

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

303 787

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2011-32**
(22) Přihlášeno: **21.01.2011**
(40) Zveřejněno: **01.08.2012**
(Věstník č. 31/2012)
(47) Uděleno: **21.03.2013**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **02.05.2013**
(Věstník č. 18/2013)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07C 233/18 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

EP 2 319 827 A; US 2006/270877 A; AU 2006/203336 A; WO 2011/006387 A; CN 101704763 A.
Acta Cryst., (1994), C50, 907-910; str. 908; J. Med. Chem., 1994, 37, 3231-3239; tab. 1, 2, str. 3236.

(73) Majitel patentu:

Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:

Richter Jindřich, Pardubice, CZ

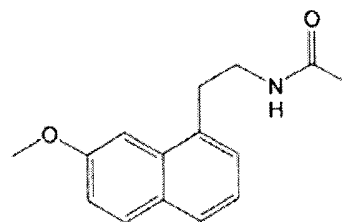
Ridvan Luděk, Praha 10, CZ

Řezáč Jaroslav, Liberec, CZ

Dammer Ondřej, Nehvizdy, CZ

(74) Zástupce:

Rott, Růžička & Guttman Patentové, známkové a
advokátní kanceláře, Ing. Jana Fuchsová, Vinohradská
37, Praha 2, 12000



(I)

(54) Název vynálezu:

**Metastabilní krystalové formy agomelatinu a
jejich farmaceutické kompozice**

(57) Anotace:

Způsob přípravy agomelatinu vzorce I v krystalické formě I charakterizované reflexemi RTG práškového záznamu v pozicích 11,92; 17,59; 18,41; 19,59; 19,82; 20,61; 21,86; 23,11 a 25,49±0,2° 2θ při použitím záření $\text{CuK}\alpha$ = 0,1542 nm tj. 1,542 Å, přičemž se agomelatin rozpustí v prvním rozpouštědle vybraném ze skupiny skládající se z aromatických uhlovodíků C_6 - C_{10} a jejich směsí; alifatických nebo cyklických esterů C_3 - C_{10} ; alifatických, alicyklických a alifaticko-aromatických ketonů C_3 - C_9 ; alifatických alkoholů C_1 - C_5 ; cyklických C_3 - C_6 étherů a acetalů; alifatických a cykloalifatických C_3 - C_{10} éther-alkoholů a jejich methyl- nebo ethyletherů a acetalů; polyethylenglykolu s relativní molekulovou hmotností do 6 000; C_2 - C_7 halogenderivátů s jedním až třemi atomy halogenu; C_2 - C_7 nitrilů; C_1 - C_6 nitrolátok; pěti nebo šestičlenných heterocyklů s jedním nebo dvěma heteroatomy, z nichž alespoň jeden je dusík a druhý heteroatom může být atom dusíku, kyslíku nebo síry a C_1 - C_5 alifatických a cyklických amidů kyselin, sulfoxidů a sulfonů a připravený roztok se smísí s druhým rozpouštědlem vybraným ze skupiny skládající se z C_3 - C_{25} kapalných alifatických a alicyklických uhlovodíků a jejich směsí a C_4 - C_{10} alifatických étherů s jedním atomem kyslíku, přičemž první a druhé rozpouštědlo jsou spolu navzájem mísitelné v libovolném poměru.

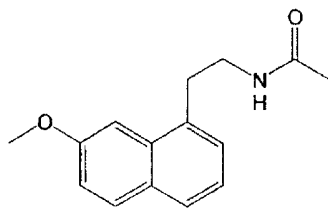
CZ 303787 B6

Metastabilní krystalové formy agomelatinu a jejich farmaceutické kompoziceOblast techniky

Vynález se týká metastabilních krystalových forem agomelatinu, způsobů jejich přípravy, polymorfně a chemicky stálé farmaceutické kompozice obsahující agomelatin v jedné nebo více metastabilních formách a farmaceutického přípravku obsahujícího tuto kompozici.

Dosavadní stav techniky

Agomelatin, N-[2-(7-methoxy-1-naftyl)ethyl]acetamid reprezentovaný chemickým vzorcem I,



(I)

má cenné farmakologické vlastnosti, Agomelatin je první melatonergický antidepresant. Je to agonista MT_2 a MT_1 receptorů a 5-HT_{2c} antagonist.

Příprava agomelatinu a jeho použití byly popsány v EP 447 285.

U agomelatinu je známo několik polymorfních forem. Krystalová struktura jedné z polymorfních forem agomelatinu, později označována jako polymorf I, byla popsána v Acta Cryst., C: Crystal Struct. Commun. 50, 907 (1994) bez uvedení způsobu, jakým byl studovaný monokrystal připraven. Nelze vyloučit, že získání jediného krystalu polymorfně čisté formy I bylo ojedinělým výsledkem, jenž se autorům citované publikace později již nepodařilo zreprodukovat. Podle našich znalostí dosud žádný postup přípravy agomelatinu ve formě I nebyl ani jinými autory zveřejněn.

Difraktogramem získaným obvyklejší metodou rentgenové (RTG) práškové difrakce (XRPD) je v literatuře popsán polymorf II, uvedený například v EP 1 564 202. Polymorf III je popsán v US 2006/27076, polymorf II, uvedený například v EP 1 564 202. Polymorf III je popsán v US 2006/270876, polymorf II, uvedený například v EP 1 564 202. Polymorf III je popsán v US 2006/270876, polymorf IV v US 2006/270875, polymorf V v US2006/270877 a polymorf VI v US 2009/069434.

Je známo, že termodynamicky méně stálé (metastabilní) polymorfy mohou v případě, že se je podaří reprodukovatelně získávat v čisté podobě, za podmínek používání nepodléhající změně v jiné stálější formy, být z hlediska svých vlastností pro určitou technickou aplikaci výhodnější nežli nejstabilnější forma. Patrně nejznámějším příkladem je diamant, který je termodynamicky méně stálou formou uhlíku než mnohem dostupnější grafit.

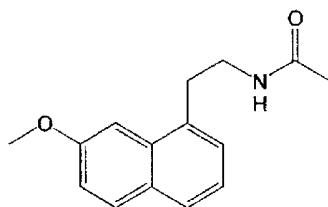
Při přípravě pevných lékových forem může být metastabilní polymorf výhodnější než termodynamicky stálá forma například v případech, kdy stálá forma jeví nižší rozpustnost, než jaká je pro dané použití potřebná. Metastabilní formy většinou nabízejí vyšší rozpustnost i rychlost rozpouštění, ale zároveň u nich často bývá mnohem obtížnější nežli u termodynamicky stálé formy splnit náročné požadavky, kladené ohledně jejich čistoty a stability obecně na všechny účinné látky pro farmaceutické použití.

