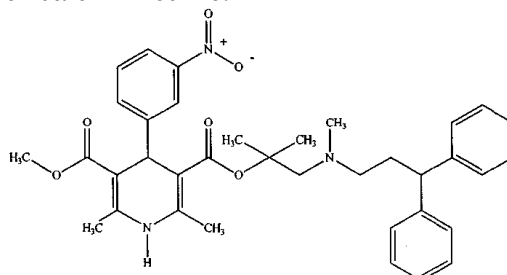


### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым кислым солям лерканидипина, в частности к аморфным и кристаллическим солям лерканидипина, и к способам получения таких солей. Изобретение также относится к новым аморфным и кристаллическим солям лерканидипина в гидратной и сольватной формах. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим новые соли лерканидипина, описание которых приводится в настоящей заявке.

### Предпосылки к созданию изобретения

Метил 1,1,N-триметил-N-(3,3-дифенилпропил)-2-аминоэтил 1,4-дигидро-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)пиридин-3,5-дикарбоксилат (INN: лерканидипин), структура которого приведена ниже, является высоколипофильским дигидропиридиновым антагонистом кальция с длительной продолжительностью действия и высокой вазкулярной селективностью.



Хлористо-водородная соль лерканидипина серийно выпускается Recordati S.p.A. (Милан, Италия). Ранее в патентах US 4705797, US 5767136, US 4968832, US 5912351 и US 5696139 были описаны способы изготовления как свободного основания лерканидипина, так и его хлористо-водородной соли в сочетании со способами преобразования лерканидипина в индивидуальные энантиомеры.

Основное преимущество способа получения лерканидипина в соответствии с описанием в патенте US 4705797 заключается в том, что в процессе описываемой реакции циклизации образуется несколько побочных продуктов, что приводит к снижению выхода требуемого продукта. В патенте США 5912351 описывается более простой способ получения гидрохлорида лерканидипина. Способ обеспечивает получение гидрохлорида лерканидипина в безводной негигроскопической кристаллической форме и позволяет избежать образования нежелательных побочных продуктов и исключить последующий процесс очистки на хроматографических колонках.

Тем не менее, выделение гидрохлорида лерканидипина в кристаллической форме также является исключительно сложным. Кроме того, гидрохлорид лерканидипина может существовать в виде любой по меньшей мере из четырех четко различимых полиморфов, при этом каждая из них обладает определенными физическими свойствами (см. заявку на патент США № 2003/0069285 и № 2003/0083355). Таким образом, в данной области техники существует необходимость в более простом способе получения солей лерканидипина, в частности кристаллических солей лерканидипина. Также существует необходимость в солях лерканидипина, обладающих растворимостью и(или) иными физическими свойствами, которые отличаются от ранее выделенных форм гидрохлорида лерканидипина либо являются более предпочтительными по сравнению с ранее выделенными формами гидрохлорида лерканидипина, включая снижение вариабельности между пациентами, снижение воздействия со стороны потребляемой пищи и незначительный полиморфизм либо его полное отсутствие.

### Определения и аббревиатуры, используемые в настоящем описании

Аббревиатура «ДСК» расшифровывается как дифференциальная сканирующая калориметрия.

Термин «аморфный» используется для описания соединений, не имеющих прочной структуры кристаллической решетки, которая характерна для твердых тел. Такие соединения создают графики ДСК с характерными широкими эндотермическими переходами, определяемыми как переход в стеклообразное состояние, в отличие от более резких экзотермических пиков, характерных для кристаллических соединений.

Термин «кристаллический» используется для описания соединений, имеющих температуру плавления и характеристики рентгеновского спектра кристаллических форм. Такие соединения имеют диаграммы ДСК с характерными резкими экзотермическими пиками.

Термин «безилат лерканидипина» обозначает кислую соль лерканидипина и противоион бензолсульфоновой кислоты в молярном отношении 1:1.

Термин «нападизилат лерканидипина» обозначает кислую соль лерканидипина и противоион нафтален-1,5-дисульфокислоты в молярном отношении 2:1.

Термин «полиморфный» или «полиморфизм» означает свойство соединения существовать в двух или нескольких формах с четко различающимися структурами. Различные кристаллические формы могут быть непосредственно обнаружены с помощью кристаллографических методов или косвенно путем оценки различий физических и(или) химических свойств, связанных с каждым конкретным полиморфом.

### Описание изобретения

Особенность изобретения заключается в том, что оно предусматривает создание кислых аддитивных солей лерканидипина, в которых кислотный противоион выбран из группы, состоящей из:

(i) неорганических кислот, за исключением хлористо-водородной кислоты, таких как бромисто-водородная кислота, фосфорная кислота и серная кислота;

(ii) сульфокислот, таких как метансульфокислота, бензолсульфокислота, толуолсульфокислота и нафталин-1,5-дисульфокислота,

(iii) монокарбоновых кислот, таких как уксусная кислота, (+)-L-молочная кислота, DL-молочная кислота, DL-миндальная кислота, глюконовая кислота, коричная кислота, салициловая кислота и гентизиновая кислота,

(iv) дикарбоновых кислот, таких как щавелевая кислота, 2-оксоглутаровая кислота, малоновая кислота, (-)-L-яблочная кислота, муциновая кислота, (+)-L-винная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота и терефталевая кислота,

(v) трикарбоновых кислот, таких как лимонная кислота, и

(vi) ароматических сульфонимидов, таких как сахарин.

Предпочтительными солями лерканидипина в соответствии с настоящим изобретением являются L-лактат, циннамат, салицилат, малеат и сахаринат.

Наиболее предпочтительными солями лерканидипина в соответствии с настоящим изобретением являются безилат лерканидипина и нападизилат лерканидипина. Указанные предпочтительные и наиболее предпочтительные соли могут быть получены в аморфной форме; безилат лерканидипина и нападизилат лерканидипина также могут быть получены в кристаллической форме.

Кристаллические соли лерканидипина в соответствии с изобретением могут присутствовать в виде полиморфа.

Соли лерканидипина в соответствии с изобретением могут присутствовать в сольватной и гидратной формах. Такие сольватные или гидратные формы могут присутствовать в виде либо моно-, либо дисольватов или гидратов. Сольваты и гидраты могут быть образованы в результате внедрения растворителей, используемых в процессе образования солей лерканидипина, в твердую структуру решетки. Ввиду того, что формирование сольватов и гидратов происходит в процессе приготовления соли лерканидипина, образование конкретной сольватной или гидратной формы в значительной степени зависит от условий и используемого способа приготовления соли. Сольвенты должны быть фармацевтически приемлемыми.

Кристаллический безилат лерканидипина имеет светло-желтый цвет и проявляет хорошую стабильность. Его растворимость в 0,1М HCl при 22°C составляет от приблизительно 25 до приблизительно 35 мг/л, и в частности приблизительно 30 мг/л. Такая растворимость сопоставима с растворимостью кристаллического гидрохлорида лерканидипина в аналогичной среде, составляющей приблизительно 10 мг/л. Температура плавления (пик ДСК) кристаллического безилата лерканидипина находится в пределах от приблизительно 170 до приблизительно 175°C, в частности приблизительно 172°C. В нижеприведенных примерах кристаллический безилат лерканидипина не был получен ни в гидратной, ни в сольватной формах, однако, такие формы находятся в пределах настоящего изобретения и могут быть получены путем рекристаллизации из полярных растворителей, содержащих переменные количества воды. Формирование кристаллов безилата лерканидипина, приготовленных в соответствии с нижеприведенными примерами, происходит медленно, при этом высокий выход кристаллов получают только после добавления затравочных кристаллов и они не проявляют полиморфизм.

Кристаллический нападизилат лерканидипина также имеет светло-желтый цвет и проявляет хорошую стабильность. Его кристаллы больше по размеру по сравнению с кристаллами безилата лерканидипина. Растворимость кристаллического нападизилата лерканидипина в 0,1М HCl при 22°C составляет от приблизительно 3 до приблизительно 4 мг/л, и в частности приблизительно 3,5 мг/л. Такая растворимость ниже по сравнению с растворимостью кристаллического гидрохлорида лерканидипина или кристаллического безилата лерканидипина. Температура плавления (пик ДСК) кристаллического нападизилата лерканидипина находится в пределах от приблизительно 145 до приблизительно 155°C, в частности приблизительно 150°C. Кристаллический нападизилат лерканидипина может быть приготовлен в виде сольватированного гидрата, в частности в виде гидрата диметанолата, либо в виде безводной формы. В соответствии с процедурой приготовления в нижеприведенных примерах кристаллы нападизилата лерканидипина образуются самопроизвольно.

Кристаллические соли лерканидипина в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены, в основном, в чистой форме с небольшим количеством остаточного растворителя. В частности, кристаллический безилат лерканидипина может быть получен таким образом, чтобы содержание остаточного растворителя составляло от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5% (весовое отношение) массы, и в частности менее приблизительно 0,2 мас.% массы. Кристаллический нападизилат лерканидипина может быть получен таким образом, чтобы содержание остаточного растворителя составляло от приблизительно 2,5 до приблизительно 5% (весовое отношение) массы, и в частности менее приблизительно 4% массы. Указанные формы кристаллических солей лерканидипина могут быть выделены со степенью чистоты, достигающей 99,5%, и содержанием остаточных растворителей <3000 млн<sup>-1</sup>, но менее чистые формы (и(или) с более высоким содержанием растворителя или воды) также могут быть получены с помощью способов, хорошо известных в данной области техники. Фармацевтически приемлемые уровни каждой примеси обычно составляют <0,1%; для органических растворителей они находятся в

пределах от 5000 до 2 млн<sup>-1</sup> в зависимости от токсичности каждого растворителя. Соли лерканидипина в соответствии с настоящим изобретением могут быть очищены путем кристаллизации из различных растворителей, и содержание растворителя может быть снижено путем сушки при регулируемых условиях или путем азеотропного удаления.

