(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(21) Broj prijave: HR P20040575A A2

HR P20040575A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.[7]: **A 61 K 47/14**

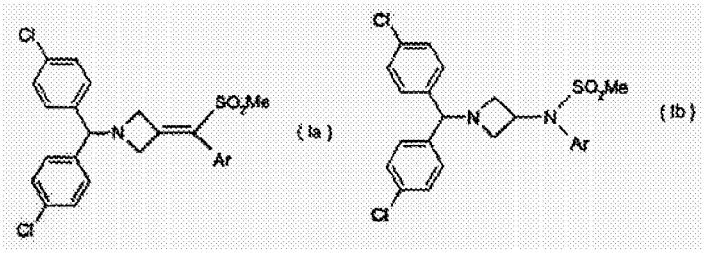
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 18.06.2004.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.10.2004.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/FR02/04514
Datum podnošenja međunarodne prijave 20.12.2002.
(87) Broj međunarodne objave: WO 03/053431
Datum međunarodne objave 03.07.2003.

(31) Broj prve prijave: 01 16638 (32) Datum podnošenja prve prijave: 21.12.2001. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: FR

(71) Podnositelj prijave: **Aventis Pharma S.A., 20 avenue Raymond Aron, 92160 Antony, FR**
(72) Izumitelji: **Sophie Cote, 22 rue Pasteur, 92160 Antony, FR**
Valérie Bobineau, 6 allée Madeleine, 91370 Verrieres Le Buisson, FR
Maria Teresa Peracchia, 18 rue Cuvier, 75005 Paris, FR
Klaus Wirth, Robert-Schumann-Ring 104, 65830 Kriftel, DE
(74) Punomoćnik: CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma: **FARMACEUTSKI SASTAVI NA OSNOVI DERIVATA AZETIDINA**

(57) Sažetak: Izum se odnosi na stabilan farmaceutski sastav koji sadrži najmanje jedan derivat azetidina opće formule (Ia) ili (Ib),



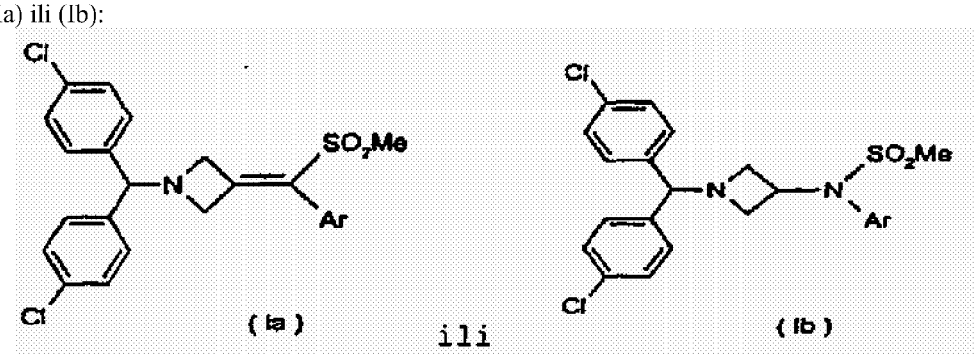
u kojoj Ar je aromatska ili heteroaromatska skupina prema potrebi supstitirana s jednim ili više (C_1-C_4) alkila, halogenih, NO_2, CN, (C_1-C_4) alkoksi ili OH skupina, prema potrebi u kombinaciji s drugim aktivnim tvarima koje mogu pojačati učinke azetidinskog derivata opće formule (Ia) ili (Ib), u sistemu koji sadrži najviše dvije glavne pomoćne tvari odabrane između neionskih tenzida hidrofilne naravi koje mogu solubilizirati derivat azetidina opće formule (Ia) ili (Ib) i prema potrebi aktivnu tvar koja može pojačati učinke azetidinskog derivata, i koja može uzrokovati tvorbu koloidnog sistema, prema potrebi s dodatkom druge lipofilne pomoćne tvari, koja stabilizira formulaciju. Farmaceutski sastavi koji sadrže azetidinske derivate formule (Ia) ili (Ib) su posebno korisni zbog visokog afiniteta tih derivata prema kanabinoid receptorima.

HR P20040575A A2

OPIS IZUMA

Predloženi izum odnosi se na stabilne formulacije derivata azetidina.

Derivati azetidina koji se upotrebljavaju u farmaceutskim sastavima prema izumu mogu se prikazati s donjim općim formulama (Ia) ili (Ib):



u kojima
Ar je aromatska ili heteroaromatska skupina prema potrebi supstitirana s jednim ili više (C_1-C_4) alkila, halogenih, NO_2, CN, (C_1-C_4)) alkoksi ili OH skupina.

U definiciji gornjih azetidinskih derivata, podrazumijeva se da aromatska skupina znači posebno fenilnu ili naftilnu skupinu, heteroaromatska skupina je piridil, furil, tienil, tiazolil/ imidazolil ili oksazolilna skupina, i halogen je fluor, klor, brom ili jod,

U patentnim prijavama WO 00/15609, WO 01/64633, WO 01/64634 i WO 99/01451 opisani su derivati azetidinai opće formule (Ia) ili (Ib) i njihove primjene. Posebno, ti derivati azetidina su posebno povoljni zbog njihovog visokog afiniteta prema kanabinoid receptorima, a posebno tipu CB1 receptora.

Nažalost, derivati azetinidina su proizvodi koji su vrlo slabo topivi u vodi. Do sada se je predviđalo davanje derivata azetinidina opće formule (Ia) ili (Ib), posebno oralnim putem, u obliku tableta u formulacijama koje sadrže, između ostalog, celulozu, laktozu i druge pomoćne tvari. Medutim, takove formulacije nisu uvijek dovoljno prikladne za te proizvode koji se slabo tope u vodi zbog premale biološke raspoloživosti.

Brojni dokumenti opisuju sisteme koji su prikladni za solubilizaciju i/ili za poboljšavanje biološke raspoloživosti hidrofobnih aktivnih sastojaka. Međutim, ispitani sistemi su se za sada pokazali neučinkoviti za pripravu farmaceutskih sastava koji sadrže gore definirane azetidinske derivate koji su postojani i biološki raspoloživi i u kojima je derivat azetidina solubiliziran pri učinkovitoj koncentraciji.

Posebno, J. Pharm Sciences, 89(8), 967 (2000) i Pharmaceutical Technology Europe, str. 20, septembar 2000, spominje formulaciju aktivnih sastojaka koji su slabo topivi u vodi, u trigliceridima srednjeg lanca. Međutim, pokusi provedeni s formulacijama na osnovi Miglyol® dali su nedovoljne rezultate sa stajališta njihove biološke raspoloživosti.

Osim toga, međunarodna patentna prijava W0 95/24893 opisuje sastave koji sadrže jestivo ulje, lipofilni tenzid i hidrofilni tenzid koji su predviđeni za formulaciju hidrofobnih aktivnih sastojaka i za pojačavanje njihove biološke raspoloživosti. Nažalost, gornji derivati azetinidina su pokazali preslabu biološku raspoloživost u toj vrsti formulacije. Posebno, formulacija takovih derivata azetinidina u sistemu Miglyol®/Capryol®/Cremophor® se je također pokazala nedovoljnom in vivo s farmako-kinetičkog stajališta.

Sada je pronađeno, i to je predstavlja predmet predloženog izuma, da se mogu proizvesti kemijski i fizički postojani farmaceutski sastavi koji sadrže derivate opće formule (Ia) ili (Ib), prema potrebi u kombinaciji s drugim aktivnim sastojkom koji može pojačati učinke azetidinskih derivata opće formule (Ia) ili (Ib), u sistemu koji sadrži najviše 2 osnovne pomoćne tvari odabrane između nejonskiskog tenzida hidrofilnog karaktera koji može solubilizirati derivat azetidina opće formule (Ia) ili (Ib) i, tamo gdje je to prikladno, aktivnog sastojka koji može pojačati učinke derivata azetidina, i uzrokovati stvaranje koloidnog sistema, prema potrebi s dodatkom druge pomoćne tvari lipofilne naravi, koja stabilizira formulaciju.

Prema izum, sastavi povoljno obuhvaćaju:

- najmanje jedan derivat azetidina opće formule (Ia) ili (Ib),
- prema potrebi aktivan sastojak koji može pojačati učinke azetidinskog derivata opće formule (Ia) ili (Ib),

- neionski tenzid hidrofilne naravi koji može solubilizirati derivat azetidina opće formule (Ia) ili (Ib) i, tamo gdje je to prikladno, aktivan sastojak koji može pojačati učinke azetidinskog derivata, i koji može uzrokovati stvaranje koloidnog sistema,
- prema potrebi tenzid lipofilne naravi koji ima HLB ispod 10 i koji stabilizira sastav,
- prema potrebi s dodatkom odabranim iz skupine koju čine stabilizatori, konzervansi, sredstva koja omogućuju podešavanje viskoznosti, ili sredstva koja mogu modificirati, na primjer, organoleptička svojstva.

Prema izumu, nonionski tenzid hidrofilne naravi, koji može solubilizirati derivat azetidina opće formule (Ia) ili (Ib) i, tamo gdje je to prikladno, aktivni sastojak koji može pojačati učinke derivata azetidina, i koji može uzrokovati stvaranje koloidnog sistema, može se odabrati između krutih i polukrutih sredstava koja se tale pri niskoj temperaturi (T°C <60°C), ili između tekućih sredstava čiji HLB je između 10 i 20, kao što su gliceridi polietilen glikola i zasićenih masnih kiselina.

Podrazumijeva se da u gornjoj definiciji zasićena masna kiselina može imati od 6 do 18 ugljikovih atoma, i da spomenuti gliceridi polietilen glikola (PEG) i zasićenih masnih kiselina mogu biti prirodnog ili sintetičkog porijekla.

Na primjer, neionski tenzid s hidrofilnim karakterom može se odabrati između sredstava kao što je Labrasol® [kaprilkaproil makrogol-8 glicerid] i Gelucire® proizvoda: Gelucire 44/14, Gelucire 50/13, [lauroil (ili stearoil, palmitoil) makrogol-32 glicerid].

Prema izvedbi izuma kojoj se daje prednost, sastav također može uključiti i površinski aktivno sredstvo lipofilnog karaktera koje ima HLB ispod 10, i koje stabilizira sastav. To se sredstvo može odabrati između sredstava koja mogu pojačati solubilizaciju derivata azetidina opće formule (Ia) ili (Ib) i, prema potrebi, dodanog aktivnog sastojka. Prema izumu, to sredstvo se može odabrati između glicerida polietilen glikola i masnih kiselina, posebno nezasićen masnih kiselina, estera polietilen glikola i masnih kiselina ili estera masnih kiselina i sorbitola. Podrazumijeva se da gornje masne kiseline mogu imati od 6 do 18 ugljikovih atoma.

Na primjer, to sredstvo se može odabrati između oleinske kiseline, Labrafil® proizvoda [oleoil (ili lineoil) makrogol-8 glicerida], na primjer Labrafil M1944CS, Capryol-a 90® (polietilen glikol monokaprilat) ili Span-a 20 (sorbitol monolaurat) . Ovaj popis je dat bez namjere ograničavanja.

Među gore navedenim pomoćnim tvarima posebnu i naročitu prednost imaju Labrasol, Gelucire® ili par Labrafil®/Labrasol®.

Također se je pokazalo (ali nije objavljeno do datuma podnošenja predložene prijave) da za određena liječenja kao što je, na primjer, debljina, može biti korisno dati derivate azetinidina opće formule (Ia) ili (Ib) istovremeno sa sibutrarainom koji uzrokuje sinergistički učinak u smanjenju uzimanja hrane.

Sibutramin i njegovi učinci su opisani u donjoj literaturi: W0 90/061110; D.H. RYAN et al., ObesityResearch, 3 (4), 553 (1995); H.C. JACKSON et al., British Journal of Pharmacology, 121, 1758 (1997); G. FANGHANEL et al., Inter. J. Obes., 24 (2), 144 (2000); G.A. BRAY et al., Obes. Res., 7(2), 189 (1999).

Osim toga, za druga liječenja kao što je šizofrenija ili liječenje neuroloških poremećaja kao što je Parkinsonova bolest, može biti korisno dati derivate azetinidina opće formule (Ia) ili (Ib) istovremeno s jednim ili više sredstava koja aktiviraju dopaminergnu neuro-transmisiju u mozgu. Te kombinacije omogućuju pojačavanje učinka dopaminergne monoterapije (levodopa, dopaminergni agonisti, i inhibitori enzima), i oni omogućuju smanjenje sporednih učinaka, posebno diskinezije.

Među dopaminergnim agonistima mogu se posebno spomenuti slijedeći proizvod: bromokriptin (Novartis), kabergolin (Pharmacia Corp.), adrogolid (Abbott Laboratories), BAM-1110 (Maruko Seivaku Co Ltd), Duodopa® (Neopharma), L-dopa, dopados (Neopharma), CHP1512 (Chiesi), NeuroCell-PD (Diacrin Ine), PNU-95666 (Pharmacia & Upjohn), ropinirol (GlaxoSmithKline Beecham), pramipeksol (Boehringer Ingelheim), rotigotin (Discovery Therapeutics/ Lohmann Therapie System), spheramin (Titan Pharmaceuticals), TV1203 (Teva pharmaceutical), uridin (Polifarma).

Podrazumijeva se da sastavi koji sadrže dodatni aktivan sastojak različit od derivata azetidina opće formule (Ia) ili (Ib) i koji može pojačati njegove učinke može sadržavati proizvod kako je definiran u gornjem odlomku i da spomenuti sastavi spadaju u opseg predloženog izuma.

Prema izumu, aktivan sastojak opće formule (Ia) ili (Ib) predstavlja od 0,01 do 70 mas. % od ukupnog sastava. Ponajprije, on predstavlja od 0,05 do 50 mas. % i još bolje od 0,1 do 20 mas. % od ukupnog sastava.

Razumljivo je da se doziranje može mijenjati prema stupnju ili naravi stanja koje se liječi. Tako se, dakle, količinu aktivnog proizvoda u sastavu prema izumu određuje tako da se može propisati prikladno doziranje. Rezultat toga je da se količinu derivata azetidina opće formule (Ia) ili (Ib) mijenja kao funkciju njegove topivosti u smjesi i također kao funkciju prikladnog doziranja za liječenje pacijenta.

Za ljude, dnevna doza data oralnim putem je općenito između 0,1 i 100 mg derivata azetidina opće formule (Ia) ili (Ib). Podrazumijeva se da za izbor najprikladnijeg doziranja treba uzeti u obzir težinu pacijenta, njegovo opće zdravstveno stanje, starost i sve faktore koji mogu utjecati na učinkovitost liječenja. Pripravljaju se ponajprije takovi sastavi da jedinična doza sadrži od 0,1 do 50 mg aktivnog proizvoda.

Među derivatima azetinidina opće formule (Ia) ili (Ib), proizvodi kojima se daje veću i posebnu prednost jesu slijedeći:
- 1-[bis(4-klorfenil)metil]-3-[(3,5-difluor-fenil)-(metil-sulfonil)metilen]azetidin};
- N-{1-[bis(4-klorfenil)metil]azetidin-3-il)-N-pirid-3-ilmetilsulfonamid;
- N-{1-[bis(4-klorfenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-di-fluorfenil)metilsulfonamid;
- N-{1-[bis-(4-klorfenil)metil]-azetidin-3-il}-N-(6-klor-pirid-2-il)metilsulfonamid;
- N-{1-[bis-(4-klorfenil(metil]azetidin-3-il}-N-kvinol-6-il-metilsulfonamid.

Podrazumijeva se da sastavi prema izumu koji sadrže ove proizvode imaju posebnu prednost.

Alternativno, tamo gdje se uvodi i drugi aktivan sastojak, i u slučaju da je dodatni proizvod sibutramin, sastavi mogu sadržavati 0,2 do 15 mg. Međutim, ta količina prema potrebi može biti niža i ona se može mijenjati od 0,2 do 10 mg.

U slučaju da je dodatni proizvod L-dopa, sastavi mogu sadržavati 100 do 300 mg tog drugog aktivnog sastojka, ponajprije 250 mg.

Neionski tenzid hidrofilne naravi, koji može uzrokovati stvaranje koloidnog sistema, može biti prisutan količinom od 20 do 100% u odnosu na ukupnu masu pomoćne tvari prisutne u sastavu, ponajprije od 40 do 100%, i još bolje od 60 do 100%.

Tamo gdje je to prikladno i ako sastav također sadrži i sredstvo lipofilne naravi koje ima HLB ispod 10, količina tog sredstva s niskom HLB vrijednošću može iznositi od 0,1 do 60% u odnosu na ukupnu masu pomoćne tvari prisutne u sastavu, i još bolje od 1 do 40%.

Ako sastav, nadalje, sadrži određene dodatke, to mogu biti stabilizatori, konzervansi, sredstva koja omogućuju podešavanje viskoznosti, ili sredstva koja mogu modificirati, na primjer, organoleptička svojstva.

Stabilizatori mogu biti, na primjer, antioksidanti odabrani posebno između α-tokoferola, askorbil palmitata, BHT (butil hidroksitoluen), BHA (butil hidroksianisol), propil galata ili jabučne kiseline.

Konzervansi se mogu odabrati, na primjer, između natrijevog metabisulfita, propilen glikola, etanola ili glicerina.

Među sredstvima koja mogu poslužiti za podešavanje viskoznosti, ovdje se mogu spomenuti, na primjer, lecitini, fosfolipidi, propilen glikol alginat, natrijev alginat ili glicerin.

Sredstva koja mogu modicirati organoleptička svojstva sastava jesu, na primjer, jabučna kiselina, fumarna kiselina, glicerin, vanilin ili mentol.

Kad se upotrijebe takovi dodaci, oni mogu predstavljati od 0,001% do 5 mas. % od ukupnog sastava.

Prema izumu, farmaceutski sastav se može dobiti miješanjem, tamo gdje je to prikladno, osnovne pomoćne tvari {u slučaju krutih ili polukrutih pomoćnih tvari i prema potrebi nakon grijanja), i zatim, prema potrebi, miješanjem s dodacima, i zatim dodatkom derivata azetidina opće formule (Ia) ili (Ib) i, tamo gdje je to prikladno, aktivnog sastojka koji može pojačati učinke derivata azetidina opće formule (Ia) ili (Ib), i održavanjem miješanja tako da se dobije homogenu smjesu.

Primjena ovog postupka opisana je s više pojedinosti dolje u primjerima.

Sastavi prema izumu mogu se dobiti u tekućem, krutom ili u obliku paste.

Oni su posebno prikladni za primjenu u obliku tvrdih želatinskih kapsula ili mekih želatinskih kapsula, ili u obliku oralne otopine.

Sastavi prema izumu imaju posebnu prednost zbog njihove dobre postojanosti/ kako fizičke, tako i kemijske, i povećane biološke raspoloživosti koju oni nude nakon oralnog davanja derivata azetinidina opće formule (Ia) ili (Ib).

Posebnu prednost imaju sastavi koji sadrže:

- najmanje jedan aktivan sastojak opće formule (Ia) ili (Ib),
- neionski tenzid hidrofilne naravi koji može solubilizirati derivat azetidina opće formule (Ia) ili (Ib), i koji može uzrokovati stvaranje koloidnog sistema,
- prema potrebi tenzid lipofilne naravi koji ima HLB ispod 10, i koji stabilizira sastav,
- prema potrebi dodatak odabran iz skupine koju čine stabilizatori, konzervansi, sredstva koja omogućuju podešavanje viskoznosti, ili sredstva koja mogu modificirati, na primjer, organoleptička svojstva.

Prema drugoj alternativi izuma, prednost imaju sastavi definirani kao gore koji sadrže najmanje jedan aktivan sastojak opće formule (Ia) ili (Ib), koji se može dati prije, istovremeno ili nakon davanja aktivnog sastojka koji može pojačati učinke derivata azetidina opće formule (Ia) ili (Ib).

Podrazumijeva se da predložena garnitura koja sadrži, s jedne strane, sastav prema izumu definiran kao gore, kojem se daje prednost, i s druge strane, sastav koji sadrži aktivan sastojak koji može pojačati učinke derivata azetidina opće formule (Ia) ili (Ib), također spada u opseg predloženog izuma. Također se podrazumijeva da predložena garnitura može sadržavati, kao sastav koji može pojačati učinke derivata azetidina opće formule (Ia) ili (Ib), sastave koji sadrže sibutramin, ili koji sadrže sredstvo koje aktivira dopaminergnu neurotransmisiju u mozgu.

Slijedeći primjeri, koji su dati bez namjere ograničenja, prikazuju sastave prema predloženom izumu.

Primjer 1

Mješavina Labrasol/Labrafil M1944CS, omjera 60/40 (m/m) pripravljena je pri sobnoj temperaturi (20°C) miješanjem u čaši s magnetskom miješalicom 15 minuta 14,4 g Labrasola i 9,6 g Labrafila M1944CS. Opažena je vrlo dobra sposobnost miješanja.

200 mg 1-[bis(4-klorfenil)metil]-3-[(3,5-difluorfenil) (metilsulfonil)-metilen] azetidina se stavi u drugu čašu i nadopuni se na 20 g s mješavinom Labrasol/Labrafila M1944CS 60/40 tako da se dobije krajnju koncentraciju od 10 mg/g l-[bis (4-klorfenil)metil]-3-[(3,5-difluorfenil)-(metil-sulfonil)metilen]azetidina. Mješavinu od 3 sastojka se miješa mehanički (300 okr/min) 2 sata pri sobnoj temperaturi tako da se l-[bis(4-klorfenil)metil]-3-[(3,5-difluorfenil)(metilsulfonil) metilen]azetidin potpuno otopi. Dobivenu otopinu se podijeli po l g u začepijene staklene bočice i pohrani se pri 5°C.

Zadovoljavajuća kemijska i fizička postojanost dokazana je nakon l mjeseca pri 5°C.

U usporedbi sa sastavom l-[bis(4-klor-fenil)metil]-3-[(3,5-difluorfenil) (metil-sulfonilmetilen]azetidina u Miglyol-u 812®, opaženi su pojačani farmakokinetički parametri za faktor od najmanje 2,5.

Primjer 2

Provedbom postupka kao gore u primjeru 1, ali počevši sa 16,8 g Labrasola i 7,2 g Labrafila M1944CS za pripravu mješavine Labrasol/Labrafila M1944CS s omjerom 70/30 (m/m), pripravljen je sastav koji je sadržavao 200 mg 1-[bis(4-klorfenil)metil]-3-[(3,5-difluorfenil)-(metil-sulfonil)-metilen]azetidina namještenog na 20 g s mješavinom Labrasol/Labrafila M1944CS 70/30 tako da je dobivena krajnja koncentracija od 10 mg/g l-[bis(4-klorfenil)metil]-3 -[(3,5-difluorfenil)-(metil-sulfonil)-metilen]azetidina.

Zadovoljavajuća kemijska i fizička postojanost dokazana je nakon 1 mjeseca pri 5°C.

Ovaj sastav je ispitan pokusom in vitro u usporedbi sa sastavom iz primjera 1. 400 mg sastava inkubirano je u 20 ml medija koji simulira želučanu tekućinu (literatura USP). Nakon inkubacije 2 sata pri 37°C, proveden je HPLC pokus nakon filtracije na filteru 2 m da se utvrdi postojanost koloidne formulacije. Postojanost ovog sastava ekvivalentna je ponašanju sastava iz primjera 1.

Primjer 3

Provedbom postupka kao gore u primjeru l, ali počevši sa 19,2 g Labrasola i 4,8 g Labrafila M1944CS za pripravu mješavine Labrasol/Labrafila M1944CS s omjerom 80/20 (m/m), pripravljen je sastav koji je sadržavao 200 mg l-[bis (4-klorfenil)metil]-3-[(3,5-difluorfenil)(metilsulfonil)-metilen]azetidina i koji je namješten na 20 g s mješavinom Labrasol/Labrafila M1944CS 80/20 tako da je dobivena krajnja koncentracija od 10 mg/g l-[bis(4-klorfenil(metil]-3 -[(3,5-difluorfenil)-(metil-sulfonil)metilen]azetidina.

Zadovoljavajuća kemijska i fizička postojanost dokazana je nakon 1 mjeseca pri 5°C.

Ovaj sastav je ispitan pokusom in vitro u usporedbi sa sastavom iz primjera 1. 400 mg sastava inkubirano je u 20 ml medija koji simulira želučanu tekućinu (literatura USP). Nakon inkubacije 2 sata pri 37°C, proveden je HPLC pokus nakon filtracije na filteru 2 μm da se utvrdi postojanost koloidne formulacije. Postojanost ovog sastava ekvivalentna je ponašanju sastava iz primjera 1.

Primjer 4

Provedbom postupka kao gore u primjeru 1, ali počevši s 21,6 g Labrasola i 2,4 g Labrafila M1944CS za pripravu mješavine Labrasol/Labrafila M1944CS s omjerom 90/10 (m/m) pripravljen je sastav koji je sadržavao 200 mg l-[bis(4-klorfenil)metil]-3-[(3,5-difluorfenil)-(metilsulfonil)-metilen]azetidina koji je namješten na 20 g s mješavinom Labrasol/Labrafila M1944CS 90/10 tako da je dobivena krajnja koncentracija od 10 mg/g l-[bis(4-klorfenil)metil]-3-[(3,5-difluorfenil)(metil-sulfonil)metilen]azetidina.
Zadovoljavajuća kemijska i fizička postojanost dokazana je nakon 1 mjeseca pri 5°C.
Ovaj sastav je ispitan pokusom in vitro u usporedbi sa sastavom iz primjera 1. 400 mg sastava inkubirano je u 20 ml medija koji simulira želučanu tekućinu (literatura USP). Nakon inkubacije 2 sata pri 37°C, proveden je HPLC pokus nakon filtracije na filteru 2 um da se utvrdi postojanost koloidne formulacije.
Postojanost ovog sastava ekvivalentna je ponašanju sastava iz primjera 1.

Primjer 5

Provedbom postupka kao gore u primjeru l, ali počevši samo s 24 g Labrasola pripravljen je sastav koji je sadržavao 200 mg l-[bis(4-klorfenil)metil]-3-[(3,5-difluorfenil) (metil-sulfonil)metilen]azetidina koji je namješten na 20 g s Labrasolom tako da je dobivena krajnja koncentracija od 10 mg/g l-[bis(4-klorfenil)metil]-3-[(3,5-difluorfenil)(metil-sulfonil)metilen]azetidina.
Zadovoljavajuća kemijska i fizička postojanost dokazana je nakon l mjeseca pri 5°C.
Ovaj sastav je ispitan pokusom in vitro u usporedbi sa sastavom iz primjera 1. 400 mg sastava inkubirano je u 20 ml medija koji simulira želučanu tekućinu (literatura USP). Nakon inkubacije 2 sata pri 37°C, proveden je HPLC pokus nakon filtracije na filteru 2 μm da se utvrdi postojanost koloidne formulacije.
Postojanost ovog sastava ekvivalentna je ponašanju sastava iz primjera 1.

Primjer 6

Provedbom postupka kao gore u primjeru 1, ali počevši s 24 g Gelucira 44/14 kao zamjene za mješavinu Labrasol/Labrafila M1944CS. Gelucir 44/14 se najprije rastali pri temperaturi u području od 55°C. 200 mg l-[bis(4-klorfenil)-metil]-3-[(3,5-difluorfenil)(metilsulfonil)-metilen]-azetidina se stavi u čašu i namjesti se na 20 g s Gelucirom 44/14 tako da se dobije krajnju koncentraciju od 10 mg/g 1-[bis(4-klorfenil)metil]-3-[(3,5-difluorfenil)(metil-sulfonil)metilen]azetidina. Mješavinu od 2 sastojka se miješa s magnetskom miješalicom (300 okr/min) 1 sat pri 50-55°C da se 1-[bis(4-klorfenil)metil]-3-[(3,5-difluorfenil)-(metilsulfonil)-metilen]-azetidin potpuno otopi. Masu se podijeli u tvrde želatinske kapsule koje se pohrane preko noći u zaleđivač pri -20°C. Zatim se ljusku tvrdih želatinskih kapsula odvoji pomoću noža od krute mase iz kapsula. Uzorci se pohrane u začepljene bočice pri 5°C.
Zadovoljavajuća kemijska i fizička postojanost dokazana je nakon l mjeseca pri 5°C.
Ovaj sastav je ispitan pokusom in vitro u usporedbi sa sastavom iz primjera 1. 400 mg sastava inkubirano je u 20 ml medija koji simulira želučanu tekućinu (literatura USP). Nakon inkubacije 2 sata pri 37°C, proveden je HPLC pokus nakon filtracije na filteru 2 μm da se utvrdi postojanost koloidne formulacije.
Postojanost ovog sastava ekvivalentna je ponašanju sastava iz primjera 1.

Primjer 7

Mješavina Labrasol/Labrafila M1944CS s omjerom 60/40 (m/m) pripravljena je pri sobnoj temperaturi (20°C) miješanjem u čaši s magnetskom mješalicom 15 minuta 30 g Labrasola i 20 g Labrafila M1944CS. Opažena je vrlo dobra sposobnost miješanja. 20 mg l-[bis(4-klorfenil)metil]-3-[(3,5-difluorfenil) (metilsulfonil)-metilen]azetidina se stavi u menzuru od 10 ml. Kad se namjesti na 10 ml s potrebnom količinom mješavine Labrasol/Labrafila M1944CS 60/40, smjesu od 3 sastojka se miješa s magnetskom miješalicom (500 okr/min) 2 sata pri sobnoj temperaturi da se 1-[bis(4-klorfenil)metil]-3-[(3,5-difluorfenil)(metilsulfonil) -metilen]-azetidin potpuno otopi. Dobivenu otopinu se podijeli u začepijene staklene bočice po *2,5* ml i pohrani se pri 5°C.
Ova formulacija koncentracije od 2 mg/ml 1-[bis(4-klorfenil)metil]-3-[(3,5-difluor-fenil)-(metilsulfonil)-metilen]-azetidina je upotrijebljena za provedbu farmako-kinetičkih studija na majmunima nakon oralnog davanja doze od 1 mg/kg. U tu svrhu ta je otopina razrijedena na jednu desetinu s jabučnim sokom da se olakša davanje životinji. Emulzija dobivena nakon razrjeđivanja bila je fizički i kemijski postojana najmanje jedan sat.

Primjer 8

Mješavina Labrasol/Labrafila M1944CS s omjerom 60/40 (m/m) pripravljena je pri sobnoj temperaturi (20°C) miješanjem u čaši s magnetskom miješalicom 15 minuta 30 g Labrasola i 20 g Labrafila M1944CS. Opažena je vrlo dobra sposobnost miješanja. 20 mg N-{1-[bis(4-klorfenil)metil]-azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorfenil)-metilsulfonamida se stavi u menzuru od 10 ml. Kad se nadopuni na 10 ml s potrebnom količinom mješavine Labrasol/Labrafila M1944CS 60/40, mješavinu od 3 sastojka se miješa s magnetskom miješalicom (500 okr/min) 2 sata pri sobnoj temperaturi da se

N-{1-[bis(4-klorfenil)metil]-azetidin-3-il}-N-(3,5-difluor-fenil)-metilsulfonamida potpuno otopi. Dobivenu otopinu se podijeli po 2,5 ml u začepijene bočice i pohrani se pri 5°C.
Ova formulacije koncentracije od 2 mg/ml N-{1-[bis(4-klorfenil)metil]azetidin-3-il}-N-(3,5-difluorfenil) metilsulfonamida je upotrijebljena za provedbu farmakokinetičkih studija na majmunima nakon oralnog davanja doze od 1 mg/kg.
U tu svrhu ta je otopina razrijeđena na jednu desetinu s jabučnim sokom da se olakša davanje životinji. Emulzija dobivena nakon razrjeđivanja bila je fizički i kemijski postojana najmanje jedan sat.

Primjer 9

Mješavina Labrasol/Labrafila M1944CS s omjerom 60/40 (m/m) pripravljena je pri sobnoj temperaturi (20°C) miješanjem u čaši s magnetskom mješalicom 15 minuta 30 g Labrasola i 20 g Labrafila M1944CS. Opažena je vrlo dobra sposobnost miješanja. 10 mg N-{1-[bis(4-klor-fenil)-metil]azetidin-3-il}-N-pirid-3-ilmetil-sulfonamida se stavi u menzuru od 10 ml. Kad se nadopuni na 10 ml s potrebnom količinom mješavine Labrasol/Labrafila M1944CS 60/40, mješavinu od 3 sastojka se miješa s magnetskom mješalicom (500 okr/min) 2 sata pri sobnoj temperaturi da se N-{1 -[bis(4-klor-fenil)metil]azetidin-3-il}-N-pirid-3-ilmetil-sulfonamid potpuno otopi. Dobivenu otopinu se podijeli po 2,5 ml u začepljene bočice i pohrani se pri 5°C.
Ova formulacije koncentracije od 1 mg/ml N-{1-[bis(4-klorfenil)metil]azetidin-3-il}-N-pirid-3-ilmetilsulfonamida je upotrijebljena za provedbu farmakokinetičkih studija na štakorima nakon oralnog davanja doze od 1 mg/kg.

Primjer 10

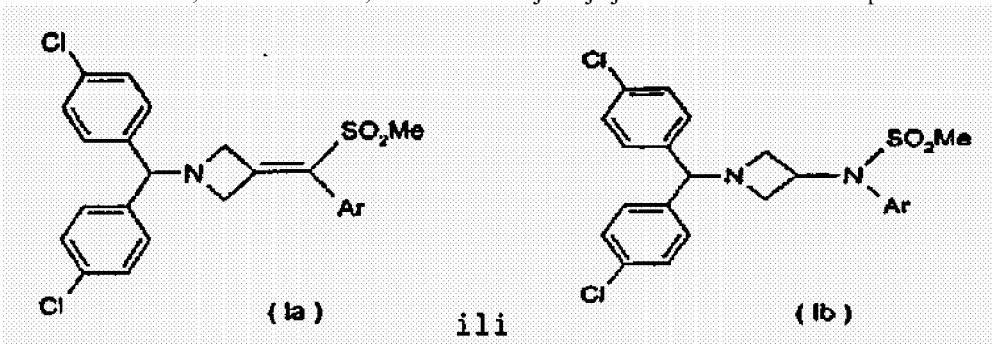
Provedbom postupka kao gore u primjeru 9, ali počevši s 30 mg N-{1-[bis(4-klorfenil)metil]azetidin-3-il}-N-pirid-3 -ilmetil-sulfonamida namještenog na 10 ml s mješavinom Labrasol/Labrafila M1944CS 60/40, pripravljena je otopina koja je sadržavala 3 mg/ml N-{1-[bis(4-klor-fenil)metilj-azetidin-3-il}-N-pirid-3-ilmetilsulfonarnida.
Ova formulacija koncentracije od 3 mg/ml N-{1-[bis(4-klorfenil)metil]azetidin-3-il}-N-pirid-3-ilmetilsulfonamida je upotrijebljena za provedbu farmakoloških studija na štakorima nakon oralnog davanja doze od 3 mg/kg.

Primjer 11

Provedbom postupka kao gore u primjeru 9, ali počevši s 50 mg N-{1-[bis(4-klorfenil)metil]azetidin-3-il}-N-pirid-3 -ilmetil-sulfonamida namještenog na 5 ml s mješavinom Labrasol/Labrafila M1944CS 60/40, pripravljena je otopina koja je sadržavala 10 mg/ml N-{1-[bis{4-klorfenil)-metil]azetidin-3-il}-N-pirid-3-ilmetilsulfonamida.
Ova formulacija je pri koncentraciji od 10 mg/ml N-{1-[bis(4-klorfenil)metil]azetidin-3-il}-N-pirid-3-ilmetil-sulfonamida upotrijebljena za provedbu farmakoloških studija na štakorima nakon oralnog davanja doze od 10 mg/kg.

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Postojan farmaceutski sastav, **naznačen time**, da on sadrži najmanje jedan derivat azetidina opće formule:



u kojoj
Ar je aromatska ili heteroaromatska skupina prema potrebi supstitirana s jednim ili više (C_1-C_4)alkila, halogenih, NO_2, CN, (C_1-C_4) alkoksi ili OH skupina, prema potrebi u kombinaciji s drugim aktivnim sastojkom koji može pojačati učinke azetidinskog derivata opće formule (Ia) ili (Ib) , u sistem koji sadrži najviše 2 osnovne pomoćne tvari odabrane između nonionskih tenzida hidrofilne naravi koje mogu solubilizirati derivat azetidina opće formule (Ia) ili (Ib) i, tamo gdje je to prikladno, aktivni sastojak koji može pojačati učinke azetidinskog derivata, i koji može uzrokovati stvaranje koloidnog sistema, prema potrebi s dodatkom druge pomoćne tvari lipofilne naravi, koja stabilizira formulaciju.

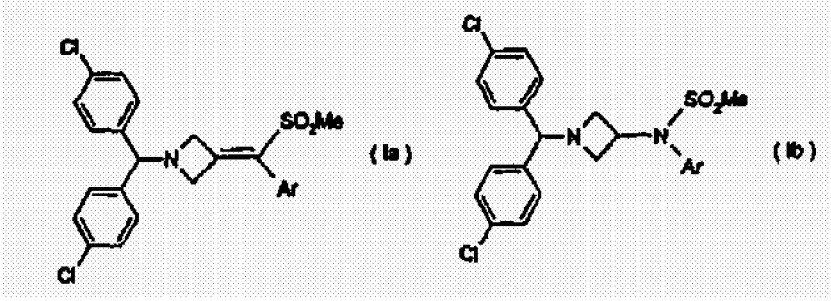
2. Farmaceutski sastav prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da on sadrži:
• najmanje jedan derivat azetidina opće formule (Ia) ili (Ib) prema zahtjevu 1,

- prema potrebi drugi aktivan sastojak koji može pojačati učinke azetidinskog derivata opće formule (Ia) ili (Ib),
- neionski tenzid hidrofilne naravi koji može solubilizirati derivat azetidina opće formule (Ia) ili (Ib) i, tamo gdje je to prikladno, aktivni sastojak koji može pojačati učinke azetidinskog derivata, i koji može uzrokovati stvaranje koloidnog sistema,
- prema potrebi tenzid lipofilne naravi koji ima HLB ispod 10, i koji stabilizira sastav,
- prema potrebi s dodatkom odabranim iz skupine koju čine stabilizatori, konzervansi, sredstva koja omogućuju podešavanje viskoznosti, ili sredstva koja mogu modificirati, na primjer, organoleptička svojstva.

3. Farmaceutski sastav prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time**, da on sadrži:
   - najmanje jedan derivat azetidina opće formule (Ia) ili (Ib) prema zahtjevu 1,
   - neionski tenzid hidrofilne naravi koji može solubilizirati derivat azetidina prema zahtjevu 1, i koji može uzrokovati stvaranje koloidnog sistema,
   - prema potrebi tenzid lipofilne naravi koji ima HLB ispod 10, i koji stabilizira sastav, i
   - prema potrebi dodatak odabran iz skupine koju čine stabilizatori, konzervansi, sredstva koja omogućuju podešavanje viskoznosti, ili sredstva koja mogu modificirati, na primjer, organoleptička svojstva.
4. Farmaceutski sastav prema bilo kojem zahtjevu 1 do 3, **naznačen time**, da je aromatska skupina azetidinskog derivata opće formule (Ia) ili (Ib) odabrana između fenilne ili naftilne skupine.
5. Farmaceutski sastav prema bilo kojem zahtjevu 1 do 3, **naznačen time**, da je heteroaromatska skupina odabran iz niza koji čine piridil, furil, tienil, tiazolil, iraidazolil i oksazolilna skupina.
6. Farmaceutski sastav prema bilo kojem zahtjevu 1 do 5, **naznačen time**, da je neionski tenzid hidrofilne naravi koji može solubilizirati derivat azetidina opće formule (Ia) ili (Ib) i, tamo gdje je to prikladno, aktivni sastojak koji može pojačati učinke azetidinskog derivata, i koji može uzrokovati stvaranje koloidnog sistema, odabran između glicerida polietilen glikola i zasićenih masnih kiselina čiji HLB je između 10 i 20.
7. Farmaceutski sastav prema zahtjevu 6, **naznačen time**, da gliceridi polietilen glikola i zasićenih masnih kiselina su gliceridi polietilen glikola i zasićenih masnih kiselina koji sadrže od 6 do 18 ugljikovih atoma.
8. Farmaceutski sastav prema zahtjevu 6 ili 7, **naznačen time**, da gliceridi mogu biti prirodnog ili sintetičkog porijekla.
9. Farmaceutski sastav prema bilo kojem zahtjevu 1 do 8, **naznačen time**, da je pomoćna tvar lipofilne naravi, koja stabilizira sastav, odabrana između glicerida polietilen glikola i nezasićenih masnih kiselina, estera polietilen glikola i masnih kiselina, ili estera masnih kiselina i sorbitola koji imaju HLB manji od 10.
10. Farmaceutski sastav prema bilo kojem zahtjevu 1 do 9, **naznačen time**, da se sistem koji sadrži najviše 2 pomoćne tvari sastoji od Labrasol®-a, Gelucire®-a ili para Labrafil®/Labrasol®-a.
11. Farmaceutski sastav prema bilo kojem zahtjevu 1 do 10, **naznačen time**, da je aktivni sastojak dobiven od azetidina, definiranog u zahtjevu 1, prisutan količinom od 0,01 do 70 mas. % od ukupnog sastava.
12. Farmaceutski sastav prema bilo kojem zahtjevu 1 do 11, **naznačen time**, da neionski tenzid hidrofilne naravi koji može solubilizirati derivat azetidina prema zahtjevu 1, i koji može uzrokovati stvaranje koloidnog sistema, je prisutan količinom od 20 do 100% u odnosu na ukupnu masu pomoćne tvari u sastavu.
13. Farmaceutski sastav prema bilo kojem zahtjevu 1 do 12, **naznačen time**, da tamo gdje je to prikladno, sredstvo lipofilne naravi, koje stabilizira formulaciju, je prisutno količinom od 0,1 do 60% u odnosu na ukupnu masu pomoćne tvari u sastavu.
14. Postupak za pripravu sastava prema bilo kojem zahtjevu 1 do 13, **naznačen time**, da se u slučaju krute ili polukrute pomoćne tvari pripravi smjesu osnovne pomoćne tvari, tamo gdje je to prikladno, ako je potrebno grijanjem, i zatim se, prema potrebi, pripravi smjesu s dodacima, i zatim se doda derivat azetidina definiran kao u zahtjevu 1 i, tamo gdje je to prikladno, doda se aktivni sastojak koji može pojačati učinke azetidinskog derivata opće formule (Ia) ili (Ib), definiran kao u zahtjevu 1 i miješanje se održava tako da se dobije homogenu smjesu.
15. Garnitura, **naznačena time**, da ona sadrži sastav prema zahtjevu 3 i sastav koji sadrži aktivni sastojak koji može pojačati učinke azetidinskog derivata definiranog u zahtjevu 1.
16. Garnitura prema zahtjevu 15, **naznačena time**, da ona sadrži sastav prema zahtjevu 3 i sastav koji sadrži sibutramin.
17. Garnitura prema zahtjevu 15, **naznačena time**, da ona sadrži sastav prema zahtjevu 3 i sastav koji sadrži sredstvo koje aktivira dopaminergnu neurotransmisiju u mozgu.

SAŽETAK

Izum se odnosi na stabilan farmaceutski sastav koji sadrži najmanje jedan derivat azetidina opće formule (Ia) ili (Ib),



u kojoj Ar je aromatska ili heteroaromatska skupina prema potrebi supstitirana s jednim ili više (C_1-C_4) alkila, halogenih, NO_2, CN, (C_1-C_4) alkoksi ili OH skupina, prema potrebi u kombinaciji s drugim aktivnim tvarima koje mogu pojačati učinke azetidinskog derivata opće formule (Ia) ili (Ib), u sistemu koji sadrži najviše dvije glavne pomoćne tvari odabrane između neionskih tenzida hidrofilne naravi koje mogu solubilizirati derivat azetidina opće formule (Ia) ili (Ib) i prema potrebi aktivnu tvar koja može pojačati učinke azetidinskog derivata, i koja može uzrokovati tvorbu koloidnog sistema, prema potrebi s dodatkom druge lipofilne pomoćne tvari, koja stabilizira formulaciju. Farmaceutski sastavi koji sadrže azetidinske derivate formule (Ia) ili (Ib) su posebno korisni zbog visokog afiniteta tih derivata prema kanabinoid receptorima.