

本 冊 公

I242434

申請日期	89. 8. 30
案 號	89117581
類 別	2518-5111, 98

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	萊弗希門丹之醫藥溶液
	英 文	PHARMACEUTICAL SOLUTIONS OF LEVOSEMDAN
二、發明 人 創 作	姓 名	1.瑞喬 巴克斯托姆 4.色帕 沛爾他瑞 2.帕伊維 葛朗維克 5.伊瓦 少可 3.瑞特凡 海卡拉 6.瑞加 儀喬拉
	國 籍	芬 蘭
	住、居所	1.芬蘭 00360 何爾辛基,波塔曼堤 14F 68 2.芬蘭 02430 馬沙拉,尼斯尼康堤 1C 3.芬蘭 02180 艾斯普,希里馬奇 18A 4 4.芬蘭 02200 艾斯普,科堤統丁 6-8A 17 5.芬蘭 02230 艾斯普,阿帕加庫加 2 號 6.芬蘭 36110,盧他納,法朗西朗堤 4 號
	三、申請人	
	姓 名 (名稱)	奧利安公司
	國 籍	芬 蘭
	住、居所 (事務所)	芬蘭 02200 艾斯普,奧利安路 1 號
	代 表 人 姓 名	1.艾莎 海因農 2.馬雅 利塔拉

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

芬蘭 國 (地區) 申請專利，申請日期：1999.09.10 案號：FI 19991925，☐有 ☒無主張優先權

有關微生物已寄存於：，寄存日期：，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝訂線

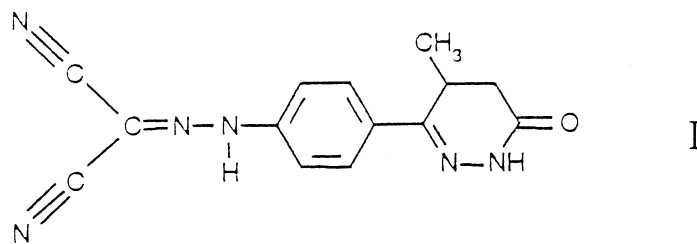
五、發明說明 (/)

技術領域

本發明係有關用於醫藥用途之萊弗希門丹 (levosimendan) 溶液。本發明的溶液具有增進的穩定性且其等特別有效作為灌注或注射溶液或灌注濃縮液。萊弗希門丹，或(-)-[[4-(1,4,5,6-四氫-4-甲基-6-氧基-3-嗒咭基)苯基]亞胼基]丙烷二腈，可用以治療充血性心臟衰竭。

發明背景

萊弗希門丹為[[4-(1,4,5,6-四氫-4-甲基-6-氧基-3-嗒咭基)苯基]亞胼基]丙烷二腈之(-)鏡像異構物，且其製備方法載於EP 5 655 46 B 1及WO 97/35841之中。萊弗希門丹在心臟衰竭的治療中有強效且對肌鈣蛋白 (troponin) 具有明顯的鈣依賴性結合作用。萊弗希門丹可用下式表之：



萊弗希門丹在人類體內的血液動力學作用載於 Sundberg, S. et al., Am. J. Cardiol., 1995; 75:1061-1066 之中。萊弗希門丹在靜脈內與口服給藥後於人體內的藥物動力學載於 Sandell, E. P. et al., J. Cardiovasc, Pharmacol., 26 (Suppl. 1) S57-S62, 1995。萊弗希門丹在心肌絕血症治療中

五、發明說明 (2)

的用途載於W O 9 3 / 2 1 9 2 1 之中。萊弗希門丹之經皮膚組成物係載於W O 9 8 / 0 1 1 1 1 中。臨床研究已證實萊弗希門丹在心臟衰竭患者中的有益效應。

藉由非經腸胃的方式例如靜脈內施用一藥物提供一些優點，包括下列：

— 藉由靜脈內注射或灌注一藥物之溶液（通常為水溶液）之施用方式可得到一種幾乎立即的反應；

— 藉由非經腸胃方式施用藥物可更容易地控制治療反應；以及

— 當由於患者失去知覺的狀態或由於腸道中失去活性或缺乏吸收性而無法以口服方式施用時，藥物可以非經腸胃方式施用於患者中。

萊弗希門丹溶液之製造以及特別是適合用於靜脈內使用的溶液係牽涉到一些問題，其等問題是由萊弗希門丹對於化學及物理影響的敏感性所造成。以溶液存在時，萊弗希門丹對於限制溶液的儲存期限之化學分解敏感，且可能產生不欲的分解產物。萊弗希門丹在水中也難溶且溶液自水溶液中沉澱出來，因為顆粒狀物質可能堵塞血管，故靜脈內溶液之沉澱極具危險性。當pH值自中性降低時，萊弗希門丹的溶解度會進一步急遽下降，因此低pH值原則上似乎為不欲的。所以，對於在長時間儲存下為化學及物理上穩定的且適合用於靜脈內施用之萊弗希門丹的改良水性配方是有需求的。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (4)

(d) 一種溶解度增進劑。

發明詳述

萊弗希門丹在室溫時係為結晶狀的粉末且具有 6.26 的 pK_a 值。在室溫時，萊弗希門丹於磷酸緩衝液中的溶解度為 0.4 毫克／毫升 (pH 7.4)、0.03 毫克／毫升 (pH 6) 以及 0.02 毫克／毫升 (pH 2)。因此，當 pH 值降低至中性以下時萊弗希門丹的水溶解度會相當急遽地下降。然而，已發現以低於 5 的 pH 值製備萊弗希門丹之醫藥上可接受的水溶液係為可能的，這類溶液經過一段延長的時間是化學及物理上穩定的，因此，這些溶液係特別適合用於醫藥用途上。

在一方面，本發明係提供一種包含作為活性成分的萊弗希門丹或其醫藥上可接受的鹽類之醫藥組成物，其係以 pH 值低於 5、較佳為約 4.5 或更低、且最佳為約 3 至約 4.2 間的水溶液存在。本發明的組成物係特別有效用於許多不同的醫藥應用上，其中萊弗希門丹必須以一水溶液形式儲存一段延長的時間。

本發明組成物所包括的萊弗希門丹之醫藥有效量係視例如組成物的施用途徑、治療程序以及被治療的病況而定。一般而言，於組成物中萊弗希門丹的量係為約 0.001 至 5 毫克／毫升的範圍內，於人類中萊弗希門丹的每日劑量係為約 0.1 至 50 毫克，較佳為約 0.2 至 20 毫克的範圍內，其視施用途徑、年齡、體重及患者狀況而定。於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (7)

穩定的。較佳地，靜脈內水溶液係為可立即使用之用於灌注或烷藥注射的靜脈內溶液。

於本發明的靜脈內水溶液中所包含的萊弗希門丹之量係視例如治療程序及被治療的狀況而定，但是通常為一治療上有效量。該量可在如約 0.001 至 1.0 毫克／毫升的範圍內、較佳為約 0.005 至 0.5 毫克／毫升、最佳為約 0.01 至 0.1 毫克／毫升的範圍內變化。

為維持本發明的靜脈內水性組成物的 pH 值於所欲的範圍內，可使用如上所述的一種適合之醫藥上可接受的酸性化合物或緩衝系統。

本發明的靜脈內水性組成物也可包含一種溶解度增進劑，以增加可於水溶液中維持一溶解態之萊弗希門丹的量，包括防止萊弗希門丹結晶化或結晶生成。用於靜脈內施用，其中可接受的佐劑之選擇有限，聚乙烯基吡咯烷酮或乙醇或其等混合物係為較佳的溶解度增進劑，而聚乙烯基吡咯烷酮係為最佳者。溶解度增進劑在靜脈內水性組成物中的量一般係為基於靜脈內水性組成物重量之約 0.001 至 20%、較佳在 0.005 至 5% 的範圍內。聚乙烯基吡咯烷酮的較佳量係為基於靜脈內水性組成物重量之約 0.005 至 0.5% 的範圍內。

本發明的靜脈內水性組成物也可包含一種有效提供靜脈內水性組成物等張性之生理上及醫藥上可接受的化合物，即使其具有相當於 0.9% 氯化鈉溶液之滲透壓。這類化合物的典型實例係為氯化鹽例如氯化鈉，以及糖類例如山

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

五、發明說明 (8)

梨糖醇、甘露醇、右旋糖及葡萄糖等張溶液的製備係為熟習此技術者所熟知。

本發明的靜脈內水性組成物可藉由例如在攪拌下將萊弗希門丹及其他佐劑溶解於無菌之等張水性媒液例如 0.9 % 的氯化鈉溶液中而製備。或者，一適含量之造成等張的化合物係與萊弗希門丹及其他佐劑一起溶解於水性媒液例如無菌的蒸餾水中。此溶液之製備也可藉由將萊弗希門丹及其他佐劑首先溶解於適合的溶劑例如乙醇中，且以無菌的等張水性媒液稀釋該溶液，將大量的溶液過濾且填充於灌注瓶或安瓿中，較佳使用此技術中所習知的方式進行高溫滅菌來消毒該產品。

在另外一方面，本發明係提供一種醫藥溶液，較佳為一種靜脈內灌注濃縮液，其將在使用前以一水性媒液稀釋，該醫藥溶液包含：(a) 作為活性成分之萊弗希門丹或其醫藥上可接受的鹽，(b) 醫藥上可接受的有機溶劑，其包括乙醇、較佳為脫水的乙醇，以及(c) 一種穩定性增進量之醫藥上可接受的有機酸，其具有約 2 至約 4 的範圍內的 p K a 值。已發現具有約 2 至約 4 範圍內的 p K a 值之該醫藥上可接受的有機酸增進萊弗希門丹於本發明的濃縮溶液中之穩定性。亦發現本發明的濃縮溶液可成功地被一水性灌注媒液所稀釋，以得到在一段延長時間內係化學及物理上穩定之靜脈內水性溶液。

醫藥上可接受的有機溶劑之量係一般基於本發明濃縮溶液的重量之由 90 至 99.9 % 的範圍內，較佳為 95 至

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明 (10)

丹或其醫藥上可接受的鹽，

(b) 以 9.5 至 99.5 重量%的量存在之脫水乙醇

，

(c) 以 0.03 至 0.6 重量%的量存在之檸檬酸，

(d) 以 0.5 至 2 重量%的量存在之聚乙炔基吡咯烷酮。

該濃縮溶液可藉由在攪拌下於無菌的製備容器中將穩定性增進的有機酸、萊弗希門丹以及選擇性的溶解度增進劑即可能的其他添加劑溶解於溶劑中而製備。使所得到的大量溶液通過一無菌的過濾器而過濾，由於乙醇溶液具爆炸的危險性而不能經高溫滅菌，因此，此產物的消毒方法較佳係為無菌過濾法，將無菌過濾的大量溶液以無菌方式填充至注射小管中且以橡皮塞關閉。

用於靜脈內灌注的濃縮溶液在使用前係以水性媒液稀釋。典型地，濃縮溶液係以用於靜脈內灌注的水性等張媒液稀釋，例如 5% 的葡萄糖溶液或 0.9% 氯化鈉溶液。該濃縮的灌注液被稀釋以得到一水性靜脈內溶液，其中萊弗希門丹之量一般係在約 0.001 至 1.0 毫克/毫升、較佳為約 0.005 至 0.5 毫克/毫升、最佳為約 0.01 至 0.1 毫克/毫升的範圍內，其係視治療程序及被治療的狀況而定。

本發明係由下列實施例說明但並非以任何方式限定。

實施例 1 · 用於靜脈內灌注之濃縮溶液

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (11)

(a)萊弗希門丹	2.5 毫克／毫升
(b)Kollidon PF12	10 毫克／毫升
(c)檸檬酸	2 毫克／毫升
(d)脫水乙醇	加入 1 毫升(785 毫克)

藉著將檸檬酸、Kollidon PF121 以及萊弗希門丹在攪拌下於無菌製備容器中溶解至脫水乙醇來製備濃縮溶液。使所得到的大量溶液通過一無菌的過濾器（0.22 微米）而過濾，由於乙醇溶液具爆炸的危險性而不能經高溫滅菌，因此，此產物的消毒方法較佳係為無菌過濾法，接著將無菌過濾的大量溶液以無菌方式填充至 8 毫升至 10 毫升的注射小管（具有 5 毫升及 10 毫升的填充體積）中且以橡皮塞關閉。此產物在 2 至 8℃ 下具有 2 年的使用期限。

實施例 2 .

檸檬酸對於萊弗希門丹於儲存於不同溫度下之乙醇性灌注濃縮溶液中的化學穩定性之影響被研究。以如同實施例 1 所述方式製備溶液，結果係示於表 1 及表 2 中。在該等表中，“OR-1746”係代表(4-乙氧基-6-亞胺基 5-{{4-(4-甲基-6-氧基-1,4,5,6-四氫-嗒咩-3-基)-苯基}亞胼基}-5,6-二氫-1(H)-亞嘧啶-2-基)-[4-(4-甲基-6-氧基-1,4,5,6-四氫-嗒咩-3-基)-苯基偶氮]乙醯脒。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

裝

五、發明說明 (12)

表 1・檸檬酸對於萊弗希門丹的化學穩定性之影響。所有的溶液包含萊弗希門丹 (1.25 毫克/毫升)、Kollidon PF12 (10 毫克/毫升) 以及脫水乙醇 (加 1 毫升)。

檸檬酸 毫克/毫升	儲存時間/分解產物之量(OR-1746)	
	2-8℃	40℃
0	5 週/0.34%	5 週/10.9%
0.25	13 週/0.29%	13 週/6.2%
0.50	13 週/0.20%	13 週/4.4%
0.75	13 週/0.16%	13 週/3.5%
1.00	13 週/0.13%	13 週/3.0%
1.50	13 週/0.10%	13 週/2.2%
2.00	13 週/0.10%	13 週/1.7%

表 2・檸檬酸對於萊弗希門丹的化學穩定性之影響。所有的溶液包含萊弗希門丹 (2.50 毫克/毫升)、Kollidon PF12 (10 毫克/毫升) 以及脫水乙醇 (加 1 毫升)。

檸檬酸 毫克/毫升	儲存時間/分解產物之量(OR-1746)	
	2-8℃	40℃
0	12 個月/3.94%	nd
2.0	4 個月/0.20%	4 個月/5.6%
	12 個月/0.39%	nd
	18 個月/0.59%	nd
2.5	4 個月/0.16%	4 個月/3.2%
	12 個月/0.28%	nd
	18 個月/0.47%	nd

nd = 未偵測到

結果顯示檸檬酸顯著地改善萊弗希門丹於灌注濃縮溶液中的化學穩定性。

五、發明說明 (14)

作為比較上，萊弗希門丹於具有 pH 值 7 至 8 的參考水溶液中經過 2 至 5 天於 8 至 15℃ 及室溫的儲存後的化學穩定性被研究。結果係示於表 4 中。

(a) 萊弗希門丹	0.01-0.25 毫克／毫升
(b) 氯化鈉	9 毫克／毫升
(c) 碳酸氫鈉	0.02-0.5 毫克／毫升
(d) 氫氯酸 0.1M	調整 pH 至 7-8
(e) 水	加 1 毫升

表 4 · 萊弗希門丹於具有 pH 值 7 - 8 的參考水溶液 (0.1 及 0.25 毫克／毫升的萊弗希門丹) 中經過 2 至 5 天於 8 至 15℃ 及室溫 (25℃) 的儲存後的化學穩定性。

	萊弗希門丹 毫克／毫升	0 小時	2 天 8-15℃/25℃	5 天 8-15℃/25℃
分解產物 OR-1420	0.01	<	1.6%/3.3%	2.2%/6.0%
	0.1	1.5%	1.1%/1.8%	1.8%/5.3%
	0.25	0.4%	0.8%/2.2%	1.4%/4.2%
未知的分解 產物	0.01	nd	nd	nd
	0.1	<	0.2%/0.4%	0.2%/0.6%
	0.25	<	0.3%/0.5%	0.3%/0.9%
pH	0.01	7.2	7.2/7.3	7.3/7.3
	0.1	7.8	7.8/7.8	8.0/8.0
	0.25	7.8	7.8/7.8	8.0/8.0

< = 在定量限度 0.1% 下

nd = 未測定到

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (15)

結果顯示，與參考溶液相比較，實施例 3 的溶液中萊弗希門丹的分解係明顯地被延遲。在參考溶液中，顯著量的分解產物係於儲存 5 天之後已形成，而實施例 3 的溶液即使在儲存一個月之後仍穩定。也可發現在參考溶液中的 pH 值會逐漸增加。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

係為基於濃縮液重量的 95 至 99.9%。

10.如申請專利範圍第 7 至 9 項中任一項之濃縮液，其中該有機酸的量係為基於濃縮液重量之 0.005 至 2%。

11.如申請專利範圍第 10 項之濃縮液，其中該有機酸的量係為基於濃縮液重量之 0.01 至 1%。

12.如申請專利範圍第 7 至 9 項中任一項之濃縮液，其中該醫藥上可接受的有機酸係為 2-羥基烷羧酸(2-hydroxy alkanoic acid)。

13.如申請專利範圍第 12 項之濃縮液，其中該醫藥上可接受的有機酸係為檸檬酸、乳酸、酒石酸或蘋果酸。

14.如申請專利範圍第 7 項之濃縮液，其中該水溶解度增進劑之量係為 0.1 至 5 重量%。

15.如申請專利範圍第 7 項之濃縮液，其中該水溶解度增進劑係為聚乙烷基吡咯烷酮。

16.如申請專利範圍第 7 項之濃縮液，其包含

(a)0.01 至 1.0 重量%之量的萊弗希門丹或其醫藥上可接受的鹽類，

(b)95 至 99.5 重量%之量的脫水乙醇，

(c)0.03 至 0.6 重量%之量的檸檬酸，以及

(d)以 0.5 至 2 重量%之量的聚乙烷基吡咯烷酮。

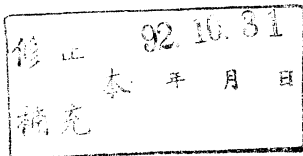
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()



發明摘述

現在已發現若是溶液的 pH 值由中性降低至低於 5，較佳為 4.5 或更低，萊弗希門丹溶液的化學穩定性可顯著地增進。除此之外，已發現在這類化學穩定的溶液中可預防活性成分的沉澱。

因此，在一方面，本發明係提供一種具有增進穩定性的醫藥水溶液，其包含：

(a) 作為活性成分之萊弗希門丹或其醫藥上可接受的鹽類，該溶液的 pH 值低於 5，較佳為約 4.5 或更低，最佳為約 3 至約 4.2 之間；以及選擇性地

(b) 一種溶解度增進劑。

在另一個方面，本發明係提供一種具有改良穩定性的水性靜脈內灌注溶液，其包含：

(a) 作為活性成分之萊弗希門丹或其醫藥上可接受的鹽類，該溶液的 pH 值低於 5，較佳為約 4.5 或更低，最佳為約 3 至約 4.2 之間；以及選擇性地

(b) 一種溶解度增進劑。

在另外一方面，本發明係提供一種靜脈內灌注濃縮液，特別是在使用之前必須以水性媒液稀釋，其包含：

(a) 作為活性成分之萊弗希門丹或其醫藥上可接受的鹽類；

(b) 包含乙醇的有機溶劑；

(c) 一穩定性增進量之一種醫藥上可接受的有機酸，其具有由 2 至 4 範圍間的 pK_a 值；以及選擇性地

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

穩定態的萊弗希門丹用於治療鬱血性心臟衰竭之較佳高峰血漿含量係為約 1 至約 300 毫微克／毫升間，較佳為約 10 至約 150 毫微克／毫升間，且特別是約 20 至約 60 毫微克／毫升間的範圍。萊弗希門丹可由靜脈內施用，其係以約 0.005 至 100 微克／公斤／分鐘、典型為 0.01 至 10 微克／公斤／分鐘、更典型為約 0.02 至 1 微克／公斤／分鐘間的範圍內之灌注速率進行。在以連續灌注治療心臟衰竭上，適合的速率為 0.05 至 0.4 微克／公斤／分鐘之萊弗希門丹。

萊弗希門丹的鹽可由已知方法來製備。醫藥上可接受的鹽類係有效作為活性藥物，但是較佳的鹽類為具有鹼金屬或鹼土金屬的鹽類。

組成物的 pH 值之控制對於保持活性成分的所需穩定性上是很重要的。因此，可使用以有效維持組成物的 pH 值於所欲範圍內的量之合適醫藥上可接受的酸性化合物或緩衝系統。較佳的酸性化合物包括醫藥上可接受之具有由約 2 至約 4 範圍的 pK_a 值的有機酸，這類酸包括 2-羥基烷羧酸(2-hydroxy alkanoic acids)，例如檸檬酸、乳酸、酒石酸或蘋果酸。若使用醫藥上可接受的緩衝系統時，其係選自有效維持 pH 低於 5、較佳為 4.5 或更低、最佳為約 3 至 4.2 範圍內之緩衝液群中，這些緩衝液為此技術中習知者。最佳的緩衝液可選自檸檬酸鹽、乙酸鹽、磷酸鹽及乳酸鹽緩衝液，緩衝系統的製備為熟習此技術者所熟知。一般而言，酸性化合物或緩衝液係以調整 pH 值至所欲範圍的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明()

必須量使用，但是，所使用的量必須為醫藥上可接受者。

本發明的組成物也包含一種溶解度增進劑。“溶解度增進劑”一詞在此係代表能夠增加可於一水溶液中維持溶解態的萊弗希門丹之量的物質，包括防止萊弗希門丹結晶化或結晶生成。合適的溶解度增進劑包括共溶劑例如乙醇或丙二醇，介面活性劑及聚合物質例如聚山梨酸酯、聚烷撐甘醇〔例如聚乙二醇〕、poloxamers 或聚乙烷基吡咯烷酮，以及油性脂肪酸及其等單-或雙甘油基酯，例如亞麻油酸或單月桂酸甘油酯。一般而言，溶解度增進劑之量係為基於組成物重量之約 0.001 至 80%、較佳為 0.005 至 10%、最佳為 0.01 至 5% 的範圍內。用於靜脈內施用，其中可接受的佐劑之選擇有限，聚乙烷基吡咯烷酮或乙醇或其等混合物係為較佳的溶解度增進劑，而聚乙烷基吡咯烷酮係為最佳者。合適的聚乙烷基吡咯烷酮係為那些具有低於 40,000、更合適低於 50,000 且特別是約 2,500 之平均分子量者。這類聚乙烷基吡咯烷酮係例示於 Kollidon PF12〔登記的商標名〕。

將了解的是一般使用於此技術領域中的多種添加劑例如防腐劑也可加入於本發明的組成物中。

在另外一方面，本發明係提供一種水性靜脈內溶液，其包含萊弗希門丹或其鹽作為活性成分，該溶液的 pH 值係低於 5、較佳為約 4.5 或更低、且最佳為約 3 至約 4.2 間。可以例如注射或灌注溶液形式存在之本發明的靜脈內水溶液在一段延長時間的儲存狀況下係為化學及物理上

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明 ()

99.9%的範圍內。典型地，溶劑重量之至少約50%係為乙醇，更適合的是，該溶劑係主要由乙醇所組成，其中溶劑重量之至少90%、較佳至少95%、更佳至少99%係為乙醇，最佳地，該溶劑係僅由乙醇所組成、較佳由脫水的乙醇所組成。

該醫藥上可接受的有機酸之量較佳係基於濃縮溶液的重量之由0.005至2%、較佳0.01至1%的範圍內。該醫藥上可接受的有機酸係較佳為2-羥基烷羧酸，這類酸包括檸檬酸、乳酸、酒石酸及蘋果酸，最佳者為檸檬酸。

萊弗希門丹包含於本發明的濃縮溶液中的量通常為治療上有效之量，該量可在例如約0.1至10毫克/毫升、較佳為約0.5至8毫克/毫升、最佳為約1至5毫克/毫升的範圍內變化。

本發明的濃縮溶液也可包含一種溶解度增進劑，以增加可於水溶液中維持一溶解態之萊弗希門丹的量，包括防止萊弗希門丹結晶化或結晶生成。溶解度增進劑在本發明濃縮溶液中的量一般係為基於組成物重量之約0.01至5%的範圍內。溶解度增進劑可選自如上所述者，最佳的溶解度增進劑係為聚乙烷基吡咯烷酮。聚乙烷基吡咯烷酮的較佳量一般係為基於濃縮組成物重量之約0.5至2%的範圍內。

一種用於靜脈灌注之特別較佳的濃縮組成物係包含：

(a) 以0.01至1.0重量%的量存在之萊弗希門

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明 ()

實施例 3 · 用於灌注的水溶液，pH 3.9

(a)萊弗希門丹	0.025 毫克／毫升
(b)Kollidon PF12	0.10 毫克／毫升
(c)檸檬酸	0.02 毫克／毫升
(d)乙醇	7.85 毫克／毫升
(e)氯化鈉	9.0 毫克／毫升
(f)水	加 1 毫升

藉由將實施例 1 的灌注濃縮溶液以等張（0.9%）的氯化鈉溶液稀釋而得到上述的水性灌注溶液，以使得到的水溶液含有 0.025 毫克／毫升的萊弗希門丹。經稀釋的溶液係清澈且不具沉澱物。

萊弗希門丹於實施例 2 的水溶液中經過 24 小時的儲存（於室溫下）及經過一個月儲存（於 2 至 8℃）後的化學穩定性被研究。結果係示於表 3 中。“OR-1420”係代表(E)-2-氰基-2-[[4-(1,4,5,6-四氫-4-甲基-6-氧基-3-嗒咩基)亞肼基]乙醯胺。

表 3 · 萊弗希門丹於實施例 2 的水溶液中經過 24 小時的儲存（於室溫 25℃）及經過一個月儲存（於 2 至 8℃）後的化學穩定性。

	0 小時	24 小時	1 個月
分解產物 OR-1420	<	<	0.1%
分解產物 OR-1746	0.1%	0.1%	<
未知的分解產物	<	<	<
pH	3.9	nd	3.9

< = 在定量限度 0.1% 下

nd = 未測定到

95年10月31日

修正
補充

四、中文發明摘要（發明之名稱：

萊弗希門丹之醫藥溶液

本發明係有關用於醫藥用途，特別是靜脈內施用，之萊弗希門丹(levosimendan)溶液。本發明的溶液具有增進的穩定性且其等特別有效作為灌注或注射溶液或灌注濃縮液。萊弗希門丹係有效用於治療充血性心臟衰竭。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

訂

線

英文發明摘要（發明之名稱：

PHARMACEUTICAL SOLUTIONS OF LEVOSIMENDAN

The invention relates to levosimendan solutions for pharmaceutical use, and particularly for intravenous administration. The solutions of the invention have enhanced stability and they are particularly useful as infusion or injection solutions or infusion concentrates. Levosimendan is useful in the treatment of congestive heart failure.

六、申請專利範圍

1.一種具有改良穩定性之萊弗希門丹(levosimendan)或其鹽類的醫藥水溶液，其包含作為活性成分的萊弗希門丹或其鹽類，該溶液的 pH 值係低於 5，以及一種溶解度增進劑。

2.如申請專利範圍第 1 項之溶液，其中該溶液之 pH 值為約 4.5 或更低。

3.如申請專利範圍第 1 項之溶液，其中該溶液的 pH 值係在由約 3 至約 4.2 的範圍內。

4.如申請專利範圍第 1 項之溶液，其係水性靜脈內灌注溶液。

5.如申請專利範圍第 4 項之溶液，其中該溶液的 pH 值係在由約 3 至約 4.2 的範圍內。

6.如申請專利範圍第 4 或 5 項之溶液，其中該溶解度增進劑係為聚乙烯基吡咯烷酮或乙醇。

7.一種靜脈內灌注之醫藥濃縮液，其包含
(a)作為活性成分之萊弗希門丹或其醫藥上可接受的鹽類；

(b)包含乙醇的醫藥上可接受之有機溶劑；

(c)一穩定性增進量之一種醫藥上可接受的有機酸，該有機酸具有由 2 至 4 範圍間的 pKa 值；以及選擇性地

(d)一種水溶解度增進劑。

8.如申請專利範圍第 7 項之濃縮液，其中該溶劑的量係為基於濃縮液重量之 90 至 99.9%。

9.如申請專利範圍第 8 項之濃縮液，其中該溶劑的量