

A302100

申請日期：91.4.25.

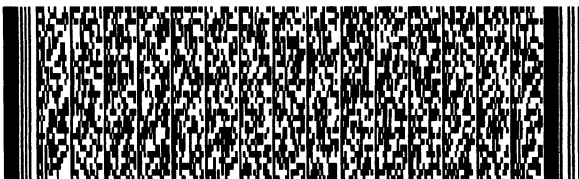
案號：91108513

類別：A611/3157. A61P/10

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	藥物誘發性便秘處置劑組成物
	英文	COMPOSITION FOR TREATING DRUG-INDUCED CONSTIPATION
二、 發明人	姓名 (中文)	1. 上野隆司
	姓名 (英文)	1. RYUJI UENO
	國籍	1. 日本
	住、居所	1. 美國·馬里蘭州20854·蒙哥瑪利·波特美格·史丹莫耳路·11025號 11025 Stanmore Drive, Potomac, Montgomery, MD 20854, U.S.A.
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 蘇坎波公司
	姓名 (名稱) (英文)	1. SUCAMPO AG
	國籍	1. 瑞士
	住、居所 (事務所)	1. 瑞士·CH-6300茨庫·葛雷本5號 Graben 5, CH-6300 Zug, Switzerland
	代表人 姓名 (中文)	1. 上野隆司
	代表人 姓名 (英文)	1. RYUJI UENO



本案已向

國(地區)申請專利

申請日期

案號

主張優先權

美國 US

2001/05/02 60/287,720

有

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無



五、發明說明 (1)

[技術領域]

本發明係有關15-酮-前列腺素化合物之新穎用途，其係用於處置藥物誘發性便秘。

[發明背景]

便秘分為官能性便秘(例如無緊張力便秘)、痙攣性便秘、直腸便秘、器官性便秘(例如腸之疾病造成的便秘以及因手術後黏合所誘發之狹窄症造成的便秘)、藥物誘發性便秘等。

藥物誘發性便秘為使用藥物所發生之副作用。該藥物不會直接造成便秘，但會間接造成便秘。例如，因利尿劑使液體排出體外而使排泄物變得堅硬所造成之便秘。再者，因使用多種藥物，使其附加或協同作用造成便秘，而單獨投予各個藥物時，則不會誘發便秘。

已知造成便秘的藥物包含用於控制癌症疼痛之麻醉劑(類鴉片麻醉劑，例如嗎啡以及可待因)、抗副交感神經作用劑(例如抗震顫性麻痺藥物、三環及四環抗憂鬱劑以及抗大小便失禁藥物)、解酸劑(例如鋁製劑)、骨重增加劑(例如鈣製劑)、利尿劑、鐵製劑、鈣拮抗劑、苯并二吡啶庚因化合物、吩噻嗪(phenothiazine)化合物(例如氯丙嗪)、 H_2 -阻斷劑、藥丸、生育酚等。

例如，類鴉片(例如嗎啡)為一種麻醉劑，其對中樞神經系統具有鎮靜作用(例如止痛、止咳、鎮靜或安眠作用)且因其止痛作用非常強烈，所以幾乎對所有疼痛(包含手術以及癌症的疼痛)都有止痛效果。另一方面，其藉由影

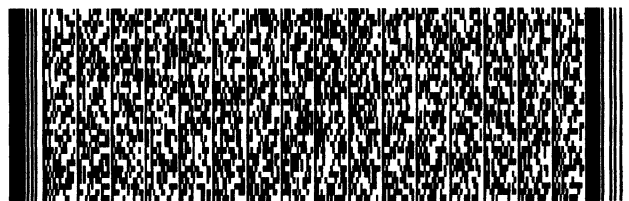
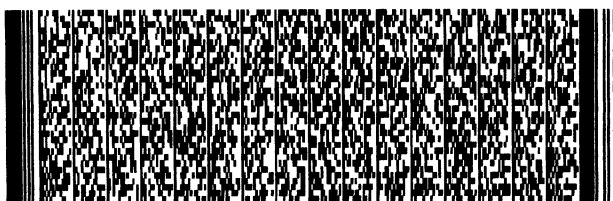


五、發明說明 (2)

響腸胃而造成便秘，稱為周圍效應。另外，當使用嗎啡處置疼痛時，幾乎所有使用嗎啡的病人都發生便秘，如果無法控制便秘的情況，會造成嚴重便秘。便秘係由必須投予嗎啡以達到減緩難以忍受之疼痛的作用而造成，因此隨著藉由任何途徑持續投予嗎啡時，便秘的情況也著持續進行。例如，如果為了減輕疼痛對癌症病人施用嗎啡，而無採取足夠控制便秘之步驟，會造成無法繼續投予嗎啡，而使減輕癌症疼痛之處置結果品質下降。基於此種原因，在反覆的投予嗎啡之期間，便秘之控制係非常重要。

然而，已報導出藉由習知之瀉藥經常無法充分地控制由類鴉片（例如嗎啡）誘發的便秘（Twycross, R.G. 等人：Constipation. In: Control of alimentary symptoms in far advanced cancer. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986: 172-177, 此處所引用之參考資料皆合併於本文）。

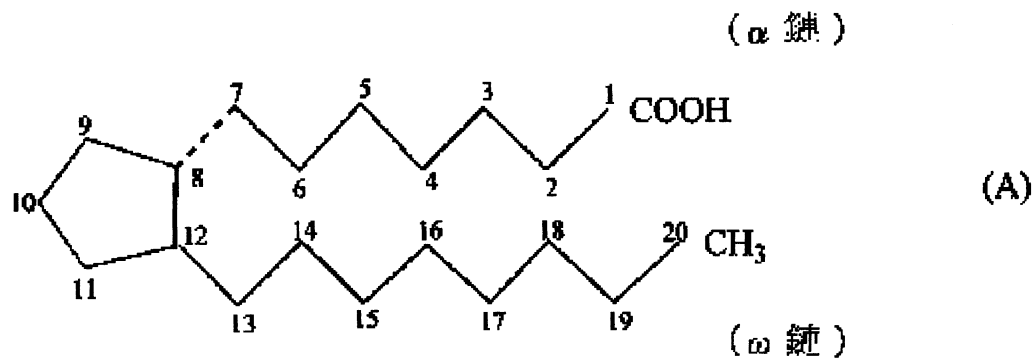
近年來，在犧牲類鴉片之止痛作用下，已嘗試使用類鴉片拮抗劑（例如鹽酸納洛酮（naloxone））來緩和類鴉片誘發之便秘。已有報導指出使用類鴉片拮抗劑拮抗類鴉片誘發之便秘會造成副作用例如恢復疼痛以及類鴉片作用減退，其與原本投予類鴉片之目的抵觸（Culpepper-Morgan, J.A. 等人：NIDA Res. Monoger. 95: 399-400, 1989. 以及 Clin. Pharmacol. Ther. 52: 90-95, 1992: Sykes, N. P.: Palliat-Med. 10: 135-144, 1996, 此處所引用之參考資料皆合併於本文）。



五、發明說明 (3)

因此，期望發展出一種可緩和藥物所誘發之便秘而不會喪失其主要作用之藥物，例如藥物中類鴉片（例如嗎啡）之止痛作用。

前列腺素（Prostaglandins 後文稱為PG(s)）係一群有機羧酸類化合物，其存在於人類或其他哺乳動物的組織和器官中，且展現各種不同生理活性。自然界中所發現之PGs（初級的PGs）通常具有下式(A)所示之前列腺烷酸主幹：



另一方面，一些合成的初級PGs類似物含有經修飾的主幹。初級PGs依照五員環部分的結構分類為PGAs、PGBs、PGCs、PGDs、PGEs、PGFs、PGGs、PGHs、PGIs以及PGJs，進一步藉由位於碳鏈部分之不飽和鍵的數目及位置分類為下列三種形式：

種類1：13, 14-不飽和-15-OH

種類2：5, 6-以及13, 14-二不飽和-15-OH

種類3：5, 6-、13, 14-以及17, 18-三不飽和-15-OH。

再者，依照9-位置上之羥基的構形，將PGFs分為α-



五、發明說明 (4)

型(該羥基為 α -構形)以及 β -型(該羥基為 β -構形)。

已知 PGE_1 、 PGE_2 以及 PGE_3 具有血管舒張、低血壓、減低胃分泌、加強腸道活動、子宮收縮、利尿、支氣管擴張以及防止潰瘍等作用。已知 $\text{PGF}_{1\alpha}$ 、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 以及 $\text{PGF}_{3\alpha}$ 具有高血壓、血管收縮、加強腸道活動、子宮收縮、黃體萎縮以及支氣管收縮等作用。

另外，一些15-酮PGs(亦即於位置15具有氧代基團以替代羥基者)以及13,14-二氫-15-酮PGs為已知物質，其可在生物體內代謝初級的PGs期間藉由酵素反應自然地產生。15-酮PG化合物已揭示於美國專利第5,073,569、5,166,174、5,221,763、5,212,324以及5,739,161號之說明書中(這些引用之參考資料皆合併於本文)。

已知所謂的初級PGs(於15-位置具有羥基者，例如 PGE_1 、 PGE_2 及其衍生物或類似物)可拮抗由嗎啡造成的腸胃作用(Christmas A. J.: Prostaglandins 18, 279-284, 1979; B. J. Broughton: Prostaglandins 22, 53-64, 1981, 此處所引用之參考資料皆合併於本文)。

然而， PGE_1 以及 PGE_2 為已知之增強疼痛之物質，其會加強遲延奇諾素(bradykinin，其為一種強烈的疼痛產生物質)以及其他產生疼痛之物質之作用。此外，所謂的初級PGs(於15-位置具有羥基者)具有影響類鴉片止痛作用的可能性。

另一方面，已知15-酮-16-鹵素-PG化合物為有用的瀉藥(美國專利第5,317,032號)。然而，並不完全了解15-酮



五、發明說明 (5)

-PG化合物如何影響由類鴉片誘發之便秘或其如何影響藥物之主要作用，例如，類鴉片止痛作用。

[發明概述]

本發明之目的係提供一種藥物誘發性便秘處置劑組成物，其對藥物誘發性便秘具有強大的拮抗作用且實質上不會喪失該藥物的主要作用。

由於勤勉研究15-酮-前列腺素化合物之生物活性的結果，本發明人發現15-酮-前列腺素化合物對藥物誘發性便秘具有優異的拮抗作用。尤其，15-酮-前列腺素化合物對藥物誘發性便秘具有優異之拮抗作用而不會影響類鴉片（例如嗎啡）對中樞神經系統的止痛作用，並發現該化合物對控制由類鴉片誘發的便秘非常有用。因而完成本發明。

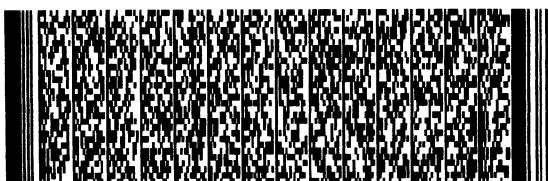
亦即，本發明係關於藥物誘發性便秘處置劑組成物，包括以15-酮-前列腺素化合物為活性成分。

本發明亦關於處置藥物誘發性便秘之方法，包括對遭受藥物誘發性便秘之對象或具有極大可能性遭受藥物誘發性便秘之對象投予有效量之15-酮-前列腺素化合物。

本發明進一步關於利用15-酮-前列腺素化合物製造用於處置藥物誘發性便秘之醫藥組成物。

[發明之詳細說明]

本發明中，"15-酮-前列腺素化合物"（後文稱為"15-酮-PG化合物"），不論其五員環之構形、雙鍵數目、取代基存在或不存在或是 α -鏈或 ω -鏈中其他修飾，"15-酮-前列腺素化合物"包含於前列腺烷酸主幹之15-位置具有氧



五、發明說明 (6)

代基團取代羥基之化合物及其衍生物或類似物(包含經取代之衍生物)。

本文中使用的15-酮-PG化合物之命名係根據上式(A)所表示之前列腺烷酸的編號方式。

式(A)顯示C-20碳原子之基本主幹，但本發明中之15-酮-PG化合物非限於具有相同碳原子數目者。式(A)中，構成PG化合物之基本主幹的碳原子編號係從羧酸的碳原子開始(編號1)，且 α -鏈中之碳原子係朝五員環編號2至7，五員環中為8至12，以及 ω -鏈中為13至20。當 α -鏈中碳原子數減少時，自位置2開始依序刪除編號；且當 α -鏈中碳原子數增加時，化合物以取代化合物命名，取代化合物在位置2上具有個別取代基，以代替羧基(C-1)。相似地，當 ω -鏈中碳原子數減少時，自位置20開始依序刪除編號；且當 ω -鏈中碳原子增加時，位置20之後的碳原子以取代基命名。該化合物之立體化學與上式(A)相同，除非有其他說明。

通常，各個PGD、PGE以及PGF一詞代表於位置9以及/或11具有羥基之PG化合物，但於本說明書中，這些名詞亦包含於位置9以及/或11具有除了羥基以外之取代基之化合物。此等化合物係指9-去羥基-9-經取代-PG化合物或11-去羥基-11-經取代-PG化合物。具有以氫代替羥基之PG化合物係簡稱為9-或11-去羥基化合物。

如上述，15-酮-PG化合物之命名係根據前列腺烷酸主幹。然而，具有與前列腺素部分相似之構形的化合物，也



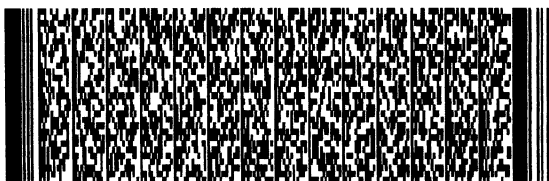
五、發明說明 (7)

會使用 "PG" 之縮寫。因此， α -鏈藉由2個碳原子延長之PG化合物，亦即， α -鏈中具有9個碳原子之PG化合物係稱為2-去羧基-2-(2-羧乙基)-15-酮-PG化合物。相似地， α -鏈中具有11個碳原子之PG化合物係稱為2-去羧基-2-(4-羧丁基)-15-酮-PG化合物。再者， ω -鏈藉由2個碳原子延長之PG化合物，亦即， ω -鏈中具有10個碳原子之PG化合物係稱為15-酮-20-乙基-PG化合物。然而，這些化合物亦可根據IUPAC命名法命名。

本發明中使用之15-酮-PGs在於位置15具有氧代基團代替羧基之範圍內包含任何PG衍生物或類似物。此外，例如，15-酮-PG型式1化合物(於13至14位置具有1個雙鍵)、15-酮-PG型式2化合物(於13至14以及5至6位置具有2個雙鍵)、15-酮-PG型式3化合物(於5至6、13至14以及17至18位置具有3個雙鍵)、13,14-二氫-15-酮-PG化合物(其中13至14位置之雙鍵為單鍵)。

本發明中所使用之化合物的典型實例包含15-酮-PG型式1、15-酮-PG型式2、15-酮-PG型式3、13,14-二氫-15-酮-PG型式1、13,14-二氫-15-酮-PG型式2、13,14-二氫-15-酮-PG型式3化合物及其衍生物或類似物。

該類似物(包含經取代之衍生物)或衍生物之實例包含 α -鏈端之羧基經酯化之15-酮-PG化合物； α -鏈經延長之化合物；其生理上可接受之鹽；於2至3位置具有雙鍵或於5至6位置具有三鍵之化合物；於位置3、5、6、16、17、18、19以及/或20具有取代基之化合物；以及於位置9以及



五、發明說明 (8)

/或11具有低碳數烷基或羥(低碳數)烷基代替羥基之化合物。

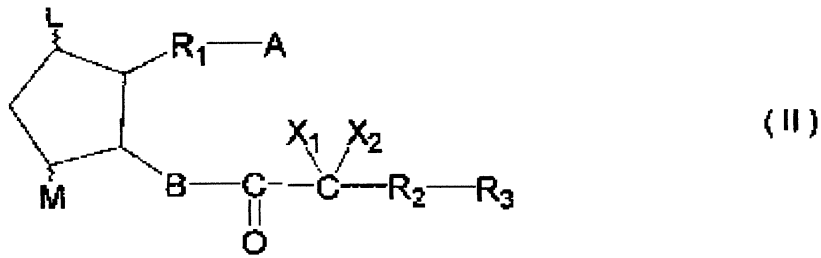
依據本發明，於位置3、17、18以及/或19上之較佳取代基包含具有1至4個碳原子之烷基，尤其是甲基以及乙基。於位置16上之較佳取代基包含低碳數烷基(例如甲基以及乙基)、羥基、鹵素原子(例如氯及氟)以及芳氧基(例如三氟甲基苯氧基)。於位置17上之較佳取代基包含低碳數烷基(例如甲基以及乙基)、羥基、鹵素原子(例如氯及氟)以及芳氧基(例如三氟甲基苯氧基)。於位置20上之較佳取代基包含飽和或未飽和低碳數烷基(例如C₁₋₄烷基)、低碳數烷氧基(例如C₁₋₄烷氧基)以及低碳數烷氧烷基(例如C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基)。於位置5上之較佳取代基包含鹵素原子(例如氯及氟)。於位置6上之較佳取代基包含形成羰基之氧代基團。於位置9以及/或11上具有羥基、低碳數烷基或羥(低碳數)烷基取代基之PGs之立體化學可為 α 、 β 或其混合物。

再者，上述類似物或衍生物可為於 ω -鏈末端具有烷氧基、環烷基、環烷氧基、苯氧基或苯基之化合物，而該鏈比初級PGs短。

特佳之化合物包含13,14-二氫-15-酮-PG化合物，其於位置13至14具有一單鍵；15-酮-16單或二鹵素PG化合物，其於位置16具有一或二個鹵素原子(例如氯及氟)；以及15-酮-PGE化合物，其於位置9具有一個氧代基團以及於五員環上之位置11具有羥基。



五、發明說明 (10)



其中 L 及 M 為氫、羥基、鹵素、低碳數烷基、羥(低碳數)烷基或氧代，其中至少一個 L 及 M 非為氫，以及該五員環具有至少一個雙鍵；

A 為 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 或其官能性衍生物；

B 為 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ；

X_1 及 X_2 為氫、低碳數烷基或鹵素；

R_1 為飽和或不飽和雙價低碳數或中等碳數之脂肪族烴殘質，其為未經取代或經鹵素、烷基、羥基、氧代、芳基或雜環基取代，且脂肪族烴殘質中之至少一個碳原子係視需要經氧、氮或硫取代；

R_2 為單鍵或低碳數伸烷基；以及

R_3 為低碳數烷基、低碳數烷氧基、環(低碳數)烷基、環(低碳數)烷氧基、芳基、芳氧基、雜環基或雜環氧基。

上式中，於 R_1 及 R_a 之定義中 "不飽和" 係包含至少一個或多個雙鍵及/或三鍵，亦即分離的，個別的，或連續的出現於主要的碳原子鏈及/或支鏈中。依照一般命名法，一位於兩連續位置中之不飽和鍵係以兩位置中編號較低者表示，且一位於兩末端位置中之不飽和鍵皆可以兩位置之編號表示。



五、發明說明 (11)

該名詞"低碳數或中等碳數之脂肪族烴"係指具有1至14個碳原子之直鏈或分支鏈烴基團(支鏈以具有1至3個碳原子為佳)且較佳為1至10個碳原子,尤其, R_1 具有6至10個碳原子,以及Ra具有1至10個碳原子,以1至8個碳原子為佳。

該名詞"鹵素"包含氟、氯、溴以及碘。

該名詞"低碳數"除另有特別說明,於說明書中係指具有1到6個碳原子之基團。

該名詞"低碳數烷基"係指含有1到6個碳原子之飽和直鏈或支鏈烴基團,包含例如,甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基以及己基。

該名詞"低碳數伸烷基"係指含有1到6個碳原子之飽和直鏈或支鏈二價烴基團,包含例如,甲撐、乙撐、丙撐、異丙撐、丁撐、異丁撐、第三丁撐、戊撐以及己撐。

該名詞"低碳數烷氧基"係指低碳數烷基-O-之基團,其中低碳數烷基係如上述所界定。

該名詞"羥(低碳數)烷基"係指如上述界定之低碳數烷基,其至少經一個羥基取代,例如羥甲基,1-羥乙基,2-羥乙基以及1-甲基-1-羥乙基。

該名詞"低碳數烷醯氧基"係指以式 $RCO-O-$ 表示之基團,其中 $RCO-$ 係如上述界定之低碳數烷基氧化而來的醯基,例如乙醯基。

該名詞"環(低碳數)烷基"係指由如上述界定之低碳數烷基環化而成之環狀基團,但含有3個或更多個碳原子以



五、發明說明 (12)

及包含例如，環丙基、環丁基、環戊基以及環己基。

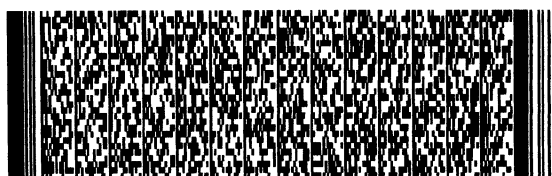
該名詞"環(低碳數)烷氧基"係指環(低碳數)烷基-O-之基團，其中環(低碳數)烷基如上述所界定。

該名詞"芳基"係包含未經取代或經取代之芳族烴環(較佳為單環基團)，例如苯基、甲苯基以及二甲苯基。取代基之實例為鹵素原子及鹵(低碳數)烷基，其中鹵素原子及低碳數烷基如上述所界定。

該名詞"芳氧基"係指以式Ar-O表示之基團，其中Ar係如上述界定之芳基。

該名詞"雜環基團"係包含單-至三-環，較佳之單環雜環基團為5至14，較佳為5至10個員環，其視需要具有經取代之碳原子以及具有1至4，較佳為1至3個之1至2種選自氮原子、氧原子以及硫原子之雜原子。雜環基團之實例包含呋喃基、噻吩基、吡咯基、嘔唑基、異嘔唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、呋咕基、吡喃基、吡啶基、嗒咭基、嘍啶基、吡咭基、2-吡咯啉基、吡咯烷基、2-咪唑啉基、咪唑烷基、2-吡唑啉基、吡唑烷基、哌啶基、哌咭基、嗎咭基、吲哚基、苯并噻吩基、喹咭基、異喹咭基、嘍咭基、喹唑咭基、吡咭基、吡啶基、菲咭基、苯并咪唑基、苯并咪唑酮基、苯并噻唑基、吩噻咭基。本發明中取代基之實例包括鹵素及經鹵素取代之低碳數烷基，其中鹵素原子及低碳數烷基如上述所定義。

