(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 608 799**

(51) Int. Cl.:

C07C 231/12	(2006.01)
C07C 233/18	(2006.01)
A61K 31/165	(2006.01)
A61P 25/16	(2006.01)
A61P 25/18	(2006.01)
A61P 25/28	(2006.01)
A61P 3/00	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2012** **E 12171231 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016** **EP 2532647**

(54) Título: **Nuevos cocristales de agomelatina**

(30) Prioridad:

09.06.2011 FR 1101766
25.08.2011 CN 201110245039

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.04.2017

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

LETELLIER, PHILIPPE;
LYNCH, MICHAEL y
PEAN, JEAN-MANUEL

(74) Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

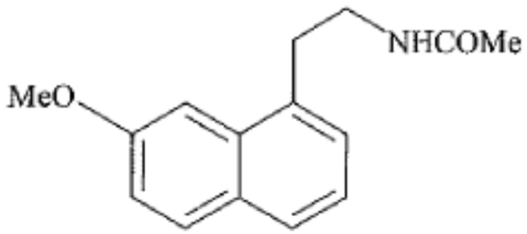
ES 2 608 799 T3

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

Nuevos cocristales de agomelatina

La presente invención se refiere a nuevos cocristales de agomelatina, o *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, de fórmula (I):



(I)

a su procedimiento de preparación y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

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

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

La agomelatina, su preparación y su utilización terapéutica se describen en la patente europea EP 0 447 285.

Teniendo en cuenta el interés farmacéutico de este compuesto se han realizado numerosos trabajos de investigación que han permitido aislar diferentes formas polimórficas que presentan diversas ventajas, en concreto de pureza, estabilidad, reproducibilidad, formulación..., que posibilitan un almacenamiento prolongado sin condiciones particulares de temperatura, luz, humedad o tasa de oxígeno.

Además, como ocurre con todo principio activo previsto para ser administrado a humanos, es muy importante poder controlar su velocidad de disolución con el fin de favorecer una difusión rápida o, por el contrario, lenta.

La solicitante ha elaborado actualmente nuevos cocristales de agomelatina que permiten modificar la velocidad de disolución del principio activo. Los cocristales según la invención tienen una velocidad de disolución acelerada o ralentizada en comparación con la forma disponible en el mercado descrita en la patente EP 1564202 y comercializada bajo la marca Valdoxan®. Así, estos nuevos cocristales con perfil de disolución modificado permiten examinar nuevas formulaciones en función de la utilización deseada.

En la WO 2005/00256 del estado anterior de la técnica existe una reivindicación referente a un cocristal de agomelatina con ácido tartárico. Dicho documento no informa sobre ninguna caracterización ni modo de obtención alguno.

Sai-Li Zheng y col. (Crystal Growth & Design, 2011, 11, 466-471) describen un cocristal de agomelatina obtenido con ácido acético, pero el estudio de este cocristal ha demostrado que es muy inestable y corresponde a un solvato muy lábil.

Un cocristal es un complejo cristalino compuesto por al menos dos moléculas neutras unidas entre sí en una red cristalina por interacciones no covalentes. La principal diferencia entre los solvatos y los cocristales está relacionada con el estado físico de los componentes puros: si uno de los constituyentes es líquido a temperatura ambiente, el complejo molecular es un solvato; si todos los componentes son sólidos a temperatura ambiente, el complejo se denomina cocristal. La diferencia más importante entre el solvato y el cocristal es la estabilidad muy superior del cocristal en comparación con la del solvato. Un cocristal se caracteriza por un procedimiento de obtención y una estructura tridimensional ordenada, evidenciada por diagramas de difracción de rayos X, por ejemplo. No es posible saber *a priori* si dos constituyentes dados podrán formar un cocristal con una estructura tridimensional particular o si simplemente darán lugar a una yuxtaposición de los dos polvos. Dicha estructura tridimensional particular está relacionada directamente con la velocidad de disolución del compuesto así formado.

Más particularmente, la invención se refiere a nuevos cocristales constituidos por un lado por agomelatina y por otro lado por un ácido orgánico. Los cocristales según la invención contienen ácidos orgánicos que están en estado sólido a temperatura ambiente.

Los ácidos orgánicos según la invención son ácidos lineales de 2 a 10 átomos de carbono. Presentan una o varias funciones ácido COOH, preferentemente una, dos

o tres funciones ácido. Igualmente pueden presentar, además de su o sus funciones ácido, una o varias funciones cetona, una o varias funciones hidroxi, una o varias insaturaciones.

Los ácidos orgánicos constituyentes de los cocristales según la invención son los ácidos *para*-hidroxibenzoico, gálico, malónico, glutárico, glicólico, cetoglutárico...

La proporción de ácido orgánico con respecto a la agomelatina varía entre 0,25 y 4 equivalentes molares, preferentemente entre 0,5 y 2 equivalentes molares.

Más particularmente, la invención se refiere a los siguientes cocristales: agomelatina/ácido *para*-hidroxibenzoico (2/1) y (1/2); agomelatina/ácido gálico (2/1); agomelatina/ácido malónico (1/1); agomelatina/ácido glutárico (1/1); agomelatina/ácido glicólico (1/1); agomelatina/ácido cetoglutárico (1/1).

La invención se refiere también a un procedimiento de obtención de los cocristales de agomelatina y ácidos orgánicos, donde:

- los dos constituyentes se mezclan en un disolvente orgánico en las proporciones deseadas (1 equivalente de agomelatina por 0,25 a 4 equivalentes molares de ácido orgánico);
- la solución obtenida se agita y opcionalmente se calienta a una temperatura como máximo igual a la temperatura de ebullición del disolvente elegido;
- el medio se enfría bajo agitación y el cocristal precipita naturalmente o precipita después de recuperación en un segundo disolvente;
- el precipitado obtenido se filtra y se seca.

En el procedimiento según la invención, el disolvente utilizado preferentemente es un alcohol, por ejemplo metanol o *terc*-butanol; un éter, por ejemplo diisopropil éter o metil *terc*-butil éter; o un hidrocarburo aromático, por ejemplo tolueno. Cuando se utiliza un segundo disolvente para favorecer la precipitación del cocristal, ventajosamente se elige benzonitrilo.

Un procedimiento alternativo consiste en triturar conjuntamente los dos constituyentes del cocristal. Preferentemente, la trituración conjunta se lleva a cabo en un vaso de acero. Una variante de este procedimiento consiste en añadir un disolvente orgánico durante la trituración; en este caso, el cocristal obtenido a continuación se seca. Entre los disolventes utilizados se pueden mencionar más particularmente alcoholes, por ejemplo etanol, o éteres, por ejemplo diisopropil éter.

Ventajosamente, la trituración se realiza con bolas de acero inoxidable. La trituración se realiza por medio de vibraciones, preferentemente vibraciones con una frecuencia de 20 a 30 Hz. Las vibraciones se aplican durante un tiempo que puede variar de 15 minutos a 3 horas.

Otro procedimiento alternativo consiste en mezclar dos soluciones que contienen en cada caso los constituyentes y congelar rápidamente a muy baja temperatura la mezcla obtenida, y posteriormente secar a esta misma temperatura muy baja el cocristal así obtenido. Ventajosamente, los dos constituyentes se mezclan en un disolvente orgánico o hidro-orgánico. Preferentemente, la congelación y el secado se realizan entre -40ºC y -60ºC, de forma especialmente preferente a -40ºC.

Otro procedimiento ventajoso según la invención consiste en mezclar polvo de agomelatina y del ácido en cuestión en un mezclador y después extrudir la mezcla por extrusión de doble husillo sin boquilla para obtener un grano sólido directamente a la salida de la extrusora. Preferentemente, el perfil del husillo utilizado es un perfil de cizalladura fuerte, opcionalmente utilizando elementos mezcladores que permiten mejorar la superficie de contacto entre los constituyentes. El parámetro L/D del husillo puede variar entre 10 y 40 y la velocidad de rotación entre 10 y 200 rpm. La temperatura utilizada oscila entre 40 y 100ºC.

En los procedimientos de preparación de los cocristales según la invención se puede utilizar el compuesto de fórmula (I) obtenido por cualquier procedimiento, en especial el procedimiento descrito en el documento EP1564202(A1).

Los cocristales según la invención tienen propiedades sumamente interesantes en lo que respecta a la estabilidad y la disolución, dos parámetros esenciales en la industria farmacéutica. La disolución de principios activos es un fenómeno importante que puede determinar la velocidad de adsorción de los mismos en el cuerpo humano. Se trata de una etapa importante del proceso de liberación, que determina en gran medida la actividad de un medicamento. En efecto, para atravesar las membranas biológicas o para ser absorbido, el principio activo debe estar dispersado en estado molecular en medios acuosos (es decir, disuelto) en el sitio de absorción. La velocidad de disolución del principio activo depende de sus características fisicoquímicas y de las condiciones del medio de absorción. Por tanto, es importante poder disponer de formas que presenten una velocidad de disolución modificada del principio activo que permita obtener una disolución más o menos rápida del principio activo en función de la utilización deseada: una forma que presenta una disolución mejorada para su uso en formulaciones de liberación

inmediata y una forma que tiene una disolución más lenta para su uso en formulaciones retardadas o de liberación retrasada.

