

(11) Número de Publicação: **PT 1787980 E**

(51) Classificação Internacional:
C07C 317/44 (2007.10) **A61K 31/165** (2007.10)
C07C 315/02 (2007.10) **C07C 315/06** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2001.07.27**

(30) Prioridade(s): **2000.07.27 US 221110 P**
2000.08.18 US 226491 P
2000.08.30 US 229160 P
2000.09.05 US 230088 P
2001.01.02 US 259332 P

(43) Data de publicação do pedido: **2007.05.23**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.12.30**
053/2010

(73) Titular(es):

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.
5 BASEL STREET, P.O. BOX 1390 49131 PETAH
TIQVA IL

(72) Inventor(es):

NEOMI GERSHON IL
JUDITH ARONHIME IL
ARINA CEAUSU IL
CLAUDE SINGER IL
ANITA LIEBERMAN IL

(74) Mandatário:

ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO
RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **MODAFINIL CRISTALINO E PURO E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

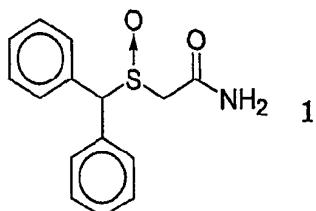
"MODAFINIL CRISTALINO E PURO E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de modafinil isento de impurezas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A (\pm)2-[(difenilmetil)sulfinil]acetamida de fórmula 1, também conhecida como modafinil, exerce um efeito promotor da vigília em humanos e animais.



A actividade psicotrópica de modafinil foi demonstrada em ensaios em animais, tais como os descritos na patente U.S. N°4177290 ("a patente 290") e em ensaios clínicos em doentes humanos. O racemato de modafinil está aprovado pela F.D.A. para tratamento da narcolepsia.

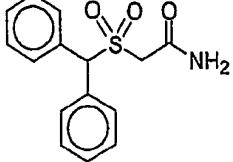
A patente 290 descreve preparações de modafinil. No Exemplo 1 patente 290, o modafinil é preparado por reacção de cloreto do ácido 2-[(difenilmetil)tio]acético com amoniaco, isolamento do

produto amida e, depois, oxidação do seu grupo sulfureto com peróxido de hidrogénio em ácido acético. O Exemplo 1a da patente 290 descreve um método sintético diferente para uma preparação em escala industrial de modafinil. Faz-se reagir benzidrole com tioureia para formar um intermediário que é, então, hidrolisado a ácido 2-[(difenilmetil)thio]acético. O ácido é, depois, oxidado *in situ* com peróxido de hidrogénio numa mistura contendo ácido cloroacético e água. O sulfóxido resultante é, depois, tratado com sulfato de dimetilo, para metilar o grupo ácido carboxílico. O éster resultante é derivatizado com amoníaco a modafinil.

Cada um destes métodos utiliza peróxido de hidrogénio para oxidar um grupo sulfureto a um sulfóxido. Drabowicz, J. et al. *Synthesis*, 1990, 37-38 descrevem um processo para oxidação de sulfuretos impedidos estereoquimicamente a sulfóxidos. O processo utiliza peróxido de hidrogénio como agente oxidante, metanol como solvente e uma mistura de ácido sulfúrico e um de vários álcoois alifáticos ramificados como catalisador. O processo está bem adaptado para oxidação de sulfuretos estereoquimicamente impedidos. Não foram observados produtos de sobre-oxidação por cromatografia em camada fina das misturas reaccionais. A utilização desta metodologia para preparar modafinil não foi descrita na literatura.

Os sulfuretos também podem ser oxidados a sulfóxidos com outros agentes oxidantes, tais como periodato de sódio, hipoclorito de *t*-butilo, hipoclorito de cálcio, clorito de sódio, hipoclorito de sódio, ácido meta-cloroperbenzóico e perborato de sódio. March J. *Advanced Organic Chemistry* 1201-02 (4a ed. 1992).

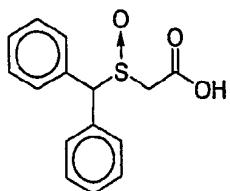
Verificou-se agora que o processo do Exemplo 1 da patente 290 sofre de um problema de sobre-oxidação do sulfureto a sulfona 2.



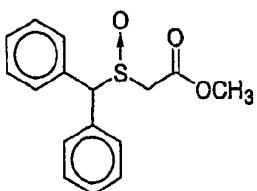
2

Por comparação das estruturas químicas apresentadas acima entender-se-á prontamente que a separação da sulfona, uma vez formada, do modafinil é uma tarefa difícil. Consequentemente, é necessário o desenvolvimento de métodos de oxidação selectiva de forma a obter modafinil isento de sulfona após uma ou mais recristalizações.

No processo descrito no Exemplo 1a, obtém-se quantidades significativas dos intermediários ácido 2-[(difenilmetil)sulfinil]acético 3 e 2-[(difenilmetil)sulfinil]acetato de metilo 4, devido à conversão incompleta dos materiais de partida nos Passos (b) e (c). Becue, T.; Broquaire, M. *J. Chromatography* 1991, 557, 489-494. Estes compostos também são difíceis de separar do modafinil.



3



4

Devido ao volume de solvente utilizado pelos processos à escala industrial e às questões ambientais levantadas pela eliminação de grandes quantidades de solvente orgânico, uma preparação industrial que dê modafinil essencialmente isento de impurezas e requeira só uma cristalização do produto final, para se

obter modafinil isento de impurezas dentro do limite de detecção, é altamente vantajosa em relação a um processo alternativo que requer recristalizações repetidas, para obter modafinil com pureza equivalente. Embora o Exemplo 1a da patente 290 esteja descrito como um processo industrial, foram utilizadas duas recristalizações para obter o produto como um pó cristalino branco. Não está descrita a composição desse pó.

Seria altamente desejável dispor de um processo melhorado que produza modafinil essencialmente isento de sulfona 2 de modo a que possa ser obtido com pureza elevada numa única cristalização. Além disso, também seria altamente desejável evitar utilizar sulfato de dimetilo, um dos reagentes do Exemplo 1a, uma vez que é altamente tóxico.

Ao perseguir o objectivo de produzir de forma eficiente o modafinil com pureza elevada, constatou-se que o modafinil pode ser cristalizado em várias formas polimórficas cristalinas em estado sólido distintas. As formas cristalinas de um composto são diferenciadas pelas posições dos núcleos atómicos na célula unitária do composto solidificado. As diferenças produzem diferentes propriedades macroscópicas como comportamento térmico, permeabilidade ao vapor e solubilidade, que têm consequências práticas em farmácia. As formas cristalinas de um composto são mais facilmente distinguidas por análise por raios X. A cristalografia de raios X de cristal único gera dados que podem ser utilizados para determinar as posições dos núcleos, que por sua vez, podem ser visualizados com modelos de computador ou mecânicos, proporcionando, assim, uma imagem tridimensional do composto. Embora os estudos por raios X de cristal único proporcionem informação estrutural inigualável, são caros e, por vezes, pode ser difícil adquirir dados de qualidade. A espectroscopia por difracção de raios X de pó é utilizada mais frequentemente pela indústria

farmacêutica para caracterizar novas formas cristalinas de fármacos do que a análise por raios X de cristal único. A espectroscopia por difracção de raios X de pós produz uma impressão digital que é exclusiva da forma cristalina e é capaz de distinguir do composto amorfo e todas as outras formas cristalinas do composto.

Existe uma grande variedade de técnicas que têm o potencial de produzir diferentes formas cristalinas de um composto. Os exemplos incluem a cristalização, digestão de cristais, a sublimação e tratamento térmico. Na preparação laboratorial no Exemplo 1 da patente 290, o modafinil é, primeiro, precipitado por adição de água a uma mistura reacional contendo modafinil, água e peróxido de hidrogénio em excesso. O modafinil é depois recristalizado de metanol. Na preparação à escala industrial do Exemplo 1a, o modafinil é obtido como um pó branco por, primeiro, cristalização de uma mistura 1:4 de metanol e água e, depois, cristalização novamente de uma mistura 1:9 de metanol/água. A cristalização de metanol e de uma mistura 1:9 de metanol/água produz o modafinil na Forma polimórfica I. A Forma I do modafinil é caracterizada por um padrão de difracção de raios X de pós ("PXRD") (Fig. 1), com reflexões a 9,0, 10,2, 11,2, 12,9, 15,2, 15-8, 16,3 17,7, 18,2, 19,3, 20,5, 21,6, 21,9, 23,2, 26,6 ± 0,2 graus 2θ.

A patente U.S. Nº 4927855 descreve a preparação do enantiómero levógiro do modafinil por resolução quirial do ácido 2-[(difenilmetil)sulfinil]acético com α-metilbenzilamina. Após recuperação e amidação do ácido enantiomericamente puro, obteve-se (-)modafinil como cristais brancos, por cristalização de etanol.

A criação de uma nova forma cristalina de um composto farmaceuticamente útil proporciona uma oportunidade para melhorar as características de desempenho de um produto farmacêutico. Amplia o repertório de materiais que um cientista de formulação tem

disponíveis para projectar, por exemplo, uma forma de dosagem farmacêutica de um fármaco com perfil de libertação direccional ou outra característica desejada. É claramente vantajoso quando este repertório é ampliado pelo desenvolvimento de novas formas cristalinas de um composto útil. Foram agora desenvolvidas cinco novas formas cristalinas de modafinil que não são acessíveis seguindo os processos de cristalização anteriormente descritos na técnica.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Fig. 1 representa um padrão de difracção de raios X de pós da Forma I do modafinil.

A Fig. 2 representa um padrão de difracção de raios X de pós da Forma II do modafinil.

A Fig. 3 representa um padrão de difracção de raios X de pós da Forma III do modafinil.

A Fig. 4 representa um padrão de difracção de raios X de pós da Forma IV do modafinil.

A Fig. 5 representa um padrão de difracção de raios X de pós da Forma V do modafinil.

A Fig. 6 representa um padrão de difracção de raios X de pós da Forma VI do modafinil.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona um processo para a preparação de modafinil, através do qual pode ser isolado com pureza elevada por meio de uma única cristalização. O processo inclui a oxidação de 2-[(difenilmetyl)tio]acetamida com H₂O₂ numa mistura de um ácido mineral, um álcool linear, ramificado ou cílico e, opcionalmente, um meio orgânico líquido inerte. O modafinil é precipitado da mistura reacional e, depois, cristalizado com ≥99,5% de pureza. O método de oxidação produz modafinil essencialmente isento de produtos sulfona de sobre-oxidação que permite que o modafinil seja obtido isento de sulfona, dentro dos limites de detecção no UV após duas cristalizações.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DAS FORMAS DE REALIZAÇÃO PREFERIDAS

Nesta divulgação, o modafinil com um teor de impurezas combinadas inferior a 0,1% é referido como modafinil "altamente puro". A pureza é medida pela absorvência no UV a $\lambda = 225\text{ nm}$. Os compostos contendo anéis fenilo absorvem fortemente nesta região do espectro no U.V. O modafinil e as impurezas problemáticas 2-4 possuem ambos dois cromóforos fenilo no UV. O modafinil que contém menos de 0,01% de uma impureza como a sulfona 2 é referido como "essencialmente isento" dessa impureza e o modafinil que está isento de uma impureza dentro do limite de detecção da análise de pureza ou que contém menos do que 0,0001% da impureza é referido como estando "isento" dessa impureza.

A presente invenção proporciona uma preparação sintética melhorada de modafinil, em que o modafinil pode ser isolado com ≥99,5% de pureza após uma só recristalização, de um modo preferido, com uma pureza de ≥99,9%. Neste processo melhorado,

2-[(difenilmetil)tilio]acetamida é oxidada a modafinil. O modafinil é, então, separado como uma forma sólida dos reagentes utilizados na oxidação e, em seguida, é isolado com pureza elevada por uma só recristalização.

No passo de oxidação, faz-se reagir peróxido de hidrogénio com 2-[(difenilmetil)tilio]acetamida na presença de um ácido mineral e de um álcool linear, ramificado ou cílico, opcionalmente num meio orgânico líquido inerte. As condições de oxidação estão genericamente discutidas em Drabowicz, J. et al., *Synthesis*, 1990, 37-38. A patente U.S. Nº 4177290 é incorporada por referência pelo seu ensino de uma preparação de 2-[(difenilmetil)tilio]acetamida.

O peróxido de hidrogénio é, de um modo preferido, proporcionado como uma solução a 10-50% em peso em água, de um modo mais preferido, como uma solução a cerca de 30-33% em peso em água. Essas soluções estão disponíveis comercialmente (e.g. 1998-99 Aldrich Chemical Co. Cat. Nº 42065-4; 42066-2; 31698-9; 21676-3).

Ácidos minerais exemplificativos que podem ser utilizados incluem H₂SO₄, HClO₄ e H₃PO₄.

Os álcoois preferidos são derivados de hidrocarbonetos com sete ou menos átomos de carbono e que estão não substituídos excepto quanto ao grupo hidroxilo. São mais preferidos os álcoois ramificados. O álcool isopropílico, terc-butanol e 2-metil-1-butanol são exemplificativos de álcoois que podem ser utilizados.

Um meio orgânico líquido inerte é um diluente para a reacção de oxidação que pode diminuir a velocidade da oxidação mas não impede a oxidação do grupo sulfureto da 2-[(difenilmetil)tilio]-acetamida a um grupo sulfóxido ou causa sobre-oxidação do grupo sulfureto a uma sulfona. Os meios orgânicos líquidos inertes

preferidos são álcoois não ramificados, tais como metanol, etanol e etilenoglicol; cetonas, tal como acetona, que pode conter água; ésteres, tais como acetato de etilo e carbonato de dimetilo; e as suas misturas.

No passo de oxidação, faz-se contactar 2-[(difenilmetil)tio]acetamida ("o sulfureto") com um excesso de peróxido de hidrogénio, de um modo preferido, desde cerca de 1,5 a cerca de 4 equivalentes molares. O ácido mineral só precisa de ser utilizado numa quantidade catalítica, de um modo preferido desde cerca de 0,02 a cerca de 0,2 equivalentes molares em relação ao sulfureto. O álcool ou catalisador de transferência de fase é, de um modo preferido, utilizado numa quantidade desde cerca de 2 até cerca de 4 equivalentes em relação ao sulfureto, de um modo mais preferido, cerca de 3 equivalentes. Quando se utiliza um meio orgânico líquido inerte, a reacção de oxidação é, de um modo preferido, realizada com uma concentração de sulfureto desde cerca de 0,07 a cerca de 0,2 gramas de sulfureto por mililitro de meio orgânico líquido inerte.

Os reagentes necessários podem ser adicionados por qualquer ordem desejada e a mistura reacional pode ser mantida em quaisquer condições que causem oxidação da 2-[(difenilmetil)-tio]acetamida a modafinil. Verificou-se, na prática, que o processo seguinte produz modafinil num estado de pureza suficientemente elevado directamente por precipitação a partir da mistura reacional, esse modafinil pode em seguida ser obtido com pureza $\geq 99,5\%$, de um modo mais preferido, com uma pureza superior a 99,9%, por uma só cristalização. A 2-[(difenilmetil)tio]acetamida é suspensa no meio orgânico líquido inerte. O ácido mineral e o álcool são, então, adicionados à temperatura ambiente. Adiciona-se, depois, o peróxido de hidrogénio. A temperatura da mistura reacional é aumentada para cerca de 30°C e é agitada durante várias horas. A evolução da

reacção pode ser monitorizada por HPLC. Depois de completada a oxidação, a mistura reaccional é arrefecida até à temperatura ambiente e o excesso de peróxido de hidrogénio é decomposto com, por exemplo, metabissulfito de sódio, tiossulfureto de sódio, sulfureto de sódio ou sulfato ferroso.

Depois de a oxidação estar completa e de ter sido decomposto qualquer excesso de H₂O₂, o modafinil é precipitado da mistura reaccional. A precipitação pode ser acelerada por adição de água. O modafinil é, então, separado da mistura reaccional por meios convencionais, tais como filtração ou decantação. O modafinil é então, de um modo preferido, lavado com um solvente orgânico e água.

O processo melhorado para a preparação de modafinil produz modafinil com um baixo teor de 2-[(difenilmetil)sulfonil]-acetamida 2, ácido 2-[(difenilmetil)sulfinil]acetílico 3 e 2-[(difenilmetil)sulfinil]acetato de metilo 4, que podem ser removidos por uma única recristalização. O modafinil que precipita da mistura reaccional deve ser 98-99% puro ou mais e tipicamente, vai conter menos de 0,1% de sulfona 2. A partir da mistura reaccional foi precipitado directamente modafinil com menos de 0,01% de contaminação com sulfona 2. A composição da mistura da reacção de oxidação pode ser monitorizada quantitativamente por HPLC, para confirmar que a reacção está a decorrer com limpeza. Pode ser utilizado um método de HPLC em fase inversa com detecção no UV a $\lambda=225$ nm.

Embora o modafinil obtido por oxidação de acordo com o processo descrito acima possa ser recristalizado de uma variedade de solventes com elevada pureza, verificou-se que os melhores solventes de recristalização são metanol, etanol, carbonato de dimetilo, acetona e as suas misturas. Os melhores sistemas de

solvente multicomponente são etanol/carbonato de dimetilo, acetona/carbonato de dimetilo, acetona/água, acetona/acetato de etilo, acetona/carbonato de dimetilo/água e metanol/carbonato de dimetilo. Um solvente de recristalização especialmente preferido é o carbonato de dimetilo.

O modafinil que é obtido após cristalização é ≥99,5% puro, de um modo mais preferido, ≥99,9% puro e contém menos de 0,02%, de um modo mais preferido, menos de 0,01% da sulfona 2. Após cristalização de solventes de recristalização preferidos, pode ser obtido modafinil isento de sulfona 2, *i.e.* com não mais de 0,0002% ou 0,0001% de contaminação. Entender-se-á que essas quantidades diminutas de impureza estão no ou para além dos limites de detecção de muitas técnicas analíticas.

As Formas II-VI cristalinas de modafinil e os processos para a sua preparação são como se segue.

Uma técnica geral que leva à criação de uma nova forma cristalina de um composto pode ser bem conhecida pelos especialistas na técnica. De facto, geralmente é esse o caso. Essas técnicas incluem a cristalização, digestão de cristais, sublimação, o tratamento térmico e o ajustamento de pH. Os especialistas na técnica entenderão que na procura de novas formas polimórficas de um composto, se espera que qualquer dessas técnicas falhe na produção de uma nova forma cristalina do composto. A pesquisa é um exercício empírico que envolve tentativa e erro com a experimentação de diferentes técnicas e condições. Por estas razões, não é possível definir todas as técnicas e condições que irão produzir as Formas II-VI cristalinas do modafinil. É possível, contudo, proporcionar métodos que tenham produzido com sucesso e selectivamente o modafinil numa destas formas desejadas.

As formas cristalinas do modafinil foram caracterizadas por espectroscopia de difracção de raios X de pós que produz uma impressão digital da forma cristalina específica. As determinações dos valores de 2θ são tipicamente com uma precisão de $\pm 0,2$ graus.

Os dados de difracção de raios X foram adquiridos utilizando um difractómetro de raios X de pós Philips, goniómetro modelo 1050/70 a uma velocidade de varriamento de 2° por minuto, com uma radiação de $CuK\alpha = 1,5418 \text{ \AA}$. A amostra foi suavemente triturada e pulverizada sobre uma placa de quartzo de fundo zero para produzir uma camada fina.

Forma I de modafinil

Processos para a preparação da Forma I de modafinil.

A Forma I de modafinil pode ser preparada por cristalização de acetona, acetonitrilo, álcool benzílico, dimetil formamida, metanol, metiletilecetona ou 2-pirrolidona. Os solventes de recristalização preferidos são metanol e acetona. A cristalização pode ser acelerada por arrefecimento da solução, adição de um anti-solvente ou nucleação da solução com um cristal de Forma I de modafinil. As combinações de solvente/anti-solvente preferidas são acetona/água, DMF/água, acetonitrilo/água, etanol/água e metanol/acetato de etilo.

A Forma I de modafinil também pode ser preparada por suspensão de uma mistura de Formas I e II de modafinil em acetato de etilo durante um tempo suficiente para completar a conversão. Se a forma de partida de modafinil for a Forma II, então o acetato de etilo pode ser substituído por vários outros líquidos orgânicos para promover a conversão à Forma I. Em especial, a Forma II de

modafinil também pode ser convertida na Forma I de modafinil suspendendo-a em éter metil terc-butílico ("MTBE"), água ou acetato de isobutilo. É particularmente conveniente realizar esta técnica para a preparação de Forma I simplesmente por suspensão de modafinil (em qualquer outra forma) com acetato de etilo, acetato de isobutilo ou água até a conversão estar completa.

As Formas V e VI convertem-se na Forma I de modafinil por aquecimento suave a cerca de 80 °C ou acima. As Formas V e VI podem ser transformadas na Forma I sem decomposição significativa por aquecimento a cerca de 100 °C.

A Forma I de modafinil pode ser separada de solventes convencionalmente por filtração ou decantação e depois secagem. A Forma I foi seca a uma temperatura tão elevada como 100 °C sem conversão noutra forma cristalina ou amorfa e sem sofrer decomposição química significativa.

Forma II de Modafinil

A Forma II de modafinil produz um padrão de difracção de raios X de pós (Fig. 2), com reflexões a 9,1, 10,3, 11,1, 11,9, 14,3, 15,2, 16,4, 17,5, 18,4, 20,5, 21,3, 24,6, 26,6 ± 0,2 graus 2θ. As reflexões fortes a 14,3, 17,5, 20,5 e 21,3 graus 2θ são particularmente características. Destas, as reflexões a 14,3, 17,5 e 21,3 graus 2θ são mais característicos.

As seguintes técnicas provaram ser eficazes para a produção da Forma II cristalina de modafinil.

A Forma III de modafinil converte-se em Forma II de modafinil quando é suspensa em água. Assim, a suspensão de Forma III em água

proporciona um método de obtenção de Forma II de modafinil.

O modafinil também cristaliza selectivamente na Forma II a partir de etanol, isopropanol, *n*-butanol, *t*-butanol, metilisobutilcetona, etilenoglicol, dioxolano e dioxano por aquecimento para dissolver o modafinil no solvente e arrefecimento para recristalizar. A Forma II do modafinil também pode ser preparada em ressuspensão em dicloroetano e por arrefecimento rápido de uma solução de modafinil numa mistura de metanol e água.

Forma III de Modafinil

A Forma III de modafinil produz um padrão de difracção de raios X de pós (Fig. 3), com reflexões a 7,4, 9,0, 10,5, 12,3 14,2, 14,7, 15,1, 16,4, 18,3, 20,0, 20,5, 21,1, 22,1, 24,5 ± 0,2 graus 2θ. As reflexões fortes a 7,4, 14,5, 18,3, 20,0 e 20,5 graus 2θ são particularmente características. Destas, as reflexões a 7,4, 10,5, 18,3 e 20,0 graus 2θ são características pela sua intensidade e pela ausência de reflexões nas posições correspondentes nos padrões de PXRD das outras formas.

A Forma III de modafinil é produzida por cristalização de tolueno. A Forma III também foi cristalizada de misturas de carbonato de dimetilo e etanol, embora haja casos em que foi obtida em mistura com Forma V quando cristalizado deste sistema de solventes misto.

Forma IV de Modafinil

A Forma IV de modafinil produz um padrão de difracção de raios X de pós (Fig. 4), com reflexões a 6,9, 10,4, 14,1, 17,2,

18,5, 20,3, 20,8, 21,6, 22,7, 25,0, 26,5, 27,6, 28,5 ± 0,2 graus 2θ. As reflexões fortes a 6,9, 10,4, 17,2, 20,3 e 22,7 graus 2θ são particularmente características.

O modafinil cristaliza de tetra-hidrofurano e sulfóxido de dimetilo na Forma IV cristalina.

Forma V de Modafinil

A Forma V produz um padrão de difracção de raios X de pós (Fig. 5) com reflexões a 7,4, 9,3, 10,5, 12,4, 14,7, 16,2, 18,2, 19,9, 21,5, 22,0, 23,6, 24,5, 25,2, 28,4, 29,5, 31,8 ± 0,2 graus 2θ. As reflexões fortes a 9,3, 12,4, 18,2, 19,9 e 22,0 graus 2θ são particularmente características.

A Forma V é preparada por cristalização de carbonato de dimetilo e misturas de carbonato de dimetilo e etanol, carbonato de dimetilo e água e carbonato de dimetilo e acetona.

A análise termogravimétrica da Forma V mostrou uma perda de massa de cerca de 12% com início a cerca de 100 °C até 150 °C. Esta LOD é consistente com a Forma V ser um hemi-solvato de modafinil com carbonato de dimetilo. A análise por TGA foi realizada num DTG 60 da Shimadzu, com uma amostra de cerca de 10 mg que foi aquecida a uma taxa de cerca de 10 °C/por min desde cerca da temperatura ambiente até cerca de 300 °C.

Forma VI de Modafinil

A Forma VI produz um padrão de difracção de raios X de pós (Fig. 6) com reflexões a 9,0, 9,3, 10,2, 12,4, 14,2, 14,5, 15,3,

17,5, 18,1, 20,0, 20,5, 21,5, 22,0, 23,5, 24,5, 25,0 ± 0,2 graus 2θ. As reflexões a 9,3, 18,1 e 20,5 graus 2θ são especialmente características pela sua intensidade.

A Forma VI de modafinil pode ser preparada por suspensão da Forma V de modafinil em água, etanol ou uma mistura de água/etanol durante um tempo suficiente para completar a conversão. De um modo preferido, a Forma VI de modafinil é suspensa em água, etanol ou uma mistura de etanol/água a cerca de 28 °C, seguida por secagem em vácuo a 55 °C.

Modafinil amorfo

O modafinil pode ser preparado num estado amorfo por cristalização de misturas de *orto*, *meta* ou *para* xileno.

Uma vez descritas as técnicas mais adequadas para a produção de distintas formas cristalinas II-VI de modafinil em ambiente laboratorial e industrial, os especialistas na técnica compreenderão que se pode ter acesso a estas formas ainda por outros métodos.

Composições farmacêuticas contendo Formas II-IV e IV de Modafinil

As Formas II-IV e VI de modafinil podem ser formuladas numa variedade de composições farmacêuticas e formas de dosagem que são úteis para promover a vigília em doentes que sofrem de narcolepsia.

As composições farmacêuticas podem conter as Formas II-IV e VI de modafinil, opcionalmente em mistura umas com as outras. As

composições farmacêuticas também pode conter outras formas cristalinas de modafinil, modafinil amorfo e/ou outros ingredientes activos em mistura com uma ou mais das Formas II-IV e VI de modafinil. Além do ou dos ingredientes activos, as composições farmacêuticas de modafinil podem conter um ou mais excipientes. Os excipientes são adicionados à composição para uma variedade de finalidades.

Os diluentes aumentam o volume de uma composição farmacêutica sólida e podem tornar uma forma de dosagem farmacêutica contendo a composição mais fácil de manusear para o doente e para o prestador de cuidados. Os diluentes para as composições sólidas incluem, por exemplo, celulose microcristalina (e.g. Avicel®), celulose microfina, lactose, amido, amido pré-gelatinizado, carbonato de cálcio, sulfato de cálcio, açúcar, dextratos, dextrina, dextrose, di-hidrato de fosfato de cálcio dibásico, fosfato de cálcio tribásico, caulino, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, maltodextrina, manitol, polimetacrilatos (e.g. Eudragit®), cloreto de potássio, celulose em pó, cloreto de sódio, sorbitol e talco.

As composições farmacêuticas sólidas que são compactadas numa forma de dosagem como um comprimido podem incluir excipientes cujas funções incluem ajudar a aglutinar o ingrediente activo e outros excipientes conjuntamente após a compressão. Os aglutinantes para composições farmacêuticas sólidas incluem acácia, ácido algínico, carbómero (e.g. carbopol), carboximetilcelulose de sódio, dextrina, etilcelulose, gelatina, goma de guar, óleo vegetal hidrogenado, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose (e.g. Klucel®), hidroxipropilmetylcelulose (e.g. Methocel®), glucose líquida, silicato de alumínio e magnésio, maltodextrina, metilcelulose, polimetacrilatos, povidona (e.g. Kollidon®, Plasdone®), amido pré-gelatinizado, alginato de sódio e amido.

A taxa de dissolução de uma composição farmacêutica sólida compactada no estômago do doente pode ser aumentada pela adição de um desintegrante à composição. Os desintegrantes incluem ácido algínico, carboximetilcelulose de cálcio, carboximetilcelulose de sódio (e.g. Ac-Di-Sol®, Primellose®), dióxido de silício coloidal, croscarmelose sódica, crospovidona (e.g. Kollidon®, Polyplasdone®), goma de guar, silicato de alumínio e magnésio, metilcelulose, celulose microcristalina, polacrilina de potássio, celulose em pó, amido, alginato de sódio, amido pré-gelatinizado glicolato de sódio (e.g. Explotab®) e amido.

Os deslizantes podem ser adicionados para melhorar as propriedades de fluidez de composições sólidas não compactadas e melhorar a exactidão da dosagem. Os excipientes que podem funcionar como deslizantes incluem dióxido de silício coloidal, trissilicato de magnésio, celulose em pó, amido, talco e fosfato de cálcio tribásico.

Quando uma forma de dosagem, tal como um comprimido, é produzida por compactação de uma composição em pó, a composição é submetida à pressão de um punção e matriz. Alguns excipientes e ingredientes activos têm uma tendência para aderir às superfícies do punção e matriz, o que pode fazer com que o produto tenha sulcos e outras irregularidades da superfície. Pode ser adicionado à composição um lubrificante para reduzir a aderência e facilitar a liberação do produto da matriz. Os lubrificantes incluem estearato de magnésio, estearato de cálcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, óleo de rícino hidrogenado, óleo vegetal hidrogenado, óleo mineral, polietilenoglicol, benzoato de sódio, laurilsulfato de sódio, estearil fumarato de sódio, ácidoesteárico, talco e estearato de zinco.

Os agentes aromatizantes e intensificadores de sabor tornam o

sabor da forma de dosagem mais agradável para o doente. Os agentes aromatizantes e intensificadores de sabor correntes para produtos farmacêuticos que podem ser incluídos na composição da presente invenção incluem maltol, vanilina, etil vanilina, mentol, ácido cítrico, ácido fumárico, etil maltol e ácido tartárico.

As composições também pode ser coradas utilizando qualquer corante farmaceuticamente aceitável para melhorar o seu aspecto e/ou facilitar a identificação pelo doente do produto e nível de dosagem unitária.

A selecção de excipientes e as quantidades a utilizar podem ser facilmente determinadas pelo cientista de formulação com base na experiência e consideração dos processos correntes e obras de referência no campo.

As composições sólidas da presente invenção incluem pós, granulados, agregados e composições compactadas. As dosagens incluem dosagens adequadas para administração oral, bucal, rectal, parentérica (incluindo subcutânea, intramuscular e intravenosa), por inalação e oftálmica. Embora a via mais adequada em cada caso irá depender da natureza e gravidade da patologia a ser tratada, a via mais preferida da presente invenção é a oral. As dosagens podem ser convenientemente apresentadas em forma de dosagem unitária e preparadas por qualquer dos técnicas bem conhecidos nas artes farmacêuticas.

As formas de dosagem incluem formas de dosagem sólidas, como comprimidos, pós, cápsulas, supositórios, saquetas, trocilhos e pastilhas bem como xaropes, suspensões e elixires líquidos. Uma forma de dosagem especialmente preferida da presente invenção é um comprimido.

Os comprimidos, cápsulas, pastilhas e outras formas de dosagem unitária contêm, de um modo preferido, modafinil num nível de dosagem desde cerca de 50 a cerca de 300 mg, de um modo mais preferido, desde cerca de 100 mg a cerca de 200 mg.

Tendo descrito a invenção com referência a certas formas de realização preferidas, os exemplos seguintes são proporcionados com a finalidade de ilustrar, mas não de limitar, a invenção.

EXEMPLOS

EXEMPLOS 1-8

(Preparações de modafinil altamente puro)

Exemplo 1: Num balão de fundo redondo com três tubuladuras equipado com condensador de refluxo, um termómetro e um agitador, suspendeu-se difenilmetiltio-2-acetamida (50 g) em metanol (550mL). Adicionou-se uma solução (44 mL) contendo 1,2 mL de H₂SO₄ dissolvidos em 46,7 mL de isopropanol. Adicionou-se uma solução de H₂O₂ a 30% (45 mL), fazendo com que a temperatura subisse para 30 °C. A temperatura foi mantida a 30 °C durante 3,5 h. A massa reaccional foi arrefecida a 25 °C e diluída com 450 mL de água. O excesso de H₂O₂ que não reagiu foi neutralizado com Na₂S₂O₅ e adicionou-se mais 50 mL de água. O modafinil foi separado por filtração e ressuspenso com 210 mL de água. Após secagem, obteve-se 40,2 g de modafinil (rendimento: 75,7%).

Exemplo 2: Num balão de fundo redondo com três tubuladuras equipado com condensador de refluxo, um termómetro e um agitador, suspendeu-se difenilmetiltio-2-acetamida (50 g) em carbonato de

dimetilo (550 mL). Adicionou-se uma solução (44 mL) contendo 1,2 mL de H₂SO₄ dissolvidos em 46,7 mL de isopropanol. Adicionou-se uma solução de H₂O₂ a 15% (85 mL), fazendo com que a temperatura subisse para 30 °C. A temperatura foi mantida a 30 °C durante 30 h. A massa reaccional foi arrefecida para 25 °C e diluída com 450 mL de água. O excesso de H₂O₂ que não reagiu foi neutralizado com Na₂S₂O₅ e adicionou-se mais 50 mL de água. O modafinil foi separado por filtração e ressuspenso com 210 mL de água. Após secagem, obteve-se 45,1 g de modafinil (rendimento de 85%).

Exemplo 3: Num balão de fundo redondo com três tubuladuras equipado com condensador de refluxo, um termómetro e um agitador, suspendeu-se 3 g de modafinil, preparado como no Exemplo 1, em 32 mL de acetona contendo 5% de água. A mistura foi aquecida a refluxo (~58 °C) sob uma atmosfera de azoto. A solução assim obtida foi arrefecida a 42 °C, temperatura à qual começa a cristalização. A suspensão foi adicionalmente arrefecida a 25 °C e filtrada. Após secagem, obteve-se 1,95 g de modafinil altamente purificado essencialmente isento de sulfona (rendimento: 65%).

Exemplo 4: Num balão de fundo redondo com três tubuladuras equipado com condensador de refluxo, um termómetro e um agitador, suspendeu-se 1 g de modafinil, preparado como no Exemplo 2, em 10,5 mL de etanol. A mistura foi aquecida a refluxo sob azoto. A suspensão foi arrefecida a 25 °C e filtrada. Após secagem, obteve-se 0,83 g de modafinil altamente purificado (rendimento: 83%).

Exemplo 5: Num balão de fundo redondo com três tubuladuras, equipado com condensador de refluxo, um termómetro e um agitador, suspendeu-se difenilmetiltio-2-acetamida (50 g) em carbonato de

dimetilo (550 mL). Adicionou-se uma solução (44 mL) contendo 1,2 mL de H₂SO₄ dissolvidos em 46,7 mL de isopropanol. Adicionou-se mais 49 mL de H₂O₂ a 30%. A temperatura aumentou para 30°C e foi mantida constante durante 8 h. A massa reaccional foi arrefecida para 25°C e diluída com 450 mL de água. O excesso de H₂O₂ que não reagiu foi neutralizado com Na₂S₂O₅ e adicionou-se mais 50 mL de água. O modafinil foi separado por filtração e ressuspenso com 210 mL de água. Após secagem, obteve-se 45,1 g de modafinil (rendimento de 85%).

Exemplo 6: Num balão de fundo redondo com três tubuladuras equipado com condensador de refluxo, um termómetro e um agitador, suspendeu-se 3 g de modafinil, preparado como no Exemplo 5, numa mistura contendo 100 mL de acetona e 20 mL de carbonato de dimetilo. Sob azoto, a mistura foi aquecida a refluxo (~58 °C). A solução assim obtida foi arrefecida para 47 °C, temperatura à qual se inicia a cristalização. A suspensão foi adicionalmente arrefecida para 25 °C e filtrada. Após secagem, obteve-se 2,52 g de modafinil altamente purificado essencialmente isento de sulfona (rendimento: 84%).

Exemplo de referência 7: Num balão de fundo redondo com três tubuladuras, equipado com condensador de refluxo, um termómetro e um agitador, suspendeu-se 3,7 g de modafinil não seco, obtido no Exemplo 6, numa mistura contendo 123,5 mL de acetona e 24,7 mL de carbonato de dimetilo. Sob azoto, a mistura foi aquecida a refluxo (~58 °C). A solução obtida foi arrefecida para 25 °C e filtrada. O bolo de filtração foi seco e novamente suspenso numa mistura de 94,5 mL de acetona e 19 mL de carbonato de dimetilo e aquecido a refluxo sob azoto. A solução assim obtida foi arrefecida para 25 °C e filtrada. Após secagem, obteve-se 2,32 g de modafinil altamente

purificado isento de sulfona (rendimento: 62,7%).

Exemplo de referência 8: Num balão de fundo redondo com três tubuladuras, equipado com condensador de refluxo, um termómetro e um agitador, suspendeu-se 3 g de modafinil, preparado como no Exemplo 5, numa mistura contendo 1 mL de acetona e 20 mL de carbonato de dimetilo. Sob azoto, a mistura foi aquecida a refluxo (~58 °C). A solução obtida foi arrefecida para 25 °C e filtrada. O bolo de filtração húmido foi novamente suspenso numa mistura de 100mL de acetona e 20 mL de carbonato de dimetilo e foi aquecido a refluxo sob azoto. A solução assim obtida foi arrefecida para 25 °C e filtrada. Após secagem, obteve-se 2,1 g de modafinil altamente purificado isento de sulfona (rendimento: 70,5%).

EXEMPLOS de referência 9-13

(Preparações de Forma I de modafinil)

Exemplo de referência 9: Por Suspensão de Forma IV de Modafinil em Água. Forma IV de modafinil (0,4 g) foi suspensa em água destilada (54 mL) com um pH de cerca de 5,9. A suspensão foi agitada durante cerca de 24 horas a cerca de 37 °C e depois filtrada. O filtrado foi analisado por difracção de raios X de pós e foi determinado como sendo Forma I de modafinil.

Exemplo de referência 10: Por Aquecimento das Formas V ou VI de Modafinil. Uma pequena alíquota das Formas V e VI de modafinil são aquecidas separadamente, durante cerca de 30 minutos, numa estufa a cerca de 100 °C. As Formas V e VI de modafinil foram

subsequentemente analisadas por difracção de raios X e determinou-se que ambas eram Forma I.

Exemplo de referência 11: Cristalização de acetonitrilo.

O Modafinil (3 g) foi suspenso em acetonitrilo (23 mL) num balão de fundo redondo com três tubuladuras, equipado com condensador de refluxo, um termómetro e um agitador. A mistura foi aquecida a refluxo (cerca de 80 °C). A solução resultante foi arrefecida para cerca de 63 °C altura em que começou a cristalização. A suspensão foi adicionalmente arrefecida para cerca de 25 °C e depois filtrada. Após secagem, obteve-se a Forma I de modafinil cristalizada (1,96 g) (65% de rendimento).

Exemplo de referência 12: Cristalização de dimetil-formamida.

O Modafinil (3 g) foi suspenso em dimetilformamida (5,5 mL) num balão de fundo redondo com três tubuladuras, equipado com condensador de refluxo, um termómetro e um agitador. A mistura foi aquecida a refluxo (cerca de 60 °C). Obteve-se uma solução transparente. Adicionou-se água (5 mL), gota a gota, à solução, o que fez com que o modafinil começasse a precipitar. A precipitação foi completada por arrefecimento da mistura para cerca de 25 °C. O produto foi separado por filtração. Após secagem, obteve-se a Forma I de modafinil cristalizada (2,54 g) (84,7% de rendimento).

Exemplo de referência 13: Cristalização de Acetato de Etilo.

O Modafinil (3 g) foi suspenso em acetato de etilo (50 mL) num balão de fundo redondo com três tubuladuras, equipado com condensador de refluxo, um termómetro e um agitador. A mistura foi aquecida a refluxo (cerca de 77 °C) e mantida durante cerca de 1 hora. A mistura foi arrefecida para cerca de 25 °C e, depois, foi

filtrada. Após secagem, obteve-se a Forma I de modafinil cristalizada (1,9 g) (63% de rendimento).

EXEMPLOS de referência 14-15

(Preparação da Forma II de Modafinil)

Exemplo de Referência 14: Cristalização de Isopropanol. O Modafinil (3 g) foi suspenso em isopropanol (34 mL) num balão de fundo redondo com três tubuladuras, equipado com condensador de refluxo, um termómetro e um agitador. A mistura foi aquecida a refluxo (cerca de 85 °C). A solução resultante foi arrefecida para cerca de 58 °C altura em que começou a cristalização. A suspensão foi arrefecida para cerca de 25 °C e depois foi filtrada. Após secagem, obteve-se Forma II de modafinil cristalizada (2,32 g) (77,3% de rendimento).

Exemplo de Referência 15: A partir de uma suspensão de Forma III de Modafinil em Água: A Forma III de modafinil (0,4 g) foi suspensa em água destilada (50 mL) com um pH de cerca de 5,9. A suspensão foi agitada durante cerca de 24 horas a cerca de 37 °C e depois foi filtrada. O filtrado foi analisado por difração de raios X de pós e determinou-se que era Forma II de modafinil.

EXEMPLO de referência 16

(Preparação de Forma III de modafinil)

Exemplo de Referência 16: Cristalização de tolueno. O Modafinil (3 g) foi suspenso em tolueno (90 mL) num balão de fundo

redondo com três tubuladuras, equipado com condensador de refluxo, um termómetro e um agitador. A mistura foi aquecida a refluxo (cerca de 110 °C). A solução resultante foi arrefecida para cerca de 35 °C altura em que começou a cristalização. A suspensão foi mantida durante cerca de 17 horas a cerca de 25 °C, arrefecida para cerca de 5 °C, e depois foi filtrada. Após secagem, obteve-se Forma III de modafinil cristalizada (0,6 g) (19,6% de rendimento).

EXEMPLO de referência 17

(Preparação de Forma IV de Modafinil)

Exemplo de Referência 17: Cristalização de Tetrahidrofuranato.

O Modafinil (3 g) foi suspenso em tetrahidrofuranato (90 mL) num balão de fundo redondo com três tubuladuras, equipado com condensador de refluxo, um termómetro e um agitador. A mistura é aquecida a refluxo (cerca de 63 °C). A solução resultante foi arrefecida para cerca de 53 °C altura em que começou a cristalização. A suspensão foi arrefecida para cerca de 25 °C e, depois, foi filtrada. Após secagem, obteve-se Forma IV de modafinil cristalizada (2,4 g) (80% de rendimento).

EXEMPLO de referência 18

(Preparação de Forma V de modafinil)

Exemplo de Referência 18: Cristalização de Carbonato de Dimetilo. O Modafinil (3 g) foi suspenso em carbonato de dimetilo (105 mL). A mistura foi aquecida a refluxo (cerca de 90 °C) num balão de fundo redondo com três tubuladuras, equipado com

condensador de refluxo, um termómetro e um agitador. Após cerca de 2 horas a refluxo, a solução resultante foi arrefecida para cerca de 79 °C altura, em que começou a cristalização. A suspensão foi arrefecida para cerca de 25 °C e depois foi filtrada. Após secagem, obteve-se Forma V cristalizada de modafinil (3 g) (cerca de 90% de rendimento).

EXEMPLO de Referência 19

(Preparação de Forma IV de Modafinil)

Exemplo de Referência 19: A partir de uma Suspensão de Forma V em Etanol. A Forma V de modafinil (3,5 g) foi suspensa em etanol (10 mL) num balão de fundo redondo com três tubuladuras, equipado com um condensador descendente, um termómetro e um agitador. A mistura foi agitada durante cerca de 4,5 horas a cerca de 25 °C e depois foi filtrada. Após secagem, obteve-se Forma VI cristalizada de modafinil (2,9 g) (82% de rendimento).

EXEMPLO de referência 20

(Preparação de Modafinil Amorfo)

Exemplo de Referência 20: Cristalização de Xilenos. O Modafinil (5 g) foi suspenso em xileno (150 mL) num balão de fundo redondo com três tubuladuras, equipado com um condensador descendente, um termómetro e um agitador. A mistura foi aquecida a cerca de 110 °C, que foi mantida durante cerca de 30 minutos. A solução resultante foi arrefecida até cerca de 35 °C altura, em que começou a cristalização. A suspensão foi mantida durante cerca de 17 horas a cerca de 25 °C, depois arrefecida até cerca de 5 °C, e

depois foi filtrada. Após secagem, obteve-se modafinil amorfo (1,83 g) (36,6% de rendimento).

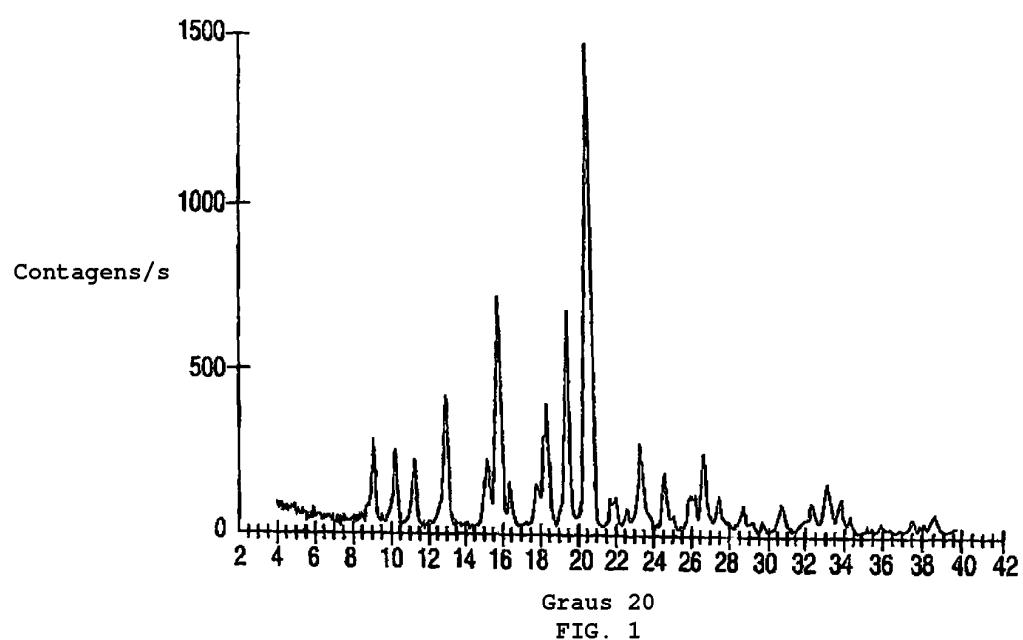
Tendo assim descrito a invenção com referência a certas formas de realização preferidas, outras formas de realização tornar-se-ão evidentes para um especialista na técnica a partir da consideração da especificação e exemplos. Pretende-se que a descrição, incluindo os exemplos, seja apenas exemplificativa, sendo o âmbito da invenção definida pelas reivindicações anexas.

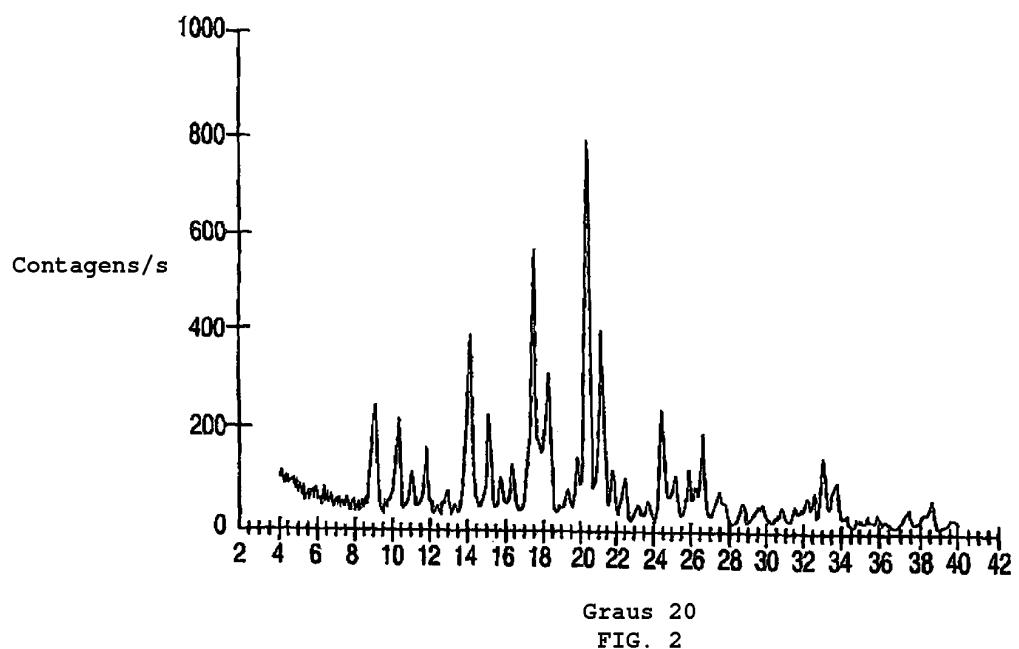
Lisboa, 10 de Março de 2010

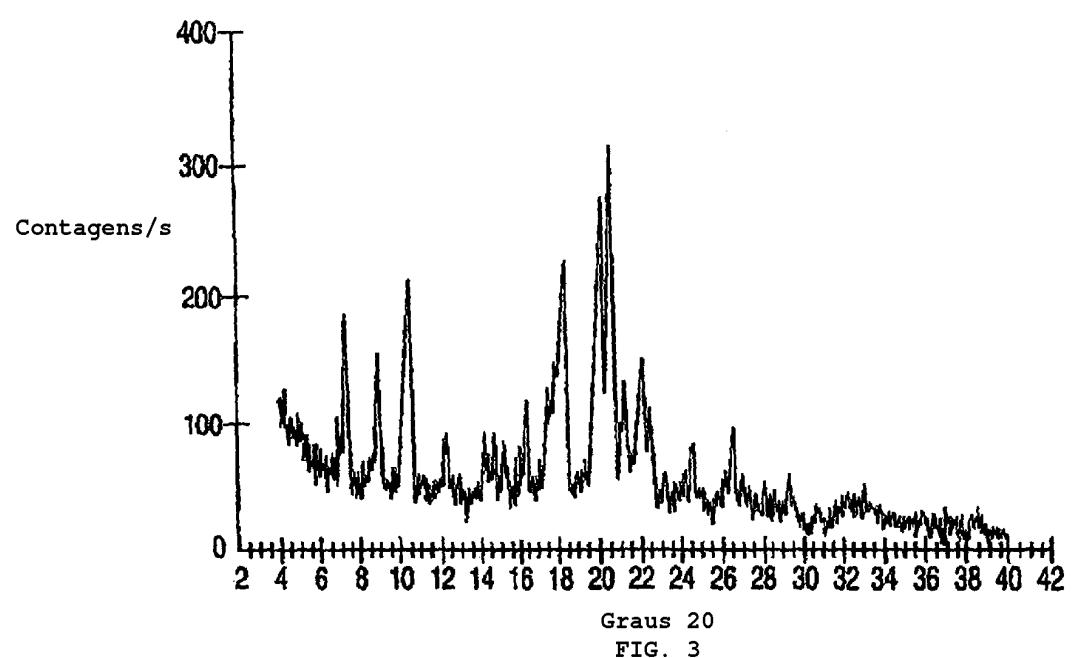
REIVINDICAÇÕES

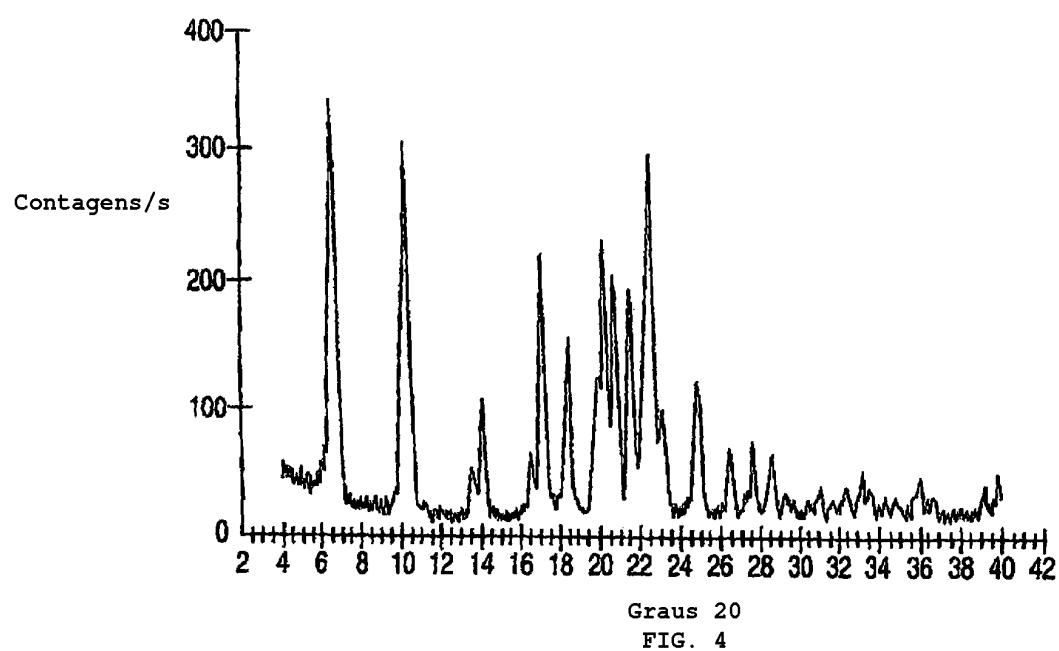
1. Processo para a preparação de modafinil compreendendo os passos de:
 - a) oxidação de 2-[(difenilmetil)tio]acetamida com H₂O₂ numa mistura de um ácido mineral com um álcool linear, ramificado ou cíclico,
 - b) precipitação de um sólido contendo modafinil a partir da mistura,
 - c) separação da mistura do sólido precipitado, e
 - d) isolamento do modafinil com pureza maior ou igual a 99,5% do sólido precipitado por uma única recristalização.
2. Processo da reivindicação 1, em que o modafinil é isolado por cristalização de metanol, etanol, carbonato de dimetilo, acetona e as suas misturas.
3. Processo da reivindicação 2, em que o modafinil é isolado por cristalização de carbonato de dimetilo.
4. Processo da reivindicação 1, em que o modafinil é isolado por cristalização de acetona e água.

Lisboa, 10 de Março de 2010

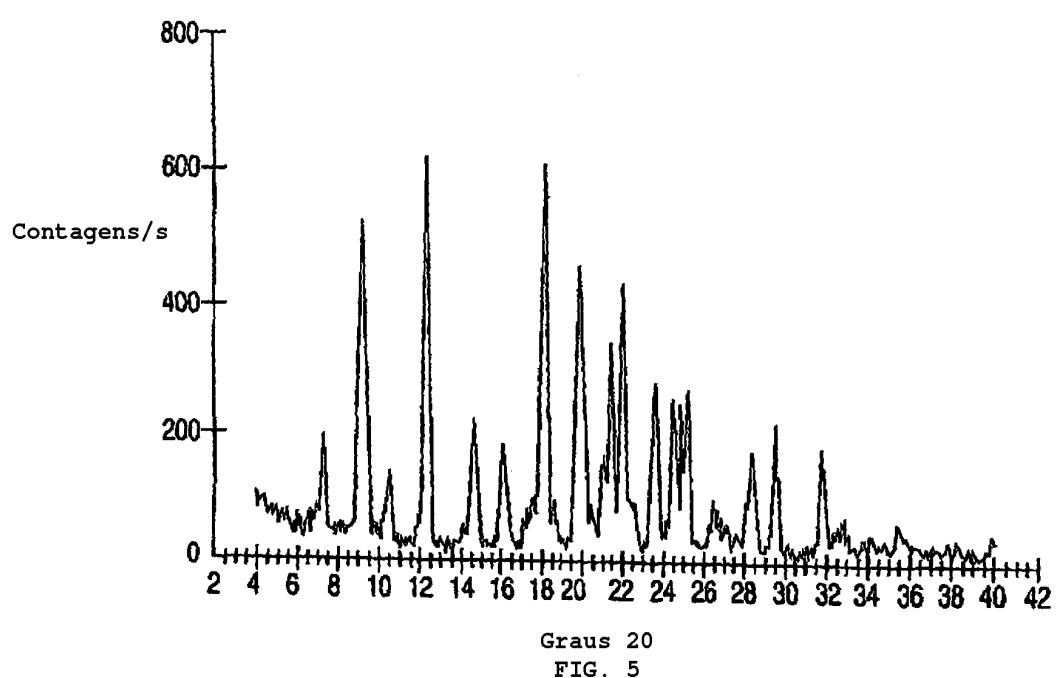


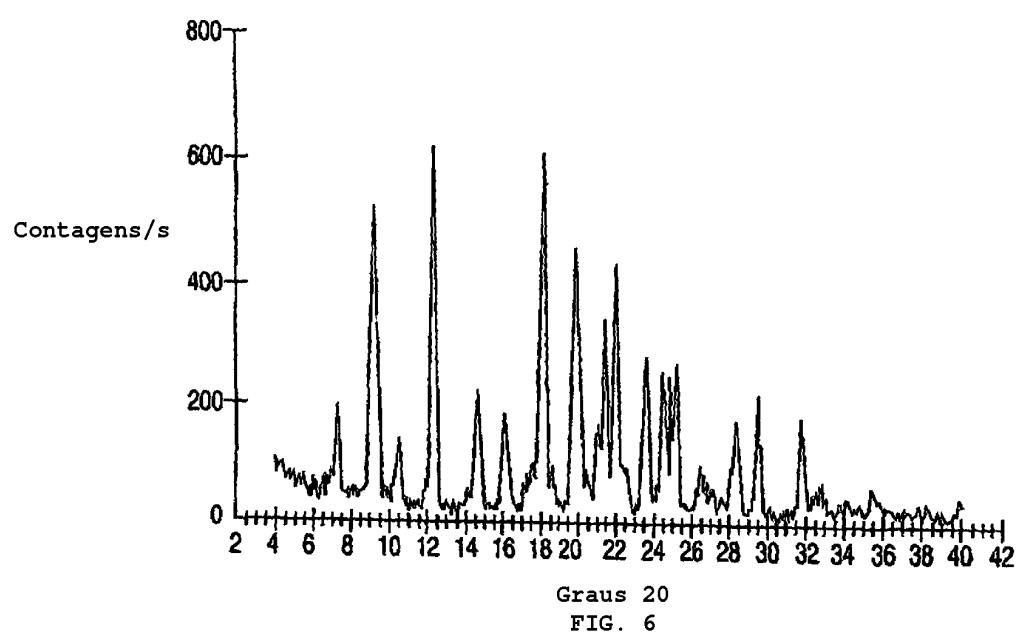






Graus 20
FIG. 4





Graus 20
FIG. 6

RESUMO

"MODAFINIL CRISTALINO E PURO E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO"

A presente invenção proporciona um processo melhorado para a preparação de modafinil, através do qual pode ser isolado com pureza elevada com uma única cristalização. O processo produz modafinil isento de produtos sulfona da sobre-oxidação e outros produtos secundários. A invenção proporciona ainda novas Formas II-VI cristalinas de modafinil e processos para a sua preparação. Cada uma das novas formas é diferenciada por um padrão único de difracção de raios X de pós. A invenção proporciona ainda composições farmacêuticas contendo as novas Formas II-IV e VI de modafinil.