PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:
2000 - 919

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
A 61 K 31/50
A 61 P 9/04

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA

ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24.09.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.09.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/973804**

(33) Země priority: **FI**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.09.2000**
(Věstník č. 9/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/FI98/00753**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/16443**

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

(72) Původce:
Harjula Maarit, Helsinki, FI;
Larma Ilkka, Kauniainen, FI;
Antila Saila, Helsinki, FI;
Lehtonen Lasse, Espoo, FI;

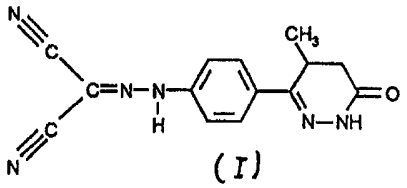
(74) Zástupce:
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Orální kompozice obsahující levosimendan

(57) Anotace:

Kompozice pro orální podání, obsahující v podstatě čistou krystalickou polymorfní formu (I) levosimendanu jako účinné látky a farmaceuticky přijatelný nosič. Polymorfní forma (I) levosimendanu se rychle absorbuje z gastrointestinálního traktu a je vhodná pro léčení kongestivní srdeční choroby.



(I)

CZ 2000 - 919 A3

28.03.00

PV 2000-919

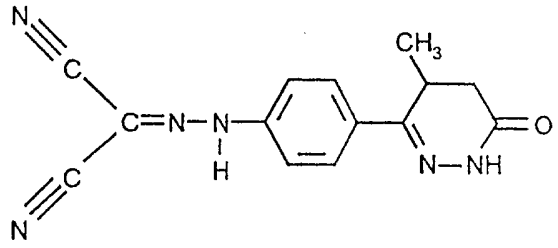
Orální kompozice obsahující levosimendan

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutických kompozic pro orální podání obsahujících jako účinnou složku v podstatě čistou polymorfní formu I levosimendanu, (-) enantiomeru [[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)fenyl-hydrazono]propandinitrilu. Levosimendan je vhodný pro léčení kongestivního srdečního selhání.

Dosavadní stav techniky

Racemická směs [[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo--3-pyridazinyl)fenyl]hydrazono]propandinitrilu (I) byla již popsaná v předcházejícím Evropském patentu č.383449 B1 autorů vynálezu. Uvádí se v něm, že sloučenina (I) je účinná při léčbě kongestivního srdečního selhání a vykazuje významnou kalcium-závislou vazbu na troponin.



(I)

Opticky aktivní enantiomery sloučeniny (I) byly již popsány v Evropské patentové přihlášce č.565546 B1 autorů vynálezu. Bylo zjištěno, že kardiotonická účinnost je převážně vyvolána (-) enantiomerem sloučeniny (I) t.j. levosimendanu.

Ukázalo se, že orální podání levosimendanu je obtížné,

28.03.00

protože levosimendan je náchylný podléhat v dolních částech gastrointestinálního traktu metabolickým změnám vyvolaným střevními bakteriemi. Metabolity vzniklé v dolní části gastrointestinálního traktu mohou přispívat k vedlejším účinkům pozorovaným při orálním podání levosimendanu jako jsou bolesti hlavy a palpitace. Způsoby a kompozice pro orální podání levosimendanu, při kterých by nedocházelo k akumulaci levosimendanu v dolní části gastrointestinálního traktu, nebo by došlo k redukci této akumulace, jsou proto vysoce žádoucí.

Podstata vynálezu

Autoři vynálezu zjistili, že levosimendan se rychle rozpouští a absorbuje se do plasmy z orálních kompozic, které obsahují jako účinnou složku v podstatě čistou krystalickou polymorfní formu I levosimendanu. Tato rychlá absorpce redukuje akumulaci levosimendanu v dolní části gastrointestinálního traktu a tím redukuje gastrointestinální metabolizaci levosimendanu.

Vynález tedy poskytuje orální kompozici obsahující v podstatě čistou krystalickou polymorfní formu I levosimendanu jako účinnou složku společně s farmaceuticky přijatelným nosičem.

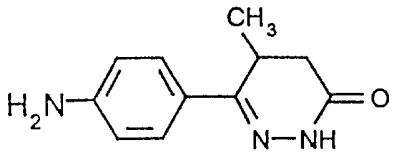
Popis obrázku na připojeném nákresu

Obrázek 1 znázorňuje mezirovinné vzdálenosti práškové rentgenové difrakční analýzy v rozmezí 3-33 2θ °, polymorfní formy I (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3--pyridazinyl)fenyl]hydrazono]propandinitrilu.

Podrobný popis vynálezu

Výraz "v podstatě čistá krystalická polymorfní forma I levosimendanu" použitý v tomto textu znamená (-)-[[4--(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)fenyl]-hydrazono]propandinitril, který je nejméně z asi 90 %, výhodně nejméně z asi 95 % a nejvýhodněji z nejméně 99 % hmotnostních v krystalické polymorfní formě I.

Krystalickou polymorfní formu I levosimendanu lze připravit ze sloučeniny (II) štěpením racemické suroviny ve dvou různých syntetických stupních.



(II)

Racemickou sloučeninu (II) lze syntetizovat způsoby známými z literatury (J.Med.Chem., 17, 273-281 (1974)).

Počáteční stupeň štěpení zahrnuje reakci racemické směsi sloučeniny (II) s kyselinou D- nebo L-vinnou v ethylacetatovém rozpouštědle. Výhodně toto ethylacetatové rozpouštědlo obsahuje od 0 do asi 6 % hmotn., výhodně od 2 do 4 % hmotn., ještě výhodněji asi 3 % vody. Výhodné je použití kyseliny D- nebo L- kyseliny vinné a sloučeniny (II) v asi ekvimolárních množstvích. Diastereomerní soli (-)-6-(4-aminofenyl)-4,5--dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinonu s kyselinou D-vinnou nebo obdobně (+)-6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)--pyridazinonu s kyselinou L-vinnou, krystalizují z ethylacetatu s dobrým výtěžkem. Krystalickou diastereomerní sůl lze odfiltrovat a volnou bazi lze uvolnit alkalizací soli například roztokem uhličitanu draselného nebo amoniakem. Matečný louh získaný filtrací lze dále zpracovat a získat

28.03.00

enantiomer, který nebyl v předcházejícím stupni vyisolován srážením. Toto zpracování může zahrnovat například ochlazení matečného louhu a izolaci vzniklé krystalické diastereomerní soli.

Produkt získaný výše uvedeným způsobem obvykle obsahuje asi 90 % hmotn. požadovaného enantiomeru (II). Čistotu produktu lze zvýšit na asi 96 % hmotn. rekrystalizací. Výhodné rozpouštědlo pro rekrystalizaci je acetonitril. Například lze produkt obohacený o (-) enatiomer rekrystalizovat způsobem, kdy se tento produkt vnese do acetonitrilového rozpouštědla, zahřívá se při teplotě zpětného toku a sraženina se odfiltruje. Filtrát se zahustí je-li to nutné, a ochladí se aby došlo ke krystalizaci (-) enantiomeru sloučeniny (II).

Částečné štěpení sloučeniny (II) lze docílit i jinými rozpouštědlovými systémy než je ethylacetat. Tato rozpouštědla zahrnují isopropanol, isobutanol, isopropylacetat, butylacetat, aceton a acetonitril. Ke štěpení je možné použít také jiné štěpící kyseliny než je kyselina D- nebo L- vinná, jejichž účinky dochází k částečnému štěpení sloučeniny (II), a které zahrnují například kyselinu benzoovou nebo kyselinu sírovou. Nicméně způsobem s použitím kyseliny D- nebo L- vinné v ethylacetatu nebo ve vodném ethylacetatovém rozpouštědle se docílí u sloučeniny (II) nejvyšší optické čistoty.

Uvedený (-) enantiomer [[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl--6-oxo-3-pyridazinyl)fenyl]hydrazono]propandinitrilu (I) se připraví z 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)--pyridazinonu (II) obohaceného o (-) enantiomer způsobem, při kterém se uvedená sloučenina (II) nechá reagovat s dusitanem sodným a malonnitrilem za kyselých podmínek uvedených v

28.03.00

EP 383449 B1. Tímto způsobem se získá sloučenina (I) obohacená o (-) enantiomer.

Minoritní složku z částečně obohacené enatiomerní směsi sloučeniny (I) lze odfiltrovat z acetonu, zatímco zbytek hlavní složky zůstává v roztoku. To umožňuje získání v podstatě čistého enantiomeru (I) z matečného louhu krystalizací.

Sloučenina (I) získaná výše uvedeným způsobem která je obohacená o (-) enantiomer se tedy suspenduje v acetonovém rozpouštědle, které výhodně obsahuje až 2 % hmotn. vody. Pak se filtrát je-li to zapotřebí zahustí a ochladí se na asi 0 až -5 °C. Získá se tak vysrážený krystalický (-) enantiomer sloučeniny (I). Obvykle produkt obsahuje více než 99 % hmotn. požadovaného (-) enantiomeru sloučeniny (I).

Krystalografickou čistotu výše uvedené polymorfní formy I sloučeniny (I) lze, je-li to žádoucí, zlepšit zahříváním získaného (-) enantiomeru (I) při teplotě nejméně asi 70 °C po dobu potřebnou k tvorbě krystalograficky čisté polymorfní formy I. Vhodná teplota je obvykle v rozmezí 70 - 160 °C, výhodně v rozmezí 80 - 130 °C. Doba zahřívání je obvykle v rozmezí 1 - 48 hodin, výhodně v rozmezí 4 - 24 hodin. Uvedené zpracování může být součástí sušícího procesu produktu, a může být provedeno ve vakuu.

Polymorfní forma I (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl--6-oxo-3-pyridazinyl)fenyl]hydrazono]propandinitrilu je charakterizována rentgenovým krystalografickým stanovením. Mezirovinné vzdálenosti stanovené práškovou rentgenografií polymorfní formy I v rozmezí 3 - 33 2θ jsou znázorněny na obrázku 1 a krystalografické údaje jsou uvedeny v tabulce 1.

28.03.00

Mezirovinné vzdálenosti byly změřeny na přístroji pro práškovou rentgenovou difrakční analýzu (XRPD), Siemens D 500 (Siemens AG, Karlsruhe, Německo). Na rentgenovou trubici opatřená měděným terčem bylo vloženo napětí 40 kV x 40 mA. Vzorky pro uvedenou rentgenovou analýzu byly vneseny mírným vtlačením asi 500 mg prášku do válcovitého držáku vzorku o průměru 20 mm a výšce asi 2 mm. Výpočet mezirovinných vzdáleností byl proveden pomocí výpočetního programu Diffrac AT V3. Výstupní data zahrnují hlavní údaje o mezirovinných vzdálenostech ve formě hodnot 2θ a relativní intenzity píků.

Tabulka 1

Difrakční úhly v rentgenové analýze (2θ °) a odpovídající relativní hodnoty intenzit (pouze % hodnoty > 5 %) polymorfní formy I.

2θ úhel (°)	relativní intenzita
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

Tabulka 1 (pokračování)

2θ úhel (°)	relativní intenzita
21,8	8
23,1	36
24,6	12
25,7	100
27,4	64

Hodnoty relativních intenzit mohou být výrazně různé vzhledem k různé orientaci krystalů. Proto lze hodnoty relativních intenzit uvedené v tabulce 1 pokládat za reprezentativní pouze pro například nemikronizovaný prášek.

Vynález také poskytuje kompozici pro orální podání, obsahující v podstatě čistou krystalickou polymorfní formu I levosimendanu jako účinnou složku společně s farmaceuticky přijatelným nosičem. Kompozice podle vynálezu zahrnují pevné kompozice, které jsou například ve formě tablet, dražé, tobolek, prášků a granulí. Obsah účinné složky v kompozici podle vynálezu je obvykle od asi 0,01 do 100 %, výhodně je od 0,1 do 20 %, nejvýhodněji je od 0,5 do 10 % hmotnostních. Obecně se levosimendan orálně podává lidem v dávkách od asi 0,1 do 10 mg, výhodně v v dávkách od 0,5 do 5 mg, jednou nebo vícekrát denně v závislosti na věku, tělesné hmotnosti a stavu pacienta.

Kompozice podle vynálezu lze připravit smísením v podstatě čisté krystalické polymorfní formy I levosimendanu s

farmaceuticky přijatelnými nosiči. Farmaceuticky přijatelné nosiče zahrnují nosiče používané v souladu se standardní farmaceutickou praxí které jsou kompatibilní s účinnou složkou. Pro orální podání ve formě tablet zahrnují vhodné nosiče a přísady laktosu, kukuřičný škrob, stearan hořečnatý, fosforečnan vápenatý a talek. Pro orální podání ve formě tobolek vhodné nosiče a přísady zahrnují laktosu, kukuřičný škrob, stearan hořečnatý a talek. Tobolky lze připravit smísením účinné složky s nosiči a přísadami a vnesením práškovité směsi do tobolek, například do tvrdých želatinových tobolek. Tablety lze připravit smísením účinné složky s nosiči a přísadami a slisováním práškovité směsi do formy tablet.

K ilustraci předloženého vynálezu jsou uvedeny následující příklady, které však vynález nijak neomezují.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1
Farmaceutický příklad

tvrdé želatinové tobolky velikosti 3	
levosimendan (polymorfní forma I)	2,0 mg
laktosa	198 mg

Příklad 2
Farmakokinetická studie

V uvedené studii byly na zdravých dobrovolnících zjišťovány farmakokinetické parametry dvou různých polymorfních forem (I) a (II) po podání jedné orální dávky ve formě tobolky obsahující 2 mg levosimendanu. Složení tvrdých želatinových tobolek (velikost 3) A a B bylo následující:

28.03.00

tobolka A:

levosimendan (polymorfní forma I)	2,0 mg
laktosa	198 mg

tobolka B:

levosimendan (polymorfní forma II)	2,0 mg
laktosa	198 mg

Výsledky této farmakokinetické studie jsou uvedeny v tabulce 2 a 3. Nízká hodnota T_{max} indikuje rychlou absorpci léčiva do plasmy.

Tabulka 2

Farmakokinetické parametry po orálním podání jedné tobolky A zdravým subjektům 1-9

subjekt	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng h/ml)
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

28.03.00

Tabulka 1 (pokračování)

subjekt	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng h/ml)
9	125	0,50	0,88	135
průměr	104	0,73	0,82	151
SD	36	0,32	0,04	33
SEM	13	0,12	0,01	12

Tabulka 3

Farmakokinetické parametry po orálním podání jedné tobolky B zdravým subjektům 1-9

subjekt	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (ng h/ml)
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
průměr	95	1,01	0,76	146
SD	31	0,71	0,07	28
SEM	11	0,25	0,03	10

Příklad 3
Příprava (-)-6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)--pyridazinonu

100 g racemického 6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl--3(2H)-pyridazinonu se přidá v atmosféře dusíku k 2997 ml ethylacetatu, 94,4 ml vody, 77,8 g kyseliny D-vinné a 1,0 g (-)-6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinonu ve formě jeho soli s kyselinou D-vinnou. Tato směs se míchá 1,5 hodiny při 25 °C. Pak se směs zahřeje na 65 °C a míchá se 2 hodiny. Vzniklá sraženina se odfiltruje za horka a promyje se 561 ml ethylacetatu. Sraženina se promyje 400 ml vody a pH směsi se upraví pomocí NH_3 na 9-10. Pak se směs ochladí na 0 °C a míchá se 2 hodiny. Sraženina se odfiltruje, promyje třikrát 322 ml chladné vody a vysuší se ve vakuu při 50 °C. Výtěžek je 35 g a poměr (-/+) enantiomerů je 93/7 %. Produkt (35 g) se pak vnese v atmosféře dusíku do 777 ml acetonitrilu a 2,0 g Celitu. Sraženina se odfiltruje za horka a promyje se 33 ml acetonitrilu, který se přidá k filtrátu. Z filtrátu se oddestiluje 253 ml acetonitrilu a zbylá směs se ochladí na -5 °C. Sraženina se odfilruje, promyje se 76 ml acetonitrilu a vysuší se ve vakuu při 50 °C. Výtěžek je 24,5 g. Poměr (-/+) enantiomerů je 96/4 %.

Příklad 4
Příprava (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3--pyridazinyl)fenyl]hydrazono]propandinitrilu

6-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-3(2H)-pyridazinon získaný způsobem podle předcházejícího příkladu s % štěpení (-/+) 96/4 se zpracuje s dusitanem sodným a nitrilem kyseliny malonové způsobem popsaným v Evropském patentu č. 383449 B1.

28.03.00

10 g získaného [[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3--pyridazinyl)fenyl]hydrazono]propandinitrilu s % štěpení (-/+) 96/4 se vnese do směsi 150 ml acetonu, 0,9 ml vody, 0,2 g aktivního uhlí a 0,4 g Celitu. Tato směs se zahřívá 1 hodinu při teplotě zpětného toku a pak se zfiltruje za horka. Sraženina se promyje 10 ml horkého acetonu který se přidá k filtrátu. Filtrát se zahřívá při teplotě zpětného toku 30 minut. Z filtrátu se oddestiluje 61 ml acetonu a zbylá směs se ochladí na 0 až -5 ^{0}C . Pak se směs zfiltruje a promyje se 10 ml chladného acetonu. Krystalický produkt se pak suší ve vakuu 5 hodin při 100 ^{0}C. Získaný produkt obsahuje více než 99 % požadovaného (-) enantiomeru a získá se ve výtěžku 6,8 mg. Produkt je v podstatě čistá krystalická polymorfní forma I.

Enantiomerní čistata produktů se stanovuje vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC). Enantiomery sloučeniny (II) se separují na chirální koloně celulosového typu (Chiralcel OJ 25 x 46 cm). Mobilní fázi tvoří ethanol. Průtoková rychlost je 0,5 ml/min. Enantiomery sloučeniny (I) se separují na β-cyklodextrinové koloně (Cyklobond I Beta, 4,6 x 250 mm). Mobilní fází je 36% methanol ve vodě pufrovaný 1 % triethylamoniumacetatu. Průtoková rychlost je 0,8 ml/min.

28.03.00

PV 2000 - 919

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kompozice pro orální podání obsahující v podstatě čistou krystalickou polymorfní formu I levosimendanu jako účinnou složku a farmaceuticky přijatelný nosič, kde krystalická polymorfní forma I levosimendanu se v y z n a č u j e t í m , že mezirovinné vzdálenosti zjištěné rentgenovou difrakční analýzou mají následující polohy píků:

2θ úhel (°)
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. Kompozice podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m , že je ve formě tablet, dražé, tobolek, prášků nebo granulí.

28.03.00

3. Kompozice podle nároku 1 nebo nároku 2 v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsah účinné složky v této kompozici je v rozmezí od 0,1 do 20 % hmotnostních.

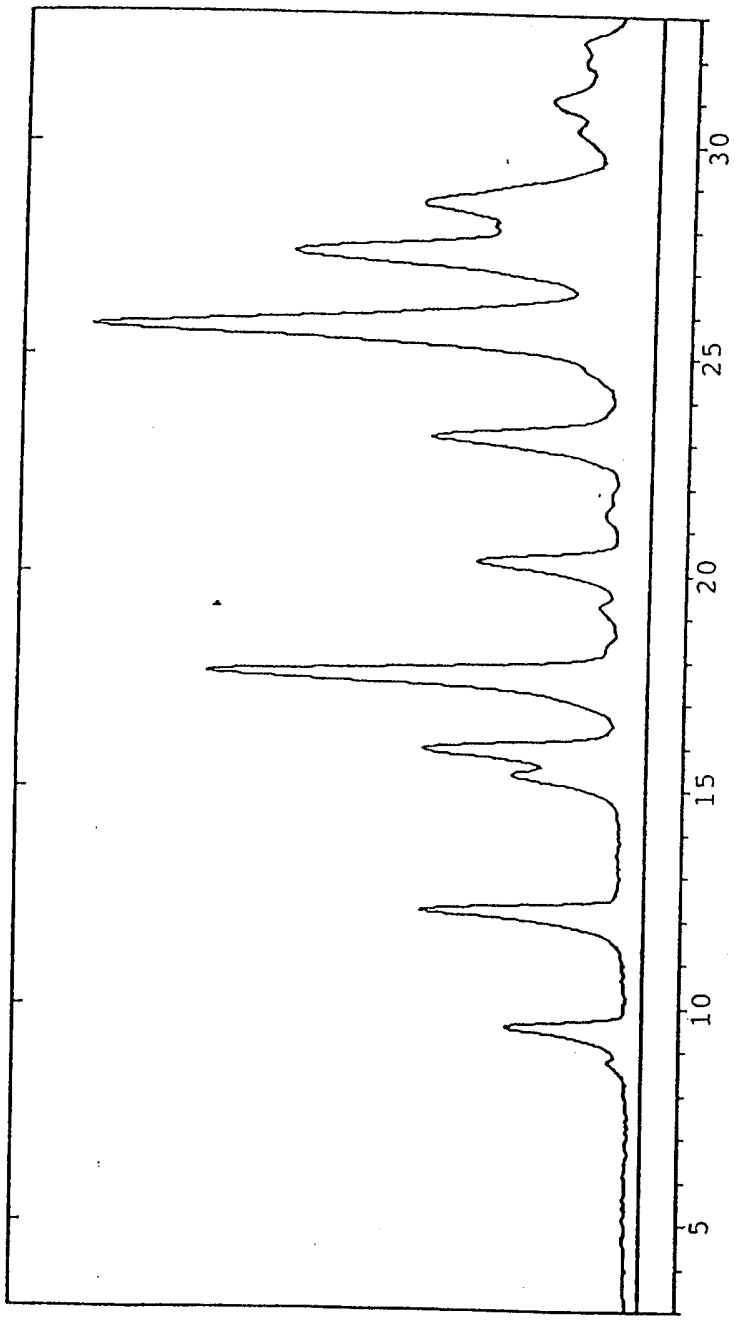
4. Kompozice podle nároku 3 v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsah účinné složky v této kompozici je v rozmezí od 0,5 do 10 % hmotnostních.

5. Kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1-4 v y z n a č u j í c í s e t í m , že množství účinné složky je 0,1 až 10 mg.

6. Kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1-5 v y z n a č u j í c í s e t í m , že farmaceuticky přijatelný nosič je laktosa.

28.03.00

PV 2000 - 919



Obr.1