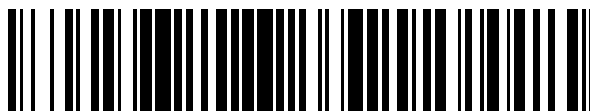


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 406**

51 Int. Cl.:
C07C 233/18 (2006.01)
C07C 231/24 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 15/08 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06291251 .4**
96 Fecha de presentación: **02.08.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1752443**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.02.2007**

54 Título: **Nueva forma cristalina V de la agomelatina, su procedimiento de preparación y composiciones farmacéuticas que la contienen**

30 Prioridad:
03.08.2005 FR 0508278

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.11.2012

73 Titular/es:
LES LABORATOIRES SERVIER (100.0%)
35, rue de Verdun
92284 Suresnes Cedex, FR

72 Inventor/es:
COQUEREL, GÉRARD;
LINOL, JULIE y
SOUVIE, JEAN-CLAUDE

74 Agente/Representante:
AZNÁREZ URBIETA, Pablo

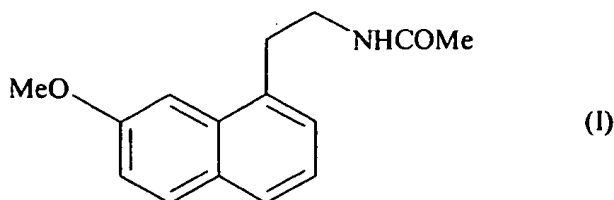
ES 2 391 406 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nueva forma cristalina V de la agomelatina, su procedimiento de preparación y composiciones farmacéuticas que la contienen

- 5 La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina V de la agomelatina, o N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida. de fórmula (I)



a un procedimiento para su preparación y a las composiciones farmacéuticas que la contienen.

La agomelatina, o N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, presenta propiedades farmacológicas interesantes.

- 10 En efecto, la agomelatina tiene la doble particularidad de ser, por una parte, agonista con respecto a los receptores del sistema melatoninérgico y, por otra parte, antagonista del receptor 5-HT_{2C}. Estas propiedades le confieren actividad sobre el sistema nervioso central y, más particularmente, en el tratamiento de la depresión mayor, depresiones estacionales, trastornos del sueño, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidas a desfases horarios, problemas del apetito y de la obesidad.

La agomelatina, su preparación y su utilización terapéutica han sido descritas en la patente europea EP 0 447 285.

- 15 Teniendo en cuenta el interés farmacéutico de este compuesto, era primordial obtenerlo con una pureza excelente, en particular en una forma perfectamente reproducible, que presentara unas características interesantes en cuanto a disolución y facilidad de formulación, que permita su almacenamiento prolongado sin condiciones particulares de temperatura, luz, humedad o porcentaje de oxígeno.

- 20 La patente EP 0 447 285 describe la obtención de agomelatina en ocho etapas a partir de 7-metoxi-1-tetralona. Sin embargo, este documento no precisa las condiciones de obtención de la agomelatina en una forma que presente estas características de modo reproducible.

La solicitante ha puesto a punto ahora un procedimiento de obtención de agomelatina bajo una forma cristalina bien definida, perfectamente reproducible, y que, por ello, presenta características interesantes de disolución y facilidad de formulación.

- 25 Más específicamente, la presente invención se refiere a la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I), caracterizada por el siguiente diagrama de difracción de rayos X sobre polvo, medido con un difractómetro Siemens D5005 (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia interreticular d, ángulo de Bragg 2 theta e intensidad relativa (expresada en porcentaje con respecto a la línea más intensa):

2 theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
9,84	8,979	17
12,40	7,134	15
13,31	6,646	19
15,14	5,848	18
15,98	5,543	18
16,62	5,329	19
17,95	4,939	100
18,88	4,697	65
20,49	4,332	24
20,99	4,228	34

2 theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
23,07	3,852	39
23,44	3,792	36
24,28	3,663	58
25,10	3,545	19
26,02	3,422	15
26,82	3,322	19
27,51	3,239	16

La invención también se refiere al procedimiento de preparación de la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I), caracterizado porque la agomelatina se somete a una molienda mecánica calificada como "de alta energía".

5 En el procedimiento de cristalización según la invención se puede utilizar el compuesto de fórmula (I) obtenido mediante cualquier procedimiento.

La invención también se refiere a otro procedimiento de preparación de la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I), caracterizado porque la agomelatina se calienta hasta su fusión completa y después se coloca a temperatura ambiente y simultáneamente se añade una cantidad muy pequeña de la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I) recién preparado, dejando seguidamente enfriar hasta cristalización completa.

10 Preferentemente, en este segundo procedimiento de cristalización según la invención, la agomelatina se funde a 110°C.

La cantidad de la forma cristalina V añadida en este segundo procedimiento de cristalización según la invención oscilará preferentemente entre 1/100 y 1/50 en peso de agomelatina.

En este segundo procedimiento de cristalización según la invención se puede utilizar el compuesto de fórmula (I) obtenido mediante cualquier procedimiento.

15 La obtención de esta forma cristalina tiene la ventaja de permitir la preparación de formulaciones farmacéuticas de composición constante y reproducible con características de disolución particularmente interesantes, lo que resulta especialmente ventajoso cuando dichas formulaciones están destinadas a la administración oral.

20 El estudio farmacológico de la forma V así obtenida ha demostrado una actividad importante sobre el sistema nervioso central y en la microcirculación, lo cual permite establecer su utilidad en el tratamiento del estrés, trastornos del sueño, ansiedad, depresión mayor, depresiones estacionales, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidos a desfases horarios, esquizofrenia, ataques de pánico, atimia melancólica, problemas del apetito, obesidad, insomnio, dolor, trastornos psicóticos, epilepsia, diabetes, enfermedad de Parkinson, demencia senil, diversos trastornos relacionados con el envejecimiento normal o patológico, migrañas, pérdidas de memoria, enfermedad de Alzheimer y trastornos de la circulación cerebral. En otro dominio de actividad resulta que el tratamiento

25 con la forma V de agomelatina puede utilizarse en caso de disfunciones sexuales, presentando propiedades inhibitoras de la ovulación e inmunomoduladoras, y puede utilizarse en el tratamiento de enfermedades cancerosas.

La forma cristalina V de agomelatina se utilizará preferentemente en el tratamiento de la depresión mayor, depresiones estacionales, trastornos del sueño, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidas a desfases horarios, problemas del apetito y obesidad.

30 La invención se refiere también a las composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I), junto con uno o más excipientes inertes, no tóxicos y apropiados. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden mencionar más particularmente aquellas que son adecuadas para la administración oral, parenteral (intravenosa o subcutánea) o nasal, los comprimidos simples o en grageas, gránulos, comprimidos sublinguales, cápsulas, tabletas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos,

35 preparaciones inyectables, suspensiones bebibles y gomas masticables.

La posología útil se puede adaptar en función de la naturaleza y la gravedad de la afección, la vía de administración y la edad y el peso del paciente. Esta posología varía de 0,1 mg a 1 g al día, en una o varias tomas.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no la limitan en modo alguno.

Ejemplo 1: Forma cristalina V de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida

Se introducen 100 g de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida en un molino mecánico del tipo varioplanetario durante aproximadamente 6 horas, caracterizándose el sólido obtenido por el siguiente diagrama de difracción de rayos X sobre polvo, medido con un difractómetro Siemens D5005 (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia interreticular d, ángulo de Bragg 2 theta e intensidad relativa (expresada en porcentaje con respecto a la línea más intensa):

2 theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
9,84	8,979	17
12,40	7,134	15
13,31	6,646	19
15,14	5,848	18
15,98	5,543	18
16,62	5,329	19
17,95	4,939	100
18,88	4,697	65
20,49	4,332	24
20,99	4,228	34
23,07	3,852	39
23,44	3,792	36
24,28	3,663	58
25,10	3,545	19
26,02	3,422	15
26,82	3,322	19
27,51	3,239	16

Ejemplo 2: Forma cristalina V de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida

Se disponen 4 g de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida en una estufa ventilada a 110°C. Después de una hora a 110°C, el producto se enfría a temperatura ambiente y se siembra con 0,05 g de la forma cristalina V de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida estructuralmente pura obtenida mediante molienda de alta energía. Al cabo de 5 minutos, la cristalización es total, caracterizándose el sólido obtenido por el siguiente diagrama de difracción de rayos X sobre polvo, medido con un difractómetro Siemens D5005 (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia interreticular d, ángulo de Bragg 2 theta e intensidad relativa (expresada en porcentaje con respecto a la línea más intensa):

2 theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
9,84	8,979	17
12,40	7,134	15
13,31	6,646	19
15,14	5,848	18
15,98	5,543	18
16,62	5,329	19

2 theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
17,95	4,939	100
18,88	4,697	65
20,49	4,332	24
20,99	4,228	34
23,07	3,852	39
23,44	3,792	36
24,28	3,663	58
25,10	3,545	19
26,02	3,422	15
26,82	3,322	19
27,51	3,239	16

Ejemplo 3: Composición farmacéutica

Fórmula para la preparación de 1.000 comprimidos con dosis de 25 mg:

Compuesto del Ejemplo 1 o 2	25 g
Lactosa monohidrato	62 g
Estearato de magnesio	1,3 g
Almidón de maíz	26 g
Maltodextrinas	9 g
Sílice coloidal anhidra	0,3 g
Almidón de maíz pregelatinizado de tipo A	4 g
Ácido esteárico	2,6 g

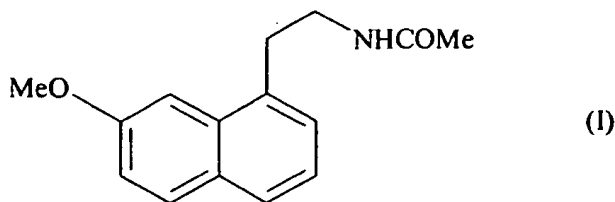
5 Ejemplo 4: Composición farmacéutica

Fórmula para la preparación de 1.000 comprimidos con dosis de 25 mg:

Compuesto del Ejemplo 1 o 2	25 g
Lactosa monohidrato	62 g
Estearato de magnesio	1,3 g
Povidona	9 g
Sílice coloidal anhidra	0,3 g
Glicolato de celulosa-sodio	30 g
Ácido esteárico	2,6 g

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina V de agomelatina, de fórmula (I),



- 5 caracterizada por el siguiente diagrama de difracción de rayos X sobre polvo, medido con un difractómetro Siemens D5005 (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia interreticular d , ángulo de Bragg 2θ e intensidad relativa (expresada en porcentaje con respecto a la línea más intensa):

2 theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
9,84	8,979	17
12,40	7,134	15
13,31	6,646	19
15,14	5,848	18
15,98	5,543	18
16,62	5,329	19
17,95	4,939	100
18,88	4,697	65
20,49	4,332	24
20,99	4,228	34
23,07	3,852	39
23,44	3,792	36
24,28	3,663	58
25,10	3,545	19
26,02	3,422	15
26,82	3,322	19
27,51	3,239	16

2. Procedimiento de preparación de la forma cristalina V del compuesto la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la agomelatina se somete a molienda mecánica en un molino de alta energía.
- 10 3. Procedimiento de preparación de la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la agomelatina se calienta hasta su fusión completa y después se coloca a temperatura ambiente y simultáneamente se añade una cantidad muy pequeña de la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I) recién preparado, dejándose enfriar a continuación hasta cristalización completa.
- 15 4. Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo la forma cristalina V de la agomelatina según la reivindicación 1, en combinación con uno o más vehículos inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.
5. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 4 para tratar trastornos del sistema melatoninérgico.

- 5
6. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 4 para el tratamiento de trastornos del sueño, estrés, ansiedad, depresiones estacionales o depresión mayor, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidos a desfases horarios, esquizofrenia, ataques de pánico, atimia melancólica, problemas del apetito, obesidad, insomnio, trastornos psicóticos, epilepsia, diabetes, enfermedad de Parkinson, demencia senil, diversos trastornos relacionados con el envejecimiento normal o patológico, migrañas, pérdidas de memoria, enfermedad de Alzheimer, trastornos de la circulación cerebral y también en caso de disfunciones sexuales, como inhibidores de la ovulación, inmunomoduladores, y en el tratamiento de enfermedades cancerosas.