Los cocristales según la invención responden a esta necesidad, ya que es posible modificar la velocidad de disolución de la agomelatina y favorecer o disminuir su disolución en un factor que puede llegar a 2 con respecto a la forma actualmente comercializada bajo la especialidad Valdoxan®. En particular, los cocristales según la invención permiten modificar la velocidad de disolución del principio activo con respecto a la velocidad de disolución de la forma actualmente comercializada bajo la especialidad Valdoxan® al menos en un 25% en condiciones neutras (pH 6,8) o ácidas (HCl 0,01N). Así, los cocristales según la invención se pueden utilizar en la producción de formas farmacéuticas de liberación inmediata, donde que la velocidad de disolución es mejor que la de la forma actualmente disponible en el mercado, y en formas de liberación retrasada, donde la velocidad de disolución está ralentizada.

Las formas farmacéuticas que contienen los cocristales según la invención se utilizarán por su actividad sobre el sistema nervioso central y la microcirculación, en el tratamiento del estrés, trastornos del sueño, trastornos de ansiedad y concretamente el trastorno de ansiedad generalizada, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos del humor y en concreto trastornos bipolares, depresión mayor, depresiones estacionales, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidas a desfases horarios, esquizofrenia, ataques de pánico, atimia melancólica, problemas del apetito, obesidad, insomnio, dolor, problemas psicóticos, epilepsia, diabetes, enfermedad de Parkinson, demencia senil, diversos trastornos relacionados con el envejecimiento normal o patológico, migraña, pérdidas de memoria, enfermedad de Alzheimer y problemas circulatorios cerebrales. En otro campo de actividad, los cocristales según la invención se podrán utilizar en casos de disfunciones sexuales, como inhibidores de la ovulación, como inmunomoduladores y en el tratamiento del cáncer.

Los cocristales según la invención se utilizarán preferentemente en el tratamiento de la depresión mayor, depresiones estacionales, trastornos del sueño, trastornos de ansiedad, trastornos del humor, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidas a desfases horarios, problemas del apetito y obesidad.

La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que incluyen como principio activo un cocristal según la invención junto con uno o varios excipientes

inertes, no tóxicos y apropiados. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden mencionar más concretamente aquellas adecuadas para la administración oral, parenteral (intravenosa o subcutánea), nasal, comprimidos simples o en grageas, gránulos, comprimidos sublinguales, cápsulas, pastillas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, preparaciones inyectables, suspensiones bebibles y pastas masticables.

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

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no la limitan en forma alguna.

Ejemplo 1: Cocristal de agomelatina/ácido gálico (2/1)

Una solución de 300,6 mg de *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida en 15 ml de terc-butanol se añade lentamente a una solución de 106 mg de ácido gálico en 35 ml de agua en un matraz de 250 ml. El medio se agita durante 10 minutos y después la solución se congela a -40ºC y se seca a esta misma temperatura durante 2 horas para obtener el producto indicado en el título, que se caracteriza por su punto de fusión y por el siguiente diagrama de difracción X sobre polvo, medido en un difractómetro Panalytical Xpert Pro MPD (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia interreticular d, ángulo de Bragg 2 theta (expresado en º ± 0,2) e intensidad relativa (expresada en porcentaje con respecto a la línea más intensa):

2 theta (º) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
7,4888	11,8051	13,8
9,9347	8,90352	14,42
12,456	7,10638	9,11
12,7479	6,9443	14,08
14,0965	6,28286	5,63
14,4701	6,12146	20,24
16,7302	5,29926	14,01
16,829	5,26837	13,25
17,6782	5,01714	100
19,8178	4,48005	27,73
21,2441	4,18238	14,42

2 theta (º) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
21,8521	4,06737	7,02
22,3357	3,98038	39,37
23,2889	3,81958	10,11
23,9313	3,71848	64,55
24,3882	3,64985	17,32
25,1812	3,53668	5,33
27,5931	3,23278	5,39
29,6861	3,00945	7,02
30,7722	2,90566	7,71

Ángulos de Bragg 2 theta (expresados en º ± 0,2) característicos del diagrama de difracción X sobre polvo: 14,47º, 17,68º, 19,82º, 22,33º, 23,93º.
Punto de fusión: 108-110ºC

Ejemplo 2: Cocristal de agomelatina/ácido malónico (1/1)

Una solución de 300 mg de *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida en 15 ml de terc-butanol se añade lentamente a una solución de 129 mg de ácido malónico en 35 ml de agua en un matraz de 250 ml. El medio se agita durante 30 minutos y después la solución se congela a -40ºC y se seca a esta misma temperatura durante 2 horas para obtener el producto indicado en el título, que se caracteriza por su punto de fusión y por el siguiente diagrama de difracción X sobre polvo, medido en un difractómetro Panalytical Xpert Pro MPD (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia interreticular d, ángulo de Bragg 2 theta (expresado en º ± 0,2) e intensidad relativa (expresada en porcentaje con respecto a la línea más intensa):

2 theta (º) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
7,8661	11,23971	16,84
10,4713	8,44846	46,94
11,9502	7,406	45,62
12,7824	6,92563	9,99
14,7848	5,99187	21,65
15,3432	5,77504	19,95
16,0487	5,52273	100
16,7983	5,27793	11,99

2 theta (º) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
16,9715	5,22445	13,9
17,1267	5,17745	9,19
21,0784	4,21489	9,77
22,3247	3,98233	23,32
24,0567	3,69939	6,29
24,5022	3,63313	56,82
25,0477	3,55523	23,07
25,2424	3,52825	40,38
25,7892	3,45467	10,44
26,7244	3,33585	7,17
27,3793	3,25753	20,44
27,9097	3,19682	26,63
29,4500	3,03304	10,41
34,0469	2,63332	5,16

Ángulos de Bragg 2 theta (expresados en º ± 0,2) característicos del diagrama de difracción X sobre polvo: 10,47º, 11,95º, 14,78º, 16,05º, 22,32º, 24,50º, 25,05º, 25,24º, 27,38º, 27,91º.

Punto de fusión: 67-68ºC

Ejemplo 3: cocristal de agomelatina/ácido *para*-hidroxibenzoico (2/1)

1 g de *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida y 283,8 mg de ácido *para*-hidroxibenzoico se introducen en un vaso de acero inoxidable de 25 ml. También se introducen dos bolas de acero inoxidable de 12 mm de diámetro y el vaso se cierra. Después se añaden 200 µl de isopropil éter. Luego se aplican vibraciones con una frecuencia de 30 Hz durante 60 minutos para obtener el producto indicado en el título, que se caracteriza por su punto de fusión y por el siguiente diagrama de difracción X sobre polvo, medido en un difractómetro Panalytical Xpert Pro MPD (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia interreticular d, ángulo de Bragg 2 theta (expresado en º ± 0,2), e intensidad relativa (expresada en porcentaje con respecto a la línea más intensa):

2 theta (º) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
10,6835	8,28111	11,39
11,9471	7,40793	8,16

2 theta (º) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
12,0698	7,33288	12,04
13,1596	6,72799	22,29
14,6189	6,05948	6,29
14,7754	5,99567	11,14
14,907	5,94301	43,41
15,1499	5,84827	14,08
16,7697	5,28686	7,17
17,08	5,19149	8,17
17,2378	5,14433	10,12
17,3731	5,10456	20,24
17,5783	5,04543	16,57
18,3905	4,82442	24,81
18,7565	4,73108	11,19
18,9282	4,68855	23,85
19,0366	4,6621	21,45
19,4137	4,57238	8,15
19,6471	4,5186	20,4
19,9637	4,44765	20,12
20,1044	4,41683	19,09
20,2539	4,38456	20,62
20,9205	4,24635	10,62
21,491	4,13489	100
21,7733	4,08191	91,9
22,2831	3,98966	7,75
23,7997	3,73875	12,32
23,9912	3,70935	8,36
24,2112	3,67614	6,78
24,6151	3,61672	17,26
24,9976	3,56224	22,13
26,5573	3,35646	4,98
26,7447	3,33337	5,85
27,5321	3,2398	12,36
29,4497	3,03306	12,87

Ángulos de Bragg 2 theta (expresados en º ± 0,2) característicos del diagrama de difracción X sobre polvo: 13,16º, 14,91º, 17,37º, 18,39º, 18,93º, 19,04º, 19,65º, 19,96º, 20,25º, 21,49º, 25,00º.
Punto de fusión: 93-95ºC

Ejemplo 4: cocristal de agomelatina/ácido *para*-hidroxibenzoico (1/2)

1 g de *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida y 1,14 g de ácido *para*-hidroxibenzoico se introducen en un vaso de acero inoxidable de 25 ml con 250 µl de diisopropil éter. También se introducen dos bolas de acero inoxidable de 12 mm de diámetro y el vaso se cierra. Luego se aplican vibraciones con una frecuencia de 30 Hz durante 120 minutos para obtener el producto indicado en el título, que se caracteriza por su punto de fusión y por el siguiente diagrama de difracción X sobre polvo, medido en un difractómetro Panalytical Xpert Pro MPD (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia interreticular d, ángulo de Bragg 2 theta (expresado en º ± 0,2), e intensidad relativa (expresada en porcentaje con respecto a la línea más intensa):

2 theta (º) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
6,9836	12,65784	17,63
8,4549	10,45823	6,16
9,4969	9,31293	34,61
12,2797	7,208	38,63
12,9651	6,82845	14,3
13,1503	6,7327	7,88
13,7866	6,42337	7,33
13,9951	6,32814	27,1
15,7604	5,62307	52,5
16,1791	5,4785	32,32
16,6241	5,33282	51,26
17,5572	5,05145	39,19
18,1485	4,8882	54,91
18,3819	4,82664	17,31
19,3253	4,5931	17,44
19,4415	4,56592	17,76
19,7593	4,49317	51,9
19,959	4,44867	42,09

2 theta (º) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
21,0028	4,22989	45,52
21,2989	4,17175	20,42
22,0032	4,03979	60,83
22,6859	3,91973	11,33
22,9715	3,87164	20,19
23,5476	3,77821	39,55
23,7609	3,74477	93,42
24,4422	3,64191	32,21
25,3271	3,51664	19,07
25,5471	3,48685	14,62
26,0938	3,41502	100
26,8242	3,32367	21,88
26,9813	3,30467	16,4
27,9183	3,19586	6,85
28,4188	3,1407	27,49
28,7129	3,1092	30,36
29,276	3,05067	5,22
29,8536	2,99295	28,73
30,7825	2,90472	6,33
34,5702	2,59464	5,06

Ángulos de Bragg 2 theta (expresados en º ± 0,2) característicos del diagrama de difracción X sobre polvo: 9,50º, 12,28º, 14,00º, 15,76º, 16,18º, 16,62º, 17,56º, 18,15º, 19,96º, 21,00º, 21,30º, 22,00º, 22,97º, 23,55º, 23,76º, 24,44º, 26,09º, 26,82º, 28,42º, 28,71º, 29,85º.

Punto de fusión: 116-118ºC

Ejemplo 5: cocristal de agomelatina/ácido glutárico (1/1)

1 g de *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida y 555 mg de ácido glutárico se introducen en un vaso de acero inoxidable de 25 ml. También se introducen dos bolas de acero inoxidable de 12 mm de diámetro y el vaso se cierra. Luego se aplican vibraciones con una frecuencia de 30 Hz durante 60 minutos para obtener el producto indicado en el título, que se caracteriza por su punto de fusión y por el siguiente diagrama de difracción X sobre polvo, medido en un difractómetro Panalytical Xpert Pro MPD (anticátodo de cobre) y expresado en términos de

distancia interreticular d, ángulo de Bragg 2 theta (expresado en º ± 0,2), e intensidad relativa (expresada en porcentaje con respecto a la línea más intensa):

2 theta (º) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
9,5919	9,22091	22,85
10,3486	8,5483	28,18
11,9618	7,39882	23,63
13,0927	6,76218	8,08
13,7395	6,44526	5,45
14,7283	6,0147	8,81
16,4376	5,39291	13,05
16,9847	5,2204	10,58
17,493	5,06987	10,05
17,6723	5,01881	6,83
18,6123	4,76741	17,35
18,9534	4,68238	15,44
19,9041	4,46083	16,48
20,5662	4,31869	20,46
21,6468	4,10548	38,05
21,9751	4,04488	5,01
22,0881	4,02444	5,94
23,3395	3,81143	100
23,7133	3,75217	6,65
24,0288	3,70362	5,71
24,6109	3,61733	5,25
25,0027	3,56152	6,82
25,863	3,44497	8,04
27,6684	3,22415	17,51
29,1279	3,06584	4,97

Ángulos de Bragg 2 theta (expresados en º ± 0,2) característicos del diagrama de difracción X sobre polvo: 9,59º, 10,35º, 11,96º, 20,57º, 21,65º, 23,34º.

Punto de fusión: 74-75ºC

Ejemplo 6: cocristal de agomelatina/ácido cetoglutárico (1/1)

1 g de *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida y 600 mg de ácido cetoglutárico se introducen en un vaso de acero inoxidable de 25 ml con 500 µl de etanol. También se introducen dos bolas de acero inoxidable de 12 mm de diámetro y el vaso se cierra. Luego se aplican vibraciones con una frecuencia de 30 Hz durante 15 minutos para obtener, después de un secado durante una noche a 40ºC, el producto indicado en el título, que se caracteriza por su punto de fusión y por el siguiente diagrama de difracción X sobre polvo, medido en un difractómetro Panalytical Xpert Pro MPD (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia interreticular d, ángulo de Bragg 2 theta (expresado en º ± 0,2), e intensidad relativa (expresada en porcentaje con respecto a la línea más intensa):

2 theta (º) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
5,2391	16,86816	18,25
6,1796	14,30283	7,39
9,6513	9,16426	12,13
10,4827	8,43926	8,6
14,2638	6,20954	5
15,3616	5,76815	45,63
16,3452	5,41872	43,96
16,5381	5,35593	59,36
17,0478	5,20123	6,44
18,3191	4,84305	8,1
19,2396	4,61337	21,8
20,5617	4,31961	7,64
21,036	4,22329	12,12
21,3726	4,15752	7,66
23,57	3,77466	36,07
23,9026	3,7229	24,64
24,4145	3,64597	100
26,4474	3,37016	6,58
29,1314	3,06548	6,73
37,1969	2,41723	5,98

Ángulos de Bragg 2 theta (expresados en º ± 0,2) característicos del diagrama de difracción X sobre polvo: 15,36º, 16,34º, 16,54º, 19,24º, 23,57º, 23,90º, 24,41º.
Punto de fusión: 94-96ºC

Ejemplo 7: cocristal de agomelatina/ácido glicólico (1/1)

1 g de *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida y 319 mg de ácido glicólico se introducen en un vaso de acero inoxidable de 25 ml. También se introducen dos bolas de acero inoxidable de 12 mm de diámetro y el vaso se cierra. Luego se aplican vibraciones con una frecuencia de 30 Hz durante 15 minutos para obtener, después de un secado durante una noche a 40ºC, el producto indicado en el título, que se caracteriza por su punto de fusión y por el siguiente diagrama de difracción X sobre polvo, medido en un difractómetro Panalytical Xpert Pro MPD (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia interreticular d, ángulo de Bragg 2 theta (expresado en º ± 0,2), e intensidad relativa (expresada en porcentaje con respecto a la línea más intensa):

2 theta (º) exp.	**d (Å) exp.**	**Intensidad (%)**
10,2906	8,59638	45,79
13,9365	6,35459	5,32
14,1139	6,27513	31,57
14,2265	6,22572	24,57
14,3625	6,16708	11,84
17,9846	4,93237	90,49
18,617	4,76622	10,66
18,8288	4,71308	89,79
19,19	4,62519	9,61
19,5137	4,54918	30,43
19,941	4,45266	6,52
20,6101	4,30959	66,27
20,9906	4,23232	8,23
22,8209	3,89685	6,31
23,6248	3,76604	5,61
23,9623	3,71375	26,41
24,2171	3,67524	17,2
24,3906	3,64949	100
26,4458	3,37037	27,5
28,1154	3,1739	29,75
28,4808	3,134	5,71
28,6849	3,11217	6,41
28,9288	3,08648	5,75
29,518	3,02621	29,2

2 theta (º) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
32,2458	2,77386	14,35

Ángulos de Bragg 2 theta (expresados en º ± 0,2) característicos del diagrama de difracción X sobre polvo: 10,29º, 14,11º, 14,23º, 17,98º, 18,83º, 19,51º, 20,61º, 23,96º, 24,39º, 26,44º, 28,11º, 29,52º.

