



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

(21) **PI 0702852-0 A2**

(22) Data de Depósito: 27/03/2007  
(43) Data da Publicação: 07/08/2012  
(RPI 2170)



(51) *Int.Cl.:*  
C07C 209/50  
C07C 209/84  
C07C 233/06  
C07C 211/38  
A61K 31/13  
A61P 25/00

(54) **Título:** PROCESSOS PARA PREPARAÇÃO DE ÁCIDO HIDROCLORÍDRICO DE MEMANTINE SUBSTANCIALMENTE LIVRE DE IMPUREZAS, PARA DETERMINAR O GRAU DE PUREZA DO MESMO E PARA FABRICAÇÃO DE PRODUTO FARMACÊUTICO DERIVADO; SEUS COMPOSTOS E COMPONENTES

(57) **Resumo:** A presente invenção inclui processos para reparar cloridrato de memantine e seus derivados, substancialmente livres de impurezas.

(30) **Prioridade Unionista:** 27/03/2006 US 60/786,609

(73) **Titular(es):** TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTDA

(72) **Inventor(es):** DAVERIO, PAOLA, VAILATI, ALESSANDRA, VALERIANO MERLI

(74) **Procurador(es):** Mirian Oliveira da Rocha Pitta

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007007678 de 27/03/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/126886de 08/11/2007

**PROCESSOS PARA PREPARAR CLORIDRATO DE MEMANTINE, SUBSTANCIALMENTE LIVRE DE IMPUREZAS E PARA DETERMINAR A QUANTIDADE DE IMPUREZA DO MESMO**

REFERÊNCIAS CRUZADAS

5 Este pedido reivindica o benefício do pedido Provisório No. 60/786,609, depositado nos U.S. em 27 de março de 2006, cujo conteúdo está incorporado a este por referência.

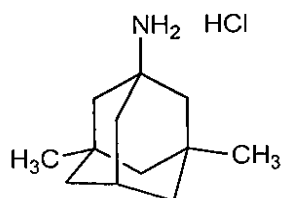
CAMPO DA INVENÇÃO

10 A presente invenção inclui o processo para preparação cloridrato de memantine e seus derivados, substancialmente livres de impurezas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

15 O cloridrato de memantine, 1-amino-3,5- cloridrato de dimetil adamantino faz parte do pequeno grupo de drogas conhecidas como Antivirais Tricíclicos (TAVs), e fornece boa e persistente ativação dos receptores de N-metila-d-aspartato (NMDA) do sistema nervoso central, por isto podendo ser usados no tratamento das doenças de Parkinson e Alzheimer. A estrutura química do cloridrato de memantine é ilustrada abaixo.

20



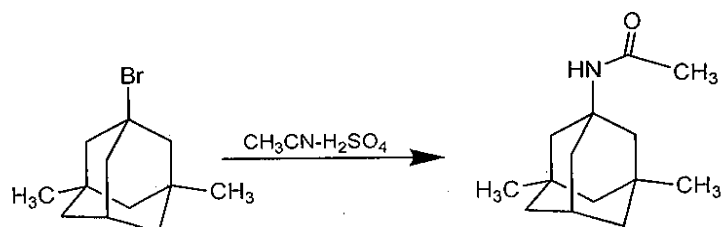
Fórmula:  $C_{12}H_{22}ClN$

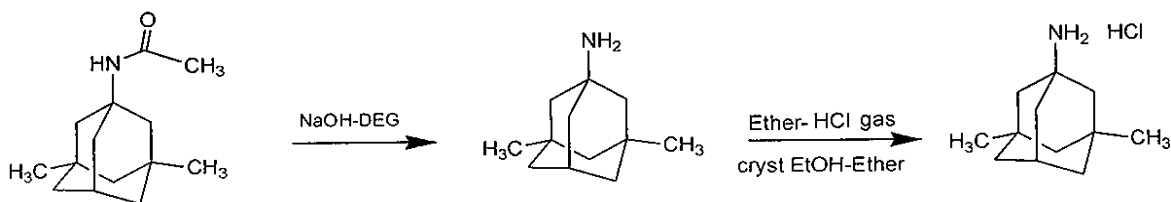
Peso Molecular: 215,81

25

A Patente U.S. No. 3,391,142 ("patente 142") descreve a síntese do cloridrato de memantine e seus precursores, 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino, de acordo com o seguinte esquema:

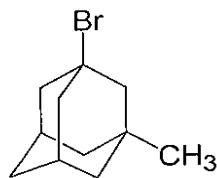
30



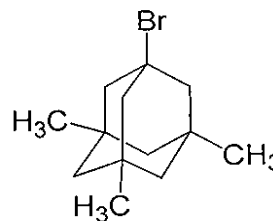


Na primeira reação, o 1-bromo-3,5-dimetil adamantino reage com 17 moles de acetonitrila e 35 moles de ácido sulfúrico à temperatura ambiente para obter um produto bruto intermediário com rendimento de 100 %. O produto intermediário submetido à hidrólise alcalina com hidróxido de sódio em glicol dietileno por refluxo, a uma temperatura maior que 190°C por seis horas. O produto hidrolisado é diluído com água, e, após várias extrações de benzeno, sendo a base livre de memantine recuperada por destilação por solvente. A base livre de memantine é então diluída com éter, e a adição do gás cloreto de hidrogênio produz cloridrato de memantine. O produto bruto é então cristalizado por uma mistura de etanol e éter.

A patente 142 também descreve o composto: 1-bromo-3,5,7-trimetil adamantino (Br-TMAD) e 1-bromo-3-metil adamantino (Br-MMAD).



Br-MMAD



Br-TMAD

A Patente U.S. No. 5,061,703 também descreve os compostos: 1-amino-3,5,7-trimetil adamantino cloridrato (Me-MMN\*HCl) e 1-amino-3-metil adamantino cloridrato (DesMe-MMN\*HCl).

Como alguns compostos sintéticos, o sal de cloridrato de memantine pode conter compostos estranhos ou impurezas oriundas de várias fontes. Eles podem ser produtos que não iniciam reação, produtos da reação, produtos de reações colaterais, ou produtos degradados. Impurezas no sal de cloridrato de memantine ou qualquer ingrediente farmacêutico ativo (API) são indesejados e,

em casos extremos, podem ser até prejudiciais para o paciente que está sendo tratado com uma dosagem de fórmula que contenha o API.

5 Isto é também conhecido pelos estudiosos que as impurezas no API podem surgir de sua própria degradação, decorrente da estabilidade do API puro durante armazenagem, bem como do processo de fabricação, incluindo a síntese química. As impurezas de processo envolvem materiais que não iniciam a reação, derivados químicos das impurezas contidas no material de partida, produtos sintéticos, e produtos degradados.

10 Adicionalmente à estabilidade, que é um fator da vida útil do API ainda na prateleira, a pureza do API produzido no processo de fabricação comercial é claramente a condição necessária para comercialização. Impurezas introduzidas durante o processo de fabricação comercial precisam ser limitadas a quantidades muito pequenas, e preferencialmente devem estar substancialmente ausentes. Por exemplo, as normas e orientações para  
15 fabricação do API, emitido pela Conferência Internacional sobre Requerimentos de Harmonização Técnica para Registros para Uso Humano - ("ICH") Q7A requer que impurezas no processo sejam mantidas abaixo do limite estabelecido na especificação de qualidade do material bruto, controlando-se parâmetros de processo, tais como: temperatura, pressão, tempo e razões  
20 estequiométricas, e incluindo passos de purificação, tais como: cristalização, destilação e extração líquido-líquido, no processo de fabricação.

A mistura produzida na reação química é raramente um composto simples com suficiente pureza para ser aceito no padrão farmacêutico. Produtos colaterais e produtos secundários da reação e reagentes  
25 suplementares usados na reação, em muitos casos, também estarão presentes na mistura produzida. Em determinado estágio durante o processamento do API, o cloridrato de memantine, precisa ter a pureza analisada, tipicamente, por análise HPLC, TLC ou GC, para determinar se está adequado para continuar o processo e, finalmente, para uso em produtos farmacêuticos. O API não  
30 necessita ser absolutamente puro, já que a absoluta pureza é um ideal teórico e tipicamente inalcançável. Antes, padrão de pureza é estabelecido com a intenção de assegurar que um API seja tão livre de impurezas quanto possível,

e, deste modo, ser tão seguro quanto possível para uso clínico. Como discutido acima, nos Estados Unidos, como as Normas da Administração de Alimentos e Drogas recomendam que a quantidade de algumas impurezas seja limitada em menos de 0,1 %.

5           Genericamente, produtos colaterais, produtos secundários, e reagentes  
suplementares (coletivamente “impurezas”) são identificados  
espectroscopicamente e/ou por outro processo físico, e então associado com  
uma posição de pico, em um cromatograma, ou um ponto numa placa TLC  
(Strobel p. 953, Strobel, H.A; Heineman, W.R., Chemical Instrumentation, A  
10 Systematic Approach, 3rd ed. (Wiley & Sons: New York 1989)). Depois disto, a  
impureza pode ser identificada, isto é, por suas relativas posições no  
cromatograma, onde a posição no cromatograma é convencionalmente medida  
em minutos entre injeção da amostra na coluna e a eluição de um componente  
particular através do detector. A posição relativa na cromatograma é conhecida  
15 como “tempo de retenção”.

O tempo de retenção pode variar em torno de um valor médio baseado  
tanto na condição da instrumentação, bem como em decorrência de muitos  
outros fatores. Para reduzir o efeito que cada variação exerce sobre a  
possibilidade de acurada identificação de cada impureza, profissionais usam  
20 “tempo de retenção relativo” (“RRT”) para identificar impurezas. (Strobel p.  
922). O RRT da impureza é seu tempo de retenção dividido pelo tempo de  
retenção da marca de referência. Isto pode ser vantajoso para selecionar  
outros componentes além do API que é acrescido, ou já se encontra presente,  
na mistura, em quantidade suficientemente grande para serem detectados e  
suficientemente pequena para não saturarem a coluna, e para o uso destes  
25 componentes como marca de referência para determinação do RRT.

Os conhecedores na área de pesquisa e desenvolvimento para a  
fabricação de drogas entendem que componentes de relativo estado de pureza  
podem ser usadas como um “padrão de referência”. O padrão de referência é  
30 similar para a marca de referência, que é usado só para análise qualitativa,  
mas é também usado para quantificar a quantidade do componente do padrão  
de referência na mistura desconhecida. O padrão de referência é um “padrão

externo”, quando a solução da concentração conhecida do padrão de referência e uma mistura desconhecida são analisadas usando a mesma técnica. (Strobel p. 924, Snyder p. 549, Snyder, L.R.; Kirkland, J.J. Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2nd ed. (John Wiley & Sons: New York 1979)). A quantidade do componente na mistura pode ser determinada por comparação da magnitude da resposta do detector. Ver também Patente U.S. No. 6,333,198, incorporada neste documento por referência.

10 O padrão de referência pode também ser usado para quantificar a quantidade de mais outro componente na mistura se um “fator resposta”, que compensa por diferença na sensibilidade do detector para os dois compostos, foi predeterminado. (Strobel p. 894). Com este propósito, o padrão de referência é adicionado diretamente na mistura, e é conhecido como um “padrão interno”. (Strobel p. 925, Snyder p. 552).

15 O padrão de referência pode servir como um padrão interno quando, sem adição deliberada do padrão de referência, uma mistura desconhecida contém uma quantidade detectável do componente padrão de referência usando-se a técnica conhecida como “adição padrão.”

20 Na “técnica de adição padrão”, pelo menos, duas amostras são preparadas pela adição de quantidades, no primeiro caso – conhecida, e, no segundo, diferente, do padrão interno. (Strobel pp. 391-393, Snyder pp. 571, 572). A proporção da resposta do detector conforme padrão de referência presente na mistura sem adição pode ser determinada por representação gráfica da resposta do detector em comparação à quantidade do padrão de referência para cada uma das amostras, e extrapolando a marca para concentração zero do padrão de referência. (See, e.g., Strobel, Fig. 11,4 p. 25 392). A resposta do detector no GC ou HPLC (ex. detectores UV ou detectores de índices refrativos) pode ser e tipicamente é diferente para cada componente eludido da coluna do GC ou HPLC. Fatores de resposta, como sabido, apontam para estas diferenças no sinal de resposta do detector para 30 compostos diferentes eludidos na coluna.

Como é conhecido por estas experiências na matéria, o gerenciamento de impuros processos é grandemente aumentada por entendimento de suas

estruturas químicas e vias sintéticas e por identificar os parâmetros que influenciam a quantidade de impurezas no produto final.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

5        Numa concretização da presente invenção é apresentado o processo de  
preparação cloridrato de memantine tendo menos de cerca de 0,15% de uma  
ou ambas das Ac-NH-TMAD e Ac-NH –MMAD compreendendo a medida da  
quantidade de pelo menos um ou ambos de N-acetil-1-amino-3,5,7-trimetil  
adamantino (Ac-NH-TMAD) e N-acetil-1-amino-3-metil adamantino (Ac-NH–  
MMAD) em uma porção de 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino, selecionando a  
10        porção de 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino tendo menos de cerca de 0,15%  
de um ou ambos do Ac-NH-TMAD ou Ac-NH –MMAD e convertendo a  
selecionada porção do 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino para cloridrato de  
memantine, contendo menos de cerca de 0,15% de pelo menos um dos  
DesMe-MMN HCl ou MeMMN HCl.

15        Noutra concretização, a presente invenção apresenta um processo para  
preparar cloridrato de memantine contendo menos de cerca de 0,15% de pelo  
menos um dos DesMe-MMN HCl ou MeMMN HCl compreendendo a medição  
da quantidade de um ou ambos de 1-bromo-3,5,7-trimetil adamantino (Br-  
TMAD) ou 1-bromo-3-metil adamantino (Br-MMAD) na porção do 1-bromo-3,5-  
20        dimetil adamantino, selecionada uma porção tendo uma ou ambas menos de  
cerca de 0,15% de Br-TMAD ou menos de cerca de 0,20% por área de Br-  
MMAD e convertendo a porção de 1-bromo-3,5-dimetil adamantino para  
cloridrato de memantine contendo menos de cerca de 0,15% de pelo menos  
um dos DesMe-MMN HCl e MeMMN HCl.

25        Noutra concretização ainda, a presente invenção apresenta um process  
para reduzir a quantidade de impurezas presentes no cloridrato de memantine  
compreendendo a medida da quantidade de pelo menos um ou ambos do 1-  
bromo-3,5,7-trimetil adamantino (Br-TMAD) e 1-bromo-3-metil adamantino (Br-  
MMAD) na porção de 1-bromo-3,5-dimetil adamantino, selecionando uma  
30        porção tendo pelo menos cerca de 0,15% Br-TMAD ou menor que cerca de  
0,20% em área do Br-MMAD como medido por cromatografia a gás, e  
convertendo a porção de 1-bromo-3,5-dimetil adamantino para 1-acetamido-

3,5-dimetil adamantino; medindo uma quantidade de pelo menos um de N-acetil-1-amino-3,5,7-trimetil adamantino (Ac-NH-TMAD) e N-acetil-1-amino-3-metil adamantino (Ac-NH-MMAD) na porção de 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino, selecionando a porção de 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino tendo menos de cerca de 0,15% em área por cromatografia a gás de pelo menos um dos Ac-NH-TMAD e Ac-NH-MMAD e convertendo a porção selecionada de 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino em cloridrato de memantine contendo menos de cerca de 0,15% de pelo menos um dos DesMe-MMN HCl e MeMMN HCl.

10           Noutra concretização a presente invenção provê um N-acetil-1-amino-3,5,7-trimetil adamantino (Ac-NH-TMAD) isolado.

          Noutra concretização a presente invenção provê um N-acetil-1-amino-3-metil adamantino (Ac-NH-MMAD) isolado.

          Noutra concretização a presente invenção provê um processo para determinar a quantidade de impureza na amostra de N-acetil-1-amino-3,5-dimetil adamantino (Ac-NH-DMAD), compreendendo a medição por cromatografia da área inferior ao pico que corresponde, pelo menos, a um dos N-acetil-1-amino-3,5,7-trimetil adamantino (Ac-NH-TMAD) e N-acetil-1-amino-3-metil adamantino (Ac-NH-MMAD) no padrão de referência comparando uma conhecida quantidade de um ou ambos Ac-NH-TMAD e Ac-NH-MMAD; medindo por cromatografia a área abaixo do pico corresponde para Ac-NH-TMAD ou Ac-NH-MMAD na amostra contendo Ac-NH-DMAD e pelo menos um dos Ac-NH-TMAD ou Ac-NH-MMAD; e determinando a quantidade de pelo menos um dos Ac-NH-TMAD e Ac-NH-MMAD na amostra por comparação a área do padrão de referência com esta da amostra de teste.

          Noutra concretização, ainda, a presente invenção provê um processo para identificar a impureza na amostra de Ac-NH-DMAD compreendendo o provimento da marca de referência da amostra do Ac-NH-TMAD ou Ac-NH-MMAD, ou duas amostra de cada; determinada por cromatografia o tempo de retenção relativo (RRT) correspondente para pelo menos um dos Ac-NH-TMAD ou Ac-NH-MMAD na amostra compeendida por Ac-NH-DMAD, e Ac-NH-TMAD ou Ac-NH-MMAD; e determinando o tempo de retenção relativo

(RRT) de Ac-NH-TMAD ou Ac-NH-MMAD na amostra por comparação do tempo de retenção relativo (RRT) da marca de referência para o tempo de retenção relativo (RRT) da amostra.

5       Noutra concretização a presente invenção apresenta o processo para preparar a farmacêutica composição compreendendo cloridrato de memantine  
 tendo pelo menos cerca de 0,15% de um ou ambos Me-MMN\*HCl ou DesMe-MMN\*HCl, compreendendo a obtenção de uma ou mais porções do  
 componente cloridrato de memantine, medindo-se o nível de qualquer um dos  
 Me-MMN\*HCl e DesMe-MMN\*HCl em cada uma das amostras, selecionando-  
 10       se a porção do cloridrato de memantine contendo menos de cerca de 0,15% de um ou ambos Me-MMN\*HCl ou DesMe-MMN\*HCl, basedando-se na medição de amostras da porções; e preparando-se da porção selecionada uma composição farmacêutica compreendendo cloridrato de memantine e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

#### 15       DESCRIÇÃO SUMÁRIA DAS FIGURAS

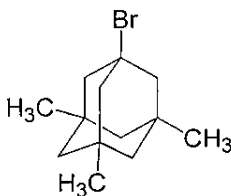
A Figura 1 ilustra um Cromatograma Típico (GC) das impurezas do cloridrato de memantine.

A Figura 2 ilustra um Cromatograma Típico (GC) das impurezas do 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino.

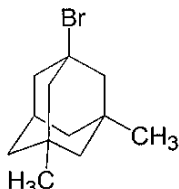
20       A Figura 3 ilustra um Cromatograma Típico (GC) das impurezas do 1-bromo-3,5-dimetil adamantino.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

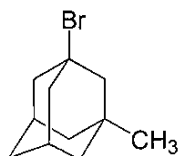
Como usado neste documento o termo "Br-TMAD" refere 1-bromo-3,5,7-trimetil adamantino, tendo a seguinte estrutura:



Como usado neste documento o termo "Br-DMAD" refere-se para 1-bromo-3,5-dimetil adamantino, tendo a seguinte estrutura:

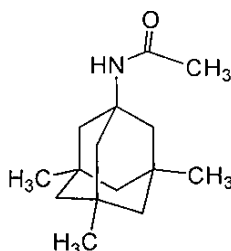


Como usado neste documento o termo "Br-MMAD" refere-se 1-bromo-3-metil adamantino, tendo a seguinte estrutura:



5

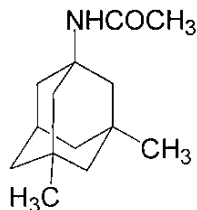
Como usado neste documento o termo "Ac-NH-TMAD" refere-se 1-acetamido-3,5,7-trimetil adamantino, tendo a seguinte estrutura:



10

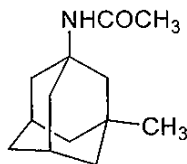
Como usado neste documento o termo "Ac-NH -DMAD" refere-se 1-acetamido -3,5-dimetil adamantino, tendo a seguinte estrutura:

15



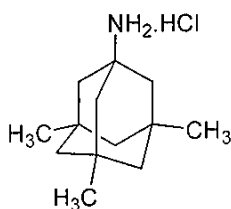
20

Como usado neste documento o termo "Ac-NH -MMAD" refere-se 1-acetamido -3-metil adamantino, tendo a seguinte estrutura:



Como usado neste documento o termo "Me-MMN\*HCl" refere-se 1-amino-3,5,7-trimetil adamantino cloridrato, tendo a seguinte estrutura:

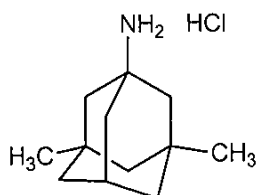
5



10

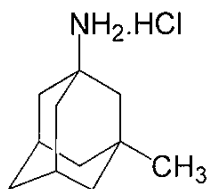
Como usado neste documento o termo "MMN\*HCl" refere-se 1-amino-3,5-dimetil adamantino cloridrato, tendo a seguinte estrutura:

15



20

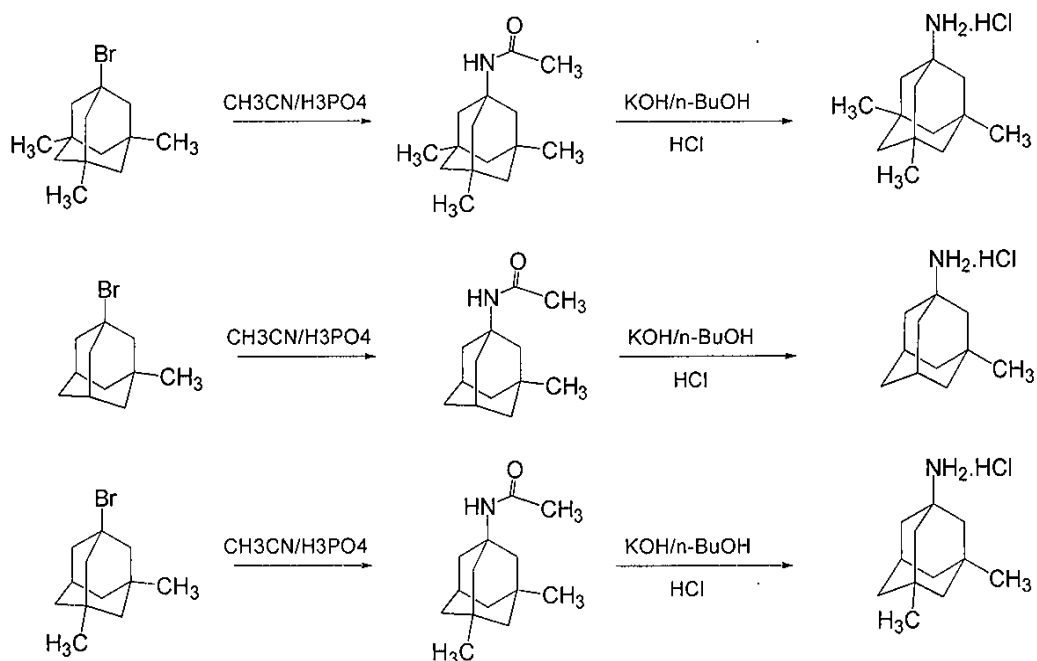
Como usado neste documento o termo "DesMe-MMN\*HCl" refere-se 1-amino-3-metil adamantino cloridrato, tendo a seguinte estrutura:



Constatou-se também que durante a síntese do cloridrato de memantine, (tal como o processo descrito no documento U.S. aplicação No. 11/330,681 e PCT Publication No. WO2006076562) são produzidas duas impurezas, isto é, o cloridrato de 1-amino-3,5,7-trimetil adamantino (Me-MMN\*HCl) e o cloridrato de 1-amino-3-metil adamantino (DesMe-MMN\*HCl). Favoravelmente, verificou-se que estas duas impurezas permanecem em porção inalterada depois da cristalização do sal de cloridrato do éter- etanol.

30

Constatou-se também que as duas impurezas encontradas no cloridrato de memantine se originam das correspondentes impurezas no material inicial Br-DMAD como descrito pelo seguinte esquema:



Felizmente achou-se que a relativa quantidade de cada impureza no produto final depende só da relativa quantidade do Br-TMAD e do Br-MMAD no

5 Br-DMAD que é o material de partida, como exemplificado na tabela seguinte:

Tabela 1:

Componente	Conteúdo da Impureza (por % área GC)	
	Br-MMAD	Br-TMAD
Br-DMAD material cru	0,06%	0,04%
	Ac-NH-MMAD	Ac-NH-TMAD
Ac-NH-DMAD material cru	0,06%	0,03%
Fator de Purificação do Br-DMAD para Ac-NH-DMAD	1	1,33
	DesMe-MMN	Me-MMN
MMN.HCl	0,04%	0,05%
Fator de Purificação do Ac-NH-DMAD para MMN.HCl sólido final	1,5	0,6

Fator de Purificação do Br-DMAD para MMN*HCl sólido final	1,5	0,80
---	-----	------

5 As Tabelas 2 e 3 descrevem o perfil das impurezas e o fator de purificação total (razão de impurezas em cada amostra) testado por Cromatografia a Gás (GC), quando partindo do Br-DMAD com diferentes teores de pureza:

Tabela 2:

Componente	Teor de Impureza (por % área GC)	
	Br-MMAD	Br-TMAD
Br-DMAD material cru	1,47%	0,16%
	Ac-NH-MMAD	Ac-NH-TMAD
Ac-NH-DMAD sólido final	1,38%	0,14%
Fator de Purificação do Br-DMAD para Ac-NH-DMAD	1,065	1,14
	DesMe-MMN	Me-MMN
MMN*HCl sólido final	1,01%	0,16%
Fator de Purificação do Ac-NH-DMAD para MMN.HCl sólido final	1,37	0,875
Fator de Purificação do Br-DMAD para MMN*HCl sólido final	1,45	1,00

Tabela 3:

Componente	Teor de Impureza (por% área GC)	
	Br-MMAD	Br-TMAD
Br-DMAD material cru	0,11%	0,28%
	Ac-NH-MMAD	Ac-NH-TMAD

Ac-NH-DMAD sólido final	0,14%	0,26%
Fator de Purificação do Br-DMAD para Ac-NH-DMAD	0,78	1,07
	DesMe-MMN	Me-MMN
MMN*HCl sólido final	0,10%	0,25%
Fator de Purificação do Ac-NH-DMAD para MMN.HCl sólido final	1,4	1,04
Fator de Purificação do Br-DMAD para MMN*HCl sólido final	1,1	1,12

De acordo com os dados na Tabelas acima, o teor de impureza no MMN\*HCl é diretamente conectado com o das impurezas no material inicial (Br-DMAD). Esta correlação pode ser usada para quantificar e reduzir a quantidade de impurezas no produto final. A redução levemente visível da impureza é observada no passo de conversão do acetil memantine para memantine. De outra maneira, a quantidade relativa de impureza permanece substancialmente a mesma depois de cada passo.

10

Tabela 4:

Componente	Teor de Impureza (por % área GC)	
	DesMe-MMN	MeMMN
MMN*HCl produto final	< 0,15%	< 0,15%
	Ac-NH-MMAD	Ac-NH-TMAD
Ac-NH-DMAD	< 0,15%	< 0,15%
	Br-MMAD	Br-TMAD
Br-DMAD	≤ 0,20%	≤ 0,15%

5 Numa dada concretização, a presente invenção provê o processo para preparar cloridrato de memantine com menos de cerca de 0,15% área por GC do DesMe-MMN HCl e/ou MeMMN HCl por quantidade medida do Ac-NH-TMAD e/ou Ac-NH-MMAD nas porções do 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino, selecionando-se a porção do 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino tendo menos de cerca de 0,15% em área por GC do Ac-NH-TMAD e/ou Ac-NH-MMAD e cloridrato de memantine sintetizado com a porção selecionada para obter cloridrato de memantine com menos de cerca de 0,15% em área por GC do DesMe-MMN HCL e/ou MeMMN HCl.

10 Em outra concretização, em vez de selecionar a porção do 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino, a porção do 1-bromo-3,5-dimetil adamantino é selecionada. Adequadamente em uma concretização a presente invenção prover o processo para redução da quantidade de impureza presente no cloridrato de memantine por medida da quantidade do Br-TMAD e/ou Br-MMAD nas porções do 1-bromo-3,5-dimetil adamantino, porções selecionadas tem  
15 menos de cerca de 0,15% de Br-TMAD e/ou menos de cerca de 0,20% de Br-MMAD em área por GC e cloridrato de memantine sintetizado com a porção selecionada para obter cloridrato de memantine com menos de cerca de 0,15% de DesMe-MMN e/ou MeMMN.

20 As duas concretização acima podem ser combinadas. É possível selecionar primeiramente uma porção do 1-bromo-3,5-dimetil adamantino, sintetizar 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino, e então selecionada a porção do 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino como descrito acima para sintetizar cloridrato de memantine.

25 A presente invenção prevê isolar o Ac-NH-TMAD e o Ac-NH-MMAD. Preferencialmente, estes compostos são substancialmente livres do 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino e um do outro. Preferencialmente, cada um destes compostos existe na porção tendo menos de cerca de 1,0% por GC do 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino. Mais preferencialmente, cada um desses  
30 dois compostos isolados contém menos de cerca de 1,0% por GC um do outro. Esses compostos podem ser usados como padrão de referência para caracterizar e quantificar outros compostos, particularmente Ac-NH-MMAD. A

figura 2 ilustra o desejável para estes dois compostos como padrão de referência. Não obstante estruturas muito similares, o pico para estes dois compostos são separados e diferentes do Ac-NH-DMAD. O pico para estes compostos é presente em cada lado do Ac-NH-DMAD no cromatograma, permitindo uma das ordinárias experiências da matéria para identificar o RRT para Ac-NH-DMAD com facilidade na área pequena da cromatograma. Os picos para estes dois compostos são muito menores que para Ac-NH-DMAD, permitindo, além disso, melhor quantificação de outras impurezas que existem em pequena quantidade.

Conseqüentemente, em uma concretização, a presente invenção provê um processo de identificação da impureza na amostra de Ac-NH-DMAD incluindo prover a marca de referência da amostra do Ac-NH-TMAD ou Ac-NH-MMAD, ou duas separadas marcas de referência para cada uma das amostras; determinando-se por cromatografia o tempo de retenção relativo (RRT) correspondente do Ac-NH-TMAD ou do Ac-NH-MMAD, na amostra incluindo Ac-NH-DMAD e Ac-NH-TMAD ou Ac-NH-MMAD; e determinando o tempo de retenção relativo (RRT) do Ac-NH-TMAD ou do Ac-NH-MMAD, na amostra por comparação o tempo de retenção relativo (RRT) da marca de referência para o tempo de retenção relativo (RRT) da amostra. Preferencialmente Cromatografia a Gás é usada.

Adequadamente em outra concretização a presente invenção prover um processo de determinar a quantidade de impureza na amostra do Ac-NH-DMAD incluindo medida por cromatografia a área abaixo do pico correspondente do Ac-NH-TMAD e/ou do Ac-NH-MMAD no padrão de referência incluindo a quantidade conhecida do Ac-NH-TMAD e/ou do Ac-NH-MMAD; medida por cromatografia a área sobre pico corresponde para um ou ambos do Ac-NH-TMAD ou Ac-NH-MMAD na amostra incluindo Ac-NH-DMAD e Ac-NH-TMAD e/ou Ac-NH-MMAD; e determina a quantidade do Ac-NH-TMAD e/ou do Ac-NH-MMAD na amostra por comparação a área do padrão de referência com aquela da amostra de teste. Preferencialmente Cromatografia a Gás é usada.

A síntese do 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino e memantine HC pode usar procedimento de acordo com processos conhecidos na matéria tais como aqueles descritos na publicação do processo WO2006/076562, incorporada neste documento por referência.

5           Pelo exemplo, 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino é sintetizado por combinação de 1-bromo-3,5-dimetil adamantino na acetonitrila com ácido fosfórico. A mistura da resultante reação pode ser aquecida para completar a reação. Tal aquecimento pode ser realizado a cerca de 60°C aproximadamente à temperatura de refluxo do solvente. O N-butanol aquoso é então  
10 acrescentado na mistura da reação, seguido da adição de uma base adequada tal como hidróxido de potássio e/ou de sódio, ou carbonato ou bicarbonato e/ou TEA. A fase orgânica resultante é então separada, seu pH ajustado, preferencialmente para cerca de 5 a 7, e então concentrado 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino pode então ser cristalizado dissolvendo a fase orgânica  
15 concentrada na acetona, metanol, etanol e IPA e acrescentando água para precipitar os cristais.

O processo sintético acima pode ser usado para sintetizar e cristalizar o Ac-NH-TMAD e o Ac-NH-MMAD iniciando-se com o Br-MMAD ou o Br-TMAD.

20           Para preparar cloridrato de memantine, o 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino pode então ser combinado com n-butanol, pentanol, etileno glicol e uma base tal qual o hidróxido de sódio ou de potássio, e aquecido para acelerar a hidrólise do grupo acetil. O aquecimento pode ser realizado aproximadamente a 128-132°C. A solução resultante pode então ser resfriada para aproximadamente 45-50°C e além disto acrescentada a água para formar  
25 um sistema bifásico. A fase orgânica é então separada e seu pH pode ser ajustado, para aproximadamente 10,5-11 por adição de um ácido, preferencialmente HCl. A fase orgânica pode ser lavada com água. HCl é então acrescentado à fase orgânica para obter a solução. Para cristalizar o cloridrato de memantine, a fase orgânica pode ser concentrada para obter um resíduo,  
30 que acrescentado ao etil acetato, acetona e butilacetato, e então resfriado, preferencialmente à temperatura de cerca de  $0 \pm 5^\circ\text{C}$  para obter cloridrato de

memantine. O cloridrato de memantine pode ser seca por aquecimento à temperatura de  $55 \pm 5^\circ\text{C}$ .

5 O processo sintético acima pode ser utilizado para sintetizar e cristalizar DesMe-MMN HCl e MeMMN HCl iniciando se com o Ac-NH-TMAD e o Ac-NH-MMAD.

10 Preferencialmente, a metodologia GC usada com qualquer das experiências acima com relação aos Ac-NH-DMAD, Ac-NH-TMAD e Ac-NH-MMAD envolve combinar a amostra de Ac-NH-DMAD com metanol, para obter a solução; injetando a solução dentro de uma coluna de 30 m x 0,32mm x 0,50 $\mu\text{m}$  de RTX-35 (ou similar), eluindo a amostra da coluna por cerca de 25 minutos usando nitrogênio como condutor do gás, e medindo o Ac-NH-TMAD ou o Ac-NH-MMAD contido na relevante amostra com o Detector Incandescente de Ionização (FID).

15 Preferencialmente, a metodologia GC usada com qualquer das experiências acima com relação aos Br-TMAD, Br-MMAD e Br-DMAD inclui o passo de combinar a amostra de Br-DMAD com cloreto de metileno para obter a solução; injetando a solução dentro da coluna cromatografia a gás 30 m x 0,32mm x 0,50 $\mu\text{m}$  RTX-35 (ou similar); eludindo a amostra da coluna por cerca de 25 minutos usando nitrogênio para carregar o gás, e medindo o Br-TMAD ou o Br-MMAD contido na relevante amostra com o Detector Incandescente de Ionização (FID).

25 As composições farmacêuticas da presente invenção contêm cloridrato de memantine como pelo menos um excipiente aceitável farmacologicamente. Estas composições farmacêuticas são preparadas por combinação de cloridrato de memantine preparada pelos processos da presente invenção como um excipiente. O cloridrato de memantine contém pelo menos cerca de 0,15% cloridrato de DesMe-MMN e/ou de MeMMN como medido por GC.

30 Conforme outra concretização a presente invenção e provido um processo para preparar uma composição farmacêutica, incluindo cloridrato de memantine tendo menos de cerca de 0,15% em área por GC do Me-MMN\*HCl e/ou DesMe-MMN\*HCl, incluindo obter uma ou mais porções do componente cloridrato memantine, medindo o nível do Me-MMN\*HCl e/ou DesMe-MMN\*HCl

em cada uma das porções, selecionando a porção do cloridrato de memantine tendo o menor nível de Me-MMN\*HCl ou DesMe-MMN\*HCl de menos de cerca de 0,15% em área por GC; e preparando com as porções selecionadas a composição farmacêutica incluindo cloridrato de memantine e pelo menos um  
5 excipiente farmacêuticamente aceitável.

Tal excipiente pode ser um diluente. Diluentes aumentam o volume da composição farmacêutica sólida e pode fazer a forma da dosagem farmacêutica conter a composição fácil para o paciente e oferecer proteção para o manuseio. Diluentes para composições sólidas incluem, por exemplo,  
10 celulose microcristalina (i.e. Avicel<sup>®</sup>), microfibras de celulose, lactose, amido, amido pré-gelatinoso, carbonato de cálcio, sulfato de cálcio, açúcar, dextratos, dextrina, dextrose, fosfato de cálcio dibásico desidratado, fosfato de cálcio tribásico, caolin, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, maltodextrina, manitol, polimetacrilais (ex. Eudragit<sup>®</sup>), clorito de potássio, celulose pulverizada,  
15 cloreto de sódio, sorbitol e talco.

Composições farmacêuticas sólidas que são compactadas em uma forma de dosagem como um tablete pode incluir excipientes cujas funções prevêm ajuda para combinar o ingrediente ativo e outros excipientes juntos depois da compressão. Acondicionados para composições farmacêuticas  
20 sólidas incluem goma arábica, ácido de alginic, carbômero (ex. carbopol), carboximetilcelulose de sódio, dextrina, etil celulose, gelatina, resina guar, óleo vegetal hidrogenado, celulose de hidroxietil, celulose dehidroxipropil (e.g. Klucel<sup>®</sup>), celulose de hidroxipropil metila (e.g. Methocel<sup>®</sup>), glicose, silicato de magnésio e alumínio, maltodextrina, metilcelulose, polimetacrilates, povidona  
25 (e.g. Kollidon<sup>®</sup>, Plasdone<sup>®</sup>), amido pré-gelatinoso, alginato de sódio e amido.

A razão de dissolução da composição farmacêutica sólida compactada em doentes do estômago pode ser aumentada pela adição de disintegrante para a composição. Desintegrantes incluem ácido algínico, celulose de cálcio carboximetil, celulose de sódio carboximetil (ex. Ac-Di-Sol<sup>®</sup>, Primellose<sup>®</sup>),  
30 dióxido de silicone coloidal, sódio croscarmelose, crospovidone (e.g. Kollidon<sup>®</sup>, Polyplasdone<sup>®</sup>), resina guar, magnésio silicato de alumínio, celulose de metila,

celulose microcristalina, polacrifin potássio, celulose em pó, amido pré-gelatinoso, alginato de sódio, amido de sódio glicolato (e.g. Explotab<sup>®</sup>) e amido.

5 Glidantes podem ser acrescentados para melhorar as propriedades do fluxo de composições sólidas não-compactadas e melhorar a exatidão da dosagem. Excipientes que podem funcionar como glidantes incluem o dióxido de coloidal silicone, o trisilicato de magnésio, a celulose pulverizada, o amido, o talco e o fosfato de cálcio tribásico.

10 Quando a forma de dosagem é tal que o tablete é feito por compactação da composição em pó, a composição é submetida à pressão para punção e molde. Alguns excipientes e ingredientes ativos têm a tendência de aderir à superfície da punção e do molde, o que pode causar depressões e outras irregularidades na superfície do produto. Um lubrificante pode ser acrescentado à composição para reduzir a aderência e facilitar a retirada do produto do molde. Lubrificantes incluindo estearato de magnésio, estearato de 15 cálcio, gliceril monoestearato, gliceril palmitoestearato, óleo de rícino hidrogenado, óleo vegetal hidrogenado, óleo mineral, polietileno glicol, sódio benzoato, sulfato de sódio láurico, fumarato de sódio esteárico, ácido esteárico, talco e estearato de zinco.

20 Agentes aromáticos e aromas fazem a forma da dosagem mais saborosa para o paciente. Agentes aromáticos comuns e aromas que favorecem produtos farmacêuticos podem ser incluídos na presente invenção, tais como: malte, vanilina, etil vanilina, mentol, ácidos cítricos, ácido fumárico, etil malte, e ácido tartárico.

25 As composições sólidas e líquidas também podem ser moldadas usando qualquer corante farmacêuticamente aceitável para melhorar sua aparência e/ou facilitar a identificação, pelo paciente, do produto e nível da dosagem unitária.

30 Nas composições farmacêuticas líquidas da presente invenção, como o Tacrolimus descrito acima, pelo menos um excipiente dissolvido ou suspenso no carregamento de um líquido tal como água, óleo vegetal, álcool, polietileno glicol, propileno glicol ou glicerina.

As composições farmacêuticas líquidas podem conter agente emulsificador para dispersar uniformemente através da composição o ingrediente ativo ou outro excipiente que não é solúvel no líquido portador. O agente emulsificador que pode ser usado nas composições líquidas da presente invenção inclui, por exemplo, gelatina, gema de ovo, caseína, colesterol, goma arábica, tragacanto, cartilagem, pectina, metila celulose, carbômero, álcool decetoestearil e álcool de cetila.

As composições farmacêuticas líquidas da presente invenção podem também conter agentes para aumentar a viscosidade para melhorar o paladar do produto e/ou revestir a parede do trato gastrointestinal. Como agentes inclui acácia, ácido alginico, bentonito, carbômero, carboximetil celulose de cálcio ou sódio, álcool cetoesteárico I, metila celulose, etilcelulose, resina guar gelatinosa, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metila celulose, maltodextrina, álcool polivinil, povidone, propilene carbonato, propilene glicol alginate, sódio alginate, sódio amido glicolate, amido tragacanto e resina xanthan.

Agentes adoçantes tais como sorbitol, sacarina, sacarina de sódio, sacarose, aspartame, frutose, manitol e açúcar invertido podem ser adicionados para melhorar o sabor.

Agentes conservantes e de quelação como: álcool, sódio benzoato, butilato hidroxil tolueno, butilato hidroxianisole e ácido de etilenediamine tetra acético podem ser acrescentados em níveis seguro para ingestão para melhorar a estabilidade na armazenagem.

A composição líquida de acordo com a presente invenção pode também conter um tampão como: ácido gucônico, ácido láctico, ácido cítrico ou ácido acético, guconato de sódio e lactato, citrato ou acetato de sódio.

A seleção do excipiente e a quantidade para uso podem ser facilmente determinadas por formulação científica baseada em experiências e considerações de procedimentos, padrões e trabalhos de campo.

As composições sólidas da presente invenção incluem composições pulverizadas, granuladas, agregadas e compactadas. A forma de dosagem inclui formas de dosagem apropriada para oral, bucal, retal, parenteral

(incluindo subcutâneas, intramuscular, e intravenosa), inalante e administração oftálmica. Entretanto, o melhor caminho em qualquer caso dependerá da natureza e severidade da condição a ser tratada, sendo o preferencial da presente invenção é oral. A dosagem pode ser convenientemente oferecida na

5 forma de dosagem unitária e preparada por qualquer dos processos bem conhecidos no ramo farmacêutico.

As formas de dosagem incluem dosagem sólida como tabletes, pulverizadas, cápsulas, supositórios, sachês, pastilhas e pastilhas sublinguais, assim como xaropes líquidos, suspensões e elixires.

10 A forma de dosagem da presente invenção pode ser uma cápsula contendo a composição, preferencialmente pulverizada ou granulada, dentro de cobertura externa dura ou macia. A cobertura externa pode ser feita de gelatina e opcionalmente conter um plastificador como a glicerina e o sorbitol, e um agente para torná-la opaca ou colorida. Uma cápsula para enchimento,

15 especialmente preferida, contém, em adição um ou mais excipientes da forma da fluvastatina de sódio cristalina desta invenção, os excipientes estearato de magnésio, celulose micro cristalina, amido pré gelatinado, sulfato láurico de sódio e talco.

Outra forma de dosagem desta invenção é o tablete comprimido que

20 contém, dentro adição de um ou mais da fluvastatina de sódio forma cristalina desta invenção, o excipiente: celulose microcristalino, hidroxipropil celulose, hidroxipropilmetil celulose, potássio bicarbonato, povidone, magnésio estearato, oxido de ferro oxide amarelo, titânio dióxido, e polietileno glicol 8000.

O ingrediente ativo e o excipiente podem ser formulados nas

25 composições e formas de dosagem de acordo com processos conhecimento da matéria.

A composição para tablete ou cápsula para enchimento pode ser preparada por granulação úmida, na qual, alguns ou todos os ingredientes ativos e excipiente em forma pulverizada são combinados e então bem

30 misturados na presença de um líquido, tipicamente água, que causa a pulverização de pequenos agregados em granulados. O granulado é misturado e/ou moído, seco e então misturado e/ou moído para o tamanho desejado da

partícula. O granulado pode então ser colocado em tablete ou outra excipiente pode ser acrescentado antes de ser colocado em tablete tal como glidante e ou lubrificante.

5 A composição em tablete pode ser preparada convencionalmente por mistura seca. Por exemplo, a composição da mistura dos ativos e excipientes pode ser compactada e então fragmentada em granulados compactos, que podem ser comprimidos e subseqüentemente colocados em tablete.

10 Como uma alternativa para granulação seca, a composição misturada pode ser comprimida diretamente na forma de dosagem compacta usando técnicas de compressão direta, capaz de produzir tabletes mais uniformes e sem granulados. Excipientes que são particularmente bem sucedidos para tabletes por compressão direta incluem: celulose microcristalina, lactose pulverizada seca, dihidrato fosfato de dicálcio e sílica coloidal. O uso adequado desses e de outros excipientes na compressão direta de tabletes é conhecido  
15 pelos experts na área e na desafiadora formulação particular de compressão direta de tabletes.

A cápsula para enchimento da presente invenção pode incluir qualquer das antes mencionadas misturas e granulados que foram descritos com referência a tabletes, sem, contudo, ficar a estes limitados.

20 Tendo sido descrita a invenção com relação a certas concretizações preferidas, outras podem começar a aparecer com o aumento da experiência na matéria considerada na especificação. A invenção é ainda definida com referência aos exemplos abaixo que descrevem em detalhes a preparação da composição e processos de uso da invenção. Evidente que no  
25 desenvolvimento da matéria muitas modificações, tanto para a matéria, quanto para os processos, podem ser praticadas, sem que se afaste do escopo da invenção.

#### Exemplos

30 Exemplo 1: Processo GC para eliminar impurezas do cloridrato de memantine

O GC foi realizado com uma base poli desativada PTA-5 (5% difenol/95% dimetilsiloxane) coluna com comprimento de 30 m e diâmetro de

0,32 m, e tendo um filme compactado de 0,50  $\mu\text{m}$  e um detector de ionização por chama. A temperatura de injeção foi de 280°C e a do detector foi de 300°C. O gás condutor foi ou nitrogênio ou hélio e a razão do fluxo foi 2,0 ml por minuto. A razão de fragmentação foi 20/1. A temperatura do forno foi ajustada para 100°C nos primeiros 11,67 minutos e para 200°C no intervalo entre 11,67 minutos e 25 minutos. O diluente para as amostras foi piridina (Aldric cat. num. P57506) e o volume de cada amostra injetada no GC foi de 1  $\mu\text{l}$ . A seringa usada para injetar a amostra no GC foi lavada entre cada amostra com uma mistura 1:1 de 0,1N NaOH e acetonitrila.

10 Temperatura e razão do fluxo podem ser variados no processo para concluir o sistema requerido apropriado. O DL foi 0,03% e QL foi 0,05%. O resultado típico é apresentado na Figura 1.

15 Exemplo 2: Processo GC para eliminar impurezas do 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino

O GC foi realizado com um RTX-35 (dIPh-polisiloxane 35% RESTEK cat. num. 10439) ou equivalente coluna com comprimento de 30 m, diâmetro de 0,32 m, e tendo filme compactado de 0,50  $\mu\text{m}$  e o detector de ionização por chama. A temperatura de injeção foi 280°C e do detector foi 300°C. O gás condutor foi qualquer nitrogênio e a razão do fluxo foi 2,0 ml por minuto. A razão de fragmentação foi 20/1, a temperatura do forno foi ajustada para 100°C nos primeiros 11,67 minutos e para 200°C no intervalo entre 11,67 minutos e 25 minutos.

25 Temperatura e razão do fluxo podem ser variados no processo para concluir o sistema requerido apropriado. O DL é 0,03% e o QL é 0,05%. O resultado típico é apresentado na Figura 2.

30 Exemplo 3: Processo GC para eliminar impurezas do 1-bromo-3,5-dimetil adamantino (Br-DMAD)

O GC foi realizado com a RTX-35 (dIPh-polisiloxane 35% RESTEK cat. num. 10439) ou equivalente coluna com comprimento de 30 m e diâmetro de 0,32 m, e tendo filme compactado de 0,50  $\mu\text{m}$  e o detector de ionização por

chama. A temperatura de injeção foi 280°C e a do detector foi 300°C. O gás condutor foi qualquer nitrogênio e a razão do fluxo foi 2,0 ml por minuto. A razão de fragmentação foi 20/1. A temperatura do forno foi ajustada para 100°C nos primeiros 11,67 minutos e para 200°C no intervalo entre 11,67  
5 minutos e 25 minutos.

Temperatura e razão do fluxo podem ser variados no processo para concluir o sistema requerido apropriado. O resultado típico é apresentado na Figura 3.

#### 10 Exemplo 4: Síntese do 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino (Ac-NH-DMAD)

500 g do 1-bromo-3,5-dimetil adamantino e 393 g (500 ml) de acetonitrila foram despejados no equipamento reator de 5-litros com condensador de movimentação, mecânica, termômetro de nitrogênio inferior a 20-25°C. Depois de cerca de 15-20 minutos, 806 g de 75% de ácido fosfórico foram  
15 acrescentados. Depois da adição do ácido fosfórico, a temperatura interna do reator subiu para 30-32°C e um sistema bifásico foi obtido. Este sistema bifásico foi aquecido acima de  $87 \pm 2^\circ\text{C}$ , por aproximadamente 30 minutos (refluxo desprezível) e a temperatura mantida por 3-3,5 horas. O sistema monofásico foi então obtido. Até este ponto a reação foi completada (a soma de 1-hidroxi-3,5-dimetil adamantino e de 1-bromo-3,5-dimetil adamantino  
20 menos de 1%).

Então n-butanol (1000ml) e água (770ml) foram acrescentadas no sistema monofásico e o sistema foi resfriado para 20-25°C. Hidróxido de sódio 30% (337,5g) foi acrescentado e a temperatura aumentada para 40-45°C.  
25 Formadas duas fases e as fases foram separadas a 35-40°C. A fase aquosa foi descartada e água (385g) foi acrescentada na fase orgânica para formar um sistema bifásico. Então, NaOH 30% (337,5g) foi acrescentado, enquanto mantido à temperatura de 40-45°C e o pH ajustado para 5,5-7, As fases foram separadas a 40-45°. A fase orgânica foi concentrada no vácuo (pressão res.  
30 45-50 mmHg, temperatura externa de 80-85°C, temperatura interna de 40-70°C) até um residual volume de 600-650 ml ser obtido. Depois do resfriamento para 55-60°C, acetona (474g) foi acrescentada. A suspensão resultante foi

aquecida ao refluxo (62-63°C) até completa dissolução ser obtida. Depois do resfriamento para 50°C, foi acrescentada devagar água (2000ml) (acima de 30 minutos) até 45-50°C e ocorrer a cristalização do 1-acetamido-3.5-dimetil adamantino. No início alguns óleos separados. Usualmente ocorre cristalização espontânea, mas em caso contrário, a sedimentação com cerca de 0,2-0,3% de sólido se faz necessária. Depois de 1,5-2horas a  $18 \pm 3^\circ\text{C}$  o sólido foi filtrado, lavado com água e secado a 45-50°C por 15horas.

5

Peso seco: 435g, Rendimento: 95,5%, Pureza: 99,84% por GC.

#### 10 Exemplo 5: Síntese de Cloridrato de memantine

486g (600 ml) do n-butanol, 150 g do 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino e 241 g do hidróxido de potássio 89,9% são acrescentados no reator de 2-litros equipado com condensador, e movimentação mecânica, e um termômetro de nitrogênio inferior a 20-25°C. Depois da adição, a temperatura interna aumenta para 40-45°C sem resfriamento externo. A suspensão resultante é aquecida acima de 128-132°C por 20-30 minutos e uma solução é obtida. Depois de 10horas a 128-132°C (sem refluxo), a reação é completada (menos de 1% de 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino não reativo).

15

Após o resfriamento a 45-50°C, acrescenta-se água (450ml) para formar um sistema bifásico. Depois de agitado (5 minutos) e descansado (15 minutos) à temperatura de 20-25°C, as fases são separadas. A fase aquosa é descartada e água (225ml) é acrescentada à fase orgânica para formar um sistema bifásico e o pH é colocado a 10,5-11 com ácido hidrolórico 37% (10g). Depois de agitado (5 minutos) e descansado (15 minutos) à temperatura de 20-25°C, as fases são separadas. Água (225ml) é acrescentada para a fase orgânica para formar um sistema bifásico depois agitado (5 minutos) e descansado (15 minutos) a 20-25°C, as fases são separadas. Para a fase orgânica, ácido hidrolórico 37% (66,9g) é acrescentado e a solução é filtrada em filtro de papel. A solução obtida é concentrada a vácuo até que um volume residual de 360 ml é obtido (um semi-sólido mas bem misturado) e temperatura interna 50-55°C. Até este ponto, depois da mistura resfriada para 45-50°C, etil acetato (750ml) é acrescentado. A suspensão obtida é resfriada para  $0 \pm 3^\circ\text{C}$  e

20

25

30

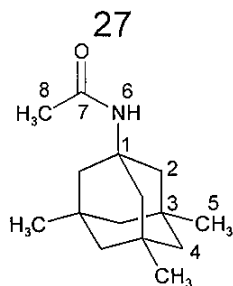
depois de 3 horas ela é filtrada e o sólido lavado três vezes com etil acetato (90ml cada). O sólido branco úmido é seco a vácuo a 55-60°C por 15 horas. Peso seco: 138,7g, Rendimento: 95%, Pureza: 99,97% por GC.

5 Exemplo 6: Síntese de 1-acetamido-3,5,7-dimetil adamantino (Ac-NH-TMAD)

4 g do 1-bromo-3,5,7-trimetil adamantino, 12 g (15 ml) do acetonitrila, e 7 g do ácido fosfórico 75% são acrescentados no equipamento reator de 50ml com condensador e misturador mecânico, termômetro de nitrogênio a 20-25°C. Depois da adição, à temperatura interna aumenta para 30-32°C. O sistema bifásico obtido é aquecido acima de  $87 \pm 2^\circ$ cerca de 30 minutos (refluxo desprezível) e à temperatura mantida por 17 h. Durante o andamento da reação, um sistema monofásico é obtido. Até este ponto a reação é completada.

15 N-butanol (15ml), tolueno (15ml) e água (15ml) são acrescentados e o sistema bifásico resultante é resfriado para 20-25°C. Hidróxido de sódio 30% é acrescentado para atingir pH 6-7 e a temperatura aumentada para 40-45°C. As fases são separadas a 35-40°C e a fase aquosa é descartada. Água (15ml) é colocada na fase orgânica e, depois agitada e paralisada, as fases são separadas a 40-45°. A fase orgânica é concentrada a vácuo (pressão res. 45-20 50 mmHg, temperatura externa 80-85°C, temperatura interna 40-70°C) até que um volume residual de 6-6,5ml seja obtido. Depois resfriada para 55-60°C, acetona (30ml) é acrescentada. A suspensão resultante é aquecida para refluxo (62-63°C) até que a completa dissolução seja obtida. Depois resfriada para 50°C, água (50ml) é lentamente acrescentada e a cristalização do 1-25 acetamido-3,5,7-dimetil adamantino ocorre.

Depois 1,5-2horas a  $18 \pm 3^\circ\text{C}$ , o sólido é filtrado, lavado com água e seco a 45-50°C por 15 horas. Peso seco: 3,3g.



<sup>1</sup>H NMR apresentado

<sup>1</sup>H-NMR no CDCl<sub>3</sub> (298K)

No. de átomos de carbono	Troca química de hidrogênios unidos a átomos de carbono, ppm	Multiplicidade (Integração)	J, Hz
6	5,31	bs(1H)	---
8	1,87	s(3H)	---
2	1,54	s(6H)	---
4	1,10	d(3H)	11,9
4	1,00	d(3H)	11,9
5	0,83	s(9H)	---

5

Exemplo 7: Síntese do 1-amino-3,5,7- Cloridrato de trimetil adamantino (Me-MMN\*HCl)

16,2 g (20 ml) de n-butanol, 2,3 g de 1-acetamido-3,5,7-dimetil adamantino, e 3.6 g do hidróxido de potássio 89,9% são acrescentados no equipamento reator de 50ml com condensador, misturador mecânico, termômetro de nitrogênio a 20-25°C. Depois da adição, a temperatura interna aumenta para 40-45°C sem resfriamento externo. A suspensão resultante é aquecida acima de 128-132°C por um intervalo de 20-30 minutos e a solução é obtida. Depois de 15 horas a 128-132°C (refluxo desprezível), a reação é considerada completa (não reativo 1-acetamido-3,5,7-dimetil adamantino menos de 5%).

Depois resfriada para 45-50°C, água (20ml) é acrescentada para forma o sistema bifásico. Depois agitado (5 minutos) e paralisado (15 minutos) a 20-25°C fases separadas. A fase aquosa é descartada e a fase orgânica lavada com água (2 x 20 ml). A solução orgânica obtida é tornada ácido a com HCl

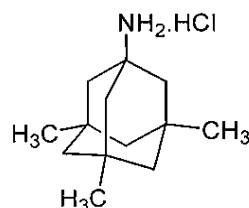
20

para pH 1 e a solução é concentrada a vácuo até obter semi-sólido. Até este ponto, depois resfriada para 45-50°C, etil acetato (40ml) é acrescentado. A suspensão obtida é resfriada para 0±3°C e depois de 3horas a suspensão é filtrada e o sólido recuperado é lavado três vezes com etil acetato (6ml cada).

5 O úmido sólido branco é secado no vácuo a 55-60°C por 15 horas. Peso seco: 1,93g.

<sup>1</sup>H NMR apresentado:

10



<sup>1</sup>H-NMR no CD<sub>3</sub>OD (298K)

No. de átomos de carbono	Troca química de hidrogênios unidos a átomos de carbono, ppm	Multiplicidade (Integração)	J, Hz
SRP	4,84	bs(nH)	---
SRP	3,30	bs(nH)	---
2	1,45	s(6H)	---
½ 4	1,16	s(6H)	---
5	0,93	s(9H)	---

15 Exemplo 8: Síntese 1-acetamido-3-metil adamantino (Ac-NH –MMAD)

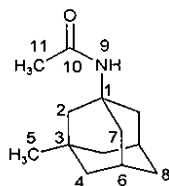
5,5 g de 1-bromo-3-metil adamantino, 16 g (20 ml) de acetonitrila, e ácido fosfórico 75 % são acrescentado no equipamento reator de 50ml com condensador e misturador mecânico, termômetro de nitrogênio a 20-25°C. Depois da adição, a temperatura interna aumentada para 30-32°C. O sistema bifásico é aquecido acima de 87 ± 2°C por cerca 30 minutos (refluxo desprezível) e a temperatura mantida por 18 h. Durante o andamento da reação, o sistema monofásico é obtido. Até este ponto, a reação é completada.

20

n-butanol (15ml), tolueno (15ml) e água (15ml) são acrescentados para formar o sistema bifásico e o sistema é resfriado para 20-25°C. Hidróxido de sódio 30% é acrescentado para atingir pH 6-7 e a temperatura aumentada para 40-45°C. As fases são separadas a 35-40°C. A fase aquosa é descartada.

- 5 Água (15ml) é acrescentada na fase orgânica para formar o sistema bifásico e, depois agitado e paralisado, as fases são separadas a 40-45°. A fase orgânica é concentrada no vácuo (pressão res. 45-50 mmHg, temperatura externa 80-85°C, temperatura interna 40-70°C) até que o volume residual de 6-6,5 ml seja obtido. Depois resfriado para 55-60°C, é acrescentado acetona (5ml) e
- 10 acrescentado água lentamente (50ml). Ocorre a cristalização do 1-acetamido-3-metil adamantino. Depois 1,5-2 h a 18±3°C, o sólido é filtrado, lavado com água e seco a 45-50°C por 15horas. Peso seco. 3.96g.

<sup>1</sup>H NMR apresentado



15 <sup>1</sup>H-NMR no Cl<sub>3</sub> (298K)

No. de átomos de carbono	Troca química de hidrogênios unidos a átomos de carbono, ppm	Multiplicidade (Integração)	J, Hz
9	5,	bs(1H)	---
6	2,3	m(2H)	---
7*	1,9	m(2H)	---
11	1,4	s(3H)	---
7*	1,3	m(2H)	---
2	1,5	s(2H)	---
8	1,4	m(1H)	(12,4)
8	1,7	m(1H)	(12,4)
4*	1,4	m(4H)	---

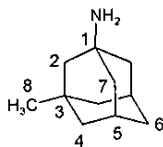
Imp	1,9	s(nH)	---
Imp	0,79	s(nH)	---
5	0,76	s(3H)	---

Exemplo 9: Síntese do 1-amino-3- cloridrato de memantine (DesMe-MMN.HCl)

16,2 g (20 ml) de n-butanol, 2,8 g de 1-acetamido-3-metil adamantino e 7g de hidróxido de potássio 89,9% são acrescentado no equipamento reator de 50ml com condensador, misturador mecânico e termômetro de nitrogênio a 20-25°C. Depois da adição, a temperatura interna é aumentada para 40-45°C sem resfriamento externo. A suspensão resultante é aquecida acima de 128-132°C 20-30 minutos a solução é obtida. Depois de 12 horas a 128-132°C (refluxo desprezível), a reação é completada.

Depois resfriada a 45-50°C, água (20ml) é acrescentada para formar o sistema bifásico. Depois de agitado (5 minutos) e paralisado (15 minutos) a 20-25°C, as fases são separadas. A fase orgânica é lavada com água (4 x 20 ml). A solução orgânica obtida é então tornada ácida para pH 1 e concentrada a vácuo até que um semi sólido é obtido. Neste momento, depois de resfriado a 45-50°C, etil acetato (40ml) é acrescentado. A suspensão obtida é resfriada para 0 ± 3°C e depois de 3 horas a suspensão é filtrada e o sólido recuperado lavado três vezes com etil acetato (6ml cada). O sólido branco úmido é seco a vácuo a 55-60°C por 15 horas. Peso seco: 2,2 g.

<sup>1</sup>H NMR apresentado



<sup>1</sup>H-NMR no CDCl<sub>3</sub> (298K)

No. de átomos de carbono	Troca química de hidrogênios unidos a átomos de carbono, pp	Multiplicidade (Integração)	J, Hz
SRP	4,85	bs(nH)	---

SRP	3,30	bs(nH)	---
5	2,20	m(2H)	(2,8)
½ 7	1,84	bd(2H)	11,8
½ 7	1,78	bd(2H)	12,9
6	1,65	m(2H)	---
2	1,59	bs(2H)	---
½ 4	1,50	bd(2H)	12,9
½ 4	1,46	bd(2H)	14,0
8	0,90	s(3H)	---

Exemplo 10: Cristalização de dietil eter/etanol

10 g do cloridrato de memantine foi removível em 100 ml do dietil eter e a suspensão foi aquecida para refluxo. Etanol foi acrescentado lentamente até a solução ser obtida (150ML). A solução foi resfriada para 0°C e ocorreu a cristalização.

A suspensão foi agitada a 0°C por duas horas e então o sólido foi filtrado e lavado com mistura de dietil eter/etanol 2:3. O sólido obtido foi seco nas condições atmosféricas para obter 5 g.

10

15

## REIVINDICAÇÕES

1. PROCESSO PARA PREPARAR CLORIDRATO DE MEMANTINE  
SUSBTANCIALMENTE LIVRE DE IMPUREZAS, um processo no qual existe menos  
5 de, aproximadamente, 0,15% de, pelo menos um, dentre os compostos Ac-NH-  
TMAD e Ac-NH-MMAD, caracterizado por:

uma etapa de medição de uma quantidade de, pelo menos, um dentre o N-acetil-  
1-amino-3,5,7-trimetil adamantino (Ac-NH-TMAD) e o N-acetil-1-amino-3-metil  
adamantino (Ac-NH-MMAD) encontrada num lote de 1-acetamido-3,5-dimetil  
10 adamantino, seguida da seleção de um lote de 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino, no  
qual existe menos de, aproximadamente, 0,15% de, pelo menos, um dentre os  
compostos Ac-NH-TMAD e Ac-NH-MMAD, e da conversão do selecionado lote de 1-  
acetamido-3,5-dimetil adamantino em cloridrato de memantine, que contém menos de,  
aproximadamente, 0,15% de, pelo menos um dos compostos, cloridrato de DesMe-  
15 MMN ou cloridrato de MeMMN.

2. PROCESSO PARA PREPARAR CLORIDRATO DE MEMANTINE  
SUSBTANCIALMENTE LIVRE DE IMPUREZAS, de acordo com a reivindicação 1,  
caracterizado por:

a dita conversão compreender a hidrólise de um acetil do grupo de 1-acetamido-  
20 3,5-dimetil adamantino e subsequente reação com cloridrato.

3. PROCESSO PARA PREPARAR CLORIDRATO DE MEMANTINE  
SUSBTANCIALMENTE LIVRE DE IMPUREZAS, de acordo com a reivindicação 2,  
caracterizado por:

a dita hidrólise compreender a reação do 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino  
25 com uma base na presença de um solvente.

4. PROCESSO PARA PREPARAR CLORIDRATO DE MEMANTINE  
SUSBTANCIALMENTE LIVRE DE IMPUREZAS, um processo no qual existe menos  
de, aproximadamente, 0,15% de, pelo menos um, dentre os compostos cloridrato  
de DesMe-MMN ou cloridrato de MeMMN, caracterizado por:

uma etapa de medição de uma quantidade de, pelo menos, um dentre o  
1-bromo-3,5,7-trimetil adamantino (Br-TMAD) e o 1-bromo-3-metil adamantino  
(Br-MMAD) encontrada num lote de 1-bromo-3,5-dimetil adamantino, seguida  
da seleção da um lote de 1-bromo-3,5-dimetil adamantino, no qual existe  
30 menos de, aproximadamente, 0,15% de Br-TMAD, e/ou menos de,

aproximadamente, 0,20% em área de Br-MMAD, e da conversão do selecionado lote de 1-bromo-3,5-dimetil adamantino em cloridrato de memantine, que contém menos de, aproximadamente, 0,15% de, pelo menos um dos compostos cloridrato de DesMe-MMN ou cloridrato de MeMMN.

5 5. PROCESSO PARA PREPARAR CLORIDRATO DE MEMANTINE SUBSTANCIALMENTE LIVRE DE IMPUREZAS, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por:

a dita conversão compreender:

- 10 (a) a reação do 1-bromo-3,5-dimetil adamantino com um acetonitril e um ácido fosfórico para produzir 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino,  
(b) a hidrólise de um acetil do grupo do 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino para produzir memantine, e  
(c) a reação de memantine com cloridrato.

15 6. PROCESSO PARA PREPARAR CLORIDRATO DE MEMANTINE SUBSTANCIALMENTE LIVRE DE IMPUREZAS, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por:

a dita hidrólise compreender a reação do 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino com uma base na presença de um solvente.

20 7. PROCESSO PARA PREPARAR CLORIDRATO DE MEMANTINE SUBSTANCIALMENTE LIVRE DE IMPUREZAS, um processo no qual existe menos de, aproximadamente, 0,15% de, pelo menos um, dentre os compostos cloridrato de DesMe-MMN ou cloridrato de MeMMN, caracterizado por:

25 uma etapa de medição de uma quantidade de, pelo menos, um dentre o 1-bromo-3,5,7-trimetil adamantino (Br-TMAD) e o 1-bromo-3-metil adamantino (Br-MMAD) encontrada num lote de 1-bromo-3,5-dimetil adamantino, seguida da seleção de um lote de 1-bromo-3,5-dimetil adamantino, no qual existe menos de, aproximadamente, 0,15% de Br-TMAD, e/ou menos de, aproximadamente, 0,20% em área de Br-MMAD, medida pelo método de cromatografia a gás, e da conversão do selecionado lote de 1-bromo-3,5-dimetil adamantino em 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino; outra etapa de medição de uma quantidade de, pelo menos, um dentre o  
30 N-acetil-1-amino-3,5,7-trimetil adamantino (Ac-NH-TMAD) e o N-acetil-1-amino-3-metil adamantino (Ac-NH-MMAD) encontrada num lote de 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino, seguida da seleção de um lote de 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino, no qual existe menos de, aproximadamente, 0,15% em área, medida pelo método de

cromatografia a gás, de, pelo menos, um dentre os compostos Ac-NH-TMAD e Ac-NH-MMAD, e da conversão do selecionado lote de 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino em cloridrato de memantine, que contém menos de, aproximadamente, 0,15% de, pelo menos um dos compostos cloridrato de DesMe-MMN ou cloridrato de MeMMN.

5

8. PROCESSO PARA PREPARAR CLORIDRATO DE MEMANTINE SUBSTANCIALMENTE LIVRE DE IMPUREZAS, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por:

a dita conversão do 1-bromo-3,5-dimetil adamantino em 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino compreender a reação com um acetonitril e um ácido fosfórico.

10

9. PROCESSO PARA PREPARAR CLORIDRATO DE MEMANTINE SUBSTANCIALMENTE LIVRE DE IMPUREZAS, de acordo com qualquer das reivindicações 7 ou 8, caracterizado por:

15

a dita hidrólise compreender a reação de um acetil do grupo do 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino para produzir memantine.

10. PROCESSO PARA PREPARAR CLORIDRATO DE MEMANTINE SUBSTANCIALMENTE LIVRE DE IMPUREZAS, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por:

20

a dita hidrólise compreender a reação do 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino com uma base na presença de um solvente.

11. COMPOSTO ISOLADO N-ACETIL-1-AMINO-3,5,7-TRIMETIL ADAMANTINO (Ac-NH-TMAD).

25

12. COMPOSTO ISOLADO N-ACETIL-1-AMINO-3,5,7-TRIMETIL ADAMANTINO (Ac-NH-TMAD), de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por:

ter, no máximo, 1% de 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino.

13. COMPOSTO ISOLADO N-ACETIL-1-AMINO-3-METIL ADAMANTINO (Ac-NH-MMAD).

30

14. COMPOSTO ISOLADO N-ACETIL-1-AMINO-3-METIL ADAMANTINO (Ac-NH-MMAD), de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por:

ter, no máximo, 1% de 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino.

15. PROCESSO PARA DETERMINAR A QUANTIDADE DE IMPUREZAS NUMA AMOSTRA DE 1-ACETAMIDO-3,5-DIMETIL ADAMANTINO (Ac-NH-DMAD), caracterizado por:

uma etapa de medição por cromatografia da área pré-determinada de Ac-NH-DMAD na qual existe, pelo menos, um dentre o N-acetil-1-amino-3,5,7-trimetil adamantino (Ac-NH-TMAD) e o N-acetil-1-amino-3-metil adamantino (Ac-NH-MMAD) para se tornar uma referência padrão que compreende uma conhecida quantidade de, pelo menos um, dentre os compostos Ac-NH-TMAD e Ac-NH-MMAD; outra etapa de medição por cromatografia da área pré-determinada na qual existe, pelo menos, um dentre os compostos Ac-NH-TMAD e Ac-NH-MMAD numa amostra compreendendo Ac-NH-DMAD e, pelo menos, um dentre os compostos Ac-NH-TMAD e Ac-NH-MMAD; e a etapa de determinação da quantidade de, pelo menos, um dentre os compostos Ac-NH-TMAD e Ac-NH-MMAD na dita amostra por comparação da área de referência padrão com a do teste da amostra.

16. PROCESSO PARA DETERMINAR A QUANTIDADE DE IMPUREZAS NUMA AMOSTRA DE 1-ACETAMIDO-3,5-DIMETIL ADAMANTINO (Ac-NH-DMAD), de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por:

a dita cromatografia ser cromatografia a gás.

17. PROCESSO DE IDENTIFICAR IMPUREZAS NUMA AMOSTRA DE 1-ACETAMIDO-3,5-DIMETIL ADAMANTINO (Ac-NH-DMAD), caracterizado por:

prover um marcador de referência numa amostra de Ac-NH-TMAD e Ac-NH-MMAD, ou duas amostras separadas de cada; determinar por cromatografia o tempo de retenção relativa (RRT) em correspondência com, pelo menos, um dentre o N-acetil-1-amino-3,5,7-trimetil adamantino (Ac-NH-TMAD) e o N-acetil-1-amino-3-metil adamantino (Ac-NH-MMAD) numa amostra de (Ac-NH-DMAD) e Ac-NH-TMAD ou Ac-NH-MMAD; e determinar o tempo de retenção relativa (RRT) do Ac-NH-TMAD ou do Ac-NH-MMAD na amostra, por comparação do tempo de retenção relativa (RRT) do marcador de referência com o tempo de retenção relativa (RRT) da amostra.

18. PROCESSO DE IDENTIFICAR IMPUREZAS NUMA AMOSTRA DE 1-ACETAMIDO-3,5-DIMETIL ADAMANTINO (Ac-NH-DMAD), de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por:

a dita cromatografia ser cromatografia a gás.

19. PROCESSO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE CONTÉM CLORIDRATO DE MEMANTINE COM MENOS DE, APROXIMADAMENTE, 0,15% DE, PELO MENOS, UM DOS COMPOSTOS Me-MMN\*HCl OU DeSmE-MMN\*HCl, caracterizado por:

uma etapa de obtenção de um ou mais lotes do composto de ácido hidroclorídrico de memantine, seguida da medição do nível, ou do Me-MMN\*HCl ou do

DeSmE-MMN\*HCl em cada amostra, da seleção de um lote de ácido hidrocloreídrico de memantine, tendo menos que, aproximadamente, 0,15% de, pelo menos, um Me-MMN\*HCl ou DeSmE-MMN\*HCl, com base na medida das amostras dos lotes; e preparação a partir do lote selecionado de uma composição farmacêutica, que  
5 consiste na mistura de cloridrato de memantine com em excipiente farmacêuticamente aceitável.

20. PROCESSO PARA DETERMINAR A PUREZA DO Br-DMAD, caracterizado por:  
usar um composto selecionado do grupo constituído do Br-TMAD e do Br-MMAD  
10 como marcador ou padrão de referência para efetivar esta determinação por comparação.

21. PROCESSO PARA DETERMINAR A PUREZA DO Ac-NH-DMAD, caracterizado por:

usar um composto selecionado do grupo constituído do Ac-NH -TMAD e do Ac-NH -MMAD como marcador ou padrão de referência para efetivar esta determinação  
15 por comparação.

22. PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE MEMANTINE OU DE CLORIDRATO DE MEMANTINE, de acordo qualquer das reivindicações 21 ou 22, caracterizado por:

abraner uma etapa na qual um dos processos descritos nas reivindicações 21 e 22 é usado.

Figura 1: Cromatograma Típico (GC) para impurezas Cloridrato de Memantine.

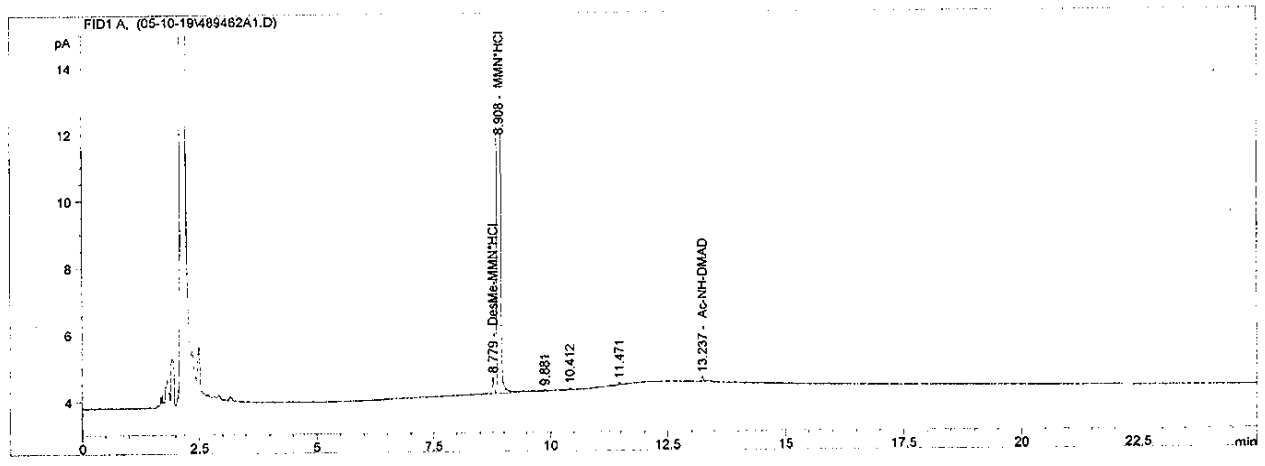


Figura 2: Cromatograma Típico (GC) para impurezas do 1-acetamido-3,5-dimetil adamantino

5

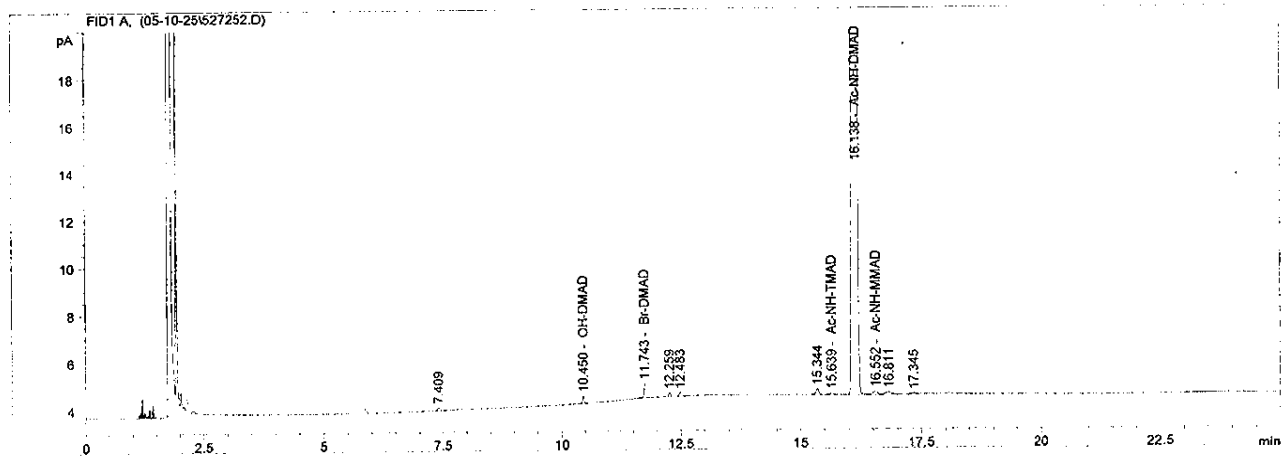
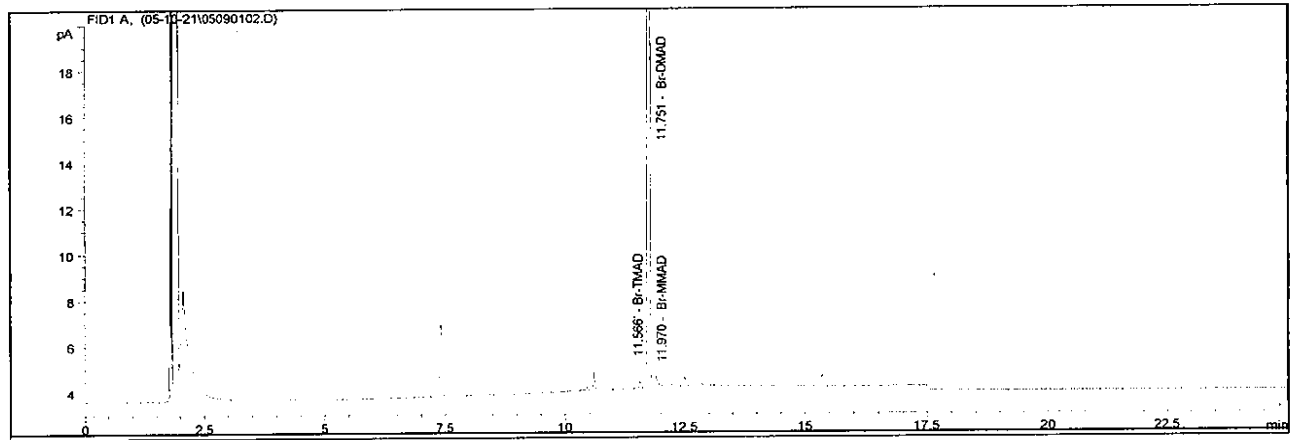


Figura 3: Cromatograma Típico (GC) para impurezas do 1-bromo-3,5-dimetil adamantino.

5



10

15

**RESUMO DA INVENÇÃO**

A presente invenção inclui processos para preparar cloridrato de memantine e seus derivados, substancialmente livres de impurezas.