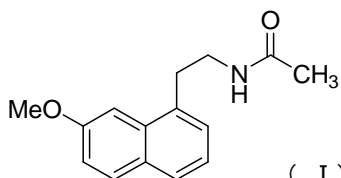


Domeniul tehnic

Invenția se referă la o formă cristalină nouă VII a agomelatinei, N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamidă, la un procedeu de preparare, aplicarea și compozițiile farmaceutice ale acesteia.

Stadiul anterior al tehnicii

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



(I)

(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 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, și este eficientă în tratamentul depresiei și ameliorarea parametrilor somnului, în timp ce 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, stabilă cu reproductibilitate bună ca să fie avantajoasă în prepararea farmaceutică și suficient de stabilă pentru păstrarea pe termen lung fără a avea cerințe specifice privind temperatura, lumina, umiditatea sau nivelele de oxigen.

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

În brevetele date, forma cristalină II este preparată prin recristalizarea din etanol și apă. Forma cristalină III este preparată prin încălzirea agomelatinei până la 110°C până la dezghețarea completă și ulterior prin răcire lentă până la cristalizare. Forma cristalină IV este preparată prin încălzirea agomelatinei la 110°C până la dezghețarea completă și ulterior prin răcire rapidă până la 50...70°C și menținerea unei temperaturi de 70°C timp de circa 5 ore până la cristalizare; forma cristalină V este preparată prin așa-numita mărunțire mecanică cu „energie înaltă” a agomelatinei, în timp ce forma cristalină VI este obținută prin recristalizare din acid acetic și apă.

Este bine cunoscut faptul că compușii chimici pot expune diferite amplasări moleculare și posedă diferite forme solide, adică există multiple forme cristaline ale aceluiași compus. Printre preparatele farmaceutice, diferite forme cristaline pot duce la deosebiri în dizolvare și biodisponibilitate. De aceea, în dezvoltarea farmaceutică este îndeosebi important de a căuta structuri cristaline care sunt extrem de pure, oferă o reproductibilitate bună, sunt ușor de produs și folosit, și cu o dizolvare și o biodisponibilitate excelentă.

Întinderea invenției

Scopul prezentei invenții este de a oferi o formă cristalină nouă a agomelatinei, și anume forma cristalină VII, oferind, de asemenea, un procedeu de preparare a formei cristaline a agomelatinei. Fiind comparată cu forma cristalină II a preparatului disponibil în prezent Valdoxan, forma cristalină nouă menționată oferă caracteristici valoroase și un procedeu de preparare cu o reproductibilitate bună.

Forma cristalină VII 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 a depresiei.

Prezența invenție are, de asemenea, ca scop oferirea unui procedeu de preparare a formei cristaline VII a agomelatinei, care este simplu în exploatare și oferă o reproductibilitate bună.

Un alt scop al prezentei invenții este de a oferi o compoziție farmaceutică, care include forma cristalină VII 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 a bolii, tratamentul poate fi administrat printr-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 a agomelatinei din prezenta invenție folosesc unghiul Bragg 2 θ , distanța interplanară d în cristale și intensitatea relativă pentru a indica:

2 θ °	d(Å)	Intensitatea relativă (I%)
10,557	8,3725	32,35
13,301	6,6509	11,45

16,145	5,4855	10,60
17,286	5,1258	6,19
17,841	4,9675	100,00
19,359	4,5813	10,83
20,089	4,4164	11,77
23,366	3,8040	29,82
24,944	3,5667	21,60
26,128	3,4078	12,47

Atunci când este utilizată difracția razelor X pentru măsurarea cristalizării prezentei invenții, uneori din cauza echipamentului de măsurare sau a condițiilor de testare, punctele maxime măsurate indică devieri ușoare în măsurare; îndeosebi, spre exemplu, poate fi o deviere de circa ± 0.2 în măsurarea valorii 2Θ ; chiar dacă se folosește un echipament extrem de exact, se poate observa o deviere de circa ± 0.1 . În consecință, această deviere trebuie luată în considerare în timpul determinării fiecărei structuri cristaline.

