

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **237205**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **424599**

(22) Data zgłoszenia: **14.02.2018**

(51) Int. Cl.

**C07D 209/48 (2006.01)**

**C07C 39/08 (2006.01)**

**C07C 39/10 (2006.01)**

**C07C 211/46 (2006.01)**

(54)

**Sposób wytwarzania kokryształów apremilastu z pochodnymi benzenu**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

**26.08.2019 BUP 18/19**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

**22.03.2021 WUP 06/21**

(73) Uprawniony z patentu:

**CENTRUM BADAŃ MOLEKULARNYCH  
I MAKROMOLEKULARNYCH  
POLSKIEJ AKADEMII NAUK, Łódź, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**MAREK J. POTRZEBOWSKI, Łódź, PL  
MACIEJ KOSTRZEWA, Łódź, PL  
MARTA DUDEK, Warszawa, PL**

(74) Pełnomocnik:

**rzecz. pat. Michał Wróblewski**

**PL 237205 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kokryształów apremilastu.

Wytwarzanie zróżnicowanych form krystalicznych aktywnych składników leków (API) ma istotne znaczenie dla przemysłu farmaceutycznego, ponieważ pozwala na modyfikacje fizykochemicznych właściwości API bez ingerencji w ich budowę chemiczną, bez zmiany mechanizmu (istoty) oddziaływania API – organizm. Na całym świecie, w wielu laboratoriach intensywnie prowadzone są prace rozwijające techniki otrzymywania polimorfów, solwatów oraz kokryształów farmaceutycznych. Multikomponentowe układy zawierające cząsteczki leków (np. kokryształy) muszą mieć wyselekcjonowane koformery, które oprócz odpowiedniego powinowactwa do leku, muszą spełniać kryteria bezpieczeństwa w stosunku do pacjenta. Dobór kompatybilnego układu API : koformer wymaga zwykle czasochłonnych i kosztownych działań eksperymentalnych.

Apremilast należy do grupy leków będących inhibitorami fosfodiesterazy typu 4 (PDE4). Aktualnie stosowany jest w leczeniu łuszczycy, która według danych statystycznych dotyka 1–3% dorosłych osób na całym świecie. Łuszczycą w zależności od stopnia jej zaawansowania może objawiać się zmianami skórnymi o różnej powierzchni, a w jej najbardziej krytycznej odmianie powodować zapalenie stawów doprowadzając do stałego kalectwa. Oprócz objawów fizycznych równie ważne są objawy psychiczne. Nieestetyczne zaburzenia skóry, kojarzące się z zaniedbaniem, obniżają komfort życia osób na nią cierpiących powodując w skrajnych przypadkach stany depresyjne. Łuszczycą jest w dużej mierze chorobą genetyczną, która charakteryzuje się zbyt intensywnym wzrostem komórek skórnym spowodowanym nieprawidłowym funkcjonowaniem układu odpornościowego (American Journal of Clinical Dermatology April 2008, Volume 9, Issue 2, pp 111–117).

Apremilast (komercyjna nazwa Otezla®) został dopuszczony do użycia przez amerykańską agencję żywności i leków w 2014 roku objawiając niską toksyczność dla organizmu. Związek ten jest jednak czuły na działanie środowiska. Pod wpływem temperatury, środowiska kwasowego/alkalicznego i światła ulega utlenieniu i rozkładowi. Należy do dużej grupy farmaceutyków o niskiej rozpuszczalności w wodzie, co skutkuje jego słabą biodostępnością. Niekorzystną konsekwencją dla pacjentów jest konieczność przyjmowania dużych dawek leku.

Jego biodostępność można modyfikować poprzez tworzenie różnych form krystalicznych lub tworzenie układów wieloskładnikowych (kokryształy). Projektowanie kokryształów ma za zadanie zmianę właściwości fizykochemicznych apremilastu, a w konsekwencji prowadzić do poprawy biodostępności leku. Wykorzystanie do tego celu mechanochemii ma za zadanie wprowadzenie technologii ekonomicznej i ekologicznej do procesu krystalizacji, która jest wymagająca pod kątem ilości rozpuszczalników. (International Journal of Pharmaceutics 523 (2017) 410–417).

Synteza apremilastu, jego siedem polimorfów nazwanych kolejno formami A, B, C, D, E, F, G, H oraz forma amorficzna, otrzymane na drodze krystalizacji z różnych układów rozpuszczalników, została opisana w opisie patentowym US2008/004021.

W opisie patentowym IB2016/053083 zostały przedstawione cztery polimorfy apremilastu nazwane kolejno formami L, M, N, O otrzymane na drodze krystalizacji z różnych układów rozpuszczalników. Z kolei w publikacji WO2017/196192 A1 opisano nowy sposób otrzymywania form N, M, O, P.

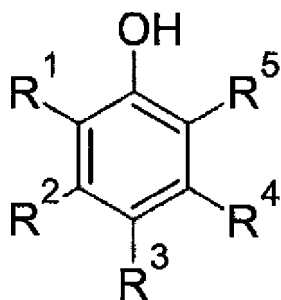
W opisie patentowym IL2014/050658 została przedstawiona forma amorficzna apremilastu ze sposobami jej otrzymania, a w WO2016/135755 A1 ujawniono sposoby otrzymywania amorficznego apremilastu, sposób otrzymywania solwatów z aniosem, metyloetyloketonem, iPLASDONE-S-630. W publikacji WO2016/169533 A1 ujawniono sposób otrzymywania solwatu z THF.

Apremilast, komercyjnie dostępny lub rekrytalizowany z rozpuszczalników organicznych ma bardzo dobrze zorganizowaną strukturę krystaliczną. W sieci krystalicznej cząsteczki między sobą połączone są licznymi niekowalencyjnymi oddziaływaniami, co stabilizuje strukturę, a jednocześnie w wielu przypadkach zamyka drogę do dalszych modyfikacji i transformacji. Rozpuszczenie kryształów apremilastu w rozpuszczalniku organicznym, w wyniku solwatacji, niszczy te subtelne oddziaływania. W ciele stałym problem jest nieco bardziej skomplikowany. Oddziaływania te można zniszczyć poprzez działania termiczne, stopienie kryształu i utworzenie układu amorficznego. W przypadku apremilastu stopienie powoduje częściową destrukcję, osłabienie oddziaływań niekowalencyjnych, ale główny motyw strukturalny jest zachowany. Taka modyfikacja, nazywana preorganizowanym apremilastem jest bardziej podatna na transformacje chemiczne w porównaniu do innych form i stanowi dogodny materiał do otrzymywania solwatomorfów i kokryształów.

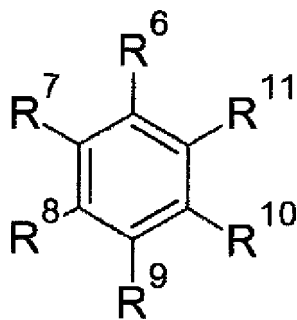
Celem wynalazku jest opracowanie sposobu wytwarzania tanich, szybkich i bezpiecznych dla środowiska dedykowanych, wieloskładnikowych krystalicznych form apremilastu, zawierających koformery z listy GRAS (Generally recognized as safe).

Sposób wytwarzania kokryształów apremilastu według wynalazku polega na tym, że apremilast przed poddaniem procesowi krystalizacji poddaje się stopieniu w temperaturze 150°C–165°C. Następnie preorganizowany apremilast przenosi do naczynia agatowego, dodaje będący benzenem lub jego pochodną koformer A lub B w stosunku molowym 1:0,5 oraz 10 µl wody na każde 100 mg apremilastu i otrzymaną mieszaninę poddaje się następnie rozcieraniu w młynie kulowym.

Korzystnie koformerem A jest fenol

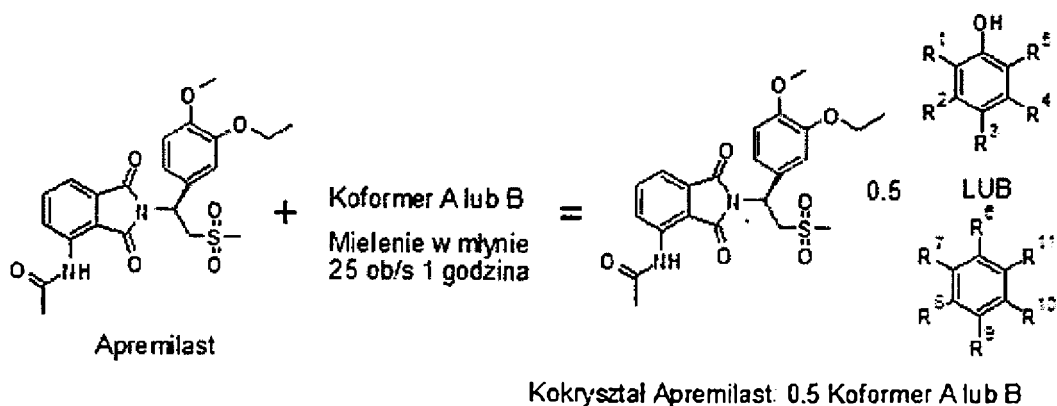


który w pozycjach R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> może być podstawiony grupami hydroksylowymi. W innym korzystnym przykładzie wykonania koformerem B są pochodne benzenu



które w pozycjach R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> mogą być podstawione grupami nitrowymi, metoksyłowymi lub halogenem (chlorem lub bromem). Rozcieranie mieszaniny w młynie kulowym, korzystnie o objętości 5 ml, na maksymalnie 300 mg produktu, w którego naczyniu znajduje się kula o średnicy 7 mm, prowadzi się przez 1 godzinę z częstotliwością 25 obrotów/sekundę.

Sposób postępowania według wynalazku przedstawiono równaniem:



Wynalazek przedstawiono w przykładach wykonania na rysunku, na którym fig. 1 przedstawia widmo <sup>13</sup>C CP/MAS NMR kokryształu apremilastu i katecholu, fig. 2 przedstawia profil DSC kokryształu apremilastu i katecholu, fig. 3 przedstawia widmo <sup>13</sup>C CP/MAS NMR kokryształu apremilastu i rezorcyny,

fig. 4 przedstawia profil DSC kokryształu apremilastu i rezorcyny, fig. 5 przedstawia widmo  $^{13}\text{C}$  CP/MAS NMR kokryształu apremilastu i pirogallolu, fig. 6 przedstawia profil DSC kokryształu apremilastu i pirogallolu. Fig. 7 przedstawia widma  $^{13}\text{C}$  CP/MAS NMR, odpowiednio A) apremilastu krystalizowanego z toluenu, B) apremilastu ogrzewanego do temp 135 C i C) apremilastu stopionego w temp. 170°C i schłodzonego do temp. pokojowej w wyniku czego powstał apremilast preorganizowany, fig. 8 przedstawia dyfraktogram PXRD kokryształu apremilastu i katecholu, fig. 9 przedstawia dyfraktogram PXRD kokryształu apremilastu i rezorcyny, fig. 10 przedstawia dyfraktogram PXRD kokryształu apremilastu i pirogallolu, fig. 11 przedstawia widmo  $^{13}\text{C}$  CP/MAS NMR kokryształu apremilastu z p-nitroaniliną, fig. 12 przedstawia profil DSC kokryształu apremilastu z p-nitroaniliną, fig. 13 przedstawia dyfraktogram PXRD kokryształu apremilastu z p-nitroaniliną, fig. 14 przedstawia widmo  $^{13}\text{C}$  CP/MAS NMR kokryształu apremilastu z p-metoksyaniliną, fig. 15 przedstawia profil DSC kokryształu apremilastu z p-metoksyaniliną, fig. 16 przedstawia dyfraktogram PXRD kokryształu apremilastu z p-metoksyaniliną, fig. 17 przedstawia widmo  $^{13}\text{C}$  CP/MAS NMR kokryształu apremilastu z p-bromoaniliną, fig. 18 przedstawia profil DSC kokryształu apremilastu z p-bromoaniliną, fig. 19 przedstawia dyfraktogram PXRD kokryształu apremilastu z p-bromoaniliną, fig. 20 przedstawia widmo  $^{13}\text{C}$  CP/MAS NMR kokryształu apremilastu z p-chloroaniliną, fig. 21 przedstawia profil DSC kokryształu apremilastu z p-chloroaniliną, fig. 22 przedstawia dyfraktogram PXRD kokryształu apremilastu z p-chloroaniliną.

#### **Przykład I**

100 mg apremilastu w naczyniu ceramicznym umieszczono w piecu i podgrzano do temperatury 160°C. Po ostudzeniu i wyjęciu z pieca, do substratu dodano 11,96 mg katecholu oraz 10  $\mu\text{l}$  wody. Mieszaninę przeniesiono do naczynia agatowego, zaopatrzone w kulkę o średnicy 7 mm i mieszano w młynie kulowym z częstotliwością 25 obrotów/sekundę przez 1 godzinę. Otrzymany produkt to kokryształ apremilastu z katecholem, co potwierdzają widma  $^{13}\text{C}$  CP/MAS NMR, profil DSC oraz dyfraktogram PXRD.

#### **Przykład II**

100 mg apremilastu w naczyniu ceramicznym umieszczono w piecu i podgrzano do temperatury 160°C. Po ostudzeniu i wyjęciu z pieca, do substratu dodano 11,96 mg rezorcyny oraz 10  $\mu\text{l}$  wody. Mieszaninę przeniesiono do naczynia agatowego, zaopatrzone w kulkę o średnicy 7 mm i mieszano w młynie kulowym z częstotliwością 25 obrotów/sekundę przez 1 godzinę. Otrzymany produkt to kokryształ apremilastu z rezorcyną, co potwierdzają widma  $^{13}\text{C}$  CP/MAS NMR profil DSC oraz dyfraktogram PXRD.

#### **Przykład III**

100 mg apremilastu w naczyniu ceramicznym umieszczono w piecu i podgrzano do temperatury 160°C. Po ostudzeniu i wyjęciu z pieca, do substratu dodano 13,71 mg pirogallolu oraz 10  $\mu\text{l}$  wody. Mieszaninę przeniesiono do naczynia agatowego, zaopatrzone w kulkę o średnicy 7 mm i mieszano w młynie kulowym z częstotliwością 25 obrotów/sekundę przez 1 godzinę. Otrzymany produkt to kokryształ apremilastu z pirogallolem, co potwierdzają widma  $^{13}\text{C}$  CP/MAS NMR profil DSC oraz dyfraktogram PXRD.

#### **Przykład IV**

100 mg apremilastu rozpuszczono w kolbie kulistej w 10 ml THF, do której dodano 25 ml heksanu i poddano procesowi krystalizacji w temp. pokojowej przez 7 dni. Następnie zdekantowano roztwór z krysztalów, które przeniesiono na bibułę i suszono przez 1 dzień w temp. pokojowej. Apremilast oraz 11,96 mg katecholu przeniesiono do naczynia agatowego i dodano 10  $\mu\text{l}$  wody. Naczynie zaopatrzone w kulkę o średnicy 7 mm i mieszano w młynie kulowym z częstotliwością 25 obrotów/sekundę przez 1 godzinę. Otrzymany produkt to kokryształ apremilastu z katecholem, co potwierdzają widma  $^{13}\text{C}$  CP/MAS NMR, profil DSC oraz dyfraktogram PXRD.

#### **Przykład V**

100 mg apremilastu w naczyniu ceramicznym umieszczono w piecu i podgrzano do temperatury 160°C. Po ostudzeniu i wyjęciu z pieca, do substratu dodano 15,01 mg p-nitroaniliny oraz 10  $\mu\text{l}$  wody. Mieszaninę przeniesiono do naczynia agatowego, zaopatrzone w kulkę o średnicy 7 mm i mieszano w młynie kulowym z częstotliwością 25 obrotów/sekundę przez 1 godzinę. Otrzymany produkt to kokryształ apremilastu z p-nitroaniliną, co potwierdzają widma  $^{13}\text{C}$  CP/MAS NMR, profil DSC oraz dyfraktogram PXRD.

#### **Przykład VI**

100 mg apremilastu w naczyniu ceramicznym umieszczono w piecu i podgrzano do temperatury 160°C. Po ostudzeniu i wyjęciu z pieca, do substratu dodano 13,39 mg p-metoksyaniliny oraz 10  $\mu\text{l}$

wody. Mieszaninę przeniesiono do naczynia agatowego, zaopatrzone w kulkę o średnicy 7 mm i mieszano w młynie kulowym z częstotliwością 25 obrotów/sekundę przez 1 godzinę. Otrzymany produkt to kokryształ apremilastu z p-metoksyaniliną, co potwierdzają widma  $^{13}\text{C}$  CP/MAS NMR, profil DSC oraz dyfraktogram PXRD.

#### Przykład VII

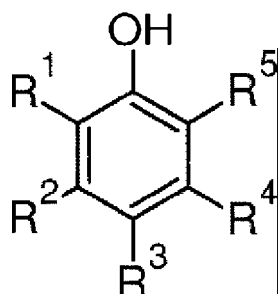
100 mg apremilastu w naczynku ceramicznym umieszczono w piecu i podgrzano do temperatury  $160^{\circ}\text{C}$ . Po ostudzeniu i wyjęciu z pieca, do substratu dodano 18,70 mg p-bromoaniliny oraz  $10\ \mu\text{l}$  wody. Mieszaninę przeniesiono do naczynia agatowego, zaopatrzone w kulkę o średnicy 7 mm i mieszano w młynie kulowym z częstotliwością 25 obrotów/sekundę przez 1 godzinę. Otrzymany produkt to kokryształ apremilastu z p-bromoaniliną, co potwierdzają widma  $^{13}\text{C}$  CP/MAS NMR, profil DSC oraz dyfraktogram PXRD.

#### Przykład VIII

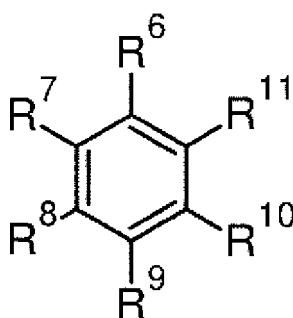
100 mg apremilastu w naczynku ceramicznym umieszczono w piecu i podgrzano do temperatury  $160^{\circ}\text{C}$ . Po ostudzeniu i wyjęciu z pieca, do substratu dodano 13,87 mg p-chloroaniliny oraz  $10\ \mu\text{l}$  wody. Mieszaninę przeniesiono do naczynia agatowego, zaopatrzone w kulkę o średnicy 7 mm i mieszano w młynie kulowym z częstotliwością 25 obrotów/sekundę przez 1 godzinę. Otrzymany produkt to kokryształ apremilastu z p-chloroaniliną, co potwierdzają widma  $^{13}\text{C}$  CP/MAS NMR, profil DSC oraz dyfraktogram PXRD.

### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kokryształów apremilastu z pochodnymi benzenu, **znamienny tym**, że apremilast przed poddaniem procesowi krystalizacji poddaje się stopieniu w temperaturze  $150^{\circ}\text{--}165^{\circ}\text{C}$ , następnie preorganizowany apremilast przenosi się do naczynia agatowego, dodaje będący benzenem lub jego pochodną koformer A lub B w stosunku molowym 1:0,5 oraz wodę w ilości  $10\ \mu\text{l}$  na każde 100 mg apremilastu i otrzymaną mieszaninę poddaje się rozcieńczeniu w młynie kulowym.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że koformerem A jest fenol:



- który w pozycjach R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> może być podstawiony grupami hydroksylowymi.
3. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że podstawiony fenol jest wybrany spośród katecholu, rezorcyny i pirogallolu.
  4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że koformerem B są pochodne benzenu



które w pozycjach R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> mogą być podstawione grupami aminowymi, metoksyłowymi, nitrowymi, halogenem.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że rozcieranie mieszaniny wykonywane jest w młyńcu kulowym o objętości 5 ml, na maksymalnie 300 mg produktu, w którego naczynku znajduje się kula o średnicy 7 mm.
6. Sposób według zastrz. 1 albo 5, **znamienny tym**, że rozcieranie w młyńcu kulowym prowadzi się przez 1 godzinę z częstotliwością 25 obrotów/sekundę.

### Rysunki

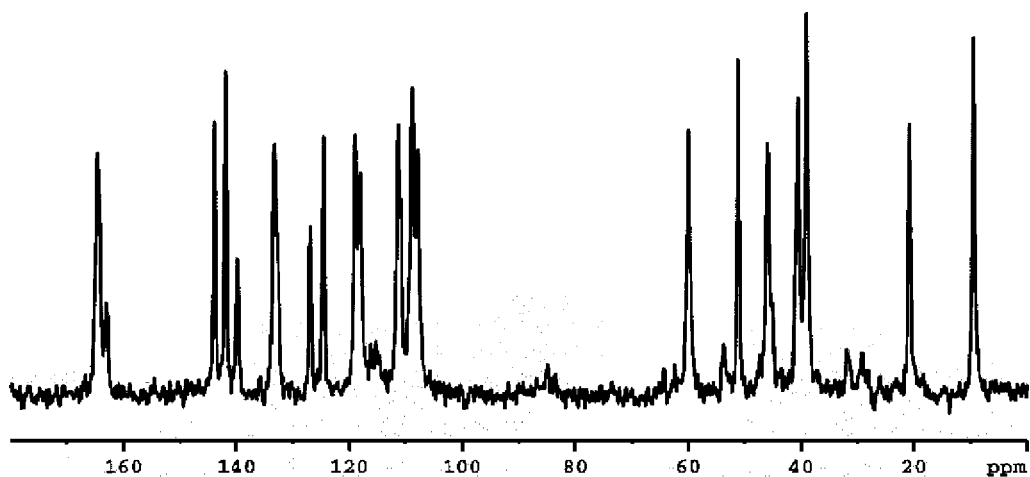


Fig. 1

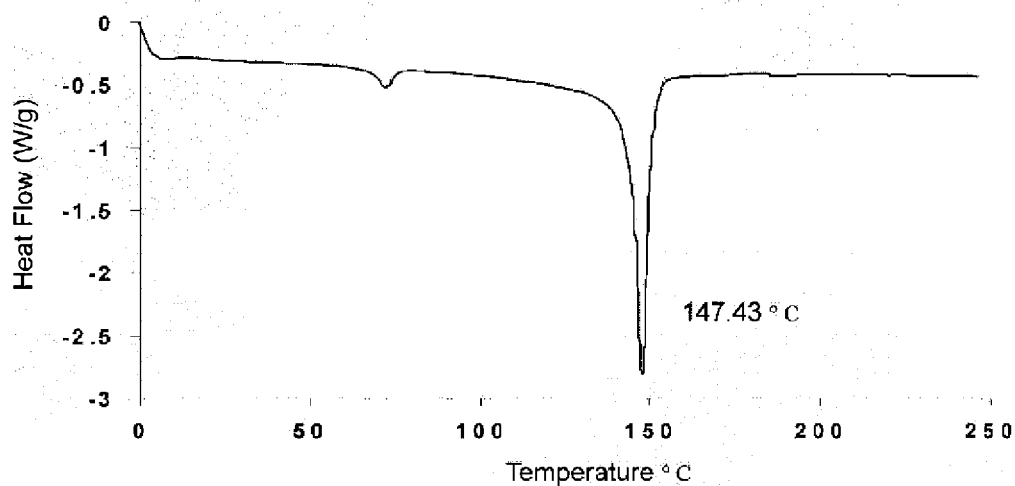


Fig. 2

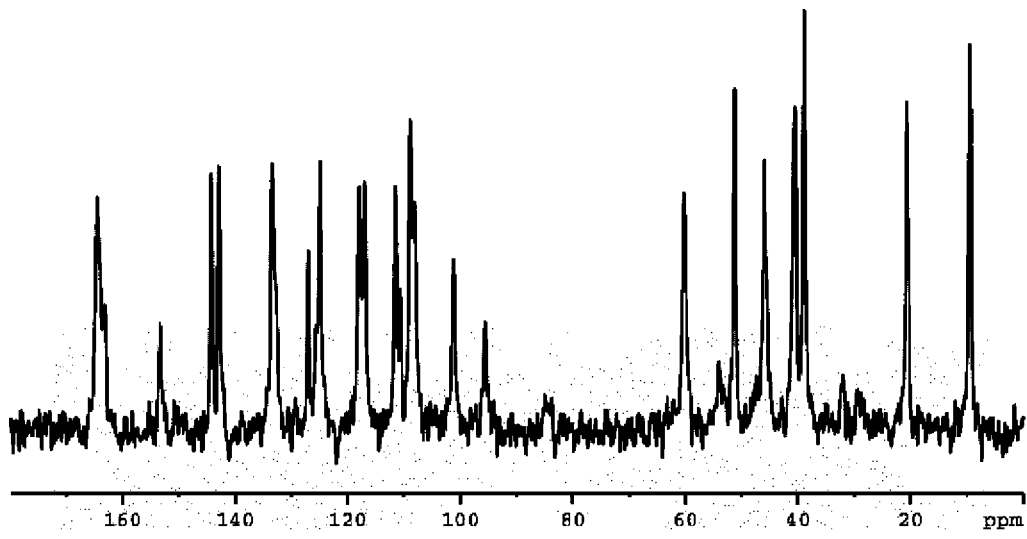


Fig. 3

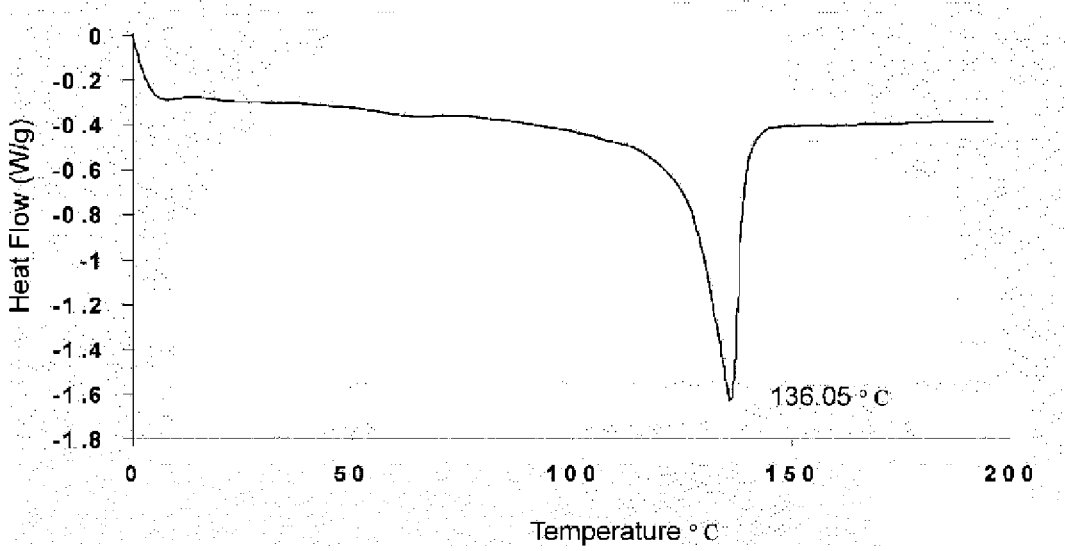


Fig. 4

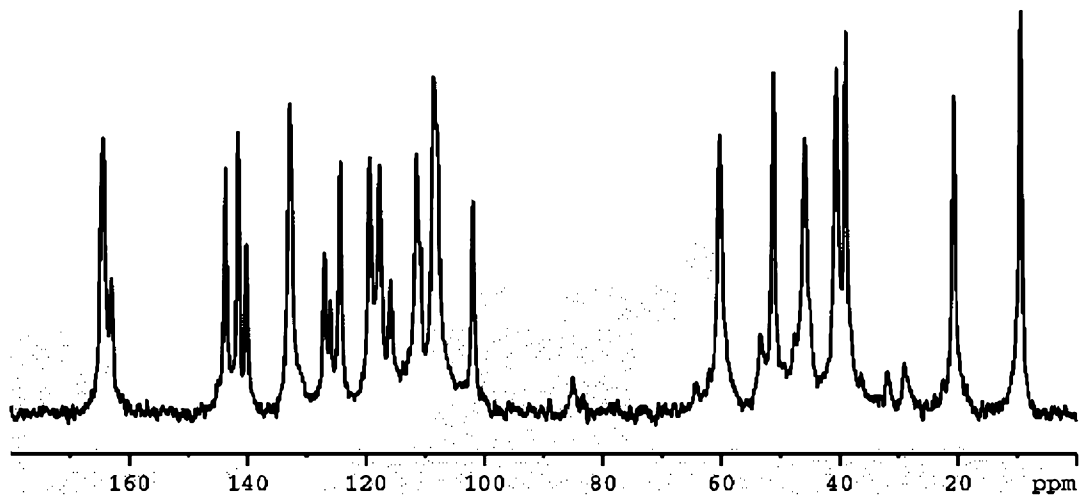


Fig. 5

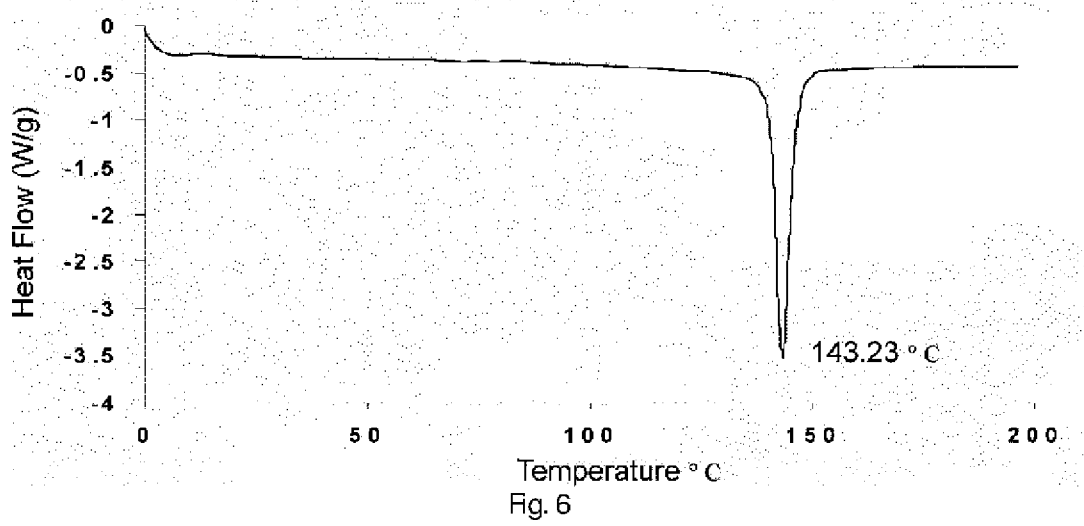


Fig. 6

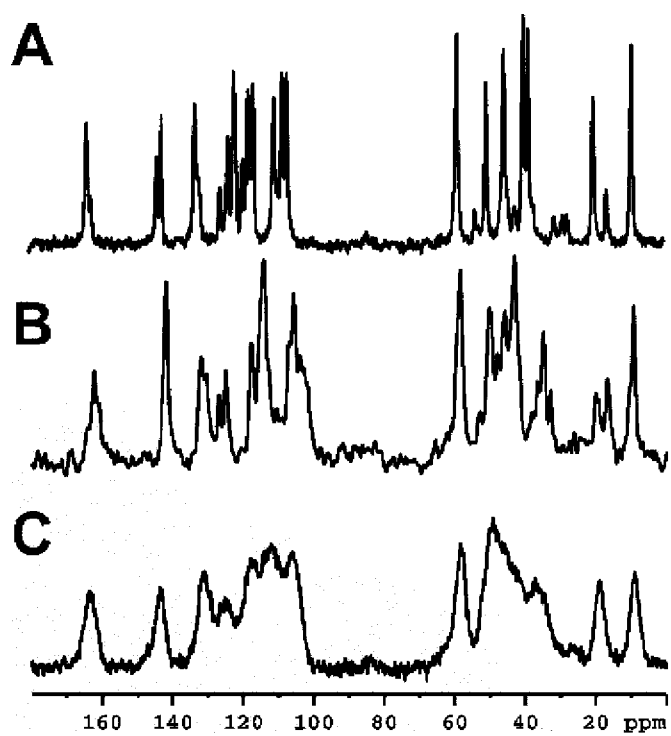


Fig. 7

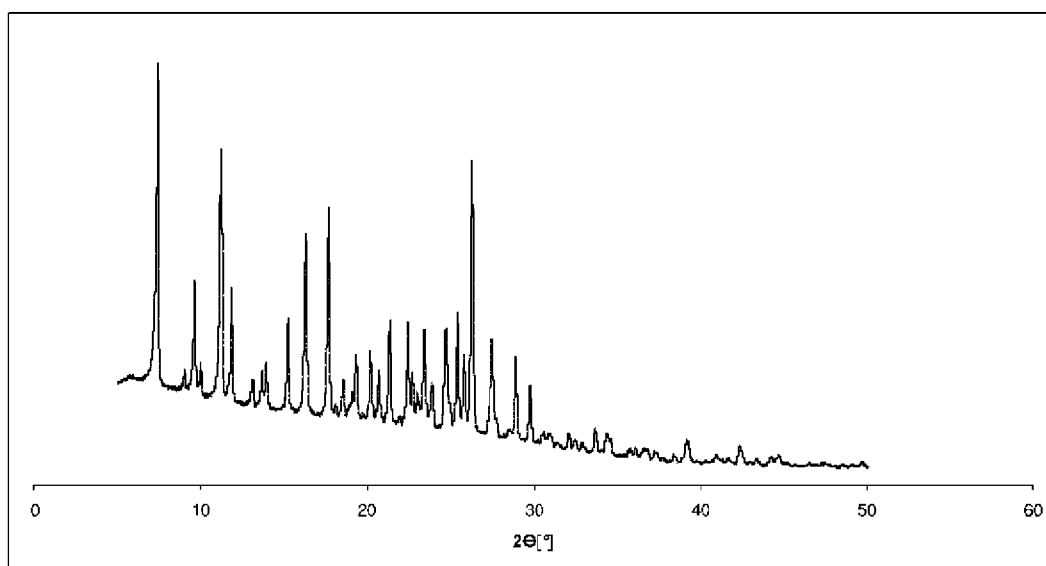


Fig. 8

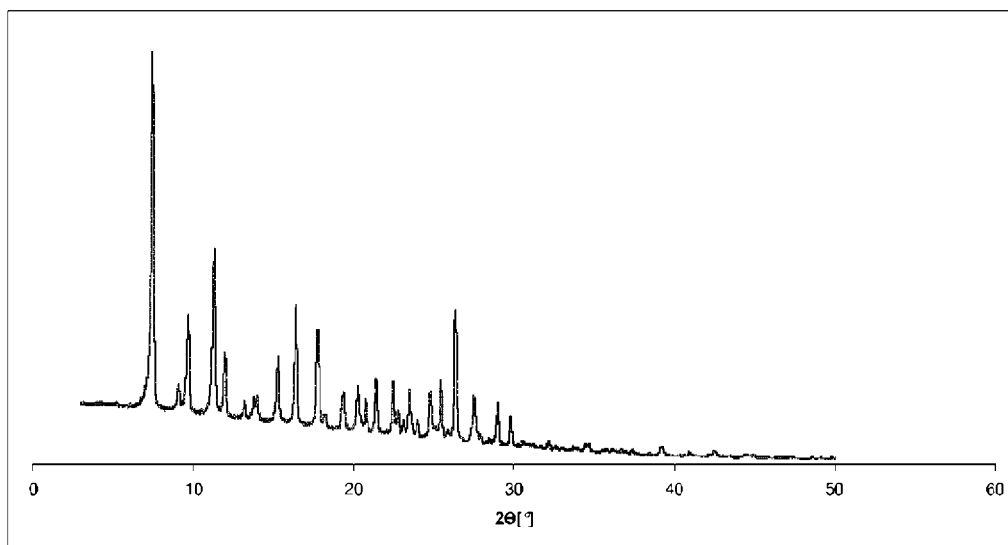


Fig. 9

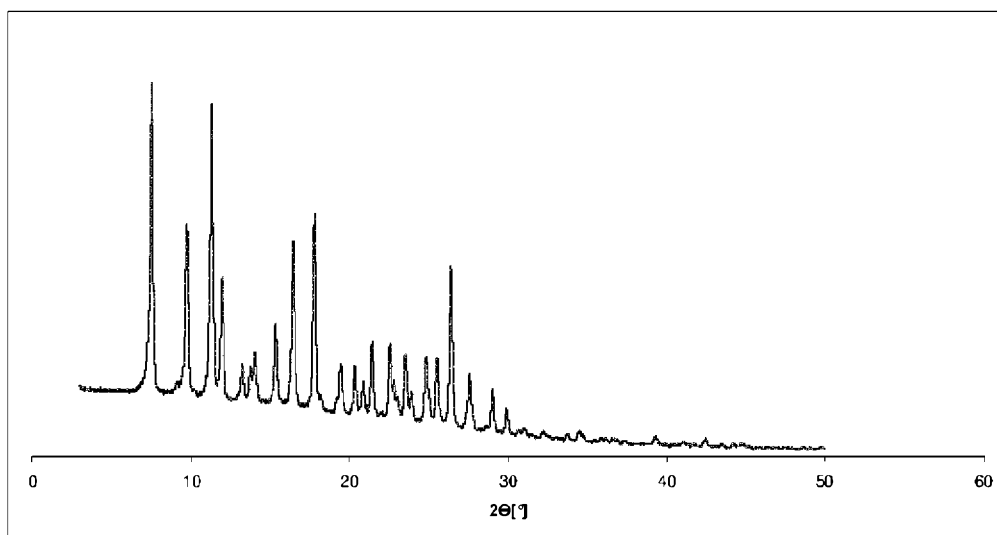


Fig. 10

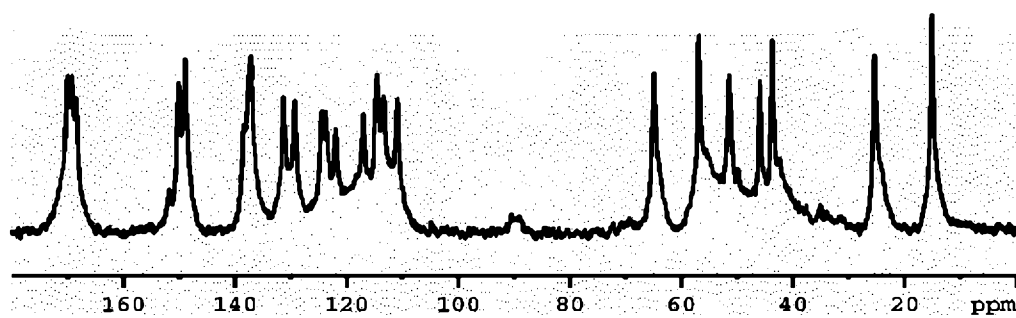


Fig. 11

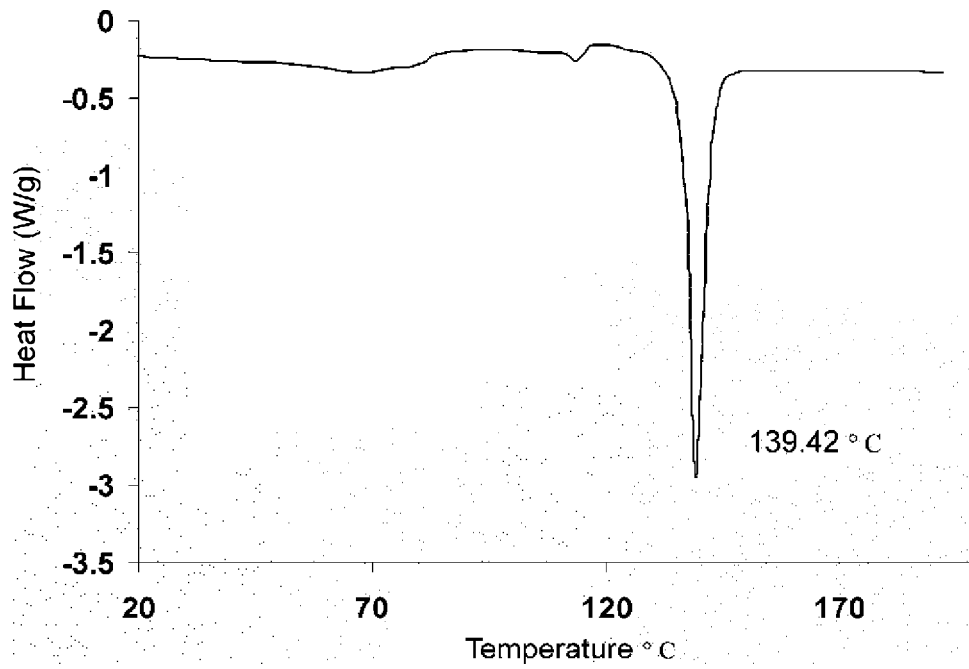


Fig. 12

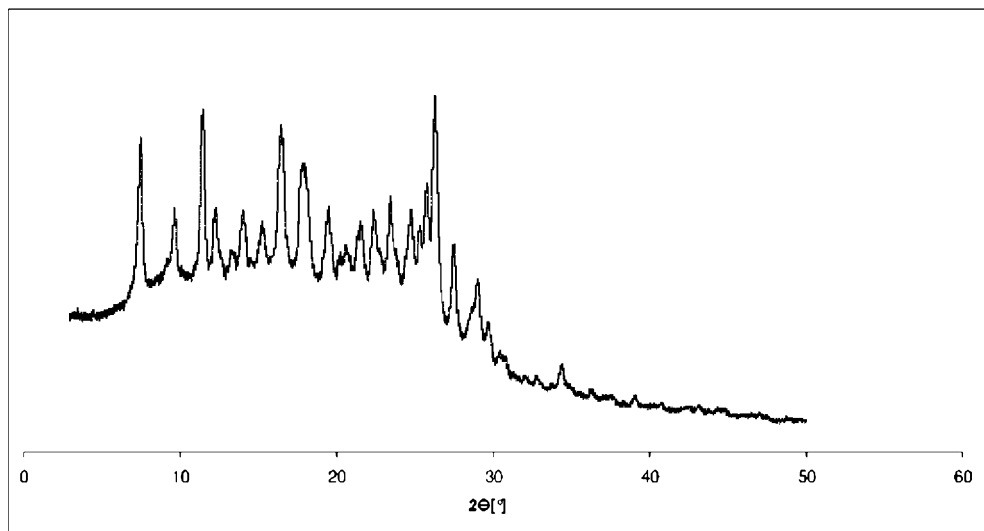


Fig. 13

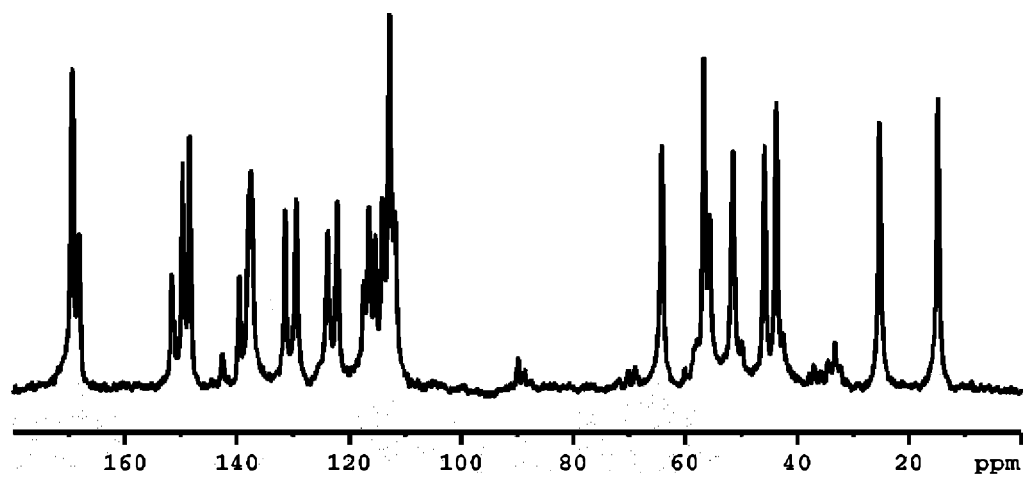


Fig. 14

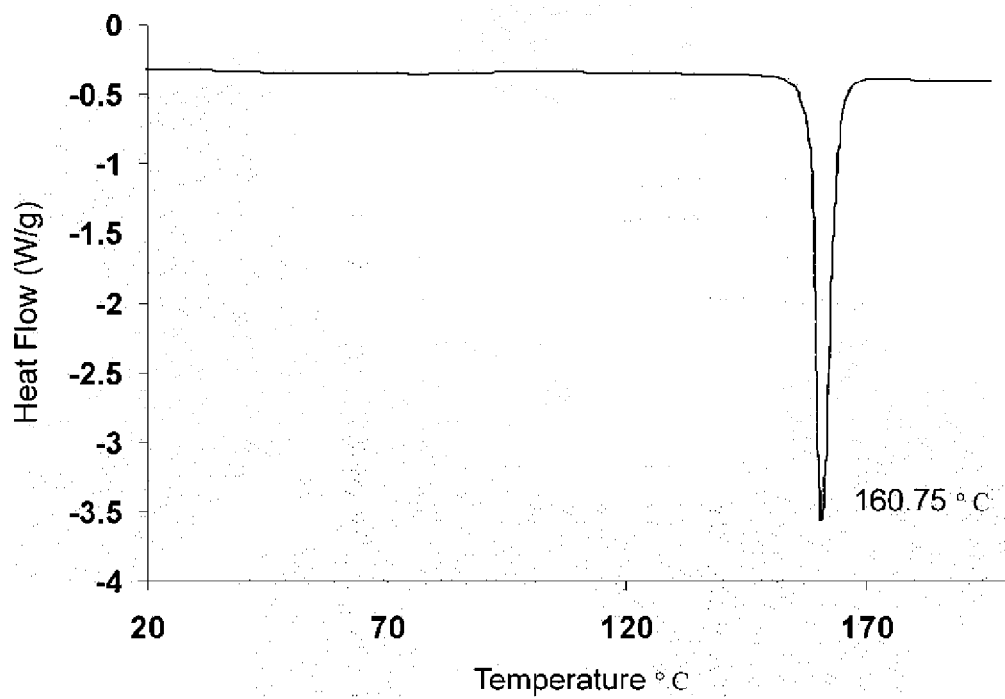


Fig. 15

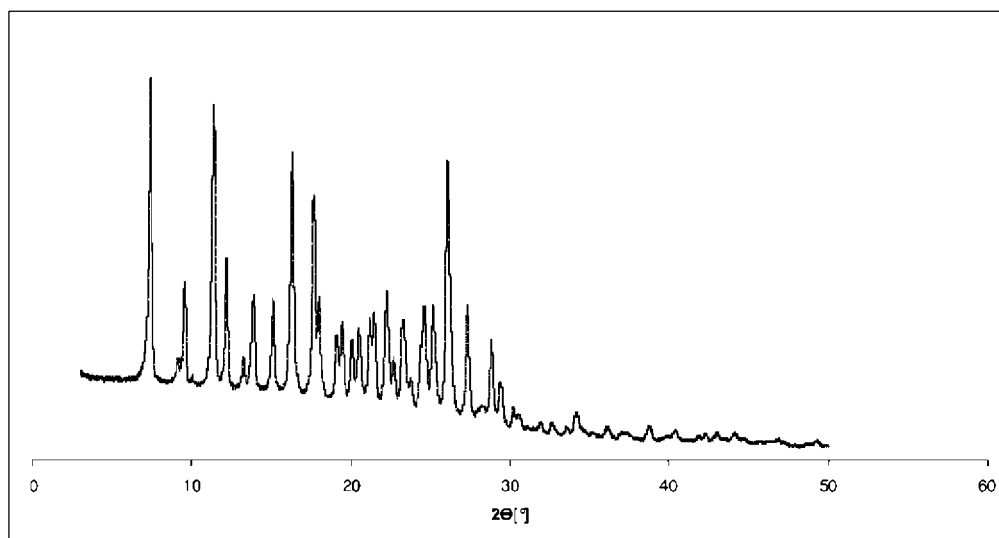


Fig. 16

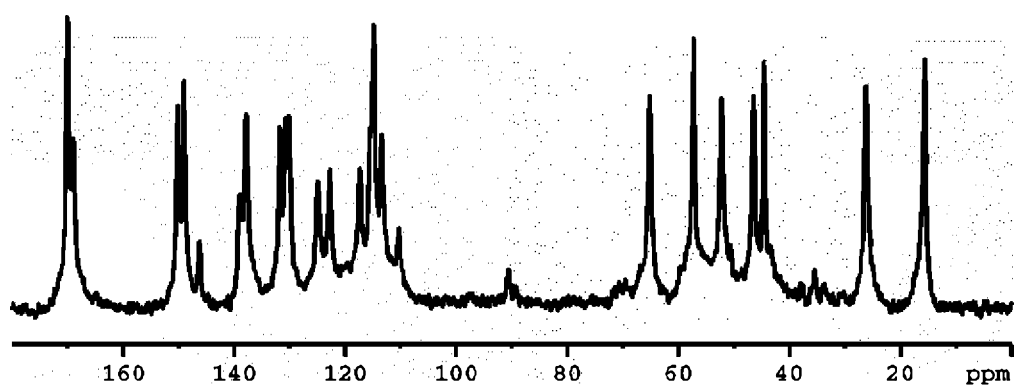


Fig. 17

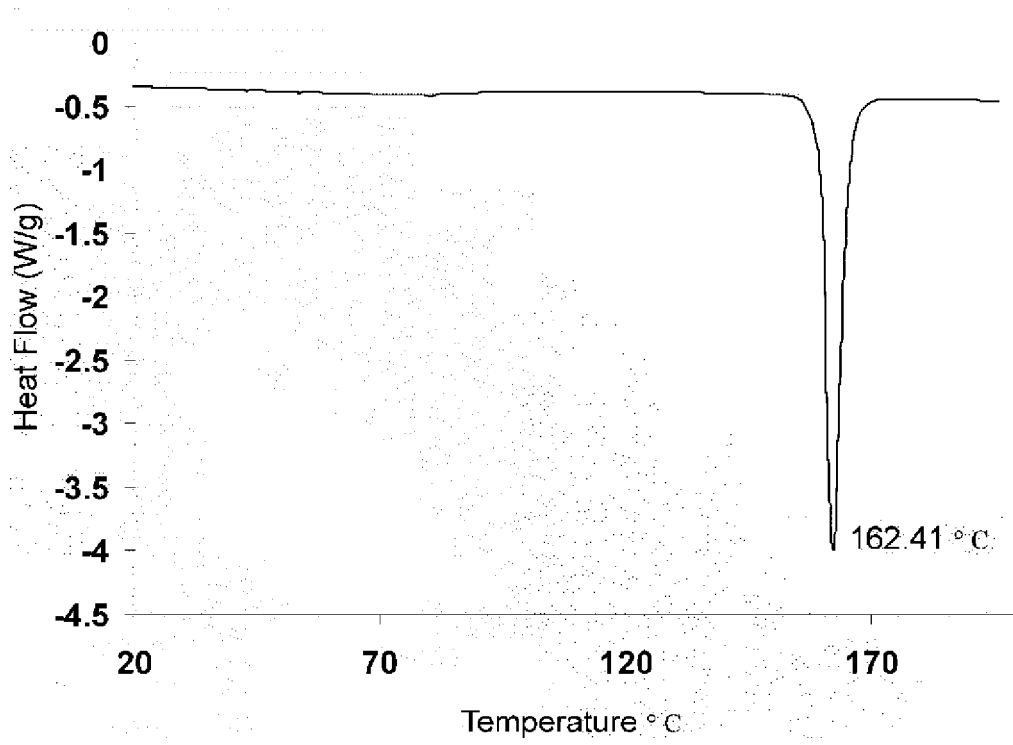


Fig. 18

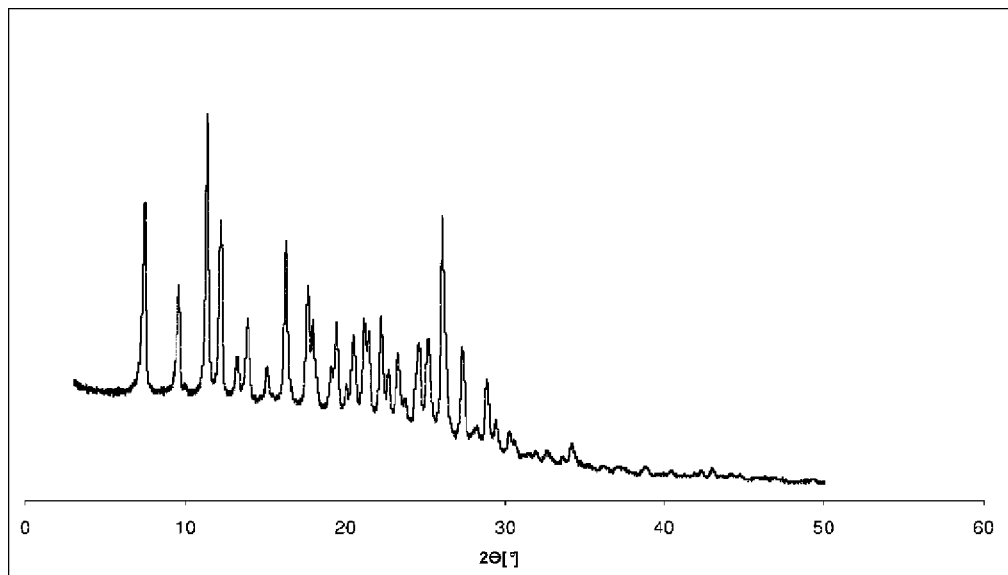


Fig. 19

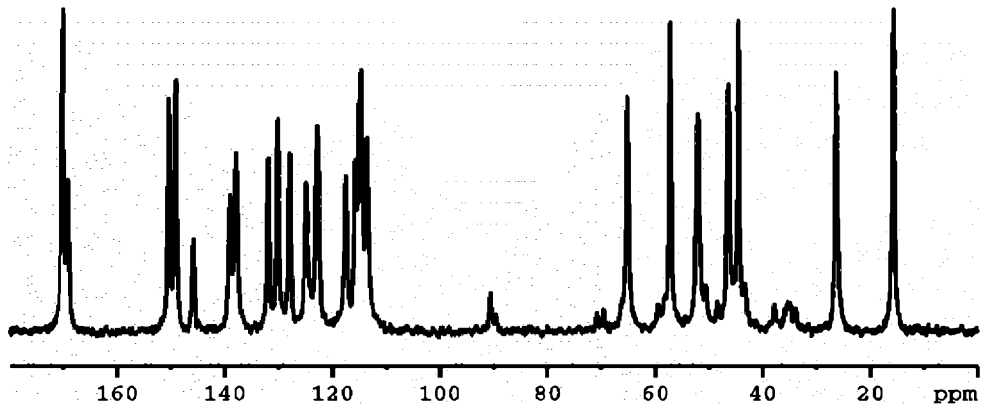


Fig. 20

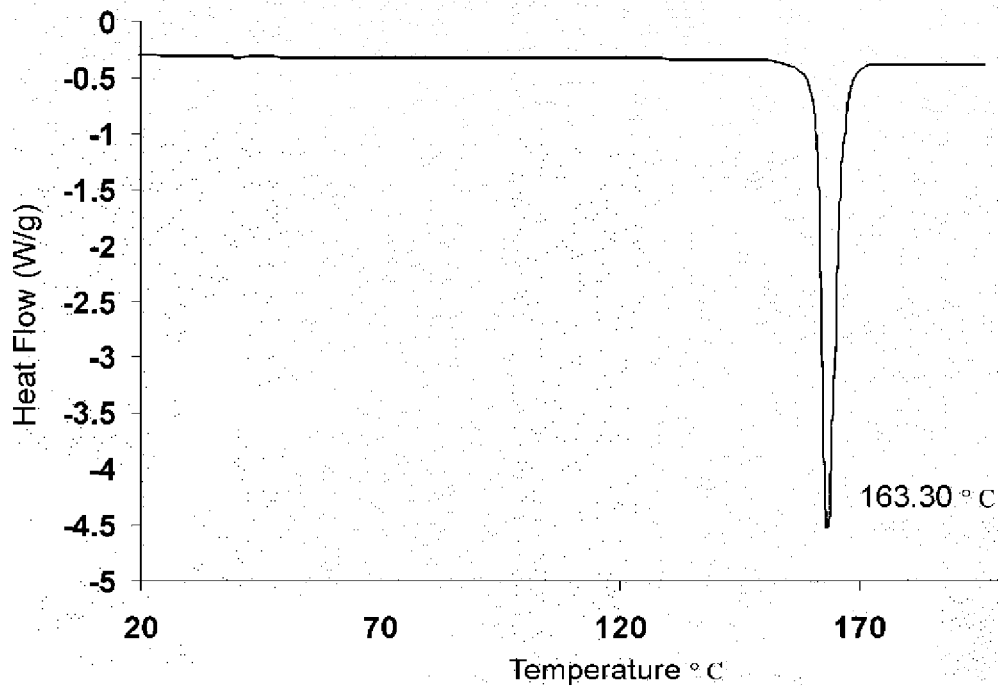


Fig. 21

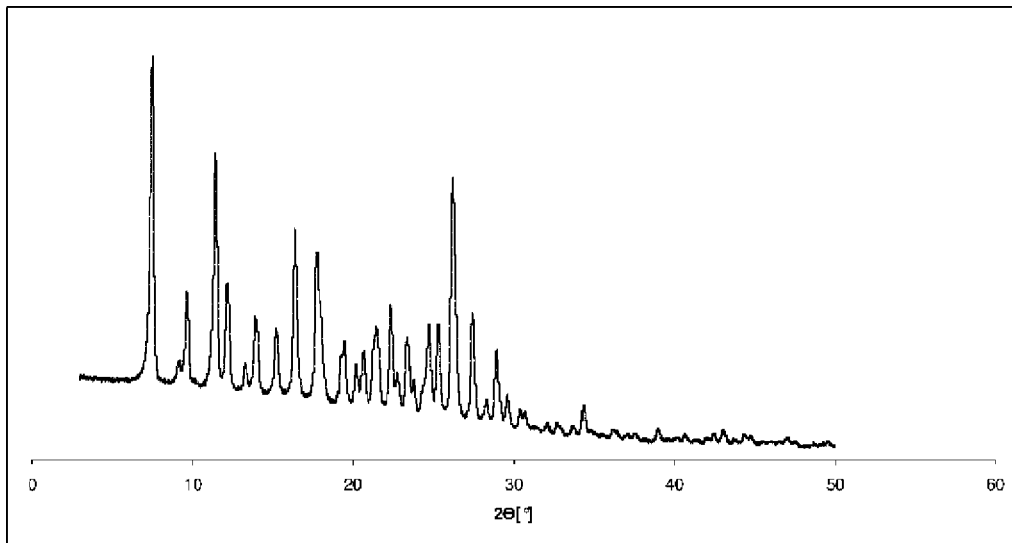


Fig. 22