

# 公告本

附件：第 82106612 號專利申請案  
中文說明書修正本

民國 84 年 5 月修正

84年5月19日 正補充

申請日期	82 年 8 月 17 日
案 號	82106612
類 別	C07D 409/06, A61K 31/405

A4  
C4

Int. Cl<sup>6</sup>

438798

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	包含 3 - 經取代之 2 - 氧化吲哚 - 1 - 甲醯胺的藥學組成物
	英 文	3-substituted 2-oxindole-1-carboxamide pharmaceutical compositions
二、發明 創作人	姓 名	(1) 艾瑞·阿曼德 Ahmed, Imran
	國 籍	(1) 美國
	住、居所	(1) 美國康乃迪克州蓋茲費瑞克斯堤山路十四號 14 Christy Hill Road, Gales Ferry, CT, U. S. A.
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 輝瑞股份有限公司 Pfizer Inc.
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國紐約州·紐約·東四二街二三五號 235 East 42nd Street, New York NY, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 艾倫·史匹戈爾 Spiegel, Allen J.

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6  
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權  
 美國 1992年10月7日 957,930 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

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明(1)

本發明是有關藥學組成物，含有某些 3 - 經取代的 2 - 氧化吡啶 - 1 - 甲醯胺類及中鏈 ( C<sub>8</sub> 至 C<sub>10</sub> ) 脂肪酸三甘油酯及丙二醇二酯。這些甲醯胺類可充作鎮痛劑，用於哺乳動物如人類及可用於改善或舒緩自手術或外傷中恢復時所遇到的疼痛，或用於消除慢性疾病之症狀，如與類風濕性關節炎，及骨關節炎有關之發生及疼痛，如美國專利案 4, 556, 672 及 5, 047, 554 中所示。甲醯胺類也可用於治療膠原蛋白酶調介之失調症及疾病，如骨質回吸作用失調症，角膜潰瘍、牙周病、發炎疾病、及哺乳動物之皮膚傷口及灼傷、如美國專利案 5, 008, 283 所述。

式 I 所述之甲醯胺類，在水中將化學上不穩定的。已知水解降解速率可由保護不安定藥物而減低，如隱沒於膠束之疏水性核心中，或調和於低水活性、非水性溶劑為基礎之溶媒中，即精油。除了水解不安定性之外，甲醯胺類也易於水性（如水）及非水性（如油）溶媒中被氧化降解。在飽和的油中可減低氧化不穩定性，即納入抗氧化劑，或調和於不飽和油類中其可因本身被差別地氧化而可保護藥物。然而，式 I 所述之甲醯胺類並不易穩定於藥學製劑常用之油類中，如芝麻油、花生油、向日葵油、棉籽油。

### 發明要點

本發明是有關藥學製劑，其包括

(A) 至少一種分餾的椰子油脂肪酸之三甘油酯或丙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

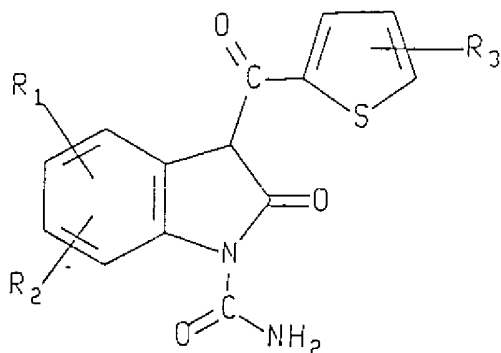
裝

訂

五、發明說明(2)

二醇二酯；及

(B) 至少一種下式化合物



I

其中 R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub> 及 R<sub>3</sub> 各自獨立為氫、氟、溴或氯、或其藥學上可接受之鹽；

其中 (A) 與 (B) 之重量比率由 5 . 6 至 9 9 9 。  
藥學製劑含有 8 5 - 9 9 % 按重計之 (A) ，及  
0 . 1 - 1 5 % 按重計之 (B) 。

較好，R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub> 及 R<sub>3</sub> 各自獨立為氟或氯。

較好式 I 化合物包括：

5 - 氯 - 2, 3 - 二氫 - 2 - 酮基 - 3 - ( 2 - 噻吩基羰基 ) - 咪唑 - 甲醯胺；

6 - 氯 - 5 - 氟 - 2, 3 - 二氫 - 2 - 酮基 - 3 - ( 2 - 噻吩基羰基 ) - 咪唑 - 甲醯胺；及

6 - 氯 - 5 - 氟 - 2, 3 - 二氫 - 2 - 酮基 - 3 - ( 2 - ( 4 - 氯 ) - 噻吩基羰基 ) - 咪唑 - 甲醯胺。

本發明也包括抑制膠原蛋白酶活化之方法。

本發明也包括治療發炎疾病之方法。

本發明也包括誘生鎮痛反應之方法。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ( 3 )

修正  
本 86 年 3 月 7 日  
補充

發明詳細說明

頃發現含有式 I 甲醯胺類、及 C<sub>8</sub> 至 C<sub>10</sub> 飽和脂肪酸三甘油酯及丙二醇二酯之藥學製劑具極佳之產物生存力及貯架期。由於利用調和物之結果，甲醯胺類較不易被水解及氧化，而此係對其有害的且最終會使其變得無效。穩定這些製劑中之甲醯胺，並不需添加抗氧化劑或其他輔助之穩定劑。

用於本發明中之三甘油酯為中性油類，其由中鏈 ( C<sub>8</sub> 至 C<sub>10</sub> ) 脂肪酸之酯所組成，也稱之為分餾的椰子油。這些脂肪酸以甘油或丙二醇酯化，且以 MIGLYOL<sup>®</sup> 之名出售 ( 即 MIGLYOL<sup>®</sup> 810, MIGLYOL<sup>®</sup> 812 及 MIGLYOL<sup>®</sup> 840 )。MIGLYOLS 也稱為分餾的椰子油脂肪酸之三甘油酯或辛酸 / 癸酸三甘油酯。分餾的椰子油製備自由 *Cocos nucifera* L 之內乳乾燥固體部份水解而得之固定油類中，釋出之脂肪酸分餾並以甘油或丙二醇再酯化。其組成為短及中鏈之飽和脂肪酸混合物，主要是辛酸及癸酸。Miglyol<sup>®</sup> 為 Dynamit Nobel 公司中，分餾的椰子油或辛酸 / 癸酸三甘油酯之商品名 ( 在德國及英國 )。這些溶媒已證知有拮抗氧化作用及酸敗作用之穩定性，以及傑出的安全及生物相容性。再者，由於只使用飽和的脂肪酸，油類將不會產生可使其中所含藥物不穩定之過氧化物或其他自由基。低水含量也可使甲醯胺之水解作用達最低。於較佳之組成物中，式 I 之甲醯胺分散於由 Miglyol<sup>®</sup> 812 及其他油溶性添加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

### 五、發明說明(4)

物(下述)組成之油性溶媒中，在攪動下產生藥物物質於油性溶媒中之均勻懸浮液。

可存在於藥學製劑中的其他添加物包括抗結塊劑，如丙二醇、聚乙二醇、甘油、山梨醇、苜醇、卵磷脂、或硬脂酸鋁。抗結塊劑之用量可在約0.05至5%按重計之間。藥學製劑也可含保藏劑，用量在0.5至2.0%按重計之間。此種保藏劑包括如：酚、苜醇、羥苯甲酸酯類、氯丁醇及苯甲酸苜酯。凝膠劑，如單硬脂酸鋁可包含於藥用製劑中，用量為由0.5—3.0%按體積計。

這些藥學製劑之穩定性可加以評估，如將甲醯胺類(6%按重計之藥物)之懸浮液包裝於玻璃小瓶中，再使其接受高至70℃之高溫達多至9週之升高之貯存條件。在穩定性之挑戰中，留存於製劑中之完整藥物水平以及水解及氧化之分解產物，接受高性能液相層析(HPLC)之定量。分析中，懸浮液以甲醇/三乙胺(100/1 v/v)稀釋成0.6至1.2毫克/毫升之最終藥物濃度。此溶劑可溶解懸浮的藥物產生溶液，再將其直接注入HPLC管柱中。於層析時，移動相為甲醇/水(90/10, v/v)+1%三乙胺，管柱為逆相之十八烷基矽烷，且流速為1毫升/分。藥物偵測為246毫微米下求其UV吸光度。由此分析中可顯示，經過9週後甲醯胺懸浮液中並無分解現象。

當式I化合物或其鹽類用於人體時，可由醫師來決定每天劑量。再者，劑量可依個別病人之年齡、體重及反映

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(5)

而定，並考量病人症狀之嚴重性及所投予特殊化合物之強度。然而，急性投藥以舒緩疼痛時，有效劑量於大多數病歷中常需 0.01 至 0.25 克（如一天 1 至 4 次）。於慢性投藥時，大部份病歷中之有效劑量為每天 0.01 至 0.5 克，且較好 0.1 至 0.25 克，呈單一或分次劑量。另一方面，於某些時候可能需使用這些限制以外之劑量。

本發明之藥學組成物較好是腸外藥學組成物。本發明之藥學組成物，可由式 I 化合物（充作活性組份）調和於劑量單位型式中而產生。劑量單位型式的某些實例有供肌內、皮下或關節內注射用之無菌懸液劑，供局部施用至眼之無菌眼用溶液劑，供口服之膠囊劑、肛門用栓劑、或應用於皮膚或頭皮之局部洗劑。

供口服的適當藥學劑量的一個實例為軟明膠膠囊劑。口服溶液劑可被遞送，如一旦式 I 化合物之油性懸浮液被包膠於軟明膠膠囊中時，如 Miglyol 812。肛門用栓劑之調和可將甲醯胺分散於中性油中，並加上可相容的栓劑基劑，如可可油脂、或 Whitepsol W35，其熔點在體溫之上。應用於皮膚之典型產物，可含有甲醯胺為活性劑、將之分散於中性油中如 Miglyol 812，且也可含一種以上之藥學上不活性組份，如十六烷醇、硬脂酸、丙二酸、單硬脂酸鋁、苜醇、為稀釋劑及保藏劑。腸外組成物較好是甲醯胺於中性油中之懸浮液，且也可含有其他不活性藥學組份，如苜醇為保藏劑、單硬脂酸鋁為凝膠劑、及丙二醇為分

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

## 五、發明說明(6)

散劑。

以下實例說明如何製備藥學製劑。商品化製劑可勿需再純化即使用。

實例 1

800 毫升 Miglyol 812 於裝置有攪動器及勻漿機之混合槽中加熱至 45°C。加 10 克 苾醇 至攪動中之油內(約 60 - 80 rpm)。油溶液無菌過濾至無菌混合容器，其也裝置有攪拌器及勻漿機。120 克 微粉化、無菌之甲醯胺粉末分散於攪動中之油相。懸浮液在高剪切下勻漿化 10 分鐘，再令其冷卻至室溫並有緩和之攪動(60 - 80 rpm)。懸浮液使達到 1000 克之總批次重量，並加有所需量之無菌 Miglyol 812 使甲醯胺於終調和物中有 12% 按重計之最終濃度。懸浮液無菌充填至 50 毫升的 I 型鉛玻璃小瓶中，利用自動充填裝置。小瓶以塗覆有鐵弗隆之橡皮塞加蓋，並以鋁片捲縮。

實例 2

800 毫升 Miglyol 812 在裝置有攪動器及勻漿機之混合槽中加熱至 45°C。加 10 克 苾醇 至攪動(60 - 80 rpm)下之油中。油溶液無菌過濾至無菌混合槽，其也裝置有攪拌器及勻漿機。加 20 克無菌的單硬脂酸鋁粉末至油溶液中，分批加入並攪動使油凝膠化。已凝膠之油令其冷卻至室溫，再於無攪拌下靜置 6 小時。再將

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂

### 五、發明說明(7)

120克微粉化之無菌甲醯胺粉末分散至攪動中之油內。令懸浮液達1000克總批次重量，並加有欲求量之無菌、已凝膠之Miglyol 812至懸浮液，使甲醯胺在終調和物中達12%按重計之終濃度。懸浮液無菌充填至50毫升I型鋁玻璃小瓶中，利用自動充填裝置。小瓶以塗覆鐵弗隆之橡皮塞加蓋，並以鋁片捲縮。

#### 實例 3

800毫升Miglyol 812在裝置有攪動器及勻漿機之混合槽中加熱至45°C。加10克苯醇至攪拌中之油內(約60-80rpm)。將120克微粉化、無菌的甲醯胺粉末分散至攪動下之油相。懸浮液在高剪切下勻漿化10分鐘，再令其於緩和攪動下(60-80rpm)冷卻至室溫。令懸浮液達到1000克總批次重量，並加有欲求量之Miglyol 812使甲醯胺在終調和物中之終濃度達到12%按重計。懸浮液充填至軟明膠膠囊中，利用自動充填裝置以供口服。

#### 實例 4

200克Miglyol 812及800克Whitepsol W35，在裝置有攪動器及勻漿機之混合槽中加熱至60°C。甲醯胺粉末分散至所生成之油溶液中(並在攪拌之下)。令懸浮液充填至栓劑模型中並冷卻至室溫溫度使凝結。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(8)

安定性試驗

使用 6 - 氯 - 5 - 氟 - 2, 3 - 二氫 - 2 - 酮基 - 3 - ( 2 - 噻吩基羰基 ) - 吡啶 - 甲醯胺懸浮於 Miglyol 的九星期安定性試樣，分析 6 - 氯 - 5 - 氟 - 2, 3 - 二氫 - 2 - 酮基 - 3 - ( 2 - 噻吩基羰基 ) - 吡啶 - 甲醯胺 ( CP - 66, 248 )，2 - 噻吩羧酸 ( GS - 1041 ) 及 5 - 氯 - 2, 3 - 二氫 - 2 - 酮基 - 3 - ( 2 - 噻吩基羰基 ) - 吡啶 - 甲醯胺 ( CP - 18, 807 )，試樣之製備如下：

溫和地搖晃各試管之內容物，以懸浮 6 - 氯 - 5 - 氟 - 2, 3 - 二氫 - 2 - 酮基 - 3 - ( 2 - 噻吩基羰基 ) - 吡啶 - 甲醯胺。然後，將試管內容物倒入 100 ml 燒瓶中並用 20 ml 甲醇 / 三乙胺 ( 100 / 1, v / v ) 清洗各試管。將所有之燒瓶音波振盪 1 分鐘並用乙腈，將其體積調至一定值。

將此等試樣注射至 HPLC 系統，以定量分析 6 - 氯 - 5 - 氟 - 2, 3 - 二氫 - 2 - 酮基 - 3 - ( 2 - 噻吩基羰基 ) - 吡啶 - 甲醯胺。其試驗步驟如下：

所注射之 6 - 氯 - 5 - 氟 - 2, 3 - 二氫 - 2 - 酮基 - 3 - ( 2 - 噻吩基羰基 ) - 吡啶 - 甲醯胺的濃度 ( 1.2 mg / ml ) 為平常濃度 ( 0.6 mg / ml ) 的二倍，而注射之體積則為平常體積的一半。注射至層柱之 6 - 氯 - 5 - 氟 - 2, 3 - 二氫 - 2 - 酮基 - 3 - ( 2 - 噻吩基羰基 ) - 吡啶 - 甲醯胺的絕對量與試驗步驟所限定者相

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂

### 五、發明說明(9)

同。5  $\mu$  l 注射液可使 6-氟-5-氟-2,3-二氫-2-酮基-3-(2-噁吩基羰基)-吡啶-甲醯胺峰之峰的不對稱性減至最低。溶於極性較 HPLC 移動相小之溶劑中的試樣，其 10  $\mu$  l 之注射液會導致 6-氟-5-氟-2,3-二氫-2-酮基-3-(2-噁吩基羰基)-吡啶-甲醯胺的峰形不佳。

將 8 ml 之前述試樣置於 10 ml 燒瓶中並用水將其體積調至一定值，以更進一步予以稀釋。將試樣過濾，並使用列於試驗程序 DR-C-69.36 之 HPLC 系統，分析其中之 2-噁吩羧酸(GS-1041)。分析結果示於下表：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(10)

9 星期安定性概略

試樣	量 %		
	<u>CP-66,248</u>	<u>% CP-18,807</u>	<u>% GS-1041</u>
5 °C	99.3	ND	ND
	98.9	ND	ND
30 °C	98.7	ND <sup>1</sup>	0.003
	97.0	ND	trace
50 °C	98.7	0.008	0.005
	96.4	0.009	0.008
70 °C	98.0	0.000	NI <sup>2</sup>
	98.0	NI	0.005
LC	97.5	0.32	0.16
	97.6	0.26	0.12

<sup>1</sup> 未測

<sup>2</sup> 有出現，但未整合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂

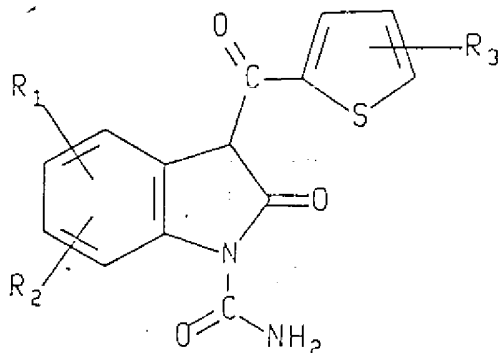
四、中文發明摘要 (發明之名稱：

包含 3 - 經取代之 2 - 氧化吲哚 - 1 - 甲醯胺的藥學組成物

本發明是有關一種藥學製劑，其中包括：

(A) 至少一種三甘油酯或經分餾的椰子油脂肪酸之丙二醇二酯；及

(B) 至少一種下式化合物



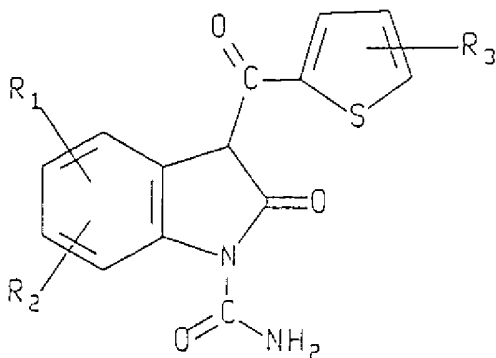
其中 R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub>及 R<sub>3</sub>各自是獨立的氫，氟，溴，或氯，或其藥學上可接受的鹽。

英文發明摘要 (發明之名稱： 3-substituted 2-oxindole-1-carboxamide pharmaceutical compositions)

A pharmaceutical preparation comprising:

(A) at least one triglyceride or propylene glycol diester of fractionated coconut oil fatty acids; and

(B) at least one compound of the formula



where R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, and R<sub>3</sub> are each independently hydrogen, fluoro, bromo, or chloro, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

附件 A： 第 82106612 號 專利 申請 案  
中文 申請 專利 範圍 修正 本

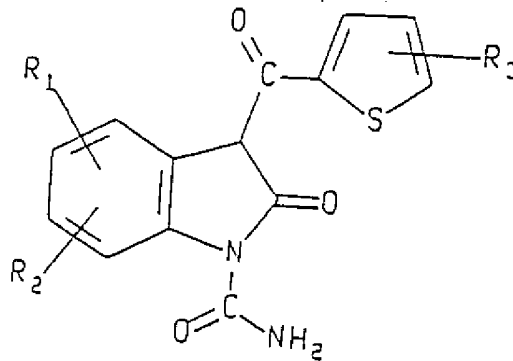
民國 86 年 5 月 修正

86 5 8

1. 一種具有水解安定性及氧化安定的藥學組成物，其包含

(A) 85 - 99 重量%之至少一種經分餾的椰子油脂肪酸之三甘油酯或丙二醇二酯；及

(B) 0.1 至 1.5 重量%之至少一種下式 I 化合物



其中 R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub> 及 R<sub>3</sub> 各自獨立地為氫，氟，溴，或氯，或其藥學上可接受之鹽，

2. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中 R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub> 及 R<sub>3</sub> 各自獨立為氟或氯。

3. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中式 I 化合物係選自下列包括：

5 - 氯 - 2, 3 - 二氫 - 2 - 酮基 - 3 - ( 2 - 噻吩基羰基 ) - 咪唑 - 甲醯胺；

6 - 氯 - 5 - 氟 - 2, 3 - 二氫 - 2 - 酮基 - 3 - (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

4

## 六、申請專利範圍

2 - 噻吩基羰基) - 吡啶 - 甲醯胺 ; 及

6 - 氯 - 5 - 氟 - 2 , 3 - 二氫 - 2 - 酮基 - 3 - ( 2 - ( 4 - 氯 ) - 噻吩基羰基 ) - 吡啶 - 甲醯胺。

4 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物 , 其中式 I 化合物是 5 - 氯 - 2 , 3 - 二氫 - 2 - 酮基 - 3 - ( 2 - 噻吩基羰基 ) - 吡啶 - 甲醯胺。

5 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物 , 其中式 I 化合物是 6 - 氯 - 5 - 氟 - 2 , 3 - 二氫 - 2 - 酮基 - 3 - ( 2 - 噻吩基羰基 ) - 吡啶 - 甲醯胺。

6 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物 , 其中式 I 化合物是 6 - 氯 - 5 - 氟 - 2 , 3 - 二氫 - 2 - 酮基 - 3 - ( 2 - ( 4 - 氯 ) - 噻吩基羰基 ) - 吡啶 - 甲醯胺。

7 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物 , 其中該椰子油脂肪酸包括 C<sub>8</sub> - C<sub>10</sub> 脂肪酸。

8 . 如申請專利範圍第 7 項之藥學組成物 , 其中該椰子油脂肪酸包括辛酸及癸酸。

9 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物 , 其中進一步含有 0 . 05 至 5 % 按重計之抗結塊劑。

10 . 如申請專利範圍第 9 項之藥學組成物 , 其中該抗結塊劑是丙二醇 , 聚乙二醇 , 甘油 , 山梨醇 , 苯醇 , 卵磷脂 , 或硬脂酸鋁。

11 . 如申請專利範圍第 9 項之藥學組成物 , 進一步含有 0 . 5 至 2 . 0 % 按重計之保藏劑。

12 . 如申請專利範圍第 11 項之藥學組成物 , 其中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 六、申請專利範圍

該保藏劑是酚，苯醇，羥苯甲酸酯類，氯丁醇，或苯甲酸甲酯。

1 3 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該藥學組成物可適用於口服，局部，眼用，腸外，或經直腸投藥。

1 4 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該藥學組成物含有由 0 . 0 1 至 1 . 0 克之式 I 化合物。

1 5 . 如申請專利範圍第 1 4 項之藥學組成物，其中該藥學組成物中含有由 2 0 至 2 5 0 毫克之式 I 化合物。

1 6 . 如申請專利範圍第 1 項的藥學組成物，其進一步包含：

0 . 0 5 至 5 % 按重計之抗結塊劑；及

0 . 5 至 2 . 0 % 按重計之保藏劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

檢

# 公告本

附件：第 82106612 號專利申請案  
中文說明書修正本

民國 84 年 5 月修正

84年5月19日 正補充

申請日期	82 年 8 月 17 日
案 號	82106612
類 別	C07D 409/06, A61K 31/405

A4  
C4

Int. Cl<sup>6</sup>

438798

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	包含 3 - 經取代之 2 - 氧化吲哚 - 1 - 甲醯胺的藥學組成物
	英 文	3-substituted 2-oxindole-1-carboxamide pharmaceutical compositions
二、發明 創作人	姓 名	(1) 艾瑞·阿曼德 Ahmed, Imran
	國 籍	(1) 美國
	住、居所	(1) 美國康乃迪克州蓋茲費瑞克斯堤山路十四號 14 Christy Hill Road, Gales Ferry, CT, U. S. A.
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 輝瑞股份有限公司 Pfizer Inc.
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國紐約州·紐約·東四二街二三五號 235 East 42nd Street, New York NY, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 艾倫·史匹戈爾 Spiegel, Allen J.

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 ( 3 )

修正  
本 86 年 3 月 7 日  
補充

發明詳細說明

頃發現含有式 I 甲醯胺類、及 C<sub>8</sub> 至 C<sub>10</sub>飽和脂肪酸三甘油酯及丙二醇二酯之藥學製劑具極佳之產物生存力及貯架期。由於利用調和物之結果，甲醯胺類較不易被水解及氧化，而此係對其有害的且最終會使其變得無效。穩定這些製劑中之甲醯胺，並不需添加抗氧化劑或其他輔助之穩定劑。

用於本發明中之三甘油酯為中性油類，其由中鏈 (C<sub>8</sub> 至 C<sub>10</sub>) 脂肪酸之酯所組成，也稱之為分餾的椰子油。這些脂肪酸以甘油或丙二醇酯化，且以 MIGLYOL<sup>®</sup> 之名出售 (即 MIGLYOL<sup>®</sup> 810, MIGLYOL<sup>®</sup> 812 及 MIGLYOL<sup>®</sup> 840)。MIGLYOLS 也稱為分餾的椰子油脂肪酸之三甘油酯或辛酸 / 癸酸三甘油酯。分餾的椰子油製備自由 *Cocos nucifera* L 之內乳乾燥固體部份水解而得之固定油類中，釋出之脂肪酸分餾並以甘油或丙二醇再酯化。其組成為短及中鏈之飽和脂肪酸混合物，主要是辛酸及癸酸。Miglyol<sup>®</sup> 為 Dynamit Nobel 公司中，分餾的椰子油或辛酸 / 癸酸三甘油酯之商品名 (在德國及英國)。這些溶媒已證知有拮抗氧化作用及酸敗作用之穩定性，以及傑出的安全及生物相容性。再者，由於只使用飽和的脂肪酸，油類將不會產生可使其中所含藥物不穩定之過氧化物或其他自由基。低水含量也可使甲醯胺之水解作用達最低。於較佳之組成物中，式 I 之甲醯胺分散於由 Miglyol<sup>®</sup> 812 及其他油溶性添加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

### 六、申請專利範圍

附件 A： 第 82106612 號 專利 申請 案  
中文 申請 專利 範圍 修正 本

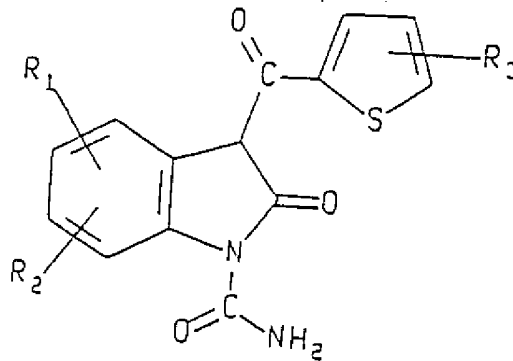
民國 86 年 5 月 修正

86 5 8

1. 一種具有水解安定性及氧化安定的藥學組成物，其包含

(A) 85 - 99 重量%之至少一種經分餾的椰子油脂肪酸之三甘油酯或丙二醇二酯；及

(B) 0.1 至 1.5 重量%之至少一種下式 I 化合物



其中 R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub> 及 R<sub>3</sub> 各自獨立地為氫，氟，溴，或氯，或其藥學上可接受之鹽，

2. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中 R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub> 及 R<sub>3</sub> 各自獨立為氟或氯。

3. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中式 I 化合物係選自下列包括：

5 - 氯 - 2, 3 - 二氫 - 2 - 酮基 - 3 - ( 2 - 噻吩基羰基 ) - 咪唑 - 甲醯胺；

6 - 氯 - 5 - 氟 - 2, 3 - 二氫 - 2 - 酮基 - 3 - (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

4

經濟部中央標準局員工消費合作社印製