



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0608368-4 A2**



\* B R P I 0 6 0 8 3 6 8 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 23/02/2006  
(43) Data da Publicação: 05/01/2010  
(RPI 2035)

(51) *Int.Cl.:*  
C07C 209/84 (2009.01)  
C07C 211/30 (2009.01)  
A61K 31/137 (2009.01)  
A61P 31/10 (2009.01)

(54) Título: **PROCESSO DE PURIFICAÇÃO**

(30) Prioridade Unionista: 25/02/2005 GB 05 03942.5

(73) Titular(es): NOVARTIS AG

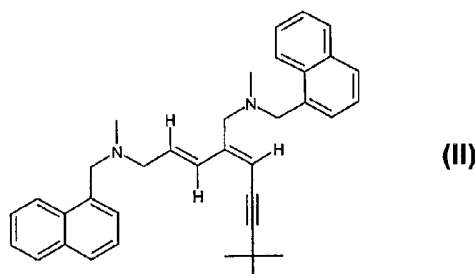
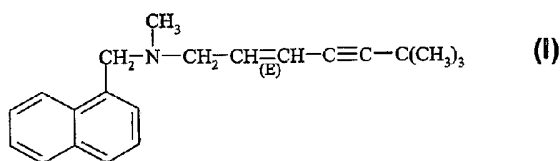
(72) Inventor(es): Alfons Roth, Gerhard Penn, Peter Fünfschilling,  
Ulrich Beutler

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler &  
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006001656 de 23/02/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/089746 de 31/08/2006

(57) Resumo: PROCESSO DE PURIFICAÇÃO. Processo para a purificação de contaminantes não-metálicos da terbinafina farmacêutica de alilamina de fórmula (1) em forma de base livre ou em forma de sal de adição ácido, por destilação de base de terbinafina bruta, preferivelmente por destilação de caminho curto, por exemplo, a uma temperatura acima de 100°C e pressão reduzida, por exemplo, 0,2 mbar (método A), opcionalmente junto com formação de sal do produto resultante sob precipitação simultânea do isômero trans puro (método B), e recuperação do produto puro em forma de base livre ou em forma de sal de adição ácido. A detecção de contaminantes não-metálicos como substância A de fórmula (II) é preferivelmente efetuada por análise de RP-HPLC com detecção UV.



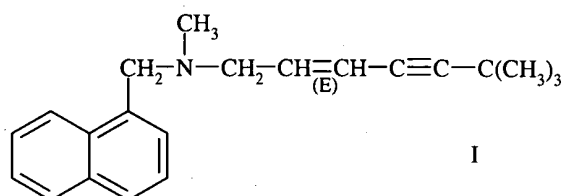
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PROCESSO DE PURIFICAÇÃO**".

A invenção relaciona-se a um processo de purificação para um fármaco de alilamina. Ela refere-se a um processo para purificação para base bruta de terbinafina, e a terbinafina resultante pura.

Terbinafina, particularmente na forma de sal de adição ácido de cloridrato, é conhecida de, por exemplo, EP 24587. Ela pertence à classe de antimicóticos de alilamina. É comercialmente disponível sob a marca registrada Lamisil®. É eficiente tanto sob administração tópica quanto oral, em uma faixa ampla de infecções fúngicas. Terbinafina é particularmente útil contra dermatófitos, fungos contagiosos que invadem tecidos mortos da pele ou seus apêndices, como camada córnea da epiderme, unhas e cabelos.

Terbinafina representa um avanço significativo em terapia antifungal baseada em sua potente ação fungicida in vitro e eficácia clínica rápida em várias infecções de dermatófitos quando dada oralmente bem como topicamente. É um potente inibidor de biosíntese de ergosterol (Ann. NY Acad. Sci. 544 [1998] 46-62), bloqueia a ação de esqualeno epoxidase, inibindo, logo, a transformação de esqualeno a epóxido de esqualeno. Embora a síntese de ergosterol seja parcialmente inibida, o crescimento de célula é completamente suspenso. Isso sugere que o efeito fungicida de terbinafina pode ser relacionado ao acúmulo de esqualeno, que a altas concentrações pode ser tóxico ao fungo. O espectro de atividade de terbinafina in vitro envolve todos os dermatófitos do gênero *Trichophyton*, *Epidermophyton* e *Microsporum*. As concentrações inibitórias mínimas do meio para esses dermatófitos variam de 0,001 µg/mL a 0,01 µg/mL (Science 224 [1984] 1239-1241). Terbinafina é também ativo in vitro contra moldes e fungos difórmicos, e contra muitas leveduras do gênero *Pityrosporum*, *Cândida* e *Rhodotorula*.

A estrutura de terbinafina é como mostrada na fórmula I



e seu nome químico é, então, (E)-N-(6,6-dimetil-2-hepten-4-ínil)-N-metil-1-naftaleno metanamina.

Ela pode estar na forma de base livre ou em forma de sal de adição ácido. Uma forma de sal de adição ácido pode ser preparado da base livre de maneira convencional e vice-versa. Exemplos de formas de sal de adição ácido são o cloridrato, o lactato, o ascorbato e o maleato, por exemplo, de L-(-)-hidrogenomalato.

Como visto da fórmula I acima, terbinafina é um composto de alilamina com uma ligação tripla conjugada com uma ligação dupla na cadeia ramificada. Terbinafina foi inventada a muitos anos atrás (ver, por exemplo, em EP 24587, exemplo 16), e tal estrutura conjugada de enino foi, e ainda é, extremamente incomum no campo farmacêutico, constituindo uma nova característica estrutural em química medicinal.

Tanto as ligações duplas como as triplas são usualmente altamente reativas. Enquanto a literatura química não exclui que compostos com tal estrutura possam ser estáveis, alguns são instáveis e podem decompor sob armazenamento ou processamento, como quando calor é aplicado, como, por exemplo, sob destilação à temperaturas elevadas.

Logo, vê-se, por exemplo, E.R.H. Jones et al., J. Chem. Soc. (1960) 341-346 que a submissão de penta-1,2-dien-4-ina à destilação simples a sua temperatura de ebulição de 57º, já resultando em decomposição. Similarmente, o 1-alquen-4-ina (não-conjugada)  $[\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})]_2$ , ou seja, 6,7-dimetil-dodeca-1,11-dien-4,8-diin-6,7-diol (composto V em H. Disselnkötter e P. Kurtz, Ann. Chem. [1964] 26-34) sofre decomposição considerável sob temperatura (85-90ºC) e pressão (0,05 mmHg) reduzidas, bem como sob destilação sob refluxo ("renewed distillation") a 81-85ºC e 0,03 mmHg. Além disso, o enedieno (Z,Z)-3,7-decadieno-1,5,9-triina polimeriza prontamente, e soluções desta termolisam a 170-190ºC para gerar naftaleno, enquanto a termólise dos isômeros (E,Z) e (E,E) correspondentes geram outros produtos ou um polímero (J. Am. Chem. Soc. 114 [1992] 3120-3121).

Além disso, a isomerização de compostos de enino conjugados,

por exemplo, o éter  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$  ao composto de 1,3,5-trieno pode ser acompanhado por resíduo polimérico considerável após destilação, resultando de acompanhamento de eliminação-1,6 de etanol, enquanto a substituição do grupo  $-\text{OC}_2\text{H}_5$  com um grupo amino resulta em aromatização (Van-Dongen, J. et al., Recueil Trav. Chim. Pays-Bas **86** [1967] 1077-1081).

Adicionalmente, em geral, notadamente, vê-se, por exemplo, das publicações acima, que a destilação é efetuada em totalidade com derivados de enino, isso é usualmente é efetuado a temperaturas abaixo ou levemente abaixo de  $100^\circ\text{C}$ , especialmente abaixo de cerca de  $125^\circ\text{C}$ , como é esperado com compostos altamente reativos suscetíveis a decomposição ou degradação ou polimerização, ou até mesmo a explosão, sob aquecimento. Isso também é visto com a maioria dos derivados de alqueno divulgados em, por exemplo, Recueil Trav. Chim. Pays-Bas **85** (1966) 952-965 e Zh. Org. Khim. **3** (1967) 1792-3 (CA **68** [1968] 12370), enquanto os dois intermediários para feromônios divulgados em Author's Certificate N° 232843 Theca (CA **106** [1984] 213632b) são purificados por destilação sob pressão reduzida a  $102-115^\circ\text{C}$  e  $118-125^\circ\text{C}$ , respectivamente.

Além disso, terbinafina em forma de base livre está em ebulição a  $140^\circ\text{C}$  a pressão de 0,3 mbar, e naquela temperatura, sua estabilidade térmica é limitada: logo, a seguinte decomposição pode ser observada (sob análise por cromatografia a gás; a área sobre o pico de um composto relativo à soma de todos os picos é nomeado % em área; no caso do isômero-Z, a % em área deve ser aproximadamente idêntica ao peso-%).

Tempo de Aquecimento (h)	Subproduto 1 (% em área)	Isômero-Z (% em área)	Isômero-E não-modificado (% em área)
0	0,09	0,25	97,6
7	0,57	0,34	96,6
23	0,92	0,45	94,7
32	1,20	0,52	92,0

Subproduto 1 = (metil)(naftalen-1-ilmetil)amina

Entretanto, o produto já solidifica abaixo de  $43^\circ\text{C}$ .

Alguém iria, logo, normalmente abster-se de efetuar operações

necessitando de aplicação substancial de calor quando trabalhar com um composto químico com tal estrutura incomum, particularmente quando isto é associado com uma estabilidade térmica, especialmente em operações de larga escala, como na produção industrial de um fármaco. Por exemplo, no exemplo 13 de Banyu EP 0 421302 A2 descrevendo uma preparação de terbinafina, a mistura bruta (base livre) obtida após reação é sujeita a purificação por cromatografia de sílica-gel.

Entretanto, descobriu-se que, contra-intuitivamente, a base de terbafinina pode ser submetida a destilação sem efeito particularmente desfavorável. Além disso, descobriu-se que tal destilação pode ser efetuada a temperatura elevada, por exemplo, até mesmo a temperatura significativamente maior que 100°C, por exemplo, de cerca de 110°C a cerca de 170°C, preferivelmente de cerca de 125°C a cerca de 165°C, especialmente cerca de 160°C, e sob pressão correspondentemente reduzida, por exemplo, 0,2 mbar a 160°C (temperatura de revestimento).

O rendimento alcançado por este normalmente é de cerca de 95% partindo do produto bruto.

A invenção acima é descrita e reivindicada na aplicação co-pendente PCT/EP2004/9587 (WO 2005/21483) e equivalentes deste, como um processo novo para a purificação de terbinafina incluindo sujeição a terbinafina bruta em forma de base livre a destilação e recuperação do produto resultante em base livre ou em forma de sal de adição ácido.

É enfatizado neste que o processo é particularmente útil para a separação de terbinafina de especialmente contaminantes de metal resultando de sua síntese química, por exemplo, de catálise, como cobre e/ou, em particular, contaminantes de paládio, particularmente para redução ou eliminação de contaminantes resultando de síntese de acordo com ou similarmente ao processo descrito em, por exemplo, Banyu EP 421302 e/ou Dipharma EP 1'236'709, por exemplo, por reação de (E)-N-(3-halo-2-propenil)-N-metil-N-(1-naftilmetil)amina (composto de fórmula IV de EP 421302 onde R<sup>11</sup> é metila, R<sup>21</sup> é 1-naftilmetila e W é halogênio, por exemplo, bromo, preferivelmente cloro), com 3,3-dimetil-1-butino (composto de fórmula V deste,

onde R<sup>7</sup> é terc-butila) na presença de um catalisador de cobre e/ou paládio para obter uma base de terbinafina. O catalisador é, por exemplo, iodeto de cobre(I), ou iodeto de cobre(I) junto com dicloreto de bis-(trifenilfosfina)paládio(II) ou tetrakis(trifenilfosfina)paládio, ou um outro catalisador contendo paládio-, cobre- ou paládio/cobre- selecionado daqueles divulgados em EP 421302 A2, por exemplo, na página 7, linha 54 a página 8, linha 18.

Aquele processo é efetuado por meios convencional, preferencialmente como um tão-chamado processo de destilação "gentil", por exemplo, como uma destilação em batelada, ou preferivelmente de maneira contínua ou semi-contínua, e especialmente como uma destilação de "caminho curto", onde a rota entre a manta de aquecimento e condensador seja curta, por exemplo, da ordem de 10 cm, minimizando, logo, o tempo durante o qual a terbinafina está a uma temperatura elevada, por exemplo, acima de 100°C.

O termo "destilação de caminho curto" deve ser entendido como uma destilação de alto vácuo para separar misturas de compostos orgânicos (ou de silício) que não tolerará aquecimento prolongado sem mudança estrutural ou decomposição excessiva. Ela utiliza o aquecimento de condensação como corpo primário para emissão de calor radiante à película de superfície do evaporador. A rota entre evaporador e condensador é desobstruída. Com baixo tempo de residência e menor temperaturas de destilação, o risco térmico ao material orgânico é grandemente reduzido.

O processo usando destilação de caminho curto pode ser efetuado ao longo das linhas como descrito no WO 2005/21483, por exemplo, usando uma armação conveniente como ilustrado na Figura, onde a destilação de caminho curto é preferida e permite menor tempo de aquecimento da mistura que não é intencionada a purificar, bem como processamento cíclico, com melhora correspondente do rendimento do produto purificado. Além disso, a espessura do material no evaporador é reduzida, permitindo temperatura de evaporação menor e tempo de residência menor. Separação muito eficiente de contaminantes é alcançada com este, sem necessidade de outras etapas de purificação como por cromatografia ou recristalização, ou u-

sando grandes quantidades de carvão.

Antes da presente invenção, entretanto, o potencial total da habilidade da base de terbinafina para suportar destilação à temperatura elevada sem, ou com apenas decomposição limitada, não tinha, entretanto, sido apreciado. Acredita-se que outros contaminantes não-metálicos, se presentes, em particular compostos orgânicos, como (metil)(naftalen-1-ilmetil)amina (subproduto 1); 2,2,7,7-tetrametilocta-3,5-diina (subproduto 2); e o isômero-Z de terbinafina, foram capazes de serem eliminadas por este apenas parcialmente ou não são eliminados, por exemplo, o subproduto 1 e o isômero-Z de terbafina.

Entretanto, investigação profunda e refinamento dos métodos usáveis para detecção de contaminantes, mostraram agora que, contra expectativas, além disso, compostos contaminantes orgânicos podem ser eliminados ou vastamente reduzidos usando o processo acima ou condições análogas àquelas.

Isto é muito surpreendente, sendo inesperado, das características físico-químicas da base de terbinafina e de tais contaminantes orgânicos, que um procedimento de destilação direto poderia separar largamente tais contaminantes do produto final farmacêutico.

Um procedimento conveniente está, logo, disponível agora para a preparação de terbinafina em uma escala larga, industrial, altamente purificada de contaminantes orgânicos.

“Terbinafina pura” em forma de base livre ou em forma de sal de adição ácido é definida aqui como contaminantes não-metálicos livres de terbinafina, por exemplo, incluindo menos que cerca de 2% p/p de material contaminante não-metálico, especialmente orgânico em sua totalidade. Pelo contrário, “terbinafina bruta” deve ser entendida como tendo cerca de 2% p/p ou mais, por exemplo, de cerca de 2% a cerca de 10%, especialmente de cerca de 2% a cerca de 5% p/p de tal material contaminante não-metálico em sua totalidade, e em conexão com a substância A (como definido de aqui em diante), cerca de 5 ppm ou mais, por exemplo, de cerca de 5 ppm a cerca de 200 ppm, especialmente de cerca de 5 ppm a cerca de 100 ppm de

substância A.

Em um aspecto, a invenção, logo, relaciona-se a um novo processo para a purificação de terbinafina de contaminantes não-metálicos que inclui sujeição de terbinafina bruta em forma de base livre à destilação sob  
5 condições resultando em redução substancial de níveis de contaminantes não-metálicos, e à recuperação da terbinafina pura resultante em forma de base livre ou em forma de sal de adição ácido, de aqui em diante, nomeado brevemente “método A”.

A detecção de contaminantes não-metálicos é preferivelmente  
10 efetuado usando um método analítico sensível a concentrações abaixo do limite de quantitação convencional de cerca de 0,05% p/p (500 ppm) geralmente alcançado com métodos de detecção convencional como cromatografia de líquido de alta pressão de fase reversa (RP-HPLC), preferivelmente reduzido a um limite de quantitação de cerca de 0,0001% (1 ppm), como RP-  
15 HPLC com detecção UV, como alcançado com aparelhos comercialmente disponíveis como HP 1110 (Agilent) e Alliance 2695 (Waters) e descrito no exemplo 4 aqui abaixo. Um resultado típico é, por exemplo, ilustrado no Cromatograma abaixo.

A produção em “larga escala”, ou em “escala industrial” de base  
20 de terbinafina purificada ou em sal de adição ácido significa aqui quantidades de pelo menos cerca de 5 kg, preferivelmente pelo menos cerca de 50 kg, especialmente pelo menos 200 kg, por exemplo, de cerca de 500 kg a cerca de 2 tons, mais preferivelmente de cerca de 600 kg a cerca de 900 kg, mais preferivelmente cerca de 800 kg a cerca de 900 kg, especialmente cer-  
25 ca de 850 kg de produto purificado em função de forma de base livre por batelada ou realização de destilação.

“Redução substancial de nível de contaminantes não-metálicos”  
deve ser entendido como resultante em uma concentração de material contaminante não-metálico, essencialmente orgânico, detectável de menos que  
30 cerca de 0,5% a cerca de 2% p/p em sua totalidade, especialmente menos que cerca de 0,5%, partindo de base de terbinafina bruta com nível inicial geral de material contaminante orgânico detectável de cerca de 2% a cerca

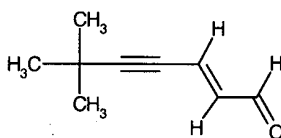
de 10% p/p em sua totalidade, como determinado por, por exemplo, RP-HPLC (cromatografia de líquido de alta pressão de fase reversa) com análise de detecção de UV.

5 Logo, partindo de um produto de terbinafina bruto incluindo, por exemplo, cerca de 60 a cerca de 80 ppm de substância A (como definido de aqui em diante), um produto purificado incluindo apenas cerca de 5 ppm de substância A pode ser obtida (ver exemplo 4), enquanto a quantidade total de outras impurezas detectadas é aproximadamente reduzida pela metade.

10 A destilação é preferivelmente efetuada a uma temperatura de cerca de 100°C a cerca de 170°C, por exemplo, de cerca de 110°C a cerca de 170°C, preferivelmente de cerca de 125°C a cerca de 165°C, especialmente cerca de 160°C (temperatura de revestimento), e sob pressão correspondentemente reduzida, por exemplo, cerca de 0,2 mbar a 160°C.

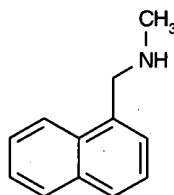
15 Tais outros contaminantes não-metálicos normalmente são compostos orgânicos, por exemplo, um ou mais dos seguintes compostos:

a)



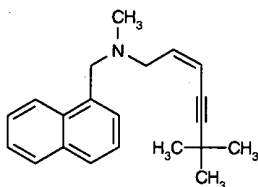
ou seja, 6,6-dimetil-2-hepten-4-inal;

b)



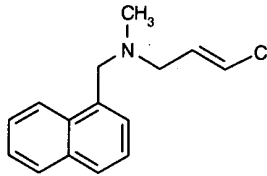
20 ou seja, (metil)(naftalen-1-ilmetil)amina; ou seja, N-metil-N-(1-naftilmetil)amina; ou seja, N-metil-1-naftalenometanamina (subproduto 1);

c)



ou seja, (Z)-N-(6,6-dimetil-2-hepten-4-inil)-N-metil-1-naftalenometanamina (= isômero-Z);

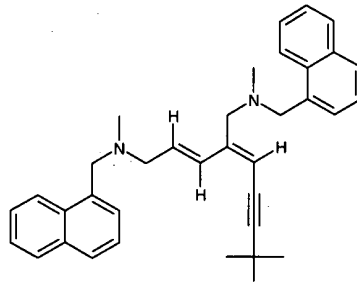
d)



ou seja, (E)-N-(3-cloro-2-propenil)-N-metil-1-naftilmetanamina; e,

5 em particular,

e)



ou seja, (E)-4-[4,4-dimetilpentin-(E)-ilideno]-N<sup>1</sup>,N<sup>5</sup>-dimetil-N<sup>1</sup>,N<sup>5</sup>-bisnaftalen-1-ilmetil-pent-2-em-1,5-diamina ou 2(E),4(Z)-N-(4-[(N'-metil-N'-naftilmetil)aminometil]-8,8-dimetil-2,4-nonadien-6-inil)-N-metil-1-  
10 naftilmetanamina (substância A).

A Substância A está presente em um contaminante não-metálico quando, por exemplo, o processo a) de EP 24587 é usado para a preparação de terbinafina, ou seja, N-metil-N-(1-naftilmetil)amina (composto de fórmula IV naquele) é reagido com 1-A-6,6-dimetil-2-hepten-4-ino (composto de  
15 fórmula V naquele onde A é o grupo de saída, especialmente bromo).

Terbinafina tem a configuração trans e é usualmente comercializada em composições farmacêuticas, como comprimidos, onde o ingrediente ativo está na forma de sal de cloridrato de adição ácido. A base livre deve, logo, ser convertida em um sal de adição ácido como o cloridrato e é conhecido de, por exemplo, patente CH N<sup>o</sup> 678527 que quando uma mistura bruta de base livre de terbinafina inclui quantidades significantes de, por exemplo,  
20 impureza de isômero cis, o isômero trans puro pode ser obtido por efetuar a

formação de sal com ácido, por exemplo, ácido clorídrico sob precipitação de sal simultânea. Preferivelmente, isto é efetuado na presença de um éster de ácido orgânico, como acetato de etila, ou uma mistura de um éster de um ácido orgânico como acetato de etila e outros solventes orgânicos, ou usando condições como descritas em, por exemplo, WO 01/28976, com ácido clorídrico em solução aquosa e um solvente orgânico como metil isobutil cetona.

Foi também descoberto que, surpreendentemente, tal formação de sal sob precipitação simultânea do isômero trans puro pode ser usada vantajosamente junto com o processo da invenção acima para remoção adicional de contaminantes não-metálicos como descrito acima, resultando na preparação de terbinafina excepcionalmente pura.

Quando partindo de base de terbinafina bruta com um nível inicial geral de material contaminante orgânico detectável de cerca de 2% a cerca de 10% p/p em totalidade, como determinado por, por exemplo, análise de RP-HPLC, tal terbinafina excepcionalmente pura tem um nível geral de material contaminante orgânico detectável de menos que 0,2% a cerca de 1% p/p em sua totalidade, como determinado por, por exemplo, RP-HPLC com detecção UV.

Logo, partindo de um produto bruto incluindo, por exemplo, cerca de 60 a cerca de 80 ppm de substância A, um produto excepcionalmente puro em forma de sal pode ser obtido após destilação e formação/precipitação de sal, incluindo uma quantidade de substância A abaixo do limite de detecção, ou seja, menor que cerca de 1 ppm (ver exemplo 5).

Para maiores detalhes, logo, destilação da base de terbinafina bruta pode ser vantajosamente combinada com formação de sal sob precipitação simultânea do isômero trans puro.

Em outro aspecto, a invenção, logo, inclui um processo para a purificação de terbinafina de contaminantes não-metálicos que inclui sujeição de terbinafina bruta em forma de base livre à destilação sob condições resultando em redução substancial de níveis de contaminantes não-metálicos, junto com formação de sal do produto resultante sob precipitação

simultânea do isômero trans puro, e recuperação da terbinafina excepcionalmente pura resultante em forma de base livre ou em forma de sal de adição ácido, de aqui em diante, nomeado brevemente "método B".

A formação de sal com precipitação é efetuada em uma etapa.

5 Um solvente apropriado é, por exemplo, um éster de um ácido orgânico, ou uma mistura de um éster de um ácido orgânico e outros solventes orgânicos. Um éster preferido de um ácido orgânico é, por exemplo, um éster C<sub>1-4</sub>alquila de ácido acético, como o éster de metila, etila, n-butila ou isobutila, especialmente acetato de etila.

10 Um outro solvente orgânico é, por exemplo, o álcool correspondente ao éster, por exemplo, etanol junto com acetato de etila, isopropanol junto com ácido acético isopropil éster, etc., especialmente etanol junto com acetato de etila.

15 Um outro solvente orgânico é, por exemplo, uma cetona alifática, preferivelmente metil isobutil cetona.

A temperatura é preferivelmente como convencional, preferivelmente de cerca de -25° a cerca de 100°, preferivelmente por volta da temperatura ambiente.

20 A formação de sal com precipitação simultânea é preferivelmente efetuada com ácidos minerais, preferivelmente ácido clorídrico, por exemplo, como gás ou em solução aquosa, por exemplo, quando o solvente é metil isobutil cetona, com cerca de 5% a cerca de 40% de ácido clorídrico aquoso, a pH 1-3 e a temperatura de cerca de 10° a cerca de 30°.

25 O produto de terbinafina resultante do método A ou método B, por exemplo, em forma de base livre ou em forma de sal de ácido hidrolórico, pode ser convertido em uma outra forma de adição ácido, por exemplo, um sal de maleato como o L-(-)-hidrogênio maleato, de maneira convencional e vice-versa.

30 Os métodos A e B podem ser efetuados usando grandes quantidades de base de terbinafina bruta, ou seja, em um ambiente industrial, por exemplo, na produção em larga escala como definido acima de base de terbinafina purificada e sais de adição ácido.

A invenção, logo, inclui também:

- método A ou B como definido acima que inclui destilação de caminho curto;
- método A ou B como definido acima onde destilação é efetuada a uma temperatura acima de 100°C e sob pressão reduzida;
- método A ou B como definido acima onde a terbinafina bruta é preparada usando um catalisador contendo cobre e/ou paládio;
- método A ou B como definido acima onde a terbinafina bruta é preparada usando reação de N-metil-N-(1-naftilmetil)amina com um composto 1-A-6,6-dimetil-2-hepten-4-ino onde A é o grupo de saída, especialmente com 1-bromo-6,6-dimetil-2-hepten-4-ino;
- método A ou B como definido acima pelo menos 5 kg de produto puro em forma de base livre é preparado por batelada ou realização de destilação, preferivelmente pelo menos 50 kg, especialmente pelo menos 200 kg;
- método A ou B como definido acima onde a terbinafina bruta é preparada usando reação de (E)-N-(3-halo-2-propenil)-N-metil-N-(1-naftilmetil)amina com 3,3-dimetil-1-butino na presença de um catalisador de paládio e/ou cobre;
- terbinafina em forma de sal livre ou em forma de sal de adição ácido purificado para remover contaminantes não-metálicos;
- terbinafina pura em forma de sal livre ou em forma de sal de adição ácido incluindo de menos de cerca de 0,2% a cerca de 1% p/p de material contaminante orgânico em sua totalidade;
- terbinafina pura em forma de sal livre ou em forma de sal de adição ácido incluindo cerca de 1 ppm ou menos de substância A;
- terbinafina pura em forma de sal livre ou em forma de sal de adição ácido quando preparada pelo método A ou B como definido acima;
- método A ou B como definido acima onde a terbinafina bruta inclui mais de cerca de 5 ppm de contaminante não-metálico selecionado de um ou mais de um composto como definido sob a), b), c), d) e/ou e) (substância A) acima;

- método A ou B como definido acima onde a terbinafina bruta inclui mais de cerca de 5 ppm de composto como definido sob e) acima (substância A);

5 - método A como definido acima onde a terbinafina bruta inclui mais que cerca de 5 ppm de substância A e a terbinafina purificada inclui menos de cerca de 5 ppm de substância A;

10 - método B como definido acima onde a terbinafina bruta inclui contaminantes não-metálicos; por exemplo, mais de cerca de 5 ppm de um contaminante não-metálico selecionado de um ou mais de 5 ppm de substância A acima; por exemplo, onde a base de terbinafina bruta inclui mais que cerca de 5 ppm de substância A e a terbinafina excepcionalmente pura inclui menos que cerca de 1 ppm de substância A;

- método A ou B como definido acima para a preparação de terbinafina pura;

15 - uso do método A ou B como definido acima para a preparação de terbinafina pura incluindo menos que cerca de 1 ppm de substância A;

- terbinafina em forma de sal livre ou em forma de sal de adição ácido quando preparada pelo método A ou B como definido acima;

20 - terbinafina pura em forma de sal livre ou em forma de sal de adição ácido contendo menos de 5 ppm de substância A quando preparada pelo método A como definido acima; ou contendo menos que cerca de 1 ppm de substância A quando preparada pelo método B como definida acima;

25 - composição farmacêutica incluindo terbinafina pura em forma de sal livre ou em forma de sal de adição ácido junto com um ou mais veículos ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis, quando preparada pelo método A ou B como definido acima;

- método de produção de terbinafina pura, por exemplo, com menos de 1 ppm de substância A, incluindo que o nível de substância A presente em uma amostra bruta de terbinafina esteja sendo reduzida;

30 - método de remoção de substância A de terbinafina que inclui destilação de terbinafina em forma de base livre;

- método de monitoramento do nível de contaminantes não-

metálicos como substância A quando usando o método A como definido acima, incluindo remoção de uma amostra de base de terbinafina bruta antes da destilação e uma amostra de base de terbinafina bruta após a destilação, e avaliação do nível de contaminante não-metálico, como de substância A, neste;

5 - método de monitoramento do nível de contaminantes não-metálicos como substância A quando usando o método B como definido acima, incluindo remoção de uma amostra de base de terbinafina bruta após destilação, uma amostra de base de terbinafina após destilação, e uma amostra de sal de terbinafina após formação/precipitação de sal, e exame do nível de contaminante não-metálico, como de substância A, neste.

Explicação da Figura (1/2):

1. Fluxo que sai do destilado
2. Conexão à bomba de vácuo
- 15 3. Fluxo que entra de calor
4. Condensador
5. Espaço sob pressão reduzida
6. Limpadores em forma de rolos (distribuem o produto bruto homogeneamente para formar uma película)
- 20 7. Revestimento de aquecimento
8. Líquido selante, ingestor
9. Extremidade do aparelho
10. Entrada de produto bruto
11. Saída para calor do meio
- 25 12. Saída de resíduos
13. Entrada de água de resfriamento
14. Saída de água de resfriamento

Explicação do Cromatograma (2/2):

- I = Cromatograma em branco (solvente)
- 30 II = Solução de Referência 3 (1 ppm de substância A)
- III = Solução de teste (terbinafina pura, nenhuma quantidade de substância A detectada)

IV = Solução "SST" (terbinafina pura, pregada com 5 ppm de substância A)

V = Solução de referência 2 (100 ppm de substância A)

1 = Terbinafina de substância de fármaco

5 2 = RS (ou seja, substância relacionada com terbinafina): substância A

WVL = comprimento de onda 280 nm

abscissa: min (minutos)

ordenada: mAU = unidades de absorção  $\times 10^{-3}$

10 (ver também exemplo 4)

Os seguintes exemplos ilustram a invenção. Todas as temperaturas estão em graus centígrados ( $^{\circ}\text{C}$ ). 1000 mbar = 750,06 mmHg. Os exemplos 2, 4 e 5 ilustram resultados positivos obtidos (o exemplo 3 não é informativo já que diz respeito a níveis de contaminantes não-metálicos); o exemplo 1 e o exemplo Comparativo são para referência (negativa).

15 Exemplo 1: Destilação em batelada (método A; escala de laboratório) (negativo com respeito ao subproduto 1)

20 100g de base de terbinafina bruta contendo 0,3 % em área de (metil)(naftalen-1-ilmetil)amina (subproduto 1) são misturados com 20 g de óleo de amendoim e a mistura é aquecida a  $142^{\circ}$  à pressão de 0,3 mbar (temperatura de revestimento  $190^{\circ}\text{C}$ ). Após 2 horas, 96,4 g de base de terbinafina purificada como um destilado amarelado e 21,4 g de um resíduo marrom escuro são obtidos. Devido ao impacto térmico durante a destilação em batelada (2 horas a  $142^{\circ}\text{C}$ ), o destilado continha cerca de 1 % em área

25 de (metil)(naftalen-1-ilmetil)amina (subproduto 1) como determinado por cromatografia a gás (condições experimentais: como para o exemplo 2).

30 Para produção em larga escala, o tempo de destilação e o impacto térmico seria consideravelmente maior. Como consequência, uma concentração significativamente maior do subproduto 1 pode ser esperada a menos que o tempo de destilação seja mantido curto, como com, por exemplo, destilação de "caminho curto".

A base de terbinafina bruta usada como um material inicial é

preparada, por exemplo, por reação de (E)-N-(3-cloro-2-propenil)-N-metil-1-naftilmetanamina e 3,3-dimetil-1-butino em n-butilamina e água na presença de quantidades catalíticas de iodeto de cobre (I) e dicloreto de bis-(trifenilfosina)paládio (II) ao longo das linhas como descrito no exemplo 13 de EP 421302 A2, mas sem submissão do produto resultante à cromatografia de sílica-gel.

Exemplo 2: Destilação de caminho curto (método A; escala de laboratório) (indeciso com respeito ao subproduto 1 e ao isômero-Z; positivo com respeito ao subproduto 2)

10 Em um evaporador de película fina comercial (de Leybold-Heraeus GmbH, Hanau, Alemanha: diâmetro do tambor aquecido 7 cm; comprimento 25 cm; dedo de resfrição a 50°C; pressão 0,2 mbar; rotor Teflon® a 450 rpm) 179 g de base de terbinafina bruta (preparada, por exemplo, como descrito no exemplo 1 acima) são misturados com 8,9 g de óleo de amendoim e a mistura foi aquecida a 50°C. Após a evacuação de todo o sistema para 0,2 mbar, a destilação se iniciou por despejo lento da mistura em uma zona de alta temperatura (temperatura de revestimento 160°C) onde a base de terbinafina é aquecida ao ponto de ebulição por apenas alguns segundos. Após 2 horas, 171g (95%) de base de terbinafina pura como um 15 destilado amarelo são obtidos, que está contaminado com 1 ppm de paládio e menos que 1 ppm de cobre. A pureza química do destilado é de 98,6% p/p de base de terbinafina (ou seja, isômero-E) como determinado por cromatografia a gás (coluna HP-1; ligado com metil siloxano; comprimento 30 m; espessura da película 2,65 µm; diâmetro interno de coluna 0,53 mm; temperatura de detector de ionização de chama (FID) de 300°C; temperatura de injetor 250°C; gradiente de temperatura 50°C a 270°C; taxa de aquecimento 20°C/min). Adicionalmente, 10,5 g do resíduo de destilação e 0,4 g de um 20 sublimado oleoso foram obtidos. O sublimado consiste principalmente de 2,2,7,7-tetrametilocta-3,5-diino (subproduto 2).

30 A pureza geral da base de terbinafina como determinado por cromatografia a gás é como se segue:

	Antes da destilação (produto bruto)	Após a destilação (produto puro)
Subproduto 1 (% em área)	0,1	0,1
Subproduto 2 (% em área)	0,7	0,2
Isômero-Z (% em área)	0,3	0,3
Isômero-E (% em peso)	95,6	98,6
Pd (ppm)	177	1
Cu (ppm)	19	<1

**Exemplo 3: Destilação de caminho curto (método A, escala industrial) (positivo com respeito a contaminantes metálicos; não-informativo com respeito a contaminantes não-metálicos)**

A destilação de terbinafina bruta é realizada em um aparelho de destilação de vácuo fino (UIC GmbH KD 150) usando destilação de caminho curto com dois evaporadores em série. Nestes, o material é alimentado constantemente e distribuído pela superfície interna de um evaporador orientado verticalmente. Enquanto o líquido flui para baixo, um sistema limpador em forma de rolos axialmente disposto distribui esse líquido como uma camada fina que é constantemente misturada (ver figura). Este método de destilação gentil reduz, logo, tanto a temperatura de evaporação máxima quanto o tempo de residência a alta temperatura.

Os valores de temperatura iniciais são tipicamente estabelecidos como se segue:

- limite interno do tanque de alimentação: 70°C;
- limite interno do recebedor de produto: 80°C; limite de revestimento do tanque de resíduo: 80°C;
- limites internos maiores e menores de evaporadores 1 e 2: 100°C;
- limite de revestimento dos evaporadores 1 e 2: 160°C.

Após o controle de todo o aparato com fim de esvaziá-lo e limpá-lo, o vácuo máximo de ambos evaporadores que pode ser alcançado pelas bombas de difusão é checado:

- antes e depois do evaporador 1:  $1,6 \times 10^{-1}$  mbar
- antes do evaporador 2:  $2,6 \times 10^{-2}$  mbar

- depois do evaporador 2:  $4,7 \times 10^{-3}$  mbar

Uma mistura de 872.5 kg de base de terbinafina bruta (preparada analogamente como descrito no exemplo 1 acima) e 120 kg de óleo de amendoim são então transferidos ao tanque de alimentação. O óleo de amendoim garantirá que não se desenvolverão crostas dentro dos evaporadores. O local de resfriamento é preenchido com uma mistura de 20 a 30 kg de gelo seco e cerca de 30 L de etanol (94%), e os valores de temperatura são ajustados como se segue:

- revestimento do receptor de resíduo: 40°C;
- 10 - revestimento do evaporador 1: 120°C;
- condensador do evaporador 1: 50°C;
- revestimento do evaporador 2: 155°C;
- condensador do evaporador 2: 45°C.

A temperatura interna do receptor principal é ajustada para 15 50°C, enquanto ponto de derretimento do produto é de cerca de 42°C.

Quando todas as temperaturas forem alcançadas, o produto bruto é alimentado ao evaporador 1 com um fluxo de cerca de 1,5 l/min. O destilado (resto de solventes) de evaporador 1 podem ser coletado e medido, já que seu volume é pequeno. O resíduo do evaporador 1 é transferido ao evaporador 2 para destilar a base bruta, que é coletada no receptor principal aquecido (1,4 l/min) como um líquido amarelo.

Quando toda a mistura bruta for destilada (por volta de 11 h) o resíduo do evaporador 2 é transferido ao tanque de alimentação e destilado mais uma vez. Logo, a temperatura de revestimento do evaporador 1 é reduzida a 110°C e a temperatura de revestimento do evaporador 2 é reduzida a 140°C.

Após a destilação do resíduo estiver completa (cerca de 2 h), o novo resíduo passará por um ciclo através dos evaporadores até que o fluxo do produto tenha alcançado cerca de 0,2 l/h. Antes que a ciclização possa iniciar, a temperatura de revestimento do evaporador 1 é reduzido a 100°C e a temperatura do condensador do evaporador 2 é aumentada a 60°C. Durante a ciclização, o destilado recebido torna-se mais escuro.

No fim da destilação, (em geral, cerca de 22.5 h) a aparato é liberado com nitrogênio. O produto do recebedor principal é preenchido a cerca de 50°C em tambores. Uma amostra é retirada e os tambores são pesados. A pureza química da base livre é de 97% p/p ou maior (aqui foi de 5 98.4%) como determinado por cromatografia a gás. O produto final pesava 856.1 kg. A quantidade de cobre e/ou paládio que restou era muito pequena e indetectável (menor que 1 ppm).

O resíduo restante (cerca de 120 kg de óleo de amendoim; aqui foi de 128 kg), o destilado de evaporador 1 e os condensados dos locais de 10 resfriamento são combinados e incinerados. Após cinco a seis bateladas, uma limpeza do aparato é efetuada.

Exemplo Comparativo: Purificação de Carvão (escala de laboratório) (negativo com respeito a contaminantes metálicos e não-metálicos)

A 404 g de uma solução de terbinafina bruta em ciclohexano 15 (preparado analogamente como descrito no exemplo 1 acima de 100 g de (E)-N-(3-cloro-2-propenil)-N-metil-1-naftaleno-metanamina) são adicionadas 10 g de carvão ativado (Norit Supra<sup>®</sup>). A mistura é agitada por 17 horas a 20-25°C e então filtrada. Após evaporação do solvente à pressão reduzida, 110,5 g (89%) de base de terbinafina são obtidos, que estão contaminadas 20 com 14 ppm de paládio. A pureza química do resíduo oleoso é de 95%, como determinado por cromatografia a gás (condições experimentais: como as do exemplo 2).

Exemplo 4: Destilação de caminho curto e RP-HPLC com detecção UV (método A, escala industrial) (positiva com respeito a contaminantes não- 25 metálicos, em particular substância A)

Uma quantidade industrial (872,5 kg) de base de terbinafina bruta de duas bateladas contendo 80 ppm (na outra batelada: respectivamente 62 ppm) de substância A (como determinado de uma amostra de terbinafina bruta por RP-HPLC com detecção UV) e 2,45% p/p de outros contaminantes 30 não-metálicos detectáveis em sua totalidade (na outra batelada: respectivamente 2,40%) é sujeita a destilação de caminho curto (ambas as bateladas combinadas) como descrito no exemplo 3 acima, e uma amostra de base de

terbinafina bruta é retirada do destilado e submetida novamente a análise de RP-HPLC. Descobriu-se que aquela amostra ainda continha ainda apenas 5 ppm de substância A e 1,14% p/p de outros contaminantes não-metálicos detectáveis em sua totalidade.

5 RP-HPLC com detecção UV foi efetuada como se segue:

Reagentes:

- Acetonitrila: por exemplo, LiChrosolv® (Merck);
- água: por exemplo, LiChrosolv® (Merck);
- trietilamina: por exemplo, puriss p.a. (Fluka);
- 10 - solvente: acetonitrila ou acetonitrila/água 8:2 (v/v);
- substância A para comparação (por exemplo, de cerca de 11 mg isolados por cromatografia de sílica-gel como um subproduto de síntese de terbinafina de acordo com o processo a) de EP 24587, com confirmação espectroscópica de sua estrutura química).

15 Aparelho: HP 1100 (Agilent), Alliance 2695 (Waters)

Coluna: XTerra RP18, tamanho de partícula 3,5 µm, comprimento 150 mm, diâmetro interno 3,0 mm

Condições cromatográficas:

- Fase móvel: A: água/trietilamina (1000:1) (v/v);
- 20 B: acetonitrila/trietilamina (1000:1) (v/v);
- gradiente:

Tempo (min)	Fase A (%)	Fase B (%)
0	43	57
8	33	67
12	5	95
13	5	95
13.1	33	57
16	33	57
próxima injeção		

- taxa de fluxo: 1,0 mL/min
- detecção de comprimento: absorção UV a 280 nm
- temperatura: 52°C
- 25 - volume de injeção: 20 µL de soluções de referência e de teste

- tempo de operação: 16 minutos
- concentração de amostra: 40 mg/mL

O sistema é apropriadamente calibrado com soluções de referência para:

- 5                   - Repetibilidade (solução de referência 2, contendo 100 ppm de substância A, preparada por diluição de 2,0 mL de solução de referência 1 com solvente a 20,0 mL; solução de referência 1, contendo 1000 ppm de substância A, é obtida por pesagem de cerca de 2 mg de substância A com uma precisão de  $\pm 0,001$  mg em um balão volumétrico de 50 mL, dissolven-
- 10                   do em solvente e diluindo este a 50 mL);

- limite de relatório (solução de referência 3, contendo 1 ppm de substância A, preparado por diluição de 2,0 mL de solução de referência 2 com solvente a 20,0 mL e diluição de uma alíquota de 2,0 mL daquela solução com solvente a 20,0 mL); e

- 15                   - seletividade (solução "SST", preparada por pesagem de cerca de 200 mg substância teste com uma precisão de  $\pm 0,1$  mg em um balão volumétrico de 5,0 mL, adição de 250  $\mu$ L de solução de referência 2 e diluição a volume com solvente: contém 100% da substância de fármaco, pregada ("spiked") com 5 ppm de substância A).

- 20                   O solvente sozinho é também usado para um cromatograma em branco. 2 soluções de teste são preparadas por pesagem de cerca de 200 mg de substância de teste com uma precisão de  $\pm 0,1$  mg em 5,0 mL de um balão volumétrico, e dissolução deste, e diluição ao volume, com solvente.

É preferido o uso de balões e recipientes de vidro de âmbar.

- 25                   As áreas de pico para substância A no cromatograma da solução de teste e da solução de referência 2 são determinadas.

A computação é efetuada como se segue (picos abaixo do limite de relatório de 1 ppm são desprezados):

30                   
$$\text{ppm RS} = \frac{PA_T \times m_R \times C_R \times f \times 10000}{PA_{R2} \times m_T}$$

onde

RS = substância relacionada à terbinafina, por exemplo, subs-

tância A

$pA_T$  = área de pico de RS na solução de teste

$pA_{R2}$  = área de pico de RS na solução de referência 2

$m_R$  = massa de RS na solução de referência 1 (mg)

5  $m_T$  = massa de substância de teste na solução de teste (mg)

$C_R$  = conteúdo de RS em porcentagem usado para soluções de referências

$f = 0,01$  = fator de diluição

10000 = fator de conversão para ppm

10 Os resultados de uma operação típica são estabelecidos no Cromatograma anexado (WVL = comprimento de onda 280 nm; abscissa: minutos; ordenada = mAU = unidades de absorção  $\times 10^{-3}$ ). Os tempos de retenção relativos para a base de terbinafina de substância de fármaco e substância A são, respectivamente, 1.00 e cerca de 1.73.

15 Outras impurezas não-metálicas podem ser detectadas usando condições similares, por exemplo, uma coluna de fase reversa Hipersil ODS de tamanho de partícula 5  $\mu\text{m}$ , com fase móvel A de água contendo 0,1% de trietilamina (v/v), fase B de metanol contendo 0,1% de trietilamina (v/v), solvente metanol ou metanol/água 80:20 (v/v) e de concentração 0,5 mg/mL, à temperatura de coluna de 40°C.

20 Exemplo 5: Destilação de caminho curto seguido de formação de sal com precipitação (método A e método B, escala industrial) (positivo com respeito em particular à substância A)

a) Destilação (método A):

25 Base bruta de terbinafina é submetida a destilação de caminho curta como descrita no exemplo 4 acima. A base de terbinafina resultada purificada incluindo 5 ppm de substância A como determinada por análise de RP-HPLC com detecção UV é então sujeito à formação de sal com precipitação.

30 b) Formação de sal adicional com precipitação de isômero trans (método B):

Ao produto de sal da etapa a) é adicionado acetato de etila e

aquela mistura é agitada a 20°C até a dissolução completa, a solução resultante é filtrada (2 µm) e a pressão é reduzida a 0,5 bar a uma temperatura de 20°C. Gás de ácido clorídrico é então introduzido a 20°C a 25°C. A suspensão resultante é agitada por 4 a 15 horas a 20°C, centrifugada, o produto obtido é lavado com acetato de etila, centrifugado a 1000 rpm, e o produto resultante é seco. Cloridrato de terbinafina bruta é obtido. Uma amostra é tomada e sujeita à análise de RP-HPLC. Descobriu-se conter menos de 1 ppm de substância A.

## REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a purificação de terbinafina de contaminantes não-metálicos que inclui sujeição de terbinafina bruta em forma de base livre a destilação sob condições resultando em redução substancial do nível de contaminantes não-metálicos, e recuperação de terbinafina pura resultante em forma de base livre ou em forma de sal de adição ácido (método A).

2. Processo para a purificação de terbinafina de contaminantes não-metálicos que inclui sujeição de terbinafina bruta em forma de base livre a destilação sob condições resultando em redução substancial do nível de contaminantes não-metálicos, junto com formação de sal do produto resultante sob precipitação simultânea do isômero trans puro, e recuperação de terbinafina pura resultante em forma de base livre ou em forma de sal de adição ácido (método B).

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, que inclui destilação de caminho curto.

4. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a destilação é efetuada a uma temperatura acima de 100°C e sob pressão reduzida.

5. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a terbinafina bruta é preparada usando reação de N-metil-N-(1-naftilmetil)amina com um composto 1-A-6,6-dimetil-2-hepten-4-ino onde A é o grupo de saída, especialmente bromo.

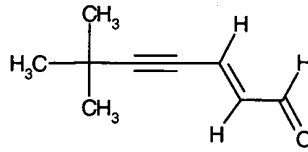
6. Terbinafina em forma de base livre ou em forma de sal de adição ácido purificada para remover contaminantes não-metálicos.

7. Terbinafina pura de acordo com a reivindicação 6, incluindo de menos de cerca de 0,2% a cerca de 1% p/p de contaminantes orgânicos em sua totalidade.

8. Terbinafina pura de acordo com a reivindicação 7, que inclui 1 ppm ou menos de substância A.

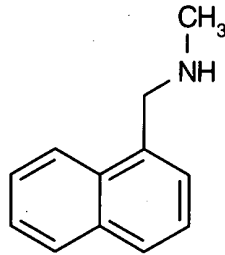
9. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a terbinafina bruta inclui mais que cerca de 5 ppm de contaminante não-metálico selecionado de um ou mais de um composto

a)



ou seja, 6,6-dimetil-2-hepten-4-inal;

b)

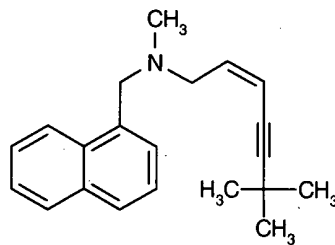


ou seja, (metil)(naftalen-1-ilmetil)amina =

N-metil-N-(1-naftilmetil)amina =

N-metil-1-naftalenometanamina (subproduto 1);

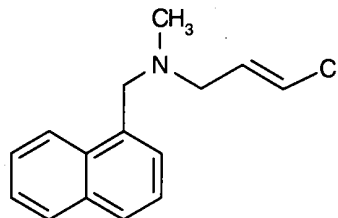
c)



ou seja, (Z)-N-(6,6-dimetil-2-hepten-4-inil)-N-metil-1-naftalenometanamina (= isômero-Z);

10

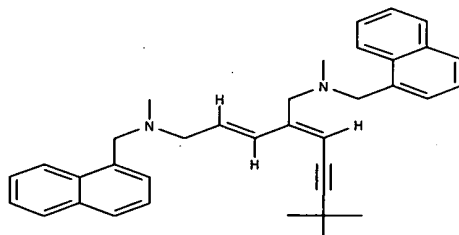
d)



ou seja, (E)-N-(3-cloro-2-propenil)-N-metil-1-naftilmetanamina;

e/ou

e)



(substância A)

10. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a terbinafina bruta inclui mais de cerca de 5 ppm de substância A e a terbinafina pura  
5 inclui menos de cerca de 5 ppm de substância A.

11. Processo de acordo com a reivindicação 2, em que a terbinafina bruta inclui mais que cerca de 5 ppm de substância A e a terbinafina excepcionalmente pura inclui menos que cerca de 1 ppm de substância A.

12. Uso de um processo como definido na reivindicação 1 ou 2  
10 para a preparação de terbinafina pura.

13. Uso de um processo de acordo com a reivindicação 12, para a preparação de terbinafina pura incluindo menos de cerca de 1 ppm de substância A.

14. Terbinafina em forma de base livre ou em forma de sal de  
15 adição ácido quando preparado por um processo como definido na reivindicação 1 ou 2.

15. Terbinafina pura de acordo com a reivindicação 14, contendo menos de cerca de 5 ppm de substância A quando preparada por um processo de acordo com a reivindicação 1, ou contendo menos de cerca de 1  
20 ppm de substância A quando preparada por um processo como definido na reivindicação 2.

16. Composição farmacêutica incluindo terbinafina pura em forma de base livre ou em forma de adição ácido junto com um ou mais veículos ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis, quando preparados por um  
25 processo como definido na reivindicação 1 ou 2.

17. Método de produção de terbinafina pura com menos de cerca de 1 ppm de substância A, incluindo que o nível de substância A presente

em uma amostra bruta de terbinafina esteja sendo reduzida.

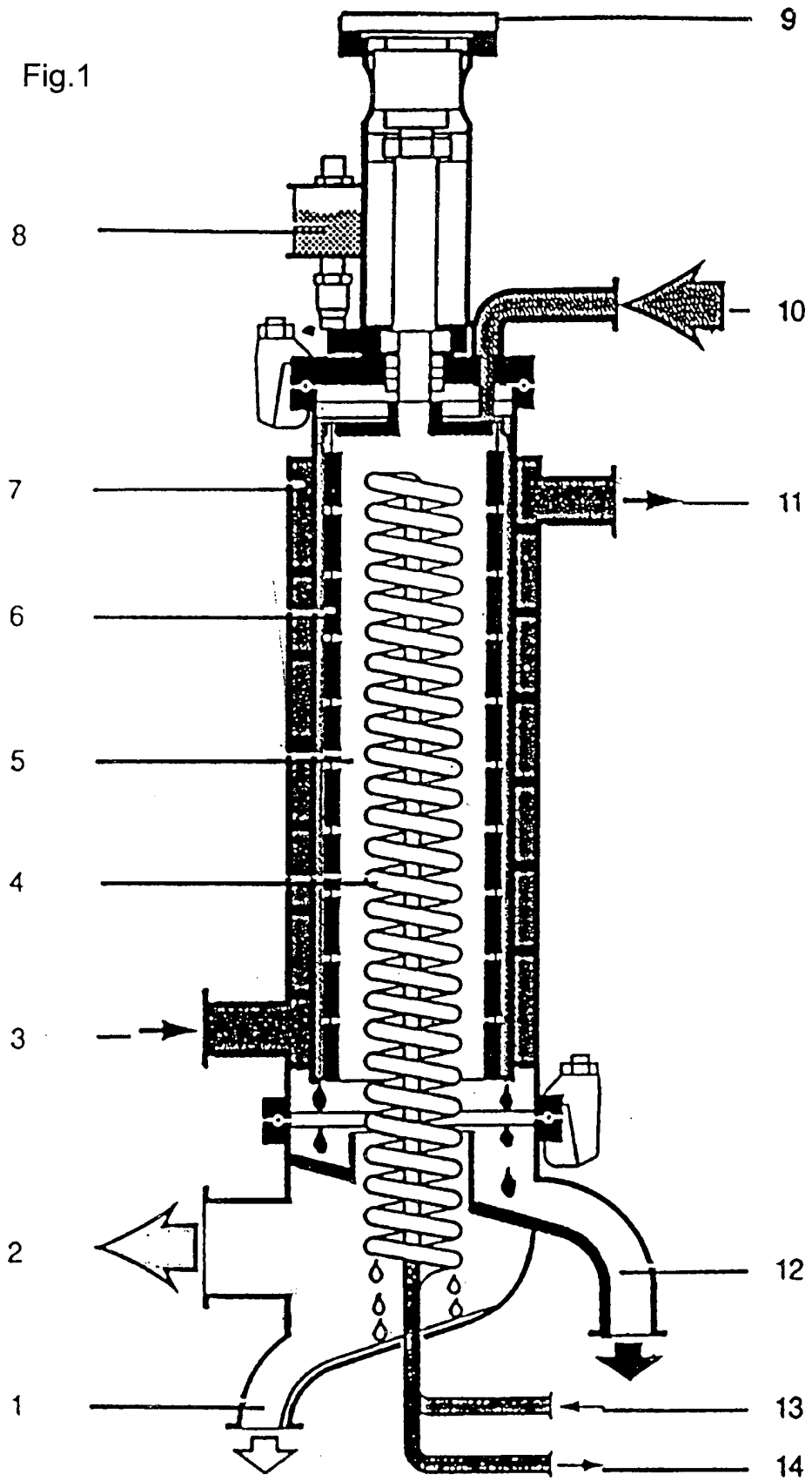
18. Método de remoção de substância A de terbinafina que inclui destilação de terbinafina em forma de base livre.

5 19. Método de monitorar o nível de contaminantes não-metálicos como substância A quando usando um processo como definido na reivindicação 1, incluindo remoção de uma amostra de base de terbinafina bruta antes da destilação e uma amostra de base de terbinafina bruta após a destilação, e avaliação do nível de contaminante não-metálico como substância A neste.

10 20. Método de monitorar o nível de contaminantes não-metálicos como substância A quando usando um processo como definido na reivindicação 2, incluindo remoção de uma amostra de base de terbinafina bruta antes da destilação, uma amostra de base de terbinafina bruta após a destilação, e uma amostra de sal de terbinafina após formação/precipitação, e  
15 avaliação do nível de contaminante não-metálico como substância A neste.

1/2

Fig.1



Cromatograma

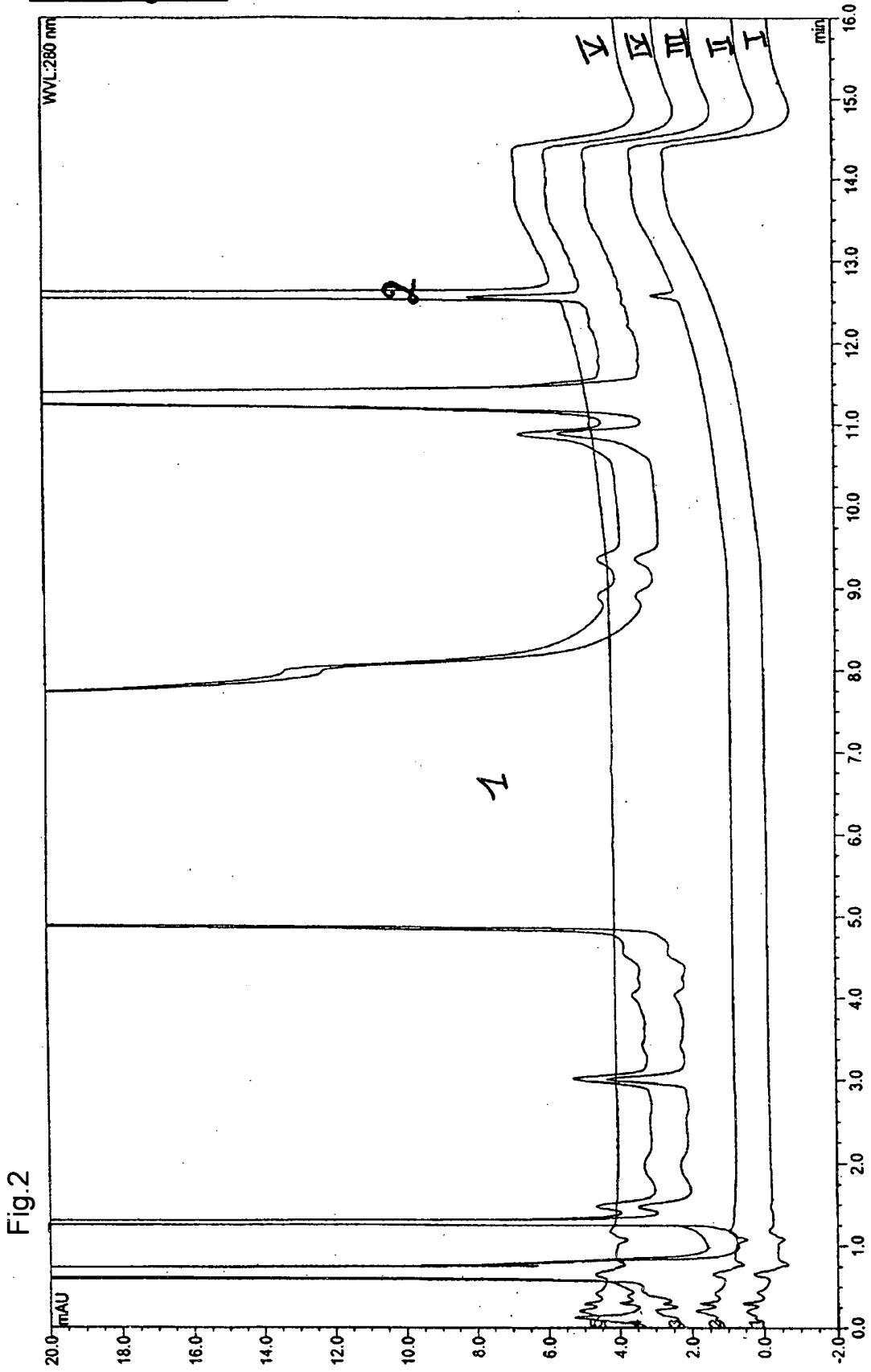
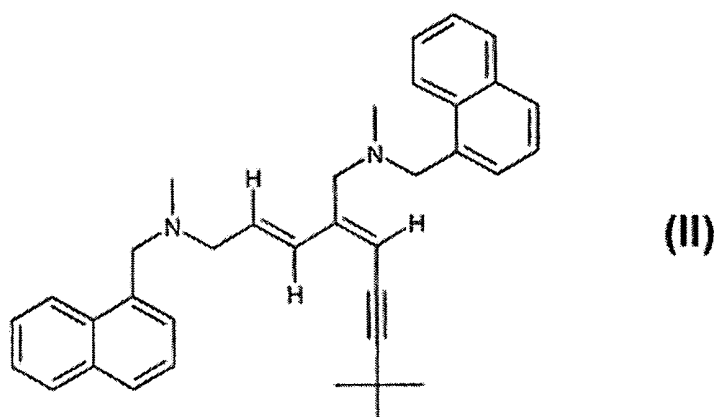
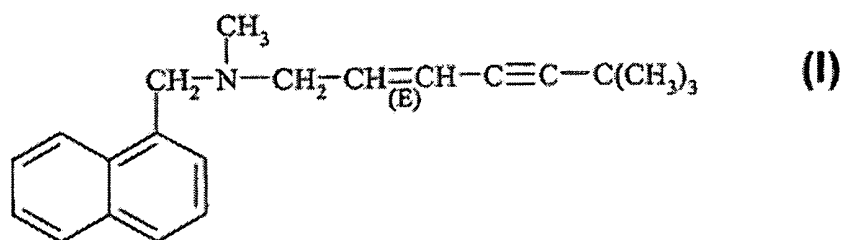


Fig.2

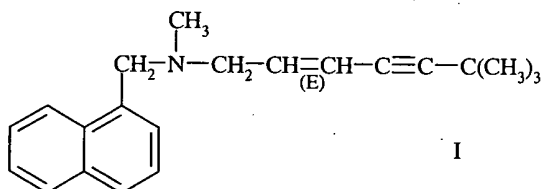
PI 0608368-4



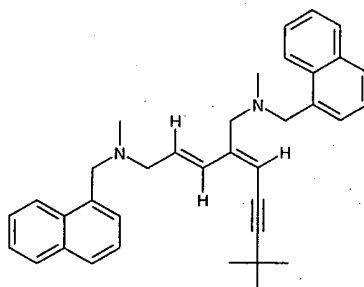
**RESUMO**

Patente da Invenção: "**PROCESSO DE PURIFICAÇÃO**".

Processo para a purificação de contaminantes não-metálicos da terbinafina farmacêutica de alilamina de fórmula (I)



- 5 em forma de base livre ou em forma de sal de adição ácido, por destilação de base de terbinafina bruta, preferivelmente por destilação de caminho curto, por exemplo, a uma temperatura acima de 100°C e pressão reduzida, por exemplo, 0,2 mbar (método A), opcionalmente junto com formação de sal do produto resultante sob precipitação simultânea do isômero trans puro (méto-
- 10 do B), e recuperação do produto puro em forma de base livre ou em forma de sal de adição ácido. A detecção de contaminantes não-metálicos como substância A de fórmula (II)



é preferivelmente efetuada por análise de RP-HPLC com detecção UV.