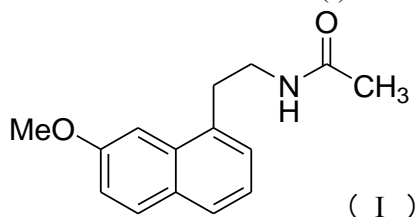


Invenția se referă la o formă cristalină mixtă VIII a agomelatinei N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamidă, la un procedeu de preparare, aplicarea acesteia și la o compoziție farmaceutică care o conține.

Agomelatina, cu denumirea chimică N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamidă și cea comercială Valdoxan, are următoarea structură chimică (I):



Ea are un efect dublu, acționând nu doar ca un agonist al receptorilor sistemului melatonergic, ci și ca un antagonist al receptorului 5HT_{2C}. Proprietățile sale indică faptul că ea este activă în sistemul nervos central, îndeosebi în tratamentul depresiei majore, tulburărilor afective sezoniere, tulburărilor de somn, patologiilor cardiovasculare, patologiilor sistemului digestiv, insomniei și oboselii provocate de diferențele de fus orar, dereglărilor poftei de mâncare și obezității. Agomelatina este primul antidepressiv melatonergic, fiind eficientă în tratamentul depresiei și ameliorarea parametrilor somnului, totodată nu afectează funcțiile sexuale.

Prepararea și utilizarea terapeutică a agomelatinei a fost descrisă în brevetul european EP 0 447 285 [1].

Având în vedere valoarea farmaceutică a compusului menționat, este important de a obține o formă cristalină extrem de pură, cu o reproductibilitate bună și avantajoasă în prepararea farmaceutică și suficient de stabilă pentru păstrarea pe termen lung fără a avea cerințe specifice în ce privește temperatura, lumina, umiditatea sau nivelul de oxigen.

Brevetele CN200510071611.6, CN200610108396.7, CN200610108394.8, CN200610108395.2, CN200910047329.2, CN200910245029.5 [2-7] au făcut publice diverse forme cristaline ale agomelatinei, precum și procedeele de preparare.

Printre acestea, în CN200910047329.2, forma cristalină VI dezvăluită public, obținută prin procedeul recristalizării din acid acetic și apă, posedă o solubilitate superioară în comparație cu majoritatea formelor cristaline existente dezvăluite public, având astfel valoare unică în ce privește proprietățile sale în tehnologia de preparare a produselor farmaceutice. Cu toate acestea, atunci când forma cristalină VI este plasată în condiții extreme (temperatură înaltă de 60°C) timp de 10 zile, poate avea loc tranziția cristalelor în cantități mici.

Cercetătorii și-au concentrat atenția asupra căutării unei forme cristaline sau cristaline mixte care ar avea o stabilitate mai mare fără a compromite solubilitatea.

În mod avantajos, explorând diverse procedee de preparare și comparând stabilitatea, a fost găsită o formă cristalină mixtă care, atunci când este plasată în condiții extreme, oferă o stabilitate superioară în comparație cu forma cristalină VI. Cristalul mixt menționat atinge o stabilitate mai mare fără a compromite solubilitatea excelentă a formei cristaline VI. Acesta oferă o reproductibilitate excelentă, iar în condiții extreme, stabilitate în procesul său de preparare, sporind astfel considerabil fezabilitatea tehnologiei de preparare a produselor farmaceutice.

Scopul prezentei invenții este de a oferi o formă cristalină mixtă a agomelatinei, forma VIII, precum și un procedeu de preparare a ei. Fiind comparată cu forma cristalină VI, forma menționată VIII oferă o stabilitate mai mare la temperatură înaltă. Totodată, ea prezintă proprietăți valoroase în tehnologia de preparare a produselor farmaceutice.

Forma cristalină mixtă VIII a agomelatinei din invenția prezentă poate fi utilizată în tratamentul bolilor sistemului melatonergic, tulburărilor de somn, stresului, anxietății, tulburărilor afective sezoniere, depresiei majore, patologiilor cardiovasculare, patologiilor sistemului digestiv, insomniei și oboselii provocate de diferențele de fus orar, schizofreniei, fobiilor și depresiei.

Prezenta invenție are, de asemenea, ca scop elaborarea unui procedeu de preparare a formei VIII a agomelatinei, care este simplu în realizare și asigură o reproductibilitate bună.

Un alt scop al prezentei invenții este de a oferi o compoziție farmaceutică, care include forma cristalină mixtă VIII a agomelatinei din prezenta invenție, precum și adjuvanți sau excipienți acceptabili farmaceutic.

Compoziția farmaceutică menționată poate fi configurată pentru a fi utilizată în diverse moduri de aplicare, în special atunci când este administrată pe cale orală sau prin injectare.

Conform naturii sau gradului de severitate al bolii, tratamentul poate fi administrat într-o doză regulată conform vârstei și greutateii pacientului. Doza poate varia între 0,1 mg și 1 g pe zi, fiind administrată doar o singură dată sau de câteva ori.

Următoarele exemple de diagrame de difracție a razelor X a formei cristaline VIII a agomelatinei din prezenta invenție folosesc distanța interplanară d în cristale, unghiul Bragg 2Θ și intensitatea relativă I (%) pentru a indica:

$2\Theta^\circ$	d (Å)	Intensitatea relativă, 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

La utilizarea difracției razelor X pentru măsurarea cristalizării în prezenta invenție, uneori din cauza echipamentului de măsurare sau a condițiilor de testare, punctele maxime măsurate indică deviații ușoare în măsurare; îndeosebi, spre exemplu, poate fi o deviere de circa $\pm 0,2$ în măsurarea valorii 2Θ ; chiar dacă se folosește un echipament extrem de exact, se poate observa o deviere de circa $\pm 0,1$. Ca rezultat, această deviere trebuie luată în considerare în timpul determinării fiecărei structuri cristaline.

Condițiile testării XRD (difracția razelor X) a formei VIII a agomelatinei din prezenta invenție

Modelul instrumentului: difractometru de raze X Bruker D8 ADVANCE

Parametrii experimentului

Detector: detector LynxEye

Sursa de lumină: $\text{CuK}\alpha$ 40 kV 40 mA

Monocromator: disc de filtru din Ni

Valoarea deviației: 1°

Valoarea deviației L.O.: 1,0 mm

Proba: proba LynxEye

Metoda de scanare: scanare continuă Θ - Θ

Intervalul de scanare: 3° - 45°

Lungimea etapei: $0,02^\circ$

Viteza de scanare: $8,0^\circ/\text{min}$

Timpul de scanare: 5 min

Temperatura de scanare: temperatura camerei

Condițiile testării diagramei de modificare în absorbție DSC (calorimetria diferențială) a formei menționate VIII a agomelatinei din prezenta invenție

Modelul instrumentului: NETZSCH DSC 204F1

Condițiile experimentale

Tipul creuzetului: Creuzet standard din aluminiu (perforat)

Gaz de protecție: azot cu puritatea înaltă 20 ml/min

Gaz pentru purjare: azot cu puritatea înaltă 60 ml/min

Viteza de încălzire: $10^\circ\text{C}/\text{min}$

Intervalul de temperatură: temperatura camerei $\sim 140^\circ\text{C}$

Valoarea de plecare a punctului maxim endotermic al diagramei de modificare în absorbție DSC din prezenta invenție se caracterizează prin: intervalul valorii de plecare de $97\dots 98^\circ\text{C}$, suprafața maximă endotermică de cel puțin 90%, cu raportul preferabil de $95\dots 99\%$.

Atunci când se folosește calorimetria diferențială (DSC) pentru măsurarea cristalelor din prezenta invenție, uneori din cauza echipamentului de măsurare sau a condițiilor de testare, punctele maxime măsurate indică deviații ușoare în măsurare; îndeosebi, spre exemplu, poate fi o deviere de circa $\pm 1^\circ\text{C}$ în măsurarea valorii de plecare, chiar dacă se folosește un echipament extrem de exact, se poate observa o deviere de circa $\pm 0,5^\circ\text{C}$. Ca rezultat, această deviere trebuie luată în considerare în timpul determinării fiecărei structuri cristaline.

Condițiile testării TGA (termogravimetrice) din prezenta invenție

Modelul instrumentului: NETZSCH TG 209F1

Condițiile experimentale

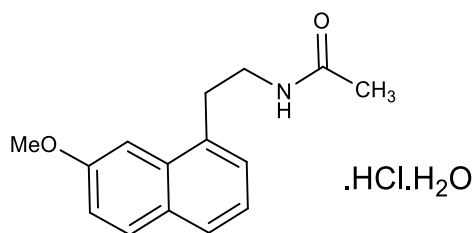
Tipul creuzetului: Al_2O_3

Gaz pentru purjare: N_2 20 ml/min; gaz de protecție: N_2 10 ml/min

Intervalul de temperatură: temperatura camerei ~300°C

Viteza de încălzire: 10°C/min

Procedul de preparare a formei cristaline VIII din prezenta invenție implică dizolvarea compușilor agomelatinei cu formula (II) (Agomelatina-HCl-H₂O) în acid acetic, la care se adaugă ulterior acetat de sodiu, apoi la acest amestec al reacției se adaugă apă prin picurare și se agită la o temperatură de 7...13°C pentru a provoca cristalizarea, cristalele fiind apoi separate din soluție.



(II)

După cum s-a descris, în prezenta invenție nu sunt cerințe speciale cu privire la cantitatea acidului acetic care urmează să fie adăugată, fiind utilizată o cantitate suficientă pentru dizolvarea materiilor prime, iar încălzirea poate, de asemenea, fi aplicată în modul potrivit pentru facilitarea dizolvării.

Raportul molar dintre compușii agomelatinei cu formula (II) și acetatul de sodiu este, de preferință, în următoarea ordine 1:(1...1,5), cel optimal fiind 1:(1...1,1).

În procedul de preparare din prezenta invenție după cum s-a descris, raportul dintre volumul acidului acetic și apă este de 1: (15...30).

Într-o variantă preferențială de executare a procedului de preparare a formei cristaline VIII a agomelatinei din prezenta invenție, atunci când temperatura amestecului rezultat al reacției atinge 12...18°C, și în special circa 15°C, se adaugă apă prin picurare pentru a provoca cristalizarea.

Într-o altă variantă preferențială de executare, după ce la amestecul rezultat al reacției se adaugă apă prin picurare, are loc agitația la o temperatură de circa 10°C. Aceasta se poate efectua pe o perioadă de circa 1,5 ore pentru a provoca cristalizarea.

Într-o altă variantă preferențială de executare, după adăugarea acetatului de sodiu, amestecul reacției este încălzit până la 40...80°C, apoi se adaugă o cantitate corespunzătoare, care nu este fixată, de carbon activat, urmată de agitare și filtrare; soluția menționată este apoi lăsată să se răcească de sine stătător, ulterior se adaugă apă prin picurare pentru a provoca cristalizarea.

Forma cristalină VIII a agomelatinei oferită de prezenta invenție poate fi utilizată împreună cu adjuvanți sau excipienți acceptabili farmaceutic pentru prepararea produselor farmaceutice.

Prezenta invenție are ca rezultat o formă nouă VIII a agomelatinei, cu o stabilitate mai mare în comparație cu cea a formei cristaline VI, prezentând astfel avantaje în producere cu privire la stabilitate.

Conform cererii de brevet CN 201010126254.X, compusul agomelatinei cu formula (II), după cum s-a descris anterior, poate fi produs prin intermediul următorului procedeu de preparare, care implică intrarea agomelatinei în reacție cu diverse forme de HCl pentru a forma un hidrat. Cele două procedee sunt realizate după cum urmează: agomelatina este mai întâi dizolvată într-un solvent organic ce conține apă, după care se adaugă gaz HCl, cristalele solide sunt spălate și apoi uscate; sau agomelatina este adăugată la un solvent care conține HCl, iar cristalele solide sunt apoi spălate și uscate. La aplicarea primului procedeu, o supraabundență de HCl poate duce la o micșorare a randamentului, în timp ce în al doilea procedeu cantitatea de HCl prezentă în solvent este controlată ușor. De aceea este preferabil al doilea procedeu.

În mod specific, agomelatina poate fi adăugată la un solvent organic ce conține apă, urmată de adăugarea prin picurare a unui solvent care conține HCl. Cristalele solide sunt ulterior spălate și uscate.

De asemenea, este posibil de a adăuga agomelatina la un solvent organic, urmată de adăugarea prin picurare a unei soluții apoase care conține HCl. Cristalele solide sunt ulterior spălate și apoi uscate. Conținutul deplin al documentelor citate sau menționate în prezenta cerere a fost adus ca referință.

Invenția se explică prin desenele din fig. 1-7, care reprezintă:

- fig. 1, diagrama difracției razelor X a formei a VIII-a în varianta 1 de executare a prezentei invenții;
- fig. 2, diagrama modificării în absorbție DSC a formei a VIII-a în varianta 1 de executare a prezentei invenții;
- fig. 3, diagrama difracției razelor X a formei a VIII-a în varianta 2 de executare a prezentei invenții;
- fig. 4, diagrama modificării în absorbție DSC a formei a VIII-a în varianta 2 de executare a prezentei invenții;
- fig. 5, diagrama difracției razelor X a formei a VIII-a în varianta 3 de executare a prezentei invenții;
- fig. 6, diagrama modificării în absorbție DSC a formei a VIII-a în varianta 3 de executare a prezentei invenții;
- fig. 7, curba analizei termogravimetrice TGA a produsului în varianta 5 de executare a prezentei invenții.

Descrierea detaliată a variantelor de executare

Următoarele variante de executare descriu în continuare prezenta invenție, însă nu limitează întinderea acesteia.

Varianta 1 de executare

Se dizolvă 14 g de compus al agomelatinei cu formula (II) în 55 mL de acid acetic, la care se adaugă 4,5 g de acetat de sodiu; amestecul este apoi încălzit până la 60°C, după care se adaugă 0,5 g de carbon activat. Se agită timp de 2 ore, după care amestecul este filtrat; la temperatura de 15°C se adaugă apoi 1 L de apă prin picurare. Soluția devine treptat turbure, la temperatura de ~10°C se efectuează agitarea timp de 1,5 ore, urmată de filtrarea, apoi spălarea și uscarea turtei de filtrare la 45°C în vid până la atingerea greutății constante, obținându-se 9,6 g de substanță solidă de culoare albă.

(A se vedea fig. 1 pentru diagrama difracției razelor X; a se vedea fig. 2 pentru diagrama modificării în absorbție DSC)

Varianta 2 de executare

Se dizolvă 140 g de compus al agomelatinei cu formula (II) în 490 mL de acid acetic, la care se adaugă 60 g de acetat de sodiu; amestecul este apoi încălzit până la 60°C, după care se adaugă 1,4 g de carbon activat. Se agită timp de o oră, după care amestecul este filtrat; la temperatura de 15°C se adaugă 8,8 L de apă prin picurare. Soluția devine treptat turbure, la temperatura de ~10°C se efectuează agitarea timp de 1,5 ore, urmată de filtrarea, apoi spălarea și uscarea turtei de filtrare la 45°C în vid până la atingerea greutății constante, obținându-se 94 g de substanță solidă de culoare albă.

(A se vedea fig. 3 pentru diagrama difracției razelor X; a se vedea fig. 4 pentru diagrama modificării în absorbție DSC)

Varianta 3 de executare

Se dizolvă 66 g de compus al agomelatinei cu formula (II) în 230 mL de acid acetic, la care se adaugă 21 g de acetat de sodiu; amestecul este apoi încălzit până la 60°C, după care se adaugă 1,3 g de carbon activat. Se agită timp de o oră, după care amestecul este filtrat; la temperatura de 15°C se adaugă apoi 6,9 L de apă prin picurare. Soluția devine treptat turbure, la temperatura de ~10°C se efectuează agitarea timp de 1,5 ore, urmată de filtrarea, apoi spălarea și uscarea turtei de filtrare la 50°C în vid până la atingerea greutății constante, obținându-se 49 g de substanță solidă de culoare albă.

(A se vedea fig. 5 pentru diagrama difracției razelor X; a se vedea fig. 6 pentru diagrama modificării în absorbție DSC)

Varianta 4 de executare

Formele cristaline VI și VIII ale agomelatinei (obținute prin intermediul variantei 2 de executare) sunt fiecare plasate în recipiente termostatică la o temperatură de 40°C și păstrate timp de 20 zile, stabilitatea acestor probe fiind studiată cu ajutorul metodei cromatografiei în fază lichidă de înaltă performanță.

1. Măsurarea purității probei

Condițiile cromatografice: siliciu legat chimic cu octadecil silan este utilizat în calitate de ambalaj; o soluție mixtă de tampon fosfat de 10 mmol/L (ajustată până la pH 7,0 cu hidroxid de sodiu) și acetonitril în raport de 2:7 după volum acționează în calitate de fază mobilă; temperatura coloanei 40°C; lungimea de undă a detecției de 220 nm. Puritatea este măsurată cu ajutorul unui procedeu standard intern.

În fază mobilă, formele cristaline VI și VIII sunt distribuite în soluții de 1mg/mL, 10μL de fiecare soluție, fiind apoi trecute într-un cromatograf lichid, cu înregistrarea cromatogramelor acestora.

2. Prelevarea probei

A fost folosit procedeu de măsurare a purității probei de referință, măsurările fiind făcute cu ajutorul unui procedeu standard extern. Rezultatele sunt prezentate în tabelul I.

Tabelul I

Denumirea probei	Forma cristalină VI		Forma VIII	
	Puritate (%)	Conținut (%)	Puritate (%)	Conținut (%)
Înainte de păstrare	99,7	100,1	99,8	100,3
După păstrare în recipiente controlate termostatic timp de 20 de zile	99,6	99,8	99,7	100,1

3. Măsurarea solubilității în apă

A fost folosită metoda HPLC pentru a determina solubilitatea în apă, măsurările fiind făcute cu ajutorul unui procedeu standard extern. Rezultatele sunt prezentate în tabelul II.

Tabelul II

Denumirea probei	Forma cristalină VI	Forma VIII
Solubilitate (mg/mL)	0,336	0,335

4. Determinarea stabilității cristaline

A fost măsurată cu ajutorul procedurii de evaluare a stabilității farmaceutice:

- 1) testarea factorului influențabil (expunere timp de 10 zile): temperatură înaltă (60°C), iluminare (4500 lx), umiditate înaltă (92,5% RH, 25°C),
 2) testare accelerată (sigilat ermetic timp de 6 luni): temperatură 30°C, umiditate 65% RH,
 3) testare pe termen lung (sigilat ermetic timp de 12 luni): temperatură 25°C, umiditate 60% RH.

Tabelul III

Denumirea probei		Forma cristalină VI	Forma cristalină VIII
Factorul influențabil	Temperatură înaltă	x*	√*
	Iluminare	√	√
	Umiditate înaltă	√	√
Testare accelerată			√
Testare pe termen lung (6 luni)			√
Testare pe termen lung (9 luni)			√
Testare pe termen lung (12 luni)			√
*: √- stabil; ×- instabil			

După cum se poate vedea din rezultatele testărilor, forma VIII a agomelatinei din prezenta invenție oferă în mod clar o stabilitate mai mare la temperatură înaltă și solubilitate comparabilă față de forma cristalină VI. Procedul de preparare oferă o reproductibilitate bună. Totodată, forma VIII a agomelatinei prezintă proprietăți valoroase în prepararea produselor farmaceutice.

5. Studiu referitor la prepararea și stabilitatea compozițiilor farmaceutice (forma cristalină, puritate și conținut)

1000 capsule prescrise (doză: 25 mg)	
Forma VIII	25 mg
Lactoză	71,2 mg
Stearat de magneziu	1,3 mg
Acid stearic	1,3 mg
Amidon (Starch 1500)	19,5 mg
Amidon carboximetil de sodiu (CMS-Na)	6,5 mg

Produsul a fost supus procedului de evaluare a stabilității farmaceutice și testării factorului influențabil (expunere timp de 10 zile): temperatură înaltă (60°C), iluminare (4500 lx), umiditate înaltă (92,5% RH, 25°C); testare accelerată (sigilat ermetic timp de 6 luni): temperatura 30°C, umiditatea 65% RH; testare pe termen lung (sigilat ermetic timp de 12 luni): temperatura 25°C, umiditatea 60% RH. Rezultatele evaluării demonstrează că în condițiile sus-menționate nici forma cristalină, nici puritatea și nici conținutul produsului nu au suferit careva schimbări.

În consecință, rezultatele testării ingredientelor farmaceutice și ale capsulelor produsului dat indică că forma VIII are un potențial mare în producerea farmaceutică.

Varianta 5 de executare

Compusul agomelatinei cu formula (II)

Se adaugă 10 g de agomelatină la o soluție de 100 mL de acetat de etil. La temperatura de 10°C se adaugă lent prin picurare 4,6 g de o soluție apoasă de HCl (36%). Se agită timp de o oră, apoi se filtrează și substanța solidă rezultată este spălată de două ori în 10 mL de acetat de etil și uscată la temperatura de 40°C pentru a obține 10,2 g de substanță solidă albă de forma II; puritatea: 99,8%, randament: 88,7%.

Analiza elementară a Cl

Valoarea teoretic calculată: conținut Cl - 11,91% mas.

Valoarea măsurată: conținut Cl - 11,86% mas.

Determinarea conținutului apei de cristalizare în compusul agomelatinei cu formula (II):

Conținutul teoretic calculat al apei de cristalizare a $C_{15}H_{17}NO_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ este de 6,06% mas.

5.1. Metoda Fischer (Farmacopeea chinezească Ediția 2010, anexa VIII M)

Produsul obținut din varianta 5 de executare a fost măsurat conform metodei Fischer sus-menționate, conținutul înregistrat al apei de cristalizare a fost de: 6,15% mas.

5.2. Analiza termogravimetrică (Farmacopeea chinezească Ediția 2010, anexa VIII Q)

Produsul obținut din varianta 5 de executare a fost măsurat conform analizei termogravimetrice sus-menționate, pierderea înregistrată a apei de cristalizare a fost de: 6,67% mas., adică conținutul apei de cristalizare a produsului inițial a fost de: 6,67% mas. Pentru curba TGA, faceți referință la fig. 7.