

## ÖZET

### DİŞİ GASTROPAREZİ İLE İLİŞKİLİ SEMPTOMLARIN TEDAVİSİ

Metoklopramidin nazal formülasyonlar, dişi gastroparezi ile ilişkili semptomlar için tedavisi için uygulanmaktadır. Ayrıca, nazal metoklopramid ile ilişkili dişi gastroparezinin semptomları için tedavi edilmesi yöntemler sağlanmaktadır.

## İSTEMLER

1. Metoklopramid, sitrat tamponu ve benzalkonyum klorür içeren intranazal uygulamaya yönelik metoklopramidin bir formülasyonu olup, burada formülasyon, en az 5 olan bir pH'a sahiptir ve burada bileşim, dişi insanlarda diyabetik gastroparezi ile ilişkili bir veya daha fazla semptomun tedavi edilmesinde kullanıma yönelik her alikot için 5 mg ila 25 mg metoklopramid içermektedir ve günlük doz 3 ila 8 intranazal alikotlarda diyabetik dişi insanlara uygulanmaya yöneliktir.
2. Metoklopramidin, gün başına bir günlük doz 20 mg ila 100 mg metoklopramid bazında uygulanmaya yönelik olduğu, istem 1'den herhangi birine göre kullanıma yönelik bileşim.
3. Metoklopramid bileşiminin, gün başına bir günlük doz 40 mg ila 80 mg metoklopramid bazında uygulanmaya yönelik olduğu, istem 2'den herhangi birine göre kullanıma yönelik bileşim.
4. Metoklopramid bileşiminin günlük dozunun, 25 µL ila 150 µL bir hacme sahip olan alikotlar olarak uygulanmaya yönelik olduğu, istemler 1 ila 3'ten herhangi birine göre kullanıma yönelik bileşim.
5. Metoklopramidin veya bunun farmasötik olarak uygun tuzunun, günde dört defa 50 mikrolitre alikotta uygulandığı istemler 1 ila 4'ten herhangi birine göre kullanıma yönelik bileşim.
6. Metoklopramidin veya bunun farmasötik olarak uygun tuzunun, günde dört defa 70 mikrolitre alikotta uygulandığı istemler 1 ila 4'ten herhangi birine göre kullanıma yönelik bileşim.
7. Dişi insanlarda diyabetik gastroparezinin bir veya daha fazla semptomunun bulantı, öğürme, kusma, mide doluluğu, iştah kaybı, şişlik, üst abdominal ağrı ve üst abdominal rahatsızlıktan oluşan gruptan seçilen bir veya daha fazla semptomu içerdiği, istemler 1 ila 6'dan herhangi birine göre kullanıma yönelik bileşim.
8. Dişi insanlarda diyabetik gastroparezinin iki veya daha fazla semptomunun tedavisi için,

istemler 1 ila 7'den herhangi birine göre kullanıma yönelik bileşim.

9. Dişi insanlarda diyabetik gastroparezinin iki veya daha fazla semptomunun, üst abdominal ağrı, üst abdominal rahatsızlık, kusma ve bulantı içerdiği, istemler 1 ila 8'den herhangi birine göre kullanıma yönelik bileşim.

5

## TARİFNAME

### DİŞİ GASTROPAREZİ İLE İLİŞKİLİ SEMPTOMLARIN TEDAVİSİ

#### 5 ÖNCEKİ TEKNİK

Metoklopramid, Amerika Birleşik Devletleri'nde oral çözelti, oral tablet, oral olarak çözünen tablet ve enjekte edilebilir çözelti formlarında onaylanmaktadır. Wenig, kusma veya mide bulantısının tedavisi için nazal olarak uygulanmış metoklopramidin kullanıldığını önermiştir. (Bkz. 10 25 Kasım 1986 tarihinde yayınlanan Amerika Birleşik Devletleri 4,624,965 Sayılı Patent Dokümanı) Psilogenis, gecikmiş başlangıç kusmanın tedavisine yönelik metoklopramidin nazal kullanıldığını önermiştir (Bkz. 2 Haziran 1998 tarihinde yayınlanan Amerika Birleşik Devletleri 5,760,086 Sayılı Patent Dokümanı) Lehman ve meslektaşları gastroparezinin tedavisine yönelik metoklopramidin nazal formülasyonlarının uygulanmasını önermiştir (Bkz. 15 3 Ağustos 2004 tarihinde yayınlanan Amerika Birleşik Devletleri 6,770,262 Sayılı Patent Dokümanı) WO 2010/075444 Sayılı Patent Dokümanı, metoklopramidin bir nazal formülasyonuna yönelik bir klinik çalışmanın bir taslağını tarif etmektedir, fakat sonuçlar sağlanmamaktadır WO 01/74350 (ve US 2002/065321 Sayılı Patent Dokümanı) aile elemanı, gastroparezin semptomlarının tedavisine yönelik nazal metoklopramidin klinik verimliliğini inceleyen plasebo kontrolü olmadan bir klinik raporu açıklamaktadır fakat dişiler, 20 hastaların bir alt grubu olarak tanımlanmamaktadır US 2005/137265 Sayılı Patent Dokümanı, gastroparezi semptomlarının tedavisine yönelik metoklopramidin oral dozaj formlarını açıklamıştır

#### 25 BULUŞUN KISA AÇIKLAMASI

Buluşu yapanlar doğrultusunda, intranazal metoklopramid verimliliğinin bir klinik çalışması erkek ve dişili gastroparezi hastalarında uygulanmıştır. Klinik çalışmanın bir sonucu olarak, mucitler, nazal metoklopramidi alan dişiler ve erkekler arasında bulunan farmakokinetiklere 30 dair benzerliklere rağmen, dişili gastroparezi, plaseboya kıyasla nazal metoklopramide pozitif olarak yanıt verirken, erkek gastroparezin pozitif olarak yanıt vermediğini keşfetmiştir. Herhangi bir önceki çalışma, dişili ve erkek gastroparezi hastaları arasında metoklopramid ile plaseboya kıyasla yanıt olarak herhangi bir fark belirtmemiştir. İki cinsiyette ortalama vücut ağırlığı ve gastroparezinin oluşma sıklığına dair farklar gibi dişiler ve erkekler arasındaki 35 bilinen farklar göz önünde bulundurulduğunda bile, nazal metoklopramide yanıt alan fark

istatistiksel olarak önemli olmuştur. Bu sebepten ötürü, mucitler, en azından çalışmada uygulanan dozlarda, metoklopramidin nazal uygulaması dışı gastroparezi ile ilişkili semptomların tedavisinde etkili olduğunu, fakat erkek gastroparezi ile ilişkili semptomların tedavisinde etkili olmadığını keşfetmiştir.

5

Bu sebepten ötürü, burada açıklanan bazı yapılandırılmalar, bir diyabetik insan dışıye intranazal uygulamaya yönelik, insan dışilerde diyabetik gastroparezi ile ilişkili bir veya birden fazla semptomun tedavisinde kullanıma yönelik istemlere göre belirlenen metoklopramidin bir formülasyonu ile ilgilidir. Bazı yapılandırılmalarda, metoklopramid, günlük 20 mg ila 100 mg (örn. 40 mg ila 80 mg) metoklopramid bazda bir günlük dozda uygulanmaktadır. Günlük metoklopramid dozu, alikot başına 5 mg ila 25 mg (örn. 10 mg ila 20 mg) metoklopramid bazında 3 ila 8 intranazal alikotlar olarak uygulanmaktadır. Bazı yapılandırılmalarda, günlük metoklopramid dozu, alikot başına 10 mg metoklopramidin 3 ila 8 intranazal alikotu olarak uygulanmaktadır. Bazı belirli yapılandırılmalarda, intranazal alikotlar yaklaşık olarak eşit olmaktadır. Bazı yapılandırılmalarda, her bir intranazal alikot, 25 µL ila 150 µL bir hacme sahiptir. Bazı yapılandırılmalarda, her bir intranazal alikot, 50 µL bir hacme sahiptir. Bazı yapılandırılmalarda, günlük metoklopramid dozu, alikot başına yaklaşık 14 mg metoklopramid bazında 3 ila 8 intranazal alikotu olarak uygulanmaktadır. Bazı yapılandırılmalarda, her bir alikot, 25 µL ila 150 µL bir hacme sahiptir. Bazı yapılandırılmalarda, her bir intranazal alikot, 70 µL bir hacme sahiptir. Bazı yapılandırılmalarda, günlük metoklopramid dozu, alikot başına 20 mg metoklopramid bazında 3 veya 4 intranazal alikotu olarak uygulanmaktadır. Bazı belirli yapılandırılmalarda, intranazal alikotlar yaklaşık olarak eşit olmaktadır. Bazı yapılandırılmalarda, her bir intranazal alikot, 50 µL ila 150 µL bir hacme sahiptir. Bazı yapılandırılmalarda, dışı gastroparezi ile ilişkili semptomların tedavisi, dışı diyabetik gastroparezi ile ilişkili semptomların tedavisini içermektedir.

Burada açıklanan bazı yapılandırılmalar, bir insan dışide diyabetik gastroparezi ile ilişkili üst abdominal ağrının tedavisinde kullanıma yönelik, istemlere göre bir formülasyonu sağlamaktadır. Burada açıklanan bazı yapılandırılmalar, bir insan dışide diyabetik gastroparezi ile ilişkili bulantının tedavisinde kullanıma yönelik, istemlere göre bir formülasyonu sağlamaktadır. Burada açıklanan bazı yapılandırılmalar, bir insan dışide diyabetik gastroparezi ile ilişkili şişliğin tedavisinde kullanıma yönelik, istemlere göre bir formülasyonu sağlamaktadır. Burada açıklanan bazı yapılandırılmalar, bir insan dışide diyabetik gastroparezi ile ilişkili doyunluğun tedavisinde kullanıma yönelik, istemlere göre bir formülasyonu sağlamaktadır. Burada açıklanan bazı yapılandırılmalar, bir insan dışide diyabetik gastroparezi

ile ilişkili kusmanın tedavisinde kullanıma yönelik, istemlere göre bir formülasyonu sağlamaktadır Burada açıklanan bazı yapılandırılmalar, bir insan dışında diyabetik gastroparezi ile ilişkili öğürme tedavisinde kullanıma yönelik, istemlere göre bir formülasyonu sağlamaktadır Burada açıklanan bazı yapılandırılmalar, bir insan dışında diyabetik gastroparezi ile ilişkili tok hissetmenin (bir yemeği bitirememenin) tedavisinde kullanıma yönelik, istemlere göre bir formülasyonu sağlamaktadır Burada açıklanan bazı yapılandırılmalar, bir insan dışında diyabetik gastroparezi ile ilişkili iştah kaybının tedavisinde kullanıma yönelik, istemlere göre bir formülasyonu sağlamaktadır Burada açıklanan bazı yapılandırılmalar, bir insan dışında diyabetik gastroparezi ile ilişkili mide doluluğunun tedavisinde kullanıma yönelik, istemlere göre bir formülasyonu sağlamaktadır Burada açıklanan bazı yapılandırılmalar, bir insan dışında diyabetik gastroparezi ile ilişkili görünür ölçüde daha büyük olan mide tedavisinde kullanıma yönelik, istemlere göre bir formülasyonu sağlamaktadır Burada açıklanan bazı yapılandırılmalar, bir insan dışı sujude diyabetik gastroparezi ile ilişkili üst abdominal rahatsızlığın tedavisinde kullanıma yönelik, istemlere göre bir formülasyonu sağlamaktadır Burada açıklanan bazı yapılandırılmalar, bir insan dışında diyabetik gastroparezi ile ilişkili tok üst abdominal ağrı, bulantı, şişlik, erken doyma, kusma, öğürme, tokluk hissiyatı (bir yemeği bitirememe), iştah kaybı, mide doluluğu, gözle görülür şekilde genişleyen mide ve abdominal rahatsızlığın tedavisinde kullanıma yönelik, istemlere göre bir formülasyonu sağlamaktadır Metoklopramidin uygulanması istemlere göre açıklandığı üzere bir insan dışıye metoklopramidin intranazal uygulamasıdır Bazı yapılandırılmalar, dışı diyabetik gastroparezin tedavisine yönelik bir ilacın preparasyonu için burada açıklanan bir bileşimin kullanılması sağlamaktadır

Ek yapılandırılmalar, özellikler ve avantajlar, buluşun aşağıdaki kapsamlı açıklamasının incelenmesiyle daha iyi anlaşılacaktır

### Şekillerin Kısa Açıklaması

Şekil 1, doz başına 10 mg ve doz başına 14 mg intranazal (IN) metoklopramid alan tüm hastalara yönelik bir klinik çalışma esnasında 3 ve 7 vizitede doz sonrası bireysel, aritmetik ortalamalı ve geometrik ortalamalı farmakokinetik veriyi (ng/mL olarak kan plazma seviyelerini) gösteren bir grafikdir.

Şekil 2, doz başına 10 mg ve doz başına 14 mg intranazal (IN) metoklopramid alan erkek ve dışı hastalara yönelik bir klinik çalışma esnasında 3 ve 7 vizitede doz sonrası bireysel,

aritmetik ortalamal ve geometrik ortalamal farmakokinetik veriyi (ng/mL olarak kan plazma seviyelerini) gösteren bir grafikdir. Farmakokinetik (PK) veride erkekler ve dişiler arasında herhangi bir istatistiksel fark görülmemiştir.

- 5 Şekil 3, referans değerinde ortalama mGCSI-DD toplam skorlar ve dişilerde referans değerinden 4. haftaya değişimi gösteren bir grafikdir.

Şekil 4, referans değerinde ortalama mGCSI-DD toplam skorlar ve erkeklerde referans değerinden 4. haftaya değişimi gösteren bir grafikdir.

10

### **BULUŞUN AYRINTILI AÇIKLAMASI**

- Mucitler, farmakokinetiklerde bulunan benzerliklere ve nazal metoklopramidi alan dişiler ve erkekler arasındaki demografiklere rağmen, metoklopramidin intranazal uygulaması, dişilerde gastroparezi ile ilişkili semptomları rahatlatmıştır, fakat erkek gastroparezi ile ilişkili semptomları rahatlatmadığını keşfetmiştir. İki cinsiyette ortalama vücut ağırlığı ve gastroparezinin oluşma sıklığına dair farklar gibi dişiler ve erkekler arasındaki bilinen farklar göz önünde bulundurulduğunda bile, nazal metoklopramide yanıtı olan fark istatistiksel olarak önemli olmuştur. Bu sebepten ötürü, mucitler, en azından klinik çalışmada uygulanan dozlarda, metoklopramidin nazal uygulaması, dişilerde gastroparezi ile ilişkili semptomların tedavisinde etkili olduğunu, fakat erkek gastroparezi ile ilişkili semptomların tedavisinde etkili olmadığını keşfetmiştir. Dahası, mucitler, intranazal çalışmalarda dişiler ve erkek insanlar tarafından tespit edilmiş benzer farmakokinetiklerin verilmesiyle, bu sonuçları, gastroparezi ve özellikle diyabetik gastroparezinin tedavisine genelleştirilebileceğine inanmaktadır.

25

Bu sebepten ötürü, burada açıklanan bazı yapılandırılmalar, istemlere göre açıklanmış üzere dişilerde diyabetik gastroparezi ile ilişkili semptomların tedavisinde kullanılması için intranazal uygulamaya yönelik, istemlere göre belirlenen metoklopramidin bir formülasyonu ile ilgilidir.

- 30 Bu sebepten ötürü, burada açıklanan bazı yapılandırılmalar, istemlere göre açıklanmış üzere dişilerde diyabetik gastroparezinin en az bir, tercihen iki veya ikiden fazla tedavisinde kullanılması yönelik, istemlere göre belirlenen formülasyonu ile ilgilidir. Metoklopramidin uygulanması intranazaldır. Burada sağlanan bazı yapılandırılmalar, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen dişilerde diyabetik gastroparezinin en az bir, tercihen iki veya ikiden fazla semptomunun tedavisinde kullanılması yönelik, istemlere göre belirlenen bir formülasyon ile ilgilidir: bulantı

35

(kusacakmı veya çıkaracakmı gibi midenizde hissettiğini bir hastalığı); öğürme (kusacakmı gibi hissedip, hiç bir şey çıkaramamak); kusma; mide doluluğu; normal boyutta bir yemeği bitiremem; yemeklerden sonra aşırı tok hissetmek; iştah kaybı; mide veya belde gözle görülür bir büyüme; ve üst abdominal ağrı (göbeğin üzerinde); üst abdominal rahatsızlık (göbeğin üzerinde). Bazı yapılandırmalar, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen iki, üç, dört, beş, altı, yedi, sekiz, dokuz, on veya on bir semptomunun tedavisinde kullanıma yönelik, istemlere göre belirlenen bir formülasyon ile ilgilidir: bulantı (kusacakmı veya çıkaracakmı gibi midenizde hissettiğini bir hastalığı); öğürme (kusacakmı gibi hissedip, hiç bir şey çıkaramamak); kusma; mide doluluğu; normal boyutta bir yemeği bitiremem; yemeklerden sonra aşırı tok hissetmek; iştah kaybı; mide veya belde gözle görülür bir büyüme; ve üst abdominal ağrı (göbeğin üzerinde); üst abdominal rahatsızlık (göbeğin üzerinde). Dişi gastroparezi, dişi diyabetik gastroparezidir.

Burada kullanıldığı üzere, "dişi gastroparezi" terimi, insan dişiler tarafından tecrübe edilen gastroparezi ile ilişkili semptomları ifade etmektedir.

Burada kullanıldığı üzere, "metoklopramid" terimi, bir metoklopramid tuzu dahil bir çözelti formülasyonunda metoklopramidi ifade etmektedir. Burada metoklopramid kütlesinin ölçülmesinde, aksi belirtilmedikçe, tüm metoklopramid kütleleri, 299.80 bir moleküler ağırlığa sahip olan serbest baz kütlesi ile ilgilidir. Metoklopramidin üretimine dair bir yöntem, US 3,177,252 Sayılı Patent Dokümanında açıklanmaktadır.

Metoklopramidin (veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzunun) "etkili bir miktar" insan dişilerin bir kohortunda bir veya birden fazla gastroparezi semptomundan istatistiksel olarak önemli bir rahatlama sağlaması için etkili olan bir metoklopramid miktarını "Etkili bir miktar", plasebo uygulamasıyla kıyasla belirlenmektedir. Bazı yapılandırmalarda, verimlilik, Gastroparezinin En Önemli Semptom Endeksi - Günlüğe (GCSI-DD) referansla değerlendirilmektedir ve bazı yapılandırmalarda, verimlilik, burada kapsamlı bir şekilde açıklanan modifiye edilmiş GCSI-DD'ye (mGCSI-DD) referansla değerlendirilmektedir. Bir ek semptom ölçüm aracı Gastroparezi Semptomunun Değerlendirilmesinin (GSA), verimlilik ölçeği şeklinde kullanılabilir. Referans verilen çalışmada spesifik olarak ölçülmemesine rağmen, GSA, mGCSI-DD'ye benzer istatistiksel sonuçlardan türetilmektedir ve bu sonuçlara sahiptir. *Bkz. Örnek 1.*

Burada sağlandığı üzere, dişi diyabetik gastroparezi ile ilişkili semptomların tedavisinde

kullanılma yönelik metoklopramidin etkili bir miktar erkek gastroparezi ile ilişkili semptomların tedavi etmek için etkisizdir. Bazı yapılandırılmalarda, metoklopramid, günlük 20 mg ila 60 mg metoklopramid bazda bir günlük dozda uygulanmaktadır. Bazı yapılandırılmalarda, günlük metoklopramid dozu, 1 ila 6 intranazal alikotta (örn. spreyley) uygulanmaktadır. Bazı yapılandırılmalarda, günlük metoklopramid dozu, 4 intranazal alikotta (örn. spreyley) uygulanmaktadır. Bazı yapılandırılmalarda, günlük metoklopramid dozu, alikot başına 5 mg ila 15 mg metoklopramid bazda 4 intranazal alikotu olarak uygulanmaktadır. Bazı yapılandırılmalarda, günlük metoklopramid dozu, alikot başına 10 mg metoklopramid bazda 4 intranazal alikotu olarak uygulanmaktadır. Bazı belirli yapılandırılmalarda, intranazal alikotlar yaklaşık olarak eşit olmaktadır. Bazı yapılandırılmalarda, her bir intranazal alikot, 25 µL ila 150 µL bir hacme sahiptir. Bazı yapılandırılmalarda, her bir intranazal alikot, 50 µL bir hacme sahiptir. Bazı yapılandırılmalarda, günlük metoklopramid dozu, alikot başına 14 mg metoklopramid bazda 4 intranazal alikotu olarak uygulanmaktadır. Bazı yapılandırılmalarda, her bir alikot, 25 µL ila 150 µL bir hacme sahiptir. Bazı yapılandırılmalarda, her bir intranazal alikot, 70 µL bir hacme sahiptir.

Dişi gastroparezin tedavisine yönelik nazal metoklopramid, depolamadan, özellikle uzun dönemli depolamadan sonra stabil olabilmektedir. Nazal metoklopramid çözeltileri, bazı yapılandırılmalarda berrak ve/veya renksizdir. Burada bulunan bazı yapılandırılmalarda, dişi diyabetik gastroparezi ile ilişkili semptomların tedavisi için bir ilacın preparasyonuna yönelik istemlere göre belirlenen nazal metoklopramid formülasyonların kullanılması sağlanmaktadır.

Dişi diyabetik gastroparezi ile ilişkili semptomların tedavisine yönelik olan, metoklopramidi (veya bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu), sitrat tamponu ve en az yaklaşık 5 pH'a sahip olan benzalkonyum klorürü içeren bir nazal metoklopramid formülasyonu ve kullanılması sağlanmaktadır. Bazı yapılandırılmalarda, nazal metoklopramid formülasyon, beklemede olan, 22 Aralık 2009 tarihinde dosyalanan Amerika Birleşik Devletleri 12/645,108 Sayılı Patent Dokümanında (1 Temmuz 2010 tarihinde US 2010/0163032 olarak yayınlanmaktadır) açıklanan bir formülasyondur.

Ayrıca burada, örneğin beklemeden olan, 22 Aralık 2009 tarihinde dosyalanan Amerika Birleşik Devletleri 12/645,108 Sayılı Patent Dokümanında (1 Temmuz 2010 tarihinde US 2010/0163032 olarak yayınlanmaktadır) açıklanmış üzere bir metoklopramid farmasötik bileşimi içeren bir üretim tarif edilmektedir. Bazı yapılandırılmalarda, nazal uygulama araçları bileşimi içeren bir hazneyi, haznede bileşimle akışkan iletişim halinde olan bir pompaya ve

pompa ile akışkan iletişim halinde olan bir nozülü içermektedir, burada pompanın aktivasyonu, rezervuardan söz konusu bileşimin önceden belirlenmiş bir miktarını çekmektedir ve söz konusu bileşimin söz konusu önceden belirlenmiş miktarının, söz konusu nozülden çıkarılmasını sağlamaktadır. Bazı yapılandırılmalarda, bileşimin önceden belirlenmiş miktarın aktivasyon başına ("sprey" veya "alikota") yaklaşık 10 µL ile yaklaşık 200 µL, yaklaşık 10 µL ile yaklaşık 150 µL, yaklaşık 50 µL ile yaklaşık 150 µL, yaklaşık 50 µL, yaklaşık 55 µL, yaklaşık 60 µL, yaklaşık 75 µL, yaklaşık 70 µL, yaklaşık 75 µL, yaklaşık 80 µL, yaklaşık 85 µL, yaklaşık 90 µL, yaklaşık 95 µL, yaklaşık 100 µL, yaklaşık 110 µL, yaklaşık 120 µL, yaklaşık 125 µL, yaklaşık 150 µL, yaklaşık 175 µL veya yaklaşık 200 µL miktarında. İşletim metoklopramid üzerindeki zararlı etkileriyle mücadele etmek için, üretim, bir kabın özellikle opak bir kabın bir başka ifadeyle şeffa en azından kısmen veya tamamen geçirimsiz olan bir kabın uygun bir şekilde içerebilmektedir. Bazı yapılandırılmalarda, bir uygun opak kap, kahverengi veya kehribar olacaktır özellikle kahverengi veya kehribar rengi cam olacaktır. Diğer yapılandırılmalarda, opak kap, farmasötik tekniğinde yaygın olarak kullanılan gibi bir opak polimer kap olacaktır.

Burada kullanılan üzere, belirsiz "bir" terimi, aksi belirtilmedikçe "en az bir" anlamına gelmektedir. Benzer bir şekilde, kesin "the" terimi, aksi belirtilmedikçe, içeriğin, açığı uçlu olmaya izin verdiği veya açığı uçlu olmayı talep ettiği "en azından" anlamına gelmektedir.

Burada kullanılan üzere, bir "nazal uygulama cihazı" metoklopramidi içeren bir bileşimin bir dozunu, bir hastanın burnuna uygulayabilen bir cihazdır. Bazı yapılandırılmalarda, nazal uygulama cihazı metoklopramid çözeltisini içerecek şekilde uyarlanan bir hazneyi ve bir atomizörlü nozül üzerinden bir hastanın en azından bir burun deliğine metoklopramid çözeltisinin önceden belirlenmiş miktarını dağıtan hazneden metoklopramid çözeltisinin önceden belirlenmiş miktarını çekecek şekilde uyarlanan bir pompayı içeren bir pülverizatördür. Uygun nazal uygulama cihazları ticari olarak temin edilebilmektedir.

Burada kullanılan üzere, "sprey terimi, nazal uygulama cihazının tek bir aktivasyonundan sonra bir nazal uygulama cihazının bir nozülünden atılan bir atomize edilmiş sıvı hacmini göstermektedir. Genel olarak, her bir sprey, bir hastanın tek bir burun deliğine uygulanmaktadır. Bu şekilde, burada kullanılan üzere, bir "sprey" terimi, bir "alikota" türüdür, sonraki, bir hasta gibi bir deneyin burun deliğine püskürtülen, atılan veya başka bir şekilde verilen bir sıvı miktarını ifade eden jenerik bir terimdir.

Burada kullanılabildiği üzere, "metoklopramid", metoklopramid (amino-5-kloro-N-(2-(dietilamino)etil)-2-metoksi-benzamid) veya hidroklorür tuz gibi bunların farmasötik olarak kabul edilebilir bir tuzu anlamına gelmektedir. Belirli bir metoklopramid kütesine referans verildiği yerde, alınıp yapılan kütle, aksi belirtilmedikçe serbest metoklopramid bazının kütesidir.

Burada kullanılabildiği üzere, "oral", bir tablet, toz, yumuşak jel kapsülü, sert jel kapsülü, oral olarak çözünen tablet veya ince film veya sızdırıcı gibi ağız yoluyla alınan bir dozaj formu anlamına gelmektedir.

Burada kullanılan diğer terimler, aksi belirtilmedikçe veya açıklanmadıkça teknikte tanınan anlamlara sahip olmaktadır.

### **Metoklopramidin Nazal Bileşimlerinin Formülasyonu (Bir İlacın Üretimine Yönelik Kullanım)**

Metoklopramidin nazal bileşimleri, burada açıklanan endikasyonlardan birisi için bir hastaya uygulanan bir ilaç olarak uygulama için üretilmektedir. Bazı yapılandırılmalarda, nazal metoklopramid formülasyon, beklemede olan, 22 Aralık 2009 tarihinde dosyalanan Amerika Birleşik Devletleri 12/645,108 Sayılı Patent Dokümanında (1 Temmuz 2010 tarihinde US 2010/0163032 olarak yayınlanmaktadır) açıklanan bir formülasyondur. Kısacası metoklopramid, tampon, benzalkonyum klorür ve tercihe bağlı olarak diğer içerikler (örneğin sodyum klorür veya diğer ozmolarite düzenleyici madde, sorbitol veya diğer tatlandırıcı, kıvam arttırıcı madde ve benzeri), çözeltinin nihai hedef hacminden daha az olan belirli bir hacme yapılabilmektedir. İçerikler daha sonrasında, tüm içerikler çözünene kadar karıştırılabilmektedir. pH daha sonrasında, gerekli olması halinde, örneğin HCl, NaOH veya tamamen asit veya tampon bazı gibi bir uygun asit veya baz eklentisiyle düzenlenebilmektedir. Arzu edilen pH elde edildiğinde, çözelti, suyla tam hacme kadar getirilebilmektedir. Elde edilen çözelti, nakliye ve dağıtım için uygun bir kapta paketlenilebilmektedir. Bazı yapılandırılmalarda, uygun kap, aşağıda kapsamlı bir şekilde açıklanan bir nazal pompayı içermektedir. Diğer yapılandırılmalarda, uygun kap, bir inert kauçuk septum ve kapağı kapak başlığı ile kaplı olan bir cam şişe benzeri bir cam ampul olabilen bir kehribar cam şişe gibi bir şişe olabilmektedir.

### **Nazal Formülasyonların Üretimi**

Burada açıklanan bazı yapılandırmalar, bir üretim olarak, metoklopramidin bir stabil, berrak ve/veya renksiz çözeltisinin bir kombinasyonunu ve metoklopramid çözeltisinin intranasal uygulamasına yönelik bir araç sağlamaktadır. Bazı yapılandırmalarda, üretim, burada açıklanan metoklopramid çözeltilerinden birisini ve metoklopramid çözeltinin dahil edildiği bir hazneyi, rezervuar ile akışkan iletişim halinde olan bir pompayı ve pompa ile akışkan iletişim halinde olan bir nozülü içeren bir intranasal iletim cihazını içermektedir. Kullanım esnasında, pompa, metoklopramid çözeltisinin bir miktarını hazneden çekerek ve bir aerosolleştirilmiş sprey olarak nozülden çözeltiyi atarak çalıştırılmaktadır. Uygun nazal uygulama cihazları ticari olarak temin edilebilmektedir. Mevcut buluşa göre bir stabil, büyük ölçüde berrak ve/veya büyük ölçüde renksiz metoklopramid çözeltisi ile kombine edilebilen nazal uygulama cihazlarının tedarikçileri arasında, bahsi geçen Aptar mevcut olabilmektedir (Valois of America, Congers, New York, and Pfeiffer of America, Princeton, N.J.). Bazı yapılandırmalarda, intranasal iletim cihazı/cihazın içeriklerinin, ortam ıstığına maruz kalmasından önlemek için kısmen veya tamamen opaktır.

#### **Nazal Olarak Uygulanan Metoklopramidin Terapötik Kullanımları**

Burada açıklanan nazal metoklopramid formülasyonları istemlere göre da açıldığında üzere dişi diyabetik gastroparezi ile ilişkili semptomların tedavisi için kullanılabilmektedir.

Burada sağlanan bazı yapılandırmalarda, dişi gastroparezi ile ilişkili semptomların hafiflemesi, istemlere göre belirlendiği üzere bir intranasal metoklopramid çözeltisinin farmasötik olarak etkili bir miktarını intranasal aşılama ile tedavi edilmektedir. Bazı yapılandırmalarda, nazal metoklopramid, diyabetik gastroparezi teşhisi konulan dişi insanlara uygulanmaktadır. Bazı yapılandırmalarda, nazal metoklopramidin etkili bir dozu, yaklaşık 1 ila yaklaşık 12 haftalığına, yaklaşık 1 ila 8 haftalığına, yaklaşık 5 hafta ila yaklaşık 12 haftalığına, yaklaşık 5 ila yaklaşık 8 haftalığına veya yaklaşık 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 veya daha fazla haftalığına bir dişi hastaya uygulanmaktadır.

Bazı yapılandırmalarda, metoklopramidin etkili günlük dozu, 1 ila 8, 1 ila 6, 1 ila 4 veya 1 ila 3 alikotta (örn. "spreyler) uygulanabilen 20 mg/gün ila 100 mg/gün olmaktadır. Bazı yapılandırmalarda, günlük metoklopramid dozu, 40 mg/gün ila 80 mg/gündür. Hastanın renal olarak bozulduğu veya metoklopramid metabolizmasında veya klerensini değiştirdiği bilinen bir ilaçla birlikte uygulandığında bazı yapılandırmalarda, doz, %25 ila 75 ile, örneğin bir günlük 20 mg doza azaltılabilmektedir, bu da 5 mg 4 alikotta veya 10 mg 2 alikotta

uygulanabilmektedir. Bazı yapılandırmalarda, dişilere uygulanan günlük doz, dişi gastroparezide etkili olmaktadır fakat erkek gastroparezide etkili olmamaktadır Bazı yapılandırmalarda, günlük nazal metoklopramid dozu, yaklaşık 30 mg/gün ile yaklaşık 80 mg/gün arasındadır 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 veya 8 alikot olarak uygulanmaktadır Bazı yapılandırmalarda, günlük doz, 1, 2, 3, 4, 5 veya 6 alikotta 20, 22, 24, 25, 26, 28, 30, 32, 34, 35, 36, 38, 40, 42, 44, 45, 46, 48, 50, 52, 54, 55, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78 veya 80 mg/gün olarak uygulanmaktadır Bazı yapılandırmalarda, alikotlar, hacim olarak büyük ölçüde eşdeğerdir. Bazı yapılandırmalarda, alikotların hacimleri (örn. "spreyler"), 25 µL ile 150 µL, örn. 25 µL ile 100 µL, 30 µL ile 80 µL, 40 µL ile 75µL olmaktadır Bazı yapılandırmalarda, alikotların hacimleri, 25 ile 60 µL, 30 ile 70 µL, 40 ile 60 µL, 50 ile 90 µL veya 60 ile 80 µL olmaktadır Bazı yapılandırmalarda, alikotların hacimleri, 20 µL, 22 µL, 24 µL, 25 µL, 26 µL, 28 µL, 30 µL, 32 µL, 34 µL, 35 µL, 36 µL, 38 µL, 40 µL, 42, µL, 44 µL, 45 µL, 46 µL, 48 µL, 50 µL, 55 µL, 54 µL, 55 µL, 56 µL, 58 µL, 60 µL, 62 µL, 64 µL, 65 µL, 66 µL, 68 µL, 70 µL, 72 µL, 74 µL, 75 µL, 76 µL, 78 µL, 80 µL, 82 µL, 84 µL, 85µL, 86 µL, 88 µL, 90 µL, 92 µL, 94 µL, 95 µL, 96 µL, 98 µL veya 100 µL olmaktadır Bazı yapılandırmalarda, toplam etkili günlük doz, gün boyunca dört alikotta (4x50 µL veya 4x70 µL) uygulanan 40 mg/gün metoklopramid baz veya 56 mg/gün metoklopramid bazdır Bazı yapılandırmalarda, toplam etkili günlük doz, 8 alikotta (günün seyri boyunca her bir burun deliğinde dört defa) uygulanan 80 mg/gün metoklopramid bazdır

20

Bazı yapılandırmalarda, terapötik kullanımlar, diyabet ile ilişkili veya diyabetin yol açtığı (tip 1 ve tip 2 dahil) dişi gastroparezi ile ilişkili semptomların tedavisini içermektedir.

Bazı yapılandırmalarda, gastroparezi, tip 1 ve tip 2 diyabet dahil diyabetik kaynaklı ve tedavi, yaklaşık 1 ile yaklaşık 8 haftalığına, yaklaşık 2 hafta ile yaklaşık 8 haftalığına veya 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 veya daha fazla haftalığına bir nazal püskürtme dozajı formda, burada açıklandığı gibi bir nazal metoklopramid bileşimin intranazal olarak uygulanması içermektedir.

Uygulama, yemeklerden 30 dakika önce, günlük 3 öğün ve yatmadan önce reçete yazılabilmektedir. Bazı yapılandırmalarda, dozlar, kahvaltıdan ve akşam yemeğinden önce uygulanmaktadır Bazı yapılandırmalarda, her bir doz, tek bir intranazal alikot (örn. sprej) olarak uygulanmaktadır bazı yapılandırmalarda, her bir doz, 2 alikot (örn. burun deliği başına bir sprej) olarak uygulanmaktadır

35

- Bazı yapılandırılmalarda, burada açıldığında üzere dişi diyabetik gastroparezi ile ilişkili semptomların tedavisi için uygulanan bir farmasötik bileşim, aşağıdakilerden oluşmaktadır metoklopramid (örn. metoklopramid HCl olarak), sitrik asit (örn. monohidrat olarak), sodyum sitrat (örn. dihidrat olarak), benzalkonyum klorür (örn. bir %50 çözelti olarak N.F.), Sorbitol (örn. bir %70 çözelti USP gibi bir çözelti olarak), edat disodyum, sodyum klorür ve saflaştırılmış su. Bazı yapılandırılmalarda, dişi gastroparezin tedavisi için kullanılan bir farmasötik bileşim aşağıdakilerden oluşmaktadır metoklopramid (örn. metoklopramid HCl olarak), sitrik asit (örn. monohidrat olarak), sodyum sitrat (örn. dihidrat olarak), benzalkonyum klorür (örn. bir %50 çözelti olarak N.F.), edat disodyum, sodyum klorür ve saflaştırılmış su. Bazı yapılandırılmalarda, dişi diyabetik gastroparezin tedavisi için kullanılan bir farmasötik bileşim aşağıdakilerden oluşmaktadır metoklopramid (örn. metoklopramid HCl olarak), sitrik asit (örn. monohidrat olarak), sodyum sitrat (örn. dihidrat olarak), benzalkonyum klorür (örn. bir %50 çözelti olarak N.F.), sodyum klorür ve saflaştırılmış su.
- 15 Burada açılan nazal metoklopramid bileşimler, bir günde dört defa (yaklaşık 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 veya 8 hafta 1 sprey QID) tek bir burun deliğine 1 sprey, günde bir defa (yaklaşık 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 veya 8 haftalık 2 sprey QID) her iki burun deliğinde burun deliği başına 1 sprey olarak bir dişi hastaya uygulanabilmektedir.
- 20 Bazı yapılandırılmalarda, nazal metoklopramid, diğer gastroparezi ilaçlarının yokluğunda uygulanmaktadır Bazı yapılandırılmalarda, gerekli olması halinde, ek ilaç uygulanabilmektedir. Bazı yapılandırılmalarda, burada sağlanan terapötik kullanımlar ayrıca burada açılan metoklopramid nazal formülasyonlar ile birlikte bir veya birden fazla ek terapötik maddenin birlikte uygulanması içerebilmektedir. Ek terapötik maddeler, metoklopramid ile birlikte veya ayrı süre aralıklarında uygulanmaktadır Bazı yapılandırılmalarda, bir veya birden fazla diğer ilaç, metoklopramid nazal formülasyona dahil edilebilmektedir. Ek terapötik maddeler, ağrı kesicileri, insülini ve diyabet yönteminde kullanılan diğer ilaçlar özellikle nazal iritasyonu önleyen sterodileri ve antidepresan içerebilmektedir.
- 30 Çeşitli teknikler, gastroparezinin şiddetini ve gastrik boşluğu değerlendirmek için kullanılabilmektedir ve bunlar, teknikte tecrübe sahibi kişiler tarafından iyi bilinmektedir. Bu tarz teknikler, hastanın, bir Hasta Raporlanmı Sonuç (PRO) semptom ölçüm aracılığıyla gastroparezinin semptomları hususunda sorgulanması içermektedir. Oktanoik nefes testi, kablosuz kapsül endoskopisi, radyosintigrafi, ultrasonografi benzeri teknikler ve baryum gibi radyopak işaretleyicileri kullanan x ışınları kullanılabilmektedir.
- 35

Bazı yapılandırmalarda, bir klinisyen, önemli bir tıbbi koşuldan veya diğer klinik husustan dolayı düşük bir metoklopramid dozajını reçete edecektir. Örneğin, renal bozukluk durumunda, klinisyen, renal bozukluk derecesi veya daha düşük metabolizmaya veya metoklopramid klerense yönelik diğer gerekçe için uygun olan bir dozu, örneğin renal bozukluk olmadan bir hasta için reçete edilen dozdan %25 ila %75 daha düşük, bazı yapılandırmalarda %50 daha düşük bir dozu reçete edecektir. Bazı yapılandırmalarda, günlük doz, iki intranasal doz olarak, kahvaltıdan önce bir ve akşam yemeğinden önce bir doz olarak 20 mg uygulanacaktır. Bazı yapılandırmalarda, her bir doz, tek bir intranasal alikot (örn. sprej) olarak uygulanmaktadır. Bazı yapılandırmalarda, her bir doz, iki intranasal alikot (örn. her bir burun deliğine bir defa olmak üzere 2 sprej) olarak uygulanmaktadır.

Gastroparezinin tedavisi ve kontrolü için yukarıda bahsi geçen dozajlar, yemeklerden önce ve/veya yatmadan önce uygulanabilmektedir. Bazı yapılandırmalarda, her bir doz, tek bir intranasal alikot (örn. bir burun deliğine 1 sprej) olarak uygulanmaktadır. Bazı yapılandırmalarda, doz, 2 veya ikiden fazla intranasal alikota (örn. her bir burun deliğine bir defa olmak üzere, 2 sprej) bölünebilmektedir.

## ÖRNEKLER

### **Örnek 1: Gastroparezi olan Diyabetik Sujelerde Metoklopramid Nazal Sprej Çözeltisinin Verimliliğini ve Güvenliğini Değerlendirmek Üzere Bir Çok Merkezli, Randomize, Çift Kör, Plasebo Kontrollü, Paralel Gruplu, Doz Aralıklı Klinik Çalışması**

Bu çalışmanın amaçları, diyabetik gastroparezinin semptomlarını azaltılmasında plaseboya kıyasla 10 mg ve 14 mg metoklopramid nazal sprej çözeltisinin iki dozunun güvenliğini ve etkililiğini değerlendirmek ve tek bir dozdan sonra ve hızlı koşulda diyabetik gastroparezi olan sujerde iki doz metoklopramid nazal sprejin plazma konsantrasyonlarını değerlendirmek olmuştur. Gastroparezinin tedavisi ve kontrolü için yukarıda bahsi geçen dozajlar, yemeklerden önce ve/veya yatmadan önce uygulanabilmektedir. Yıkama Sürecinden (7 Gün ila - 1 Gün) sonra giriş kriterlerini karşılayan sujerler, bir IVRS kullanılarak, 10 mg, 14 mg metoklopramid nazal spreje veya değiştirilmiş bloklar kullanan önceden belirlenmiş bir randomizasyon programı kullanılarak yaklaşık olarak eşit sayılarda (yaklaşık olarak 1:1:1) plaseboya randomize edilmiştir. Randomizasyon, merkezi olarak uygulanmıştır.

Metoklopramid nazal sprey çözeltisi, 200 mg/mL baz (monohidroklorür monohidrat), Evoke Pharma için üretilen soluk sarımsı çözeltisine berrak ve renksizdir. Metoklopramid nazal sprey, ölçülmüş bir nazal sprey pompa ile monte edilen 10 mL bir kehribar rengi cam şişede paketlenmiştir. Ölçülmüş doz şişesi, her bir çalışma ile 50 µL veya 70 µL bir sprey (sırasıyla 10 mg veya 14 mg metoklopramid baz) iletmıştır. Bir 10 mL cam şişe, 10 mg veya 14 mg 120 dozu iletmesi için yeterli metoklopramid nazal spreyi içermiştir.

