



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 36 50 787 T2** 2006.11.16

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 707 854 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **P 36 50 787.3**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **95 112 838.8**

(96) Europäischer Anmeldetag: **10.06.1986**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **24.04.1996**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **22.02.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.11.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 33/24** (2006.01)

A61K 31/60 (2006.01)

A61K 31/535 (2006.01)

A61K 31/43 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/29 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

744841 13.06.1985 US

(73) Patentinhaber:

Marshall, Barry James, Dr., Earlysville, Va., US

(74) Vertreter:

**TER MEER STEINMEISTER & Partner GbR
Patentanwälte, 81679 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

(72) Erfinder:

Marshall, Dr., Barry James, Virginia 22936, US

(54) Bezeichnung: **Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung gastrointestinaler Beschwerden, die Wis-
mut und ein antimikrobielles Mittel enthält**

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

Hintergrund der Erfindung

[0001] Diese Erfindung betrifft die Behandlung von gastrointestinalen Beschwerden bei Menschen und anderen Tieren.

[0002] Faktoren, welche die Funktion des Magen-Darm-Systems bei Menschen ungünstig beeinflussen, unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Art außerordentlich. Derartige Beschwerden können im oberen oder unteren Magen-Darm-Trakt oder beiden auftreten. Es gibt viele Ursachen für gastrointestinale Beschwerden, einschließlich genetische, physiologische, umweltbedingte und psychogene Faktoren. Demgemäß kann die Diagnose und Behandlung dieser Beschwerden außerordentlich schwierig sein. Eine ausführliche Besprechung der Funktionen des Magen-Darm-Trakts sowie der Beschwerden, Ursachen und Behandlungen ist bei Spiro, *Clinical Gastroenterology* (3. Auflage 1983) zu finden.

[0003] Chronische Beschwerden des oberen Magen-Darm-Trakts schließen solche ein, welche den allgemeinen Kategorien Gastritis und Ulkuskrankheit angehören. (Der obere Magen-Darm-Trakt ist im allgemeinen dadurch definiert, daß er die Speiseröhre, den Magen, den Zwölffingerdarm, den Leerdarm (Jejunum) und den Krummdarm (Ileum) einschließt.) Eine Gastritis ist per Definition durch eine Entzündung der Magenschleimhaut gekennzeichnet. In der Praxis jedoch manifestiert sich die Erkrankung durch einen großen Bereich von unzureichend definierten und daher unzulänglich behandelten Symptomen wie Verdauungsstörungen, "Sodbrennen", Dyspepsie und übermäßiges Aufstoßen. Eine allgemeine Besprechung der Gastritis erscheint bei Marshall B. J. und Warren J. R., "Unidentified Curved Bacilli in the Stomach of Patients with Gastritis and Peptic Ulceration", *The Lancet*. 1311–1315 (1984), und bei Greenlaw R. et al., "Gastroduodentitis, A Broader Concept of Peptic Ulcer Disease", *Digestive Diseases and Sciences* 25 (1980), 660–672.

[0004] Peptische Ulzera sind Läsionen der Oberflächenschicht des Magen-Darm-Trakts, welche durch einen Gewebeverlust aufgrund der Einwirkung von Verdauungssäuren und Pepsin gekennzeichnet sind. Es ist allgemein die Meinung vertreten worden, daß peptische Ulzera entweder durch eine übermäßige Magensäuresekretion oder (häufiger) durch eine verminderte Widerstandsfähigkeit der Magenschleimhaut gegen Verdauungssäuren und Pepsin verursacht werden. Die medizinische Literatur ist angefüllt mit Methoden zur Behandlung von Geschwüren, einschließlich einer Ernährungsumstellung, einer operativen Entfernung der Läsionen und der Anwendung von Arzneimitteln. Solche Arzneimittel umfassen: Antazida, welche dazu dienen, einer übermäßigen Ma-

gensäuresekretion entgegenzuwirken; Anticholinergika, welche die Säuresekretion verringern; H₂-Antagonisten, welche ebenfalls die Freisetzung von Magensäuren blockieren; Prostaglandine, welche die Widerstandsfähigkeit der Magenschleimhaut gegen Verdauungsflüssigkeiten erhöhen und auch die Säuresekretion inhibieren können; prokinetische Wirkstoffe, welche die Motilität des Magen-Darm-Trakts erhöhen; und Zusammensetzungen, welche eine Schutzschicht über den Magenläsionen bilden. Ärztlich verordnete und nichtärztlich verordnete Arzneimitteltherapien sind bei Carnet, "Antacid Products", *Handbook of Non-Prescription Drugs*, Kapitel 3 (7. Auflage 1982), allgemein beschrieben. Eine Gruppe von Arzneimitteln, welche als wirksam angesehen werden, da sie die Geschwürstellen bedecken und eine Schutzschicht bilden, sind die Wismut enthaltenden Arzneimittel. Vgl. zum Beispiel Koo et al., "Selective Coating of Gastric Ulcers by Tripotassium Dicitrate Bismuthate in the Rat", *Gastroenterology* 82 (1982), 864–870.