該名詞"雜環-氧基"係指以式HcO-表示之基團，其中Hc係如前述之雜環基。

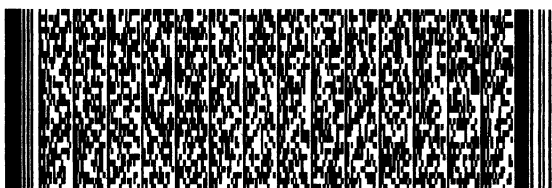


五、發明說明 (13)

該名詞 A 之 "官能性衍生物" 包含鹽類 (較佳為醫藥上可接受鹽類)、醚類、酯類以及鹽胺類。

適合的 "醫藥上可接受鹽類" 包含慣用之非-毒性鹽類, 例如, 無機鹼之鹽, 例如鹼金屬鹽 (如鈉鹽以及鉀鹽)、鹼土金屬鹽 (如鈣鹽以及鎂鹽)、銨鹽; 有機鹼之鹽, 例如胺鹽 (如甲基胺鹽、二甲基胺鹽、環己基胺鹽、苯甲基胺鹽、哌啶鹽、乙二胺鹽、乙醇胺鹽、二乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、參(羥甲基胺)乙烷鹽、單甲基-單乙醇胺鹽、普魯卡因鹽以及咖啡因鹽)、鹼性胺基酸鹽 (例如精胺酸鹽以及離胺酸鹽)、四烷基銨鹽等。這些鹽類可經由習知製程製備, 例如, 由對應酸以及鹼或由鹽類互換製備。

醚類之實例包含烷基醚, 例如, 低碳數烷基醚 (例如甲基醚、乙基醚、丙基醚、異丙基醚、丁基醚、異丁基醚、第三丁基醚、戊基醚以及 1-環丙基乙基醚); 及中等或高碳數烷基醚 (例如辛基醚、二乙基己基醚、月桂基醚以及鯨蠟基醚); 不飽和醚 (例如油基醚以及亞麻油基醚); 低碳數烯基醚 (例如乙烯基醚、烯丙基醚); 低碳數炔基醚 (例如乙炔基醚以及丙炔基醚); 羥 (低碳數) 烷基醚 (例如羥乙基醚以及羥異丙基醚); 低碳數烷氧 (低碳數) 烷基醚 (例如甲氧甲基醚以及 1-甲氧基乙基醚); 視需要經取代之芳基醚 (例如苯基醚、甲苯基醚、第三丁基苯基醚、水楊酸基醚、3,4-二-甲氧基苯基醚以及苯甲鹽胺苯基醚); 以及芳基 (低碳數) 烷基醚 (例如苯甲基醚、三苯甲基



五、發明說明 (14)

醚以及二苯甲基醚)。

酯類之實例包含脂肪族酯，例如，低碳數烷基酯(例如甲基酯、乙基酯、丙基酯、異丙基酯、丁基酯、異丁基酯、第三丁基酯、戊基酯以及1-環丙基乙基酯)；低碳數烯基酯(例如乙烯基酯及烯丙基酯)；低碳數炔基酯(例如乙炔基酯以及丙炔基酯)；羧(低碳數)烷基酯(例如羧乙基酯)；低碳數烷氧(低碳數)烷基酯(例如甲氧甲基酯以及1-甲氧基乙基酯)；以及視需要經取代之芳基酯(例如苯基酯、甲苯基酯、第三丁基苯基酯、水楊酸基酯、3,4-二甲氧基苯基酯以及苯甲醯胺苯基酯)；以及芳基(低碳數)烷基酯(例如苯甲基酯、三苯甲基酯以及二苯甲基酯)。

A之醯胺係指以式-CONR'R"表示之基團，其中各個R'以及R"為氫、低碳數烷基、芳基、烷基-或芳基-磺醯基、低碳數烯基以及低碳數炔基，以及包含例如，低碳數烷基醯胺類(例如甲醯胺、乙醯胺、二甲醯胺以及二乙醯胺)；芳醯胺類(例如苯胺以及醯替甲苯胺)；以及烷基-或芳基-磺醯基醯胺類(例如甲基磺醯基醯胺、乙基磺醯基-醯胺以及甲苯磺醯基醯胺)。

L及M較佳之實例包含羧基以及氧代，尤其當M為羧基以及L為氧代，且具有五員環結構時，稱為PGE型式。

A較佳之實例係-COOH、其醫藥上可接受鹽、酯或醯胺。

B較佳之實例係-CH₂-CH₂-，其提供稱為13,14-二氫型式之結構。

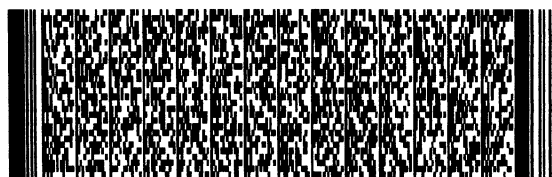
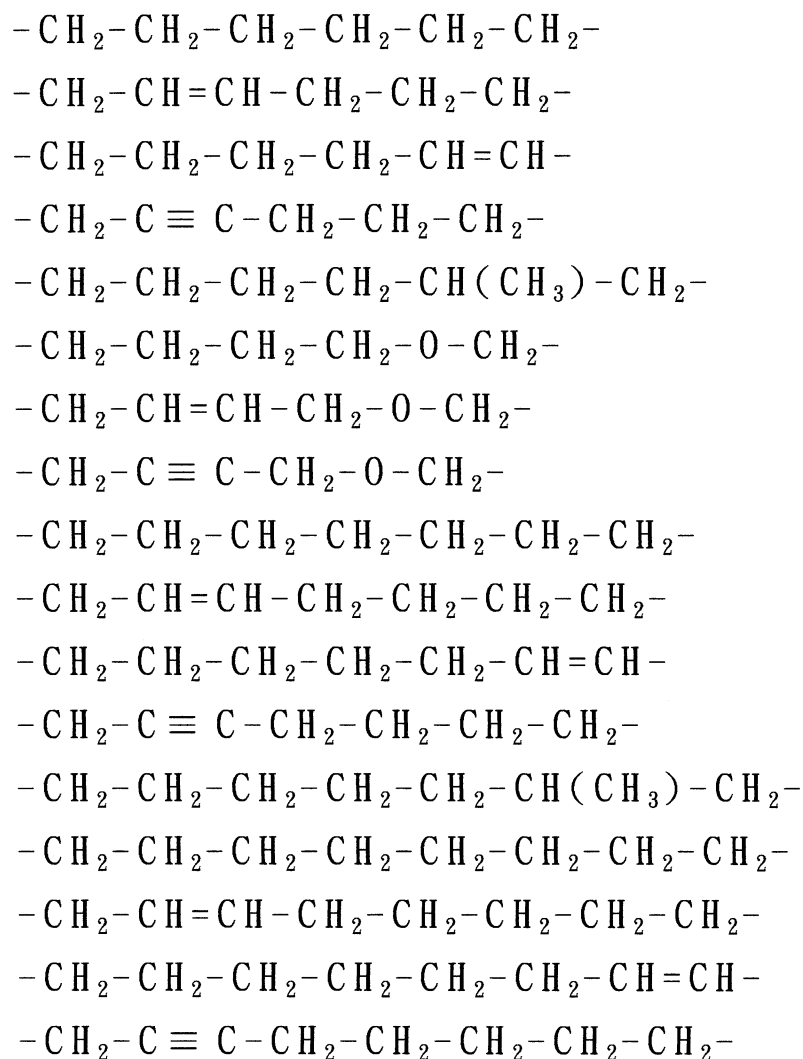


五、發明說明 (15)

X_1 以及 X_2 較佳之實例係其中至少一者為鹵素，且更佳為兩者皆為鹵素，尤其是氟可提供稱為 16,16-二氟型式之結構。

較佳的 R_1 係含有 1 至 10 個碳原子 (較佳為 6 至 10 個碳原子) 之烴。再者，脂肪族烴中之至少一個碳原子係視需要經氧、氮或硫取代。

R_1 之實例包含，例如下列基團：



五、發明說明 (16)



較佳的Ra係含有1至10個碳原子(較佳為1至8個碳原子)之烴。Ra可含有一或二個具有一個碳原子之支鏈。

於上式(I)以及(II)中，環之構形及 α -以及/或 ω 鏈可與初級PGs相同或相異。然而，本發明亦包含具有初級構形化合物之混合物以及具有非初級構形化合物之混合物。

本發明中，典型化合物之實例為13,14-二氫-15-酮-16-單或二氟-PGE化合物，其衍生物或類似物。

本發明之15-酮-PG化合物可藉由位置11之羥基及位置15之氧代間形成半縮醛而達到酮-半縮醛平衡。

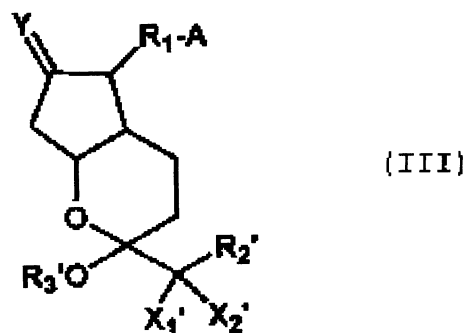
例如，已揭示當 X_1 及 X_2 兩者為鹵素原子時(尤其為氟原子時)，該化合物含有互變異構物、雙環化合物。

如果存在上述之互變異構物，互變異構物兩者間之比例會隨著其餘的分子結構或存在之取代基的種類而改變。有時，與另一異構物相比，其中一種異構物會以佔多數之型態存在。然而，應了解本發明所使用之15-酮-PG化合物包含其異構物。

再者，本發明所使用之15-酮-PG化合物包含雙環化合物及其類似物或衍生物。該雙環化合物係以下式(III)表示：



五、發明說明 (17)



其中，A為 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 或其官能性衍生物；

X_1' 與 X_2' 為氫、低碳數烷基或鹵素；

Y為



R_4' 與 R_5' 為氫、羥基、鹵素、低碳數烷基、低碳數烷氧基或羥基(低碳數)烷基，其中 R_4' 與 R_5' 不同時為羥基及低碳數烷氧基。

R_1 為二價飽和或不飽和低碳數或中等碳數脂肪族烴殘基，其係未經取代或經鹵素、烷基、羥基、氧代、芳基或雜環基團取代，以及脂肪族烴中之至少一個碳原子係視需要經氧、氮或硫取代；以及

$R_{a'}$ 為飽和或不飽和低碳數或中等碳數脂肪族烴殘基，其係未經取代或經鹵素、氧代、羥基、低碳數烷氧基、低碳數烷醯氧基、環(低碳數)烷基、環(低碳數)烷氧



五、發明說明 (18)

基、芳基、芳氧基、雜環基團或雜環-氧基基團取代；環(低碳數)烷基；環(低碳數)烷氧基；芳基；芳氧基；雜環基團；雜環-氧基基團。

R_3' 為氫、低碳數烷基、環(低碳數)烷基、芳基或雜環基團。

另外，本發明所使用之化合物可用結構式表示或根據酮-型式命名，而不顧異構物是否存在，應注意此等結構或命名並不排除半縮醛型式之化合物。

本發明中，任何異構物(例如個別的互變異構物)、其混合物，或光學異構物、其混合物，消旋混合物及其他立體異構物皆是以相同目的而使用。

一些本發明所使用之化合物可藉由美國專利第5,073,569、5,166,174、5,221,763、5,212,324及5,739,161號以及美國專利申請第09011218號(這些引用之參考資料皆合併於本文)所揭示之方法而製備。

本發明所處置的對象可為哺乳類，包含動物及人類。經由本發明之方法，可全面性地或局部性投予包括以15-酮-前列腺素組成物為活性成分之醫藥組成物。

通常，該組成物係藉由口服投予、靜脈內注射(包含滴注)、皮下注射、直腸內投予、陰道內投予等方式投藥。活性成分之劑量會依照物種(即動物或人類)、年齡、性別、需處置之病人的體重、需處置之症狀、所需之處置效果、投藥途徑、處置期限等而改變。

一般，藉由每天全面性投藥1至4次可獲得令人滿意的



五、發明說明 (19)

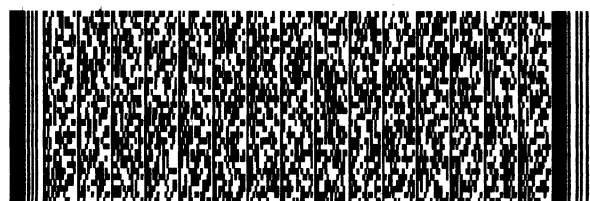
效果，或每天以 0.00001 至 100mg/kg 之量，持續投予 15-酮-前列腺素化合物。

本發明組成物可調配成用於口服、注射、灌注或外部投予之組成物，如錠劑、舌下劑、栓劑以及陰道栓劑。

本發明組成物可進一步含有生理上可接受之添加劑。該添加劑包含與 15-酮-PG 化合物一起使用之成分，例如賦形劑、稀釋劑、填充劑、溶劑、潤滑劑、佐藥、黏結劑、崩散劑、塗覆劑、包囊劑、軟膏基料、栓劑基料、噴霧劑、乳化劑、分散劑、懸浮劑、芡粉、強直劑、緩衝劑、平滑劑、防腐劑、抗氧化劑、矯正劑、風味劑、著色劑、官能性物質（例如環糊精及可生物分解之聚合物）、安定劑。該添加劑可選自一般醫藥參考書中所述者。

組成物中 15-酮-前列腺素化合物的含量依照組成物之調配劑而改變，通常為 0.0001 至 10.0 重量%，更佳為 0.001 至 1.0 重量%。

用於口服投予之固體組成物之實例包含藥錠、含片、舌下錠、膠囊、藥丸、粉末、粒劑等。該固體組成物可藉由混合一或多種活性成分與至少一種非活性稀釋劑而製備。該組成物可進一步含有除了非活性稀釋劑之外的添加劑，例如，潤滑劑、崩散劑以及安定劑。如果需要，藥錠及藥丸可用腸內或胃腸膜包覆。其可包覆二或多層膜。包膜可經吸收以維持釋出物質或微包囊。另外，可藉由易分解物質（例如明膠）之方式將組成物包囊化。易分解物質可進一步溶解於適當的溶劑中（例如脂肪酸或其單、二或三



五、發明說明 (20)

甘油酯)而成為軟膠囊。舌下錠可於需要藥物快速作用之特性時使用。

口服投予之液體組成物之實例包含乳化劑、溶液、懸浮液、糖漿以及酏劑等。固體組成物可進一步含有習用之非活性稀釋劑，例如經純化的水或乙醇。該組成物可進一步含有除了非活性稀釋劑之外的添加劑，例如佐藥(例如濕潤劑及懸浮劑、甜味劑、風味劑、香料及防腐劑)。

本發明組成物可呈噴霧組成物型式，其含有一或多種活性成分且可依照已知方法製備。

本發明用於非口服投予之注射劑組成物的實例包含滅菌水溶液或非水性溶液、懸浮液以及乳液且該注射劑組成物包括一或多種活性成分。水溶液或懸浮液之稀釋劑包含，例如，注射用蒸餾水、生理食鹽水以及林格氏(Ringer's)溶液。溶液及懸浮液之非水性稀釋劑包含，例如，丙二醇、聚乙二醇、植物油(例如橄欖油)、醇類(例如乙醇及聚山梨酸酯)。該組成物可進一步包括添加劑，例如防腐劑、濕潤劑、乳化劑、分散劑等。其可藉由通過與滅菌器組合之，例如阻隔細菌過濾膜，或藉由氣體或放射線照射滅菌之方法而進行滅菌。該注射劑組成物亦可以經滅菌之粉末組成物的形式提供，在注射前將其溶解於經滅菌之溶劑即可使用。

根據本發明組成物之另一調配劑為直腸或陰道栓劑。該栓劑可藉由混合至少一種根據本發明之活性化合物與栓劑基料(例如可可油)而製備，且可視需要與具有適合的軟



五、發明說明 (21)

化溫度之非離子性界面活性劑摻混以改進吸收作用。

本文所使用之"處置法"或"處置"一詞包含任何用以控制(例如預防、照料、減輕)病症、緩和病症以及遏止病症蔓延之方法。

本文所使用之"藥物誘發性便秘"一詞不限於特定之便秘病症，只要該便秘病症係由使用藥物造成之副作用，其亦包含因使用藥物造成之繼發性便秘。再者，因投予結合藥物而由加成或協同作用造成之便秘亦包含在內。

本發明係針對藥物誘發性便秘進行處置，會造成藥物誘發性便秘之藥物包含，例如，麻醉藥物之類鴉片(例如嗎啡(氯化氫嗎啡及MS可丁(contin))以及可待因(例如可待因磷酸鹽))，抗副交感神經作用劑(例如抗震顫性麻痺藥物(三己芬迪(trihexyphenidyl)及左多巴(levodopa))，抗憂鬱劑(三環抗憂鬱劑(例如阿莫沙平(amoxapine)、三米胺(trimipramine)、胺基三太林(aminotriptyline)、伊米胺(imipramine)、氯丙咪嗪(clomipramine)、多沙平(dosulepin)、諾三太林(nortriptyline)以及羅非胺(lofepramine))，四環抗憂鬱劑(例如塞剔替林(setiptiline)、麥普替林(maprotiline)以及米塞林(mianserin)))以及抗失禁劑(例如丙胺太林(propanetheline)以及羥布托尼(oxybutynin))，解酸劑(例如鋁製劑)、骨重增加劑(例如鈣製劑)、利尿劑、鐵製劑、鈣拮抗劑、苯并二吡庚因藥物、吩噻嗪藥物(例如氯丙嗪)、H₂-阻斷劑、藥丸、生育



五、發明說明 (22)

酚。尤其，由類鴉片（例如嗎啡及可待因）及抗憂鬱劑（例如包含伊米胺之三環抗憂鬱劑）誘發之便秘症狀可以本發明組成物予以有效地處置。

本發明中"患有藥物誘發性便秘之個體或具有極大可能性患有藥物誘發性便秘之個體"包含實際上因投予會造成便秘之藥物而便秘之個體，以及因投予會造成便秘之藥物而具有極大可能性患有藥物誘發性便秘之個體，例如，投予如類鴉片或抗憂鬱劑之藥物的個體，已知這些藥物皆具有極大可能性造成便秘之副作用。

本發明中，一劑量型式可包含單一種活性成分或二或多種活性成分的組合。當使用多數個活性成分的組合時，為顧及其作用及安全性，可適合的增加或減少各個活性成分的含量。

本發明組成物可進一步包含其他醫藥上活性成分，只要該活性成分不會與本發明之目的相抵觸即可。

本發明進一步之細節可參照下列測試實施例，然而，並非以該實施例限制本發明。

實施例 1拮抗嗎啡誘發之便秘

將雄性ICR老鼠關在底部有絲網的籠子中禁食一整夜，防止其食糞，以及每組分配15隻老鼠。將嗎啡氯化氫(Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka Japan)以5mg/g之量採腹膜內注射至動物體中。注射嗎啡後，立即經口投予0.1mL石墨標識(Pilot INK-30-B與10%黃耆膠黏



五、發明說明 (23)

液之 2 : 1 混合物) 及 5mL/kg 載劑 (含 0.01% 聚山梨醇酯 80 及 0.5% 乙醇之生理食鹽水) 或以 5mL/kg 之量投予溶於載劑中之 1、10 或 100 μ g/kg 測試物質 (13, 14-二氫-15-酮-16, 16-二氟-PGE1)。正常之對照組僅以上述體積經口投予石墨標識以及載劑而無注射嗎啡。投予石墨標識 150 分鐘後，以頸椎脫臼犧牲老鼠，並且檢驗盲腸中是否存在石墨標識。當於盲腸中發現石墨標識時，判定為陽性反應 (正分)。

表 1 顯示，於盲腸中發現石墨標識之動物數 (得正分之動物數) 及其於各組中之比例。

表 1

組別	得正分之動物數 a)/測試動物數	得正分之動物 比例
正常 (載劑)	15/15**	100%
嗎啡 + 載劑	3/15	20%
嗎啡 + 測試物質 1 μ g/kg	9/15*	60%
10 μ g/kg	13/15**	87%
100 μ g/kg	14/15**	93%

a) 正分：盲腸中存在石墨標識

與嗎啡 + 載劑組相比 (χ^2 檢驗) * $p < 0.05$ ，** $p < 0.01$

於正常組中，所有 15 隻動物的盲腸中皆發現石墨標識 (100%)。

於嗎啡 + 載劑組中，15 隻動物中有 3 隻動物的盲腸中發現石墨標識 (20%)。於嗎啡 + 載劑組中，呈陽性動物之數目與正常組相比顯著地減少，其結果指出以嗎啡處置會誘發便秘。



五、發明說明 (24)

投予嗎啡後，立即給予1、10或100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 測試物質之組別中，15隻動物中分別有9 (60%)、13 (87%)以及14 (93%)隻動物的盲腸中發現石墨標識。與正常組(嗎啡+載劑)相比，測試物質組可顯著地拮抗嗎啡誘發之便秘。

上述結果顯示出本發明物質於低劑量(1 $\mu\text{g}/\text{kg}$)即可拮抗由類鴉片誘發之便秘。

實施例2 (比較例)拮抗嗎啡誘發之便秘

評估臨床上用於處置因施用嗎啡產生嗎啡誘發便秘之病人之習知瀉藥(山納苷(sennoside)以及皮考硫酸鈉(sodium picosulfate))的效果。

將山納苷(錠劑：Novartis Pharma K.K., Tokyo, Japan)以研鉢壓碎且磨成細粉末，以及懸浮於0.5%黃耆膠溶液以產生欲投予劑量程度之適合的濃度。以生理食鹽水溶液稀釋皮考硫酸鈉(液體：Teijin K.K., Tokyo, Japan)。

各測試物質之劑量程度設為臨床上每日劑量之1及10倍(臨床上每日之劑量：山納苷24mg，皮考硫酸鈉7.5mg；假設體重為50kg，分別相當於0.48mg/kg以及0.15mg/kg)。以各測試物質之稀釋劑作為載劑。

實驗方式與實施例1相同。

表2(山納苷)以及表3(皮考硫酸鈉)顯示於盲腸中發現石墨標識之動物數(得正分之動物數)及其於各組中之比例。



五、發明說明 (25)

表 2

組別	得正分之動物數 a)/測試動物數	得正分之動物 比例
正常(載劑)	10/10**	100%
嗎啡+載劑	2/10	20%
嗎啡+山納苷 0.48mg/kg	2/10	20%
4.8mg/kg	2/10	20%

a)正分：盲腸中存在石墨標識

與嗎啡+載劑組相比(x^2 檢驗) ** $p < 0.01$

表 3

組別	得正分之動物數 a)/測試動物數	得正分之動物 比例
正常(載劑)	8/10*	80%
嗎啡+載劑	3/10	30%
嗎啡+皮考硫酸鈉		
0.15mg/kg	3/10	30%
1.5mg/kg	4/10	40%

a)正分：盲腸中存在石墨標識

與嗎啡+載劑組相比(x^2 檢驗) * $p < 0.05$

習知之用於處置便秘之瀉藥(山納苷(sennoside)以及皮考硫酸鈉(sodium picosulfate))對施用嗎啡而產生嗎啡誘發便秘之病人以臨床上每日劑量甚至10倍臨床上每日劑量處置皆不具效果。

上述結果顯示出習知具有通便作用之瀉藥，無法必然



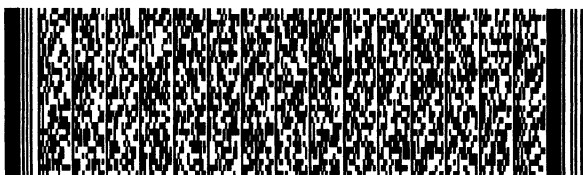
五、發明說明 (26)

地拮抗類鴉片誘發之便秘，因此，習知之瀉藥難以充分地控制便秘。

實施例 3止痛作用之效果

將雄性 ICR 老鼠關在底部有絲網的籠子中禁食一整夜，防止其食糞。以鑷子夾住動物的尾部使其疼痛，以及測量由尾部疼痛造成激烈的攻擊、啃咬或叫喊的反應時間。18 隻測試老鼠的反應時間為 2 秒鐘或小於 2 秒鐘。將嗎啡氯化氫 (Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka Japan) 以 5mg/kg 之量採腹膜內注射至動物體中。注射嗎啡後，立即經口以 5mL/kg 之量投予載劑 (含 0.01% 聚山梨醇酯 80 及 0.5% 乙醇之生理食鹽水) 或溶於載劑中之 1、10 或 100 μ g/kg 測試物質 (13, 14-二氫-15-酮-16, 16-二氟-PGE₁)。正常對照組之動物僅以上述體積經口投予載劑而無注射嗎啡。

於投藥後 30、60、90、120 及 150 分鐘測量各個動物的尾部疼痛反應時間。如果老鼠的反應時間超過 10 秒鐘，即停止測試以避免使尾部組織受傷，而反應時間則記錄為 10 秒鐘。測試結果顯示於表 4。



五、發明說明 (27)

表 4

組別	動物數	反應時間，平均值± S.E.，秒					
		投藥前	投藥後之時間				
			30 分鐘	60 分鐘	90 分鐘	120 分鐘	150 分鐘
正常(載劑)	18	0.9± 0.1	1.0± 0.1	1.1± 0.1	1.1± 0.1	1.1± 0.1	1.3± 0.1
嗎啡+載劑	18	1.0± 0.1	2.8± 0.6**	1.9± 0.3*	1.8± 0.4 ⁺	1.4± 0.2	1.2± 0.1
嗎啡+測試物質 1μg/kg	18	1.0± 0.1	3.2± 0.7**	2.3± 0.6 ⁺	1.5± 0.2*	1.3± 0.1	1.3± 0.1
10μg/kg	18	1.0± 0.1	3.4± 0.5**	1.8± 0.2**	1.4± 0.1*	1.3± 0.1	1.2± 0.1
100μg/kg	18	1.0± 0.1	2.9± 0.6**	1.8± 0.3*	1.5± 0.1*	1.2± 0.1	1.3± 0.1

與正常組相比 $+p<0.1$ ， $*p<0.05$ ， $**p<0.01$ (t-檢驗)
嗎啡+載劑組與各個嗎啡+測試物質組之結果無顯著差異
(t-檢驗)

於所有組別中，投藥前之反應時間約為1秒鐘，且未發現差異。

於正常組中，投予載劑後，於每次測量時間所得之反應時間與投予載劑前之反應時間並無差異。

於嗎啡+載劑組中，與正常組相比，於嗎啡處置後之30及60分鐘發現反應時間顯著增加。反應時間增加之趨勢持續到嗎啡處置後之90分鐘。嗎啡的止痛作用，在嗎啡處置後之120及150分鐘完全消失。

於各個嗎啡+測試物質組中，與正常組相比，發現反



五、發明說明 (28)

應時間顯著增加。於嗎啡+測試物質組中，其反應時間與嗎啡+載劑組相似。

於嗎啡+載劑組與嗎啡+測試物質組之反應時間中，未發現顯著差異，其指出測試物質不會影響嗎啡之止痛作用。

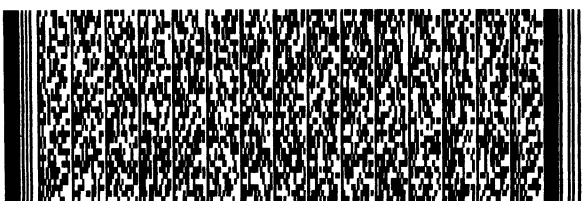
上述結果顯示出，本發明物質即使在高劑量(100 μ g/kg)下，亦不會影響類鴉片之止痛作用。

實施例 4拮抗伊米胺(三環抗憂鬱劑)誘發之便秘

將雄性ICR老鼠關在底部有絲網的籠子中禁食一整夜，防止其食糞，以及每組分配10隻老鼠。將伊米胺氫化氫(Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Osaka Japan)以60mg/kg之量採腹膜內注射至動物體中。注射伊米胺後，立即經口投予0.1mL碳標識(10%碳粉懸浮於5%阿拉伯膠)以及以5mL/kg之體積投予載劑(含0.01%聚山梨醇酯80及0.5%乙醇之生理食鹽水)或測試物質(13,14-二氫-15-酮-16,16-二氟-PGE₁)。正常之對照組僅以上述體積經口投予碳標識以及載劑而無注射伊米胺。投予碳標識150分鐘後，以頸椎脫臼犧牲老鼠，並且檢驗盲腸中是否存在碳標識。當於盲腸中發現碳標識時，判定為陽性反應(正分)。

表5顯示，於盲腸中發現碳標識之動物數(得正分之動物數)及其於各組中之比例。

結果顯示出本發明物質可拮抗由伊米胺誘發之便秘。



五、發明說明 (29)

表 5

組別	得正分之動物數 a)/測試動物數	得正分之動物 比例
正常(載劑)	9/10**	90%
伊米胺+載劑	1/10	10%
伊米胺+測試物質 10μg/kg	3/10	30%
伊米胺+測試物質 100μg/kg	7/10**	70%

a) 正分：盲腸中存在碳標識

與伊米胺+載劑組相比(χ^2 檢驗)，** $p < 0.01$

實施例 5(比較例)

拮抗伊米胺(三環抗憂鬱劑)誘發之便秘

評估臨床上用於處置由施用伊米胺誘發便秘之病人之瀉藥(山納苷(sennoside))的效果。山納苷之製劑以及劑量程度與實施例 2 所述相同。實驗方式與實施例 4 所述相同。

表 6 顯示於盲腸中發現碳標識之動物數(得正分之動物數)及其於各組中之比例。

這些結果顯示出山納苷對由伊米胺誘發之便秘不具作用。



五、發明說明 (30)

表 6

組別	得正分之動物數 a)/測試動物數	得正分之動物 比例
正常(載劑)	7/10**	70%
伊米胺+載劑	1/10	10%
伊米胺+山納萆 0.48μg/kg	2/10	20%
伊米胺+山納萆 4.8μg/kg	2/10	20%

a)正分：盲腸中存在碳標識

與伊米胺+載劑組相比(χ^2 檢驗)** $p < 0.01$



圖式簡單說明

本 案 無 圖 式



四、中文發明摘要 (發明之名稱：藥物誘發性便秘處置劑組成物)

本發明提供一種包括以15-酮-前列腺素化合物為活性成分之藥物誘發性便秘處置劑組成物。本發明組成物對藥物誘發性便秘具有強大的拮抗作用且實質上不會喪失該藥物的主要作用。

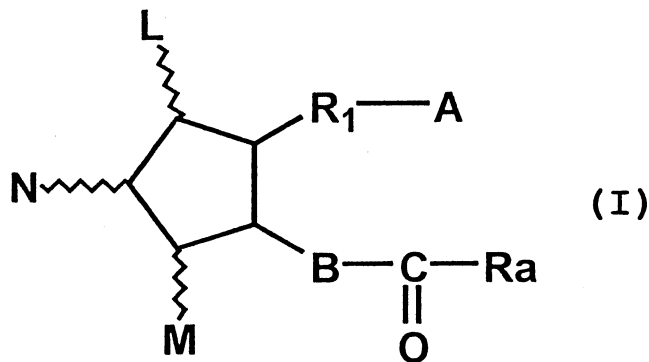
英文發明摘要 (發明之名稱：COMPOSITION FOR TREATING DRUG-INDUCED CONSTIPATION)

Provided is a composition for treatment of drug-induced constipation comprising a 15-keto-prostaglandin compound as an active ingredient. The composition of the present invention has a strong antagonistic action against drug-induced constipation without substantially losing the main effect of the drug.



五、發明說明 (9)

本發明中所使用之較佳化合物係以式 (I) 表示：



其中

L、M以及 N為 氫、羥基、鹵素、低碳數烷基、羥(低碳數)烷基或氧代(OXO，亦即酮基)，其中至少一個 L及 M非為 氫，以及該五員環具有至少一個雙鍵；

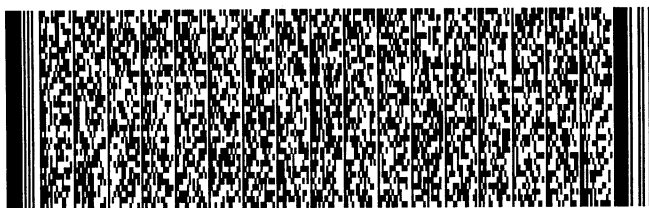
A為 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 或其官能性衍生物；

B為 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ；

R為飽和或不飽和雙價低碳數或中等碳數之脂肪族烴殘質，其為未經取代或經鹵素、烷基、羥基、氧代、芳基或雜環基取代，且脂肪族烴殘質中之至少一個碳原子係視需要經氧、氮或硫取代；以及

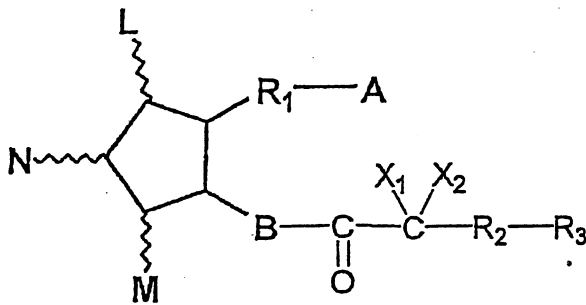
Ra為飽和或不飽和低碳數或中等碳數之脂肪族烴殘質，其為未經取代或經鹵素、氧代、羥基、低碳數烷氧基、低碳數烷酯氧基、環(低碳數)烷基、環(低碳數)烷氧基、芳基、芳氧基、雜環基或雜環-氧基取代；環(低碳數)烷基；環(低碳數)烷氧基；芳基；芳氧基；雜環基；雜環氧基。

上述化合物中之特佳化合物係以式 (II) 表示者：



六、申請專利範圍

1. 一種用於處置藥物誘發性便秘之組成物，其包括以下列通式所示之15-酮-前列腺素化合物為活性成分，該15-酮-前列腺素化合物係選自15-酮-16-單或二-鹵素-前列腺素化合物及13,14-二氫-15-酮-16-單或二-鹵素-前列腺素化合物所組成之群組：



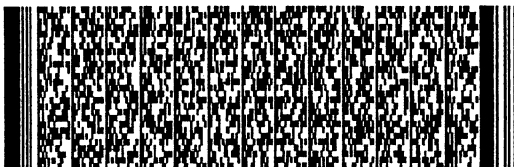
其中

L、M以及N為氫、羥基、鹵素、直鏈或分支鏈碳數1至6烷基、羥(直鏈或分支鏈碳數1至6)烷基或氧代(OXO，亦即酮基)，其中至少一個L及M非為氫，以及該五員環具有至少一個雙鍵；

A為 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 或其鹽、醚、酯或醯胺；

B為 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ；

R_1 為飽和或不飽和雙價直鏈或分支鏈碳數1至14之脂肪族烴殘質，其為未經取代或經鹵素、烷基、羥基、氧代、芳基或雜環基取代，且脂肪族烴中之至少一個碳原子係視需要經氧、氮或硫取代；



六、申請專利範圍

X_1 及 X_2 為氫、直鏈或分支鏈碳數 1 至 6 烷基或鹵素，而其中至少一者為鹵素；

R_2 為單鍵或直鏈或分支鏈碳數 1 至 6 伸烷基；以及

R_3 為直鏈或分支鏈碳數 1 至 6 烷基、直鏈或分支鏈碳數 1 至 6 烷氧基、環(碳數 3 至 6)烷基、環(碳數 3 至 6)烷氧基、芳基、芳氧基、雜環基或雜環氧基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中，該 15-酮-前列腺素化合物係 15-酮-16-單或二-氟-前列腺素化合物。
3. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中，該 15-酮-前列腺素化合物係 13,14-二氫-15-酮-16-單或二-氟-前列腺素化合物。
4. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中，該 15-酮-前列腺素化合物係 15-酮-前列腺素 E 化合物。
5. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中，該 15-酮-前列腺素化合物係 13,14-二氫-15-酮-16,16-二-氟-前列腺素 E_1 。
6. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中，該誘發便秘之藥物為類鴉片化合物。
7. 如申請專利範圍第 6 項之組成物，其中，該類鴉片化合物為嗎啡化合物或可待因化合物。
8. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中，該誘發便秘之藥物為抗副交感神經作用藥物。
9. 如申請專利範圍第 8 項之組成物，其中，該抗副交感神經作用藥物為三環抗憂鬱劑。

