

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 468 801**

51 Int. Cl.:

**C07C 233/18** (2006.01)

**C07C 231/24** (2006.01)

**A61K 31/165** (2006.01)

**A61P 25/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2010 E 10838509 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 2474522**

54 Título: **Agomelatina y composiciones farmacéuticas de la misma**

30 Prioridad:

**23.12.2009 CN 200910245029**

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

**17.06.2014**

73 Titular/es:

**TIANJIN TAIPU PHARMACEUTICAL SCIENCE &  
TECHNOLOGY DEVELOPMENT CO., LTD.**

**(100.0%)**

**No. 308 Anshanxi Road, Nankai District  
Tianjin 300193, CN**

72 Inventor/es:

**ZHU, JIANQIANG;**

**TIAN, QINGSON y**

**ZHAO, JIAN**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 468 801 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**

Agomelatina y composiciones farmacéuticas de la misma

**Campo de la invención**

5 La presente invención pertenece al campo de la síntesis química de fármacos. Y la presente invención se refiere al cristal de agomelatina y al procedimiento de preparación del mismo, así como al uso del cristal de agomelatina como ingrediente activo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la depresión.

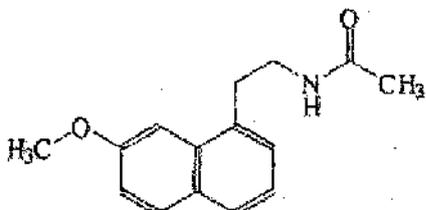
**Antecedentes de la invención**

10 Con el desarrollo de la economía social, la aceleración del ritmo de vida y el incremento del impacto emocional, la incidencia de la depresión se ha incrementado año tras año. La depresión, que es un tipo principal de los trastornos del estado de ánimo, es un síndrome caracterizado por un estado de ánimo depresivo duradero y significativo. Sus síntomas principales son el estado de ánimo depresivo, disminución del interés, pesimismo, retraso al pensar, ausencia de iniciativa, autoinculpación del pecado, mala alimentación y falta de sueño, preocupación por padecer diversas enfermedades, sensación de múltiples molestias, y en casos graves se pueden producir pensamientos y comportamientos suicidas. Clínicamente, el tratamiento de depresión se basa principalmente en medicamentos occidentales, sin embargo, todos tienen grados variables de efectos secundarios y dependencia, aunque son eficaces hasta cierto punto.

15 La agomelatina es el primer y el único agonista de receptores de melatonina 1, 2 (MT1 MT2) desarrollado por Servier (France), y también es un antagonista de receptores de serotonina 2c (5HT2c). Se usa principalmente para el tratamiento del inicio de la depresión. El único mecanismo de la agomelatina es completamente diferente de los antidepresivos que se usan ampliamente en la actualidad, tales como el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI) y el inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina (SNRI): Los antidepresivos SSRI y SNRI logran sus efectos antidepresivos por medio del incremento de la concentración de serotonina, pero también conlleva varios efectos secundarios, tales como cambios de peso, disfunción sexual, síndrome de abstinencia y similares. La estructura molecular de la agomelatina se une directamente al receptor de serotonina 2c (5HT2c) en la membrana postsináptica neuronal para ejercer su eficacia antidepresiva sin incrementar la concentración de serotonina en la hendidura sináptica. Este mecanismo único hace que la agomelatina ejerza una eficacia antidepresiva de forma rápida y eficaz además de evitar los efectos secundarios del fármaco en un grado máximo.

20 Otro objetivo único de la agomelatina implica el receptor de melatonina. Los receptores MT1 y MT2 están distribuidos densamente sobre el núcleo supraquiasmático humano, que está a cargo del ritmo del sueño humano. La agomelatina es un agonista de los receptores MT1 y MT2. Por medio de su efecto agonista sobre los receptores MT1 y MT2, se mejoraría mucho la calidad del sueño, y se mejoraría el estado de vigilia de los pacientes durante el día. Existe una relación mutuamente causal entre la calidad del sueño y el resultado de la depresión. Se informa de que existen problemas de trastornos del sueño en un 80 % de los pacientes con depresión. La mejora de la calidad del sueño promueve directamente la mejora de los estados clínicos generales de los pacientes con depresión. Un gran número de estudios clínicos han confirmado que la agomelatina tiene eficacias ideales a corto y largo plazo. Se logra rápidamente la eficacia y se reduce significativamente las tasas de recidiva y agravamiento en pacientes con depresión, y la seguridad es significativamente mejor que la de los fármacos SSRI y SNRI. Además, mejora significativamente la calidad del sueño de los pacientes y el estado de vigilia durante el día además de aliviar el síntoma fundamental de la depresión. No cabe duda de que la creación de agomelatina aporta una nueva opción en el tratamiento de la depresión para doctores y pacientes.

