

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034565**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.02.20

(21) Номер заявки
201890982

(22) Дата подачи заявки
2016.11.04

(51) Int. Cl. **A61K 9/00** (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИИ ЛЕВОСИМЕНДАНА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ В ВИДЕ ИНФУЗИИ ИЛИ ИНЪЕКЦИИ И КОНЦЕНТРАТА ДЛЯ ИНФУЗИИ**

(31) **15193521.0**

(32) **2015.11.06**

(33) **EP**

(43) **2018.11.30**

(86) **PCT/EP2016/076669**

(87) **WO 2017/077032 2017.05.11**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КАРИНОФАРМ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
Вайланд Андреа (DE)

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В. (RU)**

(56) CN-A-1470238
CN-A-1839842
CN-A-1626085
CN-A-101411708
CN-A-1611220
CN-A-1689573
WO-A2-0119334

(57) Изобретение относится к улучшенным композициям левосимендана для фармацевтического применения и, в частности, для внутривенного введения в виде инфузии или инъекции и концентрата для инфузии. Таким образом, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим левосимендан, в которых левосимендан представлен в солюбилизированной форме. Эти композиции содержат терапевтически и коммерчески полезные концентрации левосимендана. Растворы по изобретению обладают улучшенными свойствами при физиологическом pH (pH 7,4) и особенно полезны в качестве растворов для инфузии или инъекции или концентратов для инфузии. Композиция по настоящему изобретению также может быть высушена путем распыления или лиофилизована с получением высушенного порошка, который является очень стабильным и который приводит к образованию исходного раствора после разведения в воде или водном растворителе. Левосимендан, или (-)-[[4-(1,4,5,6-тетрагидро-4-метил-6-оксо-3-пиридазинил)фенил]гидразоно]пропандинитрил, полезен для лечения застойной сердечной недостаточности.

034565 B1

034565 B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к улучшенным композициям, содержащим левосимендан, для фармацевтического применения, и, в частности, к композициям, содержащим левосимендан, для внутривенного введения в виде растворов для инфузии или инъекции, или в виде концентратов для инфузии. Таким образом, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим левосимендан, в которых левосимендан представлен в солюбилизированной форме, и к применению таких композиций в медицине. Эти композиции содержат терапевтически и коммерчески полезные концентрации левосимендана. Растворы по изобретению также обладают улучшенными свойствами при физиологическом pH (pH 7,4) и особенно полезны в качестве растворов для инфузии или инъекции, или концентратов для инфузии. Композиции в соответствии с настоящим изобретением также могут быть высушены путем распыления или лиофилизированы с получением высушенного порошка, который является весьма стабильным и который приводит к образованию исходного раствора после разведения в воде или другом подходящем растворителе. Левосимендан, или (-)-[[4-(1,4,5,6-тетрагидро-4-метил-6-оксо-3-пиридазинил)фенил]гидразон]пропандинитрил, полезен для лечения застойной сердечной недостаточности. Таким образом, настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям для применения в способе лечения застойной сердечной недостаточности или острой декомпенсированной сердечной недостаточности (ADHF).

Предшествующий уровень техники

Множество фармакологически активных веществ и также левосимендан и/или его активные метаболиты OR-1896 и/или OR-1855 (которые также описаны в WO 2005/107756) являются липофильными, т.е. лишь умеренно или незначительно растворимы в воде. Плохая растворимость в воде левосимендана приводит в результате к значительным трудностям при приготовлении композиции, в частности, когда необходимы стерильные и легко вводимые гомогенные водные растворы. Таким образом, приготовление растворов левосимендана включает множество проблем, которые вызваны чувствительностью левосимендана к химическим и физическим воздействиям. Например, чувствительностью левосимендана к химическим и физическим воздействиям. Например, левосимендан в растворах подвержен химической деградации, что ограничивает срок годности растворов и может приводить к нежелательным продуктам деградации.

Левосимендан, который представляет собой (-)-энантиомер [[4-(1,4,5,6-тетрагидро-4-метил-6-оксо-3-пиридазинил)фенил]гидразон]пропандинитрила, и способы его получения описаны в EP 565546 B1 и WO 97/35841. Левосимендан обладает эффективностью при лечении сердечной недостаточности и обладает значительным зависящим от кальция связыванием с тропонином. Левосимендан представляет собой кристаллический порошок при комнатной температуре и имеет рКа 6,26. При комнатной температуре растворимость левосимендана в фосфатном буфере составляет 0,4 мг/мл при физиологическом pH 7,4. При величине pH, равной 2, растворимость составляет 0,02 мг/мл. Левосимендан нестабilen в водных растворах при физиологическом pH и подвергается гидролитическому разложению. Таким образом, левосимендан плохо растворим в воде и легко осаждается из водных растворов. Осаждение растворов для внутривенного введения является чрезвычайно опасным, поскольку материал в виде частиц может закупорить кровеносные сосуды.

Существующая в настоящее время имеющаяся в продаже композиция (Simdax®) (также см. EP 1210085 B1) основана на применении безводного этанола и повидона (PVP) в качестве растворителей. Безводную лимонную кислоту также используют для достижения концентрации 2,5 мг левосимендана на мл при pH примерно 3. В соответствии с EP 1210085 B1 дополнительные усиливающие растворимость агенты также включают соразтворители, такие как пропиленгликоль, полиалкиленгликоли, например полиэтиленгликоль, полуксамеры или поливинилпирролидон, и линолеовую кислоту или глицерилмонолаурат.

В EP 1210085 B1 выбрано применение подхода с использованием органического растворителя по причинам химической стабильности при pH примерно 3. Тем не менее, этанол представляет собой сильный яд для клеток и должен быть исключен при лечении людей по нескольким причинам.

В CN 1470238 A раскрыты водные препараты левосимендана, в которых растворимость левосимендана в воде улучшена путем применения гидроксипропил-бета-циклодекстрина.

В CN 1839842 A раскрыты фармацевтические композиции, содержащие левосимендан и солутол HS15 (макрогол-15-гидроксистеарат) в качестве усиливающего растворимость агента.

В CN 1626085 A раскрыт способ приготовления фармацевтических композиций левосимендана, где бета-циклодекстрин, 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрин или 3-гидроксипропил-бета-циклодекстрин могут быть использованы в качестве солюбилизатора.

В CN 101411708 A раскрыты фармацевтические композиции, содержащие левосимендан и гидроксипропил-бета-циклодекстрин, которые служат в качестве солюбилизирующего агента.

В CN 1611220 A раскрыты препараты, содержащие левосимендан вместе с лимонной кислотой, фосфолипидами и 2-гидроксипропил-бета-циклодекстрином в качестве солюбилизирующих агентов.

В CN 1689573 A раскрыты препараты левосимендан-бета-циклодекстрина. Дополнительное количество этанола и лимонной кислоты может быть использовано для приготовления растворов для парен-

терального введения.

Путем применения альтернативного подхода солюбилизации является возможным приготовить фармацевтическую композицию левосимендана при альтернативных величинах pH, также при физиологическом pH.

Левосимендан, полученный как описано выше, т.е. с использованием подхода с использованием органического растворителя (безводный этанол и/или PVP (поливинилпирролидон)), может быть растворен только с помощью 5% раствора глюкозы и с использованием определенного способа растворения. Дополнительно, возможности для совместного применения с другими лекарственными средствами в той же самой системе для внутривенного введения весьма ограничены. Настоящее изобретение позволяет избежать недостатки внутривенного введения левосимендана в этаноле и также соответствующую опасность осаждения при разведении концентрата в растворах для инфузии. Кроме того, этот раствор благоприятно может быть использован при физиологической величине pH и раствор может быть разведен различными стандартными растворами для инфузии.

Описание изобретения

Таким образом, задача настоящего изобретения заключается в том, чтобы преодолеть ограниченную растворимость левосимендана и разработать фармацевтические композиции, в особенности для внутривенного введения, содержащие в качестве активного ингредиента липофильный левосимендан, которые преодолевают ограничения множества известных подходов, и особенно подхода с использованием органических растворителей. Также задача настоящего изобретения заключается в том, чтобы предложить улучшенные композиции левосимендана, которые химически и физически стабильны при длительном хранении и которые подходят для парентерального и в частности внутривенного введения. Эти композиции должны быть растворимы в водных инфузионных растворах при физиологических значениях pH.

Вышеприведенные задачи решены, в частности, путем предложения фармацевтической композиции по п.1 настоящего изобретения и также высушенного твердого продукта по п.11 и способа по п.17.

В зависимых пунктах раскрыты дополнительные предпочтительные воплощения изобретения.

Таким образом, в одном из аспектов изобретения предложена содержащая левосимендан фармацевтическая композиция, обладающая улучшенной стабильностью, содержащая левосимендан в качестве активного ингредиента и солюбилизатор, выбранный из группы, состоящей из циклодекстринов, состоящей из сульфобутилового эфира бета-циклодекстрина, альфа-циклодекстрина и метилированного бета-циклодекстрина и их смесей, сложных эфиров жирной кислоты и глицерина, полиэтиленовых производных альфа-токоферола, желчных кислот, при условии, что использование соразтворителей, таких как этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, полоксамеры или поливинилпирролидон, исключено.

В еще одном аспекте изобретения предложен высушенный порошок, получаемый из содержащей левосимендан фармацевтической композиции, определенной выше, где высушенные порошки получают путем сушки, предпочтительно путем лиофилизации или сушки распылением, или раствор, содержащий солюбилизированный левосимендан, где левосимендан солюбилизирован путем использования солюбилизатора, выбранного из группы, состоящей из циклодекстринов, состоящей из сульфобутилового эфира бета-циклодекстрина, альфа-циклодекстрина и метилированных бета-циклодекстринов и их смесей, сложных эфиров жирной кислоты и глицерина, полиэтиленовых производных альфа-токоферола, желчных кислот или их смесей, при условии, что применение соразтворителей, таких как этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, полоксамеры или поливинилпирролидон, исключено. Возможно, подходящий фармацевтический разбавитель может быть использован для лиофилизации, например глицин.

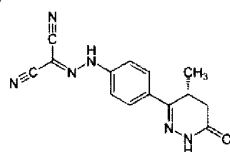
Авторы неожиданно обнаружили, что составы/композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть подвергнуты сушке распылением или лиофилизации, посредством чего получают порошки или твердые вещества, в которых предпочтительно получают мицеллярную структуру или соединение включения. Из указанного порошка или твердого вещества, которое обладает свойствами приемлемой растворимости и срока годности при хранении, может быть приготовлен разведенный раствор лекарственного средства, который снова быстро образует раствор и который восстанавливает свои исходные свойства в растворе. Разведенный раствор подходит для парентерального введения, и в частности подходит для инъекции или инфузии, особенно в форме исходной дозы или в виде инфузии. Предпочтительно суточная доза левосимендана у человека находится в диапазоне примерно 0,1-50 мг, предпочтительно примерно 0,2-20 мг, в зависимости, например от пути введения, возраста, массы организма и состояния пациента. Предпочтительные максимальные уровни в плазме крови левосимендана в равновесном состоянии для лечения застойной сердечной недостаточности находятся в диапазоне от примерно 1 до примерно 300 нг/мл, более предпочтительно от примерно 10 до примерно 150 нг/мл, и в особенности от примерно 20 до примерно 60 нг/мл. Левосимендан может быть введен внутривенно со скоростью инфузии в диапазоне примерно 0,005-100 мкг/кг/мин, типично от 0,01 до 10 мкг/кг/мин, более типично примерно от 0,02 до 1 мкг/кг/мин. Для лечения сердечной недостаточности при помощи непрерывной инфузии подходящая скорость предпочтительно составляет 0,05-0,4 мкг/кг/мин левосимендана. Соответственно, также задача настоящего изобретения заключается в том, чтобы предложить лиофилизированный порошок для инъекции или инфузии, обладающий хорошей растворимостью, хорошей стабильно-

стью и длительным сроком хранения.

Настоящее изобретение решает проблему плохой растворимости левосимендана, также называемого здесь далее как активный ингредиент, путем улучшения растворимости левосимендана в растворителе за счет добавления третьего соединения или смеси соединений, названного далее как солюбилизатор или солюбилизирующий агент. Предполагается, что используемая здесь солюбилизация обозначает превращение гидрофобного вещества, т.е. в настоящем случае левосимендана, в водорастворимые агрегаты под действием солюбилизатора. В соответствии с настоящим изобретением сорастворители, такие как этанол или пропиленгликоль или полиалкиленгликоль, например полиэтиленгликоль, полуксамеры или поливинилпирролидон, не требуются (смотри EP 1210085 A).

Солюбилизатор может также действовать путем образования комплексов, т.е. активный ингредиент и солюбилизатор образуют комплекс, или путем образования мицелл, т.е. активный ингредиент включается в мицеллы или захвачен мицеллами. Этот тип солюбилизации также известен как мицеллярная солюбилизация.

Предполагается, что используемый здесь термин активный ингредиент относится к левосимендану, имеющему следующую химическую формулу



а также к его фармацевтически активным метаболитам. Например, фармацевтически активные метаболиты представляют собой соединения, известные как OR-1896 и/или OR-1855. OR-1896 представляет собой продукт реакции гидразона с соответствующим амином, тогда как OR-1855 относится к продукту его ацилирования (J.A. Segal et al., J. Pharm. Exp. Therap. 325, 331 (2008)). OR-1855 и OR-1896 также могут представлять собой продукты разложения левосимендана путем гидролиза всех боковых цепей. Следует отметить, что продукты, образующиеся в результате гидролитического разложения во время хранения (например, OR-1420 [продукт деградации за счет моногидролиза]), не являются теми же самыми, что и продукты метаболизма. OR-1746 представляет собой продукт, образующийся путем окисления левосимендана в этанольном растворе, и назван как (4-этоксид-6-имино-5-{[4-(4-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-ил)фенил]гидразон}-5,6-дигидро-1(H)-пиримидин-2-илиден)-[4-(4-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридазин-3-ил)фенилазо]ацетонитрил, и OR-1420 относится к (E)-2-циано-2-[[4-(1,4,5,6-тетрагидро-4-метил-6-оксо-3-пиридазинил)фенил]гидразон]ацетамиду.

В соответствии с изобретением могут быть использованы следующие подходы для солюбилизации активного ингредиента:

а) солюбилизация путем образования комплексов с подходящими для парентерального введения циклодекстринами или смесями этих циклодекстринов: в соответствии с настоящим изобретением для парентерального введения используют следующие циклодекстрины: сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина (анионный циклодекстрин), альфа-циклодекстрин и метилированные бета-CD;

б) солюбилизация путем образования мицелл. Мицеллярная солюбилизация представляет собой физико-химический способ солюбилизации. Мицеллы представляют собой агломераты, как правило имеющие коллоидные размеры. Они образуются амфифильными соединениями, т.е. солюбилизатором. Мицеллы могут включать липофильные вещества в своем ядре, или липофильное вещество может быть интегрировано в различных положениях в стенку мицеллы.

Солюбилизатор для образования мицелл может быть выбран из группы, состоящей из сложных эфиров жирной кислоты и глицерина, полиэтиленовых производных альфа-токоферола и желчных кислот. Также в объем настоящего изобретения входят смеси одного или более чем одного из этих солюбилизаторов.

Для солюбилизации активного ингредиента путем образования мицелл предпочтительно могут быть использованы следующие солюбилизаторы: D-альфа-токоферолполиэтиленгликоль-1000-сукцинат, соли желчной кислоты, например гликохолат натрия, натриевая соль таурохолевой кислоты, натриевая соль тауродезоксихолевой кислоты, холат натрия, макроголглицерол рицинолеат, мицеллы из блок-сополимеров поли(этиленоксид)-поли(пропиленоксид), смешанные мицеллы, состоящие из соевого фосфатидилхолина/гликолята натрия.

в) Также можно солюбилизовать левосимендан путем образования полимерных мицелл и/или гибридных мицелл. В этой связи, в частности, могут быть использованы следующие солюбилизаторы: полиэтиленгликоль-полиэтилен (PEG2000-PE или PEG5000-PE), или PEG-PCL, или PEG-DSPE (дистеарил-PE), PEG-DOPE (диолеил-PE) (липидное ядро и гидрофильная полимерная оболочка) или PEG-PLA (полимолочная кислота).

г) Солюбилизация левосимендана путем применения поверхностно-активных веществ на основе Сахаров, таких как сложные эфиры сахарозы (например сахароза-стеарат, -пальмитат, -лаурат и т.п.), сложные эфиры трегалозы и жирных кислот (такие как, например сложные моноэфиры каприловой и лауриловой кислоты), неионные поверхностно-активные вещества, состоящие из полигликозидов жир-

ных спиртов, например Plantacare®, и н-октил-бета-глюкопиранозид и других, таких как, например н-додецил-бета-D-мальтопиранозид, также входит в объем настоящего изобретения.

д) Также могут быть приготовлены наноэмульсии O/W (масло-в-воде), соответственно эмульсия жиров для парентерального введения, например эмульсии триглицеридов со средней длиной цепи для солюбилизации активного ингредиента, например также путем использования соевого масла, хлопкового масла, сафлорового масла и других подходящих для парентерального использования масел, эмульгированных яичным фосфатидилхолином или соевым фосфатидилхолином.

е) Также в объем изобретения входит солюбилизация посредством липосом. Например, может быть использован димиристоилфосфатидинхолин (DMPC) или другой подходящий фосфатидилхолин, полностью насыщенный или частично ненасыщенный, и соответствующие носители заряда или другие детергентные добавки, такие как, например, полисорбаты (например 80 или 20), или соли желчных кислот (например холат натрия), а также PEG-фосфолипиды (например DSPE-PEG 2000: N-(карбонил-метоксиполиэтиленгликоль 2000)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин и другие) в качестве эксципиента для получения липосом.

ж) Кроме того, можно использовать солюбилизацию путем комплексообразования с липидами, например посредством композиций DMPC/DMPG (димиристоил фосфатидилглицерина), и она входит в объем настоящего изобретения.

з) Кроме того, солюбилизация посредством так называемых твердых носителей/гидрофобных носителей представляет собой задачу и охвачена настоящим изобретением. Например могут быть использованы гелуциры (полиэтиленгликольглицериды, состоящие из моно- и диэфиров полиэтиленгликоля). В частности, может быть использован Gelucire® 48/16 (PEG-32-стеарат [CAS: 9004-99-3]), где левосимендан солюбилизован.

Особенно предпочтительна солюбилизация путем образования комплексов с циклодекстринами и/или солюбилизация путем образования мицелл.

Циклодекстрин(ы) или любая их смесь выбраны из группы, состоящей из сульфобутилового эфира бета-циклодекстрина, метил-бета-циклодекстрина, альфа-циклодекстрина (такие как продукт Savamax W6 Pharma-Alfadex) и их смесей.

Мицеллы могут быть образованы путем агрегации только одного типа солюбилизатора, но образование гибридных мицелл также находится в объеме настоящего изобретения. Кроме того, полимерные мицеллы представляют собой еще одно воплощение настоящего изобретения.

Образующий мицеллы солюбилизатор может быть выбран из солюбилизаторов, перечисленных выше, или любой их смеси. Особенно предпочтительные образующие мицеллы солюбилизаторы выбраны из группы, состоящей из D-альфа-токоферол-полиэтиленгликоль-1000-сукцината, также называемого здесь как TPGS, гликохолата натрия и любой их смеси.

С использованием подходов, изложенных в (а)-(з), возможно получение подходящей концентрации левосимендана также при pH 7,4 в водной или основанной на воде композиции, которая подходит для парентерального введения и которая может достигать концентрации от 1 до 15 мг активного ингредиента, т.е. левосимендана, на мл раствора. Более предпочтительно, концентрация составляет от 2 до 12 мг/мл, еще более предпочтительно от 2 до 10 мг/мл или от 2 до 8 мг/мл. Особенно предпочтительно, чтобы концентрация составляла 2,5 мг левосимендана/мл или больше чем 2,5 мг левосимендана/мл. В соответствии с еще одним воплощением настоящего изобретения концентрация активного ингредиента составляет 3 мг/мл или больше, предпочтительно 4 мг/мл или больше. Путем сушки композиции дополнительно может быть достигнута приемлемая стабильность, обеспечивающая промышленное производство и установку соответствующего срока годности. Высушенная композиция может быть разведена путем добавления в необходимый момент времени соответствующего количества подходящего растворителя для повторного получения вышеупомянутых концентраций. Разведенный раствор восстанавливает свои исходные свойства и подходит для парентерального введения, в частности для инъекции или инфузии.

Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может содержать только один тип солюбилизатора, который может быть выбран из солюбилизаторов, перечисленных выше, или любой комбинации вышеупомянутых солюбилизаторов. Эти солюбилизаторы содержатся в таких количествах, что может достигаться солюбилизация активного ингредиента в растворителе.

Для композиций, содержащих один или более чем один циклодекстрин(ов) в качестве солюбилизатора, указанный по меньшей мере один циклодекстрин предпочтительно представлен в миллимольном отношении относительно активного ингредиента в диапазоне 1-10 ммоль циклодекстрина(ов): 1 ммоль левосимендана. Предпочтительно избыток циклодекстрина(ов) составляет 2-10 ммоль циклодекстрина(ов): 1 ммоль левосимендана, еще более предпочтительно 7-9 ммоль циклодекстрина(ов): 1 ммоль левосимендана.

Для композиций, содержащих один или более чем один образующий мицеллу солюбилизатор, указанный по меньшей мере один образующий мицеллу солюбилизатор предпочтительно представлен в миллимольном отношении относительно активного ингредиента в диапазоне 1-50 ммоль образующего мицеллы солюбилизатора(ов): 1 ммоль левосимендана. Предпочтительно избыток циклодекстрина(ов)

представляет 2-40 ммоль образующего мицеллы солюбилизатора(ов) : 1 ммоль левосимендана, еще более предпочтительно 4-20 ммоль образующего мицеллы солюбилизатора(ов): 1 ммоль левосимендана.

В соответствии с еще одним воплощением настоящего изобретения, солюбилизатор(ы), и в частности образующий(е) мицеллы солюбилизатор(ы), представлен(ы) в количестве выше критической концентрации мицелл (СМС) соответствующего(их) солюбилизатора(ов). Концентрация составляет предпочтительно по меньшей мере 0,02 мас.% на основе жидкой композиции. Еще более предпочтительно нижний предел составляет 0,04 мас.%, предпочтительно 0,08 мас.%, более предпочтительно 2 мас.%. Верхний предел составляет 45 мас.%, предпочтительно 20 мас.%, более предпочтительно 18 или 15 мас.% на основе жидкой композиции.

Для D-альфа-токоферол-полиэтиленгликоль-1000-сукцината критическая концентрация мицелл (СМС) составляет 0,02 мас.%. Мицеллы, как правило, образуются до концентрации примерно 20 мас.%. Кроме того, для макроглицерола рицинолеата критическая концентрация мицелл (СМС) составляет примерно 0,02 мас.%.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент, в общем известный специалистам в данной области техники. Эксципиент должен предпочтительно обладать хорошей растворимостью и защищать или стабилизировать активный ингредиент в условиях низкой температуры и высокого вакуума во время лиофилизации и/или во время хранения. Эксципиент также может благоприятно влиять на структуру и внешний вид продукта и способность к растворению высушенного продукта.

Особенно предпочтительные композиции в соответствии с настоящим изобретением и, в частности, композиции, содержащие образующий мицеллы солюбилизатор или мицеллы с включенным активным ингредиентом, соответственно, могут содержать по меньшей мере один образующий осадок агент в качестве эксципиента. Использование таких образующих осадок агентов приводит в результате к пористому осадку или кристаллической или частично кристаллической матрице после лиофилизации, которая обладает улучшенным поведением при разведении. Кроме того, образующий осадок агент позволит избежать "улетучивания" активного ингредиента во время лиофилизации.

Особенно предпочтительны образующие осадок агенты выбраны из группы, состоящей из аминокислот, углеводов, например моносахаридов, дисахаридов, сахарных спиртов, олигосахаридов, полисахаридов, пептидов, полимерных соединений, солей и их смесей. Еще более предпочтительны образующие осадок агенты, выбранные из группы, состоящей из маннита, сахарозы, мальтозы, трегалозы, глицина, хлорида натрия и их смесей.

В частности, сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина (SBECD), метил-бета-циклодекстрин и альфа-циклодекстрин также могут действовать в качестве эксципиента, поскольку именно циклические сахара, такие как сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина, и метил-бета-циклодекстрин, и альфа-циклодекстрин увеличивают T_c (температура разрушения, определенная при помощи микроскопии с лиофилизацией)/ T_g (определенная при помощи дифференциальной сканирующей калориметрии) и таким образом обеспечивают возможность для лиофилизации при повышенных температурах. Кроме того, присутствие вышеприведенного циклодекстрина приводит в результате к улучшенным лиофилизированным осадкам и позволяет избежать "улетучивания" активных фармацевтических ингредиентов во время лиофилизации. В соответствии с предпочтительным воплощением изобретения SBECD, альфа-циклодекстрин и метил-бета-циклодекстрин образуют комплексы 1:1 с левосименданом. Таким образом, возможно бесконечно разводить соответствующий раствор циклодекстринов/левосимендана водой в любом растворе для инфузии.

По меньшей мере один образующий осадок агент предпочтительно представлен в количестве от 1 до 50 раз, предпочтительно от 2 до 30 раз больше по сравнению с массой активного ингредиента. Глицин и/или маннит могут содержаться в мицеллярных системах в количестве 2-15% (мас./мас.), предпочтительно в количестве 5-10% (мас./мас.). Добавление глицина и/или маннита приводит в результате к высушенной композиции, обладающей улучшенным поведением при разведении и обеспечивающей быстрое получение раствора. Высушенный продукт является пористым и частично кристаллическим. Трегалоза также может быть использована в качестве образующего осадок агента.

Растворитель, в котором активный ингредиент солюбилизирован перед его сушкой, а также растворитель, используемый для разведения перед введением фармацевтической композиции, могут представлять собой любой растворитель, подходящий для внутривенного введения. Растворитель может представлять собой воду, более предпочтительно воду для инъекции (WFI). Растворитель также может представлять собой изотоническую буферную систему. Фармацевтически приемлемые буферные системы хорошо известны в области техники. Например, фармацевтически приемлемая буферная система может быть выбрана из группы, состоящей из цитратного, лактатного, ацетатного и фосфатного буферов. В соответствии с одним из воплощений настоящего изобретения значение pH растворителя для солюбилизации может быть скорректировано перед высушиванием раствора. Предпочтительно pH растворителя для солюбилизации может быть скорректировано до pH в диапазоне от 4,0 до 8,0, более предпочтительно до pH от 4,0 до 7,0 и наиболее предпочтительно примерно 5,0-6,0 перед сушкой раствора. Последнее поможет защитить активный ингредиент от гидролитического разложения во время сушки, например в течение

ние времени, необходимого для полного замораживания раствора для лиофилизации.

В соответствии с одним из воплощений настоящего изобретения величина pH воды, в частности, воды, используемой для разведения, или величина pH буферной системы, в частности, буферной системы, используемой для разведения, может быть скорректирована до величины pH в диапазоне от 7,0 до 8,0, предпочтительно в диапазоне от 7,2 до 7,6, и еще более предпочтительно до величины pH примерно 7,4. Соответственно, возможно корректирование величины pH растворителя до величины pH плазмы крови. Для разведения pH используемого затем растворителя предпочтительно может быть скорректировано до величины pH в диапазоне от 7,0 до 8,0, более предпочтительно, в диапазоне от 7,2 до 7,6, и еще более предпочтительно до величины pH, составляющей примерно 7,4, с использованием подходящего буфера. Кроме того, растворитель для разведения может быть выбран для обеспечения изотоничности.

В соответствии с одним из воплощений фармацевтическая композиция по настоящему изобретению устраняет необходимость высокого содержания органического растворителя. То есть, фармацевтическая композиция содержит небольшое количество или не содержит органический растворитель, такой как спирты. В частности, в соответствии с одним из воплощений фармацевтическая композиция не содержит первичные спирты, например этанол. Последнее относится к раствору перед сушкой и/или разведением раствора для введения.

Особенно предпочтительные воплощения настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую левосимендан, сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина (SBECD) и в жидкой форме воду для инъекции (WFI) или другой подходящий растворитель, такой как раствор для инфузии. Композиция может содержать один или более чем один подходящий эксципиент. В соответствии с еще одним воплощением фармацевтическая композиция состоит из этих компонентов. Циклодекстрин подходит для улучшения поведения при лиофилизации фармацевтической композиции, поскольку он представляет собой циклические сахара и обеспечивает получение хорошего осадка и позволяет избежать "улетучивание" активного ингредиента во время лиофилизации.

Еще одно особенно предпочтительное воплощение настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую левосимендан, D-альфа-токоферол-полиэтиленгликоль-1000-сукцинат (TPGS), глицин и в жидкой форме воду для инъекции (WFI) или другой подходящий растворитель, такой как раствор для инфузии. Эта композиция может помимо глицина возможно содержать один или более чем один подходящий эксципиент. В соответствии с еще одним воплощением фармацевтическая композиция состоит из этих компонентов.

Еще одно особенно предпочтительное воплощение настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую левосимендан, глиохолат натрия (SGC), глицин, и в жидкой форме воду для инъекции (WFI) или другой подходящий растворитель, такой как раствор для инфузии. Эта композиция может помимо глицина возможно содержать один или более чем один подходящий эксципиент. В соответствии с еще одним воплощением фармацевтическая композиция состоит из этих компонентов.

Для всех этих особенно предпочтительных воплощений настоящего изобретения концентрация активного ингредиента составляет от 1 до 15 мг активного ингредиента, т.е. левосимендана, на мл раствора. Более предпочтительно концентрация составляет от 2 до 12 мг/мл, еще более предпочтительно от 2 до 10 мг/мл или от 2 до 8 мг/мл. Особенно предпочтительно концентрация составляет по меньшей мере 2,5 мг левосимендана/мл или больше. В соответствии с еще одним воплощением настоящего изобретения концентрация активного ингредиента составляет 3 мг/мл или больше, предпочтительно 4 мг/мл или больше. Высушенная композиция может быть разведена путем добавления в нужный момент времени соответствующего количества подходящего растворителя для повторного получения вышеупомянутых концентраций. Разведенный раствор восстанавливает свои исходные свойства и подходит для парентерального введения, в частности для инъекции или инфузии.

Сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина предпочтительно представлен в миллимольном отношении относительно активного ингредиента в диапазоне 1-15 ммоль циклодекстрина(ов) : 1 ммоль левосимендана. Предпочтительно избыток циклодекстрина(ов) составляет 4-12 ммоль циклодекстрина(ов) : 1 ммоль левосимендана, еще более предпочтительно 6-10 ммоль циклодекстрина(ов) : 1 ммоль левосимендана.

D-альфа-токоферол-полиэтиленгликоль-1000-сукцинат (TPGS) или глиохолат натрия (SGC) предпочтительно представлены в миллимольном отношении относительно активного ингредиента в диапазоне 1-50 ммоль образующего(их) мицеллы солюбилизатора(ов) : 1 ммоль левосимендана. Предпочтительно, избыток образующего(их) мицеллы солюбилизатора(ов) составляет 2-40 ммоль образующего(их) мицеллы солюбилизатора(ов) : 1 ммоль левосимендана, еще более предпочтительно 4-20 ммоль образующего(их) мицеллы солюбилизатора(ов) : 1 ммоль левосимендана. В соответствии с еще одним воплощением соответствующий солюбилизатор представлен в количестве выше критической концентрации мицелл (СМС). Концентрация составляет предпочтительно по меньшей мере 0,02 мас.% на основе жидкой композиции. Еще более предпочтительно нижний предел составляет 0,04 или 0,08 мас.%, или 2 мас.%. Верхний предел составляет предпочтительно 45 мас.%, более предпочтительно 20 мас.%, еще более предпочтительно 18 мас.% или 15 мас.%, вновь на основе жидкой композиции.

Если глицин представлен в особенно предпочтительных воплощениях настоящего изобретения, тогда он предпочтительно содержится в мицеллярных системах в количестве 2-15% (мас./мас.), более предпочтительно в количестве 5-10% (мас./мас.). Присутствие глицина обеспечивает получение хорошего осадка во время лиофилизации и позволит избежать "улетучивание" активного ингредиента во время лиофилизации.

Было показано, что эти комбинации особенно полезны, поскольку они обеспечивают хорошую солюбилизацию и способность к разведению.

В соответствии с еще одним воплощением настоящего изобретения также возможно разработать смешанные мицеллы, составленные из двух солюбилизаторов, образующих мицеллы. Например, они представляют собой SPC (соевый фосфатидилхолин)/SGC (гликолат натрия) или SPC/TPGS (D-альфа-токоферол-полиэтиленгликоль-1000-сукцинат).

Для получения жидкой композиции с солюбилизированным левосименданом предпочтительно могут быть использованы следующие способы. Из приготовленного таким образом раствора может быть получена высушенная фармацевтическая композиция в соответствии с тем, как более подробно изложено ниже.

В соответствии с воплощением изобретения с использованием по меньшей мере одного циклодекстрина в качестве солюбилизатора, готовят раствор соответствующего(их) циклодекстрина(ов) в подходящем растворителе, приведенным выше, предпочтительно воде для инъекции (WFI) или изотонической буферной системе (например воде для инъекции при pH 7,4, поскольку возможно корректирование pH до величины для плазмы крови), к которому добавляют левосимендан небольшими порциями для получения желаемой концентрации, приведенной выше. После образования прозрачного раствора, предпочтительно с помощью корректирования pH, раствор подвергают асептической стерильной фильтрации с получением жидкости для последующего заполнения подходящих контейнеров для последующей сушки.

Для получения мицелл с точки зрения технологии процесса существуют несколько возможных подходов к получению. В соответствии с одним из подходов к солюбилизатору, представленному в растворителе, который представляет собой, например воду, небольшими порциями добавляют активный ингредиент. Благодаря этому активный ингредиент солюбилизруется путем взаимодействия с мицеллой или образующими мицеллы солюбилизаторами. Полученный таким образом раствор после одной или более чем одной возможной стадии стерильного фильтрования наконец сушат, предпочтительно лиофилизируют. В соответствии с еще одним подходом предварительная смесь (твердая дисперсия) может быть приготовлена путем растворения всех компонентов в подходящем органическом растворителе (этанол) и затем сушки указанной смеси путем распыления. Приготовленная таким образом смесь позволяет получать мицеллы после повторного диспергирования в подходящем растворителе, который может представлять собой воду или воду со скорректированным pH. После одной или более чем одной возможной стадии стерильного фильтрования раствор наконец может быть высушен, предпочтительно путем лиофилизации.

В соответствии с одним из воплощений настоящего изобретения мицеллярной солюбилизации левосимендана достигают путем приготовления раствора образующего(их) мицеллы солюбилизатора(ов) в растворителе, к которому затем небольшими порциями добавляют активный ингредиент с получением желаемой концентрации, приведенной выше. Например, готовят раствор сверхочищенного (не содержащего перекиси) макроголглицерол рицинолеата в воде или изотонической буферной системе (например воде для инъекции предпочтительно при pH 7,4), к которому небольшими порциями добавляют активный ингредиент с получением желаемой концентрации. После образования прозрачного желтого раствора его подвергают асептическому стерильному фильтрованию с получением жидкости для последующего заполнения подходящих контейнеров для последующей сушки. Левосимендан имеет pKa 6,3 (слабая кислота в соответствии с Бренстедом). Если pH корректируют при помощи NaOH до 7,4, тогда получают прозрачный желтый раствор. Тем не менее, если цвет раствора изменяется до оранжевого, тогда анализ раствора демонстрирует присутствие продукта разложения (см. ниже: пример 5).

В соответствии с еще одним воплощением настоящего изобретения готовят раствор соли желчной кислоты, например гликолата натрия в воде или изотонической буферной системе (например воде для инъекции, предпочтительно при pH 7,4), к которому небольшими порциями добавляют активный ингредиент с получением желаемой концентрации, приведенной выше. После образования прозрачного желто-оранжевого раствора его подвергают асептическому стерильному фильтрованию с получением жидкости для последующего заполнения подходящих контейнеров для последующей сушки.

В соответствии с еще одним воплощением настоящего изобретения получают препарат смешанных мицелл. Для этого фосфатидилхолин (например соевый или яичный фосфатидилхолин) и соль желчной кислоты (например холат натрия) в определенном молекулярном отношении, предпочтительно в отношении от 10:1 до 1:10, более предпочтительно от 5:1 до 1:5, растворяют вместе с активным ингредиентом в желаемой концентрации, приведенной выше, в метаноле или другим подходящим органическим растворителе или смеси растворителей. После получения прозрачного раствора полученный таким образом раствор затем выпаривают досуха, например, под вакуумом (ротационное выпаривание, так называемый пленочный способ) с получением сухого продукта. Сухой пленочный продукт затем повторно дисперги-

руют с подходящим растворителем, например водой или изотонической буферной системой (например водой для инъекции, предпочтительно при pH 7,4) и получают прозрачный желто-оранжевый раствор, в котором активный ингредиент солюбилизирован в смешанной мицелле. Тем не менее, если цвет является оранжевым, тогда анализ раствора демонстрирует то, что присутствует продукт деградации.

В соответствии с еще одним воплощением настоящего изобретения готовят раствор D-альфа-токоферол-полиэтиленгликоль-1000-сукцината (VitE-TPGS) в воде или изотонической буферной системе (например воде для инъекции, предпочтительно при pH 7,4) путем перемешивания и нагревания до примерно 40°C с получением прозрачного водного раствора, к которому небольшими порциями добавляют левосимендан с получением желаемой концентрации. После образования прозрачного желто-оранжевого раствора его подвергают стерильному асептическому фильтрованию с получением жидкости для последующего заполнения подходящих контейнеров и для последующей сушки.

В еще одном воплощении настоящего изобретения готовят полимерные мицеллы, содержащие левосимендан. Их готовят в соответствии с приведенным выше для мицеллярной солюбилизации. Альтернативно, может быть использован описанный выше пленочный способ со смешанной мицеллой.

В еще одном воплощении настоящего изобретения солюбилизация левосимендана может быть достигнута путем непосредственного перемешивания, в этой связи авторы изобретения упоминают мицеллярную солюбилизацию при непосредственном перемешивании.

В еще одном воплощении настоящего изобретения солюбилизация левосимендана может просто достигаться путем использования имеющихся в продаже жировых эмульсий для парентерального введения, таких как, например липофундин или интралипид, или других. Левосимендан предварительно диспергируют в сверхчистом полисорбате 80 путем применения усилия сдвига, затем эту предварительную смесь добавляют к имеющейся в продаже жировой эмульсии для парентерального введения и затем подвергают гомогенизации при высоком давлении.

В еще одном воплощении настоящего изобретения солюбилизация левосимендана в липосомах возможна путем применения так называемого пленочного способа, при помощи которого готовят органический раствор образующих липосомы эксципиентов и левосимендана желаемой концентрации. Этот раствор затем подвергают вакуумной сушке, и после повторного диспергирования полученной таким образом пленки образуются MLV (мультиламеллярные везикулы), которые подвергают последующей гомогенизации при помощи стандартных способов гомогенизации липосом, т.е. гомогенизации при высоком давлении, экструзии через поликарбонат с вытравленными дорожками и т.п. Еще одна возможность представляет собой диализ смешанных мицелл, которые готовили и затем осуществляли диализ полученных таким образом липосом путем удаления соли желчной кислоты.

В еще одном воплощении настоящего изобретения солюбилизация левосимендана может быть достигнута с образованием липидного комплекса левосимендана: приготовление осуществляют в соответствии со следующим: левосимендан растворяют в этаноле, подвергают стерильному фильтрованию и затем асептически добавляют к подвергнутому асептическому стерильному фильтрованию раствору DMPC и DMPG в дихлорметане. Из этого раствора DCM удаляют путем упаривания. Полученную таким образом стерильную суспензию левосимендана дополнительно разбавляют стерильным изотоническим буфером (например водой для инъекции, имеющей pH 7,4) и затем подвергают гомогенизации при высоком давлении с получением подходящей используемой для парентерального введения наносуспензии.

В соответствии с одним из предпочтительных воплощений настоящего изобретения жидкие составы заявленной композиции образуют мицеллы, посредством которых солюбилизируется липофильный левосимендан. Мицеллы в растворах в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно имеют диаметр 250 нм или меньше, в особенности от 5 до 250 нм.

Приготовленные таким образом жидкие композиции в соответствии с настоящим изобретением, содержащие солюбилизированный левосимендан, также могут быть подвергнуты способу сушки для получения порошка или твердого вещества, подходящего для инъекции или инфузии, обладающей хорошей растворимостью, хорошей стабильностью и длительным периодом хранения (см. табл. 1-3 ниже).

Таким образом, еще одно воплощение настоящего изобретения представляет собой высушенный порошок или твердое вещество, содержащее левосимендан и по меньшей мере один солюбилизатор, идентифицированный выше, где левосимендан представлен в солюбилизированной форме. Высушенная фармацевтическая композиция может быть получена путем сушки вышеупомянутых растворов, содержащих солюбилизированный активный ингредиент. Высушенная фармацевтическая композиция представляет собой форму хранения, которая подходит для разведения перед введением.

Способ приготовления такого высушенного порошка или твердого вещества включает стадии (1) приготовления раствора по меньшей мере одного солюбилизатора в растворителе, (2) добавления левосимендана к этому раствору, (3) стерилизации, предпочтительно стерильной фильтрации, приготовленного таким образом раствора, (4) возможно раздельной загрузки стерилизованного раствора и (5) сушки, предпочтительно лиофилизации или сушки распылением, стерилизованного раствора.

Эти стадии (1)-(4) могут быть осуществлены в соответствии с приведенным выше. В соответствии с одним из воплощений перед сушкой предпочтительно лиофилизацией или сушкой распылением, pH раствора, который подлежит сушке, может быть скорректирована предпочтительно до pH, находящейся в

диапазоне от 4,0 до 8,0, более предпочтительно в диапазоне от 4,0 до 7,0 и наиболее предпочтительно примерно 5,0-6,0. Например, корректирование может быть осуществлено после стадии номер (2) но перед стадией номер (3). Последнее помогает защищать активный ингредиент от гидролитического разложения при сушке, например, в течение времени, необходимого для полного замораживания раствора для последующей лиофилизации. Для корректирования pH предпочтительно используют уксусную кислоту вследствие ее низкой летучести. Сушка может быть осуществлена путем сушки распылением или лиофилизации. Для разведения pH затем может быть скорректирован до pH в диапазоне от 7,0 до 8,0.

Способы сушки распылением и лиофилизации в общем известны специалистам в данной области техники, и различные обычные типы сушки распылением и лиофилизации в достаточной степени описаны в области техники, например в релевантных учебных пособиях.

В общем, способы лиофилизации включают три стадии, а именно замораживание, первичную сушку и вторичную сушку. Во время замораживания раствор, подлежащий сушке, превращается в твердое состояние. Замораживание осуществляют ниже критической температуры, которая представляет собой температуру разрушения (T_c) аморфных продуктов. Замораживание также может включать по меньшей мере одну стадию отжига. Во время первичной сушки замороженный растворитель сублимируется при пониженном давлении, что приводит в результате к сухому структурно интактному продукту. Первичную сушку осуществляют путем контроля температуры полки (T_s) и давления в камере (P_c). Вторичную сушку осуществляют для удаления остаточной влаги, все еще связанной с продуктом, после первичной сушки. Содержание остаточной влаги может составлять 7-8%. Вторичную сушку осуществляют при более высокой температуре полки для уменьшения содержания остаточной влаги, которая предпочтительно составляет меньше 3%.

Для мицеллярных систем показано, что в высушенном порошке поддерживается структура мицеллы. Порошок затем может храниться в контейнерах, и может быть разведен водным раствором, предпочтительно имеющим pH в диапазоне от 7,2 до 7,6, или просто водой для инъекции. В этот водный раствор возможно добавлять дополнительные добавки, такие как буферы и другие обычные фармацевтические эксципиенты. В частности, если в соответствии с одним из воплощений настоящего изобретения используют кислоту для корректирования pH в диапазоне от 4,0 до 6,0 перед сушкой, как объясняется выше, тогда для разведения pH используемого затем растворителя предпочтительно может быть скорректирован до pH в диапазоне от 5,0 до 8,0, более предпочтительно в диапазоне от 7,2 до 7,6, и еще более предпочтительно до величины pH примерно 7,4 с использованием подходящего буфера.

Разведение фармацевтической композиции может быть достигнуто путем добавления растворителя в таком количестве, что получают концентрат для инъекции. В этом концентрате активный ингредиент включен в количестве от 1 до 15 мг активного ингредиента, т.е. левосимендана, на мл концентрата. Более предпочтительно, концентрация составляет от 2 до 12 мг/мл, еще более предпочтительно от 2 до 10 мг/мл или от 2 до 8 мг/мл. Особенно предпочтительно концентрация составляет по меньшей мере 2,5 мг левосимендана/мл или выше. В соответствии с еще одним воплощением настоящего изобретения концентрация активного ингредиента составляет 3 мг/мл или выше, предпочтительно 4 мг/мл или выше. Перед введением концентрат может быть дополнительно разведен в стандартном растворе для инфузии.

Альтернативно, высушенный порошок или твердое вещество могут быть разведены путем добавления подходящего растворителя, например стандартного раствора для инфузии, для непосредственного получения раствора для инфузии для введения. В этом случае подходящий растворитель предпочтительно должен иметь величину pH в диапазоне от 7,2 до 7,6, более предпочтительно примерно 7,4. Изотоничность растворителя является необходимой и, например, может обеспечиваться при помощи растворителя.

Благоприятным образом высушенный фармацевтический продукт по настоящему изобретению может быть разведен растворителем, имеющим величину pH, близкую или равную физиологическому pH. Растворитель может быть выбран таким образом, чтобы обладать высокой фармацевтической приемлемостью. Таким образом, можно избежать специального применения органических растворителей, таких как этанол. Соблюдение пациентом схемы лечения может быть улучшено, и побочные действия могут быть уменьшены.

Таким образом, в еще одном аспекте настоящее изобретение относится к описанной выше фармацевтической композиции для применения в качестве лекарственного средства. Еще более предпочтительно фармацевтическая композиция предназначена для применения в способе лечения застойной сердечной недостаточности или острой декомпенсированной сердечной недостаточности (ADHF).

Предпочтительно фармацевтическая композиция представлена в виде высушенного порошка, еще более предпочтительно в лиофилизированной форме, и разводится до введения путем добавления подходящего растворителя, приведенного выше. То есть, настоящее изобретение также относится к вышеописанному сухому порошку для применения в качестве лекарственного средства, предпочтительно для применения в способе лечения застойной сердечной недостаточности (AHF) или острой декомпенсированной сердечной недостаточности (ADHF).

Разведение предпочтительно осуществляют идеально в течение предполагаемого времени введения или близко к нему для того, чтобы избежать любую контаминацию микробами. Специалист в данной

области техники знаком с обращением с фармацевтическими композициями для разведения и разведенными растворами.

Для введения фармацевтическая композиция может быть разведена до раствора, подходящего для внутривенного введения, где раствор в частности представляет собой концентрат для инъекции или раствор для инфузии, или инъектируемый раствор. Концентрат для инфузии содержит левосимендан в количестве от 1 до 15 мг/мл раствора, предпочтительно 2,5 мг/мл раствора. Этот концентрат может быть использован в качестве исходной дозы, предпочтительно путем инфузии, или для непрерывной инфузии (перфузия с определенной скоростью инфузии). Его дозируют в зависимости от массы тела в кг и функции печени.

Растворитель для разведения может представлять собой воду, предпочтительно воду, имеющую pH в диапазоне от 7,2 до 7,6, или может представлять собой изотоническую буферную систему, предпочтительно изотоническую буферную систему, имеющую pH в диапазоне от 7,2 до 7,6. Растворитель, используемый для разведения, может быть таким, что может быть достигнута изотоничность и физиологически приемлемая величина pH.

Изобретение далее будет дополнительно описано при помощи следующих примеров.

Пример 1. Витамин E-TPGS в качестве солюбилизатора

С использованием Celine^{3D} исследуют лекарственную композицию, основанную на витамине E-TPGS. Особенный интерес представляют мицеллярные характеристики и влияние цикла гомогенизации замораживание/оттаивание. Определяли следующие свойства мицелл:

Свойства морфологии и формы (объем, площадь, главные радиусы)

Статистическое распределение свойства формы мицелл

Описание агрегации мицелл

Распределение мицелл в образце

Измеряемые образцы

Получали два образца композиции витамин E-TPGS (20% (мас./мас.)) в изотоническом фосфатном буфере с pH 7,4:

Композиция 1 мл, 10 мг/мл левосимендана в композиции

Контроль 1 мл, без активного фармацевтического ингредиента Краткое изложение результатов

Образец композиции и контрольный образец демонстрировали почти идентичное поведение. Измеренный размер мицеллы и общее распределение мицелл были идентичны в обоих образцах. Распределение размера мицелл было относительно широким в диапазоне 6,5-8,0 нм, при этом образец композиции демонстрирует дополнительный пик при 9,3 нм. Приведена статистика размеров мицелл и она также соответствует ожидаемым величинам.

3D реконструкция была невозможна вследствие неупорядоченной природы мономерных агрегатов.

Пример 2.

а) Сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина (SBECD)

Композиция:

Левосимендан: 250 мг

Сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина (SBECD): 17,5 г

NaOH достаточное количество или например уксусная кислота для корректирования pH

Вода для инъекции (WFI): до 100 мл

Способ:

Сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина (SBECD) растворяют в воде для инъекции (WFI), после образования раствора левосимендан небольшими порциями добавляют к перемешиваемому раствору SBECD/вода. pH затем корректируют до подходящей величины (смотри выше в абзаце [0076]). Полученный таким образом раствор подвергают стерильному фильтрованию через фильтр 0,22 мкм. Добавляют 5 мл профильтрованного раствора на флакон и затем лиофилизируют.

Для лиофилизации температуру полки (Ts) уменьшают до -5°C, и заполненные флаконы помещают в камеру для лиофилизации аппарата для лиофилизации (SMART Lyostar II) для замораживания. После замораживания при -40°C Ts увеличивается до -15°C для осуществления стадии отжига при -15°C с получением более крупных кристаллов льда с использованием эффекта Оствальда. После отжига температуру полки вновь уменьшают до -40°C для обеспечения полного затвердевания льда.

Для первичной сушки (которая означает, что кристаллы льда непосредственно превращаются в водяной пар) используют вакуум примерно 0,09 мбар (9 Па) или другой подходящий диапазон вакуума (например, 60 мТорр (79,99 Па)), затем температуру полки (Ts) увеличивают до 5°C и поддерживают на этом уровне до окончания первичной сушки, которую можно определить при помощи нескольких средств, т.е. путем присоединения манометра Пирани с емкостным манометром или путем измерения Tr (температура продукта) во флаконах в критических положениях ("холодное место" при помощи беспроводного измерения температуры, например TEMPRIS® или термпары). Для вторичной сушки температуру (Ts) вновь увеличивают до 40°C и образцы сушат в течение еще например 8 ч для достижения желаемой остаточной влаги, равной 3% или ниже (мас./мас.) воды.

Свойства:

Свойства получаемого в результате продукта являются следующими: хороший внешний вид осадка, легкость растворения в воде, имеющий время разведения менее 2 мин, полученный таким образом раствор представляет собой прозрачный желтоватый раствор. pH раствора затем может быть скорректирован до подходящей величины pH (см, выше).

б) альфа-циклодекстрин (α -CD)

Композиция:

Левосимендан: 250 мг альфа-циклодекстрин (α -CD): 9,73 г

NaOH достаточное количество или уксусная кислота для корректирования pH

Вода для инъекции (WFI): до 100 мл

Способ:

Альфа-циклодекстрин (α -CD) растворяют в воде для инъекции (WFI), после образования раствора левосимендан небольшими порциями добавляют к перемешиваемому раствору α -CD/вода. pH корректируют до подходящей величины (смотри выше). Полученный таким образом раствор подвергают стерильному фильтрованию через фильтр 0,22 мкм. Добавляют 5 мл профильтрованного раствора на флакон и затем лиофилизируют.

Для лиофилизации температуру полок (Ts) уменьшают до -5°C , и заполненные флаконы помещают в камеру для лиофилизации аппарата для лиофилизации (SMART Lyostar II) для замораживания. После замораживания при -40°C Ts увеличивается до -15°C для осуществления стадии отжига при -15°C с получением более крупных кристаллов льда с использованием эффекта Оствальда. После отжига температуру полки вновь уменьшают до -40°C для обеспечения полного затвердевания льда.

Для первичной сушки (которая означает, что кристаллы льда непосредственно превращаются в водяной пар) используют вакуум, составляющий примерно 0,09 мбар (9 Па) или другой подходящий диапазон вакуума (например, 60 мТорр (79,99 Па)), затем температуру полки (Ts) повышают до 5°C и поддерживают на этом уровне до окончания первичной сушки, которую можно определить при помощи нескольких средств, т.е. путем присоединения манометра Пирани с емкостным манометром или путем измерения Tr (температура продукта) во флаконах в критических положениях ("холодное место" при помощи беспроводного измерения температуры, например TEMPRIS® или термопары). Для вторичной сушки температуру (Ts) вновь увеличивают до 40°C и образцы сушат в течение еще, например, 8 ч для достижения желаемой остаточной влаги, равной 3% (мас./мас.) воды или менее.

Свойства:

Свойства получаемого в результате продукта являются следующими: хороший внешний вид осадка, легкость растворения в воде, время разведения меньше 2 мин, полученный таким образом раствор представляет собой прозрачный желтоватый раствор. pH раствора затем может быть скорректирован до подходящей величины pH (смотри выше в абзаце [0076]).

в) Метил-бета-циклодекстрин (M β CD)

Композиция:

Левосимендан: 250 мг

Метил-бета-циклодекстрин (M β CD): 5,4 г

NaOH достаточное количество или уксусная кислота для корректирования pH

Вода для инъекции (WFI): до 100 мл

Способ:

Метил-бета-циклодекстрин (M β CD) растворяют в воде для инъекции (WFI), после образования раствора левосимендан небольшими порциями добавляют к перемешиваемому раствору M β CD/вода. pH корректируют до подходящей величины. Полученный таким образом раствор подвергают стерильному фильтрованию через фильтр 0,22 мкм. Добавляют 5 мл профильтрованного раствора на флакон и затем лиофилизируют.

Для лиофилизации температуру полок (Ts) уменьшают до -5°C , и заполненные флаконы помещают в камеру для лиофилизации аппарата для лиофилизации (SMART Lyostar II) для замораживания. После замораживания при -40°C Ts увеличивается до -15°C для осуществления стадии отжига при -15°C с получением более крупных кристаллов льда с использованием эффекта Оствальда. После отжига температуру полки вновь уменьшают до -40°C для обеспечения полного затвердевания льда.

Для первичной сушки (которая означает, что кристаллы льда непосредственно превращаются в водяной пар) используют вакуум, составляющий примерно 0,09 мбар (9 Па) или другой подходящий диапазон вакуума (например 60 мТорр (79,99 Па)), затем температуру полки (Ts) повышают до 5°C и поддерживают на этом уровне до окончания первичной сушки, которую можно определить при помощи нескольких средств, т.е. путем присоединения манометра Пирани с емкостным манометром или путем измерения Tr (температура продукта) во флаконах в критических положениях ("холодное место" при помощи беспроводного измерения температуры, например TEMPRIS® или термопары). Для вторичной сушки температуру (Ts) вновь увеличивают до 40°C и образцы сушат в течение еще, например, 8 ч для

достижения желаемой остаточной влаги, равной или меньше чем 3% (мас./мас.) воды.

Свойства:

Свойства получаемого в результате продукта являются следующими: хороший внешний вид осадка, легкость растворения в воде, с временем разведения меньше 2 мин, полученный таким образом раствор представляет собой прозрачный желтоватый раствор. pH раствора затем может быть скорректирован до подходящей величины pH (см. выше).

г) Гидроксипропил-бета-циклодекстрин (HP-β-CD) (предшествующий уровень техники)

Композиция:

Левосимендан: 250 мг

Гидроксипропил-бета-циклодекстрин (HP-β-CD): 17,5 г

NaOH достаточное количество или уксусная кислота для корректирования pH

Вода для инъекции (WFI): до 100 мл

Способ:

Гидроксипропил-бета-циклодекстрин (HP-β-CD) растворяют в воде для инъекции (WFI), после образования раствора левосимендан небольшими порциями добавляют к перемешиваемому раствору HP-β-CD/вода. pH корректируют до подходящей величины. Полученный таким образом раствор подвергают стерильному фильтрованию через фильтр 0,22 мкм. На флакон добавляют 5 мл профильтрованного раствора и затем лиофилизируют.

Для лиофилизации температуру полок (Ts) уменьшают до -5°C, и заполненные флаконы помещают в камеру для лиофилизации аппарата для лиофилизации (SMART Lyostar II) для замораживания. После замораживания при -40°C Ts увеличивается до -15°C для осуществления стадии отжига при -15°C с получением более крупных кристаллов льда с использованием эффекта Оствальда. После отжига температуру полки вновь уменьшают до -40°C для обеспечения полного затвердевания льда.

Для первичной сушки (которая означает, что кристаллы льда непосредственно превращаются в водяной пар) используют вакуум, составляющий примерно 0,09 мбар (9 Па) или другой подходящий диапазон вакуума (например, 60 мТорр (79,99 Па)), затем температуру полки (Ts) увеличивают до 5°C и поддерживают на этом уровне до окончания первичной сушки, которая может быть обнаружена при помощи нескольких средств, т.е. путем соединения манометра Пирани с емкостным манометром или путем измерения Tr (температура продукта) во флаконах в критических положениях ("холодное место" при помощи беспроводного измерения температуры, например TEMPRIS® или термпары). Для вторичной сушки температуру (Ts) вновь увеличивают до 40°C и образцы сушат в течение еще, например 8 ч для достижения желаемой остаточной влаги, равной или меньше чем 3% (мас./мас.) воды.

Свойства:

Хороший внешний вид осадка, легко растворяется в воде. После хранения (2 недели) появляется усиление желтого окрашивания до оранжевого. Обнаруживаются продукты деградации левосимендана. При более низких величинах pH (pH 6,0) появляются продукты разложения.

Пример 3.

Композиция:

Левосимендан: 250 мг

10% (мас./мас.) TPGS в воде для инъекции: 10 г

Глицин: 5 г

Вода для инъекции (WFI): до 100 мл

Способ:

Сначала глицин и затем TPGS растворяют в воде для инъекции (WFI), после образования раствора левосимендан небольшими порциями добавляют к перемешиваемому раствору глицин/TPGS/вода. Полученный таким образом раствор подвергают стерильному фильтрованию через фильтр 0,22 мкм. Добавляют 5 мл профильтрованного раствора на флакон и затем лиофилизируют.

Для лиофилизации температуру полок (Ts) уменьшают до -50°C, и заполненные флаконы помещают в камеру для лиофилизации аппарата для лиофилизации (SMART Lyostar III) для замораживания. После замораживания при -50°C Ts увеличивается до -20°C для осуществления стадии отжига при -20°C с получением более крупных кристаллов льда с использованием эффекта Оствальда и происходит кристаллизация лиофилирующего эксципиента (глицина). После отжига температуру полки вновь уменьшают до -50°C для обеспечения полного затвердевания льда.

Для первичной сушки (которая означает, что кристаллы льда непосредственно превращаются в водяной пар) используют вакуум, составляющий примерно 0,09 мбар (9 Па) или другой подходящий диапазон вакуума (например 60 мТорр (79,99 Па)), затем температуру полки (Ts) повышают до -10°C и поддерживают на этом уровне в течение нескольких часов, после чего Ts повышают до -5°C и затем до 10°C до окончания первичной сушки, которую можно определить при помощи нескольких средств, т.е. путем присоединения манометра Пирани с емкостным манометром или путем измерения Tr (температура продукта) во флаконах в критических положениях ("холодное место" при помощи беспроводного измерения температуры, например TEMPRIS® или термпары). Для вторичной сушки температуру (Ts) вновь уве-

личивают до 40°C и образцы сушат в течение еще, например, 15 ч для достижения желаемой остаточной влаги, равной 1% (мас./мас.) воды или менее.

Свойства:

Свойства получаемого в результате продукта являются следующими: хороший внешний вид осадка, легкость растворения в воде.

Пример 4.

Композиция:

Левосимендан: 250 мг

5% (мас./мас.) глиохолат натрия (SGC) в воде для инъекции: 5 г

Глицин: 5 г

Вода для инъекции (WFI): до 100 мл

Способ:

Сначала глицин и затем SGC растворяют в воде для инъекции (WFI), после образования раствора левосимендан небольшими порциями добавляют к перемешиваемому раствору глицин/SGC/вода. Полученный таким образом раствор подвергают стерильному фильтрованию через фильтр 0,22 мкм. Добавляют 5 мл профильтрованного раствора на флакон и затем лиофилизируют. Никакого корректирования pH не осуществляют.

Для лиофилизации температуру полки (Ts) уменьшают до -50°C, и заполненные флаконы помещают в камеру для лиофилизации аппарата для лиофилизации (SMART Lyostar III) для замораживания. После замораживания при -50°C Ts повышают до -20°C для осуществления стадии отжига при -20°C с получением более крупных кристаллов льда с использованием эффекта Оствальда, и происходит кристаллизация лиофилизирующего эксципиента (глицина). После отжига температуру полки вновь уменьшают до -50°C для обеспечения полного затвердевания льда.

Для первичной сушки (которая означает, что кристаллы льда непосредственно превращаются в водяной пар) применяют вакуум, составляющий примерно 0,09 мбар (9 Па) или другой подходящий диапазон вакуума (например 60 мТорр (79,99 Па)), затем температуру полки (Ts) увеличивают до -10°C и поддерживают на этом уровне в течение нескольких часов, после чего Ts увеличивают до -5°C и затем до 10°C до окончания первичной сушки, которая может быть обнаружена при помощи нескольких средств, т.е. путем присоединения манометра Пирани с емкостным манометром или путем измерения Tr (температура продукта) во флаконах в критических положениях ("холодное место" при помощи беспроводного измерения температуры, например TEMPRIS® или термпары). Для вторичной сушки температуру (Ts) вновь увеличивают до 40°C и образцы сушат в течение еще, например 15 ч для достижения желаемой остаточной влаги, равной 2% (мас./мас.) воды или менее.

Свойства:

Свойства получаемого в результате продукта являются следующими: хороший внешний вид осадка, легкость растворения в воде.

Пример 5.

Тестировали влияние исследований стабильности комплексов левосимендана/SBEDC (включение растворенного вещества, комплексы 1:1) по сравнению с комплексами гидроксипропил-бета-циклодекстрина (HP-бета-CD)/левосимендан (комплексы 1:1) в соответствии с предшествующим уровнем техники при различных температурах в течение до трех месяцев (табл. 1 и 2 ниже).

На фиг. 1 и фиг. 2 представлены изображения стабилизирующих растворов комплексов левосимендана/HP-бета-CD при различных значениях pH и в различные периоды времени.

На фиг. 3-5 представлены изображения стабилизирующих растворов комплексов левосимендана/SBEDC при различных значениях pH и в различные периоды времени.

Эти результаты демонстрируют, что при физиологическом pH лиофилизируемая композиция с SBEDC гораздо более стабильна, чем композиция HP-бета-CD (смотри ниже табл. 1, 2 и 3).

Химическую стабильность композиций левосимендана тестировали путем отслеживания продукта деградации OR-1420 при помощи HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография). Композиции левосимендана хранили при 2-8°C и 40°C/75% о.в. в течение периода до 3 месяцев. Далее приведен используемый способ анализа:

Способы анализа

Оборудование, аналитический параметр и программное обеспечение

Приготовление образца, разбавление, флакон для образца

Мерные колбы из белого стекла, защелкивающиеся колпачки флаконов из белого стекла, Eppendorf/Brand волюметрические микропипетки (воздушная подушка), градуированные стеклянные пипетки, флаконы для UPLC (сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография).

Химические вещества

Муравьиная кислота степень чистоты для UPLC

Ацетонитрил степень чистоты для UPLC

H₂O степень чистоты для UPLC

Метанол степень чистоты для UPLC

Ампула

Левосимендан

Acquity UPLC CSH C18 1,7 мкм 2, 1 × 50 мм

Оборудование для LC (жидкостной хроматографии)	Acquity UPLC Co. Waters	
Программное обеспечение (версия)	Empower 3	
УФ-детектор	Детектор PDA (диодная матрица) Co. Water	
Колонка	Acquity UPLC CSH C18 1,7 мкм 2,1 × 50 мм	
Инжектируемый объем	1 мкл	
Скорость потока	0,5 мл/мин	
	А: H ₂ O 0,2% муравьиная кислота	
Изократический	Б: ацетонитрил	
	%А	%Б
	60	40
Температура колонки	35°C	
Температура автосэмплера	10°C	
Длина волны	210-400 нм (248 нм)	
Время анализа	3 мин	
Время GC (газовой хроматографии)	70 мин	

Способы очистки

Оборудование, аналитический параметр и программное обеспечение

Приготовление образца, разбавление, флакон для образца

Мерные колбы из белого стекла, защелкивающиеся колпачки флаконов из белого стекла, Ерпендорф/Brand волнометрические микропипетки (воздушная подушка), градуированные стеклянные пипетки, флаконы для UPLC.

Химические вещества

Муравьиная кислота степень чистоты для UPLC

Ацетонитрил степень чистоты для UPLC

H₂O степень чистоты для UPLC

Метанол степень чистоты для UPLC

Ампула

Левосимендан

DBTA

Acquity UPLC CSH C18 1,7 мкм 2, 1 × 50 мм

Оборудование для LC	Acquity UPLC Co. Waters	
Программное обеспечение (вариант)	Empower 3	
УФ-детектор	Детектор PDA Co. Water	
Колонка	Acquity UPLC CSH C18 1,7 мкм 2,1 × 50 мм	
Инжектируемый объем	1 мкл	
Скорость потока	0,6 мл/мин	
Градиент	А: H ₂ O 0,2% муравьиная кислота	
	Б: ацетонитрил	
Время мин.	%А	%Б
0	90	10
0,80	90	10
2,50	5	95
3,30	5	95
3,50	90	10
4,00	90	10
Температура колонки	60°C	
Температура автосэмплера	10°C	
Длина волны	210 – 400 нм (248 нм)	
Время анализа	4 мин	
Смесь растворителей	метанол/ацетонитрил/вода 20/40/40 об./об./об.	

Таблица 1 (растворы хранили при 2-8°C)

Стабильность растворимости в воде (жидкости) НрβCD по сравнению с SBECD											
Произведенные образцы	НрβCD	SBECD	НрβCD	SBECD	НрβCD	SBECD	НрβCD	SBECD	НрβCD	SBECD	SBECD
желаемый pH	pH 6,0	pH 6,0	pH 7,0	pH 7,0	pH 7,4	pH 7,4	pH 7,8	pH 7,8	pH 8,0	pH 8,0	pH 9,3
Масса в мг											
1 Левосимендан Lot: 460010714	12,66	12,45	12,68	12,61	12,6	12,51	12,6	12,48	12,68	12,63	12,39
2 НР бета W7HP7 Партия: A1411A0050 или SBECD партия: 151101, соответственно	1020,56	1060,76	1019,95	1061,07	893,29	928,09	893,14	926,64	893,14	928,78	927,05
3 WFI до мл	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
4 конечный pH	6,0	5,93	7,08	7	7,4	7,33	7,8	7,8	8,0	8,1	9,3
5 Анализ мг/мл	2,31	2,42	2,31	2,37	2,43	2,49	2,44	2,43	2,44	2,4	2,43
6 Примеси мкг/мл RRT 0,81 RRT 0,95	4,68/17,8 4,47/13,0	н.д. (нет данных)/ 8,56 4 49/19 0	2,51/14,4 н.д. /н.д.	н.д./10,8 н.д./ н.д.	3,25/14,5 н.д./н.д.	н.д./14,0 н.д./н.д.	2,72/15,2 н.д./н.д.	н.д./14,9 н.д./н.д.	2,43/14,5 н.д./н.д.	н.д./15,1 н.д./н.д.	2,47/16,0 н.д./н.д.
7 pH при анализе	6,2	6,1	7,3	7,1	7,5	7,4	8,0	7,7	8,1	7,9	9,4

pH 6,0 и 7,0: 200 мг/мл соответствующего циклодекстрина

pH 7,4, pH 7,8 и pH 8,0: 175 мг/мл соответствующего циклодекстрина

RRT 0,81	OR-1420	Моногидролизованная	m/z= 299 (M+1) моногидролизованная примесь
RRT 0,95		примесь не известна	

Производство 21.4.2016	1-е измерение: 26.04.2016 (5 суток)- 2-е измерение 10.5.2016 (20
Чистоту измеряли 2 раза	суток)

Интерпретация:

- 1) SBECD обеспечивает более хорошую стабилизацию по сравнению с НрβCD, что можно видеть по данным при каждом pH;
- 2) оптимальный pH составляет 7,0-8,0;
- 3) при pH 6 и pH 9,3 существует увеличенное гидролитическое расщепление.

Таблица 2 (лиофилизированный продукт хранили при 25°C)

Стабильность в лиофилизированном состоянии

Анализ и чистота лиофилизированного продукта, измеренная после приготовления смеси, лиофилизации и разведения до 5 мл

	НрβCD t=0	НрβCD t=1,5 месяца при 25°C	SBECD t=0	SBECD t=1,5 месяца при 25°C	НрβCD t=0	НрβCD t=1,5 месяца при 25°C	SBECD t=0	SBECD t=1,5 месяца при 25°C
желаемый pH	pH 7,4	pH 7,4	pH 7,4	pH 7,4	pH 7,8	pH 7,8	pH 7,8	pH 7,8
	мг	мг	мг	мг	мг	мг	мг	мг
Левосимендан	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
НрβCD/SBEC	875	875	875	875	875	875	875	875
WFI до мл	5	5	5	5	5	5	5	5
Анализ мг/мл	2,35	2,16	2,46	2,49	2,36	2,17	2,50	2,49
Примеси мкг/мл Левосимендан 01								
RRT 0,32		RRT 0,32:				RRT 0,32:		
RRT 0,79		240,5				227,3		
RRT 0,81		RRT 0,79:			RRT 0,32:	RRT 0,79:		
RRT 0,95	RRT 0,32: 43,3	197,7	н.д.	н.д.	50,1	197,9	н.д.	н.д.

LC-ESI(+)

MS (жидкостная хроматография/масс-спектрометрия с ионизацией путем распыления электронов)

Левосимендан		
01	известно	m/z 204
RRT 0,32	неизвестно	m/z 298 а.е.м. (атомная единица массы), 336 а.е.м.
RRT 0,79	неизвестно	m/z 443 а.е.м.
RRT 0,81	OR-1420	моногидролизированные примеси m/z= 299 (M+1) моногидролизированные примеси
RRT 0,95	не известно	до сих пор отсутствие m/z

Выводы

- 1) SBECD гораздо более стабилен (см. тестирование на примеси)
 2) HPBCD менее стабилен - как можно видеть в результате уменьшения при анализе и возникновении примесей (продукт разложения)

Таблица 3.

форма SBECD-лево +40°C ± 2°C /75% RH ± 5%

все величины округлены до одного знака после запятой

Описание теста	Предел	T = 0	T = 1 неделя	T = 2 недели	T = 1 месяц	T = 2 месяца	T = 3 месяца
Появление осадка при лиофилизации	Без усадки	Без усадки	Без усадки	Без усадки	Без усадки	Без усадки	Без усадки
Время разведения	<2 мин	18 с	21 с	25 с	23 с	22 с	23 с
Прозрачность разведенного раствора	Прозрачный раствор после не более чем 10 мин при комнатной температуре ≤ 10 NTU (нефелометрическая единица мутности)	Прозрачный желтоватый раствор 0,8	Прозрачный желтоватый раствор 0,3	Прозрачный желтоватый раствор 0,6	Прозрачный желтоватый раствор 0,4	Прозрачный желтоватый раствор 0,7	Прозрачный оранжево-желтоватый раствор 0,4
Цвет раствора (C*), тристимулус USP (Фармакопея США) [1061]	определен и приведен	120,7	121,0	121,6	121,4	121,8	122,5
Идентичность/анализ (мг/мл)	Время удерживания соответствовало определенным приведенным стандартам	2,3	2,3	2,4	2,4	2,3	2,3
Чистота (мкг/мл), LC-ESI(+)-MS RRT для примесей, полученные	Левосимендан/01/m/z 204 а.е.м. (OR- 1855) RRT 0,34 m/z в 298,334 а.е.м.	н.д. н.д.	н.д. н.д.	н.д. н.д.	н.д. н.д.	н.д. н.д.	н.д. н.д.
в результате различных исследований стабильности	RRT 0,53, m/z 356	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
	RRT 0,76 m/z 443 а.е.м.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
	RRT 0,81, Моногидролизованная примесь OR-1420, m/z 0,90	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
	(предположительно дигидролизованная примесь)	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
	RRT 0,95, еще не известно	6,2	0,9	11,4	5,9	5,9	9,8
	RRT 1,08, еще не известно	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.

Таблица 4.

форма SBECD-лево +5 C ± 3°C

все величины округлены до одного знака после запятой

Описание теста	Предел	T = 0	T = 1 неделя	T = 2 недели	T = 1 месяц	T = 2 месяца	T = 3 месяца
Появление осадка при лиофилизации	Без усадки	Без усадки	Без усадки	Без усадки	Без усадки	Без усадки	Без усадки
Время разведения	< 2 мин	18 с	20 с	25 с	24 с	21 с	25 с
Прозрачность разведенного раствора	Прозрачный раствор после не более чем 10 мин при комнатной температуре ≤ 10 NTU	Прозрачный желтоватый раствор 0,8	Прозрачный желтоватый раствор 0,6	Прозрачный желтоватый раствор 0,6	Прозрачный желтоватый раствор 0,5	Прозрачный желтоватый раствор 1,0	Прозрачный оранжево-желтоватый раствор 0,6
Цвет раствора (C*), тристимулус USP (Фармакопея США) [1061]	определен и приведен	120,7	120,8	121,2	121,0	121,2	121,8
Идентичность/анализ (мг/мл)	Время удерживания соответствовало определенным приведенным стандартам	2,3	2,3	2,3	2,4	2,3	2,4
Чистота (мкг/мл), LC-ESI(+)-MS RRT для примесей, полученные в результате различных исследований стабильности	Левосимендан/01/m/z 204 а.е.м. (OR- 1855) RRT 0,34 m/z в 298,334 а.е.м. RRT 0,53, m/z 356 RRT 0,76 m/z 443 а.е.м.	н.д. н.д. н.д. н.д.	н.д. н.д. н.д. н.д.	н.д. н.д. н.д. н.д.	н.д. н.д. н.д. н.д.	н.д. н.д. н.д. н.д.	н.д. н.д. н.д. н.д.

RRT 0,81, Моногидролизованная примесь OR-1420, m/z 299	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
RRT 0,90 (предположительно дигидролизованная примесь)	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
RRT 0,95, еще не известно	82	n a.	11,0	3,6	5,3	9,8
RRT 1,08, еще не известно	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая левосимендан в качестве активного ингредиента и солюбилизатор, выбранный из группы, состоящей из сульфобутилового эфира бета-циклодекстрина, альфа-циклодекстрина, метил-бета-циклодекстрина и их смесей, полиэтиленовых производных альфа-токоферола и соли желчных кислот, при условии, что использование соразтворителей, таких как этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, полоксамеры или поливинилпирролидон, исключено.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где левосимендан представлен в солюбилизированной форме.

3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, где левосимендан солюбилизирован путем образования мицелл или путем образования комплексов.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, где солюбилизатор представляет собой сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина

5. Фармацевтическая композиция по п.3, где солюбилизатор представляет собой D-альфа-токоферол-полиэтиленгликоль-1000-сукцинат или соль желчной кислоты, которая предпочтительно выбрана из группы, состоящей из гликохолата натрия, натриевой соли таурохолевой кислоты, натриевой соли тауродезоксихолевой кислоты и холата натрия, или их смесей.

6. Фармацевтическая композиция по п.3, где мицеллы представляют собой смешанные мицеллы, состоящие из соевого фосфатидилхолина/гликохолата натрия, или гибридные мицеллы.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-5, которая находится в форме раствора, предпочтительно в форме водного раствора.

8. Фармацевтическая композиция по п.7, где количество солюбилизатора составляет от 2 до 45 мас.% фармацевтической композиции.

9. Фармацевтическая композиция по п.7 или 8, где pH раствора находится в диапазоне от 7,0 до 8,0, предпочтительно в диапазоне от 7,2 до 7,8 и еще более предпочтительно 7,4.

10. Фармацевтическая композиция по любому из пп.7-9, представляющая собой раствор, подходящий для внутривенного применения.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп.7-10, содержащая левосимендан в количестве от 1 до 15 мг/мл раствора, предпочтительно в количестве 2,5 мг/мл раствора.

12. Высушенный порошок для приготовления разведенного раствора для парентерального введения, полученный из фармацевтической композиции по любому из пп.1-11, где высушенный порошок получают путем сушки раствора, содержащего солюбилизированный левосимендан.

13. Высушенный порошок по п.12, где раствор дополнительно содержит подходящий фармацевтический разбавитель, используемый для лиофилизации.

14. Высушенный порошок по п.12, где сушка представляет собой сушку путем лиофилизации или сушку распылением.

15. Применение высушенного порошка по любому из пп.12-14 в качестве лекарственного средства.

16. Применение высушенного порошка по любому из пп.12-14 в способе лечения застойной сердечной недостаточности или острой декомпенсированной сердечной недостаточности (ADHF).

17. Применение по п.16, где для введения высушенный порошок разводят в растворителе с получением раствора, подходящего для внутривенного введения.

18. Применение по п.17, где растворитель для разведения представляет собой воду, предпочтительно воду, имеющую pH в диапазоне от 7,2 до 7,8, или изотоническую буферную систему, предпочтительно изотоническую буферную систему, имеющую pH в диапазоне от 7,2 до 7,4.

19. Применение по п.17 или 18, где разведенный раствор представляет собой концентрат для внутривенной инфузии, содержащий левосимендан в количестве от 1 до 15 мг/мл раствора, предпочтительно в количестве от 2,5 до 15 мг/мл раствора, где pH концентрата возможно может быть доведен до значения в диапазоне от 7,2 до 8,0.

20. Способ приготовления высушенного порошка по п.12, включающий стадии: (1) получение раствора по меньшей мере одного солюбилизатора в растворителе, (2) добавление левосимендана в этот раствор, (3) стерилизация полученного таким образом раствора и (4) сушка стерилизованного раствора.

21. Способ по п.20, дополнительно включающий между стадиями (3) и (4) стадию раздельной загрузки стерилизованного раствора.

22. Способ по п.20, в котором pH раствора доведен до значения в диапазоне от 4,0 до 8,0, более предпочтительно до pH в диапазоне от 4,0 до 7,0 и наиболее предпочтительно до pH 5,0-6,0.

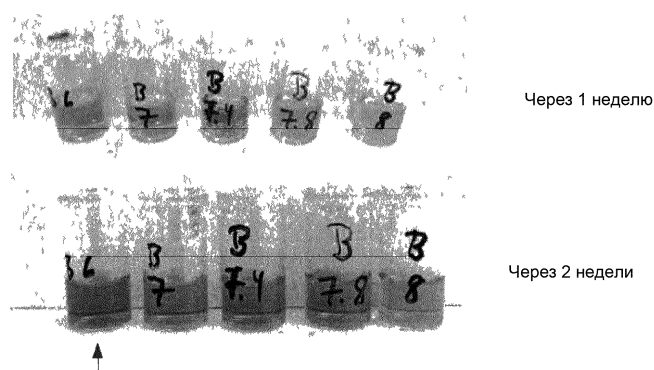
23. Способ по п.20, в котором стерилизация представляет собой стерильную фильтрацию.

24. Способ по п.20, в котором сушка представляет собой сушку путем лиофилизации или сушку распылением.



Свежие растворы HP-8-CD- левосимендана с различными pH

Фиг. 1

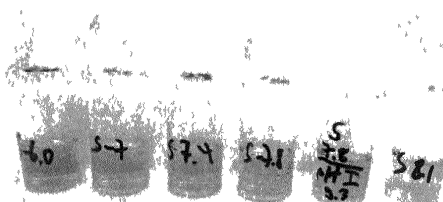


Фиг. 2



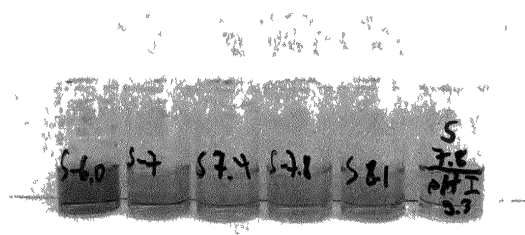
Свежий раствор

Фиг. 3



Через 1 неделю

Фиг. 4



Через 2 недели

Фиг. 5

