



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 31/557 (2006.01)**A61K 31/5575** (2006.01)**A61P 1/10** (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010103506/15, 03.07.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
03.07.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
03.07.2007 US 60/929,556

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2011 Бюл. № 22

(45) Опубликовано: 27.07.2013 Бюл. № 21

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 02/089812, A1, 14.11.2002. US
2003/073746, A1, 17.04.2003. WO 2006/025599,
A1, 09.03.2006.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 03.02.2010(86) Заявка РСТ:
JP 2008/062435 (03.07.2008)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/005171 (08.01.2009)

Адрес для переписки:

103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент", пат.пов. А.П.Агуреву

(72) Автор(ы):

УЕНО Рикюдзи (US)

(73) Патентообладатель(и):

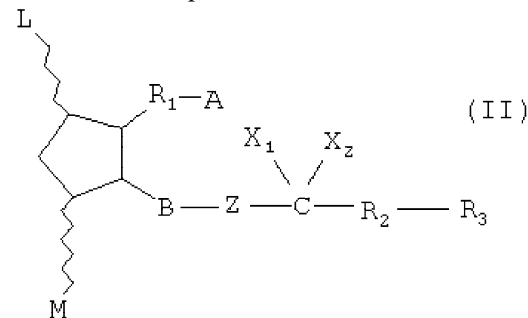
СУКАМПО АГ (CH)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМБИНАЦИЯ ОПИОИДА И ПРОСТАГЛАНДИНОВОГО СОЕДИНЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области фармацевтики и медицины и касается фармацевтической комбинации для лечения состояния, при котором показано применение опиоида, содержащей оксикодон и простагландиновое соединение формулы (II), фармацевтической композиции на ее основе, комплекта для продажи и применения указанной фармацевтической комбинации для для производства лекарственного средства для лечения состояния, при котором показано применение опиоида. Комбинация обладает

повышенной эффективностью. 4 н. и 17 з.п. ф-лы, 1 табл., 1 пр.





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/557 (2006.01)**A61K 31/5575** (2006.01)**A61P 1/10** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2010103506/15, 03.07.2008**(24) Effective date for property rights:
03.07.2008

Priority:

(30) Convention priority:
03.07.2007 US 60/929,556(43) Application published: **10.08.2011 Bull. 22**(45) Date of publication: **27.07.2013 Bull. 21**(85) Commencement of national phase: **03.02.2010**(86) PCT application:
JP 2008/062435 (03.07.2008)(87) PCT publication:
WO 2009/005171 (08.01.2009)

Mail address:

**103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. A.P.Agureevu**

(72) Inventor(s):

UENO Rijudzi (US)

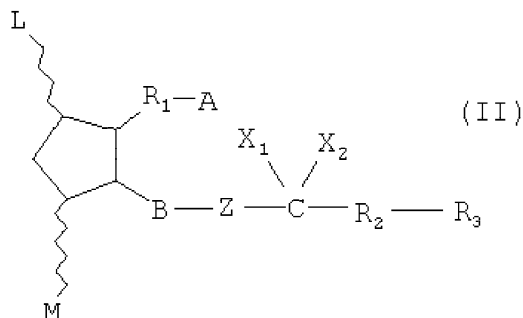
(73) Proprietor(s):

SUKAMPO AG (CH)**(54) PHARMACEUTICAL COMBINATION OF OPIOID AND PROSTAGLANDIN COMPOUND**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to pharmaceuticals and medicine, and concerns a pharmaceutical combination for treating a condition which indicates for using an opioid, containing oxycodone and a prostaglandin compound of formula



a based pharmaceutical composition, a kit for sales and use of the above pharmaceutical combination for preparing the therapeutic agent for treating the condition which indicates for using the opioid.

EFFECT: combination shows higher efficacy.

21 cl, 1 tbl, 1 ex

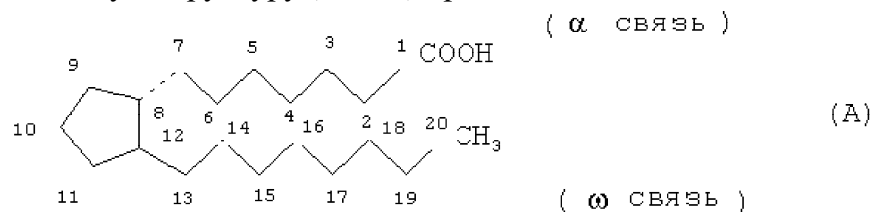
Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, включающей опиоид и специфическое соединение из группы простагландинов, для лечения боли различной этиологии.

Уровень техники

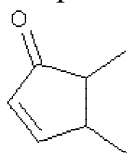
Система эндогенных опиоидов является основной тормозной системой центральной нервной системы, играя кардинальную роль в модулировании боли. На экспериментальных моделях и в клинических условиях активация рецепторов опиоидов приводит к анальгезии и противодействует гиперальгезии. Но применять опиоиды приходится с учетом ряда известных их побочных эффектов и недостатков, как, например, ослабления внимания и способности к сосредоточению из-за седативного действия, подавления дыхательной и кишечной (запоры) функций, а также опасности развития наркотической зависимости. Для купирования умеренной или сильной боли при раковых заболеваниях обычно используется морфин, заменой которого может служить оксикодон. Сообщалось, что оксикодон вызывает более тяжелые запоры, чем морфин.

Простагландины (ниже обозначаемые PG) - это вещества, относящиеся к классу органических, а именно карбоновых кислот; они содержатся в тканях и органах человека и других млекопитающих и обладают широким спектром физиологической активности. Природные Простагландины (первичные PG), как правило, имеют основную структуру (скелет) протановой кислоты, как показано в формуле (A):

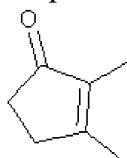


Простагландины классифицируют, подразделяя на несколько типов в соответствии со структурой и заместителями пятичленного кольца, например:

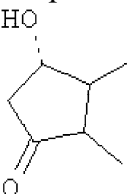
Простагландины А типа (PGA);



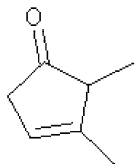
простагландины В типа (PGB);



простагландины С типа (PGC);

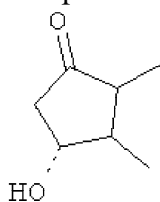


простагландины D типа (PGD);



5

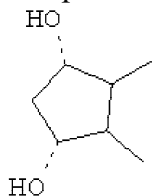
простагландины Е типа (PGE);



10

HO

простагландины F типа (PGF);



15

HO

20

и т.п. Кроме того, выделяют PG_1 , содержащие двойную связь в положении 13, 14; PG_2 , содержащие двойные связи в положениях 5-6 и 13-14; PG_3 , содержащие двойные связи в положениях 5-6, 13-14 и 17-18. Известно, что простагландины обладают различными фармакологическими и физиологическими активностями, например, расширяют сосуды, вызывают воспаление и агрегацию тромбоцитов, стимулируют мускулатуру матки и кишечника, имеют противоязвенный эффект и проч.