Punto de fusión: 75-77ºC

Ejemplo 8: Medida de la velocidad de disolución de los cocristales

La medida de la velocidad de disolución de los cocristales obtenidos se realiza con ayuda de un aparato de análisis µDiss (plON) en medio ácido y neutro, a 37ºC, bajo una velocidad de agitación de 700 rpm. Los resultados obtenidos están recopilados en las siguientes tablas y se expresan en porcentajes de aumento de la velocidad de disolución del cocristal en comparación con la velocidad de disolución obtenida en el caso de la agomelatina de la forma II contenida en la forma comercializada Valdoxan®:

$$\% = \frac{(velocidad\ de\ disolución\ cocristal) - (velocidad\ de\ disolución\ Valdoxan)}{velocidad\ de\ disolución\ Valdoxan} \times 100$$

	HCl 0,01N	Tampón pH 6,8
Compuesto del Ejemplo 1	+37%	+29%
Compuesto del Ejemplo 3	+97%	+89%
Compuesto del Ejemplo 4	+19%	+46%

Los resultados obtenidos muestran un aumento de la velocidad de disolución de los cocristales entre un 29% y un 97% al menos en una de las dos condiciones, ácida o neutra, analizadas.

	HCl 0,01N	Tampón pH 6,8
Compuesto del Ejemplo 2	-55%	-21%
Compuesto del Ejemplo 5	-42%	-29%
Compuesto del Ejemplo 6	-47%	-32%
Compuesto del Ejemplo 7	-30%	-30%

Los resultados obtenidos muestran una disminución de la velocidad de disolución de los cocristales entre un 21% y un 55% al menos en una de las dos condiciones, ácida o neutra, analizadas.

Ejemplo 9: Composición farmacéutica de liberación acelerada

Fórmula para preparar 1.000 comprimidos con dosis de 25 mg de agomelatina:

Compuesto del Ejemplo 3	50 g
Lactosa monohidrato	115 g
Estearato de magnesio	2 g
Almidón de maíz	33 g
Maltodextrinas	15 g
Sílice coloidal anhidra	1 g
Almidón de maíz pregelatinizado de tipo A	9 g

Ejemplo 10: Composición farmacéutica de liberación retardada

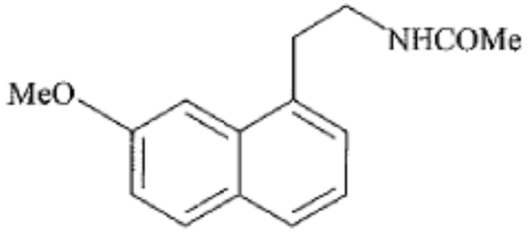
Fórmula para preparar 1.000 comprimidos con dosis de 25 mg:

Compuesto del Ejemplo 6	50 g
Lactosa monohidrato	100 g
Estearato de magnesio	2 g
Povidona	12 g
Sílice coloidal anhidra	1 g
Hipromelosa	85 g

Reivindicaciones

1. Cocristal de agomelatina, caracterizado porque está constituido por:

– agomelatina, o *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, de fórmula (I):



(I)

y

– un ácido orgánico seleccionado entre ácido *para*-hidroxibenzoico, ácido gálico, ácido malónico, ácido glutárico, ácido glicólico y ácido cetoglutárico.

2. Cocristal según la reivindicación 1, caracterizado porque modifica la velocidad de disolución del principio activo con respecto a la forma cristalina II.

3. Cocristal según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque confiere una modificación de la velocidad de disolución del principio activo con respecto a la velocidad de disolución de la forma cristalina II de al menos un 25% en condición neutra (pH 6,8) o ácida (HCl 0,01N).

4. Cocristal según una de las reivindicaciones 1 a 3, que es *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida/ácido *para*-hidroxibenzoico (2/1) caracterizado en diagrama de difracción X sobre polvo por los ángulos de Bragg 2 theta (expresados en º ± 0,2) 13,16º, 14,91º, 17,37º, 18,39º, 18,93º, 19,04º, 19,65º, 19,96º, 20,25º, 21,49º, 25,00º.

5. Cocristal según una de las reivindicaciones 1 a 3, que es *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida/ácido *para*-hidroxibenzoico (1/2) caracterizado en su diagrama de difracción X sobre polvo por los ángulos de Bragg 2 theta (expresados en º ± 0,2) 9,50º, 12,28º, 14,00º, 15,76º, 16,18º, 16,62º, 17,56º, 18,15º, 19,96º, 21,00º, 21,30º, 22,00º, 22,97º, 23,55º, 23,76º, 24,44º, 26,09º, 26,82º, 28,42º, 28,71º, 29,85º.

6. Cocristal según una de las reivindicaciones 1 a 3, que es *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida/ácido gálico (2/1) caracterizado en su diagrama de

difracción X sobre polvo por los ángulos de Bragg 2 theta (expresados en º ± 0,2) 14,47º, 17,68º, 19,82º, 22,33º, 23,93º.

