

1. Неочищена тверда Форма (А) гідрохлориду лерканідипіну, яка має температуру плавлення приблизно 150-152 °С (під ДСК) та містить приблизно 3-4 % (мас.) етилацетату.

2. Неочищена тверда Форма (В) гідрохлориду лерканідипіну, яка має температуру плавлення приблизно 131-135 °С (під ДСК) та містить приблизно 0,3-0,7 % (мас.) етилацетату.

3. Спосіб одержання неочищеної Форми гідрохлориду лерканідипіну за п. 1, який включає такі етапи:

(а) проведення реакції 2,6-диметил-5-метоксикарбоніл-4-(3-нітрофеніл)-1,4-дигідропіридин-3-карбонової кислоти з хлоридом, вибраним із групи, до якої входять тіонілхлорид та оксалілхлорид, в апротонному диполярному розчиннику та апротонному полярному розчиннику з одержанням відповідного карбонілхлориду;

(b) проведення *in situ* реакції карбонілхлориду, одержаного на стадії а), з 2,N-диметил-N-(3,3-дифенілпропіл)-1-аміно-2-пропіловим спиртом з одержанням неочищеного гідрохлориду лерканідипіну;

с) виділення неочищеного гідрохлориду лерканідипіну, одержаного на стадії b), та ізоляцію неочищеної Форми (А) гідрохлориду лерканідипіну, де етап (с) включає такі основні стадії:

i) промивання неочищеного гідрохлориду лерканідипіну, одержаного на стадії (b), водою;

ii) видалення води з реакційної суміші, одержаної на стадії i), з одержанням суміші;

iii) концентрування суміші, одержаної на стадії ii), та додавання розчинника з одержанням суспензії, що має приблизно такий самий об'єм, як початковий об'єм суміші, одержаної на стадії ii), та вміст води, визначений методом Карла Фішера, в межах від 0,10 % до 0,15 %;

iv) охолодження суспензії, одержаної на стадії iii), з одержанням твердої речовини;

v) відділення фільтруванням твердої речовини, одержаної на стадії iv);

vi) повторне суспендування твердої речовини, одержаної на стадії v), в етилацетаті;

vii) охолодження суспензії, одержаної на стадії vi); i

viii) відділення фільтруванням і сушіння осаду, одержаного на стадії vii), з одержанням неочищеної Форми (А) гідрохлориду лерканідипіну.

4. Спосіб за п. 3, де реакцію етапу b) проводять при температурі від -5 °С до +5 °С.

5. Спосіб за п. 3, де хлоридом на етапі а) є тіонілхлорид.

6. Спосіб за п. 3, де стадія с) ii) включає видалення води з реакційної суміші, одержаної на стадії с) i), з одержанням суміші шляхом азеотропної дистиляції у вакуумі при 200-300мм.рт.ст. (26,7-40,0 кПа) і температурі не вище за 60 °С.

7. Спосіб за п. 3, де повторне суспендування на стадії с)vi) включає перемішування при 60-65 °С протягом приблизно 1 год.

8. Спосіб за п. 3, де сушіння на стадії с)viii) виконують у сушильній шафі при 70 °С.

9. Спосіб за п. 3, де промивання на стадії с)i) виконують водою; суміш на стадії с)iii) концентрують до 1/3 її початкового об'єму, і додають розчинник з одержанням суспензії, що має приблизно такий самий об'єм, як початковий об'єм згаданої суміші; i вміст води у згаданій суспензії, визначений методом Карла Фішера, лежить у межах від 0,1 % до 0,15 %.

10. Спосіб за п. 3, де охолодження на стадії с)iv) виконують до температури в інтервалі 0-5 °С .

11. Спосіб за п. 3, де охолодження на стадії с)vii) виконують до температури в інтервалі 5-10 °С .

12. Спосіб одержання неочищеної Форми (В) гідрохлориду лерканідипіну за п. 2, який включає такі етапи:

(а) проведення реакції 2,6-диметил-5-метоксикарбоніл-4-(3-нітрофеніл)-1,4-дигідропіридин-3-карбонової кислоти з хлоридом, вибраним із групи, до якої входять тіонілхлорид та оксалілхлорид, в апротонному диполярному розчиннику та апротонному полярному розчиннику з одержанням відповідного карбонілхлориду;

(b) проведення *in situ* реакції карбонілхлориду, одержаного на стадії а), з 2N-диметил-N-(3,3-

дифенілпропіл)-1-аміно-2-пропіловим спиртом з одержанням неочищеного гідрохлориду лерканідипіну;

с) виділення неочищеного гідрохлориду лерканідипіну, одержаного на стадії b), та ізоляцію неочищеної Форми (В) гідрохлориду лерканідипіну,

де етап (с) включає такі основні стадії:

i') промивання неочищеного гідрохлориду лерканідипіну, одержаного на етапі (b), водою;

ii') видалення води з реакційної суміші, одержаної на стадії i'), з одержанням суміші, що має вміст води, визначений методом Карла Фішера, приблизно 2 %;

iii') концентрування суміші, одержаної на стадії ii'), і додавання розчинника з одержанням розчину, що має приблизно такий самий об'єм, як початковий об'єм суміші, одержаної на стадії ii'), і вміст води, визначений методом Карла Фішера, в межах від 0,9 % до 1,1 %;

iv') охолодження розчину, одержаного на стадії iii'), з одержанням твердої речовини;

v') відділення фільтруванням твердої речовини, одержаної на стадії iv');

vi') повторне суспендування твердої речовини, одержаної на стадії v'), в розчиннику;

vii') охолодження суспензії, одержаної на стадії vi'), і

viii') відділення фільтруванням і сушіння одержаного твердого продукту з одержанням неочищеної Форми (В) гідрохлориду лерканідипіну.

13. Спосіб за п. 12, де реакцію етапу b) проводять при температурі від -5 °C до +5 °C .

14. Спосіб за п. 12, де хлоридом на етапі a) є тіонілхлорид.

15. Спосіб за п. 12, де стадія c)ii') включає видалення води з реакційної суміші, одержаної на стадії c)i'), з одержанням згаданої суміші шляхом азеотропного кип'ятіння зі зворотним холодильником.

16. Спосіб за п. 12, де стадія c)iii') включає концентрування згаданої суміші до 3/4 її початкового об'єму.

17. Спосіб за п. 12, де згаданим розчинником на стадіях c)iii') та vi') є етилацетат.

18. Спосіб за п. 12, де стадія c)iv') включає охолодження згаданого розчину до температури в інтервалі 0-5 °C .

19. Спосіб за п. 12, де згадана стадія c)vi') додатково включає перемішування згаданої суспензії при 60-65 °C протягом приблизно 1 год.

20. Спосіб за п. 12, де згадана стадія c)vii') додатково включає охолодження згаданої твердої речовини до температури в інтервалі 5-10 °C .

21. Спосіб за п. 12, де згадане сушіння на стадії c)viii') виконують у сушильній шафі приблизно при 70 °C .

22. Спосіб за будь-яким із пп. 3-21, де згаданим апротонним диполярним розчинником є диметилформамід і згаданим апротонним полярним розчинником є етилацетат.

23. Ізольована кристалічна Форма (I) гідрохлориду лерканідипіну, яка має рентгенодифрактограму на довжині хвилі  $K\alpha$ , показану на Фіг. 11, для якої відстані, відношення ( $I/I_0$ ) та кути  $2\theta$  значних піків на Фіг. 11 мають такі значення:

D (X)	Відносна інтенсивність ( $I/I_0$ )	Кут $2\theta$
16,3	83	5,4
6,2	47	14,2
4,78	29	18,6
4,10	63	21,7
4,06	36	21,9
3,90	100	22,8

і яка має температуру плавлення, визначену як піки ДСК, приблизно 197-201 °C .

24. Ізольована кристалічна Форма (II) гідрохлориду лерканідипіну, яка має

рентгенодифрактограму на довжині хвилі  $K\alpha$ , показану на Фіг. 12, для якої відстані, відношення ( $I/I_0$ ) та кути  $2\theta$  значних піків на Фіг. 12 мають такі значення:

D (X)	Відносна інтенсивність ( $I/I_0$ )	Кут $2\theta$
9,3	35	9,5
6,0	45	14,7
5,49	65	16,1
4,65	52	19,1
4,27	74	20,8
3,81	41	23,4
3,77	100	23,6
3,58	44	24,8
3,54	29	25,2

і яка має температуру плавлення, визначену як піки ДСК, приблизно 207-211 °С .

25. Спосіб одержання кристалічної Форми (I) гідрохлориду лерканідипіну за п. 23, який включає такі стадії:

d) додання до неочищеної Форми гідрохлориду лерканідипіну ізопропанолу із вмістом води не більше 5 % (об'ємних) і нагрівання зі зворотним холодильником при перемішуванні з одержанням прозорого розчину;

e) охолодження розчину, одержаного на стадії d), необов'язково – з додаванням кристалічних затравок Форми (I), і перемішування до досягнення концентрації гідрохлориду лерканідипіну, розчиненого в кристалізаційному розчиннику, не вище 2 %, при температурі в інтервалі від 30 °С до 40 °С ; і

f) відділення твердої речовини, одержаної на стадії e), і сушіння згаданої твердої речовини з одержанням кристалічної Форми (I) гідрохлориду лерканідипіну.

26. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що стадія f) включає фільтрування твердої речовини, одержаної на стадії e), промивання цієї речовини ізопропанолом і повторне відділення твердої речовини фільтруванням перед сушінням.

27. Спосіб за будь-яким із пп. 25-26, який **відрізняється** тим, що згаданою неочищеною Формою є неочищена Форма (A) гідрохлориду лерканідипіну, неочищена Форма (B) гідрохлориду лерканідипіну або неочищена Форма (C) лерканідипіну.

28. Спосіб за будь-яким із пп. 25-27, який **відрізняється** тим, що стадія d) додатково включає фільтрування нагрітого розчину.

29. Спосіб за будь-яким із пп. 25-28, який **відрізняється** тим, що стадія e) додатково включає перемішування протягом періоду часу від 12 год. до 48 год.

30. Спосіб за будь-яким із п. 25-29, який **відрізняється** тим, що згадане сушіння на стадії f) виконують у сушильній шафі.

31. Спосіб одержання кристалічної Форми (I) гідрохлориду лерканідипіну за п. 23, який включає такі стадії:

d') приготування суміші гідрохлориду лерканідипіну та етанолу із вмістом води не більше 5 % (об'ємних), із співвідношенням маси гідрохлориду лерканідипіну до об'єму етанолу у межах від 1:4 до 1:6, нагрівання зі зворотним холодильником при перемішуванні та охолодження до 20 °С і додання кристалічних затравок Форми (I);

e') подальше охолодження суміші із затравками, одержаної на стадії d'), до температури в інтервалі від 10 °С до 15 °С та перемішування до досягнення концентрації гідрохлориду лерканідипіну, розчиненого в кристалізаційному розчиннику, не вище 2 %; і

f') відділення твердої речовини, одержаної на стадії e'), з одержанням Форми (I) гідрохлориду лерканідипіну.

32. Спосіб за п. 31, який **відрізняється** тим, що згадане співвідношення маси

гідрохлориду лерканідипіну до об'єму етанолу становить 1:4.

33. Спосіб за будь-яким із пп. 31-32, який **відрізняється** тим, що стадія d') додатково включає фільтрування нагрітого розчину.

34. Спосіб за будь-яким із пп. 31-33, який **відрізняється** тим, що сушіння на стадії f') виконують у сушильній шафі при 70 °C .

35. Спосіб за будь-яким із пп. 31-34, який **відрізняється** тим, що наприкінці охолодження стадії e') додають автентичні затравки Форми (I) лерканідипіну.

36. Спосіб одержання кристалічної Форми (II) гідрохлориду лерканідипіну за п. 24, який включає такі стадії:

d'') додання ацетонітрилу до гідрохлориду лерканідипіну і нагрівання одержаної суміші з одержанням розчину;

e'') охолодження розчину, одержаного на стадії d''), і перемішування до досягнення концентрації гідрохлориду лерканідипіну, розчиненого в кристалізаційному розчиннику, не вище 2 %; і

f'') відділення твердої речовини, одержаної на стадії e''), і сушіння згаданої речовини з одержанням Форми (II) гідрохлориду лерканідипіну.

37. Спосіб за п. 36, який **відрізняється** тим, що стадія d'') включає нагрівання згаданої суміші зі зворотним холодильником при перемішуванні.

38. Спосіб за п. 36 або 37, який **відрізняється** тим, що стадія e'') включає охолодження згаданого розчину до кімнатної температури.

39. Спосіб за будь-яким із п. 36-38, який **відрізняється** тим, що згадана стадія e'') включає перемішування згаданого розчину при кімнатній температурі протягом 24 год.

40. Спосіб за будь-яким із п. 36-39, який **відрізняється** тим, що сушіння на згаданій стадії f'') виконують у сушильній шафі.

41. Спосіб за будь-яким із п. 36-40, який **відрізняється** тим, що згаданою неочищеною Формою є неочищена Форма (A) гідрохлориду лерканідипіну, неочищена Форма (B) гідрохлориду лерканідипіну або неочищена Форма (C) лерканідипіну.

42. Спосіб одержання кристалічної Форми (II) гідрохлориду лерканідипіну за п. 24, який включає такі стадії:

d''') додавання до гідрохлориду лерканідипіну етанолу із вмістом води менше 10 % (мас.) та нагрівання зі зворотним холодильником з одержанням розчину;

e''') охолодження розчину, одержаного на стадії d'''), до температури в межах від 20 °C до 40 °C , і перемішування до досягнення концентрації гідрохлориду лерканідипіну, розчиненого в кристалізаційному розчиннику, не вище 2 %; і

f''') відділення твердої речовини, одержаної на стадії e'''), з одержанням кристалічної Форми (II) гідрохлориду лерканідипіну.

43. Спосіб за п. 42, який **відрізняється** тим, що вміст води в розчиннику на стадії d''') становить від 5 % до 10 %.

44. Спосіб за п. 42 або 43, який **відрізняється** тим, що стадія f''') включає фільтрування згаданої твердої речовини і її сушіння в сушильній шафі.

45. Спосіб одержання кристалічної Форми (II) гідрохлориду лерканідипіну за п. 24, який включає такі стадії:

d''') розчинення неочищеного гідрохлориду лерканідипіну або кристалічної Форми (I) гідрохлориду лерканідипіну у протонному полярному розчиннику, яким є спиртовий розчинник, або апротонному диполярному розчиннику, яким є N-метилпіролідон, причому розчинник містить до 50 % (мас.) води, з одержанням розчину;

e''') перемішування розчину, одержаного на стадії d'''), до досягнення концентрації гідрохлориду лерканідипіну, розчиненого в кристалізаційному розчиннику, не вище 2 %; і

f''') відділення твердої речовини, одержаної на стадії e'''), з одержанням кристалічної Форми (II) гідрохлориду лерканідипіну.

46. Спосіб за п. 45, який додатково включає ультразвукову обробку та/або додавання

кристалічних затравок Форми (II) на стадії e''').

47. Спосіб за п. 45 або 46, який додатково включає додавання води в кількості до 60 % до розчину, одержаного на стадії d''').

48. Спосіб за будь-яким із пп. 44-47, який **відрізняється** тим, що згаданий спиртовий розчинник вибраний з групи, до якої входять метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол.

49. Спосіб за будь-яким із пп. 45-48, який **відрізняється** тим, що температура на стадії d''') лежить у межах від 20 °C до 70 °C .

50. Спосіб за будь-яким із пп. 45-49, який **відрізняється** тим, що перемішування на стадії e''') виконують при температурі від 20 °C до 25 °C .

51. Спосіб за будь-яким із пп. 45-50, де сушіння на стадії f''') виконують при 70 °C .

52. Фармацевтична композиція, яка містить (1) кристалічний гідрохлорид лерканідипіну та – необов'язково – інші форми лерканідипіну, вибрані з групи, до якої входять неочищена тверда Форма (A) за п. 1, неочищена тверда Форма (B) за п. 2, неочищена тверда Форма (C) з температурою плавлення від 186 °C до 192 °C (пік ДСК) і вмістом етилацетату до 0,1 % (мас.), аморфна форма та їх суміші, причому кристалічний гідрохлорид лерканідипіну вибраний з групи, до якої входять кристалічна Форма (I) гідрохлориду лерканідипіну за п. 23, кристалічна Форма (II) гідрохлориду лерканідипіну за п. 24 та їх суміші із заздалегідь визначеним вмістом кожної кристалічної форми, і (2) щонайменше один компонент, вибраний з групи, до якої входять фармацевтично прийнятний носій або розріджувач, ароматизатор, підсолоджувач, консервант, барвник, в'язучий агент, суспендувальний агент, диспергатор, пігмент, дезінтегратор, наповнювач, змашувальний агент, пластифікатор та їстівна олія.

53. Дозована лікарська форма, яка містить фармацевтичну композицію за п. 52.

54. Дозована лікарська форма за п. 53, яка **відрізняється** тим, що вона є лікарською формою негайного вивільнення лерканідипіну.

55. Дозована лікарська форма за п. 53, яка **відрізняється** тим, що вона є лікарською формою тривалого вивільнення лерканідипіну.

56. Дозована лікарська форма за п. 53, яка **відрізняється** тим, що вона містить фазу з негайним вивільненням лерканідипіну та фазу з тривалим вивільненням лерканідипіну.

57. Дозована лікарська форма за будь-яким із п. 53-56, яка **відрізняється** тим, що композиція містить від 0,1 мг до 400 мг гідрохлориду лерканідипіну.

58. Дозована лікарська форма за п. 57, яка **відрізняється** тим, що композиція містить від 1 мг до 200 мг гідрохлориду лерканідипіну.

59. Дозована лікарська форма за п. 57, яка **відрізняється** тим, що композиція містить від 5 мг до 40 мг гідрохлориду лерканідипіну.

60. Композиція за п. 52, яка містить заздалегідь визначені кількості кристалічної Форми (I) гідрохлориду лерканідипіну за п. 23 та кристалічної Форми (II) гідрохлориду лерканідипіну за п. 24.

61. Композиція за п. 60, яка **відрізняється** тим, що співвідношення кількості Форми (I) до кількості Форми (II) лежить у межах від 1:9 до 9:1.

62. Композиція за п. 60, яка **відрізняється** тим, що співвідношення кількості Форми (I) до кількості Форми (II) вибране з групи, до якої входять значення 9:1, 7:3, 1:1, 3:7 та 1:9.

63. Ізольована кристалічна Форма за п. 23 або 24, яка має середній розмір частинок D(50 %) 2-8 мкм і D(90 %) < 15 мкм.

64. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 52, 60-62, яка **відрізняється** тим, що і кристалічна Форма (I), і кристалічна Форма (II) гідрохлориду лерканідипіну має середній розмір частинок D(50 %) 2-8 мкм і D(90 %) < 15 мкм.