

(19) DANMARK



Patentdirektoratet  
TAASTRUP

(12) PATENTSKRIFT

(11) 168029 B1

(21) Patentansøgning nr.: 2465/86

(51) Int.Cl.5 A 61 K 31/505

(22) Indleveringsdag: 27 maj 1986

(41) Alm. tilgængelig: 29 nov 1986

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 24 jan 1994

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 28 maj 1985 FR 8507950

(73) Patenthaver: \*SYNTHELABO; 22, avenue Galilée; 92350 Le Plessis-Robinson, FR

(72) Opfinder: Francois \*Regnier; FR

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Anvendelse af alfuzosin til fremstilling af lægemidler

(56) Fremdragne publikationer

Andre publikationer: BR. J. PHARMACOL, vol. 81, 1984, page 13P-14P.  
CAVERO et al.: "Alfuzosin (SL 77.499), a new anti-hypertensive agent with a peripheral site of action: II. In vitro pharmacological studies". THE JOURNAL OF UROLOGY, vol. 133, fevriar 1985, pages 298-303, The Williams & Wilkins Co., US; A. MATTIAS-SON et al.: "Adrenergic and non-adrenergic contraction of isolated urethral muscle from rabbit and man". THE JOURNAL OF UROLOGY, vol. 130, aout 1983, pages 275-280, The Williams & Wilkins Co., US; H. HEDLUND et al.: "Effects of prazosin in patients with benign prostatic obstruction".

(57) Sammendrag:

2465-86

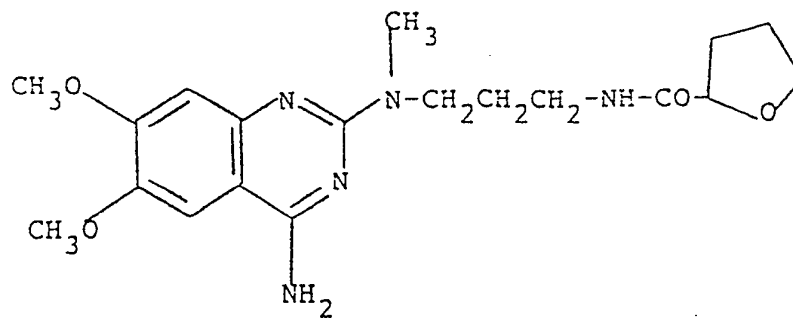
Lægemiddel i form af et farmaceutisk præparat indeholdende alfuzosin i kombination med et vilkårligt passende excipients anvendeligt til behandling af urinvejslidelser.

Den foreliggende opfindelse angår en anvendelse af alfuzosin til fremstilling af lægemidler.

Alfuzosin med formlen:

5

10



er kendt for sin anti-hypertensionsaktivitet. Det er en antagonist for vaskulære  $\alpha_1$ -adrenergiske receptorer, som er i besiddelse af direkte myorelaxerende egenskaber.

Der kendes flere forskellige antagonistiske receptorer for vaskulære  $\alpha_1$ -adrenergiske receptorer, som i strukturmæssig henseende minder om hinanden.

I British Journal of Pharmacology, vol 81, 1984, side 13P og 14P omtales f.eks. forbindelsen prazosin, og endvidere omtales det, at både prazosin og alfuzosin har blodtryks-sænkende virkning, idet forbindelserne blokerer de post-synaptiske  $\alpha_1$ -receptorer.

Det er endvidere kendt fra The Journal of Urology, vol 130, 1983, side 275-278 og vol. 133, 1985, side 298-303, at prazosin har virkning på vandladningsbesvær.

Formålet med den foreliggende opfindelse er at anvise et nyt lægemiddel, som afhjælper vandladningsbesvær.

Dette formål opfyldes ved et lægemiddel, der er fremstillet ved anvendelse af alfuzosin, som det er angivet i

krav 1.

5 Lægemidlet fremstillet ved anvendelsen ifølge krav 1 har  
endvidere vist sig at være langt mere egnet til behand-  
ling af vandladningsproblemer end et lægemiddel fremstil-  
let ved anvendelse af prazosin, idet alfuzosin er mere  
specifikt rettet mod de uronale  $\alpha_1$ -receptorer end prazo-  
sin. Dette fremgår f.eks. af det publicerede referat af  
10 Prostate and  $\alpha$ -Blockers, International Symposion Amster-  
dam, 14 June 1990.

Man konstaterer hos mange patienter, der udviser dysuri,  
en cervico-urethral hyperpression, som man henfører til  
15 en relativ hyperaktivitet af de  $\alpha$ -adrenergiske recepto-  
rer.

Man har nu undersøgt aktiviteten af alfuzosin over for de  
kontraktioner, som fremkaldes af phenylephrin på præpara-  
ter af glatte muskler stammende fra blærens base (trigo-  
nemuskelen) og urethra hos kaniner.  
20

Man afliver hankaniner (CEGAN) vejende 3-4 kg ved afblød-  
ning og ved forskydning af halshvirvlerne.  
25

Blæren og urethra udtages hurtigt og anbringes i en lun-  
ken Krebs-opløsning indeholdende hydrogencarbonat.

30 S sammensætningen af dette Krebs-medium er som følger ud-  
trykt i mM: NaCl 114; KCl 4,7; CaCl<sub>2</sub> 2,5; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,2;  
MgSO<sub>4</sub> 1,2; NaHCO<sub>3</sub> 25,0; glucose 11,7; ascorbinsyre 1,1.  
Man tilsætter propranolol (1,0  $\mu$ M) til Krebs-mediet for  
at blokere  $\beta$ -adrenoceptorerne.

35 Blæren åbnes transversalt, og man dissekerer området for  
"trigone" muskelen, som befinder sig på rygoverfladen af  
blæren og mellem de to urethra.

stata.

Delene af trigonemuskelen og urethra vaskes under en spænding på 1 g i Krebs-medium.

5

Man bestemmer kurven for kontraktions-respons i forhold til kumulerede koncentrationer af phenylephrin.

10 Tilsætningerne af agonist gennemføres hvert 5. minut. Vævsprøverne vaskes, indtil basespændingen er genetableret, hvorpå de inkuberes i 30 minutter med alfuzosin.

Man bestemmer en anden kurve respons over for phenylephrin i nærvær af alfuzosin.

15

Kurverne, som afbilder respons over for koncentrationer af phenylephrin i nærvær af eller uden tilstedeværelsen af alfuzosin, udtrykkes som en procentdel af det maksimale respons, som opnås i forhold til en kontrolkurve.

20

Styrken af alfuzosin beregnes på formen  $pA_2$  under anvendelse af Schild-metoden,  $pA_2$  = den negative logaritme af den molære koncentration af alfuzosin, som fremkalder en forskydning mod højre af kurven for respons i forhold til agonist.

25

30 Alfuzosin (i en dosis på 3,0  $\mu$ M) fremprovokerer en signifikant parallelforskydning mod højre af kurven for respons over for phenylephrin såvel på trigonemuskelen som på urethra.

Alfuzosin fremprovokerer en reduktion på 20 - 30% af de maksimale kontraktile virkninger af phenylephrin.

35

Man kan under anvendelse af Schild-analyse bestemme værdien for  $pA_2$ , som er  $7,05 \pm 0,17$ .

Man har ligeledes ved kliniske studier kunnet påvise effektiviteten af alfuzosin på patienter, som lider af en dysuri af neurologisk oprindelse med urethra-hypertoni.

5 Man indsprøjter ved kontinuert intravenøs indgift 5 mg alfuzosin i løbet af 20 minutter. Sphincterometer-målinger under anvendelse af en elektronisk mikroføler blev gennemført før og efter injektion af lægemidlet dels ved blærehalsen og dels ved den stribede sphincter på det bageste urethra.

10 Resultaterne af disse målinger har gjort det muligt ved blærehalsen at konstatere en formindskelse af trykket på 44% ( $p < 0,001$ ), og ved den stribede sphincter en formindskelse på 39% ( $p < 0,001$ ).

Man har ligeledes gennemført en klinisk undersøgelse på paraplegiske patienter.

20 Den paraplegiske patient, som er en rygmarvsbeskadiget mand, udgør en eksperimentel model for de perifere receptorer, fordi der er afskåret for indflydelsen fra de øvre nervecentre, såvel begge hjernedele som rygmarvens forlængelse.

25  $\alpha$ -adrenergisk hypertoni danner grundlaget for dysurier og forstyrrelser med hensyn til vandladning, p.g.a. lokaliseringen af  $\alpha$ -adrenergiske receptorer i det bageste urethra og i afsnittet af blæren og urethran i nærheden af halsen. Åbningen af halsen og sænkningen af trykgradienten i det bageste urethra er de to betingelser, som er 30 nødvendige for gennemførelsen af en effektiv vandladning.

Man indgiver alfuzosin ad intravenøs vej og derpå per os, 35 dersom den første test er positiv.

Ved intravenøs indgift indsprøjter man 5 mg alfuzosin i

løbet af 20 minutter.

Efter injektion af alfuzosin formindskes det intrauretrale tryk signifikant.

5

Testen betragtes som værende positiv, dersom der sker en udløsning af vandladning, dvs. en obligatorisk åbning af halsen.

10

På de patienter, for hvilket testen er positiv, gennemfører man derpå indgift af alfuzosin ved peroral indgift i en mængde på 9 mg/24 timer/28 dage.

15

I størsteparten af tilfældene har behandlingen per os gjort det muligt at gøre vandladningen lettere at udløse.

20

Alfuzosin kan anvendes ved behandlingen af lidelser i de nedre urinveje, hvor hyperaktivitet af de  $\alpha$ -adrenergiske receptorer i blære-sphincter systemet forstyrrer cyclus mellem kontinens og vandladningen.

25

Det drejer sig om patienter, såsom mænd og kvinder der udviser en sygdomstilstand i blærehalsen, eller mænd som udviser en godartet prostata-hypertrofi med dysuri af  $\alpha$ -adrenergisk oprindelse.

30

Det kan også dreje sig om patienter, som er plaget af neurologiske forstyrrelser, såsom paraplegiske patienter eller patienter med dissemineret sclerose, hos hvem alfuzosin ligeledes afhjælper forstyrrelser i vandladningen.

35

Lægemidlerne fremstillet ved anvendelsen ifølge opfindelsen og således indeholdende alfuzosin i kombination med et vilkårligt passende excipients kan indgives per os, parenteralt eller transdermisk. De kan foreligge i enhver passende form, såsom gelatinekapsler, tabletter, opløsninger etc. De farmaceutiske præparater kan ligeledes fo-

religge i form af tabletter eller gelatinekapsler med retarderet virkning.

Den daglige posologi kan strække sig fra 0,5 til 10 mg.

5

I det følgende er anført eksempler på farmaceutiske formler:

	<u>Tablet:</u>		<u>mg</u>
10	alfuzosin (i form af hydrochloridet)		5
	microkrystallinsk cellulose		36
15	lactose		122
	natriumcarboxymethylstivelse		7
	polyvidon som excipiens		9
20	magnesiumstearat		1
			<hr/>
			180
25	indhylningsmateriale	ca.	8
	<u>Injektionsopløsning</u>		<u>mg</u>
30	alfuzosin (i form af hydrochloridet)		1
	natriumchlorid		44,9
35	vand	op til	5 ml

P a t e n t k r a v

-----

1. Anvendelse af alfuzosin til fremstilling af lægemidler  
5 beregnet til behandling af vandladningsproblemer.

10

15

20

25

30

35