[0005] Ungeachtet der einzelnen verwendeten Arzneimittelzusammensetzung bei der Behandlung von gastrointestinalen Beschwerden wie der Ulkuskrankheit ist die Behandlung oft unbestimmt und unzureichend. Sehr häufig wird keine tatsächliche "Heilung", d.h. eine erfolgreiche Behandlung, die ein vollständiges Abklingen der Erkrankung zur Folge hat, hervorgerufen. Vgl. McLean A. J. et al., "Cytoprotective Agents and Ulcer Relapse", *The Medical Journal of Australia* 142, Sonderbeilage S25–S28 (1985). Außerdem können viele herkömmliche Behandlungen bei Individuen eine verminderte Salzsäureabsonderung des Magens hervorrufen (d.h. einen niedrigen Salzsäurespiegel im Magen), welche die Individuen für andere Beschwerden, z.B. gastrointestinale Infektionen, Mundgeruch und Magenkarzinome, anfällig macht.

[0006] Es ist nun entdeckt worden, daß bestimmte Behandlungsmethoden, welche die Verabreichung von Wismut in definierten Formen und die Verabreichung des antimikrobiellen Mittels Metronidazol beinhalten, bei der Behandlung von gastrointestinalen Beschwerden wirksam sind. Insbesondere sehen diese Methoden im Vergleich zu den auf dem Fachgebiet bekannten Behandlungsschemata eine Heilung von oder eine niedrigere Rückfallrate für Gastritis und die Ulkuskrankheit vor.

[0007] Diese Methoden sehen auch andere Vorteile bei der Behandlung und Versorgung von Individuen mit gastrointestinalen Beschwerden vor, wie zum Beispiel den Vorteil, daß in den behandelten Individuen keine verminderte Salzsäureabsonderung des Magens hervorrufen wird.

Zusammenfassung der Erfindung

[0008] Die vorliegende Zusammensetzung sieht Verwendungen, so wie in den unabhängigen Patentansprüchen definiert, von Wismut und des antimikrobiellen Mittels Metronidazol bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung eines Menschen oder eines niederen Tieres mit einer gastrointestinalen Erkrankung vor, wobei ein Verfahren die Verabreichung an das Individuum von etwa 50 mg bis etwa 5.000 mg Wismut pro Tag für 3 bis 56 Tage und die Verabreichung an das Individuum einer sicheren und wirksamen Menge eines antimikrobiellen Mittels, umfassend Metronidazol, pro Tag für 1 bis 21 Tage umfaßt. Das Wismut ist gewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wismutaluminat, Wismutsubcarbonat, Wismutcitrat, Wismutsubgalat, Wismutsubnitrat, Wismuttartrat, Wismutsubsalcylat und Mischungen hiervon.

[0009] Typischerweise wird das antimikrobielle Mittel in einer Menge von etwa 100 mg bis etwa 10.000 mg pro Tag verabreicht. Vorzugsweise wird das Wismut während 1 bis 21 Tagen vor der ersten Verabreichung des Antibiotikums verabreicht. Bevorzugte Verfahren umfassen die Verabreichung von Wismut und die Verabreichung der antimikrobiellen Mittel an Menschen oder niedere Tiere, die auf das Vorhandensein einer Infektion durch *Campylobacter pylori* (umbenannt in *Helicobacter pylori*) oder andere pathogene Organismen im oberen Magen-Darm-Trakt mit positiven Ergebnisse getestet worden sind. Ein bevorzugter Test auf eine solche Infektion ist durch den Nachweis von Ureaseenzym im Magen.

[0010] Die Erfindung kann die Verwendung von Zusammensetzungen, umfassend eine sichere und wirksame Menge an Wismut sowie eine sichere und wirksame Menge an Metronidazol, zur Behandlung von gastrointestinalen Beschwerden vorsehen. Diese Zusammensetzungen sind bei der vorliegenden Erfindung besonders nützlich.

Beschreibung der Erfindung

[0011] Die Verfahren umfassen die Behandlung von Menschen oder niederen Tieren mit gastrointestinalen Beschwerden durch die Verabreichung von Wismut und Metronidazol. Die speziellen Verbindungen und Zusammensetzungen zur Verwendung in den Verfahren und den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung müssen demgemäß pharmazeutisch annehmbar sein. So wie hierin verwendet, ist eine solche "pharmazeutisch annehmbare" Komponente eine Komponente, welche für die Anwendung bei Menschen und/oder Tieren ohne übermäßig ungünstige Nebenwirkungen (wie Toxizität, Irritation und allergische Reaktion) im Einklang mit einem vernünftigen Vorteil/Risiko-Verhältnis geeignet ist. Weiterhin verweist der Begriff "eine sichere und wirksame Menge", so wie hierin verwendet, auf die Menge

einer Komponente, welche ausreichend ist, um eine gewünschte therapeutische Antwort ohne übermäßig ungünstige Wirkungen (wie Toxizität, Irritation und allergische Reaktion) im Einklang mit einem vernünftigen Vorteil/Risiko-Verhältnis bei der erfindungsgemäßen Anwendung zu erhalten. Die spezifische "sichere und wirksame Menge" variiert selbstverständlich im Hinblick auf derartige Faktoren wie dem zu behandelnden besonderen Zustand, der Schwere des Zustandes, der Dauer der Behandlung, des physischen Zustandes des Patienten, der Art einer gleichzeitigen Therapie (wenn überhaupt) und der verwendeten spezifischen Formulierungen.

