

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/50

C07D237/04 A61P 9/04



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 98809467.3

[45] 授权公告日 2004 年 5 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 1149994C

[22] 申请日 1998.9.24 [21] 申请号 98809467.3

[30] 优先权

[32] 1997. 9. 26 [33] FI [31] 973804

[86] 国际申请 PCT/FI1998/000753 1998. 9. 24

[87] 国际公布 WO99/016443 英 1999. 4. 8

[85] 进入国家阶段日期 2000. 3. 24

[71] 专利权人 欧里恩公司

地址 芬兰埃斯波

[72] 发明人 M·哈朱拉 I·拉尔马

S·安蒂拉 L·莱顿恩

审查员 焦 健

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 郭建新

权利要求书 2 页 说明书 8 页 附图 1 页

[54] 发明名称 左西孟旦口服组合物

[57] 摘要

描述了一种口服组合物，它包含作为活性组分的左西孟旦的基本上纯的晶体多晶形物(I)以及药物上可接受的载体。左西孟旦的多晶形物(I)从胃肠道迅速吸收，可以用于治疗充血性心脏病。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种口服组合物，它包含作为活性组分的左西孟旦的基本上纯的晶体多晶形物 I 以及药物上可接受的载体，其中左西孟旦的晶体多晶形物 I 的特征在于具有下列峰位的 X 射线衍射图案：

2 θ 角 (°)
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. 权利要求 1 的组合物，呈片剂、锭剂、胶囊、粉剂或粒剂形式。

3. 权利要求 1 或 2 的组合物，其中按组合物的重量计组合物中活性组分的量为 0.1-20%。

4. 权利要求 3 的组合物，其中按组合物的重量计组合物中活性组分的量为 0.5-10%。

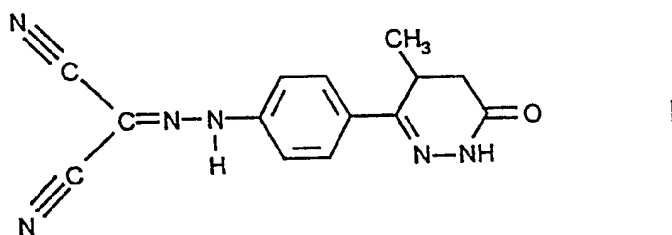
5. 权利要求 1 的组合物，其中活性组分的量为 0.1-10mg。

6. 权利要求 1 的组合物，其中药物上可接受的载体是乳糖。

左西孟旦口服组合物

本发明涉及用于口服的药物组合物，它包含作为活性组分的左西孟旦(levosimendan)的基本上纯的多晶形物 I 即[[4-(1, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-6-氧代-3-吡嗪基)苯基]亚肼基]丙二腈的(-)对映体。左西孟旦可用于治疗充血性心力衰竭。

[[4-(1, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-6-氧代-3-吡嗪基)苯基]亚肼基]丙二腈(I)的外消旋混合物先前已描述于申请人的欧洲专利 No. 383449B1。已显示该化合物(I)有治疗充血性心力衰竭的效能并具有与肌钙蛋白的显著钙依赖性结合。



(I)的旋光对映体先前已描述于申请人的欧洲专利 No. 565546B1。已表明，强心效能主要归因于(I)的(-)对映体即左西孟旦。

已证实左西孟旦难于口服，因为左西孟旦对下胃肠道中肠道细菌的代谢作用敏感。下胃肠道中形成的代谢物可能导致口服左西孟旦所观察到的副作用，例如头痛和心悸。因此，非常希望能避免或减轻左西孟旦在下胃肠道中的积累、用于施用左西孟旦的方法和组合物。

现已发现，左西孟旦能从口服组合物迅速溶解并吸收入血浆，所述口服组合物包含作为活性组分的左西孟旦的基本上纯的晶体多晶形物 I。迅速吸收降低了左西孟旦在下胃肠道中的积累，从而

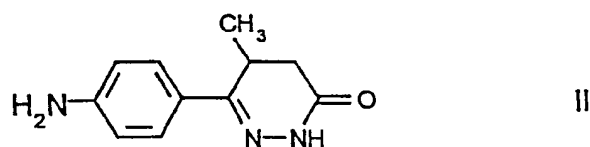
减轻了左西孟旦的胃肠道代谢作用。

因此，本发明提供了一种口服组合物，它包含作为活性组分的左西孟旦的基本上纯的晶体多晶形物 I 以及药物上可接受的载体。

图 1 是(-)-[[4-(1, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-6-氧代-3-吡嗪基)苯基]亚胍基]丙二腈的多晶形物 I 在 3-33 2θ°范围内的 X 射线粉末衍射图案。

术语“左西孟旦的基本上纯的晶体多晶形物 I”在这里指(-)-[[4-(1, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-6-氧代-3-吡嗪基)苯基]亚胍基]丙二腈，其中按重量计至少约 90%、优选至少 95%、更优选至少 99% 呈晶体多晶形物 I 的形式。

可以通过在两个不同合成步骤中拆分外消旋物质而由化合物 (II) 制备左西孟旦的晶体多晶形物 I。



可通过文献中已知的方法合成外消旋化合物 (II) (J. Med. Chem., 17, 273-281 (1974))。

初始拆分步骤包括使 II 的外消旋混合物与 D-或 L-酒石酸在乙酸乙酯溶剂中反应。有利的是，乙酸乙酯溶剂含有 0~约 6w-%、优选 2~4w-%，更优选约 3w-% 的水。优选使用大致等摩尔量的 D-或 L-酒石酸和化合物 (II)。(-) 6-(4-氨基苯基)-4, 5-二氢-5-甲基-3(2H)-吡嗪酮与 D-酒石酸或者相应的(+) 6-(4-氨基苯基)-4, 5-二氢-5-甲基-3(2H)-吡嗪酮与 L-酒石酸的非对映盐以良好产率从乙酸乙酯中结晶。可将晶体非对映盐过滤，通过用例如碳酸钾溶液或氨对盐进行碱化而释放出游离碱。可在过滤后回收母液并进一步处理以回收先前没有经沉淀除去的对映体。该处理可以包括例如冷却母液和回收所得晶体非对映盐。

通常，由上述方法获得的产物含 (II) 的所需对映体大约 90w-%。通

过重结晶可以将该产物的纯度提高到大约 96w-%。乙腈是优选的重结晶溶剂。例如，富含(-)对映体的产物可以这样重结晶：把该产物加到乙腈溶剂中、回流该混合物并过滤沉淀物。如必要，浓缩滤液，并进行冷却以结晶(II)的(-)对映体。

采用除乙酸乙酯以外的溶剂体系可以获得化合物(II)的部分拆分。这类溶剂包括异丙醇、异丁醇、乙酸异丙酯、乙酸丁酯、丙酮和乙腈。同样，采用除 D-或 L-酒石酸之外的其它拆分用酸(例如苯甲酸或硫酸)可导致化合物(II)的部分拆分。然而，在乙酸乙酯或含水乙酸乙酯溶剂中采用 D-或 L-酒石酸的方法提供了化合物(II)的最高化学纯度。

[[4-(1, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-6-氧代-3-吡嗪基)苯基]亚胍基]丙二腈(I)的(-)对映体是这样由富含(-)对映体的 6-(4-氨基苯基)-4, 5-二氢-5-甲基-3(2H)-吡嗪酮(II)制备的：如 EP 383449 B1 所述，在酸性条件下让(II)与亚硝酸钠和丙二腈反应。然后回收富含(-)对映体的化合物(I)。

可以从丙酮中滤出部分富集的化合物(I)的对映体混合物中的微量组分，在溶液中留下其余的主要组分。这就允许通过结晶法从母液回收(I)的基本上纯的(-)对映体。

于是，把先前回收到的富含(-)对映体的化合物(I)悬浮于丙酮溶剂中，所述丙酮溶剂优选含有至多 2w-%的水。回流该混合物并过滤沉淀物。如必要，接着浓缩该滤液，并冷却至大约 0-(-5℃)。回收(I)的沉淀出的晶体(-)对映体。该产物一般含有 99w-%以上的(I)的所需(-)对映体。

如果需要的话，可以这样改善上面获得的化合物(I)的多晶形物 I 的结晶纯度：在至少约 70℃的温度下把获得的化合物(I)的(-)对映体加热形成结晶纯多晶形体 I 所需的一段时间。适宜的温度一般在 70-160℃范围内，优选 80-130℃。这段时间一般在 1-48 小时范围内，优选 4-24 小时。这种处理可以是产物干燥过程的一部分并且可以在真空中进行。

(-)-[[4-(1, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-6-氧代-3-吡嗪基)苯基]亚胍基]丙二腈的多晶形物 I 的特征在于 X 射线结晶学。多晶形物 I 在 3~

33 $2\theta^\circ$ 范围内的 X 射线粉末衍射图案示于图 1, 晶体学数据示于表 1.

用 X 射线粉末衍射(XRPD)装置 Siemens D 500(Siemens AG, Karlsruhe, 德国)测定衍射图案。以 $40\text{kV} \times 40\text{mA}$ 的功率操作铜靶 X 射线(波长 0.1541nm)管。为进行 X 射线粉末衍射分析, 通过把大约 500mg 粉末疏松地贴在特殊的圆柱体样品台(其直径为 20mm , 高度约为 2mm)上而将样品固定。借助于 Diffrac AT V3.1 软件包进行衍射图案的数学评估。衍射图案的主特征以 2θ 值形式表示, 相对峰强度以输出数据形式产生。

表 1 多晶形物 I 的 X 射线衍射角($2\theta^\circ$)
和相应的相对强度值(仅有 % -值 $>5\%$)

2θ 角($^\circ$)	相对强度(%)
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

由于晶体取向不同，相对强度值可有显著变化。因此，表 1 中给出的相对强度值可视为仅是例如非超微粉末(non-micronized powder)的代表。

本发明提供了一种口服组合物，它包含作为活性组分的左西孟旦的基本上纯的晶体多晶形体 I 以及药物上可接受的载体。本发明的组合物包括固体组合物，呈例如片剂、锭剂、胶囊、粉剂和粒剂的形式。本发明组合物中活性化合物的含量一般是约 0.01-100%、优选 0.1-20%、最优选 0.5-10% (按重量计)。通常，根据患者的年龄、体重和病况给他每天一次或数次口服剂量为约 0.1-10mg、优选 0.5-5mg 的左西孟旦。

通过把左西孟旦的基本上纯的晶体多晶形物 I 与药物上可接受的载体混合可以制备本发明的组合物。药物上可接受的载体包括那些可根据标准的药物实践使用并与活性组分相容的载体。对于口服片剂而言，适宜的载体和赋形剂包括乳糖、玉米淀粉、硬脂酸镁、磷酸钙和滑石。对于口服胶囊而言，有用的载体和赋形剂包括乳糖、玉米淀粉、硬脂酸镁和滑石。可以通过把活性组分与载体和赋形剂混合并将粉状混合物置于胶囊(例如硬明胶胶囊)中而制备胶囊。通过把活性组分与载体和赋形剂混合并把粉状混合物压成片可以制备片剂。

下列实施例旨在进一步阐述本发明而不是限制性的。

实施例 1. 药物实施例

3 号硬明胶胶囊

左西孟旦(多晶形物 I)	2.0mg
乳糖	198mg

实施例 2. 药物动力学研究

研究了 2mg 左西孟旦胶囊的单口服剂量后，左西孟旦的两个不同多晶形物(I)和(II)在健康志愿者中的药物动力学参数。硬明胶囊(3号)A和B的配方如下：

胶囊 A:

左西孟旦(多晶形物 I)	2.0mg
乳糖	198mg

胶囊 B

左西孟旦(多晶形物 II)	2.0mg
乳糖	198mg

药物动力学研究的结果示于表 2 和 3。小的 T_{max} 值表示药物迅速吸收到血浆中。

表 1. 给予健康受试者 1-9 单口服剂量的胶囊 A 后的药物动力学参数

受试者	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
9	125	0.50	0.88	135
平均值	104	0.73	0.82	151
SD	36	0.32	0.04	33
SEM	13	0.12	0.01	12

表 2. 给予健康受试者 1-9 单口服
剂量的胶囊 B 后的药物动力学参数

受试者	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
平均值	95	1.01	0.76	146
SD	31	0.71	0.07	28
SEM	11	0.25	0.03	10

实施例 3. 制备(-)-6-(4-氨基苯基)-4, 5-二氢-5-甲基-3(2H)-吡嗪酮

在氮气氛下, 把 100g 的外消旋 6-(4-氨基苯基)-4,5-二氢-5-甲基-3(2H)-吡嗪酮添加到 2997ml 乙酸乙酯、94.4ml 水、77.8g D-酒石酸和 1.0g (-)-6-(4-氨基苯基)-4,5-二氢-5-甲基-3(2H)-吡嗪酮的 D-酒石酸盐中。在 25℃ 下搅拌该混合物 1.5 小时。然后将该混合物加热至 65℃ 并搅拌 2 小时。趁热过滤沉淀物并用 561ml 乙酸乙酯洗涤。把沉淀物与 400ml 水混合, 用 NH₃ 把混合物 pH 调至 9-10。将混合物冷却至 0℃ 并搅拌 2 小时。过滤沉淀物, 用 322ml 冷水洗涤三次并在 50℃、真空中干燥。产量为 35g, (-/+)对映体的比率为 93/7%。在氮气氛下, 进一步将产物(35g)添加到 777ml 乙腈和

2.0g C 盐中。趁热过滤沉淀物，用添加到滤液中的 33ml 乙腈洗涤。从滤液中蒸馏出 253ml 乙腈，把剩余混合物冷却至 -5℃。过滤沉淀物，用 76ml 乙腈洗涤并在 50℃、真空中干燥。产量为 24.5g。(-/+)对映体的比率为 96/4 %。

实施例 4. 制备(-)-[[4-(1, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-6-氧代-3-哒嗪基)苯基]亚胍基]丙二腈

如欧洲专利 No. 383449B1 所述，用亚硝酸钠和丙二腈处理前述实施例中获得的、(-/+)拆分 % 为 96/4 的 6-(4-氨基苯基)-4, 5-二氢-5-甲基-3(2H)-哒嗪酮。把 10g 回收到的、(-/+)拆分 % 为 96/4 的 [[4-(1, 4, 5, 6-四氢-4-甲基-6-氧代-3-哒嗪基)苯基]亚胍基]丙二腈添加到 150ml 丙酮、0.9ml 水、0.2g 活性炭和 0.4g C 盐中。将混合物回流 1 小时，趁热过滤。用添加到滤液中的 10ml 热丙酮洗涤沉淀物。把滤液回流 30 分钟。从滤液中蒸出 61ml 丙酮，把剩余混合物冷却至 0-(-5)℃。过滤该混合物并用 10ml 冷丙酮洗涤。在 100℃、真空中将晶体产物干燥 5 小时。该产物含有 99% 以上的所需(-)对映体，产量为 6.8mg。该产物是基本上纯的晶体多晶形物 I。

用高效液相色谱法(HPLC)测定产物的对映体纯度。使用纤维素型手性柱(Chiralcel OJ 25 × 0.46cm)分离化合物(II)的对映体。流动相由乙醇组成。流速为 0.5ml/min。用β-环糊精柱(Cyclobond I Beta, 4.6 × 250mm)分离化合物(I)的对映体。流动相由用 1% 乙酸三乙胺缓冲液调至 pH 6.0 的 36% 甲醇水溶液组成。流速为 0.8ml/min。

