



Patentdirektoratet
TAASTRUP

-
- (21) Patentansøgning nr.: 0337/92 (51) Int.Cl.5 C 07 D 307/52
 (22) Indleveringsdag: 12 mar 1992
 (24) Løbedag: 01 okt 1981
 (41) Alm. tilgængelig: 12 mar 1992
 (45) Patentets meddelelse bkg. den: 03 jan 1994
 (86) International ansøgning nr.: -
 (62) Stamansøgning nr.: 4362/81
 (30) Prioritet: 01 okt 1980 GB 8031634

- (73) Patenthaver: *Glaxo Group Limited; Clarges House; 6/12 Clarges Street; London W1y 8DH, GB
 (72) Opfinder: Derek Leslie *Crookes; GB

- (74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft A/S

-
- (54) Ranitidinhydrochlorid i form 2 og anvendelsen deraf ved fremstilling af et farmaceutisk præparat

- (56) Fremdragne publikationer

337-92

- (57) Sammendrag:

En hidtil ukendt krystalform af ranitidinhydrochlorid N-[2-
 [[5-(dimethylamino)methyl]-2-furanyl]methyl]thio]ethyl-N'-
 methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin)hydrochlorid, betegnet form
 2, karakteriseres ved sit IR-spektrum ved følgende hoved-
 toppe

3260	1075
3190	1045
3100	1021
2560	1006
2510	991
2470	972
1620	958
1590	810
1570	800
1263	760
1230	700
1220	660
1195	640
1163	620 cm ⁻¹
1130	

fortsættes

og/eller ved nedenstående røntgenstrålepulverdiffraktionsmønster udtrykt som "d" afstande og relative intensiteter (I) (s = stræk, m = medium, w = svag, v = meget, d = diffus) og optaget ved Debye Scherrer-metoden i et kamera med en diameter på 114,6 mm ved eksponering i 12 timer for CoK_α -stråling og i 3 timer for CuK_α -stråling:

d(Å)	I	d(Å)	I
—	—	—	—
10,73	m	3,40	2vw
6,50	3vwd	3,35	2vwd
6,13	m	3,25	wd
5,83	s	3,12	2vw
5,63	3vwd	3,04	2vwd
5,42	s	2,97	3vwd
5,06	2vw	2,93	3vwd
4,92	w	2,88	3vwd
4,59	2vw	2,81	vwd
4,40	s	2,72	vwd
4,28	w	2,66	3vwd
3,91	wd	2,47	2vwd
3,79	s	2,44	vw
3,71	m	2,34	2vwd
3,60	vwd	2,30	3vwd
3,46	m	2,21	2vwd.

Ranitidinhydrochlorid i form 2 har større krystaller end den hidtil kendte form 1 og udviser bedre filtrerings- og tørringsegenskaber. Krystallerne i form 2 er endvidere mindre hygroskopiske end den kendte krystalform 1.

Endvidere anvendelse af ranitidinhydrochlorid i form 2 af et farmaceutisk præparat.

Den foreliggende opfindelse angår en hidtil ukendt krystalform, betegnet form 2, af ranitidinhydrochlorid (hydrochloridsaltet af H₂-antagonisten N-(2-(((5-(dimethylamino)methyl)-2-furanyl)methyl)-thio)ethyl-N¹-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin), samt anvendelsen deraf
5 ved fremstilling af et farmaceutisk præparat.

Ranitidin udviser som beskrevet i britisk patentskrift nr. 1.565.966 en kraftig histamin-H₂-blokerende aktivitet og kan anvendes ved behandlingen af tilstande, hvor der er en fordel i at reducere mavesurheden, især i gastrisk og peptisk ulceration, som en profylaktisk
10 foranstaltning ved kirurgiske fremgangsmåder og ved behandlingen af allergiske eller inflammatoriske tilstande, hvor histamin er en kendt mediator.

Hydrochloridsaltet af ranitidin (i det nedennævnte benævnt ranitidinhydrochlorid) er af særlig betydning, da det gør det muligt at formulere ranitidin hensigtsmæssigt i f.eks. tabletter til oral administration. Der er derfor et behov for at fremstille ranitidinhydrochlorid i så ren og så højkrystallinsk en form som muligt for at opfylde de strenge farmaceutiske krav og specifikationer.
15

Den fremgangsmåde, ved hvilken ranitidinhydrochloridet fremstilles, skal også være en sådan, der er hensigtsmæssig at arbejde med i industriel skala. Det er især ønskeligt, at hydrochloridet kan fremstilles med koncentreret saltsyre, og at opløsningsmidlet til krystallisation let kan genvindes.
20

Produktet skal endvidere være i en form, som let frafiltreres og let tørres. Det er også ønskeligt, at produktet, om nødvendigt, kan omkrystalliseres af det samme opløsningsmiddelsystem.
25

Ranitidinhydrochlorid er hidtil fremstillet i en krystallinsk form, der betegnes form 1, ved at opløse ranitidin i industrielt denatureret sprit, som indeholder hydrogenchlorid, og ved at sætte ethylacetat til opløsningen som beskrevet i ovennævnte britiske patentskrift. Denne fremgangsmåde har imidlertid ikke den ovenfor beskrevne fremstillingsproces' ønskelige træk, og form 1 af hydrochloridsaltet har uhensigtsmæssige filtrerings- og tørringsegenskaber.
30

Det har nu vist sig, at ranitidinhydrochlorid kan fremstilles i en ny krystallinsk form, som har mere fordelagtige egenskaber, og fremstillingsprocessen til fremstilling af denne hidtil ukendte krystallinske form opfylder de ovenfor beskrevne ønskelige træk. Den foreliggende opfindelse angår således ranitidinhydrochlorid i en hidtil ukendt krystallinsk form betegnet form 2, som er ejendommelig ved det i krav 1 angivne. Form 2 har vist sig generelt at have større krystaller end den hidtil kendte form 1 og udviser mere favorable filtrerings- og tørringsegenskaber. Form 2 er endvidere mindre hygroskopisk end form 1, hvilket er en yderligere fordel i betragtning af ranitidinhydrochlorids følsomhed over for fugt.

Ranitidinhydrochlorid i form 2 kan karakteriseres ved sit infrarøde spektrum i en mineralolie og/eller sit røntgenstrålepulverdiffraktionsmønster. Disse vil blive omtalt mere detaljeret i det nedestående.

Infrarødt spektrum

Det infrarøde spektrum for ranitidinhydrochlorid i form 2 i form af et pulver i mineralolie viser følgende hovedtoppe:

20	3260	1075
	3190	1045
	3100	1021
	2560	1006
	2510	991
25	2470	972
	1620	958
	1590	810
	1570	800
	1263	760
30	1230	700
	1220	660
	1195	640
	1163	620 cm ⁻¹
	1130	

Det infrarøde spektrum optaget på denne måde for det i nedenstående eksempel 1 fremstillede produkt er vist på tegningen, på hvilken ordinaten er transmissionen i % og abscissen er bølgetallet i cm^{-1} .

Røntgenstrålediffraktion

5

Røntgenstrålediffraktionsmønsteret for ranitidinhydrochlorid i form 2 kan fås ved at anbringe materialet i et glaskapillærrør med en diameter på 0,3 mm og fotografere mønsteret ved Debye Scherrer-metoden i et kamera med en diameter på 114,6 mm ved eksponering i 12 timer for CoK_α -stråling og 3 timer for CuK_α -stråling (for "d" $< 3\text{\AA}$). De vægtede middelværdier for røntgenstrålebølgelængder anvendt til beregningerne er CuK_α 1,54171 $\text{\AA}$ og CoK_α 1,79024 $\text{\AA}$.

Røntgenstrålepulverdiffraktionsmønsteret for ranitidinhydrochlorid i form 2 udtrykt som "d" afstande og relative intensiteter (I) er som følger (s = stærk, m = medium, w = svag, v = meget, d = diffus):

	d($\text{\AA}$)	I	d($\text{\AA}$)	I
	—	—	—	—
	10,73	m	3,40	2vw
	6,50	3vwd	3,35	2vwd
20	6,13	m	3,25	wd
	5,83	s	3,12	2vw
	5,63	3vwd	3,04	2vwd
	5,42	s	2,97	3vwd
	5,06	2vw	2,93	3vwd
25	4,92	w	2,88	3vwd
	4,59	2vw	2,81	vwd
	4,40	s	2,72	vwd
	4,28	w	2,66	3vwd
	3,91	wd	2,47	2vwd
30	3,79	s	2,44	vw
	3,71	m	2,34	2vwd
	3,60	vwd	2,30	3vwd
	3,46	m	2,21	2vwd

- Ranitidinhydrochlorid i form 2 kan formuleres til administration ad
en hvilken som helst hensigtsmæssig vej. Præparater indeholdende
ranitidinhydrochlorid i form 2 kan præsenteres til anvendelse på
konventionel måde ved hjælp af en farmaceutisk tolerabel bærer eller
5 et farmaceutisk tolerabelt excipiens og kan også, om nødvendigt,
indeholde andre aktive bestanddele, f.eks. H_1 -antagonister. Således
kan det her omhandlede hydrochloridsalt formuleres til oral, buccal,
topisk, parenteral eller rektal administration. Oral administration
foretrækkes, især i form af tabletter eller kapsler.
- 10 Til oral administration kan det farmaceutiske præparat f.eks. være i
form af tabletter, kapsler, pulvere, opløsninger, sirupper eller sus-
pensioner fremstillet på sædvanlige måder med tolerable excipenser.
Til buccal administration kan præparatet være i form af tabletter
eller pastiller formuleret på konventionel måde.
- 15 Ranitidinhydrochlorid i form 2 kan formuleres til parenteral admini-
stration ved bolusinjektion eller kontinuerlig infusion. Formulerin-
ger til injektion kan foreligge i enhedsdosisform i ampuller eller i
multidosisbeholdere med et tilsat konserveringsmiddel. Præparaterne
kan være i sådanne former som suspensioner, opløsninger eller emul-
20 sioner i olieagtige eller vandige bærere og kan indeholde formule-
ringsmidler såsom suspenderings-, stabiliserings- og/eller disper-
geringsmidler. Den aktive bestanddel kan alternativt være i pulver-
form til rekonstituering med en egnet bærer, f.eks. sterilt, pyrogen-
frit vand, før anvendelsen.
- 25 Ranitidinhydrochlorid i form 2 kan også formuleres i rektale præpa-
rater såsom suppositorier eller retentionsklystre, f.eks. indeholden-
de konventionelle suppositoriebaser såsom kakaosmør eller andre
glycerider.
- Til topisk administration kan ranitidinhydrochlorid i form 2 formu-
30 leres som salver, cremer, geler, lotioner, pulvere eller sprays på
konventionel måde.

Til intern administration er en hensigtsmæssig daglig dosiskur af ranitidinhydrochlorid i form 2 1 til 4 doser på i alt fra ca. 40 mg til 1,2 g pr. dag, afhængig af patientens tilstand.

5 Ranitidinhydrochlorid i form 2 kan fremstilles ved, at ranitidinhydrochlorid krystalliseres fra en opløsning deraf i et opløsningsmiddel under betingelser, hvorunder der fås ranitidinhydrochlorid i form 2.

De nøjagtige betingelser, under hvilke ranitidinhydrochlorid i form 2 dannes, kan bestemmes empirisk, og det er her kun muligt at angive et
10 antal fremgangsmåder, der har vist sig at være egnede i praksis.

Således kan ranitidinhydrochlorid i form 2 f.eks. fremstilles ved krystallisation under kontrollerede betingelser. Det kan især fremstilles enten ved krystallisation af det *in situ* dannede salt ud fra den tilsvarende fri base ved omsætning med saltsyre eller omkrystallisation af i forvejen isoleret ranitidinhydrochlorid. Generelt
15 foretrækkes anvendelsen af et hydroxylisk opløsningsmiddel, f.eks. en lavere alkanol. For at opløse udgangsmaterialet kan det være nyttigt at opvarme og/eller tilsætte noget vand til opløsningsmiddelsystemet. I nogle tilfælde er det nødvendigt at tilsætte yderligere organisk
20 opløsningsmiddel eller et specifikt anti-opløsningsmiddel såsom acetone for at bringe krystallerne i form 2 ud af opløsning.

