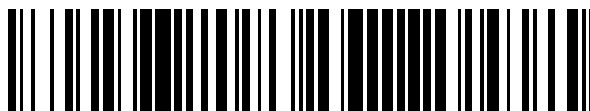


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 427**

51 Int. Cl.:

C07C 233/18 (2006.01)

C07C 231/12 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 5/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2011 E 11755680 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2547650**

54 Título: **Hidrato de bromhidrato de agomelatina y preparación del mismo**

30 Prioridad:

17.03.2010 CN 201010126263

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

31.05.2016

73 Titular/es:

**LES LABORATOIRES SERVIER (100.0%)
35, rue de Verdun
92284 Suresnes Cedex, FR**

72 Inventor/es:

**SHAN, HANBIN;
YUAN, ZHEDONG;
ZHU, XUEYAN;
ZHANG, PENG;
PAN, HONGJUAN y
YU, XIONG**

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 572 427 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

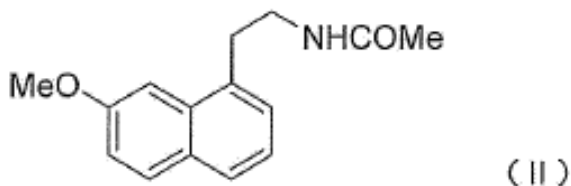
Hidrato de bromhidrato de agomelatina y preparación del mismo

Campo Técnico

- 5 La presente invención se refiere a un hidrato de bromhidrato de agomelatina y a la preparación y el uso del mismo, así como a una composición farmacéutica que lo contiene.

Antecedentes Técnicos

- 10 La agomelatina, o N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, tiene la estructura de fórmula II. La compañía francesa Servier la comercializa bajo el nombre comercial de Valdoxan como un agonista y antagonista del receptor 5HT_{2C}. Se trata del primer antidepresivo de tipo melatonina, indicado para la depresión y para mejorar el sueño y la función sexual.



15

En vista de su valor farmacéutico, es importante producir el compuesto o un complejo del mismo con mayor pureza, solubilidad y reproducibilidad.

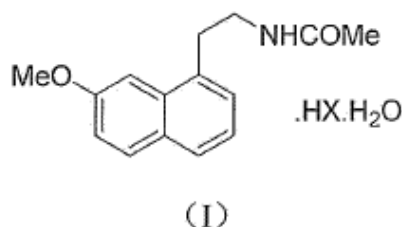
Sumario de la Invención

- 20 El objeto de la presente invención es proporcionar un hidrato de bromhidrato de agomelatina que tenga una excelente solubilidad, estabilidad y pureza, haciendo que sea favorable para ser utilizado en la producción de formulaciones farmacéuticas que contienen agomelatina.

- 25 El documento CN101481321 describe complejos de agomelatina·HX obtenidos por condiciones anhidras. Se ha comprobado que estos complejos del estado anterior de la técnica son inestables en condiciones de alta temperatura y en condiciones de desnaturalización acelerada.

Cuando los presentes inventores intentaron purificar un producto de agomelatina, sorprendentemente comprobaron que la agomelatina puede formar un hidrato de bromhidrato de agomelatina física y químicamente estable cuando se mezcla con ácido bromhídrico (HBr). Dicho hidrato de bromhidrato de agomelatina es
 5 adecuado para la producción de formulaciones farmacéuticas. Cuando se utilizaban otros ácidos inorgánicos convencionales (como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido perclórico) o ácidos orgánicos (como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido fumárico) no era fácil producir un hidrato o se obtenían hidratos con propiedades físicas y químicas inestables.

- 10 La presente invención proporciona un hidrato de bromhidrato de agomelatina con la siguiente estructura de fórmula I



donde X es Br.

- La presente invención proporciona además un método para la preparación de dicho hidrato de bromhidrato de agomelatina. Se pueden utilizar dos procesos: la
 15 agomelatina se puede disolver en un disolvente orgánico acuoso antes de hacer burbujear HBr gas en su seno y el cristal precipitado se lava y seca; o la agomelatina se puede añadir a un disolvente que contiene HBr y después el cristal precipitado se lava y seca. Los resultados de experimentos reiterados
 20 muestran que en el primer método el suministro en exceso de HBr sólo resulta en un menor rendimiento, mientras que en el segundo método es más fácil controlar la cantidad de HBr en el disolvente. Por tanto, el segundo método es preferente.

