

發明專利說明書 200522946

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93121Y30

※申請日期：93.11.15

※IPC 分類：A61K31/397.9/127

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 205/02

含有吡啶衍生物之乳化系統

EMULSIFYING SYSTEMS CONTAINING AZETIDINE DERIVATIVES

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

阿凡提斯藥品法國公司

AVENTIS PHARMA S.A.

代表人：(中文/英文)

馬迦烈/LE PENNEC, MAGALI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國安東尼市雷蒙德亞諾街20號

20 avenue Raymond Aron, 92160 ANTONY, France

國籍：(中文/英文)

法國/FRANCE

三、發明人：(共3人)

姓名：(中文/英文)

1.柯題/COTE, SOPHIE

2.泰瑞莎/PERACCHIA, MARIA-TERESA

3.包比爾/BOBINEAU, VALÉRIE

國籍：(中文/英文)

1~3.均為法國/FRANCE

四、聲明事項：

發明專利說明書 200522946

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93121Y30

※申請日期：93.11.15

※IPC 分類：A61K31/397.9/127

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 205/02

含有吡啶衍生物之乳化系統

EMULSIFYING SYSTEMS CONTAINING AZETIDINE DERIVATIVES

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

阿凡提斯藥品法國公司

AVENTIS PHARMA S.A.

代表人：(中文/英文)

馬迦烈/LE PENNEC, MAGALI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國安東尼市雷蒙德亞諾街 20 號

20 avenue Raymond Aron, 92160 ANTONY, France

國籍：(中文/英文)

法國/FRANCE

三、發明人：(共3人)

姓名：(中文/英文)

1.柯題/COTE, SOPHIE

2.泰瑞莎/PERACCHIA, MARIA-TERESA

3.包比爾/BOBINEAU, VALÉRIE

國籍：(中文/英文)

1~3.均為法國/FRANCE

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項第一款或第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

歐洲 EP;西元 2003 年 7 月 18 日;03291797.3

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

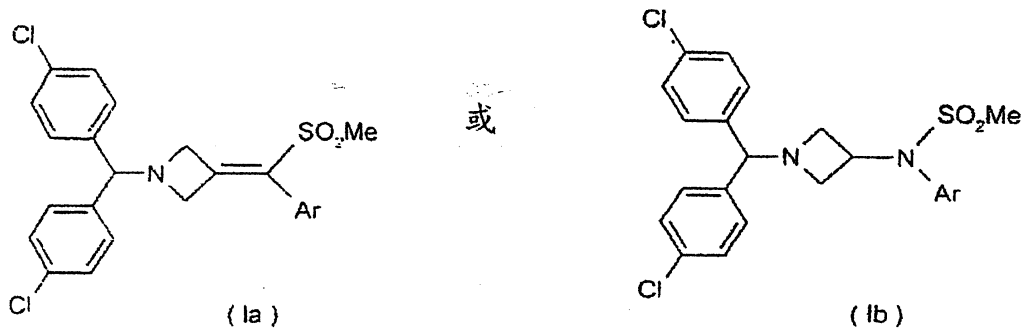
所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明關於吡丁啉衍生物之安定調配物。

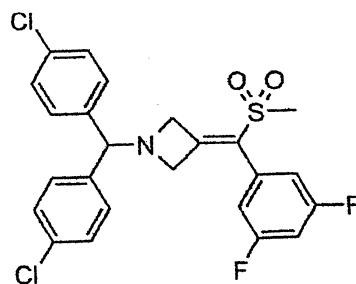
用於根據本發明醫藥組成物之吡丁啉衍生物可由以下通式(Ia)或(Ib)表示：



其中 Ar 為芳族或雜芳族基團，視情況以一或多個(C1-C4)烷基、鹵素、NO₂、CN、(C1-C4)烷氧基或 OH 基團取代。

於以上吡丁啉衍生物之定義中，應瞭解芳族基團代表尤其為苯基或萘基基團，雜芳族基團代表吡啶基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、咪唑基或呋唑基基團，且鹵素代表氟、氯、溴及碘。

以下之化合物(Ic)係為通式(Ia)吡丁啉之特例：



【先前技術】

於專利申請案 WO 00/15609、WO 01/64633、WO 0064634 及 WO 99/01451 中，已揭示通式(Ia)或(Ib)之吡丁啉衍生物以及其應用。特別地，此等吡丁啉衍生物因其對於大麻鹼受體(尤其 CB1 型受體)之高親和力而特別有利。

遺憾地，吡丁啉衍生物係為僅具極微弱水溶性之產品。迄今，可想像於含有尤其纖維素、乳糖及其他賦形劑之調配物中，特別地透過口服途徑施用藥片形式的通式(Ia)或(Ib)之吡丁啉衍生物。然而，由於極低的生物可利用率，此等調配物並非總是充分適用於此等微水溶性產品。

許多文件揭示適用於溶解及/或提升疏水性活性成分的生物可利用率之系統。然而，所測試的系統迄今證實對於製備含有以上定義的吡丁啉衍生物之醫藥組成物(係安定且生物可利用的，且其中吡丁啉衍生物係以有效濃度溶解)是無效的。

特別地，J. Pharm Sciences, 89(8), 967 (2000)及 Pharmaceutical Technology Europe, 第 20 頁(2000 年 9 月)提到微溶於水的活性成分於中鏈三酸甘油酯中之調配物。然而，以 Miglyol®為基底之調配物所進行之嘗試已得到不適合的結果(基於其生物可利用率之觀點)。

再者，國際申請案 WO 95/24893 揭示含有易消化油脂、親脂性表面活性劑及親水性表面活性劑之組成物，係意欲調配疏水性活性成分及提升其生物可利用率。國際專利申請案 PCT/FR02/04514 解釋，以上的吡丁啉衍生物在此類型調配物中具有太弱的生物可利用率。特別地，基於藥物動

力觀點，此等吡丁啉衍生物於 Miglyol®/Capryol®/Cremophor®系統中之調配物在活體中是不適合的。

【發明內容】

此刻頃發現(且其為構成本發明主題者)，有可能製備含有通式(Ia)或(Ib)衍生物之化學上及物理上安定的醫藥組成物，視情況合併其他於含有以下成分之系統中能賦予通式(Ia)或(Ib)吡丁啉衍生物效力之活性成分：

- (i)溶解於液態溶劑中之磷脂，或
- (ii)Miglyol、Capryol 及 Cremophor 之組合。

確切地，頃發現化合物(Ia)或(Ib)與磷脂之調配物容許獲致意外的極佳活體中藥物動力量變曲線(此涉及 AUC、Cmax 及 Cmax 變異性)。依相同方式且相反於早於 PCT/FR02/04514 所宣稱者，針對三隻受評估的狗之一，已觀察到化合物(Ia)或(Ib)與透過合併 Miglyol、Capryol 及 Cremophor 得到之微乳液的調配物容許獲致極佳的活體中藥物動力量變曲線(此涉及 AUC 及 Cmax)。所觀察到的嘔吐可能為其他二隻狗中之失敗結果的理由之一。

較佳的調配物含有化合物(Ic)。

就每克而言，醫藥調配物較佳含有至多 200 毫克吡丁啉衍生物。

醫藥組成物可進一步包含額外的添加劑，係選自安定劑、防腐劑、使其可調整黏度之藥劑或可修飾例如感官性質之藥劑。

就某些治療而言，例如肥胖症，與西布曲明(sibutramine)同時施用通式(Ia)或(Ib)之吡啶衍生物可能是有利的，此造成減少食物消耗之增效效果。

西布曲明(sibutramine)及其效果已揭示於以下參考文獻中：WO 90/061110；D. H. RYAN 等人，Obesity Research, 3 (4), 553 (1995)；H. C. JACKSON 等人，British Journal Pharmacology, 121, 1758 (1997)；G. FANGHANEL 等人，Inter. J. Obes., 24(2), 144 (2000)；G. A. BRAY 等人，Obes. Res., 7(2), 189 (1999)。

再者，就其他治療(例如精神分裂症)或神經失調(例如帕金森氏病)之治療而言，與一或多種活化腦中多巴胺神經傳遞之藥劑同時施用通式(Ia)或(Ib)吡啶衍生物可能是有利的。此等組合使得賦予單一治療(左旋多巴、多巴胺促動劑及酵素的抑制劑)效力成為可能，並且使得降低副作用(例如運動困難)成為可能。

於多巴胺促動劑中，尤其可提到以下產品：溴隱亭(bromocriptine, Novartis)、卡麥角林(cabergoline, Pharmacia Corp.)、亞佐戈來(adroglide, Abbott Laboratories)、BAM-1110 (Maruko Seiyaku Co Ltd)、Duodopa® (Neopharma)、L-多巴、多巴劑(dopadose, Neopharma)、CHF1512 (Chiesi)、NeuroCell-PD (Diacrin Inc)、PNU-95666 (Pharmacia & Upjohn)、羅匹尼羅(ropinirole, GlaxoSmithKline Beecham)、普拉克索(pramipexole, Boehringer Ingelheim)、羅替戈汀

(rotigotine , Discovery Therapeutics, Lohmann Therapie System)、斯伐拉胺 (Spheramine , Titan Pharmaceuticals)、TV1203 (Teva Pharmaceutical)、尿苷(uridine , Polifarma)。

應瞭解含有除通式(Ia)或(Ib)吡啶衍生物外之活性成分且能賦予其效力之組成物可含有於以上段落中所定義之產品，並且該產品係落於本發明之範圍內。

衍生自吡啶之活性成分較佳存在量為總組成物之0.01至70%重量。

根據另一態樣，本發明係關於一種製備含有根據本發明第一態樣吡啶之組成物的方法，其中適當地製備主要賦形劑(於固體或半固體賦形劑之情形中，必要時，於加熱後)之混合物，接著必要時製備具額外添加劑之混合物，接著添加式(Ia)或(Ib)吡啶衍生物，且適當地添加如申請專利範圍第1項能賦予通式(Ia)或(Ib)吡啶衍生物效力之活性成分，並且維持攪拌，俾獲致均勻的混合物。

根據又一態樣，本發明係關於含有如上述定義之組成物之套組，以及含有能賦予通式(Ia)或(Ib)吡啶衍生物效力之活性成分的組成物。

能賦予吡啶衍生物效力之表現套組的活性成分較佳為西布曲明(sibutramine)。

根據最後態樣，本發明係關於一種製備含有根據本發明第一態樣之組成物的表現套組，以及關於含有活化腦中多巴胺神經傳遞之藥劑的組成物。

於鼠中進行之第一臨床前研究中，口服施用式(I)藥物於 0.5% 甲基纖維素/0.2% tween 80 中之水性懸浮液(以 10 毫克/公斤之劑量)導致極低的生物可利用率(3%)。第一調配方式係使用 25 毫克/毫升(Ic)於 Miglyol 812N 中之溶液，其係因為在油性成分中具較高物質溶解度而選用(於 Miglyol 812 中為 35.9 毫克/毫升)。再者，此賦形劑(中鏈三酸甘油酯)係因其消化性及管理上可接受性而被知曉。此調配物已用於進一步的臨床前研究，因而造成式(Ic)藥物於鼠中之提高的生物可利用率(以 1 毫克/公斤及 10 毫克/公斤劑量分別為 13 及 37%)。然而，首先於人類研究中，可觀察到重要的食物影響及個體間變異：於禁食條件下之最大耐受劑量為約 100 毫克(個體間變異為 50%)，而在進食條件下，最大耐受劑量則除以 10(個體間變異降低至 30%)。

以所有此等結果為基準，發展新穎的調配物之需求如下：

1. 發展出具有較低藥物濃度之調配物(以 10 毫克/克替代 25 毫克/克)
2. 提高生物可利用率
3. 降低個體間變異
4. 降低食物效應(禁食/進食條件)

使用能提高活性成分的溶解度之賦形劑，造成非標準調配物之發展。

因此，已研究其他脂類賦形劑以供進一步調配，目標在於增進藥物溶解/吸收步驟。由於賦形劑之表面活性性質，故努力集中於能原位形成均勻及微細乳液或微乳液或膠微粒溶液之”脂肪基底的調配物”。確切地，Miglyol 展現乳化性質，但當其與水性媒介物接觸時，形成不均勻及粗製的乳液(巨觀上可見的大油滴)，此可解釋活體中的結果。”脂肪基底的調配物”之範圍係從純油脂至含有大量表面活性劑及共溶劑(較高極性)摻合物。首先決定化合物(Ic)於一詳盡系列的脂肪及其他醫藥共溶劑中之溶解度。

就化合物(Ic)調配物而言，可確認及選擇三種賦形劑：

- 施用為溶液之兩性賦形劑(Phosal 50PG, Labrasol)，一旦與生理媒介物接觸時，其能夠自身乳化(微滴尺寸為1-10微米)。

- 施用為半固體基質之兩性賦形劑(Gelucire 44/14, 維生素E TPGS)，係透過膠微粒作用而供藥物溶解(微滴尺寸<20毫微米)。

- 脂類賦形劑(Miglyol 812N)摻合表面活性劑(Cremophor RH40 或 EL)及共溶劑(Capryol 90)之混合物：此混合物能夠與腸胃流體原位地自身乳化(微滴尺寸<20毫微米)。

