SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PREKLAD EURÓPSKEHO PATENTOVÉHO SPISU

(97) **EP 1 856 051 B1**

(96) Číslo a dátum podania európskej patentovej prihlášky: **EP06723128.2, 24. 2. 2006**

(97) Dátum vydania európskeho patentového spisu: **13. 11. 2019**

(31) Číslo prioritnej prihlášky: **656836 P**

(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **25. 2. 2005**

(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**

(45) Dátum sprístupnenia prekladu európskeho patentového spisu verejnosti: **2. 4. 2020**

Vestník ÚPV SR č.: **04/2020**

(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:

(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP2006/001782**

(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO 2006/089787**

(11) Číslo dokumentu:

E 33293

(13) Druh dokumentu: **T3**

(51) Int. Cl. (2020.01):

C07D 211/00
A61K 31/00
A61P 9/00

(73) Majiteľ: **Recordati Ireland Limited, Ringaskiddy, County Cork, IE;**

(72) Pôvodca: **LEONARDI Amedeo, Milano, IT;**
MOTTA Gianni, Barlassina, IT;
BERLATI Fabio, Rho, IT;

(74) Zástupca: **HÖRMANN & PARTNERS s.r.o., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Amorfný lerkanidipín hydrochlorid**

(10) **SK E 33293 T3**

Poznámka: V lehote deviatich mesiacov odo dňa zverejnenia oznámenia o udelení európskeho patentu môže každý podať na Európsky patentový úrad námietky proti udelenému európskemu patentu. Námietky sa podávajú písomne a musia byť odôvodnené. Námietky sa považujú za podané až po zaplatení poplatku za námietky (Čl. 99(1) Európskeho patentového dohovoru).

Preklad európskeho patentového spisu bol predložený podľa § 63 ods. 2 zákona č. 435/2001 Z. z. Za správnosť prekladu Úrad priemyselného vlastníctva Slovenskej republiky nezodpovedá.

Ing. Zuzana Hörmannová
patentový zástupca
Bratislava, SK

AMORFNÝ LERKANIDIPÍN HYDROCHLORID

Opis

OBLASŤ VYNÁLEZU

[0001] Predložený vynález poskytuje v podstate čistý amorfný hydrochlorid lerkanidipínu.

POZADIE VYNÁLEZU

[0002] Lerkanidipín (metyl-1,1-N-trimetyl-N-(3,3-difenylpropyl)-2-aminoetyl-1,4-dihydro- -2,6-dimetyl-4-(3-nitrofenyl)pyridín-3,5-dikarboxylát) je vysoko lipofilný dihydropyridínový vápenatý antagonista s dlhým trvaním účinku a vysokou vaskulárnou selektivitou. Biologická aktivita lerkanidipínu je odvodená od jeho schopnosti kompetitívne antagonizovať dihydropyridínové podjednotky vápnikového kanálu typu L.

[0003] Lerkanidipín je užitočný ako antihypertenzívum. Lerkanidipín znižuje krvný tlak blokovaním vápníkových kanálov arteriálneho hladkého svalstva, čím znižuje periférnu vaskulárnu rezistenciu. Lerkanidipín nevyvoláva negatívny srdcový inotropizmus a len príležitostnú miernu reflexnú tachykardiu, ktorá je obvykle krátka. Lerkanidipín bol schválený na liečbu hypertenzie a je predávaný od roku 1996 v niekoľkých európskych krajinách pod ochrannou známkou Zanidip™.

[0004] Hydrochloridová soľ lerkanidipínu je komerčne dostupná od firmy Recordati S.p.A. (Miláno, Taliansko). Spôsoby prípravy hydrochloridu lerkanidipínu a spôsoby štiepenia lerkanidipínu na jednotlivé enantioméry sú opísané v US 4705797, US 5767136, US 4968832, US 5912351, US 5696139, US 2003/0069285 a US 2003/0083355.

[0005] US 4705797 opisuje spôsob prípravy lerkanidipínu, pričom posledným krokom tohto postupu je cyklizácia medzi 1,1-N-trimetyl-N-(3,3-difenylpropyl)-2-aminoetyl-α-acetyl-3-nitrocinamátom a metyl-3-aminokrotonátom. Lerkanidipín

bol izolovaný ako jeho hydrochlorid kryštalizáciou z vody obsahujúcej HCl a NaCl. Tento postup bol však nákladný, časovo náročný a viedol k relatívne nízkym výťažkom hydrochloridu lerkanidipínu. Produkt bol surovou nedefinovanou zmesou, hlavne amorfného hydrochloridu lerkanidipínu, navyše ale obsahujúci od 1 % do 2 % kryštalického hydrochloridu lerkanidipínu. Produkt mal hydratačný pomer od približne 0,3:1 do 0,5:1 a obsahoval menej ako 95 % hydrochloridu lerkanidipínu (vrátane toho v kryštalickej forme).

[0006] Taký produkt je príliš nečistý na použitie vo farmaceutických kompozíciách a predtým, ako by bol vhodný na také použitie, by vyžadoval ďalšiu rozsiahlu purifikáciu, napr. chromatografiiou na rôznych fázach. Purifikácia týmito spôsobmi je však na komerčné použitie príliš nákladná a časovo náročná.

[0007] US 5,912,351 a WO 96/35668 opisujú spôsoby prípravy lerkanidipínu. Produkt môže byť izolovaný priemyselne použiteľnými kryštalizačnými technikami a je získaný vo vysokom výťažku ako bezvodý hydrochlorid, forme, ktorá má vysokú stabilitu a nízku hygroskopicitu.

[0008] Súčasní vynálezcovia a ich spolupracovníci objavili len nedávno, že amorfné kompozície, a najmä amorfná voľná báza lerkanidipínu, sú vhodné na použitie v kapsuliach s modifikovaným uvoľňovaním obsahujúcich voskovité látky. Preto, aby sa uľahčil vývoj farmaceutických kompozícií lerkanidipínu, v odbore stále existuje potreba amorfného hydrochloridu lerkanidipínu, ktorý je vhodný na formuláciu vo farmaceutických prípravkoch. Ďalej v odbore existuje potreba spôsobov výroby amorfného hydrochloridu lerkanidipínu s farmaceutickou čistotou, ktoré sú účinnejšie ako spôsoby výroby amorfného hydrochloridu lerkanidipínu, ktoré sú v doterajšom stave techniky, a ktoré poskytujú amorfný hydrochlorid lerkanidipínu, ktorý je v podstate čistý, ľahko sa s ním manipuluje a je ľahko začlenený do farmaceutického prostriedku a orálnej dávkovej formy, a ktoré sú praktické na uskutočňovanie v priemyselnom meradle. Ďalej je výhodné, aby výsledný amorfný hydrochlorid lerkanidipínu mal podobné alebo zlepšené vlastnosti, napr. rozpustnosť a biologickú dostupnosť, v porovnaní s hydrochloridom lerkanidipínu podľa doterajšieho stavu techniky.

[0009] Na uľahčenie vývoja nových farmaceutických kompozícií a pevných dávkovacích foriem objavili vynálezcovia zlepšený spôsob prípravy amorfného hydrochloridu lerkanidipínu, ktorý je rýchly, jednoduchý, vhodný na produkciu v komerčnom meradle a poskytuje v podstate čistý produkt. Purifikovaný amorfný hydrochlorid lerkanidipínu podľa vynálezu, ktorý je možné pripraviť spôsobmi podľa vynálezu, je veľmi vhodný na začlenenie do farmaceutických kompozícií a pevných liekových foriem, najmä farmaceutických liekových foriem s modifikovaným uvoľňovaním obsahujúcich voskovú matricu ako činidlo modifikujúce uvoľňovanie.

[0010] Vynálezcovia tiež objavili, že amorfný lerkanidipín podľa predloženého vynálezu môže byť výhodne začlenený do farmaceutických kompozícií s okamžitým uvoľňovaním, ktoré majú zlepšené farmakokinetické vlastnosti a v dôsledku toho poskytujú rýchle zníženie hypertenzie, keď sú podávané pacientovi. Amorfný hydrochlorid lerkanidipínu začína uplatňovať svoju aktivitu na zníženie krvného tlaku počas doby po jeho podaní, ktorá je výrazne kratšia ako doba potrebná na dosiahnutie účinku po podaní kryštalického hydrochloridu lerkanidipínu.

ZHRNUTIE VYNÁLEZU

[0011] Predložený vynález poskytuje amorfný hydrochlorid lerkanidipínu majúci čistotu aspoň 99,5 % stanovenú HPLC analýzou a obsahujúci menej ako 0,5 % kryštalického hydrochloridu lerkanidipínu.

[0012] Amorfný hydrochlorid lerkanidipínu podľa predloženého vynálezu je výhodne mikronizovaný na veľkosť častíc D (90 %) < 15 µm, čo bolo stanovené rozptylom laserového svetla.

