

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

Zveřejněná podle §31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2017-298

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26.05.2017**

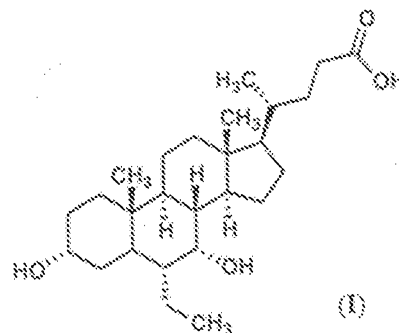
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **05.12.2018**
(Věstník č. 49/2018)

C07J 9/00 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Iva Obadalová, Praha 6, CZ
Lukáš Krejčík, Praha 9 - Vinoř, CZ

(74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttman
Patentové, známkové a advokátní kanceláře, Ing.
Jana Fuchsová, patentový zástupce, Vinohradská
37, 120 00 Praha 2



(54) Název přihlášky vynálezu:
Amorfní formy obeticholové kyseliny

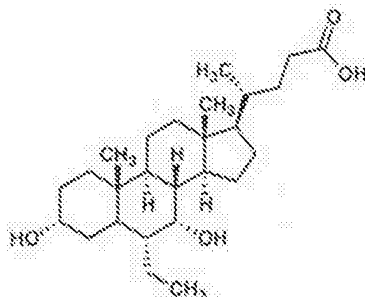
(57) Anotace:
Předmětem vynálezu jsou pevné formy amorfnní obeticholové kyseliny vzorce I s alespoň jedním farmaceuticky akceptovatelným excipientem, který může být zvolen ze skupiny polymery, sacharidy, oligosacharidy, polysacharidy, tuky, vosky nebo močovina. S výhodou je amorfnní obeticholová kyselina stabilizovaná hydroxypropylmethylcelulózou (hypromelóza, HPMC), hypromelóza acetát sukcinitem (HPMC AS), deriváty polymetakrylátu (Eudragit E100, Eudragit L100, Eudragit S100), polyvinylpyrrolidonem (Povidon, PVP), kopovidonem (Kollidon) nebo kopolymery polyvinylkaprolaktám-polyvinylacetát-polyethylenglykolu (Soluplus).

Amorfní formy obeticholové kyseliny

Oblast techniky

5

Vynález se týká amorfních forem obeticholové kyseliny (OCA) vzorce I, chemickým názvem (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-ethyl-3,7-dihydroxycholelan-24-ové kyseliny, způsobu jejich přípravy a použití pro přípravu farmaceutické kompozice.



10

Vzorec (I)

Dosavadní stav techniky

15

Obeticholová kyselina je semisyntetickým analogem žlučových kyselin s agonistickým účinkem na farnesoid X receptor (FXR). Je určena pro léčbu jaterních onemocnění, např. primární biliární cirhózy (PBC), nealkoholické steatohepatitidy (NASH) nebo primární sklerozující cholangitidy (PSC).

20

Poprvé byla obeticholová kyselina zmíněna v patentové přihlášce WO2002072598. Je zde popsána její izolace sloupcovou chromatografií, při které vznikají zpravidla látky amorfní povahy, žádná bližší data k povaze produktu v této patentové přihlášce zveřejněna nejsou. Následují dvě procesní patentové přihlášky WO2006122977 a US20090062526 zabývající se syntézou obeticholové kyseliny. V patentové přihlášce WO2006122977 je popsána příprava amorfní obeticholové kyseliny přesrážením přes amonnou sůl.

25

Patentová přihláška WO2013192097 popisuje dvě pevné formy obeticholové kyseliny: krystalickou formu C a amorfní formu 1. Je zde popsána příprava krystalické formy C a následně její přesrážení přes sodnou sůl na formu 1 obeticholové kyseliny. V této patentové přihlášce jsou zmíněny ještě další krystalické formy obeticholové kyseliny, které však z různých důvodů nejsou vhodné pro použití ve farmaceutickém průmyslu. Dále jsou v přihlášce uvedeny příklady složení farmaceutické kompozice obsahující obeticholovou kyselinu.

30

Patentová přihláška WO2017008773 popisuje přípravu krystalické formy I-2. Krystalická forma I-2 obeticholové kyseliny vykazuje vysokou čistící schopnost, robustní připravitelnost a dobrou filtrovatelnost. Tato krystalická forma obeticholové kyseliny lze s výhodou použít pro přípravu amorfní formy obeticholové kyseliny.

35

Mnohé farmaceutické pevné sloučeniny mohou existovat v různých pevných formách, které se považují za polymorfy, hydráty/solváty, soli nebo kokrystaly mající rozdílné krystalové jednotky a tudíž rozdílné fyzikálně chemické vlastnosti, jako je teplota tání, rozpustnost, rychlost rozpouštění a také biodostupnost. Pro rozlišení jednotlivých pevných fází sloučeniny je možno použít několik analytických metod v pevném stavu, například rentgenovou práškovou difrakci, NMR v pevném stavu, Ramanovu spektroskopii a rovněž termoanalytické metody.

40

45

Objevování nových pevných forem (polymorfů, solvátů/hydrátů, solí, kokrystalů) farmaceuticky účinné sloučeniny nabízí příležitost zvolit vhodnou modifikaci s žádoucími fyzikálně chemickými vlastnostmi a zpracovatelností a zlepšit charakteristiky farmaceutického produktu. Z tohoto důvodu existuje zřejmá potřeba nových pevných forem (polymorfů, solvátů/hydrátů, solí, kokrystalů, amorfů, stabilizovaných forem amorfů) obeticholové kyseliny.

Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu jsou amorfní formy obeticholové kyseliny a jejich použití pro přípravu farmaceutické kompozice. Do lékové formy je možno použít jak samotnou amorfni obeticholovou kyselinu, tak amorfni obeticholovou kyselinu stabilizovanou různými farmaceuticky akceptovatelnými excipienty, např. polymery, kopolymery, sacharidy, oligosacharidy, póly sacharidy, tuky, vosky nebo močovinou, s výhodou pak zejména polymery. Takto stabilizované amorfni formy mohou tvořit tuhé kompozice (tuhé disperze, amorfni tuhé disperze nebo tuhé roztoky).

Předmětem vynálezu jsou pevné formy amorfni obeticholové kyseliny s alespoň jedním farmaceuticky akceptovatelným excipientem, který může být zvolen ze skupiny polymery, sacharidy, oligosacharidy, polysacharidy, tuky, vosky nebo močovina. S výhodou je amorfni obeticholová kyselina stabilizována hydroxypropylmethylcelulózou (hypromelóza, HPMC), hypromelóza acetát sukcinátem (HPMC AS), deriváty polymetakrylátu (Eudragit E100, Eudragit L1 00, Eudragit S100), polyvinylpyrrolidonem (Povidon, PVP), kopovidonem (Kollidon) nebo kopolymery polyvinylkaprolaktám-polyvinylacetát-polyethylenglykolu (Soluplus).

Principiálně je jednou z hlavních vlastností tuhých roztoků jejich schopnost zvyšování chemické a fyzikální stability. Všechny uvedené excipienty jsou běžně používány při přípravě lékových forem.

Amorfni formy mají v porovnání s krystalickými formami nespornou výhodu ve své vyšší rozpustnosti a tím pádem vyšší biodostupnosti.

Předmětem vynálezu je amorfni forma obeticholové kyseliny stabilizovaná alespoň jedním farmaceuticky akceptovatelným polymerem. Takto stabilizovaná amorfni forma vykazuje teplotu skelného přechodu minimálně 40 °C, výhodněji minimálně 70 °C, ještě výhodněji minimálně 100 °C.

Farmaceuticky akceptovatelný polymer je s výhodou vybrán ze skupiny, kterou tvoří hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, hypromelóza acetát sukcinát, Methocel E5, povidon PVP K30, Soluplus, PEG 6000, kopovidon VA64, Eudragit S100, Eudragit L100 a Eudragit E100.

Stabilizované amorfni formy obeticholové kyseliny podle předloženého vynálezu vykazující v RTG práškovém záznamu za použití záření CuK α charakteristické amorfni haló.

V některých provedeních vynálezu je obsah obeticholové kyseliny ku polymeru v hmotnostním poměru 1 : 0,5 až 1 : 5, s výhodou 1 : 1 až 1 : 3.

Dalším předmětem vynálezu je způsob přípravy stabilizované amorfni formy obeticholové kyseliny zahrnující rozpuštění obeticholové kyseliny s farmaceuticky akceptovatelným polymerem ve vhodném rozpouštědle vybraném z řady methanol, ethanol, 2-propanol, terc.butanol, ethylacetát, aceton, dichlormethan, tetrahydrofuran, voda nebo jejich směsi a následné odstranění rozpouštědla za vzniku amorfni formy. S výhodou je rozpouštědlo vybráno ze skupiny, kterou tvoří methanol, dichlormethan, terc.butanol, voda nebo jejich směs.

Dalším předmětem vynálezu je způsob přípravy stabilizované amorfnní formy obeticholové kyseliny zahrnující smíchání obeticholové kyseliny s farmaceuticky akceptovatelným polymerem a následné zahřátí této směsi za vniku taveniny a tvorby amorfnní formy.

- 5 Dalším předmětem vynálezu je použití stabilizované amorfnní formy obeticholové kyseliny podle předloženého vynálezu pro přípravu farmaceuticky akceptovatelné kompozice.

- Dalším předmětem vynálezu je farmaceutická kompozice obsahující amorfnní formu obeticholové kyseliny stabilizovanou alespoň jedním farmaceuticky akceptovatelným polymerem.
10 Farmaceutická kompozice podle předloženého vynálezu může být s výhodou ve formě tablety. Takováto farmaceutická kompozice může dále obsahovat alespoň jeden excipient ze skupiny pojiv (např. mikrokystalická celulóza), desintegrantů (např. karboxymethylškrob sodný), lubrikantů (např. stearát hořečnatý), surfaktantů, atd.

- 15 Dalším předmětem vynálezu je farmaceutická kompozice obsahující tuhý roztok amorfnní formy obeticholové kyseliny stabilizované alespoň jedním farmaceuticky akceptovatelným polymerem, přičemž poměr obeticholové kyseliny ku polymeru je v hmotnostním poměru 1 : 0,5 až 1 : 5, s výhodou 1 : 1 až 1 : 3.

- 20 Dalším předmětem vynálezu je tuhý roztok obeticholové kyseliny s povidonem PVP K30 v hmotnostním poměru OCA : polymer 1 : 0,5 až 1 : 3, charakterizovaný diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s teplotou skelného přechodu od 111 do 125 °C.

- Dalším předmětem vynálezu je tuhý roztok obeticholové kyseliny s Eudragitem EI00 v
25 hmotnostním poměru OCA : polymer 1:1 až 1:3, charakterizovaný diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s teplotou skelného přechodu od 58 do 78 °C.

- Dalším předmětem vynálezu je tuhý roztok obeticholové kyseliny s Eudragitem S100 v hmotnostním poměru OCA : polymer 1 : 1 až 1:3, charakterizovaný diferenční skenovací
30 kalorimetrickou křivkou s teplotou skelného přechodu od 101 do 109 °C.

- Dalším předmětem vynálezu je tuhý roztok obeticholové kyseliny se Soluplusem v hmotnostním poměru OCA : polymer 1:1 až 1:3, charakterizovaný diferenční skenovací kalorimetrickou
35 křivkou s teplotou skelného přechodu od 57 do 75 °C.

- Dalším předmětem vynálezu je tuhý roztok obeticholové kyseliny s Kollidonem VA64 v hmotnostním poměru OCA : polymer 1 : 1 až 1:3, charakterizovaný diferenční skenovací
kalorimetrickou křivkou s teplotou skelného přechodu od 91 do 92 °C.

- 40 Dalším předmětem vynálezu je tuhý roztok obeticholové kyseliny s Methocelem E5 v hmotnostním poměru OCA: polymer 1:1, charakterizovaný diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s teplotou skelného přechodu 82 °C.

- Dalším předmětem vynálezu je tuhý roztok obeticholové kyseliny s HPMC AS v hmotnostním
45 poměru OCA : polymer 1 : 1, charakterizovaný diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s teplotou skelného přechodu od 93 do 94 °C.

- Dalším předmětem vynálezu je optimalizovaná příprava samotné amorfnní obeticholové kyseliny. S výhodou lze připravit amorfnní obeticholovou kyselinu z krystalické formy I-2 popsané ve
50 vynálezu WO2017008773. Krystalická forma I-2 vykazuje vysokou čistící schopnost, robustní připravitelnost a dobrou filtrovatelnost.

- Amorfnní formy mohou být s výhodou použity pro přípravu farmaceutické kompozice. Amorfnní formy mají vyšší rozpustnost než formy krystalické a vyznačují se tudíž vyšší biodostupností.
55 Amorfnní obeticholovou kyselinu lze s výhodou stabilizovat ve formě tuhého roztoku s

farmaceuticky akceptovatelným polymerem.

Podrobný popis vynálezu

5

Krystalická pevná látka se vyznačuje pravidelným uspořádáním struktury na dlouhou vzdálenost. Naproti tomu amorfní pevné látky toto uspořádání nevykazují. Molekulární uspořádání amorfní pevné látky může být reprezentováno „zmraženou kapalinou“ s reologickými vlastnostmi pevné látky.

10

15

Tuhá směs, skládající se minimálně ze dvou komponent - farmaceuticky aktivní látky (API) a další minimálně jedné chemické látky (matrice), může mít několik podob. Pro zjednodušení vysvětlení používaných pojmů je uvažováno, že je matrice pro stabilizaci API složena pouze z jedné komponenty. Ve skutečnosti se tato matrice může skládat z jedné, dvou či více komponent (chemických látek). Jako komponenty matrice pro tuhé směsi lze s výhodou použít látky typu polymery, kopolymery, sacharidy, oligosacharidy, polysacharidy, tuky, vosky nebo močovinu.

20

Pojem „tuhá disperze“ představuje tuhou kompozici farmaceuticky aktivní látky (API), která je dispergovaná v matrici, přičemž tato matrice vykazuje krystalický charakter.

25

Klasická "amorfní tuhá disperze" představuje pak tuhou kompozici, kdy farmaceuticky aktivní látka (API) i matrice vykazují na XRPD amorfní charakter. Na diferenční skenovací kalorimetrii vykazuje tato "amorfní tuhá disperze" minimálně dva skelné přechody (T_g), jeden pro dispergovanou složku (farmaceuticky aktivní látku) a další pro matrici, přičemž počet T_g závisí na počtu komponent matrice.

30

V případě, že jsou obě amorfní složky (API i matrice) smíchány na molekulární úrovni a výsledná tuhá směs vykazuje na diferenční skenovací kalorimetrii pouze jednu teplotu skelného přechodu (T_g), jedná se o speciální tuhou kompozici označovanou jako "tuhý roztok".

35

Jak již bylo zmíněno, amorfní pevné látky mají oproti krystalickým pevným látkám jiné vnitřní uspořádání a větší povrch, a proto vykazují vyšší rozpustnost. V případě, že je potřeba zvýšit rozpustnost a biodostupnosti farmaceuticky aktivních látek, je výhodné připravit je v amorfní formě.

40

Dosáhne-li teplota krystalického materiálu bodu tání, dojde ke změně skupenství z pevného na kapalné. Opětovným ochlazením této taveniny dochází znovu k uspořádání krystalové struktury. Pokud je však tavenina ochlazená dostatečně rychle, může být krystalizaci zabráněno vznikem podchlazeného roztoku. Podchlazený roztok je schladen pro dosažení skelného přechodu (T_g), molekuly jsou kineticky zmrazeny a podchlazená kapalina tuhne ve sklo. Molekuly v podchlazené kapalině mají mnohem vyšší mobilitu než ve skelném stavu, jak popsal Remington v publikaci: *The Science and Practice of Pharmacy, Pharmaceutical Press*, 21st edition.

45

Vzhledem k tomu, že i molekuly ve skelném stavu mají určitou pohyblivost, je výhodné, aby teplota skelného přechodu byla alespoň 20 °C, s výhodou 30 °C a nejlépe alespoň 40 °C nad teplotou skutečných podmínek skladování. Z tohoto důvodu je výhodné amorfní formu API stabilizovat zvýšením teploty skelného přechodu (T_g) pro zabránění rekrystalizace a chemické degradace. Přípravou tuhé směsi jsme schopni tuto teplotu skelného přechodu zvýšit a připravit tak API ve formě, která je pak polymorfně i chemicky stabilnější při zvýšených teplotách a zvýšené relativní vlhkosti.

50

Amorfní obeticholová kyselina má teplotu skelného přechodu 93 °C a ve své nestabilizované podobě může při zvýšené teplotě a zvýšené vlhkosti docházet k chemické degradaci během skladování. Z tohoto důvodu je výhodné amorfní formu obeticholové kyseliny stabilizovat zvýšením teploty skelného přechodu (T_g) pro zabránění chemické degradace a rekrystalizace.

Připravená tuhá směs je pak polymorfně i chemicky stabilnější i při zvýšených teplotách a zvýšené relativní vlhkosti.

Možností jak stabilizovat amorfni obeticholovou kyselinu je vytvoření tuhých směsí s polymery, kopolymery, sacharidy, oligosacharidy, polysacharidy, tuky, vosky a močovinou, s výhodou pak zejména s polymery. Tyto polymery mohou být ze skupiny ve vodě rozpustných nebo nerozpustných polymerů. Typické ve vodě rozpustné polymery jsou polyvinylpyrrolidon (povidon), kopovidon, polyvinylalkohol, hydroxypropylmethylcelulóza (hypromelóza), hydroxypropylcelulóza, polyethylenglykol, kopolymery polyvinyl-kaprolaktamu polyvinylacetát-polyethylenglykolu (Soluplus), a podobně. Typické ve vodě nerozpustné polymery jsou methylcelulóza, ethylcelulóza, polymetakryláty, hypromelóza ftalát, hypromelóza sukcinát, hypromelóza acetát sukcinát (HPMC AS), celulóza acetát ftalát, karboxymethylethylcelulóza, apod. Výhodou těchto polymerů je skutečnost, že jejich rozpustnost je závislá na pH roztoku a jejich použití umožňuje ovlivnit uvolňování farmaceuticky aktivní látky v závislosti na pH zažívacího traktu.

Pro přípravu stabilizovaných amorfni forem obeticholové kyseliny se dá použít řada postupů. Jedním z postupů přípravy stabilizovaných amorfni forem obeticholové kyseliny je proces rozpouštění. V běžném procesu rozpouštění je účinná látka rozpuštěna v rozpouštědle nebo v libovolné směsi rozpouštědel. Rozpouštědlem může být voda nebo libovolné organické rozpouštědlo. Jako příklad vhodných organických rozpouštědel lze uvést methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, terc.butanol, ethylacetát, aceton, dichlormethan, chloroform, tetrahydrofuran, atd. V dalším kroku do tohoto roztoku nebo suspenze přidána látka stabilizující aktivní farmaceutickou látku. Rozpouštědlo je rychle odstraněno a dochází ke vzniku amorfni pevné hmoty. Rozpouštědlo může být odstraněno pomocí rotační vakuové odparky, fluidní granulace, sprejového sušení, elektrospinningu, vymrazováním rozpouštědla, atd.

Dalšími možnostmi přípravy stabilizovaných amorfni látek jsou postupy bez použití rozpouštědla. V těchto procesech je aktivní farmaceutická látka (obeticholová kyselina) smíchána se stabilizující látkou (např. polymerem). Tato směs je zahřata a roztavena za vzniku taveniny. Běžné teploty pro vznik taveniny se pohybují v rozmezí 20 °C až 40 °C nad teplotou T_g, kdy je směs roztavena a má vhodnou viskozitu pro její zpracování. Tavenina je následně ochlazená, čímž dochází ke vzniku amorfni pevné látky. Jako některé příklady těchto postupů lze uvést hot melt extruzi, hot melt granulaci, high shear mixer, fluid bed granulaci bez použití rozpouštědla, atd.

Pro přípravu stabilizované amorfni formy obeticholové kyseliny lze použít postupu odstranění rozpouštědla (například pomocí rotační vakuové odparky, sprejového sušení nebo lyofilizace) nebo přípravu přes taveninu (tzv. hot melt extruze).

Způsob přípravy stabilizované amorfni formy obeticholové kyseliny principem odstranění rozpouštědla zahrnuje následující kroky:

- a/ rozpouštění nebo disperze obeticholové kyseliny a polymeru v rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel;
- b/ odstranění rozpouštědla, případně směsi rozpouštědel.

Pro rozpouštění v kroku a/ lze použít běžná organická rozpouštědla nebo vodu, případně jejich směsi. Pro odstranění rozpouštědel v kroku b/ lze použít odpařování za sníženého tlaku, sprejové sušení nebo lyofilizaci.

Způsob přípravy stabilizované amorfni formy obeticholové kyseliny pomocí hot melt extruze zahrnuje následující kroky:

- a/ smíchání obeticholové kyseliny s farmaceuticky akceptovatelným polymerem;

b/ zahrátí směsi z kroku a/ za vzniku taveniny a tvorby amorfnní formy.

Přítomností polymeru se zvyšuje fyzikální stabilita amorfnní formy aktivní farmaceutické látky. Amorfnní forma obecně je nepravidelné uspořádání látky.

5

Tento vynález je zaměřen na přípravu farmaceutické směsi obsahující amorfnní obeticholovou kyselinu s polymery, kopolymery, sacharidy, oligosacharidy, polysacharidy, tuky, vosky a močovinou, s výhodou pak zejména s polymery. Pro přípravu polymerem stabilizovaných amorfnních forem obeticholové kyseliny lze s výhodou použít následující polymery:

polyvinylpyrrolidon (PVP), kopovidon (Kollidon VA64), hydroxypropylcelulózy (Klucel), hydroxypropylmethylcelulózy (Methocel), derivatizované hydroxypropylmethylcelulózy (např. HPMC AS), deriváty polymetakrylátu (Eudragit L100, Eudragit S100, Eudragit E100) a kopolymery polyvinyl-kaprolaktam-polyvinylacetát-polyethylenglykol (Soluplus).

S výhodou je použit polyvinylpyrrolidon (PVP K30), Methocel E5 (HPMC), Eudragit S100, Eudragit L100, kopovidon (Kollidon VA64), hydroxypropylcelulóza (HPC, Klucel), Soluplus a hypromelóza acetát sukcinát (HPMC AS-LF).

Pro přípravu stabilizovaných amorfnních pevných forem obeticholové kyseliny (API) bylo použito postupu odstranění rozpouštědla pomocí rotační vakuové odparky, sprejového sušení nebo lyofilizace (vymražení rozpouštědel). Takto připravené produkty jsou uvedeny v **Tabulce 1** spolu s výsledky DSC a RTG práškových analýz.

20

Tabulka 1:

Polymer	Hmotu, poměr (OCA : polymer)	Metoda přípravy	DSC	RTG
PVP K30	1 : 0,5	odpaření	Tg 111 °C	amorfnní API
PVP K30	1 : 1	odpaření	Tg 116 °C	amorfnní API
PVP K30	1 : 1	lyofilizace	Tg 117 °C	amorfnní API
PVP K30	1 : 3	sprej. sušení	Tg 125 °C	amorfnní API
Eudragit S100	1 : 1	odpaření	Tg 109 °C	amorfnní API
Eudragit S100	1 : 3	lyofilizace	Tg 101 °C	amorfnní API
Eudragit E100	1 : 1	odpaření	Tg 69 °C	amorfnní API
Eudragit E100	1 : 1	sprej. sušení	Tg 78 °C	amorfnní API
Eudragit E100	1 : 3	sprej. sušení	Tg 58 °C	amorfnní API
Soluplus	1 : 1	odpaření	Tg 75 °C	amorfnní API
Soluplus	1 : 3	odpaření	Tg 57 °C	amorfnní API
Kopovidon VA64	1 : 1	odpaření	Tg 91 °C	amorfnní API
Kopovidon VA64	1 : 3	lyofilizace	Tg 92 °C	amorfnní API
HPMC AS LF	1 : 1	lyofilizace	Tg 93 °C	amorfnní API
HPMC AS MF	1 : 1	lyofilizace	Tg 94 °C	amorfnní API
Methocel E5	1 : 1	odpaření	Tg 82 °C	amorfnní API

Měření diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) umožňuje rozlišit tuhou disperzi a tuhý roztok. V případě tuhého roztoku amorfni pevná látka vykazuje v záznamu pouze jednu hodnotu skelného přechodu (T_g). Připravené amorfni pevné látky v hmotnostním poměru 1 : 2 (API: polymer) tvořily stabilní tuhé roztoky, jejichž stabilita roste se zvyšující se hodnotou T_g (Hancock and Zografi, 1997).

Podle výsledků DSC analýz obeticholová kyselina tvoří nejstabilnější tuhé roztoky s povidonem PVP K30, Eudragitem S100 nebo Kopovidonem VA64.

Vzhledem k citlivosti API (zejména při vyšších teplotách) a možné degradaci API během tavení jsou ale využitelné i tuhé roztoky s polymery, které mají nižší teplotu skelného přechodu a při jejich tavení tudíž nemusí být využívána tak vysoká teplota. Jedná se zejména o Soluplus, Eudragit E100 nebo Methocel E5.

Výsledky RTG práškové analýzy potvrdily amorfni povahu látek u všech připravených směsí obeticholové kyseliny a polymerů.

Zátěžovými testy byla sledována a porovnána stabilita amorfni obeticholové kyseliny a připravených tuhých roztoků obeticholové kyseliny. Amorfni obeticholová kyselina má teplotu skelného přechodu 93 °C. Pro srovnání chování při zátěžových podmínkách byly vybrány tuhé roztoky obeticholové kyseliny s rozdílnými teplotami skelných přechodů.

Konkrétně byl vybrán tuhý roztok obeticholové kyseliny s Eudragitem E100 v hmotnostním poměru OCA : Eudragit E100 1 : 3, s teplotou skelného přechodu 58 °C.

Dále byl vybrán tuhý roztok obeticholové kyseliny s Eudragitem E100 v hmotnostním poměru OCA : Eudragit E100 1 : 1, s teplotou skelného přechodu 78 °C.

Dále byl vybrán tuhý roztok obeticholové kyseliny se Soluplusem v hmotnostním poměru OCA : Soluplus 1 : 3, s teplotou skelného přechodu 57 °C.

Dále byl vybrán tuhý roztok obeticholové kyseliny se Soluplusem v hmotnostním poměru OCA : Soluplus 1 : 1, s teplotou skelného přechodu 75 °C.

Dále byl vybrán tuhý roztok obeticholové kyseliny s Kopovidonem VA64 v hmotnostním poměru OCA : Kopovidon VA64 1 : 3, s teplotou skelného přechodu 92 °C.

Dále byl vybrán tuhý roztok obeticholové kyseliny s Eudragitem S100 v hmotnostním poměru OCA : Eudragit S100 1 : 3, s teplotou skelného přechodu 101 °C.

Dále byl vybrán tuhý roztok obeticholové kyseliny s povidonem PVP K30 v hmotnostním poměru OCA : PVP K30 1 : 3, s teplotou skelného přechodu 125 °C.

Výsledky stabilitního testování amorfni obeticholové kyseliny a tuhých roztoků obeticholové kyseliny jsou shrnuty v **Tabulce 2**.

Tabulka 2:

<i>Amorfni OCA, $T_g = 93\text{ °C}$</i>	
	DSC
40 °C, 0 % RV, 7 dní	amorfni vzorek; $T_g = 93\text{ °C}$
40 °C, 0 % RV, 30 dní	amorfni vzorek; $T_g = 93\text{ °C}$
40 °C, 75 % RV, 7 dní	amorfni vzorek; $T_g = 93\text{ °C}$

<i>Amorfní OCA, T_g = 93 °C</i>	
	DSC
40 °C, 75 % RV, 30 dní	amorfní vzorek; T _g = 93 °C
60 °C, 0 % RV, 3 dny	amorfní vzorek; T _g = 94 °C
60 °C, 75 % RV, 3 dny	amorfní vzorek; T _{g1} = 69 °C, T _{g2} = 92 °C
<i>Tuhý roztok OCA : Eudragit EI100 1 : 1, T_g = 78 °C</i>	
	DSC
40 °C, 0 % RV, 7 dní	tuhý roztok; T _g = 80 °C
40 °C, 0 % RV, 30 dní	tuhý roztok; T _g = 79 °C
40 °C, 75 % RV, 7 dní	tuhý roztok; T _g = 77 °C
40 °C, 75 % RV, 30 dní	tuhý roztok; T _g = 76 °C
60 °C, 0 % RV, 3 dny	tuhý roztok; T _g = 87 °C
60 °C, 75 % RV, 3 dny	tuhý roztok; T _g = 78 °C
<i>Tuhý roztok OCA : Eudragit EI100 1 : 3, T_g = 58 °C</i>	
	DSC
40 °C, 0 % RV, 7 dní	tuhý roztok; T _g = 59 °C
40 °C, 0 % RV, 30 dní	tuhý roztok; T _g = 63 °C
40 °C, 75 % RV, 7 dní	tuhý roztok; T _g = 58 °C
40 °C, 75 % RV, 30 dní	tuhý roztok; T _g = 60 °C
60 °C, 0 % RV, 3 dny	tuhý roztok; T _g = 58 °C
60 °C, 75 % RV, 3 dny	tuhý roztok; T _g = 59 °C
<i>Tuhý roztok OCA : Soluplus 1 : 1, T_g = 75 °C</i>	
	DSC
40 °C, 0 % RV, 7 dní	tuhý roztok; T _g = 77 °C
40 °C, 0 % RV, 30 dní	tuhý roztok; T _g = 74 °C
40 °C, 75 % RV, 7 dní	tuhý roztok; T _g = 68 °C
40 °C, 75 % RV, 30 dní	tuhý roztok; T _g = 54 °C
60 °C, 0 % RV, 3 dny	tuhý roztok; T _g = 86 °C
60 °C, 75 % RV, 3 dny	amorfní vzorek; T _{g1} = 58 °C, T _{g2} = 94 °C

<i>Amorfní OCA, T_g = 93 °C</i>	
	DSC
<i>Tuhý roztok OCA : Soluplus 1 : 3, T_g = 57 °C</i>	
	DSC
40 °C, 0 % RV, 7 dní	tuhý roztok; T _g = 74 °C
40 °C, 0 % RV, 30 dní	tuhý roztok; T _g = 69 °C
40 °C, 75 % RV, 7 dní	tuhý roztok; T _g = 61 °C
40 °C, 75 % RV, 30 dní	tuhý roztok; T _g = 60 °C
60 °C, 0 % RV, 3 dny	tuhý roztok; T _g = 66 °C
60 °C, 75 % RV, 3 dny	tuhý roztok; T _g = 63 °C
<i>Tuhý roztok OCA : Kopovidon VA64 1 : 3, T_g = 92 °C</i>	
	DSC
40 °C, 0 % RV, 7 dní	tuhý roztok; T _g = 92 °C
40 °C, 0 % RV, 30 dní	tuhý roztok; T _g = 96 °C
40 °C, 75 % RV, 7 dní	tuhý roztok; T _g = 103 °C
40 °C, 75 % RV, 30 dní	tuhý roztok; T _g = 104 °C
60 °C, 0 % RV, 3 dny	tuhý roztok; T _g = 93 °C
60 °C, 75 % RV, 3 dny	tuhý roztok; T _g = 104 °C
<i>Tuhý roztok OCA : Eudragit S100 1 : 3, T_g = 101 °C</i>	
	DSC
40 °C, 0 % RV, 7 dní	tuhý roztok; T _g = 126 °C
40 °C, 0 % RV, 30 dní	tuhý roztok; T _g = 132 °C
40 °C, 75 % RV, 7 dní	tuhý roztok; T _g = 138 °C
40 °C, 75 % RV, 30 dní	tuhý roztok; T _g = 138 °C
60 °C, 0 % RV, 3 dny	tuhý roztok; T _g = 127 °C
60 °C, 75 % RV, 3 dny	tuhý roztok; T _g = 138 °C
<i>Tuhý roztok OCA : PVP K30 1 : 3, T_g = 125 °C</i>	
	DSC
40 °C, 0 % RV, 7 dní	tuhý roztok; T _g = 127 °C

40 °C, 0 % RV, 30 dní	tuhý roztok; T _g = 128 °C
<i>Amorfní OCA, T_g = 93 °C</i>	
	DSC
40 °C, 75 % RV, 7 dní	tuhý roztok; T _g = 142 °C
40 °C, 75 % RV, 30 dní	tuhý roztok; T _g = 142 °C
60 °C, 0 % RV, 3 dny	tuhý roztok; T _g = 127 °C
60 °C, 75 % RV, 3 dny	tuhý roztok; T _g = 142 °C

Ze stabilitního testování vyplývá, že samotná amorfní obeticholová kyselina (OCA) při větším zatížení teplotou (60 °C) a zvýšenou vlhkostí (75 % RV) začíná degradovat a po třech dnech je na DSC analýze viditelná méně stabilní forma obeticholové kyseliny. Je tedy fyzikálně méně stabilní než obeticholová kyselina stabilizovaná ve formě tuhého roztoku s farmaceuticky akceptovatelným excipientem.

Všechny testované tuhé roztoky obeticholové kyseliny vykazují vysokou fyzikální stabilitu při všech testovaných podmínkách.

Překvapivě i tuhé roztoky, které mají teplotu skelného přechodu pod testovanou teplotu jsou fyzikálně stabilní. Chová se tak například tuhý roztok obeticholové kyseliny s Eudragitem E100 v hmotnostním poměru OCA : Eudragit E100 1:3, který má teplotu skelného přechodu 58 °C a při zatížení na 60 °C zůstává při obou testovaných relativních vlhkostech amorfní s víceméně shodnou teplotou skelného přechodu. Druhým takovým příkladem je tuhý roztok obeticholové kyseliny se Soluplusem v hmotnostním poměru OCA : Soluplus 1:3, který má teplotu skelného přechodu 57 °C, u kterého dokonce vlivem zatížení vyšší teplotou a nízkou relativní vlhkostí dochází ke zvyšování teploty skelného přechodu, a to konkrétně na 74 °C (40 °C / 0 % RV / 7 dní), resp. 66 °C (60 °C / 0 % / 3 dny).

Další fenomén, který můžeme při zátěžovém testování pozorovat je tzv. zrání, tj. zvyšování teplot skelného přechodu u vybraných tuhých roztoků vlivem vyšší teploty, příp. vyšší relativní vlhkosti.

Například teplota skelného přechodu tuhého roztoku obeticholové kyseliny s Eudragitem S100 v hmotnostním poměru 1:3, který měl původně teplotu skelného přechodu 101 °C, vlivem stání po dobu 7 dní při 40 °C a 0 % relativní vlhkosti stoupne na 126 °C. Podobnou teplotu (127 °C) má tento tuhý roztok i po stání po dobu 3 dnů při 60 °C a 0 % relativní vlhkosti. Ještě vyšší teplota skelného přechodu byla u tohoto tuhého roztoku naměřena, pokud byl vystaven podmínkám 40 °C a 75 % relativní vlhkosti po dobu 7 dní nebo 60 °C a 75 % relativní vlhkosti po dobu 3 dnů.

Také tuhý roztok obeticholové kyseliny s Kopovidonem VA64 v hmotnostním poměru 1 : 3 s původní teplotou skelného přechodu 92 °C zvýšil teplotu skelného přechodu na 103 °C, resp. 104 °C po zrání při 40 °C a 75 % relativní vlhkosti po dobu 7 dní, resp. 60 °C a 75 % relativní vlhkosti po dobu 3 dnů.

Podobný fenomén byl pozorován také u tuhého roztoku obeticholové kyseliny s PVP K30 v hmotnostním poměru 1 : 3, který měl původně teplotu skelného přechodu 125 °C. Po zrání při 40 °C a 0 % relativní vlhkosti po dobu 7 dní, resp. 60 °C a 0 % relativní vlhkosti po dobu 3 dnů byla teplota skelného přechodu stejná a téměř shodná s počátečním stavem, 127 °C. Po zrání při 40 °C a 75 % relativní vlhkosti po dobu 7 dní, resp. 60 °C a 75 % relativní vlhkosti po dobu 3 dnů však teplota skelného přechodu vzrostla opět na jednotnou hodnotu 142 °C.

Dalším předmětem vynálezu je optimalizovaná příprava samotné amorfnní obeticholové kyseliny. S výhodou lze připravit amorfnní obeticholovou kyselinu z krystalické formy I-2 obeticholové kyseliny, popsané v patentové přihlášce WO2017008773. Krystalická forma I-2 vykazuje vysokou čistící schopnost, robustní připravitelnost a dobrou filtrovatelnost. Pro přípravu amorfnní formy obeticholové kyseliny byl nejdříve použit postup založený na srážení přes amoniiovou sůl obeticholové kyseliny, popsaný v patentové přihlášce WO2006122977, ale produkt získaný tímto postupem, kdy byla krystalická forma I-2 obeticholové kyseliny použita jako vstupní materiál, měl nižší chemickou čistotu než vstupní materiál a vyšší obsah zbytkových rozpouštědel. Postup proto vyžadoval optimalizaci. Použitím vyšších ekvivalentů amoniaku a následně kyseliny fosforečné byl vyřešen problém s vyššími obsahy zbytkových rozpouštědel. Použitím vyššího ekvivalentu amoniaku se rovněž urychlilo rozpouštění a tím byla obeticholová kyselina vystavována vyšším teplotám pouze po čas nezbytný po rozpuštění, následná reakce již probíhala za nižších teplot, což přispívá k menší degradaci a menšímu snížení chemické čistoty. K vyřešení problému s poklesem chemické čistoty přispěla pak dále ještě změna v dávkování během reakce. V původním postupu byl roztok amonné soli obeticholové kyseliny dávkován do kyseliny fosforečné. Obeticholová kyselina je v kyselém prostředí méně stabilní a dochází k její degradaci. Je tudíž výhodné vyhnout se tomuto postupu, kdy je kyselina obeticholová vystavována působení kyseliny fosforečné v přebytku. Pokud se dávkuje naopak kyselina fosforečná do směsi amonné soli obeticholové kyseliny, nedochází k překyselení prostředí, snadněji lze hlídat pH reakční směsi a k degradaci obeticholové kyseliny nedochází. Tímto optimalizovaným postupem využívajícím všechny změny lze získat produkt se shodnou chemickou čistotou jako je čistota vstupního materiálu, s výhodou ještě vyšší. Popis experimentuje uveden v příkladech provedení.

Amorfnní pevné formy obeticholové kyseliny připravené podle tohoto vynálezu mohou být použity při přípravě farmaceutických kompozic, zejména pevných lékových forem, např. tablet. Takovéto farmaceutické kompozice mohou obsahovat alespoň jeden excipient ze skupiny pojiv (např. mikrokrytalická celulóza), desintegrantů (např. karboxymethylškrob sodný), lubrikantů (např. stearát hořečnatý), surfaktantů, atd. Tyto tablety mohou být potaženy běžnými povlaky např. polyvinylalkoholem nebo polyethylenglykolem.

Přehled obrázků

Obr. 1: DSC záznam amorfnní formy obeticholové kyseliny (OCA)

Obr. 2: DSC záznam tuhého roztoku OCA : PVP K30 1 : 3

Obr. 3: DSC záznam tuhého roztoku OCA : Eudragit S100 1 : 3

Obr. 4: DSC záznam tuhého roztoku OCA : Eudragit El00 1 : 1

Obr. 5: DSC záznam tuhého roztoku OCA : Eudragit El00 1 : 3

Obr. 6: DSC záznam tuhého roztoku OCA : Soluplus 1 : 1

Obr. 7: DSC záznam tuhého roztoku OCA : Soluplus 1 : 3

Obr. 8: DSC záznam tuhého roztoku OCA : Kopovidon VA64 1 : 3

Obr. 9: DSC záznam tuhého roztoku OCA : HPMC AS 1 : 1

Obr. 10: DSC záznam tuhého roztoku OCA : Methocel E5 1 : 1

Příklady provedení

Obeticholová kyselina byla připravena podle postupu uvedeného v patentové přihlášce WO2002072598. Bylo potvrzeno, že produkt izolovaný sloupcovou chromatografií, jak je uvedeno v této přihlášce, má amorfnní charakter. Amorfnní obeticholová kyselina byla dále připravena optimalizovanými postupy popsanými v příkladech 1 a 2. Veškeré produkty byly ověřeny na ^1H a ^{13}C NMR.

Laboratorní teplotou se rozumí teplota $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Následující příklady provedení slouží pouze k ilustraci a vysvětlení vynálezu, a nejsou v žádném případě zamýšleny k omezení rozsahu ochrany, která je vymezena pouze zněním patentových nároků.

Příklad 1

Příprava amorfnní formy obeticholové kyseliny

Do 100 ml nádoby EasyMax reaktoru byla nalita směs 40 ml vody a 844 μ l 25 % amoniaku. K míchané směsi (300 rpm) byly za laboratorní teploty přidány 2 g obeticholové kyseliny, formy I-2, která se během 5 min rozpustila. Vzniklá směs byla temperována na 5 °C a následně byl během 2 minut přikapán roztok kyseliny fosforečné (697 μ l 85 %) v 1 ml vody. Po přikapání byla reakční směs míchána ještě 1 hodinu při 5 °C a poté byla vzniklá pevná látka zfiltrována a promyta 3 x 10 ml vody. Pevná látka byla sušena 20 h ve vakuové sušárně při 40 °C. Bylo získáno 1,79 g amorfnní obeticholové kyseliny s teplotou skelného přechodu Tg 94 °C.

Příklad 2

Příprava amorfnní formy obeticholové kyseliny

Do 500 ml Radleysova reaktoru bylo naváženo 20 g obeticholové kyseliny, formy I-2, a následně nalit roztok amoniaku (8,9 ml 23% amoniaku ve 400 ml vody). Směs byla míchána za laboratorní teploty po 30 min do rozpuštění a následně byla vytemperována na 5 °C. Roztok 6,74 ml 85% kyseliny fosforečné v 10 ml vody byl přidán kontinuálně během 2 h. Po přikapání byla reakční směs míchána ještě 1 h při 5 °C a poté byla vzniklá pevná látka zfiltrována a promyta 3 x 100 ml vody. Produkt byl sušen 20 h ve vakuové sušárně při 40 °C. Bylo získáno 18,2 g amorfnní obeticholové kyseliny s teplotou skelného přechodu Tg 93 °C.

Příklad 3

Příprava amorfnní formy obeticholové kyseliny stabilizované PVP K30

Obeticholová kyselina (500 mg) a povidon K30 (250 mg) byly rozpuštěny ve směsi methanolu (3 ml) a dichlormethanu (2 ml) pomocí ultrazvuku. Vzniklý roztok byl následně odpařen na rotační vakuové odparce za vzniku amorfnní pěny. Pomocí DSC byl potvrzen tuhý roztok s teplotou skelného přechodu Tg 111 °C.

Příklad 4

Příprava amorfnní formy obeticholové kyseliny stabilizované PVP K30

Obeticholová kyselina (500 mg) a povidon K30 (500 mg) byly rozpuštěny ve směsi methanolu (3 ml) a dichlormethanu (2 ml) pomocí ultrazvuku. Vzniklý roztok byl následně odpařen na rotační vakuové odparce za vzniku amorfnní pěny. Pomocí DSC byl potvrzen tuhý roztok s teplotou skelného přechodu Tg 116 °C.

Příklad 5

Příprava amorfnní formy obeticholové kyseliny stabilizované PVP K30

Obeticholová kyselina (5 g) a povidon K30 (5 g) byly rozpuštěny ve 300 ml směsi vody a terc.butanolu v poměru 1 : 1 pomocí ultrazvuku. Vzniklý roztok byl vymražen v kapalném dusíku a následně lyofilizován. Pomocí DSC byl potvrzen tuhý roztok s teplotou skelného přechodu Tg 117 °C.

Příklad 6

Příprava amorfnní formy obeticholové kyseliny stabilizované PVP K30

Obeticholová kyselina (50 g) a povidon K30 (150 g) byly rozpuštěny v 150 ml methanolu pomocí ultrazvuku. Vzniklý roztok byl následně sprejově sušen na sprejové sušárně Büchi. Pomocí DSC byl potvrzen tuhý roztok s teplotou skelného přechodu Tg 125 °C.

Tento produkt byl dále vystaven podmínkám zrání při teplotách od 40 °C do 60 °C a relativní vlhkosti pod 30 %, ideálně pod 15 %. Došlo ke stabilizaci produktu a výsledný tuhý roztok vykazoval teplotu skelného přechodu Tg 142 °C.

Příklad 7

Příprava amorfni formy obeticholové kyseliny stabilizované Eudragitem S100

Obeticholová kyselina (500 mg) a Eudragit S100 (500 mg) byly rozpuštěny v 50 ml methanolu pomocí ultrazvuku. Vzniklý roztok byl následně odpařen na rotační vakuové odparce za vzniku amorfni pěny. Pomocí DSC byl potvrzen tuhý roztok s teplotou skelného přechodu Tg 109 °C.

Příklad 8**Příprava amorfni formy obeticholové kyseliny stabilizované Eudragitem S100**

Obeticholová kyselina (3 g) a Eudragit S100 (9 g) byly rozpuštěny ve 250 ml směsi vody a terc.butanolu v poměru 1 : 1 pomocí ultrazvuku. Vzniklý roztok byl vymražen v kapalném dusíku a následně lyofilizován. Pomocí DSC byl potvrzen tuhý roztok s teplotou skelného přechodu Tg 101 °C.

Tento produkt byl dále vystaven podmínkám zrání při teplotách od 40 °C do 60 °C a relativní vlhkosti pod 30 %, ideálně pod 15 %. Došlo ke stabilizaci produktu a výsledný tuhý roztok vykazoval teplotu skelného přechodu Tg 127 °C.

Pokud se tento produkt vystaví podmínkám zrání při teplotách od 40 °C do 60 °C a relativní vlhkosti 75 %, dojde ke stabilizaci produktu a výsledný tuhý roztok má teplotu skelného přechodu Tg až 138 °C.

Příklad 9**Příprava amorfni formy obeticholové kyseliny stabilizované Eudragitem E100**

Obeticholová kyselina (3 g) a Eudragit L100 (3 g) byly rozpuštěny v 50 ml methanolu pomocí ultrazvuku. Vzniklý roztok byl následně odpařen na rotační vakuové odparce za vzniku amorfni pěny. Pomocí DSC byl potvrzen tuhý roztok s teplotou skelného přechodu Tg 69 °C.

Příklad 10**Příprava amorfni formy obeticholové kyseliny stabilizované Eudragitem E100**

Obeticholová kyselina (20 g) a Eudragit L100 (20 g) byly rozpuštěny v 500 ml methanolu pomocí ultrazvuku. Vzniklý roztok byl následně sprejově sušen na sprejové sušárně Büchi. Pomocí DSC byl potvrzen tuhý roztok s teplotou skelného přechodu Tg 78 °C.

Příklad 11**Příprava amorfni formy obeticholové kyseliny stabilizované Eudragitem E100**

Obeticholová kyselina (20 g) a Eudragit L100 (60 g) byly rozpuštěny v 700 ml methanolu pomocí ultrazvuku. Vzniklý roztok byl následně sprejově sušen na sprejové sušárně Büchi. Pomocí DSC byl potvrzen tuhý roztok s teplotou skelného přechodu Tg 58 °C.

Příklad 12**Příprava amorfni formy obeticholové kyseliny stabilizované Soluplusem**

Obeticholová kyselina (2 g) a Soluplus (2 g) byly rozpuštěny ve směsi methanolu (12 ml) a dichlormethanu (4 ml) pomocí ultrazvuku. Vzniklý roztok byl následně odpařen na rotační vakuové odparce za vzniku amorfni pěny. Pomocí DSC byl potvrzen tuhý roztok s teplotou skelného přechodu Tg 75 °C.

Příklad 13**Příprava amorfni formy obeticholové kyseliny stabilizované Soluplusem**

Obeticholová kyselina (2 g) a Soluplus (6 g) byly rozpuštěny ve směsi methanolu (36 ml) a dichlormethanu (12 ml) pomocí ultrazvuku. Vzniklý roztok byl následně odpařen na rotační vakuové odparce za vzniku amorfni pěny. Pomocí DSC byl potvrzen tuhý roztok s teplotou skelného přechodu Tg 57 °C.

Příklad 14**Příprava amorfni formy obeticholové kyseliny stabilizované kopovidonem VA64**

Obeticholová kyselina (2 g) a kopovidon VA64 (2 g) byly rozpuštěny ve směsi methanolu (12 ml) a dichlormethanu (8 ml) pomocí ultrazvuku. Vzniklý roztok byl následně odpařen na rotační vakuové odparce za vzniku amorfni pěny. Pomocí DSC byl potvrzen tuhý roztok s teplotou

skelného přechodu Tg 91 °C.

Příklad 15

Příprava amorfní formy obeticholové kyseliny stabilizované kopovidonem VA64

Obeticholová kyselina (2 g) a kopovidon VA64 (6 g) byly rozpuštěny ve 250 ml směsi vody a terc.butanolu v poměru 1 : 1 pomocí ultrazvuku. Vzniklý roztok byl vymražen v kapalném dusíku a následně lyofilizován. Pomocí DSC byl potvrzen tuhý roztok s teplotou skelného přechodu Tg 92 °C.

Příklad 16

Příprava amorfní formy obeticholové kyseliny stabilizované HPMC AS LF

Obeticholová kyselina (1 g) a HPMC AS LF (1 g) byly rozpuštěny v 50 ml směsi vody a terc.butanolu v poměru 1 : 1 pomocí ultrazvuku. Vzniklý roztok byl vymražen v kapalném dusíku a následně lyofilizován. Pomocí DSC byl potvrzen tuhý roztok s teplotou skelného přechodu Tg 93 °C.

Příklad 17

Příprava amorfní formy obeticholové kyseliny stabilizované HPMC AS MF

Obeticholová kyselina (1 g) a HPMC AS MF (1 g) byly rozpuštěny v 50 ml směsi vody a terc.butanolu v poměru 1 : 1 pomocí ultrazvuku. Vzniklý roztok byl vymražen v kapalném dusíku a následně lyofilizován. Pomocí DSC byl potvrzen tuhý roztok s teplotou skelného přechodu Tg 94 °C.

Příklad 18

Příprava amorfní formy obeticholové kyseliny stabilizované Methocelem E5

Obeticholová kyselina (2 g) a methocel E5 (2 g) byly rozpuštěny ve směsi methanolu (50 ml) a dichlormethanu (50 ml) pomocí ultrazvuku. Vzniklý roztok byl následně odpařen na rotační vakuové odparce za vzniku amorfni pěny. Pomocí DSC byl potvrzen tuhý roztok s teplotou skelného přechodu Tg 82 °C.

Příklad 19

Příprava amorfních forem obeticholové kyseliny stabilizované polymerem extruzí

Tuhé roztoky obeticholové kyseliny se všemi zmíněnými polymery lze připravit také tavením (hot melt extruzí). Obeticholová kyselina byla nejprve smíchána s polymerem v daném poměru, poté byla směs homogenizována po dobu nejméně 5 min a následně extrudována při teplotě uvedené v **Tabulce 3**. Extrudáty byly následně namlety na kladivovém mlýnu se sítem 1 mm a analyzovány pomocí XRPD.

Tabulka 3:

Polymer	Teplota extruze	RTG
PVP K30	160 °C	amorfni API
Eudragit S100	175 °C	amorfni API
Eudragit EI00	100 °C	amorfni API
Soluplus	105 °C	amorfni API
Kopovidon VA64	115 °C	amorfni API
HPMC AS LF	130 °C	amorfni API
HPMC AS MF	130 °C	amorfni API

Methocel E5	160 °C	amorfní API
-------------	--------	-------------

Příklad 20

Farmaceutická kompozice 10 mg produktu – jádra

<u>Substance</u>	<u>Množství - jádro /mg/</u>
Amorfní forma obeticholové kyseliny	10,0 mg
Mikrokrystalická celulóza	176,0 mg
Karboxymethylškrob sodný	12,0 mg
Stearát hořečnatý	2,0 mg

Do homogenizátoru byly předloženy suroviny: obeticholová kyselina, mikrokrystalická celulóza a karboxymethylškrob sodný. Směs byla homogenizována 15 min při 20 otáčkách za minutu. Nakonec byl přidán stearát hořečnatý a směs byla homogenizována další 3 min při 20 otáčkách za minutu. Výše popsaným způsobem vzniklá tabletovina byla stlačena na rotační tabletovačce a použita pro výrobu jader o přibližné hmotnosti 200 mg. Vzniklá jádra mohou být případně potažena (směs hypromelóza, PEG, talek, oxid titaničitý, oxid železa).

Příklad 21

Farmaceutická kompozice 10 mg produktu – jádra

<u>Substance</u>	<u>Množství - jádro /mg/</u>
Amorfní forma obeticholové kyseliny stabilizované povidonem PVP K30 v hmotnostním poměru 1 : 3	40,0
Mikrokrystalická celulóza	146,0
Karboxymethylškrob sodný	12,0
Stearát hořečnatý	2,0

Do homogenizátoru byly předloženy suroviny: amorfní forma obeticholové kyseliny stabilizovaná povidonem PVP K30, mikrokrystalická celulóza a karboxymethylškrob sodný. Směs byla homogenizována 15 min při 20 otáčkách za minutu. Nakonec byl přidán stearát hořečnatý a směs byla homogenizována další 3 min při 20 otáčkách za minutu. Výše popsaným způsobem vzniklá tabletovina byla stlačena na rotační tabletovačce a použita pro výrobu jader o přibližné hmotnosti 200 mg. Vzniklá jádra mohou být případně potažena (směs hypromelóza, PEG, talek, oxid titaničitý, oxid železa).

Příklad 22

Farmaceutická kompozice 10 mg produktu – jádra

<u>Substance</u>	<u>Množství - jádro /mg/</u>
Amorfní forma obeticholové kyseliny stabilizovaná Eudragitem S100 v hmotnostním poměru 1 : 3	40,0
Mikrokrystalická celulóza	146,0
Karboxymethylškrob sodný	12,0

Stearát hořečnatý	2,0
-------------------	-----

Do homogenizátoru byly předloženy suroviny: amorfni forma obeticholové kyseliny stabilizovaná Eudragitem S100, mikrokrystalická celulóza a karboxymethylškrob sodný. Směs byla homogenizována 15 min při 20 otáčkách za minutu. Nakonec byl přidán stearát hořečnatý a směs byla homogenizována další 3 min při 20 otáčkách za minutu. Výše popsaným způsobem vzniklá tabletovina byla stlačena na rotační tabletovačce a použita pro výrobu jader o přibližné hmotnosti 200 mg. Vzniklá jádra mohou být případně potažena (směs hypromelóza, PEG, talek, oxid titaničitý, oxid železa).

Příklad 23

Farmaceutická kompozice 10 mg produktu – jádra

<u>Substance</u>	<u>Množství - jádro /mg/</u>
Amorfni forma obeticholové kyseliny stabilizovaná Eudragitem E100 v hmotnostním poměru 1 : 1	20,0
Mikrokrystalická celulóza	166,0
Karboxymethylškrob sodný	12,0
Stearát hořečnatý	2,0

Do homogenizátoru byly předloženy suroviny: amorfni forma obeticholové kyseliny stabilizovaná Eudragitem E100, mikrokrystalická celulóza a karboxymethylškrob sodný. Směs byla homogenizována 15 min při 20 otáčkách za minutu. Nakonec byl přidán stearát hořečnatý a směs byla homogenizována další 3 min při 20 otáčkách za minutu. Výše popsaným způsobem vzniklá tabletovina byla stlačena na rotační tabletovačce a použita pro výrobu jader o přibližné hmotnosti 200 mg. Vzniklá jádra mohou být případně potažena (směs hypromelóza, PEG, talek, oxid titaničitý, oxid železa).

Příklad 24

Farmaceutická kompozice 10 mg produktu – jádra

<u>Substance</u>	<u>Množství - jádro /mg/</u>
Amorfni forma obeticholové kyseliny stabilizovaná Soluplusem v hmotnostním poměru 1 : 1	20,0
Mikrokrystalická celulóza	166,0
Karboxymethylškrob sodný	12,0
Stearát hořečnatý	2,0

Do homogenizátoru byly předloženy suroviny: amorfni forma obeticholové kyseliny stabilizovaná Soluplusem, mikrokrystalická celulóza a karboxymethylškrob sodný. Směs byla homogenizována 15 min při 20 otáčkách za minutu. Nakonec byl přidán stearát hořečnatý a směs byla homogenizována další 3 min při 20 otáčkách za minutu. Výše popsaným způsobem vzniklá tabletovina byla stlačena na rotační tabletovačce a použita pro výrobu jader o přibližné hmotnosti 200 mg. Vzniklá jádra mohou být případně potažena (směs hypromelóza, PEG, talek, oxid titaničitý, oxid železa).

Seznam analytických metod

Záznamy diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byly naměřeny na přístroji Discovery DSC od firmy TA Instruments. Navážka vzorku do standardního A1 kelímku (40 µL) byla mezi 4-5 mg a rychlost ohřevu 5° C/min. Teplotní program, který byl použit je složen z 1 stabilizační minuty na teplotě 0° C a poté z ohřevu do 220 °C rychlostí ohřevu 5 °C/min (amplituda = 0,8 °C a perioda = 60 s). Jako nosný plyn byl použit 5.0 N₂ o průtoku 50 ml/min.

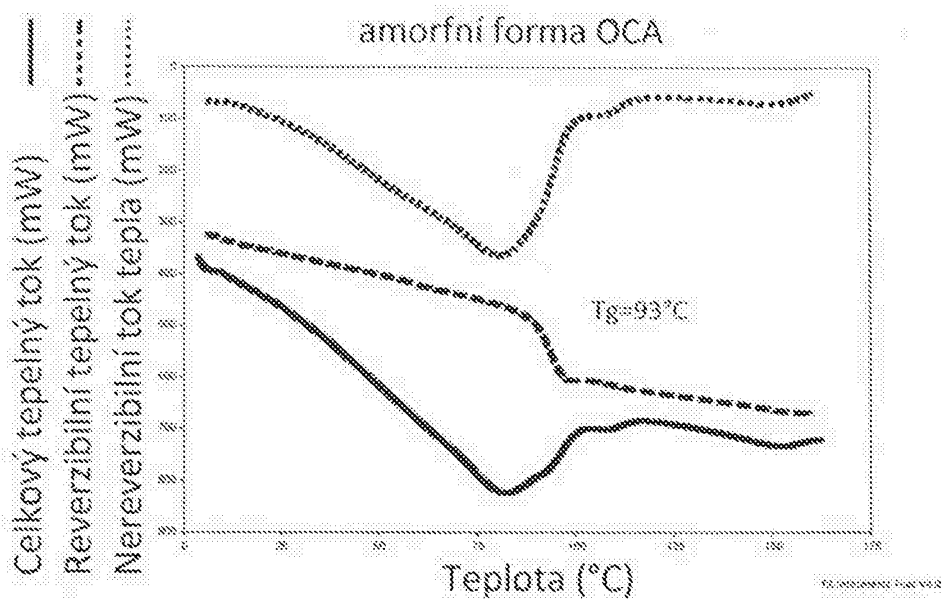
Měřicí parametry XRPD: Difraktogramy byly naměřeny na difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical, použité záření CuK α (λ = 1,542 Å), excitační napětí: 45 kV, anodový proud: 40 mA, měřený rozsah: 2 - 40° 2 θ , velikost kroku: 0,02° 2 θ , doba setrvání na kroku: 200 s, měření probíhalo na plochem práškovém vzorku, který byl nanesen na Si destičku. Pro nastavení primární optiky byly použity programovatelné divergenční clonky s ozářenou plochou vzorku 10 mm, Sollerovy clonky 0,02 rad a protirozptylová clonka 1/4°. Pro nastavení sekundární optiky byl použit detektor X'Celerator s maximálním otevřením detekční štěrbin, Sollerovy clonky 0,02 rad a protirozptylová clonka 5,0 mm.

PATENTOVÉ NÁROKY

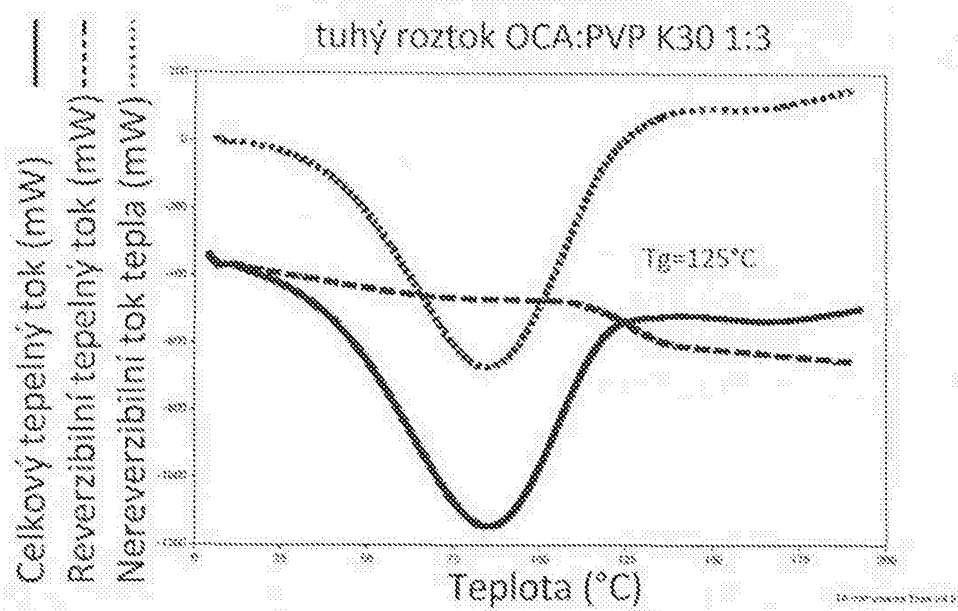
1. Amorfnní forma obeticholové kyseliny stabilizovaná alespoň jedním farmaceuticky akceptovatelným polymerem.
2. Amorfnní forma obeticholové kyseliny podle nároku 1, vykazující teplotu skelného přechodu minimálně 40 °C.
3. Amorfnní forma obeticholové kyseliny podle nároku 1, vykazující teplotu skelného přechodu minimálně 70 °C.
4. Amorfnní forma obeticholové kyseliny podle nároku 1, vykazující teplotu skelného přechodu minimálně 100 °C.
5. Amorfnní forma obeticholové kyseliny podle kteréhokoli z předcházejících nároků, **vyznačující se tím, že** polymer je vybrán ze skupiny, kterou tvoří hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, hypromelóza acetát sukcinát, Methocel E5, povidon PVP K30, Soluplus, PEG 6000, kopovidon VA64, Eudragit S100, Eudragit L100 a Eudragit E100.
6. Amorfnní forma obeticholové kyseliny podle kteréhokoli z předcházejících nároků, **vyznačující se tím, že** obsah obeticholové kyseliny ku polymeru je v hmotnostním poměru 1 : 0,5 až 1 : 5, s výhodou 1 : 1 až 1 : 3.
7. Způsob přípravy amorfnní formy obeticholové kyseliny charakterizované v nárocích 1 až 6, **vyznačující se tím, že** zahrnuje rozpuštění obeticholové kyseliny s farmaceuticky akceptovatelným polymerem ve vhodném rozpouštědle vybraném z řady methanol, ethanol, 2-propanol, terc.butanol, ethylacetát, aceton, dichlormethan, tetrahydrofuran, voda nebo jejich směsi a následné odstranění rozpouštědla za vzniku amorfnní formy.

8. Způsob přípravy amorfní formy obeticholové kyseliny podle nároku 7, **vyznačující se tím, že** rozpouštědlem je methanol, dichlormethan, terc.butanol, voda nebo jejich směs.
9. Způsob přípravy amorfní formy obeticholové kyseliny charakterizované v nárocích 1 až 6, **vyznačující se tím, že** zahrnuje smíchání obeticholové kyseliny s farmaceuticky akceptovatelným polymerem a následné zahřátí této směsi za vzniku taveniny a tvorby amorfní formy.
10. Způsob přípravy amorfní formy obeticholové kyseliny podle kteréhokoli z nároků 7 až 9, **vyznačující se tím, že** polymer je vybrán ze skupiny, kterou tvoří hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, hypromelóza acetát sukcinát, Methocel E5, povidon PVP K30, Soluplus, PEG 6000, kopovidon VA64, Eudragit S100, Eudragit L100 a Eudragit E100.
11. Použití amorfní formy obeticholové kyseliny charakterizované v nárocích 1 až 6 pro přípravu farmaceuticky akceptovatelné kompozice.
12. Farmaceutická kompozice **vyznačující se tím, že** obsahuje amorfní formu obeticholové kyseliny podle kteréhokoli z nároků 1 až 6.
13. Farmaceutická kompozice podle nároku 12, **vyznačující se tím, že** je ve formě tablety.
14. Farmaceutická kompozice podle nároku 12 nebo 13, **vyznačující se tím, že** dále obsahuje alespoň jeden excipient vybraný ze skupiny, kterou tvoří mikrokrystalická celulóza, karboxymethylškrob sodný a stearát hořečnatý.

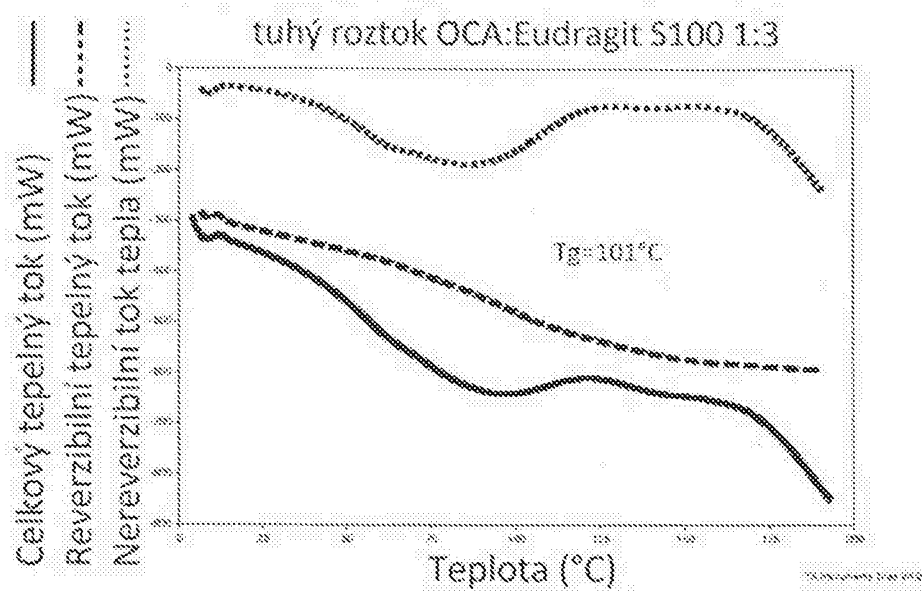
10 výkresů



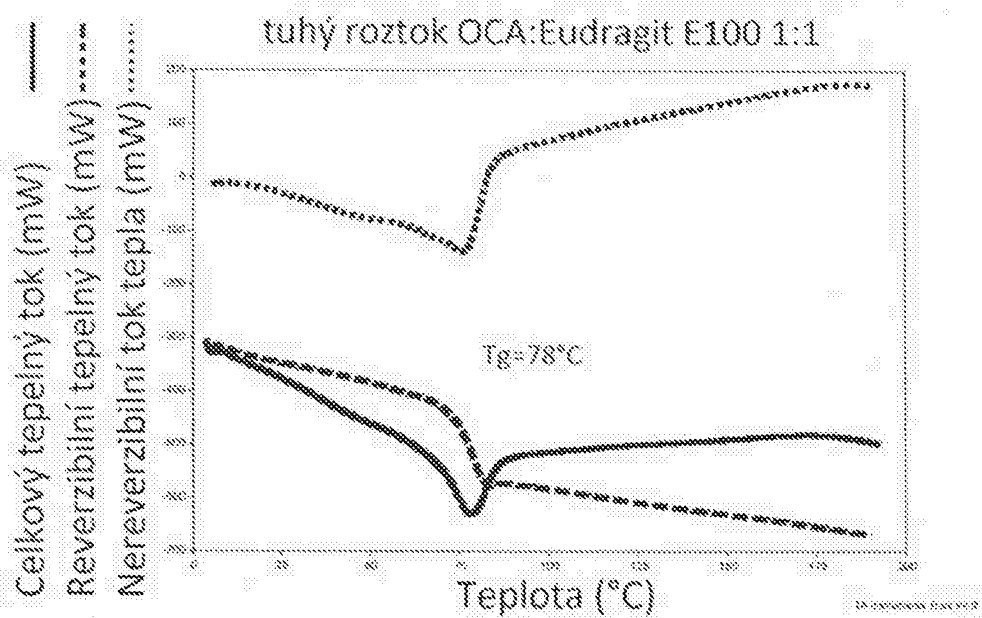
Obr. 1



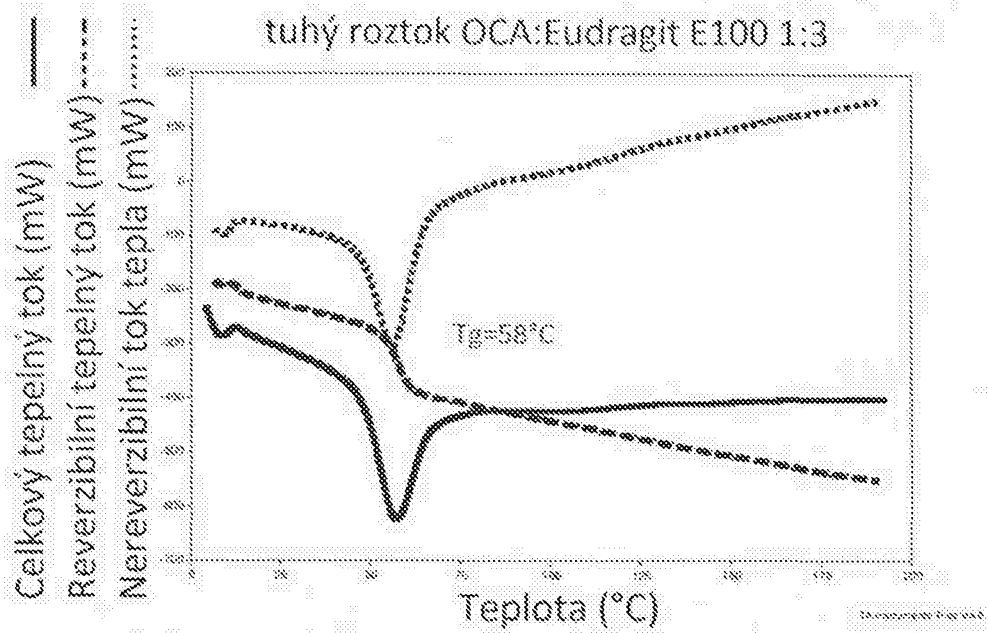
Obr. 2



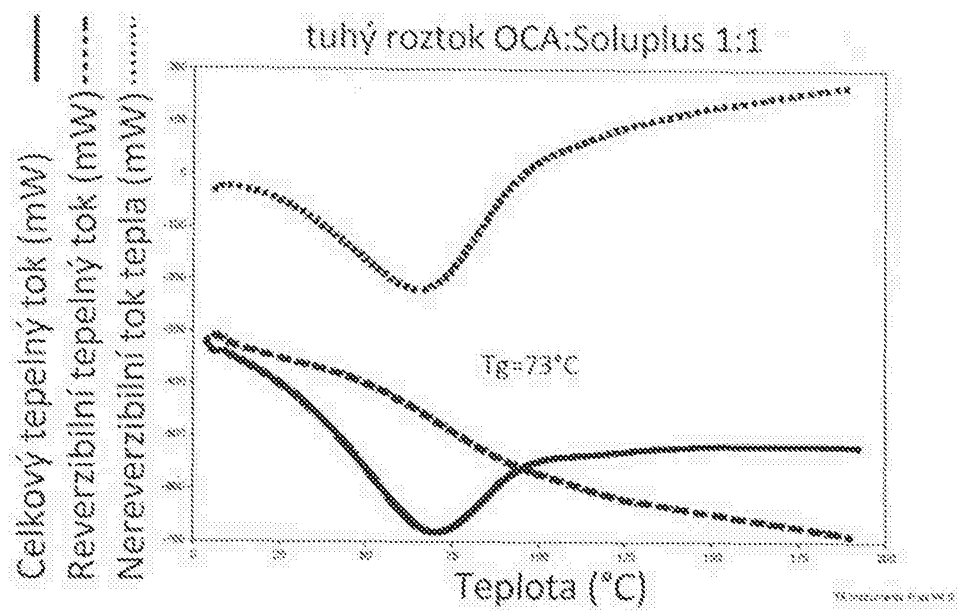
Obr. 3



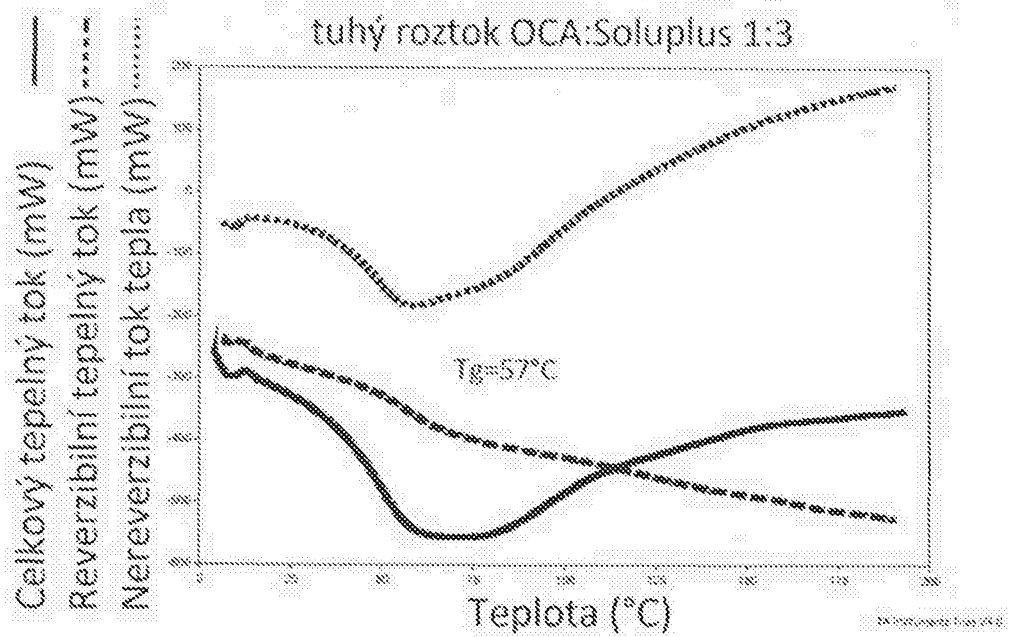
Obr. 4



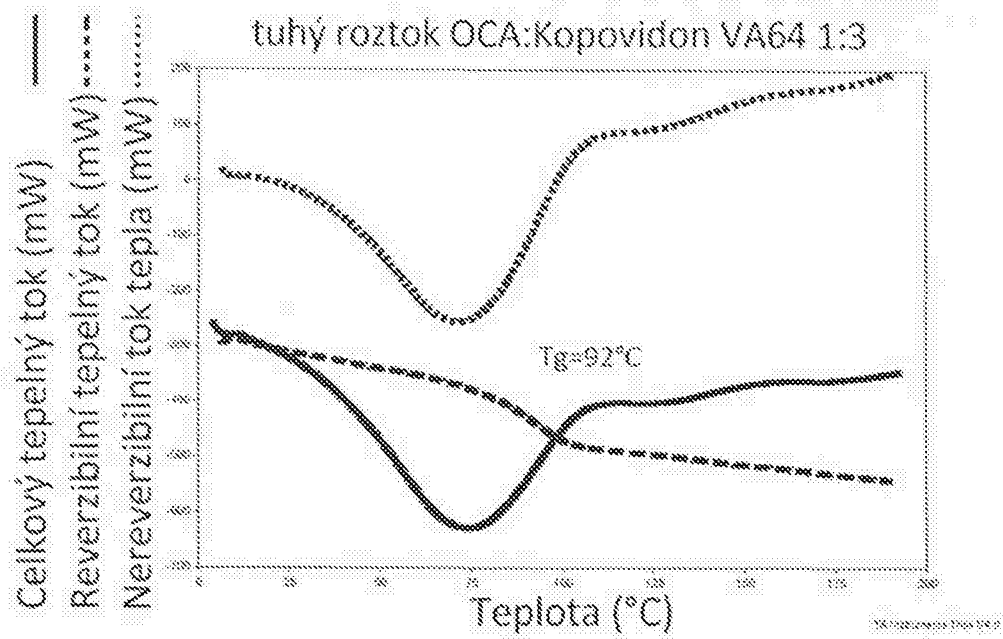
Obr. 5



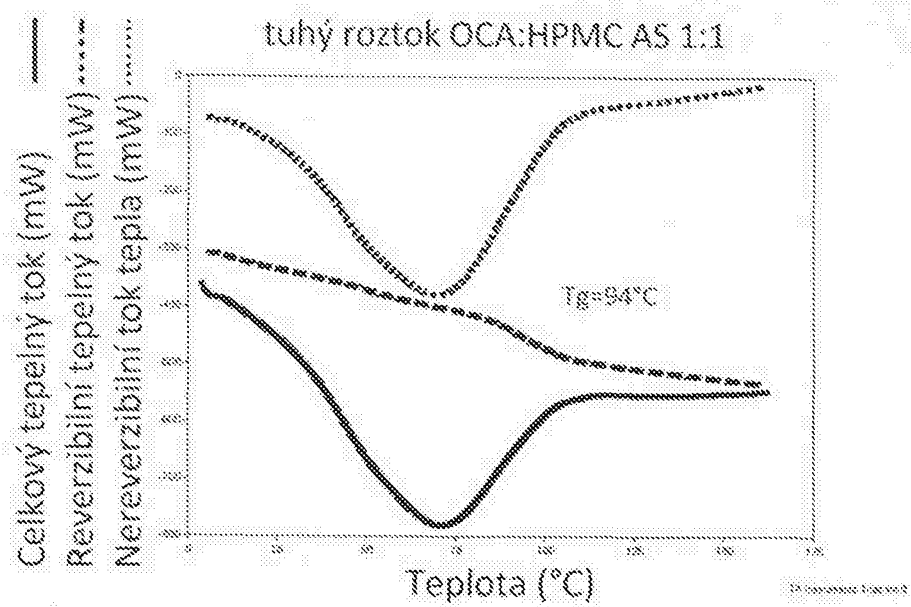
Obr. 6



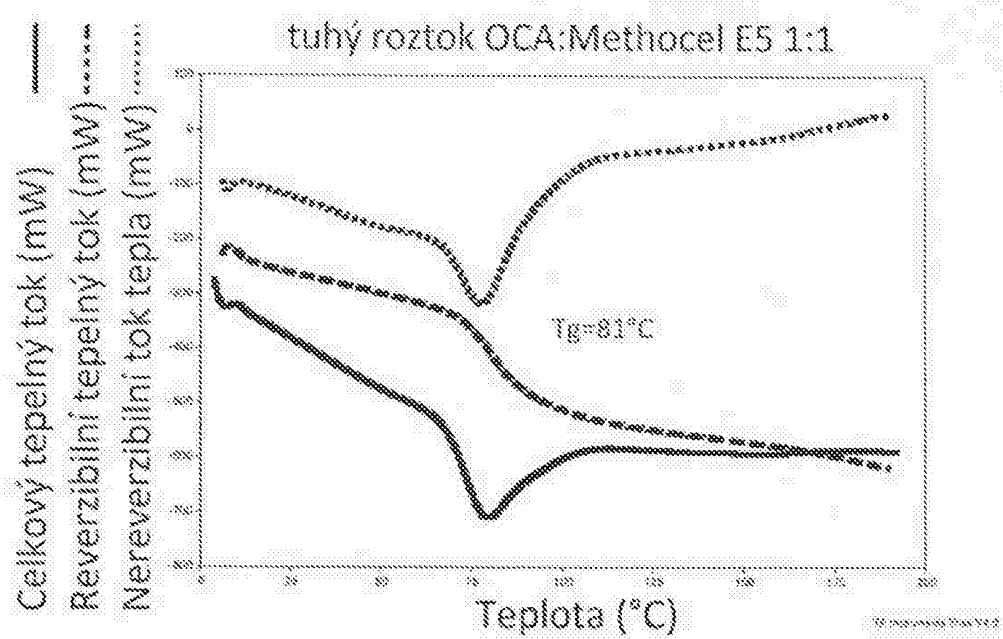
Obr.7



Obr. 8



Obr. 9



Obr. 10