

(11) Número de Publicação: **PT 1752443 E**

(51) Classificação Internacional:

C07C 233/18 (2011.01) **C07C 231/24** (2011.01)
A61K 31/165 (2011.01) **A61P 25/00** (2011.01)
A61P 37/00 (2011.01) **A61P 15/08** (2011.01)
A61P 9/00 (2011.01) **A61P 3/00** (2011.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2006.08.02**

(30) Prioridade(s): **2005.08.03 FR 0508278**

(43) Data de publicação do pedido: **2007.02.14**

(45) Data e BPI da concessão: **2012.07.11**
142/2012

(73) Titular(es):

LES LABORATOIRES SERVIER
12, PLACE DE LA DÉFENSE 92415
COURBEVOIE CEDEX

FR

(72) Inventor(es):

GÉRARD COQUEREL
JULIE LINOL
JEAN-CLAUDE SOUVIE

FR
FR
FR

(74) Mandatário:

JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **NOVA FORMA CRISTALINA V DA AGOMELATINA, PROCESSO PARA A SUA
PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE A CONTÊM**

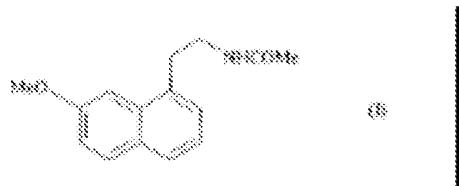
(57) Resumo:

FORMA CRISTALINA (V) DO COMPOSTO COM A FÓRMULA (I): CARACTERIZADA PELO SEU
DIAGRAMA DE RAIOS-X DE PÓS. MEDICAMENTOS.

RESUMO

"Nova forma cristalina V da agomelatina, processo para a sua preparação e composições farmacêuticas que a contêm"

Forma cristalina (V) do composto com a fórmula (I) :



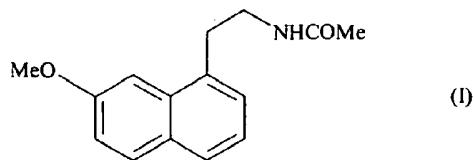
caracterizada pelo seu diagrama de raios-X de pós.

Medicamentos.

DESCRIÇÃO

"Nova forma cristalina V da agomelatina, processo para a sua preparação e composições farmacêuticas que a contêm"

A invenção presente diz respeito a uma nova forma cristalina V da agomelatina ou N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida com a fórmula (I):



ao processo para a sua preparação, bem como às composições farmacêuticas que a contenham.

A agomelatina ou N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida possui propriedades farmacológicas interessantes.

Ela apresenta com efeito a dupla particularidade de ser por um lado agonista dos receptores do sistema melatoninérgico, e por outro lado antagonista do receptor 5-HT_{2C}. Estas propriedades conferem-lhe uma actividade sobre o sistema nervoso central e mais especificamente no tratamento da depressão maior, das depressões sazonais, das

perturbações do sono, das patologias cardiovasculares, das patologias do sistema digestivo, das insónias e fadigas devidas às alterações de fuso horário, das patologias do apetite e da obesidade.

A agomelatina, a sua preparação e a sua utilização terapêutica foram descritas na patente europeia EP 0 447.285.

Atento o interesse farmacêutico deste composto, era primordial obtê-lo com uma pureza excelente, e nomeadamente sob uma forma perfeitamente reproduzível, apresentando características interessantes de dissolução e de facilidade de formulação que permitissem a sua armazenagem prolongada sem condições específicas de temperatura, de iluminação, de humidade ou de taxa de oxigénio.

A patente EP 0 447.285 descreve o acesso à agomelatina em oito passos a partir da 7-metoxi-1-tetralona. No entanto, este documento não contém informação acerca das condições que permitam obter a agomelatina sob uma forma que apresente estas características de um modo reproduzível.

A requerente desenvolveu presentemente um processo de obtenção da agomelatina sob uma forma cristalina bem definida, perfeitamente reproduzível e

apresentando por causa disto características interessantes de dissolução e de facilidade de formulação.

Mais especificamente, a invenção presente diz respeito à forma cristalina V do composto com a fórmula (I), caracterizada pelo diagrama de difracção de raios-X de pós que se segue, medido num difractómetro Siemens D5005 (anticátodo de cobre) e expresso em termos de distância inter-reticular d , de ângulo de Bragg 2θ , e de intensidade relativa (expressa em percentagem em relação à risca mais intensa):

2-Teta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidade (%)
9,84	8,979	17
12,40	7,134	15
13,31	6,646	19
15,14	5,848	18
15,98	5,543	18
16,62	5,329	19
17,95	4,939	100
18,88	4,697	65
20,49	4,332	24
20,99	4,228	34
23,07	3,852	39
23,44	3,792	36
24,28	3,663	58
25,10	3,545	19

2-Teta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidade (%)
26,02	3,422	15
26,82	3,322	19
27,51	3,239	16

A invenção inclui igualmente o processo de preparação da forma cristalina V do composto com a fórmula (I), caracterizado por se submeter a agomelatina a uma moenda mecânica denominada «de alta energia».

