

(11) **EE 05375 B1**

(51) Int.Cl.
A61K 31/501 (2010.01)
A61K 9/08 (2010.01)

(12) **PATENDIKIRJELDUS**

<p>(21) Patenditaotluse number: P200200129</p> <p>(85) Rahvusvahelise patendi- taotluse siseriiklikku menetluse esitamise kuupäev: 08.03.2002</p> <p>(86) Rahvusvahelise patendi- taotluse number: PCT/FI00/00761</p> <p>(86) Rahvusvahelise patendi- taotluse esitamise kuupäev: 08.09.2000</p> <p>(30) Prioriteediandmed: 10.09.1999 FI 19991925</p> <p>(24) Patendi kehtivuse alguse kuupäev: 08.09.2000</p> <p>(43) Patenditaotluse avaldamise kuupäev: 15.04.2003</p> <p>(45) Patendikirjelduse avaldamise kuupäev: 15.02.2011</p>	<p>(73) Patendiomanik:</p> <p>Orion Corporation Orionintie 1, FIN-02200 Espoo, FI</p> <p>(72) Leiutise autorid:</p> <p>Reijo Bäckström Poutamäentie 14 F 68, FIN-00360 Helsinki, FI</p> <p>Päivi Granvik Kartanonkuja 6 H, FIN-02360 Espoo, FI</p> <p>Ritva Haikala Seilimäki 18 A 4, FIN-02180 Espoo, FI</p> <p>Sirpa Pelttari Kotitontuntie 6-8 A 17, FIN-02200 Espoo, FI</p> <p>Eva Saukko Apajakuja 2, FIN-02230 Espoo, FI</p> <p>Reija Yrjölä Fransilantie 4, FIN-36110 Ruutana, FI</p> <p>(74) Patendivolinik:</p> <p>Toom Pungas OÜ Synest pk 977, 13402 Tallinn, EE</p>
--	--

(54) **Levosimendani farmatseutiline lahus**

(57) Leiutis puudutab levosimendani lahuste farmatseutilist kasutamist, ja eriti veenisest manustamist. Leiutisele vastavad lahused on kõrge stabiilsusega ja eriti tõhusad infusiooni- või süstimislahustena või infusioonikonsentraatidena. Levosimendan on tõhus kongestivse südamerikke raviv.

(57) 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.

LEVOSIMENDANI FARMATSEUTILINE LAHUS

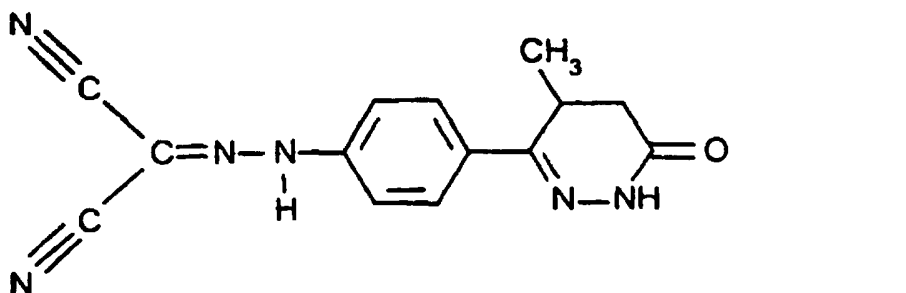
TEHNIKAVALDKOND

Käesolev leiutis puudutab levosimendani lahuste farmatseutilist kasutamist, ja eriti veeni manustamist. Leiutisele vastavad lahused on kõrgendatud stabiilsusega ja nad on eriti tõhusad infusioon- või süstimislahustena või infusioonikontsentraatidena. Levosimendani, ehk (-)-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metüül-6-okso-3-püridasinüül) fenüül]hüdrasono]propanedinitriili, kasutatakse kongestiivse südamerikke ravis.

LEIUTISE TAUST

Levosimendani, mis on [[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metüül-6-okso-3-püridasinüül) fenüül]hüdrasono]propanedinitriili (-)-enantiomeer, ja selle valmistamise meetodeid kirjeldatakse dokumentides EP 565546 B1 ja WO 97/35841. Levosimendan on tõhus südamerikete ravis ja kaltsiumist sõltuvalt on see märkimisväärselt seotud troponiiniga.