40 El nombre químico de la agomelatina es N-[2-(7-metoxi-1-naftil)-etil]acetamida con la siguiente fórmula estructural:



45 Se ha informado de la agomelatina en varios documentos. Por ejemplo, la agomelatina, la preparación y el uso terapéutico de la misma, se describen en la memoria descriptiva de la patente europea EP0447285. Un nuevo procedimiento sintético, una nueva forma cristalina de la agomelatina y la composición farmacéutica de la misma se describen en la patente china CN1680284. Una nueva forma cristalina VI de la agomelatina, el procedimiento de preparación de la misma y la composición farmacéutica que contiene la misma se describen en la solicitud n.º 200810174918.2. Otra ruta sintética de la agomelatina se describe en el documento EP0447285; J.M.C, 1994, 37, 3231-3239.

5 Como es bien conocido, los compuestos pueden estar presentes en dos o más estados cristalinos, lo que es una propiedad natural de una sustancia. Las moléculas que tienen la misma estructura se cristalizan en diferentes formas sólidas que son conocidas como policristalina homogénea. Los diferentes tipos de cristales tienen diferentes energías de latencia, por tanto presentan propiedades físicas de pureza excelente y son muy reproducibles. Aprovechando un procedimiento de preparación diferente, la presente invención obtuvo un cristal de agomelatina novedoso que es diferente de los informados en la técnica anterior, y la presente invención se completa obteniendo los espectros de difracción en polvo de rayos X.

Las formas cristalinas de la agomelatina se describen en los documentos EP 2 319827, US 5.194.614 y en Tinant, Acta Cryst. (1994), C50 907-910.

## 10 Sumario de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un cristal de agomelatina, que es de buena calidad y reproducibilidad. La pureza del mismo puede ser de más de un 99 % en el procedimiento de normalización usando HPLC.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento de preparación del cristal de agomelatina.

15 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que contiene el cristal de agomelatina.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar el uso de la composición de cristal de agomelatina en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la depresión. Para lograr los objetivos mencionados anteriormente, la presente invención proporciona las siguientes soluciones técnicas:

20 Se proporciona un cristal de agomelatina, que está caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X en 2 $\theta$  usando radiación Cu-K $\alpha$  como se muestra en la figura 1. El patrón de absorción IR del mismo presenta picos de absorción característicos a aproximadamente 3234, 3060, 2940, 1638, 1511, 1436, 1249, 1215, 1184, 1032, 908, 828, 755, 588 cm<sup>-1</sup>, y la DSC muestra una transición endotérmica a 97,6 °C.

25 El cristal de agomelatina de acuerdo con la presente invención está caracterizado por picos de difracción típicamente característicos a 12,84, 13,84, 16,14, 18,56, 19,12, 20,86, 21,20, 23,84 en el patrón de difracción en polvo de rayos X en 2 $\theta$  usando radiación Cu-K $\alpha$ .

30 El procedimiento de preparación del cristal de agomelatina de acuerdo con la presente invención es como sigue: la agomelatina en bruto se disuelve en DMF, se filtra y el filtrado se vierte en agua destilada con agitación rápida y se mantiene durante 15-45 min. Se filtra y se seca a vacío para obtener el cristal de agomelatina siendo el contenido de más de un 99 %. Por ejemplo, se añade una determinada cantidad de agomelatina en bruto en DMF para formar una solución en DMF, se filtra y el filtrado se vierte en agua destilada con agitación rápida y se mantiene durante 15-45 min. Se filtra y se seca a vacío para obtener el cristal de agomelatina siendo el contenido de más de un 99 %.

35 Debe entenderse por el experto en la técnica que la adición de agomelatina en bruto en DMF se lleva a cabo, en general, a temperatura ambiente. En algunos casos, sin embargo, se puede elevar apropiadamente la temperatura si se requiere, siempre que la agomelatina en bruto se pueda disolver completamente. En general, el secado a vacío se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura elevada apropiadamente según se requiera para retirar agua con el propósito de garantizar que el contenido en cristal de agomelatina sea mayor de un 99 %. No se plantea ningún requisito particular de acuerdo con la presente invención en términos de tiempo para el secado a vacío, lo que se puede ajustar de acuerdo con los resultados medidos del contenido en cristal de agomelatina, y normalmente es de 5-10 h.

40 No existe un requisito especial para el volumen de DMF, siempre que se pueda disolver la agomelatina en bruto. Y, en general, el filtrado se vierte en agua destilada con agitación rápida a 5-60 °C.

La proporción en peso del filtrado (solución de DMF) con respecto al agua destilada de acuerdo con la presente invención es de 1:20-50, preferentemente de 1:20-40, y más preferentemente de 1:20-30.

45 En un ejemplo ejemplar de la presente invención, se añade agomelatina en bruto en DMF, se disuelve a 25 °C, y se filtra. A temperatura ambiente, el filtrado se vierte en 200 ml de agua destilada a 5 °C con agitación rápida. Posteriormente, la solución se mezcla y se filtra a temperatura ambiente. La torta del filtro se lava por agua destilada y se seca a vacío para obtener el cristal de agomelatina con un contenido mayor de un 99 %.

50 En otro ejemplo ejemplar de la presente invención, se añade agomelatina en bruto en DMF, y se filtra. A temperatura ambiente, el filtrado se vierte en 250 ml de agua destilada a 15 °C con agitación rápida. Posteriormente, la solución se mezcla y se filtra a temperatura ambiente. La torta del filtro se lava por agua destilada y se seca a vacío para obtener el cristal de agomelatina con un contenido mayor de un 99 %.

