

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>6</sup>

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98801274.X

A61K 31/485  
A61K 47/02 A61K 47/22  
A61K 47/12 A61K 47/16  
A61K 47/10 A61K 47/14  
A61K 47/36 A61K 9/08  
A61K 9/06

[43]公开日 1999年12月1日

[11]公开号 CN 1237106A

[22]申请日 98.7.10 [21]申请号 98801274.X

[30]优先权

[32]97.7.11 [33]JP [31]186950/97

[86]国际申请 PCT/JP98/03096 98.7.10

[87]国际公布 WO99/02158 日 99.1.21

[85]进入国家阶段日期 99.4.30

[71]申请人 东丽株式会社

地址 日本东京都

[72]发明人 花村伸幸 堀内保秀 吉井良二

青木孝夫 原三千雄

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘元金 杨丽琴

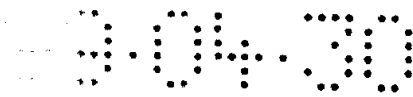
权利要求书 10 页 说明书 20 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 含有 4,5-环氧吗啡喃衍生物的稳定的药物组合物

[57]摘要

一种含有 4,5-环氧吗啡喃衍生物和至少一种选自水溶性抗氧化剂、脂溶性抗氧化剂、增效剂、糖类或表面活性剂的物质的稳定的药物组合物。

ISSN 1008-4274



# 权 利 要 求 书

1. 一种药物组合物, 其中包含 4, 5 - 环氧吗啡喃衍生物和至少一种选自下列 (1)、(2)、(3)、(4) 或 (5) 的物质:

(1) 选自亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、雕白粉、亚硝酸钠、L - 抗坏血酸、erysorbic (刺酮) 酸、硫代硫酸钠、硫代苹果酸钠、半胱氨酸、硫甘油和羟基喹啉硫酸盐的水溶性抗氧化剂,

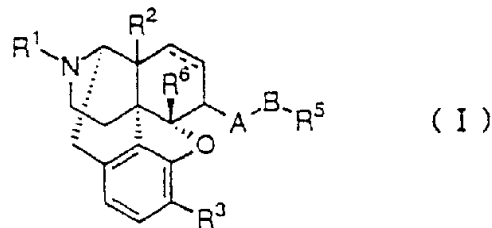
(2) 选自没食子酸丙酯、丁基羟基甲苯、丁基羟基茴香醚、维生素 E、抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸硬脂酸酯、去甲二氢愈创木酸和巯基苯并咪唑的脂溶性抗氧化剂,

(3) 选自 EDTA 及其盐、柠檬酸及其盐和卵磷脂的增效剂,

(4) 选自 D - 甘露糖醇、D - 山梨糖醇、木糖醇、葡萄糖和果糖的糖类,

(5) 选自脱水山梨糖醇倍半油酸酯、脱水山梨糖醇月桂酸酯、脱水山梨糖醇棕榈酸酯、肉豆蔻酸甘油酯、聚氧乙烯壬基苯基醚和聚氧乙烯月桂基醚的表面活性剂。

2. 按照权利要求 1 所述的药物组合物, 其中 4, 5 - 环氧吗啡喃衍生物是通式 (I) 所示的化合物或其药理上可接受的酸加成盐:



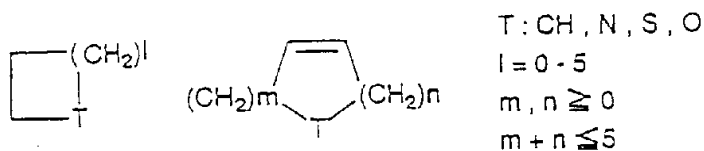
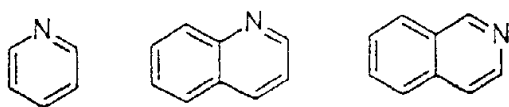
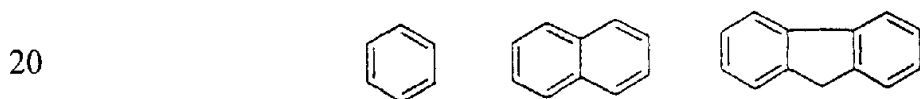
20

25

30

式中---代表双键或单键;  $R^1$  代表含有 1 - 5 个碳原子的烷基、含 4 - 7 个碳原子的环烷基烷基、含 5 - 7 个碳原子的环烯基烷基、含 6 - 12 个碳原子的芳基、含 7 - 13 个碳原子的芳烷基、含 4 - 7 个碳原子的链烯基、烯丙基、含 1 - 5 个碳原子的咪喃 - 2 - 基烷基或含 1 - 5 个碳原子的噻吩 - 2 - 基烷基;  $R^2$  代表氢原子、羟基、硝基、含 1 - 5 个碳原子的链烷酰氧基、含 1 - 5 个碳原子的烷氧基、含 1 - 5 个碳原子的烷基或  $-NR^7R^8$ ;  $R^7$  代表氢原子或含 1 - 5 个碳原子的烷基;  $R^8$  代表氢原子、含 1 - 5 个碳原子的烷基或  $-C(=O)R^9-$ ;  $R^9$  代表氢原子、苯基或含 1 - 5 个碳原子的烷基;  $R^3$  代表氢原子、羟基、含 1 - 5 个碳原子的链烷酰氧基或含 1 - 5 个碳原子的烷氧基; A 代表 -

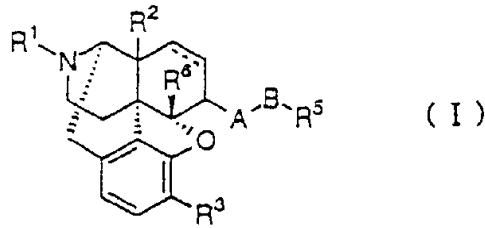
$N(R^4)C(=X)-$ 、 $-N(R^4)C(=X)Y-$ 、 $-N(R^4)-$  或  $-N(R^4)SO_2-$  (其中 X 和 Y 各自独立地代表  $NR^4$ 、S 或 O;  $R^4$  代表氢原子、含 1 - 5 个碳原子的直链或支链烷基或含 6 - 12 个碳原子的芳基; 式中  $R^4$  可以相同或不同); B 代表 1 个价键、含 1 - 14 个碳原子的直链或支链亚烷基(其中该亚烷基可以被 1 个或多个选自由含 1 - 5 个碳原子的烷氧基、含 1 - 5 个碳原子的链烷酰氧基、羟基、氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、氨基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基和苯氧基组成的一组中的取代基取代, 且其中亚烷基中的 1 - 3 个亚甲基可以用羰基代替)、含有 1 - 3 个双键和/或三键的含 2 - 14 个碳原子的直链或支链的非环状不饱和烃(其中该非环状不饱和烃可以被 1 个或多个选自由含 1 - 5 个碳原子的烷氧基、含 1 - 5 个碳原子的链烷酰氧基、羟基、氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、氨基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基和苯氧基组成的一组中的取代基取代, 且其中该非环状不饱和烃中的 1 - 3 个亚甲基可以用羰基代替), 或者含有 1 - 5 个硫醚、醚和/或氨基键的含 1 - 14 个碳原子的直链或支链饱和或不饱和烃(其中没有杂原子直接键合到 A 上, 且该烃中的 1 - 3 个亚甲基可用羰基代替);  $R^5$  代表氢原子或具有下列基本骨架的有机基:



