

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

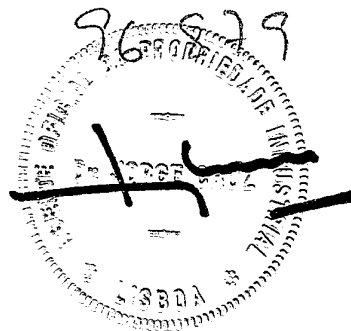
N.º 96.879

REQUERENTE: GLAXO GROUP LIMITED, britânica, industrial, com sede em Clarges House 6-12, Clarges Street, London W1Y 8DH, Inglaterra

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM SAL DE RANITIDINA COM UM COMPLEXO DE ZINCO E ÁCIDO CARBOXÍLICO"

INVENTORES: WILLIAM COLLINGTON; JOHN WATSON C.E.
CLITHEROW

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883. 27 de Fevereiro de 1990 sob o No. 90 04328.2 no REINO UNIDO



GLAXO GROUP LIMITED

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM SAL DE RANITIDINA COM UM
COMPLEXO DE ZINCO E ACIDO CARBOXÍLICO"

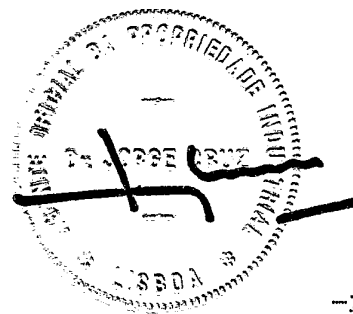
=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a sais formados entre a ranitidina e um complexo de zinco com um ácido carboxílico seleccionado de entre ácido tartárico, ácido cítrico e ácidos alquil-cítricos, e com solvatos desses sais. Os sais e seus solvatos são úteis no tratamento de perturbações gastrointestinais, tais como úlcera péptica e dispepsia não ulcerativa.

O referido processo consiste na reacção da ranitidina com um complexo de zinco e ácido carboxílico num solvente apropriado e a separação do sal assim formado da solução.



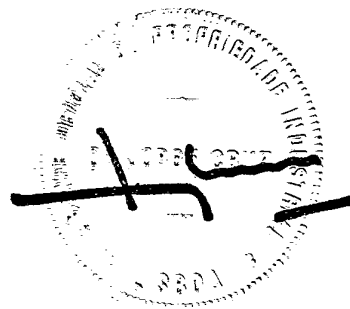
-2-

Este invento relaciona-se com sais de um derivado furano apresentando uma acção sobre os receptores da histamina, com um processo para a sua preparação, com composições farmacêuticas que os contêm e com a sua utilização na terapêutica. Mais particularmente este invento relaciona-se com sais da ranitidina formados com complexos de zinco de ácidos carboxílicos.

A ranitidina é o nome aprovado para N-[2-[[[5-[(dimetilamino)-metil]-2-furanil]metil]tio]etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etenediamina a qual, juntamente com os seus sais fisiologicamente aceitáveis, é descrita e reivindicada na Especificação da Patente Britânica No. 1 565 966. É feita referência na Especificação da Patente Britânica No. 1 565 966 a sais fisiologicamente aceitáveis formados com ácidos inorgânicos e orgânicos. Esses sais incluem clorohidretos, bromohidretos e sulfatos, e sais formados com ácidos alifáticos mono- e di-carboxílicos tais como acetatos, maleatos e fumaratos.

A ranitidina é um potente antagonista H_2 da histamina, o qual, sob a forma do seu sal clorohidreto, é amplamente usada no tratamento de situações em que é vantajoso diminuir a acidez gástrica. Essas situações incluem a úlcera duodenal e gástrica, esofagite de refluxo e síndrome de Zollinger-Ellison. A ranitidina pode também ser usada profilaticamente em processos cirúrgicos, e no tratamento de situações alérgicas e inflamatórias em que a histamina é um mediador conhecido.