En otro ejemplo ejemplar más de la presente invención, se disuelve la agomelatina en bruto en DMF y se filtra. A temperatura ambiente, el filtrado se vierte en 500 ml de agua destilada a 25 °C con agitación rápida. Posteriormente, la solución se mezcla y se filtra a temperatura ambiente. La torta del filtro se lava por agua destilada y se seca a vacío para obtener el cristal de agomelatina con un contenido mayor de un 99 %.

- 5 En otro ejemplo ejemplar de la presente invención, se añade agomelatina en bruto en DMF, y se filtra. A temperatura ambiente, el filtrado se vierte en 800 ml de agua destilada a 60 °C con agitación rápida. Posteriormente, la solución se mezcla y se filtra a temperatura ambiente. La torta del filtro se lava por agua destilada y se seca a vacío para obtener el cristal de agomelatina con un contenido mayor de un 99 %.

El cristal de agomelatina preparado de acuerdo con la presente invención está caracterizado por:

- 10 1. Difracción en polvo de rayos X:

Instrumentos: Difractómetro de rayos X, D/MAX 2500, Rigaku, Japón

Objetivo: Radiación Cu-K $\alpha$  ( $\lambda = 1,5405$ ),  $2\theta = 2-40$  °C

Ángulo de paso: 0,04 °C

Tiempo calculado: 0,5 s

- 15 Voltaje de tubo: 40 kV

Corriente de tubo: 100 mA

Velocidad de barrido: 8 °C/min

Filtro: Monocromador de grafito

Error del valor  $2\theta$ : valor  $2\theta \pm 0,10$

- 20 Tabla 1: (véanse la figura 1 y figura 1-a para detalles)

$2\theta$	I/I <sub>0</sub>
12,84	25
13,84	23
16,14	37
18,56	100
19,12	27
20,86	75
21,20	30
23,84	64

2. Modelo instrumental y condiciones de prueba:

Calorímetro de barrido diferencial METTLER TOLEDO DCC822; intervalo de temperatura: temperatura ambiente 40-300 °C; tasa de calentamiento: 10 °C/min.

- 25 Los resultados indican que la transición endotérmica de DSC es a 97,6 °C.

3. Espectroscopía infrarroja (IR):

Instrumentos: Espectrómetro infrarrojo de transformada de Fourier MAGNA-560, Nicolet, EE. UU.

Los números de onda del espectro IR para el cristal de agomelatina de acuerdo con la presente invención usando bromuro de potasio para moler son los siguientes: picos de absorción característicos a 3234, 3060, 2940, 1638, 1511, 1436, 1249, 1215, 1184, 1032, 908, 828, 755, 588  $\text{cm}^{-1}$ .

5 La dosificación deseable se puede determinar fácilmente por el experto en la técnica, y dicha dosificación se puede alterar de acuerdo con la vía de administración, la concentración de la formulación para el cristal de agomelatina y la progresión de la enfermedad. Además, la edad, peso corporal, dieta, el tiempo de administración y similares para el paciente específico también pueden dar lugar al ajuste apropiado de la dosificación.

10 La presente invención divulga además una composición farmacéutica que contiene una cantidad farmacéuticamente eficaz del cristal de agomelatina y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. En la que dicha composición es una formulación oral o inyección, preferentemente una formulación oral, por ejemplo comprimido, cápsula, gránulo, líquido oral y similares. El cristal de agomelatina y los vehículos farmacéuticamente aceptables también se pueden mezclar para formar un polvo liofilizado y similares.

15 Dichos uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención incluyen: estabilizante, diluyente, agente disgregante, disolvente, adhesivo y lubricante, etc. En los que el diluyente incluye, pero no se limita a, almidón, celulosa microcristalina, polietilenglicol-1000, polietilenglicol-4000, polietilenglicol-6000, sacarosa, dextrina, lactosa, azúcar en polvo, glucosa, dextrano con un bajo peso molecular, cloruro de sodio o manitol, etc. Dicho adhesivo incluye, pero no se limita a, agua, etanol, pasta de almidón, jarabe, gelatina, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, alginato de sodio o polivinilpirrolidona, etc. Dicho lubricante incluye, pero no se limita a, estearato de magnesio, ácido esteárico, ácido bórico, cloruro de sodio, oleato de sodio, laurilsulfato de sodio, poloxámero y similares. Dicho agente disgregante incluye, pero no se limita a, almidón, carboximetilalmidón de sodio, bicarbonato de sodio y ácido cítrico, ácido tartárico o hidroxipropilcelulosa poco sustituida y similares. Dicho estabilizante incluye, pero no se limita a, polisacárido tal como agar, resina acrílica, éter celulósico y carboximetilcelulosa y similares.

25 La presente invención divulga además el uso del cristal de agomelatina que se obtiene por el procedimiento de preparación mencionado anteriormente como ingrediente activo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la depresión. El cristal de agomelatina descubierto en la presente invención tiene el mismo uso con el compuesto de agomelatina conocido *per se*. Por ejemplo, se puede usar para tratar la depresión, depresión grave, trastorno afectivo estacional, trastornos del sueño, patología cardiovascular, insomnio provocado por diferencia horaria y depresión provocada por fatiga, etc. Como otro ejemplo, el cristal de agomelatina obtenido se somete a estudios farmacológicos y farmacodinámicos, los resultados muestran que el cristal de agomelatina tiene buenos efectos terapéuticos para el sistema neuronal central y microcirculación.

30 En comparación con las formas cristalinas conocidas, el cristal de agomelatina preparado en la presente invención tiene efectos ventajosos como sigue:

35 El cristal de agomelatina preparado en la presente invención es un cristal novedoso que no contiene agua ni ningún otro disolvente. Presenta características valiosas en los aspectos de disolución, movilidad y preparación de la formulación. Y tiene la ventaja de alta calidad, buena solubilidad, absorción favorable, estabilidad a la temperatura, luz, humedad en un tiempo de almacenamiento largo, y similares.

### Descripción de los dibujos

La figura 1 y figura 1-a son espectros de difracción en polvo de rayos X del cristal de agomelatina;

40 La figura 2 es un espectro IR del cristal de agomelatina;

La figura 3 es un espectro de transición endotérmica de DSC del cristal de agomelatina.

### Descripción detallada de la invención

Los siguientes ejemplos se facilitan para entender la presente invención. Y se hace referencia a CN1680284 para la preparación de la agomelatina en bruto.

45 Ejemplo de referencia 1:

La preparación de (7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenil)-acetato de etilo

50 Se añaden 85 g de 7-metoxi-1-tetralona y 75 g de polvo de cinc activado en un matraz de reacción. A continuación, se añaden 100 ml de tolueno y 2 cristales de yodo, se mezclan y se calientan hasta un estado de reflujo. Posteriormente se añade una solución mezclada de 129 ml de bromoacetato de etilo y 100 ml de tolueno en gotas lentamente y se calienta. Se mantuvo la solución de reacción en estado de reflujo. Después de la adición en gotas, se mantuvo la solución de reacción a reflujo durante 10 min adicionales antes de detener la reacción.

Se enfrió la solución de reacción hasta 25 °C, y se añadieron 1500 ml de agua helada y 200 ml de ácido clorhídrico con agitación. Se estratificó la solución después de la agitación durante 10 minutos. Se extrajo la capa acuosa por 250 ml

x 2 de tolueno, y se combinó la fase orgánica y se secó añadiendo 70 g de sulfato de sodio anhidro. Al día siguiente, se filtraron y se añadieron 80 g de  $P_2O_5$  en el filtrado. A continuación, se mezcló el filtrado y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, se enfrió hasta 25 °C y se filtró. El filtrado se evaporó a vacío para obtener 100 g de aceite de color marrón claro con un contenido de un 90 % (HPLC), y el rendimiento es de un 75,8 %.

5 Ejemplo de referencia 2:

La preparación de (7-metoxi-1-naftil)-acetato de etilo

Se añadieron 17,6 g de azufre y 90 g de (7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil)-acetato de etilo en el matraz de reacción y se calentó hasta 215 °C con agitación. Se llevó a cabo la reacción durante 10 horas. Después de la terminación de la reacción, el sistema de reacción se enfrió hasta 60 °C. Se añadieron 500 ml de acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con 100 ml de acetato de etilo. A continuación, el filtrado se combinó y se evaporó a vacío para obtener 92 g de un aceite marrón con un contenido de un 82,4 % (HPLC). El rendimiento es de un 85 %.

Ejemplo de referencia 3:

La preparación de ácido 7-metoxi-1-naftalenacético

15 Se disolvieron 40 g de hidróxido de sodio en 1000 ml de agua y se añadieron 1000 ml de etanol al 95 %. Se mezclaron. A continuación, se añadieron 50 g de (7-metoxi-1-naftil)-acetato de etilo en la solución de mezcla mencionada anteriormente y la solución de mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se detuvo la reacción y se evaporó a vacío para retirar el etanol, dando como resultado un líquido de color marrón rojizo. Se lavó el líquido con 300 ml x 2 acetato de etilo antes de añadir 30 ml de etanol al 95 % en la capa acuosa. Se ajustó el pH hasta 20 2 añadiendo ácido clorhídrico concentrado en gotas con agitación rápida, dando como resultado el precipitado de una gran cantidad de sólido de color marrón claro. Se filtraron y se secaron para obtener 32 g de producto con un  $p_f$  de 154-156 °C. El contenido medido por HPLC es de un 98,48 %, y el rendimiento es de un 72 %.

Ejemplo de referencia 4:

La preparación de 7-metoxi-1-naftalenacetamida

25 Se añadieron 50 g de ácido 7-metoxi-1-naftalenacético en 750 ml de diclorometano y se calentó para disolver el mismo. Se añadió lentamente cloruro de tionilo en gotas mientras se mantenía en estado de reflujo. La reacción se sometió a reflujo durante 2 h adicionales después de la terminación de la adición.

