

申請日期	91 年 12 月 3 日
案 號	91135077
類 別	461k 31 1397, 107D 205-106

A4
C4

200301108

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	含氮唑衍生物之醫藥組成物
	英 文	Pharmaceutical compositions based on azetidine derivatives
二、發明人 創作人	姓 名	(1) 蘇菲·科特 Cote, Sophie (2) 維利爾·波賓尼奧 Bobineau, Valerie (3) 瑪麗亞-泰瑞莎·佩瑞奇亞 Peracchia, Maria-Teresa
	國 籍	(1) 法國安東尼市佩斯特街二十二號 22, rue Pasteur, 92160 Antony, France
	住、居所	(2) 法國安東尼市克勞斯梅西街十四號 14, bis rue du Clos de Massy, 92160 Antony, France (3) 法國巴黎庫維街十八號 18, rue Cuvier, 75005 Paris, France
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 艾文提斯製藥股份有限公司 Aventis Pharma S.A.
	國 籍	(1) 法國
	住、居所 (事務所)	(1) 法國安東尼市雷蒙亞倫路二十號 20, Avenue Raymond Aron, 92160 Antony France
	代 表 人 姓 名	(1) 泰克勞德·維里佛斯 Vieillefosse, Jean-Claude

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權法國 2001 年 12 月 21 日 01 16638 ☒有主張優先權

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

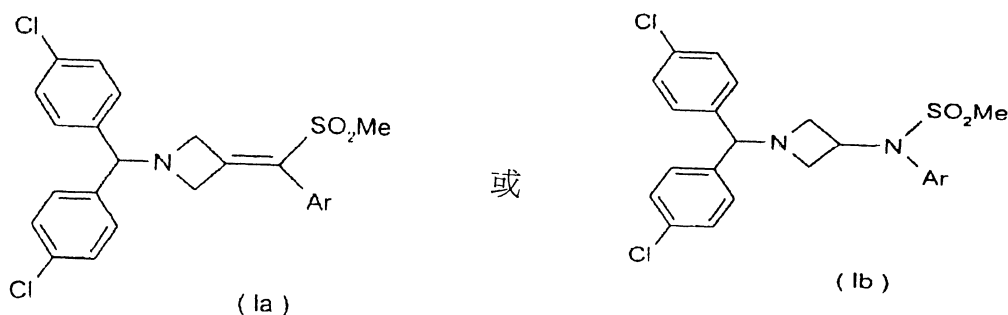
線

五、發明說明 (1)

發明技術領域

本發明係關於氮呔衍生物之安定調製物。

根據本發明在醫藥組成物中使用的氮呔衍生物可以用下列通式(Ia)或(Ib)表示：



其中 Ar 是視需要經一或多個(C1-C4)烷基、鹵基、NO₂、CN、(C1-C4)烷氧基或 OH 基取代之芳族或雜芳族基。

在上述氮呔衍生物之定義中，芳基係指特別是苯基或萘基，雜芳基是吡啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、咪唑基或嘔唑基，且鹵基是氟、氯、溴或碘。

先前技術

在專利申請案 WO 00/15609、WO 01/64633、WO 00/64634 及 WO 99/01451 中，曾經揭示通式(Ia)或(Ib)之氮呔衍生物及其應用，具體地說，這些氮呔衍生物特別有用，因為其對於大麻酚受體且特別是 CB1-型受體有高親和力。

不巧地，氮呔衍生物之產物只有非常輕微的水溶性，直到現在，面對用藥通式(Ia)或(Ib)之氮呔衍生物，特別是經由口服途徑在含尤其是纖維素、乳糖及其他賦形劑之片

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(2)

劑調製物形式，但是此種調製物不都是足夠合適於這些幾乎不是水溶性的產物，因為生物利用度過低。

許多文獻揭示合適將疏水性活性成份溶解及/或加強生物利用度之系統，但是，測試的系統至今證明無效用於製備含上述定義的氮呔衍生物之醫藥組成物，其係安定且可生物利用且其中氮呔衍生物是在有效濃度下溶解。

具體地說，J. Pharm Sciences, 89(8), 967 (2000)及 Pharmaceutical Technology Europe, p. 20, September 2000 提到幾乎不溶於水的活性成份在中等鏈甘油三酯之調製物，但是用以 Miglyol[®] 為基質之調製物進行的試驗從其生物利用度之觀點得到機能不足的結果。

而且，國際專利申請案 WO 95/24893 揭示含用於調製疏水性活性成份及用於強化其生物利用度之可消化的油、親脂性表面活性劑及親水性表面活性劑之組成物，不巧地，上述氮呔衍生物經證明此種調製物之生物利用度太微弱，具體地說，此種氮呔衍生物之調製物在 Miglyol[®] /Caprylol[®] /Cremophor[®] 系統從藥物動力學之觀點也證明在活體內機能不足。

發明內容

現經發現且其構成本發明之主題，可以製備化學及物理安定的醫藥組成物，其中含通式(Ia)或(Ib)之衍生物，視需要結合另一種可加強通式(Ia)或(Ib)之氮呔衍生物效應之活性成份，系統中含至多 2 種主要賦形劑選自具有親水性

五、發明說明 (3)

特徵可溶解通式 (Ia) 或 (Ib) 之氮呔衍生物之非離子性表面活性劑，且視需要選用可加強氮呔衍生物效應且可造成膠體系統形成之活性成份，視需要補充親脂性本質可安定調製物之第二種賦形劑。

根據本發明，較佳的組成物含：

- 至少一種通式 (Ia) 或 (Ib) 之活性成份，
- 視需要結合另一種可加強通式 (Ia) 或 (Ib) 之氮呔衍生物效應之活性成份，
- 具有親水性特徵可溶解通式 (Ia) 或 (Ib) 之氮呔衍生物之非離子性表面活性劑，及視需要選用可加強氮呔衍生物效應且可造成膠體系統形成之活性成份，
- 視需要選用具有親脂性特徵且 HLB 低於 10 並能安定組成物之表面活性劑，
- 視需要選用額外添加劑，其係選自安定劑、防腐劑、可以調節黏度之藥劑、可以改良例如特殊感覺性質之藥劑。

根據本發明，具有親水性特徵可溶解通式 (Ia) 或 (Ib) 之氮呔衍生物之非離子性表面活性劑，及視需要選用可加強氮呔衍生物效應且可造成膠體系統形成之活性成份，可以選自在低溫 ($T^{\circ}\text{C} < 60^{\circ}\text{C}$) 熔化之固體或半固體藥劑，或選自 HLB 介於 10 及 20 之液體藥劑，例如聚乙二醇與飽和的脂肪酸之甘油酯。

當然在上述定義中，飽和的脂肪酸可含從 6 至 18 個碳原子，且聚乙二醇 (PEG) 與飽和的脂肪酸之該甘油酯可以得

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (4)

自天然或合成。

舉例而言，具有親水性特徵之非離子性表面活性劑可以選自藥劑例如 Labrasol[®] [辛醯己醯 macrogol-8 甘油酯] 及 Gelucire[®] 產品：Gelucire 44/14、Gelucire 50/13 [月桂醯基(或硬脂醯基、棕櫚醯基) macrogol-32 甘油酯]。

根據本發明之較佳具體實施例，該組成物也可含具有親脂性特徵且 HBL 低於 10 並能安定組成物之表面活性劑，此藥劑可以選自可加強通式(Ia)或(Ib)之氮呔衍生物及視需要相關的活性成份之溶解度之藥劑，根據本發明此藥劑可以選自聚乙二醇與脂肪酸特別是不飽和的脂肪酸之甘油酯，選自聚乙二醇與脂肪酸之酯類或脂肪酸與山梨糖醇之酯類，當然上述脂肪酸可含從 6 至 18 個碳原子。

舉例而言，該藥劑可以選自油酸、Labrafil[®] 產品[油醯基(或亞麻油醯基) macrogol-8 甘油酯]例如 Labrafil M1944CS、Caprylol[®] (聚乙二醇單辛酸酯)或 Span 20[®] (山梨糖醇單月桂酸酯)，列出之本名單沒有限制。

在上述賦形劑中，Labrasol[®]、Gelucire[®] 或 Labrafil[®]/Labrasol[®] 對尤其更特別較佳。

也經證明(但是在本申請案提出前尚未公告)對於部份治療例如肥胖症，有利於在用藥通式(Ia)或(Ib)之氮呔衍生物時同時用藥西布特胺(sibutramine)，其在減少食物消耗時造成協同效應。

西布特胺及其效應經揭示在下列文獻：WO 90/061110; D. H. RYAN et al., Obesity Research, 3 (4), 553 (1995); H.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明（5）

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).

而且，對於其他治療例如例如精神分裂症或神經障礙例如巴金森氏症之治療，有利於在用藥通式(Ia)或(Ib)之氮呔衍生物時同時用藥一或多種可活化腦中多巴胺能神經傳遞之藥劑，這些組合物可以加強多巴胺能單獨治療之效應（左旋多巴、多巴胺能刺激劑及酵素之抑制劑），並可減低副作用尤其是運動困難。

在多巴胺能刺激劑中，可以具體舉例之產品如下：溴隱亭(Novartis)、卡柏格林(cabergoline) (Pharmacia Corp.)、亞德格立(adroglide) (Abbott Laboratories)、BAM-1110 (Maruko Seiyaku Co Ltd)、Duodopa[®] (Neopharma)、L-多巴、多巴多(dopadose) (Neopharma)、CHF1512 (Chiesi)、NeuroCell-PD (Diacrin Inc)、PNU-95666 (Pharmacia & Upjohn)、羅比尼洛(ropinirole) (GlaxoSmithKline Beecham)、普瑞米洛(pramipexole) (Boehringer Ingelheim)、洛帝格丁(rotigotine) (Discovery Therapeutics, Lohmann Therapie System)、斯普安(spheramine) (Titan Pharmaceuticals)、TV1203 (Teva pharmaceutical)、尿昔(Polifarma)。

該組成物除了通式(Ia)或(Ib)之氮呔衍生物及可強化其效應之活性成份以外，當然可含上段定義之產品且該組成物落在本發明之範圍內。

五、發明說明(6)

根據本發明，通式(Ia)或(Ib)之活性成份代表從 0.01 至 70 重量%之總組成物，其較宜代表從 0.05 至 50 重量%，且更宜代表從 0.1 至 20 重量%之總組成物。

給藥量當然可根據治療情形之程度或本質改變，據此，根據本發明組成物中的活性產物量將決定使得可以開處方合適的給藥量，因此，通式(Ia)或(Ib)之氮唑衍生物之量是隨著其在混合物中的溶解度函數及用於治療病人的適當給藥量函數而變化。

在人類中，經由口服途徑之每日用藥量通常是介於 0.1 及 100 毫克通式(Ia)或(Ib)之氮唑衍生物，當然選擇最合適的給藥量必須考慮病人體重、一般身體狀態、年齡及影響治療功效之全部因子，組成物較宜製備成含從 0.1 至 50 毫克活性產物之單元劑量。

在通式(Ia)或(Ib)之氮唑衍生物中，下列產品特別較佳：

- 1-[雙(4-氯-苯基)甲基]-3-[(3,5-二氟苯基)(甲磺醯基)亞甲基]氮唑；

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

- N-{1-[雙(4-氯-苯基)甲基]氮唑-3-基}-N-(3,5-二氟苯基)甲基磺醯胺；

- N-{1-[雙(4-氯-苯基)甲基]氮唑-3-基}-N-(6-氯吡啶-2-基)甲基磺醯胺；

- N-{1-[雙(4-氯-苯基)甲基]氮唑-3-基}-N-喹啉-6-基甲

五、發明說明 (7)

基磺醯胺。

含這些產品之根據本發明的組成物當然特別較佳。

或者是，當加入第二種活性成份時，組成物可含 0.2 至 50 毫克在相關的產品是西布特安之情形，但是此量可視需要下降且可在 0.2 至 10 毫克之間變化。

在相關的產品是 d-多巴之情形，組成物可含 100 至 300 毫克此第二種活性成份，較宜是 250 毫克。

具有親水性特徵且可造成膠體系統形成之非離子性表面活性劑可代表從 20 至 100% 相對於組成物中存在的賦形劑總重量，較宜從 40 至 100% 且更宜從 60 至 100%。

當組成物視需要也含親脂性本質且 HLB 低於 10 脂藥劑時，此低 HLB 藥劑之量代表從 0.1 至 60% 相對於組成物中存在的賦形劑總重量，且更宜從 1 至 40%。

當組成物還含額外的添加劑時，後者可以是安定劑、防腐劑、可以調節黏度之藥劑、可以改良例如特殊感覺性質之藥劑。

安定劑可以是例如抗氧化劑選自特別是例如從 α -生育素、棕櫚酸抗壞血酸酯、BHT (丁基羥基甲苯)、BHA (丁基羥基茴香醚)、沒食子、或蘋果酸。

舉例而言，防腐劑可以選自焦亞硫酸鈉、丙二醇、乙醇或甘油。

在可以調節黏度之藥劑中，可以舉例的是卵磷脂、磷脂體、丙二醇藻酸酯、藻酸鈉或甘油。

在可以改良例如特殊感覺性質之藥劑中，可以舉例的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (8)

蘋果酸、富馬酸、甘油、香草或甘露醇。

當使用此添加劑時，後者可構成從 0.001% 至 5% 之總組成物重量。

根據本發明，醫藥組成物可得自混合視需要選用的主要賦形劑(在固體或半固體賦形劑之情形，視需要加熱後進行)，且隨後視需要混合額外的添加劑，隨後加入通式(Ia)或(Ib)之氮呔衍生物及視需要可加強通式(Ia)或(Ib)之氮呔衍生物效應之活性成份，且維持攪拌使得到均勻的混合物。

此方法之用途更詳細說明於下列實例。

根據本發明之組成物可以提供成液體、固體或半糊漿狀態。

其特別合適存在為硬質明膠膠囊劑或軟質明膠膠囊劑之形式或口服溶液之形式。

根據本發明之組成物特別有利是因為其有良好的安定性，包括物理性及化學性，及加強的生物利用度，其可提供口服用藥通式(Ia)或(Ib)之氮呔衍生物。

特別較佳的組成物含：

- 至少一種通式(Ia)或(Ib)之活性成份，
- 具有親水性特徵可溶解通式(Ia)或(Ib)之氮呔衍生物且可造成膠體系統形成之非離子性表面活性劑，
- 視需要選用具有親脂性特徵且 HBL 低於 10 並能安定組成物之表面活性劑，
- 視需要選用額外添加劑，其係選自安定劑、防腐劑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明（ 9 ）

、可以調節黏度之藥劑、可以改良例如特殊感覺性質之藥劑。

根據本發明之另一個替代方案，較佳的組成物是定義如上，含至少一種通式(Ia)或(Ib)之活性成份，可以在可加強通式(Ia)或(Ib)之氮呔衍生物效應之活性成份用藥前、同時或用藥後用藥。

當然一方面含上述定義根據本發明之較佳組成物且另一方面含可加強通式(Ia)或(Ib)之氮呔衍生物效應之活性成份組成物之製劑套組也落在本發明之範圍內，當然製劑套組含可加強通式(Ia)或(Ib)之氮呔衍生物效應之組成物、含西布特安或含可活化腦中多巴胺能神經傳遞的藥劑之組成物。

實施方式

提供下列非限制性實例說明根據本發明之組成物。

實例 1

在室溫(20℃)下經由磁性攪拌在燒杯中的 14.4 克 Labrasol 及 9.6 克 Labrafil M1944CS 經 15 分鐘製備 60/40 (m/m)比例之 Labrasol/Labrafil M1944CS 混合物，觀察到非常好的互溶性，在另一個燒杯中加入 200 毫克 1-[雙(4-氯-苯基)甲基]-3-[(3,5-二氟苯基)(甲磺醯基)亞甲基]氮呔並用 Labrasol/Labrafil M1944CS 60/40 混合物調整成 20 克使得到最後濃度是 10 毫克/克之 1-[雙(4-氯-苯基)甲基]-3-[(3,5-

五、發明說明 (10)

二氟苯基)(甲磺醯基)亞甲基]氮坦，將 3 成份之混合物在室溫持續機械攪拌(300 rpm)經 2 小時使得到完全溶解 1-[雙(4-氯-苯基)甲基]-3-[(3,5-二氟苯基)(甲磺醯基)亞甲基]氮坦，將所得的溶液在 1 克份量下分配至密封的玻璃瓶並在 5℃ 儲存。

在 5℃ 經 1 個月顯現滿意的化學及物理安定性。

與 1-[雙(4-氯-苯基)甲基]-3-[(3,5-二氟苯基)(甲磺醯基)亞甲基]氮坦在 Miglyol[®] 之組成物比較，觀察到的藥物動力學參數強化率至少是 2.5。

實例 2

經由進行上述實例 1 之步驟，但是起始用 16.8 克 Labrasol 及 7.2 克 Labrafil M1944CS 使製造 70/30 (m/m)比例之 Labrasol/Labrafil M1944CS 混合物，製備含 200 毫克 1-[雙(4-氯-苯基)甲基]-3-[(3,5-二氟苯基)(甲磺醯基)亞甲基]氮坦之組成物用 Labrasol/Labrafil M1944CS 70/30 混合物調整成 20 克使得到最後濃度是 10 毫克/克之 1-[雙(4-氯-苯基)甲基]-3-[(3,5-二氟苯基)(甲磺醯基)亞甲基]氮坦。

在 5℃ 經 1 個月顯現滿意的化學及物理安定性。

與實例 1 之組成物比較，在試管內模式測試此組成物，將 400 毫克組成物在 20 毫升中度刺激胃液(見 USP)培養，在 37℃ 經 2 小時之培養後，在 2 公分濾紙上過濾後進行 HPLC 測試，以便測定調製物之膠體安定性。

此組成物之表現相當於實例 1 組成物之表現。

五、發明說明 (11)

實例 3

經由進行上述實例 1 之步驟，但是起始用 19.2 克 Labrasol 及 4.8 克 Labrafil M1944CS 使製造 80/20 (m/m) 比例之 Labrasol/Labrafil M1944CS 混合物，製備含 200 毫克 1-[雙(4-氯-苯基)甲基]-3-[(3,5-二氟苯基)(甲磺醯基)亞甲基]氮坦之組成物用 Labrasol/Labrafil M1944CS 80/20 混合物調整成 20 克使得到最後濃度是 10 毫克/克之 1-[雙(4-氯-苯基)甲基]-3-[(3,5-二氟苯基)(甲磺醯基)亞甲基]氮坦。

在 5℃ 經 1 個月顯現滿意的化學及物理安定性。

與實例 1 之組成物比較，在試管內模式測試此組成物，將 400 毫克組成物在 20 毫升中度刺激胃液(見 USP)培養，在 37℃ 經 2 小時之培養後，在 2 公分濾紙上過濾後進行 HPLC 測試，以便測定調製物之膠體安定性。

此組成物之表現相當於實例 1 組成物之表現。

實例 4

經由進行上述實例 1 之步驟，但是起始用 21.6 克 Labrasol 及 2.4 克 Labrafil M1944CS 使製造 90/10 (m/m) 比例之 Labrasol/Labrafil M1944CS 混合物，製備含 200 毫克 1-[雙(4-氯-苯基)甲基]-3-[(3,5-二氟苯基)(甲磺醯基)亞甲基]氮坦之組成物用 Labrasol/Labrafil M1944CS 90/10 混合物調整成 20 克使得到最後濃度是 10 毫克/克之 1-[雙(4-氯-苯基)甲基]-3-[(3,5-二氟苯基)(甲磺醯基)亞甲基]氮坦。

在 5℃ 經 1 個月顯現滿意的化學及物理安定性。

五、發明說明 (12)

與實例 1 之組成物比較，在試管內模式測試此組成物，將 400 毫克組成物在 20 毫升中度刺激胃液(見 USP)培養，在 37℃ 經 2 小時之培養後，在 2 公分濾紙上過濾後進行 HPLC 測試，以便測定調製物之膠體安定性。

此組成物之表現相當於實例 1 組成物之表現。

實例 5

經由進行上述實例 1 之步驟，但是起始只用 24 克 Labrasol，製備含 200 毫克 1-[雙(4-氯-苯基)甲基]-3-[(3,5-二氟苯基)(甲磺醯基)亞甲基]氮呔之組成物用 Labrasol 調整成 20 克使得到最後濃度是 10 毫克/克之 1-[雙(4-氯-苯基)甲基]-3-[(3,5-二氟苯基)(甲磺醯基)亞甲基]氮呔。

在 5℃ 經 1 個月顯現滿意的化學及物理安定性。

與實例 1 之組成物比較，在試管內模式測試此組成物，將 400 毫克組成物在 20 毫升中度刺激胃液(見 USP)培養，在 37℃ 經 2 小時之培養後，在 2 公分濾紙上過濾後進行 HPLC 測試，以便測定調製物之膠體安定性。

此組成物之表現相當於實例 1 組成物之表現。

實例 6

經由進行上述實例 1 之步驟，但是起始用 24 克 Gelucire 44/14 取代 Labrasol/Labrafil M1944CS 混合物，將 Gelucire 44/14 事先在 55℃ 之範圍熔化，將 200 毫克 1-[雙(4-氯-苯基)甲基]-3-[(3,5-二氟苯基)(甲磺醯基)亞甲基]氮呔

五、發明說明 (13)

加入燒杯並用 Gelucire 44/14 調整成 20 克使得到最後濃度是 10 毫克/克之 1-[雙(4-氯-苯基)甲基]-3-[(3,5-二氟苯基)(甲磺醯基)亞甲基]氮呔，將 2 成份之混合物在 50-55℃ 持續機械攪拌(300 rpm)經 1 小時使得到完全溶解 1-[雙(4-氯-苯基)甲基]-3-[(3,5-二氟苯基)(甲磺醯基)亞甲基]氮呔，將此物質分配至硬質明膠膠囊內並在 -20℃ 之冰箱儲存過夜，然後使用切割器將硬質明膠膠囊劑之封套與內部所含的固體物質分離，將樣本儲存在密封的玻璃瓶並在 5℃ 儲存。

在 5℃ 經 1 個月顯現滿意的化學及物理安定性。

與實例 1 之組成物比較，在試管內模式測試此組成物，將 400 毫克組成物在 20 毫升中度刺激胃液(見 USP)培養，在 37℃ 經 2 小時之培養後，在 2 公分濾紙上過濾後進行 HPLC 測試，以便測定調製物之膠體安定性。

此組成物之表現相當於實例 1 組成物之表現。

實例 7

在室溫(20℃)下經由磁性攪拌在燒杯中的 30 克 Labrasol 及 20 克 Labrafil M1944CS 經 15 分鐘製備 60/40 (m/m)比例之 Labrasol/Labrafil M1944CS 混合物，觀察到非常好的互溶性，在 10 毫升刻度燒杯中加入 20 毫克 1-[雙(4-氯-苯基)甲基]-3-[(3,5-二氟苯基)(甲磺醯基)亞甲基]氮呔，用所需量之 Labrasol/Labrafil M1944CS 60/40 混合物調整成 10 毫升後，將 3 成份之混合物在室溫持續機械攪拌(500 rpm)經 2 小時使得到完全溶解 1-[雙(4-氯-苯基)甲基]-3-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (14)

[(3,5-二氟苯基)(甲磺醯基)亞甲基]氮坦，將所得的溶液在 2.5 毫升份量下分配至密封的玻璃甌並在 5℃ 儲存。

使用在濃度是 2 毫克/毫升的 1-[雙(4-氯-苯基)甲基]-3-[(3,5-二氟苯基)(甲磺醯基)亞甲基]氮坦之此調製物，在 1 毫克/公斤之劑量下經由口服用藥後，在猴子進行藥物動力學研究，為此將溶液在蘋果汁中稀釋成十分之一以便促進用藥至動物，稀釋後所得的乳液物理及化學安定至少經 1 小時。

實例 8

在室溫 (20℃) 下經由磁性攪拌在燒杯中的 30 克 Labrasol 及 20 克 Labrafil M1944CS 經 15 分鐘製備 60/40 (m/m) 比例之 Labrasol/Labrafil M1944CS 混合物，觀察到非常好的互溶性，在 10 毫升刻度燒杯中加入 20 毫克 N-{1-[雙(4-氯-苯基)甲基]氮坦-3-基}-N-(3,5-二氟苯基)甲基磺醯胺，用所需量之 Labrasol/Labrafil M1944CS 60/40 混合物調整成 10 毫升後，將 3 成份之混合物在室溫持續機械攪拌 (500 rpm) 經 2 小時使得到完全溶解 N-{1-[雙(4-氯-苯基)甲基]氮坦-3-基}-N-(3,5-二氟苯基)甲基磺醯胺，將所得的溶液在 2.5 毫升份量下分配至密封的玻璃甌並在 5℃ 儲存。

使用在濃度是 2 毫克/毫升的 N-{1-[雙(4-氯-苯基)甲基]氮坦-3-基}-N-(3,5-二氟苯基)甲基磺醯胺之此調製物，在 1 毫克/公斤之劑量下經由口服用藥後，在猴子進行藥物動力學研究，為此將溶液在蘋果汁中稀釋成十分之一以便促進

五、發明說明 (15)

用藥至動物，稀釋後所得的乳液物理及化學安定至少經 1 小時。

實例 9

在室溫 (20℃) 下經由磁性攪拌在燒杯中的 30 克 Labrasol 及 20 克 Labrafil M1944CS 經 15 分鐘製備 60/40 (m/m) 比例之 Labrasol/Labrafil M1944CS 混合物，觀察到非常好的互溶性，在 10 毫升刻度燒杯中加入 20 毫克 N-{1-[雙(4-氯-苯基)甲基]氮呔-3-基}-N-吡啶-3-基甲基磺醯胺，用所需量之 Labrasol/Labrafil M1944CS 60/40 混合物調整成 10 毫升後，將 3 成份之混合物在室溫持續機械攪拌 (500 rpm) 經 2 小時使得到完全溶解 N-{1-[雙(4-氯-苯基)甲基]氮呔-3-基}-N-吡啶-3-基甲基磺醯胺，將所得的溶液在 2.5 毫升份量下分配至密封的玻璃瓶並在 5℃ 儲存。

使用在濃度是 1 毫克/毫升的 N-{1-[雙(4-氯-苯基)甲基]氮呔-3-基}-N-吡啶-3-基甲基磺醯胺之此調製物，在 1 毫克/公斤之劑量下經由口服用藥後，在大鼠進行藥物動力學研究。

實例 10

經由進行上述實例 9 之步驟，但是起始用 30 毫克 N-{1-[雙(4-氯-苯基)甲基]氮呔-3-基}-N-吡啶-3-基甲基磺醯胺，用 Labrasol/Labrafil M1944CS 60/40 混合物調整成 10 毫升，製備含 3 毫克/毫升 N-{1-[雙(4-氯-苯基)甲基]氮呔-3-

五、發明說明 (16)

基}-N-吡啶-3-基甲基磺醯胺之溶液。

使用在濃度是 3 毫克/毫升的 N-{1-[雙(4-氯-苯基)甲基]氮呔-3-基}-N-吡啶-3-基甲基磺醯胺之此調製物，在 3 毫克/公斤之劑量下經由口服用藥後，在大鼠進行藥物動力學研究。

實例 11

經由進行上述實例 9 之步驟，但是起始用 50 毫克 N-{1-[雙(4-氯-苯基)甲基]氮呔-3-基}-N-吡啶-3-基甲基磺醯胺，用 Labrasol/Labrafil M1944CS 60/40 混合物調整成 5 毫升，製備含 10 毫克/毫升 N-{1-[雙(4-氯-苯基)甲基]氮呔-3-基}-N-吡啶-3-基甲基磺醯胺之溶液。

使用在濃度是 10 毫克/毫升的 N-{1-[雙(4-氯-苯基)甲基]氮呔-3-基}-N-吡啶-3-基甲基磺醯胺之此調製物，在 10 毫克/公斤之劑量下經由口服用藥後，在大鼠進行藥物動力學研究。

(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：)

含氮呋喃衍生物之醫藥組成物

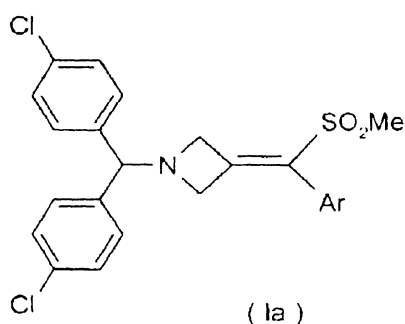
本發明係關於一種安定的醫藥組成物，其含至少一種通式(Ia)或(Ib)之氮呋喃衍生物，其中 Ar 是視需要經一或多個(C1-C4)烷基、鹵基、NO₂、CN、(C1-C4)烷氧基或 OH 基取代之芳族或雜芳族基，視需要結合另一種可加強通式(Ia)或(Ib)之氮呋喃衍生物效應之活性成份，系統中含至多 2 種主要賦形劑選自具有親水性特徵可溶解通式(Ia)或(Ib)之氮呋喃衍生物之非離子性表面活性劑，且視需要選用可加強氮呋喃衍生物效應且可造成膠體系統形成之活性成份，視需要補充親脂性本質可安定調製物之第二種賦形劑。

該含通式(Ia)或(Ib)之氮呋喃衍生物之醫藥組成物特別有用，因為這些衍生物對於大麻酚受體有高親和力。

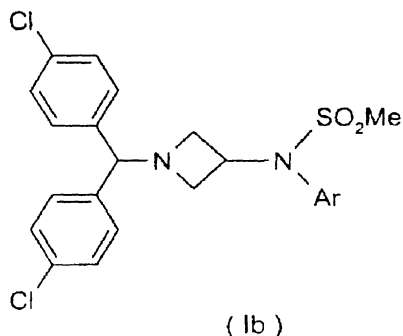
英文發明摘要(發明之名稱：)

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS BASED ON AZETIDINEDERIVATIVES

The pharmaceutical compositions comprising azetidine derivatives of formulae (Ia) or (Ib) are particularly advantageous because of the high affinity of these derivatives for cannabinoid receptors.



or



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

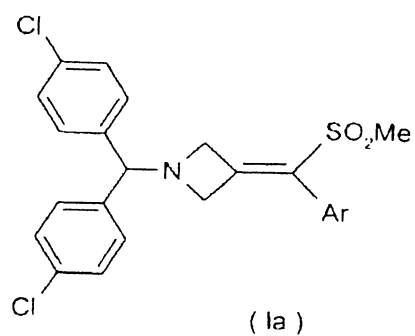
裝

訂

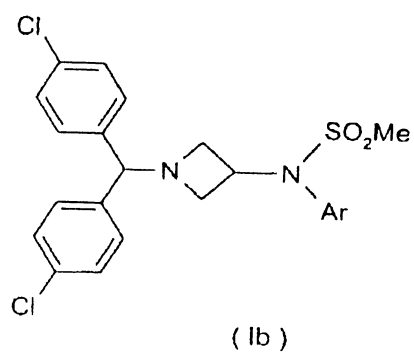
線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

)



或



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要 (發明之名稱：

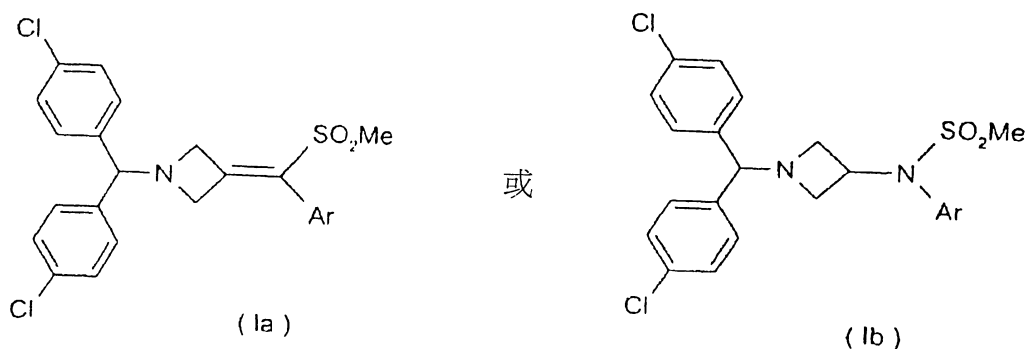
)

訂

線

六、申請專利範圍 1

1. 一種安定之醫藥組成物，其含至少一種下列通式之氮呔衍生物



其中 Ar 是視需要經一或多個(C1-C4)烷基、鹵基、NO₂、CN、(C1-C4)烷氧基或 OH 基取代之芳族或雜芳族基，視需要結合另一種可加強通式(Ia)或(Ib)之氮呔衍生物效應之活性成份，系統中含至多 2 種主要賦形劑選自具有親水性特徵可溶解通式(Ia)或(Ib)之氮呔衍生物之非離子性表面活性劑，且視需要選用可加強氮呔衍生物效應且可造成膠體系統形成之活性成份，視需要補充親脂性本質可安定調製物之第二種賦形劑。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其含

- 至少一種根據申請專利範圍第 1 項通式(Ia)或(Ib)之氮呔衍生物，
- 視需要選用另一種可加強通式(Ia)或(Ib)之氮呔衍生物效應之活性成份，
- 具有親水性特徵可溶解通式(Ia)或(Ib)之氮呔衍生物之非離子性表面活性劑，及視需要選用可加強氮呔衍生物效應且可造成膠體系統形成之活性成份，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍 2

• 視需要選用具有親脂性特徵且 HBL 低於 10 並能安定組成物之表面活性劑，

• 視需要選用額外添加劑，其係選自安定劑、防腐劑、可以調節黏度之藥劑、可以改良例如特殊感覺性質之藥劑。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組合物，其含

• 至少一種根據申請專利範圍第 1 項通式 (Ia) 或 (Ib) 之氮呔衍生物，

• 具有親水性特徵可溶解通式 (Ia) 或 (Ib) 之氮呔衍生物且可造成膠體系統形成之非離子性表面活性劑，

• 視需要選用具有親脂性特徵且 HBL 低於 10 並能安定組成物之表面活性劑，

• 視需要選用額外添加劑，其係選自安定劑、防腐劑、可以調節黏度之藥劑、可以改良例如特殊感覺性質之藥劑。

4. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之醫藥組合物，其中通式 (Ia) 或 (Ib) 之氮呔衍生物之芳族基是選自苯基或萘基。

5. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之醫藥組合物，其中雜芳基是選自吡啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、咪唑基或嘔唑基。

6. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之醫藥組合物，其中具有親水性特徵可溶解通式 (Ia) 或 (Ib) 之氮呔衍生物之非離子性表面活性劑，及視需要加強氮呔衍生物效應

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍 3

及可造成膠體系統形成之活性成份，是選自聚乙二醇與飽和的脂肪酸之甘油酯，其 HLB 是介於 10 及 20。

7. 根據申請專利範圍第 6 項之醫藥組成物，其中聚乙二醇與飽和的脂肪酸之甘油酯是聚乙二醇與含從 6 至 18 個碳原子之飽和的脂肪酸之甘油酯。

8. 根據申請專利範圍第 6 或 7 項之醫藥組成物，其中甘油酯可得自天然或合成。

9. 根據申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之醫藥組成物，其中具有親脂性特徵可安定組成物之賦形劑是選自聚乙二醇與不飽和的脂肪酸之甘油酯、聚乙二醇與脂肪酸之酯類或脂肪酸與山梨糖醇之酯類，其 HLB 低於 10。

10. 根據申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項之醫藥組成物，其中該系統含至少 2 種選自 Labrasol[®]、Gelucire[®] 或 Labrafil[®]/Labrasol[®] 對之賦形劑。

11. 根據申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之醫藥組成物，其中根據申請專利範圍第 1 項定義從氮咀衍生的活性成份之存在量是 0.01 至 70% 總組成物之重量。

12. 根據申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之醫藥組成物，其中具有親水性特徵可溶解根據申請專利範圍第 1 項之氮咀衍生物且可造成膠體系統形成之非離子性表面活性劑之存在量是 20 至 100% 相對於組成物中賦形劑之總重量。

13. 根據申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之醫藥組成物，其中視需要選用具有親脂性特徵可安定組成物之藥

六、申請專利範圍 4

劑之存在量是 0.1 至 60% 相對於組成物中賦形劑之總重量。

14. 一種用於製備根據申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之組成物之方法，其中視需要製備主要賦形劑之混合物，在固體或半固體賦形劑之情形下視需要在加熱後進行，隨後視需要混合混合物與額外的添加劑，且隨後混合根據申請專利範圍第 1 項之氮坦衍生物，視需要加入可加強根據申請專利範圍第 1 項定義通式 (Ia) 或 (Ib) 之氮坦衍生物效應之活性成份並維持攪拌以便得到均勻的混合物。

15. 一種製劑套組，其含根據申請專利範圍第 3 項定義之組成物及含可加強根據申請專利範圍第 1 項定義之氮坦衍生物效應之活性成份之組成物。

16. 根據申請專利範圍第 15 項定義之製劑套組，其含根據申請專利範圍第 3 項定義之組成物及含西布特安 (sibutramine) 之組成物。

17. 根據申請專利範圍第 15 項定義之製劑套組，其含根據申請專利範圍第 3 項定義之組成物及含在腦中活化多巴胺能傳遞的藥劑之組成物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

(一)、本案指定代表圖爲：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