- Podle zásad správné výrobní praxe, jejichž dodržování kontrolují úřady rozhodující v jednotlivých státech o schválení léčivých přípravků pro humánní nebo veterinární použití, je totiž nezbytné nejen reprodukovatelně a spolehlivě získávat účinnou látku ve specifikované chemické čistotě při její výrobě, ale také udržet jak tuto specifikovanou čistotu, tak i stálé polymorfní složení účinné látky během celé doby použitelnosti jakéhokoliv farmaceutického přípravku tuto substancí obsahujícího. Vývoj léčivých přípravků obsahujících účinnou substanci v metastabilní krystalové modifikaci tak ve srovnání s vývojem přípravku založeného na stálé formě nese s sebou zvýšené riziko neúspěchu spojené s hrozbou polymorfní nestability účinné látky, to jest přeměny metastabilní modifikace v jinou, stálejší pevnou formou, což by mělo za následek například nereprodukovatelnou biodostupnost účinné látky. Navíc se velmi často při stabilitních testech metastabilní pevná forma ukazuje i jako chemicky méně stálá ve srovnání s nejstálejší krystalickou modifikací. Takovéto chování bývá pozorováno zvláště u amorfních modifikací.
- U agomelatinu dosud nebyla popsána stálá pevná kompozice obsahující jinou krystalovou formu než formu II.

V případě agomelatinu také nebylo dosud popsáno, zda kromě formy II lze některou další získat v dostatečně stálé podobě pro farmaceutické použití. Autorům vynálezu, jenž je předmětem této přihlášky, se podařilo problém získání stálé kompozice obsahující metastabilní formu agomelatinu rozřešit formulací této kompozice za použití formy I získané novým způsobem, případně využitím nového postupu přípravy kompozice agomelatinu za vzniku nových krystalových forem agomelatinu.

Podstata vynálezu

Předmětem předloženého řešení je způsob přípravy agomelatinu vzorce I



(I)

- v krystalické formě I charakterizované reflexemi RTG práškového záznamu v pozicích 11,92; 17,59; 18,41; 19,59; 19,82; 20,61; 21,86; 23,11 a $25,49 \pm 0,2^\circ 2\theta$ při použití záření $\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 0,1542 \text{ nm}$, tj. $1,542 \text{ \AA}$, přičemž se agomelatin rozpustí v prvním rozpouštědle vybraném ze skupiny skládající se z aromatických uhlovodíků $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ a jejich směsí; alifatických nebo cyklických esterů $\text{C}_3\text{--C}_{10}$; alifatických, alicyklických a alifatico–aromatických ketonů $\text{C}_3\text{--C}_9$; alifatických alkoholů $\text{C}_1\text{--C}_5$; cyklických $\text{C}_3\text{--C}_6$ etherů a acetalů; alifatických a cykloalifatických $\text{C}_3\text{--C}_{10}$ ether–alkoholů a jejich methyl nebo ethyletherů a acetalů; polyethylenglykolu s relativní molekulovou hmotností do 6000; $\text{C}_2\text{--C}_7$ halogenderivátů s jedním až třemi atomy halogenu; $\text{C}_2\text{--C}_7$ nitrilů; $\text{C}_1\text{--C}_6$ nitrolátek; pěti nebo šestičlenných heterocyklů s jedním nebo dvěma heteroatomy, z nichž alespoň jeden je dusík a druhý heteroatom může být atom dusíku, kyslíku nebo síry a $\text{C}_1\text{--C}_5$ alifatických a cyklických amidů kyselin, sulfoxidů a sulfonů a připravený roztok se smísí s druhým rozpouštědlem vybraným ze skupiny skládající se, $\text{C}_3\text{--C}_{25}$ kapalných alifatických a alicyklických uhlovodíků a jejich směsí a $\text{C}_4\text{--C}_{10}$ alifatických etherů s jedním atomem kyslíku, přičemž první a druhé rozpouštědlo jsou spolu navzájem mísitelné v libovolném poměru.
- Roztok agomelatinu v prvním rozpouštědle o teplotě nad 60°C je přidáván do druhého rozpouštědla takovým způsobem, aby teplota takto vzniklé krystalizační směsi během krystalizace nepřes-

sáhla 25 °C, výhodně, že teplota krystalizační směsi během krystalizace nepřesáhne 5 °C a druhé rozpouštědlo je ve formě heterogenní směsi obsahující krystaly srážedla v rovnováze s kapalnou fází.

- 5 To znamená, že nárokováním způsobem lze získat polymorfně stálou pevnou farmaceutickou kompozici agomelatinu obsahující metastabilní pevnou formu agomelatinu, případně obsahující směs více takovýchto metastabilních forem a farmaceutický prostředek obsahující farmaceutickou kompozici. Polymorfně stálou kompozici nebo lékovou formou se myslí taková kompozice nebo léková forma, v níž během doby použitelnosti nedochází ke změně polymorfního složení, tedy k přeměně agomelatinu v jiné polymorfní formy než jaké byly přítomny při propuštění léčiva k prodeji, případně ke změně kvantitativního zastoupení jednotlivých pevných forem. Krystalové formy agomelatinu JR, JR2, JR3 a JR4 a způsob přípravy polymorfně stálých metastabilních krystalových forem agomelatinu, zejména krystalové formy I agomelatinu charakterizované typickými reflexemi v práškovém rentgenogramu uvedenými v tabulce 1.

15

Tabulka 1: typické reflexe RTG práškového záznamu polymorfu I agomelatinu podle vynálezu

pozice [°2θ]	mezirovinná vzdálenost [nm]	relativní intenzita [%]
11,92	0,7420	52,2
17,59	0,5038	39,1
18,41	0,4816	27,2
19,59	0,4529	90,2
19,82	0,4477	100,0
20,61	0,4306	22,5
21,86	0,4063	28,4
23,11	0,3846	25,5
25,49	0,3492	30,4

20 Podrobný popis vynálezu

Při zkoumání možností, jak získat polymorfně stálou farmaceutickou kompozici agomelatinu, v níž by tato látka byla obsažena v metastabilní pevné formě, zaměřili autoři tohoto vynálezu svou pozornost nejprve na získání polymorfně čisté krystalové formy I agomelatinu. Přitom se záhy ukázalo, že stabilní krystalová forma II agomelatinu krystalizuje z roztoků agomelatinu velmi snadno, takže obvyklými způsoby získávání pevných látek v krystalické podobě, například pozvolným chlazením míchaného nasyceného roztoku agomelatinu v organickém rozpouštědle, získáme formu II. Velmi rychlým zchlazením roztoků agomelatinu v organických rozpouštědlech jejich nástřikem na suchý led nebo do kapalného dusíku nebo velmi rychlým odpařením roztoku agomelatinu v rozprašovací sušárně se sice podařilo získat formu I, ale ve směsi s dalšími polymorfními modifikacemi agomelatinu.

