

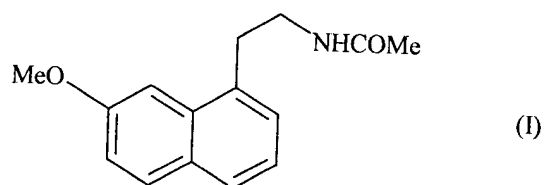


## (12) FASCICULE DE BREVET

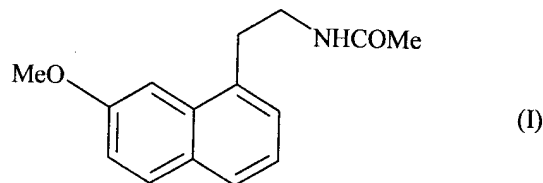
- (11) N° de publication : **MA 31223 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/16; A61P 25/00; A61P 3/00**
- (43) Date de publication : **01.03.2010**
- 
- (21) N° Dépôt : **32130**
- (22) Date de Dépôt : **31.07.2009**
- (30) Données de Priorité : **05.08.2008 FR 08.04466**
- (71) Demandeur(s) : **LES LABORATOIRES SERVIER, 35 RUE DE VERDUN 92284 SURESNES CEDEX (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **Damien MARTINS ; Gérard COQUEREL ; Julie LINOL ; Pascal LANGLOIS**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS**
- 
- (54) Titre : **NOUVEAU PROCEDE D'OBTENTION DE LA FORME CRISTALLINE V DE L'AGOMELATINE**
- (57) Abrégé : **PROCESS FOR PREPARING CRYSTALLINE FORM OF N-[2-(7-METHOXY-NAPHTHALEN- 1-YL)-ETHYL]-ACETAMIDE (OR AGOMELATINE) COMPRISES DISSOLVING A SOLUTION OF AGOMELATINE IN ONE OR TWO SOLVENTS MISCIBLE IN ALL PROPORTIONS, WHERE THE BOILING TEMPERATURE IS LESS THAN 120[DEG] C, AND THE SOLUTION IS ATOMIZED IN AN ATOMIZER. - ACTIVITY : ANTIDEPRESSANT; HYPNOTIC; CARDIOVASCULAR-GEN.; CNS-GEN.; MUSCULAR-GEN.; EATING-DISORDERS-GEN.; ANORECTIC. - MECHANISM OF ACTION : 5-HYDROXYTRYPTAMINE 2C RECEPTOR ANTAGONIST.**

**ABREGE****NOUVEAU PROCÉDE D'OBTENTION  
DE LA FORME CRISTALLINE V DE L'AGOMELATINE**

Procédé d'obtention de la forme cristalline V du composé de formule (I) :



La présente invention concerne un nouveau procédé d'obtention de la forme cristalline V de l'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide de formule (I) :



5 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 mélatonnergique et d'autre part antagoniste du récepteur 5-HT<sub>2C</sub>. 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.

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

15 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 permettant son stockage prolongé sans conditions particulières de température, de lumière, d'humidité ou de taux d'oxygène.

20 La demande de brevet EP 1 752 443 décrit une forme cristalline bien définie de l'agomélatine, la forme cristalline V caractérisée par son diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Siemens D5005 (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distance inter-réticulaire *d*, d'angle de Bragg 2  $\theta$ , et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

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

Cette forme cristalline, parfaitement définie, obtenue de façon reproductible, présente des propriétés morphologiques tout à fait intéressantes, avec notamment une surface spécifique bien plus grande que pour les autres formes décrites. Néanmoins, elle présente une tenue dans le temps un peu faible, et dans tous les cas inférieure à 6 mois.

La demanderesse a présentement mis au point un nouveau procédé d'obtention de l'agomélatine sous la forme cristalline V, de façon parfaitement reproductible, permettant d'augmenter sa tenue dans le temps. Ce nouveau procédé permet ainsi d'obtenir l'agomélatine sous la forme cristalline V avec des propriétés compatibles avec son usage pharmaceutique.

La forme V n'a pu être obtenue que par broyage dit «de haute énergie» ou par ensemencement à partir de cette forme structurellement pure obtenue par broyage. La demanderesse a maintenant découvert que, de façon surprenante, il était possible d'obtenir cette forme par atomisation. En effet, l'atomisation est une technique couramment utilisée pour accéder à des particules solides de petites tailles. Souvent le matériau résultant est amorphe (Amorphous state, Polymorphism in pharmaceutical industry, Ed. R. Hilfiker, Wiley-VCH Weinheim 2006, Chapitre X, p.259-285, S. Petit et G. Coquerel). Au

contraire, dans la présente invention, l'atomisation a permis d'obtenir une forme cristalline bien définie, la forme V, mais qui de plus présente une tenue dans le temps bien supérieure.

5 Plus spécifiquement, la présente invention concerne le nouveau procédé d'obtention de l'agomélatine de formule (I) sous la forme cristalline V, caractérisé en ce qu'une solution d'agomélatine dissoute dans un ou deux solvants miscibles en toutes proportions et dont la température d'ébullition est inférieure à 120°C, est atomisée dans un atomiseur.

10 L'atomisation est une technique communément utilisée dans les milieux agroalimentaires et pharmaceutiques pour sécher une solution pulvérisée à travers un gaz chaud. En pratique, le gaz utilisé pour sécher la solution est de l'air mais certaines productions pharmaceutiques utilisant des solvants organiques nécessitent un gaz inerte comme gaz asséchant évitant ainsi certaines dégradations.

15 Les opérations de cristallisation selon la présente invention sont réalisées préférentiellement au moyen d'un atomiseur (Spray Dryer). Encore plus préférentiellement, l'atomisation selon l'invention est réalisée suivant le principe de l'atomisation par buse en courant parallèle, et plus préférentiellement en co-courant c'est-à-dire que la solution pulvérisée et le gaz de dessiccation s'écoulent dans la même direction.

De façon avantageuse, le gaz utilisé est l'air comprimé ou un gaz inerte comme l'azote par exemple.

20 Les solvants préférés du procédé selon l'invention sont l'éthanol, l'eau, l'éther isopropylique, le méthanol, l'acétate d'éthyle ou l'acétone.

La concentration de la solution d'agomélatine utilisée est au minimum de 5 g/l et plus préférentiellement on utilise une solution à 10 g/l.

25 Avantagement, la température d'entrée du procédé selon l'invention est comprise entre 70°C et 120°C.

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

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

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

5 Une solution à 10 g/l d'agomélatine dans un mélange éthanol/éther isopropylique (50/50 : v/v) est introduite dans un atomiseur de type Mini Spray Dryer BUCHI 190. La température d'entrée de la chambre de séchage est égale à 90°C, et la température de sortie est de 66°C. La poudre atomisée est récupérée dans le bol collecteur et a été caractérisée par les données cristallographiques suivantes :

10 1) diagramme obtenu sur le diffractomètre D5005 de Siemens avec un domaine angulaire 3°- 30° en 2 $\theta$ , un pas de 0,04° et 4 s par pas :

- maille cristalline monoclinique,
- paramètres de maille :  $a = 11,967 \text{ \AA}$ ,  $b = 17,902 \text{ \AA}$ ,  $c = 15,423 \text{ \AA}$ ,  $\beta = 124,5^\circ$
- groupe d'espace :  $P2_1/n$
- 15 - nombre de molécules dans la maille : 8 ( $Z'=2$ )
- volume de la maille :  $V_{\text{maille}} = 2720,0 \text{ \AA}^3$

20 2) diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Siemens D5005 (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distances inter-réticulaires  $d$ , d'angles de Bragg 2  $\theta$ , et d'intensités relatives (exprimées en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

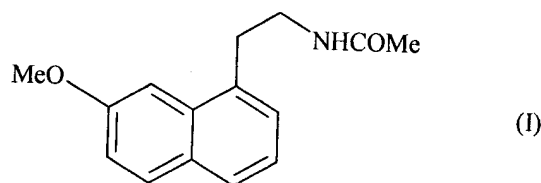
2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensité (%)	2-Theta (°) calc.
9,84	8,979	17	9,85
12,40	7,134	15	12,46
13,31	6,646	19	13,33
15,14	5,848	18	15,16
15,98	5,543	18	15,91
16,62	5,329	19	16,66
17,95	4,939	100	17,96
18,88	4,697	65	18,93
20,49	4,332	24	20,52
20,99	4,228	34	20,99
23,07	3,852	39	23,11
23,44	3,792	36	23,48
24,28	3,663	58	24,27
25,10	3,545	19	25,18
26,02	3,422	15	26,02
26,82	3,322	19	26,85
27,51	3,239	16	27,56

**Exemple 2 : Tenue dans le temps de la forme cristalline V du N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide obtenue par atomisation**

Un échantillon de 1 g du composé obtenu dans l'Exemple 1 a été placé dans des conditions de stockage classiques : pression et température ambiantes. Après 21 mois, le diffractogramme de l'échantillon obtenu n'a pas évolué, et reste caractéristique de la forme V obtenue.

**REVENDICATIONS**

1. Procédé d'obtention de la forme cristalline V de l'agomélatine de formule (I) :



caractérisé en ce qu'une solution d'agomélatine dissout dans un ou deux solvants miscibles en toutes proportions et dont la température d'ébullition est inférieure à 120°C, est atomisée dans un atomiseur.

2. Procédé de préparation de la forme cristalline V du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé obtenu présente le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Siemens D5005 (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distances inter-réticulaires  $d$ , d'angles de Bragg  $2\theta$ , et d'intensités relatives (exprimées en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

2-Theta (°) exp.	$d$ (Å) exp.	Intensité (%)	2-Theta (°) calc.
9,84	8,979	17	9,85
12,40	7,134	15	12,46
13,31	6,646	19	13,33
15,14	5,848	18	15,16
15,98	5,543	18	15,91
16,62	5,329	19	16,66
17,95	4,939	100	17,96
18,88	4,697	65	18,93
20,49	4,332	24	20,52
20,99	4,228	34	20,99
23,07	3,852	39	23,11
23,44	3,792	36	23,48



24,28	3,663	58	24,27
25,10	3,545	19	25,18
26,02	3,422	15	26,02
26,82	3,322	19	26,85
27,51	3,239	16	27,56

3. Procédé de préparation de la forme cristalline V du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que les solvants utilisés sont l'éthanol et l'éther isopropylique.
4. Procédé de préparation de la forme cristalline V du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que le gaz utilisé est l'azote.
5. Procédé de préparation de la forme cristalline V du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que la concentration de la solution d'agomélatine utilisée est au minimum de 5 g/l.