[0012] Genauer umfassen die Verfahren zur Behandlung eines Menschen oder eines niederen Tieres mit einer gastrointestinalen Erkrankung die Verabreichung an das Individuum von etwa 50 mg bis etwa 5.000 mg Wismut pro Tag für 3 bis 56 Tage und die Verabreichung an das Individuum einer sicheren und wirksamen Menge eines antimikrobiellen Mittels, umfassend Metronidazol, pro Tag für 1 bis 21 Tage.

[0013] So wie hierin verwendet, umfaßt "gastrointestinale Beschwerden" irgendeine Erkrankung oder andere Störung des oberen Magen-Darm-Trakts eines Menschen oder eines niederen Tieres. Solche gastrointestinalen Beschwerden schließen zum Beispiel Erkrankungen ein, welche sich nicht durch das Vorhandensein von Geschwüren in der Magenschleimhaut (hierin "nicht-ulzeröse gastrointestinale Beschwerden") manifestieren, einschließlich chronische oder atrophe Gastritis, nicht-ulzeröse Dyspepsie, esophageale Rückflußkrankheit und Magenmotilitätsstörungen; sowie die "Ulkuskrankheit", d.h. Magen-, Zwölffingerdarm- und Jejunum-Geschwüre. Insbesondere verweist "gastrointestinale Beschwerden" auf solche Störungen des oberen Magen-Darm-Trakts, welche durch Bakterien, einschließlich *Campylobacter*-ähnlichen Organismen (hierin "CLOs"), z.B. *Campylobacter pyloridis*, verursacht oder vermittelt werden. Solche CLOs schließen die bei Warren J. R. und Marshall B. J., "Unidentified Curved Bacilli on Gastric Epithelium in Active Chronic Gastritis", *The Lancet*, 1273-1275 (1983), unter Bezugnahme hierin eingeschlossen, und Kasper G. und Dickgiesser N., "Isolation from Gastric Epithelium of *Campylobacter*-like Bacteria that are Distinct from '*Campylobacter pyloridis*', *The Lancet*, 111-112 (1985).

[0014] Die Verfahren umfassen Methoden, bei denen die Verabreichung von Wismut und die Verabreichung von Metronidazol gleichzeitig (beginnend und endend am gleichen Tag), zusammenwirkend (zusammenfallend) oder aufeinanderfolgend (nacheinander, wobei der Behandlungsverlauf aber im wesentlichen kontinuierlich ist) durchgeführt werden. Dennoch wird der Schritt der Verabreichung von Metronidazol vorzugsweise nicht vor dem Beginn des

Schritts der Verabreichung von Wismut begonnen.

[0015] So wie hierin verwendet, verweist "Verabreichung" auf irgendein Verfahren, welches, bei einer vernünftigen medizinischen Anwendung, die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen oder Zusammensetzungen in dem zu behandelnden Individuum in einer solchen Weise freisetzt, daß sie bei der Behandlung der gastrointestinalen Beschwerden wirksam sind. Folglich wird das Wismut vorzugsweise oral verabreicht. Vorzugsweise werden auch die antimikrobiellen Mittel entweder oral, intravenös oder durch irgendein anderes Verfahren, das eine systemische Verteilung oder eine lokale Verteilung an der Stelle der CLO-Infektion des Antibiotikums in dem Individuum herbeiführt, verabreicht. Die orale Einnahme des Antibiotikums ist ein bevorzugtes Verfahren zur Verabreichung des Antibiotikums in den Verfahren dieser Erfindung.

Wismut:

[0016] Die Verfahren beinhalten die Verabreichung von etwa 50 mg bis etwa 5.000 mg Wismut pro Tag für 3 bis 56 Tage. (So wie hierin verwendet, ist die Menge an Wismut auf das Gewicht von elementarem Wismut bezogen. Somit ist das tatsächliche Gewicht einer Wismut enthaltenden Verbindung größer.) Vorzugsweise werden etwa 500 mg bis etwa 1.500 mg Wismut pro Tag verabreicht. Die bevorzugte Dauer der Verabreichung von Wismut variiert gemäß den zu behandelnden spezifischen gastrointestinalen Beschwerden. Jedoch wird im allgemeinen bei Verfahren zur Behandlung von nicht-ulzerösen gastrointestinalen Beschwerden das Wismut während 3 bis 21 Tagen verabreicht. Bei Verfahren zur Behandlung einer Ulkuskrankheit wird das Wismut vorzugsweise während 14 bis 56 Tagen verabreicht.

[0017] Bei den Verfahren wird das Wismut vorzugsweise als ein pharmazeutisch annehmbares Salz verabreicht. Solche Wismutsalze schließen zum Beispiel Wismutaluminat, Wismutsubcarbonat, Wismutcitrat, Wismutsubgalat, Wismutsubnitrat, Wismuttartrat, Wismutsubsalicylat und Mischungen hiervon ein. Wismutcitrat, Wismuttartrat, Wismutsubsalicylat und Mischungen hiervon sind bevorzugte Wismutsalze zur Verwendung in dieser Erfindung. Das hierin nützliche Wismut kann allein oder in Kombination mit anderen pharmazeutisch annehmbaren Komponenten in einer Wismut enthaltenden Zusammensetzung verabreicht werden. Eine Vielzahl solcher Wismutsalze enthaltenden Zusammensetzungen ist im Handel erhältlich, einschließlich zum Beispiel Noralac, enthaltend Wismutaluminat, Alginsäure und Magnesiumcarbonat (hergestellt durch North American Pharmaceuticals); Roter Wismut, enthaltend Wismutsubnitrat (vertrieben durch Roter Laboratories); Fensobar Polvo, enthaltend Wismutsubcarbonat zusammen mit anderen Materialien (hergestellt durch USV

Pharmaceutical Corporation); und Pepto-Bismol, enthaltend Wismutsubsalicylat (vertrieben durch The Procter & Gamble Company).

Antimikrobielles Mittel:

[0018] Die erfindungsgemäßen Verfahren beinhalten auch die Verabreichung einer sicheren und wirksamen Menge eines antimikrobiellen Mittels, welches Metronidazol umfaßt, pro Tag während 1 bis 21 Tagen. Typischerweise wird das antimikrobielle Mittel in einer Menge von etwa 100 mg bis etwa 10.000 mg pro Tag verabreicht. Vorzugsweise wird das antimikrobielle Mittel während 1 bis 14 Tagen verabreicht. Die genaue Dosierung des zu verabreichenden antimikrobiellen Mittels sowie die Dauer der antimikrobiellen Behandlung hängen voneinander und auch von solchen Faktoren wie dem speziellen verwendeten antimikrobiellen Mittel, dem Resistenzmuster des infizierenden Organismus gegen das verwendete antimikrobielle Mittel, der Fähigkeit des antimikrobiellen Mittels, an der Stelle der Infektion eine minimale Hemmkonzentration zu erreichen, der Art und dem Ausmaß anderer Infektionen (wenn überhaupt), der persönlichen Eigenschaften des Individuums, der Einhaltung des Behandlungsschemas und dem Auftreten und der Schwere irgendwelcher Nebenwirkungen der Behandlung ab.

[0019] Eine große Vielzahl von antimikrobiellen Mitteln ist in dieser Erfindung nützlich, obwohl es wesentlich ist, daß das antimikrobielle Mittel Metronidazol umfaßt. So wie hierin verwendet, verweisen solche "antimikrobiellen Mittel" auf irgendeine natürlich vorkommende, synthetische oder halbsynthetische Verbindung oder Zusammensetzung oder Mischung hiervon, welche, so wie in den Verfahren dieser Erfindung verwendet, für die Anwendung beim Menschen sicher ist und welche, wenn in den Verfahren dieser Erfindung verwendet, in der Abtötung oder der wesentlichen Hemmung des Wachstums von CLOs wirksam ist. Antibiotika gehören zu den bevorzugten antimikrobiellen Mitteln, welche hierin nützlich sind. Solche Antibiotika können im allgemeinen durch ihre chemische Zusammensetzung in die folgenden Hauptgruppen unterteilt werden: die Aminoglycoside wie Gentamicin, Neomycin, Kanamycin und Streptomycin; die Makrolide wie Erythromycin, Clindamycin und Rifampin; die Penicilline wie Penicillin G, Penicillin V, Ampicillin und Amoxycillin; die Polypeptide wie Bacitracin und Polymyxin; die Tetracycline wie Tetracyclin, Chlortetracyclin, Oxytetracyclin und Doxycyclin; die Cephalosporine wie Cephalexin und Cephalothin; und solche verschiedenen Antibiotika wie Chloramphenicol und Clindamycin. Diese Antibiotika können im allgemeinen über einen von vier Wegen wirksam sein: eine Hemmung der Zellwandsynthese, eine Veränderung der Zellwandpermeabilität, eine Hemmung der Proteinsynthese oder eine Hemmung der Nucleinsäuresynthese.

[0020] Andere hierin nützliche antimikrobielle Mittel schließen die Sulfonamide; Nitrofurane wie Nitrofurazon, Nitrofurantoin und Furozolidon; sowie Tinidazol und Nimorazol ein. Hierin nützliche antimikrobielle Mittel sind in den folgenden Veröffentlichungen beschrieben, welche unter Bezugnahme hierin eingeschlossen sind: Remington's Pharmaceutical Sciences (15. Auflage, 1975); Meyers F. H. et al., Review of Medical Pharmacology (7. Auflage, 1980); Gaddum's Pharmacology (8. Auflage, 1978); und Goodman A., Goodman A. G. und Gilman L. S., The Pharmacological Basis of Therapeutics (6. Auflage, 1980).

