

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 772542 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 772542

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
C07D 0/

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 26.08.1977

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 26.08.1977

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 29.08.1977

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

21.09.1976 GB 3906576

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LTD, TOWN UNKNOWN, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • BAVIN PATRICK MICHAEL GUY, TOWN UNKNOWN, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • SLY JAMES CHRISTOPHER PHILLIPS, TOWN UNKNOWN, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 • TOVEY GEOFFREY DAVID, TOWN UNKNOWN, ISO-BRITANNIA, (GB)

4 • WARD RICHARD JOHN, TOWN UNKNOWN, ISO-BRITANNIA, (GB)

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Simetidiinin polymorfisen muodon valmistaminen

Framställning av en polymorisk form av simetidin

7726412

Smith Kline & French Laboratories Limited, Mundells, Welwyn Garden City, Hertfordshire, Englanti

Simetidiinin polymorfisen muodon valmistaminen -
Framställning av en polymorisk form av simetidin

Tämä keksintö koskee menetelmää simetidiinin polymorfisen muodon valmistamiseksi, joka on kristallograafisesti oleellisesti puhdasta (käytetään jäljempänä nimitystä simetidiini A). Se koskee erityisesti menetelmää simetidiini A:n valmistamiseksi, joka menetelmä soveltuu sen kaupalliseen valmistukseen.

Simetidiini, jonka täydellinen kemiallinen nimi on N-metyyli-N¹-syano-N¹¹-2-((5-metyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli7guanidiini, on tehokas histamiini H₂-reseptorien vasta-aine, jota kuvaavat yksityiskohtaisesti esimerkiksi Brimblecombe et al., J. Int. Med. Research 1975, 3, No. 2, 86-92.

On havaittu, että simetidiini voi esiintyä lukuisissa polymorfisissa muodoissa ja erityisesti kuten tiedetään muiden lääkeaineiden tutkimuksista, että polymorfismi saattaa vaikuttaa biologiseen käyttökelpoisuuteen, tämän keksinnön tarkoituksena on kuvata erästä näistä muodoista ja saada aikaan menetelmä sen valmistamiseksi.

Tämän keksinnön menetelmällä valmistettuna simetidiini A on kristallograafisesti oleellisesti puhdas simetidiinin polymorfinen muoto,

jolle on luonteenomaista infrapunaspektri (1 % KBr-kiekko), jossa on erittäin vahvat, leveät piikit kohdissa 1400 ja 1385 cm^{-1} , vahva, terävä piikki kohdassa 1205 cm^{-1} ja keskiterävä piikki kohdassa 1155 cm^{-1} ja jossa ei ole lainkaan piikkiä kohdassa 1180 cm^{-1} .

Kristallograafisesti oleellisesti puhtaalla tarkoitamme simetidiini A:ta, joka sisältää korkeintaan 5 % ja mieluummin korkeintaan 3 % jotakin muuta simetidiinin polymorfista muotoa.

Sanat "erittäin vahva", "vahva" ja "keskivahva", joita käytetään infrapunaspektrin piikkien yhteydessä, viittaavat piikkien suhteellisiin korkeuksiin ja sanat "leveä" ja "terävä" piikkien suhteellisiin leveyksiin. Tällaisten spektrien tulkintaan perehtyneet tuntevat ja ymmärtävät hyvin nämä sanonnat.

Olemme keksineet, että simetidiini voi kiteytyä vähintään kolmessa eri muodossa joista yksi on simetidiini A. Muilla muodoilla, joista käytetään nimitystä simetidiini B ja simetidiini C, ei ole infrapunaspektrejä, jotka sisältävät yllämainitut neljä simetidiinille luonteenomaista piikkiä, mutta niillä on erittäin vahva, terävä piikki kohdassa 1180 cm^{-1} .

Simetidiini A on suositeltavampi kuin kumpikaan muista kahdesta muodosta, sillä se on helpommin saatavissa kristallograafisesti puhtaassa tilassa. Se on myös hieman liukenevampi veteen kuin kumpikaan näistä muodoista sen liukenemisnopeuden ollessa mieluummin 25°C:ssa puristetun standardikiekon tasaiselta pinnalta vähintään 0,20 mg/min/cm². Lisäetu on, että simetidiini A on helpompi käsitellä erityisesti suuren mittakaavan prosesseissa, kuten sentrifugoinnissa. Simetidiini A:n suspensioiden helpompaa käsittelyä verrattuna simetidiinin muihin muotoihin osoittavat seuraavat vertailukokeet, jotka on suoritettu simetidiini A:n 25 %:sella (w/v) suspensiolla isopropanolissa ja simetidiini B/simetidiini C-seoksen 25 %:sella (w/v) suspensiolla isopropanoli/vesiseoksessa (3:1).

(a) Jatkuva leikkaus

Käytettiin Rheomat RM30-reometria, joka oli termostoitettu 25°C:een. Kuppi ja kohosysteemiä A käytettiin simetidiini A-suspensiolle leikkausnopeuksien välillä 0-suunnilleen 700 s⁻¹ saamiseksi.

Seuraavat tulokset saatiin simetidiini A-suspensiolle:

<u>Leikkausnopeus (s^{-1})</u>	<u>Keskimääräinen leikkausrasitus (dyn cm^{-2})</u>
0	0
17,5	1,19
32,4	2,38
59,9	3,21
111,0	5,59
205,0	10,12
378,0	18,45
514,0	22,59
698,0	34,7

Nämä tulokset osoittavat, että suspensio käyttäytyi newtonisena nesteenä, jonka viskositeetti oli 0,0496 poisea.

Johtuen simetidiini B/C-suspension jähmeistä ominaisuuksista ei ollut mahdollista saavuttaa jatkuvan leikkauksen tuloksia.

(b) Kartiotunkeuma

Simetidiinimuodon B/C-suspension jähmeiden ominaisuuksien määrittämiseksi käytettiin Seta Universal Penetrometer-laitetta, joka oli varustettu 1806-kartiolla ja 150 g:n kuormituspainolla.

Kartion keskimääräinen tunkeutumissyvyys oli 5,5 mm 20°C:ssa.

Johtuen simetidiinimuodon A nestemäisistä ominaisuuksista ei ollut mahdollista saada penetrometrituloksia tällä suspensiolla.

(c) Värähtelytestaus

Modifioitu R16 Weissenberg Rheogoniometer-laitetta, joka oli varustettu säteeltään 3,75 cm:n yhdensuuntaisilla levyillä, käytettiin värähtelymuodossa 25°C:ssa. Käyttäen värähtelytaajuuksia, jotka vaihtelivat välillä 0,01-12,5 Hz saatiin tulokset molemmille simetidiinisuspensioille Solartron Transfer Function Analyser-laitteen (JM 1600/JX 1606) avulla. Tulosten tietokoneanalyysi antoi seuraavat dynaamisen modulin arvot:

<u>Värähtelytaajuus (Hz)</u>	<u>Dynaaminen moduli (G')</u>	
	<u>Simetidiinimuoto A</u>	<u>Simetidiinimuoto B/C</u>
0,01	0,00074	0,06646
0,1	0,00063	0,06402
0,5	0,00080	0,06206
1,0	0,00082	0,06574
2,5	0,00079	0,05977
5,0	0,00074	0,05400
10,0	0,00039	0,02463
12,6	0,00007	0,00462

Käyrästä, joka on saatu dynaamisen modulin logaritmistä värähtelyn logaritmin funktiona, käy ilmi, että molemmilla suspensioilla dynaaminen moduli on riippumaton taajuudesta alueella 0,01-1,0 Hz. Simetidiini B/C-suspension jähmeä luonne ilmenee siitä, että sen dynaaminen moduli tällä taajuusalueella on suunnilleen sata kertaa niin suuri kuin simetidiini A:lla.

Simetidiini A:n näytteille, jotka me olemme saaneet, on myös luonteenomaista tiheys alle $1,30 \text{ g/cm}^3$. Olemme havainneet, että simetidiini A voidaan muodostaa toistettavasti valitsemalla oikea liuottin kiteytykseen, säätämällä huolellisesti liuoksen jäähtymisnopeus juuri ennen kiteytymistä ja sen aikana ja säätämällä myös huolellisesti liuottimen sekoitus juuri ennen kiteytymistä ja sen aikana.

Sopivia liuottimia kiteytykseen ovat vedettömät liuottimet, kuten asetonitriili, asetoni, metyyli-isobutyryliketoni, tolueeni ja alemmat alkanolit, esim. etanoli, isopropanoli ja n-butanoli. Isopropanoli on erityisen sopiva käytännössä johtuen sen suhteellisesta halpuudesta, helpposta saatavuudesta ja poistovirran hallintaongelmien puutteesta.

Sekoituksen jäähtymisen aikana tulee olla riittävä takaamaan tehokkaan lämmönsiirron koko nestefaasissa. Kaupallisessa mittakaavassa tehokas lämmönsiirto käytetyn astian jäähdytyspintojen läpi on myös toivottava. Jäähdytysnopeuden välillä $10-60^\circ\text{C/h}$ on todettu olevan tehokas. Seuraava esimerkki kuvaa kaupallisen mittakaavan prosessia simetidiini A:n valmistamiseksi:

Simetidiiniä (245 kg) liuotettiin kuumaan (80°C) isopropanoliin

(850 l) ja saatu liuos kirkastettiin suodattamalla. Suodos asetettiin 1360 l:n lasilla vuorattuun astiaan, jossa oli $4,8 \text{ m}^2$:n lämmönsiirtopinta ja U-arvo $200 \text{ kcal/m}^2 \cdot \text{h} \cdot ^\circ\text{C}$ ja joka oli varustettu standardi juoksupyörä/sekoittajalla. Sekoittajan pyöriessä nopeudella 90 rpm liuos jäähdyi 80°C :sta 15°C :een 2 tunnin aikana.

Saostunut tuote oli hyvin kehittyneiden prismojen muodossa, jotka oli helppo erottaa sentrifugoimalla ja kuivata sitten leijukerroskuivaajassa.

Saadulla tuotteella oli simetidiini A:lle luonteenomainen infrapunaspektri, joka määritettiin yllä, tiheys $1,28 \text{ g/cm}^3$ ja liukenemisnopeus veteen 25°C :ssa (halkaisijaltaan 9,6 mm:n puristetun kiekon tasaiselta pinnalta) $0,21 \text{ mg/min/cm}^2$.

Farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät simetidiini A:ta ja kiinteää farmaseuttista kantoainetta, voidaan valmistaa tavanomaisella tekniikalla, johon liittyvät sellaiset menettelyt kuten sekoitus, granulointi ja puristus. Alkujauhatusprosessi on suositeltavaa suorittaa esimerkiksi vasaramyllyssä, joka on varustettu sopivalla seulalla (esim. 60 mesh) myllyn poistoaukossa. On havaittu, että tämä parantaa tuotteen tasaisuutta vaikuttamatta sen erinomaisiin käsitteilyominaisuuksiin. Koheesiokokeet, jotka suoritettiin käyttäen leikkauskennolaitetta, jollaista ovat kuvanneet Kocova ja Pilpel, Powder Technology 5 329 (1971/1972), osoittivat, että tämän jauhetun simetidiini A:n näytteillä oli sisäinen kitkakulma $34-38^\circ\text{C}$.

Suurta valikoimaa farmaseuttisia muotoja voidaan käyttää. Niinpä valmiste voidaan tabletoida tai asettaa kovaan gelatiinikapseliin jauhe- tai raemuodossa. Kiinteän kantoaineen määrä vaihtelee laajasti, mutta on mieluummin n. 25 mg - n. 1 g.

Patenttivaatimukset

1. Kaupalliseen käyttöön sopiva menetelmä kristallograafisesti oleellisesti puhtaan simetidiinin polymorfisen muodon (simetidiini A) valmistamiseksi, jolle on luonteenomaista infrapunaspektri (1 % KBr-kiekkona), jossa on erittäin voimakkaat, leveät piikit kohdissa 1400 ja 1385 cm^{-1} , voimakas, terävä piikki kohdassa 1205 cm^{-1} ja keski-terävä piikki kohdassa 1155 cm^{-1} eikä lainkaan piikkiä kohdassa 1180 cm^{-1} , t u n n e t t u siitä, että ko. menetelmässä liuotetaan simetidiini kuumaan, vedettömään liuottimeen, kuten asetonitriiliin, asetoniin, metyyli-isobutyryliketoniin, tolueeniin tai ^{isopropanoliin} alempaan alkanoliin, jäähdytetään saatu liuos riittävällä sekoituksella tehokkaasti lämmönsiirron takaamiseksi, jotta saataisiin simetidiini A:n suspensio liuottimeessa, (jolle suspensiolle on luonteenomaista ^{hyvät} käsittelyominaisuudet), ja erotetaan simetidiini A pois.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että (liuotin on) alempi alkanoli, ^{eli} kuten isopropanoli.
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään jäähdytysnopeutta 10-60°C/h.
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että simetidiini A:n suspensio on sellainen, että se toimii newtonisena nesteinä jatkuvassa leikkauskokeessa, ei ole nestemäisyytensä johdosta mitattavissa kartiotunkeumakoneessa ja sillä on dynaaminen moduli alueella 0,01-1,0 Hz reagoniometrillä määritettynä alle 0,001.
5. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1-4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että simetidiini A erotetaan suspensiosta sentrifugoimalla.
6. Menetelmä farmaseuttisen valmisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että sekoitetaan simetidiini A:ta farmaseuttisesti hyväksyttävään laimentimeen tai kantoaineeseen.
7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että simetidiini A jauhetaan ensin vasaramyllyssä, joka on varustettu 60 meshin seulalla myllyn poistoaukossa.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland P 61308 (SK&F)

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland H 2 344 779 (s.E, 3, 4, 8, 9, 20; SK&F)

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

14. 6. 1983

TVK

Allekirjoitus

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.