25

В патентах США №5,225,439; 5,166,174; 5,284,858; 5,428,062; 5,380,709; 5,876,034 и 6,265,440 описывается эффективность некоторых простагландинов Е типа для лечения язвенных поражений, как, например, язва двенадцатиперстной кишки и язва желудка.

30

В патенте США №5,317,032 (Ueno et al.) описан обладающий слабительным действием аналог простагландинов, включающий бициклические таутомеры; в патенте США №6,414,016 (Ueno) описываются бициклические таутомеры, имеющие выраженную активность в качестве агентов, противодействующих запорам. Бициклические таутомеры, замещенные одним или более атомами галогена, могут использоваться в небольших дозах для купирования запоров; особенно соединения, содержащие атом фтора в положении C_{16} .

35

В патенте США №6,982,283 авторы (Ueno et al.) описывают относящееся к простагландинам соединение, полезное для лечения запора, связанного с приемом наркотических препаратов.

40

В патенте США №7064148 авторы (Ueno et al.) описывают относящееся к простагландинам соединение, которое открывает и активирует каналы для хлорид-ионов, а именно каналы $C1C$, конкретнее канал $C1C-2$.

45

В заявке на патент США №2003/0166632 (Ueno) описан агент, открывающий канал $C1C-2$, который эффективен для лечения заболеваний или состояний, на которые влияет открывание канала $C1C-2$.

50

В заявке на патент США №2003/0119898 (Ueno et al.) описывается специфический состав галогенированного аналога простагландинов для лечения и предотвращения запора.

В заявке на патент США №2004/0138308 (Ueno et al.) описывается агент,

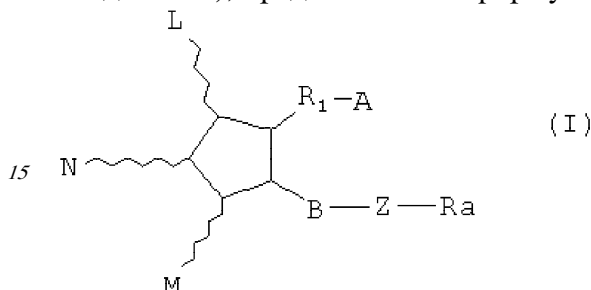
открывающий канал для хлорид-ионов, а именно простагландиновое соединение, для лечения дискомфорта в области живота и функциональных желудочно-кишечных расстройств, как, например, синдроме раздраженного кишечника и функциональной диспепсии.

Раскрытие изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации, включающей:

(a) опиоид и

(b) соединение простагландинового ряда (простагландиновое соединение, PG-соединение), представленное формулой (I):

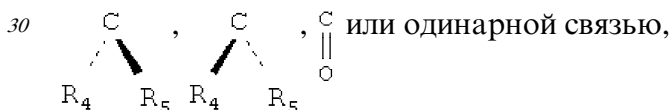


где L, M и N являются водородом, гидроксигруппой, галогеном, низшей алкильной группой, гидроксигруппой(низшей)алкильной группой, низшей алканоилокси- или оксогруппой, причем по меньшей мере один из L и M не является водородом, а в пятичленном кольце может быть по меньшей мере одна двойная связь;

A является -CH₃ или -CH₂OH, -COCH₂OH, -COOH или их функциональным производным;

B является одинарной связью, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-, -C≡C-CH₂- или -CH₂-C≡C-;

Z является



где R₄ и R₅ представляют водород, гидроксигруппу, галоген, низшую алкильную, низшую алкокси- или гидроксигруппу(низшую)алкильную группу, где R₄ и R₅ не являются одновременно гидроксигруппой и низшей алкоксигруппой;

R₁ представляет насыщенный или ненасыщенный двухвалентный радикал низшего или среднего алифатического углеводорода, незамещенный или замещенный галогеном, алкильной группой, гидроксигруппой, оксогруппой, арильной или гетероциклической группой, причем по меньшей мере один атом углерода алифатического углеводорода при необходимости замещен атомом кислорода, азота или серы; и

R_a представляет насыщенный или ненасыщенный радикал низшего или среднего алифатического углеводорода, незамещенный или замещенный галогеном, оксогруппой, гидроксигруппой, низшей алкильной группой, низшей алкоксигруппой, низшей алканоилоксигруппой, цикло(низшей)алкильной группой, цикло(низшей)алкилоксигруппой, арильной группой, арилоксигруппой, гетероциклической группой или гетероциклоксигруппой; низшую алкоксигруппу; низшую алканоилоксигруппу; цикло(низшую)алкильную группу; цикло(низшую)алкилоксигруппу; арильную группу; арилоксигруппу; гетероциклическую группу; гетероциклоксигруппу при условии, что R_a замещен галогеном или Z является C=O.

При сочетании опиоида с PG-соединением формулы (I) действие опиоида усиливается и/или его негативные побочные эффекты, как, например, запор, подавляются.

В частности, настоящее изобретение относится также к фармацевтической комбинации, включающей:

(a) оксикодон и

(b) простагландиновое (PG) соединение, представленное формулой (I).

В другом своем аспекте настоящее изобретение предоставляет фармацевтическую композицию, включающую:

(a) фармацевтически эффективное количество опиоида, как, например, оксикодона, и

(b) фармацевтически эффективное количество простагландинового (PG) соединения, представленного формулой (I), вместе с фармацевтически приемлемыми эксипиентами.

По данному изобретению композиция, содержащая два соединения, может быть составлена как отдельные лекарственные формы, каждая из которых содержит свой активный ингредиент, либо как единая лекарственная форма, содержащая два активных ингредиента.

Кроме того, настоящее изобретение предоставляет способ лечения состояний или заболеваний, при которых показано применение опиоидов, включающий введение в организм нуждающегося в том пациента комбинации из:

(a) фармацевтически эффективного количества опиоида, как, например, оксикодона, и

(b) фармацевтически эффективного количества простагландинового (PG) соединения, представленного формулой (I),

По данному изобретению соединения (a) и (b) можно вводить одновременно, отдельно или последовательно.

Осуществление изобретения

(a) Опиоид

Термин «опиоид» здесь употребляется применительно ко всем веществам, как природным, так и синтетическим, действующим подобно морфину. Опиоиды, пригодные для настоящего изобретения, выбирают в особенности из группы, включающей альфентанил, аллилпродин, альфапродин, анилеридин, бензилморфин, безитрамид, бупренорфин, буторфанол, клонитазен, кодеин, циклорфан, дезоморфин, декстроморамид, дезоцин, диапромид, дигидрокодеин, дигидроморфин, эптазоцин, этилморфин, фентанил, гидрокодон, гидроморфон, гидроксипетидин, левофенацилморфан, леворфанол, лофентанил, метилморфин, морфин, никоморфин, норметадон, норморфин, опий, оксикодон, оксиморфон, фолкодин, профадол, суфентанил, их фармацевтически приемлемые соли и смеси. Предпочтительным примером опиоида является оксикодон.

(b) Соединение формулы (I)

Используемая в данном документе номенклатура соединений простагландинового ряда (PG-соединений) основывается на системе нумерации в молекуле прастановой кислоты, представленной приведенной выше формулой (A).

В формуле (A) показан основной скелет из 20 атомов углерода, однако настоящее изобретение не ограничивается соединениями с таким же числом атомов углерода. В формуле (A) нумерация атомов углерода, составляющих основной скелет соединений простагландинового ряда, начинается на карбоновой кислоте (пронумеровано 1), атомы углерода в α -цепи пронумерованы от 2 до 7 в направлении пятичленного кольца, атомы кольца имеют номера от 8 до 12, атомы углерода ω -цепи

пронумерованы от 13 до 20. Когда число атомов углерода в α -цепи уменьшается, соответствующий номер удаляется, начиная с положения 2; когда число атомов углерода в α -цепи увеличивается, соединения именуется как замещенные, содержащие соответствующие заместители в положении 2 вместо карбоксильной группы (C-1).

5 Точно так же, когда число атомов углерода в ω -цепи уменьшается, соответствующий номер удаляется, начиная с положения 20; когда число атомов углерода в ω -цепи увеличивается, атомы углерода после положения 20 именуется как заместители.

10 Стереохимия этих соединений такая же, как в вышеуказанной формуле (A), если не оговорено иного.

Как правило, каждый из терминов PGD, PGE и PGF представляет соединение простагландинового ряда, содержащее гидроксигруппу в положении 9 и/или 11, но в настоящем описании эти термины также включают соединения, содержащие заместители, отличные от гидроксигруппы, в положениях 9 и/или 11. Такие соединения называются 9-дегидрокси-9-замещенными или 11-дегидрокси-11-замещенными PG-соединениями. Соединения простагландинового ряда, содержащие вместо гидроксигруппы водород, именуется просто 9- или 11-дезоксипG-соединениями.

20 Как сказано выше, номенклатура PG-соединений основана на скелете прастановой кислоты. Но в тех случаях, когда структура соединения частью сходна со структурой простагландинов, может использоваться сокращение «PG». Так, PG-соединение, в котором α -цепь удлинена на два атома углерода, т.е. в α -цепи имеется 9 атомов углерода, называется 2-декарбокси-2-(2-карбоксиэтил)-PG-соединением. Аналогично, 25 PG-соединение, в котором имеется 11 атомов углерода в α -цепи, называется 2-декарбокси-2-(4-карбоксибутил)-PG-соединением. Также PG-соединение, в котором ω -цепь удлинена на два атома углерода, т.е. в ω -цепи имеется 10 атомов углерода, называется 20-этил-PG-соединением. Впрочем, эти соединения можно именовать и согласно номенклатуре IUPAC.

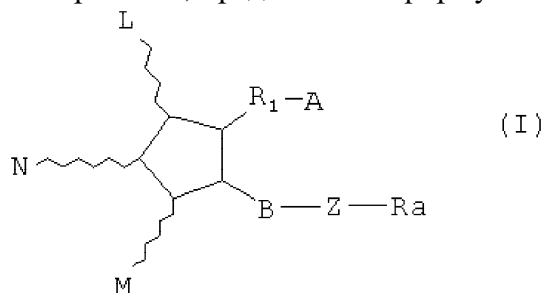
Примеры аналогов (включая замещенные производные) или производных включают PG-соединения, в которых карбоксильная группа на конце α -цепи этерифицирована; соединения, в которых α -цепь удлинена; их физиологически приемлемые соли; соединения, содержащие двойную связь в положении 2-3 или 35 тройную связь в положении 5-6; соединения, содержащие заместитель (заместители) в положении 3, 5, 6, 16, 17, 18, 19 и/или 20; соединения, содержащие в положении 9 и/или 11 вместо гидроксигруппы низшую алкильную или гидроксизнижнюю алкильную группу.

40 По данному изобретению предпочтительные заместители в положении 3, 17, 18 и/или 19 включают алкильные группы, содержащие 1-4 атомов углерода, в особенности метальную и этильную группы. Предпочтительные заместители в положении 16 включают низшие алкильные группы, как, например, метальная и этильная группы; гидроксигруппу; атомы галогенов, как, например, хлора и фтора; арилоксигруппы, как, например, трифторметилфеноксигруппу. Предпочтительные 45 заместители в положении 17 включают низшие алкильные группы, как, например, метальная и этильная группы; гидроксигруппу; атомы галогенов, как, например, хлора и фтора; арилоксигруппы, как, например, трифторметилфеноксигруппу. Предпочтительные заместители в положении 20 включают насыщенные или 50 ненасыщенные низшие алкильные группы, как, например, C1-4-алкильная группа; низшие алкоксигруппы, как, например, C1-4-алкоксигруппа; низшие алкоксиалкильные группы, как, например, C1-4-алкокси-C1-4-алкильная группа.

Предпочтительные заместители в положении 5 включают атомы галогенов, как, например, хлора и фтора. Предпочтительные заместители в положении 6 включают оксо-группу, образующую карбонильную группу. Стереохимически PG-соединения, содержащие в положении 9 и/или 11 гидроксигруппу, низшую алкильную группу или гидроксигруппу, могут представлять собой α -форму, β -форму или их смесь.

Также упомянутые выше аналоги или производные могут быть соединениями, содержащими алкокси-группу, циклоалкильную группу, циклоалкилокси-группу, феноксигруппу или фенильную группу на конце ω -цепи, где эта цепь короче, чем у первичных PG-соединений.

Конкретное соединение простагландинового ряда, используемое в настоящем изобретении, представлено формулой (I):

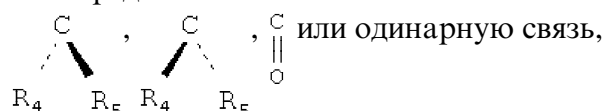


где L, M и N представляют водород, гидроксигруппу, галоген, низшую алкильную группу, гидроксигруппу, гидроксигруппу, низшую алканоилокси-группу или оксо-группу, причем по меньшей мере один из L и M не является водородом, а пятичленное кольцо может содержать по меньшей мере одну двойную связь;

A представляет $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ или их функциональное производное;

B представляет одинарную связь, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$;

Z представляет



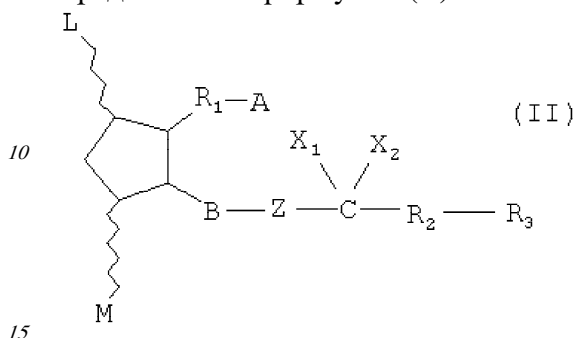
где R_4 и R_5 представляют водород, гидроксильную группу, галоген, низшую алкильную группу, низшую алкокси-группу или гидроксигруппу, гидроксигруппу, низшую алканоилокси-группу или оксо-группу, где R_4 и R_5 не являются гидроксильной и низшей алкокси-группой одновременно;

R_1 представляет насыщенный или ненасыщенный двухвалентный радикал низшего или среднего алифатического углеводорода, незамещенный или замещенный галогеном, алкильной группой, гидроксигруппой, оксо-группой, арильной или гетероциклической группой, причем по меньшей мере один атом углерода алифатического углеводорода при необходимости замещен атомом кислорода, азота или серы; и

R_a представляет насыщенный или ненасыщенный радикал низшего или среднего алифатического углеводорода, незамещенный или замещенный галогеном, оксо-группой, гидроксигруппой, низшей алкильной группой, низшей алкокси-группой, низшей алканоилокси-группой, цикло(низшей)алкильной группой, цикло(низшей)алкилокси-группой, арильной группой, арилокси-группой, гетероциклической группой или гетероциклокси-группой; низшую алкокси-группу; низшую алканоилокси-группу; цикло(низшую)алкильную группу;

цикло(низшую)алкилокси-группу; арильную группу; арилокси-группу; гетероциклическую группу; гетероциклокси-группу при условии, что Ra замещен галогеном или Z является C=O.

Предпочтительное соединение, используемое в настоящем изобретении, представлено формулой (II):

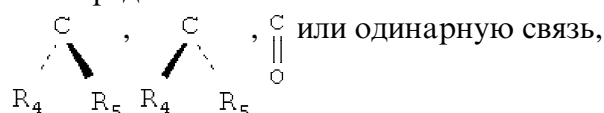


где L и M являются водородом, гидроксигруппой, галогеном, низшей алкильной группой, гидроксигруппой(низшей)алкильной группой, низшей алканоилокси- или оксо- группой, причем по меньшей мере один из L и M не является водородом, а в пятичленном кольце может быть одна или более двойная связь;

A представляет -CH₃ или -CH₂OH, -COCH₂OH, -COOH или их функциональное производное;

B представляет одинарную связь, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-, -C≡C-CH₂- или -CH₂-C≡C-;

Z представляет



где R₄ и R₅ представляют водород, гидроксильную группу, галоген, низшую алкильную группу, низшую алкокси-группу или гидроксигруппу(низшую)алкильную группу, где R₄ и R₅ не являются гидроксильной и низшей алкокси-группой одновременно;

X₁ и X₂ представляют водород, низшую алкильную группу или галоген;

R₁ представляет насыщенный или ненасыщенный двухвалентный радикал низшего или среднего алифатического углеводорода, незамещенный или замещенный галогеном, алкильной группой, гидроксигруппой, оксо-группой, арильной или гетероциклической группой, причем по меньшей мере один атом углерода алифатического углеводорода при необходимости замещен кислородом, азотом или серой;

R₂ представляет одинарную связь или низшую алкиленовую группу; и

R₃ представляет низшую алкильную группу, низшую алкокси-группу, низшую алканоилокси-группу, цикло(низшую)алкильную группу, цикло(низшую)алкилокси-группу, арильную группу, арилокси-группу, гетероциклическую группу или гетероциклокси-группу, при условии, что X₁ и X₂ замещены галогеном или Z является C=O.

В приведенной выше формуле термин «ненасыщенный» в определении R₁ и R_a подразумевает наличие по меньшей мере одной или более двойных связей и/или тройных связей, которые изолированно, отдельно или последовательно имеются между атомами углерода главной и/или боковых цепей. По обычной номенклатуре ненасыщенная связь между двумя последовательными положениями представляется наименьшим номером из этих двух положений, а ненасыщенная связь между двумя

разнесенными положениями представляется номерами обоих этих положений.

Термин «низший или средний алифатический углеводород» относится к углеводородной группе с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащей 1-14 атомов углерода (в боковой цепи предпочтительно 1-3 углеродных атома),
5 предпочтительно 1-10, особенно предпочтительно 1-8 атомов углерода.

Термин «атом галогена» охватывает фтор, хлор, бром и иод.

Термин «низший(ая)» в данном описании включает группы, содержащие 1-6 атомов углерода, если не оговорено иного.

10 Термин «низшая алкильная группа» («низший алкил») относится к насыщенным углеводородным радикалам с разветвленной или неразветвленной цепью, содержащей 1-6 атомов углерода, и включает, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутал, пентил и гексил.

15 Термин «низшая алкиленовая группа» («низший алкилен») относится к двухвалентным насыщенным углеводородным радикалам с разветвленной или неразветвленной цепью, содержащей 1-6 атомов углерода, и включает, например, метилен, этилен, пропилен, изопропилен, бутилен, изобутилен, трет-бутилен, пентилен и гексилен.

20 Термин «низшая алкокси-группа» относится к радикалу (низший алкил)-О-, где низший алкил определяется, как указано выше.

Термин «гидрокси(низшая)алкильная группа», или «гидрокси(низший)алкил», относится к низшему алкилу, определенному выше, который замещен по меньшей мере одной гидроксильной группой, как, например, гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, 2-гидроксиэтил и 1-метил-1-гидроксиэтил.

Термин «низшая алканоилокси-группа» относится к радикалу, изображаемому формулой RCO-O-, где RCO - представляет ацильную группу, образующуюся путем окисления низшей алкильной группы, определенной выше, например, ацетил.

30 Термин «цикло(низшая)алкильная группа», или «цикло(низший)алкил», относится к циклическому радикалу, образуемому в результате циклизации низшей алкильной группы, определенной выше, но содержащему три или более углеродных атомов, и включает, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термин «цикло(низшая)алкилокси-группа» относится к радикалу цикло(низший)алкил-О-, где цикло(низший)алкил определен выше.

Термин «арильная группа» («арил») может включать незамещенные или замещенные ароматические углеводородные кольцевые структуры (предпочтительно моноциклические радикалы), например, фенил, толил, ксиллил. Примерами заместителей являются атомы галогенов и галогид(низшие)алкильные группы, где
40 «атом галогена» и «низшая алкильная группа» определены выше.

Термин «арилокси-группа» относится к радикалу, изображаемому формулой ArO-, где Ar представляет арил, определенный выше.

Термин «гетероциклическая группа» может включать моно-, ди- и трициклические радикалы, предпочтительно моноциклические гетероциклические радикалы с 5-14, предпочтительно 5-10-членными кольцами с замещенными при необходимости углеродными атомами в положениях 1-4, предпочтительно содержащими 1-3 гетероатома 1-2 видов, выбираемых из атомов азота, кислорода и серы. Примеры гетероциклических групп включают фурил, тиенил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, имидазолил, пиразолил, фуразанил, пиранил, пиридил, пиридазинил, пиримидил, пиразинил, 2-пирролинил, пирролидинил, 2-имидазолинил, имидазолидинил, 2-пиразолинил, пиразолидинил, пиперидино, пиперазинил,
50

морфолино, индолил, бензотиенил, хинолил, изохинолил, пуринил, хиназолинил, карбазолил, акридинил, фенантридинил, бензимидазолил, бензимидазолинил, бензотиазолил, фенотиазинил. Примеры заместителей в этом случае включают галогены и галоидзамещенные низшие алкильные группы, где «атом галогена» и «низшая алкильная группа» определены выше.

Термин «гетероциклокси-группа» означает радикал, изображаемый формулой HcO- , где Hc представляет гетероциклическую группу, определенную выше.

Термин «функциональное производное» А включает соли (предпочтительно фармацевтически приемлемые соли), простые и сложные эфиры, амиды.

Пригодные «фармацевтически приемлемые соли» включают обычно используемые нетоксичные соли, например, соли, образованные неорганическими основаниями, как, например, соли щелочных металлов (натрия, калия и т.п.), щелочноземельных металлов (кальция, магния и т.п.) и соли аммония; или же соли, образованные органическими основаниями, как, например, соли аминов (метиламина, диметиламина, циклогексиламина, бензиламина, пиперидина, этилендиамина, этаноламина, диэтанолламина, триэтанолламина, трис(гидроксиметиламино)этана, монометил-моноэтанолламина, прокаина и кофеина и т.п.), соли основных аминокислот (например, аргинина и лизина), соли тетраалкиламмония и проч. Эти соли могут быть получены обычными способами, например из соответствующих кислоты и основания или путем ионообмена.

Примеры простых эфиров включают алкиловые простые эфиры, например, низшие алкиловые эфиры - метиловый, этиловый, пропиловый, изопропиловый, бутиловый, изобутиловый, трет-бутиловый, пентиловый и 1-циклопропилэтиловый эфиры и т.п.; средние и высшие алкиловые эфиры - октиловый, диэтилгексиловый, лауриловый и цетиловый эфиры и т.п.; ненасыщенные эфиры - олеиловый и линолениловый эфиры и т.п.; низшие алкениловые эфиры - виниловый и аллиловый эфиры и т.п.; низшие алкиниловые эфиры - этиниловый и пропиниловый эфиры и т.п.; гидрокси(низшие)алкиловые эфиры - гидроксиэтиловый и гидроксиизопропиловый эфиры и т.п.; низшие алкокси(низшие)алкиловые эфиры - метоксиметиловый и 1-метоксиэтиловый эфиры и т.п.; замещенные при необходимости ариловые эфиры - фениловый, тозилловый, трет-бутилфениловый, салициловый, 3,4-ди-метоксифениловый и бензамидофениловый эфиры и т.п.; арил(низшие)алкиловые эфиры - бензиловый, тритиловый и бензгидриловый эфиры и т.п..

Примеры сложных эфиров включают алифатические эфиры, например, низшие алкиловые сложные эфиры - метиловый, этиловый, пропиловый, изопропиловый, бутиловый, изобутиловый, трет-бутиловый, пентиловый и 1-циклопропилэтиловый эфиры и т.п.; низшие алкениловые эфиры - виниловый и аллиловый эфиры и т.п.; низшие алкиниловые эфиры - этиниловый и пропиниловый эфиры и т.п.; гидрокси(низшие)алкиловые эфиры, как, например, гидроксиэтиловый эфир; низшие алкокси(низшие)алкиловые эфиры - метоксиметиловый и 1-метоксиэтиловый эфиры и т.п.; замещенные при необходимости ариловые эфиры - фениловый, толиловый, трет-бутилфениловый, салициловый, 3,4-ди-метоксифениловый и бензамидофениловый эфиры и т.п.; арил(низшие)алкиловые эфиры - бензиловый, тритиловый и бензгидриловый эфиры и т.п..

Амид А означает радикал, изображаемый формулой $-\text{CONR}'\text{R}''$, где каждый из R' и R'' представляет водород, низший алкил, арил, алкил- или арил-сульфонил, низший алкенил и низший алкинил, и включает, например, низшие алкиламиды - метиламид, этиламид, диметиламид и диэтиламид и т.п.; ариламиды - аниlid и толуидид и т.п.;

алкил- или арил-сульфониламиды - метилсульфониламид, этилсульфониламид и толилсульфониламид и т.п..

Предпочтительные примеры L и M включают водород, гидроксигруппы, в особенности предпочтительно, чтобы M являлся гидроксигруппой, а L - оксигруппой, содержащей 5-членную кольцевую структуру так называемого PGE-типа.

Предпочтительным примером A является -COOH, ее фармацевтически приемлемые соли, эфиры или амиды.

Предпочтительными примерами X₁ и X₂ (как того, так и другого) являются атомы галогенов, более предпочтительно фтора - так называемый 16,16-дифтор-тип.

Предпочтительным примером R₁ является углеводородный радикал, содержащий 1-10 атомов углерода, предпочтительно 6-10 атомов углерода. Кроме того, по меньшей мере один атом углерода в алифатическом углеводороде замещен при необходимости

кислородом, азотом или серой. Примеры R₁ включают, например, следующие группы:

- CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
- CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-,
- CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-,
- CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-,
- CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂-,
- CH₂-CH=CH-CH₂-O-CH₂-,
- CH₂-C≡C-CH₂-O-CH₂-,
- CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
- CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
- CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH-CH-,
- CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
- CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-,
- CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-,
- CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
- CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
- CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-,
- CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- и
- CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-.

Предпочтительно R_a является углеводородом, содержащим 1-10 атомов углерода, более предпочтительно 1-8 атомов углерода. В R_a могут быть одна или две боковых цепи, содержащих один атом углерода.

Наиболее предпочтительным воплощением соединения простагландинового ряда по данному изобретению является 13,14-дигидро-15-кето-16,6-дифтор-простагландин E₁ или 13,14-дигидро-15-кето-16,16-дифтор-18-метил-простагландин E₁.

Конфигурация кольца и α- и/или ω-цепи в приведенных выше формулах (I) и (II) может быть такой же, как в первичных PG-соединениях, или же иной. Настоящее изобретение, однако, охватывает также смеси соединений с конфигурацией «первичного» и «непервичного» типа.

В настоящем изобретении 13,14-дигидро- и 15-кето(=O) PG-соединения могут быть в состоянии равновесия между кето- и полуацетальной формами в результате образования полуацетала между гидроксигруппой в положении 11 и кето-группой в положении 15.

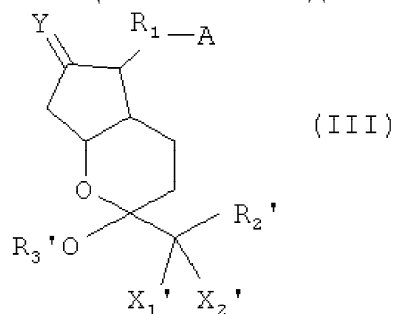
Например, оказалось, что если X₁ и X₂ являются атомами галогенов, в особенности фтора, то PG-соединение содержит таутомерный изомер - бициклическое

соединение.

Если присутствуют такие таутомерные изомеры, как описано выше, соотношение двух таутомерных форм варьирует в зависимости от структуры остальной части молекулы или вида присутствующего заместителя. Иногда один изомер преобладает над другим. Однако следует отметить, что настоящее изобретение включает оба изомера.

Также 15-кето-PG-соединения, используемые в данном изобретении, включают бициклическое соединение и его аналоги или производные.

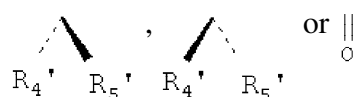
Бициклическое соединение представлено формулой (III):



где А представляет -CH₃ или -CH₂OH, -COCH₂OH, -COOH или их функциональное производное;

X₁' и X₂' представляют водород, низший алкил или галоген;

Y представляет



где R₄' и R₅' представляют водород, гидроксил, галоген, низший алкил, низшую алкокси-группу или гидроксинизший)алкил, причем R₄' и R₅' не являются гидроксильной и низшей алкокси-группой одновременно.

R₁ представляет насыщенный или ненасыщенный двухвалентный радикал низшего или среднего алифатического углеводорода, незамещенный или замещенный галогеном, алкильной группой, гидроксильной группой, оксо-группой, арильной или гетероциклической группой, причем по меньшей мере один атом углерода алифатического углеводорода при необходимости замещен кислородом, азотом или серой; и

R₂' представляет насыщенный или ненасыщенный радикал низшего или среднего алифатического углеводорода, незамещенный или замещенный галогеном, оксо-группой, гидроксильной группой, низшей алкильной группой, низшей алкокси-группой, низшей алканойлокси-группой, цикло(низшей)алкильной группой, цикло(низшей)алкилокси-группой, арильной группой, арилокси-группой, гетероциклической группой или гетероциклокси-группой; низшую алкокси-группу; низшую алканойлокси-группу; цикло(низшую)алкильную группу; цикло(низшую)алкилокси-группу; арильную группу; арилокси-группу, гетероциклическую группу; гетероциклокси-группу.

R₃' представляет водород, низшую алкильную, цикло(низшую)алкильную, арильную или гетероциклическую группу.

Также следует отметить, что, хотя соединения, используемые в настоящем изобретении, могут быть представлены формулой или названием на основе кето-типа безотносительно присутствия или отсутствия изомеров, такая структура или название

не исключают соединений типа полуацетата.

В настоящем изобретении в одних и тех же целях могут использоваться любые изомеры, как, например, таутомерные формы и их смеси или оптические изомеры и их смеси, рацемические смеси и другие стереоизомеры.

Фармацевтически приемлемые эксипиенты

По настоящему изобретению комбинация соединений может быть включена в состав фармацевтической композиции. Эта композиция может быть составлена как отдельные лекарственные формы, каждая из которых содержит индивидуальный активный ингредиент с фармацевтически приемлемыми эксипиентами, или же как единая лекарственная форма, содержащая два активных ингредиента с фармацевтически приемлемыми эксипиентами. Фармацевтически приемлемые эксипиенты могут, таким образом, выбираться в зависимости от желаемой формы композиции. По настоящему изобретению «фармацевтически приемлемый эксипиент» означает инертное вещество, которое пригодно для данной лекарственной формы, объединенное с активным ингредиентом по данному изобретению.

Например, по настоящему изобретению твердые композиции для приема через рот могут включать таблетки, препараты, гранулы и т.п. В таких твердых композициях один или более активных ингредиентов могут быть смешаны с по меньшей мере одним неактивным разбавителем, например, лактозой, маннитолом, глюкозой, гидроксипропилцеллюлозой, микрокристаллической целлюлозой, крахмалом, поливинилпирролидоном, алюминатом и метасиликатом магния и проч. При обычном медицинском исследовании композиция может содержать, помимо неактивных разбавителей, и другие дополнительные компоненты, например, смазывающие вещества (например, стеарат магния), дезинтегрирующие агенты (например, глюконат кальция), стабилизаторы (например, циклодекстрин - в том числе α -, β - или γ -циклодекстрин; этерифицированный циклодекстрин - диметил- α -, диметил- β -, триметил- β - или гидроксипропил- β -циклодекстрин и т.п.; разветвленный циклодекстрин - глюкозил-, мальтозил-циклодекстрин и т.п.; формилованный циклодекстрин, серусодержащий циклодекстрин; фосфолипиды и проч.). Когда используются вышеуказанные циклодекстрины, иногда они могут образовывать комплексы включения, что способствует стабильности композиции. Или же можно использовать фосфолипиды для образования липосом, что также улучшает стабильность.

Таблетки или драже могут быть, если нужно, покрыты оболочкой, растворяющейся в желудке или кишечнике, - например, сахаром, желатином,

гидроксипропилцеллюлозой или гидроксипропилметилцеллюлоза-фталатом. Также могут использоваться капсулы из поглощаемых веществ, как, например, желатин. Предпочтительно композиция по данному изобретению представляет собой мягкую желатиновую капсулу с жидким содержимым, включающим конкретное соединение простагландинового ряда и триглицерид с жирнокислотными цепями средней длины.

Примеры триглицеридов с жирнокислотными цепями средней длины, используемых в настоящем изобретении, включают триглицериды, содержащие насыщенные или ненасыщенные жирные кислоты с цепью из 6-14 атомов углерода, которая может быть разветвленной. Предпочтительны насыщенные жирные кислоты с неразветвленной цепью, например, капроновая (C6), каприловая (C8), каприновая (C10), лауриновая (C12) и миристиновая (C14) кислоты. Кроме того, могут использоваться вместе два или более триглицеридов, содержащих жирные кислоты с цепью средней длины.

Другие пригодные эксипиенты раскрыты в опубликованной заявке на патент PCT WO

01/27099.

Жидкая композиция для перорального приема может быть фармацевтически приемлемой эмульсией, раствором, суспензией, сиропом или эликсиром, а также обычно используемым неактивным разбавителем. Такая композиция может содержать
5 помимо неактивного разбавителя, такие активирующие компоненты, как смазывающие или улучшающие скольжение вещества, суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, консерванты, солюбилизаторы, антиоксиданты и проч. Подробную информацию о дополнительных компонентах можно найти в
10 любом руководстве по фармацевтике. Такие жидкие композиции могут быть непосредственно заключены в мягкие капсулы. Растворы для парентерального введения, например, интравагинального, путем клизмы и т.п., по данному изобретению включают стерильные водные или неводные растворы, суспензии,
15 эмульсии, пены и т.п. Водные растворы и суспензии включают, например, дистиллированную воду, физиологический раствор и раствор Рингера.

Неводные растворы и суспензии включают, например, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, триглицериды жирных кислот, растительные масла (например, оливковое масло), спирты (например, этиловый спирт), полисорбаты и проч. Такая
20 композиция может содержать активирующие компоненты, как, например, консерванты, смачивающие агенты, эмульгаторы, диспергирующие агенты, антиоксиданты и т.п.

Примеры композиций по данному изобретению для парентерального введения путем инъекций включают стерильные водные и неводные растворы, суспензии и
25 эмульсии. Разбавители для водных растворов или суспензий могут включать, например, дистиллированную воду для инъекций, физиологический раствор и раствор Рингера.

Неводные разбавители для растворов и суспензий могут включать, например,
30 пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла (например, оливковое масло), спирты (например, этиловый спирт) и полисорбаты. Композиция может также содержать дополнительные компоненты, как, например, консерванты, смачивающие агенты, эмульгаторы, диспергирующие агенты и проч. Их можно стерилизовать путем фильтрования через бактериальные фильтры в сочетании с обработкой в
35 стерилизаторе либо путем стерилизации газом или облучением. Композиции для введения путем инъекций могут предоставляться в форме стерилизованного порошка, который перед использованием растворяют в стерилизованном растворителе для инъекций.

Еще одной лекарственной формой по данному изобретению являются
40 суппозитории, в том числе вагинальные (пессарии), которые могут быть приготовлены путем смешивания активных ингредиентов с обычно применяемой основой (например, маслом какао), размягчающейся при температуре тела; для улучшения всасываемости можно использовать неионные поверхностно-активные
45 вещества с подходящей температурой размягчения.

Согласно способу по данному изобретению, комбинация соединений по данному изобретению может вводиться в организм системно или же местно, перорально или же парентерально, включая применение суппозиторий, клизм и проч. Для достижения
50 желаемой дозы может вводиться одна композиция или множество. Согласно методу по данному изобретению, индивидуальные вещества, составляющие комбинацию, могут вводиться одновременно, раздельно или последовательно.

По данному изобретению объекту лечения, относящемуся к млекопитающим, в

лечебных целях может быть введено соединение, используемое в данном изобретении. Объектом лечения может быть любое млекопитающее, включая человека. Соединение по данному изобретению может применяться системно или местно. Обычно соединение по данному изобретению можно вводить перорально, внутривенно (инъекция либо инфузия), подкожно (инъекция), интаректально, интравагинально, чрескожно и проч. Доза может варьировать в зависимости от видовой принадлежности и породы объекта лечения, его возраста, массы тела, подлежащих купированию симптомов, желаемого терапевтического эффекта, пути введения лечебного агента, времени лечения и проч. Удовлетворительный эффект может быть достигнут в результате системного введения 1-4 раза в сутки или непрерывно комбинации конкретного соединения простагландинового ряда в суточной дозе 0,001-100000 мкг, более предпочтительно 0,01-10000 мкг, особенно предпочтительно 0,1-1000 мкг и опиоида в суточной дозе 0,01-10000 мг, более предпочтительно 0,1-1000 мг.

Термин «комбинация» в данном документе означает, что опиоид и конкретное соединение простагландинового ряда вводят пациенту оба одновременно в единой лекарственной форме или же каждое вводят в отдельности одновременно либо последовательно без каких бы то ни было временных ограничений так, чтобы это введение обеспечивало терапевтически эффективные уровни обоих компонентов в организме предпочтительно в одно и то же время.

Комбинация соединений по данному изобретению имеет ценность для лечения заболеваний или состояний, при которых показано применение опиоидов. Например, эта комбинация полезна для лечения или контролирования болей различной этиологии.

Термин «лечение» в данном документе включает любые средства контролирования состояния, как, например, предотвращение, наблюдение и уход, облегчение, ослабление тяжести и прекращение прогрессирования.

Термин «боль различной этиологии» включает (но не ограничивается перечисленным) боль, связанную с воспалением, гиперальгезию и, в особенности, хроническую боль и означает, в частности, боль вследствие травмы (например, в связи с ожогом, растяжением, переломом и проч.), после хирургического вмешательства (например, как послеоперационное обезболивание), боль, обусловленную химиотерапией, а также боль, связанную с различными воспалительными процессами, например, в костях и суставах (остеоартрит), мышцах и связках (повреждение мышц, фибромиалгия), в нижней части спины, боль при хроническом воспалении, боль при хронической невропатии (например, при диабетической невропатии), фантомные боли в конечностях и периоперационную боль (общая хирургия, гинекологическая хирургия), а также боль, связанную со стенокардией, менструациями или раком.

Дальнейшие детали настоящего изобретения будут представлены со ссылкой на примеры испытаний, которые, однако, не подразумевают ограничения настоящего изобретения.

Пример

Для изучения эффекта комбинации Соединения 1 (13,14-дигидро-15-кето-16,16-дифтор-PGE₁) и оксикодона при вызванном оксико доном тяжелом запоре степень последнего оценивали по скорости кишечного пассажа - прохождения содержимого кишечника, которое определяли с помощью графитовой метки. Самцам мышей линии Crlj: CD1 (ICR) давали через рот 0,1 мл графитовой метки (INK-30 с 1% трагакантовой камеди). Тотчас после введения метки животные получали через рот оксикодон в дозе 5 мг/кг. Объем вводимого оксикодона оставлял 5 мл/кг; животные нормальной группы получали такой же объем 0,5% СМС-Na. Сразу после введения

оксикодона или 0,5% СМС-На животным вводили Соединение 1. Объем вводимого Соединения 1 составлял 5 мл/кг; животные нормальной и контрольной групп получали такой же объем воды для инъекций. Через 150 минут после введения графитовой метки животных забивали путем дислокации шейных позвонков и вскрывали брюшную полость. Измеряли расстояние от желудка до слепой кишки и расстояние, на которое продвинулась метка. Скорость кишечного пассажа рассчитывали по следующей формуле.

Скорость кишечного пассажа (%) =

= (Расстояние, пройденное меткой / Расстояние от желудка до слепой кишки) × 100

В нормальной группе скорость продвижения метки составила 99,8±0,2%. В контрольной группе, в которой животные получали только оксикодон в дозе 5 мг/кг, этот показатель составил 62,3±5,6%. По сравнению с нормальной группой в контрольной группе скорость продвижения метки была значительно ниже; это свидетельствовало, что оксикодон в дозе 5 мг/кг существенно задерживает кишечный пассаж. В группе, получавшей Соединение 1 в дозе 100 мкг/кг и оксикодон в дозе 5 мг/кг, скорость продвижения метки составила 80,5±5,5%; по сравнению с контрольной группой задержка кишечного пассажа (запор) значительно уменьшилась. Эти результаты свидетельствуют о благотворном действии совместного введения оксикодона и Соединения 1.

Таблица 1

Эффект совместного введения Соединения 1 и оксикодона при запоре, вызванном оксикодоном, у мышей

Группа животных	n	Доза Соединения 1, мкг/кг	Доза оксикодона, мкг/кг	Скорость продвижения метки Среднее ±S.E., %
Нормальная	15	-	0	99,8±0,2
Контрольная	15	-	5	62,3±5,6 ^{##}
Соединение 1	15	100	5	80,5±5,5 [*]

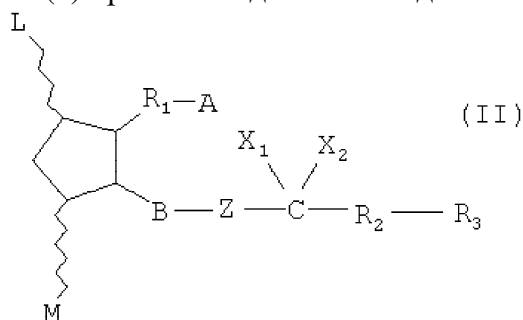
^{##}p<0,01 по сравнению с нормальной группой, ^{*}p<0,05 по сравнению с контрольной группой.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая комбинация, содержащая:

(a) оксикодон или его фармацевтически приемлемую соль или смесь этого и

(b) простагландиновое соединение (PG-соединения) формулы (II):

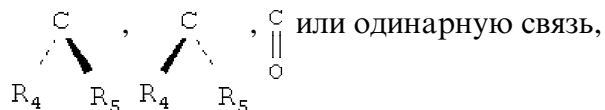


где L и M являются атомом водорода, гидроксигруппой или оксогруппой, причем по меньшей мере один из L и M не является водородом, а в пятичленном кольце может быть по меньшей мере одна двойная связь;

A является -COOH или солью, сложным эфиром или амидом этого;

B является одинарной связью, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-, -C≡C-CH₂- или -CH₂-C≡C-;

Z представляет



где R_4 и R_5 представляют водород, гидроксильную группу, галоген, линейный или разветвленный C1-6 алкил, линейный или разветвленный C1-6 алкокси или гидроксид(линейный или разветвленный C1-6 алкил), где R_4 и R_5 не являются гидроксидом и линейным или разветвленным C1-6 алкокси одновременно;

X_1 и X_2 являются галогеном;

R_1 представляет насыщенный или ненасыщенный, линейный или разветвленный C1-10 алифатический углеводородный остаток;

R_2 представляет одинарную связь, или линейный, или разветвленный C1-6 алкилен;

R_3 представляет линейный или разветвленный C1-6 алкил;

для лечения состояния или заболевания, при котором показано применение опиоида.

2. Комбинация по п.1, где указанное простагландиновое соединение является 15-кето-простагландиновым соединением.

3. Комбинация по п.1, где указанное простагландиновое соединение является 13,14-дигидро-16,16-дигалоген-простагландиновым соединением.

4. Комбинация по п.1, где указанное простагландиновое соединение является 13,14-дигидро-15-кето-16,16-дигалоген-простагландиновым соединением.

5. Комбинация по п.1, где указанное простагландиновое соединение является 13,14-дигидро-16,16-дифтор-простагландиновым соединением.

6. Комбинация по п.1, где указанное простагландиновое соединение является 15-кето-16,16-дифтор-простагландиновым соединением.

7. Комбинация по п.1, где указанное простагландиновое соединение является 13,14-дигидро-15-кето-16,16-дифтор-простагландиновым соединением.

8. Комбинация по п.1, где указанное простагландиновое соединение является 13,14-дигидро-16,16-дигалоген-простагландиновым соединением E типа.

9. Комбинация по п.1, где указанное простагландиновое соединение является 15-кето-16,16-дигалоген-простагландиновым соединением E типа.

10. Комбинация по п.1, где указанное простагландиновое соединение является 13,14-дигидро-15-кето-16,16-дигалоген-простагландиновым соединением E типа.

11. Комбинация по п.1, где указанное простагландиновое соединение является 13,14-дигидро-16,16-дифтор-простагландиновым соединением E_1 типа.

12. Комбинация по п.1, где указанное простагландиновое соединение является 13,14-дигидро-15-кето-простагландиновым соединением E_1 типа.

13. Комбинация по п.1, где указанное простагландиновое соединение является 13,14-дигидро-15-кето-16,16-дифтор-простагландиновым соединением E_1 типа

или 13,14-дигидро-15-кето-16,16-дифтор-18-метил-простагландиновым соединением E_1 типа.

14. Комбинация по п.1, где указанное простагландиновое соединение является 13,14-дигидро-15-кето-16,16-дифтор-простагландином E_1 или 13,14-дигидро-15-кето-16,16-дифтор-18-метил-простагландином E_1 .

15. Комбинация по п.1, где соединения вводят перорально.

16. Комбинация по п.1, где соответствующие соединения вводят одновременно, раздельно или последовательно.

17. Комбинация по п.1, где заболевание или состояние является болью.

18. Комбинация по п.17, где боль является хронической.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию по пп.1-18 вместе с

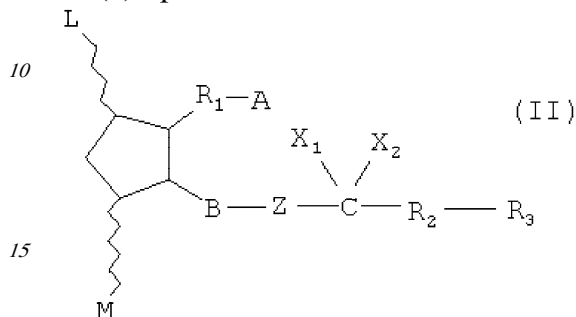
фармацевтически приемлемым эксипиентом.

20. Комплект для продажи, содержащий комбинацию, как охарактеризовано в любом из пп.1-18 вместе с инструкциями по одновременному, разделному или последовательному ее применению.

21. Применение фармацевтической комбинации, содержащей:

(а) оксикодон, или его фармацевтически приемлемую соль, или смесь этого и

(b) простагландиновое соединение (PG-соединение) формулы (II):

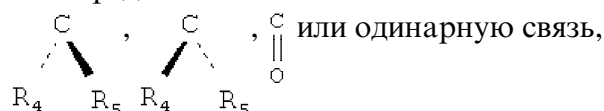


где L и M являются атомом водорода, гидроксигруппой или оксогруппой, где по меньшей мере один из L и M не является водородом, а в пятичленном кольце может быть по меньшей мере одна двойная связь;

A является -COOH или солью, сложным эфиром или амидом этого;

B является одинарной связью, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-, -C≡C-CH₂- или -CH₂-C≡C-;

Z представляет



где R₄ и R₅ представляют водород, гидроксильную группу, галоген, линейный или разветвленный C1-6 алкил, линейный или разветвленный C1-6 алкокси или гидрокси(линейный или разветвленный C1-6 алкил), где R₄ и R₅ не являются гидрокси и линейным или разветвленным C1-6 алкокси одновременно;

X₁ и X₂ являются галогеном;

R₂ представляет насыщенный или ненасыщенный линейный или разветвленный C1-10 алифатический углеводородный остаток;

R₃ представляет одинарную связь или линейный или разветвленный C1-6 алкилен;

R₃ представляет линейный или разветвленный C1-6 алкил;

для производства лекарственного средства для лечения состояния или заболевания, при котором показано применение опиоида.