



MD 4391 C1 2016.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4391** (13) **C1**

(51) **Int.Cl:** C07C 233/18 (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) **BREVET DE INVENȚIE**

<p>(21) Nr. depozit: a 2013 0073 (22) Data depozit: 2012.03.22</p> <p>(31) Nr.: 201110070828.0 (32) Data: 2011.03.23 (33) Țara: CN</p> <p>(41) Data publicării cererii: 2014.03.31, BOPI nr. 3/2014</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2016.01.31, BOPI nr. 1/2016</p> <p>(85) 2013.10.15 (86) PCT/CN2012/072816, 2012.03.22 (87) WO 2012/126385 A1, 2012.09.27</p>
<p>(71) Solicitant: SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY, CN; LES LABORATOIRES SERVIER, FR</p> <p>(72) Inventatori: HUANG Yu, CN; TONG Ling, CN; ZHU Xueyan, CN; SHAN Hanbin, CN; YUAN Zhedong, CN; YU Xiong, CN</p> <p>(73) Titular: SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY, CN; LES LABORATOIRES SERVIER, FR</p> <p>(74) Mandatar autorizat: SIMANENKOVA Tatiana</p>	

(54) **Formă cristalină nouă VII a agomelatinei, procedeu de preparare și utilizarea acesteia, și compoziție farmaceutică care o conține**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la o formă cristalină nouă VII a agomelatinei, la un procedeu de preparare și aplicarea acesteia, și la o compoziție farmaceutică care o conține.

Această formă cristalină nouă asigură o puritate înaltă, o structură cristalină stabilă și o reproductibilitate bună. În ce privește stabilitatea și puritatea, ea este superioară numeroaselor forme cristaline cunoscute până

2
în prezent. Ca urmare a acestui fapt, forma cristalină VII din prezenta invenție posedă avantaje în producere. Procedeu de preparare, conform invenției, include dizolvarea compușilor agomelatinei în acid acetic, la care se adaugă acetat, ulterior la acest amestec al reacției se adaugă apă prin picurare și se agită la o temperatură cuprinsă între 17...23°C

MD 4391 C1 2016.08.31

pentru a provoca cristalizarea, cristalele fiind apoi separate din soluție.

Revendicări: 13
Figuri: 4

(54) New crystal form VII of agomelatine, preparation method and use thereof, and pharmaceutical composition containing the same

(57) Abstract:

1
The invention provides a new crystal form VII of agomelatine, a preparation method and use thereof, and a pharmaceutical composition containing the same.

The new crystal form has a good purity, a stable crystal form and good reproducibility. It is superior to most previously reported crystal forms in terms of stability and purity. Therefore, the crystal form VII of the present invention has an advantage in terms of preparation. The preparation method,

2
according to the invention, comprises dissolution of agomelatine compounds in acetic acid, to which acetate is then added, followed by the addition of water dropwise to this reaction mixture, which is then agitated at a temperature of 17-23°C in order to bring about crystallization, with the crystals then being separated from the solution.

Claims: 13
Fig.: 4

(54) Новая кристаллическая форма VII агомелатина, способ получения и её применение, и фармацевтическая композиция которая её содержит

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к новой кристаллической форме VII агомелатина, способу получения и её применению, и к фармацевтической композиции которая её содержит.

Данная новая кристаллическая форма обеспечивает высокую чистоту, стабильную кристаллическую структуру и хорошую репродуктивность. С точки зрения стабильности и чистоты, она превосходит многочисленные кристаллические формы, которые известны до настоящего времени. Вследствие этого, кристаллическая форма VII настоящего изобретения имеет

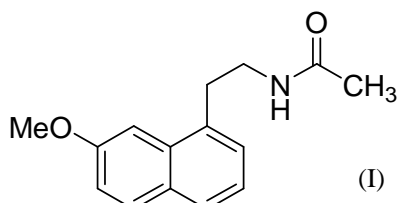
2
преимущества в производстве. Способ получения, согласно изобретению, включает растворение соединений агомелатина в уксусной кислоте, затем добавляют ацетат, после чего к указанной реакционной смеси добавляют воду капельным методом и перемешивают при температуре 17...23°C, для того чтобы вызвать кристаллизацию, затем кристаллы отделяют от раствора.

П. формулы: 13
Фиг.: 4

Descriere:

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 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):



Agomelatina 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, 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 reproductibilitate bună și avantajoasă în prepararea farmaceutică și suficient de stabilă pentru păstrarea pe termen lung, fără a avea cerințe specifice privind 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.

