



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 34959 B1**
- (43) Date de publication : **01.03.2014**
- (51) Cl. internationale : **C07C 233/18; A61K 31/165; A61P 1/00; A61P 25/00; A61P 25/20; A61P 25/22; A61P 25/24; A61P 9/00; C07C 231/24**

-
- (21) N° Dépôt : **36226**
- (22) Date de Dépôt : **05.09.2013**
- (30) Données de Priorité : **23.03.2011 CN 201110070634.0**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/CN2012/072818 22.03.2012**
- (71) Demandeur(s) :
- **SHANGHAI INSITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY, No.1320 WEST BEIJING ROAD JING'AN DISTRICT SHANGHAI 200040 (CN)**
 - **LES LABORATOIRES SERVIER, 35 RUE DE VERDUN F-92884 SURESNES CEDEX (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **HUANG, Yu ; LONG, Qing ; ZHU, Xueyan ; SHAN, Hanbin ; YUAN, Zhedong ; YU, Xiong**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

-
- (54) Titre : **AGOMELATINE CRISTALLINE MIXTE (FORME VIII) ,SON PROCEDE DE PREPARATION ET UTILISATION ET COMPOSITION PHARMACEUTIQUE LA CONTENANT**
- (57) Abrégé : **CETTE INVENTION CONCERNE UNE AGOMÉLATINE CRISTALLINE MIXTE (FORME VIII), SON PROCÉDÉ DE PRÉPARATION ET UTILISATION ET UNE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE LA CONTENANT, LEDIT CRISTAL MIXTE CONTENANT PRINCIPALEMENT UNE FORME CRISTALLINE VI D'AGOMÉLATINE. LE CRISTAL MIXTE EST STABLE ET A UNE BONNE REPRODUCTIBILITÉ ; ET IL S'AVÈRE, À L'ISSUE D'UN TEST DE STABILITÉ, SUPÉRIEUR À UNE FORME CRISTALLINE VI EN TERMES DE STABILITÉ. PAR CONSÉQUENT, LA FORME VIII SELON L'INVENTION PRÉSENTE UN AVANTAGE EN TERMES DE PRÉPARATION.**

RESUME

Cette invention concerne une agomélatine cristalline mixte (forme VIII), son procédé de préparation et utilisation et une composition pharmaceutique la contenant, ledit cristal mixte contenant principalement une forme cristalline VI d'agomélatine. Le cristal mixte est stable et a une bonne reproductibilité; et il s'avère, à l'issue d'un test de stabilité, supérieur à une forme cristalline VI en termes de stabilité. Par conséquent, la forme VIII selon l'invention présente un avantage en termes de préparation.

34959
01 MARS 2014

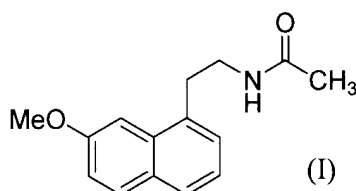
Agomélatine cristalline mixte (forme VIII), son procédé de préparation et utilisation et composition pharmaceutique la contenant

Domaine Technique

La présente invention porte sur l'agomélatine cristalline mixte, N-[2-(7-méthoxy-1-naphthyle)éthyl]acétamide, son procédé de préparation, application et composition pharmaceutique.

Technique antérieure

L'agomélatine, portant le nom chimique N-[2-(7-méthoxy-1-naphthyl)éthyle]acétamide et le nom de marque Valdoxan, a la structure chimique suivante (I) :



Elle a un double effet, agissant non seulement en tant qu'agoniste des récepteurs du système mélatoninérgique, mais également comme un antagoniste du récepteur de 5HT_{2C}. Ses caractéristiques signifient qu'elle est active dans le système nerveux central, particulièrement dans le traitement de la dépression sévère, le trouble affectif saisonnier, les troubles du sommeil, les maladies cardiovasculaires, les maladies du système digestif, l'insomnie et la fatigue causées par le décalage horaire, les troubles d'alimentation et l'obésité. L'agomélatine est le premier antidépresseur mélatoninérgique, et elle est efficace dans le traitement de la dépression et l'amélioration des paramètres du sommeil sans affecter l'activité sexuelle.

La préparation et l'utilisation thérapeutique de l'agomélatine ont été décrites dans le brevet européen EP0447285.

Tenant compte de la valeur pharmaceutique dudit composé, il est important d'obtenir une forme cristalline hautement pure et stable avec une bonne reproductibilité pour qu'elle soit avantageuse dans la préparation pharmaceutique et suffisamment stable pour un stockage à long terme sans avoir d'exigences particulières en termes de température, de lumière, d'humidité ou d'oxygène.

Les brevets chinois CN200510071611.6, CN200610108396.7, CN200610108394.8, CN200610108395.2, CN200910047329.2 et CN200910245029.5 ont décrit les différentes formes cristallines d'agomélatine ainsi que les procédés de préparation de celle-ci.

Parmi ceux-ci, dans CN200910047329.2, la forme cristalline VI décrite, obtenue par le procédé de recristallisation d'acide acétique et de l'eau, a une solubilité supérieure par rapport à toutes les formes cristallines existantes décrites, possédant ainsi une valeur unique au niveau de ses caractéristiques dans la

formulation pharmaceutique. Cependant, lors de la passation de la forme cristalline VI dans des conditions extrêmes (température élevée de 60°C) pendant 10 jours, de petites quantités de transition de cristal peuvent se produire.

Les chercheurs ont concentré leurs recherches sur une forme cristalline ou forme cristalline mixte qui possède une plus grande stabilité sans nuire à la solubilité.

En explorant différents procédés de préparation et comparaisons de stabilité, l'inventeur a avantageusement trouvé une forme cristalline mixte qui, lors de son passage dans des conditions extrêmes, présente une stabilité supérieure à celle présentée par la forme cristalline VI. Ladite forme mixte atteint une plus grande stabilité sans nuire à l'excellente solubilité de la forme cristalline VI. Elle présente une grande reproductibilité et stabilité dans son procédé de préparation sous des conditions extrêmes, augmentant ainsi la faisabilité de la formulation pharmaceutique.

Etendue de l'Invention

L'objectif de la présente invention est de fournir une forme cristalline mixte d'agomélatine, forme VIII, ainsi qu'un procédé de préparation. Lorsqu'elle est comparée à la forme cristalline VI, ladite forme VIII présente une plus grande stabilité sous une température élevée. En outre, elle présente d'importantes caractéristiques de formulation pharmaceutique.

La forme cristalline mixte VIII d'agomélatine de la présente invention peut être utilisée dans le traitement des maladies du système mélatonnergique, les troubles du sommeil, le stress, l'anxiété, le trouble affectif saisonnier, la dépression sévère, l'insomnie et la fatigue causées par le décalage horaire, la schizophrénie, les phobies et la dépression.

La présente invention a également comme objectif de fournir un procédé de préparation de la forme VIII d'agomélatine dont le fonctionnement est simple et permet une bonne reproductibilité.

Un autre objectif de la présente invention est de fournir une composition pharmaceutique qui comprend la forme cristalline mixte VIII d'agomélatine de la présente invention ainsi que des adjuvants et excipients acceptables sur le plan pharmaceutique.

Ladite composition pharmaceutique peut être configurée pour être utilisée à travers de différentes voies d'administration, particulièrement lorsqu'elle est administrée par voie orale ou par injection.

Selon la nature de la maladie et sa sévérité, le traitement peut être administré par un dosage ajusté sur la base de l'âge et du poids du patient. Le dosage peut varier entre 0,1mg et 1g par jour, étant administré une fois seulement ou plusieurs fois.

Les exemples ci-dessous de diagrammes de diffraction de rayons X de la forme VIII d'agomélatine de la présente invention utilisent l'angle de Bragg 2θ , l'espacement interplanaire cristallin d et une intensité relative (I%) pour montrer :

$2\theta^\circ$	d (Å)	Intensité Relative (I%)
-----------------	---------	-------------------------

9,493	9,3085	12,86
9,809	9,0096	15,62
10,815	8,1735	13,10
11,171	7,9141	17,53
11,879	7,4439	64,67
12,770	6,9264	17,90
13,811	6,4065	17,10
14,939	5,9255	12,14
15,315	5,7808	10,48
16,085	5,5057	19,89
17,544	5,0510	48,47
18,491	4,7943	66,41
19,065	4,6512	24,02
19,538	4,5398	99,39
19,774	4,4861	100,00
20,801	4,2668	50,35
21,156	4,1961	30,66
21,807	4,0722	37,31
22,499	3,9486	22,63
23,032	3,8583	31,18
23,780	3,7387	39,67
24,610	3,6144	21,02
25,419	3,5011	30,30
27,075	3,2906	14,67
31,931	2,8004	14,14

Lorsque la diffraction de rayons X est utilisée pour mesurer la cristallisation de la présente invention, parfois, à cause des équipements de mesure ou des conditions d'essai, les pics mesurés représentent de légères déviations dans les mesures. Plus particulièrement, par exemple une déviation peut se produire dans la mesure de la valeur 2θ par approximativement $\pm 0,2$; même avec un équipement extrêmement précis, une déviation d'approximativement $\pm 0,1$ peut être constatée. Ainsi, cette déviation doit être tenue en compte dans la détermination de chaque structure cristalline.

Les conditions d'essai de diffraction de rayon X pour ladite forme VIII d'agomélatine de la présente invention :

Modèle d'instrument : Diffractomètre à rayons X Bruker D8 ADVANCE

paramètres d'essai :

Détecteur : Détecteur LynxEye

Source de lumière : $\text{CuK}\alpha$ 40 kV 40 mA

Monochromateur : Disque à filtres Ni

Fente de divergence : 1°
Fente de divergence H.L : 1,0 mm
Sonde : Sonde de LynxEye
Méthode de balayage : θ - θ balayage continu
Plage de balayage : 3° ~ 45°
Longueur d'étape : 0,02°
Vitesse de balayage : 8.0°/min
Durée de balayage : 5 min
Température de balayage : Température ambiante

Conditions d'essai pour le diagramme de changement en absorption de Calorimétrie différentielle à Balayage de ladite forme VIII d'agomélatine de la présente invention :

Modèle d'instrument : NETZSCH DSC 204F1
Conditions d'expérimentation :
Type du creuset : Creuset en aluminium standard (perforé)
Gaz protecteur: Azote à haute pureté 20ml/min.
Gaz d'entraînement : Azote à haute pureté 60 ml/min.
Taux de chauffage : $10^\circ\text{C}/\text{min}$
Plage de température : Température ambiante ~ 140°C

La valeur de début du pic endothermique du diagramme de changement en absorption de Clinométrie différentielle de la présente invention se caractérise par : une plage de valeur de début entre 97 à 98°C , la zone du pic endothermique étant au moins 90%, avec le taux préférable étant 95 à 99% .

Lorsque la calorimétrie différentielle à balayage est utilisée pour mesurer les cristaux de la présente invention, parfois, à cause des équipements de mesure ou des conditions d'essai, les pics mesurés représentent de légères déviations dans les mesures ; plus particulièrement, par exemple une déviation peut se produire dans la mesure de la valeur de début par approximativement $\pm 1^\circ\text{C}$; même avec un équipement extrêmement précis, une déviation approximative de $\pm 0.5^\circ\text{C}$ peut être constatée. Ainsi, cette déviation doit être tenue en compte dans la détermination de chaque structure cristalline.

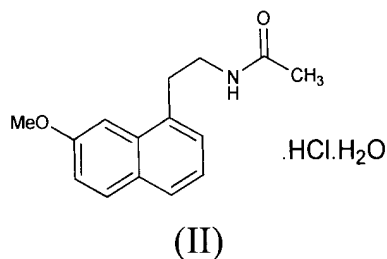
Conditions d'essai de l'analyse thermogravimétrique de la présente invention :

Modèle de l'instrument NETZSCH TG 209F1

Conditions d'expérimentation :
Type du creuset : Al_2O_3
Gaz d'entraînement : N_2 20 ml/min ; gaz protecteur : N_2 10 ml/min
Plage de température : Température ambiante ~ 300°C
Taux de chauffage : $10^\circ\text{C}/\text{min}$

Le procédé de préparation de la forme VIII de la présente invention implique la dissolution du composé d'agomélatine de la formule (II)(Agomélatine-HCl- H_2O) dans l'acide acétique, auquel on a ensuite ajouté l'acétate de sodium, l'eau est ensuite ajoutée goutte à goutte à ce mélange de réaction et agité à une température

de 7 à 13°C afin de réaliser la cristallisation, après laquelle les cristaux obtenus ont été séparés de la solution.



Dans la présente invention, telle qu'elle est décrite, il n'y a pas d'exigences spéciales en terme de quantité d'acide acétique à ajouter tant qu'une quantité suffisante est utilisée pour dissoudre les matières premières, alors que le chauffage peut être appliquée selon le besoin pour faciliter la dissolution.

Le rapport molaire des composés d'agomélatine de la forme (II) et de l'acétate est de préférence dans l'ordre de 1:1 à 1,5, plus préférablement 1:1 à 1,1.

Dans le procédé de préparation de la présente invention, telle qu'elle est décrite, le taux du volume d'acide acétique par rapport à l'eau est de 01:15 à 30.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé de préparation de la forme VIII d'agomélatine dans la présente invention, lorsque la température du mélange de réaction résultant atteint 12 à 18°C, et particulièrement environ 15°C, l'eau est ajoutée goutte à goutte pour provoquer la cristallisation.

Dans un mode de réalisation plus préféré, lorsque l'eau est ajoutée goutte à goutte au mélange de réaction résultant, l'agitation est ensuite effectuée à une température d'environ 10°C. Cela peut se produire pendant une période d'environ 1,5 heure afin de provoquer la cristallisation.

Dans un autre mode de réalisation préféré, suite à l'ajout d'acétate de sodium, le mélange de la réaction est chauffé à entre 40 à 80°C, une quantité appropriée, non précisée, du carbone actif est ensuite ajoutée, suivi d'agitation et de filtration ; ladite solution est ensuite laissée se refroidir, et l'eau est ajoutée goutte à goutte afin de provoquer la cristallisation.

La forme VIII d'agomélatine fournie par la présente invention peut être utilisée conjointement avec des adjuvants ou excipients acceptables sur le plan pharmaceutique pour la formulation pharmaceutique.

La présente invention résulte en une nouvelle forme VIII d'agomélatine avec une plus grande stabilité par rapport à celle de la forme cristalline VI, possédant ainsi des avantages en production en termes de stabilité.

Selon la demande de brevet chinoise CN 201010126254.X, le composé d'agomélatine de la formule (II) tel que décrit ci-dessus peut être produit au moyen du procédé de préparation suivant, où ledit procédé de préparation implique la réaction d'agomélatine avec différentes formes d'HCl afin de former un hydrate. Les deux procédés sont comme suit : L'agomélatine est d'abord dissoute dans un solvant organique contenant de l'eau, le gaz d'HCl est ensuite ajouté, les cristaux solides sont lavés et ensuite séchés ; ou l'agomélatine est

ajoutée à un solvant organique contenant l'HCl, et les cristaux solides sont ensuite lavés et séchés. En cas d'utilisation du premier procédé, une surabondance d'HCl peut entraîner une réduction du rendement, alors qu'en cas d'utilisation du deuxième procédé, la quantité d'HCl présente dans le solvant est facilement contrôlée. Par conséquent, le deuxième procédé est préféré.

De manière particulière, l'agomélatine peut être ajoutée à un solvant organique contenant de l'eau, suivi par l'ajout en goutte à goutte d'un solvant contenant l'HCl. Les cristaux solides sont ensuite lavés et séchés.

De manière similaire, il est également possible d'ajouter l'agomélatine à un solvant organique, suivi par l'ajout en goutte à goutte d'une solution aqueuse contenant l'HCl. Les cristaux solides sont ensuite lavés et séchés. Le contenu intégral des documents de référence, soit cités ou mentionnés dans cette demande, a été référencé.

Description des dessins

La Figure 1 représente le diagramme de diffraction de rayons X de la forme VIII dans le mode de réalisation 1 de la présente invention.

La Figure 2 représente le diagramme de diffraction de rayons X de la forme VIII dans le mode de réalisation 1 de la présente invention.

La Figure 3 représente le diagramme de diffraction de rayons X de la forme VIII dans le mode de réalisation 2 de la présente invention.

La Figure 4 représente le diagramme de diffraction de rayons X de la forme VIII dans le mode de réalisation 2 de la présente invention.

La Figure 5 représente le diagramme de diffraction de rayons X de la forme VIII dans le mode de réalisation 3 de la présente invention.

La Figure 6 représente le diagramme de diffraction de rayons X de la forme VIII dans le mode de réalisation 3 de la présente invention.

La Figure 7 représente le diagramme de la courbe d'analyse thermogravimétrique du produit dans le mode de réalisation 5 de la présente invention.

Détails des modes de réalisation

Les modes de réalisation suivants décrivent la présente invention mais sans en limiter la portée.

Mode de réalisation 1 :

14 g de composé d'agomélatine de la formule (II) sont dissouts dans 55 ml d'acide acétique, auxquels 4,5 g d'acétate de sodium ont été ensuite ajoutés ; puis le mélange est chauffé à 60°C et 0,5 g de carbone actif a été ensuite ajouté. L'agitation est effectuée pendant 2 heures puis le mélange a été filtré ; à une température de 15°C, 1L d'eau a été ensuite ajouté goutte à goutte. La solution devient trouble peu à peu, et à une température de ~10°C, l'agitation est effectuée pendant 1,5 heure, suivie par la filtration, ensuite le gâteau de filtration est lavé et

séché à 45°C sous vide jusqu'à l'obtention du poids constant, donnant comme résultat 9,6 g de solide blanc.

(Voir la Figure 1 pour le diagramme de diffraction de rayons X ; voir la Figure 2 pour le diagramme de changement en absorption de calorimétrie différentielle à balayage).

Mode de réalisation 2 :

140g de composé d'agomélatine de la formule (II) sont dissouts dans 490ml d'acide acétique, auxquels 60g d'acétate de sodium ont été ensuite ajoutés ; puis le mélange est chauffé à 60°C et 1,4g de carbone actif a été ensuite ajouté. L'agitation est effectuée pendant 1 heure puis le mélange a été filtré ; à une température de 15°C, 8,8L d'eau ont été ensuite ajoutés goutte à goutte. La solution devient trouble peu à peu, et à une température de ~10°C, l'agitation est effectuée pendant 1,5 heure, suivie par la filtration, ensuite le gâteau de filtration est lavé et séché à 45°C sous vide jusqu'à l'obtention du poids constant, donnant comme résultat 94g de solide blanc.

(Voir la Figure 3 pour le diagramme de diffraction de rayons X ; voir la Figure 4 pour le diagramme de changement en absorption de calorimétrie différentielle à balayage).

Mode de réalisation 3 :

66g de composé d'agomélatine de la formule (II) sont dissouts dans 230ml d'acide acétique, auxquels 21g d'acétate de sodium ont été ensuite ajoutés ; puis le mélange est chauffé à 60°C et 1,3g de carbone actif a été ensuite ajouté. L'agitation est effectuée pendant 1 heure puis le mélange a été filtré ; à une température de 15°C, 6,9L d'eau ont été ensuite ajoutés goutte à goutte. La solution devient trouble peu à peu, et à une température de ~10°C, l'agitation est effectuée pendant 1,5 heure, suivie par la filtration, ensuite le gâteau de filtration est lavé et séché à 50°C sous vide jusqu'à l'obtention du poids constant, donnant comme résultat 49g de solide blanc.

(Voir la Figure 5 pour le diagramme de diffraction de rayons X ; voir la Figure 6 pour le diagramme de changement en absorption de calorimétrie différentielle à balayage).

Mode de réalisation 4 :

Chacune des formes cristallines VI et VIII (obtenues au moyen du mode de réalisation 2) est placée dans des récipients thermostatique à une température de 40°C et stockée pendant 20 jours, en étudiant la stabilité de ces échantillons avec le procédé de Chromatographie Liquide à Haute Performance.

1. Mesure de la pureté de l'échantillon

Conditions chromatographiques : La silice à greffage chimique d'octadécylsilane est utilisée comme emballage ; une solution mixte de 10 mmol/L de tampon de

phosphate (dont le pH est ajusté à 7,0 avec l'hydroxyde de sodium) et d'acétonitrile dans le rapport de 2:7 en volume agit comme la phase mobile ; température de colonne 40°C ; et la longueur d'onde de détection 220nm. La pureté est mesurée en utilisant une méthode standard interne.

Dans la phase mobile, les forme cristallines VI et VIII sont distribuées dans des solutions de 1 mg/mL, 10µL de chacune d'elles sont passés dans un chromatographe liquide et leurs chromatogrammes sont enregistrés.

2. Essai de l'échantillon

La méthode de mesure de la pureté de l'échantillon de référence a été utilisée avec des mesures effectuées en utilisant une méthode standard externe, les résultats étant affichés dans le tableau I.

Tableau I

Nom de l'échantillon	Forme cristalline VI		Forme VIII	
	Pureté	Contenu	Pureté	Contenu
Avant stockage	99,7%	100,1%	99,8%	100,3%
Après le stockage pendant 20 jours dans des récipients contrôlés de manière thermostatique	99,6%	99,8%	99,7%	100,1%

3. Mesure de la solubilité dans l'eau

La méthode de Chromatographie Liquide à Haute Performance a été utilisée pour déterminer la solubilité de l'eau, les mesures étant effectuées en utilisant une méthode standard interne. Les résultats sont présentés dans le Tableau II.

Tableau II

Nom de l'échantillon	Forme cristalline VI	Forme VIII
Solubilité (mg/ml)	0,336	0,335

4. Détermination de la stabilité cristalline

Mesurée en utilisant la méthode d'évaluation de la stabilité de la pharmacopée :

- 1) Test du facteur d'influence (exposé pendant 10 jours) : Température élevée (60°C), illumination (4500 lx), humidité élevée (92,5% HR, 25°C).
- 2) Essai accéléré (hermétiquement scellé pendant 6 mois) : Temperature 30°C, humidité 65% HR.
- 3) Essai à long terme (hermétiquement scellé pendant 12 mois) : Temperature 25°C, humidité 60% HR.

Tableau III

Nom de l'échantillon		Forme cristalline VI	Forme VIII
Facteur d'influence	Température élevée	x*	√*
	Illumination	√	√
	Humidité élevée	√	√
Essai accéléré		√	√
Essai à long terme (6 mois)		√	√
Essai à long terme (9 mois)		√	√
Essai à long terme (12 mois)		x	√

*: √- stable ; x- instable

Comme les résultats de l'essai le montrent, la forme VIII d'agomélatine de la présente invention présente clairement une plus grande stabilité sous une température élevée et une solubilité comparable lorsqu'elle est comparée avec la forme cristalline VI. Son procédé de préparation présente une bonne reproductibilité. En outre, elle présente d'importantes caractéristiques de formulation pharmaceutique.

5. Etude dans la préparation et la stabilité des compositions pharmaceutiques (forme cristalline, pureté et contenu).

1000 capsules prescrites (dosage : 25 mg)

Forme VIII	25 mg
Lactose	71,2 mg
Stéarate de Magnésium	1,3 mg
Acide Stéarique	1,3 mg
Amidon (Starch 1500)	19,5 mg
Amidon de carboxyméthyle sodique (CMS-Na)	6,5 mg

Soumis à la méthode d'évaluation de la stabilité de la pharmacopée et au test de facteur d'influence (exposition de 10 jours) : Température élevée (60°), illumination (4500 lx), humidité élevée (92,5% RH, 25°C) ; essai accéléré (scellé hermétiquement pendant 6 mois) : température 30°C, humidité 65% RH ; essai à long terme (scellé hermétiquement pendant 12 mois) : température 25°C, humidité 60% RH. Les résultats d'évaluation indiquent que sous les conditions ci-dessus, ni la forme cristalline, ni la pureté ni le contenu du produit n'ont subi des changements.

Par conséquent, les résultats de l'essai des ingrédients pharmaceutiques et les capsules du produit indiquent que la forme VIII dispose d'un potentiel important au niveau de la production pharmaceutique.

Mode de réalisation 5 : Composé d'agomélatine de la formule (II)

10g d'agomélatine sont ajoutés à 100 ml de solution d'acétate d'éthyle. A une température de 10°C, 4,6g d'une solution aqueuse d'HCl (36%) sont lentement ajoutés goutte à goutte. L'agitation est effectuée pendant 1 heure, suivie par la filtration et le solide résultant est lavé deux fois dans 10 ml d'acétate d'éthyle, et séché ensuite à une température de 40°C pour obtenir 10,2 g de solide blanc de la forme II ; pureté : 99,8%, rendement : 88,7%.

Analyse élémentaire de Cl :

Valeur calculée théoriquement : Contenu en Cl 11,91 pds%.

Valeur mesurée : Contenu en Cl 11,86 pds%.

Détermination de la teneur en eau cristalline du composé d'agomélatine de la formule (II) :

La teneur théorique en eau cristalline calculée de $C_{15}H_{17}NO_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ est 6,06 pds %.

5.1 Méthode de Fischer (*Pharmacopée Chinoise* 2010 édition, annexe VIII M)

Le produit résultant du mode de réalisation 5 a été mesuré suivant la méthode de Fischer comme susmentionné, et la teneur en eau cristalline enregistrée était : 6,15 pds %.

5.2 Analyse Thermogravimétrique (*Pharmacopée Chinoise* 2010 édition, annexe VIII Q)

Le produit résultant du mode de réalisation 5 a été mesuré suivant l'analyse thermogravimétrique comme susmentionné, et la teneur en eau cristalline enregistrée était : 6,67 pds %, c'est-à-dire que la teneur en eau cristalline du produit original était de 6,67 pds %. Pour la courbe de l'analyse thermogravimétrique, voir la Figure 7.

Revendications

1. Forme cristalline mixte d'agomélatine dont le diagramme de diffraction de rayons X a les valeurs suivantes pour l'angle de Bragg 2θ :

20°
9,493
9,809
10,815
11,171
11,879
12,770
13,811
14,939
15,315
16,085
17,544
18,491
19,065
19,538
19,774
20,801
21,156
21,807
22,499
23,032
23,780
24,610
25,419
27,075
31,931

y compris les cristaux dont les pics d'angles de diffraction sont à $2\theta \pm 0,2^\circ$ de ce qui précède.

2. Forme cristalline mixte d'agomélatine dont le diagramme de diffraction de rayons X a les valeurs suivantes pour l'espacement interplanaire cristallin d, l'angle de Bragg 2θ et l'intensité relative :

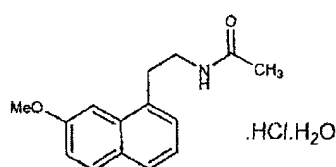
2θ	d (Å)	Intensité Relative (I%)
9,493	9,3085	12,86
9,809	9,0096	15,62
10,815	8,1735	13,10

11,171	7,9141	17,53
11,879	7,4439	64,67
12,770	6,9264	17,90
13,811	6,4065	17,10
14,939	5,9255	12,14
15,315	5,7808	10,48
16,085	5,5057	19,89
17,544	5,0510	48,47
18,491	4,7943	66,41
19,065	4,6512	24,02
19,538	4,5398	99,39
19,774	4,4861	100,00
20,801	4,2668	50,35
21,156	4,1961	30,66
21,807	4,0722	37,31
22,499	3,9486	22,63
23,032	3,8583	31,18
23,780	3,7387	39,67
24,610	3,6144	21,02
25,419	3,5011	30,30
27,075	3,2906	14,67
31,931	2,8004	14,14

y compris les cristaux dont les pics d'angles de diffraction sont à $2\theta \pm 0,2^\circ$ de ce qui précède.

3. La forme cristalline mixte d'agomélatine selon la revendication 1 ou 2, caractérisée par : son diagramme de changement en absorption de Calorimétrie, la valeur de début entre 97 à 98°C, la zone du pic endothermique étant au moins 90%, avec le rapport préférable étant de 95 à 99%.

4. Le procédé de préparation de la forme cristalline mixte d'agomélatine selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, où les composés de la formule (II) sont dissouts dans l'acide acétique, auxquels l'acide de sodium est ensuite ajouté, suivi par l'ajout de l'eau en goutte à goutte à ce mélange de réaction, qui est ensuite agité à une température de 7 à 13°C afin de provoquer la cristallisation et les cristaux étant ensuite séparés de la solution



5. Le procédé de préparation selon la revendication 4, où le rapport molaire des composés d'agomélatine de la formule (II) et de l'acétate de sodium est de l'ordre de 1:1 à 1,5, de manière plus optimale 1:1 à 1,1.

6. Le procédé de préparation selon la revendication 4 ou 5, où le rapport de volume d'acide acétique par rapport à l'eau est 01:15 à 30.

7. Le procédé de préparation selon l'une quelconque des revendications 4 à 6 où, lorsque la température du mélange de réaction résultant atteint 12 à 18°C, en particulier 15°C, l'eau est ajoutée goutte à goutte pour provoquer la cristallisation.

8. Le procédé de préparation selon l'une quelconque des revendications 4 à 7, où l'eau est ajoutée goutte à goutte au mélange de réaction résultant qui est ensuite agité à une température de 10°C afin de provoquer la cristallisation.

9. Le procédé de préparation selon l'une quelconque des revendication 4 à 8, où, suivant l'ajout d'acétate de sodium, le mélange de réaction est chauffé à 40 à 80°C ; ladite solution est ensuite laissée se refroidir, et l'eau est ajoutée goutte à goutte pour provoquer la cristallisation

10. Une composition pharmaceutique, comprenant la forme cristalline mixte d'agomélatine de l'une quelconque des revendications 1 à 3 et des adjuvants et excipients acceptables sur le plan pharmaceutique.

11. La composition pharmaceutique de la revendication 10 utilisée dans la préparation d'un médicament, celui-ci étant utilisé pour traiter les maladies du système mélatoninergique.