- Específicamente, la agomelatina también se puede añadir a un disolvente orgánico acuoso antes de añadir gota a gota un disolvente que contiene HBr, y el
 25 cristal precipitado se lava y seca.

Alternativamente, la agomelatina se disuelve en un disolvente orgánico antes de añadir gota a gota una solución acuosa de HBr, y el cristal precipitado se lava y seca.

La temperatura de reacción en la presente invención puede ser una temperatura usual para estas reacciones en la técnica actual, siempre que sea más baja que el punto de ebullición del disolvente. Para aumentar el rendimiento es preferente una temperatura ambiente o una temperatura inferior, siendo especialmente
5 preferente una temperatura inferior a la temperatura ambiente, con total preferencia una temperatura de 0-20°C.

En el método de preparación arriba mencionado para dicho hidrato de bromhidrato de agomelatina, el disolvente orgánico no está limitado específicamente siempre que pueda disolver los materiales iniciales, agomelatina y HBr, y al mismo tiempo permita que precipite dicho hidrato de bromhidrato de
10 agomelatina. Disolventes adecuados que pueden emplearse incluyen acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de n-butilo, acetona, acetonitrilo y similares, siendo preferente el acetato de etilo. Los disolventes orgánicos de mayor polaridad, como alcoholes (etanol y metanol, etc.), DMF, DMSO son menos
15 preferentes.

La presente invención es ventajosa, ya que los inventores han comprobado que, entre tantos ácidos convencionales, la agomelatina puede reaccionar con HBr para formar un hidrato de bromhidrato de agomelatina estable, cuyas propiedades físicas, como estabilidad, solubilidad e higroscopicidad, son mejores que las de
20 los productos de agomelatina con cualquier otro ácido convencional. Además, el proceso es menos complicado que si se utiliza otro ácido.

El hidrato de bromhidrato de agomelatina producido de acuerdo con el presente método tiene una solubilidad considerablemente mayor que la de la agomelatina por sí misma y, por consiguiente, es más adecuado para la producción de
25 formulaciones farmacéuticas. El producto presenta una mayor estabilidad, pureza y solubilidad. Además, se puede obtener un producto de alta pureza mediante un proceso simple, libre de cualquier paso complicado.

Los ensayos farmacológicos del hidrato de bromhidrato de agomelatina han demostrado que éste puede emplearse para el tratamiento de trastornos del
30 sistema melatoninérgico, trastornos del sueño, estrés, ansiedad, enfermedad emocional estacional, depresión mayor, enfermedades cardiovasculares, trastornos del sistema digestivo, insomnio y fatiga causada por *jet lag*, esquizofrenia, fobias o trastornos depresivos.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un hidrato de bromhidrato de agomelatina en asociación con adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La composición farmacéutica se puede formular para diversas vías de administración, en especial para la administración oral o para inyección.

La dosis útil se puede ajustar en función de la naturaleza y gravedad de las enfermedades a tratar, el modo de administración y la edad y el peso del paciente. La dosificación diaria varía entre 0,1 mg y 1 g y puede ser administrada en una sola dosis o en varias dosis divididas.

10 Breve Descripción de las Figuras

En las figuras se ilustran ejemplos representativos de la presente invención con el fin de transmitir mejor los objetos, características y ventajas de la presente invención.

Fig. 1: termograma TGA del producto del Ejemplo 1 de la presente invención.

Fig. 2: gráfico de proyección de una estructura 3-D monocristalina de un hidrato de bromhidrato de agomelatina de la presente invención.

Fig. 3: gráfico de proyección de un empaquetamiento de células unitarias de un hidrato de bromhidrato de agomelatina de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

1 g de agomelatina se disolvió en 10 ml de EtOAc con agitación y se añadió gota a gota una solución acuosa de HBr (0,92 g, 40%) a 10°C. La mezcla se agitó durante 1 hora y después se filtró, y el sólido se lavó dos veces con 1 ml de EtOAc y se secó a 40°C para obtener 1,1 g de un sólido blanco (pureza: 99,6%; rendimiento: 78,2%).

Resultados analíticos: (C₁₅H₁₇NO₂·HBr·H₂O):

Calculado: % Br (23,35 % en peso)

Hallado: % Br (23,27 % en peso)

Punto de fusión: 88-90°C

Ejemplo 2

10 g de agomelatina se disolvieron en 100 ml de EtOAc con agitación y se añadió
5 gota a gota una solución acuosa de HBr (8,32 g, 40%) a baja temperatura. La
mezcla se agitó durante 1 hora y después se filtró, y el sólido se lavó dos veces
con 10 ml de EtOAc y se secó a 40°C para obtener 11,2 g de un sólido blanco
(pureza: 99,7%; rendimiento: 84%).

Resultados analíticos: (C₁₅H₁₇NO₂·HBr·H₂O)

10 Calculado: % Br (23,35%)

Hallado: % Br (23,19%)

Punto de fusión: 87-89°C

Ejemplo 3

1 g de agomelatina se disolvió en 10 ml de EtOAc con agitación y se añadió gota
15 a gota H₂SO₄ concentrado a temperatura ambiente. Durante todo el proceso no
precipitó ningún sólido.

Ejemplo 4

1 g de agomelatina se disolvió en 10 ml de EtOAc con agitación y se añadió gota
a gota H₂SO₄ concentrado a -10°C. Durante todo el proceso no precipitó ningún
20 sólido.

Ejemplo 5

1 g de agomelatina se disolvió en 10 ml de EtOAc con agitación y se añadió gota
a gota ácido acético glacial a -10°C. Durante todo el proceso no precipitó ningún
sólido.

Ejemplo 6

1 g de agomelatina se disolvió en 10 ml de EtOAc con agitación y se añadió gota
a gota ácido fumárico a -10°C. Durante todo el proceso no precipitó ningún sólido.

Ejemplo 7

- 100 g de agomelatina se disolvieron en 800 ml de EtOAc con agitación y se añadió gota a gota una solución acuosa de HBr (84 g, 40%) a una temperatura inferior a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora y después se filtró, y el sólido se lavó dos veces con 100 ml de EtOAc y se secó a 40°C para
5 obtener 120 g de sólido blanco (pureza: 99,9%; rendimiento: 85,3%).

Resultados analíticos: (C₁₅H₁₇NO₂·HBr·H₂O)

Calculado: % Br (23,35%)

Hallado: % Br (23,21%)

Punto de fusión: 88-90°C

- 10 La agomelatina utilizada en los ejemplos anteriores es comercial o se puede preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Ejemplo 8: Composición Farmacéutica

Formulación para la preparación de 1.000 cápsulas, conteniendo en caso una dosis de 25 mg (agomelatina)

Compuesto del Ejemplo 7	35,2 g
Lactosa (Spherolac 100)	80,6 g
Almidón 1500	25,5 g
CMS-Na	8,5 g
Ac-Di-Sol ® (FMC)	17 g
Ácido esteárico	3,4 g

Métodos de detección y resultados

- 15 1. Pureza de las Muestras

Condiciones cromatográficas: columna C18; fase móvil: 10 mmol/l tampón de fosfato (ajustado a pH 7,0 con NaOH): acetonitrilo = 2:7 (v/v); temperatura de columna: 40°C; longitud de onda de detección: 220 nm; en los productos de los ejemplos 1 y 2 se utilizó el método de patrón interno.

- 20 Se prepararon soluciones de los productos con la fase móvil a razón de 1 mg/ml. Diez µl de cada solución se inyectaron en el sistema de cromatografía líquida y se registraron los cromatogramas. Los resultados de la pureza se muestran en los ejemplos 1 y 2.

