

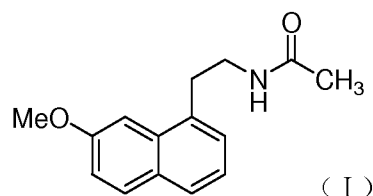
阿戈美拉汀的混晶(形式-VIII)、其制备方法、应用和包含其的药物组合物

技术领域

本发明涉及阿戈美拉汀或 N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺的一种混晶、其制备方法、应用和包含其的药物组合物。

背景技术

阿戈美拉汀(agomelatine), 化学名为 N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺, 商品名 Valdoxan, 化学结构如下式(I):



它具有双重作用, 不仅是褪黑激素能系统受体的激动剂, 还有拮抗 5HT_{2C} 受体的作用, 其性质使其在中枢神经系统具备活性, 尤其在严重抑郁症、季节性情感障碍、睡眠障碍、心血管疾病、消化系统疾病、飞行时差引起的失眠和疲劳、食欲紊乱和肥胖症的治疗中具有活性。它是第一个褪黑激素类抗抑郁药, 能有效治疗抑郁症, 改善睡眠参数和不影响性功能。

阿戈美拉汀、其制备及其治疗用途在欧洲专利说明书 EP0447285 中已有报道。

鉴于该化合物的药学价值, 获得纯度好、晶形稳定且重现性好的该化合物是重要的, 使其在制剂方面具有优势, 并且足够稳定可以长期存储, 且对温度、光、湿度或氧气水平没有特定要求。

对于阿戈美拉汀已有多篇文献报道, 例如在专利 CN200510071611.6、CN200610108396.7 、 CN200610108394.8 、 CN200610108395.2 、 CN200910047329.2、CN200910245029.5 等公开了阿戈美拉汀的多种晶形及其制备方法。

其中, CN200910047329.2 专利公开的晶型 VI 通过醋酸和水重结晶所得, 在溶解度方面优于目前公开的大多数晶型, 因此在制剂具有独特的价值, 但晶型 VI 在极端恶劣条件下(高温 60℃)放置 10 天, 会发生少量晶型转

变。为了寻找出稳定性更好的，而不降低溶解度的晶型或混晶，成为研究人员又一关注点。

令人欣喜的是，本发明人通过制备工艺的摸索，通过稳定性对比，发现了一种在恶劣条件下稳定性更优于晶型VI的一种混晶。该混晶不仅没降低晶型VI溶解度优良的特性，而且稳定性更好，制备方法重现好，制备的制剂在恶劣条件下的稳定性均良好，因此大大增加了其成药的可能性。

发明内容

本发明的目的是提供一种阿戈美拉汀的一种混晶(形式-VIII)，并提供其制备方法，且该形式-VIII与VI晶型比较在高温条件下更加稳定，在制剂方面显示出有价值的特性。

本发明的阿戈美拉汀的混晶(形式-VIII)可用于治疗褪黑素能系统疾病、睡眠障碍、紧张、焦虑症、季节性情感障碍、严重抑郁症、心血管疾病、消化系统疾病、飞行时差引起的失眠或疲劳、精神分裂症、恐惧症或抑郁症。

本发明的另一目的是提供阿戈美拉汀的形式-VIII制备方法，该制备方法操作简单，重现性好。

本发明的又一目的是提供药物组合物，其包含本发明的阿戈美拉汀的混晶(形式-VIII)以及可药用辅料或赋形剂。

可配制所述药物组合物以用于各种施用途径，尤其是用于口服施用或注射。

可根据疾病的性质和严重性、施用途径以及患者的年龄及体重调节施用剂量。剂量在每天 0.1 mg 至 1 g 之间变化，可以一次或分多次施用。

本发明的阿戈美拉汀的形式-VIII以下列的 X 射线衍射图表征，其以晶面间距 d 、布拉格 2θ 角和相对强度(I%)来表示：

$2\theta^\circ$	$d \text{ (\AA)}$	相对强度(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

用 X 射线衍射测定本发明的结晶时，有时由于测定的仪器或测定的条件，对于所测得的峰而言稍有测定误差，具体来说，例如，2 θ 值的测定误差有时为约 ± 0.2 ，即使使用非常精密的设备时，有时也会产生约 ± 0.1 的误差。因此，在确定每种结晶结构时，应该将此误差考虑在内。

本发明所述阿戈美拉汀的形式-VIII的 XRD 测试条件：

仪器型号：Bruker D8 ADVANCE X 射线衍射仪

实验参数:

检测器: LynxEye 检测器

光源: CuK α 40 kV 40 mA

单色器: Ni 滤片

发散狭缝: 1°

DivH.L.Slit: 1.0 mm

探测器: LynxEye 探测器

扫描方式: θ - θ 连续扫描

扫描范围: 3°~45°

步长: 0.02°

扫描速度: 8.0°/min

扫描时间: 5 min

扫描温度: 室温

本发明所述阿戈美拉汀的形式-VIII的 DSC 吸热转变图谱的测试条件为:

仪器型号: NETZSCH DSC 204 F1

实验条件:

坩埚类型: 铝坩埚(针刺穿孔)

保护气: 高纯氮, 20 ml/min

吹扫气: 高纯氮, 60 ml/min

升温速度: 10 °C/min

温度范围: 室温~140 °C

本发明所述的 DSC 吸热转变以图谱中吸热主峰的 onset 值表征, onset 值的范围在 97-98 °C, 且吸热主峰的面积不低于 90%, 优选的比率为 95-99%。

用 DSC 测定本发明的结晶时, 有时由于测定的仪器或测定的条件, 对于所测得的峰而言稍有测定误差, 具体来说, 例如, onset 值的测定误差有时为约 ± 1 °C, 即使使用非常精密的设备时, 有时也会产生约 ± 0.5 °C的误差。因此, 在确定每种结晶结构时, 应该将此误差考虑在内。

在本发明中 TGA 测试条件为:

仪器型号 NETZSCH TG 209F1

实验条件

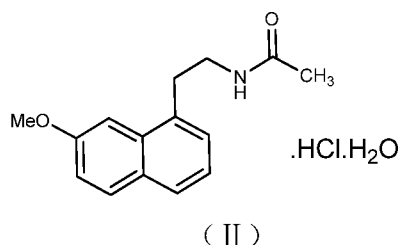
坩埚类型: Al_2O_3

吹扫气: N_2 20 ml/min; 保护气: N_2 10 ml/min

温度范围: 室温~300℃

升温速率: 10℃/min

本发明的形式-VIII的制备方法, 该方法是将式II的阿戈美拉汀复合物 (Agomelatine-HCl- H_2O)溶于醋酸, 然后向其中加入醋酸钠, 通过向所得到的反应液中滴加水并在 7-13℃进行搅拌, 使结晶析出, 然后将结晶与液相分离。



本发明所述的醋酸, 其加入量无特殊要求, 以能溶解原料为准, 并可根据需求适当加热助溶。

式II的阿戈美拉汀复合物与醋酸钠的摩尔比优选为 1 : 1-1.5, 特别优选 1 : 1-1.1。

本发明所述制备方法中, 醋酸与水的体积份数比为 1 : 15-30。

本发明的阿戈美拉汀的形式-VIII的制备方法的一个优选的实施方案中, 在所得到的反应液为 12-18℃、特别是在约 15℃时, 通过向其中滴加水使结晶析出。

在另一个优选的实施方案中, 通过向所得到的反应液中滴加水并在约 10℃进行搅拌, 例如搅拌 1.5 小时, 使结晶析出。

在另一个优选的实施方案中, 在加入醋酸钠后将反应液加热至 40-80℃, 任选地向其中加入适量的活性炭并进行搅拌、而后过滤; 然后使该溶液自然冷却, 通过向其中滴加水使结晶析出。

本发明所提供的阿戈美拉汀的形式-VIII, 可与药学上的各种辅料或赋性剂一起制得各种药物剂型。

本发明得到了一种阿戈美拉汀的形式-VIII，稳定性优于VI晶型，在制剂方面具有稳定性良好的优势。

根据中国专利申请 CN 201010126254.X，上述式II阿戈美拉汀复合物可通过以下的制备方法来制备，该方法是将阿戈美拉汀与各种形式的 HCl 反应形成水合物。具体步骤为两种：先将阿戈美拉汀溶解于含水有机溶剂，然后通入 HCl 气体，再将结晶析出的固体洗涤、干燥；或者将阿戈美拉汀加入到含有 HCl 的溶剂中，再将结晶析出的固体洗涤、干燥。如果使用第一种方法通入 HCl 过多反而会造成收率降低，而第二种方法对于溶剂中 HCl 的量则容易控制，所以优选第二种方法。

其中，也可以将阿戈美拉汀加入到含水有机溶剂中，再滴加含 HCl 的溶剂，再将结晶析出的固体洗涤、干燥。

同样也可以将阿戈美拉汀加入到有机溶剂中，再滴加 HCl 水溶液，再将结晶析出的固体洗涤、干燥。

所引用或提及的参考文献的全部内容引入本申请作为参考。

附图说明

- 图 1 是本发明实施例 1 所得的形式-VIII的 X 射线衍射图谱；
- 图 2 是本发明实施例 1 所得的形式-VIII的 DSC 吸热转变图谱；
- 图 3 是本发明实施例 2 所得的形式-VIII的 X 射线衍射图谱；
- 图 4 是本发明实施例 2 所得的形式-VIII的 DSC 吸热转变图谱；
- 图 5 是本发明实施例 3 所得的形式-VIII的 X 射线衍射图谱；
- 图 6 是本发明实施例 3 所得的形式-VIII的 DSC 吸热转变图谱；
- 图 7 为本发明实施例 5 产物进行热重分析的 TGA 曲线图。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。

实施例 1:

将式 II 阿戈美拉汀复合物(14 g)溶于醋酸(55 ml)溶液中, 加入醋酸钠(4.5 g); 加热至 60℃, 加入活性炭(0.5 g), 搅拌 2 小时, 过滤; 当滤液达到 15℃时, 开始滴加水(1L), 溶液逐渐变浑浊, 同时在~10℃搅拌 1.5 小时; 过滤, 用水洗涤滤饼, 45℃下真空干燥至恒重, 得到白色固体 9.6g;

(X 射线衍射图谱见图 1; DSC 吸热转变图谱见图 2)

实施例 2:

将式 II 阿戈美拉汀复合物(140 g)溶于醋酸(490 ml)溶液中, 加入醋酸钠(60 g); 加热至 60℃, 加入活性炭(1.4 g), 搅拌 1 小时, 过滤; 当滤液达到 15℃时, 开始滴加水(8.8 L), 溶液逐渐变浑浊, 同时在~10℃搅拌 1.5 小时; 过滤, 用水洗涤滤饼, 45℃下真空干燥至恒重, 得到白色固体 94g;

(X 射线衍射图谱见图 3; DSC 吸热转变图谱见图 4)

实施例 3:

将式 II 阿戈美拉汀复合物(66 g)溶于醋酸(230 ml)溶液中, 加入醋酸钠(21 g); 加热至 60℃, 加入活性炭(1.3 g), 搅拌 1 小时, 过滤; 当滤液达到 15℃时, 开始滴加水(6.9 L), 溶液逐渐变浑浊, 同时在~10℃搅拌 1.5 小时; 过滤, 用水洗涤滤饼, 50℃下真空干燥至恒重, 得到白色固体 49g;

(X 射线衍射图谱见图 5; DSC 吸热转变图谱见图 6)

实施例 4:

将阿戈美拉汀的晶型 VI 和形式-VIII (得自实施例 2)分别放入 40℃的恒温箱中, 放置 20 天, 通过高效液相色谱法对这些样品的稳定性进行研究。

1、样品纯度测定

色谱条件: 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 以 10 mmol/L 磷酸缓冲盐(用氢氧化钠调节 pH 至 7.0)和乙腈体积比为 2: 7 的混合溶液作为流动相; 柱温为 40℃; 检测波长为 220 nm。通过内标法测定纯度。

用流动相分别将晶型 VI 和形式-VIII 配置成 1 mg/mL 的溶液, 各取 10 μ L

注入液相色谱仪，记录色谱图。

2、样品含量测定

测定方法参考样品纯度测定的方法，用外标法进行测定，结果见表一：
表一

样品名称	晶型 VI		形式-VIII	
	纯度	含量	纯度	含量
放置前	99.7%	100.1%	99.8%	100.3%
恒温箱放置 20 天后	99.6%	99.8%	99.7%	100.1%

3、水溶性测定

测定方法采用 HPLC 方法，用外标法进行测定。结果如下表二：
表二

样品名称	晶型 VI	形式-VIII
溶解度(mg/ml)	0.336	0.335

4、晶型稳定性测定

测定方法采用药典中稳定性考核方法：

- 1) 影响因素实验(敞口 10 天): 高温(60℃)，光照(4500lx)，高湿(92.5%RH，25℃)
- 2) 加速实验(密闭 6 个月): 温度为 30℃，湿度为 65%RH
- 3) 长期实验(密闭 12 个月): 温度为 25℃，湿度为 60%RH

表三

样品名称		晶型 VI	形式-VIII
影响因素	高温	× *	✓*
	光照	✓	✓
	高湿	✓	✓

加速实验	✓	✓
长期实验(6 个月)	✓	✓
长期实验(9 个月)	✓	✓
长期实验(12 个月)	×	✓
*: ✓-稳定; ×-不稳定		

根据测试结果看到,本发明的阿戈美拉汀的形式-VIII在高温条件下的在稳定性优于晶型VI,并且溶解度上也与晶型VI相当;制备方法的重现性好,在制剂方面显示出有价值的特性。

5、药物组合物的制备及稳定性研究(晶型、纯度和含量)

1000 粒胶囊处方 (剂量: 25 mg)	
形式-VIII	25 mg
乳糖	71.2 mg
硬脂酸镁	1.3 mg
硬脂酸	1.3 mg
淀粉(Starch 1500)	19.5 mg
羧甲基淀粉钠(CMS-Na)	6.5 mg

按照药典稳定性考核研究方法,经过影响因素实验(敞口 10 天): 高温(60℃), 光照(4500lx), 高湿(92.5%RH, 25℃); 加速实验(密闭 6 个月): 温度为 30℃, 湿度为 65%RH; 长期实验(密闭 12 个月): 温度为 25℃, 湿度为 60%RH, 考核结果显示在上述条件下本品的晶型、纯度和含量均未发生改变。

因此,本品原料药与胶囊的各项试验结果显示形式-VIII具有优良的成药前景。

实施例 5: 式 II 阿戈美拉汀复合物

将 10 g 阿戈美拉汀加入到 100 ml 乙酸乙酯溶液中, 10℃条件下逐滴加入 HCl (36%)水溶液 4.6 g, 搅拌 1 个小时; 过滤, 固体用乙酸乙酯 10 ml

洗涤两次，40℃下干燥得到式II的白色固体 10.2 g；纯度：99.8%，收率：88.7%。

Cl 元素分析：

理论计算值：Cl 含量为 11.91wt %

实测值：Cl 含量为 11.86 wt %

式II阿戈美拉汀复合物结晶水含量测定：

根据计算得 $C_{15}H_{17}NO_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ 中结晶水的理论含量为 6.06 wt %。

5.1 费休氏法(《中国药典》 2010 版 附录 VIII M)

取实施例 5 产物按照所述费休氏法测试，实测结晶水含量：6.15 wt %

5.2 热重分析(《中国药典》 2010 版 附录 VIII Q)

取实施例 5 产物按照所述热分析法测试，测得结晶水损失量 6.67 wt %，即原产物中含有结晶水 6.67 wt %。TGA 曲线请参见图 7。

权利要求

1. 阿戈美拉汀的混晶，其以用布拉格 2 θ 角来表示的如下 X 射线衍射图表征：

2 θ°
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

并且其还包括峰衍射角在上述 $20 \pm 0.2^\circ$ 的误差内匹配的晶体。

2. 阿戈美拉汀的混晶，其以用晶面间距 d 、布拉格 2 θ 角和相对强度来

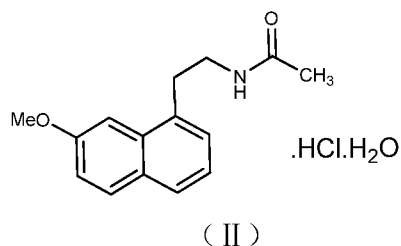
表示的如下 X 射线衍射图表征:

2 θ °	d (Å)	相对强度(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

并且其还包括峰衍射角在上述 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 的误差内匹配的晶体。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的阿戈美拉汀的混晶, 其特征在于: 在其 DSC 吸热转变图谱中, onset 值的范围在 $97-98^\circ\text{C}$, 且主峰面积比率不低于 90%; 优选的比率为 95-99%。

4. 如权利要求 1-3 中任意一项所述的阿戈美拉汀的混晶的制备方法，将式 II 阿戈美拉汀复合物溶于醋酸，然后向其中加入醋酸钠，通过向所得到的反应液中滴加水并在 7-13℃ 进行搅拌，使结晶析出，然后将结晶与液相分离



5. 如权利要求 4 所述的制备方法，其中，式 II 阿戈美拉汀复合物与醋酸钠的摩尔比为 1 : 1-1.5，特别是 1 : 1-1.1。

6. 如权利要求 4 或 5 所述的制备方法，其中，醋酸与水的体积份数比为 1 : 15-30。

7. 如权利要求 4-6 中任意一项所述的制备方法，其中，在所得到的反应液为 12-18℃、特别是 15℃ 时，通过向其中滴加水使结晶析出。

8. 如权利要求 4-7 中任意一项所述的制备方法，其中，通过向所得到的反应液中滴加水并在 10℃ 进行搅拌，使结晶析出。

9. 如权利要求 4-8 中任意一项所述的制备方法，其中，在加入醋酸钠后将反应液加热至 40-80℃；然后使该溶液自然冷却，通过向其中滴加水使结晶析出。

10. 药物组合物，其包含如权利要求 1-3 中任意一项所述的阿戈美拉汀的混晶以及可药用辅料或赋形剂。

11. 用于制备药物的如权利要求 10 所述的药物组合物，所述药物用于治疗褪黑素能系统疾病。

12. 用于制备药物的如权利要求 10 所述的药物组合物，所述药物用于治疗睡眠障碍、紧张、焦虑症、季节性情感障碍、严重抑郁症、心血管疾病、消化系统疾病、飞行时差引起的失眠或疲劳、精神分裂症、恐惧症或抑郁症。

13. 如权利要求 1-3 中任意一项所述的阿戈美拉汀的混晶在制备药物中的应用，所述药物用于治疗褪黑素能系统疾病。

14. 如权利要求 1-3 中任意一项所述的阿戈美拉汀的混晶在制备药物中的应用, 所述药物用于治疗睡眠障碍、紧张、焦虑症、季节性情感障碍、严重抑郁症、心血管疾病、消化系统疾病、飞行时差引起的失眠或疲劳、精神分裂症、恐惧症或抑郁症。