



УКРАЇНА

(19) UA (11) 82988 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/4422

A61P 9/12 (2006.01)

B01D 9/02 (2006.01)

C07D 211/90 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОЛІМОРФНІ КРИСТАЛІЧНІ ФОРМИ ГІДРОХЛОРИДУ ЛЕРКАНІДИПІНУ ТА СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) 2004031657

(22) 05.08.2002

(86) PCT/EP02/08699, 05.08.2002

(31) MI2001A001726

(32) 06.08.2001

(33) IT

(46) 10.06.2008, Бюл.№ 11, 2008 р.

(72) БОНІФАЧО ФАУСТО, КАМПАНА
ФРАНЧЕСКО, ДЕ ІАСІ ДЖАНЛУКА, ЛЕОНАРДІ
АМЕДЕО РАДІАТИ АЙРЛЕНД ЛІМІТЕД

(56) LEONARDI, AMEDEO ET AL: "Asymmetric N-(3,3-diphenylpropyl)aminoalkyl esters of 4-aryl-2,6-dimethyl 1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acids with antihypertensive activity" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1998), 33(5), 399-420, XP004127371

WO 9703669 A, 06.02.1997

WO 9635668 A, 14.11.1996

MCCLELLAN K J ET AL: "LERCANIDIPINE A REVIEW OF ITS USE IN HYPERTENSION" DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, AT, vol. 5, no. 60, November 2000 (2000-11), pages 1123-1140, XP008001723 ISSN: 0012-6667

US 5767136 A, 16.06.1998

US 596139 A, 09.12.1997

US 4705797 A, 10.11.1987

(57) 1. Неочищена тверда Форма (A) гідрохлориду лерканідипіну, яка має температуру плавлення приблизно 150-152 °C (пік ДСК) та містить приблизно 3-4 % (мас.) етилацетату.

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

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

(a) 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 a), з 2,N-диметил-N-(3,3-дифенілпропіл)-1-аміно-2-пропіловим спиртом з одержанням неочищеного гідрохлориду лерканідипіну;

c) виділення неочищеного гідрохлориду лерканідипіну, одержаного на стадії b), та ізоляцію неочищеної Форми (A) гідрохлориду лерканідипіну, де етап (c) 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);

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

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

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

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

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

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

(13) C2

(11) 82988

(19) UA

9. Спосіб за п. 3, де промивання на стадії с)і) виконують водою; суміш на стадії с)ііі) 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; і 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)іv) виконують до температури в інтервалі 0-5 °C .

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

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

(a) 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 a), 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 (B) гідрохлориду лерканідипіну, де етап (с) включає такі основні стадії:

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

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

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

іv') охолодження розчину, одержаного на стадії ііі'), з одержанням твердої речовини;

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

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

віі') охолодження суспензії, одержаної на стадії ві'), і

вііі') відділення фільтруванням і сушіння одержаного твердого продукту з одержанням неочищеної Форми (B) 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 с)іі') включає видалення води з реакційної суміші, одержаної на стадії с)і'), з одержанням згаданої суміші шляхом азеотропного кип'ятіння зі зворотним холодильником.

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

17. Спосіб за п. 12, де згаданим розчинником на стадіях с)ііі') та ві') є етилацетат.

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

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

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

21. Спосіб за п. 12, де згадане сушіння на стадії с)вііі') 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 2θ значних піків на Фіг. 11 мають такі значення:

D (X)	Відносна інтенсивність (I/I_0)	Кут 2θ
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 2θ значних піків на Фіг. 12 мають такі значення:

D (X)	Відносна інтенсивність (I/I ₀)	Кут 2θ
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 °C .

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 °C до 40 °C ; 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 °C і додання кристалічних затравок Форми (I);

e') подальше охолодження суміші із затравками, одержаної на стадії d'), до температури в інтервалі від 10 °C до 15 °C та перемішування до досягнен-

ня 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 – обов'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 істивна 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.

Цей винахід стосується нових неочищених форм та кристалічних форм гідрохлориду лерканідипіну та способів одержання цих форм. Розгля-

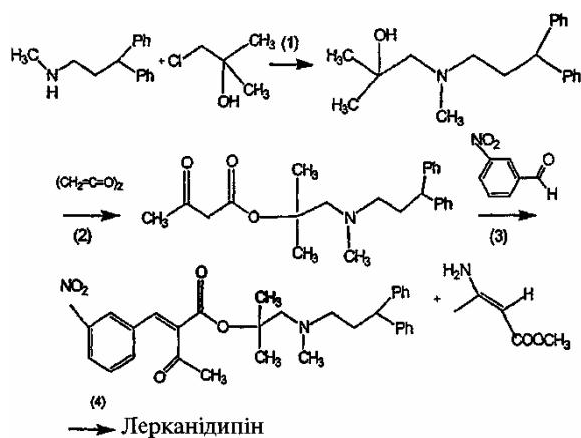
даються також фармацевтичні композиції, які містять згадані нові кристалічні форми.

Лерканідипін (метил-1,1,N-триметил-N-(3,3-дифенілпропіл)-2-аміноетил-1,4-дигідро-2,6-диметил-4-(3-нітрофеніл)піридин-3,5-дікарбоксилат) є високоліпофільним дигідропіридиновим антагоністом кальцію з великою тривалістю дії та високою судинною селективністю. Механізм його гіпотензивної дії приписується безпосередньому релаксацийному впливу на гладкі м'язи судин, який знижує загальний периферичний опір судин. Рекомендована початкова добова доза лерканідипіну як єдиного терапевтичного засобу при пероральному застосуванні становить 10 мг із титруванням лікарської речовини в разі необхідності до 20 мг на добу. Лерканідипін після перорального введення в організм швидко всмоктується з досягненням пікових концентрацій в плазмі через 2-3 год після застосування. Виведення з організму відбувається, головним чином, через печінку.

Внаслідок своєї високої ліпофільності та високого мембранного коефіцієнта, лерканідипін поєднує короткий час напіввиведення з плазми з великою тривалістю дії. Дійсно, наслідком розподілення лікарської речовини переважно в мембрани клітин гладких м'язів є регульована мембранами фармакокінетика, що характеризується тривалим фармакологічним ефектом. У порівнянні з іншими антагоністами кальцію лерканідипін характеризується поступовим початком та значною тривалістю своєї дії, незважаючи на зниження рівня вмісту в плазмі. Дослідження *in vitro* показують, що реакцію ізольованої аорти пацієнтів на високі концентрації K^+ можна послабити дією лерканідипіну навіть через 6 год після видалення лікарської речовини з оточуючого середовища тканини аорти.

Лерканідипін випускається у продаж фірмою Recordati S.p.A. (Мілан, Італія) і описаний, разом зі способами його одержання та розділення на індивідуальні енантіомери, в [патентах США №4,705,797; №5,767,136; №4,968,832; №5,912,351; та №5,696,139].

Спосіб одержання лерканідипіну, описаний в [патенті США №4,705,797], включає подану нижче схему:



(1) ксиол при кипінні; (2) толуол, 85°C; (3) $HCl + CHCl_3$, 0°C; (4) $HO-CH(CH_3)_2$ при кипінні

Неочищений лерканідипін являє собою маслянистий залишок, який слід очищати флеш-

хроматографією із застосуванням як елюенту хлороформу, який містить дедалі зростаючі кількості ацетону. Розчинник потім випаровують досуха, а одержаний залишок розчиняють в метанолі з додаванням незначного надлишку хлористоводневої кислоти в етанолі. Після випаровування розчинника одержують напівгідрат хлористоводневої солі шляхом оброблення розбавленою хлористоводневою кислотою в присутності хлориду натрію.

Головною вадою способу одержання лерканідипіну, описаного в [патенті США №4,705,797], є те, що розкрита в патенті реакція циклізації спричиняє утворення кількох побічних продуктів, внаслідок чого знижується вихід цільового продукту. Крім того, очищення та виділення лерканідипіну з реакційної суміші є досить складним процесом, оскільки вимагає численних оброблень різними розчинниками. Нарешті, здійснення стадій очищення та виділення в промислових масштабах утруднене у зв'язку з необхідністю очищення продукту шляхом хроматографії на колонках.

В [патенті США №5,912,351] описаний більш простий спосіб одержання гідрохлориду лерканідипіну. Він включає проведення реакції 1,4-дигідро-2,6-диметил-5-метоксикарбоніл-4-(3-нітрофеніл)-піридин-3-карбонової кислоти з тіонілхлоридом в дихлорметані та диметилформаміді при температурі від -4°C до +1°C з подальшою естерифікацією одержаного хлорангідриду кислоти 2,N-диметил-N-(3,3-дифенілпропіл)-1-аміно-2-пропіловим спиртом при температурі від -10°C до 0°C. Цей спосіб забезпечує одержання гідрохлориду лерканідипіну в безводній негігроскопічній кристалічній формі та дозволяє уникнути утворення небажаних побічних продуктів і подальшого очищення на хроматографічних колонках.

Проте виділення гідрохлориду лерканідипіну в кристалічній формі також є досить складним процесом. Після випаровування розчинника з реакційної суміші та розчинення одержаного таким чином залишку в етилацетаті розчин промивають спочатку розсолем, потім п'ять разів 10% розчином карбонату натрію, п'ять разів 1-н. хлористоводневою кислотою і, нарешті, ще раз розсолем.

Отже, в техніці існує потреба в способі одержання гідрохлориду лерканідипіну в кристалічній формі, який усував би ще одну з вад застосовуваних на цей час способів.

Крім того, виявлено, що різні партії лерканідипіну, одержаного за другим із вищезгаданих способів, незважаючи на ретельне регулювання процесу, мали невідтворювані характеристики, і навіть значення температури плавлення, які вважаються характерними для твердого продукту, одержаного за способом, описаним в [Прикладі 3 патенту США №5,767,136], становили 186-188°C. Ця нестабільність виявлялася у формі відмінностей однієї або кількох характеристик продукту, як-от, зовнішнього вигляду (наприклад, кольору), температури плавлення та розчинності, які виникали (або зникали) очевидно непередбачувано. Як наслідок, виникали сумніви щодо можливості гарантувати чистоту та/або відтворюваність продукту (наприклад, перед контрольними органами).

Подальші дослідження авторів цього винаходу виявили відмінності в біодоступності різних партій

продукту в організмах тварин, а також відмінності в розмірі кристалів. В процесі дослідження причин таких відмінностей авторами несподівано були виявлені нові поліморфні форми лерканідипіну. Було також віднайдено більш придатні способи для одержання та виділення кристалічного гідрохлориду лерканідипіну з реакційної суміші. Було несподівано з'ясовано, що гідрохлорид лерканідипіну виявляє поліморфні властивості і кристалізується в різних кристалічних формах, залежно від перебігу процесу та застосованих розчинників. Крім того, стало можливим виділення кожної з індивідуальних кристалічних поліморфних форм; таким чином, було зменшено можливість змінності лерканідипіну від партії до партії, яка, як було з'ясовано авторами цього винаходу, спричинена утворенням сумішей різних твердих форм, присутніх в тій самій партії, та тим, що такі суміші різного складу мають температури плавлення в межах того самого вузького інтервалу, що й індивідуальні форми. Як наслідок, існує потреба в краще відтворюваних партіях лерканідипіну, більш придатних для виробництва та контролю якості в промислових умовах.

Цей винахід пропонує нові неочищені форми та кристалічні форми гідрохлориду лерканідипіну та способи їх одержання.

Згідно з одним варіантом здійснення, цей винахід пропонує нову Форму (А) неочищеного гідрохлориду лерканідипіну, яка має температуру плавлення приблизно 150-152°C (пік диференційної сканувальної калориметрії, ДСК) та містить приблизно 3-4% (мас.) етилацетату.

Згідно з іншим варіантом здійснення, цей винахід пропонує нову Форму (В) неочищеного гідрохлориду лерканідипіну, яка має температуру плавлення приблизно 131-135°C (пік ДСК) та містить приблизно 0,3-0,7% (мас.) етилацетату.

Пропонуються способи незалежного синтезу форми (А) неочищеного гідрохлориду лерканідипіну та форми (В) неочищеного гідрохлориду лерканідипіну, які уможливають одержання кожної з неочищених форм в ізолюваному вигляді.

Згідно з подальшим варіантом здійснення винаходу, пропонується ізолювана кристалічна Форма (І) гідрохлориду лерканідипіну, яка має нижче-зазначену рентгенодифрактограму на довжині хвилі $K\alpha$, де міжпикові відстані (D в \AA), відносні інтенсивності (I/I_0) та кути значущих піків (2θ) мають такі значення:

D (\AA)	Відносна інтенсивність (I/I_0)	Кут 2θ
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

Ця кристалічна Форма (І) гідрохлориду лерканідипіну має температуру плавлення приблизно 197-201°C, якщо згадану температуру плавлення визначено як пік ДСК.

Згідно з альтернативним варіантом здійснення винаходу, пропонується ізолювана кристалічна Форма (ІІ) гідрохлориду лерканідипіну, яка має

нижче-зазначену рентгенодифрактограму на довжині хвилі $K\alpha$, де міжпикові відстані, відношення (I/I_0) та кути 2θ мають такі значення:

D (\AA)	Відносна інтенсивність (I/I_0)	Кут 2θ
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

Ця кристалічна Форма (ІІ) гідрохлориду лерканідипіну має температуру плавлення приблизно 207-211°C, якщо згадану температуру плавлення визначено як пік ДСК.

Таким чином, цей винахід уможливорює одержання сумішей форми (І) та форми (ІІ), що мають заданий та відтворюваний вміст кожної форми та факультативно також інших форм лерканідипіну, наприклад, аморфної.

Пропонуються також способи синтезу, в яких індивідуальні кристалічні Форма (І) та Форма (ІІ) гідрохлориду лерканідипіну можуть бути одержані незалежно одна від одної із застосуванням неочищених форми (А) або форми (В) гідрохлориду лерканідипіну як вихідних матеріалів.

Пропонуються також фармацевтичні композиції, які містять (1) кристалічний гідрохлорид лерканідипіну та факультативно інші форми лерканідипіну, наприклад, аморфну, де кристалічний гідрохлорид лерканідипіну вибраний з групи, до якої входять кристалічна Форма (І) гідрохлориду лерканідипіну, кристалічна Форма (ІІ) гідрохлориду лерканідипіну та їх комбінації, що мають заданий вміст 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 істівна олія.

В деяких варіантах здійснення винаходу вищезгадані фармацевтичні композиції пропонуються у вигляді лікарської форми, яка містить кристалічну Форму (І) або Форму (ІІ) гідрохлориду лерканідипіну, або їх комбінацію, що має заданий вміст кожної кристалічної форми.

Згідно з подальшими варіантами здійснення, цей винахід пропонує також способи лікування пацієнта, що страждає на артеріальну гіпертензію, який включає введення в організм пацієнта, котрий потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості кристалічної форми (І) гідрохлориду лерканідипіну, кристалічної форми (ІІ) гідрохлориду лерканідипіну або їх комбінації, що мають заданий вміст кожної кристалічної форми.

Згідно з іншими варіантами здійснення винаходу, пропонується спосіб профілактики атеросклеротичних уражень артерій пацієнта, який включає введення в організм пацієнта, котрий потребує такого лікування, терапевтично ефективної

кількості кристалічної Форми (I) гідрохлориду лерканідипіну, кристалічної Форми (II) гідрохлориду лерканідипіну або їх комбінацій, що мають заздалегідь заданий вміст кожної кристалічної форми. У варіанті, якому віддається перевага, пацієнтом, котрий потребує лікування, є ссавець. Найбільша перевага віддається варіанту, де пацієнтом, котрий потребує лікування, є людина.

Вищезгадані та інші аспекти цього винаходу будуть ясні для фахівців із цього опису, формули винаходу та фігур.

На Фіг.1 зображено графік ДСК аналізу кристалічної Форми (I) в робочих умовах, описаних у Прикладі 12. По осі ординат відкладено тепловий потік в мВт, а по осі абсцис - температуру в °C.

На Фіг.2 зображено графік ДСК аналізу кристалічної Форми (II) в робочих умовах, описаних у Прикладі 12. По осі ординат відкладено тепловий потік в мВт, а по осі абсцис - температуру в °C.

На Фіг.3 зображено в графічній формі результати термогравіметричних випробувань відповідно Форми (I) та Форми (II), виконаних, як описано в Прикладі 13. По осі абсцис відкладено температуру в °C, а по осі ординат - зміну маси в відсотках.

На Фіг.4 показано графік розчинності при 25°C Форми (I) та Форми (II) в етанолі при зростаючих концентраціях води. Методику експериментів описано в Прикладі 15. По осі ординат відкладено розчинність (у % мас), а по осі абсцис - вміст води в етанолі (у % мас).

На Фіг.5 показано графік розчинності при 40°C Форми (I) та Форми (II) в етанолі при зростаючих концентраціях води. Методику експериментів описано в Прикладі 15. По осі ординат відкладено розчинність (у % мас), а по осі абсцис - вміст води в етанолі (у % мас).

На Фіг.6 показано спектри ^{13}C ЯМР кристалічної Форми (I) у твердій фазі. Сигнали та атрибути відповідних атомів вуглецю можна знайти в Таблиці 4.

На Фіг.7 показано спектри ^{13}C ЯМР кристалічної Форми (II) у твердій фазі. Сигнали та атрибути відповідних атомів вуглецю можна знайти в Таблиці 5.

На Фіг.8 показано ІЧ спектри Форми (I). Сигнали та відповідні атрибути можна знайти в Таблиці 6.

На Фіг.9 показано ІЧ спектри Форми (II). Сигнали та відповідні атрибути можна знайти в Таблиці 7.

На Фіг.10 зображено середню концентрацію (у відсотках) гідрохлориду лерканідипіну в плазмі крові собаки після введення кристалічної Форми (I) та кристалічної Форми (II) в кількості 3мг/кг у вигляді твердої желатинової капсули. По осі ординат відкладено середнє значення концентрації в плазмі, а по осі абсцис - час (у хвиликах).

На Фіг.11 та Фіг.12 показано рентгенодифракційні спектри на довжині хвилі Ка відповідно кристалічної Форми (I) та кристалічної Форми (II). Відстані (d) в Å, відношення (I/I₀) та значення кута 2θ найбільших піків можна знайти в поданих нижче Таблицях 1 та 2. По осі ординат відкладено кількість відліків за секунду, а по осі абсцис - значення кута 2θ.

На Фіг.13 та Фіг.14 показано графіки зміни маси (у відсотках) як функцію часу при випробуваннях гігроскопічності відповідно Форми (I) та Форми (II) гідрохлориду лерканідипіну. По лівій осі ординат відкладено зміну маси (у відсотках), а по правій осі ординат - відносну вологість (у відсотках); по осі абсцис відкладено час у хвиликах. Методику випробувань гігроскопічності описано в Прикладі 14.

На Фіг.15 та Фіг.16 показано рентгенодифракційні спектри на довжині хвилі Ка відповідно неочищеної Форми (A) гідрохлориду лерканідипіну та неочищеної Форми (B) гідрохлориду лерканідипіну.

На Фіг.17 та Фіг.18 показано Раман-спектри відповідно неочищеної Форми (A) гідрохлориду лерканідипіну та неочищеної Форми (B) гідрохлориду лерканідипіну, де по осі ординат відкладено одиниці інтенсивності Раман-спектру, а по осі абсцис - хвильове число (см⁻¹).

На Фіг.19 та Фіг.20 подано в графічній формі результати термогравіметричних випробувань відповідно неочищеної Форми (A) гідрохлориду лерканідипіну та неочищеної Форми (B) гідрохлориду лерканідипіну. На цих фігурах по осі абсцис відкладено температуру (в °C), а по осі ординат - зміну маси (у відсотках).

Цей винахід розкриває нові неочищені форми та кристалічні форми гідрохлориду лерканідипіну та способи їх одержання. Заявники з'ясували, що гідрохлорид лерканідипіну виявляє поліморфізм і кристалізується в різних формах, залежно від перебігу процесу та розчинників, зокрема, застосованих для кристалізації. Крім того, як описано нижче, різноманітні нові форми мають різні хімічні та фізичні властивості та профілі біодоступності для тварин, в тому числі, для людини.

Нові способи одержання неочищеного гідрохлориду лерканідипіну є придатними для виробництва твердих композицій гідрохлориду лерканідипіну у промислових масштабах із високою відтворюваністю. Ці способи забезпечують одержання нових неочищених Форми (A) та Форми (B) гідрохлориду лерканідипіну, які також мають характеристики, сприятливі з точки зору промислового застосування. Наприклад, неочищені Форма (A) та Форма (B) мають вищу розчинність та вищу швидкість сушіння в порівнянні з іншими неочищеними формами гідрохлориду лерканідипіну, описаними раніше. Крім того, неочищені Форми (A) та (B) уможливають застосування спрощених методик кристалізації для одержання нових ізольованих кристалічних форм гідрохлориду лерканідипіну.

Нові ізольовані кристалічні форми гідрохлориду лерканідипіну згідно з цим винаходом можуть бути одержані з неочищених Форми (A) та Форми (B) гідрохлориду лерканідипіну і названі кристалічними Формою (I) та Формою (II) гідрохлориду лерканідипіну. Кожну з ізольованих Форми (I) та Форми (II) можна відтворюваним чином одержати зі згаданих проміжних Форми (A) та Форми (B) шляхом варіювання умов кристалізації, як описано нижче. Форму (I) та Форму (II) можна також одержати із застосуванням інших вихідних матеріалів. Обидві Форму (I) та Форму (II) можна одержати, наприклад, застосовуючи як вихідний матеріал неочищену Форму (C) лерканідипіну, як описано в

цьому документі. Форму (II) можна також одержати, застосовуючи як вихідний матеріал Форму (I), як описано в цьому документі.

Обидві кристалічні Форма (I) та Форма (II) гідрохлориду лерканідипіну мають добру розчинність. Форма (I) характеризується більш світлим жовтим кольором, меншим розміром кристалів, вищою розчинністю в водних середовищах (всі властивості у порівнянні з Формою (II)) і температурою плавлення (під ДСК) в межах від приблизно 197°C до приблизно 201°C, більш конкретно, приблизно 198,7°C, та рентгенодифрактограмою, охарактеризованою вище.

Форма (II) характеризується більш інтенсивним жовтим кольором, більшим розміром кристалів, дещо нижчою розчинністю в водних середовищах (всі властивості у порівнянні з Формою (I)) і температурою плавлення (під ДСК) в інтервалі приблизно 207-211°C, більш конкретно, приблизно 209,3°C.

Обидві Форма (I) та Форма (II) є стабільними. Форма (II) виявила вищу біодоступність в організмі собаки, а також не була еквівалентною Формі (I) в організмі людини, демонструючи вищу концентрацію в плазмі (AUC_{0-t}) та більший час досягнення максимальної концентрації (t_{max}) у порівнянні з Формою (I).

Відомі до цього часу способи одержання кристалічного гідрохлориду лерканідипіну були непридатні для одержання гідрохлориду лерканідипіну з передбачуваними фізичними та хімічними характеристиками. Таким чином, відомі способи виявляли небажану нестабільність, що полягала в одержанні гідрохлориду лерканідипіну зі змінними характеристиками (наприклад, фізико-хімічними властивостями) від партії до партії, навіть між партіями, які були одержані тим самим способом та в тих самих умовах. Авторами цього винаходу з'ясовано, що джерелом такої негативної особливості відомих способів одержання гідрохлориду лерканідипіну є присутність змінної та непередбачуваної кількості кристалічної Форми (II) гідрохлориду лерканідипіну. На відміну від відомих способів одержання гідрохлориду лерканідипіну, цей винахід пропонує нові кристалічні Форму (I) та Форму (II), які являють собою кристалічні форми гідрохлориду лерканідипіну, що характеризуються ступенем чистоти та однорідністю, котрих не вдавалося досягати у відомих твердих формах гідрохлориду лерканідипіну.

Чистота та однорідність Форми (I) та Форми (II) забезпечують спрощення виготовлення дозованих лікарських форм лерканідипіну внаслідок, наприклад, більш точно визначених фізико-хімічних характеристик, наприклад, підвищеного ступеня однорідності розміру частинок після тонкого подрібнення та більш відтворюваної розчинності. Форма (I) та Форма (II) забезпечують також одержання дозованих лікарських форм із більш точно визначеними фармакологічними характеристиками, наприклад, біодоступністю, у порівнянні з відомими лікарськими формами, фізико-хімічні характеристики яких змінювалися від партії до партії.

При випробуваннях на людях, де визначалися рівні лерканідипіну в плазмі після введення в організм одиничної дози Форми (I) або Форми (II)

гідрохлориду лерканідипіну, Форма (I) забезпечувала більш короткий час досягнення максимальної концентрації в плазмі, ніж Форма (II). Таким чином, Форма (I) більш придатна для виготовлення композицій та лікарських форм негайного вивільнення. В тому самому дослідженні Форма (II) показала вищу біодоступність порівняно з Формою (I) і, отже, більш придатна для виготовлення композицій та лікарських дозованих форм пролонгованої дії. Відповідно, наявність чистих Форми (I) та Форми (II) дає можливість змішування обох поліморфних форм для виготовлення лікарських форм із новими характеристиками модифікованого вивільнення, наприклад, лікарських форм зі швидким початком дії та пролонгованою біологічною дією.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "неочищена форма" стосується осаджених твердих форм, що містять кристали сполуки, які не піддавалися промиванню та/або перекристалізації з метою видалення домішок (в тому числі, але не тільки, розчинника), які можуть бути присутніми в продукті. В цьому описі неочищені форми названо Формою (A) та Формою (B) гідрохлориду лерканідипіну.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "кристалічна форма" стосується кристалів сполуки, промитих та перекристалізованих із метою видалення домішок. В цьому описі термін "кристалічні форми" стосується Форми (I) та Форми (II) гідрохлориду лерканідипіну. Ці кристалічні форми мають ступінь чистоти за даними високоефективної рідинної хроматографії (РХВЕ) щонайменше 99,5% і вміст залишкового розчинника менше ніж 3000мг/л¹.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "поліморфізм" стосується здатності сполуки кристалізуватися у двох або більше формах із різними структурами. Різні кристалічні форми можна виявити безпосередньо засобами кристалографії або опосередковано, шляхом визначення відмінностей у фізичних та/або хімічних властивостях, пов'язаних із кожною індивідуальною поліморфною формою.

У значенні, вживаному в цьому описі, термін "пацієнт, що потребує лікування" означає ссавця (наприклад, людину), який страждає на певний стан, що підлягає лікуванню, або виявляє схильність до розвитку такого стану, наприклад, первинної артеріальної гіпертензії, симптоматичної гіпертензії, ізольованої систолічної гіпертензії, ішемічної хвороби серця (наприклад, хронічної постійної стенокардії, інфаркту міокарда), застійної серцевої недостатності. Пацієнт, котрий потребує лікування з приводу артеріальної гіпертензії, може бути виявлений із застосуванням способів, добре відомих у галузі, наприклад, шляхом прямого вимірювання кров'яного тиску з використанням, наприклад, ручного сфігмоманометра, автоматичних або електронних приладів або амбулаторного моніторингу кров'яного тиску.

В цьому винаході мають на увазі будь-які способи, що можуть бути застосовані для виготовлення нових неочищених форм гідрохлориду лерканідипіну, описаних в цьому документі. Ці форми мають фізико-хімічні властивості, наприклад, температури плавлення (які можна визначити мето-

дом ДСК аналізу), відмінні від властивостей неочищеної форми гідрохлориду лерканідипіну, одержаної іншими відомими способами, наприклад, способом, описаним в [патенті США №5,912,351], названої Формою (С). Форма (А) має температуру плавлення від приблизно 150°C до приблизно 152°C (пік ДСК); Форма (В) має температуру плавлення від приблизно 131°C до приблизно 135°C (пік ДСК); Форма (С) має температуру плавлення від приблизно 186°C до приблизно 192°C (пік ДСК). Крім того, термогравіметричні дослідження свідчать, що Форма (А) містить 3-4% (мас.) залишкового етилацетату, а Форма (В) - 0,3-0,7% (мас.) залишкового етилацетату. Для порівняння вкажемо, що вміст залишкового розчинника в Формі (С) визначено як 0-0,1%.

Аспекти цього винаходу стосуються способів одержання гідрохлориду лерканідипіну, кожний з яких дає окрему неочищену форму продукту. Перші дві стадії одержання будь-якої неочищеної форми є однаковими і являють собою:

(а) проведення реакції 2,6-диметил-5-метоксикарбоніл-4-(3-нітрофеніл)-1,4-дигідропіридин-3-карбонової кислоти [одержаної за способом патенту Німеччини DE 2847237] із тіонілхлоридом або оксалілхлоридом в суміші апротонного диполярного розчинника та апротонного полярного розчинника з одержанням хлорангідриду; і

(b) проведення *in situ* реакції хлорангідриду, одержаного на вищезгаданій стадії, з 2,N-диметил-N-(3,3-дифенілпропіл)-1-аміно-2-пропіловим спиртом, у варіанті, якому віддається перевага, при температурі від -5°C до +5°C, в суміші апротонного диполярного розчинника та апротонного полярного розчинника.

У варіанті, якому віддається перевага, згаданою сумішшю апротонного диполярного розчинника та апротонного полярного розчинника є суміш етилацетату з диметилформамідом у співвідношенні 4:1.

Після згаданої реакції *in situ* гідрохлорид лерканідипіну виділяють та видаляють із суміші. Застосований спосіб виділення визначає форму одержуваного неочищеного гідрохлориду лерканідипіну. При застосуванні описаної нижче методики (методика а) одержують Форму (А). Методика а включає такі стадії:

i) промивання суміші, одержаної на стадії (b), у варіанті, якому віддається перевага, водою;

ii) видалення води з реакційної суміші, одержаної на стадії i), у варіанті, якому віддається перевага, шляхом азеотропної дистиляції у вакуумі при 200-300мм рт.ст. (40кПа) і температурі нижче приблизно 60°C (у варіанті, якому віддається перевага, при 40-50°C);

iii) концентрування суміші, одержаної на стадії ii), у варіанті, якому віддається перевага, до приблизно 1/3 початкового об'єму при тих самих значеннях тиску та температури, що й на стадії ii), додавання свіжого розчинника (наприклад, етилацетату), у варіанті, якому віддається перевага, до досягнення початкового об'єму, і одержання таким чином суспензії зі вмістом води, визначеним методом Карла Фішера [Фармакопея США - U.S.

Pharmacopoeia 25, Method 921], у варіанті, якому віддається перевага, в межах від 0,10% до 0,15%;

iv) охолодження суспензії, одержаної на стадії iii), у варіанті, якому віддається перевага, до 0-5°C;

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

vi) повторне суспендування твердої речовини, одержаної на стадії v), у варіанті, якому віддається перевага, в етилацетаті, і перемішування, у варіанті, якому віддається перевага, при 60-65°C, протягом приблизно 1год; і

vii) охолодження до 5-10°C, відділення фільтруванням і сушіння одержаного твердого продукту (наприклад, у сушильній шафі приблизно при 70°C).

Другий спосіб (методика β; застосовують для одержання Форми (В)) здійснюють шляхом виконання таких стадій:

i') промивання суміші, одержаної на стадії (b), у варіанті, якому віддається перевага, водою;

ii') видалення води з реакційної суміші, одержаної на стадії i'), у варіанті, якому віддається перевага, шляхом азеотропної дистиляції цієї суміші із застосуванням приладу Діна-Старка до досягнення вмісту води (визначеного методом Карла Фішера) приблизно 2%;

iii') концентрування суміші, одержаної на стадії ii'), у варіанті, якому віддається перевага, до приблизно 3/4 початкового об'єму, і додання до суміші свіжого розчинника (етилацетату), у варіанті, якому віддається перевага, до (1) досягнення початкового об'єму і (2) досягнення вмісту води (визначеного методом Карла Фішера) в межах від 0,9% до 1,1%;

iv') охолодження розчину, одержаного на стадії iii'), у варіанті, якому віддається перевага, до 0-5°C для одержання твердої речовини;

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

vi') повторне суспендування твердої речовини, одержаної на стадії v'), у варіанті, якому віддається перевага, в етилацетаті, і перемішування, у варіанті, якому віддається перевага, при 60-65°C, протягом приблизно 1год; і

vii') охолодження суспензії, одержаної на стадії vi') у варіанті, якому віддається перевага, до 5-10°C, відділення фільтруванням і сушіння одержаного твердого продукту, у варіанті, якому віддається перевага, в сушильній шафі приблизно при 70°C.

З метою одержання максимального виходу температуру на стадії vii') слід ретельно підтримувати в межах 5-10°C.

Ці нові неочищені форми гідрохлориду лерканідипіну мають перевагу перед Формою (С), що полягає у вищій розчинності та вищій швидкості сушіння, і забезпечують спрощення подальшого процесу кристалізації (котрий можна застосувати для одержання Форми (I) або Форми (II)). У порівнянні з неочищеною формою, описаною в [патенті США №5,912,351], ці форми дозволяють використовувати для перекристалізації сполуки меншу кількість розчинника. Це сприяє також підвищенню виходу внаслідок зниження втрат сполуки. Крім того, способи, застосовувані для одержання цих неочищених форм, більш придатні для впрова-

дження в великомасштабне та промислове виробництво.

Несподівано виявлено, що з кожної з неочищених Форми (А) та Форми (В) гідрохлориду лерканіпідину, піддаючи їх різним способам очищення, можна одержати дві нові різні кристалічні форми гідрохлориду лерканіпідину. Дослідження показують, що ці нові кристалічні форми мають різні фізичні та хімічні властивості. ДСК аналіз кристалічної Форми (І) свідчить, що вона має пік плавлення в межах від приблизно 197°C до приблизно 201°C, конкретно, приблизно 198,7°C. ДСК аналіз кристалічної Форми (ІІ) свідчить, що вона має пік плавлення в межах від приблизно 207°C до приблизно 211°C, конкретно, приблизно 209,3°C.

Один зі способів очищення (спосіб γ), який забезпечує утворення однієї з нових кристалічних форм (Форми (І)), включає такі стадії:

Спосіб одержання Форми (І)

d) додання ізопропанолу до неочищеного гідрохлориду лерканіпідину (Форми (А) або Форми (В)) і нагрівання зі зворотним холодильником при перемішуванні для одержання розчину (якщо одержаний розчин не є прозорим, його слід профільтрувати в гарячому стані);

e) охолодження розчину, одержаного на стадії d), у варіанті, якому віддається перевага, до температури в межах від 30°C до 40°C, і перемішування протягом періоду часу у варіанті, якому віддається перевага, від 12 год до 48 год для одержання твердої речовини; і

f) відділення фільтруванням твердої речовини, одержаної на стадії e), промивання цієї речовини ізопропанолом, повторне відділення твердої речовини фільтруванням і її сушіння (наприклад, у сушильній шафі), у варіанті, якому віддається перевага, при 70°C, протягом періоду часу у варіанті, якому віддається перевага, 12-48 год.

На стадії d) можна застосувати як вихідний матеріал також неочищену Форму (С). Проте в такому разі існує ризик зниження виходу продукту, оскільки розчин слід профільтрувати в гарячому стані, що призводить до підвищених втрат гідрохлориду лерканіпідину на стадії d). Кристалізацію на стадії e) вважають закінченою, коли вміст гідрохлориду лерканіпідину в розчині не перевищує 2%. На стадії d) можна застосувати як розчинники також інші спирти. Альтернативним розчинником, якому віддається перевага, є спирт C₁-C₅ з максимальним вмістом води 5%, наприклад, безводний етанол. Для додаткового сприяння кристалоутворенню на стадії e) можна додати як затравку кристалічну Форму (І).

Альтернативний спосіб одержання Форми (І)

Ця заявка розкриває також альтернативний спосіб одержання гідрохлориду лерканіпідину, що має кристалічну Форму (І), який включає такі стадії:

d') додання етанолу до неочищеного гідрохлориду лерканіпідину, у варіанті, якому віддається перевага, у співвідношенні маси гідрохлориду лерканіпідину до об'єму розчинника від 1:4 до 1:6, у варіанті, якому віддається найбільша перевага, 1:4, нагрівання зі зворотним холодильником при перемішуванні для одержання розчину (якщо одержаний розчин не є прозорим, його слід профільтрувати в гарячому стані), охолодження при перемішуванні, у варіанті, якому віддається перевага, до 20°C, і додання кристалічних затравок Форми (І);

e') охолодження суміші із затравками, одержаної на стадії d'), у варіанті, якому віддається перевага, до температури в межах від 10°C до 15°C, і перемішування протягом періоду часу у варіанті, якому віддається перевага, від 24 год до 96 год для одержання твердої речовини; і

f) відділення фільтруванням і сушіння твердої речовини, одержаної на стадії e'), у варіанті, якому віддається перевага, в сушильній шафі, у варіанті, якому віддається перевага, при 70°C, для одержання Форми (І) гідрохлориду лерканіпідину.

Кристалізацію на стадії e') вважають закінченою, коли вміст гідрохлориду лерканіпідину в розчині не перевищує 2%. Для додаткового сприяння кристалоутворенню на стадії e') також можна додати як затравку кристалічну Форму (І).

Спосіб одержання Форми (ІІ)

Другий спосіб очищення (спосіб δ), який забезпечує одержання кристалічної Форми (ІІ), включає такі стадії:

d'') додання ацетонітрилу до неочищеного гідрохлориду лерканіпідину (Форми (А) або Форми (В)) і нагрівання зі зворотним холодильником при перемішуванні,

e'') охолодження розчину, одержаного на стадії d''), до кімнатної температури і перемішування, у варіанті, якому віддається перевага, протягом 24 год, для одержання твердої речовини,

f'') відділення фільтруванням твердої речовини, одержаної на стадії e''), і її сушіння, у варіанті, якому віддається перевага, в сушильній шафі.

Кристалізацію на стадії e'') вважають закінченою, коли вміст гідрохлориду лерканіпідину в розчині не перевищує 2%.

Ця заявка охоплює також два додаткових способи одержання Форми (ІІ).

Перший альтернативний спосіб одержання Форми (ІІ)

Цей перший альтернативний спосіб включає такі стадії:

d''') додання до гідрохлориду лерканіпідину ізопропанолу або етанолу, у варіанті, якому віддається перевага, етанолу, із вмістом води у варіанті, якому віддається перевага, від 5% (мас.) до 10% (мас), нагрівання зі зворотним холодильником при перемішуванні для одержання розчину;

e''') охолодження суміші, одержаної на стадії d'''), у варіанті, якому віддається перевага, до температури в межах від 20°C до 40°C, і перемішування протягом періоду часу у варіанті, якому віддається перевага, від 24 год до 96 год для одержання твердої речовини;

f''') відділення фільтруванням і сушіння (наприклад, в сушильній шафі) твердої речовини, одержаної на стадії e'''), у варіанті, якому віддається перевага, при 70°C, протягом 12-18 год для одержання Форми (ІІ) гідрохлориду лерканіпідину.

Кристалізацію на стадії e''') вважають закінченою, коли вміст гідрохлориду лерканіпідину в розчині не перевищує 2%.

Другий альтернативний спосіб одержання Форми (ІІ)

Цей другий альтернативний спосіб одержання поліморфної Форми (II) включає такі стадії:

d^{'''}) розчинення неочищеного гідрохлориду лерканіпідину або його кристалічної Форми (I) у протонному полярному або апротонному диполярному розчиннику, який у варіанті, якому віддається перевага, містить до 50% (мас.) води, при температурі у варіанті, якому віддається перевага, від 20°C до 70°C з одержанням розчину;

e^{'''}) перемішування розчину, одержаного на стадії d^{'''}), при температурі у варіанті, якому віддається перевага, від 20°C до 25°C для одержання твердої речовини;

f^{'''}) відділення фільтруванням твердої речовини, одержаної на стадії e^{'''}), і її сушіння (наприклад, в сушильній шафі) у варіанті, якому віддається перевага, при 70°C, у варіанті, якому віддається перевага, протягом 12-18 год.

Другий альтернативний спосіб може факультативно включати стадію додання до 60% води до розчину, одержаного на стадії d^{'''}), перед виконанням стадії e^{'''}). Крім того, другий альтернативний спосіб може додатково включати ультразвукову обробку та/або додання у варіанті, якому віддається перевага, автентичних кристалічних затравок Форми (II) на стадії e^{'''}). Кристалізацію на стадії e^{'''}) вважають закінченою, коли вміст гідрохлориду лерканіпідину в розчині не перевищує 2%. У варіанті, якому віддається перевага, згаданим протонним полярним розчинником є спиртовий розчинник, наприклад (але не тільки), метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол. За іншим варіантом, якому віддається перевага, згаданим апротонним диполярним розчинником є N-метилпіролідон.

Для одержання Форми (I) перевага віддається способу у, а для одержання Форми (II) перевага віддається способу 8. Заявниками з'ясовано, що Форму (I) можна одержати з кількісним виходом при застосуванні безводного спирту C₁-C₅ (У варіанті, якому віддається перевага, безводного етанолу або ізопропанолу) або спирту C₁-C₅, який містить до 5% води, в контрольованих умовах стадій d^{'''}-f^{'''}). Описані вище способи, особливо способи у та 8, дійсно, можна застосовувати для відтвореного та уніфікованого одержання бажаних поліморфних форм.

Окрім відмінностей в температурах плавлення, згадані дві кристалічні форми мають відмінності в структурі (що виявляються на рентгенодифрактограмах), розчинності та біодоступності. Дослідження розчинності свідчать, що Форма (I) розчиняється в воді, етанолі та їх сумішах краще, ніж Форма (II) (дивись Таблиці 2 та 3). Дослідження біодоступності на собаках та людях свідчать, що Форма (II) має вищу біодоступність, ніж Форма (I). Проте дослідження на людях показали, крім того, що Форма (I) забезпечує досягнення максимальної концентрації за більш короткий час і, отже, є придатною для застосування в композиціях та лікарських формах негайного вивільнення. Наявність дослідження дифракції рентгенівського проміння свідчить, що ці дві форми мають різні дифракційні картини (дивись Фіг.11 та Фіг.12 і Приклад 20). Форма (I) складається з менших кристалів і, отже, має менший розмір частинок перед

тонким подрібненням і, таким чином, легше та швидше піддається переробленню, ніж Форма (II), в якій присутні кристали більшого розміру.

Далі, ця заявка розкриває фармацевтичні композиції та дозовані одиниці лікарських форм, які містять одну з двох ізольованих поліморфних форм згідно з цим винаходом або їх суміш заданого поліморфного складу.

Цей винахід охоплює спосіб лікування пацієнта, що страждає на гіпертензію (наприклад, первинну артеріальну гіпертензію, симптоматичну гіпертензію, ізольовану систолічну гіпертензію), ішемічну хворобу серця (наприклад, хронічну стійку стенокардію, інфаркт міокарда) або застійну серцеву недостатність, який включає введення в організм пацієнта, котрий потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості ізольованої кристалічної Форми (I) гідрохлориду лерканіпідину, кристалічної Форми (II) гідрохлориду лерканіпідину або їх комбінацій заданого поліморфного складу (факультативно з іншою формою лерканіпідину, наприклад, аморфною формою).

Цей винахід охоплює також спосіб лікування або профілактики атеросклеротичних уражень артерій пацієнта, який включає введення в організм пацієнта, котрий потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості ізольованої кристалічної Форми (I) гідрохлориду лерканіпідину, ізольованої кристалічної Форми (II) гідрохлориду лерканіпідину або їх комбінацій.

Фармацевтичні композиції

Сполуки та поліморфні форми згідно з цим винаходом можуть бути введені до складу фармацевтичної композиції. Фармацевтичні композиції згідно з цим винаходом можуть містити гідрохлорид лерканіпідину Форми (I), Форми (II) або їх суміш. Якщо згадані композиції містять суміш згаданих кристалічних форм, то масове співвідношення Форма (I):Форма (II) у варіанті, якому віддається перевага, становить від 1:9 до 9:1. Більша перевага віддається згаданим фармацевтичним композиціям, де згадане масове співвідношення Форма (I):Форма (II) вибрано з групи, до якої входять співвідношення 9:1, 7:3, 1:1, 3:7 та 1:9. Фармацевтична композиція може містити також факультативні домішки, наприклад, фармацевтично прийнятний носій або розріджувач, ароматизатор, підсолоджувач, консервант, барвник, в'язучий агент, суспендувальний агент, диспергатор, пігмент, дезінтегратор, наповнювач, плівкотвірний агент, змащувальний агент, пластифікатор, істивну олію або будь-яку комбінацію двох або більше вищевказаних домішок.

Обидві кристалічні форми можна піддавати тонкому подрібненню із застосуванням будь-якого відомого в галузі способу. Середній розмір частинок, одержуваний цим способом, у варіанті, якому віддається перевага, характеризується значеннями D(50%) 2-8 мкм, D(90%) <15 мкм.

До придатних фармацевтично прийнятних носіїв або розріджувачів належать етанол, вода, гліцерин, пропіленгліколь, гель алое справжнього, алантоїн, гліцерин, масла вітамінів А та Е, мінеральне масло, ППГ2-міристил-пропіонат, карбонат магнію, фосфат калію, рослинні олії, рідкі тваринні жири та солькеталь, але не тільки ці матеріали.

До придатних в'яжучих агентів належать крохмаль, желатин, природні цукри, наприклад, глюкоза, сахароза та лактоза, крохмалеві підсолоджувачі, природні та синтетичні камеді, наприклад, акацієва, трагакантова, рослинна камеді та альгінат натрію, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілметил-целюлоза, поліетиленгліколь, повідон, воски тощо, але не тільки ці матеріали.

До придатних дезінтеграторів належать крохмаль, наприклад, кукурудзяний крохмаль, метилцелюлоза, агар, бентоніт, ксантанова камедь, крохмаль-гліколят натрію, кросповідон тощо, але не тільки ці матеріали.

До придатних змашувальних агентів належать олеат натрію, стеарат натрію, стеарилфумарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію тощо, але не тільки ці матеріали.

До придатних суспендувальних агентів належать бентоніт, етоксильовані ізостеарилові спирти, поліоксидиленсорбіт та складні ефіри сорбіту, мікрокристалічна целюлоза, мета-гідроксид алюмінію, агар-агар та трагакант або суміші двох або більше з цих речовин тощо, але не тільки ці матеріали.

До придатних диспергаторів та суспендувальних агентів належать синтетичні та природні камеді, наприклад, рослинна камедь, трагакант, акацієва камедь, альгінат, декстран, натрієва карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, полівінілпіролідон та желатин, але не тільки ці матеріали.

До придатних плівкоутвірних агентів належать гідроксипропілметилцелюлоза, етилцелюлоза та поліметакрилати, але не тільки ці матеріали.

До придатних пластифікаторів належать поліетиленгліколі різних молекулярних мас (наприклад, 200-8000Да) та пропіленгліколь, але не тільки ці матеріали.

До придатних пігментів належать оксиди заліза (III), діоксид титану та природні та синтетичні фарбові лаки, але не тільки ці матеріали.

До придатних істивних олій належать бавовняна олія, кунжутна олія, кокосова олія та арахісова олія, але не тільки ці матеріали.

Прикладами інших домішок є сорбіт, тальк, стеаринова кислота, дикальційфосфат та полідекстроза, але не тільки ці матеріали.

Дозовані лікарські форми

Фармацевтичні композиції можуть бути виготовлені як дозовані лікарські форми, такі як таблетки, пілюлі, капсули, каплетти, болюси, порошки, гранули, стерильні розчини для парентерального введення, стерильні суспензії для парентерального введення, еліксири, настойки, дозовані аерозолі або рідкі спреї, краплі, ампули, автоматичні ін'єкційні пристрої або супозиторії. Дозовані лікарські форми можна застосовувати для введення пероральним, парентеральним, назальним, сублінгвальним або ректальним шляхами або для введення способом інгаляції чи інсуфляції, за допомогою черезшкірних пластирів або у вигляді ліофілізованих композицій. Як правило, можна застосовувати будь-який спосіб постачання активних інгредієнтів, що забезпечує їх системну досту-

пність. Перевага серед дозованих лікарських форм віддається формам для перорального застосування, найбільша перевага - твердим дозованим формам для перорального застосування, тому дозованими формами, яким віддається перевага, є таблетки, пілюлі, каплетти та капсули. Перевага віддається також препаратам для парентерального застосування (наприклад, препаратам для ін'єкцій та препаратам для систем струменевого введення порошків).

Тверді дозовані лікарські форми можна виготовляти шляхом змішування активної речовини згідно з цим винаходом з фармацевтично прийнятним носієм та будь-якими іншими бажаними домішками, згаданими вище. Суміш, як правило, перемішують до утворення однорідної суміші активної речовини згідно з цим винаходом та носія та будь-яких інших бажаних домішок, тобто до рівномірного розподілу активної речовини в композиції. В цьому випадку композиції можна одержувати у формі сухих або зволожених гранул.

Дозовані лікарські форми із заздалегідь заданою кількістю гідрохлориду лерканідипіну можна одержувати з композицій, які містять відомі кількості гідрохлориду лерканідипіну, застосовуючи способи, добре відомі в галузі. У варіанті, якому віддається перевага, лікарську форму одержують шляхом змішування композицій, що містять відомі кількості кристалічного гідрохлориду лерканідипіну, наприклад, Форма (I) або Форма (II), та факультативно включають некристалічний гідрохлорид лерканідипіну. Подальша перевага віддається варіанту, за яким дозовану форму із заздалегідь заданою кількістю кристалічного гідрохлориду лерканідипіну одержують шляхом змішування композицій, що містять практично чистий кристалічний гідрохлорид лерканідипіну, з одержанням дозованих лікарських форм, що містять кристалічні Форму (I) та Форму (II) у заздалегідь заданому співвідношенні.

Таблетки або пілюлі можна вкривати оболонками або обробляти іншим способом із метою одержання дозованих лікарських форм відстроченої та/або пролонгованої дії, наприклад, дозованих лікарських форм із тривалим та відстроченим вивільненням активної речовини. Наприклад, таблетка або пілюля може містити внутрішній дозований компонент та зовнішній дозований компонент, при цьому останній має форму шару або оболонки, якою вкритий перший компонент. Два таких компоненти можуть бути розділені ентросолюбильним шаром, який призначений для запобігання дезінтеграції в шлунку та дозволяє внутрішньому компоненту проходити без змін в дванадцятипалу кишку або забезпечує відстрочене вивільнення.

До полімерів, які піддаються біорозкладу і застосовуються для регулювання вивільнення активних агентів, належать полімолочна кислота, полі-ε-капролактон, полігідроксимаєляна кислота, складні поліортоефіри, поліацеталі, полідигідропірани, поліціанакрилати та зшиті або амфіпатичні блок-співполімери гідрогелів, але не тільки ці матеріали.

Для виготовлення рідких лікарських форм активні речовини або їхні фізіологічно прийнятні солі вводять у розчин, суспензію або емульсію, факу-

льтативно в комбінації зі звичайно застосовуваними речовинами, наприклад, солюбілізаторами, емульгаторами або іншими допоміжними речовинами. До розчинників для активних сполук та відповідних фізіологічно прийнятних солей належать вода, фізіологічні сольові розчини або спирти, наприклад, етанол, пропандіол або гліцерин. Крім того, можна застосовувати розчини цукрів, наприклад, глюкози або маніту. Крім того, в цьому винаході можна застосовувати суміші різних розчинників.

Цей винахід охоплює також лікарські форми для черезшкірного введення. Лікарською формою для черезшкірного введення може бути система з дифузійним механізмом введення (пластир), в якому застосовано або резервуар з рідиною, або клейку матрицю, що містить лікарську речовину. До інших лікарських форм для черезшкірного введення належать гелі для місцевого застосування, лосьйони, мазі, системи та пристрої для введення через слизові оболонки та системи для іонофорезу (електродифузії), але не тільки ці форми. Лікарські форми для черезшкірного введення можна застосовувати для затриманого та пролонгованого вивільнення активних речовин згідно з цим винаходом.

Фармацевтичні композиції та дозовані лікарські форми згідно з цим винаходом, призначені для парентерального введення, зокрема, шляхом ін'єкцій, як правило, містять фармацевтично прийнятний носій, як описано вище. Серед рідких носіїв перевага віддається рослинним оліям. Ін'єкції можуть бути, наприклад, внутрішньовенними, внутрішньооболонковими, внутрішньом'язовими, внутрішньошлунковими, внутрішньотрахеальними або підшкірними.

Активну речовину можна застосовувати також у формі ліпосомних фармацевтичних систем, наприклад, дрібних одношарових пузирчиків, великорозмірних одношарових пузирчиків та багатшарових пузирчиків. Ліпосоми можна утворювати з різноманітних фосфоліпідів, наприклад, із холестерину, стеариламіну або фосфатидилхолінів.

Поліморфні форми згідно з цим винаходом можна сполучати також із розчинними полімерами як носіями для направленої доставки лікарської речовини. До таких полімерів належать полівінілпіролідон, співполімери пірану, полігідроксипропілметакриламід-фенол, полігідроксietиластартамід-фенол та поліетиленоксид-полілізін, заміщений залишками пальмітоїлу.

Застосування

Фармацевтичні композиції або дозовані лікарські форми згідно з цим винаходом можна вводити в організм різноманітними шляхами, наприклад, внутрішньовенним, внутрішньотрахеальним, підшкірним, пероральним, парентеральним через слизові оболонки, суббукальним, сублінгвальним, черезочним, легеневим, через слизові оболонки, черезшкірним та внутрішньом'язовим. Дозовані лікарські форми можна вводити в організм у назальній формі шляхом місцевого застосування відповідних назальних носіїв або черезшкірним шляхом, застосовуючи пластирі для черезшкірного постачання, відомі фахівцям. Перевага віддається пероральному застосуванню.

Фармацевтичні композиції або дозовані лікарські форми згідно з цим винаходом можна вводити в організм тварини, у варіанті, якому віддається перевага, людської істоти, яка потребує лікування від гіпертензії. Фармацевтичні композиції або дозовані лікарські форми згідно з цим винаходом можна вводити в організм згідно з дозами та схемами застосування, які визначаються шляхом стандартних випробувань з урахуванням поданих вище рекомендацій з метою досягнення оптимальної гіпотензивної дії та зниження кров'яного тиску за умови мінімізації токсичності або побічних ефектів для конкретного пацієнта. Проте таке точне визначення режиму лікування є стандартною процедурою з урахуванням рекомендацій, поданих в цьому описі.

Дозування композиції, яка містить поліморфні форми або суміші згідно з цим винаходом, може варіювати залежно від різноманітних факторів, наприклад, захворювання, що викликає патологію, стану конкретного пацієнта, маси його тіла, статі, віку та способу введення в організм. Для перорального застосування згадані фармацевтичні композиції можуть бути запропоновані в формі ділімх або неподільних одиниць дозування.

Фармацевтична композиція містить (1) гідрохлорид лерканідипіну, де гідрохлорид лерканідипіну вибраний з групи, до якої входять ізольована кристалічна форма (I) гідрохлориду лерканідипіну, ізольована кристалічна форма (II) гідрохлориду лерканідипіну або їх комбінації, що мають заданий поліморфний склад; 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, змачувальний агент, пластифікатор та істивна олія. У варіанті здійснення винаходу, якому віддається перевага, згадана фармацевтична композиція або дозована лікарська форма містить від 0,1 мг до 400 мг гідрохлориду лерканідипіну. У варіанті, якому віддається перевага, композиція або дозована лікарська форма містить від 1 мг до 200 мг гідрохлориду лерканідипіну. Більша перевага віддається композиції або дозованій лікарській формі, яка містить від 5 мг до 40 мг гідрохлориду лерканідипіну.

Згадану фармацевтичну композицію або дозовану лікарську форму можна вводити в організм пацієнта у вигляді одиничної добової дози або розділити загальну добову дозу на часткові дози. Крім того, може бути бажаним спільне або послідовне застосування інших активних речовин. Поліморфні форми та їх суміші згідно з цим винаходом можна комбінувати з будь-якою відомою фармакотерапією, у варіанті, якому віддається перевага, з терапією, спрямованою на лікування гіпертензії. Наприклад, цей винахід охоплює комплексну терапію, що включає додаткове застосування діуретика, блокатора β -рецепторів, інгібітора ацетилхолінінестерази або антагоніста рецепторів ангіотензину II [дивись, наприклад, заявку на патент США №60/344,601 від 23 жовтня 2001р. та заявку на патент Італії № MI 2001 A 002136 від 16 жовтня 2001р.].

Для комплексної терапії згадані сполуки можна запропонувати спочатку як окремі лікарські форми до досягнення оптимальної комбінації доз та режиму застосування. Таким чином, для пацієнта можна обрати схему дозування, яка відповідає його конкретному гіпертензивному стану. Після добору відповідного дозування кожної сполуки, яке забезпечує зниження кров'яного тиску без несприятливих побічних ефектів, пацієнта можна перевести на застосування єдиної лікарської форми, що містить відповідні дози кожної активної речовини, або продовжити застосування двох лікарських форм.

Точне дозування та схему застосування при комплексній терапії згідно з цим винаходом добирають з урахуванням різноманітних факторів, в тому числі типу, біологічного виду, віку, маси тіла, статі та медичного стану пацієнта; тяжкості та етіології гіпертензії, що підлягає лікуванню; шляху введення лікарських препаратів; функцій нирок та печінки пацієнта; передісторії лікування пацієнта; та реакції пацієнта. Досягнення оптимальної точності у доборі концентрацій сполук в діапазоні, який забезпечує їхню ефективність без проявів токсичності, вимагає добору режиму на основі кінетики доступу лікарських речовин до організму. Такий добір включає урахування поглинання, розподілу, метаболізму, виділення лікарської речовини та реакції пацієнта на певний режим дозування. Проте таке точне визначення режиму лікування є стандартною процедурою з урахуванням рекомендацій, поданих в цьому описі.

Фармацевтична композиція для парентерального застосування містить не менше 0,1%, у варіанті, якому віддається перевага, від приблизно 0,5% (мас.) до приблизно 30% (мас.) поліморфної форми або суміші згідно з цим винаходом від загальної маси фармацевтичної композиції. При парентеральному застосуванні перевага віддається ізольованим індивідуальним поліморфним формам.

Лікарські форми для черезшкірного введення містять, як правило, від приблизно 0,01% (мас.) до приблизно 100% (мас.) активних агентів, при цьому загальна маса лікарської форми приймається за 100%.

У варіанті здійснення цього винаходу, якому віддається перевага, згадану композицію вводять в організм пацієнта щоденно. В такому варіанті фармацевтична композиція переважно оформлена як дозована лікарська форма, яка містить від 0,1мг до 400мг гідрохлориду лерканідипіну. Більша перевага віддається дозованим лікарським формам, які містять від 1мг до 200мг гідрохлориду лерканідипіну. Ще більша перевага віддається дозованим лікарським формам, які містять від 5мг до 40мг гідрохлориду лерканідипіну.

Приклади

Нижче подано приклади одержання неочищених Форми (А) та Форми (В) і кристалічних Форми (І) та Форми (ІІ) гідрохлориду лерканідипіну з метою ілюстрації, але не обмеження обсягу винаходу спільно з результатами ДСК аналізу та випробувань розчинності, стабільності та гігроскопічності; описані також випробування біодоступності нових кристалічних форм.

Приклад 1. Початкові стадії

Тіонілхлорид (36г), розбавлений етилацетатом (25г), повільно додавали до розчину 2,6-диметил-5-метоксикарбоніл-4-(3-нітрофеніл)-1,4-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (90г) в диметилформаміді (115г) та етилацетаті (396г), підтримуючи температуру в межах від -0°C до +1°C. До одержаної таким чином суміші повільно додавали розчин 2,N-диметил-N-(3,3-дифенілпропіл)-1-аміно-2-пропанолу (84г) в етилацетаті (72г). Одержану масу перемішували при тій самій температурі протягом 3год. Потім суміш нагрівали до 20-25°C і перемішували протягом 12год. Після цього додавали воду (340мл), перемішували суміш протягом 30хв і після осадження водну фазу відкидали. Органічну фазу повторно промивали водою (340мл).

Приклад 2. Неочищений гідрохлорид лерканідипіну. Форма (А)

Органічну фазу, одержану в Прикладі 1, піддавали азеотропній дистиляції у вакуумі під тиском приблизно 250мм рт.ст. (33,3кПа), не піднімаючи температуру вище 60°C. Після видалення приблизно 50мл води розчин концентрували приблизно до 1/3 початкового об'єму в тих самих умовах температури й тиску, а потім доводили об'єм до початкового свіжим етилацетатом до досягнення вмісту води, визначеного за Карлом Фішером (значення К.Ф.) приблизно 0,10-0,15%. Одержану суспензію охолоджували до 0-5°C. Тверду речовину відділяли фільтруванням, суспендували в етилацетаті (350г) і перемішували протягом 1год при 60-65°C. Охолоджували масу до 5-10°C, після чого фільтрували. Тверду речовину сушили в сушильній шафі при 70°C. Одержано 133г сухої Форми (А) гідрохлориду лерканідипіну (вихід 75%). Пік ДСК 150-152°C.

Приклад 3. Неочищений гідрохлорид лерканідипіну. Форма (В) Органічну фазу, одержану в Прикладі 1, нагрівали зі зворотним холодильником (70-75°C) і видаляли воду, яку містив розчин, за допомогою пристрою Діна-Старка (виробник фірма Spaziani Rolando, Nettuno, Рим, Італія) до досягнення значення К.Ф. приблизно 2%. Потім масу піддавали дистиляції при атмосферному тиску до досягнення 3/4 початкового об'єму. Відновлювали початковий об'єм розчину додаванням свіжого етилацетату. Після цієї операції значення К.Ф. становило 0,9-1,1%. Одержаний розчин охолоджували до 0-5°C. В осад повільно випадала тверда речовина, котру відділяли фільтруванням. Одержану тверду речовину суспендували в етилацетаті (350г) і перемішували протягом 1год при 60-65°C. Охолоджували масу до 5-10°C, після чого фільтрували і сушили в сушильній шафі при 70°C, одержуючи 133г неочищеної Форми (В) гідрохлориду лерканідипіну, пік ДСК 131-135°C; вихід 75%.

Приклад 3А. Неочищений гідрохлорид лерканідипіну. Форма (В)

Органічну фазу, одержану в Прикладі 1, нагрівали зі зворотним холодильником (70-75°C), і видаляли воду, яку містив розчин, за допомогою пристрою Діна-Старка до досягнення значення К.Ф. приблизно 2%. Потім масу піддавали дистиляції при атмосферному тиску до досягнення 3/4 початкового об'єму. Відновлювали початковий об'єм розчину додаванням свіжого етилацетату.

Після цієї операції значення К.Ф. становило 0,9-1,1%. Одержаний розчин охолоджували до 20°C, вносили як затравку 0,1% неочищеної Форми (В) гідрохлориду лерканідипіну і охолоджували до 0-5°C. В осад повільно випадала тверда речовина, котру відділяли фільтруванням. Одержану тверду речовину суспендували в етилацетаті (350 г) і перемішували протягом 1 год при 60-65°C. Охолоджували масу до 5-10°C, після чого фільтрували і сушили в сушильній шафі при 70°C протягом 24год, одержуючи 133г неочищеної Форми (В) гідрохлориду лерканідипіну, пік ДСК 131-135°C; вихід 75%.

Приклад 4. Одержання кристалічної Форми (І) гідрохлориду лерканідипіну

В окремих типових експериментах 100г неочищеної Форми (А), Форми (В) або Форми (С) гідрохлориду лерканідипіну завантажували в реактор, куди потім завантажували 400мл 2-пропанолу. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником при інтенсивному кипінні та перемішуванні, досягаючи таким чином майже повного розчинення неочищеної речовини. Суміш фільтрували в гарячому стані для видалення легкої опалесценції, і прозорий розчин охолоджували при перемішуванні до 40°C. Потім встановлювали температуру 35°C. Масу перемішували при 35°C протягом 24год, встановлювали температуру 30°C, і продовжували перемішування при вказаній температурі ще протягом 24год. При 30°C відділяли фільтруванням тверду речовину, промивали її 50мл 2-пропанолу і сушили в сушильній шафі при 70°C у вакуумі протягом 24год. Маса сухого продукту (гідрохлориду лерканідипіну (І)) в кожному експерименті становила 90г (ступінь чистоти продукту Форми (І) за даними РХВЕ вище 99,5%).

Приклад 4А. Одержання кристалічної Форми (І) гідрохлориду лерканідипіну

В окремих типових експериментах 100г неочищеної Форми (А), Форми (В) або Форми (С) гідрохлориду лерканідипіну завантажували в реактор, куди потім завантажували 400мл 2-пропанолу. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником при інтенсивному кипінні та перемішуванні, досягаючи таким чином майже повного розчинення неочищеної речовини. Суміш фільтрували в гарячому стані для видалення легкої опалесценції, і прозорий розчин повільно охолоджували при перемішуванні до 40°C. Потім ініціювали осадження додаванням 100мг Форми (І) гідрохлориду лерканідипіну і встановлювали температуру 35°C, продовжуючи перемішування суміші. Масу перемішували при 35°C протягом 24год, встановлювали температуру 30°C, і продовжували перемішування при вказаній температурі ще протягом 24год. При 30°C відділяли фільтруванням тверду речовину, промивали її 50мл 2-пропанолу і сушили в сушильній шафі при 70°C у вакуумі протягом 24год. Маса сухого продукту (гідрохлориду лерканідипіну (І)) становила 90г (ступінь чистоти продукту Форми (І) за даними РХВЕ вище 99,5%).

Приклад 5. Одержання кристалічної Форми (І) гідрохлориду лерканідипіну

У незалежних експериментах завантажували в реактор 25кг неочищеної Форми (А) або Форми (В) гідрохлориду лерканідипіну, а потім 100л 95% ета-

нолу і нагрівали зі зворотним холодильником при інтенсивному кипінні та перемішуванні. Розчин охолоджували при перемішуванні до 20°C, після чого затравлювали кристалічною Формою (І). Охолоджували масу до температури в межах від 10°C до 15°C і витримували при перемішуванні протягом 4 діб. Одержану тверду речовину відділяли фільтруванням, промивали 95% етанолом, відділяли осад фільтруванням і сушили в сушильній шафі при 70°C у вакуумі протягом 24год. Одержано 20,2кг продукту, що відповідає виходу 81%; ступінь чистоти продукту Форми (І) за даними РХВЕ вище 99,5%. Аналогічні результати одержано при використанні Форми (С) як вихідного матеріалу.

Приклад 6. Одержання кристалічної Форми (ІІ) гідрохлориду лерканідипіну

В реактор завантажували 100г неочищеної Форми (С) гідрохлориду лерканідипіну, а потім 200мл ацетонітрилу. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником при інтенсивному кипінні та перемішуванні, досягаючи таким чином повного розчинення. Суміш охолоджували до 20-30°C при легкому перемішуванні і витримували при вказаній температурі протягом 24год. Осад відділяли фільтруванням і сушили в сушильній шафі при 70°C протягом 24год. Одержано 95г сухого продукту, що відповідає виходу 95%; ступінь чистоти продукту Форми (ІІ) гідрохлориду лерканідипіну за даними РХВЕ вище 99,5%. Аналогічні результати одержано при використанні Форми (А) або Форми (В) як вихідного матеріалу.

Приклад 7. Одержання кристалічної Форми (ІІ) гідрохлориду лерканідипіну

В окремих типових експериментах завантажували в реактор 100г неочищеної Форми (А), Форми (В) або Форми (С) гідрохлориду лерканідипіну у 200мл 95% етанолу, одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником при інтенсивному кипінні та перемішуванні, після чого охолоджували до 25°C при постійному перемішуванні. Розчин витримували при вказаній температурі та перемішуванні протягом 24год. Одержаний осад відділяли фільтруванням і сушили в сушильній шафі при 70°C протягом 24год. Одержано 90г Форми (ІІ); ступінь чистоти за даними РХВЕ вище 99,5%.

Приклад 7А. Одержання кристалічної Форми (ІІ) гідрохлориду лерканідипіну

25г неочищеного гідрохлориду лерканідипіну Форми (С) розчиняли при 60°C в 100мл суміші етанол-вода (8:2). Масу піддавали гравітаційному фільтруванню для видалення можливих нерозчинних компонентів і розбавляли 100мл води. Одержаний таким чином розчин перемішували при 25°C без додаткової обробки або з доданням 0,1г Форми (ІІ) гідрохлориду лерканідипіну, або з ультразвуковою обробкою протягом 6с на частоті 20кГц при потужності 100Вт при 25°C. Незалежно від режиму обробки, після перемішування протягом 48год осад, що утворився, відділяли і сушили в сушильній шафі при 70°C протягом 24год, одержуючи Форму (ІІ) з виходом 80-85%. Аналогічні результати одержано при використанні як вихідного матеріалу неочищених Форми (А) або Форми (В) або кристалічної Форми (І) гідрохлориду лерканідипіну.

За альтернативною методикою, вихідний прозорий розчин розбавляли 100мл етанолу і затравлювали Формою (II) гідрохлориду лерканідипіну (0,1г). Після перемішування протягом 48год при 25°C одержано Форму (II) гідрохлориду лерканідипіну з виходом 80% від стехіометричного.

Приклад 8. Одержання кристалічної Форми (II) гідрохлориду лерканідипіну в водному метанолі

В незалежних типових експериментах 40г неочищеного гідрохлориду лерканідипіну Форми (C) або кристалічної Форми (I) розчиняли в 100мл метанолу при 30°C. Масу піддавали гравітаційному фільтруванню для видалення можливих нерозчинних компонентів і додавали 25мл води. Одержаний таким чином розчин перемішували при 25°C без додаткової обробки або з додаванням 0,1г Форми (II) гідрохлориду лерканідипіну, або з ультразвуковою обробкою протягом 6с на частоті 20кГц при потужності 100Вт при 25°C. Незалежно від режиму обробки, після перемішування протягом 48год осад, що утворився, відділяли і сушили, одержуючи Форму (II) з виходом 80-85% від стехіометричного. Аналогічні результати одержано при використанні як вихідного матеріалу неочищених Форми (A) або Форми (B).

Приклад 9. Одержання кристалічної Форми (II) гідрохлориду лерканідипіну в водному 1-пропанолі

60г неочищеного гідрохлориду лерканідипіну Форми (C) розчиняли при 60°C в 100мл суміші 1-пропанол-вода (8:2). Після гравітаційного фільтрування для видалення можливих нерозчинних компонентів розчин охолоджували до 25°C протягом 2год і перемішували протягом 120год при вказаній температурі з ультразвуковою обробкою протягом 6с на частоті 20кГц при потужності 100Вт або без такої обробки. Осад, що утворився, відділяли, і після сушіння одержували Форму (II) гідрохлориду лерканідипіну з виходом 90% від стехіометричного. Аналогічні результати одержано при використанні як вихідного матеріалу неочищених Форми (A) або Форми (B) або кристалічної Форми (I) гідрохлориду лерканідипіну.

Приклад 10. Одержання кристалічної Форми (II) гідрохлориду лерканідипіну в водному 2-пропанолі

30г неочищеного гідрохлориду лерканідипіну Форми (C) розчиняли при 60°C в 100мл суміші 2-пропанол-вода (8:2). Після гравітаційного фільтрування для видалення можливих нерозчинних компонентів розчин охолоджували до 25°C протягом 2год і перемішували протягом 72год при вказаній температурі з ультразвуковою обробкою протягом 6с на частоті 20кГц при потужності 100Вт або без такої обробки. Осад, що утворився, відділяли, і після сушіння одержували Форму (II) гідрохлориду лерканідипіну з виходом 85% від стехіометричного. Той самий результат одержано при перемішуванні протягом 168год при 10°C. Аналогічні результати одержано при використанні як вихідного матеріалу неочищених Форми (A) або Форми (B) або кристалічної Форми (I) гідрохлориду лерканідипіну.

Приклад 11. Одержання кристалічної Форми (II) гідрохлориду лерканідипіну в водному N-метилпіролідоні

Суспензію 50г неочищеного гідрохлориду лерканідипіну Форми (C) в 30мл суміші N-метилпіролідон-вода (1:1) перемішували при 20-25°C протягом 12 діб. Одержану таким чином тверду речовину відділяли фільтруванням і сушили, одержуючи 40г Форми (II) гідрохлориду лерканідипіну. Аналогічні результати одержано при використанні як вихідного матеріалу неочищених Форми (A) або Форми (B) або кристалічної Форми (I) гідрохлориду лерканідипіну.

Приклад 12. ДСК аналіз кристалічних Форми (I) та Форми (II) гідрохлориду лерканідипіну

При ДСК аналізі вимірюються зміни, що відбуваються в досліджуваному зразку при нагріванні, при цьому зміни вказують на фазові переходи. Зміни ентальпії, які мають місце при фазових переходах, розраховують на основі площі під кривою. Найбільш поширеними фазовими переходами є плавлення та сублімація. Температура, при якій починається перехід, тобто початкова температура T, визначається точкою, в якій крива починає відхилятися від базової лінії (точка перегину).

ДСК Форми (I): 3,8мг Форми (I) вміщували в золотий бюкс приладу DSC7 фірми Perkin Elmer. Швидкість нагрівання при дослідженні була 10°C/хв.

ДСК Форми (II): 4,6мг Форми (II) вміщували в золотий бюкс приладу DSC7 фірми Perkin Elmer. Швидкість нагрівання при дослідженні була 10°C/хв.

Одержані результати зображені на Фіг.1 і Фіг.2, характеристичні точки фігур коротко підсумовано в поданій нижче Таблиці 1.

Таблиця 1

Сполука	Точка плавлення ($T_{\text{пл}}$), °C	Початкова T, °C
Форма (I)	198,7	179,8
Форма (II)	209,3	169,0

Безпосередньо після плавлення Форми (I) або Форми (II) можна спостерігати екзотермічний ефект внаслідок розкладу солі.

Приклад 13. Термогравіметрія

Обидві кристалічні Форму (I) та Форму (II), а також неочищені Форму (A) та Форму (B) гідрохлориду лерканідипіну були піддані гравіметричному аналізу в сполученні з ІЧ аналізом із застосуванням термомікроваги типу Thermomicrobalance 209 фірми Netzsch в комбінації з ІЧ спектрометром з Фур'є-трансформером (FTIR) типу Bruker Vector 22.

Випробування виконували за такою методикою: 2-5мг проби нагрівали в сталевому тиглі в атмосфері азоту при швидкості нагрівання 10°C/хв. Результати, одержані для кристалічних Форми (I) та Форми (II), показано на Фіг.3, з якої можна зробити висновок, що в обох кристалічних формах втрати маси не спостерігаються до їхніх температур плавлення (тобто до приблизно 190-200°C).

В процесі розкладу, який, як згадано вище, відбувається після плавлення, можна спостерігати втрати CO₂.

Результати, одержані для неочищеної Форми (А) гідрохлориду лерканідипіну, показано на Фіг.19, де можна спостерігати втрату 3,4% маси в інтервалі температур 25-153°C. Летка сполука була ідентифікована за відповідним ІЧ спектром як етилацетат. В процесі розкладу ($T > 170^\circ\text{C}$) в газовій фазі спостерігається незначна кількість етилацетату.

Результати, одержані для неочищеної Форми (В) гідрохлориду лерканідипіну, показано на Фіг.20, де можна спостерігати втрату 0,5% маси в інтервалі температур 25-153°C. Леткі сполуки були ідентифіковані за відповідними ІЧ спектрами як етилацетат (0,4%) та вода (0,1%). В процесі розкладу ($T > 170^\circ\text{C}$) в газовій фазі спостерігається незначна кількість етилацетату.

Приклад 14. Гігроскопічність кристалічних Форми (I) та Форми (II)

Гігроскопічність обох кристалічних Форми (I) та Форми (II) вимірювали методом DVS аналізу із застосуванням аналізатора водопоглинання (SURFACE MEASUREMENT SYSTEM, Marion, Buckinghamshire, UK) за такою методикою:

10-15мг відповідно Форми (I) та Форми (II) вміщували в кварцовий тримач проби, який, в свою чергу, встановлювали на мікровагу, і пробу піддавали циклічному впливу вологості атмосфери в межах від 0 до 95% відносної вологості (ВВ), починаючи з ВВ 50% (25°C , ВВ 50-95-0-95-0-50% при швидкості зміни ВВ 5%/год).

Результати випробувань показано на графіках Фіг.13 та Фіг.14.

14-1 Результати, одержані для кристалічної Форми (I)

Вплив вологи на Форму (I) в аналізаторі DVS спричиняє зміну маси на +0,15% при ВВ 95% та -0,3% при ВВ 0%, майже без гістерезису між кривими збільшення та втрати маси. Ці незначні зміни, ймовірно, спричинені оборотним поверхневим поглинанням води.

14-1 Результати, одержані для кристалічної Форми (II)

Вплив вологи на Форму (II) в аналізаторі DVS спричиняє зміну маси, якою нехтуємо, ($< 0,05\%$) у всьому діапазоні випробуваних ВВ.

Приклад 15. Розчинність кристалічних Форм (I) та (II)

15.1 Розчинність у воді та етанолі при кімнатній температурі

Методом спектроскопії в УФ та видимій області (УФ-В) визначали розчинність обох кристалічних Форми (I) та Форми (II) при 23°C в бідистильованій воді (при значенні рН, яке встановлюється в системі спонтанно) та в абсолютному етанолі. Попередньо вимірювали молярний коефіцієнт поглинання в ацетонітрилі. При визначеннях в воді та етанолі враховували те саме значення молярного коефіцієнта поглинання. Розчинність у воді залежить від рН. Залишковий матеріал, одержаний при фільтруванні суспензії, негайно аналізували Методом Раман-спектроскопії. Результати досліджень подано нижче в Таблицях 2 та 3.

Таблиця 2

Розчинність у воді (вихідний стан приблизно 40мг/мл)

Вихідний матеріал	Час, хв	Розчинність, мг/мл	Залишковий матеріал
Форма (I)	5/25/45/990	0,4/0,5/0,5/0,5	Форма (I)
Форма (II)	5/25/45/990	0,2/0,2/0,3/0,3	Форма (II)

Таблиця 3

Розчинність в етанолі (вихідний стан приблизно 100мг/мл)

Вихідний матеріал	Час, хв	Розчинність, мг/мл	Залишковий матеріал
Форма (I)	15/45/120	28/27/27	Форма (I)
Форма (II)	15/45/120	11/12/12	Форма (II)

Форма (II) розчиняється в обох розчинниках менше, ніж Форма (I).

15.2 Розчинність у водно-етанольних сумішах при 25°C та 40°C при зростаючих концентраціях води

На Фіг.4 та Фіг.5 показано розчинність Форми (I) та Форми (II) у водно-етанольних сумішах при 25°C та 40°C . Максимальна розчинність для обох Форм при обох температурах досягається при концентрації води 20%. В цьому випадку розчинність кристалічної Форми (I) також перевищує розчинність кристалічної Форми (II).

Приклад 16. Дослідження ^{13}C -ЯМР у твердій фазі

Спектроскопію ^{13}C -ЯМР високої роздільної здатності у твердій фазі виконано на приладі

Bruker ASX300, обладнаному ротором діаметром 7мм із застосуванням кількох комбінованих методів:

Обертання з нахилом під магнітним кутом (MAS). Приблизно 300мг проби вміщували в ротор, який обертало з частотою 4,3кГц навколо осі, орієнтованої під магнітним кутом ($54^\circ 70'$) до магнітного поля, з метою усунення дипольного розширення, спричиненого анізотропією хімічного зсуву (CSA). Експерименти виконували при кімнатній температурі.

Дипольярний зв'язок. Оскільки розширення ліній у спектрах ^{13}C органічних речовин у твердому стані значною мірою спричинене зв'язуванням з протонами, це розширення усували шляхом гете-

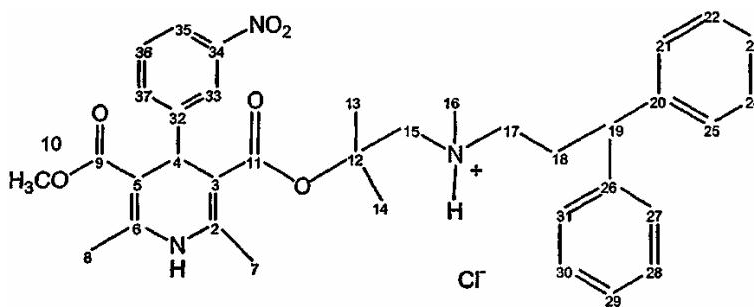
роядерного розв'язування (рівень потужності розв'язування був майже 1кВт).

Поперечна поляризація (CP). Поперечна поляризація спричиняє магнетизацію вуглецю від посиленої магнетизації протонів через дипольний зв'язок із підвищенням інтенсивності сигналу.

Повне заглушення бокових смуг (TOSS). TOSS було здійснено шляхом застосування спінових лун, синхронізованих з обертанням зразка з метою

забезпечення зміни фази спричинених обертанням бокових смуг, наслідком чого є взаємне гасіння таких смуг при складанні послідовних спектрів.

Кристалічні Форма (I) та Форма (II) мають різні спектри ^{13}C -ЯМР у твердій фазі. Сигнали (хімічний зсув) та атрибути відповідних атомів вуглецю (пронумерованих, як показано в поданій нижче формулі гідрохлориду лерканідипіну) подано в Таблиці 4 та Таблиці 5.



Таблиця 4. Кристалічна Форма (I) гідрохлориду лерканідипіну

Хімічний зсув (млн ⁻¹)	Атрибути атомів вуглецю
168,7; 167,7	9; 11 або 11; 9
150,1 до 120,4	2; 6 та від 20 до 37
104,3; 100,9	3; 5 або 5; 3
79,7	12
63,0; 60,1 (слабкий)	15; 17 або 17; 15
48,6	10
47,7	16
45,4	19
41,1	4
31,6	18
27,7; 26,4	13; 14 або 14; 13
19,6; 18,0	7; 8 або 8; 7

Таблиця 5. Кристалічна Форма (II) гідрохлориду лерканідипіну

Хімічний зсув (млн ⁻¹)	Атрибути атомів вуглецю
168,1; 166,6	9; 11 або 11; 9
151,9 до 121,9	2; 6 та від 20 до 37
104,0; 102,8	3; 5 або 5; 3
79,0	12
66,0; 58 (слабкий)	15; 15 або 17; 15
49,7	10
48,8	16
44,3	19
40,5	4
29,8	18
27,6; 23,5	13; 14 або 14; 13
19,6; 18,3	7; 8 або 8; 7

Приклад 17. ІЧ дослідження

ІЧ (інфрачервоні) спектри знімали в порошку KBr методом дифузного відбивання на приладі Spectrum-one фірми Perkin Elmer. ІЧ спектри нових

Форми (I) та Форми (II), для яких довжини хвиль та відповідні атрибути подано в Таблицях 6 та 7, чітко відрізняються один від одного.

Таблиця 6. ІЧ спектр Форми (I) гідрохлориду лерканідипіну в порошку KBr

Довжина хвилі, см ⁻¹	Атрибут
3186	Валентні коливання NH
3100-2800	Валентні коливання алкілу та фенілу
2565	Валентні коливання N ⁺ H
1673	Валентні коливання C=O
1525; 1348	Асиметричні та симетричні валентні коливання групи NO ₂
1405; 1386	Деформаційні коливання подвоєних метильних груп
785-685	Позаплощинні деформаційні коливання атомів водню при положеннях 3 і 5 ароматичних циклів

Таблиця 7. ІЧ спектр Форми (II) гідрохлориду лерканідипіну в порошку KBr

Довжина хвилі, см ⁻¹	Атрибут
3183	Валентні коливання NH
3100-2800	Валентні коливання алкілу та фенілу
2684	Валентні коливання N ⁺ H
1705;1675	Валентні коливання C=O
1526; 1350	Асиметричні та симетричні валентні коливання групи NO ₂
1402;1380	Деформаційні коливання подвоєних метильних груп
800-680	Позаплощинні деформаційні коливання атомів водню при положеннях 3 і 5 ароматичних циклів

Приклад 18. Раман-спектри

Застосовано Раман-спектрофотометр із Фур'є-трансформером RFS100 фірми Bruker при таких типових умовах: маса проби приблизно 10мг (без будь-якої попередньої обробки), роздільна здат-

ність 64 відліки на 2см⁻¹, потужність лазера 100мВт, германієвий детектор.

В Таблиці 8 та Таблиці 9 наведено найбільш інтенсивні піки Раман-спектрів відповідно Форми (I) та Форми (II).

Таблиця 8. Раман-спектр кристалічної Форми (I)

Хвильове число, см ⁻¹	Інтенсивність піку*
3054	M
3040	M
2981	M
2941	M
1675	S
1646	M
1583	M
1489	M
1349	Vs
1236	M
1005	S
821	M
174	M
Хвильове число, см ⁻¹	Інтенсивність піку*
98	S
73	Vs

* M=помірна, S=висока, Vs=дуже висока

Таблиця 9. Раман-спектр кристалічної Форми (II)

Хвильове число, cm^{-1}	Інтенсивність піку *
3074	M
3064	M
3055	M
3048	M
3030	M
2973	M
2940	M
1675	S
1647	S
1630	M
1584	M
1489	M
1351	Vs
1005	M
995	M
103	Vs
85	S

* M=помірна, S=висока, Vs=дуже висока

Приклад 19. Біодоступність кристалічних Форми (I) та Форми (II)

Приклад 19а. Випробування на собаках

Для кількісного визначення біодоступності кристалічних Форми (I) та Форми (II) було виконано дослідження на шести собаках породи гончаків.

Продукти в тонкоподрібненій формі вводили в організм тварин перорально у твердих желатинових капсулах, заповнених активною речовиною у Формі (I) та Формі (II), в дозах 3мг/кг, один раз вранці в день експерименту.

У певні моменти часу відбирали проби крові і визначали концентрацію лерканідипіну в плазмі стереоселективним методом PXBE з мас-спектроскопічним детектуванням за методикою, описаною нижче.

Лерканідипін екстрагували з плазми собаки способом рідинно-рідинної екстракції сумішшю н-гексану з діетиловим ефіром. Сухий залишок органічної фази розчиняли в метанольно-водній су-

міші, і виконували розділення методом рідинної хроматографії (PX); два енантіомери лерканідипіну розділяли на колонці із сорбентом CHIROBIOTIC V (Vancomycin) (розмір частинок 5мкм, розмір колонки 150×4,6мм, виробник фірма ASTEC, NJ, USA) і детектували за допомогою мас-спектрометра (MS/MS) з іонізацією електронним ударом.

Цей аналітичний метод був перевірений в діапазоні концентрацій від 0,1нг/мл до 10нг/мл плазми для обох енантіомерів. Показано, що метод є специфічним із точністю до 15%. Середні концентрації лерканідипіну, вказані в таблицях, є сумарними концентраціями обох енантіомерів.

Профілі середньої концентрації лерканідипіну для обох форм показані на Фіг.10. В Таблицях 10 та 11 показано індивідуальні значення AUC, T_{\max} , C_{\max} та концентрацій у плазмі.

Таблиця 10. Середні значення ($n=5$) AUC_{0-t} , C_{\max} та T_{\max} для гідрохлориду лерканідипіну (S+R) в крові собак після перорального введення кристалічних Форми (I) та Форми (II) в дозі 3 мг/кг

Форма (I)

Параметр	Собака 1	Собака 2*	Собака 3	Собака 4	Собака 5	Собака 6	Середнє значення	СКВ
AUC_{0-t} , нг/год/мл	15,41	263,83	27,544	46,57	70,39	28,72	37,73	19,12
T_{\max} , год	2,00	4,00	6,00	3,00	3,00	6,00	4,00	1,67
C_{\max} , нг/мл	8,29	128,87	11,62	27,17	22,58	17,83	17,50	6,91

Форма (II)

Параметр	Собака 1	Собака 2*	Собака 3	Собака 4	Собака 5	Собака 6	Середнє значення	СКВ
AUC ₀₋₁₂ , нг/год/мл	54,59	119,77	75,62	173,82	142,34	61,91	104,68	43,99
T _{max} , год	3,00	1,50	1,50	4,00	2,00	6,00	3,00	1,61
C _{max} , нг/мл	18,46	52,19	19,78	52,64	55,38	18,56	36,17	17,27

*не включено в розрахунок середнього значення

Таблиця 11. Середні концентрації гідрохлориду лерканідипіну (R+S) в плазмі собак після перорального введення кристалічних Форми (I) та Форми (II) в дозі 3 мг/кг

Форма (I)

Час, год	Собака 1	Собака 2*	Собака 3	Собака 4	Собака 5	Собака 6	Середнє значення	СКВ
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,1	0,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02
1	0,59	0,29	0,00	0,00	0,00	0,00	0,12	0,22
1,5	1,83	1,06	0,32	0,00	1,33	0,00	0,70	0,73
2	8,29	8,94	0,94	0,35	17,11	0,28	5,39	6,34
3	4,44	36,39	0,92	27,17	22,58	1,29	11,28	11,11
4	1,81	128,87	9,42	11,07	16,39	6,26	8,99	5,56
6	0,80	26,65	11,62	2,53	9,73	17,83	8,50	6,50

Форма (II)

Час, год	Собака 1	Собака 2*	Собака 3	Собака 4	Собака 5	Собака 6	Середнє значення	СКВ
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,00	22,67	6,99	0,00	0,00	0,00	1,40	2,61
1	0,00	52,13	16,61	5,50	3,28	0,00	5,08	5,91
1,5	0,23	52,19	19,78	35,43	32,69	3,49	18,32	14,88
2	7,63	35,45	17,81	38,10	55,38	10,19	25,82	19,23
3	18,46	17,43	15,80	28,36	40,57	14,10	23,46	12,56
Час, год	Собака 1	Собака 2*	Собака 3	Собака 4	Собака 5	Собака 6	Середнє значення	СКВ
4	14,83	5,17	14,10	52,64	23,66	13,24	23,69	16,26
6	8,05	4,50	3,62	17,46	6,76	18,56	1,89	6,82

*не включено в розрахунок середнього значення

Препарати, які містять Форму (II), показали вищу біодоступність, ніж препарати, що містять Форму (I), у 5 собак з 6.

Для спрощення зіставлення собаку №2 було виключено з розрахунку, оскільки після введення Форми (I) у собаки №2 було виявлено значення AUC в плазмі 264нг/год/мл, тоді як середнє значення для інших 5 собак становило 38±19 (СКВ). З іншого боку, значення AUC після введення Форми (II) у цієї тварини подібне до показника інших тварин і становить 120нг/год/мл (відповідно для інших собак 105±44нг/год/мл).

Біодоступність Форми (II) гідрохлориду лерканідипіну, виражена як збільшення AUC лерканідипіну (R+S), досягнуте після введення Форми (II), приблизно втричі перевищує відповідний показник, досягнутий при застосуванні Форми (I). Середній

профіль концентрацій у плазмі для обох кристалічних форм показано на Фіг.10.

Аналіз цих результатів показує, що кількість лерканідипіну (R+S), що поглинається після введення кристалічної Форми (II), в 3 рази перевищує відповідну кількість для Форми (I), в той час як швидкість поглинання, виражена через T_{max}, залишається практично незмінною.

Концентрації в плазмі через 6 год після введення (на момент взяття останньої проби) є аналогічними і становлять 8,5±6,5нг/мл після введення Форми (I) і 10,9±6,8нг/мл після введення Форми (II).

Приклад 19b. Випробування на людях

Для оцінки відносної біодоступності Форм (I) та (II) гідрохлориду лерканідипіну було проведено дослідження на 16 дорослих добровольцях. Форма

(I) була представлена таблеткою Zanedip^R, яка відповідала 10мг гідрохлориду лерканідипіну (порівняльна форма, R). Форму (II) застосовували у вигляді таблетки з масою активної речовини 10мг, виготовленої точно за тим самим способом і з таким самим складом, як Zanedip^R 10мг, із використанням тонкоподрібненої Форми (II) у вигляді частинок такого самого розміру, як Форма (I)

(випробувальна форма, T). За період від 0 до 24год після введення відбирали 15 проб крові, і визначали концентрації лерканідипіну в плазмі стереоселективним методом РХВЕ з мас-спектроскопічним детектуванням. Одержані фармакокінетичні параметри наведено в поданій нижче таблиці.

	Форма (I) середнє геометричне значення (визначене методом найменших квадратів)	Форма (II) середнє геометричне значення (визначене методом найменших квадратів)	Оцінка відношення (T/R)	Довірчий інтервал 90%
AUC _{0-t} , нг/год/мл	8,82	10,36	1,17	0,93-1,48
C _{max} , нг/мл	3,18	3,22	1,01	0,73-1,42
t _{max} , год	1,50*	2,50*	0,75**	0,00-1,25
C _{max} /AUC	0,386^	0,329^	0,85	0,69-1,02
*медіана				
**медіана різниці				
^середнє значення, визначене методом найменших квадратів				

Одержані результати свідчать, що Форма (II) гідрохлориду лерканідипіну не є біоеквівалентною Формі (I), що при застосуванні Форми (II) досягаються вищі рівні в плазмі, і що Форма (I) гідрохлориду лерканідипіну має коротший час T_{max}, ніж Форма (II), що вказує на доцільність її застосування в лікарських формах негайного вивільнення.

Приклад 20. Рентгенодифракційні дослідження
Дослідження на порошкових дифрактометрах Philips PW 1710 та Philips Xpert PW 3040 (випромінювання K α міді) виконували при таких типових умовах: маса проби приблизно 5-70мг (без будь-

якої попередньої обробки), прикладання незначного тиску для досягнення плоскої поверхні, атмосфера оточуючого повітря, крок сканування кута 2 θ 0,02°, витримка на кожному кроці 2с, інтервал кута 2 θ 1,2-50.

Одержані спектри зображено на Фіг.11 та Фіг.12, а основні відповідні піки охарактеризовані в Таблиці 12 та Таблиці 13. Дані для нових ізольованих Форми (I) та Форми (II) явно різняться між собою.

Таблиця 12. Рентгенодифракційний спектр Форми (I) гідрохлориду лерканідипіну

D(Δ)	Відносна інтенсивність (I/I ₀)	Кут 2 θ
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

Таблиця 13. Рентгенодифракційний спектр Форми (II) гідрохлориду лерканідипіну

D(Δ)	Відносна інтенсивність (I/I ₀)	Кут 2 θ
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

Приклад 21. Визначення температури плавлення різних сумішей кристалічних Форми (I) та Форми (II) гідрохлориду лерканідипіну

Температури плавлення композицій, що склалися з кристалічних Форми (I) та Форми (II) гідрохлориду лерканідипіну у відомих співвідношеннях, визначали ручним способом. Методика

полягала у встановленні початкової заданої температури 177°C і введенні капіляра з пробєю в прилад для визначення температури плавлення (Model 535, Buechi Labortechnik AG, Флавіль, Швейцарія) при температурі приблизно на 5°C нижче очікуваної температури плавлення. Результати дослідження подано в таблиці 14.

Таблиця 14. Температури плавлення композицій кристалічних Форми (I) та Форми (II) гідрохлориду лерканідипіну у відомих співвідношеннях. Проби серій А та В нагрівали зі швидкістю відповідно 1°C/хв і 0,5°C/хв. Результати подано в °C.

Проба	Чиста Форма (I)	Відношення кристалічних форм гідрохлориду лерканідипіну (I):(II)					Чиста Форма (II)
		9:1	7:3	1:1	3:7	1:9	
Серія А	186,8	188,0	189,5	190,0	192,2	194,2	194,3
Серія В	185,9-186,8	184,4-186,1	184,5-187,0	186,7-187,4	186,5-189,4	188,7-190,5	190,6-192,9

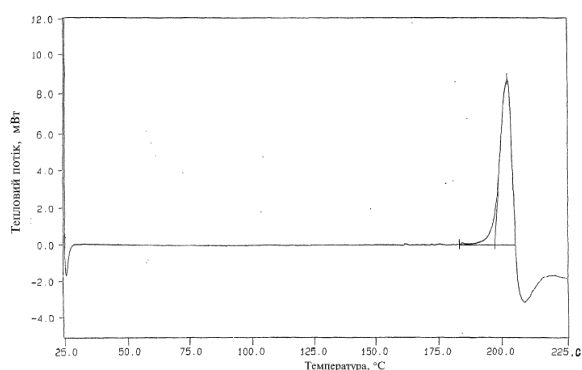
[Патент США №5,767,136] розкриває кристалічний гідрохлорид лерканідипіну як такий, що має температуру плавлення 186-188°C. Таблиця 14 свідчить, що таку температуру плавлення мають суміші Форми (I) та Форми (II), де відношення Форма (I):Форма (II) варіює в межах від 9:1 до 3:7. Бьянкі та інші [Bianchi et al., Drugs of the Future, 1987, 12:1113-1115] вказують температуру плавлення 186-188°C (не визначену методом ДСК) для лерканідипіну, який вони характеризують як "кристали". Таким чином, температура плавлення препарату гідрохлориду лерканідипіну сама по собі не є достатнім критерієм для розрізнення конкретної форми або форм, присутніх у продукті, і численні різні за складом суміші мають той самий інтервал температур плавлення.

Приклад 22. Тонке подрібнення гідрохлориду лерканідипіну Тонке подрібнення здійснено способом струменевого розмелювання із застосуванням пристрою MICRONETTE M300 (виробник фірма

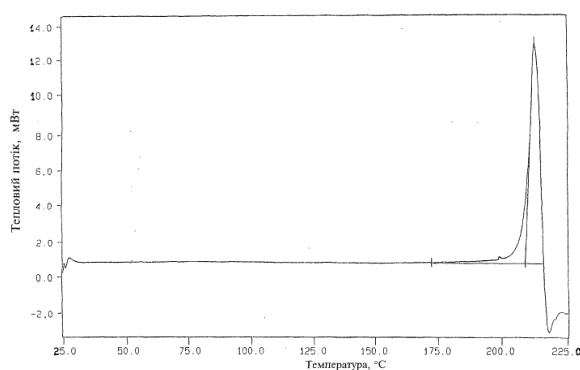
NUOVA GUSEO, Villanova sull'Arda-PC, Італія). Тиск інжекції 5кг/см²; тиск подрібнення 9кг/см²; тиск в циклоні 2,5кг/см². Продуктивність подрібнення 16 кг/год. Розмір частинок визначали методом розсіювання світла лазера із застосуванням приладу GALAI CIS 1 (фірма GALAI, Хайфа, Ізраїль). Подрібнення виконували до досягнення середнього розміру частинок D(50%) 2-8мкм і D(90%)<15мкм.

Цей винахід не слід розглядати як обмежений конкретними варіантами здійснення, описаними в цьому документі. Дійсно, з вищеведеного опису та фігур, що додаються, для фахівця є очевидними різноманітні модифікації винаходу, окрім описаних. Мається на увазі, що такі модифікації охоплюються обсягом пунктів формули винаходу.

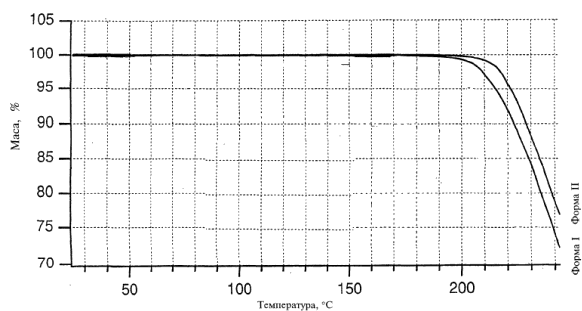
В цьому описі подано посилання на патенти, заявки на патенти, методики тощо, відомості з яких цими посиланнями включено в цей опис у повному обсязі.



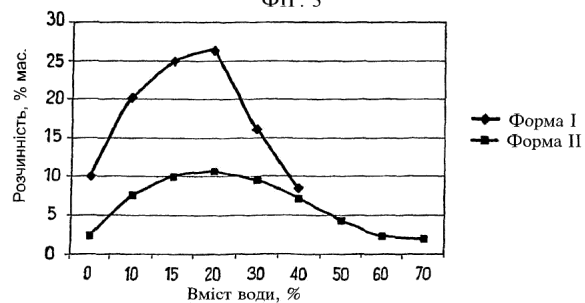
ФІГ. 1



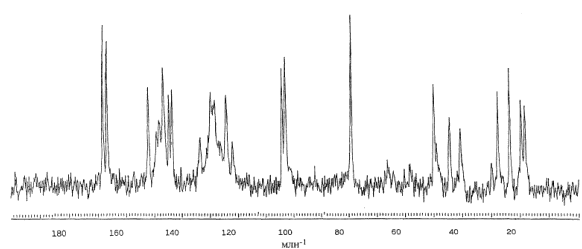
ФІГ. 2



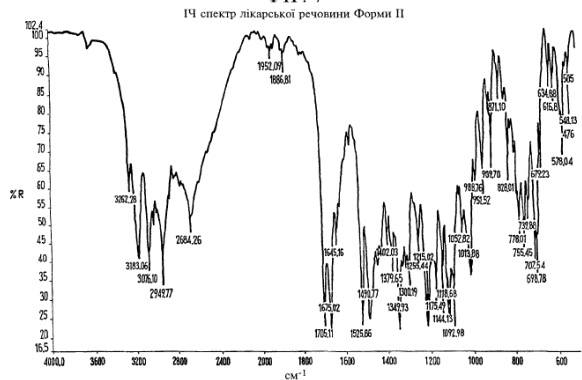
ФІГ. 3



ФІГ. 5

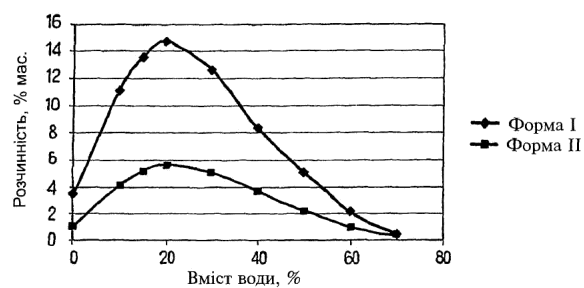


ФІГ. 7

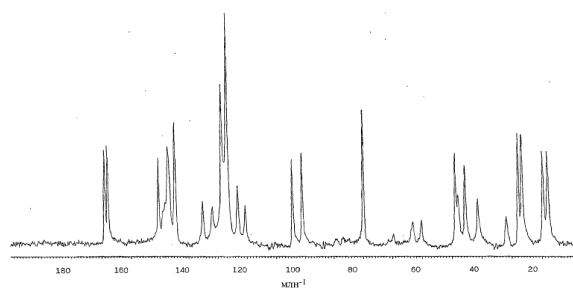


ФІГ. 9

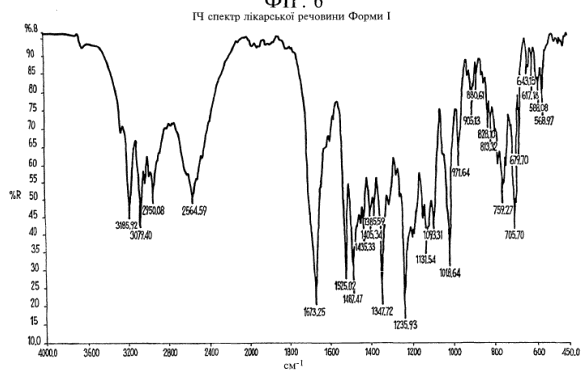
РОЗЧИННІСТЬ У ВОДНО-ЕТАНОЛЬНИХ СУМІШАХ



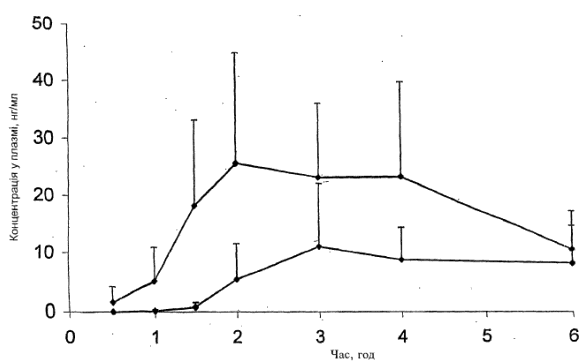
ФІГ. 4



ФІГ. 6



ФІГ. 8

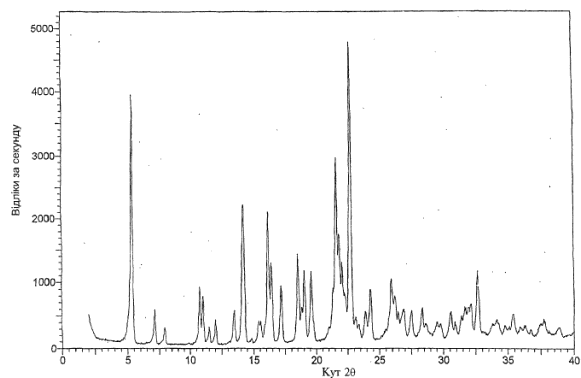


ФІГ. 10

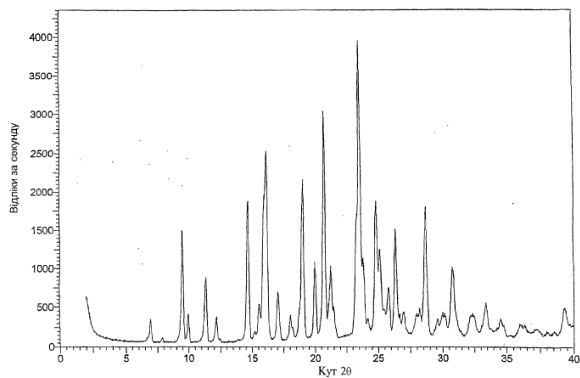
49

82988

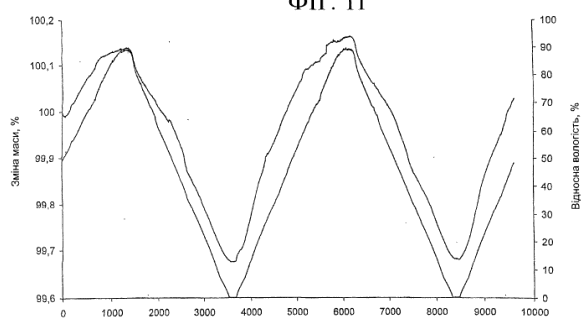
50



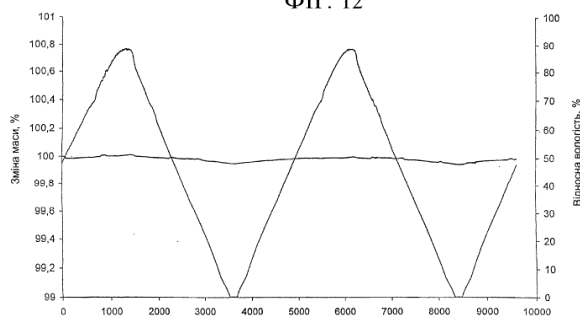
ФІГ. 11



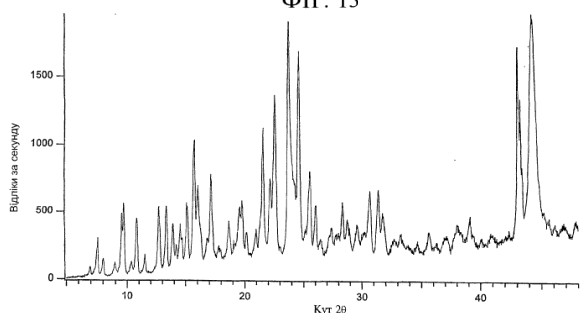
ФІГ. 12



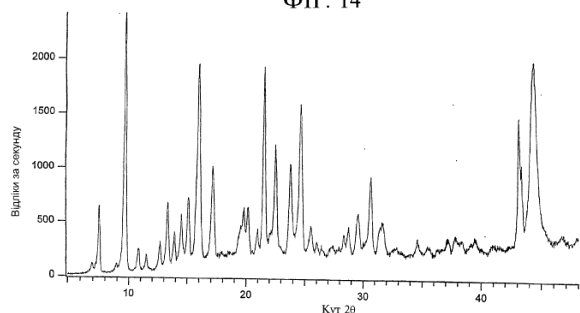
ФІГ. 13



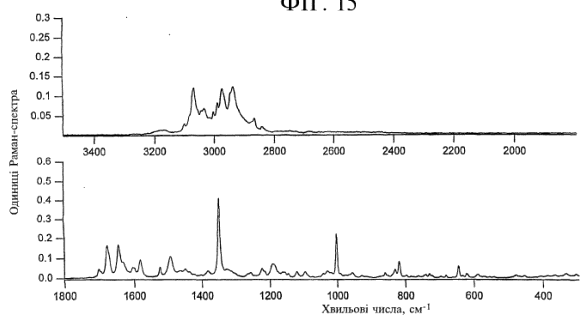
ФІГ. 14



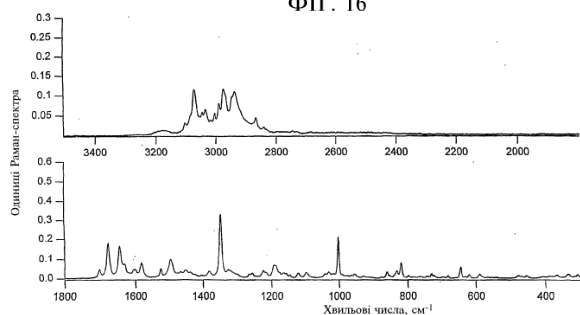
ФІГ. 15



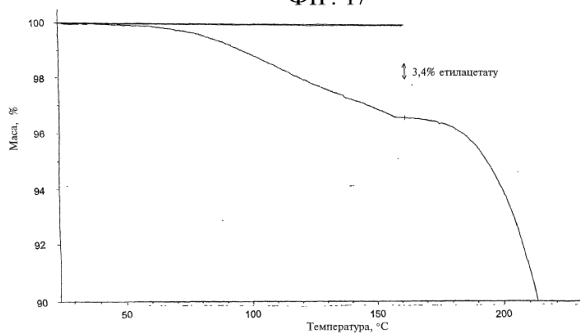
ФІГ. 16



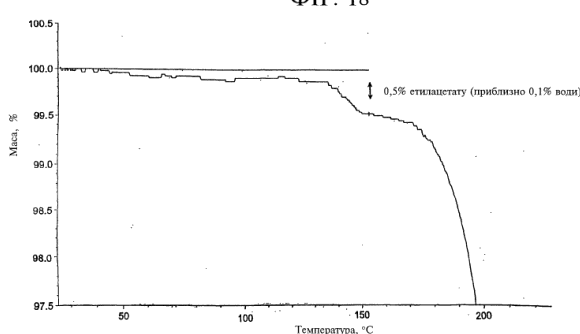
ФІГ. 17



ФІГ. 18



ФІГ. 19



ФІГ. 20

