

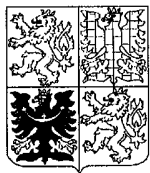
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3779

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **23.04.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.04.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/980902**

(33) Země priority: **FI**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.05.2001**
(Věstník č. 5/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/FI99/00331**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/55337**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 47/36

A 61 K 31/50

A 61 K 9/16

A 61 K 9/28

A 61 K 9/48

(71) Přihlašovatel:

ORION CORPORATION, Espoo, FI;

(72) Původce:

Larma Ilkka, Springfield, NY, US;

Bäckman Maarit, Helsinki, FI;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Stabilní prostředky obsahující levosimendan a
kyselinu alginovou**

(57) Anotace:

Farmaceutické prostředky obsahující levosimendan a kyselinu alginovou pro zlepšení stability levosimendanu v prostředku. Levosimendan je použitelný pro léčbu městnavého srdečního selhání.

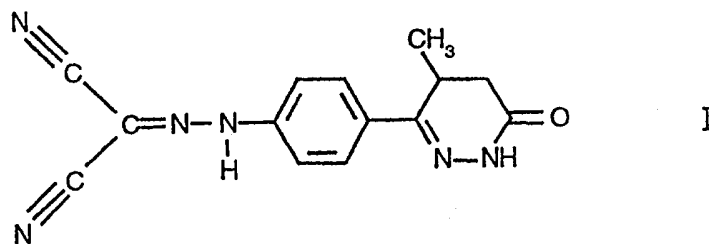
Stabilní prostředky obsahující levosimendan a kyselinu alginovou

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká farmaceutických prostředků, zejména pro orální podání, se zlepšenou stabilitou, které obsahují levosimendan, (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)fenyl]hydrazono]propandinitril, jako aktivní složku. Levosimendan je použitelný pro léčbu městnavého srdečního selhání.

Dosavadní stav techniky

Levosimendan, což je (-)-enantiomer [[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)fenyl]hydrazono]propandinitrilu, a způsob jeho přípravy, je popsán v EP 545546 B1. Levosimendan je účinný při léčbě městnavého srdečního selhání a má významnou vazbu na troponin závislou na vápníku. Levosimendan má vzorec:



Hemodynamické účinky levosimendanu u lidí jsou popsány v Sundberg, S., et al., Am. J. Cardiol., 1995, 75: 1061-1066. Farmakokinetika levosimendanu u člověka po i.v. a orálním podání je popsána v Sandell, E.P. et al., J. Cardiovasc. Pharmacol. 26(Suppl.1), S57-S62, 1995. Použití levosimendanu při léčbě myokardiální ischemie je popsáno ve WO 93/21921. Klinické studie potvrdily příznivé účinky levosimendanu u pacientů s městnavým srdečním selháním.

Příprava farmaceutických prostředků obsahujících levosimendan, zejména pro orální podání, se ukázala jako obtížná. Při kombinaci s běžnými přísadami má levosimendan špatnou stabilitu a snadno degraduje při skladování. Proto existuje potřeba farmaceutických prostředků obsahujících levosimendan, které mají lepší stabilitu aktivní složky při skladování.

Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, že kyselina alginová významně zlepšuje stabilitu levosimendanu ve farmaceutických prostředcích.

Proto obsahuje předkládaný vynález farmaceutický prostředek obsahující levosimendan, určený pro orální podání, se zlepšenou stabilitou, který obsahuje kyselinu alginovou jako činidlo zlepšující stabilitu.

Prostředky podle předkládaného vynálezu obsahují obecně přibližně 0,1-99% kyseliny alginové, vzhledem k hmotnosti prostředku. Častěji obsahují prostředky podle předkládaného vynálezu přibližně 5-70%, lépe přibližně 10-40%, kyseliny alginové, vzhledem k hmotnosti prostředku.

Obvykle je prostředek podle předkládaného vynálezu určen pro orální podání. Mezi takové prostředky patří prostředky ve formě například tablet, dražé, kapslí, prášků a granulí. Obsah aktivní složky v prostředcích podle předkládaného vynálezu je obvykle přibližně 0,01 až 100%, lépe 0,1 až 20%, nejlépe 0,5 až 10%, vzhledem ke hmotnosti prostředku. Obvykle je levosimendan podáván orálně lidem v dávkách od přibližně 0,1 do 10 mg, lépe od 0,5 do 5 mg, jednou nebo vícekrát denně, podle věku, tělesné hmotnosti a stavu pacienta.

Kromě levosimendanu a kyseliny alginové mohou prostředky podle předkládaného vynálezu obsahovat farmaceuticky přijatelné nosiče a přísady. Mezi farmaceuticky přijatelné nosiče a přísady patří ty substance, které jsou běžně používány ve farmacii a které jsou kompatibilní s aktivní složkou. Pro orální podání ve formě tablet patří mezi vhodné nosiče mikrokryсталická celulósa, jako je Avicel PH101, laktosa, kukuřičný škrob, stearan hořečnatý, kyselina stearová, fosforečnan vápenatý a talek. Pro orální podání ve formě kapslí patří mezi vhodné nosiče mikrokryсталická celulósa, laktosa, kukuřičný škrob, stearan hořečnatý, kyselina stearová a talek. Kapsle mohou být připraveny smísením aktivní složky s nosiči a přísadami a plněním směsi ve formě prášku do kapslí, například do kapslí z tuhé želatiny. Tablety mohou být připraveny smísením aktivní složky s nosiči a přísadami a lisováním směsi ve formě prášku do formy tablet.

Prostředky mohou být navrženy tak, aby uvolňovaly aktivní složku rychle nebo kontrolovaně/prodlouženě. Typické dlouhodobě působící prostředky jsou připraveny smísením léku, čínidla kontrolujícího uvolňování a volitelných přísad, a stlačením směsi do formy matricové tablety, nebo potažením jádra obsahujícího aktivní složku potahem kontrolujícím uvolňování, takže jsou získány potahované tablety nebo granule. Obvyklými čínidly kontrolujícími uvolňování jsou hydrofilní gelotvorné polymery, jako je hydroxypropylmethycelulósa, která je komerčně dostupná v různých typech, například Methocel K100LV (m.h. 26000 g/mol), Methocel K4M (m.h. 86000 g/mol), Methocel K15M (m.h. 120000 g/mol) a Methocel K100M. Viskozita těchto typů ve 2% vodném roztoku (20 °C) je 100 cP, 4000 cP, 15000 cP a 100000 cP, v příslušném pořadí.

Následující příklady dokreslují předkládaný vynález a nijak neomezuji jeho rozsah.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1: Stability prostředků podle předkládaného vynálezu (1 a 2) a referenčních prostředků (1-4) jsou srovnávány při skladovacích podmínkách

Prostředek 1 (kapsle z tuhé želatiny)

Levosimendan	2,0 mg
Methocel K100LV	46,0 mg
Kyselina alginová	23,0 mg
Avicel PH101	69,5 mg
Kyselina stearová	1,5 mg

Prostředek 2 (lisovaná tableta)

Levosimendan: kyselina alginová = 1:10

Referenční prostředek 1 (kapsle z tuhé želatiny)

Levosimendan	2,0 mg
Methocel K4M	35,0 mg
Avicel PH101	101,6 mg
Kyselina stearová	1,4 mg

Referenční prostředek 2 (kapsle z tuhé želatiny)

Levosimendan	2,0 mg
Laktosa	197,0 mg
Stearan hořečnatý	1 mg

Referenční prostředek 3 (lisovaná tableta)

Levosimendan: laktosa = 1:100

Referenční prostředek 4 (lisovaná tableta)

Levosimendan: stearan hořečnatý = 1:1

Prostředek 1, skládající se z granulární části a práškové části, byl připraven smísením Methocel K100LV, kyseliny alginové a levosimendanu (1 mg) za zisku homogenní směsi ve vhodné míchačce, jako je Turbula míchačka nebo Zanchetta kontejnerová míchačka. Získaný materiál byl granulován rozdrčením (lisován za použití vhodného tabletovacího lisu). Zhutněná hmota se prosela a byly získány granule o průměru 0,7-1,7 mm. Pro práškovou část byly Avicel PH101 a levosimendan (1 mg) prosety a smíseny ve vhodné míchačce, jako je Turbula míchačka nebo Zanchetta kontejnerová míchačka, za zisku homogenní směsi. Granulární část a prášková část a kyselina stearová byly smíseny ve vhodné míchačce, jako je Turbula míchačka nebo Zanchetta kontejnerová míchačka, za zisku homogenní směsi. Získaný materiál byl plněn do kapslí z tuhé želatiny č. 3.

V referenčních prostředcích 1 a 2 byl materiál ve formě prášku. Tyto prostředky byly připraveny smísením složek ve vhodné míchačce, jako je Turbula míchačka nebo Zanchetta kontejnerová míchačka, za zisku homogenní směsi. Získaný materiál byl plněn do kapslí z tuhé želatiny č. 3.

Prostředek 2 a referenční prostředky 3 a 4 byly připraveny smísením složek ve vhodné míchačce, jako je Turbula míchačka nebo Zanchetta kontejnerová míchačka, za zisku homogenní směsi. Získaný materiál byl lisován do tablet za použití běžného tabletovacího lisu.

Stabilita prostředků při skladování byla hodnocena stanovením koncentrací degradačních produktů levosimendanu v prostředcích po skladování. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: Přítomnost degradačních produktů levosimendanu (OR-1420 a OR-1368) v prostředcích podle předkládaného vynálezu (1 - 2) a v referenčních prostředcích (1 - 4) po skladování. Rh = relativní vlhkost.

	Skladovací podmínky	množství OR-1420	množství OR-1368	množství neznámých degradačních produktů
Prostředek 1	9 měsíců 2-8 °C	0	0	0
Prostředek 2	8 měsíců 25 °C, rh 60%	0	0	0
Ref. prostředek 1	9 měsíců 2-8 °C	0,25%	0,25%	1, 0,05%
Ref. prostředek 2	3 měsíce 25 °C, rh 60%	1,32%	0,07%	5, 0,54%
Ref. prostředek 3	3 měsíce 25 °C, rh 60%	0,75%	0,23%	10, 0,93%
Ref. prostředek 4	7 týdnů 25 °C	0	0	1, 1,0%

Tabulka 1 ukazuje, že kyselina alginová významně zvyšuje stabilitu prostředků obsahujících levosimendan při skladování, jak je prokázáno nepřítomností jakýchkoliv degradačních produktů levosimendanu po 8-9 měsících skladování. Naopak, v referenčních prostředcích neobsahujících kyselinu alginovou byla zaznamenána významná tvorba degradačních produktů levosimendanu.

P a t e n t o v é n á r o k y

1. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje levosimendan jako aktivní složku a kyselinu alginovou jako činidlo zlepšující stabilitu.

2. Prostředek podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství kyseliny alginové je 0,1 - 99% hmotnosti prostředku.

3. Prostředek podle nároku 2 v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství kyseliny alginové je 5 - 70%, lépe 10 - 40% hmotnosti prostředku.

4. Prostředek podle jakéhokoliv z nároků 1-3 v y z n a č u j í c í s e t í m, že je to prostředek pro orální podání.

5. Prostředek podle nároku 4 v y z n a č u j í c í s e t í m, že je ve formě tablet, dražé, kapslí, prášků nebo granulí.

6. Prostředek podle jakéhokoliv z nároků 1-5 v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství aktivního činidla v prostředku je od 0,1 do 20% hmotnosti prostředku.

7. Prostředek podle jakéhokoliv z nároků 1-6 v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství aktivního činidla je od 0,1 do 10 mg.