

20200151

54753

73.279/PA

K I V O N A T

**(-)-Norciszapridot proton pumpa gátlókkal vagy H₂ receptor
antagonistákkal kombinációban alkalmazó eljárások és**

készítmények

NYOMDAPÉLDÁNY

A találmány betegben gasztrointesztinális rendellenességek kezelésére alkalmas gyógyászati készítményekre és eljárásokra vonatkozik, a készítmények egy vagy több szernek vagy vegyületnek, amelyek egyidejűleg vagy egymást követően 5-HT₃ receptorokon, 5-HT₄ receptorokon és vagy proton pumpákon vagy H₂ receptorokon hatnak, vagy ezek optikailag tiszta sztereoizomerjének vagy hatásos metabolitjának vagy gyógyászatilag elfogadható sójának terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazzák.

P0200151

54753

73.279/PA

S.B.G. Plc.
Négyes utca
Szeged központja
H-1032 Budapest, Kálvária út 113.
Telefon: 34-24-3000 Fax: 34-24-323

**(-)-Norciszapridot proton pumpa gátlókkal vagy H₂ receptor
antagonistákkal kombinációban alkalmazó eljárások és
készítmények**

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány gasztrointesztinális rendellenességeknek vagy ezek tüneteinek megelőzésére, kezelésére vagy kézbe tartására alkalmas eljárásokra és készítményekre vonatkozik, amikor is egy vagy több szert vagy vegyületet adagolunk, amelyek egyidejűleg vagy egymást követően egy 5-HT₃ receptoron, egy 5-HT₄ receptoron és vagy egy H₂ receptoron vagy egy proton pumpára hatnak.

A gasztrointesztinális rendellenességek gyakori rendellenességek, amelyek a gyomor-bél traktust, azaz a gyomrot és a beleket érintik. Különböző gasztrointesztinális rendellenességek léteznek, ilyen többek között a gyomor-nyelőcső reflux betegség, a hányás, a gasztrointesztinális motilitási diszfunkció, a gasztrointesztinális fekélyek, a patológiai hiperkiválasztási állapotok és a gyomorsav-túltengés. Ezeket a betegségeket különféle nem-behatoló eszközzel lehet kezelni, például a betegnek egy terápiás szert, így ZANTAC[®]-ot (ranitidint), TRITEC[®]-et (ranitidint), AXID[®]-ot (nizatidint), TAGAMET[®]-et (cimetidint), PREVACID[®]-ot (lanszoprazolt), PEPCID[®]-et, PEPCID AC[®] ACID CONTROLLER[™]-t, MYLANATA AR ACID REDUCER[®]-t (famotidint), PRILOSEC[®]-et (omeprazolt) és másokat lehet adagolni. Új gyógyhatású vegyületek és készítmények kifejlesztése folyamatosan történik.

A 4 962 115, az 5 057 525 és az 5 137 896 számú (együtt "Van Daele" féle) amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban N-(3-hidroxi-4-piperidinil)benzamidokat ismertetnek. Ezekről a vegyületekről azt mondják, hogy stimulálják a gasztrointesztinális rendszer motilitását. Van Deale megállapítja, hogy ezeknek a vegyületeknek a cisz- és a transz -diasztereomer racemátjait külön-külön előállíthatjuk hagyományos módszerekkel, és a cisz- és transz diasztereomer racemátokat még tovább rezolválhatjuk az optikai izomerekre. Egy ilyen racemát a ciszaprid, amelynek kémiai neve cisz-4-amino-5-klór-N-{1-[3-(4-fluorfenoxi)propil]-3-metoxi-4-piperidinil}-2-metoxibenzamid. [Schapira et al., *Acta Gastroenterolog. Belg.*, LIII:446-457 (1990).] A ciszapridot elsősorban gyomor-nyelőcső reflux betegség kezelésére használják ("GERD", gastroesophagal reflux disease), amelyre jellemző, hogy a gyomor tartalma visszafelé, a nyelőcsőbe áramlik. A ciszaprid a kereskedelemben a cisz(-)- és a cisz(+)-diasztereomer enantiomerek racém elegyeként kapható PROPULSID® néven.

A benzamid-származékok több prominens farmakológiai hatással rendelkeznek a szerotonin neurotranszmitter által modulált neuronrendszerekre kifejtett hatásuk következtében. Beszámoltak arról, hogy a szerotonin termelésének és tárolásának fő helye a gasztrointesztinális nyálkahártya enterokromaffin sejtje. Azt is leírták, hogy a szerotonin erőteljes intesztinális áthaladást biztosít, és csökkenti a felszívódás idejét, amint az a hasmenés esetében is történik. Ez a stimuláló hatás kapcsolatban van az émelygéssel és a hányással is.

A gyomor-bél traktusban a szerotonin neuronrendszer modulálása miatt bizonyos benzamid-származékok hatékony hányásellenes szerek, és ezeket a rák-kemoterápia vagy sugárterápia alatti hányás kézben tartására használják [Costall et al., *Neuropharmacology*, 26:1321-1326 (1987)]. Ez a hatás annak az eredménye, hogy a vegyületek képesek specifikus helyeken, különösen a 3-típusú 5-hidroxitriptamin (5-HT₃) receptorokon a szerotonin blokkolására [Clarke et al., *Trends in Pharmacological Sciences*, 10:385-386 (1989)]. A kemoterápia és a sugárterápia émelygést és hányást indukálhat azáltal, hogy a gyomor-bél traktusban tönkreteszi az enterokromaffin sejteket. Ennek eredményeként a neurotranszmitter szerotonin felszabadul, és stimulálja az afferens vagális idegrostokat (ezáltal kiváltja a hányási reflexet) és a szerotonin receptorokat az agy area postrema (nyelvalakú szerkezet az agy negyedik kamrájának kaudiális részében) régiójának a kemoreceptor trigger zónájában. A benzamid-származékok ezen hatásának anatómiai helye, legyen az központi (CNS) hatás, perifériás hatás vagy a kettő kombinációja, továbbra is ismeretlen marad [Barnes et al., *J. Pharm. Pharmacol.*, 40:586-588 (1988)].

Bizonyos benzamid-származékok egy második prominens hatása a gasztrointesztinális simaizom aktivitás javítása a nyelőcsőtől a proximális vékonybélig, így gyorsítja a nyelőcsövön és a vékonybélen való áthaladást, valamint elősegíti a gyomor ürítését és növeli az alsó nyelőcső-záróizom tónusát. [Decktor et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 147:313-316 (1988).] Noha a benzamid-származékok önmagukban nem kolinerg receptor agonisták, a fentebb említett simaizom-hatásokat blokkolhatják a muszkarin receptor blokkoló

szerek, például az atropin vagy a neuron-transzmissziót gátló szerek, például a tetrodotoxin típusúak, amelyek a nátriumcsatornákat blokkolják. [Fernandez és Massingham, *Life Sci.*, 36: 1-14 (1985)]. Hasonló blokkoló hatásról számoltak be a szerotoninnak a vékonybélben kifejtett összehúzó hatásával kapcsolatban [Craig és Clarke, *Brit. J. Pharmacol.* 96: 247P (1989)]. Úgy gondolják, hogy bizonyos benzamid-származékok primer simaizom-hatása egy a szerotonin receptorok 5-HT₄ receptoroknak nevezett csoportjára gyakorolt agonista hatás eredménye, amely receptorok a bélfalizomzat idegfonatában az interneuronokon helyezkednek el [Clarke et al., *Trends in Pharmacological Sciences*, 10: 385-386 (1989) és Dumuis et al., *N. S. Arch. Pharmacol.* 340: 403-410 (1989)]. Ezeknek a receptoroknak az aktiválása következképpen fokozza az acetilkolin a paraszimpatikus idegvégződésekből való felszabadulását, amelyek a körülvevő simaizomrostokon helyezkednek el. Az acetilkolin és receptorainak a simaizom membránokon való kombinációja az, ami valójában az izom-összehúzódást kiváltja.

Beszámoltak már arról, hogy a ciszaprid behatol a központi idegrendszerbe és az 5-HT₄ receptorokhoz kötődik. Ez arra utal, hogy a ciszapridnak központilag-közvetített hatásai lehetnek. A ciszaprid az 5-HT₄ receptorok egy hatékony liganduma, amely receptorok a központi idegrendszer több területén megtalálhatók [Dumuis et al., *N. S. Arch. Pharmacol.*, 340: 403-410 (1989)]. A szerotonerg rendszerek modulálásának különféle viselkedési hatásai lehetnek.

A racém ciszaprid más terápiás szerekkel történő együttadagolása gátlási problémákat okoz a ciszaprid máj általi lebontásában. A ketokonazol például kifejezett hatást gyakorol a ciszaprid kinetikájára, mivel gátolja a ciszaprid anyagcsere általi eliminálását, és a beállt plazmaszintek 8-szoros növekedéséhez vezet [*Physician's Desk Reference*®, 52nd Edition, Medical Economics Co., Inc., 1308-1309 (1998)]. A racém ciszaprid és más terápiás szerek kölcsönhatása potencírozhatja a keringési mellékhatásokat, így a kardiotoxicitást is. Ez a potencírozás akkor következik be, amikor a beteg rendszerében levő más gyógyszerek a ciszaprid anyagcseréjét befolyásolják, ezáltal felhalmozzák a racém ciszapridot a testben.

Ezek a kölcsönhatások jelentős hátrányt jelentenek a racém ciszaprid alkalmazásában, különösen azért, mert a racém ciszapridot gyakran más terápiás szer előtt, mellett vagy közvetlen után alkalmazzák. Emellett azt találták, hogy a racém ciszaprid adagolása emberben káros hatást, így szívaritmiát, ezen belül ventrikuláris tachikardiát, ventrikuláris fibrillációt, Q_T növekedést és torsades de pontest, központi idegrendszeri (central nervous system, "CNS") hatásokat, megnövekedett szisztolés nyomást, más hatóanyagokkal való kölcsönhatást, hasmenést, alhasi görcsöt és szívdepressziót vált ki.

Az emberekben a racém ciszaprid főként a piperidin-nitrogén oxidatív N-dealkilezése vagy a 4-fluorfenoxi- vagy a benzamidgyűrűkön bekövetkező aromás hidroxilezés következtében metabolizálódik [Meuldermans et al., *Drug Metab. Dispos.* 16(3):410-419 (1988); és Meuldermans et al., *Drug Metab. Dispos.*, 16(3):403-409

(1988)]. A norciszaprid, kémiai nevén 4-amino-5-klór-N-(3-metoxi-4-piperidinil)-2-metoxibenzamid, a ciszaprid egy hatásos metabolitja.

Nemrégiben kutatók arról számoltak be, hogy a ciszaprid optikailag tiszta (-)-sztereoizomerjének metabolitja, a norciszaprid a hasznos jellemzők közül sokkal rendelkezik, azonban a racém ciszaprid bizonyos járulékos mellékhatásai nélkül. Közélebről az 5 712 293 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetnek eljárást gyomor-nyelőcső reflux betegség és más állapotok, többek között hányás, diszpepszia, szorulás, gasztroparézis, intesztinális pseudo-elzáródás és műtét utáni bélelzáródás kezelésére, amihez optikailag tiszta (-)-norciszapridot használnak.

A gasztrointesztinális betegségek kezelése szempontjából tanulmányozott más szerek vagy vegyületek között vannak a proton pumpa gátlók és a H_2 receptor antagonisták. A proton pumpa gátlók azáltal kezelik a gasztrointesztinális betegségeket, hogy gátolják a H^+-K^+ ATPáz-t, és ennek révén szabályozzák a gyomornedv savasságát. A H_2 receptor antagonisták gátolják a hisztaminnak a H_2 receptorokhoz való kötődését a gyomorsav-kiválasztás szabályozására [Goodman & Gilman, *The pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th Edition, 901-915 (1996)].

A gyomorsavak koncentráció-gradiensei a sejtmembránokon keresztül széles körben változnak. A testben feltehetően a legnagyobb gradiens a gyomrot bélelő fali sejtek plazma-membránján keresztül fordul elő, amely sejtek sósavat választanak ki a gyomornedvbe. Mivel a sósav koncentrációja a gyomornedvben akár 0,1



mol is lehet, és a sejtekben a H^+ koncentráció kb. 10^{-7} mol, a fali sejtek H^+ ionokat a kb. 1 millió az 1-hez koncentrációgradienssel szemben választhatnak ki. Egy membránhoz kötött enzim, amelyet H^+-K^+ ATPáznak neveznek, elősegíti a H^+ aktív transzportját a membránokon keresztül a koncentrációgradiensekkel szemben, kicserélve a K^+ -t, így a gyomorban sósav képződik. A citoszol ATP minden molekulája ADP-re és foszfátra hidrolizál, $2H^+$ ion szállítódik a plazma-membránon keresztül a citoszolból a gyomorba [Goodman & Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th Edition, 901-915 (1996)].

A proton pumpa gátlók visszاسzorítják a gyomorsav-kiválasztást, a savtermelés utolsó lépését, azáltal, hogy specifikusan gátolják a H^+-K^+ ATPáz enzimrendszert a gyomorfali sejtek kiválasztó felületén. A proton pumpa gátlók többek között benzimidazol-vegyületek, ilyen például az omeprazol (PRILOSEC®), a lanszoprazol (PREVACID®) és a pantoprazol. Ezek a proton pumpa gátlók egy szulfinilcsoportot tartalmaznak a helyettesített benzimidazol- és piridingyűrű között. Semleges pH-n az omeprazol, a lanszoprazol és a pantoprazol kémiaiailag stabil, zsírban oldódik, gyenge bázis, amely gátló hatástól mentes. Ezek a töltés nélküli gyenge bázisok elérik a vérből a fali sejteket, és a kiválasztó canaliculiba diffundálnak, ahol a hatóanyag protonálódik és ezáltal befogódik. A protonált alakok szulfén-savvá és szulfénamiddá rendeződnek át, az utóbbiak képesek a H^+-K^+ ATPáz szulfihidril csoportjaival kölcsönhatásba lépni. Teljes gátlás akkor következik be, amikor két molekula gátló jut egy molekula enzimre. A proton pumpa gátlók hatásának specifitásáról

azt gondolják, hogy a) a H^+-K^+ ATPáz szelektív eloszlásából; b) a reakcióképes gátló generálásának katalizálásához szükséges savas körülményekből; és c) a protonált hatóanyagnak és a kationos szulfénamidnak a savas canaliculiban és a célenzim szomszédságában való befogásából vezethető le [Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th Edition, . 901-915 (1996)].

A H_2 receptor antagonisták kompetitíven gátolják a hisztamin és a H_2 receptorok kölcsönhatását. Nagyon szelektívek és nincsenek hatással vagy csak kis hatást gyakorolnak a H_1 receptorokra. Noha a H_2 receptorok számos szövetben, többek között a vaszkuláris és bronchiális simaizomszövetben jelen vannak, a H_2 receptor antagonisták figyelemreméltóan kevésbé befolyásolják a gyomorsav-kiválasztástól eltérő fiziológiai funkciókat. A H_2 receptor antagonisták közé tartozik a nizatidin (AXID[®]), a ranitidin (ZANTAC[®] és TRITEC[®]), a famotidin (PEPCID AC[®]) és a cimetidin (TAGAMET[®]) [Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th Edition, 901-915 (1996)].

A H_2 receptor antagonisták gátolják a hisztamin, más H_2 agonisták, a gasztrin és kisebb mértékben a muszkarin agonisták által kiváltott gyomorsav-kiválasztást. A H_2 receptor antagonisták gátolják a bazális és az éjjeli savkiválasztást is, és ez a hatás nagymértékben hozzájárul klinikai hatékonyságukhoz.

Noha terápiás szerek hozzáférhetőek, továbbra is fennáll az igény a gasztrointesztinális rendellenességek egy hatékonyabb, szélesebb spektrumú kezelésére vagy terápiájára. Kívánatosak például biztonságos és hatékony eljárások és készítmények a

gasztrointesztinális rendellenességek megelőzésére, kezelésére és kézbentartására káros hatások vagy káros hatóanyag-hatóanyag kölcsönhatások nélkül.

A találmány gasztrointesztinális rendellenességek megelőzésére, kezelésére vagy kézbentartására vonatkozik három különböző helyen, az 5-HT₃ receptorokon, az 5-HT₄ receptorokon és vagy a H₂ receptorokon vagy proton pumpákon kifejtett biológiai hatás révén. A háromszoros hatástól egy meglepően kiváló terápiás profil biztosítását várjuk el. Ennek a háromszoros hatású terápiának az alkalmazása kevésbé toxikus és/vagy hatékonyabb a gasztrointesztinális rendellenességek megelőzésében, kezelésében és kézbentartásában, mint azoknak a szereknek az alkalmazása, amelyek e három hely közül csak egyen hatnak.

Az egyik megvalósítási módnak megfelelően három terápiás szert vagy vegyületet használunk, az egyik biztosítja az 5-HT₃ receptorokon való hatást, egy másik az 5-HT₄ receptorokon való hatást, és a harmadik vagy egy proton pumpa gátló vagy egy H₂ receptor antagonistá. Egy előnyös megvalósítási módban például ciszapridot, ondanszetront és vagy egy proton pumpa gátlót vagy egy H₂ receptor antagonistát használunk a gasztrointesztinális rendellenességek megelőzésére, kezelésére vagy kézbentartására. Egy még előnyösebb megvalósítási módban vagy optikailag tiszta (+)-ciszapridot vagy optikailag tiszta (-)-ciszapridot vagy gyógyszerileg elfogadható sóját, optikailag tiszta R(+)-ondanszetront vagy gyógyszerileg elfogadható sóját és vagy egy proton pumpa gátlót vagy egy H₂ receptor antagonistát alkalmazunk.

Egy másik megvalósítási módnak megfelelően a találmány két vagy több szer vagy vegyület szinergetikus alkalmazására vonatkozik, amely három helyen, az 5-HT₃ receptorokon, az 5-HT₄ receptorokon és vagy a H₂ receptorokon vagy a proton pumpákon kifejtett hatást biztosít. Egy előnyös megvalósítási módban két szert vagy vegyületet alkalmazunk, az egyik kettős hatást fejt ki az 5-HT₃ receptorokon és az 5-HT₄ receptorokon, és egy másik a H₂ receptorokon vagy proton pumpákon hat. Ebben az előnyös megvalósítási módban például optikailag tiszta (-)-norciszapridot vagy gyógyászatilag elfogadható sóját, amely mind az 5-HT₃, mind az 5-HT₄ receptorokon hat, és vagy egy proton pumpa gátlót vagy egy H₂ receptor antagonistát használunk a gasztrointesztinális rendellenességek megelőzésére, kezelésére vagy kézbentartására.

A jelen találmány két külön gyógyászati készítmény alkalmazására is vonatkozik, amelyek gasztrointesztinális rendellenességek vagy azok tüneteinek megelőzésére, kezelésére vagy kézbentartására alkalmasak, az egyik az optikailag tiszta (-)-norciszaprid vagy gyógyászatilag elfogadható sójának terápiásan hatásos mennyiségét, és a másik vagy egy proton pumpa gátló vagy egy H₂ receptor antagonistá terápian hatásos mennyiségét tartalmazza.

Más esetben a találmány olyan gyógyászati készítményekre is vonatkozik, amelyek optikailag tiszta (-)-norciszapridot vagy gyógyászatilag elfogadható sóját vagy egy proton pumpa gátlóval vagy egy H₂ receptor antagonistával kombinációban tartalmazzák. Az ilyen egyetlen egységdózis formák kb. 0,5 mg és kb. 500 mg közötti mennyiségű optikailag tiszta (-)-norciszapridot vagy

gyógyászatilag elfogadható sóját, és vagy kb. 1 mg és kb. 200 mg közötti mennyiségű proton pumpa gátlót vagy kb. 1 mg és kb. 2400 mg közötti mennyiségű H₂ receptor antagonistát tartalmaznak megfelelő hordozóban.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények és eljárások, különösen azok, amelyek az optikailag tiszta (-)-norciszaprid vagy gyógyászatilag elfogadható sójának terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazzák, gasztrointesztinális rendellenességek tüneteinek megelőzésére vagy enyhítésére használhatók, miközben csökkentik vagy elkerülik a hagyományos kezelésekkel, így a hagyományos 5-HT₃ receptor antagonisták, 5-HT₄ receptor agonisták vagy antagonisták, a H₂ receptor antagonisták és a proton pumpa gátlók adagolásával járó káros hatásokat. Emellett a jelen találmány szerinti készítmények és eljárások magukban foglalják a gasztrointesztinális rendellenességek kezelését, megelőzését vagy kézbe tartását, miközben csökkentik vagy elkerülik a hatóanyag-hatóanyag kölcsönhatásokat, amelyek ismertén előfordulnak a jelenlegi kereskedelmi szerek, így a racém ciszaprid alkalmazásakor.

A találmány gasztrointesztinális rendellenességek megelőzésére, kezelésére vagy kézbe tartására vonatkozik három különböző helyen, az 5-HT₃ receptorokon, az 5-HT₄ receptorokon és vagy H₂ receptorokon vagy a proton pumpákon kifejtett (például a H⁺-K⁺ ATPáz enzimrendszert gátló) biológiai hatás révén. A három helyen kifejtett hatás alkalmazása a gasztrointesztinális rendellenességek hagyományos kezeléséhez képest egy váratlanul kiváló terápiás profilt biztosít. Ennek a hármas hatású terápiának az

alkalmazása biztonságosabb és/vagy hatékonyabb lehet a gasztrointesztinális rendellenességek megelőzése, kezelése és kézbentartása szempontjából, mint az olyan szerek alkalmazása, amelyek a három hely közül csak egyen hatnak.

