

I285644

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

日本 國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☒有 ☐無主張優先權
1997,7,11 特願平9-186950

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

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS) A4規格 (210×297公釐)

五、發明說明 (1)

技術領域

本發明係有關於4,5-環氧嗎啡喃衍生物或其藥理學上容許的酸付加鹽的安定醫藥品組成物。更詳細的說是一種以4,5-環氧嗎啡喃衍生物作為有效成份，並添加水溶性抗氧化劑、脂溶性抗氧化劑、增效劑、糖類或界面活性劑為其特徵的4,5-環氧嗎啡喃衍生物之安定醫藥品組成物及安定化方法。

背景技術

嗎啡係具有強力的鎮痛作用，使用於手術後疼痛、癌性疼痛等的疾患者。然而，該藥物有形成藥癮、抑制呼吸之作用及造成便秘等臨床上的問題等重大副作用，是一種使用時有必要嚴格管制的鎮痛藥。

近年，吾人已知在中樞參與鎮痛作用的受容體有 μ 、 δ 、 k 3種型的類鴉片受容體的存在，同時亦已知顯示精神作用的類鴉片受容體。

然而，可見於嗎啡之該等重大副作用係 μ 受容體與 δ 受容體激活劑所特有者，在 δ 、 k 受容體則是看不到的。

4,5-環氧嗎啡衍生物係沒有該等嗎啡樣重大的副作用，且與嗎啡等不具有交差耐性，更且在 δ 受容體未完全表示親和性，具有強力鎮痛、利尿活性的 k 及 δ 受容體激活劑作為有用的鎮痛劑、利尿劑被期待著(WO93/15081)。

然而，該等的4,5-環氧嗎啡喃衍生物類係對熱、光、氧氣化學上的不安定，保存時有必要採取低溫保存、遮光、不活性氣置換等的手段。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (2)

所以，將該等一連的4,5-環氧嗎啡喃衍生物以安定的形作為製劑係極為有用。

以往，作為嗎啡喃衍生物的嗎啡之安定方法係譬如，特開平2-160719那樣的，在嗎啡添加鹽基性成份嘗試改善製劑的安定性，再者，在納洛松(naloxon)將硫代硫酸鈉、生育酚等的抗氧化劑組合的安定化醫藥組成物(DE29719704)等雖被熟知，但有關於4,5-環氧嗎啡喃衍生物類的安定化組成物與安定化方法仍未被檢討。

本發明之目的係提供該4,5-環氧嗎啡喃衍生物之安定醫藥品組成物及安定化方法。

發明之宣告

本發明係以4,5-環氧嗎啡喃衍生物與由下述的(1)、(2)、(3)、(4)、或(5)之物質中至少一種作為特徵的醫藥品組成物。

- (1) 選自亞硫酸鈉、亞硫酸氫鈉、焦亞硫酸鈉、雕白粉、L-抗壞血酸、異抗壞血酸、硫代硫酸鈉、硫代蘋果酸鈉、半胱氨酸、硫甘油、硫酸氧基喹啉的水溶性抗氧化劑。
- (2) 選自沒食子酸丙酯、丁基羥基甲苯、丁基羥基苯甲醚、生育酚、抗壞血酸棕櫚酸酯、抗壞血酸硬脂酸酯、去甲二氫愈創木酸、巰基苯并咪唑的脂溶性、抗氧化劑。
- (3) 選自EDTA或其鹽、檸檬酸或其鹽、及卵磷脂的增效劑。
- (4) 選自D-甘露糖醇、D-山梨(糖)醇、木糖醇、葡萄糖、及果糖的糖類。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

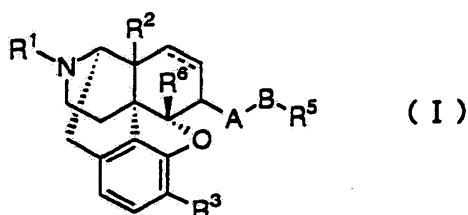
五、發明說明 (3)

(5) 由倍半油酸山梨糖醇酐、月桂酸山梨糖醇酐、棕櫚酸山梨糖醇酐、肉豆蔻酸甘油酯、聚環氧乙烷壬基苯基醚、及聚環氧乙烷月桂基醚的界面活性劑。

為實施發明最佳的形態

本發明係含有4,5-環氧嗎啡喃衍生物與水溶性抗氧化劑、脂溶性抗氧化劑、增效劑、糖類或界面活性劑中至少有一種作為特徵的安定醫藥品組成物。

作為使用於本發明之4,5-環氧嗎啡喃衍生物係依WO 93/15081記載的方法能夠製造，以一般式(I)表示的化合物或其藥理學上容許的酸付加鹽可舉出。



在此...表示二重結合或單結合， R^1 係表示碳數1到5的烷基、碳數4到7的環烷基烷基、碳數5到7的環烯基烷基、碳數6到12的芳基、碳數7到13的芳烷基、碳數4到7的烯基、烯丙基、碳數1到5的呋喃-2-基烷基或碳數1到5的噻吩-2-基烷基， R^2 係表示氫、羥基、硝基、碳數1到5的烷醯氧基、碳數1到5的烷氧基、碳數1到5的烷基、或 $-NR^7R^8$ ， R^7 係表示氫或碳數1到5的烷基， R^8 係表示氫、碳數1到5的烷基、或 $-C(=O)R^9$ ， R^9 係表示氫、苯基、或碳數1到5的烷基， R^3 係表示氫、羥基、碳數1到5的烷醯氧基或碳數1到5的烷基， A 係表示 $-N(R^4)C(=X)-$ 、 $-N(R^4)C(=X)Y-$ 、 $-N(R^4)-$ 、或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (4)

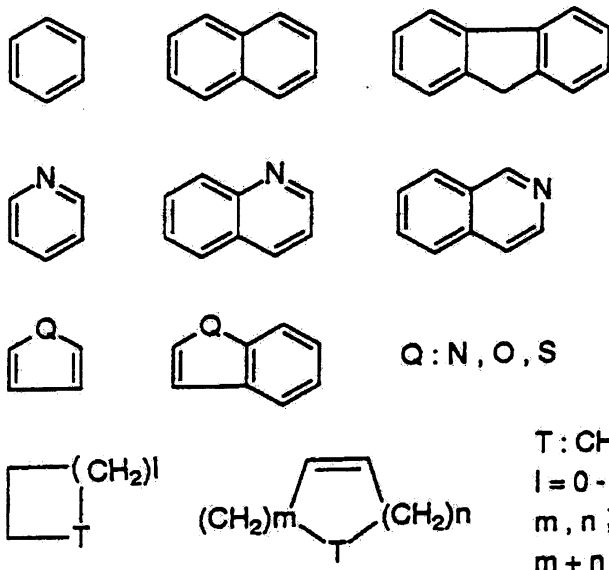
-N(R⁴)SO₂-(此處 X、Y 係各自獨立表示 NR⁴、S 或 O，R⁴ 係表示氫、碳數 1 到 5 的直鏈或分歧烷基，或碳數 6 到 12 的芳基，式中 R⁴ 可相同亦可不同，B 係由原子價結合、碳數 1 到 14 的直鏈或分歧的伸烷基(但亦可為選自碳數 1 到 5 的烷氧基、碳數 1 到 5 的烷醯氧基羥基、氟、氯、溴、碘、胺基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基及苯氧基之群中至少一種以上的置換基所置換，而 1 到 3 個的伸甲基亦可以羰基置換、含有 2 重結合及／或 3 重結合，1 到 3 個且碳數在 2 到 14 的直鏈或分歧的非環狀不飽和烴(但亦可為選自碳數 1 到 5 的烷氧基、碳數 1 到 5 的烷醯氧基、羥基、氟、氯、溴、碘、胺基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基及苯氧基之群中至係一種以上的置換基所置換，而 1 到 3 個伸甲基亦可以羰基置換，或含有硫醚結合、醚結合及／或胺結合 1 到 5 個且碳數 1 到 14 的直鏈或分歧的飽和或不飽和碳氫(但雜原子則不直接結合於 A 上、而 1 到 3 個伸甲基則可以羰基置換)，R⁵ 係表示具有氫或下述基本骨架：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (5)



R^5 表示的有機基

之有機基(但亦可為選自碳數1到5的烷基、碳數1到5的烷氧基、碳數1到5的烷酯氧基、羥基、氟、氯、溴、碘、胺基、硝基、氰基、異硫氰基、三氟化甲基、三氟甲氧基、及伸甲二氧基之群中至少一種以上的置換基所置換)， R^6 係表示氫、碳數1到5的烷基、或碳數1到5的烷酯基。

一般式(I)中， R^1 係甲基、乙基、丙基、丁基、異丁基、環丙基甲基、烯丙基、苄基、或苯乙基較為理想，環丙基甲基或烯丙基更是理想。

R^2 及 R^3 係各自獨立的氫、羥基、乙酯氧基、或甲氧基較為理想。

A係 $-N(R^4)C(=O)-$ 、 $-N(R^4)C(=O)O-$ 、 $-N(R^4)-$ 、或 $-N(R^4)SO_2-$ (R^4 係表示氫、碳數1到5的直鏈或分歧烷基)較為理想。其中 $-N(R^4)C=C(=O)-$ 或 $-N(R^4)C(=O)O-$ (R^4 係表示氫、碳數1到5的直鏈或分歧烷基)更為理想。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(6)

B係碳數1到3的直鏈伸烷基、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、或 CH_2S 較為理想，其中碳數1到3的直鏈伸烷基、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 更是理想。

R^5 係由氫或具有下述基本骨架：



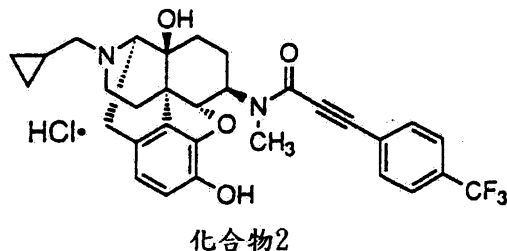
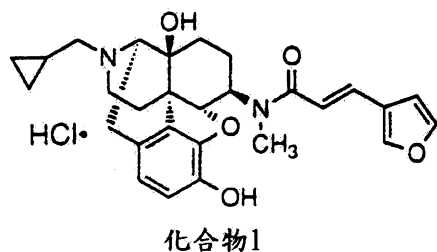
Q: O, S

R^5 表示的有機基

之有機基(但亦可為碳數1到5的烷基、碳數1到5的烷氧基、碳數1到5的烷醯氧基、羥基、氟、氯、溴、碘、胺基、硝基、氰基、異硫氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、及伸甲二氧基之群由至少一種以上的置換基所置換)較為理想。

R^6 以氫較為理想。

特別理想的是17-(環丙基甲基)-3, 14 β -二羥基-4, 5 α -環氧-6 β -[N-甲基-反-3-(3-呋喃基)丙烯醯胺]嗎啡喃鹽酸鹽(以下，簡稱化合物1)、17-(環丙基甲基)-3, 14 β -二羥基-4, 5 α -環氧-6 β -[N-甲基-3-(4-三氟甲基苯基)丙炔醯胺]嗎啡喃鹽酸鹽(以下，簡稱化合物2)者。



作為藥理學上理想的酸付加鹽係鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、溴化氧酸鹽、碘化氫酸鹽、磷酸鹽等的無機酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、草酸鹽、戊二酸鹽、蘋果酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(7)

鹽、酒石酸鹽、富馬酸鹽、扁桃酸鹽、馬來酸鹽、苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽等的有機羧酸鹽、甲磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、P-甲苯磺酸鹽、樟腦磺酸鹽等的有機磺酸鹽等可列舉，其中，鹽酸鹽、溴氫酸鹽、磷酸鹽、酒石酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽等雖較為理想，但當然是不限於這些。

作為藥效成份的4,5-環氧嗎啡喃衍生物的配合量，在1醫藥品組成物中所佔藥效成份含量只要是有治療效果的量多少都可，譬如可在0.01~10000微克／醫藥品組成物的範圍，但通常以0.1~1000微克／醫藥品組成物的範圍較為理想。

可使用於本發明之水溶性抗氧化劑，舉例言之可為亞硫酸鹽、亞硝酸鹽、抗壞血酸類、硫醇衍生物、硫酸氧基喹啉等；脂溶性抗氧化劑則可為苯酚系化合物類、脂溶性維生素類、抗壞血酸酯類、脂溶性維生素類、去甲二氫愈創木酸、巰基苯并吡唑等；增效劑則可為EDTA或其鹽、檸檬酸或其鹽、卵磷脂等。此處所謂的增效劑係指其本身單獨之氧化防止效果雖弱，但藉與其他抗氧化劑組合則可增強其作用者。

具體言之，水溶性抗氧化劑舉例言之有：歸屬於亞硫酸鹽的亞硫酸鈉、亞硫酸氫鈉、焦亞硫酸鈉、雕白粉；歸屬於亞硝酸鹽的亞硝酸鈉；歸屬於抗壞血酸類的L-抗壞血酸、異抗壞血酸；歸屬硫醇衍生物的硫代硫酸鈉、硫代蘋果酸鈉、半胱胺酸、硫代甘油或硫酸氧基喹啉等，其中以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (8)

硫代硫酸鈉最為理想。

脂溶性抗氧化劑舉例言之有：歸屬於苯酚系化合物的沒食子酸丙酯、丁基羥基甲苯、丁基羥基苯甲醚；歸屬於脂溶性維生素類的生育酚；脂溶性維生素類的抗壞血酸棕櫚酸酯、抗壞血酸硬脂酸脂或去甲二氫愈創木酸、巰基苯并咪唑等，其中以沒食子酸丙酯、丁基羥基甲苯、丁基羥基苯甲醚較為理想。

增效劑可採用EDTA或其鹽、檸檬酸或其鹽、卵磷脂等；鹽則以鈉鹽、鈣鹽、鉀鹽或錳鹽較為理想。其中EDTA、檸檬酸更為理想。

可由上述的水溶性抗氧化劑、脂溶性、抗氧化劑及增效劑中選擇至少1種作為抗氧化劑使用。再者，也可與至少1種的糖類或界面活性劑混合使用。

抗氧化劑的配合量係相對於組合物重量為0.00001~10重量百分率，理想的係0.001~10重量百分率，特別理想的係0.001~1重量百分率。

抗氧化劑係經確認即使是在溶液中溶解或分散，或者即使是在半固形物中或固體中分散皆可發揮充份的效果，並對糖漿劑、散劑、細粒劑、顆粒劑、錠劑、硬膠囊劑、軟膠囊劑、注射劑、凍結乾燥製劑、軟膏劑、貼劑、洗劑、點鼻劑、點眼劑、煙霧劑、懸濁劑、乳劑、硬膏劑、栓劑等全部的劑形之安定比有效者。

使用於本發明的糖類，具體上係D-甘露糖醇、D-山梨[糖]醇、木糖醇、葡萄糖、麥芽糖、果糖、蔗糖、白糖

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (9)

等能夠例示。

較理想的是將D-甘露糖醇、D-山梨[糖]醇、木糖醇、葡萄糖、果糖單獨或混合2種以上使用。再者，至少也可與1種的水溶性抗氧化劑、脂溶性抗氧化劑、增效劑或界面活性劑混合使用。

糖類的配合量係相對於組合物重量為0.01~20重量百分率，較為理想的係0.1~20重量百分率，特別理想的係1~20重量百分率。

糖類係經確認特別對注射劑的安定化有效，更且可藉之與抗氧化劑藉與水溶性抗氧化劑、脂溶性抗氧化劑或增效劑加在一起使用，而顯示更高的安定化效果。其中D-甘露糖醇、D-山梨[糖]醇、木糖醇、或葡萄糖對注射劑的安定化有效；而併合使用的抗氧化劑，以屬水溶性抗氧化劑的硫代硫酸鈉及增效劑的檸檬酸特別理想。

使用於本發明之界面活性劑，具體言之如倍半油酸山梨聚糖、月桂酸山梨糖醇酐、棕櫚酸山梨糖醇酐、肉豆蔻酸甘油酯聚環氧乙烷壬基苯基醚、聚環氧乙烷月桂基醚等。

較為理想的係將肉豆蔻酸甘油酯、聚環氧乙烷壬基苯基醚作為單獨或混合2種以上使用。再者，也可至少與1種水溶性抗氧化劑、脂溶性抗氧化劑、增效劑或糖類混合的使用。

界面活性劑的配合量係相對於組成物重量0.0001~20重量百分率，較為理想的係0.001~20重量百分率，特別

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(10)

