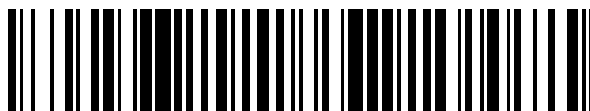


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 348**

51 Int. Cl.:

A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01)
A61K 31/194 (2006.01)
C07C 57/145 (2006.01)
C07C 59/265 (2006.01)
C07C 233/18 (2006.01)
C07C 309/29 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2011 E 11075073 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 2517700**

54 Título: **Cocristales farmacéuticamente aceptables de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida y procedimientos para su preparación**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.11.2013

73 Titular/es:

**ZENTIVA, K.S. (100.0%)
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10, CZ**

72 Inventor/es:

**MILLER, GARY JAMES;
RIDVAN, LUDEK;
RICHTER, JINDRICH;
DAMMER, ONDREJ;
CHVOJKA, TOMAS;
PEKAREK, TOMAS;
HEYSE, WINFRIED y
NAGEL, NORBERT**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 429 348 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

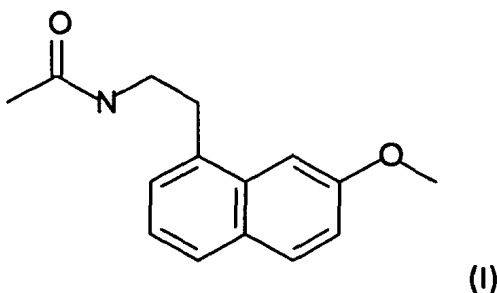
Cocristales farmacéuticamente aceptables de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida y procedimientos para su preparación

5 Sector técnico

La presente invención se refiere a formas sólidas novedosas de agomelatina, específicamente cocristales farmacéuticamente aceptables novedosos de la misma, así como a procedimientos para prepararlos.

10 Antecedentes técnicos

La N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida, también conocida como agomelatina, de fórmula I



15 es un agonista melatogénico del receptor de melatonina 1 (MT-1) y el receptor de melatonina 2 (MT-2) y un antagonista de 5-HT_{2C} que está autorizado como tratamiento de la depresión o trastorno depresivo mayor.

20 Las propiedades fisicoquímicas proporcionadas por la estructura en estado sólido son un parámetro crítico en el desarrollo de formas de dosificación sólidas de productos farmacéuticos, dado que estas propiedades pueden afectar a la biodisponibilidad, la estabilidad y la procesabilidad del ingrediente farmacéutico activo. Es conocido que un ingrediente farmacéutico activo sólido puede existir potencialmente en formas tanto amorfa como cristalina. Es conocido, además, que para un sólido cristalino son posibles diversos polimorfos y solvatos.

25 El polimorfismo surge de la cristalización de una sustancia en más de una forma cristalina, siendo cada forma idéntica en términos de la composición química del sistema pero difiriendo en la organización de las moléculas en la red cristalina. También es posible que las moléculas de disolvente se incluyan en la estructura cristalina, además de las moléculas farmacéuticas activas para producir un solvato cristalino o, cuando el disolvente es específicamente agua, un hidrato cristalino. Es un principio aceptado que diferentes polimorfos, solvatos o hidratos de una molécula farmacéutica activa pueden tener diferentes propiedades fisicoquímicas como resultado de las diferencias en el número, el tipo y la fuerza de interacciones intermoleculares entre las moléculas en las diferentes formas cristalinas. Por ejemplo, diferentes polimorfos y solvatos han demostrado diferir en sus solubilidades, estabilidades, higroscopiedades y diferentes propiedades mecánicas relacionadas con cualidades tales como su filtrabilidad y fluidez.

35 Para moléculas farmacéuticas activas que contienen un grupo funcional ácido o básico, este principio puede aprovecharse mediante la preparación de diversas sales cristalinas del ingrediente farmacéutico activo para modular y optimizar las propiedades fisicoquímicas del sólido cristalino obtenido para una aplicación específica. Los cambios en las propiedades fisicoquímicas que resultan de la inclusión de un contraión en la estructura cristalina son consecuencia tanto de la estructura molecular y de las propiedades de la molécula farmacéutica activa y el contraión como de las interacciones intermoleculares entre las moléculas en la estructura cristalina. Es posible, por lo tanto, cambiar las propiedades fisicoquímicas del sólido cristalino a través de la inclusión de diferentes contraiones, dando sales cristalinas con diferentes propiedades fisicoquímicas. Ésta es una técnica bien establecida e importante en el desarrollo farmacéutico y es una práctica estándar en el desarrollo de nuevas formas sólidas de ingredientes activos farmacéuticos (API).

45 Los contraiones típicos utilizados en la formación de una sal farmacéutica son moléculas o iones ácidos o básicos que se considera que son farmacéuticamente aceptables debido a su baja toxicidad, su utilización bien establecida como aditivos alimentarios o su producción natural en el organismo humano. Los ejemplos típicos de contraiones utilizados incluyen ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos, hidroxiácidos, aminoácidos y ácidos inorgánicos para moléculas farmacéuticas activas básicas y aminas, metales alcali, metales alcalinos y aminoácidos para sustancias farmacéuticas activas ácidas.

55 Una limitación fundamental de la formación de sales es que no es aplicable a API neutros. Además, la gama de posibles contraiones para API débilmente ácidos o débilmente básicos puede estar limitada por la constante de ionización de los grupos de ácido o base en la molécula. Finalmente, se ha demostrado que la composición de sales

moleculares cristalinas puede ser altamente impredecible, particularmente con respecto a la formación de hidrato y solvato.

5 Frente a estas limitaciones, la formación de cocrystal farmacéuticamente aceptables de moléculas farmacéuticas activas ofrece una estrategia alternativa a la generación de nuevas formas sólidas de la sustancia activa. En este contexto se entiende que un cocrystal, o como alternativa co-cristal, es un cristal molecular binario que contiene las moléculas del API junto con otra especie molecular en una relación estequiométrica definida donde ambos componentes están en su estado neutro. En este caso, generalmente se entiende que los términos "cocrystal" y "co-cristal" son términos sinónimos que se refieren a dicho sistema. El segundo componente en el cocrystal (el componente diferente del ingrediente farmacéutico activo) se denomina habitualmente como "formador de cocrystal".
10 Los formadores de cocrystal farmacéuticamente aceptables incluyen cualquier molécula considerada aceptable como contraión para una sal farmacéutica o conocida como un excipiente farmacéutico.

15 Una definición ampliamente aceptada de un cocrystal farmacéutico es la de un sistema cristalino que contiene una molécula farmacéutica activa y un formador de cocrystal que es un sólido a temperatura y presión ambiente en una relación estequiométrica definida, aunque un cocrystal no se limita a contener solamente dos componentes. Los componentes del cocrystal están unidos mediante puentes de hidrógeno y otras interacciones no covalentes y no iónicas. (Aakeroy y Salmon, *CrystEngComm*, 2005, 439-448). Esta definición distingue cocrystal de solvatos cristalinos, en cuyo caso uno de los componentes es un líquido a temperatura y presión ambiente.

20 También se entiende que, en común con sistemas cristalinos y sales de un solo componente, los cocrystal también pueden contener microondas de disolvente o agua para formar solvatos o hidratos de cocrystal. Se entiende, además, que, en común con todos los demás tipos de sistemas cristalino, los cocrystal son capaces de existir como diferentes organizaciones de empaquetamiento de los mismos componentes moleculares para dar formas polimórficas de un cocrystal particular.