Os compostos de zinco tais como cloreto de zinco, sulfatos de zinco e acexamato de zinco têm sido descritos em por exemplo Drug Development Research 17, 185-197 (1989) e Drugs Exptl. Clin. Res. XV(2), 83-89 (1989) como sendo agentes protectores gastrohepáticos, tendo uma acção estabilizadora sobre os mastócitos, preservando o muco gástrico e protegendo a mucosa



-3-

gástrica contra a acção de agentes irritantes gástricos conhecidos. Esses compostos de zinco desempenham assim um papel no tratamento da úlcera gástrica.

A Única forma estável conhecida de citrato de zinco é o complexo 3:2 formado entre zinco e ácido cítrico $Zn_3(C_6H_5O_7)_2 \cdot 2H_2O$, e este tem sido incorporado nas preparações de pasta de dentes como um agente antibacteriano e anti formação de placa.

Foi actualmente surpreendentemente verificado que o antagonista ranitidina do receptor- H_2 básico irá formar um sal estável com um simples complexo estequiométrico 1:1 de zinco e um ácido carboxílico tal como ácido cítrico, e que o sal assim formado possui um perfil de actividade útil e vantajoso.

O presente invento proporciona assim novos sais da ranitidina e um complexo de zinco com um ácido carboxílico seleccionado de entre ácido tartárico, ácido cítrico ou um ácido cítrico alquílico, e solvatos desses sais.

O ácido cítrico alquílico pode ser por exemplo um ácido C_{1-6} alquil cítrico, mais particularmente um ácido C_{1-3} alquil cítrico (por exemplo ácido propilcítrico).

Nos casos em que o ácido carboxílico pode apresentar isomerismo óptico e/ou geométrico, o invento pretende incluir todos os isómeros ópticos incluindo racematos, e/ou isómeros geométricos. Os solvatos, incluindo hidratos, são também incluídos no âmbito deste invento.

O ácido carboxílico preferido para utilização no invento é ácido cítrico.



-4-

Um composto particularmente preferido de acordo com o invento é o complexo N-[2-[[[5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil]-metil]tioletil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etenediamina 2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxilato de zinco (2^+), mais especificamente um complexo 1:1, também conhecido como ranitidina citrato de zinco.

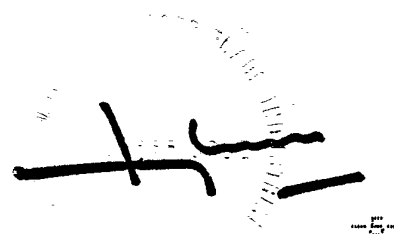
Sais de acordo com o invento possuem uma combinação particularmente vantajosa de propriedades para o tratamento de perturbações gastrointestinais, especialmente a Úlcera péptica e situações gastroduodenais, por exemplo dispepsia não ulcerativa.

Sais de acordo com o invento possuem propriedades antissecretoras e citoprotectoras. A actividade antissecretora tem sido demonstrada in vivo contra a secreção de ácido gástrico induzida pela histamina em cão com bolsa de Heidenhain. A actividade citoprotectora tem sido demonstrada in vivo pela capacidade dos seus sais para inibirem as lesões gástricas em ratos induzidas pelo etanol.

Um outro aspecto dos sais de acordo com o invento é constituído pelo facto de serem solúveis na água e de darem origem a soluções aquosas estáveis.

Os sais do invento são entidades químicas distintas, e isto pode ser demonstrado à base de, por exemplo, espectroscopia infravermelha. Assim, por exemplo, o espectro infravermelho da ranitidina citrato de zinco revelou ser completamente diferente do espectro infravermelho de uma mistura física simples de ranitidina e de citrato de zinco.

Sais de acordo com o invento podem também ser preparados fazendo reagir a ranitidina com um complexo apropriado de



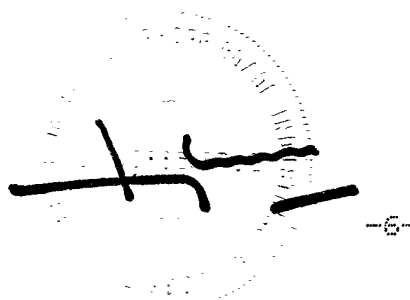
zinco-ácido carboxílico (por exemplo citrato de zinco) num solvente apropriado tal como água, e separando o sal assim formado da solução.

