

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 961**

51 Int. Cl.:

C07C 233/18 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2008** **E 08291042 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016** **EP 2058296**

54 Título: **Nueva forma cristalina VI de agomelatina, procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que la contienen**

30 Prioridad:

09.11.2007 FR 0707861

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:

COQUEREL, GÉRARD;
LINOL, JULIE;
LE PAPE, LIONEL y
LECOUVE, JEAN-PIERRE

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

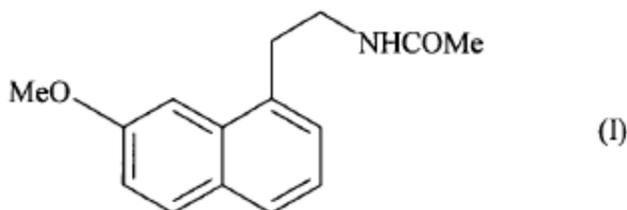
ES 2 608 961 T3

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

Nueva forma cristalina VI de agomelatina, procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que la contienen

- 5 La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina VI de agomelatina, o *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, de fórmula (I):



a un procedimiento para su preparación y a composiciones farmacéuticas que la contienen. La agomelatina, o *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, tiene propiedades farmacológicas interesantes.

En efecto, tiene la doble particularidad de, por una parte, ser agonista de los receptores del sistema melatonérgico y, por otra parte, ser antagonista del receptor 5-HT_{2C}. Estas propiedades le confieren 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 debidas a los 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.

En el estado anterior de la técnica ya se han dado a conocer formas cristalinas de agomelatina, por ejemplo en el documento EP1752444.

Teniendo en cuenta el interés farmacéutico de este compuesto, era primordial obtenerlo con una pureza excelente, en particular en una forma perfectamente reproducible, que tuviera unas características interesantes de disolución y facilidad de formulación que permitieran su almacenamiento prolongado sin condiciones particulares de temperatura, luz, humedad o tasa de oxígeno.

La solicitante ha puesto a punto actualmente un procedimiento de obtención de agomelatina en una forma cristalina bien definida, reproducible, y que, por ello, tiene características interesantes de disolución y facilidad de formulación. Además, esta nueva forma tiene una estabilidad en el tiempo absolutamente notable que permite

un almacenamiento óptimo sin precauciones particulares, lo que constituye una ventaja primordial en la industria farmacéutica.

Más específicamente, la presente invención se refiere a la forma cristalina VI del compuesto de fórmula (I), caracterizada por el siguiente diagrama de difracción de rayos X sobre polvo, medido con un difractómetro Bruker D5000matic (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia interreticular d , ángulo de Bragg 2θ e intensidad relativa (expresada en porcentaje con respecto a la línea más intensa):

2 theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
5,73	15,411	11,4
10,22	8,645	11,6
20,10	4,413	10,2
23,69	3,751	59,0
29,48	3,027	14,8

10 La forma cristalina VI del compuesto de fórmula (I) también se caracteriza por el siguiente diagrama de espectroscopía infrarroja: picos observados a $907,5\text{ cm}^{-1}$; $866,7\text{ cm}^{-1}$; $852,8\text{ cm}^{-1}$; $827,4\text{ cm}^{-1}$; $754,6\text{ cm}^{-1}$; $734,6\text{ cm}^{-1}$; $698,4\text{ cm}^{-1}$; $672,1\text{ cm}^{-1}$; $650,9\text{ cm}^{-1}$; $611,9\text{ cm}^{-1}$; $588,1\text{ cm}^{-1}$.

15 La invención también se refiere al procedimiento de preparación de la forma cristalina VI del compuesto de fórmula (I), caracterizado porque una solución en isopropil éter de agomelatina se lleva a ebullición y después se enfría rápidamente a 0°C . Después de filtración en vacío se obtiene la forma VI pura. En el procedimiento de cristalización según la invención se puede utilizar el compuesto de fórmula (I) obtenido mediante cualquier procedimiento.

20 La invención se refiere igualmente a otro procedimiento de preparación de la forma cristalina VI del compuesto de fórmula (I), caracterizado porque la agomelatina se cristaliza en una mezcla agua/etanol (50/50 volumen/volumen) a temperatura ambiente bajo alta presión durante 24 horas. Preferentemente, en este segundo procedimiento de cristalización según la invención, la agomelatina se recrystalizará
25 bajo una alta presión de 10 Kbar. En este segundo procedimiento de cristalización según la invención se puede utilizar el compuesto de fórmula (I) obtenido mediante cualquier procedimiento.

La obtención de esta forma cristalina tiene la ventaja de que permite preparar formulaciones farmacéuticas con una composición constante y reproducible con una excelente estabilidad con el paso del tiempo.

El estudio farmacológico de la forma VI así obtenida ha demostrado una actividad importante sobre el sistema nervioso central y en la microcirculación, que permite establecer su utilidad en el tratamiento del estrés, trastornos del sueño, ansiedad, depresión mayor, depresiones estacionales, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidos a desfases horarios, esquizofrenia, ataques de pánico, atimia melancólica, problemas del apetito, obesidad, insomnio, dolor, trastornos 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 trastornos de la circulación cerebral. En otro dominio de actividad, resulta que, en el tratamiento, la forma VI de la agomelatina puede emplearse en caso de disfunciones sexuales, poseyendo propiedades de inhibición de la ovulación e inmunomoduladoras y en el tratamiento de enfermedades cancerosas.

La forma cristalina VI de agomelatina se utiliza preferentemente en los tratamientos de la depresión mayor, depresiones estacionales, trastornos del sueño, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidas a desfases horarios, problemas del apetito y obesidad.

La invención se refiere también a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo la forma cristalina VI del compuesto de fórmula (I) junto con uno o más excipientes inertes, no tóxicos y apropiados. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden mencionar más particularmente aquellas que son adecuadas para la administración oral, parenteral (intravenosa o subcutánea) o nasal, comprimidos simples o en grageas, gránulos, comprimidos sublinguales, cápsulas, tabletas, 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, en una o varias tomas.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no la limitan en modo alguno.

Ejemplo 1: Forma cristalina VI de la N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida

0,74 g de *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida y 36,06 g de isopropil éter se introducen en un tubo. Esta suspensión se lleva a ebullición (a una temperatura de 73°C) durante 2 horas. Después se lleva a cabo un enfriamiento rápido a 0°C. Al cabo de una hora a 0°C, se efectúa una filtración bajo vacío sobre un vidrio sinterizado de porosidad 3. El sólido obtenido se caracteriza por su punto de fusión y por el siguiente diagrama de difracción de rayos X sobre polvo, medido con un difractómetro Bruker D5000matic (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia interreticular *d*, ángulo de Bragg 2 theta e intensidad relativa (expresada en porcentaje con respecto a la línea más intensa):

2 theta (°) exp.	<i>d</i> (Å) exp.	Intensidad (%)
5,73	15,411	11,4
10,22	8,645	11,6
20,10	4,413	10,2
23,69	3,751	59,0
29,48	3,027	14,8

10

Punto de fusión: 94°C

Diagrama de espectroscopía infrarroja: 907,5 cm⁻¹; 866,7 cm⁻¹; 852,8 cm⁻¹; 827,4 cm⁻¹; 754,6 cm⁻¹; 734,6 cm⁻¹; 698,4 cm⁻¹; 672,1 cm⁻¹; 650,9 cm⁻¹; 611,9 cm⁻¹; 588,1 cm⁻¹.

15 **Ejemplo 2: Forma cristalina VI de *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida**

2 g de *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida se disponen en 20 ml de una mezcla agua/etanol (50/50 volumen/volumen) a 25°C. Esta suspensión se filtra sobre un vidrio sinterizado de porosidad 4. Esta solución saturada de *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida se somete a una presión de 10 Kbar. Después de 24 horas, la cristalización es total y el sólido obtenido se caracteriza por su punto de fusión y por el siguiente diagrama de difracción de rayos X sobre polvo, medido con un difractómetro Bruker D5000matic (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia interreticular *d*, ángulo de Bragg 2 theta e intensidad relativa (expresada en porcentaje con respecto a la línea más intensa):

2 theta (°) exp.	<i>d</i> (Å) exp.	Intensidad (%)
5,73	15,411	11,4
10,22	8,645	11,6

2 theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
20,10	4,413	10,2
23,69	3,751	59,0
29,48	3,027	14,8

Punto de fusión: 94°C

Diagrama de espectroscopía infrarroja: 907,5 cm⁻¹; 866,7 cm⁻¹; 852,8 cm⁻¹; 827,4 cm⁻¹; 754,6 cm⁻¹; 734,6 cm⁻¹; 698,4 cm⁻¹; 672,1 cm⁻¹; 650,9 cm⁻¹; 611,9 cm⁻¹; 588,1 cm⁻¹.

Ejemplo 3: Composición farmacéutica

Fórmula para la preparación de 1.000 comprimidos con dosis de 25 mg:

Compuesto del Ejemplo 1 o 2	25 g
Lactosa monohidrato	62 g
Estearato de magnesio	1,3 g
Almidón de maíz	26 g
Maltodextrinas	9 g
Sílice coloidal anhidra	0,3 g
Almidón de maíz pregelatinizado de tipo A	4 g
Ácido esteárico	2,6 g

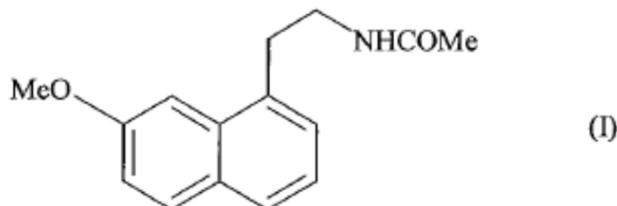
Ejemplo 4: Composición farmacéutica

10 Fórmula para la preparación de 1.000 comprimidos con dosis de 25 mg:

Compuesto del Ejemplo 1 o 2	25 g
Lactosa monohidrato	62 g
Estearato de magnesio	1,3 g
Povidona	9 g
Sílice coloidal anhidra	0,3 g
Glicolato de celulosa sódica	30 g
Ácido esteárico	2,6 g

Reivindicaciones

1. Forma cristalina VI de agomelatina, de fórmula (I):



- 5 caracterizada por el siguiente diagrama de difracción de rayos X sobre polvo, medido con un difractómetro Bruker D5000matic (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia interreticular d , ángulo de Bragg 2θ e intensidad relativa (expresada en porcentaje con respecto a la línea más intensa):

2 theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
5,73	15,411	11,4
10,22	8,645	11,6
20,10	4,413	10,2
23,69	3,751	59,0
29,48	3,027	14,8

- 10 **2.** Procedimiento de preparación de la forma cristalina VI del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque una solución de agomelatina en isopropil éter se lleva a ebullición, se enfría rápidamente a 0°C y después se filtra en vacío.
- 15 **3.** Procedimiento de preparación de la forma cristalina VI del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la agomelatina se cristaliza en una mezcla agua/etanol (50/50 volumen/volumen) a temperatura ambiente bajo una presión de 10 kbar durante 24 horas.
- 20 **4.** Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo la forma cristalina VI de agomelatina según la reivindicación 1, en combinación con uno o más vehículos inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.
- 5.** Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 4, para su uso en la producción de un medicamento para tratar trastornos del sistema melatoninérgico.

6. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 4, para su uso en la producción de medicamentos para el tratamiento de trastornos del sueño, estrés, ansiedad, depresiones estacionales o depresión mayor, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidos a desfases horarios, esquizofrenia, ataques de pánico, atimia melancólica, problemas del apetito, obesidad, insomnio, dolor, trastornos psicóticos, epilepsia, diabetes, enfermedad de Parkinson, demencia senil, diversos trastornos relacionados con el envejecimiento normal o patológico, migraña, pérdidas de memoria, enfermedad de Alzheimer, trastornos de la circulación cerebral, y también en caso de disfunción sexual, como inhibidores de la ovulación, inmunomoduladores, y en el tratamiento de enfermedades cancerosas.