[0013] Ďalej sa predložený vynález tiež týka amorfného hydrochloridu lerkanidipínu, ako je definovaný vyššie, na použitie pri liečbe hypertenzie.

[0014] Amorfný hydrochlorid lerkanidipínu podľa predloženého vynálezu môže byť pripravený spôsobom, ktorý zahŕňa (a) rozpustenie kryštalického hydrochloridu lerkanidipínu v organickom rozpúšťadle pri prvej teplote v

rozmedzí od približne 30 °C do približne 50 °C za vzniku prvého roztoku, pridanie prvého roztoku do vody pri teplote v rozmedzí od približne 1 °C do približne 20 °C za vzniku zrazeniny, pričom sa zrazenina udržuje pri teplote v rozmedzí od približne 1 °C do približne 20 °C po dobu od približne 4 do približne 24 hodín a získanie amorfného hydrochloridu lerkanidipínu. Amorfný hydrochlorid lerkanidipínu podľa predloženého vynálezu je možné tiež pripraviť spôsobom, ktorý zahŕňa kroky rozpustenia kryštalického hydrochloridu lerkanidipínu v organickom rozpúšťadle, rýchle odparovanie organického rozpúšťadla a získanie amorfného hydrochloridu lerkanidipínu.

[0015] Amorfný hydrochlorid lerkanidipínu podľa predloženého vynálezu je použiteľný na farmaceutické prípravky s rýchlym účinkom a pevnými dávkovými formami, a najmä farmaceutické prípravky s okamžitým uvoľňovaním, obsahujúce v podstate čistený amorfný hydrochlorid lerkanidipínu.

STRUČNÝ OPIS OBRÁZKOV

[0016]

Obrázok 1 je porovnanie spektra röntgenovej práškovej difrakcie kryštalického hydrochloridu lerkanidipínu (forma I a forma II) a amorfného hydrochloridu lerkanidipínu.

Obrázok 2 zobrazuje *in vivo* plazmatické koncentrácie S-lerkanidipínu po podaní 5 mg/kg amorfného hydrochloridu lerkanidipínu (-□-) a 5 mg/kg kryštalického hydrochloridu lerkanidipínu (-o-).

Obrázok 3 znázorňuje *in vivo* plazmatické koncentrácie R-lerkanidipínu po podaní 5 mg/kg amorfného hydrochloridu lerkanidipínu (-□-) a 5 mg/kg kryštalického hydrochloridu lerkanidipínu (-o-).

PODROBNÝ OPIS VYNÁLEZU

[0017] Ako je tu používané, nasledujúce termíny sú definované nasledovne:

[0018] Termín ,,hydrochlorid lerkanidipínu" sa týka hydrochloridovej soli metyl-1,1-N-trimetyl-N-(3,3-difenylpropyl)-2-aminoetyl-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-4-(3-nitrofenyl)pyridín-3,5-dikarboxylátu. Lerkanidipínová soľ môže byť prítomná ako jedna alebo obe jej enantiomérne formy.

[0019] Termín ,,amorfný" sa týka pevných zlúčenín, ktoré nemajú podstatnú štruktúru kryštálovej mriežky. Amorfné zlúčeniny typicky poskytujú DSC grafy so širokými endotermickými prechodmi, ktoré sú definované ako sklené prechody. Kryštalické zlúčeniny, v porovnaní, typicky vykazujú ostré exotermické píky.

[0020] Amorfný hydrochlorid lerkanidipínu podľa predloženého vynálezu má čistotu aspoň 99,5 %, vztiahnuté na hmotnosť/hmotnosť vzhľadom na kontaminanty, vrátane rozpúšťadiel prenesených z prípravy kompozície.

[0021] Termín ,,pacient" sa týka cicavca (napr. človeka) trpiaceho alebo s rizikom vývoja konkrétneho stavu, ktorý má byť liečený, napr. esenciálna hypertenzia, sekundárna hypertenzia, izolovaná systolická hypertenzia, ischemická choroba srdca (napr. chronická stabilná angina pectoris, infarkt myokardu), kongestívne zlyhanie srdca. Predložený vynález je zvlášť použiteľný pri pacientoch trpiacich hypertenznou krízou alebo angínou alebo inými stavmi, kde je indikovaná rýchla vazodilatácia. Krvný tlak je možné merať pomocou manuálneho sfygmomanometru, automatických/elektronických zariadení alebo ambulantného monitorovania krvného tlaku.

[0022] Termín "farmaceuticky prijateľný" znamená kompozície, ktoré sú kompatibilné na použitie in vivo. Preferované farmaceuticky prijateľné kompozície zahŕňajú kompozície schválené na použitie pri zvieratách, najmä ľuďoch, regulačnou agentúrou U.S., alebo vládou štátu alebo uvedené na zozname v U.S. Pharmacopoeia alebo inom všeobecne uznávanom liekopise.

[0023] Termín "terapeuticky účinné množstvo" označuje množstvo účinnej látky dostatočnej na zníženie krvného tlaku pri pacientovi s hypertenziou. Terapeuticky účinné množstvá účinnej látky s výhodou znižujú krvný tlak, takže hodnoty pre systolický a diastolický krvný tlak sú nižšie ako 140 a 90 mm Hg (pričom 1 mmHg

= 133,322 Pa) resp. terapeuticky účinné množstvo účinnej látky môže alebo nemusí znižovať krvný tlak pri osobe, ktorá nemá hypertenziu alebo nemusí znižovať krvný tlak pri všetkých osobách s hypertenziou. Terapeutická účinnosť v liečbe iných patologických stavov, ako je zlyhanie srdca alebo ateroskleróza, je tiež špecificky uvažovaná podľa napr. US 5696139 a US 5767136. Terapeuticky účinné množstvo účinnej látky s výhodou vedie k zníženiu krvného tlaku, napr. približne v rozmedzí 2 až 6 hodín. Výhodne, pokiaľ je požadované rýchle zníženie krvného tlaku, terapeuticky účinné množstvo účinnej látky zníži systolický krvný tlak v rozmedzí od približne 20-30 mm Hg (kde 1 mmHg = 133,3222 Pa) a diastolický krvný tlak v rozmedzí od približne 10-20 mm Hg (kde 1 mmHg = 133,3222 Pa), počas približne 30 minút až približne 60 minút po podaní účinnej látky.

[0024] Ako sa tu používa, výraz "hypertenzia" sa týka abnormálne vysokého arteriálneho krvného tlaku, v porovnaní s predchádzajúcimi odpočtami krvného tlaku, a kedy je abnormálne vysoká hodnota udržiavaná po stanovenú dobu. Obvykle je časové obdobie v rozmedzí od približne 3 do približne 6 mesiacov. Zvýšenie môže byť pozorované pri systolickom tlaku, diastolickom tlaku alebo oboch. Obvykle je hypertenzia definovaná ako krvný tlak rovný alebo vyšší ako 140/90 mm Hg (kde 1 mmHg = 133,322 Pa). Krvný tlak môže byť meraný akoukoľvek metódou známou v odbore. Tieto metódy zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na priamu arteriálnu punkciu, oscilometriu, Dopplerovu ultrasonografiu a sfygmomanometer. Vo výhodnom uskutočnení je krvný tlak meraný pomocou sfygmomanometra.

[0025] Termín "systolický", ako je aplikovaný na krvný tlak, sa týka tlaku indukovaného pri kontrakcii srdca. Termín ,, diastolický ", ako je aplikovaný na krvný tlak, sa týka tlaku vyvolaného dilatáciou dutín srdca. Krvný tlak je obvykle vyjadrený ako dve čísla oddelené lomkou, kde prvým číslom je systolický tlak a druhým číslom je diastolický tlak. Krvný tlak sa obvykle vyjadruje v milimetroch ortute (mm Hg), kde 1 mmHg = 133,322 Pa.

[0026] Krvný tlak pri normálnych a hypertenzných dospelých je typicky rozdelený do nasledujúcich kategórií:

Kategória	**Systolický tlak, mmHg**	**Diastolický tlak, mmHg**
Normálny	< 120	< 80
Prehypertenzia	120-139	80-89
Štádium 1 Hypertenzie	140-159	90-99
Štádium 2 Hypertenzie	> 160	> 100
Zdroj: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Pressure (JAMA,289 (19) 2560-72 (2003))		

[0027] Nedávne pokyny Svetovej zdravotníckej organizácie doporučujú diastolický krvný tlak nižší ako 85 mm Hg (pričom 1 mmHg = 133,322 Pa) a systolický krvný tlak nižší ako 130 mm Hg (pričom 1 mmHg = 133,3222 Pa) pri mladších pacientoch a pri pacientoch diabetikoch.

