



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0065948
(43) 공개일자 2015년06월15일

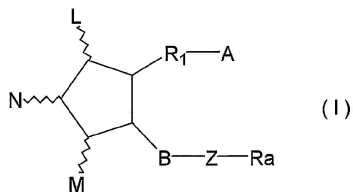
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/557 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01) A61K 31/5575 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/557 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7014224(분할)
(22) 출원일자(국제) 2008년07월03일
심사청구일자 2015년05월28일
- (62) 원출원 특허 10-2010-7002335
원출원일자(국제) 2008년07월03일
심사청구일자 2013년06월24일
- (85) 번역문제출일자 2015년05월28일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2008/062435
(87) 국제공개번호 WO 2009/005171
국제공개일자 2009년01월08일
- (30) 우선권주장
60/929,556 2007년07월03일 미국(US)
- (71) 출원인
수캄포 아게
스위스 6300 주크 바러슈트라쎄 22
- (72) 발명자
우에노 류지
미국 20854 메릴랜드주 몽고메리 포토맥 스탠모어
드라이브 11025
- (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 오피오이드 및 프로스타글란딘 화합물의 약학 조합물

(57) 요약

오피오이드 및 하기 화학식 (I) 의 프로스타글란딘 화합물의 약학 조합물을 제공한다:



본 발명의 조합물은 다양한 병인으로부터의 통증과 같은 오피오이드 사용에 대한 징후에 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/485 (2013.01)

A61K 31/5575 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

본원 명세서에 따른 조합물.

발명의 설명

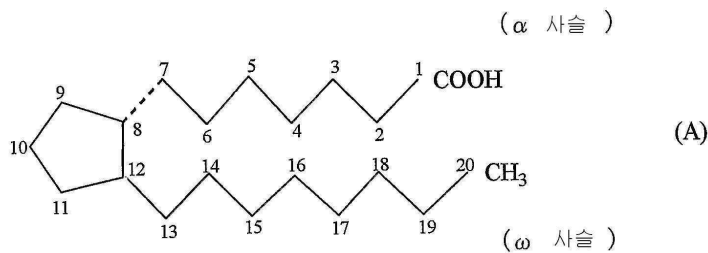
기술 분야

[0001] 본 발명은 다양한 병인으로부터의 통증을 치료하기 위한, 오피오이드 및 특정 프로스타글란딘 화합물을 포함하는 약학 조합물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 내인성 오피오이드계는 중추 신경계에서 주요 억제계이고, 통증을 조절하는데 중심적인 역할을 한다. 오피오이드 수용체의 활성화는 실험 모델 및 진료에서 무통증 및 항-통각과민을 유발한다. 오피오이드의 사용은 다수의 공지된 부작용 및 단점, 예컨대 진정제 투여로 인한 주의 집중의 저하, 약물 섭취 후 변비 및 호흡 저하 뿐만 아니라 약물 남용 및 약물 중독의 위험에 의해 영향을 받는다. 모르핀은 보통 또는 중증 암 통증의 치료에 사용되는 표준 약물이고, 옥시코돈 (oxycodone) 은 모르핀의 치환 약물로 평가된다. 옥시코돈이 모르핀보다 심한 변비를 일으킨다고 보고되어 있다.

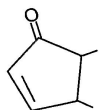
[0003] 프로스타글란딘 (이하, PG 로 칭함) 은 인간 또는 기타 포유류의 조직 또는 기관에 함유된 유기 카르복실산의 일종이고, 광범위한 생리학적 활성을 나타낸다. 자연에서 발견되는 PG (일차 PG) 는 일반적으로 하기 화학식 (A) 로 나타내는 바와 같은 프로스탄산 골격을 가진다:



[0004]

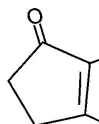
[0005] PG 는 5-원 고리상의 치환기 및 구조에 따라 몇가지 유형, 예를 들어, 하기 등으로 분류된다:

[0006] A 시리즈의 프로스타글란딘 (PGA);



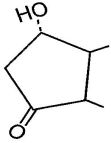
[0007]

[0008] B 시리즈의 프로스타글란딘 (PGB);



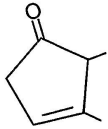
[0009]

[0010] C 시리즈의 프로스타글란딘 (PGC);



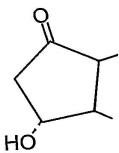
[0011]

[0012] D 시리즈의 프로스타글란딘 (PGD);



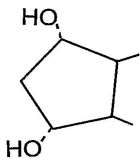
[0013]

[0014] E 시리즈의 프로스타글란딘 (PGE);



[0015]

[0016] F 시리즈의 프로스타글란딘 (PGF);



[0017]

. 추가로, 이들은 13,14-이중 결합을 함유하는 PG₁; 5,6- 및 13,14-이중 결합을 함유하는 PG₂; 및 5,6-, 13,14- 및 17,18-이중 결합을 함유하는 PG₃ 으로 분류된다. PG 는 각종 약리학적 및 생리학적 활성, 예를 들어, 혈관 확장, 염증의 유도, 혈소판 응집, 자궁근 자극, 내장근 활성 자극, 항게양 효과 등을 갖는 것으로 공지되어 있다.

[0018]

미국 특허 제 5,225,439 호, 제 5,166,174 호, 제 5,284,858 호, 제 5,428,062 호, 제 5,380,709 호, 제 5,876,034 호 및 제 6,265,440 호에는 특정 프로스타글란딘 E 화합물이 궤양, 예컨대 십이지장 궤양 및 위궤양의 치료에 효과적이라고 기재되어 있다.

[0019]

우에노 (Ueno) 등의 미국 특허 제 5,317,032 호에는, 바이시클릭 호변이성체의 존재를 포함하여, 프로스타글란딘 유사체 하제가 기재되어 있고, 우에노 (Ueno)의 미국 특허 제 6,414,016 호에는 항변비제로서 현저한 활성을 갖는 것으로서 바이시클릭 호변이성체가 기재되어 있다. 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 바이시클릭 호변이성체는 변비 완화를 위해 소량으로 사용될 수 있다. C-16 위치에서, 특히 불소 원자로 치환된 것이 변비 완화를 위해 소량으로 사용될 수 있다.

