

(19)日本国特許庁 ( J P )

(12) 公 開 特 許 公 報 ( A )

(11)特許出願公開番号

特開2002 - 214230

(P2002 - 214230A)

(43)公開日 平成14年7月31日(2002.7.31)

| (51)Int.Cl. <sup>7</sup>       | 識別記号 | F I            | テ-マ-コード* ( 参考 ) |
|--------------------------------|------|----------------|-----------------|
| G 0 1 N 33/53                  |      | G 0 1 N 33/53  | G 2 G 0 4 5     |
| 33/543                         | 511  | 33/543         | D 4 H 0 4 5     |
| 33/577                         |      | 33/577         | B               |
| 33/94                          |      | 33/94          |                 |
| // C 0 7 K 14/765              |      | C 0 7 K 14/765 |                 |
| 審査請求 未請求 請求項の数 6 O L ( 全 8 数 ) |      |                |                 |

(21)出願番号 特願2001 - 15479(P2001 - 15479)

(22)出願日 平成13年1月24日(2001.1.24)

(71)出願人 000001926

塩野義製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号

(72)発明者 伊藤 雅司

大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内

(72)発明者 村井 靖夫

大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内

(74)代理人 100108970

弁理士 山内 秀晃 ( 外 1 名 )

最終頁に続く

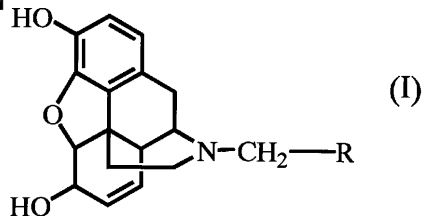
(54)【発明の名称】 モルヒネの免疫学的測定方法

(57)【要約】

【課題】医療機関での取り扱いが容易なモルヒネ測定方法を提供する。

【解決手段】式(I)：

【化1】

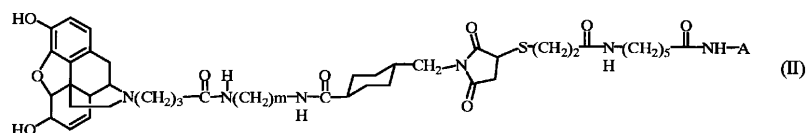
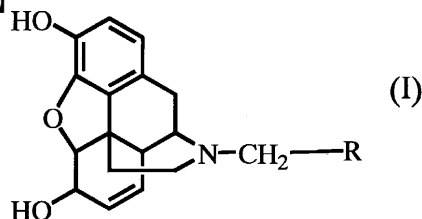


(式中、Rは、低級アルキル)で表される化合物を標準抗原として用いることを特徴とするモルヒネの免疫測定方法。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 (I) :

【化 1】



(式中、Aは標識用酵素；mは6以上の整数)で表される化合物を抗原標識物として用いることを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の免疫測定方法。

【請求項 4】 以下の工程を含むことを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれかに記載の検出方法：

(A) 標準抗原と抗原標識物を抗モルヒネ抗体に競合反応させることにより標準曲線を作成する工程、(B) モルヒネを含有する被検体と抗原標識物を抗モルヒネ抗体に競合反応させる工程、および (C) (B) の結果により、(A) の標準曲線に基づいて被検体中のモルヒネ含有量を特定する工程。

【請求項 5】 請求項 1 または 2 に記載の標準抗原を含むモルヒネ測定キット。

【請求項 6】 請求項 3 に記載の抗原標識物を含む請求項 5 に記載のキット。

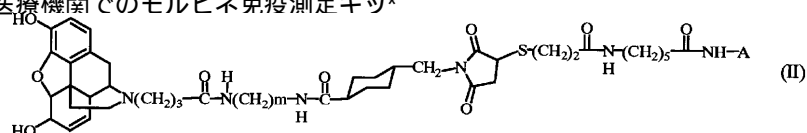
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】本発明は、モルヒネの免疫測定方法に関する。

【0002】

【従来の技術】がん疼痛緩和を目的として、末期がん患者などへのモルヒネの投与が行なわれている。モルヒネは、その副作用として、連用により薬物依存を生じることがあるので、患者が薬物依存に陥ることのないよう、観察を十分に行ない、慎重に投与する必要がある。そのため、患者の血中モルヒネ濃度のモニタリングが必要であり、国外ではモルヒネの免疫測定キットが販売されている。しかしながら、現行のモルヒネ免疫測定キットは、モルヒネを標準抗原として使用しているため、国内では麻薬及び向精神薬取締法によりその使用が厳しく制限される。従って、医療機関でのモルヒネ免疫測定キッ\*



(式中、Aは標識用酵素；mは6以上の整数)で表される化合物を抗原標識物として用いることを特徴とする上

\* (式中、Rは、低級アルキル)で表される化合物を標準抗原として用いることを特徴とするモルヒネの免疫測定方法。

【請求項 2】 式 (I) 中、Rが、メチルである化合物を標準抗原として用いることを特徴とする請求項 1 に記載の免疫測定方法。

【請求項 3】 式 (II) :

【化 2】

\*トは普及が進まなかった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、免疫測定キットの標準抗原を麻薬及び向精神薬取締法の対象外である化合物を用いることにより、治療現場での取り扱いを容易にしたモルヒネの免疫測定方法を提供することにある。

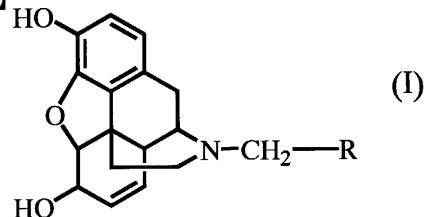
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記の課題に鑑み、鋭意研究した結果、麻薬及び向精神薬取締法に係る化合物以外の化合物を用いても、精度の高いモルヒネの免疫測定を可能であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】すなわち本発明は、

(1) 式 (I)

【化 3】



(式中、Rは低級アルキル)で表される化合物を標準抗原として用いることを特徴とするモルヒネの免疫測定方法；

(2) 式 (I) 中、Rが、メチルである化合物を標準抗原として用いることを特徴とする上記 (1) に記載の免疫測定方法；

(3) 式 (II) :

【化 4】

記 (1) または (2) に記載の免疫測定方法；

(4) 以下の工程を含むことを特徴とする上記 (1) か

ら(3)のいずれかに記載の検出方法:

(A) 標準抗原と抗原標識物を抗モルヒネ抗体に競合反応させることにより標準曲線を作成する工程、

(B) モルヒネを含有する被検体と抗原標識物を抗モルヒネ抗体に競合反応させる工程、および

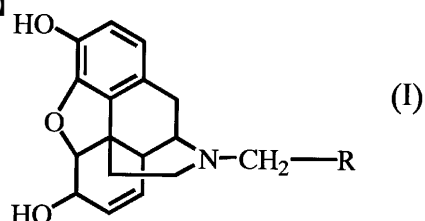
(C) (B)の結果により、(A)の標準曲線に基づいて被検体中のモルヒネ含有量を特定する工程;

(5) 上記(1)または(2)に記載の標準抗原を含むモルヒネ測定キット; および

(6) 上記(3)記載の抗原標識物を含む上記(5)記載のキット、に関する発明である。

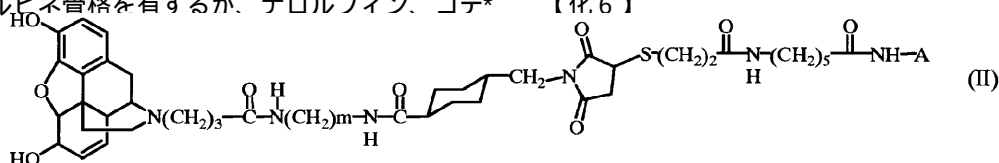
【0006】「式(I)で表される化合物」

【化5】



とは、モルヒネを特異的に認識する抗体が結合しかつ

「麻薬及び向精神薬取締法別表第一の麻薬」、「麻薬、向精神薬原料を指定する政令第一条の麻薬」、「麻薬及び向精神薬取締法別表第三の向精神薬」、「麻薬、向精神薬及び麻薬向精神薬原料を指定する政令第二条の向精神薬」、「麻薬及び向精神薬取締法別表第四の麻薬向精神薬原料」、「麻薬、向精神薬及び麻薬精神薬原料を指定する政令の麻薬向精神薬原料」、「覚せい剤取締法第二条第一項の覚せい剤」、「覚せい剤取締法別表の覚せい剤原料」及び「覚せい剤原料を指定する政令の覚せい剤原料」に係る化合物ではない化合物を意味する。具体的には、モルヒネ骨格を有するが、ナロルフィン、コデ\*



(式中、Aは標識用酵素;mは6以上の整数)で表される化合物が例示される。標識用酵素としては、西洋ワサビペルオキシダーゼ、ガラクトシダーゼ、アルカリホスファターゼなどが例示される。「被検体」としては、モルヒネ投与を受けている患者由来の体液、例えば、尿、血液などを用いることができる。本発明の「測定キット」は、式(I)で表される標準抗原を含む。このましくは、式(II)で表される抗原標識物も含む。更にこの測定キットは、モルヒネを認識する抗体、第二抗体などを含むことができる。

【0009】

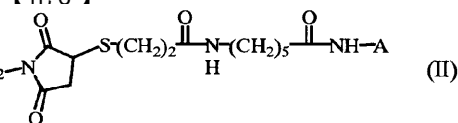
【発明の実施の形態】本発明は、モルヒネの免疫測定方法に関する。以下に、本発明の標準抗原、抗原標識物、免疫測定方法を説明する。

\*イン、エチルモルヒネ、ヘロイン、ヒドロコドン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、デバイン、フェノモルファン、メトポン、モルヒネ、メチルデソルフィン、モルヒネ-N-オキシド以外の化合物を意味する。式中、「低級アルキル」は、炭素原子数1~8の直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を包含する。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、neo-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル等が挙げられる。好ましくは、炭素元素数1~6であり、更にこのましくは炭素元素数1~3である。より好ましくはメチルである。「標準抗原」とは、標準曲線を作成するために用いられる標準試薬に含まれる抗原である。好ましい標準抗原としては、式(I)中、Rがメチルである、N-エチルノルモルヒネが例示される。

【0007】「モルヒネの免疫測定方法」とは、モルヒネと結合する抗体を用いたモルヒネの測定方法である。一般的に、免疫測定方法としては、間接法、競合法、サンドイッチ法などの方法が挙げられるが、本発明においては、競合法が好適である。本発明の測定方法に用いられる抗体は、モルヒネを認識する抗体であればよく、モルヒネを抗原として作成された、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体のいずれも使用することができる。例えば、「免疫測定方法」の項で例示する二抗体法などを用いることができる。

【0008】「抗原標識物」とは、抗原であるモルヒネまたはその誘導体を放射性同位体または酵素により標識したものである。抗原標識物として、好ましくは、式(II)

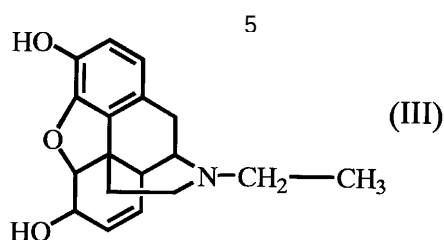
【化6】



【0010】標準抗原

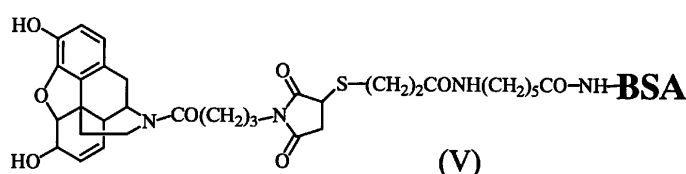
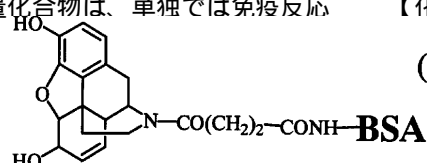
本発明の測定方法に用いる標準抗原は、モルヒネあるいはノルモルヒネを出発原料として、周知の増炭反応、エステル化反応を組み合わせることにより合成することができる。また、本発明の標準抗原のいくつかは購入することができ、下記式(III)で示されるN-エチルノルモルヒネは、Ultrafine chemical社(イギリス)より購入した。

【化7】



## 【0011】免疫原

モルヒネのような低分子量化合物は、単独では免疫反応



## 【0012】抗体

本発明の免疫測定方法に用いる抗体としては、ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体のいずれをも使用することができる。

## (1) ポリクローナル抗体の作製

前述の免疫原を用い、Antibodies; A Laboratory Manual, Lane, H. D.ら編、Cold Spring Harbor Laboratory Press出版 New York 1989年などの記載の方法に従って、適切な方法で動物を免疫することにより、抗原となるモルヒネまたは本発明の標準抗原を特異的に認識するポリクローナル抗体を容易に作製し、精製することがで

## (2) モノクローナル抗体

前述の免疫原で免疫したマウスやラットの脾臓またはリンパ節からBリンパ球を取り出し、ミエローム細胞と融合させてKohlerとMilsteinの方法(Nature, 256, 495-497 (1975))に従ってハイブリドーマを作製した後、該ハイブリドーマからモノクローナル抗体を産生させる。例えば、以下の工程により前述の免疫原に対するモノクローナル抗体を得ることができる：

(a) 免疫原によるマウスの免疫、(b) 免疫マウスの脾臓の採取および脾臓細胞の分離、(c) 分離された脾

をほとんど惹起しないが、担体と結合することにより免疫原性を持つようになる。免疫原としては、モルヒネ骨格を有する化合物に適切な側鎖やスペーサーを導入し、担体(例えば、ウシ血清アルブミン(BSA)など)と結合したものであれば、免疫原をなり得る。例えば、免疫原としては、下記式(IV)または(V)のような化合物が例示される。

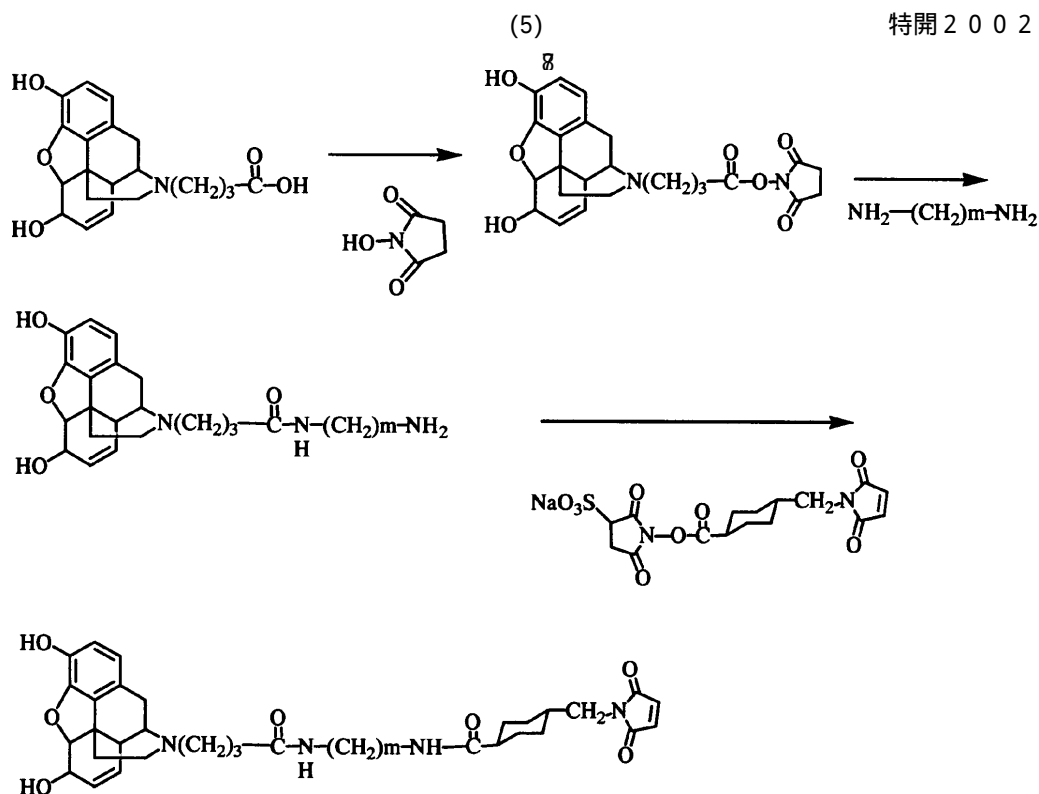
## 【化8】

20 臓細胞とマウスミエローム細胞との融合促進剤(例えば、ポリエチレングリコール)の存在下での上記Kohlerらに記載の方法による融合、(d)未融合ミエローム細胞が成長しない選択培地より得られたハイブリドーマ細胞の培養、(e)酵素免疫測定法(ELISA)、ウエスタンブロットなどの方法による所望の抗体を産生するハイブリドーマ細胞の選択および限界希釈法等によるクローニング、(f)モノクローナル抗体を産生するハイブリドーマ細胞を培養し、モノクローナル抗体を収穫する。

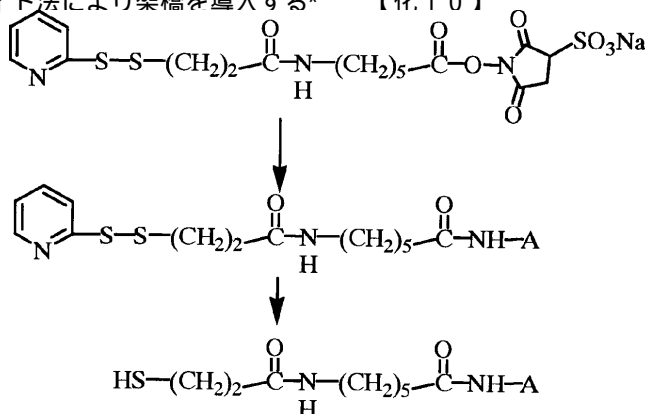
## 【0013】抗原標識物

抗原を酵素により標識して、酵素免疫測定法を行なう場合には、抗原であるモルヒネに対する抗体が、抗原標識物と結合するために、モルヒネと酵素との間に十分な距離が確保される必要がある。本発明の抗原標識物は、抗原を架橋化試薬により架橋化し、架橋化抗原を酵素で標識することにより得ることができる。抗原の酵素標識方法としては、二段階グルタルアルデヒド法、過ヨウ素酸法、マレイミド法、ピリジル・ジスルフィド法などが知られている。標識方法により架橋試薬を適宜選択することができるが、架橋試薬としては、カルボキシイミド、イソシアネート、ジアゾ化合物、ベンゾキノン、グルタルアルデヒド、過ヨウ素酸、マレイミド化合物、ピリジル・ジスルフィド化合物が挙げられる。例えば、本発明の抗原標識物(式(II))は、以下に示す出発原料を用い、公知の方法により合成することができる。

## 【化9】



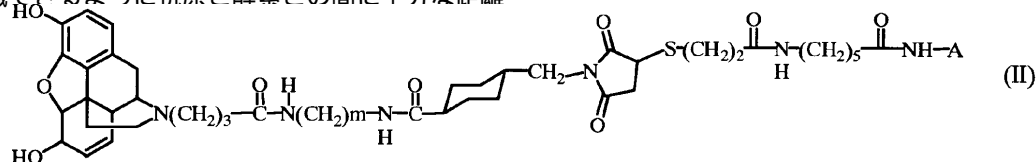
(式中、mは6以上の整数を示す)例えば、酵素に対し \*ことができる。  
 では、ピリジル・ジスルフィド法により架橋を導入する\* 【化10】



(式中、Aは標識用酵素を示す)架橋剤を導入した抗原  
 及び酵素を結合させることで、モルヒネに対する抗体が  
 抗原を認識できるように抗原と酵素との間に十分な距離

を確保した抗原標識物を得ることができる。

【化11】



#### 【0014】免疫測定方法

本発明の免疫測定方法は、前述の標準抗原、抗体及び抗原標識物を用いて、以下のように行なうことができる。

##### (1) 第一抗体固相法の場合

モルヒネを認識する抗体をあらかじめ支持体に結合させ、固相化しておく、この際、支持体としては、ビーズ、プレート、チューブなどを用いることができる。次に、抗体に対してやや過剰の酵素標識抗原を加え、反応させ、その後、フリーの酵素標識抗原を除去し、抗体と

結合した酵素標識抗原のみを得る。この状態で、基質を加え、酵素反応させ、酵素活性を求める。次に、上記工程の酵素標識抗原に加えて各種濃度の標準抗原を調製し、それぞれを順次添加し、上記工程と同様に酵素活性を求める。標準抗原の濃度が上昇するのに伴って、競合反応により結合する酵素標識抗原の量が減り、酵素活性は減少するので、標準抗原濃度を横軸に、酵素活性量を縦軸にとって標準曲線とする。標準曲線が得られたならば、標準抗原に代えて被検体を加え、上記工程に従い酵

素活性を求め、標準曲線より被検体中のモルヒネ濃度を測定する。被検体としては、モルヒネ投与を受けている患者由来の体液、例えば、尿、血液などを用いることができる。

## (2) 二抗体法

酵素標識抗原とモルヒネを認識する第一抗体を液相で反応させる。ついで、第一抗体と反応する第二抗体を加え、反応させる。遠心分離により、フリーの酵素標識抗原を除去し、基質の添加により酵素活性を測定する。以下、標準抗原を添加することで、標準曲線を作成し、被検体中のモルヒネ濃度を測定する。第二抗体を固相化し、同様の工程にて被検体中のモルヒネ濃度を測定することも可能である。例えば、抗原を家兎に注射して第一抗体を得た場合には、家兎の  $\gamma$  - グロブリンをヤギに注射して得た抗家兎  $\gamma$  - グロブリンヤギ血清が第二抗体として使用できる。

## 【0015】

【実施例】次に、実施例によって本発明をさらに詳細に説明する。

## 実施例 1 酵素標識抗原の作製

(1) N-カルボキシプロピル ノルモルヒネの長鎖化  
N-カルボキシプロピル ノルモルヒネ [ジメチルホルムアミド(DMF)に溶解して5 mg/mLとしたもの] 0.04 mL、N-ヒドロキシスクシンイミド (DMFに溶解して3mg/mLとしたもの) 0.01 mL及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド ヒドロクロリド (EDAC、DMFに溶解して2.5 mg/mLとしたもの) 0.02mLとを混和、室温で一晩放置させて活性エステル体とした。一方、ヘキサメチレンジアミン・2HCl (蒸留水に溶解して50 mg/mLとしたもの) 0.096 mLとトリエチルアミン (TEA) 0.06 mLとを混和して室温で30分間放置し、この0.051 mLを先に調製した活性エステル体の反応液に加えて室温で3時間放置し、N-カルボキシプロピル ノルモルヒネにヘキサメチレンジアミンを導入した。反応液を逆相HPLCで精製し、遠心エバポレーターにて濃縮乾固した後にDMFに再溶解し、ヘキサメチレンジアミン誘導体を得た。

## 【0016】(2) マレイミド基の導入

得られたN-カルボキシプロピル ノルモルヒネのヘキサメチレンジアミン誘導体 (DMFに溶解して0.125 mg/mLとしたもの) 0.1 mLとスルホサクシンイミジル4 - (N-マレイミドメチル) シクロヘキサノール - 1 - カルボキシレート (Sulfo-SMCC、蒸留水に溶解して6.5 mg/mLとしたもの) 0.02 mLとを混和、室温で1時間放置してマレイミド基を導入した。反応液は逆相HPLCで精製し、遠心エバポレーターにて濃縮乾固した後にDMFに再溶解してマ

レイミド基誘導体を得た。

## 【0017】(3) 酵素にSH基を導入

西洋ワサビペルオキシダーゼ (HRP、0.5 mol/Lリン酸塩緩衝液、pH7.5に溶解して5 mg/mLとしたもの) 0.2 mLとサクシンイミジル6 - [3 - (ピリジリジチオ) プロピオンアミド] ヘキサノエート (LC-SPDP、DMFに溶解して10 mg/mLとしたもの) 0.025 mLとを混和して37 °Cで1時間静置し、反応液をゲル濾過してLC-SPDPを導入 (LC-SPDP-HRP) した。ゲル濾過用の緩衝液としては、5 mmol/L EDTA・2Naを含む0.1 mol/Lリン酸塩緩衝液 (pH6) を使用した。ついで、LC-SPDP-HRPに2-メルカプトエチルアミン (2-MEA、ゲル濾過に使用した緩衝液に溶解して0.1 mol/Lとしたもの) 0.075 mLを加えて37 °C、1時間還元した後に濃縮、ゲル濾過、さらに濃縮してLC-SPDP-HRPからSH基を露出させた。

## 【0018】(4) カップリング

上記の操作で得られた長鎖を含むノルモルヒネのマレイミド基誘導体がSH基を導入したHRPに対して過剰になるように添加し、4 °Cにて一晩放置した。ついでN-エチルマレイミド (1 mg/mL) によりフリーのSH基をブロック (室温、1時間) した後にゲル濾過して酵素標識抗原、ノルモルヒネ-HRP コンジュゲートを得た。

## 【0019】実施例 2 N - エチルノルモルヒネを用いた標準曲線の作製

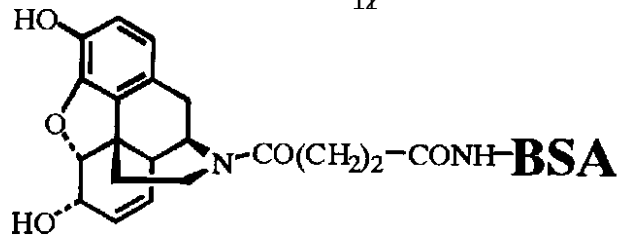
### (1) 第二抗体固相化ドライプレートの作製

ヤギ抗家兎IgG(H+L) (Rockland社より購入) をコーティング用緩衝液 (0.5 mol/Lリン酸塩緩衝液、pH 7.5) で5 g/mL溶液とし、固相担持体 (住友ベークライト社製マルチウェルプレート) の各分析ウェルに0.15 mLずつ分注し、室温下一晩静置した。次に洗浄液 (0.05 vol% Tween 20及び0.1 vol% Proclin 150 (Supelco社より購入) を含む0.1 mol/Lリン酸塩緩衝液、pH 7.0) で洗浄後、ウェルへの非特異的吸着を押さえるためにブロッキング緩衝液 [1 g/dLウシ血清アルブミン (BSA) 及び10 g/dLサッカロースを含む0.1 mol/Lリン酸塩緩衝液、pH 7.5] を各ウェルに0.25 mLずつ分注し、室温下2時間静置した。本溶液を吸引除去後、減圧下にて乾燥させて第二抗体固相化ドライプレートを作製した。

### 【0020】(2) 抗モルヒネ抗血清の調製

下記化合物を合成し、免疫原とした。該化合物は、Normorphineと無水こはく酸とを室温で反応させて、N-ヘミサクシニル Normorphineとし、EDACによってBSAに結合させて調製した。

## 【化12】



この免疫原を用いて家兎を免疫することにより、抗モルヒネ抗血清を得た。

【0021】(3) N - エチルノルモルヒネの標準曲線  
上記(1)の第二抗体固相化ドライプレートに上記(2)で得た抗モルヒネ抗血清の5万倍希釈液(測定緩衝液: 1 g/d L BSA及び0.1 vol% Proclin 150を含む0.1 mol/Lリン酸塩緩衝液, pH 7にて希釈) 0.05 mL、N - エチルノルモルヒネ溶液(0.46 - 1000 ng/mL) 0.01 mL、未処置ヒト血漿(George King社より購入) 0.01 mL及び実施例1の酵素標識抗原溶液0.05 mLを加えて室温下で3時間静置した。次に、洗浄液で同ウェルを洗浄後、基質溶液(0.1 mg/mLテトラメチルベンチジン及び0.03 vol% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>を含む0.1 mol/L酢酸塩-クエン酸塩緩衝液, pH4.2)をウェル当たり0.15 mLずつ分注し、遮光・室温下で30分間静置した後に1 N硫酸を0.05 mLずつ分注して酵素反応を\*

\*停止させ、プレートリーダーを用いて、その反応液の450 nmにおける吸光度を測定した。そのようにして得られたN - エチルノルモルヒネの標準曲線を図1に示す。本条件においてN - エチルノルモルヒネの標準曲線はモルヒネの標準曲線と良好な平行性を示し、交差反応性はモルヒネを100%とした場合、N - エチルノルモルヒネは20%であった。

#### 【0022】実施例3 被測定試料中モルヒネ濃度の測定

実施例2のN - エチルノルモルヒネの標準曲線作製時に、未処置ヒト血漿に代えて被測定試料0.01 mL加えて同様の操作を実施した。モルヒネ濃度の算出は、得られたN - エチルノルモルヒネの標準曲線から読みとった値を交差率で補正して求めた。その結果を表1に示す。

【表1】

| 添加量<br>ng/mL | 回収量<br>mean ± SD, ng/mL | 精度<br>(%) | 真度 <sup>1)</sup> |
|--------------|-------------------------|-----------|------------------|
| 1.56         | 1.50 ± 0.30             | 20.0      | - 3.8            |
| 3.13         | 3.20 ± 0.22             | 6.9       | + 2.2            |
| 12.5         | 13.7 ± 1.2              | 8.8       | + 9.6            |
| 50.0         | 51.9 ± 1.7              | 3.3       | + 3.8            |
| 200          | 194 ± 5                 | 2.6       | - 3.0            |

1) 真度 = (回収量 - 添加量) × 100 / 添加量

#### 【0023】

【発明の効果】本発明によれば、医療機関において法律上の規制を問題にすることなく、モルヒネの血中の濃度

を測定する方法が提供される。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】N - エチルノルモルヒネの標準曲線を示す。

【図1】

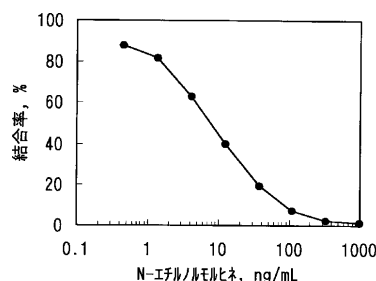


図1 N-エチルノルモルヒネの標準曲線

## フロントページの続き

F ターム(参考) 2G045 AA01 AA13 AA15 AA16 AA19  
AA25 AA37 AA40 CA26 CB03  
CB17 CB30 DA72 DA80 FB01  
FB03 FB07 FB08 FB20 GC12  
JA20  
4H045 AA11 AA30 BA51 CA42 DA86  
EA50 FA41

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |         |            |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------|
| 专利名称(译)     | 吗啡的免疫学测定方法                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |         |            |
| 公开(公告)号     | <a href="#">JP2002214230A</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 公开(公告)日 | 2002-07-31 |
| 申请号         | JP2001015479                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 申请日     | 2001-01-24 |
| 申请(专利权)人(译) | 塩野义制薬株式会社                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |         |            |
| [标]发明人      | 伊藤雅司<br>村井靖夫                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |         |            |
| 发明人         | 伊藤 雅司<br>村井 靖夫                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |            |
| IPC分类号      | G01N33/53 C07K14/765 G01N33/543 G01N33/577 G01N33/94                                                                                                                                                                                                                                                                |         |            |
| FI分类号       | G01N33/53.G G01N33/543.511.D G01N33/577.B G01N33/94 C07K14/765                                                                                                                                                                                                                                                      |         |            |
| F-TERM分类号   | 2G045/AA01 2G045/AA13 2G045/AA15 2G045/AA16 2G045/AA19 2G045/AA25 2G045/AA37 2G045/AA40 2G045/CA26 2G045/CB03 2G045/CB17 2G045/CB30 2G045/DA72 2G045/DA80 2G045/FB01 2G045/FB03 2G045/FB07 2G045/FB08 2G045/FB20 2G045/GC12 2G045/JA20 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA51 4H045/CA42 4H045/DA86 4H045/EA50 4H045/FA41 |         |            |
| 外部链接        | <a href="#">Espacenet</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                           |         |            |

#### 摘要(译)

要解决的问题：提供一种易于在医疗机构中使用的吗啡测量方法。 溶液：由式(1)表示的化合物(其中R是低级烷基)用作吗啡免疫测定的标准抗原。

