

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 162477 B

(21) Patentansøgning nr.: 1740/85

(51) Int.Cl.⁵ A 61 K 37/43

(22) Indleveringsdag: 17 apr 1985

(41) Alm. tilgængelig: 19 okt 1985

(44) Fremlagt: 04 nov 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 18 apr 1984 DE 3414595

(71) Ansøger: *Hoechst Aktiengesellschaft; Brueningstrasse 45; D-W-6230 Frankfurt am Main 80, DE

(72) Opfinder: Wolfgang *Koenig; DE

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

(54) **Anvendelse af gonadoliberin eller den gonadoliberin-analoge buserelin til fremstilling af et farmaceutisk præparat til behandling af klimakterielle besværligheder og patologiske tilstande med forhøjet parathormonspejl**

(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 4297/84

Andre publikationer: Klinisk Ordbog, 13 udg (1984) 31

(57) Sammendrag:

1740-85

Farmaceutisk præparat, der har et farmakologisk virksomt indhold af i og for sig kendt gonadoliberin eller dets mindst lige så stærkt virkende agonister, fremstilles ved, at man bringer gonadoliberin eller dets analoge forbindelser sammen med et farmaceutisk acceptabelt bærerstoff i en egnet præparatform.

Præparatet kan anvendes ved behandlingen af klimakterielle besværligheder og patologiske tilstande ved forhøjet parathormonspejl, osteoporosis og nyreinsufficiens.

De anvendte virksomme mængder af de aktive stoffer ved indgift er betydeligt mindre end ved hidtil anvendte lægemidler.

DK 162477 B

Det har vist sig, at gonadoliberin eller den gonadoliberin-analoge buserelin overraskende i ringe dosering udøver en positiv virkning ved behandling af klimakterielle besværligheder, både i præmenopausen og i postmenopausen, samt ved behandling af patologiske tilstande med forhøjet parathormonspejl.

Opfindelsen angår i overensstemmelse hermed anvendelsen af gonadoliberin eller den gonadoliberin-analoge buserelin til fremstilling af et farmaceutisk præparat til behandling af klimakterielle besværligheder og patologiske tilstande med forhøjet parathormonspejl (parathyreoideahormon).

I DK patentansøgning nr. 4297/84 er der beskrevet farmaceutiske præparater indeholdende gonadoliberin eller gonadoliberin-analoge til behandling af stofskiftesygdomme, der kan forekomme ved en for ringe sekretion af endogent parathormon; ved anvendelse af disse præparater opnås der således en forøgelse af lave parathormonspejlværdier, hvorimod der ifølge den foreliggende opfindelse er tale om anvendelse af lignende præparater til behandling af klimakterielle besværligheder og patologiske tilstande, ved hvilke parathormonspejlet er for højt.

Ved osteoporosis finder man forhøjede parathormonspejl i knoglemarven (Klin. Wochenschr. 62, 129-132, 1984); parathormon virker knogleopløsende. Hos unge hunrotter med højt parathormonspejl nedsætter små doser af gonadoliberin-analogen buserelin plasma-parathormonet, skønt et ved calcium-infusion nedsat parathormonspejl forhøjes ved på lignende måde doseret buserelin, jfr. DE offentliggørelsesskrift nr. 3.332.329. Muligvis spiller denne parathormon-regulerende virkning af buserelin en rolle ved behandling af knoglesmerter og osteoporosis.

Besværligheder, som kan behandles med gonadoliberin eller dets analoge forbindelser, er cyclusforstyrrelser (uregelmæssige menstruationsblødninger) i præmenopausen, de postklimakterielle besværligheder, såsom hestigninger, kuldegysninger, svedudbrud, svimmelhed, hjertebanken, søvn-

Opfindelsen angår således også anvendelsen af gonadoliberin til fremstilling af et farmaceutisk præparat til behandling af osteoporosis.

$\square$ -Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂ (I)

Derimod er det ved anvendelsen af gonadoliberin eller den gonadoliberin-analoge buserelin til fremstilling af et farmaceutisk præparat ifølge opfindelsen til behandling af klimakterielle besværligheder tilstrækkeligt med parenterale indgifter på kun fra 0,5 til 5 μg gonadoliberin eller en lige så stærkt virkende mængde af gonadoliberin-analogen buserelin pr. enkeltdosis for en normalvægtig voksen kvinde (= 6 til 60 ng/kg/dosering). Ved intranasal indgift på slimhinden anvendes på grund af den dårlige resorption fra 10 til 200 μg gonadoliberin eller en lige så stærkt virkende mængde af gonadoliberin-analogen buserelin pr. enkeltdosis for en normalvægtig voksen person (kvinde). Almindeligvis doserer man ved begyndelsen af behandlingen fra 2 til 3 gange dagligt. Efter at besværlighederne er formindsket, kan man indskrænke sig til en indgift én gang om dagen.

