

申請日期	88. 4. 9
案 號	88105661
類 別	A61k 3/50. 9/52. 9/52

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書 I224507		
一、發明 名稱	中 文	萊弗希門丹之控制釋放口服組成物
	英 文	CONTROLLED RELEASE PERORAL COMPOSITIONS OF LEVOSIMENDAN
二、發明人 創作	姓 名	(1)梅莉特 哈如拉 (2)伊卡 拉梅 (3)賽拉 安提拉 (4)拉絲 勒特農
	國 籍	芬 蘭
	住、居所	(1)芬蘭 FIN-00340 赫爾辛基,勒提沙倫路 6B 號 (2)芬蘭 FIN-02200 艾斯普,奧利安路 1 號 c/o,奧利安伊提馬公司 (3)芬蘭 FIN-00320 赫爾辛基,考布倫路 31A13 號 (4)芬蘭 FIN-02180 艾斯普,西利馬奇路 20H24 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 1998.04.23 案號 FI 980901, ☐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

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

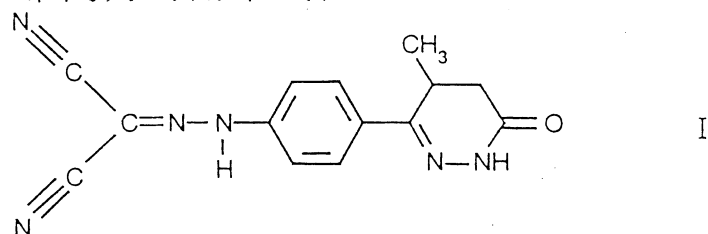
五、發明說明 (|)

技術領域

本發明係有關可於減低的不良作用發生率之下以控制方式釋放萊弗希門丹之口服醫藥組成物。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 565546 B1 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的用途載於 WO 93/21921 之中。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。

經口施用萊弗希門丹經證明係困難者，特別是當其目的係要在長時間達到治療效用之時。首先，萊弗希門丹在

五、發明說明 (>)

人體內的消逝半生期係短者，約為一小時。所以，必須在一天內頻繁地給用傳統立即釋放型萊弗希門丹口服調配物。第二，萊弗希門丹在胃腸道的吸收係快速者。所以，使用立即釋放型口服調配物時，會快速且急驟地達到高峰血漿萊弗希門丹濃度，典型者係在一小時之內。高血漿萊弗希門丹濃度傾向於會增加心率，其為對心臟衰竭患者的不良作用。

長期作用型口服組成物可提供較傳統口服快速釋放性組成物更多的優點。彼等優點包括較小的血漿藥的濃度變異及其所致穩定的治療回應，減少的給藥頻率及副作用的減少。典型者，長期作用型組成物係經由將藥物，釋放控制劑和可能的賦形劑混合，及將混合物壓製成基質錠劑。

想要以傳統長期作用型製劑給用萊弗希門丹的嘗試都令人失望。在將萊弗希門丹以技藝中傳統使用以獲得長時期治療效用的長期作用型製劑中進行給藥時常會觀察到不良作用例如嚴重的頭痛和心悸。因此之故，對於新的經口給用萊弗希門丹之方法和組成物確有其需要，特別是對於可提供長時期的萊弗希門丹治療效用且可避免掉與傳統長期作用型萊弗希門丹製劑相關聯的缺點之方法和組成物更有其需要。

發明概述

萊弗希門丹業經發現易於在下胃腸道，特別是在大腸內，被腸細菌所代謝。彼等代謝途徑於最終會導致一種活

五、發明說明 (7)

性首通代謝物，(R)-N-[4-(1,4,5,6-四氫-4-甲基-6-氧基-3-嗒咭基)苯基]乙醯胺(II) ((R)-N-[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)phenyl]acetamide (II))，其消逝半生期實質地長於萊弗希門丹所具者。該活性代謝物的蓄積經發現為與長期作用型萊弗希門丹製劑相關聯的諸不良作用之肇因。該活性代謝物及其形成途徑之發現促成如今可以設計出控制釋放型製劑其顯示出減低的不良作用發生率且其非常適合於用來治療心臟衰竭患者。

綜上所述，本發明的目的為提出口服組成物，特別是提供長時期治療效用的組成物，其可穩定地釋放出萊弗希門丹，且，較佳者，在其到達胃腸道的下端部份，特別是大腸，之前即實質完全地釋出，使得該活性代謝物的形成保持在低水平。由是，該活性代謝物在患者血漿內的濃度會保持在充分低水平使得由該活性代謝物的蓄積所引起的不良效應可避開同時可獲得長時期的治療效用。

圖式之簡單說明

圖 1 顯示出經由液體層析術－級聯質譜測定法所測定出的得自志願者之活性代謝物(II)校準樣品。

圖 2 顯示出經由液體層析術－級聯質譜測定法所測定出的得自志願者之活性代謝物(II)投藥後 (post-dose) 血漿樣品。

圖 3 顯示出實施例 1 的調配物 1 在磷酸鹽緩衝液 pH 5.8 中的活體外 (in vitro) 溶解曲線。

五、發明說明（4）

圖 4 顯示出實施例 1 的調配物 2 在磷酸鹽緩衝液 pH 5.8 中的活體外溶解曲線。

圖 5 顯示出實施例 1 的調配物 3 在磷酸鹽緩衝液 pH 5.8 中的活體外溶解曲線。

圖 6 顯示出實施例 3 的參考調配物在磷酸鹽緩衝液 pH 5.8 中的活體外溶解曲線。

詳細說明

本發明提出比傳統立即釋放型和長期作用型製劑都較改良之萊弗希門丹口服輸送系統。該等優點包括：

- 較低的尖峰血漿水平因而可減低萊弗希門丹不良作用例如增加的心率之發生率，
- 減少給藥頻率；及
- 減少活性代謝物(II)的蓄積其意謂著較低的藥物耐受率，亦即較少的由該活性代謝物所引起之不良作用，例如嚴重的頭痛與心悸。