[0020]

우에노 (Ueno) 등의 미국 특허 제 6,982,283 호에는 프로스타글란딘 화합물이 약물-유도 변비의 치료에 유용하다는 것이 기재되어 있다.

[0021]

우에노 (Ueno) 등의 미국 특허 제 7064148 호에는 프로스타글란딘 화합물이 클로라이드 채널, 특히 CIC 채널, 더욱 특허 CIC-2 채널을 개방하고 활성화시킨다는 것이 기재되어 있다.

[0022]

우에노 (Ueno)의 미국 특허 공개공보 제 2003/0166632 호에는 CIC-2 채널 개방제가 CIC-2 채널 개방에 반응성인 질환 또는 상태의 치료에 효과적이라고 기재되어 있다.

[0023]

우에노 (Ueno) 등의 미국 특허 공개공보 제 2003/0119898 호에는 변비 치료 및 예방을 위한 할로젠화 프로스타글란딘 유사체의 특정 조성물이 기재되어 있다.

[0024]

우에노 (Ueno) 등의 미국 특허 공개공보 제 2004/0138308 호에는 복부 불편감의 치료, 및 기능성 위장 장애, 예컨대 과민성 대장 증후군 및 기능성 소화불량의 치료를 위한 클로라이드 채널 개방제, 특히 프로스타글란딘 화

합물이 기재되어 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0025]

발명의 개시

[0026]

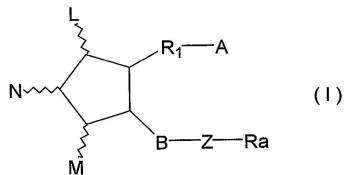
본 발명은 하기 (a) 및 (b) 를 포함하는 약학 조합물에 관한 것이다:

[0027]

(a) 오피오이드, 및

[0028]

(b) 하기 화학식 (I) 로 나타내는 프로스타글란딘 (PG) 화합물:



[0029]

[0030]

[식 중, L, M 및 N 은 수소, 히드록시, 할로젠, 저급 알킬, 히드록시(저급)알킬, 저급 알카노일옥시 또는 옥소 이고, 상기 L 및 M 중 하나 이상은 수소 이외의 기이고, 5-원 고리는 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있고;

[0031]

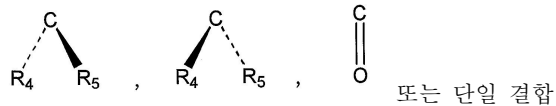
A 는 $-\text{CH}_3$, 또는 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ 또는 이의 관능성 유도체이고;

[0032]

B 는 단일 결합, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 이고;

[0033]

Z 는



[0034]

[0035]

(식 중, R_4 및 R_5 는 수소, 히드록시, 할로젠, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 히드록시(저급)알킬이고, R_4 및 R_5 는 동시에 히드록시 및 저급 알콕시가 아님)이고;

[0036]

R_1 은, 비치환되거나 할로젠, 알킬, 히드록시, 옥소, 아릴 또는 헤테로시클릭기로 치환되는, 포화 또는 불포화 2가 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기이고, 상기 지방족 탄화수소의 탄소 원자 중 하나 이상은 산소, 질소 또는 황으로 임의 치환되고;

[0037]

R_a 는, 비치환되거나 할로젠, 옥소, 히드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 시클로(저급)알킬, 시클로(저급)알킬옥시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로시클릭기 또는 헤테로시클릭-옥시기로 치환되는, 포화 또는 불포화 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기; 저급 알콕시; 저급 알카노일옥시; 시클로(저급)알킬; 시클로(저급)알킬옥시; 아릴; 아릴옥시; 헤테로시클릭기; 헤테로시클릭-옥시기이고, 단 R_a 는 할로겐으로 치환되거나 Z 는 $\text{C}=\text{O}$ 임].

[0038]

오피오이드 및 화학식 (I) 의 PG 화합물을 조합함으로써, 오피오이드의 효과는 증가하고/하거나 오피오이드의 부작용, 예컨대 변비는 상당히 억제된다.

[0039]

특히, 본 발명은 또한 하기 (a) 및 (b) 를 포함하는 약학 조합물에 관한 것이다:

[0040]

(a) 옥시코돈, 및

[0041]

(b) 화학식 (I) 로 나타내는 프로스타글란딘 (PG) 화합물.

[0042]

본 발명의 또다른 양태에서, 하기 (a) 및 (b) 및 약학적으로 적합한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다:

[0043]

(a) 약학적 유효량의 오피오이드, 예컨대 옥시코돈, 및

- [0044] (b) 약학적 유효량의 화학식 (I) 로 나타내는 프로스타글란딘 (PG) 화합물.
- [0045] 본 발명에 따르면, 두 화합물을 포함하는 조성물은 단일 투여 단위 또는 분리 투여 단위로 제형화될 수 있다.
- [0046] 더욱 특히, 본 발명은 하기 (a) 및 (b) 의 조합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 오피오이드 사용에 대한 징후 중 하나인 상태 또는 질환의 치료 방법을 제공한다:
- [0047] (a) 약학적 유효량의 오피오이드, 예컨대 옥시코돈, 및
- [0048] (b) 약학적 유효량의 화학식 (I) 로 나타내는 프로스타글란딘 (PG) 화합물.
- [0049] 본 발명에 따르면, (a) 및 (b) 화합물은 동시에, 분리하여 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

