

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

209 609 B

(21) A bejelentés száma: 390/92
(22) A bejelentés napja: 1992. 02. 07.
(30) Elsőbbségi adatok:
91 101817 1991. 02. 09. EP

(51) Int. Cl.⁵

A 61 K 31/635

A 61 K 31/405

A 61 K 31/19

A 61 K 9/72

(40) A közzététel napja: 1992. 09. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1994. 09. 28. SZKV 94/09

(72) Feltaláló:

dr. Bianco, Sebastiano, Milánó (IT)

(73) Szabadalmas:

Hoechst Ag., Frankfurt/Main (DE)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54) **Eljárás asztmaellenes hatású, inhalálás útján adagolható, szinergikus
gyógyászati készítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány szerinti eljárással előállított, inhalálás útján adagolható, asztmaellenes hatású szinergikus gyógyászati készítmények hatóanyagként a kacs-diuretikum furoszemid és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő acetyl-szalicilsav vagy indometacin kombinációját tartalmazzák, 1:(5-20) tömegarányban.

A fenti két különböző típusú hatóanyag kombinációja stabil védőhatást fejt ki késői asztmatikus reakciót mutató betegekben a 7. és 8. óra között, amikor a hatóanyagokkal külön-külön végzett kezelés hatása már progresszíven csökken.

A találmány tárgya eljárás inhalálás útján adagolható, antireaktív-antiaszmatikus hatású szinergikus gyógyászati készítmények előállítására, amelyek kacs-diuretikum és nem-szteroid gyulladáscsökkentő hatóanyagok kombinációját tartalmazzák.

Az asztmás betegek és az asztma miatti halálozások száma egyre növekszik, annak ellenére, hogy több igen jó hatóanyag áll rendelkezésre, és az asztma-gondozás általános. A 1970-es években nagy figyelmet szenteltek a hörgőgörcsnek (hörgő-simaizmok összehúzódása), és a hörgőgörcs légzés korlátozására kifejtett kétségtelen szerepének. A gyógyászat középpontjába kerültek a béta₂-agonisták, és ezekkel igen jó eredményeket értek el. Az 1980-as években – amikor az asztma alap-mechanizmusának ismerete jelentős mértékben bővült – került előtérbe a légúti gyulladás szerepe. Addig még a klinikai tünetekkel kezelt asztmásokban is csak mellékesen, vagy egyáltalán nem kezelték a különféle gyulladásos elváltozásokat a béta₂-agonista hatóanyagokkal.

Ennek az ismeretnek köszönhető, hogy előtérbe kerültek a gyulladáscsökkentő hatóanyagok, például a kortikoszteroidok, és újabban bizonyos nem-szteorid gyulladáscsökkentők (NSAID-k), például a kromoglicát és nedokromil-nátrium. A kortikoszteroidok azonban nem specifikusak, és magasabb dózisokban ismert módon hipofízis-mellékvese (HPA)-tengely szuppressziót okoznak. Ezenkívül a testmozgással kiváltott asztmára kifejtett hatásuk indirekt, és időnként nem is segítenek. Ezért az asztma kezelésében egyre nagyobb szerepet kapnak a nem-szteroid gyulladáscsökkentők.

Ezenkívül ismert az is, hogy ezeknek a hatóanyagoknak az inhalálása a beadagolt dózis jelentős csökkenésével és a szisztémás abszorpció elmaradásával jár.

Az is ismert, hogy az acetyl-szalicilsav (ASA) – a kémiai rokon nátrium-szaliciláttól és más NSAID-ktől eltérően – nagy orális dózisokban antireaktív aktivitást mutat a ciklooxygenáz aktivitásának gátlása következtében. A védőhatás annak eredményeként jön létre, hogy a fenti hatás következtében a bizonyos hörgőösszehúzó ingerekre adott hörgő-válaszokban szerepet játszó poszttaglandin képződése gátlódik.

Újabban kimutatták, hogy a kacs-diuretikumként ismert furoszemid is antireaktív aktivitást mutat, ha inhalálással adagolják, ultrahanggal aeroszollá alakított víz (UNW), testmozgás és allergén által indukált asztma esetében [Pulmonary Pharmacology 1, 187–191 (1989); N. Engl. J. Med. 321, 1069–1073 (1989)].

Az NSAID-k kölcsönhatása a furoszemid diuretikus aktivitásával jól dokumentált.

Arra azonban eddig sehol nem utaltak, hogy a nem-szteorid gyulladáscsökkentők befolyásolhatják a kacs-diuretikumok asztmára kifejtett hatását is.

Célunk az NSAID-k kacs-diuretikumokkal való specifikus kölcsönhatásainak meghatározása volt, amelynek következtében a kacs-diuretikumok dózisa várhatóan csökkenthető, míg az asztma kezelésében mutatott hatékonyságukat megtartják.

Célunk tehát az inhalált kacs-diuretikumok antireaktív-antiaszmatikus hatásának potenciózása volt. A kitűzött célt úgy valósítottuk meg, hogy az asztma

kezelésére inhalálószerként egy nem-szteroid gyulladáscsökkentővel kombinált kacs-diuretikumot tartalmazó gyógyászati készítményt állítottunk elő.

A találmány tárgya ennek megfelelően eljárás asztma-ellenes, inhalálás útján adagolható, szinergikus gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek hatóanyagként furoszemid kacs-diuretikum és acetyl-szalicilsav vagy indometacin nem-szteorid gyulladáscsökkentő kombinációját tartalmazzák, oly módon, hogy 5–20 tömegrész nem-szteorid gyulladáscsökkentőt 1 tömegrész furoszemiddel összekeverünk, és a keveréket ismert módon inhalálás útján adagolható készítménnyé formáljuk.

Bizonyítottuk, hogy az inhalált NSAID-k képesek befolyásolni a kacs-diuretikum furoszemid antireaktív-antiaszmatikus hatását. Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy az inhalált ASA és az indometacin erősen potenciózza a furoszemid antireaktív aktivitását, mind nem-specifikus, mind specifikus hörgő-ingerek esetében.

A) Nem-specifikus hörgő-hiper-reaktivitás vizsgálata

A vizsgálatokat klinikailag stabil, allergiás vagy nem-allergiás asztmában szenvedő betegeken végeztük, akiknél az erőltetett kilégzési térfogat 1 másodperc alatt (FEV₁) több, mint 70%-a a várt értéknek, és akik legalább négy héten keresztül virális vagy bakteriális légzőszervi fertőzéstől mentesek voltak. A betegek egyikének sem volt L-ASA-val indukált asztmája. Az összes beteg vagy inhalált B₂-stimuláns, vagy inhalált B₂-stimuláns és helyi szteorid kezelést kapott, amelyet a vizsgálandó anyagokkal való kezelés előtt 10 órával megvontunk [Chay H., J. Allergy Immunol. 56, 323–327 (1975)].

Módszerek

Szakirodalomból ismert módszerekkel mértük a hörgő-reaktivitást ultrahanggal aeroszollá alakított vízre (UNW) [Pulmonary Pharmacology 1, 187–191 (1989)]. Mindegyik beteg kétszeresen növekvő mennyiségű UNW-t lélegzett be, amelyet ultrahangos aeroszol-készülékkel állítottunk elő (De Vilbiss Ultra-neb 99), a készüléket 2 ml/perc teljesítményre állítottuk be. A betegek ki- és belégzést végeztek, miközben a szópókát a foguk között tartották, és a szájuk félig nyitva volt. Az UNW kettőzödő dózisait a kezelési idő fokozatos növelésével biztosítottuk, 30 másodpercről (1 ml) 240 másodpercre (15 ml) növelve azt, és kívánt esetben újabb 240 másodperccel növelve, és a teljesítményt 4 ml/perc-re állítva (31 ml). A légzőfunkciót minden egyes dózis után megfigyeltük, amíg az FEV₁ az alapérték 15–20%-ára, vagy ennél nagyobb mértékben csökkent. Azokban az esetekben, amikor specifikus légúti ellenállást (sRaw) mértünk, ezt normál légzés során mértük, állandó térfogatú test-pletizmográf alkalmazásával, zárt tartály-rendszerrel, amellyel a levegőt testhőmérsékleten nyomási telítésre (BTPS) kondicionáltuk (Fenyves és Gut, Bazel, Svájc) az előkezelés előtt és után, és minden egyes vizsgálat után azonnal. Az FEV₁-et spirométerrel (Vitalograph) mértük. Analízis céljára az első három technikailag megfelelő spirogram legjobb értékét választottuk. Ezután a kumu-

latív dózis-hatás görbe interpolálásával kiszámítottuk a 15% vagy 20% FEV₁ csökkenést (PD₁₅ vagy PD₂₀) okozó UNW dózist.

Kísérleti terv

Az inhalált NSAID inhalált furoszemid UNW-indukálta hörgő-összehúzóadás elleni antireaktív aktivitására kifejtett hatásának vizsgálatára először megvizsgáltuk az L-ASA hatását 7, UNW-re előzetes provokálás szerint pozitív választ adó betegen (1. táblázat), a vakpróbás, kereszt-vizsgálatban, placebóval összehasonlítva, a randomizálásra véletlenszerűen számozott táblát alkalmazunk. Mindegyik beteg esetében 4 hörgő-provokálást végeztünk UNW-vel, 2–7 napos intervallum alatt. Az egyes vizsgálatok előtt a betegeknek vagy 90 mg/ml koncentrációjú, sóoldattal készült L-ASA-oldatot (50 mg/ml acetil-szalicilsavnak felel meg, Flectadol^R, Maggioni–Winthrop S. p. A., Miklánó, Olaszország), vagy placebót (normál sóoldatot) adtunk 10 percen keresztül, 0,18 ml/perc teljesítményre állított jet-aeroszolképző készülék (Soffio, Markos, Monza, Olaszország) segítségével, majd újabb 10 percen keresztül 10 mg/ml koncentrációjú furoszemidből (Lasix^R, Hoechst) vagy placebóból készült aeroszolt adtunk a betegeknek. Ezután a fent ismertetett módon végrehajtottuk az UNW-vizsgálatot.

Az L-ASA-tól eltérő ciklooxigenáz-inhibitorok hatásának vizsgálatára összehasonlító kísérletben a vizsgálatot a fenti protokoll szerint két betegben végeztük, azzal az eltéréssel, hogy L-ASA helyett 5 mg/ml koncentrációjú indometacinoldatot adagoltunk inhalálással.

Ezenkívül 4 további betegben meghatároztuk az indometacin és furoszemid hatását a fenti protokoll szerint, azzal az eltéréssel, hogy 5 mg/ml koncentrációjú indometacin oldatból 3 ml-t adagoltunk, és az UNW PD₂₀-at és PD₁₅-öt határoztuk meg.

B) Allergén-specifikus hörgő-provokálás vizsgálat

Specifikus allergénnel való hörgő-provokálásra korai elzáródási választ adó, allergiás asztmában szenvedő önkéntesekkel frissítettük fel az allergiás gyógykezelés alatt álló beteganyagot. Az összes betegnek volt allergiás asztma és/vagy nátha kórtörténete, azonnali pozitív bőrreakciót mutatott a klinikailag releváns allergénre, vagy tünetmentes volt, vagy csak enyhe légzési tünetekre mutatott, FEV₁ alapértéke a várt érték 70%-ánál magasabb volt, és legalább 4 hete légzőszervi fertőzésektől mentes volt. Egyik beteg sem állt kezelés alatt, vagy legfeljebb alkalmanként helyi kezelést kapott, amelyet a provokálás előtt legalább 10 órán keresztül szüneteltettünk. A pollenre allergiás betegeket a pollen-szezonon kívüli időben vizsgáltuk.

Módszerek

A specifikus hörgő-provokálást a N. Engl. J. Med. 321, 1069–1073 (1989) irodalmi helyen ismertetett módon végeztük.

Előzetes hörgő-provokálás során az allergént (Frazoni Alfa, Dome/Hollister–Stier, Bayropharm Italian, Milánó, Olaszország) doziméterrel (MEFAR, Bovezza, Olaszország) adagoltuk. A készüléket a vizsgálatot végző személy manuálisan működtette, és azzal egy

fújásra 3,7 µl anyagot adagolt 0,6 másodperc alatt, az egyes adagok között 6 másodperc szünettel.

Az allergént fiziológiás sóoldatban oldottuk, 40 aktivitási egység (AU)/ml koncentrációban, maximálisan 2,4 AU dózis adagolására (0,15 AU/fújásnak felel meg), vagy 160 AU/ml koncentrációban maximálisan 9,6 AU dózis adagolására (0,6 AU/fújásnak felel meg), vagy 320 AU/ml koncentrációban (1,2 AU/fújásnak felel meg) nagyobb dózisok adagolására. Az Au-t a gyártó határozta meg, Radio Allergy Sorbant Test (RATS) gátlási vizsgálatot alkalmazva, bőr-bioreaktivitást mutató referencia preparátummal végzett összehasonlításal. Az FEV₁-et és a csúcs-kilégzés átfolyási sebességét (PEFR) száraz spirométer (Vitalograph, Buckingham, Anglia) és mini-Wright Peak Flow Meter (Clement Clarke International LTD., London, Anglia) alkalmazásával mértük az első 0,15 AU dózis beadása előtt, és 10 perccel annak beadása után. A vizsgálatot ezután az allergén dózisának megkettőzésével megismeltük, amíg 25%, vagy nagyobb FEV₁ csökkenést tapasztaltunk az alapértékhez képest, vagy elértük a maximális 19,2 AU allergén dózist. Ezután kiszámítottuk a 25% FEV₁ csökkenést okozó provokatív allergén dózist (PD₂₅) a fél-logaritmus papíron ábrázolt kumulatív dózis-hatás görbe interpolálásával. A késői asztmatikus reakció fellépésének igazolására a légzőfunkciót minden egyes provokálás után 8 órán keresztül 60 perccel mértük spirométer vagy csúcs-átfolyásmérő segítségével. Késői allergiás válasznak azt tekintettük, ha az alapértékhez képest 15%, vagy annál nagyobb csökkenést mértünk 3 óra, vagy több elteltével, és mutatkoztak a hörgő-asztma tünetei is. Kontroll vizsgálatot is végeztünk, azonos időpontban egy másik napon, allergénnel való provokálás nélkül, és a nap folyamán 10%, vagy annál nagyobb ingadozást mutató betegeket klinikailag instablnak tekintettük és a kísérletből kizártuk.

Kísérleti terv

Két különböző kísérletben vizsgáltuk egy NSAID és furoszemid kombinációjának hatását inhalálással adagolás esetén allergén-provokálásra adott hörgő-válaszokra.

Az első vizsgálat során L-ASA-val végzett előkezelés hatását vizsgáltuk azonnali allergiás hörgő-válaszra, három betegben, kettős vakpróbás, placebóval összehasonlított keresztvizsgálatban, a randomizáció biztosítására rendszertelen számozású táblát alkalmazva.

Mindegyik betegnél négy hörgő-provokálást végeztünk, 4–14 nap alatt, egy előzetes vizsgálatban meghatározott PD₂₅ értéknek megfelelő allergén egyszeri dózisával. Az egyes vizsgálatok előtt a betegek vagy 4 ml 90 mg/ml koncentrációjú, sóoldattal készült, 50 mg/ml acetil-szalicilsavnak megfelelő L-ASA-oldatból (Flectadol^R, Maggioni–Winthrop S. p. A., Milánó, Olaszország), vagy placebóból (normál sóoldat) készült aeroszolt kaptak 8 percen keresztül, jet-aeroszolképző készülék (Mod. Soffio, Markos, Monza, Olaszország) segítségével, amelynek kimenő teljesítményét 0,27 ml/percre állítottuk, majd újabb 8 percen keresztül 4 ml 10 mg/ml koncentrációjú furoszemidoldatból (Lasix^R, Hoechst) vagy placebóból készült aeroszolt kap-

tak a betegek. Közvetlenül ezután doziméter segítségével adtuk a betegnek az allergén meghatározott dózist. A specifikus légúti ellenállást (sRaw) normális légzés alatt mértük, állandó térfogatú test-pletizmográf alkalmazásával, zárt tartály-rendszerrel, amellyel a levegőt testhőmérsékleten nyomási telítésre (BTPS) kondicionáltuk (Fenyves és Gut, Bazel, Svájc) az előkezelés előtt és után, és az átlagot kiszámítottuk. Az FEV₁-et a test-pletizmográfval összekötött, 3-as számú Fleisch pneumotachográfval mért átfolyások integrálásával kaptuk. Az első három, technikailag elfogadható spirogram közül a legjobb értéket mutatót választottuk ki analízis céljára.

Inhalált L-ASA-val végzett előkezelés asztmatikus reakció késői fázisára való hatásának vizsgálatára öt újabb beteget vizsgáltunk, akik az előzetes provokálásra kettős asztmatikus választ adtak, és az azonnali válasz elmúlása után jellegzetes módon egy második, elzáródási válasz jelentkezett, a provokálás után 4–8 óra elteltével. A vizsgálatot az előző vizsgálati protokoll szerint végeztük [New Engl. J. of Med., 321, 1069–1073 (1989)], azzal az eltéréssel, hogy a hatóanyagok aeroszollá alakításának idejét 15 percre növeltük, a vizsgálat után nem végeztünk metakolin provokálást, és légzési funkció paramétereit 60 percenként ellenőriztük, a provokálás utáni 8. óra elteltéig.

Adatok analízise

Az adatokat abszolút értéként vagy a 0. időpontban azaz a hatóanyaggal vagy placebóval való kezelés után, és közvetlenül a provokálás előtt mért alapértékhez viszonyított %-os értéként adtuk meg.

Az UNW-reaktivitás változásait az UNW PD₂₀ kétszerező dózisaiként határoztuk meg, placebóhoz viszonyítva, és az alábbi összefüggés alapján számítottuk ki:

$$\log_2(\text{PD}_{20} \text{ hatóanyag után}) - \log_2(\text{PD}_{20} \text{ placebo után}).$$

A PD₂₀ egy kétszerező dózissal való növekedése a 20% FEV₁ csökkenést okozó aeroszollá alakított víz kumulatív dózisa 100%-os növekedésének felel meg. Ugyanilyen analízist végeztünk a PD₁₅ esetében is.

A specifikus asztmatikus válasz elleni védőhatás %-os értékét FEV₁ és sRaw esetében az egyes betege az alábbi egyenlet segítségével számítottuk ki:

$$[(\text{AUC}_{\text{placebo}} - \text{AUC}_{\text{kezelés}}) / \text{AUC}_{\text{placebo}}] \times 100,$$

ahol AUC az alapértéktől való abszolút eltérések idő-válasz görbéje alatt területet jelenti. Az összes adatot a randomizált kezelési rend ismerete nélkül számítottuk ki.

A normál eloszlású változók statisztikus összehasonlítására kétutas variancia-analízist és páros Student-tesztet alkalmaztunk, és többszörös összehasonlításra a legkisebb szignifikáns eltérés módszerét alkalmaztunk [lásd Snedecor G. W. és Cochran W. G., Statistical Methods, 7. kiadás, Ames, Iowa University Press (1980)]. Szignifikánsnak a p<0,5 értékeket (kétfarkú) tekintettük.

Eredmények

A vizsgálatok alatt a kezeléseket a betegek jól tole-

rálták, és nem figyeltünk meg jelentős változásokat a légzési funkció paramétereiben a hatóanyag inhalálása után. A placebóval való kezelés után az UNW-re adott hörgő-válasz hasonló volt az előzetes vizsgálatban kapott értékhez. Az inhalált L-ASA-val vagy furoszemiddel végzett kezelés jelentős mértékű jobbra tolódást okozott a dózis-hatás görbében (1. ábra). Azonban az L-ASA és furoszemid kombinációjával végzett kezelés jelentősen csökkentette az UNW-re adott választ, a betegek többségénél még az aeroszollá alakított víz legmagasabb dózisainak beadása után sem tapasztaltunk 20%-os csökkenést az FEV₁ értékben. Ezért ebben a csoportban a 15% FEV₁ csökkenést okozó dózist (PD₁₅) analizáltuk a PD₂₀ helyett.

Az inhalált furoszemid és az inhalált L-ASA közötti szinergikus kölcsönhatás jól látható a 2. ábrán is, ahol a vizsgált csoporttal kapott átlagos PD₁₅ értékeket ábrázoltuk. Az inhalált L-ASA-val vagy furoszemiddel külön-külön végzett kezelés az UNW PD₁₅ értékben 1,6±0,4, illetve 1,8±0,5 kétszerező dózis növekedést okozott, a placebóhoz viszonyítva. A két hatóanyaggal együtt végzett kezelés hatására azonban az UNW reaktivitás 4,0±0,4 kétszerező dózissal növekedett, ami lényegesen nagyobb, mint a külön-külön mért hatások összege.

Hasonló eredményeket kaptunk abban a két esetben is, amikor indometacint alkalmaztunk L-ASA helyett, amelyek közül az egyiket a 3. ábra mutatja. Azzal a négy beteggel kapott eredményeket, akik 3 ml 5 mg/ml koncentrációjú idometacindatot és furoszemidet kaptak, a 4. és 5. táblázatban ismertetjük. A 4. táblázatban láthatók a betegek jellemzői és a placebóval, indometacinnal, furoszemiddel, és furoszemid + indometacinnal a fentiekben ismertetett protokoll szerint kezelt 4 beteg UNW PD₂₀ értékei.

Az 5. táblázatban közöljük ugyanezen betegek esetében a PD₁₅-re kapott adatokat.

Az inhalált L-ASA-val és a furoszemiddel végzett kezelés hatását a korai asztmatikus válaszra 3 beteg esetében az FEV₁ és sRaw változásával kifejezve a 4. és 5. ábrán ábrázoljuk. Ebben az esetben sem tért el a placebóval kapott eredmény az előzetes vizsgálat eredményétől, míg a furoszemiddel vagy L-ASA-val végzett kezelés részleges védelmet adott, ugyanakkor a két kezelés kombinálásával a reakció szinte teljesen megszűnt. A placebóhoz viszonyítva a %-os védőhatás L-ASA esetében 58±1, furoszemid esetében 43±18 és a kettő kombinációja esetében 82±7 az FEV₁-et tekintve, és 53±13, 69±8, illetve 91±7% az sRaw-t tekintve.

Az inhalált L-ASA-val és furoszemiddel végzett kezelést a késői asztmatikus reakciót mutató betegcsoport is jól tolerálta, és nem tapasztaltunk változást a légzőfunkció paramétereinek alapértékeiben a különböző kísérleti napokon vagy a kezeléseket után (3. táblázat). Az L-ASA inhalálása ebben az igen érzékeny betegcsoportban csak kis hatást fejtett ki a korai asztmatikus reakcióra a furoszemidhez vagy az előző csoportnál megfigyeltékhez viszonyítva. Azonban a késői asztmatikus reakció elleni védőhatás jelentős volt mindkét kezelés esetében. Még figyelemreméltóbb azt

a tény, hogy a két hatóanyag kombinációjával végzett kezelés teljesen kioltotta mind az azonnali, mind a késői reakciót, az FEV₁ (6. ábra) és a sRaw (7. ábra) mért értékei szerint. A placebohoz viszonyítva az átlagos védőhatás a 0. időponttól a kezelés utáni 8. óráig 49±23% az L-SA, 85±18% a furoszemid és 109±11% a kettő kombinációja esetén az FEV₁-re, és 35±20%, 71±14%, illetve 83±6% az sRaw-t tekintve.

Eredmények értékelése

A fenti adatok világosan mutatják, hogy az inhalált NSAID-k jelentős mértékben potenciózzák az inhalált furoszemid antireaktív hatását nem-specifikus és specifikus ingerekre. Ez a potenciózó hatás különösen jelentős az UNW-vel végzett kísérletekben, ahol csak dózistól függő kis hatást kaptunk a külön-külön alkalmazott hatóanyagokkal, a kettő kombinációjához viszonyítva, de az allergénre adott korai és késői reakciók esetében is megfigyelhető, jelezvén a fenti kombináció potenciális gyógyászati értékét. Általánosan megegyeznek abban a vélemények, hogy az azonnali elzáródási reakció az allergiás hörgő-reakcióknak csak a kezdeti eseményét jelenti, és újabban felismerték, hogy a késői asztmatikus reakció – amely a betegek mintegy 50%-ában követi az azonnali választ – sokkal szorosabb kapcsolatban az allergiás hörgő-asztmában szerepet játszó alapvető patogén mechanizmusokkal. A késői reakció klinikai tüneteket okoz, és a terápiás válaszok inkább a klinikai asztmával kapcsolatosak, és nehezebb azt szabályozni, mint a korai reakciót [A. Rev. Respir. Dis. 116, 573–588 (1977); és Am. Rev. Respir. Dis. 136, 740–751 (1987)].

Valójában talán a legjelentősebb találmányi felismerés, hogy a fenti két hatóanyag kombinációja kiváló és stabil védőhatást fejt ki késői asztmatikus reakciót mutató betegekben a 7. és a 8. óra között, amikor a két hatóanyaggal külön-külön végzett kezelés hatása már progresszíven csökken.

A NSAID-k furoszemid antireaktív aktivitását potenciózó hatása meglepő volt, különösen akkor, ha figyelembe vesszük a két hatóanyag közötti antagonistikus kölcsönhatást a vese-funkcióra.

A fenti adatok világosan mutatják, hogy az inhalálással adagolt NSAID-k és furoszemid által kifejtett fokozott antireaktív aktivitás új gyógyászati stratégia kialakítására alkalmazható a funkcionális hörgő-hiperreaktivitás és a klinikai asztma kezelésében.

Az ábrákat az alábbiakban ismertetjük.

1. ábra: Alapértékhez viszonyított átlagos FEV₁ csökkenés desztillált vízből képzett UNW különböző dózisaira, különböző kezelésekek esetén, 7 asztmás betegből álló csoporton.

PR: előzetes vizsgálat

PL: placebo

F: inhalált furoszemid

L-ASA: inhalált lizin-monoacetyl-szalicilát

L-ASA + F: inhalált lizin-monoacetyl-szalicilát + furoszemid.

2. ábra: Átlagos PD₂₀ UNW-re, L-ASA-val furoszemiddel, illetve a kettő kombinációjával végzett aeroszolkezelés után. A szakasz az m±SE értéket jelenti.

3. ábra: Indometacin és furoszemid antireaktív aktivitásának szinergizmusa UNW-ra adott hörgő-válaszra az FEV₁ (balra), illetve az sRaw (jobbra) változásának mérésével. Két hasonló eredményt adó két vizsgált beteg közül az egyik eredményeit ábrázoltuk.

4. ábra: Inhalált L-ASA potenciózó hatása inhalált furoszemid védőhatására korai asztmatikus reakció ellen, 3 betegen, az FEV₁%-os változásában (M±SE) kifejezve, a kezelés utáni alapértékhez (lásd 6. ábrát) viszonyítva. Az FEV₁ alapérték általános 90±2%-a a vártnak;

üres kör: placebo,

betöltött kör: furoszemid,

üres háromszög: L-ASA,

betöltött háromszög: L-ASA + furoszemid.

5. ábra: Inhalált L-ASA potenciózó hatása inhalált furoszemid védőhatására korai asztmatikus reakció ellen, 3 betegen, az sRaw%-os változásában (M±SE) kifejezve, a kezelés utáni alapértékhez (lásd 6. ábrát) viszonyítva.

6. ábra: Inhalált L-ASA potenciózó hatása inhalált furoszemid védőhatására korai és késői asztmatikus reakció ellen, 5 betegen, az FEV₁%-os változásában (M±SE) kifejezve, a kezelés utáni alapértékhez viszonyítva. Az FEV₁ alapérték 92±3%-a a vártnak.

7. ábra: Inhalált L-ASA potenciózó hatása inhalált furoszemid védőhatására korai és késői asztmatikus reakció ellen, 5 betegen, az sRaw%-os változásában (M±SE) kifejezve, a kezelés utáni alapértékhez (lásd 6. ábrát) viszonyítva.

1. táblázat

Inhalált L-ASA hatása furoszemid antireaktív aktivitására UNW-indukálta hörgő-reakciók ellen (betegek jellemzői)

Szám	Nem ^c	Kor	FEV ₁ (liter)	Várt érték %-a	Allergia ^a	Terápia ^b
1.	F	28	3,10	106	GR	B2
2.	M	44	2,18	81	–	B2+CS
3.	M	22	3,75	94	GR	B2+CS
4.	M	41	3,52	88	–	B2+CS
5.	M	34	3,56	86	DP	B2+CS
6.	F	39	2,19	87	–	B2+CS
7.	F	47	2,01	82	GR	B2+CS

^a DP: dermatofagoidok; GR: fű-pollen

^b B2: inhalált β₂-agonista; CS: inhalált szteroid

^c M: férfi; F: nő

2. táblázat
Inhalált L-ASA hatása furoszemid antireaktív aktivitására allergénnel indukált késői asztmatikus reakció ellen (betegek jellemzői)

Szám	Nem ^c	Kor	FEV ₁ (liter)	Várt érték %-a	Allergia ^a PD ₂₅ (AU)	Terápia ^b
1.	F	15	2,95	85	DP 1,0	B2
2.	F	24	3,10	92	PA 0,8	B2
3.	M	20	4,85	98	GR 3,0	B2
4.	F	22	2,65	99	DP 0,2	B2
5.	M	18	2,75	82	GR 0,6	B2

^a GR: fű-pollen; PA: Parietaria pollen; DP: dermatofagoidok

^b B2: inhalált β₂-agonista

^c M: férfi; F: nő

3. táblázat
Légzési funkció paraméterek kezelés előtt és után, a késői asztmatikus reakció vizsgálatában

Kezelés	FEV ₁ (liter)		sRaw (kPa.sec)	
	előtte	utána	előtte	utána
placebo + placebo	3,19±0,34	3,18±0,37	0,48±0,03	0,50±0,06
L-ASA + placebo	3,14±0,36	3,09±0,34	0,54±0,04	0,55±0,05
placebo+furoszemid	3,12±0,34	3,18±0,32	0,48±0,04	0,50±0,04
L-ASA + furoszemid	3,20±0,33	3,22±0,34	0,46±0,04	0,52±0,06

4. táblázat
Furoszemid antireaktív aktivitásának potencírozása inhalált indometacinnal (15 mg)

Szám	Nem ^c	Kor	FEV ₁ várt érték %-a	Allergia ^a	Terápia ^b	UNW PD ₂₀				
						Előzetes	Placebo	IM ^d	FS ^e	FS+IM
1.	F	21	88	DP	B2	7,0	14,3	12,9	17,8	78,4
2.	F	35	76	PA	B2+CS	5,6	6,0	19,4	21,5	32,3
3.	F	38	74	–	B2+CS	6,7	10,6	28,9	6,6	43
4.	F	15	68	DP	B2+CS	1,6	7,5	15,5	7,8	90,7
Átlag		27	77			5,2	9,6	19,2	13,4	61,1
SE		6	4			1,2	1,8	3,5	3,7	13,9

^a PA: Parietaria pollen; DP: dermatofagoidok

^b B2: inhalált β₂-agonista; CS: inhalált szteroid

^c M: férfi; F: nő; ^d indometacin; ^e furoszemid

5. táblázat
Furoszemid antireaktív aktivitásának potencírozása inhalált indometacinnal (15 mg)

Szám	Nem ^c	Kor	FEV ₁ várt érték %-a	Allergia ^a	Terápia ^b	UNW PD ₁₅				
						Előzetes	Placebo	IM ^d	FS ^e	FS+IM
1.	F	21	88	DP	B2	5,0	11,8	9,4	14,7	53,4
2.	F	35	76	PA	B2+CS	4,7	4,7	12,9	16,7	22,2
3.	F	38	74	–	B2+CS	3,8	8,4	16,0	4,4	34,0
4.	F	15	68	DP	B2+CS	0,5	3,0	8,8	15,0	26,2
Átlag		27	77			3,5	7,0	11,8	12,7	34,0
SE		6	4			1,0	2,0	1,7	2,8	6,9

^a PA: Parietaria pollen; DP: Dermatofagoidok

^b B2: inhalált β₂-agonista; CS: inhalált szteroid

^c M: férfi; F: nő; ^d indometacin ^e furoszemid

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

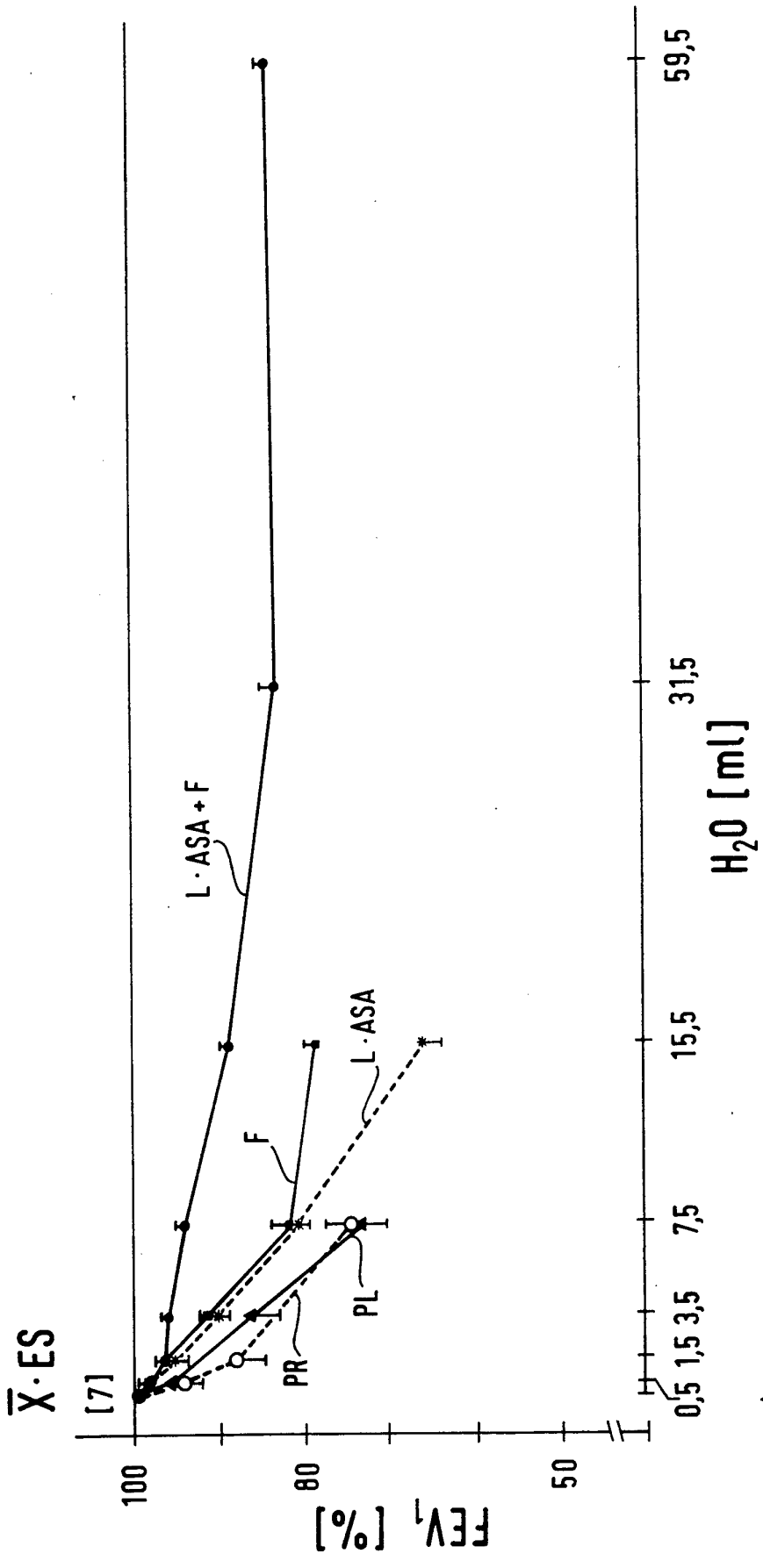
1. Eljárás asztma-ellenes, inhalálás útján adagolható, szinergetikus gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek hatóanyagként furoszemid kacs-diuretikum és acetyl-szalicilsav vagy indometacin nem-szteoid gyulladáscsökkentő kombinációját tartalmazzák, *azzal jellemezve*, hogy 5–20 tömegrész nem-szteoid gyulladáscsökkentőt 1 tömegrész furo-

szemiddel összekeverünk, és a keveréket ismert módon inhalálás útján adagolható készítménnyé formáljuk.

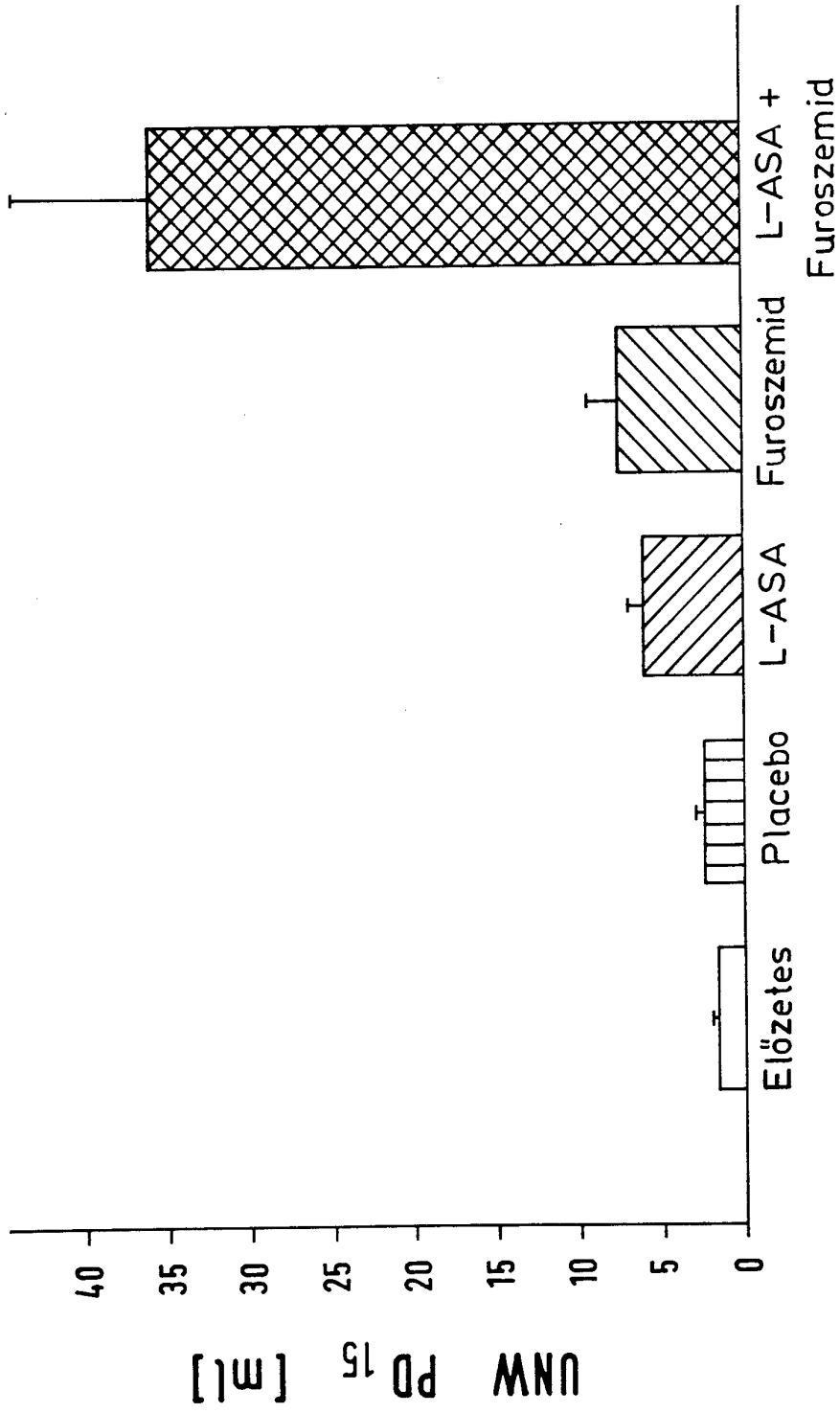
5

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként acetyl-szalicilsavat és furoszemidet alkalmazunk.

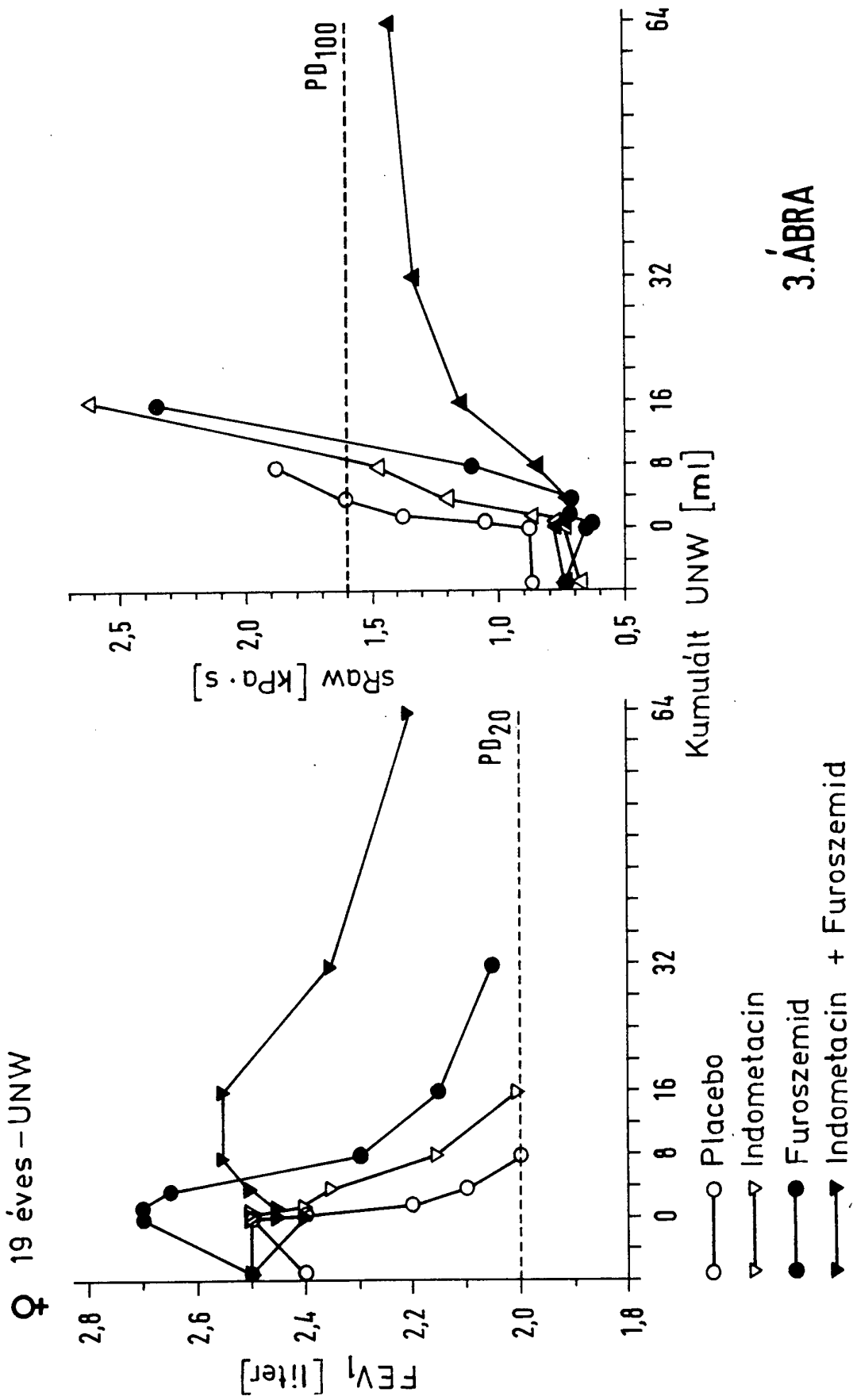
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként indometacint és furoszemidet alkalmazunk.