Közelebbről a találmány legalább három szer vagy vegyület alkalmazására vonatkozik gasztrointesztinális rendellenességek vagy azok tüneteinek megelőzésére, kezelésére vagy kézbentartására, amelyek közül egy az 5-HT₃ receptorokon, egy másik az 5-HT₄ receptorokon és egy harmadik vagy a proton pumpa rendszereken vagy a H₂ receptorokon fejt ki hatást. A három vegyület előnyösen ciszaprid, ondanszetron és vagy egy proton pumpa gátló vagy egy H₂ receptor antagonista. A három vegyület még előnyösebben vagy optikailag tiszta (+)-ciszaprid vagy optikailag tiszta (-)-ciszaprid vagy gyógyászatilag elfogadható sója, optikailag tiszta R(+)-ondanszetron vagy gyógyászatilag elfogadható sója, és vagy egy proton pumpa gátló vagy egy H₂ receptor antagonista.

A találmány kiterjed legalább két szer vagy vegyület szinergetikus alkalmazására is az 5-HT₃ receptorokon, 5-HT₄ receptorokon és vagy H₂ receptorokon vagy a proton pumpa mechanizmusra kifejtett háromszoros hatás biztosítására gasztrointesztinális rendellenességek megelőzésére, kezelésére vagy kézbentartására. Előnyösen két szert vagy vegyületet alkalmazunk, amelyek közül az egyik két helyen, az 5-HT₃ receptorokon és az 5-HT₄ receptorokon hat, és a másik vagy a H₂ receptorokon vagy a proton pumpa rendszerekre hat. A két szer vagy vegyület előnyösebben optikailag tiszta (-)-norciszaprid vagy gyógyászatilag elfogad-



ható sója, és a másik vagy egy H_2 receptor antagonistá vagy egy proton pumpa gátló.

A gasztrointesztinális rendellenességek, amelyeket a találmány szerinti készítményekkel és eljárásokkal kezelni lehet, többek között, de nem kizárólag, a gasztrointesztinális rendszer felső és alsó részének rendellenességei, a gyomor-nyelőcső reflux betegség ("GERD"), a hányás, a gasztrointesztinális motilitási diszfunkció, a gasztrointesztinális fekélyek, a patológiás hiperkiválasztási állapotok és a gyomorsavtúltengés. A gasztrointesztinális rendellenességek közé sorolhatók még többek között, de nem kizárólag, a diszpepszia, a gasztroparézis, a szorulás, a műtét utáni bélelzáródás, az intesztinális pszeudo-elzáródás, a gyomorfekélyek, a nyombélfekélyek, a gyomorégés, a sósavtúltengés, az erozív nyelőcsőgyulladás, a gyomorsavtúltengés, a felfordult gyomor és a Zollinger-Ellison szindróma.

Az egyik legelőnyösebb megvalósítási módnak megfelelően a találmány optikailag tiszta (-)-norciszapridnak vagy gyógyászati lag elfogadható sójának és legalább egy proton pumpa gátlónak vagy H_2 receptor antagonistának az alkalmazására vonatkozik gasztrointesztinális rendellenességek vagy azok tüneteinek megelőzésére, kezelésére vagy kézbentartására. Megjegyezzük, hogy a találmány szerinti eljárásokban és készítményekben a racém norciszaprid vagy gyógyászati lag elfogadható sója használható alteratívaként az optikailag tiszta (-)-norciszaprid helyett, azonban az optikailag tiszta (-)-norciszapridot részesítjük előnyben. Hasonlóképpen, a proton pumpa gátlók vagy a H_2 antagonisták optikailag tiszta sztereoizomejei vagy aktív metabolit-

jai, valamint azok gyógyászatilag elfogadható sói szintén használhatók alternatívaként, ahol lehetséges. Speciális példákat - csupán szemléltetés céljából - a továbbiakban említünk.

Anélkül, hogy egy elmélethez ragaszkodnánk, úgy gondoljuk, hogy olyan szernek vagy vegyületnek, amely 5-HT₃ receptor antagonistaként és 5-HT₄ receptor agonistaként is hat, egy proton pumpa gátlóval vagy egy H₂ receptor antagonistával együtt való alkalmazása három helyen biztosít hatást, amely meglepő módon a hatékonyság világosabb dóziszfüggő meghatározását, csökkent mértékű káros hatásokat, a szinergetikus hatás következtében jobb terápiát és a fentieknek megfelelően egy javított terápiás indexet eredményez. Például az optikailag tiszta (-)-norciszaprid két helyen, az 5-HT₃ receptoron antagonistaként és az 5-HT₄ receptoron agonistaként fejti ki hatását, és a három helyen való hatást akkor érjük el, amikor vagy egy proton pumpa gátlóval vagy egy H₂ receptor antagonistával együtt alkalmazzuk. Ezért kívánatosabb a találmány szerinti készítmények vagy eljárások alkalmazása egy 5-HT₃ receptor antagonista, egy 5-HT₄ receptor agonista, egy kettős, az 5-HT₃ receptoron antagonista és az 5-HT₄ receptoron agonista hatású szer vagy vegyület, egy proton pumpa gátló vagy egy H₂ receptor antagonista önmagában való alkalmazásánál.

Az optikailag tiszta (-)-norciszapridnak vagy gyógyászatilag elfogadható sójának vagy egy proton pumpa gátlóval vagy egy H₂ receptor antagonistával együtt - a jelen találmánnyal összhangban - való alkalmazása gasztrointesztinális rendellenességek megelőzésére, kezelésére vagy kézbe tartására, csökkenti vagy

megszünteti a gasztrointesztinális rendellenességek kezelésére jelenleg forgalomban levő szerek, így a racém ciszaprid alkalmazását kísérő káros mellékhatásokat. Emellett ez a megvalósítási mód csökkenti vagy elkerüli a racém ciszaprid alkalmazásakor fellépő káros hatóanyag-hatóanyag kölcsönhatásokat.

A találmány tárgyát képezik az 5-HT₃ receptorok, 5-HT₄ receptorok, vagy proton pumpák vagy H₂ receptorok diszfunkciója által okozott állapotok megelőzésére, kezelésére vagy kézben tartására alkalmas eljárások is, amelyekre jellemző, hogy optikailag tiszta (-)-norciszapridnak vagy gyógyászatilag elfogadható sójának terápiásan hatásos mennyiségét vagy egy proton pumpa gátló vagy egy H₂ receptor antagonistá terápian hatásos mennyiségével adagoljuk.

A találmány kiterjed továbbá GERD, hányás, gasztrointesztinális motilitási diszfunkció, gasztrointesztinális fekélyek, patológiás hiperkiválasztási állapotok vagy gyomorsavtúltengés megelőzésére, kezelésére vagy kézben tartására alkalmas eljárásokra is, amelyekre jellemző, hogy egy betegnek optikailag tiszta (-)-norciszapridnak vagy gyógyászatilag elfogadható sójának terápiásan hatásos mennyiségét vagy egy proton pumpa gátló vagy egy H₂ receptor antagonistá terápian hatásos mennyiségével adagoljuk. Speciális megvalósítási módoknak megfelelően a találmány magában foglalja ezeknek a szereknek kombinációban való alkalmazását is erózív nyelőcsőgyulladás, diszpepszia, gasztroparézis, szorulás, műtét után bélelzáródás, intesztinális pseudo elzáródás, gyomorfekélyek, nyombélfekélyek, gyomorégés, gyomorsavtúl-

tengés, felfordult gyomor és Zollinger-Ellison szindróma megelőzésére, kezelésére vagy kézben tartására.

A találmány, amely háromszoros hatású terápiára vonatkozik, magában foglalhatja még egy vagy több további terápiás szer alkalmazását is, amelyek ismert szerek a gasztrointesztinális rendellenességek kezelésére. Ilyen további terápiás szer többek között, de nem kizárólag, a hidroxizin (ANTARAX®); a difenhidramin (BENADRYL PARENTAREL®); a proklórperazin (COMPAZINE®); a dronabinol (MARINOL®); a prometazin (PHENERGAN®); a meklizin (ANTIVERT®); a trimetobenzamid (TIGAN®); a trietilperazin (TORECAN®); a perfenazin (TRILAFON®); a szukralfat (CARAFATE®); és ahol lehetséges, ezek optikailag tiszta sztereoizomerjei vagy hatásos metabolitjai.

A találmány szerinti eljárásokkal összhangban a két vagy több terápiás szer adagolása lehet egyidejű, egymást követő vagy mindkettő, azaz az optikailag tiszta (-)-norciszaprid vagy gyógyászatilag elfogadható sója és vagy egy proton pumpa gátló vagy egy H₂ receptor antagonist, és adott esetben egy további terápiás szer kombinációban, egyidejűleg, de külön-külön, vagy egymást követően beadható.

A találmány szerinti eljárások és készítmények jótékony hatása abban mutatkozik meg, hogy csökkentik vagy elkerülik a gasztrointesztinális rendellenességek kezelésére használt korábbi módszerek és készítmények alkalmazásával járó káros hatásokat. Lásd például *Physician's Desk Reference*®, Medical Economics Co., Inc., 52nd Edition (1998 és 1999).

A "káros hatások" és a "káros mellékhatások" magukban foglalják többek között, de nem kizárólag, a szívaritmiát, a szívvezetési zavarait, az étvágygerjesztést, a testtömeg-növekedést, a szédálást, a gyomor-bél fájdalmat, a fejfájást, a szájszárazságot, a székrekedést, a hasmenést és a hatóanyagok közötti kölcsönhatásokat. A "szívaritmia" többek között, de nem kizárólag, a ventrikuláris tachiritmiára, a torsades de pointes-ra, a Q_T meghosszabbodására és a ventrikuláris fibrillációra utal.

A "gasztrointesztinális rendellenesség" jelentése a jelen leírásban többek között, de nem kizárólag, gasztrointesztinális motilitási diszfunkció, GERD, hányinger, gasztrointesztinális fekélyek, patológiai hiperkiválasztási állapotok, gyomosavtúltengés, erozív nyelőcsőgyulladás, diszpepszia, gasztroparézis, szorulás, műtét utáni bélelzáródás, intesztinális pseudo-elzáródás, gyomorfekélyek, nyombélfekélyek, gyomorégés, sósavtúltengés, felfordult gyomor és Zollinger-Ellison szindróma.

A "beteg" fogalom a leírásban emlősre, különösen emberre utal.

A "racém" meghatározás a leírásban egy vegyület (-)- és (+)-enantiomerjeinek olyan keverékét jelenti, amelyben a (-)- és a (+)-enantiomerek megközelítőleg 1:1 arányban vannak jelen.

Az "optikailag tiszta" kifejezés a jelen leírásban azt jelenti, hogy a készítmény kb. 90 tömeg%-nál nagyobb mennyiségben, előnyösen kb. 95 tömeg%-nál nagyobb mennyiségben, és még előnyösebben kb. 99 tömeg%-nál nagyobb mennyiségben tartalmazza a kívánt sztereoizomert, például a (-)-norciszapridot a hatóanyag teljes tömegére vonatkoztatva. A "lényegében tiszta" kifejezés

azt jelenti, hogy kevesebb mint kb. 10 tömeg%, előnyösen kevesebb mint kb. 5 tömeg%, és még előnyösebben kevesebb mint kb. 1 tömeg% nem kívánt sztereoizomer, például (+)-norciszaprid van jelen a jelen találmány szerint.

Az "5-HT₃ receptor antagonistá" a jelen leírásban olyan vegyületet jelent, amely képes egy 3 típusú 5-hidroxitriptamin receptorhoz reverzibilisen kötődni. 5-HT₃ receptor antagonistá például, de nem kizárólag, a graniszetron (KYTRIL®), a metoklopramid (REGLAN®), az ondanszetron (ZOFRAN®), a renzaprid, a zakoprid, a tropiszetron, és ahol lehetséges, ezeknek az optikailag tiszta sztereoizomerjei vagy hatásos metabolitjai.

Az "5-HT₄ receptor agonista" a jelen leírásban olyan vegyületet jelent, amely képes egy 4 típusú 5-hidroxitriptamin receptorhoz reverzibilisen kötődni. 5-HT₄ receptor agonista például, de nem kizárólag, a norciszaprid és a ciszaprid, és ahol lehetséges, ezeknek az optikailag tiszta sztereoizomerjei vagy hatásos metabolitjai.

A "proton pumpa" a leírásban H⁺-K⁺ ATPázra, egy membránhoz köztött enzimre utal, amely elősegíti a H⁺ aktív transzportját a membránon keresztül egy koncentráció-gradienssel szemben.

A "proton pumpa gátló" a leírásban bármely olyan szerre vagy vegyületre utal, amely gátolja vagy visszaszorítja a gyomorban a savkiválasztást azáltal, hogy gátolja a H⁺-K⁺ ATPáz enzimrendszert a gyomorfal sejtek kiválasztó felületén. Proton pumpa gátlók többek közt, de nem kizárólag, a prazol-származékok, így az omeprazol, a lanszoprazol, a pantoprazol, a rabeprazol, és ahol lehetséges, ezek optikailag tiszta sztereoizomerjei, így az



optikailag tiszta (+)-lanszoprazol, az optikailag tiszta (-)-lanszoprazol, az optikailag tiszta (+)-omeprazol, az optikailag tiszta (-)-omeprazol, az optikailag tiszta (+)-rabeprazol, az optikailag tiszta (-)-rabeprazol, az optikailag tiszta (+)-pantoprazol és az optikailag tiszta (-)-pantoprazol vagy ezek hatásos metabolitjai. A proton pumpa gátlók hatásos metabolitjai közül, amelyek a jelen találmány szerinti alkalmazásra megfelelőek, példaként a hidroxí-omeprazolt, a hidroxí-lanszoprazolt, az omeprazol karbonsav-származékát és a dezmetil-pantoprazolt, és ahol lehetséges ezek optikailag tiszta sztereoizomerjeit említjük. Az omeprazolt, a lanszoprazolt, a pantoprazolt és a rabeprazolt például a szakemberek által ismert szintézisekkel, különösen a 4 544 750 számú, a 4 620 008 számú, a 4 620 009 számú, a 4 758 579 számú, az 5 045 552 számú, az 5 374 730 számú, az 5 386 032 számú, az 5 470 983 számú és az 5 502 195 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismerttetett eljárásokkal állíthatjuk elő, amely leírások utalás formájában a jelen leírás részét képezik.

A "H₂ receptor antagonist" a leírásban bármely olyan szerre vagy vegyületre utal, amely kompetitíven gátolja a hisztamin és a H₂ receptorok kölcsönhatását. H₂ receptor antagonisták többek között, de nem kizárólag, a cimetidín, a famotidín, a ranitidín, a nizatidín, és ahol lehetséges, ezek optikailag tiszta sztereoizomerjei vagy hatásos metabolitjai. A H₂ receptor antagonisták hatásos metabolitja például, de nem kizárólag, az N²-monodezmetilnizatidín, és ahol lehetséges, ennek optikailag aktív sztereoizomerjei.

A nizatidin a szakember által ismert módon, és különösen az 5 541 335 számú és az 5 700 945 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett eljárással állítható elő, amely leírások utalás formájában a jelen leírás részét képezik. A ranitidin a szakember által ismert módon, és különösen az 5 118 813 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett eljárással állítható elő, amely utalás formájában a jelen leírás részét képezi. A cimetidin a szakember által ismert módon, különösen a 4 413 129 számú, a 4 855 439 számú, a 4 886 910 számú, a 4 886 912 számú és az 5 118 813 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett eljárással állítható elő, amely leírások utalás formájában a jelen leírás részét képezik. Emellett a famotidin a szakember által ismert eljárással, például Guimaraens és munkatársai által a *Contact Dermatitis* 31(4):259 (1994) irodalmi helyen ismertetett módon állítható elő.

A találmány szerint megelőzött, kezelt vagy kézbentartott betegségeket a *Stedman's Medical Dictionary*-nek [26th Edition, Williams and Wilkins (1995)] megfelelően használjuk.

A "gyomor-nyelőcső reflux betegség" vagy "GERD" fogalma a jelen leírásban olyan állapotot jelent, amelyben a gyomor tartalma a nyelőcsőbe visszafelé áramlik.

A "gasztrointesztinális fekély" a jelen leírásban olyan állapotot jelent, amelyre a gasztrointesztinális traktus bélésének felületén levő sérülés vagy sérülések jellemzők, amelyeket felszíni szövetvesztés okozott, és általában gyulladás kíséri. A

gasztrointesztinális fekélyek többek között, de nem kizárólag, a nyombélfekélyek és a gyomorfekélyek.

Az "erozív nyelőcsőgyulladás" a leírásban olyan állapotot jelent, amelyre - általában az alsó nyelőcső-záróizom rossz működése következtében - az alsó nyelőcsőnek a savas gyomortartalom visszafolyása által okozott gyulladása jellemző.

A "diszpepszia" fogalma a jelen leírásban olyan állapotra utal, amelyre az emésztés erejének vagy működésének tökéletlensége jellemző, amely jelentkezhet egy primer gasztrointesztinális diszfunkció tüneteként vagy más rendellenességek, így a vakbélgyulladás, epehólyag zavarok vagy hiányos tápláltság szövődményként.

A "gasztroparézis" a jelen leírásban a gyomor paralízisére utal, amelyet a gyomorban egy motoros abnormalitás okoz, vagy betegségek, így cukorbetegség, progresszív szisztémás szklerózis, anorexia nervosa vagy miotóniás disztrófia szövődményeként alakul ki.

A "szorulás" olyan állapotot jelent, amelyre a ritka vagy nehéz székletürítés jellemző, és például az intesztinális izomtónus hiánya vagy intesztinális izommerevség okozza.

A "műtét utáni bélelzáródás" a leírásban a bélnek a műtétet követően az izomtónusban bekövetkező szétesés miatti elzáródását jelenti.

A "megelőzés" a leírásban állapotok vagy rendellenességek megállítását vagy meggátlását jelenti olyan betegben, akinél fennáll a rizikója annak, hogy ilyen állapotoktól vagy rendelle-

nességektől, mint például, de nem kizárólag, a stressztől szenvedjen.

Az "intesztinális pszeudo-elzáródás" a jelen leírásban olyan állapotra utal, amelyre szorulás, kólikás fájdalom és hányás jellemző, a fizikai elzáródás bizonyossága nélkül.

A "gyomorsavtúltengés" a leírásban olyan állapotot jelent, amelyre a gyomornedv abnormálisan nagymértékű savassága jellemző.

A "terápiásan hatásos mennyiség" a jelen leírásban a terápia szer olyan mennyiségét jelenti, amely önmagában vagy más hatóanyagokkal kombinációban terápiás előnyt biztosít gasztrointesztinális rendellenességek, például gasztrointesztinális motilitási diszfunkció, GERD, hányás, gasztrointesztinális fekélyek, patológiai hiperkiválasztási állapotok, gyomorsavtúltengés vagy ezek tüneteinek megelőzésében, kezelésében vagy kézben tartásában. Minden rendellenesség esetében eltérőek lehetnek a terápiásan hatásos mennyiségek, amint az a szakemberek számára nyilvánvaló.

Optikailag tiszta (-)-norciszapridot ciszaprid racém elegyből kaphatunk, amelynek a kémiai szintézisét az 1983. április 13-án publikált 0 076 530 A2 számú európai szabadalmi iratban, a 4 962 115, az 5 057 525 vagy az 5 137 896 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módon valósíthatjuk meg, amely iratok tartalma utalás formájában a jelen leírás részét képezi. Lásd továbbá Van Daele et al., *Drug Development Res.*, 8:225-232 (1986). A ciszaprid norciszapriddá történő metabolizmusát Meuldermans W. és munkatársai írták le

[*Drug Metab. Dispos.* 16(3):410-419 (1988) és *Drug Metab. Dispos.*, 16(3):403-409 (1988)]. A racém norciszaprid előállítása a szakemberek számára szintén ismert, különösen az EP 0 076 530 A2 számú európai szabadalmi iratból és az 5 137 896 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból (Van Daele), amelyek tartalma utalás formájában a jelen leírás részét képezi. Az itt tárgyalt királis vegyületek optikailag tiszta sztereoizomereit a racém elegyekből az enantiomerek hagyományos eszközökkel, például egy optikailag aktív rezolváló sav felhasználásával végzett rezolválással is megkaphatók. A racém vegyületek rezolválását a szakemberek szintén ismerik, különösen a következő irodalmi helyekről: Jacques J. et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen S. H. et al., *Tetrahedron*, 33:2725 (1977); Eliel E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

A fentebb leírt elválasztási technikák mellett az optikailag tiszta vegyületek sztereospecifikus szintézissel is előállítható a szakemberek által jól ismert módszerek alkalmazásával. A királis szintézis nagy enantiomertisztaságú termékeket eredményezhet. Bizonyos esetekben azonban a termék enantiomertisztasága nem kielégítően nagy. A szakember tudja, hogy a fentebb leírt elválasztási módszerekkel a királis szintézissel előállított hatásos sztereoizomerek enantiomertisztasága tovább fokozható.

Optikailag tiszta (-)-norciszapridot például a racém norciszaprid-elegy enzimatis biokatalitikus rezolválásával is kaphatunk. Ezeket a szintéziseket a szakemberek különösen az 5 057 427 és az 5 077 217 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokból ismerik, amelyek tartalma utalás formájában a jelen leírás részét képezi.

Az itt tárgyalt hatóanyagok, például a (-)-norciszaprid, az 5-HT₃ antagonistá, az 5-HT₄ agonista vagy antagonistá, egy proton pumpa gátló vagy egy H₂ receptor antagonistá megelőző vagy terápiás dózisának nagysága az itt leírt betegségek vagy rendellenességek akut vagy krónikus kézbentartására a megelőzendő, kezelendő vagy kézbentartandó állapot természetétől és súlyosságától és az adagolás módjától függően változik. Az adagolás például orálisan, mukozálisan (ezen belül rektálisan), parenterálisan (ezen belül szubkután, intramuszkulárisan, bólusz injekció formájában és intravénásan), szublinguálisan, transzdermálisan, nazálisan és bukkálisan történhet. A dózisforma például tablettá, pirulá, pasztillá, diszperzió, szuszpenzió, kúp, oldat, kapszula, lágy rugalmas zselatin kapszula és tapasz lehet. A dózis és feltehetően az adagolás gyakorisága szintén változik az egyes betegek korától, testtömegétől és a hatóanyagra adott választától függően. A megfelelő adagolási rendet a szakember könnyen megválaszthatja az ilyen tényezők szükséges figyelembevételével.

Általában egy 5-HT₃ receptor antagonistá, egy 5-HT₄ receptor agonista vagy egy terápiás szer, amely mind az 5-HT₃, mind az 5-HT₄ receptoron hat az itt leírt állapotok esetében, teljes napi

dózisa kb. 0,5 mg és kb. 500 mg, előnyösen kb. 1 mg és kb. 350 mg, és előnyösebben kb. 2 mg és kb. 250 mg közötti.

Egy proton pumpa gátló megfelelő napi dózisát a szakember könnyen meghatározhatja. Általában egy proton pumpa gátlónak, így a lanszoprazolnak, pantoprazolnak, rabeprezolnak, omeprazolnak vagy optikailag tiszta sztereoizomerjeiknek vagy hatásos metabolitjaiknak az itt leírt állapotok esetében a teljes napi dózisa kb. 1 mg és kb. 200 mg, előnyösen kb. 5 mg és kb. 150 mg, és előnyösebben 10 mg és kb. 100 mg közötti.

A H₂ receptor antagonisták megfelelő napi dózis-tartományait a szakember könnyen meghatározhatja. Lásd például a *Physician's Desk Reference*® [Medical Economics Co., Inc. 52nd Edition (1999)] kézikönyvben az ismert H₂ receptor antagonisták esetében jelenleg alkalmazott megfelelő dózisokat. A ranitidint például kb. 1 mg és kb. 800 mg, előnyösen kb. 100 mg és kb. 600 mg, és előnyösebben kb. 250 mg és kb. 500 mg közötti orális napi dózisban adagoljuk. A cimetidin esetében az orális napi dózis kb. 1 mg és kb. 2400 mg, előnyösen kb. 400 mg és kb. 1600 mg, előnyösebben kb. 600 mg és kb. 1000 mg között van. A famotidin esetében az orális napi dózis kb. 1 mg és kb. 200 mg, előnyösen kb. 10 mg és kb. 80 mg, előnyösebben kb. 15 mg és kb. 50 mg között változik. A nizatidin esetében az orális napi dózis kb. 1 mg és kb. 600 mg, előnyösen kb. 50 mg és kb. 500 mg, előnyösebben kb. 250 mg és kb. 350 mg között változhat.

A beteg kezelésénél a terápiát egy alacsonyabb, például egy 0,5 mg és kb. 10 mg közötti (-)-norciszaprid dózissal és kb. 1 mg és kb. 5 mg közötti proton pumpa gátló dózissal vagy kb. 1 mg

és kb. 5 mg közötti H_2 receptor antagonistá dőzissal kezdhetjük, és ezt az ajánlott napi dőzsig vagy tovább emeljük a beteg globális válaszáatól függően. Ajánlott továbbá, hogy a gyermekek és a 65 év feletti betegek, valamint az elégtelen vese- vagy májműködésű betegek kezdetben alacsonyabb dőzsisokat kapjanak, és hogy ezeket a dőzsisokat az egyedi válaszok és vérszintek alapján állítsák be. Bizonyos esetekben szükséges lehet ezeken a tartományokon kívül eső dőzsisok adagolása is, amint az a szakember számára nyilvánvaló. Megjegyezzük továbbá, hogy a klinikus vagy a kezelő orvos tudni fogja, hogy hogyan és mikor szakítsa meg, változtassa vagy fejezze be a kezelést az egyes betegek válaszáatól függően.

A jelen találmányban alkalmazandó gyógyászati készítmények $5-HT_3$ receptor antagonistát és $5-HT_4$ receptor agonistát vagy egy kettős, az $5-HT_3$ és az $5-HT_4$ receptorokon hatást kifejtő terápiás szert vagy egy proton pumpa gátlóval vagy egy H_2 receptor antagonistával együtt tartalmazhatnak hatóanyagként, és emellett még gyógyászatilag elfogadható hordozót és adott esetben más terápiás komponenst is magukban foglalhatnak.

Az egyik megvalósítási mód szerint a gyógyászati készítmények három terápiás szert, egy $5-HT_3$ receptor antagonistát és egy $5-HT_4$ receptor agonistát vagy egy proton pumpa gátlóval vagy egy H_2 receptor antagonistával együtt tartalmaznak, s emellett még egy gyógyászatilag elfogadható hordozót és adott esetben más terápiás komponenst is magukban foglalhatnak. Egy előnyös megvalósítási módban a gyógyászati készítmények két terápiás szert tartalmaznak, az egyik két helyen, az $5-HT_3$ receptorokon és az $5-HT_4$

receptorokon hat, és a másik vagy egy proton pumpa gátló vagy egy H₂ receptor antagonistája.

A "gyógyászatilag elfogadható só" meghatározás olyan sóra, amely gyógyászatilag elfogadható nem-toxikus savakból, ezen belül szervetlen savakból, szerves savakból készül, valamint azok szolvájtaira, hidrátjaira és klatrátjaira utal. Az ilyen szervetlen savakra példaként a hidrogén-kloridot, a hidrogén-bromidot, a hidrogén-jodidot, a salétromsavat, a kénsavat és a foszforsavat említjük. A megfelelő szerves savakat például az alifás és aromás karbon- és szulfonsavak közül választhatjuk, ilyen például a hangyasav, az ecetsav, a propionsav, a borostyánkősav, a benzoésav, a kámforszulfonsav, a citromsav, a fűmársav, a glükonsav, az izetionsav, a tejsav, az almasav, a nyálkasav, a borkősav, a p-toluolszulfonsav, a glikolsav, a glükuronsav, a maleinsav, a furánkarbonsav, a glutaminsav, a benzoésav, az antranilsav, a szalicilsav, a fenilecetsav, a mandulasav, az embonsav (pamoésav), a metánszulfonsav, az etánszulfonsav, a pantoténsav, a benzolszulfonsav, a sztearinsav, a szulfanilsav, az alginsav és a galakturonsav. Különösen előnyös sav a hidrogén-bromid, a hidrogén-klorid, a foszforsav és a kénsav. Az egyik megvalósítási módban az 5-HT₃ receptor antagonistát, az 5-HT₄ receptor agonistát vagy egy olyan terápiás szert, amely 5-HT₃ receptor antagonistaként és 5-HT₄ agonistaként is hat, szabad bázis vagy hidrát formájában adagolunk. Az optikailag tiszta (-)-norciszapridot szabad bázis vagy hidrát alakjában adagoljuk.

A találmány kiterjed olyan hatásos szereknek vagy vegyületeknek, amelyek savasak, ahol a sókat gyógyászatilag elfogadható nem-toxikus bázisokkal, ezen belül szerves vagy szervetlen bázisokkal képezzük, valamint ezek szolvátjainak, hidrátjainak vagy klatrátjainak az alkalmazására is. Ilyen szervetlen bázisok például, de nem kizárólag, az alumínium, a kalcium, a lítium, a magnézium, a kálium, a nátrium és a cink fémes sói. Megfelelő szerves bázis többek között, de nem kizárólag, az N,N-dibenzilettilén-diamin, a klórprokain, a kolin, a dietanol-amin, az etilén-diamin, a meglumain (N-metilglükamin), a lizin és a prokain.

A gyakorlati alkalmazás során a találmány szerinti gyógyászati készítményekben a hatóanyagot egy gyógyászatilag elfogadható hordozóval bensőséges keveréssel kombinálhatjuk a hagyományos gyógyszerészeti technikák alkalmazásával. A hordozó igen különböző fajtájú lehet és számos komponensből állhat az adagoláshoz kívánatos készítmény formájától függően. A jelen találmány szerinti készítmények többek között, de nem kizárólag, szuszpenziók, oldatok és elixírek; aeroszolok; vagy hordozók, például, de nem kizárólag, keményítők, cukrok, mikrokristályos cellulóz, hígítóanyagok, granulálószerke, kenőanyagok, kötőanyagok és szétesést elősegítő szerek. A gyógyászati készítmény előnyösen orálisan adagolható formában van. Az adagolás könnyűsége miatt a tablettákat és kapszulákat részesítjük előnyben, és ezek a legelőnyösebb orális dózisegység formák, amelyekben szilárd gyógyászati hordozóanyagokat alkalmazunk. Kívánt esetben a

tablettákat standard vizes vagy nemvizes technikákkal be is vonhatjuk.

A találmány szerinti orális gyógyászati készítményeket előnyösen egyetlen vagy osztott dózisban adagoljuk napi 1-4 alkalommal. Az orális dózisformákat kényelmesen alakíthatjuk egységdózis formákká, és a gyógyszerészet területén jól ismert bármely módszerrel előállíthatjuk.

A találmány szerinti, orálisan adagolható gyógyászati készítmények lehetnek diszkrét gyógyászati egységdózis formák, így kapszulák, levélkék, lágyszelatin kapszulák, tabletták vagy aerosol sprayk, amelyek a hatóanyag előre meghatározott mennyiségét tartalmazzák por vagy szemcse, vagy vizes folyadékkal vagy nem-vizes folyadékkal készült oldat vagy szuszpenzió, olaj-~~a-~~vízben emulzió vagy víz-az-olajban emulzió formájában. Az ilyen készítményeket a gyógyszerészet bármelyik jól ismert módszerével előállíthatjuk, de mindegyik módszer magában foglalja a hatóanyag és az egy vagy több szükséges komponensből álló gyógyászatiilag elfogadható hordozó összekeverésének lépését. Általában a készítményeket a hatóanyag és a folyékony hordozók vagy finomeloszlású szilárd hordozók vagy mindkettő egyenletes és bensőséges összekeverésével állítjuk elő, majd szükséges esetben a terméket a kívánt módon formázzuk. Az orális szilárd készítményeket előnyben részesítjük az orális folyékony készítményekkel szemben. Az egyik előnyös orális szilárd készítmény a kapszula, de a legelőnyösebb orális szilárd készítmény a tablettá.

A tablettát például préseléssel vagy sajtolással, adott esetben egy vagy több kisegítő komponenssel készítjük. A préselt

tablettákat egy alkalmas gépben állítjuk elő a szabadon folyó formában, például por vagy szemcse alakjában levő hatóanyagból, amelyet adott esetben kötőanyaggal, kenőanyaggal, közömbös hígítóanyaggal, granulálószerrel, felületaktív anyaggal vagy diszpergálószerrel keverünk. A sajtolt tablettákat sajtolással egy alkalmas gépben, egy közömbös folyékony hígítószerrel nedvesített porított vegyületből állítjuk elő. Minden egyes tabletta, levélke vagy kapszula előnyösen kb. 0,5 mg és kb. 500 mg közötti, előnyösebben kb. 1 mg és kb. 350 mg közötti mennyiségű (-)-norciszapridot kb. 1 mg és kb. 200 mg közötti mennyiségű proton pumpa gátlóval vagy kb. 1 mg és kb. 2400 mg közötti mennyiségű H₂ receptor antagonistával kombinációban tartalmaz.

Az orális adagolásra alkalmas jelen találmány szerinti gyógyászati készítmények lágy zselatin kapszula egységdózis formába is foglalhatók a szakember által jól ismert módszerekkel [Ld. Ebert, *Pharm. Tech.*, 1(5):44-50 (1977)]. A lágy zselatin kapszuláknak lágy, globuláris zselatin héjuk van, amely valamivel vastagabb, mint a kemény zselatin kapszuláké, ahol a zselatin lágyítószerrel, például glicerin, szorbit vagy hasonló poliolok hozzáadásával meg van lágyítva. A kapszulahéj keménysége az alkalmazott zselatin típusának és a lágyító, valamint a víz mennyiségének változtatásával variálható. A lágy zselatin héjak tartósítószerrel, például metil- és propilparabént és szorbinsavat tartalmazhatnak a gombák növekedésének megakadályozására. A hatóanyagot egy folyékony vivőanyagban vagy hordozóban, például növényi vagy ásványolajban, glikolokban, például polietilén-glikolban és propilén-glikolban, trigliceridekben, fe-



lületaktív anyagokban, így poliszorbátokban vagy ezek kombinációiban oldhatjuk vagy szuszpendálhatjuk.

A fenti szokásos dózisformák mellett a jelen találmány szerinti vegyületek szabályozott hatóanyagleadó eszközzel vagy leadó szerkezetekkel is adagolhatók, amint az a szakemberek számára jól ismert, és amelyeket a 3 845 770, a 3 916 899, a 3 536 809, a 3 598 123, a 4 008 719, az 5 674 533, az 5 059 595, az 5 591 767, az 5 120 548, az 5 073 543, az 5 639 476, az 5 354 556 és az 5 733 566 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetnek, a fenti leírások tartalma utalás formájában a jelen leírás részét képezi. Ezek a gyógyászati készítmények egy vagy több hatóanyag lassú vagy szabályozott leadására használhatók például a kívánt leadási profiltól függően hidroxipropilmetilcellulóz különböző arányokban történő alkalmazásával, más polimer mátrixok, gélek, áteresztő membránok, ozmózisrendszerek készítménybe foglalásával, többrétegű bevonatok, mikrorészecskék, liposzómák, mikrogömbök vagy ezek kombinációinak alkalmazásával. A szakemberek által ismert, ezen belül az itt leírtak közül a találmány szerinti készítményekhez a megfelelő szabályozott hatóanyagleadású készítményformák könnyen kiválaszthatók. Az orális adagolásra alkalmas egyszeres egységdózis formák, így az olyan tabletták, kapszulák, gélkapszulák és hasonlóak, amelyek szabályozott hatóanyag-leadásra adaptáltak, a jelen találmány körébe tartoznak.

Minden szabályozott hatóanyag-leadású gyógyszerterméknek közös célja az, hogy javítsa a hatóanyag-terápiát a nekik megfelelő nem-szabályozott hatóanyagleadású készítményekkel szemben.



Ideális esetben egy optimálisan tervezett szabályozott hatóanyagleadású készítmény alkalmazását a gyógykezelésben az jellemzi, hogy az állapotot minimális hatóanyag alkalmazásával minimális idő alatt gyógyítja vagy tartja kézben. A szabályozott hatóanyagleadású készítmények előnye, hogy 1) növelhetik a hatóanyag aktivitását; 2) csökkenthetik az adagolás gyakoriságát; és 3) növelhetik a beteg együttműködési készségét.

A legtöbb szabályozott hatóanyag-leadású készítményt úgy tervezik, hogy kezdetben annyi hatóanyagot adjon le, amely azonnal kiváltja a kívánt terápiás hatást, és azután fokozatosan és folyamatosan adja le a hatóanyag további részleteit ennek a terápiás hatású szintnek a fenntartására egy hosszabb időszakon keresztül. Annak érdekében, hogy a testben a hatóanyagot ezt az állandó szintjét fenntartsuk, a hatóanyagot a dózisformából olyan sebességgel kell felszabadulnia, amely helyettesíti a metabolizált és a testből kiválasztott hatóanyag mennyiségét.

A hatóanyag szabályozott leadását különféle körülmények, például a pH, a hőmérséklet, az enzimek, a víz vagy más fiziológiai állapotok vagy vegyületek stimulálhatják. A "hatóanyagleadást szabályozó komponens" a jelen találmány értelmében olyan vegyület(ek), többek között polimerek, polimer mátrixok, gélek, áteresztő membránok, liposzómák, mikrogömbök vagy hasonlóak, vagy ezek kombinációja, amely(ek) elősegíti(k) a gyógyászati készítményben levő hatóanyag szabályozott felszabadulását.

A jelen találmány szerinti gyógyászati készítmények parenterális adagolásra alkalmas injekciós, például szubkután, bólusz, intramuszkuláris vagy intravénás injekciós készítményekké is



formulálhatók, és ezek a készítmények egységdózis formában, például többdózisos tartályban vagy ampullában kiszerezhetők. A parenterális adagolásra alkalmas ilyen készítmények lehetnek szuszpenziók, oldatok vagy emulziók vizes vagy olajos vivőanyagokban, és ezek a hatóanyag mellett egy vagy több formulálószerrel, így diszpergálószerrel, szuszpendálószerrel, stabilizálószerrel és tartósítószerrel is magukban foglalhatnak.

Az adagolás egy további előnyös módja a transzdermális adagolás, például egy alhasi bőrtapasz segítségével.

A találmányt a továbbiakban a következő példákra utalással határozzuk meg, részletesen leírjuk a jelen találmány szerinti vegyület és készítmény előállítását, valamint azok hasznosságát. A szakember számára nyilvánvaló, hogy az anyagok és módszerek tekintetében számos módosítás végezhető anélkül, hogy a jelen találmány céljától és körétől eltávolodnánk.

Példák

1. példa

Receptorhoz való kötődés

5-HT₃ receptor

Racém norciszapridot, racém ciszapridot és ezek (-)- és (+)-sztereoizomerjeit vizsgáltuk (Cerep, Celle l'Evescault, France) az N1E-115 sejtekből származó 5-HT₃ receptor altípusokhoz való kötődés szempontjából.

A megfelelő ligandumokkal történő inkubálást követően a preparátumokat gyorsan, GF/B üvegszál szűrőkön keresztül vákuumban szűrtük és egy Brandel vagy Packard típusú sejtgyűjtő alkal-



mazásával jéghideg pufferrel mostuk. A kötött radioaktivitást folyadék-szcintillációs számlálóval (LS 6000, Beckman) határoztuk meg egy folyadék szcintillációs keverék (Formula 989) alkalmazásával.

A radioligandumnak a receptorhoz való specifikus kötődését az összes kötődés és a jelzetlen ligandum feleslegének jelenlétében mért nem-specifikus kötődés különbségként határoztuk meg. Az eredményeket a vegyületek jelenlétében kapott specifikus kötődés %-os gátlásaként fejeztük ki. Az IC_{50} értéket 3×10^{-10} M és 10^{-5} M közötti koncentrációtartomány alkalmazásával határoztuk meg, hogy teljes kompetitív görbéket kapjunk, és nem-lineáris regresszió analízissel számítottuk. Az eredmények a 3. és 4. táblázatban láthatók.

Más hatóanyagokat, így a graniszetront, a metoklopramidot, az ondanszetront, a renzapridot, a zakopridot, a tropiszetront is a fentebb leírt módszerrel vizsgálhatjuk.

5-HT₄ receptor

Racém norciszapridot, racém ciszapridot és ezek (-)- és (+)-sztereoizomerjeit vizsgáltuk (Cerep, Celle l'Evescault, France) tengerimalac striatumból származó 5-HT₄ receptor altípusokhoz való kötődés szempontjából.

A megfelelő ligandumokkal történő inkubálást követően a preparátumokat gyorsan, GF/B üvegszálás szűrőkön keresztül vákuumban szűrtük és egy Brandel vagy Packard típusú sejtgyűjtő alkalmazásával jéghideg pufferrel mostuk. A kötött radioaktivitást folyadék-szcintillációs számlálóval (LS 6000, Beckman) határoztuk meg.

tuk meg egy folyadék szcintillációs keverék (Formula 989) alkalmazásával.

A radioligandumnak a receptorhoz való specifikus kötődését az összes kötődés és a jelzetlen ligandum feleslegének jelenlétében mért nem-specifikus kötődés különbségeként határoztuk meg. Az eredményeket a vegyületek jelenlétében kapott specifikus kötődés %-os gátlásaként fejeztük ki. Az IC_{50} értéket 3×10^{-10} M és 10^{-5} M közötti koncentrációtartomány alkalmazásával határoztuk meg, hogy teljes kompetitív görbéket kapjunk, és nem-lineáris regressziós analízissel számítottuk. Az eredmények a 3. és 4. táblázatban láthatók.

Más hatóanyagokat, így a ciszapridot és hasonlókat a fentebb leírt módszerekkel vizsgálhatjuk.

3. táblázat

Az 5-HT₃ és az 5-HT₄ receptorokhoz való kötődés IC_{50} értékei (nM)

Vegyület	5-HT ₃	5-HT ₄	5-HT ₃ /5-HT ₄ arány
(±)-Norciszaprid	8,2	686	0,012
(+)-Norciszaprid	4,5	331	0,014
(-)-Norciszaprid	30,4	1350	0,023

4. táblázat

Az 5-HT₃ és az 5-HT₄ receptorokhoz való kötődés IC₅₀ értékei (nM)

Vegyület	5-HT ₃	5-HT ₄	5-HT ₃ /5-HT ₄ arány
(±)-Ciszaprid	365	169	2,2
(+)-Ciszaprid	310	340	0,9
(-)-Ciszaprid	2790	199	14,0

Az 5-HT₄ receptor helyeken mutatott agonista hatást egy olyan vizsgálattal is meghatározhatjuk, amely azon alapul, hogy a hatásos vegyület szövettenyészetben növesztett egér embrió colloculi neuronokban képes a gyűrűs AMP termelését fokozni [ld. Dumuis et al., *N. S. Arch. Pharmacol.* 340:403-410 (1989)].

2. példa

Orális készítmény

Tabletták

Készítmény	Tablettánkénti mennyiség (mg)		
	A	B	C
Hatóanyag	5,0	10,0	25,0
(-)-Norciszaprid			
Lanszoprazol	5,0	15,0	30,0
Laktóz BP	57,0	92,0	107,0
Keményítő BP	20,0	20,0	25,0
Mikrokristályos cellulóz	10,0	10,0	10,0
Hidrogénezett növényi olaj	1,5	1,5	1,5
Polivinilpirrolidinon	1,5	1,5	1,5
Préselt tömeg	100,0	150,0	200,0

A hatóanyagokat, a (-)-norciszapridot és a lanszoprazolt egy megfelelő szitán átengedjük és a laktózzal addig keverjük, amíg homogén keveréket kapunk. A keverékhez megfelelő térfogatú vizet adunk, és a porokat granuláljuk. Szárítás után a granulátumot szitáljuk és a megmaradó segédanyagokkal összekeverjük. A képződött szemcséket ezután a kívánt alakú tablettákká préseljük. A fentiekől eltérő mennyiségű hatóanyagot tartalmazó tablettákat úgy állíthatunk elő, hogy a hatóanyag és a segédanyag(ok) arányát vagy a préselt tömeget megváltoztatjuk.

3. példa

Orális készítmény

Tabletták

Készítmény	Tablettánkénti mennyiség (mg)		
	A	B	C
Hatóanyag	5,0	10,0	25,0
(-)-Norciszaprid			
Famotidin	10,0	20,0	40,0
Laktóz BP	38,5	73,5	43,5
Keményítő BP	30,0	30,0	60,0
Előzselatinált kukorica- keményítő BP	15,0	15,0	30,0
Magnézium-sztearát	1,5	1,5	1,5
Préselt tömeg	100,0	150,0	200,0

A hatóanyagokat, a (-)-norciszapridot és a famotidint egy alkalmas szitán átengedjük és a laktózzal, a keményítővel és az előzselatinált kukoricakeményítővel addig keverjük, amíg homogén keveréket kapunk. Ezután megfelelő mennyiségű vizet adunk hozzá, és a porokat granuláljuk. Szárítás után a granulátumot szitáljuk és a még megmaradó segédanyagokkal összekeverjük. Az így kapott granulátumot ezután a kívánt alakú tablettákká préseljük. A fentitől eltérő mennyiségű hatóanyagot tartalmazó tablettákat úgy állíthatunk elő, hogy a hatóanyag és a segédanyagok arányát vagy a préselt tömeget megváltoztatjuk.

4. példa

Orális készítmény

Tabletták

Készítmény	Tablettánkénti mennyiség (mg)		
	A	B	C
Hatóanyag	5,0	10,0	25,0
(-)-Norciszaprid			
Laktóz BP	48,5	43,5	78,5
Keményítő BP	30,0	30,0	30,0
Előzselatinált kukoricakeményítő BP	15,0	15,0	15,0
Magnézium-sztearát BP	1,5	1,5	1,5
Préselt tömeg	100,0	100,0	150,0

A hatóanyagot, a (-)-norciszapridot egy alkalmas szitán átengedjük és a laktózzal, a keményítővel és az előzselatinált kukoricakeményítővel addig keverjük, amíg homogén keveréket kapunk. Ezután megfelelő mennyiségű vizet adunk hozzá, és a porokat granuláljuk. Szárítás után a granulátumot szitáljuk és a még megmaradó segédanyagokkal összekeverjük. Az így kapott granulátumot ezután a kívánt alakú tablettákká préseljük. A fentitől eltérő mennyiségű hatóanyagot tartalmazó tablettákat úgy állíthatunk elő, hogy a hatóanyag és a segédanyagok arányát vagy a préselt tömeget megváltoztatjuk.

Noha a jelen találmányt meghatározott megvalósítási módokra írtuk le, a szakemberek számára nyilvánvaló, hogy különféle változtatások és módosítások tehetők anélkül, hogy az igénypontokban meghatározott találmány szellemétől és körétől eltávolodnánk. Az ilyen módosítások szintén a csatolt igénypontok által meghatározott körbe tartoznak.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás betegben gasztrointesztinális rendellenességek kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy vagy több szernek vagy vegyületnek, amely(ek) egyidejűleg vagy egymást követően 5-HT₃ receptorokon, 5-HT₄ receptorokon és vagy proton pumpákon vagy H₂ receptorokon hat(nak), vagy ezek optikailag tiszta sztereoizomerjének vagy hatásos metabolitjának vagy gyógyászatilag elfogadható sójának terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

2. Eljárás betegben gasztrointesztinális rendellenességek kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy szernek vagy vegyületnek, amely antagonizálja az 5-HT₃ receptorokat és agonizálja az 5-HT₄ receptorokat, és egy proton pumpa gátló vagy egy H₂ receptor antagonistá vagy ezek egy optikailag tiszta sztereoizomerje vagy hatásos metabolitja vagy gyógyászatilag elfogadható sója közül legalább egynek terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

3. Eljárás betegben gasztrointesztinális rendellenességek kezelésére, azzal jellemezve, hogy a betegnek (-)-norciszapridnak vagy gyógyászatilag elfogadható sójának, amely a (+)-sztereoizomerjétől lényegében mentes, és egy proton pumpa gátló, egy H₂ receptor antagonistá vagy ezek egy optikailag tiszta sztereoizomerje vagy hatásos metabolitja vagy gyógyászatilag elfogadható sója közül legalább egynek terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, ahol a beteg ember.

5. A 3. igénypont szerinti eljárás, ahol a gasztrointesztinális rendellenesség gasztrointesztinális motilitási diszfunkció.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, ahol a gasztrointesztinális motilitási diszfunkció diszpepszia, gasztroparézis, szorulás, műtét utáni bélelzáródás vagy intesztinális pszeudo-elzáródás.

7. A 3. igénypont szerinti eljárás, ahol a gasztrointesztinális rendellenesség gyomor-nyelőcső reflux betegség, hányás, gasztrointesztinális fekély, patológiás hiperkiválasztási állapot vagy gyomorsavtúltengés.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, ahol a patológiás hiperkiválasztási állapot Zollinger-Ellison szindróma.

9. A 7. igénypont szerinti eljárás, ahol a gyomorsav-túltengés gyomorégés, sósav túltengés, savas gyomor, erozív nyelőcsőgyulladás vagy felfordult gyomor.

10. A 3. igénypont szerinti eljárás, ahol a (-)-norciszaprid adagolt mennyisége kb. 0,5 mg és kb. 500 mg közötti.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, ahol a (-)-norciszaprid adagolt mennyisége kb. 1 mg és kb. 350 mg közötti.

12. A 3. igénypont szerinti eljárás, ahol proton pumpa gátlót adagolunk, amelyet az omeprazol, lanszoprazol, rabeprazol, pantoprazol, hidroxí-meprazol, dezmetil-pantoprazol, hidroxí-lanszoprazol és ezek optikailag tiszta sztereoizomerjei közül választunk.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, ahol a proton pumpa gátló mennyisége kb. 1 mg és kb. 200 mg közötti.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás, ahol a proton pumpa gátló mennyisége kb. 5 g és kb. 150 mg közötti.

15. A 3. igénypont szerinti eljárás, ahol H_2 receptor antagonistát adagolunk, amelyet cimetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin és ezek optikailag tiszta sztereoizomerjei vagy hatásos metabolitjai közül választunk.

16. A 15. igénypont szerinti eljárás, ahol a H_2 receptor antagonistá mennyisége kb. 1 mg és kb. 2400 mg közötti.

17. A 3. igénypont szerinti eljárás, ahol a (-)-norciszaprid és a proton pumpa gátló legalább egyikét orálisan adagoljuk.

18. A 17. igénypont szerinti eljárás, ahol a (-)-norciszapridot és a proton pumpa gátlót orálisan tabletta vagy kapszula formájában adagoljuk.

19. A 3. igénypont szerinti eljárás, ahol a (-)-norciszaprid és a H_2 receptor antagonistá legalább egyikét orálisan adagoljuk.

20. A 3. igénypont szerinti eljárás, ahol a proton pumpa gátlót vagy a H_2 receptor antagonistát (-)-norciszapriddal együtt parenterálisan, transzdermálisan, rektálisan vagy szublingválisan adagoljuk.

21. A 3. igénypont szerinti eljárás, ahol vagy a proton pumpa gátlót vagy a H_2 receptor antagonistát és a (-)-norciszapridot egyidejűleg vagy egymást követően adagoljuk.

22. Eljárás betegben gasztrointesztinális motilitási diszfunkció kezelésére, azzal jellemezve, hogy a betegnek (-)-norciszapridnak vagy gyógyászatilag elfogadható sójának, amely a (+)-sztereoizomerjétől lényegében mentes, terápiásan hatásos mennyiségét, és egy proton pumpa gátló, egy H_2 receptor antagonistá vagy ezek optikailag tiszta sztereoizomerje vagy hatásos

metabolitja vagy egy gyógyászatilag elfogadható sója közül legalább egynek terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

23. Eljárás betegben hányás kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy ilyen megelőzést, kezelést vagy kézbentartást igénylő betegnek (-)-norciszapridnak vagy gyógyászatilag elfogadható sójának, amely a (+)-sztereoizomerjétől lényegében mentes, terápiásan hatásos mennyiségét, és egy proton pumpa gátló, egy H_2 receptor antagonistá vagy ezek egy optikailag tiszta sztereoizomerje vagy hatásos metabolitja vagy gyógyászatilag elfogadható sója legalább egyikének terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

24. Eljárás betegben gyomor-nyelőcső reflux betegség kezelésére, azzal jellemezve, hogy (-)-norciszapridnak vagy gyógyászatilag elfogadható sójának, amely a (+)-sztereoizomerjétől lényegében mentes, terápiásan hatásos mennyiségét, és egy proton pumpa gátló, egy H_2 receptor antagonistá vagy ezek egy optikailag tiszta sztereoizomerje vagy egy hatásos metabolitja vagy egy gyógyászatilag elfogadható sója közül legalább egynek terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

25. Eljárás betegben gyomor-nyelőcső reflux betegség kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy ilyen kezelést igénylő betegnek (a) ciszaprid vagy gyógyászatilag elfogadható sójának vagy optikailag tiszta sztereoizomerjének terápiásan hatásos mennyiségét; (b) ondanszetrónnak vagy gyógyászatilag elfogadható sójának vagy egy optikailag tiszta sztereoizomerjének terápiásan hatásos mennyiségét; és (c) egy proton pumpa gátló, egy H_2 receptor antagonistá vagy ezek egy optikailag tiszta sztereoizomerje vagy

egy hatásos metabolitja vagy gyógyászatilag elfogadható sója közül legalább egynek terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

26. A 25. igénypont szerinti eljárás, ahol optikailag tiszta (+)-ciszapridot vagy optikailag tiszta (-)-ciszapridot vagy gyógyászatilag elfogadható sóját adagoljuk.

27. A 25. vagy 26. igénypont szerinti eljárás, ahol optikailag tiszta R(+)-ondanszetront adagolunk.

28. A 25. igénypont szerinti eljárás, ahol az adagolt proton pumpa gátlót omeprazol, lanszoprazol, pantoprazol, rabeprazol, hidroximeprazol, hidroxilanszoprazol, az omeprazol karbonsavszármazéka és dezmetil-pantoprazol közül választjuk.

29. A 25. igénypont szerinti eljárás, ahol a proton pumpa gátló adagolt mennyisége kb. 1 mg és kb. 200 mg közötti.

30. A 25. igénypont szerinti eljárás, ahol az adagolt H₂ receptor antagonistát a cimetidin, famotidin, ranitidin, nizatidin és az N₂-dezmetilnizatidin közül választjuk.

31. A 25. igénypont szerinti eljárás, ahol a H₂ receptor antagonista adagolt mennyisége kb. 1 mg és kb. 2400 mg közötti.

32. A 25. igénypont szerinti eljárás, ahol az optikailag tiszta (+)-ciszaprid, az optikailag tiszta (-)-ciszaprid, az optikailag tiszta R(+)-ondansztron és a proton pumpa gátló legalább egyikét orálisan adagoljuk.

33. A 25. igénypont szerinti eljárás, ahol a ciszaprid, az optikailag tiszta R(+)-ondansztron és a H₂ receptor antagonista legalább egyikét orálisan adagoljuk.

34. Eljárás betegen gasztrointesztinális rendellenességek megelőzésére vagy kézbentartására, azzal jellemezve, hogy a meg-



előzést vagy kézbentartást igénylő betegnek egy 5-HT₃ antagonistának, egy 5-HT₄ agonistának és egy H₂ receptor antagonistá vagy egy proton pumpa gátló vagy ezek optikailag tiszta sztereoizomerje vagy hatásos metabolitja vagy gyógyászatilag elfogadható sója közül legalább egynek terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

35. Eljárás betegben gasztrointesztinális rendellenességek megelőzésére vagy kézbentartására, azzal jellemezve, hogy egy szernek vagy vegyületnek, amely az 5-HT₃ receptorokon és 5-HT₄ receptorokon hat, terápiásan hatásos mennyiségét, és egy proton pumpa gátló vagy egy H₂ receptor antagonistá vagy ezek egy optikailag tiszta sztereoizomerje vagy hatásos metabolitja vagy gyógyászatilag elfogadható sója közül legalább egynek terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

36. Eljárás betegben gasztrointesztinális rendellenességek megelőzésére vagy kézbentartására, azzal jellemezve, hogy a betegnek (-)-norciszapridnak vagy gyógyászatilag elfogadható sójának, amely a (+)-sztereoizomerjétől lényegében mentes, terápiásan hatásos mennyiségét, és egy proton pumpa gátló, egy H₂ receptor antagonistá vagy ezek optikailag tiszta sztereoizomerje vagy hatásos metabolitja vagy gyógyászatilag elfogadható sója közül legalább egynek terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

37. Eljárás betegben gasztrointesztinális motilitási diszfunkció megelőzésére vagy kézbentartására, azzal jellemezve, hogy a betegnek (-)-norciszapridnak vagy egy gyógyászatilag elfogadható sójának, amely a (+)-sztereoizomerjétől lényegében mentes, terápiásan hatásos mennyiségét, és egy proton pumpa gátló, egy H₂ receptor antagonistá vagy ezek egy tiszta sztereoizo-



merje vagy egy hatásos metabolitja vagy gyógyászatiilag elfogadható sója közül legalább egynek terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

38. Eljárás betegben hányás megelőzésére vagy kézben tartására, azzal jellemezve, hogy az ilyen megelőzést, kezelést vagy kézben tartást igénylő betegnek (-)-norciszapridnak vagy gyógyászatiilag elfogadható sójának, amely a (+)-sztereoizomerjétől lényegében mentes, terápiásan hatásos mennyiségét, és egy proton pumpa gátló, egy H_2 receptor antagonistá vagy ezek egy optikailag tiszta sztereoizomerje vagy egy hatásos metabolitja vagy egy gyógyászatiilag elfogadható sója közül legalább egynek terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

39. Eljárás betegben gyomor-nyelőcső reflux betegség megelőzésére vagy kézben tartására, azzal jellemezve, hogy (-)-norciszapridnak vagy gyógyászatiilag elfogadható sójának, amely a (+)-sztereoizomerjétől lényegében mentes, terápiásan hatásos mennyiségét, és egy proton pumpa gátló, egy H_2 receptor antagonistá vagy ezek egy optikailag tiszta sztereoizomerje vagy egy hatásos metabolitja vagy gyógyászatiilag elfogadható sója közül legalább egynek terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

40. Eljárás betegben gyomor-nyelőcső reflux betegség megelőzésére vagy kézben tartására, azzal jellemezve, hogy az ilyen megelőzést vagy kézben tartást igénylő betegnek (a) ciszapridnak vagy egy optikailag tiszta sztereoizomerjének vagy gyógyászatiilag elfogadható sójának terápiásan hatásos mennyiségét; (b) ondanszetronnak vagy gyógyászatiilag elfogadható sójának vagy egy optikailag tiszta sztereoizomerjének terápiásan hatásos mennyi-

ségét; és (c) egy proton pumpa gátló, egy H₂ receptor antagonistista vagy ezek egy optikailag tiszta sztereoizomerje vagy egy hatásos metabolitja vagy egy gyógyászatilag elfogadható sója közül legalább egynek terápiásan hatásos mennyiségét adagoljuk.

41. A 40. igénypont szerinti eljárás, ahol optikailag tiszta (+)-ciszapridot vagy optikailag tiszta (-)-ciszapridot vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sóját adagoljuk.

42. A 40. igénypont szerinti eljárás, ahol optikailag tiszta R(+)-ondanszetront vagy gyógyászatilag elfogadható sóját adagoljuk.

43. A 40. igénypont szerinti eljárás, ahol az adagolt proton pumpa gátlót az omeprazol, a lanszoprazol, a pantoprazol, a rabeprazol, a hidroximeprazol, a hidroxilanszoprazol, az omeprazol karbonsav-származéka és a dezmetil-pantoprazol közül választjuk.

44. A 40. igénypont szerinti eljárás, ahol a proton pumpa gátló adagolt mennyisége kb. 1 mg és kb. 200 mg közötti.

45. A 40. igénypont szerinti eljárás, ahol az adagolt H₂ receptor antagonistát a cimetidin, a famotidin, a ranitidin, a nizatidin és az N₂-dezmetilnizatidin közül választjuk.

46. A 40. igénypont szerinti eljárás, ahol a H₂ receptor antagonistista adagolt mennyisége kb. 1 mg és kb. 2400 mg közötti.

47. A 40. igénypont szerinti eljárás, ahol a ciszaprid, az R(+)-ondanszetrone és a proton pumpa gátló legalább egyikét orálisan adagoljuk.

48. A 40. igénypont szerinti eljárás, ahol a ciszaprid, az R(+)-ondanszetrone és a H₂ receptor antagonistista legalább egyikét orálisan adagoljuk.

49. Gyógyászati készítmény gasztrointesztinális rendelleneségtől szenvedő beteg kezelésére, amely (-)-norciszapridnak vagy gyógyászatilag elfogadható sójának, amely a (+)-sztereoizomerjétől lényegében mentes, terápiásan hatásos mennyiségét, és egy proton pumpa gátló, H_2 receptor antagonistá vagy ezek optikailag tiszta sztereoizomerje vagy hatásos metabolitja vagy gyógyászatilag elfogadható sója közül legalább egynek terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazza.

50. A 49. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amelyben proton pumpa gátló van, és a proton pumpa gátlót omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, lanszoprazol, hidroximeprazol, hidroxilanszoprazol, az omeprazol karbonsav-származéka és a dezmetilpantoprazol közül választjuk.

51. A 49. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amelyben H_2 receptor antagonistá van, amelyet a cimetidin, a ranitidin, a famotidin, a nizatidin és az N2-dezmetilnizatidin közül választunk.

52. Gyógyászati készítmény gasztrointesztinális rendelleneségtől szenvedő beteg kezelésére, amely (a) ciszaprid egy optikailag tiszta sztereoizomerjének vagy gyógyászatilag elfogadható sójának terápiásan hatásos mennyiségét; (b) optikailag tiszta R(+)-ondanszetron vagy gyógyászatilag elfogadható sójának terápiásan hatásos mennyiségét; és (c) egy proton pumpa gátló, egy H_2 receptor antagonistá vagy ezek egy optikailag tiszta sztereoizomerje vagy hatásos metabolitja vagy gyógyászatilag elfogadható sója közül legalább egynek terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazza.

53. Az 52. igénypont szerinti készítmény, amelyben proton pumpa gátló van, és a proton pumpa gátlót az omeprazol, a pantoprazol, a rabeproazol, a lanszoprazol, a hidroximeprazol, a hidroxilanszoprazol, az omeprazol karbonsav-származéka és a dezmetil-pantoprazol közül választjuk.

54. Az 52. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amelyben H_2 receptor antagonistá van, és a H_2 receptor antagonistát a cimetidin, a ranitidin, a famotidin, a nizatidin és az N2-dezmetilnizatidin közül választjuk.

55. A 12. igénypont szerinti eljárás, ahol a proton pumpa gátló optikailag tiszta (+)-pantoprazol, optikailag tiszta (-)-pantoprazol, optikailag tiszta (+)-rabeproazol, optikailag tiszta (-)-rabeproazol, optikailag tiszta (+)-lanszoprazol, optikailag tiszta (-)-lanszoprazol, optikailag tiszta (+)-omeprazol vagy optikailag tiszta (-)-omeprazol.

56. Az 50. vagy 53. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amelyben a proton pumpa gátló (+)-pantoprazol, optikailag tiszta (-)-pantoprazol, optikailag tiszta (+)-rabeproazol, optikailag tiszta (-)-rabeproazol, optikailag tiszta (+)-lanszoprazol, optikailag tiszta (-)-lanszoprazol, optikailag tiszta (+)-omeprazol vagy optikailag tiszta (-)-omeprazol.

1092 nélkül

2002. 08. 11

PK

A meghatalmazott:

P. ...

Magyarország Kormányának

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezéstudományi Intézet

1065 Budapest, Árpád közút 133. sz. 1065 Budapest, Árpád közút 133. sz.

1065 Budapest, Árpád közút 133. sz.

1065 Budapest, Árpád közút 133. sz.

1065 Budapest, Árpád közút 133. sz.