



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 36 877 T2 2007.05.31**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 462 104 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/445 (2006.01)**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 36 877.3**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 015 312.4**

(96) Europäischer Anmeldetag: **17.05.1996**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **29.09.2004**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **24.01.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **31.05.2007**

(30) Unionspriorität:
485570 07.06.1995 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:
Sepracor Inc., Marlborough, Mass., US

(72) Erfinder:
**Mccullough, John R., Worcester MA 01605, US;
Aberg, A.K. Gunnar, Sarasota, Florida 34242-1816,
US**

(74) Vertreter:
**Jones Day Rechtsanwälte Patentanwälte, 80538
München**

(54) Bezeichnung: **Optisch reines (-) norcisaprid zur Behandlung von Krankheiten des Verdauungstraktes**

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

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

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft neue Stoffzusammensetzungen, welche optisch reines (–)-Norcisaprid enthalten. Diese Zusammensetzungen besitzen eine starke Wirkung bei der Behandlung der gastroösophagealen Refluxerkrankung, wobei sie im Wesentlichen nachteilige Effekte erniedrigen, die mit der Verabreichung von racemischem Cisaprid verbunden sind, einschließlich, aber nicht begrenzt auf, Durchfall, Bauchkrämpfe, Herzbeschwerden und Erhöhung des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Zusätzlich sind diese neuen Stoffzusammensetzungen, welche optisch reines (–)-Norcisaprid enthalten, bei der Behandlung des Erbrechens und solcher anderer Zustände verwendbar, die mit der Wirkung von (–)-Norcisaprid als prokinetischer Wirkstoff in Verbindung gebracht werden können, einschließlich, aber nicht begrenzt auf, Verdauungsstörungen, Gastroparese, Verstopfung und Pseudodarmverschluss, wobei sie im Wesentlichen nachteilige Wirkungen erniedrigen, die mit der Verabreichung von racemischem (–)-Norcisaprid verbunden sind. Es werden auch Zusammensetzungen des (–)-Norcisaprids offenbart zur Verwendung in Verfahren zur Behandlung der oben beschriebenen Zustände in einem Menschen, wobei sie im Wesentlichen nachteilige Wirkungen reduzieren, die mit racemischem Cisaprid verbunden sind, durch Verabreichung des (–)-Isomeren des Norcisaprids an einen Menschen, der eine solche Behandlung nötig hat. Es werden weiter Zusammensetzungen des (–)-Norcisaprids zur Verwendung in diesen Verfahren der Behandlung verschiedener Krankheitszustände bei Menschen durch gleichzeitiges Verabreichen des optisch reinen (–)-Norcisaprids und anderer therapeutischer Wirkstoffe offenbart, wobei in unerwarteter Weise die nachteiligen Effekte vermieden werden, die mit der Verabreichung von Cisaprid und einem therapeutischen Wirkstoff verbunden sind.

[0002] Die wirksame Verbindung dieser Zusammensetzungen ist ein optisch reines Isomer eines Metabolitderivats von Cisaprid, welches in W. Meuldermans et al., Drug Metab. Dispos. 16(3): 410-419, 1988, und W. Meuldermans et al., Drug Metab. Dispos. 16(3): 403-409, 1988, beschrieben ist.

[0003] Chemisch ist die wirksame Verbindung der vorliegend offenbarten Zusammensetzungen das (–)-Isomer des Metabolitderivats von cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-[3-(4-fluorphenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid (das hier als "Cisaprid" bezeichnet wird), bekannt als 4-Amino-5-chlor-N-(3-methoxy-4-piperidinyl)-2-methoxybenzamid, welches hier als "(–)-Norcisaprid" bezeichnet wird. Der Begriff "(–)-Isomer des Norcisaprids" und insbesondere der Begriff "(–)-Norcisaprid" umfasst das optisch reine und das im Wesentlichen optisch reine (–)-Norcisaprid. In ähnlicher Weise wie hier verwendet beziehen sich die Begriffe "racemisches Cisaprid", "racemisches Norcisaprid" oder "racemische Mischung des Cisaprids" oder "racemische Mischung des Norcisaprids" auf die cis-diastereomeren Razemate.

[0004] Cisaprid ist kommerziell nur als die 1:1 racemische Mischung des cis-diastereomeren Razemats erhältlich, das als "Prepulsid" bekannt ist. Cisaprid ist nur als eine Mischung der optischen Isomeren, die Enantiomere genannt werden, erhältlich, d.h. als eine Mischung von cis(+)- und cis(–)-Cisaprid.

[0005] Viele organische Verbindungen liegen in optisch wirksamen Formen vor, d.h. sie haben die Fähigkeit, die Ebene des polarisierten Lichtes zu drehen. Um eine optisch aktive Verbindung zu beschreiben, werden die Präfixe D und L oder R und S verwendet, um die absolute Konfiguration des Moleküls bezüglich seines chiralen Zentrums oder seiner chiralen Zentren zu kennzeichnen. Die Präfixe d und l oder (+) und (–) werden verwendet, um das Vorzeichen der Drehung des polarisierten Lichtes durch die Verbindung zu kennzeichnen, wobei (–) oder l bedeutet, dass die Verbindung linksdrehend ist. Eine Verbindung mit dem Präfix (+) oder d ist rechtsdrehend. Bei einer gegebenen chemischen Struktur sind diese Verbindungen, welche Stereoisomere genannt werden, identisch mit der Ausnahme, dass sie Spiegelbilder zueinander sind. Ein bestimmtes Stereoisomer kann auch als ein Enantiomer bezeichnet werden, und eine Mischung solcher Isomeren wird als eine enantiomere oder racemische Mischung genannt.

[0006] Stereochemische Reinheit ist auf dem Gebiet der Pharmazeutika von Wichtigkeit, da 12 der 20 am meisten verschriebenen Arzneimittel chiral sind. Ein einschlägiger Fall wird durch die L-Form des β -adrenergisches blockierenden Wirkstoffs zur Verfügung gestellt, Propranolol, von dem bekannt ist, dass sie 100mal wirksamer ist als das D-Enantiomere.

[0007] Die US-Patente 4,962,115, 5,057,525 und 5,137,896 (alle von "van Daele") offenbaren N-(3-hydroxy-4-piperidinyl)benzamide, welche die cis- und transdiastereomeren Razemate von Cisaprid enthalten. Van Daele offenbart, dass diese Verbindungen, deren pharmazeutisch verträgliche Additionssalze mit Säuren und deren stereochemisch isomeren Formen die Beweglichkeit des Magen-Darm-Trakts stimulieren. Van Daele stellt fest, dass die diastereomeren Razemate dieser Verbindungen getrennt durch konventionelle Verfahren erhalten werden können, und dass diese diastereomeren Razemate weiter in ihre optischen Isomere zerlegt

werden können. Van Daele berichtet auch, dass die "niedrigste wirksame Konzentration ... bei der eine signifikante Stimulation der Freisetzung von Acetylcholin festgestellt wird" für cis(+)- bzw. cis(-)-Cisaprid 0,01 mg/l bzw. 0,04 mg/l ist, während von der "niedrigsten wirksamen Dosis, bei der antagonistische Effekte der Dopamin-induzierten Magenrelaxation beobachtet werden" berichtet wird, dass sie 0,63 mg/l sowohl für cis(+)- und cis(-)-Cisaprid beträgt. Daher lehrt Van Daele, dass cis(+)- und cis(-)-Cisaprid ungefähr identische pharmakologische Profile aufweisen.

[0008] Cisaprid ist eine Verbindung aus der Klasse von Verbindungen, welche als Benzamidderivate bekannt sind, wobei die Stammverbindung das Metoclopramid ist (vgl. Schapira et al., *Acta Gastroenterolog. Belg.* LIII: 446-457, 1990). Als Klasse weisen diese Benzamidderivate einige hervorstechende pharmakologische Wirkungen auf. Die hervorstechenden pharmakologischen Wirkungen der Benzamidderivate beruhen auf ihren Wirkungen auf die neuronalen Systeme, welche durch den Neurotransmitter Serotonin moduliert werden. Die Rolle des Serotonins und daher die Pharmakologie der Benzamidderivate ist über viele Jahre breit bei einer Vielzahl von Krankheitszuständen in Zusammenhang gebracht worden (vgl. J.W. Phillis, "The Pharmacology of Synapses", Pergamon Press, Monograph 43, 1970; A. Frazer et al., *Annual Rev. of Pharmacology and Therapeutics* 30: 307-348, 1990). Daher hat sich die Forschung auf die Lokalisierung der Erzeugung und der Lagerplätze von Serotonin wie auch auf die Lokalisierung der Serotonin-Rezeptoren im menschlichen Körper fokussiert, um die Verbindung zwischen diesen Plätzen und den verschiedenen Krankheitszuständen oder Bedingungen zu bestimmen.

[0009] Diesbezüglich wurde herausgefunden, dass ein Hauptort der Erzeugung und der Lagerung des Serotonins die enterochromaffine Zelle der Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes ist. Es wurde auch herausgefunden, dass Serotonin eine kräftige stimulierende Wirkung auf die Darmbeweglichkeit durch Stimulierung der glatten Muskulatur des Darms aufweist, wobei wie bei Durchfall die intestinale Übertragung beschleunigt und die Absorptionszeit erniedrigt werden. Diese stimulierende Wirkung ist gleichfalls mit Übelkeit und Erbrechen verknüpft.

[0010] Wegen ihrer Fähigkeit zur Modulation des Serotonin-neuronalen Systems im Magen-Darm-Trakt, sind viele dieser Benzamidderivate wirksame Wirkstoffe gegen Erbrechen und werden gewöhnlich dazu verwendet, dass Erbrechen während der Krebschemotherapie oder der Krebsstrahlentherapie zu regeln, besonders wenn Verbindungen verwendet werden, die einen hohen Brechreiz auslösen, wie z. B. Cisplatin (vgl. Costall et al., *Neuropharmacology* 26: 1321-1326, 1987). Diese Wirkung ist fast immer das Ergebnis der Fähigkeit der Verbindungen, die Wirkungen des Serotonins (5HT) an spezifischen Bindungsstellen zu inhibieren, welche 5HT₃-Rezeptoren genannt werden, welche in der wissenschaftlichen Literatur klassischerweise als der Serotonin-M-Rezeptor bezeichnet werden (vgl. Clarke et al., *Trends in Pharmacological Sciences* 10: 385-386, 1989). Die Chemo- und Strahlentherapie kann Übelkeit und Erbrechen durch die Freisetzung des Serotonins aus zerstörten enterochromaffinen Zellen im Magen-Darm-Trakt induzieren. Die Freisetzung des Neurotransmitters Serotonin stimuliert sowohl die afferenten vagalen Nervenfasern (wobei der Brechreiz ausgelöst wird) und die Serotonin-Rezeptoren in der auslösenden Zone des Chemorezeptors des Gebiets des Postrema-Bereichs im Gehirn. Der anatomische Ort für diese Wirkung der Benzamidderivate und es bleibt ungelöst, ob eine solche Wirkung zentral (CNS), peripher oder eine Kombination davon ist (vgl. Barnes et al., *J. Pharm. Pharmacol.* 40: 586-588, 1988). Cisaprid kann, wie andere Benzamidderivate, basierend auf seiner Fähigkeit, die Wirkung von Serotonin am 5HT₃-Rezeptor zu modulieren, ein wirksames Mittel gegen Erbrechen sein.

[0011] Eine zweite hervorstechende Wirkung der Benzamidderivate liegt in der Steigerung der Aktivität der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Trakts aus der Speiseröhre durch den benachbarten Dünndarm, wobei der Übergang von der Speiseröhre zum Dünndarm beschleunigt wird, ebenso wie das Entleeren des Magens erleichtert und ein niedrigerer Tonus des ösophagealen Schließmuskels erhöht wird (vgl. Decktor et al., *Eur. J. Pharmacol.* 147: 313-316, 1988). Obwohl die Benzamidderivate an sich keine cholinergischen Rezeptoragonisten sind, können die vorstehend erwähnten Wirkungen der glatten Muskulatur durch Wirkstoffe, welche den Muscarinrezeptor blockieren, blockiert werden, beispielsweise wie Atropin, oder Inhibitoren der neuronalen Transmissionen wie beispielsweise vom Tetrodotoxin-Typ, die die Natriumkanäle blockieren (vgl. Fernandez und Messingham, *Life Sci.* 36: 1-14, 1985). Eine ähnliche blockierende Wirkung ist für die kontraktile Wirkung des Serotonins im Dünndarm berichtet worden (vgl. Craig und Clarke, *Brit. J. Pharmacol.* 96: 247P, 1989). Es wird gegenwärtig geglaubt, dass die primären Wirkungen der glatten Muskulatur der Benzamidderivate das Ergebnis einer Agonistenwirkung auf eine neue Klasse von Serotonin-Rezeptoren sind, welche als 5HT₄-Rezeptoren bezeichnet werden, welche sich auf den Interneuronen im myenterischen Plexus der Darmwand befinden (siehe Clarke et al., *Trends in Pharmacological Sciences* 10: 385-386, 1989 und Dumuis et al., *N. S. Arch. Pharmacol.* 340: 403-410, 1989). Die Aktivierung dieser Rezeptoren beschleunigt anschließend die Freisetzung des Acetylcholins aus den parasympathetischen Nervenenden, die sich in der Nähe der umgebenden

Fasern der glatten Muskulatur befinden, und es ist die Kombination des Acetylcholins mit seinen Rezeptoren auf den Membranen der glatten Muskulatur, die der tatsächliche Auslöser für die Muskelkontraktion ist.

[0012] Das Cisaprid besitzt ähnliche Eigenschaften wie Metoclopramid, außer dass es keine blockierende Wirkung des Dopaminrezeptors aufweist (vgl. Reyntjens et al., Curr. Therap. Res. 36: 1045-1046, 1984) und dass es die Beweglichkeit im Dickdarm wie auch in den oberen Bereichen des Nahrungstrakts fördert (vgl. Milo, Curr. Therap. Res. 36: 1053-1062, 1984). Die Wirkungen im Dickdarm können jedoch nicht vollständig durch Atropin blockiert werden, und können wenigstens teilweise eine direkte Wirkung des Arzneimittels darstellen (vgl. Schuurkes et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 234: 775-783, 1985). Unter Verwendung von kultivierten Mäuseembryo-Colliculi-Neuronen und cAMP-Erzeugung als einem Endpunkt zur Bestimmung der 5HT₄-Wirkung, betrug die EC₅₀-Konzentration des razemischen Cisaprids 7×10^{-3} Mol (vgl. Dumuis et al., N. S Arch. Pharmacol. 340: 403-410, 1989). Arzneimittel dieser Klasse beeinträchtigen die Sekretion der Magensäure nicht und haben verschiedene Wirkungen auf die Beweglichkeit des Dickdarms (vgl. Reyntjens et al., Curr. Therap. Res. 36: 1045-1046, 1984 und Milo, Curr. Therap. Res. 36: 1053-1062, 1984).

[0013] Cisaprid wird gegenwärtig zunächst verwendet, um die gastroösophageale Refluxerkrankung zu behandeln. Diese Krankheit ist gekennzeichnet durch den Rückwärtsfluss der Mageninhalte in die Speiseröhre. Eine der wichtigsten Faktoren in der Pathogenese der gastroösophagealen Refluxerkrankung ist eine Erniedrigung der Druckbarriere auf Grund des Versagens des unteren Schließmuskels der Speiseröhre. Das Versagen des unteren Schließmuskels der Speiseröhre kann auf Grund eines niedrigen basalen Drucks, einer Erschlaffung des Schließmuskels oder einer nicht kompensierten Zunahme des Drucks im Magen hervorgerufen werden. Andere Faktoren in der Pathogenese der Erkrankung sind das verzögerte Entleeren des Magens, eine ungenügende Klärung der Speiseröhre auf Grund einer beeinträchtigten Peristaltik und die korrosive Natur des Refluxmaterials, welches die Schleimhaut der Speiseröhre beschädigen kann. Von Cisaprid wird geglaubt, dass es die Anti-Refluxbarriere stärkt und die Reinigung der Speiseröhre durch Erhöhung des Drucks des unteren Schließmuskels der Speiseröhre und durch Erhöhung der peristaltischen Kontraktionen verbessert.

[0014] Auf Grund seiner Wirkung als prokinetischer Wirkstoff kann Cisaprid auch verwendbar sein, Verdauungsstörungen, Gastroparese, Verstopfung, postoperativen Darmverschluss und Pseudodarmverschluss zu behandeln.

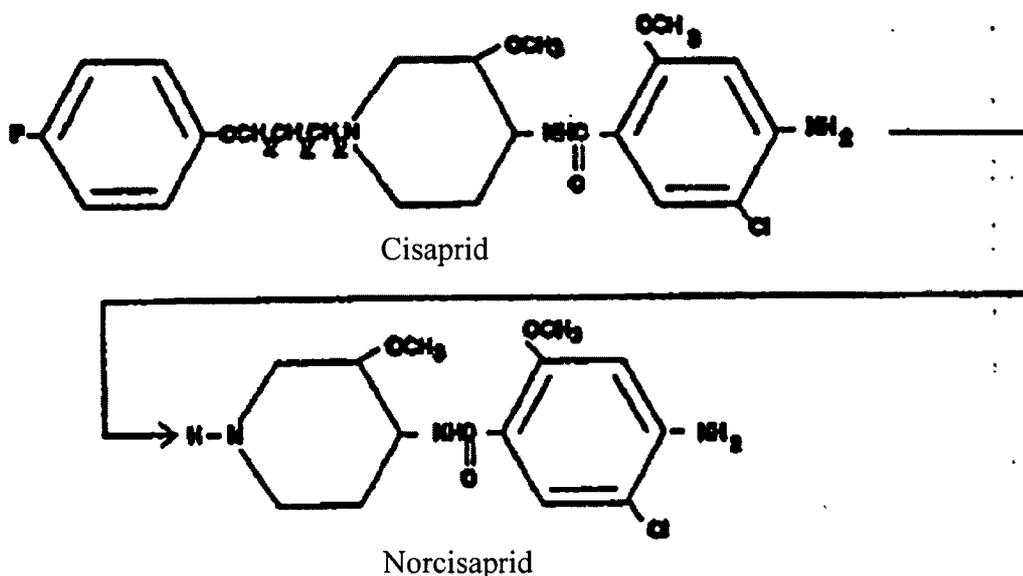
[0015] Verdauungsstörung (Dyspepsie) ist ein Zustand, der durch eine Beeinträchtigung der Stärke oder der Wirkungsweise der Verdauung gekennzeichnet ist, welche als ein Symptom einer primären Funktionsstörung des Magen-Darm-Trakts auftreten kann, oder als eine Komplikation auf Grund anderer Funktionsstörungen, wie z. B. Blinddarmentzündung, Störungen der Gallenblase oder einer Fehlernährung. Gastroparese ist eine Paralyse des Magens, die durch eine motorische Anormalität im Magen hervorgebracht wird oder als eine Komplikation von Krankheiten wie beispielsweise Diabetes, progressive systemische Sklerose, Appetitlosigkeit/Magersucht oder myotonische Dystrophie. Verstopfung ist ein Zustand, der durch eine seltene oder schwierige Entleerung von Fäkalien gekennzeichnet ist, die aus Zuständen wie beispielsweise dem Fehlen des intestinalen Muskeltonus oder der intestinalen Spastik resultiert. Der postoperative Darmverschluss ist eine Behinderung im Darm auf Grund eines Risses im Muskeltonus, der auf eine Operation folgt. Der Pseudodarmverschluss ist ein Zustand, der durch Verstopfung gekennzeichnet ist, durch kolikartigen Schmerz und durch Erbrechen aber ohne Anzeichen einer körperlichen Behinderung.

[0016] Es ist herausgefunden worden, dass die gleichzeitige Verabreichung von Cisaprid mit einem anderen therapeutischen Wirkstoff inhibierende Probleme mit dem Cisapridmetabolismus durch die Leber verursacht. Beispielsweise hat Ketoconazol ausgeprägte Wirkung auf die Kinetik von Cisaprid, die aus der Inhibierung der metabolischen Eliminierung des Cisaprids resultiert und zu einer achtfachen Zunahme in den stationären Plasmaniveaus führt (vgl. K. Lavrijsen et al., „The Role of CYP3A4 in the In vitro-Metabolism of Cisapride in the Human Liver Microsomes and In vitro- and In vivo-Interactions of Cisapride with Coadministered Drugs“, Department of Pharmacokinetics and Drug Metabolism, Janssen Research Foundation, Beerse, Belgien). Die Arzneimittel-Arzneimittel-Wechselwirkung von Cisaprid und einem anderen therapeutischen Wirkstoff kann kardiovaskuläre Nebeneffekte potenzieren wie z. B. Kardiotoxizität. Diese Potenzierung tritt ein, wenn andere Arzneimittel, die im System des Patienten vorliegen, mit dem Metabolismus des razemischen Cisaprids überlagern, und dadurch razemisches Cisaprid im Körper aufbauen. Diese Arzneimittel-Wechselwirkungen sind ein signifikanter Nachteil in der Verwendung razemischen Cisaprids; insbesondere dadurch, weil razemisches Cisaprid oft vor, während oder unmittelbar nach einem therapeutischen Wirkstoff verwendet wird.

[0017] Zusätzlich ist bei der Verabreichung von Cisaprid an einen Menschen gefunden worden, dass es nachteilige Wirkungen verursacht, einschließlich Tachykardie oder Herzrasen, Störungen des Zentralnervensys-

tems, erhöhter systolischer Druck, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, Durchfall, Bauchkrämpfe und Herzdepression. Weiter ist berichtet worden, dass die intravenöse Verabreichung des racemischen Cisaprids das Vorkommen zusätzlicher nachteiliger Wirkungen/Nebenwirkungen zeigt, wie sie nicht nach der oralen Verabreichung des racemischen Cisaprids erfahren wurden (vgl. Stacher et al., *Digestive Diseases and Sciences* 32(11): 1223-1230 (1987)).

[0018] Cisaprid wird nahezu vollständig nach der oralen Verabreichung an Menschen absorbiert, aber die Bioverfügbarkeit der Stammverbindung beträgt nur 40 bis 50 % auf Grund des ersten schnellen Durchgangsmetabolismus' in der Leber (vgl. Van Peer et al. in *Progress in the treatment of Gastrointestinal Motility Disorders: The Role of Cisapride*. Proceedings of a Symposium in Frankfurt. November 1986; A. G. Johnson und G. Lux, Hrsg., Excerpta Medica, Amsterdam, Seiten 23-29 (1988)). Mehr als 90 % einer Dosis von Cisaprid wird hauptsächlich durch oxidative N-Dealkylierung am Piperidin-Stickstoff oder durch aromatische Hydroxylierung metabolisiert, welche entweder am 4-Fluorphenoxy- oder am Benzamidring eintritt. Es ist die Piperidinylnbenzamid-Einheit des metabolisierten Cisaprids, welche als Norcisaprid identifiziert wird (vgl. W. Meuldermans et al., *Drug Metab. Dispos.* 16(3): 410-419, 1988 und W. Meuldermans et al., *Drug Metab. Dispos.* 16(3): 403-409, 1988). Man nimmt an, dass der Metabolismus von Cisaprid zu Norcisaprid wie folgt eintritt:



[0019] Norcisaprid ist der Hauptmetabolit im Urin, umfassend 50 % des Arzneimittels, welches im Urin von Menschen 72 Stunden nach der Dosierung gefunden wird (vgl. W. Meuldermans et al., *Drug Metab. Dispos.* 16(3): 410-419, 1988). Eine kurze Dauer der Wirkung, wie sie bei Cisaprid gesehen wird, kann oft mit unberechenbaren pharmakologischen Wirkungen verknüpft sein, die auf eine orale Verabreichung der Verbindungen folgen.

[0020] Es ist ein Versuch unternommen worden, eine Verbindung zu entwickeln, welche die Vorteile des racemischen Cisaprids ohne die Nachteile des racemischen Cisaprids aufweist, die dem Fachmann bekannt sind, und welche beispielhaft oben erwähnt sind. Beispielsweise offenbart die PCT-Anmeldung WO 94/01112, welche am 20. Januar 1994 veröffentlicht wurde, die Verwendung des optisch reinen (-)-Isomers des Cisaprids für die Behandlung der gastroösophagealen Refluxerkrankung, Übelkeit oder Erbrechen, der gastrointestinalen Motilitätsfunktionsstörungen oder Funktionsstörungen des zentralen Nervensystems unter Vermeidung der nachteiligen Wirkungen, welche mit racemischem Cisaprid verbunden sind.

[0021] Daher wäre es besonders erstrebenswert, eine Verbindung mit den Vorteilen von Cisaprid zu finden, welche nicht die vorhin erwähnten Nachteile hat.

[0022] Es ist nun gefunden worden, dass neue Stoffzusammensetzungen, welche das optisch reine (-)-Isomer des Norcisaprids enthalten, bei der Behandlung der gastroösophagealen Refluxerkrankung verwendbar sind, wobei sie im Wesentlichen nachteilige Wirkungen reduzieren, die mit der Verabreichung des racemischen Cisaprids verbunden sind, einschließlich, aber nicht begrenzt auf, Durchfall, Bauchkrämpfe, Herzdepression und Erhöhungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Es ist auch gefunden worden, dass optisch reines (-)-Norcisaprid ein wirksamer antiemetischer Wirkstoff ist, der als verbundene Therapie bei der Krebsbehandlung verwendet werden kann, um Übelkeit und Erbrechen zu mildern, die durch Chemotherapeutika oder Strahlentherapie induziert werden, wobei im Wesentlichen die oben beschriebenen nachteiligen Wirkungen redu-

ziert werden, die mit der Verabreichung des razemischen Cisaprids verbunden sind. Es ist auch gefunden worden, dass diese neuen Zusammensetzungen, welche optisch reines (–)-Norcisaprid enthalten, bei der Behandlung der Dyspepsie und anderer Zustände verwendbar sind, die sich auf die Wirkung von (–)-Norcisaprid als einem prokinetischen Wirkstoff beziehen, beispielsweise Gastroparese, Verstopfung, postoperativer Darmverschluss und Pseudodarmverschluss, wobei im Wesentlichen die oben beschriebenen nachteiligen Wirkungen reduziert werden, die bei der Verabreichung des razemischen Cisaprids auftreten.

[0023] Die vorliegende Erfindung umfasst (–)-Norcisaprid zur Verwendung in Verfahren zur Behandlung der oben beschriebenen Zustände in einem Menschen unter wesentlicher Erniedrigung nachteiliger Wirkungen, die mit razemischem Cisaprid verbunden sind, durch Verabreichung des optisch reinen (–)-Isomers des Norcisaprids an besagten Menschen. Die vorliegende Erfindung umfasst auch Zusammensetzungen, welche eine verbesserte Bioverfügbarkeit im Vergleich zu razemischem Cisaprid unabhängig von der Art der Verabreichung zeigen. Des Weiteren umfasst die vorliegende Erfindung Zusammensetzungen zur Behandlung menschlicher Krankheitszustände, die den unerwarteten Nutzen aufweisen, dass sowohl optisch reines (–)-Norcisaprid und ein weiterer therapeutischer Wirkstoff verabreicht werden können, ohne dass die inhibierenden Wirkungen aufzutreten, welche im Allgemeinen mit der gleichzeitigen Verabreichung des Cisaprids und eines weiteren therapeutischen Wirkstoffs verbunden sind, beispielsweise nachteilige Arzneimittel-Wechselwirkungen.

[0024] Es ist gefunden worden, dass die Verwendung von optisch reinem (–)-Norcisaprid dem razemischen Cisaprid, dem razemischen Norcisaprid oder dem optisch reinen (–)-Cisaprid bei der Behandlung der oben erwähnten Krankheitszustände überlegen ist.

[0025] Die vorliegende Erfindung umfasst (–)-Norcisaprid zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung der gastroösophagealen Refluxerkrankung in einem Menschen, wobei die gleichzeitig auftretende Anfälligkeit für nachteilige Wirkungen erniedrigt sind, welche mit der Verabreichung des razemischen Cisaprids verbunden sind, welches umfasst: Verabreichen einer wirksamen Menge von (–)-Norcisaprid oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon an einen Menschen, der eine solche Behandlung nötig hat, wobei dieses im Wesentlichen frei von seinem (+)-Stereoisomeren ist, wobei besagte Menge ausreicht, besagte Refluxerkrankung zu mildern, die aber nicht ausreicht, um besagte nachteilige Wirkungen hervorzurufen, welche mit Cisaprid verbunden sind.

[0026] Die vorliegende Erfindung umfasst auch eine Zusammensetzung zur Behandlung eines Menschen, der unter der gastroösophagealen Refluxerkrankung leidet, welche eine wirksame Menge von (–)-Norcisaprid oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon umfasst, im Wesentlichen frei von seinem (+)-Stereoisomeren, wobei besagte Menge ausreicht, besagte Refluxerkrankung zu mildern, die aber nicht ausreicht, nachteilige Wirkungen hervorzurufen, die mit razemischem Cisaprid verbunden sind.

[0027] Die vorliegende Erfindung umfasst ferner (–)-Norcisaprid zur Verwendung in einem Verfahren zum Auslösen einer antiemetischen Wirkung in einem Menschen, wobei im Wesentlichen die begleitende Anfälligkeit für nachteilige Wirkungen reduziert wird, welche mit der Verabreichung des razemischen Cisaprids verbunden sind, welches umfasst: Verabreichen einer wirksamen Menge von (–)-Norcisaprid oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon an einen Menschen, der eine solche antiemetische Therapie nötig hat, das im Wesentlichen frei von seinem (+)-Stereoisomeren ist, wobei besagte Menge ausreicht Übelkeit und Erbrechen zu mildern, die aber nicht ausreicht, nachteilige Wirkungen hervorzurufen, die mit der Verabreichung razemischen Cisaprids verbunden sind.

[0028] Zusätzlich umfasst die vorliegende Erfindung eine antiemetische Zusammensetzung für die Behandlung eines Menschen, der eine antiemetische Therapie nötig hat, die eine wirksame Menge von (–)-Norcisaprid oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon umfasst, das im Wesentlichen frei von seinem (+)-Stereoisomer ist, wobei besagte Menge ausreicht, Übelkeit und Erbrechen zu mildern, die aber nicht ausreicht, nachteilige Wirkungen hervorzurufen, die mit der Verabreichung des razemischen Cisaprids verbunden sind.

[0029] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung umfasst (–)-Norcisaprid zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung eines Zustands, der durch eine gastrointestinale Beweglichkeitsfunktionsstörung in einem Menschen verursacht wird, wobei im Wesentlichen die begleitende Anfälligkeit für nachteilige Effekte reduziert werden, die mit der Verabreichung von Cisaprid verknüpft sind, welches umfasst: Verabreichen einer wirksamen Menge von (–)-Norcisaprid oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon an einen Menschen, der eine Behandlung der Beweglichkeitsfunktionsstörung des Magen-Darm-Trakts aufweist, das im Wesentlichen frei von seinem (+)-Stereoisomeren ist, wobei besagte Menge ausreicht, den besagten Zustand

zu mildern, die aber nicht ausreicht, nachteilige Effekte hervorzurufen, die mit der Verabreichung des racemischen Cisaprids verbunden sind. Zustände, welche durch die Fehlfunktion der Magen-Darm-Beweglichkeit in einem Menschen verursacht werden umfassen, ohne aber darauf begrenzt zu sein, Dyspepsie, Gastroparese, Verstopfung, postoperativen Darmverschluss und Pseudodarmverschluss.

[0030] Des Weiteren umfasst die vorliegende Erfindung eine Zusammensetzung zur Behandlung eines Zustands, der durch die Fehlfunktion der Magen-Darm-Beweglichkeit in einem Menschen verursacht wird, welche umfasst: Eine wirksame Menge (-)-Norcisaprid oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, das im Wesentlichen frei von seinem (+)-Stereoisomeren ist, wobei besagte Menge ausreicht, besagten Zustand, der durch die Fehlfunktion der Magen-Darm-Beweglichkeit verursacht wird, zu lindern, aber die nicht ausreicht, um nachteilige Wirkungen hervorzurufen, die mit der Verabreichung des racemischen Cisaprids verbunden sind.

[0031] Die vorliegende Erfindung umfasst eine neue Stoffzusammensetzung, umfassend (-)-Norcisaprid oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, das im Wesentlichen frei von seinem (+)-Stereoisomeren ist, wobei besagte Zusammensetzung eine höhere Bioverfügbarkeit der wirksamen Verbindung ermöglicht, als dies die racemische Mischung des Cisaprids, die Isomere des Cisaprids oder die racemische Mischung des Norcisaprids tun. Es wurde gefunden, dass unabhängig von der Art der Verabreichung die Bioverfügbarkeit von (-)-Norcisaprid höher ist als die des racemischen Cisaprids, seiner Isomere oder des racemischen Norcisaprids. Des Weiteren werden diese neuen Zusammensetzungen verwendet, eine Vielfalt von Funktionsstörungen zu behandeln, wie sie oben beschrieben sind, wobei im Wesentlichen nachteilige Wirkungen erniedrigt werden, welche durch die Verabreichung des racemischen Cisaprids hervorgerufen werden. Diese neuen Zusammensetzungen können gegebenenfalls einen pharmazeutisch verträglichen Träger oder Kombinationen davon enthalten, wie unten beschrieben.

[0032] Die erhöhte Bioverfügbarkeit von (-)-Norcisaprid erlaubt ein wirksameres pharmakodynamisches Profil als für racemisches Cisaprid oder racemisches Norcisaprid und eine wirksamere Behandlung der Krankheit, die behandelt wird. Beispielsweise wird eine wirksamere Behandlung der Fehlfunktionen durch die Verabreichung von (-)-Norcisaprid erreicht, da die Dosierungshäufigkeit erniedrigt werden kann. Dies ermöglicht beispielsweise die Behandlung über Nacht, während der Patient schläft. In ähnlicher Weise ist eine niedrigere Dosierungshäufigkeit günstig, wenn (-)-Norcisaprid prophylaktisch oder zur Behandlung des Erbrechens bei Krebspatienten verwendet wird.

[0033] Daher umfasst die vorliegende Erfindung weiter (-)-Norcisaprid zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung der gastroösophagealen Refluxerkrankung in einem Menschen, wobei eine höhere Bioverfügbarkeit als mit racemischem Cisaprid, (-)-Cisaprid oder racemischem Norcisaprid erreicht wird, welches umfasst: Verabreichen einer wirksamen Menge von (-)-Norcisaprid oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon an einen Menschen, der eine Behandlung für eine solche Fehlfunktion nötig hat, das im Wesentlichen frei von seinem (+)-Stereoisomeren ist, wobei besagte Menge ausreicht, besagte Refluxerkrankung zu mildern, und wobei besagte Menge eine erhöhte Bioverfügbarkeit im Vergleich zu racemischem Cisaprid, racemischem Norcisaprid oder (-)-Cisaprid aufweist.

[0034] Die vorliegende Erfindung umfasst auch (-)-Norcisaprid zur Verwendung in einem Verfahren zum Auflösen einer antiemetischen Wirkung in einem Menschen, wobei eine höhere Bioverfügbarkeit im Vergleich zu racemischem Cisaprid, (-)-Cisaprid oder racemischem Norcisaprid erreicht wird, welches umfasst: Verabreichen einer wirksamen Menge von (-)-Norcisaprid oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon an einen Menschen, der eine antiemetische Therapie nötig hat, das im Wesentlichen frei von seinen (+)-Stereoisomeren ist, wobei besagte Menge ausreicht, Übelkeit und Erbrechen zu mildern, und wobei besagte Menge eine höhere Bioverfügbarkeit im Vergleich zu racemischem Cisaprid, racemischem Norcisaprid oder (-)-Cisaprid aufweist.

[0035] Die vorliegende Erfindung umfasst ferner (-)-Norcisaprid zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung eines Zustands, der durch eine Funktionsstörung der Magen-Darm-Beweglichkeit in einem Menschen verursacht wird, wobei eine höhere Bioverfügbarkeit im Vergleich zu racemischem Cisaprid, (-)-Cisaprid oder Norcisaprid erreicht wird, welches umfasst: Verabreichen einer wirksamen Menge von (-)-Norcisaprid oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon an einen Menschen, der eine Behandlung der Funktionsstörung der Magen-Darm-Beweglichkeit aufweist, das im Wesentlichen frei von seinem (+)-Stereoisomeren ist, wobei besagte Menge ausreicht, besagten Zustand zu mildern, und wobei besagte Menge eine höhere Bioverfügbarkeit im Vergleich zu racemischem Cisaprid, racemischem Norcisaprid oder (-)-Cisaprid aufweist.

[0036] Zusätzlich umfasst die vorliegende Erfindung (-)-Norcisaprid zur Verwendung in Verfahren zur Be-

handlung der oben beschriebenen Zustände, umfassend: Verabreichen einer wirksamen Menge von (-)-Norcisaprid oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon an einen Menschen, der eine Behandlung eines solchen Zustands nötig hat, das im Wesentlichen frei von seinem (+)-Stereoisomeren ist, wobei besagte Menge eine erhöhte Bioverfügbarkeit im Vergleich zu razemischem Cisaprid, (-)-Cisaprid oder einer Mischung razemischen Norcisaprids aufweist, und welche ausreicht, um besagten Zustand zu mildern, welche aber nicht ausreicht, um nachteilige Wirkungen hervorzurufen, die mit razemischem Norcisaprid verbunden sind.

[0037] Die Erfindung umfasst auch die Erniedrigung kardiovaskulärer Nebenwirkungen, welche durch die gleichzeitige Verabreichung von Cisaprid mit einem weiteren therapeutischen Wirkstoff potenziert werden. Es kann eine Arzneimittel-Arzneimittel-Wechselwirkung zwischen razemischem Cisaprid und anderen therapeutischen Wirkstoffen auftreten. Beispielsweise können Therapeutika, welche mit dem Metabolismus des razemischen Cisaprids überlagern, verursachen, dass sich Cisaprid im Körper anreichert. Diese Anreicherung kann die nachteiligen kardiovaskulären Wirkungen verursachen oder beschleunigen, von welchen bekannt ist, dass sie mit razemischem Cisaprid verbunden sind, beispielsweise Kardiotoxizität. Daher kann die Anwesenheit solcher Therapeutika entweder aus der gleichzeitigen Verabreichung oder der sequentiellen Verabreichung vor oder nach dem razemischen Cisaprid die nachteiligen Wirkungen des razemischen Cisaprids verursachen oder fördern. Es ist gefunden worden, dass die Verwendung von (-)-Norcisaprid in unerwarteter Weise diese nachteiligen Nebenwirkungen erniedrigt. Es wird angenommen, dass (-)-Norcisaprid sowohl die nachteiligen Arzneimittel-Wechselwirkungen, welche mit razemischem Norcisaprid auftreten, erniedrigen, und dadurch indirekt nachteilige Wirkungen des razemischen Cisaprids selbst erniedrigen. Daher kann (-)-Norcisaprid gleichzeitig mit Arzneimitteln wie beispielsweise Ketoconazol, ein Wirkstoff, von dem bekannt ist, dass er das Cytochrom P450-System inhibiert, verabreicht werden, welches für den Metabolismus von Cisaprid verantwortlich ist, ohne die nachteiligen kardiovaskulären Nebenwirkungen des razemischen Cisaprids hervorzurufen oder diese zu erhöhen.

[0038] Daher umfasst die vorliegende Erfindung (-)-Norcisaprid-Zusammensetzungen zur Verwendung in Verfahren zur Behandlung der oben beschriebenen Funktionsstörungen in einem Menschen, welche umfassen: (a) Verabreichen einer wirksamen Menge von (-)-Norcisaprid oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon an einen Menschen, das im Wesentlichen frei von seinem (+)-Stereoisomeren ist; und (b) ein zweites Therapeutikum. Die Probleme, die bei der inhibierenden gleichzeitigen Verabreichung auftreten, die mit der Verabreichung von Cisaprid und einem zweiten Therapeutikum verbunden sind, können durch Verabreichen des optisch reinen (-)-Norcisaprids in Verbindung mit dem Therapeutikum überwunden werden. Deshalb muss sich ein Arzt keine Gedanken über kardiotoxische Nebenwirkungen machen, wenn Norcisaprid mit einem zweiten Arzneimittel verabreicht wird. Diese Funktionsstörungen umfassen, ohne aber darauf begrenzt zu sein, den gastroösophagealen Reflux, Übelkeit oder Erbrechen, Funktionsstörungen der Magen-Darm-Beweglichkeit oder Fehlfunktionen des zentralen Nervensystems. Weitere Therapeutika, die in Verbindung mit oder welche während der Behandlung mit (-)-Norcisaprid verabreicht werden sollen, umfassen, ohne aber darauf begrenzt zu sein, antifungale, antivirale, antibakterielle Wirkstoffe, Antitumor-Wirkstoffe oder Antihistaminika oder selektive Inhibitoren der Serotoninaufnahme. Beispiele antifungaler Wirkstoffe umfassen, ohne aber darauf begrenzt zu sein, Ketoconazol, Itraconazol und Amphotericin B. Beispiele antibakterieller Wirkstoffe umfassen, ohne aber darauf begrenzt zu sein, Temafloxacin, Lomefloxacin, Cefadroxil und Erythromycin. Beispiele antiviraler Wirkstoffe umfassen, ohne aber darauf begrenzt zu sein, Ribavirin, Rifampicin, AZT, DDI, Acyclovir und Ganciclovir. Beispiele von Antitumor-Wirkstoffen umfassen, ohne aber darauf begrenzt zu sein, Doxorubicin und Cisplatin. Weitere Wirkstoffe, welche gleichzeitig mit (-)-Norcisaprid verabreicht werden können, umfassen, ohne aber darauf begrenzt zu sein, Digoxin, Diazepam, Ethanol, Acenocoumarol, Fluoxetin, Ranitidin, Paracetamol, Terfenadin, Astemizol, Propranolol und andere Wirkstoffe, von denen bekannt ist, dass sie das Cytochrom P450-System inhibieren.

[0039] Die Beobachtung, dass Cisaprid in das zentrale Nervensystem eindringt und sich an 5HT4-Rezeptoren bindet, zeigt an, dass Cisaprid Wirkungen haben kann, die durch das zentrale Nervensystem vermittelt werden. Wie von Dumuis et al., N.S. Arch. Pharmacol. 340: 403-410, 1989, gezeigt worden ist, ist Cisaprid ein wirksamer Ligand für 5HT4-Rezeptoren, und diese Rezeptoren befinden sich in einigen Bereichen des zentralen Nervensystems. Die Modulation der Serotonin-Systeme ruft eine Vielzahl von Verhaltenswirkungen hervor. Deshalb könnte Norcisaprid, das metabolische Derivat des Cisaprids, therapeutisch verwendbar sein bei der Behandlung von: 1) kognitiven Funktionsstörungen einschließlich, aber nicht begrenzt auf, Alzheimersche Krankheit; 2) Verhaltensstörungen, einschließlich, aber nicht begrenzt auf, Schizophrenie, Manie, Zwangsneurose und Funktionsstörungen, bei denen psychowirksame Verbindungen verwendet werden; 3) Gemütsstörungen, einschließlich, aber nicht begrenzt auf, Depression und Angstzustände; und 4) Funktionsstörungen der Kontrolle der autonomen Funktion, einschließlich, aber nicht begrenzt auf, im Wesentlichen Bluthochdruck und Schlafstörungen.

[0040] Die verfügbare razemische Mischung von Cisaprid (d.h. eine 1:1 razemische Mischung der zwei cis-Enantiomeren) besitzt eine prokinetische und antiemetische Wirkung und ermöglicht eine Therapie und eine Erniedrigung der Symptome bei einer Vielzahl von Zuständen und Fehlfunktionen, welche mit der Funktionsstörung der Magen-Darm-Beweglichkeit verbunden sind; jedoch verursacht diese razemische Mischung, obwohl sie die Erwartung einer Wirksamkeit anbietet, nachteilige Wirkungen und hat eine relativ kurze Wirkungsdauer. Zusätzlich treten nachteilige kardiovaskuläre Wirkungen auf, von denen bekannt ist, dass sie bei der Verabreichung des Cisaprids in Gegenwart eines zweiten Therapeutikums auftreten. Eine Arzneimittel-Arzneimittel-Wechselwirkung kann auftreten, welche die Metabolisierung des Cisaprids unterbindet und es dazu bringt, im Körper angereichert zu werden; diese Anreicherung kann zu einer Kardiotoxizität führen. Insbesondere hat razemisches Cisaprid ein Potenzial für nachteilige Arzneimittel-Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, welche den Metabolismus des Cisaprids durch das Cytochrom P450-System inhibieren, beispielsweise Ketoconazol.

[0041] Die Verwendung eines im Wesentlich optisch reinen oder eines optisch reinen (–)-Norcisaprids führt zu klareren Dosis-bezogenen Definitionen der Wirksamkeit, zu verringerten nachteiligen Wirkungen und demgemäß zu einem verbesserten therapeutischen Index wie auch zu einer höheren Bioverfügbarkeit im Vergleich zu razemischem Cisaprid, zu razemischem Norcisaprid oder (–)-cis-Cisaprid. Eine solche Verwendung erlaubt auch die Behandlung verschiedener menschlicher Krankheitszustände sowohl mit optisch reinem (–)-Norcisaprid und einem zweiten Therapeutikum. Es ist daher wünschenswerter, das (–)-Isomer des Norcisaprids zu verwenden statt razemisches Cisaprid, razemisches Norcisaprid oder (–)-cis-Cisaprid zu verabreichen.

[0042] Der Begriff "Bioverfügbarkeit" bezieht sich auf die Geschwindigkeit, das Ausmaß und die Dauer, mit der ein wirksames Arzneimittel oder ein wirksamer Metabolit in den allgemeinen Kreislauf eintritt und in diesem verbleibt, und dadurch den Zugang zum Wirkungsort gestattet. Eine höhere Bioverfügbarkeit kann beispielsweise durch Erhöhen der Wirkungsdauer des Arzneimittels erreicht werden.

[0043] Der Begriff "nachteilige Wirkungen" umfasst, ohne aber darauf begrenzt zu sein, Funktionsstörungen des Magen-Darm-Trakts, beispielsweise Durchfall, Bauchkrämpfe und Bauchschmerzen; Ermüdung, Kopfschmerzen; Herzdepression; erhöhter systolischer Druck; erhöhte Herzfrequenz; neurologische Fehlfunktionen und Fehlfunktionen des zentralen Nervensystems; und nachteilige Wirkungen, welche aus der Wechselwirkung des Cisaprids mit weiteren Arzneimitteln resultieren, welche den Metabolismus des Cisaprids durch das Cytochrom P450-System inhibieren, einschließlich, aber nicht begrenzt auf, Ketoconazol, Digoxin, Diazepam, Ethanol, Acenocoumarol, Cimetidin, Ranitidin, Paracetamol, Fluoxetin, Terfenadin, Astemizol und Propamolol.

[0044] Der Begriff "im Wesentlichen frei von seinen Stereoisomeren" wie hier verwendet bedeutet, dass die Zusammensetzungen mindestens 90 Gewichtsprozent von (–)-Norcisaprid und 10 Gewichtsprozent oder weniger an (+)-Norcisaprid enthalten. In einer bevorzugteren Ausführungsform bedeutet der Begriff "im Wesentlichen frei von (+)-Stereoisomeren", dass die Zusammensetzung mindestens 99 Gewichtsprozent von (–)-Norcisaprid und 1 % oder weniger von (+)-Norcisaprid enthält. In einer bevorzugtesten Ausführungsform bedeutet der Begriff "im Wesentlichen frei von seinen (+)-Stereoisomeren" wie hier verwendet, dass die Zusammensetzung mehr als 99 Gewichtsprozent (–)-Norcisaprid enthält. Diese Prozentanteile beziehen sich auf die Gesamtmenge des Norcisaprids in der Zusammensetzung. Die Begriffe "im Wesentlichen optisch reines (–)-Isomer des Norcisaprids" oder "im Wesentlichen optisch reines Norcisaprid" und "optisch reines Isomer des Norcisaprids" und "optisch reines Norcisaprid" werden durch die oben beschriebenen Mengen umfasst.

[0045] Der Begriff "gastroösophageale Refluxerkrankung" wie hier verwendet bedeutet das Auftreten der Zustände und der Symptome von jenen Zuständen, die den Rückwärtsfluss des Mageninhalts in die Speiseröhre verursachen.

[0046] Die Begriffe "Auslösen eines antiemetischen Effekts" und "antiemetische Therapie" wie hier verwendet bedeuten das Ermöglichen der Erleichterung von den Symptomen der Übelkeit und des Erbrechens oder das Verhüten der Symptome der Übelkeit und des Erbrechens, welche spontan ausgelöst werden oder welche verknüpft sind mit einer Krebschemotherapie oder Krebsstrahlentherapie, welche Übelkeit hervorrufen.

[0047] Der Begriff "Behandeln eines Zustands, der durch eine Funktionsstörung der Magen-Darm-Beweglichkeit verursacht werden", wie er hier verwendet wird, bedeutet das Behandeln der Symptome und Zustände, die mit dieser Funktionsstörung verknüpft sind, welche umfassen, ohne aber darauf begrenzt zu sein, Dyspepsie, Gastroparese, Verstopfung, post-operativer Darmverschluss und Pseudodarmverschluss.

[0048] Der Begriff "prokinetisch" wie hier verwendet bedeutet die Förderung der Peristaltik im Magen-Darm-Trakt und daher die Bewegung durch den Magen-Darm-Trakt.

[0049] Der Begriff "Dyspepsie" wie hier verwendet bedeutet einen Zustand, der durch eine Beeinträchtigung der Stärke oder der Funktion der Verdauung gekennzeichnet ist, die als ein Symptom einer primären Funktionsstörung des Magen-Darm-Trakts oder als eine Komplikation auf Grund anderer Funktionsstörungen auftreten können, wie beispielsweise Blinddarmentzündung, Störungen der Gallenblase oder Fehlernährung.

[0050] Der Begriff "Gastroparese" wie hier verwendet bedeutet eine Paralyse des Magens, die durch eine motorische Anomalie im Magen oder als eine Komplikation von Erkrankungen hervorgerufen wird, wie beispielsweise Diabetes, progressive systemische Sklerose, Appetitlosigkeit oder myotonische Dystrophie.

[0051] Der Begriff "Verstopfung" wie hier verwendet bedeutet einen Zustand, der durch seltene oder schwierige Entleerung von Fäkalien gekennzeichnet ist, hervorgerufen durch Zuständen wie beispielsweise des Fehlens des intestinalen Muskeltonus oder durch intestinale Spastik.

[0052] Der Begriff "post-operativer Darmverschluss" wie hier verwendet bedeutet einen Verschluss im Darm aufgrund eines Risses im Muskeltonus, der auf eine Operation folgt.

[0053] Der Begriff "Pseudodarmverschluss" wie hier verwendet bedeutet einen Zustand, der durch Verstopfung, kolikartige Schmerz und Erbrechen gekennzeichnet ist, ohne dass ein Anzeichen eines physischen Verschlusses vorliegt.

[0054] Der Begriff "gleichzeitige Verabreichung" wie hier verwendet bedeutet die Verabreichung zweier Therapeutika entweder gleichzeitig, nebeneinander oder nacheinander ohne spezifische Zeitgrenzen.

[0055] Die chemische Synthese der racemischen Mischung des Cisaprids kann durch das Verfahren durchgeführt werden, wie es in der europäischen Patentanmeldung EP 0 076 530 A2 beschrieben ist, veröffentlicht am 13. April 1983, in den US-Patenten 4,962,115, 5,057,525 und 5,137,896 und in Van Daele et al., Drug Development Res. 8: 225-232 (1986). Der Metabolismus des Cisaprids zu Norcisaprid wird beschrieben in W. Meuldermans et al., Drug Metab. Dispos. 16(3): 410-419, 1988, und W. Meuldermans et al., Drug Metab. Dispos. 16(3): 403-409, 1988. Norcisaprid kann in Übereinstimmung mit Standardtechniken der organischen Chemie hergestellt werden. Der Fachmann kann Cisaprid oder Norcisaprid durch die Lehren der EP 0 076 530 A2 und der US 5,137,896 (Van Daele) herstellen. Die Synthese von Cisaprid und Norcisaprid aus 4-Amino-3-methoxypiperidin wird auch beschrieben in G. Van Daele et al., Drug Development Research 8(1-4), Mai-August 1986, 225-232, wobei diese Referenz auch die Verwendung von Norcisaprid bei der Verstärkung des Kontraktionsansprechverhaltens des Ileums offenbart.

[0056] Das (-)-Isomer des Norcisaprids kann aus der racemischen Mischung durch Razematspaltung der Enantiomere unter Verwendung herkömmlicher Mittel erhalten werden, beispielsweise durch eine optisch aktiv spaltende Säure (vgl. beispielsweise "Enantiomers, Racemates and Resolutions" von J. Jacques, A. Collet und S.H. Wilen, Wiley-Interscience, New York, 1981; S.H. Wilen, A. Collet und J. Jacques, Tetrahedron 33, 2725 (1977); und "Stereochemistry of Carbon Compounds" von E.L. Eliel (McGraw-Hill, NY, 1962) und S.H. Wilen, Seite 268, in "Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions" (E.L. Eliel, Hrsg. Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972). Weiter kann das optisch reine Isomere des Norcisaprids aus der racemischen Mischung durch enzymatische biokatalytische Spaltung hergestellt werden (vgl. beispielsweise US-Patente 5,057,427 und 5,077,217).

[0057] Die Höhe einer prophylaktischen oder therapeutischen Dosis von (-)-Norcisaprid bei der akuten oder chronischen Behandlung der Erkrankungen und/oder Funktionsstörungen, welche hierin beschrieben sind, werden mit der Schwere des Zustands variieren, der behandelt werden soll, und mit dem Verabreichungsweg. Die Dosis und vielleicht die Dosishäufigkeit werden gleichfalls gemäß des Alters, dem Körpergewicht und dem Ansprechverhalten des einzelnen Patienten variieren. Im Allgemeinen liegt die tägliche Dosis für (-)-Norcisaprid zur Behandlung der Krankheitszustände, die hier beschrieben werden, im Bereich von ungefähr 1 mg bis ungefähr 200 mg, in einer einzelnen Dosis oder in geteilten Dosen. Vorzugsweise liegt die tägliche Dosis im Bereich von ungefähr 5 mg bis ungefähr 100 mg, in einer einzelnen Dosis oder in geteilten Dosen, wobei am bevorzugtesten eine tägliche Dosis zwischen 5 mg und ungefähr 75 mg liegt, in einer einzelnen Dosis oder in getrennten Dosen. Es ist bevorzugt, dass die Dosen ein- bis viermal täglich verabreicht werden. Bei der Behandlung des Patienten sollte die Therapie mit einer niedrigeren Dosis begonnen werden, vielleicht mit ungefähr 5 mg bis ungefähr 10 mg, und auf ungefähr 50 mg oder höher erhöht werden, was vom gesamten An-

sprechverhalten des Patienten abhängt. Es wird weiter empfohlen, dass Kinder und Patienten über 65 Jahre, und jene mit einer beeinträchtigten renalen oder hepatischen Funktion am Anfang niedrigere Dosen erhalten, und dass diese erhöht werden können, basierend auf dem individuellen Ansprechverhalten/den individuellen Ansprechverhalten und dem Pegel/den Pegeln im Blut. Es kann notwendig sein, Dosierungen zu verwenden, die in einigen Fällen außerhalb dieser Bereiche liegen, wie es dem Fachmann offenkundig wird. Weiter wird festgestellt, dass der Klinikarzt oder der behandelnde Arzt wissen wird, wie und wann er die Therapie in Verbindung mit dem Ansprechverhalten des individuellen Patienten unterbrechen, anpassen oder die abbrechen muss. Die Begriffe "eine Menge die ausreicht um besagte Refluxerkrankung zu mildern, die aber nicht ausreicht nachteilige Effekte hervorzurufen", "eine Menge, die ausreicht, Übelkeit und Erbrechen zu mildern, die aber nicht ausreicht, nachteilige Wirkungen hervorzurufen" und "eine Menge, die ausreicht, besagten Zustand zu mildern, der durch die Fehlfunktion der Magen-Darm-Beweglichkeit hervorgerufen wird, die aber nicht ausreicht, nachteilige Wirkungen hervorzurufen" werden durch die oben beschriebenen Dosiermengen und der Häufigkeit im Dosierungsplan umfasst.

[0058] Es kann ein beliebiger geeigneter Verabreichungsweg verwendet werden, um den Patienten mit einer wirksamen Dosierung an Norcisaprid auszustatten. Beispielsweise können eine orale, rektale, parenterale (subkutane, intramuskuläre, intravenöse), transdermale und ähnliche Formen der Verabreichung verwendet werden. Dosierungsformen umfassen Tabletten, Pastillen, Dispersionen, Suspensionen, Lösungen, Kapseln, Patches und Ähnliches.

[0059] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung umfassen als den wirksamen Bestandteil (-)-Norcisaprid oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, und sie können auch einen pharmazeutisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weitere therapeutische Bestandteile enthalten.

[0060] Der Begriff "pharmazeutisch verträgliche Salze" oder "ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon" bezieht sich auf Salze, die aus pharmazeutisch verträglichen nicht-toxischen Säuren oder Basen hergestellt werden, umfassend anorganische Säuren und Basen und organische Säuren und Basen. Da die Verbindung der vorliegenden Erfindung eine Base ist, können Salze mit pharmazeutisch verträglichen nicht-toxischen Säuren hergestellt werden. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Additionssalze mit Säuren für die Verbindung der vorliegenden Erfindung umfassen Essigsäure, Benzolsulfonsäure (Besylate), Benzoesäure, Kampfersulfonsäure, Zitronensäure, Ethansulfonsäure, Fumarsäure, Gluconsäure, Glutaminsäure, Bromwasserstoffsäure, Chlorwasserstoffsäure, Isethionsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure, Schleimsäure, Salpetersäure, Pamoensäure, Pantothensäure, Phosphorsäure, Bernsteinsäure, Schwefelsäure, Weinsäure, p-Toluolsulfonsäure und ähnliche Säuren. Bevorzugte Additionssalze mit Säuren sind die Salze mit Chlorwasserstoffsäure und Schwefelsäure. In der bevorzugtesten Ausführungsform wird (-)-Norcisaprid als die freie Base verabreicht.

[0061] Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung umfassen Zusammensetzungen wie beispielsweise Suspensionen, Lösungen und Elixiere; Aerosole; oder Träger wie beispielsweise Stärken, Zucker, mikrokristalline Zellulose, Verdünnungsmittel, granulierend wirkende Wirkstoffe, Gleitmittel, Bindemittel, auflösende Wirkstoffe und Ähnliches, wobei die oralen festen Präparationen (beispielsweise Puder, Kapseln und Tabletten) gegenüber den oralen flüssigen Präparationen bevorzugt sind. Eine bevorzugte orale feste Präparation sind Kapseln. Die bevorzugteste orale feste Präparation sind Tabletten.

[0062] Aufgrund der Einfachheit der Verabreichung stellen Tabletten und Kapseln die bevorzugteste orale Form einer Dosiereinheit dar, wobei feste pharmazeutische Träger verwendet werden. Falls gewünscht, können Tabletten durch die Standardmethode, sei es wässrig oder nicht-wässrig, beschichtet werden.

[0063] Zusätzlich zu den üblichen Dosierungsformen, wie sie oben ausgeführt sind, können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung auch durch kontrollierte Freisetzungsmittel und/oder Zuführungsvorrichtungen verabreicht werden, wie sie beispielsweise beschrieben sind in US 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; und 4,008,719.

[0064] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, die für die orale Verabreichung geeignet sind, können als diskrete Einheiten wie beispielsweise Kapseln, Pastillen, Tabletten oder Aerosolsprays dargereicht werden, wobei jede eine bestimmte Menge des wirksamen Bestandteils enthält, als ein Pulver oder als Granulat oder als eine Lösung oder als eine Suspension in einer wässrigen Flüssigkeit, in einer nicht-wässrigen Flüssigkeit, in einer Öl-in-Wasser-Emulsion oder in einer flüssigen Wasser-in-Öl-Emulsion. Solche Zusammensetzungen können durch beliebige Verfahren der Pharmazie hergestellt werden, wobei aber alle Verfahren den Schritt des Inverbindungbringens des wirksamen Bestandteils mit dem Träger umfasst.

sen, der einen oder mehrere notwendige Bestandteile festlegt. Im Allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und inniges Vermischen des wirksamen Bestandteils mit flüssigen Trägern oder fein verteilten festen Trägern oder beiden hergestellt, und dann, falls notwendig, erfolgt das Formen des Produkts in die gewünschte Darreichungsform.

[0065] Beispielsweise kann eine Tablette hergestellt werden durch Komprimierung oder Formen hergestellt werden, gegebenenfalls mit einem oder mehreren Hilfsbestandteilen. Komprimierte Tabletten können in einer geeigneten Maschine hergestellt werden durch Komprimieren des wirksamen Bestandteils in einer frei fließenden Form wie beispielsweise als Pulver oder als Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, einem inerten Verdünnungsmittel, oberflächenaktiven oder dispergierenden Wirkstoff. Geformte Tabletten können in einer geeigneten Maschine durch Formen einer Mischung der pulverisierten Verbindung hergestellt werden, welche mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel angefeuchtet ist. Wünschenswerter Weise enthält jede Tablette ungefähr 1 mg bis ungefähr 100 mg des wirksamen Bestandteils, und jede Pastille oder jede Kapsel enthält ungefähr 1 mg bis ungefähr 50 mg des wirksamen Bestandteils. Am meisten bevorzugt enthält die Tablette, die Pastille oder die Kapsel eine der drei Dosierungen, d.h. ungefähr 5 mg, ungefähr 10 mg oder ungefähr 25 mg des wirksamen Bestandteils.

[0066] Die Erfindung wird weiter definiert durch Bezugnahme auf die folgenden Beispiele, die detailliert die Herstellung der Verbindung und der Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung wie auch ihre Verwendbarkeit beschreiben.

Beispiel 1

Bestimmung der Wirksamkeit

[0067] Es wurden die relativen Wirksamkeiten von optisch reinem und razemischen Cisaprid und Norcisaprid durch eine pharmakologische Studie an Hunden bestimmt. Die Beurteilung dieser Verbindungen basiert auf ihren relativen Wirksamkeiten in einem Test, bei dem das Entleeren des Magens als ein Index der prokinetischen Wirkung im Magen gemessen wird. Die Verbindungen werden in 0,5 % Methylzellulose gelöst oder suspendiert und in verschiedenen Dosierungen über eine Dauermagenfistel erwachsenen Beaglehunden verabreicht. Die Verbindungen werden über die Fistel 60 Minuten vor der Verabreichung einer flüssigen Testmahlzeit gegeben, welche den Farbstoff Phenolrot enthält. Die Mageninhalte werden fünf Minuten später über eine Gewichtsdrainage durch die Fistel gesammelt. Das Entleeren des Magens während dieser Zeitdauer kann gemäß der Formel von Debas berechnet werden (vgl. Fitzpatrick et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 254: 450-455, 1990), welche sowohl das Volumen der Mahlzeit, die gesammelt wird, wie auch die Konzentration des Farbstoffs berücksichtigt. Die relativen Wirksamkeiten des optischen Isomers von Cisaprid und Norcisaprid sowie des razemischen Cisaprids und Norcisaprids werden über parallele Standardassays beurteilt.

Beispiel 2

Bioverfügbarkeit

[0068] Es wird eine einzelne Dosis der Testsubstanz oder des Vehikels männlichen Beaglehunden entweder intravenös als ein Bolus über eine Minute unter Verwendung einer 23 ga Butterfly-Nadel in die Saphenusvene oder als einzelne Dosis über eine orale Sonde verabreicht. 2,0 ml des vollständigen Blutes werden von jedem Hund vorher und in Intervallen von 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12 und 24 Stunden gesammelt, die auf die intravenöse oder orale Verabreichung der optischen Isomere oder der razemischen Mischung von Cisaprid oder des Norcisaprids folgen. Die Hunde werden durch eine Schlinge in ihrer Bewegung vor der Verabreichung der Testsubstanz eingeschränkt und dann für den Metabolismus in Käfige überführt, worauf das Abnehmen der Blutprobe nach 0,083 Stunden folgt. Alle Blutproben werden über ein Angiokatheder gesammelt, der am Morgen des Experiments in eine Kopfvene eingeführt wurde.

[0069] Das Blut wird in einer 3 cm³-Spritze aufgezogen. Die ersten 1,0 bis 2,0 ml des Blutes werden verworfen. Die nächsten 2,0 ml des vollständigen Blutes werden schnell in ein heparinisiertes Röhrchen überführt. Die heparinisierten Röhrchen werden auf Eis aufbewahrt, bis das Blut hinzugefügt wird. Nach dem Hinzufügen des Blutes in das Röhrchen werden die Inhalte der Röhrchen gemischt und zentrifugiert, um Plasma zu gewinnen. Das Plasma wird sorgfältig abdekantiert und dann in ein Teströhrchen überführt, welches markiert wird mit: der Tiernummer, der Dosis der verabreichten Testsubstanz, dem Verabreichungsweg, dem Datum der Verabreichung und der Zeit der Blutabnahme. Die Röhrchen werden bis zur Analyse bei -20 °C aufbewahrt.

[0070] Die Analyse der Konzentration der optischen Isomere oder Razemate von Norcisaprid in jeder Plasmaprobe wird unter Verwendung von High-Performance-Liquid-Chromatography (HPLC) bestimmt. Für jede Testsubstanz wird die Plasmakonzentration gegen die Probenzeit für beide Verabreichungswege aufgetragen. Die orale Bioverfügbarkeit jeder Testsubstanz wird bestimmt durch Vergleich von C_{max} und AUC für den oralen Verabreichungsweg gegen jenen für die intravenöse Verabreichung. Die Halbwertszeit $t_{1/2}$ für jede Testsubstanz für beide Wege wird als ein Indikator für die Wirkungsdauer berechnet.

Beispiel 3

5HT3-Rezeptorbindung

[0071] Die Affinität der Verbindungen für den 5HT3-Rezeptor wird über einen Radioliganden-Bindungsassay unter Verwendung von Tiermembranen bestimmt, die mit solchen Rezeptoren angereichert sind, beispielsweise jenen, die aus der Großhirnrinde von Rattenhirnen abgeleitet sind (vgl. Fitzpatrick et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 254: 450-455, 1990). Die Plasmamembrane aus der tierischen Quelle werden in Teströhrchen mit Lösungen equilibriert, die einen radioaktiven 5HT3-Rezeptorliganden und verschiedene Konzentrationen von (-)-Cisaprid, (+)-Cisaprid, razemisches Cisaprid, (-)-Norcisaprid, (+)-Norcisaprid oder razemisches Norcisaprid enthalten. Nach der 30minütigen Inkubation werden die Membrane auf einem Filter isoliert und der Inhibierungsgrad der Bindung des radioaktiven Liganden bestimmt. Basierend auf den erhaltenen Ergebnissen wird die Konzentration jeder Verbindung berechnet, welche die Bindung des Liganden um 50 % inhibiert (IC_{50}).

Beispiel 4

5HT4-Rezeptor-Agonist A

[0072] Die Wirkung gegen Agonisten an 5HT4-Rezeptororten wird unter Verwendung eines Assays bestimmt, der auf der Fähigkeit wirksamer Verbindungen beruht, die zyklische ANP-Erzeugung in Mäuseembryo-Colloculi-Neuronen zu erhöhen, welche in Gewebekulturen gezüchtet wurden (vgl. Dumuis et al., N. S. Arch. Pharmacol. 340: 403-410, 1989). (-)-Cisaprid, (+)-Cisaprid, razemisches Cisaprid, (-)-Norcisaprid, (+)-Norcisaprid und razemisches Norcisaprid werden bei verschiedenen Konzentrationen mit diesen Zellen zehn Minuten lang in Gegenwart der cAMP-Vorläufersubstanz ATP inkubiert. Am Ende dieser Zeitspanne wird der Bildungsgrad von cAMP bestimmt. Die Konzentration der Agonistenverbindung, welche notwendig ist, um die Bildung von cAMP um 50 % der maximal möglichen Menge zu erhöhen (EC_{50}) wird dann berechnet.

Beispiel 5

Bestimmung kardiovaskulärer Wirkungen

[0073] Es werden nicht betäubte normotensive oder spontan hypertensive Ratten (SHR) verwendet. Der Blutdruck wird indirekt in einer Temperatur-kontrollierten Umgebung vor und nach 1, 2 und 4 Stunden aufgezeichnet, nachdem die Testsubstanz über einen geeigneten Weg zugegeben wurde. Die Testsubstanzen sind razemisches, (-)- und (+)-Cisaprid und razemisches, (-)- und (+)-Norcisaprid. Änderungen im systolischen Blutdruck um mehr als 10 % (> 10) bei irgendeinem von zwei der vorstehenden drei aufeinander folgenden Zeitpunkten wird als signifikant erachtet. Die Tachykardie wird gleichfalls untersucht. In den gleichen normotensiven oder spontan hypertensiven Ratten wird die Herzfrequenz über einen Kardiographen unmittelbar nach dem Aufzeichnen des Blutdrucks aufgezeichnet. Eine Zunahme im Herzschlag um mehr als 20 % (> 20) in den Messwerten der vorbehandelten Kontrolle wird als signifikant erachtet.

[0074] Ähnliche Studien können unter Verwendung von Meerschweinchen oder Ferkeln durchgeführt werden.

Beispiel 6

Kolonische Propulsive Motilität

[0075] Der Zweck dieser Studie liegt darin, die pharmakologischen Wirkungen von Versuchsverbindungen auf die kolonische propulsive Motilität in der Maus zu zeigen und zu kennzeichnen. Der Test basiert auf der Refluxausscheidung eines Glaskügelchens aus dem distalen Kolon, welches indikativ ist für Wirkungen eines Arzneimittels auf dem Reflexbogen. Dieser Test ist bei der Beurteilung nützlich, ob Durchfall eine Nebenwirkung ist, und kann den Nachweis erbringen, dass Verbindungen diese Wirkung nicht verursachen.

[0076] Es werden weibliche Albino-Swiss-CD-1-Mäuse mit einem Gewicht von 18 bis 24 g verwendet. Diese werden in Plastik Käfigen in Gruppen von 5 bis 10 zusammen gehalten, welche in einem klimatisierten Raum mit Wasser und Nahrung aufgestellt sind, welches ad libitum verfügbar ist. Die Mäuse erhalten eine Stunde vor der oralen Verabreichung der Testverbindungen keine Nahrung mehr. Den Mäusen wird das Arzneimittel (berechnet als Basisgewicht) oder das Vehikel über geeignete Wege verabreicht. Die Kontrolltiere erhalten eine ähnliche Menge des entsprechenden Vehikels.

[0077] Die Versuchsverbindung wird oral in einer geeigneten Dosis/in geeigneten Dosen verabreicht, wobei 30 Minuten später die Einführung eines einzelnen 3 mm-Glaskügelchens 2 cm tief in das distale Kolon einer jeden Maus folgt. Die Mäuse werden zur Identifikation markiert und zur Beobachtung in große Glasbecher platziert. Die Zeit, die für die Ausscheidung des Kügelchens notwendig ist, wird für jede Maus mit einer Ausschlussfrist von 30 Minuten notiert. Die Mäuse, welche das Kügelchen nach dieser Zeit nicht ausscheiden, werden in einer Kohlendioxidkammer getötet und begutachtet, um zu bestätigen, dass das Kügelchen im Lumen des Kolon vorliegt. Die Mäuse, für die die Lokalisierung des Kügelchens im Lumen nicht bestätigt werden konnte (Perforation), sind in den Ergebnissen nicht enthalten. Die Mäuse, welche das Vehikel erhalten, stoßen gewöhnlich das Kügelchen in einer Zeitspanne von 4 bis 6 Minuten aus. Die Versuchsverbindungen sind: raze misches Cisaprid, (+)-Cisaprid, (-)-Cisaprid, razemisches Norcisaprid, (+)-Norcisaprid und (-)-Norcisaprid.

[0078] Die Daten werden auf Unterschiede vom Kontrollvehikel unter Verwendung einer Zwei-Wege-Varianzanalyse und Fischer's Least Difference Comparison Test (LSD) analysiert. Die ED₅₀-Werte (die Dosis, die eine 50 % Erniedrigung der Zeit für die Ausscheidung verursacht) für Verbindungen, welche eine signifikante Wirkung aufweisen, werden unter Verwendung der Regressionsanalyse berechnet.

Beispiel 7

Entleeren des Magens

[0079] Das Entleeren des Magens wird durch Bestimmung des Entleerens von 1 mm Polystyrolkügelchen aus dem Magen von Ratten, die keine Nahrung erhielten, bestimmt. Die Beurteilung des Entleeren des Magens in den Ratten ist ein wichtiger pharmakologischer Parameter. Die Arzneimittel-induzierte Inhibierung des Entleeren des Magens in der Ratte ist oft ein Kennzeichen für Verbindungen, welche Erbrechen oder andere Symptome des Magen-Darm-Trakts bei anderen Spezies erzeugen. Arzneimittel, welche das Entleeren des Magens beschleunigen, können therapeutisch für eine Anzahl Magen-Darm-Fehlfunktionen verwendbar sein. Dieser Test ist auf die Inhibierung des Entleeren des Magens empfindlich, welches durch anticholinergische Substanzen und einige zentral wirkende Substanzen erzeugt wird, wie auch für die prokinetische Wirkung der Verbindungen, wie beispielsweise Metoclopramid, Domperidon und Cisaprid.

[0080] Es werden männliche oder weibliche Sprague-Dawley-Ratten mit einem Gewicht von 80 bis 150 g besorgt, die sieben Tage lang in Quarantäne gehalten werden. Sie werden einzeln untergebracht mit Wasser, das ad libitum verfügbar war. Die Nahrung wird 24 Stunden vor Beginn der Studie zurückgehalten. Den Ratten wird das Arzneimittel (berechnet als Basisgewicht) über den geeigneten Weg verabreicht.

[0081] Den Ratten wird (+)-, (-)- oder razemisches Cisaprid oder (+)-, (-)- oder razemisches Norcisaprid durch den geeigneten Weg verabreicht. 30 oder 60 Minuten später werden zehn 1 mm Polystyrol-Pellets über eine Sonde verabreicht. Für die Tests zur Beurteilung der Inhibierung der Entleerung des Magens werden die Ratten drei Stunden nach der Verabreichung der Pellets getötet. Um die potenzielle Steigerung des Entleeren zu testen, werden die Ratten 30 Minuten nach der Verabreichung getötet. Die Ratten werden in einer Kohlendioxidkammer getötet und die Mägen entfernt. Die Anzahl der Kügelchen, welche im Magen bleiben, wird gezählt. In Kontrollstudien sind 90 % der Pellets nach 30 Minuten immer noch im Magen, und nach 3 Stunden sind weniger als 10 % der Pellets im Magen.

[0082] Die Daten werden auf Abweichung von der Vehikelkontrolle unter Verwendung einer Zwei-Wege-Varianz-Analyse und Fischer's Least Significant Difference Comparison Test (LSD) analysiert. Die ED₅₀-Werte (die Dosis, die eine 50 %ige Verlängerung der Ausscheidungszeit verursacht) für Verbindungen, welche eine signifikante Wirkung aufweisen, werden unter Verwendung der Regressionsanalyse berechnet.

Wirkungen auf das zentrale Nervensystem

[0083] Die Wirkungen von razemischen und optisch reinen Enantiomeren des Norcisaprids und des Cisaprids auf das Gedächtnis können unter Verwendung des Verfahrens getestet werden, welches von Forster et al., Drug Development Research 11: 97-106 (1987) beschrieben wurde. Bei dieser Technik werden pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln auf das Gedächtnis bei Mäusen unter Verwendung eines "discriminated escape"-Denkmusters getestet. Es werden Mäusegruppen für das Vehikel und für die Behandlung mit Arzneimittel bestimmt, und jede Maus wird so trainiert, dass sie den richtigen Zielarm eines T-förmigen Labyrinths betritt, um einen 0,8 mA Fußschock zu entkommen, der durch den Boden des Apparats zugeführt wird. Den Mäusen wird eine Dosis Vehikel oder der Testverbindung während der Trainingsdauer zugeführt.

[0084] Den Mäusen wird anfänglich ein Präferenzversuch gewährt, bei welchem der Eintritt in beide Zielarme in einer Beendigung des Fußschocks resultiert, aber sie werden so trainiert, dass sie dem Schock über den Arm entkommen, der in allen nachfolgenden Versuchen entgegengesetzt zu ihrer Präferenz liegt. Die Mäuse werden trainiert ("Minimaltraining"), bis sie ein Lernkriterium von zwei aufeinander folgenden korrekten Wahlen erfüllen.

[0085] Eine Woche nach dem Training werden alle Mäuse auf Retention der Diskriminierung getestet. Das Retentionsmaß ist der Prozentanteil der korrekten Wahlversuche, d.h. jener Versuche, in welchen die Maus den Arm des Labyrinths betritt, in welchem sie keinen Fußschock erhält. Die Diskriminierungsretention wird für die Mäusegruppen verglichen, welche jeweils eine Dosis (-)-Cisaprid, (+)-Cisaprid, razemisches Cisaprid, (-)-Norcisaprid, (+)-Norcisaprid, razemisches Norcisaprid und Vehikel erhalten hatten.

[0086] Die Wirkungen des razemischen und der optisch reinen Enantiomere von Cisaprid oder Norcisaprid auf Schlaf kann unter Verwendung der elektroenzephalographischen Analyse getestet werden. Es werden Rattengruppen oder Hunde für die elektroenzephalographischen Aufzeichnungen durch Implantieren cranialer Elektroden unter allgemeiner Anästhesie implantiert, und dann werden diese Elektroden mit einer elektroenzephalographisch aufzeichnenden Vorrichtung verbunden, nachdem die Wirkungen der Anästhesie abgeklungen sind. Diese Aufzeichnungen werden kontinuierlich durchgeführt und dazu verwendet, den Schlafstatus des Tieres zu klassifizieren. Die Schlafzustände werden entweder als "wach", "slow-wave Schlaf" oder "REM-Schlaf" klassifiziert. Der Prozentanteil jeder dieser Schlafzustände, die auf die Verabreichung eines Placebos, der Cisaprid-Isomere oder des Razemats oder der Norcisaprid-Isomere oder des Razemats folgen, wird verglichen, um die schlafregulierende Wirkung des getesteten Arzneimittels zu beurteilen.

[0087] Die Blockade der "conditioned avoidance response" (CAR) kann verwendet werden, um die Eignung des razemischen und des optisch reinen Cisaprids oder Norcisaprids bei der Behandlung von Schizophrenie zu zeigen. Dieses Testverfahren verwendet Ratten, die so trainiert werden, dass sie einen Fußschock durch Pressen eines Hebels beim Beginn der Testperiode vermeiden. Der Beginn der Testperiode wird durch ein nicht-schädliches Stimulans signalisiert (Licht oder Summer). Die Tiere, die durch dieses Verfahren vollständig trainiert werden, werden den Fußschock während mehr als 90 % der Zeit vermeiden. Die Verbindungen, welche wirksame Antipsychotika sind, werden diese "conditioned avoidance response" blockieren. Daher werden (+)-, (-)- und razemisches Cisaprid und Norcisaprid durch Verabreichung festgelegter Dosierungen von Test- und Referenzverbindungen an trainierten Ratten getestet, und dann werden ihre relativen Wirkungen auf die "conditioned avoidance" bestimmt.

[0088] Razemisches und optisch reines Cisaprid und Norcisaprid werden auf ihre Wirkung als Antidepressivum unter Verwendung des Mäuseschwanz-Suspensionstests getestet (Steru et al., Psychopharmacology 85: 367-370, 1985). Eine festgelegte Dosis von (+)-, (-)- oder razemischem Cisaprid oder (+)-, (-)- oder razemischem Norcisaprid oder ein Referenzarzneimittel wird der Maus verabreicht; dann wird die Maus ungefähr 15 cm über dem Tisch an einem Haken aufgehängt, der durch ein Klebeband mit dem Schwanz verbunden ist. Die Bewegungen des Tiers werden auf einem Polygraphen aufgezeichnet. Mäuse kämpfen typischerweise einige Minuten lang und dann vermischen sich Anfälle von Bewegung mit Perioden der Unbeweglichkeit (Verhalten in Hoffnungslosigkeit, "behavioral despair"). Eine Abnahme der gesamten Zeitdauer der Unbeweglichkeit während eines Standardtests zeigt eine mögliche Wirkung als Antidepressivum der Testverbindung an.

[0089] Es werden razemisches und optisch reines Cisaprid und Norcisaprid auf Wirkungen als psychowirksame Substanz zur Verwendung bei Funktionsstörungen durch Verabreichung einer Test- oder Referenzverbindung an ein Labortier getestet, beispielsweise Ratten, welche so trainiert wurden, dass sie einen Hebel drü-

cken, in Erwartung, dass sie eine aus einer Vielfalt von psychowirksamen Substanzen erhalten ("Selbstverabreichung eines Arzneimittels"). Es werden gesonderte Tiere in dieser Studie verwendet, die für die Selbstverabreichung von Kokain, Alkohol und Morphin trainiert wurden. Es werden festgelegte Verhältnisse und progressive Verhältnisse verwendet, um die Stärke des Hebeldrückens festzulegen, die für die Tiere erforderlich ist, damit sie die Substanz erhalten. (+)-, (-)- und racemisches Cisaprid oder Norcisaprid werden in festgelegten Dosierungen vor der Standard-Selbstverabreichung verabreicht. Eine Abnahme in der Anzahl der Selbstverabreichungen oder eine Abnahme im Hebeldrücken/Belohnungsverhältnis zeigt an, dass die Testverbindung Eignung besitzt, als psychowirksame Substanz zur Behandlung von Fehlfunktionen verwendet zu werden.

Beispiel 9

Orale Formulierung

Tabletten

| Formulierung | Menge pro Tablette in mg | | |
|---------------------------------------|--------------------------|------|------|
| | A | B | C |
| Wirksamer Bestandteil (-)-Norcisaprid | 5,0 | 10,0 | 25,0 |
| Laktose BP | 62,0 | 57,0 | 42,0 |
| Stärke BP | 20,0 | 20,0 | 20,0 |
| Mikrokristalline Zellulose | 10,0 | 10,0 | 10,0 |

| | | | |
|--------------------------|-------|-------|-------|
| Hydriertes vegetables Öl | 1,5 | 1,5 | 1,5 |
| Polyvinylpyrrolidinon | 1,5 | 1,5 | 1,5 |
| Kompressionsgewicht | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

[0090] Der wirksame Bestandteil, (-)-Norcisaprid, wird durch ein geeignetes Sieb gesiebt und mit der Laktose vermischt, bis eine gleichmäßige Mischung gebildet wird. Es werden geeignete Volumina an Wasser hinzugefügt und die Pulver granuliert. Nach dem Trocknen werden die Granulate überprüft und mit den verbleibenden Exzipienten vermischt. Die resultierenden Granulate werden dann in Tabletten der gewünschten Form komprimiert. Es können Tabletten anderer Stärke durch Veränderung des Verhältnisses des wirksamen Bestandteils zum Exzipienten/zur den Exzipienten oder des Kompressionsgewichts hergestellt werden.

Patentansprüche

1. (-)-Norcisaprid oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, im Wesentlichen frei von seinem (+)-Stereoisomer, zur Anwendung in einem therapeutischen Verfahren.

2. Zusammensetzung, die Folgendes umfasst

(a) (-)-Norcisaprid oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, im Wesentlichen frei von seinem (+)-Stereoisomer; und

(b) ein zweites Therapeutikum;

zur Anwendung in einem therapeutischen Verfahren.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 2, worin das genannte zweite Therapeutikum ein antifungales, antivirales, antibakterielles Mittel, ein Antitumormittel oder Antihistaminikum, einen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder ein Arzneimittel, von dem bekannt ist, dass es das Cytochrom-P450-System hemmt, darstellt.

4. Zusammensetzung nach Anspruch 3, worin das genannte antifungale Mittel Ketoconazol oder Itracona-

zol darstellt.

5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 bis 4, worin (-)-Norcisaprid oder das Salz davon gemeinsam oder sequenziell mit dem genannten zweiten Therapeutikum verabreicht werden soll.

6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 bis 5, worin die Menge von (-)-Norcisaprid oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon größer als ca. 90 Gew.-% des Gesamtgewichts von Norcisaprid in genannter Zusammensetzung ist.

7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 2 bis 6, die zur transdermalen Abgabe angeordnet ist, oder in der Form einer Tablette, einer Kapsel oder einer flüssigen Suspension.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen