

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00816881.4

[51] Int. Cl.

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 31/138 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 4 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1310644C

[22] 申请日 2000.12.8 [21] 申请号 00816881.4

[30] 优先权

[32] 1999.12.10 [33] US [31] 09/458,388

[86] 国际申请 PCT/EP2000/012420 2000.12.8

[87] 国际公布 WO2001/041748 英 2001.6.14

[85] 进入国家阶段日期 2002.6.7

[73] 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 S·A·比尔斯滕 P·杜莫维奇

N·佛朗哥 M·T·伊威恺

H-J·普凡库赫

E·J·小维勒斯

[56] 参考文献

EP0505322A 1999.9.23

WO9401095A 1994.1.20

WO9917755A 1999.4.15

审查员 张伟

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隗永良

权利要求书 1 页 说明书 24 页

[54] 发明名称

药物组合产品及其在治疗胃肠疾病中的应用

[57] 摘要

本发明涉及第一种药物包括 5-HT₄受体兴奋剂或拮抗剂或者 5-HT₃受体拮抗剂与活性助剂的组合产品和药物组合物含有该组合产品的及制剂。该药物组合产品可用于治疗改变了的胃肠能动性、敏感性、分泌和/或腹部病症。优选口服给药。优选的第一种药剂是替加色罗。

1. 药物组合产品，包括：
 - a) 游离或可药用盐形式的替加色罗，和
 - b) 奥美拉唑，作为活性成分。
2. 权利要求 1 的组合产品，该药物组合产品为药物组合物形式。
3. 权利要求 2 的组合产品，该药物组合产品还包括可药用载体。
4. 权利要求 2 或 3 的组合产品，其中所述组合产品为口服剂量形式。
5. 包括下列物质的药物组合产品在制备用于治疗胃 - 食管反流疾病的药物中的用途：
 - a) 游离或可药用盐形式的替加色罗，和
 - b) 奥美拉唑，作为活性成分。

药物组合产品及其在治疗胃肠疾病中的应用

本发明涉及药物组合产品及其在治疗胃肠疾病中的应用，该组合产品含有至少一种与 5-HT₃ 或 5-HT₄ 受体相互作用的药物。

5-羟色胺(5-羟基色胺；5-HT)在哺乳动物中枢神经系统(CNS)中和外周神经中起着神经递质的作用。5-羟色胺是一种传递质，其生理学的重要性已被认识，而目前对与 5-HT 受体相互作用药物的研究则是焦点(P. Bonate, 临床神经药理学 “Clinical Neuropharmacology”，1991, Vol. 14(1), pp. 1-16)。迄今为止，已经识别的 5-羟色胺受体亚型 已经达到数十种，包括主要的几种类型，即 5-HT₁、5-HT₂、5-HT₃、5-HT₄、5-HT₅、5-HT₆ 和 5-HT₇。由于 5-羟色胺受体亚型的多样性，与各种生理学/药理学作用有关的 5-羟色胺受体亚型的鉴定是复杂的。

多年来已经知道 5-羟色胺在各种哺乳动物模型中可以调节胃肠(GI)道的蠕动。在 20 世纪 80 年代中期，已经鉴定出几种特定的 5-HT₃ 受体亚型的拮抗剂，并且这些拮抗剂目前在癌症治疗中用作止吐剂/防呕吐剂。最近还研究了 5-HT₃ 拮抗剂对应激性肠综合征(“IBS”)的治疗。

许多胃肠综合征与 5-羟色胺的产生和作用有关，并且普遍出现在全世界范围内非常大量的人群中。一些更公知的胃肠症状、综合征或疾病是 IBS、胃-食管反流疾病(“GERD”)和消化不良。

IBS 是与腹部疼痛、胃胀气和肠功能改变有关的慢性症状，估计影响到多达 10-20%的人口。有时这些疾病被称作应激性结肠、痉挛性结肠、痉挛性结肠炎或粘液性结肠炎。后两种说法几乎肯定是错误的称谓，因为结肠炎意味着结肠的炎症，而没有炎症是在 IBS 的诊断中一项确定的观测。IBS 的起因是未知的，但是涉及许多因素，包括饮食、生活方式、抑郁、焦虑、感染和无关的炎性症状，包括早先的损伤导致的中枢神经元敏化和肠内神经元敏化。目前用于 IBS 治疗的几乎所有药物治疗都没有产生显著的治疗效果。

GERD 是与胃中的成分通过下部食管括约肌回流到食管中有关的症状。GERD 的特征症状是心口灼热、胃胀气、腹部疼痛、上腹部疼痛、早期饱食感、恶心、反胃、胀气和呕吐。回流的发生被认为是由于可以使得胃中的东西进入食管的瞬间下部食管括约肌舒张次数增多造成的。

消化不良也是重要的健康问题。与有慢性消化不良症状患者有关的最常见的症状是 GERD、十二指肠溃疡或胃溃疡以及其他诊断(例如功能性/非-溃疡性消化不良、胆囊或肝脏疾病)。

这些症状或疾病的特征是能动性、敏感性、分泌物改变和/或幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*)感染以及可能的精神(通常是下意识的)负担过重。目前,对于例如功能性消化不良的治疗只有少数药物治疗显示了临床显著的效能,其中一些药物治疗对人体还具有不同的副作用。

因此,需要这样的药物,它们能够调节改变了的 GI 能动性、敏感性和分泌并使其正常化,并且这些药物与在各种生理学过程中涉及的 5-HT 受体相互作用,并对每年影响数百万人的许多胃肠疾病的治疗具有广泛的临床适用性。更具体地说,需要这样的药物组合产品,它们含有可有效治疗改变了的胃肠能动性、敏感性和/或分泌和/或腹部病症包括功能性和器质性疾病的 5-HT₄受体兴奋剂或拮抗剂、5-HT₄受体部分兴奋剂或 5-HT₃受体拮抗剂以及活性助剂。

目前已经发现,含有至少一种与 5-HT₃或 5-HT₄受体相互作用的药物(例如,如下文所定义)和活性助剂(例如,如下文所定义)的组合产品具有好的效果,并且适用于治疗改变了的胃肠能动性、敏感性和/或分泌和/或腹部病症。该组合产品还可用于调节、稳定改变了的胃肠能动性、敏感性和/或分泌和/或腹部病症并使其正常化。

定义

除非在本文中另外指明,本文所用词汇和术语均是其通常的定义。例如,本文所用术语"药物组合产品"是指将一种以上活性成分混合或者组合得到的产品,并且包括活性成分的固定和非固定的组合。

本文所用术语"固定组合"是指活性成分,例如替替替加色罗

(tegaserod)和活性助剂,以单一实体或剂量的形式同时对患者一同给药。例如,固定组合可以是含有两种活性成分的一粒胶囊。

本文所用术语“非-固定组合”是指活性成分,例如替加色罗和活性助剂以分离的实体同时、并行或者没有具体时间限制地顺序对患者一同给药,其中这样的给药在体内(优选同时)提供了治疗作用水平的两种化合物。例如,非-固定组合可以是分别含有一种活性成分的两粒胶囊,其目的是使患者得到体内两种活性成分一起的治疗。

本文所用术语“改变了的胃肠能动性、敏感性和/或分泌疾病”包括一种或多种症状和病症,它们影响从口腔到肛门的胃肠道,包括、但不限于心口灼热、胃胀气、手术后肠梗阻、腹部疼痛与不适、早期饱食感、上腹部疼痛、恶心、呕吐、胀气、反胃、假性肠梗阻、肛门失禁、GERD、IBS、消化不良、慢性便秘或腹泻、胃轻瘫例如糖尿病性胃轻瘫、溃疡性结肠炎、克隆氏病、溃疡和与其有关的内脏疼痛。

本文所用术语“腹部病症”包括影响下腹部的症状并包括、但不限于通过调节、稳定和使肠嗜铬细胞功能、GI分泌、能动性、传入和传出纤维活性和/或腹部平滑肌细胞活性正常化进行治疗的那些症状。

本文所用术语“胃-食管反流疾病”和“GERD”是指由胃中的成分反流到食管中所引起的那些症状的综合征与发病。其包括 GERD(包括、但不限于腐蚀性和非-侵蚀性 GERD、胃灼热和其他与 GERD 有关的症状)的所有形式和/表现。

本文所用术语“应激性肠综合征”和“IBS”是指主要涉及小肠和大肠的改变了的能动性、敏感性和分泌的功能性疾病,它们不同程度的没有明显的肠炎的腹部疼痛、胃胀气、便秘或腹泻有关。

本文所用术语“消化不良”是指以上腹部疼痛、腹部疼痛、胃胀气、早期饱食感、恶心、心口灼热和呕吐症状作为主要的胃肠机能障碍或者作为并发症为特征的病症,但是并不排除例如溃疡性疾病、阑尾炎、胆囊失调或营养不良这样的病症。

本文所用术语“胃轻瘫”是指胃原动力异常导致的胃瘫痪,其经常表现为胃排空迟延。这可以是例如糖尿病、进行性全身性硬皮病、神经性厌食

症或肌强直性营养不良的并发症。

本文所用术语"便秘"是指以由例如改变了的 GI 能动性、改变了的感觉或排泄功能、改变了的分泌或电解质和水的重吸收等症状导致的不频繁的和/或困难的粪便排泄为特征的病症。

本文所用术语"腹泻"是指以通常由例如改变了的 GI 能动性、改变了的感觉和分泌或电解质和水的重吸收等症状导致的大量和紧急的频繁粪便排泄为特征的病症。

术语"治疗"包括与药物治疗有关的全部范围的治疗积极效果,包括影响生物体的症状或疾病的减少、减轻和减缓。

说明

更具体地说,本发明提供了:

1.1 药物组合产品,包括:

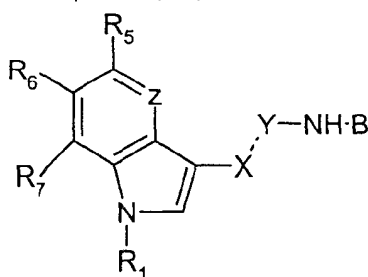
- a) 作为 5-HT₄ 受体部分兴奋剂的第一种药物; 和
- b) 活性助剂。

作为组合产品 1.1 中第一种药物的 5-HT₄ 受体部分兴奋剂包括任何可以部分活化 5-HT₄ 受体的化合物 (该化合物的内在活性小于 5-羟色胺活性, 即 < 1.00。内在活性可以通过非电或者电刺激豚鼠的回肠或纹状体分析进行测定, 例如在 EP-A1-0 505 322 和英国药理学杂志., 115, 1387, 1995 中公开的方法, 或者通过豚鼠远侧结肠试验进行测定, 例如在 Br. J. Pharm., 1593-1599, 1993 中公开的方法)。

在另一具体实施方案中, 本发明提供了:

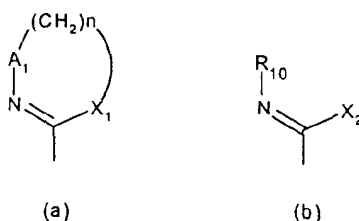
1.2 药物组合产品, 包括:

- a) 式 I 化合物所示的第一种药物



其中

- R_1 是氢; C_{1-6} 烷基; $(C_{1-6}$ 烷基)羰基; 苯甲酰基或苯基 C_{1-4} 烷基-羰基;
- R_5 是氢; 卤素; C_{1-6} 烷基; 羟基; 硝基; 氨基; C_{1-6} 烷基氨基; C_{1-10} 烷基-羰基氨基; C_{2-6} 烷氧羰基; $SO_2NR_aR_b$, 其中 R_a 和 R_b 中的每一个独立地是氢或 C_{1-6} 烷基; 氰基或三甲基甲硅烷基; 被下列基团取代的 C_{1-6} 烷基: $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-SO_2NR_aR_b$ 、 $-CONR_aR_b$ 、 $-NH-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6}$ 烷基)- $SO_2-(C_{1-6}$ 烷基)、其中 R'_b 是氢或 C_{1-6} 烷基的 $-NR_aR'_b$ 、 C_{2-6} 烷氧羰基或 $-PO(C_{1-4}$ 烷基) $_2$; 羧基; $CONR_aR_b$; $-PO(C_{1-6}$ 烷基) $_2$; $OCONR_cR_d$, 其中 R_c 和 R_d 中的每一个独立地是 C_{1-6} 烷基;
- R_6 是氢, 或者, 当 R_5 是 OH 时, R_6 是氢或卤素,
- Z 是 $-CR_4=$, 其中 R_4 是氢、卤素、羟基或 C_{1-6} 烷基, 或者, 当 R_5 是氢或羟基时, Z 也是 $-N=$,
- R_7 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,
- $X-Y$ 是 $-CR_8=N-$ 或 $-CH(R_8)-NH-$, 其中 R_8 是氢或 C_{1-6} 烷基, 并且
- B 是式(a)或(b)基团,



其中

- n 是 1 或 2,
- A_1 是 $C=O$ 或 CH_2 ,
- X_1 是 S; NR_{11} , 其中 R_{11} 是氢、 $(C_{1-6}$ 烷基)羰基、苯甲酰基或苯基 C_{1-4} 烷基-羰基; 或 $CR_{12}R_{13}$, 其中 R_{12} 和 R_{13} 中的每一个独立地是氢或 C_{1-4} 烷基,
- R_{10} 是氢; C_{1-12} 烷基; 被下列基团取代的 C_{1-6} 烷基: 羟基、芳基、芳氧基、金刚烷基、杂环基、 $-NR_{15}-CO-R_{16}$ 或 $-NH-SO_2$ -芳基; C_{5-7} 环烷基; 金

刚烷基; (C_{1-10} 烷基)羰基; 苯甲酰基; 苯基(C_{1-4} 烷基)羰基; 或
 $-\text{CONHR}_{14}$,

其中

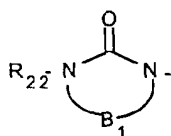
R_{14} 是 C_{1-10} 烷基或 C_{5-7} 环烷基,

R_{15} 是氢或 C_{1-4} 烷基, 并且

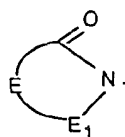
R_{16} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{5-7} 环烷基、 C_{5-7} 环烷基- C_{1-4} 烷基、芳基或芳基 C_{1-4} 烷基,

“芳基”无论出现在哪里, 不管是其本身、还是出现在上述定义的“芳氧基”,
 “ $-\text{NH}-\text{SO}_2$ -芳基”或“芳基(C_{1-4} 烷基)”中, 它是苯基或者被卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基; 并且

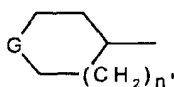
“杂环基”无论出现在上述定义中的哪里, 它是吡啶基、咪唑基、苯并咪唑基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶子基、吡嗪基、全氢化吲哚基或者式(c)、(d)或(e)的基团



(c)



(d)



(e)

其中

R_{22} 是氢或 C_{1-4} 烷基,

B_1 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{COCH}_2-$ 或 $-(\text{CH}_2)_3-$, 其中一个或两个 H 可以被 C_{1-4} 烷基或 1,2-亚苯基取代,

E 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_{17})-$ 或 $-(\text{CH}_2)_3-$, 其中一个或两个 H 可以被 C_{1-6} 烷基或 1,2-亚苯基取代,

E_1 是 CO 或 CH_2 ,

R_{17} 是氢或 C_{1-4} 烷基,

G 是 CO 、 $-CHCOOR_{18}$ 、 $-CHCOR_{19}$ 、5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基亚基或 1,3-二氧戊环-2-基亚基, 其中 R_{18} 是氢或 C_{1-6} 烷基并且 R_{19} 是 C_{1-6} 烷基, 并且

n' 是 0 或 1, 并且

X_2 是 $-SR_{20}$ 或 $-NR_3R'_{10}$, 其中 R_{20} 是 C_{1-6} 烷基, R_3 是氢或 C_{1-6} 烷基并且 R'_{10} 具有上述对 R_{10} 给出的含义之一, 或者 R_3 和 R'_{10} 与和其相连的氮原子一起形成如上定义的杂环基;

条件是, 其中 B 是式(b)基团, R_{10} 和 R'_{10} 中只有一个可以不是氢, 并且只有当 R_{10} 是氢时, X_2 才可以是 $-SR_{20}$,

以及当 R_5 是羟基时的其可生理水解和生理上可接受的醚或酯,

这些药物是游离形式或盐的形式, 优选为可药用盐的形式,

和

b) 活性助剂。

式 I 化合物及其可生理水解和生理上可接受的醚或酯是例如在 EP-A1-0 505 322 中公开的那些。合适的可药用的盐是例如可药用的酸加成盐, 例如与无机或有机酸形成的盐, 例如盐酸盐、硫酸盐、乙酸盐、草酸盐、马来酸盐和富马酸盐。

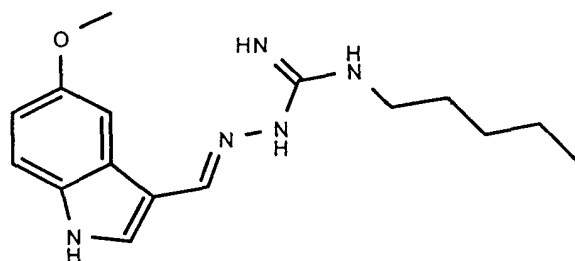
当 R_5 是羟基时, 适用于式 I 化合物的术语“可生理水解和生理上可接受的醚或酯”是指其中 R_5 被醚化 (例如被任选取代的 C_{1-6} 烷基醚化) 的醚和其中 R_5 被酯化的酯, 并且它们在生理条件下可以被水解产生生理上可接受的醇或酸, 即它们在所需的剂量水平是无毒的。具体的实例示于 EP-A1-0 505 322 中。

典型的 $5-HT_4$ 受体部分兴奋剂包括、但不限于其内在活性小于 5-羟色胺活性的式 I 化合物。优选的作为 $5-HT_4$ 受体部分兴奋剂的式 I 化合物是例如其中 R_1 是 H、 Z 是 $-CH=$ 并且 R_5 是 OH 或 C_{1-6} 烷氧基的那些化合物。

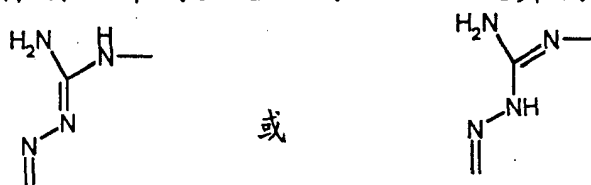
$5-HT_4$ 受体部分兴奋剂的其他实例包括例如 RS 67333 (1-(4-氨基-5-氯-2-甲氧苯基)-3-[1-丁基-4-哌啶基]-1-丙酮), 或 RS 67506 (1-(4-氨基-5-氯-2-

甲氧苯基)-3-[1-甲磺酰氨基]乙基-4-哌啶基)-1-丙酮)。

上述式 I 化合物是优选的；特别优选的式 I 化合物是游离的或者可药用的盐形式的下式化合物



该化合物的化学名是 3-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基亚甲基)-N-pentylcarbazimidamide，已知也被称作替加色罗。该物质是作为 5-HT₄ 受体部分兴奋剂公开的。它还可以以互变异构体的形式存在



这些互变异构体形式包括在本发明中。优选的盐形式是马来酸氢盐。

在组合产品 1.1 或 1.2 中的活性助剂选自下列几组化合物：5-HT₃ 受体拮抗剂，5-HT₄ 受体兴奋剂或拮抗剂，显示 5-HT₃ 受体拮抗剂和 5-HT₄ 受体兴奋剂或拮抗剂特性的化合物，抑生长素受体兴奋剂，组胺 H₂ 受体拮抗剂，质子泵抑制剂 (“PPIs”) 包括不可逆 PPIs、可逆 PPIs 和 PPIs 前体药物，抗焦虑药例如利眠宁，苯并二氮杂革化合物，抗痉挛/抗毒蕈碱药剂，选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂 (“SSRIs”)，三环抗抑郁剂，塞利吉林，毒蕈碱₁ (“M₁”) 受体兴奋剂或拮抗剂，缩胆囊素 (“CCK”) 受体拮抗剂，阿片样物质受体兴奋剂或拮抗剂，促胃动素受体兴奋剂或拮抗剂，氧化氮合酶抑制剂，GABA_B 受体兴奋剂或调节剂，神经激肽 (“NK”) 受体兴奋剂或拮抗剂，降钙素基因相关肽受体 (“CGRP”) 或促肾上腺皮质激素释放因子 (“CRF”) 受体兴奋剂或拮抗剂，消炎化合物，刺激性泻药，渗透性泻药，粪便软化剂、吸收剂和纤维补充剂，抗酸剂，GI 弛缓药，地芬诺酯，抗气化合物，含铋制剂，多硫酸戊聚糖，羟嗪，肥大细胞稳定剂和止吐多

巴胺 D₂ 拮抗剂。

在另一个具体实施方案中，本发明还提供了：

1.3. 药物组合产品，包括

- a) 选自 5-HT₄ 受体兴奋剂或拮抗剂和 5-HT₃ 受体拮抗剂的第一种药物；和
- b) 选自下列一组的活性助剂：抑生长素受体兴奋剂，抗焦虑药例如利眠宁，苯并二氮杂草化合物，抗痉挛/抗毒蕈碱药剂，三环抗抑郁剂，塞利吉林，M₁ 受体兴奋剂或拮抗剂，CCK 受体拮抗剂，阿片样物质受体兴奋剂或拮抗剂，促胃动素受体兴奋剂或拮抗剂，氧化氮合酶抑制剂，GABA_B 受体兴奋剂或调节剂，NK 受体兴奋剂或拮抗剂，CGRP 或 CRF 受体兴奋剂或拮抗剂，消炎性化合物，刺激性泻药，渗透性泻药，粪便软化剂、吸收剂和纤维补充剂，抗酸剂，GI 弛缓药，地芬诺酯，抗气化合物，含铋制剂，多硫酸戊聚糖，羟嗪，肥大细胞稳定剂，

条件是，当药物 a) 是 5-HT₃ 受体拮抗剂时，活性助剂 b) 不是抗痉挛/抗毒蕈碱药、M₁ 受体拮抗剂、阿片样物质受体兴奋剂或拮抗剂、NK 受体拮抗剂、刺激性泻药、渗透性泻药或消炎性皮质类固醇。

在另一实施方案中，本发明还提供了：

1.4. 药物组合产品，包括

- a) 作为 5-HT₄ 受体拮抗剂的第一种药物；和
- b) 选自抑生长素受体兴奋剂、组胺 H₂ 受体拮抗剂、PPIs、甲氧氯普胺和止吐多巴胺 D₂ 拮抗剂的活性助剂。

作为组合产品 1.1 或 1.2 中的活性助剂或者作为组合产品 1.3 中第一种药物的 5-HT₄ 受体兴奋剂包括任何在静息/静止条件下可以使 5-HT₄ 受体活化的化合物。这些化合物包括、但不限于 EP- B1-0 505 322 中公开的式 I 化合物、西沙比得、nor-cisapride、renzapride、扎考必利、mosapride、谱卡比利 (prucalopride)、SB 205149、SC 53116、RS 67333、RS 67506、BIMU-1、BIMU-8 和 (S)-RS 56532。西沙比得，顺-4-氨基-5-氯-N-[1-[3-(4-氟苯氧基)丙基]-3-甲氧基-4-哌啶基]-2-甲氧基-苯甲酰胺用作胃-原动力学

药物(参见 A. Reyntjens 等, Drug Div. Res., 8, 251 (1986)和当前治疗研究., 36, 1029-1070 (1984))。该化合物以商品名例如 ACENALIN®, PREPULSID®, RISAMOL®, PULSAR® 和 PROPULSIN®在国际市场上出售。

优选的一组 5-HT₄受体兴奋剂或部分兴奋剂是那些具有选择性的;术语选择性是指基本上不与 5-HT₃受体亚型结合或者刺激 5-HT₃受体亚型的化合物。例如, Tegaserod 既不与 5-HT₃受体亚型结合,也不刺激 5-HT₃受体亚型。

在组合产品 1.1 或 1.2 中用作活性助剂或者在组合产品 1.3 或 1.4 中用作第一种药物的 5-HT₄受体拮抗剂包括任何按 IUPHAR 定义的 (药理学综述, Vol. 44, p. 157-213, 1994)与 5-HT₄受体结合、而不使 5-HT₄受体活化以及拮抗 5-羟色胺作用的化合物。测定化合物是否是 5-HT₄受体拮抗剂的有关试验是在 Br. J. Pharm., p. 1593-1599 (1993)中所述的豚鼠远侧结肠试验, 或者在药理学文献., Vol. 343, p. 439-446 (1991)中所述的试验。典型的 5-HT₄受体拮抗剂包括例如 piboserod; A-85380 (Abbott 实验室) (WO 94/08994); SB 204070 (SmithKline Beecham) (未来药理学., 19:1109-1121, 1994); SB 207058 (Exp. Opin. Invest. Drugs, 3(7):767, 1994); SB 207710 (药物数据报告, 15(10):949, 1993); SB 205800 (药物数据报告, 15(10):949, 1993); SB 203186 (英国药理学杂志., 110:1023-1030, 1993); N 3389 (Nisshin Flour Milling) (欧洲药理学杂志., 271:159, 1994); FK 1052 (Fujisawa) (药理学与实验治疗学杂志., 265:752, 1993); SC 56184 (Searle) (R&D Focus, 2(37) 10, 1993); SC 53606 (Searle/Monsanto) (药理学与实验治疗学杂志. 226:1339, 1993); DAU 6285 (Boehringer Ingelheim) (英国药理学杂志., 105:973, 1992); GR 125487 (Glaxo) (英国药理学杂志., 113 附刊. 119P & 120P, 1994); GR 113808 (英国药理学杂志. 110:1172, 1993); RS 23597 (Syntex) (Bioorg Med. Chem. Lett., 4(20):2477, 1994); RS 39604 (英国药理学杂志., 115, 1087-1095, 1995); LY0353433 (Eli Lilly Co. Ltd.) (药理学与实验治疗学杂志., 277(1), 97-104, 1996); 和 R59595 (欧洲药理学杂志., 212, 51-59, 1992)。

在组合产品 1.1 或 1.2 中用作活性助剂或者在组合产品 1.3 中用作第一种药物的 5-HT₃ 受体拮抗剂包括与 5-HT₃ 受体结合并拮抗 5-HT₃ 受体兴奋剂作用的化合物, 例如在 EP 29761 中所述的 cilansetron; 在 WO 99/17755 中所述的 alosetron; ramosetron; azasetron; 奥丹西隆; dolasetron; ramosetron; 格拉尼西隆; 和曲匹西隆。

具有在组合产品 1.1 或 1.2 中用作活性助剂或者在组合产品 1.3 中用作第一种药剂的 5-HT₃ 受体拮抗剂和 5-HT₄ 受体兴奋剂或拮抗剂特征的化合物有例如西沙比得和 nor-cisapride; BIMU 化合物, 例如 Dumuis A. 等在王留林-斯密德伯格药理学文献., Vol. 343(3), pp. 245-251 (1991) 中所公开的 BIMU1、BIMU8 和 DAU 6215 (已知也称作 itasetron); DAU-6236, 公开于 Rizzi, C.A. 等, 药理学与实验治疗学杂志., Vol. 261, pp. 412-419 (1992); 和 DAU-6258, Turconi M 等, 医药学杂志., Vol. 33(8), pg. 2101-2108 (1990), 苯甲酸衍生物(酯) SDZ 205-557, Eglen R. M. 等, 英国药理学会会报., Vol. 149 (1992); renzapride; 扎考必利; SB 205149; SC 53116; RS 67333; RS 67506 或(S)-RS 56532, lintopride.

可与本发明第一种药物组合的其他活性助剂的实例包括、但不限于下列物质:

i) 组胺 H₂ 受体拮抗剂, 包括在胃细胞上抑制组胺 H₂ 受体上的组胺作用的化合物, 例如以商品名 PEPCID® 出售的法莫替丁; 以商品名 TAGAMET® 出售的西咪替丁; 以商品名 ZANTAC® 出售的雷尼替丁; 和以商品名 AXID® 出售的尼扎替丁。

ii) 不可逆质子泵抑制剂(PPIs), 包括通过抑制胃壁细胞的 H⁺/K⁺ ATPase 酶系统抑制胃酸分泌的化合物, 例如以商品名 PRILOSEC® 和 LOSEC® 出售的奥美拉唑; 以商品名 PREVACID® 出售的兰索拉唑; 以商品名 PARIET® 和 ACIPHEX® 出售的 rabeprazole; 以商品名 PROTIUM® 出售的泮托帕唑; 和以商品名 NEXIUM® 出售的 esomeprazole. 可逆的 PPIs 包括例如 BY 841、SKF 97574、SKF 96067、H 40502 和 WO 98/43968 中公开的 YH1238 和 YH1885, Kim H. 等, 韩国生理学与药理学杂志, 1997, Vol 1(3), pp. 337-343.

iii) 苯并二氮杂卓化合物以及通过与 A-型 (GABA_A) 的 γ -氨基丁酸 (GABA) 受体相互作用发挥抑制作用的类似物, 例如 DIASTAT[®] 和 VALIUM[®]; LIBRIUM[®]; 和 ZANAX[®]。

iv) 抗痉挛/抗毒蕈碱药, 例如以商品名 BENTYL[®] 出售的双环胺; 以商品名 LEVSIN[®] 出售的莨菪碱; 和 darifenacin, (S)-1-[2-(2,3-二氢-5-苯并呋喃基)乙基]- α,α -二苯基-3-吡咯烷乙酰胺, 在美国专利第 5,837,724 号中有述, 是选择性毒蕈碱 M₃ 受体拮抗剂。

v) SSRI, 例如氟伏沙明; 氟西汀; 帕罗西汀; 舍曲林; 西酞普兰; 文拉法辛; cericlamine; duloxetine; milnacipran; 奈法唑酮; 和 cyanodothiepin (参见 The Year Drugs News, 1995 Edition, pp. 47-48, 作者 Prous J.R.) 和 WO 97/29739。

vi) 三环抗抑郁药, 例如以商品名 ELAVIL[®]、ETRAFON[®]、LIMBITROL[®] 和 TRIAVIL[®] 出售的阿米替林; 安非他酮(bupropion); 和多虑平。

vii) 塞利吉林, 例如以商品名 ELDEPRYL[®]、ATAPRYL[®] 和 DEPRENYL[®] 出售的。

viii) CCK 受体拮抗剂, 例如 devazepide; 氯戊米特; dexloxiglumide; 氯谷胺, D'Amato, M.等, 英国药理学杂志. Vol. 102(2), pp. 391-395 (1991); CI 988; L364,718; L363,260; L740,093 和 LY288,513; CCK 受体拮抗剂, 公开于美国专利 US 5,220,017, Bruley-Des-Varannes, S 等, Gastroenterol. Clin. Biol. Vol. 15:(10), pp. 744-757 (1991), 和 Worker C: EUPHAR '99- 第二届欧洲药理学会议 (第四部分) 布达佩斯, 匈牙利 Iddb 会议报告 1999 年 7 月 3-7 日。

ix) 阿片样物质受体兴奋剂或拮抗剂可以是例如 ADL8-2698、非多托秦、右甲吗南、洛派丁胺 (例如 IMODIUM[®])、地芬诺酯 (例如 LOMOTIL[®])、颠茄生物碱、内啡肽/脑啡肽类似物。

x) 促胃动素受体兴奋剂或拮抗剂, 包括例如促胃动素兴奋剂 ABT-269, (红霉素, 8,9-二去氢-N-二甲基-9-去氧代-4'',6,12-三去氧-6,9-环氧-N-乙基)、去(N-甲基-N-乙基-8,9-去水红霉素 A)和去(N-甲基)-N-异丙基(isoprop)-8,9-

去水红霉素 A), Sunazika T.等, 化学与药学通报., Vol. 37(10), pp. 2687-2700 (1989); A-173508 (Abbot 实验室); 促胃动素拮抗剂 (Phe3, Leu13) 猪促胃动素, 214th American Chemical Society (ACS) Meeting (Part V); Highlights from Medicinal Chemistry Poster Session, Wednesday 10 September, Las Vegas, Nevada, (1997), Iddb Meeting Report September 7-11 (1997); 和 ANQ-11125, Peeters T.L.等, 生物化学生物物理研究通讯., Vol. 198(2), pp. 411-416 (1994).

xi) GABA_B 受体兴奋剂或调节剂, 例如(±)-巴氯芬、S(-)-巴氯芬、R(+)-巴氯芬、CGP44532、CGP47656、CGP7930、SK&F97541.

xii) NK 受体拮抗剂, 包括例如 FK 888(Fujisawa); GR 205171 (Glaxo Wellcome); LY 303870 (Lilly); MK 869 (Merck); GR82334 (Glaxo Wellcome); L758298 (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; L-743986 类似物; S-16474; SR-142801 (osanetant); PD-161182; SB-223412; 和 SB-222200.

xiii) 降钙素基因相关肽(CGRP)受体兴奋剂或拮抗剂, 包括例如 CGRP-(8-37), Onodera S 等, 日本药理学杂志., Vol. 68(2), pg. 161 -173 (1995) 和 Daines R. A.等, 生物有机医药化学通讯., Vol. 7(20), pg. 2673-2676 (1997).

xiv) CRF 受体兴奋剂或拮抗剂, 例如在 WO 99/40089 中公开的那些、

AXC 2219、Antalarmin、NGD-98-1、CRA 0165、CRA 1000、CRA 1001。

xv) 抑生长素受体兴奋剂，例如善得定、vapreotide、兰乐肽。

xvi) 消炎化合物，尤其是那些免疫调节型的，例如 NSAIDS；肿瘤坏死因子(TNF, $\text{TNF}\alpha$)抑制剂；basiliximab (例如 SIMULECT®)；daclizumab (例如 ZENAPAX®)；infliximab (例如 REMICADE®)；mycophenolate mofetil (例如 CELLCEPT®)；硫唑嘌呤(例如 IMURAN®)；他克莫司(例如 PROGRAF®)；甾族化合物；和 GI 消炎剂，例如柳氮磺胺吡啶 (例如 AZULFIDINE®)；奥沙拉秦(例如 DIPENTUM®)；和氨基水杨酸 (例如 ASACOL®、PENTASA®、ROWASA®)。

xvii) 刺激性泻药，例如以商品名 DULCOLAX®、FLEET®和 EVAC-Q-KWIK®出售的比沙可啶；EX-LAX®；和以商品名 X-PREP®和 SENEKOT®出售的番泻叶浓缩物。

xviii) 渗透性泻药，例如乳果糖、PEG、以商品名 ACTIDOSE with SORBITOL®出售的山梨醇活性炭；和磷酸盐缓冲的盐水。

xix) 吸收剂和纤维补充剂，包括粪便软化剂，例如纤维如以商品名 PERDIEM®出售的大块纤维泻药加天然植物刺激剂；和大量形成的天然治疗纤维，例如 METAMUCIL®和 FIBERCON®。

xx) 抗酸剂，例如铝和镁抗酸剂；和氢氧化钙例如 MAALOX®。

xxi) GI 弛缓药，例如以商品名 LOCHOLEST®和 QUESTRAN®出售的考来烯胺树脂。

xxii) 抗气化合物，例如以商品名 MYLANTA®和 MYLICON®出售的二甲基硅油；和酶制剂包括 PHAZYME®和 BEANO®。

xxiii) 含铋的制剂，例如次水杨酸铋，也称作 PEPTO-BISMOL®。

xxiv) 多硫酸戊聚糖，以商品名 ELMIRON®出售的，化学上和结构上与糖胺聚糖相似的肝素样大分子碳水化合物衍生物。

xxv) 羟嗪，例如以商品名 ATARAX®出售的羟嗪 HCl，1-(对氯二苯甲基) 4-[2-(2-羟基乙氧基)-乙基]哌嗪二盐酸盐。

xxvi) 肥大细胞稳定剂，包括例如以商品名 ZADITEN®出售的酮替芬。

xxvii) 止吐多巴胺 D_2 拮抗剂，包括例如多潘立酮。

还包括所有上面确定的第一种药物或活性助剂的可用盐、水合物、多形体、互变异构体、外消旋体、非对映异构体或对映体。

上面所列两种以上独立活性成分的组合产品也包括在本发明范围内，即，本发明范围内的药物组合产品可以包括三种或者更多活性成分。另外，第一种药物与活性助剂两者不是相同的活性成分。

本发明优选的组合之一是包括配制成固体口服药物组合物例如片剂的替加色罗（例如以马来酸氢盐形式）作为第一种药物。典型的替加色罗片剂含有占片剂总重 20 到 60%、例如 30 到 50%（重量）的崩解剂；例如超崩解剂如交联聚维酮，如在 WO 00/10526 中所述。一个实例是例如，含有 8.31 mg 马来酸氢盐形式的替加色罗（或 6 mg 碱）、50.00 mg polyplasdone XL、12.50 mg 甘油一硬脂酸酯、2.50 mg poloxalkol、37.94 mg 乳糖、6.25 mg HPCM、7.50 mg PEG 4000 和 3.00 mg 吸附水的片剂。

另一方面，本发明提供了药物组合物，该药物组合物在可用载体以及任选的其他治疗成分存在下，含有如上面 1.1；1.2；1.3 或 1.4 中所定义的第一种药物与活性助剂作为活性成份，或可用的盐、其外消旋体或其对映体的组合。在一优选实施方案中，1.1 中的第一种药物是 5-HT₄ 受体部分兴奋剂，例如，如上定义的内部活性<1.00 的式 I 化合物，例如其中 R₁ 是 H、Z 是 -CH= 并且 R₅ 是 OH 或 C₁₋₆ 烷氧基的式 I 化合物；在更优选的实施方案中第一种药物的是替加色罗，优选为马来酸氢盐形式。

我们惊奇地发现，本发明药物组合产品和组合物对上述改变了的胃肠能动性、敏感性和/或分泌和/或腹部病症提供了加强的治疗反应。例如，替加色罗和 PPI 的组合不仅提供了在上部胃肠道的能动性调节作用，而且抑制胃酸的分泌，这也对患有 GERD 的患者极有益处。此外，我们还惊奇地发现，本发明药物组合产品和组合物增强了减轻胃肠疼痛以及其他通常与混乱的/改变了的胃肠能动性、敏感性和/或分泌有关症状的作用。

术语“可用盐”或“其可用盐”是指由可用无毒酸或碱（包括无机酸和碱）制备的盐。本发明第一种药物与活性助剂的合适的可用酸加成盐包括乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙烯磺酸盐(ethenesulfonic)、富马酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、

羟乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、扁桃酸、甲磺酸盐、粘酸盐、硝酸盐、扑酸盐、泛酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐和对甲苯磺酸盐等。

为了制备本发明药物组合物，通过混合、掺合或以任何本领域专业人员已知的方式组合，将本发明第一种药物和活性助剂或其可药用盐、外消旋体或对映体与可药用载体致密混合。根据给药所需的制剂形式，可药用载体可以有多种形式。

可以对哺乳动物使用任何适宜的给药途径，以提供治疗有效量的本发明药物组合产品和组合物。例如，可以采用口服、直肠、阴道、局部、非肠道（皮下、肌内、静脉、经皮）等给药形式。剂量制剂包括软膏、泡沫、凝胶、透皮贴、片剂（可分切和不可分切的）、小胶囊、吸入粉剂、gelcaps、胶囊、酏剂、糖浆、咀嚼片、锭剂、糖锭剂、分散体、气雾剂、溶液、速溶糯米纸囊剂、栓剂或悬浮液或其他已知的有效的给药方法。

除了上面列出的剂量制剂之外，本发明的药物组合产品和组合物还可以通过控制释放的方法和/或递送手法给药（例如在美国专利 US 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123 和 4,008,719 中所述）以及通过“速融”的方法给药，包括在口腔中迅速溶解的递送手法。迅速溶解是指包括在少于 3 分钟的时间内，在患者的口腔中发生溶解。这种类型制剂的递送手法包括、但不限于片剂和胶囊。本发明所用速融方法的实例在美国专利 US 5,178,878 中有述，其中公开了具有微粒以使片剂或胶囊迅速溶解的泡腾剂型。

经口给药是优选的。在口服给药形式组合物的制备中，可以使用任何常用的可药用载体，包括任何物质、组合物或载体，例如在化学药物运输、配制或转运过程中涉及的液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或胶囊封囊材料。对于口服液体制剂来说，具体的实例是水、二元醇、油和醇等。在口服固体形式中，可以使用固体载体例如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘合剂和崩解剂等。口服固体制剂比口服液体制剂优选。优选的口服固体制剂是胶囊和片剂，因为它们易于给药。

对于非肠道组合物，尽管也可以包括其他成分以帮助解决例如溶解度

问题，但是载体通常包括（至少大部分的）无菌水。例如，可以制备可注射溶液，其中载体包括 PEG、盐水溶液、葡萄糖溶液或盐水与葡萄糖溶液的混合物。还可以制备可注射悬浮液，其中可以使用适当的液体载体和悬浮剂等。在适于经皮给药的组合物中，载体可任选地含有渗透增强剂和/或合适的润湿剂，它们可任选地以最小比例与任何性质的、不会对皮肤产生显著毒害作用的添加剂组合。将上述药物组合物配制成便于给药和使剂量均匀的剂量单位形式尤其有利。本发明所用的剂量单位形式是指适宜用作单位剂量的物理离散的单位，每一单位含有计算出的预定量的活性成份，以与所需药物载体一起产生所需的治疗效果。

本发明的另一具体实施方案提供了：

2. 第一种药物与活性助剂或其可药用盐、外消旋体或对映体的药物组合产品，或者如上定义，在可药用载体存在下含有该组合产品的药物组合物，以用于治疗改变了的胃肠能动性、敏感性和/或分泌和/或腹部病症。

3. 如上定义的第一种药物与活性助剂或其可药用盐、外消旋体或对映体的药物组合在制备用于治疗改变了的胃肠能动性、敏感性和/或分泌和/或腹部病症的药物中的用途。

4. 如上定义的第一种药物与活性助剂或其可药用盐、外消旋体或对映体在制备用于治疗改变了的胃肠能动性、敏感性和/或分泌和/或腹部病症的药物组合物中的用途。

5. 治疗患有改变了的胃肠能动性、敏感性和/或分泌和/或腹部病症患者的方法，包括给所述患者施用治疗有效量的如上定义的第一种药剂与活性助剂或其可药用盐、外消旋体或对映体的药物组合产品，或者在可药用载体存在下含有该组合产品的药物组合物。

本发明的药物组合产品或组合物通常用于治疗改变了的胃肠能动性、敏感性和/或分泌和/或腹部病症，包括、但不限于：心口灼热、胃胀气、手术后肠梗阻、腹部疼痛与不适、早期饱食感、上腹部疼痛、恶心、呕吐、胀气、反胃、假性肠梗阻、肛门失禁、GERD、IBS、消化不良、慢性便秘或腹泻、胃轻瘫（例如糖尿病性胃轻瘫）、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、溃疡或与其有关的内脏疼痛。此外，本发明的药物组合产品和组合物还可

以用作泻药、用作结肠镜检查患者用的制剂，或者通过例如调节、稳定或使肠嗜铬细胞功能、GI分泌、传入和传出纤维活性或腹部平滑肌细胞活性正常化，而用作调节、稳定或使胃肠紊乱正常化的手段。本发明的药物组合产品和组合物还适用于治疗经期绞痛或痉挛性或间质性膀胱炎。

尤其是，上述第一种药剂可以按照本发明与下列活性助剂组合：

组胺 H₂ 受体拮抗剂、PPIs、抗酸剂、含铋制剂、GABA_B 兴奋剂或拮抗剂，以治疗 GERD、消化不良、IBS、内脏疼痛和其他腹部病症；

抗焦虑药、SSRIs、三环抑制剂、抑生长素兴奋剂，以治疗 IBS、消化不良、内脏疼痛、胃胀气、肛门失禁和其他腹部病症；

阿片样物质受体兴奋剂或拮抗剂、促胃动素受体兴奋剂或拮抗剂、CRF 或 CGRP 受体兴奋剂或拮抗剂、NK 或 CCK 受体兴奋剂或拮抗剂、毒蕈碱 M1 受体兴奋剂或拮抗剂、解痉剂、NO 合酶抑制剂，以治疗 IBS、消化不良、内脏疼痛、胃胀气、肛门失禁、胃轻瘫、慢性便秘、慢性腹泻、手术后肠梗阻和其他腹部病症；

刺激性泻药、渗透性泻药、粪便软化剂、吸收剂或纤维补充剂、GI 弛缓药、抗气化合物，以治疗慢性便秘、慢性腹泻、胃胀气、手术后肠梗阻和其他腹部病症。

本发明药物组合物的治疗有效剂量将根据所治疗病症的严重程度和给药途径而改变。剂量或者是给药频率也将根据具体患者的年龄、体重和反应而变化。通常，第一种药物与活性助剂的组合可以按照约 0.01 至约 2 的第一种药物：约 0.01 - 1000 活性助剂的摩尔比的范围给药。例如，第一种药物与活性助剂的摩尔比是约 1:1000 (第一种药物：活性助剂)。更具体的实例是，第一种药物与活性助剂的摩尔比可以是约 1:1000、1:500、1:200、1:100、1:20、1:5、1:1 或 1:0.01。优选的摩尔比是约 1:20，甚至更优选的是约 1:5，最优选的是约 1:1。

用于本文所述病症、含有上述摩尔比的日给药总剂量范围在约 0.01 mg 至约 1000 mg。日剂量范围可以是约 800 mg、600 mg、400 mg、200 mg、100 mg、50 mg、20 mg、10 mg、5 mg、1 mg、0.1 mg 或 0.01 mg。优选的日剂量范围应在约 0.5 mg 至约 100 mg 之间，最优选的日剂量范围应在

约 5 mg 至约 75 mg 之间。优选每天一次 (OD) 或每天两次 (BID) 给药。在患者的管理上, 治疗应该从较低剂量开始, 大概约 5 mg 至约 10 mg, 并根据患者的反应增至约 50 mg 或更高剂量。在某些情况下必须使用超出这些范围的剂量, 这对于本领域专业人员来说是显而易见的。此外, 应该注意的是, 根据个体患者的反应, 临床医师或治疗医师知道如何以及何时中止、调整或终止治疗。术语“治疗有效量”包括在上述摩尔比和剂量以及给药频率方案中。“治疗有效量”可以通过第一种药物 (例如替加色罗) 与活性助剂的固定或非固定组合方式给药。

实施例

通过下列实施例将对本发明作进一步描述。这些实施例仅仅是参照具体实施方案对本发明进行说明。尽管这些示例说明了本发明的某些方面, 但是并非是对所公开发明范围的限制或划界。

实施例 1

替替替加色罗和活性助剂对胃肠和结肠能动性的药效作用

动物准备: 用小猎兔犬进行这些实验。在氟烷麻醉下, 按照 Pascaud 等人所述的方法 (美国生理学杂志, 1978, 235: E532-E538), 在距幽门 5 cm 的窦浆膜处、在距幽门 10 cm 的十二指肠处、在距特雷茨氏韧带 50 cm 的空肠处和距回肠结肠接合处 10 cm 的近结肠处缝上四个应变规传感器。每个传感器用与肠的横向轴平行的记录轴缝合, 以记录环状肌肉层的收缩力。应变规导线的末端从皮下拔出来, 在背部肩胛骨之间露出。

记录: 在植入前将每个应变规校准。通过传感器记录机械活动。依据 Hachet 等人的技术 (药理方法杂志, (1986) 16: 171-180) 测定窦、十二指肠、空肠和结肠的能动性指数。计算的能动性指数相当于在 30 分钟间隔期间内基线与收缩曲线之间的面积。

实验设计: 将狗分组。每组接受一种下列方案: 1) 安慰剂, 2) 替加色罗, 3) 谱卡比利, 4) ADL 8-2698 (LY246736), 5) 氟西汀, 6) 替加色罗 + 谱卡比利, 7) 替加色罗 + ADL 8-2698, 8) 替加色罗 + 氟西汀。在进食 (自

由摄取水)前 30 分钟,将不同剂量的化合物或安慰剂口服施用给禁食的狗。在进食(自由摄取水)前 30 分钟,将不同剂量的化合物或安慰剂静脉内输注给禁食的狗。进食后开始记录胃肠和结肠能动性,并且总共进行 6 个小时。

数据分析: 确定在窦、十二指肠、空肠和结肠水平上的与不同化合物/给药有关的进食后 6 个小时期间的能动性指数变化。

与安慰剂和任何单独施用的化合物相比,替加色罗加活性助剂的组合显著地提高了胃肠和结肠的能动性。

实施例 2

Tegaserod 和活性助剂对于胃和结肠对扩张的敏感性以及对于使用气压补偿扩张的肠肌肉紧张性的影响

胃敏感性和紧张性

使用成组的体重为 200 – 250 g 的 Wistar 大鼠。为了进行手术,用 0.3 ml 的乙酰丙嗪(0.5 mg/kg) 腹膜内注射(ip)对动物前驱给药,并用 0.3 ml 氯胺酮腹膜内注射使之麻醉。

使动物呈背卧姿势,xypho-ombilical 剖腹术后,给胃装配上持久气囊,该气囊与插入到瘤胃上部的管子连接(在胃-食管连接最大弯曲的 1 cm 处)。将腹部封闭后,使大鼠呈腹卧姿势,使用在 Ruckebusch 和 Fioramonti, 胃肠病学. 68:1500-1508, 1975 中描述的技术将一组 3 个不锈钢电极(长为 1 m – 直径为 270 μ m)植入到颈肌肉内。将电极的游离端和气囊的导管外置在颈的背部,并通过挂接在皮肤上的玻璃管保护起来。

用电气压补偿器(Hachet 等人,临床肠胃病学与生物学, 1993, 17, 347-351)在恒定压力下进行胃扩张。气囊(长 5.0 – 5.5 cm)是用不带槽的避孕套制成的,并且缝合到聚乙烯管上(内外径分别为 1.0 和 1.8 mm, 长 80 cm)。将管的末端钻孔以易于排空气囊。

手术后 10 天,用脑电描记器(Reega VIII, Alvar, 巴黎,法国)以 2.4 cm/分钟的纸速进行股市动扫描记录。使用短期放大常数来选择性地记录峰形爆发(0.03 s)。通过积分仪回路每 20 秒将股市动扫描活动合计一次,并在计算机上自动绘图。

在有害的胃扩张下,大鼠伸展其身体,并抬起头和/或左右转动其头部以观察其肋腹。颈部肌肉收缩,并记录肌动描信号。此外,将气压补偿器连在电位差计式记录器上以持续记录胃内压。将动物分组。

30 分钟的对照记录后,动物接受一种下列方案: 1) 安慰剂, 2) 替加色罗, 3) 非多托嗪, 4) 巴氯芬, 5) 善得定, 6) 氟西汀, 7) 替加色罗 + 非多托嗪, 8) 替加色罗 + 巴氯芬, 9) 替加色罗 + 善得定, 10) 替加色罗 + 氟西汀。

30 分钟后开始胃扩张。

颈部肌肉肌动扫描活动(EANM)与姿势改变有关,并且与胃扩张所引起的疼痛成比例。将每 20 秒整合的值合计为连续 10 分钟的值。对于每个扩张阶段,用下述公式确定颈部活动:

(在确定压力下的 EANM) - (在基底条件下的 EANM)

*100

在基底条件下的 EANM

疼痛阈值确定为颈部肌肉电活动 > 100 % 的增长。

胃体积在电位差计式记录器上确定为每个扩张阶段的最大体积。疼痛阈值和胃体积以平均值 $\pm$ SEM 给出,并且对于未成对的值,用 Student's "t" 检验进行比较。

与安慰剂和任何单独施用的化合物相比,替加色罗与活性助剂的药物组合显著地减轻了与胃扩张有关的胃疼痛,并提高了胃紧张性。

2. 结肠直肠敏感性和紧张性

通过在连续的 5 分钟期间内以梯级方式施加不断增加的压力,使用气压补偿器扩张法测定替加色罗与活性助剂对直肠或结肠紧张性和疼痛的影响;对于每个压力,通过测定体积来评价紧张性变化。

使用单独关放的体重为 220 - 250 g 的 Wistar 大鼠。用 0.5 mg/kg 的乙酰丙嗪腹膜内注射(IP)对动物前驱给药,并用 100 mg/kg 氯胺酮腹膜内注射使之麻醉。使用在 Ruckebusch and Fioramonti, 1975 中描述的技术进行肌

动扫描记录。将成对的镍铬合金导线电极(长 60 cm, 直径为 80 μm)植入到腹部横纹肌中, 白线外侧 2 cm 处。将电极的游离端外置在颈的背部, 并通过挂接在皮肤上的塑料管保护起来。

手术 8 天后开始肌动扫描记录(时间常数: 0.03 秒)。在直肠扩张 30 分钟前开始用脑动电扫描记录器进行肌电活动的双极记录持续一个小时。

为了防止在扩张过程中记录由于移动造成的假象, 在扩张前 3 天, 将大鼠置于进行扩张和 EMG 记录用的聚丙烯管中, 使其适应新环境。将由避孕套(4cm)组成的气囊导入距肛门 5 cm 的直肠内, 并固定在尾巴根处。将该气囊与气压补偿器连接, 用 15、30、45 和 60mmHg 压力的空气使其渐增地充气, 每一压力施加 5 分钟。

分别对每组大鼠进行气压补偿器扩张方案。10 分钟后给大鼠腹膜内(IP)注射 1) 安慰剂, 2) 替加色罗, 3) 非多托秦, 4) 巴氯芬, 5) 奥曲肽, 6) 氟西汀, 7) 替加色罗 + 非多托秦, 8) 替加色罗 + 巴氯芬, 9) 替加色罗 + 奥曲肽, 10) 替加色罗 + 氟西汀。经两种方法的 ANOVA 后, 通过学生"*t*"检验公平配对(fair paired)值的比较, 对每 5 分钟出现的腹部峰形脉冲串数进行统计分析。P<0.05 被认为是统计学上显著的。结肠直肠体积以平均值 $\pm$ SEM 给出, 并采用学生"*t*"检验对未配对的值进行比较。

与安慰剂和任何单独给药的化合物相比, 替加色罗加活性助剂的药物组合显著减少了与直肠扩张有关的直肠和结肠疼痛, 并且提高了结肠直肠紧张性。

实施例 3

用替加色罗加活性助剂的组合产品治疗非-侵蚀性 GERD

选择心口灼热患者进行该研究, 这是非-侵蚀性 GERD 患者的靶症状, 在进入该研究之前三个月内主要是上部胃肠症状, 并且具有至少 3 天/周的心口灼热发作史。该研究包括有 GERD 症状而无侵蚀性食管炎内窥镜检查迹象的患者。在其他因素中, 在进入该研究基准期(14 天)之前一个月内接受处方剂量的组胺 H_2 -受体拮抗剂 (H_2RAs)或 PPI 治疗的患者, 以及进入该研究基准期之前三个月内必须连续使用 PPI 的患者被排除在外。

该研究由一周的筛选期和 2 周的无药物基准期, 然后是 8 周的双盲、安慰剂对照治疗期组成。在筛选期(第-21 至第-14 天)内, 进行内窥镜检查以排侵蚀性食管炎的存在。在基准期(第-14 至第 1 天)内, 每日对患者的 GERD 症状以每日日记的方式建档。在该阶段的开始时, 撤销对 GERD 的药物治疗例如 H₂Ras、PPIs、动力促进剂(prokinetics)和其他不允许的药物, 并且指导患者在试验期间不改变其饮食和生活方式。允许患者服用 Maalox 片作为控制其症状的援救药物治疗。进入双盲期的患者在基准期最后一周的第 3 天或者更多天有心口灼热发作。

在该研究的双盲、安慰剂对照期, 将患者随机分成相等的组。该研究期持续 8 周, 并且有 12 个治疗分支。每组患者分别接受下列一种方案: 1) 安慰剂, 2) 替加色罗 0.4 mg/天, 3) 替加色罗 1 mg/天, 4) 替加色罗 4 mg/天, 5) 雷尼替丁 300 mg/天, 6) 奥美拉唑 20 mg/天, 7) 替加色罗 0.4 mg/天加雷尼替丁 300 mg/天, 8) 替加色罗 1 mg/天加雷尼替丁 300 mg/天, 9) 替加色罗 4 mg/天加雷尼替丁 300 mg/天, 10) 替加色罗 0.4 mg/天加奥美拉唑 20 mg/天, 11) 替加色罗 1 mg/天加奥美拉唑 20 mg/天和 12) 替加色罗 4 mg/天加奥美拉唑 20 mg/天, 每天两次口服给药, 共计 8 周。这 12 组中的每一组均是在早晚餐之前 30 分钟内给药。在 8 周中, 患者继续完成每天的日记, 并且只使用 Maalox 片作为控制其症状的援救性药物治疗。

与任何单一的安慰剂、替加色罗、雷尼替丁和奥美拉唑相比, 在该研究 8 周的双盲、安慰剂对照期期间内, 1) 替加色罗与奥美拉唑和 2) 替加色罗与雷尼替丁的组合显著减轻了每周发作的心口灼热。Tegaserod 组合产品也减轻了 GERD 的其他症状, 包括腹部疼痛、胃胀气和反胃。此外, 与任何单一的安慰剂、替加色罗、雷尼替丁和奥美拉唑相比, 患者在生活因素质量上有显著提高。

本发明的药物组合产品, 例如包括 5-HT₄ 兴奋剂或部分兴奋剂例如替加色罗, 和 PPI 例如奥美拉唑, 或组胺 H₂ 受体拮抗剂例如雷尼替丁, 或抗酸剂或 GABA_B 受体兴奋剂或调节剂例如巴氯芬, 也可以进行临床试验, 例如采用 Talley NJ 等在国际胃肠病学., 1993, 6(4), 189:211 中公开的方法或者 Veldhuyzen van Zanten SJO 等在消化道 1999, 45 (附刊.II), 1169:1177

上公开的方法。优选口服给药，并且优选每天给药一或两次。

尽管参照某些优选的方案对本发明进行了详细描述，但是不背离本发明优选方案的实质和范围的其他方案也是可能的。所有的参考文献和专利(美国和其他的)均以整体的形式并入本发明以作参考。