



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 35 429 T2 2008.03.06**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 228 758 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 35 429.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP00/07855**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 974 835.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/034143**

(86) PCT-Anmeldetag: **09.11.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **17.05.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **07.08.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **04.07.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **06.03.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/192 (2006.01)**
A61P 1/04 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

32105899 11.11.1999 JP

2000225442 26.07.2000 JP

(73) Patentinhaber:

Tanabe Seiyaku Co., Ltd., Osaka, JP

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITL, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**KONO, Toru, Asahikawa-shi, Hokkaido 078-8232,
JP; NOMURA, Masafumi, Sapporo-shi, Hokkaido
064-0952, JP**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON SULFODEHYDROABIETINSÄURE ZUR BEHANDLUNG ENTZÜNDLICHER
DARMERKRANKUNGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Sulfodehydroabietinsäure oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz davon bei der Herstellung eines Mittels für die Prophylaxe oder Behandlung von entzündlichen Verdauungstrakterkrankungen.

Stand der Technik

[0002] Entzündliche Verdauungstrakterkrankungen beinhalten hartnäckige entzündliche Erkrankungen des Dick- und Dünndarms, die durch unterschiedliche Nosogenie, beispielsweise Colitis ulcerosa, ausgelöst werden, wobei es sich um eine cryptogene diffuse nicht spezifische Entzündung handelt, wobei die Mucosa im Dickdarm im Wesentlichen invadiert wird und eine Erosion und Geschwüre gebildet werden, oder Morbus Crohn, wobei es sich um eine cryptogene nicht spezifische granulomatöse entzündliche Erkrankung handelt, die von einer Fibrose oder einem Geschwür begleitet wird. Zusätzlich ist auch eine Läsion des Verdauungstrakts bei Morbus Behcet beinhaltet, wobei es sich um eine chronische systemische entzündliche Erkrankung handelt.

[0003] Die Nosogenie der Colitis ulcerosa, Morbus Crohn oder Morbus Behcet wurden noch nicht erhell, jedoch haben ihre immunologischen Mechanismen in letzter Zeit eine Menge Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Bei der Medikation dieser entzündlichen Verdauungstrakterkrankungen wurden Immunsuppressivmittel, Steroide, Salazosulfapyridin usw. verwendet, sie können jedoch bei bestimmten Patienten nicht ausreichende Wirkungen ausüben. Außerdem sollten sie im Hinblick auf ihre Nebenwirkungen verbessert werden und es war unter diesen Umständen erwünscht, ein Medikament zu entwickeln, das effektiver ist und eine höhere Sicherheit aufweist.

[0004] Andererseits war bekannt, dass Sulfodehydroabietinsäure oder ein Salz davon eine inhibitorische Aktivität auf die Säuresekretion oder die Pepsinsekretion usw. ausüben und als Mittel für die Prophylaxe oder Behandlung von peptischem Geschwür nützlich sind (Magengeschwüre, Duodenalgeschwüre) oder von der Gastritis (JP-A-58-77814, JP-A-63-165361, JP-A-2-167258). Es wird angenommen, dass peptische Geschwüre (Magengeschwüre, Duodenalgeschwüre) oder Gastritis und entzündliche Verdauungstrakterkrankungen sich nicht nur im Hinblick auf ihre Läsionsbereiche unterscheiden sondern auch, dass ihre Nosogenie deutlich unterschiedlich ist. Bei der Nosogenie von peptischem Geschwür wie z.B. Magengeschwüren und Duodenalgeschwüren kann die Verdauung durch den Magensaft nicht aus der Betrachtung ausgeschlossen werden. Bei der Medikation dieser Erkrankungen wird im Wesentlichen ein Medikament verwendet, das eine inhibitorische Aktivität auf die Säuresekretion ausübt wie z.B. ein Histamin H₂-Rezeptorantagonist oder ein Protonenpumpeninhibitor für die Medikation von peptischem Geschwür und Gastritis. Andererseits wird im Wesentlichen bei der Medikation von entzündlichen Verdauungstrakterkrankungen ein Immunsuppressivmittel, ein Steroid, ein Salazosulfapyridin verwendet, die sich von der Medikation von peptischem Geschwür oder der Gastritis deutlich unterscheiden.

[0005] Es war ganz und gar nicht bekannt, dass Sulfodehydroabietinsäure oder ein Salz davon bei der Prophylaxe oder Behandlung entzündlicher Verdauungstrakterkrankungen nützlich ist.

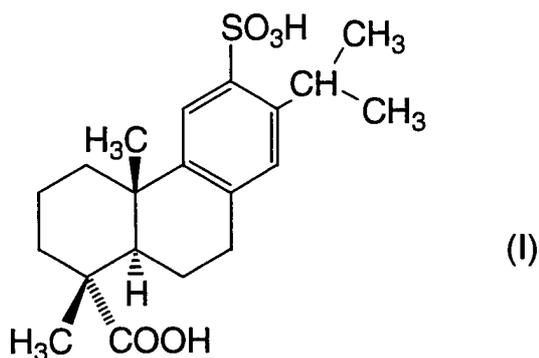
Offenbarung der Erfindung

[0006] Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Mittel bereitzustellen, das bei der Prophylaxe oder Behandlung von entzündlichen Verdauungstrakterkrankungen nützlich ist.

[0007] Während der Studien für ein neues Medikament für entzündliche Verdauungstrakterkrankungen haben die vorliegenden Erfinder festgestellt, dass Sulfodehydroabietinsäure wie offenbart in JP-A-58-77814, JP-A-63-165361 usw. oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon eine ausgezeichnete Wirkung bei der Prophylaxe oder Behandlung entzündlicher Verdauungstrakterkrankungen ausüben, und haben die vorliegende Erfindung bewerkstelligt.

