

Цей винахід стосується нової форми антагоністу серотонінового $5\text{-HT}_{1\text{B}}$ -рецептору, а саме нової форми солі (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду, позначеної як Форма А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду. Винахід також стосується способів одержання вказаної форми А, ця форма має потенціал для використання для медичного лікування після придатного формування у фармацевтичну композицію.

Обидва (R)- та (S)-енантіомери і рацемат [5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду та способи їх отримання розкриті у WO 99/05134.

Різні розлади центральної нервової системи як-то депресія, тривожність тощо, як виявлено, включають патологію нейротрансмітерів норадреналіну (NA) та/або 5-гідрокситриптамину (5-HT), останній також відомий як серотонін. Ліки, найчастіше застосовувані при лікуванні депресії, можна думати, діють посиленням нейротрансмісії будь-якого або обох цих фізіологічних агоністів. Виявляється, що підвищення нейротрансмісії 5-HT первісно викликає напад депресії та тривожності, при тому що підвищення нейротрансмісії норадреналіну викликає симптоми затримки, що наявні у пацієнтів з депресією.

Активність серотоніну, або 5-HT, можна вважати, включена у багато відмінних типів психіатричних розладів. Наприклад, можна вважати, що збільшення активності 5-HT асоційоване з тривожністю, в той час як зменшення вивільнення 5-HT, асоційоване з депресією. Серотонін на додаток залучено у такі різноманітні стани як розлади харчування, шлунково-кишкові розлади, серцево-судинну регуляцію та сексуальну поведінку.

Сполука N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензамід (обидва енантіомери, а також рацемат) має надзвичайно низьку розчинність у воді та повільну швидкість вивільнення, ця швидкість є залежною від величини pH, тобто швидкість є різною у шлунку та кишківнику. З огляду на фармацевтичну композицію це представляє дуже великі труднощі стосовно достатньо швидкого розчинення основи та підтримки вищезгаданої основи розчиною у шлунковому соку до поглинання достатньої кількості речовини.

Об'єктом винаходу є нова форма солі (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду, а саме форма А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду, якій є конкретно кристалічною модифікацією моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду.

Іншим об'єктом винаходу є спосіб, який відтворено дає форму А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду. На додаток показано, що моногідробромід (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду може кристалізуватися у інших кристалічних формах, наприклад, формі В.

Форма А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду є кристалічною модифікацією форми моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду, яка має кілька переважних властивостей:

- вона має задовільну розчинність у воді;
- вона має задовільну термічну стабільність;
- вона є негігроскопічною;
- вона має гарну стабільність при витримці на світлі.

Передбачають, що ці переважні властивості призводитимуть до задовільної хімічної стабільності та довгого строку зберігання як чистої речовини, так і фармацевтичної дозованої форми з вмістом форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду. Як результат, може бути менше вимог стосовно упаковки, зокрема водонепроникності та пропускання світла. Отже, упаковку можна створювати з матеріалів, що є менш складними та більш сприятливими для довкілля, наприклад блістерні упаковки можна робити з прозорого матеріалу так, щоб таблетки можна було бачити та загальна упаковка була меншою, ніж у випадку алюмінієвої блістерної упаковки.

Характеристики форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду

Нову форму солі (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду винаходу, тобто форму А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду, можна відрізнити від інших форм такими способами, як рентгенодифрактометрія порошку (XRPD).

Згідно з першим аспектом винаходу тому запропоновано форму А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду, переважно по суті кристалографічно чисту форму А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду. Кристалографічно чиста форма є кристалічною модифікацією, яка як можна судити за вимірами XRPD, не містить піків інших кристалічних модифікацій. Термін "по суті кристалографічно чиста форма А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду", отже, треба розуміти як форму А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду з вмістом тільки невеликої кількості будь-якої іншої кристалічної форми моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метил піперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду; переважно не більше, ніж 10%, а найкраще не більше, ніж 3%, будь-якої іншої кристалічної форми моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду. Термін "форма" є у цьому контексті еквівалентною терміну "кристалічна модифікація".

