

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207482
(11) (B2)



URAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

- (22) Přihlášeno 21 09 77
(21) (PV 6116-77)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 21 09 76
(39065/76) Velká Británie
(40) Zveřejněno 15 09 80
(45) Vydáno 15 02 84

(51) Int. Cl.³
C 07 D 233/64

(72)
Autor vynálezu

BAVIN PATRICK MICHAEL GUY, LETCHWORTH, SLY JAMES
CHRISTOPHER PHILLIPS, TONBRIDGE, TOVEY GEOFFREY DAVID,
GUSTARD WOOD a WARD RICHARD JOHN, WESTCOTT (Velká Británie)

(73)
Majitel patentu

SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED, WELWYN
GARDEN CITY (Velká Británie)

(54) Způsob výroby krystalograficky čisté polymorfní formy cimetidinu

1

Tento vynález se týká způsobu výroby polymorfní krystalograficky čisté formy cimetidinu (dále je zde označována jako cimetidin A). Vynález se zvláště týká způsobu výroby cimetidinu A postupem, který je vhodný pro průmyslovou výrobu.

Cimetidin, plným chemickým názvem N-methyl-N¹-kyano-N¹¹-[2-(5-methyl-4-imidazolyl)methylthio/ethyl]guanidin, je silný antagonista proti histaminovým H₂ receptorům, jehož prospěšnost detailně popsal například Brimblecombe a kol. (v J. Int. Med. Research 1975, 3, čís. 2, 86–92).

Bylo objeveno, že cimetidin může být v řadě polymorfních forem, a zvláště, jak je známo ze studia jiných léčiv, že polymorfie může ovlivňovat bio-přístupnost. Předmětem tohoto vynálezu je charakterizace jedné z těchto forem a metody pro její výrobu.

Cimetidin A, vyráběný postupem podle tohoto vynálezu, je krystalograficky čistá polymorfní forma cimetidinu, která se vyznačuje v infračerveném spektru při 1 % KBr a kotoučku velmi silnými širokými píky při 1400 až 1385 cm⁻¹, silným ostrým píkem při 1205 cm⁻¹ a středně ostrým píkem při 1155 cm⁻¹, přičemž nemá pík při 1180 cm⁻¹.

Výrazem krystalograficky čistý se rozumí cimetidin A, který neobsahuje více než 5

2

proc. a s výhodou ne více než 3 % kterékoli jiné polymorfní formy cimetidinu.

Výrazy „velmi silný“, „silný“ a „střední“, použité v souvislosti s píky infračerveného spektra, se týkají relativní výšky píků a výrazy „široký“ a „ostrý“ se týkají šířky píků. Tyto významy jsou dobře známé a srozumitelné těm odborníkům, kteří jsou zvyklí na objasnění takového spektra.

Autoři tohoto vynálezu objevili, že cimetidin může krystalizovat v nejméně třech různých formách, z nichž jednou je cimetidin A. Další formy, na které se poukazuje jako na cimetidin B a cimetidin C, nemají infračervené spektrum obsahující shora uvedené čtyři charakteristické píky cimetidinu, ale mají velmi silný ostrý pík při 1180 cm⁻¹.

Cimetidinu A se dává přednost před oběma jinými formami, protože se snáze získává v krystalograficky čistém stavu. Je také nepatrně více rozpustný ve vodě než některá z dalších těchto forem a vykazuje lepší rychlost rozpouštění při 25 °C z plochy povrchu standardně slisovaného kotoučku alespoň 0,20 mg/min.cm². Další výhoda spočívá v tom, že s cimetidinem A se mnohem snadněji zachází, zvláště při provádění postupu ve velkém rozsahu, jako při odštěďování. Snadnější zacházení se suspen-

zí cimetidinu A ve srovnání s jinými formami cimetidinu je doloženo následujícími porovnávacími zkouškami, prováděnými v 25% [hmotnost/objem] suspenzi cimetidinu A v isopropylalkoholu a 25% [hmotnost/objem] suspenzi směsi cimetidinu B a cimetidinu C ve směsi isopropylalkoholu a vody v poměru 3 : 1.

a) Kontinuální smyk

Použije se reometru Rheomat RM 30, temperovaného na 25 °C. Systém A (pohárek a zatížení) se použije pro suspenzi cimetidinu A, aby se dosáhlo rychlosti smyku od 0 do přibližně 700 s⁻¹.

