



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I541246 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 07 月 11 日

(21)申請案號：098140743

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 30 日

(51)Int. Cl. : C07D489/02 (2006.01)

A61K31/485 (2006.01)

A61P25/04 (2006.01)

(30)優先權：2008/12/08 英國

0822342.2

2009/11/26 英國

0920699.6

(71)申請人：歐陸斯迪公司 (盧森堡) EURO-CELTIQUE S.A. (LU)

盧森堡

(72)發明人：懷特拉克 史蒂芬 WHITELOCK, STEVE (GB)；哈汀 黛柏拉 菲利斯 HARDING, DEBORAH PHYLLIS (GB)；透納 卡爾 大衛 TURNER, CARL DAVID (GB)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

(56)參考文獻：

US 5849915

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 16(2006) 3609-3613

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：36 項 圖式數：23 共 116 頁

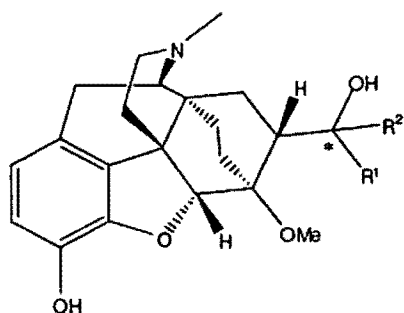
(54)名稱

二氫癸甲嗎啡

DIHYDROETORPHINE

(57)摘要

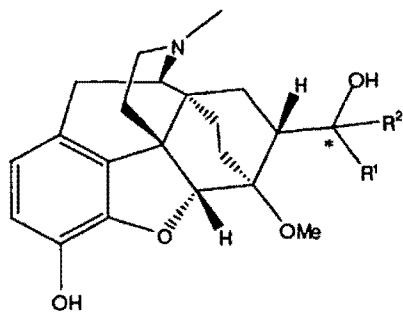
本發明提供一種用於製備式(VI)化合物或其鹽或其衍生物的方法，



(VI)

其中 R^1 及 R^2 獨立地為 C_{1-8} 烷基，且*表示立體中心。

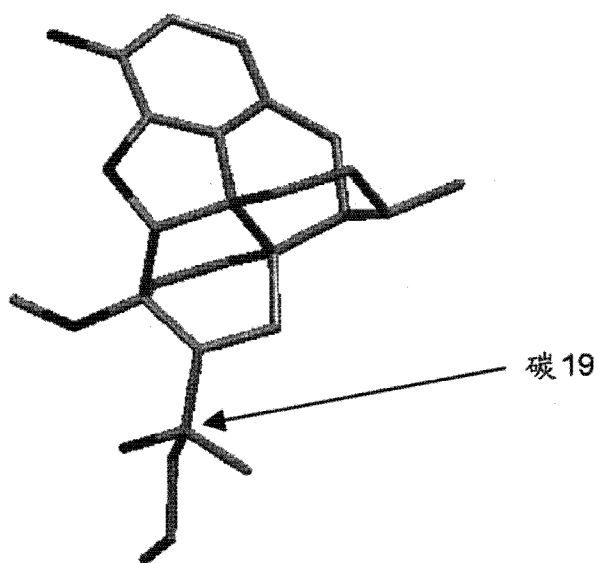
The present invention provides a process for the preparation of a compound of formula (VI), or a salt or derivative thereof,



(VI)

wherein R^1 and R^2 are independently C_{1-8} alkyl and * represents a stereocentre.

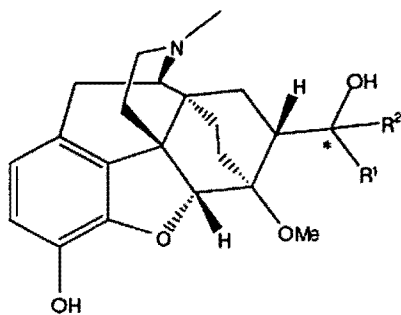
指定代表圖：



DHE之(S)-非對映異構物的X射線結構

圖8

特徵化學式：



(VI)

公告本

101年11月28日修正替換頁

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 98740743

※申請日： 98.11.30

※IPC 分類： C07D 489/02, A61K 31/485,

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 25/04

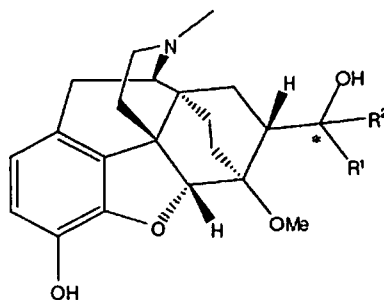
二氫羥戊甲嗎啡

DIHYDROETORPHINE

101年11月28日修正
補充

二、中文發明摘要：

本發明提供一種用於製備式 (VI) 化合物或其鹽或其衍生物的方法，

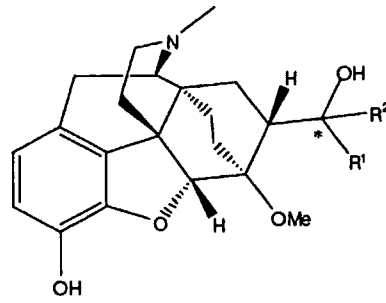


(VI)

其中 R^1 及 R^2 獨立地為 C_{1-8} 烷基，且 * 表示立體中心。

三、英文發明摘要：

The present invention provides a process for the preparation of a compound of formula (VI), or a salt or derivative thereof,



(VI)

wherein R^1 and R^2 are independently C_{1-8} alkyl and * represents a stereocentre.

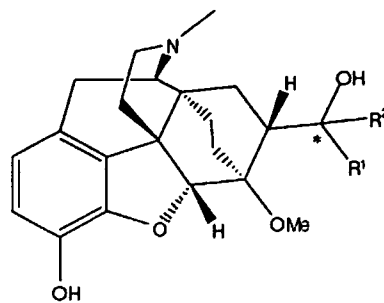
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (8) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(VI)

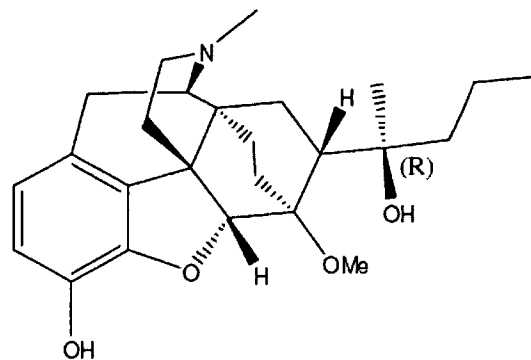
六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種製造二氫羥戊甲嗎啡之新穎方法、(S)-二氫羥戊甲嗎啡本身以及在其合成期間所製備之中間物。

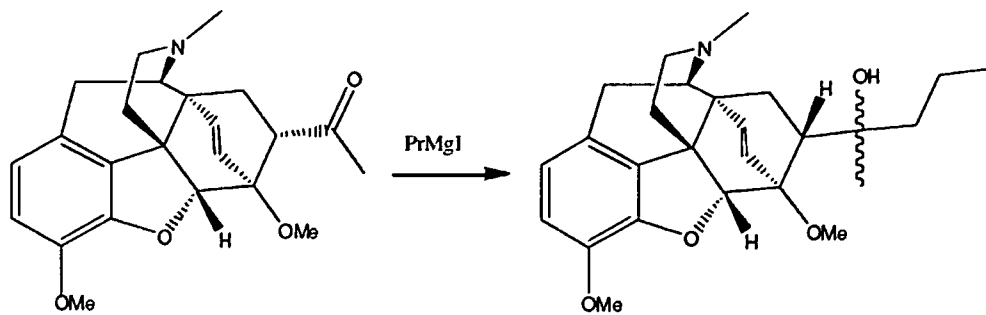
【先前技術】

(R)-二氫羥戊甲嗎啡（如下所示）為一種強效止痛藥。



在中國，其主要以舌下形式、以 20 μg 至 180 μg 範圍內之劑量使用。據報導，與其他止痛劑相比，其產生強止痛效應及相對輕微之副作用。JP-10-231248 中亦揭示以經皮貼片使用(R)-二氫羥戊甲嗎啡。然而，據本申請人所知，市面上並無該種貼片出售。

二氫羥戊甲嗎啡為羥戊甲嗎啡之變體。(R)-羥戊甲嗎啡為用於麻醉動物（例如大象）的功效極強之類鴉片。其開發於 20 世紀 60 年代，且製備其之合成路線已為人所熟知。舉例而言，GB 925,723 之實施例 12 揭示羥戊甲嗎啡之合成，其中向蒂巴因（thebaine）衍生物中添加格林納試劑（Grignard reagent）（碘化丙基鎂），如下所示：



實施例 12 中所得之結果表明，粗反應產物於甲醇中濕磨可產生 α 異構物，且當用水稀釋並傾析液體時， β 異構物可自甲醇性液體中結晶。

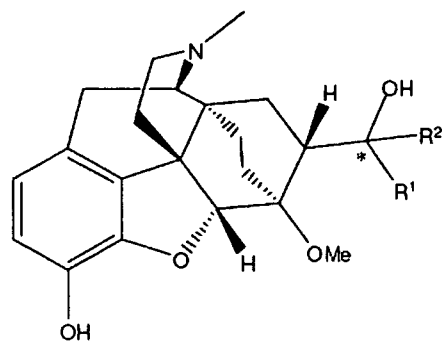
因此，申請人預期 GB 925,723 中所述之合成路線可用於二氫羥戊甲嗎啡且會產生(R)與(S)非對映異構物。然而發現情況並非如此。反倒是向二氫蒂巴因衍生物中添加鹵化丙基鎂產生了出乎意料高的立體選擇性且僅獲得(R)非對映異構物。

據申請人所知，二氫羥戊甲嗎啡之(S)異構物從未得到製備。因此，需要一種可提供(S)-二氫羥戊甲嗎啡之替代合成路線，且尤其需要以較高非對映異構物過量產生(S)-二氫羥戊甲嗎啡的程序。需要此異構物以證實已知立體異構物之立體化學構型。

申請人現已發現滿足此等需要之方法。此外，本申請人已發現二氫羥戊甲嗎啡之(S)異構物具備適用之藥理學性質，尤其止痛效應。

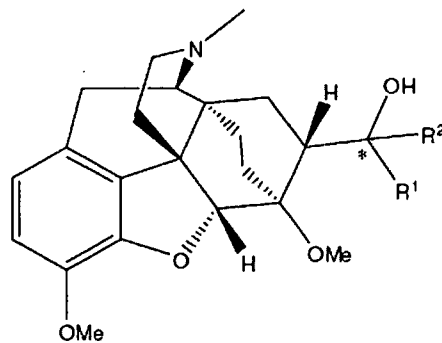
【發明內容】

因而，根據一個態樣，本發明係關於一種製備式(VI)化合物或其鹽或衍生物的方法，



(VI)

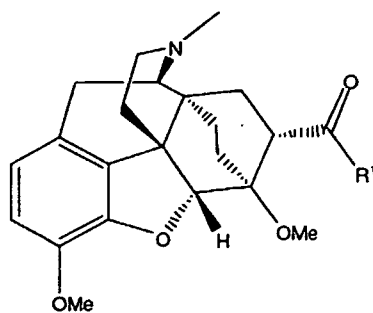
(其中 R¹ 及 R² 獨立地為 C₁₋₈ 烷基，且 * 表示立體中心，較佳為 S 立體中心)，其包含水解式 (V) 化合物



(V),

其中 R¹、R² 及 * 如上文所定義。

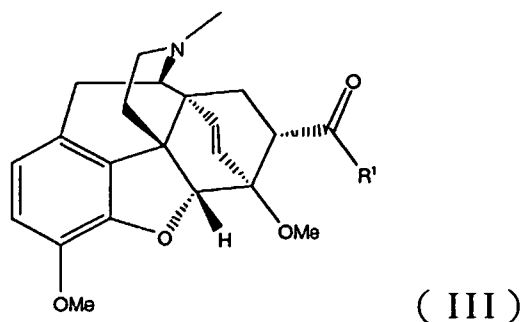
在本發明之一個較佳方法中，式 (V) 化合物係藉由使式 (IV) 化合物與式 R²M(X)_p 之化合物 (其中 R² 為 C₁₋₈ 烷基，M 為金屬，X 為鹵素且 p 為 1 或 0) 反應來製備：



(IV)

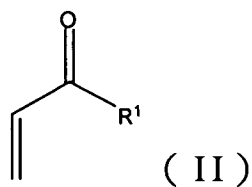
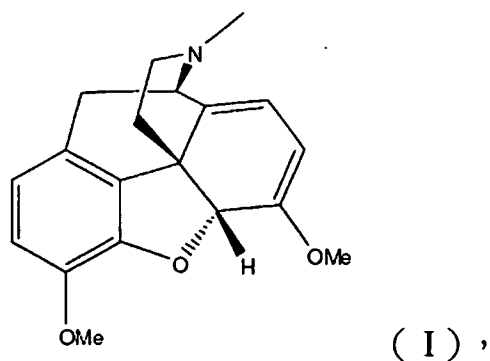
(其中 R¹ 如上文所定義)。

在本發明之另一較佳方法中，式 (IV) 化合物係藉由還原式 (III) 化合物來製備：



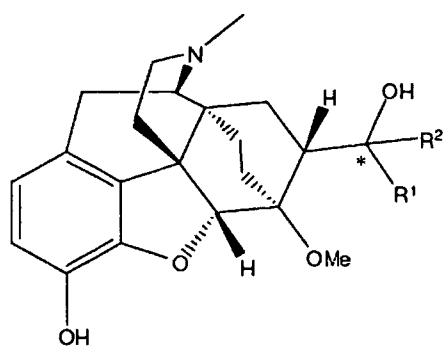
(其中 R^1 如上文所定義)。

在本發明之又一較佳方法中，式 (III) 化合物係藉由使式 (I) 化合物與式 (II) 化合物反應來製備：



(其中 R^1 為 C_{1-8} 烷基)。

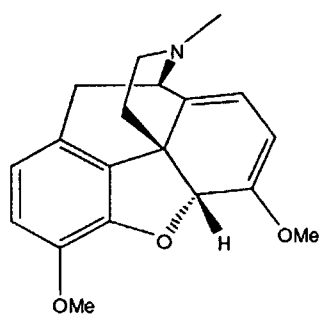
因而，根據另一態樣，本發明提供一種製備式 (VI) 化合物或其鹽或衍生物的方法，



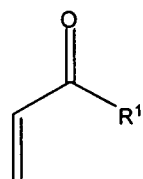
(VI)

(其中 R¹ 及 R² 獨立地為 C₁₋₈ 烷基，且 * 表示立體中心，較佳為 S 立體中心)，其包含：

使式 (I) 化合物與式 (II) 化合物反應，以獲得式 (III) 化合物：

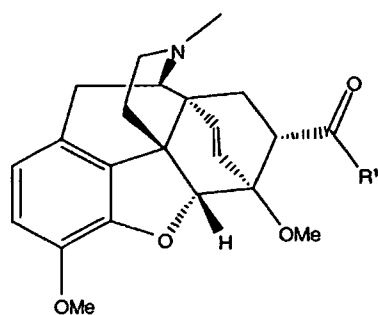


(I)，



(II)，

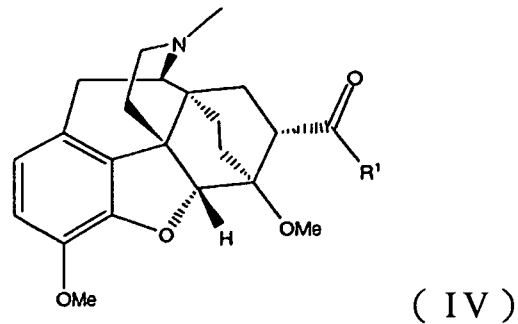
(其中 R¹ 為 C₁₋₈ 烷基)



(III)

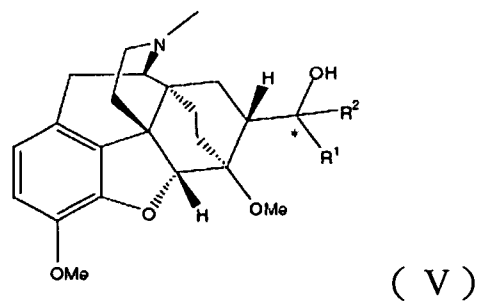
(其中 R^1 如上文所定義)；

還原該式 (III) 化合物以產生式 (IV) 化合物：



(其中 R^1 如上文所定義)；

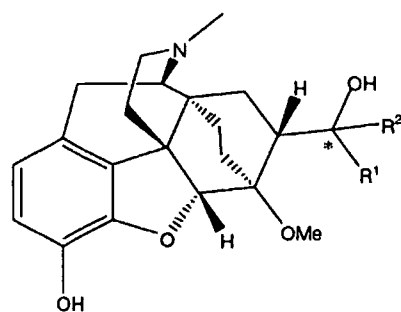
使該式 (IV) 化合物與式 $R^2M(X)_p$ 化合物反應，其中 R^2 為 C_{1-8} 烷基、M 為金屬、X 為鹵素且 p 為 1 或 0，以獲得式 (V) 化合物：



(其中 R^1 、 R^2 及 * 如上文所定義)；

(iv) 水解該式 (V) 化合物以產生式 (VI) 化合物。

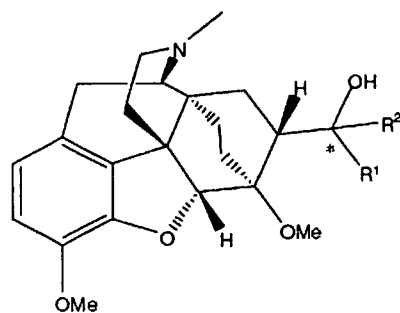
根據另一態樣，本發明係關於一種式 (VI) 化合物，或其鹽或衍生物，



(VI)

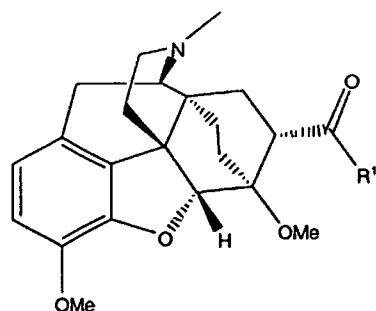
其中 R¹ 及 R² 獨立地為 C₁₋₈ 烷基，且 * 表示 (S) 立體中心。

根據另一態樣，本發明係關於作為上述方法中之中間物的化合物，亦即式 (V)、式 (IV) 及式 (III) 化合物或 (適當時) 其鹽或衍生物，如下所示：



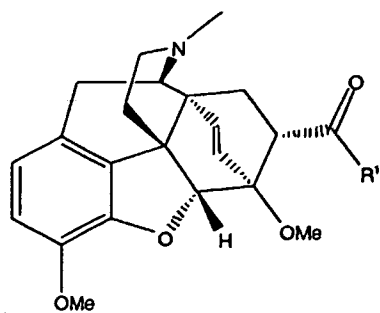
(V),

其中 R¹ 及 R² 獨立地為 C₁₋₈ 烷基，且 * 表示 (S) 或 (R) 立體中心，較佳為 (S) 立體中心；



(IV),

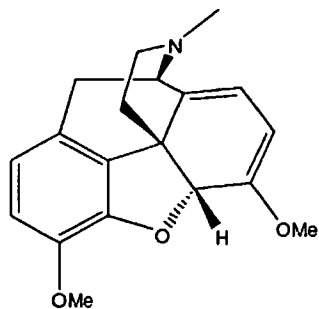
其中 R¹ 為 C₁₋₈ 烷基；



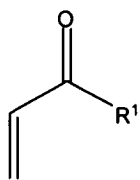
(III),

其中 R^1 為 C_{1-8} 烷基。

根據另一態樣，本發明係關於一種用於製備式 (III) 化合物之方法，其包含使式 (I) 化合物與式 (II) 化合物反應：



(I),



(II)

(其中 R^1 為 C_{1-8} 烷基)。

根據另一態樣，本發明係關於包含如上文所述之新穎化合物的組成物，較佳為醫藥組成物。

根據另一態樣，本發明係關於如上文所述之化合物，其係用於醫藥（例如用作止痛劑）。

根據又一態樣，本發明係關於如上文所述之化合物的

用途，其係用於製造供治療疼痛用之藥劑。

如本文中所使用，術語「烷基」係用於指直鏈、環狀或分支鏈飽和脂族烴。化合物 (II) 至 (VI) 中所存在之較佳烷基為直鏈烷基。較佳烷基具有式 C_nH_{2n+1} ，其中 n 為 1 至 8。典型烷基包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基及辛基。化合物 (II) 至 (VI) 中之較佳烷基係未經取代。

【實施方式】

式 (I) 化合物為蒂巴因，且可購自例如 Tasmanian Alkaloids, Pty。或者，可根據文獻中所述之程序製備式 (I) 化合物。

在本發明之一個較佳方法中，式 (II) 化合物中之 R^1 較佳為 C_{2-7} 烷基，更佳為 C_{3-5} 烷基，尤其為 C_3 烷基（例如正丙基）。尤佳式 (II) 化合物為己烯-3-酮。其可購自例如 Sigma-Aldrich。

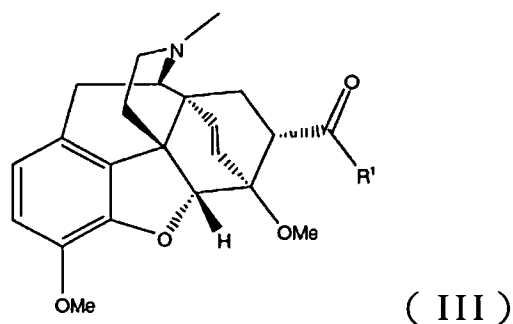
使式 (I) 化合物與式 (II) 化合物反應，以便製造式 (III) 化合物。此等化合物所進行之反應典型地稱為狄耳士-阿德爾反應 (Diels-Alder reaction)。狄耳士-阿德爾反應可在此項技術中習知之條件下進行。舉例而言，式 (I) 化合物與式 (II) 化合物之反應可在任何習知溶劑中進行。沸點超過 60°C 之溶劑較佳（例如甲醇及乙醇）。乙醇為尤佳溶劑。

在式 (I) 化合物與式 (II) 化合物之間的典型反應中，該等化合物在過量溶劑中加熱至回流，例如持續 10 至 24 小時。反應過程可使用例如 TLC 及/或 ^1H NMR 來監測。在

較佳反應中，相對於式 (I) 化合物使用 1.2 至 15 莫耳當量、更佳 1.5 至 10 莫耳當量或 2 至 8 莫耳當量之式 (II) 化合物。在一個尤佳反應中，相對於式 (I) 化合物使用約 1.2 至 2 莫耳當量、更佳 1.3 至 1.8 莫耳當量（例如約 1.5 莫耳當量）之式 (II) 化合物。

