

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

- 5 MAYO 1978

CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

10	ES	11	NUMERO	10	A 1
21		21	462517		
22		22	FECHA DE PRESENTACION		
			21 SET. 1977		

46	PRIORIDADES:	42	FECHA	43	PAIS
47	(51) NUMERO	48	21 de septiembre de 1.976	49	Inglaterra
	39065/76				

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C		

64	TITULO DE LA INVENCION
	Procedimiento para la producción de una forma polimórfica de ci- metidina A cristalograficamente pura de modo sustancial.

71	SOLICITANTE (S)
	SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LTD.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Mundells, Welwyn Garden City, Hertfordshire, Inglaterra

72	INVENTOR (ES)
	Patrick Michael Guy Bevin, James Christopher Phillips Sly, Geoffrey David Tovey y Richard John Ward.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	GOMEZ-ACEBO

Esta invención se relaciona con un procedimiento para la producción de una forma polimórfica de cimetidina que sustancialmente es cristalográficamente pura (denominada a continuación Cimetidina A). En particular la invención se relaciona con un procedimiento para la producción de Cimetidina A, cuyo procedimiento es adecuado para la producción comercial de la misma.

La Cimetidina, cuyo nombre químico completo es N-metil-N¹-ciano-N¹¹-2-((5-metil-4-imidazolil)metiltio)etil/-guanidina, es un potente antagonista de receptores de histamina H₂, cuya utilidad se describe detalladamente en, por ejemplo, J.Int. Med. Research 1975, 3, No. 2, 86-92 por Brimblecombe et al.

Se ha encontrado que la cimetidina puede existir en diversas formas polimórficas y, particularmente como se sabe a partir de estudios sobre otras drogas que el polimorfismo puede influenciar la bio-disponibilidad, constituye un objeto de la presente invención el caracterizar una de estas formas y proporcionar un método para su producción.

La cimetidina A, tal y como se obtiene por el procedimiento de la presente invención, es una forma polimórfica, cristalográficamente pura prácticamente, de cimetidina, que se caracteriza por un espectro infra-rojo (disco 1% KBr) crestas amplias muy fuertes en 1400 y 1385 cm⁻¹, una cresta aguda, fuerte, en 1205 cm⁻¹ y una cresta aguda-media en 1155 cm⁻¹ y carece de crestas en 1180 cm⁻¹.

Por el término "prácticamente pura desde el punto de vista cristalográfico" se quiere dar a entender una cimetidina A que no contiene más de 5%, preferiblemente no más de 3%, de cualquier otra forma polimórfica de cimetidina.

Las palabras "muy fuerte", "fuerte" y "medio" usadas

en relación con las crestas del espectro infra-rojo, se refieren a las alturas relativas de las crestas y las palabras "amplia" y "aguda" se refieren a los anchos relativos de las crestas. Estos términos son bien conocidos y entendidos por las personas acostumbradas a la interpretación de tales espectros.

Se ha descubierto que la cimetidina puede cristalizar en al menos tres formas diferentes, una de las cuales es cimetidina A. Las otras formas se denominan cimetidina B y cimetidina C y no tienen un espectro infra-rojo que contenga las cuatro crestas características antes mencionadas de la cimetidina, pero tienen una cresta aguda, muy fuerte, en 1180 cm^{-1} .

La cimetidina se prefiere a cualquiera de las otras dos formas ya que se puede obtener de un modo más fácil en un estado cristalográficamente puro. Igualmente, es ligeramente más soluble en agua que cualquiera de estas formas, teniendo preferiblemente una velocidad de disolución a 25°C , de la superficie plana de un disco comprimido standard, de al menos $0,20 \text{ mg/min/cm}^2$. Otra ventaja es que la cimetidina A es más fácil de manejar, particularmente en operaciones a gran escala, tal como centrifugado. La manipulación más fácil de las suspensiones de cimetidina A, en comparación con otras formas de cimetidina, se demuestra por los siguientes ensayos comparativos, efectuados sobre una suspensión al 25% (p/v) de cimetidina A en isopropanol y sobre una suspensión al 25% (p/v) de una mezcla de cimetidina B/cimetidina C en isopropanol/agua (3:1).

(a) Esfuerzo cortante continuo.

Se emplea un reómetro Rheomat RM30 termostatado a 25°C . Se usa un sistema A de copa y plomada para la suspensión de cimetidina A para obtener velocidades de esfuerzo cortante de 0 a 700 seg^{-1} aproximadamente.

Para la suspensión de cimetidina A se obtienen los siguientes resultados:

	<u>Esfuerzo cortante (seg^{-1})</u>	<u>Esfuerzo cortante medio (dina cm^{-2})</u>
	0	0
5	17,5	1,19
	32,4	2,38
	59,9	3,21
	111,0	5,59
	205,0	10,12
10	378,0	18,45
	514,0	22,59
	698,0	34,7

Estos datos demuestran que la suspensión se comporta como un fluido Newtoniano con una viscosidad de 0,0496 poises.

Debido a las propiedades sólidas de la suspensión de cimetidina B/C, no fue posible obtener datos de esfuerzo cortante continuo.

(b) Penetración de cono

Para cuantificar las propiedades sólidas de la suspensión de cimetidina B/C, se emplea un penetrometro Seta Universal dotado de un cono 1806 y un peso de carga de 150 g.

Profundidad media de penetración del cono: 5,5 mm a 20°C.

A causa de las propiedades fluidas de la cimetidina forma A, no fue posible obtener resultados de penetrometro con esta suspensión.

(c) Ensayo oscilatorio

En este ensayo se emplea un reogoniometro R16 Weissenberg modificado, equipado con placas paralelas de 3,75 cm de radio, a 25°C. Usando frecuencias de oscilación entre 0,01 y

12,5 Hz, se obtienen datos para ambas suspensiones de cimetidina con ayuda de un analizador de funciones de transferencia Solartron (JM 1600/JX 1606). El análisis por computadora de los datos, produjo los siguientes valores de módulo dinámico:

5

<u>Frecuencia de Oscilación (Hz)</u>	<u>Módulo Dinámico (G¹)</u>		
	<u>Cimetidina Forma A</u>	<u>Cimetidina Forma B/C</u>	
0,01	0,00074	0,06646	
0,1	0,00063	0,06402	
0,5	0,00080	0,06206	
10	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

15 A partir de un trazado del log del módulo dinámico contra el log de la oscilación, es evidente que ambas suspensiones el módulo dinámico es independiente de la frecuencia dentro de la gama de 0,01 a 1,0 Hz. La naturaleza sólida de la suspensión de cimetidina B/C es evidente a partir del hecho

20 de que su módulo dinámico en esta gama de frecuencia es aproximadamente 100 veces tan grande como el de la cimetidina A.

Otras muestras obtenidas de cimetidina A se caracterizan también por una densidad inferior a 1,30 g/cc. Se ha encontrado que la cimetidina A puede formarse reproduciblemente

25 por selección del disolvente correcto para la cristalización, controlando cuidadosamente la velocidad de enfriamiento de la solución justo antes y durante la cristalización y también controlando cuidadosamente la agitación justo antes y durante la cristalización.

Disolventes adecuados para la cristalización incluyen disolventes no acuosos, tales como acetonitrilo, acetona, metilisobutilcetona, tolueno y alcoholes inferiores, por ejemplo, etanol, isopropanol y n-butanol. El isopropanol es particularmente adecuado en la práctica debido a su relativo bajo precio, facil disponibilidad y ausencia de problemas de distribución de efluentes.

La agitación durante el enfriamiento debe ser suficiente para asegurar una transferencia térmica eficaz por toda la fase líquida. A escala comercial, es también deseable una transferencia térmica eficaz a través de las superficies de enfriamiento del recipiente usado. Se ha encontrado como eficaz una velocidad de enfriamiento de 10 a 60°C/hora. En el siguiente ejemplo se ilustra un proceso a escala comercial para la producción de cimetidina A.

EJEMPLO:

Se disuelven 245 kg de cimetidina en 850 l de isopropanol caliente (80°C) y la solución resultante se clarifica por filtración. El filtrado se coloca en un recipiente forrado de vidrio, de 1.350 litros, que tiene una superficie de transferencia térmica de 4,8 m² y un valor U de 200 kcal/m².h.°C y acoplado con impulsor/agitador standard. Con el agitador girando a 90 rpm, la solución se enfría de 80 a 15°C en un periodo de 2 horas.

El producto precipitado se encuentra en forma de prismas bien desarrollados que se separan muy fácilmente por centrifugado, secándose luego en un secador de lecho fluidificado.

El producto obtenido tiene el espectro infra-rojo característico de la cimetidina A, como anteriormente se ha

definido, una densidad de 1,28 g/cc y una velocidad de disolución en agua a 25°C (de la superficie plana de un disco comprimido de 9,6 mm de diametro) de 0,21 mg/min/cm².

5 Las composiciones farmacéuticas que comprenden cimetidina A y un vehículo farmacéutico sólido, pueden prepararse por técnicas convencionales que implican procedimientos tales como mezclado, granulado y comprimido. Con preferencia se efectua un proceso de molienda inicial, por ejemplo en un molino de martillos acoplado con un tamiz adecuado (por ejemplo, de 10 malla 60) a la salida del molino. Se ha encontrado que esto mejora la uniformidad del producto sin afectar a sus excelentes características de manipulación. Los ensayos de cohesión realizados usando un aparato de célula de esfuerzo cortante, como describe Kocova y Pilpel, Powder Technology 5 329 (1971/ 15 1972), demuestran que las muestras de esta cimetidina A molida tiene un ángulo de fricción interna de 34 a 38°.

Puede usarse una amplia variedad de formas farmacéuticas. Así, la preparación puede tabletearse o colocarse en una 20 cápsula de gelatina dura en forma de polvo o pellet. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente, pero preferiblemente será de 25 mg a 1 g aproximadamente.

25 Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

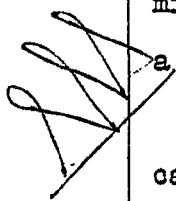
1.- Procedimiento para la producción de una forma polimórfica de cimetidina A cristalograficamente pura de modo sustancial, que tiene un espectro infra-rojo (disco de 1% KBr) que muestra crestas amplias muy fuertes en 1400 y 1385 cm^{-1} , una cresta aguda fuerte en 1205 cm^{-1} y una cresta agua-media en 1155 cm^{-1} y ninguna cresta en 1180 cm^{-1} ; caracterizado porque comprende disolver cimetidina en un disolvente no acuoso, caliente, tal como acetonitrilo, acetona, metilisobutilcetona, tolueno o un alcohol inferior; enfriar la solución resultante con agitación suficiente para asegurar una eficaz transferencia térmica para producir una suspensión de cimetidina A en el disolvente, cuya suspensión presenta unas buenas propiedades de manipulación; y separar la cimetidina A.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente es un alcohol inferior, tal como isopropanol.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplea una velocidad de enfriamiento de 10 a 60°C por hora.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la suspensión de cimetidina A es tal que actúa como un fluido Newtoniano en un ensayo de esfuerzo cortante continuo, no es cuantificable en un ensayo de penetración de como en virtud de su fluidez y posee un módulo dinámico, determinado en un reogoniometro, en la gama de 0,01 a 1 Hz, inferior a 0,001.

5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la cimetidina A se separa de la suspensión por centrifugado.



6.- Procedimiento para la producción de una forma polimórfica de cimetidina A cristalográficamente pura de modo sustancial, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5

Esta Memoria consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21 SET. 1977

SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LTD.

J. M. GONZÁLEZ Y PÉREZ
c. p. Elvador, 1. Suces. S. S. C.

