

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

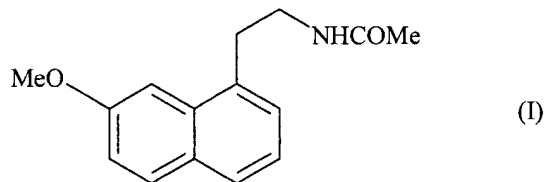
(11) N° de publication : **MA 30464 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/65; A61P 3/00**
(43) Date de publication : **01.06.2009**

(21) N° Dépôt : **31357**
(22) Date de Dépôt : **04.11.2008**
(30) Données de Priorité : **09.11.2007 FR 07.07861**
(71) Demandeur(s) : **LES LABORATOIRES SERVIER, 12, Place de la défense 92415 Courbevoie Cedex (FR)**
(72) Inventeur(s) : **Gérard COQUEREL ; Julie LINOL ; Lionel LE PAPE ; Jean-Pierre LECOUBE**
(74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

(54) Titre : **NOUVELLE FORME CRISTALLINE VI DE L'AGOMELATINE, SON PROCÉDE DE PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT**
(57) Abrégé : **NOUVELLE FORME CRISTALLINE VI DE L'AGOMELATINE, SON PROCÉDE DE PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT** Forme cristalline VI du composé de formule (I) : Caractérisée par son diagramme de diffraction X sur poudre. Médicaments

ABREGE**NOUVELLE FORME CRISTALLINE VI DE L'AGOMELATINE,
SON PROCEDE DE PREPARATION
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT**

5 Forme cristalline VI du composé de formule (I) :

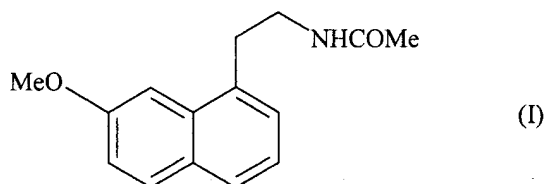


caractérisée par son diagramme de diffraction X sur poudre.

Médicaments



La présente invention concerne une nouvelle forme cristalline VI de l'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide de formule (I) :



5

son procédé de préparation ainsi que les compositions pharmaceutiques qui la contiennent.

L'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide possède des propriétés pharmacologiques intéressantes.

10 Il présente en effet la double particularité d'être d'une part agoniste sur les récepteurs du système mélatoninergique et d'autre part antagoniste du récepteur 5-HT_{2C}. Ces propriétés lui confère une activité dans le système nerveux central et plus particulièrement dans le traitement de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité.

15 L'agomélatine, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 447 285.

Compte tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était primordial de l'obtenir avec une excellente pureté, et notamment sous une forme parfaitement reproductible, présentant des caractéristiques intéressantes de dissolution et de facilité de formulation
20 permettant son stockage prolongé sans conditions particulières de température, de lumière, d'humidité ou de taux d'oxygène.

2

La demanderesse a présentement mis au point un procédé d'obtention de l'agomélatine sous une forme cristalline bien définie, reproductible et présentant de ce fait des caractéristiques intéressantes de dissolution et de facilité de formulation. Cette nouvelle forme présente de plus une tenue dans le temps tout à fait remarquable permettant un stockage optimal sans précautions particulières, ce qui constitue un avantage primordial dans l'industrie pharmaceutique.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne la forme cristalline VI du composé de formule (I), caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Bruker D5000matic (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distance inter-réticulaire d , d'angle de Bragg 2θ , et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensité (%)
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

La forme cristalline VI du composé de formule (I) a également été caractérisée par le diagramme de spectroscopie infrarouge suivant : pics observés à $907,5\text{ cm}^{-1}$; $866,7\text{ cm}^{-1}$; $852,8\text{ cm}^{-1}$; $827,4\text{ cm}^{-1}$; $754,6\text{ cm}^{-1}$; $734,6\text{ cm}^{-1}$; $698,4\text{ cm}^{-1}$; $672,1\text{ cm}^{-1}$; $650,9\text{ cm}^{-1}$; $611,9\text{ cm}^{-1}$; $588,1\text{ cm}^{-1}$.

L'invention s'étend également au procédé de préparation de la forme cristalline VI du composé de formule (I), caractérisé en ce qu'une solution d'agomélatine dans l'éther isopropylique est portée à ébullition, puis refroidie rapidement à 0°C . Après une filtration sous vide, la forme VI est obtenue pure.

Dans le procédé de cristallisation selon l'invention, on peut utiliser le composé de formule (I) obtenu par n'importe quel procédé.

X

L'invention s'étend également à un autre procédé de préparation de la forme cristalline VI du composé de formule (I), caractérisé en ce que l'on cristallise l'agomélatine dans un mélange eau/éthanol (50/50 volume/volume) à température ambiante sous une haute pression, pendant 24 heures.

5 De préférence, dans ce second procédé de cristallisation selon l'invention, l'agomélatine sera recristallisé sous une haute pression de 10 Kbar.

Dans ce second procédé de cristallisation selon l'invention, on peut utiliser le composé de formule (I) obtenu par n'importe quel procédé.

10 L'obtention de cette forme cristalline a pour avantage de permettre la préparation de formulations pharmaceutiques ayant une composition constante et reproductible, présentant une excellente tenue dans le temps.

L'étude pharmacologique de la forme VI ainsi obtenue a montré une importante activité sur le système nerveux central ainsi que sur la microcirculation qui permet d'établir son utilité dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de panique, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'insomnie, de la douleur, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, du diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans les troubles de la circulation cérébrale. Dans un autre domaine d'activité, il apparaît que dans le traitement, la forme VI de l'agomélatine peut être utilisée dans les dysfonctionnements sexuels, qu'elle possède des propriétés d'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et qu'elle est susceptible d'être utilisée dans le traitement des cancers.

15
20
25

La forme cristalline VI de l'agomélatine sera utilisée de préférence dans les traitements de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et

fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif la forme cristalline VI du composé de formule (I) avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon
5 l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les granulés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables et les pâtes à mâcher.

10 La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient. Cette posologie varie de 0,1 mg à 1 g par jour en une ou plusieurs prises.

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention, mais ne la limitent en aucune façon.

Exemple 1 : Forme cristalline VI du *N*-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide

15 0,74 g de *N*-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide et 36,06 g d'éther isopropylique sont introduits dans un tube. Cette suspension est portée à ébullition (à une température de 73°C) pendant 2 heures. Puis un refroidissement rapide à 0°C est effectué. Au bout d'une heure à 0°C, une filtration sous vide sur un verre fritté de porosité 3 est effectuée. Le solide
20 obtenu est caractérisé par son point de fusion et par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Bruker D5000matic (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distance inter-réticulaire d , d'angle de Bragg 2θ , et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensité (%)
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

Point de fusion : 94°C

Diagramme de spectroscopie infrarouge: 907,5 cm⁻¹ ; 866,7 cm⁻¹ ; 852,8 cm⁻¹ ; 827,4 cm⁻¹ ; 754,6 cm⁻¹ ; 734,6 cm⁻¹ ; 698,4 cm⁻¹ ; 672,1 cm⁻¹ ; 650,9 cm⁻¹ ; 611,9 cm⁻¹ ; 588,1 cm⁻¹.

Exemple 2 : Forme cristalline VI du *N*-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide

2 g de *N*-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide sont placés dans 20 ml d'un mélange
 5 eau/éthanol (50/50 volume/volume) à 25°C. Cette suspension est filtrée sur un verre fritté
 de porosité 4. Cette solution saturée en *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide est
 soumise à une pression de 10 Kbar. Après 24 heures, la cristallisation est totale et le solide
 obtenu est caractérisé par son point de fusion et par le diagramme de diffraction X sur
 poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Bruker D5000matic (anticathode de cuivre)
 10 et exprimé en termes de distance inter-réticulaire d, d'angle de Bragg 2 thêta, et d'intensité
 relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensité (%)
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

Point de fusion : 94°C

2

Diagramme de spectroscopie infrarouge: $907,5 \text{ cm}^{-1}$; $866,7 \text{ cm}^{-1}$; $852,8 \text{ cm}^{-1}$; $827,4 \text{ cm}^{-1}$;
 $754,6 \text{ cm}^{-1}$; $734,6 \text{ cm}^{-1}$; $698,4 \text{ cm}^{-1}$; $672,1 \text{ cm}^{-1}$; $650,9 \text{ cm}^{-1}$; $611,9 \text{ cm}^{-1}$; $588,1 \text{ cm}^{-1}$.

Exemple 3 : Composition pharmaceutique

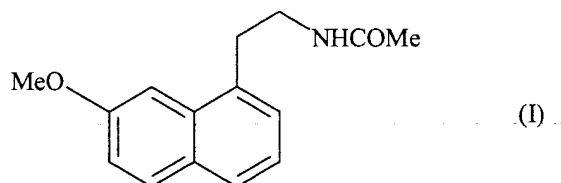
Formule de préparation pour 1000 comprimés doses à 25 mg :

5	Composé de l'Exemple 1 ou 2	25 g
	Lactose monohydrate.....	62 g
	Stéarate de Magnésium.....	1,3 g
	Amidon de maïs.....	26 g
	Maltodextrines	9 g
10	Silice colloïdale anhydre	0,3 g
	Amidon de maïs prégélatinisé type A.....	4 g
	Acide stéarique	2,6 g

Exemple 4 : Composition pharmaceutique

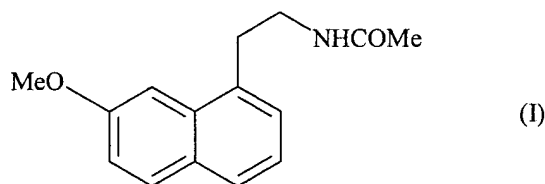
Formule de préparation pour 1000 comprimés doses à 25 mg :

15	Composé de l'Exemple 1 ou 2	25 g
	Lactose monohydrate.....	62 g
	Stéarate de Magnésium.....	1,3 g
	Povidone	9 g
	Silice colloïdale anhydre	0,3 g
20	Cellulose sodium glycolate	30 g
	Acide stéarique	2,6 g

REVENDICATIONS**1. Forme cristalline VI de l'agomélatine de formule (I) :**

5 caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Bruker D5000matic (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distance inter-réticulaire d, d'angle de Bragg 2 θ , et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensité (%)
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. Forme cristalline VI de l'agomélatine de formule (I) :

caractérisée par le diagramme de spectroscopie infrarouge suivant : $907,5 \text{ cm}^{-1}$; $866,7 \text{ cm}^{-1}$; $852,8 \text{ cm}^{-1}$; $827,4 \text{ cm}^{-1}$; $754,6 \text{ cm}^{-1}$; $734,6 \text{ cm}^{-1}$; $698,4 \text{ cm}^{-1}$; $672,1 \text{ cm}^{-1}$; $650,9 \text{ cm}^{-1}$; $611,9 \text{ cm}^{-1}$; $588,1 \text{ cm}^{-1}$.

3. Procédé de préparation de la forme cristalline VI du composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'une solution d'agomélatine dans l'éther isopropylique est portée à ébullition, refroidie rapidement à 0°C , puis filtrée sous vide.
5
4. Procédé de préparation de la forme cristalline VI du composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on cristallise l'agomélatine dans un mélange eau/éthanol (50/50 volume/volume) à température ambiante sous une haute pression, pendant 24 heures.
10
5. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif la forme cristalline VI de l'agomélatine selon la revendication 1 ou 2, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
6. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 5 utiles pour la fabrication de médicaments pour traiter les troubles du système mélatoninergique.
15
7. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 5 utiles pour la fabrication de médicaments pour le traitement des troubles du sommeil, du stress, de l'anxiété, des dépressions saisonnières ou de la dépression majeure, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de paniques, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'insomnie, de la douleur, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, du diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, des troubles de la circulation cérébrale, ainsi que dans les dysfonctionnements sexuels, en tant qu'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et dans le traitement des cancers.
20
25