Neue Zusammensetzungen

Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft eine neue Zusammensetzung zur Behandlung von IRDS und ARDS.

Stand der Technik

Es ist bekannt, daß eine Behandlung mit Glucocorticosteroiden (GCS) bei Müttern, die zu Frühgeburten neigen, die Folgen des Infant Respiratory Distress Syndromes (=IRDS) bei deren Babys mildern können (z. B. H. R. Gamsu, B. M. Mullinger, P. Donai and C. H. Dash: Antenatal administration of Betamethasone to prevent respiratory distress syndrome in preterm infants: report of a UK multicentre trial, Brit. J. Obst. Gyn. 1989, 96:410-10; Review: A. N. Papageorgiou and L. Stern: J. Perinat. Med. 1986, 14:75-86). Hierzu erhalten die Mütter GCS. Sodann wird versucht, die Geburt um mindestens 24 Stunden zu verzögern, um die durch GCS bedingte Lungenreifung sich ausprägen zu lassen. Ebenfalls seit Jahren erhalten frühgeborene Kinder Lungensurfactants (LSF) zur Vorbeugung und/oder Behandlung des IRDS durch intratracheale oder intrabronchiale Instillation verabreicht (A. Jobe and M. Ikegami: Surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. Am. Rev. Respir. Dis. 1987, 136:1256-75; M. S. Reynolds and K. A. Wallander: Use of surfactant in the prevention and treatment of neonatal respiratory distress syndrome, Clin. Pharm. 1989, 8:559-76). In letzter Zeit mehren sich die Pivotal-Studien in denen LSF zur Therapie des Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) anderer Genese mit Erfolg eingesetzt wird (Übersicht z. B. B. Lachmann, D. Gommers and E. P. Eijking: Exogenous surfactant therapy in adults, Atemw.-Lungenkrkh. 1993, 19:581-91; T. J. Gregory et al.: Survanta supplementation in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS), Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994, 149:A567). Corticosteroide werden beim ARDS mit wenig Erfolg eingesetzt (G. R. Bernard et al.: High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome, N. Engl. J. Med. 1987, 317:1565-70).

Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun überraschend festgestellt, daß durch die Verabreichung einer Kombination von Glucocorticosteroiden und Lungensurfactants ein synergistischer Effekt bei der Behandlung von IRDS und ARDS erreicht werden kann.

Gegenstand der Erfindung ist deshalb eine Zusammensetzung zur Behandlung von IRDS und ARDS enthaltend mindestens ein Glucocorticosteroid und einen Lungensurfactant.

Weitere Ausgestaltungen der Erfindung ergeben sich aus den Patentansprüchen.

Als Glucocorticosteroide kommen solche in Frage, die sich zur Applikation in der Lunge eignen. Beispielsweise seien Betamethason, Budesonide, Methylprednisolon, Dexamethason und Ciclesonide genannt.

Unter Lungensurfactants werden erfindungsgemäß die zahlreichen bekannten Zusammensetzungen verstanden, die die Funktion des natürlichen Lungensurfactants besitzen. Es handelt sich hierbei um Zusammensetzungen von insbesondere Phospholipiden, die unter anderem noch Lungensurfactant-Proteine enthalten können. An Handelsprodukten sind zu nennen Curosurfœ (Serono, Pharma GmbH, 85716 Unterschleißheim), ein hochgereinigtes natürliches Surfactant aus homogenisierten Schweinelungen, Survantaœ (Abbott GmbH, Wiesbaden) und Alveofactœ (Dr. Karl Thomae GmbH Biberach), beides Extrakte aus Rinderlungen, sowie Exosurfœ (Deutsche Wellcome GmbH, Burgwedel), ein synthetisches Phospholipid mit Hilfsstoffen. Als Lungensurfactant-Proteine kommen sowohl die aus natürlichen Quellen, wie beispielsweise Lungen-Lavage oder Extraktion aus Fruchtwasser, gewonnenen als auch die gentechnisch hergestellten Proteine in Frage. Erfindungsgemäß sind insbesondere die mit SP-B und SP-C bezeichneten Lungensurfactant-Proteine und deren modifizierten Derivate von Interesse. Die Aminosäuresequenzen dieser Lungensurfactant-Proteine, ihre Isolierung bzw. gentechnologische Herstellung sind bekannt (WO-86/03408, EP-A-0251449, WO-89/04326, WO-87/06943, WO-88/03170, EP-A-0368823 und EP-A-0348967). In EP-B-0100910, EP-A-0110498, EP-B-0119056, EP-B-0145005 und EP-B-0286011 sind Phospholipid-Zusammensetzungen mit und ohne Lungensurfactant-Proteine beschrieben, die beispielsweise als Komponenten der erfindungsgemäßen Zubereitungen in Frage kommen.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen werden entweder in Pulverform zur inhalativen Verabreichung oder in flüssiger Form zur intratrachealen oder intrabronchialen Verabreichung zur Verfügung gestellt. Eine Pulverform erhält man, indem man flüssige Lungensurfactant-Zubereitungen beispielsweise vor oder nach Zugabe des Glucocorticosteroids lyophilisiert und anschließend mikronisiert. Erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten 1 bis 30 Gewichtsprozent Glucocorticosteroid (je nach Wirkstärke des GCS; eine Tabelle mit relativen Wirkstärken von Glucocorticosteroiden findet sich bei Goodman/Gilman, Pharmacological Basis of Therapeutics, Pergamon Press, Seite 1447, 8th Ed.)und 15 bis 95 Gewichtsprozent

Lungensurfactant bezogen auf die Trockenmasse (z. B. Betamethasone 7 % und LSF 92 % oder Methylprednisolon 37 % und LSF 63 %).

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen werden 3 bis 4 mal täglich über 2 bis 4 Tage verabreicht. Beispielsweise werden Zubereitungen enthaltend 4 mg Betamethason und 50 mg Phospholipide 6mal im Abstand von 6 Stunden inhalativ oder intratracheal oder intrabronchial verabreicht.

Pharmakologie

Ausgewachsene (adulte) Sprague Dawley Ratten werden künstlich mit reinem Sauerstoff und einem positiv endexspiratorischen Druck (=PEEP; um eine Oxygenierung der Ratten zu gewährleisten) beatmet und so oft lavagiert, bis ihr eigener LSF ausgewaschen ist (B. Lachmann, B. Robertson and J. Vogel: In vivo lung-lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome, Acta Anesth. Scand. 1980, 24:231-6; D. Häfner, U. Kilian and R. Beume: Comparison of four lung surfactant preparations in an animal model of adult respiratory distress syndrome (ARDS). Am. Rev. Respir. Dis. 1993, 147:A719; D. Häfner, P.-G. Germann, D. Hauschke, Pulmonary Pharmacology (1994)7, 319-332.). Dies äußert sich dadurch, daß die Tiere von Vorwerten eines arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (PaO2) von 500 - 550 mmHg (bei reiner Sauerstoffbeatmung und PEEP) auf Werte von 50 - 110 mmHg abfallen. Tiere der Kontrollgruppe, die nicht mit LSF behandelt werden, bleiben mit ihrem PaO2 über die Beobachtungszeit bei diesen niedrigen Werten. Fünf Minuten nachdem der PaO2 auf diese Werte abgefallen ist, wird LSF bzw. LSF zusammen mit einem Glucocorticosteroid intratracheal instilliert. Die Blutgase werden nach 5, 30, 60, 90 und 120 Minuten nach Instillation bestimmt. Danach wird der PEEP von 8 auf 6 cm H_2O erniedrigt (erste PEEP-Erniedrigung). Weitere 15 Minuten später wird der PEEP auf 3 cm H_2O reduziert (zweite PEEP-Erniedrigung). Die Blutgase werden jeweils 5 Minuten nach allen beiden PEEP-Erniedrigungen bestimmt.

In der nachfolgenden Tabelle 1 sind in Zeile A die Mittelwerte (± Standardabweichung) des PaO2 in mmHg über den Zeitraum von 5 bis 120 Minuten (konstanter PEEP von 8 cm H_2O) nach der intratrachealen Instillation angegeben. Zeile B zeigt die Mittelwerte (± Standardabweichung) des PaO2 nach der ersten PEEP-Erniedrigung nach der intratrachealen Instillation. Aus der Zeile C sind die Mittelwerte des PaO2 (± Standardabweichung) während der zweiten PEEP-Erniedrigung nach der Instillation zu entnehmen. Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß die alleinige Gabe des Glucocorticosteroids (hier Budesonide) keinen Einfluß auf den PaO2 hat. Dies ergibt sich durch Vergleich mit den unbehandelten Kontrolltieren. Die Gabe von LSF (25 oder 100 mg/kg) führt zu einer Anhebung des PaO2. Der Zusatz von 600 µg Budesonid zur jeweiligen

LSF-Dosierung verbessert die PaO2-Werte signifikant gegenüber den jeweiligen LSF-Dosierungen. Daraus ergibt sich, daß die gemeinsame Gabe von Glucocorticosteroiden und LSF zu einer unerwarteten überadditiven Wirkung führt. Es ist daher möglich, einen Teil des sehr teuren LSF einzusparen, oder aber eine verstärkte Wirkung jeder einzelnen Komponente zu erhalten.

TABELLE 1:

	Kontrolle	Budesonide 600 µg/kg	LSF 25 mg/kg	LSF 25 mg/kg + Budesonide 600 µg/kg	LSF 100 mg/kg	LSF 100 mg/kg + Budesonide 600 µg/kg
A	82 ± 30	61 ± 17	396 ± 49	453 ± 50	496 ± 35	525 ± 16
B	77 ± 23	96	316 ± 91	437 ± 71	461 ± 72	533 ± 25
C	50 ± 8	58	103 ± 63	251 ± 156	170 ± 127	341 ± 103

Die im Anschluß an den Versuch durchgeführten histologischen Aufarbeitungen der Lungen dieser Tiere zeigen eine starke Bildung von sogenannten hyalinen Membranen (HM) und einen starken Einstrom an Entzündungszellen (z. B. polymorphkernige neutrophile Leukozyten (=PMNL)) als Ausdruck der Entwicklung eines akuten Atemnot-Syndroms.

Bei der Untersuchung erfindungsgemäßer Zubereitungen enthaltend Dexamethason oder Ciclesonide und ein Phospholipid-Gemisch mit oder ohne Surfactant-Proteinen an diesem Modell wurde gefunden, daß sich die Oxygenierung und die histologischen Veränderungen (Hemmung der Bildung von HM und Hemmung des Einstromes von PMNL) im Vergleich zu der alleinigen Gabe von LSF oder GCS überadditiv verbessern. Es ergibt sich hieraus, daß durch diesen nicht zu erwartenden synergistischen Effekt die Behandlung des IRDS und ARDS verkürzt und die mit diesen Syndromen einhergehende hohe Mortalität gesenkt werden können.

Patentansprüche

1. Zusammensetzungen zur Behandlung von IRDS und ARDS enthaltend mindestens ein Glucocorticosteroid und einen Lungensurfactant.

2. Zusammensetzungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Glucocorticosteroide Betamethason, Budesonide, Methylprednisolon, Dexamethason und/oder Ciclesonide enthalten sind.

3. Zusammensetzungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Lungensurfactant Gemische von Phospholipiden enthalten sind.

4. Zusammensetzungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß in natürlichen Lungensurfactants vorkommende Phospholipide enthalten sind.

5. Zusammensetzungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich Lungensurfactant-Proteine enthalten sind.

6. Zusammensetzungen nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß SP-B und/oder SP-C und/oder deren modifizierten Derivate enthalten sind.

7. Zusammensetzungen nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß durch Lungen-Lavage gewonnene Lungensurfactants enthalten sind.

* C L M S *