



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **319940**

(13) **B1**

(51) Int Cl⁷

A 61 K 31/29, A 61 P 1/02

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19982632	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1996.11.22 PCT/US96/18655
(22)	Inng.dag	1998.06.08	(85)	Videreføringsdag	1998.06.08
(24)	Løpedag	1996.11.22	(30)	Prioritet	1995.12.07, US, 569028
(41)	Alm.tilgj	1998.08.04			
(45)	Meddelt	2005.10.03			
(73)	Innehaver	The Procter & Gamble Company , One Procter & Gamble Plaza, OH45202 CINCINNATI, US			
(72)	Oppfinner	Jamesina Anne Fitzgerald, 101 Kensington Drive, Hamilton, OH 45013, US			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS , Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, NO			

(54)	Benevnelse	Anvendelse av vismutsalter ved fremstilling av sammensetning
(56)	Anførte publikasjoner	EP A2 206626
(57)	Sammendrag	

Foreliggende oppfinnelse omfatter fremgangsmåter for forebyggelse og behandling av et menneske eller et lavere dyr med en gastrointestinal forstyrrelse forårsaket eller mediert av alger og/eller cyanobakterier, hvilke fremgangsmåter omfatter å administrere vismut til et individ, eventuelt i kombinasjon med antimicrobielle midler.

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

Foreliggende oppfinnelse vedrører, som angitt i krav 1, anvendelse av farmasøytisk akseptable vismutsalter for fremstilling av en sammensetning for forebygging og/eller behandling av en gastrointestinal forstyrrelse forårsaket eller mediert av én eller flere organismer valgt fra gruppen omfattende alger, cyanobakterier og kombinasjoner derav.

Mens bakterier og virus lenge har vært kjent som en ledende årsak til diaré og andre gastrointestinale sykdommer i verden, har cyanobakterier og alger kun nylig blitt vurdert i deres etiologi. Algeoppblomstringer inntreffer stadig oftere i ferskvann og kystområder på grunn av menneskeskapte endringer i miljøet. Encyclopedia of Microbiology, vol.1, 68 (1992). Noen av de oppblomstrende algene produserer toksiske substanser. Disse algene, som fordøyes av bløtdyr og fisk, kan produsere alvorlige eller sågar livstruende sykdommer når fisk eller skalldyr konsumeres av mennesker. Id. Ytterligere antas arter av cyanobakterier i økende grad å forårsake diaré og andre gastrointestinale sykdommer i friske og immunsvekkede individer. Følgelig representerer diaré og andre gastrointestinale forstyrrelser assosiert med alger og/eller cyanobakterier en alvorlig helsebekymring, og behovet for effektiv behandling fortsetter å vokse.

Søker har funnet at administrering av vismutsalter kan være effektivt ved forebygging og/eller behandling av gastrointestinale forstyrrelser forårsaket eller mediert av én eller flere organismer valgt fra gruppen omfattende alger, cyanobakterier og kombinasjoner derav. Disse og andre formål ved foreliggende oppfinnelsen vil være åpenbare fra den påfølgende detaljerte beskrivelse.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

- De aktuelle sammensetninger inneholdende vismutsalter og ett eller flere antimikrobielle midler er egnet for behandling av et menneske eller et lavere dyr med en gastrointestinal forstyrrelse forårsaket eller mediert av én eller flere organismer valgt fra gruppen omfattende alger, cyanobakterier og kombinasjoner derav. Sammensetningene administreres hensiktsmessig til individet med et vismutinnhold i området 50-5 000 mg vismut per dag i 1-56 dager.
- De aktuelle sammensetninger inneholdende vismutsalter og ett eller flere antimikrobielle midler er også egnet for forebygging av en gastrointestinal forstyrrelse forårsaket eller mediert av én eller flere organismer valgt fra gruppen omfattende alger, cyanobakterier og kombinasjoner derav i menneske eller lavere dyr. Sammensetningene administreres hensiktsmessig til individet med et vismutinnhold i området 50-5 000 mg vismut per dag i 1-21 dager.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

- Anvendelsene ifølge foreliggende oppfinnelse fremskaffer sammensetninger for forebygging og/eller behandling av gastrointestinale forstyrrelser forårsaket eller mediert av én eller flere alger og/eller cyanobakterier. Slike gastrointestinale forstyrrelser forebygges og/eller behandles ved administrasjon av vismut. Komponentene i foreliggende oppfinnelse er nærmere definert under.

Gastrointestinal forstyrrelse

- Benevnelsen "gastrointestinal forstyrrelse" som anvendt heri, omfatter enhver infeksjon, sykdom eller annen forstyrrelse i kroppen, typisk i den øvre og/eller lavere gastrointestinale kanal, forårsaket eller mediert av én eller flere organismer valgt fra gruppen omfattende alger, cyanobakterier og kombinasjoner derav. Slike forstyrrelser

innbefatter én eller flere av de følgende tilstander:
 diaré, abdominal smerte og/eller krampe, flatulens, kvalme,
 abdominal utvidelse, feber, forstoppelse, tilstedeværelse
 av blod, mukus og/eller puss i fekalie, oppkast, gastro-
 5 enteritt, vekttap, anoreksi, illebefinnende og andre til-
 stander som hyppig er assosiert med alge- og/eller cyano-
 bakterieinfeksjon.

I immunsvekkede individer og barn kan gastrointestinale
 forstyrrelser forårsaket eller mediert av alger og/eller
 10 cyanobakterier være mer alvorlige og livstruende enn de
 alminnelige forstyrrelser listet over. Følgelig innbefatter
 benevnelsen "gastrointestinal forstyrrelse" også enhver
 tilstand hyppig assosiert med algal og/eller cyanobakterial
 infeksjon i immunsvekkede individ og barn, innbefattende,
 15 men ikke begrenset til akutt diaré, dehydrering, elektro-
 lytt-ubalanse, kolitt og fatal nekrose av tarmene.

Alger og cyanobakterier

Alger representerer en stor, heterogen gruppe av primitive
 fotosyntetiske organismer som finnes i alle typer akvatiske
 20 habitater og fuktige terrestriske miljøer. Nadakavukaren et
 al., Botany, An Introduction to Plant Biology, 324-325,
 (1985). Benevnelsen "alger" som anvendt heri, refererer til
 de følgende algale grupperinger: Chlorophyta (grønnalger),
 Euglenophyta (euglenoider), Chrysophyta (gyldne og gul-
 25 grønne alger, diatomeer), Phaeophyta (brunalger), Pyrrophyta
 (dinoflagellater) og Rhodophyta (rødalger). Slike gruppe-
 ringer er nærmere beskrevet i Nadakavukaren et al., Botany,
An Introduction to Plant Biology, 324-349, (1985), Brock et
 al., Biology of Microorganisms, 815-817, (1991) og Bold et
 30 al., Introduction to Algae, 1-32, (1978), som er inkorpo-
 rert heri ved referanse.

Grønnalger innbefatter *Chlorella* og *Chlorococcum*. Euglenoi-
 der innbefatter *Euglena mesnili*, *Trachelomonas armata* og
Phacus pleuronectes. Gyldne alger innbefatter *Dinobryon*,

spp. og *Synura*, spp.. Diatomer innbefatter *Nitzschia pungens*, f. *maltiseries* og *Nitzschia pseudodelicatissima*. Brunalger innbefatter *Pilayella littoralis* (zoosporer). Dinoflagellater innbefatter *Dinophysis acuminata*, *Dinophysis* 5 *norvegica*, *Gymnodinium* og *Gonyaulax catenella*. Rødalger innbefatter *Rhodomenia*, spp. og *Bangia*, spp. Foretrukne alger er Chlorophyta så som *Chlorella* og *Chlorococcum*, Chrysophyta så som *Dinobryon* og *Synura* og kombinasjoner derav. Mest foretrukne alger er Chlorophyta så som *Chlorel-* 10 *la* og *Chlorococcum*.

Benevnelsen "cyanobakterier" som anvendt heri, refererer til prokaryote organismer tidligere klassifisert som blågrønn alger. Cyanobakterier er en stor og variert gruppe fotosyntetiske bakterier som omfatter den største under- 15 gruppen av Gram-negative bakterier. Cyanobakterier ble klassifisert som alger i mange år på grunn av deres evne til å utføre oksygen-evolverende fotosyntese. Curtis, "Cyanobacteria, Molecular Genetics", Encyclopedia of Microbiology, vol. 1, 627 (1992). Selv om mange cyanobakterier 20 har en mukuskappe som utviser en blågrønn farge, kan kappene i ulike arter utvise farger innbefattende lys gylden, gul, brun, rød, smaragdgrønn, blå, fiolett og blåsvart. Raven et al., Biology of Plants, 4de utgave, 183-185, (1986), innbefattet heri ved referanse. Cyanobakterier inn- 25 befatter *Microcystis aeruginosa*, *Trichodesmium erythraeum*, *Aphanizomenon flos-aquae* og *Anabaena flos-aquae*.

Diagnostisering av gastrointestinale forstyrrelser forårsaket eller mediert av alger kan oppnås ved enhver fremgangsmåte som hyppig anvendes i det medisinske miljø.

30 Vismut

Som anvendt heri, er mengden av vismut gitt ved vekt av elementært vismut.

Den foretrukne varighet av vismutadministrasjon vil variere i henhold til den spesifikke gastrointestinale forstyrrelse som skal behandles, og den fysiske tilstand av individet som skal behandles. Ved behandling kan vismut generelt administreres i en mengde i området 50-5 000 mg og fortrinnsvis i området 50-2 500 mg per dag i 1-56 dager, fortrinnsvis 2-28 dager og mest foretrukket i 7-21 dager.

Når de aktuelle sammensetninger anvendes for forebygging, kan vismut generelt administreres i en mengde i området 50-5 000 mg og fortrinnsvis 50-2 500 mg per dag i 1-21 dager og fortrinnsvis i 1-14 dager. Ved forebygging kan vismut administreres før den potensielle eksponering for alger og/eller cyanobakterier. Slik administrering av vismut kan variere avhengig av sannsynligheten for alge- og/eller cyanobakterie-eksponering og individets tilstand og kan begynne ved ethvert tidspunkt som betraktes som fordelaktig av det medisinske miljø, innbefattende i området 1-7 dager, 2-5 dager og 3-4 dager før potensiell eksponering.

Ifølge foreliggende beskrivelse innbefatter benevnelsen "vismut" som anvendt heri, vismut i form av et farmasøytisk akseptabelt salt, vismut eller vismutsalt i form av et organisk kompleks eller annet kompleks som inneholder vismut som en aktiv ingrediens, og blandinger derav. Slike organiske kompleks innbefatter 2,2'-spirobi[1,3,2-benzodoksabismol]. Ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes vismut som et farmasøytisk akseptabelt salt i de aktuelle sammensetningene. Slike vismutsalter innbefatter vismutaluminat, vismutsubkarbonat, vismutsubsitrat, vismutsitrat, trikaliumdisitratovismutat, vismutsubgalat, vismutsubnitrat, vismut-tartrat, vismutsubsalicylat og blandinger derav. Vismutsitrat, vismutsubsitrat, trikaliumdisitratovismutat, vismut-tartrat, vismutsubsalicylat og blandinger derav er foretrukne vismutsalter for anvendelse ifølge oppfinnelsen.

Vismut kan administreres alene eller i kombinasjon med andre farmasøytisk akseptable komponenter i en vismutinne-

holdende sammensetning. En rekke slike sammensetninger inneholdende vismutsalter er kommersielt tilgjengelige. Slike sammensetninger innbefatter DeNol, inneholdende trikaliumdisitratovismutat (fra Brocades); Bislumina, inneholdende vismutaluminat (fra Mazuelos); Roter, inneholdende vismutsubnitrat (fra Roterpharma); Devrom[®], inneholdende vismutsubgalat (fra The Parthenon Co., Inc.) og Pepto-Bismol[®], inneholdende vismutsubsalicylat (fra The Procter & Gamble Company).

- 10 Som anvendt heri, refererer benevnelsen "administrere" til enhver fremgangsmåte hvori sammensetningene fremskaffet ifølge oppfinnelsen på en medisinsk akseptabel måte tilføres til individet som skal behandles, på en slik måte at dette er effektivt ved behandling av den gastrointestinale forstyrrelse. Fortrinnsvis administreres sammensetningene oralt.

De følgende eksempler illustrerer fremgangsmåtene og anvendelsene av foreliggende oppfinnelse.

EKSEMPEL I

- 20 En ung gutt led av abdominale kramper og smertefull akutt diaré etter en svømmetur i familiens dam. Fekale prøver ble tatt fra individet og analysert mikroskopisk og via kultur. Det var ingen indikasjoner på bakteriell infeksjon. Likeledes var det ingen indikasjoner på intestinal protozoa eller ormer. Merkelig nok fantes et stort antall grønnalger, bestemt til å være *Chlorococcum*, i diaréavføringen. Den unge gutten ble behandlet ved administrering av en sammensetning inneholdende vismutsubsalicylat solgt av The Procter & Gamble Company under navnet "Pepto-Bismol[®]". Sammensetningen ble administrert i flytende form fire ganger daglig, i like doser som gir om lag 2 500 mg vismut per dag i 21 dager og 100 mg furolzolidon, fire ganger daglig i om lag 10 dager. Etter ferdig behandling ble fekale prøver fra individet analysert igjen uten at det ble funnet spor av

algal infeksjon. Pasienten forble symptomfri, og en annen fekal analyse utført 3 måneder senere var normal.

EKSEMPEL II

Et eldre par rapporterte feber, oppkast og eksplosiv diaré
5 morgenen etter en kvelds feiring i en lokal japansk restaurant. Siden paret foretrakk vegetarmat og kun spiste en Porphyra- og tangsalat, kunne man se bort ifra den tradisjonelt mistenkte årsak, nemlig utilstrekkelig kokt sjømat. Våtanalyse av de fekale prøvene viste en stort antall av
10 små, ikke-motile, unicellulære grønnalger, *Chlorella*. Infeksjonen ble diagnostisert og behandlet ved oral administrasjon av om lag 400 mg vismut i form av vismutsubsitrat ("DeNol" solgt av Brocades) administrert i fire like doser i om lag 28 dager. Deretter ble fekale prøver fra
15 individet analysert på nytt uten å finne spor av algal infeksjon.

EKSEMPEL III

En frivillig Fredskorpsarbeider diagnostisert med AIDS forberedte seg på et arbeid i et AIDS-herberge i Peru. Jobb-
20 beskrivelsen beskrev en liten landsby med saniterings- og vannrensesystemer som ikke er tilfredsstillende. Folket i landsbyen hadde nylig opplevd et utbrudd av dysenteri forårsaket av cyanobakterien *Microcystis aeruginosa*. Før han dro på sitt nye oppdrag viste kliniske resultat ingen tegn
25 til cyanobakteriell infeksjon. Før avreise ble individet gitt om lag 800 mg vismut i form av vismutsubgalat (Devrom[®], solgt av The Parthenon Company, Inc.) i fire like doser daglig. Ved hjemkomst til De forente stater om lag 30 dager etter den opprinnelige kliniske analyse utviste indi-
30 videt fortsatt ingen symptomer. Fekale prøver fra individet ble analysert, og det ble ikke funnet tegn til cyanobakteriell infeksjon.

P a t e n t k r a v

1. Anvendelse av farmasøytisk akseptable vismutsalter for fremstilling av en sammensetning for forebygging og/eller behandling av en gastrointestinal forstyrrelse forårsaket
5 eller mediert av én eller flere organismer valgt fra gruppen omfattende alger, cyanobakterier og kombinasjoner derav.
2. Anvendelse ifølge krav 1, hvori de farmasøytisk akseptable vismutsalter administreres i en mengde i området 50
10 til 5 000 mg per dag i fra 1 til 56 dager.
3. Anvendelse ifølge krav 1-2 hvori de farmasøytisk akseptable vismutsalter administreres i en mengde i området 50 til 2 500 mg per dag.
4. Anvendelse ifølge krav 1-3 hvori de farmasøytisk
15 akseptable vismutsalter velges fra gruppen bestående av vismutaluminat, vismutsubkarbonat, vismutsubsitrat, vismutsitrat, trikaliumdisitratovismutat, vismutsubgalat, vismutsubsalicylat, vismuttartrat og blandinger derav.
5. Anvendelse ifølge krav 1-4 hvori organismene er cyanobakterier valgt fra gruppen bestående av *Microcystis aeruginosa*, *Aphanizomenon flos-aquae* og *Anabaena flos-aqua* og kombinasjoner derav.
20
6. Anvendelse ifølge ethvert av kravene 1-5 hvori organismene er alger valgt fra gruppen bestående av chlorella,
25 chlorococcum og kombinasjoner derav.
7. Anvendelse ifølge ethvert av kravene 1-6 hvori de farmasøytisk akseptable vismutsalter forebygger en gastrointestinal forstyrrelse forårsaket eller mediert av én eller flere organismer valgt fra gruppen bestående av alger, cyanobakterier og kombinasjoner derav, hvilken anvendelse om-
30

fatter å administrere til individet fra 50 til 5 000 mg vismut per dag i fra 1 til 21 dager.

8. Anvendelse ifølge ethvert av kravene 1-7 hvori de farmasøytisk akseptable vismutsalter administreres i en mengde
s i området 50 til 2 500 mg per dag.