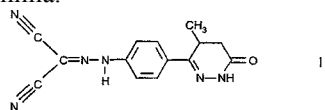


Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям для орального введения, включающим практически чистую полиморфную форму I левосимендана, (-)-энантиомера [[4-(1,4,5,6-тетрагидро-4-метил-6-оксо-3-пиридазинил)фенил]гидразоно]пропандинитрила в качестве активного ингредиента. Левосимендан используется в лечении застойной сердечной недостаточности.

Рацемическая смесь [[4-(1,4,5,6-тетрагидро-4-метил-6-оксо-3-пиридазинил)фенил]гидразоно]пропандинитрила (I) была описана ранее в Европейском патенте на имя заявителя № 383449 B1. Было показано, что соединение (I) является сильнодействующим при лечении застойной сердечной недостаточности и ему присуще значительное кальцийзависимое связывание тропонина.



Оптически активные энантиомеры соединения (I) были ранее описаны в Европейском патенте на имя заявителя № 565546 B1. Было показано, что кардиотоническая способность связана в основном с (-)-энантиомером соединения (I), то есть с левосименданом.

Было доказано, что оральное введение левосимендана трудно осуществимо в связи с тем, что левосимендан подвержен метаболизму в нижнем желудочно-кишечном тракте. Метаболиты, образующиеся в нижнем желудочно-кишечном тракте, могут стать причиной наблюдаемых побочных эффектов при оральном введении левосимендана, таких как цефалгия и учащенное сердцебиение. В связи с этим было бы желательно располагать методами и композициями для орального введения левосимендана, которые могли бы исключить или уменьшить накопление левосимендана в нижнем желудочно-кишечном тракте.

В настоящее время найдено, что левосимендан быстро растворяется и абсорбируется в плазме из оральных композиций, включающих практически чистую кристаллическую полиморфную форму I левосимендана в качестве активного ингредиента. Быстрая абсорбция понижает накопление левосимендана в нижнем желудочно-кишечном тракте и тем самым понижает желудочно-кишечный метаболизм левосимендана.

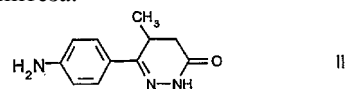
Таким образом, в настоящем изобретении предлагается оральная композиция, включающая в качестве активного ингредиента практически чистую кристаллическую полиморфную форму I левосимендана вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

На фиг. 1 приведены параметры порошковой рентгенограммы в области 3-33 2θ полиморфной формы (-)-[[4-(1,4,5,6-тетрагидро-4-

метил-6-оксо-3-пиридазинил)фенил]гидразоно]пропандинитрила.

В настоящем описании термин "практически чистая кристаллическая полиморфная форма I левосимендана означает (-)-[[4-(1,4,5,6-тетрагидро-4-метил-6-оксо-3-пиридазинил)фенил]гидразоно]пропандинитрил, в которой, по крайней мере, примерно 90%, предпочтительно, по крайней мере, 95% и более предпочтительно, по крайней мере, 99 мас.%. находится в форме кристаллического полиморфа I.

Кристаллическая полиморфная форма I левосимендана может быть получена из соединения (II) разделением рацемата в две отдельные стадии синтеза.



Рацемическое соединение (II) может быть получено способами, описанными в литературе (J. Med. Chem., 17, 273-281 (1974)).

Первоначальная стадия разделения включает взаимодействие рацемической смеси (II) с D- или L-винной кислотой в растворе этилацетата. Оптимально, чтобы раствор этилацетата содержал от 0 до примерно 6 мас.%, предпочтительно от 2 до 4 мас.%, более предпочтительно примерно 3 мас.% воды. Предпочтительно использовать D- или L-винную кислоту и соединение (II) примерно в эквимольных количествах. Диастереомерные соли (-)-6-(4-аминофенил)-4,5-дигидро-5-метил-3(2H)пиридазинона с D-винной кислотой или соответственно (+)-6-(4-аминофенил)-4,5-дигидро-5-метил-3(2H)пиридазинона с L-винной кислотой кристаллизуются из этилацетата с достаточно высоким выходом. Кристаллическая диастереомерная соль может быть отфильтрована, а свободное основание выделяется при подщелачивании соли, например, раствором карбоната калия или аммония. После фильтрования маточную жидкость отделяют и обрабатывают повторно для выделения энантиомера, который перед этим не был удален фильтрованием. Обработка может включать, например, охлаждение маточной жидкости и выделение полученной кристаллической диастереомерной соли.

Полученный вышеописанным способом продукт содержит, как правило, примерно 90 масс.% требуемого изомера (II). Чистота продукта может быть повышена до примерно 96 масс.% путем перекристаллизации. Предпочтительным растворителем для перекристаллизации является ацетонитрил. Например, продукт, обогащенный (-)-энантиомером, перекристаллизуют путем прибавления продукта к раствору ацетонитрила при кипячении смеси и последующего фильтрования осадка. Если необходимо, фильтрат концентрируют и охлаждают для того, чтобы выкристаллизовать (-)-энантиомер (II).

Частичное разделение соединения (II) может быть реализовано с использованием других, чем этилацетат, систем растворителей. Такие растворители включают изопропанол, изобутанол, изопропилацетат, бутилацетат, ацетон и ацетонитрил. Использование других, чем D- или L-винная кислота, кислот, например, бензойной или серной кислот, для разделения также может привести к частичному разделению соединения (II). Однако способ с использованием D-или L-винной кислоты в этилацетате или в качестве растворителя водного этилацетата дает самую высокую оптическую чистоту для соединения (II).

(-)Энантиомер [[4-(1,4,5,6-тетрагидро-4-метил-6-оксо-3-пиридазинил)фенил]гидразоно]пропандинитрила (I) получен из 6-(4-аминофенил)-4,5-дигидро-5-метил-3(2H)пиридазина (II), обогащенного (-)энантиомером посредством взаимодействия (II) с нитритом натрия и малонитрилом в кислотных условиях, как это описано в Европейском патенте 383449 B1. Затем выделяют обогащенное (-)энантиомером соединение (I).

Минорный компонент в частично обогащенной энантиомерной смеси соединения (I) может быть отфильтрован от ацетона с остатком главного компонента в его растворе. Это позволяет осуществить регенерацию практически чистого (-)энантиомера соединения (I) из маточного раствора посредством кристаллизации.

Таким образом предварительно выделенное соединение (I), обогащенное (-)энантиомером суспендируют в ацетоне как растворителе, предпочтительно содержащем до 2 мас.% воды. Смесь кипятят с обратным холодильником, осадок отфильтровывают. Затем фильтрат, если это необходимо, концентрируют и охлаждают до примерно 0-(-5)°C. Выделяют выпавший кристаллический (-)энантиомер. Полученный продукт содержит, как правило, более, чем 90 мас.% нужного (-)энантиомера соединения (I).

Кристаллографическая чистота вышеполученной полимерной формы (I) соединения (I) может быть, если это необходимо, повышена посредством нагревания полученного (-)энантиомера соединения (I) при температуре, по крайней мере, примерно 70°C в течение периода времени, необходимого для образования кристаллографически чистой полиморфной формы (I). Походящий для этого температурный интервал находится в области от 70-160°C, предпочтительно 80-130°C. Временной интервал обычно находится в области 1-48 ч, предпочтительно в области 4-24 ч. Эта обработка может быть частью процесса высушивания данного продукта и может проводиться в вакууме.

Полиморфная форма I (-)[[4-(1,4,5,6-тетрагидро-4-метил-6-оксо-3-пиридазинил)фенил]гидразоно]пропандинитрила охарактеризована с помощью метода рентгеновской кристал-

лографии. Порошковая рентгенограмма полиморфной формы I в области 3-22 2 θ приведена на фиг. 1, а кристаллографические данные приведены в таблице 1.

Параметры дифрактограммы кристаллической решетки были получены на порошковом рентгеновском кристаллографическом оборудовании (XRPD), Siemens D 500 (Siemens AG, Karlsruhe, Germany). Медная рентгенографическая трубка-мишень (длина волны 0,154 нм) трубка находилась в функциональном режиме 40 kVx40mA. Для порошкового рентгенографического анализа образцы свободно крепились в количестве 500 мг порошка к специальному цилиндрическому столику для образца цилиндрической формы диаметром 20 мм и высотой примерно 2 мм. Математический расчет параметров дифрактограммы выполнен с использованием пакета программ математического обеспечения Diffrac AT V3.1. Основные характеристики дифрактограммы, такие как 2 θ -значения и относительные интенсивности пиков были получены как выходные данные.

Таблица 1. Величины углов при рентгенографическом анализе (2 θ °) и величины относительных интенсивностей (приведены только величины (%)>5%) полиморфной формы I

Угол 2 θ	Относительная интенсивность
8,7	5
9,5	23
12,2	34
15,4	25
15,9	40
17,7	72
18,4	8
19,2	9
20,3	27
21,4	8
21,8	8
23,1	36
24,6	12
25,7	100
27,4	64

Величины относительных интенсивностей могут существенным образом изменяться из-за различной ориентации кристаллов. Поэтому величины относительных интенсивностей, приведенные в таблице 1, могут рассматриваться как относительные только для, например, немикронной пудры.

Настоящее изобретение относится к композиции для орального введения, включающей практически чистую кристаллическую полиморфную форму I левосимендана в качестве активного ингредиента вместе с фармацевтически приемлемым носителем. Композиции настоящего изобретения включают твердые композиции в таких формах, как, например, таблетки, драже, капсулы, пудры и гранулы. Содержание активного вещества в композиции настоящего изобретения составляет, как обычно, от примерно 0,01 до 100 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 20 мас.%, наиболее общепринято от 0,5 до 10 мас.%. Обычно левосимендан вводится

пациенту орально в дозах от примерно 0,1 до 10 мг, предпочтительно от 0,5 до 5 мг одновременно или несколько раз в день, в зависимости от возраста, массы тела и состояния пациента.

Композиции настоящего изобретения могут быть получены смешением практически чистой полиморфной формы I левосимендана вместе с фармацевтически приемлемыми носителями. Фармацевтически приемлемые носители включают носители, используемые в стандартной фармацевтической практике и совместимые с активным ингредиентом. Для орального введения в таблетированной форме подходящие носители и наполнители включают лактозу, кукурузный крахмал, стеарат магния, фосфат кальция и тальк. Для орального введения в форме капсул используемые носители и наполнители включают лактозу, кукурузный крахмал, стеарат магния и тальк. Капсулы получают, смешивая активный ингредиент с носителями и наполнителями и заполняя пудрообразной смесью, например, плотные желатиновые капсулы. Таблетки получают, смешивая активный ингредиент с носителями или наполнителями и прессуя пудрообразную смесь в таблетки.

Следующие примеры приведены для дополнительной иллюстрации данного изобретения, но без его ограничения.

Пример 1. Фармацевтический пример

Плотные желатиновые капсулы, размер 3

Левосимендан (полимерф I) 2,0 мг

Лактоза 198 мг

Пример 2. Фармакокинетическое исследование

Фармакокинетические параметры двух различных полиморфов, (I) и (II) левосимендана были исследованы на двух здоровых добровольцах после однократного приема 2 мг капсулы левосимендана. Рецептуры плотных желатиновых капсул 3-го размера были следующие:

Капсула А:

Левосимендан (полимерф I) 2,0 мг

Лактоза 198 мг

Капсула В:

Левосимендан (полимерф II) 2,0 мг

Лактоза 198 мг

Результаты фармакокинетического исследования приведены в таблице 2 и 3. Малые величины T_{max} указывают на быструю абсорбцию лекарства внутри плазмы.

Таблица 1. Фармакокинетические параметры после единичной оральной дозы капсулы I здоровым субъектам 1-9.

Субъект	C_{max}	T_{max}	$t_{1/2}$ (ч)	AUC (нг ч. мл)
1	67,9	0,75	0,82	97
2	—	—	—	—
3	82,0	1,00	0,83	166
4	—	—	—	—
5	112	0,33	0,76	131
6	92,1	0,75	0,86	155
7	79,9	1,25	0,81	185
8	172	0,50	0,81	191
9	125	0,50	0,88	135

Среднее значение	104	0,73	0,82	151
Стандартное отклонение	36	0,32	0,04	33
Систолический шум выброса	13	0,12	0,01	12

Таблица 2. Фармакокинетические параметры после единичной оральной дозы капсулы В здоровым субъектам 1-9.

Субъект	C_{max}	T_{max}	$t_{1/2}$ (ч)	AUC (нг ч. мл)
1	91,1	0,50	0,78	109
2	76,0	1,00	0,65	123
3	112	1,00	0,72	151
4	111	0,33	0,84	134
5	88,4	1,50	0,67	174
6	150	0,50	0,77	178
7	—	—	—	—
8	89,7	0,75	0,86	176
9	45,0	2,50	0,76	121
Среднее значение	95	1,01	0,76	146
Стандартное отклонение	31	0,71	0,07	28
Систолический шум выброса	11	0,25	0,03	10

Пример 3. Получение (-)-6-(4-аминофенил)-4,5-дигидро-5-метил-3(2H)-пиридазинон.

Рацемический 6-(4-аминофенил)-4,5-дигидро-5-метил-3(2H)-пиридазинон (100 г) прибавляли в токе азота к 2997 мл этилацетата, 94,4 мл воды, 77,8 г D-винной кислоты и 1,0 г соли D-винной кислоты (-)-6-(4-аминофенил)-4,5-дигидро-5-метил-3(2H)-пиридазинона. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. Затем смесь нагревали 2 ч при 65°C с перемешиванием. Осадок фильтровали горячим и промывали 561 мл этилацетата. Осадок смешали с 400 мл воды и довели pH смеси до 9-10 действием NH_3 . Смесь охлаждали до 0°C и перемешивали 2 ч. Осадок отфильтровали, промыли 3 раза по 322 мл холодной воды и сушили в вакууме при 50°C. Выход составил 35 г с соотношением (+/-)энантиомеров 93/7%. Продукт (35 г) далее добавляли в токе азота к 777 мл ацетонитрила и 2,0 г бромунмиллерита. Осадок отфильтровывали горячим и промывали 33 мл ацетонитрила, который далее был прибавлен к фильтрату. Ацетонитрил (253 мл) отгоняли от фильтрата и оставшуюся смесь охлаждали до -5°C. Осадок отфильтровывали, промыли 75 мл ацетонитрила и сушили в вакууме при 50°C. Выход 24,5 г. Соотношение (+/-) энантиомеров 96/4%.

Пример 4. Получение (-)-[4-(1,4,5,6-тетрагидро-4-метил-6-оксо-3-пиридазинил)фенил]гидразоно]пропандинитрил.

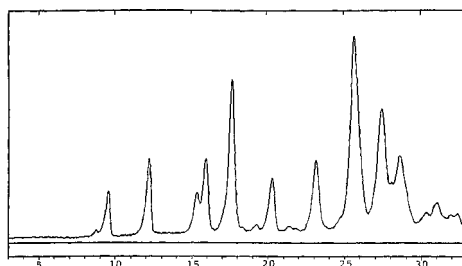
6-(4-Аминофенил)-4,5-дигидро-5-метил-3(2H)-пиридазинон, полученный в предыдущем примере с (+/-) расщеплением 96/4 (%) обрабатывали нитритом натрия и малонитрилом так, как это описано в Европейском патенте №383449 В1. Выделенный-[4-(1,4,5,6-тетрагидро-4-метил-6-оксо-3-пиридазинил)фенил]гидразоно]пропандинитрил (10 г) с (+/-) расщеплением 96/4 (%) прибавляли к 150 мл ацетона,

0,9 мл воды, 0,2 г активированного угля и 0,4 г броунмиллерита. Смесь кипятили 1 ч с обратным холодильником и фильтровали горячей. Осадок промывали 10 мл горячего ацетонитрила, который далее был прибавлен к фильтрату. Фильтрат кипятили с обратным холодильником 30 мин. Ацетон (61 мл) отгоняли от фильтрата и оставшуюся смесь охлаждали до 0-(-5)°С. Смесь отфильтровали и промыли 10 мл холодного ацетона. Кристаллический продукт сушили в вакууме при 100°С в течение 5 ч. Был получен продукт с содержанием более 99% целого (-)-энантиомера, и выход составил 6,8 мг. Продукт является практически чистой полиморфной формой I.

Энантимерная чистота продуктов определялась ВЭЖХ. Энантиомеры соединения (II) разделялись с использованием хиральной колонки целлюлозного типа (Chiralcel OJ 25 x 0,46 см). Подвижная фаза состояла из этанола. Скорость потока составляла 0,5 мл/мин. Энантиомеры соединения (I) разделялись с использованием колонки с β -циклодекстрином (Cyclobond I Beta, 4,6 x 250 мм). Подвижная фаза состояла из раствора 36% метанола в воде, к которому прибавлен буфер, являющийся 1%-ным ацетатом триметиламмония, до pH 6,0. Скорость потока составляла 0,8 мл/мин.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для орального введения, включающая практически чистую кристаллическую полиморфную форму I левосимендана в качестве активного ингредиента вместе с фармацевтически приемлемым носителем, причем кристаллическая полиморфная форма I левосимендана характеризуется диффрактограммой со следующими положениями пиков:



Угол 2 θ (°)

8,7
9,5
12,2
15,4
15,9
17,7
18,4
19,2
20,3
21,4
21,8
23,1
24,6
25,7
27,4

2. Препаративная форма в виде таблетки, драже, капсулы, пудры или гранул, материалом которой является композиция по п.1.

3. Композиция по п.1 или 2, в которой количество активного ингредиента в композиции составляет от 0,1 до 20 мас.% композиции.

4. Композиция по п.3, в которой количество активного ингредиента в композиции составляет от 0,5 до 10 мас.% композиции.

5. Композиция по любому из пп.1-4, в которой количество активного ингредиента составляет от 0,1 до 10 мг на дозу.

6. Композиция по любому из пп.1-5, в которой фармацевтически приемлемым носителем является лактоза.

