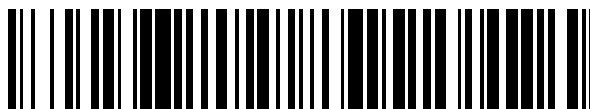


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 030**

51 Int. Cl.:

C07C 233/10 (2006.01)
C07C 231/24 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.03.2012** **PCT/CN2012/072818**
87 Fecha y número de publicación internacional: **27.09.2012** **WO12126386**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2012** **E 12761142 (4)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017** **EP 2690088**

54 Título: **Agomelatina cristalina mixta (forma VIII), método de preparación y utilización de la misma, así como composición farmacéutica que la contiene**

30 Prioridad:

23.03.2011 CN 201110070634

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.07.2017

73 Titular/es:

LES LABORATOIRES SERVIER (50.0%)
35, rue de Verdun
92284 Suresnes Cedex, FR y
SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL
INDUSTRY (50.0%)

72 Inventor/es:

HUANG, YU;
LONG, QING;
ZHU, XUEYAN;
SHAN, HANBIN;
YUAN, ZHEDONG y
YU, XIONG

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBETA, Pablo

ES 2 626 030 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

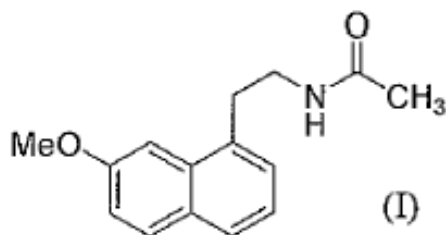
Agomelatina cristalina mixta (forma VIII), método de preparación y utilización de la misma, así como composición farmacéutica que la contiene

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una forma cristalina mixta de agomelatina, N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, a su método de preparación, a su administración y a composiciones farmacéuticas.

Técnica anterior

- 10 La agomelatina, de nombre químico N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida y nombre comercial Valdoxan, tiene la siguiente estructura química:



- 15 Tiene un efecto doble, actuando no solo como agonista de los receptores del sistema melatoninérgico, sino también como antagonista del receptor 5HT_{2C}. Sus propiedades significan que es activo sobre el sistema nervioso central, especialmente en el tratamiento de la depresión severa, trastornos afectivos estacionales, trastornos del sueño, enfermedades cardiovasculares, enfermedades del sistema digestivo, insomnio y fatiga provocada por desfases horarios, trastornos de la alimentación y obesidad. La agomelatina es el primer antidepresivo melatoninérgico y es eficaz en el tratamiento de la depresión y la mejora de parámetros del sueño, a la vez que no afecta a la función sexual.

La preparación y el uso terapéutico de la agomelatina se describen en la patente europea EP0447284.

- 20 En vista del valor farmacéutico de dicho compuesto, es importante obtener una forma cristalina estable de alta pureza y buena reproducibilidad para que sea ventajosa en la preparación farmacéutica y lo suficientemente estable para un almacenamiento a largo plazo sin necesidad de requisitos específicos en términos de niveles de temperatura, luz, humedad u oxígeno.

- 25 Las patentes chinas CN200510071611.6, CN200610108396.7, CN200610108394.8, CN200610108395.2, CN200910047329.2, CN200910245029.5 y CN101723844 han hecho públicas las diversas formas cristalinas así como los métodos de preparación de la agomelatina.

- 30 Entre éstas, en la CN200910047329.2 la forma cristalina VI dada a conocer públicamente obtenida mediante el proceso de recristalización en ácido acético y agua tiene mayor solubilidad que la mayoría de las formas cristalinas existentes dadas a conocer públicamente, por lo que posee un valor único en cuanto a sus propiedades en la formulación farmacéutica. No obstante, cuando se dispone la forma cristalina VI bajo condiciones extremas (alta temperatura de 60°C) durante 10 días, se pueden producir pequeñas cantidades de transición cristalina.

Los investigadores se han centrado en la búsqueda de una forma cristalina o cristalina mixta que posea una mayor estabilidad sin compromiso en términos de solubilidad.

- 35 Ventajosamente, a través de la exploración de diversos procesos de preparación y comparaciones de estabilidad, el inventor ha encontrado una forma cristalina mixta que, cuando se somete a condiciones extremas, ofrece una estabilidad superior a la de la forma cristalina VI. Dicho cristal mixto alcanza una mayor estabilidad sin comprometer la excelente solubilidad de la forma cristalina VI. Ofrece una gran reproducibilidad y bajo condiciones extremas, estabilidad en su proceso de preparación, aumentando así en gran medida la viabilidad de la formulación farmacéutica.

Alcance de la invención

- 45 El objetivo de la presente invención es proporcionar una forma cristalina mixta de agomelatina, la forma VIII, proporcionando además un proceso de preparación. En comparación con la forma cristalina VI, dicha forma VIII ofrece una mayor estabilidad bajo condiciones de alta temperatura. Además, tiene valiosas propiedades de formulación farmacéutica.

La forma cristalina mixta VIII de agomelatina en la presente invención puede utilizarse en el tratamiento de enfermedades del sistema melatoninérgico, trastornos del sueño, estrés, ansiedad, trastorno afectivo

estacional, depresión severa, enfermedades cardiovasculares, enfermedades del sistema digestivo, insomnio y fatiga producidos por desfases horarios, esquizofrenia, fobias y depresión.

La presente invención también tiene el objetivo de proporcionar un método de preparación de la forma VIII de la agomelatina que sea simple en su operación y ofrezca una buena reproducibilidad.

- 5 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que incluya la forma cristalina mixta VIII de agomelatina de esta invención, así como adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 10 Dicha composición farmacéutica se puede configurar para utilizarla en diferentes vías de administración, en especial cuando se administra vía oral o por inyección. De acuerdo con la naturaleza y la gravedad de la enfermedad, el tratamiento se puede administrar mediante una dosificación regulada basada en la edad y el peso del paciente. La dosificación puede variar entre 0,1 mg y 1 g al día, siendo administrados éstos de una sola vez o en varias veces.

- 15 Los siguientes ejemplos de diagramas de difracción de rayos X de la forma VIII de la agomelatina de la presente invención utilizan una distancia cristalina interplanar d , ángulo de Bragg 2θ e intensidad relativa (I%) para mostrar:

$2\theta^\circ$	d (Å)	Intensidad relativa (I%)
9,493	9,3085	12,86
9,809	9,0096	15,62
10,815	8,1735	13,10
11,171	7,9141	17,53
11,879	7,4439	64,67
12,770	6,9264	17,90
13,811	6,4065	17,10
14,939	5,9255	12,14
15,315	5,7808	10,48
16,085	5,5057	19,89
17,544	5,0510	48,47
18,491	4,7943	66,41
19,065	4,6512	24,02
19,538	4,5398	99,39
19,774	4,4861	100,00
20,801	4,2668	50,35
21,156	4,1961	30,66
21,807	4,0722	37,31
22,499	3,9486	22,63
23,032	3,8583	31,18
23,780	3,7387	39,67
24,610	3,6144	21,02
25,419	3,5011	30,30
27,075	3,2906	14,67
31,931	2,8004	14,14

- 20 Cuando se utiliza la difracción de rayos X para medir la cristalización de la presente invención, a veces debido a los equipos de medición o las condiciones de ensayo, los picos medidos muestran ligeras desviaciones en la medida; más específicamente, por ejemplo puede haber una desviación en la medida del valor 2θ de aproximadamente $\pm 0,2$; incluso si se utilizan equipos sumamente precisos, se puede observar una desviación de aproximadamente $\pm 0,1$. Como resultado, la desviación debe ser tomada en cuenta cuando se determina cada estructura cristalina.

Condiciones de ensayo XRD para dicha forma VIII de la agomelatina de la presente invención:

- 25 Modelo de instrumento: difractómetro de rayos X Bruker D8 ADVANCE
Parámetros experimentales:

- 30 Detector: detector LynxEye
Fuente luminosa: $\text{CuK}\alpha$ 40 kV 40 mA
Monocromador: disco de filtro Ni
Hendidura de divergencia: $^\circ$
Hendidura DivH.L.: 1,0 mm
Sonda: Sonda LynxEye
Método de exploración: exploración continua θ - θ

- Intervalo de exploración: 3° ~ 45°
 Longitud de paso: 0,02°
 Velocidad de exploración: 8,0°/min
 Tiempo de exploración: 5 min
 Temperatura de exploración: temperatura ambiente

Condiciones de ensayo para el diagrama de cambio de absorción DSC de dicha forma VIII de la agomelatina de la presente invención:

Modelo de instrumento: NETZSCH DSC 204F1

Condiciones experimentales:

- Tipo de crisol: crisol de aluminio estándar (perforado)
 Gas de protección: nitrógeno de alta pureza 20 ml/min
 Gas de barrido: nitrógeno de alta pureza 60 ml/min
 Velocidad de calentamiento: 10°C/min
 Intervalo de temperatura: temperatura ambiente ~ 140°C

- El valor de aparición del pico endotérmico del diagrama de cambio de absorción de la presente invención se caracteriza porque: el intervalo del valor de aparición es de 97-98°C, el área de pico endotérmico no es inferior al 90% y la relación preferible es del 95-99%.

- Cuando se utiliza DSC para medir los cristales de la presente invención, a veces debido a los equipos de medición o las condiciones de ensayo, los picos medidos muestran ligeras desviaciones en la medida; más específicamente, por ejemplo, se puede producir una desviación en la medida del valor de aparición de aproximadamente $\pm 1^\circ\text{C}$, incluso si se utilizan equipos sumamente precisos, se puede observar una desviación de aproximadamente $\pm 0,5^\circ\text{C}$. Como resultado, esta desviación se debe tener en cuenta en la determinación de cada estructura cristalina.

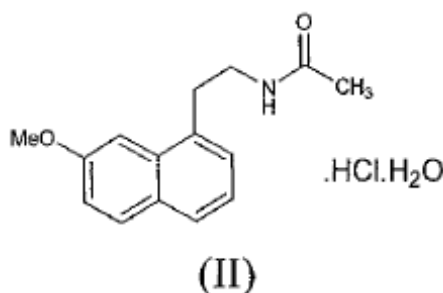
Condiciones de ensayo TGA de la presente invención:

- Modelo de instrumento: NETZSCH TG 209F1

Condiciones experimentales:

- Tipo de crisol: Al_2O_3
 Gas de barrido: N_2 20 ml/min; gas de protección: N_2 10 ml/min
 Intervalo de temperatura: temperatura ambiente ~ 300°C
 Velocidad de calentamiento: 10°C/min

El método de preparación de la forma VIII de la presente invención implica disolver el compuesto de agomelatina de fórmula (II) (agomelatina-HCl-H₂O) en ácido acético, al que se le añade después acetato de sodio, luego se añade agua gota a gota a esta mezcla de reacción y se agita a una temperatura de 7-13°C para provocar la cristalización, separándose después los cristales de la solución



- En la presente invención tal como está descrita no hay ningún requisito especial en términos de la cantidad de ácido acético a añadir, siempre que se utilice una cantidad suficiente para disolver las materias primas, pudiendo aplicarse también adecuadamente un calentamiento para facilitar la disolución.

- La relación molar entre el compuesto de agomelatina de fórmula (II) y el acetato de sodio es preferiblemente del orden de 1:1-1,5, óptimamente de 1:1-1,1.

En el método de preparación de la presente invención tal como está descrito, la relación en volumen entre el ácido acético y el agua es de 1:15-30.

- En una realización preferente del método de preparación de la forma VIII de la agomelatina en la presente invención, cuando la temperatura de la mezcla de reacción resultante llega a 12-18°C, y en particular cuando es de alrededor de 15°C, se añade agua gota a gota para provocar la cristalización.

En otra realización preferente, cuando se añade agua gota a gota a la mezcla de reacción resultante, después se agita la mezcla a una temperatura de aproximadamente 10°C. Esto se puede llevar a cabo a lo largo de un período de aproximadamente 1,5 horas para provocar la cristalización.

- 5 En otra realización preferente, después de la adición de acetato de sodio, la mezcla de reacción se calienta a 40-80°C, después se añade una cantidad apropiada, no fija, de carbono activo, seguido por agitación y filtración; dicha solución se deja después enfriar por sí sola y se añade agua gota a gota para provocar la cristalización.

La forma VIII de la agomelatina proporcionada por la presente invención puede utilizarse junto con adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables para la formulación farmacéutica.

- 10 La presente invención resulta en una nueva forma VIII de la agomelatina que presenta una mayor estabilidad en comparación con la de la forma cristalina VI y, por tanto, posee ventajas en la producción en términos de estabilidad.

- 15 De acuerdo con la solicitud de patente china CN 201010126254.X, el compuesto de agomelatina de fórmula (II) tal como se ha descrito previamente se puede producir por el siguiente método de preparación, implicando dicho método de preparación la reacción de la agomelatina con diversas formas de HCl para formar un hidrato. Los dos métodos son los siguientes: en primer lugar, se disuelve agomelatina en un disolvente orgánico que contiene agua, después de lo cual se añade gas HCl, los cristales sólidos se lavan y después se secan; o si no se añade agomelatina a un disolvente que contiene HCl y después los cristales sólidos se lavan y se secan. Si se utiliza el primer método, un exceso de HCl puede conducir a una disminución del
- 20 rendimiento, mientras que en el segundo método la cantidad de HCl presente en el disolvente se controla fácilmente. Por consiguiente, es preferible el segundo método.

Específicamente se puede añadir agomelatina a un disolvente que contiene agua, y después se añade gota a gota un disolvente que contiene HCl. A continuación, los cristales sólidos se lavan y luego se secan.

- 25 De modo similar, también es posible añadir agomelatina a un disolvente orgánico, y después se añade gota a gota una disolución acuosa que contiene HCl. Los cristales sólidos se lavan y después se secan. El contenido total de los documentos de referencia citados o mencionados en esta solicitud se ha añadido por referencia.

Descripción de las figuras

- Figura 1: muestra el diagrama de difracción de rayos X de la forma VIII en la realización 1 de la presente invención.
- 30 Figura 2: muestra el diagrama de cambio de absorción DSC de la forma VIII en la realización 1 de la presente invención.
- Figura 3: muestra el diagrama de difracción de rayos X de la forma VIII en la realización 2 de la presente invención.
- Figura 4: muestra el diagrama de cambio de absorción DSC de la forma VIII en la realización 2 de la presente invención.
- 35 Figura 5: muestra el diagrama de difracción de rayos X de la forma VIII en la realización 3 de la presente invención.
- Figura 6: muestra el diagrama de cambio de absorción DSC de la forma VIII en la realización 3 de la presente invención.
- 40 Figura 7: muestra la curva TGA del análisis termogravimétrico del producto en la realización 5 de la presente invención.

Detalles de las realizaciones

Las siguientes realizaciones describen adicionalmente la invención, pero no limitan el alcance de la misma.

Realización 1:

- 45 14 g del compuesto de agomelatina de fórmula (II) se disuelven en 55 ml de ácido acético y luego se añaden 4,5 g de acetato de sodio. Después, la mezcla se calienta a 60°C, tras lo cual se añaden 0,5 g de carbono activo. La mezcla se agita durante 2 horas y después se filtra. Luego se añade gota a gota 1 litro de agua a una temperatura de 15°C. La solución se va enturbiando gradualmente y se agita durante 1,5 horas a una temperatura de ~ 10°C, seguido por filtración, después lavado y secado de la torta de filtración a 45°C bajo vacío hasta alcanzar un peso constante, con lo que resultan 9,6 g de un sólido blanco.
- 50

(Véase el diagrama de difracción de rayos X en la Figura 1; véase el diagrama de cambio de absorción DSC en la Figura 2.)

Realización 2:

- 55 140 g del compuesto de agomelatina de fórmula (II) se disuelven en 490 ml de ácido acético y luego se añaden 60 mg de acetato de sodio. Después, la mezcla se calienta a 60°C, tras lo cual se añaden 1,4 g de carbono activo. La mezcla se agita durante 1 hora y después se filtra. Luego se añaden gota a gota 8,8 litros

de agua a una temperatura de 15°C. La solución se va enturbiando gradualmente y se agita durante 1,5 horas a una temperatura de ~ 10°C, seguido por filtración, después lavado y secado de la torta de filtración a 45°C bajo vacío hasta alcanzar un peso constante, con lo que resultan 94 g de un sólido blanco.

(Véase el diagrama de difracción de rayos X en la Figura 3; véase el diagrama de cambio de absorción DSC en la Figura 4.)

Realización 3:

66 g del compuesto de agomelatina de fórmula (II) se disuelven en 230 ml de ácido acético y luego se añaden 21 mg de acetato de sodio. Después, la mezcla se calienta a 60°C, tras lo cual se añaden 1,3 g de carbono activo. La mezcla se agita durante 1 hora y después se filtra. Luego se añaden gota a gota 6,9 litros de agua a una temperatura de 15°C. La solución se va enturbiando gradualmente y se agita durante 1,5 horas a una temperatura de ~ 10°C, seguido por filtración, después lavado y secado de la torta de filtración a 50°C bajo vacío hasta alcanzar un peso constante, con lo que resultan 49 g de un sólido blanco.

(Véase el diagrama de difracción de rayos X en la Figura 5; véase el diagrama de cambio de absorción DSC en la Figura 6.)

Realización 4:

Las formas cristalinas VI y VIII de agomelatina (obtenidas con la realización 2) se disponen en cada caso en recipientes termostáticos a una temperatura de 40°C y se almacenan durante 20 días, estudiándose la estabilidad de estas muestras utilizando el método de Cromatografía Líquida de Alta Resolución.

1. Medida de pureza de la muestra

Condiciones cromatográficas: como empaquetamiento se utiliza sílice unida químicamente a octadecil silano; una solución mixta de 10 mmol/l de tampón fosfato (ajustado a pH 7,0 con hidróxido de sodio) y acetonitrilo en una relación 2:7 en volumen actúa como la fase móvil; temperatura de columna 40°C; y longitud de onda de detección 220 nm. La pureza se mide utilizando un método de patrón interno.

En la fase móvil, las formas cristalinas VI y VIII se distribuyen en soluciones de 1 mg/ml, después se pasan 10 µl de cada una a un cromatógrafo de líquidos y se registran sus cromatogramas.

2. Ensayo de la muestra

Se utilizó el método de medición de pureza de muestras de referencia, realizándose las medidas utilizando un método de patrón externo, los resultados se pueden ver en la Tabla I.

Tabla I

Nombre de la muestra	Forma cristalina VI		Forma VIII	
	Pureza	Contenido	Pureza	Contenido
Antes de almacenamiento	99,7%	100,1%	99,8%	100,3%
Después de almacenamiento en recipientes controlados termostáticamente durante 20 días	99,6%	99,8%	99,7%	100,1%

3. Medida de la solubilidad en agua

Para determinar la solubilidad en agua se utilizó el método de HPLC, realizándose las medidas utilizando un método de patrón externo. Los resultados se muestran en la Tabla II.

Tabla II

Nombre de la muestra	Forma cristalina VI	Forma VIII
Solubilidad (mg/ml)	0,336	0,335

4. Determinación de la estabilidad cristalina

Medida utilizando el método de evaluación de estabilidad de la farmacopea:

1) Ensayo de factores de influencia (exposición durante 10 días): alta temperatura (60°C), iluminación (4.500 lx), alta humedad (92,5% HR, 25°C).

2) Ensayos acelerados (sellado herméticamente durante 6 meses): temperatura 30°C, humedad 65% HR.

3) Ensayos a largo plazo (sellado herméticamente durante 12 meses): temperatura 25°C, humedad 60% HR.

Tabla III

Nombre de la muestra		Forma cristalina VI	Forma VIII
Factor de influencia	Alta temperatura	x*	√*
	Iluminación	√	√
	Alta humedad	√	√
Ensayos acelerados		√	√
Ensayos a largo plazo (6 meses)		√	√
Ensayos a largo plazo (9 meses)		√	√
Ensayos a largo plazo (12 meses)		x	√
*: √ - estable; x - inestable			

- 5 Tal como se puede ver en los resultados de ensayo, la forma VIII de la agomelatina de la presente invención ofrece claramente una mayor estabilidad bajo alta temperatura y una solubilidad comparable en comparación con la forma cristalina VI. Su método de preparación ofrece una buena reproducibilidad. Además, presenta valiosas propiedades en la formulación farmacéutica.

5. Estudio de la preparación y estabilidad de las composiciones farmacéuticas (forma cristalina, pureza y contenido)

1.000 cápsulas prescritas (dosis: 25 mg)	
Forma VIII	25 mg
Lactosa	71,2 mg
Estearato de magnesio	1,3 mg
Ácido esteárico	1,3 mg
Almidón (almidón 1500)	19,5 mg
Almidón de carboximetilo sodio (CMS-Na)	6,5 mg

- 10 Sometido al método de evaluación de estabilidad de la farmacopea y al ensayo de factores de influencia (10 días de exposición): alta temperatura (60°C), iluminación (4.500 lx), alta humedad (92,5% HR, 25°C); ensayos acelerados (sellado herméticamente durante 6 meses): temperatura 30°C, humedad 65% HR; ensayos a largo plazo (sellado herméticamente durante 12 meses): temperatura 25°C, humedad 60% HR. Los resultados de evaluación demuestran que, bajo las condiciones arriba indicadas, ni la forma cristalina, ni la pureza ni el contenido del producto experimentaron ningún cambio.

Por consiguiente, los resultados de ensayo de los ingredientes farmacéuticos y cápsulas de este producto muestran que la forma VIII tiene un gran potencial en la producción farmacéutica.

Realización 5: Compuesto de agomelatina de la fórmula (II)

- 20 10 g de agomelatina se añaden a 100 ml de una solución de acetato de etilo. A una temperatura de 10°C se añaden lentamente gota a gota 4,6 g de una disolución acuosa de HCl (36%). A continuación, la mezcla se agita durante 1 hora, después se filtra y el sólido resultante se lava dos veces en 10 ml de acetato de etilo, después se seca a una temperatura de 40°C para obtener 10,2 g de un sólido blanco de la forma II; pureza: 99,8%, rendimiento 88,7%.

Análisis elemental de Cl:

- 25 Valor calculado teóricamente: contenido de Cl 11,91% en peso
Valor medido: contenido de Cl 11,86% en peso

Determinación del contenido de agua de cristalización del compuesto de agomelatina de fórmula (II):

Contenido de agua de cristalización teórico calculado de $C_{15}H_{17}NO_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ del 6,06% en peso.

5.1 Método de Fisher (*Farmacopea China*, edición 2010, apéndice VIII M)

- 30 El producto resultante de la realización 5 se midió de acuerdo con el método de Fischer tal como se menciona más arriba, y el contenido de agua de cristalización registrado fue del 6,15% en peso.

5.2 Análisis termogravimétrico (*Farmacopea China*, edición 2010, apéndice VIII Q)

- 35 El producto resultante de la realización 5 se midió de acuerdo con el análisis termogravimétrico tal como se menciona más arriba, y la pérdida de agua de cristalización registrada fue del 6,67% en peso, es decir, el contenido de agua de cristalización del producto original era del 6,67% en peso. Para la curva TGA, véase la Figura 7.

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina mixta de agomelatina cuyo diagrama de difracción de rayos X tiene los siguientes valores del ángulo de Bragg 2θ :

20°
9,493
9,809
10,815
11,171
11,879
12,770
13,811
14,939
15,315
16,085
17,544
18,491
19,065
19,538
19,774
20,801
21,156
21,807
22,499
23,032
23,780
24,610
25,419
27,075
31,931

- 5 incluyendo cristales cuyos ángulos de difracción de pico están dentro de $2\theta \pm 0,2^\circ$ de los valores arriba indicados.

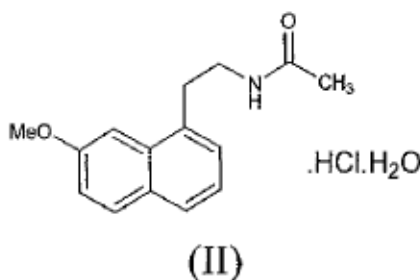
2. Forma cristalina mixta de agomelatina cuyo diagrama de difracción de rayos X tiene los siguientes valores de distancia cristalina interplanar d , ángulo de Bragg 2θ e intensidad relativa:

20°	d (Å)	Intensidad relativa (I%)
9,493	9,3085	12,86
9,809	9,0096	15,62
10,815	8,1735	13,10
11,171	7,9141	17,53
11,879	7,4439	64,67
12,770	6,9264	17,90
13,811	6,4065	17,10
14,939	5,9255	12,14
15,315	5,7808	10,48
16,085	5,5057	19,89
17,544	5,0510	48,47
18,491	4,7943	66,41
19,065	4,6512	24,02
19,538	4,5398	99,39
19,774	4,4861	100,00
20,801	4,2668	50,35
21,156	4,1961	30,66
21,807	4,0722	37,31
22,499	3,9486	22,63
23,032	3,8583	31,18
23,780	3,7387	39,67
24,610	3,6144	21,02
25,419	3,5011	30,30
27,075	3,2906	14,67

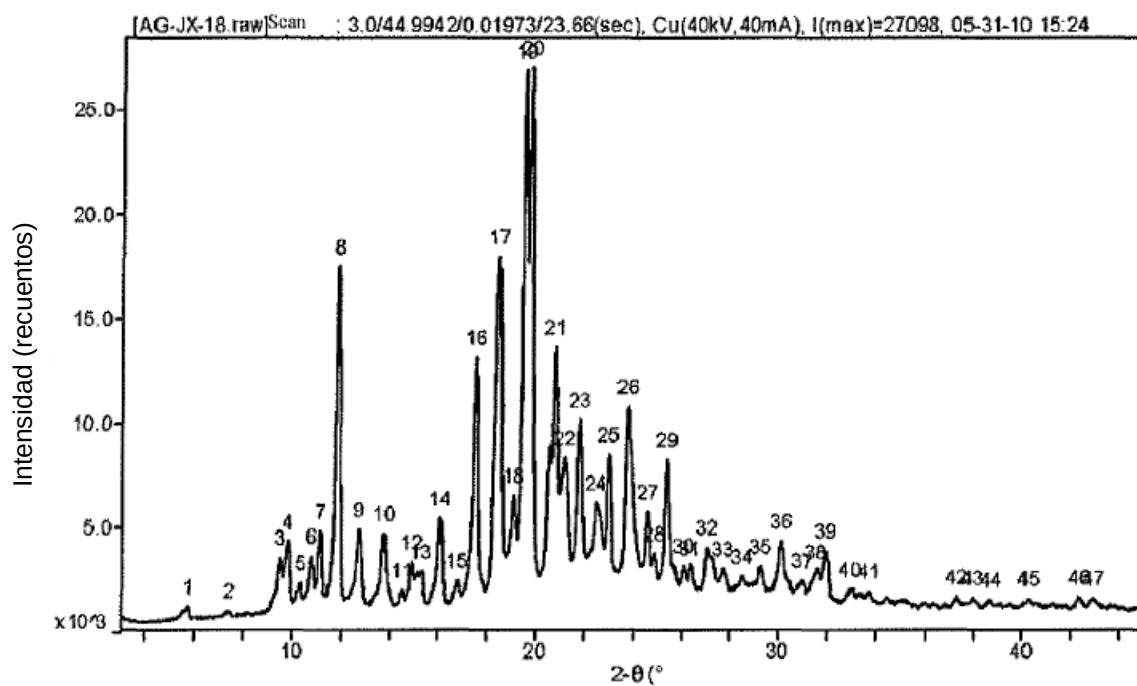
$2\theta^\circ$	$d \text{ (\AA)}$	Intensidad relativa (%)
31,931	2,8004	14,14

incluyendo cristales cuyos ángulos de difracción de pico están dentro de $2\theta \pm 0,2^\circ$ de los valores arriba indicados.

3. Forma cristalina mixta de agomelatina según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada por: su diagrama de cambio de absorción DSC, siendo el intervalo del valor de aparición de 97-98°C, no siendo el área de pico endotérmico inferior al 90%, y siendo la relación preferible del 95-99%.
4. Método de preparación para la forma cristalina mixta de agomelatina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde se disuelven compuestos de agomelatina de fórmula (II) en ácido acético, al que se añade después acetato de sodio, luego se añade agua gota a gota a esta mezcla de reacción y se agita a una temperatura de 7-13°C para provocar la cristalización, separándose después los cristales de la solución



5. Método de preparación según la reivindicación 4, donde la relación molar entre los compuestos de agomelatina de fórmula (II) y acetato de sodio es del orden de 1:1-1,5, óptimamente de 1:1-1,1.
6. Método de preparación según la reivindicación 4 o 5, donde la relación en volumen entre el ácido acético y el agua es de 1:15-30.
7. Método de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 4-6, donde, cuando la temperatura de la mezcla de reacción resultante llega a 12-18°C, y en particular cuando es de alrededor de 15°C, se añade agua gota a gota para provocar la cristalización.
8. Método de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 4-7, donde se añade agua gota a gota a la mezcla de reacción resultante, que después se agita a una temperatura de 10°C para provocar la cristalización.
9. Método de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 4-8, donde después de la adición de acetato de sodio, la mezcla de reacción se calienta a 40-80°C; dicha solución se deja después enfriar por sí sola y se añade agua gota a gota para provocar la cristalización.
10. Composición farmacéutica que incluye la forma cristalina mixta de la agomelatina según cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, utilizada en la preparación de un medicamento, siendo utilizado dicho medicamento para tratar enfermedades del sistema melatoninérgico.
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, utilizada en la preparación de un medicamento, siendo utilizado dicho medicamento para tratar trastornos del sueño, estrés, ansiedad, trastorno afectivo estacional, depresión severa, enfermedades cardiovasculares, enfermedades del sistema digestivo, insomnio y fatiga producidos por desfases horarios, esquizofrenia, fobias o depresión.
13. Utilización farmacéutica de la forma mixta de agomelatina según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, refiriéndose dicha utilización farmacéutica al tratamiento de enfermedades del sistema melatoninérgico.
14. Utilización farmacéutica de la forma cristalina mixta de agomelatina según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, refiriéndose dicha utilización farmacéutica al tratamiento de trastornos del sueño, estrés, ansiedad, trastorno afectivo estacional, depresión severa, enfermedades cardiovasculares, enfermedades del sistema digestivo, insomnio y fatiga producidos por desfases horarios, esquizofrenia, fobias o depresión.



#	2θ°	d(Å)	I%
1	5.745	15.3710	4.21
2	7.419	11.9051	3.50
3	9.493	9.3085	12.86
4	9.809	9.0096	15.62
5	10.334	8.5529	8.31
6	10.815	8.1735	13.10
7	11.171	7.9141	17.53
8	11.879	7.4439	64.67
9	12.770	6.9264	17.90
10	13.811	6.4065	17.10
11	14.528	6.0921	7.06
12	14.939	5.9255	12.14
13	15.315	5.7808	10.48
14	16.085	5.5057	19.89
15	16.757	5.2865	8.76
16	17.544	5.0510	48.47
17	18.491	4.7943	66.41
18	19.065	4.6512	24.02

ES 2 626 030 T3

19	19.538	4.5398	99.39
20	19.774	4.4861	100.00
21	20.801	4.2668	50.35
22	21.156	4.1961	30.66
23	21.807	4.0722	37.31
24	22.499	3.9486	22.63
25	23.032	3.8583	31.18
26	23.780	3.7387	39.67
27	24.610	3.6144	21.02
28	24.902	3.5727	13.70
29	25.419	3.5011	30.30
30	26.088	3.4129	11.53
31	26.314	3.3840	11.06
32	27.075	3.2906	14.67
33	27.727	3.2147	10.88
34	28.476	3.1319	9.51
35	29.245	3.0512	11.40
36	30.133	2.9633	15.80
37	30.980	2.8841	8.84
38	31.538	2.8344	10.43
39	31.931	2.8004	14.14
40	32.957	2.7156	7.30
41	33.728	2.6552	6.93
42	37.320	2.4075	5.95
43	37.952	2.3688	5.80
44	38.716	2.3239	5.41
45	40.277	2.2373	5.57
46	42.371	2.1314	5.82
47	42.941	2.1045	5.65

Figura 1

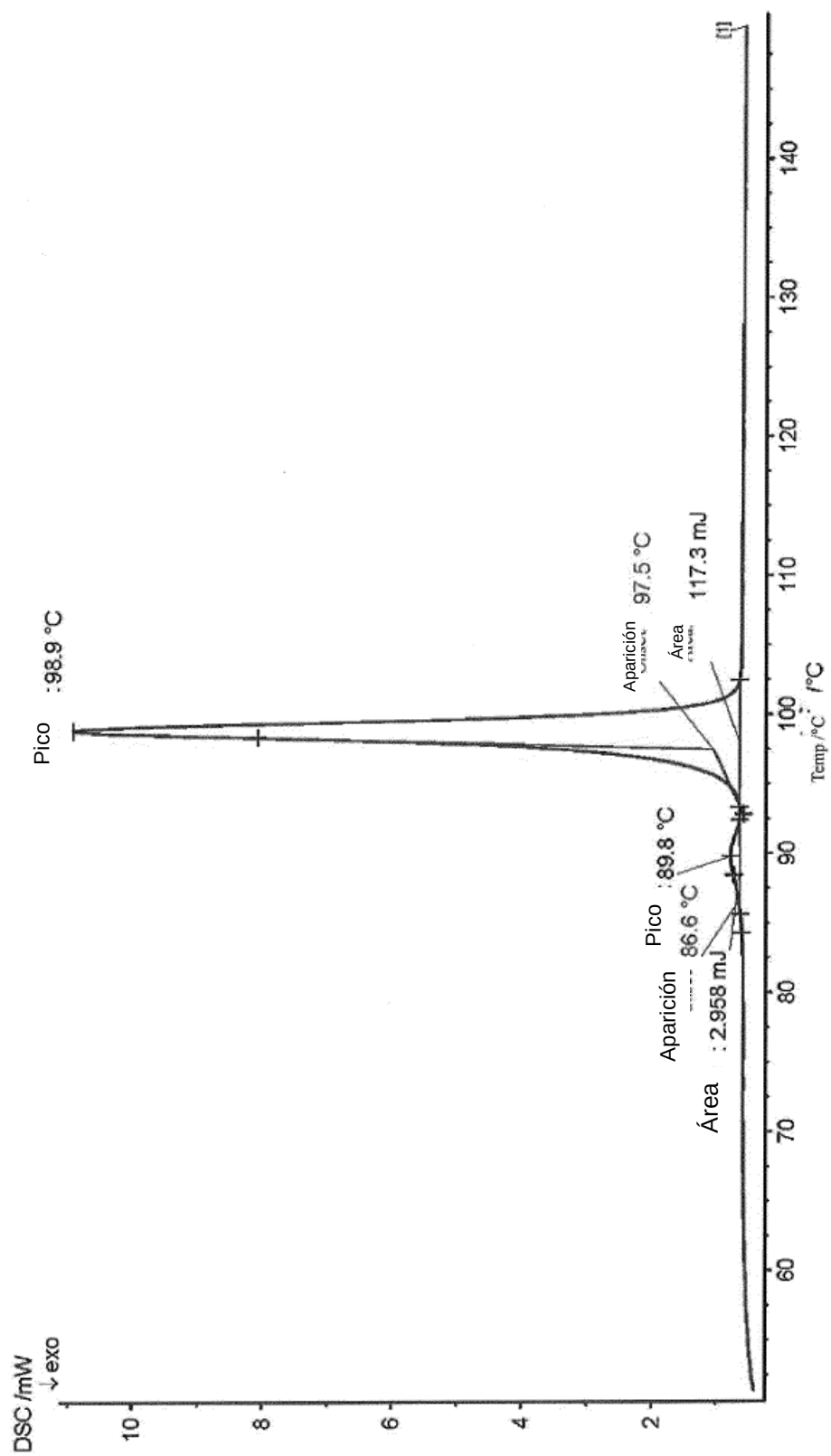
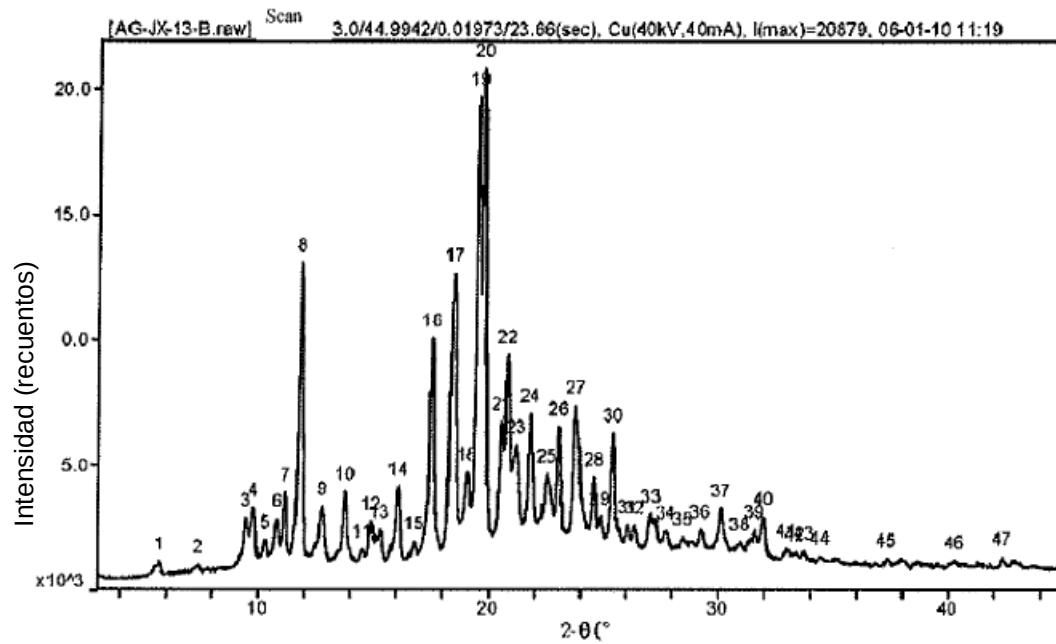


Figura 2



#	2 θ °	d(Å)	I%
1	5.725	15.4242	3.13
2	7.417	11.9086	0.84
3	9.455	9.3465	7.99
4	9.807	9.0114	11.32
5	10.301	8.5803	1.22
6	10.814	8.1741	5.16
7	11.185	7.9041	8.06
8	11.842	7.4673	39.01
9	12.768	6.9276	9.58
10	13.774	6.4237	10.99
11	14.543	6.0858	1.81
12	14.919	5.9333	8.26
13	15.296	5.7880	8.46
14	16.100	5.5004	11.28
15	16.789	5.2763	1.24
16	17.525	5.0565	33.51
17	18.490	4.7946	47.46
18	19.064	4.6514	19.29
19	19.535	4.5403	100.00
20	19.754	4.4905	95.42
21	20.544	4.3195	35.37

22	20.799	4.2671	34.99
23	21.174	4.1924	27.95
24	21.788	4.0758	15.59
25	22.536	3.9422	12.41
26	23.031	3.8584	12.68
27	23.779	3.7387	26.24
28	24.608	3.6146	5.87
29	24.869	3.5773	0.39
30	25.418	3.5013	14.32
31	26.068	3.4155	2.10
32	26.381	3.3756	2.57
33	27.093	3.2885	8.95
34	27.765	3.2104	4.05
35	28.478	3.1317	2.64
36	29.228	3.0529	3.49
37	30.114	2.9651	7.38
38	30.947	2.8872	0.59
39	31.574	2.8312	6.62
40	31.968	2.7972	6.07
41	32.978	2.7138	3.19
42	33.335	2.6856	3.05
43	33.746	2.6538	2.54
44	34.458	2.6006	1.42
45	37.317	2.4077	1.85
46	40.278	2.2372	1.51
47	42.369	2.1316	1.54

Figura 3

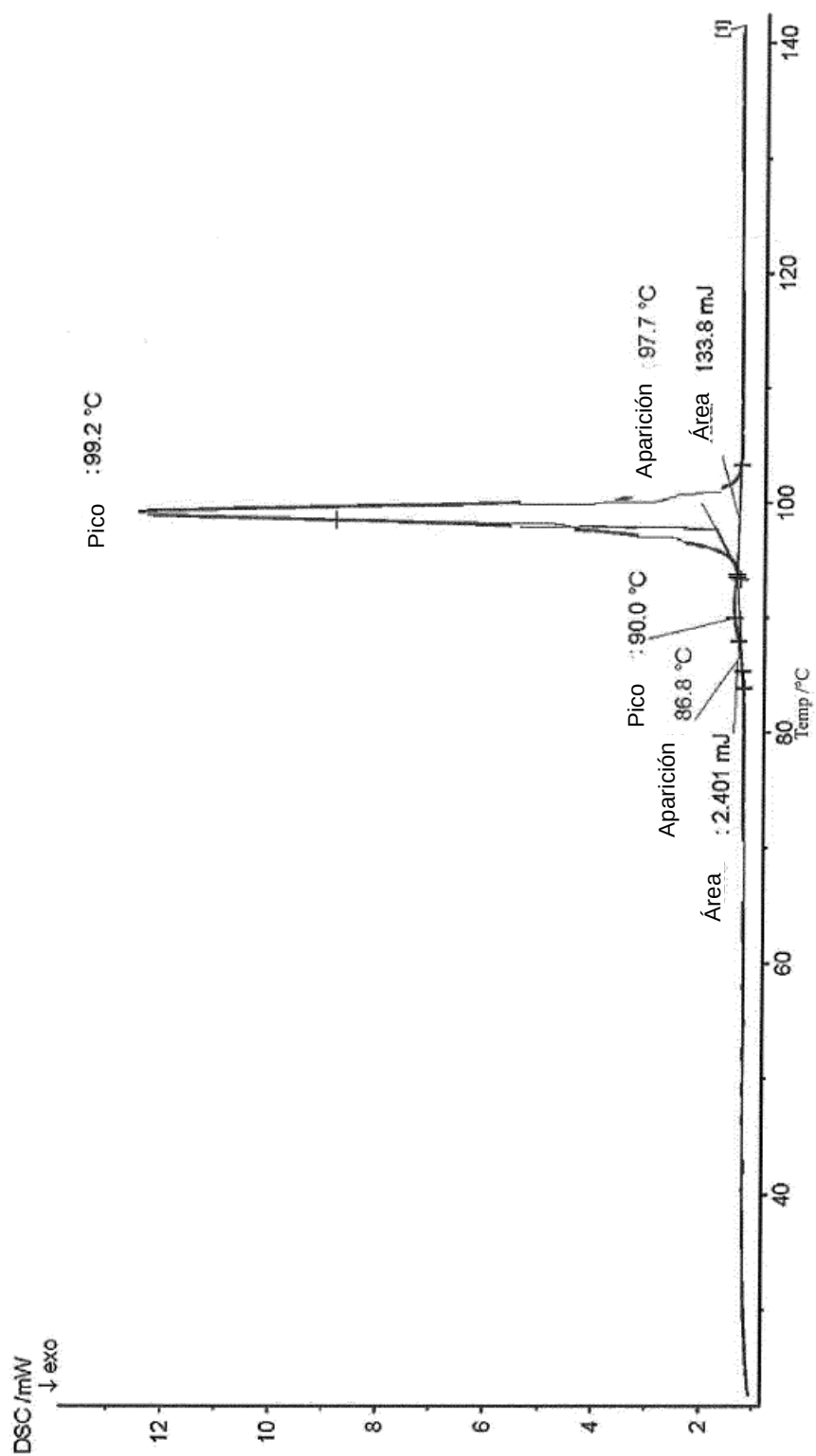
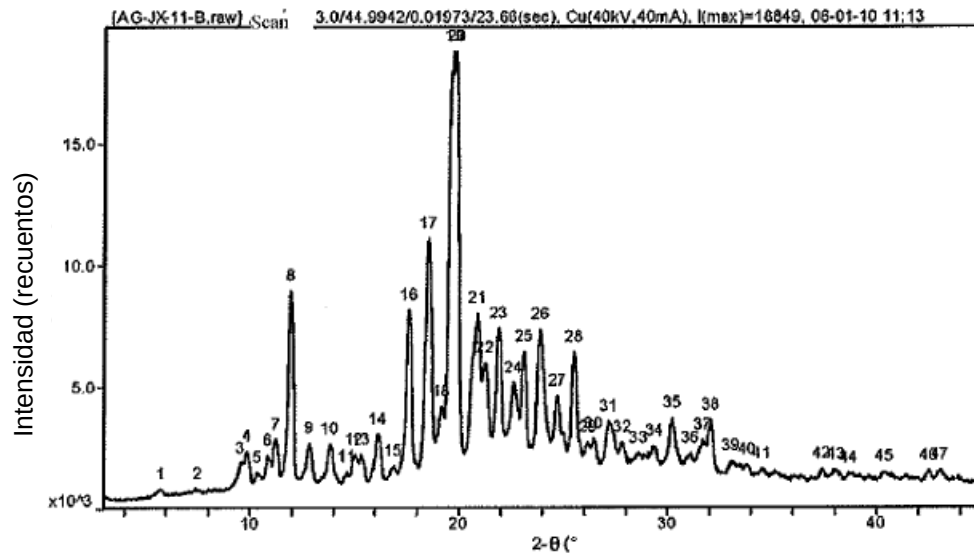


Figura 4



#	2 θ °	d(Å)	I%
1	5.743	15.3756	0.75
2	7.484	11.8022	0.36
3	9.533	9.2694	2.64
4	9.847	8.9751	4.93
5	10.342	8.5464	0.36
6	10.837	8.1573	2.65
7	11.229	7.8736	4.32
8	11.900	7.4306	16.35
9	12.828	6.8950	3.76
10	13.835	6.3955	4.15
11	14.643	6.0445	1.03
12	14.999	5.9018	4.38
13	15.334	5.7735	4.73
14	16.124	5.4924	4.44
15	16.875	5.2497	0.64
16	17.603	5.0340	16.39
17	18.531	4.7840	21.68
18	19.163	4.6277	11.81
19	19.714	4.4995	72.29
20	19.833	4.4728	100.00
21	20.879	4.2510	24.08

22	21.234	4.1807	18.63
23	21.886	4.0578	9.06
24	22.616	3.9283	8.99
25	23.129	3.8424	8.11
26	23.898	3.7204	12.89
27	24.708	3.6003	4.42
28	25.498	3.4905	8.82
29	26.205	3.3979	2.16
30	26.464	3.3652	2.19
31	27.175	3.2787	5.93
32	27.843	3.2016	2.48
33	28.613	3.1171	1.91
34	29.383	3.0372	2.36
35	30.232	2.9538	4.84
36	31.076	2.8755	0.54
37	31.674	2.8226	7.86
38	32.067	2.7888	7.17
39	33.056	2.7076	2.86
40	33.824	2.6479	1.76
41	34.555	2.5935	0.59
42	37.397	2.4027	1.20
43	38.085	2.3608	1.34
44	38.679	2.3260	0.90
45	40.397	2.2310	1.06
46	42.487	2.1259	0.95
47	43.020	2.1008	1.38

Figura 5

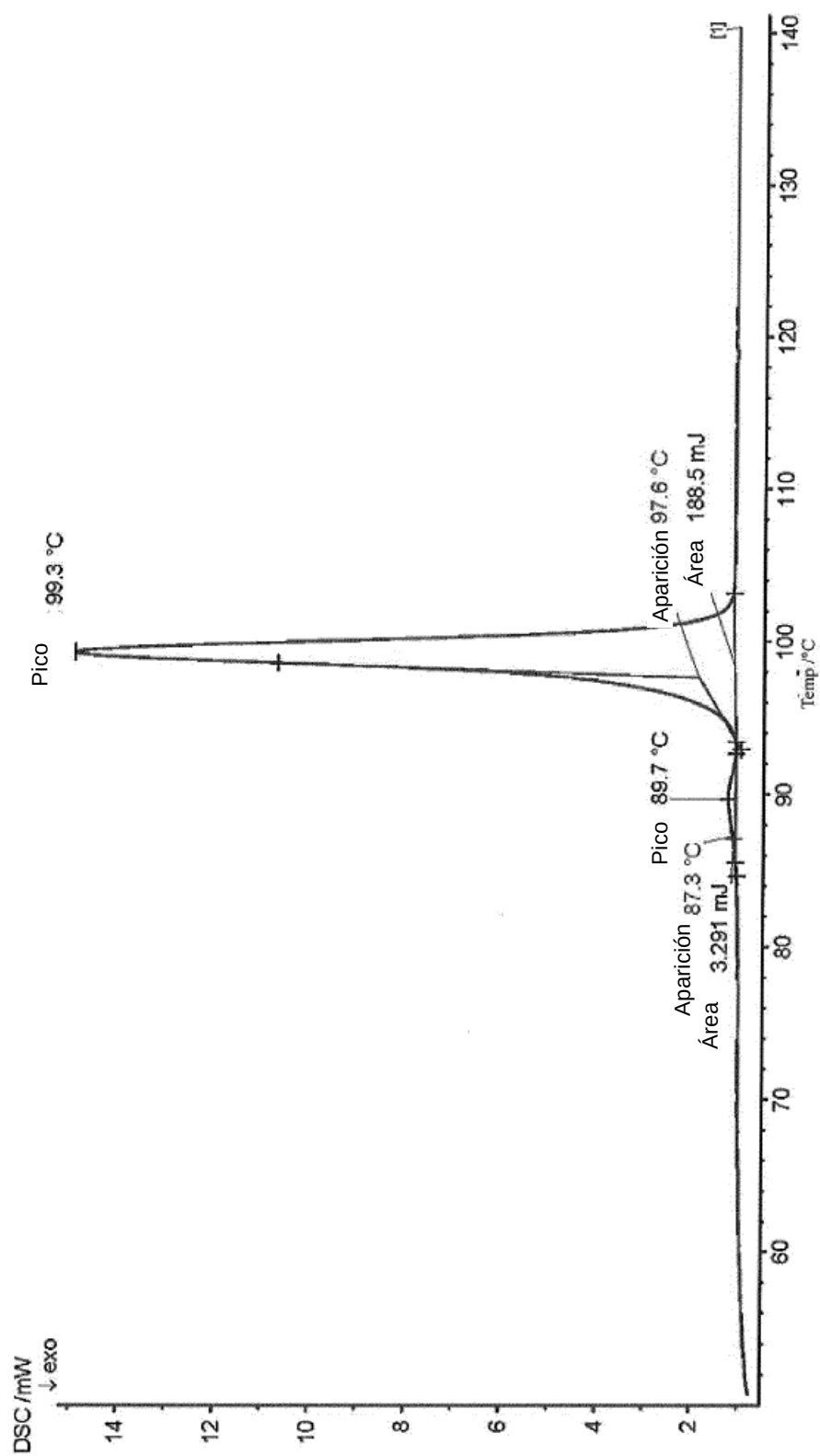


Figura 6

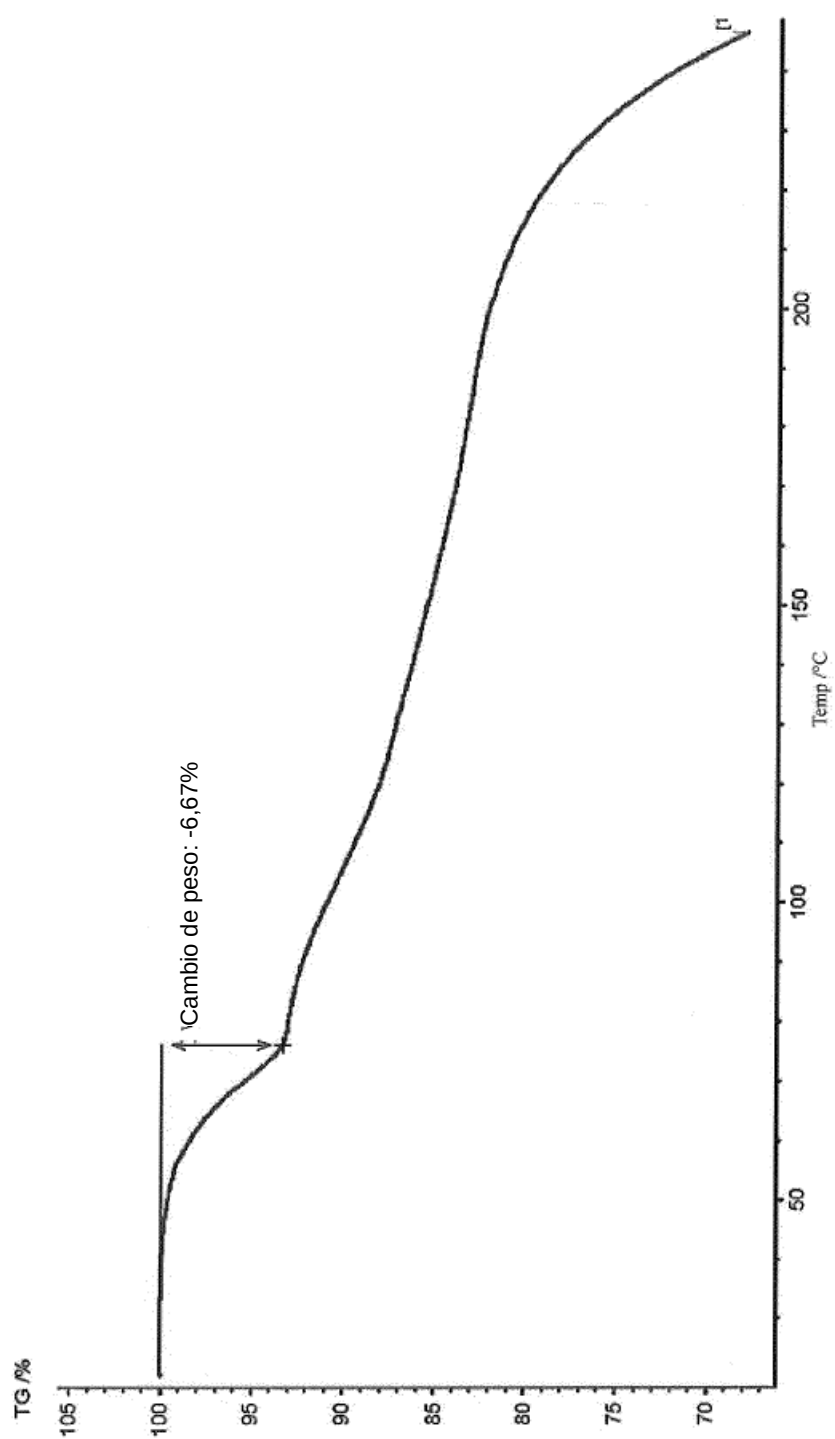


Figura 7