



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3625229 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07J 9/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
C07D 455/03 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

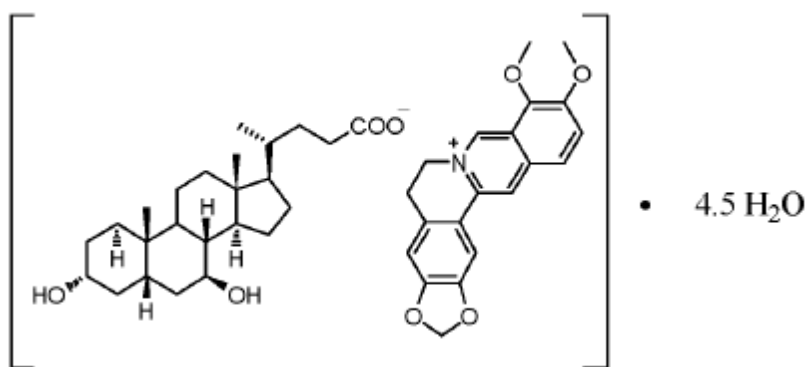
(45)	Translation Published	2024.10.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.07.31
(86)	European Application Nr.	18798004.0
(86)	European Filing Date	2018.05.11
(87)	The European Application's Publication Date	2020.03.25
(30)	Priority	2017.05.12, CN, 201710335467
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Shenzhen Hightide Biopharmaceutical Ltd., Unit 02 1st Floor Building 18B Zhonghaixin Innovation Industrial City No. 11, Ganli 2nd Road Longgang District, Shenzhen, Guangdong 518000, Kina
(72)	Inventor	YU, Meng, Unit 02 1st Floor Building 18B Zhonghaixin Innovation Industrial City No. 11 Ganli 2nd Road Longgang District, Shenzhen Guangdong 518000, Kina LIU, Liping, Unit 02 1st Floor Building 18B Zhonghaixin Innovation Industrial City No. 11 Ganli 2nd Road Longgang District, Shenzhen Guangdong 518000, Kina FU, Xinxiang, Unit 02 1st Floor Building 18B Zhonghaixin Innovation Industrial City No. 11 Ganli 2nd Road Longgang District, Shenzhen Guangdong 518000, Kina
(74)	Agent or Attorney	AWA NORWAY AS, Postboks 1052 Hoff, 0218 OSLO, Norge

(54)	Title	SOLID FORMS OF BERBERINE URSODEOXYCHOLATE AND COMPOSITIONS AND METHODS THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2016/015634 US-A1- 2016 199 391 CN-A- 105 693 805 CN-A- 102 229 636

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Krystallinsk form, som er Form A av berberinursodeoksykolat, som har et røntgenpulverdiffraksjons (XRPD)-mønster omfattende topper ved 2θ -verdier fra gruppen bestående av: 7,06, 7,34, 8,79, 9,47, 11,94, 14,17, 15,50, 16,54 og
 5 16,78, 17,53, 17,67, 18,23, 19,03, 19,98, 20,87, 21,13, 21,96, 23,49, 24,24, 24,97, 25,50, 26,63, 27,60, 28,06, 28,63, 29,40 og $30,49^\circ \pm 0,2^\circ$ erholdt ved bruk av Cu $K\alpha$ -stråling ($\lambda_1 = 1,540598 \text{ \AA}$, $\lambda_2 = 1,544426 \text{ \AA}$, intensity ratio $\lambda_2/\lambda_1 = 0,50$), hvor Form A av berberinursodeoksykolat har formel:



- 10 2. Krystallinsk form ifølge krav 1, som har et røntgenpulverdiffraksjons (XRPD)-mønster som ytterligere omfatter én eller flere topper ved 2θ -verdier på 3,98, 7,93, 11,70, 12,34, 12,55, 13,90, 15,14 og $16,16^\circ \pm 0,2^\circ$.
3. Krystallinsk form ifølge krav 1 eller 2, som har et røntgenpulverdiffraksjons (XRPD)-mønster omfattende topper ved 2θ -verdier på 3,98, 7,06, 7,34, 7,93, 8,79,
 15 9,47, 11,70, 11,94, 12,34, 12,55, 13,90, 14,17, 15,14, 15,50, 16,16, 16,54, 16,78, 17,53, 17,67, 18,23, 19,03, 19,98, 20,87, 21,13, 21,96, 23,49, 24,24, 24,97, 25,50, 26,63, 27,60, 28,06, 28,63, 29,40 og $30,49^\circ \pm 0,2^\circ$.
4. Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor den krystallinske form er kjennetegnet ved et monoklinisk krystallsystem og romgruppe
 20 $P2_1$.
5. Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor hver elementarcelle inneholder to asymmetriske enheter og det finnes to BBR-kationer, to UDCA-anioner og ni H_2O -molekyler per asymmetrisk enhet, og fire BBR-kationer, fire UDCA-anioner og atten H_2O -molekyler per elementarcelle.

6. Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor den faste form er kjennetegnet ved en renhet på 70% eller høyere.
7. Farmasøytisk sammensetning omfattende Form A av berberinurso-deoksykolat ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 og en farmasøytisk
5 akseptabel eksipiens, bærer eller et fortynningsmiddel.
8. Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 7 for anvendelse ved behandling av en sykdom eller forstyrrelse valgt fra fettlever, ikke-alkoholisk fettleversykdom (NAFLD) og ikke-alkoholisk steatohepatitt (NASH), kolestatisk leversykdom, graft-
10 versus-host-sykdom i leveren, primær skleroserende kolangitt, kroniske virusassosierte leversykdommer, alkoholrelaterte leversykdommer, metabolske sykdommer eller forstyrrelser som pre-diabetes, diabetes, hyperlipidemi, hyperkolesterolemi, diabetisk dyslipidemi, dyslipidemi hos statinintolerante pasienter, fedme eller en relatert sykdom eller forstyrrelse derav hos et pattedyr,
15 inkludert et menneske.
9. Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 7 for anvendelse ifølge krav 8, hvor sykdommen eller forstyrrelsen er fettlever, NAFLD eller NASH.
10. Krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 eller en
20 farmasøytisk sammensetning ifølge krav 7 for anvendelse ifølge krav 8, hvor sykdommen eller forstyrrelsen er kolestatiske leversykdommer, graft-versus-host-sykdom i leveren, kroniske virusassosierte leversykdommer eller alkoholrelaterte leversykdommer.
11. Fremgangsmåte ved fremstilling av Form A ifølge et hvilket som helst av
25 kravene 1-6, omfattende å:

danne en blanding av en krystallinsk og/eller amorf form for berberinurso-deoksykolat med et ko-løsningsmiddel av EtOH og H₂O, hvor vannaktiviteten er større enn ca. 0,4;

omrøre blandingen ved romtemperatur i fra ca. 3 til ca. 7 timer;

30 filtrere blandingen for å erholde en filterkake;

vaske filterkaken med destillert vann; og

fjerne vannet inntil vanninnholdet er ca. 10% eller mindre, for å erholde Form A av berberinursodeoksykolat,

hvor forholdet EtOH:H₂O (vol/vol) er fra ca. 1:5 til ca. 1:30.