[0021] Obwohl irgendwelche dieser antimikrobiellen Mittel verwendet werden können, gehören Penicillin, Erythromycin, Doxycyclin, Tinidazol, Amoxycillin, Ampicillin und Nitrofurantoin zu den bevorzugten antimikrobiellen Mitteln zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung, worin Metronidazol wesentlich ist. Bei einem bevorzugten Behandlungsverfahren wird eine CLO-Probe aus dem Magen des zu behandelnden Individuums zum Beispiel durch Biopsie, Aspiration oder eine andere geeignete Methode gewonnen und der Organismus gezüchtet und auf eine Empfindlichkeit gegen die verschiedenen hierin nützlichen antimikrobiellen Mittel getestet. Vorzugsweise umfaßt ein solcher Empfindlichkeitstest die Bestimmung der relativen minimalen Hemmkonzentrationen der antimikrobiellen Mittel durch Brühe- oder Platten-Verdünnungstechniken. Das antimikrobielle Mittel, welches sich gegen die gezüchteten Bakterien am wirksamsten erweist (d.h. bei der geringsten minimalen Hemmkonzentration wirksam ist), wird dann zur Verwendung in den Verfahren dieser Erfindung ausgewählt.

[0022] Wie vorstehend erwähnt, sind die spezifische bevorzugte Menge des antimikrobiellen Mittels und die Behandlungsdauer, welche in den erfindungsgemäßen Verfahren verwendet werden, zusätzlich zu anderen Faktoren von dem einzelnen verwendeten antimikrobiellen Mittel und dessen Pharmakologie abhängig. Jedoch werden die Tetracycline im allgemeinen in einer Menge von etwa 100 mg bis etwa 2.000 mg pro Tag verabreicht. Makrolide (wie Erythromycin) werden vorzugsweise in einer Menge von etwa 1.000 mg bis etwa 4.000 mg pro Tag verabreicht. Penicilline werden vorzugsweise in einer Menge von etwa 500 mg bis etwa 3.000 mg pro Tag verabreicht. Die Aminoglycoside (wie Neomycin) werden vorzugsweise in einer Menge von etwa 100 mg bis etwa 8.000 mg pro Tag verabreicht. Nitrofurane (wie Nitrofurantoin) werden vorzugsweise in Mengen von etwa 100 mg bis etwa 800 mg pro Tag verabreicht. Vorzugsweise wird Metronidazol in einer Menge von etwa 500 mg bis etwa 2.000 mg pro Tag verabreicht.

[0023] Das genaue Verfahren zur Verabreichung

des antimikrobiellen Mittels gemäß den Verfahren dieser Erfindung kann von solchen Faktoren wie dem besonderen verwendeten antimikrobiellen Mittel, der Infektionsstelle, der pro Tag zu verabreichenden Menge des antimikrobiellen Mittels, dem Auftreten irgendwelcher ungünstiger Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen (wenn überhaupt) zwischen dem antimikrobiellen Mittel und dem Wismut abhängen. So können die antimikrobiellen Mittel gemäß dem Verfahren dieser Erfindung durch Einzeltagesdosen oder durch Verabreichung in zwei, drei, vier oder mehr Dosen pro Tag verabreicht werden. Ein Faktor ist insbesondere die mögliche Wechselwirkung zwischen dem antimikrobiellen Mittel und dem Wismut, welche im Einklang mit diesen Verfahren verabreicht werden. Beispielsweise ist bekannt, daß die Anwesenheit von Wismut die Wirksamkeit der Tetracycline ungünstig beeinflusst. Vgl. zum Beispiel Ericsson C. D. et al., "Influence of Subsalicylate Bismuth on Absorption of Doxycycline", J. of American Medical Assoc. 247 (1982), 2266. Daher wird bevorzugt, daß die antimikrobiellen Mittel, welche durch eine Wechselwirkung mit Wismut ungünstig beeinflusst werden, durch Verfahren verabreicht werden, welche derartige Wechselwirkungen minimieren, indem sie die gleichzeitige Anwesenheit des antimikrobiellen Mittels und des Wismuts im Magen auf ein Minimum beschränken. Solche Verfahren schließen eines oder mehrere der Folgenden ein: versetzte orale Dosierung des Wismuts und des antimikrobiellen Mittels durch getrennte Verabreichung jeder Verbindung oder Zusammensetzung in einem Abstand von mindestens (vorzugsweise) zwei Stunden zwischen den Dosierungen; orale Verabreichung des antimikrobiellen Mittels in einer enterisch überzogenen Form, d.h. das Überziehen des antimikrobiellen Mittels, wodurch die Auflösung des antimikrobiellen Mittels im Magen verhindert wird; Anwendung von wahlweisen Verfahren dieser Erfindung, wobei der Schritt der Verabreichung von Wismut vor dem Beginn des Schritts der oralen Verabreichung des antimikrobiellen Mittels beendet wird; und Verabreichung des antimikrobiellen Mittels über einen nicht-oralen Weg, z.B. durch intravenöse oder intramuskuläre Injektion.

Zusammensetzungen aus Wismut und einem antimikrobiellen Mittel:

[0024] Die vorliegende Erfindung kann auch Zusammensetzungen zur Behandlung von gastrointestinalen Beschwerden bereitstellen, welche eine sichere und wirksame Menge an Wismut und eine sichere und wirksame Menge eines antimikrobiellen Mittels, das Metronidazol umfaßt, umfassen. Typischerweise umfassen diese Zusammensetzungen:

- (a) etwa 50 mg bis etwa 5.000 mg Wismut; und
- (b) etwa 100 mg bis etwa 10.000 mg eines antimikrobiellen Mittels, das Metronidazol umfaßt.

[0025] Vorzugsweise liegt das Wismutsalz in einer

Menge von etwa 250 mg bis etwa 1.000 mg vor. Ebenfalls bevorzugt wird, daß das antimikrobielle Mittel in einer Menge von etwa 100 mg bis etwa 1.000 mg vorliegt.

[0026] Die Zusammensetzungen können wahlweise Komponenten enthalten, welche die physikalischen und therapeutischen Eigenschaften der vorliegenden Zusammensetzungen beeinflussen. Insbesondere kann in Abhängigkeit von der einzelnen verwendeten Dosierungsform eine Vielzahl von pharmazeutisch annehmbaren Trägern und Exzipienten eingeschlossen sein. Verschiedene orale Dosierungsformen, einschließlich feste Formen wie Tabletten, Kapseln, Granula und verdichtete Pulver, können verwendet werden. Tabletten können in Form von komprimierten, pulverisierten, enterisch überzogenen, zuckerbeschichteten, filmbeschichteten oder mehrfach verdichteten Tabletten vorliegen und geeignete Bindemittel, Gleitmittel, Verdünnungsmittel, Zerfallsmittel, Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Fließfähigkeitsverbesserer und Schmelzmittel enthalten. Flüssige orale Dosierungsformen schließen wäßrige Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, aus nicht sprudelnden Granula zubereitete Lösungen und/oder Suspensionen und aus sprudelnden Granula zubereitete sprudelnde Zubereitungen ein, welche geeignete Lösungsmittel, Konservierungsmittel, Emulgiermittel, Suspendiermittel, Verdünnungsmittel, Süßungsmittel, Schmelzmittel, Farbstoffe und Geschmacksstoffe enthalten.

[0027] Spezifische Beispiele für pharmazeutisch annehmbare Träger und Exzipienten, welche zur Formulierung der erfindungsgemäßen oralen Dosierungsformen verwendet werden können, sind in US-Patent 3,903,297, Robert, erteilt am 2. September 1975, unter Bezugnahme hierin eingeschlossen, beschrieben. Techniken und Zusammensetzungen zur Herstellung von hierin nützlichen Dosierungsformen sind in den folgenden Referenzen beschrieben, welche alle unter Bezugnahme hierin eingeschlossen sind: Modern Pharmaceutics 7, Kapitel 9 und 10 (Banker und Rhodes, Herausgeber, 1979); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981); und Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms (2. Auflage, 1976).

[0028] Wie vorstehend besprochen, müssen irgendwelche Wechselwirkungen zwischen der Wismutverbindung oder -zusammensetzung und dem besonderen antimikrobiellen Mittel, welche in diesen Zusammensetzungen verwendet werden, sorgfältig vermieden werden. Demgemäß ist in bevorzugten Zusammensetzungen dieser Erfindung das antimikrobielle Mittel von dem Wismut in einer solchen Weise physikalisch getrennt, daß das antimikrobielle Mittel und das Wismut nicht gleichzeitig im Magen gelöst werden. Daher umfaßt eine bevorzugte Zusammensetzung dieser Erfindung eine Kapsel, welche Wismut-

artikel und enterisch überzogene Partikel des antimikrobiellen Mittels enthält.

[0029] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können gemäß den Verfahren dieser Erfindung verwendet werden, wobei die Zusammensetzung 1- bis 7-mal täglich während 3 bis 21 Tagen verabreicht wird. Die genaue Verabreichungshäufigkeit hängt von solchen Faktoren wie der spezifischen Wismutverbindung oder -zusammensetzung und dem antimikrobiellen Mittel, welche verwendet werden; den Mengen, in welchen die Komponenten in die Zusammensetzung eingebracht werden; der Art und der Schwere des zu behandelnden Zustands und der Art einer gleichzeitigen Therapie (wenn überhaupt) ab.

Wahlweise Komponenten und Verfahren:

[0030] Die Verfahren können wahlweise Schritte einschließen, welche die Behandlungsverfahren modifizieren. Solche wahlweisen Schritte können auch wahlweise Komponenten oder Zusammensetzungen verwenden. Diese wahlweisen Komponenten oder Zusammensetzungen dürfen jedoch die therapeutische Aktivität des Wismuts oder des antimikrobiellen Mittels, welche in den vorliegenden Verfahren verwendet werden, nicht ungünstig beeinflussen.

[0031] Ein bevorzugtes wahlweises Verfahren beinhaltet eine Verzögerung, vorzugsweise von 1 bis 21 Tagen, mehr bevorzugt von 1 bis 10 Tagen, stärker bevorzugt von 1 bis 5 Tagen, der Verabreichung des antimikrobiellen Mittels nach der ersten Verabreichung eines Wismutsalzes. Solche bevorzugten Verfahren zur Behandlung eines Menschen oder eines niederen Tieres mit einer gastrointestinalen Erkrankung umfassen folglich die Schritte:

- a) Verabreichen an das Individuum von etwa 50 mg bis etwa 5.000 mg eines Wismutsalzes pro Tag während 3 bis 56 Tagen; und
- b) Verabreichen an das Individuum einer sicheren und wirksamen Menge eines antimikrobiellen Mittels, umfassend Metronidazol, pro Tag während etwa 1 bis etwa 21 Tagen;

wobei der Schritt der Verabreichung des antimikrobiellen Mittels 1 bis 21 Tage nach dem Beginn des Schrittes der Verabreichung von Wismut eingeleitet wird. Auch wird vorzugsweise eine Probe von Magenmaterial aus dem Magen des Individuums gewonnen, und werden die infizierenden CLOs gezüchtet und auf eine Empfindlichkeit gegen die hierin nützlichen antimikrobiellen Mittel (wie oben beschrieben) während des Zeitraums der ersten Verabreichung von Wismut, aber vor der Verabreichung des antimikrobiellen Mittels getestet.

[0032] Ein anderes bevorzugtes Verfahren beinhaltet einen Schritt zum Nachweis von CLOs im oberen Magen-Darm-Trakt des Menschen oder des niederen

Tieres. Die Nachweisverfahren, welche in solchen bevorzugten Schritten nützlich sind, schließen Gram-Färbungen von Magengewebe (erhalten zum Beispiel durch eine Biopsie), serologische Tests zum Nachweis der Anwesenheit von Antikörpern gegen die Organismen, Tests von Körperflüssigkeiten zum Nachweis der Anwesenheit von Stoffwechselprodukten der Organismen, Silber- oder auf andere Weise spezifisch gefärbte Gewebeschnitte von Geweben sowie den Nachweis von Ureaseenzym im Magen des Individuums ein. Solche Nachweisschritte sind auch in der gleichzeitig anhängigen Anmeldung 86304408.7 (EP-A-206626), Marshall, "Methods for the Treatment of Gastrointestinal Disorders", beschrieben.

[0033] Ein bevorzugtes Nachweisverfahren, welches in einem bevorzugten Verfahren nützlich ist, ist der Nachweis von Ureaseenzym (Harnstoff Amidohydrolase) im Magen des Menschen oder des niederen Tieres, welcher(s) an einer gastrointestinalen Erkrankung leidet. Ein solcher Nachweisschritt kann zum Beispiel das Gewinnen einer Probe von Magenflüssigkeit (z.B. aus einem Magenschlauch oder Erbrochenem) oder von Magenschleimhaut (z.B. durch eine Biopsie) und das Untersuchen des Materials auf die Anwesenheit von Ureaseenzym einschließen. Solche Verfahren beinhalten auch das Gewinnen einer Probe von Magenschleimhaut und das Einbringen dieser Probe in eine Zusammensetzung, welche umfaßt:

- a) Harnstoff in einer Konzentration von etwa 10 bis etwa 40 g pro Liter;
- b) ein Bakterizid in einer Konzentration von etwa 1 bis etwa 5 g pro Liter;
- c) einen Indikator mit einem pK_a von etwa 6,5 bis etwa 8,5 in einer wirksamen Konzentration; und
- d) Wasser;

wobei die Zusammensetzung einen pH von etwa 5,0 bis etwa 6,5 aufweist, und wobei der pH-Wert um mindestens eine pH-Einheit niedriger als der pK_a -Wert des Indikators ist. Vorzugsweise enthält die Zusammensetzung ein Geliermittel, z.B. Agar ohne Nährwert, in einer Konzentration von etwa 5 bis etwa 50 g pro Liter. Typischerweise liegt der Indikator in einer Konzentration von etwa 20 bis etwa 100 mg pro Liter vor. (So wie hierin verwendet, sind alle Konzentrationen auf das Gewicht der Komponente pro Gesamtvolumen der Zusammensetzung bezogen.) Eine Veränderung der Farbe der Zusammensetzung zeigt die Anwesenheit von Ureaseenzym an und deutet auf das Vorhandensein einer gastrointestinalen Erkrankung hin.

[0034] Der diagnostische Schritt wird vorzugsweise vor dem Schritt der Verabreichung von Wismut durchgeführt. Vorzugsweise wird der diagnostische Schritt auch während des Schrittes der Verabreichung von Wismut wiederholt durchgeführt, und der

Schritt der Verabreichung von Wismut wird beendet, nachdem der diagnostische Schritt ein negatives Ergebnis ergibt. Folglich umfaßt ein bevorzugtes Verfahren zur Behandlung eines Menschen oder eines niederen Tieres, welcher(s) an einer gastrointestinalen Erkrankung leidet, die Schritte:

- a) Durchführen eines diagnostischen Tests bei dem Individuum zum Nachweis einer CLO-Infektion des Individuums; und nach dem diagnostischen Test,
- b) Verabreichen an das Individuum von etwa 50 mg bis etwa 5.000 mg Wismut, wie oben definiert, pro Tag über einen Zeitraum, welcher endet, wenn das Individuum durch den diagnostischen Test getestet wird und ein negatives Ergebnis erhalten wird; gefolgt durch
- c) Verabreichen von etwa 100 mg bis etwa 10.000 mg eines antimikrobiellen Mittels, umfassend Metronidazol, pro Tag während 1 bis 21 Tagen.

[0035] Das folgende nichtbegrenzende Beispiel veranschaulicht die vorliegende Erfindung.

Beispiel I

[0036] Ein Mensch, der an einer Ulkuskrankheit leidet, wird durch ein erfindungsgemäßes Verfahren behandelt. Insbesondere wird eine Probe von Erbrochenem von dem Individuum erhalten und auf die Anwesenheit von Urease untersucht. Nach dem Nachweis von Urease wird das Individuum dann durch Verabreichen von 500 mg Wismutsubsalicylat pro Tag (zwei Dosen täglich) während 28 Tagen behandelt. Nach dem fünften Tag (beginnend am sechsten Tag) der Wismutbehandlung wird das Individuum auch durch Verabreichen von 750 mg Metronidazol pro Tag während 14 Tagen behandelt. (Deshalb wird die Wismutbehandlung während 9 Tagen nach dem letzten Tag der Behandlung mit dem antimikrobiellen Mittel fortgesetzt.) Das Individuum wird dann einer Endoskopie unterzogen, die eine Heilung der Läsion des peptischen Ulkus aufzeigt.

Patentansprüche

1. Verwendung von Wismut für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung eines Menschen oder eines niederen Tieres mit einer infektiösen gastrointestinalen Erkrankung, wobei die Behandlung das Verabreichen an das Individuum von 50 mg bis 5.000 mg Wismut pro Tag für 3 bis 56 Tage und das Verabreichen an das Individuum einer sicheren und wirksamen Menge eines antimikrobiellen Mittels, umfassend Metronidazol pro Tag für 1 bis 21 Tage umfaßt, wobei das Wismut gewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wismutaluminat, Wismutsubcarbonat, Wismutcitrat, Wismutsubgalat, Wismutsubnitrat, Wismuttartrat, Wismutsubsalicylat und Mischungen hiervon.

2. Verwendung von Wismut nach dem vorhergehenden Anspruch, wobei 500 mg bis 1.500 mg Wismut pro Tag an das Individuum verabreicht werden.

3. Verwendung von Wismut nach irgendeinem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die infektiöse gastrointestinale Erkrankung eine nicht-ulzeröse gastrointestinale Erkrankung ist.

4. Verwendung von Wismut nach Anspruch 3, wobei das Wismut für 3 bis 21 Tage verabreicht wird.

5. Verwendung von Wismut nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei die infektiöse gastrointestinale Erkrankung eine Ulkuskrankheit ist.

6. Verwendung von Wismut nach Anspruch 5, wobei das Wismut für 14 bis 56 Tage verabreicht wird.

7. Verwendung von Wismut nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6, wobei das Wismut ein Wismutsubsalicylat ist.

8. Verwendung von Metronidazol für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung eines Menschen oder eines niederen Tieres mit einer infektiösen gastrointestinalen Erkrankung, wobei die Behandlung das Verabreichen an das Individuum von 100 mg bis 10.000 mg pro Tag eines antimikrobiellen Mittels, umfassend Metronidazol, und das Verabreichen an das Individuum von 50 mg bis 5.000 mg Wismut pro Tag für 3 bis 56 Tage umfaßt, wobei das Wismut gewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wismutlaminat, Wismutsubcarbonat, Wismutcitrat, Wismutsubgalat, Wismutsubnitrat, Wismuttartrat, Wismutsubsalicylat und Mischungen hiervon.

9. Verwendung von Metronidazol nach Anspruch 8, wobei das antimikrobielle Mittel für 1 bis 14 Tage verabreicht wird.

10. Verwendung von Metronidazol nach Anspruch 8 oder Anspruch 9, wobei die Verabreichung des Wismuts und die Verabreichung des antimikrobiellen Mittels in Schritten durchgeführt werden, wobei der Schritt des Verabreichens des antimikrobiellen Mittels innerhalb von 1 bis 21 Tagen nach dem Beginn des Schrittes des Verabreichens von Wismut beginnt.

11. Verwendung von Metronidazol nach Anspruch 8 oder Anspruch 9, wobei die Verabreichung des Wismuts und die Verabreichung des antimikrobiellen Mittels in Schritten durchgeführt werden, wobei der Schritt des Verabreichens des antimikrobiellen Mittels nach der Beendigung des Schrittes des Verabreichens von Wismut beginnt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen