NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO (11) **311491** (13) B1

(51) Int Cl[7] A 61 K 31/52, A 61 P 29/00

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19974440	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1996.03.12, PCT/US96/03383
(22) Inng. dag	1997.09.25	(85) Videreføringsdag	1997.09.25
(24) Løpedag	1996.03.12	(30) Prioritet	1995.03.30, US, 413505
(41) Alm. tilgj.	1997.09.25		
(45) Meddelt dato	2001.12.03		

(71) Patenthaver Mayo Foundation for Medical Education and Research, 200 First Street S.W., Rochester, MN 55905, US

(72) Oppfinner William J. Sandborn, Rochester, MN, US

(74) Fullmektig Onsagers AS, 0103 Oslo

(54) Benevnelse **Azatioprinsammensetninger for tykktarmsadministrering**

(56) Anførte publikasjoner WO A 9428911

(57) Sammendrag

Det er tilveiebragt en fremgangsmåte til å behandle inflammatorisk tarmsykdom ved topisk administrering til colon av en effektiv mengde av azatioprin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fortrinnsvis via formuleringer tilpasset forsinket frigjørings oral eller rektal administrering.

Foreliggende oppfinnelse omhandler en farmasøytisk sammensetning fri for alkalisk materiale.

Inflammatoriske tarmsykdommer eller lidelser (IBD) omfatter et spektrum av overlappende kliniske sykdommer som synes å mangle en felles etiologi. IBD er imidlertid karakterisert ved kronisk inflammasjon på forskjellige steder i den gastrointestinale traktus (GI). Illustrerende for IBD er regional enteritt (eller Crohns sykdom), idiopatisk ulcererende kolitt, idiopatisk proctokolitt og infeksiøs kolitt. De fleste hypoteser angående patogenesen til IBD omhandler innblanding av immunologiske, infeksiøse og diettiske faktorer.

6-merkaptopurin (6MP) og dens promedikament azatioprin (AZA) er blitt brukt til behandling av inflammatoriske tarmsykdommer (IBD) for over 25 år. Et flertall av kontrollerte forsøk og en nylig meta-analyse understøtter virkningsgraden til 6MP og AZA i Crohns sykdom. Se J.M.T. Willoughby et al. Lancet, ii 944 (1971); J.L. Rosenberg et al., Dig. Dis., 20, 721 (1975). Flere kontrollerte forsøk understøtter anvendelse av AZA i ulcererende kolitt, den nyeste av Hawthorne og kolleger i Brit. Med. J., 305, 20 (1992). Anvendelse av 6MP og AZA er imidlertid blitt begrenset av hensyn til deres toksisitet. Doserelatert leukopeni er sett i 2-5% av pasientene behandlet over lang tid med 6MP eller AZA for IBD. Se f.eks. D.H. Present et al., Am. Int. Med., 111, 640 (1989); W.R. Connell et al., Gut, 34, 1081 (1993). Derfor er det behov for effektive, ikke-toksiske behandlinger av IBD.

Det er således en hensikt med foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en farmasøytisk sammensetning til behandling av IBD som ikke er toksisk. Denne hensikt er oppnådd ved foreliggende oppfinnelse, kjennetegnet ved det som fremgår av de vedlagte kravene.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en farmasøytisk sammensetning til å behandle inflammatorisk tarmsykdom (IBD) som omfatter topisk administrering til colon i en pasient som har behov for slik behandling, av en mengde azatioprin (AZA) som er effektiv til å hindre symptomene til nevnte IBD. Fortrinnsvis blir azatioprin administrert oralt, ved hjelp av en enterisk belagt enhetsdoseform som selektivt frigjør AZA i terminale ileum og/eller colon til pasienten. AZA kan også effektivt administreres til colon ved rektal administrering av en klyster (enema) formulering som omfatter AZA. På grunn av dårlig absorpsjon av AZA i blodstrømmen fra colon, kan relativt

høye doser av AZA administreres til det infiserte vev, dvs. i tilfellet av Crohns sykdom eller ulcererende kolitt, uten å indusere systemiske toksisiteter såsom leukopeni. Derfor kan effektive AZA-doser på 150-1000 mg leveres 1-4 ganger daglig til voksne pasienter (150 mg, 1 gang pr. dag - 1000 mg, 4 x dag) uten unødig toksisitet (ca. 2-20 mg/kg AZA-doser blir administrert).

Som anvendt heri inkluderer betegnelsen "azatioprin" de farmasøytisk akseptable salter derav, såvel som funksjonell ekvivalentanalyse, derivater og metabolitter, såsom 6-MP. F.eks. se US-patent nr. 3 056 785 og W.P. Wilson et al. Anal. Profiles of Drug Substances, 10, 29-53 (1981).

Medikamenter for colonadministrering er blitt brukt til å redusere toksisiteten assosiert med oral eller intravenøs kortikosteroider og oral 5-aminosalicylat hos pasienter med IBD. Denne nedsatte toksisitet er ment å skyldes redusert systemisk biotilgjengelighet. Flere typer av tykktarm medikament-leveringssystemer er for tiden kjent, inkludert enema (klyster) (L.R. Sutherland et al., Med. Clin. North Amer., 74, 119 (1990)); rektalt skum (Drug. Ther. Bull., 29, 66 (1991)); og orale formuleringer med forsinket frigjøring i form av Eudragit-belagte kapsler som kan oppløses ved pH-verdi 7 i terminal ileum (K.W. Schroeder et al., New Engl. J. Med. 317 1625 (1987)).

Den effektive mengde av azatioprin (AZA) kan administreres topisk til colon hos pasienten ved oral fordøyelse av en enhetsdoseform som omfatter en effektiv mengde av AZA, som er enterisk belagt slik at den blir frigjort fra enhetsdoseformen i nedre tarmtrakt, f.eks. i den terminale del av ileum og i colon hos pasienten. Mikropartikler av AZA kan individuelt belegges og leveres som en suspensjon i en flytende bærer, kan innkapsles som et pulver eller kan presses til en pille eller tablett og svelges. Alternativt kan azatioprin kombineres med adjuvans anvendt i faste enhetsdoseformer, såsom fyllstoff og bindestoff, presset sammen til en formet fast doseform, såsom piller eller tabletter, og pillene eller tablettene behandlet slik at det påføres et enterisk belegg av egnet tykkelse.

Enteriske belegg er de som forblir intakte i magen, men oppløses og frigjør innholdet i doseformen med en gang den når tynntarmen. Hensikten med et enterisk belegg er å forsinke frigjøring av AZA inntil den når målstedet for

virkning i tykktarmen. Siden bare 10% blir absorbert inn i blodstrømmen når AZA topisk administrert til tykktarmsvev på denne måten, kan de systemiske bivirkninger av AZA unngås eller minimaliseres.

Således er et nyttig enterisk belegg det som forblir udissosiert i mageomgivelsene med lav pH-verdi, men ioniserer lett når pH-verdien stiger til ca. 4 eller 5. De mest effektive enteriske polymerer er polyacider som har en pH_a på 3 til 5.

Den mest utstrakt brukte polymer er celluloseacetatftalat (CAP) som er i stand til å funksjonere effektivt som et enterisk belegg. En pH-verdi på større enn 6 er imidlertid vanligvis nødvendig for oppløselighet, således kan det sikres en forsinkelse i frigjøring av legemidlet. En annen nyttig polymer er polyvinylacetatftalat (PVAP) som er mindre permeabel for fuktighet og magesaft, mer stabil ved hydrolyse og i stand til å ionisere ved en lavere pH-verdi, og som resulterer i tidligere frigjøring av det aktive prinsipp i duodenum.

En mer nylig tilgjengelig polymer er hydroksypropylmetylcelluloseftalat. Dette har lignende stabilitet som PVAP og dissosierer i det samme pH-område. Et ytterligere eksempel på for tiden brukte polymerer er de basert på metakrylsyre f.eks. metakrylsyreesterkopolymerer med syreioniserbare grupper, såsom Eudragit S-100 (metakrylsyrekopolymer). Forskjellige systemer, som tillater hver av disse enteriske polymerer å anvendes som vandige dispersjoner, er tilgjengelig, for således å fasilitere anvendelse av vandig filmbeleggingsteknologi for det enteriske belegg av farmasøytiske doseringsformer.

En annen foretrukket doseringsform for topisk administrering av AZA til colon er en klyster (enema) formulering, som blir administrert rektalt til nedre colon. Nyttige formuleringer omfatter en effektiv mengde av AZA oppløst eller dispergert i en egnet flytbar bærer, såsom vann, alkohol eller en vandig-alkoholisk fluid. Bæreren er fortrinnsvis fortykket med naturlig eller syntetisk tykningsmiddel, såsom gummi, akrylater eller modifiserte celluloser. Formuleringen kan også omfatte en effektiv mengde av et smøremiddel, såsom et naturlig eller syntetisk fett eller en olje, dvs. et tris-fettsyre glycerat eller lekitin. Ikke-toksiske ikke-ioniske overflateaktive midler kan også inkluderes som fuktingsmidler eller dispergeringsmidler.

Enhetsdoser av enemaformuleringer kan administreres fra prefylte poser eller sprøyter. Bæreren kan også omfatte en effektiv mengde av et skummingsmiddel, såsom n-butan, propan eller i-butan. Slike formuleringer kan leveres fra en trykkbeholder slik at bærere blir levert til colon som et skum, som inhiberer frigjøring fra målsetet.

Oppfinnelsen vil ytterligere beskrives med referanse til følgende detaljerte eksempler.

Eksempel 1. Fremstilling av hydrofilt rektalt AZA-skum

Til 948,4 g renset destillert vann som inneholder henholdsvis 1,4 g og 0,14 g metyl- og propylparaben som preserveringsmiddel; 2,0 g KELTROL TF (xantangummi, suspensjonsmiddel) ble tilsatt og dispergert. Deretter ble 2,0 g SOYA LECITHIN emulgeringsmiddel (ubleket) også dispergert, såvel som 5,0 g karbomer (CARBOPOL 974 P NF). Karbomeret ble deretter nøytralisert med 2 g natriumhydroksid oppløst i 20 ml renset vann (pH-verdi 7,10). Deretter ble 10,0 g POLYSORBATE 80 (overflateaktivt middel) tilsatt blandingen sammen med 0,250 g CITRAL (parfyme) og de to komponentene ble dispergert. Tilslutt ble 2,366 g AZA tilsatt og også dispergert. Det teoretiske innhold av azatioprin i denne formulering var 50 mg/21 g blanding. Viskositeten til konsentratet målt i Brookfield-viskometer DV-II ved 20°C og 12 rpm ved å bruke spindel 64 var: 29 700 CPS.

Konsentratet ble deretter blandet med n-butan (skumme middel) ved å bruke standard utstyr for fremstilling av aerosoler. n-butaninnholdet i aerosolblandingen var 2,5%. Blandingen ble deretter fylt på beholdere av typen "Sepro bag-in-can" som innholder en sammenfoldbar lamipakk pose montert på en ventil og tilpasset inne i en monoblokk aluminiumskanne; drivmiddeletvar nitrogen som var tilstede i monoblokken og således separert fra aerosolkonsentratet i posen. Beholderen ble utstyrt med en dyse og en kanyle. Den avleverte mengde av konsentrat pr. beholder var 21 ± 1 g som gav 200-220 ml skum ved 37°C.

Eksempel 2. Hydrofobt rektalt AZA-skum

Til 948,45 g renset destillert vann som inneholdt 1,43 g og 0,14 g av henholdsvis metyl- og propylparaben: 2,0 g av KELTROL TF (xantangummi, suspensjonsmiddel) 2,0 g av ubleket SOYA LECITHIN (emulgeringsmiddel);

5,0 g CARBOPOL 974 P NF (karbomer) ble tilsatt og dispergert med en SILVERSON homogenisator. Karbomeren ble nøytralisert med 2,0 g natriumhydroksid oppløst i 20 ml renset destillert vann, pH-verdi 7,05.

Deretter ble 47,40 g WITEPSOL H 15 (hardt fett NF) et hydrofobt middel tilsatt, og meget effektivt dispergert i blandingen ved å bruke en SIVERSON homogenisator. Et kremaktig konsentrat som har en hydrofob følelse ble oppnådd.

10,50 g POLYSORBAT 80 (overflateaktivt middel) og 0,25 g CITRAL (parfyme) ble tilsatt og også dispergert med homogenisatoren. For å stabilisere denne emulsjon og særlig det tilsvarende skum, ble 20,80 g POLAWAX NF (som ikke-ionisk emulgerende voks) tilsatt og dispergert i blandingen. Tilslutt ble 1,93 g AZA tilsatt og også dispergert. Det teoretiske innhold av azatioprin i formuleringer var 50 mg i 27,5 g blanding. Viskositet til konsentratet ble målt som for AZA-1:41000 CPS. Konsentratet ble deretter blandet med n-butan (skumme middel) som f.eks. AZA-1, n-butaninnhold: 2,5%. Blandingen ble deretter fylt på beholdere av Sepro bag-in-can type. Den leverte mengde av konsentrat pr. beholder var 27,5 g ± 1 g som gir 205-220 ml skum ved 37°C. Det hydrofobe skum hadde et lavere ekspansjonsforhold enn det hydrofile skum.

Eksemple 3. Fremstilling av AZA enterisk belagte kapsel

1 IMURAN tablett (50 mg azatioprin tablett som inneholder 50 mg AZA (Buroughs Wellcome Co.) ble finfordelt i en morter; og pulveret ble fylt i en hard gelatinkapsel, størrelse 2. Kapselen ble lukket manuelt. Hver kapsel ble veid individuelt (IPC).

Kapslene ble forseglet på en laboratorietype forseglingsmaskin med en 50 vektprosent oppløsning av gelatin i vann (1% polysorbat 80). Kapselen ble avslutningsvis belagt i en laboratorie beleggingsmaskin ved at den ble sprayet med en vandig oppløsning av Eudragit S-100 (1N NH_4OH). De ferdige kapsler (12 vektprosent Eudragit) var motstandsdyktig mot kunstig magesaft (pH-verdi 1,2) i 2 timer, men disintegrerte i en kunstig tarmsaft (pH-verdi 7,2) på ikke mer enn 60 minutter.

Eksempel 4. Topisk tykktarmsadministrering av AZA

A. Operasjoner: Fireogtyve friske frivillige personer ble rekruttert og det ble utført en screeningundersøkelse og laboratorieundersøkelser (fullstendig blodtelling, kjemipanel og urinanalyse). Før inntak i undersøkelsen ble erytrocyttiopurinmetyltransferase (TPMT) aktivitet bestemt hos alle pasienter, og forsøkspersoner med homozygot eller heterozygot lav TPMT-aktivitet ble ekskludert fra undersøkelsen p.g.a. tidligere rapporter av alvorlig neutropeni assosiert med AZA eller 6 MP anvendelse i denne populasjonen. Personene ble screenet med hensyn på medisinske tilstander eller en kirurgisk historie som kunne ødelegge AZA-absorpsjon eller dens metabolisme. Forsøkspersongruppens demografi er oppsummert i tabell 1. Det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene for de angitte parametere.

Tabell 1

Gruppe	Nummer	Alder (år)	Vekt (kg)	TPMT-nivå (enheter/ml RBC)
Oral	6	27,7 ± 7,5	80,3 ± 20,0	21,9 ± 2,3
DRO	6	36,7 ± 18,5	87,9 ± 44,0	21,2 ± 2,6
HBF	6	29,2 ± 5,8	83,7 ± 11,6	23,5 ± 4,0
HPF	6	33,2 ± 8,2	71,7 ± 10,0	19,5 ± 1,8

* gjennomsnitt ± SD

B. Konstruksjon av undersøkelsen: De 24 friske forsøkspersoner ble tilfeldig utpekt til å motta 50 mg av en av fire AZA-doseformuleringer (hver n = 6): oral: forsinket frigjøring oral (DRO); hydrofobt rektalt skum (HBF); og hydrofilt rektalt skum (HPF). Alle personer mottok også en 50 mg dose av intravenøs (IV) AZA. De to doser av AZA ble adskilt med minst 3 uker og rekkefølgen av dosering (IV vs. ikke-IV) ble tilfeldig bestemt. Personene fastet etter midnatt natten før undersøkelsen. Hvis rektalt skum skulle administreres ble personene gitt en Fleets klyster hvis de ikke hadde hatt tarmbevegelse den morgenen undersøkelsen skulle foretas.

Den intravenøse dose (se nedenfor) ble administrert som en infusjon fortynnet i 20 ml normal saltoppløsning og levert over 5 minutter. De orale preparater ble administrert med en slurk vann. Rektale formuleringer ble

administrert av en sykepleier. Personene forble fastende i 3 timer etter doseadministrering. En tid-null blodprøve ble oppnådd før undersøkelsen. Etter doseadministrering eller etter initiering av IV-infusjon ble blodprøver tatt i 7 ml EDTA (K_3)-holdige vakuumrør (Sherwood Medical, St. Louis, MO.) med de følgende tidsintervaller: 5, 10, 15, 30 minutter og 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6 og 8 timer.

AZA farmakokinetikk ble undersøkt ved å bestemme 6MP biotilgjengelighet heller enn AZA biotilgjengelighet p.g.a. tilgjengeligheten av teknikk som kan stoles på for å måle plasma 6MP-nivåer. I tillegg er 6MP det mer biologisk relevante molekyl idet AZA fungerer som et promedikament for 6MP. Etter absorpsjon blir AZA hurtig konvertert til 6MP via ikke-enzymatisk angrep på bindingen mellom imidazolringen og 6MP-molekyl ved sulfhydrilholdige forbindelser, såsom glutation. 6MP blir deretter metabolisert til forbindelser med immunmodulerende aktivitet, 6-tioguanin nukleotider (6TGN).

C. Bestemmelse av 6MP konsentrasjon i Plasma:

Umiddelbart etter oppsamling ble blodprøvene plassert i isvannslurry. Innenfor 30 minutter ble blodprøven sentrifugert i 10 minutter ved 1000 g, 4°C. Plasma ble deretter overført til plast kryorør (Nunc Inc., Naperville, IL) og lagret ved -70°C inntil analyse. 6MP konsentrasjoner ble bestemt ved HPLC ved å bruke teknikken til Zimm (20) med modifikasjoner. Fast fase ekstraksjonskolonner (C18 Sep-Paks, Waters, Inc., Millford, MA) ble sekvensielt forrenset med 2,5 ml metanol og 5 ml 02,% eddiksyre. En ml plasma ble lastet på Sep-Pak etterfulgt av tilsetting av 0,04 ml mettet EDTA•2Na (Aldrich, Milwaukee, Wisconsin) oppløsning til plasmaet. Ditiotreitol (DTT) ble ikke inkludert fordi AZA øyeblikkelig blir konvertert til 6MP i nærvær av DTT. Kassettene ble renset med 3 ml 0,2% eddiksyre og deretter sentrifugert ved 3200 rpm i i 5 minutter for å fjerne overskuddsvann. Prøvene ble eluert fra kassettene med 2 ml metanol og evaporert til tørrhet under en strøm av nitrogen ved 27°C. Prøvene ble deretter rekonstituert i 200 µl mobil fase, virvlet med vortexed i 30 sekunder, overført til 1,5 ml koniske mikrofugerør og sentrifugert i en mikrosentrifuge i 5 minutter. En porsjon (0,175 ml) av supernatant ble overført til HPLC-ampuller.

6MP nivåer ble deretter bestemt ved HPLC. Den analytiske kolonnen var en Hewlett-Packard (Rockville, Maryland) oktadecylsilan (ODS) Hypersil, 200 x 4,6 mm, 5 µm partikklestørrelse. Den var beskyttet av en Zorbax (Mac-mod Analytical, Chadds Ford, Pennsylvania) ODS 4 x 12, 5 mm vaktkolonne. Den mobile fase var 0,8% acetonitril i 1 mM trietylamin, justert til pH-verdi 3,2 med fosforsyre. Absorbans ble overvåket ved 340 nm. Injeksjonsvolumet var 80 µl. Ukjente elementer ble bestemt ved å sammenligne dem med en standardkurve konstruert samme dag ved å tilsette kjente mengder av 6MP til plasmablank. Den nedre grense for kvantifisering av 6MP var 2 ng/ml. Den gjennomsnittlige beregnede konsentrasjon ± variasjonskoeffisient for 2 ng/ml- og 50 ng/ml-standarder var henholdsvis 2,0 ng/ml ± 18% og 50,2 ng/ml ± 3,4%.

D. Medisinering i undersøkelsen: 1) Intravenøs AZA, lyofilisert som natriumsaltet (Burroughs Wellcome, Research Triangle Park, North Carolina). 2) Standard 50 mg oraltablett (Burroughs Wellcome, Reseache Triangle Park, North Carolina). 3) Forsinket frigjøring 50 mg oraltablett (DRO). 4) Hydrofobt rektalt skum (HBF). Administrert rektalt ved hjelp av en trykkskumbeholder. 50 mg AZA (Fermion/Orion Corporation, Espoo, Finland) blir oppløst i en dose av skum som inneholder Witepsol H15 (en oleagen base) for å gjøre den hydrofob. 5) Hydrofilt rektalt skum. Administrert rektalt ved hjelp av en trykkskumbeholder. 50 mg AZA (Fermion/Orion Corporation, Espoo, Finland) blir oppløst i et skum. De forsinket-frigjørings orale og rektale skumformuleriner av AZA ble fremstilt ved Tillotts Pharma A.G. (Ziefen, Sveits).

E. Resultater:

1. Farmakokinetiske parametere for IV-dosering:

AUC, CL V_{ds}, og $T_{½}$ (gjennomsnitt ± SD) for alle 24 personer etter 50 mg AZA administrert intravenøst er opplistet i tabell 2.

Tabell 2: Farmakokinetiske parametere for 6MP etter 50 mg AZA administrert intravenøst til 24 friske frivillige*

AUC	CL	V_{ds}	$T_{½}$
(ng. time/ml)	(l/kg. time)	(l/kg)	(timer)

100,7 ± 30,5	3,8 ± 1,2	6,7 ± 3,1	1,2 ± 0,37

* gjennomsnitt ± SD

2. Farmakokinetiske parametere for tykktarmlevering:

AUC, F, T_{MAKS}, og C_{MAKS} (gjennomsnitt ± SE) for hver av ikke-IV leveringsruter er opplistet i tabell 3. Den gjennomsnittlige biotilgjengelighet for det orale preparat ble signifikant større enn for de andre preparater, og gjennomsnittlig T_{MAKS} av DRO-formuleringen var signifikant større enn for de andre formuleringer. Ingen av de andre forskjeller var statistisk signifikante.

Tabell 3: Farmakokinetiske parametere for 6MP etter 50 mg AZA administrert oralt, DRO, HBF og HPF*

Gruppe	AUC	F	T_{MAKS}	C_{MAKS}
(n = 6)	(ng. time/ml)	(%)	(timer)	(ng/ml)
Oral	55 ± 27	52 ± 26	1,8 ± 0,8	21 ± 13
DRO	11 ± 9	13 ± 15	5,4 ± 0,2[c]	5 ± 5[c]
HBF	5 ± 4	5 ± 4	2,1 ± 0,3[d]	2 ± 1[d]
HPF	3 ± 4	2 ± 3	2,0 ± 0,0[e]	1 ± 1[e]
P-verdi	0,01[a]	0,01[a]	0,01[a]	0,01[a]

[a] P-verdier avledet ved kovarianseanalyse. Post-hoc tester (Duncan's): a-oral>DRO=HBF=HPF; b-DRO>oral=HBF=HPF. c-gjennomsnitt ± SE for 5 personer med detekterbare konsentrasjoner av 6MP. d-gjennomsnitt ± SE for 4 personer med detekterbar konsentrasjoner av 6MP. e-gjennomsnitt ± SE for 3 personer med detekterbare konsentrasjoner av 6MP.

* gjennomsnitt ± SE

3. Rektal administrering

De rektale skumpreparater ble godt tolerert. 22 personer tilbakeholdt skummet i mer enn 6 timer. En person rapporterte utstøting av det hydrofobe skum etter en time og en annen rapporterte utstøting av det hydrofobe skum etter 2 timer. Personen som rapporterte utstøting av skummet etter en time hadde ikke detekterbar absorpsjon. Personen som rapporterte utstøting av skummet etter 2 timer hadde en C_{MAKS} på 2,35 ng/ml ved 3 timer. Ingen dårlige reaksjoner på skumpreparatene ble rapportert.

F. Diskusjon: Dette eksempel viser at den systemiske biotilgjengelighet til 6MP etter dosering med forsinket frigjørings orale og rektale leveringsformuleringer av AZA er signifikant lavere enn biotilgjengeligheten til 6MP etter standard oral AZA. Det er flere potensielle faktorer som bidrar til denne observasjonen. Det mest sannsynlige er at absorpsjon av AZA over tykktarmsmucosa blir redusert sammenlignet med absorpsjon over mage- og endetarmsmucosa p.g.a. fravær av spesifikke transportmekanismer eller forskjellige hastigheter av passiv absorpsjon. Redusert tykktarmsadsorpsjon sammenlignet med tolvfingertarmadsorpsjon er blitt demonstrert for 5-aminosalicylat (5-ASA) (S. Bondesen et al., Br. J. Clin. Pharm., 25, 269, (1988)). AZA og 6MP kan bli mer fullstendig metabolisert i tykktarmsmucosa i den mer proksimale gastrointestinale trakt. I tillegg kan noe AZA mistes i avføringen. Avføringsekskresjon av 5-AZA etter administrering av Eudragit-belagte tabletter er ca. 25% (B. Norlander et al., Aliment. Pharmacol. Therap., 4, 497 (1990)).

Etter absorpsjon ble AZA hurtig konvertert til 6MP i plasma. Denne konversjonen skjer som et resultat av ikke-enzymatisk angrep av sulfhydrilholdige forbindelser, såsom glutation på bindingen mellom 6MP molekyl og imidazolringen til AZA (L. Lennard et al., Clin. Pharmacol. Ther., 46, 149 (1989)). Glutation er tilstede i hver pattedyrcelle, inkludert tykktarmepitelceller og lymfocytter og tidligere undersøkelser har vist at lymfocyttene inneholder de nødvendige enzymer for å konvertere 6MP til de aktive metaboliter, 6TGN (B. Boström et al., Am. J. Ped. Hem./Onc., 15, 80 (1993)). Det er derfor rimelig å forvente at topisk levering av AZA vil resultere i lokale immunosuppressive virkninger på kolonlymfocytter.

Dette eksemplet demonstrerer at tykktarmslevering av AZA resulterer i signifikant mindre 6MP biotilgjengelighet enn standard oral AZA. Det er ment at tykktarmslevering av AZA kan redusere medikamentets toksisitet ved

å redusere systemisk eksponering til 6MP. I tillegg kan denne topiske form av AZA administrering tillate levering av høyere lokalt konsentrerte doser til intraepitelial og lamina propria tykktarmslymfocytter.

PATENTKRAV

1. Farmasøytisk sammensetning fri for alkalisk materiale, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter azatioprin i en enterisk belagt enhetsdoseform.

2. Farmasøytisk sammensetning som angitt i krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter ca. 150-100 mg azatioprin.

3. Farmasøytisk sammensetning som angitt i krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det enteriske belegg er et polyacid som har en pH_a på ca. 3 til 5.

4. Farmasøytisk sammensetning som angitt i krav 1 k a r a k t e r i s e r t v e d at det enteriske belegg er celluloseacetatftalat, polyvinylacetatftalat, hydroksypropylmetylcelluloseftalat eller en polymer av metakrylsyre.