

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03813149.8

[51] Int. Cl.

A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 12 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 100355419C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 453/02 (2006.01)

[22] 申请日 2003.6.5 [21] 申请号 03813149.8

[30] 优先权

[32] 2002. 6. 7 [33] JP [31] 166408/2002

[86] 国际申请 PCT/JP2003/007149 2003.6.5

[87] 国际公布 WO2003/103659 日 2003.12.18

[85] 进入国家阶段日期 2004.12.7

[73] 专利权人 安斯泰来制药有限公司

地址 日本东京

[72] 发明人 R·冯梅斯特恩 N·J·维瑟

梶井宽 滝口啓行

[56] 参考文献

CN 1346268A 2002.4.24

US 5447958A 1995.9.5

lower urinary tract symptoms: what are the implications for the patients. Roberto M Scarpa. Eur Urol, Vol. 40 No. suppl. 2001

potential therapeutic targets for treatment of the overactive bladder. Donna J Urol. world J Urol, Vol. 19. 2001

治疗膀胱过度活动症的新药托特罗定. 袁宁. 药学进展, 第 25 卷第 1 期. 2001

审查员 刘瑞华

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 朱黎明

权利要求书 1 页 说明书 13 页 附图 1 页

[54] 发明名称

治疗膀胱过度活动的药物

[57] 摘要

一种治疗膀胱过度活动的药物组合物, 它包含坦舒洛辛或其药学上可接受的盐作为活性组分。

1. 治疗膀胱过度活动的药物组合物，所述组合物包含坦舒洛辛或其药学上可接受的盐以及索非那新或其盐作为活性组分。
2. 如权利要求 1 所述的治疗膀胱过度活动的药物组合物，其特征在于所述组合物包含盐酸坦舒洛辛。
3. 坦舒洛辛或其药学上可接受的盐以及索非那新或其盐在制造膀胱过度活动治疗剂中的用途。

治疗膀胱过度活动的药物

发明领域

本发明涉及一种药物，具体是治疗膀胱过度活动的药物。

背景技术

下尿路机能障碍可大致分成小便收集障碍（增加尿频和小便失禁）和小便障碍（小便困难和尿闭）。小便失禁是小便收集障碍的典型例子，并且被定义为主观上可证明的小便渗漏，从而使日常生活和个人卫生发生困难。提高尿频指小便超过正常频率的状态，并定义为在晚上约2次或更多，并且在24小时内9次或更多。小便失禁可分成腹压小便失禁（它发生在咳嗽或打喷嚏过程中达到一定腹压时）、突发（impending）小便失禁（它突然发生，并且在病人到达厕所之前发生小便渗漏）和腹压小便失禁和突发小便失禁的混合型小便失禁（Current Therapy, 19（12），8—11，2001年）。

膀胱过度活动是涉及尿频和尿急的症状的医学情况，且有或没有紧迫性小便失禁。当表现出没有局部病理、神经学或代谢因素时，可用来解释这些症状，（Urology, 55（增刊.5A），1—2页，2000年）。为了更具体的说明，下述3组包括在膀胱过度活动中：（1）单独提高的尿频和尿急，（2）提高的尿频，尿急和突发小便失禁，以及（3）混合型小便失禁。

治疗膀胱过度活动的药物包括蕈毒碱受体拮抗剂（muscarinic receptor antagonist），它能降低膀胱逼尿肌的收缩。所述蕈毒碱受体可大量存在于膀胱逼尿肌，并且通过刺激所述膀胱逼尿肌引发收缩。

目前，除了蕈毒碱受体拮抗剂，对于新的作用机理的研究在关于K通道活化剂、 β_1 受体激动剂、药物抑制中心尿反应和前列腺素合成抑制剂方面取得了进展（《医学和药物期刊》，38（S-1），283—288页，2002年）。

α_1 受体可大量存在于膀胱、尿路、前列腺和前列腺的上皮膜的底部，并刺激平滑肌收缩，从而提高尿道阻力。因此， α_1 受体阻断剂（它可降低尿道阻力）被认为

能有效地治疗小便障碍。此外， α_1 受体激动剂（它可提高尿道阻力）被认为能有效地治疗小便收集障碍。例如，W096/38143 公开了 α_{1A} 受体选择性激动剂可有效地治疗小便失禁，这是因为下面的事实，即 α_{1A} 受体可用在尿道和膀胱颈部的收缩。W099/57131 公开了 α_{1D} 受体阻断剂可有效地治疗在膀胱和下尿路障碍中发现的刺激症状，这是因为基于以下事实，即 α_{1D} 受体局部存在于膀胱中。

现在，迫切需要治疗膀胱过度活动的新药物。

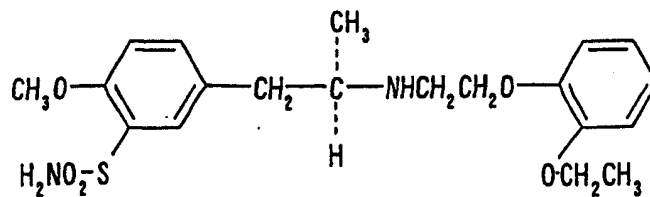
发明内容

在上述情况下，本发明人发现，坦舒洛辛及其盐可有效地治疗膀胱过度活动。

更具体地说，本发明涉及一种治疗膀胱过度活动的药物组合物，其中所述组合物包含坦舒洛辛或其药学上可接受的盐作为活性组分。

本发明还涉及坦舒洛辛或其药学上可接受的盐在制造膀胱过度活动治疗剂中的用途。本发明还涉及治疗膀胱过度活动的方法，其中所述方法包括将治疗有效量的坦舒洛辛或其药学上可接受的盐施用给病人。

坦舒洛辛的化学名称为 (R) (-) -5- (2- ((2- (邻乙氧基苯氧基) 乙基) 氨基) 丙基) 2-甲氧基苯-磺酰胺，它可用下述结构式表示。坦舒洛辛及其药学上可接受的盐第一次公开在日本专利公开公报昭-56/110665 (对应于欧洲专利公开 34432)。



已知，坦舒洛辛及其盐具有肾上腺素 α_{1A} 受体阻断作用，具体地说，其盐酸化物（盐酸坦舒洛辛）可阻断尿路和前列腺中的 α_1 受体，从而发现了其可广泛用作药物，它可通过减少尿道侧压的前列腺压力部分来改善与前列腺肥大有关的小便障碍。近年来，也已经证明这些物质可有效地治疗与神经原性膀胱和下尿路机能障碍有关的小便障碍（与下尿路的功能性闭合有关的小便障碍，以及与下尿路中清洁器质性病变或神经紊乱无关的小便障碍）（W000/00187（对应于欧洲专利公开 1088551），W001/10436（对应于欧洲专利公开 1203582））。

但是没有报导证实对于小便收集障碍（增加尿频和小便失禁）的功效。但是，本发明的发明人第一次发现了盐酸坦舒洛辛在治疗膀胱过度活动中的临床疗效。

本发明还涉及使用坦舒洛辛或其药学上可接受的盐制造与蕈毒碱受体拮抗剂联用来治疗膀胱过度活动的药物中的用途。本发明还涉及治疗膀胱过度活动的方法，其中所述方法包括将治疗有效量的坦舒洛辛或其药学上可接受的盐与治疗有效量的蕈毒碱受体拮抗剂一起施用给病人。

而且，本发明涉及一种治疗膀胱过度活动的药物组合物，其中所述组合物包含坦舒洛辛或其药学上可接受的盐和蕈毒碱受体拮抗剂或其药学上可接受的盐作为活性组分。证实坦舒洛辛（ α_1 受体阻断剂）和蕈毒碱受体拮抗剂可提供协同效应，这是因为它们具有不同的作用机理。

本发明还可通过下述细节进行说明：

在本发明中，术语“膀胱过度活动”表示一种医学情况，它指尿频和尿急的症状，且有或没有紧迫性小便失禁（urge incontinence）。当没有出现局部病理、神经学或代谢因素时，可用来解释这些症状。膀胱过度活动的病人不仅包括成人也包括小孩。

治疗膀胱过度活动的药物是治疗膀胱过度活动的药物和/或改善膀胱过度活动的症状的药物。治疗膀胱过度活动的药物组合物包含能治疗膀胱过度活动和/或改善膀胱过度活动的症状的有效组分及其药学上可接受的盐。

坦舒洛辛及其药学上可接受的盐可通过日本专利公开公报昭-56/110665（对应于欧洲专利公开 34432）和昭-62/114952（对应于欧洲专利公开 1282077）所述的方法或其相似方法制得。

坦舒洛辛可形成许多无机和有机酸或碱的药学上可接受的酸和碱加成盐。这些盐也组成了本发明的一部分。它们的例子是具有无机酸（如盐酸、硫酸、磷酸）的盐；具有有机酸（如富马酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸）的盐；具有碱金属（如钠、钾）的盐；和具有碱土金属（如钙、镁）的盐等。在本发明中，盐酸化物是最优选的。这些盐可通过常规方法制得。

本发明的药物可通过常规方法使用有机或无机载体、填料和其他适用于口服或肠道外给药的添加剂制成口服固体制剂、口服液体制剂或注射制剂。优选的一种是口服固体制剂，它可由病人自己方便地给药，并且方便保存和携带，更具体地说，

它们是片剂、稀释的粉末、颗粒、细颗粒、胶囊、药丸等。

在这些固体制剂中，所述活性物质与至少一种惰性稀释剂（如乳糖、甘露糖醇、葡萄糖、微晶纤维素、淀粉和聚乙烯基吡咯烷酮或偏硅酸铝酸镁）混合。所述组合物可通过常规方法包含除了惰性稀释剂之外的其他添加剂，它们的例子可以是粘合剂（如羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素）、润滑剂（如硬脂酸镁、硬脂酸钙、聚乙二醇、淀粉和滑石）、崩解剂（如纤维素乙醇酸钙）、稳定剂（如乳糖）、溶解助剂（如谷氨酸和天冬氨酸）、增塑剂（如 Tween 80 和三乙酰甘油酯）、以及着色剂（如二氧化钛和铁倍半氧化物）。如果需要的话，片剂或药丸可涂有糖衣或胃肠物质的薄膜，如蔗糖、明胶、琼脂、果胶、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯。

在本发明中，最优选的制剂是缓释型的缓释制剂。所述缓释制剂可通过已知方法制成片剂、颗粒、细颗粒或胶囊。所述缓释制剂可通过已知方法用例如脂/油、聚甘油的脂肪酸酯、羟丙基纤维素等涂覆片剂、颗粒、细颗粒或胶囊制得。

日本专利公开公报昭-62/9（对应于欧洲专利公开 194838）所述的缓释制剂是特别优选的。因此，在每单元制剂中，在活性化合物和不少于 50 重量%的单元形成物质的混合物中加入洗脱抑制剂后，通过颗粒化制备颗粒，并将颗粒装入胶囊，通过常规方法制备胶囊制剂或制备片剂。结晶纤维素是优选的单位形成物质。对于洗脱抑制剂，可使用不溶于水的高分子量物质（如丙烯酸类聚合物、共聚物或纤维素衍生物），并且可适当使用例如水性悬浮液、水性乳化液或含水有机溶剂中的溶液形式的洗脱抑制剂。市售的例子是 EudragitL 30D55（甲基丙烯酸共聚物 LD）、Eudragit E 30D（丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物的乳化液）和 Aquacoat ECD-30（乙基纤维素的水性悬浮液），并且它们可用作洗脱抑制剂，或者如果需要的话它们可用水稀释后使用。

因此，最优选的是具有长效作用的口服缓释制剂，它能在口服后 12—24 小时的延长时间内释放某些活性成分，有利的药物释放不仅发生在上消化道而且也发生在下消化道。

例如，W094/06414（对应于欧洲专利公开 661045）所述的具有长效作用的口服缓释制剂能在结肠下部的水份中释放活性组分，因为所述制剂可较好地吸收制剂内部的水份，同时留在上消化道中保持原样，并以几乎完全胶质化的形式向下进入下

消化道。具体地说，它是水凝胶缓释制剂型片剂，其具有 70%或更大但小于 100% 的胶质化率，它可通过混合 (1) 药物，(2) 使水以 5—80 重量% (以制剂作为整体计) 或更大的范围侵入制剂的添加剂，其溶解度为需要不超过 5 毫升的水来溶解 1 克制剂，以及 (3) 每片剂含 70 毫克或更多的高分子量物质，形成了 10—95 重量% (以制剂作为整体计) 的水凝胶，其平均分子量为 2000000 或更大，在 25°C、1% 水溶液中的粘度 1000cps 或更大。使水侵入制剂的添加剂包括聚乙二醇、聚乙烯基吡咯烷酮、D-山梨糖醇、木糖醇、精制糖、无水麦芽糖、D-果糖、右旋糖酐、葡萄糖、聚氧化乙烯、聚氧化丙二烯、氯化钠、氯化镁、柠檬酸、酒石酸、甘氨酸、β-丙氨酸 (alaine)、赖氨酸盐酸化物和葡甲胺。所述形成水凝胶的高分子量物质包括聚环氧乙烷、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素和羧基乙烯基聚合物。此外，当使用聚环氧乙烷作为形成水凝胶的高分子量物质时，可混合黄铁倍半氧化物和/或红铁倍半氧化物，以防止坦舒洛辛在光照下存储时缓释性发生变化，具体参见 W001/10466。

坦舒洛辛或其药学上可接受的盐的剂量可根据具体情况决定，它可参照给药途径、疾病症状、病人的年龄和性别等进行考虑。考虑到后述测试例的效果，在口服给药的情况下，盐酸坦舒洛辛施用给成人的通常剂量为约 0.1—2.0 毫克/天，最优选的，其剂量为 0.25—1.5 毫克/天，并且每天饭后口服一次。

尽管本发明的药物对于单一疗法也是充分有效的，但是通过同时或间隔共施用具有不同作用机理的蕈毒碱拮抗剂可得到协同作用。包括坦舒洛辛或其盐以及蕈毒碱受体拮抗剂的联用药物可施用给病人。蕈毒碱受体拮抗剂包括羟丁宁 (oxybutynin)、托特罗定、达非那新 (darifenacin)、纽苯西平、扎非那新 (zamifenacin)、替沃托品 (tiotropium)、阿巴莫林 (albamerin)、托司必姆 (trospium)、非索他嗪 (phesoterazine)、替米维林 (temiverine)、奎宁环-3'-基 (quinuclidinyl)-1-苯基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-2-羧酸盐 (索非那新 (solifenacin))、4-(2-甲基-1H-咪唑基-1-基)-2, 2-二苯基丁基酰胺、N-(1-(6-氨基吡啶-2-基甲基)哌啶-4-基)-2(R)-(3, 3-二氟-1(R)-环戊基)-2-羟基-2-苯基乙酰胺及其盐。优选的是 M3 受体选择性拮抗剂，特别优选的是琥珀酸 (+)-(1S, 3'R)-奎宁环-3'-基-1-苯基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-2-羧酸盐 (索非那新)。

索非那新及其药学上可接受的盐可通过 W096/20194 中所述的方法或相似的方法制得。在口服给药的情况下，它们施用给成人的剂量通常是约 1—100 毫克/天，或最优选的是，一次剂量为 5—50 毫克/天，或分两次。

附图简述

图 1 描述了膀胱过度活动模型鼠排尿之前，坦舒洛辛对于收缩的影响（A：收缩频率，B：收缩幅度）；（*： $P < 0.05$ ，**： $P, 0.01$ ）。

图 2 描述了膀胱过度活动模型鼠排尿之前，坦舒洛辛单独或与索非那新联用对收缩的影响（A：收缩频率，B：收缩幅度）；（*： $P < 0.01$ ）。

本发明的具体实施方式

通过下述实施例和测试例具体描述本发明，但本发明并没有局限于此这些实施例等。

实施例 1

充分混合 5 克盐酸坦舒洛辛和 470 克结晶纤维素，在其中加入 500 克的 83.3 克 Eudragit L30D-55（25 克作为固体）与水的混合物，并且所述混合物使用高速搅拌造粒机颗粒化。得到颗粒为球形，其粒径为 0.1—1.5 毫米，其中大部分颗粒为 0.2—1.0 毫米。

得到颗粒与滑石和硬脂酸镁混合，并装在胶囊中制备胶囊制剂（在胶囊中含 0.2 毫克盐酸坦舒洛辛）。

实施例 2—6

使用与实施例 1 相同的方法，不同的是将根据表 1 所述配方制造的颗粒制成胶囊制剂。

表1 (单位: 克)

| 实施例编号 | 盐酸坦舒洛辛 (克) | 结晶纤维素 (克) | Eudragit L30D-55 (固体含量) (克) |
|-------|------------|-----------|--------------------------------|
| 2 | 5 | 445 | 166.6 (50) |
| 3 | 5 | 395 | 333.3 (100) |
| 4 | 5 | 482.5 | 41.7 (12.5) |
| 5 | 2.5 | 472.5 | 83.3 (25) |
| 6 | 1.25 | 473.75 | 83.3 (25) |

实施例 7

充分混合 5 克盐酸坦舒洛辛、420 克结晶纤维素和 50 克硬脂酸镁, 83.3 克 Eudragit L30D-55 (25 克作为固体) 与水的混合物 (500 克) 加入其中, 并且将所述混合物揉成团, 然后用离心液体造粒机颗粒化。得到颗粒为球形, 其粒径为 0.1—1.5 毫米, 其中大部分为 0.2—1.0 毫米。

得到的颗粒与滑石和硬脂酸镁混合, 并装入胶囊中以制造胶囊制剂 (胶囊中含 0.2 毫克盐酸坦舒洛辛)。

实施例 8—10

使用与实施例 7 相同的方法, 不同的是将根据表 2 所述配方制造的颗粒制成胶囊制剂。

表2 (单位: 克)

| 实施例编号 | 盐酸坦舒洛辛 | 结晶纤维素 | 硬脂酸镁 | Eudragit L30D-55 (固体 含量) |
|-------|--------|-------|------|--------------------------------|
| 8 | 5 | 460 | 10 | 83.3 (25) |
| 9 | 5 | 445 | 25 | 83.3 (25) |
| 10 | 2.5 | 462.5 | 10 | 83.3 (25) |

实施例 11

熔融 80 克氢化的蓖麻油，并在其中分散 10 克盐酸坦舒洛辛和 30 克具有低取代度的羟丙基纤维素，所述分散体可通过喷射髹（condyling）制成细颗粒。得到细颗粒（60 克）与 440 克结晶纤维素充分混合，并在其中加入 500 克水，所述混合物使用离心液体造粒机颗粒化。

得到的颗粒与滑石和硬脂酸镁混合，并装在胶囊中以制备胶囊制剂。

实施例 12

| | |
|-------------------------|---------|
| 盐酸坦舒洛辛 | 0.2（毫克） |
| D-山梨糖醇 | 17.8 |
| 聚环氧乙烷（Polyox WSR N-60K） | 180 |
| 光滑剂 | 2 |

使用乙醇对盐酸坦舒洛辛、D-山梨糖醇和聚环氧乙烷（Polyox WSR N-60）进行乙醇湿润型颗粒化，然后干燥。将光滑剂加入到所述干产品中，混合并且制成平板状，得到重 200 毫克且具有长效作用（穿过 8 毫米）的口服的缓释制剂。

实施例 13

通过实施例 12 所述相同的方法根据下述配方制备具有长效作用的口服缓释制剂。

表 3

| |
|-----------------------|
| 盐酸坦舒洛辛 |
| 聚乙二醇 8000 |
| 聚环氧乙烷（Polyox WSR 303） |
| 硬脂酸镁 |
| 0.25 毫克片剂 |
| 0.5 毫克片剂 |
| 1.0 毫克片剂 |

实施例 14

混合下述组分，并装在胶囊中制备胶囊制剂。

| | 1 毫克胶囊 | 10 毫克胶囊 | 100 毫克胶囊 |
|--------------|---------------|----------------|-----------------|
| 索非那新 琥珀酸盐 | <u>1.0 毫克</u> | <u>10.0 毫克</u> | <u>100.0 毫克</u> |
| 乳糖 | 199.0 毫克 | 190.0 毫克 | 100 毫克 |
| 总重量 | 200 毫克 | 200 毫克 | 200 毫克 |

测试例 1 对患有膀胱过度活动的病人的临床测试

在下述条件下，对有膀胱过度活动的病人进行临床研究。

研究对象：18—70 岁的女性病人，她们表现出膀胱过度活动的症状（增加尿频、尿急和突发小便失禁）已经超过 3 个月。

研究药物和给药方法：如实施例 13（0.25 毫克片剂、0.5 毫克片剂或 1 毫克片剂）制备具有长效作用的口服缓释制剂，每天早上将所述制剂口服给药一次。服用 1.5 毫克的盐酸坦舒洛辛的病人服用 2 片，即 0.5 毫克和 1 毫克。在给药前，以及在给药后 2 周、4 周和 6 周由内科医生检查所有的病人。

治疗时间：6 周：

观察项目：测量并评价下述项目。

(1) 病人日记 (patient diary)

病人对下述内容进行记录：尿频、尿急和突发小便失禁，以及每次检查前连续 3 天早上的起床时间和晚上上床时间。她们也记录每次检查前连续 2 天的排尿量。

(2) 膀胱内压测量

一些病人用膀胱内压计测量给药前后的膀胱内压。

(3) 主要的健康检查形式

病人在医学检查过程中调查下述问题。

① “您的健康状况怎么样？”

（非常好，好，一般，差，非常差）

② “小便问题影响您的健康有多严重？”

（根本没有影响，稍微有点影响，影响一般，影响很大）

③ 您检测下述症状的程度怎样？（轻微，一般，严重）

- 1) 增加尿频：上厕所的频率
- 2) 晚上小便：晚上因为上厕所而醒过来
- 3) 尿急：不能控制想小便
- 4) 突发小便失禁：与小便的强烈愿望有关的渗漏
- 5) 腹压小便失禁：由于咳嗽、打喷嚏和跑步引起的渗漏
- 6) 尿床：晚上弄湿
- 7) 性交过程中的小便失禁：在性交过程中的渗漏
- 8) 尿道感染
- 9) 膀胱痛
- 10) 小便困难
- 11) 其他

④对于商务和家庭事务的限制

“小便影响家庭事务如清洁和购物的问题有多严重？”

(根本没有影响, 轻微影响, 影响一般, 影响很大)

“小便会影响除了家庭事务之外的商务和日常活动的问题吗？”

(根本没有影响, 轻微影响, 影响一般, 影响很大)

⑤身体/社会限制

“小便问题影响行走、跑步、运动、参加体育锻炼吗？”

(根本没有影响, 轻微影响, 影响一般, 影响很大)

“小便问题影响旅行吗？”

(根本没有影响, 轻微影响, 影响一般, 影响很大)

“小便问题影响社交活动吗？”

(根本没有影响, 轻微影响, 影响一般, 影响很大)

“小便问题影响与您的朋友交往吗？”

(根本没有影响, 轻微影响, 影响一般, 影响很大)

⑥个人关系

“小便问题影响与您伙伴的关系吗？”

(根本没有影响, 轻微影响, 影响一般, 影响很大)

“小便问题影响您的房事吗？”

(根本没有影响, 轻微影响, 影响一般, 影响很大)

“小便问题影响您的家庭生活吗?”

(根本没有影响, 轻微影响, 影响一般, 影响很大)

⑦情绪问题

“小便问题使您消沉吗?”

(一点都没有, 轻微, 一般, 严重)

“小便问题会使您轻易发怒或紧张吗?”

(一点都没有, 轻微, 一般, 严重)

“您会由于小便问题而自卑吗?”

(一点都没有, 轻微, 一般, 严重)

⑧睡眠和活力

“小便问题影响睡眠吗?”

(一点都没有, 有时, 经常, 总是)

“您感到累吗?”

(一点都不, 有时, 经常, 总是)

⑨“您的状况属于下述中的任一种吗? 如果是的话, 您的状况属于哪一种?”

穿尿片(没有, 有时, 经常, 总是)

注意饮水(没有, 有时, 经常, 总是)

换湿内裤(没有, 有时, 经常, 总是)

担心有臭味(没有, 有时, 经常, 总是)

由于小便问题而麻烦(没有, 有时, 经常, 总是)

(4) 在每次检查中收集血液和小便, 以分析下述项目。

①血液

血红蛋白、血细胞比容

②生物化学

钾、钠、尿素、肌酸酐、钙、白蛋白、总蛋白、碱性磷酸酯酶、 γ -GT、天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、乳酸脱氢酶、胆红素、肌酸酐激酶、总胆固醇和葡萄糖

③激素

血浆促乳素

④尿分析

蛋白、血液、pH、葡萄糖、白细胞、尿胆素原、胆红素、酮、氮

⑤尿的培养（给药前或完成时）

⑥妊娠试验（给药前或随访期间）

⑦药物动力学研究

坦舒洛辛的血液浓度

测试例 2 改善患有膀胱疾病的动物模型的刺激症状

（方法）

（1）准备膀胱过度活动的模型鼠

使用 Wistar 母鼠（6—7 个周龄）进行准备。在用戊巴比妥钠使鼠失去知觉的情况下将导管通过外部尿道口插入膀胱。在对腹部区域进行正中切开后，将临近尿道用丝线（silk blade）（5—0）在两点与导管帮在一起，并除去导管。

（2）在非麻醉状态下测量膀胱内压

（测量程序）

手术后超过 6 周，在用戊巴比妥钠麻醉的条件下除去用来帮尿道的丝线。用于注入生理盐水以及测量膀胱内压的导管通过膀胱的顶部插入膀胱，并固定。将给药的导管插入颈静脉，并且鼠在恢复之后返回到笼中。手术后 2 天，插入膀胱的导管连接到注射泵中，以连续注入生理盐水（7—20 毫升/小时），从而引起排尿反射，并且连接到压力传感器上用三通旋塞测量膀胱内压。排尿反射稳定后，通过插入颈静脉的给药导管给药生理盐水或药物。

（评价的参数）

作为评价的参数，在本发明使用排尿前的收缩频率（在开始排尿前 10 分钟内的收缩数目）、收缩压（排尿开始前 10 分钟内的平均收缩压）、排尿压和排尿间隔。根据对于预定剂量值的抑制比率评价药物的功效（排尿间隔的延长比率）

（药物）

以约 3（1、3 和 10 微克/千克）的常规比并且提高剂量静脉给药盐酸坦舒洛辛。也通过每个参数评价盐酸坦舒洛辛（3 微克/千克）和琥珀酸索非那新（3 毫克/千克）联用的效果。

（3）统计分析

每次测试的 $n=5$ ，所述结果表示为平均值±标准差。使用斯图顿特 t -测试和图凯检验来分别比较 2 组和多组。

（结果）

在 B00 鼠中，排尿之前的收缩频率和收缩压通过盐酸坦舒洛辛（1、3 和 10 微克/千克）静脉给药，以剂量-依赖的方式被抑制（图 1A 和 B）。在盐酸坦舒洛辛的静脉给药中（10 微克/千克），排尿间隔延长了 9.2%，但对于排尿压没有影响。这些结果说明，盐酸坦舒洛辛提高了膀胱中的刺激症状，证明盐酸坦舒洛辛可用来治疗膀胱过度活动。

当盐酸坦舒洛辛（3 微克/千克 i.v.）和琥珀酸索非那新（3 毫克/千克 i.v.）一起给药给 B00 鼠，相比单独给药，可提高排尿前的收缩频率和收缩压的抑制效应，说明结合使用盐酸坦舒洛辛和琥珀酸索非那新得到了协同效应（图 2A 和 B）。而且，在给药盐酸坦舒洛辛（3 微克/千克 i.v.）或琥珀酸索非那新（3 毫克/千克 i.v.）的情况下，排尿间隔分别仅延长了 2.1%或 2.6%，但联用盐酸坦舒洛辛和索非那新提高了 13.1%。另一方面，与单独给药盐酸坦舒洛辛相同，盐酸坦舒洛辛和琥珀酸索非那新的组合对于排尿压没有影响。因此，相比单独给药盐酸坦舒洛辛，组合盐酸坦舒洛辛和琥珀酸索非那新给药更能改善膀胱的刺激症状。因此，组合盐酸坦舒洛辛和琥珀酸索非那新可用来治疗膀胱过度活动。

工业应用性

本发明可提供优良的药物来治疗膀胱过度活动。

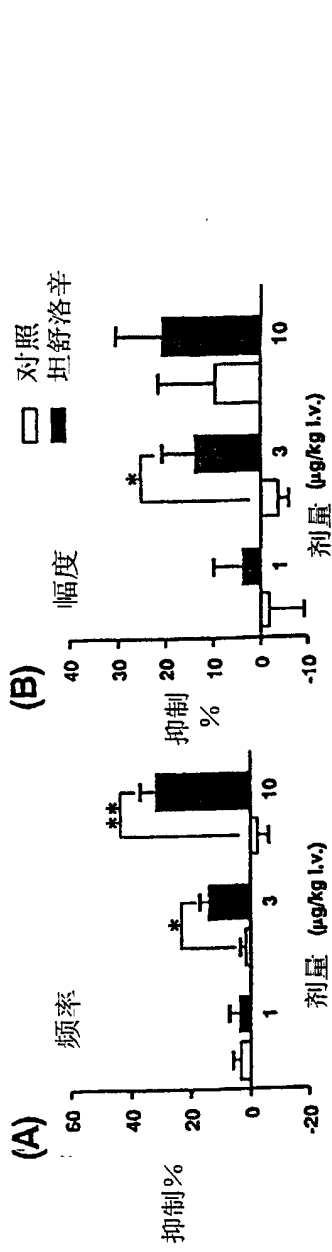


图 1

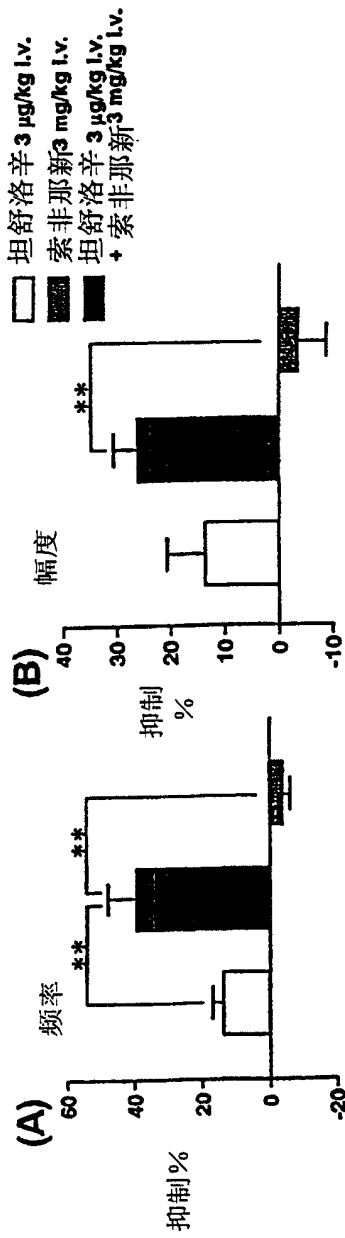


图 2