代謝物(II)的血漿水平與不良作用例如嚴重頭痛，增加的心率和心悸，非常有相互關聯性。於心臟衰竭患者的最適萊弗希門丹治療中，代謝物(II)的穩態血漿水平必須低於 20 毫微克／毫升，較佳者低於 10 毫微克／毫升。

該等優點係根據本發明以包括下列成分的控制釋放組成物所提供的：a)一治療有效量的萊弗希門丹與 b)一藥物釋放控制性成分以提供在患者體內長時期的萊弗希門丹釋放及使代謝物(II)的穩態血漿水平低於 20 毫微克／毫升，

五、發明說明（ 5 ）

較佳者低於 10 毫微克／毫升。

“長時期”一詞意指在給藥後超出至少一小時，較佳者至少兩小時。上文所定義的代謝物(II)穩態血漿水平指的是在多患者之間的平均值。

較佳者該藥物釋放控制性成分係經設計成可使萊弗希門丹在組成物到達大腸之前即實質完全地釋放出來。

“藥物釋放控制性成分”一詞概括地係有關諸不同的技術其可用以根據本發明來控制和延長萊弗希門丹的釋放。彼等技術包括基質調配物（例如基質錠，粒劑或丸劑）或塗覆調配物（如塗覆錠劑，粒劑或丸劑，或微膠囊劑）。藥物釋放控制性成分例如塗覆材料和基質材料，及製備基質型與塗覆型調配物所用方法皆為技藝中所熟知者。材料與用量的選擇係決定於所欲釋放樣式且對於諳於此技者係例常性作業。適合用來獲得本發明釋放樣式的任何釋放控制性材料，例如基質材料或塗覆材料，或彼等的組合皆可用為藥物釋放控制性成分。可用於本發明中的典型釋放控制性成分包括，但不限於，親水性凝膠形成性聚合物例如羥丙基甲基纖維素，羥丙基纖維素，羧甲基纖維素，海藻酸或彼等的混合物。

根據本發明也可以使用經設計成在上胃腸道，如，胃，內具有延長滯留時間之調配物。此舉可以減低在大腸內的萊弗希門丹代謝與隨後的活性代謝物(II)形成之危險率。彼等組成物，例如漂浮或浮動型調配物，具有可將藥物的總釋放時間設計成實質較長之優點，係因為其在該組成物

五、發明說明 (6)

到達胃腸道的較低部份之前需要經過實質較長的時間之故。在胃中具有延長滯留時間之組成物載於例如美國專利第 4,126,672 號，美國專利第 4,814,178 號，美國專利第 4,777,033 號，美國專利第 5,232,704 號和歐洲專利第 539059 號之中。

依此，可得到低於 20 毫微克／毫升，較佳者低於 10 毫微克／毫升的穩態代謝物(II)血漿水平之任何控制／延長釋放型萊弗希門丹組成物都可以根據本發明來使用。

代謝物(II)的穩態血漿水平可以針對任何組成物予以測量其中係將萊弗希門丹組成物給志願者一天服用一次或數次達數天之久，直到已達到穩態 (II) 水平為止。然後可以根據實施例 2 中詳細說明的程序測量活性代謝物(II)的血漿水平。

本發明的一部份為供經口給用的萊弗希門丹控制釋放型組成物，其特徵在於其所具活體外溶解樣式。

特別者，本發明係有關一種供口服給藥之控制釋放型組成物其包括(a)一治療有效量的萊弗希門丹和 b)一藥物釋放控制性成分以提供長時期的萊弗希門丹釋放，該組成物能夠顯示出根據 USP XXII 籃組法 (basket assembly method) 在磷酸鹽緩衝液 pH 5.8 內於 50 ppm 下測定出對於至少 90% 萊弗希門丹含量為實質地合於 1 與 4 小時之間的總活體外溶解時間。

該藥物釋放控制性成分或諸成分可依上文所述者予以選擇。再度地，典型的釋放控制性成分包括，但不限於，

五、發明說明 (9)

親水性凝膠形成性聚合物例如羥丙基甲基纖維素，羥丙基纖維素，羧甲基纖維素，海藻酸或彼等的混合物。

本發明組成物的活體外溶解型態之測定方法載於實施例 3 之中。

本發明組成物可呈例如錠劑，膠囊劑，粒劑或散劑之形式。

本發明一較佳實施例係經由將包括萊弗希門丹與視情況在一起的賦形劑之快速釋放性部份及包括萊弗希門丹與藥物釋放控制性成分之控制釋放性部份予以組合而製得。該藥物釋放控制性成分較佳者為親水性凝膠形成性聚合物。特別較佳者為包括下列成分的組成物：(a)一快速釋放性部份其係呈包括萊弗希門丹與至少一種賦形劑之粉末形式，及(b)一控制釋放性部份其係呈包括萊弗希門丹與一釋放控制性親水性凝膠形成性聚合物之顆粒形式。該呈粉末形式的快速釋放性部份與呈顆粒形式的控制釋放性部份較佳者係在一自由流動型混合物內，其可經填充到一膠囊，例如明膠膠囊之內。

本發明較佳組成物包括組成物重量計為 0.05－20%，較佳者 0.1－10%，更佳者 0.2－3%的萊弗希門丹。藥物劑量係分配在該快速釋放性部份與該控制釋放性部份之間。一般而言，有約 25－75 重量%，較佳者約 30－70 重量%，更佳者約 40－60 重量%的藥物係在控制釋放部份內。

通常，經口給人類服用的萊弗希門丹每日劑量為約 0.1 至 20 毫克，典型者約 0.5 至 10 毫克，每日一劑或每日分

五、發明說明（8）

數劑。該劑量決定於例如患者的年齡，體重和狀況。較佳實施例的組成物包括約 0.1 至 5 毫克，典型者 0.2 至 2 毫克的萊弗希門丹，分在快速釋放性部份與控制釋放性部份之間。用於治療充血性心臟衰竭時較佳的穩壓中尖峰血漿萊弗希門丹水平係在約 1 至 100 毫微克／毫升，更佳者約 5 至約 60 毫微克／毫升，且最佳者約 10 至約 50 毫微克／毫升的範圍內。

在快速釋放性部份中的通常賦形劑為填充料例如微晶纖維素或乳糖。微晶纖維素為較佳的賦形劑。在快速釋放性部份內的賦形劑含量為組成物重量的約 20—70%，較佳者約 30—60%。於快速釋放性部份中可以加入適當的潤滑劑例如硬脂酸或硬脂酸鎂。硬脂酸為較佳的潤滑劑。

釋放控制性親水性凝膠形成性聚合物包括羥丙基甲基纖維素，羥丙基纖維素，羧甲基纖維素，海藻酸或其混合物。較佳者為海藻酸與另一種親水性凝膠形成性聚合物之混合物，特別者為海藻酸與羥丙基甲基纖維素之混合物。羥丙基甲基纖維素在市面上可有各種類型，例如 Methocel K100（分子量 26,000／莫耳），Methocel K4M（分子量 86,000 克／莫耳），Methocel K15M（分子量 120,000 克／莫耳）和 Methocel K100M。彼等品級於 2% 水溶液（20℃）中的黏度分別為 100 cp, 4000 cp, 15000 cp 和 100000 cp。Methocel K100 為較佳品級的羥丙基甲基纖維素。

於控制釋放性部份中可以加入適當的潤滑劑例如硬脂酸或硬脂酸鎂。硬脂酸為較佳的潤滑劑。

五、發明說明 (9)

親水性凝膠形成性聚合物的用量為組成物重量的約 20—80%，較佳者 30—70%。較佳者該親水性凝膠形成性聚合物為海藻酸與羥丙基甲基纖維素之混合物。適當者該海藻酸的含量為總親水性凝膠形成性聚合物重量之約 10 至 50%，較佳者約 20 至 40%。

該快速釋放性部份的量為組成物重量的約 20 至 80%，較佳者約 30 至 70%，更佳者約 40 至 60%。該潤滑劑若含有時，其量為組成物重量的約 0.3 至 10%，更佳者約 0.5 至 5%。

本發明另一較佳實施例係經由將全部皆呈粉末形式的藥物釋放控制性成分，萊弗希門丹和賦形劑混合後，將該混合物填充到膠囊，例如明膠膠囊或 HPMC 膠囊內而製得。較佳者該藥物釋放控制性成分為親水性凝膠形成性聚合物，其於此實施例中的用量為組成物重量的約 10 至 70%，較佳者 20 至 60%。賦形劑（如微晶纖維素）在此實施例中的適當用量為組成物重量的約 30 至 80%，較佳者 40 至 70%。而萊弗希門丹的用量為對前面較佳實施例所述者。

本發明又另一較佳實施例係呈基質錠劑形式其係經由將全部皆呈粉末形式的藥物釋放控制性成分，萊弗希門丹和賦形劑例如微晶纖維素和硬脂酸混合後，用適當的製錠機將該混合物壓製成基質錠而製得者。較佳者該藥物釋放控制性成分為一種親水性凝膠形成性聚合物，其在此實施例中的用量為組成物重量的約 10 至 70%，較佳者 20 至 60

五、發明說明 (〇)

%。賦形劑（如微晶纖維素）在此實施例中的適當用量為組成物重量的約 30 至 90%，較佳者 40 至 80%。萊弗希門丹的用量為前面較佳實施例說明過者。

下面的實施例意欲用來進一步闡明本發明而不是給予限制者。

實施例 1 調配物實施例

調配物 1

顆粒部份：	萊弗希門丹	1.0 毫克
	海藻酸	18.0 毫克
	Methocel K100LV	37.0 毫克
	硬脂酸	0.6 毫克
粉末部份：	萊弗希門丹	1.0 毫克
	Avicel PH 101	84.0 毫克
	硬脂酸	1.5 毫克

調配物 2

顆粒部份：	萊弗希門丹	1.0 毫克
	海藻酸	23.0 毫克
	Methocel K100LV	46.0 毫克
	硬脂酸	—
粉末部份：	萊弗希門丹	1.0 毫克
	Avicel PH 101	69.5 毫克
	硬脂酸	1.5 毫克

調配物 3

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (11)

顆粒部份：	萊弗希門丹	1.0 毫克
	海藻酸	28.0 毫克
	Methocel K100LV	56.0 毫克
	硬脂酸	0.9 毫克
粉末部份：	萊弗希門丹	1.0 毫克
	Avicel PH 101	56.0 毫克
	硬脂酸	1.5 毫克
調配物 4：		
顆粒部份：	萊弗希門丹	1.0 毫克
	海藻酸	33.0 毫克
	Methocel K100LV	66.0 毫克
	硬脂酸	0.6 毫克
粉末部份：	萊弗希門丹	1.0 毫克
	Avicel PH 101	43.0 毫克
	硬脂酸	1.5 毫克

於上述諸實施例中係將顆粒部份所含諸物質篩析過並在適當混合器例如 Turbula 混合器或 Zanchetta 容器混合器內混合到均勻為止。將粉末摻合物通過 0.6 毫米篩子予以篩析。將該物團以擊塊法 (slugging) 進行乾式製粒 (用製錠機壓榨)。於此程序中係使用 Bepex Pharmapactor L200/50P 以約 45kN 的壓縮力予以壓製。將壓後的物團篩析並收集 0.7—1.7 毫米的顆粒。

將粉末部份所含物質中除了硬脂酸以外者皆予以篩析並在適當混合器例如 Turbula 混合器 Zanchetta 容器混合器

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (12)

內混合到均勻為止。將顆粒部份與粉末部份和硬脂酸置於適當的混合器例如 Turbula 混合器或 Zanchetta 容器混合器內混合到均勻為止。將該物團填充到 3 號硬質明膠膠囊內。

實施例 2 以液體層析術—級聯質譜測定法測定人體血漿內的活性代謝物(II)

校準樣品之製備

將活性代謝物(II)/20 微升磷酸鹽緩衝液，pH 7.2 加到 0.5 毫升無分析物的血漿內。分析物的添加量為 0.100，0.250，0.500，1.00，2.50，3.75，5.00，7.50 和 12.5 毫微克。於迴轉 20 秒並靜置 10 分鐘之後，加入 2500 微微克 (pg) 內標準(R)-N-[4-(1,4,5,6,-四氫-4-乙基-6-氧基-3-嗒咩基)苯基]乙醯胺/20 微升磷酸鹽緩衝液，pH 7.2。將混合物迴轉 1 分鐘後靜置 15 分鐘。用 50 微升 0.1M 氫氧化鈉將校準樣品鹼化並迴轉 20 秒。用 5 毫升乙酸乙酯：己烷 (8:2) 經由迴轉 3 分鐘以萃取該等校準樣品。離心 7 分鐘之後分出有機層並用 Turbo Vap 蒸發器在 40°C 下予以濃縮。在校準樣品乾燥後，加入 200 微升乙酸乙酯：己烷 (8:2)，迴轉 1 分鐘並用 Turbo Vap 蒸發器在 40°C 下濃縮。其後加入 200 微升甲醇-2mM 乙酸銨 (1:1)，將校準樣品迴轉 1 分鐘並靜置 5 分鐘。於離心 7 分鐘後，將上澄液轉移到未使用過的圓錐形自動取樣器管瓶內供液體層析術—級聯質譜測定分析所用。

五、發明說明 (13)

樣品製備

將樣品依上文所述處理但第一次的緩衝液添加係無分析物者。

液體層析術－級聯質譜測定法

使用 PE Sciex API 300 級聯四極質譜儀加裝經加熱的噴霧器介面進行分析。使用 Hewlett-Packard HP 1090 L 系統進行 HPLC 分析。其所用管柱為 LiChrosorb RP-18 逆相管柱 (250 × 4 mm ID, 10 μ m 粒子, E. Merck)。其移動相包括甲醇-2 mM 乙酸銨 pH 5, (60:40 v/v)。其流速為 1 毫升/分。取 100 微升萃取液之液分注射到液體層析儀管柱內。

管柱洗提液係於無分流之下流到質譜儀內。放電針頭電流係經設定在 4 仟伏 (KV)。使用 5 巴的噴霧器氣體壓力 (氮氣)。介面加熱器係經調定在 500°C。銳孔板電壓為 25 伏。正離子皆經採樣到四極質譜儀器。

使用選擇反應監測技術進行測定。質譜儀的第一四極濾器, Q1, 係經設定成使活性代謝物(II)於 m/z 246 的質子化分子及使 m/z 260 的內標準通過以在 Q2 中進行碰撞誘發片段化反應 (fragmentation)。然後使個別產物離子, 於 m/z 204 和 m/z 218 者, 通過 Q3 以進行監測。使用 200 毫秒的駐留時間及 100 毫秒的暫停時間, 使用 PE Sciex API 300 Data System 記錄該選擇反應監測層析譜。

定量分析與計算

將分析物及其內標準的譜峰面積比相對於濃度進行標

五、發明說明 (14)

繪。校準曲線方程式的決定及未知樣品所含濃度測定係用 PE Sciex API 300 Data System 和 PE Sciex MacQuan 1.4 程式進行的。該定量分析的限值為 0.200 毫微克／毫升。製備出活性代謝物(II)的校準曲線。

特定性

活性代謝物(II)及其內標準的產物離子係用選擇反應監測技術予以監測。該方法對於來自血漿的背景具特定性。於空白血漿萃取液中沒有觀察到干擾性譜峰。圖 1 和 2 顯示出校準血漿樣品與取自志願者的投藥後血漿樣品所得結果。

實施例 3 本發明組成物的活體外和活體內 (in vivo) 實驗

對實施例 1 的調配物 1, 2 和 3 進行溶解試驗。以美國藥典 (U. S. Pharmacopoeia) XXII 的方法 (籃組法) 在磷酸鹽緩衝液 pH 5.8 內以 50 rpm 檢驗諸調配物的溶解速率。調配物 1, 2 和 3 所得結果分別示於圖 3, 4 和 5 之中。

然後將實施例 1 的調配物 1, 2 和 3 以 2 毫克萊弗希門丹的單一口服劑量給健康志願者服用。每一組包括 9 個人。給用 12 小時後測定代謝物(II)的血漿水平。其結果列於表 1 之中。

表 1 在給用單一口服萊弗希門丹劑量 12 小時後於健康志願者體內的代謝物(II)血漿濃度 (微微克／毫升) (n=9)。臨床研究 3001047。

五、發明說明 (5)

對 象	調配物 1	調配物 2	調配物 3
1	<	<	<
2	<	205	<
3	298	295	347
4	214	240	262
5	<	<	<
6	249	572	1300
7	<	<	<
8	<	<	<
9	<	392	<
平均	85	189	212
SD	129	208	429

SD = 標準偏差
< = 低於測定限值 (200 微微克 / 毫升)

實施例 4 參考組成物之活體外與活體內實驗

對包括下列成分的參考調配物進行溶解試驗：

- 萊弗希門丹 2.0 毫克
- Methovel K4M 35.0 毫克
- Avicel PH 101 101.6 毫克
- 硬脂酸 1.4 毫克

該調配物係經由將粉末物質篩機與混合到均勻後將物團填充到 3 號硬質明膠膠囊內而製備成。

依美國藥典 XXII 的方法 (籃組法) 在磷酸鹽緩衝液

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (16)

pH 5.8 內以 100 rpm 檢驗諸調配物的溶解速率。其結果示於圖 6 之中。

然後將該參考調配物以 2 毫克萊弗希門丹的單一口服劑量給 8 個志願者給用。給用 12 小時後測定代謝物(II)血漿水平。其結果列於表 2 之中。

表 2 在給用單一口服萊弗希門丹劑 12 小時後健康志願者體內的代謝物(II)血漿濃度 (微微克／毫升) (n=8)

。臨床研究 3001047

對 象	參考調配物
1	<
2	283
3	1330
4	1260
5	253
6	268
7	492
8	833
平均值	590
SD	496

SD = 標準偏差

< = 低於測定限值 (200 微微克毫升)

依此，具有根據 USP XXII 籃組法在磷酸緩衝液 pH 5.8 內測定所得對於至少 90% 萊弗希門丹含量實質地介於 1 與 4 小時之間的總活體外溶解時間之本發明調配物產生比具

五、發明說明 (1)

有較慢溶解速率的參考調配物明顯較低的代謝物(II)血漿水平。

實施例 5 給用萊弗希門丹 7 天後的萊弗希門丹與活性代謝物(II)之血漿水平

於一穩態臨床研究中，給健康志願者每天口服 1 毫克的萊弗希門丹三次共 7 天之久。於處理過程中都追蹤萊弗希門丹和代謝物(II)的血漿水平。所用的調配物為實施例 1 的調配物 3，不同處在於萊弗希門丹總量為 1 毫克且微晶纖維素 (Avicel PH-200) 總量為 51.0 毫克。在最後一次投藥 (第 7 天) 的 1 和 4 小時之平均萊弗希門丹血漿水平及最後一次投藥 (第 7 天) 8 小時後的代謝物(II)平均血漿水平皆列於表 3 之中。

表 3 給用萊弗希門丹 7 天後的萊弗希門丹和活性代謝物(II)之平均血漿水平

	萊弗希門丹(第 7 天)		代謝物(II)(第七天)
	1 小時	4 小時	8 小時
血漿水平(毫微克/毫升)	15.4	8.9	3.44
SD(毫微克/毫升)	8.9	4.9	1.84
N	14	14	13

SD = 標準偏差

N = 個體數目

諸結果顯示本發明調配物可在長時期內提供穩定且治療有效的萊弗希門丹血漿水平同時將穩態代謝物(II)血漿水

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (8)

平保持在可接受的水平。

實施例 6 其它調配物實施例

調配物 6 (膠囊劑)

萊弗希門丹	1.0 毫克
Methocel K100 LV	35.0 毫克
Avicel PH-200	80.5 毫克
硬脂酸	6.4 毫克

將萊弗希門丹，Methocel K 100 LV 和微晶纖維素 (Avicel) 篩析並於適當的混合器 (Turbula 或等效者) 內混合。然後將硬脂酸篩析並與該物團在適當混合器 (Turbula 或等效者) 內混合。之後用膠囊填充機 Harro Hofliger, MG2 或等效者將該物團填充到白色 3 號明膠膠囊殼內。

上面的調配物之溶解數據 (USP XXII, 100 rpm) 如下：

分	溶解率 %
5	12.1
15	43.7
30	65.0
45	77.4
60	88.3
120	95.7
180	97.4
240	97.8

五、發明說明 (19)

300	98.1
360	98.1

調配物 7 (基質錠劑)

萊弗希門丹	1.0 毫克
Methocel K 100 LV	30.0 毫克
Croscarmellose 鈉	0.27 毫克
Avicel PH-200	100.0 毫克
硬脂酸	4.0 毫克

將萊弗希門丹，Methocel K 100LV，Croscarmellose 鈉和微晶纖維素 (Avicel) 予以篩析並在適當混合器 (Turbula 或等效者) 之內混合。然後將上一步驟所得粉末摻合物篩析並在適當混合器 (Turbula 或等效者) 之內混合。接著將硬脂酸篩析及與該粉末摻合物在適當混合器 (Turbula 或等效者) 之內混合。其後將該物團用適當的製錠機壓製成錠劑 (穿孔直徑 7 毫米，凹面半徑 10.5 毫米，硬度 60N) 。

