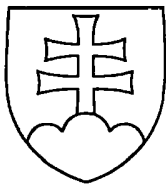


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 11.12.1998
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 974578
(32) Dátum priority: 19.12.1997
(33) Krajina priority: FI
(40) Dátum zverejnenia: 11.12.2000
(86) Číslo PCT: PCT/FI98/00977, 11.12.1998

(21) Číslo dokumentu:

906-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

**A 61K 9/00,
A 61K 9/70**

(71) Prihlasovateľ: ORION CORPORATION, Espoo, FI;

(72) Pôvodca vynálezu: Kurkela Kauko, Espoo, FI;
Marvola Martti, Helsinki, FI;
Larva Ilkka, Espoo, FI;
Virtanen Raimo, Rusko, FI;
Karlsson Marianne, Helsinki, FI;

(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Transmukozálne preparáty s levosimendánom**

(57) Anotácia:
Spôsob transmukozálneho podania levosimendánu alebo jeho farmaceuticky prijateľných solí pacientom zahŕňa kontakt intaktnej slizničnej membrány so zdrojom levosimendánu a udržanie uvedeného zdroja v kontakte s uvedenou slizničnou membránou v priebehu času dostatočne dlhého na dopravenie levosimendánu pacientovi. Tiež sú opísané transmukozálne preparáty s levosimendánom, ktorý je užitočný pri liečbe srdcového zlyhania.

~~01-1514-00-čs~~

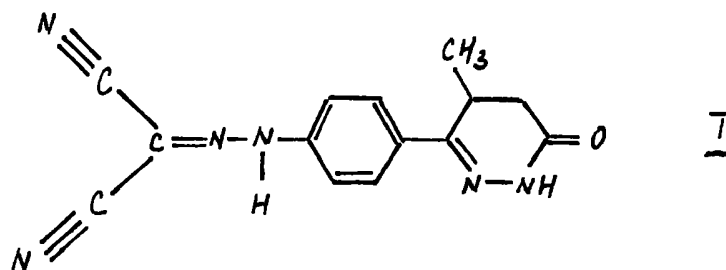
Transmukozálne preparáty s levosimendánom

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka transmukozálneho transportu levosimendánu alebo jeho farmaceuticky prijateľných solí, najmä orálnou alebo nazálnou sliznicou. Vynález sa tiež týka transmukozálnych, najmä intraorálnych alebo intranazálnych, napríklad bukálnych, sublingválnych, alebo sinuidálnych preparátov, ktoré sú tvorené levosimendánom alebo jeho farmaceuticky prijateľnou soľou ako aktívnou zložkou.

Doterajší stav techniky

Levosimendán, ktorý je (-)-enantiomérom ((4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metyl-6-oxo-3-pyridaziny)fenyl)hydrazono)propándinitrilu (I) a spôsob jeho prípravy je popísaný napríklad v patente EP 565546 B1. Levosimendán je účinný v liečbe srdcového zlyhania a významne sa viaže v závislosti na kalcii na troponín. Použitie levosimendánu v liečbe myokardiálnej ischémie je popísané vo WO 93/21921. Farmakokinetika levosimendánu u človeka po intravenóznom a perorálnom podaní je popísaná v práci Sandell E.P. et al. J.Cardiovasc. Pharmacol., 26 (suppl.1.), S57-S62, 1995.



Klinické štúdie potvrdili prospešné účinky levosimendánu u pacientov so srdcovým zlyhaním.

Popis vynálezu

Bolo preukázané, že po transmukozálnom podaní levosimendánu, prednostne orálnom alebo nazálnom, je rýchlo dosiahnutých účinných a stálych hladín tohto lieku v séru. Ďalej bolo preukázané, že po transmukozálnom podaní levosimendánu môže dôjsť ku zníženiu alebo celkovému zamedzeniu nežiadúcich vedľajších príznakov spojených s perorálnym podaním, ako sú napríklad bolesti hlavy a palpitácie. Existujú v súčasnosti názory, že na pozorovaných nežiadúcich účinkoch sa podieľajú aktívne metabolity vytvárané v gastrointestinálnom trakte črevnými baktériami. Tvorba metabolitov v gastrointestinálnom trakte môže byť transmukozálnym podaním znížená alebo celkom eliminovaná.

Predmet predkladaného vynálezu zaistuje spôsob transmukozálneho podania (t.j. smerom k a cez slizničnú membránu) levosimendánu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli. Slizničným povrchom je mienená prednostne orálna alebo nazálna sliznica, ako je napríklad bukálna, sublingválna a sinuidálna sliznica, ďasná a vnútorný povrch perí.

Predkladaný vynález tiež zaistuje transmukozálne, najmä intraorálne a intranazálne, napríklad bukálne, sublingválne alebo sinuidálne preparáty tvorené levosimendánom alebo jeho farmaceuticky prijateľnou soľou ako terapeuticky aktívnymi látkami.

Predkladaný vynález tiež zaistuje použitie levosimendánu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli pre výrobu lieku na transmukozálne, najmä na orálne a nazálne podanie levosimendánu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli.

Ďalej predkladaný vynález zaistuje spôsob liečby srdcového zlyhania, ktorý zahŕňa transmukozálne, najmä orálne a nazálne podanie levosimendánu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli jedincom, ktorí potrebujú túto liečbu.

Ďalej predkladaný vynález tiež zaistuje spôsob transmukozálneho, najmä orálneho a nazálneho podania levosimendánu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli pacientovi, kde tento spôsob zahŕňa kontakt inaktnej slizničnej membrány so zdrojom levosimendánu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli, a udržaním uvedeného zdroja v kontakte s uvedenou slizničnou membránou po dobu dostatočne dlhú k dopraveniu levosimendánu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli k pacientovi.

Stručný popis obrázkov

Na obr. 1 je zobrazené uvoľnenie levosimendánu z rôznych mukoadhezívnych bukalných preparátov za podmienok *in vitro*.

Detailný popis vynálezu

Transmukozálne podanie levosimendánu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli môže byť obecné dosiahnuté kontaktom inaktívnej slizničnej membrány so zdrojom levosimendánu alebo jeho farmaceuticky prijateľnou soľou, a udržaním uvedeného zdroja v kontakte s uvedenou slizničnou membránou po dobu dostatočne dlhú k vyvolaniu požadovaného terapeutického účinku. Liek je prednostne podávaný pacientovi orálnou alebo nazálnou sliznicou, ako je napríklad bukalna, sublingválna a sinuidálna sliznica, časť a vnútorný povrch perí.

Presné množstvo lieku podaného podľa vynálezu je závislé na mnohých faktoroch, ako je napríklad telesná hmotnosť

pacienta, stav pacienta a požadované trvanie účinku. Denná dávka levosimendánu pre ľudských pacientov sa pohybuje v rozmedzí medzi 0,1 až 500 mg, prednostne 0,5 až 10 mg. Koncentrácia levosimendánu v krvi môže byť u ľudských pacientov okolo 1 až 300 ng/ml, prednostne 10-150 ng/ml, osobitne pootom 20-60 ng/ml. Doba uvoľňovania levosimendánu z preparátu s trvalým uvoľňovaním, ako je napríklad transmukozálna náplast sa pohybuje od 4 do 24 hodín, typicky okolo 12 hodín.

Zdrojom lieku môže byť akýkoľvek transmukozálny preparát vhodný pre podanie levosimendánu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli. Zdrojom lieku môže byť najmä akýkoľvek preparát použiteľný v orálnej, nazálnej, sinuidálnej alebo vaginálnej dutine, ktorý môže byť pripravený za použitia konvenčných techník dobre známych v obore. Ako prednostné preparáty sú považované preparáty použiteľné v orálnej alebo nazálnej dutine. Preparát môže byť napríklad bukálna tableta, sublingválna tableta, sprej a podobné preparáty, ktoré rozpúšťajú alebo dezintegrujú a dopravujú liek do úst pacienta. K doprave lieku do nazálnej alebo sinuidálnej dutiny môže byť použitý sprej alebo kvapky. Uvedený preparát môže alebo nemusí dopraviť liek v zachovalom stave. Výrobné príklady sú uvedené napríklad v patente U.S. patent 4764378.

Vhodný zdroj lieku je mukoadhezívny preparát. Mukoadhezívny preparát je preparát, ktorý po kontakte s inaktívnou slizničnou membránou adheruje k uvedenej slizničnej membráne po dobu dostatočne dlhú k vyvolaniu požadovaného terapeutického efektu. Preparát môže byť polopevnej povahy, ako je popísané napríklad vo WO 96/09829. Môže to byť tableta, prášok, gél, alebo film obsahujúci mukoadhezívnu matricu, ako je popísané napríklad vo WO 96/30013. Preparát môže byť tiež sirup, ktorý adheruje k slizničnej membráne.

Vhodné mukoadhezíva zahŕňajú látky dobre známe v obore, ako sú napríklad polyakrylové kyseliny, prednostne s molekulovou váhou od 450 000 do 4 000 000, napríklad Carbopol^(TM) 954P, sódium karboxymetylcelulóza (NaCMC), hydroxypropylmetylcelulóza (HPMC), napríklad Methocel^(TM) K100, a hydroxypropylcelulóza.

Preparáty môžu byť tiež vo forme obväzu, náplasti, špeciálnych zariadení a podobných preparátov, ktoré obsahujú liek a adherujú k slizničnému povrchu. Vhodné transmukozálne náplasti sú popísané napríklad vo WO 9323011. Vhodná náplast môže obsahovať výstuhu, ktorá môže byť tvorená pružným filmom, ktorý zabráňuje prúdeniu väčšieho množstva tekutiny a zaistuje bariéru pred stratou lieku z náplasti. Výstuha môže byť z akéhokoľvek konvenčného materiálu, ako je napríklad polyetylén, etyl-vinyl acetát kopolymér, polyuretán a podobne. V náplasti obsahujúcej matricu, ktorá nie je sama o sebe mukoadhezívna, môže byť matrica obsahujúca liek spojená s mukoadhezívnym komponentom (ako je napríklad mukoadhezívum popísané vyššie) tak, aby mohla byť náplast udržiavaná na slizničnom povrchu. Vhodnú konfiguráciu zahŕňajú náplast alebo špeciálne zariadenia, kde matrica má menšiu periférnu ako výstuhovú vrstvu tak, že časť výstuhovej vrstvy presahuje z periferie matrice. Mukoadhezívna vrstva pokrýva presahujúcu časť výstuhovej vrstvy tak, že vnútorná časť výstuhovej vrstvy nesie vrstvu mukoadhezíva okolo svojho okraja. Výstuha a obvodový kruh mukoadhezíva spolu tvorí rezervoár, ktorý obsahuje matricu (napríklad tableta, gél, alebo prášok). Medzi matricou a mukoadhezívom môže byť žiadúce začleniť bariérový prvok za účelom izolácie mukoadhezíva od matrice. Bariérový prvok je prednostne významne nepriepustný pre vodu a pre slizničné tekutiny, ktoré sú prítomné v zamýšľanom mieste adhézie. Náplast alebo špeciálne zariadenie obsahujúce taký bariérový prvok môžu byť hydratované iba cez povrch, ktorý je v kontakte so sliznicou a nie je hydratovaný z rezervoáru. Tieto náplasti

môžu byť pripravené obecnými metódami dobre známymi osobám vyznajúcim sa v obore.

Preparáty použiteľné podľa vynálezu môžu obsahovať farmaceutické zložky, ako sú napríklad plniace, lubrikačné a dezintegračné látky, solubilizujúce vehikulá, dochucujúce látky, farbivá a podobne. V niektorých prípadoch môže byť žiadúce začleniť do preparátu látku zvyšujúcu penetráciu slizničnou membránou. Vhodné penetračné látky zahŕňajú anionické surfaktanty (napríklad sodium lauryl sulfát, sodium dodecyl sulfát), kationické surfaktanty (napríklad palmitoyl DL karnitín chlorid, cetylpyridínium chlorid), neionické surfaktanty (napríklad polysorbát 80, polyoxyetylén 9-lauryl éter, glyceryl monolaurát, polyoxyalkylény, polyoxyetylén 20 cetyl éter), lipidy (napríklad olejová kyselina), soli žlčových kyselín (napríklad sodium glykocholát, sodium taurocholát) a príbuzné zlúčeniny.

Vynález môže byť ďalej vyjasnený nasledujúcimi príkladmi, ktoré sú zamýšľané čiste ako príklady predkladaného vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Biodostupnosť levosimendánu po bukálnom a intravenóznom podaní psom.

Biodostupnosť levosimendánu bola študovaná u psov po bukálnom a intravenóznom podaní 0,02 mg/kg zlúčeniny. Ako experimentálne zvieratá boli použité tri poľovnícke špicle. V čase, kedy bol podávaný liek, vážili všetky zvieratá približne 10 kg. Psom bol podávaný levosimendán vo forme intravenózneho injekcie alebo vo forme bukálneho spreja v intervale 1 týždňa. Príslušné koncentrácie (2 mg/ml vo 96 % etanole) zlúčeniny boli pripravené v 10 ml sklenených nádobách jantárovej farby

uzavretými sprejovými uzávermi (50 ul dávka, Pfeiffer). Bukálna dávka o koncentrácii 0,02 mg/kg bola získaná vyfúknutím 2 50 ul dávok po sebe do bukálnej dutiny zvierat (objem dávky tak bol 0,1 ml/10 kg). Dávka pre intravenózne podanie bola odobratá z rovnakých fľašiek.

Z cefalickej žily bolo odobraných 5 ml krvi v nasledujúcich časových intervaloch po podaní : 0, 10, 20, 40 minút, 1, 1,5 a 2 hodiny. Plazma bola separovaná a zamrazená na - 20° C až do uskutočnenia analýzy.

Stanovenie levosimendánu v plazme psov

Levosimendán bol stanovený nonenántioselektívnou metódou, u ktorej bolo použitá technika automatickej prípravy vzorky kombinovaná s vysoko účinnou kvapalinovou chromatografiou. Očistenie plazmy bolo uskutočnené akamžitou dialýzou a dialyzát bol zadržaný na kolóne ku sledovaniu stôp. Analyt bol potom separovaný na analytickej kolóne a detekovaný pomocou UV-detektoru. Limit detekcie bol 5 ng/ml s rozmedzím 5-500 ng/ml.

Zariadenie bolo tvorené systémom Gilson ASTED (Automated Sequential Trace Enrichment Systém) (Gilson Medical Electronics, Villiers-le-Bel, France). Dialyzačná cela bola osadená celulózovou membránou Cuprophan s molekulárnou cut-off hodnotou 15 kDa a kolónou ku sledovaniu stôp bol Hypersil ODS (5,8 x 4,6 mm vnútorný priemer, 10 um). Chromatografický systém sa skladal z pumpy LKB Model 2150 (Bromma, Švédsko) a kolónou Lichrosorb RP-18 (250 x 4 mm vnútorný priemer, 10 um) (Merck, Darmstadt, Nemecko). Detektor bol Spectra 100 UV-VIS (Spectra-Physics, San Jose, Ca, USA). Vlnová dĺžka bola 380 nm. Mobilná fázka bola tvorená 32 mM monosódium dihydrogénfosfátovým pufrom, metanolom a tetrahydrofuránom (45:65:1, pH 3,5). Prietok mobilnej fádky bol 1,0 ml/min.

Výsledky sú uvedené v Tabuľke 1.

Tabuľka 1.

Koncentrácia levosimendánu v plazme psov po bukálnom a intravenóznom (iv.) podaní.

Čas (min) Koncentrácia levosimendánu (ng/ml)

	Pes 1	Pes 2	Pes 3
Bukálne			
0	<	<	<
10	10	17	7,6
20	24	24	9,4
40	32	25	25
60	26	22	24
90	18	17	22
120	13	12	16
iv.			
0	<	<	<
10	128	103	100
20	105	71	82
40	74	46	58
60	58	36	46
90	39	24	33
120	28	15	25

< značí pod medzou detekcie

Tabuľka 1 ukazuje, že levosimendán je rýchlo absorbovaný do krvi po podaní formou bukálneho spreja a sú dosiahnuté stále hladiny levosimendánu.

Príklad 2.

Preparáty tvorené mukoadhezívnymi bukálnymi tabletami a experiment zameraný na uvoľnenie za podmienok *in vitro*.

Podľa Tabuľky 2 bolo pripravených päť odlišných mukoadhezívnych bukálnych tabliet s levosimendánom.

Zložka	Množstvo (mg)				
	I	II	III	IV	V
Levosimendán	2	2	2	2	2
HPMC K100 78	42,9	70,2	62,4	70,2	-
Laktóza	-	31,2	-	-	-
Karbopol™934P	-	3,9	-	-	-
NaCMC ulv	-	-	7,8	15,6	-
NaCMC lv	-	-	-	-	7,8

ulv = ultra nízka viskozita

lv = nízka viskozita

Bukálne tablety popísané vyššie boli pripravené zmiešaním práškov potrebných k dávke o požadovanej veľkosti v mixéru Turbula a ztlčením v tlakovom zariadení na prípravu tabliet za použitia 7 mm priebojníka a kompresnej sily 5-8 kN. Hrúbka tabliet bola okolo 1,8 mm.

Uvoľnenie levosimendánu z preparátu bolo študované za použitia lopatkovej metódy podľa USP XXII. Disolúčnym médiom bol fosfátový pufor o pH 5,8. Rotačná rýchlosť lopatiek bola 50 otáčok/minútu.

Na obrázku 1 je ukázané uvoľňovanie (%) levosimendánu vs. čas (hod) z bukálnych tabliet z Tabuľky 2. Všetky preparáty účinkovali ako dlhodobé preparáty. Preparáty I, II, III a V

uvoľňovali levosimendán podľa kinetiky nultého rádu po dobu 10 hodín. Pridanie NaCMC zvýšilo uvoľňovanie levosimendánu z bukálnych tabliet. Obrázok ukazuje, že poloha krivky uvoľňovania môže byť systematicky upravovaná pomocou rôzneho množstva a typu mukoadhezívneho polyméru.

Legenda k obrázku 1

- △ Preparát I
- Preparát II
- Preparát III
- ▽ Preparát IV
- ▲ Preparát V

P O Z M E N E N É P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Intraorálny alebo intranazálny transmukozálny preparát, ktorý obsahuje levosimendán alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ ako terapeuticky aktívnu zložku spolu s jednou alebo viacej farmaceuticky prijateľných excipientných látok.

2. Preparát podľa patentového nároku 1, ktorý je bukálny, sublingválny alebo sinuidálny transmukozálny preparát.

3. Preparát podľa patentového nároku 1 alebo 2, ktorý je vo forme mukoadhezívneho preparátu.

4. Preparát podľa akéhokoľvek z patentových nárokov 1 až 3, ktorý obsahuje mukoadhezívnu matricu.

5. Preparát podľa akéhokoľvek z patentových nárokov 1 až 4, ktorý je vo forme náplasti.

6. Použitie levosimendánu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu lieku pre transmukozálne, najmä orálne alebo nazálne podanie levosimendánu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli.

7. Spôsob liečby srdcového zlyhania, ktoré zahŕňa transmukozálne, najmä orálne alebo nazálne podanie levosimendánu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli osobe, ktorá potrebuje túto liečbu.

8. Spôsob transmukozálneho, najmä orálneho alebo nazálneho podania levosimendánu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli pacientovi, kde tento spôsob zahŕňa kontakt zdroja levosimendánu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli s intaktnou slizničnou membránou a udržanie kontaktu uvedeného zdroja s uvedenou slizničnou membránou po dobu dostatočne dlhú k transportu uvedeného levosimendánu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli pacientovi.

