

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2016-5

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06.01.2016**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **19.07.2017**
(Věstník č. 29/2017)

C07D 209/48 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

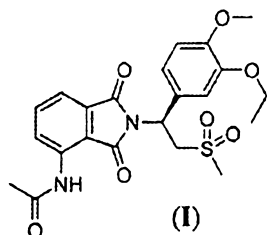
(71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Iva Obadalová, Praha 6, CZ
Ondřej Dammer, Hostivice, CZ
Lukáš Krejčík, Praha 9- Vinoř, CZ
Petr Lehnert, Praha 10, CZ
Anna Kluk, Praha 10, CZ
Daniel Pěček, Brno, CZ

(74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttman
Patentové, známkové a advokátní kanceláře, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

(54) Název přihlášky vynálezu:
Způsoby přípravy amorfního apremilastu

(57) Anotace:
Řešení se týká amorfního apremilastu vzorce I, (S)-2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-methylsulfonylethyl]-4-acetylaminoisoindolin-1,3-dionu, konkrétně způsobů přípravy amorfního apremilastu ze solvátu apremilastu s tetrahydrofuranem, jeho charakterizace a použití ve farmaceutické kompozici.

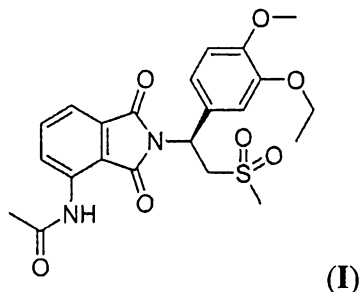


(I)

Způsoby přípravy amorfního apremilastu

Oblast techniky

Vynález se týká amorfního apremilastu vzorce I, (S)-2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)-2-methylsulfonylethyl]-4-acetylaminoisoindolin-1,3-dionu,



konkrétně způsobů přípravy amorfního apremilastu ze solvátu apremilastu s tetrahydrofuranem, jejich charakterizaci a použití ve farmaceutické kompozici.

Dosavadní stav techniky

Apremilast je nový inhibitor fosfodiesterázy PDE-4, tedy zástupce lékové skupiny, jež se prozatím snažila prosadit především v léčbě chronické obstrukční plicní nemoci. Apremilast způsobuje potlačení protizánětlivých cytokinů a chemokinů (TNF- α , IL-23, CXCL9 či CXCL10). Na rozdíl od biologických látek působících neutralizačně na již vzniklé proinflamační působky, apremilast přímo moduluje jejich tvorbu, interferuje rovněž s tvorbou leukotrienu LTB₄, indukibilní syntázy NO (iNOS) či metaloproteináz (MMP). Jedná se o novou malou molekulu pro perorální použití.

Poprvé byl apremilast v opticky čisté formě popsán v patentové přihlášce WO2003080049 pomocí ¹H, ¹³C NMR a chirálního HPLC. Experimentem provedeným podle příkladu uvedeného v této přihlášce byl získán apremilast forma B. Tato forma je pomocí RTG práškové difrakce a termických metod popsána v následující patentové přihlášce WO2009120167, která popisuje formy A až G a amorfní formu. Formy A, B a F jsou zde popsány jako čisté polymorfní formy apremilastu, formy C, D, E a G jako solváty apremilastu (forma C - toluen, forma D - dichlormethan, forma E - acetonitril, forma G - ethylacetát). Forma C je v patentové přihlášce WO2009120167 prezentována jako toluenový solvát, který obsahuje 3 molární ekvivalenty toluenu na jeden mol apremilastu. Při reprodukci formy C byla získána forma, která svým RTG práškovým záznamem souhlasí se záznamem formy C z patentové přihlášky WO2009120167, ale termickými metodami a ¹H NMR měřením byl zjištěn obsah toluenu 0,5 molární ekvivalent. Podle našich závěrů se tudíž jedná o toluenový hemisolvát apremilastu.

Forma D je v patentové přihlášce WO2009120167 prezentována jako dichlormethanový solvát, který obsahuje 2,5 molárních ekvivalentů dichlormethanu na jeden mol apremilastu. Při reprodukci formy D byla získána forma, která svým RTG práškovým záznamem opět souhlasí se záznamem formy D z patentové přihlášky WO2009120167, ale termickými metodami a ^1H NMR měřením byl zjištěn obsah dichlormethanu 1 molární ekvivalent. Podle našich závěrů se tudíž jedná o dichlormethanový solvát apremilastu v molárním poměru 1 : 1.

Forma E je v patentové přihlášce WO2009120167 prezentována jako acetonitrilový solvát a forma G jako ethylacetátový solvát. Oba tyto solváty jsou v patentové přihlášce charakterizovány pomocí RTG práškového záznamu a záznamů termických metod.

Patentová přihláška WO2009120167 zmiňuje v popisu ještě vznik další formy, formy H, ke které však neuvádí žádné další bližší údaje.

V patentové přihlášce PV 2015-277 je popsána krystalická forma I-1 apremilastu jakožto tetrahydrofuranový solvát apremilastu. Je zde charakterizace této formy pomocí XRPD a termických metod a také příprava této formy.

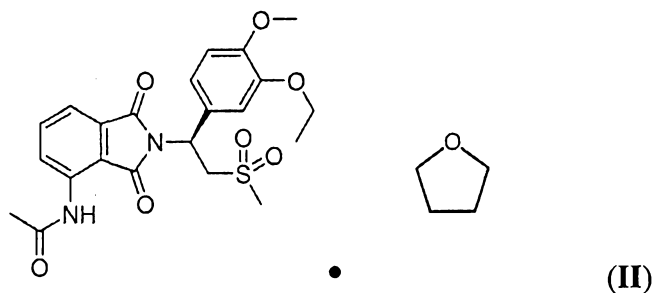
Podstata vynálezu

Apremilast je látka velmi špatně rozpustná ve vodě. Hlavní snahou je tedy nalézt formu, která by byla co nejvíce rozpustná ve vodě a tím vykazovala co nejvyšší biodostupnost léčiva v organismu. Takovou formou je amorfní apremilast.

Předmětem tohoto vynálezu jsou způsoby přípravy amorfního apremilastu z krystalické formy I-1 apremilastu. Amorfní apremilast lze z krystalické formy I-1 připravovat několika způsoby, například sušením ve vakuové sušárně, srážením nebo sprejovým sušením. Takto získaná amorfní forma apremilastu je s výhodou použita ve farmaceutické kompozici.

Podrobný popis vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu jsou způsoby přípravy amorfního apremilastu z krystalické formy I-1 (THF solvátu apremilastu), vzorce II a jejich použití ve farmaceutické formulaci.



Krystalická forma I-1 apremilastu vyniká snadným způsobem přípravy, vysokou krystalinitou a vysokou čistící schopností, lze ji tedy s výhodou využít pro přípravu vysoce čistého apremilastu. Při způsobu přípravy amorfnní formy apremilastu z krystalické formy I-1 lze pak použít několik způsobů přípravy.

Sušením krystalické formy I-1 apremilastu ve vakuu lze připravit amorfnní formu apremilastu. Pro sušení lze použít teploty v rozmezí 60 °C až 100 °C a vakuum v rozmezí 1 až 50 kPa po dobu minimálně 5 hodin. Ideálně probíhá sušení při teplotě 80 °C a vakuu 10 kPa po dobu 20 až 30 hodin.

Takto připravená amorfnní forma apremilastu vykazuje teplotu skelného přechodu 71 až 74 °C (DSC).

Dalším způsobem jak lze připravit amorfnní apremilast z krystalické formy I-1 je sprejové sušení. Odstranění rozpouštědla pomocí sprejové sušárny bylo provedeno za pomoci laboratorní sprejové sušárny BUCHI B290. Průtok nosného plynu 40 m³/hod., teplota na vstupu 120 °C, teplota na výstupu 55 °C, rychlost dávkování roztoku 20 %, aspirátor 85 %, teplota kondenzační smyčky 0 °C.

DSC analýzou byla zjištěna teplota skelného přechodu amorfnního apremilastu připraveného sprejovým sušením 73 až 77 °C.

Pravděpodobně nejhodnotnější způsobem přípravy amorfnního apremilastu z krystalické formy I-1 apremilastu je srážení roztoku apremilastu do antisolventu.

U amorfnní formy apremilastu připravené procesem srážení do antisolventu byla DSC analýzou zjištěna teplota skelného přechodu v rozmezí 76 až 80 °C.

Příprava amorfnní formy z krystalické formy I-1 apremilastu procesem srážení do antisolventu zahrnuje následující kroky:

- a/ rozpuštění a/nebo disperze apremilastu v rozpouštědle;
- b/ přidání roztoku apremilastu do antisolventu;
- c/ odstranění rozpouštědel ze směsi z kroku b/.

Pro rozpuštění formy I-1 apremilastu v kroku a/ lze obecně použít alkoholy R-OH, ketony R-CO-R, estery R-COOR nebo jejich směsi, přičemž substituent R může být C1 až C4 uhlíkatý řetězec. Jako velmi dobré rozpouštědlo lze s výhodou použít aceton. Toto rozpouštění může probíhat za libovolné teploty, s výhodou však při 20 až 25 °C.

Krok b/, přidávání roztoku apremilastu do antisolventu vyžaduje intenzivní míchání a teplotní rozmezí s výhodou -5 až 10 °C. Poměr objemů rozpouštědel (rozpuštědlo z kroku a/ vůči antisolventu z kroku b/) lze použít v rozmezí 1 : 5 až 1 : 30, s výhodou však poměr v rozmezí 1 : 10 až 1 : 20.

Jako antisolvent lze v kroku b/ použít organická rozpouštědla, ve kterých je apremilast špatně rozpustný, například ethery R-O-R (kde substituent R může být C2 až C5 uhlíkatý řetězec), uhlovodíky (např. pentan, heptan) nebo voda. Vodu lze s výhodou použít jako velmi dobrý antisolvent pro přípravu amorfního apremilastu.

Odstranění rozpouštědel v kroku c/ a izolace amorfního apremilastu může probíhat filtrací, odstředěním, případně odpařením rozpouštědel.

Připravený amorfni apremilast lze sušit za standartních podmínek například v klasické vakuové sušárně. Amorfni apremilast je fyzikálně i chemicky stabilní, tudíž nemění svou pevnou formu ani nijak chemicky nedegraduje.

Amorfni forma apremilastu byla rovněž prokázána práškovou rentgenovou difrakcí (obr. 1), kde bylo zaznamenáno klasické amorfni haló.

Výhoda použití krystalické formy I-1 apremilastu jako meziproduktu spočívá ve vysoké čistící schopnosti této formy. Tato forma dobře krystaluje a výrazně zbavuje apremilast nečistot. Při vzniku surové formy I-1 z reakce byla chemická čistota 96,12 % (HPLC), po jedné krystalizaci stoupla HPLC chemická čistota na 99,29 %. Výrazný vliv je také překvapivě na zvyšování optické čistoty, která se během jedné rekrystalizace formy I-1 z tetrahydrofuranu zvýší z původních 99,05 % na 100 % (HPLC). Způsob přípravy amorfni formy apremilastu z krystalické formy I-1 nemá vliv na chemickou ani optickou čistotu produktu. Tudíž chemická a

optická čistota konečného produktu (amorfního apremilastu) se shoduje s chemickou a optickou čistotou výchozí látky (krystalické formy I-1 apremilastu).

Amorfní forma apremilastu připravená způsobem podle tohoto vynálezu může být použita 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. mikrokrytalická celulóza), desintegrantů (např. sodná sůl kroskarmelózy), lubrikantů (např. magnezium stearát), surfaktantů, atd. Tyto tablety mohou být potaženy běžnými povlaky např. polyvinylakohol nebo polyethylenglykol.

Pro ověření konceptu byly vyrobeny tablety obsahující Apremilat THF solvát a amorfní formu. Pro THF solvát byla použita metoda vlhké granulace s následným fluidním sušením, amorfní Apremilast byl zpracován metodou přímého míchání, po kterém následovala výroba tablet. Příklady uvedených kompozic a popis výrobních postupů jsou uvedeny v experimentální části. Následnou analýzou bylo zjištěno, že nedošlo k polymorfní změně aktivní farmaceutické složky (API) v produktu a během způsobu výroby byla zachována chemická čistota obou forem API.

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

Přehled obrázků

Obr. 1: XRPD záznam amorfní formy apremilastu

Obr. 2: DSC záznam amorfní formy apremilastu připravené sušením ve vakuové sušárně

Obr. 3: DSC záznam amorfní formy apremilastu připravené sprejovým sušením

Obr. 4: DSC záznam amorfní formy apremilastu připravené srážením do antisolventu

Obr. 5: XRPD záznam krystalické formy I-1

Obr. 6: DSC záznam krystalické formy I-1

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady, které ilustrují zlepšení postupu podle vynálezu, mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Příklady provedení

Pro syntézu apremilastu byl použit postup zveřejněný v patentové přihlášce WO2003080049.

Příklad 1**Příprava formy I-1 apremilastu**

Apremilast (100 mg, 0,22 mmol) byl za mírného refluxu (60 °C až 75 °C) rozpuštěn v 0,4 ml tetrahydrofuranu. Čirý roztok byl nechán zvolna vychladnout na laboratorní teplotu a následně dán krystalovat do lednice nebo mrazáku. Vzniklé krystaly byly odsáty a sušeny 6 hodin ve vakuové sušárně při 40 °C. Bylo získáno 80 mg krystalické formy I-1 apremilastu v molárním poměru - apremilast : tetrahydrofuran = 2 : 1 (¹H NMR) o chemické čistotě 99,97 % (HPLC), optická čistota 100 % (HPLC). ¹H a ¹³C NMR spektra potvrdily strukturu apremilastu. XRPD i DSC záznam potvrdily krystalickou formu I-1.

¹H NMR (500 MHz, dms_o-d₆): δ 1,32 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); 1,76 (m, 2H, THF); 2,19 (s, 3H); 3,02 (s, 3H); 3,60 (m, 2H, THF); 3,73 (s, 3H); 4,02 (qua, *J* = 7,0 Hz, 2H); 4,14 (dd, *J* = 14,3 Hz, *J* = 4,5 Hz, 1H); 4,34 (dd, *J* = 14,3 Hz, *J* = 10,5 Hz, 1H); 5,78 (dd, *J* = 10,4 Hz, *J* = 4,2 Hz, 1H); 6,96 (m, 2H); 7,07 (m, 1H); 7,57 (m, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,79 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 8,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 9,71 (s, 1H).

Příklad 2**Příprava amorfnní formy apremilastu sušením ve vakuové sušárně**

Krystalická forma I-1 apremilastu (10 g) o chemické čistotě 99,97 % (HPLC) a optické čistotě 100 % (HPLC) byla sušena ve vakuové sušárně při 80 °C a tlaku 10 kPa po dobu 24 hodin. Produkt (9,9 g) byl identifikován pomocí XRPD jako amorfnní forma a na DSC potvrzena teplota skelného přechodu amorfnního látky 71,5 °C (**Obr. 2**). Na HPLC byly ověřeny chemická i optická čistota.

Příklad 3**Příprava amorfnní formy apremilastu sprejovým sušením**

Do 250 ml kulaté baňky se zábrusem bylo naváženo 10 g krystalické formy I-1 apremilastu. Toto množství bylo rozpuštěno ve 200 ml acetonu za míchání na magnetické míchačce při 25 °C. Roztok byl míchán 20 minut a po této době bylo rozpouštědlo odpařeno pomocí sprejové sušárny BUCHI B290. Tímto způsobem bylo získáno 9,8 g produktu. XRPD záznam potvrdil amorfnní formu a teplota skelného přechodu byla 75,3 °C (DSC, **Obr. 3**). Na HPLC byly ověřeny chemická (99,97 %) i optická čistota (100 %).

Příklad 4

Příprava amorfni formy apremilastu srážením

Apremilast (forma I-1, 10 g) o chemické čistotě 99,97 % (HPLC) byl za laboratorní teploty rozpuštěn ve 20 ml acetonu. Čirý roztok byl míchán asi 15 minut a následně byl během 5 minut kontinuálně přikapán do 250 ml ledové vody (0 °C). Během přidávání byla reakční směs rychle míchána. Po přidání veškerého roztoku apremilastu byla reakční směs míchána ještě 3 hodiny při teplotě 0 °C. Vzniklý pevný podíl byl zfiltrován a sušen ve vakuové sušárně při 40 °C a 10 kPa přes noc. Bylo získáno 8,7 g amorfni formy apremilastu s teplotou skelného přechodu 77,2 °C (DSC, Obr. 4). Amorfni forma byla dále zkontrolována na XRPD. Na HPLC byly ověřeny chemická i optická čistota.

Příklad 5

Příprava amorfni formy apremilastu srážením

Krystalická forma I-1 apremilastu (10 g) byla za laboratorní teploty rozpuštěna ve 30 ml acetonu. Čirý roztok byl míchán asi 15 minut za laboratorní teploty a následně byl během 5 minut kontinuálně přikapán do 300 ml ledové vody (0 °C). Během přidávání byla reakční směs rychle míchána. Po přidání veškerého roztoku apremilastu byla reakční směs míchána 10 minut při teplotě 0 °C. Vzniklý pevný podíl byl zfiltrován a sušen ve vakuové sušárně při 40 °C a 10 kPa přes noc. Bylo získáno 8,1 g amorfni formy apremilastu s teplotou skelného přechodu 78,9 °C (DSC). Amorfni forma byla zkontrolována na XRPD. Na HPLC byly ověřeny chemická (99,97 %) i optická čistota (100 %).

Příklad 6

Tableta obsahující Apremilast 30 mg (THF solvát) vyrobená metodou vlhké granulace

Složení tablety je uvedeno v Tabulce č. 1

Tabulka č. 1:

Složení	Obsah látek v jedné tabletě (mg)	Procentuální obsah složek (%)
Apremilast THF solvát	30,0	9,8
Laktóza monohydrát	171,0	56,0
Mikrokrytalická celulóza	54,9	18,0
Sodná sůl kroskarmelosy	40,0	13,2

Polyvinyl pyrrolidon	6,1	2,0
Stearan hořečnatý	3,0	1,0
Celkem	305,0	100,0

Laktóza monohydrát (28 % hmotn.), mikrokrytalická celulosa (10 % hmotn.), sodná sůl kroskarmelosy (6,6 % hmotn.), Apremilast THF solvát (9,8 % hmotn.) a polyvinyl pyrrolidon (2 % hmotn.) byly zhomogenizovány v granulátoru za současného vlhčení čištěnou vodou. Ihned po kroku granulace byl vzniklý granulát sušen v zařízení pro fluidní granulaci při teplotě sušení 60 °C. Usušený granulát byl prosítován přes síto o velikosti ok 0,8 mm. Granulát byl domíchán zbylými částmi pomocných látek: Laktóza monohydrát (28 % hmotn.), mikrokrytalická celulosa (8 % hmotn.), sodná sůl kroskarmelosy (6,6 % hmotn.) a stearan hořečnatý (1 % hmotn.). Ze vzniklé tabletoviny byly vylisovány tablety.

Příklad 7:

Tableta obsahující Apremilast 30 mg v amorfní formě vyrobená metodou přímého míchání

Složení tablety je uvedeno v Tabulce č. 2

Tabulka č. 2:

Složení	Obsah látek v jedné tabletě (mg)	Procentuální obsah složek (%)
Amorfní Apremilast	30,0	9,8
Laktóza monohydrát	171,0	56,1
Mikrokrytalická celulosa	97,9	32,1
Sodná sůl kroskarmelosy	3,1	13,2
Stearan hořečnatý	3,0	1,0
Celkem	305,0	100,0

Před přípravou tablet byl Apremilast v amorfní formě prosítován přes síto o velikosti ok 125 µm. Do prosítovaného Apremilastu byly přidány následující pomocné látky: laktóza monohydrát, mikrokrytalická celulosa a sodná sůl kroskarmelosy. Uvedené složky byly homogenizovány po dobu 15 min. V dalším kroku byl ke směsi přidán stearan hořečnatý a směs byla dále homogenizována 3 min. Ze vzniklé tabletoviny byly vylisovány tablety.

Seznam analytických metod

Měřicí parametry XRPD: Difraktogramy byly naměřeny na difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical, použité záření $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 0,1542 \text{ nm}$ ($1,542 \text{ \AA}$)), excitační napětí: 45 kV, anodový proud: 40 mA, měřený rozsah: $2 - 40^\circ 2\theta$, velikost kroku: $0,02^\circ 2\theta$, 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 $0,02 \text{ rad}$ a protirozptylová clonka $1/4^\circ$. Pro nastavení sekundární optiky byl použit detektor X'Celerator s maximálním otevřením detekční štěrby, Sollerovy clonky $0,02 \text{ rad}$ a protirozptylová clonka $5,0 \text{ mm}$.

Záznamy diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byly naměřeny na přístroji Discovery DSC od firmy TA Instruments. Navážka vzorku do standardního Al kelímku ($40 \mu\text{L}$) byla mezi 3 až 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 $50 \text{ ml}/\text{min}$.

Chemická čistota byla měřena kapalinovou chromatografií (HPLC):

Přístroj: Waters Acquity UPLC, PDA

Příprava vzorku: 15,0 mg zkoušeného vzorku rozpustíte v 25,0 ml 50% acetonitrilu

Kolona: - rozměr: $l = 0,10 \text{ m}$, $\phi = 2,1 \text{ mm}$

- *stacionární fáze:* Acquity HSS C18 SB, $1,7 \mu\text{m}$ částice

- *teplota kolony:* 45°C .

Mobilní fáze: A: 10 mM $(\text{NH}_4)\text{H}_2\text{PO}_4$ o pH 3,0

B: acetonitril

Gradientová eluce:

Čas (min)	Průtok (ml/min)	% A	% B
0	0,4	90	10
10	0,4	40	60
11	0,4	90	10
12	0,4	90	10

Detekce: spekrofotometrická 230 nm

Nástřik: $0,5 \mu\text{l}$

Teplota vzorku: 15 °C

Koncentrace vzorku: 0,6 mg/ml

Optická čistota byla měřena kapalinovou chromatografií (HPLC):

Přístroj: Waters Alliance HPLC, PDA

Příprava vzorku: 25,0 mg zkoušeného vzorku rozpustíte v 25,0 ml směsi
hexan : tetrahydrofuran 80 : 20 (V/V)

Kolona:
- rozměr: $l = 0,25\text{ m}$, $\phi = 4,6\text{ mm}$
- *stacionární fáze:* Chiralpak AZ-H, 5,0 μm částice
- *teplota kolony:* 40 °C.

Mobilní fáze:
A: Hexan
B: Ethanol

Izokratická eluce: A : B 50 : 50

Průtok: 1 ml/min

Detekce: spektrofotometrická 230 nm

Nástřik: 12 μl

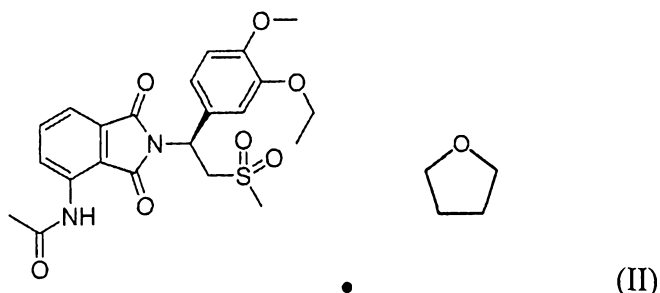
Teplota vzorku: 15 °C

Koncentrace vzorku: 1,0 mg/ml

05.01.18

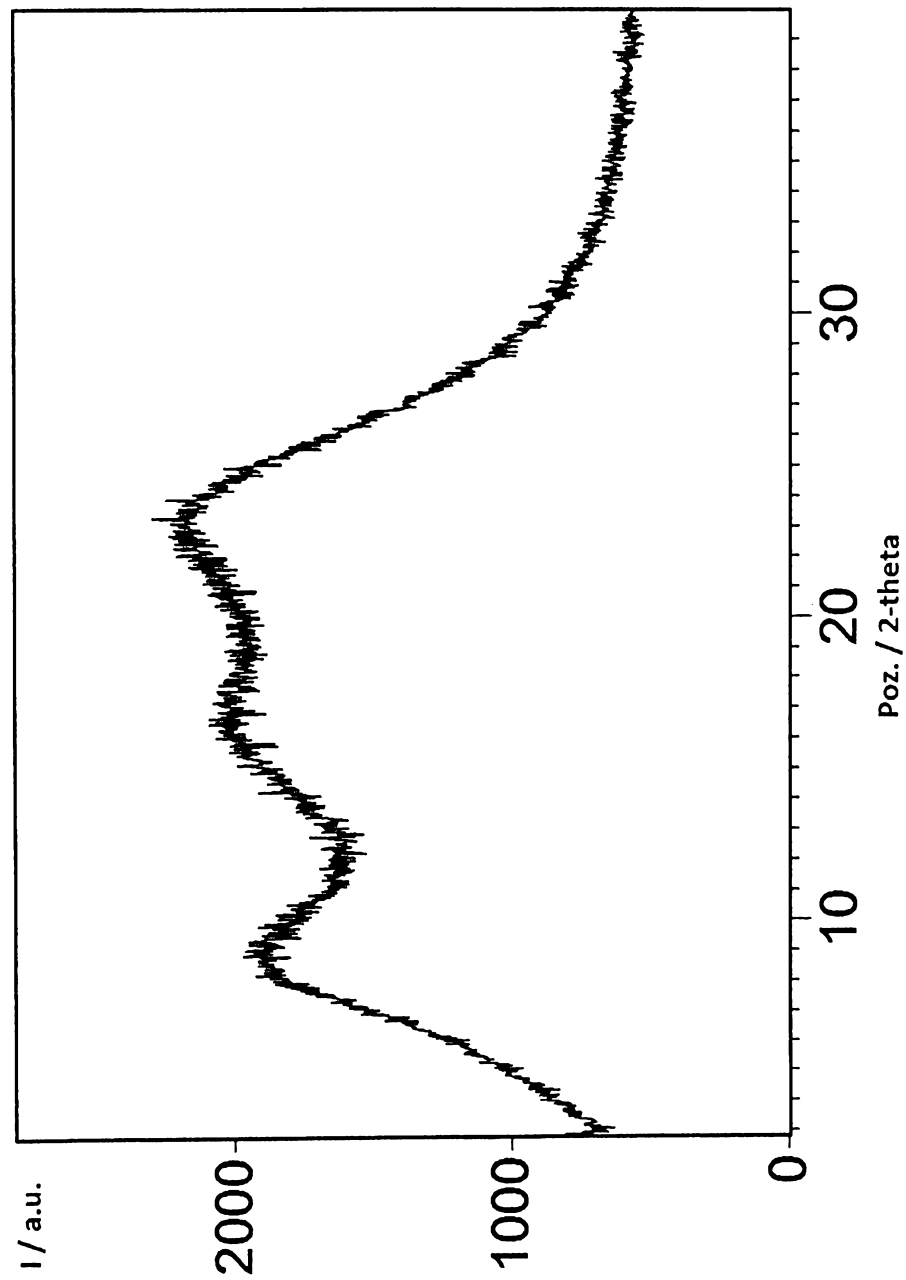
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy amorfního apremilastu z krystalické formy I-1 apremilastu vzorce II.



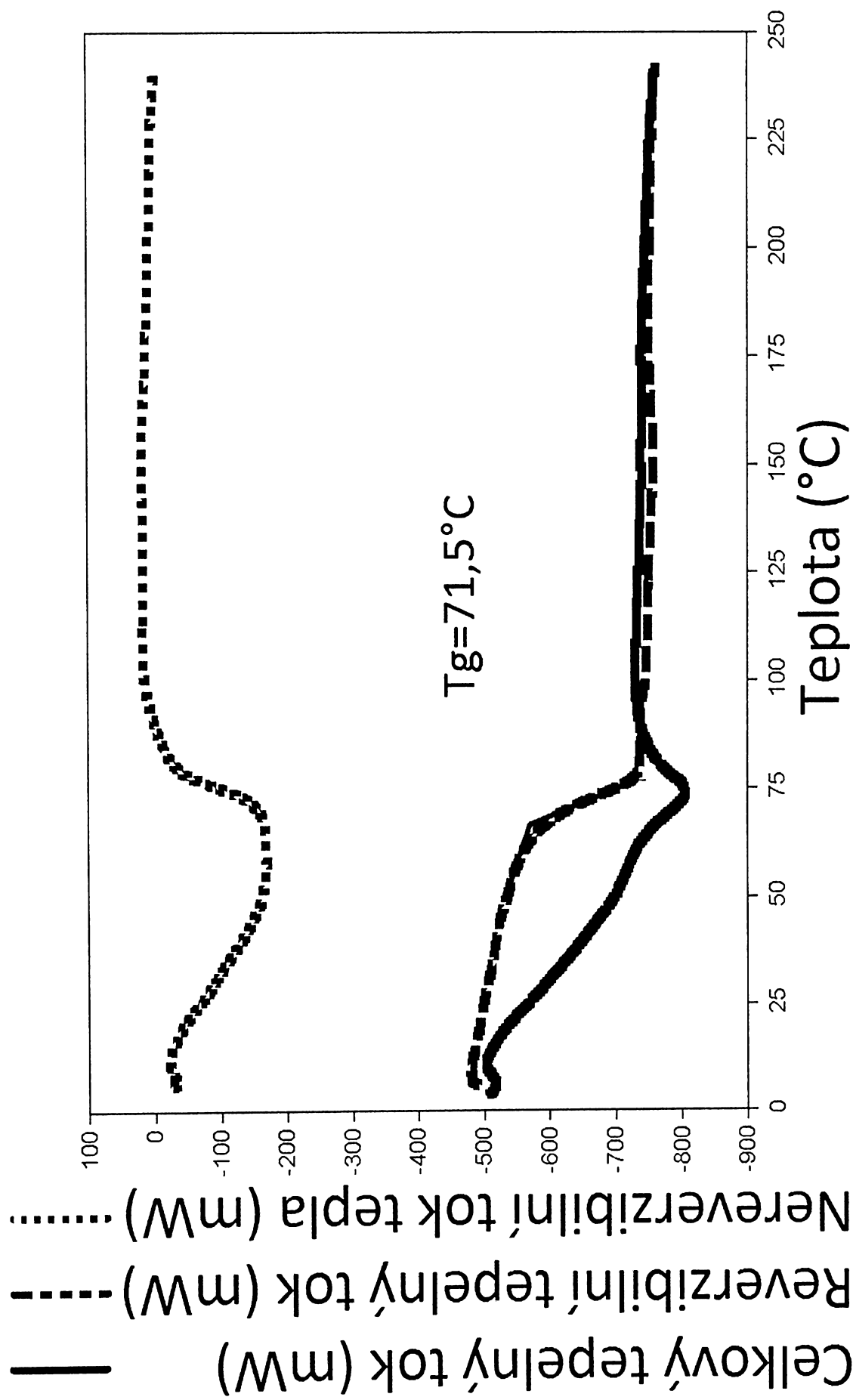
2. Způsob přípravy amorfního apremilastu podle nároku 1 vyznačující se tím, že zahrnuje postup srážení nebo vakuové sušení nebo sprejové sušení.
3. Způsob přípravy amorfního apremilastu podle nároku 2 vyznačující se tím, že zahrnuje srážení do antisolventu.
4. Způsob přípravy amorfního apremilastu podle nároku 3, vyznačující se tím, že zahrnuje následující kroky:
- a/ rozpuštění a/nebo disperzi apremilastu v rozpouštědle;
 - b/ přidání roztoku apremilastu do antisolventu;
 - c/ odstranění rozpouštědla ze směsi z kroku b/.
5. Způsob přípravy amorfního apremilastu podle nároku 4, vyznačující se tím, že se pro rozpuštění apremilastu v kroku a/ zvolí rozpouštědlo z řady alkoholů R-OH, ketonů R-CO-R, esterů R-COOR nebo jejich směs, přičemž substituent R může být C1 až C4 uhlíkatý řetězec, s výhodou methanol, aceton nebo ethylacetát.
6. Způsob přípravy amorfního apremilastu podle nároku 4, vyznačující se tím, že použitým antisolventem v kroku b/ je ether R-O-R, kde R může být C2 až C5 uhlíkatý řetězec, alifatický uhlovodík, např. pentan, heptan nebo voda, výhodně se použije voda.
7. Způsob přípravy amorfního apremilastu podle nároku 4 vyznačující se tím, že rozpouštědlo pro apremilast a antisolvent jsou použity ve vzájemném poměru objemů 1:5 až 1:30, s výhodou 1:10 až 1:20.
8. Způsob přípravy amorfního apremilastu podle nároku 4, vyznačující se tím, že pro odstranění rozpouštědla v kroku c/ se použije filtrace, odstředění nebo odpaření rozpouštědel.
9. Způsob přípravy amorfního apremilastu podle nároku 2 vyznačující se tím, že zahrnuje sušení ve vakuu při tlaku v rozmezí od 1 do 50 kPa a při teplotě 60 až 100 °C po dobu nejméně 5 hodin.

10. Způsob přípravy amorfního apremilastu podle nároku 2 vyznačující se tím, že zahrnuje odstranění rozpouštědla sprejovým sušením.
11. Způsob přípravy amorfního apremilastu podle nároků 1 až 10 vyznačující se tím, že se připraví apremilast o chemické čistotě vyšší než 99,80 % dle HPLC.
12. Způsob přípravy amorfního apremilastu podle nároků 1 až 10 vyznačující se tím, že se připraví apremilast o optické čistotě vyšší než 99,90 % dle HPLC.
13. Farmaceutická kompozice obsahující amorfni formu apremilastu připravenou podle nároků 1 až -10 vyznačující se tím, že dále obsahuje alespoň jeden farmaceuticky přijatelný excipient vybraný z řady laktóza, mikrokrytalická celulosa, sodná sůl kroskarmelosy, stearát hořečnatý, přičemž farmaceutická kompozice je s výhodou ve formě tablet.
14. Způsob přípravy farmaceutické kompozice definované v nároku 13 vyznačující se tím, že zahrnuje postup granulace.



Obr. 2

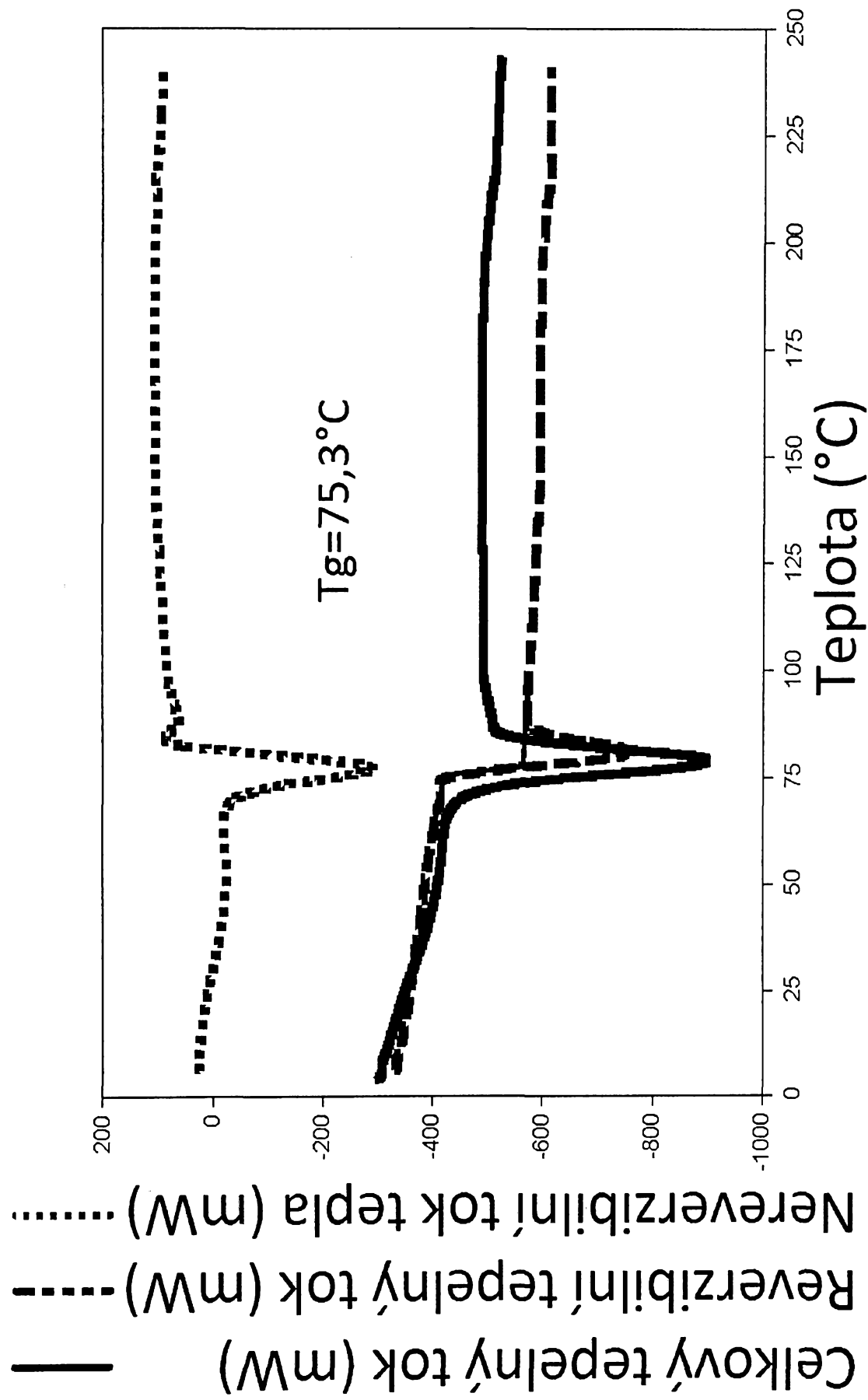
2/6



14

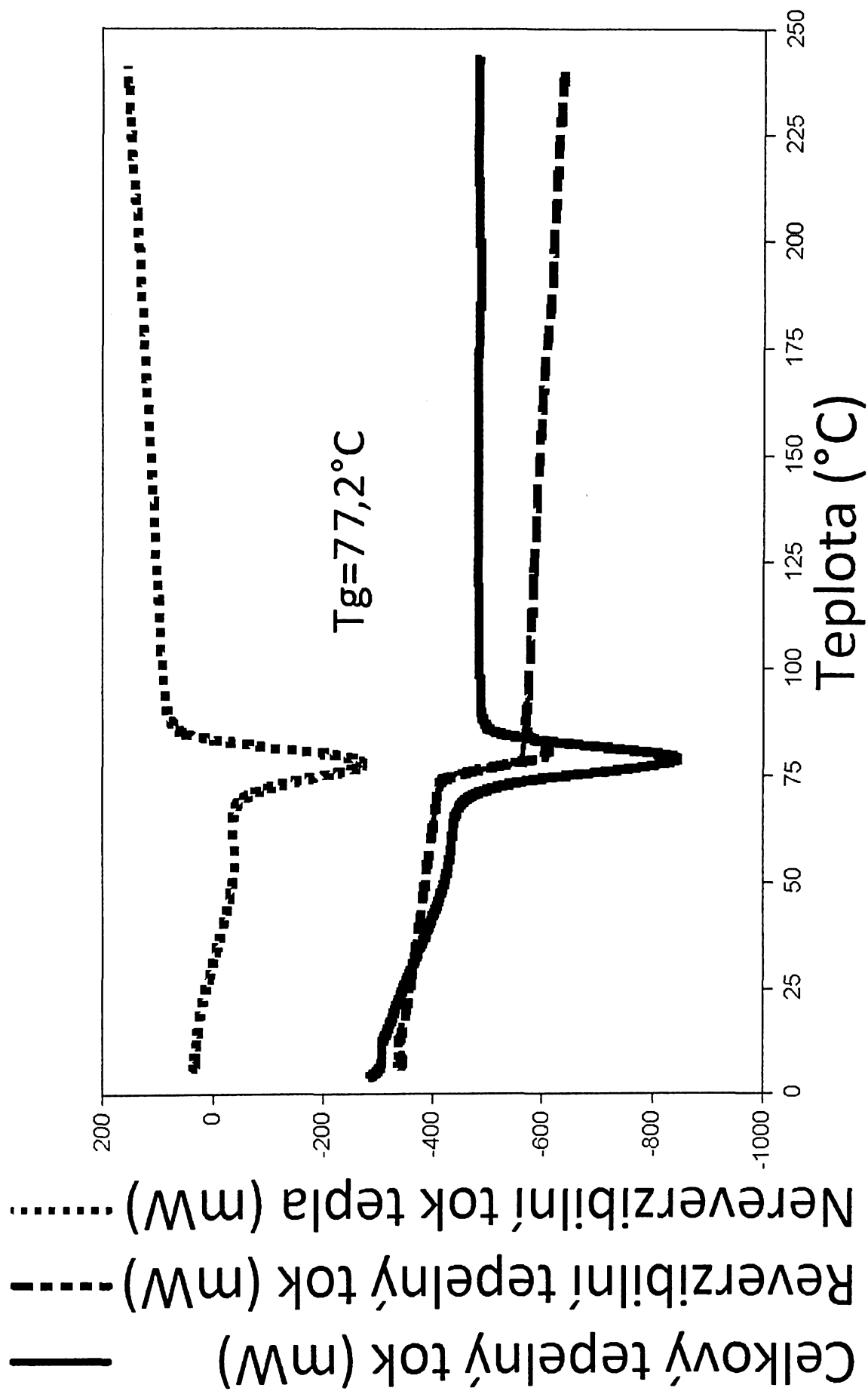
06.01.18

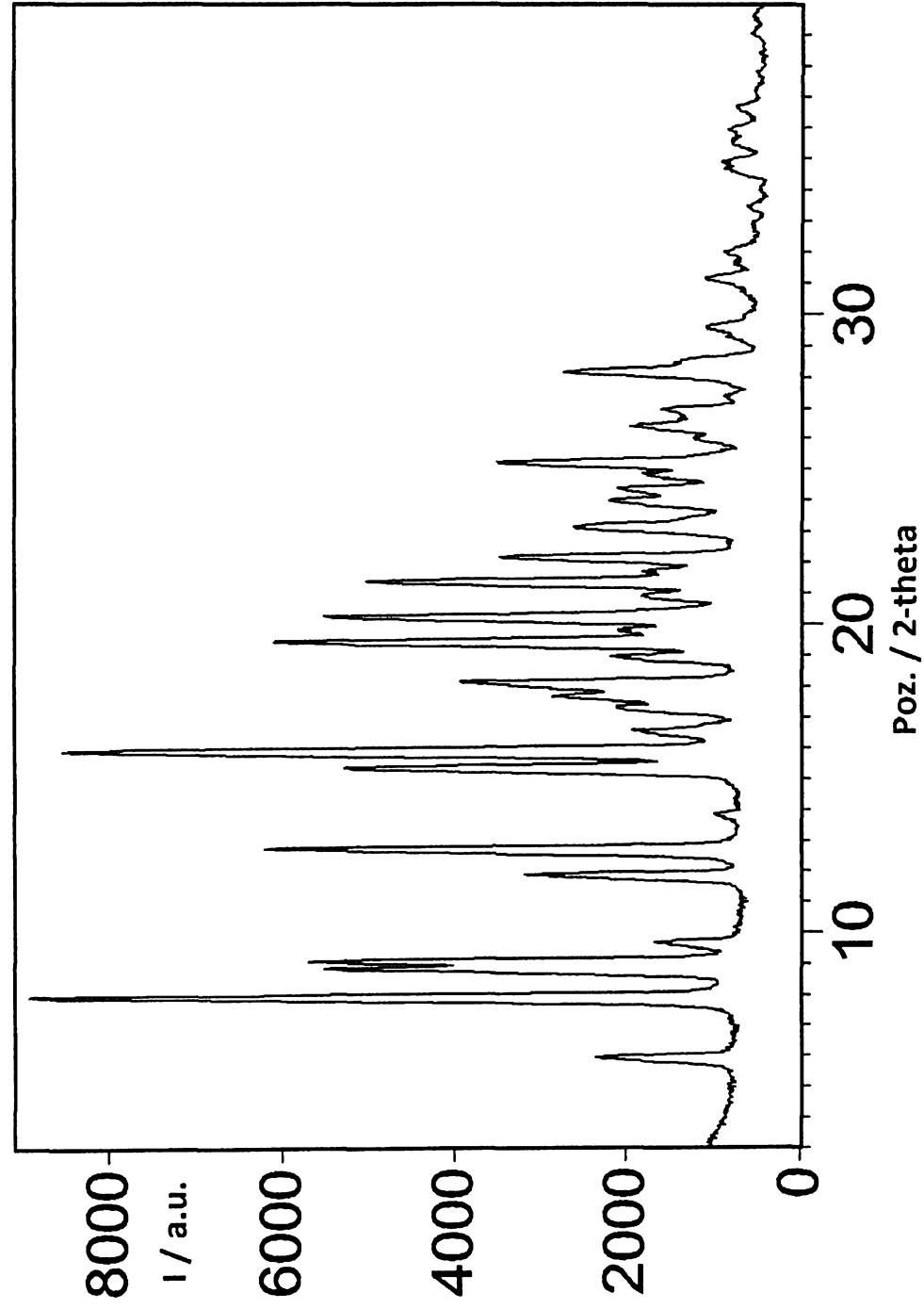
PV 2016-5



Obr. 4

4/6





PerkinElmer Thermal Analysis

