

科技部補助專題研究計畫成果報告 期末報告

探討 Buprenorphine 與三環抗憂鬱藥之交互作用並應用於
嗎啡戒斷藥物之開發

計畫類別：個別型計畫
計畫編號：NSC 102-2314-B-041-002-
執行期間：102年08月01日至103年07月31日
執行單位：嘉藥學校財團法人嘉南藥理大學藥物科技研究所

計畫主持人：劉國盛
共同主持人：王志中、宋國峻
計畫參與人員：碩士班研究生-兼任助理人員：雷豐駿

處理方式：

1. 公開資訊：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，2年後可公開查詢
2. 「本研究」是否已有嚴重損及公共利益之發現：否
3. 「本報告」是否建議提供政府單位施政參考：否

中華民國 103 年 10 月 30 日

中文摘要：對於類嗎啡(opioid)成癮之療法，除了以單一類嗎啡 (opioid)藥物如 buprenorphine 來治療外，目前也常以治療精神疾病之三環抗憂鬱藥(tricyclic antidepressants, TCAs)來做為輔助治療之藥物，加強原本藥物之療效並減輕其戒斷症狀。

本研究主要探討 buprenorphine 和各三環抗憂鬱藥合併使用於減輕嗎啡戒斷反應之機轉，並應用於開發減癮藥物。我們以小鼠為研究對象，探討 buprenorphine 和不同特性如接受器親合力大小及代謝酵素種類之三環抗憂鬱藥合併給藥時，彼此間在藥效學上之交互作用。

小鼠以漸進式增加劑量的方式給予嗎啡皮下注射共 3 天，而在第四天給予皮下注射 naloxone 誘發嗎啡身體依賴性之跳躍反應。在給予 naloxone 之前 1 小時給予各種不同之 TCA 組合，而在給予 naloxone 之後記錄 30 分鐘內小鼠跳躍次數。

我們在合併給藥之研究中發現 clomipramine 可增加 buprenorphine 之效果，但是 protriptyline 則沒有。推測 clomipramine 和 buprenorphine 合併給藥對於減輕小鼠上所誘發嗎啡身體依賴性之跳躍反應可產生增強效果 (synergistic effect)，而 protriptyline 則產生加乘效果 (additive effect)。

中文關鍵詞：三環抗憂鬱藥、普羅替林、丁基原啡因、交互作用

英文摘要：Presently treatments of opioid addiction not only use opioids (e.g., buprenorphine) but also combine with tricyclic antidepressants (TCAs, a psychosis drug) as adjuvants to enhance the effect of the main medicine and reduce the withdrawal symptoms.

This study is design to explore the efficacy and mechanism of buprenorphine and TCAs combination with the application of reducing morphine withdrawal symptoms in drug discovery. We studied the pharmacodynamic interactions of the combination of buprenorphine and TCAs including different binding receptors and metabolic enzymes in morphine dependence mice.

Adult NRL mice were rendered physical dependence on morphine by escalating daily doses of subcutaneous morphine for 3 days and precipitated by a subcutaneous naloxone to withdrawal jumping on day 4.

Mice were assigned to receive different TCA mixtures treatment one hour before naloxone precipitation. The withdrawal jumps over the next 30 minutes after naloxone were counted.

In the drug combination study, we found that clomipramine could increase the potency of buprenorphine but protriptyline could not. Clomipramine and buprenorphine combination in the treatment of physical dependence to morphine in mice may produce a synergistic effect and protriptyline and buprenorphine combination may produce an additive effect.

英文關鍵詞： tricyclic antidepressants、protriptyline、
buprenorphine、interaction

科技部補助專題研究計畫成果報告

(期中進度報告/期末報告)

探討 Buprenorphine 與三環抗憂鬱藥之交互作用並應用於嗎啡戒斷藥物之開發
Study the interaction between buprenorphine and tricyclic antidepressants with the
application of reducing morphine withdrawal symptoms in drug discovery

計畫類別：個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC 102-2314-B-041-002-

執行期間：102 年 8 月 1 日至 103 年 7 月 31 日

執行機構及系所：嘉南藥理科技大學 藥物科技研究所

計畫主持人：劉國盛 嘉南藥理科技大學 藥物科技研究所

共同主持人：王志中 財團法人奇美醫院 醫學研究部

宋國峻 嘉南藥理科技大學 藥物科技研究所

計畫參與人員：雷豐駿 嘉南藥理科技大學 藥物科技研究所

本計畫除繳交成果報告外，另含下列出國報告，共 0 份：

執行國際合作與移地研究心得報告

出席國際學術會議心得報告

期末報告處理方式：

1. 公開方式：

非列管計畫亦不具下列情形，立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權，一年二年後可公開查詢

2. 「本研究」是否已有嚴重損及公共利益之發現：否 是

3. 「本報告」是否建議提供政府單位施政參考 否 是，_____（請列舉提供之單位；本部不經審議，依勾選逕予轉送）

中 華 民 國 103 年 10 月 30 日

目錄

目錄.....	I
中文摘要.....	II
英文摘要.....	II
一、緣由與目的.....	1
二、材料與方法.....	1
三、結果與討論.....	2
四、參考文獻.....	3
五、計畫成果自評.....	4
六、附表.....	6
七、附圖.....	7

中文摘要

對於類嗎啡(opioid)成癮之療法，除了以單一類嗎啡(opioid)藥物如 buprenorphine 來治療外，目前也常以治療精神疾病之三環抗憂鬱藥(tricyclic antidepressants, TCAs)來做為輔助治療之藥物，加強原本藥物之療效並減輕其戒斷症狀。

本研究主要探討 buprenorphine 和各三環抗憂鬱藥合併使用於減輕嗎啡戒斷反應之機轉，並應用於開發減癮藥物。我們以小鼠為研究對象，探討 buprenorphine 和不同特性如接受器親合力大小及代謝酵素種類之三環抗憂鬱藥合併給藥時，彼此間在藥效學上之交互作用。

小鼠以漸進式增加劑量的方式給予嗎啡皮下注射共 3 天，而在第四天給予皮下注射 naloxone 誘發嗎啡身體依賴性之跳躍反應。在給予 naloxone 之前 1 小時給予各種不同之 TCA 組合，而在給予 naloxone 之後記錄 30 分鐘內小鼠跳躍次數。

我們在合併給藥之研究中發現 clomipramine 可增加 buprenorphine 之效果，但是 protriptyline 則沒有。推測 clomipramine 和 buprenorphine 合併給藥對於減輕小鼠上所誘發嗎啡身體依賴性之跳躍反應可產生增強效果(synergistic effect)，而 protriptyline 則產生加乘效果(additive effect)。

關鍵詞：三環抗憂鬱藥、普羅替林、丁基原啡因、交互作用

Abstract

Presently treatments of opioid addiction not only use opioids (e.g., buprenorphine) but also combine with tricyclic antidepressants (TCAs, a psychosis drug) as adjuvants to enhance the effect of the main medicine and reduce the withdrawal symptoms.

This study is design to explore the efficacy and mechanism of buprenorphine and TCAs combination with the application of reducing morphine withdrawal symptoms in drug discovery. We studied the pharmacodynamic interactions of the combination of buprenorphine and TCAs including different binding receptors and metabolic enzymes in morphine dependence mice.

Adult NRL mice were rendered physical dependence on morphine by escalating daily doses of subcutaneous morphine for 3 days and precipitated by a subcutaneous naloxone to withdrawal jumping on day 4. Mice were assigned to receive different TCA mixtures treatment one hour before naloxone precipitation. The withdrawal jumps over the next 30 minutes after naloxone were counted.

In the drug combination study, we found that clomipramine could increase the potency of buprenorphine but protriptyline could not. Clomipramine and buprenorphine combination in the treatment of physical dependence to morphine in mice may produce a synergistic effect and protriptyline and buprenorphine combination may produce an additive effect.

Keywords: tricyclic antidepressants、protriptyline、buprenorphine、interaction

報告內容

一、緣由與目的

在藥物成癮者之治療中，常使患者出現因自律神經亢奮，而導致身體出現許多不適症狀及情緒方面、渴癮、失眠等戒斷症狀(1-2)，因而使患者中斷治療，進而鋌而走險，引發各種社會問題，成為現今世界各國醫療及治安上的嚴重問題(3-4)。

本研究主要探討和 buprenorphine 合併給藥之藥物-三環抗憂鬱藥，其具有不同之藥理作用，分別可阻斷神經末梢對單胺類之再攝取作用，如 clomipramine 可增加正腎上腺素或 desipramine 可增加血清素之含量，在臨床上主要可用來治療憂鬱症(5)、精神疾病與慢性疼痛(6-7)等。三環抗憂鬱藥物因其具有多項和類鴉片減癮相關之作用，已開始被應用於類鴉片減癮。目前已有研究報告指出，使用 desipramine 可以降低類嗎啡藥物成癮者對 cocaine 之渴求現象(craving)(8-9)，亦有共同使用 desipramine 和 buprenorphine 於疼痛上之治療(10)以及探討其和 methadone 合併使用下之交互作用(11)。然而對 buprenorphine 和三環抗憂鬱藥共同使用於減輕類鴉片之戒斷現象等作用機制並未進行深入之探討，且因三環抗憂鬱藥本身之有效治療劑量也尚未明瞭，其未來合併使用產生交互作用下，三環抗憂鬱藥和 buprenorphine 之相對劑量更無法確認，因此本研究之其中一個目的，即從藥效學進行深入之探討，藉此了解其間之相互關係，作為以後藥物開發以應用之參考。

因此我們推想 buprenorphine 和三環抗憂鬱藥間，其代謝酵素間有些關聯處，可能影響彼此之藥物動力學，進而影響其治療效果，因此本研究之另一個目的，即藉由本次的實驗設計，利用三環抗憂鬱藥可經不同之代謝酵素而代謝，如 clomipramine 以 P450 1A2, 2C19, 2D6 及 3A4 為主，而 desipramine 以 P450 2D6 為主，探入探討 buprenorphine 和各三環抗憂鬱藥之間的藥物動力學交互作用，了解 buprenorphine 和各三環抗憂鬱藥共同使用之效果及限制，屆時可充分發揮 buprenorphine 之主要效果，更可顯現三環抗憂鬱藥之輔助用藥之成效，相信將可找到更合適使用於 buprenorphine 減癮的搭配方法，減少類鴉片藥物之使用，這對於類鴉片藥物

成癮(如：heroin, demerol, morphine, etc.)者之治療成功率，將有更顯著的提昇，亦可減輕醫療院對藥物管控壓力及成本，降低對社會治安之危害。

二、材料與方法

1.動物：

成年雄性小鼠(ICR)體重 25-30 gm，購自樂斯科生物科技公司。

2.飼養環境：

每三隻小鼠飼養於標準之小鼠飼養籠(29×19×13 cm³)中，食物及水可以自由取食，室溫控制在 20±1 °C，溼度控制在 50±10 %，光照控制在 7 AM~7 PM，各動物將於上述環境飼養至少 7 日後方進行實驗。所有動物之試驗皆在嘉南藥理科技大學實驗動物照護及使用小組之同意下進行。

3.藥物：

morphine 向衛生福利部食品藥物管理署管制藥品製藥工廠購買，naloxone、TCAs (protriptyline、clomipramine) 購自 Sigma-Aldrich 公司 (Missouri, 美國)，buprenorphine 購自 Teva Czech Industries 公司 (S.R.O)，所有藥物均溶於 0.9 % saline 中，製成水溶性注射液，行皮下注射 (subcutaneous)。皮下注射位置為小鼠背上頸部中間以下 2 公分處。以上所用之注射體積皆為 3 ml/kg。

4.方法：

第一部份 建立誘發嗎啡身體依賴性之動物模式

(1)誘發嗎啡身體依賴性之動物模式：嗎啡身體依賴性的誘發，小鼠每日接受 3 次 (9:00, 13:00, 17:00)相同劑量嗎啡皮下注射共 3 天，第一天、第二天及第三天之劑量分別為 20, 40 及 80 mg/kg。而在第四天早上 10 點，行皮下注射 naloxone 50 mg/kg，而後觀察 30 分鐘，並記錄所發生的戒斷反應。每隻小鼠僅使用一次，即一旦注射 naloxone，並觀察 30 分鐘後，就不再使用。

(2)戒斷反應之評估 (assessment of dependence)：在小鼠接受皮下注射 naloxone 後，小鼠將被置於個別的透明觀察籠中 (individual plexiglas observation cages)，在無人且很安靜的狀況下，我們將以錄影機記錄

小鼠的戒斷反應—跳躍(jumping)。跳躍之定義為：當小鼠四腳同時離開桌面成跳躍情形時，則記錄為一次，我們記錄 naloxone 皮下注射後每隻小鼠在 30 分鐘內共跳躍幾次。

第二部份 TCAs 對於誘發嗎啡身體依賴性動物之療效評估

(1)劑量和療效之相關性：在小鼠依照以上給藥的規則給予三天的嗎啡皮下注射，在第四天早上 9 點，分別給予不同劑量之 buprenorphine、protriptyline、clomipramine 並以 saline 為對照組，在一小時後(10 點)給予皮下注射 naloxone 50 mg/kg，而後觀察 30 分鐘小鼠產生戒斷症狀 jumping 之情形。戒斷反應之評估如同上所述。

第三部份 以 isobologram 探討 buprenorphine 及 protriptyline (或 clomipramine)在療效上之交互作用

(1)求單獨 buprenorphine 之 ED₅₀(50 % effective dose)：將單一藥物但不同劑量之 buprenorphine、protriptyline、clomipramine 所得之劑量反應(小鼠跳躍次數)曲線圖，轉換成 % MPE(maximal possible effect)圖，即可利用 PharmToolPro v1.1.27 (The McCary Group, Inc.)求得單獨 buprenorphine、protriptyline、clomipramine 之 ED₅₀。

(2)求共同給予 buprenorphine 及 protriptyline(或 clomipramine)之 ED₅₀：依照上述之方法在第四天早上 9 點，分別給予不同劑量之 buprenorphine 及 protriptyline(或 clomipramine)混合藥物。分別為 1/2 ED₅₀ 之 protriptyline(或 clomipramine)及 1/2 ED₅₀ 之 buprenorphine，1/4 ED₅₀ 之 protriptyline(或 clomipramine)及 1/4 ED₅₀ 之 buprenorphine，1/8 ED₅₀ 之 protriptyline(或 clomipramine)及 1/8 ED₅₀ 之 buprenorphine，並以注射 saline 為對照組，之後戒斷反應之評估亦如同上所述。

如同以上之方法，亦可利用 PharmToolPro v1.1.27 (The McCary Group, Inc.)求得共同給予 buprenorphine 及 protriptyline(或 clomipramine)時之 ED₅₀。

5.資料統計與分析：

實驗所得之數值以平均值的標準誤差表示。Modified T-test 及 Fisher statistic 將被使用在評估 isobologram 分析之結果的差異。當 p 值小於 0.05 視為具有顯著差異。

以 isobologram 分析藥物之交互作用：利用 PharmToolPro v1.1.27 (The McCary Group, Inc.)計算理論和實驗所得之 additive and combination D₅₀ 以及 additive/combination (Log dose) regression lines，以判別 desipramine(或 clomipramine)及 buprenorphine 之間為何種作用。其計算之主要依據總分率劑量值(9)等於

$$\frac{[(ED_{50} \text{ of X or Y or Z in combination}) / (ED_{50} \text{ of X or Y or Z alone})] + [(ED_{50} \text{ of buprenorphine in combination}) / (ED_{50} \text{ of buprenorphine alone})]}{2}$$

設每一單獨藥物之 ED₅₀ 為 1，藉此平準化總分率劑量值。若總分率劑量值接近 1，則表示此兩種藥物之作用情形為 additive interaction；若大於 1，則為 antagonistic interaction；若小於 1，則為 synergistic interaction，以此判別兩種藥物間之交互作用。

三、結果與討論：

第一部份 建立誘發嗎啡身體依賴性之動物模式

我們依照實驗方法，已成功地建立穩定之誘發嗎啡身體依賴性動物模式。

第二部份 TCAs 對於誘發嗎啡身體依賴性動物之療效評估

我們利用上述所建立之動物模式，探討在不同劑量下，單獨之藥物 buprenorphine、protriptyline、clomipramine 以及合併 buprenorphine 和 protriptyline 及合併 buprenorphine 和 clomipramine 對於誘發嗎啡身體依賴性動物在戒斷上之療效，其所得之劑量反應曲線圖結果如 Fig. 1 及 2 所示。在 Fig. 1 可見 buprenorphine 和 protriptyline 合併給藥之曲線下端部分位於 buprenorphine 曲線之下方，介於 buprenorphine 和 protriptyline 曲線之中間，而 buprenorphine 和 protriptyline 合併給藥之曲線上端部分，卻不同於其下端，反而位 buprenorphine 曲線之上方，高於單獨之 buprenorphine 和 protriptyline 曲線，可見當 buprenorphine 和 protriptyline 合併給藥時在不同之劑量下，會產生不同之效果，

然而在考慮全部劑量範圍之下，統計分析之結果如 Tab 1 所示，並沒有和單獨之 buprenorphine 產生明顯之給藥差異($p > 0.05$)。同理在 Fig. 2 可見 buprenorphine 和 clomipramine 合併給藥之曲線全部均位於 buprenorphine 曲線之下方，介於 buprenorphine 和 clomipramine 曲線之中間，可見當 buprenorphine 和 clomipramine 合併給藥時在不同之劑量下，產生之效果有一致性，在全部劑量範圍考慮下，統計分析之結果如 Tab 1 所示，其和單獨之 buprenorphine 產生明顯之給藥差異($p < 0.05$)。

第三部份 以 isobologram 探討 TCA 及 buprenorphine 在療效上之交互作用

我們由實驗結果求得單獨給予 buprenorphine、protriptyline、clomipramine 及共同給予 buprenorphine 及 protriptyline、buprenorphine 和 clomipramine 時之 ED_{50} 分別 6.4、4.2、23481.5、7.0、7283.1 g/kg，然而經軟體理論計算所得共同給予 buprenorphine 及 protriptyline、buprenorphine 和 clomipramine 時之 ED_{50} 分別為 5.3、11744.0，顯示 buprenorphine 及 protriptyline 合併給藥下之實驗值(Z_{mix})約同於其理論值(Z_{add}) (Fig. 3)，表示此兩種藥物之作用情形可能為加乘效果(additive effect)，而 buprenorphine 和 clomipramine 合併給藥下之實驗值(Z_{mix})小於其理論值(Z_{add}) (Fig. 4)，表示此兩種藥物之作用情形可能為增強效果(synergistic effect)。

四、參考文獻

1. Narita M, Yajima Y, Suzuki T. A new turn of research for morphine dependence. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi*. 2000;35:283-94.
2. Mamiya T, Noda Y, Ren X, et al. Morphine tolerance and dependence in the nociceptin receptor knockout mice. *J Neural Transm*. 2001;108:1349-61.
3. Robinson SE. Buprenorphine: An analgesic with an expanding role in the treatment of opioid addiction. *CNS Drugs*. 2002;8:377-90.

4. Fiellin DA, Pantalon MV, Pakes JP, et al. Treatment of heroin dependence with buprenorphine in primary care. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2002;28:231-41.
5. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill; 1995. pp. 431-459.
6. Monks R, Merskey H. Psychotropic drugs. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. New York: Churchill Livingstone; 1984. pp. 526-537.
7. Magni G. The use of antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of the current evidence. *Drugs*. 1991;42:730-48.
8. Oliveto AH, Feingold A, Schottenfeld R, et al. Desipramine in opioid-dependent cocaine abusers maintained on buprenorphine vs methadone. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:812-20.
9. Feingold A, Oliveto A, Schottenfeld R, et al. Utility of crossover designs in clinical trials: efficacy of desipramine vs. placebo in opioid-dependent cocaine abusers. *Am J Addict*. 2002;11:111-23.
10. Goldstein FJ. Adjuncts to therapy. *J Am Osteopath Assoc*. 2002;102:S15-20.
11. Liu SJ, Wang RI. Increased analgesia and alterations in distribution and metabolism of methadone by desipramine in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 1975;195:94-104.

科技部補助專題研究計畫成果報告自評表

本研究順利地完成建立小鼠之誘發嗎啡身體依賴性之動物模式，利用此客觀方便之動物模式可方便地探討 TCAs 對於誘發嗎啡身體依賴性動物在戒斷上之療效。

在劑量和反應之研究中，發現共同給予 buprenorphine 及 protriptyline、buprenorphine 和 clomipramine 時，不同之 TCAs 其在不同劑量下產生之效果並不相同，因此在 TCAs 和 buprenorphine 在合併給藥時，除先考慮給予之 TCAs 種類外，另需再將給予之劑量列入評估，因其亦可能會對 buprenorphine 產生不同之交互作用。

本研究如期地完成 buprenorphine 和 protriptyline 或 clomipramine 合併給藥之探討，亦如研究前所預測之具有交互作用，顯示此研究主題值得探討，但此研究並未能再深入藥物動力學之研究，如能有藥物動力學之資料為佐證，更能了解其間之作用機制，相信此項研究結果對於減輕嗎啡戒斷反應之相關課題上，將可提供學術上或在臨床上很重要之參考資訊，是一件非常有意義的研究主題。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

達成目標

未達成目標（請說明，以 100 字為限）

實驗失敗

因故實驗中斷

其他原因

說明：本研究順利地完成建立小鼠之誘發嗎啡身體依賴性之動物模式，利用此客觀方便之動物模式可方便地探討 TCAs 對於誘發嗎啡身體依賴性動物在戒斷上之療效，亦如研究前所預測之具有交互作用。

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形：

論文：已發表 未發表之文稿 撰寫中 無

專利：已獲得 申請中 無

技轉：已技轉 洽談中 無

其他：（以 100 字為限）

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性），如已有嚴重損及公共利益之發現，請簡述可能損及之相關程度（以 500 字為限）

不同之 TCAs 其在不同劑量下可能會對 buprenorphine 產生不同之交互作用。本研究如期地完成 buprenorphine 和 protriptyline 或 clomipramine 合併給藥之探討，亦如研究前所預測之具有交互作用，顯示此研究主題值得探討，但此研究並未能再深入藥物動力學之研究，如能有藥物動力學之資料為佐證，更能了解其間之作用機制，相信此項研究結果對於減輕嗎啡戒斷反應之相關課題上，將可提供學術上或在臨床上很重要之參考資訊，是一件非常有意義的研究主題。

六、附表：

Tab 1. Statistics for testing coincidence of additive and mixture line					
Drug	Modified T-test		Fisher statistic		p
Buprenorphine & Protriptyline	t computed	0.172	F computed	2.307	> 0.05
	t tabular	3.492	F tabular	4.740	
Buprenorphine & Clomipramine	t computed	23.810	F computed	49.078	< 0.05
	t tabular	3.936	F tabular	4.740	

七、附圖：

Figure Legends

Figure 1 The dose-response study of single buprenorphine and protriptyline and combination of buprenorphine and protriptyline for the treatment of morphine dependence. Six mice were used at each time-point of testing and all mice received only one injection of naloxone. The volume of injection was 3 mL/kg. Values are expressed as mean \pm SEM. ● Buprenorphine、○ Protriptyline、▼ Buprenorphine and Protriptyline.

Figure 2 The dose-response study of single buprenorphine and clomipramine and combination of buprenorphine and clomipramine for the treatment of morphine dependence. Six mice were used at each time-point of testing and all mice received only one injection of naloxone. The volume of injection was 3 mL/kg. Values are expressed as mean \pm SEM. ● Buprenorphine、○ Clomipramine、▼ Buprenorphine and Clomipramine.

Figure 3 Isobolographic analysis of buprenorphine and protriptyline interaction. Data points on the x and y axes indicate the ED_{50s} of drugs alone. The symbol ● and ○ are the theoretical and experimental ED₅₀ of combined drug.

Figure 4 Isobolographic analysis of buprenorphine and clomipramine interaction. Data points on the x and y axes indicate the ED_{50s} of drugs alone. The symbol ● and ○ are the theoretical and experimental ED₅₀ of combined drug.

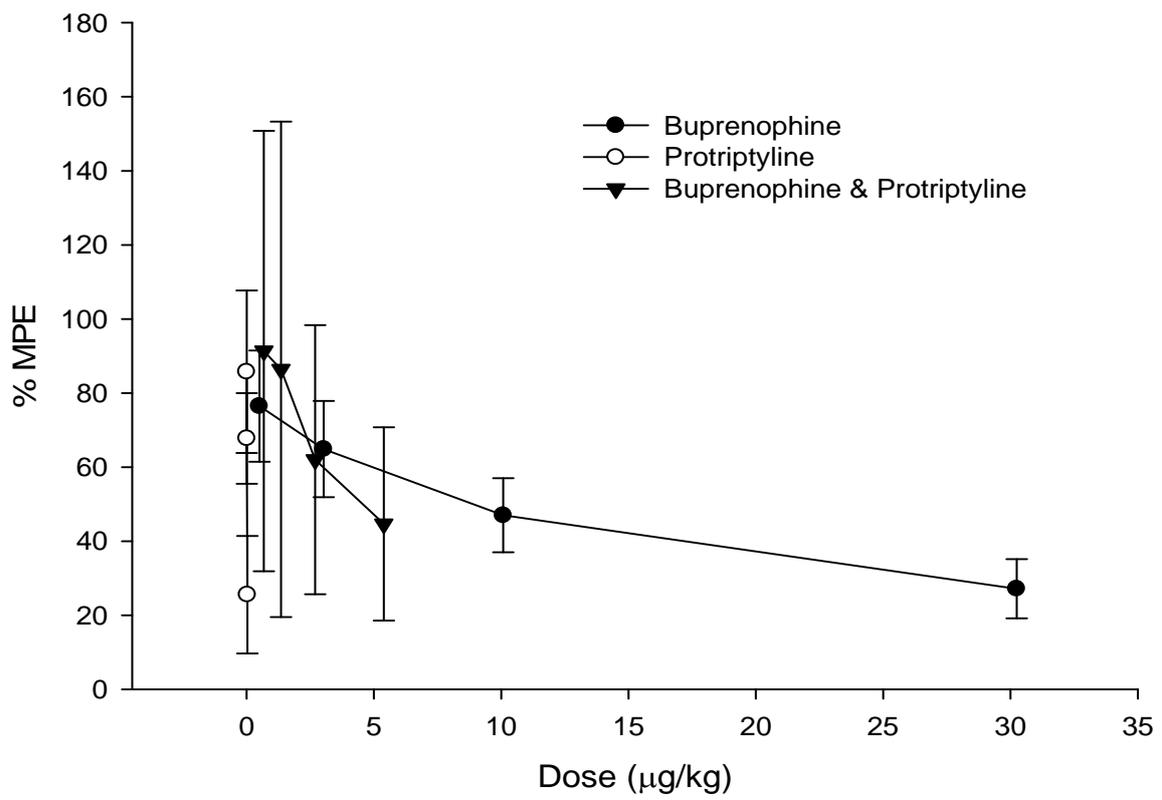


Fig. 1

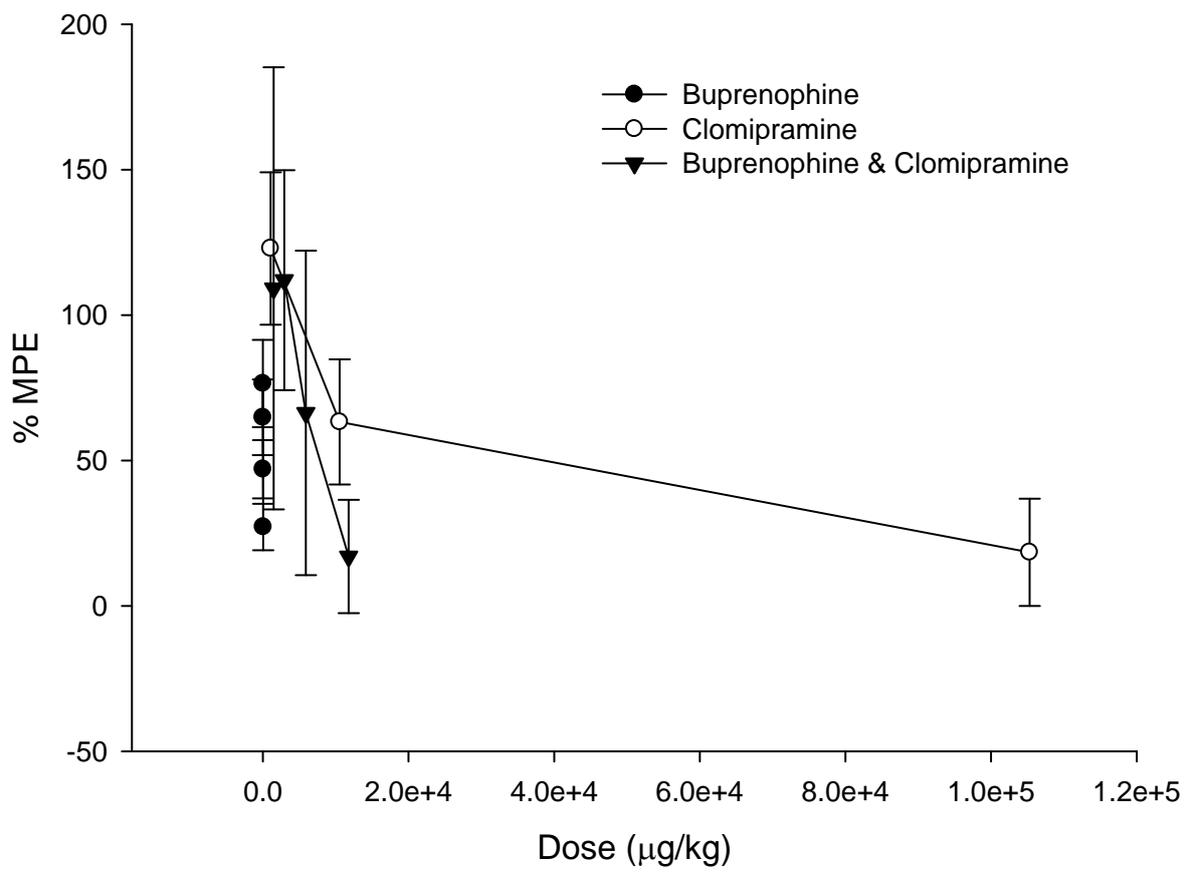


Fig. 2

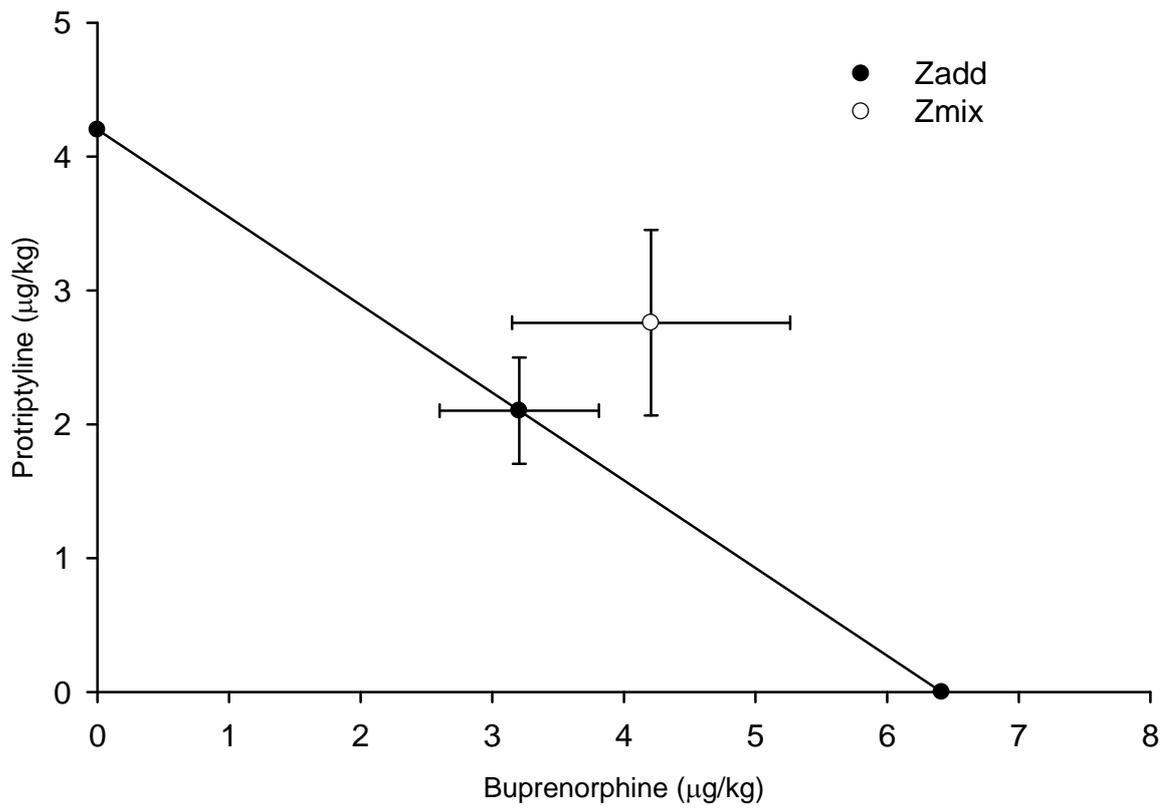


Fig. 3

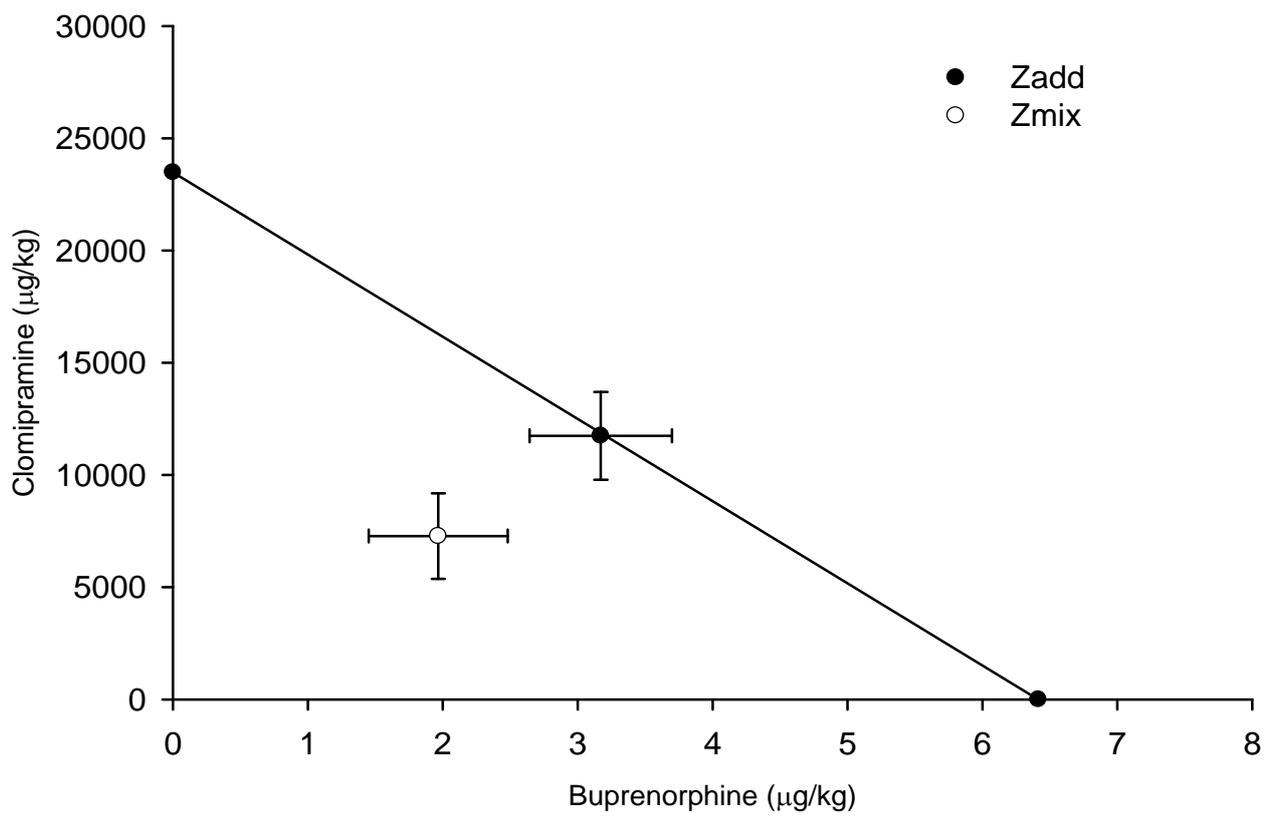


Fig. 4

科技部補助計畫衍生研發成果推廣資料表

日期:2014/10/30

科技部補助計畫	計畫名稱: 探討Buprenorphine與三環抗憂鬱藥之交互作用並應用於嗎啡戒斷藥物之開發
	計畫主持人: 劉國盛
	計畫編號: 102-2314-B-041-002- 學門領域: 麻醉科
無研發成果推廣資料	

102 年度專題研究計畫研究成果彙整表

計畫主持人：劉國盛		計畫編號：102-2314-B-041-002-				計畫名稱：探討 Buprenorphine 與三環抗憂鬱藥之交互作用並應用於嗎啡戒斷藥物之開發	
成果項目		量化			單位	備註（質化說明：如數個計畫共同成果、成果列為該期刊之封面故事...等）	
		實際已達成數（被接受或已發表）	預期總達成數（含實際已達成數）	本計畫實際貢獻百分比			
國內	論文著作	期刊論文	0	1	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	1	100%		
		研討會論文	0	1	100%		
		專書	0	0	100%		
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（本國籍）	碩士生	1	1	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
博士後研究員		0	0	100%			
專任助理		0	0	100%			
國外	論文著作	期刊論文	0	0	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	0	0	100%		
		專書	0	0	100%		章/本
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（外國籍）	碩士生	0	0	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
博士後研究員		0	0	100%			
專任助理		0	0	100%			

<p>其他成果 (無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)</p>	<p>不同之 TCAs 其在不同劑量下可能會對 buprenorphine 產生不同之交互作用。此項研究結果對於減輕嗎啡戒斷反應之相關課題上，將可提供學術上或在臨床上很重要之參考資訊，是一件非常有意義的研究主題。</p>
--	--

	成果項目	量化	名稱或內容性質簡述
科 教 處 計 畫 加 填 項 目	測驗工具(含質性與量性)	0	
	課程/模組	0	
	電腦及網路系統或工具	0	
	教材	0	
	舉辦之活動/競賽	0	
	研討會/工作坊	0	
	電子報、網站	0	
	計畫成果推廣之參與(閱聽)人數	0	

科技部補助專題研究計畫成果報告自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

達成目標

未達成目標（請說明，以 100 字為限）

實驗失敗

因故實驗中斷

其他原因

說明：

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形：

論文： 已發表 未發表之文稿 撰寫中 無

專利： 已獲得 申請中 無

技轉： 已技轉 洽談中 無

其他：（以 100 字為限）

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）（以 500 字為限）

不同之 TCAs 其在不同劑量下可能會對 buprenorphine 產生不同之交互作用。本研究如期地完成 buprenorphine 和 protriptyline 或 clomipramine 合併給藥之探討，亦如研究前所預測之具有交互作用，顯示此研究主題值得探討，但此研究並未能再深入藥物動力學之研究，如能有藥物動力學之資料為佐證，更能了解其間之作用機制，相信此項研究結果對於減輕嗎啡戒斷反應之相關課題上，將可提供學術上或在臨床上很重要之參考資訊，是一件非常有意義的研究主題。