接著，冷卻並濃縮反應混合物。所得產物式 (III) 化合物可藉由習知處理程序獲得且視情況經純化。純化可例如藉由自甲醇或異丙醇中結晶來進行。式 (III) 化合物更佳直接自反應溶劑中結晶。其可視情況再結晶。反應產率較佳為至少 60%，更佳為至少 65%，例如至少 80%。最高產率為 100%。式 (III) 化合物之純度較佳為至少 95%，更佳為至少 97%，更佳為至少 99%，例如 99.5%。最高純度為 100%。純度較佳使用 HPLC 測定。

在本發明之較佳方法中，式 (III) 化合物具有下式：



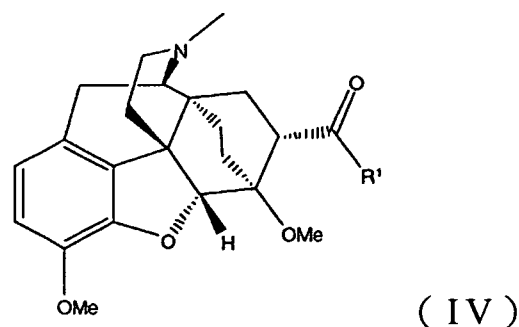
其中， R^1 如上文所定義，例如 R^1 為 C_{2-7} 烷基，更佳為 C_{3-5} 烷基，尤其 C_3 烷基（例如正丙基）。

式 (III) 化合物可藉由已知的任何適合還原反應來還原，但較佳使用氫化反應（例如使用 H_2 （在 Parr 容器中）

或氫轉移反應) 來還原。舉例而言，式 (III) 化合物可在溶劑 (例如乙醇) 中、在催化劑 (例如鈀/碳) 存在下、在氫氣壓力下 (例如高達 50 psi 之 H_2) 進行氫化。反應體積較佳在 5 至 80 L 範圍內，更佳為 10 至 20 L，例如約 12 L。催化劑之用量較佳在 10 wt% 至 60 wt% 範圍內，更佳為 30 wt% 至 55 wt%，例如約 50 wt%。反應可在 $30^{\circ}C$ 至 $100^{\circ}C$ 之溫度下、較佳在 $40^{\circ}C$ 至 $60^{\circ}C$ 之溫度下，例如在 $50^{\circ}C$ 或 $65^{\circ}C$ 下進行。

在反應結束時，其中所使用之任何催化劑 (例如鈀) 均可藉由過濾除去。接著，可藉由習知處理程序分離產物式 (IV) 化合物。式 (IV) 化合物視情況經純化。舉例而言，用 C_{1-8} 烷烴 (諸如庚烷) 洗滌可除去乙醇。然而，氫化反應之一個優勢在於式 (IV) 化合物不藉由層析及/或結晶加以純化即可使用。反應產率較佳為至少 50%，更佳為至少 65%，更佳為 85%，更佳為至少 90%。最高產率為 100%。所得式 (IV) 化合物之純度較佳為至少 95%、更佳為至少 99% (例如至少 99.5%)。最高純度為 100%。純度較佳使用 HPLC 測定。

在本發明之較佳方法中，式 (IV) 化合物具有下式：



其中， R^1 如上文所定義，例如 R^1 為 C_{2-7} 烷基，更佳為 C_{3-5} 烷基，尤其 C_3 烷基（例如正丙基）。

式 (IV) 化合物與式 $R^2M(X)_p$ 化合物反應（其中 R^2 為 C_{1-8} 烷基， M 為金屬（例如鹼金屬或鹼土金屬）， X 為鹵素且 p 為 1 或 0）可產生式 (V) 化合物。在較佳式 $R^2M(X)_p$ 化合物中， R^2 為 C_{1-3} 烷基，更佳為 C_{1-2} 烷基，例如甲基。

在其他較佳式 $R^2M(X)_p$ 化合物中， M 為鎂或鋰，較佳為鎂。當 M 為 Mg 時， p 較佳為 1。當 M 為鋰時， p 較佳為 0。 X 存在時較佳為 Cl 、 Br 或 I 。鹵化甲基鎂（尤其溴化甲基鎂及碘化甲基鎂）為較佳式 $R^2M(X)_p$ 化合物，尤其溴化甲基鎂。

式 (IV) 化合物與式 $R^2M(X)_p$ 化合物之反應典型地稱為親核加成反應。當 M 為 Mg 且 X 為鹵素時，反應通常稱為格林納加成反應 (Grignard addition)。加成反應可在任何習知溶劑中進行。較佳溶劑不含水（例如無水溶劑）。較佳溶劑之一個實例為醚，例如 MTBE、THF 或乙醚。MTBE 或乙醚較佳。乙醚為尤佳溶劑。當使用式 $R^2M(X)_p$ 化合物（其中 M 為 Mg ， X 為 Cl 且 p 為 2）時，THF 尤佳。

加成反應較佳在 $20^\circ C$ 至 $60^\circ C$ 、更佳 $30^\circ C$ 至 $45^\circ C$ 範圍內之溫度（例如約 $35^\circ C$ ）下進行。較佳使用過量式 $R^2M(X)_p$ 化合物。詳言之，相對於式 (IV) 化合物較佳使用 1.2 至 4 當量、更佳 1.5 至 3 當量之式 $R^2M(X)_p$ 化合物。

式 (V) 化合物可使用習知技術分離。其可視情況於例

如甲醇中濕磨。或者，或另外，式(V)化合物可藉由管柱層析純化。式(V)化合物亦可進行結晶。式(V)化合物較佳用甲醇結晶。反應產率較佳為至少 20%，更佳為至少 30%，例如 20%至 60%，更佳為至少 65%。最高產率為 100%。式(V)化合物之純度較佳為至少 95%，更佳為至少 99%，例如至少 99.5%。最高純度為 100%。純度較佳使用 HPLC 測定。

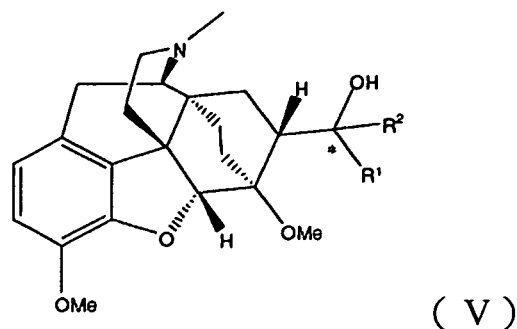
加成反應在式(V)化合物中於碳 19 處產生新的立體中心。此立體中心之構型至少部分取決於 R^1 及 R^2 之性質。因而，可能產生(R)與(S)立體中心。因此，本發明之方法可提供式(V)化合物之外消旋混合物。相應地，本發明提供式(VI)化合物之外消旋混合物，例如 19-(R)-二氫羥戊甲嗎啡與 19-(S)-二氫羥戊甲嗎啡之外消旋混合物。

在本發明之較佳方法中，在碳 19 處產生(S)立體中心。在尤佳方法中，在碳 19 處以至少 85%、更佳至少 90%（例如至少 95%或至少 99%）之非對映異構物過量產生(S)立體中心。因而，較佳方法中所提供之式(V)化合物不存在或實質上不存在(R)-異構物。所提供之式(V)化合物具有較佳小於 1 wt%、更佳小於 0.5 wt%之(R)-異構物。

在本發明之尤佳方法中， R^1 為 C_{3-6} 烷基（例如丙基）， R^2 為 C_{1-2} 烷基（例如甲基），且在加成反應中，以至少 85%、更佳至少 90%（例如至少 95%或至少 99%）之非對映異構物過量，在碳 19 處產生(S)立體中心。

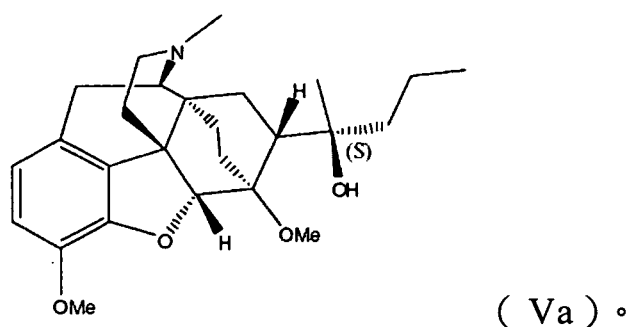
因而，在本發明之較佳方法中，式(V)化合物具有下

式：



其中 R^1 及 R^2 如上文所述，例如 R^1 為 C_{2-7} 烷基，更佳為 C_{3-5} 烷基，尤其 C_3 烷基（例如正丙基）； R^2 為 C_{1-3} 烷基，更佳為 C_{1-2} 烷基，例如甲基；且 (*) 表示立體中心，較佳為 S 立體中心。

在本發明之尤佳方法中，式 (V) 化合物為：



如上文所提及，式 (V) 化合物可視情況進行結晶。在本發明之較佳方法中，式 (V) 化合物經結晶。結晶過程可使用任何習知溶劑，例如 C_{1-4} 醇、水、丙酮、乙腈、DCM 及 MTBE。甲醇、乙醇、水及其混合物為較佳結晶溶劑，尤其乙醇/水及乙醇。在典型結晶過程中，獲自加成反應的一定量式 (V) 化合物溶解於較佳最低量之所選溶劑中；且使溶液靜置例如 3 至 4 天。結晶較佳在 -5°C 至 5°C ，例如 0 至

4°C 下進行。

式 (V) 化合物較佳用鹼金屬氫氧化物水解以形成式 (VI) 化合物。較佳鹼金屬氫氧化物為 KOH。較佳在水解反應中使用過量鹼金屬氫氧化物，例如相對於式 (V) 化合物過量 10 至 40 當量。反應可在任何習知溶劑中進行。二乙二醇為較佳溶劑。

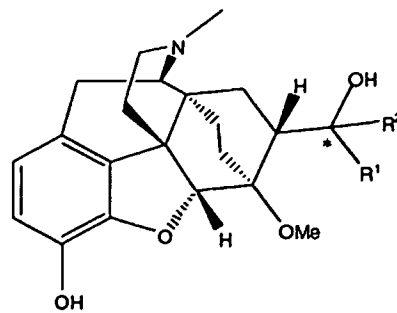
水解反應較佳在 150°C 至 220°C 範圍內（例如約 180°C 至 200°C）之溫度下進行。反應進程可藉由習知技術監測，例如 TLC，但典型地需要 10 至 20 小時，例如 12 至 18 小時。

反應完成之後，式 (VI) 化合物可使用習知技術分離。可濕磨式 (VI) 化合物。反應產率較佳為至少 40%，更佳為至少 45%，更佳為 85%，更佳為至少 90%。最高產率為 100%。式 (VI) 化合物之純度較佳為至少 90%，更佳為至少 95%。最高純度為 100%。純度較佳使用 HPLC 測定。

式 (VI) 化合物亦可進行結晶。用於結晶之較佳溶劑為 AcCN 及 MTBE。式 (VI) 化合物更佳自 C₁₋₄ 醇及/或水（例如乙醇及/或乙醇/水）中結晶。

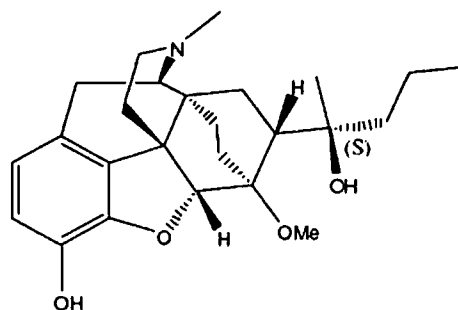
在較佳水解反應中，保持式 (V) 化合物中所存在之各立體中心的立體化學構型。提供之式 (VI) 化合物（例如 19-S-二氫羥戊甲嗎啡）較佳不存在或實質上不存在(R)-異構物。較佳存在小於 1 wt%、更佳小於 0.5 wt%、更佳小於 0.01 wt%之(R)-異構物。

因而，在較佳方法中，式 (VI) 化合物為：



其中 R^1 及 R^2 如上文所述，例如 R^1 為 C_{2-7} 烷基，更佳為 C_{3-5} 烷基，尤其 C_3 烷基（例如正丙基）； R^2 為 C_{1-3} 烷基，更佳為 C_{1-2} 烷基，例如甲基；且 (*) 表示立體中心，較佳為 S 立體中心。式 (VI) 化合物較佳具有例如至少 99% 之純度，如藉由 HPLC 所測定。

在一個尤佳方法中，式 (VI) 化合物為：



(VIa)。

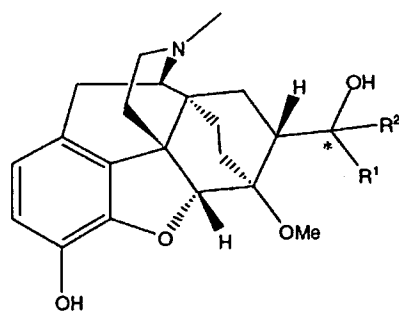
上述化合物 (V) 及 (VI) 可藉由此項技術中熟知的技術轉化成其鹽及衍生物。較佳鹽為醫藥上可接受之鹽。較佳衍生物為醫藥上可接受之衍生物。有時少量存在（例如 <5 wt%）之衍生物為 6-羥基化合物。若水解反應另外水解 6-甲氧基，則產生此化合物。6-羥基衍生物可藉由再結晶分離。

較佳鹽為彼等保持本發明化合物之生物效用及性質且

由適合之無毒有機酸或無機酸形成的鹽。酸加成鹽較佳。鹽之代表性實例包括衍生自無機酸（諸如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、胺基磺酸、磷酸及硝酸）及衍生自有機酸（諸如對甲苯磺酸、水楊酸、甲磺酸、草酸、丁二酸、檸檬酸、蘋果酸、乳酸、反丁烯二酸、三氟乙酸及其類似酸）之彼等鹽。化合物變成鹽為藥師熟知的技術，其可用於改良化合物之物理及化學穩定性、吸濕性、流動性及溶解度。

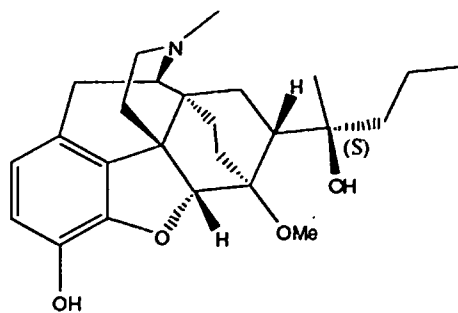
本發明之較佳化合物為上文所述之式 (VI)、(V)、(IV) 及 (III) 化合物，其中 R^1 較佳為 C_{2-7} 烷基，更佳為 C_{3-5} 烷基，尤其 C_3 烷基（例如正丙基）。在較佳式 (VI) 及 (V) 化合物中， R^2 為 C_{1-3} 烷基，更佳為 C_{1-2} 烷基，例如甲基。在本發明之化合物 (VI) 及 (V) 中，碳 19 處之立體中心為 (S)。

一種較佳式 (VI) 化合物為下式之化合物：



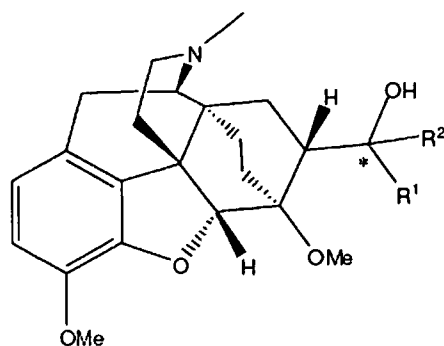
其中 R^1 及 R^2 如上文所述（例如 R^1 為 C_{2-7} 烷基，更佳為 C_{3-5} 烷基，尤其 C_3 烷基（例如正丙基）； R^2 為 C_{1-3} 烷基，更佳為 C_{1-2} 烷基），且 (*) 表示 (S) 立體中心。

一種尤佳式 (VI) 化合物為下式之化合物：



(VIa)。

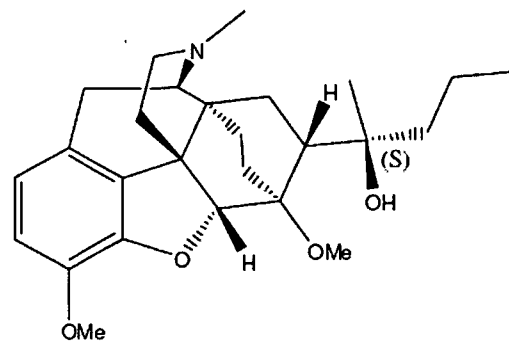
本發明之其他較佳化合物為作為中間物用於製備式 (VI) 化合物之彼等物。因而，本發明之其他較佳化合物為式 (V-S) 化合物：



(V-S 、 V-R)

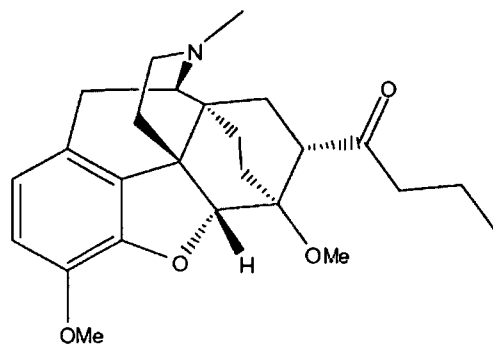
其中 R¹ 及 R² 如上文所述 (例如 R¹ 為 C₂₋₇ 烷基，更佳為 C₃₋₅ 烷基，尤其 C₃ 烷基 (例如正丙基)；R² 為 C₁₋₃ 烷基，更佳為 C₁₋₂ 烷基)，且 (*) 表示 (S) 或 (R) 立體中心，較佳為 (S) 立體中心。

一種尤佳式 (V) 化合物為：

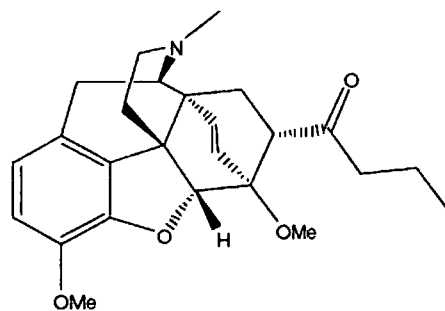


(Va)。

其他較佳中間物為式 (IVa) 及 (IIIa) 之化合物，如以下所示：



(IVa)；



(IIIa)。

如上文所述，式 (III) 化合物 (諸如上文之 (IIIa))，可藉由狄耳士-阿德爾反應用式 (II) 化合物形成。此反應形成本發明之另一態樣。R¹ 較佳如上文中所述。

本發明化合物具有多種用途。舉例而言，化合物 (VI-S) 可用於證實已知二氫羥戊甲嗎啡產物之 (R) 手性。本發明化合物之此種用途說明於下文之實施例中。本發明之化合物 (III) 及 (IV) 亦適用於製備 (R)-二氫羥戊甲嗎啡，已知此

化合物具有適用之醫藥性質。

此外，式 (VI-S)、(V-S)、(V-R)、(IV) 及 (III) 之化合物，尤其式 (VI-S) 之化合物，可併入組成物（較佳為醫藥組成物）中。因而，本發明亦包括醫藥組成物，其包含如上文所述之本發明化合物（例如式 (VI-S)、(V-S)、(V-R)、(IV) 及 (III)，尤其 (VI-S) 之化合物）及一或多種醫藥上可接受之載劑。本發明化合物（例如式 (VI-S) 化合物）可單獨或與另一種活性成分組合存在於組成物中。

本發明之組成物（例如醫藥組成物）可呈任何習知形式。然而，本發明組成物較佳呈適合經皮投藥之劑型製備。本發明之替代性較佳組成物係呈適合非經腸（例如靜脈內）投藥之劑型來製備。

「經皮」遞送意謂向個體之皮膚表面投予上文所述之化合物，以使藥劑穿過皮膚組織且進入該個體之血流中。術語「經皮」意欲包括經黏膜投藥，亦即向個體之黏膜（例如舌下、頰內、陰道、直腸）表面投予化合物，以使其穿過黏膜組織並進入該個體之血流中。

本發明之經皮劑型包括（但不限於）口含片劑、噴霧劑、氣溶膠、乳膏、洗劑、軟膏、凝膠、溶液、乳液、懸浮液或熟習此項技術者已知的其他形式。適合治療口腔內黏膜組織之劑型可調配成漱口液或經口凝膠。此外，經皮劑型包括「儲器型 (reservoir type)」或「基質型」貼片，其可施用於皮膚且在特定時段損耗以容許所要量的活性成分進行滲透。

適合賦形劑（例如載劑及稀釋劑）及可用於提供本發明所涵蓋之經皮劑型的其他物質為熟習醫藥技術者所熟知，且取決於指定醫藥組成物或劑型將施用之特定組織。考慮到此事實，典型賦形劑包括（但不限於）水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁-1,3-二醇、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、礦物油及其混合物，以用於形成無毒且醫藥上可接受之洗劑、酞劑、乳膏、乳液、凝膠或軟膏。必要時亦可向醫藥組成物及劑型中添加濕潤霜或保濕劑。該等附加成分之實例在此項技術中已為人所熟知。

視欲治療之特定組織而定，可在用本發明化合物治療之前、同時或之後使用其他組分。舉例而言，可使用滲透增進劑促進化合物遞送至組織。適合滲透增進劑包括（但不限於）：丙酮；多種醇，諸如乙醇、油醇及四氫呋喃；烷基亞砷，諸如二甲亞砷；二甲基乙醯胺；二甲基甲醯胺；聚乙二醇；吡咯啉酮，諸如聚乙烯吡咯啉酮；科利當級（Kollidon grade）聚維酮（Povidone；Polyvidone）；尿素；及多種水溶性或不溶性糖酯，諸如 Tween 80（聚山梨醇酯 80）及 Span 60（脫水山梨醇單硬脂酸酯）。

亦可調節醫藥組成物或劑型之 pH 值，或醫藥組成物或劑型所施用之組織的 pH 值以改良一或多種活性成分之遞送。類似地，可調節溶劑載劑之極性、其離子濃度或張力以改良遞送。諸如硬脂酸酯之化合物亦可添加至醫藥組成物或劑型中，以有利地改變一或多種活性成分之親水性或親油性，從而改良遞送。就此而言，硬脂酸酯可充當調配

物之脂質媒劑、乳化劑或界面活性劑，及遞送增進劑或滲透增進劑。活性成分之不同鹽、水合物或溶劑合物可用於進一步調節所得組成物之性質。

用於舌下投予本發明化合物（例如式（VI-S）化合物）之經口凝膠可藉由混合該化合物與一或多種適合賦形劑（包括調味劑）來製備。用於經直腸投予本發明化合物（例如式（VI-S）化合物）之栓劑可藉由混合該化合物與適合賦形劑（諸如可可脂、水楊酸鹽及聚乙二醇）來製備。用於經陰道投藥之調配物可呈子宮托、棉塞、乳膏、凝膠、糊狀物、泡沫或噴霧方劑之形式，除了活性成分以外，亦可含有此項技術中已知之適合載劑。

局部投藥時，包含本發明化合物之醫藥組成物可呈適合投予皮膚、眼、耳或鼻之乳膏、軟膏、擦劑、洗劑、乳液、懸浮液、凝膠、溶液、糊狀物、散劑、噴霧劑及滴劑形式。局部投藥亦可包括經由諸如經皮貼片之方式經皮投藥。以此形式遞送尤佳。

靜脈內投藥意謂直接向靜脈中投予呈液體形式的上述化合物。適合靜脈內投藥之劑型包括（但不限於）溶液、乳液及懸浮液。

因而，根據另一態樣，本發明提供用作止痛劑之如上文所定義之化合物，尤其式（VI-S）化合物，其中該化合物係靜脈內投予。

典型地，用於靜脈內投藥之組成物包含無菌等張性水性緩衝液。必要時組成物亦可包括增溶劑。該等成分可單

獨供應，或混合在一起以單位劑型供應。舉例而言，該等成分可以含有凍乾粉末或無水濃縮物、指示活性劑之量的密閉容器（例如安瓿（ampule）或沙馳（sachette））及含有無菌水或緩衝液之安瓿分開供應以便混合後投藥。或者，組成物可以預混合形式供應。

本發明化合物（例如式（VI-S）化合物）可用於醫藥，例如提供止痛作用。所需化合物劑量將取決於例如待治療之個體、待治療之疼痛的嚴重程度、所使用之化合物、投藥模式等，而且容易由熟習此項技術者判定。

因而，根據另一態樣，本發明提供一種治療需要減輕疼痛之個體（例如哺乳動物）的方法，該方法包含向該個體投予治療有效量的上述化合物（例如式（VI-S）化合物）。亦已令人驚訝地發現，在雪貂之噁心及嘔吐標準測試中，在類似於下述測試中所使用之劑量範圍內，R-DHE 及 S-DHE 均不誘發噁心或嘔吐。

本發明化合物尤其適用於治療傷痛刺激性疼痛及神經病變性疼痛。

現參考以下非限制性實施例及圖式描述本發明，其中：
圖 1 展示(R)及(S)-19-丙基二氫西芬恩醇之 ^1H NMR 光譜。

圖 2 及圖 3 展示(R)-19-丙基二氫西芬恩醇之 X 射線結構。

圖 4 及圖 5 展示(S)-19-丙基二氫西芬恩醇之 X 射線結構。

圖 6 及圖 7 展示(R)-二氫羥戊甲嗎啡之 X 射線結構。

圖 8 及圖 9 展示(S)-二氫羥戊甲嗎啡之 X 射線結構。

圖 10 展示(R)-二氫羥戊甲嗎啡及(S)-二氫羥戊甲嗎啡中所存在之所有手性碳的立體化學構型。

圖 11 至圖 13 展示靜脈內投予(R)-DHE 或(S)-DHE 或參考物質或比較物質之後的時程曲線。

圖 14 至圖 17 展示靜脈內投予(R)-DHE 或(S)-DHE 或參考物質或比較物質之後的劑量反應曲線。

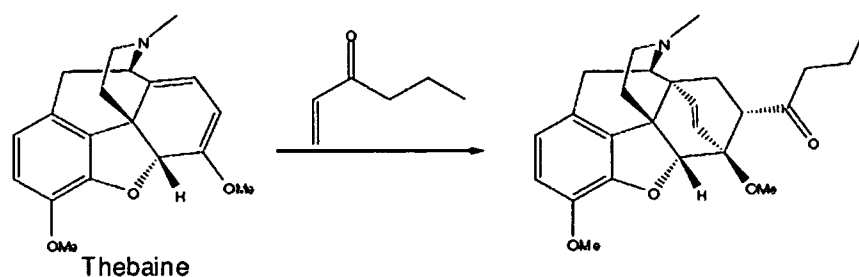
圖 18 至圖 23 展示在神經病變性疼痛之脊神經結紮模型中靜脈內投予(R)-DHE 或(S)-DHE 或參考物質或比較物質之後的影響。

實施例

製備(S)-二氫羥戊甲嗎啡

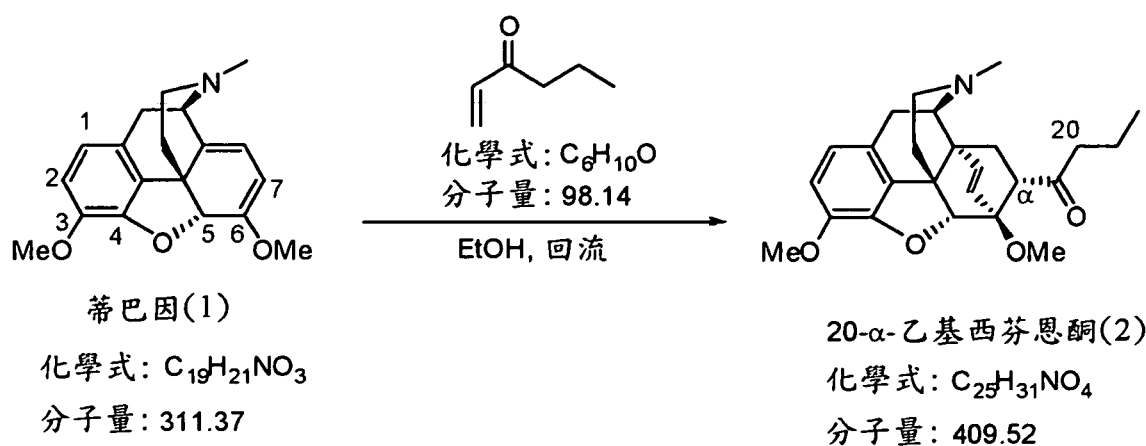
階段 1：狄耳士-阿德爾反應

反應流程

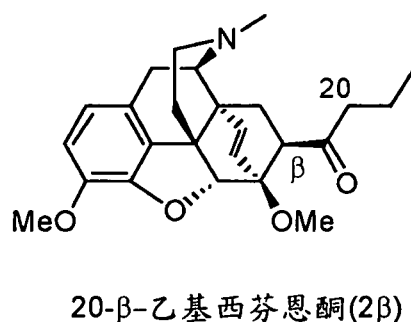


方法

按照下表中所說明在溶劑中用己烯-3-酮處理蒂巴因，且加熱至回流。適量時間（隔夜）之後，冷卻反應且蒸發混合物。所得油狀物溶解於乙酸異丙酯（IPAc）中，且用 1



所採用之起始方法如上文所述。主要污染物鑑定為以下所示之 7β-異構物。



隨後發現 20-α-乙基西芬恩酮之純度與回收率均可藉由將 1-己烯-3-酮饋料自 2.8 當量降低至 1.8 當量而得以改良，見表 10。進一步改良係藉由使用 1.5 當量 1-己烯-3-酮（以 2 份 1.4 當量及 0.1 當量添加）且在反應完成之後經由蒸餾除去 0.5 個體積之溶劑來達成。冷卻所得溶液之後，沈澱出固體狀產物（老化 1 小時）且過濾。

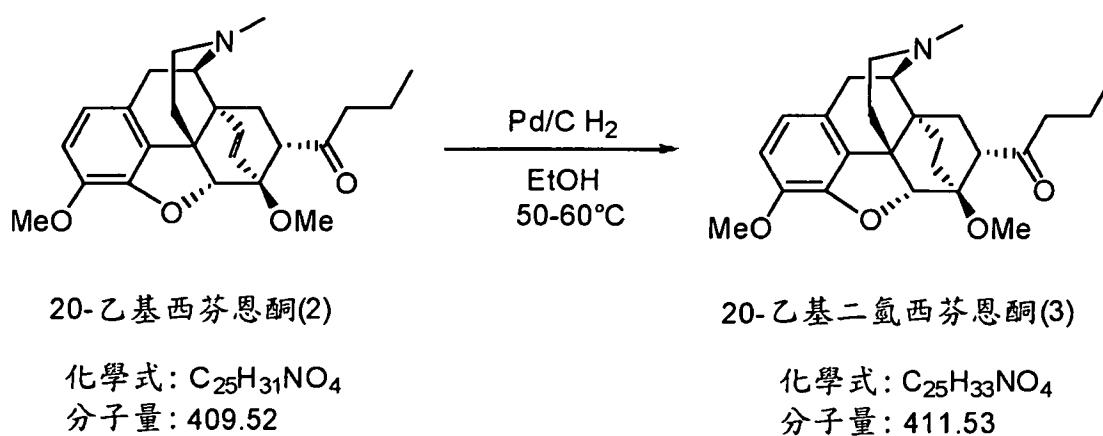
程序：向配備頂置式攪拌器及回流冷凝器之 1 L (3 頸) 燒瓶中饋入蒂巴因 (0.32 M, 100 g, 1 當量)、EtOH (250 mL) 及 1-己烯-3-酮 (90%, 0.45 M, 58 mL, 1.4 當量)。混合物在回流下加熱 13 小時，且藉由 1H NMR 分析，且發現含有

體積效率極高（最高總共約 4 個體積）。

純度改良至 >99%（藉由 HPLC）。

IPC 顯示反應完成時轉化率 >97%（依據 ^1H NMR）（<3% 蒂巴因）。

階段 2：氫化反應



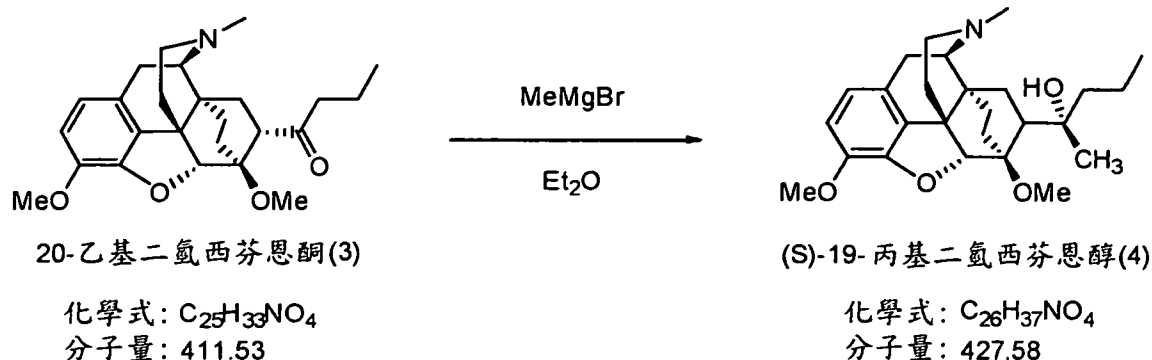
氫化階段研發工作之結果陳述於下表 11 中。反應在催化劑負載與反應溫度方面均已「強化」。此外，藉由將反應體積自 17 個體積降至 12 個體積，已改良產物之品質及產物之分離。

有趣的是，起始物質與產物均可在約 80°C 下耐熱 1 至 2 小時，從而允許反應期間之較高反應溫度、增加起始物質與產物的溶解度。發現在此情況下溶解度為良好反應性之關鍵且在擴大反應期間採用較高溫度可完成反應。

在最終擴大反應中，在反應容器之初始加熱期間溫度增加超出「正常」範圍，且觀察到快速反應（氫吸收）。將溫度降至 55°C 之後，反應顯著減慢，且惟有再添加催化劑並增高溫度至約 65°C 方可完成反應。

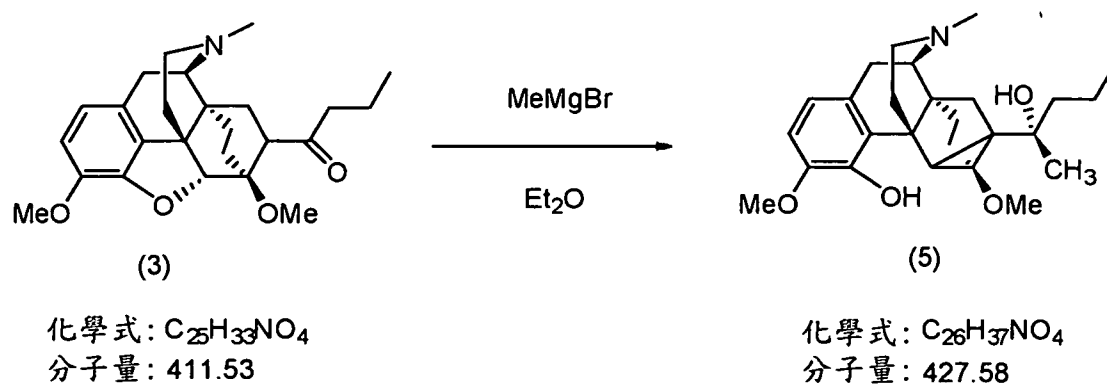
藉由將反應混合物升溫至 77°C 以出現亞回流溫度且接著自反應混合物濾出催化劑來簡化產物分離。最初藉由蒸餾來減少所得溶液之體積，然而，據發現，該溶液可在冰浴中冷卻且藉由過濾結晶固體而以良好產率（72%）分離高純度物質。

程序：20-乙基西芬恩酮（0.244 M，100 g）饋入 2 L Parr 氫化容器中。10% Pd/C（50%濕潤，10 g）於 EtOH（200 mL）中形成漿液，且饋入氫化容器中。向容器中饋入 EtOH（1 L），密封容器且用氫氣惰性化（ $\times 4$ ）。容器用氫氣再填充至 50 psi（ $\times 2$ ），且最終保持在 50 psi。溫度設定為 35°C 。內部溫度峰值為 82°C ，且允許冷卻回至室溫隔夜（反應釜放熱）。容器用 H_2 再填充，取樣，且藉由 LC 分析，且發現反應未完成。容器加熱至 55°C 至 65°C 之內部溫度，且藉由 LC 監測反應進程——氫氣壓力在整個再填充期間維持在 50 psi。24 小時之後，再饋入催化劑（5 g）且反應繼續進行。再經過 16 小時之後，反應完成（依據 LC 及 ^1H NMR）。內部溫度升高至 68°C ，且混合物在真空下轉移至 3 L 圓底燒瓶中。Parr 容器用熱 EtOH（200 mL）沖洗，且洗滌液轉移至圓底燒瓶中。混合物加熱至 77°C ，接著過濾（GF/F 紙）。催化劑床用熱 EtOH（ 1×300 mL）洗滌，且使濾液冷卻至室溫。濾液於冰-水浴中冷卻 50 分鐘，接著過濾。所收集之固體用冰冷 EtOH（ 1×100 mL）、庚烷（ 1×300 mL）洗滌且抽乾，歷時 1.5 小時。得到白色固體（72 g，72%）。

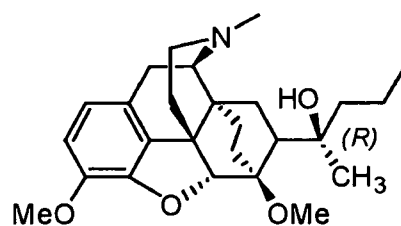


處理結果匯總於下表 1.2. 中。研究不同的醚性溶劑，以乙醚所獲之物質的品質最佳，雖然發現乙醚與 MTBE 之間的差異相對較小。

一般而言，獲自格林納反應之粗物質含有兩種主要雜質（各為約 10%，LC-MS）。兩種雜質均具有與產物相同之質譜（ $[M+H]^+=428.4$ ）。兩種雜質之一已假設指定為組成性異構物，其係由過量格林納試劑在 20-乙基二氫西芬恩酮上之閉環開環反應產生。



據信，第二種雜質（其具有與產物相似之滯留時間（LC-MS））為非對映異構物(R)-19-丙基二氫西芬恩醇。



(R)-19-丙基二氫西芬恩醇(6)

化學式: $C_{26}H_{37}NO_4$

分子量: 427.58

兩種雜質均可藉由甲醇再結晶而有效移除。

用乙醚研究反應溫度之作用，且發現就反應進程及雜質（LC 分析）而言之反應概況在室溫下與在回流溫度下類似。

因而，在反應中記錄之所觀察之純度差異視為起因於不同的純化程序（使用油浴及具有磁攪拌器之回流冷凝器再結晶，或經由在旋轉蒸發器上旋轉而用甲醇濕磨）。

亦利用碘化甲基鎂且獲得與溴化物類似之結果。

程序：2-O-乙基二氫西芬恩酮（0.073 M，30 g）溶解（混濁溶液）於無水乙醚（1050 mL；35 個體積）中。經 1 小時逐滴添加溴化甲基鎂（0.189 M，63 mL），維持內部溫度低於 28℃。所得白色懸浮液在回流下加熱 5 小時，冷卻至室溫且在氮氣氛下攪拌隔夜。移除等分試樣（約 0.3 mL）且用飽和 NH_4Cl （約 1.0 mL）中止，並且藉由 LC（等分試樣之上層用 MeCN（約 1 mL）稀釋）進行分析。反應繼續進行直至起始物質含量小於 5%。藉由向反應混合物中添加飽和 NH_4Cl （138 mL）中止反應，維持內部溫度低於 30℃。對混合物進行相分離，水相用乙醚萃取（1×200mL）且將

- 量下的潛在止痛效應。鹽酸嗎啡用作參考物質，且檸檬酸芬太尼（fentanyl citrate）用作比較物質。

測試物質及材料

測試物質、參考物質及媒劑

測試物質：二氫羥戊甲嗎啡（R-DHE 無色液體，用作游離鹼）及二氫羥戊甲嗎啡（S-DHE 液體；用作游離鹼）

測試物質用之媒劑：檸檬酸鹽緩衝液（單水合檸檬酸：檸檬酸鈉：氯化鈉：灌注用水，比率為 0.03:0.10:0.86:90.01 (g:g:g:mL)）[單水合檸檬酸（白色粉末，Sigma, UK）；檸檬酸鈉（Sigma, UK）；氯化鈉（白色固體；Merck）；灌注用無菌水（澄清液體；Baxter Healthcare, UK）]

參考物質：鹽酸嗎啡（白色粉末；Macfarlan Smith, Edinburgh, UK）

比較物質：檸檬酸芬太尼（白色粉末；Sigma, UK）

測試物質、參考物質及比較物質儲存

測試物質在室溫下避光儲存，且參考物質及比較物質在室溫下儲存。

投藥途徑及劑量

DHE 之 R-異構體及 S-異構體形式以及媒劑的投藥途徑為靜脈內。人類之可能投藥途徑為靜脈內。R-DHE 之劑量為 0.1 µg/kg、0.3 µg/kg 及 0.5 µg/kg。S-DHE 之劑量為 3 µg/kg、10 µg/kg 及 30 µg/kg。

嗎啡之劑量為 5 mg/kg。嗎啡之投藥途徑為靜脈內。

芬太尼之劑量為 0.5 µg/kg、2 µg/kg 及 6 µg/kg。芬太

尼之投藥途徑為靜脈內。

動物

物種：大 鼠

品系：史泊格多利大白鼠 (Sprague-Dawley)

性別：雄 性

動物數目：分配 111 隻動物供研究；剩餘 9 隻動物返回存養。

年齡範圍：9 週至 11 週（根據平均體重）

體重範圍：198 g 至 258 g

適應時間：遞送之後、開始研究之前 6 天

來源：Harlan UK 公司

動物鑑別及隨機分配

各動物任意分配唯一鑑別編號，編號呈現於資料表及籠卡片上。藉由防水尾部標記鑑別動物。

動物健康及福利

所有研究均根據基於動物（科學程序）法案 1986 之法規、根據英國內政部（UK Home Office）關於實施該法案之指南，且根據關於護理及圈養實驗動物之所有適用操作規程來進行。此研究中所採用之程序涵蓋於第 213N 號程序中，該程序具有中等嚴格度限制。

圈養及環境

動物分成多達 5 組圈養於填有鋸屑、底部為固體的籠子中。在適應環境期間，定期清潔室內及籠子以保持衛生。如內政部動物（科學程序）法案 1986 中所推薦，室內係藉

- 由經設定可提供 12 小時亮-黑循環 (07.00 開, 19.00 關) 之螢光燈照明。室內用空調調節, 且量測氣溫及相對濕度。在適應環境期間, 維持室溫 (範圍為 19°C 至 22°C), 且濕度在 22% 至 44% 範圍內。維持程序室溫 (範圍為 20°C 至 21°C), 且濕度在 22% 至 26% 範圍內。

飲食及水

不限量提供 RM1(E) SQC 之飲食 (Special Diets Services, Witham, UK) 及總線自來水。各批飲食均隨附詳述營養組成及特定污染物 (例如重金屬、黃曲毒素 (aflatoxin) 及殺昆蟲劑) 之含量的分析證明書一起遞送。定期分析水之雜質及污染物。有關儲備飲食及水源中之污染物之可接受含量的標準分別在飲食製造商及水分析服務商所制定之分析說明書內。

健康狀態

動物在到達時及研究之前接受檢查; 所有動物均健康, 且視為適合實驗使用。

實驗設計

調配測試物質、參考物質及比較物質

檸檬酸鹽緩衝液係藉由精確稱取適量之各組分且將其溶解於灌注用無菌水中來製備。當組分完全溶解時, 量測溶液之滲透壓度及 pH 值。當 pH 值為 5.01 (其在 pH 4.8 至 5.2 範圍內) 且滲透壓度為 296 mOsmol/kg (在 280 至 300 mOsmol/kg 範圍內) 時, 媒劑視為可接受。接著, 媒劑最後在無菌條件下、經由 Millex GV 無菌杯過濾, 且在使用前於

2°C 至 8°C 下儲存。

測試物質 DHE (R-異構體及 S-異構體) 於檸檬酸鹽緩衝液中調配以便呈溶液形式給藥。供給藥之所要濃度 (對於 R-DHE 為 0.02 µg/mL、0.06 µg/mL 及 0.10 µg/mL, 且對 S-DHE 為 0.6 µg/mL、2 µg/mL 及 6 µg/mL) 係藉由連續稀釋適當儲備溶液而達成, 儲備溶液係以約 20 µg/mL 之濃度提供。儲備溶液通過 Millex GV 0.22 µm Durapore 無菌過濾單元進入玻璃小瓶中, 且藉由無菌操作、用無菌檸檬酸鹽緩衝液進行各隨後稀釋。調配物在 (R)-DHE 之已知穩定期內製備, 且在約 4°C 冷藏儲存直至需要進行給藥時。

參考物質鹽酸嗎啡係藉由以已知量溶解於檸檬酸鹽緩衝液中來調配, 以獲得 1 mg/mL 溶液供給藥。應用修正因數 1.32 以使嗎啡之劑量能夠以游離鹼表示。溶液係新鮮製備且避光保存。

比較物質檸檬酸芬太尼係藉由以已知量溶解於檸檬酸鹽緩衝液中來調配, 以獲得濃度為 0.36 mg/mL 之儲備溶液供給藥。接著, 用檸檬酸鹽緩衝液連續稀釋此儲備溶液以獲得 0.1 µg/mL、0.4 µg/mL 及 1.2 µg/mL 之最終濃度。應用修正因數 1.57 以使芬太尼之劑量能夠以游離鹼表示。溶液係新鮮製備且避光保存。

組大小、劑量及鑑別數目

有 11 個處理組, 每組多達 10 隻大鼠。各處理組賦予一個字母 (A 至 K)。在給藥前一天, 根據閃尾測試 (見下文) 之給藥前基線值將大鼠隨機分配至處理組。

D	媒劑	5 mL/kg
F	R-DHE	0.1 μ g/kg
E	R-DHE	0.3 μ g/kg
K	R-DHE	0.5 μ g/kg
I	S-DHE	3 μ g/kg
H	S-DHE	10 μ g/kg
G	S-DHE	30 μ g/kg
J	芬太尼	0.5 μ g/kg
C	芬太尼	2 μ g/kg
B	芬太尼	6 μ g/kg
A	嗎啡	5 mg/kg

媒劑為檸檬酸鹽緩衝液。動物係使用 5 mL/kg 之劑量體積及具有 Becton Dickinson 25G (0.5×16 mm) 針之聚丙烯注射器向尾部靜脈內進行靜脈內給藥。5 mL/kg 之總體積以儘可能恆定之速率經 2 分鐘 ± 10 秒之間隔遞送。記錄緩慢推注之起始時間及停止時間。給藥時間以原始資料形式記錄。

不知情處理

對給藥溶液進行編號 (A 至 K)，以使觀察者不瞭解處理組之身分。

體重

測試前稱量動物體重，且記錄投予物質之同一天之體重。

程序

1. 適應環境

在行為測試之前的某一時刻，對各動物進行常規處理且適應行為測試環境。

2. 基線行為測試

在實驗前一天將大鼠移至程序室。接著在程序室中圈養大鼠，給藥，及觀察。在給藥前的 3 個獨立時刻對所有大鼠進行閃尾測試（見下文）以確定基線值。給藥前基線值被視為最後測試讀數（第一個測試及第二個測試之資料不包括在內，但列為環境適應之一部分）。

閃尾測試：將各大鼠輕輕地固持在閃尾裝置（Ugo Basile, Italy）之表面上，以將其尾部直接定位在紅外光源上。接著，向尾部腹面上之小區域施加紅外光源。啟動紅外光源的同時啟動計時器，計時器自動記錄尾部偏離（收縮或閃開）所需之時間。記錄各動物之閃尾潛伏期。紅外強度設定在 IR50，且曝露於 IR 源之最長時間為 10 秒。因此，無反應之動物分配 10 秒之收縮潛伏期。

3. 組分配及排除標準

在給藥前一天，根據閃尾測試之給藥前基線值將動物隨機分配至處理組（A 至 K）。

4. 給藥及行為測試

用於此研究之動物不禁食。在給藥後約 5 分鐘、10 分鐘、20 分鐘、30 分鐘、60 分鐘及 120 分鐘（相對於給藥起始時間）進行閃尾測試，以研究處理效果。

5. 處死

未分配至處理組的任何動物均在研究結束時，藉由頸椎脫位術處死。其餘動物在最終測試期結束之後返回存養。

統計分析

使用參數統計程序或非參數統計程序，在 DHE (R-異構體及 S-異構體) 組、嗎啡組、芬太尼組與媒劑組之間進行統計比較。基於待比較之組是否滿足方差齊次性準則 (藉由 F 檢驗之 Levene Mean 檢驗所評估) 選擇參數統計程序 (單向方差分析 (ANOVA)、Dunnett 之 t 檢驗)) 或非參數統計程序 (Kruskal-Wallis 統計、Dunn 檢驗及 Mann-Whitney U 檢驗)。當 $P < 0.05$ 時假定統計顯著性。

此外，資料換算成 % MPE (最大可能效應)，定義為 $100 \times (\text{測試值} - \text{對照值}) / (\text{截止值} - \text{對照值})$ ，其中「對照值」為媒劑組觀察值，「測試值」為給藥後觀察值，且「截止值」為刺激所允許之最長時間 (對於閃尾，為 10 秒)。產生 DHE 之各異構體 (R-異構體及 S-異構體) 及芬太尼在頭 4 個觀察時間點之劑量反應曲線，且計算 ED_{50} (50% MPE 劑量)。使用 S 形劑量反應之非線性回歸 (最佳擬合線) 對 $\log_{10}(\text{劑量} \times 10^3)$ 進行分析。由於給藥後資料在 60 分鐘及 120 分鐘時間點已返回至基線，因此不需要對此等資料進行計算。

結果

閃尾收縮潛伏期之組平均值 $\pm$ 標準誤差的平均值資料匯總於表 15 中。比較針對 R-DHE、S-DHE 及芬太尼所計算之 ED_{50} 值，以便評估其相對效力 (表 11)。時程曲線圖呈現於圖 11 至圖 13 中，且 ED_{50} (50% MPE 劑量) 劑量反應

曲線及資料呈現於圖 14 至圖 17 中。

表 15：二氫羥戊甲嗎啡（R-異構體及 S-異構體）、芬太尼及嗎啡對大鼠閃尾收縮潛伏期之影響

處理	給藥前	給藥後各時間（分鐘）之閃尾潛伏期（秒）					
		5	10	20	30	60	120
媒劑 5 mL/kg，靜脈內	4.2 ± 0.3	5.2 ± 0.6	5.0 ± 0.2	5.1 ± 0.2	4.9 ± 0.4	5.6 ± 0.4	5.1 ± 0.6 (9)
DHE（R-異構物） 0.1 µg/kg，靜脈內	4.2 ± 0.3	7.9 ± 0.7 *	6.1 ± 0.6	6.3 ± 0.9	4.7 ± 0.4	4.6 ± 0.5	4.8 ± 0.3
DHE（R-異構物） 0.3 µg/kg，靜脈內	4.2 ± 0.3	9.2 ± 0.5 **	7.7 ± 0.7 \$	7.6 ± 0.8	6.1 ± 0.9	5.2 ± 0.4	4.6 ± 0.6
DHE（R-異構物） 0.5 µg/kg，靜脈內	4.4 ± 0.3	9.4 ± 0.6 **	9.7 ± 0.3 \$\$\$	8.8 ± 0.5 \$\$	8.2 ± 0.8 \$	3.6 ± 0.4 **	4.8 ± 0.6 (8)
DHE（S-異構物） 3 µg/kg，靜脈內	4.2 ± 0.3	8.3 ± 0.8	7.0 ± 0.9	7.0 ± 0.7	5.7 ± 0.5	5.8 ± 0.6	4.9 ± 0.4 (9)
DHE（S-異構物） 10 µg/kg，靜脈內	4.2 ± 0.3	9.7 ± 0.3 \$\$	9.3 ± 0.3 \$\$	7.3 ± 0.8	5.8 ± 0.5	4.0 ± 0.4*	3.9 ± 0.4
DHE（S-異構物） 30 µg/kg，靜脈內	4.2 ± 0.3	10.0 ± 0.0 \$\$\$	9.2 ± 0.8 \$\$	9.1 ± 0.6 \$\$\$	8.3 ± 0.7 **	4.9 ± 0.3	3.5 ± 0.5 (8)
芬太尼 0.5 µg/kg，靜脈內	4.2 ± 0.3	5.8 ± 0.6	5.3 ± 0.6	5.2 ± 0.6	4.6 ± 0.4	4.8 ± 0.4	4.6 ± 0.4 (9)
芬太尼 2 µg/kg，靜脈內	4.2 ± 0.3	9.0 ± 0.7 \$\$	9.1 ± 0.4 \$\$\$	7.5 ± 0.9	7.1 ± 0.7	4.9 ± 0.7	4.2 ± 0.8
芬太尼 6 µg/kg，靜脈內	4.2 ± 0.3	10.0 ± 0.0 \$\$\$	8.4 ± 0.7 \$\$	8.1 ± 0.7 ^s	6.5 ± 1.0	6.0 ± 1.0	6.3 ± 0.7
嗎啡 5 µg/kg，靜脈內	4.2 ± 0.3	10.0 ± 0.0 ###	10.0 ± 0.0 ###	10.0 ± 0.0 ^{###}	10.0 ± 0.0 ###	8.7 ± 0.9 [#]	6.2 ± 0.9 (8)

媒劑為檸檬酸鹽緩衝液[單水合檸檬酸:檸檬酸鈉:氯化

鈉:灌注用水，比率為 0.03:0.10:0.86:99.01 (g:g:g:mL)]。

資料以平均值 $\pm$ SEM 表示。

N=10 隻動物/組，除非在括弧中另外說明。

* $P < 0.05$ 且 ** $P < 0.01$ ，當與媒劑 (ANOVA 及 Dunnett 之 t 檢驗) 相比時。

~ $^sP < 0.05$ ， $^{ss}P < 0.01$ 且 $^{sss}P < 0.001$ ，當與媒劑 (Kruskal-Wallis 及 Dunn 檢驗) 相比時。

$P < 0.05$ 且 ### $P < 0.001$ ，當與媒劑 (Mann-Whitney U 檢驗) 相比時。

二氫羥戊甲嗎啡(R-DHE)對閃尾收縮潛伏期之影響(圖 11)

與媒劑組資料 (5.2 ± 0.6 秒) 相比，以 $0.1 \mu\text{g/kg}$ 之劑量靜脈內投予 R-DHE 導致給藥後 5 分鐘時的閃尾潛伏期顯著增加 (7.9 ± 0.7 秒；ANOVA 及 Dunnett 之 t 檢驗)。與媒劑組資料 (分別為 5.2 ± 0.6 秒及 5.0 ± 0.2 秒) 相比，以 $0.3 \mu\text{g/kg}$ 靜脈內投予 R-DHE 導致給藥後 5 分鐘及 10 分鐘時的閃尾收縮潛伏期顯著增加 (分別為 9.2 ± 0.5 秒， $P < 0.01$ ，ANOVA 及 Dunnett 之 t 檢驗； 7.7 ± 0.7 秒， $P < 0.05$ ，Kruskal-Wallis 及 Dunn 檢驗)，但在任何其他時間點均無影響。當與媒劑組資料 (分別為 5.2 ± 0.6 秒、 5.0 ± 0.2 秒、 5.1 ± 0.2 秒及 4.9 ± 0.4 秒) 相比時，以 $0.5 \mu\text{g/kg}$ 之劑量靜脈內投予 R-DHE 導致給藥後 5 分鐘、10 分鐘、20 分鐘及 30 分鐘時的閃尾收縮潛伏期顯著增加 (分別為 9.4 ± 0.6 秒， $P < 0.01$ ，ANOVA 及 Dunnett 之 t 檢驗； 9.7 ± 0.3 秒，

$P < 0.001$; 8.8 ± 0.5 秒 , $P < 0.01$; 8.2 ± 0.8 秒 , $P < 0.05$; 均為 Kruskal-Wallis 及 Dunn 檢驗)。在 $0.5 \mu\text{g/kg}$ 組中 , 所觀察之給藥後 60 分鐘時的閃尾潛伏期顯著減少被視為與藥理學無關。在給藥後 120 分鐘時未記錄到效應。此等資料表明立即發揮止痛作用 , 峰值效應出現於給藥後約 5 分鐘及 10 分鐘 , 至給藥後 60 分鐘之時間點恢復至基線值 (與媒劑對照組相比)。

在給藥後 5 分鐘、10 分鐘、20 分鐘及 30 分鐘時 , R-DHE 之 ED_{50} 估計值 (亦即 50% MPE) 分別為 $0.08 \mu\text{g/kg}$ 、 $0.23 \mu\text{g/kg}$ 、 $0.25 \mu\text{g/kg}$ 及 $0.42 \mu\text{g/kg}$ 。在給藥後 60 分鐘及 120 分鐘之時間點無劑量反應。

二氫羥戊甲嗎啡 (S-DHE) 對閃尾收縮潛伏期之影響 (圖 12)

與媒劑組資料相比 , 以 $3 \mu\text{g/kg}$ 之劑量靜脈內投予 S-DHE 在任何測試時間點均不顯著影響閃尾收縮潛伏期。與媒劑組資料 (分別為 5.2 ± 0.6 秒及 5.0 ± 0.2 秒) 相比 , 以 $10 \mu\text{g/kg}$ 靜脈內投予 S-DHE 導致在給藥後 5 分鐘及 10 分鐘時的閃尾收縮潛伏期顯著增加 (分別為 9.7 ± 0.3 秒及 9.3 ± 0.3 秒 ; P 均小於 0.01 ; Kruskal-Wallis 及 Dunn 檢驗)。在給藥後 60 分鐘時觀察到閃尾潛伏期顯著減少被視為與藥理學無關。與媒劑組資料 (分別為 5.2 ± 0.6 秒、 5.0 ± 0.2 秒、 5.1 ± 0.2 秒及 4.9 ± 0.4 秒) 相比 , 以 $30 \mu\text{g/kg}$ 之劑量靜脈內投予 S-DHE 導致給藥後 5 分鐘、10 分鐘、20 分鐘及 30 分鐘時的閃尾收縮潛伏期顯著增加 (分別為 10.0 ± 0.0

秒， $P<0.001$ ； 9.2 ± 0.8 秒， $P<0.01$ ； 9.1 ± 0.6 秒， $P<0.001$ ，Kruskal-Wallis 及 Dunn 檢驗；及 8.3 ± 0.7 秒， $P<0.01$ ，ANOVA 及 Dunnett 之 t 檢驗）。此等資料表明立即發揮止痛作用，峰值效應出現於給藥後 5 分鐘之時間點，至給藥後 60 分鐘之時間點恢復至基線值（與媒劑對照組類似）。

在給藥後 5 分鐘、10 分鐘、20 分鐘及 30 分鐘時，DHE（S-異構體）之 ED_{50} 估計值（亦即 50% MPE）分別為 $2.17 \mu\text{g/kg}$ 、 $3.80 \mu\text{g/kg}$ 、 $7.52 \mu\text{g/kg}$ 及 $20.95 \mu\text{g/kg}$ 。在給藥後 60 分鐘及 120 分鐘之時間點無劑量反應。

芬太尼對閃尾收縮潛伏期之影響（圖 13）

與媒劑組資料相比，以 $0.5 \mu\text{g/kg}$ 之劑量靜脈內投予芬太尼在任何測試時間點均不顯著影響閃尾收縮潛伏期。與媒劑組資料（分別為 5.2 ± 0.6 秒及 5.0 ± 0.2 秒）相比，以 $2 \mu\text{g/kg}$ 靜脈內投予芬太尼導致在給藥後 5 分鐘及 10 分鐘時的閃尾收縮潛伏期顯著增加（分別為 9.0 ± 0.7 秒， $P<0.01$ 及 9.1 ± 0.4 秒， $P<0.001$ ；Kruskal-Wallis 與 Dunn 檢驗）。與媒劑組資料（分別為 5.2 ± 0.6 秒、 5.0 ± 0.2 秒及 5.1 ± 0.2 秒）相比，以 $6 \mu\text{g/kg}$ 之劑量靜脈內投予芬太尼導致給藥後 5 分鐘、10 分鐘及 20 分鐘時的閃尾收縮潛伏期顯著增加（分別為 10.0 ± 0.0 秒， $P<0.001$ ； 8.4 ± 0.7 秒， $P<0.01$ ； 8.1 ± 0.7 秒， $P<0.05$ ；Kruskal-Wallis 與 Dunn 檢驗）。此等資料表明立即發揮止痛作用，峰值效應出現於 5 分鐘之時間點，至給藥後 60 分鐘之時間點恢復至基線值（與媒劑對照組類似）。

在給藥後 5 分鐘、10 分鐘、20 分鐘及 30 分鐘時，芬太尼之 ED_{50} 估計值（亦即 50% MPE）分別為 $1.14 \mu\text{g/kg}$ 、 $1.25 \mu\text{g/kg}$ 、 $3.11 \mu\text{g/kg}$ 及 $9.68 \mu\text{g/kg}$ 。在給藥後 60 分鐘及 120 分鐘之時間點無劑量反應。

R-DHE、S-DHE 及芬太尼之效應比較

比較 R-DHE、S-DHE 及芬太尼之 ED_{50} 計算值，以評估其相對效力（表 16）。資料表明，在最初 30 分鐘期間，向雄性大鼠單次靜脈內投予各化合物之後，R-DHE 之止痛效力為芬太尼的 5 至 23 倍，S-DHE 之止痛效力為芬太尼的 0.3 至 0.5 倍，且 R-DHE 之止痛效力為 S-DHE 的 17 至 50 倍。

表 16：R-DHE、S-DHE 及芬太尼之 ED_{50} 值及比較比率

給藥後時間（分鐘）	ED_{50} R-DHE ($\mu\text{g/kg}$)	ED_{50} S-DHE ($\mu\text{g/kg}$)	ED_{50} 芬太尼 ($\mu\text{g/kg}$)	ED_{50} 比率 芬太尼/ R-DHE	ED_{50} 比率 芬太尼/ S-DHE	ED_{50} 比率 芬太尼/ S-DHE/ R-DHE
5	0.08	2.17	1.14	14	0.5	28
10	0.23	3.80	1.24	5	0.3	17
20	0.25	7.52	3.11	12	0.4	30
30	0.42	20.95	9.68	23	0.5	50

嗎啡對閃尾收縮潛伏期之影響

當與媒劑組資料（分別為 5.2 ± 0.6 秒、 5.0 ± 0.2 秒、 5.1 ± 0.2 秒、 4.9 ± 0.4 秒及 5.6 ± 0.4 秒）相比時，靜脈內投予嗎啡（ 5 mg/kg ）導致給藥後 5 分鐘、10 分鐘、20 分鐘、30 分鐘（所有 4 個時間點的閃尾收縮潛伏期皆為 10.0 ± 0.0

秒， $P < 0.001$ ，Mann-Whitney U 檢驗）及 60 分鐘（ 8.7 ± 0.9 秒， $P < 0.05$ ，Mann Whitney U 檢驗）時的閃尾收縮潛伏期顯著增加。

結論

以 $0.1 \mu\text{g/kg}$ 、 $0.3 \mu\text{g/kg}$ 及 $0.5 \mu\text{g/kg}$ 之劑量單次靜脈內投予 R-DHE，以及以 $10 \mu\text{g/kg}$ 及 $30 \mu\text{g/kg}$ 之劑量投予 S-DHE 雄性大鼠在給藥後至多 30 分鐘導致閃尾收縮潛伏期隨劑量顯著增加。以 $2 \mu\text{g/kg}$ 及 $6 \mu\text{g/kg}$ 之劑量靜脈內投予芬太尼在給藥後長達 30 分鐘導致閃尾收縮潛伏期隨劑量顯著增加。

比較 R-DHE、S-DHE 及芬太尼之 ED_{50} 計算值，以評估其相對效力（表 16）。資料表明，在最初 30 分鐘期間，向雄性大鼠單次靜脈內投予各化合物之後，R-DHE 之止痛效力為芬太尼的 5 至 23 倍，S-DHE 之止痛效力為芬太尼的 0.3 至 0.5 倍，且 R-DHE 之止痛效力為 S-DHE 的 17 至 50 倍。

靜脈內投藥後 R-DHE 及 S-DHE 之類鴉片止痛活性的持續時間突顯此等化合物在治療急性疼痛中的潛在益處及治療潛能。

投予嗎啡後所記錄之效應與其已知藥理學活性一致，且因而，此測試系統可靈敏地偵測傷痛刺激效應。

(R)-二氫羥戊甲嗎啡及(S)-二氫羥戊甲嗎啡在神經病變性疼痛之脊神經結紮模型中的效應

所使用之測試模型在此項技術中已為人所熟知，且描述於 Pain 1992; 50: 355-363 (Kim SH, Chung JM., An

experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat) 中。

在給予 0.1 $\mu\text{g/kg}$ 、0.3 $\mu\text{g/kg}$ 及 0.5 $\mu\text{g/kg}$ (R-異構體) 之單次靜脈內劑量以及 3 $\mu\text{g/kg}$ 、10 $\mu\text{g/kg}$ 及 30 $\mu\text{g/kg}$ (S-異構體) 之單次靜脈內劑量之後，研究二氫羥戊甲嗎啡在神經病變性疼痛之脊神經結紮模型中之潛在止痛效應。藉由緊固結紮 L5 及 L6 脊神經來在大鼠之左後肢中誘發周圍單神經病變。使用已確立之行為測試 (分別為馮弗萊測試 (Von Frey test) 及 Hargreaves 足底測試) 監測機械性異常疼痛及熱痛覺過敏之發展。嗎啡用作參考物質，且普瑞巴林 (Pregabalin) 用作比較物質。

測試物質及材料

測試物質、參考物質、比較物質及媒劑

測試物質：二氫羥戊甲嗎啡 (R-異構體) 及二氫羥戊甲嗎啡 (S-異構體)

測試用媒劑及參考物質：

檸檬酸鹽緩衝液(單水合檸檬酸:檸檬酸鈉:氯化鈉:無菌水，比率為 0.03:0.10:0.86:90.01 (g:g:g:mL)) [單水合檸檬酸 (白色粉末，Sigma, UK); 檸檬酸鈉 (Sigma, UK); 氯化鈉 (白色固體; Merck); 無菌水 (澄清液體; Baxter Healthcare, UK)]

參考物質：鹽酸嗎啡 (白色粉末; Macfarlan Smith, Edinburgh, UK)

比較物質：普瑞巴林 (商標名 Lyrica®; 白色膠囊，由

Pfizer 製造且由 Lindsay & Gilmour Chemist, Juniper Green, Edinburgh 供應)

比較物質用之媒劑：1% w/v 羧甲基纖維素 (CMC, 粉末; Sigma, UK)

測試物質、參考物質及比較物質儲存

測試物質在室溫下避光儲存，且參考物質及比較物質在室溫下儲存。

投藥途徑及劑量

二氫羥戊甲嗎啡之 R-異構體及 S-異構體形式以及媒劑 (檸檬酸鹽緩衝液) 的投藥途徑為靜脈內。此途徑為人類之潛在投藥途徑。R-DHE 之劑量為 0.1 $\mu\text{g/kg}$ 、0.3 $\mu\text{g/kg}$ 及 0.5 $\mu\text{g/kg}$ ，且 S-DHE 之劑量為 3 $\mu\text{g/kg}$ 、10 $\mu\text{g/kg}$ 及 30 $\mu\text{g/kg}$ 。

嗎啡之投藥途徑為靜脈內。嗎啡之劑量為 5 mg/kg 。

比較物質普瑞巴林之投藥途徑為經口。在研究之第 2 階段中，普瑞巴林之劑量為 30 mg/kg 。對於第 3 階段，比較物質普瑞巴林之劑量濃度為 30 mg/kg 、50 mg/kg 及 100 mg/kg 。

動物

物種：大 鼠

品系：史泊格多利大白鼠

性別：雄 性

動物數目：75 隻動物進行手術準備。

年齡範圍：6 至 7 週 (供手術)；8 至 9 週 (第 1 給藥階段)；9 至 10 週 (第 2 給藥階段)；11 至 12 週 (第 3

給藥階段)。

體重範圍： 139 g 至 183 g (供手術)；190 g 至 257 g (第 1 給藥階段)；210 g 至 284 g (第 2 給藥階段)；243 g 至 341 g (第 3 給藥階段)。

適應時間： 遞送之後、開始行為測試之前 3 天

來源： Harlan UK 公司

動物鑑別及隨機分配

各動物任意分配唯一鑑別編號，該編號呈現於資料表及籠卡片上。動物係藉由防水尾部標記來鑑別。

動物健康及福利

所有研究均根據基於動物（科學程序）法案 1986 之法規、根據英國內政部關於實施該法案之指南，且根據關於護理及圈養實驗動物之所有適用操作規程來進行。

圈養及環境

動物分成多達 5 組圈養於填有鋸屑、底部為固體的籠子中。在適應環境期間，定期清潔室內及籠子以保持衛生。如內政部動物（科學程序）法案 1986 中所推薦，室內係藉由經設定可提供 12 小時亮-黑循環（07.00 開，19.00 關）之螢光燈照明。室內用空調調節，且量測氣溫及相對濕度。在適應環境期間，維持室溫（範圍為 20°C 至 22°C），且濕度在 46% 至 59% 範圍內。維持程序室溫（範圍為 19°C 至 22°C），且濕度在 26% 至 43% 範圍內。

飲食及水

不限量提供 RM1(E) SQC 之膨化齧齒動物飲食(Special

- Diets Services, Witham, UK) 及總線自來水。各批飲食均隨附詳述營養組成及特定污染物 (例如重金屬、黃曲毒素及殺昆蟲劑) 之含量的分析證明書(CA)一起遞送。定期分析水之雜質及污染物。有關儲備飲食及水源中之污染物之可接受含量的標準分別在飲食製造商及水分析服務商所制定之分析說明書內。

健康狀態

動物在到達時及研究之前進行檢查；所有動物均健康，且視為適合實驗使用。

實驗設計

調配測試物質、參考物質及比較物質

檸檬酸鹽緩衝液係藉由精確稱取適量之各組分且將其溶解於注射用無菌水中來製備。當組分完全溶解時，量測溶液之滲透壓度及 pH 值。當 pH 值為 5.03 (其在 4.8 至 5.2 範圍內) 且滲透壓度為 296 mOsmol/kg (在 280 至 300 mOsmol/kg 範圍內) 時，媒劑視為可接受。接著，媒劑最後在無菌條件下經由 Millex GV 無菌杯 (0.22 μ m 過濾器) 過濾，且在使用前於 2°C 至 8°C 下儲存。

測試物質二氫羥戊甲嗎啡 (R-異構體及 S-異構體) 於檸檬酸鹽緩衝液中調配以便呈溶液形式給藥。供給藥之所要濃度 (對於 R-DHE 為 0.02 μ g/mL、0.06 μ g/mL 及 0.10 μ g/mL，且對於 S-DHE 為 0.6 μ g/mL、2 μ g/mL 及 6 μ g/mL) 係藉由連續稀釋適當儲備溶液而達成，儲備溶液係以約 20 μ g/mL 之濃度提供。儲備溶液之實際濃度以原始資料形式記

錄。在連續稀釋之前，儲備溶液通過 Millex GV 0.22 μm Durapore 無菌過濾單元進入玻璃小瓶中，且藉由無菌操作用無菌檸檬酸鹽緩衝液進行各隨後稀釋。不應用修正因數，且調配物以游離鹼形式製備。調配物在研究給藥日期之前製備，且在 R-DHE 之已知穩定期（11 天）內使用（製備後 1 至 2 天）。S-DHE 在製備之後 1 至 2 天使用。二氫羥戊甲嗎啡（R-異構體及 S-異構體）之給藥溶液在約 4°C 冷藏儲存，直至需要將其給藥時。

參考物質鹽酸嗎啡係藉由以已知量溶解於檸檬酸鹽緩衝液中來調配，以獲得 1 mg/mL 溶液供給藥。應用修正因數 1.32 以使嗎啡之劑量能夠以游離鹼表示。溶液係新鮮製備且避光保存。

比較物質普瑞巴林係藉由以已知量懸浮於 1% w/v CMC 中來調配，以獲得 3 mg/mL 懸浮液供第 2 階段使用，且製備 3 mg/mL、5 mg/mL 及 10 mg/mL 懸浮液供第 3 階段使用。不需要修正因數，因此普瑞巴林以游離鹼形式給藥。懸浮液係新鮮製備且避光保存。

組大小、劑量及鑑別編號

有 5 個處理組，每組最多 10 隻大鼠。各治療組賦予一個字母（第 1 階段：A 至 E，第 2 階段：F 至 J，且第 3 階段：K 至 O）。在給藥前一天，根據熱痛覺過敏測試（見下文）之給藥前基線值將大鼠隨機分配至處理組。

第 1 階段：

C 媒劑 5 mL/kg, i.v.

B	R-DHE	0.1 $\mu\text{g/kg}$, i.v.
A	R-DHE	0.3 $\mu\text{g/kg}$, i.v.
E	R-DHE	0.5 $\mu\text{g/kg}$, i.v.
D	嗎啡	5 mg/kg , i.v.

第 2 階段：

I	媒劑	5 mL/kg , 靜脈內
F	S-DHE	3 $\mu\text{g/kg}$, 靜脈內
G	S-DHE	10 $\mu\text{g/kg}$, 靜脈內
J	S-DHE	30 $\mu\text{g/kg}$, 靜脈內
H	普瑞巴林	30 mg/kg , 經口

第 3 階段：

N	媒劑	10 mL/kg , 經口
M	普瑞巴林	30 mg/kg , 經口
L	普瑞巴林	50 mg/kg , 經口
K	普瑞巴林	100 mg/kg , 經口
O	嗎啡	5 mg/kg , 靜脈內

第 1 階段及第 2 階段使用靜脈內媒劑檸檬酸鹽緩衝液且第 3 階段使用經口媒劑 1% w/v CMC。分配至靜脈內處理組之動物係使用 5 mL/kg 之劑量體積及具有 Becton Dickinson 25G (0.5×16 mm) 針之聚丙烯注射器向尾部靜脈內給藥。5 mL/kg 之總靜脈內體積以儘可能恆定之速率經 2 分鐘 ± 10 秒之間隔遞送。記錄靜脈內緩慢推注之起始時間及停止時間。分配至經口處理組之動物係使用 10 mL/kg 之劑量體積經口管飼來給藥。給藥時間以原始資料形式記錄。

不知情處理

對給藥溶液進行編號（第 1 階段：A 至 E；第 2 階段：F 至 J；且第 3 階段：K 至 O），以使觀察者不瞭解處理組之身分。由於在研究第 2 階段中藉由不同的給藥途徑投予比較物質，因此執行給藥者瞭解此組，且此組編號為 H。又，由於第 3 階段中之嗎啡對照組係靜脈內投藥，且此途徑不同於媒劑組及比較物質組（經口給藥），因此嗎啡組為知情組，且因此編號為 O。

體重

在手術前、在手術後（PO）第 1 天，且在各給藥日、於投予物質之前稱量動物體重，並記錄體重。

每日觀察

自手術後第 0 天開始，每天對所有動物進行一般觀察，尤其注意動物左後爪及右後爪之狀況。

程序

1 適應環境

在行為測試之前，對動物進行常規處理且適應行為測試環境。

2 基線行為測試

在實驗前一天將大鼠移至程序室。接著在程序室中圈養大鼠，給藥，及觀察。在手術前之 2 個獨立時刻對所有大鼠進行行為測試（見下文）以確定基線值。手術前基線值被視為測試最後一天（第 2 天）之資料（測試第 1 天之資料列為環境適應之一部分）。依序對機械性異常疼痛、熱

痛覺過敏進行測試，測試間隔時間最少 5 分鐘。

機械性異常疼痛（馮弗萊測試）：各動物置於絲網籠中，且一系列馮弗萊纖維自下方施加於後爪之足底表面。纖維係以遞增順序施力（自最弱之力開始），評估左後爪與右後爪之收縮臨限值。各纖維以足底中部表面恰好開始彎曲之程度壓在足底表面中部上；每個纖維以約 1 Hz 之頻率重複此舉約 8 至 10 次。收縮臨限值定義為兩根或兩根以上連續馮弗萊纖維引起反射性收縮反應（亦即，短暫爪部閃開）之最小力。

熱痛覺過敏（Hargreaves 足底測試）：各大鼠置於具有玻璃地板之透明塑膠室中，且在測試之前允許短時間適應其環境（約 1 分鐘）。接著，用輻射紅外（IR）熱源自下方直接在動物之後爪足底表面刺激動物，且計算左後爪與右後爪之收縮潛伏期。紅外強度設定為 IR50（設定經設計可遞送 250 mW cm^3 之熱流讀數），且曝露於 IR 源之最長時間為 18 秒。因此，無反應之動物分配 18 秒之收縮潛伏期。

3 手術程序

動物進行手術準備 3 天。各大鼠在 1% 至 3% 氧氣中根據需要用異氟烷麻醉。各大鼠以臥姿放置，且將切割部位周圍之表面剃毛，並以手術用酒精殺菌。在無菌條件下，在 L4 S2 平面自棘突分離脊椎左側肌肉。接著，用小骨鉗小心移除 L6 橫突，且鑑別 L4 L6 脊神經。分離左 L5 及 L6 脊神經，且使用 6-0 絲線緊固結紮（如在 40 倍放大率下所檢視）。使用適當縫合材料逐層閉合上層肌肉及皮膚，且一旦

完成之後，即停止麻醉。自麻醉中恢復之後，大鼠即與其籠中同伴一起再圈養，最初在柔軟墊層上隔夜以降低感染風險，且在完全恢復之後，隨之在鋸屑層上圈養。在重新開始行為測試之前，允許動物恢復最少 4 天。

4 產生測試

手術之後，在給藥日之前進行兩次行為測試以監測異常疼痛/痛覺過敏之產生。亦包括其他任意測試日，以確保足夠數目之動物在各給藥階段之前已產生異常疼痛/痛覺過敏。

5 組分配及排除標準

在給藥前一天，根據熱痛覺過敏測試之給藥前基線值將動物隨機分配至處理組。在研究中僅包括產生機械性異常疼痛與熱痛覺過敏之動物。若動物左爪對馮弗萊纖絲之收縮臨限值 $\leq$ g 力（其對應於 4.56 號或 4.56 號以下之單纖絲），則認為動物已產生機械性異常疼痛。若動物左爪對足底熱裝置之收縮潛伏期與左爪在手術前之值（給藥前）的差異大於 30%，則認為動物已產生熱痛覺過敏。

6 給藥及行為測試

用於此研究之動物不禁食。在各給藥日，所分配之動物各自接受測試物質、參考物質或媒劑之單次靜脈內給藥；或比較物質或媒劑之經口給藥。研究以 3 個階段進行。各階段之給藥分 2 天進行，且在各給藥日對最少 3 個處理組之動物進行給藥。各階段完成之後，在開始下一階段研究之前給予動物最少 1 週之清除時段。

在研究之第 1 階段及第 2 階段，給藥之後（自開始給藥約 5 分鐘）及給藥後約 25 分鐘、50 分鐘及 120 分鐘時，使用馮弗萊測試評定各大鼠左後爪及右後爪的機械性異常疼痛。在給藥後約 15 分鐘、35 分鐘、60 分鐘及 130 分鐘時，使用 Hargreaves 足底測試評定各大鼠之左後爪及右後爪的熱痛覺過敏，以研究處理效果。所有時間點均相對於投藥開始時間。

在研究之第 3 階段中，在給藥後約 60 分鐘、120 分鐘、180 分鐘及 240 分鐘時，使用馮弗萊測試評定各大鼠之左後肢及右後肢的機械性異常疼痛。在給藥後約 70 分鐘、130 分鐘、190 分鐘及 250 分鐘時，使用 Hargreaves 足底測試評定各大鼠之左後肢及右後肢的熱痛覺過敏，以研究處理效果。

7 處死

在最終測試期結束之後，所有研究動物均藉由頸椎脫臼術處死。

統計分析

使用參數統計程序（例如單向差異分析、Dunnett 之 t 檢驗、學生 t 檢驗）或非參數統計程序（例如 Kruskal-Wallis 統計法、Dunn 檢驗、Mann-Whitney U 檢驗）在治療組之間進行統計比較。基於待比較之組是否滿足方差齊次性準則（藉由 Levene Mean 檢驗或 F 檢驗評估）選擇參數檢驗或非參數檢驗。分析之前將馮弗萊資料轉換為對數形式（ $\log_{10}(\text{公克力} \times 10,000)$ ）。在研究之第 2 階段中，藉由不同給藥途徑

投予比較物質普瑞巴林，使用配對學生 t 檢驗對普瑞巴林資料與給藥前之值進行比較。在研究之第 3 階段中，藉由不同於媒劑及測試物質之給藥途徑投予參考物質嗎啡，使用配對學生 t 檢驗對嗎啡資料與給藥前之值進行比較。對於所有測試，當 $P < 0.05$ 時假定統計顯著性。馮弗萊測試之統計顯著性雖然以轉換成對數形式之資料表示，但在結果部分中係以公克力表示以用於說明之目的。分析之完整細節以原始資料給出。

✓ 結果

收縮臨限值及收縮潛伏期的組平均值 $\pm$ 標準誤差之平均值資料匯總於表 17 至表 22 中。

神經病變性疼痛狀態之產生

使用已確立之行為測試來研究神經病變性疼痛之兩個不同組分，亦即使用馮弗萊纖絲測試機械性異常疼痛之存在，且使用 Hargreaves 足底測試來測試熱痛覺過敏之存在。大多數經歷脊神經結紮之動物顯示在傷害後數日內左後爪對兩種行為測試之敏感度顯著增加，表明產生了周圍單神經病變。右後爪顯示手術後敏感度未增加。在研究之各階段中，所有經給藥之動物視為在左後爪中發生神經病變，如在給藥前一天使用已確立之行為測試所評定。

R-DHE 對行為測試反應之影響（第 1 階段）

機械性異常疼痛：在第 1 階段中，以 $0.1 \mu\text{g/kg}$ 及 $0.3 \mu\text{g/kg}$ 靜脈內投予 R-DHE 未使左爪或右爪對馮弗萊纖絲之收縮臨限值產生任何顯著變化。然而，與媒劑組值 $5.43 \pm$

2.58 g 相比，以 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 靜脈內投予 R-DHE 導致左爪收縮臨限值在給藥後約 5 分鐘顯著增加 ($21.97 \pm 2.30 \text{ g}$ ， $P \leq 0.01$ ，Kruskal-Wallis 及 Dunn 檢驗)；且與媒劑組值 $2.25 \pm 0.75 \text{ g}$ 相比，在給藥後約 25 分鐘時亦顯著增加 ($13.12 \pm 3.41 \text{ g}$ ， $P < 0.05$ ，ANOVA 及 Dunnett 之 t 檢驗) (表 17，圖 18)。

熱痛覺過敏：與媒劑相比，靜脈內投予 R-DHE 對左爪收縮潛伏期不具顯著影響。與媒劑組值 ($10.3 \pm 0.9 \text{ 秒}$) 相比，以 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 之劑量靜脈內投予 R-DHE 導致給藥後約 35 分鐘時右爪收縮潛伏期顯著增加 ($14.5 \pm 0.7 \text{ 秒}$ ， $p < 0.05$ ，ANOVA 及 Dunnett 之 t 檢驗)；然而，此與生理學無關，因為右爪收縮臨限值與給藥前之右爪值 ($14.3 \pm 0.6 \text{ 秒}$) 相似 (表 18，圖 19)。

S-DHE 對行為測試反應之影響 (第 1 階段)

機械性異常疼痛：在第 2 階段中，以 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 及 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 靜脈內投予 S-DHE 未使左爪或右爪對馮弗萊纖絲之收縮臨限值產生任何顯著變化。然而，與媒劑組值 $6.11 \pm 2.39 \text{ g}$ 相比，30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 靜脈內投藥導致左爪收縮臨限值在給藥後約 5 分鐘時顯著增加 ($24.56 \pm 0.33 \text{ g}$ ， $P \leq 0.001$ ，Kruskal-Wallis 及 Dunn 檢驗)；且與媒劑組值 $1.66 \pm 0.47 \text{ g}$ 相比，在給藥後約 25 分鐘時亦顯著增加 ($21.92 \pm 1.70 \text{ g}$ ， $P < 0.001$ ，Kruskal-Wallis 及 Dunn 檢驗) (表 19，圖 20)。

熱痛覺過敏：與媒劑組值相比，以 3 及 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 之劑量靜脈內投予 S-DHE 對左爪及右爪收縮潛伏期不具顯著影

響。然而，與媒劑值 10.3 ± 0.8 秒及 13.4 ± 0.8 秒相比，以 $30 \mu\text{g/kg}$ 之劑量靜脈內投予 S-DHE 在給藥後約 15 分鐘時使左後爪 (17.6 ± 0.4 秒， $P < 0.01$ ，Kruskal-Wallis 及 Dunn 檢驗) 及右後爪 (17.5 ± 0.4 秒， $P < 0.01$ ，Kruskal-Wallis 及 Dunn 檢驗) 之爪收縮潛伏期顯著增加。右爪潛伏期之增加可能表明二氫羥戊甲嗎啡 (S-異構體) 在 $30 \mu\text{g/kg}$ 劑量下之重要作用 (表 20，圖 21)。

嗎啡對行為測試反應之影響 (第 1 階段及第 3 階段)

在第 1 階段中，對嗎啡參考物與媒劑進行比較，因為二者均經口給藥。在第 3 階段中，對嗎啡參考物與給藥前進行比較，因為將其與經口媒劑相比不具相關性。

機械性異常疼痛：與媒劑值 2.25 ± 0.75 g 及 2.11 ± 0.82 g 相比，以 5 mg/kg 靜脈內投予嗎啡之後 (第 1 階段)，在給藥後約 25 分鐘 (19.23 ± 2.73 g， $P < 0.001$ ，未配對雙尾學生 t 檢驗) 及給藥後約 50 分鐘 (21.55 ± 2.40 g， $p < 0.001$ ，未配對雙尾學生 t 檢驗) 時左後爪收縮臨限值顯著增加。與媒劑值 (22.26 ± 1.52 g) 相比，觀察到右爪給藥前資料顯著降低 (16.37 ± 2.20 g， $P < 0.05$ ，未配對雙尾學生 t 檢驗)。此現象不可避免，因為處理組之分配係基於熱痛覺過敏測試之給藥前值 (表 17，圖 18)。未記錄到對右後爪之其他顯著影響。

在第 3 階段中，與給藥前值 1.46 ± 0.37 g 相比，靜脈內投予嗎啡 (5 mg/kg) 使給藥後約 60 分鐘 (21.32 ± 2.56 g， $P < 0.001$ ，配對雙尾學生 t 檢驗)、120 分鐘 (11.08 ± 2.85 g，

$P < 0.01$ ，配對雙尾學生 t 檢驗）及給藥後約 180 分鐘（ 3.68 ± 0.97 g， $P < 0.05$ ，配對雙尾學生 t 檢驗）時的左爪收縮臨限值顯著增加（表 21，圖 22）。

熱痛覺過敏：在第 1 階段中，以 5 mg/kg 靜脈內投予嗎啡導致在所有測試時間點左爪收縮潛伏期顯著增加，且導致給藥後約 15 分鐘、35 分鐘及 60 分鐘時右爪收縮潛伏期顯著增加。與媒劑值（分別為 7.5 ± 0.5 秒、 12.8 ± 1.1 秒、 7.0 ± 1.2 秒、 10.3 ± 0.9 秒、 7.6 ± 0.9 秒、 12.4 ± 1.4 秒及 7.4 ± 0.9 秒）相比，收縮潛伏期在給藥後約 15 分鐘為（左爪： 12.0 ± 1.5 秒， $P < 0.05$ ，Mann-Whitney U 檢驗），（右爪： 17.5 ± 0.5 秒， $P < 0.001$ ，Mann-Whitney U 檢驗）；在給藥後 35 分鐘為（左爪： 16.4 ± 0.9 秒， $P < 0.001$ ，未配對雙尾學生 t 檢驗），（右爪： 16.8 ± 0.7 秒， $P < 0.001$ ，未配對雙尾學生 t 檢驗）；且在給藥後約 60 分鐘時兩個爪之收縮潛伏期為（左爪： 12.8 ± 1.3 秒， $P < 0.01$ ，未配對雙尾學生 t 檢驗），（右爪： 16.3 ± 1.1 秒， $P < 0.05$ ，未配對雙尾學生 t 檢驗）；且在給藥後約 130 分鐘時左爪為（ 10.6 ± 0.9 秒， $P < 0.05$ ，未配對雙尾學生 t 檢驗）（表 18，圖 19）。

在研究之第 3 階段中，與給藥前值 6.0 ± 0.5 秒相比，靜脈內投予嗎啡導致左爪收縮潛伏期顯著增加（給藥後約 70 分鐘（ 11.8 ± 1.2 秒， $P < 0.01$ ，配對雙尾學生 t -檢驗）、給藥後約 190 分鐘（ 8.0 ± 0.8 秒， $P < 0.05$ ，配對雙尾學生 t -檢驗）及給藥後約 250 分鐘（ 10.6 ± 1.4 秒， $P < 0.05$ ，配對雙尾學生 t -檢驗））（表 22，圖 23）。

普瑞巴林對行為測試反應之影響（第 2 階段及第 3 階段）

在第 2 階段中，對普瑞巴林與給藥前進行比較，而在研究之第 3 階段中，與媒劑進行比較。在研究之第 2 階段中，藉由不同於媒劑（靜脈內）之途徑（經口）投予普瑞巴林，因此與媒劑相比不適當。在研究之第 3 階段中，將對普瑞巴林（使用 3 種劑量）之劑量反應與媒劑進行比較，而不是與給藥前進行比較。

機械性異常疼痛：在第 2 階段中，與給藥前值 1.09 ± 0.35 g 相比時，經口投予普瑞巴林（30 mg/kg）導致在給藥後約 50 分鐘（ 10.35 ± 2.51 g， $P < 0.001$ ，配對雙尾學生 t 檢驗）及給藥後約 120 分鐘（ 13.90 ± 3.00 g， $P < 0.001$ ，配對雙尾學生 t-檢驗）時左爪收縮臨限值顯著增加（表 19，圖 20）。

在第 3 階段中，與分別為 5.00 ± 2.34 g 及 2.57 ± 0.92 g 之媒劑值相比，以 30 mg/kg 之劑量經口投予普瑞巴林導致在給藥後約 120 分鐘時（ 17.06 ± 2.88 g， $P < 0.01$ ，Kruskal-Wallis 及 Dunn 檢驗）及給藥後約 180 分鐘（ 13.86 ± 3.21 g， $P < 0.01$ ，ANOVA 及 Dunnett 檢驗）時左爪收縮臨限值顯著增加。與分別為 2.57 ± 0.92 g 及 16.57 ± 1.75 g 之媒劑值相比，以 50 mg/kg 之劑量經口投予普瑞巴林在給藥後約 180 分鐘時導致左爪及右爪收縮臨限值顯著增加（左爪： 15.20 ± 3.31 g， $P < 0.01$ ，ANOVA 及 Dunnett 檢驗；且右爪： 24.20 ± 0.39 g， $P < 0.05$ ，Kruskal-Wallis 及 Dunn 檢驗），且

與媒劑值 (1.48 ± 0.30 g) 相比，左爪收縮臨限值在給藥後約 240 分鐘時為 (12.05 ± 3.41 g, $P < 0.05$, Kruskal-Wallis 及 Dunn 檢驗)。與分別為 2.57 ± 0.92 g 及 16.57 ± 1.75 g 之媒劑值相比，以 100 mg/kg 之劑量經口投予普瑞巴林在給藥後約 120 分鐘時導致左爪收縮臨限值顯著增加 (23.29 ± 1.19 g, $P < 0.01$, ANOVA 及 Dunnett 檢驗) 且在給藥後約 180 分鐘時導致左爪及右爪收縮臨限值顯著增加 (左爪： 19.77 ± 2.70 g, $P < 0.01$, ANOVA 及 Dunnett 檢驗；且右爪： 23.70 ± 1.04 g, $P < 0.01$, Kruskal-Wallis 及 Dunn 檢驗))；且與媒劑值 (1.48 ± 0.30 g) 相比，左爪收縮臨限值在給藥後約 240 分鐘時為 (15.91 ± 2.86 g, $P < 0.001$, Kruskal-Wallis 及 Dunn 檢驗)。以 50 mg/kg 及 100 mg/kg 投予普瑞巴林之後，右爪收縮臨限值增加表明普瑞巴林在此等劑量下之重要作用。此符合動物在止痛性臨床症狀之層面所顯示之劑量依賴性增加 (表 21, 圖 22)。

熱痛覺過敏：在第 2 階段中，與給藥前值 6.2 ± 0.5 秒相比，經口投予普瑞巴林 (30 mg/kg) 導致在給藥後約 15 分鐘、35 分鐘、60 分鐘及 130 分鐘時的左爪收縮潛伏期顯著增加 (8.3 ± 0.7 秒, $P < 0.05$ ； 8.6 ± 1.0 秒, $P < 0.05$ ； 8.8 ± 1.0 秒, $P < 0.05$ ； 9.6 ± 0.8 秒, $P < 0.001$ ；均為配對雙尾學生 t 檢驗)。此等顯著增加視為與藥理學無關，因為在第 2 階段中，與給藥前值 6.2 ± 0.5 秒相比，在給藥後約 15 分鐘、35 分鐘、60 分鐘及 130 分鐘時 (10.3 ± 0.8 秒, $P < 0.01$ ； 8.1 ± 0.5 秒, $P < 0.05$ ； 9.3 ± 0.7 秒, $P < 0.001$ ； 9.8 ± 1.0 秒，

$P < 0.01$ ；均為配對雙尾學生 t 檢驗），媒劑對照組（靜脈內投藥）之收縮潛伏期之值存在類似增加；且在研究之第 3 階段中，與媒劑對照組相比，經口投予普瑞巴林在所有測試劑量（30、50 及 100 mg/kg）下且在所有給藥後時間點（60 分鐘、120 分鐘、180 分鐘及 240 分鐘）均未對左爪及右爪收縮潛伏期產生顯著影響（表 20，圖 21 及表 22，圖 23）。

結論

藉由緊固結紮 L5 及 L6 脊神經可在大鼠之左後肢中誘發周圍單神經病變。機械異常疼痛及熱痛覺過敏之產生可使用已確立之行為測試（分別為馮弗萊測試及 Hargreaves 足底測試）監測。評定左後爪（受影響）與右後爪（未受影響）之反應臨限值及潛伏期。在研究之各個階段中，所有給藥之動物視為在左後爪中患有神經病變，如在給藥前一天使用已確立之行為測試所評定。

以 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 靜脈內投予 R-DHE 在給藥後至多 25 分鐘導致收縮臨限值增加（機械性異常疼痛），峰值效應出現與給藥後約 5 分鐘時。0.5 $\mu\text{g/kg}$ 之 R-DHE 在任何測試時間點對收縮臨限值均無影響（熱痛覺過敏）。R-DHE 在 0.1 $\mu\text{g/kg}$ 及 0.3 $\mu\text{g/kg}$ 之較低劑量下，對機械性異常疼痛或熱痛覺過敏亦無影響。

以 30 $\mu\text{g/kg}$ 之劑量靜脈內投予 S-DHE 在收縮臨限值（機械性異常疼痛）（峰值效應出現於給藥後約 5 分鐘至 25 分鐘）與收縮潛伏期（熱痛覺過敏）（峰值效應出現於給藥後約 15 分鐘）方面均產生顯著止痛效應。在 3 $\mu\text{g/kg}$ 及 10

$\mu\text{g/kg}$ S-DHE 下，未記錄到對機械性異常疼痛或熱痛覺過敏之影響。

在大鼠之機械性異常疼痛與熱痛覺過敏測試中，靜脈內投予類鴉片化合物 R-DHE 及 S-DHE 均顯示止痛活性。由此突顯此等化合物治療神經病變性疼痛的治療潛能。

以高達 100 mg/kg 之劑量投予普瑞巴林(在第 3 階段中)之後，收縮臨限值隨劑量增加，峰值效應出現於給藥後約 180 分鐘與 240 分鐘之間。普瑞巴林在熱痛覺過敏測試中無影響。投予普瑞巴林之後所記錄之影響與其已知藥理學活性(根據文獻資料)一致，對機械性異常疼痛具顯著作用，而對熱痛覺過敏之作用有限。

靜脈內投予嗎啡之後所記錄之影響與其已知藥理學活性一致，其對機械性異常疼痛與熱痛覺過敏均具顯著作用。此測試系統因此可在大鼠之機械性異常疼痛與熱痛覺過敏測試中靈敏地偵測傷痛刺激效應。

表 17：靜脈內 R-DHE 對於大鼠對馮弗萊單纖維刺激之左爪（L）及右爪（R）收縮臨限值的影響（第 1 階段）（a）原始資料

給藥後各時間（分鐘）之收縮臨限值（g）												
給藥前			第 1 階段									
			5		25		50		120			
處理	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
媒劑† 5 mL/kg，靜脈內	0.95 ± 0.09 (9)	22.26 ± 1.52 (9)	5.43 ± 2.58 (9)	22.26 ± 1.52 (9)	2.25 ± 0.75 (9)	23.25 ± 1.16 (9)	2.11 ± 0.82 (9)	22.26 ± 1.52 (9)	1.09 ± 0.23 (9)	23.25 ± 1.16 (9)		
(R)二氫麝香甲嗎啡 0.1 µg/kg，靜脈內	1.37 ± 0.31	21.07 ± 1.99	5.35 ± 0.79	23.30 ± 1.00	6.55 ± 3.04	19.81 ± 1.97	1.35 ± 0.32	18.11 ± 2.52	1.07 ± 0.16	18.05 ± 1.94		
(R)二氫麝香甲嗎啡 0.3 µg/kg，靜脈內	1.27 ± 0.33	17.45 ± 2.01	11.13 ± 3.54	22.20 ± 1.30	2.41 ± 0.59	22.37 ± 1.36	1.14 ± 0.31	18.55 ± 2.25	0.95 ± 0.10	18.25 ± 1.54		
(R)二氫麝香甲嗎啡 0.5 µg/kg，靜脈內	1.05 ± 0.18	16.32 ± 1.99	21.97 ± 2.30	24.36 ± 0.34	13.12 ± 3.41	24.36 ± 0.34	6.17 ± 2.33	21.84 ± 1.77	1.80 ± 0.88	20.41 ± 1.63		
嗎啡 5 mg/kg，靜脈內	1.69 ± 0.53	16.37 ± 2.20	13.38 ± 3.14	23.50 ± 1.02	19.23 ± 2.73	23.50 ± 1.02	21.55 ± 2.40	24.56 ± 0.33	9.37 ± 3.60	23.46 ± 1.06		

資料以平均值±SEM 表示。

n=10 隻動物/組，除非在括弧中說明。

僅對對數資料進行統計分析。

†媒劑=檸檬酸鹽緩衝液（單水合檸檬酸·檸檬酸鈉:氯化鈉:注射用水，比率為 0.03:0.10:0.86:99.01（g:g:mL））。

表 17 (續) (b) 對數資料

給藥後各時間 (分鐘) 之收縮臨限值 (Log ₁₀ (公克力×10,000))												
給藥前			第 1 階段									
			5		25		50		120			
處理	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
媒劑†												
5 mL/kg, 靜脈內	3.96 ± 0.04 (9)	5.34 ± 0.03 (9)	4.48 ± 0.16 (9) [‡]	5.34 ± 0.03 (9)	4.21 ± 0.12 (9)	5.36 ± 0.03 (9)	4.12 ± 0.14 (9)	5.34 ± 0.03 (9)	3.96 ± 0.08 (9)	5.36 ± 0.03 (9)		
(R)二氫麝戊甲嗎啡 0.1 µg/kg, 靜脈內	4.06 ± 0.08	5.30 ± 0.05	4.65 ± 0.10	5.36 ± 0.02	4.42 ± 0.19	5.27 ± 0.05	4.05 ± 0.08	5.21 ± 0.07	3.99 ± 0.06	5.23 ± 0.05		
(R)二氫麝戊甲嗎啡 0.3 µg/kg, 靜脈內	4.01 ± 0.09	5.21 ± 0.05	4.71 ± 0.20	5.34 ± 0.03	4.26 ± 0.10	5.34 ± 0.03	3.97 ± 0.08	5.23 ± 0.06	3.95 ± 0.05	5.25 ± 0.04		
(R)二氫麝戊甲嗎啡 0.5 µg/kg, 靜脈內	3.96 ± 0.07	5.18 ± 0.05	5.26 ± 0.12 ##	5.39 ± 0.01	4.89 ± 0.17 †	5.39 ± 0.01	4.50 ± 0.17	5.32 ± 0.05	4.03 ± 0.12	5.30 ± 0.03		
嗎啡												
5 mg/kg, 靜脈內	4.08 ± 0.11	5.17 ± 0.06 .	4.93 ± 0.16	5.37 ± 0.02	5.20 ± 0.11 ***	5.37 ± 0.02	5.26 ± 0.11 ***	5.39 ± 0.00	4.49 ± 0.23	5.36 ± 0.02		

資料以平均值±SEM 表示。

n=10 隻動物/組，除非在括弧中說明。

†媒劑=檸檬酸鹽緩衝液 (單水合檸檬酸:檸檬酸鈉:氯化鈉:注射用水，比率為 0.03:0.10:0.86:99.01 (g:g:mL))。

*P<0.05，當與媒劑組資料相比時 (未配對雙尾學生 t 檢驗)。

***P<0.001，當與媒劑組資料相比時 (未配對雙尾學生 t 檢驗)。

##P<0.01，當與媒劑組資料相比時 (Kruskal-Wallis 及 Dunn 檢驗)。

†P<0.05，當與媒劑組資料相比時 (ANOVA 及 Dunnett 之 t 檢驗)。

[‡]P<0.05，當與給藥前資料相比時 (配對雙尾學生 t 檢驗)。

表 18：靜脈內 R-DHE 對於大鼠對足底熱刺激之左爪 (L) 及右爪 (R) 收縮潛伏期的影響 (第 1 階段)

給藥後各時間 (分鐘) 之收縮潛伏期 (秒)											
第 1 階段											
給藥前			15			35			60		
處理	L	R	L	R	L	L	R	L	L	R	R
煤劑† 5 mL/kg, 靜脈內	6.4 ± 0.5 (9)	13.9 ± 1.2 (9)	7.5 ± 0.5 (9)	12.8 ± 1.1 (9)	7.0 ± 1.2 (9)	10.3 ± 0.9 (9)	7.6 ± 0.9 (9)	12.4 ± 1.4 (9)	7.4 ± 0.9 (9)	14.1 ± 1.3 (9)	
(R)二氫麝香甲嗎啡 0.1 µg/kg, 靜脈內	6.4 ± 0.5	13.5 ± 1.0	6.9 ± 1.0	13.2 ± 1.0	7.4 ± 0.5	12.6 ± 1.1	7.7 ± 1.0	12.9 ± 1.2	8.1 ± 0.6	14.3 ± 0.8	
(R)二氫麝香甲嗎啡 0.3 µg/kg, 靜脈內	6.3 ± 0.6	14.3 ± 0.6	9.4 ± 0.8	15.1 ± 0.9	9.9 ± 1.1	14.5 ± 0.7 ‡	8.3 ± 0.8	14.6 ± 0.9	7.7 ± 0.8	14.2 ± 0.9	
(R)二氫麝香甲嗎啡 0.5 µg/kg, 靜脈內	6.4 ± 0.4	14.1 ± 0.9	9.6 ± 1.2	15.9 ± 1.2	9.2 ± 1.2	13.1 ± 1.2	8.4 ± 0.6	13.3 ± 1.2	8.0 ± 1.1	10.9 ± 1.0	
嗎啡 5 mg/kg, 靜脈內	6.4 ± 0.4	15.4 ± 1.0	12.0 ± 1.5 §	17.5 ± 0.5 §§§	16.4 ± 0.9 ***	16.8 ± 0.7 ***	12.8 ± 1.3 **	16.3 ± 1.1 *	10.6 ± 0.9 *	13.8 ± 1.1	

資料以平均值± SEM 表示。

n=10 隻動物/組，除非在括弧中說明。

†煤劑=檸檬酸鹽緩衝液 (單水合檸檬酸-檸檬酸鈉:氯化鈉:注射用水，比率為 0.03:0.10:0.86:99.01 (g:g:mL))。

§P<0.05，當與煤劑組資料相比時 (Mann-Whitney U 檢驗)。

§§§P<0.001，當與煤劑組資料相比時 (Mann-Whitney U 檢驗)。

*P<0.05，當與煤劑組資料相比時 (未配對雙尾學生 t 檢驗)。

**P<0.01，當與煤劑組資料相比時 (未配對雙尾學生 t 檢驗)。

***P<0.001，當與煤劑組資料相比時 (未配對雙尾學生 t 檢驗)。

‡P<0.05，當與煤劑組資料相比時 (ANOVA 及 Dunnett 之 t 檢驗)。

表 19：靜脈內 S-DHE 對於大鼠對馮弗萊單纖絲刺激之左爪 (L) 及右爪 (R) 收縮臨限值的影響 (第 2 階段) (a) 原始資料

		給藥後各時間 (分鐘) 之收縮臨限值 (g)											
		第 2 階段											
		給藥前		5		25		50		120			
處理		L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
媒劑†													
5 mL/kg, 靜脈內		1.37 ± 0.31	21.03 ± 1.84	6.11 ± 2.39	23.46 ± 1.06	1.66 ± 0.47	21.67 ± 1.61	1.11 ± 0.15	20.94 ± 1.90	1.35 ± 0.28	19.55 ± 1.69		
(S)二氫麝戊甲嗎啡 3 µg/kg, 靜脈內		0.94 ± 0.11	17.27 ± 2.12	8.69 ± 2.98	21.10 ± 1.46	8.28 ± 2.48	19.15 ± 1.55	0.99 ± 0.12	21.27 ± 1.53	1.19 ± 0.20	19.84 ± 1.94		
(S)二氫麝戊甲嗎啡 10 µg/kg, 靜脈內		1.19 ± 0.31	20.94 ± 1.90	12.15 ± 2.99	23.46 ± 1.06	3.09 ± 1.35	22.57 ± 1.39	1.48 ± 0.42	23.46 ± 1.06	0.83 ± 0.10	21.51 ± 1.55		
(S)二氫麝戊甲嗎啡 30 µg/kg, 靜脈內		0.84 ± 0.10	18.78 ± 1.89	24.56 ± 0.33	24.56 ± 0.33	21.92 ± 1.70	24.56 ± 0.33	7.34 ± 2.47	23.67 ± 1.07	1.20 ± 0.34	20.83 ± 1.99		
普瑞巴林 30 mg/kg, 經口		1.09 ± 0.35	18.63 ± 2.21	2.83 ± 0.62	20.42 ± 2.14	3.27 ± 0.97	19.39 ± 1.61	10.35 ± 2.51	21.34 ± 1.49	13.90 ± 3.00	23.26 ± 1.04		

資料以平均值±SEM 表示。

n=10 隻動物/組。

僅對對數資料進行統計分析。

†媒劑=檸檬酸鹽緩衝液 (單水合檸檬酸:檸檬酸鈉:氯化鈉:注射用水, 比率為 0.03:0.10:0.86:99.01 (g:g:mL))。

表 19 (續) (b) 對數資料

給藥後各時間 (分鐘) 之收縮臨限值 (Log ₁₀ (公克力×10,000))											
給藥前			第 2 階段								
			5			25			50		
處理	L	R	L	R	L	L	R	L	L	R	R
媒劑 [†] 5 mL/kg, 靜脈內	4.07 ± 0.07	5.30 ± 0.05	4.50 ± 0.16 ^{\$}	5.36 ± 0.02	4.11 ± 0.10	5.32 ± 0.04	4.01 ± 0.06	5.30 ± 0.05	4.08 ± 0.06	5.28 ± 0.04	
(S)二氫麝戊甲嗎啡 3 µg/kg, 靜脈內	3.95 ± 0.05	5.20 ± 0.06	4.60 ± 0.20	5.31 ± 0.03	4.69 ± 0.17	5.27 ± 0.04	3.96 ± 0.06	5.32 ± 0.03	4.02 ± 0.07	5.27 ± 0.05	
(S)二氫麝戊甲嗎啡 10 µg/kg, 靜脈內	3.99 ± 0.08	5.30 ± 0.05	4.90 ± 0.16	5.36 ± 0.02	4.26 ± 0.13	5.34 ± 0.03	4.05 ± 0.10	5.36 ± 0.02	3.89 ± 0.05	5.32 ± 0.03	
(S)二氫麝戊甲嗎啡 30 µg/kg, 靜脈內	3.90 ± 0.05	5.25 ± 0.05	5.39 ± 0.00 ###	5.39 ± 0.00	5.32 ± 0.04 ###	5.39 ± 0.00	4.60 ± 0.17	5.37 ± 0.02	3.97 ± 0.09	5.29 ± 0.05	
普瑞巴林 30 mg/kg, 經口	3.92 ± 0.09	5.24 ± 0.06	4.31 ± 0.13	5.28 ± 0.06	4.35 ± 0.13	5.27 ± 0.04	4.87 ± 0.14 ***	5.32 ± 0.03	5.03 ± 0.11 ***	5.36 ± 0.02	

資料以平均值±SEM 表示。

n=10 隻動物/組。

[†]媒劑=檸檬酸鹽緩衝液 (單水合檸檬酸:檸檬酸鈉:氯化鈉:注射用水, 比率為 0.03:0.10:0.86:99.01 (g:g:mL))。

***P<0.001, 當與給藥前資料相比時 (配對雙尾學生 t 檢驗)。

###P<0.001, 當與媒劑組資料相比時 (Kruskal-Wallis 及 Dunn 檢驗)。

^{\$}P<0.05, 當與給藥前資料相比時 (配對雙尾學生 t 檢驗)。

表 20：靜脈內 S-DHE 對於大鼠對足底熱刺激之左爪（L）及右爪（R）收縮潛伏期的影響（第 2 階段）

給藥後各時間（分鐘）之收縮潛伏期（秒）										
處理	給藥前		第 2 階段							
			15		35		60		130	
	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
媒劑 [†] 5 mL/kg，靜脈內	6.2 ± 0.5	14.8 ± 0.6	10.3 ± 0.8 ^{ss}	13.4 ± 0.8	8.1 ± 0.5 ^s	11.7 ± 0.7 ^s	9.3 ± 0.7 ^{sss}	12.1 ± 0.6 ^s	9.8 ± 1.0 ^{ss}	13.1 ± 1.0
(S)二氫癸戊甲嗎啡 3 μg/kg，靜脈內	6.2 ± 0.6	12.6 ± 0.7	9.8 ± 0.9	15.0 ± 0.7	10.0 ± 0.7	12.1 ± 0.9	9.1 ± 0.9	13.5 ± 0.8	10.4 ± 1.3	14.3 ± 0.8
(S)二氫癸戊甲嗎啡 10 μg/kg，靜脈內	6.2 ± 0.6	13.8 ± 0.8	10.4 ± 1.3	14.5 ± 0.9	10.8 ± 1.1	12.5 ± 0.9	11.3 ± 1.1	12.7 ± 0.6	11.3 ± 1.6	13.0 ± 0.8
(S)二氫癸戊甲嗎啡 30 μg/kg，靜脈內	6.2 ± 0.5	13.5 ± 0.9	17.6 ± 0.4 ^{##}	17.5 ± 0.4 ^{##}	10.1 ± 1.4	11.8 ± 1.1	8.3 ± 1.0	14.3 ± 1.1	8.7 ± 0.9	14.2 ± 1.3
普瑞巴林 30mg/kg，經口	6.2 ± 0.5	13.4 ± 0.9	8.3 ± 0.7 [*]	13.4 ± 0.6	8.6 ± 1.0 [*]	11.9 ± 0.8	8.8 ± 1.0 [*]	12.9 ± 0.6	9.6 ± 0.8 ^{***}	13.4 ± 0.9

資料以平均值±SEM 表示。

n=10 隻動物/組。

[†]媒劑=檸檬酸鹽緩衝液（單水合檸檬酸·檸檬酸鈉:氯化鈉:注射用水，比率為 0.03:0.10:0.86:99.01（g:g:mL））。

^{##}P<0.01，當與媒劑組資料相比時（Kruskal-Wallis 及 Dunn 檢驗）。

^{*}P<0.05，當與給藥前資料相比時（配對雙尾學生 t 檢驗）。

^{***}P<0.001，當與給藥前資料相比時（配對雙尾學生 t 檢驗）。

^sP<0.05，^{ss}P<0.01 且 ^{sss}P<0.001，當與給藥前資料相比時（配對雙尾學生 t 檢驗）。

表 21：經口普瑞巴林及靜脈內嗎啡對於神經病變性大鼠對馮萊單纖絲刺激之左爪（L）及

右爪（R）收縮臨限值的影響（第 3 階段）（a）原始資料

給藥後各時間（分鐘）之收縮臨限值（g）												
給藥前			第 3 階段									
			60		120		180		240			
處理	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
媒劑 [†] 10 mL/kg，經口	1.87 ± 0.38	22.53 ± 1.97	4.95 ± 0.95	20.30 ± 1.99	5.00 ± 2.34	18.36 ± 2.34	2.57 ± 0.92	16.57 ± 1.75	1.48 ± 0.30	20.54 ± 1.93		
普瑞巴林 30 mg/kg，經口	2.59 ± 0.63	23.25 ± 1.41	10.53 ± 3.25	23.26 ± 1.04	17.06 ± 2.88	23.02 ± 1.01	13.86 ± 3.21	22.74 ± 0.97	8.02 ± 2.65	23.99 ± 0.38		
普瑞巴林 50 mg/kg，經口	2.02 ± 0.35	20.61 ± 2.00	18.48 ± 3.27	22.57 ± 1.39	13.69 ± 3.68	21.67 ± 1.61	15.20 ± 3.31	24.20 ± 0.39	12.05 ± 3.41	22.74 ± 0.97		
普瑞巴林 100 mg/kg，經口	1.31 ± 0.18	21.67 ± 1.93	15.53 ± 2.78	22.24 ± 1.82	23.29 ± 1.19	24.28 ± 0.37	19.77 ± 2.70	23.70 ± 1.04	15.91 ± 2.86	23.18 ± 1.00		
嗎啡 5 mg/kg，靜脈內	1.46 ± 0.37 (9)	21.26 ± 2.11 (9)	21.32 ± 2.56 (9)	24.02 ± 0.34 (9)	11.08 ± 2.85 (9)	20.04 ± 1.81 (9)	3.68 ± 0.97 (9)	19.57 ± 1.75 (9)	1.29 ± 0.20 (9)	18.71 ± 1.81 (9)		

資料以平均值 ± SEM 表示。
n=10 隻動物/組，除非於括弧中說明。
僅對對數資料進行統計分析。
[†]媒劑=1%羧甲基纖維素。

表 21：(續) (b) 對數資料

給藥後各時間 (分鐘) 之收縮臨限值 (Log ₁₀ (公克力×10,000))												
給藥前			第 3 階段									
			60			120			180			240
處理	L	R	L	R	L	L	R	L	R	L	R	R
媒劑 [†]												
10 mL/kg, 經口	4.20 ± 0.08	5.33 ± 0.05	4.57 ± 0.13 ^{ss}	5.28 ± 0.05	4.43 ± 0.15	5.22 ± 0.07	4.23 ± 0.12	5.20 ± 0.05	4.11 ± 0.07	5.29 ± 0.05		
普瑞巴林												
30 mg/kg, 經口	4.29 ± 0.11	5.35 ± 0.03	4.70 ± 0.20	5.36 ± 0.02	5.13 ± 0.11 ^{##}	5.36 ± 0.02	4.95 ± 0.16 ^{**}	5.35 ± 0.02	4.68 ± 0.16	5.38 ± 0.01		
普瑞巴林												
50 mg/kg, 經口	4.25 ± 0.07	5.29 ± 0.05	5.10 ± 0.16	5.34 ± 0.03	4.85 ± 0.19	5.32 ± 0.04	5.00 ± 0.15 ^{**}	5.38 ± 0.01 [#]	4.83 ± 0.18 [#]	5.35 ± 0.02		
普瑞巴林												
100 mg/kg, 經口	4.07 ± 0.06	5.31 ± 0.05	5.08 ± 0.12	5.33 ± 0.05	5.36 ± 0.03 ^{**}	5.38 ± 0.01	5.23 ± 0.09 ^{**}	5.37 ± 0.02 ^{##}	5.11 ± 0.10 ^{###}	5.36 ± 0.02		
嗎啡												
5 mg/kg, 靜脈內	4.08 ± 0.09 (9)	5.30 ± 0.05 (9)	5.22 ± 0.15 ⁺⁺⁺ (9)	5.38 ± 0.01 (9)	4.89 ± 0.14 ⁺⁺ (9)	5.29 ± 0.04 (9)	4.45 ± 0.11 ⁺ (9)	5.28 ± 0.04 (9)	4.07 ± 0.07 (9)	5.26 ± 0.04 (9)		

資料以平均值± SEM 表示。

n=10 隻動物/組，除非括弧中說明。

[†]媒劑= 1%羧甲基纖維素。

[†]P<0.05, ⁺⁺P<0.01 且 ⁺⁺⁺P<0.001，當與給藥前資料相比時 (配對雙尾學生 t 檢驗)。

[#]P<0.05, ^{##}P<0.01 且 ^{###}P<0.001，當與媒劑組資料相比時 (Kruskal-Wallis 及 Dunn 檢驗)。

^{**}P<0.01，當與媒劑組資料相比時 (ANOVA 及 Dunnett 檢驗)。

^{ss}P<0.01，當與給藥前資料相比時 (配對雙尾學生 t 檢驗)。

表 22：經口普瑞巴林及靜脈內嗎啡對於神經病變性大鼠對足底熱刺激之左爪 (L) 及右爪 (R) 收縮潛伏期的影響 (第 3 階段)

處理	給藥後各時間 (分鐘) 之收縮潛伏期 (秒)											
	給藥前		70				130				190	
	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
媒劑 [†] 10 mL/kg, 經口	6.5 ± 0.5	12.4 ± 0.8	9.2 ± 1.0	12.2 ± 0.5	9.0 ± 1.0	10.7 ± 0.7	9.3 ± 1.2	12.2 ± 1.0	9.5 ± 0.8 ^{\$\$}	11.4 ± 0.6		
普瑞巴林 30 mg/kg, 經口	6.5 ± 0.5	13.1 ± 0.6	9.9 ± 0.8	13.4 ± 1.0	9.3 ± 0.8	13.7 ± 0.9	8.3 ± 1.1	12.2 ± 0.4	10.9 ± 0.8	14.0 ± 0.8		
普瑞巴林 50 mg/kg, 經口	6.5 ± 0.6	11.4 ± 0.8	10.6 ± 0.6	12.9 ± 0.9	9.7 ± 1.1	13.6 ± 1.1	11.2 ± 1.1	12.7 ± 0.5	9.0 ± 0.7	11.9 ± 0.7		
普瑞巴林 100 mg/kg, 經口	6.6 ± 0.7	11.6 ± 0.5	11.5 ± 0.8	12.6 ± 0.9	9.9 ± 0.9	13.4 ± 1.3	7.6 ± 0.5	13.7 ± 0.7	9.7 ± 0.8	13.7 ± 1.1		
嗎啡 5 mg/kg, 靜脈內	6.0 ± 0.5 (9)	11.8 ± 0.6 (9)	11.8 ± 1.2 ⁺⁺ (9)	14.0 ± 1.2 (9)	7.3 ± 0.9 (9)	13.1 ± 1.0 (9)	8.0 ± 0.8 ⁺ (9)	14.3 ± 1.0 (9)	10.6 ± 1.4 ⁺ (9)	14.1 ± 0.9 (9)		

資料以平均值±SEM 表示。

n=10 隻動物/組，除非於括弧中說明。

[†]媒劑=1%羧甲基纖維素。

⁺p<0.05 且 ⁺⁺p<0.01，當與給藥前資料相比時 (配對雙尾學生 t 檢驗)。

^{\$\$}p<0.01，當與給藥前資料相比時 (配對雙尾學生 t 檢驗)。

【圖式簡單說明】

105年2月26日修正
無

圖 1 展示(R)及(S)-19-丙基二氫西芬恩醇之 ^1H NMR 光譜。

圖 2 及圖 3 展示(R)-19-丙基二氫西芬恩醇之 X 射線結構。

圖 4 及圖 5 展示(S)-19-丙基二氫西芬恩醇之 X 射線結構。

圖 6 及圖 7 展示(R)-二氫羥戊甲嗎啡之 X 射線結構。

圖 8 及圖 9 展示(S)-二氫羥戊甲嗎啡之 X 射線結構。

圖 10 展示(R)-二氫羥戊甲嗎啡及(S)-二氫羥戊甲嗎啡中所存在之所有手性碳的立體化學構型。

圖 11 至圖 13 展示靜脈內投予(R)-DHE 或(S)-DHE 或參考物質或比較物質之後的時程曲線。

圖 14 至圖 17 展示靜脈內投予(R)-DHE 或(S)-DHE 或參考物質或比較物質之後的劑量反應曲線。

圖 18 至圖 23 展示在神經病變性疼痛之脊神經結紮模型中靜脈內投予(R)-DHE 或(S)-DHE 或參考物質或比較物質之後的影響。

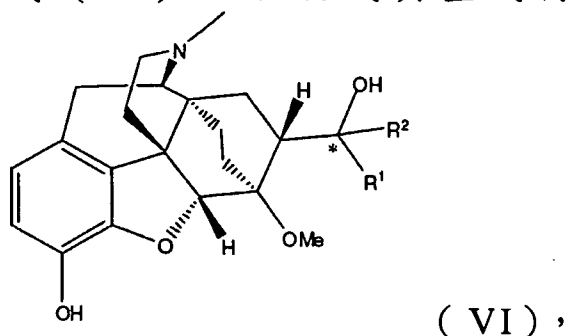
【主要元件符號說明】

無

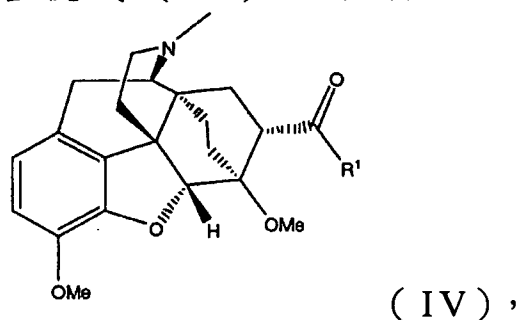
公告本

七、申請專利範圍：

1. 一種製備式 (VI) 化合物或其鹽或衍生物之方法，

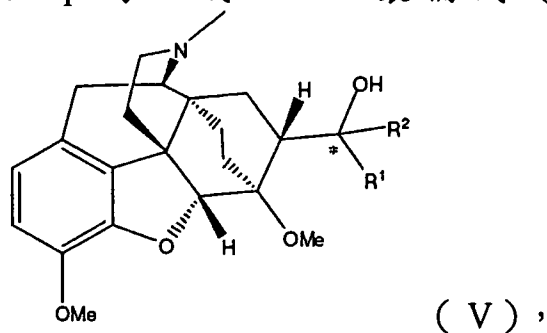


其中 R^1 及 R^2 獨立地為 C_{1-8} 直鏈烷基，且 * 表示 (S) 立體中心，該方法包含使式 (IV) 化合物



其中 R^1 如上文所定義，

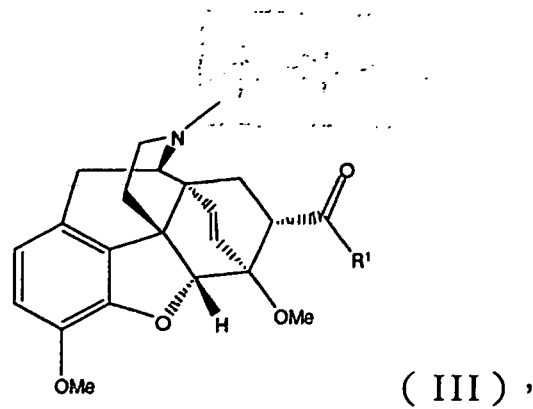
與式 $R^2M(X)_p$ 化合物反應，其中 R^2 為 C_{1-8} 直鏈烷基，M 為金屬，X 為鹵素且 p 為 1 或 0，以製備式 (V) 化合物



其中 R^1 、 R^2 及 * 如上文所定義，

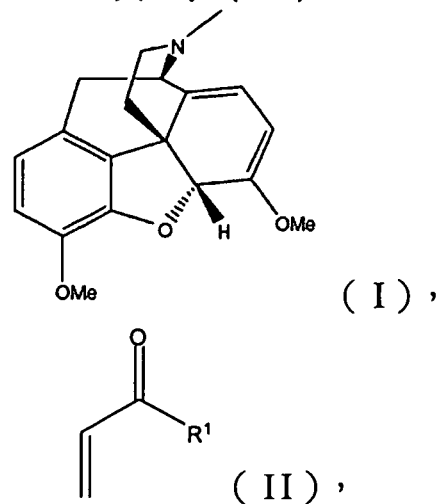
且水解該式 (V) 化合物以獲得式 (VI) 化合物。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該式 (IV) 化合物係藉由還原式 (III) 化合物來製備



其中 R^1 如上文所定義。

3.如申請專利範圍第 2 項之方法，其中該式 (III) 化合物係藉由式 (I) 化合物與式 (II) 化合物反應所製備：



其中 R^1 為 C_{1-8} 直鏈烷基。

4.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之方法，其中 M 為鎂或鋰。

5.如申請專利範圍第 4 項之方法，其中 $R^2M(X)_p$ 為 R^2MgCl 、 R^2MgBr 、 R^2MgI 或 R^2Li 。

6.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之方法，其進一步包含使該式 (VI) 化合物結晶之步驟。

7.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之方法，其中 R^1 為 C_{3-5} 烷基。

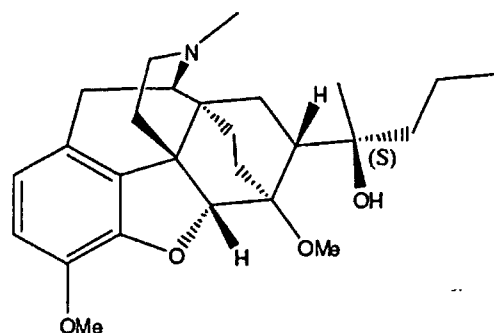
8.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之方法，其中 R^1 為正丙基。

9.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之方法，其中 R^2 為 C_{1-2} 烷基。

10.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之方法，其中 R^2 為甲基。

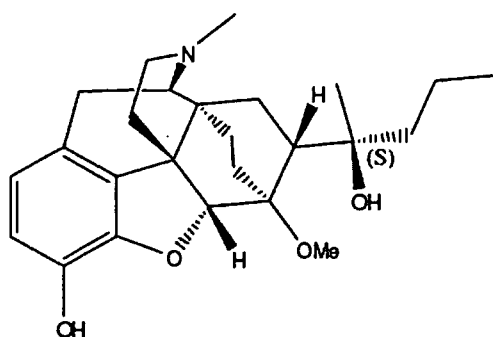
11.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之方法，其中該式 (V) 化合物係以至少 90% 之非對映異構物過量產生。

12.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之方法，其中該式 (V) 化合物為：



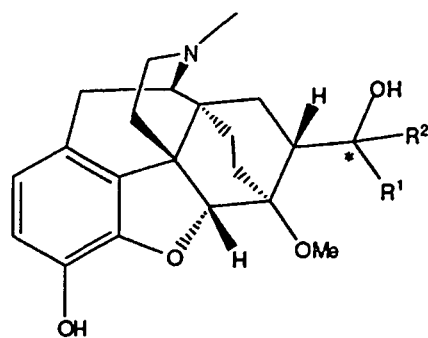
(V-a)。

13.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之方法，其中該式 (VI) 化合物為：



(VI-a)。

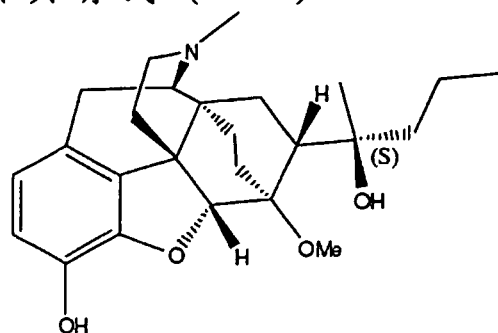
14.一種式 (VI) 化合物，或其鹽或衍生物，



(VI) ,

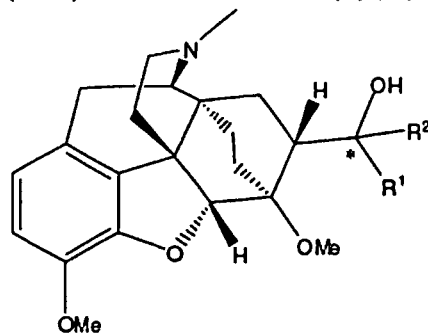
其中 R^1 及 R^2 獨立地為 C_{1-8} 直鏈烷基，且 * 表示 (S) 立體中心。

15. 如申請專利範圍第 14 項之式 (VI) 化合物，或其鹽或衍生物，其具有式 (VIa)



(VIa) .

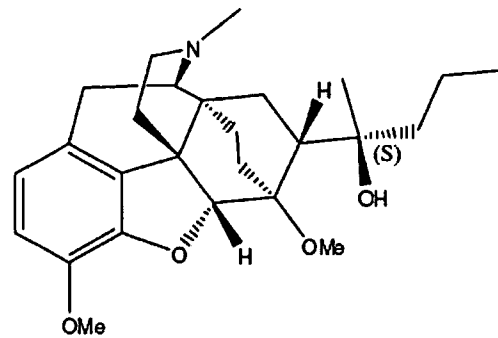
16. 一種式 (V) 化合物，或其鹽或衍生物，



(V) ,

其中 R^1 及 R^2 獨立地為 C_{1-8} 直鏈烷基，且 * 表示 (S) 立體中心。

17. 如申請專利範圍第 16 項之化合物，或其鹽或衍生物，其具有式 (Va)



(Va)。

18.如申請專利範圍第 14 項或第 15 項之化合物，其係呈游離鹼形式。

19.如申請專利範圍第 14 項或第 15 項之化合物，其係為醫藥上可接受之鹽。

20.如申請專利範圍第 19 項之化合物，其係鹽酸鹽。

21.如申請專利範圍第 16 項或第 17 項之化合物，其係呈游離鹼形式。

22.如申請專利範圍第 16 項或第 17 項之化合物，其係為醫藥上可接受之鹽。

23.如申請專利範圍第 22 項之化合物，其係鹽酸鹽。

24.一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 14、15、18、19 及 20 項中任一項之化合物。

25.如申請專利範圍第 24 項之醫藥組成物，其進一步包含一或多種醫藥上可接受之載劑。

26.如申請專利範圍第 24 項之醫藥組成物，其係呈適合經皮投藥之劑型。

27.如申請專利範圍第 26 項之醫藥組成物，其中該呈適合經皮投藥之劑型係儲器型(reservoir type)貼片。

28.如申請專利範圍第 26 項之醫藥組成物，其中該呈適合經皮投藥之劑型係基質型(matrix type)貼片。

29.如申請專利範圍第 26 項之醫藥組成物，其中該呈適合經皮投藥之劑型包含選自於水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁-1,3-二醇、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、礦物油及其混合物之適合賦形劑。

30.如申請專利範圍第 26 項之醫藥組成物，其中該呈適合經皮投藥之劑型包含濕潤霜或保濕劑。

31.如申請專利範圍第 26 項之醫藥組成物，其中該呈適合經皮投藥之劑型包含滲透增進劑。

32.如申請專利範圍第 31 項之醫藥組成物，其中該滲透增進劑係選自下列：丙酮；多種醇，諸如乙醇、油醇及四氫呋喃；烷基亞砷，諸如二甲亞砷；二甲基乙醯胺；二甲基甲醯胺；聚乙二醇；吡咯啉酮，諸如聚乙烯吡咯啉酮；科利當級(Kollidon grade)聚維酮(Povidone; Polyvidone)；尿素；及多種水溶性或不溶性糖酯，諸如 Tween 80 (聚山梨醇酯 80) 及 Span 60 (脫水山梨醇單硬脂酸酯)。

33.如申請專利範圍第 24 項之醫藥組成物，其中該組成物係呈適合非經腸投藥之劑型來製備。

34.如申請專利範圍第 33 項之醫藥組成物，其中該劑型係適合靜脈內投藥且係溶液、乳液或懸浮液。

35.如申請專利範圍第 24 項之醫藥組成物，其係用於治療需要減輕疼痛之個體。

36.一種如申請專利範圍第 14、15、18、19 及 20 項中任一項之化合物的用途，其係用於製造供治療疼痛用之藥劑。

八、圖式：

(如次頁)

公告本

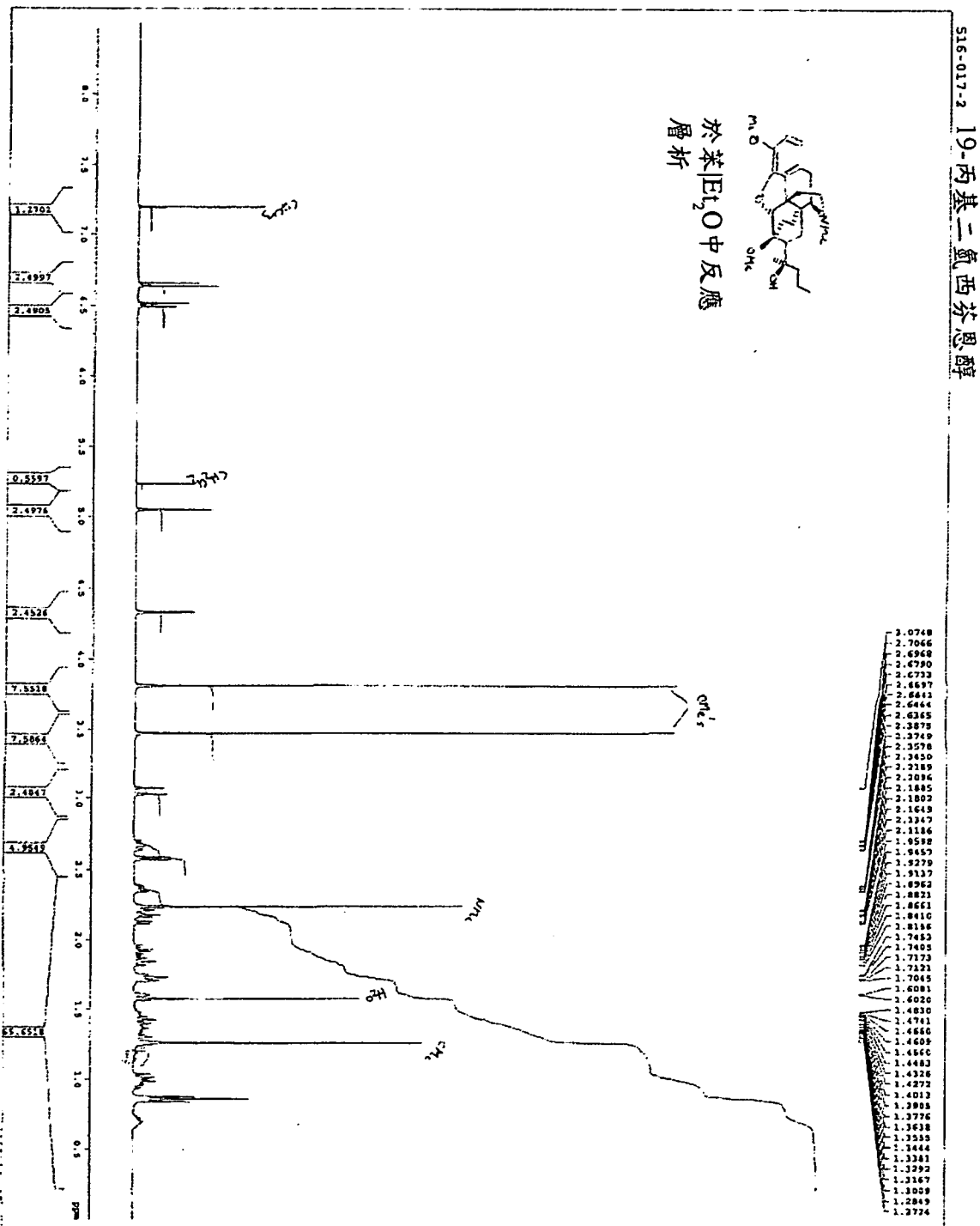


圖1(a)

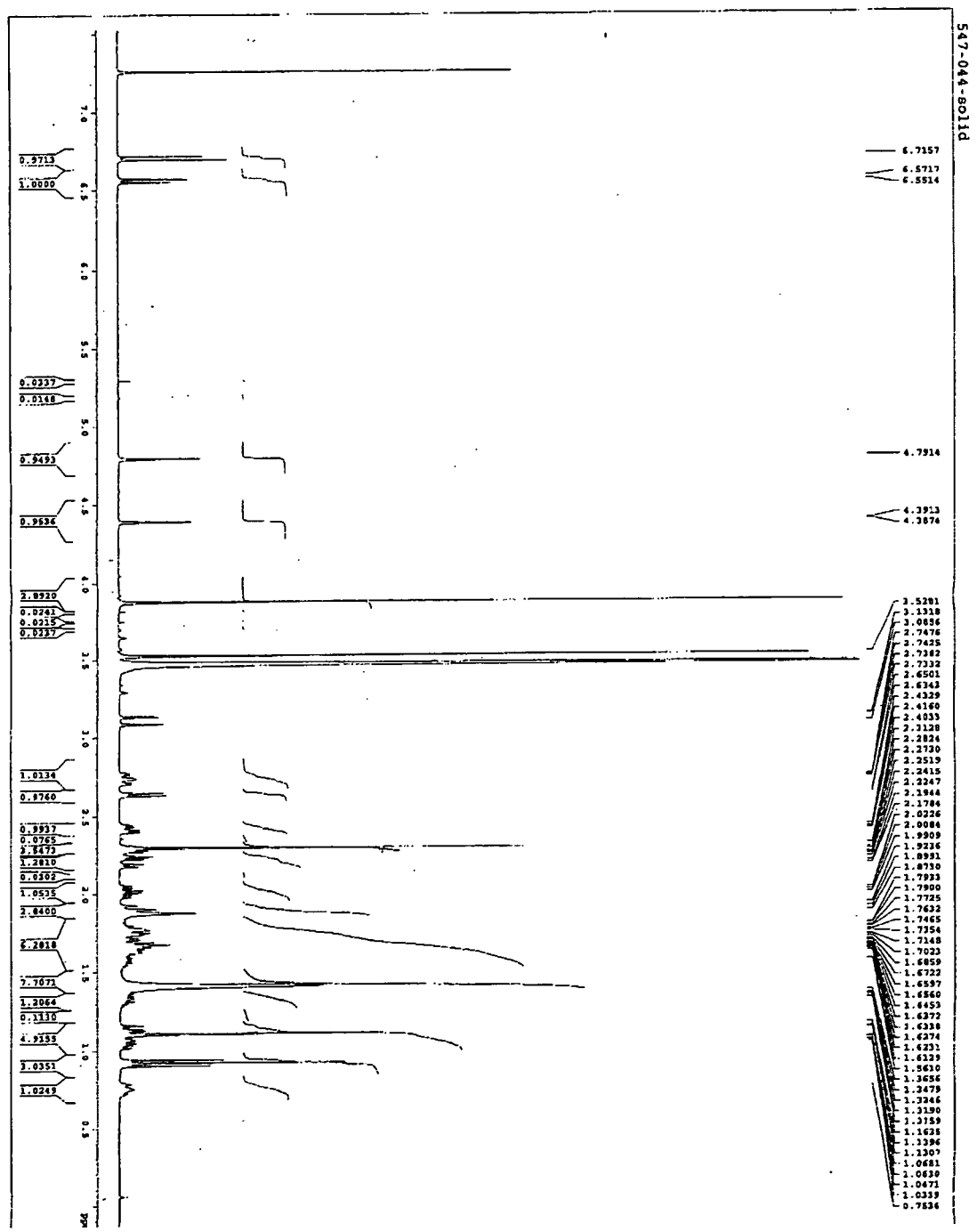


圖1(b)

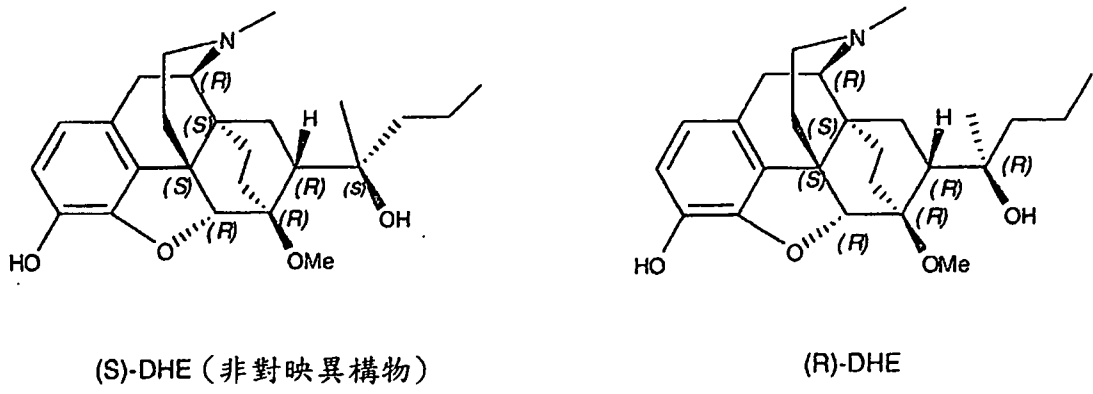
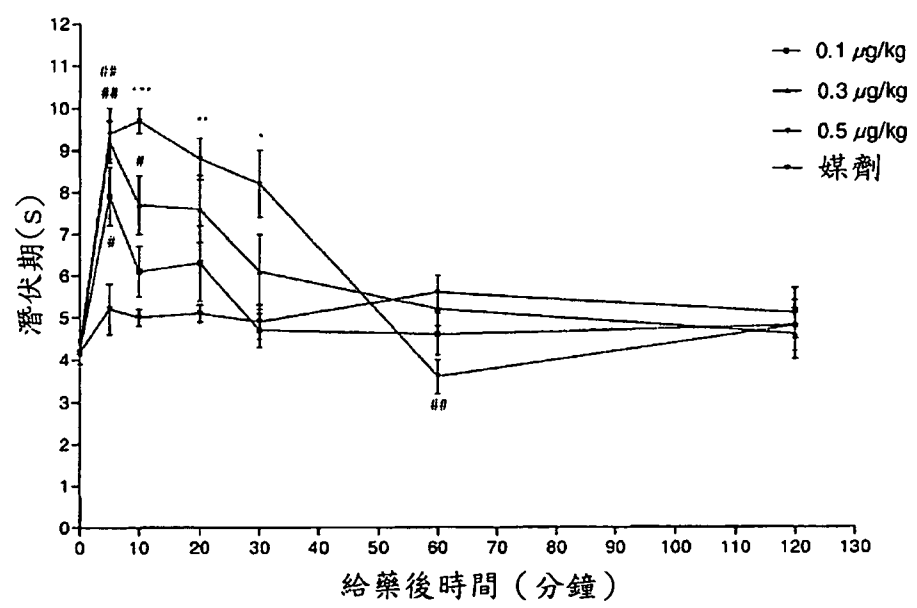


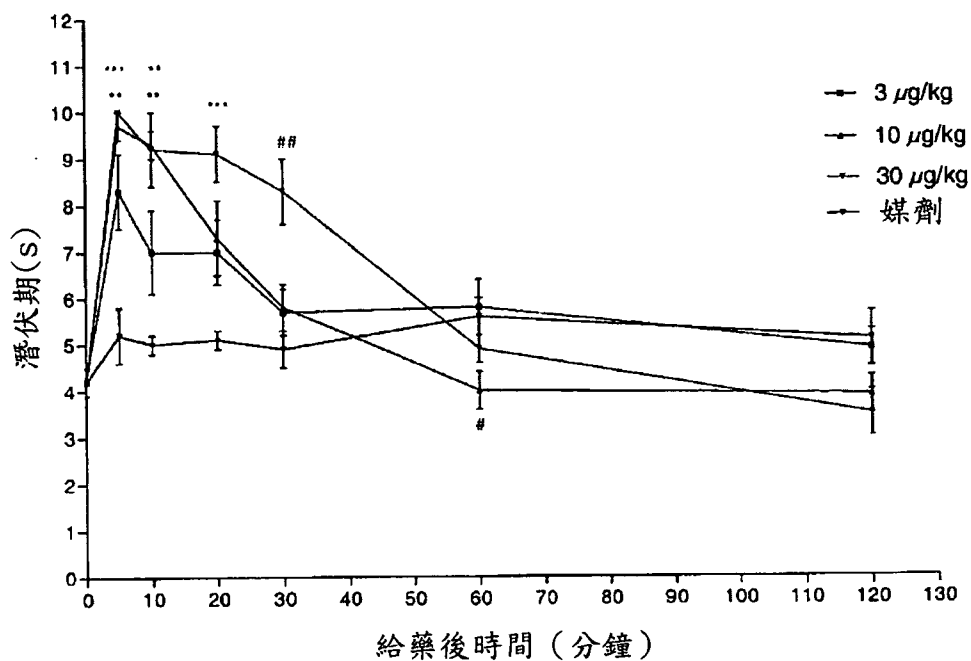
圖10



P < 0.05, ## P < 0.01, 當與媒劑相比時 (ANOVA及Dunnett之t檢驗)
* P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001, 當與媒劑相比時 (Kruskal-Wallis及Dunn檢驗)

閃尾測試中之(R)-DHE

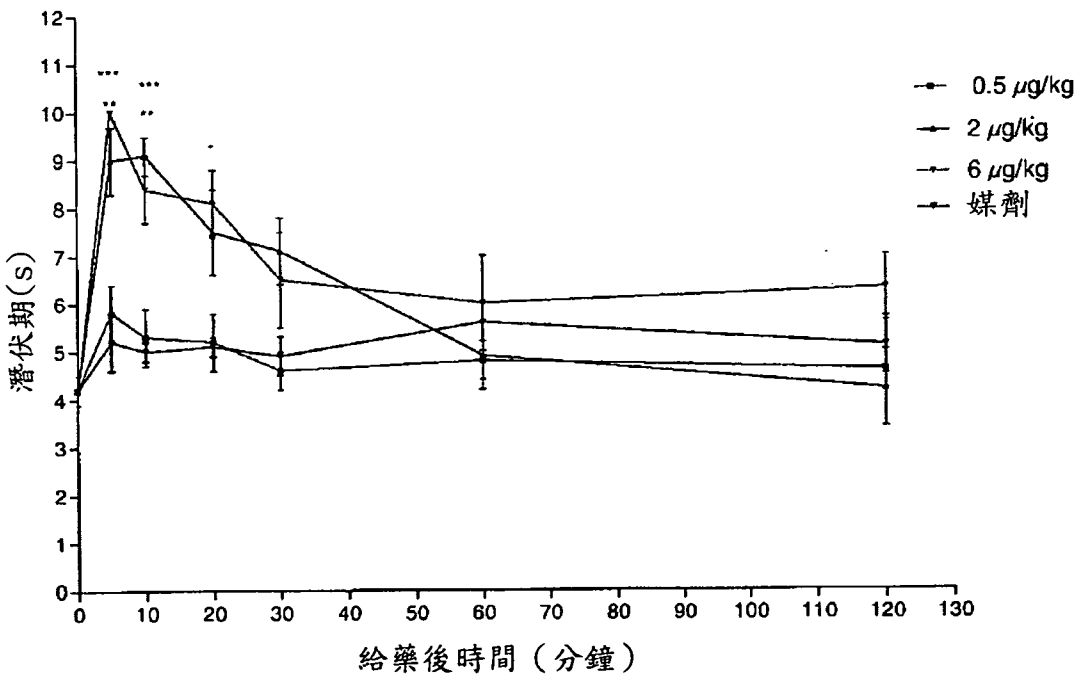
圖11



*P < 0.05 且 **P < 0.01，當與媒劑相比時 (ANOVA 及 Dunnett 之 t 檢驗)
P < 0.01 且 *P < 0.001，當與媒劑相比時 (Kruskal-Wallis 及 Dunn 檢驗)

閃尾測試中之(S)-DHE

圖12



*P < 0.05, ** P < 0.01 且 *** P < 0.001，當與媒劑相比時
(Kruskal-Wallis 及 Dunn 檢驗)

閃尾測試中之芬太尼

圖13

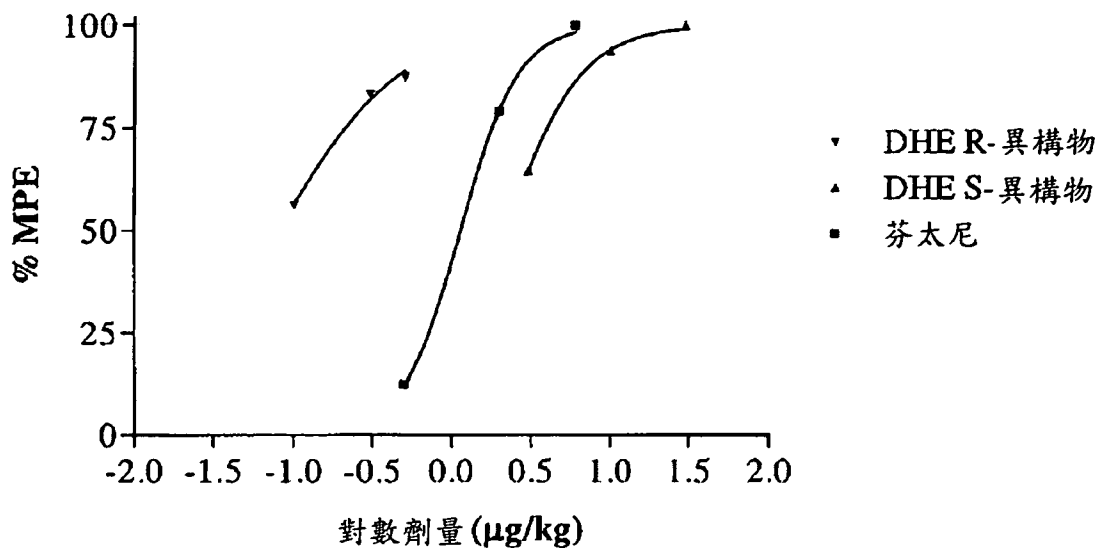


圖14

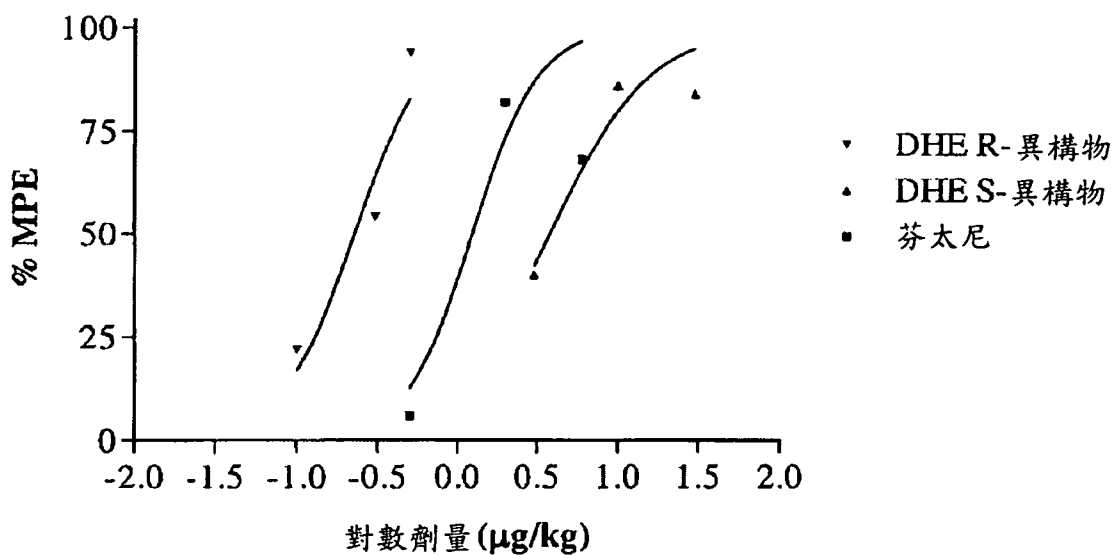
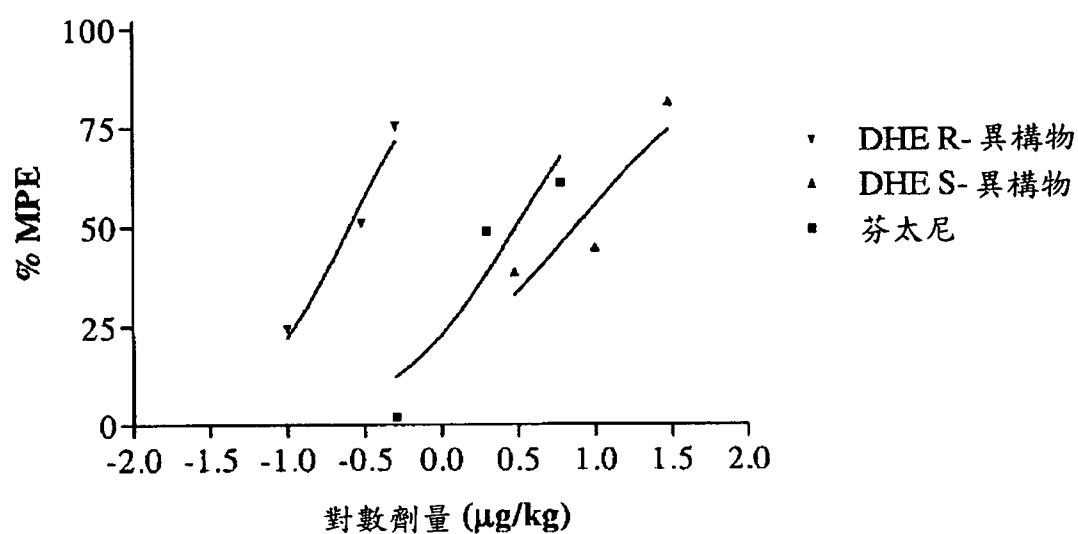


圖15



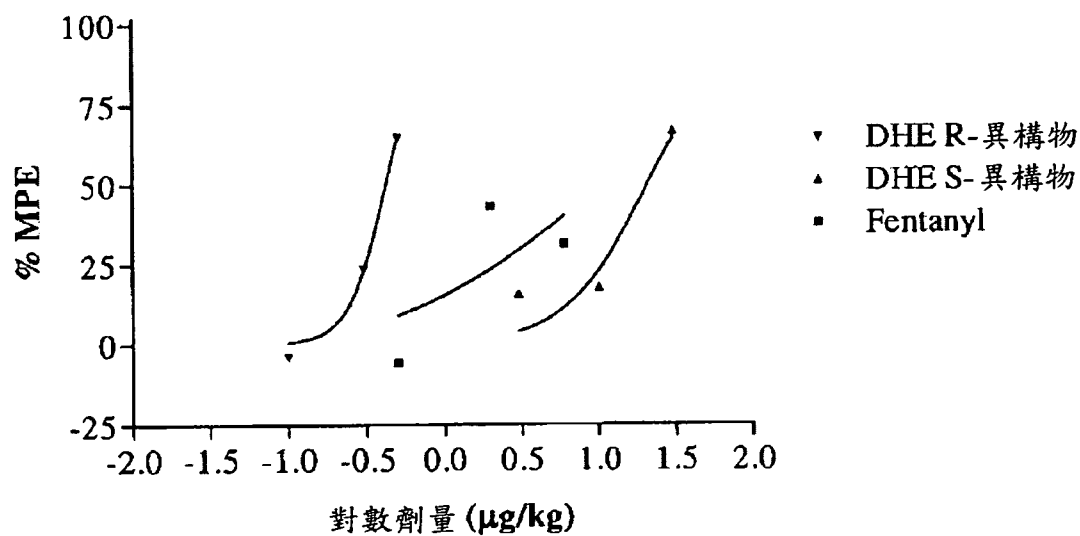
DHE R-異構物 ED₅₀ = 0.2532 μg/kg

DHE S-異構物 ED₅₀ = 7.516 μg/kg

芬太尼 ED₅₀ = 3.111 μg/kg

在閃尾測試中給藥後20分鐘時之最大可能效應

圖16



DHE R-異構物 ED₅₀ = 0.4222 μg/kg

DHE S-異構物 ED₅₀ = 20.95 μg/kg

芬太尼 ED₅₀ = 9.681 μg/kg

在閃尾測試中給藥後30分鐘時之最大可能效應

圖17