Condițiile testării XRD (difracția razelor X):

Modelul instrumentului: difractometru de raze X Bruker D8ADVANCE

Parametrii experimentului:

Detector: detector LynxEye

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

Monocromator: disc de filtru din Ni

Valoarea devierii: 1°

Valoarea devierii L.O.: 1.0 mm

Proba: proba LynxEye

Metoda de scanare: scanare continuă Θ - Θ

Intervalul de scanare: 3° ~ 45°

Lungimea etapei: 0.02°

Viteza de scanare: $8.0^\circ/\text{min}$

Timpu de scanare: 5 min

Temperatura de scanare: temperatura camerei

Condițiile testării DSC (calorimetria diferențială):

Modelul instrumentului: NETZSCH DSC 204F1

Condițiile experimentale:

Tipul creuzetului: Creuzet standard din aluminiu (perforat)

Gaz pentru purjare: azot cu puritatea înaltă 20 ml/min; gaz de protecție: azot cu puritatea înaltă 60 ml/min.

Intervalul de temperatură: temperatura camerei ~ 140°C

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

Condițiile testării TGA (termogravimetrice)

Modelul instrumentului: NETZSCH TG 209F1

Condițiile experimentale:

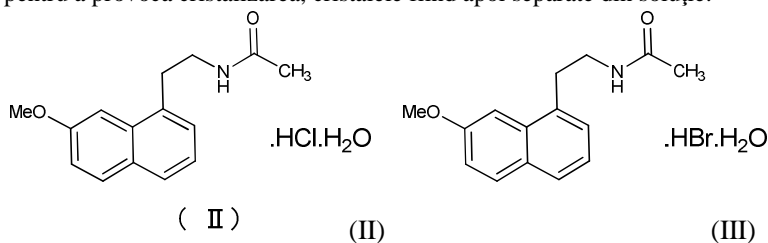
Tipul creuzetului: Al_2O_3

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

Procedeu de preparare a formei cristaline VII din prezenta invenție implică dizolvarea compușilor agomelatinei cu formula (II) sau (III) în acid acetic, la care se adaugă ulterior acetat (de preferință acetat de potasiu sau acetat de amoniu). Apoi la acest amestec al reacției se adaugă apă prin picurare și se agită la o temperatură de $17...23^\circ\text{C}$ pentru a provoca cristalizarea, cristalele fiind apoi separate din soluție.



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

Raportul molar dintre compușii agomelatinei cu forma (II) sau (III) și acetat este, de preferință, în următoarea ordine 1:(1...1,5), cel mai optimal fiind 1:(1...1,1). Acetatul sus-menționat cuprinde acetat de potasiu și acetat de amoniu.

În procedeele de preparare din prezenta invenție după cum s-a descris, raportul dintre volumul acidului acetic și apă este de 1: (10...30).

Într-o variantă preferențială de executare a procedurii de preparare a formei cristaline VII din prezenta invenție, atunci când temperatura amestecului rezultat al reacției atinge 19...25°C, și îndeosebi circa 22°C sau 23°C, se adaugă apă prin picurare pentru a provoca cristalizarea.

Într-o altă variantă preferențială, după ce la amestecul rezultat al reacției se adaugă apă prin picurare, are loc agitarea la o temperatură de circa 20°C. Aceasta poate avea loc pe o perioadă de circa 2 ore pentru a provoca cristalizarea.

Într-o altă variantă preferențială de executare, după adăugarea acetatului, amestecul reacției este încălzit până la 30...50°C, rezultând într-o soluție limpede; soluția menționată este apoi lăsată să se răcească de sine stătător, și se adaugă apă prin picurare pentru a provoca cristalizarea.

Prezenta invenție rezultă într-o formă cristalină nouă VII a agomelatinei, cu puritate înaltă, formă cristalină stabilă și reproductibilitate bună, fapt ce determină producerea ei ușoară în masă, având astfel avantaje în producere. Spre deosebire de formele cristaline disponibile în prezent, ea posedă calități de stabilitate și solubilitate bună.

Conform cererilor chinezești pentru brevet CN 201010126254.X și CN 201010126263.9, compușii agomelatinei cu formula (II) sau (III), după cum s-a descris anterior, pot fi produși prin intermediul următorului procedeu de preparare, unde procedeuul dat implică intrarea agomelatinei în reacție cu diverse forme de HCl sau HBr pentru a forma un hidrat. Cele două procedee sunt după cum urmează: agomelatina este mai întâi dizolvată într-un solvent organic ce conține apă, după care se adaugă HCl sau gaz HBr, cristalele solide sunt spălate și apoi uscate; sau altminteri agomelatina este adăugată la un solvent care conține HCl sau HBr, și cristalele solide sunt apoi spălate și uscate. Dacă primul procedeu este folosit, o supraabundență de HCl sau HBr poate duce la o micșorare a randamentului, în timp ce în al doilea procedeu cantitatea de HCl și HBr prezentă în solvent este controlată ușor. De aceea se preferă 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 sau HBr. 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 și HBr. Cristalele solide sunt ulterior spălate și apoi uscate.

Conținutul deplin al documentelor citate sau menționate în prezenta cerere a fost adus ca referință.

Descrierea desenelor

Figura 1 arată difracția razelor X a formei cristaline VII în varianta 1 de executare a prezentei invenții;

Figura 2 arată schimbarea DSC în absorbția încălzirii formei cristaline VII în varianta 1 de executare a prezentei invenții;

Figura 3 arată curba analizei termogravimetrice TGA a produsului în varianta 5 de executare a prezentei invenții;

Figura 4 arată curba analizei termogravimetrice TGA a produsului în varianta 6 de executare a prezentei invenții.

Detaliile variantelor de executare

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

Varianta 1 de executare:

Se dizolvă 7,6 g de compus al agomelatinei cu formula (III) în 19 mL de AcOH, la care se adaugă 3,5 g de KOAc; amestecul este apoi încălzit până la 40°C, rezultând într-o soluție limpede; apoi acesta este lăsat să se răcească de sine stătător, devenind treptat turbid. Atunci când temperatura atinge 22°C, se adaugă 250 mL de apă prin picurare. La o temperatură de ~20°C, agitarea este efectuată timp de 2 ore, urmată de filtrare, apoi spălarea și uscarea turtei de filtrare la temperatura de 50°C în vid, până la obținerea greutateii constante, rezultând 4,5 g de substanță solidă de culoare albă, puritatea: 99,8%, punctul de topire: 98...100°C.

Varianta 2 de executare:

Se dizolvă 2 g de compus al agomelatinei cu formula (II) în 5 mL de AcOH, la care se adaugă apoi 0,57 g de NH₄OAc; amestecul este apoi încălzit până la 40°C, rezultând o soluție limpede; ulterior acesta este lăsat să se răcească de sine stătător, devenind treptat turbid; atunci când temperatura atinge 22°C, se adaugă 150 mL de apă prin picurare și la o temperatură de ~20°C, agitarea este efectuată timp de 2 ore, urmată de filtrare, apoi spălarea și uscarea turtei de filtrare la temperatura de 50°C în vid, până la obținerea greutateii constante, rezultând 1,4 g de substanță solidă de culoare albă, puritatea: 99,7%, punctul de topire: 98...100°C.

Varianta 3 de executare:

Se dizolvă 40 g de compus al agomelatinei cu formula (III) în 130 mL de AcOH, la care se adaugă apoi 10 g de NH₄OAc; amestecul este apoi încălzit până la temperatura de 40°C, rezultând o soluție limpede; ulterior acesta este lăsat să se răcească de sine stătător, devenind treptat turbid; atunci când temperatura atinge 23°C, se adaugă 2,6 L de apă prin picurare, și la o temperatură de ~20°C, agitarea este efectuată timp de 2 ore, urmată de filtrare, apoi spălarea și uscarea turtei de filtrare la temperatura de 50°C în vid până la obținerea greutateii constante, rezultând 25 g de substanță solidă de culoare albă, puritatea: 99,8%, punctul de topire: 98...100°C.

Varianta 4 de executare:

Formele cristaline II, III, VI și VII (obținute prin intermediul variantei 3 de executare) sunt fiecare plasate în recipiente termostactice la o temperatură de 40°C și păstrate timp de 20 zile, stabilitatea acestor probe cristaline fiind studiată cu ajutorul metodei Cromatografie 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; și lungimea de undă a detecției de 220 nm. Puritatea este măsurată cu ajutorul unui procedeu standard intern.

În fază mobilă, formele cristaline II, III, VI și VII 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 II		Forma cristalină III		Forma cristalină VI		Forma cristalină VII	
	Puritate	Conținut	Puritate	Conținut	Puritate	Conținut	Puritate	Conținut
Înainte de păstrare	99,7%	99,5%	99,9%	99,5%	99,7%	99,3%	99,8%	99,8%
După păstrare în recipiente controlate termostatic timp de 20 de zile	99,3%	99,6%	99,3%	99,4%	99,6%	99,1%	99,7%	99,6%

3. Măsurarea solubilității apei

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

Tabelul II

Denumirea probei	Forma cristalină II	Forma cristalină VI	Forma cristalină VII
Solubilitatea (mg/ml)	0,301	0,336	0,330

4. Determinarea stabilității cristaline

Măsurată cu ajutorul procedurii de evaluare a stabilității farmaceutice:

1) Testarea factorului influențator (expusă timp de 10 zile): temperatură înaltă (60°C), iluminare (4500lx), umiditate înaltă (92,5%RH, 25°C)

2) Testare accelerată (sigilat ermetic timp de 6 luni): temperatură 40°C, umiditate 75%RH

3) Testare pe termen lung (sigilat ermetic timp de 12 luni): temperatură 25°C, umiditate 60%RH

Tabelul III

Denumirea probei		Forma cristalină II	Forma cristalină VI	Forma cristalină VII
Factor influențator	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)		√	x	√

*: √- stabil; x- instabil

După cum se poate vedea din rezultatele testărilor, în procedeu de preparare, stabilitatea și puritatea formei cristaline noi VII a agomelatinei oferă în mod clar avantaje în comparație cu formele cristaline disponibile în prezent, în special în producerea farmaceutică.

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

Produsul (obținut prin intermediul variantei 7 de executare) a fost supus procedurii de evaluare a stabilității farmaceutice și testării factorului influențator (expunere timp de 10 zile): temperatură înaltă (40°C), iluminare (4500lx), umiditate înaltă (92,5%RH, 25°C); testare accelerată (sigilat ermetic timp de 6 luni): temperatura 40°C, umiditatea 75%RH; testare pe termen lung (sigilat ermetic timp de 8 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 VII 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 o temperatură 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, apoi este 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 elementală a Cl:

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

Valoarea măsurată: conținut Cl 11,86% mas.

Determinarea conținutului apei de cristalizare a compusului 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 rezultat din varianta 5 de executare a fost măsurat conform metodei Fischer sus-menționată, și conținutul înregistrat al apei de cristalizare a fost: 6,15% mas.

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

Produsul rezultat din varianta 5 de executare a fost măsurat conform analizei termogravimetrice sus-menționate, și pierderea înregistrată a apei de cristalizare a fost: 6,67% mas., adică conținutul apei de cristalizare a produsului inițial a fost 6,67% mas. Pentru curba TGA, rugăm să faceți referință la Figura 3.

Varianta 6 de executare: Compusul agomelatinei cu formula (III)

Se amestecă 100 g de agomelatină și se dizolvă în 800 mL de acetat de etil. La o temperatură joasă se adaugă prin picurare o soluție apoasă de HBr (8,32 g, 40%) și se agită timp de o oră înainte de filtrare. Substanța solidă rezultată este apoi spălată de două ori în 100 mL de acetat de etil, apoi este uscată la temperatura de 40°C pentru a obține 120 g de substanță solidă de culoare albă; puritatea: 99,9%, randament: 85,3%.

Rezultatele analizei ($C_{15}H_{17}NO_2 \cdot HBr \cdot H_2O$)

Valoarea calculată: Br% (23,35%)

Valoarea măsurată: Br% (23,29%)

Determinarea conținutului apei de cristalizare a compusului agomelatinei cu formula (III):

Conținutul teoretic calculat al apei de cristalizare a $C_{15}H_{17}NO_2 \cdot HBr \cdot H_2O$ este 5,26% mas.

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

Produsul rezultat din varianta 6 de executare a fost măsurat conform metodei Fischer sus-menționată, și conținutul înregistrat al apei de cristalizare a fost: 5,10% mas.

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

Produsul rezultat din varianta 6 de executare a fost măsurat conform analizei termogravimetrice sus-menționate, și pierderea înregistrată a apei de cristalizare a fost: 5,70% mas., adică conținutul apei de cristalizare a produsului inițial a fost 5,70% mas. Pentru curba TGA, rugăm să faceți referință la Figura 4.

Varianta 7 de executare: Prepararea compoziției farmaceutice

1000 capsule prescrise (doza: 25mg)	
Forma cristalină VII	25g
Lactoză (Spherolac 100)	88,9g
Stearat de magneziu	1,7g
Amidon (Amidon 1500)	25,5g
Amidon carboximetil de sodiu (CMS-Na)	8,5g
Ac-Di-Sol® (FMC)	17g
Acid stearic	3,4g