Dále uvedené údaje byly získány se suspenzí cimetidinu A.

Rychlost smyku s ⁻¹	Střední smykové napětí N . cm ⁻²
0	0
17,5	1,19 . 10 ⁻⁵
32,4	2,38 . 10 ⁻⁵
59,9	3,21 . 10 ⁻⁵
111,0	5,59 . 10 ⁻⁵
205,0	10,12 . 10 ⁻⁵
378,0	18,45 . 10 ⁻⁵
514,0	22,59 . 10 ⁻⁵
698,0	34,7 . 10 ⁻⁵

Tyto údaje ukazují, že se suspenze cho-

Oscilátorový kmitočet (Hz)	Dynamický modul (G')	
	cimetidin formy A	cimetidin formy B/C
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

Z diagramu logaritmu dynamického modulu proti logaritmu oscilace je zřejmé, že u obou suspenzí je dynamický modul nezávislý na frekvenci v rozmezí 0,01 až 1,0 Hz. Pevný charakter suspenze cimetidinu B a C je zřejmý ze skutečnosti, že její dynamický modul je v tomto frekvenčním rozmezí přibližně stokrát větší než u cimetidinu A.

Vzorky cimetidinu A, které se získaly, se také vyznačují hustotou menší než 1,30 g/cm³.

Autoři tohoto vynálezu zjistili, že cimetidin A reprodukovatelně vzniká při správném výběru rozpouštědla pro krystalizaci, pečlivě řízené rychlosti ochlazování roztoku právě před začátkem krystalizace a během ní a také pečlivě řízeným mícháním rozpouštědla před začátkem krystalizace a během ní.

Způsob podle vynálezu se provádí tak, že

vá jako newtonská kapalina o viskozitě 0,00496 Pa.s.

Pro vlastnosti pevné látky u suspenze cimetidinu B a cimetidinu C, není možné získat kontinuální údaje o smyku.

b) Kuželovité pronikání

Pro kvantitativní určení vlastnosti pevné látky u suspenze cimetidinu ve formě B a C se použije penetrometru Seta Universal vybaveného kuželem 1806 a zatěžovací hmotností 150 g.

Průměrná hloubka proniknutí kužele je 5,5 mm při 20 °C.

Pro kapalně vlastnosti cimetidinu ve formě A není možné získat penetrometrické výsledky s touto suspenzí.

C) Oscilátorová zkouška

Při oscilátorové zkoušce při 25 °C se použije upraveného rheogoniometru R 16 Weissenberg, vybaveného paralelními deskami o poloměru 3,75 cm. Použité oscilátorové kmitočty jsou v rozsahu od 0,01 do 12,5 Hz. Údaje se pro obě suspenze cimetidinu získávají pomocí funkčního analyzátoru Solartron Transfer Function Analyser (JM 1600/JX 1606). Analýza údajů pomocí počítače poskytne tyto hodnoty dynamického modulu:

se cimetidin rozpustí v horkém nevodném rozpouštědle, vybraném ze skupiny zahrnující acetonitril, aceton, methylisobutylketon, toluen nebo nižší alkanol s 1 až 4 atomy uhlíku, a výsledný roztok se ochladí na teplotu nižší než 67 °C při dostatečném míchání, zajišťujícím účinný přenos tepla, čímž vznikne suspenze cimetidinu A v rozpouštědle, a cimetidin A se oddělí.

Vhodná rozpouštědla pro krystalizaci tedy zahrnují nevodná rozpouštědla vybraná ze skupiny zahrnující acetonitril, aceton, methylisobutylketon, toluen a nižší alkanoly s 1 až 4 atomy uhlíku, například ethanol, isopropylalkohol, a n-butanol: isopropylalkohol je zvláště vhodný, protože je relativně levný, snadno dostupný a likvidace odpadů probíhá bez problémů.

Míchání během chlazení by mělo být do-

stačující pro zajištění dostatečného přenosu tepla kapalnou fází. V průmyslovém měřítku je také nežádoucí účinný přenos tepla přes ochlazený povrch použité nádoby. Jako účinná byla shledána rychlost chlazení od 10 do 60 °C za hodinu.

Postup výroby cimetidinu A v průmyslovém měřítku je ilustrován tímto příkladem:

Příklad

245 g cimetidinu se rozpustí v 850 litrech isopropylalkoholu horkého 80 °C a výsledný roztok se čistí filtrací. Filtrát se vnese do nádoby vyložené sklem o objemu 1363 litry, která má plochu pro přenos tepla 4,8 m² a hodnotu U 200 kcal/m² · h · °C a je vybavena standardním oběžným kolem/míchadlem.

Za míchání při 90 ot./min se roztok ochladí z 80 na 15 °C za dobu 2 hodin.

Vysrážený produkt je ve formě dobře vyvinutých hranolků, které se snadno oddělí odstředováním a suší v sušičce s fluidním ložem.

Získaný produkt se vyznačuje infračerveným spektrem cimetidinu A uvedeným

svrchu, o hustotě 1,28 g/cm³ a rychlosti rozpouštění ve vodě při 25 °C (z plochy povrchu slisovaného kotoučku o průměru 9,6 mm) činící 0,21 mg/min · cm².

Farmaceutické směsi obsahující cimetidin A a pevný farmaceutický nosič se mohou vyrábět obvyklým technickým postupem, který zahrnuje například mísení, granulování a lisování. Počáteční postup mletí se s výhodou provádí například v kladivovém mlýně vybaveném vhodným sítem (například 60 mesh) na výstupu z mlýna. Bylo shledáno, že se tím zlepší jednotnost produktu bez ovlivnění jeho výborných vlastností pro zacházení. Zkoušky soudržnosti prováděné při použití zařízení pro stanovení smyku, jak popsal Kocova a Pilpel v Powder Technology 5, 329 (1971/1972), ukazují, že vzorky tohoto mletého cimetidinu A mají úhel vnitřního tření 34 až 38°.

Mohou se používat též rozsáhlé změny farmaceutických forem. Přípravek se může tabletovat nebo vnášet do tvrdých želatinových kapslí ve formě prášku nebo pelet. Množství pevného nosiče se může široce měnit, avšak s výhodou činí asi 25 mg až asi 1 g.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby krystalograficky čisté polymorfní formy cimetidinu, tedy cimetidinu A, charakterizovaného infračerveným spektrem, při 1 % KBr a kotoučku, velmi silnými širokými píky při 1400 až 1385 cm⁻¹, silným ostrým píkem při 1205 cm⁻¹ a středně ostrým píkem při 1155 cm⁻¹, prostým píkem při 1180 cm⁻¹, vyznačující se tím, že se cimetidin rozpustí v horkém nevodném rozpouštědle vybraném ze skupiny zahrnující acetonitril, aceton, methylisobutylketon, toluen nebo nižší alkanol s 1 až 4 atomy uhlíku, a výsledný roztok se ochladí na teplotu nižší než 67 °C při dostatečném míchání,

zajišťujícím účinný přenos tepla, čímž vznikne suspenze cimetidinu A v rozpouštědle, a cimetidin A se oddělí.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědlo použije nižší alkanol s 1 až 4 atomy uhlíku, například isopropylalkohol.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se teplota roztoku snižuje rychlostí 10 až 60 °C za hodinu.

4. Způsob podle některého z bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se cimetidin A odděluje ze suspenze odstředováním.