12. La composition pharmaceutique de la revendication 10 utilisée dans la préparation d'un médicament, celui-ci étant utilisé pour traiter les troubles de sommeil, le stress, l'anxiété, le trouble affectif saisonnier, la dépression sévère, les maladies cardiovasculaires, les maladies du système digestif, l'insomnie et la fatigue causées par le décalage horaire, la schizophrénie, les phobies ou la dépression.

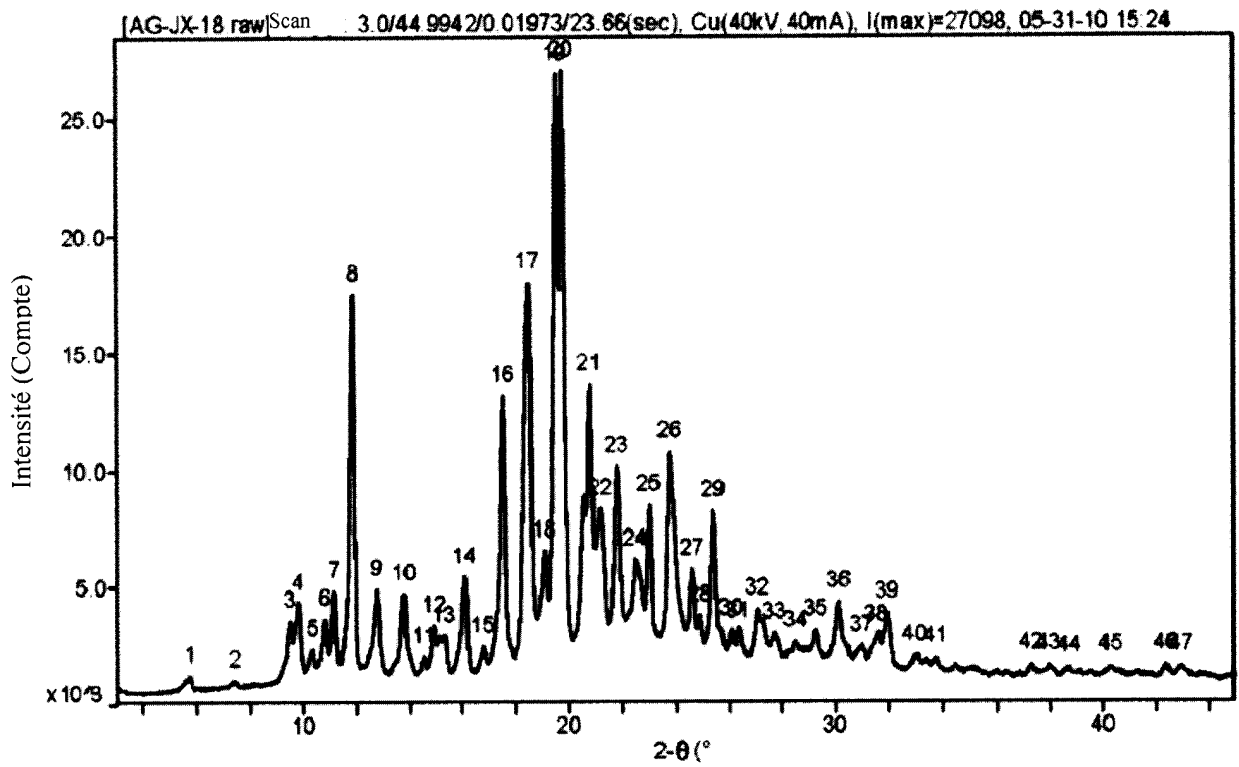
13. L'application pharmaceutique de la forme mixte d'agomélatine selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, où ladite application pharmaceutique vise à traiter des maladies du système mélatoninergique.

14. L'application pharmaceutique de la forme cristalline mixte de l'agomélatine selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, où ladite application pharmaceutique vise à traiter les troubles du sommeil, le stress, l'anxiété, le

trouble affectif saisonnier, la dépression sévère, les maladies cardiovasculaires, les maladies du système digestif, l'insomnie et la fatigue causées par le décalage horaire, la schizophrénie, les phobies ou la dépression.

Abrégé

La présente invention porte sur une forme cristalline mixte VIII de l'agomélatine, son procédé de préparation et application et composition pharmaceutique. Ledit cristal mixte comprend notamment la forme cristalline VI de l'agomélatine. Ladite forme cristalline est stable et permet une bonne reproductibilité. Les essais de stabilité ont montré qu'elle a une stabilité supérieure à celle de la forme cristalline VI. Ainsi, la forme cristalline VIII de la présente invention a des avantages en termes de préparation pharmaceutique.



#	2θ°	d(Å)	I%
1	5.745	15.3710	4.21
2	7.419	11.9051	3.50
3	9.493	9.3085	12.86
4	9.809	9.0096	15.62
5	10.334	8.5529	8.31
6	10.815	8.1735	13.10
7	11.171	7.9141	17.53
8	11.879	7.4439	64.67
9	12.770	6.9264	17.90
10	13.811	6.4065	17.10
11	14.528	6.0921	7.06
12	14.939	5.9255	12.14
13	15.315	5.7808	10.48
14	16.085	5.5057	19.89
15	16.757	5.2865	8.76
16	17.544	5.0510	48.47
17	18.491	4.7943	66.41
18	19.065	4.6512	24.02

19	19.538	4.5398	99.39
20	19.774	4.4861	100.00
21	20.801	4.2668	50.35
22	21.156	4.1961	30.66
23	21.807	4.0722	37.31
24	22.499	3.9486	22.63
25	23.032	3.8583	31.18
26	23.780	3.7387	39.67
27	24.610	3.6144	21.02
28	24.902	3.5727	13.70
29	25.419	3.5011	30.30
30	26.088	3.4129	11.53
31	26.314	3.3840	11.06
32	27.075	3.2906	14.67
33	27.727	3.2147	10.88
34	28.476	3.1319	9.51
35	29.245	3.0512	11.40
36	30.133	2.9633	15.80
37	30.980	2.8841	8.84
38	31.538	2.8344	10.43
39	31.931	2.8004	14.14
40	32.957	2.7156	7.30
41	33.728	2.6552	6.93
42	37.320	2.4075	5.95
43	37.952	2.3688	5.80
44	38.716	2.3239	5.41
45	40.277	2.2373	5.57
46	42.371	2.1314	5.82
47	42.941	2.1045	5.65

Figure 1

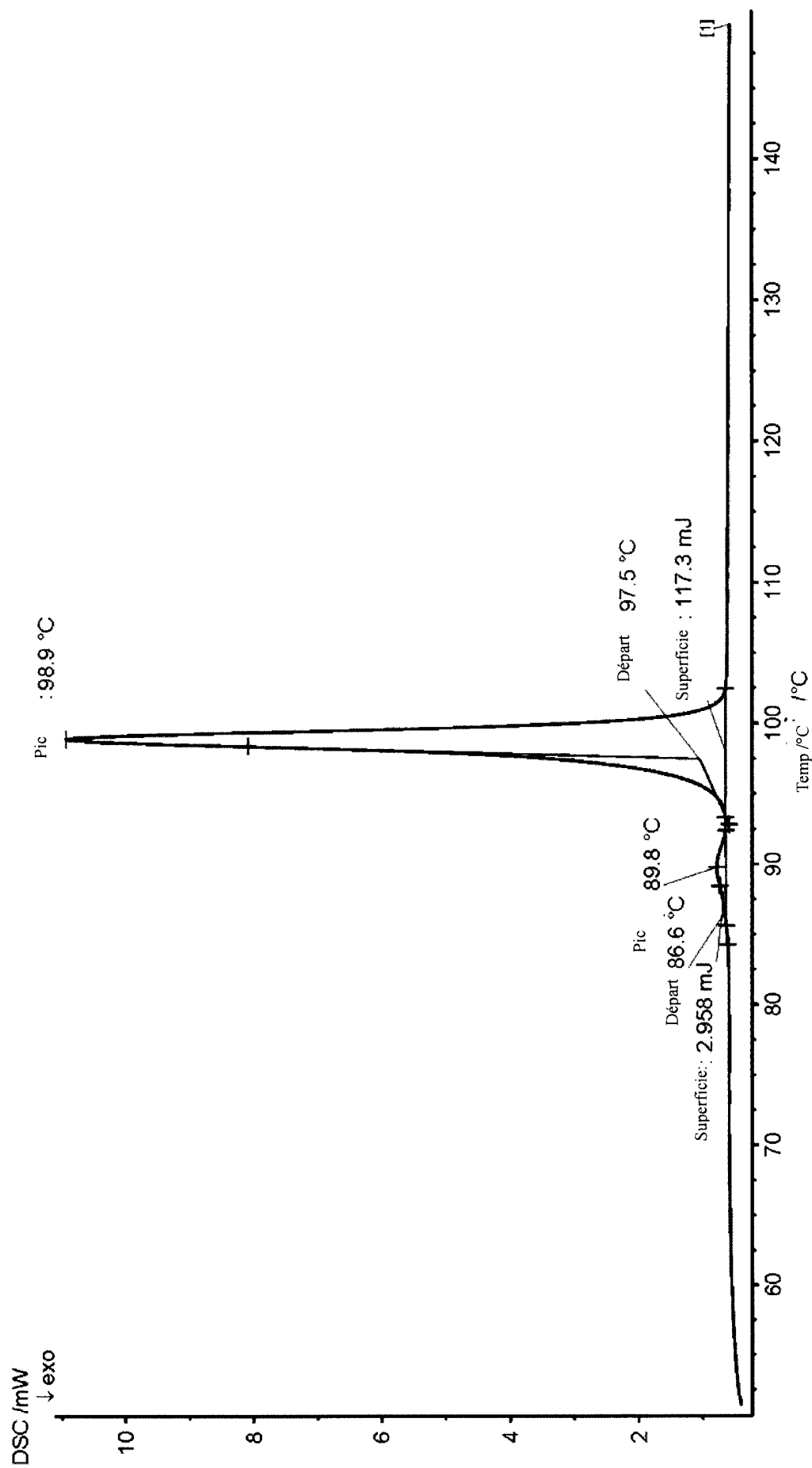
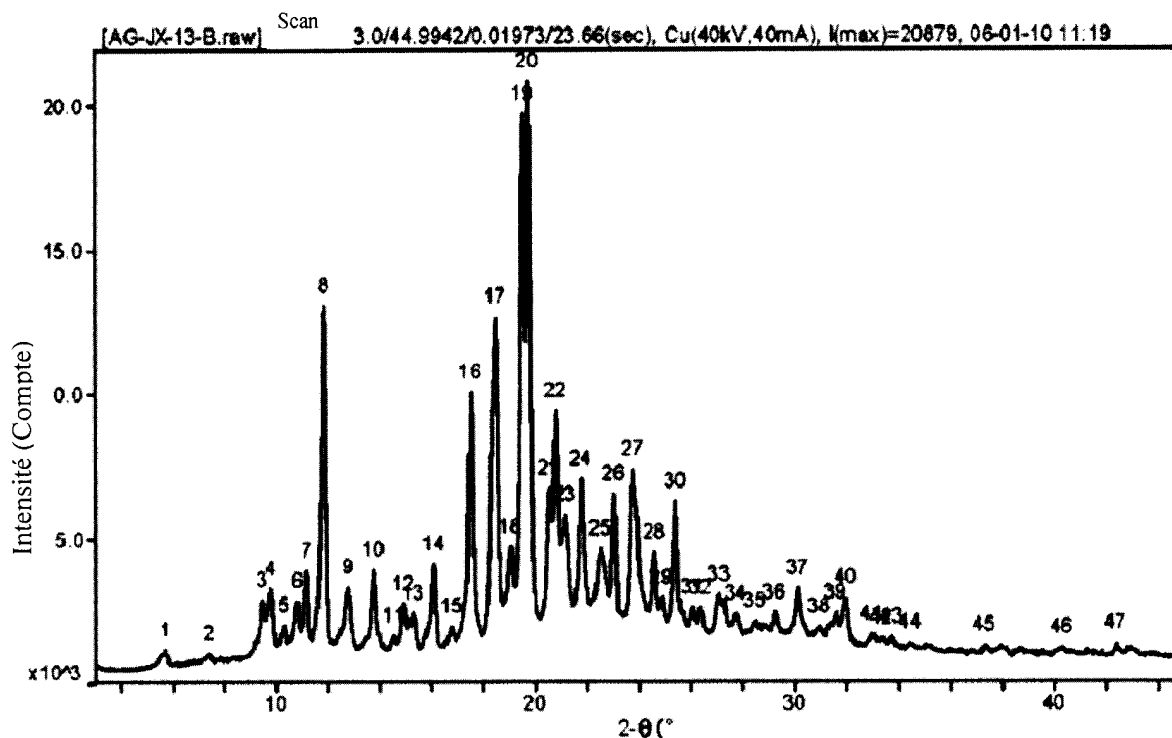


Figure 2



#	2θ°	d(Å)	I%
1	5.725	15.4242	3.13
2	7.417	11.9086	0.84
3	9.455	9.3465	7.99
4	9.807	9.0114	11.32
5	10.301	8.5803	1.22
6	10.814	8.1741	5.16
7	11.185	7.9041	8.06
8	11.842	7.4673	39.01
9	12.768	6.9276	9.58
10	13.774	6.4237	10.99
11	14.543	6.0858	1.81
12	14.919	5.9333	8.26
13	15.296	5.7880	8.46
14	16.100	5.5004	11.28
15	16.789	5.2763	1.24
16	17.525	5.0565	33.51
17	18.490	4.7946	47.46
18	19.064	4.6514	19.29
19	19.535	4.5403	100.00
20	19.754	4.4905	95.42
21	20.544	4.3195	35.37

22	20.799	4.2671	34.99
23	21.174	4.1924	27.95
24	21.788	4.0758	15.59
25	22.536	3.9422	12.41
26	23.031	3.8584	12.68
27	23.779	3.7387	26.24
28	24.608	3.6146	5.87
29	24.869	3.5773	0.39
30	25.418	3.5013	14.32
31	26.068	3.4155	2.10
32	26.381	3.3756	2.57
33	27.093	3.2885	8.95
34	27.765	3.2104	4.05
35	28.478	3.1317	2.64
36	29.228	3.0529	3.49
37	30.114	2.9651	7.38
38	30.947	2.8872	0.59
39	31.574	2.8312	6.62
40	31.968	2.7972	6.07
41	32.978	2.7138	3.19
42	33.335	2.6856	3.05
43	33.746	2.6538	2.54
44	34.458	2.6006	1.42
45	37.317	2.4077	1.85
46	40.278	2.2372	1.51
47	42.369	2.1316	1.54

Figure 3

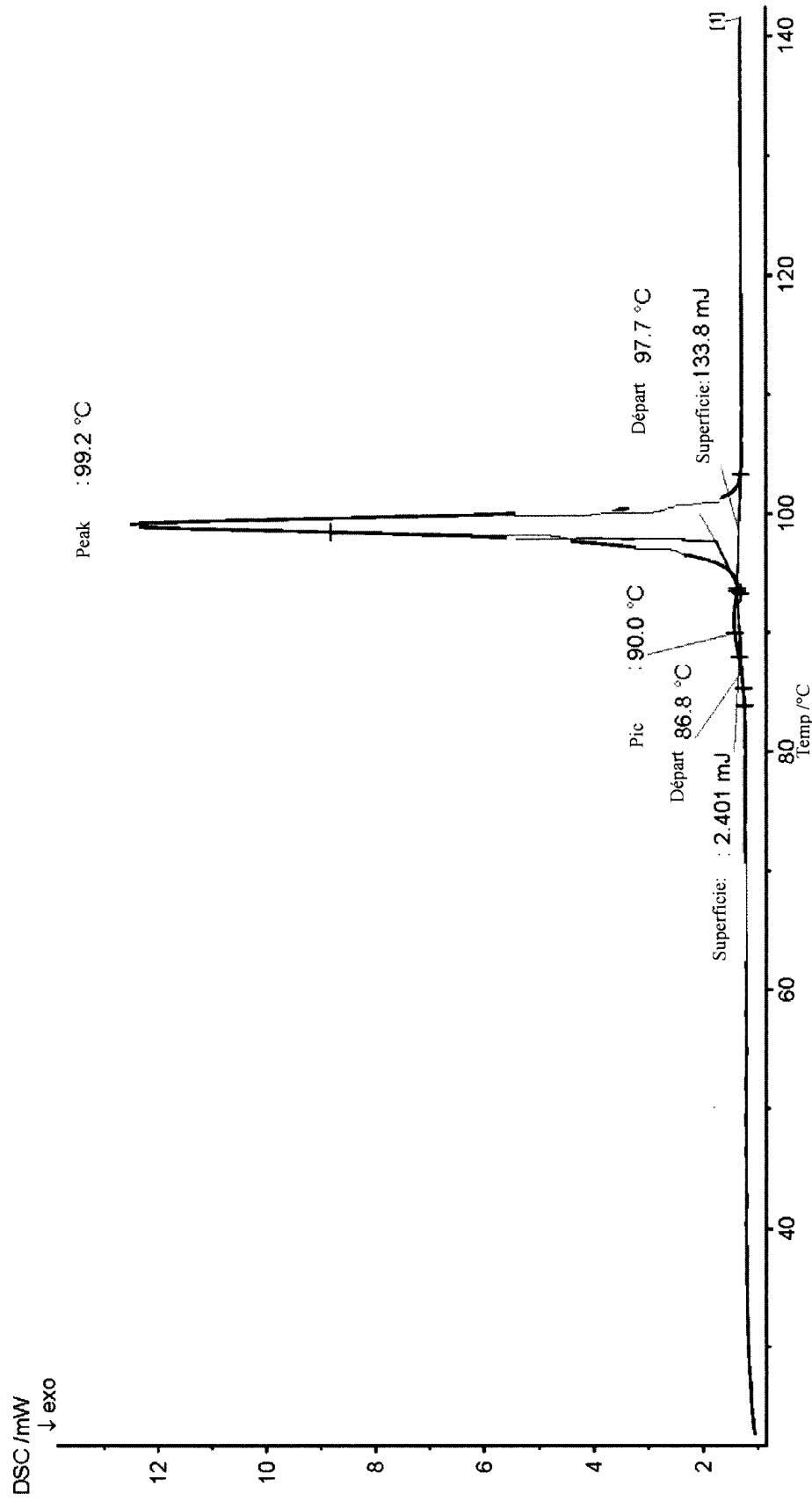
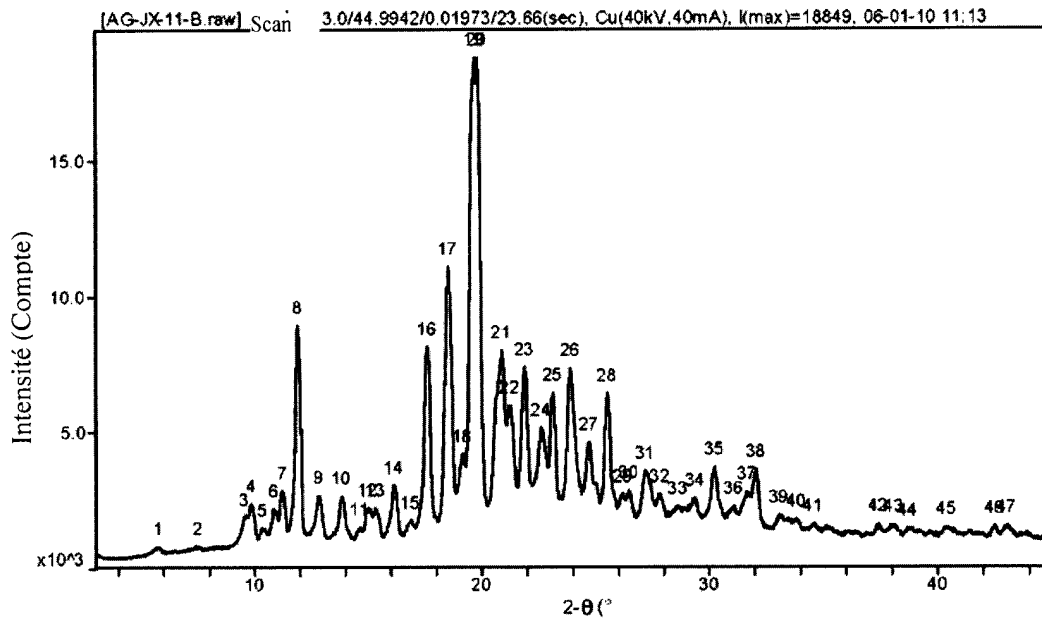


Figure 4



#	2θ°	d(Å)	I%
1	5.743	15.3756	0.75
2	7.484	11.8022	0.36
3	9.533	9.2694	2.64
4	9.847	8.9751	4.93
5	10.342	8.5464	0.36
6	10.837	8.1573	2.65
7	11.229	7.8736	4.32
8	11.900	7.4306	16.35
9	12.828	6.8950	3.76
10	13.835	6.3955	4.15
11	14.643	6.0445	1.03
12	14.999	5.9018	4.38
13	15.334	5.7735	4.73
14	16.124	5.4924	4.44
15	16.875	5.2497	0.64
16	17.603	5.0340	16.39
17	18.531	4.7840	21.68
18	19.163	4.6277	11.81
19	19.714	4.4995	72.29
20	19.833	4.4728	100.00
21	20.879	4.2510	24.08

22	21.234	4.1807	18.63
23	21.886	4.0578	9.06
24	22.616	3.9283	8.99
25	23.129	3.8424	8.11
26	23.898	3.7204	12.89
27	24.708	3.6003	4.42
28	25.498	3.4905	8.82
29	26.205	3.3979	2.16
30	26.464	3.3652	2.19
31	27.175	3.2787	5.93
32	27.843	3.2016	2.48
33	28.613	3.1171	1.91
34	29.383	3.0372	2.36
35	30.232	2.9538	4.84
36	31.076	2.8755	0.54
37	31.674	2.8226	7.86
38	32.067	2.7888	7.17
39	33.056	2.7076	2.86
40	33.824	2.6479	1.76
41	34.555	2.5935	0.59
42	37.397	2.4027	1.20
43	38.085	2.3608	1.34
44	38.679	2.3260	0.90
45	40.397	2.2310	1.06
46	42.487	2.1259	0.95
47	43.020	2.1008	1.38

Figure 5

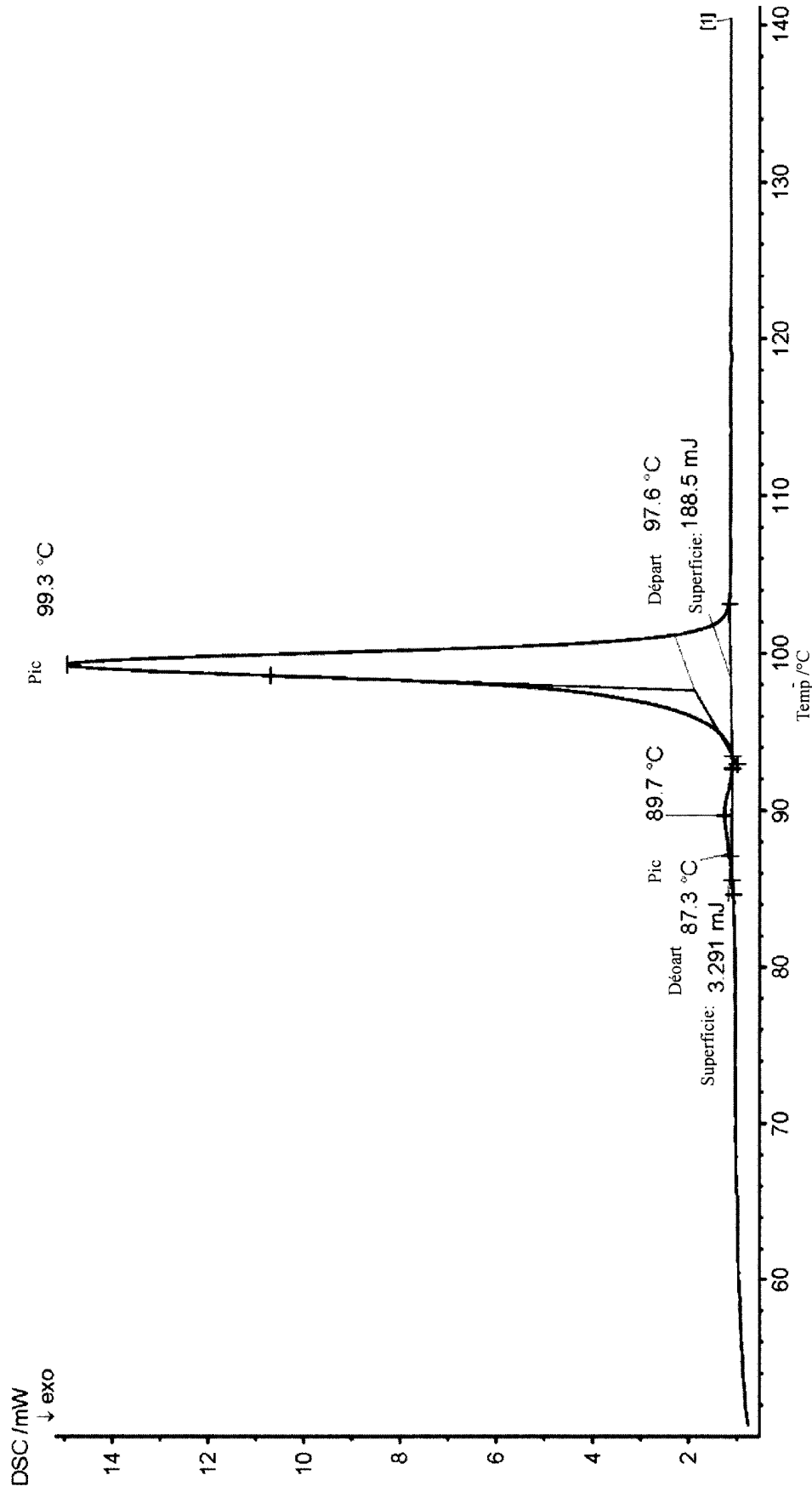


Figure 6

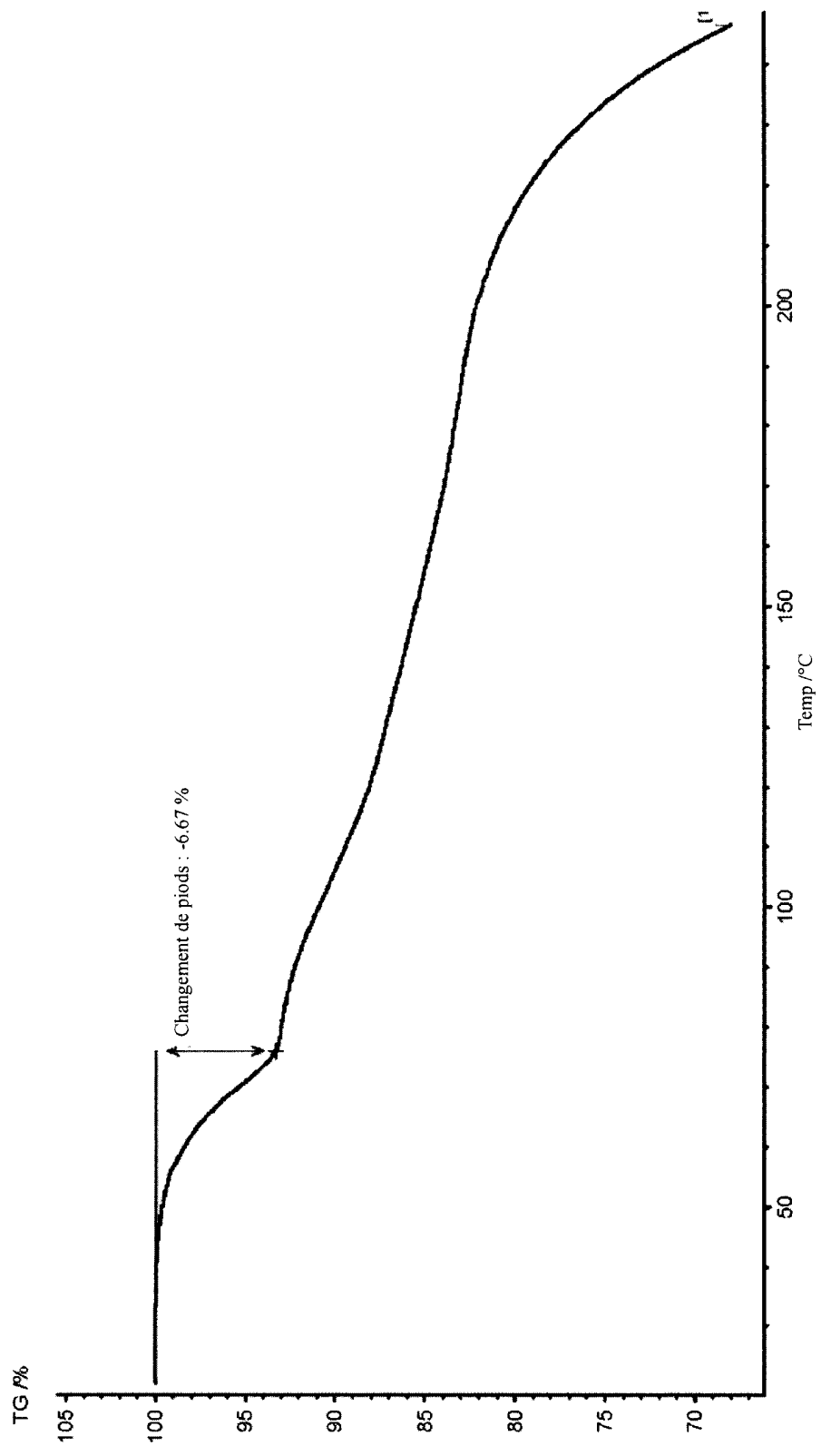


Figure 7