Přesto se nakonec podařilo nalézt dvě cesty, jak zabránit krystalizaci jiných forem agomelatinu a dosáhnout reprodukovatelně tvorby čistého polymorfu I. První z nich je pomalé chlazení horkého nasyceného roztoku agomelatinu ve vhodném rozpouštědle, při němž je vyloučeno míchání, případně i přítomnost jiných otřesů a vibrací celého krystalizačního zařízení. Horkým roztokem se myslí roztok s teplotou nejméně 60 °C. Krystalizace formy I ze získaného přesyceného roztoku nastane spontánně nebo naočkováním formou I po vychlazení roztoku. Vhodná rozpouštědla pro tuto variantu provedení vynálezu jsou aromatické uhlovodíky se šesti až deseti uhlíky a jejich směsi, např. toluen, ethylbenzen, kumen, tetralin nebo xyleny. Zvláště výhodným rozpouštědlem

40

pro tuto variantu je toluen. Výhodným způsobem pomalého chlazení je samovolné chladnutí horkého roztoku.

Druhou variantou provedení způsobu podle vynálezu je velmi rychlé snížení rozpustnosti agomelatinu, vyvolané rychlým snížením teploty roztoku agomelatinu v prvním rozpouštědle, prováděným dalším snížením rozpustnosti agomelatinu vlivem mísení prvního rozpouštědla s horším rozpouštědlem čili „srážedlem“. Prvním rozpouštědlem agomelatinu je míněno takové rozpouštědlo, v němž lze při teplotách nad 50 °C dosáhnout rozpustnosti agomelatinu alespoň 1 kg na 10 l rozpouštědla, horším rozpouštědlem je míněno rozpouštědlo, v němž je rozpustnost agomelatinu při teplotách nižších než 30 °C menší než 1 kg na 100 l rozpouštědla.

Příkladem prvních rozpouštědel agomelatinu vhodných pro tuto variantu způsobu podle vynálezu jsou aromatické uhlovodíky se šesti až deseti uhlíky nebo jejich směsi, např. toluen, ethylbenzen, kumen, tetralin nebo xyleny; alifatické nebo cyklické estery se třemi až sedmi uhlíky, např. methylacetát, ethylacetát, propylacetát, isopropylacetát, butylacetát, ethylpropionát, γ -butyrolakton, δ -valerolakton, ethylenkarbonát nebo propylenkarbonát; alifatické, alicyklické nebo alifaticko-aromatické ketony s třemi až devíti uhlíky, např. aceton, butanon, methylisobutylketon, cyklohexanon nebo acetofenon; alifatické jedno- až pětiuhlíkaté alkoholy, například methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-methyl-1-propanol, 2-methyl-2-propanol nebo amylalkoholy; cyklické tři až šestiuhlíkaté étery nebo acetáty jako tetrahydrofuran, methyltetrahydrofuran, dioxolan nebo dioxan; alifatické nebo cykloalifatické C3–C10 éter-alkoholy jako 2-methoxyethanol, diethylen glykol, triethylen glykol nebo tetrahydrofurfurylalkohol a jejich methyl- nebo ethylethery a acetáty; polyethylen glykol s relativní molekulovou hmotností do 6000, halogenderiváty se dvěma až sedmi uhlíky a jedním až třemi atomy halogenu jako 1,2-dichlorethan, 1,1,1-trichlorethan nebo chlorbenzen; dvou až sedmiuhlíkaté nitrily jako acetonitril, propionitril, butyronitril, adipodinitril, sukcinodinitril nebo benzonitril; jedno až šestiuhlíkaté nitrolátky jako nitromethan, nitroethan, nitropropan nebo nitrobenzen; pěti nebo šestičlenné heterocykly s jedním nebo dvěma heteroatomy, z nichž alespoň jeden je dusík a druhý heteroatom může být atom dusíku, kyslíku nebo síry, jako jsou pyridin a pyridinové báze, morfolin, N-methylmorfolin nebo N,N-dimethylpropylenurea (DMPU) a dipolární aprotická rozpouštědla jako jsou alifatické nebo cyklické jedno až pětiuhlíkové amidy kyselin, sulfoxidy a sulfony, například dimethylsulfoxid, dimethylsulfon, sulfolan, tetramethylmočovina, formamid, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid nebo N-methylpyrrolidon.

Příklady druhých rozpouštědel („srážedel“) agomelatinu jsou voda, C3–C25 kapalné alifatické a alicyklické uhlovodíky a jejich směsi jako například pentan, hexan, heptan, cyklohexan, methylcyklohexan, dekalin, benzín či petrolether, C4–C10 alifatické étery s jedním atomem kyslíku jako diethyléter, methyl-tert-butyléter (MTBE), diisopropyléter nebo dibutyléter. Při druhé variantě postupu přípravy polymorfně čisté formy I podle vynálezu je zapotřebí, aby první a druhé rozpouštědlo spolu při výsledné teplotě krystalizace tvořily homogenní směs alespoň při takovém poměru množství obou složek, v němž jsou při provedení způsobu přípravy polymorfu I podle vynálezu použity. Je-li jako prvního rozpouštědla použito polárního rozpouštědla v širokém rozmezí složení mísitelného s vodou, například nižšího alifatického alkoholu, éter-alkoholu nebo ketonu, je možné jako srážedla použít s výhodou vody. Naopak při použití aromatického uhlovodíku k rozpuštění agomelatinu je k dosažení dostatečně rychlého snížení rozpustnosti vedoucího k tvorbě polymorfně čisté formy I výhodné použít srážedlo vybrané ze skupiny tvořené alifatickými a alicyklickými uhlovodíky a jejich směsmi nebo ze skupiny tvořené alifatickými étery, případně směsné srážedlo tvořené směsí dvou srážedel vybraných z těchto skupin. Výhodné je, pokud roztok agomelatinu v prvním rozpouštědle je připraven při teplotě přesahující 60 °C a s touto teplotou nastříkovan do srážedla takovým způsobem, aby teplota krystalizační směsi během srážení nikdy nepřesáhla 25 °C, zvláště výhodné pak takovým způsobem, aby teplota při krystalizaci nepřesáhla 5 °C. Vhodný režim krystalizace přitom může být nastaven a řízen množstvím a teplotou předchlazení srážedla, intenzitou chlazení a míchání během krystalizace i koncentrací, teplotou a rychlostí přidávání roztoku agomelatinu.

Při použití dvojice rozpouštědlo – srážedlo s natolik rozdílnou polaritou, že obě rozpouštědla nejsou mísitelná v libovolném poměru, jako jsou například dvojice methanol – heptan, dimethylsulfoxid – hexan, acetonitril – heptan, dimethylformamid –cyklohexan, byly i při poměru obou složek dvojice, který sám o sobě (bez další rozpuštěné složky jako je agomelatin) poskytuje ve výsledku homogenní směs, pozorovaný krystalizace, kdy místo formy I vznikla nová metastabilní forma JR4. Při provedení způsobu podle vynálezu přispívá k tvorbě jiných metastabilních forem agomelatinu, než je forma I, též snižování rozdílu teplot srážecího a sráženého roztoku. Pro přípravu polymorfně čisté formy I tak může být výhodné použít srážedla vychlazeného až k teplotě tuhnutí nebo dokonce podchlazeného pod teplotu tuhnutí, případně ve formě heterogenní směsi obsahující krystaly srážedla v rovnováze s kapalnou fází. Zejména v případě, že je jako srážedla použito vody, představuje použití směsi vody a ledu výhodný způsob provedení pro přípravu polymorfně čisté formy I. Zvláště výhodné provedení pak při tomto způsobu představuje použití jemně drceného ledu nebo ledu uměle připraveného v jemně krystalické podobě.

Měření rentgenové práškové difrakce vzorků agomelatinu formy I získaného oběma variantami způsobu podle vynálezu byla získána data uvedená výše v tabulce 1.

Porovnáním RTG práškových záznamů vzorků agomelatinu formy I s práškovým záznamem vypočtených z dat v Acta Cryst., C: Crystal Struct. Commun. 50, 907 (1994) bylo prokázáno, že způsob přípravy podle vynálezu poskytuje agomelatin ve stejné krystalové formě jako je forma popsána ve výše uvedené publikaci.

Při následujícím studiu vlastností připravených vzorků polymorfně čistého agomelatinu v krystalové formě I bylo shledáno, že rychlost přeměny ve stálou modifikaci II velmi záleží jak na způsobu, jímž byl vzorek připraven, tak na podmínkách, jímž je pak vystaven.

Bylo například zjištěno, že při několikahodinovém zahřívání suchého vzorku vznikne měřitelné množství formy II v čisté formě I již při teplotách nad 60 °C a při přechovávání formy I ve vlhkém stavu byl vznik měřitelného množství formy II pozorován i při teplotách kolem dvaceti stupňů Celsia. Například mícháním krystalů formy I ve vodě vzniklo několik procent formy II již během několika hodin. Bylo zjištěno, že rychlost přeměny formy I ve formu II ovlivňuje nejen kontakt krystalů s rozpouštědlem v kapalném stavu, ale v případě vody i zbytková vlhkost okludivaná v připravené krystalické látce. Ve vzorku polymorfně čisté formy I se zbytkovou vlhkostí 0,42 % hmotnostních, přechovávaném v uzavřené nádobě při laboratorní teplotě, bylo po dvou měsících nalezeno více než 5 % formy II, zatímco při vlhkosti pod 0,1 % hmotnostních nebyla ani po čtyřech měsících skladování forma II detekována. Lze tedy konstatovat, že krystalizace formy I prostě stop formy II musí probíhat při teplotách pod 60 °C, podle konkrétního způsobu provedení však může být nutno provádět navazující operace nebo celý způsob při teplotách nižších, aby byla zajištěna dlouhodobá polymorfní stabilita.

Pokud jde o chemickou čistotu připravených vzorků agomelatinu v krystalové modifikaci I, i ta výrazně závisí na zvolené variantě způsobu krystalizace. Bylo zjištěno, že krystalizace z rozpouštědel, která umožňují buď první variantu provedení pomalým chlazením horkého roztoku (aromatické uhlovodíky), nebo druhou variantu v podobě rychlého mísení roztoku agomelatinu v prvním rozpouštědle s málo polárním srážedlem (příklady prvních rozpouštědel a málo polárních srážedel uvedeny výše, s výhodou v podobě nástřiku horkého roztoku agomelatinu do vychlazeného srážedla, poskytuje produkt vysoké chemické čistoty měřené metodou vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC), který však i po dlouhodobém sušení ve vakuu za teplot do 60 °C stále obsahoval tak vysoká množství použitých organických rozpouštědel, že nevyhovoval limitům stanoveným Mezinárodní konferencí pro harmonizaci (ICH) nebo jednotlivými lékopisy pro obsah tekavých organických látek v účinných léčivých látkách. Tento způsob krystalizace formy I agomelatinu tedy může sloužit jako výhodný způsob čištění agomelatinu od organických nečistot stanovitelných metodou HPLC, obecně však není vhodný jako finální krok výroby farmaceuticky účinné substance určené pro použití k výrobě léčivých přípravků.

Naproti tomu varianta postupu podle vynálezu využívající krystalizace formy I agomelatinu rychlým smísením roztoku agomelatinu v prvním rozpouštědle s vodou se obecně ukázala jako méně účinná ke snižování obsahu organických nečistot. Zato tato varianta poskytuje po vysušení běžnými způsoby při teplotách pod 60 ° agomelatin s nízkým obsahem zbytkových rozpouštědel, plně vyhovujícím předpisům ICH. Tuto variantu krystalizace lze zvláště výhodně použít jako finální čistící krok, poskytující případně v kombinaci s předcházející krystalizací formy I z nevodného prostředí agomelatin v krystalické formě I, splňující všechny výše zmíněné požadavky kladené na účinnou léčivou látku.

Přitom se překvapivě ukázalo, že přes přítomnost vody v krystalizačním prostředí lze běžným postupem sušení při teplotách pod 60 °C i u produktu získaného krystalizací z vodných směsí získat polymorfně čistou formu I, a že pokud je tento produkt vysušen až na obsah vody nižší než 0,1 % hmotnostních, zůstává i dlouhodobě polymorfně stabilní.

Agomelatin v dlouhodobě polymorfně stabilní formě I získané postupem podle vynálezu byl následně použit k přípravě farmaceutických kompozic, jež byly testovány na polymorfní a chemickou stabilitu. Kromě toho byly též zkoumány i další možnosti přípravy kompozic obsahujících metastabilní pevné formy agomelatinu a jejich stabilita testována souběžně s kompozicemi založenými na čisté formě I. Přitom bylo překvapivě zjištěno, že polymorfně stabilní kompozice obsahující metastabilní formy agomelatinu lze připravit i na základě některých dalších, nových metastabilních forem agomelatinu nebo jejich směsí s formou I.

Při krystalizačních pokusech s agomelatinem se podařilo získat a charakterizovat několik nových metastabilních forem agomelatinu. Formu JR1, charakteristickou typickými XRPD reflexemi uvedenými v tabulce 2, se podařilo získat přetavením agomelatinu ve vroucí vodě a pomalým chlazením vzniklé emulze. Při rychlém chlazení vznikla obdobným způsobem forma JR2. Forma JR3 byla získána krystalizací z vodné octové kyseliny, zatímco krystalizací z bezvodé octové kyseliny vznikla směs formy I a JR1.

Tabulka 2: typické reflexe RTG práškového záznamu formy JR1 agomelatinu

pozice [°2θ]	mezirovinná vzdálenost [nm]	relativní intenzita [%]
10,71	0,8256	15,5
13,49	0,6557	3,5
16,31	0,5430	7,5
17,45	0,5078	4,7
18,00	0,4925	100,0
19,53	0,4542	10,0
20,27	0,4377	8,0
23,52	0,3779	23,0
25,09	0,3547	22,7
26,28	0,3388	10,4
29,74	0,3002	6,1
30,61	0,2918	3,6
34,60	0,2590	2,4

Kompozice podle vynálezu založenou na metastabilní krystalové formě agomelatinu lze připravit způsoby, které omezují nebo vylučují používání rozpouštědel a teplot zpracovávaného materiálu nad 60 °C. Vhodnými způsoby jsou přímé komprese a postupy využívající suché granulace, napří-

klad kompaktace. Přímo kompresí se rozumí způsob výroby, kdy je agomelatin připravený v polymorfně metastabilní krystalové formě nebo jako polymorfně směs metastabilních krystalových forem homogenizován s nejméně jedním pevným excipientem v jednom či několika výrobních krocích a vzniklá směs je použita na výrobu tablet. Kompakcí se rozumí způsob výroby, kdy je agomelatin připravený v polymorfně metastabilní krystalové formě nebo jako polymorfní směs metastabilních krystalových forem homogenizován s nejméně jedním pevným excipientem v jednom či několika výrobních krocích a následně se působením tlaku v kompaktoru vylisuje pás kompaktní hmoty, který se pak rozele na síťovacím zařízení na definovanou velikost částic podle velikosti ok síta. Vzniklý granulát se může použít na výrobu pevných lékových forem, například tablet, kapslí nebo sáček, buď přímo, nebo po přimíchání jednoho či více excipientů. Preferovanou lékovou formou jsou tablety.

Kompozici založenou na polymorfně stabilní směsi metastabilních krystalových forem agomelatinu lze připravit také tak, že směs metastabilních krystalových forem s alespoň jedním pevným excipientem vznikne přímo během procesu přípravy kompozice. Toho se podařilo dosáhnout například rychlým sušením roztoku agomelatinu rozpuštěného spolu s rozpustným polymerním excipientem v organickém rozpouštědle za přítomnosti alespoň jednoho pevného excipientu nerozpustného v daném rozpouštědle. Volitelně lze pak k získané pevné směsi přimíchat další excipienty a provést přípravu finální formy, například tabletování, plnění kapslí, potahování tablet a podobně. Kompozici ve formě tablet lze například připravit nástřikem ethanolického roztoku agomelatinu a povidonu na směs laktózy, mikrokrytalické celulózy a crosopvidonu v procesu fluidní granulace, usušením granulátu, přimísením dalších excipientů za sucha a tabletováním.

Překvapivě bylo zjištěno, že i tehdy, když použité excipienty, například celulóza nebo laktóza, nejsou zcela bezvodé, je možno za jejich použití připravit polymorfně stálé kompozice agomelatinu, ať již založené na polymorfně čisté formě připravené předem, nebo na směsi metastabilních forem vznikající přímo v procesu přípravy pevné lékové formy. Rovněž není zcela vyloučeno použití vody při finálních operacích přípravy lékové formy, jako je například potahování tablet.

Bylo zjištěno, že stabilita kompozice je zejména za vyšších hodnot relativní vlhkosti vzduchu (nad 60 %) a teplot nad 25 °C ovlivněna také použitým způsobem balení a skladování. Volba vhodného způsobu balení může pomoci udržet polymorfní stabilitu kompozice podle vynálezu i v nepříznivých podmínkách, jako je distribuce v zemích s vlhkým a teplým podnebím. Pro polymorfní stabilitu připravené kompozice může být výhodné použít k výrobě farmaceutického prostředku obsahujícího kompozici podle vynálezu materiálu, který brání přístupu vzdušné vlhkosti, případně provádět balení v prostředí suchého vzduchu nebo inertního plynu. Tato opatření mohou být dále kombinována s použitím sušidla (desikantu). Výhodným provedením takového farmaceutického prostředku obsahujícího kompozici podle vynálezu například ve formě tablet nebo kapslí je například blistr zhotovený z hliníkové fólie nebo skleněná lahvička s plastovým uzávěrem, v němž je umístěno vhodné sušidlo pohlcující vlhkost difundující uzávěrem nebo proniknuvší dovnitř při otevření lahvičky.

Přehled obrázků na výkresech

Obr. 1: RTG práškový záznam krystalové formy JR1 Agomelatinu.

Obr. 2: Srovnání práškových rentgenogramů krystalových forem JR4, JR2, II a JR1

Obr. 3: RTG práškový záznam krystalové formy JR3 Agomelatinu.

Podmínky měření: Difraktometr X'PERT PRO MPD PANalytical s grafitovým monochromátorem, použité záření CuK α ($\lambda = 0,1542$ nm (1,542 Å), excitační napětí: 45 kV, anodový proud: 40 mA, měřený rozsah: 2 až 40° 2 θ , velikost kroku: 0,01° 2 θ , měření probíhalo na plochém vzorku o ploše/tloušťce 10/0,5 mm. Pro nastavení primární optiky byly použity programovatelné

divergenční clonky s ozářenou plochou vzorku 10 mm, Solleroovy clonky 0,02 rad a protirozptylová clonka $\frac{1}{4}^\circ$. Pro nastavení sekundární optiky byl použit detektor X'Celerator s maximálním otevřením detekční štěrbiny. Solleroovy clonky 0,02 rad a protirozptylová clonka 5,0 mm.

- 5 Vynález je doložen následujícími příklady. Uvedené příklady provedení jsou pouze ilustrativní a rozsah vynálezu nijak neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

10

Příklad 1

Příprava polymorfu I

15

Agomelatin (1 g; 4 mmol) byl rozpuštěn v toluenu (12 ml) za horka. Vzniklý čirý roztok byl oddestilováním $\frac{2}{3}$ toluenu zakonzentrován a během 2 hodin volně ochlazen na laboratorní teplotu. Vyloučený krystalický produkt byl izolován filtrací a sušen 7 dní ve vakuu při teplotě 30 °C a tlaku pod 4 kPa. Byl získán agomelatin krystalická forma I ve výtěžku 0,45 g (45 %) s chemickou čistotou 99,9 % (HPLC) a obsahem zbytkového toluenu 1500 ppm.

20

Příklad 2

Příprava polymorfu I

25

Agomelatin (25 g; 0,1 mmol) byl rozpuštěn v toluenu (125 ml) za horka. Vzniklý čirý roztok byl oddestilováním $\frac{1}{2}$ toluenu zakonzentrován a volně ochlazen na laboratorní teplotu. Poté byl roztok nalit do diisopropyletheru (250 ml) vychlazeného na -6 °C. Směs byla míchána 1 h a poté byl vyloučený produkt izolován filtrací. Produkt byl sušen 7 dní ve vakuu při teplotě 50°C a tlaku pod 4 kPa. Byl získán agomelatin krystalická forma I ve výtěžku 22,8 g (91 %) s chemickou čistotou 100 % (HPLC) a obsahem zbytkového toluenu 1500 ppm a zbytkového diisopropyletheru 1070 ppm.

30

35

Příklad 3

Příprava polymorfu I

Agomelatin (0,25 g; 10 mmol) byl roztaven v polyethylenglykolu (PEG 600; 0,5 g) při teplotě 100 °C. Vzniklá tavenina byla ochlazená na 0 °C. Ztuhlá hmota byla rozmíchána ve vodě (5 ml). Vyloučený produkt byl izolován filtrací. Produkt byl sušen 7 dní. Byl získán agomelatin krystalická forma I ve výtěžku 0,1 g (45 %) s chemickou čistotou 99,8 % (HPLC) a vysokým obsahem PEG 600.

45

Příklad 4

Příprava polymorfu I

50

Agomelatin (0,25 g; 10 mmol) byl roztaven v polyethylenglykolu (PEG 1500; 0,5 g) při teplotě 100 °C. Do vzniklé taveniny byla nalita studená voda (10 ml). Vyloučený produkt byl izolován filtrací. Produkt byl sušen volně 7 dní. Byl získán agomelatin krystalická forma I ve výtěžku 0,21 g (84 %) s chemickou čistotou 99,7 % (HPLC) a vysokým obsahem PEG 1500 (stanoveno metodou jaderné magnetické rezonance (NMR)).

55

Příklad 5

5 Příprava polymorfu I

Agomelatin (362 g; 1,5 mmol) byl rozpuštěn v methanolu (1100 ml) při teplotě okolo 50 °C. Vzniklý čirý roztok byl ochlazen na laboratorní teplotu a během 30 minut připuštěn do energicky
 10 míchané směsi vody (1850 ml) a ledu (1850 g). Vzniklá hustá bílá suspenze byla dál míchána
 dalších 30 minut. Vyloučený krystalický produkt byl izolován filtrací a sušen 7 dní volně při
 laboratorní teplotě. Byl získán agomelatin krystalická forma I ve výtěžku 349,3 g (96,5 %) s chemickou čistotou 100 % (HPLC) a obsahem vody 0,07 % a obsahem zbytkového methanolu 150 ppm. DSC: Tonset 98 °C, Tpeak 99,7 °C.

15

Příklad 6

Příprava polymorfu JR1

20 Agomelatin (0,5 g) se přidá do vroucí, intenzívně míchané destilované vody (10 ml). Vzniklá emulze se míchá za varu 5 minut a poté se za stálého intenzivního míchání ochladí během 20 minut na laboratorní teplotu. Vzniklá suspenze se odfiltruje a získaný produkt se suší v proudě vzduchu. Teplota tání 92,4 až 95 °C.

25

Příklad 7

Příprava polymorfu JR2

30 Agomelatin (0,5 g) se přidá do vroucí, intenzívně míchané destilované vody (10 ml). Vzniklá emulze se míchá za varu 5 minut a poté se za stálého intenzivního míchání ochladí během 2 minut na laboratorní teplotu. Vzniklá suspenze se odfiltruje a získaný produkt se suší v proudě vzduchu. Teplota tání 96 až 99,2 °C.

35

Příklad 8

Příprava polymorfu JR3

40 Agomelatin (1 g; 4,1 mmol) se rozpustí v kyselině octové (5 ml, 80%) za horka a získaný čirý roztok se nechá volně chladnout na laboratorní teplotu. Vykrytalizovaný produkt se odsaje a volně usuší. Získá se agomelatin krystalická forma JR3 ve výtěžku 0,85 g (85 %) s chemickou čistotou 100 % (HPLC).

45

Příklad 9

Příprava polymorfu JR4

50 Agomelatin (1 g) se rozpustí v methanolu (1 ml) a nalije se za míchání do n-heptanu (5ml) při 0 °C. Po 30 min míchání se krystaly odsají a promyjí n-heptanem.

Příklad 10

Příprava kompozice založené na polymorfně stabilní směsi krystalových forem agomelatinu

5 Do fluidního granulátoru byly předloženy suroviny mikrokrytalická celulóza (65,7 g), monohydrát laktózy (198,8 g) a crospovidon (8 g). Směs těchto tří pomocných látek se v granulátoru ohřála proudícím vstupním vzduchem (o teplotě 55 °C) na teplotu 27 °C. Agomelatin (77,5 g), polymorf II a povidon (25,1 g) byly v kádince rozpuštěny v absolutním ethanolu za intenzivního míchání (15 min). Po dosažení teploty v granulátoru 27 °C byl zahájen postřik fluidující směsi
10 pomocných látek ethanolovým roztokem agomelatinu a povidonu K30 za pomoci peristaltického čerpadla a trysky připojené k tlakovému vzduchu o tlaku 250 kPa (2,5 bar). Proces postřiku trval 60 min. Poté byl vzniklý granulát sušen po dobu 20 min proudícím vstupním vzduchem (po celou dobu postřiku a sušení o teplotě 55 °C) až do dosažení teploty granulátu 34 °C. Teplota produktu v granulátoru se po dobu postřiku pohybovala v rozmezí 27 až 31 °C a po dobu sušení v rozmezí
15 31 až 34 °C. Vysušený granulát byl prosítován přes síto o velikosti ok 0,8 mm. Vlhkost granulátu měřená jako ztráta sušením při 105 °C, 10 min byla 1,4%. Ke granulátu (331,9 g) byly prosítovány další pomocné látky koloidní oxid křemičitý (3,2 g) a crospovidon (11,4 g). Směs byla homogenizována 12 min. Poté byla k této směsi ještě přimíchána prosítovaná kluzná látka kyselina stearová (5,6 g) a směs byla homogenizována 3 min. Vlhkost tabletoviny měřená jako
20 ztráta sušením při 105 °C, 10 min byla 1,7 %. Výše popsaným způsobem vzniklá tabletovina byla použita pro výrobu jader tvaru oblong o hmotnosti 129,2 mg (specifikace 122 až 134 mg), pevnosti 99 N (specifikace min. 40 N), rozpadavosti 3 min (specifikace max. 15 min), rozměrech 9 x 4,5 mm (délka x šířka). Tato jádra byla pak potažena předem připravenou potahovací suspenzí na bázi hydroxypropylmethylcelulózy. Suspenze byla připravena rozpuštěním hydroxypropylmethylcelulózy (61,2 g) v teplé (80 °C) vodě (300 g) za intenzivního míchání (15 min), po
25 rozpuštění byl přidán polyethylenglykol (14,7 g) za intenzivního míchání (5 min) do rozpuštění. Zvlášť byly rozsuspendovány oxid titaničitý (7,8 g), talek (15,6 g) a oxid železitý žlutý (3 g) ve vodě (100 g, laboratorní teplota). Pak byly obě části suspenze smíchány a přidána k nim voda (200 g, laboratorní teplota). Jádra byla vložena do bubnu potahovacího zařízení, ohřála vstupním proudícím vzduchem (o teplotě 60 °C) na teplotu výstupního vzduchu 50 °C, hned poté byl zahájen postřik potahovací suspenzí za pomoci peristaltického čerpadla a trysky připojené k tlakovému vzduchu o tlaku 100 až 125 kPa (1 až 1,25 bar). Teplota vstupního vzduchu byla udržována po celou dobu postřiku (60 min) a 60 °C a po dobu sušení (10 min) v rozmezí 45 až 55 °C. Konečná průměrná hmotnost potahovaných tablet byla 130,7 mg (specifikace 126 až 138 mg),
30 pevnost 102 N (specifikace min. 40 N), rozpadavost 5 min (specifikace max. 30 min). V potahovaných tabletách byla detekována směs polymorfu I a polymorfu JR1.

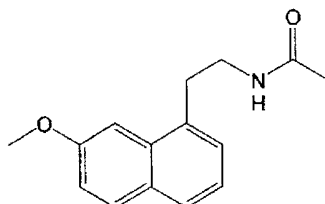
Příklad 11

40

Příprava kompozice založené na polymorfně čisté nestabilní formě agomelatinu

Agomelatin (192,8 g) polymorf I, monohydrát laktózy (494,5 g), mikrokrytalická celulóza (163,5 g), povidon K30 (62,5 g), koloidní oxid křemičitý (4 g) a crospovidon (20 g) byly
45 prosítovány (přes 0,8 mm) stearan hořečnatý (5 g) a směs byla míchána 2 min. Homogenizovaná směs byla na kompaktoru granulována za tlaku 4,5 MPa (45 bar), granulát byl prosítován přes síto o velikosti ok 0,8 mm. Vlhkost granulátu měřená jako ztráta sušením při 105 °C, 10 min byla 2,3 %. Ke granulátu (917,8 g) byly přidány prosítované (velikost ok 0,8 mm) suroviny koloidní oxid křemičitý (4,8 g) a crospovidon (31,4 g). Směs byla míchána 12 min. Poté byly přidány
50 prosítované (velikost ok 0,8 mm) suroviny kyselina stearová (15,2 g) a stearan hořečnatý (6,3 g). Směs byla míchána 3 min. Vlhkost vzniklé tabletoviny měřená jako ztráta sušením při 105 °C, 10 min byla 2,3 %. Vzniklá tabletovina byla použita pro výrobu jader tvaru oblong o hmotnosti 134,8 mg (specifikace 124 až 136 mg), pevnosti 69 N (specifikace min. 40 N), rozpadavosti 5 min (specifikace max. 15 min), rozměrech 9 x 4,5 mm (délka x šířka). Tato jádra byla pak potažena předem připravenou potahovací suspenzí na bázi hydroxypropylmethylcelulózy. Suspenze
55

1. Způsob přípravy agomelatinu vzorce I



I

v krystalické formě I charakterizované reflexemi RTG práškového záznamu v pozicích 11,92; 17,59; 18,41; 19,59; 19,82; 20,61; 21,86; 23,11 a $25,49 \pm 0,2^\circ 2\theta$ při použitém záření $\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 0,1542 \text{ nm}$, **vyznačující se tím**, že se agomelatin rozpustí v prvním rozpouštědle vybraném ze skupiny skládající se z aromatických uhlovodíků $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ a jejich směsí; alifatických nebo cyklických esterů $\text{C}_3\text{--C}_{10}$; alifatických, alicyklických a alifatico–aromatických ketonů $\text{C}_3\text{--C}_6$; alifatických alkoholů $\text{C}_1\text{--C}_5$; cyklických $\text{C}_3\text{--C}_6$ etherů a acetalů; alifatických a cykloalifatických $\text{C}_3\text{--C}_{10}$ ether–alkoholů a jejich methyl– nebo ethyletherů a acetatů; polyethylenglykolu s relativní molekulovou hmotností do 6000; $\text{C}_2\text{--C}_7$ halogenderivátů s jedním až třemi atomy halogenu; $\text{C}_2\text{--C}_7$ nitrilů; $\text{C}_1\text{--C}_6$ nitrolátek; pěti nebo šestičlenných heterocyklů s jedním nebo dvěma heteroatomy, z nichž alespoň jeden je dusík a druhý heteroatom může být atom dusíku, kyslíku nebo síry a $\text{C}_1\text{--C}_5$ alifatických a cyklických amidů kyselin, sulfoxidů a sulfonů a připravený roztok se smísí s druhým rozpouštědlem vybraným ze skupiny skládající se z $\text{C}_3\text{--C}_{25}$ kapalných alifatických a alicyklických uhlovodíků a jejich směsí a $\text{C}_4\text{--C}_{10}$ alifatických etherů s jedním atomem kyslíku, přičemž první a druhé rozpouštědlo jsou spolu navzájem mísitelné v libovolném poměru.

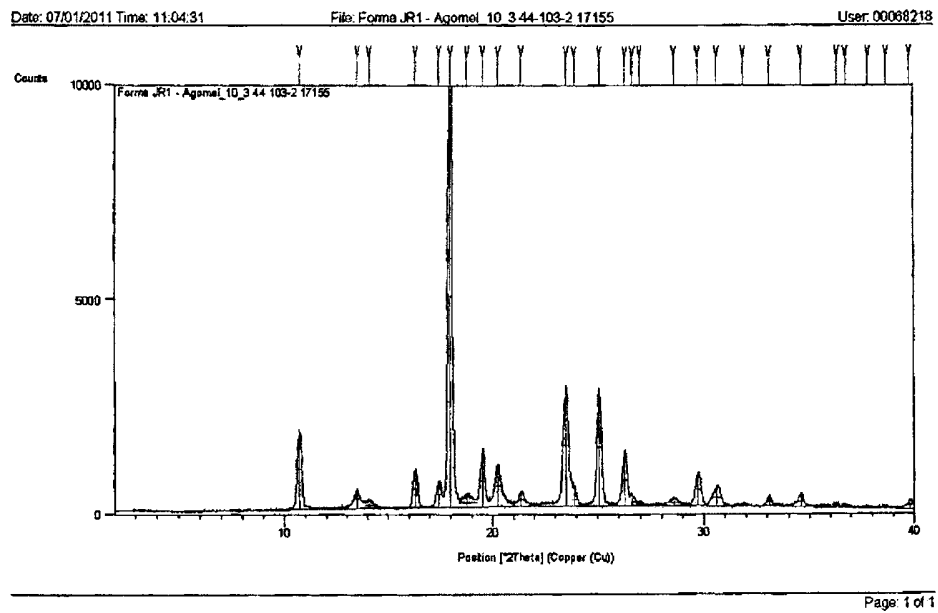
2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že roztok agomelatinu v prvním rozpouštědle mající teplotu nad 60 °C je přidáván do druhého rozpouštědla takovým způsobem, aby teplota takto vzniklé krystalizační směsi během krystalizace nepřesáhla 25 °C

3. Způsob podle nároku 2, vyznačující se tím, že teplota krystalizační směsi během krystalizace nepřesáhne 5 °C

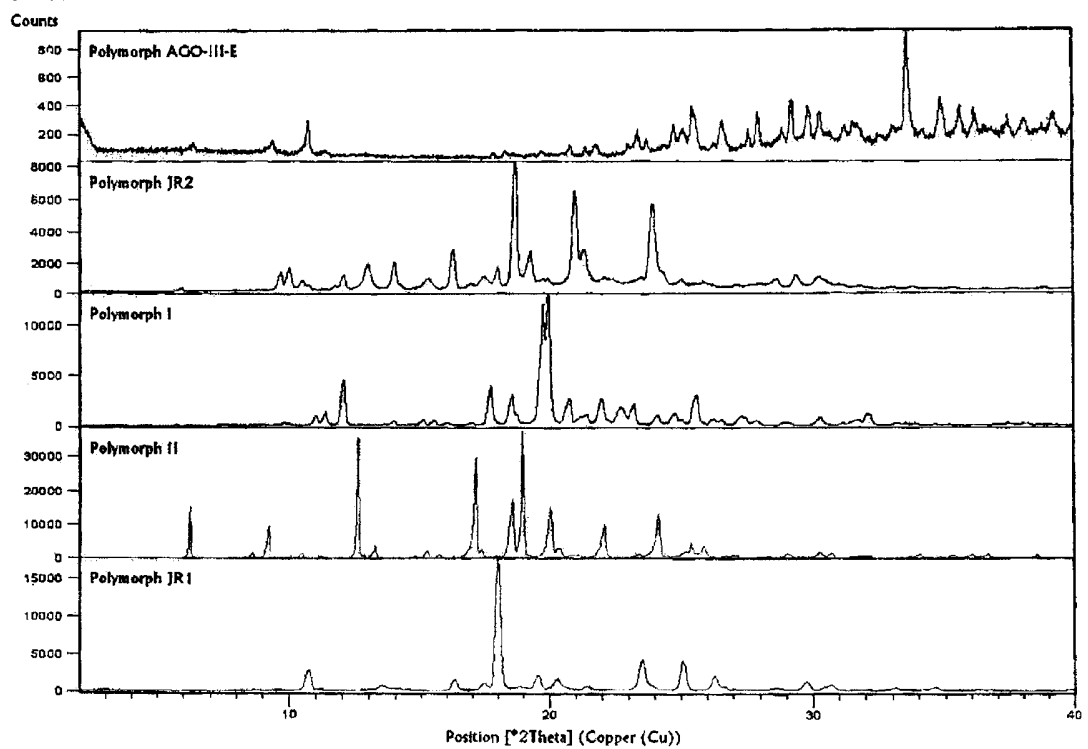
4. Způsob podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že druhé rozpouštědlo je ve formě heterogenní směsi obsahující krystaly srážedla v rovnováze s kapalnou fází.

2 výkresy

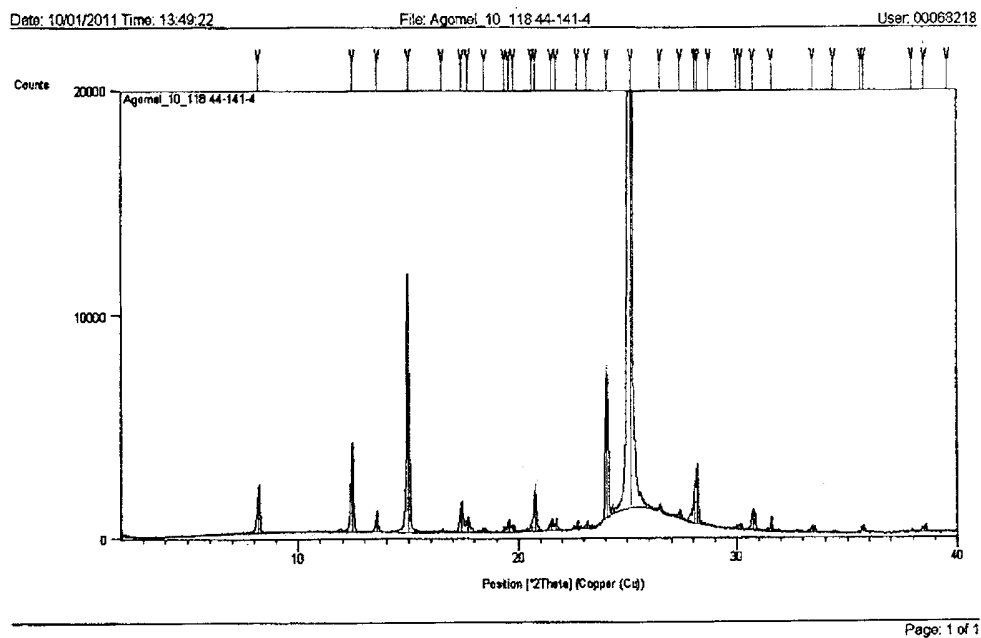
Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



Konec dokumentu