25 En común con otros tipos de sistema cristalino, particularmente sales cristalinas, actualmente es imposible predecir *ab initio* qué combinación de compuesto farmacéutico activo y formador de cocrystal cristalizará como un cocrystal o su estructura cristalina. Además, es imposible predecir las propiedades fisicoquímicas de un cocrystal a partir de las estructuras moleculares de las moléculas componentes o a partir de la estructura cristalina del cocrystal si ésta se conoce. Como resultado, el descubrimiento y la selección de una forma de cocrystal apropiada de un compuesto farmacéutico activo para satisfacer requisitos de propiedad fisicoquímica particulares no es un proceso trivial y la forma de cocrystal ideal no es obvia desde el principio.

35 La N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida está clasificada como un fármaco de alta solubilidad según el sistema de clasificación BCS y un criterio para la selección de una forma de cocrystal adecuada será que muestre bioequivalencia con la forma de componente único comercializada de N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida. Un nuevo cocrystal, respecto a un nuevo polimorfo, sal o hidrato, puede estar dotado de propiedades fisicoquímicas que ofrecen una ventaja respecto a la forma sólida comercializada actualmente si el nuevo cocrystal muestra estabilidad superior de la forma química o sólida en condiciones de almacenamiento, reproducibilidad y pureza de la forma sólida obtenida para garantizar consistencia en la eficacia del producto farmacéutico fabricado o propiedades mecánicas o características físicas que mejoren la procesabilidad y fabricabilidad de la forma sólida.

45 La identificación de formas cristalinas puede no ser un proceso trivial y la utilización de técnicas complementarias que incluyen difracción de rayos X en muestra de polvo (XRPD), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y espectroscopía vibracional (por ejemplo espectroscopía de Raman) es aconsejable para identificar de forma clara e inequívoca la forma cristalina obtenida. La difracción de rayos X en muestra de polvo es el procedimiento rutinario para caracterizar de forma inequívoca fases cristalinas y, después de la calibración adecuada, evaluar la pureza de fase. La difracción de rayos X de monocristal es el procedimiento óptimo para caracterizar un sólido cristalino, que permite la determinación de la celda elemental cristalográfica y la identidad química, la conformación molecular y la estequiometría de las moléculas en la estructura cristalina y sus interacciones intermoleculares. Sin embargo, su requisito de monocristales relativamente grandes y de alta calidad restringe la utilización de esta técnica a sistemas capaces de producir material cristalino adecuado y, por lo tanto, éste no es un procedimiento empleado de forma rutinaria.

55 Una publicación reciente (*Crystal Growth and Design* [Crecimiento y desarrollo de cristales], 2011, páginas 466-471) describió dos sistemas cristalinos binarios que contenían agomelatina con ácido acético y etilenglicol. Dado que tanto el etilenglicol como el ácido acético son líquidos a temperatura y presión ambiente, los dos sistemas descritos no cumplen los criterios para cocrystal que se han dado anteriormente y son discutibles como solvatos. En cualquier caso, ambos de estos sistemas presentan desventajas para su utilización en una formulación farmacéutica. No se considera que el etilenglicol sea farmacéuticamente aceptable. Aunque el ácido acético es farmacéuticamente aceptable, la cristalización del sistema en el artículo se realizó mediante difusión lenta de vapor. Aunque éste es un procedimiento sensible para la cristalización a escala de laboratorio de cristales únicos de calidad de difracción, no es practicable para la cristalización de las cantidades de material requeridas de forma rutinaria para la producción farmacéutica. Además, sus puntos de fusión son lo suficientemente bajos para que exista el riesgo de problemas en la fabricación farmacéutica. Por lo tanto, el desarrollo de otros cocrystal farmacéuticamente aceptables estables
60
65

que puedan obtenerse de forma estable y reproducible utilizando procedimientos de cristalización modulables es altamente deseable.

Descripción de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevas formas sólidas de N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida en forma de cocristales estables con los ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables ácido cítrico y ácido bencensulfónico. Por definición, un cocrystal debe contener los dos componentes en una relación estequiométrica uniforme en toda la red cristalina; sin embargo diferentes polimorfos de un cocrystal pueden contener los dos componentes en diferentes relaciones molares. Los cocristales polimórficos podrían contener cualquier relación molar de agomelatina con respecto al formador de cocrystal pero habitualmente estaría en el intervalo de 3:1 a 1:3. Se ha descubierto sorprendentemente que, según la presente invención, la relación estequiométrica preferente y más adecuada es 1:1, independientemente del número de grupos funcionales presentes en el formador de cocrystal. La presente invención se refiere, además, a procedimientos de preparación de cocristales, según la presente invención. Los cocristales, según la presente invención, representan un depósito de formas altamente consistentes y estables de agomelatina a partir de las cuales puede seleccionarse la forma con las propiedades fisicoquímicas y farmacéuticas, así como farmacocinéticas más adecuadas para una utilización farmacéutica particular.

20 En particular, la presente invención se refiere a formas cristalinas sustancialmente puras del ingrediente farmacéutico activo N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida como cocristales farmacéuticamente aceptables, procedimientos para preparar estos cocristales y a la utilización de dichos cocristales en la preparación de formulaciones farmacéuticas para el tratamiento de depresión o trastorno depresivo mayor. Más particularmente, estos cocristales pueden prepararse de forma reproducible y tener biodisponibilidad, estabilidad, higroscopicidad y propiedades mecánicas que les hacen adecuados para su utilización en la preparación de formulaciones farmacéuticas que pueden cumplir la normativa vigente que rige la calidad de las preparaciones farmacéuticas.

30 La expresión "forma cristalina sustancialmente pura" tal como se utiliza en el presente documento significa una forma cristalina caracterizada por un XRPD que no contiene más que trazas de las señales relacionadas con otras formas cristalinas. Preferentemente, la presencia de dichas señales es igual a o inferior al límite de detección (LOD) del procedimiento utilizado y, por lo tanto, en la mayoría de los casos descritos en el presente documento, la expresión "forma cristalina sustancialmente pura" significa una forma cristalina con una pureza de como mínimo el 90%. La expresión "picos principales" utilizada en el presente documento significa picos con una intensidad relativa > 3%.

35 La realización preferente de la presente invención es el cocrystal con ácido cítrico de N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida, que tiene la fórmula empírica $C_{15} H_{17} N O_2 \cdot C_6 H_8 O_7$, caracterizada, en condiciones ambiente, por un sistema monoclinico en el grupo de simetría espacial $P2_1/c$ con parámetros de celda $a = 7,843(1) \text{ \AA}$, $b = 33,852(2) \text{ \AA}$, $c = 8,288(1) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 109,40^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 2075,5(2) \text{ \AA}^3$ con el patrón de XRPD experimental dado en la figura 1 y que comprende los picos principales enumerados en la tabla 1. La estructura tridimensional de este cocrystal obtenido mediante difracción de rayos X de monocristal (SXRD) se da en la figura 1a y el patrón de XRPD calculado, calculado a partir de la estructura de cristal único concuerda bien con el patrón de difracción experimental tal como se muestra en la figura 1b.

Tabla 1 Tabla de picos de difracción para cocrystal de agomelatina con ácido cítrico

Ángulo de difracción (°2θ)	separación d [Å]	Intensidad relativa (%)
5,18	17,033	71,9
10,40	8,497	8,7
11,55	7,656	10,6
12,19	7,256	26,2
13,70	6,457	14,2
15,38	5,757	18,0
15,54	5,697	17,1
16,99	5,213	96,6
17,68	5,012	16,7
19,31	4,592	100,0
19,72	4,498	15,3
20,57	4,314	32,6
20,93	4,241	21,3
21,81	4,072	25,0
22,73	3,909	45,5
24,00	3,706	16,3
24,71	3,601	12,9
25,18	3,534	11,9
26,25	3,393	16,7
26,48	3,363	13,1
27,25	3,270	23,9

Ángulo de difracción (°2θ)	separación d [Å]	Intensidad relativa (%)
27,78	3,209	8,3
28,59	3,120	7,9
29,56	3,020	11,6
31,34	2,852	15,4
34,45	2,602	6,5
37,89	2,373	5,1

Este cocrystal con ácido cítrico de N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida se caracteriza, además, por el termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) mostrado en la figura 2 que muestra un suceso endotérmico que corresponde a una fusión con una temperatura de inicio de aproximadamente 124°C. El punto de fusión es, por lo tanto, aproximadamente 18°C más alto que el polimorfo de Forma I pura de N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida. El punto de fusión de una sustancia farmacéutica puede afectar a su compatibilidad con el equipo de producción y formulación, con sólidos de bajo punto de fusión que es más probable que se fundan sobre el equipo durante procesos rutinarios tales como molienda y trituración. Por lo tanto, una forma de punto de fusión más alto de una sustancia farmacéutica puede ofrecer ventajas con respecto a facilidad de fabricación y formulación del fármaco.

Este cocrystal con ácido cítrico de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida también se caracteriza por el espectro de Raman dado en la figura 3 que muestra picos característicos a aproximadamente 2999, 2963, 2948, 1749, 1681, 1416, 1393, 1315, 1256, 1165, 1106, 1076, 944, 934, 905, 819, 783, 680, 570, 521, 441, 381 y 274 cm⁻¹.

En la fabricación de una forma de dosificación oral sólida es de importancia crítica que el fármaco se fabrique y se administre en una forma cristalina definida y consistente (ICH, Q6A: *Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Products* [Procedimientos de Ensayo y Criterios de Aceptación para Nuevos Productos Farmacéuticos]) para garantizar que la biodisponibilidad, la estabilidad y las propiedades mecánicas del fármaco siguen siendo consistentes durante toda la fabricación.

La cristalización del cocrystal con ácido cítrico de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida tal como se describe en los ejemplos 1, 2 y 3 demuestra su propensión a cristalizar como fase cristalina consistente y pura. Adicionalmente, los elevados punto de fusión y estabilidad térmica del cocrystal permite que se lleven a cabo procedimientos de secado con precauciones mínimas.

El cocrystal con ácido bencensulfónico de N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida que tiene la fórmula empírica C₁₅ H₁₇ N O₂. C₆ H₆ S O₃ se caracteriza por el patrón de XRPD dado en la figura 5 con los picos principales enumerados en la tabla 2.

Tabla 2 Tabla de picos de difracción para cocrystal de agomelatina con ácido bencensulfónico

Ángulo de difracción (°2θ)	separación d [Å]	Intensidad relativa (%)
6,11	14,454	35,8
11,37	7,779	26,5
12,23	7,229	18,3
13,79	6,418	22,0
14,27	6,200	31,0
15,33	5,774	9,9
16,45	5,386	15,4
17,61	5,031	14,2
18,45	4,806	42,8
18,83	4,709	100,0
20,90	4,246	11,6
21,11	4,206	15,5
21,47	4,136	44,0
22,85	3,890	16,0
23,81	3,734	18,4
24,17	3,680	10,8
24,58	3,619	71,5
26,69	3,338	12,0
28,86	3,091	4,4
29,62	3,014	2,9
30,85	2,896	12,0
31,65	2,825	6,8
32,59	2,745	5,6

Este cocrystal con ácido bencensulfónico de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida se caracteriza, además, por el termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) mostrado en la figura 6 que muestra un suceso endotérmico que corresponde a un fundido con una temperatura de inicio de aproximadamente 128°C.

5 Este cocrystal con ácido bencensulfónico de N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida también se caracteriza por el espectro de Raman dado en la figura 7 que muestra picos característicos a aproximadamente 3073, 1585, 1163, 1130, 1025, 997, 727, 615 y 320 cm^{-1} .

10 Los patrones de XRPD se midieron con el difractor de rayos X de laboratorio X'PERT PRO MPD PANalytical funcionando en modo de difracción $\theta - \theta$ con radiación de cobre $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,542 \text{ \AA}$, 45 kV/ 40 mA), monocromador de grafito, en intervalo 2θ de $2 - 40^\circ$ 2θ , con intervalo de paso $0,01^\circ 2\theta$ y tiempo por paso 50 s. Ajuste de óptica primario: hendiduras de Soller $0,02 \text{ rad}$, PDS automático, máscara de 10 mm, hendidura antidispersión de $1/4^\circ$, área de muestra irradiada 10 mm. Ajuste de óptica secundario: hendidura antidispersión de $5,0 \text{ mm}$, hendiduras de Soller $0,02 \text{ rad}$, detector X'Celerator con longitud activa máxima. Las muestras se midieron en un portaplacas de sílice.

15 Todos los termogramas de DSC indicados en el presente documento se adquirieron con una velocidad de barrido de $10^\circ\text{C}/\text{min}$.

20 Los cocrystal según la presente invención pueden prepararse disolviendo agomelatina con el formador de cocrystal en un disolvente o mezcla disolvente apropiada y enfriando la solución resultante o dejando que el disolvente se evapore. Este último procedimiento era particularmente útil para obtener un primer lote de material cristalino, que puede usarse para sembrar en lotes posteriores. La adición de una cantidad de un germen de cristalización es el preferente pero no el único procedimiento para inducir cristalización de los cocrystal, según la presente invención, a escala industrial. La inducción de cristalización usando ultrasonidos también se empleó con éxito.

25 En un procedimiento preferente, se disuelve agomelatina en un disolvente que puede seleccionarse preferentemente entre las cetonas C3-C8 tales como acetona, butanona, ciclohexanona o acetofenona, alcoholes o éter-alcoholes C1-C8 como metanol, etanol, 1-propanol o 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, alcohol isobutílico, 2-metil-2-propanol, alcohol amílico, ciclohexanol, alcohol bencílico, 2-metoxietanol o alcohol tetrahidrofurfurílico, éteres cíclicos C5-C6 como tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano o dioxano, ésteres C3-C8 como acetato de etilo o acetato de butilo, nitrilos C2-C8 tales como acetonitrilo, propionitrilo o benzonitrilo y mezclarse con una solución del formador de cocrystal seleccionado en el mismo o un disolvente diferente que el disolvente usado para agomelatina, disolvente que puede seleccionarse preferentemente entre alcoholes o éter-alcoholes C1-C5 como los anteriores, agua y mezclas de alcoholes o éter-alcoholes C1-C5 con agua. Preferentemente, el mezclado continúa a la temperatura entre 20°C y la temperatura de reflujo de la mezcla resultante, de la forma más preferente en el intervalo de temperatura entre la temperatura que es 25 K más baja que el punto de ebullición de la mezcla resultante y el punto de ebullición de la mezcla resultante. La mezcla resultante puede enfriarse directamente a una temperatura entre la temperatura de mezclado y el punto de fusión del disolvente o la mezcla disolvente, o evaporarse parcialmente y a continuación enfriarse. La temperatura de cristalización preferente está entre -5°C y 15°C , siendo el intervalo más preferente $0 - 5^\circ\text{C}$. Opcionalmente, puede inducirse la cristalización mediante la adición de un antidisolvente a la mezcla de cristalización, preferentemente después de la refrigeración a la temperatura de cristalización seleccionada y/o la siembra. Los antidisolventes preferentes son éteres alifáticos C4-C8 como éter dietílico, éter metil-tert-butílico, éter diisopropílico o anisol, e hidrocarburos C6-C10 como ciclohexano, metilciclohexano, tolueno o tetrahidronaftaleno.

45 Lista de los dibujos

Figura 1: Patrón de XRPD de un cocrystal de N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida con ácido cítrico XRPD.

50 **Figura 1a:** Estructura cristalina de un cocrystal de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida con ácido cítrico obtenida mediante SXR. Celda unitaria (izquierda), organización de empaquetamiento (derecha).

Figura 1b: Comparación del patrón de XRPD calculado a partir de la estructura de SXR y el patrón de XRPD experimental.

Figura 2: DSC de un cocrystal de N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida con ácido cítrico.

Figura 3: Espectro de Raman de un cocrystal de N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida con ácido cítrico.

55 **Figura 4:** Gráfico de isoterma de DVS para un cocrystal de agomelatina con ácido cítrico

Figura 5: Patrón de XRPD de un cocrystal de N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida con ácido bencensulfónico.

Figura 6: DSC de un cocrystal de N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida con ácido bencensulfónico.

Figura 7: Espectro de Raman de un cocrystal de N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida con ácido bencensulfónico.

60 Ejemplos

Ejemplo 1: Procedimiento general para la preparación de cocrystal de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida.

65 Se disolvieron 500 mg de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida en 5 ml de metanol a temperatura ambiente y se añadió un equivalente estequiométrico del formador de cocrystal seleccionado entre ácido cítrico o ácido bencensulfónico como una solución en metanol. La solución se calentó a una temperatura entre ambiente y de

reflujo para garantizar la completa disolución y se dejó evaporar al disolvente a temperatura ambiente para cristalizar los cocrystal de N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida con el formador de cocrystal.

Ejemplo 2: Preparación de cocrystal de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida con ácido cítrico (procedimiento A).

Se suspendieron 100 g de N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida en 400 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente y se calentaron a reflujo para disolver todo el sólido. La solución se enfrió a 60°C y se añadió una solución de 78,9 g de ácido cítrico anhidro disueltos en 300 ml de metanol. La solución se concentró por destilación a aproximadamente la mitad de su volumen y a continuación se enfrió a una temperatura en el intervalo de 2-5°C y se añadieron 140 mg de gérmenes de cristalización preparados mediante evaporación de una solución metanólica de agomelatina y ácido cítrico. Se observó precipitación y se formó una suspensión blanca espesa durante agitación durante 1 hora. El sólido blanco se aisló por filtración y se lavó con 100 ml de acetato de etilo, el rendimiento final de material seco era de 97 g (54%) y la pureza de agomelatina en el sólido era del 99,6% sin impurezas por encima del 0,4% mediante UPLC. El sólido aislado dio el patrón de XRPD mostrado en la figura 1, el termograma de DSC mostrado en la figura 2 con un inicio de fusión de aproximadamente 123,5°C y el espectro de Raman mostrado en la figura 3.

Ejemplo 3: Preparación de cocrystal de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida con ácido cítrico (procedimiento B).

Se disolvieron 100 g de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida en 240 ml de acetona a 60°C consiguiendo una solución de color amarillo claro. Se añadió una suspensión de 78,9 g de ácido cítrico en 300 ml de acetona a 40°C para conseguir una solución de color amarillo claro. La solución se concentró a aproximadamente la mitad de su volumen original y se enfrió a aproximadamente 2-5°C. Se retiró una fracción de aproximadamente 2 ml y se colocó en un baño ultrasónico para inducir la cristalización. La fracción turbia se devolvió a la solución madre y durante 1 hora se produjo cristalización para conseguir una suspensión de color blanco. La suspensión se maduró agitando a temperatura ambiente durante 48 horas y el sólido blanco se aisló por filtración y se lavó con éter dietílico frío y a continuación se secó a 40°C a una presión de 150 mbar durante 20 horas. El rendimiento final de material seco era de 148 g (83%) y la pureza de agomelatina en el sólido era del 99,9% sin impurezas por encima del 0,1% mediante UPLC. El sólido blanco aislado (pequeños cristales laminares) dieron un patrón de XRPD consistente con el mostrado en la figura 1 y un termograma de DSC consistente con el mostrado en la figura 2 con un inicio de fusión de aproximadamente 123,5°C.

Ejemplo 4: Estabilidad del cocrystal de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida con ácido cítrico en suspensión.

Se maduraron muestras del cocrystal de agomelatina con ácido cítrico como suspensiones en una biblioteca de disolventes orgánicos que incluía alcoholes, cetonas, ésteres, alcanos e hidrocarburos aromáticos a una temperatura de 30°C durante una semana. El análisis de los sólidos recuperados mediante espectroscopía de Raman indicaba que la fase cristalina es generalmente estable para una serie de entornos de solución.

Ejemplo 5: Estabilidad térmica del cocrystal de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida con ácido cítrico.

Se calentó una muestra del cocrystal de agomelatina con ácido cítrico a 90°C en un capilar de vidrio durante 7 horas. El análisis del sólido recuperado por Difracción de rayos X en muestra de polvo mostró una fase cristalina pura consistente con el cocrystal de agomelatina con ácido cítrico.

Ejemplo 6: Higroscopicidad y estabilidad frente a la humedad del cocrystal de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida con ácido cítrico.

Una muestra del cocrystal de agomelatina con ácido cítrico se sometió a un análisis mediante DVS (Sorci3n Diferencial de Vapor). La muestra se colocó en una microbalanza en una cámara de humedad controlada y se sometió a dos ciclos de humedad creciente (líneas roja y verde) y dos ciclos de humedad decreciente (líneas azul y púrpura) tal como se muestra en la figura 4. Puede verse que la muestra no es particularmente higroscópica en el intervalo del 20-80% HR, dado que el cambio de masa es inferior al 0,2%.

Ejemplo 7: Tasa de liberación de agomelatina en solución a partir del cocrystal con ácido cítrico

Una muestra del cocrystal de agomelatina con ácido cítrico se suspendió en agua y el sólido se analizó mediante espectroscopía de Raman a intervalos de 20 minutos. Inmediatamente después de la adición al agua, las bandas correspondientes al componente de ácido cítrico del cocrystal indicaban que el ácido cítrico se estaba disolviendo en agua mientras que las bandas correspondientes al componente de agomelatina indicaban un cambio de la fase cristalina presente. Después de 20 minutos, los espectros de Raman indicaban una disolución cercana a la completa del ácido cítrico con la fase sólida del componente de agomelatina aún cambiando. Después de 40 minutos, no se observaron más cambios del espectro, lo que indicaba que la agomelatina libre se había estabilizado en la suspensión acuosa.

Ejemplo 8: Preparación de cocrystal de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida con ácido bencensulfónico.

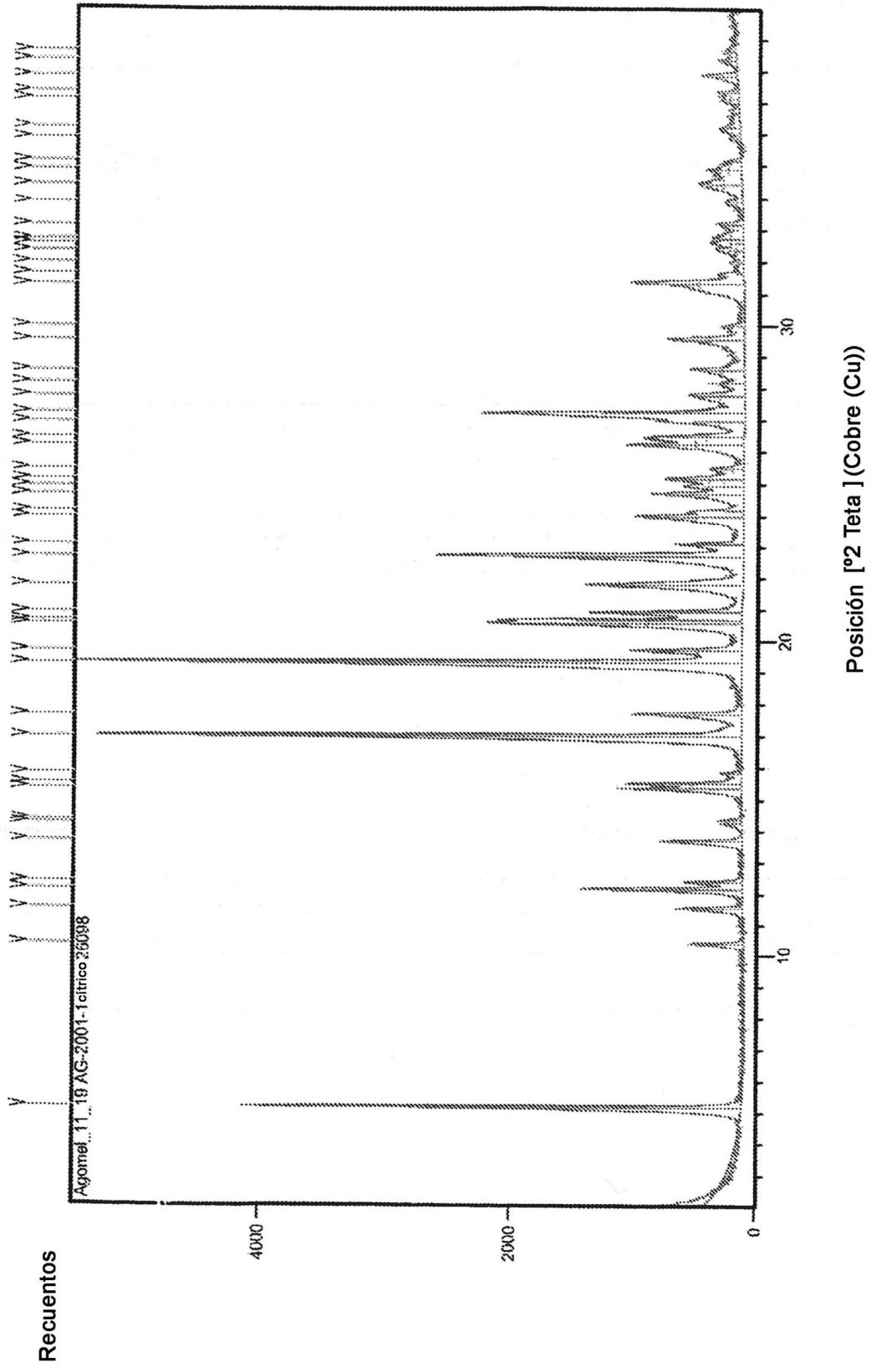
5 Se disolvió 1 g de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida en 15 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente y se añadió una solución de 0,78 g de ácido bencensulfónico en 1 ml de metanol. Se observó la formación inmediata de cristales pequeños, la solución se enfrió a 2°C y se añadieron 5 ml de ciclohexano como antisolvente para mejorar el rendimiento. El producto cristalino (cristales tabulares ligeramente marrones) se aisló por filtración. El sólido aislado dio el patrón de XRPD mostrado en la figura 5, el termograma de DSC mostrado en la figura 6 con un inicio de fusión de aproximadamente 128,5°C y el espectro de Raman mostrado en la figura 7.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Cocrystal de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, conocida como agomelatina, con un formador de cocrystal seleccionado entre el grupo que comprende ácido cítrico y ácido bencensulfónico.
- 10 2. Cocrystal de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida con ácido cítrico, según la reivindicación 1, **caracterizado por** una o más de las siguientes características:
- i) un patrón de difracción de rayos X en muestra de polvo (XRPD) con picos principales en valores 2-teta de 5,2; 12,2; 17,0; 19,3; 20,6; 22,7 y $27,3 \pm 0,2^\circ$
 - ii) un punto de fusión en el intervalo de 123 - 127°C
 - iii) picos de dispersión de Raman en números de onda 2963, 1749, 1681, 944, 783 cm^{-1} .
- 15 3. Cocrystal de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida con ácido bencensulfónico, según la reivindicación 1, **caracterizado por** una o más de las siguientes características:
- i) un patrón de difracción de rayos X en muestra de polvo (XRPD) con picos principales en valores 2-teta de 11,5, 15,7, 17,4, 19,0, 24,5 y $26,4 \pm 0,2^\circ$
 - ii) un punto de fusión en el intervalo de 128 - 132°C
 - iii) picos de dispersión de Raman en números de onda 3073, 1585, 1163, 997, 727 cm^{-1} .
- 20 4. Proceso para preparar un cocrystal, según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende disolver N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida en un disolvente o mezcla de disolventes adecuada con un formador de cocrystal y cristalizar el cocrystal binario enfriando la solución o dejando que el disolvente se evapore.
- 25 5. Proceso, según la reivindicación 4, **caracterizado porque** se añade a la solución una cantidad de cocrystal en forma de germen.