上述調配物的溶解數據 (100 rpm) 如下：

分	溶解率 %
10	33.7
20	47.8
30	60.9
40	72.6
50	78.5
60	82.5
90	88.5

五、發明說明 (2)

120	90.0
180	92.2
240	94.8
300	96.9

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

)

萊弗希門丹之控制釋放口服組成物

本發明係有關可於減低的不良作用發生率之下以控制方式釋放萊弗希門丹 (levosimendan) 之口服醫藥組成物。萊弗希門丹，或(-)-[[4-(1,4,5,6-四氫-4-甲基-6-氧基-3-嗒咩基)苯基]亞肼基]丙烷二腈，可用來治療充血性心臟衰竭。

英文發明摘要 (發明之名稱：CONTROLLED RELEASE PERORAL COMPOSITIONS)
OF LEVOSIMENDAN

The invention relates to peroral pharmaceutical compositions which release levosimendan in a controlled fashion with reduced occurrence of undesired effects. Levosimendan, or (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)phenyl]-hydrazono]propanedinitrile, is useful in the treatment of congestive heart failure.

六、申請專利範圍

賦形劑，及 b)一呈顆粒形式的控制釋放性部份其包括萊弗希門丹與一藥物釋放控制性親水性凝膠形成性聚合物。

6．如申請專利範圍第 1 或 5 項之組成物，其中該快速釋放性部份包括萊弗希門丹和微晶纖維素。

7．如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該釋放控制性親水性凝膠形成性聚合物為羥丙基甲基纖維素，海藻酸或彼等的混合物。

8．如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中有約 25—75 重量％的該藥物係在該控制釋放性部份之內。

9．如申請專利範圍第 8 項之組成物，其中有約 30—70 重量％的該藥物係在該控制釋放性部份之內。

10．如申請專利範圍第 9 項之組成物，其中有約 40—60 重量％的該藥物係在該控制釋放性部份之內。

11．如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該親水性凝膠形成性聚合物的量為該組成物重量的約 20—80％。

12．如申請專利範圍第 11 項之組成物，其中該親水性凝膠形成性聚合物的量為該組成物重量的約 30—70％。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

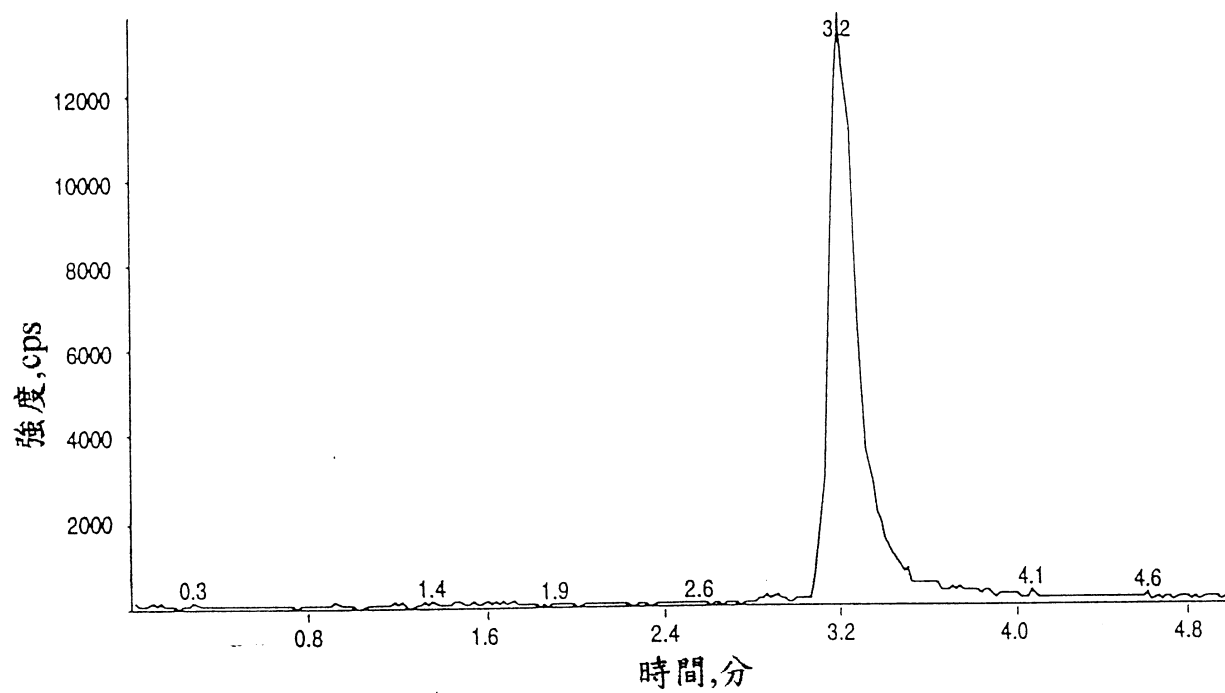


圖 1

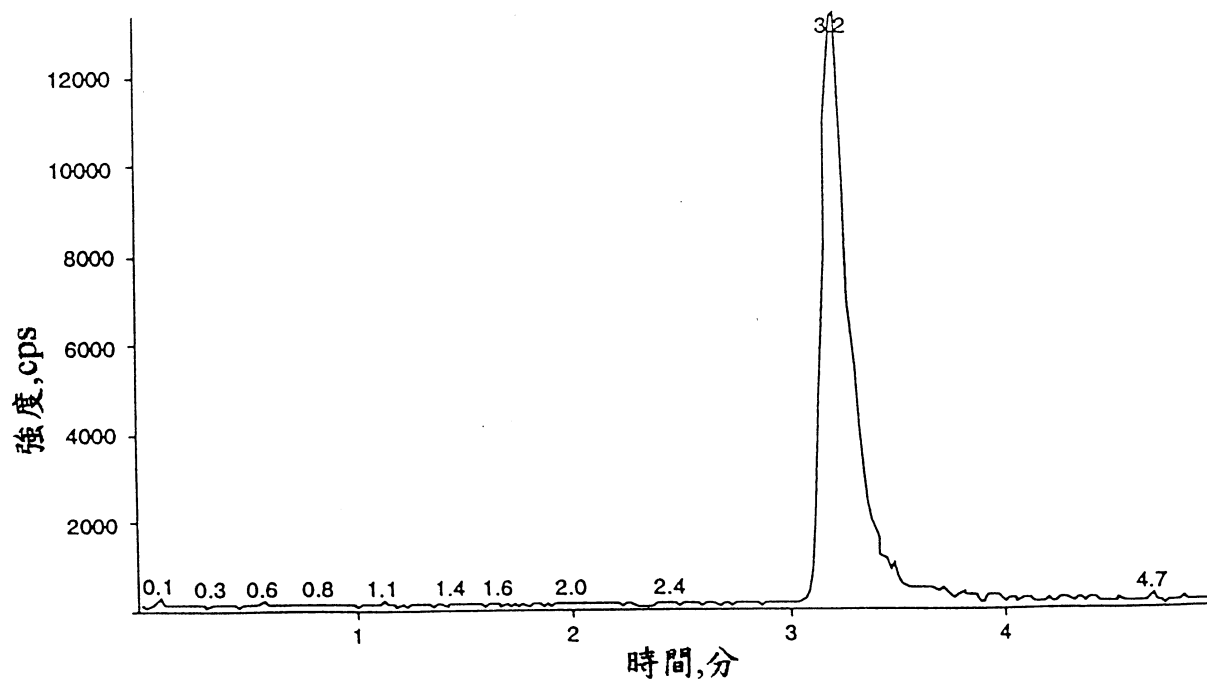


圖 2

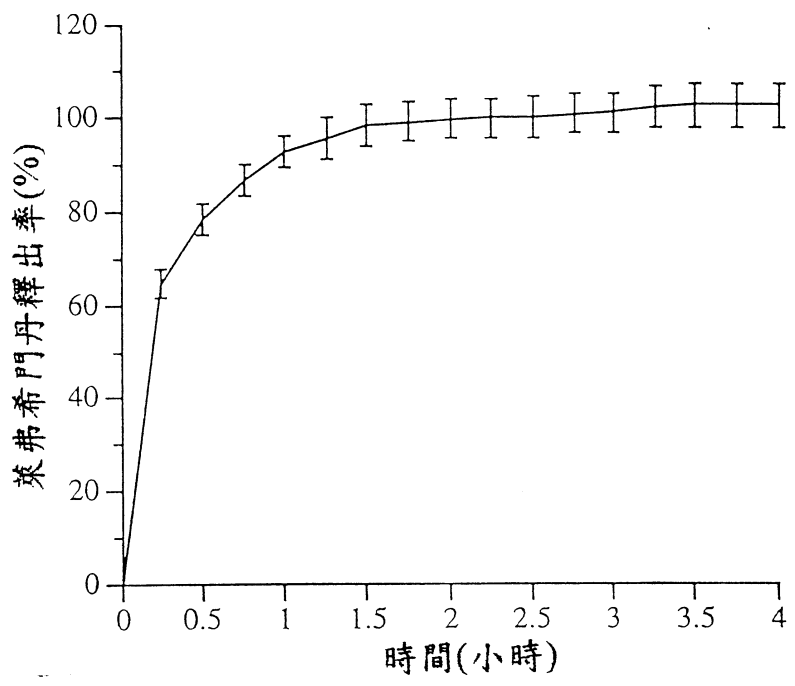


圖 3

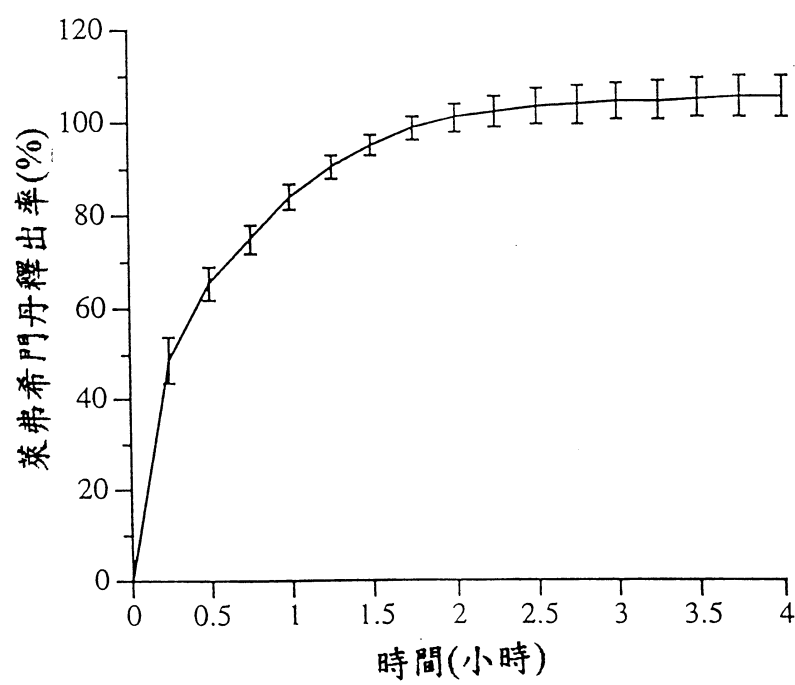


圖 4

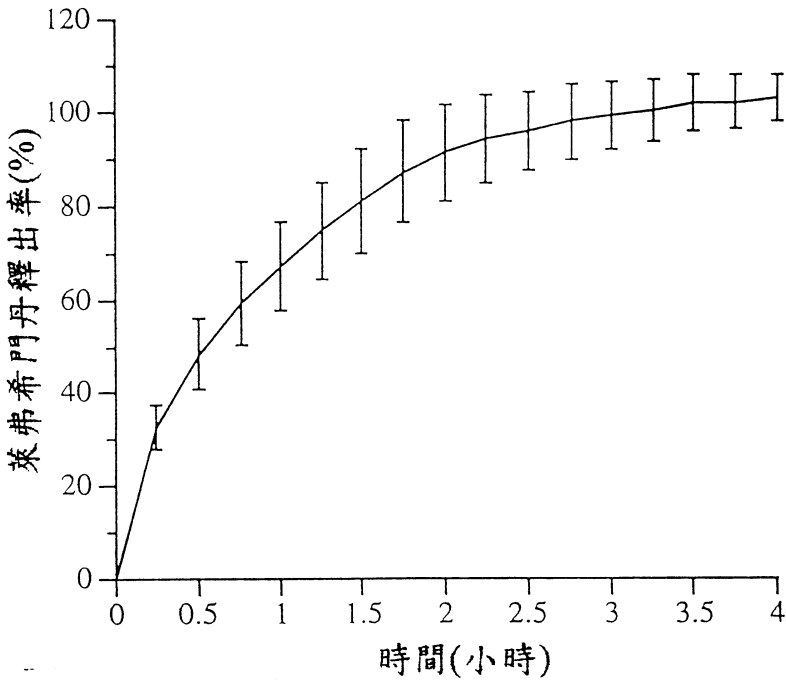


圖 5

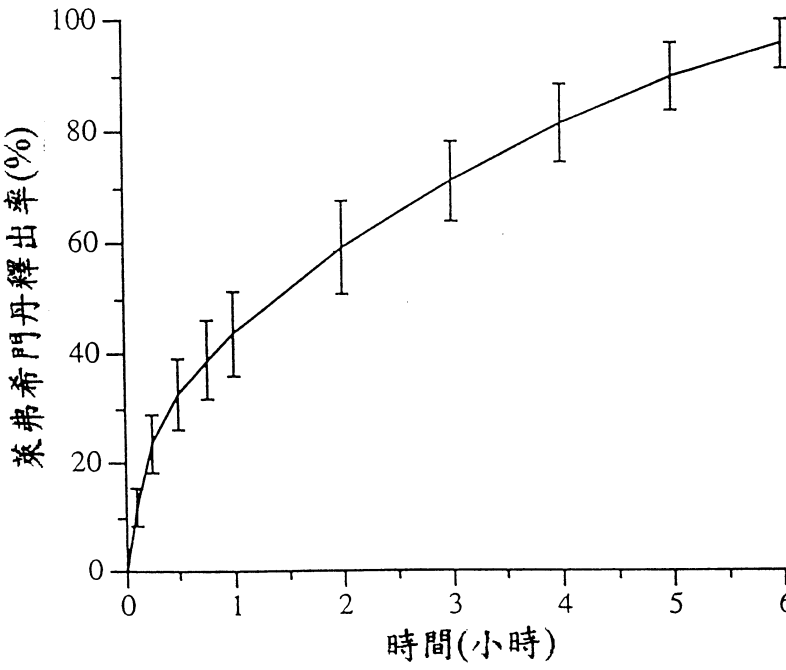


圖 6

六、申請專利範圍

1．一種口服控制釋放組成物，其包括 a)一治療有效量的組成物之 0.05-20 重量%的萊弗希門丹與 b)一組成物之 0.5-80 重量%的藥物釋放控制性成分以提供至少一小時的萊弗希門丹及低於 20 毫微克/毫升之穩態(R)-N-[4-(1,4,5,6-四氫-4-甲基-6-氧基-3-嗒吡基)苯基]乙醯胺血漿水平的釋放，其中該藥物釋放控制性成分包含親水性凝膠形成性聚合物、植物脂肪或油、脂肪酸酯或其混合物，其中該親水性凝膠形成性聚合物為羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羧甲基纖維素、海藻酸或其混合物。

2．如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該藥物釋放控制性成分可使萊弗希門丹在該組成物到達大腸之前即實質完全地釋出。

3．如申請專利範圍第 1 項之口服控制釋放組成物，其包括 a)一治療有效量的萊弗希門丹與 b)一藥物釋放控制性成分以提供於長時期之內的萊弗希門丹釋放，其在磷酸鹽緩衝液 pH 5.8 測定的總活體外溶解時間對於至少 90%的萊弗希門丹含量實質地係介於 1 與 4 小時之間，其中該藥物釋放控制性成分包含親水性凝膠形成性聚合物、植物脂肪或油、脂肪酸酯或其混合物。

4．如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該穩態(R)-N-[4-(1,4,5,6-四氫-4-甲基-6-氧基-3-嗒吡基)苯基]乙醯胺血漿水平係少於 10 毫微克/毫升。

5．如申請專利範圍第 1 項之組成物，其包括 a)一呈粉末形式的快速釋放性部份其包括萊弗希門丹與至少一種

訂

線