Levosimendani kujutatakse valemiga:



Levosimendani inimestel kasutamise hemodünaamilist mõju kirjeldatakse dokumendis Sundberg, S. Et al., Am. J. Cardiol., 1995; 75: 1061-1066. Levosimendani veenisisesel ja suukaudse manustamise järgset farmakokineetikat kirjeldatakse dokumendis Sandell, E.-P. et al., J. Cardiovasc. Pharmacol., 26(Suppl.1), S57-S62, 1995. Levosimendani kasutamist müokardse isheemiatõve ravis kirjeldatakse dokumendis WO 93/21921. Levosimendani transdermaalseid koostisi kirjeldatakse dokumendis WO 98/01111. Kliinilised uuringud on kinnitanud levosimendani kasulikku toimet südamerikkega patsientidele.

Ravimi sooltevälisel manustamisel, nt. veenisisesel manustamisel, on rida eeliseid, muuhulgas järgnevad:

- veenisisesel süsti- või infusioonilahuse, tavaliselt ravimi vesilahuse, manustamisel saadakse peaaegu kohene tulemus;
- terapeutilist reaktsiooni saab hõlpsamalt kontrollida manustades ravimit soolteväliselt; ja

- ravimit saab patsientidele soolteväliselt manustada, kui suukaudne manustamine ei ole võimalik patsiendi teadvuseta oleku tõttu, või sooletrakti loiduse või imamisvõime puudumise tõttu.

5 Levosimendani lahuste, ja eriti veenisiseseks kasutamiseks sobilike lahuste, valmistamisega kaasneb rida probleeme, mida põhjustab levosimendani tundlikkus keemiliste ja füüsiliste mõjude suhtes. Lahustes on levosimendan tundlik keemilise lagunemise suhtes, mis limiteerib lahuste hoiuaega ja võib tekitada soovimatuid laguprodukte. Ühtlasi lahustub levosimendan vees halvasti ja sadestub vesilahustes kergesti. Veenisise ste lahuste sadestumine on äärmiselt ohtlik, kuna sadestunud osakesed võivad ummistada veresoone d. Lisaks väheneb levosimendani lahustuvus tugevasti, kui pH alandatakse neutraalselt allapoole, st. madal pH tundub põhimõtteliselt olevat ebasoodne. Seega on olemas vajadus levosimendani täiustatud lahuste järgi, mis oleksid keemiliselt ja füüsiliselt stabiilsed pikemaajasel hoidmisel ja sobiksid veenisiseseks manustamiseks.

15

LEIUTISE KOKKUVÕTE

On tuvastatud, et levosimendani lahuste keemilist stabiilsust saab märkimisväärselt tõsta, kui lahuse pH alandatakse neutraalselt allapoole kui 5, eelistatavalt tasemele 4,5 või vähem, eriti eelistatult 3 – 4,2. Lisaks on tuvastatud, et sellistes keemiliselt stabiilsetes lahustes saab takistada aktiivaine sadestumist.

20

Seega, ühelt poolt saadakse käesoleva leiutise abil kõrgendatud stabiilsusega farmatseutiline vesilahus, mis sisaldab

- (a) aktiivainena levosimendani või selle farmatseutiliselt aktsepteeritavat soola, kusjuures lahuse pH on madalam kui 5, eelistatavalt umbes 4,5 või madalam, eriti eelistatavalt vahemikus umbes 3 kuni 4,2, ja vabalt valitud
- (b) lahustumist soodustavat toimeainet.

25

Teiselt poolt saadakse käesoleva leiutise abil kõrgendatud stabiilsusega veenisisesese infusiooni vesilahus, mis sisaldab

30

- (a) aktiivainena levosimendani või selle farmatseutiliselt aktsepteeritavat soola, kusjuures lahuse pH on madalam kui 5, eelistatavalt umbes 4,5 või madalam, eriti eelistatavalt vahemikus umbes 3 kuni 4,2; ja vabalt valitud
- (b) lahustumist soodustavat toimeainet.

Leiutise lisaaspektina saadakse veenisisene infusioonikontsentraat, mida tuleb enne kasutamist veega vedeldada, ja mis sisaldab

- (a) aktiivainena levosimendani või selle farmatseutiliselt aktsepteeritavat soola;
- (b) etanooli sisaldavat orgaanilist lahustit;
- 5 (c) stabiilsust suurendavas koguses farmatseutiliselt aktsepteeritavat orgaanilist hapet, mille pKa on vahemikus 2 kuni 4; ja vabalt valitud
- (d) lahustumist soodustavat toimeainet.

LEIUTISE DETAILNE KIRJELDUS

10 Toatemperatuuril on levosimendan kristalliline pulber, mille pKa on 6,26. Toatemperatuuril on levosimendani lahustuvus fosfaadi puhverlahuses 0,4 mg/ml (pH 7,4), 0,03 mg/ml (pH 6) ja 0,02 mg/ml (pH 2). Seega väheneb levosimendani vees lahustuvus märkimisväärselt, kui pH alandatakse neutraalselt allapoole. Ent on tuvastatud, et on võimalik valmistada farmatseutiliselt aktsepteeritavaid levosimendani vesilahuseid, mille
15 pH on madalam kui 5. Sellised lahused on keemiliselt ja füüsiliselt stabiilsed pikemaajalisel hoiustamisel, mistõttu nad on eriti sobivad farmatseutiliseks kasutamiseks.

Ühelt poolt saadakse leiutise abil farmatseutiline koostis, mis sisaldab aktiivainena levosimendani või selle farmatseutiliselt aktsepteeritavat soola vesilahuses, mille pH on
20 madalam kui 5, eelistatavalt umbes 4,5 või madalam, ja eriti eelistatavalt vahemikus umbes 3 kuni 4,2. Leiutise koostis on eriti kasulik erinevate farmatseutiliste rakenduste puhul, kus levosimendani tuleb pikema aja jooksul säilitada vesilahusena.

Leiutises toodud terapeutiliselt tõhus levosimendani kogus sõltub näiteks koostise manustamiskanalist, raviprotseduurist ja ravitavast haigusest. Üldiselt on levosimendani kogus koostises vahemikus 0,001-5 mg/ml. Inimeste ravis kasutatav levosimendani päevane annus on umbes vahemikus 0,1-50 mg, eelistatavalt umbes 0,2-20 mg, sõltuvalt manustamiskanalist, patsiendi vanusest, kehakaalust ja seisundist. Levosimendani eelistatud kõrgeim plasmataase on kongestiivse südamerikke ravis stabiilse seisundi puhul
25 umbes vahemikus 1-300 ng/ml, veelgi eelistatavamalt umbes 10-150 ng/ml, ja eriti umbes 20-60 ng/ml. Levosimendani saab veenisiselt manustada infusioonimääruga vahemikus umbes 0,005-100 µg/kg/min, tüüpiliselt 0,01-10 µg/kg/min, veel tüüpilisemalt umbes 0,02-1 µg/kg/min. Südamerikke pideva infusiooniga ravis on sobiv kogus 0,05-0,4 µg/kg/min levosimendani.

Levosimendani sooli võib valmistada tuntud meetodite abil. Farmatseutiliselt aktsepteeritavaid sooli kasutatakse aktiivravimitena, ent eelistatakse leeliselisi sooli või leeliseliste muldmetallidega sooli.

- 5 Koostise pH kontrollimine on oluline, et säilitada aktiivaine nõutud stabiilsus. Seetõttu võib kasutada sobivat farmatseutiliselt aktsepteeritavat happelist ühendit või puhversüsteemi koguses, mis säilitab koostise pH soovitud vahemikus. Eelistatavad happelised ühendid sisaldavad farmatseutiliselt aktsepteeritavaid orgaanilisi happeid, mille pKa on umbes vahemikus 2 - 4. Selliste hapete hulka kuuluvad 2-hüdroksü-
- 10 alkanoidhapped nagu sidrunhape, piimhape, viinhape või õunhape. Kui kasutatakse farmatseutiliselt aktsepteeritavat puhversüsteemi, valitakse see puhvrite hulgast, mis suudavad hoida pH taseme alla 5, eelistatavalt tasemel 4,5 või vähem, kõige eelistatavamalt umbes vahemikus 3-4,2, millised puhvrid on tehnika tasemes hästi tuntud. Kõige eelistatavamalt võib puhvri valida tsitraat-, atsetaat-, fosfaat- ja laktaatpuhvrite
- 15 hulgast. Puhversüsteemide valmistamine on antud valdkonnas kompetentsetele hästi tuntud. Üldiselt kasutatakse happelist ühendit või puhvrit koguses, mis on vajalik pH taseme reguleerimiseks soovitud vahemikku. Ent kasutatav kogus peab olema farmatseutiliselt aktsepteeritav.
- 20 Leiutises toodud koostis võib samuti sisaldada lahustumist soodustavat toimeainet. Termin "lahustumist soodustav toimeaine" tähistab siinkohal ainet, mis võimaldab suurendada vesilahuses lahustunud olekus sisalduva levosimendani hulka, ja takistab levosimendani kristalliseerumist või kristallikasvu. Sobivate lahustumist soodustavate toimeainete hulka kuuluvad kosolvendid nagu etanool või propüleen-glükool, pindaktiivseid ained ja
- 25 polümeersed ained nagu polüsorbaadid, polüalküleen-glükoolid (näit. polüetüleen-glükool), poloksameerid või polüvinüülpürrolidoonid, ja õlised rasvhapped ning nende mono- või diglütserüülestrid nagu linoolhape või glütserüülmonolauraat. Üldiselt on lahustumist soodustava toimeaine kogus koostise kaalu järgi umbes vahemikus 0,001-80%, eelistatavalt 0,005-10%, kõige eelistatavamalt 0,01-5%. Veenisisesel manustamisel, kus
- 30 aktsepteeritavate abiainetega valik on limiteeritud, on eelistatav lahustumist soodustav toimeaine polüvinüülpürrolidoon või etanool või nende segu, kusjuures kõige eelistatavam on polüvinüülpürrolidoon. Sobivad sellised polüvinüülpürrolidoonid, mille arvkeskmise kaal on väiksem kui 40 000, soovitatavalt väiksem kui 5000, ja eriti väiksem kui 2500. Vastava polüvinüülpürrolidooni näiteks on Kollidon PF12 (registreeritud kaubamärk).

Tuleb mõista, et antud tehnika valdkonnas võib leiutisele vastav koostis ühtlasi sisaldada tavaliselt kasutatavaid lisaaineid, nagu näiteks säilitusained.

Teise aspektina võimaldab leiutis valmistada veenisisest vesilahust, mis sisaldab
5 aktiivainena levosimendani või selle soola, kusjuures lahuse pH väärtus on madalam kui 5, eelistatavalt 4,5 või madalam, ja eriti eelistatavalt 3-st 4,2-ni. Leiutisele vastav veenisisene vesilahus, mis võib olla näiteks süstimis- või infusioonilahuse kujul, on hoiustamistingimustes keemiliselt ja füüsiliselt stabiilne pikema aja jooksul. Eelistatavalt on veenisisene vesilahus koheselt kasutatav veenisisese infusiooni- või boolisüstina.

10

Leiutisele vastavas veenisiseses vesilahuses sisalduva levosimendani hulk sõltub näit. raviprotseduurist ja ravitava seisundist, ent üldiselt on see terapeutiliselt tõhus kogus. Kogus võib varieeruda näit. vahemikus umbes 0,001-1,0 mg/ml, eelistatavalt umbes 0,005-0,5 mg/ml, kõige eelistatavamalt umbes 0,01-0,1 mg/ml.

15

Säilitamiseks leiutisele vastava veenisisese vesilahuse pH-d soovitud vahemikus, võib kasutada eespool kirjeldatud sobivat farmatseutiliselt aktsepteeritavat happelist ühendit või puhversüsteemi.

20

Leiutisele vastav veenisisene vesilahus võib ühtlasi sisaldada lahustumist soodustavat toimeainet, mis võimaldab suurendada vesilahuses lahustunud olekus sisalduva levosimendani hulka, ja takistab levosimendani kristalliseerumist või kristallikasvu. Veenisiseseks manustamiseks, kus sobivate ainete valik on piiratud, on eelistatav lahustuvust soodustav toimeaine polüvinüülpürrolidoon või etanool või nende segu,
25 kusjuures kõige eelistatavam on polüvinüülpürrolidoon. Üldiselt on lahustumist soodustava toimeaine kogus veenisiseses koostises koostise kaalu järgi vahemikus umbes 0,001-20%, eelistatavalt 0,005-5%, kõige eelistatavamalt 0,01-5%. Eelistatav polüvinüülpürrolidooni hulk on veenisisese vesilahuse kaalu suhtes umbes vahemikus 0,005-0,5%.

30

Leiutisele vastav veenisisene vesilahus võib ühtlasi sisaldada füsioloogiliselt ja farmatseutiliselt aktsepteeritavat ühendit, mis hoolitseb veenisisese vesilahuse isotoonilisuse eest, st. osmootne rõhk vastab 0,9%-lise naatriumkloriidi lahuse rõhule. Selliste ühendite tüüpilised näited on naatriumsoolad nagu NaCl ja sahhariidid nagu

sorbitool, D-mannitool ja dekstroos / glükoos. Isotooniliste lahuste valmistamine on antud valdkonnas kompetentsetele isikutele hästi tuntud.

5 Leiutisele vastavat veenisest vesilahust võib näiteks valmistada levosimendani ja muude toimeainete lahustamisel steriilsetes isotoonilistes vesilahustites, näit. 0,9%-lises naatriumkloriidi lahuses segamise teel. Alternatiivselt lahustatakse sobiv kogus isotoonilisust tagavat toimeainet koos levosimendani ja muude toimeainetega vesilahustis, näit. steriilses destilleeritud vees. Sellist lahust võib valmistada ka lahustades esmalt
10 steriilsete isotooniliste vesilahustite abil. Lahus filtreeritakse ja sellega täidetakse infusioonipudelid või –ampullid. Toode steriliseeritakse, kasutades eelistatavalt autoklaavimist, nagu see on antud valdkonnas kompetentsetele isikutele tuntud.

Leiutise veel üks lisaaspekt annab tulemuseks farmatseutilise lahuse, veenisisesel
15 infusioonikontsentraadi, mida enne kasutamist vedeldatakse lahustiga, ja mis koosneb (a) aktiivainena levosimendanist või selle farmatseutiliselt aktsepteeritavast soolast, (b) farmatseutiliselt aktsepteeritavast orgaanilisest lahustist, mis sisaldab etanooli, eelistatavalt dehüdreeritud etanooli, ja (c) stabiilsust suurendavas koguses farmatseutiliselt aktsepteeritavast orgaanilisest hapest, mille pKa on umbes vahemikus 2-4. On tuvastatud,
20 et farmatseutiliselt aktsepteeritav orgaaniline hape, mille pKa on umbes vahemikus 2-4, parendab leiutisele vastava kontsentraatlahustes levosimendani stabiilsust. Samuti on tuvastatud, et leiutisele vastavaid kontsentraatlahuseid saab edukalt vedeldada infusiooni vesilahustitega, mille tulemusel saadakse veenisisesed vesilahused, mis on keemiliselt ja füüsiliselt stabiilsed pikema aja jooksul.

25

Leiutisele vastava kontsentraatlahuse kaalu suhtes on farmatseutiliselt aktsepteeritava orgaanilise lahusti kogus vahemikus 90-99,9%, eelistatavalt 95-99,9%. Tüüpiliselt moodutab lahusti kaalu suhtes vähemalt umbes 50% etanool. Veel eelistatavamalt koosneb lahusti põhiliselt etanoolist, kusjuures etanool moodustab lahusti kaalust vähemalt 90%,
30 eelistatavalt vähemalt 95%, ja veelgi eelistatavamalt vähemalt 99%. Kõige eelistatavamalt koosneb lahusti üksnes etanoolist, eelistatavalt dehüdreeritud etanoolist.

Nimetatud farmatseutiliselt aktsepteeritava orgaanilise happe kogus on kontsentraadi lahuse kaalu suhtes eelistatavalt vahemikus 0,005-2%, veel eelistatavamalt 0,01-1%.

Nimetatud farmatseutiliselt aktsepteeritav orgaaniline hape on eelistatavalt 2-hüdroksüalkanoidhape. Selliste hapete hulka kuuluvad sidrunhape, piimhape, viinhape ja õunhape, kusjuures kõige eelistatavam on sidrunhape.

- 5 Leiutisele vastavas kontsentratsioonilahuses sisalduva levosimendani hulk on üldiselt terapeutiliselt tõhus kogus. Kogus võib varieeruda, näit. umbes vahemikus 0,1-10 mg/ml, eelistatavalt umbes 0,5-8 mg/ml, kõige eelistatavamalt umbes 1-5 mg/ml.

- Leiutisele vastav kontsentratsioonilahus võib ühtlasi sisaldada lahustumist soodustavat toimeainet, mis võimaldab suurendada vesilahuses lahustunud olekus sisalduva levosimendani hulka, ja takistab levosimendani kristalliseerumist või kristallikasvu. Üldiselt on lahustumist soodustava toimeaine kogus kontsentratsioonilahuses koostise kaalu järgi vahemikus umbes 0,01-5%. Lahustumist soodustavat toimeainet võib valida nagu ülalpool kirjeldatud. Kõige eelistatum lahustumist soodustav toimeaine on
- 10
- 15 polüvinüülpürrolidoon. Polüvinüülpürrolidooni eelistatud kogus on kontsentratsiooni koostise kaalu suhtes üldiselt umbes vahemikus 0,5-2%.

Eriti eelistatud veenisisesse infusiooni kontsentratsioonilahus sisaldab

- (a) levosimendani või selle farmatseutiliselt aktsepteeritavat soola koguses 0,01-1,0% kaalust,
- 20
- (b) dehüdreeritud etanooli koguses 95-99,5% kaalust,
- (c) sidrunhapet koguses 0,03-0,6% kaalust, ja
- (d) polüvinüülpürrolidooni koguses 0,5-2% kaalust.

- 25 Kontsentratsioonilahuse võib valmistada segades stabiilsust soodustava orgaanilise happe, levosimendani ja valitud lahustumist soodustava aine ja võimalikud muud lisaained lahustiga steriilses tootevalmistamise anumas. Saadud lahus filtreeritakse läbi steriilse filtri. Toote steriliseerimismeetodiks on eelistatavalt steriilne filtreerimine, kuna etanoolilahust ei saa plahvatusohu tõttu autoklaavida. Steriilse filtreeritud lahusega
- 30 täidetakse aseptiliselt ravimispudelid ja need suletakse kummikorkidega.

Veenisisesse infusiooni kontsentratsioonilahust vedeldatakse enne kasutamist vesilahustiga. Tüüpiliselt vedeldatakse kontsentratsioonilahust veenisisesse infusiooni jaoks mõeldud isotooniliste vesilahustitega nagu 5%-lise glükoosilahusega või 0,9%-lise NaCl lahusega.

Kontsentraatlahust vedeldatakse veenisiseseks kasutamiseks mõeldud vesilahuse saamiseni, kus levosimendani kogus on üldiselt umbes vahemikus 0,001-1,0 mg/ml, eelistatavalt umbes 0,005-0,5 mg/ml, kõige eelistatavamalt umbes 0,01-0,1 mg/ml, sõltudes näit. raviprotseduurist ja ravitava seisundist.

5

Leiutist illustreeritakse järgnevate näidetega (näited ei ole ammendavad):

Näide 1. Kontsentraatlahus veenisiseseks infusiooniks

- | | | |
|----|---------------------------|------------------|
| | (a) levosimendan | 2,5 mg/ml |
| 10 | (b) Kollidon PF12 | 10 mg/ml |
| | (c) sidrunhape | 2 mg/ml |
| | (d) dehüdreeritud etanool | ad 1 ml (785 mg) |

Kontsentraatlahus valmistati sidrunhape, Kollidon PF121 ja levosimendani lahustamisel dehüdreeritud etanoolis steriliseeritud tootevalmistamise anumas segamise teel. Saadud lahust filtreeriti läbi steriilse filtri (0,22 µm). Toote steriliseerimismeetodiks oli steriilne filtreerimine, kuna etanooli lahust ei saa plahvatusohu tõttu autoklaavida. Seejärel täideti 8 ml ja 10 ml ravimipudelid (5 ml ja 10 ml täitemahuga) aseptiliselt steriilse filtreeritud lahusega ja suleti pudelid kummikorkidega. Temperatuuril 2-8 °C on toote säilivusaeg 2 aastat.

20

Näide 2.

Uuriti sidrunhappe mõju levosimendani keemilisele stabiilsusele erinevatel temperatuuridel säilitatavates etanoolipõhistes infusiooni kontsentraatlahustes. Lahused valmistati Näites 1 kirjeldatu põhjal. Tulemused on toodud tabelites 1 ja 2. Tabelites tähistab "OR-1746" ainet (4-etoksü-6-imino-5-{[4-(4-metüül-6-okso-1,4,5,6-tetrahydro-püridasiin-3-ül)-fenüül]hüdrasono}-5,6-dihüdro-1(H)-pürimidiin-2-ülideen)-[4-(4-metüül-6-okso-1,4,5,6-tetrahydro-püridasiin-3-ül)fenüül]aso] atseto- nitril.

30

Tabel 1. Sidrunhappe mõju levosimendani keemilisele stabiilsusele. Kõik lahused sisaldavad levosimendani (1,25 mg/ml), ainet Kollidon PF12 (10 mg/ml) ja dehüdreeritud etanooli (ad 1 ml).

Sidrunhape mg/ml	Hoiuaeg / degradatsioonitoote kogus (OR-1746)	
	2 – 8 °C	40 °C
0	5 nädalat / 0,34 %	5 nädalat / 10,9 %
0,25	13 nädalat / 0,29 %	13 nädalat / 6,2 %
0,50	13 nädalat / 0,20 %	13 nädalat / 4,4 %
0,75	13 nädalat / 0,16 %	13 nädalat / 3,5 %
1,00	13 nädalat / 0,13 %	13 nädalat / 3,0 %
1,50	13 nädalat / 0,10 %	13 nädalat / 2,2 %
2,00	13 nädalat / 0,10 %	13 nädalat / 1,7 %

5

Tabel 2. Sidrunhappe mõju levosimendani keemilisele stabiilsusele. Kõik lahused sisaldavad levosimendani (2,50 mg/ml), ainet Kollidon PF12 (10 mg/ml) ja dehüdreeritud etanooli (ad 1 ml).

Sidrunhape mg/ml	Hoiuaeg / degradatsiooniaine kogus (OR-1746)	
	2 – 8 °C	40 °C
0	12 kuud / 3,94 %	määratlemata
2,0	4 kuud / 0,20 %	4 kuud / 5,6 %
	12 kuud / 0,39 %	määratlemata
	18 kuud / 0,59 %	määratlemata
2,5	4 kuud / 0,16 %	4 kuud / 3,2 %
	12 kuud / 0,28 %	määratlemata
	18 kuud / 0,47 %	määratlemata

- 10 Tulemused näitavad, et sidrunhappe suurendab märkimisväärselt levosimendani keemilist stabiilsust infusiooni kontsentratsioonilahustes.

Näide 3. infusiooni vesilahus, pH 3,9

- (a) levosimendan 0,025 mg/ml
- 15 (b) Kollidon PF12 0,10 mg/ml

(c) sidrunhape	0,02 mg/ml
(d) etanool	7,85 mg/ml
(e) naatriumkloriid	9,0 mg/ml
(e) vesi	ad 1 ml

5

Ülaltoodud infusiooni vesilahus saadi vedeldades Näites 1 toodud infusiooni kontsentraatlahust isotoonilise (0,9%) naatriumkloriidi lahusega nii, et saadud vesilahus sisaldas 0,025 mg/ml levosimendani. Vedeldatud lahus oli selge, ilma sademeta.

10 Näites 3 toodud vesilahuses sisalduva levosimendani keemilist stabiilsust uuriti 24-tunnise hoiustamise järel (toatemperatuuril) ja pärast ühekuulist hoiustamist (temperatuuril 2 – 8 °C). Tulemused on toodud tabelis 3. “OR-1420” tähistab ainet (E)-2-tsüano-2-[[4-(1,4,5,6-tetrahydro-4-metüül-6-okso-3-püridasinüül)fenüül] hüdra-sono]atsetamiid.

15 Tabel 3. Levosimendani keemiline stabiilsus Näites 3 toodud lahuses pärast 24-tunnist hoiustamist (toatemperatuuril 25 °C) ja pärast ühekuulist hoiustamist (temperatuuril 2 – 8 °C).

	0 h	24 h	1 kuu
degradatsiooniaine OR-1420	<	<	0,1 %
degradatsiooniaine OR-1746	0,1 %	0,1 %	<
teadmata degradatsioonained	<	<	<
pH	3,9	määratlemata	3,9

< = madalam kui kvantitatsioonilimiit 0,1

20 Võrdluseks uuriti levosimendani keemilist stabiilsust viidetes toodud lahustes, mille pH oli 7 – 8, ja mida oli hoiustatud 2 ja 5 päeva temperatuuril 8 – 15 °C ja toatemperatuuril. Tulemused on toodud tabelis 4.

Viidetes toodud lahused:

25 (a) levosimendan	0,01 – 0,25 mg/ml
(b) naatriumkloriid	9 mg/ml
(c) naatriumkarbonaat monohüdr.	0,02 – 0,5 mg/ml
(d) vesinikkloriidhape 0,1 M	pH viimiseks tasemele 7 – 8
(e) vesi	ad 1 ml

Tabel 4. Levosimendani keemiline stabiilsus viidetes toodud lahustes (0,01, 0,1 ja 0,25 mg/ml levosimendani), mille pH on 7 – 8, ja mida on hoiustatud 2 ja 5 päeva temperatuuril 8 – 15 °C ja toatemperatuuril (25 °C).

	Levosimendan mg/ml	0 h	2 päeva 8-15 °C/25 °C	5 päeva 8-15 °C/25 °C
degradatsioon- aine 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 %
teadmata degradatsioon- ained	0,01	määratlemata	määratlemata	määratlemata
	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

5 < = vähem kui kvantitatsioonilimit 0,1 %

Tulemused näitavad, et levosimendani degradatsioon on Näites 3 toodud lahuses märkimisväärselt aeglasem kui viites toodud lahustes. Viites toodud lahustes moodustub märkimisväärne hulk degradatsioonaineid juba pärast 5-päevast hoiustamist, samal ajal
10 kui Näites 3 toodud lahus on stabiilne isegi pärast ühekuulist hoiustamist. Samuti võib märkida, et viites toodud lahustes kipub pH suurenema.

15

20

PATENDINÕUDLUS

1. Veenisisene infusiooni vesilahus, *mis sisaldab* aktiivainena levosimandani või selle soola, kusjuures lahuse pH on väiksem kui 5, eelistatavalt 4,5 või väiksem, ja valikulist lahustumist soodustavat ainet.
2. Lahus vastavalt nõudluspunktile 1, *mis erineb selle poolest*, et lahuse pH on 4,5 või väiksem.
3. Lahus vastavalt nõudluspunktile 2, *mis erineb selle poolest*, et lahuse pH on vahemikus 3 – 4,2.
4. Lahus vastavalt mistahes nõudluspunktile 1 kuni 3, *mis sisaldab* lahustumist soodustavat ainet.
5. Lahus vastavalt mistahes nõudluspunktile 1 kuni 4, *mis erineb selle poolest*, et lahustumist soodustav aine on polüvinüülpürrolidoon või etanool.
6. Farmatseutiline lahus, *mis sisaldab*
 - (a) aktiivainena levosimandani või selle farmatseutiliselt aktsepteeritavat soola,
 - (b) farmatseutiliselt aktsepteeritavat orgaanilist lahustit, mis sisaldab etanooli,
 - (c) stabiilsust suurendavas koguses farmatseutiliselt aktsepteeritavat orgaanilist hapet, mille pKa on umbes vahemikus 2 – 4, ja valikuliselt
 - (d) vees lahustuvust soodustavat ainet.
7. Lahus vastavalt nõudluspunktile 6, *mis erineb selle poolest*, et see on veenisisene infusiooni kontsentraat.
8. Lahus vastavalt nõudluspunktile 6 või 7, *mis erineb selle poolest*, et nimetatud lahuse kogus moodustab lahuse kaalust 90 – 99,9 %, eelistatavalt 95 – 99,9 %.
9. Lahus vastavalt nõudluspunktile 6, 7 või 8, *mis erineb selle poolest*, et nimetatud orgaanilise happe kogus moodustab lahuse kaalust 0,005 – 2 %, eelistatavalt 0,01 – 1 %.
10. Lahus vastavalt mistahes nõudluspunktile 6 – 9, *mis erineb selle poolest*, et farmatseutiliselt aktsepteeritav orgaaniline hape on 2-hüdroksüalkanoidhape.
11. Lahus vastavalt nõudluspunktile 10, *mis erineb selle poolest*, et farmatseutiliselt aktsepteeritav orgaaniline hape on sidrunhape, piimhape, viinhape või õunhape.

13

12. Lahus vastavalt nõudluspunktile 6, *mis erineb selle poolest*, et vees lahustuvust soodustav aine moodustab kaaluliselt 0,1 – 5 %.
13. Lahus vastavalt nõudluspunktile 6, *mis erineb selle poolest*, et vees lahustuvust soodustav aine on polüvinüülpürrolidoon.
- 5 14. Lahus vastavalt nõudluspunktile 6, *mis sisaldab* kaaluliselt
- (a) levosimendani või selle farmatseutiliselt aktsepteeritavat soola koguses 0,01–1,0 %,
 - (b) dehüdreeritud etanooli koguses 95 – 99,5 %,
 - (c) sidrunhapet koguses 0,03 – 0,6 %, ja
- 10 (d) polüvinüülpürrolidooni koguses 0,5 – 2 %.