



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07C 233/18 (2019.05); C07C 303/32 (2019.05); C07C 309/30 (2019.05); C07B 2200/13 (2019.05)

(21)(22) Заявка: 2016106954, 30.07.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.07.2014Дата регистрации:
24.07.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
31.07.2013 CN PCT/CN2013/080472;
17.10.2013 FR 13/60121

(43) Дата публикации заявки: 04.09.2017 Бюл. № 25

(45) Опубликовано: 24.07.2019 Бюл. № 21

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 29.02.2016(86) Заявка РСТ:
FR 2014/051972 (30.07.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/015118 (05.02.2015)Адрес для переписки:
105082, Москва, пер. Спартаковский, 2, стр. 1,
секция 1, этаж 3, ЕВРОМАРКПАТ

(72) Автор(ы):

**ШАНЬ Ханьбинь (CN),
ШЭНЬ Юсуй (CN),
ЛУО Ин (CN),
ЛЕТЕЛЛЬЕ Филипп (FR),
ЛИНЧ Майкл (FR)**

(73) Патентообладатель(и):

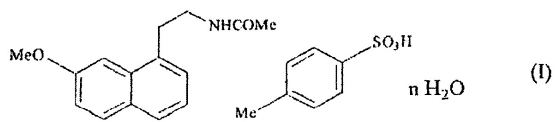
**ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR),
ШАНХАЙ ИНСТИТЮТ ОФ
ФАРМАСЬЮТИКЛ ИНДАСТРИ (CN)**(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: CN 102702041 A, 03.10.2012. EP
2517700 B1, 17.07.2013. EA 201101208 A1,
30.04.2012.

(54) **НОВЫЕ ФОРМЫ СОКРИСТАЛЛОВ АГОМЕЛАТИНА И п-ТОЛУОЛСУЛЬФОНОВОЙ КИСЛОТЫ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, КОТОРЫЕ ИХ СОДЕРЖАТ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым формам сокристаллов агомелатина и п-толуолсульфоновой кислоты формулы (I), где n=0 или 1, при этом формы характеризуются рентгеновской порошковой дифракционной диаграммой, выраженной в виде межплоскостного расстояния d, угла Брэгга 2 тета (выраженного в виде $\pm 0,2$) и относительной интенсивности, как указано в формуле изобретения. Сокристаллы в соответствии с

изобретением имеют лучшую растворимость по сравнению с агомелатином и, следовательно, являются более пригодными для получения фармацевтических композиций. Сокристаллы по изобретению предназначены для лечения нарушений мелатонинергической системы. 3 н. и 3 з.п. ф-лы, 4 табл., 4 пр.



R U 2 6 9 5 6 0 9 C 2

R U 2 6 9 5 6 0 9 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07C 233/18 (2006.01)
C07C 303/32 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07C 233/18 (2019.05); C07C 303/32 (2019.05); C07C 309/30 (2019.05); C07B 2200/13 (2019.05)(21)(22) Application: **2016106954, 30.07.2014**(24) Effective date for property rights:
30.07.2014Registration date:
24.07.2019

Priority:

(30) Convention priority:
31.07.2013 CN PCT/CN2013/080472;
17.10.2013 FR 13/60121(43) Application published: **04.09.2017 Bull. № 25**(45) Date of publication: **24.07.2019 Bull. № 21**(85) Commencement of national phase: **29.02.2016**(86) PCT application:
FR 2014/051972 (30.07.2014)(87) PCT publication:
WO 2015/015118 (05.02.2015)

Mail address:

105082, Moskva, per. Spartakovskij, 2, str. 1,
sektiya 1, etazh 3, EVROMARKPAT

(72) Inventor(s):

SHAN Khanbin (CN),
SHEN Yusyuj (CN),
LUO In (CN),
LETELLE Filipp (FR),
LINCH Majkl (FR)

(73) Proprietor(s):

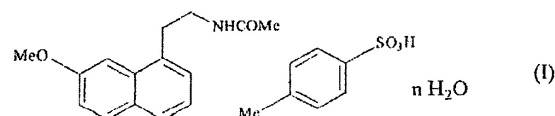
LES LABORATOIRES SERVIER (FR),
SHANGHAI INSTITUTE OF
PHARMACEUTICAL INDUSTRY (CN)**(54) NOVEL FORMS OF AGOMELATINE AND N-TOLUENESULPHONIC ACID CO-CRYSTALS, METHOD FOR PREPARING THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to novel forms of agomelatine and n-toluenesulphonic acid co-crystals of formula (I), where n = 0 or 1, wherein the shapes are characterized by an X-ray powder diffraction diagram expressed in the form of interplanar distance d, Bragg angle 2 theta (expressed in form of °±0.2) and relative intensity, as indicated in the claim. According to the invention, co-crystals have better solubility compared

to agomelatine and are therefore more suitable for preparing pharmaceutical compositions.

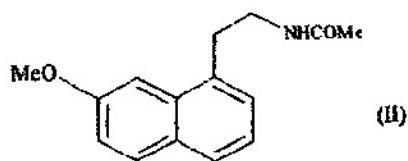


EFFECT: invented co-crystals are intended for treating disorders of the melatonergic system.

6 cl, 4 tbl, 4 ex

Настоящее изобретение относится к новым формам со-кристаллов агомелатина и п-толуолсульфоновой кислоты, к способу их получения, и к фармацевтическим композициям, которые их содержат.

Агомелатин, или N-[2-(7-метокси-1-нафтил)этил]ацетамид, имеет структуру формулы (II):



Агомелатин продается на рынке французской фирмой Sender под торговой маркой Valdoxan® или Thymanax® в качестве агониста рецепторов мелатонинергической системы и антагониста 5-HT_{2C} рецептора. Он является первым антидепрессантом мелатонинергического типа, для применения для лечения глубокой депрессии, улучшения сна и сексуальной функции.

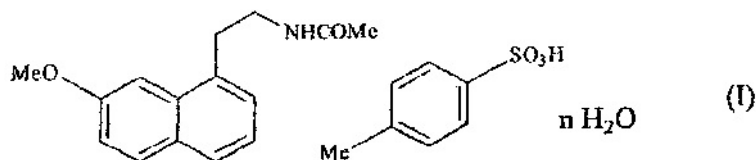
Агомелатин, его приготовление и его применение в терапии описано в европейских патентах EP 0 447 285 и EP 1 564 202.

Учитывая его терапевтическое значение, важной является возможность получения агомелатина или его комплекса с улучшенной чистотой, растворимостью и воспроизводимостью.

Способ получения со-кристалла агомелатина/п-толуолсульфоновой кислоты был описан в патентной заявке CN 102702041, в которой структура со-кристалла была идентифицирована с помощью ¹H-ЯМР, полученный продукт является аморфным.

Аморфная форма имеет различные недостатки в качестве фармацевтического продукта, такие как адгезия к стенкам, плохие свойства текучести, низкая стабильность, и, таким образом, ценным является иметь доступным четко определенную кристаллическую форму химического структурного элемента. Задачей настоящего изобретения является приготовление новых кристаллических форм со-кристаллов агомелатина и п-толуолсульфоновой кислоты, которые имеют чрезвычайно хорошие свойства касательно растворимости, стабильности и чистоты, предоставляя возможность их использовать для приготовления фармацевтических композиций, в которых предусматривается содержание агомелатина.

Настоящее изобретение относится к кристаллическим формам со-кристаллов агомелатина и п-толуолсульфоновой кислоты, имеющим структуру формулы (I):



где n представляет собой 0 или 1.

Предпочтительные соединения в соответствии с изобретением представляют собой следующие со-кристаллы агомелатина и п-толуолсульфоновой кислоты:

- со-кристалл агомелатина/ моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (1/1),
- со-кристалл агомелатина/п-толуолсульфоновой кислоты (1/1).

Со-кристалл агомелатина/моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (1/1) характеризуется его рентгеновской порошковой дифракционной диаграммой, представленной на Фигуре 1, измеренной с использованием дифрактометра Panalytical Xpert Pro MPD (медный антикатод). Главные линии представляли касательно

межплоскостного расстояния d , угла Брегга 2θ (выраженного в виде $^{\circ}\pm 0,2$), и относительной интенсивности (выраженной в виде процента относительно наиболее интенсивной линии) и перечислены в таблице 1:

Таблица 1: Таблица дифракционных пиков со-кристалла агомелатина/ моногидрата *n*-толуолсульфоновой кислоты (1/1)

2-Тета ($^{\circ}$) рассч.	d (\AA) рассч.	Интенсивность (%)
6,9631	12,6846	77,52
9,4831	9,31871	16,21
12,8823	6,86648	100
13,9527	6,34201	23,16
14,1761	6,24258	16,06
15,1817	5,83128	13,38
15,379	5,75689	25
15,5788	5,68351	46,24
16,7156	5,29947	94,46
17,2926	5,12391	37,98
18,4671	4,80058	92,47
18,6356	4,75756	22,34
19,199	4,6192	25,69
19,6747	4,50857	35,74
20,1398	4,4055	28,53
21,6248	4,1062	14,93

2-Тета ($^{\circ}$) рассч.	d (\AA) рассч.	Интенсивность (%)
22,0586	4,02643	52,23
22,2859	3,98587	99,09
23,2175	3,82799	15,22
23,9607	3,71092	32,37
25,1733	3,53485	42,09
26,0152	3,42233	16,64
27,7148	3,2162	39,29
28,23	3,15866	11,25
28,4033	3,13979	16,33

Если со-кристалл согласно настоящему изобретению характеризуется путем измерения дифракции рентгеновских лучей, могут происходить погрешности измерения идентифицированных пиков, которые иногда обусловлены используемым оборудованием или условиями. Более специфически, значения 2θ могут иметь приблизительно $\pm 0,2$ и иногда погрешность приблизительно $\pm 0,1$, даже если используется сложное оборудование. Таким образом, погрешность измерения следует принимать во внимание при идентификации структуры со-кристалла.

Была определена кристаллическая структура со-кристалла агомелатина/моногидрата *n*-толуолсульфоновой кислоты (1/1) и были идентифицированы следующие параметры:

- Группа симметрии кристаллической решетки: $P 21 21 21$ (19)

- Параметры кристаллической решетки: $a=13,7359(3)\text{\AA}$, $b=25,3716(6)\text{\AA}$, $c=6,4487(1)\text{\AA}$; $\alpha=90^{\circ}$, $\beta=90(2)^{\circ}$, $\gamma=90^{\circ}$

- Объем кристаллической решетки: $V_{\text{элементарной ячейки}}=2247,4\text{\AA}^3$

Со-кристалл агомелатина/моногидрата *n*-толуолсульфоновой кислоты (1/1) также

охарактеризован с помощью ДСК (дифференциальная сканирующая калориметрия) в спектре, представленном на фигуре 2, который показывает широкую эндотерму, соответствующую дегидратации со-кристалла и его плавлению при температуре приблизительно 78°C (и температурный пик приблизительно при 87°C).

5 Изобретение также относится к со-кристаллу агомелатина/n-толуолсульфоновой кислоты (1/1), который характеризуется его рентгеновской порошковой дифракционной диаграммой, представленной на фигуре 3, измеренной используя Panalytical Xpert Pro MPD дифрактометр (медный антикатод). Главные линии представляли касательно межплоскостного расстояния d, угла Брегга 2 тета (выраженного в виде °±0,2), и
10 относительной интенсивности (выраженной в виде процента относительно наиболее интенсивной линии) и перечислены в таблице 2:

Таблица 2: Таблица дифракционных пиков со-кристалла агомелатина/n-толуолсульфоновой кислоты (1/1)

2-Тета (°) расч.	d (Å) расч.	Интенсивность (%)
11,2964	7,82664	21,53
11,6596	7,58367	20,45
13,4436	6,58103	61,31
15,2416	5,80848	18,42
16,0185	5,52847	30,89
17,3473	5,10789	41,39
17,8289	4,97096	54,3
18,2535	4,85629	100
20,4891	4,33118	19,84
20,6912	4,28932	45,12
20,9516	4,23659	36,73
21,3088	4,16638	14,93
22,2998	3,98342	33,92
23,129	3,84244	24,66
23,4107	3,79685	12,89
23,6474	3,75938	12,34
23,9983	3,7052	12,8

Если со-кристалл согласно настоящему изобретению характеризуется путем измерения дифракции рентгеновских лучей, то могут происходить погрешности измерения
35 идентифицированных пиков, которые иногда обусловлены используемым оборудованием или условиями. Более специфически, значения 2 тета могут иметь приблизительно ±0,2 и иногда погрешность приблизительно ±0,1, даже если используется сложное оборудование. Таким образом, погрешность измерения следует принимать во внимание при идентификации структуры со-кристалла.

40 Была определена кристаллическая структура со-кристалла агомелатина/n-толуолсульфоновой кислоты (1/1) и были идентифицированы следующие параметры:

- Группа симметрии кристаллической решетки: P 2₁2₁2₁ (19)

- Параметры кристаллической решетки: a=8,6683(3) Å, b=30,360(1) Å, c=8,0982(4) Å; α=90°, β=90°, γ=90°

45 - Объем кристаллической решетки: V_{элементарной ячейки}=2131,2 Å³

Со-кристалл агомелатина/n-толуолсульфоновой кислоты (1/1) также охарактеризован с помощью ДСК (дифференциальная сканирующая калориметрия) в спектре,

представленном на фигуре 4, который показывает эндотерму, соответствующую плавлению комплекса при температуре приблизительно 105°C.

Изобретение также относится способу получения со-кристаллов агомелатина и п-толуолсульфоновой кислоты, где:

- 5 - агомелатин и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты смешивают в органическом или водно-органическом растворителе в желательных пропорциях;
- полученный раствор перемешивают и необязательно нагревают при температуре не больше, чем точка кипения выбранного растворителя;
- смесь охлаждают, при перемешивании, и комплекс осаждается естественно или
10 осаждается после ресуспендирования во втором растворителе;
- полученный осадок фильтруют и высушивают;
- необязательно, осадок высушивают путем нагревания.

В способе в соответствии с изобретением, используемый растворитель предпочтительно представляет собой простой эфир, такой как, например,
15 диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан или метил трет-бутиловый эфир; или ароматический углеводород, такой как, например, толуол. Если используют второй растворитель для стимуляции осаждения комплекса, то выбранный растворитель представляет собой спирт, такой как, например, метанол, этанол или трет-бутанол; алкан, такой как, например, н-гексан или н-гептан; или бензонитрил.

20 Альтернативный способ включает совместное измельчение двух компонентов со-кристалла. Совместное измельчение предпочтительно осуществляют в стальном баке. Вариант этого способа предусматривает добавление органического растворителя при измельчении; в этом случае, полученный со-кристалл после этого высушивают. Из используемых растворителей, могут быть упомянуты, более специфически, простые
25 эфиры, такие как, например, диизопропиловый эфир, или метил трет-бутиловый эфир. Также можно использовать спирты, такие как, например, метанол или трет-бутанол.

Измельчение благоприятно осуществляют, используя неокисляющиеся шарики. Измельчение благоприятно осуществляют, используя вибрации, предпочтительно
30 вибрации с частотой в диапазоне от 20 до 30 Гц. Вибрации применяют в течение периода, который может продолжаться от 5 минут до 3 часов.

Другой альтернативный способ включает смешивание двух растворов, содержащих
каждое из составляющих и быстрое замораживание полученной смеси при очень низкой температуре, и после этого при этой же очень низкой температуре высушивание таким образом полученного со-кристалла. Два компонента благоприятно смешивают в
35 органическом или водно-органическом растворителе. Замораживание и высушивание осуществляют предпочтительно в диапазоне от -40°C до -60°C, и более предпочтительно при -40°C.

Другой благоприятный способ в соответствии с изобретением включает смешивание порошков агомелатина и данной кислоты в смесителе и после этого экструдирования
40 смеси путем экструзии в двухшнековых смесителях без матрицы для получения твердого зерна непосредственно на выходе экструдера. Используемый профиль шнека предпочтительно представляет собой высоконепродольный профиль, необязательно с использованием месильных элементов, предоставляющих возможность улучшения поверхности контакта между компонентами. L/D параметр шнека может изменять в
45 диапазоне от 10 до 40 и скорость вращения в диапазоне от 10 до 200 част, на млн. Используемая температура изменяется от 40 до 100°C.

Со-кристаллы агомелатина и п-толуолсульфоновой кислоты, которые получают, имеют растворимость, которая повышена очень существенно относительно агомелатина

per se, что делает их более пригодными для приготовления фармацевтических препаратов. Со-кристаллы агомелатина и п-толуолсульфоновой кислоты в соответствии с изобретением дополнительно проявляют благоприятные свойства стабильности, чистоты и растворимости. Кроме того, их получают с помощью простого способа, который не включает какие-либо сложные стадии.

Фармакологические исследования со-кристаллов в соответствии с изобретением свидетельствуют о том, что их можно использовать для лечения нарушений мелатонинергической системы и, более специфически, для лечения стресса, нарушений сна, тревожных расстройств и в особенности генерализованного тревожного расстройства, обсессивно-компульсивных расстройств, расстройств настроения и в особенности биполярных расстройств, глубокой депрессии, сезонного аффективного расстройства, патологий сердечно-сосудистой системы, патологий пищеварительной системы, бессонницы и расстройства биоритмов в связи с перелетом через несколько часовых поясов, шизофрении, приступов паники, меланхолии, нарушении аппетита, ожирения, бессонницы, боли, психических расстройств, эпилепсии, диабета, болезни Паркинсона, старческого слабоумия, различных нарушений, связанных с нормальным и патологическим старением, мигрени, потери памяти, болезни Альцгеймера, а также при нарушениях мозгового кровообращения. В другой области активности, представляется возможным использовать со-кристаллы в соответствии с изобретением при сексуальных дисфункциях, в качестве ингибиторов овуляции и иммуномодуляторов и для лечения злокачественных новообразований.

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые содержат в качестве активного компонента со-кристалл агомелатина и п-толуолсульфоновой кислоты в соответствии с изобретением совместно с одним или несколькими адьювантами или наполнителями.

В качестве фармацевтических композиций в соответствии с изобретением могут быть упомянуты, более специфически, те, которые пригодны для перорального, парентерального (внутривенного или подкожного) или назального введения, таблетки или драже, гранулы, сублингвальные таблетки, капсулы, пастилки, суппозитории, кремы, мази, кожные гели, препараты для инъекций, суспензии для питья и жевательные резинки.

Пригодная дозировка может изменяться в соответствии с природой и тяжестью нарушения, путем введения и возрастом и весом пациента. Дозировка изменяется от 0,1 мг до 1 г агомелатина в сутки на одно или несколько введений.

Репрезентативные примеры согласно настоящему изобретению иллюстрируются соответствующими фигурами для лучшей оценки их объекта, характерных особенностей и преимуществ.

Фигура 1: Рентгеновская порошковая дифракционная диаграмма со-кристалла агомелатина/моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (1/1).

Фигура 2: ДСК термограмма со-кристалла агомелатина/моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (1/1).

Фигура 3: Рентгеновская порошковая дифракционная диаграмма со-кристалла агомелатина/п-толуолсульфоновой кислоты (1/1).

Фигура 4: ДСК термограмма со-кристалла агомелатина/п-толуолсульфоновой кислоты (1/1).

Пример 1: Со-кристалл агомелатина/моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (1/1)

Процедура 1

Агомелатин (5,00 г, 1 экв.) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (3,92 г, 1 экв.) помещали в реактор. Добавляли 40 мл тетрагидрофурана и 20 мл гексана. Суспензию перемешивали в колбе с обратным холодильником в течение 0,5 часа, до тех пор, пока она не становилась мутной (если она не становилась мутной, дополнительно добавляли тетрагидрофуран, пока она не становилась мутной). Раствор охлаждали естественно до 5°C и перемешивали в течение 0,5 часа, и затем суспензию фильтровали. Осадок после фильтрации высушивали в течение одного часа в вакууме. Получали 8,53 г белого твердого вещества.

Выход: 95,8%

Точка плавления: 78°C

Процедура 2

Агомелатин (5,00 г, 1 экв.) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (3,952 г, 1 экв.) вводили в реактор. Добавляли 40 мл ацетона и 10 мл гексана. Суспензию перемешивали в колбе с обратным холодильником в течение 0,5 часа, до тех пор, пока она не становилась мутной (если она не становилась мутной, дополнительно добавляли ацетон, пока она не становилась мутной). Раствор охлаждали естественно до 5°C и перемешивали в течение 0,5 часа, и суспензию затем фильтровали. Осадок после фильтрации высушивали в течение одного часа в вакууме. Получали 8,06 г белого твердого вещества.

Выход: 90,4%

Точка плавления: 78°C

Процедура 3

Агомелатин (0,5 г) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,392) помещали в 50-мл неокисляющийся бак. Добавляли два шарика из нержавеющей стали диаметром 12 мм и бак закрывали. Применяли вибрации с частотой 30 Гц в течение 15 минут, получая, после высушивания в течение ночи при температуре окружающей среды, 0,881 г твердого вещества. Точка плавления: 78°C

Процедура 4

Агомелатин (0,5 г) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,392) помещали в 50-мл неокисляющийся бак. Добавляли два шарика из нержавеющей стали диаметром 12 мм и бак закрывали. Добавляли 100 мкл метил трет-бутилового эфира. Применяли вибрации с частотой 30 Гц в течение 30 минут, получая, после высушивания в течение ночи при температуре окружающей среды, 0,883 г твердого вещества.

Точка плавления: 78°C

Процедура 5

Агомелатин (5 г) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (3,92 г) помещали в 100-мл неокисляющийся бак. Добавляли два шарика из нержавеющей стали диаметром 12 мм и бак закрывали. Добавляли 100 мкл метил /трет-бутилового эфира. Применяли вибрации с частотой 30 Гц в течение 30 минут, получая, после высушивания в течение ночи при температуре окружающей среды, 8,83 г твердого вещества.

Точка плавления: 78°C

Пример 2: Со-кристалл агомелатина/п-толуолсульфоновой кислоты (1/1)

2 г со-кристалла агомелатина/моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (1/1), полученного в Примере 1, нагревали при 85°C в течение 4 часов. Получали белое твердое вещество.

Выход: 100%

Точка плавления: 105°C

В примерах, представленных ниже, представляется возможным использовать

коммерчески доступный агомелатин или агомелатин, приготовленный с помощью любого из способов, описанных в известном уровне техники.

Пример 3: Фармацевтические композиции: капсулы, содержащие дозу 25 мг агомелатина

5

Состав для приготовления 1000 капсул, каждая из которых содержит 25 мг агомелатина	
Соединение из Примера 1	44,5 г
Лактоза (Spherolac 100)	85,2 г
10 Крахмал 1500	25,5 г
CMS-Na	8,5 г
Ac-Di-Sol® (FMC)	17 г
15 Стеариновая кислота	3,4 г

Состав для приготовления 1000 капсул, каждая из которых содержит 25 мг агомелатина	
Соединение из Примера 2	42,7 г
20 Лактоза (Spherolac 100)	85,2 г
Крахмал 1500	25,5 г
CMS-Na	8,5 г
25 Ac-Di-Sol® (FMC)	17 г
Стеариновая кислота	3,4 г

Пример 4: Фармацевтические композиции: таблетки, каждая из которых содержит дозу 25 мг агомелатина

30 Состав для приготовления 1000 таблеток, каждая из которых содержит 25 мг агомелатина:

Соединение из Примера 1	44,5 г
Моногидрат лактозы	115 г
Стеарат магния	2 г
35 Кукурузный крахмал	33 г
Мальтодекстрины	15 г
Безводный коллоидный диоксид кремния	1 г
Прежелатинизированный кукурузный крахмал, Type A	9 г

40 Состав для приготовления 1000 таблеток, каждая из которых содержит 25 мг агомелатина:

Соединение из Примера	242,7 г
Моногидрат лактозы	115 г
Стеарат магния	2 г
Кукурузный крахмал	33 г
45 Мальтодекстрины	15 г
Безводный коллоидный диоксид кремния	1 г
Прежелатинизированный кукурузный крахмал, Type A	9 г

Способы обнаружения и результаты

1. Чистота образцов

Условия хроматографии: C18 колонка; подвижная фаза: фосфатный буфер 10 ммоль/л (доводили до pH 7,0 с помощью NaOH): ацетонитрил 2:7 (об./об.); температура колонки: 40°C; длина волны детектирования: 220 нм; метод внутреннего стандарта, используемый с соединением из Примеров 1 и 2.

5 1 мг/мл растворов соединений в соответствии с изобретением приготавливали с подвижной фазой. 10 мкл каждого раствора инъецировали в жидкую хроматографическую систему и записывали хроматограммы.

Соединения из Примеров 1 и 2 имели чистоты, больше, чем или равные 99%.

2. Стабильность

10 Образцы соединений из Примеров 1 и 2 помещали в инкубаторы при 40°C в течение 30 дней для определения их стабильности с помощью ВЭЖХ. Результаты представлены в Таблице 3:

Таблица 3

	25°C, 60% ОВ ОС	40°C, 75% ОВ ОС	50°C ЗС	70°C ЗС
Соединение из Примера 1	Стабильное	Стабильное	Стабильное	Стабильное
Соединение из Примера 2	Превращение в моногидрат	Превращение в моногидрат	Превращение в моногидрат	Стабильное

ОВ: относительная влажность; ОС: открытый сосуд; ЗС: закрытый сосуд

3. Растворимость в воде

С помощью метода внешнего стандарта, соединения из Примеров 1 и 2 тестировали путем ВЭЖХ и сравнивали с агомелатином в форме II. Результаты представлены в Таблице 4 в форме % повышения растворимости относительно растворимости агомелатина в форме II:

Таблица 4

Образец	Растворимость (повышение относительно агомелатина в форме II)		
	в воде	в 0,1 н. HCl	в буфере pH 6,8
Соединение из Примера 1	+41%	+50%	+49%
Соединение из Примера 2	+35%	+45%	+60%

Результаты свидетельствуют о том, что со-кристаллы агомелатина и п-толуолсульфоновой кислоты согласно настоящему изобретению имеют большую растворимость, чем агомелатин в форме II per se в воде, в 0,1 н. HCl, которая подобна желудочному соку человека, или в буфере при pH 6,8. Эти результаты свидетельствуют о том, что со-кристаллы имеют значительно больший потенциал касательно биодоступности по сравнению с агомелатином в форме II.

4. ДСК анализы

Приблизительно 5-10 мг соединений из Примеров 1 и 2 взвешивали на алюминиевом тигеле, закрытом с помощью прокальваемой (негерметической) алюминиевой крышки, если специально не указано иначе. Образец вносили в ТА Q1000 устройство (оборудованное охладителем), охлаждали и поддерживали при 25°C. После термальной стабилизации, образец и эталон нагревали от 200°C до 250°C со скоростью 10°C/мин. и записывали реакцию на тепловой поток. В качестве продувочного газа использовали

азот, при скорости потока 100 см³/мин.

ДСК термограммы, полученные с соединениями из Примеров 1 и 2, представлены на Фигурах 2 и 4.

5. Анализ кристаллической структуры

Условия измерения рентгеновских порошковых дифракционных диаграмм продуктов из Примеров 1 и 2 являются следующими:

Приблизительно 50 мг соединений из Примеров 1 и 2 помещали между двумя Картон® пленками и фиксировали к подложке образца. После этого образец помещали в PANALYTICAL XPERT-PRO MPD дифрактометр в режиме передачи при следующих условиях:

Параметры генератора: 45 кВт / 40 мА

Конфигурация тета/тета

Анод: Cu

К-Альфа1 [\AA] 1,54060

К-Альфа2 [\AA] 1,54443

К-Бета [\AA] 1,39225

К-А2 / К-А1 соотношение 0,50000

Режим сканирования: непрерывно от 3° до 55° (угол Брегга 2 тета)

Шаг [$^{\circ}2\theta$.] 0,0170

Длительность шага [с] 35,5301

Стартовый угол [$^{\circ}2\theta$.] 3,0034

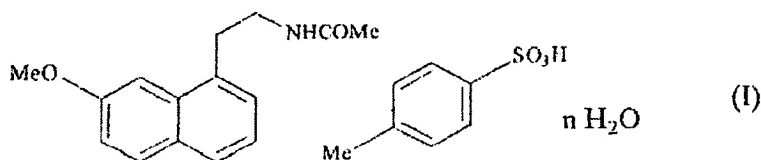
Конечный угол [$^{\circ}2\theta$.] 54,9894

Вращение: да

Рентгеновские порошковые дифракционные диаграммы, полученные для Примеров 1 и 2, представлены на Фигурах 1 и 3.

(57) Формула изобретения

1. Сокристалл агомелатина и п-толуолсульфоновой кислоты формулы (I):



где n представляет собой 1, который характеризуется его рентгеновской порошковой дифракционной диаграммой, выраженной в виде межплоскостного расстояния d, угла Брегга 2 тета (выраженного в виде $\pm 0,2$) и относительной интенсивности, как указано ниже:

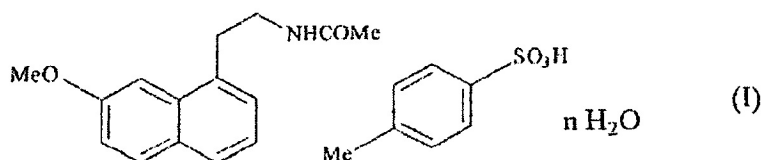
40

45

2-Тета (°) рассч.	d (Å) рассч.	Интенсивность (%)
6,9631	12,6846	77,52
9,4831	9,31871	16,21
12,8823	6,86648	100
13,9527	6,34201	23,16
14,1761	6,24258	16,06
15,1817	5,83128	13,38
15,379	5,75689	25
15,5788	5,68351	46,24
16,7156	5,29947	94,46
17,2926	5,12391	37,98
18,4671	4,80058	92,47
18,6356	4,75756	22,34
19,199	4,6192	25,69
19,6747	4,50857	35,74
20,1398	4,4055	28,53
21,6248	4,1062	14,93
22,0586	4,02643	52,23
22,2859	3,98587	99,09
23,2175	3,82799	15,22
23,9607	3,71092	32,37
25,1733	3,53485	42,09
26,0152	3,42233	16,64
27,7148	3,2162	39,29
28,23	3,15866	11,25
28,4033	3,13979	16,33

включая формы, дифракционные углы которых соответствуют в пределах $\pm 0,2^\circ$.

2. Сокристалл агомелатина и п-толуолсульфоновой кислоты формулы (I):



где n представляет собой 0, который характеризуется его рентгеновской порошковой дифракционной диаграммой, выраженной в виде межплоскостного расстояния d, угла Брэгга 2 тета (выраженного в виде $\pm 0,2$) и относительной интенсивности, как указано ниже:

40

45

2-Тета (°) расч.	d (Å) расч.	Интенсивность (%)
11,2964	7,82664	21,53
11,6596	7,58367	20,45
13,4436	6,58103	61,31
15,2416	5,80848	18,42
16,0185	5,52847	30,89
17,3473	5,10789	41,39
17,8289	4,97096	54,3
18,2535	4,85629	100
20,4891	4,33118	19,84
20,6912	4,28932	45,12
20,9516	4,23659	36,73
21,3088	4,16638	14,93
22,2998	3,98342	33,92
23,129	3,84244	24,66
23,4107	3,79685	12,89
23,6474	3,75938	12,34
23,9983	3,7052	12,8

включая формы, дифракционные углы которых соответствуют в пределах $\pm 0,2^\circ$.

3. Фармацевтическая композиция для лечения нарушений мелатонинергической системы, содержащая в качестве активного компонента сокристалл агомелатина и п-толуолсульфоновой кислоты в соответствии с любым из пп. 1 или 2 в комбинации с одним или несколькими инертными, нетоксичными, фармацевтически приемлемыми носителями.

4. Фармацевтическая композиция в соответствии с п. 3 для применения для приготовления лекарственных средств для лечения стресса, нарушений сна, тревожных расстройств и в особенности генерализованного тревожного расстройства, обсессивно-компульсивных расстройств, расстройств настроения и в особенности биполярных расстройств, глубокой депрессии, сезонного аффективного расстройства, патологий сердечно-сосудистой системы, патологий пищеварительной системы, бессонницы и расстройства биоритмов в связи с перелетом через несколько часовых поясов, шизофрении, приступов паники, меланхолии, нарушения аппетита, ожирения, бессонницы, боли, психических расстройств, эпилепсии, диабета, болезни Паркинсона, старческого слабоумия, различных нарушений, связанных с нормальным и патологическим старением, мигрени, потери памяти, болезни Альцгеймера, а также при нарушениях мозгового кровообращения, а также при сексуальных дисфункциях, в качестве ингибиторов овуляции и иммуномодуляторов и для лечения злокачественных новообразований.

5. Сокристаллы агомелатина и п-толуолсульфоновой кислоты формулы (I) в соответствии с любым из пп. 1 или 2 для лечения нарушений мелатонинергической системы.

6. Сокристаллы агомелатина и п-толуолсульфоновой кислоты формулы (I) в соответствии с любым из пп. 1 или 2 для лечения стресса, нарушений сна, тревожных расстройств и в особенности генерализованного тревожного расстройства, обсессивно-компульсивных расстройств, расстройств настроения и в особенности биполярных расстройств, глубокой депрессии, сезонного аффективного расстройства, патологий сердечно-сосудистой системы, патологий пищеварительной системы, бессонницы и

расстройства биоритмов в связи с перелетом через несколько часовых поясов, шизофрении, приступов паники, меланхолии, нарушения аппетита, ожирения, бессонницы, боли, психических расстройств, эпилепсии, диабета, болезни Паркинсона, старческого слабоумия, различных нарушений, связанных с нормальным и

5 патологическим старением, мигрени, потери памяти, болезни Альцгеймера, а также при нарушениях мозгового кровообращения, а также при сексуальных дисфункциях, в качестве ингибиторов овуляции и иммуномодуляторов и для лечения злокачественных новообразований.

10

15

20

25

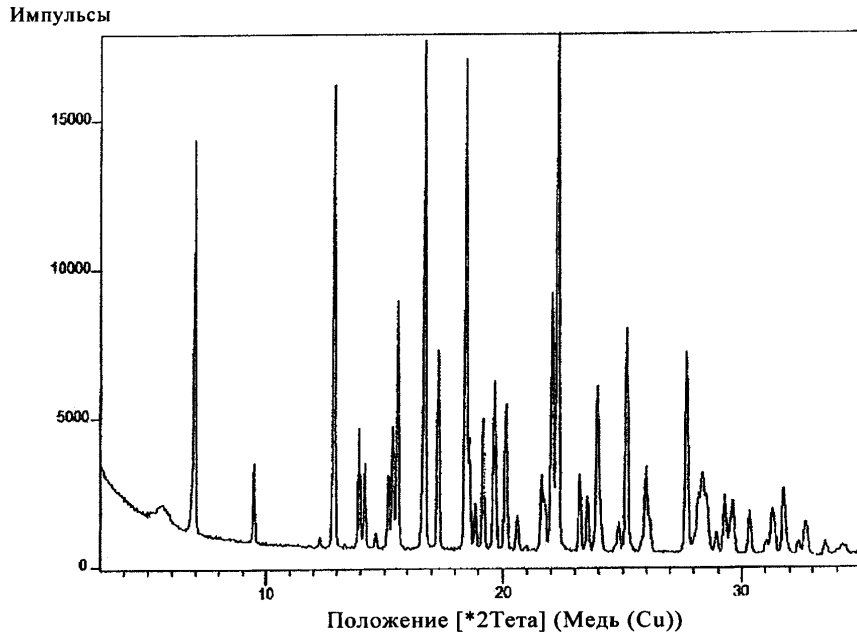
30

35

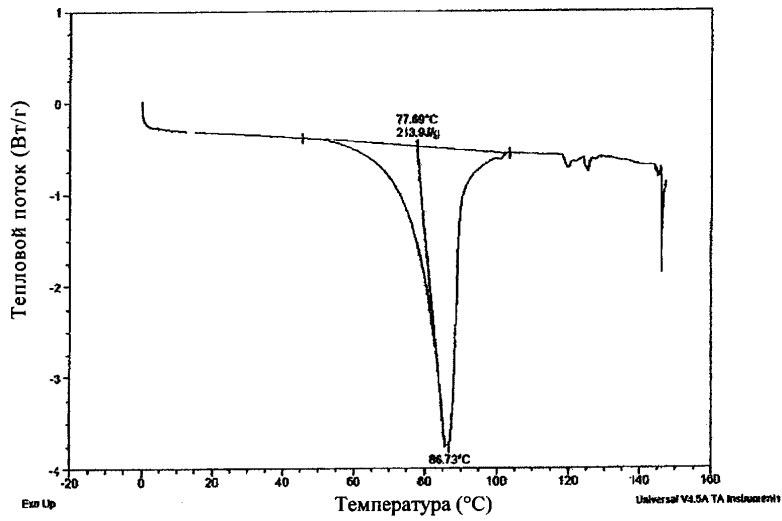
40

45

1

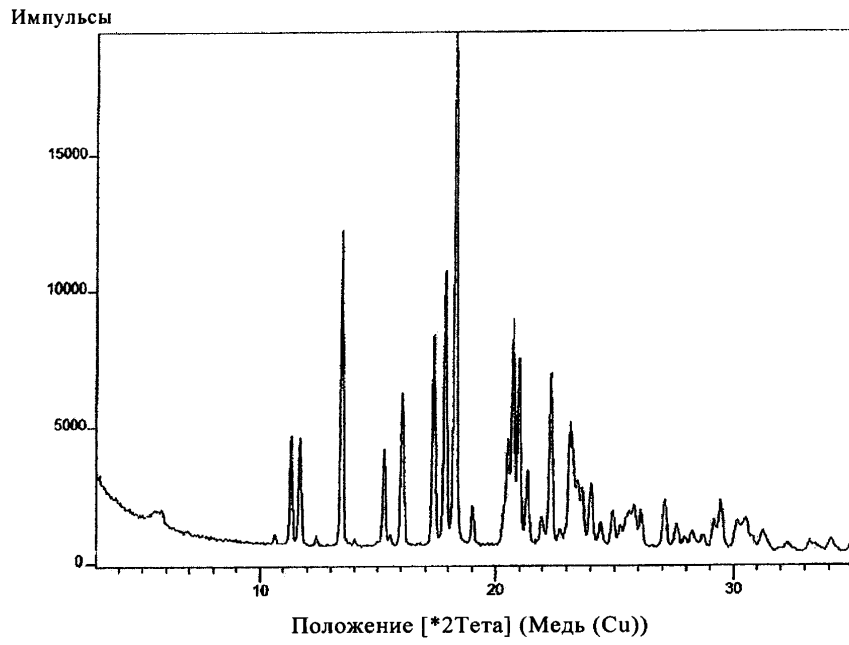


Фигура 1

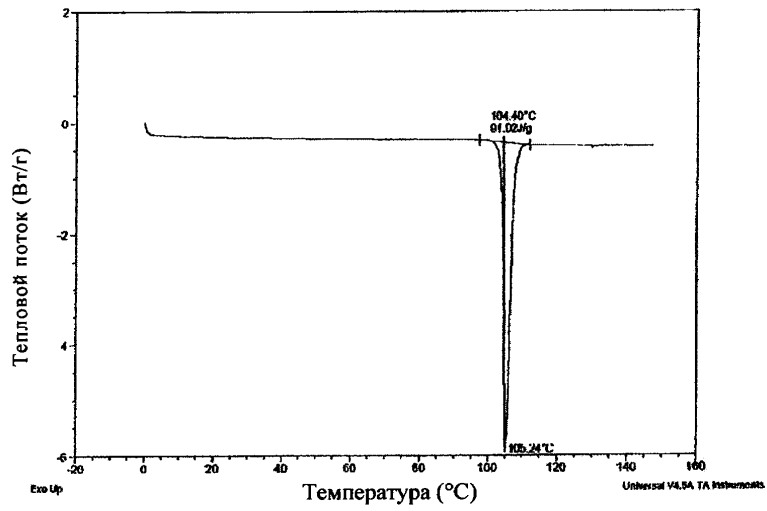


Фигура 2

2



Фигура 3



Фигура 4