



HU000229563B1

(19) **HU**(11) Lajstromszám: **229 563**(13) **B1****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 04 01163**(22) A bejelentés napja: **2002. 08. 05.**(40) A közzététel napja: **2004. 09. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2014. 02. 28.**(51) Int. Cl.: **C07D 211/90** (2006.01)**A61K 31/44** (2006.01)**A61P 9/12** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/EP 02/08699

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 03014084

(30) Elsőbbségi adatok: MI2001A001726 2001. 08. 06. IT	(73) Jogosult(ak): Recordati Ireland Limited, Ringaskiddy, County Cork (IE)
(72) Feltaláló(k): Bonifacio, Fausto, Latina (IT) Campana, Francesco, Rocca Priora (IT) de Iasi, Gianluca, Aprilia (IT) Leonardi, Amedeo, Milánó (IT)	(74) Képvisező: Kmethy Boglárka, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) **Lerkanidipin-hidroklorid új kristályos polimorf formái, eljárás ezek előállítására és a kristályos formákat tartalmazó gyógyászati készítmények**

(57) Kivonat

A találmány lerkanidipin új nyers (A) és (B) formájára, az említett nyers formából előállított új lerkanidipin-hidroklorid kristályos (II) formára, e formák előállítási eljárásaira, valamint a lerkanidipin-hidroklorid kristályos (II) formáját hatóanyagként tartalmazó gyógyászati, magas vérnyomás elleni készítményekre vonatkozik.

**LERKANIDIPIN-HIDROKLORID ÚJ KRISTÁLYOS POLIMORF FORMÁI, ELJÁRÁS EZEK
ELŐÁLLÍTÁSÁRA ÉS A KRISTÁLYOS FORMÁKAT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI
KÉSZÍTMÉNYEK**

A találmány lerkanidipin-hidroklorid új nyers formáira és kristályos formáira, valamint ezeknek a formáknak az előállítási eljárásaira vonatkozik. A találmány körébe tartoznak továbbá az új kristályos formákat tartalmazó gyógyászati készítmények is.

A lerkanidipin [metil-1,1-N-trimetil-N-(3,3-difenilpropil)-2--aminetil-1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)piridín-3,5--dikarboxilát] egy nagymértékben lipofil dihidropiridín kalcium antagonist, mely hosszú hatásidőtartammal és nagymértékű vaszkuláris szelektivitással rendelkezik. Magas vérnyomás elleni aktivitásának mechanizmusa az erek simaizomzatára gyakorolt közvetlen ellazító hatásának köszönhető, ami csökkenti a teljes perifériás ellenállást. A lerkanidipin-hidroklorid ajánlott kezdő dózisa monoterápiaként naponta 10 mg orális úton beadva, naponta 20 mg-ra történő hatóanyag-beállítással. A lerkanidipin gyorsan abszorbeálódik orális beadás után, és a plazmabeli csúcskoncentráció beadás után 2-3 órával figyelhető meg. Az elimináció alapjában véve a máj útján történik.

A nagymértékű lipofil jellege és a nagy membrán-koefficiense miatt a lerkanidipinben egyesül egy rövid plazmabeli felezési idő egy hosszú hatásidőtartammal. A hatóanyag preferenciális eloszlása a simaizom sejtek membránjaiba membránkontrollált farmakokinetikát eredményez, amire jellemző a hosszú ideig tartó farmakológiai hatás. Más kalcium antagonistákhoz képest a lerkanidipinre jellemző a hatás fokozatos kialakulása és hosszú ideig tartása annak ellenére, hogy csökken a plazmabeli szintje. *In vitro* vizsgálatokban bemutatták, hogy izolált patkány aorta magas káliumion szintre adott válaszát gyengíti a lerkanidipin még akkor is, ha a hatóanyagot már 6 órája eltávolították az aortaszövet környezetéből.

A lerkanidipin kereskedelmi forgalomban kapható a Recordai S. p. A. cégtől (Milánó, Olaszország) és előállítási eljárásokkal és az egyedi enantiomerekre való rezolválással együtt ismertették a 4 705 797, 5 767 136, 4 968 832, 5 912 351 és 5 696 139 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratokban.

A 4 705 797 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban eljárást ismertetnek lerkanidipin előállítására az 1. reakcióvázlat szerint. [A reakcióvázlaton: (1) xilol visszafolyató hűtő alkalmazásával; (2) toluol 85°C hőmérsékleten; (3) HCl + CHCl₃ 0°C hőmérsékleten; (4) HO-CH(CH₃)₂ visszafolyató hűtő alkalmazásával.]

A nyers lerkanidipin egy olajos maradék, amelyet gyorskromatográfiás eljárással kell tisztítani eluensként növekvő mennyiségű acetont tartalmazó kloroform alkalmazásával. Az oldószert ezután elpárologtatják és a száraz maradékot metanolban feloldják, miközben kis mennyiségű sósavat adnak hozzá etanolban. Az oldószert elpárologtatása után a félig hidratált hidroklorid sókat kapják híg sósavval nátrium-klorid oldat jelenlétében végzett kezeléssel.

A 4 705 797 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban ismertetett eljárás lerkanidipin előállítására azzal a hátránnyal rendelkezik, hogy az ismertetett ciklizálási reakció során számos melléktermék képződik, következésképpen a kívánt termék hozama alacsony. Ezenkívül a lerkanidipin tisztítása és elkülönítése a reakcióelegyből eléggé összetett, mivel különböző típusú oldószerekkel való kezelések sorozatára van szükség. Végül, a tisztítási és elkülönítési lépéseket nehéz végrehajtani ipari méretekben, mivel a terméket feltétlenül oszlopkromatográfiás eljárással szükséges tisztítani.

Az 5 912 351 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban egy egyszerűbb eljárást ismertetnek lerkanidipin-hidroklorid előállítására.

Ez az eljárás magában foglalja 2,6-dimetil-5-metoxikarbonil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav-klorid tionil-kloriddal való reagáltatását diklórmetánban és dimetilformamidban -4°C és +1°C közötti hőmérsékleten, majd ezt követően a kapott sav-kloridot 2,N-dimetil-N-(3,3-difenilpropil)-1-amino-2-propil-alkohollal reagáltatják -10°C és 0°C közötti hőmérsékleten. Ezzel az eljárással lerkanidipin-hidroklorid állítható elő vízmentes nem higroszkópos kristályos formában; továbbá elkerülhető a nemkívánt melléktermékek képződése és így a rákövetkező oszlopkromatográfiás tisztítás.

Azonban a lerkanidipin-hidroklorid kristályos formában történő izolálása szintén eléggé összetett. Miután az oldószert elpárolog-

tatják a reakcióelegyből és az így kapott maradékot feloldják etil-acetátban, az oldatot először nátrium-klorid oldattal mossák, majd még ötször mossák 10%-os nátrium-karbonát oldattal, ötször 1M só-savoldattal és adott esetben még egyszer nátrium-klorid oldattal.

Ezért a szakterületen szükség van lerkanidipin-hidroklorid kristályos formában történő előállítási eljárására, amely nem rendelkezik a jelenleg használt eljárások hátrányaival.

Ezenkívül megfigyelték, hogy a fentiekben másodíknak ismertett eljárással előállított lerkanidipin sarzsról sarzsra változott az eljárás szigorú kontrollja ellenére, sőt az USP 5 767 136 számú szabadalmi bejelentés 3. példája szerinti eljárással előállított szilárd termék jellemzőjének gondolt 186-188°C-os olvadáspont megfigyelése is. Ez a változékonyság a termék megjelenése (például színe), olvadáspontja és oldhatósága közül egy vagy több változásának a látszólag előre meg nem mondható megjelenésében (és eltűnésében) nyilvánult meg. Ez olyan kérdéseket vetett fel, hogy lehet-e arra biztosítékot adni a tisztaság és/vagy reprodukálhatóság tekintetében (például a szabályozó hatóságoknak) arról, hogy a termék mindig ugyanaz.

További kutatásaink során kiderült, hogy sarzsról sarzsra különbség van a biológiai hozzáférhetőségben is említsük és különbségek vannak a kristályméretben is. Miközben próbáltuk felfedni a változékonyság problémájának okait, meglepő módon új lerkanidipin-hidroklorid polimorfokat találtunk. Kedvezőbb eljárásokat is találtunk kristályos lerkanidipin-hidroklorid termékek előállítására és izolálására a reakcióelegyből. Meglepő módon azt találtuk, hogy a lerkanidipin-hidroklorid polimorf jellemzőket mutat és különböző kristályos formákba kristályosodik az eljárástól és az alkalmazott oldószerektől függően. Ezenkívül lehetővé vált az egyes kristályos polimorfok mindegyikének izolálása csökkentve ezáltal a lerkanidipin sarzsról sarzsra való változékonyságának lehetőségét, amit kutatásaink szerint az okozott, hogy különféle szilárd formák keverékei voltak jelen ugyanabban a sarzsban, és hogy az ilyen különféle összetételű keverékek olvadáspontja ugyanabban a szűk tartományban van, mint az egyedi formáké. Szükség volt tehát a lerkanidipin reprodukálhatóbb sarzsaira, amelyek alkalmasabban ipari méretekben történő előállításra és a minőség ellenőrzésére.

Az alábbiakban röviden összefoglaljuk a találmány szerinti megoldást.

A találmány lerkanidipin-hidroklorid új nyers formáira és kristályos formáira, valamint ezek előállításai eljárásaira vonatkozik.

A találmány egy megvalósítási módja új, nyers lerkanidipin-hidroklorid (A) formára vonatkozik, melynek olvadáspontja mintegy 150-152°C (DSC csúcs) és mintegy 3-4 tömeg% etil-acetátot tartalmaz.

A találmány egy másik megvalósítási módja új, nyers lerkanidipin-hidroklorid (B) formára vonatkozik, melynek olvadáspontja mintegy 131-135°C (DSC csúcs) és mintegy 0,3-0,7 tömeg% etil-acetátot tartalmaz.

Eljárásokat ismertetünk a nyers lerkanidipin-hidroklorid (A) forma és a nyers lerkanidipin-hidroklorid (B) forma egymástól független előállítására, lehetővé téve, hogy az egyes nyers formákat izolált formában kapjuk.

Egy megvalósítási módban lerkanidipin-hidroklorid kristályos (II) formát ismertetünk, amely $K\alpha$ hullámhosszon az alábbi röntgendiffrakciós képpel rendelkezik, ahol a jelentős csúcsoknál a távolságok, az I/I₀ arányok és a 2 θ szögek az alábbiak:

D(X)	Relatív intenzitás (I/I ₀)	2 θ szög
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

A lerkanidipin-hidroklorid kristályos (II) formájának az olvadáspontja mintegy 207-211°C, ha az olvadáspontot DSC csúcsként határozzuk meg.

A találmány lehetővé teszi az (I) forma, amely a K α hullámhosszon olyan röntgendiffrakciós képpel rendelkezik, ahol a csúcsok közötti távolságok (D X-ben) a relatív intenzitás arányok (I/I₀) és a jelentős csúcsok 2 θ szögei az alábbiak:

D(X)	Relatív intenzitás (I/I ₀)	2 θ szög
16,3	83	5,4
6,2	47	14,2
4,78	29	18,6
4,10	63	21,7
4,05	36	21,9
3,90	100	22,8

és mely lerkanidipin-hidroklorid kristályos (I) formának az olvadáspontja mintegy 197-201°C, ha az olvadáspontot DSC csúcsként határozzuk meg, és a (II) forma olyan keverékeinek előállítását, amelyek előre meghatározott és reprodukálható arányban tartalmazzák az egyes formákat és adott esetben más lerkanidipin formákat is, így például az amorf formát.

Ismertetünk továbbá előállítási eljárásokat is, amelyekkel egymástól függetlenül előállítható a lerkanidipin (II) forma a kiindulási anyagként alkalmazott lerkanidipin-hidroklorid nyers (A) formából vagy nyers (B) formából.

Ismertetünk továbbá gyógyászati készítményeket is, amelyek az alábbiakat tartalmazzák: (1) kristályos lerkanidipin-hidrokloridot és adott esetben más lerkanidipin formákat, mint például amorf formát, ahol a kristályos lerkanidipin-hidroklorid lehet lerkanidipin-hidroklorid kristályos (II) forma vagy az (I) forma és a (II) forma kombinációja, amely előre meghatározott arányban tartalmazza az egyes kristályos formákat, és (2) legalább egy összetevőt az alábbiak közül: gyógyászatilag elfogadható hordozó- vagy töltőanyag, arcmaanyag, édesítőszer, tartósítószer, festék, kötőanyag, szuszpendálószer, diszpergálószer, színezék, szétesést elősegítő szer, vehikulum, síkosítószer, képlékenyítőszert és táplálkozásra alkalmas olaj.

Bizonyos megvalósítási módokban a fent említett gyógyászati készítményeket dózisformákként bocsátjuk rendelkezésre, amelyek lerka-

nidipin-hidroklorid kristályos (II) formát vagy az (I) forma és a (II) forma kombinációját tartalmazzák, amelyben az egyes kristályos formák előre meghatározott formulában vannak jelen.

A találmány további megvalósítási módjai a lerkanidipin-hidroklorid kristályos (II) formájának vagy az (I) forma és a (II) forma kombinációjának - amelyben az egyes formák előre meghatározott arányban vannak - alkalmazására vonatkozik artériás magas vérnyomásban szenvedő betegek kezelésére.

Más megvalósítási módokban a lerkanidipin-hidroklorid kristályos (II) formájának vagy az (I) forma és a (II) forma kombinációjának - amelyben az egyes formák előre meghatározott arányban vannak - alkalmazására vonatkozik egy beteg artériáiban ateroszklerotikus sérülések kezelésére vagy megelőzésére. Egy előnyös megvalósítási módban a kezelésre szoruló beteg emlős. A kezelésre szoruló beteg legelőnyösebben ember.

A találmány ismertetett és további jellemzői szakember számára nyilvánvalóvá válnak a leírás, az igénypontok és az ábrák segítségével.

Az alábbiakban röviden ismertetjük a leíráshoz tartozó ábrákat.

Az 1. ábra az (I) kristályos forma 12. példában ismertetett műveleti körülmények között végzett DSC elemzésének görbéje. Az ordinátán tüntetjük fel a hőáramot mW-ban és az abszcisszán a hőmérsékletet °C-ban.

A 2. ábra az (II) kristályos forma 12. példában ismertetett műveleti körülmények között végzett DSC elemzésének görbéje. Az ordinátán tüntetjük fel a hőáramot mW-ban és az abszcisszán a hőmérsékletet °C-ban.

A 3. ábra az (I) forma, illetve a (II) forma 13. példa szerint végrehajtott termogravimetriás vizsgálatainak eredményeként kapott görbéje. Az abszcisszán jelezzük a hőmérsékletet °C-ban, az ordinátán jelezzük a % -os tömegváltozást.

A 4. ábra az (I) és (II) forma etanolban növekvő vízmennyiségek melletti 25°C-on mért oldhatóságának görbéje. A kísérleteket a 15. példában ismertetjük. Az ordinátán jelezzük az oldhatóságot tömeg%-ban kifejezve és az abszcisszán az etanolban lévő víz tömeg%-os arányát.

Az 5. ábra az (I) és (II) forma etanolban, növekvő vízmennyiségek mellett, 40°C-on mért oldhatóságának görbéje. A kísérleteket a 15. példában ismertetjük. Az ordinátán jelezzük az oldhatóságot tömeg%-ban kifejezve és az abszcisszán az etanolban lévő víz tömeg%-os arányát.

A 6. ábrán az (I) kristályos forma szilárd fázisú ^{13}C -NMR spektrumát mutatjuk be. A jeleket és a megfelelő szénatomok hozzárendelését a 4. táblázatban közöljük.

A 6. ábrán az (II) kristályos forma szilárd fázisú ^{13}C -NMR spektrumát mutatjuk be. A jeleket és a megfelelő szénatomok hozzárendelését a 5. táblázatban közöljük.

A 8. ábrán az (I) forma IR spektrumát mutatjuk be. A jeleket és a megfelelő hozzárendeléseket a 6. táblázatban közöljük.

A 9. ábrán az (II) forma IR spektrumát mutatjuk be. A jeleket és a megfelelő hozzárendeléseket a 7. táblázatban közöljük.

A 10. ábrán a lerkanidipin-hidroklorid % átlagos koncentrációját mutatjuk be kutya plazmájában, 3 mg/kg mennyiségben, kemény zselatin kapszula formájában beadott kristályos (I) forma és kristályos (II) forma beadása után. Az ordinátán jelezzük a plazmabeli koncentráció átlagértékét és az abszcisszán jelezzük az időt (percekben).

A 11. és 12. ábrán rendre az kristályos (I) forma, illetve (II) forma röntgendiffrakciós spektrumát mutatjuk be $K\alpha$ hullámhossznál. A legjelentősebb csúcsokhoz tartozó távolságokat (d) X-ben, az I/I_0 arányokat és a 2θ szög értékeket az alábbi 1., illetve 2. táblázatban közöljük. Az ordinátán jelezzük a másodpercenkénti beütésszámot és az abszcisszán a 2θ szög értékeit.

A 13., illetve 14. ábrán lerkanidipin-hidroklorid (I) formán, illetve (II) formán végzett higroszkopicitási vizsgálatokban kapott tömeg%-os változásokat mutatjuk be az idő függvényében. A baloldali ordinátán jelezzük a %-os tömegváltozást és a jobboldali ordinátán a százalékos relatív nedvességtartalmat; az abszcisszán jelezzük az időt percekben. A higroszkopicitási vizsgálatok kivitelezését a 14. példában ismertetjük.

A 15., illetve 16. ábrákon a nyers lerkanidipin-hidroklorid (A) forma, illetve a nyers lerkanidipin-hidroklorid (B) forma röntgendiffrakciós spektrumát mutatjuk be $K\alpha$ hullámhossznál.

A 17. és 18. ábrákon a nyers lerkanidipin-hidroklorid (A) forma, illetve a nyers lerkanidipin-hidroklorid (B) forma Raman-spektrumát mutatják be, ahol az ordinátán tüntetjük fel a Raman egységeket és az abszcisszán a hullámszámot (cm^{-1}).

A 19. és 20. ábrán a nyers lerkanidipin-hidroklorid (A) formán és a nyers lerkanidipin-hidroklorid (B) formán végzett termogravimetriás elemzés eredményeit mutatjuk be. Ezekén az ábrákon az abszcisszán jelezzük a hőmérsékletet ($^{\circ}\text{C}$ -ban) és az ordinátán jelezzük a %-os tömegváltozást.

Az alábbiakban részletesen ismertetjük a találmány szerinti megoldást.

A találmány lerkanidipin-hidroklorid új nyers formáira és egy kristályos formájára vonatkozik, valamint ezek előállítási eljárásaira. Azt találtuk, hogy a lerkanidipin-hidroklorid polimorfizmust mutat és különböző formákban kristályosodik, különösen a kristályosításhoz használt eljárástól és az alkalmazott oldószertől függően. Ezenkívül a különféle új formák különböző kémiai és fizikai tulajdonságokkal, valamint állatokban és emberekben különféle biológiai hozzáférhetőségi profilokkal rendelkeznek, ahogyan azt itt ismertetjük.

A nyers lerkanidipin-hidroklorid új előállítási eljárásai alkalmasak lerkanidipin-hidroklorid reprodukálható szilárd készítményeinek nagyon reprodukálható módon, ipari méretekben történő előállítására. Az eljárások eredményeképpen előnyösen a lerkanidipin-hidroklorid új (A) és (B) formáit kapjuk, amelyek az ipari alkalmazásokhoz kívánatos jellemzőket mutatnak. A nyers (A) és (B) forma például nagyobb oldhatóságot és gyorsabb száradási sebességet mutat a lerkanidipin-hidroklorid korábban ismertetett más nyers formáihoz képest. A nyers (A) és (B) forma továbbá lehetővé teszi, hogy egyszerűbb kristályosítási eljárásokat alkamazzunk a lerkanidipin-hidroklorid új izolált kristályos formáinak előállítására.

A lerkanidipin-hidroklorid találmány szerinti új izolált kristályos formáját előállíthatjuk lerkanidipin-hidroklorid nyers (A) és (B) formából, és ezt lerkanidipin-hidroklorid kristályos (II) formának nevezzük. Az izolált (II) forma reprodukálhatóan előállítható az (A) és (B) köztitermékekből a kristályosítási körülmények módosításával, ahogyan azt az alábbiakban ismertetjük. Az (I) forma és a

(II) forma is előállítható más kiindulási anyagok alkalmazásával is. A (II) forma előállítható például kiindulási anyagként nyers lerkanidipin (C) forma alkalmazásával, ahogyan azt itt ismertetjük. A (II) forma előállítható kiindulási anyagként (I) forma alkalmazásával is, ahogyan azt itt ismertetjük.

Mind a lerkanidipin-hidroklorid kristályos (I) forma, mind a (II) forma jó stabilitással rendelkezik.

A (II) formára jellemző egy határozottabb sárga szín, nagyobb kristályméret, kicsit rosszabb oldékonyság vizes közegben [mindig az (I) formához viszonyítva], valamint a mintegy 207-217°C közötti tartományba eső, közelebről mintegy 209,3°C-os olvadáspont (DSC csúcs).

A (II) forma nagyobb biológiai hozzáférhetőséget mutat kutyában, és emberben sem volt ekvivalens az (I) formával, nevezetesen nagyobb plazmakoncentrációt (AUC_{0-t}) és a maximális koncentráció időpontjának (t_{max}) későbbre tolódását mutatta az (I) formához képest.

A kristályos lerkanidipin-hidroklorid korábban ismertetett előállítási eljárásai nem voltak következetesek a lerkanidipin-hidroklorid előre látható fizikai és kémiai jellemzőkkel történő előállítása tekintetében. Vagyis a korábban ismert eljárások azzal a nem kívánatos jellemzővel rendelkeztek, hogy az előállított lerkanidipin-hidrokloridnak változtak például a fizikai-kémiai tulajdonságai sarzsról sarzra, még az ugyanazzal az eljárással, ugyanolyan körülmények között előállított sarzsok között is. Azt találtuk, hogy a lerkanidipin-hidroklorid korábban ismert előállítási eljárásainál megmutatkozó következetlenség oka a kristályos lerkanidipin-hidroklorid (II) formája változó és előre nem számítható mennyiségének jelenléte. A lerkanidipin-hidroklorid előállítására korábban ismert eljárásokkal szemben a találmány új kristályos (II) formát bocsát rendelkezésre, amelyek a lerkanidipin-hidroklorid olyan tisztaságú és olyan egységes kristályos formáit jelentik, amelyet nem lehetett elérni a lerkanidipin-hidroklorid korábban előállított szilárd formáival.

A (II) forma tisztasága és egységeessége lehetővé teszi a lerkanidipin dózisformák előállításának megkönnyítését, például amiatt, hogy pontosabban definiált fizikai-kémiai jellemzőkkel rendelkeznek,

igy például mikronizálást követően egységesebb a részecskeméret, és reprodukálhatóbb az oldhatóságuk. A (II) forma lehetővé teszi pontosabban meghatározott farmakológiai jellemzőkkel rendelkező dózisformák rendelkezésre bocsátását is – például a biológiai hozzáférhetőség tekintetében – a korábban előállítható dózisformákhoz képest, amelyeknek sarzsról sarzsra változtak a fizikai-kémiai jellemzőik.

Egy embereken végzett vizsgálatban, amelyben a lerkanidipin plazmabeli koncentrációt határozták meg, lerkanidipin-hidroklorid (I) forma, illetve (II) forma egyetlen dózisának beadása után, az (I) forma rövidebb idő alatt érte el a maximális koncentrációt a plazmában a (II) formához képest. Az (I) forma tehát alkalmasabb azonnali felszabadulású készítmények és dózisformák előállításához. Ugyanebben a vizsgálatban a (II) forma nagyobb biológiai hozzáférhetőséget mutatott az (I) formához képest, tehát alkalmasabb szabályozott felszabadulású készítmények és dózisformák előállításához. Ennek megfelelően a tiszta (I) forma és (II) forma biológiai hozzáférhetősége azt a lehetőséget is magában hordozza, hogy a két polimorfot formulázzuk egy dózisformává új, szabályozott jellemzőkkel, például egy olyan dózisformává, amely biztosít egy kezdeti gyors és egy nyújtott biológiai hatást.

A leírásban a "nyers forma" kifejezés egy vegyület kristályait tartalmazó kicsapódott szilárd formáját jelenti, amelyet nem mostunk és/vagy kristályosítottunk át az adott esetben jelen lévő szennyeződések (ideértve többek között, de nem kizárólag az oldószert is) eltávolítása céljából. A leírásban a nyers formákat lerkanidipin-hidroklorid (A) és (B) formaként jelöljük.

A leírásban a "kristályos forma" egy vegyület kristályait jelenti, amelyeket mostunk és átkristályosítottunk a szennyeződések eltávolítása céljából. A leírásban a kristályos formán a lerkanidipin-hidroklorid (I) formáját és (II) formáját értjük. Ezeknek a kristályos formáknak a tisztasága HPLC-vel mérve 99,5%-nál nagyobb és a maradék oldószertartalma 3000 ppm-nél kisebb.

A leírásban a "polimorfizmus" kifejezésen egy vegyületnek azt a tulajdonságát értjük, hogy két vagy több különböző szerkezettel rendelkező formában kristályosodik. A különböző kristályos formákat detektálhatjuk közvetlenül krisztallográfiás technikákkal, vagy köz-

vetve, az egyes polimorfokra jellemző fizikai és/vagy kémiai tulajdonságokban lévő különbségek megállapításával.

A leírásban egy "kezelésre szoruló beteg" egy emlős (például ember) amely/aki egy adott kezelendő betegségben szenved vagy ki van téve a betegség kockázatának, ahol a betegség például esszenciális magas vérnyomás (kimutatható ok nélkül kialakuló magas vérnyomás), másodlagos magas vérnyomás, izolált szisztolés magas vérnyomás, szívkoszorúér betegség (például krónikus stabil angina, szivizom infarktus), pangásos szívelégtelenség. Az artériás magas vérnyomás kezelésére szoruló beteget azonosíthatunk a szakterületen jól ismert módszerekkel, például a vérnyomás közvetlen mérésével, például kézi szigmomanométer vagy automatikus/elektronikus eszközök alkalmazásával, vagy ambuláns vérnyomás monitorálással.

A találmány körébe tartozik bármely eljárás, amely alkalmazható a lerkanidipin-hidroklorid itt ismertetett új, nyers formáinak előállítására. Ezek a formák eltérő fizikai-kémiai tulajdonságokkal, például olvadásponttal (amely meghatározható DSC elemzéssel) rendelkeznek, mint a más ismert eljárásokkal, például az 5 912 351 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett eljárással előállított lerkanidipin-hidroklorid nyers forma, amelyet (C) formának nevezünk. Az (A) forma olvadáspontja mintegy 150°C-152°C (DSC csúcs), a (B) forma olvadáspontja mintegy 131°C-135°C (DSC csúcs) és a (C) forma olvadáspontja mintegy 186°C-192°C (DSC csúcs). Ezenkívül a termogravimetriás vizsgálatok azt mutatják, hogy az (A) forma 3-4 tömeg% maradék etil-acetátot tartalmaz és a (B) forma 0,3-0,7 tömeg% maradék etil-acetátot tartalmaz. Ehhez képest a (C) forma maradék oldószertartalma 0-0,1%.

A találmány tárgyat képezik eljárások a lerkanidipin-hidroklorid előállítására, mely eljárások a termék különböző nyers formáit adják. Az első két lépés a két nyers forma előállításánál megegyezik, nevezetesen:

a) 2,6-dimetil-5-metoxikarbonil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsavat (előállítás a DE 2 847 237 számú német szabadalmi leírásban ismertetett módon) reagáltatunk tionil-kloriddal vagy oxalil-kloriddal aprotikus dipoláris oldószer és aprotikus poláris oldószer elegyében, így egy klorid terméket kapunk és

b) a fenti lépésben kapott kloridot *in situ* reagáltatjuk 2,N--dimetil-N-(3,3-difenilpropil)-1-amino-2-propil-alkohollal, előnyösen -5 és +5°C közötti hőmérsékleten egy aprotikus dipoláris oldószer és egy aprotikus poláris oldószer elegyében.

Egy előnyös megvalósítási módban az aprotikus dipoláris oldószer és az aprotikus poláris oldószer elegye etil-acetát és dimetilformamid 4:1 arányú elegye.

Az *in situ* reagáltatás után a lerkanidipin-hidrokloridot izoláljuk és kinyerjük a reakcióelegyből. Az izolálásnál alkalmazott eljárás meghatározza a kapott lerkanidipin-hidroklorid formáját. Az alábbi protokoll szerint (α protokoll) az (A) formát kapjuk:

i) a b) lépés szerinti elegyet mossuk, előnyösen vízzel,
ii) az i) lépésben kapott reakcióelegyből a vizet eltávolítjuk, előnyösen azeotrópos desztillálással vákuum alatt $2,7 \cdot 10^4$ – $4 \cdot 10^4$ Pa (200–300 mmHg) nyomáson mintegy 60°C alatti (előnyösen 40–50°C) hőmérsékleten;

iii) a ii) lépésben kapott elegyet bepároljuk, előnyösen a kezdeti térfogat mintegy 1/3-ára ugyanolyan hőmérsékleten és nyomáson, mint a ii) lépésben, friss oldószert (például etil-acetátot) adunk hozzá, előnyösen a kezdeti térfogat eléréséig, így egy szuszpenziót kapunk, melynek víztartalma a Karl Fischer módszerrel (Amerikai Egyesült Államokbeli Gyógyszerkönyv 25, 921 eljárás) meghatározva előnyösen 0,10 és 0,15% közötti;

iv) a iii) lépésben kapott szuszpenziót hűtjük, előnyösen 0–5°C hőmérsékletre;

v) a iv) lépésben kapott szilárd anyagot szűrjük;

vi) az v) lépésben kapott szilárd anyagot újra szuszpendáljuk, előnyösen etil-acetátban, és keverjük, előnyösen 60–65°C hőmérsékleten mintegy 1 órán át; és

vii) a kapott szilárd anyagot 0–5°C hőmérsékletre hűtjük, szűrjük és szárítjuk (például kemencében mintegy 70°C-on).

A második eljárást [β protokoll; ezt a (B) forma előállítására használjuk] az alábbi lépések alkalmazásával hajtjuk végre:

i') a b) lépésben kapott elegyet mossuk, előnyösen vízzel,

ii') az i') lépésben kapott elegyből eltávolítjuk a vizet úgy, hogy az i') lépésben kapott terméket egy Dean Stark berendezés al-

kalmazásával azeotróposan refluxáltatjuk, amíg Karl Fischer módszerrel meghatározva mintegy 2% víztartalmat el nem érünk;

iii') a ii') lépésben kapott elegyet töményítjük, előnyösen a kezdeti térfogat 3/4-ére, és friss oldószert (például etil-acetátot) adunk az elegyhez előnyösen addig, amíg (1) a kezdeti térfogatot el nem érjük és (2) amíg a víztartalom a Karl Fischer módszerrel meghatározva 0,9 és 1,1% közötti nem lesz;

iv') a iii') lépésben kapott oldatot hűtjük, előnyösen 0-5°C hőmérsékletre, így szilárd anyagot kapunk;

v') a iv') lépésben kapott szilárd anyagot szűrjük;

vi') az v') lépésben kapott szilárd anyagot újra szuszpendáljuk, előnyösen etil-acetátban, és keverjük, előnyösen 60-65°C hőmérsékleten mintegy 1 órán át; és

vii') a vi') lépésben kapott szuszpenziót hűtjük, előnyösen 5-10°C-ra, a kapott szilárd anyagot szűrjük és szárítjuk, előnyösen egy kemencében mintegy 70°C-on.

A vii') lépésben a hőmérsékletet körültekintően kell szabályozni 5-10°C-on a hozam maximálása céljából.

A lerkanidipin-hidrokloridnak ezek az új nyers formái azzal az előnnyel rendelkeznek, hogy nagyobb az oldhatóságuk és nagyobb a száradási sebességük a (C) formához képest, és egy egyszerűbb további kristályosítást tesznek lehetővé [amelyet előnyösen használhatunk az (I) forma vagy a (II) forma előállítására]. Az 5 912 351 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett eljárással előállított nyers (C) formához képest ezek a formák lehetővé teszik, hogy kevesebb oldószert használjunk a termék átkristályosításához. Ez is növeli a hozamot azáltal, hogy csökkenti a vegyület veszteségét. Ezenkívül ezeknek a nyers formáknak az előállítására használt eljárások jobban alkalmazhatók nagy méreteken és ipari méreteken történő alkalmazásoknál.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a lerkanidipin-hidroklorid nyers (A) formája és (B) formája különböző tisztítási kezeléseket követően két új és különböző lerkanidipin-hidroklorid kristályos formát ad. A vizsgálatok azt jelzik, hogy ezek az új kristályos formák különböző fizikai és kémiai tulajdonságokkal rendelkeznek. A kristályos (I) forma DSC elemzése azt jelzi, hogy az olvadáspontja mintegy 197-201°C, közelebbről mintegy 198,7°C. A kristályos (II) forma DSC

elemzése azt jelzi, hogy egy olvadási csúcsa van mintegy 207-211°C-nál, közelebbről mintegy 209,3°C-nál.

Eljárás a (II) forma előállítására

Egy tisztítási eljárás (δ eljárás), amely a kristályos (II) formát eredményezi, az alábbi lépésekből áll:

d") nyers lerkanidipin-hidrokloridhoz [(A) forma vagy (B) forma] acetónitrilt adunk, és az elegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával melegítjük és keverjük;

e") a d") lépésben kapott elegyet szobahőmérsékletre hűtjük és keverjük, előnyösen 24 órán át, így szilárd anyagot kapunk;

f") az e") lépésben kapott szilárd anyagot szűrjük és szárítjuk, előnyösen kemencében.

Az e") lépésben a kristályosítást akkor tekintjük teljesnek, ha az oldat lerkanidipin-hidroklorid tartalma legfeljebb 2%.

A találmány körébe tartozik két további eljárás is a (II) forma előállítására.

Első alternatív eljárás a (II) forma előállítására

Az első alternatív eljárás az alábbi lépésekből áll:

d'") lerkanidipin-hidrokloridhoz izopropanolt vagy etanolt, előnyösen etanolt adunk, előnyösen 5-10%-os víztartalommal, és visszafolyatós hűtő alkalmazásával keverés közben melegítjük, így egy oldatot kapunk;

e'") az elegyet hűtjük, előnyösen 20 és 40°C közötti hőmérsékletre, és keverjük, előnyösen 24 és 96 óra közötti időtartamon át, így egy szilárd anyagot kapunk;

f'") a szilárd anyagot szűrjük és szárítjuk (például kemencében), előnyösen 70°C hőmérsékleten, 12-18 órán át, így lerkanidipin-hidroklorid (II) formát kapunk.

Az e'") lépésben a kristályosítást akkor tekintjük teljesnek, ha az oldat lerkanidipin-hidroklorid tartalma legfeljebb 2%.

Egy második alternatív eljárás a (II) forma előállítására

A (II) polimorf forma előállítására egy második alternatív eljárás az alábbi lépésekből áll:

d''") nyers lerkanidipin-hidrokloridot vagy a kristályos (I) formát feloldjuk egy protikus poláris vagy egy aprotikus dipoláris

oldószerben, amely előnyösen legfeljebb 50 tömeg% vizet tartalmaz, előnyösen 20 és 70°C közötti hőmérsékleten, így egy oldatot kapunk;

e''') a d''') lépésben kapott oldatot keverjük, előnyösen 20 és 25°C közötti hőmérsékleten, így szilárd anyagot kapunk;

f''') az e''') lépésben kapott szilárd anyagot szűrjük és szárítjuk (például kemencében), előnyösen 70°C hőmérsékleten, előnyösen 12-18 órán át.

A második alternatív eljárás adott esetben tartalmazhat egy olyan lépést, amelyben legfeljebb 60% vizet adunk a d''') lépésben kapott oldathoz az e''') lépés előtt. A második alternatív eljárás továbbá tartalmazhat ultrahanggal történő besugárzást és/vagy előnyösen hiteles kristályos (II) forma oltókristályok hozzáadását az e''') lépésben. Az e''') lépésben a kristályosítást akkor tekintjük teljesnek, ha az oldat lerkanidipin-hidroklorid-tartalma legfeljebb 2%. Egy előnyös megvalósítási módban a protikus poláris oldószer egy alkohol oldószer, mint például többek között, de nem kizárólag metanol, etanol, n-propanol vagy izopropanol. Egy másik előnyös megvalósítási módban az aprotikus dipoláris oldószer N-metilpirrolidon.

A (II) forma előállítására az előnyös eljárás a 6 eljárás.

Az olvadáspontokban lévő különbségen kívül a két kristályos forma különbséget mutat a röntgenszerkezet, az oldhatóság és a biológiai hozzáférhetőség szempontjából is. Az oldhatósági vizsgálatok azt mutatják, hogy az (I) forma vízben és etanolban és ezek keverékeiben jobban oldódik, mint a (II) forma (lásd 2. és 3. táblázat). A biológiai hozzáférhetőségi vizsgálatok kutyákban és emberekben azt jelzik, hogy a (II) forma biológiai hozzáférhetősége nagyobb, mint az (I) formáé. Az embereken végzett vizsgálatok azonban azt is mutatják, hogy az (I) forma rövidebb idő alatt éri el az elérhető maximális koncentrációt, így alkalmas azonnali felszabadulású készítményekben és dózisformákban történő alkalmazásra. Végül a röntgen-diffrakciós vizsgálatok azt mutatják, hogy ez a két forma különböző diffrakciós képpel rendelkezik (lásd 11. és 12. ábrákat és a 20. példát). Az (I) forma kisebb kristályokkal, vagyis kisebb részecskemérettel rendelkezik mikronizálás előtt, így könnyebben és gyorsabban feldolgozható, mint a (II) forma, amely nagyobb kristályokkal rendelkezik.

A találmány körébe tartoznak továbbá gyógyászati készítmények és egységdózisformák, amelyek a találmány szerinti (II) forma vagy az (I) forma és a (II) forma előre meghatározott arányú keverékét tartalmazzák.

A találmány tárgykörébe tartozik továbbá lerkanidipin-hidroklorid kristályos (II) formájának vagy az (I) forma és a (II) forma előre meghatározott arányú kombinációjának (adott esetben más lerkanidipin formával, így például amorf formával együtt) alkalmazása magas vérnyomásban (például esszenciális magas vérnyomás, másodlagos magas vérnyomás vagy izolált szisztolés magas vérnyomás), szívkoszorúér betegségben (például krónikus stabil angina, szívizominfarktus) vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő beteg kezelésére.

A találmány tárgykörébe tartozik továbbá lerkanidipin-hidroklorid izolált kristályos (II) formájának vagy az (I) forma és a (II) forma előre meghatározott arányú kombinációjának alkalmazása egy beteg artériáiban ateroszklerotikus sérülések kezelésére és megelőzésére.

A találmány szerinti vegyületeket és polimorfokat gyógyászati készítménnyé formulázhatjuk. A találmány szerinti gyógyászati készítmények tartalmazhatnak lerkanidipin-hidroklorid (II) formát vagy (I) forma és a (II) forma keverékét. Ha a készítmények az említett kristályos formák keverékét tartalmazzák, akkor az (I) forma és a (II) forma tömegaránya előnyösen 1:9 és 9:1 közötti, és az ilyen gyógyászati készítmények előnyös kivitelű alakjai azok, amelyekben az említett (I):(II) tömegarány 9:1, 7:3, 1:1, 3:7 vagy 1:9. A gyógyászati készítmény tartalmazhat opcionális adalékanyagokat is, jellemzően gyógyászatiilag elfogadható hordozó- vagy töltőanyagot, aromaanyagot, édesítőszeret, tartósítószeret, festéket, kötőanyagot, szuszpendálószeret, diszpergálószeret, színezéket, szétesést elősegítő szeret, vehikulum filmképző szeret, síkosítószeret, képlékenyítőszert, táplálkozásra alkalmas olajat vagy az előzőek közül kettő vagy több kombinációja.

Mindkét kristályos formát alávethetjük mikronizálásnak a szakterületen ismert bármely eljárás alkalmazásával. Az ezzel az eljárással előállított átlagos részecskeméret előnyösen $D(50\%) 2-8 \mu\text{m}$, $D(90\%) < 15 \mu\text{m}$.

Az alkalmas gyógyászatiilag elfogadható hordozó- vagy töltőanyagok közé tartozhatnak többek között az alábbiak: etanol, víz, glicerin, propilén-glikol, aloe vera gél, allantoin, glicerin, A és E vitamin olaj, ásványi olaj, PPG2 mirisztil-propionát, magnézium-karbonát, kálium-foszfát, növényi olaj, állati eredetű olaj és szolketál.

Az alkalmas kötőanyagok közé tartozhatnak többek között az alábbiak: keményítő, zselatin, természetes cukrok, mint például glükóz, szacharóz és laktóz; kukoricából előállított édesítőszer; természetes és szintetikus mézgák, mint például akáciagumi, tragant-mézga, növényi mézga és nátrium-alginát; karboximetil-cellulóz; hidroxipropilmetil-cellulóz; polietilén-glikol; povidon; viaszok és más hasonlóak.

Az alkalmas szétesést elősegítő szerek közé tartozhatnak többek között az alábbiak: keményítő, például kukoricakeményítő, metil-cellulóz, agar, bentonit, xantángumi, nátrium-keményítő-glikolát, kroszpovidon és más hasonlóak.

Az alkalmas sikosítószer közé tartozhatnak többek között az alábbiak: nátrium-oleát, nátrium-sztearát, nátrium-sztearil-fumarát, magnézium-sztearát, nátrium-benzoát, nátrium-acetát, nátrium-klorid és más hasonlóak.

Az alkalmas szuszpendálószer közé tartozhatnak többek között az alábbiak: bentonit, etoxilezett izosztearil-alkoholok, polioxietilén-szorbit és sorbitán-észterek, mikrokristályos cellulóz, alumínium-metahidroxid, agar-agar és tragant-mézga vagy ezek közül kettő vagy több keveréke és más hasonlóak.

Az alkalmas diszpergáló- és szuszpendálószer közé tartozhatnak többek között a szintetikus és természetes mézgák, így például növényi mézga, tragant-mézga, akáciagumi, alginát, dextrans, nátrium-karboximetil-cellulóz, metil-cellulóz, poli(vinil-pirrolidon) és zselatin.

Az alkalmas filmképző szerek közé tartozhat többek között a hidroxipropilmetil-cellulóz, az etil-cellulóz és a polimetakrilátok.

Az alkalmas képlékenyítőszer közé tartozhatnak többek között a különböző molekulatömegű (például 200-8000 Da) polietilén-glikolok és a propilén-glikol.

Az alkalmas színezékek közé tartozhatnak többek között a vas-oxid(ok), a titán-dioxid és a természetes és szintetikus festéklakkok.

Az alkalmazható táplálkozásra alkalmas olajok közé tartozhatnak többek között a gyapotmagolaj, a szezámolaj, a kókuszdióolaj és a földimogyoróolaj.

A további adalékanyagokra példaként említhetjük többek között a szorbitot, a talkumot, a sztearinsavat, a dikalcium-foszfátot és a polidextrózt.

A gyógyászati készítményt formulázhatjuk egységdózisformákban, jellemzően tabletták, pirulák, kapszulák, kapletták ("caplets"), bőlusok, porok, granulátumok, steril parenterális oldatok, steril parenterális szuszpenziók, steril parenterális emulziók, elixírek, tinktúrák, adagolószelepes aeroszol vagy folyékony spray-k, cseppek, ampullák, autoinjektor eszközök vagy kúpok formájában. Az egységdózisformákat használhatjuk orális, parenterális, intranazális, szublingvális vagy rektális beadáshoz vagy inhalálás vagy inszufláció általi beadáshoz, transzdermális tapaszokként és liofilizált készítményként. Általánosságban véve a hatóanyag bármilyen bejuttatása alkalmazható, amely a hatóanyag szisztémás hozzáférhetőségét eredményezi. Az egységdózisforma előnyösen egy orális dózisforma, legelőnyösebben szilárd orális dózisforma, ezért az előnyösen dózisformák a tabletták, a pirulák, a kapletták és a kapszulák. Azonban a parenterális készítmények is előnyösek.

A szilárd egységdózis formákat előállíthatjuk úgy, hogy a találmány szerinti hatóanyagokat gyógyászatiilag elfogadható hordozóanyaggal vagy bármely más, fentiek szerinti adalékanyaggal keverjük. A keveréket jellemzően addig keverjük, amíg a találmány szerinti hatóanyagok és a hordozóanyag és bármely más kívánt adalékanyag homogén keverékét nem kapjuk, azaz amíg a hatóanyagok egyenletesen nem diszpergálódnak a készítmény egészében. Ebben az esetben a készítményeket száraz vagy nedves granulátumként formázhatjuk.

A lerkanidipin-hidroklorid előre meghatározott mennyiségeit tartalmazó dózisformákat előállíthatjuk a lerkanidipin-hidroklorid ismert mennyiségét tartalmazó kompozíciókból kiindulva, a szakterületen jól ismert eljárások alkalmazásával. Egy előnyös megvalósítási módban egy dózisformát úgy állítunk elő, hogy ismert mennyiségű

kristályos lerkanidipin-hidrokloridot például (I) vagy (II) formát adott esetben nem kristályos lerkanidipin-hidroklorid formával együtt tartalmazó kompozíciókat összekeverünk. Előnyös továbbá, ha egy kristályos lerkanidipin-hidroklorid előre meghatározott mennyiségét tartalmazó dózisformát formulázunk úgy, hogy lényegében véve tiszta kristályos lerkanidipin-hidrokloridot tartalmazó kompozíciókat keverünk olyan dózisformákká, amelyek a kristályos (I) forma és (II) forma előre meghatározott arányát tartalmazzák.

A tablettákat vagy pirulákat bevonhatjuk vagy másként feldolgozhatjuk úgy, hogy olyan egységdózis formát kapjunk, amely késleltetett és/vagy nyújtott hatással rendelkezik, így például késleltett felszabadulású és nyújtott felszabadulású egységdózisformákat. Egy tablettá vagy pirula például tartalmazhat egy belső dózis és egy külső dózis összetevőt, mely utóbbi egy réteg vagy bevonat formájában lehet az előbbi felett. A két összetevőt elválaszthatjuk egy enterikus réteggel, ami arra szolgál, hogy a szétesésnek ellenálljon a gyomorban és lehetővé tegye, hogy a belső összetevő érintetlenül a patkóbélbe jusson vagy hogy később szabaduljon fel.

A hatóanyagok felszabadulását szabályozó biológiailag lebontható polimerek közé tartozhat többek között a politejsav, a poli(epszilon-kaprolakton), a poli(hidroxi-vaajsav), a polioctoészterek, a poliacetálok, a polidihidro-piránok, a policianoakrilátok és hidrogélek térhálós vagy amfipatikus blokk kopolimerei.

A folyékony dózisformáknál a hatóanyagokat vagy fiziológiailag elfogadható sókat oldatba, szuszpenzióba vagy emulzióba visszük adott esetben a szokásosan alkalmazott anyagokkal, mint például szolubilizálószeresek, emulgeálószeresek vagy más segédanyagok. Az aktív vegyületek és a megfelelő fiziológiailag elfogadható sóik oldószerei közé tartozik a víz, a fiziológiás sóoldatok vagy alkoholok, például etanol, propándiol vagy glicerin. Ezenkívül használhatunk cukoroldatokat, mint például glükóz vagy mannit oldatokat. Az említett különféle oldószerek elegyét is használhatjuk a találmány szerint.

A transzdermális dózisformákat is a találmány körébe tartozónak értjük. A transzdermális formák lehetnek diffúzió által vezérelt transzdermális rendszerek (transzdermális tapaszok), amelyek vagy egy folyékony rezervoárt vagy egy hatóanyag-az-adhezív-mátrixban típusú rendszert alkalmaznak. Más transzdermális dózisformák közé

tartoznak többek között a topikális gélek, lotionok, kenőcsök, transzmukozális rendszerek és eszközök, és az iontoforetikus (elektromos diffúziós) bejuttatórendszerek. A transzdermális dózisformákat használhatjuk a találmány szerinti hatóanyagok időzített felszabadításához és nyújtott felszabadításához.

A parenterális beadásra és különösen az injekció útján történő beadásra szánt találmány szerinti gyógyászati készítmények és egységdózisformák jellemzően tartalmaznak gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot a fentiekben ismertetettek szerint. Egy előnyös folyékony hordozóanyag a növényi olaj. Az injekciót beadhatjuk például intravénás, intratekális, intramuszkuláris, intraruminális, intratracheális vagy szubkután úton.

A hatóanyagot beadhatjuk liposzóma bejuttató rendszerek formájában is, mint például kis unilamelláris vezikulumok, nagy unilamelláris vezikulumok és multilamelláris vezikulumok. Liposzómákat készíthetünk különféle foszfolipidekből, így például koleszterinből, sztearil-aminből vagy foszfatidil-kolinokból.

A találmány szerinti kristályos formákat kapcsolhatjuk oldható polimerekhez is, amelyek célba irányítható hatóanyag-hordozóként működnek. Az ilyen polimerek közé tartozhat többek között a poli(vinil-pirrolidon), a pirán kopolimer, a poli(hidroxi-propil-metakrilamid-fenol), a poli(hidroxi-ietil-aszpartamid-fenol) és a poli-etilénoxidopolilizin, amely palmitoil maradékokkal szubsztituált.

A találmány szerinti gyógyászati készítményt vagy egységdózisformákat beadhatjuk különféle útvonalakon, így például intravénás, intratracheális, szubkután, orális, mukozális parenterális, bukkális, szublingvális, oftalmiás, pulmonáris, transzmukozális, transzdermális és intramuszkuláris beadással. Az egységdózis formákat beadhatjuk intranazális formában is alkalmas intranazális hordozóanyagok topikális alkalmazásán keresztül, vagy transzdermális úton a szakember számára ismert, bőrre való transzdermális tapaszok alkalmazásával. Előnyös az orális beadás.

A találmány szerinti gyógyászati készítményt vagy egységdózisformát beadhatjuk magas vérnyomás elleni kezelésre szoruló állatnak vagy előnyösen embernek. A találmány szerinti gyógyászati készítményt vagy egységdózisformát beadhatjuk rutinvizsgálattal megállapított dózisban és beadási rend szerint a fenti útmutatások értelmében

ahhoz, hogy optimális vérnyomáscsökkentő aktivitást és csökkent vérnyomást érjünk el, miközben minimalizáljuk a toxicitást vagy a mellékhatásokat az adott betegnél. A terápiás rend ilyen finom beállítása rutinfeladat az itt megadott útmutatás fényében.

A találmány szerinti polimorfokat vagy azok keverékeit tartalmazó készítmény dózisa számos tényezőtől függ, így például a kezelendő beteg állapottól, a kezelendő beteg állapotától, testtömegétől, nemétől és életkorától, valamint a beadás módjától. Orális beadásnál a gyógyászati készítményeket rendelkezésre bocsáthatjuk megosztott vagy osztatlan szilárd egységdózisformákban.

Egy gyógyászati készítmény tartalmaz (1) lerkanidipin-hidrokloridot, ahol a lerkanidipin-hidrokloridot izolált lerkanidipin-hidroklorid kristályos (I) forma, izolált lerkanidipin-hidroklorid kristályos (II) forma vagy ezek előre meghatározott polimorf összetétellel rendelkező kombináció közül választjuk; és (2) legalább egy összetevőt az alábbiak közül: gyógyászatiilag elfogadható hordozó- vagy töltőanyag, aromaanyag, édesítőszer, tartósítószer, festék, kötőanyag, szuszpendálószer, diszpergálószer, színezék, szétasést elősegítő szer, vehikulum, síkosítószer, képlékenyítőszert és táplálkozásra alkalmas olaj. Egy előnyös megvalósítási módban a gyógyászati készítmény vagy dózisforma 0,1 és 400 mg közötti mennyiségű lerkanidipin-hidrokloridot tartalmaz. A készítmény vagy dózisforma előnyösen 1 és 200 mg közötti mennyiségű lerkanidipin-hidrokloridot tartalmaz. Még előnyösebben a készítmény vagy dózisforma 5 és 40 mg közötti mennyiségű lerkanidipin-hidrokloridot tartalmaz.

A gyógyászati készítményt vagy az egységdózisformát beadhatjuk egyetlen napi dózisban vagy pedig a napi össz dózist beadhatjuk megosztott dózisokban. Ezenkívül kívánatos lehet más hatóanyagokkal való egyidejű vagy egymás utáni beadás is. A találmány szerinti kristályos formákat és ezek keverékeit kombinálhatjuk bármilyen ismert gyógyszeres kezeléssel, amely előnyösen magas vérnyomás kezelésére irányul. Számításba veszünk például olyan kétmodusú terápiákat, amelyek magukban foglalják továbbá egy diuretikum, egy β -receptor blokkoló, egy ACE inhibitor vagy egy angiotenzin II receptor antagonistá beadását (lásd például a 2001. október 23-án benyújtott 60/344601 számú amerikai egyesült államokbeli átmeneti szabadalmi bejelentést; és az MI 2001 A 002136 számú olasz szabadalmi bejelentésünket).

Kombinációs terápiához a vegyületeket kezdetben rendelkezésre bocsáthatjuk különálló dózisformákban, amíg egy optimális dóziskombinációt és beadási rendet el nem érünk. Így tehát a betegnél beállíthatjuk a megfelelő dózisokat az adott hipertenzív állapotának megfelelően. Miután az egyes vegyületek megfelelő dózisát meghatároztuk ahhoz, hogy a vérnyomás csökkenését érijük el kellemetlen mellékhatások nélkül, a beteget átállíthatjuk egy olyan önálló dózisformára, amely az egyes hatóanyagok megfelelő dózisait tartalmazhatja, vagy pedig folytathatjuk a kezelést a kettős dózisformával.

A találmány szerinti kombinációs terápiában a pontos dózist és a beadási rendet különféle tényezők figyelembevételével választjuk meg, ideértve a beteg típusát, faját, életkorát, testtömegét, nemét és egészségi állapotát; a kezelendő magas vérnyomás súlyosságát és kóroktanát; a beadás útját; a beteg vese- és májműködését; a beteg kórtörténetét; és a beteg kezelésre adott válaszát. A vegyületek hatást eredményező, de toxicitás nélküli koncentrációtartományán belüli koncentrációk elérésének optimális pontosságához szükség van a hatóanyag célhelyek számára való hozzáférhetőségének kinetikáján alapuló kezelési rendre. Ez tartalmaz olyan megfontolásokat, mint a hatóanyag abszorpciója, eloszlása, metabolizmusa, kiválasztódása, valamint a beteg válaszadása a dózis adagolására. A terápiás kezelés ilyen finom beállítása rutinfeladat az itt megadott irányelvek szerint.

Egy parenterális beadásra szánt gyógyászati készítmény legalább 0,1%, és előnyösen 0,5 és 30 tömeg% közötti mennyiségben tartalmaz egy találmány szerinti polimorfot vagy keveréket a készítmény össztömegére vonatkoztatva. Az egyedi elkülönített polimorfok előnyösek a parenterális beadáshoz.

A transzdermális dózisformák általában mintegy 0,01 és mintegy 100 tömeg% közötti mennyiségben tartalmazzák a hatóanyagot a dózis össztömegét 100%-nak véve.

A találmány egy előnyös megvalósítási módjában a készítményt naponta adjuk be a betegnek. Egy további megvalósítási módban a gyógyászati készítmény vagy dózisforma 0,1-400 mg lerkanidipin-hidroklorid. A készítmény vagy dózisforma előnyösen 1-200 mg lerkanidipin-hidrokloridot tartalmaz. A készítmény vagy dózisforma még előnyösebben 5-40 mg lerkanidipin-hidrokloridot tartalmaz.

Példák

Az alábbiakban példákat ismertetünk lerkanidipin-hidroklorid nyers (A) és (B) forma, valamint kristályos (I) és (II) forma előállítására a DSC elemzés, az oldhatóság, a stabilitás és a higroszkópicitási vizsgálatok eredményeivel együtt; az új kristályos formák biológiai hozzáférhetőségi vizsgálatait is közöljük.

1. példa

Kiinduló előállítás

25 g etil-acetátban hígított 36 g tionil-kloridot lassan hozzáadtuk 90 g 2,6-dimetil-5-metoxikarbonil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsav 115 g dimetilformamiddal és 396 g etil-acetáttal készült oldatához miközben a hőmérsékletet -1 és $+1^{\circ}\text{C}$ között tartottuk. Az így kapott elegyhez lassan hozzáadtuk 84 g 2,N-dimetil-N-(3,3-difenilpropil)-1-amino-2-propanol 72 g etil-acetáttal készült oldatát. Ezt az egészet keverés közben tartottuk ugyanazon a hőmérsékleten 3 óráig. Az elegyet ezután $20-25^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre melegítettük és 12 órán át kevertük. Ezután hozzáadtunk 340 ml vizet és az egészet 30 percig kevertük, majd a vizes fázist a szétválás után elvetettük. A szerves fázist ismét 340 ml vízzel mostuk.

2. példa

Nyers lerkanidipin-hidroklorid (A) forma

Az 1. példában kapott szerves fázist azeotrop desztillációnak vetettük alá vákuumban mintegy $3,3 \cdot 10^4$ Pa nyomáson úgy, hogy a hőmérséklet ne emelkedjen 60°C fölé. Miután mintegy 50 ml vizet eltávolítottunk, az oldatot a kezdeti térfogatának mintegy 1/3-ára töményítettük ugyanilyen hőmérsékleti és nyomási viszonyok között, majd friss etil-acetáttal a kezdeti térfogatra egészítettük ki, amíg a K.F. érték (Karl Fisher érték) mintegy 0,10-0,15% nem lett. A végül kapott szuszpenziót $0-5^{\circ}\text{C}$ -ra hűtöttük. A szilárd anyagot szűrtük, 350 g etil-acetátban szuszpendáltuk és $60-65^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten kevertük 1 órán át. Ezt az egészet $5-10^{\circ}\text{C}$ -ra hűtöttük, majd szűrtük. A szilárd anyagot kemencében 70°C hőmérsékleten szárítottuk. 133 g száraz nyers lerkanidipin-hidroklorid (A) formát kaptunk (a hozam 75%), DSC csúcs $150-152^{\circ}\text{C}$.

3. példa

Nyers lerkanidipin-hidroklorid (B) forma

Az 1. példa végén kapott szerves fázist visszafolyató hűtő alkalmazásával melegítettük (70-75°C) és az oldatban lévő vizet egy Dean-Stark berendezés (Spaziani Rolando, Nettuno, Róma, Olaszország) alkalmazásával eltávolítottuk addig, amíg mintegy 2%-os K.F. értéket nem kaptunk. Ezután az egészet atmoszférikus nyomáson desztilláltuk a kezdeti térfogat 3/4-ére. Az oldatot a kezdeti térfogatára egészítettük ki friss etil-acetát hozzáadásával. A K.F. érték ennek a műveletnek a végén 0,9-1,1% volt. A végül kapott oldatot 0-5°C hőmérsékletre hűtöttük. Lassan szilárd anyag csapódott ki, amelyet szűrtünk. Az így kapott szilárd anyagot 350 g etil-acetátban szuszpendáltuk és 60-65°C hőmérséklet kevertük 1 órán át. Ezt az egészet 5-10°C hőmérsékletre hűtöttük, majd szűrtük és kemencében 70°C-on szárítottuk, így 133 g nyers lerkanidipin-hidroklorid (B) formát kaptunk, DSC csúcs 131-135°C; 75% hozam.

3A példa

Nyers lerkanidipin-hidroklorid (B) forma

Az 1. példa végén kapott szerves fázist visszafolyató hűtő alkalmazásával melegítettük (70-75°C) és az oldatban lévő vizet egy Dean-Stark berendezés alkalmazásával eltávolítottuk addig, amíg mintegy 2%-os K.F. értéket nem kaptunk. Ezután az egészet atmoszférikus nyomáson desztilláltuk a kezdeti térfogat 3/4-ére. Az oldatot a kezdeti térfogatára egészítettük ki friss etil-acetát hozzáadásával. A K.F. érték ennek a műveletnek a végén 0,9-1,1% volt. A végül kapott oldatot 20°C hőmérsékletre hűtöttük, beoltottuk 0,1% nyers lerkanidipin-hidroklorid (B) formával és 0-5°C hőmérsékletre hűtöttük. Lassan szilárd anyag csapódott ki, amelyet szűrtünk. Az így kapott szilárd anyagot 350 g etil-acetátban szuszpendáltuk és 60-65°C hőmérséklet kevertük 1 órán át. Ezt az egészet 5-10°C hőmérsékletre hűtöttük, majd szűrtük és kemencében 70°C-on 24 órán át szárítottuk, így 133 g nyers lerkanidipin-hidroklorid (B) formát kaptunk, DSC csúcs 131-135°C; 75% hozam.

6. példa

Lerkanidipin-hidroklorid kristályos (II) forma előállítása

100 g nyers lerkanidipin-hidroklorid (C) formát, majd 200 ml acetónitrilt mértünk be egy reaktorba. Az elegyet erőteljes visszafolytatás alatt keverés közben melegítettük, így teljes oldódást értünk el. Az elegyet 20-30°C hőmérsékletre hűtöttük mérsékelt keverés közben, és ezen a hőmérsékleten tartottuk 24 órán át. A csapadékot szűrtük és kemencében 70°C hőmérsékleten 24 órán át szárítottuk. 95 g száraz terméket kaptunk, ami megfelel 95% hozamnak; a lerkanidipin-hidroklorid (II) forma tisztasága HPLC alkalmazásával meghatározva 99,5%-nál nagyobb. Hasonló eredményeket kaptunk, ha a kiindulási anyagként lerkanidipin-hidroklorid (A) formát vagy (B) formát használtunk.

7. példa

Lerkanidipin-hidroklorid kristályos (II) forma előállítása

Különálló reprezentatív kísérletekben 100 g nyers lerkanidipin-hidroklorid (A), (B) illetve (C) formát 200 ml 95%-os etanolban bemértünk egy reaktorba és a kapott elegyet keverés és erőteljes visszafolytatás közben melegítettük, majd 25°C hőmérsékletre hűtöttük még mindig keverés közben. Az oldatot ezen a hőmérsékleten tartottuk 24 órán át keverés közben. A kapott csapadékot ezután szűrtük és kemencében 70°C hőmérsékleten 24 órán át szárítottuk. 90 g (II) formát kaptunk, a tisztaság HPLC alkalmazásával meghatározva nagyobb, mint 99,5%.

7A példa

Lerkanidipin-hidroklorid kristályos (II) forma előállítása

25 g lerkanidipin-hidroklorid nyers vegyületet vagy (C) formát feloldottunk 60°C hőmérsékleten 100 ml etanol:víz 8:2 arányú elegyben. Ezt az egészet gravitációsan szűrtük a lehetséges oldhatatlan rész eltávolítása céljából, és 100 ml vízzel hígítottuk. A kapott oldatot 25°C hőmérsékleten kevertük önmagában, vagy pedig hozzáadtunk 0,1 g lerkanidipin-hidroklorid (II) formát, vagy pedig 6 másodpercig 20 kHz és 100 Watt alkalmazásával ultrahangos kezelésnek vettük alá, mindig 25°C hőmérsékleten. Akármelyik módon jártunk el, 48 óra keverés elteltével a képződött csapadékot kigyűjtöttük és kemencében 70°C hőmérsékleten 24 órán át szárítottuk, így 80-85% ho-

zammal a (II) formát kaptuk. Hasonló eredményeket kaptunk nyers (A) és (B) forma vagy lerkanidipin-hidroklorid kristályos (I) forma alkalmazásával kiindulási anyagként.

Egy alternatívaként a kezdeti tiszta oldatot 100 ml etanollal hígítottuk és 0,1 g lerkanidipin-hidroklorid (II) formával oltottuk be. 25°C hőmérsékleten 48 óra keverés után a sztöchiometria figyelembevételével 80% hozammal lerkanidipin-hidroklorid (II) formát kaptunk.

8. példa

Lerkanidipin-hidroklorid kristályos (II) forma előállítása víz-es metanolban

Egymástól független reprezentatív példákban 40 g lerkanidipin-hidroklorid nyers (C) formát vagy kristályos (I) formát feloldottunk 100 ml metanolban 30°C hőmérsékleten. Ezt az egészet gravitációsan szűrtük a lehetséges oldhatatlan rész eltávolítása céljából és 25 ml vizet adtunk hozzá. A kapott oldatot 25°C hőmérsékleten kevertük vagy önmagában, vagy pedig 0,1 g lerkanidipin-hidroklorid (II) formával elkeverve, vagy pedig 6 másodpercig ultrahangos kezelésnek vetettük alá 20 kHz és 100 Watt alkalmazásával, mindig 25°C hőmérsékleten. Bármelyik módszert választottuk, 48 óra keverés elteltével a képződött csapadékot kigyűjtöttük és szárítottuk, így a sztöchiometria figyelembevételével 80-85% hozammal lerkanidipin-hidroklorid (II) formát kaptunk. Hasonló eredményeket kaptunk nyers (A) és (B) forma alkalmazásával.

9. példa

Lerkanidipin-hidroklorid kristályos (II) forma előállítása víz-es 1-propanolban

60 g lerkanidipin-hidroklorid nyers (C) formát feloldottunk 60°C hőmérsékleten 100 ml 1-propanol:víz 8:2 arányú elegyben. Gravitációsan szűrtük a lehetséges oldhatatlan rész eltávolítása céljából, majd az oldatot két óra alatt 25°C-ra hűtöttük és 120 órán át ezen a hőmérsékleten kevertük 20 kHz és 100 Watt alkalmazásával végzett 6 másodperces ultrahangos kezeléssel vagy anélkül. A képződött csapadékot kigyűjtöttük, így a sztöchiometria figyelembevételével 90% hozammal lerkanidipin-hidroklorid (II) formát kaptunk egy szárítási lépés után. Hasonló eredményeket kaptunk nyers (A) vagy (B) forma

vagy lerkanidipin-hidroklorid kristályos (I) forma alkalmazásával kiindulási anyagként.

10. példa

Lerkanidipin-hidroklorid kristályos (II) forma előállítása víz-es 2-propanolban

30 g lerkanidipin-hidroklorid nyers (C) formát feloldottunk 60°C hőmérsékleten 100 ml 2-propanol:víz 8:2 arányú elegyben. Gravitáción szűrtük a lehetséges oldhatatlan rész eltávolítása céljából, majd az oldatot két óra alatt 25°C-ra hűtöttük és 72 órán át ezen a hőmérsékleten kevertük 20 kHz és 100 Watt alkalmazásával végzett 6 másodperces ultrahangos kezeléssel vagy anélkül. A képződött csapadékot kigyűjtöttük, így a sztöchiometria figyelembevételével 85% hozammal lerkanidipin-hidroklorid (II) formát kaptunk egy szárítási lépés után. Ugyanezt az eredményt kaptuk 168 órán át 10°C hőmérsékleten végzett keveréssel is. Hasonló eredményeket kaptunk nyers (A) vagy (B) forma vagy lerkanidipin-hidroklorid kristályos (I) forma alkalmazásával kiindulási anyagként.

11. példa

Lerkanidipin-hidroklorid kristályos (II) forma előállítása víz-es N-metilpirrolidonban

50 g lerkanidipin-hidroklorid nyers (C) forma 30 ml N-metilpirrolidon:víz 1:1 arányú elegyével készült szuszpenzióját 20-25°C hőmérsékleten 12 napon át kevertük. A képződött szilárd anyagot szűrővel kigyűjtöttük és szárítottuk, így 40 g lerkanidipin-hidroklorid (II) formát kaptunk. Hasonló eredményeket értünk el nyers (A) vagy (B) forma vagy lerkanidipin-hidroklorid kristályos (I) forma alkalmazásával kiindulási anyagként.

12. példa

Lerkanidipin-hidroklorid kristályos (I) és (II) forma DSC elemzése

A DSC elemzés azokat a változásokat méri, amelyek egy adott mintában melegítéskor bekövetkeznek, ahol a változások átmeneti fázisokat azonosítanak. Egy átmeneti fázisban lejátszódó entalpiaváltozást a görbe alatti terület alapján számoljuk. A legáltalánosabb átmeneti fázisok az olvadás és a szublimáció. Azt a hőmérsékletet, amelynél az átmenet megkezdődik ($T_{\text{kezdődik}}$) azzal a ponttal adjuk meg, amelynél a görbe elkezd eltérni az alapvonalától (inflexiós pont).

Az (I) forma DSC-je: 3,8 mg (I) formát helyeztünk be a Perkin-elmer DSC7 típusú berendezés arany mintatartójába. A melegítés sebessége a vizsgálat során 10°C/perc volt.

A (II) forma DSC-je: 4,6 mg (II) formát helyeztünk be a Perkin-elmer DSC7 típusú berendezés arany mintatartójába. A melegítés sebessége a vizsgálat során 10°C/perc volt.

Az adatokat az 1. és 2. ábrán mutatjuk be, és az ábrák jellemző pontjait röviden összefoglaljuk az alábbi 1. táblázatban.

1. táblázat

Vegyület	Olvadási T (T_{olvad}) [°C]	T_{max} [°C]
(I) forma	198,7	179,8
(II) forma	209,3	169,0

Közvetlenül az (I) vagy a (II) forma megolvadása után egy exotherm esemény figyelhető meg a só bomlása miatt.

13. példa

Termogravimetria

Egy IR elemzéssel társított gravimetriás elemzést végeztünk mind a kristályos (I) és (II) formán, valamint nyers lerkanidipin-hidroklorid (A) formán és nyers lerkanidipin-hidroklorid (B) formán egy FTIR Bruker Vector 22 spektrométerhez kapcsolt Netsch Thermomicrobalance 209 típusú berendezés alkalmazásával.

A vizsgálatokat a következő körülmények szerint hajtottuk végre: 2-5 mg mintát melegítettünk egy acél tégelyben nitrogénatmoszférában, 10°C/perc hűtési sebességgel. A kristályos (I) és (II) formával kapott eredményeket a 3. ábrán mutatjuk be, amelyből arra következtethetünk, hogy egyik kristályos formánál sem következik be tömegvesztés az olvadáspontjukig (azaz mintegy 190-200°C hőmérsékletig).

A bomlás során – ami a fentiekben jelzett módon az olvadás után történik meg – CO₂ veszteség figyelhető meg.

A nyers lerkanidipin-hidroklorid (A) formánál kapott eredményeket a 19. ábrán mutatjuk be, ahol 3,4%-os tömegvesztéséget figyelhetünk meg a 25-153°C hőmérséklettartományban. Az illékony vegyületet a megfelelő IR spektruma alapján etil-acetátként azonosítottuk. A bomlás során (T > mint 170°C) kis mennyiségű etil-acetátot figyelünk meg a gázfázisban.

A nyers lerkanidipin-hidroklorid (B) formánál kapott eredményeket a 20. ábrán mutatjuk be, ahol 0,5%-os tömegvesztést figyelhetünk meg a 25-153°C hőmérséklettartományban. Az illékony vegyületet a megfelelő IR spektruma alapján etil-acetátként (0,04%) és vízként (0,01%) azonosítottuk. A bomlás során ($T >$ mint 170°C) kis mennyiségű etil-acetátot figyeltünk meg a gázfázisban.

14. példa

A kristályos (I) és (II) forma higroszkopicitása

Mind a kristályos (I) forma, mind a (II) forma higroszkopicitását DVS elemzéssel mértük vízabszorpciós analizátor (SURFACE MEASUREMENT SYSTEM, Marion, Buckinghamshire, Egyesült Királyság) alkalmazásával az alábbi körülmények között:

10-15 mg (I), illetve (II) formát helyeztünk egy kvarc mintatartóba, amit a mikromérlegre helyeztünk, és a mintát nedvességi ciklusoknak tettük ki 0 és 95% között 50% relatív nedvességtartalomról kiindulva [25°C, relatív nedvességtartalom (RH): 50-95-0-95-0-50% RH/óra: 5% melett].

A vizsgálatok eredményeit a 13. és 14. ábrán mutatjuk be.

14-1 A kristályos (I) formára kapott eredmények

A kristályos (I) forma nedvességnek való kitétele a DVS analizátorban +0,15% tömegváltozást eredményez 95% RH-nál és -0,3%-ot 0% RH-nál, és szinte nincs hiszterézis a tömegnövekedés és veszteség során. Ezek a kismértékű változások valószínűleg a felületen reverzibilisen abszorbeált víznek tudhatók be.

14-2 A kristályos (II) formára kapott eredmények

A (II) forma nedvességnek való kitétele a DVS-ben elhanyagolható tömegváltozásokat (kisebb mint 0,05%) eredményez az egész vizsgált RH tartományban.

15. példa

Kristályos (I) és (II) forma oldhatósága

15.1 Oldhatóság vízben és etanolban szobahőmérsékleten

Mind a kristályos (I) forma mind a (II) forma oldhatóságát 23°C hőmérsékleten UV-látható spektroszkópia alkalmazásával kétszer desztillált vízben (a rendszer által spontán elért pH-értéken) és abszolút etanolban határoztuk meg. A moláris abszorptivitást előzőleg meghatároztuk acetonitrilben. Ugyanezt a moláris abszorptivitást vettük figyelembe a vízben és az etanolban történő meghatáro-

záshoz. A vízben való oldhatóság biztosan függ a pH-tól. A szuszpenzió szűrésével kapott visszamaradó szilárd anyagot azonnal meg-
elemesztük Raman spektroszkópia alkalmazásával. Az eredményeket az
alábbi 2. és 3. táblázatban mutatjuk be.

2. táblázat

Oldhatóság vízben (mintegy 40 mg/ml kezdeti feltételként)

Kiindulási anyag	Idő [perc]	Oldhatóság [mg/ml]	Visszamaradó anyag
(I) forma	5/25/45/990	0,4/0,5/0,5/0,5	(I) forma
(II) forma	5/25/45/990	0,2/0,2/0,3/0,3	(II) forma

3. táblázat

Oldhatóság etanolban (mintegy 100 mg/ml kezdeti feltételként)

Kiindulási anyag	Idő [perc]	Oldhatóság [mg/ml]	Visszamaradó anyag
(I) forma	15/45/120	28/27/27	(I) forma
(II) forma	15/45/120	11/12/12	(II) forma

A (II) forma mindkét oldószerben kevésbé oldódik, mint az (I) forma.

15.2 Oldhatóság víz és etanol elegyeiben 25°C és 40°C hőmérsékleten a víz növekvő koncentrációja mellett

A 4. és 5. ábrán az (I) forma és a (II) forma víz és etanol elegyében 25°C-on és 40°C hőmérsékleten mért oldhatóságát mutatja be. A maximális oldhatóságot mindkét formánál mindkét hőmérsékleten akkor érjük el, amikor a víz koncentrációja 20%. A kristályos (I) forma oldhatósága ebben az esetben is nagyobb, mint a kristályos (II) formáé.

16. példa

Szilárd fázisú ¹³C-NMR vizsgálatok

A nagyfelbontású ¹³C-NMR szilárd fázisú spektrumokat egy 7 mm-es Rotor kiegészítővel felszerelt Bruker, ASX300 berendezésen vettük fel több kombinált technika alkalmazásával.

Mágikus szög alatti forgás (MAS)

Mintegy 300 mg mintát mértünk be a rotorba, amely 4,3 kHz frekvenciával forgott egy, a mágneses térhez képest a mágikus szögbe (54° 70') irányított tengely körül, hogy kiküszöböljük a dipoláris

szélesedést, amit a CSA (kémiai eltolódási anizotrópia) okoz. A kísérleteket szobahőmérsékleten hajtottuk végre.

Dipoláris csatolás

Mivel a szerves szilárd anyagok ¹³C-spektrumában a sávkiszélelés nagyrésze a protonokkal való kapcsolat miatt jön létre, ezt egy heteronukleáris szétcsatolással (a szétcsatolási energiaszint majdnem 1 kilowatt volt) megszüntettük.

Keresztpolarizáció (CP)

A keresztpolarizáció lehetővé tette a nagyobb proton mágneseződésből a dipoláris csatolás miatt a szén mágneseződését, így a jelintenzitás növelését.

Oldalsávok teljes kiszűrése (TOSS)

A TOSS-t a minta forgásával szinkronizált spin-echok alkalmazásával hajtottuk végre, ami a forgási oldalsávok fázisváltozását okozza és így ezek kioltódnak ha a spektrumokat összeadjuk.

A kristályos (I) forma és (II) forma különböző ¹³C-NMR spektrumot mutat szilárd fázisban. A jeleket (kémiai eltolódás) és a megfelelő szénatomok hozzárendelését [a számozást lásd a lerkanidipin-hidroklorid (I) képletraján] az alábbi 4. és 5. táblázatban mutatjuk be.

4. táblázat

Lerkanidipin-hidroklorid kristályos (I) forma

Kémiai eltolódás (ppm)	Szénatomok hozzárendelése
168,7; 167,7	9; 11 vagy 11; 9
150,1 - 120,4	2; 6 és 20 - 37
104,3; 100,9	3;5 vagy 5;3
79,7	12
63,0; 60,1 (gyenge)	15;17 vagy 17;15
48,6	10
47,7	16
45,4	19
41,1	4
31,6	18
27,7; 26,4	13; 14 vagy 14; 13
19,6; 18,0	7; 8 vagy 8; 7

5. táblázat

Lerkanidipin-hidroklorid kristályos (II) forma

Kémiai eltolódás (ppm)	Szénatomok hozzárendelése
168,1; 166,6	9; 11 vagy 11; 9
151,9 - 121,9	2; 6 és 20 - 37
104,0; 102,8	3; 5 vagy 5; 3
79,0	12
86,0; 58,0 (gyenge)	15; 17 vagy 17;15
49,7	10
48,8	16
44,3	19
40,5	4
29,8	18
27,6; 23,5	13; 14 vagy 14; 13
19,6; 18,3	7; 8 vagy 8; 7

17. példa

IR vizsgálatok

Az IR (infravörös) spektrumokat KBr porban vettük fel diffúz reflektancia technikával egy Perkin Elmer Spectrum-one típusú berendezés alkalmazásával. Az IR spektrumok, amelyek hullámhosszait és a megfelelő hozzárendeléseit az alábbi 6. és 7. táblázatban mutatjuk be, egyértelműen különböznek az új (I) és (II) formánál.

6. táblázat

Lerkanidipin-hidroklorid (I) forma IR spektruma KBr porban

Hullámszám (cm ⁻¹)	Hozzárendelés
3186	NH vegyértékrezgés
3100-2800	alkil és fenil vegyértékrezgés
2565	N'H vegyértékrezgés
1673	C=O vegyértékrezgés
1525; 1348	NO ₂ csoport aszimmetrikus és szimmetrikus vegyértékrezgése
1405; 1386	Geminális metilcsoportok deformációs rezgése
785-685	aromás gyűrűkön lévő 5-ös és 3-as szomszédos hidrogénatomok sikra merőleges deformációs rezgése

7. táblázat

Lerkanidipin-hidroklorid (II) forma IR spektruma KBr porban

Hullámszám (cm ⁻¹)	Hozzárendelés
3183	NH vegyértékrezgés
3100-2800	alkil és fenil vegyértékrezgés
2684	N/H vegyértékrezgés
1705; 1675	C=O vegyértékrezgés
1526; 1350	NO ₂ csoport aszimmetrikus és szimmetrikus vegyértékrezgése
1402; 1380	Geminális metilcsoportok deformációs rezgése
800-680	aromás gyűrűkön lévő 5-ös és 3-as szomszédos hidrogénatomok sikra merőleges deformációs rezgése

18. példa

Raman spektrumok

Egy Bruker FT-Raman RFS100 spektrofotométert használtunk az alábbi jellemző körülmények között: mintegy 10 mg minta (bármiféle előzetes kezelés nélkül), 64 scan 2 cm⁻¹ felbontás, 100 mW lézereenergia és Ge-detektor.

Az alábbi 8. és 9. táblázatban bemutatjuk az (I) forma, illetve a (II) forma Raman-spektrumának jellemző csúcsait.

8. táblázat

Kristályos (I) forma Raman spektruma

Hullámszám (cm ⁻¹)	Csúcsintenzitás *
3054	M
3040	M
2981	M
2941	M
1675	S
1646	M
1583	M
1489	M
1349	Vs

Hullámszám (cm ⁻¹)	Csúcsintenzitás *
1236	M
1005	S
821	M
174	M
98	S
73	Vs

* M = közepes; S = erős, Vs = nagyon erős

9. táblázat

Kristályos (II) forma Raman spektruma

Hullámszám (cm ⁻¹)	Csúcsintenzitás *
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 = közepes; S = erős, Vs = nagyon erős

19. példa

A kristályos (I) és (II) forma biológiai hozzáférhetősége

19A példa: kutya

Egy vizsgálatot hajtottunk végre 6 Beagle kutyán, hogy értékeljük a kristályos (I) és (II) forma biológiai hozzáférhetőségét.

A termékeket mikronizált formákban, a hatóanyaggal, vagyis az (I) és (II) formával feltöltött kemény zselatin kapszulák formájában adtuk be szájon át 3 mg/kg dózisban, egyszer beadva a kísérlet napjának reggelén.

Adott időpontokban vérmintákat gyűjtöttünk és a lerkanidipin plazmabeli koncentrációját meghatároztuk egy HPLC-MS/MS szelektív analitikai módszerrel az alábbiak szerint.

A lerkanidipint a kutya plazmájából folyadék/folyadék extrakcióval, n-hexán és etil-éter elegyének alkalmazásával extraháltuk. A szerves fázis száraz maradékát metanol és víz elegyével felvettük és folyadékfázisú kromatográfiás elválasztást (LC) hajtottunk végre; a lerkanidipin két enantiomerét egy CHIROBIOTIC V oszlopon (Vanco-mycin) [részecskeméret: 5 µm, oszlop méret: 150 x 4,6 mm (ASTECC, NJ, USA)] elválasztottuk és tömegspektrométerrel (MS/MS) detektáltuk elektropray technika alkalmazásával.

Az analitikai módszert 0,1 és 20 ng/ml plazmakoncentráció tartományban validáltuk mindkét enantiomerre. A módszer specifikusnak bizonyult 15%-os pontossággal. A lerkanidipin átlagos koncentrációja a tablettában a két enantiomer összegének felel meg.

A lerkanidipin átlagos koncentrációinak megfelelő profilokat mindkét formára a 10. ábrán mutatjuk be. Az alábbi 10. és 11. táblázatban egy-egy értéket adunk meg az AUC, a T_{max} , a C_{max} és a plazmakoncentrációk vonatkozásában.

10. táblázat

AUC_{0-t} középértékek (n=5), C_{max} és T_{max} a lerkanidipin-hidroklorid (S+R) kristályos (I) forma, illetve kristályos (II) forma esetén kutyákban, 3 mg/kg dózisban szájon át történő beadás után

(I) forma

Paraméter	kutya 1	kutya 2*	kutya 3	kutya 4	kutya 5	kutya 6	Közép- érték	SD
AUC _{0-t} ng·h/ml	15,41	263,83	27,544	46,57	70,39	28,72	37,73	19,12
T _{max} (h)	2,00	4,00	6,00	3,00	3,00	6,00	4,00	1,67
C _{max} (ng/ml)	8,29	128,87	11,62	27,17	22,58	17,83	17,50	6,91

(II) forma

Paraméter	kutya 1	kutya 2*	kutya 3	kutya 4	kutya 5	kutya 6	Közép- érték	SD
AUC _{0-t} (ng·h/ml)	54,59	119,77	75,62	173,8 2	142,3 4	61,91	104,68	43,99
T _{max} (h)	3,00	1,50	1,50	4,00	2,00	6,00	3,00	1,61
C _{max} (ng/ml)	18,46	52,19	19,78	52,64	55,38	18,56	36,17	17,27

* nem vettük figyelembe a középérték kiszámításánál

11. táblázat

A lerkanidipin-hidroklorid (S+R) kristályos (I) forma, illetve kristályos (II) forma plazmabeli átlagos koncentrációja kutyákban, 3 mg/kg dózisban szájon át történő beadás után

(I) forma

Idő (óra)	kutya 1	kutya 2*	kutya 3	kutya 4	kutya 5	kutya 6	Közép- érték	SD
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	1,63	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

(II) forma

Idő (óra)	kutya 1	kutya 2*	kutya 3	kutya 4	kutya 5	kutya 6	Közép- érték	SD
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	5,06	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
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	10,89	6,82

* nem vettük figyelembe a középérték kiszámításánál

A (II) formát tartalmazó készítmény biológiailag jobban hozzáférhető, mint a kristályos (I) formát tartalmazó készítmény a 6 állatból 5-ben.

Az összehasonlítás leegyszerűsítéséhez a 2. számú kutyát kizártuk az értékelésből, mivel az (I) forma beadása után a 2. kutya plazmabeli AUC értéke 264 ng·h/ml, a többi 5 kutya 38 ± 19 (SD) középértékéhez képest. Egyébként az (I) forma beadása után az AUC érték hasonló a többi állathoz, nevezetesen 120 a 105 ± 44 ng·h/ml-rel szemben.

A lerkanidipin-hidroklorid (II) forma biológiai hozzáférhetősége a (II) forma beadása után kapott lerkanidipin (R+S) AUC értékének növekedéseként kifejezve mintegy háromszorosa az (I) formáénak. A plazmabeli koncentrációk átlagos profilját mindkét kristályos formánál a 10. ábrán mutatjuk be.

Ezeknek az eredményeknek az elemzése azt mutatja, hogy a kristályos (II) forma beadása után abszorbeálódott lerkanidipin (S+R) mennyisége háromszor nagyobb, mint az (I) forma beadása után, míg az abszorpció sebessége, T_{max} -ként kifejezve, lényegében véve változatlan.

A plazmabeli koncentrációk 6 órával a beadás után (utolsó mintavételi időpont) hasonlóak, a koncentráció az (I) forma beadása után $8,5 \pm 6,5$ ng/ml és a (II) forma beadása után $10,9 \pm 6,8$ ng/ml.

19B példa: ember

Egy vizsgálatot hajtottunk végre 16 egészséges önkéntesen, hogy meghatározzuk a lerkanidipin-hidroklorid (I) forma és (II) forma relatív biológiai hozzáférhetőségét. Az (I) formát 10 mg lerkanidipin-hidrokloridnak megfelelő Zanedip[®] tabletta képviselte (referencia - R). A (II) formát 10 mg-os tablettaként adtuk be, amelyet pontosan úgy állítottunk elő és ugyanazzal az összetétellel, mint a Zanedip[®] 10 mg-os tablettát, ugyanolyan részecskeméretű mikronizált (II) formából kiindulva, mint amilyen az (I) forma volt (vizsgálandó - T). 15 időpontban vettünk mintát 0-24 órával a beadás után, és a lerkanidipin plazmabeli koncentrációit egy HPLC-MS/MS sztereoszelettkiv analitikai módszerrel határoztuk meg. A kapott farmakokinetikai paramétereket az alábbi táblázatban adjuk meg.

	(I) forma geom. legki- sebb négy- zetes közép	(II) forma geom. legki- sebb négy- zetes közép	Pont- becslés (T/R)	90% C.I.
AUC ₀₋₁ (ng·h/ml)	8,82	10,36	1,17	0,93-1,48
C _{max} (ng/ml)	3,18	3,22	1,01	0,73-1,42
t _{max} (óra)	1,50*	2,50*	0,75**	0,00-1,25
C _{max} /AUC	0,386 [^]	0,329 [^]	0,85	0,69-1,02

* középérték ** átlagos különbség [^] legkisebb négyzetes közép

A kapott eredmények azt jelzik, hogy a lerkanidipin-hidroklorid (II) forma nem bioekvivalens az (I) formával; a (II) formával nagyobb plazmabeli szinteket érünk el, mint a lerkanidipin-hidroklorid (I) formával, és hogy a lerkanidipin-hidroklorid (I) forma T_{max} értéke kisebb, mint a (II) formáé, ami az azonnali felszabadulású készítményekben történő alkalmazását vetíti előre.

20. példa

Röntgendiffrakciós vizsgálatok

Philips FW 1710 és Philips X pert FW 3040 típusú pordiffraktométert (réz K α sugárzás) használtunk az alábbi jellemző paraméterekkel: mintegy 5-70 mg minta (bármiféle előzetes kezelés nélkül) enyhe nyomás alkalmazásával sima felület elérése céljából. Környezeti levegőatmoszféra. 0,02° 2 θ lépésmagyság, 2 másodperc/lépés, 2-50 2 θ .

A kapott spektrumokat a 11. és 12. ábrán mutatjuk be és a megfelelő fő csúcsokat a 12. és 13. táblázatban ismertetjük. Az adatok egyértelműen különböznek az új izolált (I) és (II) formára.

12. táblázat

Lerkanidipin-hidroklorid (I) forma röntgendiffrakciós spektruma

D(Å)	Relatív intenzitás (I/I ₀)	2 θ szög
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

13. táblázat

Lerkanidipin-hidroklorid (II) forma röntgendiffrakciós spektruma

D(Å)	Relatív intenzitás(I/I ₀)	2θ szög
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

21. példa

Különféle lerkanidipin-hidroklorid kristályos (I) és (II) forma keverékek olvadáspontjának meghatározása

A lerkanidipin-hidroklorid kristályos (I) és (II) formát ismert arányban tartalmazó keverékek olvadáspontját manuálisan határoztuk meg. Méréskörülményekként egy 177°C-os kezdőpontot alkalmaztunk és a kapillárist az olvadáspont elérése előtt mintegy 5°C-kal helyeztük be a berendezésbe (Melting Point Apparatus model 535, Büchi Labor-technik AG, Flawil, Svájc). Az eredményeket a 14. táblázatban mutatjuk be.

14. táblázat

Lerkanidipin-hidriklorid (I) és (II) forma ismert arányát tartalmazó keverékek olvadáspontja. A mintákat az A sorozatban és a B sorozatban 1°C/perc, illetve 0,5°C/perc gradienssel melegítettük. Az eredményeket °C-ban adjuk meg.

Minta	Tiszta (I) forma	Lerkanidipin-hidroklorid kristályos (I) forma : (II) forma arány					Tiszta (II) forma
		9:1	7:3	1:1	3:7	1:9	
A sorozat	186,8	188,0	189,5	190,0	192,2	194,2	194,3
B sorozat	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

Az 5 767 136 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban azt közlik, hogy a kristályos lerkanidipin-hidroklorid olvadáspontja 186-188°C. A 14. táblázat szerint ez az olvadáspont az (I) forma és a (II) forma olyan keverékeire jellemző, amelyben az (I) forma és a (II) forma aránya 9:1 és 3:7 közötti. Bianchi és munkatársai [Drugs of the Future, 12, 1113-1115 (1987)] 186-188°C-os olvadáspontról számolnak be (nem DSC-vel mérve) egy lerkanidipin termékre, amelyet ők "kristályok"-ként jellemeznek. Tehát egy lerkandipin-hidroklorid készítmény olvadáspontja önmagában nem elegendő ahhoz, hogy az adott formát vagy formákat megkülönböztessük, és több különböző összetételű keverék ugyanazzal az olvadáspont-tartománnyal rendelkezhet.

22. példa

Lerkanidipin-hidroklorid mikronizálása

A mikronizálást egy sugármalmoz eljárással hajtjuk végre egy MICRONETTE M300 típusú berendezés alkalmazásával a NUOVA GUSEO (Villanova sull'Arda - PC - Olaszország). A paraméterek az alábbiak: injektálási nyomás 5 kg/cm²; mikronizálási nyomás 9 kg/cm² és ciklonnyomás 2,5 kg/cm². A mikronizálás kapacitása 16 kg/óra. A részecskeméretet lézerefényszórás alapján határozzuk meg egy GALAI CIS 1 lézerberendezés alkalmazásával (GALAI, Haifa, Izrael). A mikronizálást úgy hajtjuk végre, hogy D(50%) 2-8 µm és D(90%) <15 µm átlagos részecskeméretet érjünk el.

Szabadalmi igénypontok

1. Nyers lerkanidipin-hidroklorid szilárd (A) forma, melynek olvadáspontja 150-152°C (DSC csúcs) és 3-4 tömeg% etil-acetátot tartalmaz.

2. Nyers lerkanidipin-hidroklorid szilárd (B) forma, melynek olvadáspontja 131-135°C (DSC csúcs) és 0,3-0,7 tömeg% etil-acetátot tartalmaz.

3. Eljárás az 1. igénypont szerinti nyers lerkanidipin-hidroklorid forma előállítására, **azzal jellemezve**, hogy:

a) 2,6-dimetil-5-metoxikarbonil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsavat reagáltatunk egy tionil-klorid és oxalil-klorid közül választott kloriddal aprotikus dipoláris oldószerben

és aprotikus poláris oldószerben, így a megfelelő karbonil-kloridot kapjuk;

b) az a) lépésben kapott kloridot *in situ* 2,N-dimetil-N-(3,3-difenilpropil)-1-amino-2-propil-alkohollal reagáltatjuk, így nyers lerkanidipin-hidrokloridot kapunk; és

c) a b) lépésben kapott nyers lerkanidipin-hidrokloridot izoláljuk és kinyerjük a nyers lerkanidipin-hidroklorid (A) formát, ahol

a c) lépés lényegében véve az alábbi lépésekből áll:

i) a b) lépésben kapott nyers lerkanidipin-hidrokloridot vízzel mossuk;

ii) az i) lépésben kapott keverékből a vizet eltávolítjuk, így egy elegyet kapunk;

iii) a ii) lépésben kapott elegyet töményítjük és oldószert adunk hozzá olyan szuszpenziót előállítva, amelynek a térfogata közelítőleg megegyezik a ii) lépés szerinti elegy kezdeti térfogatával és víztartalma a Karl-Fisher módszer szerint 0,10 és 0,15% közötti;

iv) a iii) lépésben kapott szuszpenziót hűtjük, így szilárd anyagot kapunk;

v) a iv) lépésben kapott szilárd anyagot szűrjük;

vi) az v) lépésben kapott szilárd anyagot etil-acetátban újraszuszpendáljuk;

vii) a vi) lépésben kapott szuszpenziót hűtjük; és

viii) a vii) lépésben kapott csapadékot szűrjük és szárítjuk, így a nyers lerkanidipin-hidroklorid (A) formát kapjuk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a b) reakciólépést -5 és $+5^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

5. A 3. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az a) lépésben kloridként tionil-kloridot használunk.

6. A 3. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a c) ii) lépésben a vizet a c) i) lépésben kapott elegyből azeotropos desztillációval távolítjuk el vákuum alatt 200-300 mmHg tartományba eső nyomáson és 60°C -nál nem magasabb hőmérsékleten, így egy elegyet kapunk.



7. A 3. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a c) vi) újraszuszpendálási lépésben keverést végzünk 60-65°C hőmérsékleten mintegy 1 órán át.

8. A 3. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a c) viii) lépésben a szárítást kemencében, 70°C hőmérsékleten végezzük.

9. A 3. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az c) i) mosási lépést vízzel hajtjuk végre; a c) iii) lépésben az elegyet a kezdeti térfogatának az 1/3-ára töményítjük, és oldószert adunk hozzá, hogy olyan szuszpenziót kapjunk, amelynek a térfogata közelítőleg megegyezik az elegy kezdeti térfogatával, és amely szuszpenzió víztartalma a Karl-Fisher módszer szerint 0,1 és 0,15% közötti.

10. A 3. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a c) iv) lépésben a hűtést a 0-5°C tartományba eső hőmérsékletig végezzük.

11. A 3. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a vii) lépésben a hűtést az 5-10°C tartományba eső hőmérsékletig végezzük.

12. Eljárás a 2. igénypont szerinti nyers lerkanidipin-hidroklorid (B) forma előállítására, **azzal jellemezve**, hogy

a) 2,6-dimetil-5-metoxikarbonil-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3-karbonsavat reagáltatunk egy tionil-klorid és oxalil-klorid közül választott kloriddal aprotikus dipoláris oldószerben és aprotikus poláris oldószerben, így a megfelelő karbonil-kloridot kapjuk;

b) az a) lépésben kapott kloridot *in situ* 2,N-dimetil-N-(3,3-difenilpropil)-1-aminó-2-propil-alkohollal reagáltatjuk, így nyers lerkanidipin-hidrokloridot kapunk; és

c) a b) lépésben kapott nyers lerkanidipin-hidrokloridot izoláljuk és kinyerjük a nyers lerkanidipin-hidroklorid (B) formát, ahol a c) lépés az alábbi lépésekből áll:

i') a b) lépésben kapott nyers lerkanidipin-hidrokloridot vízzel mossuk;

ii') az i') lépésben kapott elegyből a vizet eltávolítjuk, így egy olyan elegyet kapunk, amelynek víztartalma mintegy 2% a Karl-Fisher módszer szerint meghatározva;

iii') a ii') lépésben kapott elegyet töményítjük és oldószerrel adunk hozzá, hogy olyan oldatot kapjunk, amelynek a térfogata közelítőleg megegyezik a ii') lépés szerinti reakcióelegy kezdeti térfogatával és viztartalma a Karl-Fisher módszer szerint meghatározva 0,9 és 1,1% közötti;

iv') a iii') lépésben kapott oldatot hűtjük, így szilárd anyagot kapunk;

v') a iv') lépésben kapott szilárd anyagot szűrjük;

vi') az v') lépésben kapott szilárd anyagot újra szuszpendáljuk egy oldószerben;

vii') a vi') lépésben kapott szuszpenziót hűtjük; és

viii') a kapott szilárd anyagot szűrjük és szárítjuk, így a nyers lerkanidipin-hidroklorid (B) formát kapjuk.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a b) reakciólépést -5 és $+5^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

14. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy kloridként tionil-kloridot használunk.

15. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a c) ii') lépésben az i') lépésben kapott elegyből a vizet azectropos visszafolyatással távolítjuk el az említett elegy előállítására céljából.

16. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a c) iii') lépésben az elegyet a kezdeti térfogatának $3/4$ -ed részére töményítjük.

17. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az oldószer a c) iii') és vi') lépésekben etil-acetát.

18. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a c) iv') lépésben az oldatot a $0-5^{\circ}\text{C}$ tartományba eső hőmérsékletre hűtjük.

19. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a c) vi') lépésben a szuszpenziót $60-65^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten mintegy 1 órán át keverjük.

20. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a c) vii') lépésben a szilárd anyagot 5 és 10°C közötti hőmérsékletre hűtjük.

21. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a viii') lépésben a szárítást kemencében mintegy 70°C hőmérsékleten végezzük.

22. A 3-21. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy aprotikus dipoláris oldószerként dimetil-formamidot és aprotikus poláris oldószerként etil-acetátot használunk.

23. Izolált lerkanidipin-hidroklorid kristályos (II) forma, amely $K\alpha$ hullámhosszon olyan röntgendiffrakciós képpel rendelkezik, amelynél a jelentős csúcsokhoz tartozó távolságok, I/I_0 arányok és 2θ szögek az alábbiak:

$D(K)$	Relatív intenzitás (I/I_0)	2θ szög
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

24. Eljárás a 23. igénypont szerinti lerkanidipin-hidroklorid kristályos (II) forma előállítására, **azzal jellemezve**, hogy

d'') a lerkanidipin-hidrokloridhoz acetonnitrilt adunk és az így kapott elegyet melegítjük oldat előállítására céljából;

e'') a d'') lépésben kapott oldatot hűtjük és keverjük, amíg a lerkanidipin-hidroklorid koncentrációja a kristályosítási oldószerben $\leq 2\%$ lesz; és

f'') az e'') lépésben kapott szilárd anyagot kinyerjük és szárítjuk, így a lerkanidipin-hidroklorid (II) formát kapjuk.

25. A 24. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a d'') lépésben az elegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával, keverés közben melegítjük.

26. A 24. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az e'') lépésben az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük.

27. A 24. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az e'') lépésben az oldatot szobahőmérsékleten keverjük 24 órán át.

28. A 24. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az f'') szárítási lépést kemencében hajtjuk végre.

29. A 24. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a nyers forma lerkanidipin-hidroklorid nyers (A) forma, lerkanidipin-hidroklorid nyers (B) forma vagy lerkanidipin-hidroklorid nyers (C) forma.

30. Eljárás a 23. igénypont szerinti lerkanidipin-hidroklorid kristályos (II) forma előállítására, **azzal jellemezve**, hogy:

d''') lerkanidipin-hidrokloridhoz 10 tömeg%-nál kevesebb vizet tartalmazó etanolt vagy izopropanolt adunk és ezt visszafolyatós hűtő alkalmazásával melegítjük, így egy oldatot kapunk;

e''') az oldatot 20 és 40 °C közötti hőmérsékleten hűtjük és keverjük, amíg a lerkanidipin-hidroklorid oldatbeli koncentrációja a kristályosítási oldószerben $\leq 2\%$ lesz; és

f''') az e''') lépésben kapott szilárd anyagot kinyerjük, így lerkanidipin-hidroklorid (II) formát kapunk.

31. Az 30. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a d''') lépésben etanolt használunk.

32. Az 30. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a d''') lépésben az oldószer víztartalma 5 és 10% közötti.

33. A 32. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az f''') lépésben a szilárd anyagot szűrjük és kemencében szárítjuk.

34. Eljárás a 23. igénypont szerinti lerkanidipin-hidroklorid kristályos (II) forma előállítására, **azzal jellemezve**, hogy:

d''') nyers lerkanidipin-hidrokloridot vagy lerkanidipin-hidroklorid kristályos (I) formát feloldunk protikus poláris oldószerben vagy aprotikus dipoláris oldószerben, amely legfeljebb 50 tömeg% vizet tartalmaz, így egy oldatot kapunk;

e''') a d''') lépésben kapott oldatot keverjük, amíg a lerkanidipin-hidroklorid oldatbeli koncentrációja a kristályosítási oldószerben $\leq 2\%$ lesz; és

f''') az e''') lépésben kapott szilárd anyagot kinyerjük, így lerkanidipin (II) formát kapunk.

35. A 34. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy továbbá ultrahanggal besugárzást végzünk és/vagy (II) forma oltókristályait adjuk hozzá az oldathoz az e'''' lépésben.

36. A 35. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy továbbá legfeljebb 60% vizet adunk a d'''' lépésben kapott oldathoz.

37. A 34. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy protikus poláris oldószerként alkohol típusú oldószert használunk.

38. A 34. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy alkohol típusú oldószerként metanolt, etanolt, n-propanolt vagy izopropanolt használunk.

39. A 34. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy aprotikus dipoláris oldószerként N-metilpírrolidont használunk.

40. A 34. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a d'''' lépésben a hőmérséklet 20 és 70°C közötti.

41. A 34. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az e'''' lépésben a keverést 20 és 25°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

42. A 34. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az f'''' lépésben a szárítást 70°C hőmérsékleten végezzük.

43. Magas vérnyomás elleni gyógyászati készítmény, amely tartalmaz (1) kristályos lerkanidipin-hidrokloridot és adott esetben más lerkanidipin formát, ahol a kristályos lerkanidipin-hidrokloridot lerkanidipin-hidroklorid kristályos (II) forma, valamint ennek kristályos (I) formával alkotott kombinációja közül választjuk, ahol az egyes kristályos formák előre meghatározott arányban vannak, és (2) legalább egy összetevőt az alábbiak közül: gyógyszer-tálcag elfogadható hordozó- vagy töltőanyag, aromaanyag, édesítőszer, tartósítószer, festék, kötőanyag, szuszpendálószer, diszpergálószer, színezék, szétesést elősegítő szer, vehikulum, sikosítószer, képlékenyítőanyag és táplálkozásra alkalmas olaj.

44. Egységdózisforma, amely a 43. igénypont szerinti magas vérnyomás elleni gyógyászati készítményt tartalmazza.

45. A 44. igénypont szerinti egységdózisforma, ahol a dózisforma egy lerkadínipin azonnali felszabadulású dózisforma.

46. A 44. igénypont szerinti egységdózisforma, ahol a dózisforma lerkanidipin nyújtott felszabadulású dózisforma.



47. A 46. igénypont szerinti egységdózisforma, ahol a dózisforma lerkanidipin azonnali felszabadulású fázist és lerkanidipin nyújtott felszabadulású fázist tartalmaz.

48. A 46. igénypont szerinti egységdózisforma, ahol a készítmény 0,1-400 mg lerkanidipin-hidrokloridot tartalmaz.

49. A 46. igénypont szerinti egységdózisforma, ahol a készítmény 1-200 mg lerkanidipin-hidrokloridot tartalmaz.

50. A 49. igénypont szerinti egységdózisforma, ahol a készítmény 5-40 mg lerkanidipin-hidrokloridot tartalmaz.

51. Magas vérnyomás elleni készítmény, amely előre meghatározott mennyiségű lerkanidipin-hidroklorid kristályos (I) formát és lerkanidipin-hidroklorid kristályos (II) formát tartalmaz.

52. Az 51. igénypont szerinti magas vérnyomás elleni készítmény, ahol a lerkanidipin-hidroklorid kristályos (I) forma olvadáspontja mintegy 197-201°C és a lerkanidipin-hidroklorid kristályos (II) forma olvadáspontja mintegy 207-211°C, ha az olvadáspontokat DSC csúcsokként határozzuk meg.

53. Az 51. vagy 52. igénypont szerinti magas vérnyomás elleni készítmény, ahol az (I) forma és a (II) forma aránya 1:9 és 9:1 közötti.

54. Az 53. igénypont szerinti magas vérnyomás elleni készítmény, ahol az (I) forma és a (II) forma aránya 9:1, 7:3, 1:1, 3:7 vagy 1:9.

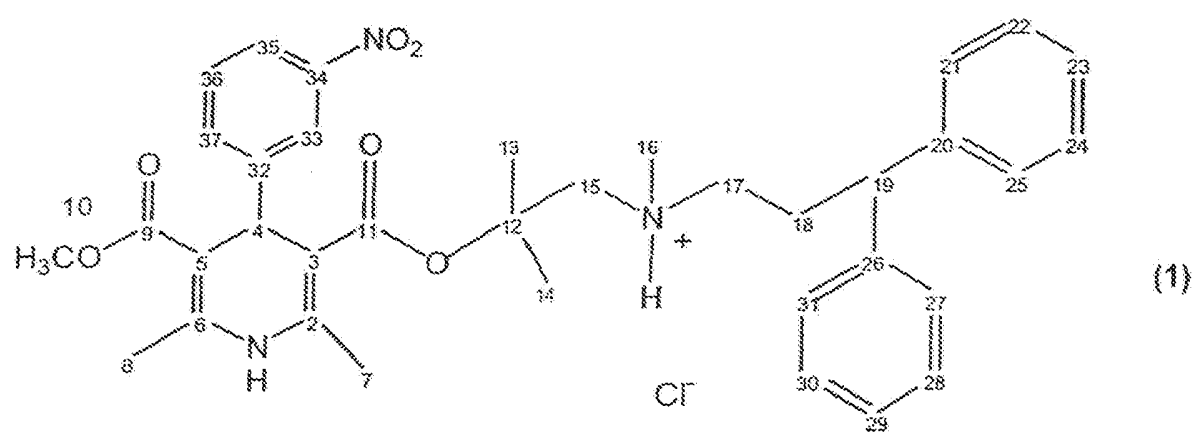
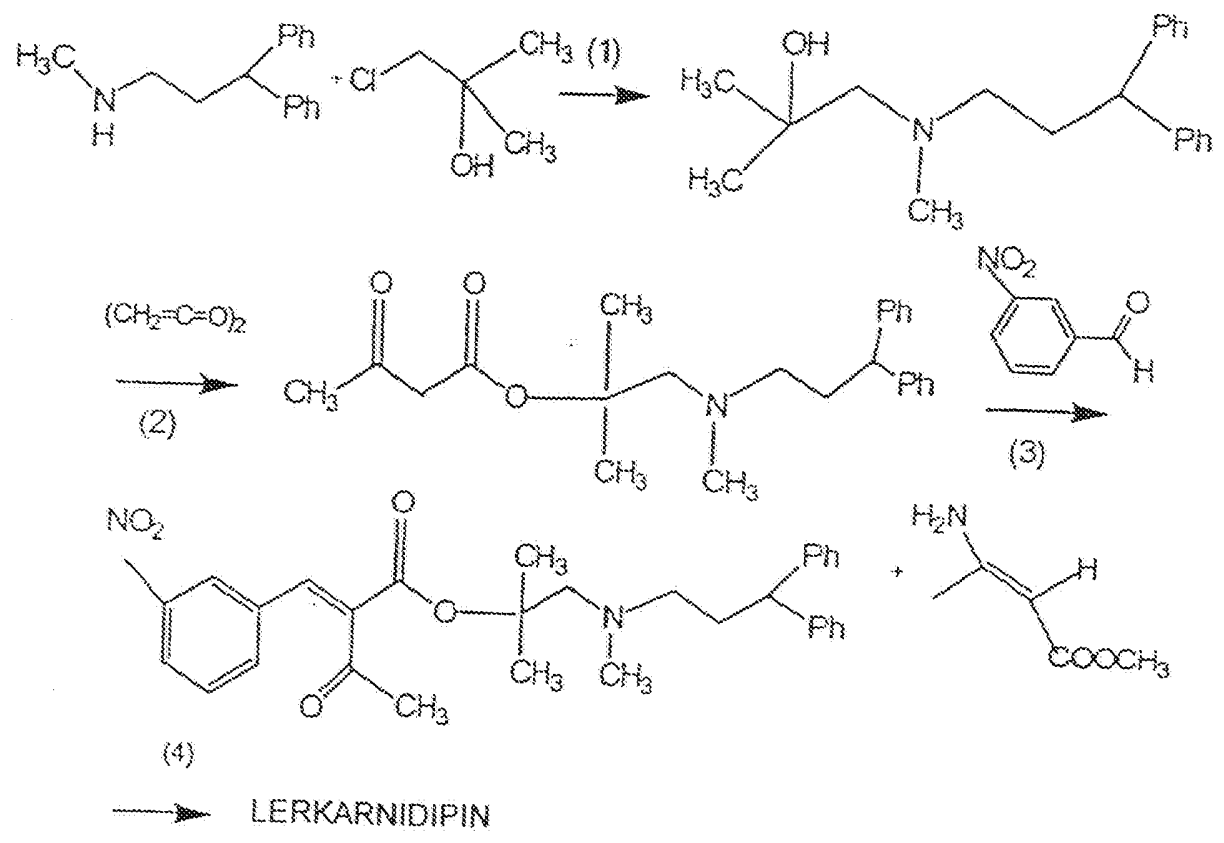
55. A 23. igénypont szerinti izolált lerkanidipin kristályos forma, amelynek átlagos részecskemérete D(50%) 2-8 µm és D(90%) <15 µm.

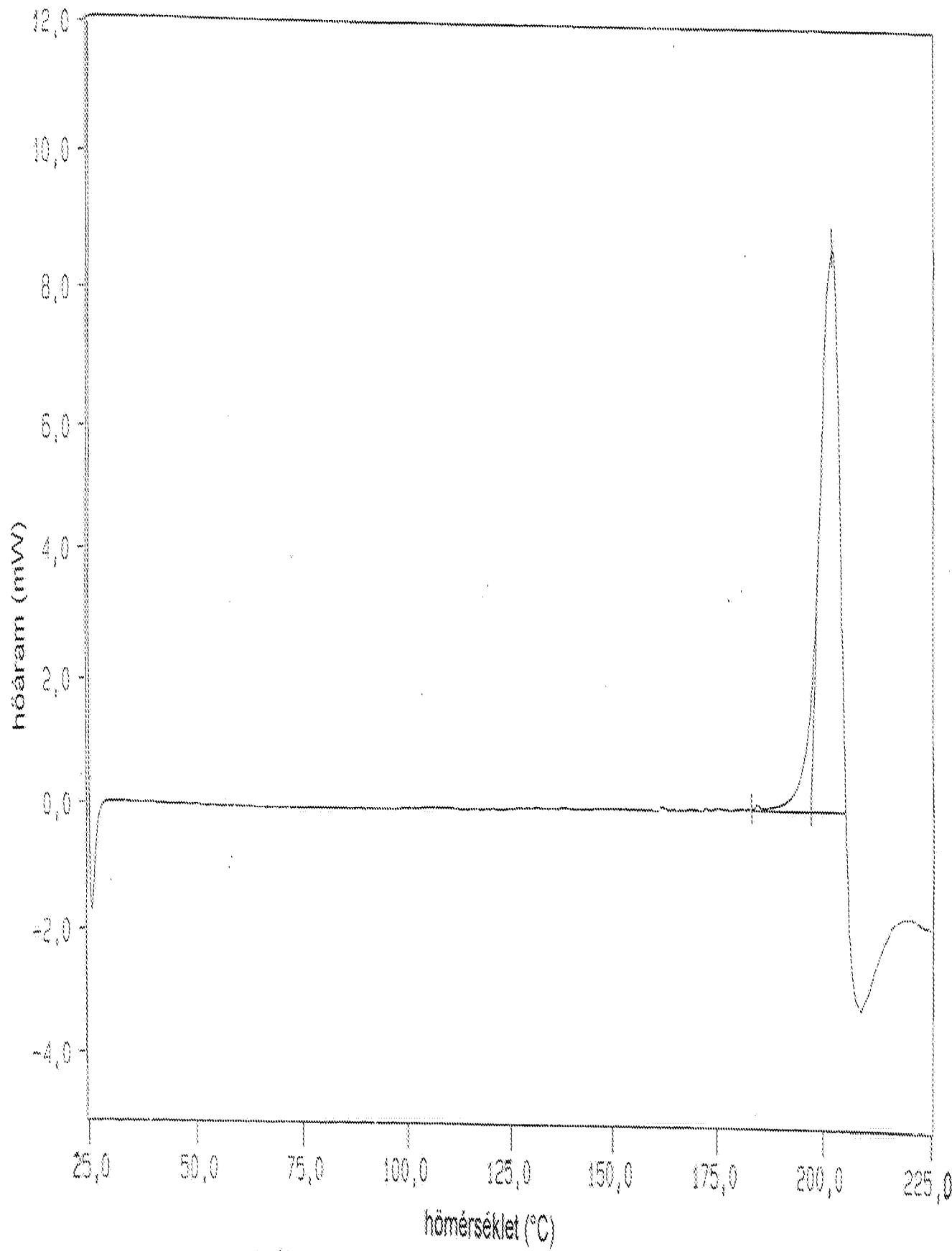
56. A 43. igénypont szerinti magas vérnyomás elleni gyógyászati készítmény, ahol a lerkanidipin-hidroklorid kristályos (I) és (II) forma mindegyikének átlagos részecskemérete D(50%) 2-8 µm és D(90%) <15 µm.

1. reakcióvázlat

NYOMDAPÉLDÁNY

MEGADÁS ALAPJÁKUL
SZOLGALÓ VÁLTOZAT





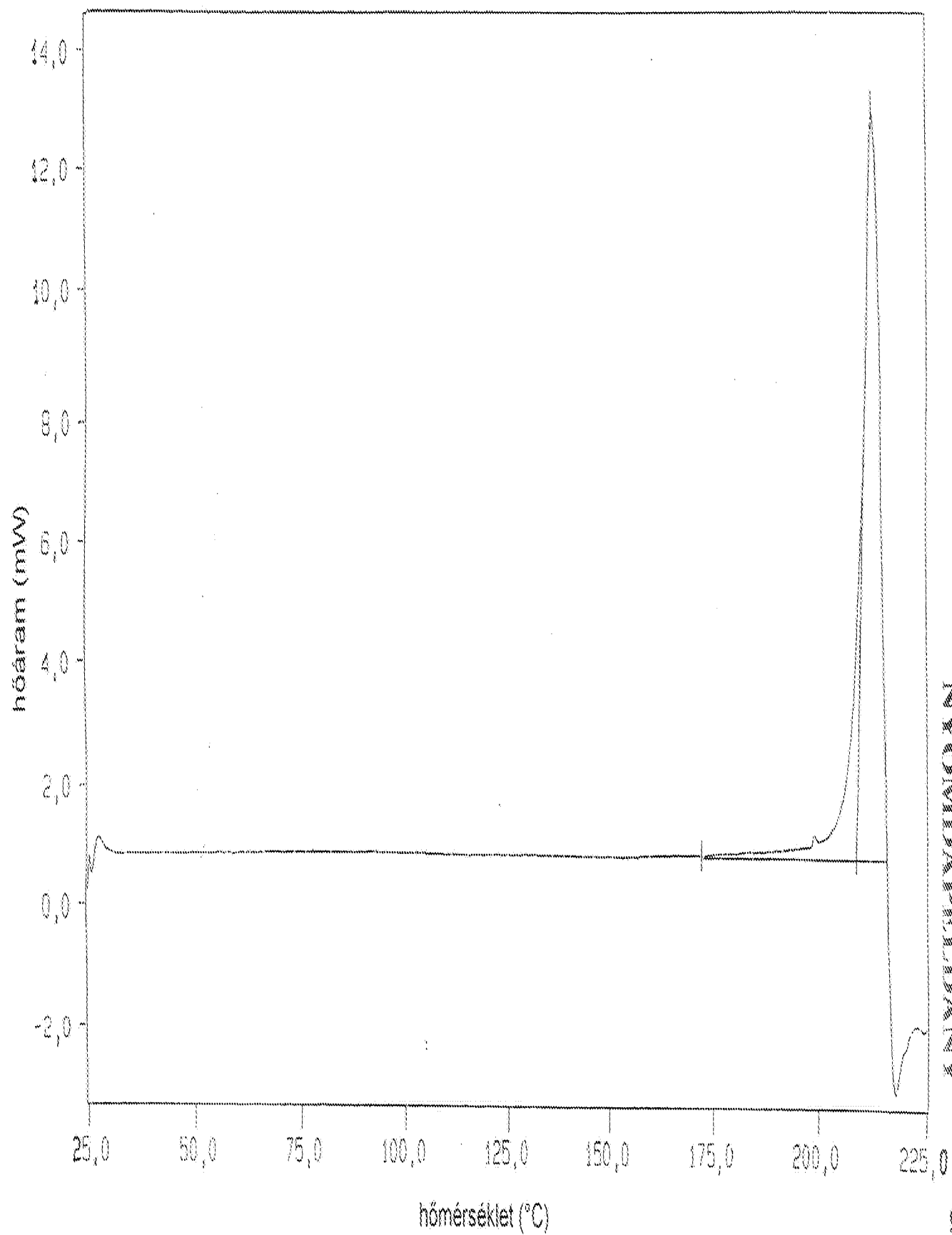
1. ábra

P 0 4 0 1 1 6 3

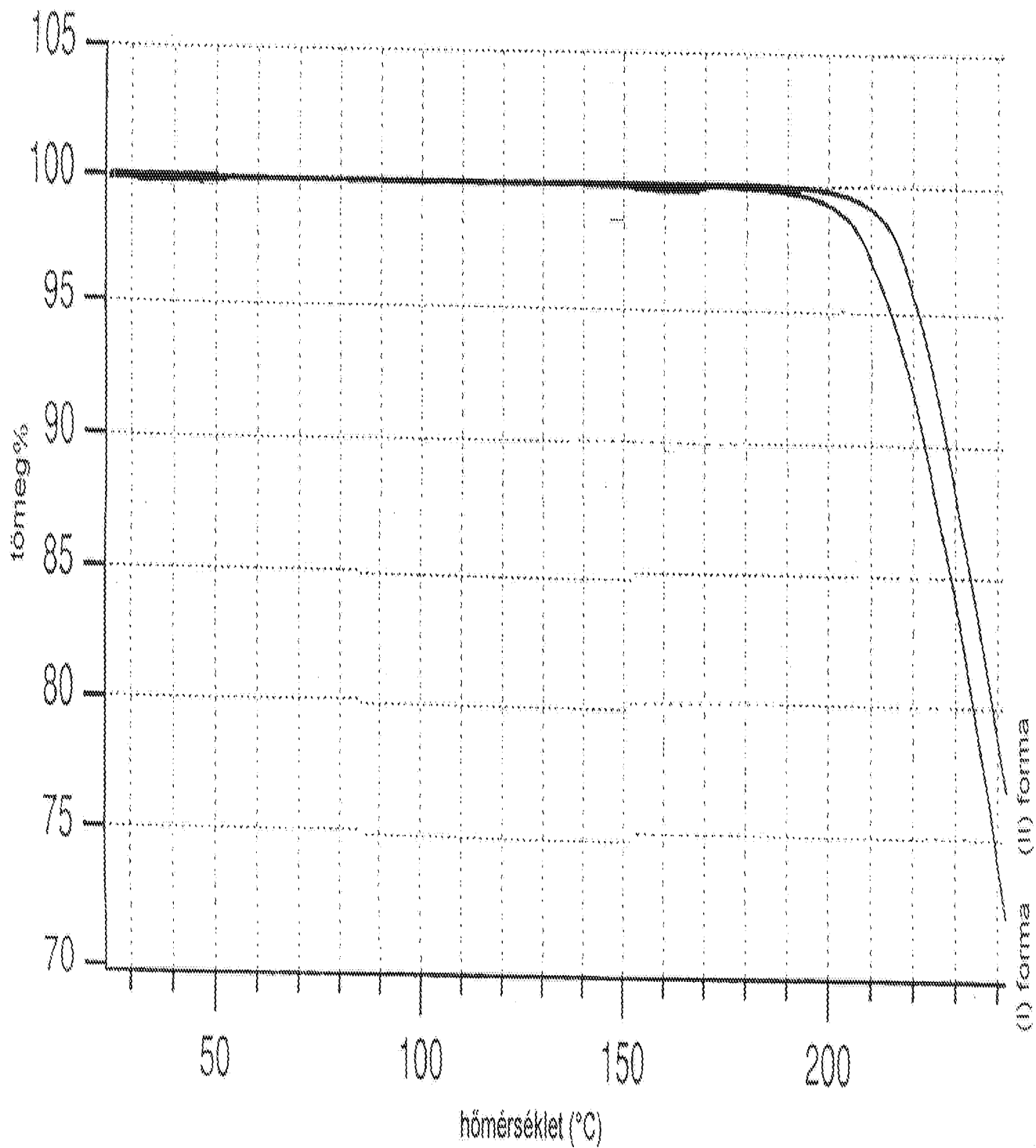
NYOMDARÉLDŐNY

.....

3/20



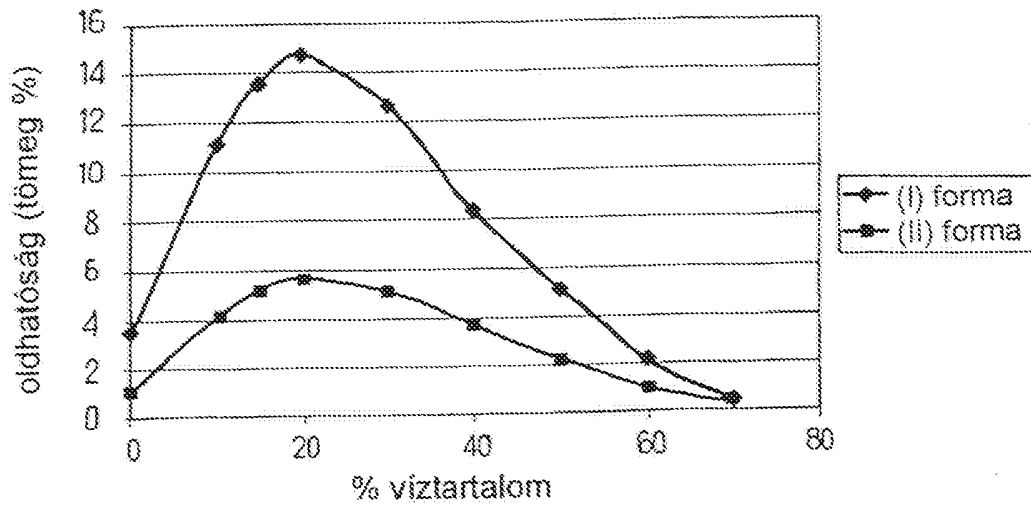
2. ábra



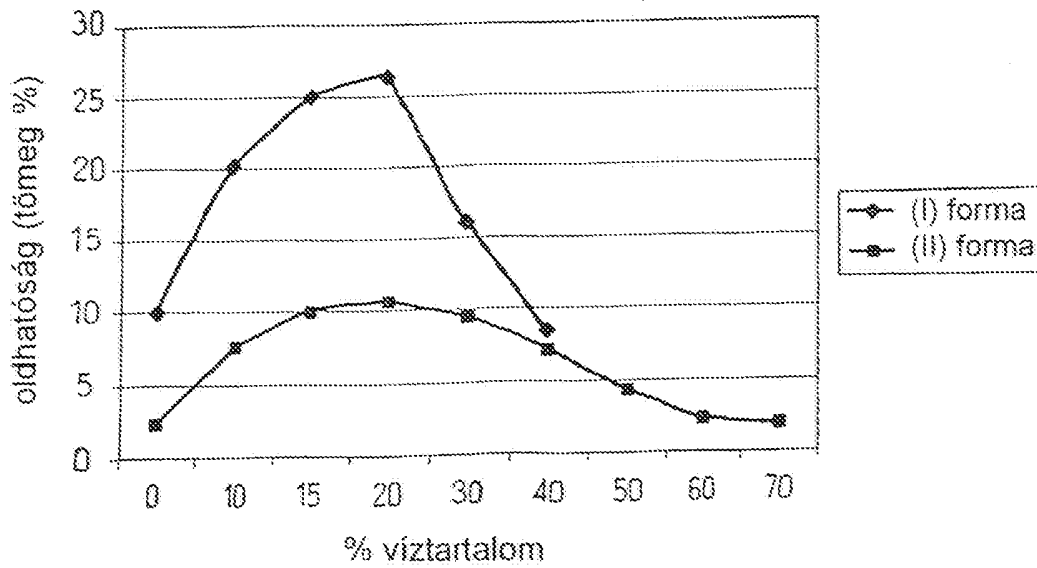
3. ábra

NYOMDAPÉLDÁNY

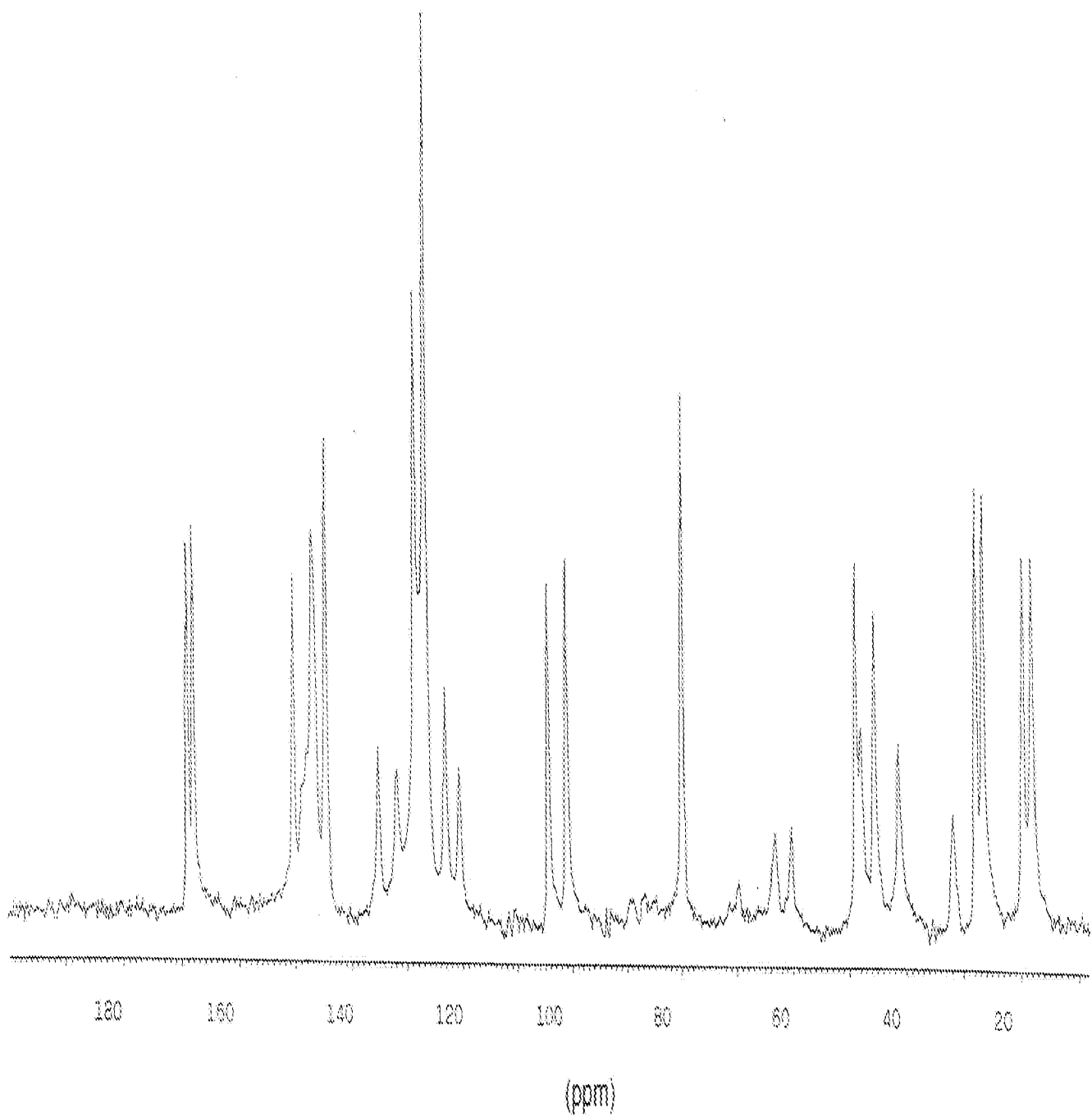
Oldhatóság víz/etanol elegyben



4. ábra



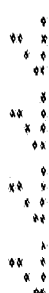
5. ábra



6. ábra

P 0 4 0 1 1 6 3

NYOMDARJELDÉNY

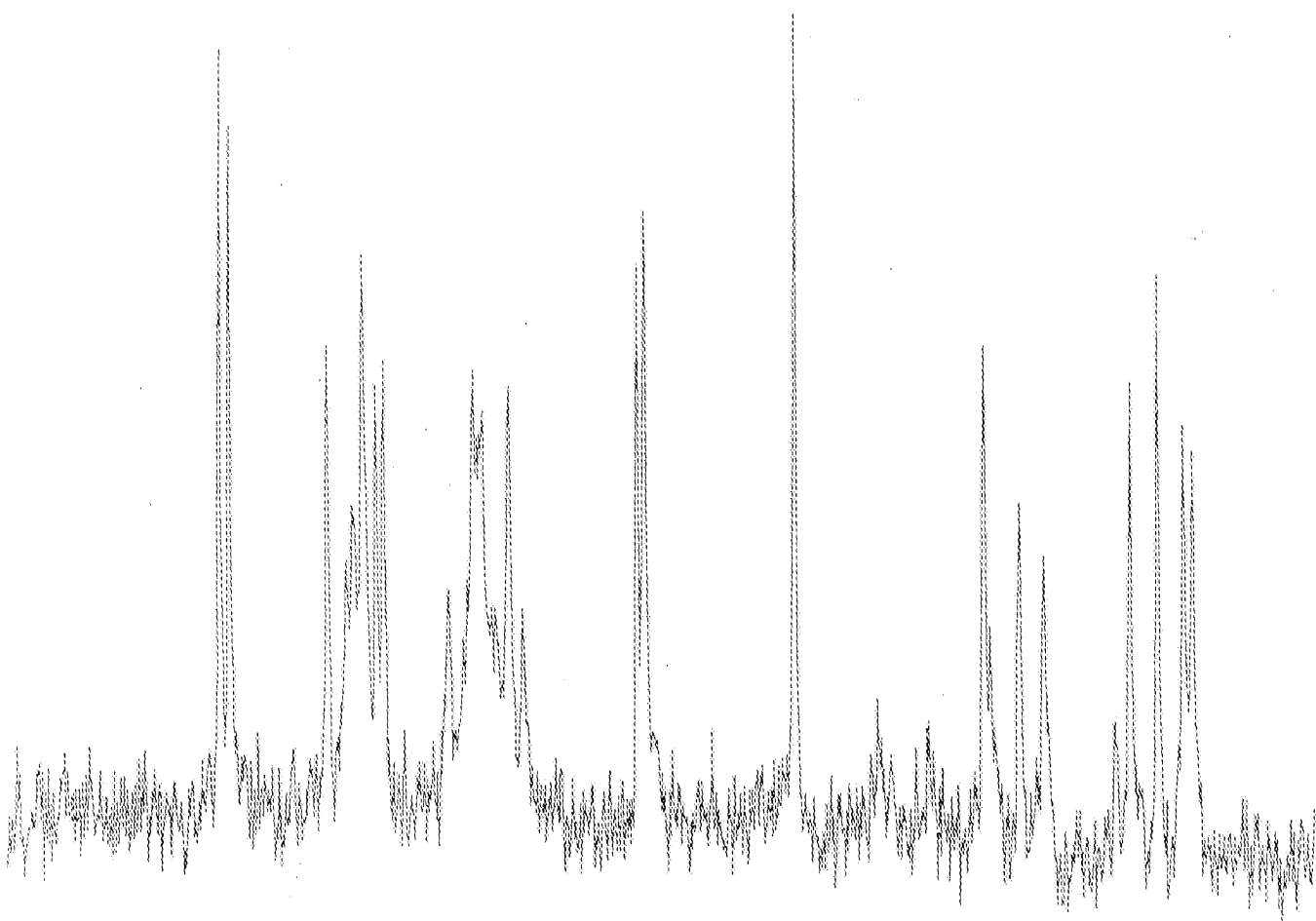
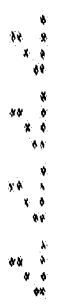


6/20

P 0 4 0 1 1 6 3

NYOMDARTÉJÁNY

7/20

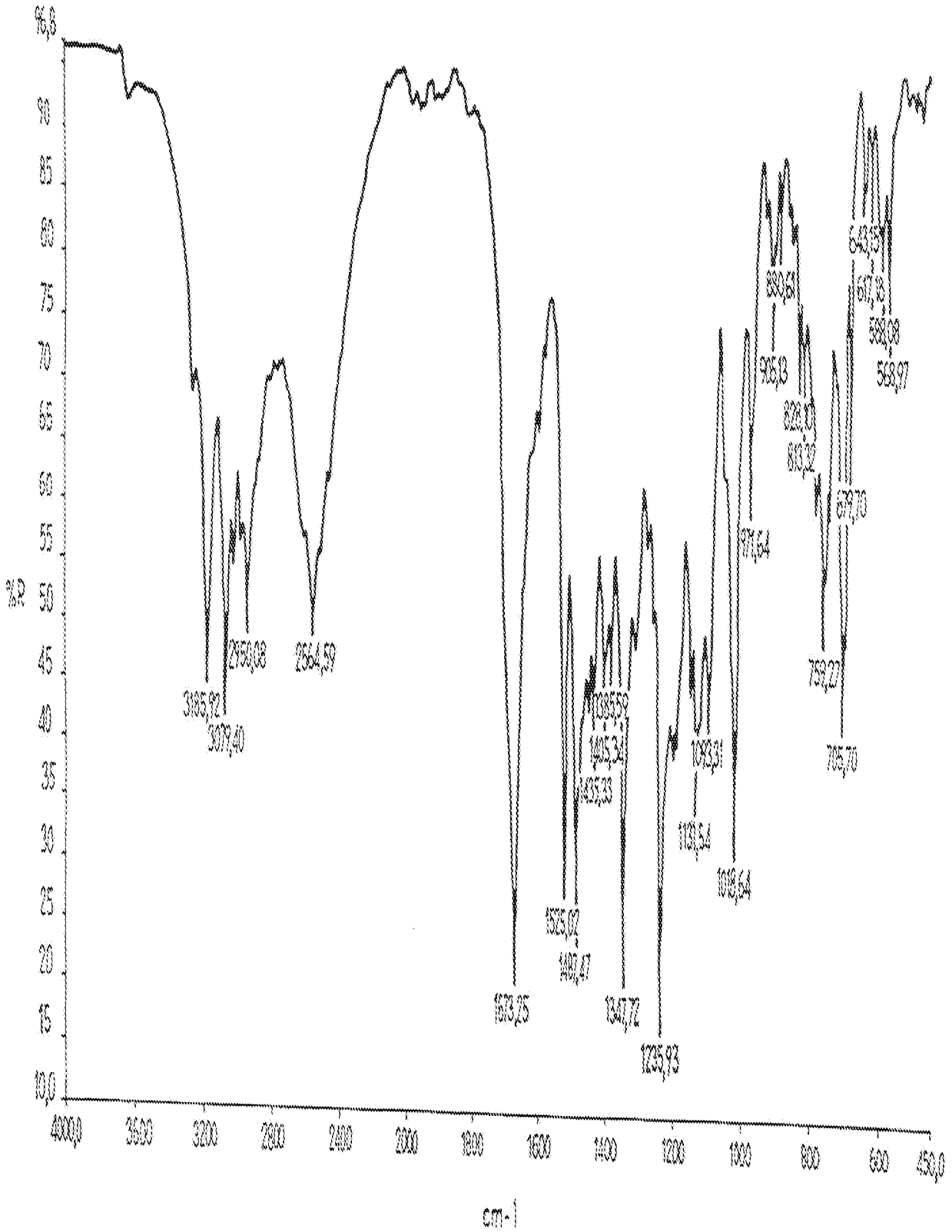


180 160 140 120 100 80 60 40 20

(ppm)

7. ábra

(I) formájú gyógyszervegyület IR spektruma

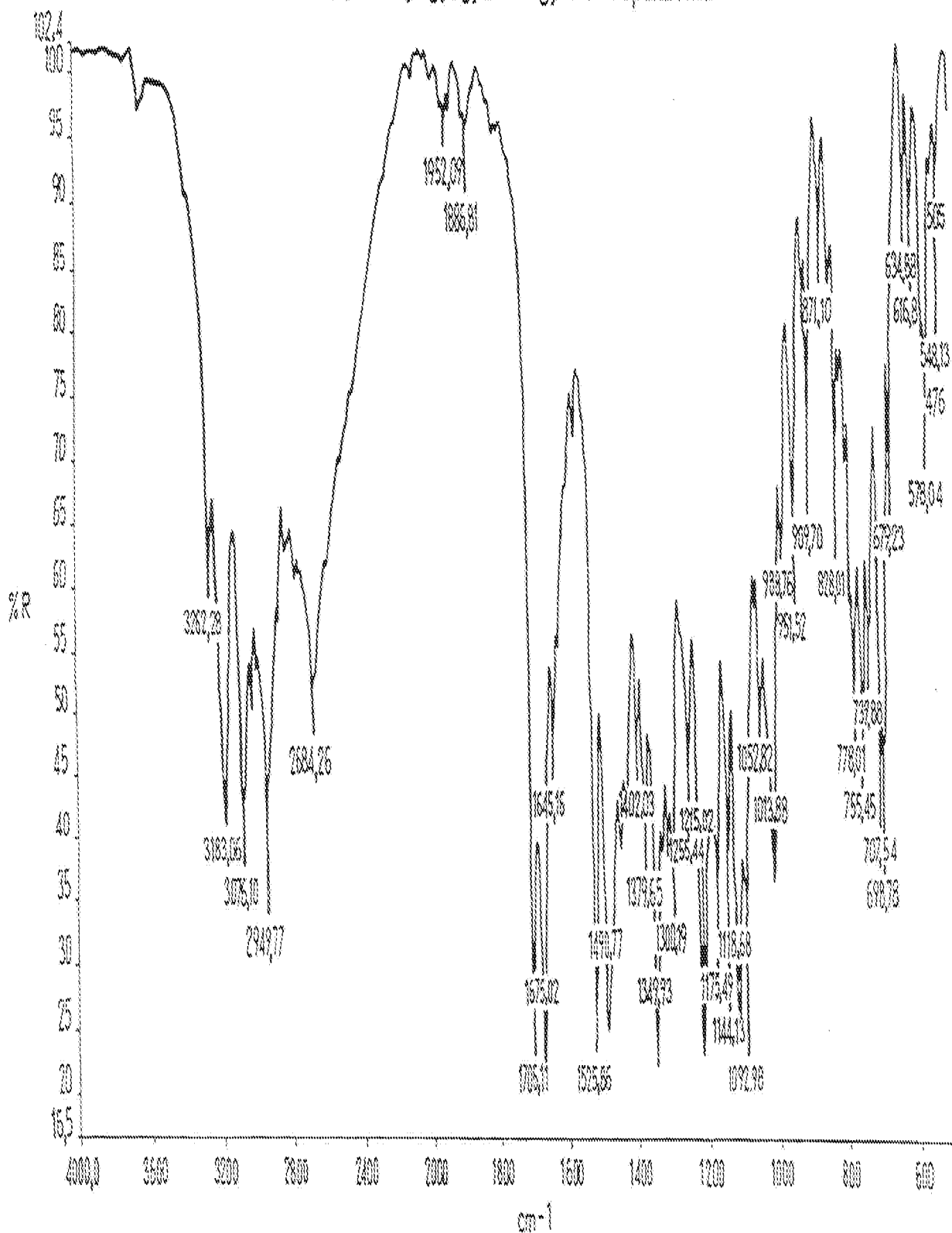


P 0 4 0 1 1 6 3

NYOMDAFEJEDVÉNY

8. ábra

(II) formájú gyógyszervegyület IR spektruma

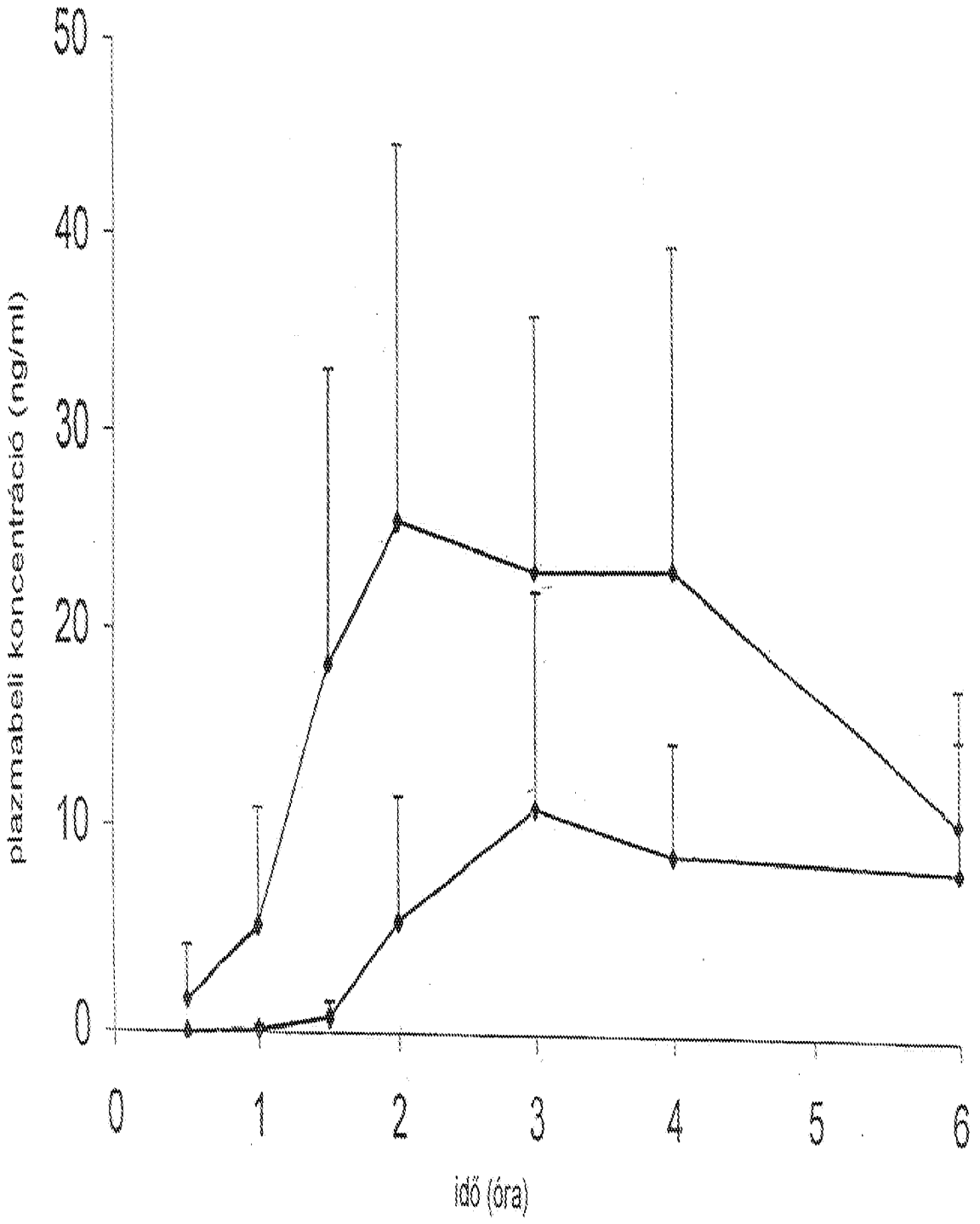
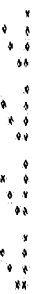


9. ábra

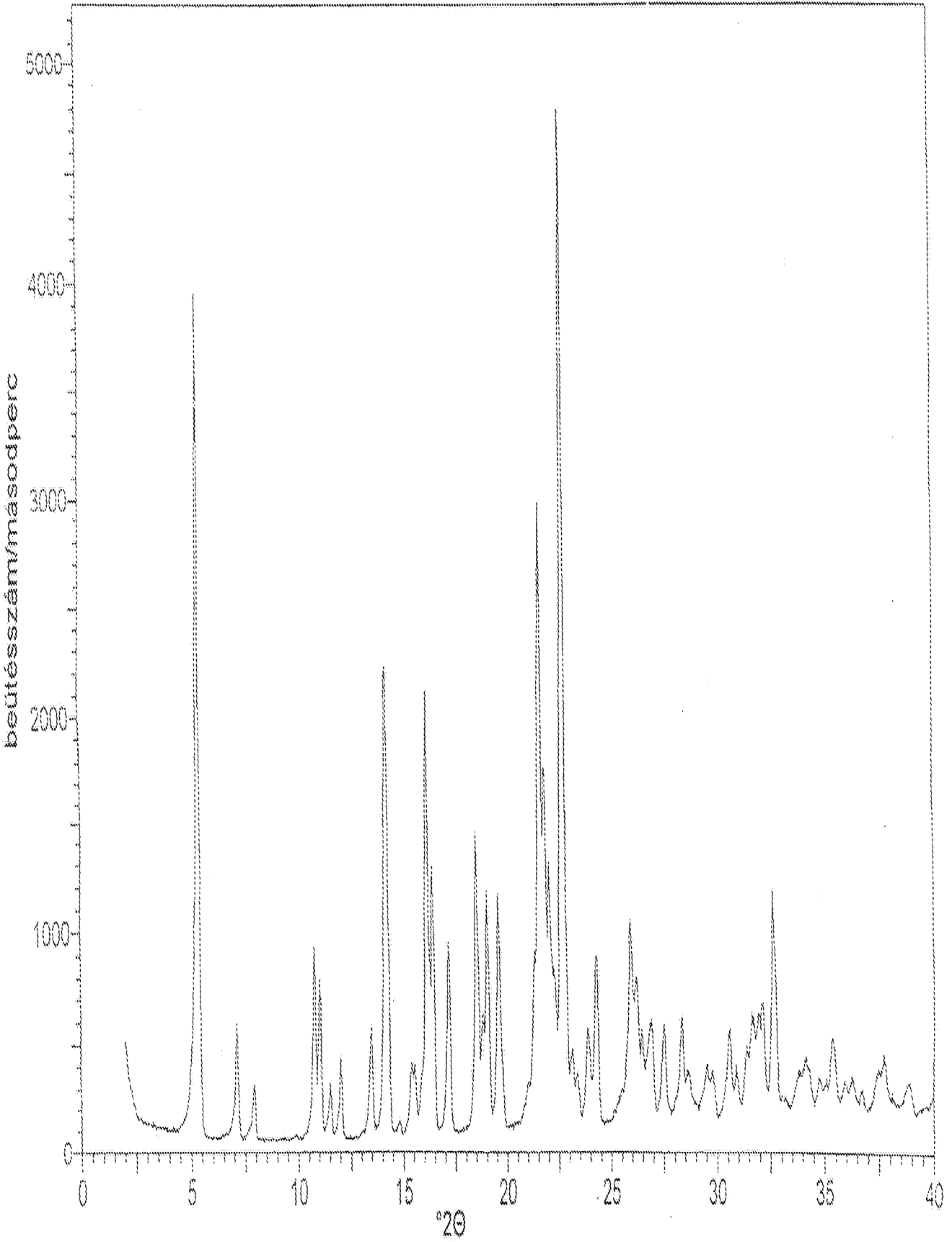
P 0 4 0 1 1 6 3

NYOMDAPÉLDÁNY

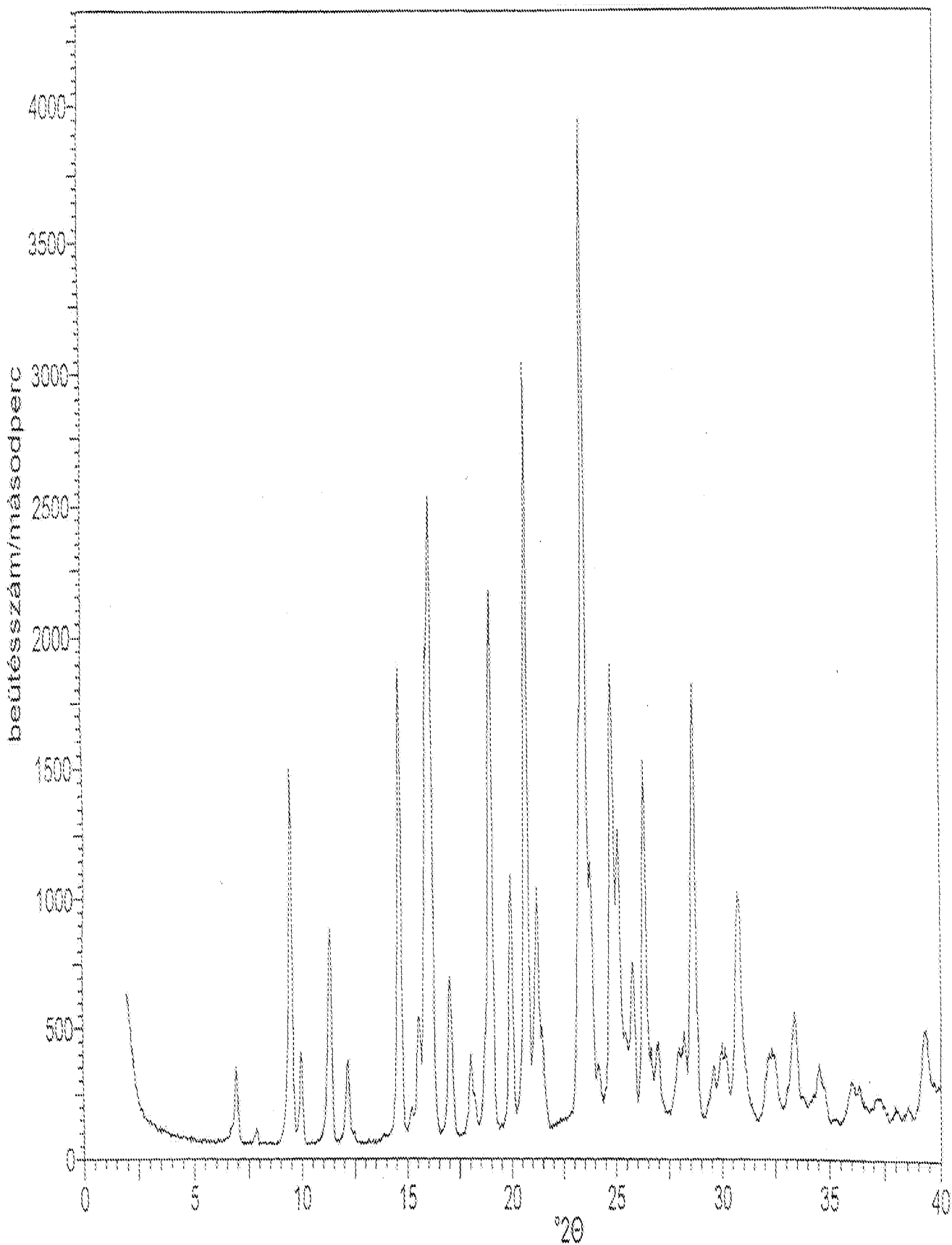
9/20



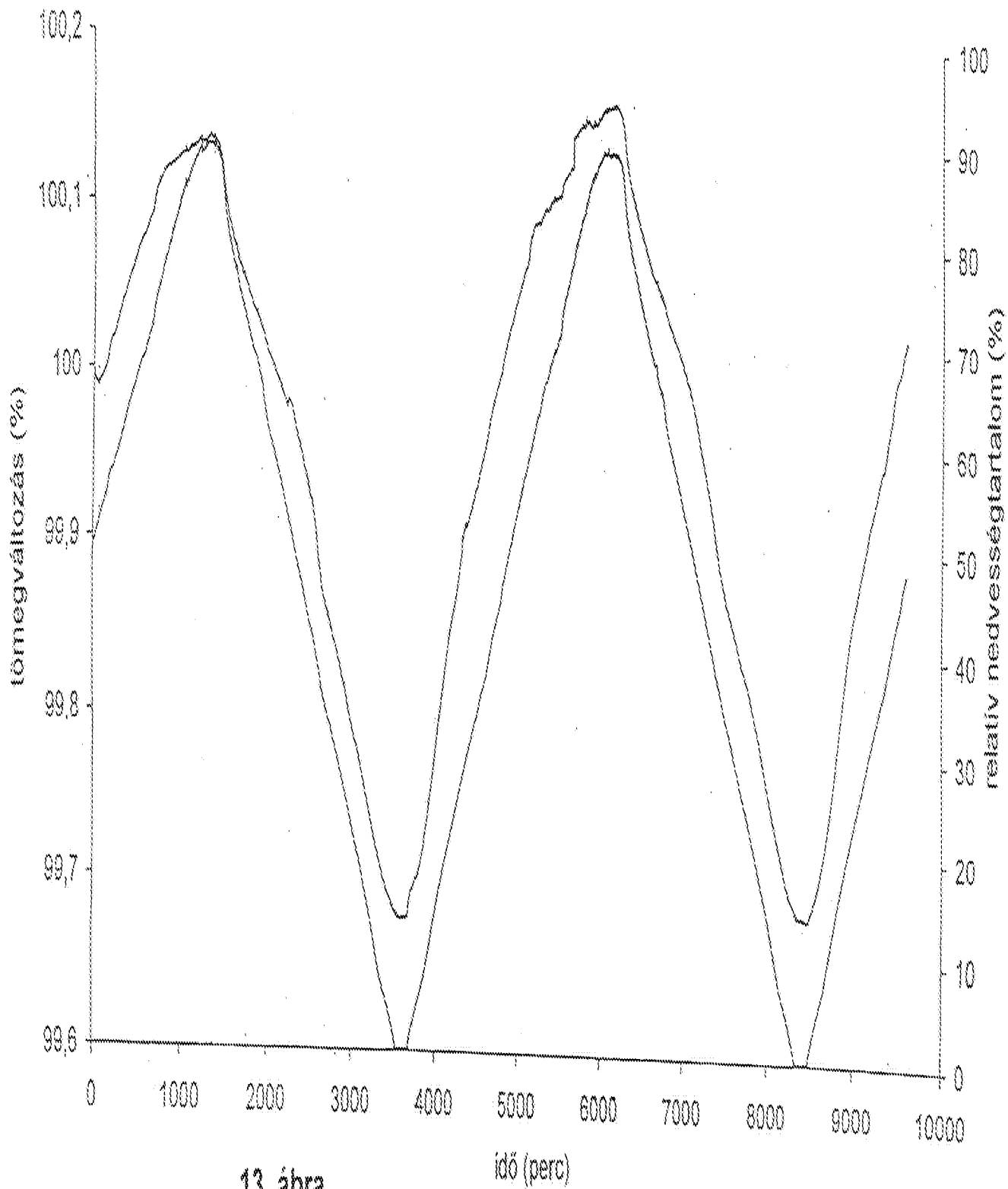
10. ábra



11. ábra



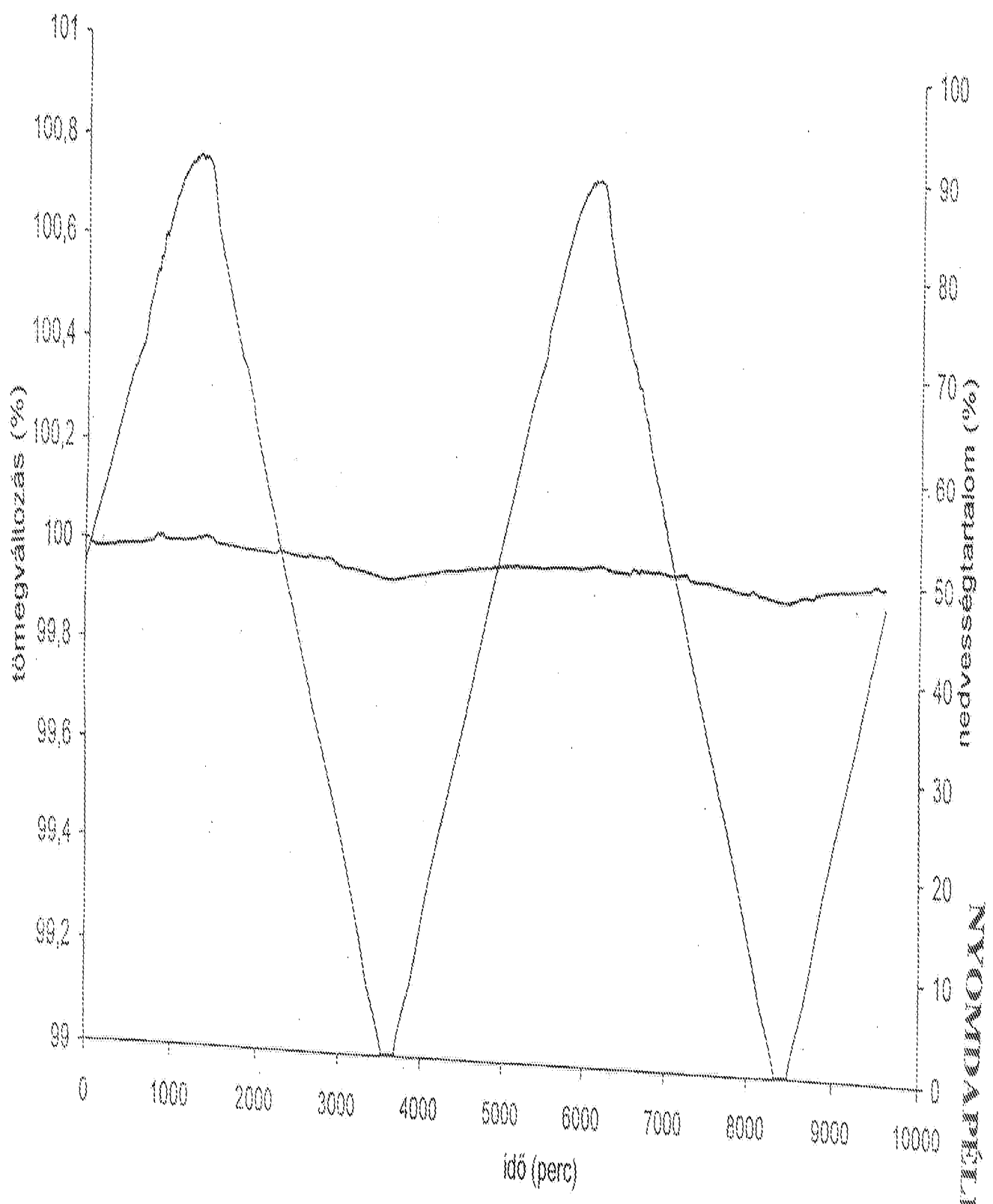
12. ábra



13. ábra

NYOMDAFELDARAB 13/20

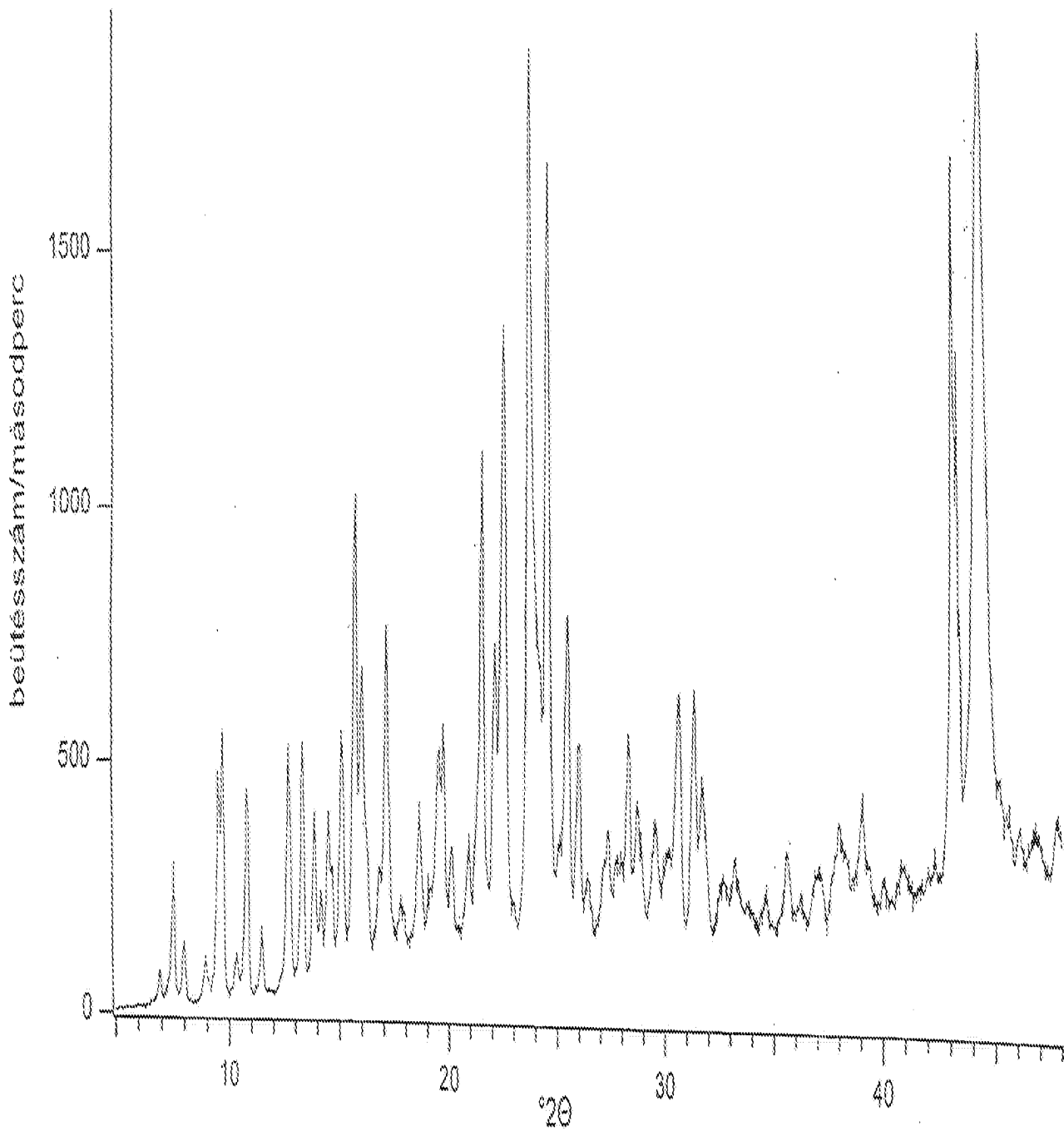
104 01163



14. ábra

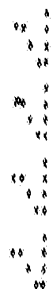


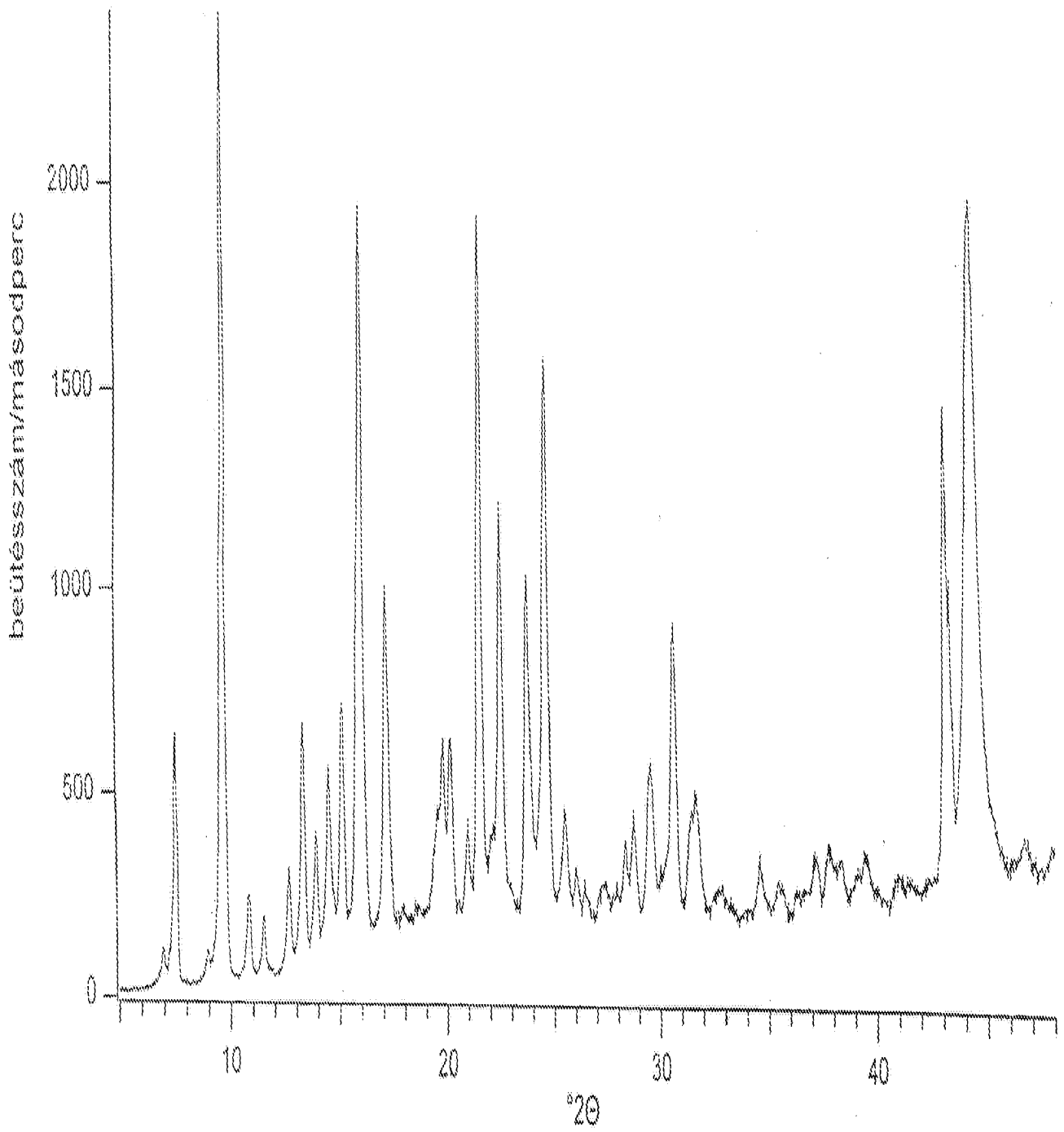
P 0 4 0 1 1 6 3



NYOMDAFELJÁRTÁS 15/20

15. ábra



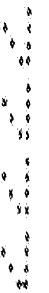


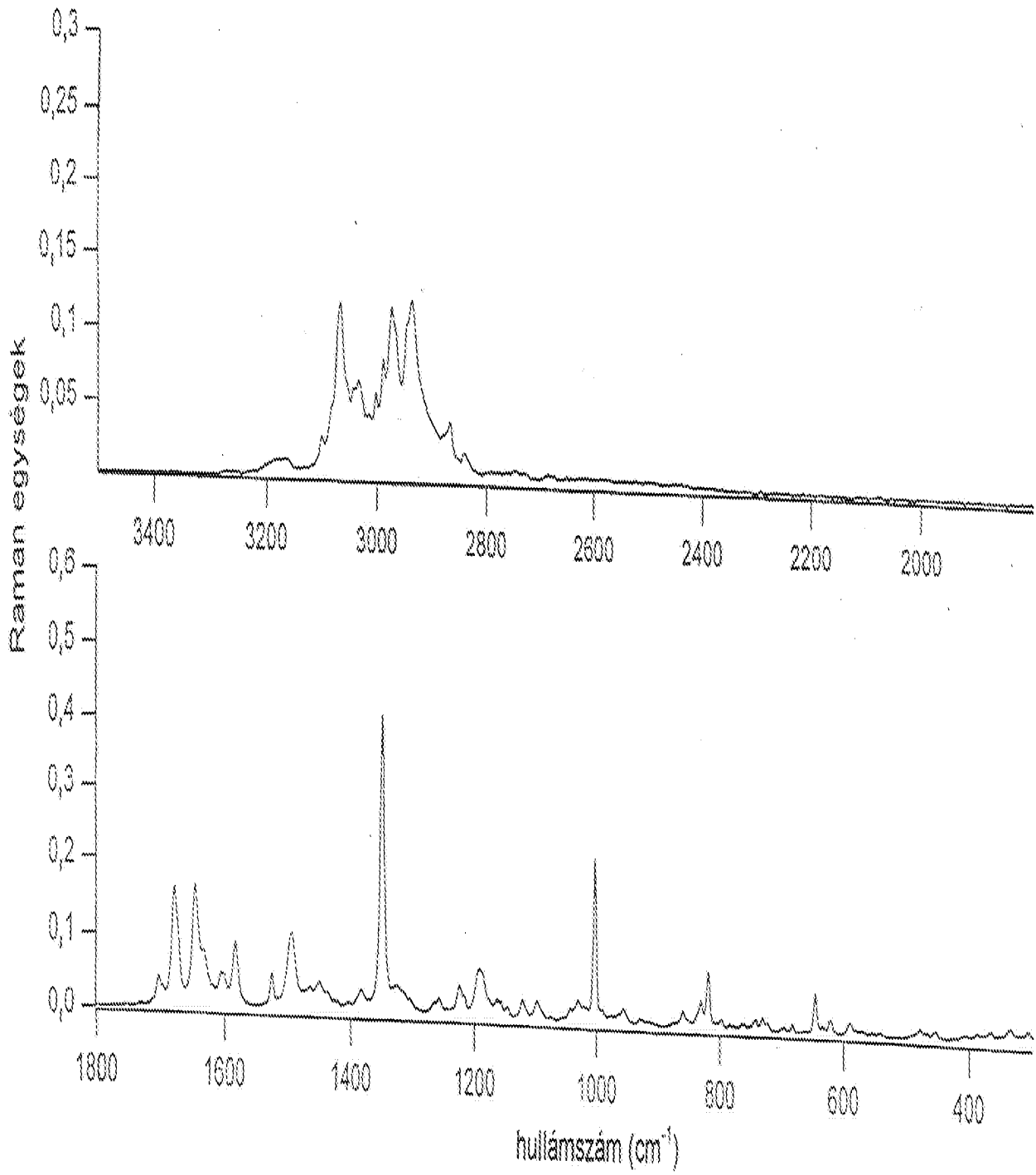
16. ábra

04 01163

NYOMDARÉSZLET

16/20

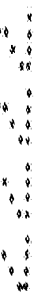




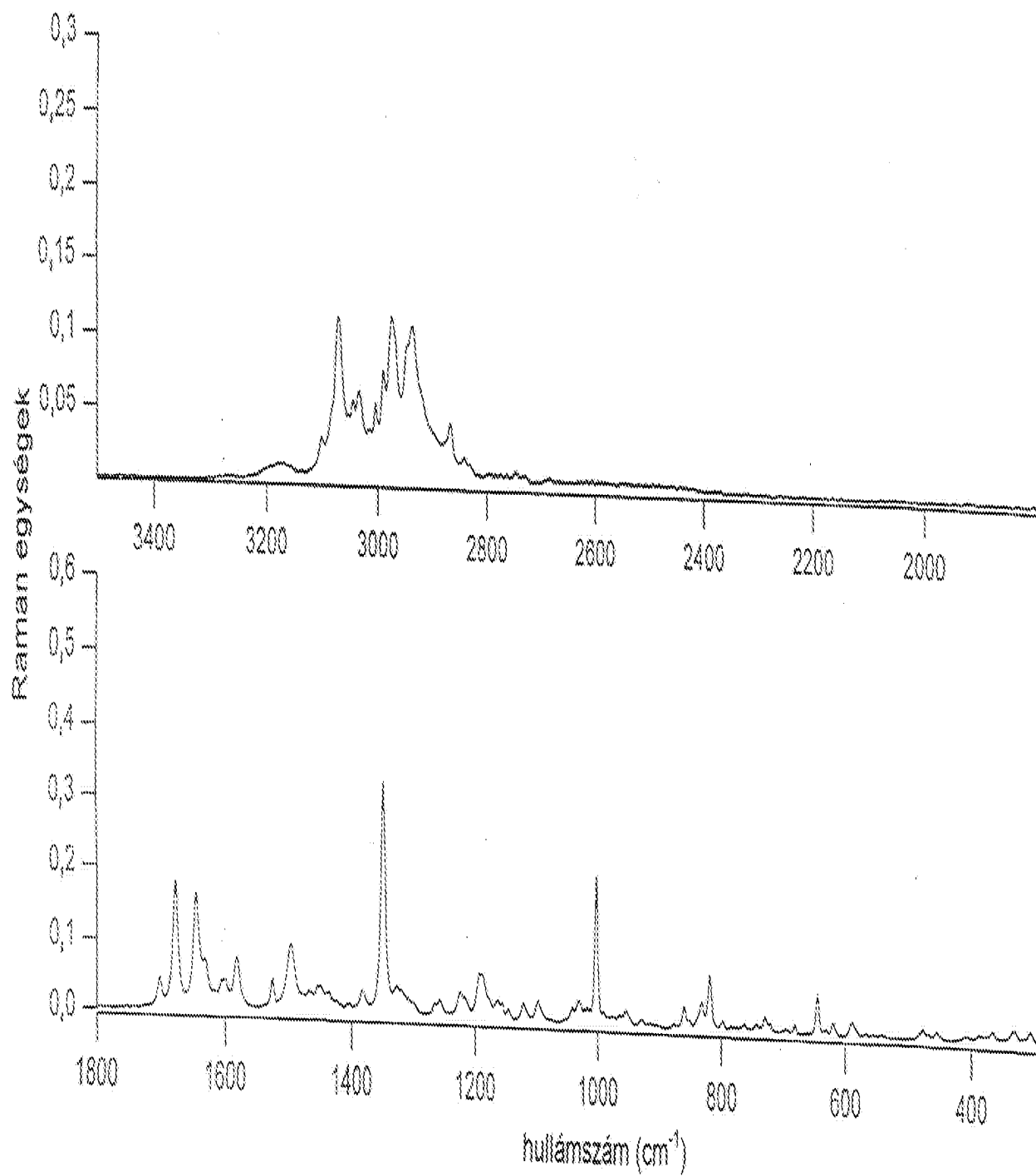
17. ábra

104 01163

NYOMDAELJÁDÓ 17/20

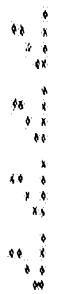


P 0 4 0 1 1 6 3



NYOMDARÉLDÁNY

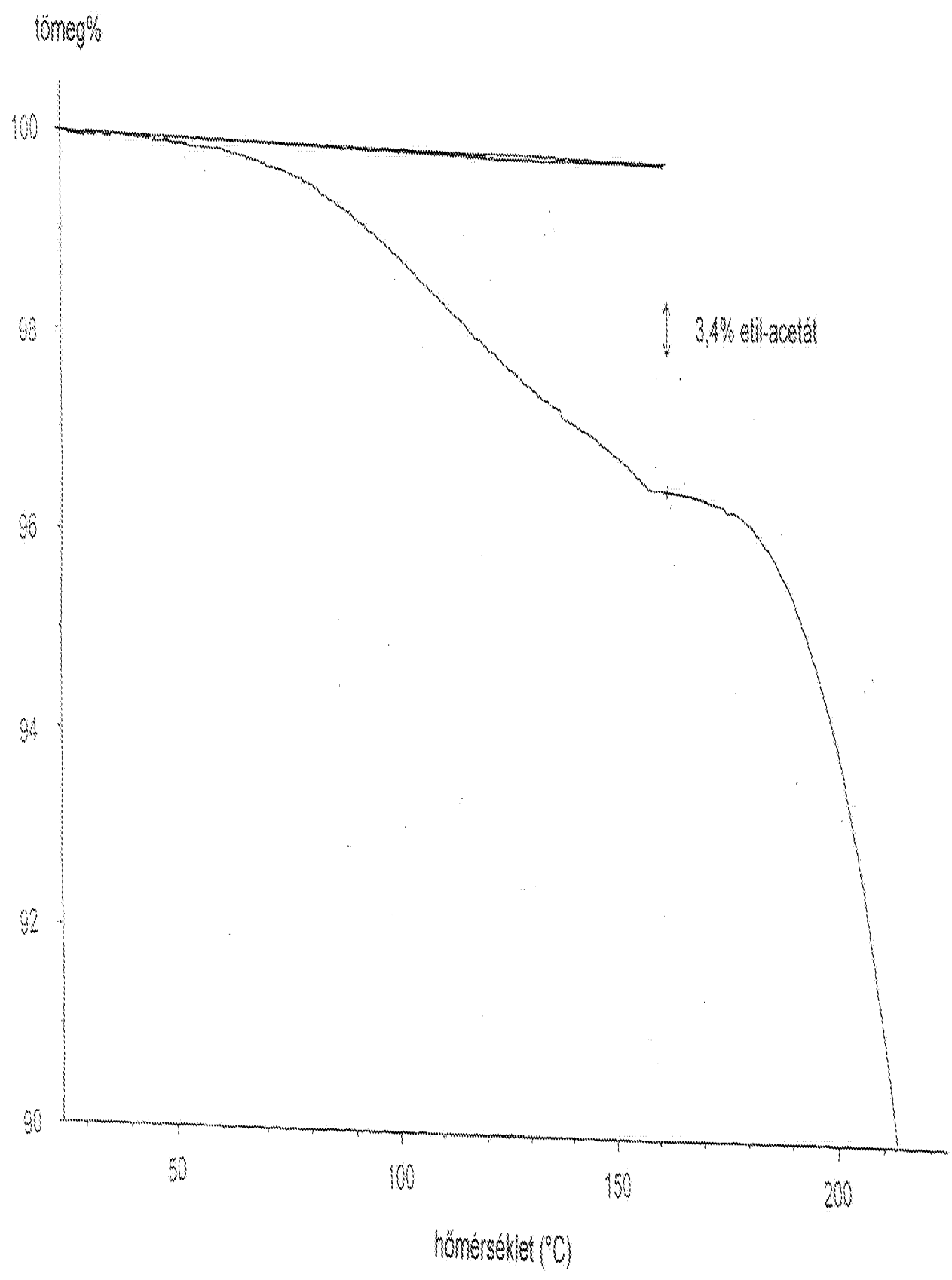
18. ábra



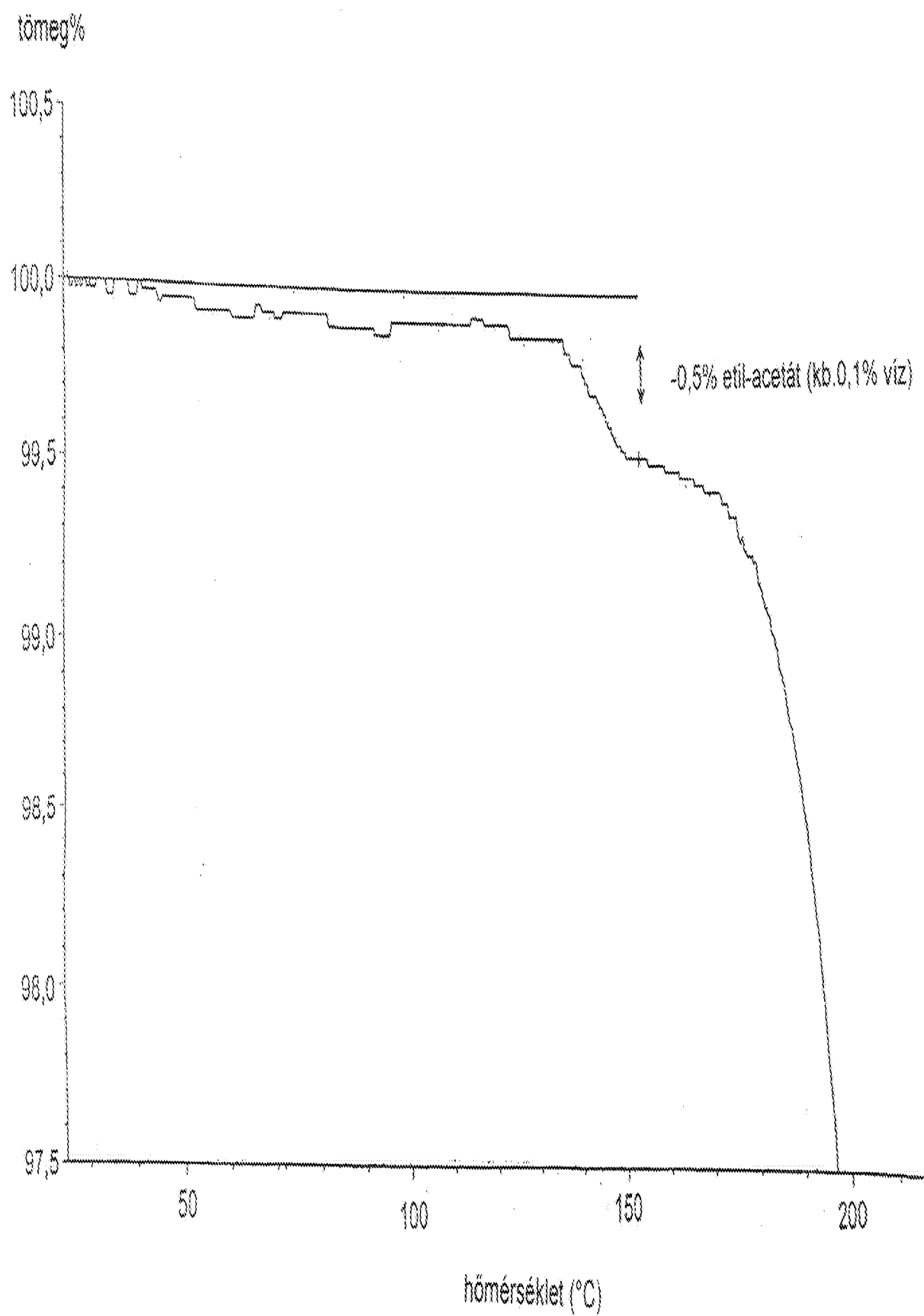
P 0 4 0 1 1 6 3

NYOMDAÉRTŐ

19/20



19. ábra



20. ábra

04 01163

NYOMDAPÉLDÁNY 20/20