所有選用的賦形劑之化學組成以及其物化性質及其他主要特徵將進一步說明如下。

於本案中，於稀釋及以受刺激的腸胃流體培養後，評估所有確認的調配物原型之活體中性能。研究以下參數：

所得到之微粒分散液的微觀/巨觀態樣、測定藥物於調配物培養前後之溶解分率(於腸酵素存在或不存在下)、評估分散液於培養後之膠態安定性。

所得到的結果容許初步篩選，以確認潛在令人感興趣於活體中研究之調配物原型。

【實施方式】

原型之調配物

前言：賦形劑之說明

(i) 維生素 E TPGS (Eastman Chemicals) :

維生素 E TPGS (d- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯) 係為非動物源之天然來源維生素的水溶性衍生物。

(ii) Phosal 50PG (Aventis Nattermann)

Phosal 50PG 係為一種具有至少 50% PC 及丙二醇之磷脂醯膽鹼濃縮物。

組成：磷脂醯膽鹼約 56.8%

丙二醇：約 38%

葵花單/二酸甘油酯：約 3%

大豆脂肪酸：約 2%

抗壞血酸棕櫚酸酯：約 0.2%

乙醇：加至 100%

其係自大豆卵磷脂開始合成，純化為磷脂，且接著溶解於液態載體系統中。

Nattermann Phospholipid GmbH 亦出售其他以不同形式溶解之磷脂。例如 Phosal® 53MCT，其係為由溶解於含有辛酸/癸酸三酸甘油酯、醇、硬脂酸甘油酯、油酸及抗壞血酸棕櫚酸酯之載體系統中之磷脂醯膽鹼所組成的形式。磷脂醯膽鹼含量為約 $56\pm 3\%$ 。

(iii) Labrasol (Gattefosse)

Labrasol® (癸醯基己醯基 Macrogol-8 甘油酯) 係為一種由單酸甘油酯、二酸甘油酯及三酸甘油酯與聚乙二醇 (PEG) 的單脂肪酸及二脂肪酸所組成之飽和聚二醇化的甘油酯。

得自植物及石化來源之此兩性油脂可溶於水中。

(iv) Labrafil (Gattefosse)

Labrafil® M 1944 CS (油酸 Macrogol-6 甘油酯)，係為一種衍生自選用的高純植物油之可分散於水中的兩性油脂 (HLB 4)。此賦形劑容許提高調配物原型之親脂性，其目標為透過微細分散液之形成來改良活性成分於腸胃流體中的溶解度。此外，此種可與膽固醇及磷脂混溶之材料可經由非主動機制 (被動擴散) 通過薄膜。

(v) Gelucire (Gattefosse)

Gelucire® 44/14 (月桂醯基 Macrogol-32 甘油酯) 係為一種由單酸甘油酯、二酸甘油酯及三酸甘油酯與聚乙二

醇(PEG)的單脂肪酸及二脂肪酸所組成之飽和聚二醇化的甘油酯。

Gelucire® 44/14 係得自氫化的棕櫚核油與 PEG 1500 之反應。

(vi) Miglyol 812 被描述為透過水解、分餾所得到的脂肪酸以及重新酯化，而自可可椰子(Coco nucifera L.)胚乳的硬質乾燥部分萃取之固定性油脂。其係由脂肪酸之完全短鏈及中鏈三酸甘油酯之混合物所組成，其中不少於 95% 為飽和酸辛(caprylic)酸及癸(capric)酸。

其為無色至稍淺黃色油性液體，實際上是無氣味且無味道的。

(vii) Cremophor RH40 為 Polyoxy 40 氫化的蓖麻油。此材料係經由使環氧乙烷與氫化的蓖麻油反應而得。其係以在 30°C 下液化之白色半固體糊漿出現。其具有極微弱的特徵氣味及稍許味道(於水溶液中)。

(viii) Cremophor EL 為 Polyoxy 35 蓖麻油(聚氧基伸乙基甘油三蓖麻油酸酯，甘油-聚乙二醇蓖麻油酸酯)。此材料係經由使環氧乙烷與蓖麻油(德國藥物品質)反應而得。Cremophor EL 係為淺黃色的油性液體(於 25°C 之黏度：700-850 cP)，其在 T>26°C 為透明的。其僅稍具特徵氣味，並且可藉加熱至 26°C 而完全地液化。

(ix) Capryol 90 丙二醇單辛酸酯

此材料係得自植物及石化來源，其不溶於水中。
液體。

溶解度數據

第一步驟為決定化合物(Ic)於一詳盡系列的脂肪及其他醫藥共溶劑(包含植物油、脂類成分、表面活性劑、親水性成分及磷脂)中之溶解度。溶解度測量之規範則報告於附件中。

表 1—溶解度數據

商品名	化學說明	溶解度 (毫克/毫升)
植物油		
大豆油		31.8
花生油		7.2
脂類成分		
Imwitor 988	單-二辛酸甘油酯	41.2
Imwitor 742	單-二辛酸/癸酸甘油酯	31.2
Miglyol 812	辛酸/癸酸三酸甘油酯	35.9
Labrafil M1944 CS	油基 macrogol-6-甘油酯	30.3
表面活性劑		

Tween 80	POE 單油酸酯	50.6
Cremophor RH40	POE 氫化的蓖麻油	80.6
Span 20	山梨聚糖單月桂酯	31.6
Span 85	山梨聚糖三油酸酯	92.0
親水性成分		
PEG 400	聚乙二醇 400	78.1
其他		
乙醇		5.8
HP β 環狀糊精		0.05
Transcutol	一縮二乙二醇單乙基醚	89.8

表 2—補充溶解度數據

商品名	化學說明	溶解度 (毫克/毫升)
植物油		
椰子油		18.6
蓖麻油		16.1
葵花油		14.8
芝麻油		10.9
橄欖油		10.9
脂類成分		
Crossential 094	油酸	19.6
Crossential LN 75	亞麻油酸	45.4
Edenor C8 98-100	辛酸	75.5

Myvacet 9-45	蒸餾的乙醯化單甘油酯	54.8
Neobee M 20	PG 二辛酸酯/二癸酸酯	47.7
Lauroglycol	PG 單月桂酸酯	28.5
Caproyl 90	聚乙二醇單辛酸酯	56.6
表面活性劑		
Myrj 45	POE 硬脂酸酯	86.9
Brij 96	PEO 油基醚	85.7
Labrasol	癸醯基己醯基 Macrogol-8 甘油酯	111.8
親水性成分		
PEG 1500	聚乙二醇 1500	<10
Gelucire 44/14	月桂醯基 Macrogol-32 甘油 酯	90.1
Gelucire 50/13	硬脂醯基 Macrogol-32 甘油 酯	78.5
磷脂		
Phospholipon 90	磷脂醯膽鹼 93%	40
Phosal 40 MD	磷脂醯膽鹼 38±1.5%(於硬脂 酸甘油酯、大豆油及亞麻油 酸乙基酯中)	12.5
Phosal 75 SA	磷脂醯膽鹼 75±3%(於醇、葵 花油、硬脂酸甘油酯、椰子 油及抗壞血酸棕櫚酸酯中)	<10
Phosal 50PG	磷脂醯膽鹼 ≥50%(於丙二醇	11.7

