

Згідно з винаходом запропоновано використання формотеролу і будезоніду при лікуванні хронічних обструктивних легеневи хвороб (ХОЛЗ).

Хронічні обструктивні легеневі захворювання (ХОЛЗ) це термін, що відносять до більшості груп легеневи хвороб які можуть заважати нормальному диханню. Підраховано, що 11% населення США мають ХОЛЗ і кількість випадків збільшується. Двома найбільш важливими умовами захворювання на ХОЛЗ є хронічний бронхіт і емфізема.

Хронічний бронхіт - давно відоме запалення бронхів, яке спричиняє збільшення виділення слизу та інші зміни. Симптомами у пацієнтів є кашель і відхаркування мокроти. Хронічний бронхіт може бути причиною більш частих і суворих респіраторних інфекцій, звуження і закупорки бронхів, важкого дихання і знесилення.

Емфізема - хронічна легенева хвороба, яка вражає альвеоли і/або закінчення дрібних бронхів. Легені втрачають свою еластичність, а тому ці ділянки легень збільшуються. Ці збільшені ділянки затримують не свіже повітря і неефективно замінюють його чистим. Результатом цього є важке дихання і це може призводити до нестачі кисню в крові. Симптомом, що переважає у хворих на емфізему пацієнтів є задишка.

При сучасному стримуванні важке ХОЛЗ лікують різноманітними монотерапевтичними засобами, включаючи інгаляційне або пероральне застосування бронхорозширювальних засобів, інгаляцію антихолінергічними засобами і пероральне застосування стероїдів, особливо кортикостероїдів. Проблемою цих способів лікування є те, що жодне з них не є особливо ефективним. Наприклад, багато хворих на ХОЛЗ пацієнтів мають оборотний компонент. Відповідно, нове лікування потребує послаблення інтенсивності загострення, а відтак поліпшення легеневої функції хворих на ХОЛЗ пацієнтів.

Несподівано було знайдено, що комбінація формотеролу і будезоніду є ефективною при лікуванні ХОЛЗ.

Комбінація будезоніду і формотеролу зменшує число загострень ХОЛЗ порівняно з монотерапевтичними засобами, при яких використовують будезонід або формотерол, а відтак поліпшується легенева функція пацієнтів. Отже, комбінація будезоніду і формотеролу дає більшу піддатливість, більшу ефективність, менше загострень і/або кращий сон.

Запропонований винахід також збільшує піддатливість і ефективність, а тому якість життя.

Згідно з винаходом запропоновано використання композиції, яка містить у суміші або відокремлено:

(а) перший активний інгредієнт, який є формотеролом, його фармацевтично прийнятною сіллю або сольватом, або сольватом такої солі;

(б) другий активний інгредієнт, який є будезонідом; а

молярне співвідношення першого активного інгредієнту та другого активного інгредієнту складає від 1:2500 до 12:1,

у виробництві медикаментів для використання при лікуванні хронічної закупорки легень.

Використана згідно з винаходом композиція, як варіант, додатково містить одну або більше фармацевтично прийнятних добавок, розріджувачів і/або носіїв. Кращою є композиція у формі сухого порошку, де частинки фармацевтично активних інгредієнтів мають середньомасовий діаметр менший за 10мкм.

В рамки винаходу також включено комплект, який включає:

(I) контейнер з першим активним інгредієнтом, який є формотеролом, його фармацевтично прийнятною сіллю або сольватом, або сольватом такої солі та другим активним інгредієнтом; який є будезонідом;

(II) інструкції для одночасного, послідовного або окремого застосування активних інгредієнтів пацієнтом, що їх потребує;

(III) молярне співвідношення першого активного інгредієнту та другого активного інгредієнту складає від 1:2500 до 12:1.

Пацієнта, що страждає на ХОЛЗ, можна лікувати інгаляційним застосуванням вищеозначеної композиції. Альтернативно, такого пацієнта можна лікувати інгаляційним застосуванням, одночасно, послідовно або окремо, (I) дози першого активного інгредієнту; і (II) дози другого активного інгредієнту. Молярне співвідношення першого активного інгредієнту та другого активного інгредієнту складає від 1:2500 до 12:1. Дози можуть бути застосовані пацієнтом для інгаляції у формі сухого порошку.

Згідно з винаходом запропоновано також використання будезоніду і формотеролу у виробництві композиції або комплекту згідно з винаходом для застосування при лікуванні хронічної закупорки легень.

Перший і другий активні інгредієнти комплекту згідно з винаходом можуть бути застосовані одночасно, послідовно або окремо при ХОЛЗ. Під послідовно мається на увазі, що перший і другий активні інгредієнти вживають один після іншого. Вони також мають бажаний ефект, якщо їх вживають окремо, але менше, ніж через 12 годин, краще менше, ніж через 2 години, ще краще менше, ніж через 30 хвилин, а найкраще негайно один за одним.

Придатним є молярне співвідношення першого активного інгредієнту та другого активного інгредієнту від 1:555 до 2:1, а краще від 1:150 до 1:1. Ще краще молярне співвідношення першого активного інгредієнту до другого активного інгредієнту, яке складає від 1:133 до 1:6. Молярне співвідношення першого активного інгредієнту до другого активного інгредієнту може також бути від 1:70 до 1:4.

Краще, щоб використана кількість першого активного інгредієнту була від 2 до 120нмоль (найкраще від 7 до 70нмоль). Використана кількість другого активного інгредієнту складає переважно від 0,1 до 5мкмоль (краще від 0,15 до 4мкмоль) або від 45 до 2200мкг, краще від 65 до 1700мкг.

В описі кількості першого і другого активних інгредієнтів використано відносно разових доз, якщо особливо не визначено інше.

Придатні фізіологічно прийнятні солі формотеролу включають одержані з неорганічних і органічних кислот солі приєднання кислоти, наприклад хлорид, бромід, сульфат, фосфат, малеат, фумарат, тартрат, цитрат, бензоат, 4-метоксibenзоат, 2- або 4-гідроксibenзоат, 4-хлорбензоат, п-толуолсульфанат, метаносульфат, аскорбат, ацетат, сукцинат, лактат, глутарат, глюконат, трикарбаллат, гідроксинафталінкарбоксилат або солі олеїнової кислоти чи їх сольвати. Першим активним інгредієнтом найкраще є фумарат формотеролу, особливо його дигідрат.

Коли перший активний інгредієнт є дигідратом фумарату формотеролу, придатна використана кількість першого активного інгредієнту складає від 1 до 50мкг, більш придатна - від 3 до 30мкг.

Найкраща використана у винаході композиція або комплект містить в собі разові дози 6мкг дигідрату фумарату формотеролу і 100мкг будезоніду, або 4,5мкг дигідрату фумарату формотеролу і 80мкг будезоніду, обидва з яких застосовують до 4-х разів на добу. Альтернативно композиція або комплект згідно з винаходом містить як разові дози 12мкг дигідрату фумарату формотеролу і 200мкг будезоніду; або 9мкг дигідрату фумарату формотеролу і 160мкг будезоніду, обидва з яких застосовують раз або двічі на добу.

Ще найкраще композиція або комплект використаний у винаході містить разові дози 6мкг дигідрату фумарату формотеролу і 200мкг будезоніду, або 4,5мкг дигідрату фумарату формотеролу і 160мкг будезоніду, обидва з яких застосовують до 4-х разів на добу. Альтернативно композиція або комплект винаходу містить разові дози з 12мкг дигідрату фумарату формотеролу і 400мкг будезоніду, або з 9мкг дигідрату фумарату формотеролу і 320мкг будезоніду, обидва з яких застосовують раз або двічі на добу.

Переважно, згідно з винаходом використовують композицію або комплект, що містять разові дози з 6мкг дигідрату фумарату формотеролу і 400мкг будезоніду, або з 4,5мкг дигідрату фумарату формотеролу і 320мкг будезоніду, обидва з яких застосовують до 4-х разів на добу.

Переважно, активний інгредієнт(-и) згідно з винаходом використовують у суміші з одною або більше фармацевтично прийнятними добавками, розріджувачами або носіями, переважно у кількості від 50мкг до 25мкг на дозу, краще у кількості від 50мкг до 10мкг, найкраще у кількості від 100мкг до 2000мкг на разову дозу. Приклади придатних розріджувачів або носіїв включають лактозу, декстран, маніт або глюкозу. Найкраще використовувати лактозу, особливо як моногідрат.

Один або більше інгредієнтів переважно мають форму сухого порошку, краще вискодисперсного порошку, наприклад мікронізованого сухого порошку, найкраще агломерованого мікронізованого сухого порошку. Як альтернатива агломерації, вискодисперсні активні інгредієнти можуть бути у формі впорядкованої суміші з фармацевтично прийнятними добавками, розріджувачами або носіями. Впорядкована суміш містить дрібні частинки активного інгредієнту у сполученні з грубими частинками або сумішшю грубих і вискодисперсних частинок фармацевтично прийнятних добавок, розріджувачів або носіїв. Інгредієнти, що використані згідно з винаходом, можна одержати у цих кращих формах, використовуючи відомі фахівцям способи. Розмір часток активного інгредієнту переважно менший за 10мкм.

Застосування може бути інгаляційним, пероральним або інтраназальним. Активні інгредієнти переважно адаптовані до застосування, разом або відокремлено, через інгальатор для сухого порошку(ів) (ICP), особливо Turbuhaler (Astra AB), дозувальний інгальатор(и) під тиском (DIT), або розпилювач(и).

Коли активні інгредієнти адаптовані до застосування, разом або відокремлено, через інгальатор(и) під тиском, вони переважно є вискодисперсними, а краще у мікронізованій формі. Вони можуть бути розчинені або, переважно, суспендовані у суміші рідких пропелентів. Пропеленти, які можуть бути використані, включають хлорфлуоркарбони, вуглеводні або гідрогенфлуоралкани. Особливо кращими пропелентами є P134a (тетрафлуоретан) і P227 (гептафлуорпропан), кожний з яких може бути використаний поодиноці або у комбінації. Вони, як варіант, використані у комбінації з одним або більше іншими пропелентами, і/або одним або більше ПАР, і/або одним або більше іншими наповнювачами, наприклад етанолом, мастильним засобом, антиоксидантом і/або стабілізатором.

Коли активні інгредієнти адаптовані до застосування, разом або індивідуально, через розпилювач(и) вони можуть бути у формі розпорошеної водної емульсії або розчину з доведенням до придатних pH або тоничності, або без цього, як разові дози або в багатодозовому пристрої.

Використані згідно з винаходом композиція або комплект можуть бути, як варіант, застосовані як розділені дози від 1 до 4, і краще раз або двічі на добу.

Винахід проілюстрований наступними прикладами, які не обмежують рамок заявки. У прикладах мікронізацію проведено звичайним способом, так що розмір часток для кожного компоненту знаходиться в придатному для застосування інгаляційному діапазоні. Turbuhaler - торгова марка Astra AB.

Приклад 1

6 масових часток дигідрату фумарату формотеролу були змішані з 794 масовими частками моногідрату лактози. Суміш була мікронізована використанням вихрового млина високого тиску повітря, а потім кондиційована, використовуючи спосіб згідно з EP-A-717616. 200 масових часток мікронізованого будезоніду було додано до кондиційованого продукту при змішуванні і доведено до однорідності вихровим млином низького тиску. Суміш була потім сферонізована, використовуючи спосіб згідно з EP-A-721331, і нею було заповнено камеру Turbuhaler для зберігання.

Приклад 2

4,5 масових часток дигідрату фумарату формотеролу були змішані з 835 масовими частками моногідрату лактози. Суміш була мікронізована використанням вихрового млина високого тиску повітря, а потім кондиційована, використовуючи спосіб згідно з EP-A-717616. 160 масових часток мікронізованого будезоніду було додано до кондиційованого продукту при змішуванні і доведено до однорідності вихровим млином низького тиску. Суміш була потім сферонізована, використовуючи спосіб згідно з EP-A-721331, і нею було заповнено камеру Turbuhaler для зберігання.

Приклад 3

12 масових часток дигідрату фумарату формотеролу були змішані з 588 масовими частками моногідрату лактози. Суміш була мікронізована використанням вихрового млина високого тиску повітря, а потім кондиційована, використовуючи спосіб згідно з EP-A-717616. 400 масових часток мікронізованого будезоніду було додано до кондиційованого продукту при змішуванні і доведено до однорідності вихровим млином низького тиску. Суміш була потім сферонізована, використовуючи спосіб згідно з EP-A-721331, і нею було заповнено камеру Turbuhaler для зберігання.

Приклад 4

6 масових часток дигідрату фумарату формотеролу були змішані з 894 масовими частками моногідрату лактози. Суміш була мікронізована використанням вихрового млина високого тиску повітря, а потім кондиційована, використовуючи спосіб згідно з EP-A-717616. 100 масових часток мікронізованого будезоніду було додано до кондиційованого продукту при змішуванні і доведено до однорідності вихровим

Приклад 5

Приклад 6

Приклад 7

Приклад 8

Приклад 9

Приклад 10

Приклади

Приклад 12

Приклад А

Пацієнти, що страждають на ХОЛЗ, спершу проходять 2 тижні через адаптаційний період і потім приблизно порівну поділяються на 4 групи. Кожній групі потім дають або будезонід/формотерол, чи

будезонід окремо, чи формотерол окремо, чи плацебо протягом 12 місяців.

Протягом всього періоду контролювали такі параметри для кожного пацієнту: помірні і важкі загострення, ФОВ_1 (форсований об'єм видиху за одну секунду), життєва ємність легенів (ЖЕЛ), максимальна швидкість видиху (МШВ), показники симптомів і якість життя. При цьому помірне і важке загострення вважають первинними змінними ефективності, тоді як інші параметри вважають вторинними змінними ефективності.