(19) DANMARK

(11) **DK 175968 B1**

(12) PATENTSKRIFT

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl⁷.: **A 61 K 33/24** **A 61 K 31/34** **A 61 K 31/415**

(21) Patentansøgning nr: **PA 1988 01276**

(22) Indleveringsdag: **1988-03-09**

(24) Løbedag: **1988-03-09**

(41) Alm. tilgængelig: **1988-09-10**

(45) Patentets meddelelse bkg. den: **2005-10-03**

(30) Prioritet: **1987-03-09 US 023597**

(73) Patenthaver: **The Procter & Gamble Company, One Procter & Gamble Plaza, Cincinatti, Ohio 45202, USA**

(72) Opfinder: **Geoffrey Place, 8690 Hollyhock Drive, Cincinnati, Ohio 45231, USA**

(74) Fuldmægtig: **Zacco Denmark A/S, Hans Bekkevolds Allé 7, 2900 Hellerup, Danmark**

(54) Benævnelse: **Farmaceutiske præparater til anvendelse til behandling eller forebyggelse af sygdomme i mavetarmkanalen**

(57) Sammendrag:

Farmaceutiske præparater til anvendelse til behandling eller forebyggelse af sygdomme i mavetarmkanalen omfatter et bismuthholdigt middel, fortrinsvis et campylobacterhæmmende, bismuthholdigt middel, såsom bismuthsubsalicylat og bismuthsubcitrat, og et histamin-2-receptorblokerende, anti-sekretorisk middel, såsom cimetidin.

Opfindelsen angår endvidere fremgangsmåder til behandling eller forebyggelse af sygdomme i mavetarmkanalen hos mennesker eller laverestående dyr ved indgivelse af et bismuthholdigt middel og et histamin-2-receptorblokerende, anti-sekretorisk middel.

Den foreliggende opfindelse angår farmaceutiske præparater til anvendelse til behandling eller forebyggelse af sygdomme i mavetarmkanalen. Disse præparater omfatter et bismuthholdigt middel og et histamin-2-receptorblokerende, anti-sekretorisk middel.

Faktorer, som påvirker funktionen af mavetarmkanalen hos mennesker i uheldig retning, er overordentlig varierede i deres natur. Sådanne sygdomme kan opstå i den øvre eller nedre del af mavetarmkanalen eller i begge. Der eksisterer et bredt område af årsager til sygdomme i mavetarmkanalen, inklusive genetiske, fysiologiske, miljø og psykogene faktorer. Diagnose og styring af disse sygdomme kan følgelig være meget vanskelig. En detaljeret beskrivelse af mavetarmkanalens funktioner, sygdomme, årsager og behandlinger er beskrevet af Spiro, Clinical Gastroenterology (3. udgave, 1983).

Blandt de kroniske sygdomme i den øvre del af mavetarmkanalen er de, som falder ind under de almindelige kategorier af gastritis og mavesår. Gastritis er pr. definition typisk for inflammation af mavens slimhinde. I praksis manifesterer sygdommen sig imidlertid ved en lang række dårligt definerede og hidtil utilstrækkeligt behandlede symptomer, såsom fordøjelsesbesvær, halsbrand, dyspepsi og mange opstød. En generel omtale af gastritis er beskrevet af B. J. Marshall og J. R. Warren, "Unidentified Curved Bacilli in the Stomach of Patients with Gastritis and Peptic Ulceration", The Lancet, (1984), pg. 1311-1315, og af R. Greenlaw et. al., " Gastroduodenitis, A Broader Concept of Peptic Ulcer Disease", Digestive Diseases and Sciences, bind 25 (1980) pg. 660-672.

Mavesår er læsioner i foringen i mavetarmkanalen karakteriseret ved tab af væv på grund af virkning af fordøjelsessyrer og pepsin. Det er generelt blevet opfattet, at mavesår forårsages af enten gastrisk hypersekretion eller (oftere) af mindsket resistens af den gastriske føring mod fordøjelsessyrer og pepsin. Den medicinske litteratur er fyldt med fremgangsmåder til behandling af mavesår, inklusive modifikation af kosten, kirurgisk fjernelse af læsionerne og anvendelse af medikamenter. Sådanne medikamenter omfatter: antacida, som fungerer ved at modvirke overskydende gastriske sekretioner, anticholinerge midler, som reducerer syresekretion, H_2-antagonister, som også blokerer frigørelse af gastriske syrer, prostaglandiner, som øger den gastriske forings modstandsdygtighed over for fordøjelsesvæsker og, som også hæmmer syresekretionen, prokinetiske midler, som øger motiuiteten i mavetarmkanalen og sammensætninger, som danner beskyttende barrierer mod gastriske læsioner. Recept- og ikke-receptmedikamentterapier er beskrevet generelt i Garnet, "Antacid Products", Handbook of Non-prescription Drugs, 7. udgave (1982), kapitel 3.

På trods af den bestemte medikamentsammensætning, som anvendes ved behandling af sygdomme i mavetarmkanalen, såsom gastritis eller mavesår, er behandlingen ofte unøjagtig og ufuldstændig. Virkelige "helbredelser", dvs. vellykket behandling medførende fuldstændig remission af sygdommen, bevirkes oftest ikke, jvf. A. J. McLean et al., "Cyto-protective Agents and Ulcer Relapse", 142 The Medical Journal of Australia, Special Supplement S25-S28 (1985). Mange traditionelle behandlinger gør endvidere individet hypochlorhydridjsk (dvs., med lave niveauer af saltsyre i maven), hvilket kan prædisponere dem for andre sygdomme, f.eks. infektion i mavetarmkanalen, halitosis og gastriske carcinomer.

Behandling og profylakse af sygdomme i mavetarmkanalen med bismuth-holdige midler er velkendt inden for fagområdet. Det er f.eks. blevet vist, at bismuthsalicylat (aktiv bestanddel i Pepto-Bismol®, som sælges af The

Procter & Gamble Company) er anvendelig til beskyttelse mod ulcusdannelse (Gastroeriterology, 69, pg. 636-640 (1975)). Bismuthsubcitrat (den aktive bestanddel i DeNol®, som sælges af Gist-Brocades, N.V.) er også blevet beskrevet til at være effektiv til behandling af ulcus (Gut, 21, pg. 329-333 (1980)). Desuden er bismuthsubcitrat (Aust. and N.Z. J. of Medicine, 14, p. 907 (1984)) og bismuthsubsalicylat (Gastroenterology, 90, p. 1547 (1986)) blev anvendt til at behandle gastritis i patienter med Campylobacter pyloridis-infektion.

Behandling af sygdomme i mavetarmkanalen med histamin-2 (i det følgende "H_2")-receptorblokerende, anti-sekretoriske midler er velkendt inden for fagområdet. F.eks. er cimetidin (markedføres under varemærket Tagamet®, Smith Kime & French Laboratories, Philadelphia, PA) et H_2-receptorblokerende, anti-sekretorisk middel, som er meget anvendt ved behandling af mavesår. Denne forbindelse samt andre af denne type menes at virke ved at blokere histaminreceptorerne i mavens slimhinde (mærkede H_2-receptorer for at skelne fra andre histaminreceptorer, som almindeligvis er forbundet med allergisk svar), hvorved histaminmolekylerne forhindres i at give mavecellerne tegn til at secernere syre. H_2-receptorblokerende midler, som enten er mere potente og/eller længerevirkende end cimetidin (f.eks. renitidin), er også velkendte. (Jvf. C&E News, 12. april 1982, pg. 24-26). Selv om H_2-receptorblokerende, anti-sekretorske midler har udvist effektivitet med hensyn til behandling af sygdomme i mavetarmkanalen og derfor er meget ordineret til dette formål, drages der imidlertid tvivl om deres anvendelighed på grund af det dårlige langtidsresultat, som er forbundet med deres anvendelse (f.eks. stort recidiveringsomfang forbundet med cimetidinbehandling af mavesår, jvf. The Lancet, 1. september 1984, pg. 525-526).

Nyere undersøgelser har beskrevet en forbindelse mellem gastritis, mavesår og tilstedeværelse af Campylobacter pyloridis og campylobacterlignende organismer (The Lancet, 16. juni 1984, pg. 1311-1315). Dette har ført til

spekulation over, om det høje recidiveringsomfang, der observeres, når mavesår behandles med cimetidin, skyldes at cimetidin tillader heling, men efterfølgende påvirker mavetarmkanalens evne til at modstå ulcerogen virkning af et patogent middel i uheldig retning (The Lancet, 1. september 1984, pg. 525-526). Efterfølgende undersøgelse har imidlertid indikeret, at cimetidin hæmmer Campylobacter pyloridis-vækst ved lave koncentrationer (Z. Antimicrob. Antineoplast. Chemother., 4 (2), pg. 45-49 (1986), J. Antimicrob. Chemother., 4(2), pg. 309-314 (1986)). Foreløbige opdagelser støtter ydermere det begreb, at campylobacterlignende organismer ikke har betydning i ætiologien af duodenale mavesår (Gastroenterology, 88 (5 del 2), pg. 1462 (1985)). Det er følgeligt ikke tydeligt, hvorvidt det høje recidiveringsomfang, som er forbundet med cimetidinbehandling, faktisk skyldes en uheldig virkning på mavetarmkanalens evne til at modstå patogene midler.

Der eksisterer derfor stadig et fortsat behov for at identificere nye sammensætninger, som er effektive ved behandling og forebyggelse af sygdomme i mavetarmkanalen. Ifølge den foreliggende opfindelse tilvejebringes der sådanne nye farmaceutiske præparater omfattende bismuthholdige midler og H_2-receptorblokerende, anti-sekretoriske midler til behandling og forebyggelse af sygdomme i mavetarmkanalen.

Da H_2-receptorblokerende, anti-sekretoriske midler og bismuthholdige midler, som anført ovenfor, individuelt er kendt til behandling og/eller forebyggelse af sygdomme i mavetarmkanalen, vil traditionel viden med hensyn til deres anvendelse pålægge, at disse midler ikke er kompatible til co-indgivelse, som det beskrives ifølge nærværende opfindelse. Dette skyldes, at almindelig forståelse af bismuthholdige midlers virkeevne forbinder disse midlers aktivitet med bismuths evne til at præcipitere på væggene i mavetarmkanalen i det lave pH (dvs, sure) -miljø i mavetarmkanalen. H2-receptorblokerende anti-sekretoriske midler, som er

kendt for at neutralisere pH i mavetarmkanalen, betragtes derfor som virkende mod hensigten med henblik på effektiv udnyttelse af de bismuthholdige midler. I modsætning til traditionel lærdom kombinerer de utraditionelle sammensætninger og fremgangsmåder ifølge den foreliggende opfindelse disse to midler i præparater og ved fremgangsmåder, som er effektive ved behandling og forebyggelse af sygdomme i mavetarmkanalen.

Det er derfor et formål med den foreliggende opfindelse at tilvejebringe hidtil ukendte farmaceutiske præparater omfattende bismuthholdige midler og H_2-receptorblokerende, anti-sekretoriske midler. Et yderligere formål er at tilvejebringe præparater som har forbedret evne til at behandle og forhindre gastritis og sår i mavetarmkanalen, og at forbedre langtidsresultatet af mavesårsbehandlinger. Det er endeligt et formål med den foreliggende opfindelse at reducere forekomsten af gastritis efter ulcusbehandling med H_2-receptorbloke-rende, anti-sekretoriske midler og/eller reducere ulcusrecidiveringsomfanget, som observeres efter ulcusbehandling med H_2-receptorblokerende antisekretoriske midler.

Disse og andre formål vil fremgå af den efterfølgende, detaljerede beskrivelse.

Den foreliggende opfindelse angår farmaceutiske præparater til anvendelse til behandling eller forebyggelse af sygdomme i mave-tarmkanalen. Disse præparater omfatter et bismuthholdigt middel, navnlig et bismuthholdigt middel, som effektivt hæmmer campylobacterlignende organismer (f.eks. bismuthsubsalicylat, bismuthsubcitrat) og et H_2-receptorblokerende, anti-sekretorisk middel (f.eks. cimetidin, rantidin) og en farmaceutisk acceptabel bærer.

Bismuthholdige midler

De farmaceutiske præparater ifølge den foreliggende opfindelse omfatter essentielt et bismuthholdigt middel, fortrinsvis i form af et farmaceutisk acceptabelt salt. Sådanne bismuthholdige midler omfatter f.eks. bismuthaluminat, bismuthsubcarbonat, bismuthsubcitrat, bismuthcitrat, trikaliumdicitratobismuthat, bismuthsubgalat, bimuthsubnjtrat, bismuthtartrat, bismuthsubsalicylat og blandinger heraf. Bismuthcitrat, bismuthsubcitrat, trikaliumdicitratobismuthat, bismuthtartrat, bisniuthsubsalicylat og blandinger heraf er foretrukne bismuthsalte til anvendelse i forbindelse med den foreliggende opfindelse. Mere foretrukne er bismuthsubcitrat og bismuthsubsalicylat, hvor bismuthsubsalicylat er den mest foretrukne.

Disse midler er velkendte inden for fagområdet og er kommercielt opnåelige. Deres formulation og anvendelse i kommercielle sammensætninger er også velkendte og sælges f.eks. som DeNol (bismuthsubcitrat, som sælges af Gist-Brocades, N.V.), Noralac (indeholdende bismuthaluminat, alginsyre og magnesiumcarbonat, fremstilles af North American Pharmaceuticals), Roter bismuth (indeholdende bismuthsubnitrat, sælges af Roter Laboratories), Fensobar Polvo (indeholdende bismuthsubcarbonat blandt flere materialer, fremstilles af USV Pharmaceutical Corporation), og Pepto-Bismol (indeholdende bismuthsubsalicylat, sælges af The Procter & Gamble Company).

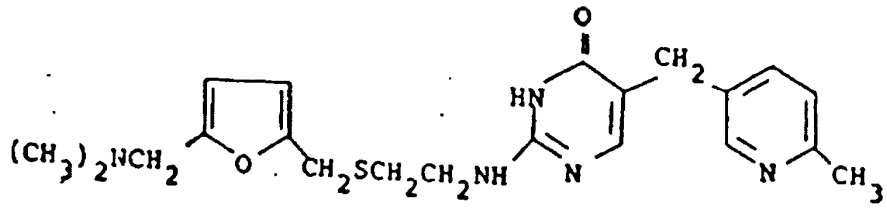
I forbindelse med den foreliggende opfindelse foretrækkes især campylobacterhæmmende, bismuthholdige midler. Med udtrykket "campylobacterhæmmende, bismuthholdigt middel", som det anvendes i nærværende beskrivelse, menes en hver naturligt forekommende, syntetisk eller semisyntetisk bismuthholdig forbindelse eller sammensætning eller blanding heraf, som er ufarlig for mennesker, når det anvendes i præparaterne ifølge den foreliggende opfindelse, men er virkningsfuld med henblik på at dræbe eller i det væsentlige hæmme vækst af

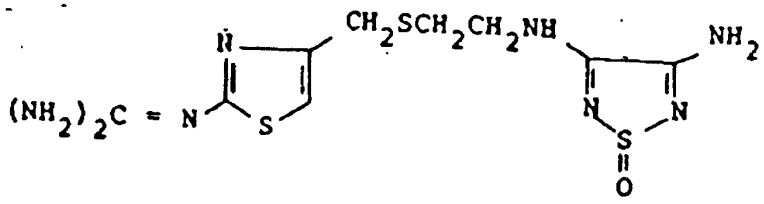
campylobacterlignende organismer, f.eks. Campylobacter pyloridis, når det anvendes i præparaterne ifølge opfindelsen. Sådanne campylobacterlignende organismer omfatter de, der er beskrevet af J. R. Warren and B. J. Marshall, "Unidentified Curved Bacilli on Gastric Epithelium in Active Chronic Gastritis", The Lancet, pg. 1273-1275 (1983), og G. Kasper og N. Dickgiesser, "Isolation from Gastric Epithelium of Campylobacter-like Bacteria that are Distinct from Campylobacter pyloridis", The Lancet, py. 111-112 (1985), som begge medtages heri ved denne henvisning. De bismuthholdige midlers effektivitet til at dræbe eller væsentlig hæmme vækst af campylobacterlignende organismer kan vises under anvendelse af forskellige in vitro eller in vivo-analyser, som er kendt af fagfolk inden for området. Effektiviteten af det foretrukne bismuthsubcjtrat og bismuthsubsalicylat med henblik på hæmning af campylobacterlignende organismer er f.eks. beskrevet af Hislop et al., "Histological Improvement of Active Chronic Gastritis im Patients Treated with De-Nol", Aust. and N.Z. J. of Medicine, 14, p. 907 (1984), og McNulty et al., "Successful Therapy of Campylobacter Pyloroids", Gastroenterology, 90, p. 1547 (1986), som alle medtages heri ved denne henvisning.

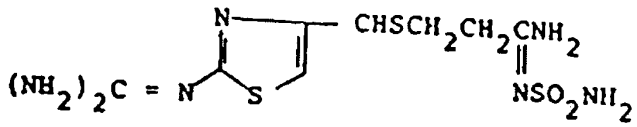
De farmaceutiske præparater ifølge opfindelsen omfatter almindeligvis fra ca. 0,1% til ca. 99,8% bismuthholdigt middel, fortrinsvis fra 0,1% til ca. 75% og mest fortrinsvist fra ca. 1% til ca. 50%.

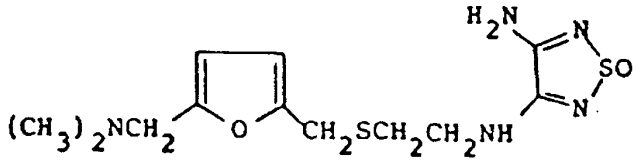
H_2-receptorblokerende, antisekretoriske midler.

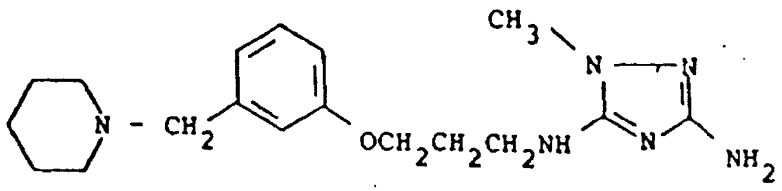
Ud over ovennævnte bismuthholdige middel omfatter de farmaceutiske præparater ifølge opfindelsen også et H_2-receptorblokerende, antisekretorisk middel. De H_2-receptorblokerende, antisekretoriske midler, som kan anvendes i forbindelse med den foreliggende opfindelse, omfatter cimetidin, rantidin, burimamid, metaiamid, tiotidin og oxometidin samt forbindelser med formlen:











Ovennævnte strukturer er velkendte inden for fagområdet (jvf. C&E News, 12. april 1982 pg. 24-26), som medtages heri ved denne henvisning. Der kan også anvendes blandinger af ovennævnte H_2-receptorblokerende, antisekretoriske midler. De mest foretrukne af disse forbindelser er cimetidin, ranitidin og blandniger heraf, hvor cimetidin især foretrækkes.

Fremstilling og anvendelse af ovennævnte H_2-receptorblokerende, anti-sekretoriske midler er velkendte inden for fagområdet. Fremstilling og anvendelse af cimitidin er f.eks. beskrevet i beskrivelsen til US patent nr. 3.950.333, udstedt 13. april 1976 til Durant et al., Brimblecombe et al., J. Int. Med. Res., 3, 86 (1975), Brimblecombe et al., Brit. J. Pharmacol., 53, 435 (1975) og Brogden et al., Drugs, 15, 93-131 (1978), som alle medtages heri ved denne henvisning. Fremstilling og anvendelse af ranitidin er også beskrevet i f.eks. beskrivelsen til US patent nr. 4.128.658, udstedt 5. december 1978 til Price et al., Bradshaw et al., Brit. J. Pharmacol., 66, 464 (1979), Daly et al., Gut, 21 408 (1980), Berstad et al., Scand. J. Gastroenterol., 15, 637 (1980) og Walt et al., Gut, 22, 49 (1981), som alle medtages heri ved denne henvisning.

De farmaceutiske præparater ifølge den foreliggende opfindelse omfatter almindeligvis fra ca. 0,1% til ca. 99,8% af det H_2-receptorblokerende, anti-sekretoriske middel, fortrinsvis fra ca. 0,1% til ca. 75% og mest fortrinsvis fra ca. 1% til ca. 50%.

Farmaceutisk acceptable bærere.

Ud over det campylobactorhæmmmende, anti-mikrobielle middel og det H_2-receptorblokerende, anti-sekretoriske middel, som er beskrevet ovenfor, kan de farmaceutiske præparater ifølge opfindelsen også i det væsentlige indeholde en farmaceutisk acceptabel bærer. Ved udtrykket "farmaceutisk acceptabel bærer", som det anvendes heri, menes et eller flere kompatible faste- eller væskeformige fortyndingsfyldmidler eller indkapslende forbindelser, som er egnede til indgivelse til et menneske eller lavere stående dyr. Med udtrykket "kompatibel", som det anvendes heri, menes, at bestanddelene af det farmaceutiske præparat er i stand til at blive blandet med det bismuthholdige middel og det H_2-receptorblokerende, anti-sekretoriske middel og med hinanden på en sådan måde, at der ikke er nogen

vekselvirkning, som væsentlig vil reducere den farmaceutiske virkning af det farmaceutiske præparat under almindelige anvendelsessituationer. Farmaceutisk acceptable bærere må selvfølgelig være af tilstrækkelig høj renhed og med tilstrækkelig lav toxicitet til at gøre dem egnede til indgivelse til et menneske eller laverestående dyr, som skal behandles.

Der kan inkluderes en lang række farmaceutisk acceptable bærere alt afhængig af den særlige anvendte dosisform. Der kan anvendes forskellige orale dosisformer, inklusive sådanne faste former som tabletter, kapsler, granuler og bulkpulvere. Tabletter kan være sammenpressede tablettriturater, enterobelagte, sukkerbelagte, filmbelagte eller multiple sammenpressede, indeholdende egnede bindemidler, smøremidler, fortyndigsmidler, disintegreringsmidler, farvemidler, smagsmidler, strømningsinducerende midler og smeltemidler. Væskeformige, orale dosisformer omfatter vandige opløsninger, emulsioner, suspensioner, opløsninger og/eller suspensioner, der er rekonstitueret fra ikke-brusende granuler og brusende præparater, der er rekonstitueret fra brusende granuler, indeholdende passende opløsningsmidler, konserveringsmidler, emulgeringsmidler, suspensionsmidler, fortyndingsmidler, sødemidler, smeltemidler, farvemidler og smagsmidler. En væskeformig, oral sammensætning omfatter almindeligvis vand og suspensionsmidler, såsom magnesiumaluminiumsilicat (f.eks. Veegum, fremstillet af R. T. Vanderbilt Company, Inc.) som del af den farmaceutisk acceptable bærer.

Nogle eksempler på forbindelser, som kan tjene som farmaceutisk 30 acceptable bærere, er sukkerarter, såsom lactose, glucose og saccharose, stivelser, såsom majsstivelse og kartoffelstivelse, cellulose og derivater heraf, såsom natriumcarboxymethylcellulose, ethylcellulose, celluloseacetat, pulverformigt tragacanth, malt, gelatine, talkum, stearinsyre, magnesiumstearat, calciumsulfat, vegetabilske olier, såsom jordnøddeolie, bomuldsfrøolie, sesamolie, olivenolie, majsolie og teobroniaolie, polyoler,

såsom propylenglycol, glycerin, sorbitol, niannitol og polyethylenglycol, agar, alginsyre, pyrogenfrit vand, isoton saltopløsning og phosphatpuffer-opløsninger samt andre ikke-toxiske kompatible forbindelser, der anvendes i farmaceutiske formulationer. Befugtningsmidler og smøre-midler, såsom natriumlaurylsulfat samt farvemidler, smagsmidler, excipienser, tabletteringsmidler, stabiliseringsmidler, antioxidanter og konserveringsmidler kan også være til stede. Andre kompatible, farmaceutiske tilsætningsmidler og aktive midler (f.eks. NSAI-medikamenter, smertestillende midler, muskelrelakserende midler) kan indbefattes i den farmaceutisk acceptable bærer til anvendelse i præparatemne ifølge den foreliggende opfindelse.

Specifikke eksempler på farmaceutisk acceptable bærere, som kan anvendes til formulering af orale dosisformer ifølge den foreliggende opfindelse, er beskrevet i beskrivelsen til US patent nr. 3.903.297, udstedt 2. september 1975 til Robert, som medtages heri ved denne henvisning. Fremgangsmåder og sammensætninger til fremstilling af dosisformer, som er anvendelige i forbindelse med den foreliggende opfindelse, er beskrevet i følgende referencer, som alle medtages heri ved denne henvisning: 7 Modern Pharmaceuticals, kapitlerne 9 og 10 (Banker og Rhodes, Ed., 1979), Lieberman, et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981), og Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms (2. udgave, 1976).

Valg af en farmaceutisk acceptabel bærer, som skal anvendes sammen med kombinationen af det bismuthholdige middel og det H_2-receptor-blokerende, anti-sekretoriske middel ifølge opfindelsen, bestemmes basalt af den måde, hvorpå præparatet skal indgives. Den foretrukne indgivelsesmåde for præparatemne ifølge den foreliggende opfindelse er oralt. Den foretrukne enhedsdosisform er derfor tabletter, kapsler og lignende omfattende en ufarlig men virkningsfuld mængde af kombinationen af det bismuthholdige middel og det H_2-receptorblokerende, anti-sekretoriske middel ifølge den foreliggende opfindelse. Farmaceutisk acceptable bærere, som er egnede til

fremstilling af enhedsdosisformer til oral indgivelse, er velkendte inden for fagområdet. Deres udvælgelse vil afhænge af sekundære overvejelser, såsom smag, udgift, lagerstabilitet, hvilket ikke er kritisk for formålene med den foreliggende opfindelse, og kan uden vanskelighed gøres af en fagmand inden for fagområdet.

Den farmaceutisk acceptable bærer, som benyttes sammen med kombinationen af det bismuthholdige middel og det H_2-receptorblokerende, anti-sekretoriske middel ifølge den foreliggende opfindelse, anvendes i en koncentration, som er tilstrækkelig til at tilvejebringe et praktisk forhold mellem størrelse og dosis. De farmaceutisk acceptable bærere kan ialt udgøre fra ca. 0,1% til ca. 99,8 vægtprocent af de farmaceutiske præparater ifølge den foreliggende opfindelse, fortrinsvis fra ca. 25 til ca. 99,8 vægtprocent og mest fortrinsvis fra ca. 50 til ca. 99 vægtprocent.

Anvendelse af et bismuthholdigt middel og et H_2-receptorblokerende anti-sekretorisk middel til fremstilling af et medikament til behandling eller forebyggelse af sygdomme i mave-tarmkanalen

Et andet aspekt af den foreliggende opfindelse angår anvendelse af et bismuthholdigt middel og et H_2-receptorblokerende anti-sekretorisk middel til fremstilling af et medikament til behandling eller forebyggelse af sygdomme i mavetarmkanalen hos et menneske eller laverestående dyr, hvor det bismuthholdige middel er i en mængde på fra 50 mg til 5000 mg bismuth og det H_2-receptorblokerede anti-sekretoriske middel er i en ufarlig men virkningsfuld mængde.

Med udtrykket "indgivelse" som det anvendes heri, refereres til enhver metode, som inden for sund medicinsk praksis afgiver det bismuthholdige middel og det H_2-receptorblokerende, anti-sekretoriske middel til det individ, som skal behandles, på en sådan måde, at det er effektivt med hensyn til

behandling af sygdommen i mave-tarmkanalen. Begge disse midler indgives fortrinsvis oralt.

Med udtrykket "sygdom i mavetarmkanal", som anvendes i nærværende beskrivelse, menes enhver sygdom eller anden lidelse i den øvre del af mavetarmkanalen hos et menneske eller et laverestående dyr. Udtrykket "øvre del af mave-tarmkanalen", som det anvendes i nærværende beskrivelse, er defineret til at omfatte spiserør, mave, duodenum og jejunum. Sådanne sygdomme i mavetarmkanalen omfatter f.eks.: sygdomme, som ikke manifesterer sig ved tilstedeværelse af ulcus i gastrisk slimhinde (heri "ikke-ulcerative gastrointestinale sygdomme"), inklusive kronisk eller atrofisk gastritis, ikke-ulcusdyspepsi, esofagrefluxsygdom og gastrisk motilitetssygdomme, samt "peptisk ulcussygdom", dvs. gastriske, duodenale og jejunale ulcus. Sygdomme i mavetarmkanalen refererer navnlig til sådanne sygdomme i den øvre mavetarmkanal, som traditionelt behandles med H_2-receptor-blokerende, anti-sekretoriske midler alene.

Med udtrykket "ufarlig men virkningsfuld mængde", som det anvendes heri, menes en mængde af et bismuthholdigt middel eller H_2-receptor-blokerende, anti-sekretorisk middel, når de anvendes i kombination med hinanden ifølge præparaterne og fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, som er stor nok til i væsentlig grad at modificere den tilstand, som skal behandles, positivt, men lav nok til at undgå alvorlige bivirkninger (et rimeligt forhold mellem fordel og risiko), som ligger inden for rækkevidden af fornuftig medicinsk vurdering. Den ufarlige men virkningsfulde mængde af midlerne ifølge den foreliggende opfindelse vil variere med den bestemte tilstand, som skal behandles, patientens alder og fysiske tilstand, og tilstandens sværhed, behandlingens varighed, naturen af samtidig terapi, de specifikke anvendte midler, den bestemte anvendte farmaceutisk acceptable bærer og lignende faktorer, som ligger inden for den behandlende læges viden og ekspertise.

Anvendelse af de farmaceutiske præparater til behandling af mennesker eller laverestående dyr omfatter typisk 20 indgivelse af det bismuthholdige middel i en mængde på fra ca. 50 mg til ca. 5.000 mg bismuth pr. dag. (Som det anvendes i nærværende beskrivelse, er mængden af de bismuthholdige midler, som skal indgives, anført ved vægten af bismuth som grundstof, som er til stede i dosen af det bismuthholdige middel. Den faktiske vægt af en dosis af det bismuthholdige middel vil således være større end den anførte bismuthmængde). Der indgives fortrinsvis fra ca. 500 mg til ca. 1.500 mg bismuth pr. dag. Mest fortrinsvis er det bismuthholdige middel bismuthsubcitrat og navnlig bismuthsubsalicylat.

Anvendelse af de farmaceutiske præparater til behandling af mennesker eller laverestående dyr involverer typisk indgivelse af det H_2-receptorblokerende, anti-sekretoriske middel i en mængde på fra ca. 1 mg til ca. 10 g pr. dag. Fortrinsvis indgives fra ca. 50 mg til ca. 5.000 mg, mere fortrinsvis fra ca. 100 mg til ca. 1.500 mg, mest fortrinsvis fra ca. 400 mg til ca. 1.200 mg cimetidin pr. dag.

Fremgangsmåderne ifølge den foreliggende opfindelse omfatter indgivelse af det bismuthholdige middel og det H_2-receptorblokerende, anti-sekretoriske middel enten sideløbende.

Med udtrykket "sideløbende", som det anvendes heri, menes co-indgivelse af midlerne ved at indgive et præparat ifølge den foreliggende opfindelse.

Anvendelse af de farmaceutiske præparater til behandling af mennesker eller laverestående dyr hvorved midlerne indgives sideløbende, omfatter ethvert dosisregime, hvorved en del eller hele doseringen af midlerne udføres sideløbende. Sideløbende dosering af midlerne omfatter således f.eks. 14 dages indgivelse af et farmaceutisk præparat ifølge opfindelsen.

Hvis præparaterne ifølge den foreliggende opfindelse indgives, vil varigheden af indgivelsen af midlerne under sideløbende dosering af midlerne variere i overensstemmelse med den specifikke sygdom i mavetarmkanalen, som behandles, men vil typisk ligge inden for fra ca. 1 til ca. 60 dage. Ved behandling af ikke-ulcerative sygdomme i mavetarmkanalen vil varigheden af behandlingen imidlertid omfatte indgivelse af midlet i fra ca. 3 til ca. 21 dage. Ved fremgangsmåder til behandling af peptisk ulcus vil behandlingens varighed udgøre indgivelse af midlerne i fra ca. 14 til ca. 56 dage.

Nedenstående eksempler vil yderligere beskrive og vise de foretrukne udførelsesformer, som ligger inden for rækkeviden af den foreliggende opfindelse. Eksemplerne er kun anført med det formål at illustrere og har ikke til hensigt at begrænse den foreliggende opfindelse, idet det er muligt at udføre mange variationer heraf uden at afvige fra opfindelsens omfang og rækkevidde.

Eksempel I

Farmaceutiske præparater på tabletform.

Der blev fremstillet tabletter ved traditionelle fremgangsmåder, såsom ved blanding og direkte sammenpresning, og med følgende formulation:

Bestanddele	Mg pr. tablet
Bismuthsubsalicylat	300 mg bismuth
Cimetidin	300
Mikrokrystallinsk cellulose	100
Natriumstivelsesglycolat	30
Magnesiumstearat	3

Når en tablet blev indgivet 4 gange dagligt i 14 dage, forbedrede ovennævnte præparater væsentligt tilstanden hos en patient, der led af gastritis. Der blev

også opnået en væsentlig langvarig fordel ved daglig indgivelse i 28 dage (4 tabletter dagligt) af denne sammensætning til en patient, der led af mavesår.

Der blev opnået tilsvarende resultater med tabletter formuleret som ovenfor men ved at erstatte bismuthsalicylat med bismuthsubcitrat, bismuthcitrat, trikaliumdicitratobismuthat, bismuthtartrat eller en blanding af bismuthsubsalicylat og bismuthsubcitrat. Der blev også opnået tilsvarende resultater med tabletter formuleret som ovenfor, men ved at erstatte cimetidin med ranitidin, eller med en blanding af cimetidin og ranitidin.

Eksempel II

Farmaceutiske præparater på kapselform.

Der bliver fremstillet kapsler ved traditionelle fremgangsmåder og omfattende følgende:

Bestanddele	Mg/kapsel
Bismuthsubcitrat	300 mg bismuth
Cimetidin	300
Lactose	Til udfyldning af kapslens volumen

En af ovennævnte kapsler, som blev indgivet oralt 4 gange dagligt i 21 dage, reducerede væsentligt symptomerne hos en patient med mavesår. Der blev opnået tilsvarende resultater med kapsler formuleret som ovenfor men ved at erstatte bismuthsubcitrat med subsalicylat eller ved at erstatte cimetidin med ranitidin.

Eksempel III

Farmaceutiske præparater på væskeform

Der blev fremstillet en sammensætning ifølge den foreliggende opfindelse omfattende følgende:

Bestanddel	På basis af vægten
Bismuthsubsalicylat	1,7500
Cimetidin	1,0000
Magnesiumaluminiumsilicat[1]	0,9850
Methylcellulose	1,0790
FD&C Red 3 farvestof	0,0104
Salicylsyre	0,0706
Natriumsalicylat	0,0598
Smagsmiddel	0,0881
Natriumsaccharin	0,0608
Vand	Resten

1) Veegum, fremstillet af R. T. Vanderbilt Company, Inc.

Der blev fremstillet en batch-sammensætning bestående af ovennævnte ved først at blande Veegum med en mængde vand, fulgt af tilsætning af methylcellulose. Suspensionssystemet blev derpå blandet i ca. 30 minutter. Bismuthsubsalicylat og cimetidin blev tilsat som en opslæmning af ca. 9% i vand og iblandet i ca. 25 minutter. FD&C Red 3 farvestoffet blev derpå tilsat, og produktet blev blandet i ca. 10 minutter. FD&C Red 40 farvestoffet blev tilsat og iblandet i ca. 20 minutter. Salicylsyre, natriumsalicylat, smagsmiddel og natriumsaccharin blev derpå tilsat og iblandet i ca. 9 minutter. Batch-produktet blev derpå fyldt i individuelle flasker.

To spiseskefulde af denne væske indgivet oralt 4 gange dagligt i 10 dage til en patient med gastritis forårsaget af Campylobacter pyloridis-infektion forbedrede patientens tilstand væsentligt.

Patent krav

1. Farmaceutiske præparater til anvendelse til behandling eller forebyggelse af sygdomme i mavetarmkanalen, k e n d e t e g n e t ved, at de omfatter:

a) et bismuthholdigt middel,
b) et H_2-receptorblokerende, anti-sekretorisk middel, og
c) en farmaceutisk acceptabel bærer.

2. Farmaceutiske præparater til anvendelse til behandling eller forebyggelse af sygdomme i mavetarmkanalen ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det bismuthholdige middel er udvalgt fra gruppen bestående af bismuthaluminat, bismuthsubcarbonat, bismuthsubcitrat, bismuthcitrat, trikaliumdicitratobismuthat, bismuthsubgalat, bismuthsubnitrat, bismuthtartrat, bismuthsubsalicylat og blandinger heraf.

3. Farmaceutiske præparater til anvendelse til behandling eller forebyggelse af sygdomme i mavetarmkanalen ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at det bismuthholdige middel er et campylobacterhæmmende, bismuthholdigt middel.

4. Farmaceutiske præparater til anvendelse til behandling eller forebyggelse af sygdomme i mavetarmkanalen ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at det campylobacterhæmmende, bismuthholdige middel er udvalgt fra gruppen bestående af bismuthsubsalicylat, bismuthsubcitrat og blandinger heraf.

5. Farmaceutiske præparater til anvendelse til behandling eller forebyggelse af sygdomme i mavetarmkanalen ifølge et hvilket som helst af kravene 1-4, k e n d e t e g n e t ved, at det H_2-receptorblokerende, anti-sekretoriske middel er udvalgt fra gruppen bestående af cimetidin, ranitidin og blandinger heraf.

6. Farmaceutiske præparater til anvendelse til behandling eller forebyggelse af sygdomme i rnavetarmkanalen ifølge et hvilket som helst af kravene 1-5, k e n d e t e g n e t ved, at det bismuthholdige middel er bismuthsubsalicylat, og at det H_2-receptorblokerende, anti-sekretoriske middel er cimetidin.

7. Anvendelse af et bismuthholdigt middel og et H_2 receptorblokerende anti-sekretorisk middel til fremstilling af et medikament til behandling eller forebyggelse af sygdomme i mavetarmkanalen hos mennesker eller laverestående dyr, k e n d e t e g n e t ved, at det bismuthholdige middel er i en mængde på fra 50 mg til 5.000 mg bismuth, og at det H_2-receptorblokerende anti-sekretoriske middel er i en ufarlig men virkningsfuld mængde.

8. Anvendelse ifølge krav 7 af et bismuthholdigt middel, k e n d e t e g n e t ved, at det bismuthholdige middel er udvalgt fra gruppen bestående af bismuthaluminat, bismuthsubcarbonat, bismuthsubcitrat, bismuthcitrat, trikaliumdicitratobismuthat, bismuthsubgalat, bismuthsubnitrat, bismuthtartrat, bismuthsubsalicylat og blandinger heraf, og et H_2-receptorblokerende, anti-sekretorisk middel, som er udvalgt fra gruppen bestående af cimetidin, ranitidin og blandinger heraf.

9. Anvendelse ifølge et hvilket som helst af kravene 7-8 af et bismuthholdigt middel og et H_2 receptorblokerende anti-sekretorisk middel, k e n d e t e g - n e t ved, at det bismuthholdige middel er bismuthsubsalicylat.

10. Anvendelse ifølge et hvilket som helst af kravene 7-8 af et bismuthholdigt middel og et H_2 receptorblokerende anti-sekretorisk middel, k e n d e t e g - n e t ved, at det bismuthholdige middel er trikaliumdicitratobismuthat.

11. Anvendelse ifølge et hvilket som helst af kravene 7-10 af et bismuthholdigt middel og et H_2 receptorblokerende anti-sekretorisk middel, k e n d e - t e g n e t ved, at det H_2-receptorblokerende, anti-sekretoriske middel er cimetidin.

12. Anvendelse ifølge et hvilket som helst af kravene 7-11 af et bismuthholdigt middel og et H_2 receptorblokerende anti-sekretorisk middel, k e n d e - t e g n e t ved, at sygdommen i mavetarmkanalen er en ikke-ulcerativ sygdom.

13. Anvendelse et hvilket som helst af kravene 7-11 af et bismuthholdigt middel og et H_2 receptorblokerende anti-sekretorisk middel, k e n d e t e g - n e t ved, at sygdommen i mavetarmkanalen er peptisk ulcus.

14. Anvendelse ifølge et hvilket som helst af kravene 7-13 af et bismuthholdigt middel og et H_2 receptorblokerende, anti-sekretorisk middel, k e n - d e t e g n e t ved, at det H_2-receptorblokerende, antisekretoriske middel indgives i en mængde på fra 1 mg til 10 mg pr. dag.

15. Anvendelse ifølge et hvilket som helst af kravene 7-14 af et bismuthholdigt middel og et H_2-receptorblokerende, anti-sekretorisk middel, k e n - d e t e g n e t ved, at det H_2-receptorblokerende, anti-sekretoriske middel er ranitidin.