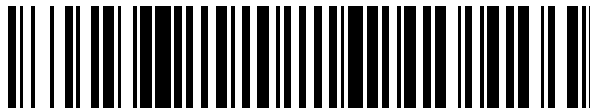


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 023**

51 Int. Cl.:

C07C 315/04 (2006.01)

C07C 315/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2003** **E 11163602 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013** **EP 2343275**

54 Título: **Forma cristalina de los enantiómeros ópticos de modafinilo**

30 Prioridad:

20.12.2002 FR 0216412

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.10.2013

73 Titular/es:

TEVA SANTÉ (100.0%)
110 Esplanade du Général De Gaulle
92931 La Défense Cedex, FR

72 Inventor/es:

NECKEBROCK, OLIVIER;
COURVOISIER, LAURENT;
GRAF, STÉPHANIE;
SERRURE, GILLES;
COQUEREL, GÉRARD;
ROSE, SÉBASTIEN;
BESSELIEVRE, CHRISTINE;
MALLET, FRANCK;
VAN LANGEVELDE, ADRIAAN JAN y
LEPROUST, PIERRE

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 425 023 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Forma cristalina de los enantiómeros ópticos de modafinilo

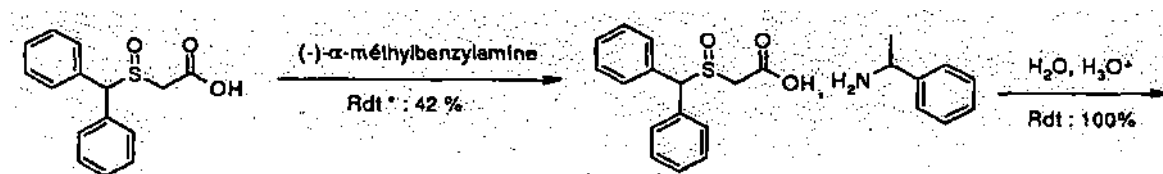
5 La invención se refiere a formas cristalinas de los enantiómeros de modafinilo.

En particular, la presente invención se refiere a una forma polimórfica de enantiómeros dextrógiros y levógiro de modafinilo, designada forma I, tal como se caracteriza en las reivindicaciones.

10 También se describe un nuevo método de preparación de los enantiómeros ópticos de modafinilo a partir del ácido (±)modafínico.

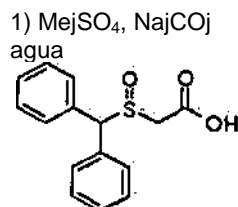
15 La patente de EE.UU. 4.177.290 describe el modafinilo en forma racémica, también llamado (±) 2-(benzhidrilsulfinilo) acetamida o (±) 2-[(di-fenilmetil)sulfinil]acetamida en forma de compuesto con propiedades estimulantes del sistema nervioso central.

20 La patente de EE.UU. 4.927.855 describe los dos enantiómeros ópticos de modafinilo. Se describe más en particular el enantiómero levógiro y su uso como un estimulante o un agente antidepresivo en el tratamiento de la hipersomnia y los trastornos relacionados con la enfermedad de Alzheimer. El método de preparación de los dos enantiómeros ópticos de modafinilo a partir del ácido (±) modafínico o ácido (±)-benzhidrilsulfinilacético descrito en este documento se representa en el siguiente esquema de síntesis:



25 Ácido (±) benzhidrilsulfinilacético

(-)-benzhidrilsulfinilacetato do(-)-α-metilbenzilamino



30 ácido(-)-benzhidrilsulfinilacético
(-)-benzhidrilsulfinilacetato

en relación al ácido(-)-benzhidrilsulfinilacético

35 Este proceso consiste en lograr, en un primer paso, una duplicación de los enantiómeros ópticos del ácido (±) modafínico a través de la formación de diastereómeros con el agente ópticamente activo con α-metilbenzilamina.

40 El (-)-benzhidrilsulfinilacetato de(-)-α -metilbenzilamina se convierte a continuación por hidrólisis ácida en un ácido (-)-benzhidrilsulfinilacético. Este es esterificado en presencia de sulfato de dimetilo y luego amidado en presencia de amoníaco (gas). El enantiómero (-) o l (levógiro) de modafinilo se obtiene por este método con un rendimiento global de 5,7% en comparación con el ácido (±) modafínico, calculado sobre la base del rendimiento para cada paso.

45 El término "enantiómero" se refiere a moléculas estereoisómeras que son imágenes especulares la una de la otra no superponibles. Los enantiómeros se designan habitualmente por (+) y (-) o por (d) y (l), lo que indica un poder de rotación óptica en el centro quiral.

50 La estereoisomería puede estar denotarse también por(D) o (L) o por (R) y (S), que son descriptivos de la configuración absoluta.

55 En lo que sigue, el enantiómero levógiro de modafinil será designado de manera indiferente enantiómero l o (-), el es designándose al enantiómero dextrógiro por su parte enantiómero d o (+).

Se ha descubierto un método que permite obtener diferentes formas cristalinas de enantiómeros ópticos de modafinilo. Más específicamente, los inventores han demostrado que la forma cristalina obtenida dependía principalmente de la naturaleza del disolvente de recristalización utilizado.

El término "forma cristalina" se refiere indistintamente, tal como se define en este documento, a una forma polimórfica o solvato.

5 Por "forma polimórfica" se entiende a una estructura organizada que sólo implica moléculas de soluto, y que tiene una huella cristalina característica.

10 El término "solvato" se refiere a una estructura organizada con una huella cristalina característica que implica a la vez moléculas de soluto y moléculas de disolvente. Los solvatos que implican una molécula de soluto por una molécula de disolvente se llaman solvatos verdaderos.

Una forma polimórfica descrita en este documento se denomina forma I, que se corresponde a la forma polimórfica termodinámicamente más estable, en condiciones normales de temperatura y presión.

La forma I muestra el espectro de difracción de rayos X posterior en el que d representa la distancia reticular y la relación (I/I₀) de intensidad relativa.

CRL 40982 FORMA I		
2 Theta (grados)	d (Å)	I/I ₀ (%)
9.8	13.40	32
15.4	8.54	87
20.8	6.34	24
26.4	5.01	14
28.3	4.68	19
28.7	4.62	16
29.9	4.44	45
31.1	4.27	100
31.6	4.20	23
32	4.15	14
33.1	4.02	78
33.4	3.98	84
34.1	3.90	16
35.1	3.80	15
39	3.43	22
Difractmetro: Miniflex Rigaku (Elexience)		

15 Las formas cristalinas de un compuesto dado presentan generalmente propiedades físicas, farmacéuticas, fisiológicas y biológicas muy distintas unas de otras.

20 En este sentido, las formas cristalinas de modafinilo ópticamente activo, particularmente las formas polimórficas, son interesantes en cuanto a que tienen características diferentes y ventajosas en comparación con la forma I.

Se ha descubierto, de acuerdo con otro aspecto de la descripción, un nuevo método de preparación de los enantiómeros ópticos de modafinilo a partir del ácido (±)-modafínico, permitiendo dicho método el aislamiento de cada enantiómero con rendimientos y una pureza óptica significativamente más altos que los descritos en la patente de EE.UU. 4.927.855.

25 De manera particularmente ventajosa, se ha desarrollado un método para el desdoblamiento de los dos enantiómeros ópticos del ácido (±)-modafínico por cristalización preferencial, aplicable de manera ventajosa a escala preparativa.

30 Este proceso de desdoblamiento del ácido (±)-modafínico tiene muchas ventajas:

- evita el uso de un costoso agente quiral intermedio cuya preparación posterior implica pérdidas que pocas ocasiones estarán por debajo del 10% (De Min., M., Levy, G. y Micheau J.-C, 1988; J. Chem. Phys. 85, 603-19);

- los dos enantiómeros se obtienen directamente, a diferencia del método que utiliza la desdoblamiento clásico por formación de sales diastereoisómeras;
- el rendimiento es teóricamente cuantitativo como resultado de reciclajes sucesivos de las aguas madres;
- la purificación de cristales de enantiómeros brutos es sencilla.

5 De este modo la divulgación pretende proporcionar un proceso para la preparación de formas cristalinas de los enantiómeros de modafinilo.

La divulgación también tiene por objeto proponer un nuevo método para la preparación de enantiómeros ópticos de modafinilo, y especialmente para el enantiómero levógiro de modafinilo.

10 • PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR LA FORMA POLIMÓRFICA I DE L-MODAFINILO

Estos y otros objetivos se consiguen por la presente divulgación que se refiere de manera más específica, en un primer aspecto, a un proceso para la preparación de la forma cristalina I de los enantiómeros ópticos de modafinilo, que incluye los siguientes pasos:

i) disolver uno de los enantiómeros ópticos de modafinilo en un disolvente que no sea etanol;

ii) cristalizar dicho enantiómero de modafinilo; y

iii) recuperar la forma cristalina llamada forma I del enantiómero de modafinilo obtenida de este modo.

20 Dentro de la presente divulgación, el disolvente usado en la etapa i) del proceso, también llamado "disolvente de recristalización" es un disolvente capaz de cristalizar dicho enantiómero óptico de modafinilo, preferiblemente a presión atmosférica. Se trata, en otras palabras, de cualquier disolvente A capaz de formar, a una presión dada, con al menos uno de los enantiómeros

25 - en un primer intervalo de temperatura y concentración, un sistema de una sola fase que incluya al menos uno de los enantiómeros en solución diluida en disolvente A;

30 - en un segundo intervalo de temperatura y concentración distinta de la anterior, un segundo sistema de dos fases que incluya cristales de dicho enantiómero en presencia de una solución saturada, estando las dos zonas separadas una de la otra por la curva de solubilidad de dicho enantiómero $T (^{\circ}\text{C}) = f(\text{concentración en enantiómero})$ a la presión considerada.

En general, la cristalización de la etapa ii) consiste en pasar del sistema de una sola fase al de dos fases mediante la variación de la temperatura y la concentración.

35 A modo de ilustración y no de limitación de disolventes que pueden ser adecuados para el proceso de recristalización de acuerdo con la divulgación, se pueden citar especialmente los disolventes alcohólicos, disolventes de ésteres de ácidos carboxílicos, disolventes de éter, disolventes clorados, disolventes aromáticos y disolventes cetónicos alifáticos inferiores. Otros disolventes son, por ejemplo, los disolventes de ácidos carboxílicos, disolventes polares apróticos, hidrocarburos alicíclicos, hidrocarburos alifáticos, carbonatos, heteroaromáticos y agua.

40 Entre los disolventes alcohólicos, podemos citar especialmente los alcoholes alquílicos inferiores tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, 2-metil-2-pentanol, 1,2-propanodiol, alcohol t-amílico, metanol, siendo el propanol e isopropanol los preferidos de manera particular.

45 Entre los disolventes ésteres de ácidos carboxílicos se incluyen especialmente acetatos de alquilo tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, formiatos de alquilo tales como formiato de etilo, siendo particularmente preferido el acetato de etilo,.

50 Son útiles como disolventes etéreo de recristalización el éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), dioxano, éter de dibutilo, éter de isopropilo, terc-butil metil éter, tetrahidropirano, siendo el tetrahidrofurano el preferido de manera particular.

55 Entre los disolventes clorados, podemos citar hidrocarburos clorados, especialmente cloroformo, 1,2-dicloroetano, diclorometano y compuestos aromáticos clorados tales como clorobenceno.

Ejemplos de disolventes aromáticos incluyen orto-, meta, paraxileno o una mezcla de orto, meta y para-xileno, metoxibenceno, nitrobenzeno, trifluorotolueno, tolueno, siendo particularmente preferidos orto, meta y paraxileno. Son útiles como disolventes cetónicos los disolventes tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, butan-2-ona, ciclopentanona, metil-isobutil-cetona, 2-pentanona, 3-pentanona.

60 Como ejemplo de disolvente de ácido carboxílico, se puede mencionar de manera particular el ácido acético.

Como ejemplo de disolvente heteroaromático, se puede mencionar de manera particular la piridina.

Ejemplos de disolventes apróticos polares incluyen acetonitrilo, propionitrilo, 4-metil-morfolina, N,N-dimetilacetamida, nitrometano, trietilamina y N-metil-pirrolidona (NMP).

65 Ejemplos de hidrocarburos alifáticos incluyen heptano y 2,2,4-trimetilpentano.

Ejemplos de hidrocarburos alicíclicos incluyen ciclopentano y ciclohexano.

Ejemplos de carbonatos incluyen carbonatos de alquilo tales como carbonato de dimetilo.

5 De acuerdo con una forma de realización preferida del método de la divulgación, los disolventes de cristalización se seleccionan a partir de acetona, metanol, 1-4 dioxano, acetato de etilo, y mezclas de orto-, meta-, paraxileno, isopropanol, n-propanol, carbonato de dimetilo, tetrahidrofurano, cloroformo y metiletilcetona, agua y mezclas de alcohol/H₂O.

10 Por lo tanto, las formas cristalinas de enantiómeros ópticos de modafinilo se pueden conseguir por recristalización de los enantiómeros en ciertos disolventes, en los que la naturaleza y, opcionalmente, las condiciones de cristalización determinan principalmente el tipo de forma cristalina obtenida.

15 El disolvente de recristalización, a través de su interacción con los grupos funcionales y sustituyentes electrones o donadores de electrones, puede en realidad promover ciertos arreglos moleculares que crearan una forma de cristalización específica en condiciones dadas de cristalización. En general, el disolvente de recristalización usado en la etapa i) se calienta, en particular, a reflujo hasta la disolución completa del enantiómero óptico de modafinilo en el disolvente. Si la concentración óptica del enantiómero de modafinilo en el paso i) no es un factor crítico en la cristalización, se prefiere sin embargo operar en presencia de una concentración de enantiómero óptico del modafinilo cerca de la concentración de saturación en el disolvente de recristalización considerado.

20 De acuerdo con una realización de la divulgación, el enantiómero óptico de modafinilo se disolvió por calentamiento a reflujo del disolvente y una cantidad adicional de dicho enantiómero óptico se añadió a continuación en porciones con el fin de alcanzar la saturación. Se puede añadir un disolvente adicional para asegurar la disolución completa. De acuerdo con otra realización de la divulgación, el enantiómero óptico de modafinilo se suspende en el disolvente calentado a reflujo, y entonces se añade una cantidad adicional de disolvente en porciones a fin de obtener una solución homogénea y llegar a la saturación.

30 La cristalización del enantiómero óptico de modafinilo en la etapa ii) se puede acelerar mediante las técnicas conocidas por los expertos, a saber, el enfriamiento de la solución, la evaporación de una parte del disolvente, la adición de un anti-disolvente o la siembra de la solución con cristales de modafinilo ópticamente activo de la misma forma cristalina que la esperada. Por lo general, la mezcla se agita durante todo el proceso de cristalización, con el fin de obtener una suspensión homogénea y una renovación rápida de las aguas madres alrededor de cada uno de los cristallitos.

35 El proceso de cristalización del método de la divulgación se puede realizar en términos de termodinámica o cinética. Para los fines de esta descripción, se entiende por "cristalización en condiciones termodinámicas" la cristalización llevada a cabo en condiciones en las que se mantiene el equilibrio entre la solución homogénea, por un lado, y la solución saturada en presencia de cristales en una de l- o d-modafinilo, por otro lado.

40 Por ejemplo, una cristalización termodinámica puede realizarse enfriando lentamente la solución obtenida en la etapa i), habitualmente por enfriamiento de la solución a temperatura ambiente o mediante la aplicación de una velocidad o un enfriamiento inferior o igual a 0,75 °C / min, preferiblemente a 0,6 °C y más preferiblemente al 0,5 °C / min.

45 Se entiende por "cristalización llevada a cabo bajo condiciones cinéticas", tal como se define en este documento, la cristalización en la que el equilibrio entre la solución homogénea, por un lado, y la solución saturada en presencia de cristales de d o l-modafinilo, por otra parte, se traslada rápidamente hacia este último región de dos fases, es decir, a la formación de cristales.

50 Ilustrativamente, una cristalización conocida como cinética se puede realizar, de manera particular, por enfriamiento rápido, por ejemplo mediante la aplicación de un enfriamiento de 300 °C/min, o por precipitación mediante la adición de un antidisolvente a la solución obtenida en la etapa i).

A modo de ilustración y no de limitación, estos dos tipos de cristalización termodinámica o cinética se realizan en esta descripción por enfriamiento lento o rápido.

55 Por supuesto, cualquier otra técnica de cristalización tal como la evaporación del disolvente o la precipitación, que permiten situarse en condiciones de cinética y/o termodinámica, entran también en el marco del proceso de la divulgación.

Por lo tanto, en una realización particular de la divulgación, la etapa de cristalización ii) puede llevarse a cabo por precipitación, en presencia de cristales de siembra de la forma cristalina deseada.

60 Los inventores también han demostrado que algunos disolventes pueden conducir a formas cristalinas, específicamente a formas polimórficas, distintas dependiendo de si la cristalización se lleva a cabo bajo condiciones de cinética o termodinámica.

65 De acuerdo con una forma de realización preferida de la divulgación, la cristalización incluye el enfriamiento de la solución obtenida en la etapa i).

En su caso, en una primera forma de realización, el enfriamiento es rápido y se corresponde por lo general a un remojo de la solución obtenida en la etapa i) en un baño de temperatura inferior o igual a 0 °C, tal como un baño de agua helada durante un tiempo suficiente para permitir la cristalización completa de la solución, o, alternativamente, a un enfriamiento con una rampa de enfriamiento comprendida por ejemplo entre -1 °C y -5 °C /min.

5 De acuerdo con una segunda realización de la descripción, el enfriamiento es lento. En este contexto, por lo general, se deja enfriar la solución desde la temperatura de reflujo del disolvente a la temperatura ambiente o bien se enfría la solución con una rampa de enfriamiento comprendida preferentemente entre -0,1 °C/min y -0,8 °C/ min, y más preferiblemente cerca de - 0,5 °C /min, hasta generalmente una temperatura de 15 ° a 20 °C.

10 Entre las combinaciones de disolventes/antisolventes preferidos según la invención se incluyen combinaciones tales como agua/acetona, acetonitrilo/agua, etanol/agua, metanol/agua y ácido acético/agua.

15 Por último, las formas cristalinas de enantiómeros ópticos de modafinilo pueden aislarse según los métodos convencionales tales como filtración y centrifugación.

A modo de ilustración y no de limitación, el método de preparación de la divulgación se aplicará específicamente con el enantiómero levógiro de modafinilo.

20 De acuerdo con una realización particular de la divulgación, la forma cristalina obtenida por este método es una forma polimórfica.

25 Cabe señalar aquí que, en general, cada uno de los enantiómeros (l) y (d) de un compuesto químico dado, conducen, cuando se recristalizan en las mismas condiciones experimentales, a formas cristalinas, especialmente polimórficas, ante espectros de difracción de rayos X realizados sobre el mismo polvo.

30 En este sentido, se hace referencia, en particular, a la obra de J. Bernstein "Polymorphism in molecular crystals" en 2002, University Press, Oxford, Reino Unido, y a la publicación de G. Coquerel, Enantiomer, 2000, 5 (5): 481-498, Gordon y Breach Science Publishers.

Por este motivo, la forma dextrógiro con los espectros de difracción de rayos X de las formas cristalinas son idénticos a los de la forma levógiro que figura a continuación, y son parte de la invención de manera recíproca.

35 En lo siguiente, la forma polimórfica designada como forma I cubre de ese modo la forma CRL40982 forma I obtenida a partir del enantiómero levógiro y la forma CRL40983 forma I obtenida a partir del enantiómero dextrógiro.

Forma I

40 En este contexto, el método que utiliza un disolvente seleccionado entre acetona, etanol, 1-4 dioxano, acetato de etilo y mezclas de orto-, meta-, paraxileno, y una etapa de cristalización por enfriamiento lento conduce a la obtención de forma I o CRL40982 forma I.

45 El método que utiliza un disolvente seleccionado entre metanol, agua o las mezclas de alcohol/agua, especialmente metanol/agua y etanol/agua, así como una etapa de cristalización por enfriamiento rápido conduce a la obtención de la forma I o CRL 40982 forma I.

También de acuerdo con otra forma de realización preferida de la divulgación, el método que utiliza metanol y una etapa de cristalización por precipitación mediante la adición de agua fría como anti-disolvente del metanol conduce a la forma I.

50 FORMAS POLIMÓRFICAS DE (-)-MODAFINILO

La divulgación también se refiere al solvato de dimetilcarbonato de (-)-modafinilo, caracterizado por el espectro de difracción siguiente en el que d representa la distancia reticular y I/Io la intensidad relativa:

SOLVATO DE DIMETILCARBONATO		
2 Theta (grados)	d (Å)	I/I ₀ (%)
7,17	12,31	38
9,12	9,69	29
9,72	9,09	16
10,35	8,54	35
12,17	7,27	100
14,25	6,21	16
16,26	5,45	10
17,36	5,10	13
17,72	5,00	21
18,35	4,83	9
19,16	4,63	9
19,88	4,46	14
21,04	4,22	12
21,49	4,13	25
21,73	4,09	24
23,49	3,78	22
24,55	3,62	35
25,24	3,53	8
26,05	3,42	9
26,88	3,32	7
27,48	3,24	13
27,81	3,21	10
28,79	3,10	8
Difractómetro: Siemens AG.		

En otro aspecto, la descripción también se refiere a un método de conversión de una primera forma cristalina de uno de los enantiómeros de modafinilo en una segunda forma cristalina distinta de la primera, comprendiendo dicho método las etapas de:

- 5
- suspensión de la forma cristalina de dicho enantiómero de modafinilo en un disolvente;
 - recuperación de la forma cristalina obtenida.
- 10
- Como disolventes adecuados para este proceso, podemos citar de manera especial el acetonitrilo.
- 15
- En general, la forma de cristal inicial se mantiene en suspensión a una temperatura por debajo de la temperatura de homogeneización, durante un tiempo suficiente para permitir la conversión completa de la forma inicial. Esto puede variar en función de la naturaleza del disolvente, la forma cristalina inicial o de la temperatura del medio. De forma convencional, la forma cristalina se mantiene en suspensión durante al menos 24 horas a temperatura ambiente, a presión atmosférica, por lo general durante aproximadamente 72 horas.

A título ilustrativo, el método se implementa con (-)-modafinilo.

- 20
- En este contexto, de acuerdo según una forma de realización particular de la divulgación, el método utiliza la forma I en acetonitrilo en la etapa i), mediante el cual se obtiene un solvato de acetonitrilo de (-)-modafinilo.

A título indicativo, la forma I se mantiene suspendida durante varios días, preferiblemente durante 3 días a temperatura ambiente bajo presión atmosférica.

ES 2 425 023 T3

La divulgación también se refiere al solvato de acetonitrilo de (-)-modafinilo que se puede obtener según el proceso de recristalización de la divulgación. Se caracteriza por el siguiente espectro de difracción en el que d representa el espacio y I/I₀ la intensidad relativa:

SOLVATO DE ACETONITRILO		
2 Theta (grados)	d (Å)	I/I ₀ (%)
5,46	16,17	46
6,25	14,14	95
7,17	12,32	51
8,28	10,66	81
9,02	9,79	68
9,51	9,29	53
10,34	8,54	53
10,84	8,15	63
11,33	7,80	79
12,47	7,09	53
14,02	6,31	45
15,20	5,83	35
15,76	5,62	34
16,37	5,41	40
17,37	5,10	51
18,10	4,90	46
19,05	4,66	44
19,36	4,58	37
19,89	4,46	39
20,48	4,33	59
21,14	4,20	55
22,10	4,02	100
22,65	3,92	60
23,17	3,835	42
23,89	3,72	33
24,72	3,60	38
24,93	3,57	37
25,81	3,45	37
26,73	3,33	55
27,52	3,24	30
27,97	3,19	30
28,89	3,09	31
29,44	3,03	27
Difractómetro : Siemens AG.		

COMPOSICIONES FARMACEÚTICAS QUE INCLUYEN LA FORMA POLIMÓRFICA I DE (-)-MODAFINILO, DE (+)-MODAFINILO RESPECTIVAMENTE

5 La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que incluyen la forma polimórfica CRL 40982 forma I de (-)-modafinilo, CRL 40983 forma I respectivamente, opcionalmente en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Estas composiciones se pueden administrar por vía oral, mucosal (por ejemplo, ocular, intranasal, pulmonar, gástrica, intestinal, rectal, vaginal, o a través del tracto urinario) o parenteral (por ejemplo, subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, o intraperitoneal). En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas de la invención se administran por vía oral en forma de comprimidos, píldoras, cápsulas o gránulos con liberación inmediata o de liberación controlada, en forma de polvo, cápsulas, suspensión en un líquido o un gel, emulsión, o en un liofilizado, más preferiblemente en la forma de comprimidos, cápsulas, suspendidas en un líquido o un gel. El vehículo de suministro puede incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que son capaces de asegurar la estabilidad de las formas polimórficas (por ejemplo, una suspensión de un polimorfo en un aceite).

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen la forma polimórfica de (-)-modafinilo y (+)-modafinilo I, opcionalmente en mezcla con las formas polimórficas de (-)-modafinilo y (+)-modafinilo II, III, IV o V, respectivamente, y/o con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 Una composición sólida para administración oral se prepara añadiendo al principio activo uno o varios excipientes, en particular, un material de carga, y, cuando proceda, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante, un surfactante y un emulsionante, un solubilizante, un colorante, un sustituto del azúcar o un corrector de sabor, y dando forma a la mezcla, por ejemplo, como un comprimido o cápsula.

25 Los ejemplos de cargas incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de arroz, almidón de maíz, patata.

30 Los ejemplos de aglutinantes incluyen gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa pirrolidona, sodio y/o de polivinilopirrolidona (PVP), povidona, copovidona, dextrano, dextrina, ciclodextrina y sus derivados tales como hidroxipropil-p-ciclodextrina. Ejemplos de edulcorantes artificiales incluyen aspartamo, sacarina y ciclamato de sodio.

35 Ejemplos de agentes de corrección de sabor incluyen polvo de cacao, menta en forma de hierba, polvo aromático, menta en forma el aceite, borneol y canela en polvo.

Los ejemplos de tensioactivos y emulsionantes incluyen, en particular, polisorbato 20, 60, 80, el éster de sacarosa (7-11-15), poloxámero 188, 407, el PEF 300, 400, y estearato de sorbitán.

40 Ejemplos de agentes solubilizantes incluyen migliol 810, 812, glicéridos y sus derivados y glicol de propileno. Ejemplos de agentes de desintegración incluyen, por ejemplo, pirrolidona de polivinilo, carmelosa de sodio o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio.

45 Ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, fumarato de magnesio estearilado, ácido behénico y sus derivados.

50 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener también otra forma cristalina de (-)-modafinilo o (+)-modafinilo, respectivamente, en particular, de la forma I y otro principio activo o inactivos en mezcla con uno o más polimorfos de modafinil, tales como la forma III, la forma II, la forma IV y la forma V

55 Para los fines de la presente invención, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y agentes de absorción retardada. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica.

En lo siguiente, se dan ejemplos para ilustrar la presente invención.

FIGURAS (DE REFERENCIA)

60 La Figura 1 representa el espectro de difracción de rayos X realizado sobre polvo correspondiente a solvato de dimetilcarbonato del enantiómero levógiro, dextrógiro de modafinilo respectivamente (difractómetro: Siemens AG). La Figura 2 representa el espectro de difracción de rayos X realizado sobre polvo correspondiente a solvato de acetonitrilo del enantiómero levógiro, dextrógiro de modafinilo respectivamente (difractómetro: Siemens AG).

65

EJEMPLOSPREPARACIÓN DE LA FORMA CRISTALINA I DEL ENANTIÓMERO (-)-MODAFINILO, DE (+)-MODAFINILO RESPECTIVAMENTE

5

GENERALIDADES

10 Las nuevas formas cristalinas de enantiómeros de modafinilo se caracterizan respectivamente por espectroscopia de difracción de rayos X sobre polvo, que proporciona una de huella digital única, característica de la forma cristalina estudiada y permite diferenciarla de los enantiómeros de modafinilo amorfos y de cualquier otra forma cristalina de los enantiómeros de modafinilo.

Los datos de difracción de rayos X se midieron:

15 Utilizando un sistema D5005 como difractor de polvo de rayos X (Siemens AG, Karlsruhe, Alemania, método de análisis de datos Eva 5.0), con una radiación de cobre filtrada al níquel de $X = 1,540$ (con una velocidad de aceleración de 40 KV con una corriente de tubos de 40 mA) con una rotación de la muestra durante la medición (ángulo: $3-40^\circ$ [2 theta] a una velocidad de $0,04^\circ$ [2 theta] s^{-1} , siendo el tamaño del paso de $0,04^\circ$, preparación de la muestra con una orientación preferente.).

20 Usando un sistema de Rigaku Miniflex (Elexience) como difractor de polvo de rayos X, con una radiación de cromo, una velocidad de acelerador de 30 KV, una corriente de 15 mA tubo y con una rotación de la muestra durante la medición (ángulo: $3-80^\circ$ [2 theta] a una velocidad de $0,05^\circ$ [2 theta] s^{-1} , siendo el tamaño de paso de $0,1^\circ$, preparación de la muestra con una orientación preferente.).

25 Usando un sistema GADDS como difractor de polvo de rayos X (Bruker, Países Bajos), equipado con un detector de "zona de Hi-Star" y equipado para el análisis de placas de 96 pocillos. Los análisis se realizaron a temperatura ambiente usando una radiación de cobre CuK_{α} en la región de ángulos 2 theta entre 3 y 42° . El espectro de difracción de cada pocillo se recogió entre dos zonas de valor de ángulo 2 theta ($3 < 2\theta < 21^\circ$ y $19^\circ < 2\theta < 42^\circ$) con una exposición de entre 50 y 250 segundos.

35 Por supuesto, los valores de intensidad pueden variar en función de la preparación de la muestra, el montaje y los instrumentos de medición. La medición en 2 theta también puede verse afectada por los cambios relacionados con los instrumentos de medida, de modo que los picos correspondientes pueden variar de $\pm 0,04^\circ$ a $\pm 0,2^\circ$ en función de los aparatos. Además, el experto apreciará tener distancias reticulares que son espectros de difracción de datos esenciales. Las separaciones se calcularon utilizando la ecuación de Bragg [$2d \sin \theta = nX$, donde d = la distancia reticular (a), X = la longitud de onda de la radiación de cobre, θ = ángulo de rotación del cristal (en grados)] cuando se satisface esta relación.

EJEMPLOS 1 A 10: PREPARACIÓN DE LA FORMA I DE (-)-MODAFINILO, DE (+)-MODAFINILO RESPECTIVAMENTEEjemplo 1:

45 a) El enantiómero de modafinilo se disolvió a reflujo en un disolvente polar: metanol, etanol absoluto, etanol absoluto que contiene 3% de agua, etanol desnaturalizado con tolueno (2,5%) Y que contiene 3 % de agua, y agua, de acuerdo con las condiciones experimentales descritas en la Tabla 1.

Tabla 1:

	Cantidad de l-modafinilo (g)	Volumen de disolvente (ml)	Rendimiento %
Metanol	8,37	< 50	63
Etanol absoluto	7,85	115	56
Etanol absoluto + 3% de agua	5	70	54
Etanol desnaturalizado al tolueno+ 3% de agua	5	70	56
Agua	5	> 400	88

50 Después de un enfriamiento rápido por temple en un baño de agua con hielo durante 30 minutos, la mezcla se filtró y se secó en un horno a $35^\circ C$. El producto cristalino se identifica por su espectro de difracción X en polvo como el polimorfo de forma I del l-enantiómero de modafinilo.

b) El enantiómero de modafinilo (555 g), se trató en las mismas condiciones experimentales que en el Ejemplo 1 en una mezcla de etanol desnaturalizado con tolueno (2 l) y agua (0,1 l), cristalizado en la forma polimórfica I como se identifica por su espectro de difracción X en polvo con un rendimiento del 91%.

5 Ejemplo 2: Recristalización en acetona

10 a) 2 g de (-)-modafinilo se suspenden en acetona (20 ml) en un matraz de tres bocas equipado con un condensador, un termómetro y un agitador. La mezcla se calienta a reflujo. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a aproximadamente 56 °C hasta la completa disolución de (-)-modafinilo. La solución se enfría a continuación lentamente a una velocidad de -0,5 °C / min a 10 °C con agitación. La mezcla de reacción se filtra y el sólido obtenido se seca para conducir a la forma I de (-)-modafinilo identificada por su espectro de difracción X. Rendimiento del 62%.

15 b) Las mismas condiciones experimentales aplicadas a (+)-modafinilo conducen a la obtención de un espectro idéntico de difracción X.

Ejemplo 3: Recristalización en metanol

20 a) 1 g de (-)-modafinilo se añadió a 7 ml de metanol calentado a reflujo hasta disolución completa. La mezcla de reacción se precipitó mediante la adición de 6 ml de agua a 1 °C. La suspensión se agita durante 1 min y después se filtra a través de una frita de vidrio (N ° 3). El sólido aislado se seca para conducir a la forma I de (-)-modafinilo identificado por su espectro de difracción X. Rendimiento del 55%.

25 b) Las mismas condiciones experimentales aplicadas a (+)-modafinilo conducen a la obtención de un espectro de difracción X similar.

Ejemplo 4: Recristalización en metanol (Ejemplo 2)

30 a) 2,5 g de (-)-modafinilo se añaden a 90 ml de metanol calentado a reflujo hasta la disolución completa de (-)-modafinil. La solución clara se añade a 200 ml de agua a 1 °C y se deja durante 10 minutos sin revolver. La mezcla de reacción se filtra y el sólido recuperado se seca para conducir a la forma I de (-)-modafinilo identificada por su espectro de difracción X. Rendimiento del 78%.

35 b) Las mismas condiciones experimentales aplicadas a (+)-modafinilo conducen a la obtención de un espectro de difracción X similar

- Ejemplo 5: La recristalización en dioxano 1-4

40 a) En un matraz de 50 ml, se introduce 20 ml de dioxano 1-4 que se lleva a reflujo. 2 g de (-)-modafinilo se suman para obtener la saturación, la agitación es proporcionada por un agitador magnético (300 rev/min). La mezcla se enfría después de la solubilización completa de (-)-modafinilo con un enfriamiento de - 0,5 °C / min a 20 °C. Los cristales obtenidos se filtran sobre vidrio sinterizado y se identifican como la forma I por su espectro de difracción X. Rendimiento del 51%.

45 b) Las mismas condiciones experimentales aplicadas a (+)-modafinilo conducen a la obtención de un espectro de difracción X similar.

- Ejemplo 6: La recristalización en una mezcla de orto, meta y paraxileno

50 a) En un matraz de 250 ml, 180 ml de una mezcla de orto, meta y paraxileno se introducen y llevan a reflujo. 0,5 g de (-)-modafinilo se añaden para obtener la saturación de agitación proporcionada por un agitador magnético (300 rev/min) (). La mezcla se enfría después de la solubilización completa de (-)-modafinilo con un enfriamiento de - 0,5 °C/min a 15 °C. Los cristales obtenidos se filtran sobre vidrio sinterizado y se identifican como la Forma I mediante difracción de espectro X. Rendimiento del 26%.

55 b) Las mismas condiciones experimentales aplicadas a (+)-modafinilo conducen a la obtención de un espectro de difracción X similar.

- Ejemplo 7: Recristalización en acetato de etilo

60 a) En un matraz de 250 ml, se introduce 100 ml de acetato de etilo que se somete a reflujo; 2 g de (-)-modafinilo se añaden para obtener la saturación, la agitación se proporciona por un agitador magnético (300 rev/min). La mezcla se enfría después de la solubilización completa de (-)-modafinilo con un enfriamiento de -0,5 °C/min a 20 °C. Los cristales obtenidos se filtran sobre vidrio sinterizado y se identifican como la Forma I mediante espectro de difracción X. Rendimiento del 66%.

65

b) (+)-modafinilo (3 g) se disolvió en acetato de etilo a reflujo (100 ml). Después de enfriamiento por remojo en un baño de hielo-agua durante 30 minutos, la mezcla se filtro y se secó en un horno a 50 °C al vacío. El producto cristalino se identifica por su espectro de difracción X en polvo como la forma polimórfica I de (+)-modafinilo.

5 - Ejemplo 8 a partir de otras formas polimórficas

a) La CRL40982 forma IV (0,5 g) y CRL40982 forma II (0,5 g) dan la forma I por calentamiento a 100 °C. Además, la forma pura I de (-)-modafinilo se puede preparar por lavado de una mezcla de (-)-modafinilo forma I (0,5 g) y la forma II (0,5 g) y la forma III (0,5 g) en acetona (20 ml) durante suficiente tiempo para obtener una transformación completa (3 días).

10 En ambos procedimientos, la forma I fue identificada por su espectro de difracción X obtenido en polvo.

b) La aplicación de (+)-modafinilo (CRL 40983) en las mismas condiciones dio lugar a los mismos resultados.

15 - Ejemplo 9 a partir de solvato de acetonitrilo

a) 1 g de acetonitrilo solvato de (-)-modafinilo se calentó a 100 °C durante 8 horas en un se transforma en un sólido de color blanco como (-)-modafinilo forma I por su espectro de difracción X en polvo.

20 b) La aplicación de (+)-modafinilo (CRL 40983) en las mismas condiciones dio lugar a los mismos resultados.

- Ejemplo 10: a partir de solvato monodimetil de carbonato [0101]

25 a) 1 g de carbonato de monodimetil solvato de (-)-modafinilo calentado a 110 ° C durante 16 horas se transforma en un sólido de color blanco como (-)-modafinilo forma I por su espectro de difracción X en polvo.

b) La aplicación de (+)-modafinilo (CRL 40983) en las mismas condiciones dio lugar a los mismos resultados.

EJEMPLOS 11 a 12 REFERENCIA: PREPARACIÓN DE SOLVATOS DE (-)-MODAFINILO Y DE (+)-MODAFINILO

30 - Ejemplo de Referencia 11: Preparación de solvato de dimetilcarbonato de (-)-modafinilo [0102]

a) 2 g de (-)-modafinilo se añade a 20 ml de carbonato de dimetilo y se calienta a reflujo. La mezcla de reacción se agita durante 10 min hasta que la disolución completa de (-)-modafinilo. La solución se enfría lentamente (0,5 ° C / min) a 10 ° C con agitación. La mezcla de reacción se filtra a través de una frita de vidrio (N ° 3). El análisis de solvato de modafinilo dimetilcarbonato muestra una masa de aproximadamente 24% a partir de 50 °C a 110 °C. La estequiometría del solvato de dimetilcarbonato es de ese modo 1-1. Por lo tanto, es un verdadero solvato, identificado como solvato de dimetilcarbonato de (-)-modafinilo por su espectro de difracción X en polvo. Rendimiento del 88%.

40 b) Las mismas condiciones experimentales aplicadas a (+)-modafinilo conducen a la obtención de un espectro de difracción X similar.

45 - Ejemplo de Referencia 12: Preparación del solvato de acetonitrilo de (-)-modafinilo

a) Cristales de (-)-modafinilo de forma polimórfica I se suspenden en acetonitrilo durante 3 días a 20 °C. El sólido recuperado se identifica como solvato de acetonitrilo por difracción de rayos X. El solvato es un verdadero solvato de estequiometría: 1-1. identificado como el solvato de acetonitrilo de (-)-modafinilo por su espectro de difracción X de polvo. Rendimiento del 92%.

50 b) Las mismas condiciones experimentales aplicadas a (+)-modafinilo conducen a la obtención de un espectro de difracción X similar.

55 EJEMPLOS 13 a 14 ESTRUCTURAS CRISTALINAS

- Ejemplo 13: Estructura de ácido modafínico

Cristales de modafinilo se obtuvieron en acetona. Esta fase tiene las siguientes características:

60 - Hexagonal P₃- y P₃₂ siguiendo al enantiómero, el modafinil es por tanto un conglomerado;

- a = 9,55, b = 9,55, c = 13,14 Å

- α = 90,000, β = 90.000, γ = 120.000°

Las intensidades de difracción se midieron utilizando un difractor automático de SMART APEX (Bruker) a 20 °C.

65 La estructura se resolvió con el software Saintplus, Sadabs, Shelxs.

5 Debe tenerse en cuenta la naturaleza inusual de este grupo de espacio para las moléculas orgánicas quirales. En la red cristalina, el patrón se repite tres veces, o incluso $Z = 1$. Estas moléculas están interconectados por enlaces de hidrógeno, a través de funciones de ácido y sulfóxido. Cabe señalar que las interacciones más fuertes (los enlaces de hidrógeno) se envuelven alrededor del eje de triple hélice en la dirección cristalográfica z.

Ejemplo 14: Estructura de (-) y (+)-modafinilo forma I

10 La estructura cristalina de (+)-modafinilo forma I identificada como idéntica a la de (-)-modafinilo forma I estaba ha sido determinada. Tiene las siguientes características:

Sistema cristalino = Monoclínico;

Grupo espacial = $P2_1$

$a = 5.6938$, $b = 26,5024$, $c = 9.3346$ Å

15 $\beta = 105.970^\circ$

Las intensidades de difracción se midieron utilizando un difractómetro automático de SMART APEX (Bruker) a 20°C .

REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma polimórfica del enantiómero levógiro o dextrógiro de modafinilo, designada forma I, **caracterizada porque** (i) produce un espectro de difracción X que incluye picos de intensidad a distancias reticulares: 8,54, 4,27, 4, 02, 3,98 (Å) o (ii) porque produce un espectro de difracción X que incluye picos de intensidad a valores de ángulo 2 theta: 15,4, 31,1, 33,1 y 33, 4 (grados), medidos usando un difractómetro Rigaku MiniFlex (Elexience) utilizando radiación de cromo, siendo el error para los valores 2 theta de $\pm 0,2$ grados 2 theta.
- 10 2. Forma polimórfica de acuerdo a la reivindicación 1, **caracterizada porque** se produce un espectro de difracción X que incluye picos de intensidad a distancias reticulares: 8,54, 4,27, 4,02, 3,98 (Å).
- 15 3. Forma polimórfica de acuerdo a la reivindicación 2, **caracterizada porque** se produce un espectro de difracción X que incluye picos de intensidad a distancias reticulares: 13,40, 6,34, 5,01, 4,68, 4,62, 4,44, 4,20; 4,15, 3,90, 3,80, 3,43 (Å).
- 20 4. Forma polimórfica según la reivindicación 1, **caracterizada por** el hecho de que produce un espectro de difracción X que incluye picos de intensidad a valores de ángulo 2 theta: 15,4, 31,1, 33,1 y 33,4 (grados), medidos usando un difractómetro Rigaku MiniFlex (Elexience) utilizando una radiación de cromo, siendo el error para los valores 2 theta de $\pm 0,2$ grados 2 theta.
- 25 5. Forma polimórfica de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada porque** se produce una difracción X que incluye más picos de intensidad a los 2 theta: 9.8, 20.8, 26.4, 28.3, 28.7, 29.9, 31.6, 32, 34.1; 35,1 y 39 (grados), medidos usando un difractómetro Rigaku MiniFlex (Elexience) utilizando radiación de cromo, siendo el error para los valores 2 theta de $\pm 0,2$ grados 2 theta.
6. Forma polimórfica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que se caracteriza de la siguiente manera:

CRL 40982 FORMA I		
Theta (grados)	d (Å)	I/I ₀ (%)
9,8 \pm 0,2	13,40	32
15,4 \pm 0,2	8,54	87
20,8 \pm 0,2	6,34	24
26,4 \pm 0,2	5,01	14
28,3 \pm 0,2	4,68	19
28,7 \pm 0,2	4,62	16
29,9 \pm 0,2	4,44	45
31,1 \pm 0,2	4,27	100
31,6 \pm 0,2	4,20	23
32 \pm 0,2	4,15	14
33,1 \pm 0,2	4,02	78
33,4 \pm 0,2	3,98	84
34,1 \pm 0,2	3,90	16
35,1 \pm 0,2	3,80	15
39 \pm 0,2	3,43	22

30 estos valores son los que se midieron usando un difractómetro Rigaku Miniflex (Elexience) utilizando radiación de cromo.

- 30 7. La composición farmacéutica que incluye la forma polimórfica de (-) modafinilo o (+) modafinilo, designada forma I, de acuerdo con las reivindicaciones 1-6 y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 35 8. Una composición farmacéutica que incluya la forma polimórfica dextrógiro o levógiro de modafinilo designada forma I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

9. La forma polimórfica de modafinilo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el enantiómero es el enantiómero (-).
- 5 10. La forma polimórfica de modafinilo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el enantiómero es el enantiómero (+).
11. Una composición farmacéutica que incluya una forma polimórfica de (-) modafinilo o una forma polimórfica de la (+)modafinilo de la reivindicación 9 o 10 y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 12. Una composición farmacéutica que incluya una forma polimórfica de (-) modafinilo o una forma polimórfica de (+) modafinilo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

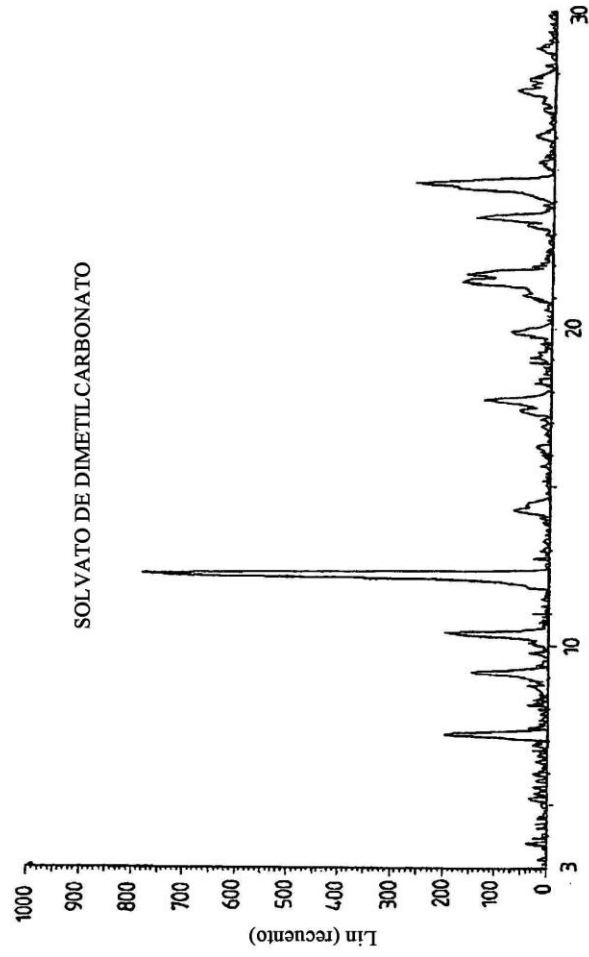


FIG. 1

