN	105801653	A	2016年 7月 27日	WO	2016107575	A1	2016年 7月 7日
CN	105777836	A	2016年 7月 20日	无			
CN	105859814	A	2016年 8月 17日	无			
CN	105985395	A	2016年 10月 5日	无			
WO	2017008773	A1	2017年 1月 19日	CZ	20150504	A3	2017年 1月 25日
CN	105085597	A	2015年 11月 25日	CN	105085597	B	2017年 3月 29日