Después de la terminación de la reacción, la solución de reacción se evaporó a vacío para obtener un aceite de color marrón rojizo. Se enfrió para solidificar por agua helada externa. Se disolvió el sólido obtenido en 500 ml de acetato de etilo, y se enfrió por solución salina helada externa. Se añadieron lentamente 47,2 ml de agua de amoníaco en gotas, dando como resultado el precipitado de una gran cantidad de sólido de color amarillo claro. Se filtró y se secó para obtener 49,8 g de producto bruto. Se llevó a cabo la recristalización usando 747 ml de etanol al 95 % y 37,3 g de carbón activado para obtener 46 g de producto refinado con el  $p_f$  de 201-202 °C. El rendimiento es de un 92,4 %.

Ejemplo de referencia 5:

35 La preparación de 7-metoxi-1-naftalenacetoniitrilo

Se añadieron 30 g de 7-metoxi-1-naftalenacetamida, 120 ml de THF y 35,7 g de trietilamina en un matraz de reacción. Se agitó la mezcla y se enfrió con un baño de solución salina helada externa. Se añadió lentamente anhídrido trifluoroacético en gotas. Después de la terminación de la adición, se agitó durante 15 min adicionales. A continuación, se retiró el baño de hielo y se llevó a cabo la agitación durante 2 h a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, se evaporó la solución de reacción. Posteriormente, se añadieron 200 ml de agua y la solución se filtró y se secó después de agitación durante 0,5 horas, para obtener 28 g de producto en bruto. Se llevó a cabo la recristalización usando 280 ml de éter isopropílico y 1,4 g de carbón activado para obtener 22g de producto refinado con el  $p_f$  de 82-84 °C. El rendimiento es de un 80 %.

Ejemplo de referencia 6:

45 La preparación de 2-(7-metoxi-1-naftil)etilamina

Se añadieron 56 g de 7-metoxi-1-naftalenacetoniitrilo, 120 ml de agua de amoníaco, 332 ml de etanol al 95 %, 20 g de Raney-Ni en un autoclave. Se introdujo  $H_2$  después de someterlo a vacío. La operación se repitió 3 veces. La reacción se agitó durante 12 horas mientras se introducía el  $H_2$  y se mantuvo la condición de 300 atm y 60 °C. Después de la terminación de la reacción, la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, se sometió a vacío y se introdujo  $N_2$ . Se abrió el autoclave, y se filtró la solución de reacción para retirar el catalizador. Se evaporó a vacío el filtrado hasta sequedad para obtener 56 g de aceite de color verde claro. El contenido se mide como de un 96,95 % por HPLC, y el rendimiento es de un 95 %.

Ejemplo de referencia 7:

La preparación de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida (agomelatina)

- 5 Se disolvieron 40 g de 2-(7-metoxi-1-naftil)etilamina en 250 ml de piridina y se calentó hasta 40 °C para su completa disolución. Se añadieron lentamente 21,9 g de cloruro de acetilo en gotas con agitación en un baño de hielo. Después de la terminación de la adición, se retiró el baño de hielo y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Posteriormente, la solución de reacción se vertió en 300 ml de agua helada junto con agitación enérgica, dando como resultado el precipitado de una gran cantidad de precipitado de color blanco. La agitación se llevó a cabo durante 1 hora adicional. A continuación, la solución se filtró y la torta del filtro se lavó por 200 ml x 2 de agua para obtener 48 g de producto en bruto (que se usó en los siguientes ejemplos de preparación).
- 10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDC1<sub>3</sub>): δ 7,77-7,15 (m, 6H, ); δ 5,61 (s, 1H, ); δ 3,99 (s, 3H, ); δ 3,62 (m, 2H,); δ 3,25 (t, 2H, ); δ 1,95 (s, 3H, ), lo que es consistente con la literatura (J. Med. Chem, 1994, 37(20), 3231-3239).

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1:

- 15 Se disolvieron 2 g de producto en bruto de agomelatina en 10 ml de DMF. Se filtró la solución y a temperatura ambiente, se vertió el filtrado en 300 ml de agua destilada de 25 °C con agitación rápida. Después de la terminación de la adición, se agitó la solución a temperatura ambiente, y se filtró. Se lavó la torta del filtro con agua destilada, y se secó a vacío el producto a temperatura ambiente, para obtener el cristal de agomelatina siendo el contenido mayor de un 99 % medido por HPLC. Se muestra en la figura 1.

Ejemplo 2:

- 20 A temperatura ambiente, se disolvió 1 g de producto en bruto de agomelatina en 5 ml de DMF. Se filtró la solución y el filtrado se vertió en 210 ml de agua destilada de 40 °C con agitación rápida. Después de la terminación de la adición, se agitó la solución durante 20 minutos a temperatura ambiente, y se filtró. Se lavó la torta del filtro con agua destilada, y se secó a vacío el producto durante 10 h, para obtener el cristal de agomelatina siendo el contenido mayor de un 99 % medido por HPLC. Se muestra en la figura 1.

- 25 Ejemplo 3:

- 30 Se disolvieron 2 g de producto en bruto de agomelatina en 40 ml de DMF. Se filtró la solución y a temperatura ambiente, se vertió el filtrado en 300 ml de agua destilada de 50 °C con agitación rápida. Después de la terminación de la adición, se agitó la solución durante 30 minutos a temperatura ambiente, y se filtró. Se lavó la torta del filtro con agua destilada, y se secó a vacío, para obtener el cristal de agomelatina siendo el contenido mayor de un 99 % medido por HPLC. Se muestra en la figura 1.

Ejemplo 4:

- 35 Se disolvieron 2 g de producto en bruto de agomelatina en 10 ml de DMF. Se filtró la solución y a temperatura ambiente, se vertió el filtrado en 250 ml de agua destilada de 5 °C con agitación rápida. Después de la terminación de la adición, se agitó la solución durante 30 minutos a temperatura ambiente, y se filtró. Se lavó la torta del filtro con agua destilada, y se secó a vacío el producto durante 8 h, para obtener el cristal de agomelatina siendo el contenido mayor de un 99 % medido por HPLC. Se muestra en la figura 1.

Ejemplo 5:

- 40 Se disolvieron 2 g de producto en bruto de agomelatina en 50 ml de DMF. Se filtró la solución y a temperatura ambiente, se vertió el filtrado en 400ml de agua destilada de 60 °C con agitación rápida. Después de la terminación de la adición, se agitó la solución durante 45 minutos a temperatura ambiente, y se filtró. Se lavó la torta del filtro con agua destilada, y se secó a vacío durante 6 h, para obtener el cristal de agomelatina siendo el contenido mayor de un 99 % medido por HPLC. Se muestra en la figura 1.

Ejemplo 6:

- 45 Se disolvieron 2 g de producto en bruto de agomelatina en 10 ml de DMF. Se filtró la solución y a temperatura ambiente, se vertió el filtrado en 600ml de agua destilada de 40 °C con agitación rápida. Después de la terminación de la adición, se agitó la solución a temperatura ambiente, y se filtró. Se lavó la torta del filtro con agua destilada, y se secó a vacío el producto durante 10 h, para obtener el cristal de agomelatina siendo el contenido mayor de un 99 % medido por HPLC. Se muestra en la figura 1.

Ejemplos de formulación

Ejemplo 1:

5 Se añadieron uniformemente 25 g de cristal de agomelatina, 43 g de lactosa y 16 g de celulosa microcristalina. Se añadió una cantidad apropiada de solución de hidroxipropilmetilcelulosa al 10 % para la granulación. Se secó la mezcla y a continuación se añadieron 5,3 g de carboximetilalmidón de sodio, 1,5 g de estearato de magnesio. Se mezclaron uniformemente y se comprimieron en comprimidos. A continuación, se recubrieron y se prepararon 1000 comprimidos.

Ejemplo 2:

10 Se mezclaron uniformemente 25 g de cristal de agomelatina, 397 g de lactosa, 93 g de almidón pregelatinizado, 15 g de hidroxipropilcelulosa, 19,8 g de carboximetilcelulosa de sodio reticulada. Se llevó a cabo la granulación usando agua pura. Los gránulos se secaron y se comprimieron en comprimidos. A continuación, se recubrieron y se prepararon 1000 comprimidos.

Ejemplo 3:

15 Se añadieron 25 g de cristal de agomelatina en 100 g de polietilenglicol 4000 fundido. Se agitó la mezcla hasta su completa disolución y mezclado uniforme. Se añadió la mezcla que se mantuvo a una temperatura constante de 60 °C en parafina líquida (de 5 a 10 °C) en gotas. Se solidificaron en pastillas por goteo. La parafina líquida se retiró completamente y las pastillas se clasificaron para obtener el producto.

Ejemplo 4:

20 Se mezclaron 100 g de cristal de agomelatina, 100 g de dextrina y 570 g de lactosa. Se granularon con etanol al 70 % y se secaron. Se cargaron los gránulos en cápsulas para obtener 1000 cápsulas.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un cristal de agomelatina, caracterizado porque su patrón de difracción de rayos X en polvo en  $2\theta$  usando radiación Cu-K $\alpha$  tiene picos de difracción característicos a 12,84, 13,84, 16,14, 18,56, 19,12, 20,86, 21,20, 23,84, el patrón de absorción IR del mismo tiene picos de absorción característicos a 3234, 3060, 2940, 1638, 1511, 1436, 1249, 1215, 1184, 1032, 908, 828, 755, 588  $\text{cm}^{-1}$ , y la DSC muestra una transición endotérmica a 97,6 °C.
2. Un procedimiento para la preparación de cristal de agomelatina de acuerdo con la reivindicación 1, que está caracterizado por: se disuelve la agomelatina en bruto en DMF, se filtra y se vierte el filtrado en agua destilada con agitación rápida y se mantiene durante 15-45 min, posteriormente se filtra la solución y se seca.
- 10 3. El procedimiento de preparación de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la proporción en peso de dicho filtrado con respecto al agua destilada es de 1:20-50.
4. Una composición farmacéutica, que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de cristal de agomelatina como se define en la reivindicación 1, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que dicha composición es una formulación oral.
6. El cristal de agomelatina como se define en la reivindicación 1 para el tratamiento de la depresión.

15

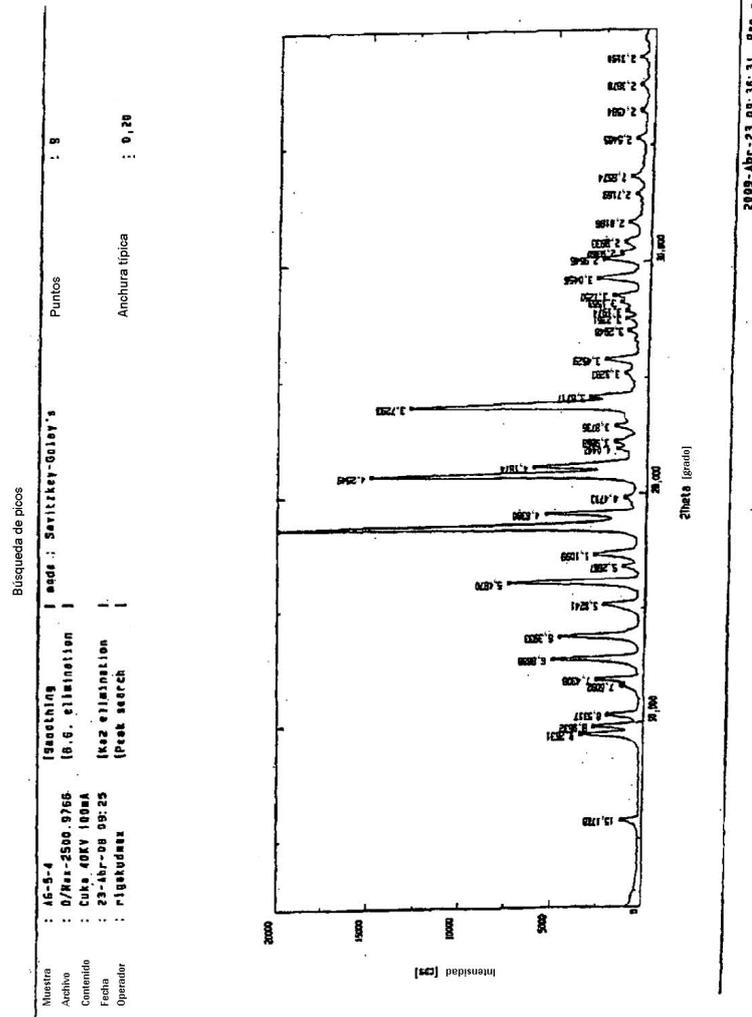


Figura 1

**Búsqueda de picos**

Muestra : 48-5-4 Archivo : D:\Max-2500-9708 Comant : Cdk3 40W 30004  
 Fecha : 23-Apr-05 09:25 Operador : rigoledas

N.º pico	ZINa1a	FWHM	valor d.	Intensidad	1/10	N.º pico	ZINa1a	FWHM	valor d.	Intensidad	1/10
1	5,820	0,141	19,1720	1118	6	31	30,120	0,212	2,9648	2482	12
2	5,340	0,180	5,2831	3435	17	32	30,420	0,141	2,9360	1865	8
3	5,000	0,180	5,9032	2732	14	33	30,600	0,329	2,8933	1351	7
4	10,360	0,212	5,2317	1938	10	34	31,720	0,212	2,8166	1114	6
5	11,620	0,141	7,6092	1213	5	35	32,940	0,235	2,7163	779	4
6	11,980	0,212	7,4308	2568	13	36	33,700	0,212	2,8574	1044	5
7	12,840	0,212	5,8808	4947	25	37	35,300	0,282	2,5405	805	4
8	13,840	0,180	5,3933	4816	23	38	35,320	0,235	2,4584	841	3
9	15,200	0,212	5,8241	2168	11	39	37,640	0,325	2,3878	631	3
10	16,140	0,212	5,4070	7348	37	40	38,000	0,165	2,3180	673	3
11	16,820	0,212	5,2667	1184	6						
12	17,340	0,282	5,1058	2729	14						
13	18,560	0,180	4,7767	19520	100						
14	19,120	0,180	4,6380	5368	27						
15	19,840	0,165	4,4713	1151	6						
16	20,860	0,180	4,2549	14661	79						
17	21,200	0,212	4,1874	5023	30						
18	21,960	0,180	4,0442	1574	8						
19	22,280	0,180	3,8658	1893	8						
20	22,940	0,235	3,8738	1875	8						
21	23,840	0,255	3,7293	12802	64						
22	24,220	0,165	3,6717	3040	15						
23	25,220	0,180	3,5263	1202	6						
24	25,780	0,235	3,4829	2213	11						
25	25,940	0,180	3,2040	1045	3						
26	27,140	0,165	3,2361	1179	5						
27	27,980	0,282	3,1974	1183	6						
28	28,260	0,180	3,1553	1463	7						
29	28,540	0,165	3,1250	1903	10						
30	28,300	0,282	3,0248	2163	14						

Figura 1a

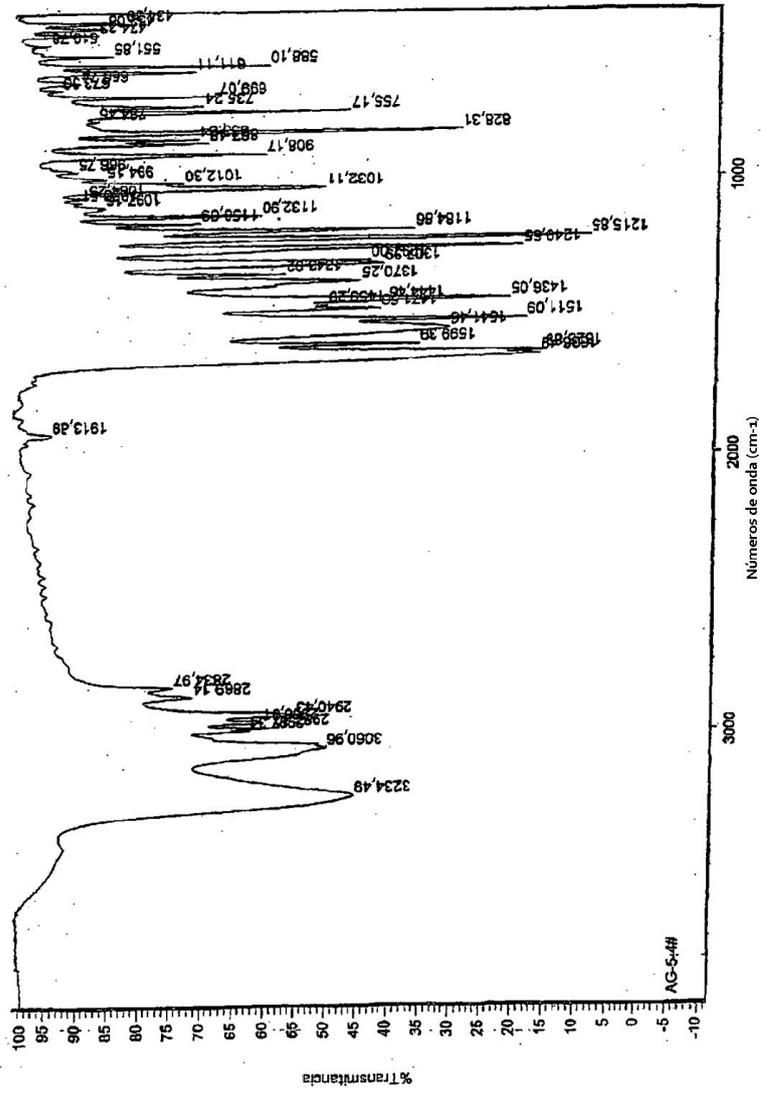


Figura 2

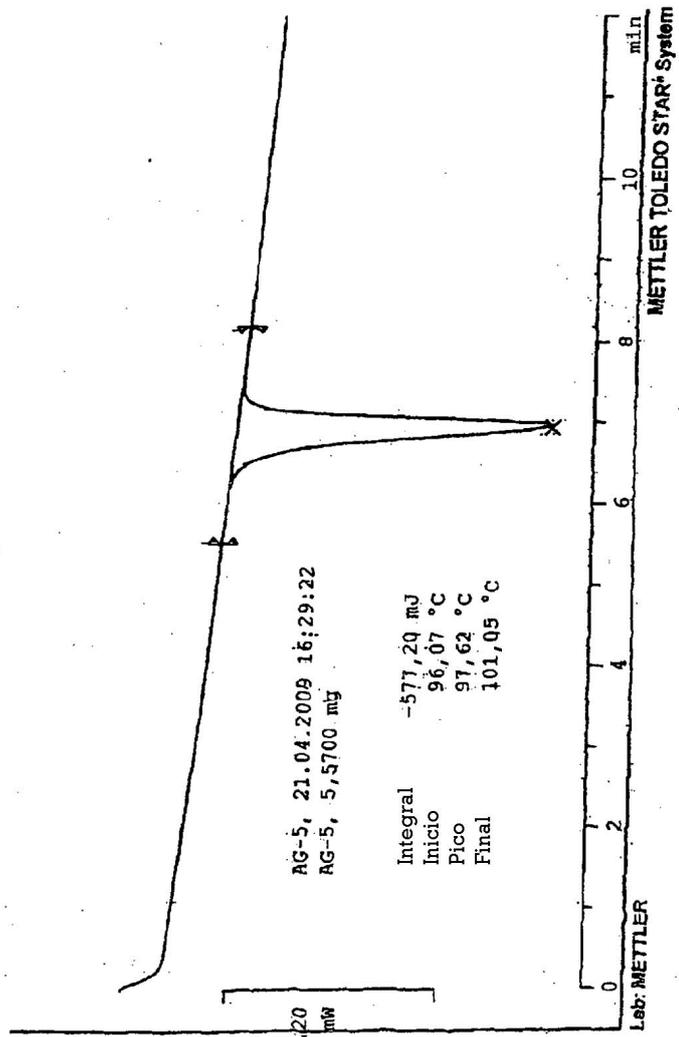


Figura 3