30  $R^5$  代表的有机基

其中该有机基可以被至少 1 个取代基取代, 所述取代基选自下列一组基团: 含 1 - 5 个碳原子的烷基、含 1 - 5 个碳原子的烷氧基、含 1 - 5

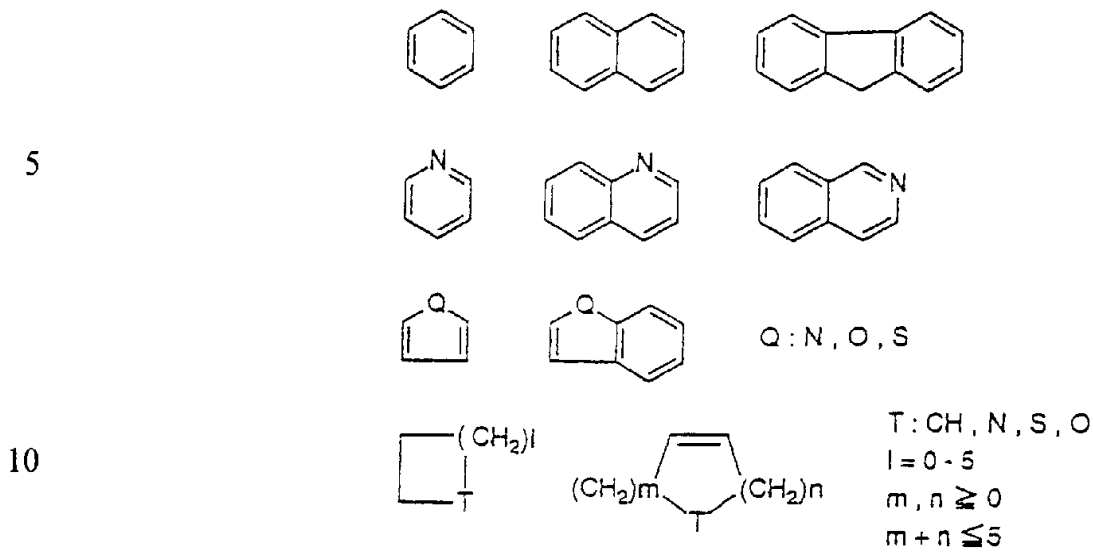




5

式中---代表双键或单键； $R^1$ 代表含有1 - 5个碳原子的烷基、含4 - 7个碳原子的环烷基烷基、含5 - 7个碳原子的环烯基烷基、含6 - 12个碳原子的芳基、含7 - 13个碳原子的芳烷基、含4 - 7个碳原子的链烯基、烯丙基、含1 - 5个碳原子的咪喃 - 2 - 基烷基或含1 - 5个碳原子的噻吩 - 2 - 基烷基； $R^2$ 代表氢原子、羟基、硝基、含1 - 5个碳原子的链烷酰氧基、含1 - 5个碳原子的烷氧基、含1 - 5个碳原子的烷基或 $-NR^7R^8$ ； $R^7$ 代表氢原子或含1 - 5个碳原子的烷基； $R^8$ 代表氢原子、含1 - 5个碳原子的烷基或 $-C(=O)R^9-$ ； $R^9$ 代表氢原子、苯基或含1 - 5个碳原子的烷基； $R^3$ 代表氢原子、羟基、含1 - 5个碳原子的链烷酰氧基或含1 - 5个碳原子的烷氧基；A代表 $-N(R^4)C(=X)-$ 、 $-N(R^4)C(=X)Y-$ 、 $-N(R^4)-$ 或 $-N(R^4)SO_2-$ （其中X和Y各自独立地代表 $NR^4$ 、S或O； $R^4$ 代表氢原子、含1 - 5个碳原子的直链或支链烷基或含6 - 12个碳原子的芳基；式中 $R^4$ 可以相同或不同）；B代表1个价键、含1 - 14个碳原子的直链或支链亚烷基（其中该亚烷基可以被1个或多个选自由含1 - 5个碳原子的烷氧基、含1 - 5个碳原子的链烷酰氧基、羟基、氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、氨基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基和苯氧基组成的一组中的取代基取代，且其中亚烷基中的1 - 3个亚甲基可以用羰基代替）、含有1 - 3个双键和/或三键的含2 - 14个碳原子的直链或支链的非环状不饱和烃（其中该非环状不饱和烃可以被1个或多个选自由含1 - 5个碳原子的烷氧基、含1 - 5个碳原子的链烷酰氧基、羟基、氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、氨基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基和苯氧基组成的一组中的取代基取代，且其中该非环状不饱和烃中的1 - 3个亚甲基可以用羰基代替），或者含有1 - 5个硫醚、醚和/或氨基键的含1 - 14个碳原子的直链或支链饱和或不饱和烃（其中没有杂原子直接键合到A上，且该烃中的1 - 3个亚甲基可用羰基代替）； $R^5$ 代表氢原子或具有下列基本骨架的有机基：

30



$R^5$  代表的有机基

其中该有机基可以被至少 1 个取代基取代，所述取代基选自下列一组基团：含 1 - 5 个碳原子的烷基、含 1 - 5 个碳原子的烷氧基、含 1 - 5 个碳原子的链烷酰氧基、羟基、氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、氨基、硝基、氰基、异硫氰酸酯基、三氟甲基、三氟甲氧基和亚甲二氧基； $R^6$  代表氢原子、含 1 - 5 个碳原子的烷基或含 1 - 5 个碳原子的链烷酰基；至少一种选自 D - 甘露糖醇、D - 山梨糖醇、木糖醇、葡萄糖和果糖的糖类。

8. 按照权利要求 7 所述的注射剂，其中还含有至少一种选自下列 (1)、(2) 或 (3) 的物质：

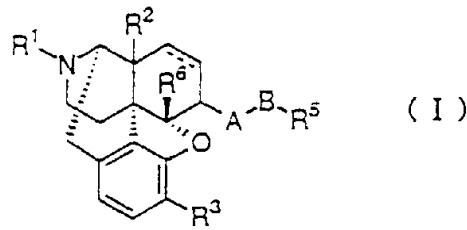
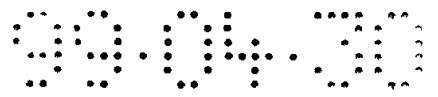
(1) 选自亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、雕白粉、亚硝酸钠、L - 抗坏血酸、erysorbic (刺酮) 酸、硫代硫酸钠、硫代苹果酸钠、半胱氨酸、硫甘油和羟基喹啉硫酸盐的水溶性抗氧化剂，

(2) 选自没食子酸丙酯、丁基羟基甲苯、丁基羟基茴香醚、维生素 E、抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸硬脂酸酯、去甲二氢愈创木酸和巯基苯并咪唑的脂溶性抗氧化剂，

(3) 选自 EDTA 及其盐、柠檬酸及其盐和卵磷脂的增效剂。

9. 一种外用药剂，其中包含：

通式 (I) 表示的化合物或其药理学上可接受的酸加成盐：



5

式中---代表双键或单键； $R^1$ 代表含有1 - 5个碳原子的烷基、含4 - 7个碳原子的环烷基烷基、含5 - 7个碳原子的环烯基烷基、含6 - 12个碳原子的芳基、含7 - 13个碳原子的芳烷基、含4 - 7个碳原子的链烯基、烯丙基、含1 - 5个碳原子的咪唑-2-基烷基或含1 - 5个

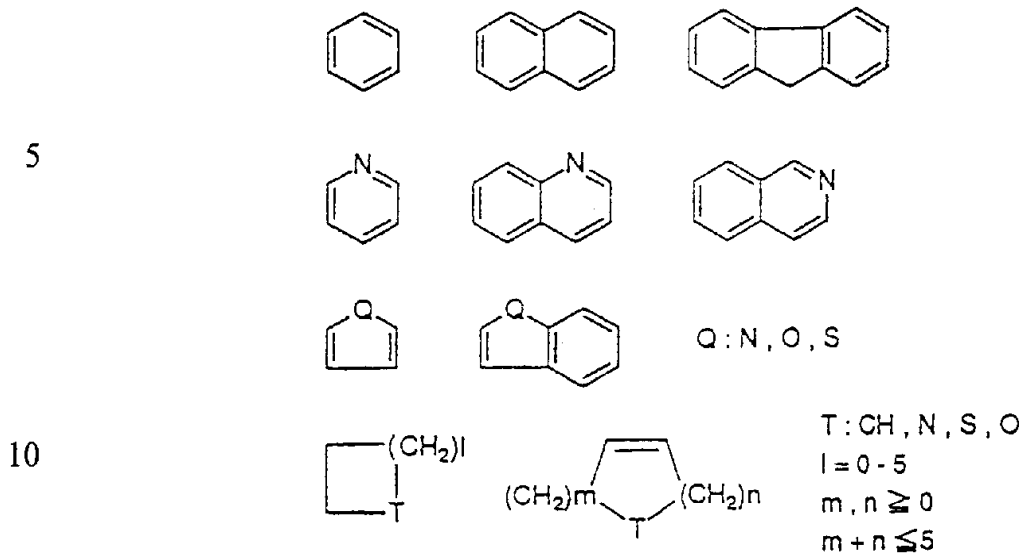
10 碳原子的噻吩-2-基烷基； $R^2$ 代表氢原子、羟基、硝基、含1 - 5个碳原子的链烷酰氧基、含1 - 5个碳原子的烷氧基、含1 - 5个碳原子的烷基或 $-NR^7R^8$ ； $R^7$ 代表氢原子或含1 - 5个碳原子的烷基； $R^8$ 代表氢原子、含1 - 5个碳原子的烷基或 $-C(=O)R^9-$ ； $R^9$ 代表氢原子、苯基或含1 - 5个碳原子的烷基； $R^3$ 代表氢原子、羟基、含1 - 5

15 个碳原子的链烷酰氧基或含1 - 5个碳原子的烷氧基；A代表 $-N(R^4)C(=X)-$ 、 $-N(R^4)C(=X)Y-$ 、 $-N(R^4)-$ 或 $-N(R^4)SO_2-$ （其中X和Y各自独立地代表 $NR^4$ 、S或O； $R^4$ 代表氢原子、含1 - 5个碳原子的直链或支链烷基或含6 - 12个碳原子的芳基；式中 $R^4$ 可以相同或不同）；B代表1个价键、含1 - 14个碳原子的直链或支链亚烷基（其中该亚烷基可以被1个或多个选自由含1 - 5个碳原子的烷氧基、

20 含1 - 5个碳原子的链烷酰氧基、羟基、氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、氨基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基和苯氧基组成的一组中的取代基取代，且其中亚烷基中的1 - 3个亚甲基可以用羰基代替）、含有1 - 3个双键和/或三键的含2 - 14个碳原子的直链或支链的非环

25 状不饱和烃（其中该非环状不饱和烃可以被1个或多个选自由含1 - 5个碳原子的烷氧基、含1 - 5个碳原子的链烷酰氧基、羟基、氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、氨基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基和苯氧基组成的一组中的取代基取代，且其中该非环状不饱和烃中的1 - 3个亚甲基可以用羰基代替），或者含有1 - 5个硫醚、醚和/或氨基

30 键的含1 - 14个碳原子的直链或支链饱和或不饱和烃（其中没有杂原子直接键合到A上，且该烃中的1 - 3个亚甲基可用羰基代替）； $R^5$ 代表氢原子或具有下列基本骨架的有机基：



$R^5$  代表的有机基

其中该有机基可以被至少 1 个取代基取代，所述取代基选自下列一组基团：含 1 - 5 个碳原子的烷基、含 1 - 5 个碳原子的烷氧基、含 1 - 5 个碳原子的链烷酰氧基、羟基、氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、氨基、硝基、氰基、异硫氰酸酯基、三氟甲基、三氟甲氧基和亚甲二氧基； $R^6$  代表氢原子、含 1 - 5 个碳原子的烷基或含 1 - 5 个碳原子的链烷酰基；至少一种选自脱水山梨糖醇倍半油酸酯、脱水山梨糖醇月桂酸酯、脱水山梨糖醇棕榈酸酯、肉豆蔻酸甘油酯、聚氧乙烯壬基苯基醚和聚氧乙烯月桂基醚的表面活性剂。

10. 按照权利要求 9 所述的外用药剂，其中还含有至少一种选自下列 (1)、(2) 或 (3) 的物质：

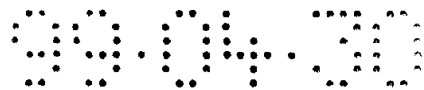
(1) 选自亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、雕白粉、亚硝酸钠、L-抗坏血酸、erysorbic (刺酮) 酸、硫代硫酸钠、硫代苹果酸钠、半胱氨酸、硫甘油和羟基喹啉硫酸盐的水溶性抗氧化剂，

(2) 选自没食子酸丙酯、丁基羟基甲苯、丁基羟基茴香醚、维生素 E、抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸硬脂酸酯、去甲二氢愈创木酸和巯基苯并咪唑的脂溶性抗氧化剂，

(3) 选自 EDTA 及其盐、柠檬酸及其盐和卵磷脂的增效剂。

11. 一种使 4,5 - 环氧吗啡喃衍生物稳定化的方法，其特征在于使用至少一种选自下列 (1)、(2)、(3)、(4) 或 (5) 的物质：





(1) 选自亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、雕白粉、亚硝酸钠、L-抗坏血酸、erysorbic (刺酮) 酸、硫代硫酸钠、硫代苹果酸钠、半胱氨酸、硫甘油和羟基喹啉硫酸盐的水溶性抗氧化剂,

5 (2) 选自没食子酸丙酯、丁基羟基甲苯、丁基羟基茴香醚、维生素E、抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸硬脂酸酯、去甲二氢愈创木酸和巯基苯并咪唑的脂溶性抗氧化剂,

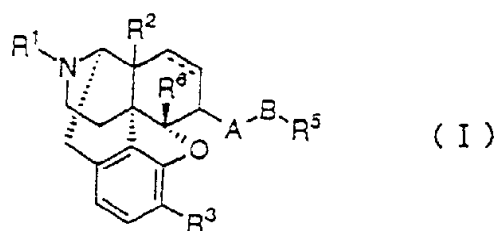
(3) 选自EDTA及其盐、柠檬酸及其盐和卵磷脂的增效剂,

(4) 选自D-甘露糖醇、D-山梨糖醇、木糖醇、葡萄糖和果糖的糖类,

10 (5) 选自脱水山梨糖醇倍半油酸酯、脱水山梨糖醇月桂酸酯、脱水山梨糖醇棕榈酸酯、肉豆蔻酸甘油酯、聚氧乙烯壬基苯基醚和聚氧乙烯月桂基醚的表面活性剂。

12. 按照权利要求11所述的稳定化方法, 其中4,5-环氧吗啡喃衍生物是通式(I)所示的化合物或其药理上可接受的酸加成盐:

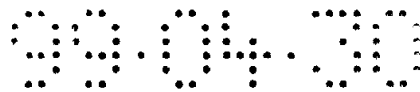
15



20 式中---代表双键或单键; R<sup>1</sup>代表含有1-5个碳原子的烷基、含4-7个碳原子的环烷基烷基、含5-7个碳原子的环烯基烷基、含6-12个碳原子的芳基、含7-13个碳原子的芳烷基、含4-7个碳原子的链烯基、烯丙基、含1-5个碳原子的咪唑-2-基烷基或含1-5个碳原子的噻吩-2-基烷基; R<sup>2</sup>代表氢原子、羟基、硝基、含1-5个碳原子的链烷酰氧基、含1-5个碳原子的烷氧基、含1-5个碳原子的烷基或-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; R<sup>7</sup>代表氢原子或含1-5个碳原子的烷基; R<sup>8</sup>代表氢原子、含1-5个碳原子的烷基或-C(=O)R<sup>9</sup>-; R<sup>9</sup>代表氢原子、苯基或含1-5个碳原子的烷基; R<sup>3</sup>代表氢原子、羟基、含1-5个碳原子的链烷酰氧基或含1-5个碳原子的烷氧基; A代表-

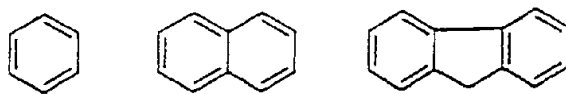
25 N(R<sup>4</sup>)C(=X)-、-N(R<sup>4</sup>)C(=X)Y-、-N(R<sup>4</sup>)-或-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>- (其中X和Y各自独立地代表NR<sup>4</sup>、S或O; R<sup>4</sup>代表氢原子、含1-5个碳原子的直链或支链烷基或含6-12个碳原子的芳基; 式中R<sup>4</sup>可以相

30

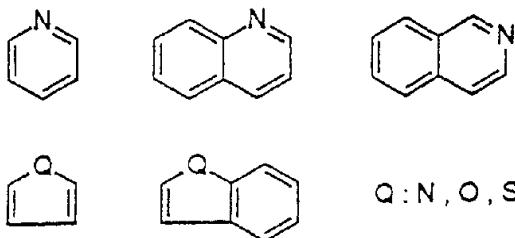


同或不同)；B 代表 1 个价键、含 1 - 14 个碳原子的直链或支链亚烷基(其中该亚烷基可以被 1 个或多个选自由含 1 - 5 个碳原子的烷氧基、含 1 - 5 个碳原子的链烷酰氧基、羟基、氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、氨基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基和苯氧基组成的一组中的取代基取代，且其中亚烷基中的 1 - 3 个亚甲基可以用羰基代替)、含有 1 - 3 个双键和/或三键的含 2 - 14 个碳原子的直链或支链的非环状不饱和烃(其中该非环状不饱和烃可以被 1 个或多个选自由含 1 - 5 个碳原子的烷氧基、含 1 - 5 个碳原子的链烷酰氧基、羟基、氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、氨基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基和苯氧基组成的一组中的取代基取代，且其中该非环状不饱和烃中的 1 - 3 个亚甲基可以用羰基代替)，或者含有 1 - 5 个硫醚、醚和/或氨基键的含 1 - 14 个碳原子的直链或支链饱和或不饱和烃(其中没有杂原子直接键合到 A 上，且该烃中的 1 - 3 个亚甲基可用羰基代替)；R<sup>5</sup> 代表氢原子或具有下列基本骨架的有机基：

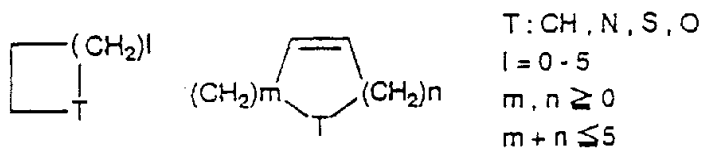
15



20



25



### R<sup>5</sup> 代表的有机基

其中该有机基可以被至少 1 个取代基取代，所述取代基选自下列一组基团：含 1 - 5 个碳原子的烷基、含 1 - 5 个碳原子的烷氧基、含 1 - 5 个碳原子的链烷酰氧基、羟基、氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、氨基、硝基、氰基、异硫氰酸酯基、三氟甲基、三氟甲氧基和亚甲二氧基；R<sup>6</sup> 代表氢原子、含 1 - 5 个碳原子的烷基或含 1 - 5 个碳原子的链烷酰

基。

13. 按照权利要求 12 所述的稳定化方法, 其中在通式 (I) 中,  $R^1$  是甲基、乙基、丙基、丁基、异丁基、环丙甲基、烯丙基、苄基或苯乙基,  $R^2$  和  $R^3$  各自独立地是氢原子、羟基、乙酰氧基或甲氧基, A 是 -  $N(R^4)C(=O)-$ 、-  $N(R^4)C(=O)O-$ 、-  $N(R^4)-$  或 -  $N(R^4)SO_2-$  (式中  $R^4$  代表氢原子、含 1 - 5 个碳原子的直链或支链烷基), B 是含 1 - 3 个碳原子的直链亚烷基、-  $CH=CH-$ 、-  $C\equiv C-$ 、-  $CH_2O-$  或 -  $CH_2S-$ ,  $R^5$  的定义与权利要求 2 中  $R^5$  的定义相同,  $R^6$  是氢原子。

14. 按照权利要求 13 所述的稳定化方法, 其中在通式 (I) 中,  $R^5$  是氢原子或具有下述基本骨架的有机基:



Q: O, S

15

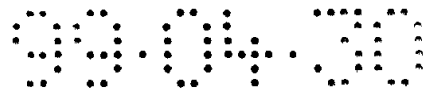
$R^5$  代表的有机基

其中该有机基可以被至少 1 个取代基取代, 所述取代基选自下列一组基团: 含 1 - 5 个碳原子的烷基、含 1 - 5 个碳原子的烷氧基、含 1 - 5 个碳原子的链烷酰氧基、羟基、氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、氨基、硝基、氰基、异硫氰酸酯基、三氟甲基、三氟甲氧基和亚甲二氧基。

20

15. 按照权利要求 14 所述的稳定化方法, 其中在通式 (I) 中,  $R^1$  是环丙甲基或烯丙基, A 是 -  $N(R^4)C(=O)-$  或 -  $N(R^4)C(=O)O-$  (式中  $R^4$  代表氢原子、含 1 - 5 个碳原子的直链或支链烷基), B 是含 1 - 3 个碳原子的直链亚烷基、-  $CH=CH-$  或 -  $C\equiv C-$ 。

25



# 说明书

## 含有 4,5 - 环氧吗啡喃衍生物的稳定的药物组合物

### 技术领域

5 本发明涉及含有 4,5 - 环氧吗啡喃衍生物或其药理学上可接受的酸加成盐的药物组合物。更具体地说,本发明涉及以 4,5 - 环氧吗啡喃衍生物为有效成分并含有水溶性抗氧化剂、脂溶性抗氧化剂、增效剂、糖类或表面活性剂的含有 4,5 - 环氧吗啡喃衍生物的稳定的药物组合物及其稳定化方法。

### 10 背景技术

吗啡具有强的镇痛作用,因此可用于手术后疼痛、癌性疼痛等疾病。但是,这种药物有严重的副作用,如形成对药物的依赖性、引起呼吸抑制以及便秘等临床上的问题,因此吗啡是一种使用时必须严格管理的镇痛药。

15 近年来,越来越清楚,作为与中枢镇痛作用有关的受体,存在 $\mu$ 、 $\delta$ 和 $\kappa$ 三种类型的鸦片受体。此外,还知道一种影响精神作用的 $\sigma$ 鸦片受体。

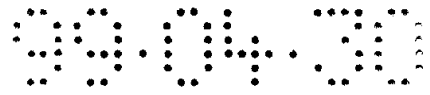
由给药吗啡而产生的严重副作用是 $\mu$ 受体和 $\sigma$ 受体激动剂特有的,而 $\delta$ 受体和 $\kappa$ 受体激动剂看起来似乎没有上述的副作用。

20 4,5 - 环氧吗啡喃衍生物不会伴随给药吗啡喃而产生严重副作用。此外,4,5 - 环氧吗啡喃衍生物是 $\kappa$ 受体和 $\delta$ 受体的激动剂,具有强的镇痛和利尿活性。加之,4,5 - 环氧吗啡喃衍生物与吗啡等没有交差耐性,对 $\sigma$ 受体没有亲和性。因此 4,5 - 环氧吗啡喃衍生物是一种有希望的镇痛剂和利尿剂(WO 93/15081)。

25 然而,4,5 - 环氧吗啡喃衍生物对热,光和氧都是化学不稳定的,保存时必须采取诸如低温保存、避光、惰性气体置换等手段。

因此,制备一种含有这类 4,5 - 环氧吗啡喃衍生物的稳定的药物制剂是极为有用的。

30 作为传统的吗啡,即吗啡喃衍生物稳定化的方法,例如,特开平 2 - 160719 试图通过将碱性成分加入到吗啡中来提高制剂的稳定性,此外,虽然还知道用诸如硫代硫酸钠、维生素 E 等抗氧化剂与纳洛酮组合的稳定化药物组合物(DE 29719704)等,但是有关 4,5 - 环氧吗啡喃



衍生物的稳定化组合物和稳定化方法迄今为止尚未研究出来。

本发明的目的是提供一种含有4,5-环氧吗啡喃衍生物的稳定的药物组合物及其稳定化方法。

发明的公开

5 本发明涉及一种药物组合物,其中包含4,5-环氧吗啡喃衍生物和至少一种选自下列(1)、(2)、(3)、(4)或(5)的物质:

(1)选自亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、雕白粉、L-抗坏血酸、erysorbic(刺酮)酸、硫代硫酸钠、硫代苹果酸钠、半胱氨酸、硫甘油和羟基喹啉硫酸盐的水溶性抗氧化剂,

10 (2)选自没食子酸丙酯、丁基羟基甲苯、丁基羟基茴香醚、维生素E、抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸硬脂酸酯、去甲二氢愈创木酸和巯基苯并咪唑的脂溶性抗氧化剂,

(3)选自EDTA及其盐、柠檬酸及其盐和卵磷脂的增效剂,

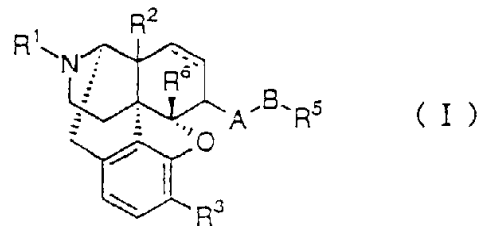
(4)选自D-甘露糖醇、D-山梨糖醇、木糖醇、葡萄糖和果糖的糖类,

15 (5)选自脱水山梨糖醇倍半油酸酯、脱水山梨糖醇月桂酸酯、脱水山梨糖醇棕榈酸酯、肉豆蔻酸甘油酯、聚氧乙烯壬基苯基醚和聚氧乙烯月桂基醚的表面活性剂。

实施本发明的最佳方式

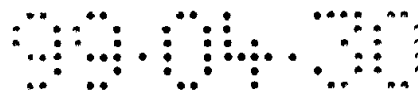
20 本发明涉及含有4,5-环氧吗啡喃衍生物和至少一种选自水溶性抗氧化剂、脂溶性抗氧化剂、增效剂、糖类和表面活性剂的组分的稳定的药物组合物。

25 本发明中所用的4,5-环氧吗啡喃衍生物可按WO 93/15081中所述方法制备,且例如是下面通式(I)所示的化合物或其药理学上可接受的酸加成盐:

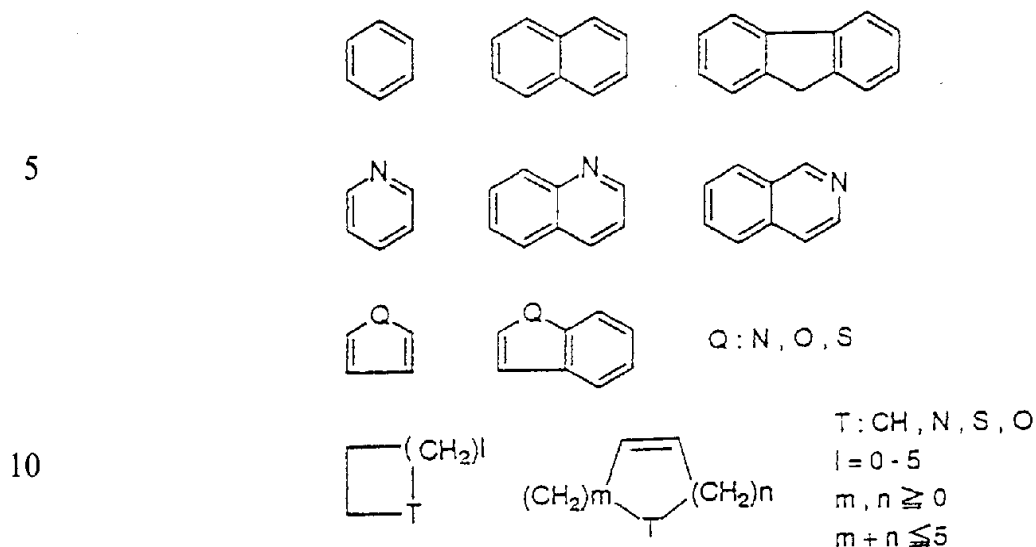


30

式中---代表双键或单键; R<sup>1</sup>代表含有1-5个碳原子的烷基、含4-7个碳原子的环烷基烷基、含5-7个碳原子的环烯基烷基、含6-12



- 个碳原子的芳基、含 7 - 13 个碳原子的芳烷基、含 4 - 7 个碳原子的链烯基、烯丙基、含 1 - 5 个碳原子的咪喃 - 2 - 基烷基或含 1 - 5 个碳原子的噻吩 - 2 - 基烷基;  $R^2$  代表氢原子、羟基、硝基、含 1 - 5 个碳原子的链烷酰氧基、含 1 - 5 个碳原子的烷氧基、含 1 - 5 个碳原子的烷基或  $-NR^7R^8$ ;  $R^7$  代表氢原子或含 1 - 5 个碳原子的烷基;  $R^8$  代表氢原子、含 1 - 5 个碳原子的烷基或  $-C(=O)R^9-$ ;  $R^9$  代表氢原子、苯基或含 1 - 5 个碳原子的烷基;  $R^3$  代表氢原子、羟基、含 1 - 5 个碳原子的链烷酰氧基或含 1 - 5 个碳原子的烷氧基; A 代表  $-N(R^4)C(=X)-$ 、 $-N(R^4)C(=X)Y-$ 、 $-N(R^4)-$  或  $-N(R^4)SO_2-$  (其中 X 和 Y 各自独立地代表  $NR^4$ 、S 或 O;  $R^4$  代表氢原子、含 1 - 5 个碳原子的直链或支链烷基或含 6 - 12 个碳原子的芳基; 式中  $R^4$  可以相同或不同); B 代表 1 个价键、含 1 - 14 个碳原子的直链或支链亚烷基(其中该亚烷基可以被 1 个或多个选自由含 1 - 5 个碳原子的烷氧基、含 1 - 5 个碳原子的链烷酰氧基、羟基、氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、氨基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基和苯氧基组成的一组中的取代基取代, 且其中亚烷基中的 1 - 3 个亚甲基可以用羰基代替)、含有 1 - 3 个双键和/或三键的含 2 - 14 个碳原子的直链或支链的非环状不饱和烃(其中该非环状不饱和烃可以被 1 个或多个选自由含 1 - 5 个碳原子的烷氧基、含 1 - 5 个碳原子的链烷酰氧基、羟基、氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、氨基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基和苯氧基组成的一组中的取代基取代, 且其中该非环状不饱和烃中的 1 - 3 个亚甲基可以用羰基代替), 或者含有 1 - 5 个硫醚、醚和/或氨基键的含 1 - 14 个碳原子的直链或支链饱和或不饱和烃(其中没有杂原子直接键合到 A 上, 且该烃中的 1 - 3 个亚甲基可用羰基代替);  $R^5$  代表氢原子或具有下列基本骨架的有机基:



### R<sup>5</sup>代表的有机基

其中该有机基可以被至少 1 个取代基取代，所述取代基选自下列一组基团：含 1 - 5 个碳原子的烷基、含 1 - 5 个碳原子的烷氧基、含 1 - 5 个碳原子的链烷酰氧基、羟基、氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、氨基、硝基、氰基、异硫氰酸酯基、三氟甲基、三氟甲氧基和亚甲二氧基；R<sup>6</sup>代表氢原子、含 1 - 5 个碳原子的烷基或含 1 - 5 个碳原子的链烷酰基。

20 在通式 (I) 中，R<sup>1</sup>较好是甲基、乙基、丙基、丁基、异丁基、环丙甲基、烯丙基、苄基或苯乙基，更好是环丙甲基或烯丙基。

R<sup>2</sup>和 R<sup>3</sup>各自独立地较好是氢原子、羟基、乙酰氧基或甲氧基。

A 较好是 -N(R<sup>4</sup>)C(=O)-、-N(R<sup>4</sup>)C(=O)O-、-N(R<sup>4</sup>)-或 -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>- (R<sup>4</sup>代表氢原子、含 1 - 5 个碳原子的直链或支链烷基)，其中更好的是 -N(R<sup>4</sup>)C(=O)-或 -N(R<sup>4</sup>)C(=O)O- (R<sup>4</sup>代表氢原子、含 1 - 5 个碳原子的直链或支链烷基)。

B 较好是含 1 - 3 个碳原子的直链亚烷基、-CH=CH-、-C≡C-、-CH<sub>2</sub>O-或 -CH<sub>2</sub>S-，其中更好的是含 1 - 3 个碳原子的直链亚烷基、-CH=CH-或 -C≡C-。

30 R<sup>5</sup>较好是具有下式基本骨架的有机基：



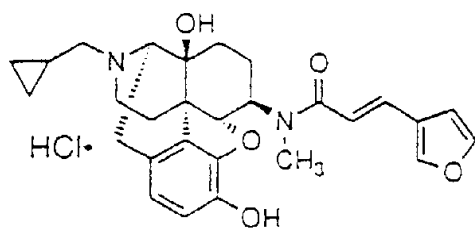
Q: O, S

R<sup>5</sup>代表的有机基

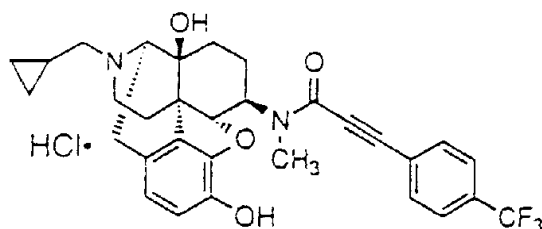
- 5 其中该有机基可以被至少 1 个取代基取代, 所述取代基选自下列一组基团: 含 1 - 5 个碳原子的烷基、含 1 - 5 个碳原子的烷氧基、含 1 - 5 个碳原子的链烷酰氧基、羟基、氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、氨基、硝基、氰基、异硫氰酸酯基、三氟甲基、三氟甲氧基和亚甲二氧基; R<sup>6</sup> 较好是氢原子。

- 10 特别好的是 17 - (环丙甲基) - 3, 14β - 二羟基 - 4, 5α - 环氧 - 6β - [ N - 甲基 - 反 - 3 - ( 3 - 呋喃基 ) 丙烯酰胺 ] 吗啡喃盐酸盐 ( 下称化合物 1 ) 和 17 - (环丙甲基) - 3, 14β - 二羟基 - 4, 5α - 环氧 - 6β - [ N - 甲基 - 反 - 3 - ( 4 - 三氟甲基苯基 ) 丙炔酰胺 ] 吗啡喃盐酸盐 ( 下称化合物 2 ) 。

15



化合物 1



化合物 2

20

- 其药理学上可接受的酸加成盐较好是诸如盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐和磷酸盐之类的无机盐; 诸如乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、草酸盐、戊二酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、扁桃酸盐、马来酸盐、安息香酸盐和邻苯二甲酸盐之类的有机羧酸盐; 诸如甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和樟脑磺酸盐之类的有机磺酸盐等, 其中更好的是盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、酒石酸盐、马来酸盐和甲磺酸盐等, 但是不限于这些化合物。

- 30 关于作为有效成分的 4, 5 - 环氧吗啡喃衍生物的配合量, 只要是药物组合物中有效成分的含量能足以达到治疗目的, 则任何含量都是可以的, 例如该含量可为 0.01 - 10,000μg/药物组合物, 通常该含量较好为 0.1 - 1000μg/药物组合物。



在本发明中作为水溶性抗氧化剂，可以列举亚硫酸盐、亚硝酸盐、抗坏血酸类、硫醇衍生物、羟基喹啉硫酸盐等。作为脂溶性抗氧化剂，可以列举酚类化合物、脂溶性维生素类、抗坏血酸的酯类、脂溶性维生素类、去甲二氢愈创木酸和巯基苯并咪唑等。作为增效剂，可以列举

5 EDTA 或其盐、柠檬酸或其盐和卵磷脂等。上述增效剂表明当单独使用时其抗氧化效果弱，而与其它抗氧化剂组合使用时，则抗氧化作用可以得到增强。

具体地说，作为水溶性抗氧化剂，可以列举诸如亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、雕白粉之类的亚硫酸盐；诸如亚硝酸钠之类的亚硝酸

10 酸盐；诸如 L - 抗坏血酸和刺酮酸之类的抗坏血酸；以及诸如硫代硫酸钠、硫代苹果酸钠、半胱氨酸、硫甘油和羟基喹啉硫酸盐之类的硫醇衍生物。其中硫代硫酸钠是最好的。

作为脂溶性抗氧化剂，可以列举诸如没食子酸丙酯、丁基羟基甲苯和丁基羟基茴香醚之类的酚类化合物；诸如维生素 E 之类的脂溶性维生素

15 素类，和诸如抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸硬脂酸酯、去甲二氢愈创木酸和巯基苯并咪唑之类的脂溶性维生素类。其中较好的是没食子酸丙酯、丁基羟基甲基和丁基羟基茴香醚。

作为增效剂，可以列举 EDTA 或其盐、柠檬酸或其盐和卵磷脂等，作为盐，较好使用钠盐、钙盐、钾盐或镁盐。其中更好的是 EDTA 和柠檬

20 酸。

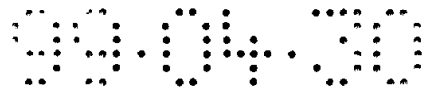
从上述水溶性抗氧化剂、脂溶性抗氧化剂和增效剂中选择的至少一种用作抗氧化剂。此外，可以混合使用至少一种糖类或表面活性剂。

抗氧化剂的含量，相对于组合物总重量而言，是 0.00001 ~ 10 % (重量)，较好是 0.001 ~ 10 % (重量)，更好是 0.001 ~ 1 % (重量)。

可以确认，当抗氧化剂溶解或分散于溶液中时，或者分散于半固体物或固体物中时，它就能充分发挥其效果。本发明的抗氧化剂对于所有剂型的稳定化都是有效的，这些剂型例如是糖浆剂、粉剂、细粒剂、颗粒剂、片剂、硬胶囊剂、软胶囊剂、注射剂、冷冻干燥制剂、软膏剂、带剂、洗液剂、点鼻剂、点眼剂、气溶胶剂、悬浮剂、乳剂、硬膏剂和

25 栓剂等。

本发明中所用的糖类，具体可以列举 D - 甘露糖醇、D - 山梨糖醇、木糖醇、葡萄糖、麦芽糖、果糖、蔗糖及白糖等。



较好是，单独使用 D - 甘露糖醇、D - 山梨糖醇、木糖醇、葡萄糖或果糖，或使用其至少 2 种的混合物。此外，可以混合使用至少 1 种水溶性抗氧化剂、脂溶性抗氧化剂、增效剂或表面活性剂。

5 糖类的含量，相对于组合物总重量而言是 0.01 ~ 20 % (重量)，较好是 0.1 ~ 20 % (重量)，更好是 1 ~ 20 % (重量)。

可以确认，添加糖类特别有利于注射剂的稳定化。此外，已经证明，当结合使用作为抗氧化剂的水溶性抗氧化剂、脂溶性抗氧化剂或增效剂时，可以获得比较好的稳定化效果。其中 D - 甘露糖醇、D - 山梨糖醇、木糖醇或葡萄糖对于注射剂的稳定化是有效的。作为结合使用的抗氧化剂硫代硫酸钠，即水溶性抗氧化剂，和柠檬酸，即增效剂是特别好的。

本发明中使用的表面活性剂，具体可以列举脱水山梨糖醇倍半油酸酯、脱水山梨糖醇月桂酸酯、脱水山梨糖醇棕榈酸酯、肉豆蔻酸甘油酯、聚氧乙烯壬基苯基醚和聚氧乙烯月桂基醚。

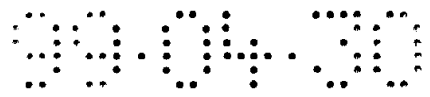
15 较好单独使用肉豆蔻酸甘油酯或聚氧乙烯壬基苯基醚或使用至少 2 种的混合物。此外，可以混合使用至少一种水溶性抗氧化剂、脂溶性抗氧化剂、增效剂或糖类。

表面活性剂的含量，相对于组合物总重量而言是 0.0001 ~ 20 % (重量)，较好是 0.001 ~ 20 % (重量)，更好是 0.01 ~ 10 % (重量)。

20 可以确认，加入表面活性剂特别有利于软膏剂、凝胶剂、带剂、洗液剂、点鼻剂、点眼剂、气溶胶剂和栓剂等外用药剂的稳定化。此外，已经证明，当结合使用作为抗氧化剂的水溶性抗氧化剂、脂溶性抗氧化剂或增效剂时，可以获得更好的稳定化效果。其中肉豆蔻酸甘油酯或聚氧乙烯壬基苯基醚对于外用制剂的稳定化是有效的。作为结合使用的抗氧化剂，柠檬酸增效剂是特别好的。

25 本发明的药物组合物，必要时可以加入可以使用的赋形剂、粘结剂、增粘剂、加溶剂、溶剂、等渗化剂、缓冲剂、防腐剂或基剂等添加剂。

30 本发明中的添加剂，只要是药物上可接受的，就没有特别的限制。例如，作为赋形剂，可以列举乳糖、白糖、蔗糖、山梨糖醇、微晶纤维素、玉米淀粉、明胶、葡聚糖等；作为粘结剂，可以列举羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、甲基纤维素等；作为增粘剂，



可以列举阿拉伯树胶、透明质酸钠、黄原胶等；作为溶剂，可以列举水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇、吐温-80、甘油、大豆油等；作为等渗化剂，可以列举氯化钠、D-甘露糖醇、木糖醇、葡萄糖等；作为溶解助剂，可以列举环糊精等；作为非离子表面活性剂，可以列举聚氧乙烯氢化蓖麻油、脱水山梨糖醇倍半油酸酯、脱水山梨糖醇月桂酸酯、脱水山梨糖醇棕榈酸酯、油酸甘油酯、肉豆蔻酸甘油酯、聚氧乙烯月桂基醚、聚氧乙烯壬基苯基醚等；作为缓冲剂，可以列举酒石酸、柠檬酸、马来酸、磷酸、琥珀酸、乳酸、乙酸、碳酸氢钠、硼酸、硼酸钠、氧化镁、氢氧化镁等；作为防腐剂，可以列举对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、苯扎氯铵等；作为基剂，可以列举白凡士林、Witepsol、Plastibase、液体石蜡等。

本发明的药物组合物，只要是药物上可接受的投药剂型就没有特别的限制。它们可以是所有可能利用的剂型，例如糖浆剂、粉剂、细粒剂、颗粒剂、片剂、硬胶囊剂、软胶囊剂、注射剂、冷冻干燥制剂、软膏剂、凝胶剂、带剂、洗液剂、点鼻剂、点眼剂、气溶胶剂、悬浮剂、乳剂、硬膏剂和栓剂等。

〔实施例〕

以下实施例进一步说明本发明的优异效果，但本发明不受这些实施例的限制。

20 实施例 1

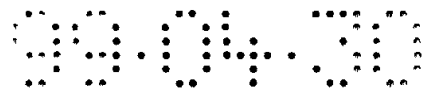
在量瓶中制备含有化合物 1 (10 $\mu$ g/ml) 并分别加入了预定浓度的各种抗氧化剂的溶液和含有该化合物但未加入添加剂的溶液。试验例 1、试验例 2 及比较例示于表 1。

〔表 1〕

| 实施例 1 | 剂型  | 药物含量          | 抗氧化剂  | 添加量    |
|-------|-----|---------------|-------|--------|
| 比较例   | 水溶液 | 10 $\mu$ g/ml | 无     |        |
| 试验例 1 | 水溶液 | 10 $\mu$ g/ml | 柠檬酸   | 0.10 % |
| 试验例 2 | 水溶液 | 10 $\mu$ g/ml | 硫代硫酸钠 | 0.10 % |

25

稳定性试验：将试验例 1 和 2 及比较例的水溶液密封在安瓿中。在 80 $^{\circ}$ C 保存 5 天后用 HPLC 法 (UV 法) 测定化合物 1 的药物浓度，计出残留率，并由此评价水溶液的稳定性。



〔表 2〕

| 实施例 1 | 抗氧化剂  | 添加量   | 保存条件      | 药物残留率(%) |
|-------|-------|-------|-----------|----------|
| 比较例   | 无     |       | 密封/80℃/5天 | 41.4     |
| 试验例 1 | 柠檬酸   | 0.10% | 密封/80℃/5天 | 93.5     |
| 试验例 2 | 硫代硫酸钠 | 0.10% | 密封/80℃/5天 | 90.8     |

如表 2 所示, 加入了 0.1% 抗氧化剂的试验例 1 和 2 的残留率比没有添加抗氧化剂的比较例的残留率高, 这说明抗氧化剂对化合物 1 有显著的稳定化效果。

#### 实施例 2

按处方例 1 所示, 在化合物 1 (10 $\mu$ g/ml) 中加入预定量的等渗化剂, 制得注射剂。试验例 1 ~ 4 和比较例示于表 3。

(处方例 1) 注射剂:

|    |        |          |
|----|--------|----------|
| 10 | 化合物 1  | 1mg      |
|    | 等渗化剂   | 0.9 ~ 5g |
|    | 注射用蒸馏水 | 适量       |
|    | 合计     | 100ml    |

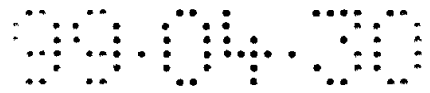
〔表 3〕

| 实施例 2 | 剂型  | 药物含量          | 等渗化剂   | 添加量   |
|-------|-----|---------------|--------|-------|
| 比较例   | 注射剂 | 10 $\mu$ g/ml | 氯化钠    | 0.90% |
| 试验例 1 | 注射剂 | 10 $\mu$ g/ml | 葡萄糖    | 5.00% |
| 试验例 2 | 注射剂 | 10 $\mu$ g/ml | 木糖醇    | 5.00% |
| 试验例 3 | 注射剂 | 10 $\mu$ g/ml | 甘露糖醇   | 5.00% |
| 试验例 4 | 注射剂 | 10 $\mu$ g/ml | D-山梨糖醇 | 5.00% |

15

稳定性试验: 将氮气鼓泡通入试验例 1 ~ 4 及比较例中的水溶液中, 然后将其密封在安瓿中。将安瓿在 80℃ 保存 7 天后用 HPLC 法 (UV 法) 测定样品中化合物 1 的药物残留率, 并评价加速保存后的稳定性。

20



[表 4]

| 实施例 2 | 等渗化剂   | 添加量    | 保存条件         | 药物残留率(%) |
|-------|--------|--------|--------------|----------|
| 比较例   | 氯化钠    | 0.90 % | 密封/80 °C/7 天 | 66.6     |
| 试验例 1 | 葡萄糖    | 5.00 % | 密封/80 °C/7 天 | 90.3     |
| 试验例 2 | 木糖醇    | 5.00 % | 密封/80 °C/7 天 | 97.9     |
| 试验例 3 | 甘露糖醇   | 5.00 % | 密封/80 °C/7 天 | 98.9     |
| 试验例 4 | D-山梨糖醇 | 5.00 % | 密封/80 °C/7 天 | 97.4     |

如表 4 所示, 与比较例的氯化钠等渗化剂相比, 试验例 1 ~ 4 的药物残留率明显较高, 这说明在注射剂的加速保存中, 糖类等等渗化剂对化合物 1 有显著的稳定化效果。

实施例 3

按处方例 2 所示, 在含有化合物 1 ( 10 $\mu$ g/ml ) 的 5 % 甘露糖醇水溶液中加入预定量的硫代硫酸钠, 制得注射剂, 并制备不加入硫代硫酸钠的注射剂。试验例 1 ~ 3 及比较例示于表 5。

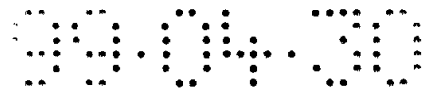
10 ( 处方例 2 ) 注射剂:

|        |        |
|--------|--------|
| 化合物 1  | 1mg    |
| 硫代硫酸钠  | 0 ~ 1g |
| 甘露糖醇   | 5g     |
| 注射用蒸馏水 | 适量     |
| 15 合计  | 100ml  |

[表 5]

| 实施例 3 | 剂型  | 药物含量          | 抗氧化剂  | 添加量    |
|-------|-----|---------------|-------|--------|
| 比较例   | 注射剂 | 10 $\mu$ g/ml | 无     |        |
| 试验例 1 | 注射剂 | 10 $\mu$ g/ml | 硫代硫酸钠 | 0.10 % |
| 试验例 2 | 注射剂 | 10 $\mu$ g/ml | 硫代硫酸钠 | 0.50 % |
| 试验例 3 | 注射剂 | 10 $\mu$ g/ml | 硫代硫酸钠 | 1.00 % |

稳定性试验: 将试验例 1 ~ 3 和比较例的水溶液密封在安瓿中。将安瓿在 120 °C 加热 60 分钟, 然后用 HPLC 法 ( UV 法 ) 测定样品中化合物 1 的药物纯度, 并由此评价灭菌后制剂的稳定性。



〔表 6〕

| 实施例 3 | 抗氧化剂  | 添加量    | 保存条件         | 药物纯度(%) |
|-------|-------|--------|--------------|---------|
| 比较例   | 无     |        | 密封/120℃/60分钟 | 98.95   |
| 试验例 1 | 硫代硫酸钠 | 0.10 % | 密封/120℃/60分钟 | 99.57   |
| 试验例 2 | 硫代硫酸钠 | 0.50 % | 密封/120℃/60分钟 | 99.44   |
| 试验例 3 | 硫代硫酸钠 | 1.00 % | 密封/120℃/60分钟 | 99.53   |

如表 6 所示, 与未加入抗氧化剂的比较例相比, 试验例 1 ~ 3 的药物纯度较高。在注射剂的灭菌过程中, 硫代硫酸钠显示出对化合物 1 的显著的稳定化效果。此外, 硫代硫酸钠在 0.1 ~ 1.0 % 之间的任何添加量都具有同等的稳定化效果。

#### 实施例 4

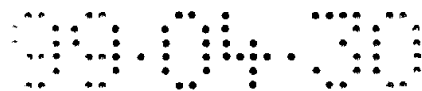
将含有化合物 1 的加入了预定量抗氧化剂的水溶液或未加入抗氧化剂的水溶液滴加并混合到含有乳糖和 Avicel PH 101 的混合物中, 得到颗粒状物质。将该物质在 40℃ 干燥 12 小时后便得到处方例 3 所示的颗粒剂。试验例 1 ~ 9 和比较例示于表 7。

(处方例 3) 颗粒剂:

|               |        |
|---------------|--------|
| 化合物 1         | 100mg  |
| 硫代硫酸钠         | 0 ~ 1g |
| Avicel PH 101 | 31g    |
| 乳糖            | 适量     |
| 合计            | 100g   |

20

25



〔表 7〕

| 实施例 4 | 剂型  | 药物含量              | 抗氧化剂    | 添加量    |
|-------|-----|-------------------|---------|--------|
| 比较例   | 颗粒剂 | 100 $\mu$ g/100mg | 无       |        |
| 试验例 1 | 颗粒剂 | 100 $\mu$ g/100mg | EDTA    | 0.10 % |
| 试验例 2 | 颗粒剂 | 100 $\mu$ g/100mg | 柠檬酸     | 0.10 % |
| 试验例 3 | 颗粒剂 | 100 $\mu$ g/100mg | 没食子酸丙酯  | 0.10 % |
| 试验例 4 | 颗粒剂 | 100 $\mu$ g/100mg | 丁基羟基茴香醚 | 0.10 % |
| 试验例 5 | 颗粒剂 | 100 $\mu$ g/100mg | 维生素 E   | 0.10 % |
| 试验例 6 | 颗粒剂 | 100 $\mu$ g/100mg | 硫代硫酸钠   | 0.10 % |
| 试验例 7 | 颗粒剂 | 100 $\mu$ g/100mg | 硫代硫酸钠   | 0.20 % |
| 试验例 8 | 颗粒剂 | 100 $\mu$ g/100mg | 硫代硫酸钠   | 0.50 % |
| 试验例 9 | 颗粒剂 | 100 $\mu$ g/100mg | 硫代硫酸钠   | 1.00 % |

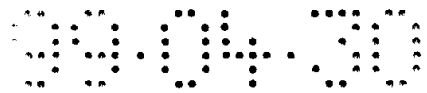
稳定性试验：试验例 1 ~ 9 和比较例的颗粒剂制得后立即用 HPLC 法（UV 法）测定化合物 1 的药物纯度，并由此评价制剂的稳定性。

5

〔表 8〕

| 实施例 4 | 抗氧化剂    | 添加量    | 保存条件 | 药物纯度(%) |
|-------|---------|--------|------|---------|
| 比较例   | 无       |        | 刚制成后 | 98.48   |
| 试验例 1 | EDTA    | 0.10 % | 刚制成后 | 98.75   |
| 试验例 2 | 柠檬酸     | 0.10 % | 刚制成后 | 98.56   |
| 试验例 3 | 没食子酸丙酯  | 0.10 % | 刚制成后 | 99.33   |
| 试验例 4 | 丁基羟基茴香醚 | 0.10 % | 刚制成后 | 98.62   |
| 试验例 5 | 维生素 E   | 0.10 % | 刚制成后 | 99.20   |
| 试验例 6 | 硫代硫酸钠   | 0.10 % | 刚制成后 | 99.49   |
| 试验例 7 | 硫代硫酸钠   | 0.20 % | 刚制成后 | 99.49   |
| 试验例 8 | 硫代硫酸钠   | 0.50 % | 刚制成后 | 99.30   |
| 试验例 9 | 硫代硫酸钠   | 1.00 % | 刚制成后 | 98.99   |

如表 8 所示，与未加入抗氧化剂的比较例相比，试验例 1 ~ 9 的颗粒剂中的药物纯度明显较高，这说明在颗粒剂中也显示出（抗氧化剂）对化合物 1 的稳定化效果。此外，试验例 6 ~ 9 研究了硫代硫酸钠的添



加量不同时所产生的影响，结果表明 0.1 ~ 0.2 % 的添加量显示出最好的稳定化效果。

实施例 5

5 将含有化合物 1 的加入了预定量抗氧化剂的水溶液或未加入抗氧化剂的水溶液滴加并混合到含有乳糖、Avicel PH 101 和 HPC - SL 的混合物中，得到颗粒状物质。将该物质在 40 °C 干燥 12 小时、过筛、与硬脂酸镁混合、然后压制成片，得到处方例 4 所示的片剂。试验例 1 和比较例示于表 9。

(处方例 4) 片剂:

|    |               |        |
|----|---------------|--------|
| 10 | 化合物 1         | 100mg  |
|    | 硫代硫酸钠         | 0 ~ 1g |
|    | Avicel PH 101 | 30g    |
|    | HPC - SL      | 3g     |
|    | 硬脂酸镁          | 0.5g   |
| 15 | 乳糖            | 适量     |
|    | 合计            | 100g   |

[表 9]

| 实施例 5 | 剂型 | 药物含量    | 抗氧化剂  | 添加量    |
|-------|----|---------|-------|--------|
| 比较例   | 片剂 | 100µg/片 | 无     |        |
| 试验例 1 | 片剂 | 100µg/片 | 硫代硫酸钠 | 0.10 % |

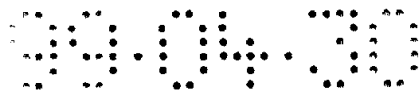
20 稳定性试验: 将试验例 1 和比较例的片剂密封于瓶中，在 40 °C、75 % 相对湿度条件下保存 3 个月后用 HPLC 法 (UV 法) 测定化合物 1 的药物残留率，并由此评价制剂的稳定性。

[表 10]

| 实施例 5 | 抗氧化剂  | 添加量    | 保存条件                    | 药物纯度(%) |
|-------|-------|--------|-------------------------|---------|
| 比较例   | 无     |        | 密封/40 °C/75 % 相对湿度/3 个月 | 98.12   |
| 试验例 1 | 硫代硫酸钠 | 0.10 % | 密封/40 °C/75 % 相对湿度/3 个月 | 99.20   |

25 如表 10 所示，与未添加抗氧化剂的比较例相比，试验例 1 的残留率较高，这说明 (抗氧化剂) 在片剂中也显示出对化合物 1 的显著的稳定化效果。





### 实施例 6

将含有化合物 1 的加入了抗氧化剂的水溶液或未加入抗氧化剂的水溶液溶解在聚乙二醇 400 中，制备处方例 5 所示的软胶囊用的填充液。试验例 1 ~ 3 和比较例示于表 11。

5 (处方例 5) 软胶囊用填充液:

|          |          |
|----------|----------|
| 化合物 1    | 40mg     |
| 硫代硫酸钠    | 0 ~ 0.1g |
| 精制水      | 2g       |
| 聚乙二醇 400 | 适量       |
| 10 合计    | 100g     |

[表 11]

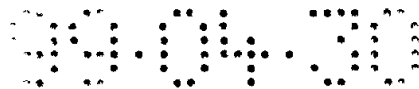
| 实施例 6 | 剂型      | 药物含量             | 抗氧化剂  | 添加量    |
|-------|---------|------------------|-------|--------|
| 比较例   | 软胶囊用填充液 | 40 $\mu$ g/100mg | 无     | 0.00 % |
| 试验例 1 | 软胶囊用填充液 | 40 $\mu$ g/100mg | 硫代硫酸钠 | 0.01 % |
| 试验例 2 | 软胶囊用填充液 | 40 $\mu$ g/100mg | 硫代硫酸钠 | 0.05 % |
| 试验例 3 | 软胶囊用填充液 | 40 $\mu$ g/100mg | 硫代硫酸钠 | 0.10 % |

稳定性试验: 将试验例 1 ~ 3 和比较例的软胶囊用填充液密封于安瓿中。在 80 °C 保存 1 星期后用 HPLC 法 (UV 法) 测定化合物 1 的  
15 药物残留率, 并由此评价填充液的稳定性。

[表 12]

| 实施例 6 | 抗氧化剂  | 添加量    | 保存条件         | 残留率(%) |
|-------|-------|--------|--------------|--------|
| 比较例   | 无     | 0.00 % | 密封/80 °C/1 周 | 19.3   |
| 试验例 1 | 硫代硫酸钠 | 0.01 % | 密封/80 °C/1 周 | 23.4   |
| 试验例 2 | 硫代硫酸钠 | 0.05 % | 密封/80 °C/1 周 | 88.3   |
| 试验例 3 | 硫代硫酸钠 | 0.10 % | 密封/80 °C/1 周 | 85.1   |

如表 12 所示, 与未加入抗氧化剂的比较例相比, 试验例 1 ~ 3 的  
20 残留率较高。这说明抗氧化剂在本填充液中也显示出对化合物 1 的显著  
稳定化效果。此外, 还研究了硫代硫酸钠添加量的影响, 结果表明添加  
量增加时, 稳定化效果也增大。



### 实施例 7

将试验例 1 和比较例的软胶囊用填充液进行充氮鼓泡脱气，然后将 100mg 填充液包装在处方例 6 所示的明胶胶囊中，制得软胶囊剂。试验例 1 和比较例示于表 13。

5 (处方例 6) 软胶囊用明胶胶囊:

|    |        |      |
|----|--------|------|
|    | 明胶     | 21g  |
|    | 明胶琥珀酸酯 | 21g  |
|    | 甘油     | 23g  |
|    | 二氧化钛   | 0.7g |
| 10 | 精制水    | 适量   |
|    | 合计     | 100g |

[表 13]

| 实施例 7 | 剂型   | 药物含量          | 抗氧化剂  | 添加量    |
|-------|------|---------------|-------|--------|
| 比较例   | 软胶囊剂 | 40 $\mu$ g/胶囊 | 无     | 0.00 % |
| 试验例 1 | 软胶囊剂 | 40 $\mu$ g/胶囊 | 硫代硫酸钠 | 0.10 % |

15 稳定性试验: 将试验例 1 和比较例的软明胶胶囊密封在瓶中, 在 40 $^{\circ}$ C 和 75 % 相对湿度的条件下保存 1 个月后用 HPLC 法 (UV 法) 测定软胶囊中化合物 1 的药物浓度, 并由此评价软胶囊的稳定性。

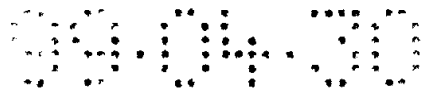
[表 14]

| 实施例 7 | 抗氧化剂  | 添加量    | 保存条件                              | 残留率(%) |
|-------|-------|--------|-----------------------------------|--------|
| 比较例   | 无     | 0.00 % | 密封/40 $^{\circ}$ C/75 % 相对湿度/1 个月 | 98.8   |
| 试验例 1 | 硫代硫酸钠 | 0.10 % | 密封/40 $^{\circ}$ C/75 % 相对湿度/1 个月 | 99.1   |

20 如表 14 所示, 与未加入抗氧化剂的比较例相比, 试验例 1 的残留率较高, 这说明抗氧化剂在软胶囊中也显示出对化合物 1 的显著的稳定化效果。

### 实施例 8

25 将作为凝胶化剂的羟丙基甲基纤维素、作为保湿剂的聚乙二醇 4000、作为防腐剂的对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸丁酯溶解在含有化合物 1 的加入了预定量硫代硫酸钠的水溶液或溶解在未添加硫代硫酸钠的水溶液中, 制备处方例 7 所示的含水凝胶。试验例 1 和比较例



示于表 15 中。

(处方例 7) 含水凝胶:

|    |           |          |
|----|-----------|----------|
|    | 化合物 1     | 1mg      |
|    | 羟丙基甲基纤维素  | 2g       |
| 5  | 聚乙二醇 4000 | 15g      |
|    | 硫代硫酸钠     | 0 ~ 0.1g |
|    | 对羟基苯甲酸乙酯  | 0.03g    |
|    | 对羟基苯甲酸丁酯  | 0.02g    |
|    | 精制水       | 适量       |
| 10 | 合计        | 100g     |

[表 15]

| 实施例 8 | 剂型    | 药物含量         | 抗氧化剂  | 添加量    |
|-------|-------|--------------|-------|--------|
| 比较例   | 含水凝胶剂 | 10 $\mu$ g/g | 无     | 0.00 % |
| 试验例 1 | 含水凝胶剂 | 10 $\mu$ g/g | 硫代硫酸钠 | 0.10 % |

稳定性试验: 将试验例 1 和比较例的含水凝胶剂密封在镀铝的管子中, 在 60 $^{\circ}$ C 和 75 % 相对湿度的条件下保存 1 个月后用 HPLC 法 (UV 法) 测定含水凝胶中化合物 1 的药物纯度, 由此评价含水凝胶剂的稳定性。

[表 16]

| 实施例 8 | 抗氧化剂  | 添加量    | 保存条件                              | 药物纯度(%) |
|-------|-------|--------|-----------------------------------|---------|
| 比较例   | 无     | 0.00 % | 密封/60 $^{\circ}$ C/75 % 相对湿度/1 个月 | 19.3    |
| 试验例 1 | 硫代硫酸钠 | 0.10 % | 密封/60 $^{\circ}$ C/75 % 相对湿度/1 个月 | 99.6    |

如表 16 所示, 与未加入硫代硫酸钠的比较例相比, 加入了 0.1 % 硫代硫酸钠的试验例 1 在严酷条件下保存后其药物纯度较高, 这说明硫代硫酸钠在含水凝胶剂中也显示出对化合物 1 的显著的稳定化效果。

#### 实施例 9

按处方例 8 所示配方, 将化合物 1 溶解在加热的表面活性剂中, 所得混合物与液体石蜡和白凡士林混合, 制得凡士林软膏剂、试验例 1 ~ 6 和比较例示于表 17。

(处方例 8) 凡士林软膏剂:

|   |       |      |
|---|-------|------|
| 5 | 化合物 1 | 1mg  |
|   | 表面活性剂 | 5g   |
|   | 液体石蜡  | 15g  |
|   | 白凡士林  | 适量   |
|   | 合计    | 100g |

[表 17]

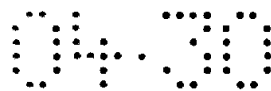
| 实施例 9 | 剂型    | 药物含量         | 溶解助剂         | 添加量    |
|-------|-------|--------------|--------------|--------|
| 比较例   | 凡士林软膏 | 10 $\mu$ g/g | 甘油单油酸酯       | 5.00 % |
| 试验例 1 | 凡士林软膏 | 10 $\mu$ g/g | 脱水山梨糖醇倍半油酸酯  | 5.00 % |
| 试验例 2 | 凡士林软膏 | 10 $\mu$ g/g | 脱水山梨糖醇单月桂酸酯  | 5.00 % |
| 试验例 3 | 凡士林软膏 | 10 $\mu$ g/g | 脱水山梨糖醇单棕榈酸酯  | 5.00 % |
| 试验例 4 | 凡士林软膏 | 10 $\mu$ g/g | 聚氧乙烯(2)月桂基醚  | 5.00 % |
| 试验例 5 | 凡士林软膏 | 10 $\mu$ g/g | 甘油单肉豆蔻酸酯     | 5.00 % |
| 试验例 6 | 凡士林软膏 | 10 $\mu$ g/g | 聚氧乙烯(3)壬基苯基醚 | 5.00 % |

10 制备时的稳定性试验: 试验例 1 ~ 6 和比较例的软膏制成后立即用纯度试验法 (HPLC - UV 法) 测定这些软膏中主要分解产物 (N - 氧化物) 的生成率, 并由此评价软膏制造时的稳定性。

[表 18]

| 实施例 9 | 溶解助剂         | 添加量    | 保存条件     | 主分解产物产率(%) |
|-------|--------------|--------|----------|------------|
| 比较例   | 甘油单油酸酯       | 5.00 % | 刚制成后的稳定性 | 5.6        |
| 试验例 1 | 脱水山梨糖醇倍半油酸酯  | 5.00 % | 刚制成后的稳定性 | 1          |
| 试验例 2 | 脱水山梨糖醇单月桂酸酯  | 5.00 % | 刚制成后的稳定性 | 0.7        |
| 试验例 3 | 脱水山梨糖醇单棕榈酸酯  | 5.00 % | 刚制成后的稳定性 | 0.8        |
| 试验例 4 | 聚氧乙烯(2)月桂基醚  | 5.00 % | 刚制成后的稳定性 | 1.6        |
| 试验例 5 | 甘油单肉豆蔻酸酯     | 5.00 % | 刚制成后的稳定性 | 0          |
| 试验例 6 | 聚氧乙烯(3)壬基苯基醚 | 5.00 % | 刚制成后的稳定性 | 0          |

如表 18 所示, 与添加了表面活性剂的比较例相比, 试验例 1 ~ 6



的主要分解产物的生成受到抑制，尤其是，试验例 5 和 6 由于分别使用了甘油单肉豆蔻酸酯和聚氧乙烯壬基苯基醚，所以显示出显著的稳定化效果。

### 实施例 10

5 按处方例 9 所示配方，将化合物 1 和柠檬酸溶解在加热的甘油单肉豆蔻酸酯中，所得混合物与液体石蜡和白凡士林混合，制得加入了预定量柠檬酸或未加入柠檬酸的凡士林软膏剂。试验例 1 和 2 及比较例示于表 19。

(处方例 9) 凡士林软膏剂:

|    |          |          |
|----|----------|----------|
| 10 | 化合物 1    | 1mg      |
|    | 甘油单肉豆蔻酸酯 | 5g       |
|    | 柠檬酸      | 0 - 0.1g |
|    | 液体石蜡     | 15g      |
|    | 白凡士林     | 适量       |
| 15 | 合计       | 100g     |

[表 19]

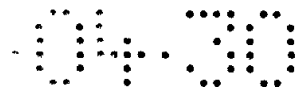
| 实施例 10 | 剂型    | 药物含量         | 抗氧化剂 | 添加量     |
|--------|-------|--------------|------|---------|
| 比较例    | 凡士林软膏 | 10 $\mu$ g/g | 无    | -       |
| 试验例 1  | 凡士林软膏 | 10 $\mu$ g/g | 柠檬酸  | 0.001 % |
| 试验例 2  | 凡士林软膏 | 10 $\mu$ g/g | 柠檬酸  | 0.10 %  |

20 稳定性试验：将试验例 1 和 2 及比较例的软膏密封在镀铝的管子中，在 60 °C 和 75 % 相对湿度的条件下保存半个月后用 HPLC 法 (UV 法) 测定软膏中的化合物 1 的药物纯度，并由此评价软膏的稳定性。

[表 20]

| 实施例 10 | 抗氧化剂 | 添加量     | 保存条件                     | 药物纯度(%) |
|--------|------|---------|--------------------------|---------|
| 比较例    | 无    | 0.00 %  | 密封/60 °C/75 % 相对湿度/0.5 月 | 89.4    |
| 试验例 1  | 柠檬酸  | 0.001 % | 密封/60 °C/75 % 相对湿度/0.5 月 | 98.4    |
| 试验例 2  | 柠檬酸  | 0.10 %  | 密封/60 °C/75 % 相对湿度/0.5 月 | 96.2    |

如表 20 所示，与未加入柠檬酸的比较例相比，试验例 1 和 2 的药物纯度较高，这说明柠檬酸 (增效剂) 在凡士林软膏中也显示出对化合



物 1 的显著的稳定化效果。

实施例 11

按处方例 10 所示，将预定量的等渗化剂加入到化合物 2 (50 $\mu$ g/ml) 中，制得注射液。试验例 1 ~ 3 和比较例示于表 21。

5 (处方例 10) 注射剂:

|        |          |
|--------|----------|
| 化合物 2  | 5mg      |
| 等渗化剂   | 0.9 ~ 5g |
| 注射用蒸馏水 | 适量       |
| 合计     | 100ml    |

10 [表 21]

| 实施例 11 | 剂型  | 药物含量          | 等渗化剂 | 添加量    |
|--------|-----|---------------|------|--------|
| 比较例    | 注射剂 | 50 $\mu$ g/ml | 氯化钠  | 0.90 % |
| 试验例 1  | 注射剂 | 50 $\mu$ g/ml | 葡萄糖  | 5.00 % |
| 试验例 2  | 注射剂 | 50 $\mu$ g/ml | 木糖醇  | 5.00 % |
| 试验例 3  | 注射剂 | 50 $\mu$ g/ml | 甘露糖醇 | 5.00 % |

稳定性试验: 将试验例 1 ~ 3 和比较例的水溶液密封在安瓿中，将安瓿置于 121  $^{\circ}$ C 的高压蒸气中进行灭菌 30 分钟，然后用 HPLC 法 (UV 法) 测定样品中化合物 2 的药物残留率，并由此评价灭菌后的药物稳定性。

15

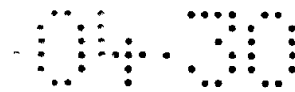
[表 22]

| 实施例 11 | 等渗化剂 | 添加量    | 保存条件                      | 药物残留率(%) |
|--------|------|--------|---------------------------|----------|
| 比较例    | 氯化钠  | 0.90 % | 密封/121 $^{\circ}$ C/30 分钟 | 94.7     |
| 试验例 1  | 葡萄糖  | 5.00 % | 密封/121 $^{\circ}$ C/30 分钟 | 100.0    |
| 试验例 2  | 木糖醇  | 5.00 % | 密封/121 $^{\circ}$ C/30 分钟 | 98.0     |
| 试验例 3  | 甘露糖醇 | 5.00 % | 密封/121 $^{\circ}$ C/30 分钟 | 100.0    |

如表 22 所示，与加入了等渗化剂氯化钠的比较例相比，试验例 1 ~ 3 的药物残留率明显较高，这说明在注射剂的高压蒸气灭菌过程中，糖类等渗化剂显示出对化合物 2 的显著稳定化效果。

20

产业上利用的可能性



正如上述试验结果所表明的那样，本发明的含有4,5-环氧吗啡喃衍生物的药物组合物是一种4,5-环氧吗啡喃衍生物的稳定性得到改善的稳定的药物组合物。此外，通过优化配合比和成分其稳定性获得显著提高。加之，由于不同的药物剂型均可得到稳定化效果，所以可以认为，  
5 在药物制造和保存过程中的处置性可以得到改善。而且在给药过程中的有效性、稳定性和处置性也可得到改善。另外，可以选择各种剂型和给药途径，同时，可望扩大治疗各种疾病的适应范围。