[0028] Termín „antihypertenzná aktivita“ sa týka schopnosti účinnej látky znižovať krvný tlak pacienta s hypertenziou.

[0029] Termín ,,predom určený prírastok” sa týka minimálneho zníženia krvného tlaku, ktoré je nutné pre pacienta na zníženie krvného tlaku na alebo pod predom stanovený limit, výhodne pod 140/90.

[0030] Termín ,,okamžité uvoľňovanie” znamená uvoľňovanie aktívnej zložky, napr. amorfného hydrochloridu lerkanidipínu, z kompozície, ktorá má za následok uvoľňovanie *in vivo* v krátkom časovom období dostatočnom na poskytnutie terapeuticky účinných plazmatických hladín v podobne krátkom časovom intervale. S výhodou uvoľňovanie lerkanidipínu poskytuje maximálnu

koncentráciu lerkanidipínu (C_{max}) aspoň približne 10 ng/ml a čas do maximálnej koncentrácie v plazme (T_{max}) v rozmedzí od približne 45 do približne 75 minút pre 20 alebo 40 mg dávku amorfného hydrochloridu lerkanidipínu pri podaní ľudskému pacientovi.

[0031] Termíny „liečiť" a „liečenie" sa vzťahujú na zníženie alebo zmiernenie hypertenzie, napr. na zníženie systolického alebo diastolického krvného tlaku pri pacientovi aspoň o približne 5 mm Hg (kde 1 mmHg = 133,322 Pa), výhodne o najmenej približne 10 mm Hg (kde 1 mmHg = 133,3222 Pa) a výhodnejšie aspoň približne o 15 mm Hg (kde 1 mmHg = 133,3222 Pa).

Príprava amorfného hydrochloridu lerkanidipínu

[0032] Vynález poskytuje amorfný hydrochlorid lerkanidipínu, ktorý má čistotu aspoň 99,5%. Čistota amorfného hydrochloridu lerkanidipínu podľa predloženého vynálezu môže byť stanovená pomocou vysokoúčinnej kvapalinovej chromatografie (HPLC). Amorfný hydrochlorid lerkanidipínu výhodne obsahuje menej ako 0,5% kryštalického hydrochloridu lerkanidipínu a výhodnejšie je bez, alebo v podstate bez kryštalického hydrochloridu lerkanidipínu. Amorfný hydrochlorid lerkanidipínu je vhodne mikronizovaný, vhodne na veľkosť častíc D (90%) < 15 μm.

[0033] Amorfný hydrochlorid lerkanidipínu podľa predloženého vynálezu môže byť pripravený nasledujúcimi spôsobmi. Tu opísané spôsoby poskytujú amorfný hydrochlorid lerkanidipínu v podstatne čistejšom stave, ktorý má zlepšenú rozpustnosť a rôzne farmakokinetické vlastnosti v porovnaní s vlastnosťami iných známych foriem hydrochloridu lerkanidipínu a v porovnaní so skôr známymi formami amorfného hydrochloridu lerkanidipínu. Amorfný hydrochlorid lerkanidipínu podľa predloženého vynálezu je ľahko začlenený do farmaceutických kompozícií a pevných liekových foriem.

[0034] V jednom spôsobe sa amorfný hydrochlorid lerkanidipínu podľa vynálezu pripraví zrážaním z purifikovaného kryštalického hydrochloridu lerkanidipínu.

Zrážacie reakcie sa s výhodou uskutočňujú najprv rozpustením kryštalického hydrochloridu lerkanidipínu v organickom rozpúšťadle pri prvej teplote v rozmedzí od približne 30 °C do približne 50 °C za vzniku prvého roztoku a potom pridaním prvého roztoku do vody pri druhej teplote v rozmedzí od približne 1 °C do približne 20 °C za vzniku zrazeniny. Zrazenina sa udržiava pri druhej teplote približne od 4 hodín do približne 24 hodín, nasleduje izolácia amorfného hydrochloridu lerkanidipínu.

[0035] Výhodné organické rozpúšťadlá zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na polárne protické alebo aprotické rozpúšťadlá a ich zmesi. Medzi vhodné rozpúšťadlá miešateľné s vodou patria alkoholy, výhodne (C1-C6)-alkanoly, ako je metanol a etanol; ketóny, výhodne di- (C1-C6)-alkylketóny, ako je acetón; chlórované rozpúšťadlá, ako je dichlórmetán; a amidy, ako je dimetylformamid. Medzi obzvlášť výhodné rozpúšťadlá patria metanol a dichlórmetán. Výhodné sú takisto zmesi metanolu a etanolu.

[0036] V ďalšom spôsobe sa amorfný hydrochlorid lerkanidipínu podľa vynálezu pripraví odparením. Roztok kryštalického hydrochloridu lerkanidipínu sa s výhodou pripravuje rozpustením hydrochloridovej soli v organickom rozpúšťadle. Výhodné organické rozpúšťadlá zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na polárne protické a aprotické rozpúšťadlá, ako sú alkoholy, výhodne nižšie alkyl-alkoholy, chlórované rozpúšťadlá, ako je dichlórmetán a ich zmesi. Obzvlášť výhodným rozpúšťadlom je metanol. Rozpúšťadlo sa potom odstráni z roztoku odparením za použitia techník dobre známych v odbore. Napríklad, bez obmedzenia, odparovaním vo vákuu. Odparovanie sa s výhodou uskutočňuje vo vákuu pri teplote v rozmedzí od približne 20 °C do približne 40 °C a najvýhodnejšie pri teplote približne 30 °C.

Farmaceutické kompozície

[0037] Amorfný hydrochlorid lerkanidipínu podľa predloženého vynálezu môže byť formulovaný do farmaceutických kompozícií. V jednom príklade

farmaceutické kompozície pozostávajú v podstate z terapeuticky účinného množstva amorfného hydrochloridu lerkanidipínu podľa predloženého vynálezu a aspoň jednej zložky vybranej zo skupiny pozostávajúcej z farmaceuticky prijateľného nosiča alebo riedidla, ochucovadla, sladidla, konzervačného činidla, farbiva, spojiva, suspendačného činidla, dispergačného činidla, farbiva, dezintegračného činidla, excipientu, filmotvorného činidla, lubrikantu, zmäkčovadla, jedlého oleja a spojiva. Vo výhodnom príklade farmaceutická kompozícia alebo lieková forma obsahuje približne 0,1 až 400 mg amorfného hydrochloridu lerkanidipínu pre všetky tu opísané použitia. S výhodou kompozícia alebo dávková forma obsahuje od približne 1 do 200 mg amorfného hydrochloridu lerkanidipínu, výhodnejšie od približne 5 do 40 mg.

[0038] Vhodné farmaceuticky prijateľné nosiče alebo riedidlá zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na etanol, vodu, glycerol, propylénglykol, gél aloe vera, alantoín, laktózu, mikrokryštalickú celulózu, manitol, fosforečnan sodný, fosforečnan vápenatý, cukor, fruktózu, glukózu, sorbitol, glycerín, vitamín A a E oleje, minerálny olej, PPG2 myristyl-propionát, uhličitan horečnatý, fosforečnan draselný, rastlinný olej, živočíšny olej a solketal.

[0039] Vhodné dezintegračné činidlá zahŕňajú, bez toho aby bol výpočet obmedzujúci, škrob, napr. kukuričný škrob, sodnú soľ glykolátu škrobu, sodnú soľ kroskarmelózy, metylcelulózu, agar, bentonit, xantánovú gumu, sodnú soľ glykolátu škrobu, krospovidón a podobné.[0040] Vhodné mazivá zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na oleát sodný, stearát sodný, stearyl-fumarát sodný, stearát horečnatý, kyselinu stearovú, benzoan sodný, octan sodný, chlorid sodný a podobné.

[0041] Vhodným filmotvorným činidlom je, bez toho aby bol výpočet obmedzujúci, hydroxyl-propyl-metylcelulóza (hypromelóza), etylcelulóza, šelak, sacharóza, deriváty kyseliny akrylovej (napr. kopolymér kyseliny metakrylovej, kopolymér amoniometakrylátu) alebo zmesi dvoch alebo viacerých týchto látok a podobne.

[0042] Vhodné dispergačné a suspendačné činidlá zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na syntetické a prírodné gumy, ako je rastlinná guma, tragakant, akácia, alginát, dextrán, sodná soľ karboxymetylcelulózy, metylcelulóza, polyvinylpyrolidón, bentonit, etoxylovaný izostearylalkohol, polyoxyetylén sorbitol a estery sorbitanu, mikrokryštalická celulóza, metahydroxid hlinitý, agar-agar a želatína.

[0043] Anti-adhezíva a klzné činidlá zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na mastenec, kremičitan vápenatý, kremičitan horečnatý, koloidný oxid kremičitý.

[0044] Vhodné zmäkčovadlá zahŕňajú, bez toho aby bol výpočet obmedzujúci, polyetylénglykoly rôznych molekulových hmotností (napr. 200-8000 Da), trietylcitrát a propylénglykol.

[0045] Vhodná farbivá zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na oxid železitý, oxid titaničitý a prírodné a syntetické jazerá.

[0046] Vhodné jedlé oleje zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na bavlníkový olej, sezamový olej, kokosový olej a arašidový olej.

[0047] Vhodné spojivá, ktoré nie sú obmedzené na samostatné látky alebo látky v kombinácii, zahŕňajú sacharózu; želatínu; glukózu; škrob; celulózové materiály, ako je, ale bez obmedzenia, metylcelulóza a sodná soľ karboxymetylcelulózy; kyselina algínová a soli kyseliny algínovej; kremičitan hlinito-horečnatý; polyetylénglykol; guarovú gumu; polysacharidové kyseliny; bentonity; polyvinylpyrolidón (povidón); polymetakryláty (ako je Eudragit™); hydroxypropylmetylcelulózu (HPMC); hydroxypropylcelulózu (Klucel™); etylcelulózu (Ethocel™); pre-želatinovaný škrob (napr. National™ 1511 a Starch 1500).

[0048] Príklady ďalších prísad zahŕňajú, bez toho aby bol výpočet obmedzujúci, sorbitol, mastenec, kyselinu stearovú, fosforečnan vápenatý a polydextrózu.

[0049] Farmaceutické kompozície obsahujúce amorfný hydrochlorid lerkanidipínu podľa predloženého vynálezu môžu prípadne zahŕňať obalovú

vrstvu. Obalová vrstva môže pozostávať z filmotvorného činidla, zmäkčovadla, antiadhezívneho činidla a farbív. Je možné však použiť akýkoľvek obal známy v odbore.

[0050] Farmaceutické prostriedky môžu výhodne zahŕňať amorfný hydrochlorid lerkanidipínu podľa predloženého vynálezu v akomkoľvek množstve od približne 0,001 do približne 0,2 mg na mg celkovej kompozície, a výhodnejšie od približne 0,005 mg do približne 0,15 mg na mg celkovej kompozície a najvýhodnejšie od približne 0,01 mg do približne 0,1 mg na mg celkovej kompozície. Farmaceutické kompozície majú s výhodou hmotnosť v rozmedzí od približne 50 do približne 400 mg a obsahujú množstvo amorfného hydrochloridu lerkanidipínu v rozmedzí od približne 5 do približne 40 mg, ale uvažuje sa množstvo účinnej látky až približne 80 mg.

[0051] Vo výhodnom príklade je farmaceutickou kompozíciou prostriedok na okamžité uvoľňovanie obsahujúci amorfný hydrochlorid lerkanidipínu podľa predloženého vynálezu zmiešaný s rozpustnými a nerozpustnými zložkami, ako sú nosiče, dezintegračné činidla, spojivá a lubrikanty. Výhodne po podaní pacientovi vedie kompozícia s okamžitým uvoľňovaním k rýchlemu zvýšeniu plazmatickej koncentrácie lerkanidipínu. Výhodne podávanie kompozícií s okamžitým uvoľňovaním vedie k maximálnej plazmatickej koncentrácii lerkanidipínu aspoň približne 10 ng/ml (C_{max}) v časovom intervale v rozmedzí od približne 45 do približne 75 minút (T_{max}).

[0052] Vo výhodnom príklade kompozícia na okamžité uvoľňovanie zahŕňa nosič, dezintegračné činidlo, lubrikant a spojivo. Nosnou zložkou môže byť jeden alebo viac z vyššie uvedených vo vode rozpustných a/alebo nerozpustných nosičov. Medzi výhodné vo vode rozpustné nosiče patrí napríklad cukor, ako je sacharóza, laktóza, fruktóza alebo manitol. Medzi výhodné vo vode nerozpustné nosiče patrí napríklad mikrokryštalická celulóza. Dezintegračným činidlom môže byť ktorékoľvek z vyššie uvedených dezintegračných činidiel a výhodne je ním škrobový glykolát sodný. Spojivom môže byť ktorékoľvek z vyššie uvedených spojív a výhodne je ním polyvinylpyrolidón (povidón). Lubrikantom môže byť ktorýkoľvek z vyššie uvedených lubrikantov a výhodne je ním stearát horečnatý.

[0053] Prostriedky s okamžitým uvoľňovaním môžu byť vytvorené nanesením zmesi účinnej látky a rozpustných a nerozpustných zložiek na inertné jadrá. Zmes môže byť nanášaná mokrou hmotou a vytláčaním, granuláciou, sušením rozprašovaním alebo nanášaná pomocou iných metód známych v odbore. Okrem toho môže zmes byť použitá pri príprave suspenzie, plnenia do kapsúl, lisovania do tabliet alebo plnenia do vreciek.

[0054] Kompozícia s okamžitým uvoľňovaním môže prípadne zahŕňať filmový obal na zlepšenie trvanlivosti, vzhľadu a/alebo manipuláciu s kompozíciou. Výhodne filmový obal neinterferuje s rozpúšťacími a/alebo farmakokinetickými vlastnosťami kompozície s okamžitým uvoľňovaním. Príklady filmových obalov uvažovaných v predloženom vynálezu zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na tie, ktoré zahŕňajú hydroxypropylmetylcelulózu a polymetakryláty. Je však možné použiť akýkoľvek obal známy v odbore.

[0055] Farmaceutické kompozície s okamžitým uvoľňovaním môžu tiež prípadne obsahovať ďalšie pomocné látky na zlepšenie vzhľadu, manipuláciu a spracovanie a/alebo disolučných vlastností aktívnej zložky. Ďalšie pomocné látky uvažované v predloženom vynáleze zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na nosiče, riedidlá, dezintegračné činidlá, lubrikanty, klzné látky a/alebo antiadhezívne činidlá.

[0056] V ďalšom príklade môže byť amorfný hydrochlorid lerkanidipínu podľa predloženého vynálezu začlenený do kompozícií s modifikovaným uvoľňovaním, ktoré obsahujú amorfný hydrochlorid lerkanidipínu a voskovú látku. Farmaceutické kompozície s lerkanidipínom s modifikovaným uvoľňovaním poskytujú modifikované uvoľňovanie lerkanidipínu v predĺženom časovom období, čím sa získa zvýšená priemerná koncentrácia amorfného hydrochloridu lerkanidipínu v plazme v priebehu trvania dávky v porovnaní s komerčne dostupnými tabletami s okamžitým uvoľňovaním hydrochloridu lerkanidipínu. Konkrétne, keď sú podávané pacientovi, výsledné kompozície majú za následok priemernú koncentráciu lerkanidipínu vyššiu ako asi 0,5 ng/ml po dobu aspoň asi 24 hodín po podaní.

[0057] Termín ,,voskovitá látka" označuje tuhú plastickú látku s nízkou teplotou topenia. ,,Voskovitá látka" sa môže podľa kontextu vzťahovať na jeden typ zlúčeniny alebo zmesi rôznych zlúčenín. Voskovité látky môžu byť lipofilné alebo hydrofilné. Výhodnými voskovými látkami sú polyalkoholové mastné acyl-estery, napr. polyetylénglykol, estery polypropylénglykolu a glyceridy mastných kyselín a ich kombinácie. Výhodnejšími voskovými látkami sú polyglykolizované glyceridy.

[0058] Termín ,,pevná látka", ako je tu používaný, sa týka látky, ktorá je pevná alebo polotuhá pri izbovej teplote. Ako je tu používané, ,,pevná" látka sa môže stať kvapalnou napríklad pri telesnej teplote.

[0059] Glyceridy mastných kyselín vhodné na použitie vo formuláciách s modifikovaným uvoľňovaním zahŕňajú glyceridy mastných kyselín so stredným aj dlhým reťazcom. V jednom aspekte môžu farmaceutické kompozície podľa predloženého vynálezu zahŕňať jeden alebo viac glyceridov mastných kyselín s dlhým reťazcom (C12 až C22) (vrátane monoesterov, diesterov a/alebo triesterov glycerolu). Príklady glyceridov mastných kyselín s dlhým reťazcom, v rozsahu predloženého vynálezu, sú Compritol 888 ATO™ a Precirol ATO 5™ (komerčne dostupné od Gattefossé Corporation, Paramus, NJ)

[0060] Ďalšie výhodné glyceridy mastných kyselín, vhodné na použitie podľa vynálezu, zahŕňajú jeden alebo viac glyceridov mastných kyselín so stredným reťazcom (C8 až C11), ako je jeden alebo viac triglyceridov C8 až C11 mastných kyselín. Jedným príkladom triglyceridu mastnej kyseliny so stredným reťazcom v rozsahu predloženého vynálezu je Miglyol™ 812 (komerčne dostupný od Condea Chemie GmbH, Cranford, NJ).

[0061] Polyetylénglykol-estery a polypropylén-estery vhodné na použitie vo formuláciách s modifikovaným uvoľňovaním zahŕňajú mono- a di-estery polyetylénglykolov a polypropylénglykolov. Vhodné a výhodné mastné kyseliny na začlenenie do polyetylénglykol-esterov a polypropylénglykol-esterov sú C12 až C22 mastné kyseliny, ako je uvedené vyššie. Vhodné polyetylénglykolové

reťazce a polypropylénové reťazce na použitie v polyetylénglykolových-esteroch a polypropylénglykolových-esteroch sú opísané napríklad v U.S. Pharmacopeia.

[0062] Preferované glyceridy mastných kyselín na použitie v predložených kompozíciách s modifikovaným uvoľňovaním majú teplotu topenia od približne 40 °C do približne 80 °C a hodnotu HLB od približne 1 do približne 14.

[0063] "Polyglykolizované glyceridy" znamenajú zmes mono-, di- a triglyceridov a mono- a diesterov polyetylénglykolu (PEG). Polyglykolizované glyceridy sú obzvlášť výhodnými voskovými látkami na použitie v predloženom vynáleze. Polyglykolizované glyceridy sú komerčne dostupné pod názvom Gelucire™ (Gattefossé Corporation, Paramus, NJ).

[0064] V ďalšom príklade môže byť amorfný hydrochlorid lerkanidipínu podľa predloženého vynálezu začlenený do kompozícií s modifikovaným uvoľňovaním, obsahujúcich amorfný hydrochlorid lerkanidipínu a matricu modifikujúcu uvoľňovanie, obsahujúcu hydrofilný polymér. Farmaceutické kompozície s lerkanidipínom s modifikovaným uvoľňovaním poskytujú modifikované uvoľňovanie lerkanidipínu v predĺženom časovom období a poskytujú zvýšenú priemernú koncentráciu lerkanidipínu v plazme v priebehu doby podávania v porovnaní s komerčne dostupnými tabletami s okamžitým uvoľňovaním lerkanidipínu. Konkrétne, keď sú podávané pacientovi, výsledné kompozície majú za následok priemernú koncentráciu lerkanidipínu vyššiu ako približne 0,5 ng/ml po dobu aspoň približne 24 hodín po podaní.

[0065] V ďalšom príklade kompozícia s modifikovaným uvoľňovaním obsahuje inertné jadro, amorfný hydrochlorid lerkanidipínu a hydrofilný polymér. Termín ,,hydrofilný polymér "sa týka pevnej polymérnej látky s nízkou teplotou topenia. Hydrofilný polymér môže byť buď jednoduchá polymérna entita alebo zmes dvoch alebo viacerých polymérov, v závislosti od požadovaných vlastností modifikovaného uvoľňovania. Príkladné hydrofilné polyméry možno nájsť medzi spojivami tabliet, suspendujúcimi činidlami alebo látkami zvyšujúcimi viskozitu a filmotvornými činidlami. Výhodnými hydrofilnými polymérmi sú deriváty celulózy, napríklad hydroxypropylmetylcelulóza, etylcelulóza, metylcelulóza, sodná soľ

karboxymetylcelulózy a ich kombinácie. Výhodnejšími hydrofilnými polymérmi sú deriváty hydroxypropylmetylcelulózy.

[0066] Kompozícia s modifikovaným uvoľňovaním môže prípadne zahŕňať filmový obal na zlepšenie trvanlivosti, vzhľadu a/alebo manipuláciu s kompozíciou. S výhodou filmový obal neinterferuje s rozpúšťacími a/alebo farmakokinetickými vlastnosťami kompozície s modifikovaným uvoľňovaním. Príklady filmových obalov uvažovaných v predloženom vynáleze zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na tie, ktoré zahŕňajú hydroxypropylmetylcelulózu alebo polymetakryláty. Je však možné použiť akýkoľvek obal známy v odbore.

Jednotky dávkových foriem

[0067] Farmaceutická kompozícia obsahujúca amorfný hydrochlorid lerkanidipínu podľa predloženého vynálezu môže byť formulovaná ako jednotkové dávkové formy, ako sú tablety, pilulky, kapsuly, bolusy, prášky, granule, sterilné parenterálne roztoky, sterilné parenterálne suspenzie, sterilné parenterálne emulzie, elixíry, tinktúry, odmerané aerosólové alebo kvapalné spreje, kvapky, ampulky, autoinjekčné zariadenia alebo čapíky. Jednotkové dávkové formy môžu byť použité na orálne, parenterálne, intranazálne, sublingválne alebo rektálne podávanie alebo na podávanie inhaláciou alebo insufláciou, transdermálnou náplasťou a lyofilizovanou kompozíciou. Všeobecne je možné použiť akékoľvek dodanie aktívnych zložiek, ktoré vedie k ich systémovej dostupnosti. Jednotkovú dávkovou formou je výhodne orálna dávková forma, najvýhodnejšie pevná orálna dávková forma, preto sú výhodnými dávkovými formami tablety, pilulky a kapsule. Parenterálne prípravky sú tiež výhodné.

[0068] Pevné jednotkové dávkové formy môžu byť pripravené zmiešaním účinnej látky podľa predloženého vynálezu s farmaceuticky prijateľným nosičom a akýmikoľvek ďalšími požadovanými aditívami, ako je opísané vyššie. Zmes sa typicky mieša, kým sa nevytvorí homogénna zmes aktívnych činidiel podľa predloženého vynálezu a nosiča, a ďalších požadovaných aditív, tj. kým sa

účinná látka rovnomerne nedisperguje v kompozícii. V tomto prípade môžu byť kompozície vytvorené ako suché alebo vlhké granule.

[0069] Tablety alebo pilulky môžu byť potiahnuté alebo inak zmiešané za vzniku jednotkovej dávkovej formy, ktorá má oneskorené a/alebo predĺžené pôsobenie, ako je jednotková dávková forma s časovým uvoľňovaním a predĺženým uvoľňovaním. Tableta alebo pilulka môže napríklad zahŕňať vnútornú dávkovú zložku a vonkajšiu dávkovú zložku, pričom druhá dávková zložka je vo forme vrstvy alebo obálky nad prvou. Tieto dve zložky môžu byť oddelené enterosolventnou vrstvou, ktorá slúži na zabránenie dezintegrácie v žalúdku a umožňuje vnútornej zložke prechádzať neporušenou do dvanástnika alebo môže byť oneskorene uvoľňovaná.

[0070] Biodegradovateľné polyméry na riadenie uvoľňovania aktívnych činidiel zahŕňajú, bez toho aby bol výpočet obmedzujúci, polymliečnu kyselinu, polyepsilon kaprolakton, polyhydroxy-butyrovú kyselinu, polyortoestery, polyacetály, polydihydropyrány, polykyanoakryláty a zosieťované alebo amfipatické blokové kopolyméry hydrogélov.

[0071] Pre kvapalné dávkové formy sa účinné látky alebo ich fyziologicky prijateľné soli prevádzajú do roztoku, suspenzie alebo emulzie, prípadne s obvykle používanými látkami, ako sú solubilizátory, emulgátory alebo iné pomocné látky. Rozpúšťadlá pre aktívne kombinácie a zodpovedajúce fyziologicky prijateľné soli môžu zahŕňať vodné fyziologické soľné roztoky alebo alkoholy, napr. etanol, propándiol alebo glycerol. Okrem toho môžu byť použité cukrové roztoky, ako sú roztoky glukózy alebo manitolu. Ďalej môže byť použitá zmes rôznych uvedených rozpúšťadiel.

[0072] Tiež sa uvažuje o transdermálnej dávkovej forme. Transdermálnymi formami môžu byť difúzne riadené transdermálne systémy (transdermálna náplasť), používajúce buď rezervoár tekutín alebo systém liečiva v adhéznej matrici. Iné transdermálne dávkové formy zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na topické gély, pleťové vody, masti, transmukosálne systémy a zariadenia a ionoforetický (elektrická difúzia) dávkovací systém. Transdermálne dávkové

formy môžu byť použité na časované uvoľňovanie a predĺžené uvoľňovanie aktívnych látok.

[0073] Farmaceutické prostriedky a jednotkové dávkové formy zahŕňajúce amorfný hydrochlorid lerkanidipínu podľa predloženého vynálezu na parenterálne podávanie, najmä injekciou, typicky zahŕňajú farmaceuticky prijateľný nosič, ako je opísané vyššie. Výhodným kvapalným nosičom je rastlinný olej. Injekcia môže byť napríklad intravenózna, intratekálna, intramuskulárna, intraruminálna, intratracheálna alebo subkutánna.

[0074] Účinná látka môže byť tiež podávaná vo forme lipozomálnych dávkovacích systémov, ako sú malé unilamelárne vezikuly, veľké unilamelárne vezikuly a multilamelárne vezikuly. Lipozómy môžu byť vytvorené z rôznych fosfolipidov, ako je cholesterol, stearylamín alebo fosfatidylcholíny.

[0075] Amorfný hydrochlorid lerkanidipínu môže byť spojený s rozpustnými polymérmi ako cielenými nosičmi liečiv. Také polyméry zahŕňajú, bez toho aby bol výpočet obmedzujúci, polyvinylpyrolidón, pyránový kopolymér, polyhydroxy-propylmetakryl-amidefenol, polyhydroxy-etylaspartamid-fenol a polyetylénoxid-eopolylyzín substituovaný palmitoylovými zvyškami.

Podávanie

[0076] Farmaceutické prostriedky alebo jednotkové dávkové formy zahŕňajúce amorfný hydrochlorid lerkanidipínu podľa predloženého vynálezu môžu byť podávané rôznymi cestami, ako sú intravenózna, intratracheálna, subkutánna, orálna, mukózna parenterálna, bukálna, sublingválna, oftalmická, pulmonárna, transmukózna, transdermálna a intramuskulárna. Jednotkové dávkové formy môžu byť tiež podávané intranazálnou cestou topickým použitím vhodných intranazálnych vehikúl alebo transdermálnou cestou, za použitia transdermálnych kožných náplastí, ktoré sú známe odborníkom v odbore. Preferované je orálne podanie.

[0077] Farmaceutické kompozície alebo jednotkové dávkové formy obsahujúce amorfný hydrochlorid lerkanidipínu podľa predloženého vynálezu môžu byť podávané živočíchovi, s výhodou človeku, ktorý potrebuje antihypertenznú liečbu. Farmaceutická kompozícia alebo jednotková dávková forma môže byť podávaná podľa dávkovacieho a aplikačného režimu, definovaného rutinným testovaním vo svetle vyššie uvedených pokynov, aby sa získala optimálna antihypertenzná aktivita a znížený krvný tlak pri minimalizácii toxicity alebo vedľajších účinkov pre konkrétneho pacienta. Avšak takáto jemná zmena terapeutického režimu je rutinná vo svetle tu uvedených pokynov.

[0078] Dávka prostriedku obsahujúceho amorfný hydrochlorid lerkanidipínu podľa predloženého vynálezu sa môže líšiť v závislosti od rôznych faktorov, ako je základný stav ochorenia, stav jedinca, hmotnosť, pohlavie a vek a spôsob podania. Na orálne podávanie môžu byť farmaceutické kompozície poskytované vo forme ryhovaných alebo neryhovaných pevných jednotkových dávkových foriem.

[0079] Farmaceutická kompozícia alebo jednotková dávková forma môže byť podávaná v jednej dennej dávke alebo môže byť celková denná dávka podávaná v rozdelených dávkach. Okrem toho môže byť žiaduce spoločné podávanie alebo postupné podávanie ďalších aktívnych činidiel. Amorfný forma podľa vynálezu môže byť kombinovaná s akoukoľvek známou liekovou terapiou, výhodne na liečbu hypertenzie. Napríklad kompozícia s okamžitým uvoľňovaním podľa predloženého vynálezu môže byť kombinovaná s ACE inhibítorom, ako je enalapril, opísaný v US 2003/00180355, alebo s lizinoprilom, ako je opísané v US 2004/0147566. Lerkanidipín je možné tiež kombinovať s blokátormi receptora angiotenzínu II (ARB), ako je napríklad opísané v US 2004/0198789. Predpokladá sa tiež pridanie diuretika alebo blokátora receptora do formulácie lerkanidipínu. Príkladné diuretiká zahŕňajú tiazidové diuretiká, draslík šetriace diuretiká, slučkové diuretiká, ako je hydrochlorotiazid, spironolaktón a kyselina etakrynová.

[0080] Na kombinovanú terapiu môžu byť zlúčeniny spočiatku poskytované ako oddelené dávkové formy, až kým sa nedosiahne optimálna dávková kombinácia

a režim podávania. Preto môže byť pacient titrovaný na vhodné dávky pre svoj konkrétny hypertenzný stav. Potom, čo je stanovené vhodné dávkovanie každej zo zlúčenín na dosiahnutie zníženia krvného tlaku bez nežiaducich vedľajších účinkov, môže byť režim pacienta zmenený na jednu dávkovú formu obsahujúcu vhodné dávky každého z účinných látok, alebo môže pokračovať s duálnou liekovou formou.

[0081] Presný režim dávkovania a podávania využívajúci kombinovanú terapiu podľa predloženého vynálezu je vybraný v súlade s radom faktorov vrátane typu, druhu, veku, hmotnosti, pohlavia a zdravotného stavu pacienta; závažnosť a etiológia hypertenzie, ktorá má byť liečená; cesta podania; renálna a pečeňová funkcia pacienta; anamnéza liečby pacienta; a citlivosť pacienta. Optimálna presnosť pri dosahovaní koncentrácií zlúčenín v rozmedzí, ktoré poskytuje účinnosť bez toxicity, vyžaduje režim založený na kinetike dostupnosti liečiva pre cieľové miesta. To zahŕňa zváženie absorpcie, distribúcie, metabolizmu, vylučovanie liečiva a reakcie pacienta na dávkovací režim. Takéto jemné doladenie terapeutického režimu je však rutinné vo svetle tu uvedených pokynov.

[0082] Všeobecne dávkové formy na parenterálne podávanie neobsahujú menej ako 0,1%, výhodne od približne 0,5% do približne 30 hmotn. % amorfného lerkanidipínu, vztiahnuté na celkovú hmotnosť dávkovej formy. Transdermálne dávkové formy obsahujú od približne 0,01% do približne 100 hmotn. % aktívnych činidiel, vztiahnuté na 100% celkovej hmotnosti dávky.

[0083] Vo výhodnom príklade je kompozícia podávaná pacientovi denne. V ďalšom výhodnom príklade je farmaceutická kompozícia alebo dávková forma podávaná denne v množstve v rozmedzí od približne 0,1 do 400 mg amorfného hydrochloridu lerkanidipínu, výhodnejšie od približne 1 do 200 mg a ešte výhodnejšie od približne 5 do 40 mg.

[0084] Výhodne je po podaní amorfného hydrochloridu lerkanidipínu podľa predloženého vynálezu krvný tlak pacienta rýchlo znížený o vopred stanovený prírastok. Zníženie systolického krvného tlaku je s výhodou v rozmedzí od približne 20 do približne 30 mm Hg (kde 1 mmHg = 133,3222 Pa), a

najvýhodnejšie približne 25 mm Hg (kde 1 mmHg = 133,322 Pa), po podaní 20 mg amorfného hydrochloridu lerkanidipínu . Zníženie diastolického krvného tlaku je s výhodou v rozmedzí od približne 10 do približne 20 mm Hg (kde 1 mmHg = 133,322 Pa), a najvýhodnejšie približne 15 mm Hg (kde 1 mmHg = 133,3222 Pa), po podaní 20 mg amorfného lerkanidipínu. V ďalších aspektoch podávania amorfného hydrochloridu lerkanidipínu podľa predloženého vynálezu poskytuje po podaní pacientovi rýchle zníženie hypertenzie. S výhodou podávanie terapeuticky účinného množstva amorfného hydrochloridu lerkanidipínu podľa predloženého vynálezu vedie k rýchlemu zvýšeniu plazmatickej koncentrácie lerkanidipínu tak, že maximálna plazmatická koncentrácia lerkanidipínu (C_{max}) je v rozmedzí od približne 10 do približne 20 ng/ml v časovom období od približne 45 do približne 75 minút (T_{max}) po podaní účinnej látky. Ešte výhodnejšie vedie podávanie terapeuticky účinného množstva amorfného hydrochloridu lerkanidipínu podľa predloženého vynálezu k C_{max} aspoň približne 10 ng/ml a T_{max} približne 1 hodinu.

PRÍKLADY

Príklad 1: Príprava amorfného hydrochloridu lerkanidipínu zrážaním

[0085] Kryštalický hydrochlorid lerkanidipínu (500 g; Recordati, S.p.A., Miláno Taliansko) bol rozpustený v 1 litri metanolu zahrievaním približne 35 do približne 40 ° C. Reaktor s riadenou teplotou, obsahujúci vodu a vybavený mechanickým miešadlom, Goochovým filtrom a kvapkacím lievikom, bol ochladený na teplotu medzi 0 a 5 °C. Teplý kryštalický roztok hydrochloridu lerkanidipínu/metanolu bol po kvapkách pridávaný do reaktora pomocou lievika po dobu nie kratšiu ako 6 hodín, pričom bol reaktor udržiavaný pri približne 5 °C. Výsledná suspenzia bola miešaná po dobu približne 16 hodín pri teplote medzi približne 2 a 5 °C. Výsledná suspenzia bola filtrovaná vo vákuu cez Goochov filter. Získaná pevná látka bola sušená v prúde vzduchu za laboratórnej teploty po dobu 48 hodín, potom bola vákuovo sušená pri 70 °C po dobu 30 hodín, čím bol získaný amorfný hydrochlorid lerkanidipínu (72,8% výťažok), HPLC analýza: 99,6%.

[0086] Výsledný v podstate čistý amorfný hydrochlorid lerkanidipínu bol mikronizovaný tryskovým procesom s použitím MICRONETTE M300 (Nuova Guseo, Villanova sull'Arda -PC-Taliansko). Mikronizačné parametre boli nasledujúce: Vstrekovací tlak, 5 kg/cmq; mikronizačný tlak, 9 kg/cmq; a tlak cyklónu, 2,5 kg/cmq. Kapacita mikronizácie je 16 kg/h. Veľkosť častíc bola stanovená pomocou rozptylu laserového svetla za použitia laserového prístroja GALAI CIS 1 (Galai, Haifa, Izrael). Mikronizácia bola uskutočnená za účelom získania priemernej veľkosti častíc D (50 %) 2-8 μm a D (90 %) < 15 μm.

[0087] Výsledný amorfný hydrochlorid lerkanidipínu bol podrobený analýze teploty topenia za použitia otvorenej kapilárnej metódy. Výsledná teplota topenia je uvedená v tabuľke 1.

Príklad 2: Príprava amorfného hydrochloridu lerkanidipínu odparovaním

[0088] Kryštalický hydrochlorid lerkanidipínu (40 g; Recordati, S.p.A., Miláno(,) Taliansko) bol rozpustený v 2,8 litre buď v metanole alebo dichlórmetáne pri teplote od približne 35 °C do približne 40 °C. Rozpúšťadlo bolo odstránené sušením vo vákuu (1 mm Hg) cez noc (kde 1 mmHg = 133,322 Pa), za použitia rotačnej odparky pri 30 °C. Výsledná pevná látka bola ďalej sušená vo vákuu (1 mm Hg), kde 1 mmHg = 133,322 Pa), pri 50 °C za vzniku amorfného hydrochloridu lerkanidipínu.

Tabuľka 1. Porovnánie kryštalického a amorfného lerkanidipínu

VZORKA	**MP (°C)***	**ROZPUSTNOSŤ (mg/L)**
amorfný lerkanidipín HCl (Príklad 1)	119-123	1,5
amorfný lerkanidipín HCl (Príklad 2)	119-123	1,5
kryštalický lerkanidipín HCl (Forma I)	186-188	0,65

[0089] Výsledný amorfný hydrochlorid lerkanidipínu bol podrobený analýze

teploty topenia za použitia otvorenej kapilárnej metódy. Výsledné teploty topenia sú uvedené v tabuľke 1 vyššie.

[0090] Rozpustnosť amorfného hydrochloridu lerkanidipínu vo vode bola porovnaná s rozpustnosťou kryštalického hydrochloridu lerkanidipínu. Rozpustnosť príslušných vzoriek bola stanovená suspendovaním 20-30 mg vzorky, ktorá bol testovaná v 10 ml vody za miešania pri 27-28 °C po dobu 24 hodín. Vzorka bola potom filtrovaná cez PVDF filtr (0,2 mikrónu) a roztok bol zriedený acetonitrilom a analyzovaný pomocou HPLC. Výsledky sú uvedené v tabuľke 1 vyššie.

Príklad 3: Farmakokinetické vlastnosti amorfného lerkanidipínu HCl v porovnaní s kryštalickým lerkanidipínom HCl

[0091] Biologická dostupnosť amorfného hydrochloridu lerkanidipínu podľa vynálezu bola porovnaná s komerčne dostupným kryštalickým hydrochloridom lerkanidipínu (Zanidip™, Recordati, Miláno Taliansko) pri psoch. Štyrom psom rasy bígl bolo podané 5 mg/kg amorfného mikronizovaného hydrochloridu lerkanidipínu pripraveného podľa opisu v príklade 1 alebo 5 mg/kg kryštalického hydrochloridu lerkanidipínu (Zanidip™) v náhodnom poradí. Amorfný a kryštalický hydrochlorid lerkanidipínu bol formulovaný ako tablety s okamžitým uvoľňovaním, ako je opísané nižšie v tabuľkách 2 a 3. Medzi každým obdobím bolo týždňové vymývanie.

Tabuľka 2. Lerkanidipín hydrochlorid 10 mg filmom obalené tablety

zloženie	**množstvo mg/tableta**
aktívna látka	
Lerkanidipín hydrochlorid	10,0
ekvivalent k lerkanidipínu	9,4
excipienty	
jadro	
monohydrát laktózy	30,0
mikrokryštalická celulóza	39,0
škrobový glykolát sodný (typ A)	15,5
Povidón K 30	4,5
stearát horečnatý	1,0
povlak	
Opadry OY-SR-6497	3,0
zodpovedajúci:	
hypromelóza	(1,913)
mastenec	(0,150)
oxid titaničitý	(0,600)
Makrogol 6000	(0,300)

povlak	
oxid železitý	(0,037)
celková hmotnosť	103,0

Tabuľka 3. Lerkanidipín hydrochlorid 20 mg filmom obalené tablety

zloženie	**množstvo mg/tableta**
aktívna látka	
Lerkanidipín hydrochlorid	20,0
ekvivalent k lerkanidipínu	18,8
Excipienty	
jadro	
monohydrát laktózy	60,0
mikrokryštalická celulóza	78,0
škrobový glykolát sodný (typ a)	31,0
povidón k 30	9,0
stearát horečnatý	2,0
povlak	
Opadry 02F25077	6,0
zodpovedajúci:	

povlak	
hypromelóza	(3,825)
mastenec	(0,300)
oxid titaničitý	(1,200)
Makrogol 6000	(0,600)
oxid železitý	(0,075)
celková hmotnosť	206,0

[0092] V danom čase boli odobraté vzorky krvi a koncentrácie lerkanidipínu v plazme boli stanovené validovanou stereoselektívnou analytickou metódou LC-MS/MS. Lerkanidipín bol extrahovaný zo psej plazmy extrakciou kvapalina-kvapalina zmesou n-hexánu a dietyléteru, a potom bolo rozpúšťadlo odparené pod dusíkom. Výsledný suchý zvyšok bol vymytý zmesou metanolu a vody. Dva enantioméry lerkanidipínu boli separované na kolóne Chirobiotic V (Vankomycín) (veľkosť častíc 5 µm, veľkosť kolóny 150 x 4,6 mm (ASTEC, Whippany, New Jersey) a boli detekované hmotnostným spektrometrom (MS/MS) za použitia techniky elektrospreja. Analytická metóda bola validovaná v koncentračnom rozmedzí medzi 0,2 a 20 ng/ml plazmy pre oba enantioméry. Metóda sa ukázala ako špecifická s presnosťou 15 %.

[0093] Priemerné plazmatické hladiny S- a R-lerkanidipínu pre obe formy sú znázornené na Obr. 2 a 3. Farmakokinetické údaje sú zhrnuté v tabuľkách 4 a 5 nižšie.

Tabuľka 4

Porovnávacie farmakokinetické údaje pre amorfnú formu hydrochloridu S-lerkanidipínu a kryštalického hydrochloridu lerkanidipínu			
vzorka	AUC_{last} (ng*h/ml)	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)
amorfný	91,72 ± 58,59	31,09 ± 22,06	1,0
kryštalický	117,71 ± 87,20	39,19 ± 34,42	2,0

Tabuľka 5

Porovnávacie farmakokinetické údaje pre amorfnú formu hydrochloridu R-lerkanidipínu a kryštalického hydrochloridu lerkanidipínu			
vzorka	AUC_{last} (ng*h/ml)	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)
amorfný	63,92 ± 41,80	22,76 ± 15,80	1,0
kryštalický	82,40 ± 67,61	28,57 ± 26,39	2,0

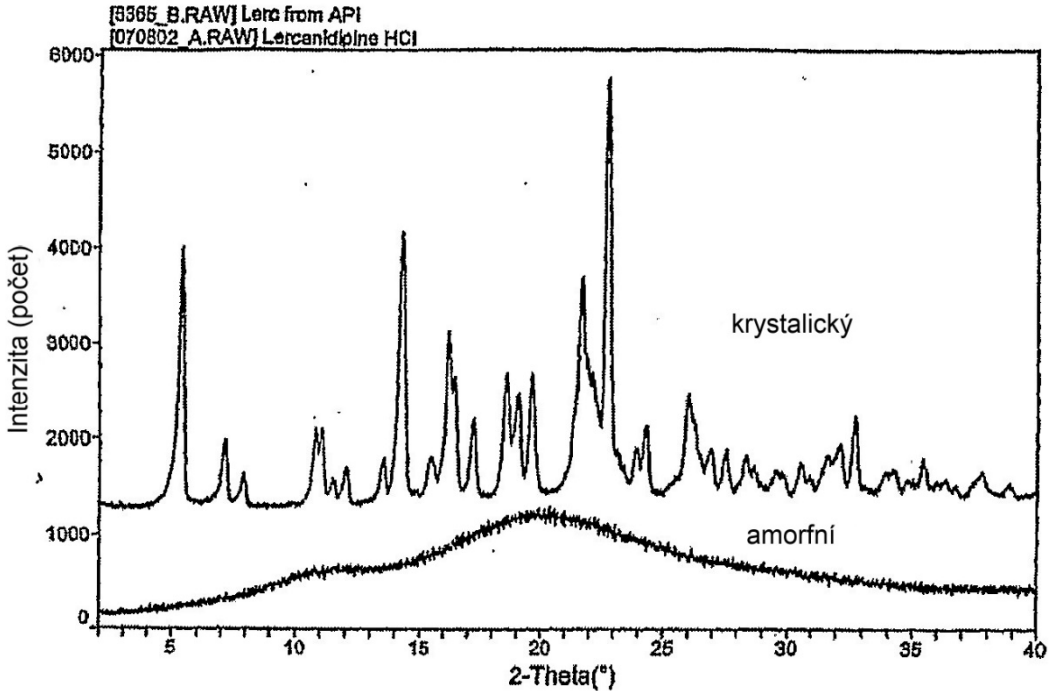
Ing. Zuzana Hörmannová
patentový zástupca
Bratislava, SK

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Amorfný hydrochlorid lerkanidipínu s čistotou najmenej 99,5 % stanovené analýzou HPLC a obsahujúci menej ako 0,5 % kryštalického hydrochloridu lerkanidipínu.

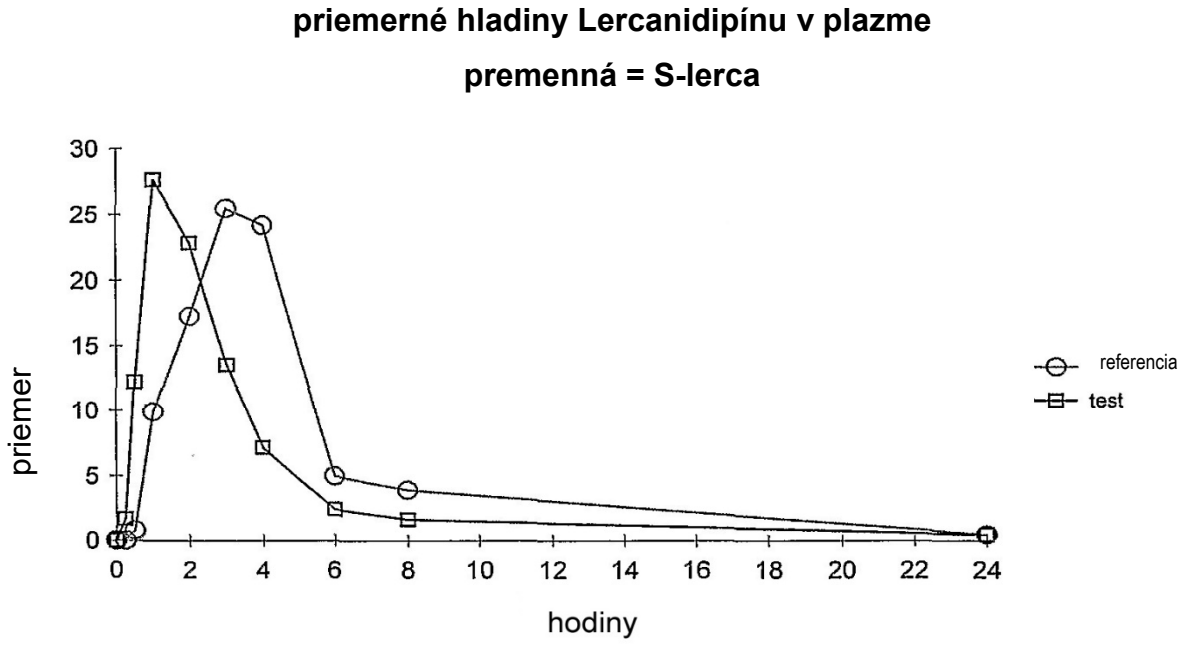
2. Amorfný hydrochlorid lerkanidipínu podľa nároku 1, ktorý je mikronizovaný na veľkosť častíc D (90 %) < 15 µm, čo bolo stanovené rozptylom laserového svetla.

3. Amorfný hydrochlorid lerkanidipínu podľa nároku 1 alebo 2 na použitie na liečenie hypertenzie.

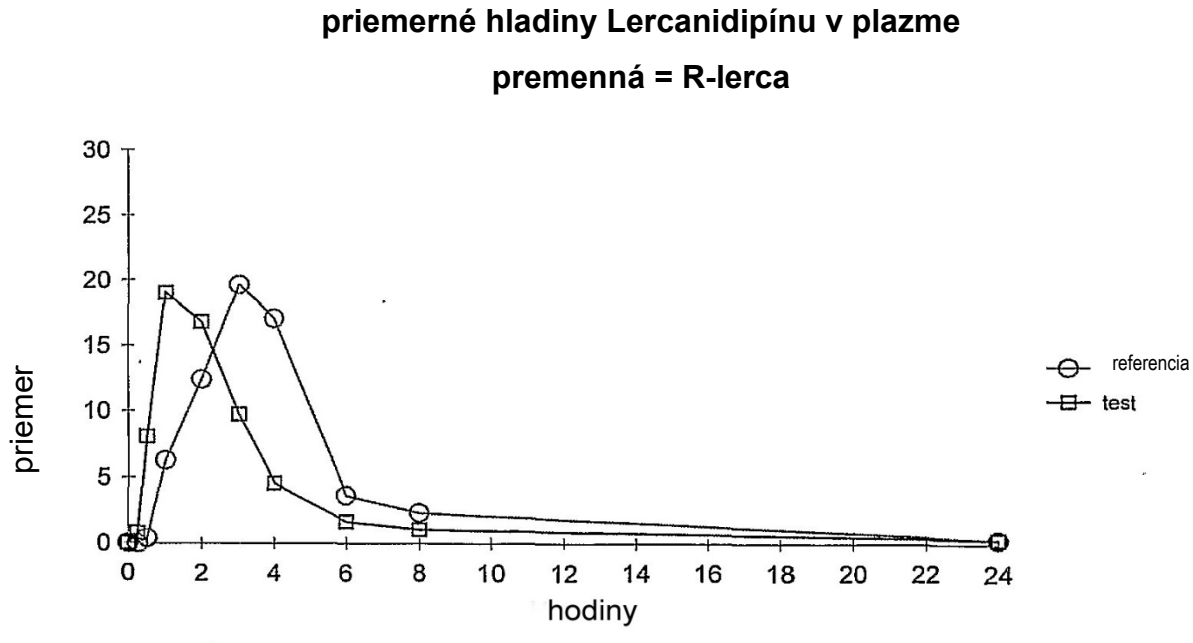


Obrázok 1. Spektrum röntgenovej práškovej difrakcie kryštalického (Ler 3)a amorfního (Ler 1) Lercanidipínu HCl

Obrázok 2



Obrázok 3



- **REFERENCIE CITOVANÉ V OPISE**
-
- *Tento zoznam referencií citovaných prihlasovateľom slúži len pre pohodlie čitateľa. Tento zoznam netvorí časť európskeho patentu. Aj keď bola vytváraniu zoznamu referencií venovaná veľká starostlivosť, nemožno vylúčiť chyby alebo opomenutia a EPÚ sa v tejto súvislosti zrieka akejkoľvek zodpovednosti.*
-
- **Patentové dokumenty citované v opise**

- US4705797A **[0004] [0005]**
- US5767136A **[0004] [0023]**
- US4968832A **[0004]**
- US5912351A **[0004] [0007]**
- US5696139A **[0004] [0023]**
- US20030069285A **[0004]**
- US20030083355A **[0004]**
- WO9635668A **[0007]**
- US200300180355A **[0079]**
- US20040147566A **[0079]**
- US20040198789A **[0079]**

Nepatentová literatúra citovaná v opise

- The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and treatment of High Blood PressureJAMA, 2003, vol. 289, 192560-72 **[0026]**