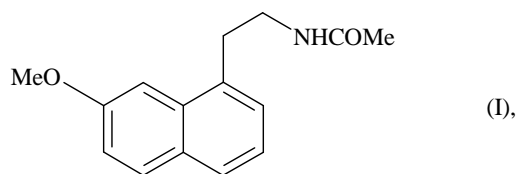


Prezenta invenție se referă la cocristale noi de agomelatină, sau N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamidă cu formula (I):



la un procedeu de preparare a lor și la compoziții farmaceutice care le conțin.

Agomelatina, sau N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, posedă proprietăți farmacologice valoroase.

Ea posedă, în realitate, o caracteristică dublă de a fi, pe de o parte, un agonist al receptorilor sistemului melatoninergic și, pe de altă parte, un antagonist al receptorului 5-HT_{2C}. Aceste proprietăți îi asigură activitatea în sistemul nervos central și, în mod mai special, în tratamentul depresiei majore, tulburărilor afective sezoniere, tulburărilor de somn, patologiilor cardiovasculare, patologiilor sistemului digestiv, insomniei și oboselei provocate de diferențele de fus orar, dereglărilor poftei de mâncare și obezității.

Agomelatina, prepararea și utilizarea sa în terapeutică au fost descrise în brevetul european EP 0 447 285.

Având în vedere valoarea farmaceutică a compusului dat, au fost efectuate numeroase lucrări de cercetare care au făcut posibilă izolarea diverselor forme polimorfe prezentând avantaje variate, în special în ce privește puritatea, stabilitatea, reproductibilitatea și caracteristicile tehnologiei de preparare, etc., ceea ce permite păstrarea de-a lungul unei perioade extinse de timp fără condiții speciale privind temperatura, lumina, umiditatea sau nivelele de oxigen.

Pe lângă aceasta, ca în cazul unui ingredient activ destinat administrării umane, este foarte important de a putea controla viteza sa de dizolvare, cu scopul de a contribui la difuzia rapidă sau, din contra, lentă.

Solicitantul a elaborat în prezent cocristale noi de agomelatină care fac posibilă modificarea vitezei de dizolvare a ingredientului activ. Cocristalele conform invenției au o viteză de dizolvare care este accelerată sau încetinită în comparație cu forma disponibilă pe piață descrisă în brevetul EP 1 564 202 și comercializată sub marca Valdoxan®. Aceste cocristale noi, având un profil modificat de dizolvare, prin urmare, permit examinarea noilor tehnologii de preparare a substanțelor farmaceutice în funcție de utilizarea solicitată.

Un cocrystal reprezintă un complex cristalin care este compus, cel puțin, din două molecule neutre, legate împreună într-o rețea cristalină prin intermediul interacțiunilor necovalente. Principala diferență dintre solvați și cocristale se referă la starea fizică a componentilor puri: dacă unul din componenți este lichid la temperatura mediului înconjurător, atunci complexul molecular reprezintă un solvat; dacă toți componenții sunt solizi la temperatura mediului înconjurător, atunci complexul se desemnează prin termenul „cocrystal”. Diferența majoră dintre un solvat și un cocrystal constă în stabilitatea mult mai mare a cocrystalului în comparație cu solvatul. Un cocrystal se caracterizează prin procedeul, cu ajutorul căruia acesta este obținut, și printr-o structură tridimensională ordonată care este demonstrată, spre exemplu, prin diagramele de difracție a razelor X. Este imposibil de a ști în prealabil dacă cei doi componenți vor fi în stare să formeze un cocrystal cu o structură tridimensională specifică sau pur și simplu vor produce o juxtapunere a două prafuri. Această structură tridimensională specifică are o legătură directă cu viteza de dizolvare a unității structurale formate în acest mod.

Invenția se referă în mod mai specific la cocristale noi formate din agomelatină, pe de o parte, și un acid organic, pe de altă parte. Cocristalele conform invenției conțin acizi organici care sunt în stare solidă la temperatura mediului înconjurător.

Acizii organici conform invenției sunt acizi liniari sau ramificați ce conțin de la 2 până la 10 atomi de carbon. Ei posedă una sau mai multe funcții acide COOH și, mai preferabil, una, două sau trei funcții acide. Pe lângă funcția acidă, ei mai pot avea una sau mai multe funcții cetonice, una sau mai multe funcții hidroxi și/sau una sau mai multe legături nesaturate.

Printre acizii organici care constituie componenți ai cocristalelor conform invenției, pot fi menționați, în calitate de exemplu și fără limitare, acidul parahidroxibenzoic, acidul citric, acidul oxalic, acidul galic, acidul maleic, acidul malonic, acidul glutaric, acidul glicolic, acidul cetoglutaric, etc.

Proporția acidului organic utilizat în raport cu agomelatina variază de la 0,25 până la 4 echivalenți molari, de preferință de la 0,5 până la 2 echivalenți molari.

În mod mai specific, invenția se referă la următoarele cocristale: agomelatină/acid parahidroxibenzoic (2/1) și (1/2); agomelatină/acid citric (1/1); agomelatină/acid oxalic (2/1); agomelatină/acid galic (2/1); agomelatină/acid maleic (1/1); agomelatină/acid malonic (1/1); agomelatină/acid glutaric (1/1); agomelatină/acid glicolic (1/1); agomelatină/acid cetoglutaric (1/1).

Invenția se referă, de asemenea, la un procedeu de obținere a cocristalelor de agomelatină și acizi organici, în care:

- cei doi componenți sunt amestecați într-un solvent organic în proporții dorite (1 echivalent de agomelatină la 0,25 până la 4 echivalenți molari de acid organic);
- soluția obținută este agitată și opțional este încălzită la o temperatură nu mai mare de punctul de fierbere al solventului selectat;

- amestecul este răcit prin agitare, și cocristalul se precipită natural sau se precipită după absorbția în cel de-al doilea solvent;
- precipitatul obținut este filtrat și uscat.

În procedeul conform invenției, solventul utilizat este, de preferință, un alcool cum ar fi, de exemplu, metanol sau tert-butanol; un eter cum ar fi, de exemplu, eter diizopropilic sau eter metil tert-butil; sau o hidrocarbură aromatică cum ar fi, de exemplu, toluen. Când se utilizează al doilea solvent pentru accelerarea precipitării cocristalului, este ales în mod avantajos benzonitril.

Un procedeu alternativ cuprinde co-fărâmișarea celor doi componenți ai co-cristalului. Co-fărâmișarea este, de preferință, efectuată într-un vas din oțel. O variantă a acestui procedeu include adăugarea unui solvent organic în timpul fărâmișării; în acest caz, co-cristalul obținut este ulterior uscat. Printre solvenții folosiți, pot fi menționați, în mod mai specific, alcoolii cum ar fi, de exemplu, etanol sau eterii cum ar fi, de exemplu, eter diizopropilic.

Fărâmișarea este efectuată în mod avantajos cu utilizarea bilelor inoxidabile. Fărâmișarea este efectuată cu utilizarea vibrațiilor, de preferință a vibrațiilor cu o frecvență de la 20 până la 30 Hz. Vibrațiile sunt aplicate pe parcursul unei perioade ce poate varia de la 15 minute până la 3 ore.

Un alt procedeu alternativ cuprinde amestecarea a două soluții, care conțin fiecare din componenți, și înghețarea rapidă a amestecului obținut la o temperatură foarte joasă, și ulterior, la aceeași temperatură joasă, uscarea cocristalului obținut în acest mod. Cei doi componenți sunt amestecați în mod avantajos într-un solvent organic sau apos-organic. Înghețarea și uscarea se efectuează, de preferință, între -40°C și -60°C , și mai preferabil la -40°C .

Un alt procedeu avantajos conform invenției cuprinde amestecarea prafurilor de agomelatină și de acidul în cauză într-un mixer și apoi extrudarea prin extruziune în mixere cu doi melci fără matriță cu scopul de a obține un produs solid granular direct la orificiul de ieșire al extruderului. De preferință, profilul folosit al melcului reprezintă un profil cu capacitate înaltă de forfecare, folosind opțional elemente de amestecare ceea ce permite îmbunătățirea contactului de suprafață între cei doi componenți. Parametrul L/D al melcului poate varia între 10 și 40 și viteza de rotație între 10 și 200 de rotații pe minut. Temperatura folosită variază între 40 și 100°C .

