

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.12.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **10.12.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/458388**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.08.2002**
(Věstník č. 8/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/12420**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/41748**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 1967

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/00

A 61 K 45/06

A 61 P 1/00

(71) Přihlašovatel:
NOVARTIS AG, Basel, CH;

(72) Původce:
Billstein Stephan Anthony, Franklin Lakes, NJ, US;
Dumovic Peter, Mendham, NJ, US;
Franco Nicola, Sondersdorf, FR;
Iwicki Mark Thomas, Long Valley, NJ, US;
Pfannkuche Hans-Jürgen, Weil, DE;
Wilusz Edward Joseph Jr., Pittstown, NJ, US;

(74) Zástupce:
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Farmaceutické kombinace a jejich použití při
léčení onemocnění gastrointestinálního traktu**

(57) Anotace:
Řešení se týká kombinace obsahující první agens, kterým je buďto agonista nebo antagonist 5-HT₄ receptoru nebo antagonist 5-HT₃ receptoru, a koagens. Dále se týká farmaceutických přípravků a léků obsahujících tyto kombinace. Farmaceutické kombinace podle řešení mohou být použity pro léčení změněné gastrointestinální motility, senzitivity a/nebo sekrece nebo zažívacích potíží. Podávají se výhodně perorálně. Výhodným prvním agens je tegaserod.

Farmaceutické kombinace a jejich použití při léčení onemocnění gastrointestinálního traktu

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká farmaceutických kombinací obsahujících alespoň jedno agens interagující s 5-HT₃ nebo 5-HT₄ receptorem a dále se týká použití těchto kombinací při léčení a pro výrovu léků k léčení onemocnění gastrointestinálního traktu.

Dosavadní stav techniky

Serotonin (5-hydroxytryptamin, 5-HT) působí jako neurotransmitter (nervový přenašeč) v centrálním nervovém systému (CNS) a periferním nervstvu u savců. Serotonin je jeden z neurotransmiterů, jehož fyziologický význam je uznáván, a agens interagující s 5-HT receptory jsou v současné době častým předmětem výzkum (P. Bonate, Clinical Neuropharmacology, 1991, Vol. 14(1), pp. 1-16). Dnes jde počet identifikovaných subtypů serotoninových receptorů do desítek, včetně hlavních tříd jako jsou 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ a 5-HT₇. Vzhledem k množství subtypů serotoninových receptorů je identifikace toho, který subtyp serotoninového receptoru koreluje s určitým fyziologickým nebo farmakologickým účinkem, značně komplikovaná.

Již několik let je známo, že serotonin moduluje peristaltiku v gastrointestinálním (GI) traktu na různých savčích modelech. V polovině 80. let bylo identifikováno několik specifických antagonistů k receptorů 5-HT₃ subtypu

a nyní jsou užívány jako antiemetikum (agens proti zvracení) při protinádorovém léčení. 5-HT₃ antagonistující agens byla také zkoumána jako agens pro léčení syndromu dráždivého tračníku (IBS, "irritable bowel syndrom").

Celá řada gastrointestinálních syndromů souvisí s produkcí a působením serotoninu a vyskytují se u velkého množství lidí na celém světě. Ke známým syndromům gastrointestinálního traktu patří již výše zmíněný IBS, gastroezofageální reflux neboli refluxní nemoc jícnu (GERD, "gastro-esophageal reflux disease") a dyspepsie.

IBS je chronická nemoc doprovázená bolestmi v břiše, nadýmáním, a změněnou funkcí střeva, přičemž postihuje až 10 až 20 % populace. Tato nemoc je známa pod názvy jako dráždivý tračník, spastický tračník, spastická kolitida nebo mukózní kolitida. Poslední dva názvy jsou ale téměř jistě chybné, neboť kolitida implikuje zánět tračníku, avšak jedním diagnostickým znakem IBS je právě absence zánětu. Příčiny IBS nejsou známy, ale jsou suspektní různé faktory jako je např. jsou dietní návyky, životní styl, deprese, úzkostné stavy, infekce a nepříbuzná zánětlivá onemocnění, včetně časného podráždění vedoucího k senzitivizaci centrálních neuronů a neuronů ve střevech. Téměř všechny v současnosti užívané medikace pro léčení IBS selhaly a nepřinesly významný terapeutický účinek.

GERD je nemoc, která je doprovázena refluxem obsahu žaludku k (jícnu) přes dolní sfinkter (svěrač) ezofágu. GERD je charakterizována symptomy jako je pálení žáhy, nadýmání, abdominální a epigastrické bolesti, předčasný pocit sytosti, nauzea, regurgitace, bublání (burbulence) a zvracení. Má se za to, že k refluxu dochází v důsledku zvýšené incidence

přechodných relaxací dolního sfinkteru ezofágu, což dovoluje, že se obsah žaludku vrací do ezofágu.

Dyspepsie představuje taktéž důležitý zdravotní problém. Nejčastější nemoci a poruchy, které se vyskytují se u pacientů s chronickými symptomy dyspepsie, jsou GERD, dvanáctníkový vřed, žaludeční vřed a další (např. funkční/neulcerující dyspepsie, onemocnění žlučníku nebo jater).

Tato onemocnění jsou charakterizována změnami motility, senzitivity, sekrece a/nebo infekci *Helicobacter pylori* a také s potenciálně psychologickým kontextem (obvykle podvědomým). V současnosti jen několik málo léků prokázalo klinicky významnou účinnost při léčení např. funkční dyspepsie, a některé z nich mají dokonce řadu vedlejších škodlivých účinků.

V souladu s tím je zřejmé, že přetrvává potřeba získat taková agens, která modulují a normalizují změněnou motilitu, senzitivity a sekreci gastrointestinálního traktu a interagují s 5-HT receptory, které se účastní nejrozličnějších fyziologických procesů, a která by měla široké klinické využití pro léčení mnoha různých nemocí a poruch gastrointestinálního traktu, kterými trpí milióny lidí. Konkrétněji, existuje potřeba farmaceutických kombinací, které obsahují buďto agonisty nebo antagonisty 5-HT₄ receptoru, parciální agonisty 5-HT₄ receptoru nebo antagonisty 5-HT₃ receptoru a koagens (spolučinidlo), a které jsou účinné pro léčení změn motility, senzitivity a/nebo sekrece gastrointestinálního traktu a/nebo onemocnění břicha, a to jak funkčních tak organických onemocnění.

Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, že kombinace obsahující alespoň jedno agens interagující s 5-HT₃ nebo 5-HT₄ receptorem, např. jak je definováno v dalším popisu, a koagens, např. jak je definováno níže, má prospěšný účinek a je použitelná pro léčení změn motility, sensitivity a/nebo sekrece gastrointestinálního traktu a/nebo trávicích obtíží. Tyto kombinace mohou být také použity k regulaci, stabilizaci a normalizaci změn motility, sensitivity a/nebo sekrece gastrointestinálního traktu a/nebo trávicích obtíží.

Definice

Pokud není specificky v předkládaném popisu uvedeno jinak, obecné definice jsou míněny tak, jak jsou termíny a výrazy definovány v popisu.

Například, termín "farmaceutická kombinace", jak se v tomto textu používá, znamená produkt, který vznikl smícháním nebo kombinací více než jedné účinné složky a zahrnuje jak fixní kombinace tak nefixní kombinace účinných složek.

Termín "fixní kombinace", jak se používá v tomto textu, znamená, že účinné složky, např. Tegaserod a koagens, jsou obě podávány pacientovi simultánně v jediné lékové formě nebo jediné dávce. Jako příklad fixní kombinací může být jedna tobolka obsahující dvě účinné složky.

Termín "nefixní kombinace", jak se používá v tomto textu, znamená, že účinné složky, např. Tegaserod a koagens, jsou podávány pacientovi jako oddělené jednotky buďto simultánně, souběžně nebo postupně bez jakéhokoliv specifického časového limitu, přičemž takové podávání poskytuje terapeuticky účinné hladiny obou sloučenin v těle, výhodně ve stejnou dobu.

Příkladem nefixní kombinace mohou být dvě tobolky, z nichž každá obsahuje jednu účinnou složku, přičemž účelem je, aby se do pacientova těla léčením dostaly obě účinné složky společně.

Termín "nemoci/obtíže se změněnou motility, sensitivity a/nebo sekrecí gastrointestinálního traktu", jak se v tomto textu používá, zahrnuje jeden nebo více symptomů a stavů, které ovlivňují gastrointestinální trakt počínaje ústy a konče konečníkem, a patří se, aniž by však byl tento výčet limitující, pálení žáhy, nadýmání, postoperativní ileus, bolesti a diskomfort v břiše, předčasné nasycení, epigastrická bolest, nauzea, zvracení, burbulence, regurgitace, intestinální pseudoobstrukce, anální inkontinence, GERD, IBS, dyspepsie, chronická konstipace (zácpa) nebo průjem, gastroparéza, např. diabetická gastroparéza, ulcerativní kolitida, Crohnova nemoc, vředy a s nimi spojené bolesti vnitřností.

Termín "zažívací obtíže", jak se v tomto textu používá, zahrnuje takové stavy, které ovlivňují dolní část břicha, a patří k nim, aniž by však byl tento výčet limitující, onemocnění, která se léčí regulací, stabilizací a normalizací enterochromafinních buněčných funkcí, sekrece a motility gastrointestinálního traktu, aktivity aferentních a eferentních drah a/nebo aktivity buněk hladkého svalstva.

Termín "gastroezofageální reflux" shodný s termíny "refluxní nemoc jícnu " a "GERD", jak se v tomto textu používá, znamená výskyt, a také symptomy, stavu, kdy dochází k refluxu obsahu žaludku do ezofágu (jícnu). Patří sem všechny formy a projevy GERD včetně, aniž by výčet byl omezující, erozivní a neerozivní GERD, pálení žáhy a další symptomy spojené s GERD.

Termín "syndrom dráždivého tračníku" a "IBS", jak se v tomto textu používá, znamená poruchu funkce zahrnující změny motility, senzitivity a sekrece, primárně tenkého a tlustého střeva, spojenou s bolestmi břicha různého stupně, nadýmáním, zácpou nebo průjmem, avšak bez celkového zánětu střeva.

Termín "dyspepsie", jak se v tomto textu používá, znamená stav charakterizovaný symptomy jako je epigastrická bolest, abdominální bolest, nadýmání, předčasná sytost, nauzea, pálení žáhy a zvracení, a sice jako primární gastrointestinální dysfunkce nebo jako komplikace při, avšak ne výlučně, při onemocnění jako je například vředové onemocnění, apendicitida, poruchy funkce žlučníku nebo podvýživa.

Termín "gastroparéza", jak se v tomto textu používá, znamená paralýzu žaludku způsobenou motorickou abnormalitou žaludku, která se často projevuje jako opožděné vyprazdňování žaludku. Může být často komplikací doprovázející jiné nemoci jako je například diabetes, progresivní systémová skleróza, *anorexia nervosa* nebo myotonická dystrofie.

Termín "konstipace" shodný s termínem "zácpa", jak se v tomto textu používá, znamená stav charakterizovaný málo častým a/nebo obtížným vyprazdňováním stolice, což je důsledkem stavů jako je například změna motility gastrointestinálního traktu, změna vnímavosti nebo vyprazdňovací funkce, nebo změněná sekrece nebo reabsorpce elektrolytů a vody.

Termín "diarea" shodný s termínem "průjem", jak se v tomto textu používá, znamená stav charakterizovaný častým vyprazdňováním stolice, často spojený s velkým objemem stolice a nucením, který je důsledkem stavů jako je například změna motility gastrointestinálního traktu, změna vnímavosti nebo

vyprazdňovací funkce, nebo změněná sekrece nebo reabsorpce elektrolytů a vody.

Termín "léčit" a "léčení" se užívají ve smyslu, kdy zahrnují úplnou škálu terapeuticky pozitivních účinků spojených s podáváním farmaceutických přípravků, a patří sem mimo jiné i redukce, zmírnění a úleva od symptomů nebo nemoci, kterou organismus trpí.

Předměty předkládaného vynálezu jsou konkrétně následující:

1.1 Farmaceutická kombinace obsahující:

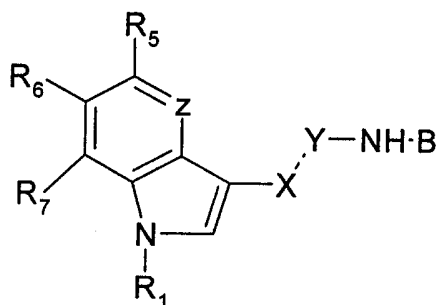
- a) první agens, kterým je parciální agonista 5-HT₄ receptoru,
- a b) koagens.

K parciálním agonistům 5-HT₄ receptoru jakožto prvnímu agens v kombinaci 1.1 patří jakákoliv sloučenina, která může částečně aktivovat 5-HT₄ receptory (skutečná aktivita nižší než by odpovídalo serotoninu, tj. < 1,00, skutečná aktivita může být stanovena v neelektricky nebo elektricky stimulovaném ileu morčete nebo v testu se *striatum*, např. jak bylo popsáno v EP A1-0 505 322, Br. J. Pharmacol., 115, 1387, 1995, a nebo v testu na distálním tračníku morčete, např. jak bylo popsáno v Br. J. Pharm., 1593-1599, 1993).

Dalším provedením vynálezu je:

1.2 Farmaceutická kombinace obsahující:

- a) první agens, kterým je sloučenina vzorce I



(I)

kde

- R_1 je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylkarbonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, benzoylová skupina nebo fenylalkylkarbonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy v alkylové části,
- R_5 je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina, nitroskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylkarbonylaminoskupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina $SO_2NR_aR_b$ kde každý z R_a a R_b nezávisle je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, kyanoskupina nebo trimethylsilylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku substituovaná $-SO_2-$ alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinou $-SO_2NR_aR_b$, skupinou $-CONR_aR_b$, $-NH-SO_2-$ alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, $-N-$ alkyl- $-SO_2-$ alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé z alkylových skupin, skupinou $-NR_aR'_b$, kde R'_b je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku v alkoxyskupině nebo skupina $-PO(alkyl)_2$ obsahující

1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupina, skupina CONR_aR_b , $-\text{PO}(\text{alkyl})_2$ obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina OCONR_cR_d , kde každý z R_c a R_d nezávisle je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

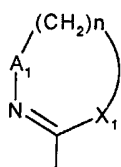
R_6 je atom vodíku nebo, když R_5 je OH, pak R_6 je atom vodíku nebo atom halogenu,

Z je skupina $-\text{CR}_4=$, kde R_4 je atom vodíku, atom halogenu, hydroxyskupina nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo, když R_5 je atom vodíku nebo hydroxyskupina, pak Z je také skupina $-\text{N}=$,

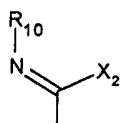
R_7 je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

X-Y je skupina $-\text{CR}_8=\text{N}-$ nebo skupina $-\text{CH}(\text{R}_8)-\text{NH}-$, kde R_8 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a

B je skupina vzorce (a) nebo (b),



(a)



(b)

kde

n je 1 nebo 2,

A_1 je skupina $\text{C}=\text{O}$ nebo CH_2 ,

X_1 je atom S, skupina NR_{11} , kde R_{11} je atom vodíku, alkyلكarbonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v

alkylové části, benzoylová skupina nebo fenyalkylkarbonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy v alkylové části, nebo skupina $CR_{12}R_{13}$, kde každý z R_{12} a R_{13} nezávisle je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

R_{10} je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku substituovaná hydroxyskupinou, arylovou skupinou, aryloxyskupinou, adamantylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, skupinou $-NR_{15}-CO-R_{16}$ nebo $-NH-SO_2$ -arylovou skupinu, cykloalkylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku, adamantylová skupina, alkylkarbonylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku v alkylové části, benzoylová skupina, fenyalkylkarbonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, nebo $-CONHR_{14}$,

kde

R_{14} je alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku nebo cykloalkylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku,

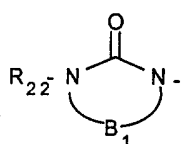
R_{15} je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a

R_{16} je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, arylová skupina nebo arylalkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,

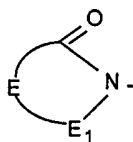
Příčemž "arylová skupina" jako taková nebo ve významu jako "aryloxyskupina", " $-NH-SO_2$ -arylová skupina" nebo "arylalkylová

skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části" ve výše uvedených definicích, je fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná atomem halogenu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

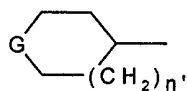
"heterocyklická skupina" ve výše uvedených definicích je pyridylová, imidazolylová, benzimidazolylová, pyrrolidinylová, pyrrolidonylová, piperidinová, pyrazinylová nebo perhydroindolylová skupina nebo skupina vzorce (c), (d) nebo (e)



(c)



(d)



(e)

kde

R_{22} je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

B_1 je skupina $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{COCH}_2-$ nebo $-(\text{CH}_2)_3-$, ve které jeden nebo dva její atomy H mohou být anhrazený alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo 1,2-fenylenová skupina,

E je skupina $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_{17})-$ nebo $-(\text{CH}_2)_3-$, ve které jeden nebo dva její atomy H mohou být nahrazeny alkylovou

skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo 1,2-fenyleneová skupina,

E_1 je skupina CO nebo CH_2 ,

R_{17} je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

G je skupina CO, $-CHCOOR_{18}$ nebo $-CHCOR_{19}$, 5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-ylidenová nebo 1,3-dioxolan-2-ylidenová skupina, kde R_{18} je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a R_{19} je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a

n' je 0 nebo 1 a

X_2 je skupina $-SR_{20}$ nebo $-NR_3R'_{10}$, kde R_{20} je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, R_3 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a R'_{10} má jeden z významů definovaný pro R_{10} výše, nebo R_3 a R'_{10} spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří heterocyklickou skupinu, jak je definována výše,

a to za podmínky, že když B je skupina vzorce (b), pouze jeden z R_{10} a R'_{10} může být jiný než atom vodíku a X_2 může být skupina $-SR_{20}$ pouze tehdy, když R_{10} je atom vodíku,

a její fyziologicky hydrolyzovatelné a fyziologicky přijatelné ethery nebo estery, jestliže R_5 je hydroxyskupina,

ve volné formě nebo ve formě soli, výhodně ve formě farmaceuticky přijatelné soli, a

b) koagens.

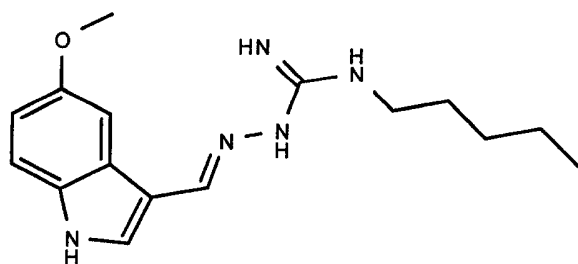
Sloučeniny vzorce I a jejich fyziologicky hydrolyzovatelné a fyziologicky přijatelné ethery nebo estery jsou jak byly např. popsány v EP-A1-0 505 322. Vhodné farmaceuticky přijatelné soli jsou např. farmaceuticky přijatelné kyselé adiční soli, například takové soli, které se získají z anorganických nebo organických kyselina, jako je např. hydrochlorid, sulfát, acetát, oxalát, maleát a fumarát.

Termín "fyziologicky hydrolyzovatelné a fyziologicky přijatelné ethery nebo estery", když se týká sloučenin vzorce I, kde R_5 je hydroxyskupina, označuje ethery, ve kterých je R_5 etherifikovaná (např. volitelně substituovanou alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku), a estery, ve kterých je R_5 esterifikována, a které jsou hydrolyzovatelné ve fyziologických podmínkách za vzniku alkoholu nebo kyseliny, které jsou fyziologicky přijatelné, tj. které nejsou v požadovaných hladinách toxické. Specifické příklady jsou uvedeny v evropském patentu EP-A1-0 505 322.

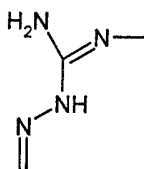
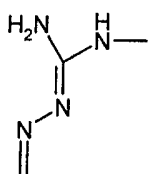
K příkladům parciálních agonistů 5-HT₄ receptoru patří, aniž by tento výčet byl omezující, sloučeniny vzorce I mající skutečnou aktivitu nižší než je aktivita serotoninu. Výhodné sloučeniny vzorce I jakožto parciální agonisté 5-HT₄ receptoru jsou např. sloučeniny, kde R_1 je atom H, Z je skupina -CH= a R_5 je skupina OH nebo alkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku.

K dalším příkladům parciálních agonistů 5-HT₄ receptoru patří RS 67333 (1-(4-amino-5-chlor-2-methoxyfenyl)-3-[1-butyl-4-piperidinyl]-1-propanon) nebo RS 67506 (1-(4-amino-5-chlor-2-methoxyfenyl)-3-[1-methylsulfonylamino)ethyl-4-piperidinyl]-1-propanon).

Výhodné jsou výše zmíněné sloučeniny vzorce I, zvláště výhodnou sloučeninou vzorce I je sloučenina následujícího vzorce



ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli. Chemický název této sloučeniny je 3-(5-methoxy-1H-indol-3-ylmetylen)-N-pentylkarbazimidamid, a tato sloučenina je také známa jako tegaserod. Bylo objeveno, že působí jako parciální agonista 5-HT₄ receptoru. Mohou existovat tautomerní formy



nebo

které jsou obě zahrnuty v předkládaném vynálezu. Výhodnou solí je hydrogenmaleát.

Koagens v kombinaci 1,1 nebo 1,2 je vybráno ze skupiny, kterou tvoří následující skupiny sloučenin: antagonisté 5-HT₃ receptoru, agonisté nebo antagonisté 5-HT₄ receptoru, sloučeniny vykazující charakteristické vlastnosti antagonistů 5-HT₃ receptoru a agonistů nebo antagonistů 5-HT₄ receptoru, agonisté somatostatinového receptoru, antagonisté histaminového H₂ receptoru, inhibitory protonové pumpy ("PPI") zahrnující ireverzibilní a reverzibilní PPI a předléčiva

(prekurzory) PPI, anxiolytika jako je např. chlordiazepoxid, benzodiazepinové sloučeniny, antispastická/antimuskarinová agens, selektivní inhibitory zpětného příjmu serotoninu ("SSRI"), tricyklická antidepresiva, selegelin, agonisté nebo antagonisté muskarin₁ ("M₁") receptoru, antagonisté cholecystokininového ("CCK") receptoru, agonisté nebo antagonisté opioidových receptorů, agonisté nebo antagonisté motilinového receptoru, inhibitory syntázy oxidu dusnatého, agonisté nebo modulátory GABA_B receptoru, agonisté nebo antagonisté neurokininového ("NK") receptoru, agonisté nebo antagonisté receptoru peptidu příbuzného kalcitoninovému genu ("CGRP") nebo receptoru faktoru uvolňujícího kortikotropin ("CRF"), protizánětlivé sloučeniny, stimulační laxativa, osmotická laxativa, změkčovače stolice, absorbenty a vlákninové doplňky, antacida, GI relaxancia, difenoxylát, sloučeniny proti plynatosti, přípravky obsahující vizmut, polysulfát pentosanu, hydroxyzin, stabilizátory mastocytů a antagonisté dopaminu D₂ s antiemetickým účinkem.

V alternativním provedení je předmětem předkládaného vynálezu:

1.3. Farmaceutická kombinace obsahující

a) první agens, které je vybráno ze skupiny, kterou tvoří agonisté nebo antagonisté 5-HT₄ receptoru a antagonisté 5-HT₃ receptoru, a

b) koagens, které je vybráno ze skupiny, kterou tvoří agonisté somatostatinového receptoru, anxiolytika, např. chlordiazepoxid, benzodiazepinové sloučeniny, antispastická/antimuskarinová agens, tricyklická antidepresiva, selegelin, agonisté nebo antagonisté M₁" receptoru, antagonisté CCK receptoru, agonisté nebo

antagonisté opioidových receptorů, agonisté nebo antagonisté motilinového receptoru, inhibitory syntázy oxidu dusnatého, agonisté nebo modulátory GABA_B receptoru, agonisté nebo antagonisté NK receptoru, agonisté nebo antagonisté CGRP receptoru nebo CRF receptoru, protizánětlivé sloučeniny, stimulační laxativa, osmotická laxativa, změkčovače stolice, absorbenty a vlákninové doplňky, antacida, GI relaxancia, difenoxylát, sloučeniny proti plynatosti, přípravky obsahující vizmut, polysulfát pentosanů, hydroxyzin a stabilizátory mastocytů, a to za předpokladu, že když agens (a) je antagonist 5-HT₃ receptoru, je koagens (b) sloučenina jiná než antispastické/antimuskarinové agens, antagonist M₁ receptoru, agonista nebo antagonist opioidových receptorů, antagonist NK receptoru, stimulační laxativum, osmotické laxativum nebo protizánětlivý kortikosteroid.

V dalším provedení je předmětem vynálezu:

1.4. Farmaceutická kombinace obsahující

- a) první agens, kterým je antagonist 5-HT₄ receptoru, a
- b) koagens, které je vybráno ze skupiny, kterou tvoří agonisté somatostatinového receptoru, antagonisté histaminového H₂ receptoru, PPI, metoklopramid a antagonisté dopaminu D₂ s antiemetickým účinkem.

Agonista 5-HT₄ receptoru jakožto koagens v kombinaci 1.1 nebo 1.2 nebo jako první agens v kombinaci 1,3, je jakákoliv sloučenina, která může aktivovat 5-HT₄ receptory v klidových podmínkách. K těmto sloučeninám patří, aniž by výčet byl omezující, sloučeniny vzorce I jak byly popsány v EP- B1-0 505 322, cisaprid, nor-cisaprid, renzaprid, zacoprid, mosaprid, prucaloprid, SB 205149, SC 53116, RS 67333, RS 67506, BIMU-1,

BIMU-8 a (S)-RS 56532. Cisaprid, cis-4-amino-5-chlor-N-[1-[3-(4-fluorfenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid, je používán jako gastro-prokinetické agens (viz např. A. Reyntjens et al., Drug Div. Res., 8, 251 (1986) a Curr. Ther. Res., 36, 1029-1070 (1984)). Sloučenina je na mezinárodním trhu pod názvy například ACENALIN®, PREPULSID®, RISAMOL®, PULSAR® a PROPULSIN®.

Výhodnou skupinou agonistů nebo parciálních agonistů 5-HT₄ receptoru jsou sloučeniny, které jsou selektivní, přičemž tímto termínem se označuje sloučenina, která se v podstatě neváže k nebo nestimuluje receptory 5-HT₃ subtypu. Tegaserod, například, se ani neváže na receptory 5-HT₃ subtypu ani tyto receptory nestimuluje.

Antagonisté 5-HT₄ receptoru pro použití jako koagens v kombinaci 1.1 nebo 1.2 nebo jako první agens v kombinaci 1.3 nebo 1.4 jsou jakékoliv sloučeniny, které se váží k 5-HT₄ receptoru podle definice IUPHAR (Pharmacological Reviews, Vol. 44, p. 157-213, 1994) a které neaktivují 5-HT₄ receptor a antagonistují účinky serotoninu. Vhodný test ke stanovení toho, zda je nebo není sloučenina antagonistou 5-HT₄ receptoru, je test na distálním tračníku morčete, jak byl popsán v Br. J. Pharm., p. 1593-1599 (1993) nebo test popsáný v Arch. Pharmacol., Vol. 343, p. 439-446 (1991). K reprezentantům antagonistů 5-HT₄ receptorů patří např. piboserod, A-85380 (Abbott Laboratories) (WO 94/08994), SB 204070 (SmithKline Beecham) (Drugs Fut., 19:1109-1121, 1994), SB 207058 (Exp. Opin. Invest. Drugs, 3(7):767, 1994), SB 207710 (Drug Data Report, 15(10):949, 1993), SB 205800 (Drug Data Report, 15(10):949, 1993), SB 203186 (Br. J. Pharmacol., 110:1023-1030, 1993), N 3389 (Nisshin Flour Milling) (Eur. J. Pharmacol., 271:159, 1994), FK 1052 (Fujisawa) (J. Pharmacol.

Exp. Ther., 265:752, 1993), SC 56184 (Searle) (R&D Focus, 2(37) 10, 1993), SC 53606 (Searle/Monsanto) (J. Pharmacol. Exp. Ther. 226:1339,1993), DAU 6285 (Boehringer Ingelheim) (Br. J. Pharmacol., 105:973,1992), GR 125487 (Glaxo) (Br. J. Pharmacol., 113 suppl. 119P & 120P, 1994), GR 113808 (Br. J. Pharmacol. 110:1172, 1993), RS 23597 (Syntex) (Bioorg Med. Chem. Lett., 4(20):2477, 1994), RS 39604 (Br. J. Pharmacol., 115, 1087-1095, 1995), LY0353433 (Eli Lilly Co. Ltd.) (J. Pharmacol. Exp. Ther., 277(1), 97-104, 1996), a R₅9595 (Eur. J. Pharmacol., 212, 51-59, 1992).

Antagonista 5-HT₃ receptoru jako koagens v kombinaci 1.1 nebo 1.2 nebo jako první agens v kombinaci 1.3 je sloučenina, která se váže k 5-HT₃ receptoru a antagonizuje účinek agonisty 5-HT₃ receptoru, jako je např. cilansetron, který byl popsán v EP 29761, alosetron popsáný v WO 99/17755, ramosetron, azasetron, ondansetron, dolasetron, ramosetron, granisetron, a tropisetron.

Sloučeniny, které vykazují charakteristické vlastnosti antagonistů 5-HT₃ receptoru a agonistů nebo antagonistů 5-HT₄ receptoru pro použití jako koagens v kombinaci 1.1 nebo 1.2 nebo jako první agens v kombinaci 1.3 jsou např. cisaprid a nor-cisaprid, BIMU sloučeniny, například BIMU1, BIMU8 a DAU 6215 (také znám jako itasetron), jak byly popsány v Dumuis A., et al., Naunyn Schmiedeber's Arch. Pharmacol., Vol. 343(3), pp. 245-251 (1991), DAU-6236 popsáný v Rizzi, C.A. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol. 261, pp. 412-419 (1992), a DAU-6258, Turconi M, et al., J. Med. Chem., Vol. 33(8), pg. 2101-2108 (1990), SDZ 205-557, který je derivátem (ester) kyseliny benzoové (Eglen R. M. et al., Proc. Br. Pharmacol. Soc., Vol. 149 (1992)), renzaprid, zacoprid, SB 205149, SC 53116, RS 67333, RS 67506, nebo (S)-RS 56532 a lintoprid.

K příkladům dalších koagens, která jsou kombinovatelná s prvním agens podle vynálezu, patří následující (aniž by výčet byl omezující):

- i) Antagonisté histaminového H_2 receptoru, ke kterým patří sloučeniny, které inhibují účinek histaminu na histaminový H_2 receptor na žaludečních buňkách, jako je např. famotidin, který je na trhu pod názvem PEPCID®, cimetidin, který je na trhu pod názvem TAGAMET®, ranitidin, který je na trhu pod názvem ZANTAC®, a nizatidin, který je na trhu pod názvem AXID®.
- ii) Ireverzibilní inhibitory protonové pumpy (PPI), ke kterým patří sloučeniny, které inhibují sekreci žaludečních kyselin tím, že inhibují enzymatický systém H^+/K^+ ATPázy v parietálních buňkách žaludku, jako je např. omeprazol, který je na trhu pod názvem PRILOSEC® a LOSEC®, lansoprazol, který je na trhu pod názvem PREVACID®, rabeprazol, který je na trhu pod názvem PARIET® a ACIPHEX®, pantoprazol, který je na trhu pod názvem PROTIUM®, a esomeprazol, který se prodává pod názvem NEXIUM®. K reverzibilním PPI patří například BY841, SKF 97574, SKF 96067, H 40502 a sloučeniny popsané WO 98/43968, což jsou YH1238 a YH1885, a popsané v Kim H. et al., Korean Journal Physiology and Pharmacology, 1997, Vol 1(3), pp. 337-343.
- iii) Benzodiazepinové sloučeniny a analogy, které potlačují záchvaty prostřednictvím interakce s receptory kyseliny γ -aminomáselné (GABA) typu A ($GABA_A$), například DIASTAT® a VALIUM®, LIBRIUM®, a ZANAX®.
- iv) Antispastická/antimuskarinová agens, například dicyklomin, který je na trhu pod názvem BENTYL®,

hyoscyamin, který je na trhu pod názvem LEVSIN®, a darifenacin, (S)-1-[2-(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)ethyl]- α,α -difenyl-3-pyrolidinacetamid, popsáný v Patentu U. S. 5,837,724, který je selektivním antagonistou muskarinového M_3 receptoru.

- v) SSRI, jako je například fluvoxamin, fluoxetin, paroxetin, sertralin, citalopram, venlafaxin, cericlamín, duloxetin, milnacipran, nefazodon a kyanodothiepin (viz The Year Drugs News, 1995 Edition, pp. 47-48, Prous J.R., a také WO 97/29739).
- vi) Tricyklická antidepresiva, jako je například amitriptylin, který je na trhu pod názvem ELAVIL®, ETRAFON®, LIMBITROL® a TRIAVIL®, a dále bupropion a Sinequan.
- vii) Selegelin, který je na trhu pod názvem ELDEPRYL®, ATAPRYL® a DEPRENYL®.
- viii) antagonisté CCK receptorů, například devazepid, lorglumid, dexloxiglumid, loxiglumid (D'Amato, M. et al., Br. J. Pharmacol. Vol. 102(2), pp. 391-395 (1991)), CI 988, L364,718, L363,260, L740,093 a LY288,513, antagonisté CCK receptorů popsání v Patentu U.S. 5,220,017, Bruley-Des-Varannes, S. et al. Gastroenterol. Clin. Biol. Vol. 15:(10), pp. 744-757 (1991) a Worker C: EUPHAR '99- Second European Congress of Pharmacology (Part IV) Budapest, Hungary Iddb Meeting Report 1999 July 3-7.
- ix) Agonisté nebo antagonisté opioidových receptorů jako jsou např. ADL8-2698, fedotozin, dextromethorfan, loperamid (jako je např. IMODIUM®), difenoxylát (jako je např.

LOMOTIL®), alkaloidy rulíku (*Belladonna*), analogy endorfinů/enkefalinů.

- x) Agonisté nebo antagonisté motilinových receptorů, ke kterým patří např. agonista motilinu ABT-269, (erythromycin, 8,9-didehydro-N-dimethyl-9-deoxo-4'',6,12-tridoxo-6,9-epoxy-N-ethyl), de(N-methyl-N-ethyl-8,9-anhydroerythromycin A) a de(N-methyl)-N-isoprop-8,9-anhydroerythromycin A) (Sunazika T. et al., Chem. Pharm. Bull., Vol. 37(10), pp. 2687-2700 (1989)), A-173508 (Abbot Laboratories), antagonisté (Phe3, Leu13) prasečího motilinu (214th American Chemical Society (ACS) Meeting (Part V), Highlights in Medicinal Chemistry Poster Session, Wednesday 10 September, Las Vegas, Nevada, (1997), Iddb Meeting Report September 7-11 (1997), a ANQ-11125, Peeters T.L., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 198(2), pp. 411-416 (1994)).
- xi) Agonisté nebo modulátory GABA_B receptoru, například (±)-baclofen, S(-)-baclofen, R(+)-baclofen, CGP44532, CGP47656, CGP7930, SK&F97541.
- xii) Antagonisté NK receptorů, ke kterým patří např. FK888 (Fujisawa), GR 205171 (Glaxo Wellcome), LY 303870 (Lilly), MK 869 (Merck), GR₈2334 (Glaxo Wellcome), L 758298 (Merck), L 733060 (Merck), L 741671 (Merck), L 742694 (Merck), PD 154075 (Parke-Davis), S18523 (Servier), S19752 (Servier), OT 7100 (Otsuka), WIN 51708 (Sterling Winthrop), NKP-608A, TKA457, DNK333, CP-96345, CP-99994, CP122721, L-733060, L-741671, L-742694, L-758298, L-754030, GR-203040, GR-205171, RP-67580, RPR-100893 (dapitant), RPR-107880, RPR-111905, FK-888, SDZ-NKT-343, MEN-10930, MEN-11149, S-18523, S-19752,

PD-154075 (CAM-4261), SR-140333, LY-303870 (lanepitant), EP-00652218, EP-00585913, L-737488, CGP-49823, WIN-51708, SR-48968 (saredutant), SR-144190, YM-383336, ZD-7944, MEN-10627, GR-159897, RPR-106145, PD-147714 (CAM-2291), ZM-253270, FK-224, MDL-105212A, MDL-105172A, L-743986, analogy L-743986, S-16474, SR-142801 (osanetant), PD-161182, SB-223412 a SB-222200.

- xiii) Agonisté nebo antagonisté receptorů peptidu příbuzného kalcitoninovému genu (CGRP), ke kterým patří např. CGRP-(8-37) (Onodera S, et al., Jpn. J. Pharmacol., Vol. 68(2), pg. 161 -173 (1995) a Daines R. A. et al., Bioorganic Med. Chem. Lett., Vol. 7(20), pg. 2673-2676 (1997)).
- xiv) Agonisté nebo antagonisté CRF receptorů, jaké byly popsány ve WO 99/40089, AXC 2219, Antalarmin, NGD-98-1, CRA 0165, CRA 1000, CRA 1001.
- xv) Agonisté somatostatinového receptoru, jako je např. octreotid, vapreotid, lanreotid.
- xvi) Protizánětlivé sloučeniny, konkrétně typu imunomodulátorů, jako je například, NSAIDS, inhibitory nádorového nekrotického faktoru (TNF, TNF α), basiliximab (např. SIMULECT®), daclizumab (např. ZENAPAX®), infliximab (např. REMICADE®), mykofenolátmofetil (např. CELLCEPT®), azathioprin (např. IMURAN®), tacrolimus (např. PROGRAF®), steroidy a GI protizánětlivá agens, například sulfasalazin (např. AZULFIDIN®), olsalazin (např. DIPENTUM®), a mesalamin (např. ASACOL®, PENTASA®, ROWASA®).

- xvii) Stimulující laxativa, například bisacodyl, který je na trhu pod názvy DULCOLAX®, FLEET® a EVAC-Q-KWIK®, EX-LAX®, a koncentrát senny, který je na trhu pod názvy X-PREP® a SENEKOT®.
- xviii) Osmotická laxativa, například lactulose, PEG, aktivované uhlí se sorbitolem, které je na trhu pod názvem ACTIDOSE se SORBITOL®em, a fosfátem pufrovaný solný (fyziologický) roztok (PBS).
- xix) Absorbenty a vlákninové doplňky včetně změkčovadel stolice, vlákniny jako je např. laxativum obsahující velký objem vlákniny a přírodní, rostlinné stimulans, které je na trhu pod názvem PERDIEM®, a přírodní terapeutická vláknina vytvářející velký objem, například METAMUCIL® a FIBERCON®.
- xx) Antacida jako jsou například antacida obsahující hliník a hořčík, a hydroxidy vápenaté, jako je například MAALOX®.
- xxi) GI relaxancia, například cholestyraminová pryskyřice, která je na trhu pod názvem LOCHOLEST® a QUESTRAN®.
- xxii) Sloučeniny proti plynatosti, například, simethicon, který je na trhu pod názvem MYLANTA® a MYLICON®, a enzymové preparáty jako je např. PHAZYME® a BEANO®.
- xxiii) Přípravky obsahující vizmut, například vizmutsubsalicylát známý jako PEPTO-BISMOL®.
- xxiv) Pentosanpolysulfát, heparinu podobný makromolekulární sacharidový derivát, který chemicky a strukturně připomíná glykosaminoglykany, a který je na trhu pod názvem ELMIRON®.

xxv) Hydroxyzin, například hydroxyzin-HCl, dihydrochlorid 1-(p-chlorbenzhydryl)-4-[2-(2-hydroxyethoxy)-ethyl]piperizinu, který je na trhu pod názvem ATARAX®.

xxvi) Stabilizátory mastocytů, ke kterým patří např. ketotifen, který je na trhu pod názvem ZADITEN®.

xxvii) Antagonisté dopaminu D₂ a antiemetickým účinkem, ke kterým patří např. domperidon.

Patří sem také farmaceuticky přijatelné soli, hydráty, polymorfní, tautomerní, recemické, diastereoizomerní nebo enantiomerní formy všech sloučenin výše uvedených jako první agens nebo koagens.

Předmětem vynález je dále kombinace více než dvou oddělených účinných složek, jak byly uvedeny výše, tzn. že farmaceutické kombinace podle předkládaného vynálezu může obsahovat např. tři účinné složky nebo více. A dále, první agens a koagens nejsou identické účinné složky.

Výhodná kombinace podle vynálezu je např. kombinace, která obsahuje jako první agens tegaserod, např. ve formě hydrogenmaleátu formulovaného do tuhého perorálního farmaceutického přípravku jako je např. tableta. Příkladem je tablety tegaserodu obsahující 20 až 60%, tj. např. 30 až 50% (hmot.) z celkové hmotnosti tablet disintegrantu (rozvolňovadla), jako je např. superdisintegrant kros повідon, jak bylo popsáno ve WO 00/10526. Konkrétním příkladem může být tableta obsahující 8,31 mg tegaserodu ve formě hydrogenmaleátu (nebo 6 mg báze), 50,00 mg polyplasdonu XL, 12,50 mg glycerylmonostearátu, 2,50 mg poloxalkolu, 37,94 mg laktózy, 6,25 mg HPCM, 7,50 mg PEG 4000 a 3,00 mg adsorbované vody.

Dalším aspektem předkládaného vynálezu je farmaceutický přípravek obsahující kombinaci prvního agens a koagens jakožto účinné složky, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, nebo jejich racemát a enantiomery, jak byly definovány výše v 1.1, 1.2, 1.3 nebo 1.4, a dále farmaceuticky přijatelný nosič a volitelně další terapeutické složky. Ve výhodném provedení první agens podle 1.1 je parciální agonista 5-HT₄ receptoru, například sloučenina vzorce I jak je definována výše mající vnitřní aktivitu <1,00, jako je např. sloučenina vzorce I, kde R₁ je atom H, Z je skupina -CH= a R₅ je skupina OH nebo alkokyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a v ještě výhodnějším provedení první agens je tegaserod, výhodně ve formě hydrogenmaleátu.

Překvapivě bylo zjištěno, že farmaceutické kombinace a přípravky podle předkládaného vynálezu poskytují zlepšenou terapeutickou odpověď při změněné gastrointestinální motilitě, sensitivitě a/nebo sekreci a/nebo při poruchách zažívání uvedených výše v tomto popisu. Tak například kombinace tegaserodu a PPI umožňuje nejen regulaci motility v horním GI traktu, ale inhibuje také sekreci žaludečních kyselin, což je mimořádně prospěšné u pacientů trpících GERD. Dále bylo také překvapivě zjištěno, že farmaceutické kombinace a přípravky podle předkládaného vynálezu umožňují účinnější tlumení gastrointestinálních bolestí a další symptomů normálně spojených s narušenou/změněnou gastrointestinální motilitou, senzitivitou a/nebo sekrecí.

Termíny "farmaceuticky přijatelné soli" nebo "její farmaceuticky přijatelná sůl" se týkají solí připravených z farmaceuticky přijatelných netoxických kyselin nebo bází včetně anorganických kyselin a bází. Vhodné farmaceuticky přijatelné kyselé adiční soli pro první agens a koagens podle

předkládaného vynálezu jsou soli kyselin jako je např. kyselina octová, benzensulfonová (besylát), benzoová, kafrsulfonová, citronová, ethensulfonová, fumarová, glukonová, glutamová, bromovodíková, chlorovodíková, isethionová, mléčná, maleinová, jablečná, mandlová, methansulfonová, mucinová, dusičná, pamoová, pantothenová, fosforečná, jantarová, sírová, vinná, p-toluensulfonová apod.

Pro výrobu farmaceutických přípravků podle předkládaného vynálezu, první agens a koagens nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, racemáty nebo enantiomery jsou spojené v dokonalé směsi pomocí mixování, mísení nebo kombinování jakýmkoliv odborníkovi známým způsobem, s farmaceuticky přijatelným nosičem. Farmaceuticky přijatelný nosič může mít řadu podob v závislosti na formě přípravku, která je požadována pro podávání.

Pro podání terapeuticky účinného množství farmaceutické kombinace a přípravků podle vynálezu savci může být použit jakýkoliv vhodný způsob podávání. Například podávání perorální, rektální, vaginální, topické, parentální (subkutánní, intramuskulární, intravenózní, transdermální) může být použito. K vhodným lékovým formám patří masti, pěny, gely, transdermální náplasti, tablety (jak dělitelné tak nedělitelné), kaplety, prášky pro inhalace, želatinové tobolky, tobolky, elixíry, sirupy, žvýkací tablety, pastilky, dražé, disperze, aerosoly, roztoky, rychle se rozpouštějící oplatky, čípky nebo suspenze nebo další známé a účinné formy a způsoby podávání.

Kromě lékových forem uvedených výše mohou farmaceutické kombinace a přípravky podle předkládaného vynálezu také být podávány pomocí systémů s řízeným uvolňováním, jaké byly

popsány například patent USA č. 3,845,770, 3,916,899, 3,536,809, 3,598,123, a 4,008,719 a pomocí tzv. "fast-melt" systémů, ke kterým patří systémy pro podávání léčiva rychle se rozpouštějící v ústech. Rychlým rozpouštěním se přitom myslí to, že k rozpuštění dojde v ústech pacienta za dobu kratší než tři minuty. K lékovým formám vhodným pro tento způsob podávání patří, aniž by však tento výčet byl limitující, tablety a tobolky. Příklad "fast-melt" systému ve smyslu užívaném v tomto textu byl popsán v patentu USA č. 5,178,878, který popsal efervescentní (šumivou) lékovou formu s mikročásticemi pro rychlé rozpouštění tablet nebo tobolek.

Výhodná je perorální léková forma. Pro přípravu kombinace v perorální lékové formě mohou být použity jakékoliv vhodné farmaceutické nosiče včetně jakékoliv vhodné látky, přípravku nebo vehikula, jako je například kapalina nebo pevná látka plnidlo, ředidlo, excipient, rozpouštědlo nebo opouzdřovací látka, které se podílejí na nesení, formulaci nebo přenosu chemického agens. Specifickými příklady jsou voda, glykoly, oleje, alkoholy apod. pro případ perorálního tekutého přípravku. V perorálním tuhém přípravku se užívají tuhé nosiče jako jsou například škroby, sacharidy, kaolin, lubrikanty, pojiva, rozvolňovadla apod. Perorální tuhé přípravky jsou výhodnější než perorální tekuté přípravky. Výhodnou perorální tuhovou lékovou formou jsou tobolky a tablety, vzhledem k jejich snadnému podávání.

Pro parenterální přípravky se užívají nosiče, ke kterým obvykle patří sterilní voda, alespoň z větší části, avšak mohou být zahrnuty i další složky, například napomáhající rozpustnosti. Injekční roztoky například mohou být připraveny užitím nosičů jako je PEG, solný (fyziologický) roztok, glukózový roztok nebo směs solného (fyziologického) a

glukózového roztoku. Mohou také být připraveny injekční suspenze, v takovém případě se užijí vhodné tekuté nosiče, suspendující agens apod. V přípravku vhodném pro perkutánní podávání, nosič volitelně obsahuje agens zesilující penetraci a/nebo vhodné smáčedlo, volitelně spojené s vhodnými aditivy jakékoliv povahy v menšinovém podílu, přičemž tato aditiva nemají žádný významný škodlivý účinek na kůži. Je obzvláště výhodné formulovat výše uvedené farmaceutické přípravky do jednotkových lékových forem, což usnadňuje podávání uniformních dávek. Jednotková léková (dávková) forma, jak se v tomto textu používá, označuje fyzickou diskretní jednotku vhodnou jako jednotlivé dávky, přičemž každá tato jednotka obsahuje předem stanovené množství účinné složky(složek), které je vypočteno tak, že ve pojení s nezbytným farmaceutickým nosičem se dosahuje požadovaného terapeutického účinku.

V dalších provedeních předkládaný vynález poskytuje:

2. Farmaceutickou kombinací prvního agens a koagens nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, racemátů nebo enantiomerů, nebo farmaceutický přípravek obsahující takovou kombinaci společně s farmaceuticky přijatelným nosičem, jak je definováno výše, pro použití při léčení změnéné gastrointestinální motility, senzitivity a/nebo sekrece a/nebo zažívacích potíží.

3. Použití farmaceutické kombinace prvního agens a koagens nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, racemátů nebo enantiomerů, jak byly definovány výše, pro výrobu léku k léčení změnéné gastrointestinální motility, senzitivity a/nebo sekrece a/nebo zažívacích potíží.

4. Použití prvního agens a koagens nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, racemátů nebo enantiomerů, jak byly definovány výše, pro výrobu léku k léčení změněné gastrointestinální motility, senzitivity a/nebo sekrece a/nebo zažívacích potíží.

5. Vynález se dále týká léčení pacienta trpící změnami gastrointestinální motility, sensitivity a/nebo sekrece a/nebo zažívacími potížemi, které spočívá v tom, že se pacientovi podává terapeuticky účinné množství farmaceutické kombinace obsahující první agens a koagens nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, racemáty nebo enantiomery, jak byly definovány výše, nebo farmaceutický přípravek obsahující takovou kombinaci společně s farmaceuticky přijatelným nosičem, jako byl definován výše.

Obecně lze říci, že farmaceutické kombinace nebo přípravky podle předkládaného vynálezu se užívají při léčení změněné gastrointestinální motility, sensitivity a/nebo sekrece a/nebo zažívacích potíží, kam patří, aniž by však výčet byl omezující, pálení žáhy, nadýmání, postoperativní ileus, bolesti a diskomfort v břiše, předčasné nasycení, epigastrická bolest, nauzea, zvracení, burbulence, regurgitace, intestinální pseudoobstrukce, anální inkontinence, GERD, IBS, dyspepsie, chronická konstipace (zácpa) nebo průjem, gastroparéza, např. diabetická gastroparéza, ulcerativní kolitida, Crohnova nemoc, vředy a s nimi spojené bolesti vnitřností. Kromě toho, farmaceutické kombinace a přípravky podle vynálezu mohou být použity jako laxativa, pro přípravu pacientů na kolonoskopii, nebo jako prostředky k regulaci, stabilizaci nebo normalizaci gastrointestinálních poruch, jako je například regulace, stabilizace nebo normalizace funkce enterochromafinních buněk, GI sekrece, aktivity aferentních a

eferentních drah nebo aktivity buněk břišního hladkého svalstva. Farmaceutické kombinace a přípravky podle vynálezu mohou také být užitečné při léčení křečí při menstruaci nebo spastické či intersticiální cystitidy.

Konkrétně první agens, jak bylo výše popsáno, může být podle vynálezu kombinováno s některým z následujících koagens:

- antagonisté histaminového H_2 receptoru, PPI, antacida, přípravky obsahující vizmut, agonisté nebo antagonisté $GABA_B$ pro léčení GERD, dyspepsii, IBS, viscerálních bolestí a dalších zažívacích potíží,
- anxiolytika, SSRI, tricyklická antidepresiva, agonisté somatostatinu pro léčení IBS, dyspepsie, viscerálních bolestí, nadýmání, anální inkontinence a dalších zažívacích potíží,
- agonisté nebo antagonisté opioidových receptorů, agonisté nebo antagonisté motilinového receptoru, agonisté nebo antagonisté CRF nebo CGRP receptorů, agonisté nebo antagonisté NK nebo CCK receptorů, agonisté nebo antagonisté muskarinového $M1$ receptoru, antispastická agens, inhibitory NO syntázy pro léčení IBS, dyspepsie, viscerálních bolestí, nadýmání, anální inkontinence, gastroparézy, chronické zácpy, chronického průjmu, pooperačního ileu a dalších zažívacích potíží,
- stimulační laxativa, osmotická laxativa, změkčovače stolice, absorbenty nebo vlákninové doplňky, GI relaxans, sloučeniny proti plynatosti k léčení chronické zácpy,

chronického průjmu, nadýmání, pooperačního ileu a dalších zažívacích potíží.

Terapeuticky účinné dávky farmaceutického přípravku podle předkládaného vynálezu jsou různé v závislosti na závažnosti onemocnění, které má být léčeno, a způsobu podávání přípravku. Dávka a také frekvence dávek se také mění v závislosti na věku, tělesné hmotnosti a individuální reakci na přípravek jednotlivých pacientů. Obecně platí, že kombinace prvního agens a koagens mohou být podávány v molárním poměru v rozsahu přibližně 0,01 až 2 pro první agens a přibližně od 0,01 až 1000 pro koagens. Příkladem molárního poměru prvního agens ke koagens je hodnota přibližně 1:1000 (první agens:koagens). Specifickými příklady jsou molární poměry prvního agens ke koagens přibližně 1:1000, 1:500, 1:200, 1:100, 1:20, 1:5, 1:1 nebo 1:0,01. Výhodný poměr je přibližně 1:20, výhodnější je přibližně 1:5 a nejvýhodnější poměr je 1:1.

Celková denní dávka, při udržení výše popsaného molárního poměru, je pro nemoci a poruchy výše uvedené, v rozmezí přibližně od 0,01 mg do 1000 mg. Denní dávky může tedy být např. 800 mg, 600 mg, 400 mg, 200 mg, 100 mg, 50 mg, 20 mg, 10 mg, 5 mg, 1 mg, 0,1 mg nebo 0,01 mg. Výhodně je rozmezí denních dávek přibližně mezi 0,5 mg a 100 mg, nejvýhodněji je denní dávka přibližně 5 mg až 75 mg. Výhodně je celá denní dávka podána 1x denně (OD, „once daily“) ve dvou dílčích dávkách za den (BID). Léčení pacientů by mělo být zahájeno nižší dávkou, např. přibližně 5 mg až 10 mg, a pak by se dávka měla zvýšit na přibližně 50 mg nebo více, a to v závislosti na reakci pacienta. Může se stát, že v některých případech bude nutné použití dávky mimo uvedené rozmezí, což je odborníkovi jasné. A dále je nutné uvést, že lékař nebo ošetřující lékař ví, jak a kdy léčení přerušit či upravit dávkování v

závislosti na individuální reakci pacienta. Termín "terapeuticky účinné množství" je tedy definován výše uvedeným molárním poměrem, velikostí dávek a dávkovacím režimem. "Terapeuticky účinné množství" může být podáváno jak ve formě fixní farmaceutické kombinace, tak i ve formě nefixní kombinace prvního agens, jako je např. Tegaserod, a koagens.

Příklady provedení vynálezu

Předkládaný vynález je v následující části popsán pomocí příkladů. Příklady jsou uvedeny pouze pro ilustraci vynálezu jako ukázky výhodných provedení vynálezu. Tyto příklady ilustrují některé specifické znaky vynálezu, avšak nijak neomezují předmět předkládaného vynálezu.

Příklad 1

Farmakodynamické účinky tegaserodu a koagens na motilitu gastrointestinálního traktu a motilitu tlustého střeva

Experimentální zvířata: V experimentu byly použity psi rasy Beagle. Při halotanové anestezii byly čtyři snímače konstruované podle Pascauda et al. (Am. J. Physiol., 1978, 235: E532-E538) přišity na serózu *antrum pylori* ve vzdálenosti 5 cm od pyloru, duodena v 10 cm od pyloru, jejunu v 50 cm od Treitzova ligamenta a serózu proximálního tračníku v 10 cm od spojení tračník-kyčelník (*ileum-colon*). Každý ze snímačů byl přišit tak, že jeho snímací osa byla paralelní s transverzální osou střeva, aby bylo možné měřit kontraktilní síly kruhové vrstvy svalstva. Volné konce vodičů snímače byly taženy subkutánně a vyvedeny dorzálně mezi lopatkami.

Záznam měření: každý měřič napětí byl před implantací kalibrován. Mechanická aktivita detekovaná pomocí snímačů byla zaznamenávána. Index motility pro antrum, duodenum, jejunum a tračník byl stanoven technikou podle Hacheta et al. (J. Pharmacol. Meth. (1986) 16: 171-180). Vypočtený index motility odpovídá oblasti mezi základní linií a kontraktilní křivkou během intervalů v délce 30 minut.

Návrh studie: pokusní psi byly rozděleny do skupin. Skupiny byly podrobeny jednomu z následujících léčebných režimů: 1) placebo, 2) tegaserod, 3) prucaloprid, 4) ADL 8-2698 (LY246736), 5) fluoxetin, 6) tegaserod plus prucaloprid, 7) tegaserod + ADL 8-2698, 8) tegaserod + fluoxetin. Sloučeniny v různých dávkách nebo placebo byly podávány p.o. hladovým psům 30 minut před podáním potravy (voda *ad libitum*). Intravenózní infúze sloučenin v různých dávkách nebo placeba (vehikulum) byly podávány hladovým psům 30 minut před podáním potravy (voda *ad libitum*). Záznam gastrointestinální motility a motility tračníku začaly s příjmem potravy a byly prováděny celkově po dobu 6 hodin.

Analýza dat: Změny indexu motility v průběhu 6 hodin po podání potravy spojené s různými sloučeninami/režimy podávání byly stanoveny na úrovni antra, duodena, jejunu a tračníku.

Kombinace tegaserodu a koagens významně zvýšila gastrointestinální motilitu a motilitu tračníku ve srovnání s placebem nebo kteroukoliv ze sloučenin podávanou samotnou.

Příklad 2

Účinky tegaserodu a koagens na senzitivitu žaludku a tračníku k distenzi a účinky na svalový tonus gastrointestinálního traktu sledované pomocí barostatické distenze

Senzitivita a tonus žaludku

Byly užity skupiny laboratorních potkanů kmene Wistar o hmotnosti 200 až 250 g. Pro chirurgii byla zvířata premedikována intraperitoneální (ip) injekcí 0,3 ml acepromazinu (0,5 mg/kg) a anestetizována intraperitoneální injekcí 0,3 ml ketaminu.

Zvířata byly uložena v poloze na zádech a po xyfo-umbilikální laparotomii byl do žaludku vložen permanentní balónek připojený k trubičce vložené do horní části žaludku 1 cm do velkého ohbí gastro-ezofageálního spojení. Po uzavření břicha byly potkani uloženi do polohy na břiše a jedna skupina 3 elektrod z nerezavějící oceli (délka 1 m - průměr 270 μ m) byla implantována do krčního svalstva užitím techniky popsané v Ruckebusch a Fioramonti, Gastroenterol. 68:1500-1508,1975. Volné konce elektrod a katétr z balónku byly vyvedeny na šíji a chráněny skleněnou trubičkou připevněnou ke kůži.

Gastrická distenze při konstantním tlaku se prováděla pomocí elektronického barostatu (Hachet et al., Gastroenterol Clin Biol, 1993, 17, 347-351). Balónky (o délce 5,0 až 5,5 cm) byly vytvořeny z kondomů bez nádržek přišitých k polyethylenové trubičce (vnitřní a vnější průměr 1,0 a 1,8 mm, v daném pořadí, délka 80 cm). Konec trubičky byl provrtán pro snazší vyprazdňování balónku.

Deset dnů po chirurgickém zákroku byla provedena elektromyografická měření a záznamenána pomocí

elektroencefalografického zařízení (Reega VIII, Alvar, Paris, France) při rychlosti posunu papíru 2,4 cm/min. Krátká časová konstantní amplifikace byla užita k selektivnímu záznamu vrcholových křivek (0,03 s). Elektromyografická aktivita byla sumována každých 20 sekund pomocí integrujícího obvodu a automaticky pomocí počítače vynesena do grafu.

Při bolestivé gastrické distenzi potkaní natahovali tělo a zvedali hlavu a/nebo otáčely hlavu doprava a doleva směrem k ocasu. Krční svalstvo se kontrahovalo a byl zaznamenáván elektromyografický signál. Kromě toho byl připojen barostat k potentiometrickému zapisovači pro trvalé zaznamenávání intragastrického tlaku. Zvířata byla rozdělena na skupiny.

Po 30 minutách kontrolního záznamu byla zvířata podrobena jednomu z následujících léčebných režimů: 1) placebo, 2) tegaserod, 3) fedotozin, 4) baclofen, 5) octreotid, 6) fluoxetin, 7) tegaserod + fedotozin, 8) tegaserod + baclofen, 9) tegaserod + octreotid, 10) tegaserod + fluoxetin.

Protokol gastrické distenze byl zahájen o 30 minut později.

Elektromyografická aktivita krčního svalstva (EANM) korelovala se změnami držení těla a byla proporcionální k bolesti vyvolané gastrickou distenzí. Hodnoty integrované po 20 sekundách byly sumovány po následujících 10 minut pro každé období distenze, aktivita krčního svalstva byla stanovena podle následujícího vzorce:

$$\frac{(\text{EANM při určeném tlaku}) - (\text{EANM v bazálním stavu})}{\text{EANM v bazálním stavu}} \times 100$$

EANM v bazálním stavu

Práh bolesti byl stanoven jako zvýšení elektrické aktivity krčního svalstva $> 100 \%$.

Gastrický objem byl stanoven na potenciometrickém zapisovači jako maximální objem získaný pro každé stádium distenze žaludku. Práh bolesti a gastrický objem jsou udávány jako průměrná hodnota $\pm$ střední chyba průměr (SEM) hodnoty byly staticky srovnávány pomocí Studentova t -testu pro nepárové hodnoty.

Farmaceutické kombinace tegaserodu a koagens významně snížily bolest žaludku spojenou s gastrickou distenzí a zvýšily gastrický tonus ve srovnání s podáním placebo nebo kterékoliv sloučeniny samotné.

2. Kolorektální senzitivita a tonus

Vliv tegaserodu a koagens na tonus a bolest rekta nebo tračníku byl zkoumán s použitím barostatické distenze tak, že se aplikoval krokově se zvyšující tlak po dobu 5 minut a pro každá tlak byl měřen objem, což poskytlo hodnocení změny tonusu.

K experimentům byli užití laboratorní potkani kmene Wistar o hmotnosti 220 až 250 g umístění v chovu jednotlivě. Zvířata byla premedikována intraperitoneální (IP) injekcí 0,5 mg/kg acepromazinu a pak anestetizována intramuskulární injekcí 100 mg/kg ketaminu. Byli připraveni pro elektromyografický záznam pomocí techniky popsané v Ruckebusch a Fioramonti, 1975. Dvojice chromniklových drátových elektrod (délky 60 cm a průměru 80 μ m) byly implantovány v příčně pruhovaném svalstvu břicha 2 cm laterální od bílé linie. Volné konce elektrod

byly vyvedeny na šíji a ochráněny plastovou hadičkou přilepenou ke kůži.

Elektromyografické záznamy (časová konstanta: 0,03 sekundy) začaly 8 dnů po chirurgickém zákroku. Bipolární zápis myoelektrické aktivity byly prováděny pomocí elektroencefalografického zapisovače v průběhu jedné hodiny počínaje okamžikem 30 minut před rektální distenzí.

Aby se zabránilo zápisu artefaktů způsobených pohyby při distenzi, byly potkani aklimováni po dobu 3 dnů před distenzí k pobytu v polypropylenovém tunelu, kde se distenze a záznam EMG prováděly. Balónek vytvořený z kondomu (4cm) byl vložen do rekta do 5 cm od řitního otvoru a fixován k bázi ocasu. Balónek napojený na barostat byl postupně nafukován vzduchem tlakem 15 (2,0), 30 (4,0), 45 (6,0) a 60 (8,0) mmHg (kPa). Každý tlak byl aplikován po dobu 5 minut.

Skupiny potkanů byly v daném pořadí postupu barostatické distenze. Deset minut před tím dostali potkani IP injekcí: 1) placebo, 2) tegaserod, 3) fedotozin, 4) baclofen, 5) octreotid, 6) fluoxetin, 7) tegaserod + fedotozin, 8) tegaserod + baclofen, 9) tegaserod + octreotid, 10) tegaserod + fluoxetin. Statistická analýza počtu abdominálních vrcholů, které se vyskytly v průběhu každého 5 minutového intervalu, byla provedena Studentovým t -test pro párové hodnoty a srovnání bylo provedenou dvoufaktorovou analýzou ANOVA. Hodnoty $P < 0,05$ byly považovány za statisticky významné. Kolorektální objemy byly uvedeny jako průměrná hodnota $\pm$ SEM (střední chyba průměru) byly porovnávány pomocí Studentova t -testu pro nepárové hodnoty.

Farmaceutické kombinace tegaserodu a koagens významně snížily bolesti konečníku a tračníku spojené s rektální

distenzí a zvýšily kolorektální tonus ve srovnání s placebem nebo kteroukoliv ze sloučenin podávanou samotnou.

Příklad 3

Léčení neerozivní GERD kombinací tegaserodu a koagens

Pacienti vybraní do studie byly pacienti trpící pálením žáhy, což byl cílový symptom u pacientů s neerozivní formou GERD, jakožto převládající symptom v horní části gastrointestinálního traktu v průběhu poslední třech (3) měsíců před zahájením studie, a s anamnézou epizodického pálení žáhy s výskytem alespoň alespoň 3 dni za týden. Pacienti s GERD a bez endoskopických znaků erozivní ezofagitidy byli zahrnuti do studie. Kromě dalších faktorů, pacienti kteří užívali antagonisty histaminového H_2 receptoru (H_2 RAs) v předepsaných dávkách nebo užívali PPI v období jednoho měsíce před zahájením základní fáze studie (Den -14), a také pacienti, kteří potřebovali nepřetržité užívání PPI po dobu třech měsíců před zahájením základní fáze studie, byli ze studie vyloučeni.

Studie sestávala ze sledovacího fáze v délce 1 týdne, základní fáze bez podávání léčiva v délce 2 týdnů a pak následovala fáze dvojité slepého léčení s placebo kontrolou v délce 8 týdnů. V průběhu první, sledovací fáze (den -21 až den -14) byla provedena endoskopie k vyloučení přítomnosti erozivní ezofagitidy. V průběhu základní fáze (den -14 až den 1) byly denně dokumentovány symptomy GERD u pacientů. Na začátku fáze medikace pro GERD jako je například H_2 RAs, PPI. Prokinetika a podobná nepříjemná medikace byla zastavena a pacienti byli instruováni, aby neměnili způsob stravování

(dietu) ani životní styl v průběhu studie. Pacienti byli ponecháni, aby užívali tablety Maaloxu jako "záchrannou" medikaci k odstranění případných symptomů. Pacienti, kteří vstoupili do fáze dvojité-slepé zkoušky měli epizody pálení žáhy po tři (3) dny nebo více v posledním týdnu základní fáze studie.

V průběhu fáze dvojité-slepé studie s placebo-kontrolou byli pacienti randomizováni do stejných skupin. Tato fáze studie trvala osm (8) týdnů a bylo provedeno 12 odlišných "větví" studie, tj. odlišných léčení. Pacienti v jedné ze 12 skupin byly podrobeni jednomu z následujících léčebných režimů: 1) placebo, 2) tegaserod 0,4 mg/den, 3) tegaserod 1 mg/den, 4) tegaserod 4 mg/den, 5) ranitidin 300 mg/den, 6) omeprazol 20 mg/den, 7) tegaserod 0,4 mg/den plus ranitidin 300 mg/den, 8) tegaserod 1 mg/den plus ranitidin 300 mg/den, 9) tegaserod 4 mg/den plus ranitidin 300 mg/den, 10) tegaserod 0,4 mg/den plus omeprazol 20 mg/den, 11) tegaserod 1 mg/den plus omeprazol 20 mg/den a 12) tegaserod 4 mg/den plus omeprazol 20 mg/den. Všechny přípravky byly podávány perorálně po dobu 8 týdnů. podávání ve výše uvedených dvanácti (12) skupinách se provádělo třicet (30) minut před jídlem ráno a večer. V průběhu 8 týdnů pacienti pokračovaly, aby byl splněn denní diář a užívali pouze tablety Maaloxu jako "záchrannou" medikaci v případě, že se potřebovali potlačit symptomy.

Kombinace 1) tegaserodu s omeprazolem a 2) tegaserodu s ranitidinem významně snížily epizody pálení žáhy vyskytující se v průběhu 8týdenní fáze dvojité slepé zkoušky s placebo kontrolou, ve srovnání s placebem nebo tegaserodem, ranitidinem a omeprazolem, když byly podávány samotné. Kombinace s tegaserodem také zmenšily další symptomy GERD včetně bolestí břicha, nadýmání a regurgitace. A dále

pacienti projevovali významné zlepšení kvality života ve srovnání s placebem nebo tegaserodem, ranitidinem a omeprazolem, když byly podávány samotné.

Farmaceutické kombinace podle vynálezu, jako je např. kombinace obsahující agonistu nebo parciálního agonistu 5-HT₄, jako je např. tegaserod, a PPI, jako je např. omeprazol, nebo antagonistu histaminového H₂ receptoru, jako je např. ranitidin, nebo antacidum, agonistu nebo modulátor GABA_B receptoru, jako je např. baclofen, mohou také být testovány klinicky, např. s využitím postupů popsaných v Talley NJ, et al., v Gastroenterol. Intl., 1993, 6(4), 189:211 nebo Veldhuyzen van Zanten SJO et al., Gut 1999, 45 (Suppl.II), 1169:1177. Podávání dávky je výhodně perorální a probíhá výhodně jedenkrát nebo dvakrát denně.

Ačkoliv byl předkládaný vynález podrobně popsán včetně odkazů na některá výhodná provedení vynálezu, jsou možné další verze provedení vynálezu v rámci vynálezecké myšlenky popsané v předloženém vynálezu.

Citované publikace a patentové dokumenty (USA i jiné) jsou formou odkazu zahrnuty do předloženého popisu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

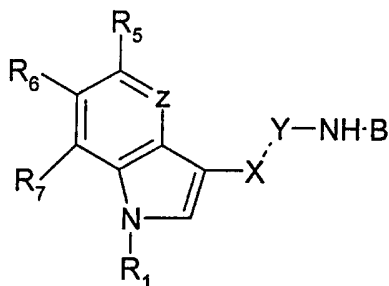
1. Farmaceutická kombinace vyznačující se tím, že obsahuje:

(a) první agens, kterým je parciální agonista 5-HT₄ receptoru nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, racemát nebo enantiomer, a

(b) koagens nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, racemát nebo enantiomer.

2. Farmaceutická kombinace vyznačující se tím, že obsahuje

(a) první agens, kterým je sloučenina vzorce I



(I)

kde

R₁ je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylkarbonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, benzoylová skupina skupina nebo fenylalkylkarbonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy v alkylové části,

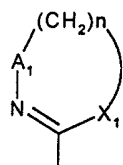
R₅ je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupina, nitroskupina,

aminoskupina, alkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylkarbonylaminoskupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku v alkylové části, alkoxykarbonylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, skupina $\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ kde každý z R_a a R_b nezávisle je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, kyanoskupina nebo trimethylsilylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku substituovaná $-\text{SO}_2$ -alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupinou $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$, skupinou $-\text{CONR}_a\text{R}_b$, $-\text{NH}-\text{SO}_2$ -alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, $-\text{N}$ -alkyl- SO_2 -alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v každé z alkylových skupin, skupinou $-\text{NR}_a\text{R}'_b$ kde R'_b je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku v alkoxyskupině nebo skupina $-\text{PO}(\text{alkyl})_2$ obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupina, skupina CONR_aR_b , $-\text{PO}(\text{alkyl})_2$ obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina OCONR_cR_d , kde každý z R_c a R_d nezávisle je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

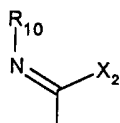
- R_6 je atom vodíku nebo, když R_5 je skupina OH , pak R_6 je atom vodíku nebo atom halogenu,
- Z je skupina $-\text{CR}_4=$, kde R_4 je atom vodíku, atom halogenu, hydroxyskupina nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo, když R_5 je atom vodíku nebo hydroxyskupina, pak Z je také skupina $-\text{N}=$,
- R_7 je atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkoxyskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

X-Y je skupina $-\text{CR}_8=\text{N}-$ nebo skupina $-\text{CH}(\text{R}_8)-\text{NH}-$, kde R_8 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a

B je skupina vzorce (a) nebo (b),



(a)



(b)

kde

n je 1 nebo 2,

A_1 je skupina $\text{C}=\text{O}$ nebo CH_2 ,

X_1 je atom S, skupina NR_{11} , kde R_{11} je atom vodíku, alkyلكarbonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkylové části, benzoylová skupina nebo fenylalkylkarbonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy v alkylové části, nebo skupina $\text{CR}_{12}\text{R}_{13}$, kde každý z R_{12} a R_{13} nezávisle je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

R_{10} je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku substituovaná hydroxyskupinou, arylovou skupinou, aryloxyskupinou, adamantylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, skupinou $-\text{NR}_{15}-\text{CO}-\text{R}_{16}$ nebo $-\text{NH}-\text{SO}_2$ -arylovou skupinu, cykloalkylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku, adamantylová skupina, alkyلكarbonylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku v alkylové části, benzoylová skupina, fenylalkylkarbonylová skupina

obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, nebo skupina $-\text{CONHR}_{14}$,

kde

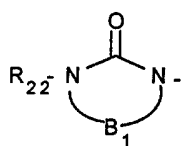
R₁₄ je alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku nebo cykloalkylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku,

R₁₅ je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a

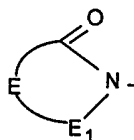
R₁₆ je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, arylová skupina nebo arylalkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,

příčemž "arylová skupina" jako taková nebo ve spojení jako "aryloxyskupina", " $-\text{NH}-\text{SO}_2$ -arylová skupina" nebo "arylalkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části" ve výše uvedených definicích je fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná atomem halogenu, alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a

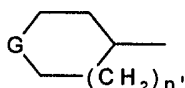
"heterocyklická skupina" ve výše uvedených definicích je pyridylová, imidazolylová, benzimidazolylová, pyrolidinylová, pyrolidonylová, piperidinová, pyrazinylová nebo perhydroindolylová skupina nebo skupina vzorce (c), (d) nebo (e)



(c)



(d)



(e)

kde

R_{22} je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

B_1 je skupina $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{COCH}_2-$ nebo $-(\text{CH}_2)_3-$, ve které jeden nebo dva její atomy H mohou být nahrazeny alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo 1,2-fenylenová skupina,

E je skupina $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_{17})-$ nebo $-(\text{CH}_2)_3-$, ve které jeden nebo dva její atomy H mohou být nahrazeny alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, nebo 1,2-fenylenová skupina,

E_1 je skupina CO nebo CH_2 ,

R_{17} je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

G je skupina CO, $-\text{CHCOOR}_{18}$ nebo $-\text{CHCOR}_{19}$, 5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-ylidenová skupina nebo 1,3-dioxolan-2-ylidenová skupina, kde R_{18} je atom vodíku nebo alkylová skupina

obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a R_{19} je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a

n' je 0 nebo 1 a

X_2 je skupina $-SR_{20}$ nebo $-NR_3R'_{10}$, kde R_{20} je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, R_3 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a R'_{10} má jeden z významů definovaný pro R_{10} výše, nebo R_3 a R'_{10} spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří heterocyklickou skupinu, jak je definována výše,

a to za podmínky, že když B je skupina vzorce (b), pouze jeden z R_{10} a R'_{10} může být jiná skupina než atom vodíku a X_2 může být skupina $-SR_{20}$ pouze tehdy, když R_{10} je atom vodíku,

a její fyziologicky hydrolyzovatelné a fyziologicky přijatelné ethery nebo estery, jestliže R_5 je hydroxyskupina,

ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli, a

(b) koagens nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, racemát nebo enantiomer.

3. Farmaceutická kombinace podle nároku 1 nebo 2 vyznačující se tím, že koagens je vybráno ze skupiny obsahující následující sloučeniny: antagonisté 5-HT₃ receptoru, agonisté nebo antagonisté 5-HT₄ receptoru, sloučeniny vykazující charakteristické vlastnosti antagonistů 5-HT₃ receptoru a agonistů nebo antagonistů 5-HT₄ receptoru, agonisté somatostatinového receptoru, antagonisté histaminového H₂ receptoru, inhibitory protonové pumpy ("PPI") zahrnující ireverzibilní a reverzibilní PPI a prekurzory PPI,

anxiolytika, antispastická/antimuskarinová agens, selektivní inhibitory zpětného příjmu serotoninu, tricyklická antidepresiva, selegelin, agonisté nebo antagonisté muskarin₁ receptoru, antagonisté cholecystokininového receptoru, agonisté nebo antagonisté opioidových receptorů, agonisté nebo antagonisté motilinového receptoru, inhibitory syntázy oxidu dusnatého, agonisté nebo modulátory GABA_B receptoru, agonisté nebo antagonisté neurokininového receptoru, agonisté nebo antagonisté receptoru peptidu genově příbuzného kalcitoninu nebo receptoru faktoru uvolňujícího kortikotropin, protizánětlivé sloučeniny, stimulační laxativa, osmotická laxativa, změkčovače stolice, absorbenty a vlákninové doplňky, antacida, GI relaxancia, sloučeniny proti plynatosti, přípravky obsahující vizmut, pentosanpolysulfát, hydroxyzin, stabilizátory mastocytů a antagonisté dopaminu D₂ s antiemetickým účinkem.

4. Farmaceutická kombinace podle nároku 1 nebo 2 vyznačující se tím, že první agens (a) je tegaserod ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli.

5. Farmaceutická kombinace vyznačující se tím, že obsahuje

(a) první agens, které je vybráno ze skupiny, kterou tvoří agonisté nebo antagonisté 5-HT₄ receptoru a antagonisté 5-HT₃ receptoru, nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl, racemát nebo enantiomer, a

(b) koagens, které je vybráno ze skupiny, kterou tvoří agonisté somatostatinového receptoru, anxiolytika,

benzodiazepinové sloučeniny, antispastická/antimuskarinová agens, tricyklická antidepresiva, selegelin, agonisté nebo antagonisté muskarinového receptoru, antagonisté cholecystokininového receptoru, agonisté nebo antagonisté opioidových receptorů, agonisté nebo antagonisté motilinového receptoru, inhibitory syntázy oxidu dusnatého, agonisté nebo modulátory GABA_B receptoru, agonisté nebo antagonisté neurokininového receptoru, agonisté nebo antagonisté receptoru peptidu genově příbuzného kalcitoninu, agonisté nebo antagonisté receptoru faktoru uvolňujícího kortikotropin, protizánětlivé sloučeniny, stimulační laxativa, osmotická laxativa, změkčovače stolice, absorbenty a vlákninové doplňky, antacida, GI relaxancia, sloučeniny proti plynatosti, přípravky obsahující vizmut, pentosanpolysulfát, hydroxyzin, dextromethorfan a stabilizátory mastocytů, nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl, racemát nebo enantiomer, a to za předpokladu, že když agens (a) je antagonist 5-HT₃ receptoru, je koagens (b) sloučenina jiná než antispastické/antimuskarinové agens, antagonist muskarinového receptoru, agonista nebo antagonist opioidových receptorů, antagonist neurokininového receptoru, stimulační laxativum, osmotické laxativum nebo protizánětlivý kortikosteroid.

6. Farmaceutická kombinace vyznačující se tím, že obsahuje

(a) první agens, kterým je antagonist 5-HT₄ receptoru, nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, racemát nebo enantiomer, a

(b) koagens, které je vybráno ze skupiny, kterou tvoří agonisté somatostatinového receptoru, antagonisté histaminového H_2 receptoru, PPI, metoklopramid a antagonisté dopaminu D_2 s antiemetickým účinkem nebo jejich farmaceuticky přijatelná soli, racemáty nebo enantiomery.

7. Farmaceutická kombinace podle nároku 1 vyznačující se tím, že obsahuje

(a) tegaserod ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelné soli, a

(b) koagens, kterým je inhibitor protonové pumpy nebo antagonist histaminového H_2 receptoru.

8. Farmaceutický přípravek obsahující farmaceutickou kombinaci podle nároku 1, 2, 5 nebo 6 a farmaceuticky přijatelný nosič.

9. Farmaceutická kombinace podle nároku 1, 2, 5 nebo 6 nebo farmaceutický přípravek podle nároku 8 pro použití při léčení změn gastrointestinální motility, senzitivity a/nebo sekrece a/nebo zažívacích potíží.

10. Použití farmaceutické kombinace podle nároku 1 nebo 2 pro výrobu léku k léčení změn gastrointestinální motility, senzitivity a/nebo sekrece a/nebo zažívacích potíží.

11. Způsob léčení pacienta trpícího změněnou gastrointestinální motilitou, senzitivitou a/nebo sekrecí a/nebo zažívacími potížemi, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podávání pacientovi terapeuticky účinného množství farmaceutické kombinace podle nároku 1 nebo 2 nebo farmaceutického přípravku podle nároku 8 pacientovi.