No processo de cristalização de acordo com a invenção, pode utilizar-se o composto com a fórmula (I) obtido por um processo qualquer.

A invenção também diz respeito a um outro processo de preparação da forma cristalina V do composto com a fórmula (I), caracterizado por se aquecer a agomelatina até se completar a sua fusão, e depois se colocar este produto à temperatura ambiente e em simultâneo se lhe adicionar uma quantidade muito pequena da forma cristalina V do composto com a fórmula (I) preparada de fresco, deixando-se em seguida arrefecer até à cristalização completa.

De preferência, neste segundo processo de cristalização de acordo com a invenção, a agomelatina será fundida a 110°C.

A quantidade de forma cristalina V adicionada neste segundo processo de cristalização consoante a invenção estará compreendida de preferência entre 1/100 e 1/50 do peso de agomelatina.

Neste segundo processo de cristalização consoante a invenção, pode utilizar-se o composto com a fórmula (I) obtido por um processo qualquer.

A obtenção desta forma cristalina tem como vantagem a de permitir a preparação de formulações farmacêuticas manifestando uma composição constante e reproduzível, apresentando características de dissolução especialmente interessantes, o que é especialmente vantajoso quando estas formulações se destinam a uma administração por via oral.

O estudo farmacológico da forma V que deste modo se obteve demonstrou uma actividade importante sobre o sistema nervoso central, bem como sobre a microcirculação, que permitem estabelecer a sua utilidade no tratamento do stress, das patologias do sono, da ansiedade, da depressão maior, das depressões sazonais, das patologias cardiovasculares, das patologias do sistema digestivo, das insónias e das fadigas devidas às alterações de fuso horário, da esquizofrenia, dos ataques de pânico, da melancolia, das patologias do apetite, da obesidade, da insónia, da dor, das patologias psicóticas, da epilepsia, da diabetes, da doença de Parkinson, da demência senil, das

diversas perturbações ligadas ao envelhecimento normal ou patológico, da enxaqueca, das perdas de memória, da doença de Alzheimer, bem como nas perturbações da circulação cerebral. Noutro domínio de actividade, é aparente que no tratamento, a forma V da agomelatina pode ser utilizada nas disfunções sexuais, que ela possui propriedades inibidoras da ovulação, imunomoduladoras, e que ela é susceptível de ser utilizada no tratamento dos cancros.

A forma cristalina V da agomelatina será utilizada de preferência nos tratamentos da depressão major, das depressões sazonais, das perturbações do sono, das patologias cardiovasculares, das patologias do sistema digestivo, das insónias e das fadigas devidas às alterações de fuso horário, das perturbações do apetite e da obesidade.

A invenção também diz respeito a composições farmacêuticas contendo a título de princípio activo a forma cristalina V do composto com a fórmula (I), com um ou mais excipientes inertes, não tóxicos e apropriados. De entre as composições farmacêuticas segundo a invenção, poderão citar-se mais especificamente as que são adequadas para uma administração por via oral, parenteral (endovenosa ou subcutânea), nasal, os comprimidos simples ou drageificados, os granulados, os comprimidos sublinguais, as gélulas, as tabletes, os supositórios, os cremes, as pomadas, os geles dérmicos, as preparações injectáveis, as suspensões bebíveis e os materiais para mastigar.

A posologia útil é adaptável consoante a natureza e a severidade a afecção, a via de administração, bem como a idade e o peso do paciente. Esta posologia varia entre 0,1 mg e 1 g ao dia e em uma ou diversas tomas.

Os exemplos adiante ilustram a invenção, mas não a limitam de forma alguma.

Exemplo 1: Forma cristalina V da N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida

Colocam-se 100 g de N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida no moinho mecânico do tipo vario-planetário durante cerca de 6 horas e caracteriza-se o sólido que se obtém pelo seu diagrama de difracção de raios-X de pós que se segue, medido num difractómetro Siemens D5005 (anticátodo de cobre) e exprimido em termos da distância inter-reticular d , do ângulo de Bragg 2θ , e da intensidade relativa (exprimida em percentagem em relação à risca mais intensa):

2-Teta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidade (%)
9,84	8,979	17
12,40	7,134	15
13,31	6,646	19

2-Teta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidade (%)
15,14	5,848	18
15,98	5,543	18
16,62	5,329	19
17,95	4,939	100
18,88	4,697	65
20,49	4,332	24
20,99	4,228	34
23,07	3,852	39
23,44	3,792	36
24,28	3,663	58
25,10	3,545	19
26,02	3,422	15
26,82	3,322	19
27,51	3,239	16

Exemplo 2: Forma cristalina V da N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida

Colocam-se 4 g de N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida numa estufa ventilada a 110°C. Passada uma hora a 110°C, coloca-se o produto à temperatura ambiente e semeia-se com 0,05 g de forma cristalina V da N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida estruturalmente pura, obtida por moagem a alta energia. Passados 5 minutos, a cristalização completou-se e o sólido obtido é caracterizado pelo seu diagrama de difracção de raios-X de

pós que se segue, medido num difractómetro Siemens D5005 (anticátodo de cobre) e expressados em termos da distância inter-reticular d , do ângulo de Bragg $2\ \theta$, e da intensidade relativa (expressa em percentagem em relação à da risca mais intensa):

2-Teta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidade (%)
9,84	8,979	17
12,40	7,134	15
13,31	6,646	19
15,14	5,848	18
15,98	5,543	18
16,62	5,329	19
17,95	4,939	100
18,88	4,697	65
20,49	4,332	24
20,99	4,228	34
23,07	3,852	39
23,44	3,792	36
24,28	3,663	58
25,10	3,545	19
26,02	3,422	15
26,82	3,322	19
27,51	3,239	16

Exemplo 3: Composição farmacêutica

Fórmula de preparação para 1.000 comprimidos doseados a 25 mg:

Composto do Exemplo 1 ou do 2	25 g
Monohidrato de lactose	62 g
Estearato de Magnésio	1,3 g

Amido de milho	26 g
Maltodextrinas	9 g
Sílica coloidal anidra	0,3 g
Amido de milho previamente gelatinizado, de tipo A	4 g
Ácido esteárico	2,6 g

Exemplo 4: Composição farmacêutica

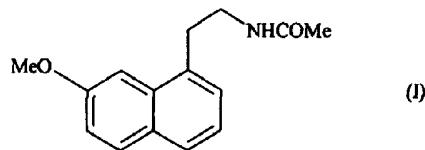
Fórmula de preparação para 1.000 comprimidos
doseados a 25 mg:

Composto de Exemplo 1 ou do 2	25 g
Monohidrato de lactose	62 g
Estearato de Magnésio	1,3 g
Povidona	9 g
Sílica coloidal anidra	0,3 g
Celuloseglicolato de sódio	30 g
Acido estéarico	2,6 g

Lisboa, 19 de Julho de 2012.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma cristalina V da agomelatina com a fórmula (I):



caracterizada pelo diagrama de difracção de raios X de pós que se segue, medido num difractómetro Siemens D5005 (anticátodo de cobre) e expressido em termos da distância inter-reticular d , do ângulo de Bragg 2 theta, e da intensidade relativa (expressa em percentagem em relação à da risca mais intensa):

2-Teta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidade (%)
9,84	8,979	17
12,40	7,134	15
13,31	6,646	19
15,14	5,848	18
15,98	5,543	18
16,62	5,329	19
17,95	4,939	100
18,88	4,697	65
20,49	4,332	24
20,99	4,228	34
23,07	3,852	39
23,44	3,792	36
24,28	3,663	58
25,10	3,545	19
26,02	3,422	15

2-Teta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidade (%)
26,82	3,322	19
27,51	3,239	16

2. Processo de preparação da forma cristalina V do composto com a fórmula (I) consoante a reivindicação 1, **caracterizado por** se submeter a agomelatina a uma moenda mecânica num moinho de alta energia.

3. Processo de preparação da forma cristalina V do composto com a fórmula (I) consoante a reivindicação 1, **caracterizado por** se aquecer a agomelatina até à sua fusão completa, e em seguida a colocar à temperatura ambiente e simultaneamente se adicionar uma quantidade muito pequena da forma cristalina V do composto com a fórmula (I) preparada de fresco, e depois se deixar arrefecer até que a cristalização de complete.

4. Composições farmacêuticas contendo como princípio activo a forma cristalina V da agomelatina, consoante a reivindicação 1, em combinação com um ou diversos veículos inertes, não tóxicos e aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

5. Composições farmacêuticas consoante a reivindicação 4, para tratar as perturbações do sistema melatoninérgico.

6. Composições farmacêuticas consoante a reivindicação 4, para o tratamento das perturbações do sono, do stress, da ansiedade, das depressões sazonais ou da depressão major, das patologias cardiovasculares, das patologias do sistema digestivo, das insónias e das fadigas devidas à alteração de fuso horário, da esquizofrenia, dos ataques de pânico, da melancolia, das perturbações do apetite, da obesidade, da insónia, das perturbações psicóticas, da epilepsia, da diabetes, da doença de Parkinson, da demência senil, das diversas patologias ligadas ao envelhecimento normal ou patológico, da enxaqueca, das perdas de memória, da doença de Alzheimer, das perturbações da circulação cerebral, bem como nas disfunções sexuais, a título de inibidores da ovulação, como imunomoduladoras e no tratamento dos cancros.

Lisboa, 19 de Julho de 2012.