7. Cocristal según una de las reivindicaciones 1 a 3, que es *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida/ácido malónico (1/1) caracterizado en su diagrama de difracción X sobre polvo por los ángulos de Bragg 2 theta (expresados en º ± 0,2) 10,47º, 11,95º, 14,78º, 16,05º, 22,32º, 24,50º, 25,05º, 25,24º, 27,38º, 27,91º.

8. Cocristal según una de las reivindicaciones 1 a 3, que es *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida/ácido glutárico (1/1) caracterizado en su diagrama de difracción X sobre polvo por los ángulos de Bragg 2 theta (expresados en º ± 0,2) 9,59º, 10,35º, 11,96º, 20,57º, 21,65º, 23,34º.

9. Cocristal según una de las reivindicaciones 1 a 3, que es *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida/ácido glicólico (1/1) caracterizado en su diagrama de difracción X sobre polvo por los ángulos de Bragg 2 theta (expresados en º ± 0,2) 10,29º, 14,11º, 14,23º, 17,98º, 18,83º, 19,51º, 20,61º, 23,96º, 24,39º, 26,44º, 28,11º, 29,52º.

10. Cocristal según una de las reivindicaciones 1 a 3, que es *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida/ácido cetoglutárico (1/1) caracterizado en su diagrama de difracción X sobre polvo por los ángulos de Bragg 2 theta (expresados en º ± 0,2) 15,36º, 16,34º, 16,54º, 19,24º, 23,57º, 23,90º, 24,41º.

11. Procedimiento de obtención del cocristal según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque

- los dos constituyentes se mezclan en un disolvente orgánico en las proporciones deseadas (1 equivalente de agomelatina por 0,25 a 4 equivalentes molares de ácido orgánico);
- la solución obtenida se agita y opcionalmente se calienta a una temperatura como máximo igual a la temperatura de ebullición del disolvente elegido;
- el medio se enfría bajo agitación y el cocristal precipita naturalmente o precipita después de recuperación en un segundo disolvente;
- el precipitado obtenido se filtra y se seca.

12. Procedimiento de obtención del cocristal según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque los dos constituyentes se trituran conjuntamente.

13. Procedimiento de obtención del cocristal según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque los dos constituyentes se mezclan en un disolvente orgánico o hidro-orgánico y después se congelan y se secan a una temperatura entre -40ºC y -60ºC.

14. Procedimiento de obtención del cocristal según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque los polvos de agomelatina y del ácido en cuestión se mezclan en un mezclador y después la mezcla se extrude por extrusión de doble husillo sin boquilla para obtener un grano sólido directamente a la salida de la extrusora.

15. Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un cocristal según una de las reivindicaciones 1 a 10 en combinación con uno o más vehículos inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.

16. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 15 útiles para la producción de medicamentos para tratar trastornos del sistema melatoninérgico.

17. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 15 útiles para la producción de medicamentos para el tratamiento del estrés, trastornos del sueño, trastornos de ansiedad y concretamente el trastorno de ansiedad generalizada, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos del humor y en concreto trastornos bipolares, depresión mayor, depresiones estacionales, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidas a desfases horarios, esquizofrenia, ataques de pánico, atimia melancólica, problemas del apetito, obesidad, insomnio, dolor, problemas psicóticos, epilepsia, diabetes, enfermedad de Parkinson, demencia senil, diversos trastornos relacionados con el envejecimiento normal o patológico, migraña, pérdidas de memoria, enfermedad de Alzheimer y problemas circulatorios cerebrales, y también en casos de disfunciones sexuales, como inhibidores de la ovulación, como inmunomoduladores y en el tratamiento del cáncer.

18. Cocristal según una de las reivindicaciones 1 a 10 para el tratamiento de los trastornos del sistema melatoninérgico.

19. Cocristal según una de las reivindicaciones 1 a 10 para el tratamiento del estrés, trastornos del sueño, trastornos de ansiedad y concretamente el trastorno de ansiedad generalizada, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos del humor y en concreto trastornos bipolares, depresión mayor, depresiones estacionales, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidas a desfases horarios, esquizofrenia, ataques de pánico, atimia melancólica, problemas del apetito, obesidad, insomnio, dolor, problemas psicóticos, epilepsia, diabetes, enfermedad de Parkinson, demencia senil, diversos trastornos relacionados con el envejecimiento normal o patológico, migraña, pérdidas de memoria, enfermedad de Alzheimer y problemas circulatorios cerebrales, y también en casos de disfunciones sexuales, como inhibidores de la ovulación, como inmunomoduladores y en el tratamiento del cáncer.