

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2016-196

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

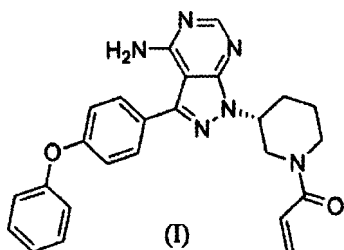
(22) Přihlášeno: **06.04.2016**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18.10.2017**
(Věstník č. 42/2017)

- (71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ
- (72) Původce:
Pavel Žvátora, Praha 9, CZ
Ondřej Dammer, Hostivice, CZ
Vít Zvoniček, Praha 7, CZ
Radka Mikešová, Praha 9, CZ
Josef Beránek, Praha 6, CZ
- (74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttman
Patentové, známkové a advokátní kanceláře, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

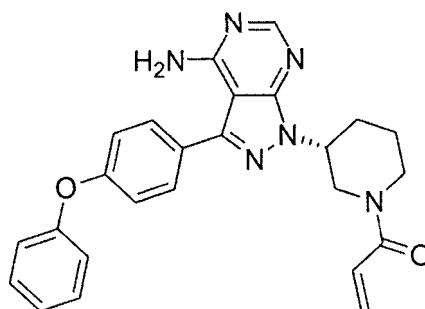
- (54) Název přihlášky vynálezu:
Pevné formy Ibrutinibu

- (57) Anotace:
Řešení se týká pevné formy 1-[(3R)-3-[4-Amino-3-(4-fenoxyfenyl)-1H-pyrazolu[3,4-d]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl]prop-2-en-1-onu vzorce 1, známého jako ibrutinib, a způsobů přípravy krystalických částic s různou morfologií. Dále se řešení týká krystalické formy C volné báze ibrutinibu s primární velikostí částic menší nebo rovno 120 µm, přičemž poměr velikosti primární částice k velikosti klastru je alespoň 1:5 a klastry jsou s minimální velikostí 150 µm.



Pevné formy Ibrutinibu**Oblast techniky**

Vynález se týká pevné formy 1-[(3R)-3-[4-Amino-3-(4-fenoxyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on vzorce I,



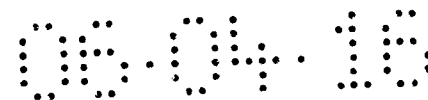
(I)

známého jako ibrutinib, a způsobů přípravy krystalických částic s různou morfologií.

Dosavadní stav techniky

1-[(3R)-3-[4-Amino-3-(4-fenoxyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on, který je známý jako ibrutinib (CAS no. 936563-96-1) a patří do skupiny inhibitorů kináz, které lze použít pro léčbu lymfomů. Ibrutinib byl pod obchodním názvem Imbruvica schválen organizací The Food and Drug Administration (FDA) pro léčbu centrocytického lymfomu.

Příprava této molekuly a její izolace pomocí chromatografie byla popsána v patentovém dokumentu WO2008/039218. Příprava krystalických forem ibrutinibu v solvatované nebo nesolvatované formě byla popsána v patentových dokumentech WO 2013/184572, CN 103694241 a WO 2015/145415. Využití ibrutinibu v léčbě lymfomů spolu s dalšími farmaceuticky aktivními látkami bylo popsáno v patentovém dokumentu WO 2013/113841 a v patentovém dokumentu WO 2013/155347, který také zmiňuje farmaceuticky akceptovatelné soli toho léčiva bez dalšího popisu nebo příkladu výroby. Patentový dokument WO 2013/184572 se mimo způsobů přípravy zabývá také farmaceutickou kompozicí krystalických a solvatovaných forem ibrutinibu pro orální použití a zmiňuje farmaceuticky akceptovatelné soli toho léčiva bez jejich dalšího popisu nebo příkladu výroby. Další využití ibrutinibu pro léčbu nádorových, zánětlivých nebo autoimunitních onemocnění, spolu s popisem



farmaceutických kompozic se zmíněním farmaceuticky akceptovatelných solí bez jejich dalšího popisu nebo příkladu výroby je zmíněno v patentovém dokumentu WO2014/004707.

Rozpustnost krystalické formy A volné báze ibrutinibu ve vodě je velmi nízká a to i při použití vodných roztoků o různém pH. Je zřejmé, že pro přípravu lékové formy s vyšší rozpustností a biodostupností jsou potřebné nové pevné formy této farmaceuticky účinné látky.

Podstata vynálezu

Rychlost rozpouštění krystalické formy C volné báze ibrutinibu v roztoku o pH 2 je $0,052 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ zatímco rychlost rozpouštění termodynamicky nejstabilnější formy A volné báze ibrutinibu je za identických podmínek $0,017 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$. Předmětem vynálezu je příprava krystalické pevné formy ibrutinibu (formy C) s různou velikostí primárních částic a jejich klastrů. Morfologie částic je řízena procesními parametry během krystalizace. Krystalickou formu C volné báze ibrutinibu lze připravit z roztoku methanolu krystalizací, kdy změnou procesních parametru (nasycení roztoku, teplota, rychlost chlazení, teplota očkování) je možné připravit krystalickou formu C volné báze ibrutinibu ve výtěžku $> 90 \%$ s řízenou morfologií a velikostí primárních částic od $5 \mu\text{m}$ do $120 \mu\text{m}$. Výtěžek krystalizace ibrutinibu formy C popsaného v patentové přihlášce WO 2008/039218 je 70% s primární velikostí částic okolo $35 \mu\text{m}$.

Morfologie a velikost primárních částic krystalické formy C volné báze ibrutinibu také výrazně ovlivňuje filtrovatelnost suspenze během výroby. Bylo zjištěno, že v případě krystalické formy C volné báze ibrutinibu s velikostí primárních částic $120 \mu\text{m}$ a velikostí klastrů $\leq 600 \mu\text{m}$ je doba filtrace přibližně třikrát nižší než v případě přípravy krystalické formy C volné báze ibrutinibu podle postupu popsaného v patentové přihlášce WO2008/039218, kdy velikost primárních částic byla $\leq 35 \mu\text{m}$. Větší velikost primárních částic a klastrů umožňuje také snazší manipulaci po filtraci produktu a rychlejší dosažení konstantní hmotnosti během sušení produktu. Připravené krystalické formy C volné báze ibrutinibu mají vhodné fyzikálně-chemické vlastnosti pro použití ve farmacii a formulaci nových lékových forem.

Popis obrázků

Obrázek 1. Ramanova spektra a) krystalická forma A ibrutinibu (podle příkladu 1); b) suspenze ibrutinibu v methanolu po 15 min. při 25 °C; c) suspenze ibrutinibu v methanolu po 48 hod. při 25 °C; d) krystalická forma F ibrutinibu (podle příkladu 3); e) krystalická forma ibrutinibu po zfiltrování a vysušení produktu 16 hod. při 40 °C a tlaku 13 kPa; f) krystalická forma C ibrutinibu (podle příkladu 2)

Obrázek 2. SEM snímek krystalické formy A volné báze ibrutinibu (podle příkladu 1)

Obrázek 3. RTG práškový záznam krystalické formy A volné báze ibrutinibu (podle příkladu 1)

Obrázek 4. SEM snímek krystalické formy C volné báze ibrutinibu (podle příkladu 2)

Obrázek 5. RTG práškový záznam krystalické formy C volné báze ibrutinibu (podle příkladu 2)

Obrázek 6. SEM snímek krystalické formy C volné báze ibrutinibu (podle příkladu 4)

Obrázek 7. SEM snímek krystalické formy C volné báze ibrutinibu (podle příkladu 5)

Obrázek 8. SEM snímek krystalické formy C volné báze ibrutinibu (podle příkladu 6)

Obrázek 9. SEM snímek krystalické formy C volné báze ibrutinibu (podle příkladu 7)

Podrobný popis vynálezu

Biologická dostupnost farmaceuticky aktivních látek velmi závisí na tom, zda je získán produkt krystalický nebo amorfní. Amorfní produkt bývá rychleji rozpustný, často jej nelze získat v odpovídající kvalitě a bývá také nestabilní. Naproti tomu krystalický produkt je ve srovnání s amorfní formou často stabilní se snadněji získatelnou čistotou a pomaleji se rozpouští. Řešením mohou být krystalické formy farmaceuticky aktivních látek s nižší teplotou tání než odpovídající termodynamicky nejstabilnější krystalická forma, kdy takovéto upořádání krystalu zaručuje vyšší rozpustnost krystalické formy.

Velikost primárních částic a morfologii klastrů lze řídit procesními parametry krystalizace, jako jsou nasycení roztoku, teplota, rychlost chlazení, teplota očkování.

Velikost primárních částic a klastrů ovlivňuje rychlost filtrace suspenze během přípravy a dobu dosažení konstantní hmotnosti během sušení produktu.

Tento vynález poskytuje postup přípravy krystalické formy C volné báze ibrutinibu ve vysokých výtěžcích, kdy získané krystalické formy vykazují vyšší rozpustnost než v případě termodynamicky nejstabilnější krystalické formy A volné báze volné báze ibrutinibu.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy krystalické pevné formy ibrutinibu (formy C) s různou velikostí primárních částic a jejich klastrů. Krystalickou formu C volné báze ibrutinibu lze připravit z roztoku methanolu krystalizací nebo ze suspenze. Způsob přípravy formy C volné báze ibrutinibu rozpuštění ibrutinibu o koncentraci 10 mg/ml až 260 mg/ml při 60 °C nebo o koncentraci 90 mg/ml až 260 mg/ml při 60 °C. Roztok se ochlazuje rychlostí 0,1 °C/min až 3 °C/min, výhodně 0,1 °C/min až 1 °C/min. Očkování roztoku se provádí při teplotě od 45 °C do 0 °C.

Způsob přípravy formy C volné báze ibrutinibu spočívá v tom, že se ibrutinib získá krystalizací roztoku vzniklého rozpuštěním ibrutinibu v methanolu o koncentraci 90 mg/ml při 60 °C, roztok se ochlazuje rychlostí 0,3 °C/min do dosažení teploty 0 °C, očkování roztoku se provede přidavkem 2 % krystalické formy C volné báze ibrutinibu při 25 °C, pevný podíl se získá filtrací a vysušením filtračního koláče při teplotě 40 °C, tlaku 20 kPa; přičemž sušení je aplikováno do dosažení konstantní hmotnosti produktu.

Velikost primárních částic a morfologii klastrů lze řídit procesními parametry krystalizace, jako jsou nasycení roztoku, teplota, rychlost chlazení, teplota očkování.

Velikost primárních částic a klastrů ovlivňuje rychlost filtrace suspenze během přípravy a dobu dosažení konstantní hmotnosti během sušení produktu.

V řešení je upřednostňována krystalická forma C volné báze ibrutinibu s primární velikostí částic $\leq 120 \mu\text{m}$, přičemž poměr velikosti primární částice k velikosti klastru je alespoň 1:5 a velikost klastrů je minimálně 150 μm , a takto připravené částice byly připraveny s vysokým výtěžkem, dobrou filtrovatelností a manipulovatelností v práškovém stavu a také krátkou dobou dosažení konstantní hmotnosti během sušení produktu.

Příprava této molekuly a její izolace pomocí chromatografie byla popsána v patentovém dokumentu WO2008/039218. Příprava krystalických forem ibrutinibu v solvované nebo

nesolvatované formě byla popsána v patentových dokumentech WO2013/184572, CN 103694241 a WO 2015/145415. Krystalické formy A, C (morfologie I) a F volné báze ibrutinibu byly připraveny podle postupu uvedeného v patentové přihlášce WO2013/184572.

Bylo zjištěno, že krystalickou formu C ibrutinibu lze připravit suspendováním nebo rekrystalizací forem A, B nebo jejich směsí v methanolu (viz tab. 1).

Tabulka 1: Polymorfní transformace krystalických forem ibrutinibu v suspenzi methanolu (3 týdny při 35 °C)

Výchozí krystalická forma nebo směs krystalických forem ibrutinibu	Finální krystalická forma po filtraci a sušení (XRPD)
Forma A	Forma C
Forma B	Forma C
Forma A + Forma B	Forma C
Forma A + Forma C	Forma C
Forma B + Forma C	Forma C
Forma A + Forma B + Forma C	Forma C

Pomocí Ramanovy spektroskopie bylo zjištěno, že při přípravě krystalické formy C ibrutinibu dochází nejprve ke vzniku krystalické formy F ibrutinibu, která je popsána v patentové přihlášce WO2008/039218 jako methanolvý solvát a jeho desolvatací je připravena krystalická forma C viz Ramanova spektra na obrázku 1.

Charakteristické difrakční píky krystalické formy A volné báze ibrutinibu s použitím záření CuK α jsou: 5,7; 13,6; 16,1; 18,9; 21,3 a 21,6 $\pm$ 0,1° 2-theta. Teplota tání krystalické formy A volné báze ibrutinibu je podle DSC 154 °C. Snímek morfologie a velikosti částic ze SEM je uveden na obrázku 2. Reprodukci postupu uvedeného v patentové přihlášce (WO2013/184572) byl získán práškový materiál s primární velikostí částic (max. feret) $\leq$ 15 μ m bez přítomnosti klastrů s 80 % výtěžkem krystalizace. Příklad RTG práškového záznamu je uveden na obrázku 3.

Charakteristické difrakční píky krystalické formy C volné báze ibrutinibu s použitím záření CuK α jsou: 7,0; 14,0; 15,7; 18,2; 19,1; 19,5; 20,3; 22,1; 22,9 $\pm$ 0,1° 2-theta. Teplota tání krystalické formy C volné báze ibrutinibu je podle DSC 134 °C. Snímek morfologie a velikosti primárních částic ze SEM je uveden na obrázku 4. Reprodukci postupu uvedeného v patentové přihlášce (WO2008/039218) byl získán práškový materiál s primární velikostí

částic (max. feret) $\leq 35 \mu\text{m}$ bez přítomnosti klastrů se 70 % výtěžkem krystalizace. Příklad RTG práškového záznamu je uveden na obrázku 5.

Na obrázku č. 6 je snímek morfologie a velikosti primárních částic a klastru krystalické formy C ibrutinibu ze SEM. Částice byly připraveny podle postupu uvedeného v příkladu 4. Na obrázku č. 7 je snímek morfologie a velikosti primárních částic a klastru krystalické formy C ibrutinibu ze SEM. Částice byly připraveny podle postupu uvedeného v příkladu 5. Na obrázku č. 8 je snímek morfologie a velikosti primárních částic a klastru krystalické formy C ibrutinibu ze SEM. Částice byly připraveny podle postupu uvedeného v příkladu 6. Na obrázku č. 9 je snímek morfologie a velikosti primárních částic a klastru krystalické formy C ibrutinibu ze SEM. Částice byly připraveny podle postupu uvedeného v příkladu 7.

Připravené částice krystalického ibrutinibu formy C vykazovaly v závislosti na velikosti primárních částic nebo klastrů různý odpor při filtraci (viz Tab. 2).

Tabulka 2: Odpor připravených částic krystalického ibrutinibu formy C při filtraci

morfologie	velikost primárních částic (max. feret)	velikost klastrů (max. feret)	dobu filtrace
I	$\leq 35 \mu\text{m}$	individuální částice	169 s
II	$\leq 5 \mu\text{m}$	$\leq 150 \mu\text{m}$	24 s
III	$\leq 30 \mu\text{m}$	$\leq 300 \mu\text{m}$	82 s
IV	$\leq 20 \mu\text{m}$	$\leq 100 \mu\text{m}$	181 s
V	$\leq 120 \mu\text{m}$	$\leq 600 \mu\text{m}$	55 s

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady, které ilustrují přípravu nových pevných forem ibrutinibu podle vynálezu, 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 $0,02 \text{ rad}$ 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)

Teploty tání připravených pevných forem ibrutinibu 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 $^{\circ}$ C/min. Teplotní program, který byl použit je složen z 1 stabilizační minuty na teplotě 0 $^{\circ}$ C a poté z ohřevu do 220 $^{\circ}$ C rychlostí ohřevu 5 $^{\circ}$ C/min (Amplituda = 0,8 $^{\circ}$ C a Perioda = 60s). Jako nosný plyn byl použit 5.0 N₂ o průtoku 50 ml/min.

Skenovací elektronový mikroskop (SEM)

Snímky z elektronového mikroskopu byly získány pomocí přístroje MIRA II, Tescan, Czech Republic, 2006. Jako katoda bylo použito W vlákno s vloženým napětí 7 kV se scintilačním detektorem YAG umístěným v optické ose pod pólovým nadstavcem objektivu (BSE). Měření probíhalo ve vysokém vakuu. Vzorek byl před měřením nanesen na karbonovou pásku a pokoven Pt ve vakuové naprašovačce.

Stanovení rychlosti rozpouštění metodou pravé disoluce

Rychlost rozpouštění byla změřena na disolučním přístroji Agilent 708-DS. Disky pro pravou disoluci s povrchem dostupným k rozpouštění 0,125 cm² byly připraveny pomocí lisu Specac. Doba lisování byla 30 sekund pod lisovacím tlakem 1 tuna. Disoluce byla provedena v 500 ml roztoku o pH 2 (10 mM HCl), při konstantní rychlosti 100 RPM. Vzorky byly odebrány v 5minutových intervalech a koncentrace rozpuštěného ibrutinibu byla stanovena pomocí UV/Vis spektrofotometru Agilent Cary 60 při vlnové délce 274 nm.

Ramanova spektroskopie

Ramanova spektra byla měřena na přístroji Bruker RFS 100/S. Vlnová délka zdroje laserového záření 1064 nm. Měření byla prováděna s akumulací 64 skenů s rozlišením 4 cm⁻¹.

Měření odporu připravených částic při filtraci

Rychlost filtrace byla stanovena měřením času průtoku rozpouštědla přes připravený filtrační koláč. Filtrační koláč byl připraven navážením odpovídajícího množství vysušených částic

krystalického ibrutinibu po přípravě vzorku. Navážené částice byly na fritě definovaných rozměrů promyty 20 ml vody. Takto připravený filtrační koláč byl charakterizován změřením výšky a odpor při filtraci byl stanoven měřením času průtoku 25 ml vody. Všechny vzorky byly měřeny za identických podmínek.

Příklady konkrétního provedení

Příklad 1

Příprava ibrutinibu formy A

Volná báze ibrutinibu (Forma A) byla připravena podle postupu uvedeného v patentu (WO2008/039218). Snímek morfologie a velikosti částic ze SEM je uveden na obrázku 2. Příklad RTG práškového záznamu je uveden na obrázku 3.

Příklad 2

Příprava ibrutinibu formy C (morfologie I)

Volná báze ibrutinibu (Forma C) byla připravena podle postupu uvedeného v patentu (WO2008/039218). Snímek morfologie a velikosti částic ze SEM je uveden na obrázku 4. Příklad RTG práškového záznamu je uveden na obrázku 5.

Příklad 3

Příprava ibrutinibu formy F

Volná báze ibrutinibu (Forma F) byla připravena podle postupu uvedeného v patentu (WO2008/039218).

Příklad 4

Příprava ibrutinibu formy C (morfologie II)

1-[(3R)-3-[4-Amino-3-(4-fenoxyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on (4 g, 9,08 mmol) byl vložen do reaktoru a tato navážka byla suspendována v 61 ml methanolu. Získaná suspenze byla za míchání (250 otáček/min) zahřívána na 60 °C po dobu 10 min. Takto získaný roztok byl poté ochlazován rychlostí 3 °C/min na teplotu 5 °C a následně dochlazen rychlostí 0,3 °C/min na teplotu -7 °C. Při teplotě 0 °C byl roztok

naočkovan 5 % krystalické formy C ibrutinibu připraveného v příkladu 1. Získaná suspenze byla zfiltrována a pevný podíl byl sušen ve vakuové sušárně při teplotě 40 °C a tlaku 13 kPa. Byl získán pevný krystalický produkt ibrutinibu (Forma C). Snímek připraveného produktu ze SEM je uveden na obrázku 6. Tímto způsobem byly připraveny částice s přibližně kulovitými klastry s velikostí $\leq 150 \mu\text{m}$ a s velikostí primárních částic $\leq 5 \mu\text{m}$. Výtěžek krystalizace 3,91 g (93 %).

Příklad 5

Příprava ibrutinibu formy C (morfologie III)

1-[(3R)-3-[4-Amino-3-(4-fenoxyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on (4,1 g, 9,31 mmol) byl vložen do reaktoru a zalit 50 ml methanolu. Získaná suspenze byla za míchání (125 otáček/min) ohřívána na 60 °C po dobu 10 min. Takto získaný roztok byl poté ochlazen rychlostí 3 °C/min na teplotu 40 °C a následně dochlazen rychlostí 1 °C/min na teplotu -7 °C. Při teplotě 35 °C byl roztok naočkovan 5 % krystalické formy C ibrutinibu připraveného v příkladu 1. Získaná suspenze byla zfiltrována a pevný podíl byl sušen ve vakuové sušárně při teplotě 40 °C a tlaku 13 kPa. Byl získán pevný krystalický produkt ibrutinibu (Forma C). Snímek připraveného produktu ze SEM je uveden na obrázku 7. Tímto způsobem byly připraveny částice s přibližně kulovitými klastry s velikostí $\leq 300 \mu\text{m}$ a s velikostí primárních částic $\leq 30 \mu\text{m}$. Výtěžek krystalizace 4,05 g (94 %).

Příklad 6

Příprava ibrutinibu formy C (morfologie IV)

1-[(3R)-3-[4-Amino-3-(4-fenoxyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on (4 g, 9,08 mmol) byl vložen do reaktoru a zalit 50 ml methanolu. Získaná suspenze byla za míchání (65 otáček/min) ohřívána na 60 °C po dobu 10 min. Takto získaný roztok byl poté ochlazen rychlostí 1 °C/min na teplotu 40 °C a následně dochlazen rychlostí 1 °C/min na teplotu -7 °C. Při teplotě 35 °C byl roztok naočkovan 5 % krystalické formy C ibrutinibu připraveného v příkladu 1. Získaná suspenze byla zfiltrována a pevný podíl byl sušen ve vakuové sušárně při teplotě 40 °C a tlaku 13 kPa. Byl získán pevný krystalický produkt ibrutinibu (Forma C). Snímek připraveného produktu ze SEM je uveden na obrázku 8. Tímto způsobem byly připraveny částice s přibližně kulovitými klastry s velikostí $\leq 100 \mu\text{m}$ a s velikostí primárních částic $\leq 20 \mu\text{m}$. Výtěžek krystalizace 3,95 g (94 %).

Příklad 7

Příprava ibrutinibu formy C (morfologie V)

1-[(3R)-3-[4-Amino-3-(4-fenoxyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl]prop-2-en-1-on (4 g, 9,08 mmol) byl vložen do reaktoru a zalit 50 ml methanolu. Získaná suspenze byla za míchání (250 otáček/min) ohřívána na 60 °C po dobu 10 min. Takto získaný roztok byl poté ochlazen rychlostí 0,333 °C/min na teplotu 0 °C. Při teplotě 25 °C byl roztok naočkován 5 % krystalické formy C ibrutinibu připraveného v příkladu 1. Získaná suspenze byla ponechána míchat 24 hod. při teplotě 0 °C, následně byla suspenze zfiltrována a pevný podíl byl sušen ve vakuové sušárně při teplotě 40 °C a tlaku 13 kPa. Byl získán pevný krystalický produkt ibrutinibu (Forma C). Snímek připraveného produktu ze SEM je uveden na obrázku 9. Tímto způsobem byly připraveny částice s přibližně kulovitými klastry s velikostí $\leq 600 \mu\text{m}$ a s velikostí primárních částic $\leq 120 \mu\text{m}$. Výtěžek krystalizace 3,78 g (90 %).

06.04.16

Patentové nároky

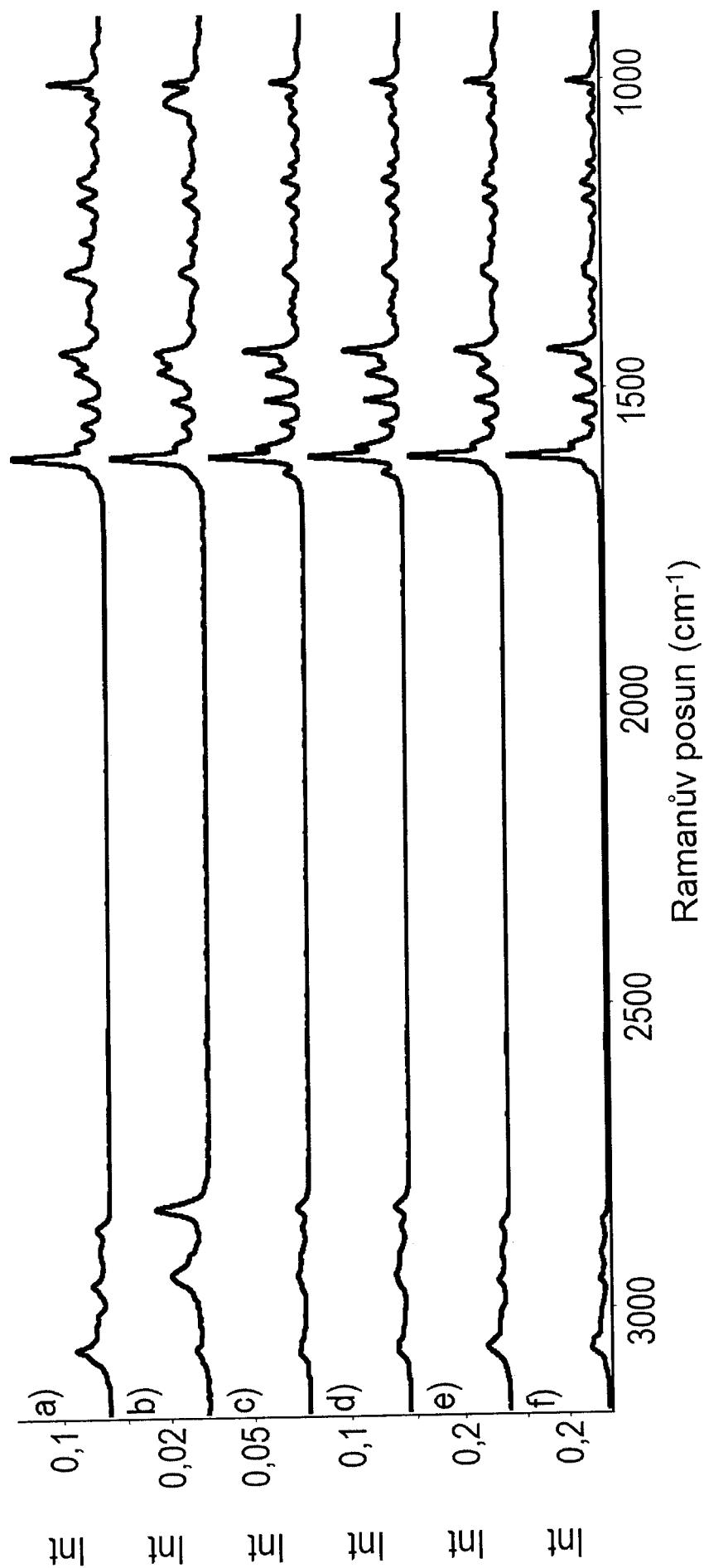
1. Způsob přípravy krystalické formy C volné báze ibrutinibu vyznačující se tím, že se připraví krystalizací z methanolu.
2. Způsob přípravy krystalické formy C volné báze ibrutinibu podle nároku 1 vyznačující se tím, že se připraví ze suspenze ibrutinibu, přičemž ibrutinib je rozpuštěn o koncentraci 10 mg/ml až 260 mg/ml při 60 °C.
3. Způsob přípravy krystalické formy C volné báze ibrutinibu podle nároku 2, vyznačující se tím, že se ibrutinib rozpustí o koncentraci 90 mg/ml až 260 mg/ml při 60 °C.
4. Způsob přípravy formy C volné báze ibrutinibu podle nároků 1 a 3, vyznačující se tím, že se roztok ochlazuje rychlostí 0,1 °C/min až 3 °C/min.
5. Způsob přípravy krystalické formy C volné báze ibrutinibu podle nároku 4, vyznačující se tím, že se roztok ochlazuje rychlostí 0,1 °C/min až 1 °C/min.
6. Způsob přípravy formy C volné báze ibrutinibu podle nároků 1, 2 a 3, vyznačující se tím, že se roztok očkuje při teplotě od 45 °C do 0 °C.
7. Způsob přípravy formy C volné báze ibrutinibu podle nároků 1, 2, 3 a 6, vyznačující se tím, že se ibrutinib získá krystalizací roztoku vzniklého rozpuštěním ibrutinibu v methanolu o koncentraci 90 mg/ml při 60 °C, roztok se ochlazuje rychlostí 0,3 °C/min do dosažení teploty 0 °C, očkování roztoku se provede přidavkem 2 % krystalické formy C volné báze ibrutinibu při 25 °C, pevný podíl se získá filtrací a vysušením filtračního koláče při teplotě 40 °C, tlaku 20 kPa; přičemž sušení je aplikováno do dosažení konstantní hmotnosti produktu.
8. Krystalická forma C volné báze ibrutinibu je tvořena klastry přičemž poměr velikosti primární částice k velikosti klastru je alespoň 1:5 a velikost klastrů je minimálně 150 µm.

9. Krystalická forma C volné báze ibrutinibu připravená podle nároku 7.
10. Krystalická forma C volné báze ibrutinibu připravena podle nároku 7 je tvořena klastry přičemž poměr velikosti primární částice k velikosti klastru je alespoň 1:5 a velikost klastrů je minimálně 150 μm .

08.04.16

119

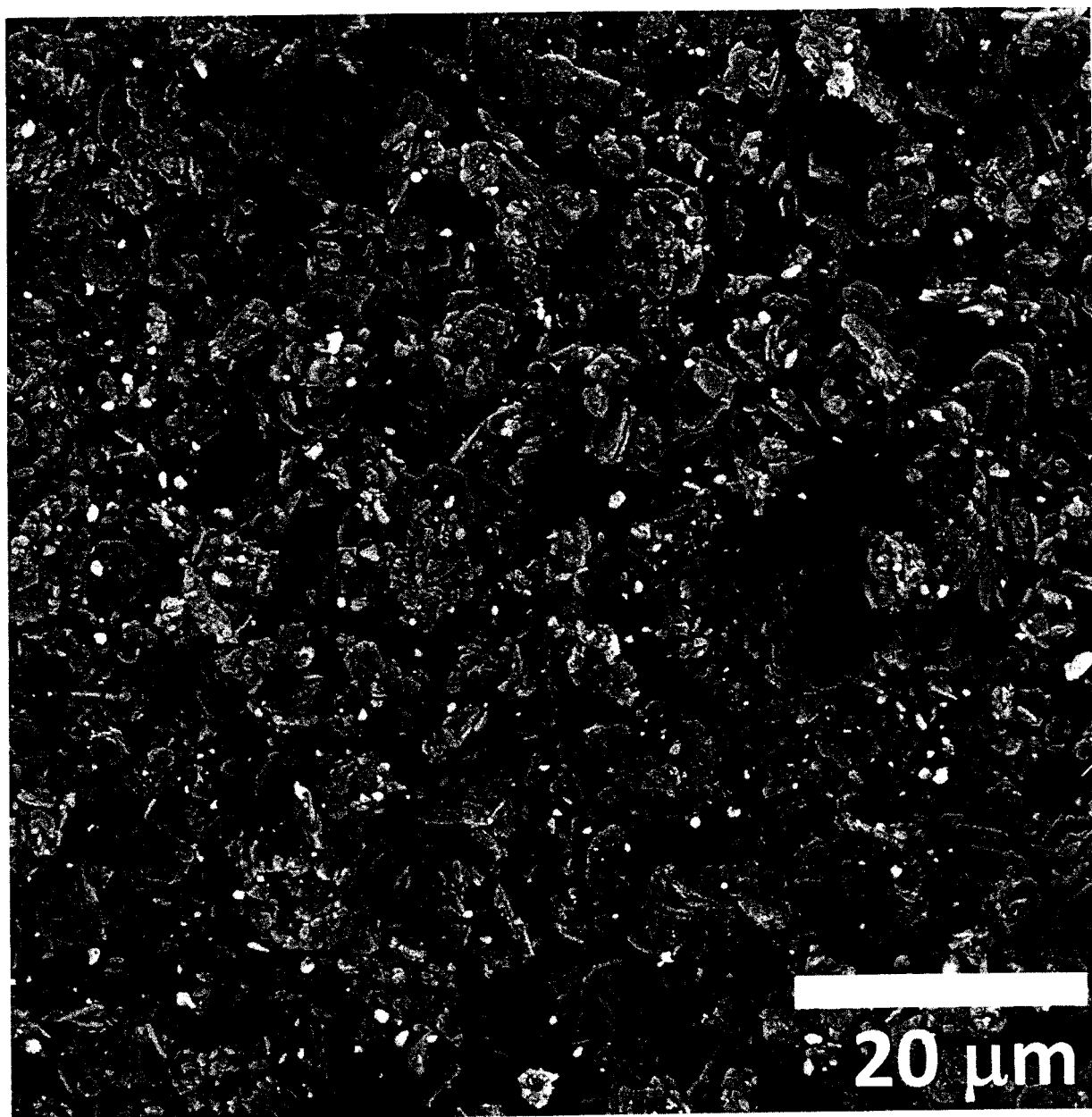
1/9



Obrázek 1.

06.04.16

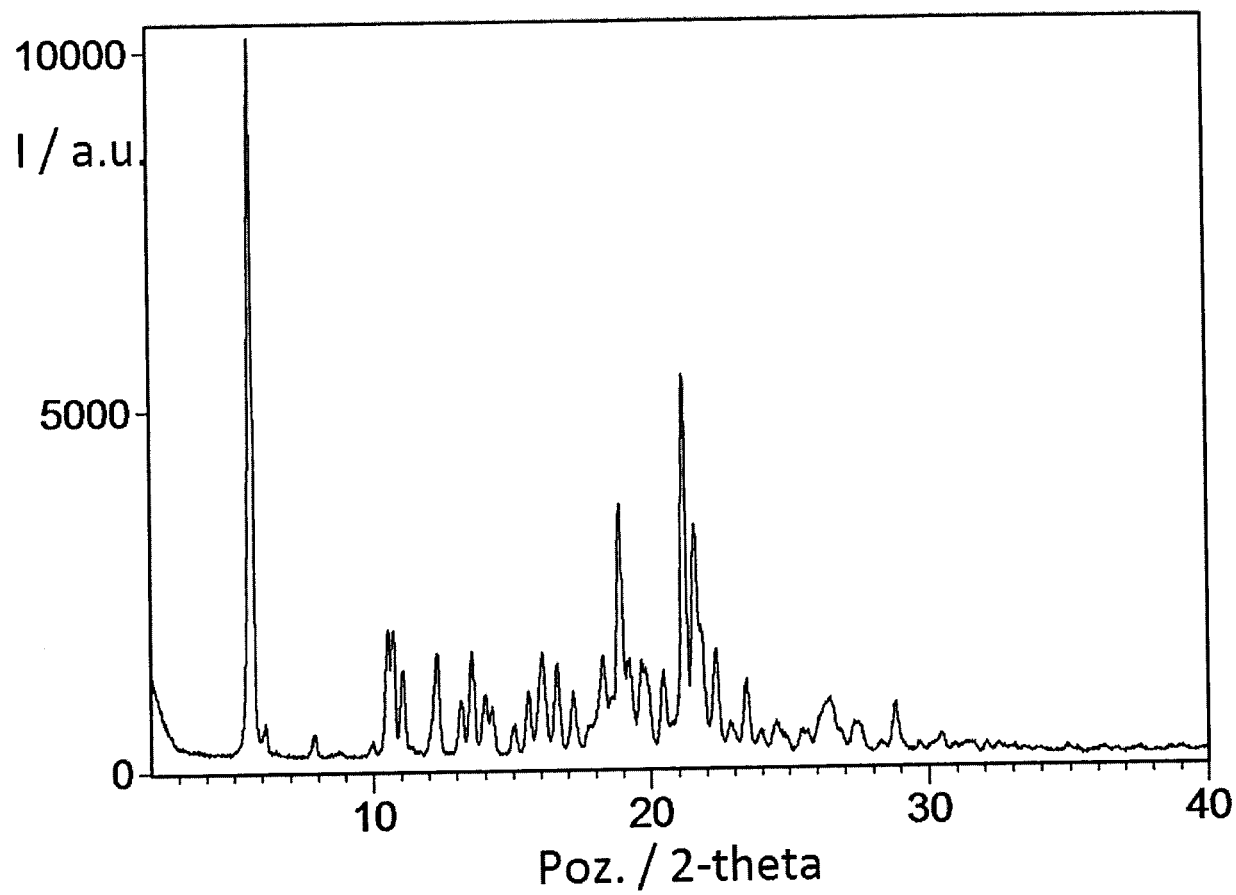
2/9



Obrázek 2.

05.04.15

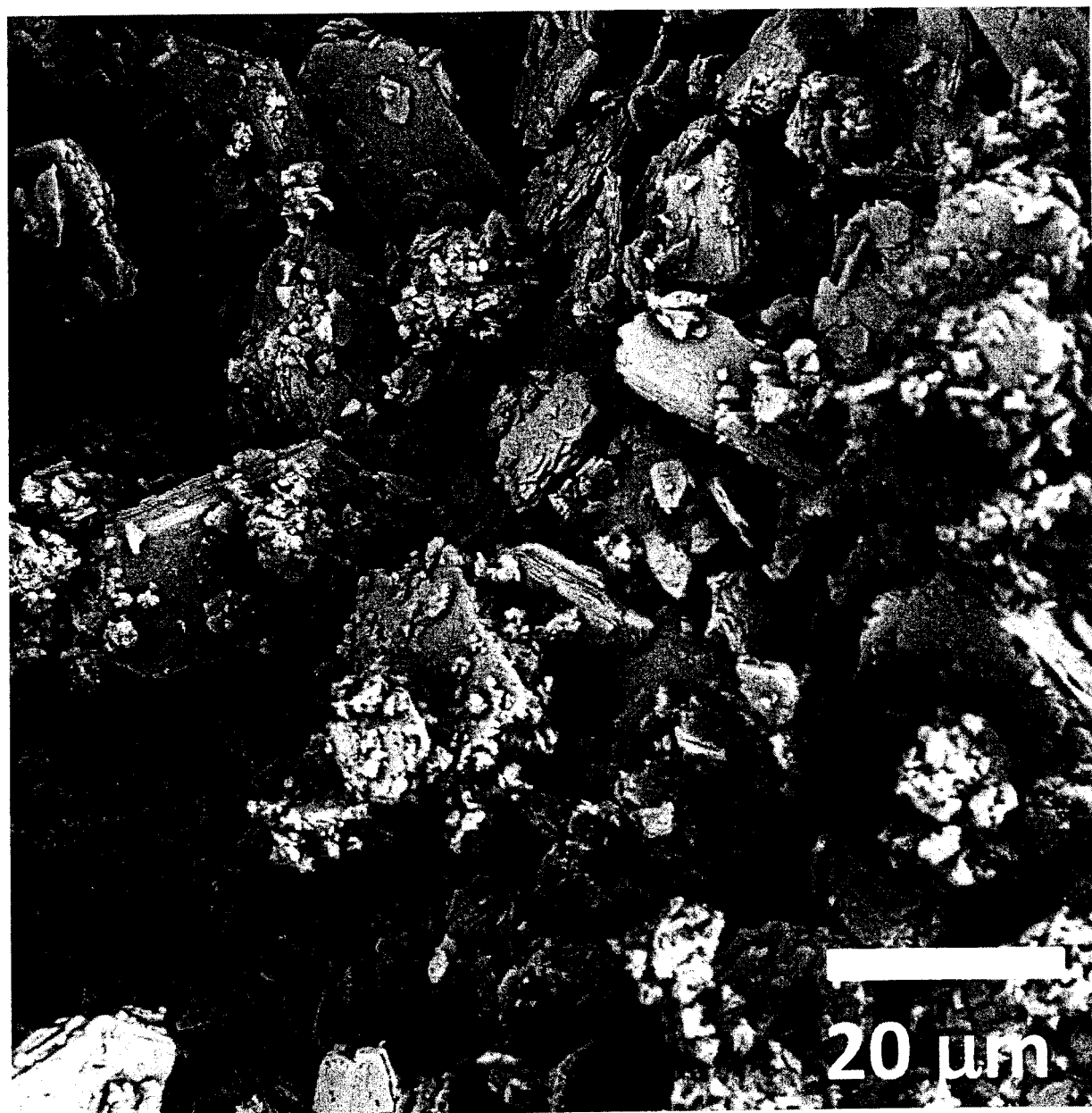
3/9



Obrázek 3.

05.04.16

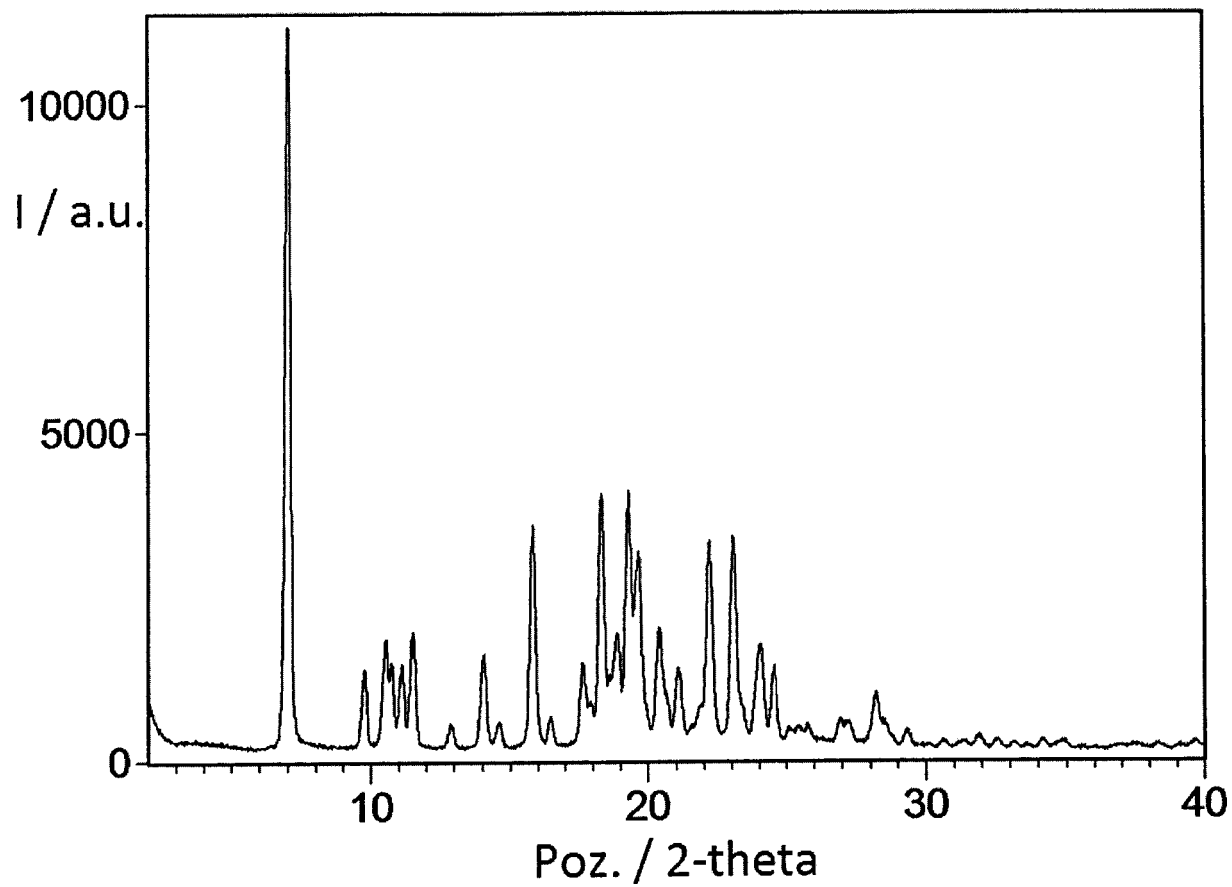
4/9



Obrázek 4.

08.04.16

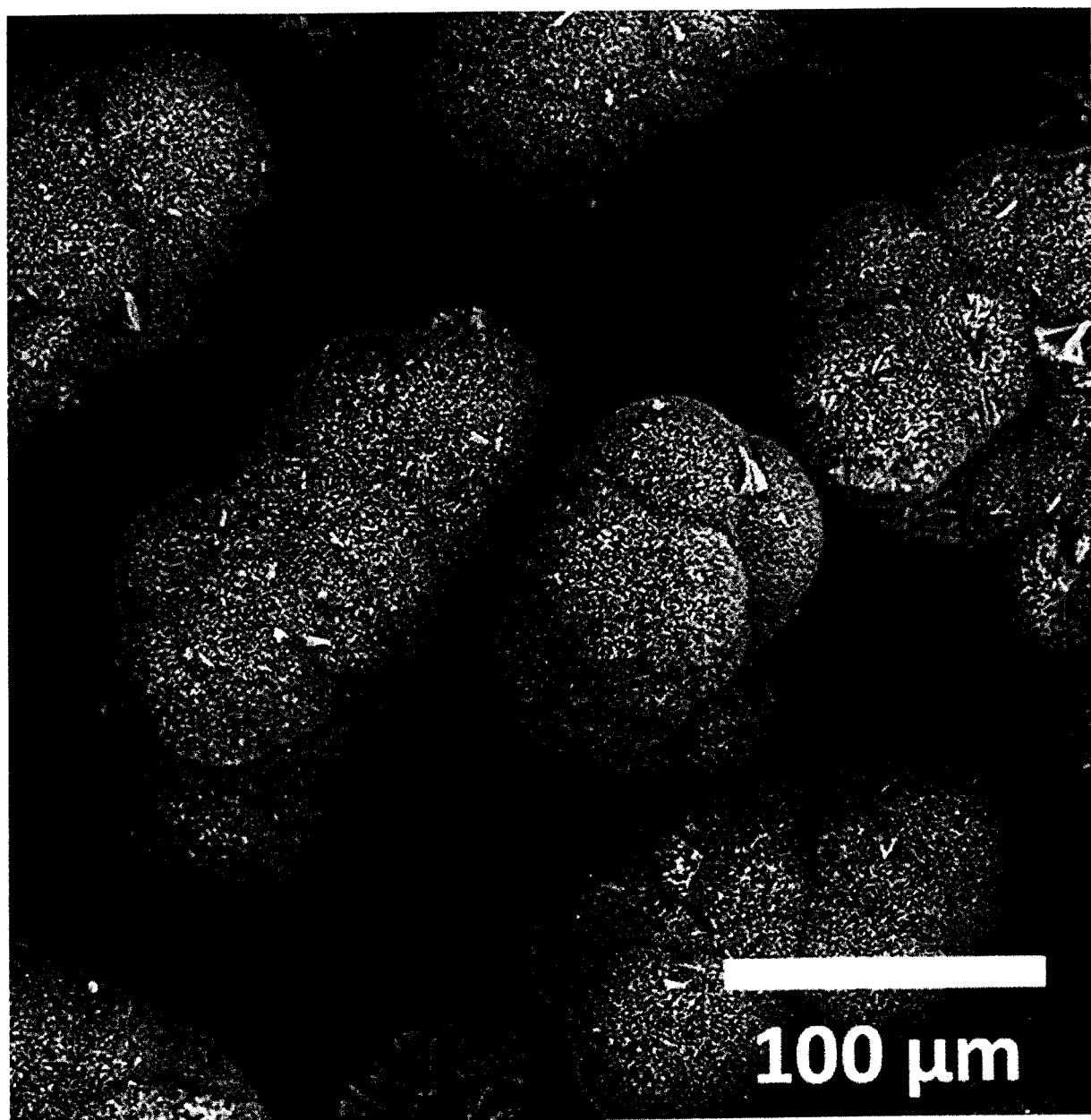
5/9



Obrázek 5.

08.04.18

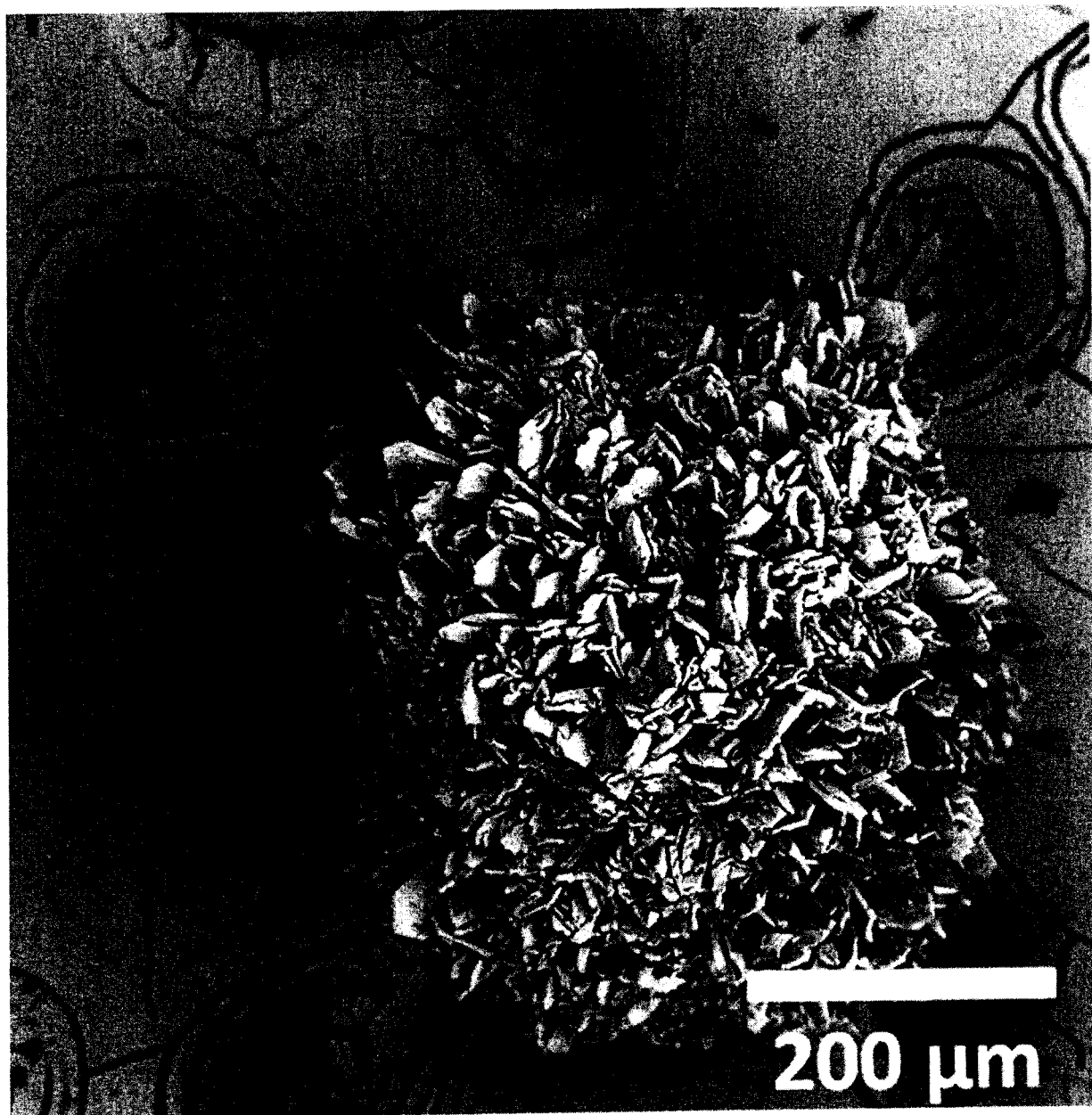
6/9



Obrázek 6.

05.04.18

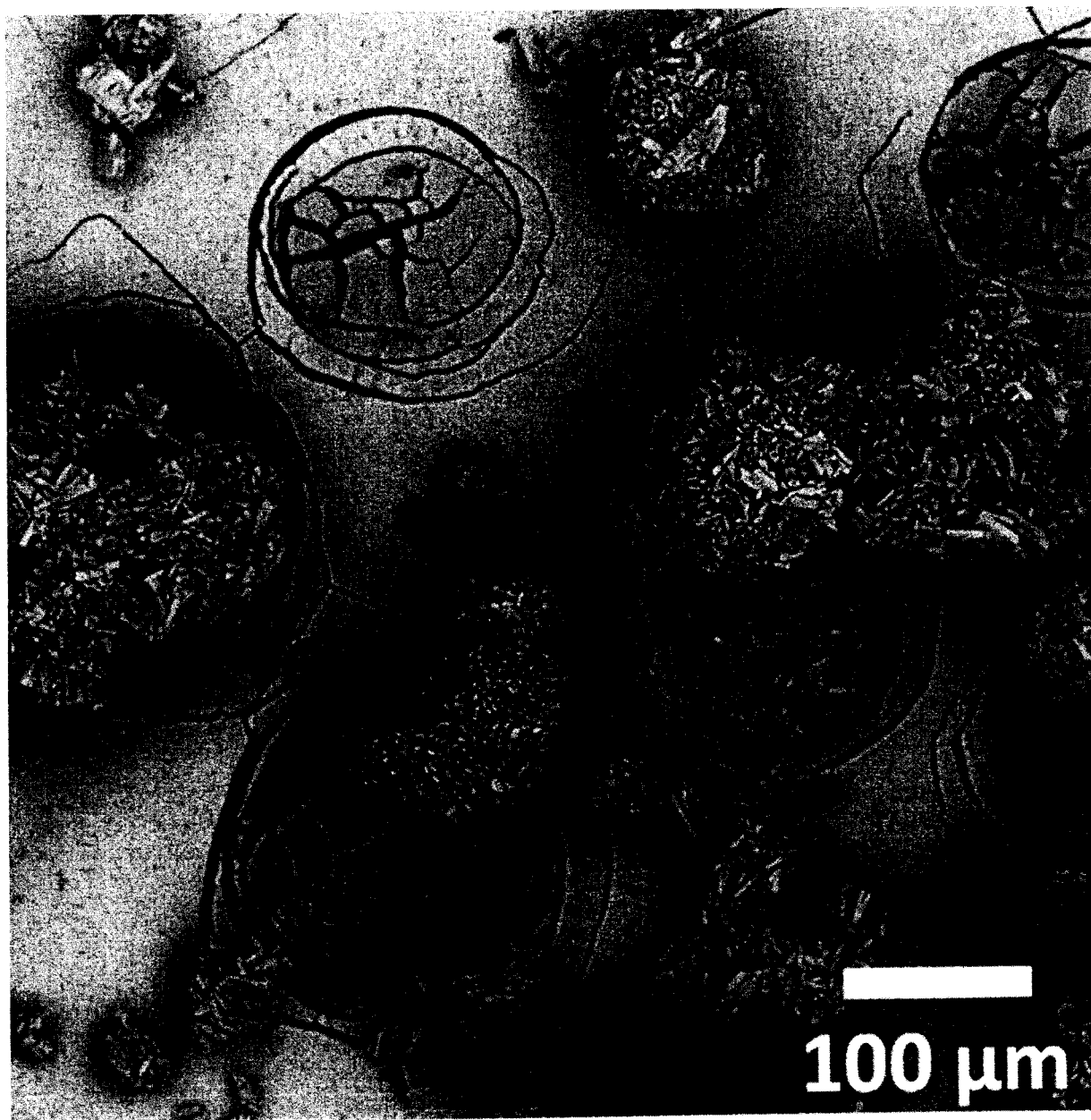
7/9



Obrázek 7.

06.04.16

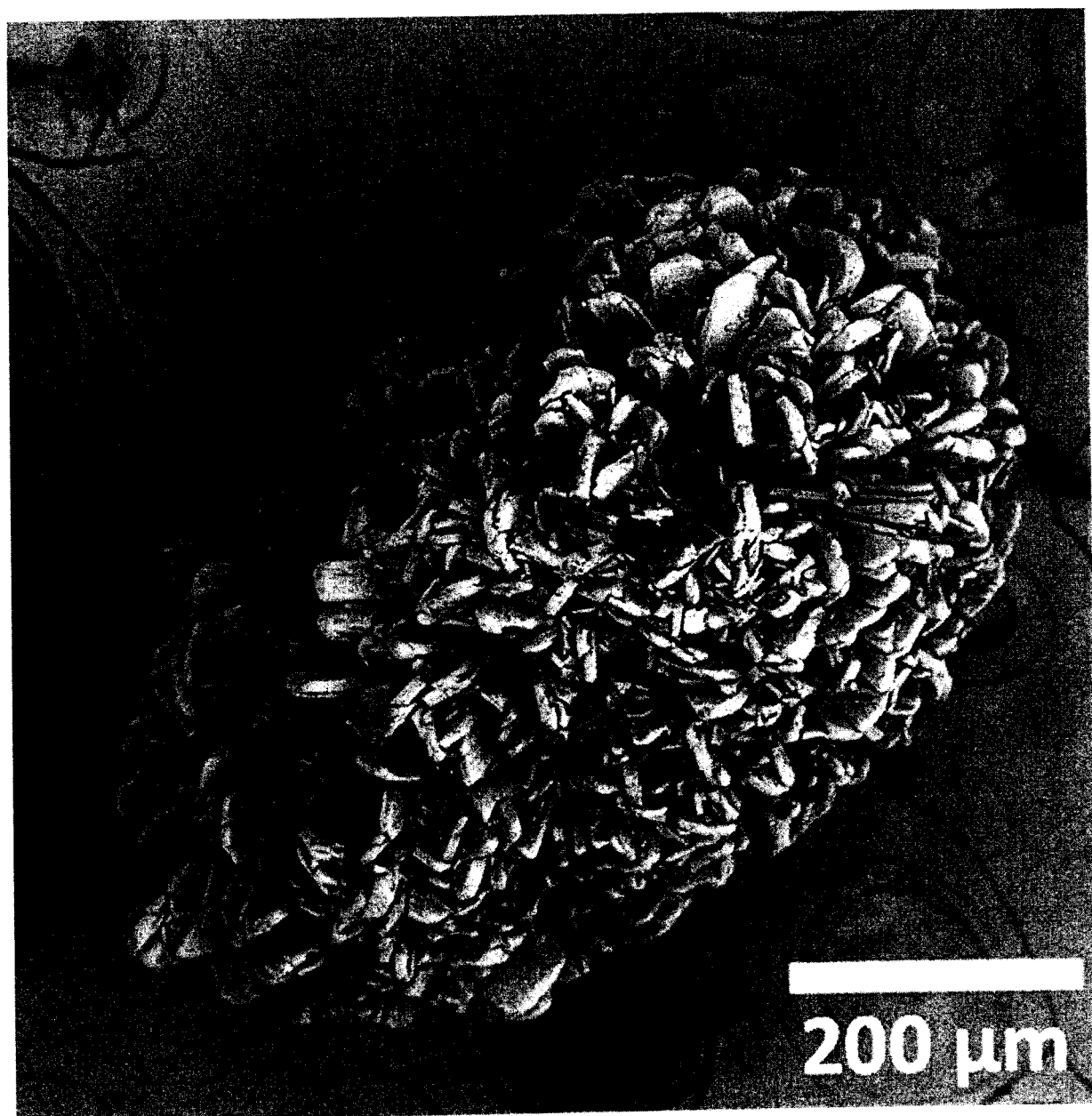
8/9



Obrázek 8.

05.04.16

9/9



Obrázek 9.