



УКРАЇНА

(19) UA (11) 97478 (13) C2

(51) МПК (2012.01)

C07C 233/18 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 1/00

A61P 9/00

A61P 25/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) КРИСТАЛІЧНА ФОРМА VI АГОМЕЛАТИНУ, СПОСІБ ЇЇ ПРИГОТУВАННЯ (ВАРІАНТИ) І  
ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ЇЇ МІСТИТЬ

1

2

(21) a200812882

(22) 04.11.2008

(24) 27.02.2012

(31) 07.07861

(32) 09.11.2007

(33) FR

(46) 27.02.2012, Бюл.№ 4, 2012 р.

(72) КОКЕРЕЛЬ ЖИРАР, FR, ЛІНОЛЬ ЖЮЛІ, FR,

ЛЕ ПАПЕ ЛІОНЕЛЬ, FR, ЛЕКУВ ЖАН-П'ЄР, FR

(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬС, FR

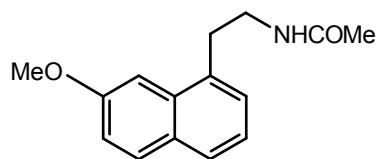
(56) UA 83720 C2; 11.08.2008; 8 стор

UA 83719 C2; 11.08.2008; 8 стор

UA 83718 C2; 11.08.2008; 6 стор

US 2005/0182276 A1; 18.08.2005; 10 стор

EP 0 447 285 A1; 18.09.1991; 37 стор

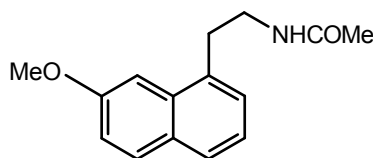
(57) 1. Кристалічна форма VI агомелатину  
відповідно до формули (I):

, (I)

яка відрізняється наступною порошковою рентгенівською дифракцією, яка вимірювалася із застосуванням дифрактометра Брюкера D5000matic (мідний антикатод) та виражена на основі міжплощинної відстані d, кута Бреґґа 2 тета та відносної інтенсивності (вираженої як відсоток відносно найбільш інтенсивної лінії):

2-тета (°) експ.	d(A) експ.	Інтенсивність (%)
5,73	15,411	11,4
10,22	8,645	11,6
20,10	4,413	10,2
23,69	3,751	59,0
29,48	3,027	14,8

2. Кристалічна форма VI агомелатину відповідно до формули (I):



, (I)

яка відрізняється наступним інфрачервоним спектром: 907,5 см<sup>-1</sup>; 866,7 см<sup>-1</sup>; 852,8 см<sup>-1</sup>; 827,4 см<sup>-1</sup>; 754,6 см<sup>-1</sup>; 734,6 см<sup>-1</sup>; 698,4 см<sup>-1</sup>; 672,1 см<sup>-1</sup>; 650,9 см<sup>-1</sup>; 611,9 см<sup>-1</sup>; 588,1 см<sup>-1</sup>.

3. Спосіб приготування кристалічної форми VI сполуки відповідно до формули (I) за пунктом 1 або 2, який відрізняється тим, що розчин агомелатину в ізопропіловому ефірі підігрівають шляхом кип'ятіння, а потім швидко охолоджують до 0 °C та фільтрують у вакуумі.

4. Спосіб приготування кристалічної форми VI сполуки відповідно до формули (I) за пунктом 1 або 2, який відрізняється тим, що агомелатин кристалізують із суміші води/етанолу (50/50 об'єм/об'єм) при температурі оточуючого середовища під високим тиском протягом 24 годин.

5. Фармацевтична композиція, що містить як активний інгредієнт кристалічну форму VI сполуки відповідно формули (I) за пунктом 1 або 2, у поєднанні з одним або кількома фармацевтично придатними інертними та нетоксичними наповнювачами.

6. Фармацевтична композиція за пунктом 5 для використання у виробництві медикаментів для лікування розладів мелатонінергічної системи.

7. Фармацевтична композиція за пунктом 5 для використання у виробництві медикаментів для лікування порушень сну, стресу, невроту страху, сезонного афективного розладу або глибокої депресії, серцево-судинної патології, патології травної системи, безсоння та втоми внаслідок порушення добового ритму організму, шизофренії, тривожного стану з реакцією паніки, меланхолії, порушень апетиту та ожиріння, безсоння, болю,

(13) C2

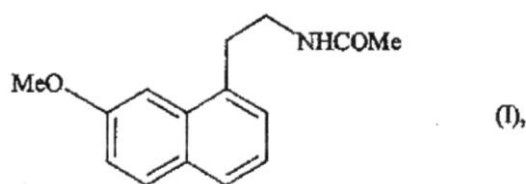
(11) 97478

(19) UA

психозів, епілепсії, діабету, хвороби Паркінсона, старечого слабоумства, різних розладів, пов'язаних з природним або патологічним старінням, мігрені, втрати пам'яті, хвороби

Альцгеймера, порушень мозкового кровообігу та сексуальних розладів, як інгібіторів овуляції та імуномодуляторів або при лікуванні раку.

Даний винахід стосується нової кристалічної форми, кристалічної форми VI, агомелатину або N-[2-(7-метоксил-1-нафтил)етил]ацетаміду відповідно до формули (I):



а також способу її приготування та фармацевтичної композиції, що містить її.

Агомелатин, або N-[2-(7-метоксил-1-нафтил)етил]ацетамід має цінні фармакологічні властивості.

Дійсно, він має подвійні характеристики, являючись, з одного боку, агоністом рецепторів мелатонінергічної системи та, з іншого боку, антагоністом рецептора 5-HT<sub>2C</sub>. Ці властивості забезпечують його активний вплив на центральну нервову систему та, зокрема, під час лікування глибокої депресії, сезонного афективного розладу, порушень сну, серцево-судинної патології, патології травної системи, безсоння та втоми внаслідок порушення добового ритму організму, порушень апетиту та ожиріння.

Агомелатин, його приготування та застосування у терапії були описані у Європейській патентній специфікації EP 0 447 285.

Зважаючи на фармацевтичну цінність цієї сполуки, виключно важливим завданням було її отримання з високим ступенем чистоти та, зокрема, у цілком відтворюваній формі, якій притаманні цінні характеристики щодо розчинення та простота рецептури, що дозволяють її зберігання протягом тривалого періоду часу без особливих вимог щодо рівня температури, світла, вологості та кисню.

Заявник наразі розробив спосіб отримання агомелатину в чітко визначеній, відтворюваній кристалічній формі, що в результаті має цінні характеристики щодо розчинення та простоту рецептури. Ця нова форма, крім того, відзначається достатньо помітною стабільністю у часі, що забезпечує оптимальне зберігання без особливих застережень та є виключно важливою перевагою у фармацевтичній промисловості.

Точніше кажучи, даний винахід стосується кристалічної форми VI сполуки відповідно до формули (I), що характеризується наступною порошковою рентгенівською дифракцією, яка вимірювалася із застосуванням дифрактометра

Брюкера D5000matic (мідний антикатод) та виражена на основі міжплощинної відстані d, кута Бреґа 2 тета та відносної інтенсивності (вираженої як відсоток відносно найбільш інтенсивної лінії):

2-тета (°) експ.	d(A) експ.	Інтенсивність (%)
5,73	15,411	11,4
10,22	8,645	11,6
20,10	4,413	10,2
23,69	3,751	59,0
29,48	3,027	14,8

Кристалічна форма VI сполуки відповідно до формули (I) також характеризувалася наступним інфрачервоним спектром: піки спостерігалися при 907,5 см<sup>-1</sup>; 866,7 см<sup>-1</sup>; 852,8 см<sup>-1</sup>; 827,4 см<sup>-1</sup>; 754,6 см<sup>-1</sup>; 734,6 см<sup>-1</sup>; 698,4 см<sup>-1</sup>; 672,1 см<sup>-1</sup>; 650,9 см<sup>-1</sup>; 611,9 см<sup>-1</sup>; 588,1 см<sup>-1</sup>.

Винахід також стосується способу приготування кристалічної форми VI сполуки відповідно до формули (I), при чому спосіб відрізняється тим, що розчин агомелатину в ізопропіловому ефірі підігрівається шляхом кип'ятіння, а потім швидко охолоджується до 0°C. Після фільтрації у вакуумі отримується форма VI у чистому вигляді.

У процесі кристалізації відповідно до винаходу можливе використання сполуки за формулою (I), отриманої за допомогою будь-якого способу.

Винахід також стосується іншого способу приготування кристалічної форми VI сполуки відповідно до формули (I), при чому спосіб відрізняється тим, що агомелатин кристалізується із суміші води/етанолу (50/50 об'єм/об'єм) при температурі оточуючого середовища під високим тиском протягом 24 годин.

Перевагу буде надано, у цьому другому способі кристалізації відповідно до винаходу, рекристалізації агомелатину під високим тиском 10 кбар.

У цьому другому способі кристалізації відповідно до винаходу можливе використання сполуки за формулою (I), отриманої за допомогою будь-якого способу.

Отримання кристалічної форми надає перевагу, дозволяючи приготування фармацевтичних засобів, що мають цілісну та відтворювану композицію, яка відзначається відмінною стабільністю у часі.

Фармакологічне дослідження форми VI, отриманої відповідно до способу, засвідчило її активний вплив на центральну нервову систему та мікроциркуляцію, що дозволило дійти висновку про те, що речовина є корисною при лікуванні стресу, порушень сну, неврозу страху, глибокої депресії, сезонного афективного розладу,

серцево-судинної патології, патології травної системи, безсоння та втоми внаслідок порушення добового ритму організму, шизофренії, тривожного стану з реакцією паніки, меланхолії, порушень апетиту та ожиріння, безсоння, болю, психозів, епілепсії, діабету, хвороби Паркінсона, старечого слабоумства, різних розладів, пов'язаних з природним або патологічним старінням, мігрені, втрати пам'яті, хвороби Альцгеймера та порушень мозкового кровообігу. В іншому напрямку, здається, що форма VI агомелатину може використовуватися при лікуванні сексуальних розладів, оскільки вона має властивості, що пригнічують овуляцію та імуномодуючу активність, а також потенційно вона може застосовуватися при лікуванні раку.

Кристалічна форма VI агомелатину переважно буде використовуватися при лікуванні глибокої депресії, сезонного афективного розладу, порушень сну, серцево-судинної патології, патології травної системи, безсоння та втоми внаслідок порушення добового ритму організму, порушень апетиту та ожиріння.

Винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять як активний інгредієнт кристалічну форму VI сполуки за формулою (I) разом з одним або кількома відповідними інертними та нетоксичними наповнювачами. Серед фармацевтичних композицій відповідно до винаходу, зокрема, можливо згадати ті, що є придатними для орального, парентерального (внутрішнього або підшкірного) або назального застосування, таблетки або драже, гранули, сублінгвальні таблетки, капсули, пастилки, супозиторії, креми, мазі, шкірні гелі, ін'єкційні препарати, питні суспензії або жувальні гумки.

Корисна доза може варіюватися залежно від природи та серйозності розладу, способу застосування, віку та ваги пацієнта. Доза змінюється від 0,1 мг до 1 г на день за один або кілька прийомів.

Нижченаведені приклади ілюструють винахід, але жодним чином не обмежують його.

Приклад 1: Кристалічна форма VI N-[2-(7-метоксил-1-нафтил)етил]ацетаміду

0,74 г N-[2-(7-метоксил-1-нафтил)етил]ацетаміду та 36,06 г ізопропілового ефіру додається до пробірки. Ця суспензія підігрівається шляхом кип'ятіння (при температурі 73°C) протягом 2 годин. Потім здійснюється швидке охолодження до 0°C. Через одну годину після витримки при 0°C, здійснюється фільтрація у вакуумі через склоподібну фриту із пористістю 3. Отримана тверда фаза характеризується точкою плавлення та наступною порошковою рентгенівською дифракцією, що вимірювалася із застосуванням дифрактометра Брюкера D5000matic (мідний антикатод) та виражена на основі міжплощинної відстані d, кута Брегга 2 тета та відносної інтенсивності (вираженої як відсоток відносно найбільш інтенсивної лінії):

2-тета (°) експ.	d(A) експ.	Інтенсивність(%)
5,73	15,411	11,4
10,22	8,645	11,6
20,10	4,413	10,2
23,69	3,751	59,0
29,48	3,027	14,8

Точка плавлення: 94°C

Інфрачервоний спектр: 907,5 см<sup>-1</sup>; 866,7 см<sup>-1</sup>; 852,8 см<sup>-1</sup>; 827,4 см<sup>-1</sup>; 754,6 см<sup>-1</sup>; 734,6 см<sup>-1</sup>; 698,4 см<sup>-1</sup>; 672,1 см<sup>-1</sup>; 650,9 см<sup>-1</sup>; 611,9 см<sup>-1</sup>; 588,1 см<sup>-1</sup>.

Приклад 2: Кристалічна форма VI N-[2-(7-метоксил-1-нафтил)етил]ацетаміду

2 г N-[2-(7-метоксил-1-нафтил)етил]ацетаміду додається до 20 мл суміші води/етанолу (50/50 об'єм/об'єм) при 25°C. Ця суспензія фільтрація через склоподібну фриту із пористістю 4. Цей насичений розчин N-[2-(7-метоксил-1-нафтил)етил]ацетамід піддається тисковій 10 кбар. Через 24 години кристалізація завершується та отримана тверда фаза характеризується точкою плавлення та наступною порошковою рентгенівською дифракцією, яка вимірювалася із застосуванням дифрактометра Брюкера D5000matic (мідний антикатод) та виражена на основі міжплощинної відстані d, кута Брегга 2 тета та відносної інтенсивності (вираженої як відсоток відносно найбільш інтенсивної лінії):

2-тета (°) експ.	d(A) експ.	Інтенсивність (%)
5,73	15,411	11,4
10,22	8,645	11,6
20,10	4,413	10,2
23,69	3,751	59,0
29,48	3,027	14,8

Точка плавлення: 94°C

Інфрачервоний спектр: 907,5 см<sup>-1</sup>; 866,7 см<sup>-1</sup>; 852,8 см<sup>-1</sup>; 827,4 см<sup>-1</sup>; 754,6 см<sup>-1</sup>; 734,6 см<sup>-1</sup>; 698,4 см<sup>-1</sup>; 672,1 см<sup>-1</sup>; 650,9 см<sup>-1</sup>; 611,9 см<sup>-1</sup>; 588,1 см<sup>-1</sup>.

Приклад 3 : Фармацевтична композиція

Формула для приготування 1000 таблеток, кожна з яких містить 25 мг активного інгредієнту:

Сполука відповідно до прикладу 1 або 2	25 г
Моногідрат лактози	62 г
Стеарат магнію	1,3 г
Кукурудзяний крохмаль	26 г
Мальтодекстрини	9 г
Безводний колоїдний кремнезем	0,3 г
Пептизований кукурудзяний крохмаль, тип А	4 г
Стеаринова кислота	2,6 г

Приклад 4 : Фармацевтична композиція

Формула для приготування 1000 таблеток, кожна з яких містить 25 мг активного інгредієнту:

Сполука відповідно до прикладу 1 або 2	25 г
Моногідрат лактози	62 г
Стеарат магнію	1,3 г
Повідон	9 г
Безводний колоїдний кремнезем	0,3 г
Целюлози натрію гліколят	30 г
Стеаринова кислота	2,6 г

---

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601