2. Ensayo de Estabilidad

El producto del ejemplo 1 se dispuso en una incubadora a 40°C durante 20 días para determinar su estabilidad con HPLC. La siguiente tabla 1 muestra los resultados:

5

Tabla 1

Producto del Ejemplo 1	Día 0	Día 5	Día 10	Día 30
AG·HBr·H ₂ O	99,7%	99,7%	99,6%	99,6%
AG = agomelatina C ₁₅ H ₁₇ NO ₂				

3. Solubilidad en Agua

Utilizando el método de patrón externo, el producto del ejemplo 1 se analizó con HPLC en comparación con la forma cristalina II de la agomelatina. La siguiente tabla 1 muestra los resultados:

10

Tabla 2

Muestra	Contenido de agomelatina (mg/ml)		
	En agua	En HCl 0,1N	En tampón pH 7,0
Forma cristalina II de AG	0,26	0,30	0,25
AG·HBr·H ₂ O	0,33	0,37	0,31

Como se puede ver, el hidrato de bromhidrato de agomelatina de la presente invención tiene una mayor solubilidad que la agomelatina por sí misma en agua, en HCl 0,1N, que es similar a los jugos gástricos humanos, o en tampón pH 7,0. Esto significa que el primero presenta un potencial de mayor biodisponibilidad que el segundo.

15

4. Análisis de Agua de Cristalización

El contenido de agua calculado en C₁₅H₁₇NO₂·HBr·H₂O es de un 5,26% en peso.

20

4.1 Método de Fisher (Apéndice VIII M, Farmacopea China, 2010)

El producto del ejemplo 1 se analizó de acuerdo con dicho método de Fisher y se comprobó que su contenido de agua era del 5,10% en peso.

El producto del ejemplo 7 se analizó de acuerdo con dicho método de Fisher y se comprobó que su contenido de agua era del 5,25% en peso.

5 4.2 Análisis Termogravimétrico (Apéndice VIII Q, Farmacopea China, 2010)

El producto del ejemplo 1 se analizó de acuerdo con dicho método de TGA y se comprobó que la pérdida de agua era del 5,70% en peso, lo que significa que el contenido de agua en el producto era de, 5,70% en peso. La Figura 1 muestra el termograma de TGA.

10 Las condiciones de medida para el método TGA son las siguientes:

Tipo de instrumento: NETZSCH TG 209F 1

Tipo de crisol: Al_2O_3

Gas de transporte: N_2 20 ml/min

Gas protector: N_2 10 ml/min

15 Intervalo de temperatura: Temperatura ambiente ~300°C

Velocidad de calentamiento: 10°C/min

5. Análisis de Estructura Cristalina

5.1 Análisis de Difracción

Preparación del cristal: una solución saturada de hidrato de bromhidrato de agomelatina en metanol se dejó cristalizar espontáneamente y después se recogió el cristal necesario para el análisis.

En el análisis de difracción se utilizó un cristal sólido transparente blanco con un tamaño de 0,10 x 0,20 x 0,40 mm. El cristal pertenece al sistema cristalino monoclinico, grupo espacial $P2_1/c$, con parámetros de red $a = 7,5943$ (7), $b = 23,4046$ (19), $c = 9,6438$ (8) Å, $\beta = 1613,9$ (2)°, V (volumen) = 1476,28 (5) Å³, Z (unidades de fórmula por célula unitaria) = 4.

Para registrar los datos de intensidad de difracción (diámetro de recipiente simple: $\Phi = 0,50$ mm; distancia entre el cristal y el detector CCD: $d = 60,3$ mm; tensión de recipiente: 40 kV; corriente de recipiente: 30 mA; modo de exploración: modo Φ/ω ;
30 se registraron 2154 puntos de reflexión independientes, 2074 puntos observables

($|F|^2 \geq 2\sigma|F|^2$) se utilizó un difractómetro Bruker SMART APEX-II con emisión de $\text{CuK}\alpha$ y monocromador.

5.2 Análisis Estructural

La estructura cristalina se determinó de acuerdo con el método directo (Shelxs97).

- 5 Las posiciones de los 20 átomos diferentes del hidrógeno se obtuvieron de E Graph. Los parámetros estructurales se refinaron y la categoría atómica se identificó por el método de mínimos cuadrados. Las posiciones de todos los átomos de hidrógeno se obtuvieron mediante cálculo geométrico y método de diferencias de Fourier con $R_1 = 0,0302$, $wR_2 = 0,0868$ ($w = 1/\sigma|F|^2$), $S = 1,092$. La
- 10 fórmula química determinada era $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2 \cdot \text{HBr} \cdot \text{H}_2\text{O}$ en una unidad asimétrica. La densidad del cristal calculada era de $1,404 \text{ g/cm}^3$.

La Figura 2 muestra el gráfico de proyección de la estructura molecular 3-D y la Figura 3 muestra el gráfico de proyección del empaquetamiento de células unitarias.

15 6. Ensayo de Estabilidad del Hidrato de Bromhidrato de Agomelatina

En este ensayo se utilizó el método de ensayo de estabilidad descrito en la Farmacopea China.

- 20 1) Análisis de factores influyentes (en recipiente abierto durante 10 días): alta temperatura (60°C), fotoestabilidad bajo luz fuerte (4500 lx), alta humedad ($92,5\% \text{ HR}$ a 25°C).
- 2) Análisis acelerado (en recipiente cerrado durante 6 meses): 40°C , humedad: $75\% \text{ HR}$.
- 3) Análisis a largo plazo (en recipiente cerrado durante 9 meses): a 25°C , humedad: $60\% \text{ HR}$.

- 25 La siguiente tabla 3 muestra los resultados.

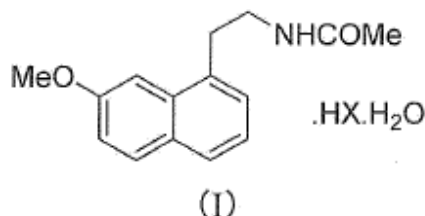
Tabla 3

Muestra		Agua (5,25%)	Br (23,21%)	Pureza del hidrato bromhidrato de agomelatina del Ej. 7(valor inicial: 99,89%)
Factores influyentes	Alta temperatura	5,18	21,95	99,87
	Luz fuerte	5,22	22,61	99,71
	Alta humedad	5,45	23,11	99,83
Análisis acelerado		5,41	23,07	99,83
Análisis a largo plazo		5,18	22,52	99,84

Por tanto, el hidrato de bromhidrato de agomelatina de la presente invención es estable, lo que resulta ventajoso para las preparaciones del mismo.

Reivindicaciones

1. Hidrato de bromhidrato de agomelatina de fórmula I:



donde X es Br.

- 5 2. Hidrato de bromhidrato de agomelatina de fórmula I según la reivindicación 1 en forma cristalina, que presenta los siguientes parámetros cristalinos: grupo espacial $P2_1/c$, parámetros de red $a = 7,5943$ (7), $b = 23,4046$ (19), $c = 9,6438$ (8) Å, $\beta = 1613,9$ (2)°.
- 10 3. Método para la preparación del hidrato de bromhidrato de agomelatina según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque se somete a reacción agomelatina con HBr en un disolvente orgánico acuoso para producir el hidrato de bromhidrato de agomelatina.
- 15 4. Método para la preparación del hidrato de bromhidrato de agomelatina según la reivindicación 3, caracterizado porque se disuelve agomelatina en un disolvente orgánico antes de añadir una solución acuosa de HBr para precipitar el cristal del producto.
5. Método para la preparación del hidrato de bromhidrato de agomelatina según la reivindicación 4, caracterizado porque dicha solución acuosa de HBr se añade gota a gota.
- 20 6. Método para la preparación del hidrato de bromhidrato de agomelatina según la reivindicación 3, caracterizado porque se añade agomelatina a un disolvente orgánico acuoso que contiene HBr para precipitar el cristal del producto.
- 25 7. Método para la preparación del hidrato de bromhidrato de agomelatina según la reivindicación 4 o 6, que adicionalmente incluye el lavado y

8. Método para la preparación del hidrato de bromhidrato de agomelatina según la reivindicación 4 o 6, caracterizado porquela temperatura de reacción es de 0-20°C.
- 5 9. Método para la preparación del hidrato de bromhidrato de agomelatina según la reivindicación 4 o 6, caracterizado porquedicho disolvente orgánico es acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de n-butilo, acetona o acetonitrilo.
- 10 10. Método para la preparación del hidrato de bromhidrato de agomelatina según la reivindicación 9, caracterizado porquedicho disolvente orgánico es acetato de etilo.
11. Cápsula farmacéutica que comprende un hidrato de bromhidrato de agomelatina según la reivindicación 1 o 2 en asociación con adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15 12. Utilización de un hidrato de bromhidrato de agomelatina según la reivindicación 1 o 2 para el tratamiento de trastornos del sistema melatoninérgico, trastornos del sueño, estrés, ansiedad, enfermedad emocional estacional, depresión mayor, enfermedades cardiovasculares, trastornos del sistema digestivo, insomnio y fatiga causada por *jet lag*, esquizofrenia, fobias o trastornos depresivos.

20

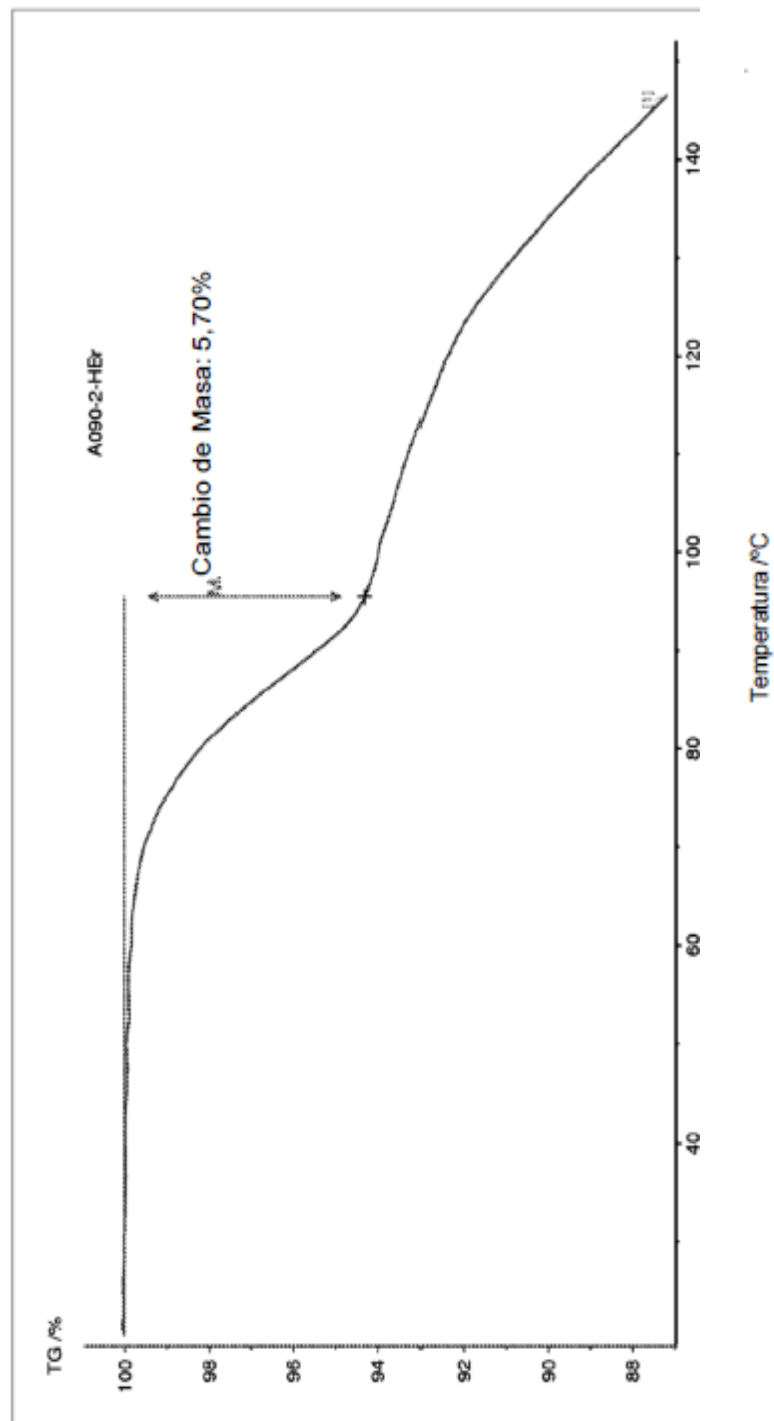


Fig. I

Principal 2010-03-15 18:18 Usuario: a Instrumento: NETZSCH TG 209 F1 Expediente: C:\ngbw\win\data\201003\A0902-HBr. dt3		
Material: Fichero corrección: 22-350-091201.b13 Fich. Temp. Calib.: temp-cal-TG209F1. tt3 Rango: 22/10.0 (K/min)/170 Muestra car. /TC: TG 209F1 estándar/P Masa muestra: 5,405 mg	Material: Fichero corrección: 22-350-091201.b13 Fich. Temp. Calib.: temp-cal-TG209F1. tt3 Rango: 22/10.0 (K/min)/170 Muestra car. /TC: TG 209F1 estándar/P Masa muestra: 5,405 mg	Modelo/tipo med.: TC/M; muestra + corrección Segmentos: 1/1 Crisol: A1203 Atmósfera: --/N2/N2 Corr./m. rango: 320/2000 mg

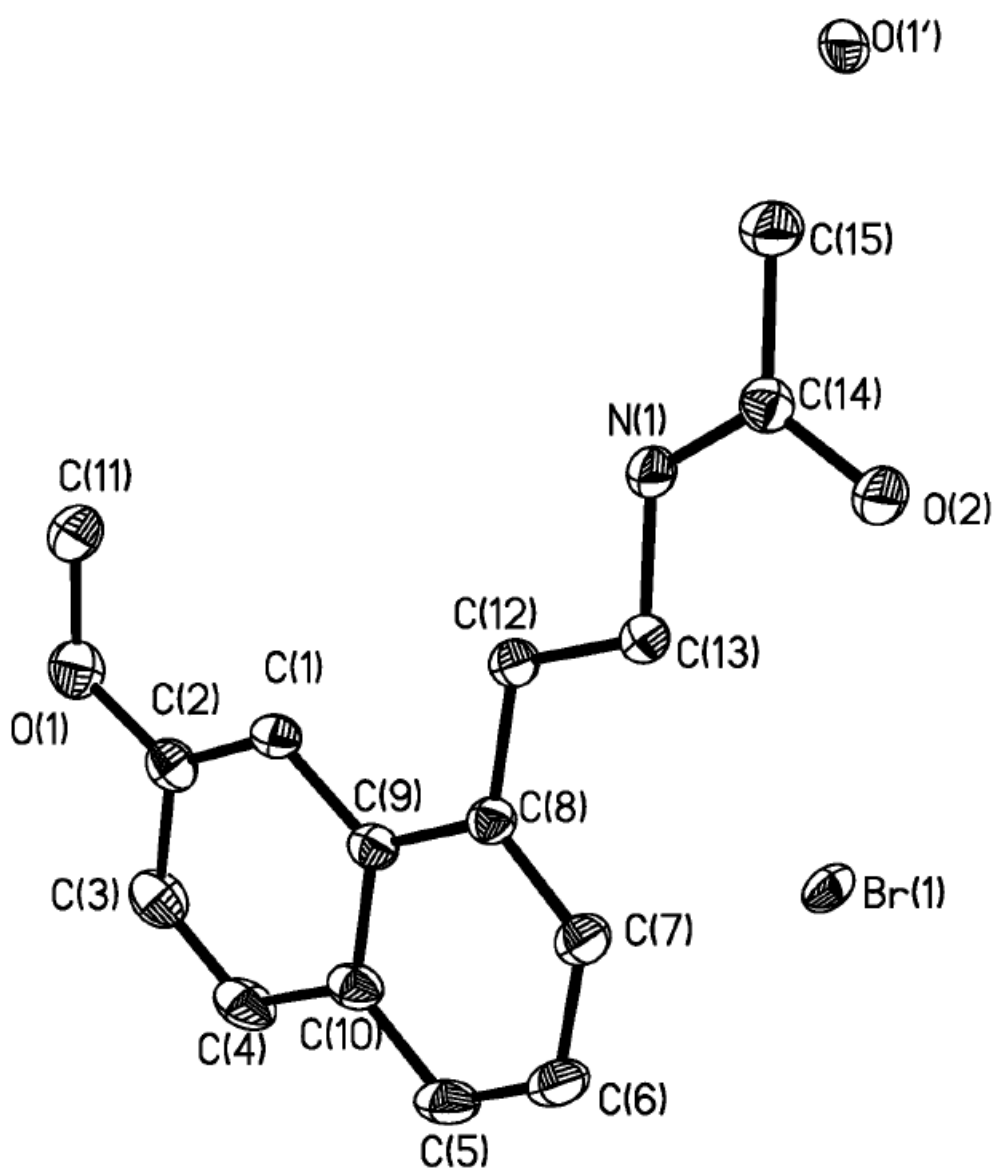


Fig. 2

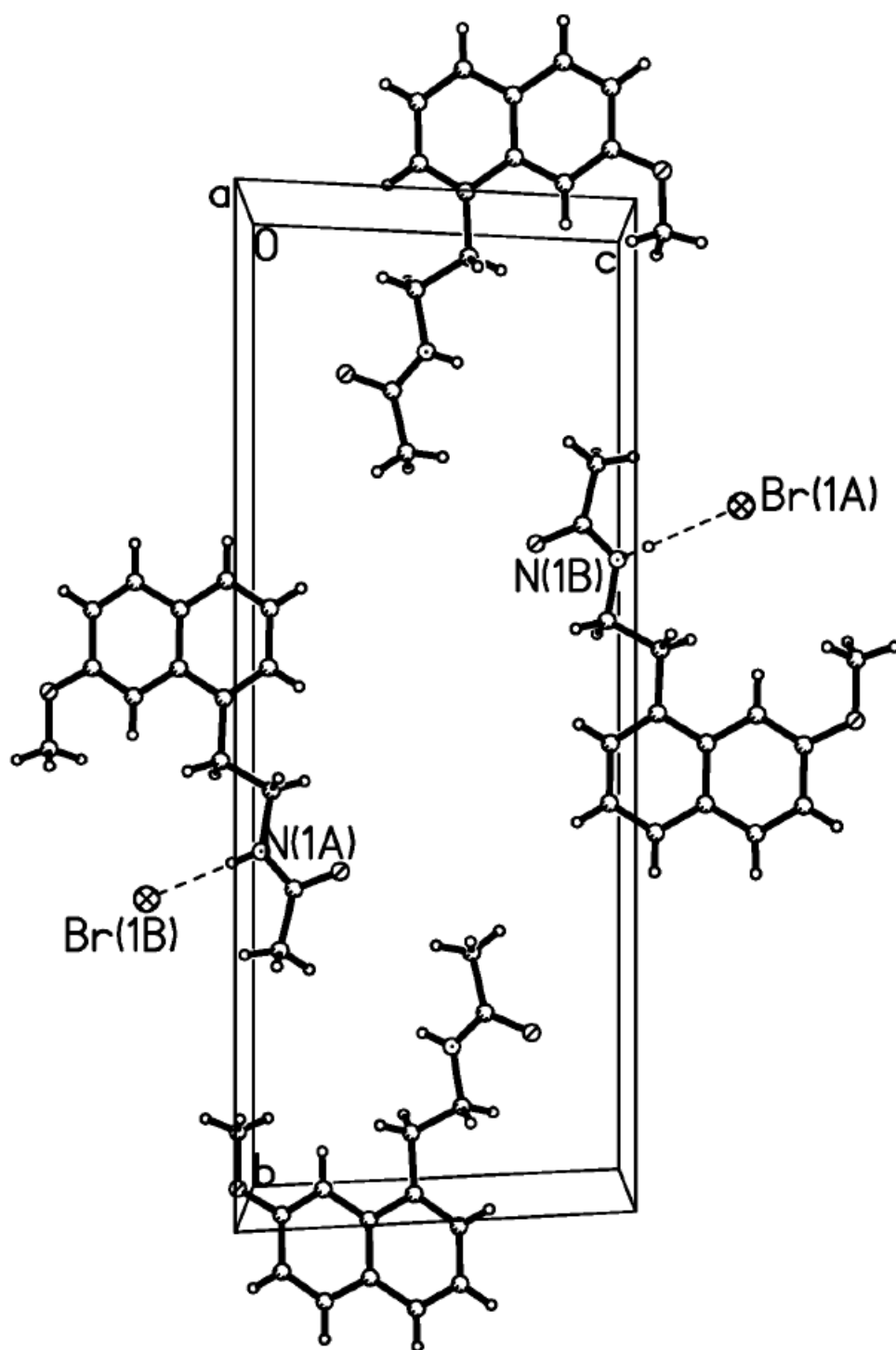


Fig. 3