Figura 1



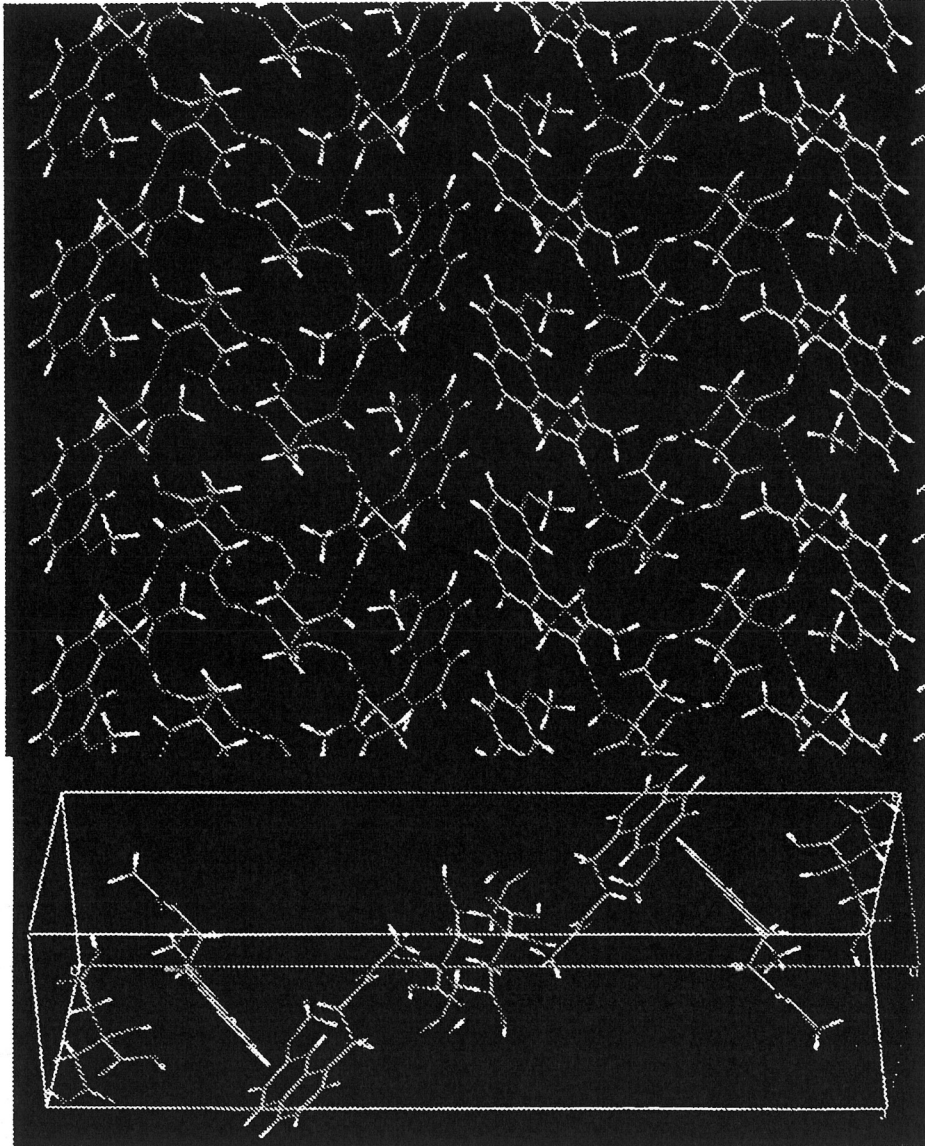


Figura 1a

Figura 1b

Recuentos

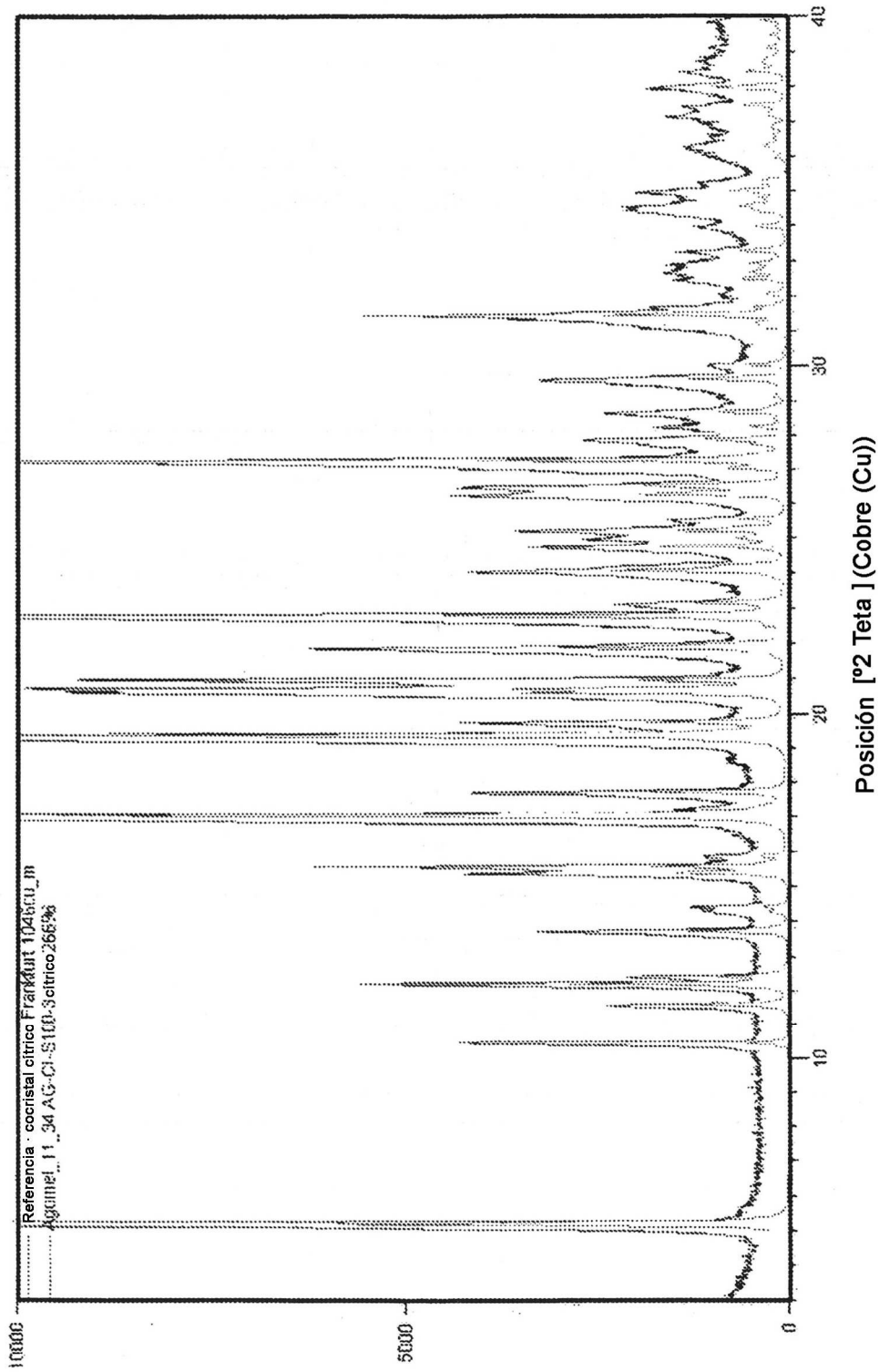
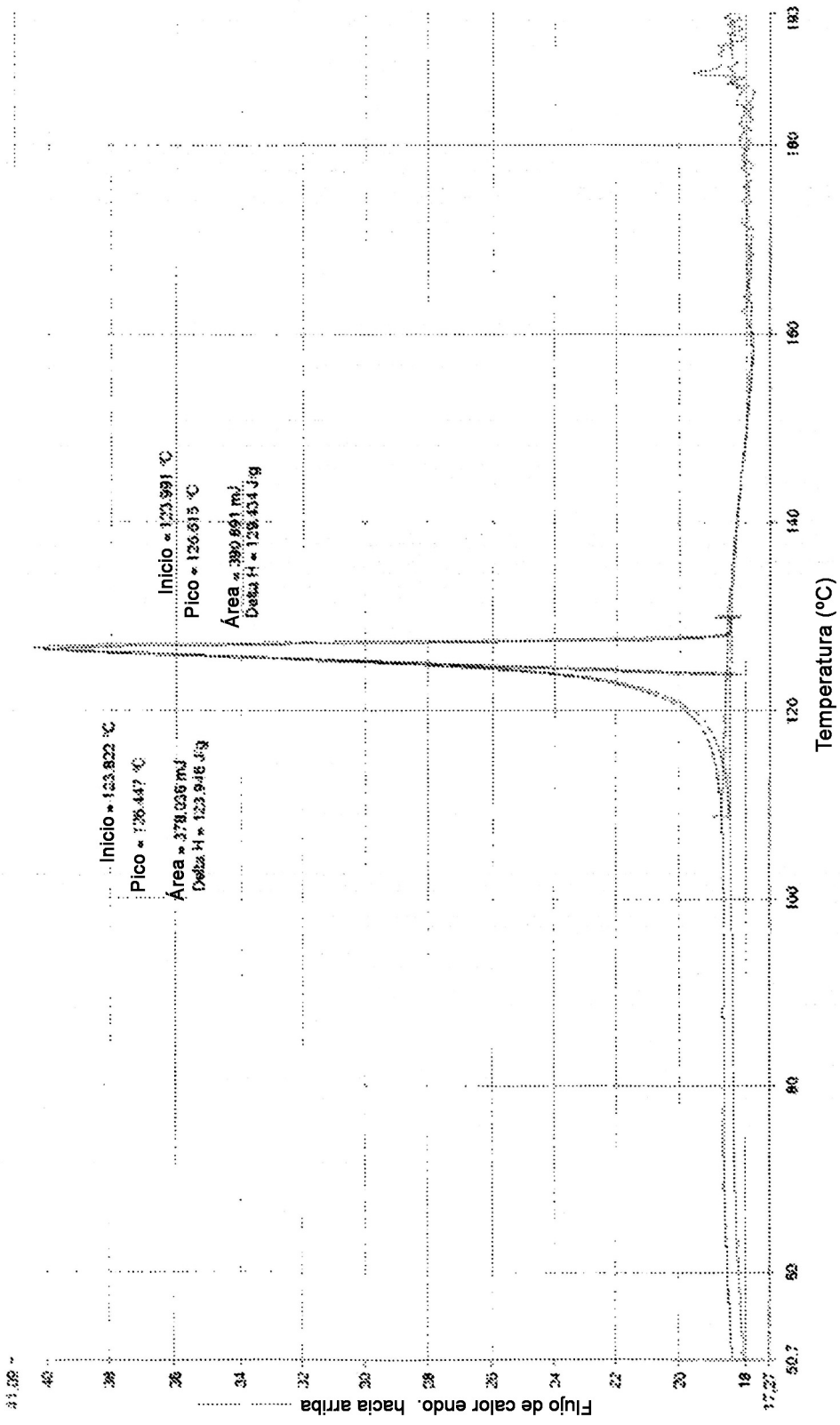


Figura 2



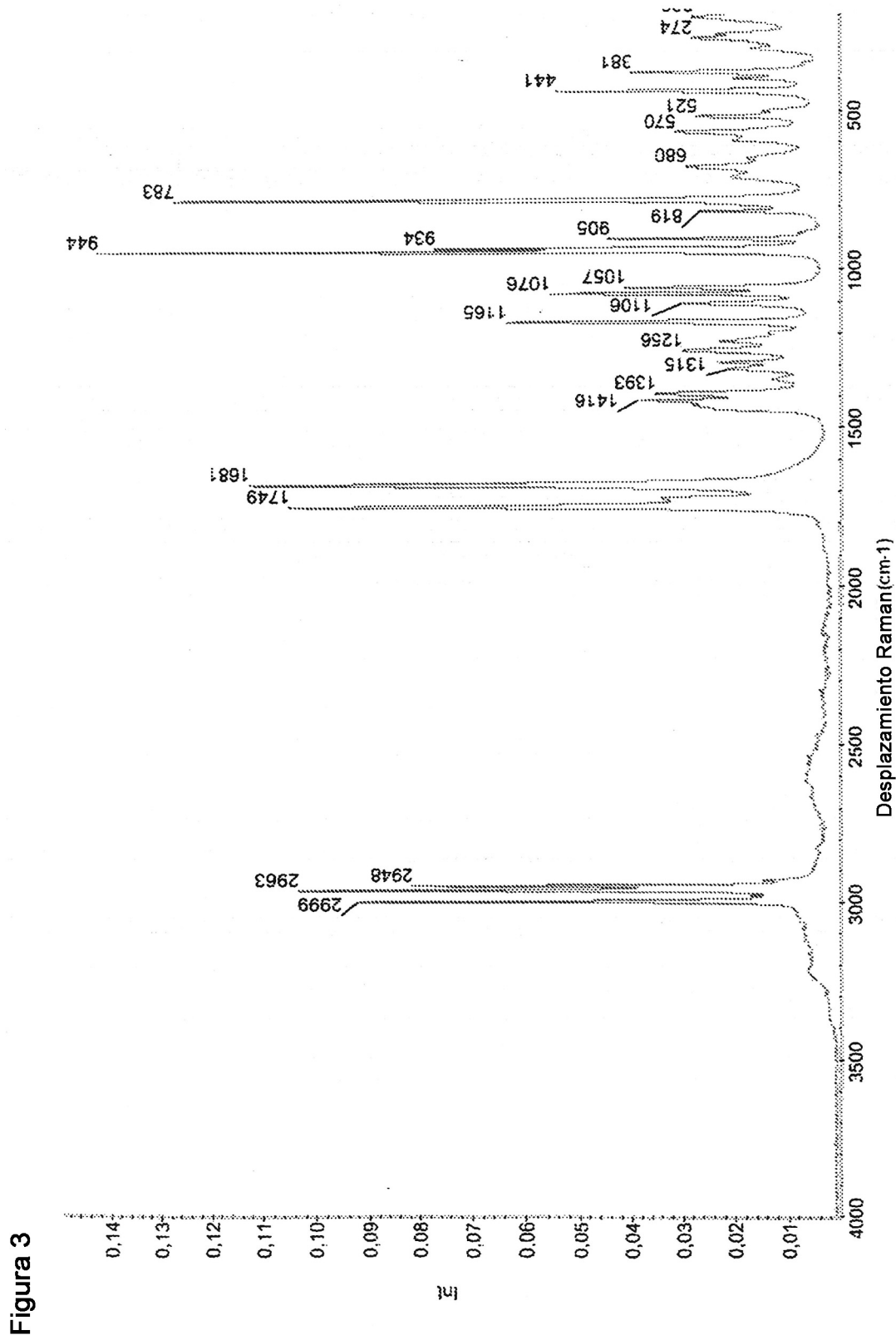


Figura 3

Figura 4

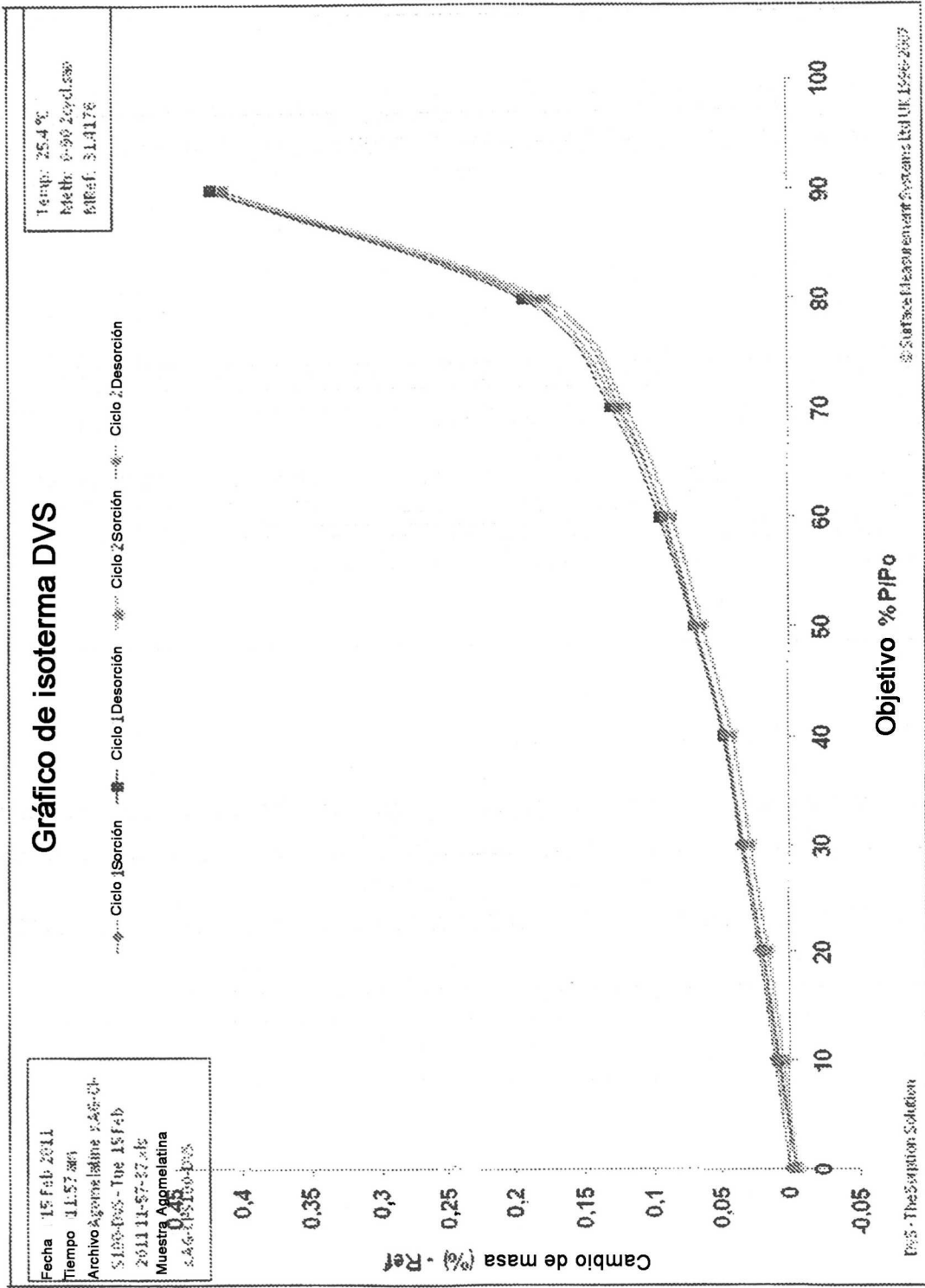


Figura 5

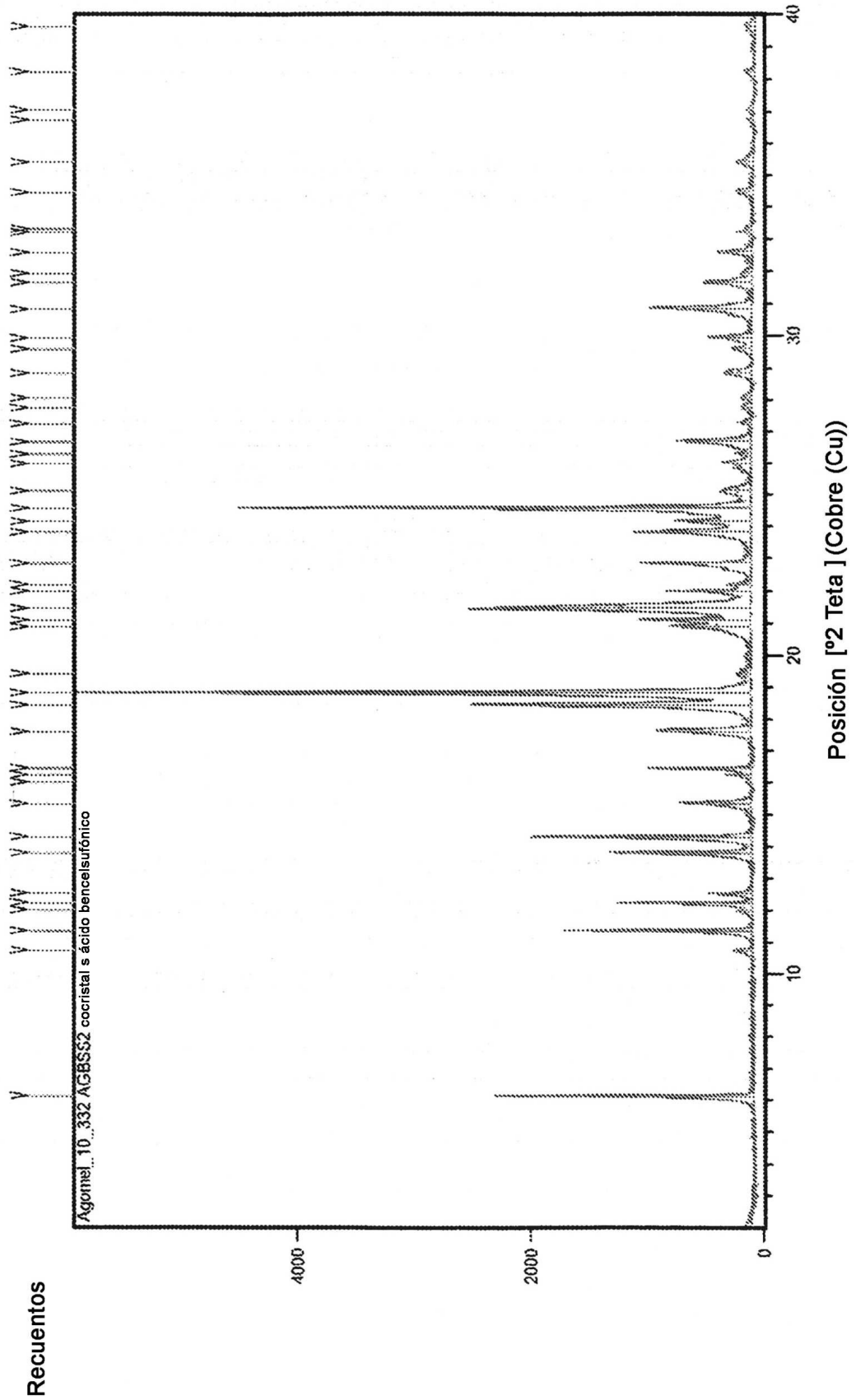


Figura 6

