

**MEMÓRIA DESCRITIVA**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**Nº 85 679**

**NOME:** RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT., húngara, comercial e industrial, com sede em 19-21 Gyömroi ut, Budapest 1103, Hungria.

**EPÍGRAFE:** "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE MODIFICAÇÃO A DE N -ciano-N' -METIL-N' ' -{2- [(5-METIL-1H-IMIDAZOL-4-IL) -METILTIO| -ETIL } GUANIDINA (CIMETIDINE)"

**INVENTORES:** BÉLA HEGEDŰS, KÁLMÁN HARSÁNYI, SÁNDOR GÖRÖG e ZOLTAN HORVÁTH

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883.

Na Hungria em 11 de Setembro de 1986, sob o Nº RI 3912

*Wifam*

P. I 85 679

MEMÓRIA DESCRITIVA DO INVENTO

para

" PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE MODIFICAÇÃO A DE N-CIANO-N'-METIL-N"- { 2-[(5-METIL-1H-IMIDAZOL-4-IL)-METILTIO]-ETIL } -GUANIDINA (CIMETIDINE) "

que apresenta

RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT., hungara  
comercial e industrial, com sede em 19-21  
Gyömroi ut, Budapest 1103, Hungria

RESUMO:

A invenção refere-se ao processo para a preparação da modificação A de N-ciano-N'-metil-N"- { 2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)-metiltio]-etil } -guanidina (cimetidine) a partir de cimetidine H ou cimetidine M-1, caracterizado por se desidratar cimetidine H por tratamento térmico realizado com o auxílio duma corrente gasosa previamente aquecida a 40 a 110°C, preferivelmente, 60 a 100°C, preferivelmente em condições em que se mantém o estado cristalino.



A modificação A da cimetidine é um excelente agente de bloqueio receptor  $H_2$  da histamina e pode ser utilizado para o tratamento de úlceras.

A presente invenção refere-se a um novo processo para a preparação da modificação "A" da cimetidine { cimetidine = N-ciano-N'-metil-N"-{ 2-[(5-metil-imidazol-4-il)-metiltio]-etil } -guanidina } a partir de cimetidine H (ou, com outro nome, cimetidine M-1).

Sabe-se que a cimetidine é um excelente agente de bloqueio receptor  $H_2$  da histamina e assim é o ingrediente activo de composições farmacêuticas eficazes para o tratamento de úlceras [ J. Int. Med. Res. 3, 86 (1975)].

O facto de a cimetidine ser polimorfa, isto é, ter diversas modificações morfológicamente significativas, é bem conhecido na técnica. As propriedades características da modificação A foram as primeiras a ser descritas na técnica anterior ( por exemplo, na memória descritiva da Patente Britânica Nº 1 543 238); no entanto, em 1979, eram conhecidas 4 modificações (Gazz. Chim. Ita. 109 535) enquanto em 1985 foram descritas 7 modificações morfológicamente bem distintas não contendo ou contendo uma certa quantidade de água de cristalização [ J. Pharm. Biomed. Anal., 3 303 (1985)].

A modificação A da cimetidine tal como se refere na memória descritiva da Patente Britânica Nº 1 543 283 foi introduzida na terapêutica humana e é mencionada também nas prescrições das farmacopeias actualizadas. Simultaneamente, nos anos mais recentes, a molécula de cimetidine foi preparada por diversas vias de síntese química. Estes novos processos contribuíram para o desenvolvimento técnico; a síntese podia ser simplificada; no entanto, frequentemente, eles ori-



ginaram uma modificação da cimetidine com uma morfologia diferente da cimetidine A. Assim, por exemplo, quando se prepara a cimetidine por um processo elaborado por investigadores húngaros que termina por uma operação em que se utiliza metilamina aquosa (por exemplo, memória descritiva da Patente Britânica Nº 2 103 206), dependendo das condições de cristalização ou se obtém cimetidine Z (memória descritiva da Patente Britânica Nº 2 108 117) ou o se obtém cimetidine H mono-hidratada (memória descritiva da Patente Britânica Nº 2 101 991). Há portanto a necessidade de dispor dum processo para a transformação destas modificações em cimetidine A que constitui o ingrediente activo de composições farmacêuticas.

De acordo com a memória descritiva da Patente Britânica Nº 1 543 238, a cimetidine A pode preparar-se por recristalização num dissolvente orgânico isento de água, preferivelmente, em isopropanol ou acetonitrilo. A cimetidine A já foi preparada a partir da modificação H da cimetidine (ou, com outro nome, da cimetidine M-1) por recristalização em isopropanol (vejam-se, por exemplo, os exemplos 3/a e 3/b da memória descritiva da Patente Húngara Nº 185 636). No entanto, é conhecido da técnica que a recristalização no seio dum dissolvente orgânico tem vários inconvenientes. De entre estes inconvenientes, deve salientar-se que, por um lado, este método origina sempre consideráveis perdas e, por outro lado, o preço dos dissolventes orgânicos aumentaram muito na última década. De entre estes inconvenientes técnicos, o carácter venenoso e inflamável ou combustível destes dissolventes tem também de ser tomado em consideração.

