

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

272 267

- (21) PV 9879-85.H
(22) Přihlášeno 27 12 85
(30) Právo přednosti od 28 12 84 (68'185) BG
(40) Zveřejněno 17 10 88
(45) Vydáno 30 06 92
(89) 41728, 28 12 84, BG

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 295/02

(75) Autor vynálezu

NINOV KIRIL ASENOV, KARAKOLEV PAVEL VASILEV,
MICEV GEORGI KIRILOV, JEVSTATJEVA ANKA
BELČEVA, ZIKOLOVA TATJANA STOJANOVA,
VITKOVA SNEŽANA GEORGIEVA, NIKOLOV RUMEN
KOSTOV. SOFIA (BG)

(54)

Krystalická forma A 1-benzhydryl-4-allyl-
- piperazin dyhydrochloridu a způsob její
výroby

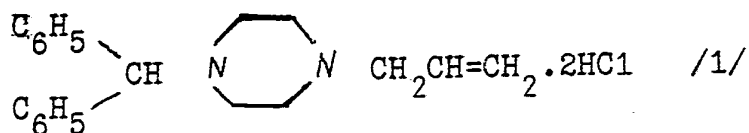
(57)

Krystalická forma A 1-benzhydryl-4-allyl piperazin dihydrochloridu, vyznačující se absorpčními pásy v IČ-spektru v Nujolu při 646 a 665 cm^{-1} při vzájemném poměru $A_{646}/A_{665} = 0,6$, charakteristickým tripletem při 915, 926 a 952 cm^{-1} , vzájemném poměru $A_{926}/A_{952} = 0,8$, chybějícím pásem při 3380 cm^{-1} a nejsilnějším difrakčním pásem v rentgenogramu při 3,78. $\text{H}10^{-10}$ m. Způsob získávání krystalické formy A 1-benzhydryl-4-allyl-piperazin dihydrochloridu pomocí vzájemného působení 1-benzhydryl-piperazinu s allylhalogenidem v přítomnosti alkalického kondenzačního prostředku se vyznačují tím, že reakce probíhá při teplotě 0 až 40°C v prostředí vodného ethanolu, ze kterého se při okyselení koncentrovanou HCl vylučuje čistá krystalická forma A. Důležitou předností bezvodé formy A je její lepší rozpustnost jak ve vodě, tak i v 0,1 N HCl, a proto je forma A vhodná pro přípravu hotových lékových forem, samostatná nebo v kombinaci s farmaceuticky přijatelnými nosiči.

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА "А" 1-БЕНЗГИДРИЛ-4-АЛИЛПИПЕРАЗИН. ДИГИДРОХЛОРИДА И МЕТОД ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

Изобретение касается кристаллической формы "А" биологически активного 1-бензгидрил-4-алил-пиперазин.дигидрохлорида и метода ее получения.

Известно авторское свидетельство НРВ № 17 385, в котором описана группа веществ, производных бензгидрилпиперазина, имеющих ценные для практики фармакологические свойства. Там же указано, а впоследствии подтверждено рядом фармакологических изысканий, что особенно ценные терапевтические качества имеет соединение 1-бензгидрил-4-алил-пиперазин дигидрохлорид, известное и обозначаемое еще как A_{S2} или посредством его родового наименования "алигерон" /1/



Алигерон /1,2/ позволяет благоприятное мозговое кровообращение - дилатирует мозговые кровеносные сосуды, снижает мозочно-сосудистое сопротивление, увеличивает общий ретональный и локальный мозговой поток крови, а также и кислородное напряжение в мозговой ткани, при этом эффект сильнее эффекта цинаризина. Кроме этого алигерон улучшает коронарное и периферийное кровообращение, оказывает спазмолитический эффект на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта и хорошо выраженный антигистаминовый эффект; проявляется как неспецифический простагландиновый антагонист /2/.

При дальнейших, более продолжительных исследованиях, с целью создания условий для более широкого фармакологи-

ческого, предклинического и клинического испытания, было установлено, что описанный и полученный по методу, согласно /1/, 1-бензгидрил-4-алил-пиперазин дигидрохлорид /1/, обозначаемый ниже для краткости "алигерон", трудно поддается обработке для получения стабильных жидких лекарственных форм.

Задачей изобретения является создание новой кристаллической формы алигерона, которая имела бы улучшенную растворимость и стабильность, имеющей преимущество перед другими формами по отношению хранения и формулировки.

При проведении подробных исследований было установлено, что алигерон имеет три кристаллические формы: две полиморфные - А и В и одну псевдополиморфную - кристаллогидрат формы В.

Кристаллогидрат и полиморфная форма В получаются легко, согласно методу /1/, после конденсации бензгидрилпиперазина и алилгалогенида в безводном неполярном растворителе, устранения растворителя и обработки полученной таким образом базы соляной кислотой. После перекристаллизации из воды, если полученный таким образом алигерон дигидрат сушить в сушилке при 80°C , он сравнительно легко выделяет свою кристаллическую воду и при этом получается безводная полиморфная форма В.

Предпочитаемая новая и ценная форма А алигерона получается легко и воспроизводимо при конденсации 1-бензгидрилпиперазина с алилгалогенидом в водно-спиртовой среде и последующем подкислении соляной кислотой при комнатной температуре. Предпочитаемыми спиртами являются метиловый, этиловый, пропиловый с различным содержанием воды.

Все три кристаллические формы алигерона А, В и кристаллогидрат охарактеризованы ИК-спектрами, рентгеновыми дифрактограммами, ДТА и ТГ. Кристаллогидрат определен как дигидрат - по методу К. Фишера, с обнаруженным содержанием воды 9,5 % (при теор. содержании, вычислено для двух молекул кристаллической воды, 8,98 %).

Различные кристаллические формы алигерона представлены на рисунках, где:

рисунок 1 - ИК-спектр кристаллической формы А;

рисунок 2 - ИК-спектр кристаллической формы В;

рисунок 3 - ИК-спектр дигидрата;

рисунок 4 - Рентгеновые дифрактограммы порошковых образцов А, В и дигидрата;

рисунок 5 - Профили растворения в воде порошковых образцов всех трех кристаллических форм.

ИК-спектры зарегистрированы на аппарате фирмы Перкин-Элмер модель 180, при технике работы - таблетки Nujol Mulls.. Спектры близки по расположению абсорбционных полос по частоте, особенно обеих безводных форм А и В. Это требует при их охарактеризовании использовать соотношения между интенсивностями некоторых полос, которые являются особенно характерными для различных форм. В табл. 1 показаны данные ИК-спектров, которые могут быть использованы для идентификации каждой из кристаллических модификаций.

Таблица 1

Форма А	Форма В	Дигидрат
СМ ⁻¹ соотношение абсорбц.	СМ ⁻¹ соотношение абсорбц.	СМ ⁻¹ соотношение абсорбц.
646 665 $A_{646}/A_{665}=0,6$	646 665 $A_{646}/A_{665}=1,7$	770 920 специф.полоса
915 характерный 926 триплет	926 936 $A_{926}/A_{952}=1,3$	
952 $A_{926}/A_{952}=0,8$	952 960 1127 спец.полоса	968 1082 специф.полоса 1115
1500 3041 характер. 3054 дублет	1492 3000 группа 3100 полосы	1492 3380 особенно характерная широкая, сильная полоса

Для полного охарактеризования кристаллических форм используются рентгеновые дифрактограммы порошковых образцов, полученных на дифрактометре "DRON-3" фирмы К. Цейс, ГДР, снабженном $\text{Co-K}\alpha$ излучением и сцинтилляционным счетчиком. Интенситет луча как функция угла 2θ регистрируется при равномерном повышении скорости на 1° в минуту. В таблице 2 даны межплоскостные расстояния в $\text{\AA}$ и относительные интенсивности, вычисленные для всех дифракционных максимумов всех трех модификаций. В табл. 2 указаны основные дифракционные полосы, характерные для различных кристаллических форм.

Таблица 2

Кристаллическая форма	2θ	$\text{\AA}$	I/I_0 %
А	25,7 недел.	4,02	70
	25,9 дуплет	3,99	83
	27,4	3,78	100
	37,0	2,82	84
В	16,5	6,24	68
	25,8	4,00	100
	30,4	3,41	87
Дигидрат	9,2	11,16	83
	18,5	5,60	100
	34,3	3,04	77

Данными из рентгенограмм подтверждается существование трех различных кристаллических модификаций алигерона.

Комбинация ИК-спектров, рентгенограмм и метода определения воды по К. Фишеру представляет собой надежный способ доказывания каждой из трех кристаллических форм в чистом виде и в смесях.

Для дополнительного охарактеризования используются данные дифференциальной каллориметрии - ДТА и дифференциальной гравитометрии - ДТГ.

Проанализированы пробы весом около 100 мг в P_t тиглях, в атмосфере воздуха дериватографа - MOM, Будапешт, при скорости нагревания 5°C/мин .

Данные дифференциальной каллориметрии для форм А и В показывают одинаковое отношение, различающееся от кристаллогидрата. С помощью термогравитометрии доказывалось, что кристаллические модификации А и В разлагаются не достигнув температуры плавления. Это разложение начинается со 180°C и до 350°C потеря равняется 88,5 % начального веса пробы. Это затрудняет интерпретацию данных ДТА, а также и точное определение т.пл.

Кристаллогидрат, согласно данным ДТГ, имеет два этапа потери веса - I-ый этап - от 50°C до 115°C - процесс дегидратации с 10 % потери начального веса (теоретическое содержание воды 8,98 %, а определенное в анализируемой пробе по методу К. Фишера - 9,5 %); II-ой этап потери веса - от 160°C до 350°C - 88 % потери начального веса - процесс разложения вещества.

Исследование на гигроскопичность проведено с пробами трех кристаллических модификаций с одинаковой крупностью частиц, полученными после помола (измельчения) на вибрационной мельнице, которые были помещены в камеру с влажностью 90 % при 25°C . Периодически брались пробы и определялось их содержание воды и их кристаллическая структура по описанным выше методам. Результаты показывают, что все три формы не принимают воды в продолжение 30 дней, что является доказательством, что они не гигроскопичны и являются физически стабильными при данных условиях.

Исследование на стабильность проведено при обыкновенных условиях хранения в светлых стеклянных банках. За один год (для формы А существует наблюдение трехлетней

давности) не обнаружено никаких визуальных и химических изменений. Все три формы являются химически и физически стабильными при обыкновенных условиях хранения.

Исследована растворимость трех кристаллических модификаций алигерона. Скорость растворения порошковых образцов в воде измерена следующим образом: тонко измельченный порошок исследуемой кристаллической формы в количестве, в два раза превышающем необходимое для получения насыщенного раствора, помещают в сосуд со 100 мл дистиллированной воды. Размешивание осуществляется магнитной мешалкой (600 об/мин), при температуре 25° С. Через определенные интервалы времени берут пробы и после фильтрования через фильтр Милипор (0,45 μ m) разбавляют до необходимого объема для осуществления количественного определения. Для количественного определения используется абсорбционный максимум при 250 нм.

На рис. 5 представлены профили растворения порошковых образцов всех трех кристаллических форм. Видно, что безводная форма А достигает максимальной растворимости до двух минут, после чего ее растворимость снижается, при этом после десятой минуты достигает постоянной величины. Растворимости кристаллогидратной формы и формы В нарастают постепенно и только после шестидесятой минуты достигают постоянной величины. При сравнении профилей растворения трех форм видно, что безводная форма А имеет гораздо лучшую растворимость в первые минуты растворения, а также и более высокую равновесную растворимость в сравнении с безводной формой В и ее кристаллогидратом. Это является важным преимуществом формы А, делающей ее предпочитаемой для изготовления как инъекционных, так и твердых лекарственных форм.

В таблице 3 сравнены скорости растворения трех кристаллических модификаций. Исследования проведены с прессованными дисками (200 мг вещества и 100 мг PVC прессуют

при давлении 10 тонн за 5 минут в плоский круглый диск, при этом используется матрица для таблеток диаметром 13 мм). Полученные диски с помощью специального держателя помещают в 100 мл 0,1 н HCl и осуществляется размешивание электромагнитной мешалкой при температуре 25° С.

Таблица 3

Вид кристаллической формы	Начальная скорость растворения мг мл ⁻¹ мин ⁻¹
А	1,380
В	0,467
Кристаллогидрат	0,333

Начальные скорости растворения определяются кривыми растворения прессованных дисков, при этом используется линейная часть между первой и пятой минутами. Сравнение данных начальных скоростей растворения трех форм показывает, что форма А имеет в 3-4 раза более высокую начальную скорость растворения, чем другие две формы.

Из проведенных исследований видно, что форма А является кристаллической, безводной формой, негидроскопической и устойчивой при нормальных условиях хранения, включительно и на воздействие солнечного света, получается легко и является воспроизводимой по описанным в этом изобретении методам.

Кристаллогидрат и безводная форма В получаются в чистом состоянии сравнительно труднее, а чаще всего они смешаны одна с другой.

Очень важным преимуществом безводной формы А является ее лучшая растворимость как в воде, так и в 0,1 н HCl. Так как скорость растворения находится в непосредственной связи с бионаличностью алигерона, ясно что форма А обе-

спечивает более быструю резорбцию, что имеет особое значение для препаратов с подобным действием. Поэтому форма А является предпочитаемой для приготовления готовых лекарственных форм.

Предпочитаемая кристаллическая форма А алигерона применяется самостоятельно или в комбинации с фармацевтически приемливыми носителями. Пропорция активной составляющей зависит от выбранного способа применения. Применение можно осуществить под формой таблеток, капсуль или инъекционных растворов.

Следующие примеры иллюстрируют изобретение.

Пример 1. Получение 1-бензгидрил-4-алил-пиперазин дигидрохлорида кристаллической формы А.

К раствору 25,2 г 1-бензгидрилпиперазина и 4 г гидроокиси натрия в 65 мл этанола и 6,5 мл воды капают при 20° С 7,8 г алилхлорида. Размешивание при этой температуре продолжается 4 часа. После охлаждения до 10° С, подкисления 25 мл к.НС1 и сушки полученных кристаллов получают 24,5 г 1-бензгидрил-4-алилпиперазин дигидрохлорид формы А.

Элементарный анализ:	%C	65,51
	%H	7,03
	% N	7,48
	%Cl	19,39

ИК-спектр - $A_{646}/A_{665} = 0,6$ и $A_{926}/A_{952} = 0,8$.

Рентгенограмма порошкового образца показывает наиболее интенсивную дифракционную полосу при 27,4 2 θ , что отвечает 3,78 Å.

Пример 2. Получение 1-бензгидрила-4-алил-пиперазин дигидрохлорида кристаллической формы А.

25,2 г 1-бензгидрилпиперазина реагируют с 7,8 г алилхлорида в среде 90 мл метанола и 8 мл воды в присутствии

4 г гидроокиси натрия, при температуре 30° С, в продолжении 4 часов. После охлаждения, подкисления 25 мл к.НСl и фильтрования получают 19,5 г 1-бензгидрил-4-алилпиперазин дигидрохлорида кристаллической формы А.

Элементарный анализ:	%C	65,56
	%H	7,10
	%N	7,52
	%Cl	19,35

ИК-спектр - $A_{646}/A_{665} = 0,6$ и $A_{926}/A_{952} = 0,8$.

Рентгенограмма порошкового образца показывает наиболее интенсивные дифракционные полосы при 27,4 2 θ , что отвечает 3,78 Å.

Пример 3. Получение 1-бензгидрил-4-алилпиперазин дигидрохлорида (формы А) из 1-бензгидрил-4-алилпиперазин дигидрохлорид дигидрата (кристаллогидрата формы В).

20 г 1-бензгидрил-4-алилпиперазин дигидрохлорид дигидрата растворяют и фильтруют в горячем состоянии в смеси этанол-вода в соотношении 9:1. После охлаждения, фильтрования и сушки получают 15,5 г 1-бензгидрил-4-алилпиперазин дигидрохлорид формы А.

Элементарный анализ:	%C	65,63
	%H	7,11
	%N	7,56
	%Cl	19,31

ИК-спектр - $A_{646}/A_{665} = 0,6$ и $A_{926}/A_{952} = 0,8$.

Рентгенограмма порошкового образца показывает наиболее активную дифракционную полосу при 27,4 2 θ , что отвечает 3,78 Å.

Пример 4. Получение 1-бензгидрил-4-алил-пиперазин дигидрохлорида формы А из 1-бензгидрил-4-алилпиперазин дигидрохлорида формы В.

20 г 1-бензгидрил-4-алилпиперазин дигидрохлорида формы В растворяют и фильтруют в горячем состоянии в 100 мл смеси метанол-вода в соотношении 10:1. После охлаждения, фильтрования и сушки получают 16,5 г 1-бензгидрил-4-алилпиперазин дигидрохлорида формы А.

Элементарный анализ:	%C	65,48
	%H	7,09
	%N	7,55
	%Cl	19,40

Ик-спектр - $A_{646}/A_{665} = 0,6$ и $A_{926}/A_{952} = 0,8$.

Рентгенограмма порошкового образца показывает наиболее интенсивную дифракционную полосу при $27,4 \text{ } 2\theta$, что отвечает $3,78 \text{ } \text{\AA}$.

В таблице 4 отражены сравнительные данные стабильности инъекционных форм с кристаллической формой А, согласно изобретению, и формой В (алигерон, полученный согласно /1/).

Таблица 4

Стабильность алигерона в растворе для инъекций
в зависимости от кристаллической формы активной
субстанции

Кристаллическая форма	Содержание активной субстанции в растворе, в % начальная концентрация	при хранении	
		1 год	3 года
А	1,251	1,250	1,198
В	1,255	1,105	0,925

(алигерон по изв. методу)

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма А 1-бензгидрил-4-алил-пиперазин дигидрохлорида, отличающаяся абсорбционными полосами в ИК-спектре (табл. Nujol Mulls) при 646 и 665 см^{-1} при соотношении $A_{646}/A_{665} = 0,6$, характерным триплетом при 915, 926 и 952 см^{-1} , соотношении $A_{926}/A_{952} = 0,8$, отсутствием полосы при 3380 см^{-1} и наиболее сильной дифракционной полосой в рентгенограмме при 27,4 2θ , что отвечает 3,78 $\text{\AA}$.

2. Метод получения кристаллической формы А 1-бензгидрил-4-алил-пиперазин дигидрохлорида, согласно п.1, посредством взаимодействия 1-бензгидрилпиперазина с алилгалогенидом в присутствии щелочного конденсационного средства, отличающийся тем, что реакция протекает при температуре 0 - 40° С в водно-спиртовой среде, из которой, при подкислении концентрированной HCl , выпадает чистая кристаллическая форма А.

3. Метод, согласно п. 2, отличающийся тем, что предпочитаемой средой является этиловый спирт, содержащий от 5 до 30 % воды.

4. Методы, согласно п. 2, отличающийся тем, что предпочитаемой температурой являются 25° С.

Приложение: 5 рисунков.

А Н Н О Т А Ц И Я

ИЗОБРЕТЕНИЯ "КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА "А" 1-БЕНЗГИДРИЛ-4-АЛИЛ-ПИПЕРАЗИН.ДИГИДРОХЛОРИДА И МЕТОД ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ"

Кристаллическая форма А 1-бензгидрил-4-алил-пиперазин дигидрохлорида, отличающаяся абсорбционными полосами в ИК-спектре (табл. Nujol Mulls) при 646 и 665 см^{-1} при соотношении A_{646}/A_{665} $6\text{ }0,6$, характерным триплетом при 915 , 926 и 952 см^{-1} , соотношении $A_{926}/A_{952} = 0,8$, отсутствием полосы при 3380 см^{-1} и наиболее сильной дифракционной полосой в рентгенограмме при $27,4\text{ }2\theta$, что отвечает $3,78\text{ \AA}$.

Метод получения кристаллической формы "А" 1-бензгидрил-4-алил-пиперазин дигидрохлорида посредством взаимодействия 1-бензгидрилпиперазина с алилгалогенидом в присутствии щелочного конденсационного средства, отличающийся тем, что реакция протекает при температуре $0 - 40^{\circ}\text{C}$ в водно-спиртовой среде, из которой, при подкислении концентрированной HCl , выпадает чистая кристаллическая форма "А".

Очень важным преимуществом безводной формы А является ее лучшая растворимость как в воде, так и в $0,1\text{ н. HCl}$, поэтому форма А является предпочитаемой для приготовления готовых лекарственных форм самостоятельно или в комбинации с фармацевтически приемливыми носителями.

Приложение: 5 рисунков.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

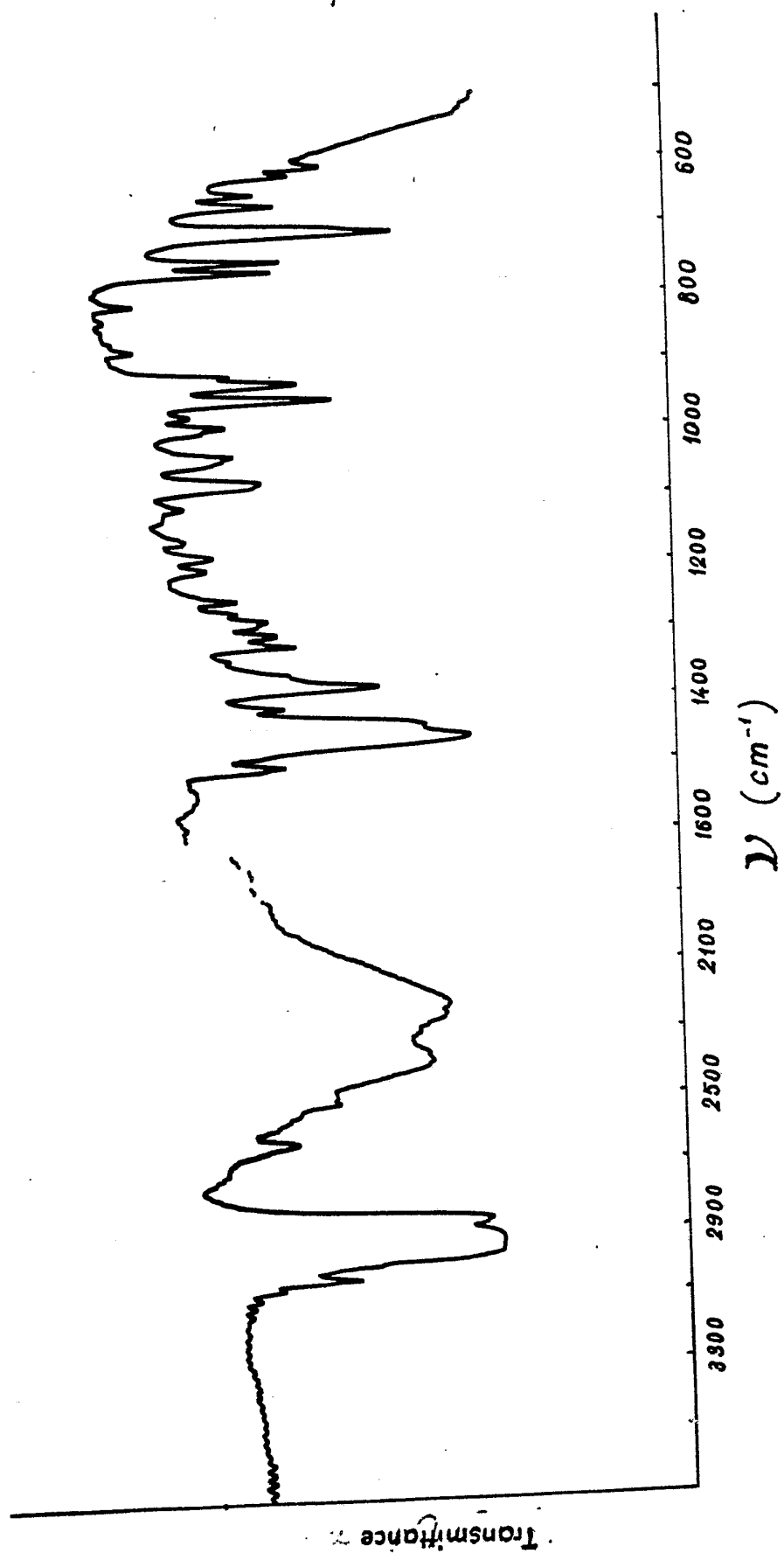
1. Krystalická forma A 1-benzhydryl-4-allylpiperazin dihydrochloridu, vyznačující se absorpčními pásy v IČ-spektru v Nujolu při 646 a 665 cm^{-1} při vzájemném poměru $A_{646}/A_{665} = 0,8$, chybějícím pásem při 3380 cm^{-1} a nejsilnějším difrakčním pásmem v rentgenogramu při 3,78 . 10⁻¹⁰ m.

2. Způsob získávání krystalické formy A 1-benzhydryl-4-allylpiperazin dihydrochloridu podle bodu 1, pomocí vzájemného působení 1-benzhydrylpiperazinu s allylhalogenidem v přítomnosti alkalického kondenzačního prostředku, vyznačující se tím, že reakce probíhá při teplotě 0 až 40^o C v prostředí vodného ethanolu, ze kterého se při okyselení koncentrovanou HCl vylučuje čistá krystalická forma A.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že prostředí vodného ethanolu tvoří líh, obsahující od 5 do 30 % vody.

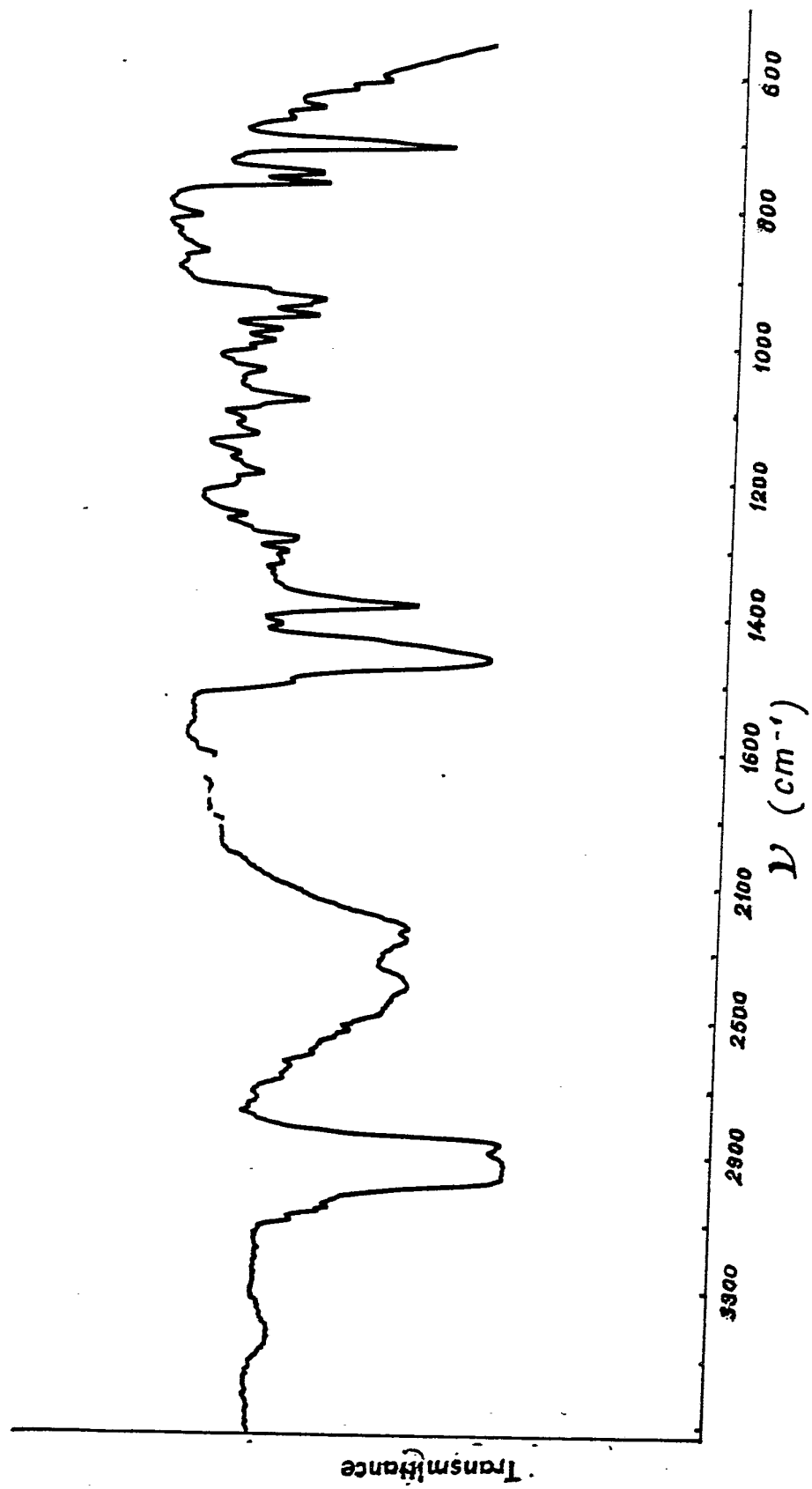
4. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že použitou teplotou je 25^o C.

272 267

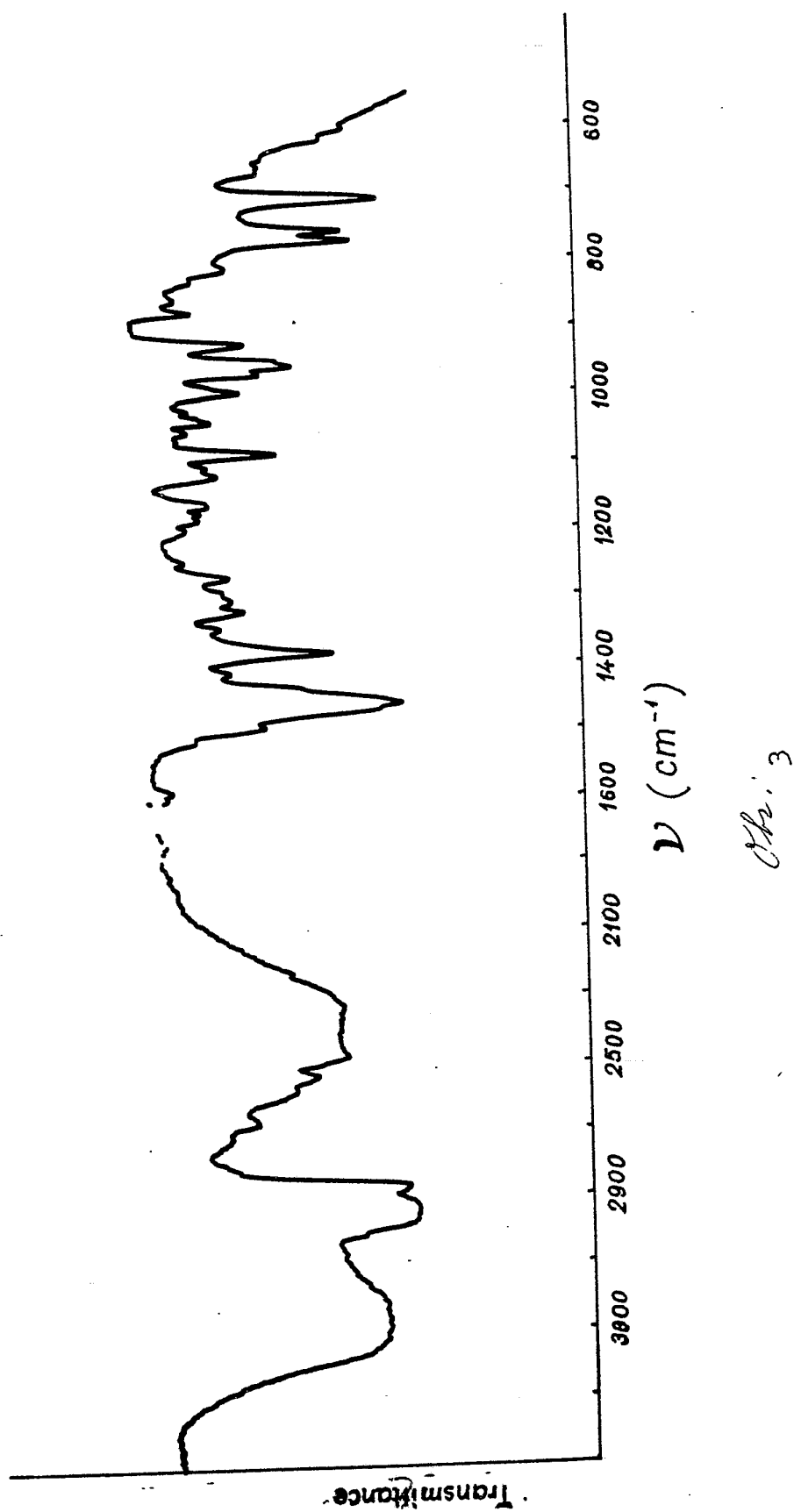


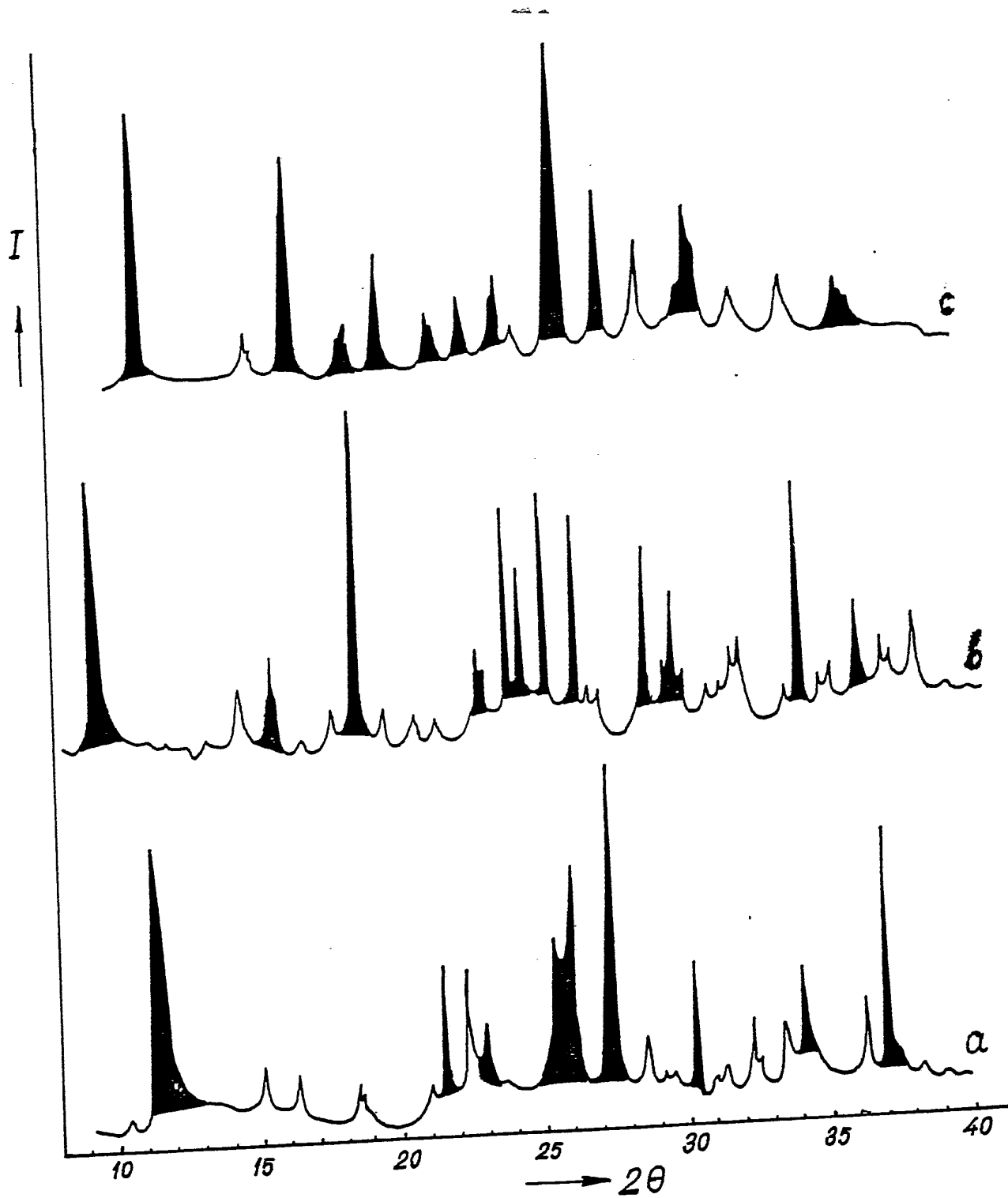
Other, 1

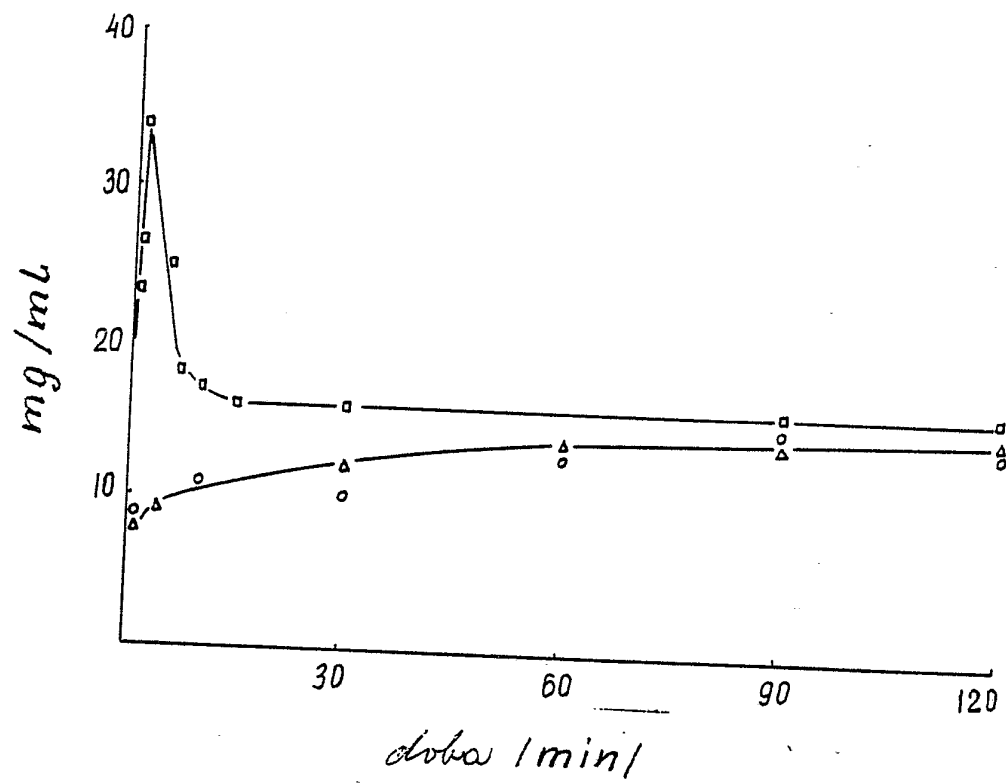
272 267



Mr. 2



*Ob. 4*



Oh. 5