

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 164199 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2435/87

(51) Int.Cl.5

A 61 K 31/70

(22) Indleveringsdag: 13 maj 1987

A 61 K 9/10

(41) Alm. tilgængelig: 17 nov 1987

A 61 K 47/38

(44) Fremlagt: 25 maj 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 16 maj 1986 JP 110686/86

(71) Ansøger: *Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha; 5-1, 5-chome; Ukima; Kita-ku; Tokyo, JP

(72) Opfinder: Kouji *Ishihara; JP, Toshichika *Ogasawara; JP, Kazuo *Igusa; JP

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Sucralfatpræparat til anvendelse på oesophagus mucosa

(56) Fremdragne publikationer

DE off.g.skrift nr. 3430809

(57) Sammen drag:

2435-87

Sucralfatpræparat i form af en opslæmning, som er egnet til at helbrede oesophagitis eller oesophagal ulcus og en fremgangsmåde til fremstilling deraf. Sucralfatpræparaterne omfatter sucralfat opslæmnet i en vandig opløsning eller vandig opslæmning af vandopløselig eller vanduopløselig polymer forbindelse som et opslæmningsmiddel eller fortykningsmiddel og har en viskositet i området fra 1000 til 5000 cP. Sucralfatpræparater klæber selektivt til ulcerationer eller inflammerede steder på oesophagal mucosa og er meget effektivt som lægemiddel mod oesophagitis eller oesophagal ulcus.

DK 164199 B

Opfindelsen angår et sucralfatpræparat til anvendelse ved behandling af betændelser i oesophageal mucosa i form af en opslemning med tilsat polymer.

Et aluminiumsalt af sucrosesulfatester (almindelig kendt som sucralfat) er et fortrinligt lægemiddel mod ulcerationer med minimale bivirkninger, og det er i stor udstrækning anvendt ved behandling af sådanne.

Sucralfat er karakteristisk ved at have antipepsin- og antisyrevirkning, idet det i mavesaften binder til pepsin og syre, som er to stoffer, der angriber ulcererede områder i fordøjelseskanalen, og sucralfat hæmmer derved direkte disse to stoffers virkning. Sucralfat er også karakteristisk ved dets evne til at beskytte slimhinden, idet det danner en sucralfatbelægning på slimhinden i fordøjelseskanalen og beskytter denne mod de angribende stoffer. Disse virkninger samvirker til at bibringe sucralfat høj anti-ulcusvirkning. Det har desuden vist sig, at sucralfat er effektivt ved kargendannelse og til at fremskynde væksten af regenereret slimhinde, og det anses derfor for at have stor anvendelsesmulighed til at fremme helingen af ulcerationer. Sucralfat har en evne til selektivt at bindes til den ulcusangrebne mucosa i fordøjelseskanalen, fremfor den normale slimhinde i fordøjelseskanalen, og danne en belægning, der beskytter mod indtrængningen af angribende stoffer. Denne evne er det mest karakteristiske træk ved sucralfat og findes ikke ved andre anti-ulcus behandlinger. Oesophagus adskiller sig i funktion fra andre fordøjelsesorganer ved, at det ikke deltager i fordøjelsen af fødevarer, optagelse af næringsstoffer etc., men i stedet spiller en vigtig rolle ved transporten af fødevarer fra mundhulen til den intraperitoneale fordøjelseskanal. Hos en normal person kan den fordøjelsesvæske, som er blevet opgyldet fra maven til oesophagus, blive sendt tilbage med det samme ved virkningen af oesophagus' peristaltik. Imidlertid, dersom opgyldningen

optræder ofte eller hvis den opgyldede mavesaft eller galde holdes tilbage i oesophagus, vil der udvikles regurgitationel oesophagitis. En anden type regurgitationel oesophagitis, som ikke hænger sammen med virkelige
5 opgyldningssymptomer, er også kendt. Man mener, at denne type oesophagitis forårsages af forskellige faktorer, som indvirker på hinanden. Det er også kendt, at denne type regurgitationel oesophagitis ofte resulterer i genopblussen og tilbagefald af sygdommen, og at lang tid er
10 nødvendig for behandling og observation i de følgende helbredelsesprocesser. Denne sygdom er endvidere forbundet med deformation og forsnævring af oesophagus. Af disse årsager vides det, at denne type oesophagitis er meget vanskelig at helbrede, og den er overvejende blevet
15 kirurgisk behandlet.

I sygdommens første stadier kan ikke alvorlig regurgitationel oesophagitis sædvanligvis helbredes ved diætbehandling og/eller ved kontrol af patientens daglige vaner. Dersom imidlertid sygdommen er mere alvorlig
20 eller hænger sammen med andre sygdomme, er enkel diætbehandling ikke nok til at kurere sygdommen effektivt, og der kræves en mere direkte behandling med lægemiddel.

Når det tilsigtes, at et farmaceutisk præparat skal administreres oralt og klæbe fast til inflammerede
25 steder i vådt væv som de, der dannes i oesophagisk mucosa, er administreringen af et præparat i form af en tablet, pastil eller sublingual tablet ude at stand til uden besvær at give sådanne ønskede effekter som binding eller klæbning af det farmaceutiske præparat til de in-
30 flammerede steder, fordi en patient ofte sluger eller knaser det faste præparat. Disse problemer kan ikke løses ved simpelthen at forhøje lægemidlets dosisniveau. På den anden side vil administreringen af en effektiv komponent i form af pulver af flere årsager ikke give de
35 ønskede effekter, typisk fordi administreringen af et pulverformigt præparat er forbundet med smerte.

På den anden side har et præparat i form af en opslemning fordele derved, at doseringsniveauet nemt kan styres, og at det er en meget nem form til oral dosering. I betragtning af disse omstændigheder har man foretaget grundige studier over doseringsformen af sucralfat for fuldt ud at udvikle dets ovenfor nævnte fordele ved anvendelse af en opslemningsdoseringsform. Det har været alment antaget, at fra et praktisk og organoleptisk synspunkt er en opslemning med en viskositet højere end 500 mPa·s vanskelig at bruge klinisk, og at det er at foretrække at bruge en opslemning med en viskositet lavere end 50 mPa·s, især set fra et organoleptisk synspunkt. Med denne viden fremstillede man forskellige typer af sucralfatpræparater med viskositeter mindre end 500 mPa·s ved 20°C. Disse præparater omfatter opslemninger uden nogen opslemningsstabilisator eller fortykningsmiddel, opslemninger indeholdende en vandopløselig eller vandopløselig polymer forbindelse som opslemningsstabilisator eller fortykningsmiddel, opslemninger indeholdende et fortykningsmiddel såsom glycerol, sucrose eller sorbitol, opslemninger udformet ved anvendelse af sucralfat med partikler med forudbestemt og relativt ensartet størrelse, opslemninger indeholdende forskellige tilsætningsmidler såsom sukkerarter, salte, syrer, baser eller lignende, opslemninger med forskellige koncentrationer af opslemmede partikler, opslemninger indeholdende et overfladeaktivt stof med henblik på at ændre deres fysiske egenskaber, opslemninger fremstillet med varieret indstilling af en homogeniserende blander, og opslemninger fremstillet under de ovenfor nævnte betingelser med et andet opslemningsmiddel. Disse opslemninger blev afprøvet med hensyn til deres selektive binding til de ulcererede eller inflammerede steder på oesophagisk mucosa. Opslemningen blev tvangsindgivet gennem en sonde i oesophagus af rotter, hos hvilke oesophagitis var blevet kunstigt frembragt, eller som ikke var blevet

behandlet. Den selektive binding af sucralfat til ulcererede eller inflammerede steder blev bestemt ved at måle mængden af sucroresulfat og aluminium, der klæbede til hvert af de ulcererede eller inflammerede steder, 5 såvel som steder der ikke var blevet ulcereret eller ikke var inflammerede i forhold til udskårne dele af mucosa med samme, forudbestemte størrelse. Tre timer efter administrationen af sucralfat blev rotterne aflivet, og stykker af mucosa blev præpareret. Mængden af aluminium 10 og sucrose, der klæbede til prøverne, blev bestemt ved henholdsvis den metode, der er angivet af Okamura et al., Bull. Chem. Soc. Japan, 31.783 (1958), og den metode, der er angivet af Nagashima et al., "Arzneim.-Forsch. 29. 1668 (1979)".

15 Resultaterne af de ovenfor nævnte prøver viste, at intet sucralfat klæbede selektivt til nogen af de inflammerede steder ved nogen af de formulerede opslemninger. Det antages, at dette skyldes, at afsondringer som spyt bortvaskede den indgivne opslemning. Eftersom det 20 er umuligt helt at undgå denne virkning, kunne man fastslå, at ingen af opslemningerne med den ovenfor nævnte viskositet er egnet som et præparat til oral administration.

Man fortsatte undersøgelserne, dette taget i betragtning, og fandt uventet, at en opslemning indeholdende sucralfat og med en viskositet i området fra 1000 til 5000 mPa·s ved 20°C klæber særdeles effektivt til de inflammerede steder. Ifølge yderligere undersøgelser fandt man, at de ønskede virkninger ikke opnås, hvis stoffer 30 med lave molvægte som sorbitol, sucrose, glycerol eller lignende bruges ved udformning af en sucralfat-indeholdende opslemning for at forøge opslemningens viskositet til et ønsket område.

For at sikre, at sucralfat virkelig klæber til 35 betændte steder, er det nødvendigt at det er opslemmet i en vandig opløsning eller opslemning af en eller flere

vandopløselige eller vanduopløselige, naturlige eller syntetiske eller halvsyntetiske polymere forbindelser og har en viskositet på fra 1000 til 5000 mPa·s.

I overensstemmelse med det ovenstående er sucral-
5 fatpræparatet ifølge opfindelsen ejendommeligt ved, at opslemningen har en viskositet på fra 1000 til 5000 mPa·s ved 20°C og omfatter sucralfat opslemmet i en vandig opløsning eller opslemning af et eller flere vandopløselige eller vanduopløselige polymere stoffer som opslemningsmiddel eller fortykningsmiddel.
10

Fra DE offentliggørelsesskrift nr. 3.430.809 kendes et præparat i form af en opslemning, der indeholder sucralfat, xanthangummi og et peptiseringsmiddel. Ifølge dette skrift kan den ønskede stabiliserede opslemning
15 ikke opnås, med mindre der anvendes en blanding af sucralfat, xanthangummi som fortykningsmiddel og mindst ét peptiseringsmiddel i forudbestemte mængdeforhold.

Heroverfor angår den foreliggende opfindelse et sucralfatpræparat i form af en opslemning til helbredelse af betændelser i oesophageal mucosa, hvilket præparat
20 se af betændelser i oesophageal mucosa, hvilket præparat har en viskositet på fra 1000 til 5000 mPa·s ved 20°C. Dette præparat er sammensat af sucralfat og et vandopløseligt eller vanduopløseligt polymert stof. Selv om det ifølge opfindelsen anvendte polymere stof eksempelvis kan være xanthangummi, er et peptiseringsmiddel, såsom salte af phosphorsyre og citronsyre, ikke en væsentlig bestanddel og anvendes almindeligvis ikke. Præparatet ifølge den foreliggende opfindelse adskiller sig således væsentligt fra præparatet ifølge det fremdragne
25 offentliggørelsesskrift og er ikke nærliggende at tilvejebringe på baggrund deraf.
30

Desuden beskriver det ovennævnte offentliggørelsesskrift ikke specielt anvendeligheden af sucralfatpræparatet til behandling af betændelser i oesophageal mucosa, men beskriver generelt at sucralfatpræparatet er
35 nyttigt til beskyttelse eller behandling af mucosa i

fordøjelseskanalen, specielt til helbredelse eller bedring af ulcerationer i mave og duodenum.

Endvidere vil præparatet ifølge ovennævnte offentliggørelsesskrift ikke være i stand til at udøve den
5 ønskede virkning, hvis der ikke anvendes et peptiseringsmiddel. Præparatet ifølge den foreliggende opfindelse, der i det væsentlige kun omfatter sucralfat og et polymert stof, er imidlertid nyttigt til helbredelse af betændelser i oesophageal mucosa, hvis præparatet har en
10 viskositet på fra 1000 til 5000 mPa·s ved 20°C.

I ovennævnte offentliggørelsesskrift er der ikke angivet noget specifikt viskositetsområde. Ifølge den foreliggende opfindelse gælder det, at hvis præparatets viskositet er mindre end 1000 centipoise, klæber sucral-
15 fatet i præparatet ikke effektivt til betændte steder i oesophageal mucosa. Hvis viskositeten er højere end 5000 mPa·s, er præparatet ikke egnet som et præparat til oral administrering. Af disse grunde er det omhandlede sucralfatholdige præparat med en viskositet på fra 1000
20 til 5000 mPa·s langt at foretrække for at opnå, at det klæber effektivt til de betændte steder i oesophageal mucosa og bevirker helbredelse.

De polymere forbindelser som er nyttige ifølge opfindelsen omfatter vandopløselige polymere forbindel-
25 ser som krystallinsk cellulose, såsom med handelsnavnet "Avicel[®] RC-591NF", traganthgummi, casein, alginsyre, stivelse, carboxymethylcellulose og calciumcarboxymethylcellulose, vandopløselige polymere forbindelser som syntetiske eller halvsyntetiske polymere, f.eks. methyl-
30 cellulose (substitutionsgrad: 1,6-2), ethylcellulose (substitutionsgrad: 1-1,5), propylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylmethylcellulose, hydroxyethylpropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethyl-
35 stivelse, carboxymethylethylcellulose, carboxymethylhydroxyethylcellulose, polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolid-

don og propylenglycolalbinsyreester, og naturlige polymere, f.eks. gummi arabicum, dextrin, pruten, gelatine, xanthangummi, carrageenan, guar gummi, locustbønnegummi, albumin og collagen. Disse polymere kan bruges alene eller i blanding. Krystallinsk cellulose, hydroethylcellulose og hydroxypropylmethylcellulose er særlig at foretrække for at frembringe de ønskede virkninger ifølge opfindelsen. Mængden af polymere, som skal bruges ifølge opfindelsen, kan fastsættes på basis af den særlige polymer, der anvendes og viskositeten af opslemningen. Endvidere kan, om ønsket, et eller flere passende tilsætningsmidler, såsom sødestoffer, aromastoffer, konserveringsmidler, excipienser og lignende, indarbejdes i opslemningen ifølge opfindelsen. Disse tilsætningsstoffer kan blive brugt ved udvælgelse af arten, mængden og indarbejdelsesmåden i overensstemmelse med vanlig praksis for formulering af farmaceutiske præparater.

Opfindelsen belyses nærmere ved hjælp af de følgende eksempler.

20

Eksempel 1

Krystallinsk cellulose (solgt under handelsnavnet Avicel[®] RC-591NF: 10 g) blev først opslemmet i destilleret vand i en ryste- og homogeniseringsblander. Til opslemningen blev langsomt tilsat DL-alanin (5 g) og derpå sucralfat (50 g) under omrøring. Efter at et konserveringsmiddel (0,4 g) var blevet tilsat og blandingen omrørt, blev der tilsat vand til at bringe det totale volumen til 500 ml for at give en opslemning som blev brugt som prøve.

Fremgangsmåden som ovenfor beskrevet blev gentaget med undtagelse af, at der ikke blev brugt krystallinsk cellulose, hvorved der opnåedes en opslemning til kontrol.

Eksempel 2

Hydroxypropylmethylcellulose (7,5 g) blev først opslemmet i destilleret vand i en ryste- og homogeniserings-blander. Til opslemningen blev langsomt tilsat DL-alanin (5 g) og derpå sucralfat. Efter videre tilsætning af en 70% D-sorbitol vandig opløsning (25 g) og et konserveringsmiddel (0,4 g) til blandingen og omrøring, blev blandingen behandlet som i eksempel 1 for at give en opslemning, der blev brugt som prøve.

I en fremstilling for sig selv blev den ovenfor beskrevne fremgangsmåde gentaget med undtagelse af, at der ikke blev brugt hydroxypropylmethylcellulose, hvorved der opnåedes en opslemning til kontrol.

15

Eksempel 3

Hydroxyethylcellulose (10 g) blev opløst i vand. Til opløsningen blev langsomt tilsat DL-alanin (5 g), og derpå sucralfat (50 g) under omrøring i en blander. Så blev sucrose (25 g) og et konserveringsmiddel (0,4 g) tilsat til blandingen, som blev behandlet som vist i eksempel 1 for at give opslemning, der blev brugt som en prøve på opfindelsen.

For sig selv blev den ovenfor beskrevne fremgangsmåde gentaget med undtagelse af, at der ikke blev brugt hydroxyethylcellulose, og således fremstilledes en opslemning til kontrol.

Den eksperimentelle fremkaldelse af regurgitativ oesophagitis er blevet prøvet. En af de kendte fremgangsmåder til fremkaldelse af oesophagitis består i at forårsage endogen opgyldning ved dannelse af oesophagocel, men den giver ikke konstante resultater. Man brugte derfor en fremgangsmåde, ved hvilken Wister-stamme rotter blev brugt som forsøgsdyr, og en syre blev injiceret

i den nedre del af oesophagus for at fremkalde oesophagitis.

Der findes et kriterium givet af Association of Esophageal Disease i Japan for diagnose af oesophagitis på basis af det histologiske synspunkt. Den oesophagitis, som man fremkaldte i forsøgsdyrene, blev fundet at udvikle vævsændringer, der svarer til, hvad der er defineret i kriteriet. Disse var forskellige celleinfiltrationer i mucosa eller submucosa, celleinfiltrationer i indre muskellag, eller hemostatis eller udvidelse af blodkar i submucosa, som ofte udvikles ved fremkaldelsen af oesophagitis.

I overensstemmelse med disse resultater udførte man det følgende eksperiment.

15

Eksperiment

Wister-stamme hanrotter, der vejede omkring 200 g, fastede i 48 timer, bugen blev derpå åbnet, og pylorus underbundet. For at løsne lukkemuskelspændingen i nedre del af oesophagus blev atropin (0,2 mg/kg) og derefter 2 ml 1N saltsyre oralt indgivet under anvendelse af en kanyler for at udvikle oesophagitis med mærkbar degeneration af mucosalt epithelium, hemostase og celleinfiltration. Disse vævsdegenerationer udvikler sig klart omkring en time efter behandlingen.

Prøven eller kontrollen ifølge hvert af eksemplerne blev gennem en kanyler tvangsadministreret til rotterne, der havde fået fremkaldt oesophagitis. Ved denne behandling blev forsøgsdyrene delt i grupper på seks dyr i hver gruppe, og prøven eller kontrollen blev administreret i en dosis på 0,5 ml pr. dyr med hensyn til opslemning, eller 50 ml pr. dyr med hensyn til sucralfat. Tre timer efter administreringen blev rotterne aflivet, og mængden af aluminium og sucrosesulfatester, der klæbede til de oesophagitis betændte steder, blev bestemt.

Resultaterne er vist i tabel 1 nedenfor. Som det klart fremgår af prøvningsresultaterne, er værdierne for aluminium og esteren fra prøveopslemningen større end for kontrollen.

5

Tabel 1

Eksempel	Afprøvnings- opslemning	Viskositet (mPa·s, 20°C)	Sucrose- sulfat ($\mu\text{mol}/\text{cm}^2$)	Aluminium ($\mu\text{mol}/\text{cm}^2$)
10	1	prøve	1080,0	1,458
		kontrol	7,5	0,066
	2	prøve	1502,5	1,619
		kontrol	8,3	0,019
15	3	prøve	2030,0	1,589
		kontrol	10,6	0,008

P A T E N T K R A V

20 1. Sucralfatpræparat til anvendelse ved behandling af betændelser i oesophageal mucosa i form af en opslemning med tilsat polymer, k e n d e t e g n e t ved, at opslemningen har en viskositet på fra 1000 til 5000 mPa·s ved 20°C og omfatter sucralfat opslemmet i en
25 vandig opløsning eller opslemning af et eller flere vandopløselige eller vanduopløselige polymere stoffer som opslemningsmiddel eller fortykningsmiddel.

2. Sucralfatpræparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at nævnte opslemningsmiddel eller fortykningsmiddel er udvalgt fra gruppen bestående af kry-
30 stallinsk cellulose, hydroxyethylcellulose og hydroxypropylmethylcellulose.