



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 16 629 T2 2004.08.12**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 112 074 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 16 629.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB99/03030**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 946 325.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/15232**

(86) PCT-Anmeldetag: **13.09.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **23.03.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.07.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **21.04.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.08.2004**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 31/54**
A61P 1/04

(30) Unionspriorität:

154451	16.09.1998	US
316115	20.05.1999	US

(73) Patentinhaber:

**Ed Geistlich Söhne AG für Chemische Industrie,
Wolhusen, CH**

(74) Vertreter:

TER MEER STEINMEISTER & Partner GbR
Patentanwälte, 33617 Bielefeld

(84) Benannte Vertragsstaaten:

DE, ES, FR, GB, IT

(72) Erfinder:

PFIRRMANN, Rolf, CH-6000 Lucerne 15, CH

(54) Bezeichnung: **TAUROLIDIN UND/ODER TAURULTAM ZUR BEHANDLUNG VON INFEKTIÖSEN ULCERA ODER GASTRITIS**

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] Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der Behandlung von Patienten, die Magen-Darm-Ulcera oder Gastritis haben, die durch eine mikrobielle Infektion mit bestimmten *Helicobacter* sp. Organismen hervorgerufen wird.

[0002] Die Mageninfektion mit dem Keim *Helicobacter pylori* (H. p.) ist eine der häufigsten infektiösen Erkrankungen in der Welt; in Entwicklungsländern werden bereits mehr als 80% der Bevölkerung in der Kindheit mit H. p. infiziert.

[0003] In der Vergangenheit waren chronische Gastritis mit verlängerten dyspeptischen Symptomen im oberen Magenbereich, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre, Duodenalulceri (UD) und Ventralulceri (UV) mit Schmerzen im oberen Magen nach den Mahlzeiten und epigastrischen Schmerzen bei leerem Magen Symptome mit unklarer Ätiologie. Ihre Pathogenese war nicht im einzelnen aufgeklärt. Allgemein kann noch heute gesagt werden, daß es keine peptischen Geschwüre ohne proteolytische Magensäure gibt. Mit differenzialdiagnostischen Maßnahmen gelingt es gewöhnlich, die peptische Bildung von Geschwüren von psychogenen Magen/Darm-Störungen zu unterscheiden, doch ist die endgültige Diagnose von Röntgenresultaten abhängig.

[0004] Anfänglich basierte die Behandlung von chronischer Gastritis auf der Verabreichung von säurebindenden Substanzen wie etwa Magnesium- oder Aluminiumverbindungen, Kalziumkarbonaten, alkalischen Wismutsalzen, z. B. Wismutaluminat, oder kolloidalen Wismutsalzen. Eine hohe Rückfallrate von über 80% und Nebenwirkungen wie etwa der Rückpralleffekt der Säuresekretion, Einlagerungen von Aluminium- und Wismutsalzen im Gewebe, Wismut-Nephropathie und Wismut-Enzephalopathie zwangen die medizinische Forschung, nach neuen Wegen zu suchen.

[0005] Selektive proximale Vagotomie mit chirurgischem Ausschluß der entsprechenden Vaguszweige (oder der säureproduzierenden Magenbereiche im Fall wiederkehrender Magen-Duodenalgeschwüre) war ein weiterer medizinischer Weg, der gewöhnlich zu nichts führte. Die Rückfallrate änderte sich bei diesen schwerwiegenden chirurgischen Eingriffen gewöhnlich nicht.

[0006] An der Säuresekretion sind H₂-Rezeptoren beteiligt. Die Einführung der H₂-Rezeptor-Antagonisten Cimetidin (Tagamet®) 1977 und dann Ranitidin (Zantac®, Sostril™) stellte einen Meilenstein in der medizinischen Geschwürtherapie dar. Dies führte zu einer schnellen Schmerzbekämpfung mit der Heilung von UD und UV. Nebeneffekte der Langzeit-Therapie, etwa infektiöse Diarrhoe, anhaltende Hypergastrinämie mit Keimbesiedlungen am säurebindenden Magenlumen und Nitrosaminbildung mußten akzeptiert werden. Trotz des Fortschritts der akuten Therapie und der Kurzzeit-Prophylaxe von peptischen Läsionen wurden der Verlauf von Geschwüren und die Rückfallrate durch die H₂-Rezeptor-Antagonisten nicht beeinflusst.

[0007] Das zur Zeit potenteste Molekül bei der Eindämmung von Magensäure ist Omeprazol (Antra®). Es blockiert spezifisch die H⁺/K⁺-Adenoinetritriphosphatasen (ATP) der Magenschleimhaut und unterbindet so die Säuresekretion. Ein vermuteter Nachteil ist, daß bei permanenter Hypergastrinämie während der Omeprazoltherapie eine Hyperplasia von neuroendokrinen Zellen auftritt und zu karzinoiden Tumoren führen kann. Die hohe Effizienz im Vergleich zu H₂-Rezeptor-Antagonisten führt jedoch zu kürzeren Behandlungszeiten bei niedrigerer Dosierung (20 mg/Tag). Die Rückfallrate blieb unverändert.

[0008] Marshal et al. gelang es 1983–1985, den Zusammenhang zwischen Infektion und Gastritis nachzuweisen, durch die Wiederentdeckung des Keims *Campylobacter Pylori* und die Fähigkeit, ihn zu kultivieren, und durch eine orale Infektion in einem Selbsttest. Auf diese Weise wurde der tatsächliche patogene Faktor des Ulkus erkannt. Anfänglich wurde der Keim aus Biopsie der Antrum- und Korpus- Schleimhautmembran gewonnen. Die in vitro Kultivierung gelang erst später.

[0009] Nach Untersuchungen, die von C. S. Goodwin in Perth, Australien, durchgeführt wurden, hat der spiralförmige *Campylobacter pylori* mit anderen *Campylobacter*typen wenig gemein (unterschiedliche Fettzusammensetzung, anderer Enzym-Metabolismus, unterschiedliche genetische Ausstattung). Deshalb mußte er in *Helicobacter pylori* (H. p.) umbenannt werden.

[0010] H. p. ist ein spiralförmig gekrümmter gramnegativer Keim, der Stäbchen mit lophotrischen Flagellaten, sogenannte Cluster aufweist. Die Kultur aus Magenbiopsie (Antrum) ist erfolgreich bei Akkumulation und selektiven Medien unter mikroaeroben Bedingungen von 90% N₂, 5% CO₂, 5% O₂, in 3–4 Tagen.

[0011] Die Identifizierung gelingt durch den zusätzlichen Nachweis der Enzyme Oxidase, Catalase und Urease. Der Keim ist in der Lage, Carbamid zu Ammoniak abzubauen, um in einer alkalischen Umgebung (Wolke) in der sauren Umgebung im Magen zu überleben.

[0012] H. p. tritt nur in Menschen auf und wird fäkal/oral übertragen. Das Pathogen infiziert und besiedelt die Magenschleimhaut.

[0013] *Helicobacter heilmanni*, eine Variante von H. p., läßt sich in nahezu allen Katzen, Hunden und Schweinen finden. Es kann auf Menschen übertragen werden. Infizierte Personen können Störungen entwickeln, die von Geschwüren bis zu Magenkarzinomen reichen.

[0014] Aufgrund der Flagellat-Cluster ist H. p. besonders mobil und zeichnet sich durch gesteigerte Haftung an Oberflächenzellen des Magenepithels aus. Die Schleimhautmembran wird durch Proteasen des Keims an-

gegriffen. Es wird vacuolierendes Cytokinin (VacA) freigesetzt, das die Epithelzellen zerstört.

[0015] Mit einem ELISA-Test können H. p. IgG Antikörperpegel über eine längere Zeitspanne nachgewiesen werden, selbst nachdem die Infektion abgeklungen ist. Diese Immunreaktion kann ihrerseits zu Gewebeschädigungen führen. Nach der Infektion kann sich eine akute Gastritis des Typs B entwickeln. Wenn sie unbehandelt bleibt, kann die Gastritis chronisch werden, und es können Duodenal- und Magengeschwüre auftreten.

[0016] Diese können sich dann zu einem Adenokarzinom des Magens entwickeln. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat H. p. zu den Canzerogenen der Kategorie 4 gezählt. Der Keim muß als ein die Widerstandsfähigkeit schwächender Faktor aufgefaßt werden, der eine vorzeitige Verdauung der Magenschleimhaut durch die hydrochlorsaurer proteolytisch aktive Magensäure begünstigt.

[0017] Die moderne Ulkustherapie hat zwei Ziele:

1. Schmerzbekämpfung; zunächst ist der Patient an einer schnellen Linderung der Schmerzen interessiert und weniger an einer schnellen Heilung, d. h. der Ausmerzung von *Helicobacter pylori*; und
2. Verhinderung von Komplikationen und Rückfallrate.

[0018] Nachdem eine Infektion mit H. p. abgeheilt ist, muß eine Neuinfektion vermieden werden. Fliegen z. B. können H. p. Bakterien aufnehmen und sie in einer Form ausscheiden, die in der Lage ist, in ihren Exkrementen zu leben. Als eine wichtige Vorbeugungsmaßnahme müssen Nahrungsmittel abgedeckt werden und die allgemeinen hygienischen Bedingungen verbessert werden.

[0019] Nachdem der Nachweis von H. p. gesichert ist, sind eine nachfolgende Gastroskopie und die Entfernung von Magenschleimhaut aus dem Antrum oder Korpus sowie die Auslöschung der Keime durch eine Kombinationstherapie mit Antibiotika erforderlich. Ernste Formen von Gastritis und Unterentwicklung, die mit H. p. in Verbindung stehen, sollten in Übereinstimmung mit der Krebsvorsorge behandelt werden – Magenkarzinome und -lymphome (MALT). Die Behandlung durch Kombinationstherapie ist jedoch sehr schwierig, während Mono – und Dualtherapie infolge einer hohen Rückfallrate unzureichend sind. So liegt für eine Monotherapie mit Wismutverbindungen und für eine Dualtherapie mit Amoxillin und Omeprazol die Auslöschungsrate nur zwischen 35 und 60%.

[0020] Durch die Kombination von Wismut, Amoxilin und Metronidazol wurde zum ersten Mal in 85–95% der Fälle nach einer 4-wöchigen Behandlung eine Heilung erzielt. Die Toxizität dieser dreifachen Kombination oder "Dreifach-Therapie" ist jedoch noch nicht aufgeklärt worden, insbesondere in Anbetracht der langen Behandlungszeit von 4 Wochen.

[0021] Es sind auch italienische und französische Dreifach-Therapien vorgeschlagen worden. Die Dreifach-Therapie ist eine 7 Tage dauernde Behandlung mit einem Protonenpumpen-Inhibitor und zwei Antibiotika: Italienische Dreifach-Therapie: Clarithromycin und Metronidazol;

Französische Dreifach-Therapie: Clarithromycin und Amoxillin.

[0022] Die Medikamente müssen zweimal am Tag eingenommen werden, jeweils in Standarddosierungen. Das bedeutet, daß der Patient pro Tag 12 Tabletten einnehmen muß. Es gibt auch Nebenwirkungen der Antibiotika, insbesondere Diarrhoe, Geschmacksveränderungen usw. Auch die Entwicklung einer antibiotischen Resistenz ist potentiell nachteilig (Resistenz von H. p. gegenüber Metronidazol und Amoxillin wurde bereits gefunden).

[0023] Somit besteht im Stand der Technik nach wie vor ein dringender Bedarf an verbesserten Verfahren zur Behandlung von gastrointestinalen Ulceri oder Gastritis, die durch mikrobiell Infektionen hervorgerufen werden, an denen Stämme von *Helicobacter* beteiligt sind.

[0024] Die antimikrobiellen Mittel Taurolidin und Taurultam werden in dem US-Patent Nr. 5 210 083 im Zusammenhang mit injizierbaren oder infundierbaren flüssigen pharmazeutischen Zusammensetzungen beschrieben, die zusätzlich ein parenteral akzeptables Polyol enthalten, wahlweise zusammen mit Additiven, wie etwa Elektrolyten mit puffernden Eigenschaften.

[0025] Taurolidin und Taurultam sind auch vorgeschlagen worden für die Verwendung gegen einige mikrobielle Infektionen des Verdauungs- oder Intestinaltraktes, insbesondere solche, an denen gegen Antibiotika resistente Stämme wie etwa VRE und MRSA beteiligt sind – siehe z. B. veröffentlichte internationale Patentanmeldung Nr. WO 99/34805.

[0026] Die Verwendung dieser antimikrobiellen Wirkstoffe in Kombination mit dem Tumor Nekrose Faktor, wahlweise zusammen mit Additiven wie etwa Polyvinylpyrrolidon (PVP) wird in dem US-Patent Nr. 5 593 655 beschrieben, während die antibakteriellen und anti-endotoxin Wirkungen von Taurolidin in Kombination mit Antibiotika von Blenkarn in Surg. Res. Comm. 2, Seiten 149–155 (1987) beschrieben werden.

[0027] Gemäß einem Aspekt beinhaltet die vorliegende Erfindung die Verwendung eines antimikrobiellen Medikaments, das ausgewählt ist aus Taurolidin, Taurultam oder einer Kombination hiervon, bei der Herstellung eines therapeutischen Wirkstoffs für den Einsatz bei der Behandlung von infektiösen gastrointestinalen Ulkuserkrankungen oder infektiöser Gastritis von mikrobiell infiziertem Gastrointestinalgewebe in Mammalia, hervorgerufen durch einen Mikroorganismus, der ausgewählt ist unter *Helicobacter pylori*, *Helicobacter heilmanni* oder einer Kombination hiervon, vorzugsweise bei Menschen.

[0028] Taurolidin und Taurultam inaktivieren Bestandteile der Zellwand durch Quervernetzungsreaktionen mit ihnen. Sie sind antimikrobielle Verbindungen, die kein Endotoxin freisetzen und/oder die Exotoxine inaktivieren, und sie sind langsam wirkende Bakterizide. Taurolidin ist ein einzigartiger antimikrobieller Wirkstoff mit einem außergewöhnlich breiten Spektrum an antimikrobieller und antibakterieller Aktivität, einschließlich Wirksamkeit gegen grampositive und gramnegative aerobe und anaerobe Bakterien. Resistenzen wurden weder in vivo oder in vitro beobachtet.

[0029] Taurolidin und Taurultam unterscheiden sich deshalb von konventionellen Antibiotika nach dem gewöhnlichen Verständnis der Fachwelt, d. h., Antibiotika, die wirken, indem sie mikrobielle Zellwände angreifen, aufbrechen und/oder aufreißen (Störung der Murein-Biosynthese, Protein-Biosynthese, DNA-Topologie, usw.), was zur Freisetzung von mikrobiellen Toxinen aus den mikrobiellen Zellen führt.

[0030] Aufgrund ihrer vollständigen Wirksamkeit als Bakterizid für die Zerstörung von feinen Strukturen der Zellwände ist Taurolidin besonders geeignet für die Auslöschung von *H. p.* Obgleich nicht die Absicht besteht, sich verbindlich auf die Theorie festzulegen, wird angenommen, daß die Anhaftung der Bakterien an den Oberflächenzellen der Magenschleimhaut so blockiert wird, daß die Bakterien apathogen werden. Außerdem nimmt man an, daß die Zellwände der Bakterien netzartig werden, so daß die Freisetzung von Endotoxinen (Zytotoxin VacA) verhindert wird.

[0031] Mit seinen mikroaeroben Bedingungen ist Taurolidin besonders wirksam gegen Anaeroben und *H. p.* Die minimale inhibitorische Konzentration (MIC) beträgt allgemein etwa 70–128 mg/l, und die minimale bakterizide Konzentration (MBC) beträgt allgemein etwa 400–600 mg/l. Gegen Taurolidin zeigen die Zellwände der Bakterien aufgrund seines chemischen Mechanismus keine Resistenzen, so daß Taurolidin für die antibakterielle Monotherapie einer *H. p.* Infektion besonders geeignet ist.

[0032] Eine leichte temporäre Irritation oder ein Brennen der Magenauskleidung ist als eine Nebenwirkung von Taurolidin oder Taurultam bekannt geworden. Durch geeignete galenische Formulierung, etwa die Verwendung von gelbildenden Mitteln, die sich auf der Magenschleimhaut niederschlagen und eine schützende Beschichtung bilden, kann die Irritation nahezu vollständig unterdrückt werden. Folglich können Medikamente, die in Übereinstimmung mit der Erfindung verwendet werden, hergestellt werden für die Verabreichung in Kombination mit einem pharmazeutisch akzeptablen magenauskleidenden Medikament, das eine schützende Beschichtung auf der Magenschleimhaut des Patienten bildet, um eine Magenirritation durch das Medikament zu verhindern.

[0033] Ohne den Anspruch, erschöpfend zu sein, umfassen geeignete gelbildende Mittel: Polysaccharide mit antiphlogogenen Eigenschaften, schützende Colloide oder Polymere wie etwa PVP, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Gelatine, mikrokristalline Collagenfasern, mikrokristalline Cellulose, Xanthangummi, Tragantgummi, Dextrin, Makrogol 6000, Glycogen, mikrokristalline Reisstärke, absorbierende Silikate, hochdispergierte Kieselsäure und dergleichen.

[0034] Es können auch mikrogekapselte Verbindungen hergestellt werden, die das Medikament im Magen langsam freisetzen, ohne die Magenauskleidung zu irritieren.

[0035] Im allgemeinen sind Dosierungen möglich, die 200–1000 mg Taurolidin enthalten, wobei 300–500 mg Taurolidin bevorzugt sind. Dies macht es möglich, zur Auslöschung von *H. p.* 5 Tage lang mit 1–2 Tabletten, beschichteten Tabletten, Dragees oder Kapseln pro Tag auszukommen. Es ist auch möglich zweimal täglich Suspensionen oder Sirup mit einer Dosierung von etwa 5 ml zu applizieren (5 ml Sirup enthält typischerweise 300 mg Taurolidin als den aktiven Wirkstoff).

[0036] Eine weitere bevorzugte Kombination ist die Applikation des Medikaments zusammen mit einem säurehemmenden Mittel, um die Magensäure zu neutralisieren und so eine schnellere Schmerzlinderung zu erreichen. Somit können Medikamente, die in Übereinstimmung mit der Erfindung verwendet werden, hergestellt werden für die Verabreichung in Kombination mit einem pharmazeutisch akzeptablen, Magensäure neutralisierenden Magenantazid.

[0037] Die folgenden Antazidverbindungen (oder Kombinationen hiervon) können mit Taurolidin kombiniert werden: Natriumhydrogenkarbonat, Hydrotalzit, Aluminium-Magnesium-Hydroxid-Karbonat-Hydrat, Kalziumkarbonat, Magnesiumtrisilikat, Aluminium-Magnesium-Hydroxid-Sulfat-Hydrat (Magaldrat), Aluminium-Magnesium-Silikathydrat, alkalisches Magnesiumkarbonat, Kalziumkarbonat, und dergleichen.

[0038] Im allgemeinen wird das Antazid in der Tablettenmischung oder dem Granulat zum Befüllen harter Gelatine kapseln zugegeben. Es kann auch vorteilhaft sein, Trockenextrakte von Süßholz mit einem hohen Gehalt an Glycerinsäure, Trockenextrakt von Kamillenblüten, Trockenextrakt von Pfefferminze oder Trockenextrakt von anderen Pflanzen, etwa gemeiner Scharfgabe, Balsam, *salvia officinalis* (Salbei), *foeniculum vulgare* (Fenchel), die für die Behandlung von Gastritis eingesetzt werden, zu der Verbindung aus Taurolidin oder Taurultam in einer Dosierung von etwa 200 mg zuzugeben.

[0039] Für eine gesteigerte Effizienz von Taurolidin sowie für eine Verlängerung der Kontaktzeit auf der Schleimhaut des Magens ist es vorteilhaft, Taurolidin in mikrokristalliner Form zu verwenden. Bevorzugte Ausführungsformen umfassen Formulierungen mit hoher Bioadhäsion auf Schleimhautzellen. Die galenische Form von bevorzugten Ausführungsformen ist eine orale Suspension mit Zugabe von Antaziden wie etwa Magaldrat.

rate USP XXIII, mit zugesetztem Stabilisierer, und Polymere mit bioadhäsiven Eigenschaften wie etwa Carbopol™-Harze von BF Goodrich.

[0040] Substanzen mit hoher Affinität zu und Adhäsion an der Schleimhaut sind die Carbopol™ Typen 934P und 971P. Außer synthetischen Produkten können geeignete Additive auch natürliche Polymere und Phyto-gummi umfassen, etwa Gummi arabikum, Xanthangummi, Pektin, Agar Agar, Kalziumalginat und dergleichen.

[0041] In bevorzugten Ausführungsformen ist die Zersetzung der Tabletten im Magen schnell, vorzugsweise in ein amorphes bis mikrokristallines Pulver.

[0042] Geeignete Zersetzungsmittel für Tabletten mit hoher Schleimhaut-Toleranz umfassen natürliche und halbsynthetische Cellulose- und Stärkeprodukte wie etwa mikrokristalline Cellulose, Reisstärke, Carboxime-thylcellulose und Hydroxyethylcellulose.

[0043] Die Zugabe von Milchpulver oder Blutserum kann in einigen Fällen vorteilhaft sein.

[0044] Pharmazeutische Zusammensetzungen mit einer antimikrobiellen Menge eines antimikrobiellen Medi-kaments, das ausgewählt ist aus Tauroolidin, Taurultam oder einer Kombination hiervon, und weiterhin enthal-tend ein pharmazeutisch akzeptables magenauskleidendes Medikament, das eine schützende Beschichtung auf der Magenschleimhaut eines Patienten bildet, um eine Magenirritation durch das genannte antimikrobielle Medikament zu verhindern, zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Magensäure neutralisierenden Magenantazid, bilden ein weiteres Merkmal der Erfindung.

[0045] Eine weitere bevorzugte Kombination ist die Applikation von Tauroolidin, Taurultam oder einer Kombi-nation hiervon zusammen mit einem Protonenpumpen-Inhibitor (PPI) wie etwa Omeprazol, Rabeprazol oder dergleichen. Folglich können diese Medikamente, die in Übereinstimmung mit der Erfindung verwendet wer-den, hergestellt werden für die Verabreichung in Kombination mit einem Protonenpumpen-Inhibitor.

[0046] PPIs sind typischerweise Vorstufen von Medikamenten, die bei einem bestimmten pH-Wert metaboli-siert werden. Omeprazol metabolisiert bei einem pH-Wert von etwa 3,9–4,1, während Rabeprazol bei einem pH-Wert von etwa 4,9 metabolisiert. Da Tauroolidin bei einem pH-Wert von etwa 5 für den Magen weniger irri-tierend ist, ist Rabeprazol bevorzugt, wenn es damit kombiniert wird. In besonders bevorzugten Ausführungs-formen wird das Natriumsalz von Rabeprazol verwendet, mit bevorzugten Dosierungen von Rabeprazol-Na von 10 mg oder 20 mg in der Kombination.

[0047] Pharmazeutische Zusammensetzungen mit einer antimikrobiellen Menge eines antimikrobiellen Medi-kaments, das ausgewählt ist aus Tauroolidin, Taurultam oder einer Kombination hiervon, zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Protonenpumpen-Inhibitor bilden ein weiteres Merkmal der Erfindung.

[0048] Die Erfindung wird näher erläutert anhand der nachstehenden, nicht beschränkenden Beispiele:

Beispiel 1 – Harte Gelatine-kapseln

CAPSUGEL, transparent,
Größe 0 länglich

Inhalts-stoffe

300 mg	Tauroolidin (mi-krokristallin) oder Taurultam
6 mg	Talk, Aerosil 200 ⁺ , Mg-Stea-rate 8 : 1 : 1 (Zusätze)
100 mg	mikrokristalli-ne Reisstärke

CAPSUGEL, transparent,
Größe 0

Inhalts-
stoffe

300 mg	Traurolidin oder Taurultam
6 mg	Talk, Aerosil 200*, Mg-Stearate 8 : 1 : 1 (Zusätze)
10 mg	Omeprazol, mikrogekapselt, magensaftneutral

(Aerosil 200 = colloidales Silikon)

Beispiel 2 – Tabletten oder beschichtete Tabletten (direkte Tablettengabe)

Inhaltsstoffe

300 mg	Taurolidin oder Taurultam
200 mg	Emdex TM (
10 mg	Magnesiumstearate
167 mg	Ranitidin-HCl
5–10 mg	Zersetzungsmittel für Tabletten**

Inhalts-
stoffe

300 mg	Taurolidin oder Taurultam
500 mg	Aluminium-Magnesium-Silikat-Hydrat, aromatische Substanzen und Saccharose
5–10 mg	Zersetzungsmittel für Tabletten**

Inhalts- stoffe	
250 mg	Taurolidin oder Taurultam
500 mg	Kalziumkarbo- nat
10 mg	Magnesium- stearate
60 mg	Reis- oder Maisstärke
5–10 mg	Zersetzungs- mittel für Tab- letten**

Inhalts- stoffe	
200 mg	Taurolidin
200 mg	Emdex™
10 mg	Magnesium- stearate
10 mg	Crospovidone USP 23/NF 18
200 mg	feines Tro- ckenpulver von Pflanzen (33% Kraut der gemeinen Scharfgabe, 33% Kamillen- blüten, 33% Melisseblätter)

Beispiel 3 – Taurolidintabletten
(Produktion von Granula mit
nachfolgender Verabreichung)

Inhaltsstoffe

350 mg	Taurolidin
150 mg	Aluminiumhydroxid-Magnesium-Karbonatkomplex
80 mg	Maisstärke
45 mg	Kollidon 25
5 mg	Aerosil 200***
40 mg	Kartoffelstärke
15 mg	Talkum-Siliconsatum 10%
15 mg	Gleitzusätze (Talk, Aerosil 200***, Mg-Stearate 8 : 1 : 1 (Zusätze) Aroma: Erdbeere, Kakao, Saccharin
370 mg	Alkohol 96%

*Dextrate (Mendell Carmel, New York, U.S.A.)

**Zum Beispiel: Natriumkarboxymethylstärke, Karboxymethylcellulose oder Crospovidon

***Aerosil 200 = Kolloidales Siliziumdioxid

Herstellung der Granulate

1. Maisstärke und Taurolidin werden zusammen mit Saccharin vorgemischt.
2. Kollidon 25 wird in Alkohol aufgelöst.
3. Aluminiumhydroxid-Magnesiumkarbonatkomplex, vorgemischt (siehe unter 1) sowie die verbleibenden Zutaten wie etwa Aerosil 200 werden mit einem Quirl zusammen gemischt. Die alkohol-feuchte Masse wird in einem Vakuumtrockner bei 30°C getrocknet und schließlich durch einen 4 mm Durchschlag und dann einen 2 mm Durchschlag gepreßt und so zu Granulat raffiniert.

[0049] Die auf diese Weise erhaltenen trockenen Granula werden schließlich gut mit der Kartoffelstärke, dem Gleitmittelzusatz und dem Talkum-Silikonsatum 10% gemischt und mit einem 13 mm Stempel zu 700 mg Tabletten gepreßt.

Beispiel 4 – Sirup

Inhalts-
stoffe

100 ml	Sirup enthält:
6000 mg	Taurolidin micr. oder Taurultam
680 mg	Xanthangum- mi
680 mg	Karboxime- thylcellulose
20000 mg	Saccharin Ph. Eur. 3 kristalli- ne Vanille, Aroma, destil- liertes Wasser 100 ml

[0050] Als Dosis werden 5 ml Sirup (300 mg Taurolidin/Taurultam) zweimal täglich eingenommen.