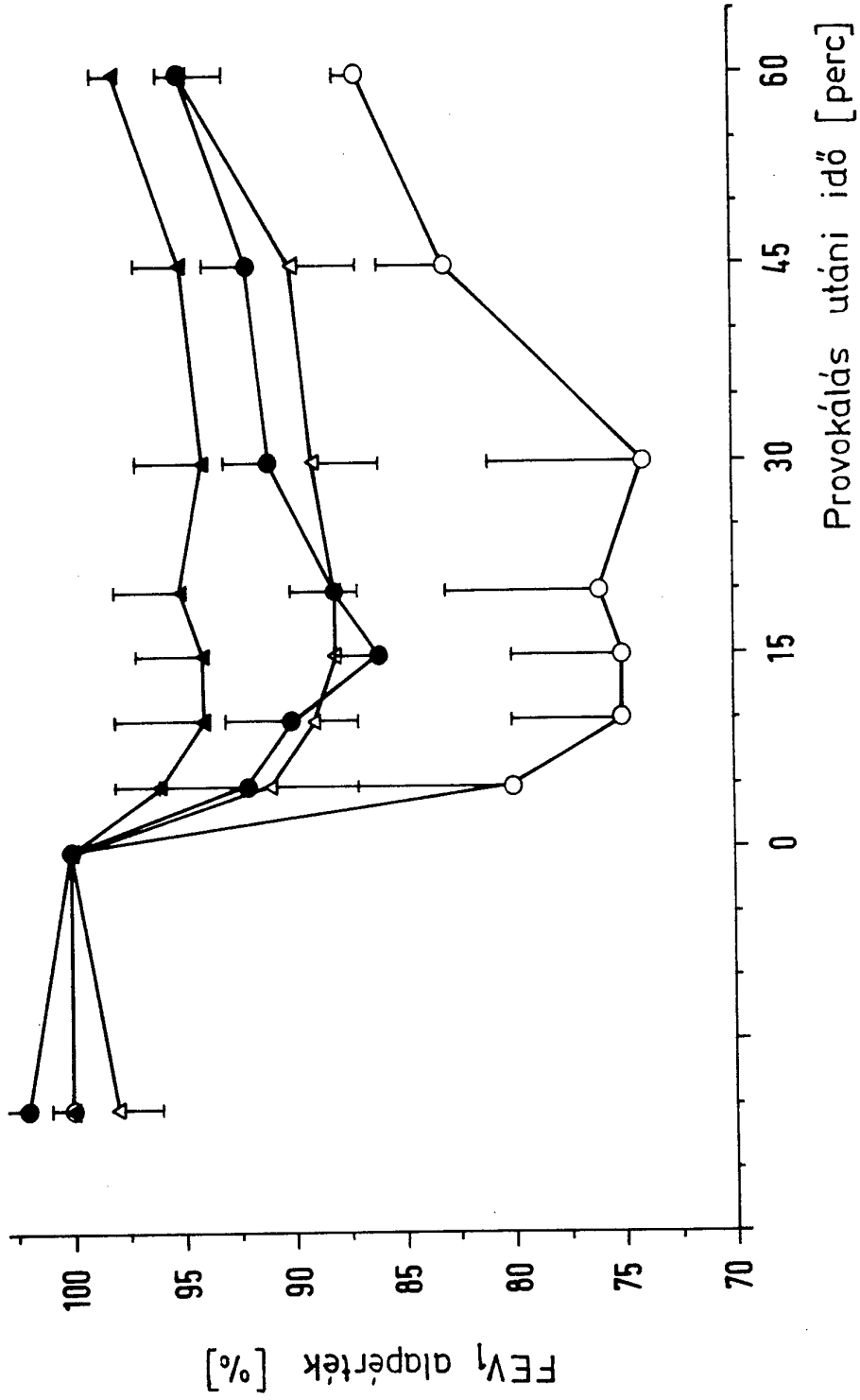


1.ÁBRA

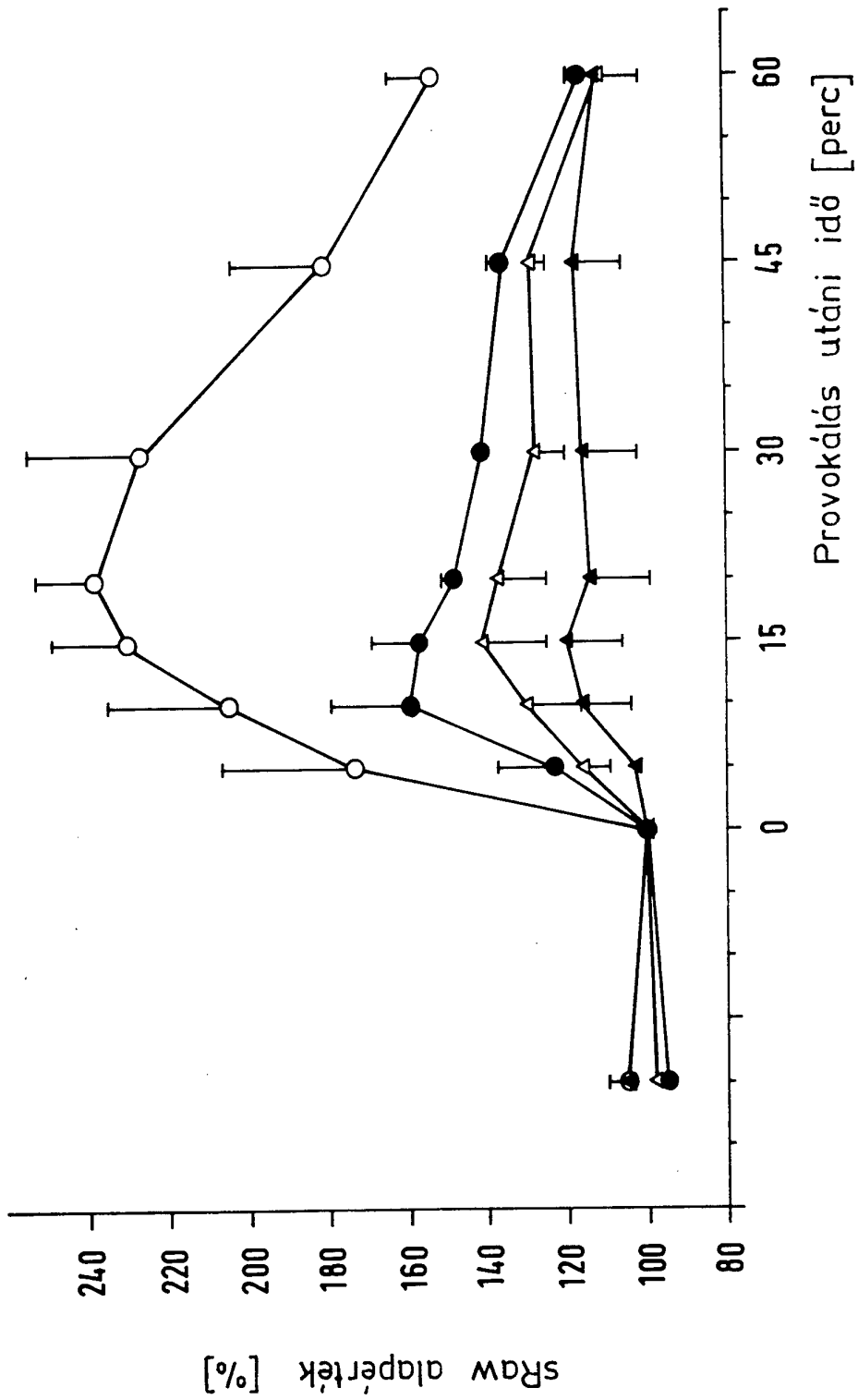


2.ÁBRA

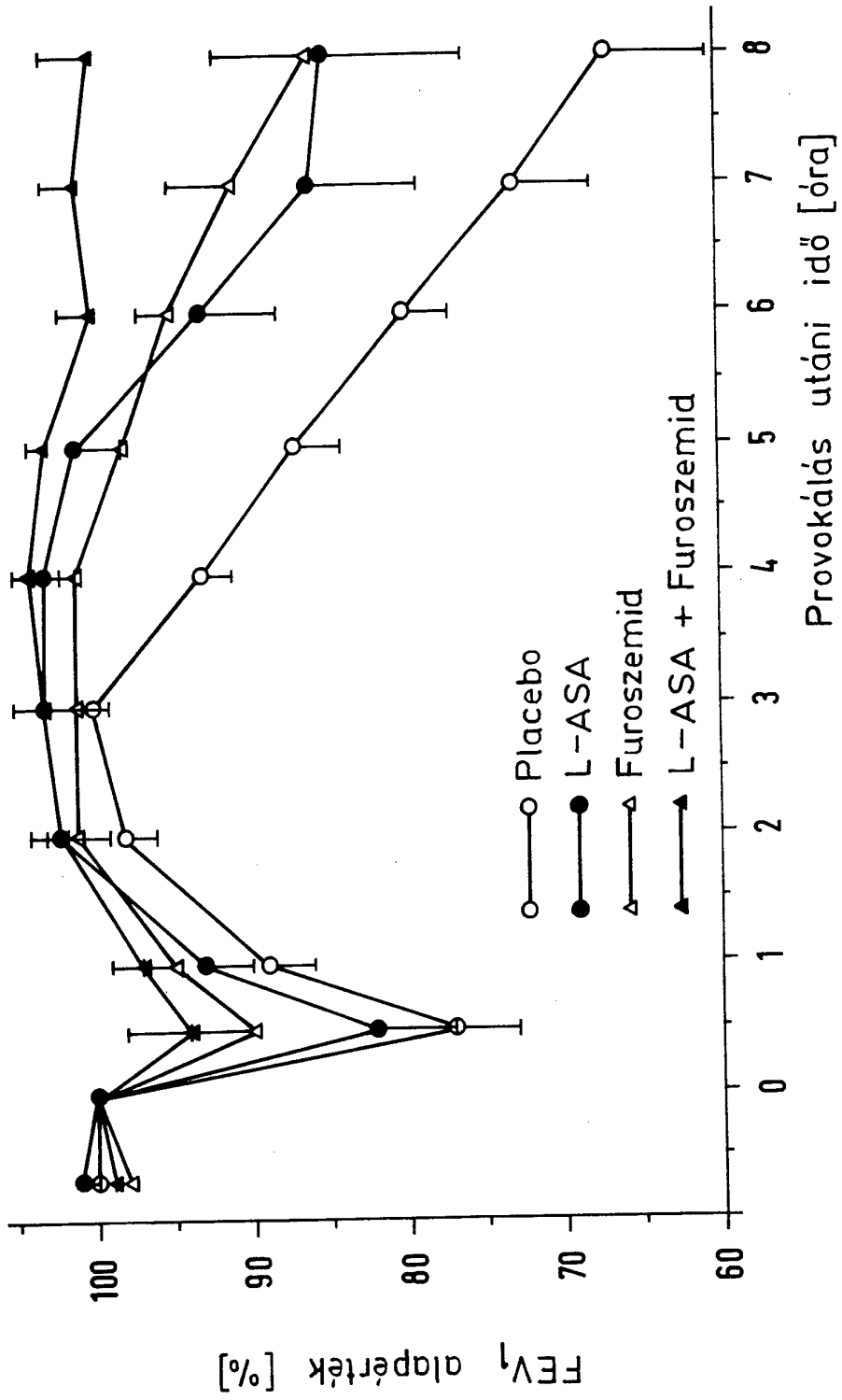




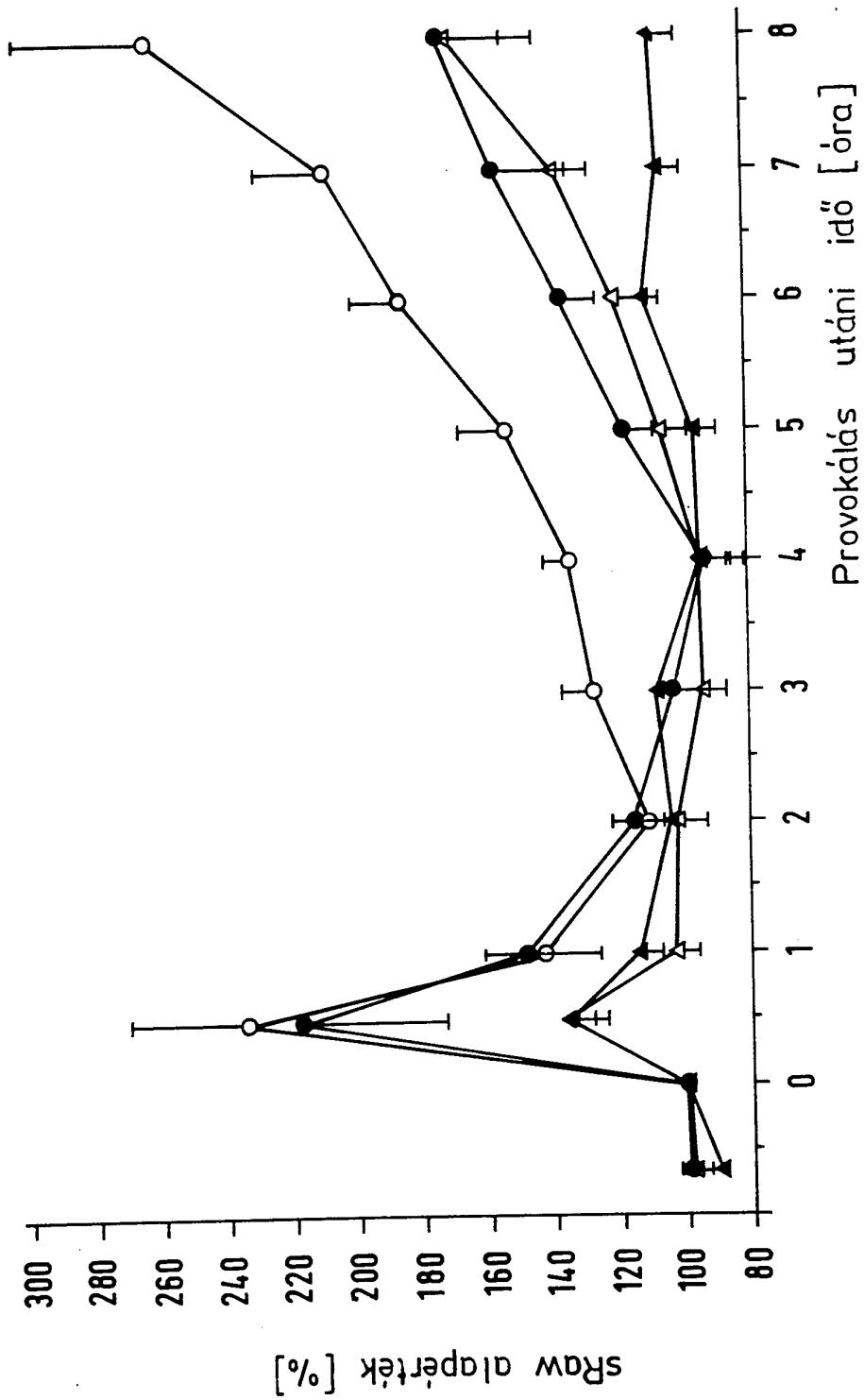
4.ÁBRA



5.ÁBRA



6.ÁBRA



7.ÁBRA