想的係0.01~10重量百分率。

界面活性劑經確認特別對軟膏劑、凝膠劑、貼劑、洗劑、點鼻劑、點眼劑、煙霧劑、栓劑等外用劑的安定化有效，更且藉作為抗氧化劑的水溶性抗氧化劑、脂溶性抗氧化劑、或增效劑加在一起使用，已顯示可獲得更高的安定化效果。其中肉豆蔻酸甘油酯或聚環氧乙烷壬基苯基醚對外用劑的安定化有效，供併用之抗氧化劑以歸屬增效劑的檸檬酸特別理想。

本發明之醫藥品組成物可依需要添加可使用之賦形劑、結合劑、增粘劑、可溶化劑、溶劑、等張化劑、緩衝劑、保存劑、基劑等添加劑。

本發明中之添加劑係只要是藥學上容許者即可，並無特別限制，舉例言之賦形劑，可為乳糖、白糖、蔗糖、山梨糖、結晶纖維素、玉米澱粉、明膠、葡萄糖；結合劑可為羥基丙基纖維素，羥基丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷、甲基纖維素；增粘劑可為阿拉伯樹脂、透明質酸鈉、咕噸膠；溶劑可為水、乙醇、丙乙二醇、聚乙二醇聚山梨酸酯80、甘油、大豆油；等張化劑可為氯化鈉、D-甘露糖醇、木糖醇葡萄糖；溶解補助劑可為環糊精；非離子性界面活性劑可為聚環氧乙烯硬化蓖麻油、倍半油酸山梨糖醇酐、月桂酸山梨糖醇酐、棕櫚酸山梨糖醇酐、油酸甘油酯、肉豆蔻酸甘油酯、聚環氧乙烷月桂基醚、聚環氧乙烷壬基苯基醚；緩衝劑可為酒石酸、檸檬酸、馬來酸、磷酸、琥珀酸、乳酸、乙酸、碳酸氫鈉、硼酸、硼砂、氧化鎂、氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

五、發明說明(11)

氧化鎂；保存劑可為對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙基、對羥基苯甲酸丁酯、殺藻銨；基劑，可為係由白色凡士林、硬化脂(hard fat)、膠化烴(Hydrocarbon gel)流動石蠟等可列舉。

本發明之醫藥品組成物只要是藥學上容許的配藥形態即可，沒有特別限制，例如糖漿劑、聚劑、細粒劑、顆粒劑、錠劑硬膠囊劑、軟膠囊劑、注射劑、凍結乾燥製劑、軟膏劑、凝膠劑、貼劑、洗劑、點鼻劑、點眼劑、煙霧劑、懸濁劑、乳劑、硬膏劑、栓劑等劑形全部均可使用。

[實施例]

以下，為使本發明之優越的效果更明白，乃以實施例加以說明，但本發明並不以此為限。

實施例1

在容量瓶配置分別定量添加有各種抗氧劑之化合物1的水溶液(10微克/毫升)及未添加化合物的水溶液調製。將試驗例1、2及比較例列於表1中。

[表1]

實施例1	劑形	藥物含量	抗氧劑	添加量
比較例	水溶液	10微克/毫升	無	
試驗例1	水溶液	10微克/毫升	檸檬酸	0.10%
試驗例2	水溶液	10微克/毫升	硫代硫酸鈉	0.10%

安定性試驗：將試驗例1、2及比較例的水溶液密封於針藥管；將在80度下保存5日後的化合物1之藥物濃度藉HPLC法(UV法)測定，算出殘留率，評價其水溶液安定性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(12)

〔表2〕

實施例1	抗氧化劑	添加量	保存條件	藥物殘留率(%)
比較例	無		密封攝氏80度/5日	41.4
試驗例1	檸檬酸	0.10%	密封攝氏80度/5日	93.5
試驗例2	硫代硫酸鈉	0.10%	密封攝氏80度/5日	90.8

由表2清楚可知，與比較例無添加抗氧化劑者相比，添加0.1%之抗氧化劑的試驗例1、2係顯示較高的殘留率，顯示化合物1具有顯著的安定化效果。

實施例2

如處方例1所示，在化合物1(10微克／毫升)中添加一定量之等張化劑，得注射液。將試驗例1～4及比較例列於表3中。

(處方例1)注射液

化合物1	1毫克
等張化劑	0.9～5克
注射用蒸餾水	適量
合 計	100毫升

〔表3〕

實施例2	劑形	藥物含量	等張化劑	添加量
比較例	注射劑	10微克／毫升	氯化鈉	0.90%
試驗例1	注射劑	10微克／毫升	葡萄糖	5.00%
試驗例2	注射劑	10微克／毫升	木糖醇	5.00%
試驗例3	注射劑	10微克／毫升	甘露糖醇	5.00%
試驗例4	注射劑	10微克／毫升	D-山梨[糖]醇	5.00%

安定性試驗：將試驗例1～4及比較例的水溶液在氮氣中沸騰後，密封在針藥管。將針藥管以80度、保存7日後的樣品中化合物1之藥物殘留率藉HPLC法(UV法)的測定，評價保存後的安定性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(13)

〔表4〕

實施例2	等張化劑	添加量	保存條件	藥物殘留率(%)
比較例	氯化鈉	0.90%	密封/攝氏 80度/7日	66.6
試驗例1	葡萄糖	5.00%	密封/攝氏 80度/7日	90.3
試驗例2	木糖醇	5.00%	密封/攝氏 80度/7日	97.9
試驗例3	甘露糖醇	5.00%	密封/攝氏 80度/7日	98.9
試驗例4	D-山梨[糖]醇	5.00%	密封/攝氏 80度/7日	97.4

由表4清楚可知，與比較例的氯化鈉等張化劑相較之下，實驗例1~4係顯示較高的藥物殘留率，在注射劑之加速保存，藉糖類的等張化劑顯示化合物1具有顯著之安定化效果。

實施例3

如處方例2所示，在化合物1(10微克/毫升)的5%甘露糖醇水溶液添加一定量硫代硫酸鈉的注射液及未添加的注射劑。將試驗例1~3及比較例列於表5中。

(處方例2)注射劑

化合物1	1毫克
硫代硫酸鈉	0~1克
甘露糖醇	5克
注射用蒸餾水	適量
合 計	100毫升

〔表5〕

實施例3	劑形	藥物含量	抗氧化劑	添加量
比較例	注射劑	10微克/毫升	無	
試驗例1	注射劑	10微克/毫升	硫代硫酸鈉	0.10%
試驗例2	注射劑	10微克/毫升	硫代硫酸鈉	0.50%
試驗例3	注射劑	10微克/毫升	硫代硫酸鈉	1.00%

安定性試驗：將試驗例1~3及比較例的水溶液密封於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(14)

針藥管。將針藥管以120度，加熱60分鐘滅菌後的樣品中化合物1之藥物純度藉HPLC法(UV法)測定，評價滅菌後製劑安定性。

〔表6〕

實施例3	抗氧化劑	添加量	保存條件	藥物純度(%)
比較例	無		密封/攝氏120度/60分	98.95
試驗例1	硫代硫酸鈉	0.10%	密封/攝氏120度/60分	99.57
試驗例2	硫代硫酸鈉	0.50%	密封/攝氏120度/60分	99.44
試驗例3	硫代硫酸鈉	1.00%	密封/攝氏120度/60分	99.53

由表6清楚可知，與比較例無添加抗氧化劑者化，顯示試驗例1~3之藥物純度高、在注射劑的滅菌行程，表示硫代硫酸鈉顯著的化合物1之安定化效果。再者硫化硫酸鈉添加量在0.1~1.0%之間未看到共影響，任一項的添加量皆表示有同等的安定化效果。

實施例4

於乳糖及微晶纖維素PH-101的混合物，將化合物1及一定量的抗氧化劑溶解的水溶液，滴下。混合後，獲得造粒物。將該品在40度乾燥12小時，獲得如處方例3所示的顆粒劑。將試驗例1~9及比較例列於表7中。

(處方例3)顆粒劑

化合物1	100毫克
硫代硫酸鈉	0~1克
微晶纖維素PH-101	31克
乳糖	適量
合 計	100克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (15)