În procedeele de preparare a cocristalelor conform invenției se poate de folosit un compus cu formula (I) care a fost obținut cu ajutorul oricărui procedeu, în special cu ajutorul procedurii descris în EP 1 564 202.

Cocristalele conform invenției demonstrează proprietăți care sunt foarte valoroase în ce privește stabilitatea și dizolvarea – doi parametri esențiali în industria farmaceutică. Dizolvarea ingredientelor active reprezintă o caracteristică importantă care poate determina viteza de absorbție a lor în organismul uman. Aceasta este o etapă importantă în procesul de eliberare, care are un impact major asupra activității unui medicament. În realitate, pentru a pătrunde prin membranele biologice sau pentru a fi absorbit, ingredientul activ trebuie să fie dispersat în stare moleculară în mediu apos (altfel spus, să fie dizolvat) în porțiunea de absorbție. Viteza de dizolvare a ingredientului activ este reglată de caracteristicile sale fizico-chimice și, de asemenea, de condițiile mediului de absorbție. Prin urmare, este important de a avea la dispoziție forme cu o viteză modificată de dizolvare a ingredientului activ, ceea ce permite obținerea mai rapidă, sau mai puțin rapidă, a dizolvării ingredientului activ, în funcție de utilizarea solicitată: o formă cu dizolvare îmbunătățită pentru utilizarea în preparatele farmaceutice cu eliberare imediată, și o formă cu dizolvare mai puțin rapidă pentru utilizarea în preparatele farmaceutice cu eliberare întârziată sau amânată. Cocristalele conform invenției îndeplinesc cerința dată, deoarece este posibil de a modifica viteza de dizolvare a agomelatinei și de a stimula sau reduce dizolvarea ei până la 2 ori în raport cu forma comercializată în prezent în produsul farmaceutic Valdoxan®. În mod mai specific, cocristalele conform invenției permit modificarea vitezei de dizolvare a ingredientului activ în comparație cu viteza de dizolvare a formei comercializate în prezent în produsul farmaceutic Valdoxan® cu cel puțin 25% în condiții neutre (pH 6,8) sau acide (0,01N HCl). În consecință, este posibil de a utiliza cocristalele conform invenției în elaborarea formelor farmaceutice cu eliberare imediată, în care viteza de dizolvare este îmbunătățită în raport cu forma disponibilă în prezent pe piață și, de asemenea, a formelor cu eliberare amânată în care viteza de dizolvare este încetinită.

Formele farmaceutice ce conțin cocristale conform invenției vor fi folosite pentru activitatea lor în sistemul nervos central și în microcirculație, în tratamentul stresului, tulburărilor de somn, tulburărilor de anxietate și în special tulburărilor de anxietate generalizată, tulburărilor obsesiv-compulsive, tulburărilor de dispoziție și în special tulburărilor bipolare, depresiei majore, tulburărilor afective sezoniere, patologiilor cardiovasculare, patologiilor sistemului digestiv, insomniei și oboselii provocate de diferențele de fus orar, schizofreniei, atacurilor de panică, melancoliei, dereglărilor poftei de mâncare, obezității, insomniei, durerii, tulburărilor psihotice, epilepsiei, diabetului, bolii Parkinson, demenței senile, diverselor tulburări asociate cu îmbătrânirea normală sau patologică, migrenei, pierderii memoriei, bolii Alzheimer, și de asemenea în cazul tulburărilor circulației cerebrale. În alt domeniu de activitate, va fi posibil de folosit cocristalele conform invenției în disfuncțiile sexuale, în calitate de inhibitori ai ovulației și imunomodulatori și în tratamentul formelor de cancer.

Cocristalele conform invenției vor fi folosite, de preferință, în tratamentul depresiei majore, tulburării afective sezoniere, tulburărilor de somn, tulburărilor de anxietate, tulburărilor de dispoziție, patologiilor cardiovasculare, patologiilor sistemului digestiv, insomniei și oboselii provocate de diferențele de fus orar, dereglărilor poftei de mâncare și obezității.

Invenția se referă, de asemenea, la compoziții farmaceutice care conțin în calitate de ingredient activ un cocristal conform invenției împreună cu unul sau mai mulți excipienți potriviți, inerti, netoxici. Printre compozițiile farmaceutice conform invenției pot fi menționate, în mod mai specific, acelea care sunt potrivite pentru administrarea orală, parenterală (intravenoasă sau subcutanată) sau nazală, pastile sau drajeuri, granule, pastile

sublinguale, capsule, tablete, supozitoare, creme, unguente, geluri dermice, preparate injectabile, suspensii de băut și gume de mestecat.

Doza utilă poate varia în funcție de natura și gravitatea tulburării, modul de administrare, vârsta și greutatea pacientului. Doza variază de la 0,1 mg până la 1 g de agomelatină pe zi în una sau mai multe administrări.

Exemplele prezentate mai jos ilustrează invenția, însă nu o limitează în niciun mod.

Exemplul 1: Cocristal de agomelatină/acid citric (1/1)

Procedura A

3 g de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamidă și 2.6 g de acid citric sunt introduse într-o butelie cu volumul de 100 ml. 30 ml de MeOH sunt adăugate și soluția este amestecată timp de 20 de ore la temperatura mediului înconjurător. În urma evaporării până la uscare, rășina de culoare albă obținută este absorbită în 30 ml de benzonitril care este adăugat în porții de 3 ml. Suspensia obținută este amestecată până la transformarea completă a rășinii în cristale. După filtrare, și spălare cu 20 ml de benzonitril, substanța solidă obținută este uscată în vid la temperatura mediului înconjurător. Se caracterizează prin punctul său de topire și prin următoarea diagramă de difracție a razelor X pe pulbere, măsurată cu ajutorul unui difractometru Panalytical Xpert Pro MPD (anticatod din cupru) și prezentată în formă de distanța interplanară d , unghiul Bragg 2 teta (exprimat în $^{\circ}+0,2$) și intensitatea relativă (exprimată în procente cu referire la cea mai intensă linie):

2-teta ($^{\circ}$) exp.	d (Å) exp.	Intensitatea (%)
5,2156	16,94412	68,95
10,4436	8,47079	6,74
11,6034	7,62656	14,07
12,2434	7,2293	30,56
12,4588	7,10477	10,78
13,7638	6,43394	15,73
15,4174	5,74741	16,17
15,5925	5,68326	19,78
17,0703	5,19444	100
17,7473	4,99777	16,62
19,3834	4,57946	94,32
19,7762	4,48938	17,46
20,6894	4,29325	36,51
20,9759	4,23524	16,96
21,8985	4,05886	28,16
22,8106	3,89859	41,15
23,1664	3,83951	10,48
24,0776	3,69623	18,91
24,2435	3,6713	7,06
24,7742	3,59385	13,06
25,0152	3,55977	6,18
25,2672	3,52484	13,34
25,581	3,48231	5,37
26,3081	3,38769	16,92
26,5266	3,36028	17,15
27,0632	3,29486	6,91
27,2996	3,26687	30,63
27,8968	3,19827	8,39
28,7066	3,10986	7,1
29,6523	3,0128	9,86
31,4888	2,84116	17,44
34,4996	2,59979	5,96
35,0074	2,56324	5,71

Unghiurile Bragg 2 teta (exprimate în $^{\circ}+0,2$) caracteristice diagramei de difracție a razelor X pe pulbere: 5,21 $^{\circ}$, 12,24 $^{\circ}$, 17,07 $^{\circ}$, 19,38 $^{\circ}$, 20,69 $^{\circ}$, 21,90 $^{\circ}$, 22,81 $^{\circ}$, 27,30 $^{\circ}$.

Punctul de topire: 126-129 $^{\circ}$ C

Procedura B

316,59 g de agomelatină și 250 g de acid citric monohidrat sunt amestecate într-un mixer de tip Turbula timp de 10 minute. Amestecul este apoi extrudat prin extruziune în mixere cu doi melci fără matrită cu scopul de a obține un produs solid granular direct la orificiul de ieșire al extruderului. Se folosește un profil al melcului cu capacitate înaltă de forfecare, împreună cu elemente de amestecare cu scopul îmbunătățirii contactului de suprafață între cei doi componenți. Parametrul L/D al melcului folosit este de 19. Viteza de rotație a melcilor este de 50 rotații pe

minut pentru o viteză de încărcare măsurată la 300 g/h. Temperatura de extruziune este de 55°C. Cocristalul obținut se caracterizează prin diagrama de difracție a razelor X pe pulbere, care este aceeași ca și cea obținută în Procedura A.

Exemplul 2: Cocristal de agomelatină/acid galic (2/1)

O soluție de 300,6 mg de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamidă în 15 ml de tert-butanol este adăugată lent la o soluție de 106 mg de acid galic în 35 ml de apă într-o butelie cu volumul de 250 ml. Amestecul este agitat timp de 10 minute și ulterior soluția este înghețată la -40°C și uscată la aceeași temperatură timp de 2 zile pentru a obține produsul indicat în denumire, care se caracterizează prin punctul său de topire și prin următoarea diagramă de difracție a razelor X pe pulbere, măsurată cu ajutorul unui difractometru Panalytical Xpert Pro MPD (anticatod din cupru) și prezentată în formă de distanța interplanară d, unghiul Bragg 2 teta (exprimat în °+0,2) și intensitatea relativă (exprimată în procente cu referire la cea mai intensă linie):

2-Teta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensitatea (%)
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
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

Unghiurile Bragg 2 teta (exprimate în °+0,2) caracteristice diagramei de difracție a razelor X pe pulbere: 14,47°, 17,68°, 19,82°, 22,33°, 23,93°.

Punctul de topire: 108-110°C

Exemplul 3: Cocristal de agomelatină/acid maleic (1/1)

1 g de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamidă și 482 mg de acid maleic sunt introduse într-un vas inoxidabil cu volumul de 25 ml. Două bile din oțel inoxidabil cu diametrul de 12 mm sunt adăugate și vasul este închis. Timp de 60 minute se aplică vibrații cu frecvența de 30 Hz pentru a obține produsul indicat în denumire, care se caracterizează prin punctul său de topire și prin următoarea diagramă de difracție a razelor X pe pulbere, măsurată cu ajutorul unui difractometru Panalytical Xpert Pro MPD (anticatod din cupru) și prezentată în formă de distanța interplanară d, unghiul Bragg 2 teta (exprimat în °+0,2) și intensitatea relativă (exprimată în procente cu referire la cea mai intensă linie):

2-Teta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensitatea (%)
8,5443	10,34036	13,27
11,3006	7,82375	41,61
15,4031	5,74794	37,77
15,5752	5,68481	5,97
17,1135	5,17711	17,72
17,2840	5,12642	21,02
17,5446	5,05086	5,98
17,9818	4,92905	13,71
18,7041	4,74029	17,45
21,7442	4,08392	11,17

22,8692	3,88551	10,99
23,9084	3,71893	19,53
24,2950	3,66062	100
25,4494	3,49712	19,43
26,1055	3,4107	5,75
26,2070	3,39772	17,23
26,4841	3,36279	5,79
27,2254	3,27288	9,35
30,0238	2,9739	6,06
30,2591	2,95131	8,82

Unghiurile Bragg 2 teta (exprimate în °+0,2) caracteristice diagramei de difracție a razelor X pe pulbere: 11,30°, 15,40°, 17,28°, 24,29°.

Punctul de topire: 73-75°C

Exemplul 4: Cocristal de agomelatină/acid malonic (1/1)

O soluție de 300 mg de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamidă în 15 ml de tert-butanol este adăugată lent la o soluție de 129 mg de acid malonic în 35 ml de apă într-o butelie cu volumul de 250 ml. Amestecul este agitat timp de 30 minute și ulterior soluția este înghețată la -40°C și uscată la aceeași temperatură timp de 2 zile pentru a obține produsul indicat în denumire, care se caracterizează prin punctul său de topire și prin următoarea diagramă de difracție a razelor X pe pulbere, măsurată cu ajutorul unui difractometru Panalytical Xpert Pro MPD (anticatod din cupru) și prezentată în formă de distanța interplanară d, unghiul Bragg 2 teta (exprimat în °+0,2) și intensitatea relativă (exprimată în procente cu referire la cea mai intensă linie):

2-Teta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensitatea (%)
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
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

Unghiurile Bragg 2 teta (exprimate în °+0,2) caracteristice diagramei de difracție a razelor X pe pulbere: 10,47°, 11,95°, 14,78°, 16,05°, 22,32°, 24,50°, 25,05°, 25,24°, 27,38°, 27,91°.

Punctul de topire: 67-68°C

Exemplul 5: Cocristal de agomelatină/acid parahidroxibenzoic (2/1)

1 g de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamidă și 283,8 mg de acid parahidroxibenzoic sunt introduse într-un vas inoxidabil cu volumul de 25 ml. Două bile din oțel inoxidabil cu diametrul de 12 mm sunt adăugate și vasul este închis. Sunt adăugate 200 μl de eter izopropilic. Timp de 60 minute se aplică vibrații cu frecvența de 30 Hz pentru a obține produsul indicat în denumire, care se caracterizează prin punctul său de topire și prin următoarea diagramă de difracție a razelor X pe pulbere, măsurată cu ajutorul unui difractometru Panalytical Xpert Pro MPD (anticatod din

cupru) și prezentată în formă de distanța interplanară d , unghiul Bragg 2 teta (exprimat în $^{\circ}+0,2$) și intensitatea relativă (exprimată în procente cu referire la cea mai intensă linie):

2-Teta ($^{\circ}$) exp.	d (Å) exp.	Intensitatea (%)
10,6835	8,28111	11,39
11,9471	7,40793	8,16
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

Unghiurile Bragg 2 teta (exprimate în $^{\circ}+0,2$) caracteristice diagramei de difracție a razelor X pe pulbere: 13,16 $^{\circ}$, 14,91 $^{\circ}$, 17,37 $^{\circ}$, 18,39 $^{\circ}$, 18,93 $^{\circ}$, 19,04 $^{\circ}$, 19,65 $^{\circ}$, 19,96 $^{\circ}$, 20,25 $^{\circ}$, 21,49 $^{\circ}$, 25,00 $^{\circ}$.

Punctul de topire: 93-95 $^{\circ}$ C

Exemplul 6: Cocrystal de agomelatină/acid parahidroxibenzoic (1/2)

1 g de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamidă și 1,14 g de acid parahidroxibenzoic sunt introduse într-un vas inoxidabil cu volumul de 25 ml împreună cu 250 μ l de eter diizopropilic. Două bile din oțel inoxidabil cu diametrul de 12 mm sunt adăugate și vasul este închis. Timp de 120 minute se aplică vibrații cu frecvența de 30 Hz pentru a obține produsul indicat în denumire, care se caracterizează prin punctul său de topire și prin următoarea diagramă de difracție a razelor X pe pulbere, măsurată cu ajutorul unui difractometru Panalytical Xpert Pro MPD (anticatod din cupru) și prezentată în formă de distanța interplanară d , unghiul Bragg 2 teta (exprimat în $^{\circ}+0,2$) și intensitatea relativă (exprimată în procente cu referire la cea mai intensă linie):

2-Teta ($^{\circ}$) exp.	d (Å) exp.	Intensitatea (%)
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
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

Unghiurile Bragg 2 teta (exprimate în °+0,2) caracteristice diagramei de difracție a razelor X pe pulbere: 9,50°, 12,28°, 14,00°, 15,76°, 16,18°, 16,62°, 17,56°, 18,15°, 19,96°, 21,00°, 21,30°, 22,00°, 22,97°, 23,55°, 23,76°, 24,44°, 26,09°, 26,82°, 28,42°, 28,71°, 29,85°.

Punctul de topire: 116-118°C

Exemplul 7: Cocristal de agomelatină/acid oxalic (2/1)

1 g de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamidă și 185,5 mg de acid oxalic sunt introduse într-un vas inoxidabil cu volumul de 25 ml. Două bile din oțel inoxidabil cu diametrul de 12 mm sunt adăugate și vasul este închis. Timp de 15 minute se aplică vibrații cu frecvența de 30 Hz pentru a obține produsul indicat în denumire, care se caracterizează prin punctul său de topire și prin următoarea diagramă de difracție a razelor X pe pulbere, măsurată cu ajutorul unui difractometru Panalytical Xpert Pro MPD (anticatod din cupru) și prezentată în formă de distanța interplanară d, unghiul Bragg 2 teta (exprimat în °+0,2) și intensitatea relativă (exprimată în procente cu referire la cea mai intensă linie):

2-Teta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensitatea (%)
8,7632	10,09092	8,8
12,4791	7,09329	100
13,8057	6,41451	28,18
14,0254	6,31452	63,44
14,2244	6,22663	31,66
15,302	5,79047	61,34
15,4283	5,74335	27,34
17,6112	5,03608	83,89
17,8165	4,97852	55,54
19,6373	4,52082	57,35
19,7701	4,49075	45,05
21,533	4,12692	37,04
21,7182	4,08876	64,35
21,7902	4,07878	58,69
21,9725	4,04535	62,54

24,2928	3,66397	16,29
24,9548	3,56825	55,55
25,3868	3,50851	45,81
26,4367	3,3715	11,92
26,7285	3,33536	6,99
27,3623	3,25682	24,66
27,4684	3,24718	36,5
27,8038	3,20876	12,84
29,2866	3,04959	26,14
29,768	3,00136	26,04
30,8738	2,89633	5,28
31,2434	2,86291	8,55
31,853	2,8095	5,8

Unghiurile Bragg 2 teta (exprimate în °+0,2) caracteristice diagramei de difracție a razelor X pe pulbere: 12,48°, 13,80°, 14,02°, 14,22°, 15,30°, 15,43°, 17,61°, 17,82°, 19,64°, 19,77°, 21,53°, 21,72°, 21,79°, 21,97°, 24,95°, 25,39°, 27,36°, 27,47°, 29,29°, 29,77°.

Punctul de topire: 112,5-114,5°C

Exemplul 8: Cocristal de agomelatină/acid glutaric (1/1)

1 g de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamidă și 555 mg de acid glutaric sunt introduse într-un vas inoxidabil cu volumul de 25 ml. Două bile din oțel inoxidabil cu diametrul de 12 mm sunt adăugate și vasul este închis. Timp de 60 minute se aplică vibrații cu frecvența de 30 Hz pentru a obține produsul indicat în denumire, care se caracterizează prin punctul său de topire și prin următoarea diagramă de difracție a razelor X pe pulbere, măsurată cu ajutorul unui difractometru Panalytical Xpert Pro MPD (anticatod din cupru) și prezentată în formă de distanța interplanară d, unghiul Bragg 2 teta (exprimat în °+0,2) și intensitatea relativă (exprimată în procente cu referire la cea mai intensă linie):

2-Teta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensitatea (%)
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

Unghiurile Bragg 2 teta (exprimate în °+0,2) caracteristice diagramei de difracție a razelor X pe pulbere: 9,59°, 10,35°, 11,96°, 20,57°, 21,65°, 23,34°.

Punctul de topire: 74-75°C

Exemplul 9: Cocristal de agomelatină/acid cetoglutaric (1/1)

1 g de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamidă și 600 mg de acid cetoglutaric sunt introduse într-un vas inoxidabil cu volumul de 25 ml împreună cu 500 μl de etanol. Două bile din oțel inoxidabil cu diametrul de 12 mm sunt adăugate

și vasul este închis. Timp de 15 minute se aplică vibrații cu frecvența de 30 Hz pentru a obține, după uscarea pe parcursul unei nopți la 40°C, produsul indicat în denumire, care se caracterizează prin punctul său de topire și prin următoarea diagramă de difracție a razelor X pe pulbere, măsurată cu ajutorul unui difractometru Panalytical Xpert Pro MPD (anticatod din cupru) și prezentată în formă de distanța interplanară d , unghiul Bragg 2 teta (exprimat în $^{\circ}+0,2$) și intensitatea relativă (exprimată în procente cu referire la cea mai intensă linie):

2-Teta ($^{\circ}$) exp.	d (Å) exp.	Intensitatea (%)
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

Unghiurile Bragg 2 teta (exprimate în $^{\circ}+0,2$) caracteristice diagramei de difracție a razelor X pe pulbere: 15,36°, 16,34°, 16,54°, 19,24°, 23,57°, 23,90°, 24,41°.

Punctul de topire: 94-96°C

Exemplul 10: Cocrystal de agomelatină/acid glicolic (1/1)

1 g de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamidă și 319 mg de acid glicolic sunt introduse într-un vas inoxidabil cu volumul de 25 ml. Două bile din oțel inoxidabil cu diametrul de 12 mm sunt adăugate și vasul este închis. Timp de 15 minute se aplică vibrații cu frecvența de 30 Hz pentru a obține, după uscarea pe parcursul unei nopți la 40°C, produsul indicat în denumire, care se caracterizează prin punctul său de topire și prin următoarea diagramă de difracție a razelor X pe pulbere, măsurată cu ajutorul unui difractometru Panalytical Xpert Pro MPD (anticatod din cupru) și prezentată în formă de distanța interplanară d , unghiul Bragg 2 teta (exprimat în $^{\circ}+0,2$) și intensitatea relativă (exprimată în procente cu referire la cea mai intensă linie):

2-Teta ($^{\circ}$) exp.	d (Å) exp.	Intensitatea (%)
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
32,2458	2,77386	14,35

Unghiurile Bragg 2 teta (exprimate în °+0,2) caracteristice diagramei de difracție a razelor X pe pulbere: 10,29°, 14,11°, 14,23°, 17,98°, 18,83°, 19,51°, 20,61°, 23,96°, 24,39°, 26,44°, 28,11°, 29,52°.

Punctul de topire: 75-77°C

Exemplul 11: Măsurarea vitezei de dizolvare a cocrystalor

Măsurarea vitezelor de dizolvare a cocrystalor obținute este efectuată cu ajutorul unui aparat de analiză μ DISS (pION) într-un mediu acid și neutru la 37°C, folosind o viteză de amestecare de 700 rotații pe minut. Rezultatele obținute sunt colectate în următoarele tabele și sunt exprimate în formă de procent de creștere a vitezei de dizolvare a cocrystalului în comparație cu viteza de dizolvare obținută pentru agomelatina cu forma II care se conține în forma comercializată Valdoxan®:

(Viteza de dizolvare a cocrystalului) - (Viteza de dizolvare Valdoxan)

$$\% = \frac{\text{(Viteza de dizolvare a cocrystalului) - (Viteza de dizolvare Valdoxan)}}{\text{(Viteza de dizolvare Valdoxan)}} \times 100$$

	HCl 0,01N	Tampon pH 6,8
Compusul din Exemplul 1	+25%	+70%
Compusul din Exemplul 2	+37%	+29%
Compusul din Exemplul 5	+97%	+89%
Compusul din Exemplul 6	+19%	+46%
Compusul din Exemplul 7	+1.5%	+33%

Rezultatele obținute demonstrează o creștere a vitezei de dizolvare a cocrystalor care variază de la 33% până la 97% în cel puțin una din cele două condiții, acide și neutre, testate.

	HCl 0,01N	Tampon pH 6,8
Compusul din Exemplul 3	-26%	-4%
Compusul din Exemplul 4	-55%	-21%
Compusul din Exemplul 8	-42%	-29%
Compusul din Exemplul 9	-47%	-32%
Compusul din Exemplul 10	-30%	-30%

Rezultatele obținute demonstrează o reducere a vitezei de dizolvare a cocrystalor care variază de la 26% până la 55% în cel puțin una din cele două condiții, acide și neutre, testate.

Exemplul 12: Compoziție farmaceutică cu eliberare accelerată

Formulă de preparare a 1000 de pastile, fiecare conținând 25 mg de agomelatină:

Compusul din Exemplul 5	50 g
Lactoză monohidrat	115 g
Stearat de magneziu	2 g
Amidon de porumb	33 g
Maltodextrine	15 g
Bioxid de siliciu coloidal anhidru	1 g
Amidon de porumb pregelatinizat de tip A	9 g

Exemplul 13: Compoziție farmaceutică cu eliberare întârziată

Formulă de preparare a 1000 de pastile, fiecare conținând 25 mg de ingredient activ:

Compusul din Exemplul 9	50 g
Lactoză monohidrat	100 g
Stearat de magneziu	2 g
Povidon	12 g
Bioxid de siliciu coloidal anhidru	1 g
Hipromeloză	85 g