Når udgangsmaterialet til fremstilling af det ønskede ranitidinhydrochlorid i form 2 er den fri base, indebærer en foretrukken fremstilling behandling af en opløsning af ranitidin i propan-2-ol med salt-
25 syre efterfulgt af krystallisation af den ønskede form af hydrochloridsaltet, fortrinsvis ved forhøjet temperatur på op til 70°C, f.eks. fra 40 til 60°C, især fra 48 til 52°C, ved tilsætning af yderligere mængder propan-2-ol. Alternativt kan en opløsning af ranitidin i 2-methylpropan-2-ol, butan-2-ol eller ethanol behandles
30 med saltsyre, og den ønskede form 2 af ranitidinhydrochlorid krystalliseres ved en temperatur på op til 70°C, f.eks. fra stuetemperatur til 60°C. Det foretrækkes at anvende koncentreret saltsyre (f.eks. 35-38 vægtprocent), og generelt bør der anvendes molært ækvivalente andele af saltsyre og ranitidin. Under disse betingelser bør salt-

dannelsen samt krystallisationen fortrinsvis udføres ved forhøjet temperatur, f.eks. inden for de ovenfor angivne temperaturområder. Det har vist sig, at det kan være fordelagtigt i udgangsopløsningen at tilsætte en lille mængde vand ud over det, der er i saltsyren, 5 f.eks. op til 7%, fortrinsvis ca. 3 volumenprocent. Når der f.eks. anvendes ethanol som opløsningsmiddel, kan dette anvendes i form af industrielt denatureret sprit, som indeholder ca. 2 volumenprocent vand.

Når udgangsmaterialet er ranitidinhydrochlorid, f.eks. i form 1 eller 10 2, kan det ønskede form 2-salt krystalliseres under anvendelse af lignende krystallisationsbetingelser som dem, der beskrives ovenfor. Saltet kan alternativt opløses, f.eks. ved opvarmning i et organisk opløsningsmiddel såsom methanol eller ethanol, efterfulgt af afkøling af den resulterende opløsning, f.eks. til mellem 10 og 40°C, og om- 15 røring, til krystallisationen af den ønskede form er fuldendt. Når der anvendes visse opløsningsmidler, f.eks. methanol, kan det være fordelagtigt at tilsætte et blandbart anti-opløsningsmiddel såsom acetone eller ethylacetat til opløsningen for at fuldende krystallisationen.

20 Det har ofte vist sig at være ønskeligt at tilsætte podekrystaller af ranitidinhydrochlorid i form 2 til krystallisationsopløsningen for at inducere krystallisation.

Ranitidinhydrochlorid i form 2 har vist sig at være let at isolere og kan filtreres fra krystallisationsmediet, om ønsket efter køling, og 25 vaskes og tørres.

Ranitidinhydrochlorid i form 2 fremstillet som beskrevet ovenfor kan, om ønsket, yderligere omkrystalliseres under anvendelse af lignende krystallisationsbetingelser som dem, der beskrives ovenfor.

Den foreliggende opfindelse belyses nærmere ved nedenstående eksempler. 30 Den koncentrerede saltsyre er 35 vægtprocent, og det industrielt denaturerede sprit er 74°C o.p. og indeholder 2 volumenprocent vand.

EKSEMPEL 1

Fremstilling af ranitidinhydrochlorid i form 2.

1 ækvivalent (ca. 5,3 ml) koncentreret saltsyre sættes til en opløsning af 20 g ranitidin i en blanding af 130 ml propan-2-ol og 4 ml vand ved 45°C. Blandingen opvarmes til 50°C, medens en yderligere mængde på 68 ml propan-2-ol tilsættes, og den resulterende opløsning omrøres derefter ved 50°C for at lade produktet krystallisere. Op-
slæmningen afkøles til 10-12°C, og produktet frafiltreres, vaskes to gange med hver gang 27 ml propan-2-ol og tørres ved 50°C under reduceret tryk, hvorved fås 21 g ranitidinhydrochlorid i form 2, smeltepunkt 139-141°C.

EKSEMPEL 2

Omkrystallisation af ranitidinhydrochlorid.

25 g ranitidinhydrochlorid i form 2 opvarmes i en blanding af 66 ml propan-2-ol og 9 ml vand, og den resulterende opløsning omrøres ved 50°C. En yderligere mængde på 150 ml propan-2-ol tilsættes i løbet af en periode på 5-10 minutter, og produktet lades krystallisere ved 50°C. Opslæmningen afkøles til 10-12°C, og produktet frafiltreres, vaskes to gange med hver gang 30 ml propan-2-ol og tørres ved 50°C under reduceret tryk, hvorved fås 23,6 g af ranitidinhydrochlorid i form 2, smeltepunkt 139-141°C.

EKSEMPEL 3

Omkrystallisation af ranitidinhydrochlorid.

50 g ranitidinhydrochlorid i form 2 opvarmes i en blanding af 132 ml propan-2-ol og 18 ml vand, og den resulterende opløsning omrøres ved 55°C. En yderligere mængde på 300 ml propan-2-ol tilsættes i løbet af en periode på 5-10 minutter, og produktet lades krystallisere ved 55°C. Opslæmningen afkøles til 10-12°C, og produktet frafiltreres,

vaskes to gange med hver gang 60 ml propan-2-ol og tørres ved 50°C under reduceret tryk, hvorved fås 48 g ranitidinhydrochlorid i form 2, smeltepunkt 141-142°C.

EKSEMPEL 4

5 Omkrystallisation af ranitidinhydrochlorid.

50 g ranitidinhydrochlorid i form 2 opløses i 200 ml industrielt denatureret sprit ved 70°C. Opløsningen lades afkøle, og produktet udkrystalliserer ved 40°C. Den resulterende opslæmning afkøles til 0°C, og produktet frafiltreres, vaskes med 20 ml industrielt denatureret sprit og tørres ved 50°C under reduceret tryk, hvorved fås 47,7 g ranitidinhydrochlorid i form 2, smeltepunkt 140-142°C.

EKSEMPEL 5

Fremstilling af ranitidinhydrochlorid i form 2.

1,4 ml koncentreret saltsyre sættes til en opløsning af 6 g ranitidin i 42 ml 2-methylpropan-2-ol. Blandingen omrøres ved 40°C for at lade produktet krystallisere, og den resulterende opslæmning afkøles til 20°C. Yderligere ca. 0,2 ml koncentreret saltsyre sættes til blandingen og efter omrøring i 1 time ved 20°C frafiltreres produktet og vaskes med 2-methylpropan-2-ol og tørres ved 50°C under reduceret tryk, hvorved fås 5,96 g ranitidinhydrochlorid i form 2, smeltepunkt 141-142°C.

EKSEMPEL 6

Fremstilling af ranitidinhydrochlorid i form 2.

Den i eksempel 5 beskrevne fremgangsmåde gentages under anvendelse af 42 ml butan-2-ol i stedet for 2-methylpropan-2-ol og omrøring af blandingen ved 55°C, hvorved fås 6,1 g ranitidinhydrochlorid i form 2, smeltepunkt 140-141°C.

EKSEMPEL 7

OmkrySTALLISATION af ranitidinhydrochlorid i form 1 til dannelse af ranitidinhydrochlorid i form 2.

- 25 g ranitidinhydrochlorid i form 1 opvarmes i en blanding af 66 ml
5 propan-2-ol og 9 ml vand, og den resulterende opløsning omrøres ved
50°C. En yderligere mængde på 150 ml propan-2-ol tilsættes i løbet af
en periode på 5-10 minutter, og produktet lades krystallisere ved
50°C. Opslæmningen afkøles til 10-12°C, og produktet frafiltreres,
vaskes to gange med hver gang 30 ml propan-2-ol og tørres ved 50°C
10 under reduceret tryk, hvorved fås 22,7 g ranitidinhydrochlorid i form
2, smeltepunkt 139-140°C.

EKSEMPEL 8

OmkrySTALLISATION af ranitidinhydrochlorid i form 1 til dannelse af ranitidinhydrochlorid i form 2.

- 15 10 g ranitidinhydrochlorid i form 1 opvarmes i en blanding af 15 ml
methanol og 15 ml acetone. Opløsningen omrøres ved 50°C, medens en
yderligere mængde på 45 ml acetone tilsættes, og den resulterende
opløsning omrøres derefter ved 50°C, og produktet lades krystalli-
sere. Opslæmningen afkøles til 20°C, og produktet frafiltreres,
20 vaskes to gange med hver gang 10 ml acetone og tørres ved 50°C under
reduceret tryk, hvorved fås 9,5 g ranitidinhydrochlorid i form 2,
smeltepunkt 141-142°C.

EKSEMPEL 9

Fremstilling af ranitidinhydrochlorid i form 2.

- 25 6 g ranitidin opløses i 42 ml industrielt denatureret sprit ved stue-
temperatur (ca. 20°C). En ækvivalent (ca. 1,6 ml) koncentreret salt-
syre sættes til opløsningen. Temperaturen stiger til ca. 27°C, og
opløsningen podes ved denne temperatur til induktion af krystallisa-

tion. Produktet krystalliserer ud, hvorved fås en tyk opslæmning ved 25-27°C. Efter 1/2 time afkøles opslæmningen til 10-12°C i 1/2 time. Produktet frafiltreres derefter, vaskes med 5 ml industrielt denatureret sprit og tørres ved 50°C under reduceret tryk, hvorved fås

5 5,4 g ranitidinhydrochlorid i form 2, smeltepunkt 139-140°C.

EKSEMPEL 10 - 12

Fremstilling af ranitidinhydrochlorid i form 2.

50 g ranitidin opløses i 225 ml propan-2-ol ved 45-55°C. 0,6 g "Celite"® tilsættes, og reaktionsblandingen filtreres. 100 ml propan-2-ol opvarmet til 45-55°C anvendes til vask af filteret. Vand (se nedenstående tabel - udeladt i eksempel 12) sættes til det forenede filtrat, og reaktionsopløsningen indstilles til krystallisationstemperaturen (se tabel).

10

Koncentreret saltsyre tilsættes, indtil slutpunktet nås, dvs. en alikvot af reaktionsblandingen ændrer bromthymolblåt fra grønt til gult, (ca. 14 ml). 168 ml propan-2-ol opvarmet til 45-55°C tilsættes, og opløsningens temperatur indstilles til den valgte krystallisationstemperatur. Opløsningen podes, om nødvendigt, med ranitidinhydrochlorid i form 2 og lades henstå under omrøring i 3 timer.

15

Reaktionsblandingen afkøles derefter til stuetemperatur og omrøres natten over. Før filtrering afkøles blandingen til 8-12°C i 1 1/2 time. Blandingen filtreres, og produktet vaskes to gange med hver gang 62 ml kold (8-12°C) propan-2-ol. Produktet, ranitidinhydrochlorid i form 2, tørres i en vakuumovn ved 50°C.

20

25

TABEL

Eksempel nr.	Tilsat volumen vand (ml)	Krystallisations temperatur (°C)	Udbytte (g)
10	2,1	40	52,2
30 11	2,1	55	51,0
12	-	50	54,0

PATENTKRAV

1. Ranitidinhydrochlorid i form 2 karakteriseret ved et infrarødt spektrum som et pulver i mineralolie, der viser nedenstående hovedtoppe:

5	3260	1075
	3190	1045
	3100	1021
	2560	1006
	2510	991
10	2470	972
	1620	958
	1590	810
	1570	800
	1263	760
15	1230	700
	1220	660
	1195	640
	1163	620 cm ⁻¹
	1130	

20 og/eller ved nedenstående røntgenstrålepulverdiffraktionsmønster udtrykt som "d" afstande og relative intensiteter (I) (s = stræk, m = medium, w = svag, v = meget, d = diffus) og optaget ved Debye Scherrer-metoden i et kamera med en diameter på 114,6 mm ved eksponering i 12 timer for CoK_α-stråling og i 3 timer for CuK_α-stråling:

25	d(Å) I	d(Å)	I
	— —	—	—
	10,73	m	3,402vw
	6,50	3vwd	3,352vwd
	6,13	m	3,25wd
30	5,83	s	3,122vw
	5,63	3vwd	3,042vwd
	5,42	s	2,973vwd
	5,06	2vw	2,933vwd

	4,92	w	2,883vwd
	4,59	2vw	2,81vwd
	4,40	s	2,72vwd
	4,28	w	2,663vwd
5	3,91	wd	2,472vwd
	3,79	s	2,44vw
	3,71	m	2,342vwd
	3,60	vwd	2,303vwd
	3,46	m	2,212vwd.

- 10 2. Anvendelse af ranitidinhydrochlorid i form 2 som defineret i krav 1 ved fremstilling af et farmaceutisk præparat.