	中)	
Phosal 53 MCT (不飽和賦形劑，不建議，請看次頁)	磷脂醯膽鹼 56±3%(於辛酸/癸酸三酸甘油酯、醇、硬脂酸甘油酯、油酸及抗壞血酸棕櫚酸酯中)	25.8

於測定溶解度後，考量活性成分的溶解度、其可註冊性以及其提高藥物的生物可利用性之能力(經由溶解改良或吸收增強)，本案之目的為選擇一些賦形劑。

關於第三準則，接著採以下基準來選擇賦形劑：

1. 其能夠溶解親脂性活性成分且能分散或溶解於腸胃流體中之兩性特質(HLB>10)(Labrasol、Gelucire 44/14、Phosal 50PG、維生素 E TPGS)

2. 於以腸胃流體稀釋後，經由充分結合油脂、親水性表面活性劑(HLB>10)及親油性共表面活性劑(HLB<10)，其於混合物中原位形成微乳液之能力(Miglyol 812/Cremophor RH40/Capryol 90)

關於 Phosal 53MCT，對於賦形劑的物理安定性之主要爭議導致選擇 Phosal 50PG 為替代物。確切地，所觀察到之賦形劑的相分離不僅涉及在 Aventis 貯存之批料，也涉及在 Nattermann 貯存之批料。Phosal 50PG 展現極佳的物理安定性。於下表中描述所選用之賦形劑的主要特性：

表 3—選用之賦形劑的主要特性

商品名	化學說明	特性	溶解度 (毫克/毫升)
能形成與生理流體接觸之微細乳液或微膠粒溶液之賦形劑			
Labrasol® (Gattefosse)	癸 醯 基 己 醯 基 Macrogol-8 甘油酯	液體/HLB 13 DMF/歐洲專題論文	111.8
Labrafil M 1944 CS (Gattefosse)	油基 macrogol-6 甘 油酯	液體/HLB 4 DMF/歐洲專題論文	30.3
Phosal® 50PG (Nattermann)	磷 脂 醯 膽 鹼 ≥50%(於丙二醇中)	黏性液體/兩性性 質 GRAS狀態	11.7
Gelucire® 44/14 (Gattefosse)	月 桂 醯 基 Macrogol-32 甘油 酯	蠟質固體/熔點44 °C/HLB 14 GRAS狀態/歐洲專 題論文	90.1
維 生 素 E TPGS (Eastman)	維 生 素 E d-α-生 育 酚 聚 乙 二 醇 1000 琥 珀 酸 酯	蠟質固體/熔點38 °C/HLB 13 GRAS狀態/USP專題 論文	100
與生理流體接觸時能自身微乳化之賦形劑的混合物			
Miglyol 812 (Condea)	辛 酸 / 癸 酸 三 酸 甘 油 酯	油性相/脂肪酸:C8 及C10 GRAS狀態/歐洲專 題論文	37.4

Caproyl® 90 (Gattefosse)	聚乙二醇單辛酸酯	共表面活性劑/液體/HLB 6 食品添加劑狀態	56.6
Cremophor RH 40 (BASF)	Polyoxy 40 氫化的 蓖麻油	表面活性劑/半固體/液體(於30°C) HLB 14-16 FDA惰性成分/ USP 專題論文	80.6

原型之說明

油性溶液及半固體基質(二元及三元混合物)

表1—選用的原型之說明

原型1

成分	化學說明	數量
化合物(Ic)		100毫克
Gelucire 44/14	月桂醯基macrogol甘油酯	10克

原型2

成分	化學說明	數量
化合物(Ic)		100毫克
Labrasol	癸醯基己醯基macrogol甘油酯	6克

Labrafil 1944 CS	油基macrogol甘油酯	4克
------------------	---------------	----

 原型3

成分	化學說明	數量
化合物(Ic)		100毫克
Phosal 50PG	磷脂與丙二醇之混合物	10克

 原型4

成分	化學說明	數量
化合物(Ic)		100毫克
維生素E TPGS	d- α -生育酚聚乙二醇1000 琥珀酸酯	10克

就Labrasol原型而言，欲包含於原型中之Labrasol的最大量為60%(重量/重量)，因為在較高含量下，與膠囊外殼之明膠不相容的風險增強。可採用非由明膠製成之具較高含量Labrasol的調配物。為了完成此調配物之大部分組成，決定使用Labrafil M 1944 CS(一種親脂性成分(HLB 4)，於40%(重量/重量))。

自身微乳化系統：油脂/表面活性劑/共表面活性劑(假三元混合物)

含有兩性表面活性劑/共表面活性劑對之任一種調配

物導致若干微膠粒態之形成。本案之目標係發展能自發地與生理流體形成微乳液之調配物原型。可將微乳液定義為透明、各向同性、熱動力安定的液體。因此，可無限地稀釋微乳液。透明性係為由尺寸 <100 毫微米之微滴所組成的微結構之結果。

醫藥利益之主要性質為：高的藥物溶解能力、稀釋容量(將分子原位地留在微膠粒溶液中)以及分散容量(採用容許較易吸收之微滴尺寸)。

賦形劑之選擇

以文獻及以針對微乳液調配物所述之賦形劑所得的溶解度結果為基礎，選用以下成分，目標為發展一種微乳液原型：

- 油性相：Miglyol 812
- 表面活性劑：Cremophor RH40
- 共表面活性劑：Capryol 90
- 水性相：生理流體

假三元圖

此圖之設計容許測定能提供微乳液區之賦形劑比例。由於微乳液為四級系統，故其圖形表述需要三維表述。然而，為了簡化表述，故使用假三元圖。

假定微乳液為以下成分之假三元混合物：

1. 水

2. 油性相(Miglyol 812N)

3. 表面活性劑 / 共表面活性劑 (Cremophor RH40/Capryol 90)

規範：

首先界定比例S/CoS：測試4種不同的比例(1:1; 2:1; 3:1及4:1)。

就每一比例而言，經由設定以下參數來設計假三元圖：

- 油性相之百分率(20%、40%、60%及80%)
- S/CoS對之百分率(100%減去油脂百分比)

接著，逐滴地添加水相。因而在每次添加水後修飾每一“成分”之百分率。

視覺方面的修飾(自渾濁至半透明，且相反地)顯示微乳液區之邊界。此外，於無限稀釋前後之微滴尺寸測量(Coulter Nanosizer N4+)容許確定微乳液之形成。

無活性成分而得到假三元圖，並且再度地以活性成分進行。

結果：

• 以S/CoS比例3:1及4:1，觀察到微乳液區域。(請看圖式。)於此區域中，微滴尺寸為約25毫微米。

無論S/CoS比例為何(3:1及4:1)且具高水含量(從55%至86%)，針對低初百分率之油脂相(20%)而言，可得到微乳液區域。

自身微乳化系統的初組成為：

	比例3：1	比例4：1
Miglyol 812	20%	20%
Capryol 90	20%	16%
Cremophor RH40	60%	64%

• 當含或不含活性成分時(濃度：10毫克/克)，微乳液區域相同。微滴尺寸是相同的，約25毫微米。

具有(Ic)之自身微乳化系統的初組成為：

	比例3：1	比例4：1
化合物Ic	1%	1%
Miglyol 812	20%	20%
Capryol 90	20%	16%
Cremophor RH40	59%	63%

經由各向同性特徵化確認微乳液之形成。

顆粒大小

為了確認微乳液之形成，於在侵襲性條件下貯存後且於在水中或生理流體中稀釋後，查驗其熱動力安定性。

測試以下樣品：

• S/CoS比例3：1：86%水、3%油性相、8% Cremophor RH40及3% Capryol 90

• S/CoS比例 4:1:86%水、3%油性相、9% Cremophor RH40 及 2% Capryol 90

經由測量於在侵襲性條件下貯存後且於在水中或生理流體中稀釋後之微滴尺寸，查驗微乳液的安定性。以裝置 Coulter Nanosizer N4+ 進行分析(準彈性光散射)。

於侵襲性條件下貯存

使樣品受到侵襲性條件：於 50°C 下，2週，介於 -15°C 與 +50°C 間之溫度循環達 24 小時

針對在 50°C 下貯存 2 週後得到之微滴尺寸(以毫微米表示)合併多分散性指數的結果如下：

	T0	於1週後	於2週後
比例 3:1	24 (0.255)	23 (0.255)	25 (0.244)
比例 4:1	22 (0.278)	22 (0.219)	23 (0.233)

針對在溫度循環後得到之微滴尺寸(以毫微米表示)合併多分散性指數的結果如下：

	之前	之後
比例 3:1	24 (0.255)	23 (0.227)
比例 4:1	22 (0.276)	23 (0.254)

以應用的處理未觀察到微滴尺寸之變化：微乳液的結構對高溫或對熱衝擊不敏感。

具Cremophor EL之最終調配物

Miglyol 812(液體)、Cremophor RH40(於室溫下為半固體，固化點28°C)及Capryol 90(液體)混合物之製備必須在60°C下加熱混合物，以得到均勻的溶液。此外，混合物之加熱可能對於化合物Ic之化學安定性有影響。考量此二問題，建議以Cremophor EL(來自相同化學族)替代Cremophor RH40。

Cremophor EL(聚氧基35蓖麻油)係為液體表面活性劑：製造期間不需加熱。

進行二試驗，以評估Cremophor EL相較於Cremophor RH40之利益：針對表面活性劑/共表面活性劑比例3:1設計假三元圖以及測試無限稀釋度。

針對選用的原型之試驗工作

原型之製備

化合物(Ic)溶液之製備(10毫克/克)

- Miglyol 812N (Condea, Batch 508)
- PEG 400-Batch 5056
- Phosal 50PG (Aventis Nattermann, Batch 228188)
- Labrafil 1944CS (Gattefossé, Batch 15195)
- Labrasol (Gattefossé, Batch 22478)
- Gelucire 44/14 (Gattefossé, Batch 14236)
- 微乳液(Cremophor RH40或EL、Capryol 90、Miglyol 812N)

將已秤重的藥物(50毫克)分散於賦形劑(至多5克)中，並且接著維持於機械攪拌下，直到溶解為止。由於欲得到的溶液濃度(10毫克/克)與化合物(Ic)於Phosal 50PG中的最大溶解度(11.5毫克/克)間之微小差異，故藥物於Phosal 50PG中之溶解作用係為關鍵步驟(5h)。

化合物(Ic)半固體基質之製備(10毫克/克)

- 化合物Ic
- 維生素 E TPGS (Eastman Chemicals, Batch 90001000)

將已秤重的藥物(50毫克)分散於熔化的賦形劑(5克)中，並且接著維持於50-60°C之機械攪拌下，直到溶解為止。將整塊倒入栓劑模具中，並且保持冷藏過夜。就安定性研究而言，將熔化的整塊倒入硬質明膠膠囊(尺寸1)，並且保持冷藏過夜。接著去除明膠外殼。

受刺激的腸胃流體之活體外性能

受刺激的媒介物之組成

選擇以下受刺激的媒介物用於本試驗：

- 胃媒介物USP，pH 1, 2
- 禁食的腸媒介物，pH 6, 8 (參照Dressman等人，Pharm. Res., 1998)

• 進食的腸媒介物，pH 5 (參照Dressman等人，Pharm. Res., 1998)

表2—受刺激的腸-胃媒介物之組成

胃媒介物(G)

氯化鉀	2克
氯化氫1N	100毫升
去礦物質水	qsp 1000毫升

進食的腸媒介物(IFed)

針對500毫升

磷酸氫鉀	0.029 M	1.97克
氫氧化鈉	qs pH 6.8	qs pH 6.8
牛膽酸鈉	5 mM	1.34克
卵磷脂	1.5 mM	0.58克
氯化鉀	0.22 M	8.2克
含或不含胰酵素	10克或0	5克或0
去礦物質水	qsp 11	qsp 500毫升

禁食的腸媒介物(IFast)

針對500毫升

醋酸

氫氧化鈉	qs pH 5	qs pH 5
牛膽酸鈉	15 mM	4.03克
卵磷脂	4 mM	1.55克
氯化鉀	0.19 M	7.08克

含或不含胰酵素	10克或0	5克或0
去礦物質水	qsp 11	qsp 500毫升

試驗條件及結果

將所有化合物(Ic)調配物(400毫克)，於胃媒介物、禁食的腸媒介物或進食的腸媒介物中(20毫升)，以1:50稀釋，接著在機械攪拌下(300 rpm)，於37°C培養2小時。於過濾(0.2或2微米)之前及之後，藉HPLC測定藥物濃度。

膠態安定性及自身乳化性質之測定

本研究之目標係評估(Ic)調配物的乳液/微乳液/微膠粒溶液於在GI媒介物中培養後之膠態安定性及自身乳化性質。因此，將樣品過濾為2微米(能保留油脂微滴>2微米以及藥物晶體>2微米)，接著透過HPLC配藥。於以不同濾器尺寸(0.45、2及5微米)針對藥物水溶液測試之篩選後，選擇濾器尺寸(2微米)者。確切地，如圖1所示，於任一濾器尺寸下(0.45、2及5微米)，可觀察到高的藥物保留率(暗示晶體>5微米之存在)。濾器尺寸(於研究範圍內)不會影響保留分率，而媒介物之組成卻徹底地會。簡言之，過濾的分率，於胃媒介物為約1%，於禁食的腸媒介物為2%，於進食的腸媒介物為4.5-5.5%。

於下表中報告及以下圖式中呈現之數據顯示，相較於參考品(Miglyol 812N及PEG 400)，任一受測調配物展現改良的性能，因而確認選擇的賦形劑於GI流體存在下自身乳

化之能力。微乳液(3:1及4:1)，以Vit E TPGS得到之微膠粒溶液及以Phosal 50PG得到之乳液，係為在任一媒介物中最均勻及安定的系統。毫微級晶體在腸媒介物中是安定的，而”凝聚作用”出現於胃媒介物中，故造成藥物完全保留於濾器中。以Labrafil/Labrasol及Gelucire 44/14得到之乳液，於過濾後，展現藥物濃度範圍為20-60% (Labrafil/Labrasol)及40-90% (Gelucire 44/14)。就所有新穎的調配物而言，除Labrafil/Labrasol外，未觀察到進食條件(pH、卵磷脂及膽鹽的濃度)之影響。

表3—於以GI媒介物預先培養及於過濾(2微米)後回收之化合物(Ic)(微克/毫升)(請亦看圖1)

賦形劑/// ///媒介物	藥物	PEG 400	Gelucir e 44/14	Labrafil/ Labrasol	Miglyol	Phosal 50PG	微乳液 Cremophor/ Capryol 3/1	微乳液 Cremophor/ Capryol 4/1
理論濃度	200微克/毫升							
胃	1.9	58.3	182.2	84.1	0	188.0	188.3	189.3
進食的腸 pH 5	8.8	20.5	90	123.6	2.3	177.0	187.1	194.2
禁食的腸 pH 6.8	4.2	14.5	118.4	39.1	0.6	175.7	198.8	195.6

針對GI流體之活體外效能之結論

就有關於調配的藥物之自身乳化性質及膠態安定性之大體結論而言，相較於參考品(Miglyol 812N及PEG 400)，所有受測的調配物展現改良的性能，因而確認選擇的賦形劑於GI流體存在下自身乳化之能力。微乳液(3:1及4:1)，以Phosal 50PG得到之乳液及以Vit E TPGS得到之微膠粒溶液，係為在任一媒介物中最均勻及安定的系統。就所有新穎的調配物而言，除Labrafil/Labrasol外，未觀察到進食/禁食條件對膠態安定性之影響，其中被過濾之藥物分率於禁食的腸媒介物中從60降至20%。

於人類中，應瞭解為了選擇最適當的每日劑量，應考量患者的重量、其一般健康狀態、其年齡及所有可能影響治療效力之因素。組成物較佳製備為使得單位藥劑含有0.1至50毫克活性產物。

於通式(Ia)或(Ib)之吡啶衍生物中，以下產物為更特佳者：

- 1-[雙(4-氯苯基)甲基]-3-[(3,5-二氯苯基)(甲基磺基)亞甲基]吡啶

- N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]吡啶-3-基}-N-吡啶-3-基甲基磺醯胺

- N-{1-[雙(4-氯苯基)甲基]吡啶-3-基}-N-(3,5-二氯苯基)甲基磺醯胺

應瞭解根據本發明含有此等產物之組成物為特佳。

於另一方式中(其中引入第二活性成分)，於相關產物

為西布曲明(sibutramine)之例子中，組成物可含有0.2至50毫克。然而，此用量可視情況降低，且可改為0.2至10毫克。

於相關產物為L-多巴之例子中，組成物可含有100至300毫克之此第二活性成分，較佳為250毫克。

舉例來說，安定劑可為例如尤其選自 α -生育醇、抗壞血酸棕櫚酸酯、BHT(丁基羥基甲苯)、BHA(丁基羥基茴香醚)、沒食子酸丙酯或蘋果酸之抗氧化劑。

防腐劑(透過實例)可選自偏亞硫酸鈉、丙二醇、乙醇或甘油。

於可調整黏度之藥劑中，可提及者為例如卵磷脂、磷脂、磷脂、丙二醇藻酸酯、藻酸鈉或甘油。

可修飾組成物的感官性質之藥劑(透過實例)為蘋果酸、反丁烯二酸、甘油、香草醛或甲醇。

當使用此等添加劑時，後者可含有總組成物之0.001%至5%重量。

根據本發明，藉適當地混合主要賦形劑(於固體或半固體賦形劑之情形中，必要時，於加熱後)，接著必要時混合額外添加劑，接著添加通式(Ia)或(Ib)吡啶衍生物，且適當地添加能賦予通式(Ia)或(Ib)吡啶衍生物效力之活性成分，並且維持攪拌，以獲致均勻的混合物，可製得醫藥組成物。

此使用方法係更詳細地說明於以下實施例中。

可以液體、固體或半糊漿狀態提供根據本發明之組成

物。

其特別適合以硬質明膠膠囊或軟質明膠膠囊形式，或以口服液形式呈現。

根據本發明之組成物，因其良好的安定性(同時兼具物理上及化學上)及當口服施用通式(Ia)或(Ib)吡丁啉衍生物時所提供之生物可利用性提升，而特別有利。

根據本發明另一替代方式，如上述含有至少一種通式(Ia)或(Ib)活性成分之較佳組成物可於施用能賦予通式(Ia)或(Ib)吡丁啉衍生物效力之活性成分之前、同時地或之後施用。

應瞭解，表現組套(就一方面而言，含有根據本發明如上述之較佳組成物，以及就另一方面而言，含有具有能賦予通式(Ia)或(Ib)吡丁啉衍生物效力之活性成分之組成物)亦落在本發明之範圍內。亦應瞭解表現組套可含有具西布曲明(sibutramine)或具活化腦中多巴胺神經傳遞藥劑之組成物，作為能賦予通式(Ia)或(Ib)吡丁啉衍生物效力之組成物。

【圖式簡單說明】

圖 1—化合物(Ic)水溶液：濾器尺寸對於回收的化合物(Ic)分率之影響。

圖 2—化合物(Ic)脂類溶液：於在 37°C 攪拌 2 小時及過濾(2 微米)後，媒介物對於化合物(Ic)濃度之影響。

圖 3—於 3 隻不同的小獵犬中之微乳液調配物中的化合

物(Ic)PK 量變曲線。

圖 4—於 3 隻不同的小獵犬中之 Phosal 50PG 調配物中的化合物(Ic)PK 量變曲線。

圖 5—於 3 隻不同的小獵犬中之 Labrafil/Labrasol 調配物中的化合物(Ic)PK 量變曲線。

圖 6—於 3 隻不同的小獵犬中之 Miglyol 812N 調配物中的化合物(Ic)PK 量變曲線。

【主要元件符號說明】

五、中文發明摘要：

本案揭示含有吡丁啉衍生物之乳化系統。本發明關於用於口服施藥之新穎的吡丁啉衍生物之調配物。

六、英文發明摘要：

Emulsifying systems containing azetidine derivatives. The present invention relates to novel formulations of azetidine derivatives for oral administration.

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中之一項之醫藥組成物，其進一步包含額外添加劑，係選自安定劑、防腐劑、使其可調整黏度之藥劑或可修飾例如感官性質之藥劑。
5. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中衍生自吡啶之該活性成分係以總組成物之 0.01 至 70% 重量之含量存在。
6. 一種製備如申請專利範圍第 1 至 5 項中之一項之組成物的方法，其中適當地製備主要賦形劑(於固體或半固體賦形劑之情形中，必要時，於加熱後)之混合物，接著必要時製備具額外添加劑之混合物，接著添加式(Ia)或(Ib)吡啶衍生物，且適當地添加如申請專利範圍第 1 項能賦予通式(Ia)或(Ib)吡啶衍生物效力之活性成分，並且維持攪拌，俾獲致均勻的混合物。
7. 一種表現套組，其含有如申請專利範圍第 1 或 2 項的組成物以及具有能賦予如申請專利範圍第 1 項所界定之吡啶衍生物效力之活性成分的組成物。
8. 如申請專利範圍第 7 項之表現套組，其中能賦予吡啶衍生物效力之活性成分為西布曲明(sibutramine)。
9. 一種表現套組，其含有如申請專利範圍第 1 或 2 項的組成物以及具有活化腦中多巴胺神經傳遞藥劑的組成物。

圖 1

(Ic)於在胃-腸媒介物中培養後之濃度
(濾器尺寸：0.45-2-5)

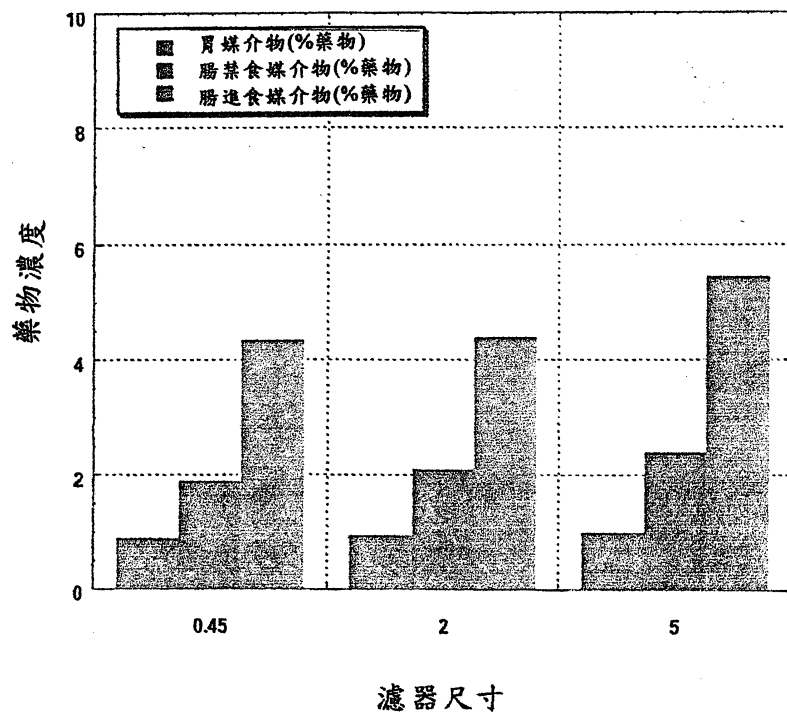


圖 2

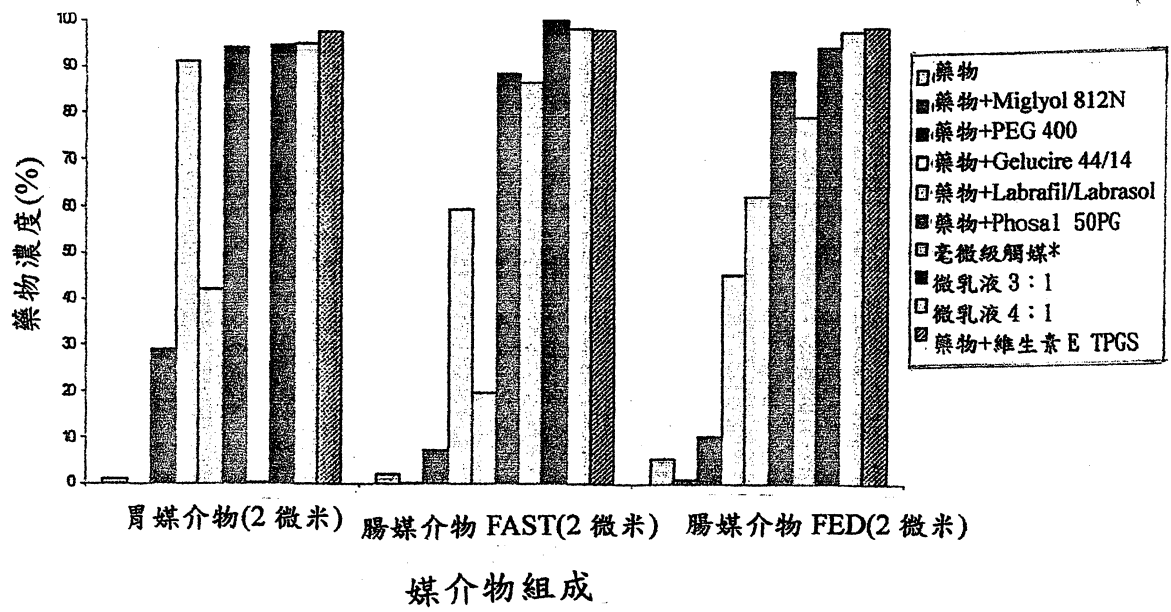


圖 3

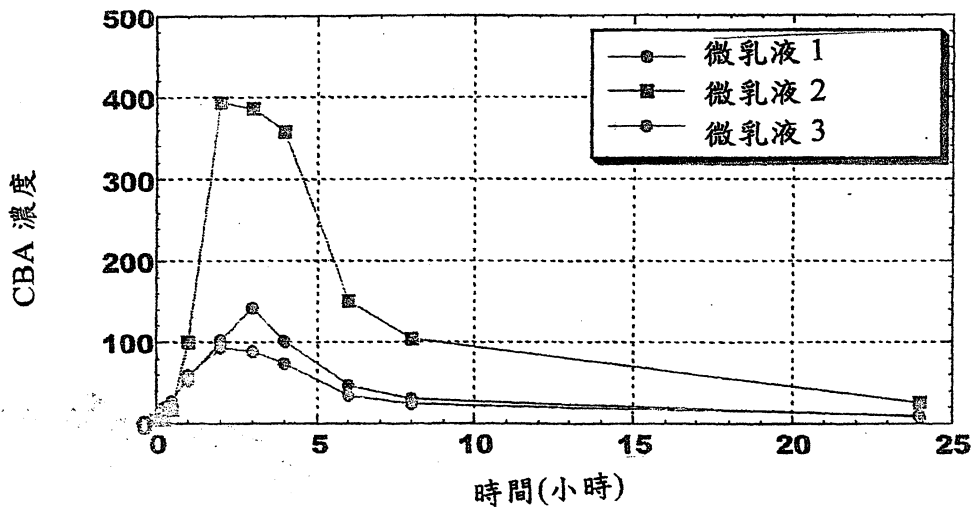


圖 4

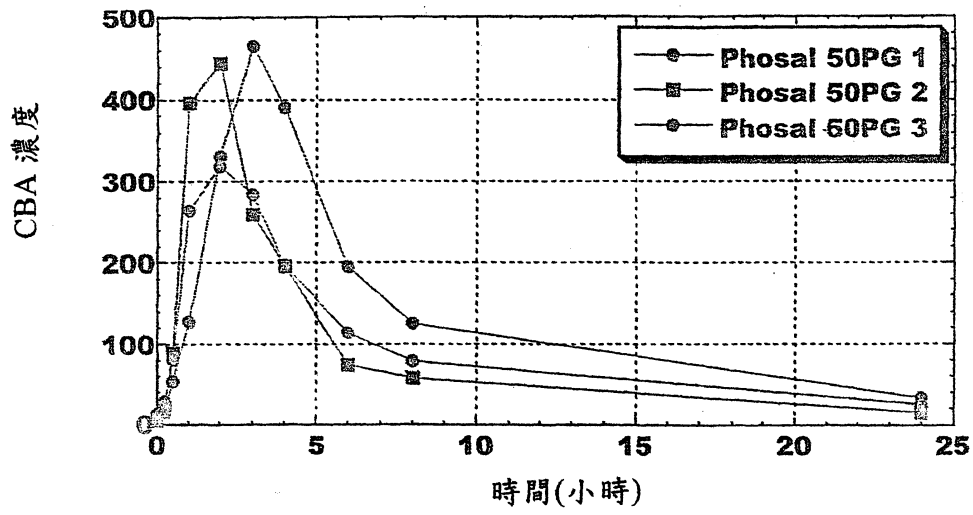


圖 5

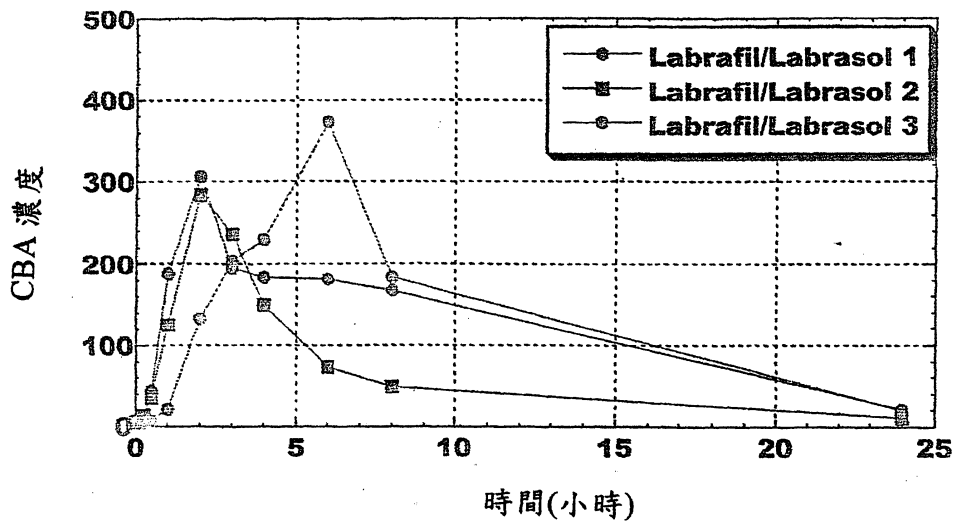
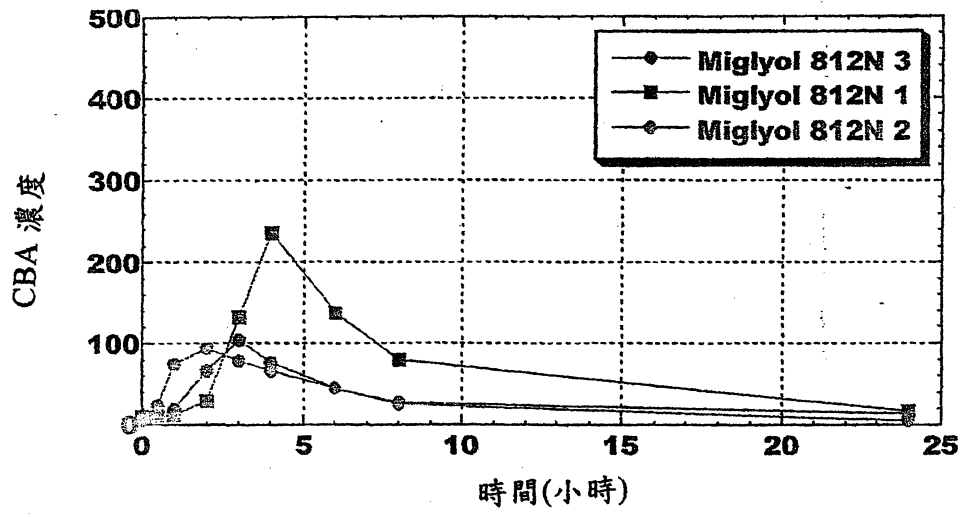


圖 6



七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第()圖。無

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無