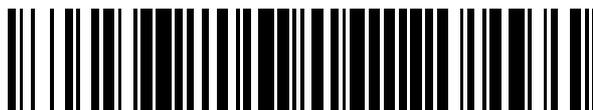


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 577 177**

51 Int. Cl.:

**C07C 231/00** (2006.01)

**C07C 233/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2011** **E 11770507 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016** **EP 2739605**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de la forma cristalina I de la agomelatina**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.07.2016**

73 Titular/es:

**LABORATORIO CHIMICO INTERNAZIONALE  
S.P.A. (100.0%)  
Largo Donegani Guido 2  
20121 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**BERTOLINI, GIORGIO y  
DE ANGELIS, BRUNO**

74 Agente/Representante:

**TORNER LASALLE, Elisabet**

**ES 2 577 177 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**

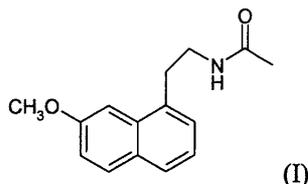
Procedimiento para la preparación de la forma cristalina I de la agomelatina

Sumario de la invención

- 5 La presente invención concierne a un nuevo procedimiento para la preparación de la forma cristalina I de la agomelatina, en particular un procedimiento de liofilización.

Antecedentes técnicos

La agomelatina es un fármaco antidepresivo que tiene la siguiente fórmula (I)



- 10 La agomelatina ha sido descrita y reivindicada en la patente EP0447285. En dicho documento, la agomelatina se obtiene por reacción entre 2-(7-metoxinaft-1-il)-etilamina y cloruro de acetilo y recristalización clásica de éter isopropílico. La agomelatina así obtenida tiene un punto de fusión de 109-110°C; no se proporciona información del tipo de forma cristalina de la molécula.

Acta Cryst., 1994, C50, 907-910, reporta por primera vez un análisis cristalográfico de la agomelatina.

- 15 El documento EP1564202 reivindica una forma definida como "forma II" que se obtiene mediante la reacción entre 2-(7-metoxi-naft-1-il)-etilamina y acetato de sodio y anhídrido acético en etanol y lavado del precipitado con una mezcla de agua/etanol. Dicha forma cristalina tiene un punto de fusión de 108°C y presenta características cristalográficas específicas.

- 20 Una serie de patentes sucesivas describen adicionalmente formas cristalinas de la agomelatina, en particular las formas III a VI, preparadas según métodos particulares (trituration, atomización, cristalización en disolventes particulares, etc.)

- 25 El documento EP2319827 describe un procedimiento para la preparación de la forma cristalina I de la agomelatina, correspondiente a la descrita en Acta Cryst., 1994, C50, 907-910, que implica disolver la agomelatina en un disolvente orgánico miscible con agua y verter la disolución así obtenida en agua a una temperatura igual o inferior a 30°C.

También el documento CN101704763A describe un procedimiento para la preparación de la forma I de la agomelatina que es muy similar al del documento EP2319827, a una temperatura entre 0°C y 100°C.

- 30 Sin embargo, los procedimientos descritos en los documentos EP2319827 y CN101704763A tienen algunos inconvenientes. El solicitante ha intentado repetir dichos procedimientos y ha observado que no son reproducibles con resultados constantes, porque producen formas cristalinas diferentes y a menudo mezclas de formas cristalinas diferentes de la agomelatina.

Por eso hay una gran necesidad de encontrar un procedimiento para la preparación de la forma cristalina I de la agomelatina que supere los inconvenientes de la técnica anterior y que pueda ser reproducida de manera constante.

Descripción de la invención

- 35 Se ha encontrado ahora de manera sorprendente que es posible preparar la forma cristalina I de la agomelatina, de una manera simple y confiable, mediante un procedimiento de liofilización.

De este modo, de acuerdo a una de sus realizaciones, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de la forma cristalina I de la agomelatina, que comprende liofilizar una disolución de agomelatina en un disolvente orgánico.

- 40 Por "forma cristalina I de la agomelatina", de otro modo llamada "polimorfo I de la agomelatina" en el presente documento o "forma I de la agomelatina", indicamos la forma cristalina descrita en Acta Cryst., 1994, C50, 907-910.

Por "disolución de agomelatina en un disolvente orgánico" indicamos una disolución preparada disolviendo la agomelatina en un disolvente orgánico, en frío o por calentamiento, por ejemplo calentándolo a 30-40°C.

La agomelatina inicial puede tener cualquier forma cristalina y puede ser obtenida de acuerdo a cualquier proceso sintético.

- 5 Por "disolvente orgánico" queremos decir un disolvente orgánico adecuado para la liofilización, capaz de disolver la agomelatina y desde el que la agomelatina no precipite durante el liofilizado.

El disolvente se elige a partir de alcoholes C1-C6, por ejemplo tert-butanol y alcohol tert-amílico; el disolvente preferido es el tert-butanol.

- 10 Si se desea o fuera necesario, se pueden utilizar mezclas de disolventes orgánicos, por ejemplo mezclas de los disolventes mencionados anteriormente.

El ratio agomelatina/disolvente en la disolución no es crítico y depende del disolvente utilizado, ventajosamente 10-100 g de agomelatina por litro de disolvente puede ser disuelta, por ejemplo aproximadamente 30-70 g, más preferiblemente aproximadamente 40-50 g de agomelatina por litro de disolvente.

- 15 El término liofilización en el presente documento indica el proceso tecnológico que implica la sublimación del disolvente por una disolución previamente congelada, a baja temperatura y bajo alto vacío. La liofilización es un método conocido en el campo farmacéutico y puede ser realizado según procedimientos convencionales, conocidos por una persona experta en la técnica.

- 20 Según una realización de la invención, la disolución de agomelatina en un disolvente apropiado se congela rápidamente a aproximadamente -20°C, o en cualquier caso al menos al punto de congelación de la disolución utilizada, en un recipiente adecuado. Según una realización preferida, la disolución se mantiene congelada durante un cierto período de tiempo, tal como 24-60 horas, por ejemplo 48 horas.

El vacío se aplica a la solución congelada, por ejemplo un grado de vacío por debajo de 0.1 milibares, ventajosamente inferior o igual a 0.08 milibares, causando así la sublimación del disolvente.

- 25 El tiempo de terminación de la liofilización depende, como se conoce, de las condiciones operativas utilizadas, tales como la temperatura, el grado de vacío aplicado, la cantidad de disolvente a ser eliminado, etc. Una persona experta en la técnica es capaz en cualquier caso de escoger las condiciones operativas y determinar el tiempo necesario para la terminación del proceso de liofilización.

- 30 Según una realización, la disolución de la agomelatina se filtra si es necesario, se congela rápidamente a una temperatura apropiada (es decir, al menos a la temperatura de congelación de la disolución que obviamente depende del disolvente utilizado) y se sitúa en un liofilizador. Se aplica el vacío, por ejemplo igual o menor a 0.08 milibares, para iniciar el procedimiento de sublimación del disolvente. Al final del proceso de sublimación la agomelatina se obtiene en forma cristalina I, en forma sólida.

- 35 También son conocidos en la técnica los equipos de liofilización en los que también es posible realizar la fase de congelación; en este caso, toda la liofilización, es decir tanto la etapa de congelación como las etapas de sublimación del disolvente, se pueden realizar en dichos liofilizadores.

- 40 Las ventajas del procedimiento de la invención respecto a la técnica anterior son evidentes. El procedimiento de liofilización según la invención siempre permite, de una manera enteramente inesperada e impredecible, que se obtenga la forma I de la agomelatina, y representa un progreso considerable respecto a los procesos de cristalización de la técnica anterior que producen resultados variables que no pueden ser reproducidos constantemente.

Además, respecto a los procedimientos de la técnica anterior citados anteriormente, que usan una mezcla de disolvente orgánico y agua, la posibilidad de utilizar un único disolvente permite la recuperación y el reciclaje de dicho disolvente más fácilmente que el reciclaje de combinaciones de disolventes miscibles entre sí, como los utilizados en la técnica anterior.

- 45 Sin embargo, el procedimiento de la invención no descarta el uso de mezclas de disolventes, si se desea o fuera necesario.

Según otro de sus aspectos, la invención concierne a una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, la forma cristalina I de la agomelatina obtenida según el proceso de la invención.

- 50 La invención se describirá ahora mejor, a manera de ilustración no-limitativa, mediante los siguientes ejemplos experimentales.

Los ejemplos experimentales que demuestran los inconvenientes de la técnica anterior también se proporcionan con propósito comparativo.

#### Sección experimental

##### Ejemplo 1

#### 5 Preparación de la forma cristalina I de la agomelatina

Se disolvieron 3 g de agomelatina en 70 ml de tert-butanol a 30-35°C. Se filtra la disolución, se congela rápidamente a -20°C y se deja a esta temperatura durante 48 horas. El disolvente de la disolución congelada se sublimó en un liofilizador TELSTAR LYOALFA6 bajo las siguientes condiciones: temperatura del condensador -50°C; grado de vacío 0.07 milibares; duración de la liofilización: 24 horas.

10 Se obtiene así agomelatina en forma cristalina I, con rendimiento cuantitativo.

##### Ejemplo 2

#### Preparación de la forma cristalina I de la agomelatina

15 Se disolvieron 3 g de agomelatina en 140 ml de alcohol tert-amílico a 30-35°C. Se filtra la disolución, se congela rápidamente a -20°C y se deja a esta temperatura durante 48 horas. El disolvente de la disolución congelada se sublimó en un liofilizador TELSTAR LYOALFA6 bajo las siguientes condiciones: temperatura del condensador -50°C; grado de vacío 0.07 milibares; duración de la liofilización: 48 horas.

Se obtiene así agomelatina en forma cristalina I, con rendimiento cuantitativo.

#### Ejemplos comparativos

20 Ejemplos de repeticiones de los métodos descritos en la técnica anterior en relación a la preparación de la forma I se dan a continuación

##### Ejemplo comparativo (a)

Se disuelven 10 g de agomelatina en 30 ml de metanol. La disolución se añade gota a gota a 200 ml de agua a temperatura inferior a 30°C. El cristal formado se aísla por filtrado y secado al vacío a 30°C. Se obtienen una mezcla de polimorfos I y II de agomelatina.

##### 25 Ejemplo comparativo (b)

Se disuelven 10 g de agomelatina en 50 ml de acetona. La disolución se añade gota a gota a 1000 ml de agua a temperatura inferior a 30°C. El cristal formado se aísla por filtrado y secado al vacío a 30°C. Se obtiene un polimorfo II de agomelatina.

**REIVINDICACIONES**

- 1.- Procedimiento para la preparación de la forma cristalina I de la agomelatina que comprende liofilizar una disolución de agomelatina en un disolvente orgánico seleccionado de alcoholes C1-C6.
- 5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque dicho disolvente se elige de tert-butanol y alcohol tert-amílico.
- 3.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque dicho disolvente orgánico es tert-butanol.
- 10 4.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque dicha disolución contiene 10-100 g de agomelatina por litro de disolvente.
- 5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque dicha disolución contiene 40-50 g de agomelatina por litro de disolvente.
- 6.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque dicha disolución se congela a aproximadamente -20°C.
- 15 7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque dicha disolución congelada se somete a vacío por debajo o igual a 0.08 milibares.