

(21)申請案號：112149153

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 12 月 15 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/16 (2006.01)**A61K31/13 (2006.01)**A61K31/40 (2006.01)**A61K31/435 (2006.01)**A61P9/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/12/15

中國大陸

2022116139235

(71)申請人：大陸商宜昌人福藥業有限責任公司(中國大陸) (CN)

中國大陸

(72)發明人：黃明來 (CN)；袁靖 (CN)；周皓 (CN)；楊俊 (CN)；李莉娥 (CN)；廖速波

(CN)；龍巧巧 (CN)；邊棟 (CN)；唐麗華 (CN)；謝田鵬 (CN)；呂金良 (CN)；

劉蓉 (CN)；何焜 (CN)；廖宗權 (CN)

(74)代理人：蔡清福；蔡駁理

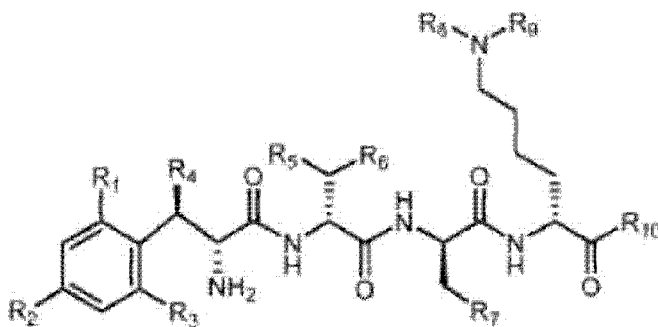
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：1 共 48 頁

(54)名稱

一種κ阿片受體激動劑藥物組合物及其製備方法和用途

(57)摘要

本申請提供一種κ阿片受體激動劑藥物組合物及其製備方法和用途。該藥物組合物包含式 (I) 所示的化合物、或其立體異構體、或其代謝物或藥學上可接受的鹽；任選的滲透壓調節劑，且用鹽酸調節 pH 值為 3.0~5.0。該藥物組合物穩定性好、製備製程適合工業化生產、處方簡單、且與臨床給藥途徑相適應。



(I)

指定代表圖：

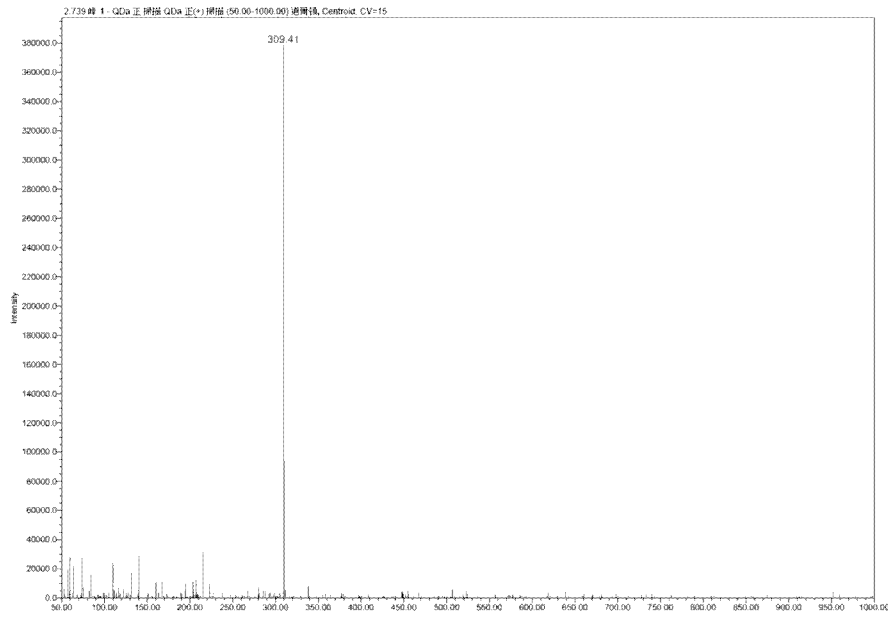
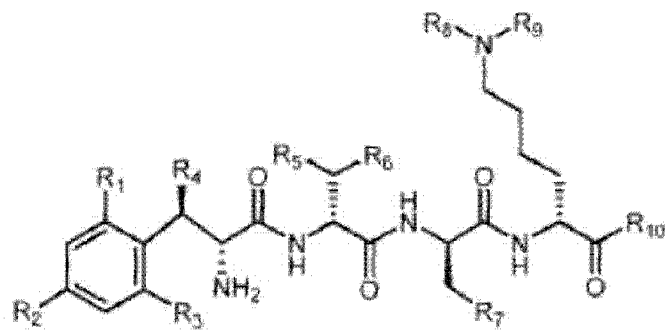


圖 1

特徵化學式：

式 (I)

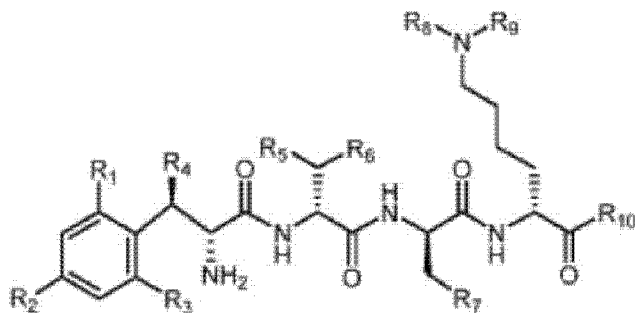


【發明摘要】

【中文發明名稱】一種 κ 阿片受體激動劑藥物組合物及其製備方法和用途

【中文】

本申請提供一種 κ 阿片受體激動劑藥物組合物及其製備方法和用途。該藥物組合物包含式 (I) 所示的化合物、或其立體異構體、或其代謝物或藥學上可接受的鹽；任選的滲透壓調節劑，且用鹽酸調節 pH 值為 3.0~5.0。該藥物組合物穩定性好、製備製程適合工業化生產、處方簡單、且與臨床給藥途徑相適應。

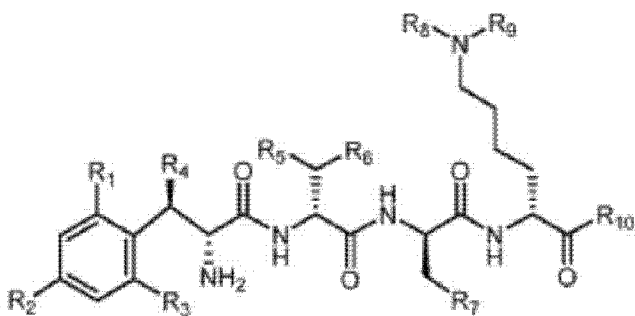


(I)

【指定代表圖】 圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

【特徵化學式】 式 (I)



【發明說明書】

【中文發明名稱】一種 κ 阿片受體激動劑藥物組合物及其製備方法和用途

【技術領域】

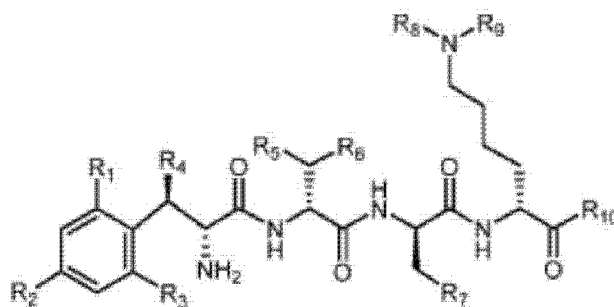
【0001】本申請要求於 2022 年 12 月 15 日提交中國專利局、申請號為 202211613923.5、發明名稱為“一種 κ 阿片受體激動劑藥物合劑及其製備方法和用途”的中國專利申請的優先權，其內容應理解為藉由引用的方式併入本申請中。

【0002】本申請涉及但不限於藥物製劑技術領域，尤其涉及一種 κ 阿片受體激動劑藥物組合物、及其製備方法和用途。

【先前技術】

【0003】 κ 阿片受體 (κ opioid receptor, KOR) 為阿片受體家族中的一員，主要集中分佈在屏狀核、大腦皮層、下丘腦、梨狀核、伏隔核、尾狀殼核、黑質以及脊髓背角中。啟動 κ 阿片受體可使 G 蛋白分解成 $G\alpha$ 和 $G\beta\gamma$ 亞基，從而對腺苷酸環化酶、 K^+/Ca^{2+} 通道活性、磷脂酶 C、p42/44 絲裂原活化蛋白(MAP) 激酶通路產生影響。許多生理過程與 κ 阿片受體的啟動有關，包括鎮痛、止癢、利尿等。

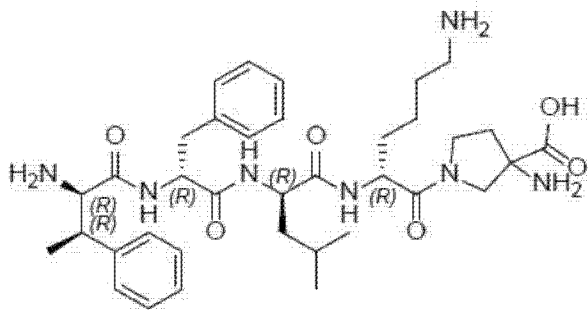
【0004】WO2021262173A1 揭露了一類如下式所示的全新的具有外周選擇性的 κ 阿片受體激動活性的肽類化合物，臨床前研究表明該肽類化合物在具備鎮痛、止癢等藥理活性的同時，可顯著改善阿片類藥物呼吸抑制、成癮性等不良反應。



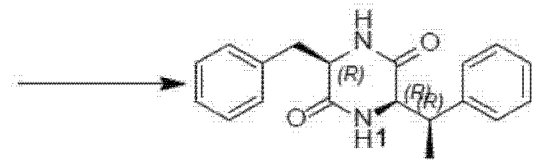
【0005】 因此，臨床上極需開發該類化合物穩定性良好的與臨床給藥途徑相適應的藥物製劑。

【發明內容】

【0006】 本發明人在研究中發現，具有外周選擇性的 κ 阿片受體激動活性的肽類化合物經口服進入動物體內容易被肽水解酶和胃蛋白酶分解導致口服生物利用度低；並且在液體製劑研究過程中發現該類化合物在代表性化合物（II）製備成常規的注射劑時，按注射劑常規要求進行滅菌操作後，樣品在冷卻至室溫時析出了絮狀沉澱。將冷卻後的藥液在 3000rpm~10000rpm 的條件下離心分離後，收集沉澱進行質譜檢測（質譜條件：色譜柱：ACQUITY UPLC BEH C8，50mm×2.1mm，1.7 μ m（20180306-C8-08）；流動相 A：0.1%甲酸/水；流動相 B：0.1%甲酸/乙腈；流速：0.2ml/min；柱溫：30 $^{\circ}$ C；檢測器波長：UV-210nm；QDa；錐孔電壓：正掃描 10 伏，負掃描 5 伏；毛細管電壓：正 1.5 千伏，負 0.5 千伏），根據檢測到的 MS 值推測該白色絮狀沉澱為如下式所示的降解雜質：



(II)

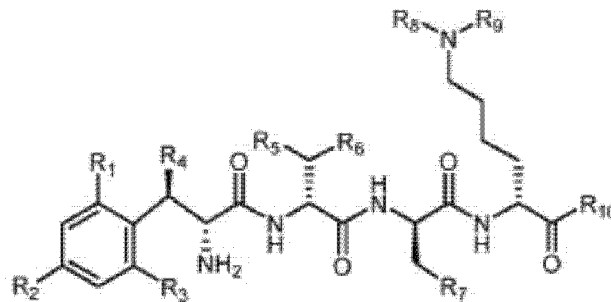


降解雜質。

【0007】有鑑於此，本申請提供了一種 κ 阿片受體激動劑的藥物組合物及其製備方法，該 κ 阿片受體激動劑的藥物組合物組成簡單、穩定性好，在高溫滅菌過程中無沉澱產生，且與臨床給藥途徑相適應。

【0008】第一方面，本申請提供了一種 κ 阿片受體激動劑的藥物組合物，該藥物組合物含有式 (I) 所示的化合物、或其立體異構體、或其代謝物或藥學上可接受的鹽，任選的滲透壓調節劑，以及 pH 調節劑和注射用水；

其中，該式 (I) 所示的化合物為：



(I)

其中：

R_1 、 R_2 和 R_3 獨立地選自由以下組成的組：H、CN、Cl、F、未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基和取代的 C_3 - C_{10} 環烷基；

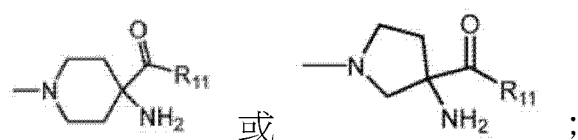
R_4 選自 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基和取代的 C_3 - C_{10} 環烷基；

R_5 和 R_6 獨立地選自 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基、取代的 C_3 - C_{10} 環烷基、未取代的芳基、取代的芳基、未取代的雜環基和取代的雜環基；

R_7 選自 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基和取代的 C_3 - C_{10} 環烷基；

R_8 和 R_9 獨立地選自 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基、O-取代的 C_1 - C_8 烷基、O-未取代的 C_1 - C_8 烷基、 $CH_3O(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2$ -和 $HO(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2$ -；

R_{10} 為



R_{11} 為 OR_{12} 或 $NR_{13}R_{14}$ ；

R_{12} 選自 H、未取代的 C_1 - C_{24} 烷基（可以是直鏈烷基、直鏈烷基或環烷基）、取代的 C_1 - C_{24} 烷基（可以是直鏈烷基、直鏈烷基或環烷基）、O-取代的 C_1 - C_{24} 烷基（可以是直鏈烷基、直鏈烷基或環烷基）、O-未取代的 C_1 - C_{24} 烷基（可以是直鏈烷基、直鏈烷基或環烷基）、 $CH_3O(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2$ -和 $HO(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2$ -；

R_{13} 和 R_{14} 獨立地選自 H、未取代的 C_1 - C_{24} 烷基（可以是直鏈烷基、直鏈烷基或環烷基）、取代的 C_1 - C_{24} 烷基（可以是直鏈烷基、直鏈烷基或環烷基）、O-取代的 C_1 - C_{24} 烷基（可以是直鏈烷基、直鏈烷基或環烷基）、O-未取代的 C_1 - C_{24} 烷基（可以是直鏈烷基、直鏈烷基或環烷基）、 $CH_3O(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2$ -和 $HO(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2$ -；並且

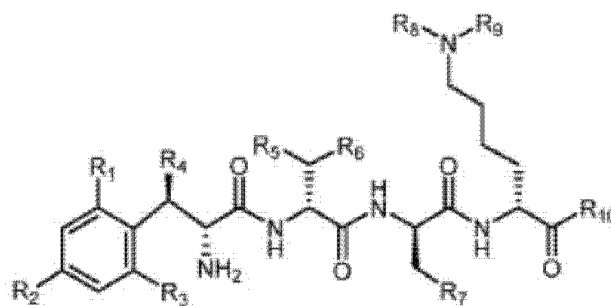
n 是從 0 到 100 的整數；

該 pH 調節劑為鹽酸；該藥物組合物的 pH 為 3.0-5.0。

【0009】 在一些實施方案中，本申請提供了一種 κ 阿片受體激動劑的藥物組合物，該藥物組合物含有式 (I) 所示的化合物、或其立體異構體、或其代謝物或藥學上可接受的鹽，pH 調節劑和注射用水，該 pH 調節劑為鹽酸；該藥物組合物的 pH 為 3.0-5.0。

【0010】 本申請提供了一種 κ 阿片受體激動劑的藥物組合物，該藥物組合物含有式 (I) 所示的化合物、或其立體異構體、或其代謝物或藥學上可接受的鹽，滲透壓調節劑，以及 pH 調節劑和注射用水；該 pH 調節劑為鹽酸；該藥物組合物的 pH 為 3.0-5.0。

【0011】 在一些實施方案中，該式 (I) 化合物為：



(I)

其中：

R_1 、 R_2 和 R_3 獨立地選自由以下組成的組：H、CN、Cl、F、未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基和取代的 C_3 - C_{10} 環烷基；

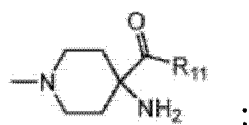
R_4 選自 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基和取代的 C_3 - C_{10} 環烷基；

R_5 和 R_6 獨立地選自 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基、取代的 C_3 - C_{10} 環烷基、未取代的芳基、取代的芳基、未取代的雜環基和取代的雜環基；

R_7 選自 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基和取代的 C_3 - C_{10} 環烷基；

R_8 和 R_9 獨立地選自 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基、O-取代的 C_1 - C_8 烷基和 O-未取代的 C_1 - C_8 烷基；

R_{10} 為



R_{11} 為 OR_{12} 或 $NR_{13}R_{14}$ ；

R_{12} 選自 H、未取代的 C_1 - C_{24} 烷基、取代的 C_1 - C_{24} 烷基、O-取代的 C_1 - C_{24} 烷基、O-未取代的 C_1 - C_{24} 烷基、 $CH_3O(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2-$ 和 $HO(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2-$ ；

R_{13} 和 R_{14} 獨立地選自 H、未取代的 C_1 - C_{24} 烷基、取代的 C_1 - C_{24} 烷基、O-取代的 C_1 - C_{24} 烷基、O-未取代的 C_1 - C_{24} 烷基、 $CH_3O(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2-$ 和 $HO(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2-$ ；並且

n 是從 0 到 100 的整數。

【0012】 在一些實施方案中，該式 (I) 化合物，其中， R_1 、 R_2 和 R_3 獨立地選自 H、CN、Cl、F、未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代的 C_1 - C_4 烷基、未取代的 C_3 - C_8 環烷基和取代的 C_3 - C_8 環烷基；

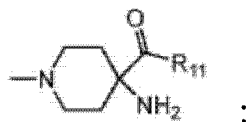
R_4 選自未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代的 C_1 - C_4 烷基、未取代的 C_3 - C_8 環烷基和取代的 C_3 - C_8 環烷基；

R_5 和 R_6 獨立地選自 H、未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代的 C_1 - C_4 烷基、未取代的 C_3 - C_8 環烷基、取代的 C_3 - C_8 環烷基、未取代的芳基、取代的芳基、未取代的雜環基和取代的雜環基；

R_7 選自未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代的 C_1 - C_4 烷基、未取代的 C_3 - C_8 環烷基和取代的 C_3 - C_8 環烷基；

R_8 和 R_9 獨立地選自 H、未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代的 C_1 - C_4 烷基、O-取代的 C_1 - C_4 烷基和 O-未取代的 C_1 - C_4 烷基；

R_{10} 為



R_{11} 選自 OR_{12} 和 $NR_{13}R_{14}$ ；

R_{12} 選自 H、未取代的 C_1 - C_{12} 烷基、取代的 C_1 - C_{12} 烷基、O-取代的 C_1 - C_{12} 烷基、O-未取代的 C_1 - C_{12} 烷基、 $CH_3O(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2-$ 和 $HO(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2-$ ；

R_{13} 和 R_{14} 獨立地選自 H、未取代的 C_1 - C_{12} 烷基、取代的 C_1 - C_{12} 烷基、O-取代的 C_1 - C_{12} 烷基、O-未取代的 C_1 - C_{12} 烷基和、 $CH_3O(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2-$ 和 $HO(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2-$ ；並且

n 是從 0 到 50 的整數。

【0013】 在一些實施方案中，該式 (I) 化合物，其中， R_1 、 R_2 和 R_3 獨立地選自 H、Cl、F、甲基、乙基、丙基和異丙基；

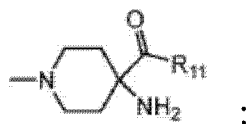
R_4 選自甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、環丁基、環戊基和環己基；

R_5 和 R_6 獨立地選自 H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基和苯基；

R₇ 選自甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、環丁基、環戊基和環己基；

R₈ 和 R₉ 獨立地選自 H、甲基、乙基、丙基和異丙基；

R₁₀ 為



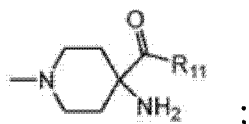
R₁₁ 選自 OR₁₂ 和 NR₁₃R₁₄；

R₁₂ 選自 H、甲基、乙基、正丙基和異丙基；

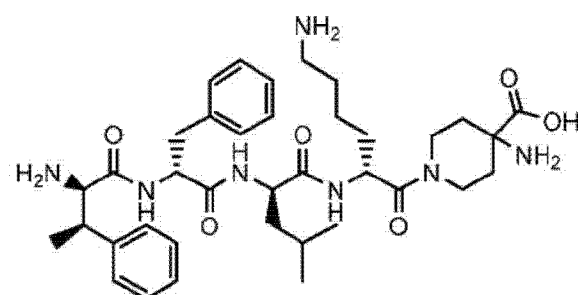
R₁₃ 和 R₁₄ 獨立地選自 H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、環丁基、環戊基和環己基。

【0014】 在一些實施方案中，該式 (I) 化合物，其中，R₁、R₂、R₃、R₅、R₈ 和 R₉ 為 H；R₄ 是甲基；R₆ 是苯基；R₇ 是異丙基；

R₁₀ 為



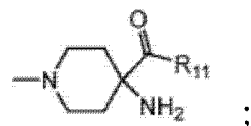
R₁₁ 是 OR₁₂；R₁₂ 是 H；並且 R₁₃、R₁₄ 和 n 不存在，該式 (I) 化合物是如式 (IV) 所示的化合物：



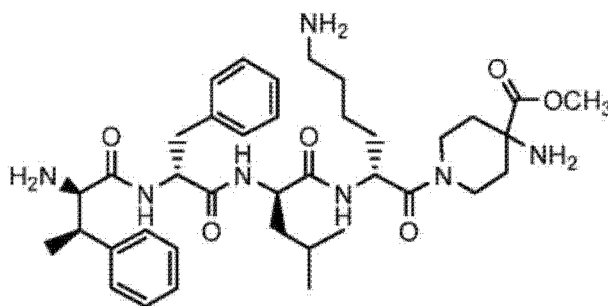
(IV)。

【0015】 在一些實施方案中，該式 (I) 化合物，其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_8 和 R_9 是 H； R_4 是甲基； R_6 是苯基； R_7 是異丙基；

R_{10} 是

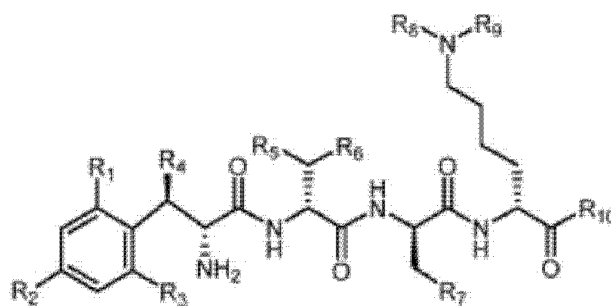


R_{11} 是 OR_{12} ； R_{12} 是 Me；並且 R_{13} 、 R_{14} 和 n 不存在，該式 (I) 化合物是如式 (V) 所示的化合物：



(V)。

【0016】 在一些實施方案中，該式 (I) 化合物為：



(I)

其中：

R_1 、 R_2 和 R_3 獨立地選自由以下組成的組：H、CN、Cl、F、未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基和取代的 C_3 - C_{10} 環烷基；

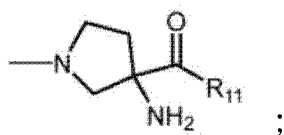
R_4 選自 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基和取代的 C_3 - C_{10} 環烷基；

R_5 和 R_6 獨立地選自 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基、取代的 C_3 - C_{10} 環烷基、未取代的芳基、取代的芳基、未取代的雜環基和取代的雜環基；

R_7 選自 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基和取代的 C_3 - C_{10} 環烷基；

R_8 和 R_9 獨立地選自 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基、O-取代的 C_1 - C_8 烷基、O-未取代的 C_1 - C_8 烷基、 $CH_3O(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2$ -和 $HO(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2$ -；

R_{10} 為



R_{11} 為 OR_{12} 或 $NR_{13}R_{14}$ ；

R_{12} 選自 H、未取代的 C_1 - C_{24} 烷基、取代的 C_1 - C_{24} 烷基、O-取代的 C_1 - C_{24} 烷基、O-未取代的 C_1 - C_{24} 烷基、 $CH_3O(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2$ -和 $HO(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2$ -；

R_{13} 和 R_{14} 獨立地選自 H、未取代的 C_1 - C_{24} 烷基、取代的 C_1 - C_{24} 烷基、O-取代的 C_1 - C_{24} 烷基、O-未取代的 C_1 - C_{24} 烷基、 $CH_3O(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2$ -和 $HO(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2$ -；並且

n 是從 0 到 100 的整數。

【0017】 在一些實施方案中，該式 (I) 化合物，其中， R_1 、 R_2 和 R_3 獨立地選自 H、CN、Cl、F、未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代的 C_1 - C_4 烷基、未取代的 C_3 - C_8 環烷基和取代的 C_3 - C_8 環烷基；

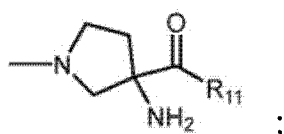
R_4 選自未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代的 C_1 - C_4 烷基、未取代的 C_3 - C_8 環烷基和取代的 C_3 - C_8 環烷基；

R_5 和 R_6 獨立地選自 H、未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代的 C_1 - C_4 烷基、未取代的 C_3 - C_8 環烷基、取代的 C_3 - C_8 環烷基、未取代的芳基、取代的芳基、未取代的雜環基和取代的雜環基；

R_7 選自未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代的 C_1 - C_4 烷基、未取代的 C_3 - C_8 環烷基和取代的 C_3 - C_8 環烷基；

R_8 和 R_9 獨立地選自 H、未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代的 C_1 - C_4 烷基、O-取代的 C_1 - C_4 烷基、O-未取代的 C_1 - C_4 烷基、 $CH_3O(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2-$ 和 $HO(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2-$ ；

R_{10} 為



R_{11} 選自 OR_{12} 和 $NR_{13}R_{14}$ ；

R_{12} 選自 H、未取代的 C_1 - C_{12} 烷基、取代的 C_1 - C_{12} 烷基、O-取代的 C_1 - C_{12} 烷基、O-未取代的 C_1 - C_{12} 烷基、 $CH_3O(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2-$ 和 $HO(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2-$ ；

R_{13} 和 R_{14} 獨立地選自 H、未取代的 C_1 - C_{12} 烷基、取代的 C_1 - C_{12} 烷基、O-取代的 C_1 - C_{12} 烷基、O-未取代的 C_1 - C_{12} 烷基、 $CH_3O(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2-$ 和 $HO(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2-$ ；並且

n 是從 0 到 50 的整數。

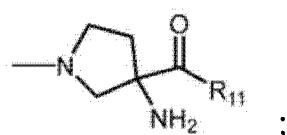
【0018】 在一些實施方案中，該式 (I) 化合物，其中， R_1 、 R_2 和 R_3 獨立地選自 H、Cl、F、甲基、乙基、丙基和異丙基；

R_4 和 R_7 獨立地選自甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、環丁基、環戊基和環己基；

R_5 和 R_6 獨立地選自 H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基和苯基；

R_8 和 R_9 獨立地選自 H、甲基、乙基、丙基和異丙基；

R_{10} 為



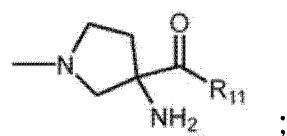
R_{11} 選自 OR_{12} 和 $NR_{13}R_{14}$ ；

R_{12} 選自 H、甲基、乙基、正丙基和異丙基；

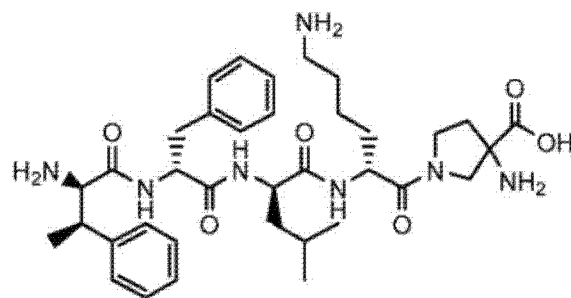
R_{13} 和 R_{14} 獨立地選自 H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、環丁基、環戊基和環己基。

【0019】 在一些實施方案中，該式 (I) 化合物，其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_8 和 R_9 為 H； R_4 是甲基； R_6 是苯基； R_7 是異丙基；

R_{10} 是



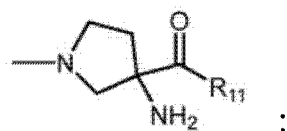
R_{11} 是 OR_{12} ； R_{12} 是 H；並且 R_{13} 、 R_{14} 和 n 不存在，該式 (I) 化合物是如式 (II) 所示的化合物：



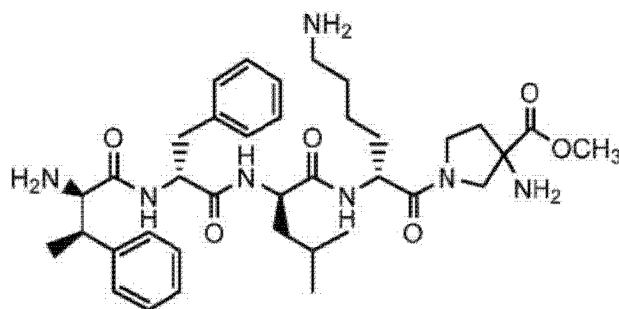
(II)。

【0020】 在一些實施方案中，該式 (I) 化合物，其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_8 和 R_9 是 H； R_4 是甲基； R_6 是苯基； R_7 是異丙基；

R_{10} 是



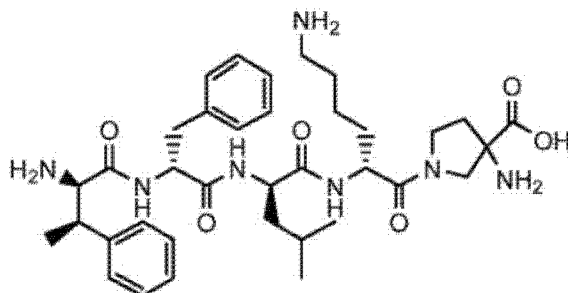
R_{11} 是 OR_{12} ； R_{12} 是 Me；並且 R_{13} 、 R_{14} 和 n 不存在，該式 (I) 化合物是如式 (III) 所示的化合物：



(III)。

【0021】 在一些實施方案中，該藥學上可接受的鹽為酸加成鹽。在一些較佳的實施方案中，該藥學上可接受的鹽選自乙酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、甲酸鹽、檸檬酸鹽、甲磺酸鹽、馬來酸鹽、蘋果酸鹽、琥鉑酸鹽和富馬酸鹽中的一種。在一些較佳的實施方案中，該藥學上可接受的鹽為乙酸鹽。

【0022】 在一些較佳的實施方案中，該藥物組合物含有式(II)所示的化合物的乙酸鹽，pH 調節劑和注射用水，該 pH 調節劑為鹽酸；該藥物組合物的 pH 為 3.0-5.0：



(II)。

【0023】 在一些實施方案中，本申請提供了一種 κ 阿片受體激動劑的藥物組合物，該藥物組合物含有式(II)所示的化合物的乙酸鹽，pH 調節劑和注射用水，該 pH 調節劑為鹽酸；該藥物組合物的 pH 為 3.0-5.0。

【0024】 在一些實施方案中，本申請提供了一種 κ 阿片受體激動劑的藥物組合物，該藥物組合物含有式(II)所示的化合物的乙酸鹽、滲透壓調節劑，以及 pH 調節劑和注射用水；該 pH 調節劑為鹽酸；該藥物組合物的 pH 為 3.0-5.0。

【0025】 在一些較佳的實施方案中，該 pH 調節劑的含量為使得該藥物組合物的 pH 為 3.0-4.5、3.5-5.0、3.5-4.5，或者 4.0。

【0026】 在一些較佳的實施方案中，該 pH 調節劑的濃度為 0.01mol/L-0.3mol/L，較佳為 0.1mol/L。

【0027】 在一些較佳的實施方案中，該活性成分的含量為 0.01mg/mL-50mg/mL，例如：0.01mg/mL-0.1mg/mL、0.1mg/mL-0.2mg/mL、0.2mg/mL-50mg/mL，在一些較佳的實施方案中該活性成分的含量為 0.01mg/mL、0.1mg/mL、0.2 mg/mL 或者 50mg/mL，較佳為 0.1mg/mL 或者 0.2mg/mL。

【0028】 在一些較佳的實施方案中，該滲透壓調節劑選自氯化鈉、甘露醇、山梨醇、葡萄糖中的一或多種。在一些較佳的實施方案中，該滲透壓調節劑為氯化鈉。

【0029】 在一些較佳的實施方案中，該滲透壓調節劑的含量為 0.25mg/mL-9mg/mL，較佳為 9mg/mL。

【0030】 在一些較佳的實施方案中，該滲透壓調節劑的用量為使得該藥物組合物的滲透壓為 285mOsmol/kg-310mOsmol/kg。

【0031】 在一些較佳的實施方案中，該藥物組合物為注射液。

【0032】 在一些較佳的實施方案中，該藥物組合物為凍乾注射劑。

【0033】 在一些較佳的實施方案中，該藥物組合物為注射液，該注射液由下述成分組成：

式 (II) 化合物的乙酸鹽 0.01mg/mL-50mg/mL；

鹽酸 其用量為使得該注射液的 pH 為 3.0-5.0；

以及餘量的注射用水。

【0034】 在一些較佳的實施方案中，該藥物組合物為注射液，該注射液由下述成分組成：

式 (II) 化合物的乙酸鹽 0.01mg/mL-50mg/mL；

鹽酸 其用量為使得該注射液的 pH 為 3.5-4.5；

以及餘量的注射用水。

【0035】 在一些較佳的實施方案中，該藥物組合物為注射液，該注射液由下述成分組成：

式 (II) 化合物的乙酸鹽 0.1mg/mL-0.2mg/mL；

鹽酸 其用量為使得該注射液的 pH 為 3.5-4.5 ；
以及餘量的注射用水。

【0036】 在一些較佳的實施方案中，該藥物組合物為注射液，該注射液由下述成分組成：

式 (II) 化合物的乙酸鹽 0.1mg/mL ；

鹽酸 其用量為使得該注射液的 pH 為 3.5-4.5 ；
以及餘量的注射用水。

【0037】 在一些較佳的實施方案中，該藥物組合物為注射液，該注射液由下述成分組成：

式 (II) 化合物的乙酸鹽 0.2mg/mL ；

鹽酸 其用量為使得該注射液的 pH 為 3.5-4.5 ；
以及餘量的注射用水。

【0038】 在一些較佳的實施方案中，該藥物組合物為注射液，該注射液由下述成分組成：

式 (II) 化合物的乙酸鹽 0.1mg/mL ；

鹽酸 其用量為使得該注射液的 pH 為 4.0 ；
以及餘量的注射用水。

【0039】 在一些較佳的實施方案中，該藥物組合物為注射液，該注射液由下述成分組成：

式 (II) 化合物的乙酸鹽 0.2mg/mL ；

鹽酸 其用量為使得該注射液的 pH 為 4.0 ；
以及餘量的注射用水。

【0040】 在一些較佳的實施方案中，該藥物組合物為注射液，該注射液由下述成分組成：

式 (II) 化合物的乙酸鹽 0.01mg/mL-50mg/mL ；

鹽酸 其用量為使得該注射液的 pH 為 3.0-5.0 ；

滲透壓調節劑 0.25mg/mL-9mg/mL ；

以及餘量的注射用水 ；

其中，該滲透壓調節劑選自氯化鈉、甘露醇、山梨醇和葡萄糖中一或多種。

【0041】 在一些較佳的實施方案中，該藥物組合物為注射液，該注射液由下述成分組成：

式 (II) 化合物的乙酸鹽 0.01mg/mL-50mg/mL ；

鹽酸 其用量為使得該注射液的 pH 為 3.5-4.5 ；

滲透壓調節劑 0.25mg/mL-9mg/mL ；

以及餘量的注射用水 ；

其中，該滲透壓調節劑選自氯化鈉、甘露醇、山梨醇和葡萄糖中一或多種。

【0042】 在一些較佳的實施方案中，該藥物組合物為注射液，該注射液由下述成分組成：

式 (II) 化合物的乙酸鹽 0.1mg/mL-0.2mg/mL ；

鹽酸 其用量為使得該注射液的 pH 為 3.5-4.5 ；

滲透壓調節劑 0.25mg/mL-9mg/mL ；

以及餘量的注射用水 ；

其中，該滲透壓調節劑選自氯化鈉、甘露醇、山梨醇和葡萄糖中一或多種。

【0043】 在一些較佳的實施方案中，該藥物組合物為注射液，該注射液由下述成分組成：

式 (II) 化合物的乙酸鹽 0.1mg/mL；
鹽酸 其用量為使得該注射液的 pH 為 3.5-4.5；
氯化鈉 9mg/mL；
以及餘量的注射用水。

【0044】 在一些較佳的實施方案中，該藥物組合物為注射液，該注射液由下述成分組成：

式 (II) 化合物的乙酸鹽 0.2mg/mL；
鹽酸 其用量為使得該注射液的 pH 為 3.5-4.5；
氯化鈉 9mg/mL；
以及餘量的注射用水。

【0045】 在一些較佳的實施方案中，該藥物組合物為注射液，該注射液由下述成分組成：

式 (II) 化合物的乙酸鹽 0.1mg/mL；
鹽酸 其用量為使得該注射液的 pH 為 4.0；
氯化鈉 9mg/mL；
以及餘量的注射用水。

【0046】 在一些較佳的實施方案中，該藥物組合物為注射液，該注射液由下述成分組成：

式 (II) 化合物的乙酸鹽 0.2mg/mL；
鹽酸 其用量為使得該注射液的 pH 為 4.0；

氯化鈉 9mg/mL；

以及餘量的注射用水。

【0047】在另一個方面，本申請提供一種 κ 阿片受體激動劑藥物組合物的製備方法，該方法包括：

將任選的滲透壓調節劑溶於注射用水中得到溶液 1；

溶液 1 與活性成分混合後得到溶液 2；

溶液 2 使用鹽酸溶液調節 pH 為 3.0-5.0 後得到溶液 3；

溶液 3 經定容、過濾、灌封、滅菌後得到該藥物組合物。

【0048】在一些較佳的實施方案中，該溶液 2 使用鹽酸溶液調節 pH 為 3.0-4.5、3.5-5.0、3.5-4.5，例如 4.0。

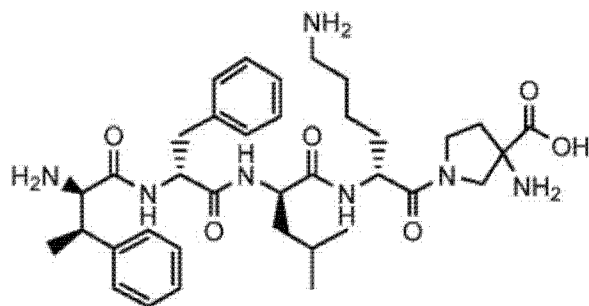
【0049】在一些較佳的實施方案中，該鹽酸水溶液的濃度為 0.01mol/L-0.3mol/L，較佳為 0.1mol/L。

【0050】在一些較佳的實施方案中，前述藥物組合物的製備方法中的過濾是指微孔膜過濾。

【0051】在一些較佳的實施方案中，前述藥物組合物的製備方法中的灌封是指充氮灌封至安剖瓶中。

【0052】在一些較佳的實施方案中，前述藥物組合物的製備方法中的滅菌是採用高溫滅菌，滅菌溫度為 121°C，滅菌時間為 15min。

【0053】第三方面，本申請提供了一種 κ 阿片受體激動劑，該 κ 阿片受體激動劑是如式 (II) 所示的化合物的乙酸鹽：



(II)。

【0054】 第四方面，本申請提供了上述 κ 阿片受體激動劑藥物組合物或式 (II) 所示的化合物的乙酸鹽在製備預防、治療、或者治療和預防與 κ 阿片樣物質受體相關的疾病的藥物中的用途。

【0055】 第五方面，本申請提供了一種預防、治療、或者治療和預防與 κ 阿片樣物質受體相關的疾病的方法，該方法包括對有相應需要的個體施用治療有效量的上述 κ 阿片受體激動劑藥物組合物或式 (II) 所示的化合物的乙酸鹽。

【0056】 在第四方面或第五方面的一些實施方案中，該與 κ 阿片樣物質受體相關的疾病選自疼痛、心血管疾病、瘙癢、噁心、炎症、脊椎麻醉、咳嗽、中風、低氧肺動脈高壓、多發性硬化症、成癮，和創傷後軟骨退化中一或多種。

【0057】 本申請提供了一種 κ 阿片受體激動劑藥物組合物、其製備方法及用途，本申請的藥物組合物使用鹽酸作為 pH 調節劑，大大減少了本申請中的活性物質在高溫滅菌中產生的降解雜質，增加了藥物組合物的穩定性；此外，本申請的藥物組合物，配方及製備工藝便於商業化生產；且其處方簡單，與臨床用法相適應，並可保證該 κ 阿片受體激動劑藥物組合物在生產及使用中的穩定性。

【0058】 在本申請中，除非另有說明，否則本文中使用的科學和技術名詞具有本領域技術人員所通常理解的含義。

【0059】本申請的其它特徵和優點將在隨後的說明書中闡述，並且，部分地從說明書中變得明顯，或者藉由實施本申請而瞭解。本申請的其他優點可藉由在說明書中所描述的方案來實現和獲得。

【圖式簡單說明】

【0060】附圖用來提供對本申請技術方案的理解，並且構成說明書的一部分，與本申請的實施例一起用於解釋本申請的技術方案，並不構成對本申請技術方案的限制。

圖 1 為絮狀沉澱雜質的質譜圖。

【實施方式】

【0061】為使本申請的目的、技術方案和優點更加清楚明白，下文中將對本申請的實施例進行詳細說明。下列實施例僅用於說明本發明，而不應視為限定本申請的範圍。實施例中未注明具體條件者，按照常規條件或製造商建議的條件進行。所用試劑或儀器未注明生產廠商者，均為可以藉由市購獲得的常規產品。

實施例 1

式 (II) 化合物的乙酸鹽的製備

【0062】採用氯乙醯 290g 和無水甲醇 370g 配製鹽酸甲醇溶液，加入 52g1-(N⁶-(叔丁氧羰基)-N²-((2R,3R)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-苯基丁醯基)-D-苯丙氨醯-D-亮氨醯基-D-賴氨醯)-3-((叔丁氧羰基)氨基)吡咯烷-3-羧酸甲酯（參照 WO2021262173A1 中實施例 7 肽類似物 12 的合成方法製備）。在 40°C 以下反應，直至反應完全。反應結束後，濃縮至無液滴再用甲醇溶解，加入 1M 氫氧化

鈉溶液水解至完全，用醋酸調節 pH 至 5，反應液濃縮後，採用 0.1% 乙酸水溶液和乙腈體系製備純化，凍乾得式 (II) 化合物的乙酸鹽 29.5g，收率 76%，純度 99.1%。

【0063】 核磁表徵如下：

^1H NMR (500 MHz, D_2O): δ 0.91 (d, 3H), 0.96 (m, 3H), 1.33 (m, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 2.31~2.70 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.78&4.00 (m, 2H), 3.79&3.97 (m, 1H), 4.07&4.18 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.46 (m, 2H).

^{13}C NMR (125MHz, D_2O): δ 17.25, 21.14, 22.23, 22.03, 23.38, 24.23, 26.53, 29.77, 32.57~34.63, 37.17, 39.22, 40.03, 41.77, 45.02~45.51, 51.31~51.98, 53.54~54.18, 54.88, 58.75, 62.88~65.45, 127.22, 127.88, 128.2, 128.82, 129.23, 129.35, 136.05, 139.75, 169.56, 171.73, 173.11~173.44, 173.85, 181.04.

LC/MS (ESI+) m/z 680 $[\text{M}-\text{CH}_3\text{COOH}+\text{H}]^+$ 。

實施例 2

式 (II) 化合物檸檬酸鹽的製備

【0064】 將式 (II) 化合物的乙酸鹽 (300mg, 0.41mmol) 常溫下加入 12ml 水中，攪拌溶解，加入 1M 氫氧化鈉溶液調節 pH 至 9，再加入 1M 檸檬酸水溶液調節 pH 至 4~5，室溫攪拌 1h，濃縮後，採用水和乙腈體系液相製備純化，濃縮後，凍乾得目標產物 (259mg, 產率 72%)。所得產物的離子色譜檢測結果表明檸檬酸根離子含量為 22.0%，表明該鹽中主成分與檸檬酸的摩爾比為 1:1。

實施例 3

式 (II) 化合物磷酸鹽的製備

【0065】將式 (II) 化合物的乙酸鹽 (200mg, 0.27mmol) 常溫下加入 8ml 水中，攪拌溶解，加入 1M 氫氧化鈉溶液調節 pH 至 9，再加入 1M 磷酸水溶液調節 pH 至 4-5，室溫攪拌 1h，濃縮後，採用水和乙腈體系液相製備純化，濃縮後，凍乾得目標產物 (172mg, 產率 82%)。所得產物經過離子色譜檢測磷酸根離子含量為 12.6%，表明該鹽中主成分與磷酸的摩爾比為 1：1。

實施例 4

式 (II) 化合物的鹽的穩定性考察

【0066】將式 (II) 化合物的乙酸鹽、檸檬酸鹽、磷酸鹽的樣品分別放置考察，考察條件為高溫試驗 (40°C)、光照 (4500Lux)。考察期為 5 天、10 天、30 天。其穩定性結果如下表 1 所示：

表 1、式 (II) 化合物的不同鹽的穩定性考察結果

條件	時間/天	乙酸鹽 (1：1) HPLC 純度 (%)	檸檬酸鹽 (1：1) HPLC 純度 (%)	磷酸鹽 (1：1) HPLC 純度 (%)
40°C	0 天	97.9%	96.8%	96.5%
	5 天	97.7%	95.7%	95.6%
	10 天	97.5%	94.6%	94.3%
	30 天	97.1%	93.5%	92.3%
4500Lux	5 天	97.9%	96.2%	96.2%
	10 天	97.8%	95.5%	95.1%
	30 天	97.6%	94.7%	94.2%

結果表明：式 (II) 化合物的檸檬酸鹽、磷酸鹽在高溫 40°C、光照 4500Lux 的條件下考察時，有不同程度的降解。乙酸鹽在高溫及光照中均表現出較好的穩定性。

實施例 5

不同 pH 調節劑對注射液穩定性的影響

【0067】在配料罐中加入配製量約 80g 的注射用水，攪拌狀態下加 10mg 的式(II)化合物的乙酸鹽(實施例 1)並攪拌至混合均勻的藥液，並使用 0.1mol/L 的 pH 調節劑(pH 調節劑的種類如下表 2 所示)調節藥液的 pH 值至 4.5 左右(具體值參見下表 2 的 pH 值)，攪拌至混合均勻，得到調節好 pH 的藥液；在前述藥液中加入注射用水定容至 100ml，然後溶液經過濾、滅菌(121°C，15min)後進行性狀的觀察及總雜含量的測定，其結果如下表 2 所示。

表 2、使用不同 pH 調節劑的注射液的穩定性考察結果

樣品 編號	pH 調節劑	成品			25°C 一個月	25°C 二個月	25°C 三個月
		pH 值	滅菌後產品性狀	總雜 (%)	總雜 (%)	總雜 (%)	總雜 (%)
1	醋酸-醋酸鈉	4.6	產生絮狀沉澱	1.3	1.5	1.7	2.0
2	鹽酸	4.6	澄清無色液體	0.24	0.21	0.23	0.22
3	枸橼酸-枸橼酸鈉	4.8	產生絮狀沉澱	1.0	1.2	1.3	1.5
4	磷酸-磷酸氫二鈉	4.8	產生絮狀沉澱	1.4	1.5	1.7	1.9
5	硫酸	4.7	澄清無色液體	0.53	0.71	1.1	1.4
6	硫酸氫鈉	4.6	產生絮狀沉澱	1.4	1.8	2.1	2.3
7	乳酸	4.8	產生絮狀沉澱	1.7	2.0	2.4	2.7

【0068】從上表中結果可以看出採用醋酸-醋酸鈉、枸橼酸-枸橼酸鈉、磷酸-磷酸氫二鈉、硫酸氫鈉及乳酸作為 pH 調節劑時，前述實驗藥液經高溫滅菌後均產生白色絮狀沉澱，經檢測確定為六元環降解雜質，且總雜含量高於 1%。而採用鹽酸或硫酸作為 pH 調節劑時，藥液經高溫滅菌後仍為澄清無色液體，未產生絮狀沉澱的降解雜質且總雜質含量相對較低，特別是在鹽酸體系中，經

121°C、15min 滅菌後藥液中總雜質的含量僅為 0.2%。且在後期長期考察過程中，其他 pH 調節劑所組成的注射液雜質上升明顯，在鹽酸體系中，雜質基本無增長。

實施例 6

鹽酸的濃度對注射液穩定性的影響

【0069】在配料罐中加入配製量約 80g 的注射用水，攪拌狀態下加入 10mg 的式 (II) 化合物的乙酸鹽（實施例 1）並攪拌至混合均勻的藥液，使用鹽酸（鹽酸的濃度如下表 3 所示）調節藥液的 pH 值至 4.5 左右（具體值參見下表 3 的 pH 值），攪拌至混合均勻，得到調節好 pH 的藥液；在前述藥液中加入注射用水定容至 100ml，然後溶液經過濾、滅菌（121°C，15min）後製得成品，將各濃度對應的成品於 60°C 分別放置 5 天、10 天、30 天，檢測其性狀及總雜的含量，其結果如下表 3 所示。

表 3、使用不同濃度鹽酸的注射液的穩定性考察結果

樣品	pH 調節劑濃度	pH 值	滅菌後產品性狀	總雜%
成品	0.01 mol/L	4.5	澄清無色液體	0.25
	0.1 mol/L	4.6	澄清無色液體	0.21
	0.2 mol/L	4.5	澄清無色液體	0.23
	0.3 mol/L	4.5	澄清無色液體	0.21
60°C 5 天	0.01 mol/L	4.6	澄清無色液體	0.26
	0.1 mol/L	4.5	澄清無色液體	0.21
	0.2 mol/L	4.6	澄清無色液體	0.25
	0.3 mol/L	4.5	澄清無色液體	0.22
60°C 10 天	0.01 mol/L	4.5	澄清無色液體	0.27
	0.1 mol/L	4.6	澄清無色液體	0.23
	0.2 mol/L	4.5	澄清無色液體	0.26
	0.3 mol/L	4.5	澄清無色液體	0.22
60°C 30 天	0.01 mol/L	4.7	澄清無色液體	0.45
	0.1 mol/L	4.6	澄清無色液體	0.42
	0.2 mol/L	4.6	澄清無色液體	0.43
	0.3 mol/L	4.7	澄清無色液體	0.42

【0070】由上述表 3 中的試驗結果可知，調節 pH 的鹽酸濃度在 0.01mol/L~0.3mol/L 的濃度範圍內，式 (II) 化合物的乙酸鹽組成的注射液均能保持良好的穩定性。

實施例 7

鹽酸調節的 pH 範圍對注射液穩定性的影響

【0071】在配料罐中加入配製量約 80g 的注射用水，攪拌狀態下加 10mg 的式 (II) 化合物的乙酸鹽（實施例 1）並攪拌至混合均勻的藥液，使用 0.1mol/L 鹽酸調節藥液的 pH 值（具體 pH 值參見下表 4 的 pH 值），攪拌至混合均勻，得到調節好 pH 的藥液；在前述藥液中加入注射用水定容至 100ml，然後溶液經過濾、滅菌（121°C，15min）後製得成品，將各 pH 值對應的成品於 60°C 分別放置 5 天、10 天、30 天，檢測其性狀及總雜的含量，其結果如下表 4 所示。

表 4、不同 pH 值的注射液的穩定性考察結果

樣品	性狀	溶液澄清度與顏色	可見異物	pH 值	總雜%
0 天	無色澄明液體	澄清無色液體	符合規定	2.5	0.36
	無色澄明液體	澄清無色液體	符合規定	3.1	0.21
	無色澄明液體	澄清無色液體	符合規定	3.5	0.21
	無色澄明液體	澄清無色液體	符合規定	4.0	0.23
	無色澄明液體	澄清無色液體	符合規定	4.6	0.24
	無色澄明液體	澄清無色液體	符合規定	5.0	0.24
高溫 5 天	無色澄明液體	澄清無色液體	符合規定	2.6	0.41
	無色澄明液體	澄清無色液體	符合規定	3.1	0.30
	無色澄明液體	澄清無色液體	符合規定	3.5	0.28
	無色澄明液體	澄清無色液體	符合規定	4.1	0.25
	無色澄明液體	澄清無色液體	符合規定	4.6	0.27
	無色澄明液體	澄清無色液體	符合規定	5.2	0.28

第 26 頁，共 34 頁(發明說明書)

高溫 10 天	無色澄明液體	澄清無色液體	符合規定	2.6	0.43
	無色澄明液體	澄清無色液體	符合規定	3.1	0.37
	無色澄明液體	澄清無色液體	符合規定	3.6	0.35
	無色澄明液體	澄清無色液體	符合規定	4.2	0.32
	無色澄明液體	澄清無色液體	符合規定	4.7	0.34
	無色澄明液體	澄清無色液體	符合規定	5.1	0.35
高溫 30 天	無色澄明液體	澄清無色液體	符合規定	2.6	0.58
	無色澄明液體	澄清無色液體	符合規定	3.1	0.45
	無色澄明液體	澄清無色液體	符合規定	3.6	0.43
	無色澄明液體	澄清無色液體	符合規定	4.1	0.41
	無色澄明液體	澄清無色液體	符合規定	4.6	0.46
	無色澄明液體	澄清無色液體	符合規定	5.1	0.45

【0072】由上述表 4 的試驗結果可知，當 pH 值在 2.5 附近時，式 (II) 化合物的乙酸鹽組成的注射液雜質增長較快；pH 值為 3.0-5.0 時，式 (II) 化合物的乙酸鹽組成的注射液表現均較穩定。故本品 pH 值範圍在 3.0-5.0 之間，較佳 pH 範圍為 3.5-4.5，更佳為 4.0。

實施例 8

不同滲透壓調節劑對注射液穩定性的影響

【0073】在配料罐中加入配製量約 80g 的注射用水，滲透壓調節劑（具體的種類和用量如下表 5 所示），混合均勻後於攪拌狀態下加入 10mg 的式 (II) 化合物的乙酸鹽（實施例 1）並攪拌至混合均勻的藥液，使用 0.1mol/L 鹽酸調節藥液的 pH 值至 4.0 左右（具體值參見下表 5 的 pH 值），攪拌至混合均勻，得到調節好 pH 的藥液；在前述藥液中加入注射用水定容至 100ml，然後溶液經過濾、滅菌（121°C，15min）後製得成品，檢測其性狀、滲透壓及總雜的含量，其結果如下表 5 所示。

表 5、不同滲透壓調節劑對注射液的穩定性考察結果

滲透壓調節劑	NA	甘露醇	氯化鈉	葡萄糖
用量	NA	5.07 (W/V)	0.9% (W/V)	5% (W/V)
pH 值	4.0	4.1	4.1	4.0
溶液澄清度與顏色	澄清無色液體	澄清無色液體	澄清無色液體	澄清無色液體
總雜 %	0.25	0.23	0.26	0.24
滲透壓 mOsmol/kg	0	305	298	287

【0074】由上述表 5 的試驗結果可知，使用氯化鈉、葡萄糖或者甘露醇作為滲透壓調節劑時，溶液滲透壓均在藥典要求範圍內。從臨床使用安全及產品穩定性方面考慮較佳用氯化鈉作為滲透壓調節劑。

實施例 9

活性成分用量對注射液穩定性的影響

【0075】在配料罐中加入配製量約 80g 的注射用水，滲透壓調節劑（具體的種類和用量如下表 6 所示），混合均勻後於攪拌狀態下加入式 (II) 化合物的乙酸鹽（實施例 1）（具體值參見下表 6 中的用量）並攪拌至混合均勻的藥液，使用 0.1mol/L 鹽酸調節藥液的 pH 值至 4.0 左右（具體值參見下表 6 的 pH 值），攪拌至混合均勻，得到調節好 pH 的藥液；在前述藥液中加入注射用水定容至 100ml，然後溶液經過濾、滅菌（121°C，15min）後製得成品，檢測其性狀、滲透壓及總雜的含量，其結果如下表 6 所示。

表 6、活性成分用量對注射液的穩定性考察結果

處方資訊	處方 1	處方 2	處方 3	處方 4	處方 5
活性成分用量 (mg)	1	10	20	3000	5000
滲透壓調節劑	葡萄糖	氯化鈉	氯化鈉	氯化鈉	——
滲透壓調節劑用量 (g)	5	0.9	0.9	0.45	——
pH 值	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
配製量 (ml)	100	100	100	100	100
主藥濃度	0.01mg/ml	0.1mg/ml	0.2mg/ml	30mg/ml	50mg/ml
溶液澄清度與顏色	澄清無色	澄清無色	澄清無色	澄清無色	澄清無色

	液體	液體	液體	液體	液體
滲透壓 mOsmol/kg	306	305	306	312	293
總雜%	0.25	0.23	0.24	0.22	0.24

結論：由上述試驗結果可知，在主藥濃度在 0.01mg/ml~50mg/ml 時，在前述實施例 7 的 pH 範圍內，各濃度處方均表現穩定，無較大差異。

實施例 10

【0076】參照藥物穩定性指導原則 ICH Q1a，對按照實施例 9 處方 2 製備的注射液進行影響因素試驗考察和加速試驗研究。

【0077】影響因素試驗：高溫試驗，溫度為 60°C，結果如下表 7 所示。從表 7 中可以看出，在溫度為 60°C 條件下放置 30 天後注射液中各項考察指標未見明顯變化，表明本品穩定性良好。

表 7、高溫試驗結果

考察時間	性狀	溶液澄清度與顏色	可見異物	pH	滲透壓 mOsmol/kg	不溶性微粒	總雜 %	含量 %*
0 天	無色澄明溶液	符合規定	符合規定	4.0	304	(3/0)	0.21	100.1
5 天	無色澄明溶液	符合規定	符合規定	4.1	305	(7/1)	0.27	100.2
10 天	無色澄明溶液	符合規定	符合規定	4.1	308	(0/0)	0.32	100.1
30 天	無色澄明溶液	符合規定	符合規定	4.2	305	(0/7)	0.42	100.3

*為 HPLC 測定含量，下同

【0078】影響因素試驗：光照試驗，光照條件為總照度 $\geq 1.2 \times 10^6 \text{Lux} \cdot \text{hr}$ ，近紫外能量 $\geq 200 \text{w} \cdot \text{hr}/\text{m}^2$ ，結果如下表 8 所示。從表 8 中可以看出，在光照條件下放置 30 天後注射液中各項考察指標未見明顯變化，表明本品穩定性良好。

表 8、光照試驗結果

考察時間	性狀	溶液澄清度與顏色	可見異物	pH	滲透壓 mOsmol/kg	不溶性微粒	總雜%	含量%
0 天	無色澄明溶液	符合規定	符合規定	4.0	304	(3/0)	0.21	100.1
5 天	無色澄明溶液	符合規定	符合規定	4.1	305	(7/0)	0.21	100.1
10 天	無色澄明溶液	符合規定	符合規定	4.1	305	(6/0)	0.22	100.3
30 天	無色澄明溶液	符合規定	符合規定	4.0	305	(5/0)	0.21	100.4

【0079】影響因素試驗：凍融實驗，具體條件為：三次凍融迴圈，每次迴圈條件為在-10°C~-20°C溫度下放置 2 天，然後在 40°C條件下放置 2 天，結果如下表 9 所示。從表 9 中可以看出，經過凍融試驗迴圈 3 次後注射液中各項考察指標未見明顯變化，表明本品穩定性良好。

表 9、凍融試驗結果

考察時間	性狀	溶液澄清度與顏色	可見異物	pH	滲透壓 mOsmol/kg	不溶性微粒	總雜%	含量%
0 天	無色澄明溶液	符合規定	符合規定	4.0	304	(3/0)	0.21	100.1
凍融 1 次	無色澄明溶液	符合規定	符合規定	4.1	302	(20/3)	0.23	100.2
凍融 2 次	無色澄明溶液	符合規定	符合規定	4.1	304	(8/3)	0.22	100.3
凍融 3 次	無色澄明溶液	符合規定	符合規定	4.0	305	(8/0)	0.21	100.4

【0080】影響因素試驗：加速實驗，按照實施例 9 中處方 2 製備注射液樣品，並對該樣品進行加速試驗研究；加速試驗在上市包裝條件下放入 40°C穩定

箱中進行考察，結果如表 10 所示，從表 10 中可以看出注射液中各項考察指標未見明顯變化，表明本品穩定性良好。

表 10、加速試驗結果

考察時間	性狀	溶液澄清度與顏色	可見異物	pH	滲透壓 mOsmol/kg	不溶性微粒	總雜%	含量%
0 天	無色澄明溶液	符合規定	符合規定	4.0	304	3/0	0.21	100.1
加速 1 個月	無色澄明溶液	符合規定	符合規定	4.0	305	5/0	0.22	100.3
加速 2 個月	無色澄明溶液	符合規定	符合規定	4.1	306	10/2	0.24	100.2
加速 3 個月	無色澄明溶液	符合規定	符合規定	4.1	304	18/3	0.25	100.1

【0081】按照實施例 9 處方 3 製備的注射液進行影響因素試驗考察和加速試驗研究的實驗結果與實施例 10 的一致，均具有優異的穩定性。且在實施例的實施過程中，均未產生沉澱。

實施例 11 鎮痛效果試驗

實驗目的：採用大鼠術後鎮痛模型評估本申請組合物的鎮痛活性

測試樣品：使用本申請實施例 9 處方 5 作為測試樣品。

【0082】Sprague-Dawley 大鼠，SPF 級，雄性，體重 200-220g，恆溫環境飼養，溫度(20±2)°C，濕度 40%-70%，飼養環境為光照節律 12h:12h (6:00-18:00)，自由進食進水，適應性餵養 1 週。

【0083】使用舒泰 (6 mg/kg) + 噶啦嗪 (86mg/kg，腹腔注射) 麻醉動物。擠壓動物腳趾以確認動物手術前已經完全麻醉。使用碘伏和 70%乙醇對左後腳腳底手術區域皮膚消毒三遍。待皮膚乾燥後開始手術。距離腳後跟位置，縱向向腳趾方向做一個約 1cm 長的切口，切開皮膚後抬起趾短屈肌並造成縱向鈍性損

傷。按壓止血後，縫合傷口。手術後將動物放置在電熱毯上，等動物完全甦醒後（可自由活動）將動物放回籠中。

【0084】手術後 24 小時，對大鼠進行機械痛覺超敏基線測試，將沒有表現出機械痛覺超敏的動物剔除後隨機分為 4 組，每組 10 隻，分別為溶媒對照組；嗎啡（陽性藥）對照組（4mg/kg）；測試組 1（0.1mg/kg）；測試組 2（0.5mg/kg）；測試組 3（1.5mg/kg）。同時取同批次大鼠 10 隻作為正常組對照。分別於給藥 0.5 小時、1 小時和 1.5 小時後，進行機械痛覺超敏測試。

【0085】將大鼠單獨放置在有機玻璃盒中，盒子底部為網格以保證大鼠腳部可以測試。在測試前大鼠將適應 15 分鐘。適應完成後，使用測試纖維（Touch-Test Sensory Evaluator）在大鼠左後腳腳底中心部位測試。測試時，將測試纖維垂直壓向皮膚並施力使纖維彎曲 6-8 秒，每次測試間隔 5 秒。測試時，動物迅速縮腳被記為疼痛反應。機械痛覺超敏在大鼠行為學測試中表述為縮腳臨界值（PWT），大鼠機械痛覺抑制率的計算公式：大鼠機械痛覺抑制率=（給藥後縮腳臨界值-溶媒組平均縮腳臨界值值）/（正常組平均縮腳臨界值值-溶媒組平均縮腳臨界值值）×100%，根據公式計算，大鼠機械痛覺抑制率結果如下表 11 所示：

表 11、本申請組合物在大鼠術後鎮痛模型中的痛覺抑制率

組別	痛覺抑制率		
	0.5 小時	1 小時	1.5 小時
嗎啡對照組（3mg/kg）	122.5%	84.2%	27.9%
測試組 1（0.1mg/kg）	10.3%	7.4%	2.5%
測試組 2（0.5mg/kg）	69.0%	35.3%	11.4%
測試組 3（1.5mg/kg）	99.0%	55.3%	32.3%

【0086】從表 11 資料可以看出本申請的組合物在 0.5mg/kg 及 1.5mg/kg 的劑量下與溶媒組相比均能顯著抑制大鼠術後鎮痛模型誘導的機械痛覺超敏，且

在 0.5mg/kg~1.5mg/kg 的給藥範圍內具有計量依賴性的鎮痛活性。在 1.5mg/kg 的劑量下的鎮痛效果和嗎啡相當。

實施例 12 止癢效果試驗

實驗目的：採用氯喹誘導 ICR 小鼠瘙癢模型評估本申請組合物的止癢效果

測試樣品：使用本申請實施例 9 處方 5 作為測試樣品。

實驗內容：

【0087】 ICR 小鼠，SPF 級，雄性，體重 30-40g，恆溫環境飼養，溫度(20±2)°C，濕度 40%-70%，飼養環境為光照節律 12h：12h（6：00-18：00），自由進食進水，適應性餵養 1 週。

【0088】 將小鼠頸後部剃毛。剃毛後，將動物稱重，並根據體重將小鼠隨機分成 5 組，每組 10 隻動物，分別為溶媒對照組；ICI204448（CAS 號：121264-04-8，陽性對照藥）對照組(3mg/kg)；測試組 1(0.1mg/kg)；測試組 2(0.5mg/kg)；測試組 3（1.5mg/kg）。按分組皮下分別給與對應藥物後，在小鼠頸後部剃毛處皮內注射 400µg 瘙癢模型誘導劑氯喹。皮內注射氯喹後，將小鼠單獨放置在透明有機玻璃盒中，計數 30 分鐘內抓撓次數。

表 12、本申請組合物在氯喹誘導的小鼠瘙癢模型中的藥效評價

組別	抓撓次數（均值±標準誤差）	抑制率
溶媒對照組	283±26.86	0%
ICI204448（3mg/kg）	7.3±2.43**	97.4%
測試組 1（0.1mg/kg）	185±30.24*	34.6%
測試組 2（0.5mg/kg）	105±10.56**	62.9%
測試組 3（1.5mg/kg）	5.6±1.76**	98.0%

注：與溶媒組比較*p<0.05、**p<0.01。

【0089】 從表 12 資料可以看出本申請的組合物在氮喹誘導的 ICR 小鼠瘙癢模型中，在 0.1mg/kg 以上的劑量時，能夠顯著抑制氮喹誘導的瘙癢行為反應，在 1.5mg/kg 的劑量下時，其止癢效果與陽性對照藥 ICI204448 (3mg/kg) 的止癢效果相當，且具有劑量依賴性的止癢活性。

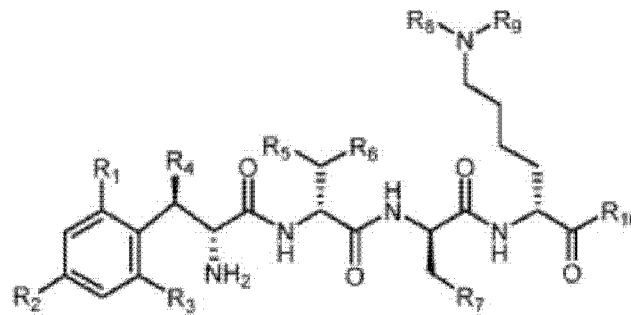
【0090】 雖然本申請所揭露的實施方式如上，但該內容僅為便於理解本申請而採用的實施方式，並非用以限定本申請。任何本申請所屬領域內的技術人員，在不脫離本申請所揭露的精神和範圍的前提下，可以在實施的形式及細節上進行任何的修改與變化，但本申請的保護範圍，仍須以所附的申請專利範圍所界定的範圍為準。

【符號說明】

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種 κ 阿片受體激動劑的藥物組合物，該藥物組合物含有一式 (I) 所示的化合物、或其立體異構體、或其代謝物或藥學上可接受的鹽，任選的一滲透壓調節劑，以及一 pH 調節劑和注射用水；

其中，該式 (I) 所示的化合物為：



(I)

其中：

R_1 、 R_2 和 R_3 獨立地選自由以下組成的組：H、CN、Cl、F、未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基和取代的 C_3 - C_{10} 環烷基；

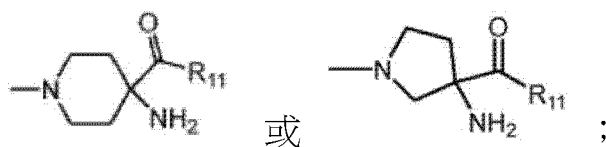
R_4 選自 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基和取代的 C_3 - C_{10} 環烷基；

R_5 和 R_6 獨立地選自 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基、取代的 C_3 - C_{10} 環烷基、未取代的芳基、取代的芳基、未取代的雜環基和取代的雜環基；

R_7 選自 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基和取代的 C_3 - C_{10} 環烷基；

R_8 和 R_9 獨立地選自 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基、O-取代的 C_1 - C_8 烷基、O-未取代的 C_1 - C_8 烷基、 $CH_3O(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2$ - 和 $HO(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2$ -；

R_{10} 為



R_{11} 為 OR_{12} 或 $NR_{13}R_{14}$ ；

R_{12} 選自 H、未取代的 C_1 - C_{24} 烷基、取代的 C_1 - C_{24} 烷基、O-取代的 C_1 - C_{24} 烷基、O-未取代的 C_1 - C_{24} 烷基、 $CH_3O(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2$ - 和 $HO(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2$ -；

R_{13} 和 R_{14} 獨立地選自 H、未取代的 C_1 - C_{24} 烷基、取代的 C_1 - C_{24} 烷基、O-取代的 C_1 - C_{24} 烷基、O-未取代的 C_1 - C_{24} 烷基、 $CH_3O(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2$ - 和 $HO(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2$ -；並且

n 是從 0 到 100 的整數；

該 pH 調節劑為鹽酸；該藥物組合物的 pH 為 3.0-5.0。

【請求項2】如請求項 1 所述的藥物組合物，其中，式 (I) 化合物中：

R_1 、 R_2 和 R_3 獨立地選自由以下組成的組：H、CN、Cl、F、未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基和取代的 C_3 - C_{10} 環烷基；

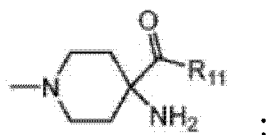
R_4 選自 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基和取代的 C_3 - C_{10} 環烷基；

R_5 和 R_6 獨立地選自 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基、取代的 C_3 - C_{10} 環烷基、未取代的芳基、取代的芳基、未取代的雜環基和取代的雜環基；

R_7 選自 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基和取代的 C_3 - C_{10} 環烷基；

R_8 和 R_9 獨立地選自 H、未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基、O-取代的 C_1 - C_8 烷基和 O-未取代的 C_1 - C_8 烷基；

R_{10} 為



R_{11} 為 OR_{12} 或 $NR_{13}R_{14}$ ；

R_{12} 選自 H、未取代的 C_1 - C_{24} 烷基、取代的 C_1 - C_{24} 烷基、O-取代的 C_1 - C_{24} 烷基、O-未取代的 C_1 - C_{24} 烷基、 $CH_3O(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2$ - 和 $HO(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2$ -；

R_{13} 和 R_{14} 獨立地選自 H、未取代的 C_1 - C_{24} 烷基、取代的 C_1 - C_{24} 烷基、O-取代的 C_1 - C_{24} 烷基、O-未取代的 C_1 - C_{24} 烷基、 $CH_3O(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2$ - 和 $HO(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2$ -；並且

n 是從 0 到 100 的整數。

【請求項3】 如請求項 2 所述的藥物組合物，其中，式 (I) 化合物中：

R_1 、 R_2 和 R_3 獨立地選自 H、CN、Cl、F、未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代的 C_1 - C_4 烷基、未取代的 C_3 - C_8 環烷基和取代的 C_3 - C_8 環烷基；

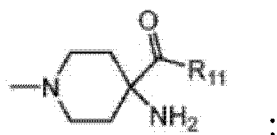
R_4 選自未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代的 C_1 - C_4 烷基、未取代的 C_3 - C_8 環烷基和取代的 C_3 - C_8 環烷基；

R_5 和 R_6 獨立地選自 H、未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代的 C_1 - C_4 烷基、未取代的 C_3 - C_8 環烷基、取代的 C_3 - C_8 環烷基、未取代的芳基、取代的芳基、未取代的雜環基和取代的雜環基；

R₇ 選自未取代的 C₁-C₄ 烷基、取代的 C₁-C₄ 烷基、未取代的 C₃-C₈ 環烷基和取代的 C₃-C₈ 環烷基；

R₈ 和 R₉ 獨立地選自 H、未取代的 C₁-C₄ 烷基、取代的 C₁-C₄ 烷基、O-取代的 C₁-C₄ 烷基和 O-未取代的 C₁-C₄ 烷基；

R₁₀ 為



R₁₁ 選自 OR₁₂ 和 NR₁₃R₁₄；

R₁₂ 選自 H、未取代的 C₁-C₁₂ 烷基、取代的 C₁-C₁₂ 烷基、O-取代的 C₁-C₁₂ 烷基、O-未取代的 C₁-C₁₂ 烷基、CH₃O(CH₂CH₂)_nCH₂CH₂- 和 HO(CH₂CH₂)_nCH₂CH₂-；

R₁₃ 和 R₁₄ 獨立地選自 H、未取代的 C₁-C₁₂ 烷基、取代的 C₁-C₁₂ 烷基、O-取代的 C₁-C₁₂ 烷基、O-未取代的 C₁-C₁₂ 烷基和、CH₃O(CH₂CH₂)_nCH₂CH₂- 和 HO(CH₂CH₂)_nCH₂CH₂-；並且

n 是從 0 到 50 的整數。

【請求項4】 如請求項 2 所述的藥物組合物，其中，式 (I) 化合物中：

R₁、R₂ 和 R₃ 獨立地選自 H、Cl、F、甲基、乙基、丙基和異丙基；

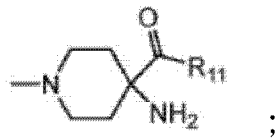
R₄ 選自甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、環丁基、環戊基和環己基；

R₅ 和 R₆ 獨立地選自 H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基和苯基；

R₇ 選自甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、環丁基、環戊基和環己基；

R₈ 和 R₉ 獨立地選自 H、甲基、乙基、丙基和異丙基；

R₁₀ 為



R_{11} 選自 OR_{12} 和 $NR_{13}R_{14}$ ；

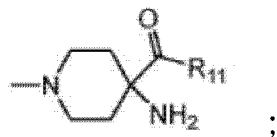
R_{12} 選自 H、甲基、乙基、正丙基和異丙基；

R_{13} 和 R_{14} 獨立地選自 H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、環丁基、環戊基和環己基。

【請求項5】 如請求項 2 所述的藥物組合物，其中，式 (I) 化合物中：

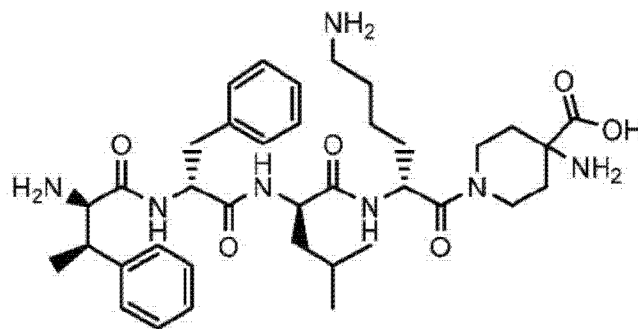
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_8 和 R_9 為 H； R_4 是甲基； R_6 是苯基； R_7 是異丙基；

R_{10} 是



R_{11} 是 OR_{12} ； R_{12} 是 H；並且 R_{13} 、 R_{14} 和 n 不存在，該式 (I) 化合物是如式

(IV) 所示的化合物：

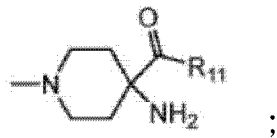


(IV)。

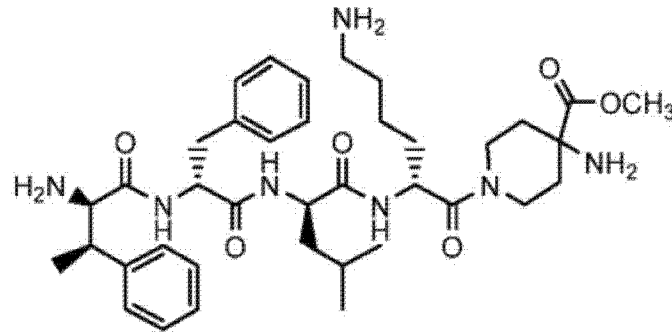
【請求項6】 如請求項 2 所述的藥物組合物，其中，式 (I) 化合物中：

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_8 和 R_9 是 H； R_4 是甲基； R_6 是苯基； R_7 是異丙基；

R_{10} 是



R_{11} 是 OR_{12} ; R_{12} 是 Me ; 並且 R_{13} 、 R_{14} 和 n 不存在 , 該式 (I) 化合物是如式 (V) 所示的化合物 :



(V) 。

【請求項7】 如請求項 1 所述的藥物組合物 , 其中 , 式 (I) 化合物中 :

R_1 、 R_2 和 R_3 獨立地選自由以下組成的組 : H 、 CN 、 Cl 、 F 、 未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基和取代的 C_3 - C_{10} 環烷基 ;

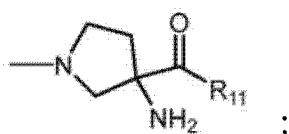
R_4 選自 H 、 未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基和取代的 C_3 - C_{10} 環烷基 ;

R_5 和 R_6 獨立地選自 H 、 未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基、取代的 C_3 - C_{10} 環烷基、未取代的芳基、取代的芳基、未取代的雜環基和取代的雜環基 ;

R_7 選自 H 、 未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基和取代的 C_3 - C_{10} 環烷基 ;

R_8 和 R_9 獨立地選自 H 、 未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的 C_3 - C_{10} 環烷基、O- 取代的 C_1 - C_8 烷基、O- 未取代的 C_1 - C_8 烷基、 $CH_3O(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2-$ 和 $HO(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2-$;

R₁₀ 為



R₁₁ 為 OR₁₂ 或 NR₁₃R₁₄ ；

R₁₂ 選自 H、未取代的 C₁-C₂₄ 烷基、取代的 C₁-C₂₄ 烷基、O-取代的 C₁-C₂₄ 烷基、O-未取代的 C₁-C₂₄ 烷基、CH₃O(CH₂CH₂)_nCH₂CH₂- 和 HO(CH₂CH₂)_nCH₂CH₂- ；

R₁₃ 和 R₁₄ 獨立地選自 H、未取代的 C₁-C₂₄ 烷基、取代的 C₁-C₂₄ 烷基、O-取代的 C₁-C₂₄ 烷基、O-未取代的 C₁-C₂₄ 烷基、CH₃O(CH₂CH₂)_nCH₂CH₂- 和 HO(CH₂CH₂)_nCH₂CH₂- ；並且

n 是從 0 到 100 的整數。

【請求項8】 如請求項 7 所述的藥物組合物，其中，式 (I) 化合物中：

R₁、R₂ 和 R₃ 獨立地選自 H、CN、Cl、F、未取代的 C₁-C₄ 烷基、取代的 C₁-C₄ 烷基、未取代的 C₃-C₈ 環烷基和取代的 C₃-C₈ 環烷基；

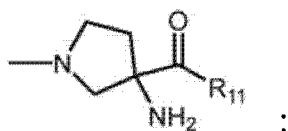
R₄ 選自未取代的 C₁-C₄ 烷基、取代的 C₁-C₄ 烷基、未取代的 C₃-C₈ 環烷基和取代的 C₃-C₈ 環烷基；

R₅ 和 R₆ 獨立地選自 H、未取代的 C₁-C₄ 烷基、取代的 C₁-C₄ 烷基、未取代的 C₃-C₈ 環烷基、取代的 C₃-C₈ 環烷基、未取代的芳基、取代的芳基、未取代的雜環基和取代的雜環基；

R₇ 選自未取代的 C₁-C₄ 烷基、取代的 C₁-C₄ 烷基、未取代的 C₃-C₈ 環烷基和取代的 C₃-C₈ 環烷基；

R_8 和 R_9 獨立地選自 H、未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代的 C_1 - C_4 烷基、O-取代的 C_1 - C_4 烷基、O-未取代的 C_1 - C_4 烷基、 $CH_3O(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2-$ 和 $HO(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2-$ ；

R_{10} 為



R_{11} 選自 OR_{12} 和 $NR_{13}R_{14}$ ；

R_{12} 選自 H、未取代的 C_1 - C_{12} 烷基、取代的 C_1 - C_{12} 烷基、O-取代的 C_1 - C_{12} 烷基、O-未取代的 C_1 - C_{12} 烷基、 $CH_3O(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2-$ 和 $HO(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2-$ ；

R_{13} 和 R_{14} 獨立地選自 H、未取代的 C_1 - C_{12} 烷基、取代的 C_1 - C_{12} 烷基、O-取代的 C_1 - C_{12} 烷基、O-未取代的 C_1 - C_{12} 烷基、 $CH_3O(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2-$ 和 $HO(CH_2CH_2)_nCH_2CH_2-$ ；並且

n 是從 0 到 50 的整數。

【請求項9】 如請求項 7 所述的藥物組合物，其中，式 (I) 化合物中：

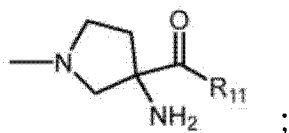
R_1 、 R_2 和 R_3 獨立地選自 H、Cl、F、甲基、乙基、丙基和異丙基；

R_4 和 R_7 獨立地選自甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、環丁基、環戊基和環己基；

R_5 和 R_6 獨立地選自 H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基和苯基；

R_8 和 R_9 獨立地選自 H、甲基、乙基、丙基和異丙基；

R_{10} 為



R_{11} 選自 OR_{12} 和 $NR_{13}R_{14}$ ；

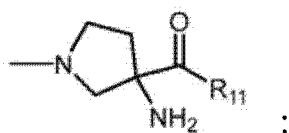
R_{12} 選自 H、甲基、乙基、正丙基和異丙基；

R_{13} 和 R_{14} 獨立地選自 H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、環丁基、環戊基和環己基。

【請求項10】如請求項7所述的藥物組合物，其中，式 (I) 化合物中：

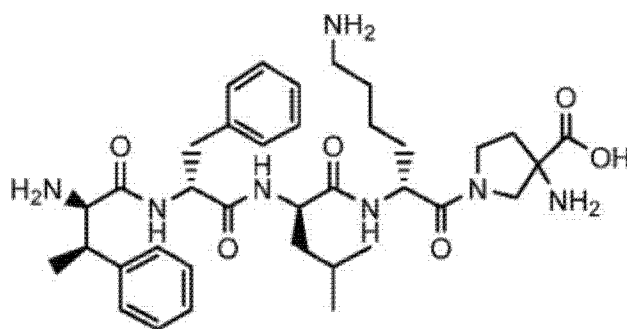
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_8 和 R_9 為H； R_4 是甲基； R_6 是苯基； R_7 是異丙基；

R_{10} 是



R_{11} 是 OR_{12} ； R_{12} 是H；並且 R_{13} 、 R_{14} 和n不存在，該式 (I) 化合物是如式 (II)

所示的化合物：

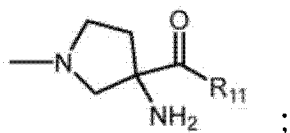


(II)。

【請求項11】如請求項7所述的藥物組合物，其中，式 (I) 化合物中：

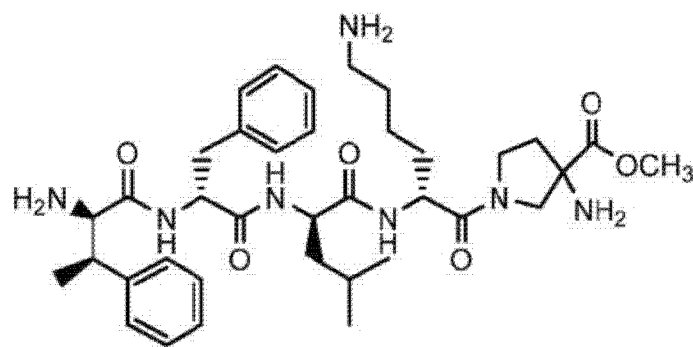
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_8 和 R_9 是 H； R_4 是甲基； R_6 是苯基； R_7 是異丙基；

R_{10} 是



R_{11} 是 OR_{12} ; R_{12} 是 Me ; 並且 R_{13} 、 R_{14} 和 n 不存在 , 該式 (I) 化合物是如式

(III) 所示的化合物 :

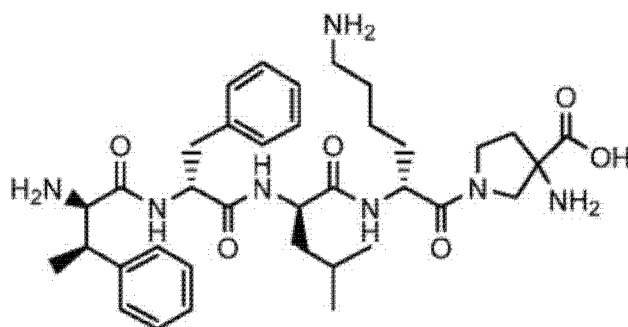


(III) 。

【請求項12】 如請求項 1 所述的藥物組合物，其中，該藥學上可接受的鹽為酸加成鹽；或者，該藥學上可接受的鹽選自乙酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、甲酸鹽、檸檬酸鹽、甲磺酸鹽、馬來酸鹽、蘋果酸鹽、琥鉑酸鹽和富馬酸鹽中的一種。

【請求項13】 如請求項 κ 阿片受體激動劑的藥物組合物，該藥物組合物含有式 (II) 所示的化合物的乙酸鹽、任選的滲透壓調節劑，以及 pH 調節劑和注射用水；

其中，該式 (II) 所示的化合物為：



(II)

該 pH 調節劑為鹽酸；該藥物組合物的 pH 為 3.0-5.0。

【請求項14】如請求項 1 至請求項 13 中任一項所述的藥物組合物，其中，該 pH 調節劑的含量為使得該藥物組合物的 pH 值為 3.0-4.5、3.5-5.0 或 3.5-4.5，或者 4.0。

【請求項15】如請求項 1 至請求項 14 中任一項所述的藥物組合物，其中，該式 (I) 所示化合物或該式 (II) 所示化合物的含量為 0.01mg/mL-50mg/mL；或者 0.01mg/mL-0.1mg/mL、0.1mg/mL-0.2mg/mL，或者 0.2mg/mL-50mg/mL；或者 0.01mg/mL、0.1mg/mL、0.2 mg/mL 或 50mg/mL。

【請求項16】如請求項 1 至請求項 15 中任一項所述的藥物組合物，其中，該滲透壓調節劑選自氯化鈉、甘露醇、山梨醇、葡萄糖中的一或多種。

【請求項17】如請求項 1 至請求項 16 中任一項所述的藥物組合物，其中，該滲透壓調節劑的含量為 0.25mg/mL-9mg/mL。

【請求項18】如請求項 1 至請求項 17 中任一項所述的藥物組合物，其中，該藥物組合物為注射液或凍乾注射劑。

【請求項19】如請求項 1 至請求項 18 中任一項所述的藥物組合物的製備方法，包括：

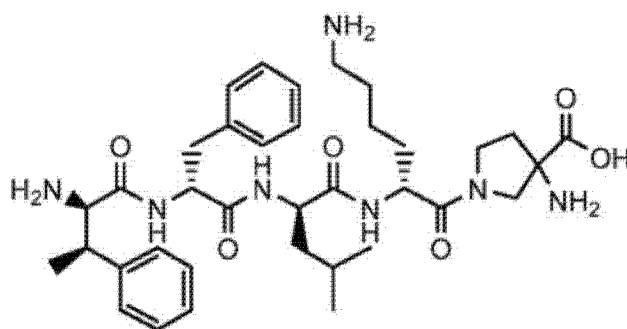
將任選的滲透壓調節劑溶於注射用水中得到溶液 1；

溶液 1 與活性成分混合後得到溶液 2；

溶液 1 與活性成分混合後得到溶液 2；

溶液 3 經定容、過濾、灌封、滅菌後得到該藥物組合物。

【請求項20】 一種 κ 阿片受體激動劑，其是如式 (II) 所示的化合物的乙酸鹽：



(II)。

【請求項21】 如請求項 1 至請求項 18 中任一項所述的藥物組合物、或請求項 20 所述的 κ 阿片受體激動劑在製備預防、治療、或者治療和預防與 κ 阿片樣物質受體相關的疾病的藥物中的用途。

【請求項22】 如請求項 21 所述的用途，其中，該與 κ 阿片樣物質受體相關的疾病選自疼痛、心血管疾病、瘙癢、噁心、炎症、脊椎麻醉、咳嗽、中風、低氧肺動脈高壓、多發性硬化症、成癮，和創傷後軟骨退化中一或多種。

【發明圖式】

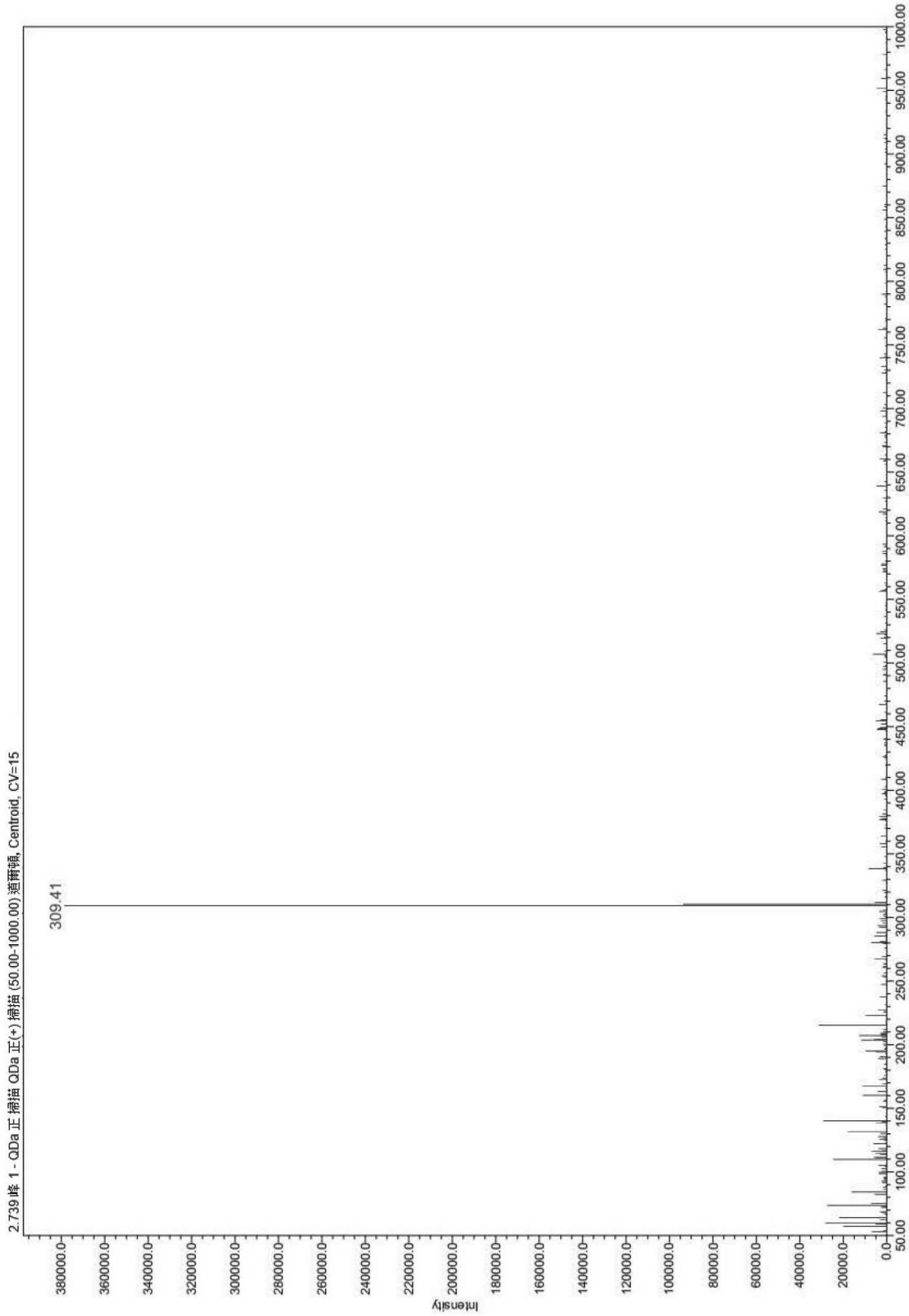


圖 1