Форму А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду можна характеризувати порошковою рентгенодифрактограмою:

Форма А					
d-пара-метри (Å)	Відносна інтенсивність	d-пара-метри (Å)	Відносна інтенсивність	d-пара-метри (Å)	Відносна інтенсивність
11,7	vs	4,24	vw	3,09	w
10,9	s	4,16	vw	3,03	w
8,0	w	4,10	s	2,97	w
7,4	m	3,99	w	2,90	m
7,1	w	3,96	m	2,87	w
6,3	v	3,92	vs	2,82	vw
6,2	s.	3,89	m	2,79	vw
5,9	s	3,83	m	2,74	w
5,8	vw	3,80	s	2,71	w
5,6	m	3,71	m	2,66	w
5,5	vw	3,67	m	2,64	vw
5,4	m	3,65	m	2,61	vw
5,3	vs	3,61	vw	2,58	vw
5,1	vw	3,57	vw	2,53	vw
5,1	m	3,54	w	2,48	vw
4,95	vs	3,50	m	2,41	vw
4,82	s	3,45	s	2,39	vw
4,71	w	3,39	m	2,38	vw
4,60	s	3,31	s	2,36	vw
4,56	vs	3,21	m	2,34	vw
4,45	vs	3,17	m	2,28	vw
4,28	vw	3,11	m	2,27	vw

Отримання форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду

Згідно з наступним аспектом винахід стосується способу отримання форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду. Форму А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду можна одержувати у регульованих умовах з суміші одного або більше органічних розчинників. Краще використовувати суміш органічних розчинників, які є змішуваними з водою. Оптимальне співвідношення органічних розчинників у суміші для отримання форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду сильно залежить від характеристики вибраних органічних розчинників та умов способу, наприклад, температури, тиску та розчинності моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду у кожному з розчинників, а також у суміші розчинників, та вмісту в них води.

Зокрема, форму А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду можна одержувати за допомогою:

(i) часткового розчинення будь-якої не-А-форми моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду у органічному розчиннику, як варіант, з вмістом невеликої кількості води та перемішування доки не утвориться форма А, або за допомогою:

(ii) реакції кристалізації (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду або солі (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду, відмінної від моногідроброміду, з буферною кислотно-адитивною сіллю гідробромідної кислоти у органічному розчиннику, як варіант, з вмістом невеликої кількості води; або за допомогою:

(iii) кристалізації з розчину моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду у суміші органічного розчинника та води, причому кристали форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду утворюються спонтанно; або коли кристали не утворюються спонтанно, за допомогою наступного 1) охолодження суміші; 2) випарювання частини розчинника або 3) змішування з осаджуючим розчинником, причому утворюються кристали форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду.

Спосіб (i) є трансформацією поліморфів у суспензії. Будь-яку не-А-форму моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду, наприклад, аморфний матеріал або форму В моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду, спочатку частково розчиняють в органічному розчиннику, як варіант, з вмістом невеликої кількості води, та перемішують доки не утворюється потрібна форма А. Спосіб включає трансформацію у суспензії без повного розчинення вихідного матеріалу. Така трансформація може відбуватися, як це відомо у рівні техніки, коли існує форма з вищою термодинамічною стабільністю, ніж при широко розповсюджених умовах. Рушійною силою способу є звичайно нижча розчинність більш стабільної форми.

Спосіб (ii) є реакцією кристалізації у органічному розчиннику, як варіант, з вмістом невеликої кількості води, з буферною кислотно-адитивною сіллю гідробромідної кислоти у органічному розчиннику, переважно сіллю аміну з гідробромідною кислотою, що має величину pK_a 3-7,5, а найкраще гідробромід імідазолу. Вихідним матеріалом є, наприклад, (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-

морфолінобензамід або сіль, відмінна від моногідроброміду (R)-N-[8-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду. Композиція утвореної суміші після додавання реагенту повинна бути такою, щоб мати співвідношення органічного розчиннику, як варіант, з вмістом невеликої кількості води, потрібне для формування форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду. Кристалізація може починатися спонтанно, але краще додавати затравку форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду.

Спосіб (iii) є кристалізацією з розчину моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду у суміші органічного розчинника та води. Вихідний розчин моногідроброміду

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду можна було б створити розчиненням вже готового виділеного моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду, або його можна було б створити на попередньому етапі здійснення способу, на якому моногідробромід (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду створюють хімічною реакцією. Розчин може стати перенасиченим з огляду на форму А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду, що обумовлено нижчою розчинністю цієї форми, і кристалізація форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду може тому відбуватися спонтанно. Однак, якщо вихідний розчин не є насиченим з огляду на форму А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду, кристалізацію можна індукувати зменшенням розчинності форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду у системі, наприклад, охолодженням суміші, випарюванням деяких розчинників або змішуванням, наприклад, з додаванням деяких осаджувачів розчинників. Вміст води у кінцевій суміші є критичним, але доведення до потрібного співвідношення розчинник/вода можна зробити у будь-який час виконання способу, наприклад, перед змішуванням з осаджувачем розчинником або протягом цього.

Коли вихідним матеріалом для кристалізації моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду є вже виділений моногідробромід (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду (наприклад аморфний матеріал або форма В), спосіб можна описати більш детально так:

моногідробромід (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду розчиняють у одному або більше органічних розчинниках, переважно полярних органічних розчинниках, найкраще етанолі. Для розчинення вихідного матеріалу повністю, можна нагріти розчинники або додавати невелику кількість води до системи розчинників. Кращою кількістю суміші розчинників є 2-20мл/г моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду, найкраще 3-15мл/г. Краще перемішувати спільну суміш, наприклад, перемішувати протягом розчинення. Воду можна додавати перед змішуванням з осаджувачем розчинником або протягом цього. Краще додавати усю потрібну воду перед змішуванням з осаджувачем розчинником, співвідношення води та органічного розчиннику перед додаванням осаджувача розчиннику в утворену систем розчинників складає 1:1000-1:2, переважно 1:1000-1:20, залежно від органічних розчинників.

Кристалізацію форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду можна здійснити змішуванням з певним осаджувачем розчинником при температурі аж до температури кипіння певної суміші розчинників. Краще, щоб температура суміші протягом змішування з осаджувачем розчинником дорівнювала 0-+50°C, найкраще +20-+75°C, а для осаджувача розчиннику переважно мати температуру довкілля перед змішуванням. Краще додавати осаджувач розчинник до розчину моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду. Осаджувач розчинник можна додавати безперервно або періодично, переважно безперервно протягом періоду до 12 годин. Як осаджувач розчинник можна використовувати органічний розчинник, переважно неполярний розчинник, наприклад, ацетон, етилметилкетон, ізобутилметилкетон, метилацетат, етилацетат, ізопропілацетат, найкраще етилацетат. Кількість осаджувача розчиннику повинна бути такою, щоб концентрація моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду в утвореній суміші була вищою за розчинність. Краще співвідношення осаджувача розчиннику та розчину моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду повинне бути в межах 1:1-10:1 за об'ємом. Вміст води у кінцевій суміші повинен переважно бути нижче 5% за об'ємом, в іншому випадку вихід буде неприйнятно низьким або потрібна форма А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду може не утворитися.

Кристалізація може починатися спонтанно, але виявлено, що часто бажано додавати затравку форми А моногідроброміду

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду після першого додавання осаджувача розчиннику для індукування кристалізації та для отримання вищої швидкості кристалізації та скорочення тим часу здійснення способу. Змішування, наприклад, перемішування, краще робити протягом змішування осаджувача розчиннику та розчину моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду та протягом здійснення способу кристалізації. Кристалізацію треба продовжувати протягом такого періоду, щоб гарантувати, що кристалізація є такою повною, як це можливо, наприклад, протягом 1-30 годин, переважно 5-12 годин.

Кристали форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду можна відділяти з розчину, наприклад, фільтруванням або центрифугуванням, а потім промивкою промивальною рідиною, переважно сумішшю розчинників, в якій форма А моногідроброміду

(R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду має дуже низьку розчинність, найкраще осаджувачем розчинником. Кращим

співвідношення промивальної рідини та кількості продукту дорівнює 1:1-10:1 за масою. Краще охолоджувати суспензію до температури нижче кімнатної перед розділенням кристалів. Виділену форму А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду кристали слід сушити до постійної маси, наприклад, при +30°C-60°C, переважно під зниженим тиском, протягом, наприклад, 10-120 годин. Продукт способу осадження може містити кристалічні стрижні, голки чи агломерати, або суміш стрижнів, голок та агломератів форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду.

Вищенаведені способи отримання форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метил піперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду є відтворюваними та дають по суті чисту та кристалічну речовину. Спосіб кристалізації форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду задовольняє фармацевтичним критеріям та вимогам і може зменшувати від партії до партії мінливість ліків, наприклад, у кристалічній формі. Умови фільтрування та сушки є сприятливими для форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано тому сполуку, отриману вищенаведеним способом, або у ширшому плані, форму А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду, що містить таку сполуку.

Медичне застосування форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано тому використання форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду у терапії як антагоністу часткового агоністу h5-HT_{1B} або для лікування або попередження розладів центральної нервової системи (CNS), наприклад, при лікуванні або попередженні опосередкованих 5-гідрокситриптаміном розладів та медичних ускладнень, її можна, наприклад, використовувати при розладах настрою, головним чином випадках важкої депресії, психічної депресії, періодичних емоційних розладів, депресивної фази біполярного розладу, тривожних розладів як-то непереборного нав'язливого розладу, панічного розладу з агорафобією чи без неї, соціальних фобій, специфічних фобій, генералізованого тривожного розладу, посттравматичного стресового розладу, розладів контролю потягів, наприклад, трихотиломанії, розладів особистості, розладів сну, розладів харчування, наприклад, тучності, анорексії, булімії, предменструального синдрому, включаючи предменструальний дисфоричний розлад, сексуальних порушень, розладів, пов'язаних зі зловживанням та/або залежністю від наприклад, алкоголю, нікотину, аутизму, розладів з нестачею уваги, розладів з гіперактивністю, мігрень, розладів пам'яті, наприклад, порушень пам'яті, асоційованих з віком, передстаречої та старечої деменції як-то хвороби Альцгеймера, судинної деменції, патологічної агресивності, шизофренії, ендокринних розладів, наприклад, гіперпролактинемії, інсульту, дискінезії, хвороби Паркінсона, розладів терморегуляції, болю, гіпертензії, зверхактивного сечового міхура, як-то надактивність сечового міхура, неутримання сечі, детрузивної нестабільності, нейрогенного сечового міхура, детрузивної гіпергефлексії, нічного енурезу, наприклад, змочування ліжка у дітей, частоти сечовипускання, невідкладності сечовипускання, раптового неутримання сечі, стресового неутримання сечі, змішаного неутримання сечі, нестабільного сечового міхура, вторинного стосовно простатиту або інтерстиціального циститу, вазоспазму та контролю росту пухлин, наприклад, карциноми легенів.

Фармацевтичні композиції

Згідно з іншим аспектом винахід стосується фармацевтичної композиції з вмістом форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду як активного інгредієнту, як варіант, у суміші з розріджувачами, екіпієнтами або інертними носіями.

Форму А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду можна створювати для застосування зручним шляхом і винахід включає усі фармацевтичні композиції з вмістом цієї конкретної кристалічної форми, адаптованої для використання у медицині людини. Пероральне застосування краще, але представляють інтерес і інші типи застосування як-то ректальне або парентеральне (дермальне, назальне, трахеальне, бронхіальне або інгаляційне) застосування.

Прикладами композицій є таблетки, капсули, пелети, гранули, суспензії, розчини та супозиторії, ці композиції можуть бути здатними до негайного вивільнення або модифікованого вивільнення. Фармацевтичні композиції отримують способами, які по суті відомі. Переважно, кожну добову дозу активного інгредієнту у кількості 1-400мг можна застосовувати 1-4 рази на добу.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1

Отримання форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду з моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду реакцією кристалізації:

До суспензії (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду у етанолі (493г, 1,1моль, 2,5л) додають суміш імідазолу (82г, 1,2моль) та HBr у оцтовій кислоті (з масовою часткою 33%, 124г, 1,5моль) у етанолі (2,5л) при 65°C. Після додавання усього матеріал розчиняють, розчин фільтрують до прозорості та далі нагрівають при 80°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджують далі до 65°C та засівають кристалами форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду. Починаючи з 65°C профіль охолодження розпочинають з швидкості охолодження 7-8°C/годину, доки температура не досягне -10°C. Суспензію далі перемішують протягом 8 годин при -10°C, потім кристали відфільтровують та промивають холодним етанолом. Сушка під вакуумом (50°C) дає 533г (92%) форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду;

¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ 8,24 (d, J=7,5Гц, 1H), 7,86 (d, J=8Гц, 2H), 6,92-7,08 (m, 1H), 7,01 (d, J=7,5Гц,

1H), 6,98 (d, J=8Гц, 1H), 6,86 (d, J=8Гц, 1H), 3,61-4,07 (m, 5H), 2,42-3,61 (m, 16H), 2,84 (s, 3H), 2,00-2,20 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,63-1,88 (m, 1H). Протягом ще визначення параметрів, дивися нижче.

Приклад 2

Отримання форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду трансформацією у суспензії:

Сирий моногідробромід (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду (10,9кг, 20,6моль) перемішують в ізопропанолі (IPA, 80л) при 60°C протягом 19 годин та далі охолоджують до кімнатної температури перед фільтруванням. Сушка під вакуумом при 50°C дає 10,8кг (99% виходу) форм А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду.

Приклад 3

Отримання форм А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду перекристалізацією сирого моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду:

До сирого моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду (98г, 0,22моль) додають етанол (0,57л) та воду (28,5мл) при кімнатній температурі та отримують суспензію. Суспензію далі нагрівають до 80°C, при цьому усі тверді продукти розчиняються. Розчин далі охолоджують до 70°C, потім повільно додають до розчину етилацетат (0,25л). Додають затравочні кристали форми А моногідроброміду (P)-M-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду, а потім додають етилацетат (1,15л) та розчин охолоджують до -10°C протягом 6 годин. Суспензію перемішують при -10°C протягом 5 годин, потім кристали відфільтровують. Сушка під вакуумом при 50°C дає 88г чистої форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду.

ПРИКЛАД СПОСОБУ УТВОРЕННЯ ІНШОЇ КРИСТАЛІЧНОЇ МОДИФІКАЦІЇ ФОРМИ МОНОГІДРОБРОМІДУ (R)-N-[5-МЕТИЛ-8-(4-МЕТИЛПІПЕРАЗИН-1-ІЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГІДРО-2-НАФТИЛ]-4-МОРФОЛІНОБЕНЗАМІДУ

Отримання форми В моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду з сирого (моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду:

До сирого моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду (0,8г, 1,5ммоль) додають етанол (18мл) та все розчиняють при 70°C. Розчин далі охолоджують до 5°C та перемішують при 5°C протягом 2,5 годин. Кристали відфільтровують та сушать при 40°C під вакуумом. Це дає 0,7г форми В моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду.

ВИЗНАЧЕННЯ ПАРАМЕТРІВ ФОРМ А ТА В МОНОГІДРОБРОМІДУ (R)-N-[5-МЕТИЛ-8-(4-МЕТИЛПІПЕРАЗИН-1-ІЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГІДРО-2-НАФТИЛ]-4-МОРФОЛІНОБЕНЗАМІДУ

Порошкова рентгенодифракція (XRPD)

Рентгенодифракційний аналіз проводили згідно зі стандартними способами, які можна знайти, наприклад, у Kitaigorodsky, A. I. (1973), Molecular Crystals and Molecules, Academic Press, New York; Bunn C W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; or King, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-ray Diffraction Procedures, John Wiley & Sons, New York.

Порошкові рентгенодифрактограми (XRPD) форм А та В моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду, отримані у геометрії Бреґга-Брентано, показані у Фіг. Фіг.1 та 2.

d-параметри та відносні інтенсивності показані у таблиці 1. Обидва форми є високо кристалічними як можна судити з рентгенодифрактограм.

Таблиця 1.

d-параметри рентгенодифракції порошку та відносні інтенсивності, розраховані як отримані з фіксованою щільністю, для форм А та В моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду. Відносні інтенсивності визначають як дуже сильні (vs) вище 50% відносної інтенсивності, як сильні (s) між 25-50%, як середні (т) між 10-25%, як слабкі (w) між 5-10% та як дуже слабкі (vw) до 5%.

Форма А		Форма В	
d-параметри (Å)	Відносна інтенсивність	d-параметри (Å)	Відносна інтенсивність
11,7	vs	14,7	vw
10,9	s	8,9	vs
8,0	W	7,9	vw
7,4	m	7,3	m
7,1	w	6,6	m
6,3	w	6,2	vs
6,2	s	5,9	w
5,9	s	5,8	s
5,8	vw	5,6	vs
5,6	m	4,97	m
5,5	vw	4,87	s
5,4	m	4,68	w
5,3	vs	4,64	w

5,1	vw	4,44	s
5,1	m	4,41	s
4,95	vs	4,37	m
4,82	s	4,33	m
4,71	w	4,24	w
4,60	s	4,19	m
4,56	vs	4,09	m
4,45	vs	3,96	vs
4,28	vw	3,89	w
4,24	vw	3,82	s
4,16	vw	3,77	s
4,10	s	3,65	w
3,99	w	3,56	s
3,96	m	3,50	w
3,92	vs	3,48	m
3,89	m	3,43	w
3,83	m	3,38	m
3,80	s	3,32	w
3,71	m	3,26	w
3,67	m	3,22	m
3,65	m	3,12	w
3,61	vw	3,09	w
3,57	vw	3,04	w
3,54	w	3,02	vw
3,50	m	2,97	w
3,45	s	2,93	w
3,39	m	2,86	w
3,31	s	2,77	vw
3,21	m	2,65	vw
3,17	m	2,55	vw
3,11	m	2,49	vw
3,09	w	2,41	vw
3,03	w	2,37	vw
2,97	w	2,34	w
2,90	m	2,31	vw
2,87	w		
2,82	vw		
2,79	vw		
2,74	w		
2,71	w		
2,66	w		
2,64	vw		
2,61	vw		
2,58	vw		
2,53	vw		
2,48	vw		
2,41	vw		
2,39	vw		
2,38	vw		
2,36	vw		
2,34	vw		
2,28	vw		
2,27	vw		

Дані рентгенодифрактограми форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду можна віднести до примітивної орторомбічної елементарної комірки з розмірами комірки

$$a=21,88\text{\AA}$$

$$b=23,37\text{\AA}$$

$$c=10,13\text{\AA}$$

Просторова група, як визначено за систематичною відсутністю є $P2_12_12_1$.

$$\text{Об'єм елементарної комірки } 5180\text{\AA}^3.$$

Дані рентгенодифрактограми форми В моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду (моногідрат) можна віднести до примітивної орторомбічної елементарної комірки з розмірами комірки

a=9,89Å

b=29,23Å

c=9,40Å

Об'єм елементарної комірки 2720Å³.

Форма А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду була виявлена як безводна термогравіметричним аналізом (TGA). Крім того, вона не поглинає значної кількості води як виміряно динамічною сорбцією пари (DVS), 0,8% при 80% відносній вологості та 25°C.

Форма В моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду була виявлена як моногідрат, використовуючи комбінацію термогравіметричного аналізу та аналізу динамічною сорбцією пари. Титрування за Фішером підтверджує наявність води. Хоча форма В може десорбувати воду при сушці, утворюючи іншу кристалічну модифікацію, і легко поглинає воду, набуваючи знов форми В.

СТАБІЛЬНІСТЬ

Досліджено стабільність моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду ("Основа" у нижченаведених таблицях) та форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду ("Форма А" у таблицях нижче), як головної речовини ліків та у розчинах при відмінних значеннях рН після експозиції при денному світлі та при підвищеній температурі.

СУМАРНИЙ РЕЗУЛЬТАТ

Результати стосовно стабільності речовин ліків представлені у таблиці 2. Основні речовини є дуже стабільними як при денному світлі, так і при 90°C. Нема значної різниці між визначеною за допомогою ВЕРХ чистотою [5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду (Основа) та форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду (Форма А) в умовах дослідження.

Для кожної партії речовин ліків робили три розчини. Один розчин у чистій воді, один у 0,1 мМ НСІ (рН 4,1) та один у 0,1М НСІ (рН 1,1). Вміст [5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду (Основа) визначали за допомогою ВЕРХ, усі результати розраховані стосовно основи. Результати представлені у таблицях 3-5 нижче.

Стабільність при рН 1,1 та рН 4,1 є гарною та однаковою для обох речовин - [5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду (Основа) та форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду (Форма А), за винятком того, що при 60°C основа є менш стабільною, ніж форма А (більш чітко визначено при рН 4,1, ніж при рН 1,1).

У розчині у чистій воді (рН не регулювали), основа є менш стабільною, ніж форма А при кімнатній температурі. Тільки при 60°C є випадок, де сіль є менш стабільною, ніж основа.

Висновки полягають в тому, що з точки зору хімічної стабільності форма А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду (Форма А) є більш стабільною або такою ж стабільною, як [5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензамід (Основа) в усіх досліджених розчинах (за винятком водного розчину при 60°C). Стабільності основних мас стосовно температури та денного світла однакові для [5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду (Основа) та форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду (Форма А).

Таблиця 2

Стабільність речовин ліків з чистотою за ВЕРХ
(відносно 100% речовини).

КТ представляє кімнатну температуру

Час	Основа денне світло, КТ	Форма А денне світло, КТ	Основа 90°C	Форма А 90°C
Початок	100%	99,7%	100%	99,7%
2 доби	n. a	n. a.	99,9%	99,6%
8 діб	99,9%	99,6%	99,9%	99,6%
14 діб	99,9%	99,5	99,9%	99,5%
21 доба	99,9%	99,5	99,9%	99,6%
30 діб	99,9%	99,5%	99,9%	99,4%

Таблиця 3

Стабільність у водних розчинах, дослідження,
усі величини відповідають мг основи/мл.

Час	Основа денне	Форма А	Основа	Форма А	Основа	Форма А	Основа	Форма
-----	--------------	---------	--------	---------	--------	---------	--------	-------

	світло, КТ	денне світло, КТ	Темрява КТ	Темрява RT	60°C	60°C	5°C	5°C
Початок	0,00698	0,0248	0,00698	0,0248	0,00698	0,0248	0,00698	0,0248
	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
2 доби	нема	нема	нема	нема	105%	84%	нема	нема
8 діб	95%	100%	94%	99%	104%	81%	101%	101%
14 діб	94%	101%	94%	99%	106%	76%	101%	100%
23 доби	91%	100%	95%	97%	102%	82%	102%	99%

Таблиця 4

Розчин у 0,1М НСІ, рН 4,1, дослідження,
усі величини відповідають мг основи/мл.

Час	Основа денне світло, КТ	Форма А денне світло, КТ	Основа Темрява КТ	Форма А Темрява RT	Основа 60°C	Форма А 60°C	Основа 5°C	Форма 5°C
Початок	0,0443 (100%)	0,0490 (100%)	0,0443 (100%)	0,0490 (100%)	0,0443 (100%)	0,0490 (100%)	0,0443 (100%)	0,0490 (100%)
2 доби	нема	нема	нема	нема	96%	97%	нема	нема
8 діб	нема	нема	99%	99%	93%	93%	100%	100%
14 діб	98%	99%	98%	99%	67%	90%	99%	100%
23 доби	95%	97%	97%	98%	57%	81%	99%	100%

Таблиця 5

Розчин у 0,1М НСІ, рН 1,1, дослідження,
усі величини відповідають мг основи/мл

Час	Основа денне світло, КТ	Форма А денне світло, КТ	Основа Темрява КТ	Форма А Темрява RT	Основа 60°C	Форма А 60°C	Основа 5°C	Форма 5°C
Початок	0,479 (100%)	0,504 (100%)	0,479 (100%)	0,504 (100%)	0,479 (100%)	0,504 (100%)	0,479 (100%)	0,504 (100%)
2 доби	нема	нема	нема	нема	98%	100%	нема	нема
8 діб	нема	нема	100%	101%	96%	97%	99%	100%
14 діб	100%	100%	100%	99%	91%	95%	100%	100%
23 доби	98%	98%	98%	98%	83%	88%	97%	98%

Розчинність у воді

Розчинність у воді форми А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду визначали як 6,4мг/мл в перерахунку на вільну основу за допомогою ВЕРХ-аналізу, що є задовільним для фармацевтичних композицій. Розчинність (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду дорівнює 0,034мг/мл в тих же умовах.

Висновки

Визначення параметрів твердого стану показує, що форма А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду є кристалічною, негігроскопічною та має задовільну розчинність у воді. Досліджено хімічну стабільність речовини ліків як основної маси та у розчинах при відмінних значеннях рН після витримки при денному світлі та при підвищеній температурі. З цих експериментів можна зробити висновки, що форма А моногідроброміду (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензаміду має щонайменше таку ж стабільність, як (R)-N-[5-метил-8-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-2-нафтил]-4-морфолінобензамід, за винятком водних розчинів при 60°C.