

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2015-504

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07J 9/00 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



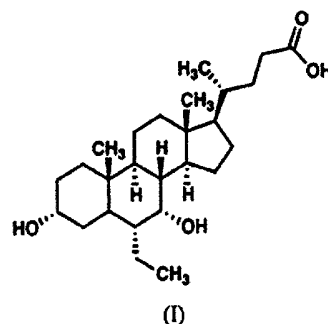
ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.07.2015**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **25.01.2017**
(Věstník č. 4/2017)

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

(72) Původce:
Iva Obadalová, Praha 6, CZ
Ondřej Dammer, Hostivice, CZ
Lukáš Krejčík, Praha 9 - Vinoř, CZ
Jakub Heřt, Praha 6, CZ

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

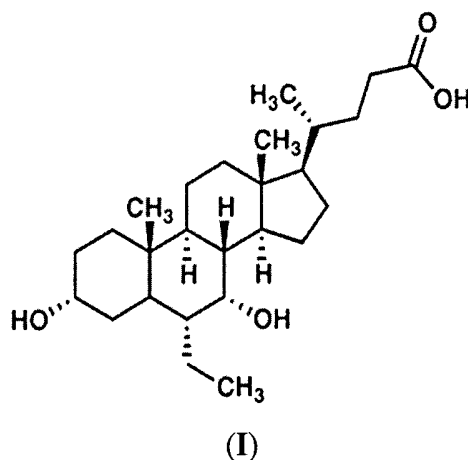


(54) Název přihlášky vynálezu:
Krystalické formy obeticholové kyseliny

(57) Anotace:
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). Předložené řešení se týká krystalických forem I-2 a I-3 obeticholové kyseliny vzorce I, chemickým názvem (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-ethyl-3,7-dihydroxycholestan-24-ové kyseliny, způsobu jejich přípravy a jejich použití pro výrobu lékové formy. Tyto krystalické formy mohou být s výhodou použity pro zvýšení čistoty obeticholové kyseliny a také pro přípravu amorfů.

Krystalické formy obeticholové kyseliny**Oblast techniky**

Vynález se týká krystalických forem obeticholové kyseliny vzorce **I**, chemickým názvem (3 α ,5 β ,6 α ,7 α)-6-ethyl-3,7-dihydroxycholan-24-ové kyseliny, způsobu jejich přípravy a použití pro výrobu lékové formy. Tyto krystalické formy mohou být s výhodou použity pro zvýšení čistoty obeticholové kyseliny a také pro přípravu amorfů.



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).

Dosavadní stav techniky

Poprvé byla obeticholová kyselina zmíněna v patentové přihlášce WO2002072598. Je zde popsána její izolace sloupcovou chromatografií, při které vznikají zpravidla amorfní látky, žádná bližší data k povaze produktu však v této patentové přihlášce zveřejněna nejsou.

Následují dvě procesní patentové přihlášky WO2006122977 a US20090062526 zabývající se syntézou obeticholové kyseliny.

Zatím poslední zveřejněná patentová přihláška WO2013192097 popisuje dvě pevné formy obeticholové kyseliny: krystalickou formu C a amorfni formu 1. Je zde popsána příprava krystalické formy C a následně její přesrážení na amorfni formu 1. V této patentové přihlášce jsou zmíněny ještě další krystalické formy obeticholové kyseliny, které však z různých důvodů nejsou vhodné pro použití ve farmaceutickém průmyslu.

Mnohé farmaceutické pevné sloučeniny mohou existovat v různých krystalických formách, které se považují za polymorfy a hydráty/solváty 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 a Ramanovu spektroskopii, a rovněž termoanalytické metody.

Objevování nových pevných fází (polymorfů, solvátů a hydrátů) 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) obeticholové kyseliny.

Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu jsou krystalické formy obeticholové kyseliny. První z forem, označením I-2, je monohydrát a vyznačuje se snadným způsobem přípravy, vysokou krystalinitou a čistící schopností. Její významná výhoda spočívá v možnosti jejího dosušení až na amorfni formu. Není tudíž potřeba převádět krystalickou formu obeticholové kyseliny na sůl (např. sodnou nebo amonnou) a následně připravovat amorfni formu srážením. Druhá forma, označením I-3, vyniká vysokou stabilitou, teplota tání formy I-3 je výrazně vyšší než teploty tání forem I-2 nebo C.

Předmětem vynálezu je krystalická forma I-2 obeticholové kyseliny, vykazující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 3,1; 6,2; 9,9; 12,4 a $16,7 \pm 0,2$ °2 theta. V některých provedeních je krystalická forma I-2 obeticholové kyseliny charakterizovaná následujícími dalšími reflexemi v RTG práškovém záznamu: 4,9; 8,9; 10,9 a $15,8 \pm 0,2$ °2 theta. V některých provedeních je krystalická forma I-2 obeticholové kyseliny dále charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s bodem tání při teplotě 80,9 °C. V některých provedeních je krystalická forma I-2 obeticholové kyseliny ve formě monohydrátu.

Dalším předmětem vynálezu je krystalická forma I-3 obeticholové kyseliny, vykazující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 8,0; 10,6; 16,0 a $17,6 \pm 0,2$ °2 theta. V některých provedeních je krystalická forma I-3 obeticholové kyseliny charakterizovaná následujícími dalšími reflexemi v RTG práškovém záznamu: 10,0; 13,2 a $15,2 \pm 0,2$ °2 theta.

16.07.15

Dalším předmětem vynálezu je použití krystalické formy I-2 a/nebo krystalické formy I-3 obeticholové pro přípravu amorfnní formy obeticholové kyseliny.

Dalším předmětem vynálezu je způsob přípravy amorfnní formy obeticholové kyseliny zahrnující sušení krystalické formy I-2 ve vakuové sušárně při teplotě 40 °C a vyšší, s výhodou při teplotě v rozmezí od 40 do 80 °C. V některých provedeníh je krystalická forma I-2 obeticholové kyseliny sušena při teplotě 40 °C po dobu minimálně 20 hodin.

Dalším předmětem vynálezu je způsob přípravy amorfnní formy obeticholové kyseliny zahrnující:

- a/ převedení krystalické formy I-2 a/nebo krystalické formy I-3 obeticholové kyseliny na její sůl;
- b/ přidání kyseliny;
- c/ izolaci vzniklé sraženiny amorfnní formy filtrací.

V některých provedeníh je v kroku a/ krystalická forma I-2 a/nebo krystalická forma I-3 obeticholové kyseliny s výhodou převedena na amonnou nebo sodnou sůl. V některých provedeníh je v kroku b/ přidána organická nebo anorganická kyselina, s výhodou kyselina chlorovodíková nebo fosforečná.

Dalším předmětem vynálezu je použití krystalické formy I-2 a/nebo krystalické formy I-3 obeticholové kyseliny pro přípravu obeticholové kyseliny o chemické čistotě vyšší než 99,80 % dle HPLC.

Dalším předmětem vynálezu je použití krystalické formy I-2 a/nebo krystalické formy I-3 pro přípravu farmaceutické kompozice.

Dalším předmětem vynálezu je farmaceutická kompozice obsahující krystalickou formu I-2 a/nebo krystalickou formu I-3 obeticholové kyseliny a alespoň jeden farmaceuticky přijatelný excipient. V některých provedeníh je alespoň jeden farmaceuticky přijatelný excipient vybrán ze skupiny laktóza, mikrokrystalická celulóza, kroskarmelóza sodná a stearát hořečnatý a jejich kombinace. V některých provedeníh je farmaceutická kompozice ve formě tablety.

Přehled obrázků

Obr. 1: XRPD záznam formy I-2 obeticholové kyseliny

Obr. 2: DSC záznam formy I-2 obeticholové kyseliny

Obr. 3: TGA záznam formy I-2 obeticholové kyseliny

Obr. 4: XRPD záznam formy I-3 obeticholové kyseliny

Podrobný popis vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu jsou dvě nové krystalické formy obeticholové kyseliny.

Forma I-2 vykazuje výrazně krystalickou povahu. RTG práškový záznam této soli je uveden na **obrázku 1**. Charakteristické difrakce s použitím záření $\text{CuK}\alpha$ jsou 3,1; 6,2; 9,9; 12,4 a $16,7 \pm 0,2$ °2-theta. Forma I-2 dále vykazuje tyto charakteristické reflexe: 4,9; 8,9; 10,9 a $15,8 \pm 0,2$ °2-theta. Difrakční píky s relativní intenzitou vyšší než 15% jsou uvedeny v **tabulce 1**.

Tabulka 1: Difrakční píky formy I-2 obeticholové kyseliny

Poloha [°2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [Å] [Å]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
3,08	28,643	49,8
4,91	17,983	74,8
5,25	16,812	65,7
6,21	14,223	100,0
7,18	12,298	36,7
7,67	11,516	33,8
8,21	10,762	12,0
8,87	9,959	52,1
9,35	9,452	10,5
9,91	8,917	59,1
10,93	8,090	39,3
12,35	7,161	63,5
14,39	6,150	9,7
14,82	5,975	22,8
15,23	5,812	20,6
15,81	5,602	35,0
16,37	5,409	20,4
16,71	5,300	39,7
17,88	4,956	18,8
18,55	4,779	13,5
18,97	4,674	16,5
20,43	4,343	9,2
21,08	4,211	9,2
24,52	3,628	4,3
24,96	3,564	4,6

Pomocí diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byla naměřena teplota tání formy I-2 obeticholové kyseliny 80,9 °C (**obr. 2**). Podle termogravimetrické analýzy (TGA) obsahuje forma I-2 obeticholové kyseliny 4,3 % vody, což odpovídá jednomu molárnímu ekvivalentu

(obr. 3). Forma I-2 je díky své vysoké krystalinitě vhodná nejen pro čištění surové obeticholové kyseliny nebo k přípravě amorfnní formy obeticholové kyseliny, ale je použitelná i přímo do lékové formy.

Forma I-3 také vykazuje výrazně krystalickou povahu. RTG práškový záznam této soli je uveden na **obrázku 4**. Charakteristické difrakce s použitím záření $\text{CuK}\alpha$ jsou 8,0; 10,6; 16,0 a $17,6 \pm 0,2$ °2-theta. Forma I-3 dále vykazuje tyto charakteristické reflexe: 10,0; 13,2 a $15,2 \pm 0,2$ °2-theta. Difrakční píky s relativní intenzitou vyšší než 15% jsou uvedeny v **tabulce 2**.

Tabulka 2: Difrakční píky formy I-3 obeticholové kyseliny

Poloha [°2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [Å] [Å]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
8,02	11,009	100,0
8,48	10,419	8,7
9,57	9,232	7,5
9,98	8,856	61,3
10,57	8,361	58,8
11,51	7,681	13,8
12,16	7,272	8,2
13,24	6,682	26,3
13,86	6,384	20,6
14,19	6,237	17,3
15,21	5,821	26,7
16,02	5,528	45,6
16,60	5,336	11,1
17,00	5,213	10,4
17,61	5,033	32,0
19,21	4,616	13,4
19,90	4,459	9,4
21,17	4,194	10,4
21,78	4,078	3,9
22,44	3,958	5,7
22,74	3,908	5,6
23,45	3,791	3,5
24,25	3,667	6,0
24,61	3,615	7,7
26,70	3,336	2,5
27,37	3,256	1,8
27,98	3,186	1,9

Formy I-2 a I-3 lze s výhodou používat pro zvýšení chemické čistoty obeticholové kyseliny. Tyto formy dobře krystalují a zbavují obeticholovou kyselinu nečistot. Při vzniku formy I-2 z formy C se zvýšila chemická čistota z 99,10 % (výchozí forma C) na 99,61 % (konečná forma I-2). Také při samotné rekrystalizaci formy I-2 dochází ke zvyšování chemické čistoty z původních 99,61 % na konečných 99,98 % (HPLC). Při čištění surové obeticholové kyseliny (HPLC čistota 97,59 %) se dá s výhodou vést rekrystalizace přes formu I-2 a v takovém případě se chemická čistota konečného produktu zvýší na 99,83 % (HPLC) během jedné krystalizace. Forma I-3 nevyniká tak vysokou tendencí krystalovat jako forma I-2. Přesto při vzniku formy I-3 z formy C se zvýšila chemická čistota z 99,10 % (výchozí forma C) na 99,48 % (konečná forma I-3). Při samotné rekrystalizaci formy I-3 došlo ke zvýšení chemické čistoty z původních 99,48 % na konečných 99,87 % (HPLC). Při čištění surové obeticholové kyseliny (HPLC čistota 97,59 %) se dá vést rekrystalizace přes formu I-3 a v takovém případě se chemická čistota konečného produktu zvýšila na 98,99 % (HPLC) během jedné krystalizace.

Z obou forem, I-2 i I-3, lze dle obvyklých postupů připravit amorfnní formu obeticholové kyseliny. V procesní patentové přihlášce WO2006122977 je uvedeno přesrážení přes amonnou sůl, v přihlášce WO2013192097 pak přesrážení přes sodnou sůl. Oba tyto postupy se dají bez problémů aplikovat i na přípravu amorfnní formy z krystalických forem I-2 nebo I-3, kdy cílová amorfnní forma vzniká v 87 až 95% výtěžku.

Z krystalické formy I-2 lze s výhodou připravit amorfnní formu pouhým sušením ve vakuové sušárně, kdy už při teplotě 40 °C dochází k nárůstu obsahu amorfnní formy. Při vakuovém sušení minimálně 20 hodin při 40°C se získá už téměř kompletní amorfnní forma. Při vakuovém sušení za vyšší teploty se doba sušení úměrně zkracuje.

Příprava amorfnní formy obeticholové kyseliny může probíhat také přímo při formulačním procesu, např. sprejovým sušením nebo ve fluid bed reaktoru.

Všechny připravené formy obeticholové kyseliny podle tohoto vynálezu (I-2, I-3 a amorfnní forma) mohou být použity při přípravě farmaceutických kompozic, zejména pevných lékových forem, např. tablet. Takovéto farmaceutické směsi mohou obsahovat alespoň jeden excipient ze skupiny plniv (např. laktóza), pojiv (např. mikrokrystalická celulóza), desintegrantů (např. sodná sůl kroskarmelózy), lubrikantů (např. magnezium stearát), surfaktantů, atd. Tyto tablety mohou být potaženy běžnými povlaky např. polyvinylakoholem nebo polyethylenglykolem.

Příprava nových krystalických forem I-2 a I-3 zahrnuje následující kroky:

a/ rozpuštění a/nebo disperze obeticholové kyseliny v rozpouštědle/rozpouštědlech;

b/ odstranění rozpouštědla/rozpouštědel ze směsi z kroku a/.

Rozpouštění nebo dispergování v rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel může probíhat v rozmezí od 20 °C po teplotu varu rozpouštědel. Následně je směs obvykle ochlazená na teplotu 0 °C až 30 °C, s výhodou na rozmezí 20 °C až 25 °C a nechána krystalovat. Směs může být naočkována. Pevný produkt může být izolován buď přímo filtrací nebo může následovat zahuštění směsi, případně odpaření rozpouštědel.

Rozpouštědla mohou být vybrána ze skupiny rozpouštědel obecného vzorce ROH, RCN, RCOR nebo RCOOR, kde R může být C1 až C4 uhlíkatý řetězec, výhodně etylacetát, isopropylacetát, butylacetát, acetonitril nebo 2-butanon.

Pojmem „laboratorní teplota“ se pro účely následujícího i předchozího textu rozumí rozmezí teplot od 22 °C do 26 °C.

Seznam analytických metod

Měřicí parametry XRPD: Difraktogramy byly naměřeny na difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical, použité záření CuK α ($\lambda = 1,542 \text{ \AA}$), 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 plochém 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 štěrby, Sollerovy clonky 0,02 rad a protirozptylová clonka 5,0 mm.

Záznamy diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byly naměřeny na přístroji Discovery DSC od firmy TA Instruments. Navážka vzorku do standardního Al kelímku (40 μ L) 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 250 °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.

Záznamy termogravimetrické analýzy (TGA) byly naměřeny na přístroji TGA 6 od firmy Perkin Elmer. Navážka vzorku do korundového kelímku byla 10-21 mg a rychlost ohřevu 10 °C/min. Teplotní program, který byl použit, je složen z 1 stabilizační minuty na teplotě 20 °C a poté

16.07.15

z ohřevu do 300 °C rychlostí ohřevu 10 °C/min. Jako nosný plyn byl použit 4.0 N₂ o průtoku 20 ml/min.

Chemická čistota byla měřena kapalinovou chromatografií (HPLC):

Přístroj: Waters Acquity UPLC, PDA detekce

Příprava vzorku: 25.0 mg zkoušeného vzorku rozpustíte v 5.0 ml 50% acetonitrilu

Kolona: - rozměr: l = 0.10 m, Ø = 2.1 mm

- *stacionární fáze:* Kinetex C18, 1.7 µm částice

- *teplota kolony:* 50 °C.

Mobilní fáze: A: 10mM NH₄H₂PO₄ o pH 2,5

B: acetonitril

Gradientová eluce:

Čas (min)	Průtok (ml/min)	% A	% B
0	0.30	90	10
16	0.30	10	90
20	0.30	10	90
21	0.30	90	10
23	0.30	90	10

Detekce: spektrofotometr 195 nm

Nástřik: 10.0 µl

Teplota vzorku: 20 °C

Koncentrace vzorku: 5.0 mg/ml

Příklady provedení

Následující příklady mají za cíl dále osvětlit vynález, aniž by omezovaly jeho rozsah.

Obeticholová kyselina byla připravena podle postupu zveřejněného v patentové přihlášce WO2002072598. Chemická čistota takto připravené surové obeticholové kyseliny byla 97,59 % (HPLC). ¹H a ¹³C NMR spektra potvrdily strukturu obeticholové kyseliny.

Příklad 1

Příprava formy I-2 obeticholové kyseliny

Obeticholová kyselina (1 g, 2,38 mmol, 99,10 % HPLC) byla za mírného refluxu rozpuštěna ve 3 ml butylacetátu. Čirý roztok byl nechán zvolna vychladnout na laboratorní teplotu a následně nechán krystalovat za laboratorní teploty přibližně 3 hodiny. Vzniklé krystaly byly odsáty a sušeny 6 hodin ve vakuové sušárně při 25 °C. Bylo získáno 850 mg krystalické formy I-2 obeticholové kyseliny o chemické čistotě 99,61 % (HPLC).

Příklad 2

Příprava formy I-3 obeticholové kyseliny

Obeticholová kyselina (0,5 g, 1,19 mmol, 97,59 % HPLC) byla za mírného refluxu rozpuštěna ve 2 ml acetonitrilu. Čirý roztok byl nechán zvolna vychladnout na laboratorní teplotu, naočkován a následně nechán krystalovat za laboratorní teploty 24 hodin. Vzniklé krystaly byly odsáty a sušeny 6 hodin ve vakuové sušárně při 40 °C. Bylo získáno 380 mg krystalické formy I-3 obeticholové kyseliny o chemické čistotě 98,99 % (HPLC).

Příprava krystalů k očkování: Přebytek obeticholové kyseliny byl míchán v suspenzi s acetonitrem 24 hodin při 40 °C. Po vychladnutí na laboratorní teplotu byla suspenze zfiltrována a u získaných krystalů na XRPD ověřena krystalická forma I-3 obeticholové kyseliny.

Příklad 3

Rekrystalizace formy I-2 obeticholové kyseliny

Obeticholová kyselina (1,5 g, 3,56 mmol, 99,61 % HPLC) byla za mírného refluxu rozpuštěna ve 4,5 ml butylacetátu. Čirý roztok byl nechán zvolna vychladnout na laboratorní teplotu a následně nechán krystalovat za laboratorní teploty přibližně 3 hodiny. Vzniklé krystaly byly odsáty a sušeny 6 hodin ve vakuové sušárně při 25 °C. Bylo získáno 1,38 g krystalické formy I-2 obeticholové kyseliny o chemické čistotě 99,98 % (HPLC).

Příklad 4

Čištění surové obeticholové kyseliny

Obeticholová kyselina (3,8 g, 9,03 mmol, 97,59 % HPLC) byla za mírného refluxu rozpuštěna ve 20 ml butylacetátu. Čirý roztok byl nechán zvolna vychladnout na laboratorní teplotu a následně nechán krystalovat za laboratorní teploty přibližně 3 hodiny. Vzniklé krystaly byly odsáty a sušeny přes noc ve vakuové sušárně při 25 °C. Bylo získáno 2,2 g krystalické formy I-2 obeticholové kyseliny o chemické čistotě 99,83 % (HPLC). Tato forma I-2 byla dále sušena 48 hodin ve vakuové sušárně při 40 °C za vzniku amorfni obeticholové kyseliny.

Příklad 5**Příprava amorfnní formy obeticholové kyseliny z formy I-2**

Obeticholová kyselina (580 mg) byla při 40 °C rozpuštěna v roztoku 8,7 ml vody a 8,7 ml 50 % roztoku hydroxidu sodného. Vzniklý roztok byl pomalu přidán při 40 °C do zředěné chlorovodíkové kyseliny (37 %, 9,6 ml) s vodou (8,7 ml). Vzniklá suspenze byla míchána 30 minut při 40 °C a následně ochlazená na 10 °C. Pevný podíl byl zfiltrován a promyt vodou. Po vysušení ve vakuové sušárně (40 °C) bylo získáno 526 mg amorfnní obeticholové kyseliny.

Příklad 6**Příprava amorfnní formy obeticholové kyseliny z formy I-3**

Obeticholová kyselina (500 mg) byla rozpuštěna v roztoku 5 ml vody a 0,11 g 30 % amoniaku. Vzniklý roztok byl udržován při teplotě 30 - 40 °C a pomalu do něj bylo přidáno 150 mg kyseliny fosforečné. Vzniklá suspenze byla míchána při 30 - 40 °C, následně ochlazená na 20 °C a zfiltrována. Pevný podíl byl promyt vodou (3 x 1 ml) a sušen ve vakuové sušárně (40 °C). Bylo získáno 440 mg amorfnní obeticholové kyseliny.

Příklad 7**Farmaceutická kompozice produktu - jádra**

Experimenty farmaceutických kompozic byly provedeny s krystalickými formami I-2 a I-3 a také s amorfnní formou obeticholové kyseliny.

<u>Substance</u>	<u>Množství – jádro /mg/</u>
Obeticholová kyselina	10
Laktóza monohydrát	170
Mikrokrystalická celulóza	60
Kroskarmelóza sodná	40
Stearát hořečnatý	3

Do homogenizátoru byly předloženy suroviny: obeticholová kyselina, laktóza, mikrokrystalická celulóza a kroskarmelóza sodná. Směs byla homogenizována 15 min při 20 otáčkách za minutu. Nakonec byl přidán stearát hořečnatý a směs byla homogenizována další 3 minuty při 20

15.07.15

otáčkách za minutu. Výše popsáním způsobem vzniklá tabletovina byla stlačena na rotační tabletovačce a použita pro výrobu jader o přibližné hmotnosti 280 mg.

PATENTOVÉ NÁROKY

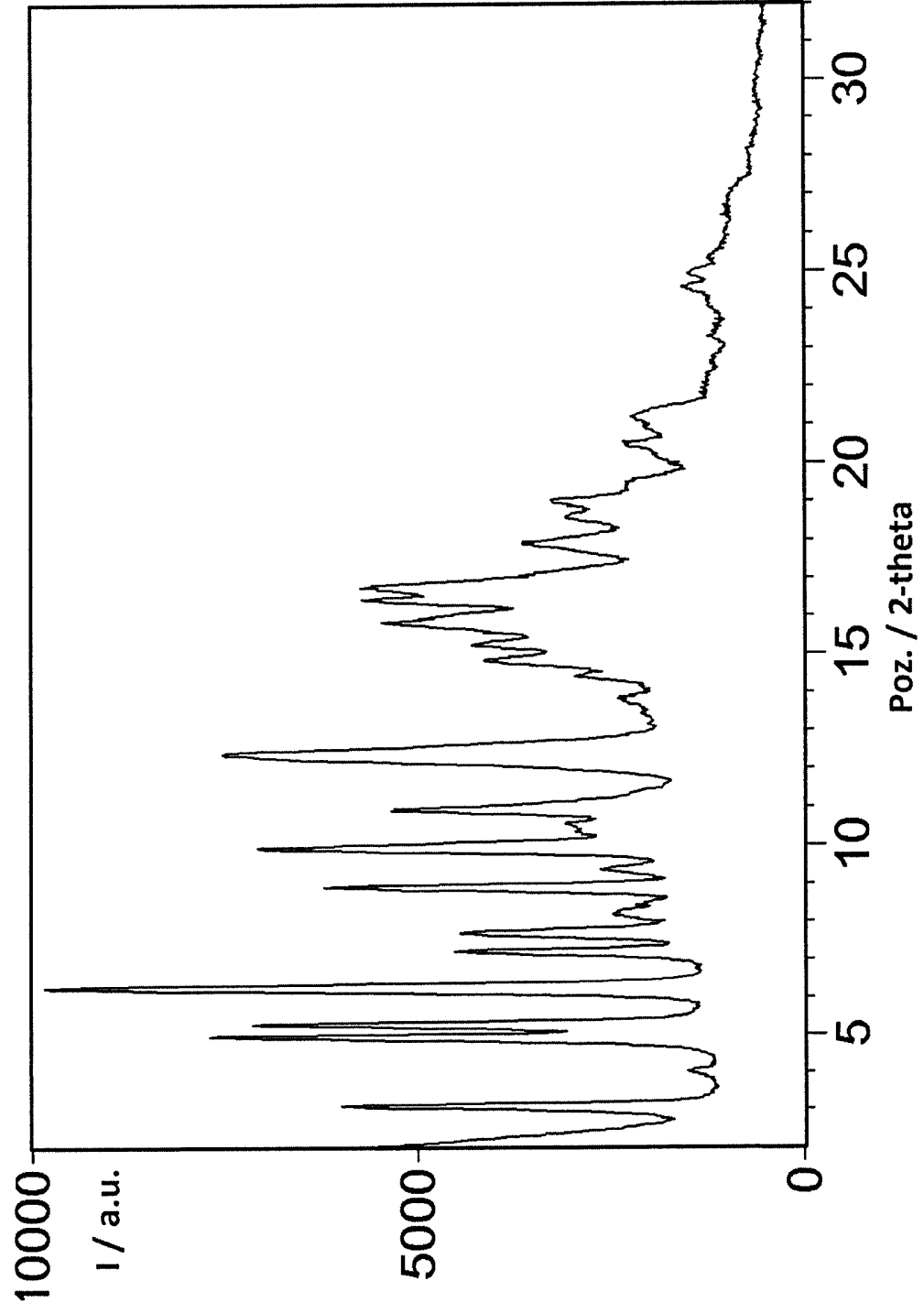
1. Krystalická forma I-2 obeticholové kyseliny, vykazující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 3,1; 6,2; 9,9; 12,4 a 16,7 $\pm$ 0,2 °2-theta.
2. Krystalická forma I-2 obeticholové kyseliny podle nároku 1, charakterizovaná následujícími dalšími reflexemi v RTG práškovém záznamu: 4,9; 8,9; 10,9 a 15,8 $\pm$ 0,2 °2-theta.
3. Krystalická forma I-2 obeticholové kyseliny podle nároků 1 až 2, charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s bodem tání při teplotě 80,9 °C.
4. Krystalická forma I-2 obeticholové kyseliny podle nároků 1 až 3, která je ve formě monohydrátu.
5. Krystalická forma I-3 obeticholové kyseliny, vykazující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření CuK α : 8,0; 10,6; 16,0 a 17,6 $\pm$ 0,2 °2-theta.
6. Krystalická forma I-3 obeticholové kyseliny podle nároku 5, charakterizovaná následujícími dalšími reflexemi v RTG práškovém záznamu: 10,0; 13,2 a 15,2 $\pm$ 0,2 °2-theta.
7. Použití krystalické formy I-2 obeticholové kyseliny podle nároků 1 až 4 a/nebo krystalické formy I-3 obeticholové kyseliny podle nároků 5 a 6 pro přípravu amorfnní formy obeticholové kyseliny.
8. Způsob přípravy amorfnní formy obeticholové kyseliny, vyznačující se tím, že zahrnuje sušení krystalické formy I-2 ve vakuové sušárně při teplotě 40 °C a vyšší.
9. Způsob přípravy amorfnní formy obeticholové kyseliny podle nároku 8, vyznačující se tím, že krystalická forma I-2 je sušena při teplotě v rozmezí od 40 do 80 °C.
10. Způsob přípravy amorfnní formy obeticholové kyseliny podle nároků 8 a 9, vyznačující se tím, že krystalická forma I-2 je sušena při teplotě 40 °C po dobu minimálně 20 hodin.
11. Způsob přípravy amorfnní formy obeticholové kyseliny, vyznačující se tím, že zahrnuje
 - a/ převedení krystalické formy I-2 obeticholové kyseliny podle nároků 1 až 4 a/nebo krystalické formy I-3 obeticholové kyseliny podle nároků 5 a 6 na amonnou nebo sodnou sůl;
 - b/ přidání kyseliny;
 - c/ izolaci vzniklé sraženiny amorfnní formy filtrací.
12. Použití krystalické formy I-2 obeticholové kyseliny podle nároků 1 až 4 a/nebo krystalické formy I-3 obeticholové kyseliny podle nároků 5 a 6 pro přípravu obeticholové kyseliny o chemické čistotě vyšší než 99,80 % dle HPLC.

16.07.15

13. Použití krystalické formy I-2 obeticholové kyseliny podle nároků 1 až 4 a/nebo krystalické formy I-3 obeticholové kyseliny podle nároků 5 a 6 pro přípravu farmaceutické kompozice.
14. Farmaceutická kompozice vyznačující se tím, že obsahuje krystalickou formu I-2 obeticholové kyseliny podle nároků 1 až 4 a/nebo krystalickou formu I-3 obeticholové kyseliny podle nároků 5 a 6 a alespoň jeden farmaceuticky přijatelný excipient.
15. Farmaceutická kompozice podle nároku 14, vyznačující se tím, že alespoň jeden farmaceuticky přijatelný excipient je vybrán ze skupiny laktóza, mikrokrytalická celulóza, kroskarmelóza sodná a stearát hořečnatý a jejich kombinace.
16. Farmaceutická kompozice podle nároků 14 a 15, vyznačující se tím, že je ve formě tablety.

PV 2015-504
18.07.15

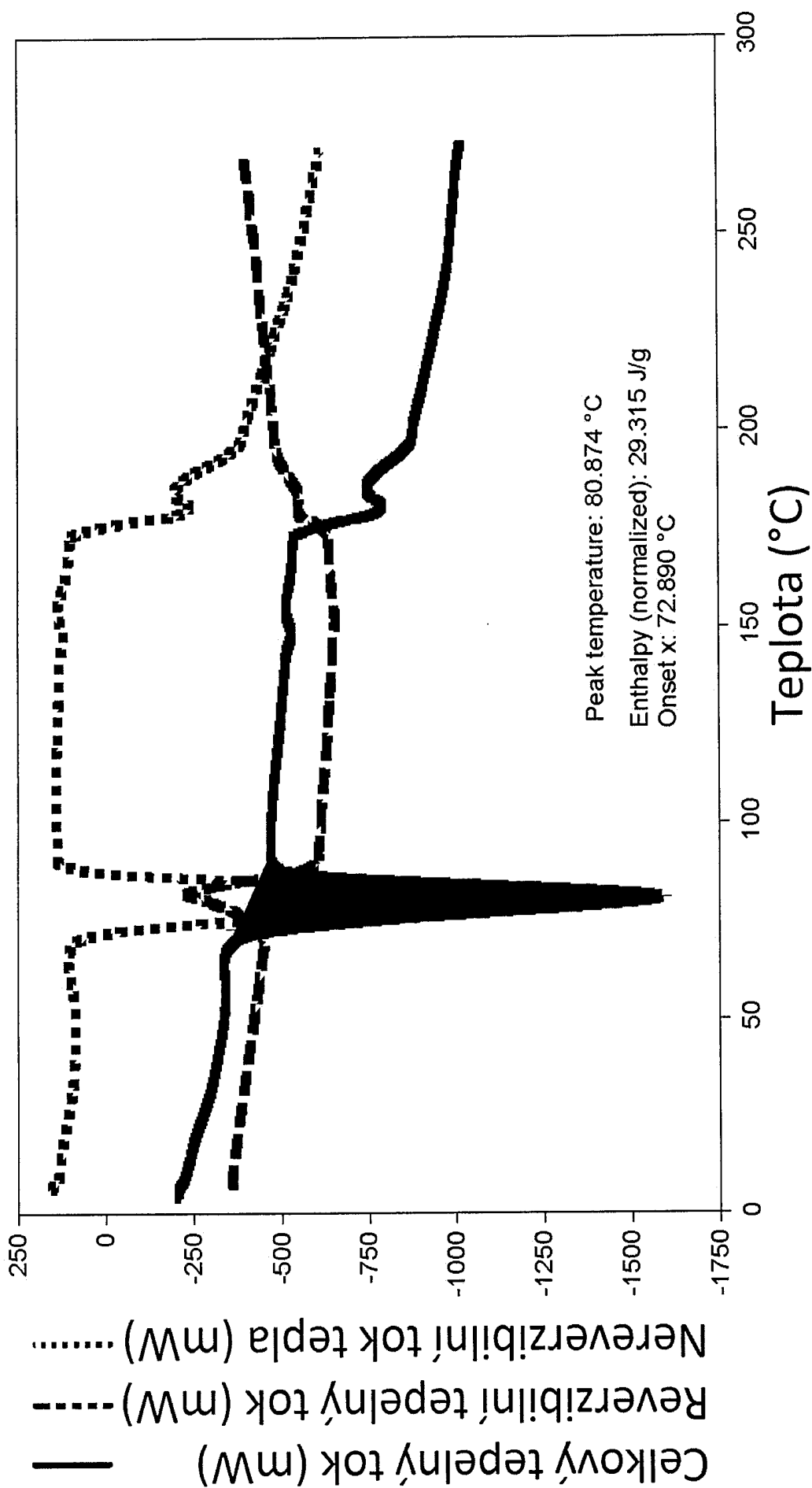
1/4



Obr. 1

Obr. 2

2/4



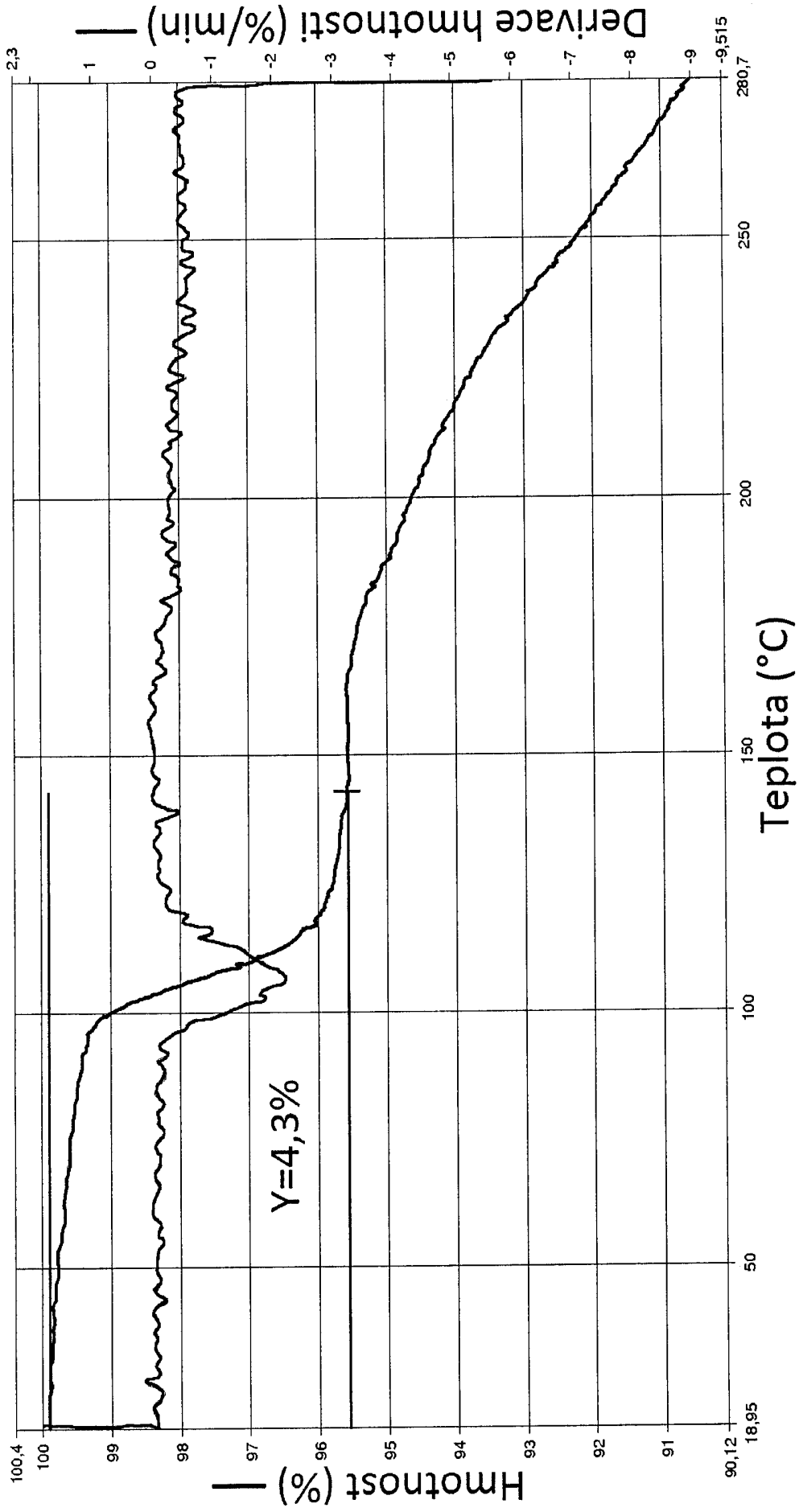
PV 2015-504

18.07.15

18.07.15

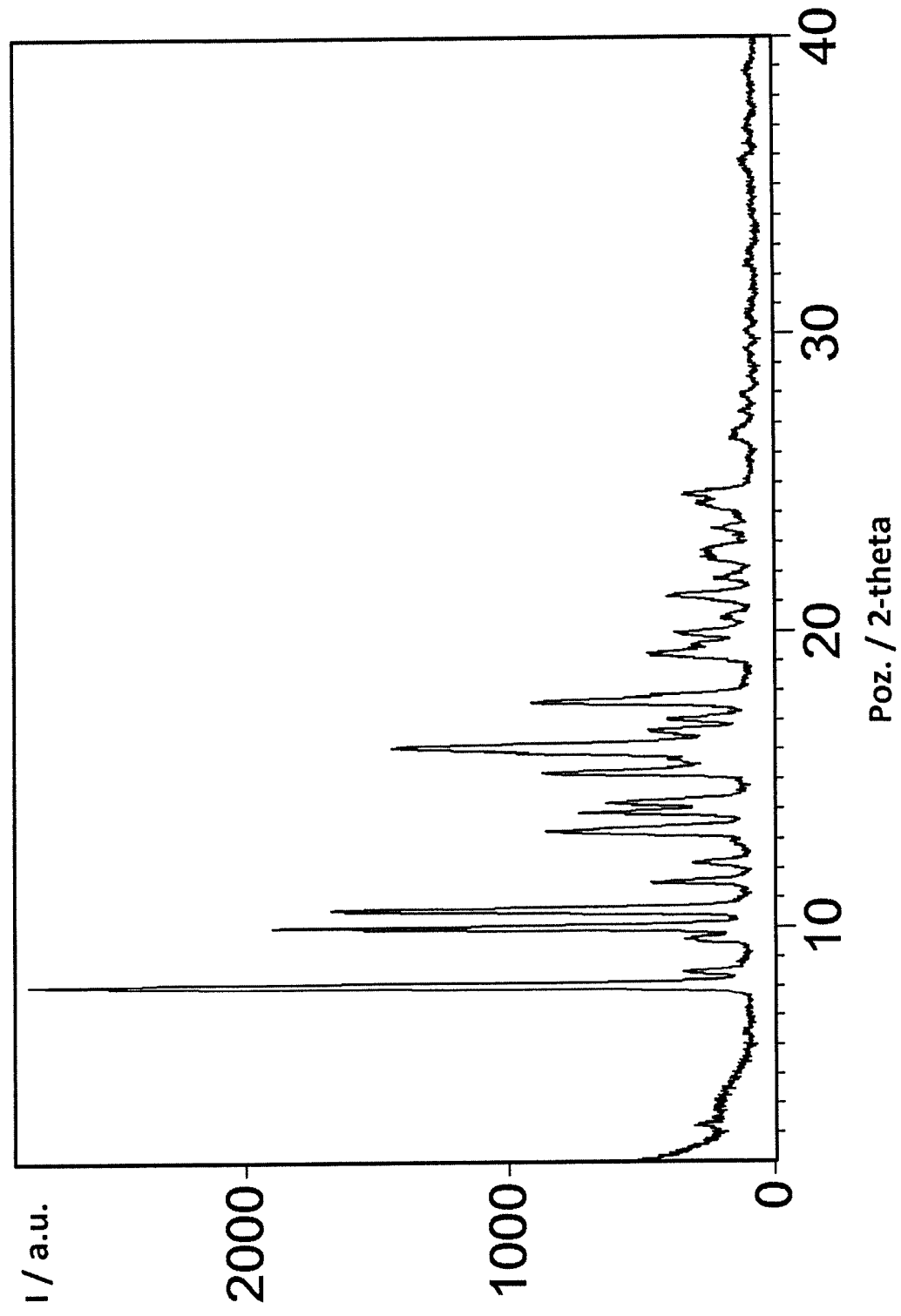
Obr. 3

3/4



PV 2015-504
16.07.15

4/4



~~17~~

Obr. 4