



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 24 375 T2** 2005.08.11

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 089 733 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 24 375.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/13099**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 927 431.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/065571**

(86) PCT-Anmeldetag: **10.06.1999**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **23.12.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **11.04.2001**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **23.03.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **11.08.2005**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **A61K 31/445**  
**A61P 1/00**

(30) Unionspriorität:

|                 |                   |           |
|-----------------|-------------------|-----------|
| <b>89224 P</b>  | <b>15.06.1998</b> | <b>US</b> |
| <b>122275 P</b> | <b>01.03.1999</b> | <b>US</b> |

(73) Patentinhaber:

**Sepracor Inc., Marlborough, Ma., US**

(74) Vertreter:

**Rechtsanwälte Lichtenstein, Körner & Partner,  
70184 Stuttgart**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**RUBIN, D., Paul, Sudbury, US; BARBERICH, J.,  
Timothy, Concord, US**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON OPTISCH REINEM (+)-NORCISAPRIDE FÜR DIE BEHANDLUNG DES REIZ-DARMSYNDROMS**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

## Beschreibung

### 1. Gegenstand der Erfindung

**[0001]** Diese Erfindung betrifft die Verwendung von (+)-Norcisaprid zur Verhütung, Linderung oder Beseitigung des Syndroms des iritablen Darms („Reizdarmsyndrom“) oder von Symptomen desselben.

### 2. Hintergrund der Erfindung

**[0002]** Cisaprid mit der chemischen Bezeichnung cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-[3-(4-fluorphenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidiny]-2-methoxybenzamid ist ein Abkömmling von Benzamid, dessen Ausgangsverbindung Metoclopramid ist. Siehe Schapira et al., Acta Gastroenterolog. Belg., LIII: S. 446 – 457 (1990). Benzamid-Derivate besitzen mehrere herausragende pharmakologische Wirkungen infolge ihrer Auswirkungen auf die neuronalen Systeme, die von dem Neurotransmitter Serotonin moduliert werden.

**[0003]** Weil sie das Serotonin-Nervensystem im Magendarmtrakt modulieren, sind viele Benzamid-Derivate wirksame Antiemetika und werden allgemein zur Behandlung des Erbrechens während der chemotherapeutischen oder strahlentherapeutischen Krebsbehandlung eingesetzt. Siehe Costall et al., Neuropharmacology, 26: S. 1321-1326 (1987). Diese Wirkung ist mit großer Sicherheit das Ergebnis einer Fähigkeit, Serotonin an bestimmten Stellen zu blockieren, insbesondere an den Typ 3 5-Hydroxytryptamin-(5HT<sub>3</sub>)-Rezeptoren. Siehe Clarke et al., Trends in Pharmacological Sciences, 10: S. 385 – 386 (1989). Rein theoretisch können die Chemotherapie und die Strahlentherapie Übelkeit und Erbrechen hervorrufen durch Schädigung der enterochromaffinen Zellen im Magendarmtrakt. Dies führt zur Ausschüttung des Neurotransmitters Serotonin und somit zur Erregung der afferenten Vagusnervenfaser (und folglich Auslösung des Brechreflexes) und der Serotonin-Rezeptoren in der Chemorezeptor-Triggerzone der Area postrema des Gehirns. Der anatomische Ort für diese Wirkung der Benzamid-Derivate sowie die Frage, ob diese Auswirkung zentraler (ZNS) Natur, peripherer Natur oder eine Kombination aus beidem ist, bleiben ungeklärt. Barnes et al., J. Pharm. Pharmacol., 40: S. 586 – 588 (1988).

**[0004]** Razemisches Cisaprid wird primär zur Behandlung der „gastroösophagealen Reflux“-Krankheit eingesetzt, die gekennzeichnet ist durch den Rückfluß von Mageninhalt in die Speiseröhre (Ösophagus). Cisaprid ist im Handel als das Racemat des cis-Diastereomer-Enantiomers von Cisaprid erhältlich unter der Bezeichnung PROPULSID®.

**[0005]** Die gleichzeitige Verabreichung von razemischem Cisaprid und anderen Therapeutika ruft inhibitorische Probleme mit dem Abbau von Cisaprid durch die Leber hervor. Ketoconazol, beispielsweise, besitzt eine herausragende Wirkung auf die Kinetik von Cisaprid als Folge der Hemmung der metabolischen Eliminierung von Cisaprid und führt zu einer achtfachen Steigerung der Plasmaspiegel im Ruhezustand. Siehe Physician's Desk Reference®, 52<sup>nd</sup> Edition, Medical Economics Co. Inc., 1998. Durch Wechselwirkungen zwischen razemischem Cisaprid und anderen Therapeutika können ferner kardiovaskuläre Nebenwirkungen, z.B. Cardiotoxizität, verstärkt werden. Diese Verstärkung tritt dann auf, wenn andere im Körper des Patienten vorkommende Arzneimittel in Wechselwirkung treten mit dem Metabolismus von Cisaprid und so im Körper razemisches Cisaprid aufbauen.

**[0006]** Diese Wechselwirkungen stellen einen bedeutenden Nachteil dar für die Verwendung von razemischem Cisaprid; insbesondere deshalb, da razemisches Cisaprid oftmals vor, zeitgleich mit oder unmittelbar nach einem anderen Therapeutikum angewandt wird. Hinzu kommt, dass die Verabreichung von razemischem Cisaprid an einen Menschen, wie man festgestellt hat, Nebenwirkungen hervorrufen kann, so z.B. Herzrhythmusstörungen, hierin eingeschlossen Ventrikel-Tachykardie, Kammerflimmern, Verlängerung der QT-Dauer sowie Torsades de pointes, Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem (ZNS), erhöhter systolischer Druck, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, Diarrhoe, Unterleibskrämpfe und Kardiodepression.

**[0007]** Razemisches Cisaprid wird nach oraler Verabreichung an Menschen fast vollständig resorbiert, jedoch liegt die Bioverfügbarkeit von Cisaprid bei nur 40 – 50 % infolge des Abbaus in der Leber beim ersten Durchgang („first pass“). Siehe Van Peer et al., in Progress in the Treatment of Gastrointestinal Motility Disorders: The Role of Cisaprid, Proceedings of a Symposium in Frankfurt, Germany, November 1986, Excerpta Medica, A.G. Johnson and G. Lux, Eds., Amsterdam, S. 23 – 29 (1988). Beim Menschen werden über 90 % einer Dosis von razemischem Cisaprid hauptsächlich umgesetzt durch oxidative N-Dealkylierung von Piperidinnitrogen oder durch aromatische Hydroxylierung entweder an den 4-Fluorphenoxy- oder an den Benzamid-Ringen. Siehe Meuldermans et al., Drug Metab. Dispos., 16(3): S. 410 – 419 (1988); und Meuldermans et al., Drug Metab.

Dispos, 16(3): S. 403 – 409 (1988). Norcisaprid, dessen chemische Bezeichnung 4-Amino-5-chlor-N-(3-methoxy-4-piperidiny)-2-methoxybenzamid lautet, ist ein Metabolit von Cisaprid.

**[0008]** Vor kurzem haben Forscher berichtet, dass das optisch reine (+)-Stereoisomer des Cisaprid-Stoffwechselprodukts Norcisaprid zahlreiche nützliche Eigenschaften aufweist, dass jedoch noch Fragen offen bleiben, was die einhergehenden Nebenwirkungen von razemischen Cisaprid anbelangt. Das US-Patent Nr. 5.739.151 offenbart Verfahren, die eine antiemetische Wirkung hervorrufen durch die Verabreichung von (+)-Norcisaprid.

**[0009]** Es ist wünschenswert, über sichere und wirksame Verfahren zur Verhütung, Linderung und Beseitigung des Reizdarmsyndroms oder von Symptomen desselben zu verfügen, insbesondere über eine Behandlungsform, die es den Patienten erlaubt, sich zugehörigen Therapien zu unterziehen, ohne Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Arzneimitteln erleiden zu müssen.

### 3. Zusammenfassung der Erfindung

**[0010]** Diese Erfindung umfasst die Verwendung von optisch reinem (+)-Norcisaprid oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes desselben, das im wesentlichen frei von seinem (–)-Stereoisomer ist, zur Verhütung, Linderung oder Beseitigung des Syndroms des irritablen Darms („Reizdarmsyndrom“) oder von Symptomen desselben. Es sollte klar sein, dass sich diese Erfindung gleichermaßen auf jedwede Kombination zur Verhütung, Linderung oder Beseitigung erstreckt.

**[0011]** Vorzugsweise reicht die eingesetzte Menge an (+)-Norcisaprid aus, um Symptome des besagten Zustandes zu lindern und gleichzeitig Nebenwirkungen, die mit der Verabreichung von razemischen Cisaprid einhergehen, zu reduzieren oder zu vermeiden.

**[0012]** Bevorzugte einzeldosierte Arzneizubereitungen enthalten optisch reines (+)-Norcisaprid oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz desselben, das im wesentlichen frei von seinem (–)-Stereoisomer ist, und beinhalten zwischen 0,5 mg und 500 mg des wirksamen Arzneistoffes in Form einer komprimierten Tablette. Diese Dosierungsform eignet sich besonders zur Verhütung, Linderung oder Beseitigung des Reizdarmsyndroms sowie von Symptomen desselben.

### 4. Detaillierte Beschreibung dieser Erfindung

**[0013]** Diese Erfindung umfasst die Verwendung von optisch reinem (+)-Norcisaprid oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes desselben, das im wesentlichen frei von seinem (–)-Stereoisomer ist, zur Verhütung, Linderung oder Beseitigung des Syndroms des irritablen Darms („Reizdarmsyndrom“) oder von Symptomen desselben.

**[0014]** Diese Erfindung umfasst auch die Verwendung von optisch reinem (+)-Norcisaprid oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes desselben, das im wesentlichen frei von seinem (–)-Stereoisomer ist, zur Verhütung, Linderung und Beseitigung des Reizdarmsyndroms oder von Symptomen desselben, bevorzugtermaßen bei gleichzeitiger Reduzierung oder Vermeidung von Nebenwirkungen, die mit der Verabreichung von razemischem Cisaprid einhergehen.

**[0015]** Bevorzugte einzeldosierte Arzneizubereitungen enthalten (+)-Norcisaprid oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz desselben, das im wesentlichen frei von seinem (–)-Stereoisomer ist, und beinhalten zwischen 0,5 mg und 500 mg des wirksamen Arzneistoffes in Form einer komprimierten Tablette. Diese Dosierungsform eignet sich besonders zur Verhütung, Linderung oder Beseitigung des Reizdarmsyndroms oder von Symptomen desselben.

**[0016]** Der Nervus vagus ist der längste Nerv der Hirnnerven. Es gibt zwei Hauptäste des Nervus vagus, von denen jeder dazu dient, motorische und sensorische Funktionen auszuführen. Der Nervus vagus enthält efferente Fasern, die Reize von dem Nervenursprungsort in der Medulla oblongata des Gehirns zu einem Gewebe- oder Eingeweideorgan leiten, und afferente Fasern, die Reize von dem Organ zurück zum Gehirn leiten. Er erstreckt sich über einen großen Teil des Körpers, ausgehend vom Gehirnstamm bis zu den Organen des Nackens, der Brust und des Bauchraumes. Die Vagusstimulation erfolgt in einer Reihe von Organen, hierin eingeschlossen Herz, Lunge, Bronchien, Luftröhre, Speiseröhre, Magen, Bauchspeicheldrüse, Dünndarm, Dickdarm, Enddarm, Leber, Galle und Teile des Harnleitersystems.

**[0017]** Ohne durch die Theorie beschränkt zu sein, wird angenommen, dass Symptome des Reizdarmsyndroms von dem Basistonus des Nervus vagus beeinflusst werden.

**[0018]** Ohne durch die Theorie beschränkt zu sein, wird des weiteren angenommen, dass durch die Blockierung der 5-HAT-induzierten Depolarisation im Nervus vagus, oder vagalis, (+)-Norcisaprid Symptome dieser Störung abmildert oder inhibiert. Daher betrifft diese Erfindung, in einer Ausführungsart, die Verwendung von optisch reinem (+)-Norcisaprid, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes desselben, das im wesentlichen frei von seinem (–)-Stereoisomer ist, zur Verhütung, Linderung oder Beseitigung des Reizdarmsyndroms oder von Symptomen desselben.

**[0019]** Außerdem umfasst diese Erfindung die Verwendung von (+)-Norcisaprid, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes dessen, das im wesentlichen frei von seinem (–)-Stereoisomer ist, in Verbindung mit anderen Therapeutika. Beispiele für andere Therapeutika sind, ohne hierauf beschränkt zu sein, Fluoxetin oder das R- oder S-Stereoisomer desselben; Descarboethoxyloratidin; Ondansetron oder das R- oder S-Stereoisomer desselben, vorzugsweise R-Ondansetron; Ubidecarenon; Dipyridamol; Pilocarpin oder ein Stereoisomer desselben; Primidon oder das R- oder S-Stereoisomer desselben; Orphenadrincitrat; und dergleichen, sowie alle aktiven Metaboliten derselben. Die Verabreichung von (+)-Norcisaprid oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes desselben, das im wesentlichen frei von seinem (–)-Stereoisomer ist, in Kombination mit diesen anderen Therapeutika zur Verhütung, Linderung oder Beseitigung des Reizdarmsyndroms oder von Symptomen desselben, in den möglichen Verwendungen dieser Erfindung kann entweder gleichzeitig oder nacheinander erfolgen, d.h. (+)-Norcisaprid und mindestens ein weiteres Therapeutikum können in kombinierter Form, gleichzeitig aber separat, oder hintereinander verabreicht werden. Die Zusammensetzungen, die in jeder dieser Verwendungsmöglichkeiten verabreicht werden, können entweder gleichzeitig, hintereinander oder in irgendeiner Kombination von gleichzeitig oder hintereinander verabreicht werden.

**[0020]** Die Verwendungsmöglichkeiten dieser Erfindung beinhalten auch den Vorteil, dass Nebenwirkungen, die in Verbindung mit der Verabreichung von razemischem Cisaprid stehen, reduziert oder vermieden werden. Diese Erfindung erlaubt auch die gleichzeitige oder sequentielle Gabe von Antidepressiva, wie z.B. trizyklischen Antidepressiva, Fluoxetin oder dessen R- oder S-Stereoisomer, Zoloff® und dergleichen, sowie von anderen Arzneimitteln wie z.B. Arzneimittel gegen Ängste.

**[0021]** Der hier verwendete Begriff „Patient“ bezieht sich auf Säugetiere und Menschen, und zwar insbesondere auf Menschen.

**[0022]** Die Begriffe „Nebenwirkungen“ und „unerwünschte Begleiterscheinungen“ umfassen u.a. Herzrhythmusstörungen, Herzüberleitungsstörungen, Appetitanregung, Gewichtszunahme, Sedation, Magendarmstörungen, trockener Mund, Konstipation, Diarrhoe und Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Arzneimitteln. Siehe, beispielsweise Physician's, DeskReference®, 52. Auflage, Medical Economics Co., Inc., S. 1308 – 1309.

**[0023]** Der Begriff Herzrhythmusstörungen beinhaltet, ohne jedoch hierauf beschränkt zu sein, ventrikuläre Tachycardie, Torsades de pointe, Verlängerung der QT-Dauer und Kammerflimmern.

**[0024]** Der Begriff „razemisch“, so wie hier verwendet, bedeutet ein Gemisch aus den (+)- und (–)-Enantiomeren einer Verbindung, dadurch gekennzeichnet, dass die (+) und (–)-Enantiomere in einem Verhältnis von annähernd 1:1 vorliegen.

**[0025]** Die Begriffe „im wesentlichen optisch rein“, „optisch rein“ und „optisch reine Enantiomere“, wo wie hier verwendet, bedeutet, dass die Zusammensetzung mehr als ca. 90 Gew.-% des Stereoisomers (+)-Norcisaprid, vorzugsweise über 95 Gew.-% des gewünschten Stereoisomers und ganz besonders ca. 99 Gew.-% des gewünschten Enantiomers, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht von Norcisaprid. In anderen Worten, der Begriff „im wesentlichen frei von“ bedeutet, dass weniger als 10 Gew.-%, bevorzugtermaßen weniger als 5 Gew.-%, und ganz besonders bevorzugt weniger als 1 Gew.-% von (–)-Norcisaprid entsprechend dieser Erfindung vorliegen.

**[0026]** Die Begriffe „5-Hydroxytryptamin-Rezeptor-Antagonist“, „Serotonin-Rezeptor-Antagonist“ sowie „5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonist“, bedeuten, dass eine Verbindung in der Lage ist, sich reversibel an einen 5-Hydroxytryptamin-Rezeptor zu binden, und zwar entweder am Nervus vagus oder an anderer Stelle im Säugetier bzw. Menschen.

**[0027]** Der Ausdruck „therapeutisch wirksame Menge von (+)-Norcisaprid“, so wie hier verwendet, bedeutet die Menge von im wesentlichen optisch reinem (+)-Norcisaprid oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes desselben, die alleine oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln einen therapeutischen Nutzen in puncto Verhütung, Linderung oder Beseitigung des Reizdarmsyndroms oder eines oder mehrerer Symptome desselben zeigt.

**[0028]** Im wesentlichen reines (+)-Norcisaprid kann aus einem Razemat von Cisaprid gewonnen werden, dessen chemische Synthese gemäß dem Verfahren durchgeführt werden kann, das in der Europäischen Patentanmeldung Nr. 0.076.530 A2, veröffentlicht am 13. April 1983, den US-Patenten Nr. 4.962.115, Nr. 5.057.4525, 5.137.896 beschrieben ist. Siehe auch Van Daele, et al., Drug Development Res., 8: S. 225 – 232 (1986). Die Umsetzung von Cisaprid zu Norcisaprid ist beschrieben in Meuldermans, W., et al., Drug Metab. Dispos., 16(3): S. 410 – 419 (1988) sowie in Meuldermans, W., et al., Drug Metab. Dispos. 16(3): S. 403 – 409 (1988). Die Herstellung von razemischem Norcisaprid ist den Fachleuten auf diesem Gebiet auch bekannt, insbesondere angesichts von EP Nr. 0.076.530 A2 und US-Patent Nr. 5.137.896, erteilt an Van Daele.

**[0029]** Optisch reines (+)-Norcisaprid kann auch aus razemischem Norcisaprid gewonnen werden durch Trennung mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) oder Auftrennung der Enantiomeren mittels konventioneller Mittel, z.B. aus einer optisch aktiven Trennsäure. Die Trennung von razemischem Norcisaprid ist den Fachleuten auf diesem Gebiet ebenso bekannt, insbesondere durch Jaques, J., et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions" (Wiley-Intersciences, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., Tetrahedron, 33: S. 2725 (1977), Eliel, E.L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962) Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, S. 168 (E.L. Eliel, Ed. Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

**[0030]** Außer mit den Trennverfahren wie den oben beschriebenen kann (+)-Norcisaprid synthetisiert werden durch stereospezifische Synthese unter Anwendung einer Methodik, die den Fachleuten auf diesem Gebiet wohl bekannt ist. Die chirale Synthese kann Produkte von hoher enantiomeren Reinheit hervorbringen. Gleichwohl ist in einigen Fällen die Enantiomeren-Reinheit des Produkts nicht ausreichend hoch. Der Fachmann wird es zu schätzen wissen, dass die oben beschriebenen Trennverfahren auch angewandt werden können, um die Enantiomeren-Reinheit des durch chirale Synthese gewonnenen (+)-Norcisaprids weiter zu verbessern.

**[0031]** Optisch reines (+)-Norcisaprid kann auch durch enzymatische biokatalytische Trennung gewonnen werden. Siehe z.B. die US-Patente Nr. 5.057.427 und Nr. 5.077.217.

**[0032]** Die Größenordnung einer prophylaktischen oder therapeutischen Dosis von (+)-Norcisaprid, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes desselben, das im wesentlichen frei ist von seinem (–)-Stereoisomer, im Rahmen der Behandlung eines akuten oder chronischen Reizdarmsyndroms variiert mit der Schwere des zu verhütenden oder zu behandelnden Zustandes sowie des Applikationsweges. So ist beispielsweise eine orale, mucosale (einschließlich rektale), parenterale (einschließlich subkutane Injektion, intramuskuläre Injektion, Injektion von Boli sowie intravenöse Injektion), sublinguale, transdermale, nasale, buccale und ähnliche Applikation möglich. Mögliche Darreichungsformen sind u.a. Tabletten, Kapseln, Lutschbonbons, Dispersionen, Suspensionen, Zäpfchen, Lösungen, Kapseln, weiche elastische Gelatine kapseln, Pflaster und dergleichen. Die Dosis, und eventuell das Applikationsintervall, hängt auch vom Alter, vom Körpergewicht sowie von der Reaktion des einzelnen Patienten ab. Geeignete Dosierungsschemata lassen sich von einem Fachmann auf diesem Gebiet leicht auswählen unter gehöriger Berücksichtigung dieser Faktoren. Im allgemeinen wird die Tagesdosis bei den hier beschriebenen Gegebenheiten zwischen 0,5 mg und 500 mg (+)-Norcisaprid, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes desselben, das im wesentlichen frei von seinem (–)-Stereoisomer ist, liegen. Die Tagesdosis wird vorzugsweise im Bereich zwischen 1 mg und 250 mg, und besonders bevorzugt zwischen 1 mg und 100 mg liegen. Der Arzneistoff wird vorzugsweise auf einmal oder in mehreren Einzeldosen verteilt oral zwischen 1 und 4 mal pro Tag oder durch langsame intravenöse Injektion verabreicht. Die besonders bevorzugte Applikationsroute für die hier beschriebene Erfindung ist die orale Applikation. Arzneimittel mit der gewünschten Dosierung für die orale Applikation können praktischerweise in Form von Einzeldosen dargereicht und nach jedem beliebigen, auf pharmazeutischem Gebiet bekannten Verfahren hergestellt werden.

**[0033]** Zur Behandlung des Patienten kann die Therapie mit einer niedrigen Dosis beginnen, z.B. mit 0,5 mg bis 10 mg, und auf die empfohlene Tagesdosis oder darüber hinaus erhöht werden, je nachdem, wie der Patient insgesamt darauf anspricht. Es wird des weiteren empfohlen, an Kinder, Patienten über 65 Jahre und Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion anfänglich niedrige Dosen zu verabreichen und eine Titration auf der Grundlage der individuellen Reaktionen) und/oder Blutwerte durchzuführen. Für den Fach-

mann wird es offenkundig sein, dass es sich in einigen Fällen als notwendig erweisen kann, Dosierungen außerhalb der genannten Spannen vorzusehen. Des weiteren ist festzustellen, dass der Klinikarzt oder behandelnde Arzt wissen wird, wann und wie er eine Therapie nach Maßgabe der individuellen Reaktion eines Patienten zu unterbrechen, anzupassen oder abubrechen hat.

**[0034]** Jede geeignete Applikationsroute kann genutzt werden, um den Patienten mit einer wirksamen Dosis von (+)-Norcisaprid oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes desselben, das im wesentlichen frei ist von seinem (–)-Stereoisomer, zu versorgen. Welche Applikationsroute in jedem einzelnen Fall die geeignetste sein wird, hängt von der Art und Schwere des zu verhütenden, zu lindernden oder zu beseitigenden Zustandes ab.

**[0035]** Die pharmazeutischen Zubereitungen zur Verwendung im Rahmen dieser Erfindung enthalten optisch reines (+)-Norcisaprid, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz desselben, das im wesentlichen frei ist von seinem (–)-Stereoisomer, als Arzneistoff und können außerdem einen pharmazeutisch annehmbaren Träger und wahlweise andere therapeutische Bestandteile enthalten. So, wie hier verwendet, bezieht sich der Begriff „pharmazeutisch annehmbares Salz“ auf ein Salz, das aus pharmazeutisch nicht toxischen Säuren einschließlich anorganischer Säuren, organischer Säuren, Lösemitteln, Hydraten oder Clathraten derselben hergestellt werden. Beispiele für derartige anorganische Säuren sind die Hydrochlor-, Hydrobrom-, Hydroiod-, Nitrit-, Schwefel- und Phosphorsäure. Geeignete organische Säuren lassen sich beispielsweise auswählen aus den aliphatischen, aromatischen, Carbon- und Sulfon-Klassen der organischen Säuren, zu denen beispielsweise die Ameisensäure, die Essigsäure, die Propionsäure, die Bernsteinsäure, die Camphersulfonsäure, die Zitronensäure, die Fumarsäure, die Gluconsäure, die Isaethionsäure, die Milchsäure, die Schleimsäure, die Weinsäure, die Para-Toluolsulfonsäure, die Glycolsäure, die Glucuronsäure, die Maleinsäure, die Furonsäure, die Glutaminsäure, die Benzoesäure, die Anthranilsäure, die Salicylsäure, die Phenylelessigsäure, die Mandelsäure, die Embonsäure (Pamoasäure), die Methansulfonsäure (Methionsäure), die Pantothensäure, die Benzensulfonsäure (Besylat), die Stearinsäure, die Sulfanilsäure, die Alginsäure, die Galakturonsäure und dergleichen. Besonders bevorzugte Säuren sind die Bromwasserstoffsäure, die Salzsäure, die Phosphorsäure und die Schwefelsäure. In einer bevorzugten Ausführungsart wird (+)-Norcisaprid als die freie Base oder als Hydrat verabreicht.

**[0036]** In der praktischen Anwendung kann (+)-Norcisaprid oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz desselben, das im wesentlichen frei ist von seinem (–)-Stereoisomer, als wirksamer Arzneistoff in inniger Vermischung mit einem pharmazeutischen Träger entsprechend den herkömmlichen pharmazeutischen Zubereitungsverfahren kombiniert werden. Der Träger kann eine Vielzahl von unterschiedlichen Formen aufweisen und kann mehrere Bestandteile enthalten, je nach Art des Präparats, die man verabreichen möchte. Zu den Arzneizubereitungen dieser Erfindung zählen unter anderem, ohne jedoch hierauf beschränkt zu sein, Suspensionen, Solutionen und Elixire; Aerosole; oder Träger wie z.B., ohne jedoch hierauf beschränkt zu sein, Stärken, Zucker, mikrokristalline Cellulose, Streckmittel, Granulierungsmittel, Gleitmittel, Bindemittel, Aufschlussmittel und dergleichen. Tabletten und Kapseln werden wegen ihrer einfachen Handhabung bevorzugt und stellen die vorteilhafteste einzeldosierte Arzneiform zur oralen Verabreichung dar; hierfür werden feste pharmazeutische Träger verwendet. Sofern gewünscht, können Tabletten unter Anwendung von gängigen Verfahren mit einem flüssigen oder nichtflüssigen Überzug versehen werden.

**[0037]** Pharmazeutische Zubereitungen, die sich zur oralen Applikation eignen, können in einzeldosierter Form dargereicht werden, z.B. als Kapseln, Gelatinekapseln (Cachets) weiche elastische Gelatinekapseln, Tabletten oder Aerosolsprays, die jeweils eine vorgegebene Arzneistoffmenge enthalten, als Pulver oder Granulat, oder als Lösung oder Suspension in wässriger Flüssigkeit, nicht-wässriger Flüssigkeit, Öl-in-Wasser-Emulsion, oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Derartige Zubereitungen lassen sich nach jedem beliebigen pharmazeutischen Verfahren herstellen, wobei jedoch alle Verfahren den einen Verfahrensschritt gemein haben, bei dem der Wirkstoff mit dem pharmazeutisch annehmbaren und ein oder mehrere Zusatzstoffe enthaltenden Träger vereint wird. Im allgemeinen werden die Zubereitungen hergestellt, indem der Arzneistoff mit flüssigen Trägern oder fein zerteilten festen Träger, oder beidem, gleichförmig und innig vermischt wird und anschließend, soweit erforderlich, das Produkt in die gewünschte Darreichungsform gebracht wird. Feste Arzneipräparate zur oralen Verabreichung werden Flüssigpräparaten zur oralen Verabreichung vorgezogen. Ein bevorzugte feste Arzneiform zur oralen Verabreichung sind Kapseln, die am meisten bevorzugte feste Arzneiform zur oralen Verabreichung indes sind Tabletten.

**[0038]** Tabletten können beispielweise durch Pressverdichten oder Pressformen hergestellt werden und können wahlweise ein oder mehrere Bestandteile aufweisen. Zur Herstellung von gepressten Tabletten wird der in rieselfähiger Form wie z.B. als Pulver oder Granulat vorliegende und wahlweise mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inerten Streckmittel, Granulierungsmittel, oberflächenwirksamen Stoff, Dispergierungsmittel und dergleichen ver-

setzte wirksame Arzneistoff in einer geeigneten Maschine unter hohem Druck zusammengepresst. Geformte Tabletten werden hergestellt, indem man ein Gemisch aus der in Pulverform vorliegenden Zusammensetzung mit einem inerten flüssigen Streckmittel trinkt und in einer geeigneten Maschine pressformt. Jede einzelne Tablette enthält vorzugsweise zwischen 0,5 mg und 500 mg des Wirkstoffs, noch besser aber zwischen 0,1 mg und 250 mg des Wirkstoffs. Jede Gelatinekapsel oder sonstige Kapsel enthält vorzugsweise zwischen 0,5 mg und 500 mg des Wirkstoffs, am besten jedoch zwischen 1 mg und 250 mg. Die in der Zubereitung letztendlich enthaltene Arzneistoffmenge kann hiervon jedoch abweichen und richtet sich nach der dem Patienten tatsächlich zu verabreichenden Arzneistoffmenge.

**[0039]** Optisch reines (+)-Norcisaprid, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz desselben, das im wesentlichen frei von seinem (–)-Stereoisomer ist, kann anhand von herkömmlichen Verfahren, die dem Fachmann sehr wohl bekannt sind, wie z.B. in Ebert, Pharm. Tech., 1(5): S. 44 – 50 (1977), als eine pharmazeutische Zubereitung in der einzeldosierten Arzneiform einer weichen elastischen Gelatinekapsel zubereitet werden. Weich-Gelatinekapseln besitzen eine weiche, runde Gelatinewandung, die etwas dicker ist als die von Hart-Gelatinekapseln, dadurch gekennzeichnet, dass die Gelatine durch Addition eines Weichmachers, z.B. Glycerin, Sorbitol oder ein ähnliches Polyol, weichgemacht wird. Die Härte der Kapselhülle lässt sich durch Veränderung der verwendeten Gelatineart sowie die zugefügten Mengen an Weichmacher und Wasser verändern. Die weichen Gelatine-kapseln können ein Konservierungsmittel wie z.B. Methyl- und Propylparabene und Sorbinsäure zur Verhütung einer Schimmelbildung enthalten. Der wirksame Arzneistoff kann in einem flüssigen Bindemittel oder Träger gelöst oder suspendiert werden, z.B. in Pflanzen- oder Mineralölen, Glycolen wie Polyethylenglycol und Propylenglycol, Triglyceriden, oberflächenwirksamen Stoffen wie Polysorbaten oder einer Kombination aus selbigen.

**[0040]** Neben den vorstehend beschriebenen allgemeinen Dosierungsformen können die Verbindungen dieser Erfindung auch durch Mittel zur gesteuerten Abgabe, Zuführungsmittel, oder beidem, verabreicht werden, wie sie dem Fachmann auf diesem Gebiet bekannt sind, und zwar von der Art, wie sie beschrieben sind in den US-Patenten Nr.: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556 und 5.733.566. Diese pharmazeutischen Zubereitungen können dazu verwendet werden, eine langsame bzw. gesteuerte Freisetzung des in ihnen enthaltenen wirksamen Bestandteils sicherzustellen, indem beispielsweise Hydropropylmethylcellulose in unterschiedlichen Anteilen zugesetzt wird, um das gewünschte Freisetzungsprofil zu erhalten, oder andere Polymermatrizen, Gele, osmotische Systeme, permeable Membrane, mehrschichtige Überzüge, Micropartikel, Liposome, Mikrokügelchen oder dergleichen, oder eine Kombination aus selbigen. Geeignete Zubereitungen für eine steuerbare Freisetzung, die dem Fachmann bekannt sein werden und zu denen die hier beschriebenen zählen, lassen sich problemlos zur gemeinsamen Verwendung mit den (+)-Norcisaprid-Zubereitungen auswählen. D.h., diese Erfindung zielt ab auf einzeldosierte Arzneiformen zur oralen Verabreichung wie z.B. Tabletten, Kapseln, Gelkapseln, Caplets und dergleichen, die sich für eine steuerbare Freisetzung eignen.

**[0041]** Alle pharmazeutischen Erzeugnisse mit steuerbarer Arzneistoff-Freisetzung dienen allesamt dem einen Zweck, die Arzneimitteltherapie dahingehend zu verbessern, dass die Resultate, die von ihren nicht steuerbaren Partnern erreicht werden, überboten werden. Idealerweise zeichnet sich die Verwendung einer optimal konzipierten Zubereitung zur steuerbaren Freisetzung auf medizinischem Gebiet dadurch aus, dass mit einem Minimum an Arzneistoffsubstanz ein Zustand in einem Minimum an Zeit geheilt oder unter Kontrolle gebracht wird. Zu den Vorteilen von Zubereitungen für eine steuerbare Freisetzung zählen u.a.: 1) verlängerte Wirkungs-dauer des Arzneimittels; 2) geringere Dosierungshäufigkeit; und 3) verbesserte Patientenverträglichkeit.

**[0042]** Die meisten Zubereitungen für eine steuerbare Freisetzung sind dahingehend konzipiert, dass sie anfänglich eine gewisse Menge des Arzneistoffes freisetzen, was sofort die gewünschte therapeutische Wirkung auslöst, und allmählich und kontinuierlich weitere Mengen des Arzneistoffs freizusetzen, um diesen Grad an therapeutischer Wirkung über einen längeren Zeitraum aufrechtzuerhalten. Um diesen konstanten Arzneistoffspiegel im Körper aufrechterhalten zu können, muss der Arzneistoff aus der Dosiereinheit in einer Geschwindigkeit freigesetzt werden, die sicherstellt, dass die Arzneistoffmenge, die im Körper umgesetzt und ausgeschieden wird, ersetzt wird.

**[0043]** Die steuerbare Freisetzung des wirksamen Bestandteils kann durch verschiedene Auslöser stimuliert werden, z.B. durch pH-Wert, Temperatur, Enzyme, Wasser oder andere körperliche Zustände oder Verbindungen. Der Begriff „Bestandteil zur steuerbaren Freisetzung“ bedeutet in dieser Unterlage eine Verbindung oder Verbindungen, hierin eingeschlossen Polymere, Polymermatrizen, Gele, durchlässige Membrane, Liposome, Mikrokügelchen oder dergleichen, oder eine Kombination derselben, die die steuerbare Freisetzung des wirksamen Bestandteils (z.B. (+)-Norcisaprid) in der pharmazeutischen Zubereitung erleichtert zw. erleichtern.

**[0044]** Optisch reines (+)-Norcisaprid oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz desselben, das im wesentlichen frei ist von seinem (–)-Stereoisomer, lässt sich auch zur parenteralen Applikation durch Injektion (subkutan, Bolusinjektion, intramuskulär oder intravenös) formulieren und kann in Einzeldosisform, z.B. eine mehreren Dosen enthaltene Packung oder eine Ampulle) abgegeben werden. Zubereitungen mit (+)-Norcisaprid, oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz desselben, das im wesentlichen frei ist von seinem (–)-Stereoisomer, zur parenteralen Applikation können als Suspensionen, Lösungen, Emulsionen oder dergleichen in wässrigen oder öligen Trägern dargeboten werden und können neben dem Wirkstoff auch noch einen oder mehrere formbildende Hilfsstoffe enthalten, so z.B. Dispergierhilfen, Suspensionsmittel, Stabilisatoren, Haltbarkeitsverbesserer und dergleichen.

**[0045]** In dem Falle, wo eine Zubereitung für eine intravenösen Injektion oder Infusion zum Einsatz kommt, liegt der geeignete Rahmen für eine Tagesdosis z.B. zwischen 0,5 mg und 500 mg der Tagesdosis insgesamt, vorzugsweise zwischen 1 mg und 250 mg, am besten jedoch zwischen 1 mg und 100 mg.

**[0046]** Eine andere bevorzugte Applikationsroute ist die transdermale Applikation, z.B. über ein auf der Haut des Unterleibs aufzubringendes Pflaster.

**[0047]** Diese Erfindung wird im einzelnen unter Bezugnahme auf die nachfolgenden Beispiele definiert, die die Herstellung der Verbindung sowie der Zubereitungen für eine Verwendung entsprechend dieser Erfindung sowie deren Nutzen beschreiben.

## 5. BEISPIELE

### 5.1 BEISPIEL 1: Bioverfügbarkeit

**[0048]** Eine Einzeldosis der Prüfsubstanz oder des Prüfträgers wird an Beagle-Rüden entweder intravenös oder als Bolus über einen Zeitraum von 1 Minute mit Hilfe einer 23"-Butterfly-Nadel in die Vena saphena oder als Einmaldosis zur oralen Applikation verabreicht. Jedem Hund werden vor sowie 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12 und 24 Stunden nach der intravenösen oder oralen Applikation der optischen Isomere oder des racemischen Gemischs aus Cisaprid oder Norcisaprid 2,0 ml Vollblut abgenommen. Die Hunde werden vor der Verabreichung der Prüfsubstanz festgebunden und im Anschluss an die nach 0,083 Stunden erfolgende Blutentnahme zur „Verdauung“ in Boxen untergebracht. Alle Blutproben werden über einen Herzkatheter entnommen, der am Morgen des Versuchstages in eine Vena cephalica gelegt wurde.

**[0049]** Das Blut wird mit einer 3-cc-Spritze entnommen, Die ersten 1,0 – 2,0 ml Blut werden weggeschüttet. Die nächsten 2,0 ml Vollblut werden schnell in ein heparinisierendes Röhrchen umgefüllt. Die heparinisierten Röhrchen werden bis zu dem Zeitpunkt, wo sie mit Blut gefüllt werden, auf Eis gelagert. Nach dem Einfüllen des Bluts werden die Inhalte des Röhrchens gemischt und zentrifugiert, um Plasma zu gewinnen. Das Plasma wird vorsichtig abgeschüttet und in ein Prüfröhrchen geschüttet, das versehen ist mit: der Nummer des Tiers, der Dosis der verabreichten Prüfsubstanz, der Applikationsroute, dem Datum der Applikation und dem Zeitpunkt der Blutentnahme. Die Röhrchen werden bis zur Analyse bei –20° gelagert.

**[0050]** Die Untersuchung und Bestimmung der Konzentration der optischen Isomere von Racematen von Norcisaprid in jeder Plasmaprobe erfolgt mit Hilfe der Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC). Zu jeder Prüfsubstanz wird die Plasmakonzentration bezogen auf die Probenzeit für beide Applikationsrouten aufgezeichnet. Die Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe wird durch Vergleich von C<sub>max</sub> und AUC für die orale Verabreichung im Vergleich zu der intravenösen Verabreichung ermittelt. Der Wert t<sub>1/2</sub> für jede Prüfsubstanz wird für beide Applikationsrouten als ein Indikator der Wirkungsdauer errechnet.

### 5.2 BEISPIEL 2: Rezeptor-Aktivität

#### Aktivität des 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptors

**[0051]** Mit Hilfe der Rezeptor-Selektions- und -Amplifikations-Technologie (R-SAT; Receptor Technologies Inc. Winooski, VT) wird die mögliche Agonisten- und/oder Antagonistenwirkung von racemischem Norcisaprid, Cisaprid und deren Enantiomeren auf in NTH-3T3-Zellen exprimierten geklonten humanen Serotonin-5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor-Untertypen ermittelt, wie in Burstein et al., J. Biol. Chem., 270: S. 3141-3146 (1995) sowie in Messier et al., Pharmacol. Toxicol., 76(5): S. 308 – 311 (1995) beschrieben.

**[0052]** Der Test impliziert die Coexpression von Marker-Enzym, β-Galactosidase, und dem interessierenden



Serotonin-Rezeptor. Liganden stimulieren die Vermehrung von Zellen, die den Rezeptor und somit den Marker exprimieren. Durch Liganden ausgelöste Wirkungen lassen sich durch Nachweis des Markers bestimmen.

**[0053]** NTH-3T3-Zellen werden inkubiert, ausgestrichen und dann unter Verwendung von humanen 5-HT<sub>1A</sub>-Serotonin-Rezeptoren, pSV-β-Galactosidase und Lachsspermien-DNA transfiziert. Das Medium wird nach einem Tag gewechselt, und nach zwei Tagen werden Proben von trypsinisierten Zellen in Vertiefungen einer 96-Loch-Platte gegeben. Nach 5 Tagen unter Kulturbedingungen in Gegenwart der Liganden werden die β-Galactosidase-Spiegel gemessen. Anschließend werden die Zellen gespült und mit dem Substrat, o-Nitrophenyl-β-D-galactopyranosid inkubiert. Nach 16 Stunden werden die Platten bei 405 nm auf einem Plattenleser ausgelesen. Jede Verbindung wird auf ihre Aktivität hin dreifach bei sieben verschiedenen Konzentrationen untersucht (10, 2,5, 0,625, 0,156, 0,039, 0,0098 und 0,0024 μM).

**[0054]** Keine der untersuchten Verbindungen zeigt Agonistenaktivität an humanen 5-HT<sub>1A</sub>-Serotonin-Rezeptoren. Die Daten aus der Antagonisteninhibition der Verbindungen werden in folgende Gleichung eingesetzt:

$$\text{Response} = \text{max. Response} + \frac{(\text{min. Response})}{1 + (\text{Ligandenkonzentration}/\text{EC}_{50})}$$

**[0055]** IC<sub>50</sub>-Werte (d.h. die Konzentration, die erforderlich ist, um 50 % der spezifischen Bindung zu verhindern) werden für die Antagonistenaktivität vor dem Hintergrund einer Konzentration von 2 μM 5-HT berechnet mit Hilfe des Verfahrens der nichtlinearen kleinsten Quadrate („Non-linear least squares“ analysis) von Kalei-daGraph; die Ergebnisse sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengefasst.

#### Aktivität des 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptors

**[0056]** Mit Hilfe der Rezeptor-Selektions- und -Amplifikations-Technologie (R-SAT; Receptor Technologies Inc. Winooski, VT) wird die mögliche Agonisten- und/oder Antagonistenwirkung von racemischem Norcisaprid Cisaprid und deren Enantiomeren auf in NTH-3T3-Zellen exprimierten geklonten humanen Serotonin-5-HT<sub>2</sub>-Rezeptor-Untertypen ermittelt, wie in Burstein et al., J. Biol. Chem., 270: S. 3141-3146 (1995) sowie in Messier et al., Pharmacol. Toxicol., 76(5): S. 308-311 (1995) beschrieben.

**[0057]** Der Test impliziert die Coexpression von Marker-Enzym, β-Galactosidase, und dem interessierenden Serotonin-Rezeptor. Liganden stimulieren die Vermehrung von Zellen, die den Rezeptor und somit den Marker exprimieren. Durch Liganden ausgelöste Wirkungen lassen sich durch Nachweis des Markers bestimmen.

**[0058]** NTH-3T3-Zellen werden inkubiert, ausgestrichen und dann unter Verwendung von humanen 5-HT<sub>2</sub>-Serotonin-Rezeptoren, pSV-β-Galactosidase und Lachsspermien-DNA transfiziert. Das Medium wird nach einem Tag gewechselt, und nach zwei Tagen werden Proben von trypsinisierten Zellen in Vertiefungen einer 96-Loch-Platte gegeben. Nach 5 Tagen unter Kulturbedingungen in Gegenwart der Liganden werden die β-Galactosidase-Spiegel gemessen. Anschließend werden die Zellen gespült und mit dem Substrat, o-Nitrophenyl-β-D-galactopyranosid inkubiert. Nach 16 Stunden werden die Platten bei 405 nm auf einem Plattenleser ausgelesen. Jede Verbindung wird auf ihre Aktivität hin dreifach bei sieben verschiedenen Konzentrationen untersucht (10, 2,5, 0,625, 0,156, 0,039, 0,0098 und 0,0024 μM).

**[0059]** Keine der untersuchten Verbindungen zeigt Agonistenaktivität an humanen 5-HT<sub>2</sub>-Serotonin-Rezeptoren. Die Daten aus der Antagonisteninhibition der Verbindungen werden in folgende Gleichung eingesetzt:

$$\text{Response} = \text{max. Response} + \frac{(\text{min. Response})}{1 + (\text{Ligandenkonzentration}/\text{EC}_{50})}$$

**[0060]** IC<sub>50</sub>-Werte (d.h. die Konzentration, die erforderlich ist, um 50 % der spezifischen Bindung zu verhindern) werden für die Antagonistenaktivität vor dem Hintergrund einer Konzentration von 2 μM 5-HT berechnet mit Hilfe des Verfahrens der nichtlinearen kleinsten Quadrate („Non-linear least squares“ analysis) von Kalei-daGraphM; die Ergebnisse sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengefasst.

TABELLE 1

An 5-HT<sub>1A</sub>- und 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren ermittelte IC<sub>50</sub> Werte (µM)

| <u>Verbindung</u> | <u>5-HT<sub>1A</sub></u> | <u>5-HT<sub>1</sub></u> |
|-------------------|--------------------------|-------------------------|
| (+/-)-Norcisaprid | 7,48                     | 2,21                    |
| (+)-Norcisaprid   | 0,0054                   | 0,38                    |
| (-)-Norcisaprid   | 1,30                     | ---                     |

TABELLE 2

An 5-HT<sub>1A</sub>- und 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren ermittelte IC<sub>50</sub> Werte (µM)

| <u>Verbindung</u> | <u>5-HT<sub>1A</sub></u> | <u>5-HT<sub>1</sub></u> |
|-------------------|--------------------------|-------------------------|
| (+/-)-Cisaprid    | ---                      | 0,26                    |
| (+)-Cisaprid      | ---                      | 0,0050                  |
| (-)-Cisaprid      | ---                      | 7,08                    |

## 5.3 BEISPIEL 3: Rezeptorbindung

5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor

**[0061]** Razemisches Norcisaprid, razemisches Cisaprid und deren (+)- und (-)-Stereoisomere werden auf ihre Bindung an 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Untertypen, die aus N1E-115-Zellen gewonnen wurden, untersucht (Cerep, Celle l'Evescault, France).

**[0062]** Nach der Inkubation mit den geeigneten Liganden werden die Präparate schnell unter Vakuumbedingungen durch GFB-Glasfaserfiltern gefiltert und mit eiskaltem Puffer unter Verwendung eines Brandel- oder Packard-Zellernters gewaschen. Anschließend wird die gebundene Radioaktivität mit Hilfe eines Flüssigkeitsszintillationszählers (LS 6000, Beckman) unter Verwendung eines Flüssigkeitsszintillationscocktails (Formel 989) ermittelt.

**[0063]** Die spezifische Radioligandenbindung an den Rezeptor ist definiert als die Differenz zwischen der Gesamtbindung und der nichtspezifischen Bindung, ermittelt in Gegenwart eines Überschusses an unmarkiertem Liganden. Die Ergebnisse werden ausgedrückt als erzielte prozentuale Inhibition der spezifischen Bindung in Gegenwart der Verbindungen. IC<sub>50</sub> werden für Konzentrationen ermittelt in einem Bereich zwischen  $3 \times 10^{-10}$  M bis  $10^{-5}$  M, um voll konkurrierende Kurven zu erhalten, und werden nach dem Verfahren der nichtlinearen Regressionsanalyse berechnet. Die Ergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen 3 und 4 zusammengefasst.

5-HT<sub>4</sub>-Rezeptor

**[0064]** Razemisches Norcisaprid, razemisches Cisaprid und deren (+)- und (-)-Stereoisomere werden auf

ihre Bindung an 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptor-Untertypen, die aus Meerschweinchen-Striata gewonnen wurden, untersucht (Cerep, Celle l'Evescault, France).

**[0065]** Nach der Inkubation mit den geeigneten Liganden werden die Präparate schnell unter Vakuumbedingungen durch GF/B-Glasfaserfiltern gefiltert und mit eiskaltem Puffer unter Verwendung eines Brandel- oder Packard-Zellernters gewaschen. Anschließend wird die gebundene Radioaktivität mit Hilfe eines Flüssigkeitsszintillationszählers (LS 6000, Beckman) unter Verwendung eines Flüssigkeitsszintillationscocktails (Formel 989) ermittelt.

**[0066]** Die spezifische Radioligandenbindung an den Rezeptor ist definiert als die Differenz zwischen der Gesamtbindung und der nichtspezifischen Bindung, ermittelt in Gegenwart eines Überschusses an unmarkiertem Liganden. Die Ergebnisse werden ausgedrückt als erzielte prozentuale Inhibition der spezifischen Bindung in Gegenwart der Verbindungen. IC<sub>50</sub> werden für Konzentrationen ermittelt in einem Bereich zwischen  $3 \times 10^{-10}$  M bis  $10^{-5}$  M, um voll konkurrierende Kurven zu erhalten, und werden nach dem Verfahren der nichtlinearen Regressionsanalyse berechnet. Die Ergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen 3 und 4 zusammengefasst.

TABELLE 3

IC<sub>50</sub> Werte (µM) für die Bindung an 5-HT<sub>3</sub>- und 5-HT<sub>4</sub>-Stellen

| <u>Verbindung</u> | <u>5-HT<sub>3</sub></u> | <u>5-HT<sub>4</sub></u> | <u>Verhältnis 5-HT<sub>3</sub>/HT<sub>4</sub></u> |
|-------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------|
| (+/-)-Norcisaprid | 8,2                     | 686                     | 0,012                                             |
| (+)-Norcisaprid   | 4,5                     | 331                     | 0,014                                             |
| (-)-Norcisaprid   | 30,4                    | 1350                    | 0,023                                             |

TABELLE 4

IC<sub>50</sub> Werte (µM) für die Bindung an 5-HT<sub>3</sub>- und 5-HT<sub>4</sub>-Stellen

| <u>Verbindung</u> | <u>5-HT<sub>3</sub></u> | <u>5-HT<sub>4</sub></u> | <u>Verhältnis 5-HT<sub>3</sub>/HT<sub>4</sub></u> |
|-------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------|
| (+/-)-Cisaprid    | 365                     | 169                     | 2,2                                               |
| (+)-Cisaprid      | 310                     | 340                     | 0,9                                               |
| (-)-Cisaprid      | 2790                    | 199                     | 14,0                                              |

**[0067]** Die Agonistenaktivität an 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptorstellen kann ebenso anhand eines Tests ermittelt werden, der ausgeht von der Fähigkeit aktiver Verbindungen, die zyklische AMP-Produktion in Mäuseembryo-Colloco-li-Neuronen, die in Gewebekultur gezüchtet wurden, zu steigern, wie in Dumuis et al., N. S. Arch. Pharmacol. 340: S. 403 – 410 (1989) beschrieben.

## 5.4 BEISPIEL 4: Zusammensetzung für die orale Applikation

## Tabletten

| <u>Formel</u>                            | <u>Menge pro Tablette in mg</u> |       |       |
|------------------------------------------|---------------------------------|-------|-------|
|                                          | A                               | B     | C     |
| Wirksamer Bestandteil<br>(+)-Norcisaprid | 5,0                             | 10,0  | 25,0  |
| Lactose BP                               | 62,0                            | 57,0  | 42,0  |
| Stärke BP                                | 20,0                            | 20,0  | 20,0  |
| Mikrokristalline Zellulose               | 10,0                            | 10,0  | 10,0  |
| Hydrogeniertes Pflanzenöl                | 1,5                             | 1,5   | 1,5   |
| Polyvinylpyrrolidinon                    | 1,5                             | 1,5   | 1,5   |
| Kompressionsgewicht                      | 100,0                           | 100,0 | 100,0 |

**[0068]** Der wirksame Bestandteil, (+)-Norcisaprid, wird durch ein geeignetes Sieb gesiebt und mit Lactose gemischt, bis eine gleichförmige Mischung entstanden ist. Es wird Wasser in den erforderlichen Mengen zugesetzt, und die Pulver werden granuliert. Nach dem Trocknen werden die Granulatkörnchen ausgesiebt und mit den übrigen Zutaten gemischt. Die resultierenden Granulatkörnchen werden zu Tabletten der gewünschten Form gepresst. Tabletten anderer Stärkegrade lassen sich durch Änderung des Verhältnisses zwischen dem Wirkstoff und den übrigen Zutaten oder dem Kompressionsgewicht herstellen.

## 5.5 BEISPIEL 5: Zusammensetzung für die orale Applikation

## Tabletten

| <u>Formel</u>                            | <u>Menge pro Tablette in mg</u> |       |       |
|------------------------------------------|---------------------------------|-------|-------|
|                                          | A                               | B     | C     |
| Wirksamer Bestandteil<br>(+)-Norcisaprid | 5,0                             | 10,0  | 25,0  |
| Lactose BP                               | 48,5                            | 43,5  | 28,5  |
| Stärke BP                                | 30,0                            | 30,0  | 30,0  |
| Vorgelierte Maisstärke BP                | 15,0                            | 15,0  | 15,0  |
| Magnesiumstearat BP                      | 1,5                             | 1,5   | 1,5   |
| Kompressionsgewicht                      | 100,0                           | 100,0 | 100,0 |

**[0069]** Der wirksame Bestandteil, (+)-Norcisaprid, wird durch ein geeignetes Sieb gesiebt und mit Lactose, Stärke und vorgelierter Maisstärke gemischt, bis eine gleichförmige Mischung entstanden ist. Es wird Wasser in den erforderlichen Mengen zugesetzt, und die Pulver werden granuliert. Nach dem Trocknen werden die Granulatkörnchen ausgesiebt und mit den übrigen Zutaten gemischt. Die resultierenden Granulatkörnchen

werden zu Tabletten der gewünschten Form gepresst. Tabletten anderer Stärkegrade lassen sich durch Änderung des Verhältnisses zwischen dem Wirkstoff und den übrigen Zutaten oder des Kompressionsgewichts herstellen.

#### 5.6 BEISPIEL 6: Zusammensetzung für die orale Applikation

##### Kapseln

| <u>Formel</u>                            | <u>Menge pro Kapsel in mg</u> |       |       |
|------------------------------------------|-------------------------------|-------|-------|
|                                          | A                             | B     | C     |
| Wirksamer Bestandteil<br>(+)-Norcisaprid | 5,0                           | 10,0  | 25,0  |
| Stärke 1500                              | 94,0                          | 89,0  | 74,0  |
| Magnesiumstearat BP                      | 1,0                           | 1,0   | 1,0   |
| Kompressionsgewicht                      | 100,0                         | 100,0 | 100,0 |

**[0070]** Der wirksame Bestandteil wird gesiebt und mit den übrigen Zutaten vermengt. Das Gemisch wird in Hartgelatinekapseln der Größe Nr. 2 mit Hilfe einer geeigneten Geräteausstattung abgefüllt. Andere Dosierungen können durch Änderung des Füllgewichts, und falls erforderlich, entsprechender Änderung der verwendeten Kapselgröße, hergestellt werden.

#### 5.7 BEISPIEL 7: Zusammensetzung für die intravenöse Applikation

| <u>Formel</u>                            |               |
|------------------------------------------|---------------|
| Wirksamer Bestandteil<br>(+)-Norcisaprid | 1000 µg/ml    |
| Verdünnte Chlorwasserstoffsäure BP       | bis zu pH 3,5 |
| Kochsalz-Injektion BP                    | 1 ml          |

**[0071]** Der wirksame Bestandteil wird in verdünnter Chlorwasserstoffsäure BP gelöst, bis eine Lösung mit der Konzentration von 1000 µg/ml (+)-Norcisaprid entstanden ist. Diese Lösung wird dann vor der Verwendung mit einer Kochsalzinjektion BP gemischt.

#### Patentansprüche

1. Die Verwendung von (+)-Norcisaprid oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes desselben, das im wesentlichen frei ist von seinem (–)-Stereoisomer, für die Herstellung eines Arzneimittels zur Verhütung, Linderung oder Beseitigung des Syndroms des irritablen Darms („Reizdarmsyndrom“).

2. Eine Verwendung entsprechend Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Patienten um ein Säugetier oder einen Menschen handelt.

3. Eine Verwendung entsprechend Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Patienten

um einen Menschen handelt.

4. Eine Verwendung entsprechend Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass (+)-Norcisaprid oral zu verabreichen ist.

5. Eine Verwendung entsprechend Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass (+)-Norcisaprid in Form einer Tablette oder Kapsel zu verabreichen ist.

6. Eine Verwendung entsprechend Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass (+)-Norcisaprid 1 bis 4 Mal pro Tag zu verabreichen ist.

7. Eine Verwendung entsprechend Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass (+)-Norcisaprid parenteral, transdermal, rectal oder sublingual zu verabreichen ist.

8. Eine Verwendung entsprechend einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sich die zu verabreichende Menge (+)-Norcisaprid auf 0,5 mg bis 500 mg beläuft.

9. Eine Verwendung entsprechend Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass sich die zu verabreichende Menge (+)-Norcisaprid auf 1 mg bis 250 mg beläuft.

10. Eine Verwendung entsprechend einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass (+)-Norcisaprid zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger zu verabreichen ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen