DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

(12) Wirtschaftspatent

(19) DD (11) 264 821 A3

Erteilt gemäß § 18 Absatz 2 Patentgesetz anerkannt nach dem Abkommen über die gegenseitige Anerkennung von Urheberscheinen und anderen Schutzdokumenten für Erfindungen vom 18.12.1976

4(51) C 07 D 295/02

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

(21)	WP C 07 D / 285 574 4	(22)	30.12.85	(45)	15.02.89

(71) TPO „Farmachim" Iliensko sose Nr. 16, BG
(72) Ninov, Kiril A.; Karakolev, Pavel V.; Micev, Georgi K.; Evstatieva, Anka V.; Zikolova, Tatjana St.; Vitkova, Snezana G.; Nikolov, Rumen K., BG

(89) 41728, BG

(54) Kristalline Form „A" des 1-Benzhydryl-4-allyl-piperazin-dihydrogenchlorids und Verfahren zu ihrer Herstellung

(57) Kristalline Form A des 1-Benzhydryl-4-allyl-piperazin-dihydrogenchlorids, gekennzeichnet durch Absorptionsbanden im IR-Spektrum (Tabelle von Nujol Mulls) bei 646 und 665 cm^{-1} bei einem Verhältnis A_{646}/A_{665} von 6 0,6, durch ein charakteristisches Triplett bei 915, 926 und 952 cm^{-1} bei einem Verhältnis $A_{926}/A_{952} = 0,8$, durch das Fehlen der Bande bei 3380 cm^{-1} und einen besonders starken Beugungsstreifen im Röntgenogramm bei 27,4 20, dies entspricht 3,78 Å. Verfahren zur Herstellung der kristallinen Form „A" des 1-Benzhydryl-4-allyl-piperazin-dihydrogenchlorids durch Reaktion von 1-Benzhydrylpiperazin mit einem Allylhalogenid in Gegenwart eines alkalischen Kondensationsmittels, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion bei 0...40°C im wäßrig-alkoholischen Medium abläuft, aus dem die reine kristalline Form „A" beim Ansäuern mit konzentrierter HCl ausfällt. Ein sehr wesentlicher Vorteil der wasserfreien Form A ist ihre sehr gute Löslichkeit sowohl in Wasser als auch in 0,1 n HCl; daher ist die Form A die für die Bereitung von Arzneifertigformen allein oder in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger zu bevorzugende.

ISSN 0433-6461

18 Seiten

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 Å.

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

Приложение: 5 рисунков.

Hierzu 5 Seiten Zeichnungen

№ 68185

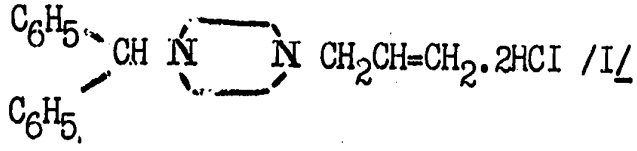
264 827

- 1 -

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 се получения.

Известно авторское свидетельство НРБ № 17 385, в котором описана группа веществ, производных бензгидрилпиперазина, имеющих ценные для практики фармакологические свойства. Там же указано, а в последствии подтверждено рядом фармакологических изысканий, что особенно ценные терапевтические качества имеет соединение 1-бензгидрил-4-алил-пиперазин дигидрохлорид, известное и обозначаемое еще как A_{32} или посредством его родового наименования "алигерон" /I/



/I/

Алигерон /1,2/ позволяет благоприятное мозговое кровообращение - дилатирует мозговые кровеносные сосуды, снижает мозгово-сосудистое сопротивление, увеличивает общий ретональный и локальный мозговой поток крови, а также и кислородное напряжение в мозговой ткани, при этом его эффект сильнее эффекта циннаризина. 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 фармакологического, предклинического и клинического испытания, было установлено, что описанный и полученный по методу, согласно /1/, 1-бензгидрил-4-алил-пиперазин дигидрохлорид /I/, 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°С, 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 [illegible] 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 различ-

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

Для полного охарактеризования кристаллических форм используются рентгеновые дифрактограммы порошковых образцов, полученных на дифрактометре "DRON-3" фирмы К.Цейс, ГДР, снабженном Со -K_{α} 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 $\mathring{A}$ и относительные интенсивности, вычисленные для всех дифракционных максимумов всех трех модифика-

ций. В табл.2 указаны основные дифракционные полосы, характерные для различных кристаллических форм.

Таблица 2

Кристаллическая форма	2θ	Å	y/y_0 /%/
A	25,7 недел.	4,02	70
	25,9 дуплет	3,99	83
	27,4	3,78	100
	37,0	2,32	84
B	16,8	6,24	33
	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 представляется собой надежный способ доказания 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 - МОМ, Будапешт, при скорости нагревания 5°С/мин.

Данные дифференциальной каллориметрии для форм А и В показывают одинаковое отношение, различающееся от кристалло-

гидрата. С помощью термогравитометрии доказывается, что кристаллические модификации А и В разлагаются не достигнув температуры плавления. Это разложение начинается со 180°С и до 350°С потеря равняется 38,5% 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°С до 115°С - 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°С до 350°С - 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°С. 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 пре-

вышающем 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 /0,45μm/ 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, делающим 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 $мл^{-1}мин^{-1}$
A	1,380
B	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, негигроскопической 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 обеспечивает 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, подкиселения 25 мл к.HCl и сушки полученных кристаллов получаются 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 2θ, что отвечает 3,78 Å .

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

25,2 г 1-бензгидрилпиперазина реагирует с 7,8 г алилхларида 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.HCl и фильтрования получаются 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 2θ, 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 получаются 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 $A_{926}/_{952}$ = 0,8

Рентгенограмма порошкового образца показывает наиболее активную дифракционную полосу при 27,4 2θ, 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 получаются 16,5 г 1-бензгидрил-4-алилпипера-

зин дигидрохлорида формы А.

Элементарный анализ: %C 65,48

%H 7,09

%N 7,55

%Cl 19,40

ИК-спектр - A_{546}/A_{665} = 0,6 и A_{926}/A_{952} = 0,8.

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

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

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

Таблица 4

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

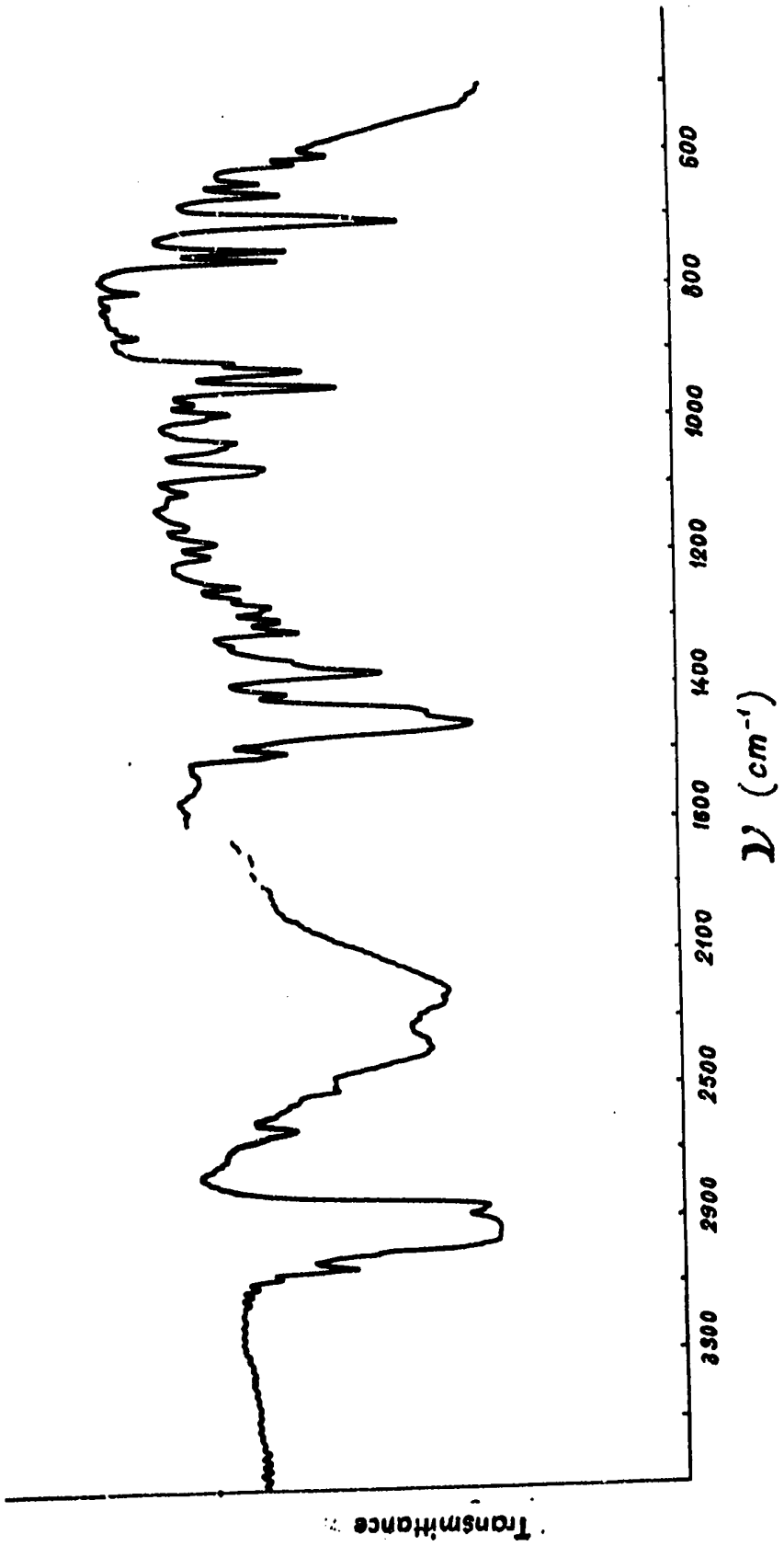

Transmittance %
3300
2900
2500
2100
1600
1400
1200
1000
800
600
ν (cm⁻¹)

Fig. 1

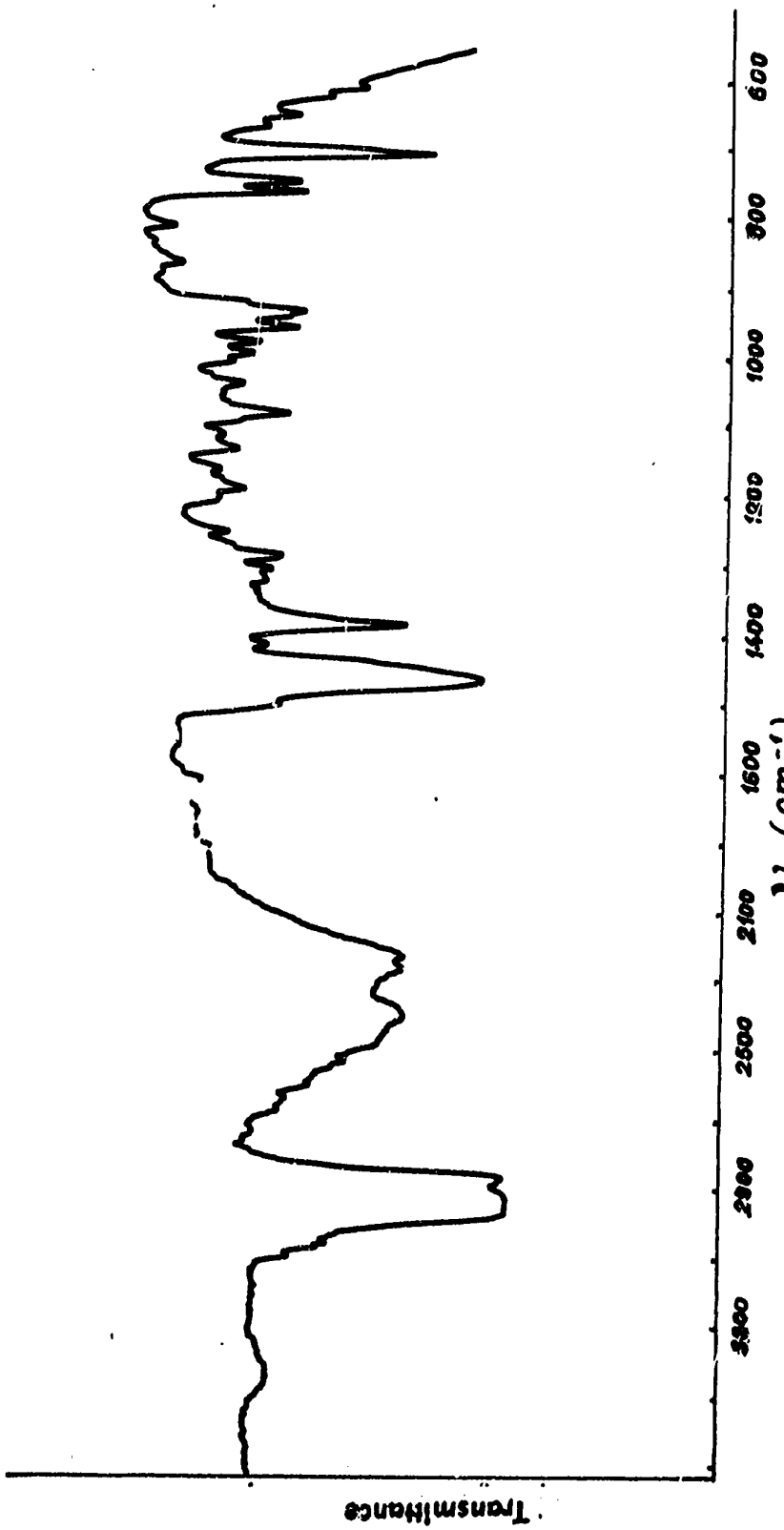


Fig. 2

30.06.1985 312380

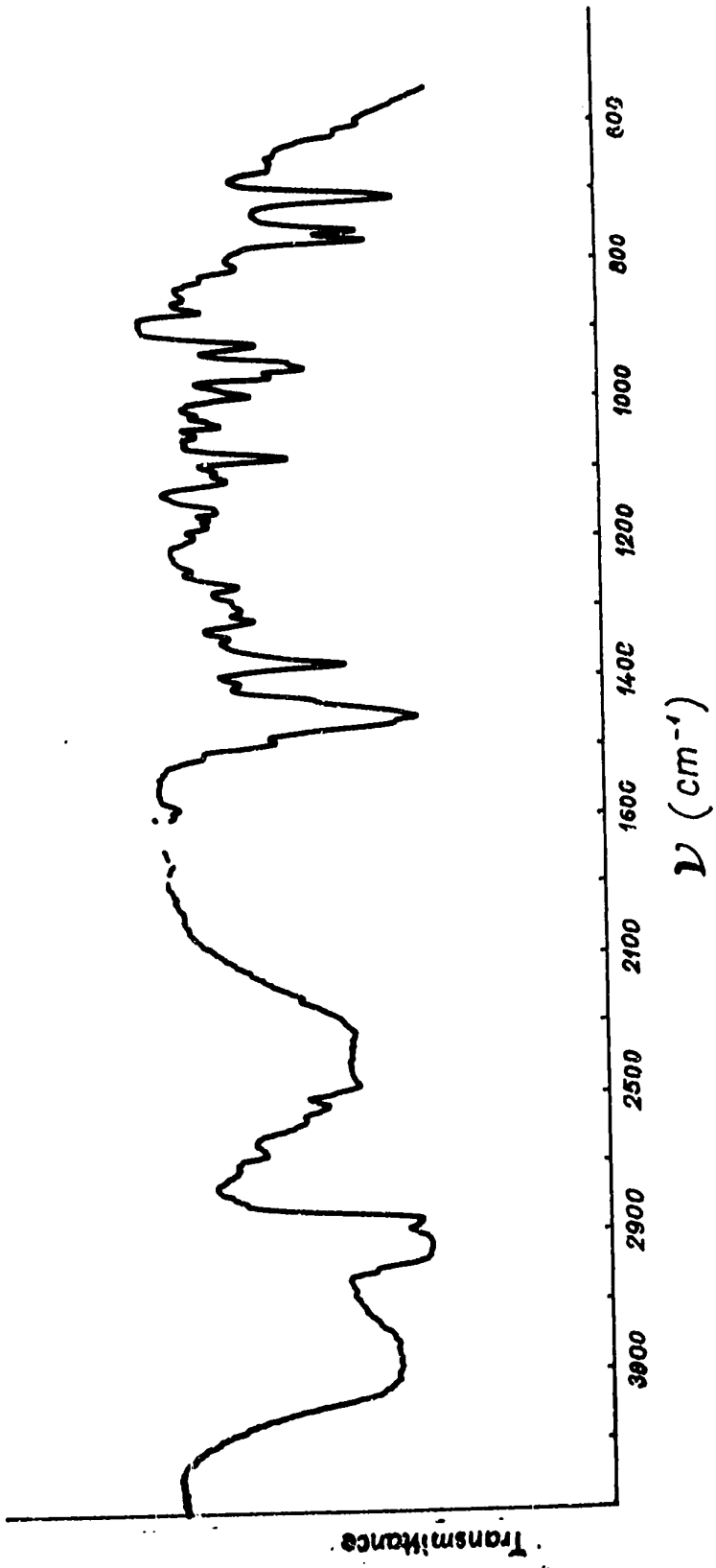

Transmittance
3900
2900
2500
2100
1600
1400
1200
1000
800
600
ν (cm⁻¹)

Fig. 3

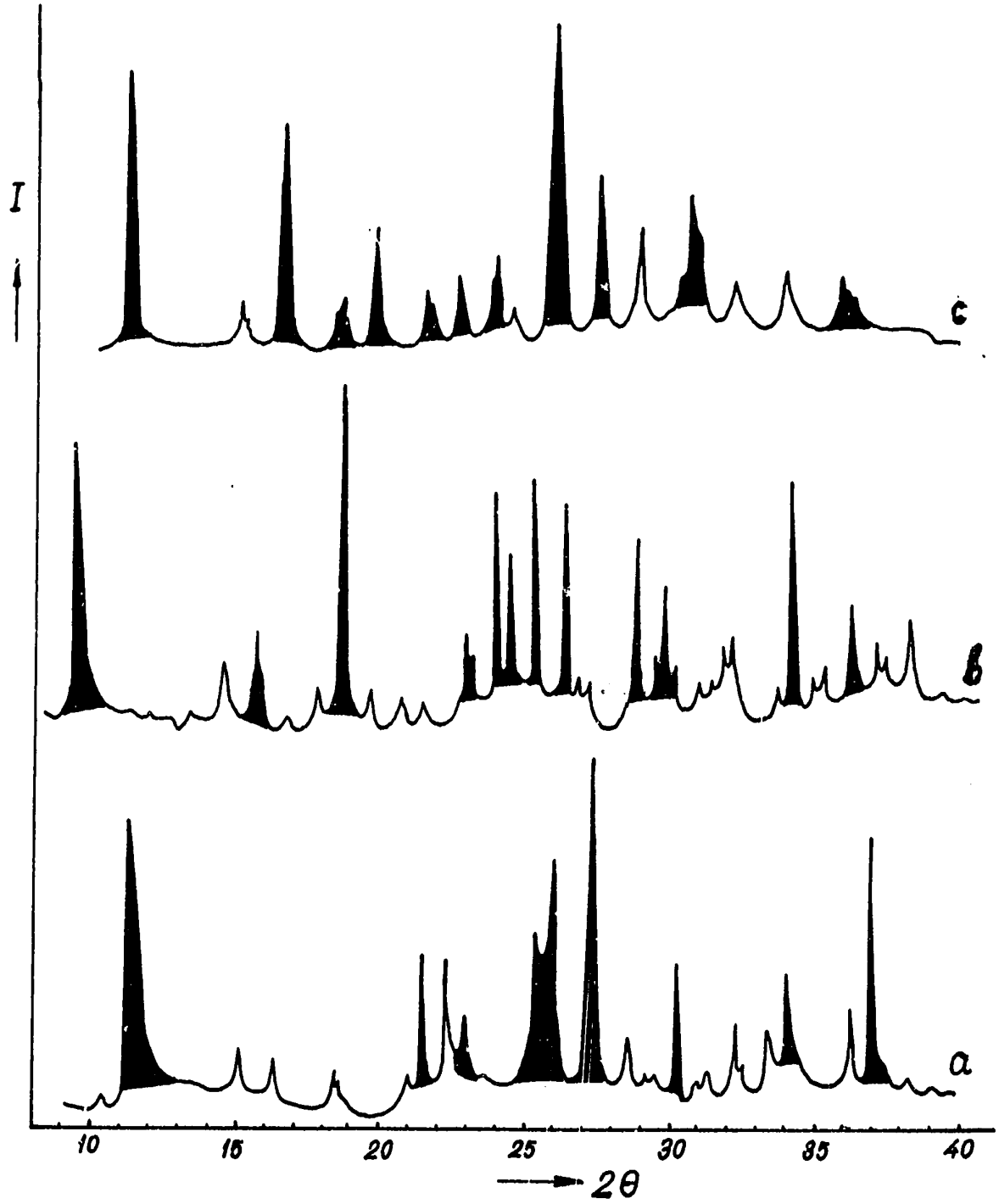


Fig.4

X-ray diffraction patterns of :

a/Form A , b/ Dihydrate , c/ Form B

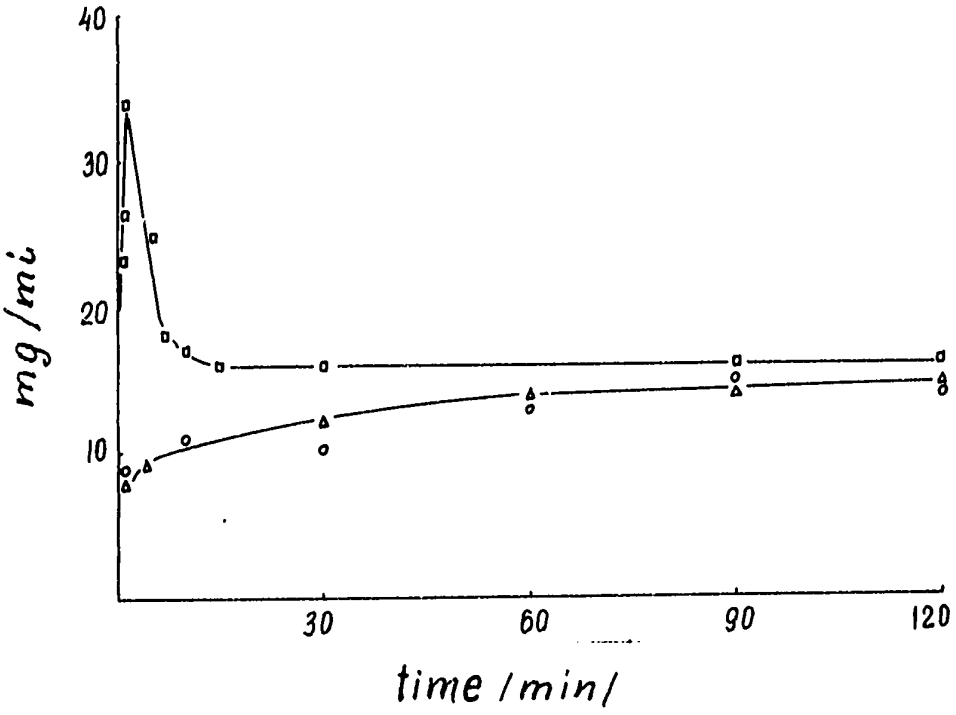


Fig. 5

Dissolution profiles of :

-□-□-□- Form A

-○-○-○- Form B

-△-△-△- Form Dihydrate