



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2547649 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07C 233/18 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
C07C 231/12 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.05.04
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.11.19
(86)	Europeisk søknadsnr	11755679.5
(86)	Europeisk innleveringsdag	2011.03.17
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2013.01.23
(30)	Prioritet	2010.03.17, CN, 201010126254
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	BA ME
(73)	Innehaver	Les Laboratoires Servier, 35, rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex, FR-Frankrike
(72)	Oppfinner	SHAN, Hanbin, No. 24, DongfangxincunGaoan, Jiangxi 330800, CN-Kina YUAN, Zhedong, Room 201, No. 14, Lane 58Aomen Road, Shanghai 200060, CN-Kina ZHU, Xueyan, Room 602, No. 78, Lane 283Yangcheng Road, Zhabei District, Shanghai 200436, CN-Kina ZHANG, Peng, No. 826, Zhangheng RoadPudong New Area, Shanghai 201203, CN-Kina PAN, Hongjuan, Room 801, No. 21, Lane 150Qingshan Road, Minhang District, Shanghai 201103, CN-Kina YU, Xiong, Room 107, No. 32, Duolun RoadHongkou District, Shanghai 200081, CN-Kina
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Agomelatinhydrokloridhydrat og fremstilling derav
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A2-2012/046253 CN-A- 101 481 321 CN-A- 101 643 434

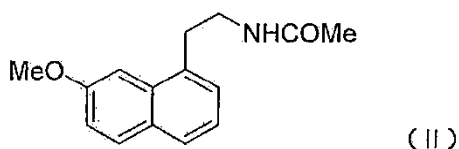
Beskrivelse

Teknisk område

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører et agomelatinhydrokloridhydrat, fremstilling og anvendelse derav, samt farmasøytisk preparat inneholdende det.

5 Teknisk bakgrunn

Agomelatin, eller N-[2-(7-metoksy-1-naftyl)etyl]acetamid, har strukturen med formel II. Det markedsføres under varemerkemerket Valdoxan av det franske selskapet Servier som en melatonin-agonist og antagonist av 5HT_{2C}-reseptoren. Det er den første melatonintypen av anti-beroligende, indikert for depresjon, som
10 forbedrer søvn og seksuell funksjon.



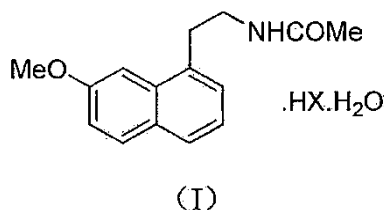
På bakgrunn av dets farmasøytiske verdi er det viktig å fremstille forbindelsen eller et kompleks derav med bedre renhet, løselighet og reproducerbarhet. Som et eksempel beskriver CN101481321 vannfrie agomelatin-HX-komplekser, men de ble
15 funnet å være ustabile under denaturerende betingelser.

Oppsummering av oppfinnelsen

Formålet med den foreliggende oppfinnelsen er å tilveiebringe et agomelatinhydrokloridhydrat med utmerket løselighet, stabilitet og renhet, som gjør det fordelaktig for anvendelse i fremstillingen av farmasøytiske formuleringer
20 inneholdende agomelatin.

Når de foreliggende oppfinnere forsøkte å rense agomelatinprodukt, ble det overraskende funnet at agomelatin kan danne et fysikalsk og kjemisk stabilt agomelatinhydrokloridhydrat i blanding med saltsyre (HCl). Nevnte agomelatinhydrokloridhydrat er egnet for fremstilling av farmasøytiske
25 formuleringer. Når andre konvensjonelle uorganiske syrer (slik som svovelsyre, fosforsyre, perklorisyre) eller organiske syrer (slik som eddiksyre, oksalsyre, vinsyre, fumarsyre) ble anvendt, var det ikke lett å produsere et hydrat eller hydrater med ustabile fysikalske og kjemiske egenskaper ble oppnådd.

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer et agomelatinhydrokloridhydrat med den følgende strukturen med formel I:



hvor X er Cl.

- 5 Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer videre en fremgangsmåte for fremstilling av nevnte agomelatinhydrokloridhydrat. Det kan være to prosesser: agomelatin kan oppløses i vandig organisk løsningsmiddel før HCl-gass bobles gjennom og den utfelte krystallen skylles og tørkes; eller agomelatin kan settes til en løsning inneholdende HCl og deretter skylles og tørkes den utfelte krystallen.
- 10 Resultatene fra gjentatte eksperimenter viser at i den første fremgangsmåten resulterer for mye tilførsel av HCl bare i lavere utbytte, mens i den andre fremgangsmåten er det lettere å kontrollere mengden av HCl i løsningsmidlet. Derfor er den andre fremgangsmåten foretrukket.

- Spesielt kan agomelatin også settes til et vandig organisk løsningsmiddel før et
- 15 løsningsmiddel inneholdende HCl tilsettes dråpevis, og den utfelte krystallen skylles og tørkes.

Alternativt oppløses agomelatin i organisk løsningsmiddel før vandig HCl-løsning tilsettes dråpevis, og den utfelte krystallen skylles og tørkes.

- Reaksjonstemperaturen i den foreliggende oppfinnelsen kan være konvensjonelle
- 20 temperaturer for slike reaksjoner på fagområdet så lenge den er lavere enn kokepunktet for løsningsmidlet. For å øke utbyttet foretrekkes romtemperatur eller lavere, en temperatur under romtemperaturen er mer foretrukket, og 0 til 20°C er mest foretrukket.

- I den ovennevnte fremgangsmåten for fremstilling av nevnte agomelatinhydro-
- 25 kloridhydrat er ikke det organiske løsningsmidlet spesifikt begrenset så lenge det kan oppløse utgangsmaterialene agomelatin og HCl og i mellomtiden tillater nevnte agomelatinhydrokloridhydrat til å utfelles. Egnede løsningsmidler kan anvendes og innbefatter etylacetat, metyl-acetat, n-butylacetat, aceton, acetonitril og lignende, og etylacetat foretrekkes. Organiske løsningsmidler med høyere polaritet slik som
- 30 alkoholer (etanol, metanol etc.), DMF, DMSO er mindre foretrukket.

Den foreliggende oppfinnelsen er fordelaktig ved at oppfinnerne fant at blant så mange konvensjonelle syrer kan agomelatin reagere med HCl for å danne et stabilt agomelatinhydrokloridhydrat, hvorved dets fysikalske egenskaper, slik som stabilitet, oppløselighet og hygroskopisitet, er bedre enn de produktene av agomelatin med en hvilken som helst annen konvensjonell syre. Prosessen er også mindre komplisert enn hvis annen syre anvendes.

Agomelatinhydrokloridhydratet fremstilt ifølge den foreliggende fremgangsmåten har betydelig økt løselighet enn agomelatin i seg selv, og er derfor mer egnet for fremstilling av farmasøytiske formuleringer. Produktet har høyere stabilitet, renhet og løselighet. I tillegg kan produkt med høy renhet oppnås ved en enkel prosess, uten noen kompliserte trinn.

Farmakologiske tester av agomelatinhydrokloridhydrat viste at det kan anvendes til behandlingen av melatoninergiske systemlidelser, søvnforstyrrelser, stress, angst, sesongbetingede forstyrrelser, alvorlig depresjon, hjerte- og karsykdommer, fordøyelsessystemsykdommer, søvnløshet og tretthet forårsaket av jetlag, schizofreni, fobi eller depresjonslidelser.

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer videre en farmasøytisk sammensetning, omfattende et agomelatinhydrokloridhydrat ifølge oppfinnelsen i forbindelse med farmasøytiske akseptable adjuvanter eller eksipienter.

Den farmasøytiske sammensetningen kan formuleres for ulike administrasjonsruter, spesielt for oral administrasjon eller for injeksjon.

Den nyttige doseringen kan justeres avhengig av naturen og alvorligheten av sykdommene som skal behandles, administrasjonsmåten, og alder og vekt til pasientene. Den daglige dosen varierer fra 0,1 mg til 1 g og kan administreres i en enkelt dose eller i flere oppdelte doser.

Kort beskrivelse av tegningene

Representative eksempler på den foreliggende oppfinnelsen er illustrert med tegningene for bedre å kunne formidle formålene, trekkene og fordelene med den foreliggende oppfinnelsen.

Fig. 1 viser TGA-termogrammet av produktet i Eksempel 1 i den foreliggende oppfinnelsen.

Fig. 2 viser røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret av produktet i Eksempel 7 i den foreliggende oppfinnelsen.

Eksempler

Eksempel 1

- 5 1 g agomelatin ble satt til 20 ml EtOAc, 0,5 g vandig HCl-løsning (36%) ble tilsatt dråpevis ved 10°C. Blandingen ble rørt i 1 time, og deretter filtrert, og faststoffet ble skyllet to ganger med 2 ml EtOAc og tørket ved 40°C som ga 1 g av hvitt faststoff (renhet: 99,9%, utbytte: 81,7%).

Elementanalyse for Cl:

- 10 Beregnet: Cl% (11,91 vekt%)
 Funnet: Cl% (11,88 vekt%)
 Smp: 88-90°C

Eksempel 2

- 15 10 g agomelatin ble satt til 100 ml EtOAc, og 4,6 g vandig HCl-løsning (36%) ble tilsatt dråpevis ved 10°C. Blandingen ble rørt i 1 time, og deretter filtrert, og faststoffet ble skyllet to ganger med 10 ml EtOAc og tørket ved 40°C som ga 10,2 g av hvitt faststoff (renhet: 99,8%, utbytte: 88,7 %).

Elementanalyse for Cl:

- 20 Beregnet: Cl% (11,91 vekt%)
 Funnet: Cl% (11,86 vekt%)
 Smp: 88-90°C

Eksempel 3

- 25 1 g agomelatin ble oppløst i 10 ml EtOAc under røring, og konsentrert H₂SO₄ ble tilsatt dråpevis ved romtemperatur. Ingen faststoff ble utfelt under hele prosessen.

Eksempel 4

1 g agomelatin ble oppløst i 10 ml EtOAc under røring, og konsentrert H₂SO₄ ble tilsatt dråpevis ved -10°C. Ingen faststoff ble utfelt under hele prosessen.

Eksempel 5

1 g agomelatin ble oppløst i 10 ml EtOAc under røring, og iseddik ble tilsatt dråpevis ved -10°C. Ingen faststoff ble utfelt under hele prosessen.

5 **Eksempel 6**

1 g agomelatin ble oppløst i 10 ml EtOAc under røring, og fumarsyre ble tilsatt dråpevis ved -10°C. Ingen faststoff ble utfelt under hele prosessen.

Eksempel 7

100 g agomelatin ble satt til 1 liter EtOAc, og 50 g vandig HCl-løsning (36%) ble
10 tilsatt dråpevis ved 10°C. Blandingen ble rørt i 1 time, og deretter filtrert, og faststoffet ble skyllet to ganger med 100 ml EtOAc og tørket ved 40°C for å gi 101 g hvitt faststoff (renhet: 99,7%, utbytte: 82,5%).

Elementanalyse for Cl:

15 Beregnet: Cl% (11,91 vekt%)
Funnet: Cl% (11,86 vekt%)
Smp: 87-89°C

Agomelatin anvendt i eksemplene ovenfor er kommersielt tilgjengelig eller kan fremstilles ifølge metoder kjent innen fagområdet.

20 **Eksempel 8: Farmasøytisk sammensetning**

Formulering for fremstilling av 1000 kapsler hver inneholdende en dose på 25 mg (agomelatin)

Forbindelse fra Eksempel 7	30,5 g
Laktose (Spherolac 100)	85,2 g
Stivelse 1500	25,5 g
CMS-Na	8,5 g
Ac-Di-Sol ® (FMC)	17 g
Stearinsyre	3,4 g

Deteksjonsmetoder og resultater

1. Renhet av prøver

Kromatografiske betingelser: C18 kolonne; mobil fase: 10 mmol/L fosfatbuffer (justert til pH 7,0 med NaOH): acetonitril = 2 : 7 (v/v); kolonnetemperatur: 40°C; deteksjonsbølgelengde: 220 nm; intern standardmetode ble anvendt på produktene fra Eksempler 1 og 2.

Løsninger av produktene ved 1 mg/mL ble fremstilt med den mobile fasen. 10 mL av hver løsning ble injisert i væskechromatografsystemet og kromatogrammene ble registrert. Renhetsresultatene er vist i Eksempler 1 og 2.

2. Stabilitetstest

Noe av produktet fra Eksempel 1 ble plassert i en inkubator ved 40°C i 30 dager for å bestemme dets stabilitet med HPLC. Resultatene er vist i Tabell 1.

Tabell 1

Produkt fra Eksempel 1	Dag 0	Dag 5	Dag 10	Dag 30
AG·HCl·H ₂ O	99,6%	99,5%	99,5%	99,5%
AG = Agomelatin C ₁₅ H ₁₇ NO ₂				

3. Vannløselighet

Ved anvendelse av ekstern standardmetode ble produktet fra Eksempel 1 testet med HPLC, sammenlignet med agomelatin krystallinsk form II. Resultatene er vist i Tabell 2.

Tabell 2

Prøve	Agomelatin-innhold (mg/ml)		
	I vann	I 0,1N HCl	I pH7,0 buffer
AG krystallinsk form II	0,26	0,30	0,25
AG·HCl·H ₂ O	0,30	0,40	0,30

Som det kan sees har agomelatinhydrokloridhydratet ifølge den foreliggende oppfinnelsen bedre løselighet enn agomelatin i seg selv i vann, i 0,1N HCl, som er

samme som magesyre hos mennesker, eller i pH 7,0 buffer. Dette betyr at førstnevnte har potensialet av høyere biotilgjengelighet enn sistnevnte.

4. Krystallvann-analyse

Beregnet innhold i $C_{15}H_{17}NO_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ er 6,06 vekt%.

5 4.1 Fischers metode (Vedlegg VIII M, kinesisk farmakopø, 2010)

Produktet fra Eksempel 1 ble analysert ifølge nevnte Fischers metode, og vanninnhold ble funnet å være 6,15 vekt%.

Produktet fra Eksempel 7 ble analysert ifølge nevnte Fischers metode, og vanninnhold ble funnet å være 6,10 vekt%.

10 4.2 Termisk gravitasjonsanalyse (Vedlegg VIII Q, kinesisk farmakopø, 2010)

Produktet fra Eksempel 1 ble analysert ifølge nevnte TGA-metode, og vanntap ble funnet å være 6,67 vekt%, som betyr at krystallvanninnhold i produktet er 6,67 vekt%. Fig. 1 viser TGA-termogram.

Målebetingelsen for TGA-metode er som følger:

15	Type instrument:	NETZSCH TG 209F1
	Type smeltedigel:	Al_2O_3
	Spylegass:	N_2 20 ml/min
	Beskyttelsesgass:	N_2 10 ml/min
	Temperaturområde:	Romtemperatur $\sim 300^\circ C$
20	Varmehastighet:	$10^\circ C/min$

5. Krystallstruktur-analyse

Målebetingelsen for røntgenpulverdiffraksjonsmønstret av produktet fra Eksempel 7 i den foreliggende oppfinnelsen er som følger:

XRD parametere

	Instrument	Bruker D8 ADVANCE Røntgendiffraktometer
	Detektor	LynxEye detektor
	Røntgen	CuK α 40 kV/40 mA
5	Skanningsmodus	Theta/Theta
	Monokromater	Ni-filter
	DivSlit	1 grad
	DivH.L.Slit	1,0 mm
	Skanning	Kontinuerlig skanning fra 3° til 45° med 0,02°/trinn
10	Skanningstid	5 min
	Skanningshastighet	8,0°/min
	Skanningstemp	Romtemperatur

Røntgenpulverdiffraksjonsmønstreet av agomelatinhydrokloridhydrat er karakterisert ved Bragg 2θ vinkel, interplanær avstand d og relativ intensitet (1%) som følger:

15

Tabell 3

2-Theta	$d(\text{\AA})$	I%
9,076	9,7360	11,24
13,635	6,4887	27,62
14,427	6,1345	16,38
16,872	5,2507	34,17
18,176	4,8767	100,00
21,610	4,1089	62,25
22,259	3,9905	7,94
22,794	3,8981	19,22
23,878	3,7235	31,32
24,214	3,6726	82,40
25,457	3,4960	41,45
25,714	3,4617	37,06
27,430	3,2488	31,69
29,207	3,0551	13,75

Når krystallen ifølge den foreliggende oppfinnelsen måles ved røntgendiffraksjon, kan det noen ganger være målefeil for de registrerte toppene på grunn av utstyret eller betingelsene som anvendes. Spesielt har for eksempel 2θ -verdien noen

ganger en feil på ca. $\pm 0,2$, og har noen ganger en feil på ca. $\pm 0,1$ til 6 selv når svært nøyaktig teknisk utstyr anvendes. Derfor bør målefeilen tas hensyn til ved identifisering av strukturen av hver krystall.

6. Stabilitetstest av agomelatinhydrokloridhydratet

- 5 Metoden for stabilitetstest som beskrevet i kinesisk farmakopø ble anvendt i denne testen.

1) Påvirkningsfaktortest (i åpen container i 10 dager): høy temperatur (60°C), fotostabilitet under sterkt lys (4500lx), høy fuktighet (92,5%RH ved 25°C)

2) Akselerert test (i lukket container i 6 måneder): ved 40°C, fuktighet: 75%RH

3) Langtidstest (i lukket container i 9 måneder): ved 25°C, fuktighet: 60%RH

Resultatene er vist i Tabell 4.

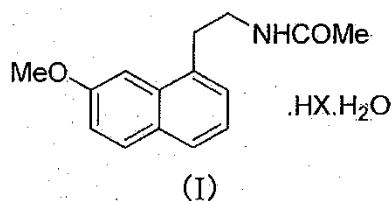
Tabell 4

Prøve		Vann (6,10%)	Cl (11,86%)	Agomelatinhydrokloridhydrat fra Eksempel 7 (start-renhet: 99,72%)
Påvirknings- faktorer	Høy temperatur	1,00	1,75	99,51
	Sterkt lys	5,95	11,48	99,67
	Høy fuktighet	6,03	11,63	99,73
Akselerert test		6,02	11,65	99,64
Langtidstest		6,00	11,53	99,74

- 15 Unntatt at vanninnhold og Cl-innhold av agomelatinhydrokloridhydrat reduseres under en svært streng betingelse, er derfor agomelatinhydrokloridhydrat stabilt under andre betingelser, særlig i akselerert test og langtidstest, som er gunstig for anvendelse i farmasøytiske formuleringer.

Patentkrav

1. Agomelatinhydrokloridhydrat med formel I:



hvor X er Cl.

- 5 2. Agomelatinhydrokloridhydrat med formel I ifølge krav 1 i formen av krystallinsk form, **karakterisert ved** Bragg 2θ vinkel, interplanær avstand d og relativ intensitet som følger:

2-Theta	d (Å)	Relativ intensitet (I%)
9,076	9,7360	11,24
13,635	6,4887	27,62
14,427	6,1345	16,38
16,872	5,2507	34,17
18,176	4,8767	100,00
21,610	4,1089	62,25
22,259	3,9905	7,94
22,794	3,8981	19,22
23,878	3,7235	31,32
24,214	3,6726	82,40
25,457	3,4960	41,45
25,714	3,4617	37,06
27,430	3,2488	31,69
29,207	3,0551	13,75

og som også omfatter krystaller hvis toppdiffraksjonsvinkler samsvarer innenfor en feil på $\pm 0,2^\circ$.

10

3. Fremgangsmåte for fremstilling av agomelatinhydrokloridhydratet ifølge krav 1 eller 2, hvor agomelatin reageres med HCl i et vandig organisk løsningsmiddel for å fremstille agomelatinhydrokloridhydratet.

- 4.** Fremgangsmåte for fremstilling av agomelatinhydrokloridhydratet ifølge krav 1 eller 2, hvor agomelatin oppløses i organisk løsningsmiddel før vandig HCl-løsning tilsettes for utfelling av krystallen av produktet.
- 5.** Fremgangsmåte for fremstilling av agomelatinhydrokloridhydratet ifølge krav 4, hvor nevnte vandige HCl-løsning tilsettes dråpevis.
- 6.** Fremgangsmåte for fremstilling av agomelatinhydrokloridhydratet ifølge krav 3, hvor agomelatin settes til et vandig organisk løsningsmiddel inneholdende HCl for utfelling av krystallen av produktet.
- 7.** Fremgangsmåte for fremstilling av agomelatinhydrokloridhydratet ifølge krav 4 eller 6, som ytterligere omfatter skylling og tørking av faststoffet etter krystallisering.
- 8.** Fremgangsmåte for fremstilling av agomelatinhydrokloridhydratet ifølge krav 4 eller 6, hvor reaksjonstemperaturen er 0-20°C.
- 9.** Fremgangsmåte for fremstilling av agomelatinhydrokloridhydratet ifølge krav 4 eller 6, hvor nevnte organiske løsningsmiddel er etylacetat, metylacetat, n-butylacetat, aceton eller acetonitril.
- 10.** Fremgangsmåte for fremstilling av agomelatinhydrokloridhydratet ifølge krav 9, hvor nevnte organiske løsningsmiddel er etylacetat.
- 11.** Farmasøytisk tablett, omfattende et agomelatinhydrokloridhydrat ifølge krav 1 eller 2 assosiert med farmasøytisk akseptable adjuvanter eller eksipienter.
- 12.** Anvendelse av et agomelatinhydrokloridhydrat ifølge krav 1 eller 2 for behandling av melatoninergiske systemlidelser, søvnforstyrrelser, stress, angst, værsyke, sesongbetingede forstyrrelser, alvorlig depresjon, hjerte- og karsykdommer, fordøyelsessystemsykdommer, søvnløshet og tretthet forårsaket av jetlag, schizofreni, fobi eller depresjonslidelser.

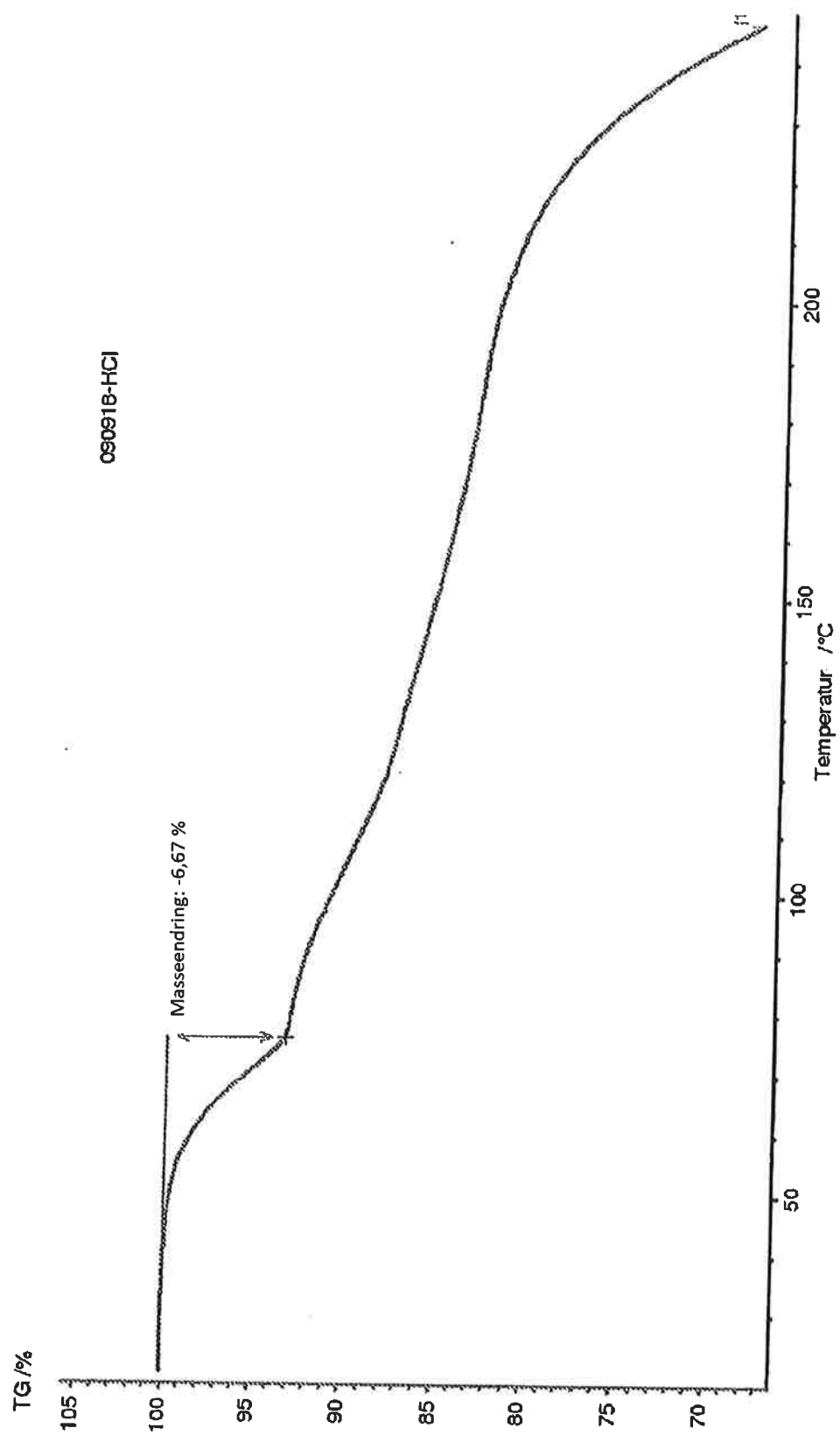
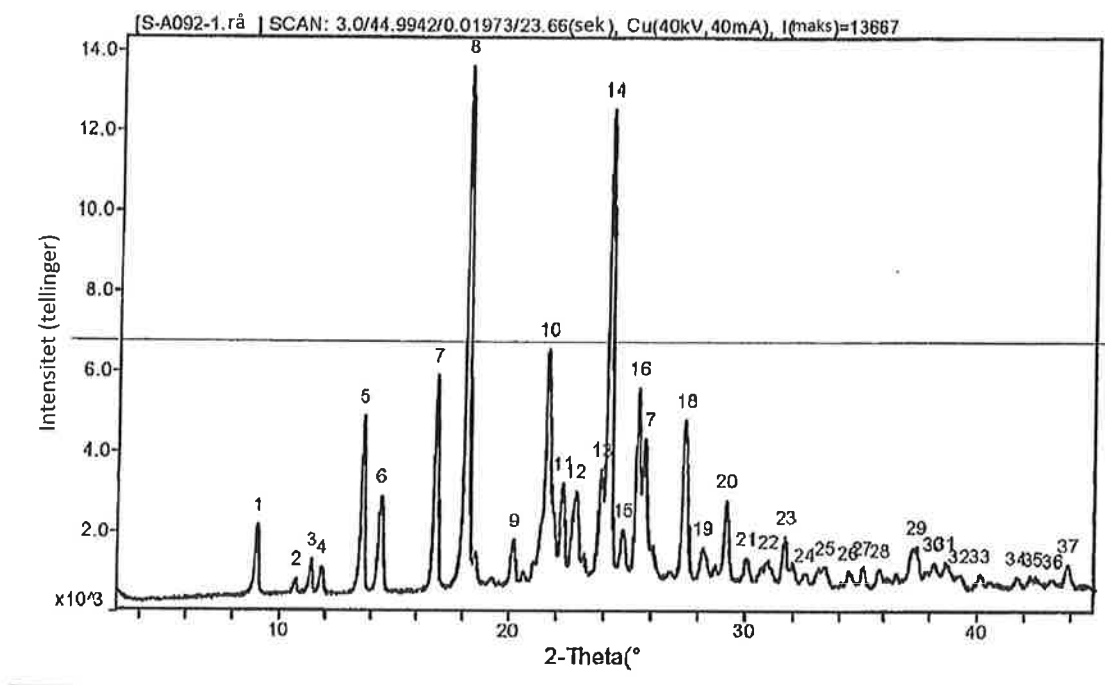


Fig. 1



#	2-Theta	d(Å)	I%
1	9.076	9.7360	11.24
2	10.727	8.2408	1.67
3	11.404	7.7528	4.91
4	11.843	7.4665	4.01
5	13.635	6.4887	27.62
6	14.427	6.1345	16.38
7	16.872	5.2507	34.17
8	18.176	4.8767	100.00
9	20.187	4.3952	6.55
10	21.610	4.1089	62.25
11	22.259	3.9905	7.94
12	22.794	3.8981	19.22
13	23.878	3.7235	31.32
14	24.214	3.6726	82.40
15	24.827	3.5833	6.55
16	25.457	3.4960	41.45
17	25.714	3.4617	37.06
18	27.430	3.2488	31.69
19	28.200	3.1619	6.07
20	29.207	3.0551	13.75
21	30.036	2.9727	3.61
22	30.961	2.8860	5.72
23	31.655	2.8242	9.86
24	32.523	2.7508	1.32

25	33.389	2.6814	6.50
26	34.380	2.6063	3.39
27	35.027	2.5596	4.05
28	35.816	2.5051	3.53
29	37.415	2.4016	9.57
30	38.149	2.3571	3.52
31	38.640	2.3282	12.07
32	39.235	2.2943	0.97
33	40.099	2.2468	4.45
34	41.662	2.1661	1.48
35	42.384	2.1308	2.97
36	43.234	2.0909	1.42
37	43.868	2.0621	6.45

Fig. 2