Свойства солей аморфного лерканидипина в соответствии с настоящим изобретением имеют четкое отличие от солей кристаллических форм, включающих безилат, нападизилат и гидрохлорид. Аморфные формы солей лерканидипина характеризуются отсутствием кристаллического материала, даже после проведения повторных попыток кристаллизации с использованием ряда растворителей и режимов кристаллизации. Отсутствие кристаллического материала было подтверждено с помощью поляризованной микроскопии, спектроскопии КР с Фурье-преобразованием и ДСК. Образец, не имеющий двулучепреломления под кросс-поляризаторами, широкого Фурье-спектра комбинационного рассеяния или кривой ДСК с температурой стеклования или не имеющий четко различимого пика плавления, характеризовался как аморфный. Пределы обнаружения кристаллического материала с помощью спектроскопии КР с Фурье-преобразованием обычно составляют от приблизительно 5 до приблизительно 10% (весовое отношение образца), и предел обнаружения с помощью ДСК обычно составляют от приблизительно 5 до приблизительно 10% (весовое отношение образца).

По сравнению с кристаллическими формами солей лерканидипина аморфные формы солей лерканидипина характеризуются, скорее, более высокой растворимостью в 0,1М HCl и температурами стеклования (например, широкие кривые ДСК), а не четко различимыми фазовыми переходами. Аморфные формы солей лерканидипина в соответствии с настоящим изобретением также имеют Фурье-спектры комбинационного рассеяния, четко отличающиеся как от спектров новых кристаллических солей в соответствии с изобретением, так и спектров кристаллического гидрохлорида лерканидипина.

Изобретение также предусматривает способ получения новых кислых солей лерканидипина в соответствии с настоящим изобретением путем добавления раствора кислотного противоиона, растворенного в приемлемом растворителе, к раствору свободного основания лерканидипина, растворенного в приемлемом растворителе, с последующим удалением растворителя(ей). Кристаллические соли лерканидипина могут быть приготовлены путем:

(a) проведения реакции с кислотным противоионом в органическом растворителе, в результате которой формируется соль лерканидипина, в которой указанный кислотный противоион не может быть хлористо-водородной кислотой;

(b) удаления указанного органического растворителя, в результате чего обеспечивается выделение полученной соли лерканидипина; и

(c) рекристаллизации выделенной соли лерканидипина по меньшей мере в одной из двух последовательных стадий независимо от последовательности из раствора соли лерканидипина в:

(i) апротонном растворителе и

(ii) протонном растворителе;

в результате чего выделяют лерканидипин в виде его, в целом, чистой кристаллической соли. Последующие стадии очистки могут включать промывку различными растворителями при различных температурах либо снова рекристаллизацию из различных или смешанных растворителей.

#### Фармацевтические композиции

Настоящее изобретение далее предусматривает создание фармацевтической композиции, включающей кислую аддитивную соль в соответствии с настоящим изобретением с добавлением фармацевтически приемлемого наполнителя и(или) носителя. Наполнители могут включать разбавители, отдушки, подсластители, консервирующие вещества, красители, связующие вещества, суспендирующие вещества, диспергирующие вещества, пигменты, вещества, вызывающие дезинтеграцию, пленкообразователи, смазывающие вещества, пластификаторы, пищевые масла или любые сочетания двух или нескольких вышеуказанных веществ.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением далее могут включать гидрохлорид лерканидипина, предпочтительно кристаллический гидрохлорид лерканидипина. Они также или в альтернативном случае дополнительно включают иные активные ингредиенты, такие как блокаторы рецепторов ангиотензина II и(или) ингибиторы ангиотензин-преобразующего фермента, и(или) диуретики.

Как кристаллические, так и аморфные соли лерканидипина могут подвергаться исключительно тонкому измельчению (микронизация) с использованием любого способа, известного в данной области техники. Согласно одному примеру осуществления изобретения микронизацию можно проводить с использованием струйной мельницы Micronette M300 (серийно выпускаемой компанией Nuova Guseo, Villanova sull'Arda -PC- Italy). Параметры процесса: давление впрыска - 5 кг/см<sup>2</sup>; давление микронизации - 9 кг/см<sup>2</sup>; давление циклона - 2,5 кг/см<sup>2</sup>. Производительность процесса микронизации - 16 кг/ч. Размер частиц определяется рассеянием лазерного излучения с использованием лазера Galai Cis 1 (Galai, Haifa, Israel). Микронизация осуществляется с целью получения частиц со средним размером диаметра (90%)<15 мкм, предпочтительно D(90%)<15 мкм, (50%)2-8 мкм.

Фармацевтически приемлемые носители или разбавители включают этанол; воду; глицерин; пропиленгликоль; гель с алоэ вера; аллантоин; глицерин; масла с витамином А и Е; минеральное масло; PPG2 миристилпропионат; магниевый карбонат; фосфат калия; растительное масло; животный жир; и солкеталь.

Приемлемые связующие вещества включают крахмал; желатин; природные сахара, такие как глюкоза, сахароза и лактоза; подсластители из кукурузы; природные и синтетические смолы, такие как камедь, трагант, растительная камедь и альгинат натрия; карбоксиметилцеллюлозу; гидроксипропилметилцеллюлозу; полиэтиленгликоль; повидон; воски и аналогичные вещества. Предпочтительными связывающими веществами являются лактоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и повидон.

Приемлемые вещества, вызывающие дезинтеграцию, включают крахмал (например, кукурузный крахмал или модифицированный крахмал), метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую смолу, крахмал гликолята натрия, кроссповидон и аналогичные вещества. Предпочтительным веществом, вызывающим дезинтеграцию, является крахмал гликолята натрия.

Приемлемые смазывающие вещества включают олеиновокислый натрий, стеарат натрия, натрия стеарилфумарат, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и аналогичные вещества. Предпочтительным смазывающим веществом является стеарат магния.

Приемлемые суспендирующие вещества включают бентонит, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленовые эфиры сорбитола и сорбита, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, агар-агар и трагант либо смеси двух или нескольких из указанных веществ и аналогичных веществ. Предпочтительным суспендирующим веществом является микрокристаллическая целлюлоза.

Приемлемые диспергирующие и суспендирующие вещества включают синтетические и природные смолы, такие как растительная смола, трагант, камедь, альгинат, декстран, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон и желатин.

Приемлемые пленкообразователи включают гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу и полиметакрилаты.

Приемлемые пластификаторы включают полиэтиленгликоли различных молекулярных весов (например, 200-8000 Да) и пропиленгликоль. Предпочтительным является полиэтиленгликоль 6000.

Приемлемые пигменты включают окись(и) железа, двуокись титана и природные и синтетические лаки. Предпочтительными являются окиси железа и двуокись титана.

Приемлемые пищевые масла включают хлопковое масло, сезамовое (кунжутное) масло, кокосовое масло и арахисовое масло.

Примеры дополнительных добавок включают сорбитол, тальк, стеариновую кислоту, дикальций-фосфат и полидекстрозу.

Фармацевтическая композиция может быть составлена в виде стандартных лекарственных форм, таких как таблетки, пилюли, капсулы, каплеты, болусы, порошки, гранулы, стерильные парентеральные растворы, стерильные парентеральные суспензии, эликсиры, настойки, дозированные аэрозоли или капельно-жидкие спреи, капли, ампулы, автоинъекторные устройства или суппозитории. Стандартные лекарственные формы могут быть использованы для перорального, парентерального, интраназального, подязычного или ректального введения или для введения путем ингаляции или инсуффляции, применения трансдермального пластыря и лиофилизированной композиции. В целом, может быть использован любой вид доставки активных ингредиентов, приводящих к их системной усвояемости. Предпочтительной стандартной лекарственной формой является лекарственная форма для перорального применения, наиболее предпочтительной - твердая лекарственная форма, таким образом, предпочтительными лекарственными формами являются таблетки, пилюли, каплеты и капсулы. Тем не менее, парентеральные препараты также являются предпочтительными, в особенности в условиях, когда пероральное введение затруднено или является невозможным.

Твердые лекарственные формы могут быть получены путем смешивания активных веществ в соответствии с настоящим изобретением с фармацевтически приемлемым носителем или иными желаемыми добавками, как описано выше. Смесь обычно перемешивают до образования однородной смеси активных веществ в соответствии с настоящим изобретением, и носителя, и любых иных требуемых добавок, т.е. до тех пор, пока не произойдет равномерное диспергирование активных веществ в объеме всей композиции. В этом случае композиция может быть получена в виде сухих или влажных гранул.

На таблетки или пилюли может быть нанесено покрытие, либо их рецептура может быть составлена иным образом с целью получения стандартной лекарственной дозы, имеющей предпочтительно модифицированный разделительный (высвобождающий) профиль. Например, таблетка или пилюля может включать внутренний и внешний лекарственные компоненты, при этом последнему компоненту придают форму слоя или оболочки, которыми покрывают первый компонент. Два компонента могут быть разделены с помощью разделительного модифицирующего слоя, обеспечивающего растворение активного ингредиента из центрального компонента в течение длительного периода времени. Кроме того, разделительное модифицирующее вещество является медленно распадающейся матрицей. Дополнительные модифицирующие разделительные лекарственные формы будут очевидны специалистам в данной области техники.

Биоразлагаемые полимеры для регулирования высвобождения активных веществ включают полимолочную кислоту, полиэпсилон-капролактон, полиоксимасляную кислоту, полиортоэфиры, полиацетали, полидигидропираны, полицианоакрилаты и сшитые или амфипатические блок-сополимеры гидрогелей, но не ограничиваются ими.

Для получения жидких лекарственных форм активные вещества или их физиологически приемлемые соли вводят в раствор, суспензию или эмульсию произвольно с обычно применяемыми веществами, такими как солюбилизаторы, эмульгаторы или иные вспомогательные вещества. Растворители для активных комбинаций и соответствующих физиологически приемлемых солей могут включать воду, физиологические растворы или спирты, например этанол, пропандиол или глицерин. Дополнительно могут быть использованы сахарные растворы, такие как растворы глюкозы или маннитола. Кроме того, в настоящем изобретении могут быть использована смесь различных вышеупомянутых растворителей.

В настоящем изобретении также предусматривается трансдермальная лекарственная форма. Трансдермальные формы могут представлять собой диффузионную трансдермальную систему (трансдермальный пластырь), в которой используется либо система с резервуаром для жидкости, либо система «лекарство в адгезивной матрице». Другие трансдермальные лекарственные формы включают топические гели, примочки, мази, трансмукосальные системы и устройства и ионтофоретическую систему доставки (электро-диффузию), но не ограничены ими. Трансдермальные лекарственные формы могут быть использованы для циклического и замедленного высвобождения активных веществ в соответствии с настоящим изобретением.

Фармацевтические композиции и стандартные лекарственные формы в соответствии с настоящим изобретением для парентерального введения и, в частности, путем инъекций обычно включают фармацевтически приемлемый носитель, как описывалось выше. Предпочтительным жидким носителем является растительное масло. Инъекции могут быть, например, внутривенными, интратекальными, внутримышечными, внутрисосудовыми, эндотрахеальными или подкожными.

Активное вещество также может быть введено в форме липосомной системы доставки, такой как малые моноламеллярные везикулы, крупные моноламеллярные везикулы, многослойные везикулы. Липосомы могут быть получены из широкого разнообразия фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин или фосфатидилхолин.

Кристаллические соединения в соответствии с настоящим изобретением также могут быть связаны с растворимыми полимерами в виде целевых лекарственных носителей. Такие полимеры включают поливинилпирролидин, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламидефенол, полигидроксипропилметакриламидефенол и полиэтилэноксидеопилизин, замещенные пальмитоильными остатками, но не ограничиваются ими.

### Примеры

Настоящее изобретение проиллюстрировано со ссылками на следующие примеры и на прилагаемые фигуры, где

фиг. 1 - профиль дифференциальной сканирующей калориметрии для кристаллического нападизилата лерканидипина;

фиг. 2 - профиль дифференциальной сканирующей калориметрии для кристаллического безилата лерканидипина;

фиг. 3 - Фурье-спектрограмма комбинационного рассеяния кристаллического безилата лерканидипина;

фиг. 4 - дифракционная рентгеновская картина кристаллического безилата лерканидипина;

фиг. 5 - Фурье-спектрограмма комбинационного рассеяния кристаллического нападизилата лерканидипина;

фиг. 6 - дифракционная рентгеновская картина кристаллического нападизилата лерканидипина;

фиг. 7 - сравнительная Фурье-спектрограмма комбинационного рассеяния аморфного безилата лерканидипина с эквимольной твердой смесью свободного основания лерканидипина и бензолсульфоновой кислоты и

фиг. 8 - сравнительная Фурье-спектрограмма комбинационного рассеяния аморфного и кристаллического безилата лерканидипина.

Пример 1. Получение аморфного безилата лерканидипина.

Исходный раствор свободного основания лерканидипина получали путем растворения 181,7 мг свободного основания лерканидипина (Recordati S.p.A., Milan, Italy) в 0,2 мл тетрагидрофурана (THF). Исходный кислый раствор получали путем растворения 65,3 мг бензолсульфоновой кислоты в 0,1 мл тетрагидрофурана. Была получена эквимольная смесь исходного раствора лерканидипина (0,2 мл) и кислого исходного раствора (0,072 мл). Все количество растворителя удаляли в вакууме. После удаления растворителя было обнаружено образование стекловидной пленки, характерной для аморфных материалов. Аморфный материал растворяли в метаноле (MeOH) и вводили в него затравку из кристаллического твердого тела, в результате чего получали светло-желтый кристаллический материал.

Вначале был выполнен ряд экспериментов по кристаллизации аморфного безилата лерканидипина с использованием различных комбинаций растворителей. Ни один из указанных экспериментов по получению кристаллического безилата лерканидипина не увенчался успехом (единственными двумя успешными способами кристаллизации безилата лерканидипина являются способы, описанные в примере 2, во втором из которых используется затравка с применением продукта по первому способу). Общая экспериментальная схема эксперимента по кристаллизации аморфного безилата лерканидипина включала: (1) растворение приблизительно 35 мг аморфного безилата лерканидипина (приготовленного в соответствии с вышеизложенным процессом) в приблизительно 0,5 мл органического растворителя, выбранного из метанола (MeOH), ацетонитрила (MeCN), этанола (EtOH) или дихлорметана (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), (2) медленное выпаривание растворителя в условиях внешней среды по меньшей мере в течение 20 дней, (3) полное

высушивание образца в вакууме, (4) растворение образца в приблизительно 0,025 мл EtOH и (5) выдерживание образца в закрытом состоянии при  $-18^{\circ}\text{C}$  в течение 5 дней.

Пример 2. Получение кристаллического безилата лерканидипина.

Исходный раствор свободного основания лерканидипина получали путем растворения 212,3 мг свободного основания лерканидипина (Recordati S.p.A.) в 1 мл тетрагидрофурана (THF). Был приготовлен кислый исходный раствор путем растворения 21,7 мг бензолсульфокислоты в 0,1 мл тетрагидрофурана. Получали смесь исходного раствора лерканидипина (0,236 мл) и кислого исходного раствора (0,06 мл), которую выдерживали в закрытом состоянии при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 24 ч. Далее смесь выдерживали при  $-18^{\circ}\text{C}$  в течение 24 ч и при  $25^{\circ}\text{C}$  дополнительно в течение 24 ч. В данном случае не наблюдалось выпадения какого-либо осадка.

Растворитель испаряли в условиях внешней среды. Спустя 4 дня наблюдали образование стекловидной пленки. Стекловидную пленку растворяли в 0,15 мл этилацетата (EtAc). Через 8 дней не наблюдали какого-либо выпадения осадка. Затем снова проводили испарение растворителя и получали стекловидную пленку. Стекловидную пленку растворяли в 0,05 мл трет-бутилметилового эфира (TBME) и образец выдерживали в закрытом состоянии при комнатной температуре в течение 6 дней. В данном случае не наблюдалось какого-либо выпадения осадка.

Добавляли дополнительно 0,05 мл трет-бутилметилового эфира и образец подвергали термоциклированию ( $20-40-20^{\circ}\text{C}$ , 5 циклов, 2 ч времени нарастания и 2 ч времени спада, 10 мин периодов изотерма при 20 и  $40^{\circ}\text{C}$ ). Выпадения какого-либо осадка не наблюдали и растворитель выпаривали в слабом потоке азота.

После выпаривания растворителя получали вязкий образец. Образец выдерживали в вакууме в течение 24 ч. Образец суспендировали в 0,05 мл метанола (MeOH) и выдерживали в закрытом состоянии при  $20^{\circ}\text{C}$ . Образец выделял вязкую жидкость, содержащую несколько твердых частиц. Образец дополнительно выдерживали в течение 3 дней при  $20^{\circ}\text{C}$ , и по завершении этого периода образец полностью затвердевал и проявлял двулучепреломление под перекрестными поляризаторами, что подтверждает наличие кристаллического материала.

Кристаллический материал использовали в качестве затравочного материала во втором эксперименте для получения большего выхода кристаллического безилата лерканидипина. И в этом случае получали исходные растворы свободного основания лерканидипина (1,10 г свободного основания растворяли в 2,2 мл MeOH) и кислоты (0,2844 г бензолсульфокислоты растворяли в 0,5 мл MeOH) и проводили их смешивание. Растворитель удаляли из раствора в слабом потоке азота. После сокращения объема растворителя до 2 мл полученный в соответствии с вышеописанным кристаллический безилат лерканидипина добавляли к раствору. Продолжали удаление растворителя в слабом потоке азота до тех пор, пока объем растворителя не был сокращен до 1 мл. Образец выдерживали в закрытом состоянии при комнатной температуре в течение 7 дней. Образец фильтровали на стеклянном фильтре и высушивали в вакууме.

Получали конечный продукт в виде светло-желтого кристаллического безилата лерканидипина в количестве 1,21 г. Элементный анализ показал, что кристаллическая соль имела состав  $\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}$  (MW (молекулярная масса) 755,9, несольватированная), который соответствовал отношению 1:1 кислота-свободное основание (моль/моль). Соль была несольватированной и негигроскопичной, и была зарегистрирована потеря массы в размере 0,1% по результатам измерений с использованием методов термogravиметрии и ИК-Фурье-спектроскопии.

Получение в более крупных масштабах было осуществлено следующим образом. К раствору 48 г свободного основания лерканидипина в 96 мл метанола добавляли 12,7 г бензолсульфоновой кислоты в 22 мл метанола при комнатной температуре. Полученную суспензию фильтровали и выпаривали при  $55^{\circ}\text{C}$  до окончательного объема 50 мл. Далее в раствор вводили затравочный кристаллический безилат лерканидипина и выдерживали при комнатной температуре в течение 24 ч с последующим выдерживанием при  $5^{\circ}\text{C}$  в течение 6 дней. Полученную компактную массу кристаллов собирали всасыванием, промывали  $2 \times 40$  мл метанола и высушивали в вакууме в присутствии  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Получали 51,1 г безилата лерканидипина.

Пример 3. Получение кристаллического (и аморфного) нападизилата лерканидипина.

Исходный раствор свободного основания лерканидипина получали путем растворения 169,6 мг свободного основания лерканидипина (Recordati S.p.A.) в 0,82 мл метанола (MeOH). Раствор получали путем смешивания 0,2 мл исходного раствора свободного основания лерканидипина и 0,195 мл водного раствора нафталин-1,5-дисульфокислоты (50 мг/мл). После перемешивания наблюдалось выпадение осадка. Осадок растворяли путем добавления 1,0 мл метанола (MeOH). Образец выдерживали при  $-18^{\circ}\text{C}$  в течение 4 дней при ежедневном нагревании до комнатной температуры для проведения наблюдений. Затем образец выдерживали открытым при комнатной температуре в течение 7 дней с целью выпаривания растворителя. После испарения растворителя наблюдалось образование кристаллов. Кристаллы суспендировали в 0,25 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и в 0,01 мл метанола (MeOH). После суспендирования кристаллы собирали путем фильтрующего центрифугирования (10000 об./мин, фильтр 0,22 мкм) и высушивали в вакууме.

Кристаллический материал использовали в качестве затравочного материала во втором эксперименте с целью получения большего выхода кристаллического нападизилата лерканидипина. Получали раствор свободного основания лерканидипина путем растворения 1,1 г свободного основания лерканидипина в 4,4 мл метанола (MeOH). К раствору свободного основания добавляли 5,184 мл водного рас-

твора нафталиндисульфокислоты (50 мг/мл), и моментально образовывался осадок. Осадок растворяли путем добавления 23 мл метанола (MeOH). В раствор вводили затравку кристаллического материала, полученного в соответствии с вышеописанным способом, и раствор выдерживали при 4°C в течение 4 дней и далее дополнительно в течение 3 дней при -18°C. Кристаллы собирали путем фильтрующего центрифугирования и высушивали в вакууме.

Получали конечный выход в количестве 0,905 г светло-желтого кристаллического нападизилата лерканидипина. Элементный анализ показал, что кристаллическая соль имела состав  $C_{82}H_{90}N_6O_{18}S_2$  (MW (молекулярный вес) 1511,76, несольватированная), что соответствовало отношению 1:2 кислота-свободное основание (моль/моль). Соль образовывалась как гидратированный диметанолат, и была обнаружена общая потеря массы в размере 4,1% (потеря 0,4%  $H_2O$  и 3,7% метанола (MeOH)) с помощью термогравиметрии и ИК-Фурье-спектроскопии.

Аморфный нападизилат лерканидипина получали путем быстрого вакуумного выпаривания раствора, полученного в данном примере 3.

Пример 4. Получение аморфных солей и проведение экспериментов по получению дополнительных кристаллических солей лерканидипина.

Проводили тестирование соли с использованием ряда противоионов и свободного основания лерканидипина с целью определения того, какие, если таковые имеются, противоионы могут обеспечить получение кристаллических солей лерканидипина. Эксперимент по тестированию предусматривал исследование одиннадцати противоионов: ацетата, циннамата, фурмарата, L-лактата, DL-лактата, L-малата, малеата, DL-манделата, мезилата, сульфата и тозилата. Было проведено несколько экспериментов по кристаллизации с каждым из противоионов. Ни один из противоионов не был в состоянии обеспечить получение кристаллического лерканидипина даже после нескольких попыток. Ниже приведено детальное рассмотрение общей экспериментальной схемы, использовавшейся при тестировании каждого из одиннадцати противоионов. На выбор способов кристаллизации оказывали влияние известные сложности получения кристаллического лерканидипина, и, таким образом, были выбраны режимы с достаточным временем выдерживания и низкоскоростные процессы.

Конечные соли лерканидипина, полученные в результате каждого эксперимента тестирования солей, полностью высушивали и подвергали химическому и физическому анализу. Химический состав каждой из солей определяли с помощью элементного анализа, термогравиметрического анализа в сочетании с инфракрасной спектроскопией и с помощью анализа определения содержания влаги. Соли также подвергали физическому исследованию с использованием спектроскопии КР с Фурье-преобразованием и исследованию на растворимость.

Пример 4а. Противоион, растворенный в тетрагидрофуране.

Отдельные исходные растворы свободного основания лерканидипина получали путем растворения свободного основания лерканидипина (Recordati S.p.A.) в тетрагидрофуране (ТГФ) и соответствующей кислоты в тетрагидрофуране следующим образом.

Исходный раствор	Растворенное вещество		Растворитель
Лерканидипин	212,3 мг	свободного основания лерканидипина	1 мл тетрагидрофурана
Циннамат	21,5 мг	коричной кислоты	0,1 мл тетрагидрофурана
Малеат	31,6 мг	малеиновой кислоты	0,2 мл тетрагидрофурана

Смешивали аликвоты свободного основания лерканидипина и исходного раствора кислоты с учетом стереохимии кислот, а также молярного отношения кислоты к основанию. После перемешивания исходных растворов выпадения осадка не наблюдалось. Образцы выдерживали в закрытом состоянии в течение 24 ч при 25°C с последующим дополнительным выдерживанием в течение 24 ч при 4°C и в течение 24 ч при -18°C. После выдерживания образования твердого вещества не наблюдалось.

Растворитель удаляли из образцов путем выпаривания при внешних условиях. По истечении 4 дней образовывалась стекловидная пленка. Стекловидную пленку растворяли в ацетоне и выдерживали при комнатной температуре в течение 2 дней. Выпадения осадка не наблюдалось. Образцы дополнительно выдерживали в течение 6 дней, и по истечении этого срока выпадения осадка не наблюдалось.

Растворитель выпаривали в слабом потоке азота с образованием стекловидной пленки. Стекловидную пленку растворяли в третбутилметилом эфире (ТВМЕ) и образец выдерживали при комнатной температуре в течение 6 дней. К образцу дополнительно добавляли третбутилметилэфир (ТВМЕ) и образец подвергали термоциклированию (20-40-20°C, 5 циклов, 2 ч времени нарастания и 2 ч времени спада, 10 мин периодов изотерма при 20 и 40°C). Образование твердого вещества не наблюдалось и в этом случае растворитель выпаривали в слабом потоке азота.

После выпаривания растворителя получали вязкий образец. Образец выдерживали в вакууме в течение 24 ч. Образец суспендировали в метаноле (MeOH) и выдерживали в закрытом состоянии при 20°C.

Образец представлял собой вязкую массу, тем не менее, кристаллических частиц обнаружено не было.

Образец дополнительно выдерживали в течение 24 ч в вакууме для удаления растворителя. После удаления растворителя кристаллический материал не обнаружен.

В настоящем примере получали две аморфные соли лерканидипина: циннамат лерканидипина и малеат лерканидипина. Химический состав каждой соли в соответствии с настоящим примером определяли с помощью элементного анализа, термогравиметрического анализа в сочетании с инфракрасной спектроскопией и с помощью анализа определения влажности. Каждая аморфная соль прошла физический анализ с использованием спектроскопии КР с Фурье-преобразованием и испытание на растворимость. Результаты приведены ниже в таблице.

Форма соли	Предлагаемая формула	Элементный анализ	Термогравиметрия-ИК-Фурье спектроскопия (потеря массы)	Фурье-спектр комбинационного рассеяния	Растворимость в 0,1 М HCl
Циннамат	$C_{36}H_{41}N_3O_6 \cdot C_9H_8O_2$ 0,2 H <sub>2</sub> O (0,47% H <sub>2</sub> O)	Расч. %: C 70,8, H 6,3, N 5,5 Обнаружено %: C 70,7, H 6,4, N 5,5	0,3% (H <sub>2</sub> O)	согласуется с предлагаемой структурой	89 мг/л
Малеат	$C_{36}H_{41}N_3O_6 \cdot C_4H_4O_4$ 0,25 MeOH	Расч. %: C 65,7, H 6,3, N 5,7 Обнаружено %: C 65,7, H 6,3, N 5,6	1,9% (MeOH)	согласуется с предлагаемой структурой	71 мг/л

Пример 4b. Противоион, растворенный в метаноле.

Были проведены дополнительные эксперименты по тестированию путем получения отдельных исходных растворов свободного основания лерканидипина и кислоты. Исходные растворы получали путем растворения свободного основания лерканидипина (Recordati S.p.A.) в трет-бутилметилом эфире (TBME) и соответствующей кислоты в MeOH следующим образом.

Исходный раствор	Растворенное вещество	Растворитель
Лерканидипин	223,7 мг свободного основания лерканидипина	0,8 мл третбутилметилового эфира (TBME)
L-лактат	14,6 L-молочная кислота	0,2 мл тетрагидрофурана

Смешивали аликвоты свободного основания лерканидипина и исходного раствора кислоты с учетом стереохимии кислот, а также молярного отношения кислоты к основанию. После перемешивания исходных растворов выпадения осадка не наблюдалось. Образцы выдерживали в закрытом состоянии в течение 24 ч при 25°C с последующей дополнительной выдержкой в течение 8 ч при 60°C и в течение 6 дней при 4°C. После выдерживания образования твердого вещества не наблюдали.

К образцу добавляли воду с последующим выпариванием растворителя при условиях внешней среды. По истечении 4 дней наблюдали образование стекловидной пленки. Образец выдерживали в вакууме в течение 24 ч. Стекловидную пленку растворяли в метаноле (MeOH) и выдерживали в закрытом состоянии в течение 24 ч при 20°C. По истечении 24 ч наблюдали образование вязкой массы, однако, не наблюдалось образования твердых частиц. Образец дополнительно выдерживали в течение 2 дней и по истечении этого срока образования твердых частиц также не наблюдалось. Растворитель удаляли из образца путем выдерживания в вакууме в течение 24 ч. После удаления растворителя образования кристаллического материала не наблюдалось.

В настоящем примере получали L-лактат лерканидипина. Химический состав соли в соответствии с настоящим примером определяли с помощью элементного анализа, термогравиметрического анализа в сочетании с инфракрасной спектроскопией и с помощью анализа на поглощение влаги. Аморфная соль прошла физический анализ с использованием метода спектроскопии КР с Фурье-преобразованием и испытание на растворимость. Результаты физических испытаний обобщены в таблице ниже.

Форма соли	Предлагаемая формула	Элементный анализ	Термогравиметрия-ИК-Фурье спектроскопия (потеря массы)	Фурье-спектр комбинационного рассеяния	Растворимость в 0,1 М HCl
L-лактат	$C_{36}H_{41}N_3O_6 \cdot C_3H_5O_3$ 0,2 MeOH	Расч. %: C 66,5, H 6,8, N 5,9 Обнаружено %: C 66,5, H 6,6, N 5,9	1% (MeOH)	Согласуется с предлагаемой структурой	85 мг/л

Пример 5. Получение аморфных солей и проведение экспериментов по получению кристаллических солей лерканидипина.

В дополнение к экспериментам по тестированию солей, описанных в примере 4, проводили единичные эксперименты по получению кристаллических солей лерканидипина для двенадцати дополнительных противоионов: цитрата, муката, гентизата, глюконата, 2-оксоглутарата, фосфата, сахарината, салицилата, L-тартрата, терефталата, малоната и оксалата. Был выполнен единичный эксперимент по получению кристаллических солей лерканидипина с использованием каждого из двенадцати противоионов. Ни один из двенадцати противоионов не был способен обеспечить получение кристаллических солей лерканидипина, и немногие из них обеспечили получение характерных аморфных солей. Ниже приведено детальное рассмотрение общей экспериментальной схемы, использовавшейся при проведении тестирования каждого из противоионов. На выбор способов кристаллизации оказывали влияние известные сложности получения кристаллического лерканидипина, и, таким образом, были выбраны режимы с достаточным временем выдерживания и низкоскоростные процессы.

Конечные соли лерканидипина, полученные в результате каждого эксперимента тестирования солей, полностью высушивали и подвергали химическому и физическому анализу. Химический состав каждой из солей определяли с помощью элементного анализа, термогравиметрического анализа в сочетании с инфракрасной спектроскопией и с помощью анализа на поглощение влаги. Соли также подвергали физическому анализу с использованием метода спектроскопии КР с Фурье-преобразованием и исследованию на растворимость.

Исходный раствор лерканидипина получали путем растворения 530 мг свободного основания лерканидипина (Recordati S.p.A.) в 2,67 мл метанола (MeOH). Для тестирования образования кристаллов аликвоты (0,1 мл) исходного раствора лерканидипина смешивали с кислотой, как описано ниже.

№ образца	Исходный раствор лерканидипина:	Противоион:	Растворитель:
1	0,1 мл	0,1258 мл водного раствора лимонной кислоты (50 мг/мл)	1 мл MeOH
2	0,1 мл	6,9 мг муциновой кислоты	0,1 мл H <sub>2</sub> O / 2 мл MeOH
3	0,1 мл	5 мг гентизиновой кислоты	0,1 мл H <sub>2</sub> O / 2 мл MeOH
4	0,1 мл	0,2570 мл водного раствора глюконовой кислоты (50 мг/мл)	1,2 мл MeOH
5	0,1 мл	0,0955 мл водного раствора 2-оксоглутаровой кислоты (50 мг/мл)	0,0045 мл H <sub>2</sub> O / 1 мл MeOH
6	0,1 мл	0,0754 мл водного раствора фосфорной кислоты (50 мг/мл)	0,0246 мл H <sub>2</sub> O / 1 мл MeOH
7	0,1 мл	6 мг сахарина	1,016 мл H <sub>2</sub> O / 1,2 мл MeOH
8	0,1 мл	0,1254 мл водного раствора салициловой кислоты (50 мг/мл)	1 мл MeOH
9	0,1 мл	0,0981 мл водного раствора L-винной кислоты (50 мг/мл)	0,0981 мл H <sub>2</sub> O / 1 мл MeOH
10	0,1 мл	5,5 мг терефталевой кислоты	0,01 мл H <sub>2</sub> O / 1,4 мл MeOH
11	0,1 мл	0,0680 мл водного раствора малоновой кислоты (50 мг/мл)	0,032 мл H <sub>2</sub> O / 1 мл MeOH
12	0,1 мл	0,0589 мл водного раствора щавелевой кислоты (50 мг/мл)	0,0411 мл H <sub>2</sub> O / 1 мл MeOH

Каждый из образцов в соответствии с настоящим примером обрабатывали идентичным образом. После смешивания свободного основания лерканидипина и соответствующего противоиона образец выдерживали в закрытом состоянии при -18°C в течение 2 дней. По истечении 2 дней ни в одном из образцов не наблюдалось образования осадка. Затем образцы выдерживали открытыми в условиях внешней среды в течение 8 ч с последующим выдерживанием при -18°C дополнительно в течение 5 дней. И в этом случае в конце срока выдерживания не наблюдалось выпадения осадка. Далее образцы выдерживали от-

крытыми при условиях внешней среды в течение 15 ч с последующим дополнительным выдерживанием в течение 2 дней при  $-18^{\circ}\text{C}$ . После завершения выдерживания ни в одном из образцов не был обнаружен осадок. Растворитель удаляли из каждого из образцов в вакууме, и оставшееся твердое вещество выдерживали в закрытом состоянии.

Все попытки получения кристаллических солей лерканидипина из свободного основания лерканидипина и противоионов в соответствии с настоящим примером оказались неудачными и не позволили получить какой-либо кристаллический материал. Указанный пример, а также эксперименты, описанные в примере 4, указывают на сложность и непредсказуемость формирования кристаллических солей лерканидипина.

В настоящем примере были получены две аморфные соли лерканидипина: сахаринат и салицилат. Химический состав каждой соли в соответствии с настоящим примером определяли с помощью элементного анализа, термогравиметрического анализа в сочетании с инфракрасной спектроскопией. Каждая аморфная соль была подвергнута физическому анализу с использованием метода Фурье спектроскопии комбинационного рассеяния и испытанию на растворимость. Результаты обобщены в таблице ниже.

Форма соли	Предлагаемая формула	Элементный анализ	Термо-гравиметрия-ИК-Фурье спектроскопия (потери массы)	Фурье спектроскопия комбинационного рассеяния	Растворимость в 0,1 М HCl
Сахарин	$\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{C}_7\text{H}_5\text{SO}_3 \cdot 0,5 \text{ MeOH}$	Расч. %: C 64,4, H 6,0, N 6,9, S 3,9 Обнаружено %: C 64,1, H 5,9, N 6,8, S 3,8	1,8% (MeOH)	согласуется с предлагаемой структурой	72 мг/л
Салицилат	$\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot \text{C}_7\text{H}_5\text{O}_3 \cdot 0,6 \text{ MeOH}$	Расч. %: C 68,1, H 6,5, N 5,5 Обнаружено %: C 68,1, H 6,4, N 5,7	2,5% (MeOH)	согласуется с предлагаемой структурой	

Пример 6. Химический состав аморфных и кристаллических солей лерканидипина.

Элементный состав как аморфных, так и кристаллических солей лерканидипина был определен с использованием сухого сжигания/теплопроводности и недисперсионного ИК-обнаружения. Результаты элементного анализа обобщены в табл. 1.

Содержание остаточного растворителя как в аморфных, так и кристаллических солях лерканидипина определяли с использованием гравиметрического анализа в сочетании с инфракрасной спектроскопией. Для проведения анализа были использованы гравитометр Netzsch Thermobalance TG-209 (Selb, Germany, Selb) и спектрометр FTIR Bruker Vector 22 (Fallanden, Switzerland). Анализ проводили при соблюдении следующих условий: 2-5 мг образца нагревали в алюминиевом тигле в атмосфере азота со скоростью нагрева  $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$  с 25 до  $250^{\circ}\text{C}$ . Результаты гравиметрического анализа приведены в табл. 1.

Гигроскопичность как аморфных, так и кристаллических солей лерканидипина определяли с помощью анализа динамических характеристик сорбции паров воды с использованием анализатора для определения абсорбции воды (Surface Measurement System Ltd., Marion, Buckinghamshire, UK). Анализ проводили с соблюдением следующих условий: 10-15 мг образца помещали в кварцевый или платиновый держатель, в свою очередь, держатель устанавливали на микровесы и образец подвергали циклическому испытанию на влагостойкость в пределах от 0 до 95% относительной влажности при  $25^{\circ}\text{C}$  (50-95-0-95-0-50% со скоростью 5% ОВ/ч). Результаты анализов на гигроскопичность приведены в табл. 1 ниже.

Таблица 1

Химический состав аморфных и кристаллических солей лерканидипина

Соль	Элементный состав	Остаточный растворитель	Гигроскопичность
Аморфный безилат	$\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$	2,8% (MeOH)	негигроскопичный
Кристаллический безилат	$\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$	0,2%	негигроскопичный
Кристаллический нападизилат	$\text{C}_{82}\text{H}_{90}\text{N}_6\text{O}_{18}\text{S}_2$	3,7% (MeOH)	гигроскопичный 0:4 % H <sub>2</sub> O

Пример 7. Растворимость кристаллических и аморфных солей лерканидипина.

Оценку растворимости кристаллического безилата, нападизилата и гидрохлорида лерканидипина и аморфного безилата лерканидипина проводили с помощью спектроскопии УФ в видимой области в водном растворе 0,1М HCl (pH 1) при 22°C. Были приготовлены суспензии приблизительно 0,3 мг/мл соответствующих соединений в водном растворе 0,1М HCl, и получали сбалансированный раствор путем встряхивания в течение 24 ч. После доведения до сбалансированного состояния образцы фильтровали (фильтр 0,1 мкм) и фотометрически определяли концентрацию с использованием прибора Perkin Elmer Lambda 16 (Qberlingen, Germany). Эталонные измерения были проведены с 20% ацетонитрилом в качестве соразтворителя.

Таблица 2

Растворимость в 0,1М HCl при 22°C

Соль	Растворимость [мг/мл]	pH раствора
Кристаллический гидрохлорид	10,0	1
Кристаллический безилат	30,0	1
Аморфный безилат	155	1
Кристаллический нападизилат	3,5	1

Из табл. 2 видно, что как кристаллический безилат, так и кристаллический нападизилат имеют более низкую растворимость по сравнению с аморфной солью. Из табл. 2 также видно, что растворимость кристаллических солей изменяется в значительной степени и что кристаллический безилат характеризуется значительно более высокой степенью растворимости, чем либо кристаллический гидрохлорид, либо нападизилат.

Пример 8. Спектры комбинационного рассеяния новых солей лерканидипина.

Анализ новых солей лерканидипина проводили с помощью Фурье-спектроскопии комбинационного рассеяния. Спектрофотометр Bruker FT-Raman RFS100 использовали при соблюдении следующих типовых условий: образец весом приблизительно 10 мг (без какой-либо предварительной обработки), 64 сканогаммы при разрешении 2 см<sup>-1</sup>, мощность лазера 100 мВт и детектор на основе германия.

В табл. 3, 4 и 5 ниже приведены наиболее существенные пики спектров комбинационного для кристаллического безилата и нападизилата лерканидипина, соответственно, а также для аморфного безилата лерканидипина.

Таблица 3

Спектр комбинационного рассеяния безилата лерканидипина кристаллической формы

Волновое число (см <sup>-1</sup> )	Пиковая интенсивность *
86,1	ив
177,4	с
227,3	с
318,3	с
812,1	с
1002,3	ив
1035,5	в
1126,6	с
1162,0	с
1178,9	с
1197,5	с
1351,8	ив
1438,2	с
1448,4	с
1485,7	в
1533,9	с
1583,6	в
1609,9	в
1647,8	в
1683,0	в
2925,7	в
2956,0	в
2972,9	с
2991,1	с
3000,0	с
3023,3	с
3042,1	с
3064,0	в
3075,4	в

\* с = средняя; в = высокая; ив = исключительно высокая

Таблица 4

Спектр комбинационного рассеяния нападизилата лерканидипина кристаллической формы

Волновое число (см <sup>-1</sup> )	Пиковая интенсивность *
79,2	ИВ
96,4	ИВ
151,7	В
203,4	С
272,9	С
293,7	С
330,4	С
479,4	С
511,6	С
530,5	С
618,2	С
654,4	С
737,4	С
747,7	С
819,9	В
854,5	С
965,2	С
1001,4	ИВ
1033,4	С
1065,4	С
1089,0	С
1157,1	С
1173,3	С
1196,3	В
1248,4	С
1345,6	ИВ
1384,4	С
1400,8	В
1450,7	С
1462,5	С
1477,7	В
1519,8	С
1528,0	С
1572,0	В
1581,4	В
1603,1	С
1613,9	С
1648,6	В
1669,4	ИВ
2951,9	В
2985,2	В
2997,0	В
3025,5	С
3062,4	В

\* с = средняя; в = высокая, ив = исключительно высокая

Таблица 5

Спектр комбинационного рассеяния безилата лерканидипина аморфной формы

Волновое число (см <sup>-1</sup> )	Пиковая интенсивность *
84,1	ИВ
146,6	В
269,0	С
314,4	С
617,4	С
727,4	С
816,1	С
827,9	С
997,7	ИВ
1001,5	ИВ
1017,2	С
1034,0	С
1124,3	С
1156,5	С
1185,8	С
1191,2	С
1196,4	С
1227,2	С
1348,4	ИВ
1384,6	С
1453,5	С
1492,0	С
1527,5	С
1580,3	В
1588,4	С
1603,9	С
1646,4	В
1673,9	С
1700,5	С
2932,2	С
2950,2	С
2980,8	С
3002,6	С
3052,4	С
3063,6	В

\* с = средняя; в = высокая, ив = исключительно высокая

Пример 9. Дифракционная рентгеновская картина новых солей лерканидипина кристаллической формы.

Дифракционная рентгеновская картина безилата и нападизилата лерканидипина кристаллической формы была получена с помощью порошкового дифрактометра Philips X-pert PW 3040 или Philips PW 1710 (Eindhoven, Holland) при соблюдении следующих типовых условий: образец весом приблизительно 5-70 мг (без какой-либо предварительной обработки), к которому были приложены небольшое давление для получения образца плоской формы, атмосфера наружного воздуха и медное излучение K $\alpha$ , 0,02°2 $\theta$ , размер шага, 2 с на шаг, 2-50°2 $\theta$ . Полученные спектры приведены на фиг. 4 (безилат) и фиг. 6 (нападизилат), и соответствующие основные пики описаны в табл. 6 (нападизилат) и 7 (безилат). Специалистам в данной области техники должно быть очевидно, что значения 2 $\theta$ , в основном, будут воспроизводимы в пределах от приблизительно  $\pm 0,10$  до приблизительно  $\pm 0,20^\circ$ , в то время как относительная интенсивность отдельных пиков может изменяться в зависимости от образца. См., например, United States Pharmacopoeia XXV (2002), стр. 2088-2089.

Таблица 6  
Рентгеноструктурный анализ кристаллического нападизилата лерканидипина

D(Å)	Относительная интенсивность (I/I <sub>0</sub> )	Угол 2 θ
21,3	2	4,15
11,9	19	7,44
10,6	29	8,35
9,3	14	9,52
8,7	21	10,12
7,9	17	11,14
7,5	16	11,81
7,2	3	12,34
7,0	4	12,66
6,5	4	13,67
6,2	15	14,29
5,90	8	15,02
5,68	23	15,60
5,53	4	16,02
5,44	6	16,30
5,29	37	16,75
5,12	10	17,32
5,04	6	17,60
4,77	4	18,62
4,67	7	18,99
4,55	5	19,51
4,46	5	19,90
4,40	10	20,20
4,23	100	20,98
4,16	21	21,34
4,11	97	21,62
3,96	64	22,44
3,83	14	23,21
3,79	6	23,49
3,68	16	24,19
3,61	9	24,64
3,56	8	25,01
3,44	3	25,90
3,29	3	27,07
3,15	13	28,34
3,10	38	28,82
3,06	9	29,14
3,03	16	29,52
2,86	3	31,30
2,44	2	36,82
2,35	2	38,29

Таблица 7  
Рентгеноструктурный анализ кристаллического безилата лерканидипина

D(Å)	Относительная интенсивность (I/I <sub>0</sub> )	Угол 2 θ
14,0	100	6,31
10,4	7	8,54
9,7	2	9,13
8,1	24	10,92
7,2	21	12,31
6,9	34	12,77
6,6	39	13,50
6,5	17	13,73
6,2	22	14,23
5,71	77	15,52
5,41	36	16,40
5,18	19	17,12
4,95	34	17,92
4,85	40	18,30
4,78	43	18,55
4,67	93	19,00
4,49	17	19,78
4,42	23	20,08
4,36	29	20,35
4,18	16	21,24
4,03	31	22,07
3,96	72	22,47
3,83	53	23,22
3,79	29	23,45
3,70	19	24,05
3,53	10	25,24
3,45	10	25,81
3,42	11	26,04
3,26	7	27,36
3,23	6	27,62
3,11	16	28,73
3,00	7	29,77
2,95	4	30,32
2,91	4	30,74
2,84	8	31,52
2,74	3	32,70
2,71	6	33,09
2,54	6	35,32

Пример 10. Анализ кристаллического безилата и нападизилата лерканидипина методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

Температуры плавления солей лерканидипина в соответствии с изобретением и кристаллического гидрохлорида лерканидипина проанализировали с использованием дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Анализ с применением ДСК позволяет провести измерения изменений, которые происходят в данном образце при нагревании, при этом изменения определяют фазы перехода. Изменения энтальпии, имеющие место в фазе перехода, рассчитывают исходя из площади под кривой. Наиболее известные фазы перехода - плавление и сублимация. Температура, при которой начинается переход, начальная  $T$ , дается по точке, в которой начинается кривая, отклоняющаяся от осевой линии (точка перегиба).

ДСК кристаллического безилата лерканидипина: 4,040 мг кристаллического безилата лерканидипина помещали в золотую кювету аппарата Perkin Elmer DSC7. Скорость нагрева при проведении теста составляла 10°C/мин.

ДСК кристаллического нападизилата лерканидипина: 3,697 мг кристаллического нападизилата лерканидипина помещали в золотую кювету аппарата Perkin Elmer DSC7. Скорость нагрева при проведении теста составляла 10°C/мин.

Данные приведены на фиг. 1 (нападизилат) и фиг. 2 (безилат), и характеристические точки фигур обобщены в табл. 8.

Таблица 8

Анализ температуры плавления с помощью метода ДСК

Соль	Температура плавления (пик $T$ ) [°C]	Начало плавления $T$ [°C]
Кристаллический безилат лерканидипина	172,6	148
Кристаллический нападизилат лерканидипина	149,8	98
Кристаллическая форма гидрохлорида лерканидипина (I)	198,7	179,8
Кристаллическая форма гидрохлорида лерканидипина (II)	209,3	169,0

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кислая аддитивная соль лерканидипина и кислотного противоиона, выбранного из группы, включающей L-молочную кислоту, коричную кислоту, салициловую кислоту, малеиновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту и сахарин.

2. Кислая аддитивная соль по п.1, в которой соль является аморфным L-лактатом, циннаматом, салицилатом, малеатом и сахаринатом лерканидипина.

3. Кислая аддитивная соль по п.1, в которой соль является аморфным бензолсульфонатом лерканидипина (безилатом лерканидипина) в молярном отношении 1:1.

4. Кислая аддитивная соль по п.1, в которой соль является кристаллическим бензолсульфонатом лерканидипина (безилатом лерканидипина) в молярном отношении 1:1.

5. Кислая аддитивная соль по п.1, в которой соль является аморфным нафталин-1,5-дисульфонатом лерканидипина (нападизилатом лерканидипина) в молярном отношении 1:2.

6. Кислая аддитивная соль по п.1, в которой соль является кристаллическим нафталин-1,5-дисульфонатом лерканидипина (нападизилатом лерканидипина) в молярном отношении 1:2.

7. Кислая аддитивная соль по любому из предшествующих пунктов, в которой соль гидратирована или сольватирована.

8. Фармацевтическая композиция, включающая кислую аддитивную соль по любому из предшествующих пунктов в смеси с фармацевтически приемлемым наполнителем и(или) носителем.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, дополнительно включающая гидрохлорид лерканидипина.

10. Способ получения кристаллической соли лерканидипина, включающий следующие стадии:

(a) проведение реакции лерканидипина с кислотным противоионом (за исключением хлористо-водородной кислоты) в органическом растворителе для формирования соли;

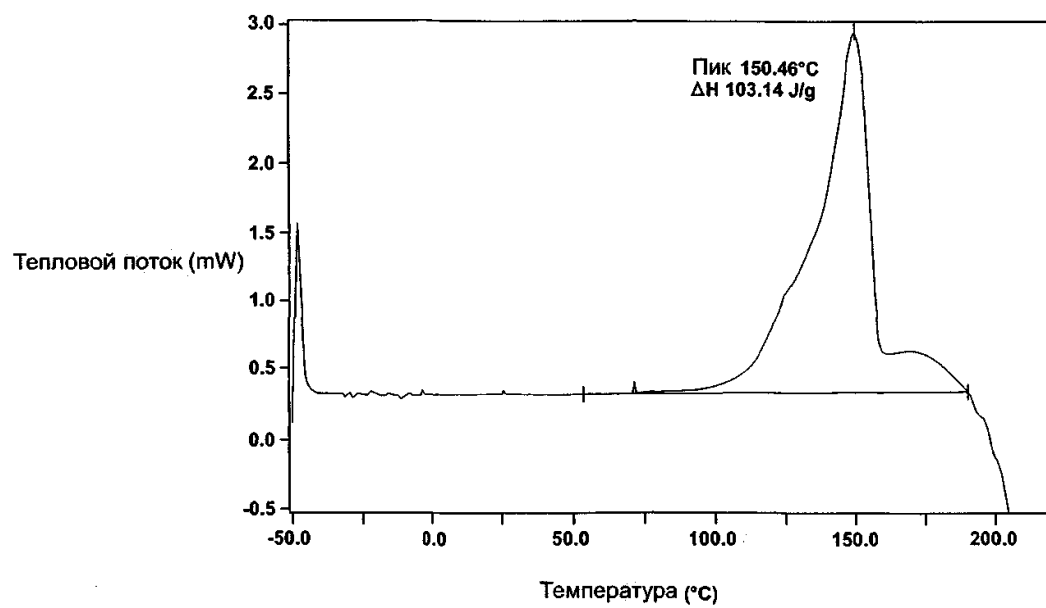
(b) удаление органического растворителя с целью выделения полученной соли лерканидипина и

(c) перекристаллизацию выделенной соли лерканидипина по меньшей мере в одной из двух последовательных стадий независимо от последовательности из раствора соли лерканидипина в:

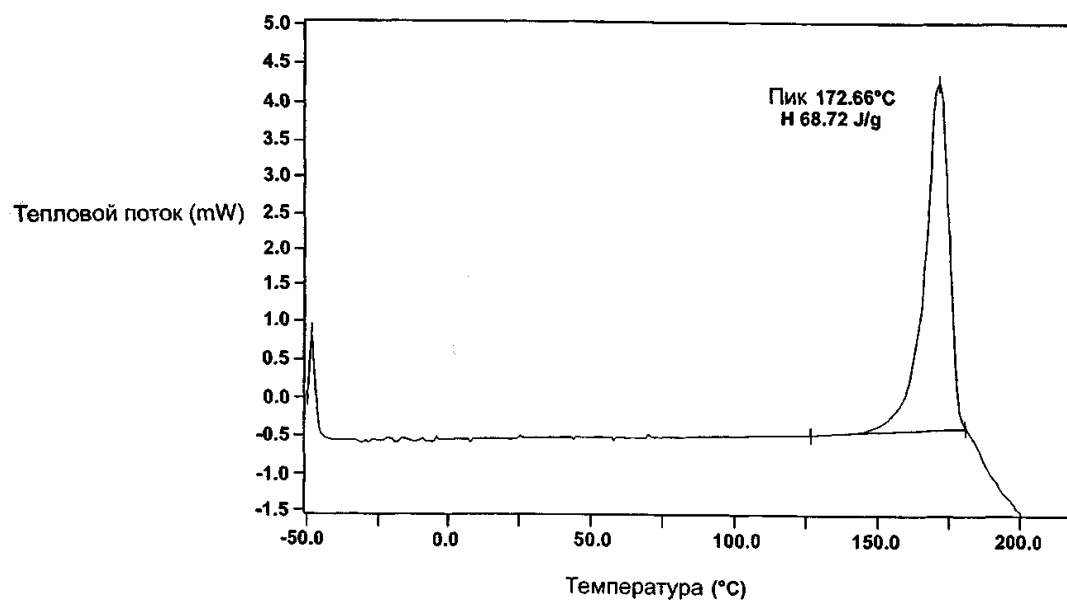
(i) апротонном растворителе и

(ii) протонном растворителе;

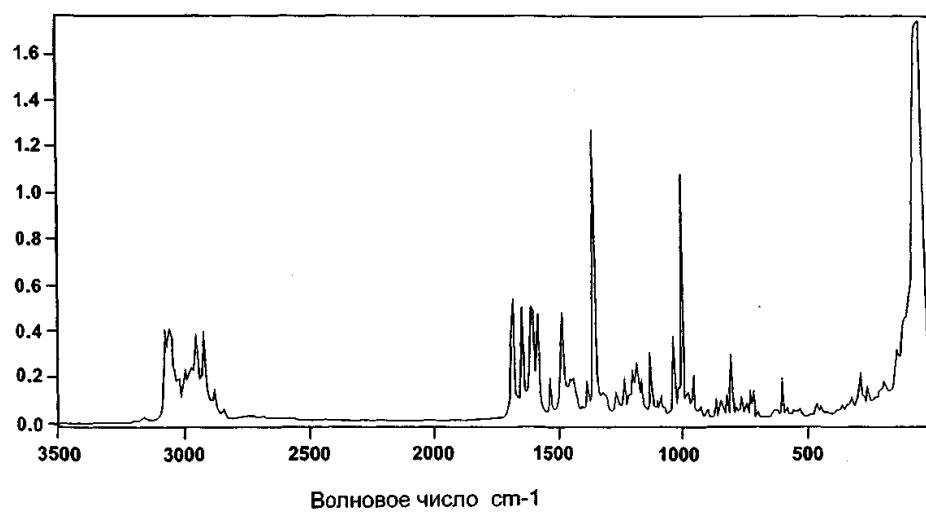
в результате чего выделяют лерканидипин в виде его, в основном, чистой кристаллической соли.



Фиг. 1

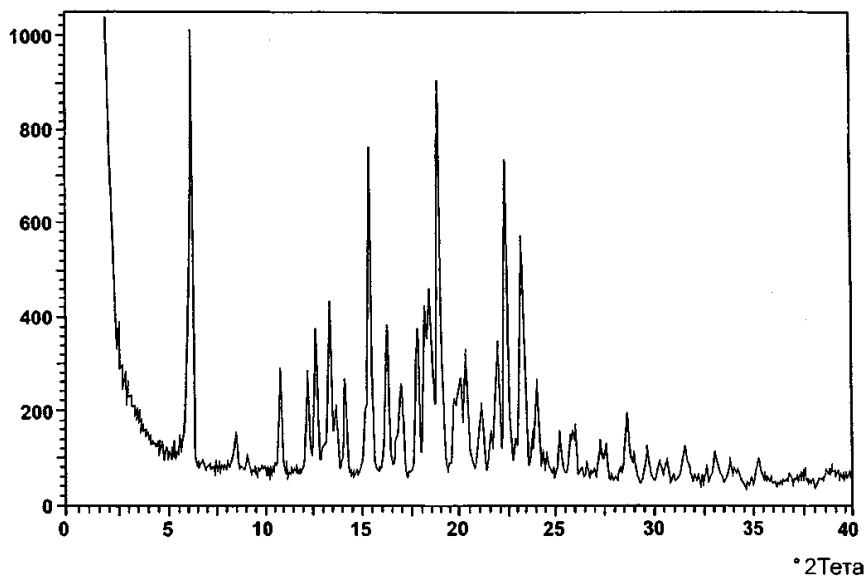


Фиг. 2

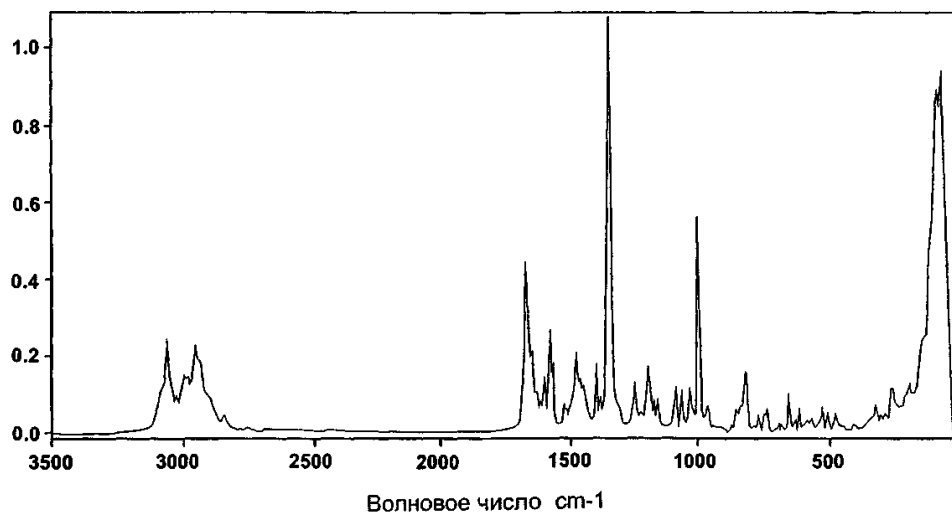


Фиг. 3

импульс / с

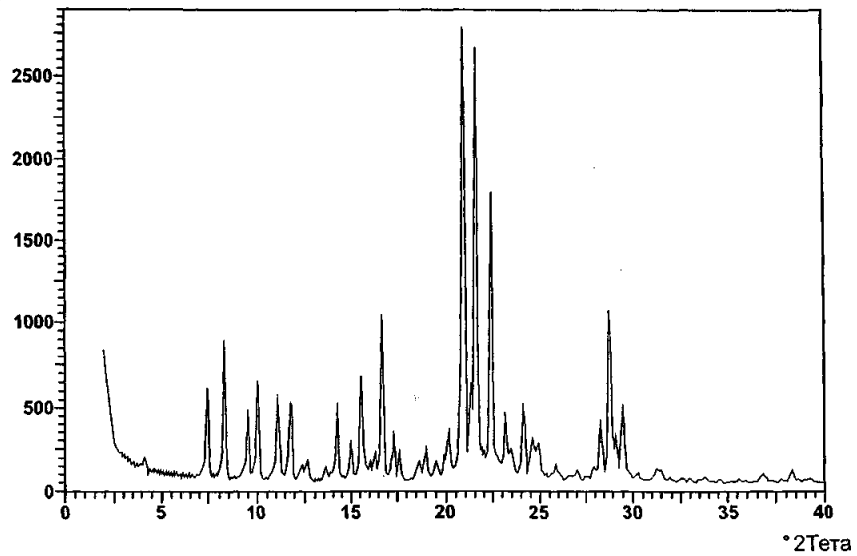


Фиг. 4

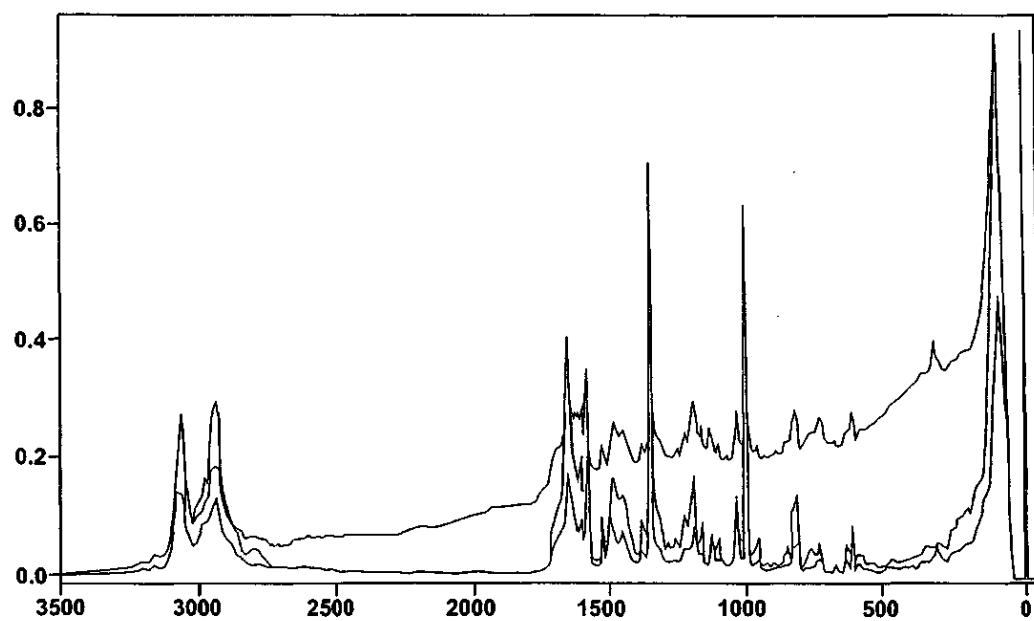


Фиг. 5

импульс / с

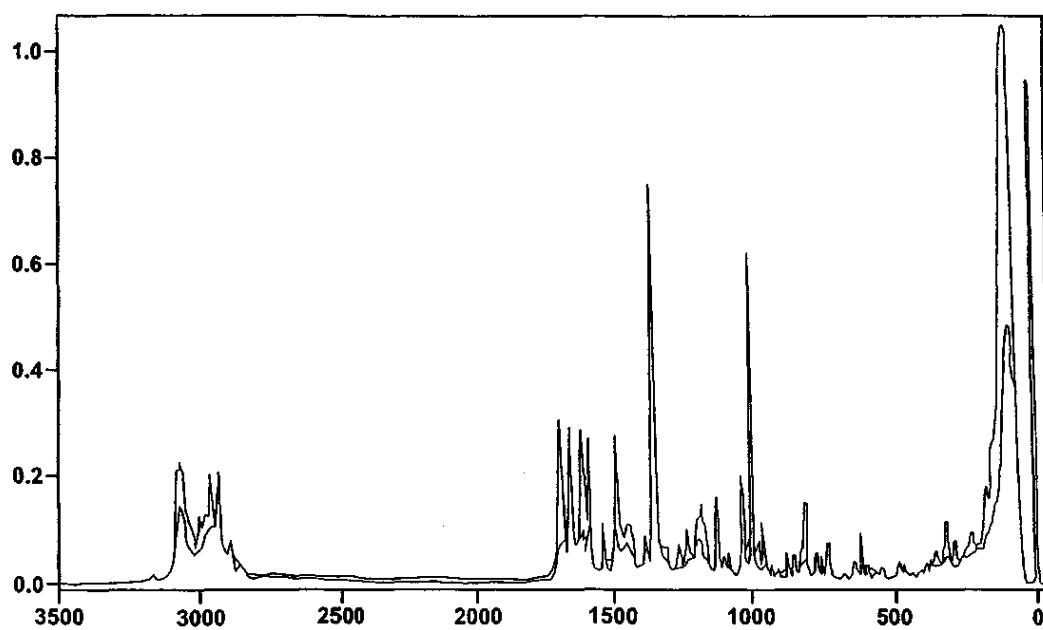


Фиг. 6



Волновое число см-1

Фиг. 7



Волновое число см-1

Фиг. 8



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2