

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 31/192

A61P 1/04



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00818150.0

[43] 公开日 2003 年 4 月 30 日

[11] 公开号 CN 1414850A

[22] 申请日 2000.11.9 [21] 申请号 00818150.0

[30] 优先权

[32] 1999.11.11 [33] JP [31] 321058/1999

[32] 2000.7.26 [33] JP [31] 225442/2000

[86] 国际申请 PCT/JP00/07855 2000.11.9

[87] 国际公布 WO01/34143 日 2001.5.17

[85] 进入国家阶段日期 2002.7.2

[71] 申请人 田边制药株式会社

地址 日本大阪府大阪市

[72] 发明人 河野透 野村昌史

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

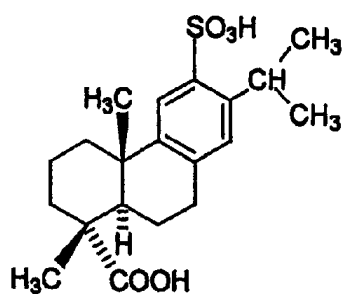
代理人 姜建成

权利要求书 3 页 说明书 15 页

[54] 发明名称 预防或治疗炎症性肠道疾病的药物

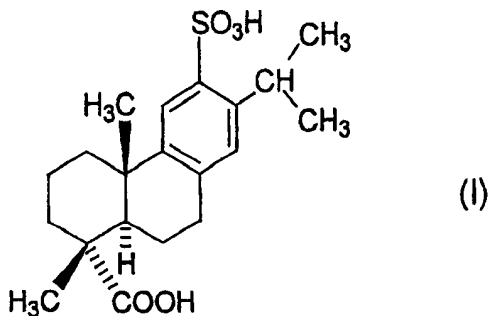
[57] 摘要

本发明提供预防或治疗炎症性肠道疾病的新型药物，该药物含有作为有效成分的以下通式(I)化合物或其药理学上可接受的盐，所述药物适合口服给药或肠灌注给药。本发明涉及应用所述化合物制备预防或治疗炎症性肠道疾病的药物；本发明提供预防或治疗炎症性肠道疾病的方法。



ISSN 1008-4274

1. 一种预防或治疗炎症性肠道疾病的药物，该药物含有作为有效成分的以下结构式(I)的化合物或其药学上可接受的盐：



5

2. 按照权利要求1的预防或治疗药物，其中所述结构式(I)化合物的药学上可接受的盐是磺基脱氢松香酸单钠盐。

3. 按照权利要求1或2的预防或治疗药物，它是用于口服给药或肠内灌注的制剂形式。

10 4. 按照权利要求1的预防或治疗药物，其中所述炎症性肠道疾病是选自以下的疾病：节段性回肠炎或 Behcet 病伴有的肠道病变、溃疡性结肠炎、出血性直肠溃疡和回肠囊炎。

15 5. 按照权利要求1的预防或治疗药物，其中所述炎症性肠道疾病是选自以下的疾病：节段性回肠炎或 Behcet 病伴有的肠道病变和溃疡性结肠炎。

6. 按照权利要求1的预防或治疗药物，其中所述炎症性肠道疾病是节段性回肠炎伴有的肠道病变。

7. 按照权利要求6的预防或治疗药物，其中节段性回肠炎伴有的肠道病变是瘻管。

20 8. 按照权利要求1的预防或治疗药物，其中所述炎症性肠道疾病是 Behcet 病伴有的肠道病变。

9. 按照权利要求1的预防或治疗药物，其中所述炎症性肠道疾病是溃疡性结肠炎。

17. 按照权利要求 16 的预防药物, 其中所述肠道狭窄是由炎症性肠道疾病引起的肠道狭窄。

18. 一种预防或治疗人工肛门外周炎症的药物, 该药物含有作为有效成分的所述结构式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

5 19. 所述结构式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于预防肠道狭窄的药物中的应用。

20. 按照权利要求 19 的用途, 其中所述结构式(I)化合物的药学上可接受的盐是磺基脱氢松香酸单钠盐。

10 21. 所述结构式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗人工肛门外周炎症的药物中的应用。

22. 按照权利要求 21 的用途, 其中所述结构式(I)化合物的药学上可接受的盐是磺基脱氢松香酸单钠盐。

23. 一种预防肠道狭窄的方法, 该方法包括将有效量的所述结构式(I)化合物或其药学上可接受的盐给予需要病人。

15 24. 按照权利要求 23 的方法, 其中所述结构式(I)化合物的药学上可接受的盐是磺基脱氢松香酸单钠盐。

25. 一种预防或治疗人工肛门外周炎症的方法, 该方法包括将有效量的所述结构式(I)化合物或其药学上可接受的盐给予需要病人。

20 26. 按照权利要求 25 的预防或治疗方法, 其中所述结构式(I)化合物的药学上可接受的盐是磺基脱氢松香酸单钠盐。



## 预防或治疗炎症性肠道疾病的药物

### 5 技术领域

本发明涉及预防或治疗炎症性肠道疾病的新型药物，更详细地讲，涉及含有作为有效成分的磺基脱氢松香酸或其药学上可接受的盐的预防或治疗炎症性肠道疾病的药物，以及涉及所述有效成分在制备预防或治疗炎症性肠道疾病的药物中的应用，进一步涉及预防或治疗炎症性肠道疾病的方法。

### 技术背景

炎症性肠道疾病包括难治性大肠和小肠炎症疾病，这类疾病由各种发病机理引起，例如，为不明原因的弥漫性非特异性炎症的溃疡性结肠炎—(其中主要侵袭大肠粘膜，形成糜烂和溃疡)或为不明原因的非特异性肉芽肿炎症疾病的节段性回肠炎(伴有纤维化或溃疡)。另外，也包括慢性全身性炎症疾病 Behcet 病的肠道病变。

溃疡性结肠炎、节段性回肠炎或 Behcet 病的发病机理至今还没能弄清，但它们的免疫学机理近来引起广泛注意。在这些炎症性肠道疾病的药物治疗中，已经使用了免疫抑制剂、类固醇、柳氮磺吡啶等，但对某些病人它们不能达到足够的效果。除此之外，它们的副作用有待改善。鉴于这些情形，希望开发更有效而且高度安全的药物。

另一方面，已经知道磺基脱氢松香酸或其盐具有抑制酸分泌、胃蛋白酶分泌等的活性，而且可以用作预防或治疗消化性溃疡(胃溃疡、十二指肠溃疡)或胃炎的药物(JP-A-58-77814、JP-A-63-165361、JP-A-2-167258)。已认识到消化性溃疡(胃溃疡、十二指肠溃疡)或胃炎和炎症性肠道疾病不仅病变部位不同，而且它们的发病机理也完全不同。

在消化性溃疡如胃溃疡和十二指肠溃疡的发病机理方面，对胃液的消化作用不能不加以考虑。在这些疾病的药物治疗中，具有抑制胃酸分泌活性的药物例如组胺 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂或质子泵抑制剂主要用于治疗消化性溃疡或胃炎。另一方面，免疫抑制剂、类固醇、柳氮磺吡啶等主要用于治疗炎症性肠道疾病，其治疗完全不同于消化性溃疡或胃炎的药物治疗。

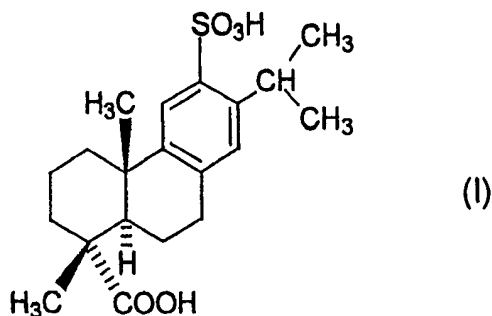
一直以来，完全不知道磺基脱氢松香酸或其盐在预防或治疗炎症性肠道疾病方面是有效的。

## 10 发明公开

本发明目的之一是提供可预防或治疗炎症性肠道疾病的新型药物。

研究用于炎症性肠道疾病的新型药物时，本发明者发现，在 JP-A-58-77814、JP-A-63-165361 等上公开的磺基脱氢松香酸或其药学上可接受的盐对预防或治疗炎症性肠道疾病显示出极好的效果，并且完成了本发明。

也就是说，本发明提供预防或治疗炎症性肠道疾病的药物，该药物含有作为有效成分的下式(I)的磺基脱氢松香酸(化学名: (+)-(1R, 4aS, 10aR)-1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a-八去氢-1, 4a-二甲基-7-(1-甲乙基)-6-磺基-1-菲羧酸)或其药学上可接受的盐:



本发明还涉及所述磺基脱氢松香酸(I)或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗炎症性肠道疾病的药物中的应用。

此外，本发明提供预防或治疗炎症性肠道疾病的方法，该方法包括将所述磺基脱氢松香酸(I)或其药学上可接受的盐口服或胃肠外给予炎症性肠道疾病患者。

## 5 实施本发明的最佳方式

用于预防或治疗炎症性肠道疾病的本发明药物的有效成分式(I)磺基脱氢松香酸或其药学上可接受的盐是已知化合物，并且可用例如 JP-A-58-77814、JP-A-63-165361、JP-A-2-167258 公开的方法或其改进方法制得。

10 式(I)磺基脱氢松香酸的药学上可接受的盐包括例如碱金属盐(如钠、锂、钾等)、碱土金属盐(如镁、钙等)、金属盐(如铝)。其中优选盐为磺基脱氢松香酸钠盐，尤其是其单钠盐或二钠盐，而且最优选盐是磺基脱氢松香酸的单钠盐。磺基脱氢松香酸的单钠盐比其二钠盐更有优势，因前者更不易吸湿和更稳定(JP-A-63-165361)。此外，  
15 药学上可接受的磺基脱氢松香酸盐也可以以其水合物的形式存在，并且磺基脱氢松香酸单钠盐水合物可以是例如其五水化合物，即磺基脱氢松香酸单钠盐五水合物。式(I)磺基脱氢松香酸单钠盐五水合物(化学名：(+)-(1R, 4aS, 10aR)-1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a-八氢-1, 4a-二甲-7-(1-甲乙基)-6-磺基-1-菲羧酸 6-钠盐五水化合物)称为 Ecabet 钠。

20 根据本发明者的研究，有效成分磺基脱氢松香酸(I)或其药学上可接受的盐几乎不能在肠道吸收，当口服给药时，它能有效到达肠道下部，并能附着于病变部位粘膜上，发挥其药理作用，使其疗效极其优异。此外，有效成分磺基脱氢松香酸(I)或其药学上可接受的盐几乎没有副作用，而其安全性非常高。

25 预防或治疗炎症性肠道疾病的本发明药物对节段性回肠炎肠病变(包括瘻管)、Behcet 病肠病变、溃疡性结肠炎、出血性直肠溃疡、回肠囊炎(ileum pouchitis)等有效。

此外，由于本发明的有效成分磺基脱氢松香酸(I)或其药学上可接

受的盐能治疗肠病变且不会引起狭窄，因此它也可以用于预防肠道狭窄，尤其是预防伴有炎症性肠病的肠道狭窄。当外科手术治疗炎症性肠道疾病患者时，可建造人工肛门，但是对该病人，这样的炎症偶尔会扩展人工肛门的周围。本发明的有效成分磺基脱氢松香酸(I)或其药学上可接受的盐对人工肛门外周炎症也有效。

本发明的有效成分磺基脱氢松香酸(I)或其药学上可接受的盐既可口服给药，也可直肠给药，此外可通过人工肛门(带有人工肛门的病人)直接给药到肠道，或直接涂覆在人工肛门外周炎症上。

用于预防或治疗炎症性肠道疾病的本发明药物能以口服制剂、肠内灌注制剂、栓剂或外用制剂形式使用，应按给药途径选用制剂。口服制剂可以是固体制剂如片剂、胶囊、散剂、颗粒剂，或液体制剂如溶液、悬浮液等。适合口服给药的制剂可含有药学上可接受的载体或赋形剂。药学上可接受的适合于固体制剂(如片剂或胶囊)的载体或赋形剂可以是：例如粘合剂(如阿拉伯胶、明胶、糊精、羟丙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮)、稀释剂(如乳糖、蔗糖、甘露醇、玉米淀粉、马铃薯淀粉、磷酸钙、柠檬酸钙、结晶纤维素)、润滑剂(如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、滑石粉、无水硅酸)、崩解剂(如玉米淀粉、马铃薯淀粉、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、藻酸)和润湿剂(如十二烷基硫酸钠)。适合于液体制剂(如溶液或悬浮液)的药学上可接受的载体或赋形剂可以是：例如水性溶媒(如水)、悬浮剂(如阿拉伯胶、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶)、表面活性剂(如卵磷脂、山梨糖醇酐单油酸酯、单硬脂酸甘油酯)及非水性溶媒(如甘油、丙二醇、植物油)。此外，液体制剂可含有防腐剂(如对羟苯甲酸甲酯、对羟苯甲酸丙酯)、调味剂和/或着色剂。

肠内灌注制剂(灌肠剂)可以是使用上述水溶媒或悬浮剂制备的水溶液或悬浮液剂型。必要时，灌肠剂可以是使用增稠剂如聚丙烯酸、明胶等而制备的溶胶或凝胶制剂。



栓剂可以用常规的方法通过混合有效成分式(I)或其药学上可接受的盐与市售油性基质如 Witepsol 等或水溶性基质如聚乙二醇、甘油明胶等制得。栓剂可以是胶囊剂型栓剂、片剂型栓剂或软膏剂型栓剂。

5 外用制剂可以包括外用散剂、软膏剂、乳膏剂等。

在本说明书中，术语“预防或治疗”包括症状改善、防止病情加重、保持缓解、预防复发、防止肠道狭窄，还包括预防外科手术后复发和预防手术部位狭窄。

10 本发明药物有效成分化合物(I)或其药学上可接受的盐的剂量可以按给药途径、患者年龄、体重、患者情况或所治疗疾病的严重性而不同，但是成年人日剂量通常在约 10mg-300mg/kg 范围内，优选在约 20mg-300mg/kg 范围内，尤其优选在 50mg/kg-200mg/kg 范围内。

15 在本说明书中，炎症性肠道疾病不仅指严格意义上的炎症性肠道疾病如节段性回肠炎、溃疡性结肠炎，而且也指广泛意义上的炎症性肠道疾病，包括伴有 Behcet 病的肠道病变、出血性直肠溃疡、回肠囊炎、肠结核、局部缺血性肠炎、药物性结肠炎、放射性肠炎、感染性肠炎等。

## 实施例

20 利用下列实验和制剂更详细地阐明本发明药物及其功效。

### 实验 1

#### **对醋酸性肠损害的预防或治疗效果:**

25 本发明的有效成分磺基脱氢松香酸单钠盐五氯化物(以下称之为 Ecabet 钠)预先给药于 Fischer 大鼠，并研究其对肠内灌注醋酸而导致的肠粘膜损害的预防或治疗作用。

即将含有 Ecabet 钠的颗粒(0.5g, 商品名: Gastrome 颗粒, 每 1.5g 含 Ecabet 钠 1.0g, 以下简称为含 Ecabet 钠颗粒)悬浮于生理盐水中,

混合物直肠内注射给予 Fischer 大鼠。1 小时后，25%的醋酸溶液直肠内注射给予所述大鼠。给予醋酸后 2 小时，从大鼠切取肠样品，用肉眼以及显微镜观察肠内壁表面病理组织学变化，对肠粘膜损害进行肉眼和组织学评价。在对照组重复相同的操作过程，但给予生理盐水，而不是含 Ecabet 钠颗粒的生理盐水悬浮液。

结果，在生理盐水处理大鼠观察到醋酸引起的广泛肠粘膜损害，而用本发明的有效成分 Ecabet 钠治疗的大鼠，几乎观察不到肠粘膜损害。由此证明，本发明的有效化合物(I)可用作预防或治疗炎症性肠道疾病的药物。另外，按照下述标准评价比较生理盐水处理组和 Ecabet 钠处理组的肠粘膜损害程度，所述标准是基于 Classification and Evaluation of Macpherson, B.R.等, Digestion, 17, 第 135-150 页(1978)的方法。数据列于表 1。

表 1

	肉眼可见 损害程度	组织学 损害程度
生理盐水治疗组 (对照组)	11.6±0.2	10±0.3
Ecabet 钠治疗组	1.3±0.2	2.3±0.4

注释：在上表 1 中的各得分值是：按下列评分标准(1)和(2)的每项评分(0-3)总和的平均值 ± 标准误差。

(1) 肉眼可见损害程度的评分标准：

(i) 粘膜血管可见度：

	(分数)
好	0
中等(可见区域占整个区域的一半以上)	1
差(可见区域占整个区域的一半以下)	2

	无	3
	(ii) 红斑:	
	无	0
5	线性红斑	1
	斑点状红斑	2
	弥漫性红斑	3
	(iii) 出血	
10	无	0
	点状出血	1
	斑点状出血	2
	多发性出血	3
15	(iv) 糜烂/溃疡	
	无	0
	小(小于 1mm×1mm)	1
	中等(小于 5mm×5mm)	2
	大(5mm×5mm 或更大)或多发性	3
20	(2) 组织学损害程度评分标准:	
	(i) 损害面积	(分数)
	无	0
25	网状损害	1
	损害限于基部或末端部位	2
	弥漫性损害	3
	(ii) 水肿:	

	无	0
	轻度	1
	中度	2
	重度	3
5	(iii)出血:	
	无	0
	网状	1
	限于基部或末端部位	2
10	弥漫性	3
	(iv) 糜烂/溃疡:	
	无	0
	粘膜上层	1
15	粘膜下层	2
	溃疡	3

## 实验 2

### 对 TNBS 性肠炎的疗效:

20 本发明有效成分 Ecabet 钠给药于预先已肠内注入 TNBS 导致慢性肠炎的 Fischer 大鼠, 然后再给予醋酸。研究 Ecabet 钠对由醋酸导致肠粘膜损害的预防或治疗作用。

25 即 TNBS(2, 4, 6-三硝基苯磺酸)在 50%乙醇中的溶液, 以每 1kg 体重 50mg 的剂量注入 Fischer 大鼠肠内以产生 TNBS 性肠炎。三周后, 将含 Ecabet 钠颗粒(0.5g)悬浮于生理盐水中, 并将该混合物给药于大鼠直肠内。30 分钟后, 25%的醋酸溶液注入此大鼠直肠内, 给予醋酸后 2 小时, 从大鼠取出肠样品, 按照 Macpherson 分类和评价方法, 以实验 1 中相同方式, 对其肠粘膜损害进行肉眼和组织学上评分和评价。对照组重复相同操作过程, 但是给予生理盐水, 而不

是含 Ecabet 钠颗粒在生理盐水中的悬浮液。

结果列于表 2。

表 2

	肉眼可见损害程度	组织学损害程度
生理盐水处理组 (对照组)	10 ± 0.4	11.3 ± 0.5
Ecabet 钠处理组	3.9 ± 0.3*	4.6 ± 0.4*

\* : P<0.05(与生理盐水处理组比较)

5

如表 2 所示, 在生理盐水处理组大鼠所观察到的肠粘膜损害, 在 Ecabet 钠处理组大鼠被有效抑制。由此证明, 本发明的活性化合物(I)可用作预防或治疗炎症性肠道疾病的药物。

10

### 实验 3

对 Behcet 病病人的临床效果:

1) 给予本发明药物之前的病人情况:

15

一名 26 岁女性患者, 其诊断为肠道 Behcet 病伴有小肠多发性溃疡病变, 并已用药物治疗(即给予类固醇等)。由于严重黑粪便和局部腹膜炎, 该病人已做过二次肠切除手术, 但保留肠道的肠病变恶化, 而且进而出现肠梗阻、黑粪便和吻合复发性腹膜炎。为了切除受损的肠部位, 切开病人的腹部, 但损害的面积太大以致不能进行切除, 安置了回肠襻人工肛门以便给予 Ecabet 钠。

20

2) 给予本发明药物的效果:

给予上述病人 Ecabet 钠。即含 Ecabet 钠颗粒(1.5g), 一天口服给药二次。此外, 将所述颗粒(1.5g)于乳钵中研成粉, 悬浮于水中, 然后通过人工肛门一天二次直接给药到肠道。Ecabet 钠给药后, 几天内疼痛和黑粪便便消失了。而且在开始给药后两周, 用内窥镜观

察发现溃疡病变明显改善，因此证实损害几乎已治愈。甚至于开始给药后7个月未复发。

#### 实验 4

##### 5 对节段性回肠炎病人的临床效果:

##### 1) 本发明药物给药之前的病人情况:

一名 21 岁的女性患者，根据病理资料诊断为大、小肠节段性回肠炎。病情恶化和缓解交替发生，该病人用常规药物治疗，但肛门部位病变和肠道出血恶化没能得到控制。即使考虑用手术切除损害，  
10 但损害面积太大以致不能切除，因此，为了给予 Ecabet 钠而安置回肠襟人工肛门。

##### 2) 给予本发明药物的效果:

上述病人给药 Ecabet 钠。即含 Ecabet 钠颗粒(1.5g)，于乳钵中研  
15 成粉，悬浮于水中，然后通过人工肛门一天一次直接给药到肠道。给药后，病人逐渐康复，甚至于从给药开始过去一年后，没有观察到病情恶化。

用内窥镜观察肠道病变组织时，给药前观察到的肠粘膜损害在给药开始一年后消失。

20

#### 实验 5

##### 对溃疡性结肠炎的临床效果:

##### 1) 本发明药物给药之前的病人情况:

一个 49 岁的女性患者被诊断左边结肠溃疡性结肠炎。病人使用  
25 5-氨基水杨酸和类固醇药物，并用 leukocytapheresis 治疗，但直肠病变仍然存在，并且症状没有进一步的改善。炎症被评分为 Matts 三级 (Quarterly Journal of Medicine, New Series, No. 120, October 1961)，在用内窥镜检查时，直肠因太脆弱而出血。

## 2) 用本发明药物的效果:

上述病人给药 Ecabet 钠。即含 Ecabet 钠颗粒(1.5g)，于乳钵中研成粉，悬浮于生理盐水(20ml)中，然后通过肛门一天二次直肠给药。给药后，炎症减轻到 Matts 二级，炎症面积缩小。即用内窥镜观察肠组织病变时，在开始给药 Ecabet 钠后 11 天，其炎症明显改善，由此确定 Ecabet 钠的优良功效。而且，甚至于给药开始后 5 个月未见复发。

## 实验 6

### 10 对溃疡性结肠炎的临床效果:

#### 1) 本发明药物给药之前的病人情况:

一个 27 岁的男性患者被诊断为左边结肠溃疡性结肠炎。病人使用 5-氨基水杨酸、predonine 和类固醇药物后，炎症控制到直肠部位弥漫性溃疡程度，但没获得进一步的改善。

15

#### 2) 用本发明药物的效果:

上述病人给药 Ecabet 钠。即含 Ecabet 钠颗粒(1.5g)，于乳钵中研成粉，悬浮于生理盐水(20ml)中，然后通过肛门一天二次直肠给药。给药后，溃疡改善为红色疤痕。即用内窥镜观察病变肠组织，在开始给药 Ecabet 钠 18 天后，溃疡转变为红色疤痕。此难治性溃疡几乎是不能医治转化为红色疤痕的，由此证实了 Ecabet 钠的显著功效。

20

## 实验 7

### 对溃疡性结肠炎的临床效果:

#### 25 1) 本发明药物给药之前的病人情况:

一个 58 岁的女性患者被诊断为左边结肠溃疡性结肠炎。病人使用柳氮磺吡啶和 predonine 药物，并用 leukocytapheresis 治疗，但直肠部位的炎症没能控制，且持续出血和黑粪便。

2) 用本发明药物的效果:

上述病人给药 Ecabet 钠。即含 Ecabet 钠颗粒(1.5g)，于乳钵中研成粉，悬浮于生理盐水(20ml)中，然后通过肛门一天二次直肠给药。给药后，炎症明显改善，仅留下轻微的红斑。即用内窥镜观察肠组织病变时，在开始给药 Ecabet 钠 12 天后，炎症几乎消失，Ecabet 钠给药后，症状获得显著改善。

以溃疡性结肠炎实验 5-7 为例，Ecabet 钠给药前和给药后所观察到的损害列于表 3。

表 3

	给药 Ecabet 钠之前	给药 Ecabet 钠之后
实验 5(49 岁女性)	Matts 三级炎症	Matts 二级炎症 炎症面积减小
实验 6(27 岁男性)	难治性溃疡	好转成为红瘢
实验 7(58 岁女性)	轻度到中度炎症	好转成为轻微红斑

10

实验 8

对急性出血性直肠溃疡的临床效果:

1) 本发明药物给药之前的病人情况:

一个 74 岁的男性患者，为治疗 HCV 相关性肝硬化、肝细胞癌和食管静脉曲张而住院。为治疗食管静脉曲张，在进行内窥镜硬化治疗后，在整个直肠下段出现急性出血性直肠溃疡。用完全非肠道营养治疗该病人 52 天，但病情未见好转。

2) 用本发明药物的效果:

上述病人给药 Ecabet 钠。即含 Ecabet 钠颗粒(1.5g)，悬浮于水中，然后通过肛门注入，一天二次，用药约一个半月。溃疡治愈而且没有任何瘢痕性狭窄。

20



### 实验 9

#### 对急性出血性直肠溃疡的临床效果:

##### 1) 本发明药物给药之前的病人情况:

5 一个 72 岁的女性患者，为治疗右大腿骨折而住院。在其治疗期间，整个直肠下段发生急性出血性直肠溃疡。用完全非肠道营养治疗该病人，但病情未见好转。

##### 2) 用本发明药物的效果:

10 上述病人给药 Ecabet 钠。即含 Ecabet 钠颗粒(1.5g)，悬浮于水中，然后通过肛门注入，一天二次，用药约二个半月。溃疡被治愈，并没有任何瘢痕性狭窄。

### 实验 10

#### 对急性出血性直肠溃疡的临床效果:

##### 15 1) 本发明药物给药之前的病人情况:

一个 79 岁的女性患者，为治疗胰腺癌而住院。在其治疗期间，整个直肠下段发生急性出血性直肠溃疡。

##### 2) 用本发明药物的效果:

20 上述病人给药 Ecabet 钠。即含 Ecabet 钠颗粒(1.5g)，悬浮于水中，然后通过肛门注入，一天二次，用药约一个月。溃疡被治愈，并没有任何瘢痕性狭窄。

### 实验 11

#### 25 对回肠囊炎的临床效果:

##### 1) 本发明药物给药之前的病人情况:

一个 42 岁的男性患者，在手术后的治疗期间，在进行溃疡性结肠炎手术的回肠囊/肛门吻合的回肠囊部位，出现伴有急性出血性溃疡的回肠囊炎。

## 2) 用本发明药物的效果:

上述病人给药 Ecabet 钠。即含 Ecabet 钠颗粒(1.5g), 悬浮于水中, 然后通过肛门注入, 一天二次, 用药约 4 个月。回肠囊炎和溃疡被治愈, 并没有任何瘢痕性狭窄。

### 制剂 1

Ecabet 钠(700g)、D-甘露醇(252.7g)、氯化钠(20g)、天门冬氨酸酯(5g)和硬脂酸镁(20g)湿法制颗粒, 加入 L-薄荷醇(0.3g)和含水二氧化硅(2g), 混合上述混合物制得颗粒剂。

### 制剂 2

Ecabet 钠(700g)、D-甘露醇(255g)、氯化钠(20g)、天门冬氨酸酯(5g)和硬脂酸镁(20g)加水, 将混合物湿法制粒而得颗粒剂。

### 制剂 3

Ecabet 钠(700g)、D-甘露醇(175g)、氯化钠(105g)和硬脂酸镁(20g), 混合制得散剂。

### 制剂 4

Ecabet 钠(700g)、D-甘露醇(265.8g)、氯化钠(7g)、天门冬氨酸酯(5g)和硬脂酸镁(20g)湿法制颗粒, 另外加 L-薄荷醇(0.3g)和含水二氧化硅(2g), 混合上述混合物, 用压片机压片制得片剂。

### 制剂 5

Ecabet 钠(700g)、D-甘露醇(242.7g)、氯化钾(30g)、天门冬氨酸酯(5g)和硬脂酸镁(20g)湿法制颗粒, 另外加 L-薄荷醇(0.3g)和含水二氧化硅(2g), 混合上述混合物制得颗粒剂。

### 制剂 6

按制剂 1 制得的制剂，再于乳钵中碾成粉，取此粉(3g)悬浮于水(100ml)中制得灌肠剂。

### 5 制剂 7

按制剂 2 制得的制剂，再于乳钵中碾成粉，取此粉(1.5g)悬浮于生理盐水(20ml)中制得灌肠剂。

### 工业实用性

10 本发明的有效成分磺基脱氢松香酸或其药学上可接受的盐，对预防或治疗发病机理不同于消化性溃疡或胃炎的炎症性肠道疾病是有效的。而且，本发明的有效成分磺基脱氢松香酸或其药学上可接受的盐几乎在肠道不吸收，以致它几乎没有副作用，即使口服也没副作用，并能有效附着于目标肠部位粘膜上而抑制其炎症，由此能预防或治疗肠病变，以致能取得相当好的预防或治疗炎症性肠道疾病的功效。此外，本发明的药物对用炎症性肠道疾病常规药物不能治的难治性炎症性肠道疾病也有效。因此，本发明药物作为炎症性肠道疾病的预防或治疗药物是相当有益的。

15