De acordo com um outro aspecto o invento proporciona um sal de ranitidina e um complexo de zinco com ácido tartárico, ácido cítrico, ou um ácido alquil cítrico, incluindo solvatos desses sais, sendo o referido sal preparado por reacção da ranitidina com um complexo apropriado zinco-ácido carboxílico.

De acordo com um outro aspecto particular, o invento proporciona ranitidina citrato de zinco, incluindo seus solvatos quando preparados fazendo reagir ranitidina com um complexo de zinco com ácido cítrico.

A reacção entre a ranitidina e um complexo apropriado de zinco-ácido carboxílico para dar origem a um sal de acordo com o invento é realizada de preferência a uma temperatura variando entre 20 e 60°C, com maior preferência à temperatura ambiente. A solução resultante é arrefecida (se apropriado) e filtrada, e o sal de ranitidina requerido pode ser obtido a partir do filtrado, por evaporação seguindo-se extracção e trituração do resíduo resultante usando por exemplo um álcool por exemplo metanol ou etanol, uma cetona por exemplo acetona ou um éter por exemplo éter dietílico.

O complexo intermediário zinco-ácido carboxílico pode ser preparado fazendo reagir uma base de zinco (por exemplo óxido de zinco ou carbonato de zinco) com um ácido carboxílico apropriado (por exemplo ácido cítrico) num solvente tal como água, convenientemente a uma temperatura variando entre 20 e 60°C.



O complexo intermediário zinco-ácido carboxílico é formado de preferência in situ e feito reagir imediatamente com ranitidina para dar origem a um sal de acordo com o invento.

Os sais de acordo com o invento podem ser formulados para administração por qualquer via conveniente e o invento inclui no seu âmbito composições farmacêuticas contendo um sal de acordo com o invento adaptadas para utilização em medicina humana ou veterinária. Essas composições, que são formadas principalmente para administração por via oral, podem ser formuladas de um modo convencional usando um ou mais veículos ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

Para administração por via oral, as composições farmacêuticas podem tomar a forma de, por exemplo, comprimidos (incluindo comprimidos para mastigar ou para chupar) ou cápsulas (que podem ser do tipo duro ou mole). Essas composições podem ser preparadas por meios convencionais com excipientes farmacêuticamente aceitáveis tais como agentes de ligação (por exemplo amido de milho pré-gelatinizado, polivinilpirrolidona ou metilcelulose hidroxipropilica); agentes de enchimento (por exemplo lactose, celulose microcristalina ou fosfato de cálcio e hidrogênio); agentes de lubrificação (por exemplo estearato de magnésio, talco ou sílica); agentes de desintegração (por exemplo amido de batata ou glicolato de amido de batata); ou agentes de humidificação (por exemplo sulfato laurilo de sódio). Os comprimidos podem ser revestidos por métodos bem conhecidos na técnica. As preparações líquidas para administração oral podem tomar a forma de, por exemplo, soluções, xaropes ou suspensões, ou podem apresentar-se sob a forma de um produto seco para constituição com água ou outro veículo apropriado antes da utilização. Essas preparações líquidas podem ser preparadas por meios convencionais com aditivos farmacêuticamente aceitáveis tais como agentes de suspensão

(por exemplo xarope de sorbitol, derivados da celulose ou gorduras comestíveis hidrogenadas); agentes de emulsificação (por exemplo lecitina ou acácia); veículos não aquosos (por exemplo óleo de amendoa, ésteres oleosos, álcool etílico ou óleos vegetais fraccionados); e preservativos (por exemplo metil ou propil-p-hidroxibenzoatos ou ácido sórbico). As preparações podem também conter sais tampão, agentes de aromatização, coloração e edulcorantes, como seja apropriado.

Os comprimidos representam um tipo preferido de composição para utilização por via oral.

Uma dose proposta dos sais do invento para administração interna ao ser humano é de 80 mg a 1,4 g, de preferência 250 mg a 1 g, do ingrediente activo por unidade de dosagem. A unidade de dosagem pode ser administrada, por exemplo, uma a quatro vezes por dia, de preferência uma ou duas vezes. A dose exacta irá depender da natureza e da gravidade da situação a ser tratada, e será também apreciado que pode ser necessário introduzir variações de rotina na dosagem dependendo da idade e do peso do doente.

O invento é ilustrado pelos Exemplos que se seguem nos quais as temperaturas são indicadas em °C. A cromatografia de placa delgada (c.p.d.) foi realizada em sílica, fazendo-se a eluição com o sistema solvente indicado, e usando u.v., platinato de iodo, permanganato de potássio e verde de bromocresol para a detecção.

-8-

Exemplo

N-[2-[[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tioletil]-N'-metil-1,2-nitro-1,1-etenediamina[2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxilato de zinco (2⁺) complexo (1:1)] (1:1)]["Ranitidina citrato de zinco" (1:1:1)]

A uma solução de ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxílico (ácido cítrico, 2,10 g) em água (10 ml) adicionou-se óxido de zinco (0,81 g) e o sólido foi disperso e dissolvido por aquecimento até cerca de 50°. A solução transparente adicionou-se N-[2-[[[5-dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tioletil]-N'-metil-1,2-nitro-1,1-etenediamina (ranitidina, 6,25 g) e o sólido dissolveu-se. A solução foi filtrada e o filtrado foi evaporado até à secura in vacuo para dar origem a um residuo gomoso. Este foi redissolvido em água (50 ml), a suspensão fina foi filtrada através de Hyflo e o filtrado foi evaporado até à secura in vacuo para dar origem a um residuo gomoso. Este foi misturado com metanol (50 ml) e a mistura foi evaporada até à secura in vacuo. O residuo foi suspenso em metanol quente (70 ml), filtrado e o residuo foi bem lavado com metanol quente (~ 100 ml) e em seguida com acetona e éter e seco para dar origem ao composto do título (3,93 g).

C.p.d. (cloreto de metileno:etanol:0,88 amónia; 50_8:1)
Rf 0,45 (ranitidina) e Rf zero (citrato de zinco).

C.p.d. (Clorofórmio:metanol:ácido acético:água;
15:5:1:1) Rf 0,25 (ranitidina) e Rf zero (citrato de zinco).

Análise Encontrados: C, 39,47; H, 5,19; N, 10,05; O, 28,68;
S, 5,71.

C₁₃H₂₃N₄O₃:C₆H₅O₇Zn:H₂O; 1:1:0,26 requiere

-9-

C, 39,72; H, 5,00; N, 9,75; O, 28,57; S, 5,58%.

Ensaio com água indicou $0,83\% \text{H}_2\text{O} \equiv 0,046 \text{ mol}\% \equiv 0,26 \text{ mol}$.

R.m.n. indicou citrato de zinco:ranitidina, 1:1.

Os Exemplos que se seguem A a C ilustram composições farmacêuticas de acordo com o invento em que o ingrediente activo é em particular ranitidina citrato de zinco. Outros compostos de acordo com o invento podem ser formulados de um modo semelhante.

Exemplo A Comprimidos

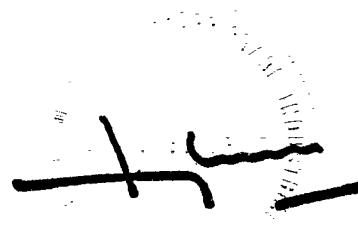
Os comprimidos podem ser preparados pelos métodos normais tais como compressão directa ou granulação sob humidade.

Os comprimidos podem ser revestidos com película com materiais apropriados para a formação de películas, tais como metilcelulose hidroxipropílica, usando técnicas normalizadas.

(i) Compressão Directa

	<u>mg/comprimido</u>
Ingrediente activo	270
Lactose	105
Celulose Microcristalina	20
Polivinilpirrolidona de Ligação Cruzada	20
Estearato de Magnésio	5

Peso de Compressão	500 mg



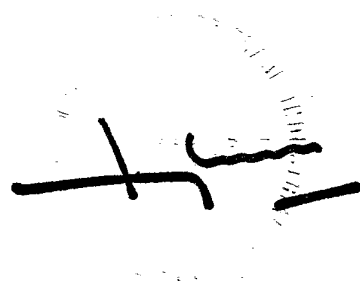
O ingrediente activo, celulose microcristalina, lactose e polivinilpirrolidona de ligação cruzada são feitos passar por um crivo de 500µm e misturados num misturador apropriado. O estearato de magnésio é feito passar por um crivo de 250µm e misturado com a mistura activa. A mistura é prensada em comprimidos usando punções apropriadas.

(ii) Granulação Húmida

	<u>mg/comprimido</u>
Ingrediente Activo	270
Lactose	155
Amido Prégelatinizado	50
Polivinilpirrolidona de Ligação Cruzada	20
Estearato de Magnésio	5

Peso de Compressão	500 mg

O ingrediente activo, lactose e amido pregelatinizado são misturados entre si e granulados com água. A massa húmida é seca e moída. O estearato de magnésio e a polivinilpirrolidona de ligação cruzada são feitos passar através de um crivo de 250µm e misturados com o granulado. A mistura resultante é prensada usando punções para comprimidos.



Exemplo B Cápsulas

	<u>mg/cápsula</u>
Ingrediente Activo	270
Lactose	47
Polivinilpirrolidona	15
Polivinilpirrolidona de Ligação Cruzada	15
Estearato de Magnésio	3

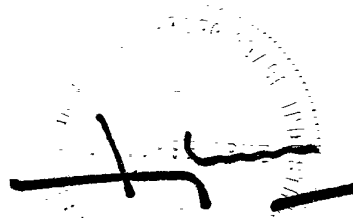
Peso Introduzido	350 mg

O ingrediente activo e a lactose são misturados entre si e amassados sob humidade com uma solução de polivinilpirrolidona. A massa é seca e moída e misturada com polivinilpirrolidona de ligação cruzada e estearato de magnésio (feita passar através de um crivo de 250µm). A mistura resultante é introduzida em cápsulas de gelatina dura com um tamanho apropriado.

Exemplo C Xarope Oral

Ingrediente Activo	270 mg
Metilcelulose Hidroxipropílica	45 mg
Hidroxibenzoato de Propilo	1,5 mg
Hidroxibenzoato de Butilo	0,75 mg
Sacarina de Sódio	5,0 mg
Solução de Sorbitol	1,0 ml
Tampões Apropriados	qb
Aromatizantes Apropriados	qb
Água Purificada	10,0 ml

A metilcelulose hidroxipropílica é dispersa numa porção de água quente purificada juntamente com os hidroxibenzoatos e a



-12-

solução é deixada arrefecer até à temperatura ambiente. A sacarina de sódio, os aromatizantes e a solução de sorbitol são adicionados à solução principal. O ingrediente activo é dissolvido numa porção da água restante e adicionado à solução principal. Tampões apropriados podem ser adicionados para controlar o pH na região de estabilidade máxima. A solução é levada até ao volume desejado, filtrada e introduzida em recipientes apropriados.

REIVINDICAÇÕES

1a. - Processo para a preparação de um sal formado entre ranitidina e um complexo de zinco com um ácido carboxílico seleccionado de entre ácido tartárico, ácido cítrico e ácidos alquil-cítricos, ou de um solvato desse sal, caracterizado por compreender a reacção de ranitidina com um complexo de zinco e ácido carboxílico num solvente apropriado e a separação do sal assim formado da solução.

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o ácido carboxílico ser ácido cítrico.

3a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar N-[2-[[[5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina complexo 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato zinco (2^+), e seus solvatos.

4a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por o complexo de zinco e ácido carboxílico ser um complexo 1:1.

5a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por o solvente ser água.

62. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado por a reacção ser realizada a uma temperatura variando entre 20 e 60°C.

Lisboa, 26 de Fevereiro de 1991



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA