



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 33100 B1**
- (51) Cl. internationale : **C07C 233/18; A61K 31/165; A61P 1/00; A61P 25/00; A61P 25/18; A61P 5/00; A61P 9/00**
- (43) Date de publication : **01.03.2012**
-
- (21) N° Dépôt : **34144**
- (22) Date de Dépôt : **05.09.2011**
- (30) Données de Priorité : **10.03.2009 CN 200910047329.2**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/CN2010/070931 09.03.2010**
- (71) Demandeur(s) : **LES LABORATOIRES SERVIER, 35, rue de Verdun F-92284 SURESNES Cedex (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **SHAN, Hanbin ; ZHANG, Peng ; YUAN, Zhedong ; JIANG, Xudong ; HUANG, Yu ; WANG, Hubo ; CAO, Xufeng ; CHENG, Xingdong ; YU, Xiong**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
-
- (54) Titre : **NOUVELLE FORME CRISTALLINE VI DE L'AGOMELATINE SON PROCÉDE DE PREPARATION ET SON APPLICATION**
- (57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE UNE NOUVELLE FORME CRISTALLINE DE L'AGOMÉLATINE, SON PROCÉDÉ DE PRÉPARATION ET SON APPLICATION. DANS LE MOTIF DE DIFFRACTION DES RAYONS X DE LA FORME CRISTALLINE DE LA POUDRE D'AGOMÉLATINE, ON TROUVE DES PICS PRINCIPAUX OÙ LES ANGLES DE DIFFRACTION 2 θ VALENT 11,13, 11,82, 17,49, 18,29, 19,48, 19,72, 20,50, 21,76, 22,54, 22,97, 24,56, 25,36, 27,16 ET 31,93. LA NOUVELLE FORME CRISTALLINE PRÉSENTE DE BONNES PURETÉ, STABILITÉ ET REPRODUCTIBILITÉ, ET PRÉSENTE DES AVANTAGES DU POINT DE VUE PHARMACEUTIQUE. DE PLUS, SES STABILITÉ ET SOLUBILITÉ SONT MEILLEURES QUE CELLES DES FORMES CRISTALLINES EXISTANTES.

- أ -

(شكل بلوري جديد للأجوميلائين VI، وتحضيره واستخدامه)

الملخص

يتعلق الإختراع بشكل بلوري جديد من أجوميلائين، وتحضيره واستخدامه. يعرض الرسم التخطيطي لحيود أشعة X في المسحوق بشكل أجوميلائين البلوري قمم رئيسية عند زوايا الحيود 2011.13° ، 11.82° ، 17.49° ، 18.29° ، 19.48° ، 19.72° ، 20.50° ، 21.76° ، 22.54° ، 22.97° ، 24.56° ، 25.36° ، 27.16° ، و 31.93° . يتصف الشكل الجديد البلوري المذكور بنقاء عال، وثبات وإنتاجية جيدة وبذلك يكون مميز للصيغة الصيدلانية. إضافة لما سبق، تتفوق ذوبانية وثبات الشكل البلوري المذكور أيضاً على العديد من الأشكال البلورية المتاحة.

(شكل بلوري جديد للأجوميلائين VI، وتحضيره واستخدامه)

الوصف الكامل

33100

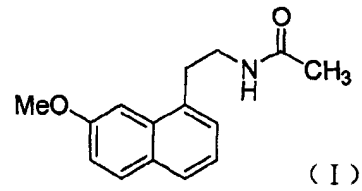
1 MARS 2012

المجال التقني:

يتعلق الاختراع بشكل بلوري للأجوميلائين، N-[2-(7-ميثوكسي-1-نافثيل)]-أسيتاميد، وتحضيره واستخدامه. 5

الخلفية التقنية:

يرتبط الأجوميلائين ذو الاسم الكيميائي N-[2-(7-ميثوكسي-1-نافثيل)]-أسيتاميد والإسم التجاري فالدوكسان بالصيغة التالية:



10 يكون لأجوميلائين تأثيرات مزدوجة بالعمل كمساعد لمستقبلات نظام مولدة لميلاتونين وكمضاد للمستقبل 5HT2C. تسمح له خواصه بالنشاط بالجهاز العصبي المركزي، خاصة في علاج الإكتئاب الرئيسي، الإضطراب الموسمي العاطفي، إضطرابات النوم، أمراض القلب والأوعية الدموية، أمراض الجهاز الهضمي، والأرق والإرهاق النابعين من الرحلات الجوية الطويلة، واضطراب الشهية والسمنة. يعتبر أجوميلائين مضاد الإكتئاب الأول المولد

15 لميلاتونين، وهو فعال في علاج الإكتئاب، وتحسين معالم النوم والحفاظ على الوظيفة الجنسية. لقد تم الإبلاغ عن تحضير أجوميلائين واستخدامه الطبي بالبراءة الأوروبية رقم EP0447285.

Q

في ضوء القيمة الطبية الدوائية للأجوميلاطين، من الضروري الحصول على المركب المذكور في شكل بلوري ثابت وعالي النقاء بالإضافة إلى إمكانية الإستعادة الجيدة بنتائج مماثلة بحيث يكون مميزاً في التكوينات الدوائية وثابت بدرجة كافية للتخزين طويل المدى بدون متطلبات محددة فيما يتعلق بالحرارة، الضوء، الرطوبة أو مستويات الأكسجين.

5 لقد كشفت البراءات الصينية أرقام CN200510071611.6 ، CN200610108396.7 ، CN200610108394.8 ، و CN200610108395.2 على التوالي التكوينات البلورية II ، III ، IV ، V للأجوميلاطين وتحضيراته.

10 من بين هؤلاء، يتم تحضير التكوين البلوري II بواسطة إعادة البلورة من الإيثانول والماء؛ ويتم تحضير التكوين البلوري III بواسطة تسخين أجوميلاطين عند 110°C حتى حدوث انصهار تام ومن ثم يبدأ التبريد ببطء حتى تكوين البلورات؛ ويتم تحضير التكوين البلوري IV بواسطة تسخين أجوميلاطين عند 110°C حتى حدوث انصهار تام يتبعه تبريد سريع من $50-70^{\circ}\text{C}$ ويحفظ عند 70°C لمدة 5 ساعات حتى تكوين البلور؛ ويتم تحضير التكوين البلوري V بواسطة ما يسمى الطحن الميكانيكي ذو "الطاقة العالية" للأجوميلاطين.

وصف الاختراع:

15 أحد أهداف الاختراع تزويد شكل بلوري جديد للأجوميلاطين، أي، الشكل البلوري VI، الذي يعرض خصائص قيمة بالتكوين الدوائي.

وهناك هدف آخر للإختراع وهو تزويد عملية لتحضير الشكل البلوري VI للأجوميلاطين، الذي يكون سهل التنفيذ والإعادة بنتائج مطابقة.

الشكل البلوري للأجوميلائين، حيث يعرض الرسم التخطيطي لحيود مسحوق أشعة X بشكل أجوميلائين البلوري قمم رئيسية عند زوايا الحيود 11.13° ، 11.82° ، 17.49° ، 18.29° ، 19.48° ، 19.72° ، 20.50° ، 21.76° ، 22.54° ، 22.97° ، 24.56° ، 25.36° ، 27.16° و 31.93° .

5 الشكل البلوري للأجوميلائين، حيث تعرض القمم الرئيسية عند زوايا الحيود 2θ بالرسم التخطيطي لحيود أشعة X في المسحوق بالشكل البلوري للأجوميلائين الكثافة النسبية التالية (بنسب مئوية):

كثافة نسبية	$2\theta^\circ$
12.4	11.13
17.8	11.82
20.7	17.49
17.9	18.29
66.8	19.48
100	19.72
14.5	20.50
19.7	21.76
22.0	22.54
26.2	22.97
13.1	24.56
16.7	25.36
12.2	27.16
10.1	31.93

عملية لتحضير الشكل البلوري للأجوميلائين، حيث تتم إذابة الأجوميلائين أولاً في حامض الأسيتيك ثم يضاف له $0-25^\circ\text{C}$ ماء لترسيب البلور.

العملية لتحضير الشكل البلوري للأجوميلائين بالأعلى، حيث يفضل إضافة محلول الأجوميلائين بحامض الأسيتيك للماء ببطء مع التقليب المستمر لسهولة ترسيب البلورة. قد يتم التوصل للإضافة المتدرجة المذكورة للماء عن طريق الإضافة قطرة بقطرة.

أثبتت الدراسات الدوائية مع الشكل البلوري VI للأجوميلائين وفقاً للإختراع إمكانية استخدام الشكل البلوري VI للأجوميلائين في علاج أمراض النظام المولدة للميلاتونين، 5 إضطراب النوم، الضغط العصبي، والقلق، والإضطراب الموسمي العاطفي أو الإكتئاب الرئيسي، وأمراض القلب والأوعية الدموية، وأمراض الجهاز الهضمي، والأرق والتعب المسبب من الرحلات الجوية الطويلة، الانفصام، الرهاب، الإكتئاب وما شابه ذلك.

قد تتم صياغة الشكل البلوري VI للأجوميلائين المزود وفقاً للإختراع سوياً مع مساعدين أو 10 سواغات عديدة مقبولة صيدلانياً مثل أشكال جرعة متعددة تعطى بالفم أو بالحقن.

وفقاً للإختراع، يتم الحصول على الشكل البلوري الجديد VI بنقاء عال، وثبات وإنتاجية جيدة وبذلك يكون مميز للصيغة الصيدلانية. إضافة لما سبق، تكون ذوبانية وثبات الشكل البلوري المذكور أيضاً متفوقة على العديد من الأشكال البلورية القائمة.

وصف مختصر للرسم:

الرسم 1 رسم تخطيطي لحيود أشعة X في المسحوق للشكل البلوري VI المتحصل عليه من 15 المثال 1 للاختراع، تم قياسه بواسطة آلة Bruker D8 ADVANCE تحت الإعدادات التالية: Cuka 40Kv 40mA كمصدر ضوء، وطول خطوة 0.02° ، وسرعة مسح ضوئي: 8° /دقيقة، ومعدل مسح ضوئي: $3^\circ-80^\circ$ ، ودرجة حرارة الغرفة.

نماذج محددة:

مثال 1

تمت إذابة 1 جرام من أجوميلاتين في 4 مل من حامض الأسيتيك مع التقليب، ثم تمت الإضافة بالتنقيط لـ 80 مل من الماء. تم حفظ الخليط عند 0°C مع التقليب لمدة 3.5 ساعة ورشح. تم غسل المادة الصلبة بالماء 8ml×2، وجففت عند 55°C تحت ضغط منخفض حتى ثبات الوزن لإعطاء 0.91 جرام من المادة الصلبة البيضاء. النقاء: 99.6%، ونقطة الإنصهار: 97-98°C.

مثال 2

تمت إذابة 1 جرام من أجوميلاتين في 4 مل من حامض الأسيتيك مع التقليب، ثم تمت الإضافة ببطء بالتنقيط لـ 80 مل من الماء. تم حفظ الخليط عند 5°C مع التقليب لمدة 3 ساعات ورشح. تم غسل المادة الصلبة بالماء 8ml×2، وجففت عند 55°C تحت ضغط منخفض حتى ثبات الوزن لإعطاء 0.90 جرام من المادة الصلبة البيضاء. النقاء: 99.6%، ونقطة الإنصهار: 97-98°C.

مثال 3

تمت إذابة 2 جرام من أجوميلاتين في 8 مل من حامض الأسيتيك مع التقليب، ثم تمت الإضافة ببطء بالتنقيط لـ 160 مل من الماء. تم حفظ الخليط عند 20°C مع التقليب لمدة 3 ساعات ورشح. تم غسل المادة الصلبة بالماء 16ml×2، وجففت عند 55°C تحت ضغط منخفض حتى ثبات الوزن لإعطاء 1.76 جرام من المادة الصلبة البيضاء. النقاء: 99.6%، ونقطة الإنصهار: 97-98°C.

تم تجفيف الشكل البلوري للأجوميلائين من المثال 2 لإعطاء تأثير مسحوقي، الذي تم تخطيط رسمه التخطيطي لحيود أشعة X في المسحوق مع مسافة بينية d ، وزاوية Bragg 2θ وكثافة نسبية كما يلي:

كثافة نسبية	d(A)	$2\theta^\circ$
12.4	7.942	11.13
17.8	7.481	11.82
20.7	5.066	17.49
17.9	4.846	18.29
66.8	4.553	19.48
100	4.498	19.72
14.5	4.328	20.50
19.7	4.080	21.76
22.0	3.941	22.54
26.2	3.868	22.97
13.1	3.621	24.56
16.7	3.509	25.36
12.2	3.280	27.16
10.1	2.800	31.93

5 إختبارات للنتائج التجريبية

يتم وضع الأشكال البلورية II ، III ، IV، وVI تبادلياً بجأوية متحكم بها حرارياً عند 40°C لمدة 20 يوماً. يتم تقييم ثبات الأشكال البلورية المذكورة بواسطة الفصل الكروموتجرافي السائل وعالي الأداء.

1. قياس النقاء بالعينة

الظروف اللونية: سيليكاً أوكتا دي سايكل ملفوفة كحشوة؛ محلول خليط من 10mM/L من محلول فوسفات منظم (ملائم مع الرقم الهيدروجيني 7.0 pH بواسطة

هيدروكسيد الصوديوم) وأستونتريل في 2:7 بالحجم كالطور المتحرك؛ ودرجة حرارة العمود 40°C ؛ والكشف عن الطول الموجي 220 نانومتر. يتم تحديد النقاء باستخدام طريقة معيارية داخلية.

تمت صياغة الأشكال البلورية II ، III ، IV، وVI بالطور المتحرك كمحلول يبلغ 1 مل جرام/مل. تم إبعاد 10µL ميكرو لتر من المحلول لتحقق بداخل الكروماتوجراف السائل. تم تسجيل الكروماتوجرامات.

2. فحص العينة

تم تنفيذ الفحص باستخدام طريقة معيارية خارجية كما تم الوصف بقياس النقاء بالعينة. وتعرض النتائج بالجدول 1

جدول 1

10

اسم العينة	نقاء الشكل البلوري II	نقاء الشكل البلوري III	نقاء الشكل البلوري IV	نقاء الشكل البلوري VI
قبيل التخزين	99.79%	99.77%	99.82%	99.60%
بعد التخزين بالحاويات المتحكم بها حرارياً لمدة 20 يوماً	99.24%	99.10%	99.54%	99.55%

3. مقياس الثبات بالماء

تم تنفيذ القياس بواسطة HPLC باستخدام طريقة معيارية خارجية. يتم عرض النتائج بالجدول II.

جدول II

اسم العينة	نقاء الشكل البلوري II	نقاء الشكل البلوري VI
نقاء	99.79%	99.77%

9

1.24	1.11	ذوبانية(مل جرام/مل)
------	------	---------------------

من النتائج السابقة، يتضح تفوق الشكل البلوري الجديد VI للأجوميلاين على العديد من الأشكال البلورية الموجودة فيما يتعلق بالثبات والنفذية. فيما يتعلق بتحضيره، يكون الشكل البلوري الجديد أيضاً ذو قيمة أعلى من الأشكال البلورية الموجودة III، و IV، و V فيما يتعلق بالاستخدام الصناعي.

عناصر الحماية

1- الشكل البلوري للأجوميلاطين، حيث يعرض الرسم التخطيطي لحيود أشعة X في المسحوق للشكل البلوري قمم رئيسية عند زوايا الحيود 11.13° ، 11.82° ، 17.49° ، 18.29° ، 19.48° ، 19.72° ، 20.50° ، 21.76° ، 22.54° ، 22.97° ، 24.56° ، 25.36° ، 27.16° و 31.93° .

2- الشكل البلوري للأجوميلاطين الموصوف بعنصر الحماية رقم 1، حيث تعرض القمم الرئيسية عند زوايا الحيود 2θ بالرسم التخطيطي لحيود أشعة X في المسحوق بالشكل البلوري للأجوميلاطين الكثافة النسبية التالية (بنسب مئوية):

كثافة نسبية	$2\theta^\circ$
12.4	11.13
17.8	11.82
20.7	17.49
17.9	18.29
66.8	19.48
100	19.72
14.5	20.50
19.7	21.76
22.0	22.54
26.2	22.97
13.1	24.56
16.7	25.36
12.2	27.16
10.1	31.93

3- عملية لتحضير الشكل البلوري للأجوميلائين الموصوف بعنصري الحماية 1 و2، حيث تتم أولاً إذابة الأجوميلائين في حامض الأسيتيك ثم يضاف إلى ماء بدرجة حرارة 25-0 مئوية لترسيب البلورة.

4 - عملية لتحضير الشكل البلوري للأجوميلائين بعنصر الحماية 3، حيث تتم إضافة محلول

5 الأجوميلائين وحامض الأسيتيك إلى الماء ببطء مع التقليب المستمر لسهولة ترسيب البلورة.

5 - تركيبة صيدلانية، حيث تتم صياغة الشكل البلوري VI للأجوميلائين الموصوف بعنصري الحماية 1 و2 سوياً مع عوامل مساعدة أو سواغات عديدة مقبولة صيدلانياً.

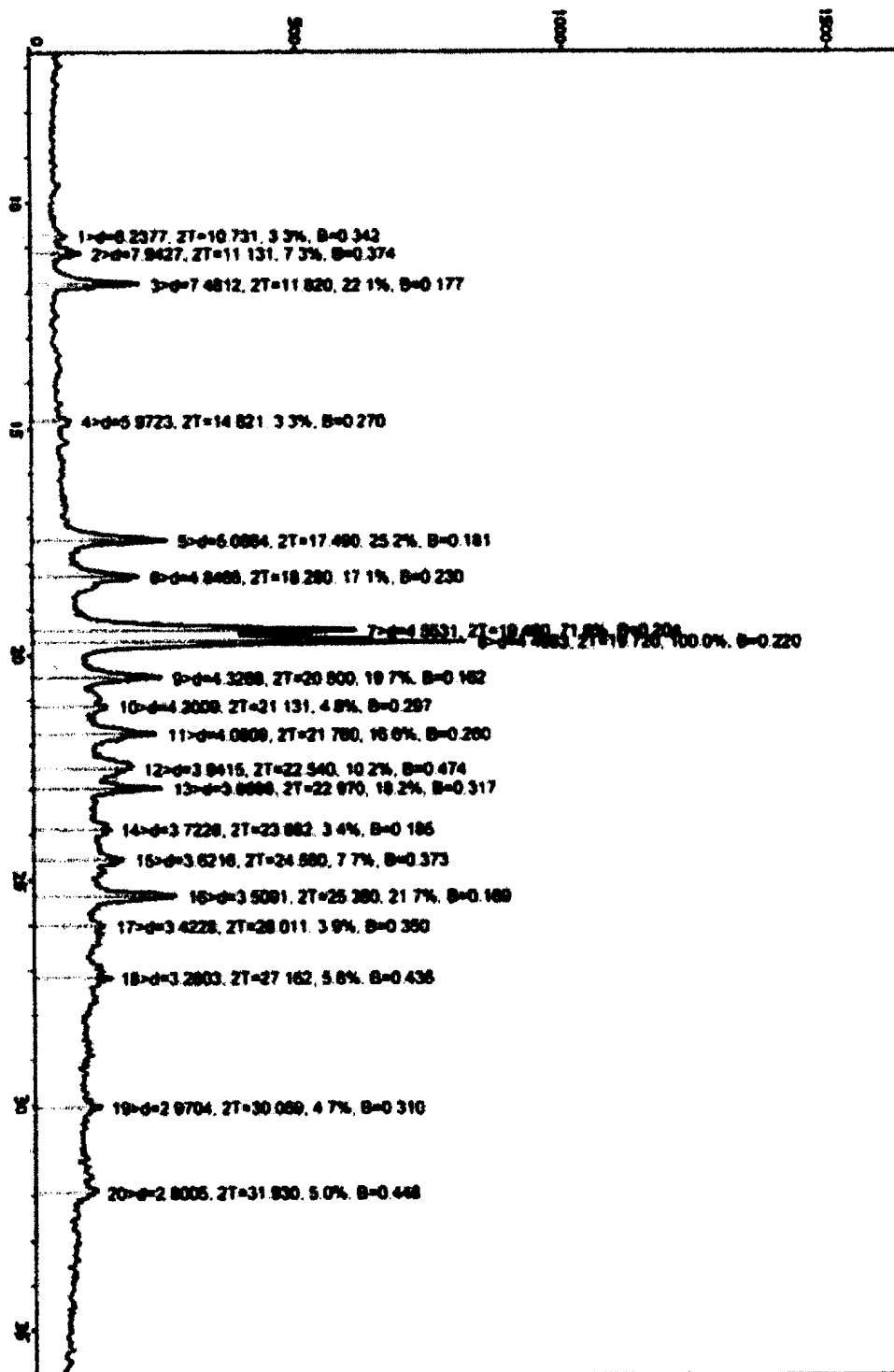
6 - قد يتم استخدام الشكل البلوري VI للأجوميلائين الموصوف بعنصري الحماية 1 و2 في

علاج أمراض النظام المولدة للميلاتونين، اضطراب النوم، الضغط العصبي، والقلق،

10 والإضطراب الموسمي العاطفي أو الإكتئاب الرئيسي، وأمراض القلب والأوعية الدموية،

وأمراض الجهاز الهضمي، والأرق والتعب الناتج عن الرحلات الجوية الطويلة، الإنفصام،

الرهاب، الإكتئاب وما شابه ذلك.



الشكل 1