

UŽITNÝ VZOR

(11) Číslo dokumentu:

29 330

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/575 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61J 1/03 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2015-31903**

(22) Přihlášeno: **15.12.2015**

(47) Zapsáno: **04.04.2016**

(73) Majitel:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Gregor Sedmak, 1291 Skofljica, SI

(74) Zástupce:
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN
Patentová, známková a advokátní kancelář, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

(54) Název užitého vzoru:
**Pevná farmaceutická dávková forma
obsahující kyselinu obeticholovou**

CZ 29330 U1

Pevná farmaceutická dávková forma obsahující kyselinu obeticholovouOblast techniky

Toto technické řešení se týká pevné farmaceutické dávkové formy obsahující amorfni kyselinu obeticholovou zabalenou do obalu nepropouštějícího plyny, volitelně pod atmosférou dusíku, a postupu přípravy farmaceutické dávkové formy podle tohoto technického řešení.

Podrobný popis technického řešení

Kyselina obeticholová může existovat v různých formách. Jsou známy rozličné pevné dávkové formy, z nichž některé jsou krystalické formy A, C, D, F, G, stejně tak jako amorfni forma 1, jako ve WO 2013/192 097. V literatuře je dobře známo, že krystalické formy jsou termodynamicky nejstabilnější. Amorfni formy se považují za metastabilní formy. Přitom jsou ale krystalické formy všeobecně méně rozpustnými formami. Tudíž je výzvou připravit formu se zlepšenou rozpustností, a přesto zároveň s přijatelnou stabilitou. Nejvhodnější formou pro použití je proto amorfni forma, která vykazuje ze všech forem nejlepší biodostupnost.

Jedno provedení tohoto technického řešení zahrnuje farmaceutickou formulaci s amorfni formou kyseliny obeticholové se zlepšenou stabilitou. Kompozice přednostně obsahuje 5 až 25 hmotn. % kyseliny obeticholové. Farmaceutické formulace se přednostně balí do obalu nepropouštějícího plyny. Přednostním obalem nepropouštějícím plyny je Al/Al blistr sestávající z OPA/Al/PVC základní fólie a Al fólie jako krycí fólie, kde OPA je orientovaný polyamid. Al je hliník a PVC je polyvinylchlorid.

Další provedení tohoto technického řešení zahrnuje farmaceutickou formulaci obsahující amorfni formu, která je dále stabilizována použitím inertního plynu, přičemž farmaceutické formulace obsahující amorfni formy jsou zabaleny v obalu nepropouštějícím plyny společně s inertním plynem. Přednostním obalem nepropouštějícím plyny je Al/Al blistr. Přednostním inertním plynem z tohoto vynálezu je dusík.

Kompozice obsahující amorfni formu kyseliny obeticholové obvykle dále obsahuje pojivo. Vhodná pojiva mohou zahrnovat škrob, předem želatinovaný škrob, práškovou celulózu, krystalickou celulózu, mikrokrytalickou celulózu, silikonizovanou mikrokrytalickou celulózu, deriváty celulózy jako hydroxymethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza a hydroxypropylmethylcelulóza, povidon, kopovidon a jejich směsi. Přednostními pojivy jsou hydroxypropylmethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza a povidon. Kompozice obsahující amorfni formu kyseliny obeticholové přednostně obsahuje 1 až 8 hmotn. % pojiva.

Kompozice obsahující amorfni formu kyseliny obeticholové obvykle dále obsahuje povrchově aktivní látku. Vhodné povrchově aktivní látky mohou zahrnovat laurylsulfát sodný, cetrimid, *N*-dodecyl-*N,N*-dimethylbetain, polysorbáty, poloxamery a jejich směsi. Přednostní jsou laurylsulfát sodný a polysorbáty. Kompozice obsahující amorfni formu kyseliny obeticholové přednostně obsahuje 0,01 až 3 hmotn. % povrchově aktivní látky.

Kompozice obsahující amorfni formu kyseliny obeticholové obvykle obsahuje alespoň jedno mazivo a/nebo kluznou látku. Vhodná maziva a/nebo kluzné látky mohou být zvoleny ze stearyl-fumarátu sodného, stearátu hořečnatého, hydrogenovaného rostlinného oleje, hydrogenovaného ricinového oleje, mastku, koloidního oxidu křemičitého, trisilikátu hořečnatého a jejich směsí. Obzvláště přednostní jsou kyselina stearová, stearát hořečnatý a stearyl-fumarát sodný a koloidní oxid křemičitý. Kompozice obsahující amorfni formu kyseliny obeticholové přednostně obsahuje 0,01 až 3 hmotn. % maziva.

Kompozice obsahující amorfni formu kyseliny obeticholové obvykle obsahuje alespoň jednu látku napomáhající rozpadu. Vhodné látky napomáhající rozpadu mohou být zvoleny z kroskovidonu, sodné soli glykolátu škrobu, sodné soli kroskarmelózy, povidonu, škrobu, předem želatinovaného škrobu, hydroxypropyl-škrobu, mikrokrytalické celulózy, draselné soli polakrilinu, nízkosubstituované hydroxypropylcelulózy, alginátu sodného a vápenatého, dokusátu sodného, methylcelulózy, agaru, guarové gumy, chitosanu a kyseliny alginové. Přednostními látkami napo-

máhajícími rozpadu je krospondon, sodná sůl glykolátu škrobu a sodná sůl kroskarmelózy. Kompozice obsahující amorfni formu kyseliny obeticholové přednostně obsahuje 1 až 10 % látky napomáhající rozpadu.

- Stabilní kompozice obsahující amorfni formu kyseliny obeticholové obvykle obsahuje plnivo.
- 5 Obecně jsou přednostní ve vodě nerozpustná i ve vodě rozpustná plniva. Vhodná plniva obsažená v kompozici amorfni formy kyseliny obeticholové mohou být zvolena z, ale neomezena na dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý, mikrokrytalickou celulózu, monosacharidy, oligosacharidy a cukerné alkoholy jako glukóza, fruktóza, sacharóza, monohydrát laktózy, bezvodá laktóza, rafinóza, isomalt, trehalóza, dextráty, mannitol, erythritol, sorbitol, maltitol, xylitol a laktitol, stlačitelný cukr, dihydrát dibazického fosforečnanu vápenatého a jejich směsi. Přednostními plnivy jsou mikrokrytalická celulóza, bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý, laktóza a mannitol. Množství plniva v kompozici obsahující amorfni formu kyseliny obeticholové dále zahrnuje 51 až 93 % plniva tak, že souhrn API, plniva a všech ostatních pomocných látek dosahuje 100 % složení jádra tablety.
- 15 Kompozice obsahující amorfni formu kyseliny obeticholové může také volitelně obsahovat alespoň jednu potahovou látku. Vhodnou potahovou látku lze zvolit z methylcelulózy, hydroxypropylmethylcelulózy, hydroxypropylcelulózy, akrylových polymerů, ethylcelulózy, acetátu-ftalátu celulózy, polyvinylacetátu-ftalátu, ftalátu hydroxypropylmethylcelulózy, polyvinylalkoholu, sodné soli karboxymethylcelulózy, acetátu celulózy, acetátu-ftalátu celulózy, želatiny, polyethylenglykolu, šelaku, sacharózy, oxidu titaničitého a karnaubského vosku. Přednostní jsou hydroxypropylmethylcelulóza a polyvinylalkohol.
- 20

Příklad 1

- Pojivo a povrchově aktivní látka byly rozpuštěny ve vodě, aby se připravila granulační kapalina. Amorfni forma kyseliny obeticholové společně s plnivem a látkou napomáhající rozpadu byly
- 25 granulovány za vlhka pomocí granulační kapaliny. Získané granule byly vysušeny a kalibrovány pomocí 1,0 mm síta. Kalibrovaný granulát byl smísen s mazivem a mísen v bubnovém míšiči, aby se připravila směs k tabletování. Tabletovací směs byla stlačena do tablet pomocí vysokorychlostního rotačního tabletovacího stroje. Potahové látky byly rozpuštěny/suspendovány ve vodě, aby se připravila potahová suspenze. Získaná jádra tablet byla potažena potahovou suspenzí.
- 30

- Tablety obsahující amorfni kyselinu obeticholovou byly zabaleny do obalu nepropouštějícího plyny, sestávajícího z OPA/Al/PVC základní fólie a Al fólie jako krycí fólie. Volitelně byla farmaceutická formulace s amorfni formou kyseliny obeticholové zabalena do OPA/Al/PVC // Al fólie pod inertní atmosférou, kde inertní atmosféra sestávala z dusíku, kterého bylo přítomno více než 99 %.
- 35 Získaná farmaceutická formulace s amorfni formou kyseliny obeticholové vykazala lepší stabilitu, když byla zabalena pod atmosférou dusíku. Tímto způsobem bylo možno zabezpečit přiměřenou stabilitu, aby se zajistila skladovatelnost po 2 roky za podmínek 25°C/60 % RH.

Tabulka 1. Kompozice obsahující amorfnní formu kyseliny obeticholové.

Složení tablety		Množství, mg			
		1A	1B	1C	1D
Amorfní forma kyseliny obeticholové	API	50,00	50,00	50,00	50,00
Hydroxypropylmethylcelulóza	pojivo	8,00		8,00	
Hydroxypropylcelulóza	pojivo		8,00		
Povidon	pojivo				8,00
Laurylsulfát sodný	povrchově aktivní látka	1,00	1,00		
Polysorbát 80	povrchově aktivní látka			1,00	1,00
Mikrokrytalická celulóza	plnivo	68,00	68,00	68,00	68,00
Bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý	plnivo	60,00	60,00		
Laktóza	plnivo			60,00	
Mannitol	plnivo				60,00
Krospovidon	látka napomáhající rozpadu	10,00	10,00		
Sodná sůl glykolátu škrobu	látka napomáhající rozpadu				10,00
Sodná sůl kroscarmelózy	látka napomáhající rozpadu			10,00	
Stearát hořečnatý	mazivo	3,00		3,00	
Stearyl fumarát sodný	mazivo		3,00		3,00
Celkem jádro tablety		200,00	200,00	200,00	200,00
Polyethylenglykol	potahová látka	0,50	0,50	0,50	0,50
Oxid titaničitý	potahová látka	0,10	0,10	0,10	0,10
Hydroxypropylmethylcelulóza	potahová látka	5,40		5,40	
Polyvinylalkohol	potahová látka		5,40		5,4
Celkem potah tablety		6,00	6,00	6,00	6,00

NÁROKY NA OCHRANU

1. Farmaceutická kompozice ve formě tablety, vyznačující se tím, že obsahuje:
 - 5 až 25 hmotn. % kyseliny obeticholové v amorfnní formě;
 - až 93 hmotn. % plniva; a
 ostatní pomocné látky do 100 % složení kompozice, kterými jsou pojivo, mazivo, látky napomáhající rozpadu a povrchově aktivní látky.

2. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že tableta dále obsahuje filmový potah.
3. Farmaceutická kompozice podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že tablety jsou zabaleny do obalu nepropouštějícího plyny společně s inertním plynem.
- 5 4. Farmaceutická kompozice podle nároku 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obal nepropouštějící plyny sestává z orientovaného polyamidu-OPA/Al/PVC základní fólie a Al fólie jako krycí fólie.
5. Farmaceutická kompozice podle nároku 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je inertním plynem dusík.
- 10 6. Farmaceutická kompozice ve formě tablety, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje:
50 mg kyseliny obeticholové v amorfnní formě;
8 mg hydroxypropylcelulózy;
1 mg polysorbátu 80;
68 mg mikrokrytalické celulózy;
15 60 mg laktózy;
10 mg sodné soli kroskarmelózy;
3 mg stearátu hořečnatého.

Konec dokumentu