Beispiel 5 – Taurolidintabletten 200 mg

Aluminium-Hydroxid-Magnesium-Karbonat FMA-11 H.D.1.

1. Zusammensetzung:

Substanz	mg/Tablette
Taurolidin	200
Emdex™	90
Stärke 1500	90
Aluminium-Hydroxid-Magnesium-Karbonat FMA-11	50
H. D.	
Talk	16
Mg-Stearat	3
Aerosil 200	1
Tablettengewicht	450

Beispiel 6 – Taurolidintabletten 300 mg

Aluminium-Hydroxid-Magnesium-Karbonat FMA-11 H. D.

1. Zusammensetzung:

Substanzen	mg/Tablette
Taurolidin	300
Emdex™	135
Stärke 1500	135
Aluminium-Hydroxid-Magnesium-Karbonat FMA-11	75
H. D.	
Talk	24
Mg-Stearate	4,5
Aerosil 200	1,5
Tablettengewicht	675

Patentansprüche

1. Verwendung eines antimikrobiellen Medikaments, ausgewählt aus Taurolidin, Taurultam oder einer Kombination hiervon, bei der Herstellung eines therapeutischen Mittels zur Verwendung bei der Behandlung von Magen-Darm-Ulcera oder infektiöser Gastritis von mikrobiell infiziertem Gastrointestinalgewebe in Mammalia, hervorgerufen durch einen Mikroorganismus ausgewählt unter Helicobacter Pylori, Helicobacter Heilmanni oder einer Kombination hiervon.

2. Verwendung nach Anspruch 1, bei der das antimikrobielle Medikament hergestellt wird für die Verabrei-

chung in der Form einer Tablette, Kapsel, Flüssigkeit, einer Suspension oder eines Sirups.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, bei der das antimikrobielle Medikament hergestellt wird für die Verabreichung in einer Dosierung äquivalent zu 200 bis 1000 mg Taurolidin.

4. Verwendung nach Anspruch 3, bei der die genannte antimikrobielle Verbindung hergestellt wird für die Verabreichung in einer Dosierung äquivalent zu 300–500 mg Taurolidin.

5. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, bei der das antimikrobielle Medikament hergestellt wird für die Verabreichung in Kombination mit einer pharmazeutisch akzeptablen magenauskleidenden Medikation, die eine Schutzbeschichtung auf Magenschleimhäuten eines Patienten bildet, um eine Magenreizung durch das antimikrobielle Medikament zu verhindern.

6. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, bei der das antimikrobielle Medikament hergestellt wird für die Verabreichung in Kombination mit einem pharmazeutisch akzeptablen magensäureneutralisierenden Magen-Neutralisationsmittel.

7. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, bei der das antimikrobielle Medikament hergestellt wird für die Verabreichung in Kombination mit einem Protonenpumpen-Inhibitor.

8. Verwendung nach Anspruch 7, bei der der Protonenpumpen-Inhibitor Omeprazol oder Rabeprazol ist.

9. Verwendung nach Anspruch 8, bei der der Protonenpumpen-Inhibitor Rabeprazol ist.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung mit einer antimikrobiellen Menge eines antimikrobiellen Medikaments, das ausgewählt ist aus Taurolidin, Taurultam oder einer Kombination hiervon, weiterhin enthaltend eine pharmazeutisch akzeptable magenauskleidende Medikation, die eine schützende Beschichtung auf Magenschleimhäuten eines Patienten bildet, um Magenirritation durch das antimikrobielle Medikament zu verhindern, zusammen mit einem magensäureneutralisierenden Magen-Neutralisationsmittel.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung mit einer antimikrobiellen Menge eines antimikrobiellen Medikaments, das ausgewählt ist aus Taurolidin, Taurultam oder einer Kombination hiervon, zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Protonenpumpen-Inhibitor.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 11, bei der der Protonenpumpen-Inhibitor Omeprazol oder Rabeprazol ist.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 12, bei der der Protonenpumpen-Inhibitor Rabeprazol ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen