

發明專利說明書



(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：95118626

※申請日期：95.5.25

※IPC 分類：C07D 489/08,

A61K 31/485,

A61P 1/12, 25/04

一、發明名稱：(中文/英文)

(S)-N-甲基納曲酮(METHYLNALTREXONE)

(S)-N-METHYLNALTREXONE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商普吉尼製藥公司

PROGENICS PHARMACEUTICALS, INC.

代表人：(中文/英文)

馬克 R 貝可

BAKER, MARK R.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐約州塔瑞市歐德索米河路777號

777 OLD SAW MILL RIVER ROAD, TARRYTOWN, NEW YORK

10591, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 霍華 華格納
WAGONER, HOWARD
2. 蘇凱圖 P 桑維
SANGHVI, SUKETU P.
3. 湯瑪斯 A 博德
BOYD, THOMAS A.
4. 克里斯多夫 維比齊
VERBICKY, CHRISTOPHER
5. 史帝芬 安卓斯基
ANDRUSKI, STEPHEN

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.
4. 美國 U.S.A.
5. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2005年05月25日；60/684,570

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明係關於 S-MNTX、產生 S-MNTX 之方法、包含 S-MNTX 之醫藥製劑及其使用方法。

六、英文發明摘要：

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於(S)-N-甲基納曲酮((S)-N-methylnaltrexone) (S-MNTX)、製備S-MNTX之立體選擇性合成方法、包含S-MNTX之醫藥製劑及其使用方法。

【先前技術】

甲基納曲酮(MNTX)為純的類鴉片拮抗劑納曲酮(naltrexone)之四級衍生物。其以鹽形式存在。文獻中用於MNTX之溴化物鹽之名稱包括：溴化甲基納曲酮、溴化N-甲基納曲酮、甲溴化納曲酮、甲基溴化納曲酮、MRZ 2663BR。如美國專利第4,176,186號所描述，MNTX首先於70年代中期由Goldberg等人報導。咸信向環氮中添加甲基會形成具有比納曲酮更大極性及更小脂溶性之帶電化合物。MNTX之該特徵防止其穿過人類之血腦障壁。結果，MNTX於末梢中而非中樞神經系統中施加其效應，其優點在於其不抵消類鴉片對中樞神經系統之止痛效應。

MNTX為對掌性分子且四級氮可呈R或S組態。(參見圖1)。MNTX之不同立體異構體是否展現不同的生物及化學特性不得而知。文獻中描述之MNTX之所有報導之功能均表明MNTX為末梢類鴉片拮抗劑。該等拮抗劑功能中的一些係於美國專利第4,176,186、4,719,215、4,861,781、5,102,887、5,972,954、6,274,591、6,559,158及6,608,075號中及美國專利申請序號10/163,482(2003/0022909A1)、10/821,811(20040266806)、10/821,813(20040259899)及

10/821,809(20050004155)中描述。該等用途包括降低類鴉片之副作用而不會降低類鴉片之止痛效應。此等副作用包括噁心、嘔吐、煩躁不安、瘙癢、尿滯留、腸運動不足、便秘、胃運動不足、胃排空延遲及免疫抑制。此項技術揭示MNTX不僅降低由類鴉片止痛治療引起之副作用，而且降低由單獨內源性類鴉片或與外源性類鴉片治療聯合之內源性類鴉片介導的副作用。此等副作用包括抑制腸胃蠕動、術後腸胃功能不良、特發性便秘及包括(但不限於)彼等上述者之其他此等病症。然而，用於該等研究中之MNTX是否為R及S立體異構體之混合物或單一立體異構體自此項技術尚不清楚。

此項技術表明化合物之分離立體異構體有時可具有對比之物理及官能特性，儘管在任何特定環境中狀況是否如此是不可預測的。右甲嗎喃(Dextromethorphan)為止咳劑，而其對映異構體左旋甲基嗎泛(levomethorphan)為有效麻醉藥。R,R-哌醋甲酯(R,R-methylphenidate)為治療注意力不足過動症(ADHD)之藥物，而其對映異構體S,S-哌醋甲酯為抗抑鬱劑。S-氟西汀(S-fluoxetine)對偏頭痛具有活性，而其對映異構體R-氟西汀用以治療抑鬱症。西它普蘭(citalopram)之S對映異構體為治療抑鬱症之治療活性異構體。R對映異構體為惰性的。奧美拉唑(omeprazole)之S對映異構體對於治療胃灼熱比R對映異構體更為有效。

Bianchetti等人，1983 *Life Science* 33 (增刊I):415-418研究四級麻醉藥拮抗劑及其母體三級胺左洛啡烷

(levallorphan)、納洛芬(nalorphine)及納洛酮(naloxone)之三對非對映異構體，以瞭解關於對掌性氮之組態如何影響活體外及活體內活性。發現該活性視四級衍生物如何製備而顯著變化。在各系列中，僅藉由經N-烯丙基取代之三級胺甲基化而獲得之非對映體(稱作"N-甲基非對映體")在自大鼠腦膜中置換³H-納曲酮及在天竺鼠迴腸中充當嗎啡拮抗劑方面為有效的。相反，藉由使經N-甲基取代之三級胺與烯丙基鹵化物反應而獲得之非對映異構體(稱作"N-烯丙基非對映體")不置換³H-納曲酮且於天竺鼠迴腸中具有可忽視的拮抗劑活性及輕微促效劑作用。活體內發現通常與活體外發現一致。因此，僅"N-甲基"而非"N-烯丙基非對映體"抑制大鼠中嗎啡誘發之便秘且充當拮抗劑。作者闡述藉由¹H及¹³C核磁共振(NMR)分析，經製備之材料似乎為純的，但該等方法並不精確。作者引用文獻參考用於指定納洛芬之"N-甲基非對映體"之R組態。對於左洛啡烷及納洛酮非對映體未提出指定。推斷該等非對映體之組態將是冒險的(R.J. Kobylecki等人，J. Med. Chem. 25, 1278-1280, 1982)。

Goldberg等人之美國專利第4,176,186號及更近之Cantrell等人之WO 2004/043964 A2描述合成MNTX之實驗方案。兩者均描述藉由以甲基化劑使經三級N取代之嗎啡喃(morphinan)生物鹼季銨化來合成MNTX。關於藉由合成所產生之立體異構體，Goldberg等人及Cantrell等人皆未提及。因為不能基於先前技術決定立體化學，所以該等作者關於立體化學皆謹慎地保持沉默。納曲酮中之環丙基甲基

側鏈不同於先前技術之側鏈，且可如同諸如溫度及壓力之其他反應參數一樣影響MNTX合成中之立體化學結果。基於各自描述之合成方法，如此產生之MNTX是否為R、S或兩者之混合物不得而知。

純形式之S-MNTX及製造純S-MNTX之方法於文獻中尚未描述。研究者在不存在純S-MNTX作為標準的情況下不能確切地表徵及區分藉由Goldberg等人或Cantrell等人合成所獲得之立體異構體。

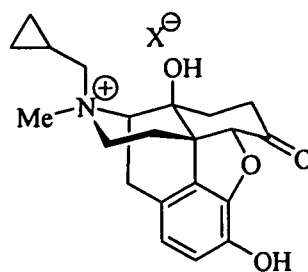
【發明內容】

現已產生高純度之S-MNTX，從而允許表徵其於層析中對比(R)-N-甲基納曲酮(R-MNTX)之相對滯留時間。已發現純S-MNTX具有不同於文獻中所報導之MNTX活性之活性。

本發明提供高度純之S-MNTX、高度純之S-MNTX之晶體及其中間物、製造高度純之S-MNTX之新穎方法、用於分析R-MNTX與S-MNTX之混合物中之S-MNTX的方法、自S-MNTX區分R-MNTX之方法、定量S-MNTX之方法、含有該等材料之相同及相關用途之醫藥產品。

提供S-MNTX及其鹽。用於獲得S-MNTX之實驗方案無法自先前技術預測到。此外，已令人驚訝地發現S-MNTX具有類鴉片促效劑活性。

本發明之一態樣提供組合物。該組合物為相對於氮呈S組態之式I之經分離化合物：



式 I(S-MNTX)

其中 X 為相對離子。

S-MNTX 為鹽。因此將存在相對離子，對於本申請案而言其包括兩性離子。相對離子更通常為鹵化物、硫酸根、磷酸根、硝酸根或陰離子性帶電有機物質。鹵化物包括氟化物、氯化物、碘化物及溴化物。在一些重要實施例中，鹵化物為碘化物且在其他重要實施例中鹵化物為溴化物。在一些實施例中，陰離子性帶電物質為磺酸根或羧酸根。磺酸根之實例包括甲磺酸根、苯磺酸根、甲苯磺酸根及三氟甲磺酸根。羧酸根之實例包括甲酸根、乙酸根、檸檬酸根及反丁烯二酸根。

本發明提供分離形式之 S-MNTX。分離意謂至少 50% 純。在重要實施例中，提供 75% 純度、90% 純度、95% 純度、98% 純度及甚至 99% 純度或更高之 S-MNTX。在一重要實施例中，S-MNTX 呈晶體形式。

本發明之另一態樣提供組合物。組合物為 MNTX，其中存在於組合物中之相對於氮呈 S 組態之 MNTX 大於 10%。更佳地，存在於組合物中之相對於氮呈 S 組態之 MNTX 大於 30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、98.5%、99%、99.5%、99.6%、

99.7%、99.8%及甚至99.9%。在一些實施例中，如以高效液相層析法(HPLC)所量測，不存在可偵測之R-MNTX。

在一些實施例中組合物為溶液，在其他實施例中為油狀物，在其他實施例中為乳膏且在其他實施例中為固體或半固體。在一重要實施例中，組合物為晶體。

本發明之另一態樣提供醫藥製劑。醫藥製劑包括在醫藥學上可接受之載劑中的上述S-MNTX組合物中之任一種。醫藥製劑含有有效量之S-MNTX。在一些實施例中，組合物中存在很少或不存在可偵測之R-MNTX。若存在，則R-MNTX為使得向受檢者投予有效量之S-MNTX之含量。

在一些實施例中，醫藥製劑進一步包括除MNTX之外之治療劑。在一實施例中，治療劑為類鴉片或類鴉片促效劑。類鴉片或類鴉片促效劑之實例為阿芬太尼(alfentanil)、阿尼利定(anileridine)、阿西馬朵林(asimadoline)、布馬佐辛(bremazocine)、丁丙諾啡(buprenorphine)、布托啡諾(butorphanol)、可待因(codeine)、地佐辛(dezocine)、二乙醯嗎啡(diacetylmorphine)(海洛因(heroin))、二氫可待因(dihydrocodeine)、地芬諾酯(diphenoxylate)、非多托嗪(fedotozine)、芬太尼(fentanyl)、富納曲胺(funaltrexamine)、氫可酮(hydrocodone)、氫嗎啡酮(hydromorphone)、左洛啡烷(levallorphan)、左醋美沙朵(levomethadyl acetate)、左啡諾(levorphanol)、洛哌丁胺(loperamide)、美吡利啉(meperidine)(哌替啶(pethidine))、美沙酮(methadone)、嗎啡(morphine)、嗎啡-6-葡糖苷酸、納布啡(nalbuphine)、納

洛芬(nalorphine)、鴉片、羥考酮(oxycodone)、羥嗎啡酮(oxymorphone)、噴他佐辛(pentazocine)、丙吡蘭(propiram)、普帕西芬(propoxyphene)、瑞米芬太尼(remifentanyl)、舒芬太尼(sufentanil)、替利定(tilidine)、曲美布汀(trimebutine)、曲馬多(tramadol)或其組合。在一些實施例中，類鴉片或類鴉片促效劑不易穿過血腦障壁且因此當投予全身性(意即其為被稱作"末梢作用"之一類藥劑)藥劑時實質上不具有中樞神經系統(CNS)活性。在其他實施例中，治療劑為類鴉片拮抗劑。類鴉片拮抗劑包括末梢 μ 類鴉片拮抗劑。末梢 μ 類鴉片拮抗劑之實例包括去甲羥基嗎啡酮(noroxymorphone)之四級衍生物(參見Goldberg等人美國專利第4,176,186號及Cantrell等人2004/043964)；哌啶N-烷基羧酸酯，諸如於美國專利第5,250,542、5,434,171、5,159,081、5,270,328及6,469,030號中所描述者；鴉片鹼衍生物，諸如於美國專利第4,730,048、4,806,556及6,469,030號中所描述者；四級苯并莫芬(benzomorphan)化合物，諸如於美國專利第3,723,440及6,469,030號中所描述者。

在一實施例中，末梢類鴉片拮抗劑為R-MNTX。R-MNTX為遵循先前技術中所描述之製造程序之MNTX主要形式，雖然咸信此等製劑係經S-MNTX污染。可使用以下實驗方案合成純的R-MNTX。簡而言之，藉由以下步驟進行R-MNTX之立體選擇性合成：向納曲酮中添加羥基保護基以生成3-O-經保護-納曲酮，使3-O-經保護納曲酮甲基化

以生成3-*O*-經保護-R-MNTX鹽，且移除羥基保護基以生成R-MNTX。可於以下一種或兩種物質存在下添加羥基保護基：有機溶劑(例如四氫呋喃)及/或非納曲酮之三級胺(例如三乙胺)。藉由使3-*O*-經保護-納曲酮與碘代甲烷反應可使納曲酮甲基化以產生3-*O*-經保護-R-MNTX碘化物鹽。可以諸如異丁醯基之羥基保護基保護納曲酮。可以氫溴酸處理3-*O*-經保護-R-MNTX碘化物鹽以移除保護基且產生R-MNTX溴化物/碘化物鹽，且使該溴化物/碘化物鹽通過陰離子交換樹脂管柱(溴化物形式)以生成R-MNTX溴化物。

在其他實施例中，治療劑不為類鴉片、類鴉片促效劑或類鴉片拮抗劑。例如，治療劑可為抗病毒劑、抗生素藥劑、抗真菌劑、抗菌劑、防腐劑、抗原蟲劑、抗寄生蟲劑、消炎劑、血管收縮劑、局部麻醉劑、止瀉劑、抗痛覺過敏劑或其組合。

在本發明之一態樣中，S-MNTX係與止瀉劑組合，該止瀉劑為洛哌丁胺、洛哌丁胺類似物、洛哌丁胺及類似物之N-氧化物、其代謝物及前藥、地芬諾酯、西沙比利(cisapride)、制酸劑(antacid)、氫氧化鋁、矽酸鎂鋁、碳酸鎂、氫氧化鎂、碳酸鈣、聚卡波菲(polycarbophil)、聚二甲矽氧烷(simethicone)、莨菪鹼(hyoscyamine)、阿托品(atropine)、呋喃唑酮(furazolidone)、地芬諾辛(difenoxin)、奧曲肽(octreotide)、蘭索拉唑(lansoprazole)、高嶺土、果膠、活性炭、磺胺脒(sulphaguanidine)、琥珀鹽磺胺噻唑(succinylsulphathiazole)、酞磺胺噻唑

(phthalylsulphathiazole)、鋁酸鉍、次碳酸鉍、次檸檬酸鉍、檸檬酸鉍、三鉀二枸橼絡合鉍(tripotassium dicitrato bismuthate)、酒石酸鉍、次水楊酸鉍、次硝酸鉍及次沒食子酸鉍、鴉片酞劑(鴉片樟腦酞(paregoric))、草藥、植物來源之止瀉劑或其組合。

在本發明之一態樣中，S-MNTX係與消炎劑組合，該消炎劑為非類固醇消炎藥(NSAID)、腫瘤壞死因子抑制劑、巴利昔單抗(basiliximab)、達利珠單抗(daclizumab)、英利昔單抗(infliximab)、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)、硫唑嘌呤(azothioprine)、他克莫司(tacrolimus)、類固醇、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、奧沙拉嗪(olsalazine)、美塞拉明(mesalamine)或其組合。

本發明之醫藥製劑可呈現各種形式，包括(但不限於)經腸包被之組合物；為控制釋放或持續釋放調配物之組合物；為溶液之組合物；為局部調配物之組合物；為栓劑之組合物；凍乾之組合物；在吸入器中之組合物；在鼻噴霧裝置中之組合物及其類似形式。組合物可經口投予、非經腸投藥、經黏膜投予、經鼻投予、局部投予(topical administration)、經眼投予、局部投予(local administration)等。若以非經腸方式，則投予可為皮下、靜脈內、皮內、腹膜內、鞘內等。

本發明之另一態樣提供用於合成S-MNTX鹽之方法。該方法包括將(碘甲基)環丙烷與羥嗎啡酮於第一溶劑中組合以產生S-MNTX之碘鹽。接著藉由將S-MNTX之碘鹽轉移

至第二溶劑中且將碘化物交換成除碘化物之外之相對離子，可視情況以相對離子取代碘化物。在一重要實施例中，將S-MNTX之碘鹽自第一溶劑轉移至第二溶劑中，且於第二溶劑中將碘化物交換成溴化物以產生S-MNTX之溴鹽。較佳的第一溶劑為偶極性非質子性溶劑。最佳者為N-甲基吡咯啉酮(NMP)。較佳的第二溶劑至少為乙酸異丙酯或二噁烷。本發明之方法亦包括藉由層析、再結晶或其組合純化S-MNTX之鹽。在一實施例中，純化係藉由多重再結晶進行。反應可於寬溫度範圍中且於大氣條件下進行。在重要實施例中，第一溶劑中之反應係於65℃至75℃之間、較佳為約70℃之受控反應溫度下進行，且第二溶劑中之反應係於室溫下進行。

更大體而言，該方法包括藉由於第一溶劑中組合環丙基甲基衍生物與羥嗎啡酮以產生S-MNTX加相對離子來合成S-MNTX加相對離子。環丙基甲基衍生物含有脫離基。脫離基較佳為鹵化物或磺酸根。脫離基較佳為碘化物。第一溶劑可為偶極性非質子性溶劑。此等溶劑之實例為N-甲基吡咯啉酮、二甲基甲醯胺、甲基磷醯胺、丙酮、1,4-二噁烷及乙腈及其組合。較佳者為N-甲基吡咯啉酮。第一溶劑可為偶極性質子性溶劑。實例為2-丙醇、1-丙醇、乙醇、甲醇。該方法可進一步包括以另一相對離子交換S-MNTX之相對離子。相對離子之實例為溴化物、氯化物、氟化物、硝酸根、磺酸根或羧酸根。磺酸根可為甲磺酸根、苯磺酸根、甲苯磺酸根或三氟甲磺酸根。羧酸根可為甲酸

根、乙酸根、檸檬酸根及反丁烯二酸根。該方法可包括將 S-MNTX 相對離子轉移至第二溶劑中，隨後以另一相對離子交換 S-MNTX 之相對離子。該方法可進一步包括例如藉由再結晶、藉由層析或藉由兩者純化 S-MNTX 加相對離子。

本發明之另一態樣提供藉由向需要此治療之受檢者投予可有效治療或預防腹瀉之量的含有 S-MNTX 之醫藥組合物來抑制受檢者中腹瀉的方法。醫藥製劑可為上述類型。腹瀉可為急性或慢性。腹瀉可由任何不同環境單獨或組合引起，諸如由感染劑、食物不耐、食物過敏、吸收障礙症候群、對藥物之反應或非特異性病原學引起。在一些實施例中，腹瀉與大腸急躁症或發炎性腸疾病相關聯。在一實施例中，發炎性腸疾病為乳糜瀉。在另一實施例中，發炎性腸疾病為克羅恩氏病(Crohn's disease)。在另一實施例中，發炎性腸疾病為潰瘍性結腸炎。在其他實施例中，腹瀉係由胃或腸切除術、膽囊移除或器官病變引起。在其他實施例中，腹瀉與類癌瘤或血管活性腸多肽分泌性腫瘤相關聯。在其他實施例中，腹瀉為慢性功能性(特發性)腹瀉。

根據本發明，S-MNTX 可與非 S-MNTX 之止瀉劑聯合投予。聯合意謂同時或時間上足夠接近，藉此兩種藥劑同時治療病症。在一實施例中，藥劑為類鴉片或類鴉片促效劑。在另一實施例中，藥劑不為類鴉片或類鴉片促效劑。

本發明之另一態樣提供用於降低受檢者中自迴腸造口術或結腸造口術之排出體積的方法。該方法包括向需要此降

低之受檢者投予可有效降低自迴腸造口術或結腸造口術之排出體積之量的含有 S-MNTX 之醫藥組合物。醫藥製劑可為上述類型。

本發明之另一態樣提供用於降低受檢者中自迴腸造口術或結腸造口術之排出速率的方法。該方法包括向需要此降低之受檢者投予可有效降低自迴腸造口術或結腸造口術之排出速率之量的含有 S-MNTX 之醫藥組合物。醫藥製劑可為上述類型。

本發明之另一態樣提供用於抑制受檢者中腸胃蠕動之方法。該方法包括向需要此抑制之受檢者投予可有效抑制受檢者中腸胃蠕動之量的含有 S-MNTX 之醫藥組合物。醫藥製劑可為上述類型。根據本發明，S-MNTX 可與非 S-MNTX 之另一蠕動抑制劑聯合投予。在一實施例中，藥劑為類鴉片或類鴉片促效劑。類鴉片及類鴉片促效劑係如上所述。在另一實施例中，藥劑不為類鴉片或類鴉片促效劑。此等腸胃蠕動抑制劑之實例係如下所述，就如同在此發明內容中各自特定敘述一般。

本發明之另一態樣提供用於治療大腸急躁症之方法。該方法包括向需要此治療之患者投予可有效改善大腸急躁症之至少一種症狀之量的含有 S-MNTX 之醫藥組合物。醫藥製劑可為上述類型。在一實施例中，症狀為腹瀉。在另一實施例中，症狀為交替便秘及腹瀉。在另一實施例中，症狀為腹部疼痛、腹部氣脹、排便頻率異常、糞便稠度異常或其組合。

本發明之另一態樣提供用於抑制受檢者中疼痛之方法。該方法包括向需要此治療之患者投予可有效抑制疼痛之量的含有S-MNTX之醫藥組合物。醫藥製劑可為上述類型。該方法可進一步包括向受檢者投予除S-MNTX之外之治療劑。在一實施例中，除S-MNTX之外之藥劑為類鴉片。在另一實施例中，除S-MNTX之外之藥劑為非類鴉片疼痛緩解劑。非類鴉片疼痛緩解劑包括皮質類固醇及非類固醇消炎藥。疼痛緩解劑於下文更詳細描述，就如同在本文中此發明內容中敘述一般。在另一實施例中，除S-MNTX之外之藥劑為抗病毒劑、抗生素藥劑、抗真菌劑、抗菌劑、防腐劑、抗原蟲劑、抗寄生蟲劑、消炎劑、血管收縮劑、局部麻醉劑、止瀉劑或抗痛覺過敏劑。若疼痛為末梢痛覺過敏，則其可由例如咬傷、螫傷、灼傷、病毒或細菌感染、口腔外科、拔牙、皮膚及肌肉損傷、創口、擦傷、挫傷、外科切開、曬傷、皮疹、皮膚潰瘍、黏膜炎、齒齦炎、支氣管炎、喉炎、喉嚨痛、帶狀疱疹、真菌刺激、發熱性疱疹、癬子、腳掌疣、陰道病變、肛門病變、角膜擦傷、放射狀角膜切除術後或炎症引起。其亦可與術後恢復相關聯。該手術可為例如放射狀角膜切除術、拔牙、乳房腫瘤切除術、會陰切開術、腹腔鏡檢查及關節鏡檢查。

在一些實施例中，醫藥組合物係局部投予疼痛部位。在一些實施例中，該投予為關節內的。在一些實施例中，該投予為全身性的。在一些實施例中，該投予為局部的。在一些實施例中，該組合物係投予眼。

本發明之另一態樣提供用於抑制受檢者中炎症之方法。該方法包括向需要此治療之患者投予可有效抑制炎症之量的含有S-MNTX之醫藥組合物。醫藥製劑可為上述類型。該方法亦可包括向該受檢者投予除S-MNTX之外之治療劑。除S-MNTX之外之治療劑可為消炎劑。該投予可為例如於炎症部位之局部投予(local administration)、全身性投予或局部投予(topical administration)。

在一些實施例中炎症為牙周炎症、矯齒炎症、發炎性結膜炎、痔瘡及性病炎症。在其他實施例中，炎症為皮膚發炎性病。實例包括與選自由以下病狀組成之群之病狀相關聯的炎症：刺激型接觸性皮膚炎、牛皮癬、濕疹、瘙癢、脂漏性皮膚炎、錢幣狀皮膚炎、扁平苔癬、青春痘、粉刺、多形性瘡、結節囊腫性瘡、囊腫形瘡、老年性瘡、次發性瘡、醫學性瘡、角質化病及疱疹性皮膚炎、異位性皮膚炎及UV誘發之炎症。皮膚發炎性病亦可與由使用引起皮膚敏化或刺激之化妝品或護膚品產生之皮膚敏化或刺激相關聯或可為非過敏性發炎性皮膚病。其亦可由全反式視黃酸誘發。在其他實施例中，炎症可為全身性發炎性病。實例包括選自由以下病症組成之群之病症：發炎性腸疾病、類風濕性關節炎、惡病質、哮喘、克羅恩氏病、內毒素休克、成人呼吸窘迫症候群、缺血性/再灌注損傷、移植物抗宿主反應、骨骼再吸收、移植及狼瘡。其他實施例可包括與選自由多發性硬化、糖尿病及與後天性免疫缺乏症候群(AIDS)或癌症相關的消瘦組成之群

之病症相關的炎症。

本發明之另一態樣提供用於抑制受檢者中腫瘤壞死因子產生之方法。該方法包括向需要此治療之患者投予可有效抑制腫瘤壞死因子產生之量的含有S-MNTX之醫藥組合物。醫藥製劑可為上述類型。該方法亦可包括向該受檢者投予除S-MNTX之外之治療劑。

本發明之另一態樣提供用於調節受檢者中腸胃功能之方法。該方法包括向需要此治療之患者投予含有S-MNTX之醫藥組合物及向受檢者投予末梢 μ 類鴉片拮抗劑，兩者皆以調節腸胃功能之量投予。在一實施例中，末梢 μ 類鴉片拮抗劑為R-MNTX。

本發明之另一態樣提供一方法。該方法包括藉由向患者投予可有效預防或治療心因性飲食障礙或消化失調之量的上述組合物來預防或治療心因性飲食障礙或消化失調。

本發明之另一態樣提供一套組。該套組包括含有密封容器之包裝，該密封容器具有含有S-MNTX之醫藥組合物。該套組可進一步包括除S-MNTX之外之治療劑。在一實施例中，除S-MNTX之外之治療劑為類鴉片或類鴉片促效劑。在一態樣中，當全身投予時，類鴉片或類鴉片促效劑實質上不具有CNS活性(意即為"末梢作用")。在其他實施例中，除S-MNTX之外之治療劑為類鴉片拮抗劑。類鴉片拮抗劑包括末梢 μ 類鴉片拮抗劑。在一實施例中，末梢類鴉片拮抗劑為R-MNTX。在其他實施例中，除S-MNTX之外之藥劑為抗病毒劑、抗生素藥劑、抗真菌劑、抗菌劑、

防腐劑、抗原蟲劑、抗寄生蟲劑、消炎劑、血管收縮劑、局部麻醉劑、止瀉劑或抗痛覺過敏劑或其組合。

本發明之另一態樣提供用於分析 R-MNTX 與 S-MNTX 之混合物中之 S-MNTX 的方法。該方法包括進行高效液相層析 (HPLC) 且將純 S-MNTX 應用於層析管柱作為標準。該方法較佳包括應用純 S-MNTX 及純 R-MNTX 作為標準以測定相對滯留時間/溶離時間。純 S-MNTX 意謂以本文所述之 HPLC 方法無法偵測到 R-MNTX。純 R-MNTX 意謂以本文所述之 HPLC 方法無法偵測到 S-MNTX。可如本文所述獲得純 R-MNTX。R 及 S 之相對滯留時間於本文中揭示。在本發明之一態樣中，使用兩種溶劑、即溶劑 A 及溶劑 B 進行層析，其中溶劑 A 為含水溶劑且溶劑 B 為含甲醇溶劑且其中 A 及 B 均含有三氟乙酸 (TFA)。較佳地，A 為 0.1% 含水 TFA 且 B 為 0.1% 含甲醇 TFA。在重要實施例中，管柱包含經鍵結封端之二氧化矽。在重要實施例中，管柱凝膠之孔徑為 5 微米。在一最佳實施例中，管柱、流率及梯度程式如下：

管柱：Luna C18(2)，150×4.6 mm，5 μ

流率：1 mL/min

梯度程式：

時間(min)	%A	%B
0:00	95	5
8:00	65	35
12:00	35	65
15:00	0	100
16:00	95	5
18:00	95	5

偵測可由230 nm波長下之紫外線(UV)便利地進行。

藉由測定所產生之層析圖中之各自R及S曲線下之面積，前述HPLC亦可用以測定S-MNTX及R-MNTX之相對量。

本發明之另一態樣提供用於確保製造不含R-MNTX(其為類鴉片拮抗劑)之S-MNTX(其為類鴉片促效劑)之方法。該等方法首次允許保證意欲用於促效劑活性之S-MNTX醫藥製劑不被對抗S-MNTX活性之化合物所污染。在本發明之該態樣中，提供用於製造S-MNTX之方法。該方法包括：

(a)獲得含有S-MNTX之第一組合物，(b)藉由層析、再結晶或其組合純化第一組合物，(c)使用純R-MNTX作為標準，對經純化第一組合物之樣本進行HPLC，及(d)決定樣本中R-MNTX之存在或不存在。在重要實施例中，使用純R-MNTX及S-MNTX作為標準以測定例如R-MNTX及S-MNTX之相對滯留時間。在一實施例中，純化為多個再結晶步驟或多個層析步驟。在另一實施例中，進行純化直至以HPLC決定樣本中不存在R-MNTX。然而，應瞭解本發明一些態樣中之"經純化第一組合物"並非必需不含可偵測之R-MNTX。此R-MNTX之存在例如可表明若需要純S-MNTX，則應進行其他純化步驟。該等方法可進一步包括包裝不含HPLC可偵測之R-MNTX之經純化第一組合物。該等方法可進一步包括於經包裝、純化之第一組合物上或於其中提供標記，其指示該經包裝、純化之第一組合物不含HPLC可偵測之R-MNTX。該方法可進一步包括包裝醫藥學有效量以用於治療本文所述之病症之任一種。含有S-

MNTX之第一組合物可由本文所述之方法獲得。可如本文所述獲得純R-MNTX。

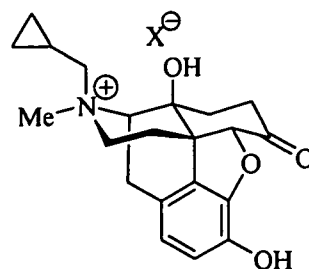
本發明之另一態樣提供經包裝產品。該包裝含有包含S-MNTX之組合物(其中該組合物不含有HPLC可偵測之R-MNTX)及於該包裝上或內含於其中指示該組合物不含可偵測之R-MNTX之標記。該組合物可呈現各種形式，包括(但不限於)用於實驗室實驗之標準、用於製造方案之標準或醫藥組合物。若該組合物為醫藥組合物，則將一種重要形式之標記寫於描述醫藥製劑之特徵之標籤或包裝內頁上。該標記可直接指示組合物不含R-MNTX，或其可藉由闡述例如組合物為純的或100% S-MNTX來間接表明相同意義。醫藥組合物可用於治療本文所述之任何病症。醫藥組合物可含有有效量之純S-MNTX且可呈現下文所述之任何形式，就如同在此發明內容中特定敘述一般，該等形式包括(但不限於)溶液、固體、半固體、腸包衣材料及其類似形式。

於下文更詳細描述本發明之該等及其他態樣。

【實施方式】

本發明提供化合物S-MNTX、立體選擇性合成S-MNTX之合成途徑、實質上純的S-MNTX、實質上純的S-MNTX之晶體、分析S-MNTX之方法、含有實質上純的S-MNTX之醫藥製劑及其使用方法。

S-MNTX(亦稱作(S)-N-(環丙基甲基)-去甲羥基嗎啡酮甲基鹽)具有式I之結構：



其中X為相對離子。該相對離子可為任何相對離子，包括兩性離子。相對離子較佳為醫藥學上可接受的。相對離子包括鹵化物、硫酸根、磷酸根、硝酸根及陰離子性帶電有機物質。鹵化物可為碘化物、溴化物、氯化物、氟化物或其組合。在一實施例中鹵化物為碘化物。在一較佳實施例中鹵化物為溴化物。陰離子性帶電有機物質可為磺酸根或羧酸根。

咸信 S-MNTX 之製造方法及促效劑特性等同地適用於除其中衍生物為環丙基甲基之外的去甲羥基嗎啡酮之 S 四級衍生物。因此，本發明意欲涵蓋去甲基羥嗎啡酮之 S 四級衍生物，其中環丙基甲基係以部分 R 置換，其中 R 為由碳及氫排他性組成之 1-20 個碳之烴基，包括烷基、烯基、炔基及芳基，其經烴或經一或多個諸如氮、氧、矽、磷、硼、硫或鹵素之原子取代或未經取代（於 PCT 申請案 WO 2004/043964 中描述）。在重要實施例中，R 為烯丙基、氯烯丙基或炔丙基。在重要實施例中，烴基含有 4-10 個碳。

一般而言，"烷基"係指於鏈中具有 1 至約 10 個碳原子之可為直鏈、支鏈或環狀之脂族烴基，及其中之範圍之所有

組合及子組合。"支鏈"係指其中諸如甲基、乙基或丙基之低碳烷基連接至直鏈烷基鏈之烷基。在特定較佳實施例中，烷基為 C_1 - C_5 烷基，意即具有1至約5個碳之支鏈或直鏈烷基。在其他較佳實施例中，烷基為 C_1 - C_3 烷基，意即具有1至約3個碳之支鏈或直鏈烷基。例示性烷基包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基及癸基。"低碳烷基"係指具有1至約6個碳原子之烷基。較佳烷基包括具有1至約3個碳之低碳烷基。

"烷基化劑"為可與起始材料反應以通常共價地將烷基結合至該起始材料之化合物。烷基化劑通常包括脫離基，其可於連接至起始材料時自烷基分離。脫離基可為例如鹵素、鹵化磺酸根或鹵化乙酸根。烷基化劑之實例為環丙基甲基碘。

"有機溶劑"具有其對於熟習此項技術者之通用普通意義。適用於本發明之例示性有機溶劑包括(但不限於)四氫呋喃、丙酮、己烷、醚、氯仿、乙酸、乙腈、氯仿、環己烷、甲醇及甲苯。包括無水有機溶劑。

"偶極性非質子性"溶劑為不能供給不穩定性氫原子且展現永久偶極矩之親質子溶劑。實例包括丙酮、乙酸乙酯、二甲亞砜(DMSO)、二甲基甲醯胺(DMF)及N-甲基吡咯啉酮。

"偶極性質子性"溶劑為能供給不穩定性氫原子且展現永久偶極矩之彼等溶劑。實例包括水；諸如2-丙醇、乙醇、

甲醇之醇類；諸如甲酸、乙酸及丙酸之羧酸。

S-MNTX展現不同於R-MNTX之特性及不同於S-與R-MNTX之混合物之特性。彼等特性包括層析管柱上之移動率、生物及功能活性及晶體結構。咸信活體內清除率、副作用概況及其類似者亦可不同於R-MNTX或R-MNTX與S-MNTX之混合物。如本文所發現及所主張，如由腸胃傳遞之抑制所證明，純S-MNTX充當末梢類鴉片受體之促效劑。因而，含有R-MNTX及S-MNTX之混合物中之R-MNTX可干擾或拮抗S-MNTX活性。因此，高度需要具有經分離及實質上純形式之S-MNTX。

本發明之一態樣提供用於合成S-MNTX之方法。可基於層析技術以大於或等於10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、98.5%、99%及99.5%曲線下面積(AUC)之純度產生S-MNTX。在一較佳實施例中，S-MNTX之純度為98%或更大。經純化S-MNTX中R-MNTX之量可小於或等於約90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、5%、3%、2%、1%、0.5%、0.3%、0.2%、0.1%(AUC)或無法由本文所述之層析技術偵測到。

嘗試用各種合成方案合成S-MNTX。許多合成不能製造S-MNTX或不能製造可接受純度等級或產率之S-MNTX。在本發明之成功方法中，經由在使羥嗎啡酮之酚系OH基未經保護的情況下將羥嗎啡酮直接烷基化來合成S-MNTX(圖2)。使羥嗎啡酮與甲基環丙烷種類碘甲基環丙烷

反應。所得之 S-MNTX 鹽包括諸如碘化物之相對離子，其接著可交換成諸如溴化物之較佳相對離子。可經由例如以三溴化硼使羥考酮去甲基化而以約 95% 之產率獲得 S-MNTX 合成中之起始材料羥嗎啡酮。或者，可經由商業來源獲得羥嗎啡酮。

可於可為無水之溶劑或溶劑系統中進行烷基化反應。該溶劑系統可為單一溶劑或可包括兩種或兩種以上溶劑之組合。合適溶劑系統可包括偶極性非質子性溶劑，諸如 N-甲基吡咯啉酮(NMP)、二甲基甲醯胺(DMF)、六甲基磷醯胺(HMPA)、丙酮、1,4-二噁烷及乙腈；及偶極性質子性溶劑，諸如 2-丙醇。溶劑系統亦可包括偶極性非質子性溶劑與脂族醚之組合，該脂族醚諸如為四氫呋喃(THF)、1,2-二甲氧基乙烷(乙二醇二甲醚)、二乙二醇二甲基醚(二乙二醇二甲醚)、1,4-二噁烷、甲基第三丁基醚(甲基 1,1-二甲基乙基醚或 2-甲基-2-甲氧基丙烷)二乙基醚，其他極性溶劑亦可包括於一些實施例中。例如，該溶劑系統可包括丙酮、甲基乙基酮、二乙基酮(3-戊酮)及第三丁基甲基酮(3,3-二甲基丁-2-酮)。烷基化溶劑系統亦可包括以上揭示之任何化合物之脂族或脂環同源物。因為特定烷基化反應可經由常規實驗決定，所以溶劑系統可包括任何比例及適當比例之兩種或兩種以上溶劑。儘管上文已有描述，但令人驚訝的是 NMP 證實為較佳溶劑。

溶劑可以小於、大於或等於約 1、2、3、4、5、10 倍或更高體積之比率使用。在一些狀況下，諸如當待使用液體

/液體萃取將產物自該溶劑轉移時或當待將產物結晶時或當待將該溶劑自該產物移除時，使所使用之溶劑量降至最低可為較佳。

可將烷基化劑以各種莫耳比率添加至起始材料中，諸如每當量起始材料小於8、12、16、20、24或大於24當量。在一些情況下，已發現反應效率(S-MNTX產量)可與所使用之烷基化劑之量實質上不相關。

在一組實施例中，可使用Finkelstein反應進行烷基化。可將諸如環丙基甲基氯之烷基鹵化物與諸如碘化鈉之鹵化物鹽組合以持續供應反應性鹵化烷基化劑，諸如環丙基甲基碘，其係隨著其消耗而補給。

可在開放容器中於大氣壓下或在壓力下使起始材料烷基化。進行反應以致使用此項技術中已知之方法/設備隨著反應時間將溫度保持或控制在指定溫度下。用於在整個烷基化反應中保持受控溫度之一個裝置為加熱器/冷卻器單元。在整個烷基化反應中控制溫度可抑制或降低溫度波動。在一實施例中，溫度不超過110°C，較佳不超過100°C。例如，可於開放或封閉容器中在50至100°C、60至90°C或65至75°C之範圍內使羥嗎啡酮烷基化。使該反應進行長達約22小時，較佳為約15至22小時，更佳為約16至20小時。預期經由使用微波輻射可縮短反應時間。在一實施例中，於70°C下將反應物置放於一封閉容器中歷時約17小時以產生具有約1:1之羥嗎啡酮比S-MNTX比率之產物。在一較佳實施例中，於70°C下在一經包覆以降低曝光之開放容

器(大氣壓)中進行烷基化歷時約20小時。

在一些實施例中，S-MNTX可自其於其中產生之溶劑分離。例如，可將溶劑自含有S-MNTX之殘餘物移除，或可將任何S-MNTX自烷基化溶劑轉移至轉移溶劑中。轉移溶劑可為極性或非極性且可具有低於100°C之沸點。轉移溶劑可包括酯、醛、醚、醇、脂族烴、芳族烴及鹵化烴。特定轉移溶劑包括例如二噁烷、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、甲醇、乙醇、二氯甲烷、乙腈、水、含水HBr、庚烷及MTBE。在一實施例中，乙酸異丙酯與二噁烷之混合物可用以至少部分地自NMP分離S-MNTX。當將該等溶劑中之一或多種與S-MNTX於NMP中之溶液混合時，可產生淺色固體，其隨著時間變為油狀物。

自溶劑獲得之任何殘餘物可經處理以純化及分離產物S-MNTX。可使用熟習此項技術者已知之方法進行純化及分離，諸如藉由使用如層析、再結晶之分離技術或如此項技術中已知之不同分離技術之組合。在一實施例中，使用C18管柱之急驟層析法可與經0.2% HBr改質之含水甲醇溶劑一起使用。甲醇含量可自例如約2.5%至約50%變化。在一較佳實施例中，使用再結晶來純化S-MNTX。可重複該製程直至獲得所要的產物純度。在一實施例中，將S-MNTX再結晶至少兩次、三次或四次或四次以上以達成所要的純度等級。例如，可獲得基於層析技術大於或等於50%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、98.5%、99.8%(AUC)純度之S-MNTX。任何雜質均可包括小於0.2%

之起始材料羥嗎啡酮，其不具有可偵測之 R-MNTX。可使用單一溶劑或溶劑組合達成再結晶。藉由將 S-MNTX 溶解於極性溶劑中且接著添加極性較低之共溶劑來達成較佳再結晶。在一更佳實施例中，藉由自甲醇及共溶劑 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{IPA}(6:1)$ 中再結晶來純化 S-MNTX。重複再結晶以達成所要的純度。

以鹽形式產生 S-MNTX 及其衍生物。包括諸如 S-MNTX 之兩性離子之衍生物。如圖 1 所示，S-MNTX 可包括帶正電荷之四級銨基團且可與諸如單價或多價陰離子之相對離子配對。該等陰離子可包括例如鹵化物、硫酸根、磷酸根、硝酸根及帶電有機物質(諸如磺酸根及羧酸根)。較佳陰離子包括鹵化物，諸如溴化物、氯化物、碘化物、氟化物及其組合。在一些實施例中，溴化物為最佳。特定陰離子可基於以下因素加以選擇：例如反應性、溶解度、穩定性、活性、成本、可用性及毒性。

可將 S-MNTX 鹽之相對離子交換成備擇相對離子。當需要備擇相對離子時，可使 S-MNTX 鹽之水溶液通過陰離子交換樹脂管柱以將 S-MNTX 鹽之一些或所有相對離子交換成較佳備擇相對離子。陰離子交換樹脂之實例包括可自 Bio-Rad 購得之 100 至 200 篩目級之 AG 1-X8。在另一實施例中，可將 S-MNTX 陽離子保持於陽離子交換樹脂上且可接著藉由以包括諸如溴化物或氯化物之較佳陰離子之鹽溶液自樹脂移除 S-MNTX 來進行交換，從而形成溶液形式的所要 S-MNTX 鹽。

本發明之S-MNTX具有許多用途。本發明之一態樣為在層析分離中自樣本中之其他組份鑒別及區分S-MNTX時作為層析標準之S-MNTX。本發明之另一態樣為S-MNTX在含有S-MNTX及R-MNTX之混合物中鑒別及區分S-MNTX時作為層析標準的用途。經分離S-MNTX亦適用於發展用於在反應混合物中自R-MNTX純化及區分S-MNTX之實驗方案。此等實驗方案於本文中及於同一天申請的名為"Synthesis of (R)-N-Methylnaltrexone"之代理人案號P0453.70119US00之同在申請中之申請案中描述。

可提供具有關於其用作標準之說明書之套組形式的S-MNTX。該套組可進一步包含可信R-MNTX作為標準。用作標準之S-MNTX較佳具有99.8%或更高之純度，其不具有可偵測之R-MNTX。

本發明之一態樣為離析及鑒別MNTX溶液中之S-MNTX及R-MNTX之方法。S-MNTX亦適用於定量組合物或混合物中S-MNTX量之HPLC檢定方法中，其中該方法包含將組合物或混合物之樣本施加於層析管柱，離析組合物或混合物之組份，且藉由比較樣本中經離析組份之百分比與標準濃度S-MNTX之百分比來計算樣本中S-MNTX之量。該方法尤其適用於逆相HPLC層析法。由於本發明之S-MNTX對類鴉片受體之促效劑活性，其適用於在諸如本文所描述者之活體外及活體內類鴉片受體檢定中用作促效劑活性之標準。

S-MNTX可用以預防性或治療性地調節由一或多種末梢

類鴉片受體介導之病症以促動末梢類鴉片受體、特定言之為末梢 μ 類鴉片受體。投予S-MNTX之受檢者可短期地、長期地或基於需要來接收治療。

投予S-MNTX之受檢者為脊椎動物，特定言之為哺乳動物。在一實施例中，該哺乳動物為人類、非人類靈長類動物、狗、貓、綿羊、山羊、馬、牛、豬及齧齒動物。在一較佳實施例中，該哺乳動物為人類。

μ 及其他類鴉片受體存在於腸胃道中。在腸胃道中類鴉片受體之主要類別中， μ 受體主要涉及於腸胃活性之調變中。 κ 類鴉片受體可起作用(Manara L等人，*Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol*, 1985, 25:249-73)。一般而言，S-MNTX係用以預防或治療與需要活化或調變類鴉片受體、特定言之為末梢類鴉片受體相關聯之病症。所關注的為S-MNTX用以預防或治療與需要活化或調變腸胃道中類鴉片受體、特定言之為 μ 類鴉片受體相關聯之病症的用途。可預防或治療之此等病症包括腹瀉且用以預防或抑制特定形式之腸胃功能不良，其包括特定形式之發炎性腸症候群及飲食障礙及消化失調。

在一態樣中，S-MNTX可用以治療腹瀉。腸胃功能至少部分地受到一或多種類鴉片受體以及內源性類鴉片調節。已知類鴉片拮抗劑增加腸胃蠕動且因此可有效地用作便秘治療。另一方面，已知類鴉片促效劑、特定言之為諸如洛哌丁胺之末梢類鴉片促效劑降低腸胃蠕動且可適用於治療哺乳動物腹瀉。可向需要治療腹瀉之患者投予如申請人所

發現作為類鴉片促效劑之S-MNTX。本文所使用之腹瀉係被定義為以下情況中之一或多種：1)糞便稠度稀；2)每日排便大於3次；及/或3)每日排便量 ≥ 200 g(150 ml)。S-MNTX係以可有效延長腸內容物之傳遞時間從而導致降低糞便量、增加糞便黏度及容積密度且降低流體及電解質損耗的量投予。

由於本發明之S-MNTX之類鴉片促效劑活性，其適用於預防及治療具有不同病原學之腹瀉，包括急性及慢性形式之腹瀉，包括慢性功能性(特發性)腹瀉。

本文所使用之急性腹瀉或短期腹瀉為時間持續小於1週、通常為1至3天之腹瀉。本文所使用之慢性腹瀉、進行性或長期腹瀉為持續1週或更長時間之腹瀉。慢性腹瀉可持續數月或甚至數年且可為持續性的或間歇性的。可受益於使用S-MNTX之治療的不同形式及誘因之腹瀉包括(但不限於)彼等於下文描述者。

由包括(但不限於)輪狀病毒、諾瓦克病毒(Norwalk virus)、巨細胞病毒、單純疱疹病毒、肝炎病毒及腺病毒之任何病毒引起之病毒性腸胃炎或"胃感冒"易受使用S-MNTX之治療的影響。

由受諸如細菌及寄生蟲之有機體污染之食物或飲用水引發之食物中毒及旅行者腹瀉易受使用S-MNTX之治療的影響。通常引起腹瀉之細菌包括大腸桿菌(*Escherichia coli*)、沙門氏菌(*Salmonella*)、志賀桿菌(*Shigella*)、梭狀桿菌(*Clostridia*)、曲桿菌(*Campylobacter*)、耶辛菌(*Yersinia*)

及李斯特菌(*Listeria*)。引起腹瀉之寄生蟲包括梨形鞭毛蟲(*Giardia lamblia*)、阿米巴原蟲(*Entamoeba histolytica*)及隱孢子蟲(*Cryptosporidium*)。可引起腹瀉之真菌包括念珠菌(*Candida*)。

特定醫學病症亦可導致腹瀉，包括吸收障礙症候群，諸如乳糖不耐症、腹腔病(口炎性腹瀉或麩質吸收障礙)、囊腫性纖維化、不耐受牛奶或諸如豆類或水果之其他特定食物中之蛋白質。對特定食物過敏為可引起導致腹瀉之腸胃刺激及/或過敏性反應之另一病症。典型的食物過敏原包括花生、玉米及貝類。由該等醫學病症引起或與其相關聯之腹瀉易受使用本發明之S-MNTX之治療的影響。

導致腹瀉、特定言之為慢性腹瀉之其他醫學病症包括發炎性腸疾病，其包括克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎、大腸急躁症(IRS)，且免疫缺陷亦可受益於S-MNTX以預防或治療腹瀉。

S-MNTX適用於預防及治療由藥物及/或療法引起之腹瀉，該等藥物及/或療法諸如為抗生素、含有鎂之輕瀉劑、用於癌症治療之化學治療劑及高劑量放射療法。

腹瀉亦與以下病症相關聯：胃泌細胞瘤(Zollinger-Ellison syndrome)；諸如自主神經性病變或糖尿病性神經性病變之神經病狀；類癌症候群；血管活性腸多肽分泌腫瘤；及腸胃道解剖學病狀，包括短腸症、胃切除術、伴有或不伴有迴腸造口術或結腸造口術之腸切除及膽囊移除。此等病症易受使用S-MNTX之治療的影響。

可經由任何途徑、即口服或非經腸(包括腹膜內)、靜脈內、經陰道、經直腸、肌肉內、皮下、霧劑、鼻噴霧、經黏膜、經皮、局部、經結腸及其類似方式投予S-MNTX用於預防及治療腹瀉。

S-MNTX亦適用於降低受檢者中自迴腸造口術或結腸造口術之排出體積之方法中。S-MNTX係以與不存在S-MNTX下自造口術之排出體積相比，可有效降低自造口術之排出體積之量提供。S-MNTX亦適用於控制自造口術之排出速率、特定言之適用於降低需要較低排出速率之受檢者中之排出速率。

本發明之另一態樣提供用於抑制受檢者中腸胃蠕動之方法。該方法包括向需要此抑制之受檢者投予可有效抑制受檢者腸胃蠕動之量的含有S-MNTX之醫藥組合物。根據本發明，S-MNTX可與非S-MNTX之另一種蠕動抑制劑聯合投予。在一實施例中，藥劑為類鴉片或類鴉片促效劑。類鴉片及類鴉片促效劑係於上文描述。在另一實施例中，藥劑不為類鴉片或類鴉片促效劑。此等非類鴉片腸胃蠕動抑制劑之實例包括例如西沙比利、制酸劑、氫氧化鋁、矽酸鎂鋁、碳酸鎂、氫氧化鎂、碳酸鈣、聚卡波菲、聚二甲矽氧烷、莨菪鹼、阿托品、呋喃唑酮、地芬諾辛、奧曲肽、蘭索拉唑、高嶺土、果膠、活性炭、磺胺脒、琥珀鹽磺胺噻唑、酞磺胺噻唑、含鉍製劑(諸如鋁酸鉍、次碳酸鉍、次檸檬酸鉍、檸檬酸鉍、三鉀二枸橼絡合鉍、酒石酸鉍、次水楊酸鉍、次硝酸鉍及次沒食子酸鉍)、鴉片酞劑(鴉片

樟腦酐)、草藥及植物來源之止瀉劑。其他此等藥劑包括苯并二氮呋(benzodiazepine)化合物、鎮痙劑、選擇性血清素再攝取抑制劑(SSRI)、膽囊收縮素(CCK)受體拮抗劑、自然殺手(NK)受體拮抗劑、促皮質素釋放因子(CRF)受體促效劑、制酸劑、腸胃鬆弛劑、抗氣體化合物、戊聚糖多硫酸鹽、止吐多巴胺D2拮抗劑、促性腺素釋放激素類似物(亮丙瑞林(leuprolide))、促皮質素-1拮抗劑、神經激肽2受體拮抗劑、膽囊收縮素-1拮抗劑、 β -阻斷劑、抗食道逆流劑、消炎劑、5HT₁促效劑、5HT₃拮抗劑、5HT₄拮抗劑、膽汁鹽錯隔劑、塊體形成劑、 α_2 -腎上腺素促效劑、諸如三環抗抑鬱劑之抗抑鬱劑。額外之此等藥劑包括抗蕁毒鹼劑、神經節阻斷劑、激素及激素類似物以及腸動素受體拮抗劑。抗蕁毒鹼劑包括顛茄生物鹼、四級銨抗蕁毒鹼化合物及三級胺抗蕁毒鹼化合物。顛茄生物鹼之實例包括顛茄葉提取物、顛茄酐劑及顛茄提取物。四級銨抗蕁毒鹼劑之實例包括辛托品(Anisotropine)或甲溴辛托品(Anisotropine methylbromide)(胃爾平(Valpin))、克立銨(Clidinium)或克立溴銨(Clidinium bromide)(曠坦(Quarzan))、格隆溴銨(Glycopyrrolate)(胃長寧(Robinul))、甲硫己環銨(Hexocyclium methylsulfate)(泰樂(Tral))、後馬托品(Homatropine)、異丙托銨(Ipratropium)或異丙托溴銨(Ipratropium bromide)、異丙托胺(Isopropamide)或異丙托碘胺(Isopropamide iodide)(大必得(Darbid))、美噴酯(Mepenzolate)或溴美噴酯(Mepenzolate bromide)(卡替爾(Cantil))、甲胺太林

(Methantheline)或溴甲胺太林(Methantheline bromide)(苯辛(Banthine))、甲基東莨菪鹼(Methscopolamine)或溴甲東莨菪鹼(Methscopolamine bromide)(哌明(Pamine))、奧芬溴銨(Oxyphenonium)及丙胺太林(Propantheline)或溴丙胺太林(Propantheline bromide)。三級胺抗蕁毒鹼劑之實例包括阿托品、待克明(Dicyclomine)或鹽酸待克明(Dicyclomine hydrochloride)(苯替(Bentyl)及其他)、鹽酸黃酮哌酯(Flavoxate hydrochloride)(津源靈(Urispas))、奧昔布寧(Oxybutynin)或氯奧昔布寧(Oxybutynin chloride)(鹽酸奧昔布寧(Ditropan))、羥苄利明(Oxyphencyclimine)或鹽酸羥苄利明(大利酮(Daricon))、丙哌維林(Propiverine)、東莨菪鹼、托特羅定(Tolterodine)及曲地銨(Tridihexethyl)或曲地氯銨(Tridihexethyl chloride)(哌施隆(Pathilon))。其他抗蕁毒鹼劑包括哌倫西平(Pirenzepine)、替倫西平(Telenzepine)、AF-DX116、甲全靈(Methoctranine)、地白辛(Himbacine)及六氫西拉地芬尼多(Hexahydrosiladifenidol)。神經節阻斷劑包括合成胺，諸如六甲雙銨(Hexamethonium)、美卡拉明(Mecamylamine)、四乙基銨(Tetraethylammonium)及乙醯膽鹼。為抗腸胃蠕動劑之激素或激素類似物之實例包括：生長抑素及生長抑素受體促效劑。生長抑素類似物之實例包括奧曲肽(octreotide)(例如Sandostatin®)及伐普肽(vapreotide)。腸動素拮抗劑包括(Phe3, Leu-13)豬腸動素，第214屆美國化學協會(ACS)會議(第V部分)；

Highlights from Medicinal Chemistry Poster Session, 9月10

日星期三, Las Vegas, Nevada, (1997), Iddb Meeting Report 9月7-11日(1997); 及 ANQ-1 1 125, Peeters T.L. 等人, Biochern. Biophys. Res. Commun., 第198(2)卷, 第411-416頁(1994)。

在另一態樣中, S-MNTX可用以治療飲食障礙及消化失調。易受使用根據本發明之S-MNTX之治療影響的飲食障礙及消化失調包含(但不限於)調節病理性食慾失調、食慾喪失或食慾下降, 其由例如妊娠、癌症、諸如流行性感胃、HCV或HIV之感染性疾病引起, 由分解代謝、惡病質、厭食、特定言之為神經性厭食、食慾障礙、體重減輕、肥胖症、貪食症、肥胖、胃輕癱、尤其為神經性胃輕癱、糖尿病性胃輕癱、肌原性胃輕癱或由藥物誘發之胃輕癱、胃弛緩、胃麻痺或腸輕癱及腸胃道狹窄、尤其為幽門狹窄產生。

已以各種方式定義疼痛。例如, 疼痛可定義為產生受檢者回縮反應之受檢者對有害刺激之感覺。止痛為疼痛感覺之降低。選擇性阻斷動物對強刺激之反應而不使一般行為或運動功能遲鈍之藥劑被稱作止痛劑。鴉片劑及類鴉片促效劑經由與特異性類鴉片受體相互作用而影響疼痛。假設發現S-MNTX對大鼠腸胃傳遞具有鴉片劑促效劑活性, 則存在使用S-MNTX治療疼痛之理論基礎。

一般而言, 投予根據本發明之S-MNTX及其衍生物可以用有助於處理與多種病狀、病症或疾病中之任一種相關之疼痛。除非另外明確指明, 否則本文使用之"疼痛"意謂涵

蓋任何持續時間及頻率之疼痛，包括(但不限於)急性疼痛、慢性疼痛、間歇疼痛及其類似者。疼痛之起因是可鑒別的或不可鑒別的。在可鑒別的情況下，疼痛來源可為例如惡性、非惡性、感染性、非感染性或自體免疫來源。一實施例為處理與例如牙科程序、骨折、門診手術之需要短期療法之疾病、病狀或病症相關聯的疼痛，對於其而言，療法包括數小時至3天之時期之治療。所特定關注者為處理與例如慢性及/或持續性疾病或病症之需要長期療法之病狀、疾病或病症相關聯的疼痛，對於其而言，療法包括數天(例如約3天至10天)至數週(例如約2週或4週至6週)、至數月或數年、長達且包括受檢者剩餘壽命之時期之治療。目前尚未罹患疾病或病症但易受其感染之受檢者亦可受益於使用本發明組合物及方法之預防性疼痛處理，例如於創傷性手術之前。易受根據本發明之療法影響之疼痛可包括與無疼痛時間間隔或實質上持續之嚴重度不同之疼痛交替的長期疼痛事件。

一般而言，疼痛可為侵害受容性、體因性、神經性或心因性。體因性疼痛可為肌肉或骨骼(意即骨關節炎、腰骶後部疼痛、外傷後、肌筋膜)、內臟(意即胰腺炎、潰瘍、腸急躁症)、缺血性(意即閉塞性動脈硬化)疼痛或與癌症(例如惡性或非惡性)進展相關。神經性疼痛可歸因於外傷後及手術後神經痛，可與神經性病變(意即糖尿病、毒性等)相關且可與神經壓迫、顏面神經痛、會陰神經痛、截肢後、丘腦、灼痛及反射性交感神經失養症相關。

易受根據本發明之處理影響之病症、疾病、病狀及疼痛來源之特定實例包括(但不一定限於)癌症疼痛(例如轉移性或非轉移性癌症)、炎性疾病疼痛、神經病變疼痛、手術後疼痛、醫源性疼痛(例如侵襲性程序或高劑量放射療法後之疼痛，例如包括疤痕組織形成，其導致運動自由度之衰弱性損害及實質疼痛)、複合性局部疼痛症候群、背部手術失敗後疼痛(例如急性或慢性背部疼痛)、軟組織疼痛、關節及骨骼疼痛、中樞疼痛、損傷(例如衰弱性損傷(例如截癱、四肢癱瘓等)以及非衰弱性損傷(例如背部、頸部、脊柱、關節、腿、臂、手、足等))、關節炎疼痛(例如類風濕性關節炎、骨關節炎、病原學未知之關節炎症狀)、遺傳性疾病(例如鎌狀細胞性貧血)、感染性疾病及所得症候群(例如萊姆病(Lyme disease)、AIDS等)、頭痛(例如偏頭痛)、灼痛、感覺過敏、交感神經失養症、幻肢症候群、去神經支配及其類似者。疼痛可與身體之任何部分相關聯，例如肌肉骨骼系統、內臟器官、皮膚、神經系統等。

本發明之方法可用以處理未接收類鴉片治療或不再為未接收類鴉片治療之患者之疼痛。例示性未接收類鴉片治療之患者為彼等未接收用於疼痛處理之長期類鴉片療法之患者。例示性未接收類鴉片治療之患者為彼等已接收短期或長期類鴉片療法並已發展耐受性、依賴性或其他不當副作用的患者。例如，在口服、靜脈內或鞘內嗎啡、經皮芬太尼貼片或習知皮下輸液投予芬太尼(fentanyl)、嗎啡或其他

類鴉片下具有難醫治之副作用的患者可藉由傳遞 S-MNTX 及其衍生物來達成良好止痛且保持有利的副作用概況。

本文使用術語"疼痛處理或治療"來一般描述疼痛之衰退、抑制或減輕以便如以主觀標準、客觀標準或兩者所決定使受檢者更舒適。一般而言，在保健專家考慮患者年齡、文化背景、環境及其他心理背景因素的情況下，由患者報告主觀地評估疼痛。

如上所述，S-MNTX 可與非 S-MNTX 之治療劑一起投予，該非 S-MNTX 之治療劑包括(但不限於)為疼痛緩解劑之治療劑。在一實施例中，疼痛緩解劑為類鴉片或類鴉片促效劑。在另一實施例中，疼痛緩解劑為非類鴉片疼痛緩解劑，諸如皮質類固醇或非類固醇消炎藥(NSAID)。疼痛緩解劑包括：鹽酸阿芬太尼、胺基苯甲酸鉀、胺基苯甲酸鈉、阿尼多昔(Anidoxime)、阿尼利定、鹽酸阿尼利定、鹽酸阿尼洛泮(Anilopam Hydrochloride)、阿尼羅酸(Anirolac)、安替比林(Antipyrine)、阿司匹林(Aspirin)、苯惡洛芬(Benoxaprofen)、鹽酸苳達明(Benzydamine Hydrochloride)、鹽酸比西發定(Bicifadine Hydrochloride)、鹽酸布芬太尼(Brifentanil Hydrochloride)、順丁烯二酸溴朵林(Bromadolone Maleate)、溴芬酸鈉(Bromfenac Sodium)、鹽酸丁丙諾啡(Buprenorphine Hydrochloride)、布他西丁(Butacetin)、布替西雷(Butixirate)、布托啡諾(Butorphanol)、酒石酸布托啡諾、卡馬西平(Carbamazepine)、卡巴匹林鈣(Carbaspirin Calcium)、鹽酸卡比芬(Carbiphen Hydrochloride)、檸

檬酸卡芬太尼 (Carfentanil Citrate)、琥珀酸環丙法朵
 (Ciprefadol Succinate)、西拉馬朵 (Ciramadol)、鹽酸西拉
 馬朵 (Ciramadol Hydrochloride)、氯尼塞利 (Clonixeril)、氯
 尼辛 (Clonixin)、可待因、磷酸可待因、硫酸可待因、鹽
 酸庫洛芬 (Conorphone Hydrochloride)、環佐辛
 (Cyclazocine)、鹽酸右奧沙曲 (Dexoxadrol Hydrochloride)、
 德匹米多克 (Dexpemedolac)、地佐辛、二氟尼柳 (Diflunisal)、
 酒石酸氫二氫可待因 (Dihydrocodeine Bitartrate)、二甲法
 登 (Dimefadane)、安乃近 (Dipyrone)、鹽酸多匹可明
 (Doxpicomine Hydrochloride)、德尼丁 (Drinidene)、鹽酸
 依那朵林 (Enadoline Hydrochloride)、依匹唑 (Epirizole)、
 酒石酸麥角胺 (Ergotamine Tartrate)、鹽酸依託沙嗪
 (Ethoxazene Hydrochloride)、依託芬那酯 (Etofenamate)、
 丁子香酚 (Eugenol)、非諾洛芬 (Fenoprofen)、非諾洛芬
 鈣、檸檬酸芬太尼、夫洛非寧 (Floctafenine)、氟苯柳
 (Flufenisal)、氟尼辛 (Flunixin)、氟尼辛葡甲胺 (Flunixin
 Meglumine)、順丁烯二酸氟必定 (Flupirtine Maleate)、氟
 丙喹宗 (Fluproquazone)、鹽酸氟朵林 (Fluradoline Hydrochloride)、
 氟比洛芬 (Flurbiprofen)、鹽酸氫嗎啡酮、異丁芬酸
 (Ibufenac)、吲哚洛芬 (Indoprofen)、酮佐辛 (Ketazocine)、
 酮啡諾 (Ketorfanol)、酮洛來克緩血酸胺 (Ketorolac
 Tromethamine)、鹽酸來替米特 (Letimide Hydrochloride)、
 左醋美沙朵 (Levomethadyl Acetate)、鹽酸左醋美沙朵、鹽
 酸左南曲朵 (Levonantradol Hydrochloride)、酒石酸左啡諾

(Levorphanol Tartrate)、鹽酸洛非咪唑(Lofemizole Hydrochloride)、草酸洛芬太尼(Lofentanil Oxalate)、洛西那朵(Lorcinadol)、氯諾昔康(Lornoxicam)、水楊酸鎂(Magnesium Salicylate)、甲滅酸(Mefenamic Acid)、鹽酸美大麻坦(Menabitan Hydrochloride)、鹽酸美吡利啉、鹽酸美普他酚(Meptazinol Hydrochloride)、鹽酸美沙酮、醋美沙朵(Methadyl Acetate)、甲氧夫啉(Methopholine)、左美丙嗪(Methotrimeprazine)、醋美克法胺(Metkephamid Acetate)、鹽酸米姆本(Mimbane Hydrochloride)、鹽酸米芬太尼(Mirfentanil Hydrochloride)、嗎林那宗(Molinazone)、硫酸嗎啡、莫沙佐辛(Moxazocine)、鹽酸大麻坦(Nabitan Hydrochloride)、鹽酸納布啡(Nalbuphine Hydrochloride)、鹽酸納美酮(Nalmexone Hydrochloride)、納莫雷特(Namoxyrate)、鹽酸南曲朵(Nantradol Hydrochloride)、萘普生(Naproxen)、萘普生鈉、萘普索(Naproxol)、鹽酸萘福泮(Nefopam Hydrochloride)、鹽酸奈西利定(Nexeridine Hydrochloride)、鹽酸諾美沙朵(Noracymethadol Hydrochloride)、鹽酸奧芬太尼(Ocfentanil Hydrochloride)、奧他鹽胺(Octazamide)、奧伐尼(Olvanil)、反丁烯二酸奧昔托隆(Oxetorone Fumarate)、羥考酮、鹽酸羥考酮、對苯二甲酸羥考酮、鹽酸羥嗎啡酮、培美酸(Pemedolac)、戊嗎酮(Pentamorphone)、噴他佐辛、鹽酸噴他佐辛、乳酸噴他佐辛、鹽酸非那吡啉(Phenazopyridine Hydrochloride)、鹽酸非尼拉朵(Phenylramidol Hydrochloride)、鹽酸哌西那朵

(Picenadol Hydrochloride)、匹那朵林(Pinadoline)、吡非尼酮(Pirfenidone)、吡羅昔康乙醇胺(Piroxicam Olamine)、順丁烯二酸普拉朵林(Pravadoline Maleate)、鹽酸普地利定(Prodilidine Hydrochloride)、鹽酸普羅法朵(Profadol Hydrochloride)、反丁烯二酸丙吡蘭(Propiram Fumarate)、鹽酸普帕西芬、萘磺酸普帕西芬、普羅沙唑(Proxazole)、檸檬酸普羅沙唑、酒石酸普羅啡烷(Proxorphan Tartrate)、鹽酸吡咯利芬(Pyrroliphen Hydrochloride)、鹽酸瑞芬太尼(Remifentanil Hydrochloride)、柳膽來司(Salcolex)、順丁烯二酸沙律胺(Salethamide Maleate)、水楊酸鹽胺、水楊酸葡甲胺、雙水楊酸酯、水楊酸鈉、甲磺酸螺朵林(Spiradoline Mesylate)、舒芬太尼、檸檬酸舒芬太尼、他美辛(Talmetacin)、氟煙酰胺(Talniflumate)、他洛柳酯(Talosalate)、琥珀酸他紫朵林(Tazadolene Succinate)、特丁非隆(Tebufelone)、特屈兒胺(Tetrydamine)、替呋酸鈉(Tifurac Sodium)、鹽酸替利定(Tilidine Hydrochloride)、硫平酸(Tiopinac)、甲磺酸托那佐辛(Tonazocine Mesylate)、鹽酸曲馬多(Tramadol Hydrochloride)、鹽酸曲芬太尼(Trefentanil Hydrochloride)、三乙醇胺、鹽酸維拉朵林(Veradoline Hydrochloride)、鹽酸維立洛泮(Verilopam Hydrochloride)、伏拉佐辛(Volazocine)、甲磺酸佐爾啡諾(Xorphanol Mesylate)、鹽酸甲苯噻嗪(Xylazine Hydrochloride)、甲磺酸則那佐辛(Zenazocine Mesylate)、佐美酸鈉(Zomepirac Sodium)、珠卡賽辛(Zucapsaicin)及其

組合。

痛覺過敏為對疼痛增加之敏感性或疼痛感覺增強之強度。痛覺過敏可於受檢者對刺激過度敏感時產生，導致對所給刺激之誇大的疼痛反應。痛覺過敏通常為局部發炎狀態之結果且可在體組織創傷或損傷後發生。炎症可在局部感染、膿皰、癰子、皮膚損傷(諸如割傷、刮傷、灼傷、曬傷、擦傷、手術切開)、發炎性皮膚病症(諸如野葛、過敏性皮疹、昆蟲咬傷及螫傷)及關節炎症之後發生或與其相關聯。S-MNTX可用以預防及治療末梢痛覺過敏且用以降低由炎症產生之疼痛及/或症狀。如本文所使用，痛覺過敏包括瘙癢或癢，且S-MNTX可用作抗瘙癢治療。

本文之組合物及方法意欲用於預防及治療與許多發炎性病症及損傷相關聯之痛覺過敏。本文提供之組合物及方法可用以治療各種與以下病症相關之痛覺過敏病症：灼傷，包括(但不限於)熱、輻射、化學物質、太陽及風灼傷；擦傷，包括例如角膜擦傷、撞傷、挫傷、凍傷；皮疹，包括例如過敏性發熱及接觸性皮膚炎，諸如野葛皮疹及尿疹、瘰癧、昆蟲咬傷/螫傷；皮膚潰瘍，包括(但不限於)糖尿病性潰瘍及褥瘡、黏膜炎；炎症，例如牙周炎症、矯齒炎症、使用化妝品或護膚品而引起之炎症/刺激、發炎性結膜炎、痔瘡及性病炎症、齒齦炎、支氣管炎、喉炎、喉嚨痛、帶狀疱疹；真菌刺激，例如香港腳及股癬、發熱性疱疹、癰子、腳掌疣或陰道病變(包括例如真菌及性傳播陰道病變)。

與皮膚表面相關聯之痛覺過敏性病症包括：灼傷，包括(但不限於)熱、輻射、化學物質、太陽及風灼傷；擦傷，諸如角膜擦傷、撞傷、挫傷、凍傷；皮疹，包括過敏性、熱接觸性皮膚炎(例如野葛)及尿疹；瘡瘍、昆蟲咬傷/螫傷及皮膚潰瘍(包括糖尿病性潰瘍及褥瘡)。口、喉及支氣管之痛覺過敏病症包括黏膜炎、拔牙後、牙周炎症、齒齦炎、矯齒炎症、支氣管炎、喉炎及喉嚨痛。眼睛之痛覺過敏病症包括角膜擦傷、放射狀角膜切除術後及發炎性結膜炎。直腸/肛門之痛覺過敏病症包括痔瘡及性病炎症。與感染劑相關聯之痛覺過敏病症包括帶狀疱疹、真菌刺激(包括香港腳及股癬)、發熱性疱疹、癰子、腳掌疣及陰道病變(包括與真菌及性傳播疾病相關聯之病變)。痛覺過敏病症亦可與諸如乳房腫瘤切除術、會陰切開術、腹腔鏡檢查、關節鏡檢查、放射狀角膜切除術及拔牙後恢復之手術後恢復相關聯。

作為末梢痛覺過敏之預防或治療，可使用提供至患處之化合物傳遞之任何路徑投予S-MNTX。投予可經口或非經腸。投藥方法亦包括局部(topical)及局部(local)投予。S-MNTX可應用於任何體表，包括皮膚、關節、眼、唇及黏膜。

S-MNTX可與諸如彼等於本文中揭示者之提供抗痛覺過敏效應之其他化合物組合傳遞，該等其他化合物包括(但不限於)疼痛藥物、癢藥物、消炎劑及其類似物。S-MNTX亦與用以治療引起炎症之病症之其他化合物一起投予，該

等其他化合物諸如為抗病毒藥、抗菌藥、抗真菌藥及抗感染藥。該等其他化合物可起作用且可局部或全身性投予且可為相同組合物之部分或可獨立投予。此等化合物於下文更詳細描述。

炎症通常與腫瘤壞死因子(TNF)產生之增加相關聯且減低TNF產生之降低將導致炎症之減少。已展示末梢作用類鴉片促效劑降低TNF產生(美國專利第6,190,691號)。已展示末梢選擇性 κ -類鴉片阿西馬朵林在佐劑誘發型關節炎動物模型中為有效的抗關節炎藥劑(Binder, W.及Walker, J.S. *Br. J. Pharma* 124:647-654)。因此S-MNTX及其衍生物之末梢類鴉片促效劑活性提供對發炎性病徵之預防及治療。不受縛於理論，S-MNTX及其衍生物之消炎效應可經由對TNF產生之直接或間接抑制而達成。S-MNTX或其衍生物可全身或局部投予。S-MNTX可與諸如洛哌丁胺及地芬諾酯之另一TNF抑制劑或與本文所述之其他消炎劑組合投予。

本發明之另一態樣為使用S-MNTX或其衍生物預防及/或治療全身性發炎性病徵，較佳為發炎性腸疾病、類風濕性關節炎、惡病質、哮喘、克羅恩氏病、內毒素休克、成人呼吸窘迫症候群、缺血性/再灌注損傷、移植物抗宿主反應、骨骼再吸收、移植或狼瘡。

在另一組實施例中，易受使用S-MNTX或其衍生物之治療影響之發炎性病徵與多發性硬化、糖尿病或與後天性免疫缺乏症候群(AIDS)或癌症相關之消瘦相關聯。

在一組實施例中，皮膚發炎性病徵、較佳為牛皮癬、異位性皮膚炎、UV誘發之炎症、接觸性皮膚炎或由包括(但不限於)RETIN-A(全反式視黃酸)之其他藥物誘發之炎症易受使用S-MNTX或其衍生物之治療的影響。

本發明之另一態樣為治療非過敏性發炎性皮膚病症之方法，其包含投予可有效治療發炎性病徵之量的S-MNTX。非過敏性發炎性皮膚病症與刺激型接觸性皮膚炎、牛皮癬、濕疹、瘙癢、脂漏性皮膚炎、錢幣狀皮膚炎、扁平苔癬、青春痘、粉刺、多形痤瘡、結節囊腫痤瘡、囊腫形痤瘡、老年痤瘡、次發性痤瘡、醫學痤瘡、角質化病及疱疹性皮膚炎相關聯。

尤其易受治療影響之特定患者為具有任一種前述病症之症狀之患者。使用其他療法時，該等患者之症狀不能獲得緩解或停止獲得緩解或一致之緩解程度。認為此等患者難以由習知治療治癒。病症可由一或多種不同條件誘發或為其結果，該等條件包括(但不限於)病況、身體狀況、藥物誘發之病症、生理不平衡、壓力、焦慮及其類似者。該等病症可為急性病症或慢性病症。

可以S-MNTX與除S-MNTX外之治療劑之組合治療受檢者。在該等環境下，S-MNTX及其他治療劑係在時間上足夠接近地投予，以致受檢者通常同時經受所需要的各種藥劑之效應。在一些實施例中，S-MNTX將於時間上首先傳遞，在一些實施例中於時間上第二傳遞，且在一些實施例中同時傳遞。如下文更詳細描述，本發明涵蓋醫藥製劑，

其中 S-MNTX 係於包括另一醫藥劑之調配物中投予。該等調配物可為諸如彼等於美國專利申請案序號 10/821,809 所描述者，其全文以引用的方式併入本文。包括固體、半固體、液體、控制釋放型及其他此等調配物。

可與 S-MNTX 一起為預防及治療方案之部分之一重要類別治療劑為類鴉片。申請人已令人驚訝地發現與類鴉片嗎啡組合使用之 S-MNTX 產生對腸胃傳遞之增強且顯然協同之抑制。因此，本發明提供包含 S-MNTX 與一或多種類鴉片之組合之醫藥組合物。此將允許先前不可獲得之劑量變化。例如，當於治療特定末梢介導性病症中需要較低劑量類鴉片時，藉由與 S-MNTX 治療組合，其現在是可能的。

類鴉片可為任何醫藥學上可接受之類鴉片。普通類鴉片為彼等選自由下列各物組成之群者：阿芬太尼、阿尼利定、阿西馬朵林、布馬佐辛、丁丙諾啡、布托啡諾、可待因、地佐辛、二乙醯嗎啡(海洛因)、二氫可待因、地芬諾酯、非多托嗪、芬太尼、富納曲胺、氫可酮、氫嗎啡酮、左洛啡烷、左醋美沙朵、左啡諾、洛哌丁胺、美吡利啶(哌替啶)、美沙酮、嗎啡、嗎啡-6-葡糖苷酸、納布啡、納洛芬、鴉片、羥考酮、羥嗎啡酮、噴他佐辛、丙吡蘭、普帕西芬、瑞米芬太尼、舒芬太尼、替利定、曲美布汀及曲馬多。

視待達成之所要效應而定，類鴉片可非經腸或以其他全身途徑投予以影響中樞神經系統(CNS)及末梢類鴉片受體。類鴉片與 S-MNTX 之組合之所要效應可為預防或治療

腹瀉、預防或治療來自任何起因或病原學之疼痛，包括預防或治療末梢痛覺過敏。當適應症為預防或治療末梢痛覺過敏時，需要提供不具有CNS伴隨效應之類鴉片或者需要局部(topically)或局部(topically)投予類鴉片以致類鴉片實質上不穿過血腦障壁但提供對末梢類鴉片受體之效應。

尤其適用於與S-MNTX組合預防或治療腹瀉或預防或治療末梢痛覺過敏之類鴉片包括(但不限於)：

(i) 本文定義之洛哌丁胺[4-(對氯苯基)-4-羥基-N,N-二甲基- α,α -二苯基-1-哌啶丁鹽胺鹽酸鹽]、洛哌丁胺類似物及相關化合物[參見美國專利第3,884,916及3,714,159號；亦參見美國專利第4,194,045、4,116,963、4,072,686、4,069,223、4,066,654號]、本文定義之洛哌丁胺及類似物之N氧化物、其代謝物及前藥及相關化合物[例如參見美國專利第4,824,853號]，及相關化合物，諸如以下(a)、(b)及(c)：

(a) 本文定義之4-(芳鹽基胺基)吡啶-丁鹽胺衍生物及其N氧化物[亦參見美國專利第4,990,521號]；

(b) 5-(1,1-二苯基-3-(5-或6-羥基-2-氮雜雙環-(2,2,2)辛-2-基)丙基)-2-烷基-1,3,4-噁二唑、5-(1,1-二苯基-4-(環胺基)丁-2-反-烯-1-基)-2-烷基-1,3,4-噁二唑、2-[5-(環胺基)-乙基-10,11-二氫-5H-二苯并[a,d]-環庚烯-5-基]-5-烷基-1,3,4-噁二唑]及相關化合物[參見美國專利第4,013,668、3,996,214及4,012,393號]；

(c) 2-經取代-1-氮雜雙環[2,2,2]辛烷[參見美國專利第

4,125,531號]；

(ii) 3-羥基-7-酮基嗎啡喃及3-羥基-7-酮基異嗎啡喃[例如參見美國專利第4,277,605號]；

(iii) 本文提供之脘基脲[亦參見美國專利第4,326,075、4,326,074、4203,920、4,060,635、4,115,564、4,025,652號]及2-[(胺基苯基及鹽胺基苯基)胺基]-1-氮雜環烷[參見美國專利第4,533,739號]；

(iv) 不穿過血腦障壁之美克法胺[H-L-Tyr-D-Ala-Bly-L-Phe-N(Me)Met-NH₂；例如參見美國專利第4,430,327號；Burkhart等人(1982) *Peptides* 3-869-871；Frederickson等人(1991) *Science* 211:603-605]及其他合成類鴉片肽，諸如H-Tyr-D-Nva-Phe-Orn-NH₂、H-Tyr-D-Nle-Phe-Orn-NH₂、H-Tyr-D-Arg-Phe-A₂bu-NH₂、H-Tyr-D-Arg-Phe-Lys-NH₂及H-Lys-Tyr-D-Arg-Phe-Lys-NH₂[參見美國專利第5,312,899號；亦參見Gesellchen等人(1981) *Pept.:Synth., Struct., Funct., Proc. Am. Pept. Symp.*, 7th；Rich等人，(編)，Pierce Chem. Co., Rochford, Ill.,第621-62頁]；

(v) 於美國專利第5,236,947號中定義之丙胺及其類似物。

S-MNTX亦可與其他止瀉化合物及組合物組合用以治療腹瀉。例如，可組合已知止瀉劑向受檢者投予S-MNTX。可以混合物形式投予兩種或兩種以上化合物或可使用相同或不同投藥途徑獨立投予該等化合物。已知之止瀉劑包括例如洛哌丁胺、洛哌丁胺類似物、洛哌丁胺N-氧化物及類

似物、其代謝物及前藥、地芬諾酯、西沙比利、制酸劑、氫氧化鋁、矽酸鎂鋁、碳酸鎂、氫氧化鎂、碳酸鈣、聚卡波菲、聚二甲矽氧烷、莨菪鹼、阿托品、呋喃唑酮、地芬諾辛、奧曲肽、蘭索拉唑、高嶺土、果膠、活性炭、磺胺脒、琥珀鹽磺胺噻唑、酞磺胺噻唑、鋁酸鈹、次碳酸鈹、次檸檬酸鈹、檸檬酸鈹、三鉀二枸橼絡合鈹、酒石酸鈹、次水楊酸鈹、次硝酸鈹及次沒食子酸鈹、鴉片酞劑(鴉片樟腦酞)、草藥及植物來源之止瀉劑。

可與S-MNTX一起為治療方案之部分之其他治療劑為大腸急躁症(IBS)藥劑、抗生素、抗病毒劑、抗真菌劑、抗感染劑、包括抗組織胺劑之消炎劑、血管收縮劑、止瀉劑及其類似物。

可與S-MNTX組合使用之IBS治療劑包括(但不限於)苯并二氮吡化合物、鎮痙劑、選擇性血清素再攝取抑制劑(SSRI)、膽囊收縮素(CCK)受體拮抗劑、腸動素受體促效劑或拮抗劑、自然殺手(NK)受體拮抗劑、促皮質素釋放因子(CRF)受體促效劑或拮抗劑、生長抑素受體促效劑、制酸劑、腸胃鬆弛劑、抗氣體化合物、含鈹製劑、戊聚糖多硫酸鹽、止吐多巴胺D2拮抗劑、前列腺素E類似物、促性腺素釋放激素類似物(亮丙瑞林)、促皮質素-1拮抗劑、神經激肽2受體拮抗劑、膽囊收縮素-1拮抗劑、 β -阻斷劑、抗食道逆流劑、抗蕁毒鹼劑、止瀉劑、消炎劑、抗蠕動劑、5HT₁促效劑、5HT₃拮抗劑、5HT₄拮抗劑、5HT₄促效劑、膽汁鹽錯隔劑、塊體形成劑、 α_2 -腎上腺素促效劑、礦物

油、抗抑鬱劑、草藥。

IBS治療劑之特定實例包括(但不限於)以下各物：

用以經由與A型(GABA_A) γ -胺基丁酸(GABA)受體相互作用而抑制發作之苯并二氮呋化合物，例如 DIASTAT®及 VALIUM®； LIBRIUM®； 及 ZANAX®。

SSRI，例如 氟伏沙明(flvoxamine)、 氟西汀(flvoxetine)、 帕羅西汀(paroxetine)、 舍曲林(sertraline)、 西它普蘭(citalopram)、 文拉法新(venlafaxine)、 塞瑞拉明(cericlamine)、 度洛西汀(duloxetine)、 米那普侖(milnacipran)、 奈法唑酮(nefazodone)及 氰基多硫平(cyanodothiepin)(參見 Prous J.R. 之 The Year Drugs News, 1995 年版，第 47-48 頁)及 WO 97/29739。

CCK受體拮抗劑，例如地伐西匹(devazepide)、 氯戊米特(lorglumide)、 德西穀胺(dexioxiglumide)、 氯穀胺(loxioglumide)； D'Amato, M. 等人， Br. J. Pharmacol. 第 102(2)卷，第 391-395 頁(1991)、 Cl 988、 L364,718、 L3637260、 L740,093及 LY288,513； 美國專利 5,220,017、 Bruley-Des-Varannes, S, 等人 Gastroenterol. Clin. Biol. 第 15.(10)9 卷，第 744-757 頁(1991)， 及 Worker C: EUPHAR'99- Second European Congress of Pharmacology(第IV部分)Budapest, Hungary Iddb Meeting Report, 1999年7月3-7日揭示之CCK受體拮抗劑。

腸動素受體促效劑或拮抗劑，其包括例如腸動素促效劑 ABT-269(紅黴素，8,9-二脫氫-N-二甲基脫酮基-4",6,12-三脫氧-6,9-環氧-N-乙基)、 脫(N-甲基-N-乙基-8,9-脫水紅黴

素 A) 及 脫 (N- 甲 基)-N- 異 丙 -8,9 脫 水 紅 黴 素 A), Sunazika T. 等 人 , Chem. Pharm. Bull., 第 37(10) 卷 , 第 2687-2700 頁 (1989) ; A-173508(Abbot Laboratories) ; 腸 動 素 拮 抗 劑 (Phe3, Leu-13) 豬 腸 動 素 , 第 214 屆 美 國 化 學 協 會 (ACS) 會 議 (第 V 部 分); Highlights from Medicinal Chemistry Poster Session, 9 月 10 日 星 期 三 , Las Vegas, Nevada, (1997), Iddb Meeting Report 9 月 7-11 日 (1997) ; 及 ANQ-1 1 125, Peeters T.L. 等 人 , Biochem. Biophys. Res. Commun. , 第 198(2) 卷 , 第 411-416 頁 (1994) 。

NK 受 體 拮 抗 劑 , 其 包 括 例 如 FK 888(Fujisawa) 、 GR 205171(Glaxo Wellcome) 、 LY 303870(Lilly) 、 MK 869(Merck) 、 GR82334(Glaxo Wellcome) 、 L758298(Merck) 、 L 733060(Merck) 、 L 741671(Merck) 、 L 742694(Merck) 、 PD 154075(Parke-Davis) 、 S1 8523(Servier) 、 S1 9752(Servier) 、 OT 7100(Otsuka) 、 WIN 51708(Sterling Winthrop) 、 NKP-608A 、 TKA457 、 DNK333 、 CP-96345 、 CP-99994 、 CP122721 、 L-733060 、 L-741671 、 L742694 、 L-758298 、 L-754030 、 GR-203040 、 GR-205171 、 RP-67580 、 RPR-100893(達 匹 坦 (dapitant)) 、 RPR-107880 、 RPR-111905 、 FK-888 、 SDZ-NKT-343 、 MEN-10930 、 MEN-11149 、 S-18523 、 S-19752 、 PD-154075(CAM-4261) 、 SR-140333 、 LY-303870(蘭 匹 坦 (lanepitant)) 、 EP-00652218 、 EP00585913 、 L-737488 、 CGP-49823 、 WIN-51708 、 SR-48968(沙 瑞 度 坦 (saredutant)) 、 SR-144190 、 YM383336 、 ZD-7944 、 MEN-10627 、 GR-159897 、 RPR-106145 、 PD-147714(CAM-2291) 、 ZM253270 、 FK-224 、

MDL-1 05212A、MDL-105172A、L-743986、L-743986 類似物、S-16474、SR-1 42801(奧沙奈坦(osanetant))、PD-161182、SB-223412及SB-222200。

CRF受體促效劑或拮抗劑，例如於WO 99/40089中揭示之AXC 2219、Antalarmin、NGD 1、CRA 0165、CRA 1000、CRA 1001。

生長抑素受體促效劑，例如奧曲肽、伐普肽、蘭瑞肽。

消炎化合物、尤其為彼等免疫調節類型消炎化合物，例如NSAID、腫瘤壞死因子(TNF、TNF α)抑制劑、巴利昔單抗(例如SIMULECT®)、達利珠單抗(例如ZENAPAX®)、英利昔單抗(例如REMICADE®)、依那西普(etanercept)(例如ENBREL®)、徽酚酸嗎啉乙酯(例如CELLCEPT®)、硫唑嘌呤(例如IMURAN®)、他克莫司(例如PROGRAF®)、類固醇、甲胺喋呤(methotrexate)及腸胃消炎劑，例如柳氮磺吡啶(例如AZULFIDINE®)、奧沙拉嗪(例如DIPENTUM®)及美塞拉明(例如ASACOL®、PENTASA®、ROWASA®)。

制酸劑，諸如鋁及鎂制酸劑及氫氧化鈣，諸如MAALOX®。

抗氣體化合物，例如於商品名MYLANTA®及MYLICON®下出售之聚二甲矽氧烷；及包括PHAZYME®及BEANO®之酶製劑。

含鉍製劑，例如亦稱作PEPTO-BISMOL®之次水楊酸鉍。

戊聚糖多硫酸鹽，其為與葡糖胺聚糖在化學及結構上類

似之肝素樣大分子碳水化合物衍生物，其於商品名 ELMIRON® 下出售。

止吐多巴胺 D2 拮抗劑，其包括例如多潘立酮 (domperidone)。

前列腺素 E 類似物、促性腺素釋放激素類似物 (亮丙瑞林)、促皮質素-1 拮抗劑、神經激肽 2 受體拮抗劑、膽囊收縮素-1 拮抗劑、 β -阻斷劑。

抗食道逆流劑包括 (但不限於) PRILOSEC®。

鎮痙劑及抗蕁毒鹼劑包括 (但不限於) 待克明、奧昔布寧 (例如氯奧昔布寧)、托特羅定 (例如酒石酸托特羅定)、阿爾維林 (alverine) 辛托品、阿托品 (例如硫酸阿托品)、顛茄、後馬托品、甲溴後馬托品、莨菪鹼 (例如硫酸莨菪鹼)、甲基東莨菪鹼、東莨菪鹼 (例如鹽酸東莨菪鹼)、克立鉍、西托鉍 (cimetropium)、己環鉍、匹維鉍 (pinaverium)、奧替鉍 (otilonium)、格隆溴鉍及美貝維林 (mebeverine)。

止瀉劑包括 (但不限於) 異丙托鉍、異丙托胺、美噴酯、丙胺太林、氧苯西明 (oxyphencylamine)、哌倫西平、地芬諾酯 (例如鹽酸地芬諾酯)、硫酸阿托品、鹽酸阿洛司瓊 (alosetron hydrochloride)、鹽酸地芬諾辛、次水楊酸鉍、嗜酸性乳酸桿菌、曲美布汀、阿西馬朵林及乙酸奧曲肽 (octreotide acetate)。

消炎劑亦包括 (但不限於) 美塞拉明、柳氮磺吡啶、巴柳氮鈉 (balsalazide disodium)、氫化可的松 (hydrocortisone) 及奧沙拉嗪鈉。

5HT₁促效劑包括(但不限於)丁螺環酮(buspirone)。

5HT₃拮抗劑包括(但不限於)昂丹斯瓊(ondansetron)、西蘭司瓊(cilansetron)及阿洛司瓊。

5HT₄拮抗劑包括(但不限於)吡波斯羅(piposcred)。

5HT₄促效劑包括(但不限於)替加色羅(tegaserod)(例如順丁烯二酸替加色羅)及波瓦羅德(povcalopride)。

抗抑鬱劑包括(但不限於)德西吡胺(desipramine)、阿米替林(amitryptiline)、丙咪嗪(imipramine)、氟西汀及帕羅西汀。

其他IBS治療劑包括右氯穀胺(dexloxyglumide)、TAK-637、泰尼坦(talnetant)、SB 223412、AU 244、神經營養素-3、GT 160-246、免疫球蛋白(IgG)、雷莫拉寧(ramoplanin)、雷沙明(risaxmin)、雷甲矽油(rimethicone)、德雷芬辛(darifenacine)、紫非那辛(zamifenacin)、氯穀胺、咪索羅替(misoprostil)、亮丙瑞林、多潘立酮、生長抑素類似物、苯妥英(phenytoin)、NBI-34041、沙瑞度坦(saredutant)及右氯穀胺。

抗生素包括(但不限於)四環素抗生素，諸如氯四環素(chlortetracycline)、氧四環素(oxytetracycline)、四環素、去甲基氯四環素(demethylchlortetracycline)、美他環素(metacycline)、去氧環素(doxycycline)、米諾環素(minocycline)及氯吡四環素(rolitetracycline)；諸如卡那黴素(kanamycin)、阿米卡星(amikacin)、建他黴素(gentamicin)C_{1a}、C₂、C_{2b}或C₁、西索米星(sisomicin)、奈替米星(netilmicin)、大觀

黴素 (spectinomycin)、鏈黴素 (streptomycin)、妥布黴素 (tobramycin)、新黴素 B (neomycin B)、地貝卡星 (dibekacin) 及卡內多黴素 (kanandomycin)；大環內酯 (macrolide)，諸如馬立黴素 (maridomycin) 及紅黴素 (erythromycin)；林可黴素類 (lincomycin)，諸如克林黴素 (clindamycine) 及林可黴素；青黴素酸 (penicillanic acid) (6-APA)- 及頭孢烷酸 (cephalosporanic acid) (7-ACA)- 衍生物，其分別具有存在於可藉由發酵、半合成或全合成獲得之 6β -醯胺基青黴素酸或 7β -醯胺基頭孢烷酸衍生物及/或於3位置經改質之 7β -醯胺基頭孢烷酸衍生物中的 6β -或 7β -醯胺基，諸如於名稱盤尼西林 G 或 V 下已知之青黴素酸衍生物，諸如非奈西林 (phenethicillin)、丙匹西林 (propicillin)、萘夫西林 (nafcillin)、苯唑西林 (oxycillin)、氯唑西林 (cloxacillin)、雙氯西林 (dicloxacillin)、氟氯西林 (flucloxacillin)、氯環烷西林 (cyclacillin)、依匹西林 (epicillin)、美西林 (mecillinam)、甲氧西林 (methicillin)、阿洛西林 (azlocillin)、磺苄西林 (sulbenicillin)、替卡西林 (ticarcillin)、美洛西林 (mezlocillin)、哌拉西林 (piperacillin)、卡印西林 (carindacillin)、阿度西林 (azidocillin) 或環己西林 (ciclacillin) 及於以下名稱下已知之頭孢菌素衍生物：頭孢克洛 (cefaclor)、頭孢呋辛 (cefuroxime)、頭孢瑞烏 (cefazlur)、頭孢賽曲 (cephacetrile)、頭孢唑林 (cefazolin)、頭孢氯苄 (cephalexin)、頭孢羥氯苄 (cefadroxil)、頭孢來星 (cephaloglycin)、頭孢西丁 (cefoxitin)、頭孢噻啉 (cephaloridine)、頭孢磺啉 (cefsulodin)、頭孢替

安(cefotiam)、頭孢他定(ceftazidine)、頭孢尼西(cefonicid)、頭孢噻肟(cefotaxime)、頭孢甲肟(cefmenoxime)、頭孢唑肟(ceftizoxime)、頭孢噻吩(cephalothin)、頭孢拉定(cephradine)、頭孢孟多(cefamandol)、唑酮頭孢素鈉(cephanone)、頭孢匹林(cephapirin)、頭孢拉辛(cefroxadin)、頭孢曲嗪(cefatrizine)、頭孢西酮(cefazedone)、頭孢曲酮(ceftriaxon)及頭孢拉尼(ceforanid)；及其他克拉維(clavam)、青黴烯(penem)及碳青黴烯(carbapenen)類之 β -內醯胺抗生素，諸如拉氧頭孢(moxalactam)、克拉維酸(clavulanic acid)、諾卡迪辛A(nocardicine A)、舒巴坦(sulbactam)、氮曲南(aztreonam)及噻烯黴素(thienamycin)；及其他抗生素，其包括二環黴素(bicozamycin)、新生黴素(novobiocin)、氯黴素(chloramphenicol)或甲硯黴素(thiamphenicol)、利福黴素(rifampicin)、磷黴素(fosfomycin)、克利斯汀(colistin)及萬古黴素(vancomycin)。

抗病毒劑包括(但不限於)核苷類似物、非核苷反轉錄酶抑制劑、核苷反轉錄酶抑制劑、蛋白酶抑制劑、整合酶抑制劑，其包括以下各物：醋孟南(acemannan)、阿昔洛韋(acyclovir)、阿昔洛韋鈉、阿德福韋(adefovair)、阿洛夫定(alovudine)、阿韋舒托(alvircept sudotox)、鹽酸金剛烷胺(amantadine hydrochloride)、阿拉諾丁(aranotin)、阿立酮(arildone)、甲磺酸阿替韋啉(atevirdine mesylate)、阿夫立定(avridine)、西多福韋(cidofovir)、西潘茶鹼(cipamfylline)、鹽酸阿糖胞苷(cytarabine)、甲磺酸地拉韋啉(delavirdine)

mesylate)、地昔洛韋(desciclovir)、去羥肌苷(didanosine)、二噁沙利(disoxaril)、依度尿苷(edoxudine)、恩韋拉登(enviradene)、恩韋肱(enviroxime)、泛昔洛韋(famciclovir)、鹽酸法莫丁(famotine hydrochloride)、非西他濱(fiacitabine)、非阿尿苷(fialuridine)、磷利酯(fosarilate)、磷甲酸鈉(foscarnet sodium)、磷乙醇鈉(fosfonet sodium)、更昔洛韋(ganciclovir)、更昔洛韋鈉、碘苷(idoxuridine)、印地那韋(indinavir)、氧丁醛(kethoxal)、拉米呋定(lamivudine)、洛布卡韋(lobucavir)、洛平諾韋(lopinovir)、鹽酸美莫汀(memotine hydrochloride)、美替沙脞(methisazone)、奈非那韋(nelfinavir)、內維拉平(nevirapine)、噴昔洛韋(penciclovir)、吡羅達韋(piroadavir)、利馬韋林(ribavirin)、鹽酸金剛乙胺(rimantadine hydrochloride)、利托那韋(ritonavir)、甲磺酸沙奎那韋(saquinavir mesylate)、鹽酸索金剛胺(somantadine hydrochloride)、索立夫定(sorivudine)、維思托隆(statolon)、司他夫定(stavudine)、泰諾福韋(tenofovir)、鹽酸替洛隆(tilorone)、三氟尿苷(trifluridine)、鹽酸伐昔洛韋(valacyclovir hydrochloride)、阿糖腺苷(vidarabine)、磷酸阿糖腺苷、阿糖腺苷磷酸鈉、韋羅肱(viroxime)、紮西他濱(zalcitabine)、賽瑞特(zerit)、齊多夫定(zidovudine)(AZT)及淨韋肱(zinviroxime)。

抗感染劑包括(但不限於)鹽酸二氟沙星(difloxacin hydrochloride)、溴化月桂基異噻啉銨、拉氧頭孢鈉(moxalactam disodium)、奧硝唑(ornidazole)、噴替米星

(pentisomicin)、鹽酸沙拉沙星(sarafloxacin hydrochloride)、HIV及其他反轉錄病毒之蛋白酶抑制劑、HIV及其他反轉錄病毒之整合酶抑制劑、頭孢克洛(ceclor)、阿昔洛韋(zovirax)、諾氟沙星(norfloxacin)(noroxin)、頭孢西丁(mefoxin)、頭孢呋辛酯(cefuroxime axetil)(ceftin)、環丙沙星(ciprofloxacin)(cipro)、鹽酸胺吡啶(aminacrine hydrochloride)、苄索氯銨(benzethonium chloride)、硫氯酚鈉(bithionolate sodium)、溴氯唑酮(bromchlorenone)、過氧化碳醯胺(carbamide peroxide)、西他氯銨(cetalkonium chloride)、氯化十六烷基吡啶(cetylpyridinium chloride)、鹽酸氯己定(chlorhexidine hydrochloride)、氯碘羥喹(clioquinol)、度米芬(domiphen bromide)、芬替克洛(fenticlor)、氯化弗洛達銨(fludazonium chloride)、鹼性品紅、呋喃唑酮、龍膽紫、哈喹諾(halquinol)、六氯酚(hexachlorophene)、過氧化氫、魚石脂(ichthammol)、咪癸碘(imidecyl iodine)、碘、異丙醇、乙酸磺胺米隆(mafenide acetate)、汞林鈉(meralein sodium)、氯化莫庫酚諾(mercufenol chloride)、氯化汞、甲基苄索氯銨、呋喃西林(nitrofurazone)、硝甲酚汞(nitromersol)、鹽酸奧替尼啶(octenidine hydrochloride)、奧昔氯生(oxychlorosene)、奧昔氯生鈉、樟腦化對氯苯酚、高錳酸鉀、吡咯酮碘、氯賽帕佐銨(sepazonium chloride)、硝酸銀、磺胺嘧啶銀、氯氧三嗪(symclosene)、辛美氟酸鈉(thimerfonate sodium)、硫柳汞(thimerosal)、曲氯新鉀(troclosene potassium)。

抗真菌劑(抗生素)包括：多烯，諸如兩性黴素B(Amphotericin-B)、殺念珠菌素(candicidin)、德莫他汀(dermostatin)、菲律賓菌素(filipin)、制黴色基素(fungichromin)、曲古黴素(hachimycin)、漢黴素(hamycin)、路森索黴素(lucensomycin)、美帕曲星(mepartricin)、納他黴素(natamycin)、制黴菌素(nystatin)、培西洛星(pecilocin)、哌立黴素(perimycin)及其他，諸如重氮絲胺酸(azaserine)、灰黃黴素(griseofulvin)、寡黴素(oligomycins)、吡咯尼群(pyrrolnitrin)、西卡寧(siccanin)、色胺肽(tubercidin)及綠色菌素(viridin)。抗真菌合成物包括：烯丙胺，諸如奈桂胺(naftifine)及特比奈芬(terbinafine)；咪唑，諸如聯苯苄唑(bifonazole)、布康唑(butoconazole)、氯登妥因(chlordantoin)、氯米達唑(chlormidazole)、氯康唑(cloconazole)、克黴唑(clotrimazole)、益康唑(econazole)、抑黴唑(enilconazole)、芬替康唑(fenticonazole)、異康唑(isoconazole)、酮康唑(ketoconazole)、咪康唑(miconazole)、奧莫康唑(omoconazole)、硝酸奧昔康唑(oxiconazole nitrate)、硫康唑(sulconazole)及噻康唑(tioconazole)；三唑，諸如氟康唑(fluconazole)、依曲康唑(itraconazole)、特康唑(terconazole)。其他包括吡啶瑣辛(acrisorcin)、阿莫羅芬(amorolfine)、珍尼柳酯(biphenamine)、溴柳氯苯胺(bromosalicylchloranilide)、丁氯柳胺(buclosamide)、克羅潘辛(chlophenesin)、環吡酮(ciclopirox)、氯羥喹(cloxyquin)、庫帕菲特(coparaffinate)、地馬唑(diamthazole)、二鹽酸

鹽、依沙醯胺(exalamide)、氟胞嘧啶(flucytosine)、哈利他唑(halethazole)、海克替啶(hexetidine)、氯氟卡班(loflucarban)、硝呋太爾(nifuratel)、碘化鉀、丙酸鹽、丙酸、吡啶硫酮(pyrrithione)、水楊苯胺、舒苯汀(sulbentine)、替諾尼唑(tenonitroazole)、托西拉酯(tolciclate)、托林達酯(tolindate)、托萘酯(tolnaftate)、黃酮(tricetin)、烏辛酮(ujothion)及十一碳烯酸。抗真菌劑亦包括棘球白素(echinocandin)類或抗真菌劑類，其包括卡泊芬淨(caspofungin)、米卡芬淨(micafungin)、阿尼芬淨(anidulafungin)、胺基卡丁(aminocandin)及其類似物。

血管收縮劑包括(但不限於)腎上腺素(epinephrine)、去甲腎上腺素(norepinephrine)、假麻黃素(pseudoephedrine)、苯腎上腺素(phenylephrine)、羥甲唑啉(oxymetazoline)、環己丙甲胺(propylhexedrine)、萘唑啉(naphazoline)、四氫羅嗪(tetrahydrolozine)、美他唑啉(xylometazoline)、乙基去甲腎上腺素(ethylnorepinephrine)、甲氧明(methoxamine)、苯己君(phenylhexedrine)、美芬丁胺(mephentermine)、間羥胺(metaraminol)、多巴胺、地匹福林(dipivefrin)、去甲麻黃素(norphedrine)及希拉佐啉(ciraxzoline)，其可有利地用於本文之組合物及方法中。此等物質之使用應有助於降低活性抗痛覺過敏劑之全身傳遞。

當單獨使用或於混合物中使用時，本發明之醫藥製劑係以治療有效量投予。治療有效量將由下述參數決定，但是在任何情況下其均為引起可有效治療具有本文所述病症之

受檢者(諸如人類受檢者)之藥物含量的量。有效量意謂延遲所治療病症或與其相關之症狀之起始、減輕其嚴重度或完全抑制其、減慢其進程或完全停止其起始或進程所需的單獨或具有多劑量之量或傳遞速率。在腹瀉之狀況下，有效量可為例如產生以下情況中之一或多種之量：1)降低排便頻率；2)增加糞便稠度；及/或3)降低糞便量至小於每日200 g。在一實施例中，有效量為導致每日3次或更少排便、較佳為每日2次或更少、更佳為每日1次排便之量。在特定狀況下，視投藥模式而定，該量足以在投予MNTX後12小時、10小時、8小時、6小時、4小時、2小時、1小時內及甚至在投予後即刻降低排便。靜脈內投藥可產生即刻效應。在恢復腸胃功能中，有效量可為例如增加口-盲腸傳遞時間所需之量。對於處理或治療疼痛而言，有效量例如可為如以主觀標準、客觀標準或兩者決定足以使受檢者更舒適之量。在末梢痛覺過敏之狀況下，有效量可為例如緩解諸如對疼痛或瘙癢過度敏感之末梢痛覺過敏之症狀的量。對於預防或治療炎症而言，有效量可為例如足以減少或減輕與炎症相關聯之發紅、腫脹或組織損傷或增加諸如關節之受影響區之運動性的量。當向受檢者投予時，有效量當然將視所治療之特定病症；病症之嚴重度；個別患者參數，包括年齡、身體狀況、身高及體重；並行治療；治療頻率；及投藥模式而定。該等因素為普通熟習此項技術者所熟知且可僅以常規實驗處理。

S-MNTX之口服劑量一般將為每日約0.05至約40

mg/kg、0.05至約20.0 mg/kg、約0.05至約10 mg/kg或約0.05至約5 mg/kg體重。視是否以單次足量或諸如以靜脈內滴劑隨時間分布投藥而定，包括靜脈內及皮下投藥之非經腸投藥一般將為約0.001至1.0 mg/kg、約0.01至1.0 mg/kg或約0.1至1.0 mg/kg體重。期望在約0.05至0.5 mg/kg體重之範圍內的劑量將產生所要結果。可視投藥模式而定來適當地調節劑量以達成局部或全身的所要藥物含量。例如，期望用於經口投藥之被施以腸包衣調配物中S-MNTX之劑量將低於即刻釋放口服調配物中。在患者於此等劑量下反應不足之狀況下，可在患者耐受性允許的程度上採用甚至更高劑量(或經由不同的更加侷限性傳遞途徑之有效更高劑量)。涵蓋每日多劑量以達成適當的化合物全身含量。適當的全身含量可藉由例如量測患者中藥物之峰值或持續血漿含量而測定。"劑量(Dose)"及"劑量(dosage)"於本文中互換地使用。

可利用各種投藥途徑。所選擇之特定模式當然將視所選藥物之特定組合、所治療或所預防病症之嚴重度、患者之病症及治療功效所需要的劑量而定。一般而言，可使用醫藥上可接受之任何投藥模式、意謂產生有效含量的活性化合物而不引起臨床上不可接受之不利作用的任何模式來實踐本發明之方法。此等投藥模式包括口服、經直腸、局部、經皮、舌下、靜脈輸液、經肺、動脈內、脂肪組織內、淋巴內、肌肉內、腔內、霧劑、經耳(例如經由滴耳劑)、鼻內、吸入、關節內、無針注射、皮下或皮內(例如

經皮)傳遞。對於持續灌注而言，可採用患者自控式止痛(PCA)裝置或可植入式藥物傳遞裝置。對於預防性或長期治療而言，口服、經直腸或局部投予可為重要的。較佳直腸傳遞模式包括以栓劑或灌腸劑形式投予。

醫藥製劑可以單位劑型便利地呈現且可由藥劑學技術中熟知之任何方法加以製備。所有方法均包括使本發明之化合物與載劑聯合之步驟，該載劑組成一或多種配合劑。一般而言，藉由使本發明之化合物與液體載劑、細粉狀固體載劑或兩者均勻且緊密地結合且接著若需要則使產物成形來製備組合物。

當投藥時，本發明之醫藥製劑於醫藥學上可接受之組合物中應用。此等製劑可常規地含有鹽、緩衝劑、防腐劑、相容載劑、潤滑劑及可選之其他治療成份。當用於藥物中時，該等鹽應為醫藥學上可接受的，但非醫藥學上可接受之鹽可習知地用以製備其醫藥學上可接受之鹽且不將其排除於本發明範疇之外。此等藥理學上及醫藥學上可接受之鹽包括(但不限於)彼等由以下酸製備者：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、順丁烯二酸、乙酸、水楊酸、對甲苯磺酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、甲酸、琥珀酸、萘-2-磺酸、雙羧酸、3-羥基-2-萘羧酸及苯磺酸。

應瞭解，當提及本發明之MNTX、R-MNTX及S-MNTX及治療劑時，其意謂涵蓋其鹽。此等鹽為熟習此項技術者所熟知之種類。當用於醫藥製劑中時，該等鹽較佳為用於人類之醫藥學上可接受的鹽。溴化物為一種該鹽之實例。

本發明之醫藥製劑可包括醫藥學上可接受之載劑或稀釋入其中。本文使用之術語"醫藥學上可接受之載劑"意謂一或多種相容固體或液體填充劑、稀釋劑或囊封物質，其適用於投予人類或諸如非人類靈長動物、狗、貓、馬、牛、綿羊、豬或山羊之其他哺乳動物。術語"載劑"表示天然或合成之有機或無機成份，活性成份與其組合以有助於應用。載劑能夠以使得無實質上損害所要的醫藥功效或穩定性之相互作用的方式與本發明之製劑及彼此之間混合。適用於經口投藥、栓劑及非經腸投藥等之載劑調配物可於 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa 中發現。

含水調配物可包括螯合劑、緩衝劑、抗氧化劑及可選之等張劑，較佳將pH值調節至3.0與3.5之間。對高壓滅菌及長期儲存穩定之此等調配物之實例係於名為 "Pharmaceutical Formulation"之同在申請中之美國申請案序號10/821,811中描述。

螯合劑例如包括乙二胺四乙酸(EDTA)及其衍生物；檸檬酸及其衍生物；菸鹼鹽胺及其衍生物；去氧膽酸鈉及其衍生物；及L-麩胺酸、N,N-二乙酸及其衍生物。

緩衝劑包括彼等選自由下列各物組成之群者：檸檬酸、檸檬酸鈉、乙酸鈉、乙酸、磷酸鈉及磷酸、抗壞血酸鈉、酒石酸、順丁烯二酸、甘胺酸、乳酸鈉、乳酸、抗壞血酸、咪唑、碳酸氫鈉及碳酸、琥珀酸鈉及琥珀酸、組胺酸及苯甲酸鈉及苯甲酸或其組合。

抗氧化劑包括彼等選自由下列各物組成之群者：抗壞血酸衍生物、丁基化羥基甲氧苯、丁基化羥基甲苯、沒食子酸烷基酯、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸氫鈉、連二亞硫酸鈉、硫乙醇酸鈉、甲醛合次硫酸氫鈉、生育酚及其衍生物、單硫甘油及亞硫酸鈉。較佳抗氧化劑為單硫甘油。

等張劑包括彼等選自由下列各物組成之群者：氯化鈉、甘露醇、乳糖、右旋糖、甘油及山梨糖醇。

可與本發明組合物一起使用之防腐劑包括苺醇、對羥基苯甲酸酯、硫柳汞、氯丁醇及較佳的苯甲煙銨。防腐劑通常將以至多約2重量%之濃度存在於組合物中。然而，防腐劑之精確濃度將視意欲用途而變化且可由熟習此項技術者容易地確認。

本發明之化合物可較佳在諸如甘露醇或乳糖、蔗糖、聚乙二醇及聚乙烯吡咯啉之低溫保護劑存在下以凍乾組合物形式製備。導致復水pH值為6.0或更低之低溫保護劑為較佳的。因此本發明提供本發明之治療劑之凍乾製劑。該製劑可含有諸如甘露醇或乳糖之低溫保護劑，其較佳於水中為中性或酸性。

藥劑之口服、非經腸及栓劑調配物為熟知的且可市購。可將本發明之治療劑添加至此等熟知之調配物中。其可於此等調配物中之溶液或半固體溶液中一起混合，可於此等調配物中之懸浮液中提供或可內含於此等調配物中之顆粒中。

可將含有本發明之治療劑及可選之一或多種其他活性劑

之產物組態為口服劑量。口服劑量可為液體、半固體或固體。類鴉片視情況可包括於口服劑量中。可組態口服劑量以於其他藥劑(及/或類鴉片)之前、之後或同時釋放本發明之治療劑。可組態口服劑量以使本發明之治療劑及其他藥劑於胃中完全釋放、於胃中部分及於腸中部分釋放、於腸中釋放、於結腸中釋放、於胃中部分釋放或於結腸中全部釋放。亦可組態口服劑量，藉此本發明之治療劑之釋放限制於胃或腸，而其他活性劑之釋放不受此限制或不同於本發明之治療劑而受限制。例如，本發明之治療劑可為被施以腸包衣核心或內含於丸劑或膠囊中之丸粒，其首先釋放其他藥劑且僅在本發明之治療劑通過胃且進入腸之後釋放本發明之治療劑。本發明之治療劑亦可位於持續釋放材料之內，藉此本發明之治療劑遍及腸胃道釋放且其他藥劑以相同或不同之時程釋放。本發明之治療劑釋放之相同目的可藉由即刻釋放本發明之治療劑與被施以腸包衣之本發明治療劑之組合而達成。在該等情況下，其他藥劑可於胃中即刻釋放、遍及腸胃道釋放或僅在腸中釋放。

適用於達成該等不同釋放概況之材料為普通熟習此項技術者所熟知。以具有於胃中溶解之黏結劑之習知錠劑可獲得即刻釋放。於胃之pH值下溶解或於高溫下溶解之包衣將達成相同目的。僅於腸中之釋放係使用習知腸溶衣達成，該等習知腸溶衣諸如為在腸(而非胃)之pH環境下溶解之pH敏感性包衣或隨時間溶解之包衣。遍及腸胃道之釋放係藉由使用持續釋放材料及/或即刻釋放系統與持續及/或故意

延遲釋放系統(例如於不同pH值下溶解之丸粒)之組合來達成。

在需要首先釋放本發明之治療劑的情況下，可將本發明之治療劑塗覆於控制釋放調配物之表面上，該調配物處於適用於此等包衣且適用於允許釋放本發明之治療劑之任何醫藥學上可接受之載劑中，諸如用於常規控制釋放之溫度敏感性醫藥學上可接受之載劑。當置放於體內時溶解之其他包衣為普通熟習此項技術者所熟知。

本發明之治療劑亦可遍及控制釋放調配物中混合，藉此其於另一藥劑之前、之後或同時釋放。本發明之治療劑可為游離的，即於調配物材料中溶解。本發明之治療劑亦可呈微脂粒形式，諸如遍及調配物材料中分散之經蠟塗覆之微小丸粒。可將經塗覆丸粒塑形以基於溫度、pH值或其類似者即刻釋放本發明之治療劑。亦可將該等丸粒組態以便延遲本發明治療劑之釋放，使得其他藥劑在本發明之治療劑發揮其效應之前作用一段時間。亦可將本發明之治療劑丸粒組態來以幾乎任何持續釋放模式釋放本發明之治療劑，該等模式包括使用先前技術中及為普通熟習此項技術者所熟知之材料展現一階釋放動力學或S形釋放動力學之模式。

本發明之治療劑亦可內含於控制釋放調配物中之核心內。該核心可具有以上結合丸粒所描述之特性之任一種或任何組合。本發明之治療劑例如可在經一材料塗覆之核心中、分散遍及於一材料中、塗覆於一材料上或吸附於一材

料中或遍及於其中。

應瞭解，丸粒或核心可為幾乎任何類型。其可為經釋放材料塗覆之藥物、遍及材料中散佈之藥物、吸附於一材料中之藥物等。該材料可為易侵蝕的或不易侵蝕的。

本發明之治療劑可以顆粒形式提供。本文使用之顆粒意謂可由本發明之治療劑或本文所述之其他藥劑全部或部分組成的奈米顆粒或微粒(或在一些情況下更大)。顆粒可含有以包括(但不限於)腸溶衣之包衣包圍之核心中的治療劑。治療劑亦可遍及顆粒中分散。治療劑亦可吸附於顆粒中。顆粒可具有任何階之釋放動力學，包括零階釋放、一階釋放、二階釋放、延遲釋放、持續釋放、即刻釋放及其任何組合等。除治療劑之外，顆粒亦可包括常規用於藥劑學及醫藥技術中之任何彼等材料，包括(但不限於)易侵蝕、不易侵蝕、可生物降解或不可生物降解之材料或其組合。顆粒可為呈溶液形式或半固體狀態之含有拮抗劑之微囊。顆粒可為幾乎任何形狀。

不可生物降解及可生物降解之聚合材料可用於製造用於傳遞治療劑之顆粒。此等聚合物可為天然或合成聚合物。基於釋放所需要之時期選擇聚合物。特別關注之生物黏著性聚合物包括由H.S. Sawhney, C.P. Pathak及J.A. Hubell於*Macromolecules*, (1993) 26:581-587(其教示併入本文中)中描述之生物易侵蝕水凝膠。此等聚合物包括聚玻尿酸、酪蛋白、明膠、明膠蛋白、聚酞、聚丙烯酸、海藻酸鹽、聚葡萄糖胺糖、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸乙酯)、

聚(甲基丙烯酸丁酯)、聚(甲基丙烯酸異丁酯)、聚(甲基丙烯酸己酯)、聚(甲基丙烯酸異癸酯)、聚(甲基丙烯酸月桂酯)、聚(甲基丙烯酸苯酯)、聚(丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸異丙酯)、聚(丙烯酸異丁酯)及聚(丙烯酸十八酯)。

治療劑可內含於控制釋放系統中。術語"控制釋放"意欲係指任何含有藥物之調配物，其中控制藥物自該調配物釋放之方式及概況。其係指即刻及非即刻釋放調配物，其中非即刻釋放調配物包括(但不限於)持續釋放及延遲釋放調配物。術語"持續釋放"(亦稱作"延長釋放")以其習知意義使用以提及如下藥物調配物：其提供於延長之時期內逐漸釋放藥物，且其較佳(儘管並非一定)於延長之時期內產生實質上恆定之藥物血液含量。術語"延遲釋放"係以其習知意義使用以提及其中調配物投予與自其之藥物釋放之間具有時間延遲之藥物調配物。"延遲釋放"可包括或可不包括藥物於延長之時期內之逐漸釋放，且因此可為或可不為"持續釋放"。該等調配物可用於任何投藥模式。

特定用於腸胃道之傳遞系統粗略地分為三種類型：第一類為延遲釋放系統，其經設計以回應例如pH值變化而釋放藥物；第二類為計時釋放系統，其經設計以於預定時間之後釋放藥物；及第三類為利用腸胃道下部之大量腸細菌之微生物群落酶系統(例如在結腸定點釋放調配物中)。

延遲釋放系統之一實例為使用例如丙烯酸或纖維素包衣材料且於pH值變化時溶解的系統。因為製備簡單，所以關於此等"腸溶衣"已有許多報導。一般而言，腸溶衣為通過

胃而不於胃中釋放實質量之藥物(意即，於胃中小於10%釋放、5%釋放及甚至1%釋放)且於腸道中充分崩解(藉由與大約中性或鹼性之腸液接觸)以使得傳輸(主動或被動)活性劑通過腸道壁的腸溶衣。

用於決定包衣是否歸屬於腸溶衣之各種活體外測試已於各個國家之藥典中公開。一個實例為於36至38°C下接觸諸如pH 1之HCl之人工胃液時保持完整至少2小時且其後在諸如pH 6.8之KH₂PO₄緩衝溶液之人工腸液中於30分鐘內崩解的包衣。一此種熟知系統為可市購且由Behringer, Manchester University, Saale Co.報導之EUDRAGIT材料及其類似者。下文進一步討論腸溶衣。

計時釋放系統以Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.之時間侵蝕系統(TES)及R. P. Scherer之Pulsincap為代表。根據該等系統，藥物釋放部位係由製劑於腸胃道中傳遞之時間來決定。因為製劑於腸胃道中之傳遞很大程度上受胃排空時間之影響，所以一些時間釋放系統亦被施以腸包衣。

利用腸細菌之系統可歸屬於彼等如Ohio大學研究組(M. Saffran, 等人, Science, 第233卷: 1081 (1986))及Utah大學研究組(J. Kopecek, 等人, Pharmaceutical Research, 9(12), 1540-1545 (1992))所報導利用由腸細菌產生之偶氮還原酶使偶氮芳族聚合物降解的系統；及彼等如Hebrew大學研究組(基於PCT申請案之未審查公開日本專利申請案第5-50863號)及Freiberg大學研究組(K. H. Bauer等人, Pharmaceutical Research, 10(10), S218 (1993))所報導利用由腸細菌之 β -半

乳糖苷酶使多醣降解的系統。此外，亦包括 Teikoku Seiyaku K. K.(未審查公開日本專利申請案第4-217924號及未審查公開日本專利申請案第4-225922號)之使用可由聚葡萄糖胺糖酶降解之聚葡萄糖胺糖的系統。

腸溶衣通常(儘管並非一定)為聚合材料。較佳腸溶衣材料包含生物易侵蝕、可逐漸水解及/或可逐漸溶於水之聚合物。每個膠囊中包衣材料之"包衣重量"或相對量一般指示攝取與藥物釋放之間之時間間隔。任何包衣均應以充分厚度塗覆以致整個包衣於pH值低於約5之腸胃液中不溶解，但於pH值約5及以上溶解。期望任何展現pH值依賴性溶解度概況之陰離子聚合物均可於本發明之實務中用作腸溶衣。特定腸溶衣材料之選擇將視以下特性而定：於胃中對溶解及崩解之抗性；在胃中時對胃液及藥物/載劑/酶之不滲透性；於目標腸部位快速溶解或崩解之能力；儲存期間之物理及化學穩定性；非毒性；作為包衣之應用簡易性(利於基質)；及經濟實用性。

合適之腸溶衣材料包括(但不限於)：纖維素聚合物，諸如乙酸鄰苯二甲酸纖維素、乙酸苯偏三酸纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、琥珀酸羥丙基甲基纖維素及羧甲基纖維素鈉；丙烯酸聚合物及共聚物，其較佳係由丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸銨、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯及/或甲基丙烯酸乙酯(例如彼等於商品名EUDRAGIT下出售之共聚物)形成；乙烯聚合物及共聚物，諸如聚乙酸乙烯酯、聚(鄰苯二甲酸乙酸乙烯酯)、乙

酸乙酯丁烯酸共聚物及乙烯-乙酸乙酯共聚物；及蟲膠(經純化紫膠)。亦可使用不同包衣材料之組合。本文使用之熟知的腸溶衣材料為自Rohm Pharma(Germany)於商品名EUDRAGIT下購得之彼等丙烯酸聚合物及共聚物。可以溶解於有機溶劑、以含水分散液或以乾燥粉末之形式利用EUDRAGIT系列E、L、S、RL、RS及NE共聚物。EUDRAGIT系列RL、NE及RS共聚物不溶於腸胃道中但為可滲透的且主要用於延長釋放。EUDRAGIT系列E共聚物於胃中溶解。EUDRAGIT系列L、L-30D及S共聚物不溶解於胃中且溶解於腸中，且因此於本文中為最佳。

特定甲基丙烯酸共聚物為EUDRAGIT L、尤其為L-30D及EUDRAGIT L 100-55。在EUDRAGIT L-30D中，游離羧基與酯基之比率大約為1:1。此外，已知共聚物不溶解於具有低於5.5、通常為1.5-5.5之pH值(意即通常存在於上部腸胃道之流體中之pH值)的腸胃液中，但可易於溶解於或可部分溶解於高於5.5之pH值下，意即通常存在於下部腸胃道之流體中之pH值。另一種特定甲基丙烯酸聚合物為EUDRAGIT S，其不同於EUDRAGIT L-30D之處在於游離羧基與酯基之比率大約為1:2。EUDRAGIT S於低於5.5之pH值下不溶解，但不同於EUDRAGIT L-30D，其於具有5.5至7.0範圍內之pH值之腸胃液中(諸如小腸中)較差溶解。該共聚物可於pH 7.0及更高、意即通常於結腸中發現之pH值下溶解。EUDRAGIT S可單獨用作包衣以提供於大腸中之藥物傳遞。或者，於pH值低於7之腸液中較差溶解

之 EUDRAGIT S 可與於 pH 值高於 5.5 之腸液中可溶解之 EUDRAGIT L-30D 組合使用，以便提供延遲釋放組合物，可調配該組合物以傳遞活性劑至腸道之各個區段。所使用之 EUDRAGIT L-30D 越多，則開始之近端釋放及傳遞越多，且使用之 EUDRAGIT S 越多，開始之遠端釋放及傳遞就越多。熟習此項技術者將瞭解，可以具有類似 pH 值溶解度特徵之其他醫藥學上可接受之聚合物替代 EUDRAGIT L-30D 及 EUDRAGIT S。在本發明之特定實施例中，較佳腸溶衣為 ACRYL-EZE™(甲基丙烯酸共聚物 C 型；Colorcon, West Point, PA)。

腸溶衣提供活性劑之控制釋放，以致藥物釋放可於一些一般可預測之位置完成。腸溶衣亦可防止治療劑及載劑曝露於口腔、咽、食道及胃之上皮及黏膜組織及與該等組織相關之酶類。因此腸溶衣有助於保護活性劑、載劑及患者內部組織免於藥物於所要傳遞部位釋放之前之任何不利事件。此外，本發明之經包衣材料使得藥物吸收、活性劑保護及安全性最佳化。以於腸胃道之不同區域釋放活性劑為目標之多重包衣將促成遍及腸胃道之甚至更有效及持續之改良傳遞。

包衣可含有且通常確實含有增塑劑以防止允許胃液穿透之孔隙及裂痕之形成。合適之增塑劑包括(但不限於)檸檬酸三乙酯(Citroflex 2)、三醋精(三乙酸甘油酯)、檸檬酸乙醯基三乙酯(Citroflex A2)、Carbowax 400(聚乙二醇 400)、鄰苯二甲酸二乙酯、檸檬酸三丁酯、乙醯化單甘油酯、甘

油、脂肪酸酯、丙二醇及鄰苯二甲酸二丁酯。特定言之，包含陰離子性羧酸丙烯酸聚合物之包衣通常將含有大約10重量%至25重量%之增塑劑、尤其為鄰苯二甲酸二丁酯、聚乙二醇、檸檬酸三乙酯及三醋精。包衣亦可含有諸如防黏劑、消泡劑、潤滑劑(例如硬脂酸鎂)及穩定劑(例如羥丙基纖維素、酸類及鹼類)之其他包衣賦形劑以增溶或分散包衣材料且改良包衣效能及經塗覆產物。

包衣可使用習知塗覆方法及設備塗覆於治療劑顆粒、治療劑錠劑、含有治療劑之膠囊及其類似物。例如，可使用塗覆盤、無空氣噴霧技術、流體化床塗覆設備或其類似物將腸溶衣塗覆於膠囊。關於用於製備經塗覆劑型之材料、設備及方法之詳細資訊可於Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Lieberman等人編(New York: Marcel Dekker, Inc., 1989)及Ansel等人，Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems，第6版(Media, PA: Williams & Wilkins, 1995)中發現。如上所述，包衣厚度須足以確保口服劑型保持完整直至到達下部腸道中之所要局部傳遞部位。

在另一實施例中，提供包含被施以腸包衣、裝有本發明調配物之滲透性活化裝置之藥物劑型。在該實施例中，將含有藥物之調配物囊封於半透膜或含有小孔之障壁中。如此項技術中關於所謂的"滲透泵"藥物傳遞裝置所已知，半透膜使水於任一方向上通過，而非藥物。因此，當裝置曝露於含水流體時，水將由於裝置內外之間之滲透壓差異而流入裝置中。隨著水流入裝置中，內部之含有藥物之調配

物將通過孔被"泵"出。藥物釋放速率將等同於水流入速率乘以藥物濃度。可由組合物及裝置之孔尺寸控制水之流入速率及藥物之流出速率。用於半透膜之合適材料包括(但不限於)聚乙烯醇、聚乙烯氯、半透性聚乙二醇、半透性聚胺基甲酸酯、半透性聚醯胺、半透性磺化聚苯乙烯及聚苯乙烯衍生物、半透性聚(苯乙烯磺酸鈉)、半透性聚(乙烯基苄基三甲基氯化銨)及纖維素聚合物，諸如乙酸纖維素、二乙酸纖維素、三乙酸纖維素、丙酸纖維素、乙酸丙酸纖維素、乙酸丁酸纖維素、三戊酸纖維素、trilimate纖維素、三棕櫚酸纖維素、三辛酸纖維素、三丙酸纖維素、二琥珀酸纖維素、二棕櫚酸纖維素、dicylate纖維素、乙酸琥珀酸纖維素、丙酸琥珀酸纖維素、乙酸辛酸纖維素、戊酸棕櫚酸纖維素、乙酸庚酸纖維素、二甲醇縮乙醛纖維素、乙酸乙基胺基甲酸纖維素、乙酸甲基胺基甲酸纖維素、二甲基胺基乙酸纖維素及乙基纖維素。

在另一實施例中，提供包含裝有本發明調配物之持續釋放經塗覆裝置之藥物劑型。在該實施例中，將含有藥物之調配物囊封於持續釋放膜或薄膜中。如上所述，該膜可為半透性。半透膜使水進入經塗覆裝置中以溶解藥物。經溶解之藥物溶液通過半透膜擴散出。藥物釋放速率視經塗覆薄膜之厚度而定且藥物釋放可於腸胃道之任何部分開始。用於此膜之合適膜材料包括乙基纖維素。

在另一實施例中，提供包含裝有本發明調配物之持續釋放裝置之藥物劑型。在該實施例中，含有藥物之調配物與

持續釋放聚合物均一地混合。該等持續釋放聚合物為高分子量水溶性聚合物，當其與水接觸時膨脹且產生通道使水於其中擴散且溶解藥物。隨著聚合物膨脹且溶解於水中，更多藥物曝露於水以溶解。此系統一般被稱作持續釋放基質。用於此裝置之合適材料包括羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素及甲基纖維素。

在另一實施例中，提供包含裝有本發明之持續釋放調配物之腸包衣裝置的藥物劑型。在此實施例中，上述含有藥物之產物係以腸溶聚合物塗覆。此裝置於胃中不釋放任何藥物且當該裝置到達腸時，腸溶聚合物首先溶解且接著開始藥物釋放。藥物釋放將以持續釋放方式發生。

可使用習知材料、方法及設備製造被施以腸包衣之滲透性活化裝置。例如，可藉由首先將先前描述之本發明化合物之液體或半固體調配物囊封於醫藥學上可接受之軟膠囊中來製造滲透性活化裝置。接著例如使用氣體懸浮機以半透膜組合物(例如包含諸如二氯甲烷-甲醇混雜物之合適溶劑中之乙酸纖維素及聚乙二醇4000)塗覆該內部膠囊，直至形成例如約0.05 mm之充分厚之層壓製品。接著使用習知技術乾燥半透性層壓膠囊。接著，使用例如機械鑽孔、雷射鑽孔、機械斷裂或侵蝕諸如明膠塞之易侵蝕元件，通過半透性層壓膠囊壁提供具有所要直徑(例如約0.99 mm)之孔。接著可如先前所述將滲透性活化裝置腸包衣。對於含有固體載劑而非液體或半固體載劑之滲透性活化裝置而言，內部膠囊是可選的；即半透膜可圍繞載劑-藥物組合

物直接形成。然而，用於滲透性活化裝置之含有藥物之調配物中的較佳載劑為溶液、懸浮液、液體、不可混溶之液體、乳液、溶膠、膠體及油。尤其較佳之載劑包括(但不限於)彼等用於含有液體或半固體藥物調配物之腸包衣膠囊者。

纖維素包衣包括以下物質之包衣：乙酸鄰苯二甲酸纖維素及乙酸苯偏三酸纖維素；甲基丙烯酸共聚物，例如衍生自甲基丙烯酸及其酯且含有至少40%甲基丙烯酸之共聚物；且尤其為鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素。丙烯酸甲酯包括彼等以例如約1:1比率之丙烯酸甲酯及甲基丙烯酸甲酯或甲基丙烯酸乙酯為基礎的分子量高於100,000道爾頓之丙烯酸甲酯。典型產物包括由Rohm GmbH, Darmstadt, Germany出售之Endragit L，例如L 100-55。典型的乙酸鄰苯二甲酸纖維素具有17-26%之乙醯含量及30-40%之鄰苯二甲酸含量，其黏度為約45-90 cP。典型的乙酸苯偏三酸纖維素具有17-26%之乙醯含量及25-35%之苯偏三酸含量，其黏度為約15-20 cS。乙酸苯偏三酸纖維素之一實例為市售產品CAT(Eastman Kodak Company, USA)。鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素通常具有20,000至130,000道爾頓之分子量、5至10%之羥丙基含量、18至24%之甲氧基含量及21至35%之苯二甲醯基含量。乙酸鄰苯二甲酸纖維素之一實例為市售產品CAP(Eastman Kodak, Rochester N.Y., USA)。鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素之實例為具有6-10%之羥丙基含量、20-24%之甲氧基含量、21-27%之苯二甲

醯基含量、約84,000道爾頓之分子量、於商標HP50下出售且可自Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., Tokyo, Japan購得及分別具有5-9%、18-22%及27-35%之羥丙基含量、甲氧基含量及苯二甲醯基含量、78,000道爾頓之分子量、於商標HP55下已知且可自相同供應商購得之市售產品。

治療劑可於經塗覆或未經塗覆之膠囊中提供。膠囊材料可為硬質或軟質，且如將為熟習此項技術者所瞭解，其通常包含無味、易於投予且可溶於水之化合物，諸如明膠、澱粉或纖維素材料。諸如以明膠帶或其類似物較佳地密封膠囊。例如參見Remington: The Science and Practice of Pharmacy，第19版(Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995)，其描述用於製備經囊封藥品之材料及方法。

可將含有本發明之治療劑之產物組態為栓劑。可將本發明之治療劑置放於栓劑內或其上之任何地方以有利地影響治療劑之相對釋放。如所需要，釋放性質可為零階、一階或S形。

栓劑為意欲經由直腸投予之固體藥物劑型。複合栓劑以便於體腔內(約98.6°F)熔融、軟化或溶解藉此釋放其中所含之藥物。栓劑基劑應為穩定、非刺激性、化學惰性及生理惰性的。許多市售栓劑含有油性或脂肪基材料，諸如可可脂、椰子油、棕櫚仁油及棕櫚油，其通常於室溫下熔融或變形，使得冷藏或其他儲存限制成為必要。頒予Tanaka等人之美國專利第4,837,214號描述栓劑基劑，其包含80至99重量百分比之月桂型脂肪與1至20重量百分比之脂肪酸

(芥子酸為其實例)二甘油酯的組合，該月桂型脂肪具有20或更小的羥基值且含有具有8至18個碳原子之脂肪酸之甘油酯。由於降解，該等類型之栓劑之存放期受到限制。其他栓劑基劑含有醇類、界面活性劑及其類似物，其升高熔融溫度但亦可導致藥物之較差吸收及歸因於局部黏膜刺激之副作用(例如參見Hartelendy等人之美國專利第6,099,853號、Ahmad等人之美國專利第4,999,342號及Abidi等人之美國專利第4,765,978號)。

一般而言，用於本發明之醫藥栓劑組合物中之基劑包括：包含甘油三酯作為主要組份之油及脂肪，諸如可可脂、棕櫚脂肪、棕櫚仁油、椰子油、分餾椰子油、豬油及WITEPSOL®；蠟，諸如羊毛脂及經還原羊毛脂；烴，諸如VASELINE®、角鯊烯、角鯊烷及液態石蠟；長鏈至中鏈脂肪酸，諸如辛酸、月桂酸、硬脂酸及油酸；高級醇，諸如月桂醇、十六醇及硬脂醇；脂肪酸酯，諸如硬脂酸丁酯及丙二酸二月桂酯；甘油之中鏈至長鏈羧酸酯，諸如三油酸甘油酯及三硬脂酸甘油酯；經甘油取代之羧酸酯，諸如乙醯乙酸甘油酯；及聚乙二醇及其衍生物，諸如聚乙二醇及十六醇聚乙二醇。其可單獨使用或以兩者或兩者以上之組合使用。若需要，則本發明之組合物可進一步包括通常用於栓劑中之表面活性劑、著色劑等。

本發明之醫藥組合物可藉由在攪拌器或研磨機中(若需要則於高溫下)均一地混合預定量之活性成份、吸收助劑及可選基劑來加以製備。所得組合物可例如藉由於一模中

澆鑄混合物或藉由使用膠囊填充機將其形成入明膠膠囊中而形成單位劑型之栓劑。

根據本發明之組合物亦可以鼻噴霧、滴鼻劑、懸浮液、凝膠、軟膏、乳膏或粉末形式投予。組合物之投予亦可包括使用含有本發明組合物之鼻棉塞或鼻海綿塞。

可用於本發明之鼻傳遞系統可採取各種形式，其包括含水製劑、不含水製劑及其組合。含水製劑包括例如含水凝膠、含水懸浮液、含水脂質體分散液、含水乳液、含水微乳液及其組合。不含水製劑包括例如不含水凝膠、不含水懸浮液、不含水脂質體分散液、不含水乳液、不含水微乳液及其組合。各種形式之鼻傳遞系統可包括維持pH之緩衝劑、醫藥學上可接受之增稠劑及保濕劑。可選擇緩衝劑之pH值以使治療劑通過鼻黏膜之吸收最佳化。

對於不含水之鼻調配物而言，可選擇合適形式之緩衝劑以致當調配物傳遞至哺乳動物鼻腔內時，其中於接觸例如鼻黏膜時達成所選擇之pH值範圍。在本發明中，組合物之pH值應保持於約2.0至約6.0。需要組合物之pH值為投予時不引起接受者鼻黏膜顯著刺激之pH值。

可使用醫藥學上可接受之增稠劑將本發明之組合物之黏度保持在所要水平。根據本發明可使用之增稠劑包括甲基纖維素、三仙膠、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、卡波姆(carbomer)、聚乙烯醇、海藻酸鹽、阿拉伯膠、聚葡萄糖胺糖及其組合。增稠劑之濃度將視所選藥劑及所要黏度而定。此等藥劑亦可以上述之粉末調配物形式使用。

本發明之組合物亦可包括保濕劑以降低或防止黏膜乾燥且防止其刺激。可用於本發明之合適保濕劑包括山梨糖醇、礦物油、植物油及甘油；緩解劑；膜調節劑；甜味劑及其組合。本組合物中保濕劑之濃度將視所選藥劑而變化。

可將一或多種治療劑併入鼻傳遞系統或本文所述之任何其他傳遞系統中。

為用於局部投予而調配之組合物可為液體或半固體(包括例如凝膠、洗劑、乳液、乳膏、軟膏、噴霧或霧劑)或可與"有限"載劑組合提供，該"有限"載劑例如為保持其形式之非展布材料，其包括例如貼片、生物黏著劑、塗料或繃帶。其可含水或不含水；可將其調配為溶液、乳液、分散液、懸浮液或任何其他混合物。

重要的投藥模式包括局部應用於皮膚、眼或黏膜。因此，典型媒劑為彼等適用於醫藥或化妝應用於體表者。本文提供之組合物可局部(topically)或局部(locally)應用於患者體內之不同區域。如上所述，局部應用意欲係指應用於可到達之體表組織，諸如皮膚(外皮或保護層)及黏膜(產生、分泌及/或含有黏膜之表面)。例示性黏膜表面包括眼、口(諸如唇、舌、齒齦、頰、舌下及上齶)、喉、食道、支氣管、鼻腔、陰道及直腸/肛門之黏膜表面；在其他實施例中，較佳為口、喉、食道、陰道及直腸/肛門之黏膜表面；在其他實施例中，較佳為眼、喉、食道、支氣管、鼻腔及陰道及直腸/肛門之黏膜表面。如上所述，本

文之局部應用係指應用於身體之離散內部區域，諸如關節、軟組織區域(諸如肌肉、腱、韌帶、眼內或其他肉質內部區域)或身體之其他內部區域。因此，如本文所使用，局部應用係指應用於身體之離散區域。

對於局部(topical)及/或局部(local)投予本組合物而言，需要的功效可包括例如本發明之治療劑穿透進入皮膚及/或組織以實質上到達痛覺過敏部位以提供所要的抗痛覺過敏疼痛緩解。本組合物之功效可與例如以中樞鴉片劑止痛劑達成之功效大致相同。但是，如本文所詳細描述，因為咸信本發明之治療劑不穿過血腦障壁，所以較佳獲得以本發明之治療劑所達成之功效而無通常與中樞鴉片劑相關之不當效應，其包括例如呼吸抑制、鎮靜及成癮。

於包括涉及含水媒劑之實施例之特定較佳實施例中，組合物亦可含有二醇，即含有兩個或兩個以上羥基之化合物。用於組合物中之尤其較佳之二醇為丙二醇。在該等較佳實施例中，二醇係較佳以組合物之總重量計大於0至約5重量%之濃度包括於組合物中。組合物更佳含有約0.1至小於約5重量%之二醇，其中約0.5至約2重量%為更佳。組合物更佳含有約1重量%之二醇。

對於諸如關節內投予之局部內部投予而言，將組合物較佳調配為水基介質(諸如經等張緩衝之鹽水)中之溶液或懸浮液或與意欲內部投予之生物相容性載體或生物黏著劑組合。

例如可呈懸浮液、分散液或乳液形式之洗劑含有有效濃

度之該等化合物中之一或多種。有效濃度係較佳傳遞有效量、通常為介於約0.1-50%[以重量計]之間或更高濃度之本文所提供化合物中之一或多種。洗劑亦含有[以重量計]1%至50%之潤膚劑及平衡水、合適之緩衝劑及上述之其他藥劑。可使用為熟習此項技術者已知之適於應用於人類皮膚之任何潤膚劑。該等潤膚劑包括(但不限於)以下各物：(a) 烴油及蠟，包括礦物油、石蠟脂、石蠟、純地蠟、地蠟、微晶蠟、聚乙烯及全氫角鯊烯。(b) 矽油，包括二甲基聚矽氧烷、甲基苯基聚矽氧烷、水溶性及醇溶性聚矽氧-二醇共聚物。(c) 甘油三酯脂肪及油，包括彼等衍生自植物、動物及海洋生物來源者。實例包括(但不限於)蓖麻油、紅花油、棉籽油、玉米油、橄欖油、魚肝油、杏仁油、鱈梨油、棕櫚油、芝麻油及豆油。(d) 乙酸甘油酯，諸如乙酸化單甘油酯。(e) 乙氧基化甘油酯，諸如乙氧基化單硬脂酸甘油酯。(f) 具有10至20個碳原子之脂肪酸之烷基酯。脂肪酸之甲酯、異丙酯及丁酯適用於本文。實例包括(但不限於)月桂酸己酯、月桂酸異己酯、棕櫚酸異己酯、棕櫚酸異丙酯、十四酸異丙酯、油酸癸酯、油酸異癸酯、硬脂酸十六酯、硬脂酸癸酯、異硬脂酸異丙酯、己二酸二異丙酯、己二酸二異己酯、己二酸二己基癸酯、癸二酸二異丙酯、乳酸月桂酯、乳酸十四酯及乳酸十六酯。(g) 具有10至20個碳原子之脂肪酸之烯基酯。其實例包括(但不限於)油醇十四酸酯、油醇硬脂酸酯及油醇油酸酯。(h) 具有9至22個碳原子之脂肪酸。合適之實例包括(但不限於)壬酸、月桂酸、

十四酸、棕櫚酸、硬脂酸、異硬脂酸、羥基硬脂酸、油酸、亞麻油酸、蓖麻油酸、花生四烯酸、二十二烷酸及芥子酸。(i)具有10至22個碳原子之脂肪醇，諸如(但不限於)月桂醇、十四醇、十六醇、十六醇、硬脂醇、異硬脂醇、羥基硬脂醇、油醇、蓖麻油醇、二十二醇、芥子醇及2-辛基十二醇。(j)脂肪醇醚，包括(但不限於)10至20個碳原子之乙氧基化脂肪醇，諸如(但不限於)具有與其連接之1至50個氧化乙烷基或1至50個氧化丙烷基或其混合物之月桂醇、十六醇、硬脂醇、異硬脂醇、油醇及膽固醇。(k)醚-酯，諸如乙氧基化脂肪醇之脂肪酸酯。(l)羊毛脂及衍生物，包括(但不限於)羊毛脂、羊毛脂油、羊毛脂蠟、羊毛脂醇、羊毛脂脂肪酸、羊毛脂酸異丙酯、乙氧基化羊毛脂、乙氧基化羊毛脂醇、乙氧基化膽固醇、丙氧基化羊毛脂醇、乙醯化羊毛脂、乙醯化羊毛脂醇、羊毛脂醇亞麻油酸酯、羊毛脂醇蓖麻油酸酯、羊毛脂醇蓖麻油酸酯之乙酸酯、乙氧基化醇-酯之乙酸酯、氫解羊毛脂、乙氧基化氫化羊毛脂、乙氧基化山梨糖醇羊毛脂及液體及半固體羊毛脂吸收基劑。(m)多元醇及聚醚衍生物，包括(但不限於)丙二醇、二丙二醇、聚丙二醇[M.W. 2000-4000]、聚氧乙烯聚氧丙二醇、聚氧丙二醇聚氧乙烯二醇、甘油、乙氧基化甘油、丙氧基化甘油、山梨糖醇、乙氧基化山梨糖醇、羥丙基山梨糖醇、聚乙二醇[M.W. 200-6000]、甲氧基聚乙二醇350、550、750、2000、5000、聚(氧化乙烯)均聚物[M.W. 100,000-5,000,000]、聚伸烷基二醇及衍生物、己二

醇(2-甲基-2,4-戊二醇)、1,3-丁二醇、1,2,6-己三醇、乙基己二醇 USP(2-乙基-1,3-己二醇)、C.sub.15-C.sub.18連二醇及三羥甲基丙烷之聚氧丙烯衍生物。(n)多元醇酯，包括(但不限於)乙二醇單及二脂肪酸酯、二乙二醇單及二脂肪酸酯、聚乙二醇[M.W. 200-6000]、單及二脂肪酸酯、丙二醇單及二脂肪酸酯、聚丙二醇2000單油酸酯、聚丙二醇2000單硬脂酸酯、乙氧基化丙二醇單硬脂酸酯、單及二脂肪酸甘油酯、聚甘油聚脂肪酸酯、乙氧基化單硬脂酸甘油酯、1,3-丁二醇單硬脂酸酯、1,3-丁二醇二硬脂酸酯、聚氧乙烯多元醇脂肪酸酯、脫水山梨糖醇脂肪酸酯及聚氧乙烯脫水山梨糖醇脂肪酸酯。(o)蠟酯，包括(但不限於)蜂蠟、鯨蠟、十四酸十四酯及硬脂酸硬脂酯及蜂蠟衍生物，包括(但不限於)聚氧乙烯山梨糖醇蜂蠟，其為形成醚-酯混合物的蜂蠟與不同氧化乙烯含量之乙氧基化山梨糖醇之反應產物。(p)植物蠟，包括(但不限於)巴西棕櫚蠟及堪地裏(candelilla)蠟。(q)磷脂，諸如卵磷脂及衍生物。(r)固醇，包括(但不限於)膽固醇及膽固醇脂肪酸酯。(s)醯胺，諸如脂肪酸醯胺、乙氧基化脂肪酸醯胺及固體脂肪酸烷醇醯胺。

該等洗劑進一步較佳含有[以重量計]1%至10%、更佳為2%至5%之乳化劑。乳化劑可為非離子性、陰離子性或陽離子性。令人滿意的非離子乳化劑之實例包括(但不限於)具有10至20個碳原子之脂肪醇；與2至20莫耳之氧化乙烯或氧化丙烯縮合的具有10至20個碳原子之脂肪醇；與2至

20莫耳之氧化乙烯縮合的在烷基鏈中具有6至12個碳原子之烷基酚；氧化乙烯之單及二脂肪酸酯；乙二醇之單及二脂肪酸酯，其中脂肪酸部分含有10至20個碳原子；二乙二醇；具有200至6000分子量之聚乙二醇；具有200至3000分子量之丙二醇；甘油；山梨糖醇；脫水山梨糖醇；聚氧乙烯山梨糖醇；聚氧乙烯脫水山梨糖醇及親水性蠟酯。合適之陰離子乳化劑包括(但不限於)脂肪酸皂，例如鈉皂、鉀皂及三乙醇胺皂，其中脂肪酸部分含有10至20個碳原子。其他合適之陰離子乳化劑包括(但不限於)鹼金屬、銨或經取代烷基硫酸銨、芳基磺酸烷基酯及磺酸烷基乙氧基醚，其中於烷基部分中具有10至30個碳原子。磺酸烷基乙氧基醚含有1至50個氧化乙烯單元。令人滿意的陽離子乳化劑為四級銨、嗎啉鎘及吡啶化合物。先前段落中描述之潤膚劑中之某些亦具有乳化特性。當調配合有此潤膚劑之洗劑時，不需要額外乳化劑，儘管其可包括於組合物中。

洗劑之剩餘部分為水或C₂或C₃醇或水與醇之混合物。藉由簡單地將所有組份混雜於一起來調配洗劑。諸如洛哌丁胺之化合物較佳溶解、懸浮或者均一地分散於混合物中。

可包括此等洗劑之其他習知組份。一種此添加劑為以組合物之重量計含量為1%至10%之增稠劑。合適增稠劑之實例包括(但不限於)：交聯羧基聚亞甲基聚合物、乙基纖維素、聚乙二醇、黃蓍膠、卡拉雅膠(gum kharaya)、三仙膠及膨潤土、羥乙基纖維素及羥丙基纖維素。

調配乳膏使其含有對於傳遞有效量之本發明之治療劑至

所治療組織有效之濃度，通常為約0.1%、較佳大於1%至50%及高於50%、較佳介於約3%與50%之間、更佳介於約5%與15%之間的本發明之治療劑。乳膏亦含有5%至50%、較佳為10%至25%之潤膚劑且剩餘物為水或其他合適之非毒性載劑，諸如等張緩衝劑。如上文對於洗劑所描述之潤膚劑亦可用於乳膏組合物中。如上所述，乳膏亦可含有合適之乳化劑。乳化劑以3%至50%、較佳為5%至20%之含量包括於組合物中。

經調配為溶液或懸浮液之該等組合物可塗覆於皮膚或可調配為霧劑或發泡劑且以噴霧形式塗覆於皮膚。霧劑組合物通常含有[以重量計]25%至80%、較佳為30%至50%之合適推進劑。此等推進劑之實例為氯化、氟化及氯氟化低分子量烴。氧化亞氮、二氧化碳、丁烷及丙烷亦可用作推進氣體。如此項技術中所瞭解，在適用於排出容器內含物之數量及壓力下使用該等推進劑。

合適製備之溶液及懸浮液亦可局部塗覆於眼及黏膜。溶液、尤其為彼等意欲用於眼科用途者可調配為0.01%-10%等張溶液，其pH值為約5-7、具有適當之鹽且較佳含有約0.1%、較佳大於1%、至多50%或更高濃度之本文化合物中之一或多種。合適之眼科溶液為已知的[例如參見美國專利第5,116,868號，其描述眼科灌洗溶液及用於局部塗覆之溶液之典型組合物]。pH值經調節至約7.4之此等溶液含有例如90-100 mM氯化鈉、4-6 mM磷酸氫二鉀、4-6 mM磷酸氫二鈉、8-12 mM檸檬酸鈉、0.5-1.5 mM氯化鎂、1.5-2.5

mM氯化鈣、15-25 mM乙酸鈉、10-20 mM D.L.-鈉、 β -羥基丁酸鹽及5-5.5 mM葡萄糖。

可藉由簡單地混雜合適增稠劑至先前描述之溶液或懸浮液組合物中來調配凝膠組合物。先前已關於洗劑描述合適增稠劑之實例。

膠體組合物含有有效量之本發明之治療劑，其通常為濃度介於約0.1-50重量%之間或更高之本文所提供化合物中之一或多種；5%至75%、較佳為10%至50%之先前描述之有機溶劑；0.5%至20%、較佳為1%至10%之增稠劑；剩餘部分為水或其他含水或不含水載劑，諸如有機液體或載劑混合物。

可建構且配置調配物以產生穩定狀態血漿含量。如熟習此項技術者所已知，可使用HPLC技術量測穩定狀態血漿濃度。當藥物可用率等於藥物自循環之消除率時，達成穩定狀態。在典型治療設定中，將以週期性給藥方案或以恆定灌注方案向患者投予本發明之治療劑。血漿中之藥物濃度將傾向於在投予起始後即刻上升且將傾向於在藥物藉助於分配入細胞及組織、藉由新陳代謝或藉由排泄而自循環消除時隨時間下降。當平均藥物濃度隨時間保持恆定時，將獲得穩定狀態。在間歇給藥之狀況下，以劑量之間各時間間隔相同地重複藥物濃度週期之模式，同時平均濃度保持恆定。在恆定灌注之狀況下，平均藥物濃度保持恆定同時具有很小振盪。藉助於在至少一個給藥週期內量測血漿中藥物濃度來決定穩定狀態之達成，以致吾人可驗證該週

期係於劑量與劑量之間相同地重複。在間歇給藥方案中，通常可藉由剛好於另一劑量投予之前測定週期之連續最低藥物濃度來驗證穩定狀態之保持。在低濃度振盪之恆定灌注方案中，可藉由任何兩次連續量測藥物濃度來驗證穩定狀態。

圖7展示一根據本發明之套組。套組10包括一含有類鴉片錠劑之小瓶12。套組10亦包括一含有S-MNTX錠劑之小瓶14，該等錠劑包含丸粒，其中一些用pH值敏感材料被施以腸包衣且其中一些經建構及配置以於胃中即刻釋放S-MNTX。該套組亦包括說明書20，其係關於向具有腹瀉或具有腹瀉症狀之受檢者投予該等錠劑。該等說明書包括標記，例如書面形式，指示S-MNTX為不含R-MNTX之純S-MNTX。

在本發明之一些態樣中，套組10可視情況或備擇地包括一醫藥製劑小瓶16及一醫藥製劑稀釋劑小瓶18。含有用於醫藥製劑之稀釋劑之小瓶為可選的。稀釋劑小瓶含有用於稀釋可為S-MNTX之濃溶液或凍乾粉末之物的諸如生理鹽水之稀釋劑。說明書可包括關於將特定量之稀釋劑與特定量之經濃縮醫藥製劑混合藉此製備用於注射或灌注之最終調配物的說明書。說明書20可包括關於以有效量之S-MNTX治療患者之說明書。亦應瞭解，無論容器為瓶、具有隔膜之小瓶、具有隔膜之安瓿、灌注袋及其類似物，含有製劑之容器均可含有額外標記，諸如於製劑經高壓滅菌或者殺菌時改變顏色之習知標記。

本發明之應用不限於在下列描述中所列舉或圖式中所說明之組份建構及配置之詳述。本發明能夠具有其他實施例且能夠以不同方式實踐或進行。又，本文使用之措辭及命名法係為描述之目的且不應視為具有限制性。本文中"包括 (including)"、"包含"或"具有"、"含有"、"包括 (involving)"及其變體之使用意謂涵蓋其後列出之項目及其等效者以及額外項目。

實例

致力於許多不同合成路徑及方案以發現用於生產及純化 S-MNTX 之有效方法。該等方法中一些之描述係於下文提供。亦提供用於生產試劑、中間物及起始材料之程序。

實例 I

將羥考酮去保護成羥嗎啡酮

自羥考酮合成羥嗎啡酮。使用文獻中先前描述之條件進行將羥考酮去保護成羥嗎啡酮。(Iijima, I.; Minamikawa, J.; Jacobson, A. E.; Brossi, A.; Rice, K. C. *J. Med. Chem.* 1978, 21(4), 398.)。產率在 58-64% 之範圍內，其中純化係由通過矽膠短塞以移除基線材料之過濾組成。將經純化羥嗎啡酮用於烷基化反應。不需要純化即獲得至多 95% 產率之羥嗎啡酮。該粗材料之 HPLC 純度通常為約 94%。

(碘甲基)環丙烷之製備

經由 Finkelstein 反應由(溴甲基)環丙烷製備(碘甲基)環丙烷。典型產率在 68-70% 之範圍內且由 GC 得到之典型純度為 89-95%(AUC)，其中起始溴化物為僅有之主要雜質。

羥嗎啡酮之直接烷基化

證實以環丙基甲基碘作為烷基化劑之羥嗎啡酮直接烷基化可得到多產率之S-MNTX。該路徑係於圖2中說明。觀測羥嗎啡酮之直接烷基化以進行至如HPLC所觀測之接近50%之轉化(AUC)，且對其進一步研究。

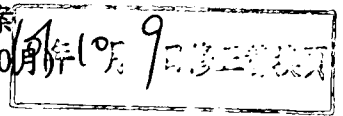
將羥嗎啡酮與環丙基甲基碘於NMP(10 vol)中組合且加熱至70°C。結果係於以下表1中匯總。烷基化劑之分解在反應時間期間不完全消耗試劑且因此不限制該反應進行至完成。此外，羥嗎啡酮與S-MNTX之比率展示無論烷基化劑之當量數量為多少，該反應均進行至接近1:1。

表1：對所使用之烷基化劑當量之效應的研究

條目	烷基碘 (當量)	於70°C下歷時16小時後之反應組成 (HPLC, AUC)		
		%羥嗎啡酮	%S-MNTX	%烷基碘
1	8	33	30	16
2	12	29	27	25
3	16	27	23	35
4	20	23	20	42
5	24	22	18	44

處理程序

因為發現粗產物中NMP之存在防止滯留，所以需要將其移除之方式。乙酸異丙酯與二噁烷之混合物形成絮凝劑，即最終變成油狀物之淺色固體。比較乙酸異丙酯及乙酸異丙酯/二噁烷混合物之使用以決定移除NMP之更有效者。在各狀況下，使產物及起始材料自混合物及保持溶解狀態之NMP中沉澱。HPLC對上清液及經沉澱材料之分析展示兩者之間無顯著差異。



純化

在將 NMP 自產物移除之後，使用配備有 C18 濾筒之 Biotage 急驟層析系統使殘餘物經受重複連續逆相層析。使用含有 0.2% HBr 作為改質劑之 50% 含水甲醇來進行初始層析。溶劑系統之甲醇含量遞增地降低直至停留在 5% 含水甲醇。重複層析直至以 89%(AUC) 之純度分離到 S-MNTX。相對離子不可由 MS 偵測到，但期望其為碘化物與溴化物之混合物。

藉由所定義之處理及純化，化學性質成比例增加且在該製程中載入 28 g 羥考酮 HCl。於使用文獻中所述程序之一個反應中進行第一步驟去甲基化，且於自熱乙醇(10 倍體積)中再結晶之後提供 17 g 羥嗎啡酮。由於由壓力管之尺寸及加熱模式產生之設備限制，所以第二步驟係於五倍小之反應中進行。儘管進行單獨分析，但是在分析指定類似組成之後，將混合物組合以用於處理及純化。乙酸異丙酯濕磨按預期進行且將經沉澱殘餘物溶解於含有 0.2% HBr 之 20% 含水甲醇中且於配備有 C18 濾筒之 Biotage Flash 40s 上藉由層析純化，並以含有 0.2% HBr 之 5% 含水甲醇溶離。藉由 HPLC 分析溶離份且將類似組成之溶離份組合，分離為 <80、80-90% 及 <90% 之純度(AUC)。將經組合溶離份濃縮且於配備有 C18 濾筒之 Biotage Flash 75L 上再層析。重複該層析程序以提高純度。最終發現 HBr 改質劑為不需要的且將其自溶離劑中移除。六次層析純化後，分離到接近 11 g 大約 80% 純度(AUC) 之 S-MNTX 碘化物。

發現在溶離份之濃縮過程中，發生一些形式之分解且導致產物顯著變深。該分解係歸因於碘化物相對離子且因此使材料通過陽離子交換管柱以將碘化物交換成溴化物。在收集含有產物之溶離劑之後，濃縮不表現出導致通常之變深且提供黃色油狀物。繼續層析，以純度等級(藉由HPLC之AUC)分離產物流。在將大部分材料提高至大約90%純度之後，使用2.5%含水甲醇作為溶離劑進行額外層析且最終改良一些材料之純度至>95%(AUC)。

將所有產物流組合且凍乾以提供自由流動粉末，分離741 mg之95%純度之S-MNTX，分離2.5 g之90%純度之S-MNTX且分離1.0 g之79%純度(AUC)之S-MNTX。收集所回收羥嗎啡酮之溶離份且自乙醇中再結晶以提供2.4 g(>99%純度，AUC)。

試劑製備

在針對產生S-MNTX之一系列實驗中，起始材料及試劑係如以下描述獲得或製造。亦提供設備及工具資料。

所有不含水反應均在乾燥氮下進行。除非另有指定，否則試劑係自商業來源購得且按原樣使用。質子核磁共振譜係於300 MHz下以四甲基矽烷用作內部參考在Bruker Avance 300質譜儀上獲得。碳核磁共振譜係於75 MHz下以溶劑峰值用作參考在Bruker Avance 300質譜儀上獲得。紅外光譜係於Perkin-Elmer Spectrum 1000分光光度計上獲得。質譜係於Finnigan質譜儀上獲得。

薄層層析(TLC)係使用2.5×10 cm Analtech矽膠GF盤(25

微米厚)進行。TLC盤目測係使用UV及高錳酸鉀染色進行。HPLC分析係使用以下方法於以Varian Star軟體控制之Varian ProStar HPLC上進行。

HPLC方法：

管柱：Luna C18(2)，150×4.6 mm，5 μ

流率：1 mL/min

偵測：UV @ 230 nm

梯度程式：

時間(min)	%A	%B
0:00	95	5
8:00	65	35
12:00	35	65
15:00	0	100
16:00	95	5
18:00	95	5

移動相 A=0.1%含水 TFA

移動相 B=0.1%含甲醇 TFA

使用以上HPLC方案監控S-MNTX之合成及純化。使用所述HPLC條件將S-MNTX與R-MNTX區分。可使用本文所述之實驗方案製造用作標準之可信R-MNTX。在典型HPLC操作中，S-MNTX於R-MNTX溶離前約0.5分鐘溶離。S-MNTX之滯留時間大約為9.3分鐘，R-MNTX之滯留時間為約9.8分鐘。

使用以下方法GC方法於以HP 3365 ChemStation軟體控制之HP 5890系列II GC上進行氣相層析(GC)分析：

管柱：J&W Scientific DB-1，30 m×0.53 mm，3 μ

初始溫度： 40℃
初始時間： 10.00 min
速率： 20℃/min
最終溫度： 250℃
最終時間： 2.00 min
噴射器溫度： 250℃
偵測器： 燃燒離子化

典型烷基化反應

將基質連同10倍體積之烷基化劑載入一250 mL Parr燒瓶中。若二甲基甲醯胺(DMF)或NMP用作共溶劑，則添加2.5倍體積。將燒瓶置放於Parr震盪器(封閉氫槽)中且在於壓力下震盪的同時加熱至反應溫度。於反應過程中通常發現壓力為10-15 psi。對反應定期取樣且用MS及HPLC分析以測定反應程度及產物性質。反應結束時，用甲醇將混合物轉移至圓底燒瓶中且移除揮發物。接著在以90:10:0.1二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨溶離下將殘餘物於矽膠上層析。

離子交換管柱之製備

將AG 1-X8樹脂(Bio-Rad，分析級，100-200篩目，氯化物形式)填充入一玻璃管柱(50 mm×200 mm)中且以1 N HBr(1 L，以去離子(DI)水製備)洗滌。以DI水(大約10 L)洗滌管柱直至溶離劑達到6-7之pH值。

S-MNTX之製備

將羥嗎啡酮(3.6 g，11.9 mmol)、環丙基甲基碘(17.39 g，95.6 mmol)及N-甲基吡咯啉酮(3.6 mL)組合入五個25

mL之螺紋封閉壓力管中。將該等管以螺紋鐵氟龍帽密封且置放入一6孔反應器區塊中，預加熱至70°C。24 h後，反應明顯呈兩相且取樣固相及液相之HPLC分析展示反應進行至大約50%轉化。停止加熱且使用甲醇轉移混合物並沖洗管，將五種反應混合物轉移至一1 L圓底燒瓶中。將甲醇於減壓下移除且以乙酸異丙酯(900 mL)處理所得NMP溶液，其產生固體及油狀沉澱物。以刮勺攪拌油狀物以提供黏性固體。將上清液自固體傾析入帶槽濾紙中。使用甲醇幫助回收，將於濾紙中收集之固體與原始固體組合。將所得溶液濃縮為深色黏性油狀物。將油狀物溶解於含有0.2% HBr之20%含水甲醇(20 mL)中且於配備有C18濾筒之Biotage Flash 75L上以層析純化。於Luna C18(2)管柱(4×20 mm)上以HPLC分析溶離份且將產物溶離份組合並濃縮。將所得之"經純化"產物溶解於DI水(大約20 mL)中且重複層析，其中重複該製程直至純度提高至大約70%(AUC)。將大約70%純的產物(大約18 g)溶解於DI水(20 mL)中且通過AG 1-X8陰離子交換樹脂管柱以轉化為溴化物形式(參見額外程序)(5×25 cm)。將管柱以DI水溶離直至在經溶離流中偵測不到MNTX。濃縮水溶液且將殘餘物溶解於DI水(10 mL)中，藉由使用配備有C18濾筒之Biotage Flash 75L系統進一步層析來純化且以5%含水甲醇溶離。於Luna C18(2)管柱(4.6×150 mm)上以HPLC分析溶離份且基於純度(AUC)將產物流分為四種流：>90%、具有快速雜質之50-90%、具有緩慢雜質之50-90%及<50%。將較低純度材料經由層

析再循環以提高純度，其最終產生3.0 g之90%純(AUC)之S-MNTX。將較低純度溶離份藉由層析進一步純化以提供大約1 g之90%純之材料，其與先前分離之1.0 g 90%純之材料組合，並於配備有C18濾筒之Biotage Flash 75L上以層析純化且以2.5%含水甲醇溶離。重複層析以提高純度直至達成>95%(AUC)。結束時，將產物流自水凍乾以提供741 mg之95.6%純度(AUC)之S-MNTX；2.54 g之90%純度(AUC)之S-MNTX；及1.08 g之79%純度(AUC)之S-MNTX。

圖3提供以該方法產生之S-MNTX之質子NMR譜。圖4提供S-MNTX產物之紅外光譜；圖5提供S-MNTX產物之HPLC層析圖。圖6提供S-MNTX產物之質譜圖。該等分析資料鑒別純度大於95%之MNTX之"S"立體異構體。

實例II

S-MNTX之合成及純化之最佳化

離子交換管柱之製備

將AG 1-X8樹脂(Bio-Rad，分析級，100-200篩目，氯化物形式，50重量當量)填充入一玻璃管柱種且以1 N HBr(大約100 vol，以DI水製備)洗滌。以DI水洗滌管柱直至溶離劑達到6-7之pH值。

S-MNTX之製備

將羥嗎啡酮(5.0 g，16.6 mmol)、NMP(5 mL)及銅線(1.2 g，切割為3-4 mm碎片)載入一250 mL加套三頸燒瓶。將燒瓶以鋁箔包覆且連接至一設定於70°C之預平衡加熱器/冷卻器。向混合物中添加環丙基甲基碘(24.16 g，132.7

mmol)且攪拌反應物 20 h。HPLC對反應等分試樣之分析揭示 2:3 之 1:1 比率。將反應混合物轉移至含有 IPAc(250 mL)之錐形瓶中，以頂置機械攪拌器用力攪拌。在油狀材料凝固後，將固體過濾出且轉移回燒瓶中；藉由 HPLC 分析濾液且將其丟棄。將經組合固體殘餘物溶解於含水甲醇中且通過離子交換樹脂管柱(Bio-Rad AG 1-X8，50 重量當量，轉化為溴化物形式)過濾。將管柱以 DI 水溶離且沖洗直至偵測不到 UV 活性材料(254 nm)。將所得水溶液濃縮且將殘餘物溶解於具有最小量甲醇之 IPA(5 vol)中以達成溶解。將溶劑洗提以移除微量水且將所得固體溶解於熱甲醇(大約 50°C 下，3 vol)中。添加二氯甲烷/異丙醇(CH_2Cl_2 /IPA)(6 vol/1 vol)之周圍溫度混合物且使所得溶液於周圍條件下靜置直至開始結晶。接著將混合物保持於 -20°C 冷凍器中歷時 2 天。藉由過濾收集固體且提供 2.8 g 之 2 與 S-MNTX 之接近 1:1 混合物。藉由添加 CH_2Cl_2 /IPA(6 vol/1 vol)且使混合物冷卻而將固體自熱甲醇(MeOH)(大約 50°C 下，3 vol)中再結晶。藉由 HPLC 分析發現經分離固體(2.1 g，以重量計 29%)為 94.1% 純(AUC)。

S-MNTX 之純化

將純度 >94%(AUC)之 S-MNTX 批次組合且在溶解於熱甲醇(於大約 50°C 下，3 vol)中並接著添加 CH_2Cl_2 /IPA(6 vol/1 vol)混合物之再結晶程序中載入。使混合物冷卻至周圍溫度且藉由過濾收集固體。需要四次反覆以將 S-MNTX 之純度自 94% 改良至 >99% 且總質量回收為 60%。如以 HPLC 分

析所測定，總共將 8.80 g 之 S-MNTX 純化至 99.8%(AUC)。
 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 及 MS 譜與指定結構一致。Karl Fischer
 分析 (KF)：4.7% 水； $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrNO}_4$ 之分析計算值：C,
 57.80; H, 6.01; N, 3.21; Br, 18.31。實驗值：C, 54.58; H,
 6.10; N, 2.82; Br, 16.37。

實例 III

(S)-N-甲基納曲酮之鴉片劑受體結合

使用自科學文獻 (Simonin, F. 等人, 1994, *Mol. Pharmacol* 46:1015-1021; Maguire, P. 等人, 1992, *Eur. J. Pharmacol.* 213:219-225; Simonin, F. 等人, *PNAS USA* 92(15):1431-1437; Wang, JB 1994, *FEBS Lett* 338:217-222) 改編之方法進行放射性配位體結合檢定以測定 S-N-甲基納曲酮對 μ -、 κ -及 δ -鴉片劑受體之結合特異性。

展示 S-MNTX 以 $K_i=0.198 \mu\text{M}$ 結合人類重組 μ 類鴉片受體，以 $K_i=1.76 \mu\text{M}$ 結合人類重組 κ 類鴉片抗體且不結合人類重組 δ 類鴉片抗體。

實例 IV

S-MNTX 之活體外藥理學： μ (mu, MOP) 受體生物檢定 實驗條件

將天竺鼠末端迴腸片段懸浮於 20 ml 器官槽中，該器官槽填充有具有以下組成 (以 mM 計) 之經氧化 (95% O_2 及 5% CO_2) 及預熱 (37°C) 之生理鹽溶液：NaCl 118.0、KCl 4.7、 MgSO_4 1.2、 CaCl_2 2.5、 KH_2PO_4 1.2、 NaHCO_3 25.0 及葡萄糖 11.0 (pH 值 7.4)。額外實驗條件係於 Hutchinson 等人

(1975) *Brit. J. Pharmacol.*, 55 : 541-546 中描述。

吲哚美辛 (Indomethacin)(1 μM)、諾比托非明 (nor-binaltorphimine)(0.01 μM)、美西麥角 (methysergide)(1 μM)、昂丹斯瓊 (10 μM)及 GR113808(0.1 μM)亦貫穿該等實驗中存在以防止前列腺素釋放且分別阻斷 κ -類鴉片、5-HT₂、5-HT₃及 5-HT₄受體。

將該等組織連接至用於等張力記錄之測力傳感器。將其位伸至 1 g 之靜止張力接著使其平衡 60 min，期間將其重複洗滌且再調節張力。其後，以恆定電流刺激器於 0.1 Hz 下傳遞之最小強度脈衝電刺激該等組織以觸發最大回縮及 1 ms 持續時間。使用具有八個器官槽之半自動經分離器官系統，以多通道資料擷取進行該等實驗。

實驗方案

促效劑活性之測試。將該等組織曝露於略低於最大濃度之參考促效劑 DAMGO(0.1 μM)以驗證反應性及獲得對照反應。在廣泛洗滌及對照抽搐回縮恢復之後，將該等組織曝露於漸增濃度之 S-MNTX 或相同促效劑。累積地添加不同濃度且使其各自與組織接觸直至獲得穩定反應或歷時 15 min 之最大值。若獲得促效劑樣反應(抑制抽搐回縮)，則相對最高濃度之 S-MNTX 測試參考拮抗劑納曲酮(0.1 μM)以確定該反應中包括 μ 受體。

拮抗劑活性之測試。將該等組織曝露於略低於最大濃度之參考促效劑 DAMGO(0.1 μM)以獲得對照反應。在使 DAMGO 誘發之反應穩定之後，累積地添加漸增濃度之 S-

MNTX或參考拮抗劑納洛酮。使各濃度與該等組織接觸直至獲得穩定反應或歷時15 min之最大值。若其發生，則S-MNTX對DAMGO誘發之反應的抑制指示於 μ 受體處之拮抗劑活性。

結果之分析及表達

所量測之參數為由各化合物濃度誘發之電喚起抽搐回縮之振幅的最大改變。該等結果係以對DAMGO之對照反應之百分比(平均值)來表達。 EC_{50} 值(產生一半最大反應之濃度)或 IC_{50} 值(引起對DAMGO之反應之一半最大抑制的濃度)係以濃度反應曲線之線性回歸分析來決定。

結果

在天竺鼠迴腸生物檢定中自 $1.0E-08$ M至 $1.0E-04$ M研究的S-MNTX在 μ 類鴉片受體上之促效劑及拮抗劑活性之效應係於表IV.1中呈現，其中亦報導參考化合物之彼等效應。對於S-MNTX所決定之 EC_{50} 及 IC_{50} 值係於表IV.2中表示。

在經場刺激之天竺鼠迴腸中， μ 受體促效劑DAMGO誘發抽搐回縮振幅之濃度依賴性降低，其由拮抗劑納洛酮以濃度依賴性方式逆轉。

在未經處理之組織中，S-MNTX亦引起抽搐回縮振幅之濃度依賴性及納洛酮敏感性降低。

在先前以DAMGO抑制之組織中，S-MNTX不產生抽搐回縮振幅之任何恢復但引起進一步之降低。

該等結果表明S-MNTX在該組織中用作 μ -類鴉片受體之促效劑。

表 IV. 1

關於天竺鼠迴腸中 μ -類鴉片受體上之促效劑及拮抗劑活性評估之S-MNTX效應促效劑活性之評估

化合物	對 DAMGO (1.0E-07 M) 之 對 照反應	對漸增濃度 之化合物之反應 (M)										十 納洛酮 (1.0E-07 M)
		1.0E-	3.0E-	1.0E-	3.0E-	1.0E-	3.0E-	1.0E-	3.0E-	1.0E-	1.0E-04M	
S-MNTX	100	0	0	5	16	35	59	92	109	109	17	
		1.0E-09			1.0E-08			1.0E-07			1.0E-07	
DAMGO	100	12			49			99			3	

拮抗劑活性之評估

化合物 s	對DAMGO (1.0E-07 M)之對照 反應	在漸增濃度之化合物存在下對 DAMGO(1.0E-07 M)之反應 (M)									
		1.0E-08	3.0E-08	1.0E-07	3.0E-07	1.0E-06	3.0E-06	1.0E-05	3.0E-05	1.0E-04	
S-MNTX	100	100	100	100	100	100	102	105	109	110	
		5.0E-09			2.0E-08			1.0E-07			
納洛酮	100	83			43			-7			

該等結果係以對DAMGO之對照反應之百分比(抽搐回縮
振幅之降低)來表達
(平均值；n=2)。

表 IV 2

對於天竺鼠迴腸中 μ -類鴉片受體上之S-MNTX所測定
之EC₅₀及IC₅₀值

化合物	促效劑活性	拮抗劑活性
	EC ₅₀ 值	IC ₅₀ 值
S-MNTX	2.0E-06 M	無拮抗劑活性

實例 V

S-N-甲基納曲酮對大鼠中腸胃傳遞之效應

S-N-甲基納曲酮(純度-99.81% S-N-甲基納曲酮、0.19% 羥嗎啡酮、偵測不到的R-MNTX)以及R-MNTX之可信來源(純度99.9%)對大鼠中腸胃傳遞之嗎啡誘發之抑制的效應係使用A. F. Green, *Br. J. Pharmacol.* 14: 26-34, 1959; L. B. Witkin, C. F.等人, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 133: 400 - 408, 1961; D. E. Gmerek,等人 *J. Pharmacol. Exptl. Ther.* 236: 8-13, 1986; 及 O. Yamamoto, 等人 *Neurogastroenterol. Motil.* 10: 523-532, 1998描述之方法測定。

以1.0、3.0或10.0 mg/kg之濃度對大鼠(Crl:CD®(SD)BR; 5-8週大; 180-250 gms wt)皮下投藥S-MNTX或R-MNTX。對照組大鼠接收2 mL/kg之0.9%鹽水溶液(n=10)。15分鐘後, 對大鼠皮下注射鹽水(1 mL/kg)或嗎啡(3 mg/kg)。在嗎啡或鹽水皮下給藥後20分鐘(±2分鐘), 以10 mL/kg對大鼠經口投藥活性炭於0.25%甲基纖維素中之10%懸浮液。在接收炭之後25分鐘(±3分鐘), 對大鼠施以安樂死且將腸移除並於濕紙上沿米尺輕微拉伸。量測自幽門括約肌至盲腸之小腸且評估各大鼠中作為彼長度之一部分的炭行進距離。

藉由以Tukey HSD多重比較測試進行之ANOVA測定統計學顯著效應。認為p值<0.05之差異在統計學上是顯著的。

炭運動力之值係以效應百分比表達且以下列方式計算: 以各大鼠中個別炭行進距離(以公分計)除以總腸長度(以公

分計)(幽門括約肌至盲腸)。計算各組之平均值且使用下式計算效應百分比：

$$\% \text{效應} = \frac{(\text{對照組之平均值}) - (\text{處理組之平均值})}{\text{對照組之平均值}} \times 100$$

結果

腸胃傳遞研究之結果係於表1中展示。已知影響中樞及末梢類鴉片受體之嗎啡如文獻中所報導降低腸胃蠕動。末梢選擇性 μ 類鴉片受體拮抗劑R-MNTX在單獨投予時對腸胃傳遞無效應。在嗎啡之前投予之R-MNTX逆轉如自類鴉片拮抗劑所期望之嗎啡之腸胃延緩效應。R-MNTX對嗎啡之拮抗劑活性為劑量依賴性的，於1 mg/kg下部分逆轉且於3或10 mg/kg下逆轉至使腸胃傳遞返回至在統計學上並不顯著不同於對照值之值的程度。與R-MNTX之拮抗劑活性相反，S-MNTX在單獨使用時具有促效劑活性，意即其導致如腸胃傳遞之統計學顯著降低所反映的降低之腸胃蠕動。組合使用S-MNTX與嗎啡更加表明S-MNTX降低腸胃蠕動之促效劑活性。S-MNTX+嗎啡之組合具有降低腸胃蠕動至單獨使用任一種化合物不能觀測到之程度的顯著協同促效劑效應。當獨自投予時以腸胃傳遞之減慢及當兩種藥劑組合使用時以嗎啡抑制效應之增加表明S-MNTX之促效劑活性。

表 1

S-MNTX對腸胃蠕動之效應

處理	平均蠕動	降低百分比
鹽水 + 鹽水	0.606	-
鹽水 + 嗎啡	0.407*	33%
R-MNTX 10 mg/kg + 鹽水	0.572	6%
R-MNTX 1 mg/kg + 嗎啡	0.463*	24%
R-MNTX 3 mg/kg + 嗎啡	0.558	8%
R-MNTX 10 mg/kg + 嗎啡	0.557	8%
S-MNTX 10 mg/kg + 鹽水	0.476*	21%
S-MNTX 1 mg/kg + 嗎啡	0.281*	54%
S-MNTX 3 mg/kg + 嗎啡	0.258*	57%
S-MNTX 10 mg/kg + 嗎啡	0.122*	80%

途徑 - 皮下

嗎啡劑量 = 3 mg/kg

平均運動性-炭傳遞長度/總腸長度之比率

*當與媒劑組比較時，統計學上顯著($p < 0.05$)改變

實例 VI

止瀉活性之測試

- (a) 大鼠蓖麻油測試[例如參見Niemegeers等人，(1972) *Arzneim Forsch* 22:516-518；美國專利第4,867,979、4,990,521、4,824,853號]

使大鼠禁食隔夜。以所要劑量之待測試化合物靜脈內處理各動物。一小時後，使該動物口服接收1 ml蓖麻油。將

各動物飼養於個別鼠籠中且在蓖麻油處理後約2小時評估各動物存在或不存在腹瀉。將ED₅₀值決定為在50%之測試動物中不存在腹瀉時所處的以mg/kg體重計之劑量。

例如，將幼小雌性Wistar大鼠(230-250 g體重)禁食隔夜且於早晨以一定劑量含量之待測試化合物口服處理各動物。一小時後，使該動物口服接收1 ml蓖麻油。將各動物飼養於個別鼠籠中。於蓖麻油處理後之不同所選時間間隔(例如1、2、3、4、6及8 hr)下，記錄存在或不存在腹瀉。在多於95%之500隻對照動物中，於以蓖麻油處理後1小時觀測到嚴重腹瀉。使用該全或無標準，若於蓖麻油處理後1小時觀測不到腹瀉，則所測試化合物產生顯著積極效應。每種藥物使用5個劑量含量之最小值，將各劑量含量於十個不同之日給予10隻大鼠。化合物(諸如式(II)化合物)之ED₅₀值、意即於50%之動物中觀測到此效應時之劑量含量通常在約0.01至約10 mg/kg之範圍內。

(b) 小鼠蓖麻油測試[例如參見美國專利第4,326,075號]

以測試化合物對小鼠組口服給藥且在半小時後給予所有小鼠0.3 ml蓖麻油。在蓖麻油投予後三個小時，檢查所有小鼠之腹瀉且保護50%之小鼠免於腹瀉之測試化合物劑量為ED₅₀劑量。

(c) 蓖麻油測試[例如參見美國專利第4,990,521號]

將諸如雌性Wistar大鼠或其他實驗室種系之大鼠禁食隔夜。將各動物以一定劑量含量之測試化合物口服處理。其後一小時，口服給予該動物通常1 ml之量之蓖麻油，將各

動物飼養於個別鼠籠中且在蓖麻油處理後1小時記錄存在或不存在腹瀉。將ED₅₀值決定為在50%之經處理動物中不存在腹瀉時所處的以mg/kg體重計之劑量。

(d) 小鼠中PGE₂誘發型腹瀉之拮抗作用

可藉由評估化合物在小鼠中作為PGE₂誘發型腹瀉之拮抗劑之效應來決定止瀉活性[例如參見Dajani等人，(1975) *European Jour. Pharmacol.* 34:105-113；及Dajani等人，(1977) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 203:512-526；例如參見美國專利第4,870,084號]。該方法於15分鐘內在未以其他方式處理之小鼠中可靠地引起腹瀉。認為以測試藥劑預處理之無腹瀉發生之動物受測試藥劑所保護。以"全或無"反應量測測試藥劑之便秘效應，且將腹瀉定義為與具有良好成形之團塊且為硬及相對乾燥之正常糞便物質極為不同的水樣未成形糞便。

使用標準實驗室小鼠，諸如Charles River CD-1種系之albino小鼠。通常將其飼養於組籠中。測試時動物之體重範圍介於20-25 g之間。可任意食用丸粒狀鼠食直至測試前18個小時，於此時將食物撤走。將動物稱重且標記用於鑒別。通常將五隻動物用於各藥物處理組中且與對照組比較。將重達20-25 g之小鼠於組籠中圈養，且於測試前禁食隔夜。可飲用水。將動物於測試藥物處理後一小時以PGE₂[5% ETOH中之0.32 mg/kg i.p.]激發，且即刻個別置放於例如透明丙烯酸盒中。在最後15分鐘，於全或無基礎上檢查該盒底部之拋棄式紙板片以決定是否腹瀉。

實例 VII

疼痛模型中 S-MNTX 之止痛活性

以下疼痛模型適用於決定 S-MNTX 之止痛活性。

1. 小鼠之乙酸翻騰檢定

將小鼠(CD-1, 雄性)稱重且置放於個別平臺上。投予測試或對照物品且在適當吸收時間後, 腹膜內投予乙酸溶液。腹膜內注射乙酸後十分鐘, 記錄翻騰數量歷時5分鐘之時期。

記錄各小鼠之總翻騰數量。使用 ANOVA 隨後使用相關多重比較測試來比較對照物品組及各測試物品組之平均翻騰數量且計算抑制百分比。

2. 苯醌(PPQ)翻騰檢定

將小鼠(CD-1, 雄性)稱重且置放於個別平臺上。投予測試或對照物品且於適當吸收時間後, 腹膜內投予 PPQ 溶液(0.02% 水溶液)。於十分鐘內密切觀測各動物之翻騰展現。

記錄各小鼠之總翻騰數量。使用 ANOVA 隨後使用相關多重比較測試來比較對照物品組及各測試物品組之平均翻騰數量且計算抑制百分比。

3. 大鼠之 Randall-Selitto 檢定

該檢定之目的在於測定測試物品對大鼠疼痛閾值之效應。

隔夜禁食後, 將大鼠十隻一組地置放。將二十隻大鼠用作媒劑對照。接著用 20% 啤酒酵母懸浮液連續注射入大鼠

之左後爪之足底表面。兩小時後，對大鼠投予測試物品、參考藥物或對照媒劑。給藥投予後一小時，藉由施加沿線性範圍以恆定速率增加之力之"測痛儀"量測發炎及不發炎爪之疼痛閾值。

計算發炎爪及不發炎爪之對照組臨界值及標準差。若個別疼痛閾值超過對照組平均臨界值兩個平均標準差，則認為測試物品組及參考組中之大鼠受到保護。

4. 熱盤止痛檢定

於整個實驗中各小鼠(CD-1，雄性)充當其自身對照。將小鼠連續置放於熱盤測痛儀上(設定為 $55^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$)。小鼠以下列反應對熱刺激特徵性地反應：

1. 拍打前爪
2. 快速扇動後爪
3. 突然跳離熱盤

可將該等三種類型反應中之任一種視為熱刺激之終點。在顯示終點之後將小鼠自熱盤即刻移除。以於將小鼠置放於熱盤上與顯示最後終點之間所經過之秒數定量地量測反應時間。以精確至至少1/5秒之秒錶量測經過之時間。僅使用對照反應時間為10.0秒或更少之小鼠。在測試或對照物品投予後15、30、60及120分鐘(± 1 至5分鐘)，將連續獲得且記錄該組之反應時間。

止痛反應為小鼠對熱刺激之反應時間之增加。自指定時間間隔下每個劑量含量下具有十隻小鼠之組的平均反應來計算止痛百分比。

$$\% \text{止痛} = \frac{\text{以秒計之平均反應時間(經測試物品處理)}}{\text{以秒計之平均反應時間}} - 1.0 \times 100$$

接著進行以適當多重比較測試進行之ANOVA。

5. 大鼠尾部輻射熱測試(尾部拍打)

為評估測試物品於大鼠中產生對熱刺激之止痛反應之潛在能力。

隔夜禁食後，將大鼠稱重且十隻一組地置放。投予測試物品或媒劑對照物品。使用一尾部拍打測痛儀。在經口投藥後六十分鐘(或如發起人所推薦)，將各大鼠之尾部曝露於特定強度之熱刺激且記錄引起反應(特徵性尾部拍打)所需之時間。

使用與平均測試物品反應相比較之平均對照反應來計算止痛百分比。

實例VIII

用作末梢抗痛覺過敏劑之化合物之鑒別

一般而言，上述方法亦適用於評估測試化合物之末梢抗痛覺過敏活性。用於評估抗痛覺過敏活性之方法中之最佳者為彼等於Niemegeers, (1974) *Drug Res.* 24:1633-1636中所描述者。

1. 評估諸如蓖麻油測試之止瀉活性測試中ED₅₀值[A]與諸如尾部撤回測試之CNS效應測試中ED₅₀值[B]之比率[C]。

意欲用於該等方法及組合物中之藥劑可由其作為止瀉劑

之活性及其缺乏 CNS 效應來鑒別。特定言之，所選擇之化合物於上述任何標準模型中展現抗痛覺過敏活性，且較佳地，(a)如於標準檢定中量測之該等活性之比率 [B/A] 實質上大於或等於 [至少等於，更佳至少大於約 2 倍] 地芬諾酯之此等活性之比率；或 (b) 量測 CNS 活性之檢定中化合物之活性實質上小於 [至少兩倍，較佳為 3 倍或更多] 地芬諾酯。

實例 IX

S-MNTX 之活體外藥理學：表現人類 μ (mu, MOP) 受體之 CHO 細胞中之 cAMP 檢定

μ 類鴉片受體為 G_i 偶合型，其藉由抑制 cAMP 增加而起作用。因此在該等實驗中，藉由添加 10 μ M 弗斯可林 (forskolin) 來增加細胞 cAMP。先前添加 DAMGO 或例如內嗎啡肽-1 (endomorphin-1)、芬太尼或嗎啡之類似促效劑可抑制該弗斯可林誘發之增加。不存在促效劑效應會產生等效於單獨弗斯可林之結果。因此，增加促效劑濃度會降低 cAMP 含量。

諸如 CTOP、納洛酮及西泊地米 (ciprodimine) 之拮抗劑抑制 cAMP 抑制。因此全拮抗效應等效於不添加任何 μ -類鴉片促效劑之弗斯可林。在該等實驗中，添加拮抗劑，接著添加 30 μ M DAMGO，接著添加弗斯可林。因此增加拮抗劑濃度會增加 cAMP。

實驗方案

檢定特徵：

EC_{50} (DAMGO) : 12 nM

cAMP 產生

(弗斯可林 & IBMX)：3.4 pmol/孔

抑制 (10 μ M DAMGO)：90%

材料及方法：

細胞來源：人類重組/CHO細胞

參考促效劑：DAMGO

參考抑制劑：CTOP(參見拮抗劑SAP)

參考曲線：DAMGO(細胞活化)

cAMP(EIA對照曲線)

使細胞於96孔盤中生長至匯合。分析前將細胞於生理緩衝液中洗滌且平衡。添加20 μ l藥物、100 μ M IBMX及10 μ M弗斯可林且於室溫下培育25分鐘，且接著藉由添加0.1 N HCl來終止反應。經由利用鹼性磷酸酶之競爭性EIA檢定來測定經萃取cAMP含量。額外實驗條件係於Toll L., J Pharmacol Exp Ther.(1995) 273(2): 721-7中描述。

結果：

促效劑檢定：如表IX.1中所示，S-MNTX證明具有600 nM之EC₅₀之促效劑反應(6.0E-7M)。完成促效劑反應(非部分)。

表 IX.1

log{M} 濃度	S-MNTX	SD	DAMGO	SD
-4.0	3	6	-1	3
-4.5	-3	1		
-5.0	4	9	2	5
-5.5	11	6		

-6.0	32	7	1	6
-6.5	66	21		
-7.0	70	17	2	6
-7.5	79	24		
-8.0	104	10	68	28
-9.0	86	5	63	10
-10.0			88	22
-11.0			105	13

拮抗劑檢定：如表 X.2 中呈現之結果所證明，S-MNTX 不展示拮抗劑效應。

表 IX.2

log{M} 濃度	S-MNTX	範圍	CTOP	範圍
-4.0	-13	5		
-4.5	-13	1		
-5.0	-9	3	91	11
-5.5	-8	7		
-6.0	-1	17	109	11
-6.5	9	1		
-7.0	5	7	48	3
-7.5	6	7		
-8.0	4	6	1	1
-9.0	0	4		
-10.0				
-11.0			-1	1

已如此描述本發明之至少一個實施例之數個態樣，將瞭解熟習此項技術者易於想到不同替代、修正及改良。該等替代、修正及改良意欲為本揭示之部分且意欲處於本發明之精神及範疇內。因此，前述描述及圖式僅為實例之方式。

【圖式簡單說明】

圖 1 提供 R-MNTX 及 S-MNTX 之溴化物鹽之化學結構。

圖 2 說明本發明之代表性反應流程。

圖 3 提 供 S-MNTX 之 質 子 NMR 譜 。

圖 4 提 供 S-MNTX 之 紅 外 光 譜 。

圖 5 提 供 S-MNTX 之 HPLC 層 析 圖 。

圖 6 提 供 S-MNTX 之 質 譜 圖 。

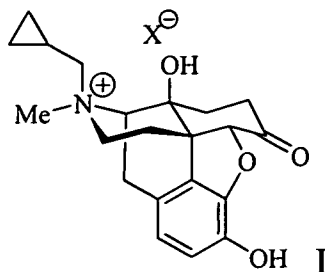
圖 7 說 明 根 據 本 發 明 之 套 組 。

【主要元件符號說明】

- | | |
|----|---------------------|
| 10 | 套 組 |
| 12 | 含 有 類 鴉 片 錠 劑 之 小 瓶 |
| 14 | 含 有 S-MNTX 之 小 瓶 |
| 16 | 醫 藥 製 劑 小 瓶 |
| 18 | 醫 藥 製 劑 稀 釋 劑 小 瓶 |
| 20 | 說 明 書 |

十、申請專利範圍：

1. 一種式 I 化合物，其係相對於氫呈 S 組態之甲基納曲酮 (MNTX)，



其具有至少 75% 之純度，且

其中 $X^{\ominus}$ 為相對離子。

2. 如請求項 1 之化合物，其中該相對離子為鹵化物、硫酸根、磷酸根、硝酸根或陰離子性帶電有機物質。
3. 如請求項 2 之化合物，其中該鹵化物為溴化物。
4. 如請求項 2 之化合物，其中該鹵化物為碘化物。
5. 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，其具有至少 90% 之純度。
6. 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，其具有至少 95% 之純度。
7. 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，其中該化合物呈晶體形式。
8. 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 7 中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。
9. 一種組合物，其包含 MNTX，其中存在於該組合物中相對於氫呈 S 組態之 MNTX 係大於 75%。
10. 如請求項 9 之組合物，其中存在於該組合物中之相對於

氮呈S組態之該MNTX為約90%。

11. 如請求項9之組合物，其中存在於該組合物中之相對於氮呈S組態之該MNTX為約95%。
12. 如請求項9之組合物，其中存在於該組合物中之相對於氮呈S組態之該MNTX為約98%。
13. 如請求項9之組合物，其中存在於該組合物中之相對於氮呈S組態之該MNTX為大於99%。
14. 如請求項9至13中任一項之組合物，其中該MNTX具有相對離子，該相對離子為鹵化物、硫酸根、磷酸根、硝酸根或陰離子性帶電有機物質。
15. 如請求項14之組合物，其中該鹵化物為碘化物。
16. 如請求項14之組合物，其中該鹵化物為溴化物。
17. 一種醫藥組合物，其包含有效量之如請求項9至16中任一項之組合物，及醫藥學上可接受之載劑。
18. 如請求項8或17之醫藥組合物，其進一步包含除MNTX之外之治療劑。
19. 如請求項18之醫藥組合物，其中該治療劑為類鴉片或類鴉片促效劑。
20. 如請求項19之醫藥組合物，其中該類鴉片係選自由下列各物組成之群：阿芬太尼(alfentanil)、阿尼利定(anileridine)、阿西馬朵林(asimadoline)、布馬佐辛(bremazocine)、丁丙諾啡(buprenorphine)、布托啡諾(butorphanol)、可待因(codeine)、地佐辛(dezocine)、二乙醯嗎啡(diacetylmorphine)(海洛因(heroin))、二氫可待

因 (dihydrocodeine)、地芬諾酯 (diphenoxylate)、非多托
 嗪 (fedotozine)、芬太尼 (fentanyl)、富納曲胺 (funaltrexamine)、
 氫可酮 (hydrocodone)、氫嗎啡酮 (hydromorphone)、左洛
 啡烷 (levallorphan)、左醋美沙朵 (levomethadyl acetate)、
 左啡諾 (levorphanol)、洛哌丁胺 (loperamide)、美吡利啉
 (meperidine)(哌替啶 (pethidine))、美沙酮 (methadone)、
 嗎啡、嗎啡-6-葡萄糖苷酸、納布啡 (nalbuphine)、納洛芬
 (nalorphine)、鴉片、羥考酮 (oxycodone)、羥嗎啡酮
 (oxymorphone)、噴他佐辛 (pentazocine)、丙吡蘭 (propiram)、
 普帕西芬 (propoxyphene)、瑞米芬太尼 (remifentanyl)、
 舒芬太尼 (sufentanil)、替利定 (tilidine)、曲美布汀
 (trimebutine)、曲馬多 (tramadol) 及其組合。

21. 如請求項 18 之醫藥組合物，其中該治療劑不為類鴉片、
類鴉片促效劑或類鴉片拮抗劑。
22. 如請求項 21 之醫藥組合物，其中該治療劑為抗病毒劑、
抗生素藥劑、抗真菌劑、抗菌劑、防腐劑、抗原蟲劑、
抗寄生蟲劑、消炎劑、血管收縮劑、局部麻醉劑、止瀉
劑、抗痛覺過敏劑或其組合。
23. 如請求項 8 或 17 之醫藥組合物，其中該組合物係在一控
制釋放或持續釋放調配物中。
24. 如請求項 8 或 17 之醫藥組合物，其中該組合物為溶液、
局部調配物、栓劑或凍乾的。
25. 一種吸入器，其含有如請求項 8 及 17 至 24 中任一項之醫
藥組合物。

26. 一種鼻噴霧裝置，其含有如請求項8及17至24中任一項之醫藥組合物。
27. 一種用於合成如請求項1之化合物之方法，其包含將(碘甲基)環丙烷與羥嗎啡酮於第一溶劑中組合以產生S-MNTX之碘鹽。
28. 如請求項27之方法，其進一步包含將該S-MNTX碘鹽轉移至第二溶劑中，且將碘化物交換成除碘化物之外之相對離子。
29. 如請求項27之方法，其進一步包含將該S-MNTX之碘鹽轉移至第二溶劑中，且將碘化物交換成溴化物以產生S-MNTX之溴鹽。
30. 如請求項27至29中任一項之方法，其中該第一溶劑包含N-甲基吡咯啉酮。
31. 如請求項27至29中任一項之方法，其中該第二溶劑至少包含乙酸異丙酯或二噁烷。
32. 如請求項27至29中任一項之方法，其進一步包含藉由層析、再結晶或其組合純化該化合物。
33. 如請求項32之方法，其中該純化係藉由多重再結晶進行。
34. 如請求項27至29中任一項之方法，其中該方法係於65°C至75°C之間之受控反應溫度下進行。
35. 如請求項33之方法，其中於第一溶劑中組合(碘甲基)環丙烷與羥嗎啡酮以產生S-MNTX之碘鹽係於65°C至75°C之間之受控反應溫度下進行，其中將碘化物交換成溴化

物以產生S-MNTX之溴鹽係於室溫下進行，且其中該第一溶劑為N-甲基吡咯啉酮且該第二溶劑為乙酸異丙酯或二噁烷。

36. 一種如請求項8及17至24中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備抑制需要此治療之個體腹瀉之藥物。
37. 一種如請求項8及17至24中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備降低需要此治療之個體中自迴腸造口術或結腸造口術之排出體積或排出速率之藥物。
38. 一種如請求項8及17至24中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備抑制需要此治療之個體中腸胃蠕動之藥物。
39. 一種如請求項8及17至24中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療需要此治療之個體之大腸急躁症之藥物。
40. 一種如請求項8及17至24中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備抑制個體中疼痛之藥物。
41. 如請求項40之用途，其中該疼痛為末梢痛覺過敏。
42. 一種如請求項8及17至24中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備抑制需要此治療之個體中炎症之藥物。
43. 一種如請求項8及17至24中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備抑制個體中腫瘤壞死因子(TNF)產生之藥物。
44. 一種如請求項8及17至24中任一項之醫藥組合物之用

途，其係用於製備調節需要此治療之個體之腸胃功能之藥物，其中該藥物另外包含末梢 μ 類鴉片拮抗劑或係與末梢 μ 類鴉片拮抗劑共同投與。

45. 如請求項44之用途，其中該末梢 μ 類鴉片拮抗劑為R-MNTX。

46. 如請求項44之用途，其中該末梢 μ 類鴉片拮抗劑為哌啶N-烷基羧酸酯、去甲羥基嗎啡酮之四級衍生物、鴉片鹼衍生物或四級苯并莫芬。

47. 一種用於製造如請求項1之化合物之方法，其包含以下步驟：

(a)獲得含有S-MNTX之第一組合物；

(b)藉由層析、再結晶或其組合純化該第一組合物；

(c)使用S-MNTX作為標準，對經純化第一組合物之樣本進行HPLC；

(d)決定該樣本中存在或不存在R-MNTX。

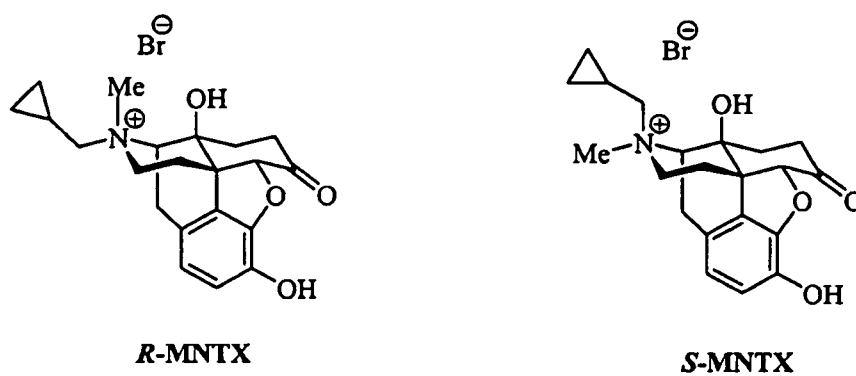
48. 如請求項47之方法，其中該純化包含多個再結晶步驟或多個層析步驟。

49. 如請求項47或48之方法，其中進行該純化直至以HPLC測定該樣本中不存在R-MNTX。

50. 一種套組，其包含一密封容器及使用說明，該密封容器包含如請求項8及17至24中任一項之醫藥組合物。

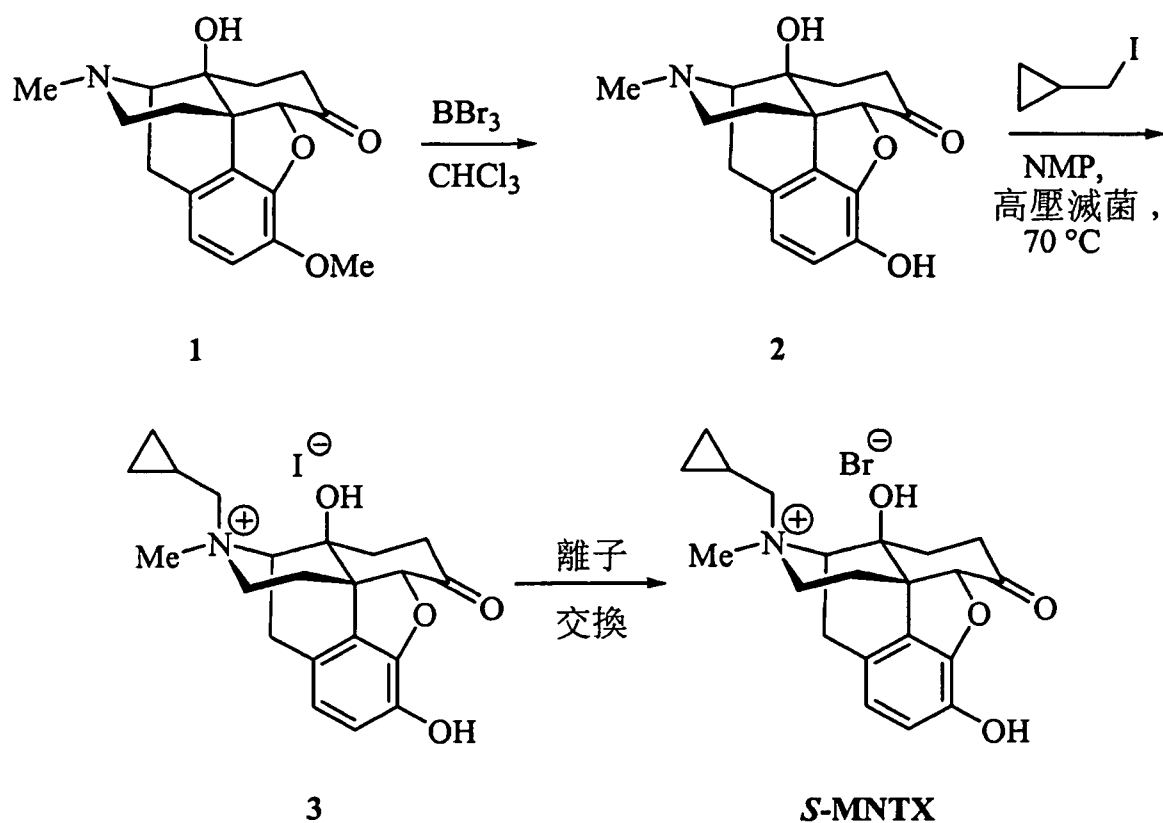
51. 一種包裝，其包含如請求項8及17至24中任一項之醫藥組合物，其中該組合物不含HPLC可偵測之R-MNTX；及於該包裝上或於包裝內指示該組合物不含可偵測之R-MNTX之標記。

十一、圖式：



(R-MNTX及S-MNTX之溴化物鹽之結構)

圖 1



- 1- 考酮
- 2- 嗎啡酮
- 3- *S*-MNTX之碘化物鹽

圖2

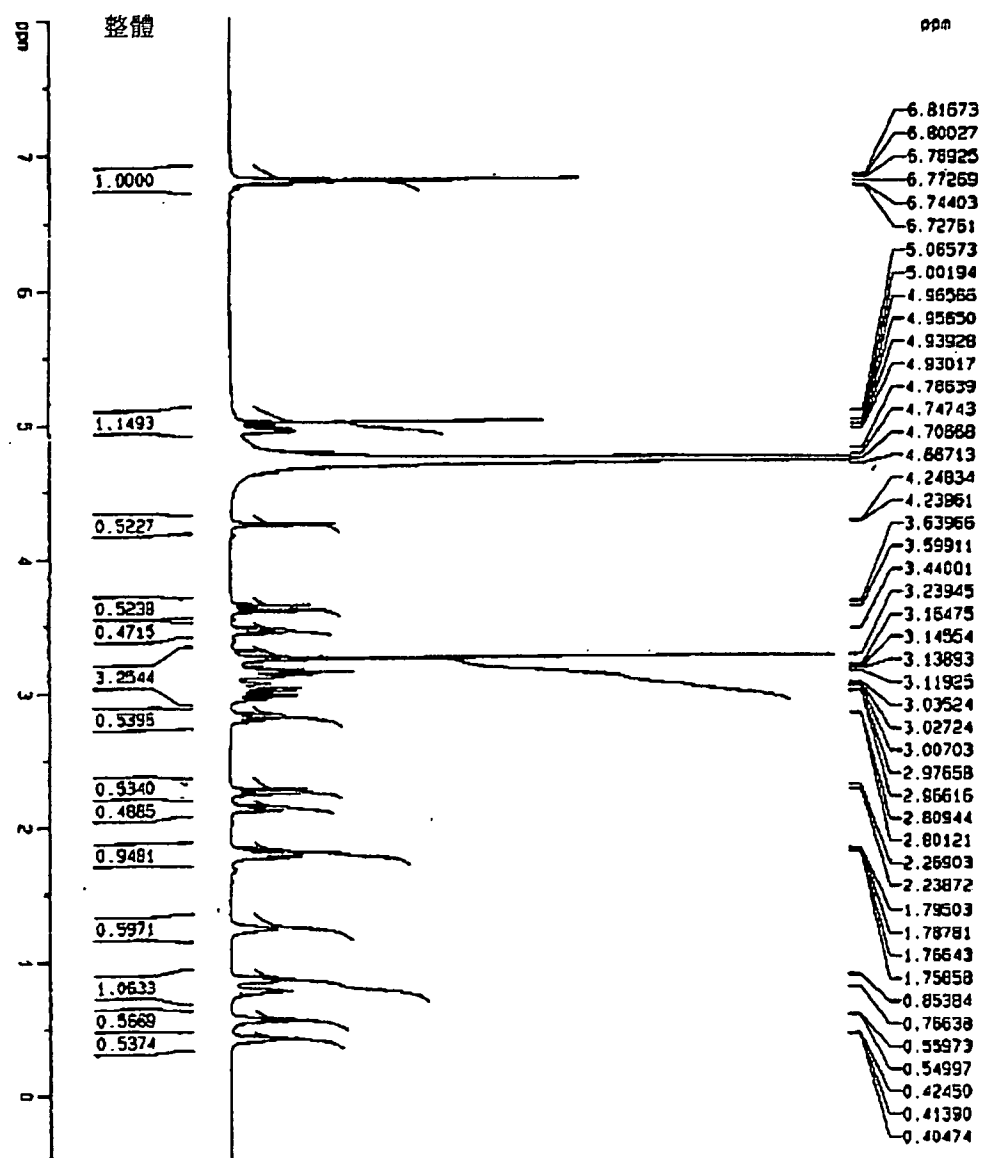


圖3

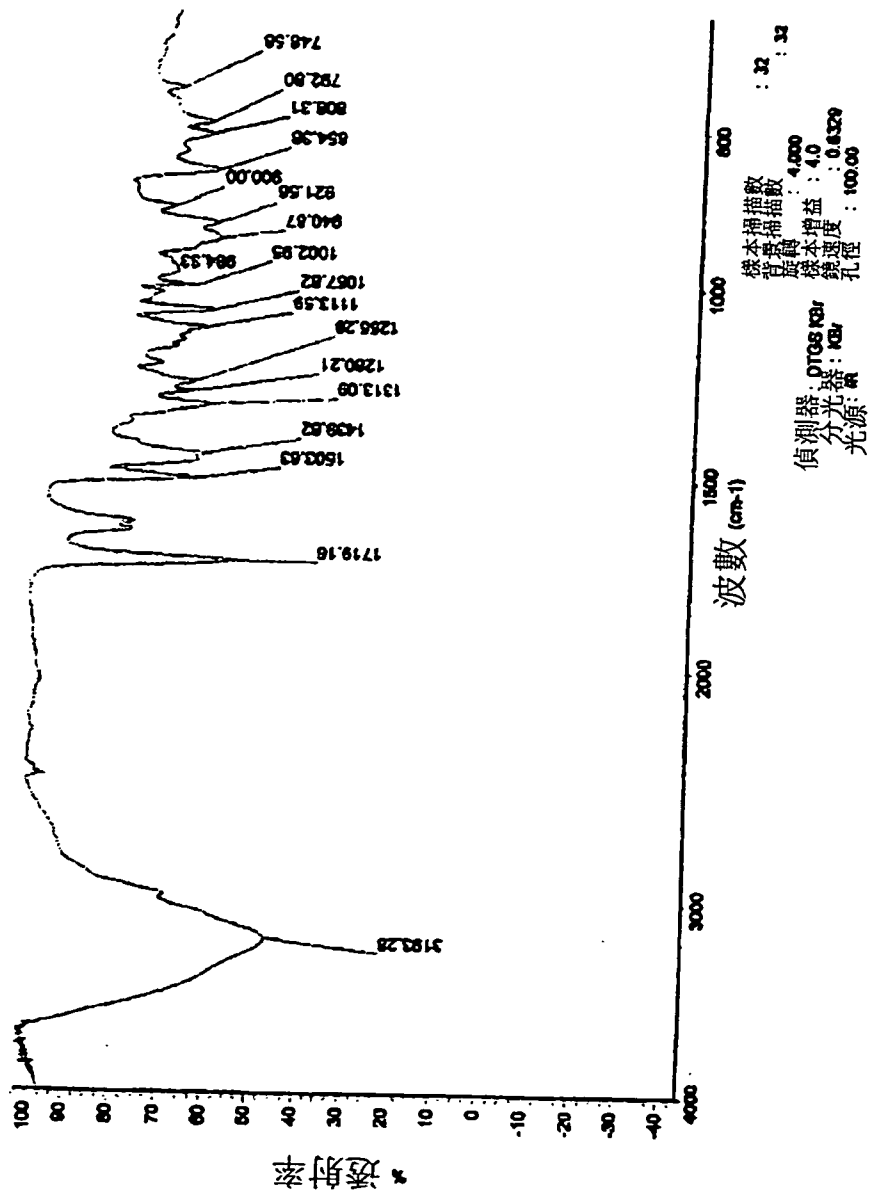


圖4

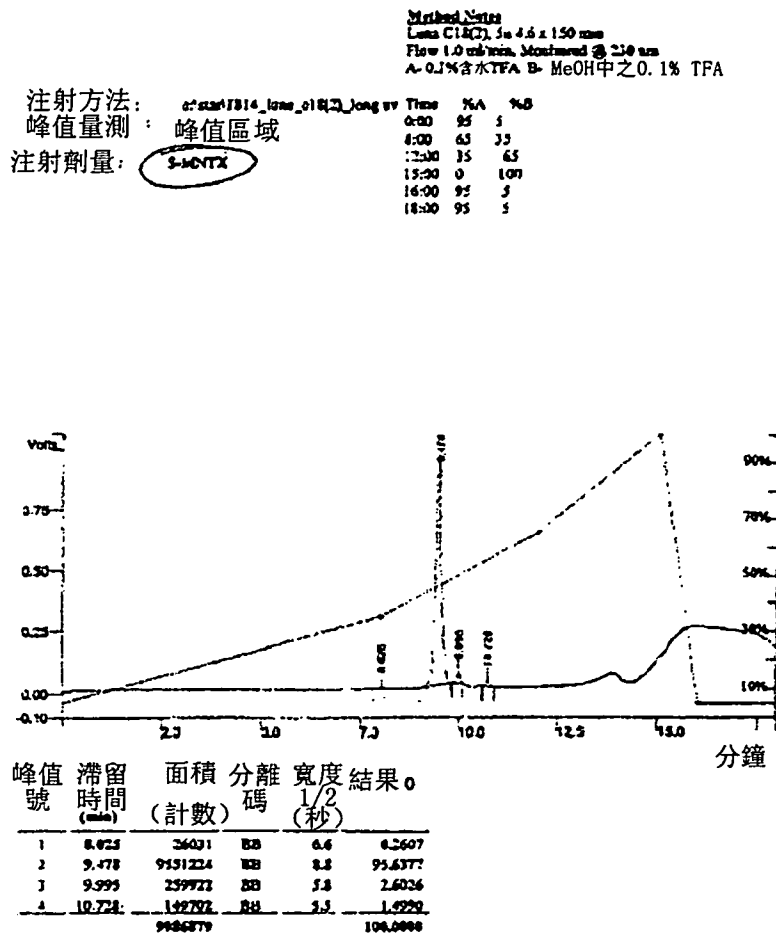


圖5

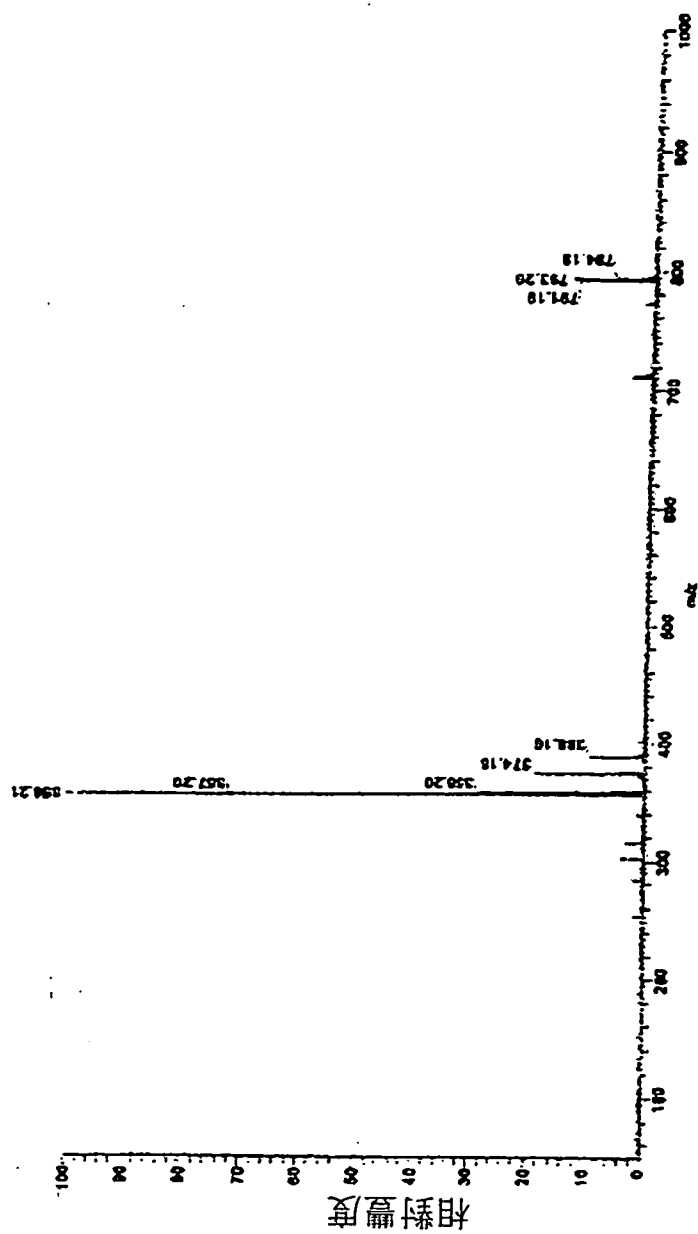


圖6

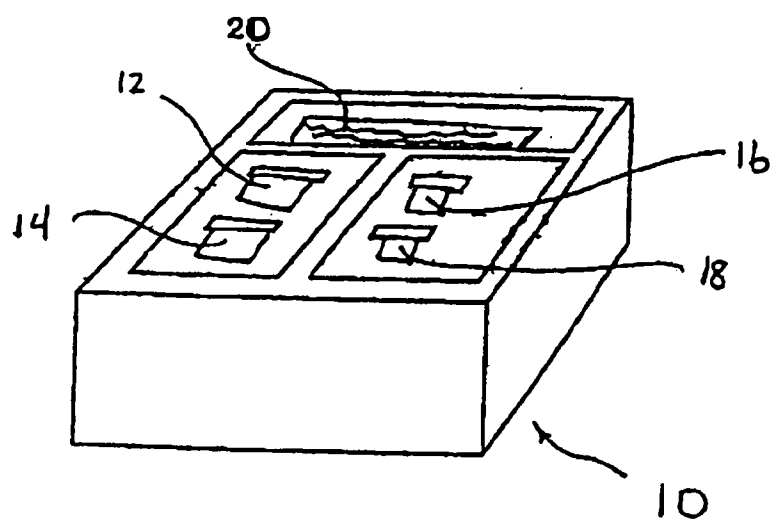


圖7