Den agonistiske virkning af gonadoliberin forstærkes

- fremfor alt ved substitutionen af Gly-NH₂¹⁰ med ethylamin-gruppen og ved udbytningen af Gly⁶ med lipofile D-aminosyrer. Man får således forbindelser, som hver gang ifølge afprøvning virker fra ca. 100 til ca. 200 stærkere end gonadoliberin, jfr. Vitamins and Hormones 38, 257-323 (1980). Det er vigtigt for udbytningen i position 6, at D-aminosyren indeholder en α -CH- og β -CH₂-gruppe, jfr. Peptides - Chemistry, Structure, Biology, side 883-888, Ann Arbor Science Publishers Inc. Ann Arbor, Mich. 1975. Af de "naturlige"
- 10 D-aminosyrer er D-Trp, D-Leu og den tertiære butylether af D-Ser bedst egnede. Ved anvendelsen af syntetiske aromatiske D-aminosyrer kan man dog opnå endnu højere aktiviteter, såsom ved [D-3-(2,4,6-trimethylphenyl)-Ala⁶]- og [D-3-(2-naphthyl)-Ala] gonadoliberin (J. Med. Chem. 25, 795-801
- 15 (1982).

Den gonadoliberin-analoge buserelin kommer på tale til de her omhandlede indikationer.

Gonadoliberin og buserelin samt fremgangsmåder til deres fremstilling kendes eksempelvis fra:

- 20 - COY D.H., LABRIE F., FAVARY M., COY E.J. et SCHALLY A.V. (1975) LH - releasing activity of patent LH - RH analogs in vitro BBRC 67, 576 - 582.
- Wylie Vale et al. (1976) in "Hypothalamus and endocrine functions" (F. LABRIE, J. MEITES and G. PELLETIER, eds; PLENUM Press) side 397-429.
- 25 FUJINO, BBRC vol. 49, nr. 3, 1972, side 863.
- DE-offentliggørelsesskrift nr. 2.509.783, US patentskrift nr. 3.901.872, US patentskrift nr. 3.896.104, JP patentskrift nr. 49.100.081, US patentskrift nr. 3.971.737, BE patentskrift nr. 842.857, BE patentskrift nr. 832.310, BE patentskrift nr. 832.311, US patentskrift nr. 4.003.884, US patentskrift nr. 4.024.248, DE offentliggørelsesskrift nr. 2.720.245 og DE offentliggørelsesskrift nr. 2.446.005.

- Gonadoliberin-analogen buserelin, der har vist sig
- 35 at være særligt egnet, har sammensætningen:
[D-Ser(Bu^t)⁶] Gonadoliberin-(1-9)-nonapeptid-ethylamin (=Bu-

[D-Ser(Bu^t)⁶] Gonadoliberin-(1-9)-nonapeptid-ethylamin (=Buserelin)

(Drugs of the Future 4, 173-177 (1979) og 8, 254 (1983).

De her omhandlede præparater kan indgives intranasalt
5 eller parenteralt. Til en intranasal anvendelsesform blandes
forbindelsen sammen med de dertil gængse tilsætningsstoffer
såsom stabilisatorer eller indifferente fortyndingsmidler
og bringes over i egnede indgivelsesformer ved gængse meto-
der, såsom vandige, alkoholiske eller olieagtige suspensioner
10 eller vandige, alkoholiske eller olieagtige opløsninger.
Som olieagtige bærestoffer eller opløsningsmidler kommer
f.eks. vegetabilske eller animalske olier i betragtning,
såsom solsikkeolie eller levertran.

Til subcutan eller intravenøs indgivelse bringes den
15 aktive forbindelse eller dens fysiologisk acceptable salte,
om ønsket med de dertil gængse substanser såsom opløsnings-
formidlende stoffer, emulgatorer eller yderligere hjælpestof-
fer i opløsning, suspension eller emulsion.

Som opløsningsmidler kommer f.eks. på tale: vand, fysio-
20 logiske natriumchloridopløsninger eller alkoholer, såsom etha-
nol, propandiol eller glycerol, desuden også sukkeropløsning-
er såsom glucose- eller mannitolopløsninger, eller også en
blanding af de forskellige nævnte opløsningsmidler.

Gonadoliberin-analogen buserelin er højaktiv. Den
25 virker ca. 10 gange stærkere end gonadoliberin på mennesker
og har en længere virkningstid. Den skal altså doseres i
mindre doser og ikke så ofte som gonadoliberin. Sædvanligvis
er ved parenteral indgift fra 50 til 500 ng buserelin pr.
normalvægtig kvinde (svarende til fra 0,6 til 7 ng/kg/dosis)
30 tilstrækkelig. Ved anvendelse på slimhinderne (f.eks. in-
tranasal indgift) er det nødvendigt med fra 1 til 20 µg
buserelin pr. normalvægtig voksen (svarende til fra 10 til
300 ng/kg/dosis). Det kan dog også blive nødvendigt at ned-
sætte dosen eller at forhøje denne.

0

Eksempel 1 (præparat til intranasal anvendelse).

4,0 g $\square$ Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu^t)-Leu-Arg-Pro-
-NH-C₂H₅-diacetat (buserelin) opløses i 100 ml destilleret vand.
5 Samtidigt opløser man 31,2 g NaH₂PO₄·2H₂O, 66,29 g Na₂HPO₄,
25 g natriumchlorid og 100 g benzylalkohol i 8 liter destil-
leret vand, og man tilsætter 500 g polyvinylalkohol
med en K-værdi på ca. 90. De to opløsninger forenes og
filtreres.

10

Eksempel 2

Buserelin indgives hensigtsmæssigt intranasalt i en
dosis fra 1 til 10 µg pr. normalvægtig kvinde. Man indgiver
15 én dosis en gang om dagen, indtil besværlighederne forsvin-
der. Derefter kan man fortsætte behandlingen med én indgift
hver anden dag.

Denne behandling kan også anvendes ved besværlighederne
ved klimakterium hos virile mænd.

20

Eksempel 3Parathormon-sænkende virkning af buserelin (se tegningen)

Fire grupper på hver gang fem hun-Wistarrotter
behandles med placebo eller tre forskellige doser (1 ng/kg,
25 5 ng/kg, 50 ng/kg) buserelin. Først tager man en blodprøve
fra alle dyrene (udgangsværdi). Dernæst giver dyrene en in-
jektion af buserelin i fysiologisk natriumchloridopløsning
med 0,25% Haemaccel[®]-tilsætning og placebogruppen den samme
mængde fysiologisk natriumchloridopløsning med 0,25%
30 Haemaccel[®]-tilsætning. Efter 90 og 240 minutters forløb
tages der blodprøver. Blodserum undersøges ved hensyn til
parathormon. Efter 90 minutters forløb falder parathormon-
spejlet i verumgruppen, idet den bedste virkning iagttages
ved de små doseringer. Efter 240 minutters forløb opnås
35 udgangsværdien igen.

Forklaring af tegningen: Her gengives det tidsmæssige
forløb af PTH-spejlet efter i.v.-buserelinindgift af

0

1 ng/kg (kurve 1), 5 ng/kg (kurve 2) og 50 ng/kg (kurve 3).
I kurve 4 vises forløbet ved placeboindgift. Måleværdierne
angives hver gang med standardafvigelse (n=5).

5

Eksempel 4

En kvinde (47 år gammel) med uregelmæssig menstruation og stærke krampeagtige smerter under perioden samt et vedvarende tryk på blæren og de typiske hedestigninger
10 behandles med 100 µg (intranasalt) gonadoliberin 2 gange
dagligt (om morgenen og aftenen). Allerede efter behandlingens
første dag forsvinder besværlighederne. Patienten behandles
i ca. 9 måneder. Inden for dette tidsrum kommer menstrua-
tionsblødningerne særdeles punktligt.

15

Man holder pause i behandlingen to gange, hver gang
i 2 uger. Derved indfinder de ovennævnte besværligheder
sig dog igen, således at man behandler yderligere ifølge
det beskrevne skema. Der iagttages ingen negative bivirk-
ninger af gonadoliberin.

20

Eksempel 5

En kvinde (35 år gammel) får efter operativ fjernelse
uterus stærke migræneanfald og knoglesmerter. Begge symptomer
kan forbedres ved en behandling med 50 µg gonadoliberin
25 (intranasalt) to gange dagligt. Knoglesmerterne reduceres
til et minimum, og migræneanfaldene får et kortere forløb,
bliver sjældnere og væsentligt svagere end uden gonadolibe-
rinbehandling.

30

35

P A T E N T K R A V.

1. Anvendelse af gonadoliberin eller den gonadolib-
berin-analoge buserelin til fremstilling af et farmaceutisk
præparat til behandling af klimakterielle besværligheder og
5 patologiske tilstande med forhøjet parathormonspejl.

2. Anvendelse ifølge krav 1 til fremstilling af et
præparat til parenteral indgift, k e n d e t e g n e t
ved, at præparatet indeholder fra 0,5 til 5 μ g gonadoliberin
eller en lige så stærkt virkende mængde af gonadoliberin-
10 -analogen buserelin pr. enkeltdosis for en normalvægtig
voksen person.

3. Anvendelse ifølge krav 1 til fremstilling af et
præparat til indgift på slimhinden, k e n d e t e g n e t
ved, at præparatet indeholder fra 10 til 200 μ g gonadoliberin
15 eller en lige stærkt virkende mængde af gonadoliberin-analo-
gen buserelin pr. enkeltdosis for en normalvægtig voksen
person.

4. Anvendelse ifølge krav 1 af gonadoliberin til
fremstilling af et farmaceutisk præparat til behandling af
20 osteoporosis.

