

Modafinil: Separação Quiral por Cromatografia de Multicolumna

Tiago C. Lourenço¹(PG), Cesar C. Santana²(PQ), Quezia B. Cass^{1*}(PQ)

¹ Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos – SP, Brasil, *e-mail: quezia@pq.cnpq.br

² Departamento de Processos Biotecnológicos, Escola de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas – SP, Brasil.

Palavras Chave: modafinil, separação quiral, cromatografia de multicolumnas.

Introdução

O modafinil é um importante fármaco quiral utilizado no tratamento de doenças de distúrbio do sono, entre elas narcolepsia. Este fármaco é administrado tanto em sua forma racêmica, como na forma enantiomericamente pura, (R)-(-)-modafinil, contudo o mecanismo de ação de ambos enantiômeros ainda não é inteiramente conhecido¹.

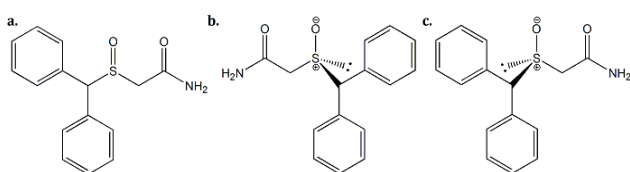


Figura 1. Estrutura química, **a)** modafinil, **b)** (R)-(-)-modafinil e **c)** (S)-(+)-modafinil.

A cromatografia de multicolumnas (MCC) é constantemente aplicada para a purificação de misturas enantioméricas, em escala preparativa. O VARICOL[®] é um processo de MCC operado com o movimento não sincronizado das válvulas entre as colunas cromatográficas e; portanto, otimiza o uso das fases estacionárias e dos cromatógrafos de leito móvel simulado².

O presente trabalho descreve o estudo da separação quiral do modafinil pelo processo VARICOL[®], assim como a obtenção dos enantiômeros deste fármaco em escala g/dia.

Resultados e Discussão

Os parâmetros iniciais do processo de separação (Tabela 1) foram determinados através do estudo de sobrecarga de massa do modafinil em uma coluna idêntica as utilizadas no VARICOL[®] e da simulação teórica no programa HELP 10.3 (Novasep).

Tabela 1. Parâmetros iniciais do VARICOL[®].

Vazão (mL/min)				
Reciclo	Eluente	Extrato	Alimentação	Rafinado
10,13	3,54	1,55	0,62	2,61
Zonas				Período
I	II	III	IV	
0,98	2,55	1,40	1,07	1,09

Para a separação em escala preparativa utilizou-se 6 colunas CHIRALPAK AD (10,0 x 1,0 cm D.I., 20 µm), metanol (100%) como fase móvel e λ=270 nm.

Três concentrações de alimentação, considerando a solubilidade do modafinil em metanol (20 g/L), foram avaliadas: 15,0 g/L, 7,5 g/L e 3,75 g/L. Ao diminuir a concentração de alimentação ocorreu o aumento da razão enantiomérica (r.e.) e a diminuição da taxa de produção de ambos enantiômeros (Tabela 2).

Tabela 2. Razões enantioméricas e Taxas de produção.

C (g/L)	Taxa de Produção* (g/L)	r.e.(%)	
		refinado	extrato
15,0	3,69	81,5	79,0
7,50	2,36	91,0	86,2
3,75	1,50	96,8	93,0

*média

No intuito de aumentar a pureza enantiomérica, mantendo-se taxa de produção elevada, desenvolveu-se um novo método, com 7,50 g/L como concentração de alimentação e com alterações manuais nas vazões (Q) durante a separação, realizou-se acréscimo do QI, QII, QIV e decréscimo do QIII. Durante 14 ciclos, 145,0 mg de (R)-(-)-modafinil e 167,0 mg de (S)-(+)-modafinil foram coletados (tabela 3).

Tabela 3. Parâmetros do processo.

(R)-(-)-modafinil	r.e (%)	96,0
	Taxa de Produção (g/dia)	2,24
	Recuperação (%)	95,5
(S)-(+)-modafinil	r.e (%)	96,0
	Taxa de Produção (g/dia)	2,58
	Recuperação (%)	94,2
Consumo de solvente (L)		1,27

O uso de metanol (100%) como fase móvel é um atrativo do procedimento desenvolvido, já que sua recuperação (94,0%) é realizada de maneira simples, durante o procedimento de rotaevaporação.

Conclusões

A alteração manual das vazões do processo MCC proporcionou a obtenção dos enantiômeros do modafinil, com altas purezas enantioméricas na escala g/dia. Esta abordagem pode ser útil para a otimização dos procedimentos de MCC.

Agradecimentos

FAPESP, CAPES e CNPQ.

¹ Brown, J.N.; Wilson, D.T., *Clin. Med. Insights: Ther.* **2011**, 3, 159.

² Gomes, S.A.P.; Rodrigues, A.E., *Chem. Eng. Technol.* **2012**, 35, 17.