[0008] D.h., die vorliegende Erfindung stellt die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) wie unten identifiziert oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon bei der Herstellung eines Mittels für die Prophylaxe oder Behandlung entzündlicher Verdauungstrakterkrankungen bereit. Der Wirkstoff ist Sulfodehydroabietinsäure (chemische Bezeichnung: (+)-(1R,4aS,10aR)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-Octadehydro-1,4a-dime-

thyl-7-(1-methylethyl)6-sulfo-1-phenanthrencarbonsäure) der folgenden Formel (I):



[0009] Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung der Sulfodehydroabietinsäure (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon für die Herstellung eines Mittels für die Prophylaxe der Stenose des Darms, die entzündliche Verdauungstrakterkrankungen begleitet.

[0010] Außerdem stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung der Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon für die Herstellung eines Mittels für die Prophylaxe oder Behandlung von Entzündungen einer künstlichen Anusperipherie, die entzündliche Verdauungstrakterkrankungen begleiten kann, bereit, was die Verabreichung der Sulfodehydroabietinsäure (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon oral oder parenteral an einen Patienten umfasst, der an einer entzündlichen Verdauungstrakterkrankung leidet.

Beste Ausführungsformen der Erfindung

[0011] Der Wirkstoff des vorliegenden Mittels für die Prophylaxe oder Behandlung von entzündlichen Verdauungstrakterkrankungen, Sulfodehydroabietinsäure der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, ist eine bekannte Verbindung und kann beispielsweise durch die in JP-A-58-77814, JP-A-63-165361, JP-A-2-167258 offenbarten Verfahren oder durch ein modifiziertes Verfahren davon hergestellt werden.

[0012] Pharmazeutisch annehmbare Salze der Sulfodehydroabietinsäure der Formel (I) beinhalten beispielsweise ein Salz mit einem Alkalimetall (z.B. Natrium, Lithium, Kalium usw.), ein Salz mit einem Erdalkalimetall (z.B. Magnesium, Calcium usw.) und ein Salz mit einem Metall wie z.B. Aluminium. Unter diesen ist das bevorzugte Salz eine Natriumsalz von Sulfodehydroabietinsäure, insbesondere ein Mononatriumsalz oder ein Dinatriumsalz davon, und das besonders bevorzugte Salz ist Sulfodehydroabietinsäuremononatriumsalz. Sulfodehydroabietinsäuremononatriumsalz ist vorteilhafter als das Dinatriumsalz davon, da es weniger hygroskopisch und stabiler ist (JP-A-63-165361). Außerdem kann ein pharmazeutisch annehmbares Salz von Sulfodehydroabietinsäure auch in Form eines Hydrates existieren und das Hydrat von Sulfodehydroabietinsäuremononatriumsalz kann beispielsweise das Pentahydrat davon sein, d.h. Sulfodehydroabietinsäuremononatriumsalzpentahydrat. Das Mononatriumsalzpentahydrat von Sulfodehydroabietinsäure der Formel (I) (chemische Bezeichnung: (+)-(1R,4aS,10aR)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-Octahydro-1,4a-dimethyl-7-(1-methylethyl)6-sulfo-1-phenanthrencarbonsäure 6-Natriumsalz-Pentahydrat) ist als Ecabet-Natrium bekannt.

[0013] Gemäß den Studien der vorliegenden Erfinder wird Sulfodehydroabietinsäure (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz des Wirkstoffs im Darm kaum absorbiert und wenn es oral verabreicht wird, kann es effizient den unteren Darm erreichen und kann sich an die Mucosa der Läsionsstelle anhaften und die pharmakologischen Wirkungen ausüben, so dass die Wirksamkeit ausgezeichnet ist. Zusätzlich zeigen Sulfodehydroabietinsäure (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz des Wirkstoffs weniger Nebenwirkungen und die Sicherheit ist extrem hoch.

[0014] Das Mittel für die Prophylaxe oder Behandlung entzündlicher Verdauungstrakterkrankungen der vorliegenden Erfindung ist an Läsionen des Verdauungstraktes (einschließlich Fisteln) bei Morbus Crohn, den Läsionen des Verdauungstraktes der Morbus Behcet, der Colitis ulcerosa, hämorrhagischen Rektalgeschwüren, Ileum-Pouchitis usw. effektiv.

[0015] Daneben kann es, da Sulfodehydroabietinsäure (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon des Wirkstoffs der vorliegenden Erfindung eine Läsion im Darm ohne Auslösung einer Stenose heilen kann, auch für die Prophylaxe der Stenose des Darms nützlich sein, insbesondere bei der Prophylaxe einer Stenose des Verdauungstraktes, die entzündliche Verdauungstrakterkrankungen begleitet. Wenn ein Patient mit ent-

zündlichen Verdauungstrakterkrankungen chirurgisch behandelt wird, kann unter Umständen ein künstlicher Anus konstruiert werden, jedoch kann sich bei einem solchen Patienten gelegentlich eine Entzündung auf die Peripherie des künstlichen Anus ausbreiten. Die Sulfodehydroabietinsäure (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz des Wirkstoffs der vorliegenden Erfindung ist auch bei Entzündungen der künstlichen Anusperipherie effektiv.

[0016] Die Sulfodehydroabietinsäure (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon des Wirkstoffs der vorliegenden Erfindung kann entweder oral oder rektal verabreicht werden, und kann weiterhin direkt in den Verdauungstrakt durch einen künstlichen Anus bei einem Patienten, der einen solchen aufweist, verabreicht werden oder kann direkt an die Entzündungsstelle, der Peripherie des künstlichen Anus, aufgebracht werden.

[0017] Das vorliegende Mittel für die Prophylaxe oder Behandlung entzündlicher Verdauungstrakterkrankungen kann in Form einer oralen Präparation, einer intrainestinalen Infusionspräparation, einer Suppositoriumspräparation oder einer externen Präparation verwendet werden, die je nach Verabreichungsweg gewählt werden sollte. Die oralen Präparationen können feste Präparationen sein wie z.B. Tabletten, Kapseln, Pulver, Körner oder flüssige Präparationen wie Lösungen, Suspensionen usw. Eine für die orale Verabreichung geeignete Präparation kann einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder ein Exzipiens enthalten. Pharmazeutisch annehmbare Träger oder Exzipienten, die für eine feste Präparation geeignet sind, wie z.B. Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise Bindemittel sein (z.B. Akazin, Gelatine, Dextrin, Hydropropylcellulose, Methylcellulose, Polyvinylpyrrolidon), Verdünnungsmittel (z.B. Lactose, Saccharose, Mannit, Maisstärke, Kartoffelstärke, Calciumphosphat, Calciumcitrat, kristalline Cellulose), Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Calciumstearat, Stearinsäure, Talk, wasserfreie Kieselsäure), Desintegrationsmittel (z.B. Maisstärke, Kartoffelstärke, Carboxymethylcellulose, Carboxymethylcellulosecalcium, Alginsäure) und Benetzungsmittel (z.B. Natriumlarlylsulfat). Pharmazeutisch annehmbare Träger oder Exzipienten, die für eine flüssige Präparation geeignet sind, wie z.B. Lösungen oder Suspensionen, können beispielsweise wässrige Vehikel sein (z.B. Wasser), Suspensiermittel (z.B. Akazin, Gelatine, Methylcellulose, Carboxymethylcellulosenatrium, Hydroxymethyl-Cellulose, Aluminiumstearatgel), Tenside (z.B. Lecithin, Sorbitanmonooleat, Glycerinmonostearat) und nicht wässrige Vehikel (z.B. Glycerin, Propylenglycol pflanzliches Öl). Weiterhin können flüssige Präparationen Konservierungsmittel enthalten (z.B. p-Hydroxybenzoesäuremethylester, p-Hydroxybenzoesäurepropylester), Geschmacksstoffe und/oder Färbemittel.

[0018] Die intra-intestinale Infusions-(Einlauf)-Präparation kann sich in Form einer wässrigen Lösung oder Suspension befinden, wobei die oben erwähnten wässrigen Vehikel oder Suspensiermittel verwendet werden. Falls nötig, kann sich die intra-intestinale Infusionspräparation in Form eines Sols oder einer Gelpräparation unter Verwendung eines Verdickungsmittels wie z.B. Polyacrylsäure, Gelatine usw. befinden.

[0019] Das Suppositorium kann ein solches sein, das durch Vermischen des Wirkstoffs der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon mit einer kommerziell erhältlichen öligen Basis wie z.B. Witepsol, usw., oder einer wasserlöslichen Basis wie z.B. Macrogol, Glycerogelatine usw. durch ein konventionelles Verfahren hergestellt wird und kann sich in Form eines Suppositoriums vom Kapseltyp, eines Suppositoriums vom Tablettentyp oder eines Suppositoriums vom Salbentyp befinden.

[0020] Die externe Präparation kann externe Pulverpräparationen, Salben, Cremes usw. beinhalten.

[0021] In der vorliegenden Beschreibung umfasst die Bezeichnung „Prophylaxe oder Behandlung“ die Verbesserung von Symptomen, die Verhinderung einer Verschlechterung, den Erhalt einer Remission, die Verhinderung einer Verschlimmerung, die Verhinderung einer Stenose des Darms und umfasst auch die Prävention einer Verschlimmerung nach chirurgischen Operationen und die Verhinderung einer Stenose des operierten Bereichs.

[0022] Die Dosis der Verbindung (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon des Wirkstoffs des vorliegenden Mittels kann je nach Verabreichungsweg, Alter, Gewicht oder Bedingungen eines Patienten oder der Schwere der zu heilenden Erkrankung variieren, jedoch liegt die tägliche Dosis für einen Erwachsenen in der Regel im Bereich von ungefähr 10 mg bis 300 mg pro kg, vorzugsweise im Bereich von ungefähr 20 mg bis 300 mg pro kg, insbesondere im Bereich von 50 mg bis 200 mg pro kg.

[0023] In der vorliegenden Beschreibung bedeuten entzündliche Verdauungstrakterkrankungen nicht nur entzündliche Verdauungstrakterkrankungen in einem strikten Sinn wie z.B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa sondern auch Läsionen des Verdauungstraktes, die Morbus Behcet begleiten, hämorrhagische Rektalgeschwüre,

Ileum-Pouchitis, Verdauungstrakttuberkulose, eine ischämische Enteritis, eine Arzneimittelinduzierte Colitis, eine Bestrahlungsententeritis und eine Infektionseenteritis.

Beispiele

[0024] Das vorliegende Mittel und seine Wirksamkeit werden im Detail durch die folgenden Experimente und Präparationen illustriert.

Experiment 1

Prophylaktische oder therapeutische Wirkungen auf eine Essigsäureinduzierte Verdauungstraktverletzung:

[0025] Sulfodehydroabietinsäuremononatriumsalzpentachlorid (hiernach bezeichnet als Ecabet-Natrium) des Wirkstoffs der vorliegenden Erfindung wurde zunächst an Fischer-Ratten verabreicht und die prophylaktische oder therapeutische Wirkung davon auf eine intestinale Mucosa-Verletzung, induziert durch intra-intestinale Infusion von Essigsäure, wurde untersucht.

[0026] Spezifisch wurden Körner, die Ecabet-Natrium enthielten (0,5 g, Marke Gastrome granule, enthaltend 1,0 g Ecabet-Natrium pro 1,5 g, hiernach einfach bezeichnet als Ecabet-Natrium-haltige Körner), in physiologischer Salzlösung suspendiert und die Mischung wurde intrarektal in Fischer-Ratten injiziert. Eine Stunde später wurde eine 25%-ige Essigsäurelösung intrarektal in Ratten injiziert. Zwei Stunden nach Verabreichung der Essigsäure wurde der Verdauungstrakt aus den Ratten ausgeschnitten und die histopathologischen Veränderungen an der Oberfläche der inneren Verdauungstraktwand wurden visuell und mit einem Mikroskop beobachtet und die Verletzung der intestinalen Mucosa wurde sowohl makroskopisch als auch histologisch bewertet. In der Kontrollgruppe wurden dieselben Verfahren wiederholt, außer dass physiologische Salzlösung anstelle einer Suspension von Ecabet-Natrium-haltigen Körnern in physiologischer Salzlösung verabreicht wurde.

[0027] In den Ergebnissen wurde die durch Essigsäure induzierte Verdauungstraktmucosaverletzung verbreitet in den mit physiologischer Salzlösung behandelten Ratten beobachtet, während die Verletzung der Mucosa des Verdauungstrakts bei den Ratten kaum beobachtet wurde, die mit Ecabet-Natrium des Wirkstoffs der vorliegenden Erfindung behandelt wurden, wodurch bewiesen wird, dass die aktive Verbindung (I) der vorliegenden Erfindung als Mittel für die Prophylaxe oder Behandlung entzündlicher Verdauungstrakterkrankungen nützlich ist. Zusätzlich wurde der Grad der Verletzung der Verdauungstraktmucosa zwischen der mit physiologischer Salzlösung behandelten Gruppe und der mit Ecabet-Natrium behandelten Gruppe bewertet und durch die unten erwähnten Kriterien verglichen, die auf dem Verfahren für die Klassifizierung und Bewertung von Macpherson, B.R. et al. basieren, Digestion, 17, S. 135-150 (1978). Die Daten sind in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1

	Grad der makroskopischen Verletzung	Grad der histologischen Verletzung
Mit physiologischer Salzlösung behandelte Gruppe (Kontrolle)	11,6±0,2	10±0,3
Mit Ecabet-Natrium behandelte Gruppe	1,3±0,2	2,3±0,4

[0028] Merke: Jeder Wert der Bewertung in der obigen Tabelle 1 ist ein Mittel ± Standardabweichung der Summe der Bewertungen (0-3) von jedem Punkt gemäß den folgenden Bewertungskriterien (1) und (2).

(1) Bewertungskriterien des Grads der makroskopischen Verletzung:

(i) Sichtbarkeit des Blutgefäßes auf der Mucosa:	(Bewertung)
Gut	0
Mittlerer Grad (der sichtbare Bereich beträgt mehr als die Hälfte des gesamten Bereichs)	1
Schlecht (der sichtbare Bereich beträgt weniger als die Hälfte des gesamten Bereichs)	2
Nichts	3
(ii) Erythem	
nichts	0
linear	1
Flecken	2
diffus	3
(iii) Blutung	
nichts	0
mit der Bildung von Petechien einhergehend	1
Flecken	2
multipel	3
(iv) Erosion/Geschwür:	
nichts	0
klein (weniger als 1mm × 1mm)	1
mittel (weniger als 5mm × 5mm)	2
groß (5mm × 5mm oder mehr) oder multipel	3

(2) Bewertungskriterien des Grads der histologischen Verletzung:

(i) Bereich der Verletzung	(Bewertung)
nichts	0
netzförmig	1
begrenzt auf den basalen oder Terminusbereich	2
diffus	3
(ii) Ödem	
nichts	0
niedriger Grad	1
mittlerer Grad	2
hoher Grad	3
(iii) Blutung	
nichts	0
vernetzt	1
begrenzt auf den basalen oder Terminusbereich	2
diffus	3
(iv) Erosion/Geschwür	
nichts	0
obere Schicht der Mucosa	1
untere Schicht der Mucosa	2
ulceriert	3

Experiment 2

Wirkung auf eine TNBS-induzierte Enteritis:

[0029] Ecabet-Natrium des Wirkstoffs der vorliegenden Erfindung wurde Fischer-Ratten verabreicht, denen

vorher TNBS intra-intestinal injiziert worden war, um eine chronische Enteritis zu induzieren, und weiterhin wurden den Ratten Essigsäure verabreicht. Die prophylaktische oder therapeutische Wirkung von Ecabet-Natrium auf die Mucosaverletzung des Verdauungstrakts, die durch Essigsäure induziert wurde, wurde untersucht.

[0030] Spezifisch wurde eine Lösung von TNBS (2,4,6-Trinitrobenzolsulfonsäure) in 50% Ethanol intra-intestinal an Fischer-Ratten mit einer Dosis von 50 mg pro 1 kg Körpergewicht injiziert, um die TNBS-induzierte Enteritis zu ergeben. 3 Wochen später wurden Ecabet-Natrium-haltige Körner (0,5 g) in physiologischer Salzlösung suspendiert und die Mischung wurde den Ratten intrarektal verabreicht. 30 Minuten später wurde ein 25%-ige Essigsäurelösung den Ratten intrarektal injiziert und zwei Stunden nach der Essigsäureverabreichung wurde der Verdauungstrakt aus den Ratten ausgeschnitten und die Verletzung der Verdauungstraktmucosa wurde bewertet und eingeteilt, sowohl makroskopisch als auch histologisch, und zwar auf dieselbe Weise wie in Experiment 1 gemäß dem Macpherson-Verfahren für die Klassifizierung und Bewertung. In der Kontrollgruppe wurden dieselben Verfahren wiederholt, außer dass physiologische Salzlösung anstelle der Suspension von Ecabet-Natrium-haltigen Körnern in physiologischer Salzlösung verabreicht wurden.

[0031] Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2

	Grad der makroskopischen Verletzung	Grad der histologischen Verletzung
Mit physiologischer Salzlösung behandelte Gruppe (Kontrolle)	10±0,4	11,3±0,5
Mit Ecabet-Natrium behandelte Gruppe	3,9±0,3*	4,6±0,4*

*: $P < 0,05$ (gegen die mit physiologischer Salzlösung behandelte Gruppe)

[0032] Wie in Tabelle 2 dargestellt, war die Verletzung der Verdauungstraktmucosa, die bei den mit physiologischer Salzlösung behandelten Ratten beobachtet wurden, bei den mit Ecabet-Natrium behandelten Ratten effektiv inhibiert, wodurch bewiesen wird, dass die aktive Verbindung (I) der vorliegenden Verbindung als Mittel für die Prophylaxe oder Behandlung entzündlicher Verdauungstrakterkrankungen nützlich ist.

Experiment 3

Klinische Wirkungen bei einer Patientin mit Morbus Behcet:

1) Vorgeschichte vor der Verabreichung des vorliegenden Mittels:

[0033] Die Patientin war eine 26-jährige Frau, deren Krankheit als intestinaler Morbus Behcet diagnostiziert wurde, begleitet von multiplen ulzerativen Läsionen im Dünndarm, und die medizinisch behandelt worden war (d.h. Verabreichung eines Steroids usw.). Die Patientin wurde zweimal chirurgisch operiert, um den Verdauungstrakt auf Grund eines schwarzen Kots Melens und einer Regionalperitonitis zu exzidieren, jedoch verschlechterte sich die Läsion des verbleibenden Verdauungstrakts und weiterhin traten Ileus-, scharzer Kot- und Peritonitis-Symptome auf, ausgelöst durch anastomotische Verschlechterung. Um den verletzten Verdauungstrakt auszuschneiden, wurde in den Abdomen der Patientin eingeschnitten, jedoch war der verletzte Bereich so groß, dass der Verdauungstrakt nicht exzidiert werden konnte, so dass ein Ileum-Schlaufen-künstlicher Anus für die Verabreichung von Ecabet-Natrium installiert wurde.

2) Wirkungen der Verabreichung des vorliegenden Mittels:

[0034] Der oben erwähnten Patientin wurde Ecabet-Natrium verabreicht, d.h. Ecabet-Natrium-haltige Körner (1,5 g) wurden oral zweimal täglich verabreicht. Weiterhin wurden die Körner (1,5 g) in einem Mörser pulverisiert, in Wasser suspendiert und das Ergebnis wurde direkt in den Verdauungstrakt durch den künstlichen Anus zweimal täglich verabreicht. Nach der Verabreichung von Ecabet-Natrium verschwanden Schmerzen und schwarzer Kot nach etlichen Tagen. Weiterhin zeigte sich, dass die ulzerativen Läsionen bei einer endoskopischen Überprüfung zwei Wochen nach Beginn der Verabreichung deutlich verbessert waren, wodurch bestätigt wurde, dass die Läsion fast geheilt war. Selbst sieben Monate nach Beginn der Verabreichung wurde keine Verschlimmerung beobachtet.

Experiment 4

Klinische Wirkungen bei einer Patientin mit Morbus Crohn:

1) Vorgeschichte vor der Verabreichung des vorliegenden Mittels:

[0035] Die Patientin war eine 21-jährige Frau, deren Krankheit aus pathologischen Daten als eine Morbus Crohn des Dick- und Dünndarms diagnostiziert wurde. Verschlechterung und Remission wiederholten sich abwechselnd und die Patientin wurde mit konventionellen Arzneimitteln behandelt, jedoch konnten die Verschlechterung der analen Läsionen und die Blutung des Verdauungstrakts nicht kontrolliert werden. Obwohl eine chirurgische Exzision der Läsion in die Betrachtung miteinbezogen wurden, war der Bereich der Läsion so groß, dass er nicht ausgeschnitten werden konnte und daher wurde ein künstlicher Ileum-Schlaufen-Anus vor der Verabreichung von Ecabet-Natrium installiert.

2) Wirkungen der Verabreichung des vorliegenden Mittels:

[0036] Ecabet-Natrium wurde der oben erwähnten Patientin verabreicht, d.h. Ecabet-Natrium-haltige Körner (1,5 g) wurden in einem Mörser pulverisiert, in Wasser suspendiert und das Ergebnis wurde in den Verdauungstrakt durch den künstlichen Anus einmal täglich direkt verabreicht. Nach der Verabreichung ging es der Patientin gut und eine Verschlechterung des Zustands wurde selbst ein Jahr nach Beginn der Verabreichung nicht beobachtet.

[0037] Wenn das Intestinalgewebe der Läsion durch ein Endoskop beobachtet wurde, verschwand die Verletzung der Verdauungstraktmucosa, die vor der Verabreichung beobachtet wurde, ein Jahr nach Beginn der Verabreichung.

Experiment 5

Klinische Wirkungen bei Colitis ulcerosa

1) Vorgeschichte vor der Verabreichung des vorliegenden Mittels

[0038] Die Patientin war eine 49-jährige Frau, deren Krankheit als linksseitige Colitis ulcerosa des Colons diagnostiziert wurde. Die Patientin wurde mit Mesalazin und einem Steroid behandelt, und mit Leukocytapherese behandelt, jedoch blieb die rektale Läsion und die Symptome verbesserten sich nicht weiter. Die Entzündung wurde als Matts Grad 3 (Quarterly Journal of Medicine, New Series, No. 120, October 1961) bewertet und war so zerbrechlich, dass sie blutete, wenn eine endoskopische Untersuchung durchgeführt wurde.

2) Wirkungen der Verabreichung des vorliegenden Mittels:

[0039] Der oben erwähnten Patientin wurde Ecabet-Natrium verabreicht. D.h., Ecabet-Natrium-haltige Körner (1,5 g) wurden in einem Mörser pulverisiert, in physiologischer Salzlösung (20 ml) suspendiert und das Ergebnis wurde rektal durch den Anus zweimal täglich verabreicht. Nach der Verabreichung remittierte die Entzündung auf Matts Grad 2 und der Entzündungsbereich hatte sich vermindert. D.h., dass, wenn das Verdauungstraktgewebe an der Läsion durch ein Endoskop beobachtet wurde, sich die Entzündung elf Tage nach Beginn der Verabreichung von Ecabet-Natrium deutlich verbesserte, wodurch die exzellente Wirkung von Ecabet-Natrium bestätigt wurde. Zusätzlich wurde selbst 15 Monate nach Beginn der Verabreichung keine Verschlimmerung beobachtet.

Experiment 6

Klinische Wirkungen bei Colitis ulcerosa

1) Vorgeschichte vor der Verabreichung des vorliegenden Mittels:

[0040] Der Patient war ein 27-jähriger Mann, dessen Erkrankung als linksseitige Colitis ulcerosa des Colons diagnostiziert wurde. Der Patient wurde mit Mesalazin, Predonin und einem Steroid behandelt, wodurch die Entzündung auf einen Grad eines disseminierten Geschwürs im Rektum kontrolliert wurde, jedoch wurde keine weitere Verbesserung erhalten.

2) Wirkungen der Verabreichung des vorliegenden Mittels:

[0041] Ecabet-Natrium wurde dem oben erwähnten Patienten verabreicht. D.h., Ecabet-Natrium-haltige Körner (1,5 g) wurden in einem Mörser pulverisiert, in physiologischer Salzlösung (20 ml) suspendiert und das Ergebnis wurde rektal durch den Anus zweimal täglich verabreicht. Nach der Verabreichung verbesserte sich das Geschwür auf eine rote Narbe. Insbesondere wenn das Verdauungstraktgewebe der Läsion durch ein Endoskop beobachtet wurde, hatte sich das Geschwür 18 Tage nach Beginn der Ecabet-Natrium-Verabreichung in eine rote Narbe verwandelt. Das hartnäckige Geschwür konnte kaum in eine rote Narbe geheilt sein und daher werden die bemerkenswerten Wirkungen von Ecabet-Natrium bestätigt.

Experiment 7

Klinische Wirkungen bei Colitis ulcerosa

1) Vorgeschichte vor der Verabreichung des vorliegenden Mittels

[0042] Die Patientin war eine 58-jährige Frau, deren Krankheit als linksseitige Colitis ulcerosa des Colons diagnostiziert worden war. Die Patientin wurde mit Salazosulfapyridin und Predonin und mit einer Leukocytophese behandelt, jedoch konnte die Entzündung des Rektums nicht kontrolliert werden und Blutungen und schwarzer Kot persistierten.

2) Wirkungen der Verabreichung des vorliegenden Mittels:

[0043] Ecabet-Natrium wurde der oben erwähnten Patientin verabreicht. D.h. Ecabet-Natrium-haltige Körner (1,5 g) wurden in einem Mörser pulverisiert, in physiologischer Salzlösung (20 ml) suspendiert und das Ergebnis wurde rektal durch den Anus zweimal täglich verabreicht. Nach Verabreichung verbesserte sich der Entzündungszustand deutlich und es verblieb nur noch ein leichtes Erythem. Genauer gesagt verschwand, wenn das Verdauungstraktgewebe der Läsion durch ein Endoskop beobachtet wurde, die Entzündung zwölf Tage nach Beginn der Ecabet-Natrium-Verabreichung fast vollständig und die deutliche Verbesserung der Symptome wurde durch Verabreichung durch Ecabet-Natrium erhalten.

[0044] Die Beobachtungen der Läsion vor und nach der Ecabet-Natrium-Verabreichung in den Fällen der Colitis ulcerosa der Experimente 5 bis 7 sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3

	Vor der Verabreichung von Ecabet-Natrium	Nach der Verabreichung von Ecabet-Natrium
Experiment 5 (49-jährige Frau)	Entzündung von Matts Grad 3	Entzündung von Matts Grad 2, Bereich der Entzündung war reduziert
Experiment 6 (27-jähriger Mann)	hartnäckiges Geschwür	Verbesserung auf eine rote Narbe
Experiment 7 (58-jährige Frau)	Milde bis moderate Entzündung	Verbesserung auf ein leichtes Erythem

Experiment 8

Klinische Wirkungen bei einem akuten hämorrhagischen Rektalgeschwür

1) Vorgeschichte vor der Verabreichung des vorliegenden Mittels

[0045] Der Patient war ein 74-jähriger Mann, der zur Behandlung einer HCV-assoziierten Hepatocirrhose, eines hepatocellulären Karzinoms und Ösophagus-Varicen ins Krankenhaus eingeliefert wurde. Nachdem eine endoskopische Verknöcherungsbehandlung für die Ösophagus-Varicen durchgeführt worden war, trat ein akutes hämorrhagisches Rektalgeschwür in der Gesamtheit des unteren Rektums auf. Der Patient wurde mit einer vollständig parenteralen Ernährung 52 Tage behandelt, jedoch verbesserte sich der Zustand nicht.

2) Wirkungen der Verabreichung des vorliegenden Mittels

[0046] Ecabet-Natrium wurde dem oben erwähnten Patienten verabreicht. D.h., Ecabet-Natrium-haltige Körner (1,5 g) wurden in Wasser suspendiert und das Ergebnis wurde zweimal täglich für ungefähr 1,5 Monate durch den Anus injiziert. Das Geschwür wurde ohne irgendeine vernarbende Stenose geheilt.

Experiment 9

Klinische Wirkungen bei einem akuten hämorrhagischen Rektalgeschwür:

1) Vorgeschichte vor der Verabreichung des vorliegenden Mittels:

[0047] Die Patientin war eine 72-jährige Frau, die für eine Behandlung eines Bruchs der rechten Oberschenkelknochens ins Krankenhaus eingeliefert wurde. Während der Behandlung trat ein akutes hämorrhagisches Rektalgeschwür in der Gesamtheit des unteren Rektums auf. Die Patientin wurde mit einer vollständig parenteralen Ernährung behandelt, jedoch verbesserte sich der Zustand nicht.

2) Wirkungen der Verabreichung des vorliegenden Mittels:

[0048] Ecabet-Natrium wurde der oben erwähnten Patientin verabreicht. D.h., Ecabet-Natrium-haltige Körner (1,5 g) wurden in Wasser suspendiert und das Ergebnis wurde zweimal täglich für ungefähr 2,5 Monate durch den Anus injiziert. Das Geschwür wurde ohne irgendeine narbenbildende Stenose geheilt.

Experiment 10

Klinische Wirkungen bei einem akuten hämorrhagischen Rektalgeschwür

1) Vorgeschichte vor der Verabreichung des vorliegenden Mittels:

[0049] Die Patientin war eine 79-jährige Frau, die für die Behandlung eines Pankreas-Krebses ins Krankenhaus eingeliefert wurde. Während der Behandlung trat ein akutes hämorrhagisches Rektalgeschwür in der Gesamtheit des unteren Rektums auf.

2) Wirkungen der Verabreichung des vorliegenden Mittels:

[0050] Ecabet-Natrium wurde der oben erwähnten Patientin verabreicht. D.h., Ecabet-Natrium-haltige Körner (1,5 g) wurden in Wasser suspendiert und das Ergebnis wurde zweimal täglich für ungefähr einen Monat durch den Anus injiziert. Das Geschwür wurde ohne irgendwelche narbenbildende Stenose geheilt.

Experiment 11

Klinische Wirkungen bei einer Ileum-Pouchitis:

1) Vorgeschichte vor der Verabreichung des vorliegenden Mittels

[0051] Der Patient war ein 52-jähriger Mann. Während der postoperativen Behandlung trat eine Ileum-Pouchitis, die ein akutes hämorrhagisches Geschwür begleitete, in der Ileum-Pouch auf, die einer Ileum-Pouch/Anal-Anastomose durch eine Operation wegen einer Colitis ulcerosa unterzogen worden war.

2) Wirkungen der Verabreichung des vorliegenden Mittels

[0052] Ecabet-Natrium wurde dem oben erwähnten Patienten verabreicht. D.h., Ecabet-Natrium-haltige Körner (1,5 g) wurden in Wasser suspendiert und das Ergebnis wurde zweimal täglich für ungefähr 4 Monate durch den Anus injiziert. Die Ileum-Pouchitis und das Geschwür wurden ohne narbenbildende Stenose geheilt.

Präparation 1

[0053] Ecabet-Natrium (700 g), D-Mannitol (252,7 g), Natriumchlorid (20 g), Aspartam (5 g) und Magnesiumstearat (20 g) wurden durch einen Feuchtgranulator granuliert und es wurden L-Menthol (0,3 g) und wasserhaltiges Siliciumdioxid (2 g) hinzugefügt und die Mischung wurde vermischt, um Körner zu ergeben.

Präparation 2

[0054] Zu Ecabet-Natrium (700 g), D-Mannitol (255 g), Natriumchlorid (20 g), Aspartam (5 g) und Magnesiumstearat (20 g) wurde Wasser hinzugefügt und die Mischung wurde durch einen Feuchtgranulator zum Erhalt von Körnern granuliert.

Präparation 3

[0055] Ecabet-Natrium (700 g), D-Mannitol (175 g), Natriumchlorid (105 g) und Magnesiumstearat (20 g) wurden vermischt, um Pulver zu ergeben.

Präparation 4

[0056] Ecabet-Natrium (700 g), D-Mannitol (265,8 g), Natriumchlorid (7 g), Aspartam (5 g) und Magnesiumstearat (20 g) wurden durch einen Feuchtgranulator granuliert und es wurden L-Menthol (0,3 g) und wasserhaltiges Siliciumdioxid (2 g) zugefügt und die Mischung wurde vermischt und durch eine Tablettiermaschine zum Erhalt von Tabletten komprimiert.

Präparation 5

[0057] Ecabet-Natrium (700 g), D-Mannitol (242,7 g), Kaliumchlorid (30 g), Aspartam (5 g) und Magnesiumstearat (20 g) wurden mit einem Feuchtgranulator granuliert und es wurden L-Menthol (0,3 g) und wasserhaltiges Siliciumdioxid (2 g) zugefügt. Die Mischung wurde zum Erhalt von Körnern vermischt.

Präparation 6

[0058] Die in Präparation 1 erhaltene Präparation wurde weiter in einem Mörser pulverisiert und das Ergebnis (3 g) wurde in Wasser (100 ml) suspendiert, um eine intra-intestinale Infusionspräparation zu ergeben.

Präparation 7

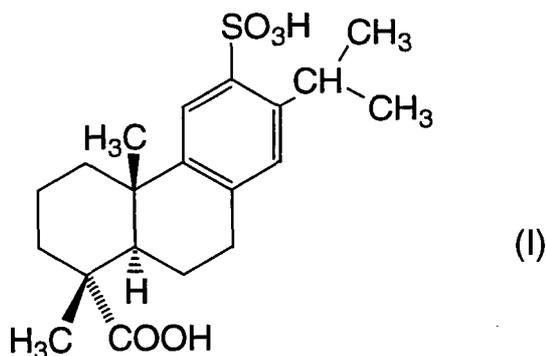
[0059] Die in Präparation 2 erhaltene Präparation wurde weiter in einem Mörser pulverisiert und das Ergebnis (1,5 g) wurde in physiologischer Salzlösung (20 ml) zum Erhalt einer intra-intestinalen Infusionspräparation suspendiert.

Gewerbliche Anwendbarkeit

[0060] Die Sulfodehydroabietinsäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon des Wirkstoffs der vorliegenden Erfindung ist für die Prophylaxe oder Behandlung von entzündlichen Verdauungstrakterkrankungen nützlich, die sich in ihrer Nosogenie von peptischem Geschwür oder einer Gastritis unterscheiden. Zusätzlich wird die Sulfodehydroabietinsäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon des Wirkstoffs der vorliegenden Erfindung im Darm kaum absorbiert, so dass sie wenige Nebenwirkungen selbst bei oraler Verabreichung zeigt und effizient an die Mucosamembran des Verdauungstraktzielbereichs anhaften kann und die Entzündung davon unterdrücken kann, wodurch die intestinale Läsion verhindert oder geheilt werden kann, so dass die Prophylaxe oder Behandlung von entzündlichen Verdauungstrakterkrankungen mit Effizienz erreicht werden kann. Weiterhin ist das Mittel der vorliegenden Erfindung auch bei unheilbaren entzündlichen Verdauungstrakterkrankungen effektiv, die durch konventionelle Therapien für entzündliche Verdauungstrakterkrankungen nicht geheilt werden können, und daher ist das vorliegende Mittel als Mittel für die Prophylaxe oder Behandlung entzündlicher Verdauungstrakterkrankungen sehr nützlich.

Patentansprüche

1. Verwendung der Verbindung der Formel (I):



oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon für die Herstellung eines Mittels zur Prophylaxe oder Behandlung von entzündlichen Verdauungstrakterkrankungen.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das pharmazeutisch annehmbare Salz der Verbindung der Formel (I) ein Sulfodehydroabietinsäuremononatriumsalz ist.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei das Mittel sich in Form einer Präparation für die orale Verabreichung oder die intrainestinale Infusion befindet.

4. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die entzündliche Verdauungstrakterkrankung eine Erkrankung ist, gewählt aus intestinalen Läsionen, die Morbus Crohn oder Morbus Behcet begleiten, der Colitis ulcerosa, hämorrhagischen Rektalgeschwüren und Ileum-Pouchitis.

5. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die entzündliche Verdauungstrakterkrankung eine Erkrankung ist, gewählt aus den intestinalen Läsionen, die Morbus Crohn oder Morbus Behcet begleiten, und der Colitis ulcerosa.

6. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die entzündliche Verdauungstrakterkrankung eine intestinale Läsion ist, die Morbus Crohn begleitet.

7. Verwendung gemäß Anspruch 6, wobei die intestinale Läsion, die Morbus Crohn begleitet, eine Fistel ist.

8. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die entzündliche Verdauungstrakterkrankung eine intestinale Läsion ist, die Morbus Behcet begleitet.

9. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die entzündliche Verdauungstrakterkrankung Colitis ulcerosa ist.

10. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die entzündliche Verdauungstrakterkrankung ein hämorrhagisches Rektalgeschwür ist.

11. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die entzündliche Verdauungstrakterkrankung Ileum-Pouchitis ist.

12. Verwendung der Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon bei der Herstellung eines Mittels für die Prophylaxe der Stenose des Darms, die entzündliche Verdauungstrakterkrankungen begleitet.

13. Verwendung gemäß Anspruch 12, wobei das pharmazeutisch annehmbare Salz der Verbindung der Formel (I) Sulfodehydroabietinsäuremononatriumsalz ist.

14. Verwendung der Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon für die Herstellung eines Mittels für die Prophylaxe oder Behandlung der Entzündung der Peripherie eines künstlichen Anus, die entzündliche Verdauungstrakterkrankungen begleitet.

15. Verwendung gemäß Anspruch 14, wobei das pharmazeutisch annehmbare Salz der Verbindung der Formel (I) ein Sulfodehydroabietinsäuremononatriumsalz ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen