

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2017-69

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



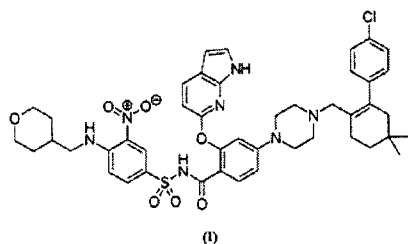
ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06.02.2017**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.08.2018**
(Věstník č. 33/2018)

- (71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ
- (72) Původce:
Pavel Žvátora, Praha 9, CZ
Ondřej Dammer, Hostivice, CZ
Lukáš Krejčík, Praha 9 - Vinoř, CZ
Jaroslava Svobodová, Křenice, CZ
- (74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttman
Patentové, známkové a advokátní kanceláře, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

(54) Název přihlášky vynálezu:
Pevné formy venetoclaxu

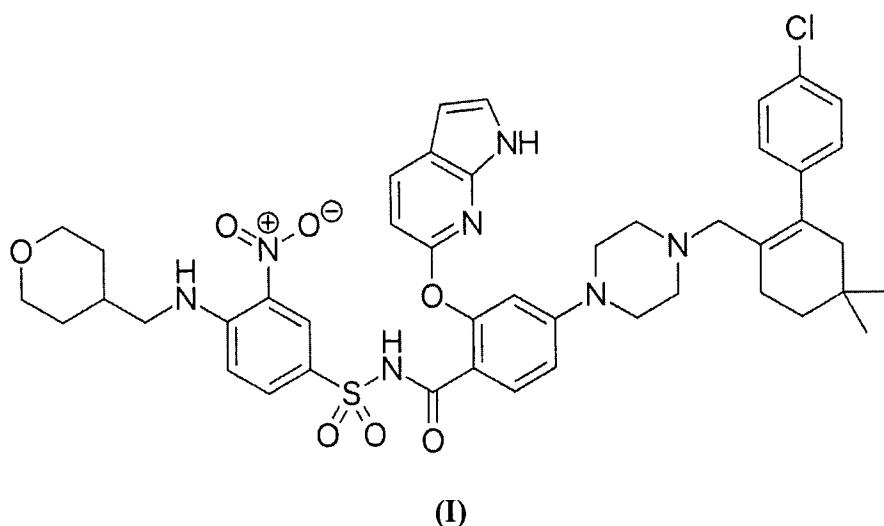
- (57) Anotace:
Řešení se týká pevných forem 4-(4-{[4-Chlorfenyl)-4,4-dimethyl-1-cyklohexen-1-yl]methyl}-1-piperazinyl)-N-(3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]fenyl} sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamidů vzorce I, známého jako venetoclax, způsobů jejich přípravy a použití pro přípravu farmaceutické kompozice.



Pevné formy venetoclaxu

Oblast techniky

Tento vynález se týká pevných forem 4-(4-{[2-(4-Chlorofenyl)-4,4-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl]methyl}-1-piperazinyl)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methyl]amino]fenyl}sulfonyl)-2-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yloxy)benzamidu vzorce I, známého jako venetoclax, způsobů jejich přípravy a použití pro přípravu farmaceutické kompozice.



Dosavadní stav techniky

Venetoclax (CAS RN 1257044-40-8) je BCL-2 inhibitor pro léčbu pacientů s chronickou lymfatickou leukémií s delecí genu 17p, kteří se podrobili předchozí léčbě. Léčivý přípravek obsahující venetoclax byl schválen FDA (U.S. Food and Drug Administration) pod obchodním názvem Venclexta. Tento léčivý přípravek je komerčně dostupný ve třech různých dávkách 10, 50 a 100 mg v jedné tabletě. V klinických studiích přípravek prokázal zvýšenou odezvu pacientů na terapii.

Syntéza venetoclaxu byla poprvé popsána v patentové přihlášce WO 2010/138588 a proces přípravy byl popsán v pozdější patentové přihlášce WO 2011/149492. V patentové přihlášce WO 2012/071336 byly popsány a charakterizovány různé krystalické formy venetoclaxu včetně bezvodé a hydratované formy volné báze, krystalické formy volné báze solvované dichlormethanem, ethylacetátem, acetonitrilem a acetonem a dále také sůl venetoclaxu

s kyselinou chlorovodíkovou v bezvodé a hydratované formě a sůl venetoclaxu s kyselinou sírovou v bezvodé formě a ve formě solvátu s tetrahydrofuranem a jejich použití ve farmaceutické kompozici.

V patentových přihláškách WO 2012/058392 a WO 2012/121758 jsou popsány procesy přípravy amorfni formy venetoclaxu stabilizované ve vodě rozpustnými polymery pomocí sprejového sušení a hot-melt extruze a jejich použití ve farmaceutické kompozici.

Předkládané řešení se týká pevných forem volné báze venetoclaxu, přičemž tyto pevné formy vynikají vyšší rozpustností než krystalická volná báze venetoclaxu popsaná v patentové přihlášce WO 2012/071336, a dále pevných forem solí venetoclaxu s kyselinou methansulfonovou, bromovodíkovou, benzensulfonovou a kyselinou fosforečnou.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou krystalické formy volné báze venetoclaxu, krystalické formy solí venetoclaxu s kyselinou methansulfonovou, bromovodíkovou, benzensulfonovou a amorfni sůl venetoclaxu s kyselinou fosforečnou, proces jejich přípravy a použití pro přípravu farmaceutické kompozice.

Předmětem vynálezu je krystalická forma I volné báze venetoclaxu charakterizovaná reflexemi v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 5,9; 11,8; 18,0; 20,5 a $22,3 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Krystalická forma I volné báze venetoclaxu je dále charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s bodem tání při teplotě 138°C .

Dalším předmětem vynálezu je způsob přípravy krystalické formy I volné báze venetoclaxu, kdy je volná báze venetoclaxu rozpuštěna v methyl isobutyl ketonu a rozpouštědlo se poté pozvolna odpaří.

Dalším předmětem vynálezu je krystalická forma II volné báze venetoclaxu charakterizovaná reflexemi v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 6,4; 11,5; 14,4; 17,0; 19,3 a $22,5 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Krystalická forma II volné báze venetoclaxu je dále charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s bodem tání při teplotě 124°C .

Dalším předmětem vynálezu je způsob přípravy krystalické formy II volné báze venetoclaxu, kdy je volná báze venetoclaxu rozpuštěna v methyl-tert butyl etheru a rozpouštědlo se poté pozvolna odpaří.

Dalším předmětem vynálezu je sůl venetoclaxu s kyselinou v pevné formě, přičemž kyselina je vybrána ze skupiny, kterou tvoří kyselina methansulfonová, kyselina bromovodíková, kyselina benzensulfonová a kyselina fosforečná.

Dalším předmětem vynálezu je sůl venetoclaxu s kyselinou methansulfonovou charakterizovaná reflexemi v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 8,2; 15,5; 17,9; 18,9; 21,0; 22,2 a $24,9 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Sůl venetoclaxu s kyselinou methansulfonovou je dále charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s bodem tání při teplotě 235°C .

Dalším předmětem vynálezu je sůl venetoclaxu s kyselinou bromovodíkovou charakterizovaná reflexemi v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 8,6; 14,7; 17,8; 19,2; 20,8; 24,6 a $27,0 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Sůl venetoclaxu s kyselinou bromovodíkovou je dále charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s bodem tání při teplotě 200°C .

Dalším předmětem vynálezu je sůl venetoclaxu s kyselinou benzensulfonovou charakterizovaná reflexemi v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 7,4; 12,2; 15,9; 18,0; 22,4 a $25,0 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Sůl venetoclaxu s kyselinou benzensulfonovou je dále charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s bodem tání při teplotě 265°C .

Dalším předmětem vynálezu je sůl venetoclaxu s kyselinou fosforečnou, vykazující v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$ charakteristické amorfní haló. Sůl venetoclaxu s kyselinou fosforečnou je dále charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s teplotou skelného přechodu $T_g = 123^\circ\text{C}$.

Dalším předmětem vynálezu je způsob přípravy soli venetoclaxu s kyselinou v pevné formě, kdy je volná báze venetoclaxu suspendována nebo rozpuštěna ve vhodném rozpouštědle a následně je přidána kyselina, která je vybrána ze skupiny sestávající z kyseliny methansulfonové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny benzensulfonové a kyseliny fosforečné. Vhodným rozpouštědlem je rozpouštědlo vybrané ze skupiny sestávající z alifatických C1-C4 alkoholů, ketonů, esterů, nitrilů, vody nebo z jejich směsí, výhodně z acetonu, ethylacetátu, acetonitrilu, methanolu, ethanolu, isopropylalkoholu, vody nebo z jejich směsí.

Dalším předmětem vynálezu je použití krystalické formy I a/nebo II volné báze venetoclaxu pro přípravu farmaceutické kompozice.

Dalším předmětem vynálezu je použití soli venetoclaxu s kyselinou methansulfonovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou benzensulfonovou a/nebo kyselinou fosforečnou v pevné formě pro přípravu farmaceutické kompozice.

Dalším předmětem vynálezu je farmaceutická kompozice obsahující krystalickou formu I a/nebo II volné báze venetoclaxu a alespoň jeden farmaceuticky akceptovatelný excipient.

Dalším předmětem vynálezu je farmaceutická kompozice obsahující sůl venetoclaxu s kyselinou methansulfonovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou benzensulfonovou a/nebo kyselinou fosforečnou v pevné formě a alespoň jeden farmaceuticky akceptovatelný excipient.

Popis obrázků

Obrázek 1: RTG práškový záznam formy I volné báze venetoclaxu

Obrázek 2: RTG práškový záznam formy II volné báze venetoclaxu

Obrázek 3: RTG práškový záznam venetoclaxu s kyselinou methansulfonovou

Obrázek 4: RTG práškový záznam venetoclaxu s kyselinou bromovodíkovou

Obrázek 5: RTG práškový záznam venetoclaxu s kyselinou benzensulfonovou

Obrázek 6: RTG práškový záznam venetoclaxu s kyselinou fosforečnou

Podrobný popis vynálezu

Krystalická pevná látka se vyznačuje uspořádáním struktury na dlouhou vzdálenost. Naproti tomu amorfnní pevné látky toto uspořádání nevykazují. Amorfnní pevné látky mají oproti krystalickým pevným látkám větší povrch, a proto vykazují vyšší rozpustnost. V případě, že je potřeba zvýšit rozpustnost a biodostupnost farmaceuticky aktivních látek je výhodné připravit je v amorfnní formě.

Přestože je příprava soli reakcí kyseliny a báze způsobem známým, je vždy problémem získat uvedené soli v tuhém skupenství a v čistotě odpovídající nárokům pro jejich farmaceutické použití.

Vynález se zabývá novými pevnými formami 4-(4-{[2-(4-Chlorofenyl)-4,4-dimethyl-1-cyclohexen-1-yl]methyl}-1-piperaziny)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]fenyl}-sulfonyl)-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamidu, známého jako venetoclax, ve formě krystalických forem volné báze venetoclaxu, krystalických forem solí venetoclaxu s kyselinou methansulfonovou, bromovodíkovou, benzensulfonovou a amorfnní soli venetoclaxu s kyselinou fosforečnou. V řešení jsou upřednostňovány krystalické formy volných bází venetoclaxu.

Připravené pevné formy venetoclaxu mohou mít různé vnitřní uspořádání (polymorfismus) s odlišnými fyzikálně-chemickými vlastnostmi v závislosti na podmínkách jejich přípravy. Z tohoto důvodu se vynález vztahuje k jednotlivým krystalům nebo jejich směsím v libovolném poměru.

Tyto pevné formy jsou vhodné k přípravě venetoclaxu o vysoké chemické čistotě.

Předmětem vynálezu jsou krystalické formy volné báze venetoclaxu, krystalické formy solí venetoclaxu s kyselinou methansulfonovou, bromovodíkovou, benzensulfonovou a amorfni sůl venetoclaxu s kyselinou fosforečnou v různém molárním poměru. V řešení jsou upřednostňovány molární poměry 1:1 a 1:2.

Pevné formy venetoclaxu s těmito kyselinami mohou být připraveny v odpovídajících poměrech a výtěžcích s vysokou chemickou čistotou v krystalické nebo amorfni formě.

Příprava pevných forem venetoclaxu (I) podle předloženého vynálezu je provedena krystalizací nebo reakcí volné báze venetoclaxu s kyselinou methansulfonovou, bromovodíkovou, benzensulfonovou a kyselinou fosforečnou. Krystalizace nebo reakce je provedena ve vhodném rozpouštědle, kterým mohou být ketony, estery, étery, amidy, nitrily nebo organické kyseliny, alkoholy, alifatické a aromatické uhlovodíky, chlorované uhlovodíky, voda nebo jejich směsi. Preferovány jsou alifatické C1-C4 alkoholy, ketony, estery, nitrily nebo jejich směsi. Nejpoužívanějšími rozpouštědly jsou aceton, methyl isobutyl keton, ethylacetát, acetonitril, methanol, ethanol, isopropylalkohol, methyl-tert butyl ether, voda nebo jejich směsi.

Výsledný produkt je precipitován nebo krystalizován typicky při teplotách v rozmezí od -30 °C do bodu varu rozpouštědla.

Volná báze venetoclaxu (forma A) byla připravena podle postupu uvedeného v patentové přihlášce WO 2012/071336. Krystalické volné báze venetoclaxu podle předloženého vynálezu se vyznačují vyšší rozpustností než krystalická volná báze venetoclaxu připravena podle patentové přihlášky WO 2012/071336 (viz Tabulka 1).

Tabulka 1: Rozpustnost připravených krystalických forem volné báze venetoclaxu

Krystalická forma	Rozpustnost ve vodě pH 1,2 při 37 °C / 120 min
Krystalická volná báze (Př. 1)	0,29 mg/ml
Krystalická volná báze I (Př. 2)	0,47 mg/ml
Krystalická volná báze II (Př. 3)	1,88 mg/ml

Krystalická forma I volné báze venetoclaxu (připravená podle příkladu 2) je charakterizována reflexemi uvedenými v **tabulce 2**. Tabulka 2 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 %. Charakteristické difrakční píky formy I volné báze venetoclaxu podle předloženého vynálezu s použitím záření CuK α jsou: 5,9; 11,8; 18,0; 20,5 a 22,3 $\pm$ 0,2° 2-theta. RTG práškový záznam je uveden **na obrázku 1**.

Tabulka 2

Poloha [°2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [Å]	
	[Å]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
5,86	15,063	100,0
6,61	13,365	3,9
7,43	11,889	3,6
11,82	7,480	6,4
13,20	6,703	4,0
14,20	6,234	4,1
15,29	5,789	1,9
18,01	4,921	8,9
20,53	4,322	4,9
21,52	4,126	1,8
22,29	3,985	4,6
25,84	3,445	2,6

Pomocí diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byla naměřena teplota tání krystalické formy I venetoclaxu 138 °C.

Krystalická forma II volné báze venetoclaxu (připravená podle příkladu 3) je charakterizována reflexemi uvedenými v **tabulce 3**. Tabulka 3 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 %. Charakteristické difrakční píky formy II volné báze venetoclaxu podle předloženého vynálezu s použitím záření CuK α jsou: 6,4; 11,5; 14,4; 17,0; 19,3 a $22,5 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na **obrázku 2**.

Tabulka 3

Poloha [2θ .]	Mezirovinná vzdálenost [$\text{\AA}$] [$\text{\AA}$]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
5,29	16,703	21,5
6,42	13,752	100,0
7,34	12,038	21,1
7,91	11,167	41,8
8,75	10,103	18,2
11,55	7,656	82,0
12,87	6,873	33,4
13,43	6,588	60,6
14,44	6,129	84,6
15,65	5,658	7,9
15,97	5,545	17,8
16,51	5,365	34,4
17,00	5,210	54,1
17,46	5,075	20,1
18,01	4,921	27,3
19,31	4,592	66,7
19,98	4,440	55,4
22,46	3,955	65,6
23,06	3,854	33,3
24,21	3,673	12,3
24,81	3,586	13,7
25,79	3,452	8,9

26,78	3,326	25,6
28,68	3,111	11,5

Pomocí diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byla naměřena teplota tání krystalické formy II venetoclaxu 124 °C.

Krystalická forma venetoclaxu s kyselinou methansulfonovou je charakterizována reflexemi uvedenými v **tabulce 4**. Tabulka 4 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 %. Charakteristické difrakční píky krystalické formy venetoclaxu s kyselinou methansulfonovou podle předloženého vynálezu s použitím záření CuK α jsou: 8,2; 15,5; 17,9; 18,9; 21,0; 22,2 a 24,9 $\pm 0,2^\circ$ 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na **obrázku 3**.

Tabulka 4

Poloha [$^\circ$ 2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [$\text{\AA}$] [$\text{\AA}$]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
4,76	18,563	54,4
7,66	11,533	26,6
8,25	10,703	45,3
9,55	9,254	38,7
10,09	8,760	34,0
12,01	7,364	20,3
12,45	7,103	22,4
14,56	6,079	31,5
15,48	5,721	52,5
16,29	5,436	14,0
17,27	5,132	36,4
17,87	4,961	100,0
18,91	4,688	96,0
19,54	4,540	27,4
20,19	4,394	10,7
20,98	4,231	36,5
22,18	4,004	38,7

23,03	3,860	28,4
23,91	3,719	19,3
24,87	3,577	34,5
25,99	3,425	23,8
26,63	3,345	17,5
27,42	3,250	11,1

Pomocí diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byla naměřena teplota tání krystalické formy venetoclaxu s kyselinou methansulfonovou 235 °C.

Krystalická forma venetoclaxu s kyselinou bromovodíkovou je charakterizována reflexemi uvedenými v **tabulce 5**. Tabulka 5 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 %. Charakteristické difrakční píky krystalické formy venetoclaxu s kyselinou bromovodíkovou podle předloženého vynálezu s použitím záření CuK α jsou: 8,6; 14,7; 17,8; 19,2; 20,8; 24,6 a 27,0 $\pm$ 0,2° 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na **obrázku 4**.

Tabulka 5

Poloha [°2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [Å]	
	[Å]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
4,59	19,219	25,8
7,58	11,651	27,0
8,57	10,310	47,6
9,50	9,299	38,8
9,86	8,960	34,1
12,08	7,318	39,1
13,12	6,741	8,4
14,67	6,033	22,0
15,44	5,734	15,1
17,38	5,098	41,3
17,80	4,978	100,0
19,22	4,614	72,4
19,80	4,480	17,3

20,77	4,273	34,9
22,19	4,003	20,2
22,63	3,926	25,7
22,96	3,871	11,9
23,64	3,761	12,7
24,57	3,620	27,0
26,22	3,396	19,4
27,01	3,299	35,1
28,84	3,093	14,5
29,92	2,984	10,8
30,70	2,910	11,6

Pomocí diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byla naměřena teplota tání krystalické formy venetoclaxu s kyselinou bromovodíkovou 200 °C.

Krystalická forma venetoclaxu s kyselinou benzensulfonovou je charakterizována reflexemi uvedenými v **tabulce 6**. Tabulka 6 zahrnuje reflexe, jejichž hodnota relativní intenzity je vyšší než 1 %. Charakteristické difrakční píky krystalické formy venetoclaxu s kyselinou benzensulfonovou podle předloženého vynálezu s použitím záření CuK α jsou: 7,4; 12,2; 15,9; 18,0; 22,4 a 25,0 $\pm$ 0,2° 2-theta. RTG práškový záznam je uveden na **obrázku 5**.

Tabulka 6

Poloha [°2Th.]	Mezirovinná vzdálenost [Å]	
	[Å]=0,1nm	Rel. intenzita [%]
4,78	18,466	39,4
7,39	11,959	62,2
8,06	10,959	43,7
9,33	9,471	30,5
9,95	8,881	32,6
12,22	7,234	39,9
13,86	6,383	28,8
14,58	6,069	18,7

15,51	5,709	12,5
15,90	5,569	31,6
17,41	5,091	28,3
17,95	4,937	100,0
18,25	4,858	90,1
18,64	4,756	44,9
20,54	4,320	20,8
21,46	4,137	29,0
22,41	3,963	34,1
23,45	3,791	29,0
24,32	3,656	17,7
24,99	3,560	24,6
25,92	3,434	20,4
27,03	3,296	12,4
27,64	3,225	5,4
30,30	2,947	9,0

Pomocí diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byla naměřena teplota tání krystalické formy venetoclaxu s kyselinou benzensulfonovou 265 °C.

RTG práškový záznam amorfní formy venetoclaxu s kyselinou fosforečnou je uveden na **obrázku 6**. Pomocí diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byla naměřena teplota skelného přechodu amorfní formy venetoclaxu s kyselinou fosforečnou 123 °C.

Připravené pevné formy venetoclaxu podle předloženého vynálezu mohou být použity při přípravě farmaceutických kompozic, zejména pevných lékových forem, např. tablet nebo kapslí. Takovéto farmaceutické kompozice mohou obsahovat alespoň jeden excipient ze skupiny plniv (např. laktóza), pojiv (např. mikrokrytalická celulóza), desintegrantů (např. sodná sůl kroskarmelózy), lubrikantů (např. magnezium stearát), surfaktantů, atd. Pevná forma venetoclaxu může být smíchána s uvedenými excipienty, prosítována přes síto a výsledná směs může být ztabletována nebo naplněna do kapslí. Tablety mohou být dále potaženy běžnými povlaky, např. polyvinylalkoholem nebo polyethylenglykolem.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady, které ilustrují přípravu pevných forem venetoclaxu, mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezuje.

Experimentální část

RTG prášková difrakce

Difraktogramy byly získány na práškovém difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical, použité záření $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1.542 \text{ \AA}$), excitační napětí: 45 kV, anodový proud: 40 mA, měřený rozsah: $2 - 40^\circ 2\theta$, velikost kroku: $0,01^\circ 2\theta$ při setrvání na reflexi 0,5 s, měření probíhalo na plochém vzorku o ploše/tloušťce 10/0,5 mm. Pro korekci primárního svazku byly užity 0,02 rad Sollerovy clonky, 10 mm maska a $1/4^\circ$ fixní protirozptylová clonka. Ozářená plocha vzorku je 10 mm, byly užity programovatelné divergenční clonky. Pro korekci sekundárního svazku byly užity 0,02 rad Sollerovy clonky a 5,0 mm protirozptylová clonka.

Diferenční skenovací kalorimetrie (DSC)

Záznamy pevných krystalických forem venetoclaxu byly naměřeny na přístroji DSC Pyris 1 od firmy Perkin Elmer. Navážka vzorku do standardního Al kelímku byla mezi 2,5-3 mg a rychlost ohřevu $10^\circ\text{C}/\text{min}$. Teplotní program, který byl použit, je složen z 1 stabilizační minuty na teplotě 0°C a poté z ohřevu do 300°C rychlostí ohřevu $10^\circ\text{C}/\text{min}$. Jako nosný plyn byl použit 4.0 N_2 o průtoku 20 ml/min.

Záznam amorfni formy venetoclaxu s kyselinou fosforečnou byl naměřen na přístroji Discovery DSC od firmy TA Instruments. Navážka vzorku do standardního Al kelímku (40 μL) byla mezi 4-5 mg a rychlost ohřevu $5^\circ\text{C}/\text{min}$. Teplotní program, který byl použit, je složen z 1 stabilizační minuty na teplotě 0°C a poté z ohřevu do 250°C rychlostí ohřevu $5^\circ\text{C}/\text{min}$ (amplituda = $0,8^\circ\text{C}$ a perioda = 60 s). Jako nosný plyn byl použit 5.0 N_2 o průtoku 50 ml/min.

UV-VIS spektrická analýza

Obsah rozpuštěného venetoclaxu byl analyzován pomocí přístroje UV-VIS Cary 60 Agilent Technologies v rozsahu 200 až 500 nm, s krokem 1 nm. Měření bylo prováděno v kyvetě s délkou kyvetového prostoru 2 mm. Maximum absorbance bylo odečítáno při 230 nm.

Rozpouštění vzorků

Rozpouštění vzorků bylo prováděno ve skleněných vialkách 1 ml za pomoci třepačky (*Eppendorf Thermomixer comfort*) při 21 Hz a teplotě 37°C po dobu 120 min. Nerozpuštěný pevný podíl byl

odstraněn pomocí filtrace přes nylonový filtr s velikostí pórů 0,2 μm . Obsah rozpuštěného venetoclaxu byl určen metodou kalibrační přímky.

Příklady

Příklad 1

Volná báze venetoclaxu (forma A) byla připravena podle postupu uvedeného v patentové přihlášce WO 2012/071336.

Příklad 2

Příprava volné báze venetoclaxu (forma I)

100 mg volné báze venetoclaxu bylo rozpuštěno v 3 ml methyl isobutyl ketonu za refluxu. Roztok byl pozvolna ochlazen a rozpouštědlo bylo pozvolna odpařeno za atmosférického tlaku a laboratorní teploty. RTG práškový záznam na obr. 1. Teplota tání krystalické formy I venetoclaxu podle DSC 138 °C.

Příklad 3

Příprava volné báze venetoclaxu (forma II)

100 mg volné báze venetoclaxu bylo rozpuštěno v 75 ml methyl-tert butyl etheru za refluxu. Roztok byl pozvolna ochlazen a rozpouštědlo bylo pozvolna odpařeno za atmosférického tlaku a laboratorní teploty. RTG práškový záznam na obr. 2. Teplota tání krystalické formy II venetoclaxu podle DSC 124 °C.

Příklad 4

Krystalická forma venetoclaxu s kyselinou methansulfonovou

Do 25 ml kulaté baňky se zábrusem bylo naváženo 100 mg venetoclaxu ($1,152 \cdot 10^{-4}$ mol). Tato navážka byla suspendována v 6 ml isopropylakoholu a za stálého míchání pod zpětným chladičem ohřata na teplotu 80 °C. K této suspenzi byl přidán roztok kyseliny methansulfonové, který vznikl rozpuštěním 8,4 μl kyseliny methansulfonové (96,1 %) v 1 ml isopropylakoholu ($1,210 \cdot 10^{-4}$ mol). Suspenze přešla v roztok. Tento roztok byl míchán 1 h při teplotě 80 °C a poté byl pozvolna ochlazen na laboratorní teplotu. Vyloučený krystalický produkt byl v roztoku

míchán za laboratorní teploty přes noc. Pevný podíl byl oddělen filtrací a produkt byl sušen na filtru přes noc. RTG práškový záznam na obr. 3. Teplota tání krystalické formy venetoclaxu s methansulfonovou kyselinou podle DSC 235 °C.

Příklad 4

Krystalická forma venetoclaxu s kyselinou bromovodíkovou

Do 25 ml kulaté baňky se zábrusem bylo naváženo 100 mg venetoclaxu ($1,152 \cdot 10^{-4}$ mol). Tato navážka byla suspendována v 4,5 ml acetonu a za stálého míchání pod zpětným chladičem ohřáta na teplotu 60 °C. K této suspenzi byl přidán roztok kyseliny bromovodíkové, který vznikl rozpuštěním 14,9 µl kyseliny bromovodíkové (46 %) v 1 ml acetonu ($1,210 \cdot 10^{-4}$ mol). Suspenze přešla v roztok. Tento roztok byl míchán 1 h při teplotě 60 °C a poté byl pozvolna ochlazen na laboratorní teplotu. Vyloučený krystalický produkt byl v roztoku míchán za laboratorní teploty přes noc. Pevný podíl byl oddělen filtrací a produkt byl sušen na filtru přes noc. RTG práškový záznam na obr. 4. Teplota tání krystalické formy venetoclaxu s bromovodíkovou kyselinou podle DSC 200 °C.

Příklad 5

Krystalická forma venetoclaxu s kyselinou benzensulfonovou

Do 25 ml kulaté baňky se zábrusem bylo naváženo 100 mg venetoclaxu ($1,152 \cdot 10^{-4}$ mol). Tato navážka byla suspendována v 8 ml methanolu a za stálého míchání pod zpětným chladičem ohřáta na teplotu 60 °C. K této suspenzi byl přidán roztok kyseliny benzensulfonové, který vznikl rozpuštěním 22,3 mg kyseliny benzensulfonové (90 %) v 1 ml methanolu ($1,269 \cdot 10^{-4}$ mol). Suspenze přešla v roztok. Tento roztok byl míchán 1 h při teplotě 60 °C a poté byl pozvolna ochlazen na laboratorní teplotu. Vyloučený krystalický produkt byl v roztoku míchán za laboratorní teploty 4 h. Pevný podíl byl oddělen filtrací a produkt byl sušen na filtru přes noc. RTG práškový záznam na obr. 6. Teplota tání krystalické formy venetoclaxu s benzensulfonovou kyselinou podle DSC 265 °C.

Příklad 6

Amorfní pevná forma venetoclaxu s kyselinou fosforečnou

Do 25 ml kulaté baňky se zábrusem bylo naváženo 100 mg venetoclaxu ($1,152 \cdot 10^{-4}$ mol). Tato navážka byla suspendována v 4,5 ml acetonu a za stálého míchání pod zpětným chladičem ohřáta na teplotu 60 °C. K této suspenzi byl přidán roztok kyseliny fosforečné, který vznikl rozpuštěním 8,6 µl kyseliny fosforečné (80 %) v 1 ml acetonu ($1,210 \cdot 10^{-4}$ mol). Suspenze přešla v roztok. Tento roztok byl míchán 1 h při teplotě 60 °C a poté byl pozvolna ochlazen na laboratorní teplotu. Vyloučený krystalický produkt byl míchán za laboratorní teploty přes noc. Pevný podíl byl oddělen filtrací a produkt byl sušen na filtru přes noc. RTG práškový záznam na obr. 6. Teplota skelného přechodu amorfni pevné formy venetoclaxu s kyselinou fosforečnou podle DSC 123 °C.

Příklad 7

Porovnání rozpustnosti volné báze venetoclaxu a připravených forem volné báze venetoclaxu forma I a forma II

Rozpustnost pevných forem venetoclaxu byla studována ve vodném roztoku $67 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$ HCl a $33 \text{ mmol} \cdot \text{dm}^{-3}$ NaCl o pH 1,2 při teplotě 37 °C (simulace podmínek v zažívacím traktu). Roztok byl míchán pomocí třepačky po dobu 120 min. Nerozpuštěný pevný podíl byl odstraněn pomocí filtrace přes nylonový filtr s velikostí pórů 0,2 µm. Supernatanty byly analyzovány pomocí UV-Vis spektrometru. Koncentrace rozpuštěného venetoclaxu byla stanovena z maxim absorpčních pásů při 230 nm s použitím kalibrační přímky. Rozpustnost krystalické formy volné báze venetoclaxu podle příkladu 1 po 120 min činila 0,29 mg/ml. V případě použití krystalické formy I volné báze venetoclaxu činila rozpustnost za identických podmínek měření 0,47 mg/ml. V případě použití krystalické formy II volné báze venetoclaxu byla rozpustnost za identických podmínek měření 1,88 mg/ml. Tento experiment prokázal vyšší rozpustnost nově připravených krystalických forem venetoclaxu v porovnání s termodynamicky nejstabilnější nehydratovanou krystalickou formou volné báze venetoclaxu z patentové přihlášky WO 2012/071336.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Krystalická forma I volné báze venetoclaxu, vykazující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 5,9; 11,8; 18,0; 20,5 a $22,3 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.
2. Krystalická forma I volné báze venetoclaxu podle nároku 1, charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s bodem tání při teplotě 138°C .
3. Způsob přípravy krystalické formy I volné báze venetoclaxu definované v nárocích 1 a 2, vyznačující se tím, že volná báze venetoclaxu je rozpuštěna v methyl isobutyl ketonu a rozpouštědlo se poté pozvolna odpaří.
4. Krystalická forma II volné báze venetoclaxu, vykazující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 6,4; 11,5; 14,4; 17,0; 19,3 a $22,5 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.
5. Krystalická forma II volné báze venetoclaxu podle nároku 4, charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s bodem tání při teplotě 124°C .
6. Způsob přípravy krystalické formy II volné báze venetoclaxu definované v nárocích 4 a 5, vyznačující se tím, že volná báze venetoclaxu je rozpuštěna v methyl-tert butyl etheru a rozpouštědlo se poté pozvolna odpaří.
7. Sůl venetoclaxu s kyselinou v pevné formě vyznačující se tím, že kyselina je vybrána ze skupiny, kterou tvoří kyselina methansulfonová, kyselina bromovodíková, kyselina benzensulfonová a kyselina fosforečná.
8. Sůl venetoclaxu s kyselinou podle nároku 7, přičemž kyselinou je kyselina methansulfonová, vykazující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 8,2; 15,5; 17,9; 18,9; 21,0; 22,2 a $24,9 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.

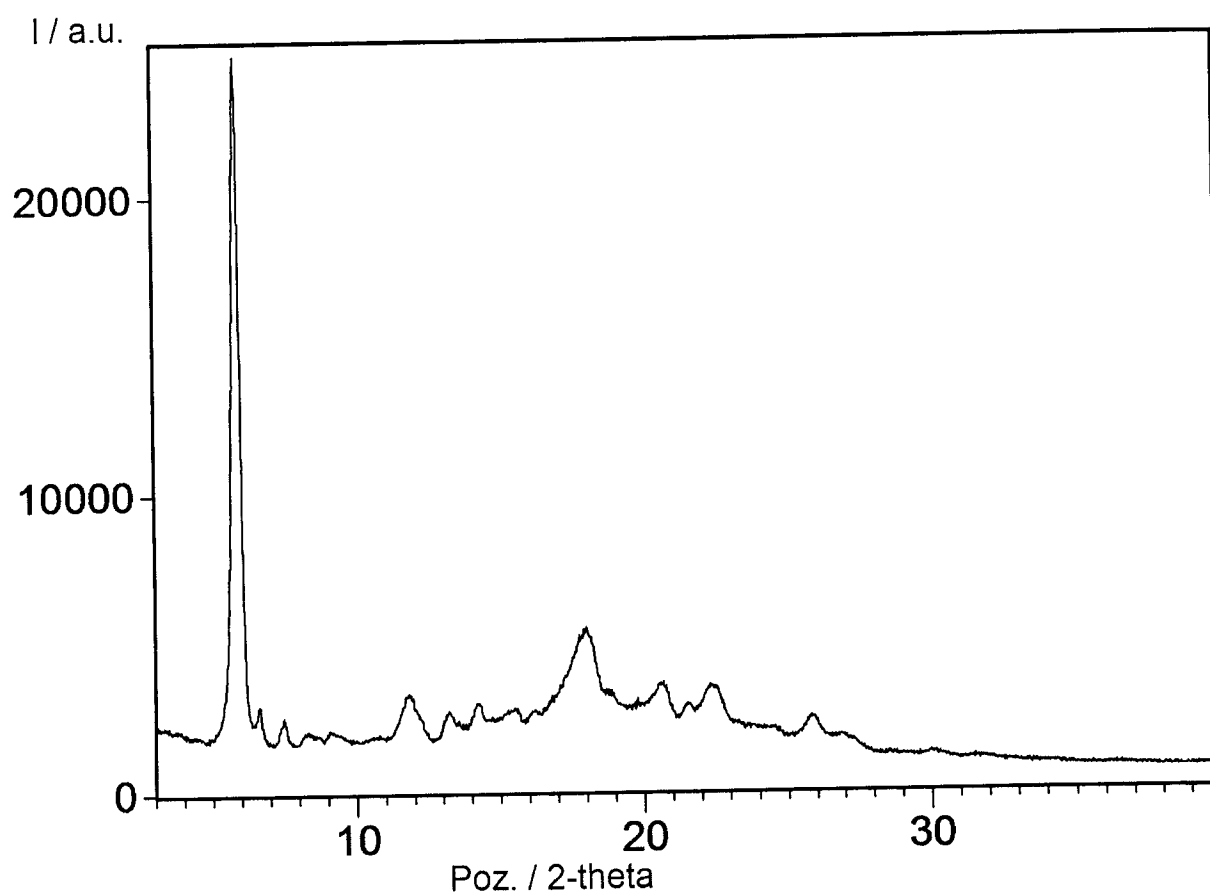
9. Sůl venetoclaxu s kyselinou podle nároku 8, charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s bodem tání při teplotě 235 °C.
10. Sůl venetoclaxu s kyselinou podle nároku 7, přičemž kyselinou je kyselina bromovodíková, vykazující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 8,6; 14,7; 17,8; 19,2; 20,8; 24,6 a $27,0 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.
11. Sůl venetoclaxu s kyselinou podle nároku 10, charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s bodem tání při teplotě 200 °C.
12. Sůl venetoclaxu s kyselinou podle nároku 7, přičemž kyselinou je kyselina benzensulfonová, vykazující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$: 7,4; 12,2; 15,9; 18,0; 22,4 a $25,0 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.
13. Sůl venetoclaxu s kyselinou podle nároku 12, charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s bodem tání při teplotě 265 °C.
14. Sůl venetoclaxu s kyselinou podle nároku 7, přičemž kyselinou je kyselina fosforečná, vykazující v RTG práškovém záznamu s použitím záření $\text{CuK}\alpha$ charakteristické amorfni haló.
15. Sůl venetoclaxu s kyselinou podle nároku 14, charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s teplotou skelného přechodu $T_g = 123^\circ\text{C}$.
16. Způsob přípravy soli venetoclaxu s kyselinou v pevné formě definované v nárocích 7 až 15, vyznačující se tím, že volná báze venetoclaxu je suspendována nebo rozpuštěna ve vhodném rozpouštědle a následně je přidána kyselina, která je vybrána ze skupiny sestávající z kyseliny methansulfonové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny benzensulfonové a kyseliny fosforečné.

17. Způsob přípravy podle nároku 16, vyznačující se tím, že vhodným rozpouštědlem je rozpouštědlo vybrané ze skupiny sestávající z alifatických C1-C4 alkoholů, ketonů, esterů, nitrilů, vody nebo z jejich směsi, výhodně z acetonu, ethylacetátu, acetonitrilu, methanolu, ethanolu, isopropylalkoholu, vody nebo z jejich směsi.
18. Použití krystalické formy volné báze venetoclaxu definované v nárocích 1, 2, 4 a 5 pro přípravu farmaceutické kompozice.
19. Použití soli venetoclaxu s kyselinou v pevné formě definované v nárocích 7 až 15 pro přípravu farmaceutické kompozice.
20. Farmaceutická kompozice vyznačující se tím, že obsahuje krystalickou formu volné báze venetoclaxu definovanou v nárocích 1, 2, 4 a 5 a alespoň jeden farmaceuticky akceptovatelný excipient.
21. Farmaceutická kompozice vyznačující se tím, že obsahuje sůl venetoclaxu s kyselinou v pevné formě definovanou v nárocích 7 až 15 a alespoň jeden farmaceuticky akceptovatelný excipient.

7V 2014-09
06.02.17

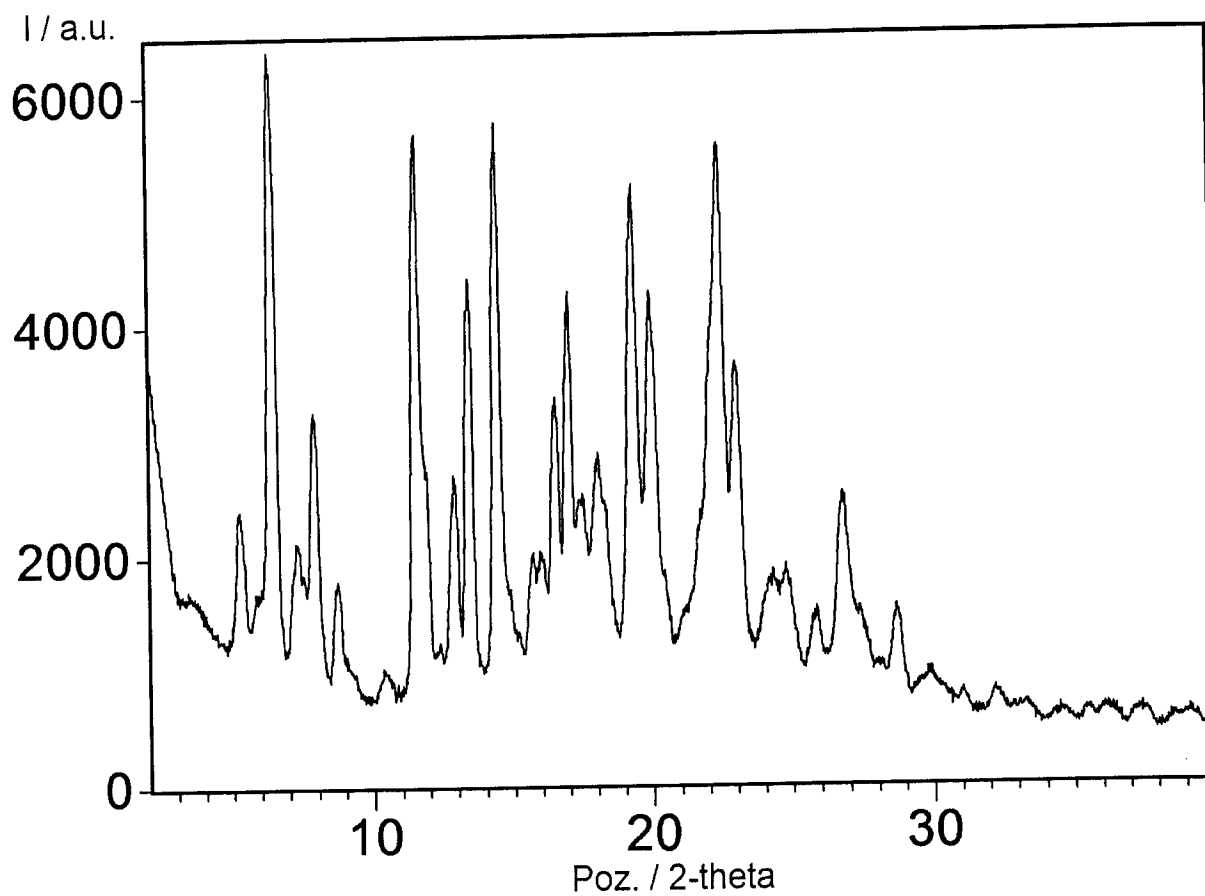
Obrázky

1/6



Obrázek 1

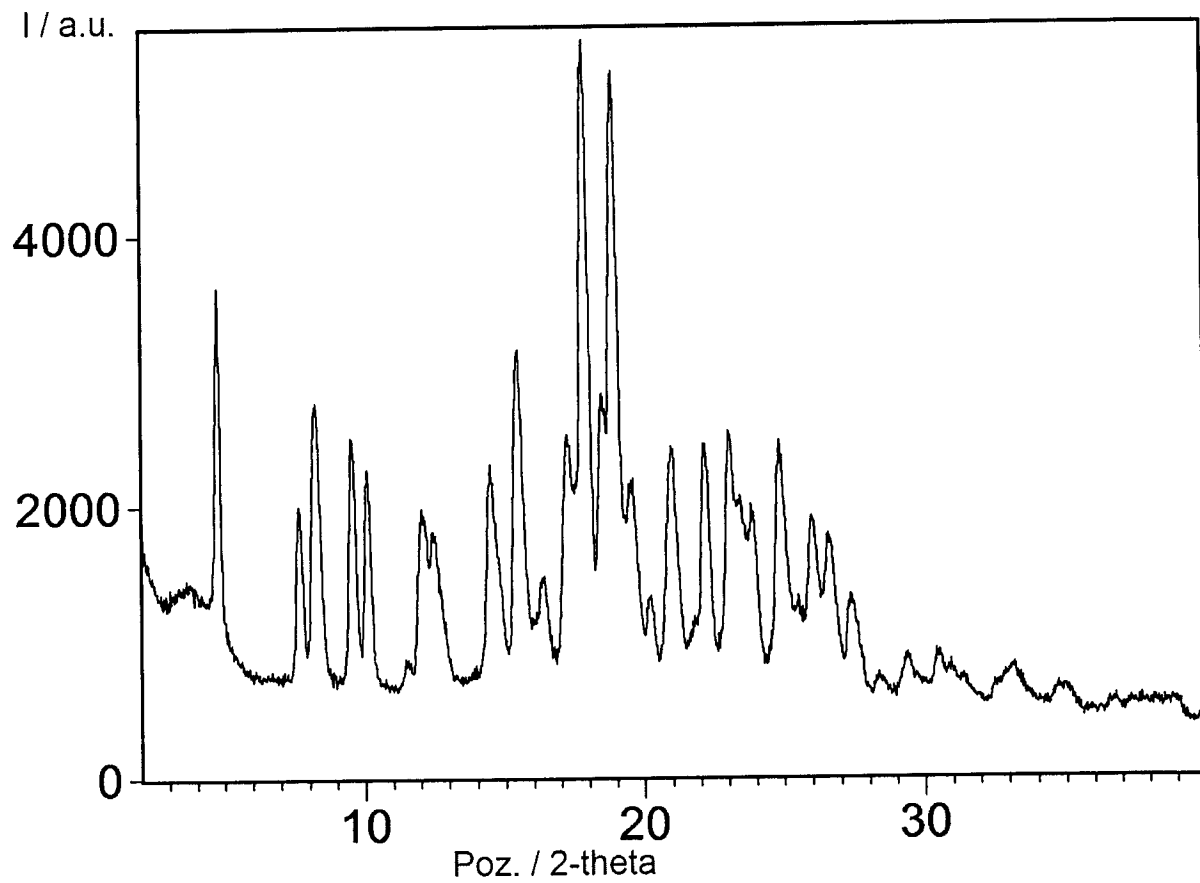
2/6



Obrázek 2

9V2017-69
06.02.17

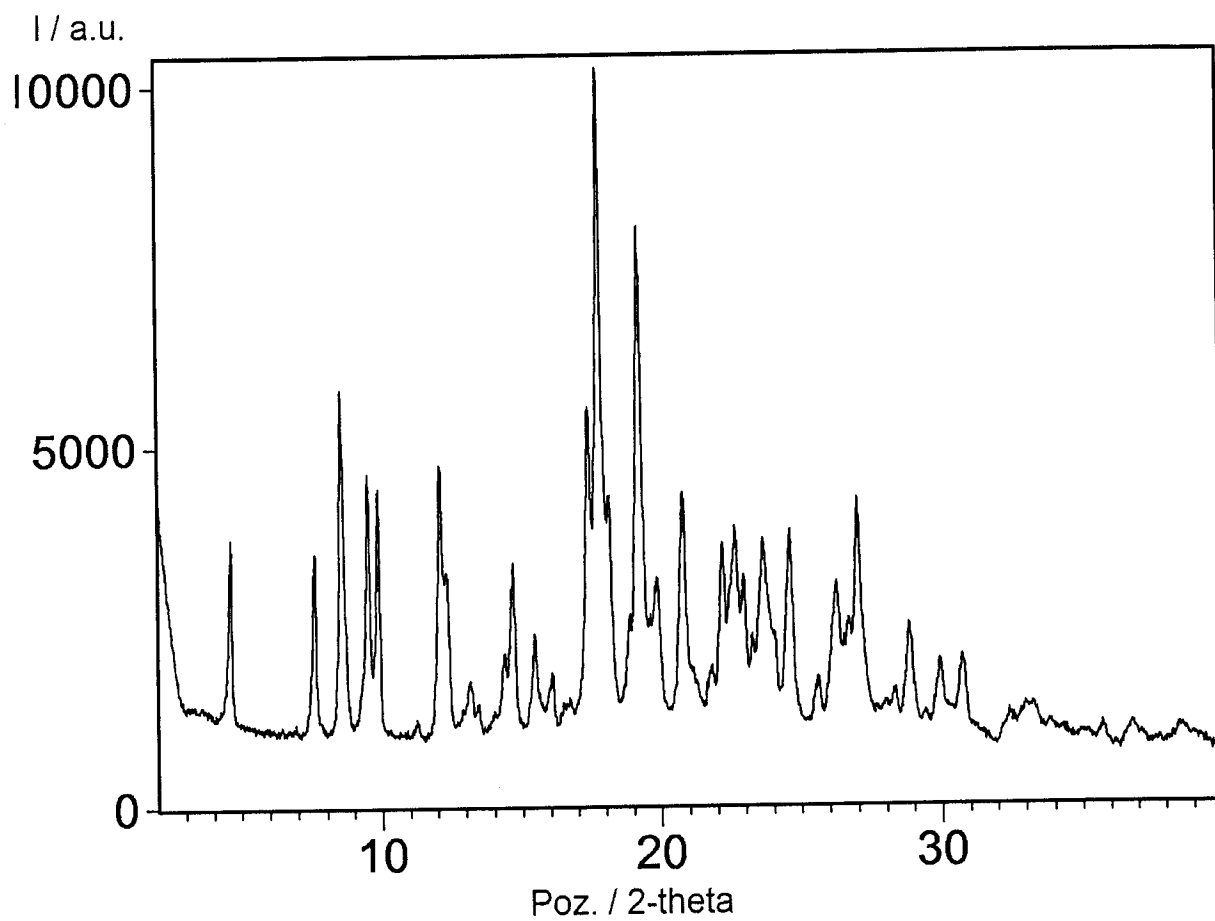
3/6



Obrázek 3

06.02.17

4/6

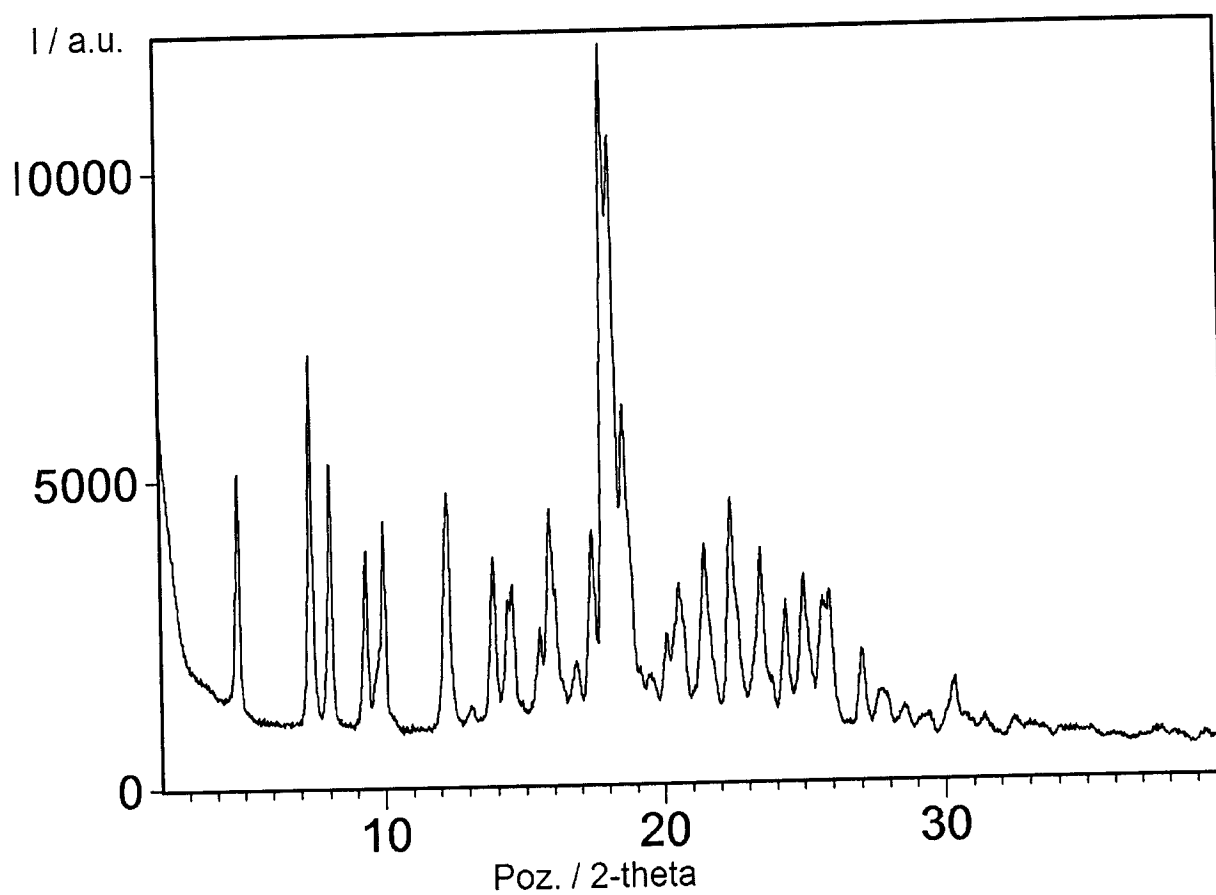


Obrázek 4

7V 20 17/69

06.02.17

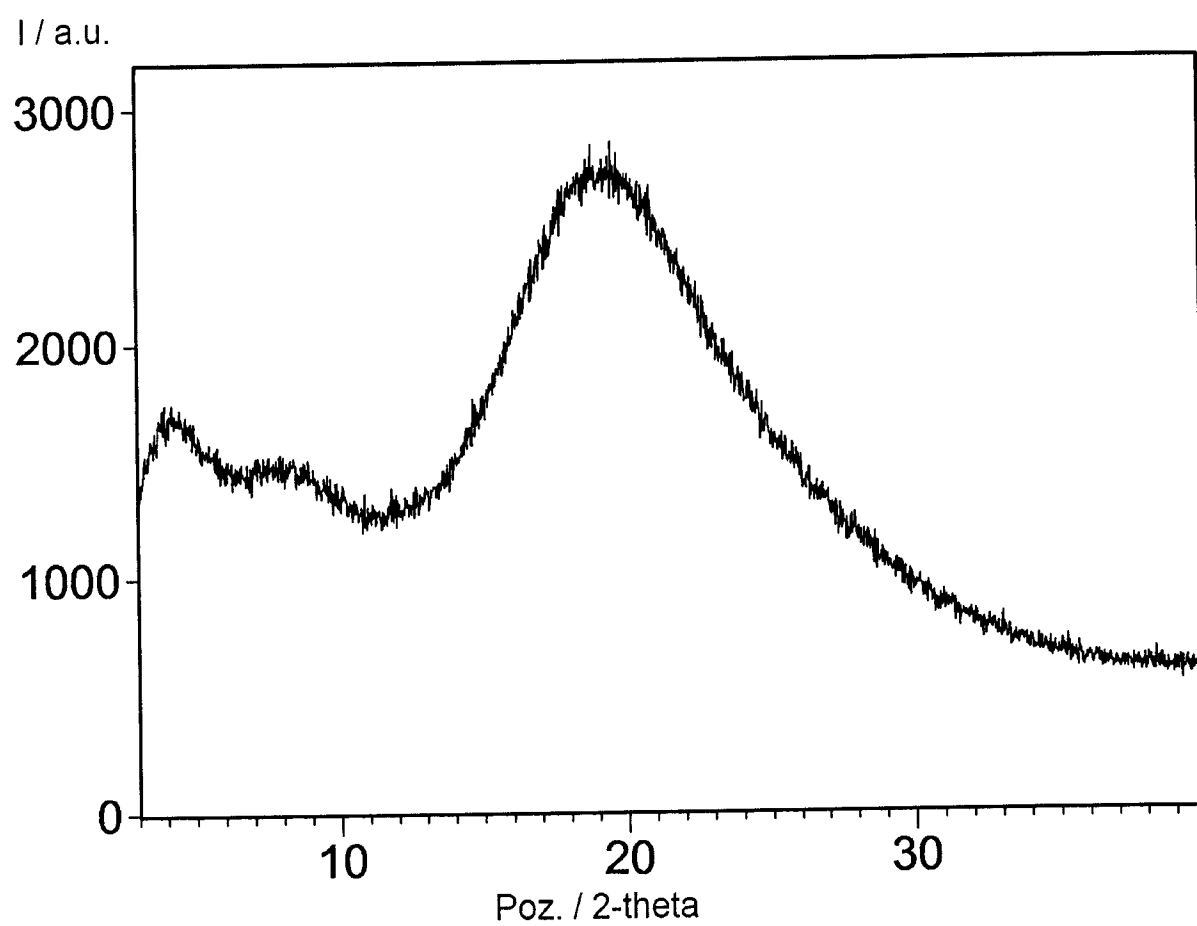
5/6



Obrázek 5

06.02.17

6/6



Obrázek 6