Bir vehikül kontrolü, metoklopramid nazal sprey çözeltisi için plasebo olarak kullanılmıştır. Plasebo spreyi, bir ölçülmüş nazal sprey pompa ile monte edilen bir 10 mL kehribar rengi cam şişede paketlenmiştir. Dozu ölçülmüş cam şişe, her bir çalışma ile 50 µL bir spreyi iletmıştır. Bir 10 mL cam şişe, 120 dozu iletmesi için yeterli plaseboyu içermiştir. 50 µL veya 70 µL bir sprey iletimi, suje veya çalışma ekibi tarafından ayırt edilememektedir.

Randomizasyondan önce 7 günlük bir Yıkama Süreci gelmektedir. Bu süre içerisinde ve çalışma süreci için, sujelerden, diyabetik gastroparezi ile ilişkili semptomları hafiflettiği veya kabarttığı bilinen tüm ilaçları kullanmaması istenmiştir. Sujeler, GCSI-DD'nin dokuz gastroparezi semptomunun ve aşağıdaki gibi ek semptomların şiddetini kaydetmek üzere bir etkileşimli sesli yanıt sistemi (IVRS) kullanımı konusunda eğitilmiştir: abdominal ağrı ve abdominal rahatsızlığın şiddeti, bulantı saatinin sayısı, kusma bölümünün sayısı ve bir tutulan günlükte gastroparezinin genel şiddeti. IVRS, hasta tarafından beyan edilmiş değerlendirmelere yönelik tedavi süreci esnasında kullanılmıştır. Sujeler, her akşam IVRS vasıtasıyla bu günlük değerlendirmeleri tamamlamıştır.

Yıkama Sürecinden sonra, tüm giriş kriterlerini karşılayan ve dokuz semptomlu GCSI-DD'ye dair 7 günlük Yıkama Süreci esnasında bir ortalama günlük  $\geq 2$  ila  $\leq 4$  skora sahip olan sujeler, yemeklerden ve yatma vaktinden 30 dakika önce günde dört defa her iki burun deliğine bir sprey olmak üzere 10 mg veya 14 mg metoklopramid nazal spreyi veya plaseboyu alması için üç tedavi burundan birisine 0. Günde randomize edilmiştir. 7 günlük Yıkama Süreci esnasında  $< 2.0$  veya  $> 4.0$  bir ortalama GCSI-DD toplam skoru olan sujeler, çalışmadan çıkarılmıştır.

Randomizasyon Vizitesinde (0. Gün), Üst Gastrointestinal Rahatsızlık Semptomlarının Hasta Değerlendirme (PAGI-SYM) Anketi ve yetersizlik anketleri, deneye ve Araştırmacıya uygulanmıştır ve suje, çalışma ilacını almadan önce genel gastrointestinal semptom şiddetini (OGS) değerlendirmiştir. Sujeler, çalışma ilacını klinik bölgede tek bir dozla 0. Günde almaya

başlamıştır. Sujeler, 4, 5, 6 ve 7. Vizitede (7, 14, 21 ve 28. Gün) güvenlik ve verimlilik değerlendirmeler için kliniğe geri dönmüştür.

Klinik çalışma bölgesine her bir programlanmış çalışma vizitesinde, IVRS günlük derlemesi incelenmiştir. Ek olarak, 5. Vizitede (14. Gün), PAGI-SYM Anket, deneğe ve Araştırmacıya uygulanmıştır ve suje, OGS şiddetini değerlendirmiştir. Son Vizitede (28. Gün), sujeler, klinik bölgede çalışma ilacının son dozunu almıştır ve kullanılmamış/kalan çalışma ilacının şişesine geri dönmüştür. Suje, PAGI-SYM'yi ve engellilik anketlerini tamamlamıştır. Araştırmacı ve suje, OGS'yi ve genel tedavi etkisini (OTE) değerlendirmiştir.

Çalışma ilacı, yemeklerden ve yatma vaktinden 30 dakika önce günde dört defa intranasal olarak (sağ veya sol burun deliğine bir sprey) uygulanmıştır. Sujeler, nazal spreyn doğru kullanıldığını hususunda bilgilendirilmiştir, günde toplam dört spreyi aşmadığını hatırlatılmıştır ve 0. Günde ve 28. Günde klinikte çalışma ilacının birinci ve son dozunu almışlardır.

Metoklopramid konsantrasyonunu saptanmasında yönelik farmakokinetik (PK) kan numuneleri, 3. Vizitede, 0. Günde (ön doz ve dozlamadan 30 dakika sonra [tek doz]) ve dozdan (hazır konumda) 30 dakika sonra Son Vizitede (28. Gün) tüm sujelerden elde edilmiştir.

Bu çalışmaya yönelik birincil bitiş noktası iki aktif tedavi grubu veya pasebo grubu arasındaki 7 günlük Referans değerinden (7. Gün ila 1. Gün) sonra 7 günlük (28 günlük tedaviyi tamamlayan sujeler için 21. Gün ila 28. Gün) tedavi süreci aralığında ortalama modifiye edilmiş Gastroparezi En Önemli Symptom Endeks - Günlük (mGCSI-DD) toplam skora dair değişim olmuştur. mGCSI-DD, gastroparezi semptomlarının şiddetinin bir suje tarafından beyan edilmiş değerlendirme, günlük semptomları kaydetmek için çalışmanın yakama süreci (Referans değeri) ve dozlama aşaması sırasında kullanılan cihaz olacaktır. Günlük skorlar, her akşam aynı sürede bir Etkileşimli Ses Yanıt Sistemi (IVRS) kullanılarak kaydedilmiştir.

mGCSI-DD, cihazın, gastroparezi semptomlarını yakalamak için özellikle geliştirilmesinden ve diyabetik gastroparezi ile sujelerde test edilmesinden dolayı bu çalışma için seçilmiştir. Çalışmaya dahil edilmesi için seçilen ortalama GCSI-DD skor aralığı, gastroparezi semptomlarının şiddetine bağlı olmuştur. Bir ortalama <2.0 GCSI-DD skoruna sahip sujelerin, oldukça hafif semptomlara sahip olduğu düşünüldükçe, bir ortalama >4.0 GCSI-DD skoruna sahip olan sujelerin, parenteral metoklopramid ile daha yaklaşı olarak tedavi edilen şiddetli ila oldukça şiddetli semptomlara sahip olduğu düşünülmektedir.

Çalışma, 23 güne kadar bir Görüntüleme Sürecinden, 7 günlük Yıkama Sürecinden (7. Gün ile 1. Gün) oluşmuştur, bundan sonra çalışma ilacı tedavisinin dördüncü haftasına gelmiştir. Her bir deneğin katıldığı toplam süreci yaklaşık olarak 8 hafta olmuştur. Çalışmaya 287 suje katılmıştır ve aşağıdaki gruplara randomize edilmiştir: Plasebo, (n=95), 10 mg intranazal (n=96) ve 14 mg intranazal (n=96). Katılan bu sujelerden, toplam 259'u, çalışmaya tamamlanmıştır (~%90). Doz kısıtlı toksisite mevcut olmamıştır ve tardif diskineziye dair bir rapor mevcut olmamıştır. Deneyi tamamlayamayan çalışma sujelerden 4'ü plasebo grubundan, 3'ü, 10 mg IN grubundan ve 8'i, 14 mg IN grubundan olmuştur.

## 10 Semptom Günlüğü

Test sujelerine günlük olarak gastroparezi semptomları hakkında çeşitli sorular sorulmuştur. Günlük her akşam tamamlanmıştır. Her bir semptom için, sujelerden, semptomların 24 saat öncesinde ne kadar şiddetli olduğunu en iyi açıklayan sayı (0 ile 5) geçmesi istenmiştir.

- 15 Sujelerden, her bir ankete cevap vermesi istenmiştir. Aşağıdaki semptom skorları kullanılmıştır: 0=Yok; 1=Oldukça Hafif; 2=Hafif; 3=Orta; 4=Şiddet; 5=Oldukça şiddetli. IVRS, her bir deneği aşağıdaki semptomlara dair sorgulamıştır: 1. Bulantı (kusacakmı veya çıkarcakmı gibi midenizde hissettiğini bir hastalık); 2. Öğürme (kusacakmı gibi hissedip, hiç bir şey çıkaramamak); 3. Kusma; 4. Mide doluluğu; 5. Normal boyutta bir yemeği bitiremem; 6. Yemeklerden sonra aşırı tok hissetmek; 7. İştah kaybı; 8. Şişlik; 9. Mide veya belde gözle görülür bir büyüme; ve 10. Üst abdominal ağrı (göbeğin üzerinde); 11. Üst abdominal rahatsızlık (göbeğin üzerinde). Test sujelerine, aşağıdaki sorular sorulmuştur: "Gastroparezi semptomlarının genel şiddeti bugün (geçen 24 saatlik süreçte) nasıl? geçen 24 saatlik süreçte, ne kadar kusma evresi yaşadınız?" ve "Geçen 24 saatlik süreçte, kaç saat bulantı yaşadınız?"

## Üst Gastrointestinal Semptom Anketinin Hasta Değerlendirmesi (PAGI-SYM)

- 30 Bu anket, sujelere, gastrointestinal problemlerle ilişkili semptomların şiddetini sormuştur. Her bir semptom için, sujelerden, önceki 2 haftalık süreçte semptom şiddetinin nasıl olduğunu en iyi açıklayan sayı seçmesi istenmiştir. Deneğin, bu semptomunu tecrübe etmemesi halinde, 0 seçmiştir. Semptomun hafif olması halinde, sujeden 1'i seçmesi istenmiştir. Orta olması halinde, sujeden 3'ü seçmesi istenmiştir. Şiddetli olması halinde, sujeden 4'ü seçmesi istenmiştir. Oldukça şiddetli olması halinde, sujeden 5'i seçmesi istenmiştir. Sujelerden, her 35 bir soruyu mümkün olduğunca doğru bir şekilde yanıtlaması ve her soruyu yanıtlaması

- istenmiştir. Sujelerin derecelendirildiği semptomlar şu şekilde olmuştur: 1. Bulantı (kusacakmış veya çıkarcakmış gibi midenizde hissettiğini bir hastalığı); 2. Öğürme (kusacakmış gibi hissedip, hiç bir şey çıkaramamak); 3. Kusma; 4. Mide doluluğu; 5. Normal boyutta bir yemeği bitirememek; 6. Yemeklerden sonra aşırı tok hissetmek; 7. İştah kaybı; 8. Şişlik; 9. Mide veya belde gözle görülür bir büyüme; ve 10. Üst abdominal ağrı (göbeğin üzerinde); 11. Üst abdominal rahatsızlık (göbeğin altında); 12. Alt abdominal ağrı (göbeğin altında); 13. Alt abdominal rahatsızlık (göbeğin altında); 14. gün içerisinde mide yanması (göğüste veya boğazda yükselen yanma hissi); 15. Uzunken mide yanması (göğüste veya boğazda yükselen yanma hissi); 16. gün içerisinde göğüs içerisinde rahatsızlık hissi; 17. geceleri göğüsün içerisinde rahatsızlık hissi (yatma vaktinde); 18. gün içerisinde regurjitasyon veya reflü (sıvı veya mideden boğaza kadar gelen sıvı); 19. uzunken regurjitasyon veya reflü (sıvı veya mideden boğaza kadar gelen sıvı); 20. ağızda acı, asitli veya ekşi tat.

- Birincil Verimlilik Bitiş Noktası- ITT:** Ortalama mGCSI-DD'de Referans Değerinden 4. Haftaya değişim. Aşağıdaki tablo, Plasebo, 10 mg IN ve 14 mg IN suje gruplarından (Tedavi Kolları için tüm sujelerin (örn. herhangi bir cinsiyet farkı yoktur) mGCSI-DD skorları) özetlemektedir. Çift yönlü *p*-değerlerinden görülebildiği üzere, Tedavi Kolu, Plasebo boyunca mGCSI-DD skorundaki istatistiksel olarak önemli gelişmeyi tecrübe etmiştir.

| Süre noktası                                    | Plasebo | 10 mg IN | 14 mg IN |
|-------------------------------------------------|---------|----------|----------|
| Referans değeri                                 | 2.8     | 2.9      | 2.9      |
| 4. Hafta                                        | 1.8     | 1.6      | 1.7      |
| Referans Değerinden 4. haftaya Ortalama Değişim | -1.0    | -1.2     | -1.2     |
| İkili <i>p</i> -değeri v. plasebo               | YOK     | 0.1504   | 0.3005   |
| İkili <i>p</i> -değeri v. 10 mg                 | YOK     | YOK      | 0.6830   |

20

- Birincil Verimlilik Bitiş Noktası- ITT - Cinsiyete göre:** Dişilerin (Erkekler) Ortalama mGCSI-DD'sinde Referans Değerinden 4. haftaya değişimler. Sujeler, cinsiyete (istatistiksel analiz planında önceden belirtildiği üzere) göre sınıflandırıldığında, dişiler ve erkekler arasında mGCSI-DD'ye yönelik net bir fark olmamıştır. Aşağıdaki tabloda *p*-değerlerde görülebildiği üzere, 10 mg IN ve 14 mg IN gruplarında (Tedavi Kolları) bulunan dişiler, mGCSI-DD skoruna karşı plaseboda istatistiksel olarak önemli gelişme tecrübe etmezken, Tedavi Kollarındaki erkekler tecrübe etmemiştir.

25

| Süre noktası                                    | Plasebo     | 10 mg IN               | 14 mg IN               |
|-------------------------------------------------|-------------|------------------------|------------------------|
| Referans Değeri                                 | 2.7 (2.9)   | 2.9 (2.8)              | 2.9 (2.5)              |
| 4. Hafta                                        | 1.9 (1.4)   | 1.6 (1.6)              | 1.7 (1.7)              |
| Referans Değerinden 4. Haftaya Ortalama Değişim | -0.8 (-1.4) | -1.2 (-1.2)            | -1.3 (-0.9)            |
| İkili <i>p</i> -değeri v. plasebo               | YOK         | <b>0.0247</b> (0.4497) | <b>0.0215</b> (0.2174) |
| İkili <i>p</i> -değeri v. 10 mg                 | YOK         | YOK                    | 0.69864 (0.5805)       |

#### 4. Haftada Cinsiyete Göre Birincil ve İkincil Bitiş Noktaları

Aşağıdaki tablo, çalışmanın birincil bitiş noktası (mGCSI-DD skoru) ve ikincil bitiş noktalarına yönelik sonuçları (A = Aktife Yakın, P = Plaseboya Yakın) özetlemektedir. Tabloda görülebildiği üzere, Tedavi Kollarındaki (10 mg ve 14 mg) dişilerde, mGCSI-DD skorunun ve çeşitli ikinci bitiş noktalarının sonuçları aktife yakındır (metoklopramid intranazal). Buna karşın, Tedavi Kollarındaki erkeklerde, mGCSI-DD skorları kusmadan başka her bir ikincil bitiş noktasını yaptığı gibi plaseboya yakın olmuştur.

|                                 | Dişiler             |                     | Erkekler |                     |
|---------------------------------|---------------------|---------------------|----------|---------------------|
|                                 | 10 mg               | 14 mg               | 10 mg    | 14 mg               |
| <b>Birincil Bitiş Noktaları</b> |                     |                     |          |                     |
| mGCSI-DD                        | A ( <i>p</i> <0.05) | A ( <i>p</i> <0.05) | P        | P                   |
| <b>İkincil Bitiş Noktaları</b>  |                     |                     |          |                     |
| Bulantı                         | A ( <i>p</i> <0.05) | A ( <i>p</i> <0.05) | P        | P                   |
| Öğürme                          | A                   | A                   | P        | P                   |
| Kusma                           | A                   | A                   | A        | A                   |
| Mide Doluluğu                   | A                   | A                   | P        | P                   |
| Erken Doyma                     | A                   | A                   | P        | P ( <i>p</i> <0.05) |
| Doyma Hissi                     | A ( <i>p</i> <0.05) | A                   | P        | P                   |
| İştah Kaybı                     | A                   | A                   | P        | P ( <i>p</i> <0.05) |
| Şişlik                          | A                   | A                   | P        | P                   |
| Mide Büyümesi                   | A                   | A ( <i>p</i> <0.05) | P        | P ( <i>p</i> <0.05) |
| Üst Abdominal Ağrı              | A ( <i>p</i> <0.05) | A ( <i>p</i> <0.05) | P        | P                   |
| Üst Abdominal Rahatsızlık       | A                   | A                   | P        | P                   |

4. Haftada Cinsiyete Göre Açıklayıcı Bitiş Noktaları Çeşitli açıklayıcı bitiş noktaları ayrı ayrı çalışma tarafından takip edilmiştir. Aşağıdaki tablo, çalışmanın birincil bitiş noktası (mGCSI-DD skoru) ve çalışmanın bitiş noktalarına yönelik sonuçları (A = Aktife Yakın, P = Plaseboya Yakın) özetlemektedir. Tabloda görülebildiği üzere, Tedavi Kollarındaki (10 mg ve 14 mg) dişilerde, GCSI-DD skoruna göre aktife yakındır (metoklopramid intranazal) yakındır. Benzer bir şekilde, dişilere göre, açıklayıcı bitiş noktalarının çoğunluğu için aktife yakın olmuştur.

Buna karşın, Tedavi Kollarındaki erkeklerde, GCSI-DD skorları çoğu açılış bitiş noktaları yaptıkları gibi plaseboya yakın olmuştur.

|                                                                  | Dişiler        |                | Erkekler |                |
|------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------|----------------|
| Açılış Bitiş Noktaları                                           | 10 mg          | 14 mg          | 10 mg    | 14 mg          |
| GCSI-DD                                                          | A ( $p<0.05$ ) | A ( $p<0.05$ ) | P        | P              |
| Kusma veya Öğürme Olmayan & Kurtarma İlacı Kullanmayan Günler    | A              | A              | A        | A              |
| Bulantı/Yanılama Analizi                                         | A              | A ( $p<0.05$ ) | P        | P              |
| Gastroparezi Semptomları - Deneğin Genel Şiddeti                 | A ( $p<0.05$ ) | A              | A        | A              |
| PAGI-SYM Anketi                                                  | A              | A              | P        | P              |
| Sheehan Engellilik Ölçekleri                                     | A              | A              | A        | A              |
| Genel Gastroparezi Şiddetinin Araştırma Değerlendirmesi          | A              | A              | P        | P              |
| Genel Gastroparezi Şiddetinin Suje Değerlendirmesi               | A              | A              | P        | P              |
| Genel Tedavi Etkisinin Araştırma Değerlendirmesi                 | P              | A              | A        | P              |
| Genel Tedavi Etkisinin Suje Değerlendirmesi                      | A              | A              | A        | P              |
| Bulantı Olmayan Günler                                           | A ( $p<0.05$ ) | A ( $p<0.05$ ) | P        | P              |
| Kusma veya Bulantı Olmayan Günler                                | A ( $p<0.05$ ) | A ( $p<0.05$ ) | P        | P              |
| Üst Abdominal Ağrı veya Üst Abdominal Rahatsızlık Olmayan Günler | A              | P              | P        | P ( $p<0.05$ ) |
| Yanılama Değeri ile Bulantı/Yanı                                 | A ( $p<0.05$ ) | A ( $p<0.05$ ) | P        | P              |

- 5 Suje Demografikleri - ITT: Aşağıdaki tablo, doz grupları, Referans Değeri Ortalama GCSI-DD ve mGCSI-DD dahil olmak üzere, çok sayıda özellik boyunca kıyaslanabildiğini göstermektedir

METO-IN-002: Demografikleri ve Referans Değeri Özellikleri (ITT Popülasyonu)

|                                                                                     | Plasebo (N = 95)         | Metoklopramid 10 mg IN (N = 96) | Metoklopramid 14 mg IN (N = 96) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| <b>Yaş (yıl)</b><br>Ortalama (SD)                                                   | 52.4 (10.03)             | 51.6 (12.08)                    | 50.4 (12.40)                    |
| <b>Cinsiyet</b><br>Erkek<br>Dişi                                                    | 27 (%28.4)<br>68 (%71.6) | 31 (%32.3)<br>65 (%67.7)        | 26 (%27.1)<br>70 (%72.9)        |
| <b>Etnik yapı</b><br>İspanyol veya Latin Asyalı<br>İspanyol veya Latin Asyalı Değil | 19 (%20.0)<br>76 (%80.0) | 7 (%7.3)<br>89 (%92.7)          | 13 (%13.5)<br>83 (%86.5)        |

|                               |             |             |             |
|-------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>İrk</b>                    |             |             |             |
| Asyalı                        | 0 (%0.0)    | 1 (%1.0)    | 0 (%0.0)    |
| Siyahi veya Afrikalı          |             |             |             |
| Amerikalı                     | 23 (%24.2)  | 28 (%29.2)  | 31 (%32.3)  |
| Beyaz                         | 67 (%70.5)  | 62 (%64.6)  | 65 (%67.7)  |
| Diğer                         | 3 (%3.2)    | 2 (%2.1)    | 0 (%0.0)    |
| Denetlenen Çok Sayıda İrk     | 2 (%2.1)    | 3 (%3.1)    | 0 (%0.0)    |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b> |             |             |             |
| Ortalama (SD)                 | 34.6 (7.96) | 33.5 (8.01) | 32.9 (7.89) |
| <b>GCSI-DD</b>                |             |             |             |
| Ortalama (SD)                 | 2.7 (0.49)  | 2.7 (0.49)  | 2.7 (0.47)  |
| <b>mGCSI-DD</b>               |             |             |             |
| Ortalama (SD)                 | 2.8 (0.57)  | 2.9 (0.60)  | 2.8 (0.62)  |
| <b>Diabetes Mellitus Türü</b> |             |             |             |
| Tip 1                         | 15 (%15.8)  | 17 (%17.7)  | 19 (%19.8)  |
| Tip 2                         | 80 (%84.2)  | 79 (%82.3)  | 77 (%80.2)  |

Cinsiyete Göre (M/F) Suje Demografikleri - ITT: Aşağıdaki tablo, demografiklerde herhangi bir cinsiyet tabanlı fark veya referans değerinde semptom skorunun olmadığını göstermektedir.

METO-IN-002: Cinsiyete Göre Temel Demografikler ve Referans Değeri Özellikleri (ITT Popülasyonu)

| Parametre                     | Plasebo      |             | Metoklopramid 10 mg IN |             | Metoklopramid 14 mg IN |             |
|-------------------------------|--------------|-------------|------------------------|-------------|------------------------|-------------|
|                               | Erkek (N=27) | Dişi (N=68) | Erkek (N=31)           | Dişi (N=65) | Erkek (N=26)           | Dişi (N=70) |
| <b>Yaş (yıl)</b>              |              |             |                        |             |                        |             |
| Ortalama                      | 51.2         | 52.9        | 51.3                   | 51.8        | 55.0                   | 48.7        |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b> |              |             |                        |             |                        |             |
| Ortalama                      | 34.7         | 34.6        | 32.3                   | 34.0        | 31.4                   | 33.5        |
| <b>GCSI-DD</b>                |              |             |                        |             |                        |             |
| Ortalama                      | 2.8          | 2.7         | 2.7                    | 2.7         | 2.6                    | 2.8         |
| <b>mGCSI-DD</b>               |              |             |                        |             |                        |             |
| Ortalama                      | 2.9          | 2.7         | 2.8                    | 2.9         | 2.5                    | 2.9         |
| <b>Diabetes Mellitus Tipi</b> |              |             |                        |             |                        |             |
| Tip 1                         | 6 (%22)      | 9 (%13)     | 4 (%13)                | 13 (%20)    | 4 (%15)                | 15 (%21)    |
| Tip 2                         | 21 (%78)     | 59 (%87)    | 27 (%87)               | 52 (%80)    | 22 (%85)               | 55 (%79)    |

Üst çizgi veri etkileşim testinin istatistiksel analizi, tedavi, cinsiyet ve birincil bitiş noktası arasındaki etkileşimi göstermiştir - Referans Değerinden 4. Haftaya mGCSI-DD değişimi, dişilere kıyasla ( $p = 0.0381$ ) erkekler arasında önemli ölçüde farklıdır. Aşağıdaki tablodan görülebildiği üzere, tedavi etkiler, erkeklerde ve dişilerde ters görünmektedir.

| Süre noktası                                                                                                                                                                                                                                | Plasebo<br>(N=95) | Metoklopramid 10 mg<br>IN (N=96)                               | Metoklopramid 14<br>mg IN (N=96)                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TÜM SUJELER</b>                                                                                                                                                                                                                          |                   |                                                                |                                                                                                     |
| Referans Değeri <sup>[1]</sup><br>N<br>Ortalama (SD)                                                                                                                                                                                        | 95<br>2.8 (0.57)  | 96<br>2.9 (0.60)                                               | 96<br>2.8 (0.62)                                                                                    |
| 4. Hafta<br>N<br>Ortalama (SD)                                                                                                                                                                                                              | 95<br>1.8 (1.00)  | 96<br>1.6 (1.06)                                               | 96<br>1.7 (0.90)                                                                                    |
| Referans Değerinden 4. Haftaya<br>değişim<br>N<br>Ortalama (SD)                                                                                                                                                                             | 95<br>-1.0 (0.89) | 96<br>-1.2 (1.18)                                              | 96<br>-1.2 (0.94)                                                                                   |
| En Küçük Kare Ortalamaları<br>Farkı (%95 CI)<br>İkili p-değeri karşı Plasebo <sup>[2]</sup><br>En Küçük Kare Ortalamaları<br>Farkı (%95 CI)<br>İkili p-değeri karşı Metoklopramid<br>10 mg <sup>[2]</sup>                                   |                   | -0.20 (-0.47, 0.07)<br><br>0.1504                              | -0.14 (-0.42, 0.13)<br><br>0.3005<br>0.06 (-0.22, 0.33)<br><br>0.6830                               |
| Cinsiyete Göre Tedavi için P-<br>değer Etkileşimi <sup>[3]</sup>                                                                                                                                                                            | <b>0.0381</b>     |                                                                |                                                                                                     |
| <b>DİŞİLER</b>                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                                                |                                                                                                     |
| Referans Değeri <sup>[1]</sup><br>N<br>Ortalama (SD)                                                                                                                                                                                        | 68<br>2.7 (0.54)  | 65<br>2.9 (0.62)                                               | 70<br>2.9 (0.62)                                                                                    |
| 4. Hafta<br>N<br>Ortalama (SD)                                                                                                                                                                                                              | 68<br>1.9 (1.02)  | 65<br>1.6 (1.08)                                               | 70<br>1.7 (0.94)                                                                                    |
| 4. Hafta<br>N<br>Ortalama (SD)<br>En Küçük Kare Ortalamaları<br>Farkı (%95 CI)<br>İkili p-değeri karşı Plasebo <sup>[2]</sup><br>En Küçük Kare Ortalamaları<br>Farkı (%95 CI)<br>İkili p-değeri karşı Metoklopramid<br>10 mg <sup>[2]</sup> | 68<br>-0.8 (0.79) | 65<br>-1.2 (1.18)<br>-0.38 (-0.71, -0.05)<br><br><b>0.0247</b> | 70<br>-1.3 (0.98)<br>-0.38 (-0.71, -0.06)<br><br><b>0.0215</b><br>-0.00 (-0.33, 0.32)<br><br>0.9864 |
| <b>ERKEKLER</b>                                                                                                                                                                                                                             |                   |                                                                |                                                                                                     |
| Referans Değeri <sup>[1]</sup><br>N<br>Ortalama (SD)                                                                                                                                                                                        | 27<br>2.9 (0.63)  | 31<br>2.8 (0.54)                                               | 26<br>2.5 (0.56)                                                                                    |
| 4. Hafta<br>N<br>Ortalama (SD)                                                                                                                                                                                                              | 27<br>1.4 (0.84)  | 31<br>1.6 (1.05)                                               | 26<br>1.7 (0.79)                                                                                    |
| Referans Değerinden 4. Haftaya<br>Değişim<br>N<br>Ortalama (SD)                                                                                                                                                                             | 27<br>-1.4 (0.98) | 31<br>-1.2 (1.21)                                              | 26<br>-0.9 (0.78)                                                                                   |
| En Az Kare Ortalamaları<br>Farkı (%95 CI)<br>İkili p-değeri karşı Plasebo <sup>[2]</sup><br>En Az Kare Ortalamaları<br>Farkı (%95 CI)                                                                                                       |                   | 0.18 (-0.30, 0.66)<br><br>0.4497                               | 0.32 (-0.19, 0.83)<br><br>0.2174<br>0.14 (-0.35, 0.63)                                              |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |  |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--------|
| İkili p-değeri karşı Metoklopramid 10 mg <sup>[2]</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  | 0.5805 |
| <sup>[1]</sup> Referans Değeri, Yıkama Süreci esnasında ortalama mGCSI-DD toplam skoru olarak belirlenmektedir<br><sup>[2]</sup> İkili karşılaştırmalara yönelik P-değerleri, tedavi grubuna ve bir kovaryat olarak Referans değerine yönelik etkilerle bir ANCOVA modelinden elde edilmektedir<br><sup>[3]</sup> Tedavi etkileşim testi ile cinsiyete göre P-değeri, tedavi grubu, cinsiyet, cinsiyet etkileşimi ile tedavi ve bir kovaryat olarak Referans değerine yönelik etkilerle bir ANCOVA modelinden elde edilmektedir. |  |  |        |

Temel mGCSI-DD Semptomları ve Sonuçları: Mide bulantısı, şişlik, erken doyma ve abdominal ağrı

|                                                                         | Dişiler        |                | Erkekler |                |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------|----------------|
| Bitiş Noktaları                                                         | 10 mg          | 14 mg          | 10 mg    | 14 mg          |
| <b>mGCSI-DD</b>                                                         | A ( $p<0.05$ ) | A ( $p<0.05$ ) | P        | P              |
| Bulantı                                                                 | A ( $p<0.05$ ) | A ( $p<0.05$ ) | P        | P              |
| Şişlik                                                                  | A              | A              | P        | P              |
| Erken Doyma                                                             | A              | A              | P        | P              |
| Üst Abdominal Ağrı                                                      | A ( $p<0.05$ ) | A ( $p<0.05$ ) | P        | P              |
| <b>GCSI-DD</b>                                                          | A ( $p<0.05$ ) | A ( $p<0.05$ ) | P        | P              |
| Doyma Hissi                                                             | A ( $p<0.05$ ) | A              | P        | P              |
| Mide Büyümesi                                                           | A              | A ( $p<0.05$ ) | P        | P ( $p<0.05$ ) |
| <b>PAGI-SYM Anketi</b>                                                  | A              | A              | P        | P              |
| Bulantı/Kusma                                                           | A              | A ( $p<0.05$ ) | P        | P              |
| Şişlik                                                                  | A              | A              | P        | P ( $p<0.05$ ) |
| Üst Abdominal Ağrı/Rahatsızlık                                          | A              | A              | P        | P              |
| Erken Doyma                                                             | A              | A              | P        | P ( $p<0.05$ ) |
| <b>Bulantı Olmayan Günler</b>                                           | A ( $p<0.05$ ) | A ( $p<0.05$ ) | P        | P              |
| <b>Bulantı/Yıkama Analizi</b>                                           | A              | A ( $p<0.05$ ) | P        | P              |
| <b>Yıkama Eşiğine göre Bulantı/Yıkama</b>                               | A ( $p<0.05$ ) | A ( $p<0.05$ ) | P        | P              |
| <b>Kusma veya Bulantı Olmayan Günler</b>                                | A ( $p<0.05$ ) | A ( $p<0.05$ ) | P        | P              |
| <b>Üst Abdominal Ağrı veya Üst Abdominal Rahatsızlık Olmayan Günler</b> | A              | P              | P        | P ( $p<0.05$ ) |

5

Farmakokinetikler: Çalışma ilacının farmakokinetikleri (PK), tüm sujelerde değerlendirilmiştir. Şekil 1, 3. vizitede ve 7. vizitede Tedavi Kollarına (10 mg ve 14 mg, intranasal) yönelik PK verisini (ng/mL olarak metoklopramidin kan plazma konsantrasyonu) özetlemektedir. Bireysel veriler, daireler ile temsil edilmektedir ve her bir grubun aritmetik ortalaması ve geometrik ortalaması çizgiler ile temsil edilmektedir. (Her bir durumda, üst çizgi, aritmetik ortalamayı temsil etmektedir ve alt çizgi, geometrik ortalamayı temsil etmektedir). Şekil 2’de, PK verileri,

10

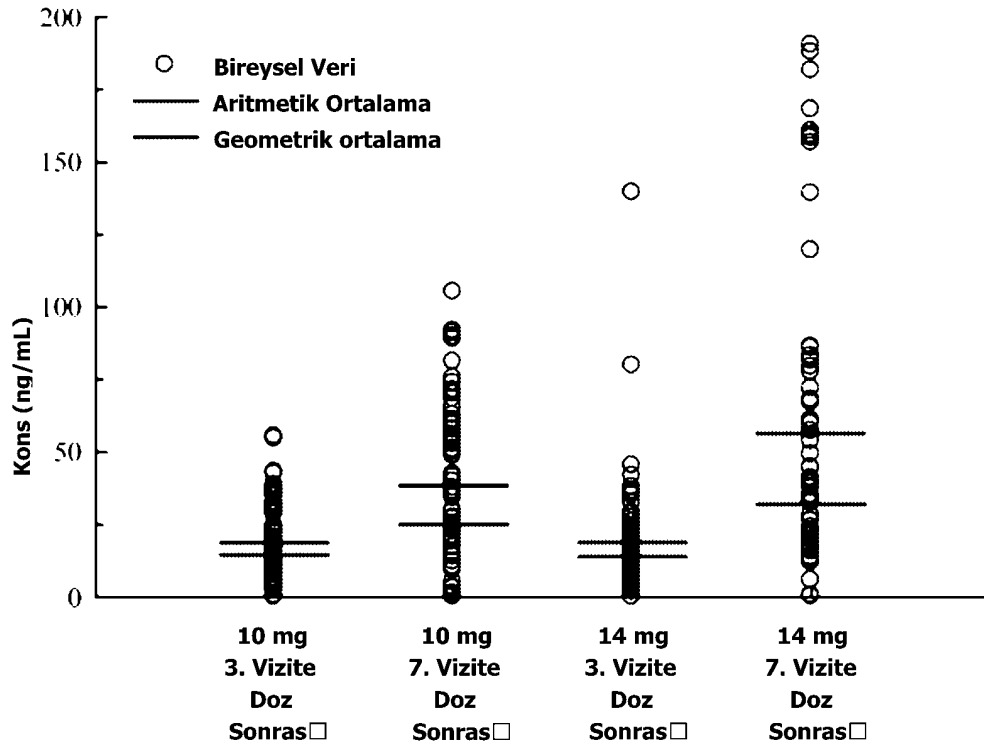
cinsiyete göre analiz edilmektedir. Şekil 1’de olduğu gibi, daireler, bireysel verileri temsil ederken, çizgiler, ortalamalar (üst çizgi = aritmetik ortalama; alt çizgi = geometrik ortalama) temsil etmektedir. Şekil 2’de görülebildiği üzere, erkeklere ve dişilere yönelik PK verileri, aynı günlerde benzer dozajlarda kıyaslandığında benzer çıkmıştır. İstatistiksel analiz, dişiler ve erkekler arasındaki ortalama değere yönelik herhangi bir görünür farkın istatistiksel olarak önemli olmadığını göstermiştir.

Aşama 2 Kısa Açıklama: Yukarıdaki tablolarda görülebildiği üzere, dişi suşiler için, verilerin toplandığı 11 semptomdan 11’i, plaseboya ( $p = 0.001$ ) kıyasla istatistiksel olarak ayrı veya gelişmiş eğilimlere sahip olmuştur. Buna karşın, erkek suşiler, bir pozitif eğilim ( $p = 0.0118$ ) sergileyen 11 semptomdan sadece 1’ine sahip olmuştur. Bu farklar, test edilen günlerden birisinde (3. Vizite, 7. Vizite) Tedavi Kolunda (10 mg, 14 mg) dişi ve erkekler arasında PK değerlerine dair herhangi bir istatistiksel fark bulunmadığı için, dişiler ve erkekler arasındaki farmakokinetiklere dair farklara bağlı olarak rasyonalize edilememektedir. İki cinsiyet grubu arasında PK verisine dair benzerlik, verimliliğe dair farkın, ilgili dozlamaya dair bir fark olarak açıklanmasının mümkün olmadığını açıklamaktadır. Bu sebepten ötürü, erkeklerde dozun artırılmasının, bu gruptaki verimliliği geliştirmediği bu sonuçlardan anlaşılmaktadır. İki grup arasındaki verimlilikte farkı açığa çıkaran dişiler ve erkekler arasında herhangi bir görünür demografik fark olmamıştır. Bu sonuçlardan, intranazal metoklopramidin, dişi gastroparezinin tedavi edilmesinde etkili olduğu, fakat erkek gastroparezinin tedavisinde etkili olmadığını sonucuna varmak makuldür. En azından, incelenen dozlarda - 10 mg ve 14 mg - intranazal metoklopramidin, dişi diyabetik gastroparezi ile ilişkili semptomların tedavisi için etkili olduğu, fakat erkek diyabetik gastroparezi ile ilişkili semptomların tedavisi ile ilişkili olmadığını sonucuna varmak mantıklıdır.

Şekil 3 ve 4, referans değerinde ortalama mGCSI-DD toplam skoru ve sırasıyla dişi ve erkek suşilerde referans değerinden 4. Haftaya değişimi grafiksel olarak göstermektedir. Bu grafiklerde görülebildiği üzere, dişi suşiler, 10 mg ve 14 mg dozlarda (sırasıyla 40 mg ve 56 mg günlük dozlara tekabül etmektedir) referans değerinden mGCSI-DD’de istatistiksel olarak önemli bir gelişme tecrübe ederken, erkek suşiler, önemli bir gelişme tecrübe etmemiştir.

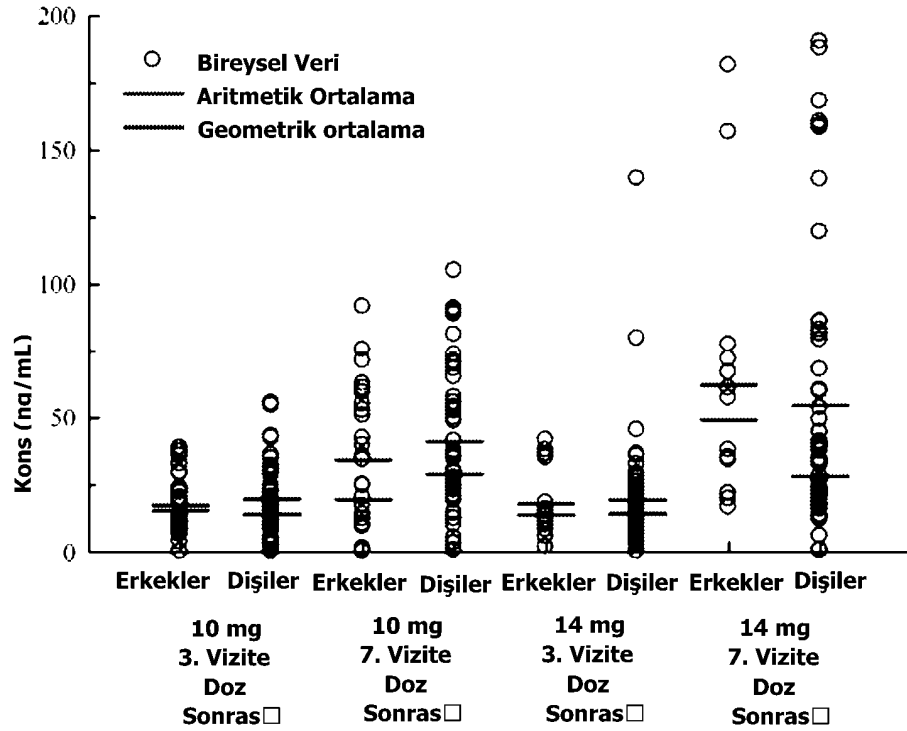
ŞEKİL 1

Farmakokinetik Veri Sonuçları Birinci Doz (3. Vizite) ve Son Doz (7. Vizite)



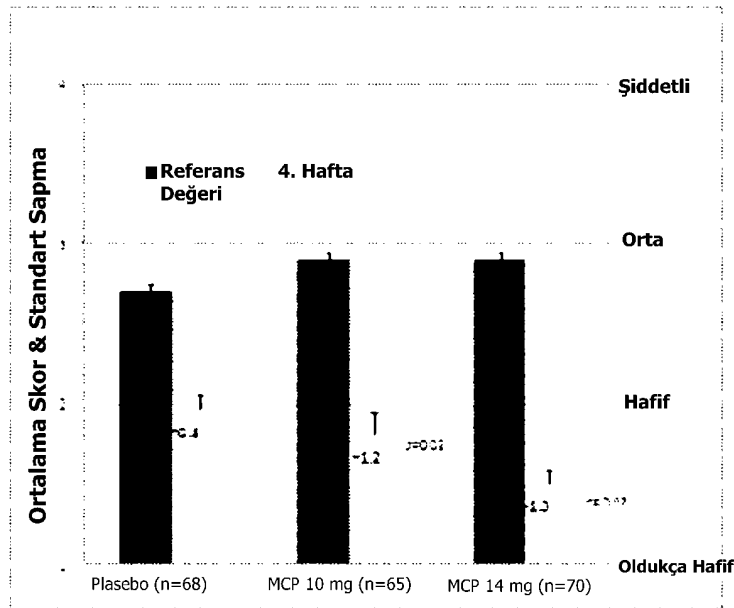
ŞEKİL 2

## Cinsiyete Göre Aşama 2 Farmakokinetik Sonuçlar



ŞEKİL 3

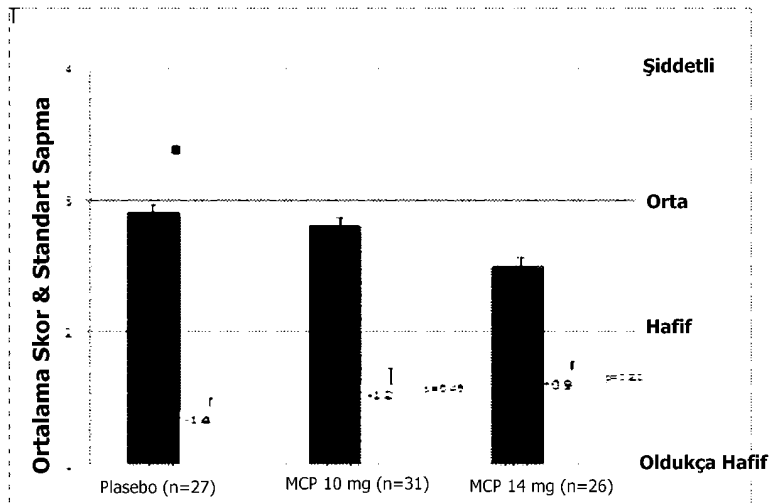
**METO-IN-002: Referans Değerinde Ortalama mGCSI-DD Toplam Skorlar ve Referans Değerinden 4. Haftaya Değişim – Dişi Sujeler**



**MCP = Metoklopramid Nazal Sprey; 4. Haftada Belirtilen Fark = Referans Değerinden 4. Haftaya Değişim**

## ŞEKİL 4

**METO-IN-002: Referans Değerinde Ortalama mGCSI-DD Toplam Skorları ve Referans Değerinden 4. Haftaya Değişim – Erkek Sujeler**



**MCP = Metoklopramid Nazal Sprey; 4. Haftada Belirtilen Fark = Referans Değerinden 4. Haftaya Değişim**