〔表 7〕

實施例4	劑形	藥物含量	抗氧化劑	添加量
比較例	顆粒劑	100微克／100毫克	無	
試驗例1	顆粒劑	100微克／100毫克	EDTA	0.10%
試驗例2	顆粒劑	100微克／100毫克	檸檬酸	0.10%
試驗例3	顆粒劑	100微克／100毫克	沒食子酸丙酯	0.10%
試驗例4	顆粒劑	100微克／100毫克	丁基羥基苯甲醚	0.10%
試驗例5	顆粒劑	100微克／100毫克	生育酚	0.10%
試驗例6	顆粒劑	100微克／100毫克	硫代硫酸鈉	0.10%
試驗例7	顆粒劑	100微克／100毫克	硫代硫酸鈉	0.20%
試驗例8	顆粒劑	100微克／100毫克	硫代硫酸鈉	0.50%
試驗例9	顆粒劑	100微克／100毫克	硫代硫酸鈉	1.00%

安定性試驗：將剛製造試驗例1～9及比較例的顆粒劑後之化合物1的藥物純度藉HPLC法(UV法)測定，評價製劑安定性。

〔表 8〕

實施例4	抗氧化劑	添加量	保存條件	藥物純度(%)
比較例	無		剛製造後	98.48
試驗例1	EDTA	0.10%	剛製造後	98.75
試驗例2	檸檬酸	0.10%	剛製造後	98.56
試驗例3	沒食子酸丙酯	0.10%	剛製造後	99.33
試驗例4	丁基羥基苯甲醚	0.10%	剛製造後	98.62
試驗例5	生育酚	0.10%	剛製造後	99.20
試驗例6	硫代硫酸鈉	0.10%	剛製造後	99.49
試驗例7	硫代硫酸鈉	0.20%	剛製造後	99.49
試驗例8	硫代硫酸鈉	0.50%	剛製造後	99.30
試驗例9	硫代硫酸鈉	1.00%	剛製造後	98.99

由表8清楚可知，與比較例無添加抗氧化劑者比，顯示試驗例1～9的顆粒劑中藥物純度顯著的高，在顆粒中也表示化合物1的安定化效果。再者，檢討在試驗例6～9硫代硫酸鈉的添加量之影響，在0.1～0.2%表示最高的安定化效果。

實施例5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (16)

將化合物1及一定量的抗氧化劑溶解的水溶液，或未添加抗氧化劑的水溶液，滴下混合於乳糖、微晶纖維素PH-101及HPC-SL的混合物，獲得造粒物。將該品在40度乾燥12小時後，整粒與硬脂酸鎂混合打錠成形，獲得處方例4所示之錠劑。將實施的試驗例1及比較例列於表9中。

(處方例4)錠劑：

化合物1	100毫克
硫代硫酸鈉	0~1克
微晶纖維素PH-101	30克
HPC-SL	3克
硬脂酸鎂	0.5克
乳糖	適量
合 計	100克

[表 9]

實施例5	劑形	藥物含量	抗氧化劑	添加量
比較例	錠劑	100微克/錠	無	
試驗例1	錠劑	100微克/錠	硫代硫酸鈉	0.10%

安定性試驗：將試驗例1及比較例的錠劑密閉於瓶子後，在40度、75%R、H，保存3個月後的化合物1的藥物殘留率藉HPLC法(UV法)測定，評價製劑安定性。

[表 10]

實施例5	抗氧化劑	添加量	保存條件	藥物純度(%)
比較例	無		密閉/攝氏40/75%R.H./3m	98.12
試驗例1	硫代硫酸鈉	0.10%	密閉/攝氏40/75%R.H./3m	99.20

由表10清楚可知，與比較例無添加抗氧化劑者比，顯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(17)

示試驗例殘留率高，錠劑其中也表示化合物1顯著之安定化效果。

實施例6

將化合物1及一定量的抗氧化劑溶解的水溶液，溶解於聚乙二醇400，調製處方例5所示之軟膠囊用充填液。將實施的試驗例1~3及比較例列於表11中。

(處方例5)軟膠囊用充填液：

化合物1	40毫克
硫代硫酸鈉	0~0.1克
精製水	2克
聚乙二醇400	適量
合 計	100克

〔表11〕

實施例6	劑形	藥物含量	抗氧化劑	添加量
比較例	軟膠囊用充填液	40微克/100毫克	無	0.11%
試驗例1	軟膠囊用充填液	40微克/100毫克	硫代硫酸鈉	0.01%
試驗例2	軟膠囊用充填液	40微克/100毫克	硫代硫酸鈉	0.05%
試驗例3	軟膠囊用充填液	40微克/100毫克	硫代硫酸鈉	0.10%

安定性試驗：將試驗例1~3及比較例的軟膠囊用充填液密封於針藥管後，在80度，保存1星期後的化合物1之藥物殘留率藉HPLC法(UV法)測定，評價充填液安定性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (19)

安定性試驗：將試驗例1及比較例的軟明膠膠囊密閉於瓶子後，在40度、75%R、H、保存1個月後之軟膠囊中化合物1的藥物濃度藉HPLC法(UV法)測定，評價軟膠囊的安定性。

〔表14〕

實施例7	抗氧化劑	添加量	保存條件	殘留率(%)
比較例	無	0.00%	密封/攝氏40度/75%R.H/1個月	98.8
試驗例1	硫代硫酸鈉	0.01%	密封/攝氏40度/75%R.H/1個月	99.1

由表14清楚可知，與比較例無添加抗氧化劑者比，顯示試驗例1殘留率較高，軟膠囊中也表示化合物1藉抗氧化劑有顯著之安定化效果。

實施例8

在溶解化合物1及一定量的硫代硫酸鈉的水溶液，或未添加的水溶液中，將作為膠凝劑的羥基丙基甲基纖維素作為保濕劑的聚乙二醇4000，作為保存劑的對羥基苯甲酸乙酯及對羥基苯甲酸丁酯溶解，調製如處方例7所示之水性凝膠劑。將實施的試驗例1及比較例列於表15中。

(處方例7)水性凝膠劑：

化合物1	1毫克
羥基丙基甲基纖維素	2克
聚乙二醇4000	15克
硫代硫酸鈉	0~0.1克
對羥基苯甲酸乙酯	0.03克
對羥基苯甲酸丁酯	0.02克
精製水	適量
合 計	100克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (20)

〔表 15〕

實施例8	劑形	藥物含量	抗氧化劑	添加量
比較例	水性凝膠劑	10微克/克	無	0.00%
試驗例1	水性凝膠劑	10微克/克	硫代硫酸鈉	0.10%

安定性試驗：將試驗例1及比較例的水性凝膠劑密閉於鋁筒後，在60度、75%R、H、保存1個月後的水性凝膠劑中化合物1之藥物純度藉HPLC法(UV法)測定，評價水性凝膠劑的安定性。

〔表 16〕

實施例8	抗氧化劑	添加量	保存條件	藥物純度(%)
比較例	無	0.00%	密閉/攝氏60/75%R.H./1個月	19.3
試驗例1	硫代硫酸鈉	0.10%	密閉/攝氏60/75%R.H./1個月	99.6

由表16明白清楚的，與比較例無添加硫代硫酸鈉者比，0.1%添加系的試驗例1係即使在過酷條件的保存中，藥物純度也較高，水性凝膠劑中，也表示化合物1藉硫代硫酸鈉有顯著之安定化效果。

實施例9

如處方例8所示，將化合物1在界面活性劑加溫容入，流動石蠟與白色凡士林混合，獲得凡士林軟膏劑。將試驗例1~6及比較例列於表17中。

(處方例8)凡士林軟膏劑：

化合物	1毫克
界面活性劑	5克
流動石蠟	15克
白色凡士林	適量
合 計	100克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (21)

〔表 17〕

實施例9	劑形	藥物含量	溶解補助劑	添加量
比較例	凡士林軟膏	10微克/克	單油酸甘油脂	5.00%
試驗例1	凡士林軟膏	10微克/克	倍半油酸山梨糖醇酐	5.00%
試驗例2	凡士林軟膏	10微克/克	單月桂酸山梨糖醇酐	5.00%
試驗例3	凡士林軟膏	10微克/克	單棕櫚酸山梨糖醇酐	5.00%
試驗例4	凡士林軟膏	10微克/克	聚環氧乙烷(2)月桂基醚	5.00%
試驗例5	凡士林軟膏	10微克/克	單肉豆蔻酸甘油酯	5.00%
試驗例6	凡士林軟膏	10微克/克	聚環氧乙烷(3)壬基苯基醚	5.00%

製造時安定性試驗：試驗例1～6及比較例的軟膏，在剛調製後的軟膏中，將主分解物(N-氧化體)的生成率藉純度試驗法(HPLC-UV法)測定，評價軟膏之製造時的安定性。

〔表 18〕

實施例9	溶解補助劑	添加量	保存條件	主分解物生成率(%)
比較例	單油酸甘油酯	5.00%	剛製造後安定性	5.6
試驗例1	倍半油酸山梨糖醇酐	5.00%	剛製造後安定性	1
試驗例2	單月桂酸山梨糖醇酐	5.00%	剛製造後安定性	0.7
試驗例3	單棕櫚酸山梨糖醇酐	5.00%	剛製造後安定性	0.8
試驗例4	聚環氧乙烷(2)月桂基醚	5.00%	剛製造後安定性	1.6
試驗例5	單肉豆蔻酸甘油酯	5.00%	剛製造後安定性	0
試驗例6	聚環氧乙烷(3)壬基苯基醚	5.00%	剛製造後安定性	0

由表18清楚可知，與比較例添加界面活性劑者比，試驗例1～6主分解物的生成被抑制，特別是，藉使用試驗例5、6的單肉豆蔻酸甘油酯或聚環氧乙烷壬基苯基醚，表示顯著的安定化效果。

實施例10

如處方例9所示，將化合物1及檸檬酸在單肉豆蔻酸甘油酯加溫溶入，與流動石蠟和白色凡士林混合，獲得添加一定量的檸檬酸或未添加的凡士林軟膏劑。將試驗例1、2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (22)

及比較例列於表19中。

(處方例9)凡士林軟膏劑：

化合物	1毫克
單肉豆蔻酸甘油酯	5克
檸檬酸	0~0.1克
流動石蠟	15克
白色凡士林	適量
合 計	100克

[表 19]

實施例10	劑形	藥物含量	抗氧化劑	添加量
比較例	凡士林軟膏	10微克/克	無	-
試驗例1	凡士林軟膏	10微克/克	檸檬酸	0.001%
試驗例2	凡士林軟膏	10微克/克	檸檬酸	0.10%

安定性試驗：將試驗例1、2及比較例的軟膏密閉於鋁筒後，在60度、75%R、H、保存0.5個月後的軟膏中化合物1之藥物純度藉HPLC法(UV法)測定，評價軟膏的安定性。

[表 20]

實施例10	抗氧化劑	添加量	保存條件	藥物純度(%)
比較例	無	0.00%	密閉/攝氏60/75%R.H./0.5個月	89.4
試驗例1	檸檬酸	0.00%	密閉/攝氏60/75%R.H./0.5個月	98.4
試驗例2	檸檬酸	0.10%	密閉/攝氏60/75%R.H./0.5個月	96.2

由表20清楚可知，與比較例無添加檸檬酸者比，試驗例1、2係藥物純度較高，即使凡士林軟膏中也表示藉檸檬酸(增效劑)有顯著之安定化效果。

實施例11

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (23)

如處方例10所示，獲得在化合物之(50微克/毫升)添加一定量等張化劑的注射液。將試驗例1~3及比較例列於表21。

(處方例10)注射液：

化合物2	5毫克
等張化劑	0.9~5克
注射用蒸餾水	適量
合 計	100毫升

[表 21]

實施例11	劑形	藥物含量	等張化劑	添加量
比較例	注射劑	50微克/克	氯化鈉	0.90%
試驗例1	注射劑	50微克/克	葡萄糖	5.00%
試驗例2	注射劑	50微克/克	木糖醇	5.00%
試驗例3	注射劑	50微克/克	甘露糖醇	5.00%

安定性試驗，將試驗例1~3及比較例的水溶液密封於針藥管。將針藥管在121度、經30分鐘的局壓蒸氣滅菌後的樣品中化合物2之藥物殘留率藉HPLC法(UV法)測定，評價滅菌後的藥物安定性。

[表 22]

實施例11	等張化劑	添加量	保存條件	藥物殘留率(%)
比較例	氯化鈉	0.90%	密封/攝氏121度/30分鐘	94.7
試驗例1	葡萄糖	5.00%	密封/攝氏121度/30分鐘	100.0
試驗例2	木糖醇	5.00%	密封/攝氏121度/30分鐘	98.0
試驗例3	甘露糖醇	5.00%	密封/攝氏121度/30分鐘	100.0

由表22清楚可知，與比較例的鹽化鈉等張化劑比，試驗例1~3顯示較高的藥物殘留率，注射劑的高壓蒸氣滅菌行程中，表示化合物2藉糖類的等張化劑具有顯著之安定

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (24)

化效果。

產業上之利用可能性

本發明之含有4,5-環氧嗎啡喃衍生物之醫藥品組成物係從上述試驗的結果清楚明白，係改善4,5-環氧嗎啡衍生物安定性之安定醫藥品製劑，且，藉配合比，成份的最適化可顯著的安定化。再者，即使醫藥品的形態不同，也看見其安定化效果，啟發有關提高醫藥品製造／保管時處理之改善、配藥時的有效性、安全性與使用性的可能性，再者，各式各樣的劑形、配藥來源之選擇、種種的疾患治療之適應擴大可以期待。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

公 告 本

I285644

88.11.-3 修正
補充

申請日期	87.7.10
案 號	87111243
類 別	COD 489/00 AB1K 31/33

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

第87111243號		發 明 專 利 說 明 書 修正頁 修正日期：88.11	
一、發明 名稱	中 文	含有4,5-環氧嗎啡喃衍生物與水溶性抗氧化劑、脂溶性抗氧化劑、 增效劑、糖類或界面活性劑之安定醫藥品組成物	
	英 文	A STABLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING A DERIVATIVE OF 4,5-EXPOXYMORPHINAN AND A WATER-SOLUBLE ANTIOXIDANT, AN OIL-SOLUBLE ANTIOXIDANT, A SYNERGIST, A SUGAR AND A SURFACTANT	
二、發明 創作人	姓 名	(1)花村伸幸 (2)堀內保秀 (3)吉井良二 (4)青木孝夫 (5)原三千雄	
	國 籍	日 本	
三、申請人	住、居所	(1)日本國神奈川縣鎌倉市津西1-31-22-S104 (2)日本國神奈川縣鎌倉市手廣1111 (3)日本國神奈川縣鎌倉市手廣1111 (4)日本國神奈川縣中郡二宮町綠丘2-17-5 (5)日本國神奈川縣川崎市麻生區王禪寺1714-73	
	姓 名 (名稱)	日商・東麗股份有限公司	
三、申請人	國 籍	日 本	
	住、居所 (事務所)	日本國東京都中央區日本橋室町2丁目2番1號	
三、申請人	代 表 人 姓 名	平井克彦	

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(18)

88.11-8 修正
年 月 日 補充

〔表12〕

實施例6	抗氧化劑	添加量	保存條件	殘留率(%)
比較例	無	0.00%	密封/攝氏80度/1星期	19.3
試驗例1	硫代硫酸鈉	0.01%	密封/攝氏80度/1星期	23.4
試驗例2	硫代硫酸鈉	0.05%	密封/攝氏80度/1星期	88.3
試驗例3	硫代硫酸鈉	0.10%	密封/攝氏80度/1星期	85.1

由表12清楚可知，與比較例無添加抗氧化劑者比，顯示試驗例1~3殘留率較高，本充填液中也表示化合物1抗氧化劑顯著之安定化效果。再者，就硫代硫酸鈉添加量的影響檢討，其在0.05%以上顯示出顯著的安定化效果。

實施例7

將試驗例1及比較例的軟膠囊用充填液藉在氮氣中沸騰脫氣後，在處方例6所示明膠皮膜充填100毫克，調製軟膠囊劑。試驗例1及比較例列於表13中。

(處方例6)軟膠囊用明膠皮膜：

明膠	21克
琥珀化明膠	21克
甘油	23克
氧化鈦	0.7克
精製水	適量
合 計	100克

〔表13〕

實施例7	劑形	藥物含量	抗氧化劑	添加量
比較例	軟膠囊劑	40微克/膠囊	無	0.00%
試驗例1	軟膠囊劑	40微克/膠囊	硫代硫酸鈉	0.10%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱： 含有4,5-環氧嗎啡喃衍生物與水溶性抗氧化劑)
、脂溶性抗氧化劑、增效劑、糖類或界面活性劑之安定醫藥品組成物

一種安定的醫藥品組成物，其特徵在於：

含有4,5-環氧嗎啡喃衍生物與水溶性抗氧化劑、脂溶性抗氧化劑、增效劑、糖類或界面活性劑之至少一種者。

英文發明摘要(發明之名稱：

)
A STABLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING A DERIVATIVE OF 4,5-EXPOXYMORPHINAN AND A WATER-SOLUBLE ANTIOXIDANT, AN OIL-SOLUBLE ANTIOXIDANT, A SYNERGIST, A SUGAR AND A SURFACTANT

A stable pharmaceutical composition comprises a derivative of 4,5-exoxymorphinan and at least one of a water-soluble antioxidant, an oil-soluble antioxidant, a synergist, a sugar and a surfactant

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

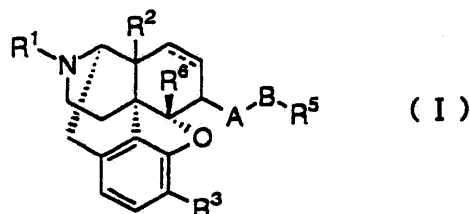
96.3.-1

年 月 日

六、申請專利範圍

第 87111243 號專利申請案 申請專利範圍替換本 96.3.1

1. 一種安定醫藥品組成物，其特徵在於其含有具有下述一般式 (I) 之 4,5-環氧嗎啡喃衍生物或其藥學上可接受的酸加成鹽以及至少一種選自下述 (1)、(2) 或 (3) 之物質；

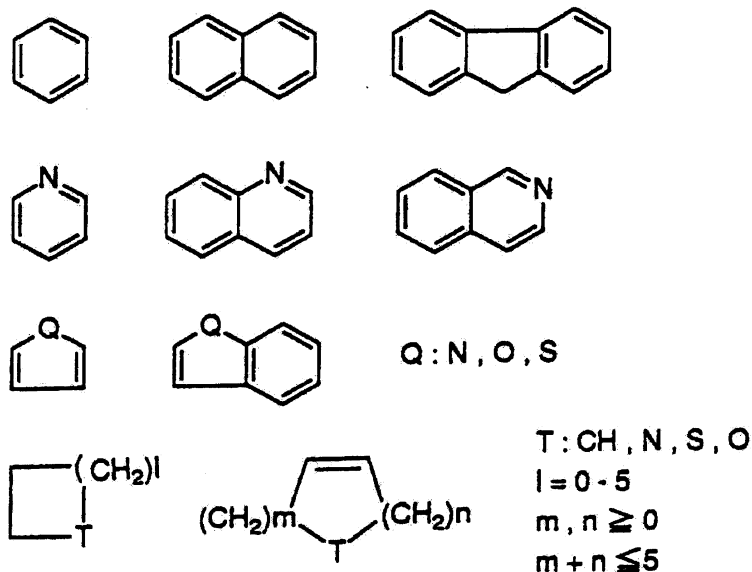


[式中，...表示二重結合或單結合， R^1 係表示碳數1到5的烷基、碳數4到7的環烷基烷基、碳數5到7的環烯基烷基、碳數6到12的芳基、碳數7到13的芳烷基、碳數4到7的烯基、烯丙基、碳數1到5的呋喃-2-基烷基、或碳數1到5的噻吩-2-基烷基， R^2 係表示氫、羥基、硝基、碳數1到5的烷醯氧基、碳數1到5的烷氧基、碳數1到5的烷基、或 $-NR^7R^8$ ， R^7 係表示氫或碳數1到5的烷基， R^8 係表示氫、碳數1到5的烷基、或 $-C(=O)R^9$ ， R^9 係表示氫、苯基、或碳數1到5的烷基， R^3 係表示氧、羥基、碳數1到5的烷醯氧基、或碳數1到5的烷氧基，A係表示 $-N(R^4)C(=X)-$ 、 $-N(R^4)C(=X)Y-$ 、 $-N(R^4)-$ 、或 $-N(R^4)SO_2-$ (此處X、Y各自獨立表示 NR^4 、S或O， R^4 係表示氫、碳數1到5的直鏈或分歧烷基，或碳數6到12的芳基，式中 R^4

六、申請專利範圍

可相同亦可不同，B係由原子價結合、碳數1到14的直鏈或分歧的伸烷基(但可為選自碳數1到5的烷氧基、碳數1到5的烷醯氧基、羥基、氟、氯、溴、碘、胺基、硝基、氰基及苯氧基之群中至少一種以上的置換基所置，而1到3個的伸甲基亦可以羰基置換、含有2重結合及／或3重結合1到3個且碳數2到14的直鏈或分歧的非環狀不飽和烴(但可為選自碳數1到5的烷氧基、碳數1到5的烷醯氧基、羥基、氟、氯、溴、碘、胺基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基及苯氧基之群中至少一種以上的置換基所置；而1到3個伸甲基亦可以羰基置換，或含有硫醚結合、醚結合及／或胺結合1到5個且碳數1到14的直鏈或分歧的飽和或不飽和烴(但雜原子係不直接結合於A；而1到3個的伸甲基亦可以羰基置換)， R^5 係表示具有氫或下述基本骨格：

六、申請專利範圍



R^5 表示的有機基

之有機基(但亦可由選自碳數1到5的烷基、碳數1到5的烷氧基、碳數1到5的烷酯氧基、羥基、氟、氯、溴、碘、胺基、硝基、氰基、異硫氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、及仲甲基二氧基之群中至少一種以上的置換基所置換), R^6 係表示氫、碳數1到5的烷基、碳數1到5的烷酯基表示的化合物或其藥理學上容許之酸付加鹽者;

(1) 0.001-1重量%之選自於亞硫酸鈉、亞硫酸氫鈉、硫代硫酸鈉、硫代蘋果酸鈉所構成群中的水溶性抗氧化劑;

(2) 0.001-1重量%之選自於沒食子酸丙酯、丁基羥基甲苯、丁基羥基苯甲醚、生育酚所構成群中的脂溶性抗氧化劑;

(3) 0.00005-0.1重量%之選自於EDTA或其鹽、檸檬

六、申請專利範圍

酸或其鹽所構成群中的增效劑。

2. 如申請專利範圍第1項之醫藥品組成物，其中：

一般式(I)中， R^1 係甲基、乙基、丙基、丁基、異丁基、環丙基甲基、烯丙基、苄基、或苯乙基、 R^2 及 R^3 係各自獨立的氫、羥基、乙醯氧基、或甲氧基、A係 $-N(R^4)C(=O)-$ 、 $-N(R^4)C(=O)O-$ 、 $-N(R^4)-$ 、或 $-N(R^4)SO_2-$ (此處 R^4 係表示氫、碳數1到5的直鎖或分歧烷基)B係碳數1到3的直鏈伸烷基、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2O-$ 、或 CH_2S 、 R^5 係與申請專利範圍第1項定義者相同， R^6 係氫。

3. 如申請專利範圍第2項之醫藥品組成物，其中：

一般式(I)中， R^5 係由氫或具有下述基本骨格：



Q: O, S

R^5 表示的有機基

的有機基(但亦可由選自碳數1到5的烷基、碳數1到5的烷氧基、碳數1到5的烷醯氧基、羥基、氟、氯、溴、碘、胺基、硝基、氰基、異硫氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、及伸甲二氧基之群中至少一種以上的置換基所置換)。

4. 如申請專利範圍第3項之醫藥品組成物，其中：

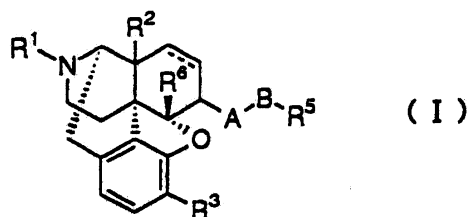
一般式(I)中， R^1 係環丙基甲基或烯丙基、A係 $-N(R^4)C(=O)-$ 或 $-N(R^4)C(=O)O-$ (此處， R^4 係表示氫、碳數1到5的直鎖或分歧烷基)，B係碳數1到3的直鏈

六、申請專利範圍

伸烷基、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 。

5. 一種注射劑，其特徵在於：

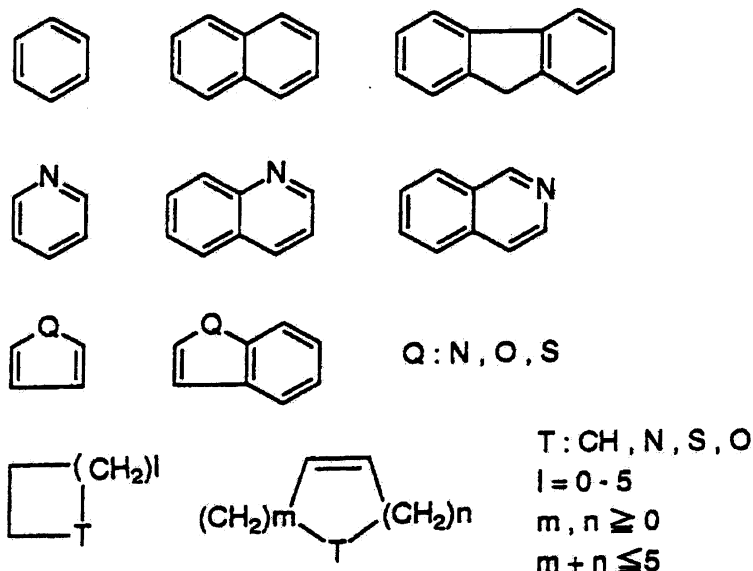
含有一般式(I)



[式中，...係表示二重結合或單結合， R^1 係表示碳數1到5的烷基、碳數4到7的環烷基烷基、碳數5到7的環烯基烷基、碳數6到12的芳基、碳數7到13的芳烷基、碳數4到7的烯基、烯丙基、碳數1到5的呋喃-2-基烷基、或碳數1到5的噻吩-2-基烷基， R^2 係表示氫、羥基、硝基、碳數1到5的烷醯氧基、碳數1到5的烷氧基、碳數1到5的烷基、或 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ， R^7 係表示氫或碳數1到5的烷基， R^8 係表示氫、碳數1到5的烷基、或 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^9-$ ， R^9 係表示氫、芳基、或碳數1到5的烷基， R^3 係表示氫、羥基、碳數1到5的烷醯氧基或碳數1到5的烷氧基，A係表示 $-\text{N}(\text{R}^4)-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2-$ (此處X、Y係各自獨立的 NR^4 、S或O， R^4 係表示氫、碳數1到5的直鏈或分岐烷基，或碳數6到12的芳基，式中 R^4 可相同亦可不同)，B係由原子價結合、碳數1到14的直鏈或分岐的伸烷基(但亦可為選自碳數1到5的烷氧基、碳數1到5的烷醯氧基、羥基、氟、氯、溴、碘、胺基、硝基、氰基、三氟

六、申請專利範圍

甲基、三氟甲氧基及苯氧基之群中至少一種以上的置換基所置換；而1到3個的伸甲基亦可以羰基置換) 含有2重結合及／或3重結合1到3個且碳數2到14的直鏈或分歧的非環狀不飽和碳化氫(但亦可為選自碳數1到5的烷氧基、碳數1到5的烷醯氧基、羥基、氟、氯、溴、碘、胺基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基及苯氧基之群中至少一種以上的置換基所置換；而1到3個的伸甲基亦可以羰基置換)、或含有硫醚結合、醚結合及／或氮胺結合1到5個且碳數1到14的直鏈或分歧的飽和或不飽和烴(但雜原子係不直接結合於A且1到3個的伸甲基可以羰基置換)； R^5 係表示具有氫或下述的基本骨架之



R^5 表示的有機基

有機基(但亦可為選自碳數1到5的烷基、碳數1到5的烷氧基、碳數1到5的烷醯氧基、羥基、氟、氯、溴

六、申請專利範圍

、碘、胺基、硝基、氰基、異硫氰基、三氟甲基、三氟甲氧基及仲甲基二氧基之群中至少一種以上的置換基所置換)， R^6 係表示氫、碳數1到5的烷基、碳數1到5的烷醯氧基表示的化合物或其藥理學上容許之酸付加鹽及含有1-20重量%之至少一種由D-甘露糖醇、D-山梨[糖]醇、木糖醇、葡萄糖、及果糖中選擇出的糖類者。

6. 如申請專利範圍第5項之注射劑，至少更含有一種由下述的(1)、(2)或(3)選擇的物質，其特徵在於：

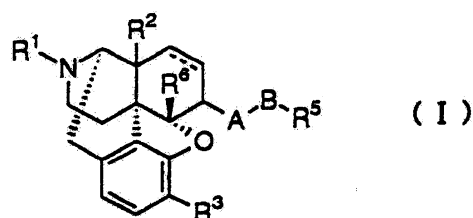
(1) 選自於亞硫酸鈉、亞硫酸氫鈉、硫代硫酸鈉、硫代蘋果酸鈉所構成群中的水溶性抗氧化劑；

(2) 選自於沒食子酸丙酯、丁基羥基甲苯、丁基羥基苯甲醚、生育酚所構成群中的脂溶性抗氧化劑；

(3) 選自於EDTA或其鹽、檸檬酸或其鹽所構成群中的增效劑。

7. 一種外用劑，其特徵在於：

含有一般式(1)



[式中，...係表示二重結合或單結合， R^1 係表示碳數1到5的烷基、碳數4到7的環烷基烷基、碳數5到7的環烯基烷基、碳數6到12的芳基、碳數7到13的芳

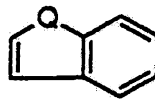
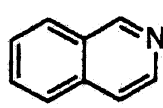
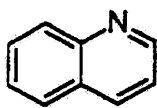
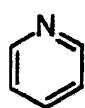
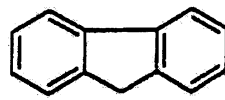
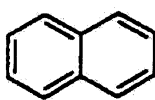
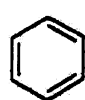
六、申請專利範圍

烷基、碳數4到7的烯基、烯丙基、碳數1到5的呋喃-2-基烷基、或碳數1到5的噻吩-2-基烷基， R^2 係表示氫、羥基、硝基、碳數1到5的烷醯氧基、碳數1到5的烷氧基、碳數1到5的烷基、或 $-NR^7R^8$ ， R^7 係表示氫或碳數1到5的烷基， R^8 係表示氫、碳數1到5的烷基、或 $-C(=O)R^9$ ， R^9 係表示氫、苯基、或碳數1到5的烷基， R^3 係表示氫、羥基、碳數1到5的烷醯氧基或碳數1到5的烷氧基，A係表示 $-N(R^4)C(=X)-$ 、 $-N(R^4)C(=X)Y-$ 、 $-N(R^4)-$ 或 $-N(R^4)SO_2-$ （此處X、Y係各自獨立的 NR^4 、S或O， R^4 係表示氫、碳數1到5的直鏈或分岐烷基，或碳數6到12的芳基，式中 R^4 可相同亦可不同），B係由原子價結合、碳數1到14的直鏈或分岐伸烷基（但亦可為選自碳數1到5的烷氧基、碳數1到5的烷醯氧基、羥基、氟、氯、溴、碘、胺基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基及苯氧基之群中至少一種以上的置換基所置換；而1到3個的伸甲基亦可以羰基置換）含有2重結合及／或3重結合1到3個且碳數2到14的直鏈或分岐的非環狀不飽和碳氫（但亦可為選自碳數1到5的烷氧基、碳數1到5的烷醯氧基、羥基、氟、氯、溴、碘、胺基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基及苯氧基之群中至少一種以上的置換基所置換；而1到3個的伸甲基亦可以羰基置換）、或含有硫代醚結合、醚結合及／或胺結合1到5個且碳數1到14的直鏈或分岐的飽和或不飽

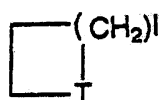
六、申請專利範圍

和碳化氫(但是雜原子不直接結合於A, 而1到3個的伸甲基亦可以羰基置換),

R^5 係表示具有氫或下述基本骨架



Q: N, O, S



T: CH, N, S, O

l = 0-5

m, n ≥ 0

m + n ≤ 5

R^5 表示的有機基

之有機基(但亦可為選自碳數1到5的烷基、碳數1到5的烷氧基、碳數1到5的烷醯氧基、羥基、氟、氯、溴、碘、胺基、硝基、氰基、異硫氰基、三氟甲基、三氟甲氧基及伸甲基二氧基之群中至少一種以上的置換基所置換), R^6 係表示由氫、碳數1到5的烷基、碳數1到5的烷醯氧基表示的化合物或其藥理學上容許之酸付加鹽與含有0.5至5重量%之至少一種由倍半油酸山梨糖醇酐、月桂酸山梨糖醇酐、棕櫚酸山梨糖醇酐、肉豆蔻酸甘油酯、聚環氧乙烷壬基苯基醚、及聚環氧乙烷月桂基醚中選出的界面活性劑。

六、申請專利範圍

8. 如申請專利範圍第7項之外用劑，其特徵在於：

至係更含有一種由下述(1)、(2)或(3)選擇的物質；

(1) 選自於亞硫酸鈉、亞硫酸氫鈉、硫代硫酸鈉、硫代蘋果酸鈉所構成群中的水溶性抗氧化劑；

(2) 選自於沒食子酸丙酯、丁基羥基甲苯、丁基羥基苯甲醚、生育酚所構成群中的脂溶性抗氧化劑；

(3) 選自於EDTA或其鹽、檸檬酸或其鹽所構成群中的增效劑。

9. 一種具有下述一般式(I)之4,5-環氧嗎啡喃衍生物或其藥學上可接受的酸加成鹽的安定化方法，其特徵在於使用選自於下述的(1)、(2)、(3)、(4)或(5)之至少一種來安定化：

(1) 0.001-1重量%之選自於亞硫酸鈉、亞硫酸氫鈉、硫代硫酸鈉、硫代蘋果酸鈉所構成群中的水溶性抗氧化劑；

(2) 0.001-1重量%之選自於沒食子酸丙酯、丁基羥基甲苯、丁基羥基苯甲醚、生育酚所構成群中的脂溶性抗氧化劑；

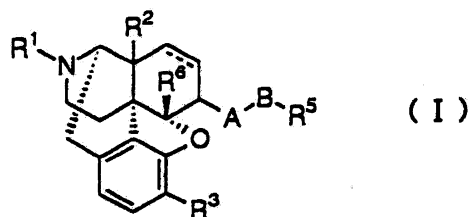
(3) 0.00005-0.1重量%之選自於由EDTA或其鹽、檸檬酸或其鹽所構成群中的增效劑；

(4) 1-20重量%之選自於由D-甘露糖醇、D-山梨(糖)醇、木糖醇、葡萄糖、及果糖所構成群中的糖類；

(5) 0.5-5重量%之選自由倍半油酸山梨糖醇酐、月桂

六、申請專利範圍

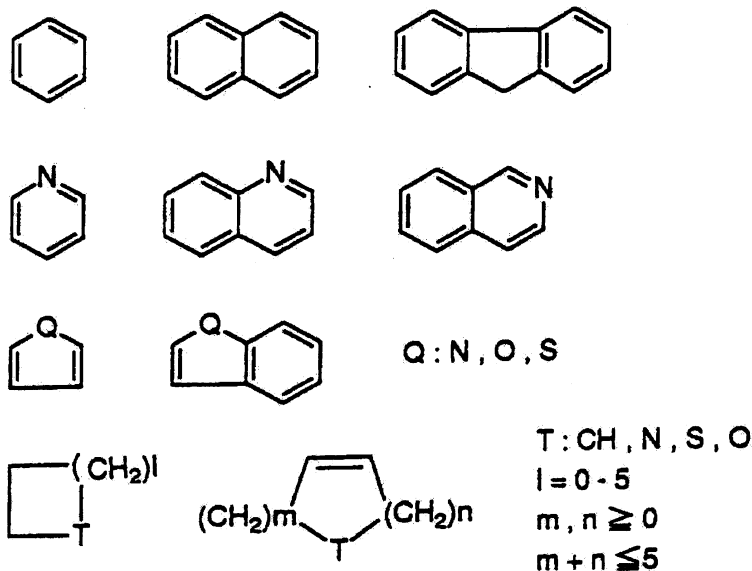
酸山梨糖醇酐、棕櫚酸山梨糖醇酐、肉豆蔻酸甘油酯、聚環氧乙烷壬基苯基醚、及聚環氧乙烷月桂基醚所構成群中的界面活性劑；



[式中，...係表示二重結合或單結合， R^1 係表示碳數1到5的烷基、碳數4到7的環烷基烷基、碳數5到7的環烯基烷基、碳數6到12的芳基、碳數7到13的芳烷基、碳數4到7的烯基、烯丙基、碳數1到5的呋喃-2-基烷基、 R^2 係表示氫、羥基、硝基、碳數1到5的烷醯氧基、碳數1到5的烷氧基、碳數1到5的烷基、或 $-NR^7R^8$ ， R^7 係表示氫或碳數1到5的烷基， R^8 係表示氫、碳數1到5的烷基、或 $-C(=O)R^9$ ， R^9 係表示氫、芳基、或碳數1到5的烷基， R^3 係表示氫、羥基、碳數1到5的烷醯氧基或碳數1到5的烷氧基，A係表示 $-N(R^4)C(=X)-$ 、 $-N(R^4)C(=X)Y-$ 、 $-N(R^4)-$ 或 $-N(R^4)SO_2-$ （此處X、Y係各自獨立的 NR^4 、S或O， R^4 係表示氫、碳數1到5的直鏈或分岐烷基，或碳數6到12的芳基，式中 R^4 可相同亦可不同），B係由原子價結合、碳數1到14的直鏈或分岐伸烷基（但亦可為選自碳數1到5的烷氧基、碳數1到5的烷醯氧基、羥基、氟、氯、溴、碘、胺基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧

六、申請專利範圍

基及苯氧基之群中至少一種以上的置換基所置換；而1到3個的伸甲基則可以羰基置換)或含有硫代醚結合、醚結合及／或胺結合1到5個且碳數1到14的直鏈或分歧的飽和或不飽和碳化氫(但雜原子不直接結合於A，1到3個的伸甲基亦可以羰基置換)， R^5 係表示具有氫或下述基本骨架



R^5 表示的有機基

之有機基(但亦可為選自碳數1到5的烷基、碳數1到5的烷氧基、碳數1到5的烷醯氧基、羥基、氟、氯、溴、碘、胺基、硝基、氰基、異硫氰基、三氟甲基、三氟甲氧基及伸甲基二氧基之群中至少一種以上的置換基所置換)， R^6 係表示由氫、碳數1到5的烷基、碳數1到5的烷醯基，表示的化合物或其藥理學上容許的酸付加鹽者。

10. 如申請專利範圍第9項之安定化方法，其中：

六、申請專利範圍

一般式(I)中， R^1 係甲基、乙基、丙基、丁基、異丁基、環丙基甲基、烯丙基、苄基、或苯乙基、 R^2 及 R^3 係各自獨立的氫、羥基、乙酸基、或甲氧基，A係 $-N(R^4)C(=O)-$ 、 $-N(R^4)C(=O)O-$ 、 $-N(R^4)-$ 、或 $-N(R^4)SO_2-$ (此處 R^4 係表示氫、碳數1到5的直鏈或分歧烷基)、B係碳數1到3的直鏈伸烷基， $-CH=CH-C \equiv C-$ 、 $-CH_2O-$ 、或 $-CH_2S-$ 、 R^5 係與申請專利範圍第2項之安定義相同， R^6 係氫。

11. 如申請專利範圍第10項之安定化方法，其中：

一般式(I)中， R^5 係由具有氫或下述的基本骨架：



Q: O, S

R^5 表示的有機基

之有機基(但亦可為選自碳數1到5的烷基、碳數1到5的烷氧基、碳數1到5的羥基烷醇、羥基、氟、氯、溴、碘、胺基、硝基、氰基、異硫氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、及伸甲基二氧基之群中至少一種以上的置換基所置換)。

12. 如申請專利範圍第11項之安定化方法，其中：

一般式(I)中， R^1 係環丙基甲基或烯丙基，A係 $-N(R^4)C(=O)-$ 或 $-N(R^4)C(=O)O-$ (此處 R^4 係表示氫、碳數1到5的直鏈或分歧烷基)，B係碳數1到3的直鏈伸烷基、 $-CH=CH-$ 、或 $-C \equiv C-$ 。