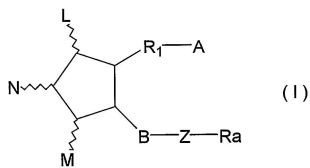
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0050] (a) 오피오이드
- [0051] 본원에서 사용되는 용어 "오피오이드" 는 모르핀-유사 작용을 갖는 모든 천연 및 합성 약물을 지칭한다. 본 발명에 적합한 오피오이드는 특히 알펜타닐, 알릴프로딘, 알파프로딘, 아닐레리딘, 벤질모르핀, 벤트트라미드, 부프레노르핀, 부토프라놀, 클로니타젠, 코데인, 시클로르판, 데소모르핀, 텍스트로모라미드, 데조신, 디암프로미드, 디히드로코데인, 디히드로모르핀, 엠타조신, 에틸모르핀, 펜타닐, 히드로코돈, 히드로모르폰, 히드록시페티딘, 레보페나실모르판, 레보르파놀, 로펜타닐, 메틸모르핀, 모르핀, 네코모르핀, 노르메타돈, 노르모르핀, 오피움, 옥시코돈, 옥시모르폰, 폴코딘, 프로파돌 수펜타닐, 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 및 이들의 혼합물을 포함하는 군으로부터 선택된다. 오피오이드의 바람직한 예는 옥시코돈이다.
- [0052] (b) 화학식 (I) 의 화합물
- [0053] 본원에서 사용되는 프로스타글란딘 화합물의 명명법은 상기 화학식 (A) 에서 나타내는 프로스탄산의 번호화 시스템에 기초한다.
- [0054] 화학식 (A) 는 C-20 탄소 원자의 기본 골격을 나타내지만, 본 발명은 동일한 수의 탄소 원자를 갖는 것으로 제한되지 않는다. 화학식 (A) 에 있어서, PG 화합물의 기본 골격을 구성하는 탄소 원자의 번호화는 카르복실산 (번호 1) 에서 시작하고, α -사슬의 탄소 원자는 5-원 고리 쪽으로 2 내지 7 로 번호화되고, 고리의 탄소 원자는 8 내지 12 이고, ω -사슬의 탄소 원자는 13 내지 20 이다. 탄소 원자의 수가 α -사슬에서 감소되는 경우, 번호는 위치 2 부터 시작하는 순서로 삭제되고; 탄소 원자의 수가 α -사슬에서 증가되는 경우, 화합물은 카르복시기 (C-1) 대신 위치 2 에서 개별 치환기를 갖는 치환 화합물로서 명명된다. 유사하게, 탄소 원자의 수가 ω -사슬에서 감소되는 경우, 번호는 위치 20 부터 시작하는 순서로 삭제되고; 탄소 원자의 수가 ω -사슬에서 증가되는 경우, 위치 20 초과 탄소 원자가 치환기로서 명명된다. 화합물의 입체화학은 달리 명시되지 않는 한 상기 화학식 (A) 의 것과 동일하다.
- [0055] 통상, 각각의 용어 PGD, PGE 및 PGF 는 위치 9 및/또는 11 에서 히드록시기를 갖는 PG 화합물을 나타내지만, 본 명세서에서, 상기 용어는 또한 위치 9 및/또는 11 에서 히드록시기가 아닌 치환기를 갖는 것을 포함한다. 상기 화합물은 9-데히드록시-9-치환-PG 화합물 또는 11-데히드록시-11-치환-PG 화합물로 지칭된다. 히드록시기 대신 수소를 갖는 PG 화합물은 간단하게 9- 또는 11-데옥시-PG 화합물로 명명된다.
- [0056] 상기 언급된 바와 같이, PG 화합물의 명명법은 프로스탄산 골격에 기초한다. 그러나, 화합물이 프로스타글란딘과 유사한 부분 구조를 갖는 경우, "PG" 약칭을 사용할 수 있다. 따라서, α -사슬이 2개 탄소 원자만큼 확장되는, 즉 α -사슬내 9개 탄소 원자를 갖는 PG 화합물은 2-데카르복시-2-(2-카르복시에틸)-PG 화합물로 명명된다. 유사하게, α -사슬내 11개 탄소 원자를 갖는 PG 화합물은 2-데카르복시-2-(4-카르복시부틸)-PG 화합물로 명명된다. 또한, ω -사슬이 2개 탄소 원자만큼 확장되는, 즉, ω -사슬내 10개 탄소 원자를 갖는 PG 화합물은 20-에틸-PG 화합물로 명명된다. 그러나, 이러한 화합물은 또한 IUPAC 명명법에 따라 명명될 수 있다.
- [0057] 유사체 (치환 유도체 포함) 또는 유도체의 예에는 α -사슬 말단에서의 카르복시기가 에스테르화되는 PG 화합물; α -사슬이 확장되는 화합물; 이의 생리학적으로 허용가능한 염; 2-3 위치에서 이중 결합 또는 5-6 위치에서 삼중 결합을 갖는 화합물, 위치 3, 5, 6, 16, 17, 18, 19 및/또는 20 에서 치환기(들)를 갖는 화합물; 및 히드록시기 대신 위치 9 및/또는 11 에서 저급 알킬 또는 히드록시 (저급) 알킬기를 갖는 화합물이 포함된다.
- [0058] 본 발명에 따르면, 위치 3, 17, 18 및/또는 19 에서의 바람직한 치환기에는 탄소수 1-4 의 알킬, 특히 메틸 및

에틸이 포함된다. 위치 16 에서의 바람직한 치환기에는 저급 알킬, 예컨대 메틸 및 에틸, 히드록시, 할로겐 원자, 예컨대 염소 및 불소, 및 아릴옥시, 예컨대 트리플루오로메틸페녹시가 포함된다. 위치 17 에서의 바람직한 치환기에는 저급 알킬, 예컨대 메틸 및 에틸, 히드록시, 할로겐 원자, 예컨대 염소 및 불소, 아릴옥시, 예컨대 트리플루오로메틸페녹시가 포함된다. 위치 20 에서의 바람직한 치환기에는 포화 또는 불포화 저급 알킬, 예컨대 C1-4 알킬, 저급 알콕시, 예컨대 C1-4 알콕시, 및 저급 알콕시 알킬, 예컨대 C1-4 알콕시-C1-4 알킬이 포함된다. 위치 5 에서의 바람직한 치환기에는 할로겐 원자, 예컨대 염소 및 불소가 포함된다. 위치 6 에서의 바람직한 치환기에는 카르보닐기를 형성하는 옥소가 포함된다. 위치 9 및/또는 11 에서 히드록시, 저급 알킬 또는 히드록시(저급)알킬 치환기를 갖는 PG 의 입체화학은 α , β 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

[0059] 또한, 상기 유사체 또는 유도체는 일차 PG 보다 짧은 ω -사슬의 말단에 알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬옥시, 페녹시 또는 페닐기를 갖는 화합물일 수 있다.

[0060] 본 발명에서 사용되는 특정 프로스타글란딘 화합물은 하기 화학식 (I) 로 나타낸다:



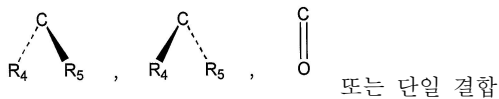
[0061]

[0062] [식 중, L, M 및 N 은 수소, 히드록시, 할로겐, 저급 알킬, 히드록시(저급)알킬, 저급 알카노일옥시 또는 옥소 이고, 상기 L 및 M 중 하나 이상은 수소 이외의 기이고, 5-원 고리는 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있고;

[0063] A 는 $-\text{CH}_3$, 또는 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ 또는 이의 관능성 유도체이고;

[0064] B 는 단일 결합, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 이고;

[0065] Z 는



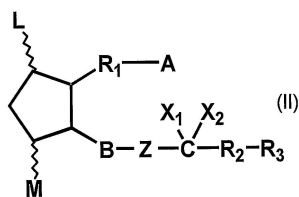
[0066]

[0067] (식 중, R_4 및 R_5 는 수소, 히드록시, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 히드록시(저급)알킬이고, R_4 및 R_5 는 동시에 히드록시 및 저급 알콕시가 아님)이고;

[0068] R_1 은, 비치환되거나 할로겐, 알킬, 히드록시, 옥소, 아릴 또는 헤테로시클릭기로 치환되는, 포화 또는 불포화 2가 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기이고, 상기 지방족 탄화수소의 탄소 원자 중 하나 이상은 산소, 질소 또는 황으로 임의 치환되고;

[0069] R_a 는, 비치환되거나 할로겐, 옥소, 히드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 시클로(저급)알킬, 시클로(저급)알킬옥시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로시클릭기 또는 헤테로시클릭-옥시기로 치환되는, 포화 또는 불포화 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기; 저급 알콕시; 저급 알카노일옥시; 시클로(저급)알킬; 시클로(저급)알킬옥시; 아릴; 아릴옥시; 헤테로시클릭기; 헤테로시클릭-옥시기이고, 단 R_a 는 할로겐으로 치환되거나 Z 는 $\text{C}=\text{O}$ 임].

[0070] 본 발명에서 사용되는 바람직한 화합물은 하기 화학식 (II) 로 나타낸다:



[0071]

- [0072] [식 중, L 및 M 은 수소 원자, 히드록시, 할로젠, 저급 알킬, 히드록시(저급)알킬, 저급 알카노일옥시 또는 옥소이고, 상기 L 및 M 중 하나 이상은 수소 이외의 기이고, 5-원 고리는 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있고;
- [0073] A 는 $-CH_3$, 또는 $-CH_2OH$, $-COCH_2OH$, $-COOH$ 또는 이의 관능성 유도체이고;
- [0074] B 는 단일 결합, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-C\equiv C-CH_2-$ 또는 $-CH_2-C\equiv C-$ 이고;
- [0075] Z 는
- 또는 단일 결합
- [0076] (식 중, R_4 및 R_5 는 수소, 히드록시, 할로젠, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 히드록시(저급)알킬이고, R_4 및 R_5 는 동시에 히드록시 및 저급 알콕시가 아님)이고;
- [0077] X_1 및 X_2 는 수소, 저급 알킬 또는 할로젠이고;
- [0078] R_1 은, 비치환되거나 할로젠, 알킬, 히드록시, 옥소, 아릴 또는 헤테로시클릭기로 치환되는, 포화 또는 불포화 2가 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기이고, 상기 지방족 탄화수소의 탄소 원자 중 하나 이상은 산소, 질소 또는 황으로 임의 치환되고;
- [0079] R_2 는 단일 결합 또는 저급 알킬렌이고;
- [0080] R_3 은 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 시클로(저급)알킬, 시클로(저급)알킬옥시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로시클릭기 또는 헤테로시클릭-옥시기이고, 단 X_1 및 X_2 중 하나는 할로젠으로 치환되거나 Z 는 C=O 임].
- [0081] 상기 화학식에서, R_1 및 R_a 에 대한 정의 중 용어 "불포화" 는, 주쇄 및/또는 측쇄의 탄소 원자들 사이에 단리적으로, 개별적으로 또는 연속적으로 존재하는 하나 이상의 이중 결합 및/또는 삼중 결합을 포함하는 것으로 의도된다. 통상적인 명명법에 따르면, 2개의 연속 위치 사이의 불포화 결합은 2개 위치 중 더 낮은 번호를 표시하여 나타내고, 2개의 떨어져 있는 위치 사이의 불포화 결합은 양쪽 모두의 위치를 표시하여 나타낸다.
- [0082] 용어 "저급 또는 중급 지방족 탄화수소" 는 탄소수 1 내지 14 (측쇄에 대해서는, 탄소수 1 내지 3 이 바람직함), 바람직하게는 1 내지 10, 특히는 탄소수 1 내지 8 의 선형 또는 분지쇄 탄화수소기를 지칭한다.
- [0083] 용어 "할로젠 원자" 는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.
- [0084] 명세서 전반에 걸쳐 용어 "저급" 은 달리 명시되지 않는 한 탄소수 1 내지 6 의 기를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0085] 용어 "저급 알킬" 은 탄소수 1 내지 6 의 선형 또는 분지쇄 포화 탄화수소기를 지칭하고, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실을 포함한다.
- [0086] 용어 "저급 알킬렌" 은 탄소수 1 내지 6 의 선형 또는 분지쇄 2가 포화 탄화수소기를 지칭하고, 예를 들어, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 이소프로필렌, 부틸렌, 이소부틸렌, t-부틸렌, 펜틸렌 및 헥실렌을 포함한다.
- [0087] 용어 "저급 알콕시" 는 저급 알킬-O- 의 기를 지칭하고, 여기에서 저급 알킬은 상기 정의된 바와 같다.
- [0088] 용어 "히드록시(저급)알킬" 은 하나 이상의 히드록시기로 치환되는 상기 정의된 바와 같은 저급 알킬, 예컨대 히드록시메틸, 1-히드록시에틸, 2-히드록시에틸 및 1-메틸-1-히드록시에틸을 지칭한다.
- [0089] 용어 "저급 알카노일옥시" 는 화학식 $RCO-O-$ (식 중, $RCO-$ 는 상기 정의된 바와 같은 저급 알킬기의 산화로 형성되는 아실기, 예컨대 아세틸임)로 나타내는 기를 지칭한다.
- [0090] 용어 "시클로(저급)알킬" 은 상기 정의된 바와 같은 저급 알킬기의 고리화로 형성되는 시클릭기를 지칭하지만 3 개 이상의 탄소 원자를 함유하고, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함한다.
- [0091] 용어 "시클로(저급)알킬옥시" 는 시클로(저급)알킬-O- (식 중, 시클로(저급)알킬은 상기 정의된 바와 같음)의

기를 지칭한다.

- [0093] 용어 "아릴" 은 비치환 또는 치환 방향족 탄화수소 고리 (바람직하게는 모노시클릭), 예를 들어, 페닐, 톨릴, 자일릴을 포함할 수 있다. 치환기의 예는 할로젠 원자 및 할로(저급)알킬이고, 여기에서 할로젠 원자 및 저급 알킬은 상기 정의된 바와 같다.
- [0094] 용어 "아릴옥시" 는 화학식 ArO- (식 중, Ar 은 상기 정의된 바와 같은 아릴임)로 나타내는 기를 지칭한다.
- [0095] 용어 "헤테로시클릭" 는 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 1 또는 2 유형의 헤테로 원자 1 내지 4 개, 바람직하게는 1 내지 3 개, 및 임의 치환 탄소 원자를 갖는 5 내지 14, 바람직하게는 5 내지 10-원 고리인 모노시클릭 내지 트리시클릭, 바람직하게는 모노시클릭 헤테로시클릭을 포함할 수 있다. 헤테로시클릭의 예는 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 푸라자닐, 피라닐, 피리딜, 피리다지닐, 피리미딜, 피라지닐, 2-피롤리닐, 피롤리디닐, 2-이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 2-피라졸리닐, 피라졸리디닐, 피페리디노, 피페라지닐, 모르폴리노, 인돌릴, 벤조티에닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퓨리닐, 퀴나졸리닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페난트리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 벤조티아졸릴, 페노티아지닐을 포함한다. 이와 같은 경우의 치환기의 예에는 할로젠, 및 할로젠 치환 저급 알킬기가 포함되고, 여기에서 할로젠 원자 및 저급 알킬기는 상기 정의된 바와 같다.
- [0096] 용어 "헤테로시클릭-옥시기" 는 화학식 HcO- (식 중, Hc 는 상기 기재된 바와 같은 헤테로시클릭기임)로 나타내는 기를 의미한다.
- [0097] 용어 A 의 "관능성 유도체" 는 염 (바람직하게는 약학적으로 허용가능한 염), 에테르, 에스테르 및 아미드를 포함한다.
- [0098] 적합한 "약학적으로 허용가능한 염" 은 종래 사용되는 비독성 염, 예를 들어, 무기 염기와와 염, 예컨대 알칼리 금속염 (예컨대 나트륨염 및 칼륨염), 알칼리 토금속염 (예컨대 칼슘염 및 마그네슘염), 암모늄염; 또는 유기 염기와와 염, 예를 들어, 아민염 (예컨대 메틸아민염, 디메틸아민염, 시클로헥실아민염, 벤질아민염, 피페리딘염, 에틸렌디아민염, 에탄올아민염, 디에탄올아민염, 트리에탄올아민염, 트리스(히드록시메틸아미노)에탄염, 모노메틸- 모노에탄올아민염, 프로카인염 및 카페인염), 염기성 아미노산염 (예컨대 아르기닌염 및 리신염), 테트라알킬 암모늄염 등을 포함한다. 상기 염은 종래 방법으로, 예를 들어 대응 산 및 염기로부터 또는 염 교환으로 제조될 수 있다.
- [0099] 에테르의 예는 알킬 에테르, 예를 들어, 저급 알킬 에테르, 예컨대 메틸 에테르, 에틸 에테르, 프로필 에테르, 이소프로필 에테르, 부틸 에테르, 이소부틸 에테르, t-부틸 에테르, 펜틸 에테르 및 1-시클로프로필 에틸 에테르; 및 중급 또는 고급 알킬 에테르, 예컨대 옥틸 에테르, 디에틸헥실 에테르, 라우릴 에테르 및 세틸 에테르; 불포화 에테르, 예컨대 올레일 에테르 및 리놀레닐 에테르; 저급 알케닐 에테르, 예컨대 비닐 에테르, 알릴 에테르; 저급 알키닐 에테르, 예컨대 에티닐 에테르 및 프로피닐 에테르; 히드록시(저급)알킬 에테르, 예컨대 히드록시에틸 에테르 및 히드록시이소프로필 에테르; 저급 알콕시 (저급)알킬 에테르, 예컨대 메톡시메틸 에테르 및 1-메톡시에틸 에테르; 임의 치환 아릴 에테르, 예컨대 페닐 에테르, 토실 에테르, t-부틸페닐 에테르, 살리실 에테르, 3,4-디-메톡시페닐 에테르 및 벤즈아미도페닐 에테르; 및 아릴(저급)알킬 에테르, 예컨대 벤질 에테르, 트리틸 에테르 및 벤즈히드릴 에테르를 포함한다.
- [0100] 에스테르의 예는 지방족 에스테르, 예를 들어, 저급 알킬 에스테르, 예컨대 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 프로필 에스테르, 이소프로필 에스테르, 부틸 에스테르, 이소부틸 에스테르, t-부틸 에스테르, 펜틸 에스테르 및 1-시클로프로필에틸 에스테르; 저급 알케닐 에스테르, 예컨대 비닐 에스테르 및 알릴 에스테르; 저급 알키닐 에스테르, 예컨대 에티닐 에스테르 및 프로피닐 에스테르; 히드록시(저급)알킬 에스테르, 예컨대 히드록시에틸 에스테르; 저급 알콕시 (저급)알킬 에스테르, 예컨대 메톡시메틸 에스테르 및 1-메톡시에틸 에스테르; 및 임의 치환 아릴 에스테르, 예컨대, 페닐 에스테르, 톨릴 에스테르, t-부틸페닐 에스테르, 살리실 에스테르, 3,4-디-메톡시페닐 에스테르 및 벤즈아미도페닐 에스테르; 및 아릴(저급)알킬 에스테르, 예컨대 벤질 에스테르, 트리틸 에스테르 및 벤즈히드릴 에스테르를 포함한다.
- [0101] A 의 아미드는 화학식 -CONR'R'' (식 중, R' 및 R'' 각각은 수소, 저급 알킬, 아릴, 알킬- 또는 아릴-술포닐, 저급 알케닐 및 저급 알키닐임)로 나타내는 기를 의미하고, 예를 들어 저급 알킬 아미드, 예컨대 메틸아미드, 에틸아미드, 디메틸아미드 및 디에틸아미드; 아릴아미드, 예컨대 아닐리드 및 톨루이다이드; 및 알킬- 또는 아릴-술포닐아미드, 예컨대 메틸술포닐아미드, 에틸술포닐-아미드 및 톨릴술포닐아미드를 포함한다.
- [0102] L 및 M 의 바람직한 예는 수소, 히드록시 및 옥소를 포함하고, 특히, M 은 히드록시이고 L 은 소위 PGE 유형의

5-원 고리 구조를 갖는 옥소이다.

[0103] A 의 바람직한 예는 -COOH, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르 또는 아미드이다.

[0104] X_1 및 X_2 의 바람직한 예는 양쪽 모두 할로젠 원자, 더욱 바람직하게는 불소 원자, 소위 16,16-디플루오로 유형이다.

[0105] 바람직한 R_1 은 탄소수 1-10, 바람직하게는 탄소수 6-10 의 탄화수소 잔기이다. 또한, 지방족 탄화수소에서 하나 이상의 탄소 원자는 산소, 질소 또는 황으로 임의 치환된다.

[0106] R_1 의 예는, 예를 들어, 하기 기를 포함한다:

[0107] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0108] $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0109] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$,

[0110] $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0111] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$,

[0112] $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$,

[0113] $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$,

[0114] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0115] $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0116] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$,

[0117] $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0118] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$,

[0119] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$,

[0120] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0121] $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0122] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$,

[0123] $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 및

[0124] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$.

[0125] 바람직한 R_a 는 탄소수 1-10, 더욱 바람직하게는 탄소수 1-8 의 탄화수소이다. R_a 는 하나의 탄소 원자를 갖는 1 또는 2 개의 측쇄를 가질 수 있다.

[0126] 프로스타글란딘 화합물의 가장 바람직한 구현예는 13,14-디히드로-15-케토-16,16-디플루오로-프로스타글란딘 E_1 화합물 또는 13,14-디히드로-15-케토-16,16-디플루오로-18-메틸-프로스타글란딘 E_1 화합물이다.

[0127] 상기 화학식 (I) 및 (II) 에서 고리 및 α - 및/또는 ω 사슬의 배열은 일차 PG 의 것과 동일 또는 상이할 수 있다. 그러나, 본 발명은 또한 일차 유형 배열을 갖는 화합물과 비-일차 유형 배열의 화합물의 혼합물을 포함한다.

[0128] 본 발명에 따르면, 13 과 14 사이에서 디히드로이고 15 위치에서 케토(=O)인 PG 화합물은 위치 11 에서의 히드

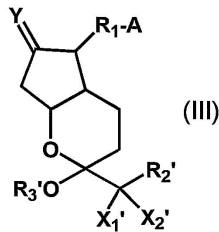
록시와 위치 15 에서의 케토 사이에서의 헤미아세탈 형성에 의해 케토-헤미아세탈 평형일 수 있다.

[0129] 예를 들어, X_1 및 X_2 모두가 할로젠 원자, 특히 불소 원자인 경우, 화합물이 호변이성체, 바이시클릭 화합물을 포함한다는 것이 밝혀졌다.

[0130] 상기와 같은 호변이성체가 존재한다면, 양쪽 호변이성체의 비율은 분자의 나머지 구조 또는 존재하는 치환기의 종류에 따라 변한다. 때때로 하나의 이성질체가 다른 이성질체에 비해 우세하게 존재할 수 있다. 그러나, 본 발명은 이성질체 모두를 포함하는 것으로 인식된다.

[0131] 또한, 본 발명에서 사용되는 15-케토-PG 화합물은 바이시클릭 화합물, 및 이의 유사체 또는 유도체를 포함한다.

[0132] 바이시클릭 화합물은 하기 화학식 (III) 으로 나타낸다:



[0133]

[0134] [식 중, A 는 $-CH_3$, 또는 $-CH_2OH$, $-COCH_2OH$, $-COOH$ 또는 이의 관능성 유도체이고;

[0135] X_1' 및 X_2' 는 수소, 저급 알킬 또는 할로젠이고;

[0136] Y 는



[0137]

[0138] (식 중, R_4' 및 R_5' 는 수소, 히드록시, 할로젠, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 히드록시(저급)알킬이고, R_4' 및 R_5' 는 동시에 히드록시 및 저급 알콕시가 아님)이고;

[0139] R_1 은, 비치환되거나 할로젠, 알킬, 히드록시, 옥소, 아릴 또는 헤테로시클릭기로 치환되는, 포화 또는 불포화 2가 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기이고, 상기 지방족 탄화수소의 탄소 원자 중 하나 이상은 산소, 질소 또는 황으로 임의 치환되고;

[0140] R_2' 는, 비치환되거나 할로젠, 옥소, 히드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 시클로(저급)알킬, 시클로(저급)알킬옥시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로시클릭기 또는 헤테로시클릭-옥시기로 치환되는, 포화 또는 불포화 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기; 저급 알콕시; 저급 알카노일옥시; 시클로(저급)알킬; 시클로(저급)알킬옥시; 아릴; 아릴옥시; 헤테로시클릭기; 헤테로시클릭-옥시기이고;

[0141] R_3' 은 수소, 저급 알킬, 시클로(저급)알킬, 아릴 또는 헤테로시클릭기임].

[0142] 또한, 본 발명에서 사용되는 화합물은 이성질체의 존재 여부와 상관없이 케토-유형에 기초한 명칭 또는 화학식으로 나타낼 수 있으나, 상기 구조 또는 명칭이 헤미아세탈 유형 화합물을 배제시킬 의도가 아님을 주목해야 한다.

[0143] 본 발명에서, 이성질체, 예컨대 개별 호변이성체, 이의 혼합물, 또는 광학 이성질체, 이의 혼합물, 라세미 혼합물, 및 기타 입체 이성질체 중 임의의 것을 동일 목적으로 사용할 수 있다.

[0144] 약학적으로 적합한 부형제

[0145] 본 발명에 따르면, 상기 조합물은 약학 조성물로 제형화될 수 있다. 상기 조성물은 각각이 약학적으로 적합한 부형제와 개별 활성 성분을 포함하는 분리 투여 형태로서, 또는 약학적으로 적합한 부형제와 두 활성 성분을 포함하는 단일 투여 형태로서 제형화될 수 있다. 따라서, 약학적으로 적합한 부형제는 원하는 조성물 형태에 따라 선택될 수 있다. 본 발명에 따르면, "약학적으로 적합한 부형제"는 본 발명의 활성 성분과 조합된,

조성물 형태에 적합한 불활성 물질을 의미한다.

- [0146] 예를 들면, 본 발명의 경구 투여용 고체 조성물에는 정제, 제제 (preparation), 과립 등이 포함될 수 있다. 상기 고체 조성물에서, 하나 이상의 활성 성분을 하나 이상의 비활성 희석제, 예를 들면 락토오스, 만니톨, 글루코오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 미세결정질 셀룰로오스, 전분, 폴리비닐 피롤리돈, 마그네슘 알루미늄 하이드록시 메타실리케이트 등과 혼합할 수 있다. 통상의 작업 (work-up)에 따라, 상기 조성물은 비활성 희석제 이외의 첨가제, 예를 들면, 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트; 봉해제, 예컨대 섬유질 칼슘 글루코네이트; 안정화제, 예컨대 시클로텍스트린, 예를 들면, α , β - 또는 γ -시클로텍스트린; 에테르화 시클로텍스트린, 예컨대 디메틸- α -, 디메틸- β -, 트리메틸- β - 또는 히드록시프로필- β -시클로텍스트린; 분지형 시클로텍스트린, 예컨대 글루코실-, 말토실-시클로텍스트린; 포르밀화 시클로텍스트린, 황 함유 시클로텍스트린; 인지질 등을 함유할 수 있다. 상기 시클로텍스트린이 사용되는 경우, 시클로텍스트린을 갖는 내포 화합물 (inclusion compound)이 종종 형성되어 안정성이 강화될 수 있다. 대안적으로, 인지질을 종종 사용하여 리포솜을 형성함으로써 안정성을 강화할 수 있다.
- [0147] 정제 또는 환제는, 필요 시, 위 또는 장에 가용성인 필름, 예컨대 당, 젤라틴, 히드록시프로필 셀룰로오스 또는 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트로 코팅될 수 있다. 또한, 이는 젤라틴과 같은 흡수성 물질을 사용하여 캡슐로 제형화될 수 있다. 바람직하게는, 상기 조성물은 특정 프로스타글란딘 화합물과 중쇄 지방산 트리글리세리드의 액체 내용물을 갖는 연질 젤라틴 캡슐로 제형화된다. 본 발명에 사용되는 중쇄 지방산 트리글리세리드의 예에는 분지쇄를 가질 수 있는 탄소수 6-14 의 포화 또는 불포화 지방산 트리글리세리드가 포함된다. 바람직한 지방산은 직쇄 포화 지방산, 예를 들면, 카프로산 (C6), 카프릴산 (C8), 카프르산 (C10), 라우르산 (C12) 및 미리스트산 (C14)이다. 또한, 둘 이상의 중쇄 지방산 트리글리세리드를 조합하여 사용할 수 있다. 추가적인 적합한 부형제는 공개 PCT 출원 WO 01/27099 에 개시되어 있다.
- [0148] 경구 투여용 액체 조성물은 약학적으로 허용가능한 에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 또는 엘릭서 뿐만 아니라, 일반적으로 사용되는 비활성 희석제일 수 있다. 이러한 조성물은, 상기 비활성 희석제 이외에, 보조제, 예컨대 윤활제 및 현탁액, 감미제, 풍미제, 보존제, 가용화제, 향산화제 등을 함유할 수 있다. 구체적인 첨가제는 약학 분야의 임의의 일반 교본에 기재된 것으로부터 선택될 수 있다. 이러한 액체 조성물을 연질 캡슐에 직접 담을 수 있다. 본 발명에 따른 비경구 투여용 용액, 예를 들면, 좌제, 관장제 등에는 멸균의 수성 또는 비수성 용액, 현탁액, 에멀전, 세제 등이 포함된다. 수성 용액 및 현탁액에는, 예를 들면, 증류수, 생리 식염수 및 링거액이 포함된다.
- [0149] 비수성 용액 및 현탁액에는, 예를 들면, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 지방산 트리글리세리드 및 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일, 알코올, 예컨대 에탄올, 폴리소르베이트 등이 포함된다. 이러한 조성물은 보조제, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제, 분산제, 향산화제 등을 함유할 수 있다.
- [0150] 비경구 투여를 위한 본 발명의 주사성 조성물의 예에는 멸균의 수성 또는 비수성 용액, 현탁액 및 에멀전이 포함된다. 수성 용액 또는 현탁액용 희석제에는, 예를 들면, 주사용 증류수, 생리 식염수 및 링거액이 포함될 수 있다.
- [0151] 용액 및 현탁액용 비수성 희석제에는, 예를 들면, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일, 알코올, 예컨대 에탄올 및 폴리소르베이트가 포함될 수 있다. 상기 조성물은 추가로 첨가제, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제, 분산제 등을 포함할 수 있다. 이는, 예를 들면, 박테리아-보유 필터를 통한 여과, 멸균제와의 화합, 또는 기체 또는 방사성동위원소 조사 멸균에 의해 멸균될 수 있다. 주사성 조성물은 또한 사용 전에 주사용 멸균 용매에 용해되는 멸균 분말 조성물로서 제공될 수 있다.
- [0152] 본 조성물의 또다른 형태는 좌제 또는 질좌약이고, 이는 활성 성분을 종래 기제, 예컨대 체온에서 연화되는 카카오 버터에 혼합시킴으로써 제조될 수 있고, 적당한 연화 온도를 갖는 비이온성 계면활성제를 사용하여 흡수성을 개선시킬 수 있다.
- [0153] 본 발명의 방법에 따르면, 본 발명의 조합물은 좌제, 관장제 등을 포함하는 경구 또는 비경구 투여에 의해 전신적으로 또는 국부적으로 투여될 수 있다. 단일 또는 복수의 조성물을 투여하여 원하는 투여량을 달성할 수 있다. 상기 방법에 따르면, 조합물 중 개별 화합물은 동시에, 분리하여, 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0154] 본 발명에 따르면, 본 발명에 사용되는 화합물을 투여함으로써 본 발명에 의해 포유류 대상체를 치료할 수 있다. 포유류 대상체는 인간을 포함한 임의의 대상체일 수 있다. 상기 화합물은 전신적으로 또는 국부적으로 적용될 수 있다. 일반적으로, 화합물은 경구 투여, 정맥내 주사 (주입 포함), 피하 주사, 직장내 투

여, 질내 투여, 경피 투여 등으로 투여될 수 있다. 투여량은 동물의 계통, 연령, 체중, 치료할 증상, 원하는 치료 효과, 투여 경로, 치료 기간 등에 따라 변할 수 있다. 1 일 투여량으로 0.001-100000 μg , 더욱 바람직하게는 0.01-10000 μg , 특히 0.1-1000 μg 의 특정 프로스타글란딘 화합물과 0.01-10000 mg, 더욱 바람직하게는 0.1-1000 mg 의 오피오이드의 양의 조합으로 연속 투여 또는 1 일 당 1-4 회 진신 투여에 의해 만족스러운 효과를 수득할 수 있다.

[0155] 본원에 사용되는 용어 "조합물" 은 오피오이드 및 특정 프로스타글란딘 화합물을 단일물 또는 투여형의 형태로 동시에 환자에게 모두 투여하거나, 별개물로서 동시에 또는 특정의 시간 제한 없이 순차적으로 환자에게 모두 투여하는 것을 의미하고, 여기서 상기 투여는 상기 두 성분의 치료적 유효 수준을 바람직하게는 동시에 체내에 제공한다.

[0156] 본 발명의 조합물은 오피오이드 사용에 대한 징후 중 하나인 질환 또는 상태의 치료에 유용하다. 예를 들어, 조합물은 다양한 병인으로부터의 통증을 치료 또는 조절하는데 유용하다.

[0157] 본 발명에서 사용되는 용어 "치료" 는 예방, 주의, 상태의 완화, 상태의 감쇠 및 진행의 억제와 같은 조절의 임의 수단을 포함한다.

[0158] 용어 "다양한 병인으로부터의 통증" 은, 이에 제한되는 것은 아니나, 염증성 통증, 통각과민, 특히 만성 통증을 포함하고, 특히 정신적 외상 (trauma) 에 따른 통증, 예를 들어 화상, 염좌, 골절 등과 관련된 통증, 수술적 중재 후의 통증, 예를 들어, 수술 후 진통, 화학요법-유도 통증, 및 다양한 기원의 염증성 통증, 예를 들어 골 및 관절 통증 (골관절염), 근막통 (근육 손상, 섬유근육통), 허리 통증, 만성 염증성 통증, 만성 신경병증 통증, 예를 들어, 당뇨병성 말초신경병증, 환각지 통증 및 수술 후 통증 (일반 수술, 부인과 수술) 뿐 아니라 예를 들어 협심증, 월경 또는 압과 관련된 통증을 의미한다.

[0159] 본 발명의 추가적인 상세한 설명은 하기 시험예를 참조로 설명될 것이나, 본 발명은 이에 제한되는 것이 아니다.

[0160] 실시예

[0161] 화합물 1 (13,14-디히드로-15-케토-16,16-디플루오로-PGE₁) 과 옥시코돈의 조합물의 옥시코돈-유도의 심각한 변비에 대한 우수한 효과를 시험하기 위해, 지수로서 장 내 흑연 마커 (graphite marker) 추진 비율을 사용하여 변비의 중증도를 평가하였다. 수컷 CrIj: CD1 (ICR) 마우스에게 0.1 ml 의 흑연 마커 (1 % 트래커겐스 검을 함유하는 INK-30) 의 경구 투여를 제공하였다. 흑연 마커의 투여 직후, 상기 동물을 5 mg/kg 의 옥시코돈으로 경구 처리하였다. 옥시코돈의 투여 부피를 5 ml/kg 로 설정하고; 정상군의 동물에게 동일 부피의 0.5 % CMC-Na 를 제공하였다. 옥시코돈 또는 0.5 % CMC-Na 의 투여 직후, 상기 동물을 화합물 1 로 처리하였다. 화합물 1 의 투여 부피를 5 ml/kg 로 설정하고; 정상 및 대조군의 동물에게 동일 부피의 주사용 물을 제공하였다. 흑연 마커를 투여한지 150 분 후 경추 탈골에 의해 동물들을 안락사시키고, 복부를 절단하여 열었다. 위에서 맹장까지의 거리 및 흑연 마커의 장 내 이동 거리를 측정하였다. 추진 비율을 하기 식으로 계산하였다.

[0162] 추진 비율 (%) = (흑연 마커의 이동 거리/위에서 맹장까지의 거리) $\times$ 100

[0163] 정상군에서는, 흑연 마커 추진 비율은 99.8 ± 0.2 % 였다. 5 mg/kg 의 옥시코돈으로만 처리된 대조군에서는, 흑연 마커 추진 비율은 62.3 ± 5.6 % 였다. 정상군에 비해, 흑연 마커 추진 비율은 대조군에서 상당히 낮았고; 이는 5 mg/kg 의 옥시코돈이 장 내에서 흑연 마커의 추진을 상당히 감소시켰다는 것을 나타낸다. 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 화합물 1 및 5 mg/kg 의 옥시코돈으로 처리된 군에서, 흑연 마커 추진 비율은 80.5 ± 5.5 % 였고; 대조군에 비해, 변비는 이 군에서 상당히 개선되었다.

[0164] 이러한 결과는 옥시코돈과 화합물 1 의 조합 투여의 유의한 효과를 나타낸다.

[0165] [표 1]

[0166]

마우스에서의 옥시코돈-유도의 변비에 대한 화합물 1 과 옥시코돈의 조합 투여의 효과

시험군	n	화합물 1 의 투여량 μg/kg	옥시코돈의 투여량 mg/kg	흑연 마커 추진 비율 평균 ± 표준 편차, %
정상	15	-	0	99.8 ± 0.2
대조	15	-	5	62.3 ± 5.6 ^{##}
화합물 1	15	100	5	80.5 ± 5.5 [*]

^{##} 정상군과 비교하여 $p < 0.01$ 임, ^{*} 대조군과 비교하여 $p < 0.05$ 임.

[0167]