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, ulterior prin răcire rapidă până la 50...70°C și menținerea la o temperatură 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 au o dizolvare și o biodisponibilitate excelentă.

Scopul prezentei invenții este de a oferi o formă cristalină nouă a agomelatinei, și anume forma cristalină VII, 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 oferă caracteristici valoroase și un procedeu de preparare cu o reproductibilitate bună.

Forma cristalină VII a agomelatinei din invenția propusă 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 al depresiei.

Prezenta invenție are, de asemenea, ca scop oferirea unui procedeu de preparare a formei cristaline VII a agomelatinei, care este simplu în executare 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 al 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 2Θ , distanța interplanară d în cristale și intensitatea relativă pentru a indica:

$2\Theta^\circ$	$d(\text{Å})$	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 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 $\pm 0,1$. 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:

25 Detector: detector LynxEye

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

Monocromator: disc de filtru din Ni

Valoarea devierii: 1°

30 Valoarea devierii L.O.: 1,0 mm

Proba: proba LynxEye

Metoda de scanare: scanare continuă Θ - Θ

Intervalul de scanare: $3^\circ \dots 45^\circ$

Lungimea etapei: $0,02^\circ$

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

35 Timpul de scanare: 5 min

Temperatura de scanare: temperatura camerei

Condițiile testării DSC (calorimetria diferențială):

Modelul instrumentului: NETZSCH DSC 204F1

40 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

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

Condițiile testării TGA (termogravimetrice)

Modelul instrumentului: NETZSCH TG 209F1

Condițiile experimentale:

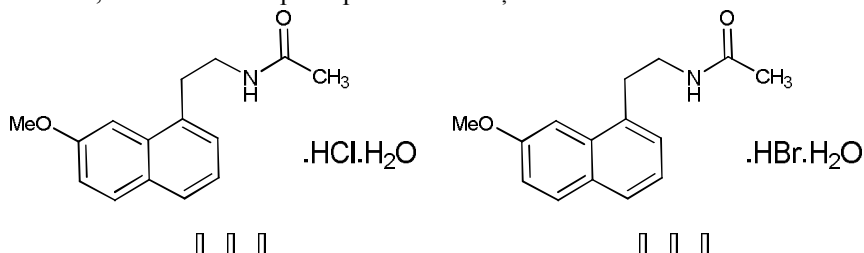
Tipul creuzetului: Al₂O₃

Gaz pentru purjare: N₂ 20 mL/min; gaz de protecție: N₂ 10 mL/min

5 Intervalul de temperatură: temperatura camerei ... 300°C

Viteza de încălzire: 10°C/min

Procedeul 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°C pentru a provoca cristalizarea, cristalele fiind apoi separate din soluție.



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.

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

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

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

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

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

35 Conform prezentei invenții se obține o formă cristalină nouă VII a agomelatinei, stabilă, cu puritate înaltă, 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.

40 Conform cererilor 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, care implică intrarea agomelatinei în reacție cu diverse forme de HCl sau HBr pentru a forma un hidrat. Cele două procedee se realizează 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 agomelatina este adăugată la un solvent care conține HCl sau HBr, cristalele solide sunt apoi spălate și uscate. Dacă în primul procedeu este folosită o supraabundență de HCl sau HBr, ce poate duce la o micșorare a randamentului, în al doilea procedeu cantitatea de HCl și HBr prezentă în solvent este controlată ușor. De aceea se preferă al doilea procedeu.

45 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.

50 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 uscate.

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

Invenția se explică cu ajutorul fig.1-4, care reprezintă:

5 – fig. 1, difracția razelor X a formei cristaline VII în varianta 1 de executare a prezentei invenții;

– fig. 2, schimbarea DSC în absorbția încălzirii formei cristaline VII în varianta 1 de executare a prezentei invenții;

– fig. 3, curba analizei termogravimetrice TGA a produsului în varianta 5 de executare a prezentei invenții;

10 – fig. 4, curba analizei termogravimetrice TGA a produsului în varianta 6 de executare a prezentei invenții.

Variante de executare

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

15 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, obținându-se o soluție limpede care este lăsată să se răcească de sine stătător, devenind treptat turbure. Atunci când temperatura atinge 22°C, se adaugă 250 mL de apă prin picurare. La o temperatură de ~20°C este efectuată agitarea timp de 2 ore, urmată de filtrare, apoi spălarea și uscarea turtei de filtrare la temperatura de 50°C în vid, până la greutate constantă, obținându-se 4,5 g de substanță solidă de culoare albă, puritatea: 99,8%, punctul de topire: 98...100°C.

Varianta 2 de executare

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

Varianta 3 de executare

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

40 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 prin cromatografie în fază lichidă de înaltă performanță.

45 1. Măsurarea purității probei

Condițiile cromatografice: siliciul 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.

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

2. Prelevarea probei

55 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 (%)
Inainte 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 in apă

- 5 A fost folosită metoda HPLC pentru a determina solubilitatea in apă, 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 procedeuului de evaluare a stabilității farmaceutice:

- 10 1) Testarea factorului influențabil (expusă 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 40°C, umiditate 75% RH
- 15 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 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)		√	x	√

*: √- stabil; ? - 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.

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

- 25 Produsul (obținut prin intermediul variantei 7 de executare) a fost supus procedeuului de evaluare a stabilității farmaceutice și testării factorului influențabil (expunere timp de 10 zile): temperatură înaltă (40°C), iluminare (4500 lx), 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.

5 Varianta 5 de executare: Compusul agomelatinei cu formula (II)

Se adaugă 10 g de agomelatină în 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, substanța solidă obținută este spălată de două ori în 10 mL de acetat de etil, apoi uscată la temperatura de 40°C, se obține 10,2 g de substanță solidă albă de forma II; puritatea: 99,8%, randamentul: 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):

15 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 fiind: 6,15% mas.

20 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 – 6,67% mas., adică conținutul apei de cristalizare a produsului inițial a fost de 6,67% mas. Pentru curba TGA, faceți referință la fig 3.

25 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 obținută este spălată de două ori în 100 mL de acetat de etil, apoi este uscată la temperatura de 40°C, obținându-se 120 g de substanță solidă de culoare albă; puritatea: 99,9%, randamentul: 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):

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

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

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

40 6.2 Analiza termogravimetrică (Farmacopeea chinezească Ediția 2010, anexa VIII Q)

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

45 Varianta 7 de executare: Prepararea compoziției farmaceutice

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

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. EP 0447285 A1 1991.09.18
2. CN 1680284 A 2005.10.12
3. CN 1907959 A 2007.02.07
4. CN 1907957 A 2007.02.07
5. CN 1907958 A 2007.02.07
6. CN 101781226 A 2010.07.21
7. CN 101585779 A 2009.11.25

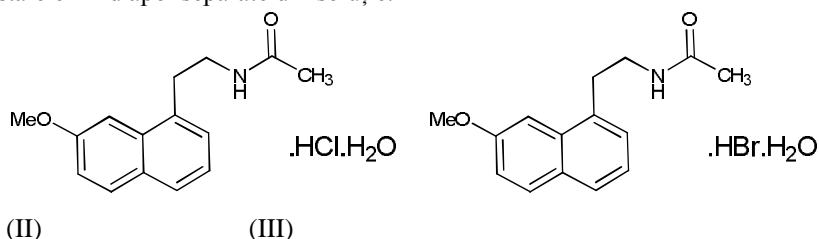
(57) Revendicări:

1. Formă cristalină a agomelatinei, diagrama sa de difracție a razelor X având următoarele valori ale distanței interplanare d în cristale, ale unghiului Bragg 2Θ și ale intensității relative:

$2\Theta^\circ$	$d(\text{Å})$	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

care include cristale, ale căror unghiuri maxime de difracție sunt cuprinse în $2\Theta \pm 0,2^\circ$ ale celor sus-indicate.

2. Procedeu de preparare a formei cristaline a agomelatinei, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că compușii agomelatinei cu formula (II) sau (III) sunt dizolvați în acid acetic, la care se adaugă acetat, ulterior la acest amestec al reacției se adaugă apă prin picurare și se agită la o temperatură cuprinsă între $17 \dots 23^\circ\text{C}$ pentru a provoca cristalizarea, cristalele fiind apoi separate din soluție.



3. Procedeu de preparare, conform revendicării 2, caracterizat prin aceea că raportul molar al compușilor agomelatinei cu formula (II) sau (III) și acetatului este de $1:(1 \dots 1,5)$, cel optimal fiind $1:(1 \dots 1,1)$.

4. Procedeu de preparare, conform revendicării 2 sau 3, caracterizat prin aceea că raportul dintre volumul acidului acetic și apă este de $1:(10 \dots 30)$.

5. Procedeu de preparare, conform oricăreia dintre revendicările 2-4, caracterizat prin aceea că acetatul sus-menționat este acetat de potasiu sau acetat de amoniu.

6. Procedeu de preparare, conform oricăreia dintre revendicările 2-5, caracterizat prin aceea că atunci când temperatura amestecului rezultat al reacției atinge $19 \dots 25^\circ\text{C}$, îndeosebi circa 22°C sau 23°C , se adaugă apă prin picurare pentru a provoca cristalizarea.

7. Procedeu de preparare, conform oricăreia dintre revendicările 2-6, caracterizat prin aceea că la amestecul rezultat al reacției se adaugă apă prin picurare, care este apoi agitat la temperatura de 20°C pentru a provoca cristalizarea.

8. Procedeu de preparare, conform oricăreia dintre revendicările 2-7, caracterizat prin aceea că după adăugarea acetatului, amestecul reacției este încălzit până la 30...50°C, rezultând o soluție limpede, soluția sus-menționată este apoi lăsată să se răcească de sine stătător și se adaugă apă prin picurare pentru a provoca cristalizarea.

9. Compoziție farmaceutică, care include forma cristalină a agomelatinei conform revendicării 1 și adjuvanți sau excipienți acceptabili farmaceutic.

10. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 9, pentru utilizare la prepararea unui medicament pentru tratarea bolilor sistemului melatoninergic.

11. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 9, pentru utilizare la prepararea unui medicament pentru tratarea 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 sau a depresiei.

12. Formă cristalină a agomelatinei, conform revendicării 1, pentru utilizare în tratamentul bolilor sistemului melatoninergic.

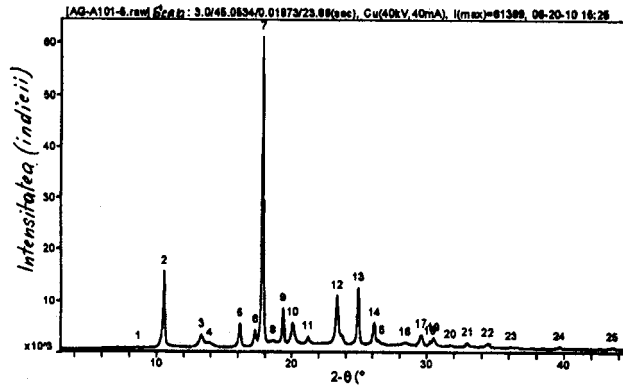
13. Formă cristalină a agomelatinei, conform revendicării 1, pentru utilizare în tratamentul tulburărilor de somn, stresului, anxietății, tulburărilor afective sezoniere, depresiei majore, patologiilor cardiovasculare, patologiilor sistemului digestiv, insomniei și oboselii provocate de diferențele de fus orar, schizofreniei, fobiilor sau a depresiei.

Șef Direcție Brevete:

GUȘAN Ala

Examinator:

LEVIȚCHI Svetlana



#	2θ°	d(Å)	I %
1	8.636	10.2303	0.43
2	10.557	8.3725	32.35
3	13.301	6.6509	11.45
4	13.893	6.3691	5.74
5	16.145	5.4855	10.60
6	17.286	5.1258	6.19
7	17.841	4.9675	100.00
8	18.594	4.7681	0.76
9	19.359	4.5813	10.83
10	20.089	4.4164	11.77
11	21.216	4.1843	3.17
12	23.366	3.8040	29.82
13	24.944	3.5667	21.60
14	26.128	3.4078	12.47
15	26.482	3.3630	3.86
16	28.398	3.1402	2.24
17	29.583	3.0172	5.26
18	30.252	2.9519	3.12
19	30.510	2.9276	4.94
20	31.715	2.8190	0.27
21	32.995	2.7125	2.44
22	34.457	2.6007	2.57
23	36.152	2.4825	1.10
24	39.547	2.2714	1.45
25	43.533	2.0772	1.16

Fig. 1

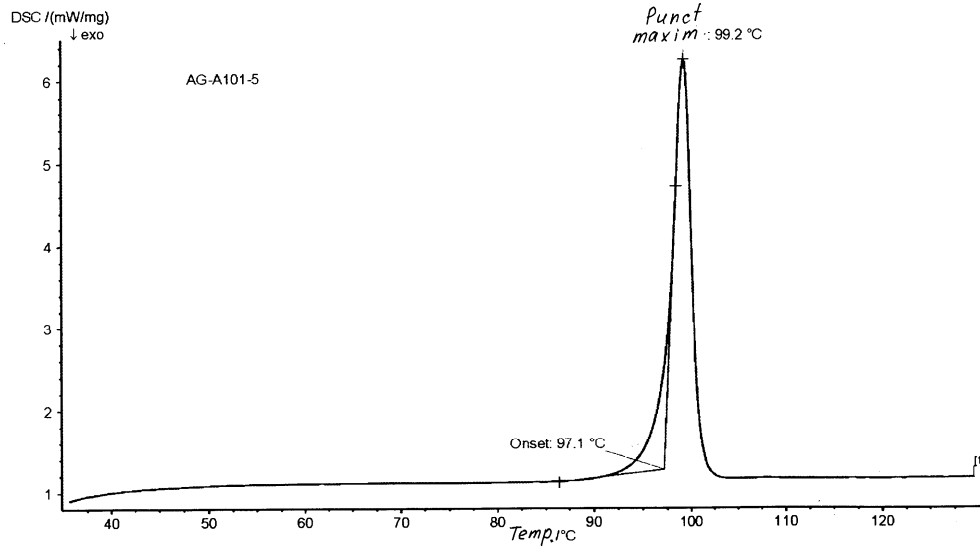


Fig. 2

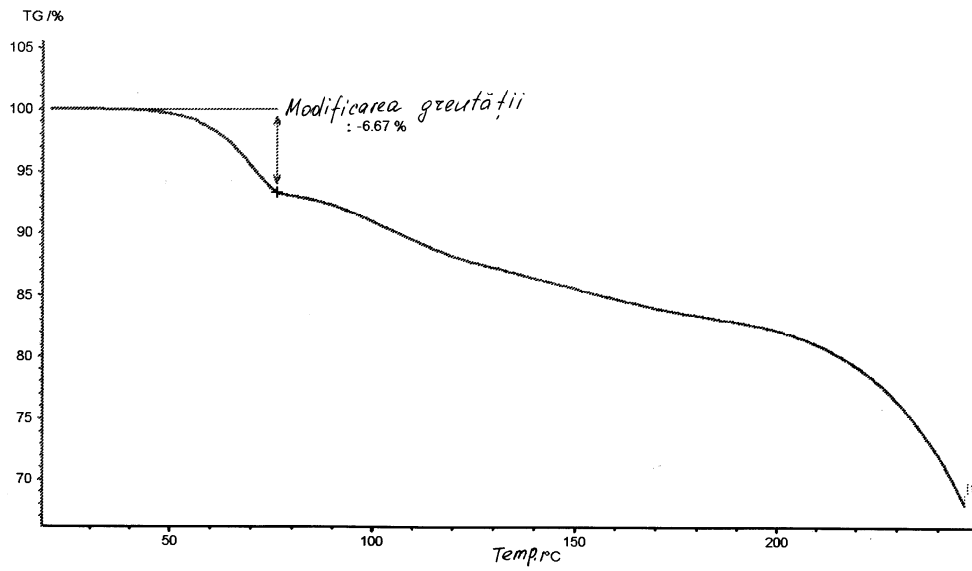


Fig. 3

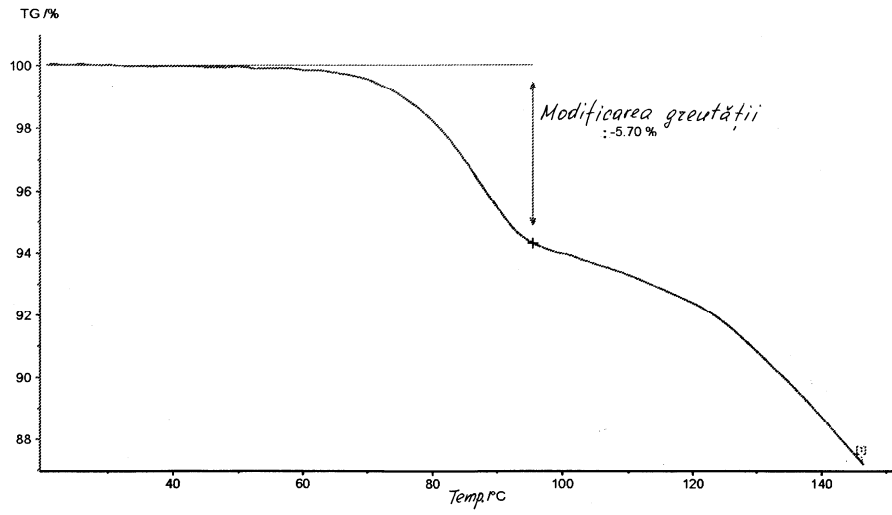


Fig. 4