O objectivo da presente invenção é proporcionar um processo para a preparação da modificação A da cimetidine sem usar qualquer dissolvente orgânico.

Realizaram-se exames termoanalíticos prelimi



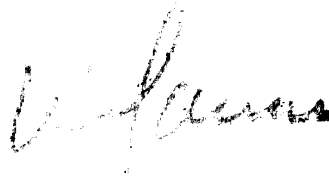
nares em relação com a cimetidine H mono-hidratada preparada de acordo com a memória descritiva da Patente Britânica Nº 2 101 991. Verificou-se que o composto funde dentro dum intervalo de temperatura compreendido entre 70 e 80°C com aquecimento a uma velocidade convencional e, depois da eliminação da água de cristalização, obtém-se uma mistura de diferentes modificações de composição não reprodutível.

No entanto, no decurso do trabalho experimental levado a cabo pela Requerente, verificou-se surpreendentemente que, se o tratamento térmico for realizado com uma corrente gasosa com a temperatura apropriada, a modificação H (M-1) da cimetidine pode ser excelentemente transformada em cimetidine A com um elevado rendimento.

Esta constatação é surpreendente visto que a técnica anterior não inclui qualquer indicação relativamente às condições de realização da desidratação dos mono-hidratos de cimetidine. De acordo com a publicação J.Pharm.Biomed. Anal., 3 303 (1985), a modificação H (ou M-1) pode sofrer alterações devido à acção da luz ou durante a armazenagem à temperatura ambiente durante meses de modo que no aspecto de infravermelho aparecem algumas linhas características da modificação A. Também se sabe que a modificação A da cimetidine se pode preparar por cristalização a partir dum dissolvente orgânico isento de água (memória descritiva da Patente Britânica Nº 1 543 238) ou dum dissolvente orgânico que compreende uma pequena quantidade de água (memória descritiva da Patente Britânica Nº 2 101 991).

Assim, a base da presente invenção é a descoberta de que se pode preparar cimetidine A a partir da cimetidine H (ou, com outro nome, da cimetidine M-1) por desidratação simples de realizar.

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação da modificação A da cimetidina a partir da



modificação H (ou M-1) da cimetidine. De acordo com a presente invenção, desidrata-se a cimetidine H (ou cimetidine M-1) por tratamento térmico com o auxílio duma corrente de gás, previamente aquecida a 40 até 110° C, preferivelmente, 60 até 100° C, preferivelmente sob contínua conservação do estado cristalino.

Durante a realização prática do processo da presente invenção, como gás para a efectivação da desidratação usa-se preferivelmente ar, gás inerte ou azoto. A corrente de gás é mantida por sobrepressão ou por vácuo. É conveniente do ponto de vista prático, controlar o aquecimento de modo a conseguir uma certa variação da temperatura em função do tempo. Pode-se aumentar a eficácia da desidratação por métodos mecânicos (agitação, sacudimento, etc.) ou por técnicas de fluidização.

A cimetidine H usada como substância de partida pode-se preparar pelo processo referido na memória descritiva Britânica Nº 2 101 991 ( com exclusão dos dissolventes orgânicos) ou pode-se obter pela cristalização de qualquer modificação da cimetidine em água utilizando o arrefecimento rápido. De acordo com a experiência da Requerente, prefere-se partir dum sistema homodisperso ou quase homodisperso a fim de aumentar a eficácia da desidratação. A dimensão das partículas pode ser ajustada por peneiração.

O processo de acordo com a presente invenção pode também realizar-se usando cimetidine H (com a humidade com que se obtém no filtro com a forma dum bolo de filtração ou como se obtém por centrifugação), sendo o seu teor de humidade derivado do meio aquoso em que se efectuou a cristalização. A cimetidine H é seca a uma temperatura compreendida dentro dum intervalo relativamente baixo (40 a 50° C) aquecendo-a segundo um certo programa em função do tempo, depois do que o processo de acordo com a presente invenção pode ser levado a cabo numa única operação, aumentando gradualmente a temperatu



ra de aquecimento, o que tem como resultado a transformação da modificação.

As vantagens do processo de acordo com a presente invenção podem-se resumir da seguinte maneira:

1. Pode-se obter um produto final de excelente qualidade que satisfaz todas as exigências impostas pela farmacopeia.

2. Não há necessidade de se utilizarem dissolventes orgânicos dispendiosos, inflamáveis ou combustíveis, podendo portanto eliminar-se as operações de recirculação e regeneração dos dissolventes.

3. O processo não necessita a utilização de qualquer equipamento especial. Além disso, o processo pode realizar-se em larga escala por aquecimento directo e desidratação do material de partida (cimetidine H) preparado ou cristalizado de acordo com a memória descritiva da Patente Britânica Nº 2 101 991 depois de filtração ou centrifugação, mediante um programa de aquecimento ao longo do tempo controlado.

A invenção é ilustrada pelos seguintes exemplos não limitativos.

#### Exemplo 1

Divide-se em fracções uma amostra da modificação H de cimetidine (cuja preparação se descreve na memória descritiva da Patente Britânica Nº 2 101 991) mediante peneiração; em seguida, introduzem-se 50 gramas de cimetidine H com uma granulometria compreendida entre 0,25 e 0,125 mm num tubo com um diâmetro de 50 mm e com um comprimento de 400 mm, que é fechado no fundo com um tecido de rede denso e possui uma ligação de sucção na parte superior. Adapta-se um termómetro ao

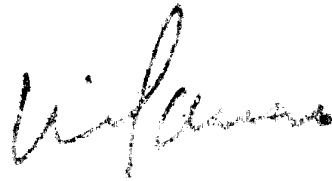
tubo por baixo do tecido de rede e liga-se o equipamento de aquecimento para a introdução do ar a uma temperatura apropriada.

Liga-se a conexão que se encontra na parte superior do tubo à conduta da rede de vácuo através dum separador de poeiras de ciclone laboratorial. A parte média do tubo é coberta por folha de alumínio a fim de diminuir as perdas de calor.

Em seguida, inicia-se a desidratação de 50 gramas de cimetidine H (M-1) na instalação assim montada e fechada, ajustando o caudal apropriado de forma a evitar um valor demasiadamente grande ou demasiadamente pequeno. Depois de se ter estabilizado o estado de fluidização, regula-se a temperatura de entrada do ar para 70°C e mantém-se esta temperatura durante uma hora com um rigor de  $\pm 3^\circ\text{C}$ . Depois de decorrer uma hora, regula-se a temperatura de entrada do ar para 80°C e, ao fim de mais uma hora, regula-se a temperatura para 90°C. Aumenta-se gradualmente a temperatura do ar que passa através do tubo até 110°C com intervalos isotérmicos com a duração de uma hora. Depois de uma hora a 110°C, arrefece-se o sistema a uma temperatura inferior a 70°C, mediante introdução de uma corrente de ar à temperatura ambiente. Retira-se a substância do tubo de fluidização. Os dados característicos do espectro de infravermelho do produto são as seguintes:

( $\text{cm}^{-1}$ ): 3401, 3226s, 3142s, 3098, 3051, 3038, 2995, 2943, 2898, 2621, 2298, 2237, 2178s, 1662, 1623s, 1588, 1502, 1466, 1454s, 1443, 1422, 1403, 1388s, 1347s, 1308, 1283, 1243, 1228, 1204s, 1156s, 1124, 999, 954s, 864, 842, 832, 800, 764, 755, 743, 716, 688s, 667s, 635s, 603, 560, 534, 428, 418. (s significa que se trata dum pico significativo).

A modificação A do produto assim obtida pesa 32,7 gramas. No separador de poeiras recuperam-se 11,8 gramas



de produto. Este material não é morfologicamente uniforme e, portanto, pode ser usado como material de partida num ciclo subsequente do processo.

#### Exemplo 2

Num cristalizador de vidro colocam-se 3,4 gramas de cimetidine H (ou M-1) que compreendem 1,6% de água em adição à água de cristalização e coloca-se o cristalizador num espaço que é atravessado por uma corrente de ar a uma temperatura de 62 a 64°C. Depois de se deixar passar ar durante 3 horas, retira-se a substância e submete-se a ensaio.

O produto obtido pesa 3,12 gramas de cimitidine A com um ponto de fusão de 140 - 141°C, cujo espectro de infravermelho é o mesmo do produto preparado de acordo com o Exemplo 1.



REIVINDICAÇÕES:

1a - Processo para a preparação da modificação A de N-ciano-N'-metil-N"- 2-[(5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil-tio]-etil -guanidina (cimetidine) a partir da cimetidine H ou cimetidine M-1, caracterizado pelo facto de compreender de desidratar-se cimetidine H por aquecimento térmico realizado com o auxilio duma corrente de gás pré-aquecida a 40 a 100°C, preferivelmente, a 60 a 100°C, preferivelmente em condições em que se conserva continuamente o estado cristalino.

2a - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de, como gás desidratante se usar ar, um gás inerte ou azoto.

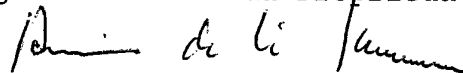
3a - Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo facto de compreender garantir-se a passagem do gás de desidratação por sobrepressão ou vácuo.

4a - Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo facto de, como material de partida, se empregar uma substância homodispersa na reacção de desidratação.

5a - Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo facto de compreender agitar-se a substância a ser desidratada por fluidização ou por agitação.

Lisboa, 10 de Setembro de 1987.

O Agente Oficial da Propriedade Industrial,



**Américo da Silva Carvalho**  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
Rua Castilho, 201-3.º Esq.  
Telef. 65 13 39 - 1000 LISBOA