

(19)



Bureau voor de
Industriële Eigendom
Nederland

(11) 1011016

(12) C OCTROOI²⁰

(21) Aanvraag om octrooi: 1011016

(51) Int.Cl.⁷
A61K31/415, A61K35/78, A61K9/00

(22) Ingediend: 13.01.1999

(41) Ingeschreven:
14.07.2000

(47) Dagtekening:
14.07.2000

(45) Uitgegeven:
01.09.2000 I.E. 2000/09

(73) Octrooihouder(s):
Dagra Pharma B.V. te Diemen.

(72) Uitvinder(s):
Jacqueline Liesbeth Josine Vijgen te Amsterdam
Selma Maria Admiraal te Amstelveen
Henricus Adrianus Catharina Titulaer te Nederhorst den Berg

(74) Gemachtigde:
Dr. R. Jorritsma c.s. te 2517 KZ Den Haag.

(54) **Neusspray op basis van xylometazoline en kamille-extract.**

(57) De aanvraag betreft een preparaat voor intranasale toediening dat ten minste een verbinding met vaso-constrictorische en/of decongestieve werking en ten minste een kruidenextract omvat.
De verbinding met vaso-constrictorische werking wordt bij voorkeur gekozen uit xylometazoline, oxymetazoline, tramazoline, of farmaceutische zouten hiervan.
Het kruidenextract wordt bij voorkeur gekozen uit extracten van kamille, eucalyptus, kamfer, en mentholhoudende extracten zoals pepermuntolie; met meer voorkeur een waterig kamille-extract.
Het preparaat kan verder een of meer conserveermiddelen en/of stabiliseermiddelen en/of bekende bestanddelen voor neussprays of neusdruppels omvatten.

NL C 1011016

De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekeningen.

Titel: Neusspray op basis van xylometazoline en kamille-extract.

De aanvraag betreft een preparaat voor intranasale toediening dat ten minste een verbinding met vaso-constrictorische en/of decongestieve werking en ten minste
5 een kruidenextract omvat.

In het bijzonder betreft de aanvraag een neusspray op basis van xylometazoline en kamille-extract.

Neussprays en -druppels op basis van xylometazoline zijn bekend, bijvoorbeeld onder de merknaam Otrivin^R. Deze neusspray -een oplossing van 0,5 of 1 mg/ml
10 xylometazoline-hydrochloride in water- heeft een vaso-constrictorische en decongestieve werking op het slijmvlies en de bloedvaten in de neus en keelholte. Een soortgelijke neusspray op basis van oxymetazoline is in de handel verkrijgbaar onder de merknaam Nasivin^R.

Het nadeel van de bekende preparaten is echter dat zij door sommige
15 gebruikers, zoals kinderen, als onaangenaam worden ervaren.

Doel van de uitvinding is derhalve het verschaffen van een preparaat voor toediening aan de neus, met name bij verkoudheid, dat aangenamer is voor de gebruiker dan de bekende preparaten. Dit doel wordt volgens de uitvinding bereikt door xylometazoline, oxymetazoline of een soortgelijke werkzame verbinding te
20 combineren met ten minste één kruidenextract.

De aanvraag betreft derhalve in een eerste aspect een preparaat voor intranasale toediening dat ten minste één verbinding met vaso-constrictorische en/of decongestieve werking en ten minste één kruidenextract omvat.

De verbinding met vaso-constrictorische en/of decongestieve werking kan
25 iedere op zichzelf bekende, voor toepassing in de neus geschikte verbinding zijn, die na intranasale toediening de zwelling van de slijmvliezen in de neus en/of de keelholte doet afnemen.

Bij voorkeur toegepaste verbindingen zijn xylometazoline, oxymetazoline, tramazoline, of een combinatie hiervan. Deze verbindingen kunnen ook in de vorm
30 van een farmaceutisch aanvaardbaar, in water oplosbaar zout worden toegepast, zoals het hydrochloride.

De concentratie van de vaso-constrictorische verbinding in het uiteindelijke

preparaat kan dezelfde zijn als in gebruikelijke preparaten, en zal voor bijvoorbeeld xylometazoline of oxymetazoline in het traject van 0,001-5% (w/v) liggen, bij voorkeur 0,01-0,5% voor kinderen en 0,05-0,5% voor volwassenen. Zo kan xylometazoline worden toegepast in een hoeveelheid van 0,5 mg/ml (kinderen) of 1 mg/ml (volwassenen), terwijl gebruikelijke concentraties voor oxymetazoline 2,5 mg/ml (kinderen) of 5 mg/ml (volwassenen) zijn.

Het kruidenextract kan ieder voor toepassing in de neus geschikt extract zijn dat een verzachtende werking bij verkoudheid en/of een aangename geur of smaak heeft. Het extract kan ook op zichzelf een vaso-constrictorische of decongestieve werking vertonen of anderszins bijdragen aan het verlichten van de symptomen van verkoudheid. Hierbij kan eventueel een synergistisch effect worden verkregen met de toegepaste vaso-constrictorische verbinding, waarbij dan een overeenkomstig lagere concentratie van deze verbinding kan worden gebruikt.

Bij voorkeur worden extracten van kamille, eucalyptus, kamfer en mentholhoudende extracten zoals pepermuntolie toegepast, of een geschikte combinatie hiervan. Een dergelijk extract kan als zodanig, als een oplossing, of in een andere geschikte vorm in de preparaten volgens de uitvinding worden opgenomen, zoals een poeder dat als zodanig aan de xylometazoline-oplossing wordt toegevoegd of eerst wordt opgelost in een geschikt oplosmiddel.

Het extract is met bijzondere voorkeur een alcohol-vrij extract, met meer voorkeur een extract op waterbasis of een in water oplosbaar extract, d.w.z. een extract dat in wezen uitsluitend in water oplosbare bestanddelen omvat.

Het bij voorkeur toegepaste kruidenextract is een extract van kamille, met meer voorkeur een preparaat van de in water oplosbare bestanddelen van kamille, zoals het extract dat door de Firma Flachsmann in de handel wordt gebracht onder de merknaam Chamomillae Flor extr.sicc.. Dit extract heeft een uitstekende aromatische geur/smaak in water.

Naast kamille-extracten kunnen ook andere preparaten worden toegepast die een of meer van de bestanddelen van kamille en/of de andere genoemde extracten bevatten, waaronder bestanddelen zoals apiginine, bisabolol, levomenol, kamazoleen, en dergelijke, waarbij opnieuw bij voorkeur in het gebruikte oplosmiddel oplosbare bestanddelen worden gebruikt.

De hoeveelheid van het extract in het preparaat kan door de deskundige worden bepaald en is in de regel afhankelijk van de sterkte van het gebruikte extract. Wanneer bijvoorbeeld een poedervormig kamille-extract wordt gebruikt, kan een oplossing van 50 gram extract per liter worden gemengd met een geschikte xylometazoline-oplossing in een verhouding van extract tot xylometazoline-oplossing van 1:10 - 1:200 (v/v), bij voorkeur 1:50 - 1:150 (v/v), met meer voorkeur ongeveer 1:100 (v/v), zodanig dat de bovengenoemde xylometazoline-concentratie wordt verkregen.

Voor het verkrijgen van stabiliteit onder opslag kunnen conserveermiddelen en/of stabilisermiddelen aan het preparaat worden toegevoegd, zoals de op zichzelf bekende, voor gebruik in een neusspray of neusdruppels geschikte middelen. Deze worden in op zichzelf bekende hoeveelheden toegepast en zijn bij voorkeur oplosbaar in het gebruikte oplosmiddel.

Het bij voorkeur toegepaste conserveermiddel is benzalkonium, bijvoorbeeld in de vorm van een in water oplosbaar zout zoals het chloride. Dit kan worden toegepast in een hoeveelheid van 0,01-1 mg/ml, in het bijzonder ongeveer 0,1 mg/ml.

Het preparaat volgens de uitvinding kan verder alle op zichzelf bekende bestanddelen voor neussprays of neusdruppels omvatten, zoals natriumedetaat, natriumfosfaat, natriumchloride, in op zichzelf bekende hoeveelheden.

De neusspray volgens de uitvinding kan eenvoudig worden bereid door een waterige oplossing van het xylometazoline of een zout hiervan te verschaffen en deze te mengen met het kruidenextract (als poeder of als oplossing), de een of meer conserveermiddelen en de eventuele verdere bestanddelen van het preparaat.

Hierbij is echter gebleken dat, wanneer de in de handel verkrijgbare waterige kamille-extracten als zodanig met het xylometazoline en het benzalkonium worden gemengd, de verkregen heldere oplossing troebel wordt, waarbij de benzalkonium-concentratie afneemt. Zonder aan enige verklaring hiervoor gebonden te zijn wordt aangenomen dat dit incompatibiliteitsprobleem wordt veroorzaakt door een reactie tussen het benzalkonium en bestanddelen van het kamille-extract.

Alhoewel door centrifugatie en filtratie de troebeling kan worden verwijderd, kan in combinatie met het kamille-extract wederom troebeling optreden, waarbij de concentratie benzalkoniumchloride drastisch is afgenomen. Het verdient derhalve zeer

de voorkeur het kamille-extract te onderwerpen aan een voorbehandeling alvorens het met de overige bestanddelen wordt gemengd, dit om de verenigbaarheid van het extract met het benzalkonium te verbeteren. Deze voorbehandeling vindt bij voorkeur plaats door een (verdere) scheidingsstap, waarbij de waterige/in water oplosbare bestanddelen worden afgescheiden van de overige bestanddelen. Deze scheidingsstap kan met name worden uitgevoerd door destillatie, en in het bijzonder door stoomdestillatie, waarbij na/uit condensatie van de stoom een waterige fractie van het kamille-extract wordt verkregen, dat direct kan worden toegepast. Hierbij worden de onverenigbare bestanddelen verwijderd en wordt een helder, alcoholvrij kamille-extract op waterbasis verkregen, dat nog steeds de karakteristieke prettige geur en verzachtende eigenschappen van kamille heeft.

Na het mengen van de bestanddelen is het preparaat gereed voor gebruik.

Het preparaat volgens de uitvinding is bij voorkeur in de vorm van een heldere, alcohol-vrije, waterige oplossing. Eventueel kan ook een olie-achtige oplossing worden toegepast.

Het preparaat heeft een pH tussen 5,0 - 7,0, bij voorkeur van ongeveer 6,0, en heeft bij voorkeur een osmotische waarde van 0,01-2 osmol, in het bijzonder ongeveer 0,3 osmol/kg. Verder is het preparaat bij voorkeur in de vorm van een galenisch preparaat of een galenische combinatie.

Het preparaat volgens de uitvinding kan worden gebruikt bij het behandelen en/of verlichten van de symptomen van (neus)verkoudheid en soortgelijke aandoeningen van de neus, mond en keelholte, in het bijzonder voor het verminderen van de zwelling van de slijmvliezen in de neus en keelholte, en/of als decongestivum. Hier- toe kan het preparaat een of meerdere malen per dag aan de neus worden toegediend, op een op zichzelf bekende wijze, bijvoorbeeld als spray of druppels.

De preparaten volgens de uitvinding worden bij voorkeur op de markt gebracht in een geschikte houder, zoals een flesje, busje, spray, sproei- of knijpflacon, verstui- ver, en dergelijke, die in de regel 1-100 ml, meestal 5-20 ml van het preparaat zal bevatten; en die tevens middelen omvat voor het -bij voorkeur gedoseerd- toedienen van het preparaat aan de neus, zoals een druppelaar, sproeimond of een doseerpomp.

Zo kan een houder worden toegepast met een doseerpomp die een eenheids- dosering verschaft, bijvoorbeeld tussen 10-500, bij voorkeur 100-200, met meer

voorkeur ongeveer 140-150 microliter oplossing per dosering. Ook kan een knijp-flacon met een sproeimond of verstuiver worden toegepast, of een flesje met een druppelaar in de dop.

Vergeleken met gebruikelijke xylometazoline- of oxymetazoline-preparaten is het preparaat volgens de uitvinding aangenamer voor de gebruiker. Zo heeft het een verzorgende/verzachtende werking en een aangename geur.

De uitvinding zal nu worden toegelicht aan de hand van de volgende niet-beperkende voorbeelden.

10 Voorbeeld

Preparaat op basis van xylometazoline en kamille-destillaat.

Een preparaat voor volwassenen (0,1% xylometazoline) en een preparaat voor kinderen (0,05% xylometazoline) werden samengesteld met de volgende samenstellingen:

15

	0,1 % (volwassenen)	0,05 % (junior)
Xylometazoline Hydrorchloride	10 mg	5 mg
Kamille-destillaat (50 mg/ml kamille extract per destillaat	0.1 ml	0.1 ml
Natriumedetaat	10 mg	10 mg
Natriumbifosfaat	15 mg	15 mg
Natriumchloride	80 mg	80 mg
Dinatriumfosfaat	5 mg	5 mg
Benzalkoniumchloride-opl. (50% g/v)	2 mg	2 mg
Aqua purificata	ad 10 ml	ad 10 ml

20

25

Dit preparaat kan bijvoorbeeld in de handel worden gebracht in een glazen flesje voorzien van een doseerpomp, die ongeveer 140-150 microliter oplossing per dosering afgeeft.

CONCLUSIES

1. Preparaat voor intranasale toediening dat ten minste één verbinding met vaso-constrictorische en/of decongestieve werking en ten minste één kruidenextract
5 omvat.
2. Preparaat volgens conclusie 1, waarbij de verbinding met vaso-constrictorische en/of decongestieve werking wordt gekozen uit xylometazoline, oxymetazoline, tramazoline, eventueel in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar, in water
10 oplosbaar zout; of een combinatie hiervan.
3. Preparaat volgens conclusie 1 of 2, waarbij het kruidenextract wordt gekozen uit extracten van kamille, eucalyptus, kamfer, en menthol-houdende extracten zoals pepermuntolie; of een geschikte combinatie hiervan.
15
4. Preparaat volgens een der voorafgaande conclusies, waarbij het extract een extract op waterbasis en/of een in wezen in water oplosbaar extract is.
5. Preparaat volgens een der voorafgaande conclusies, waarbij het kruiden-
20 extract een kamille-extract is.
6. Preparaat volgens een der voorafgaande conclusies, dat tevens een of meer conserveermiddelen en/of stabiliseermiddelen en eventueel een of meer verdere, op zichzelf bekende bestanddelen voor neussprays of neusdruppels bevat.
25
7. Preparaat volgens conclusie 6, waarbij het conserveermiddel benzalkonium is, eventueel in de vorm van een in water oplosbaar zout zoals het chloride.
8. Preparaat volgens een der voorafgaande conclusies, waarbij het kruiden-
30 extract is onderworpen aan een voorbehandeling om het verenigbaar te maken met het gebruikte conserveermiddel en/of met de overige bestanddelen van het preparaat, in het bijzonder aan stoomdestillatie.

9. Preparaat volgens een der voorafgaande conclusies, omvattende een waterige, alcoholvrije oplossing van:

- xylometazoline of oxymetazoline in een hoeveelheid van 0,001-5% (w/v), bij voorkeur 0,01-0,5% (v/v) voor kinderen en 0,05-0,5% (v/v) voor volwassenen.
- 5 - een in water oplosbaar kamille-extract in een hoeveelheid van 1:10 - 1:200 (v/v)
- benzalkoniumchloride in een hoeveelheid van 0,01 mg/ml - 1 mg/ml.

10. Preparaat volgens een der voorafgaande conclusies, in een geschikte
- 10 houder, zoals een flesje, busje, spray, sproei- of knijpflacon of verstuiver, waarbij de houder tevens middelen omvat voor het bij voorkeur gedoseerd toedienen van het preparaat aan de neus, zoals een druppelaar, sproeimond of een doserpomp.

RAPPORT BETREFFENDE
NIEUWHEIDSONDERZOEK VAN INTERNATIONAAL TYPE

IDENTIFIKATIE VAN DE NATIONALE AANVRAGE	Kenmerk van de aanvrager of van de gemachtigde NO 42398
Nederlandse aanvraag nr. 1011016	Indieningsdatum 13 januari 1999
	Ingeroepen voorrangsdatum
Aanvrager (Naam) Dagra Pharma B.V.	
Datum van het verzoek voor een onderzoek van internationaal type	Door de Instantie voor Internationaal Onderzoek (ISA) aan het verzoek voor een onderzoek van internationaal type toegekend nr. SN 32520 NL
I. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP (bij toepassing van verschillende classificaties, alle classificatiesymbolen opgeven)	
Volgens de Internationale classificatie (IPC) Int.Cl. ⁶ : A 61 K 35/78, A 61 K 31/415	
II. ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK	
Onderzochte minimum documentatie	
Classificatiesysteem	Classificatiesymbolen
Int.Cl. ⁶ :	A 61 K
Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen	
III. ☐ GEEN ONDERZOEK MOGELIJK VOOR BEPAALDE CONCLUSIES (opmerkingen op aanvullingsblad)	
IV. ☐ GEBREK AAN EENHEID VAN UITVINDING (opmerkingen op aanvullingsblad)	

A. CLASSIFICATIE VAN HET ONDERWERP
IPC 6 A61K35/78 A61K31/415

Volgens de Internationale Classificatie van octrooien (IPC) of zowel volgens de nationale classificatie als volgens de IPC.

B. ONDERZOCHETE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK

Onderzochte minimum documentatie (classificatie gevolgd door classificatiesymbolen)

IPC 6 A61K

Onderzochte andere documentatie dan de minimum documentatie, voor dergelijke documenten, voor zover dergelijke documenten in de onderzochte gebieden zijn opgenomen

Tijdens het internationaal nieuwheidsonderzoek geraadpleegde elektronische gegevensbestanden (naam van de gegevensbestanden en, waar uitvoerbaar, gebruikte trefwoorden)

C. VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie °	Geciteerde documenten, eventueel met aanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
X	BUNDESVERBAND DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE E.V. : "ROTE LISTE 1995" 1997 , AULENDORF/WURTT. , EDITIO CANTOR. ; DE , 1995 XP002119774 CALTHEON bladzijde 71031 ---	1,3-7,10
X	WO 88 00473 A (ASCHE AG) 28 Januari 1988 (1988-01-28) samenvatting bladzijde 2, alinea 2 ---	1-7,10
X	WO 95 13810 A (SCHERING PLOUGH HEALTHCARE ;HASLWANTER JOSEPH A (US); RENCHER WILL) 26 Mei 1995 (1995-05-26) conclusies --- -/-	1-7,10

☒ Verdere documenten worden vermeld in het vervolg van vak C.

☒ Leden van dezelfde octrooifamilie zijn vermeld in een bijlage

° Speciale categorieën van aangehaalde documenten

"A" document dat de algemene stand van de techniek weergeeft, maar niet beschouwd wordt als zijnde van bijzonder belang

"E" eerder document, maar gepubliceerd op de datum van indiening of daarna

"L" document dat het beroep op een recht van voorrang aan twijfel onderhevig maakt of dat aangehaald wordt om de publikatiedatum van een andere aanhaling vast te stellen of om een andere reden zoals aangegeven

"O" document dat betrekking heeft op een mondelinge uiteenzetting, een gebruik, een tentoonstelling of een ander middel

"P" document gepubliceerd voor de datum van indiening maar na de ingeroepen datum van voorrang

"T" later document, gepubliceerd na de datum van indiening of datum van voorrang en niet in strijd met de aanvraag, maar aangehaald ter verduidelijking van het principe of de theorie die aan de uitvinding ten grondslag ligt

"X" document van bijzonder belang; de uitvinding waarvoor uitsluitende rechten worden aangevraagd kan niet als nieuw worden beschouwd of kan niet worden beschouwd op inventiviteit te berusten

"Y" document van bijzonder belang; de uitvinding waarvoor uitsluitende rechten worden aangevraagd kan niet worden beschouwd als inventief wanneer het document beschouwd wordt in combinatie met één of meerdere soortgelijke documenten, en deze combinatie voor een deskundige voor de hand ligt

"&" document dat deel uitmaakt van dezelfde octrooifamilie

Datum waarop het nieuwheidsonderzoek van internationaal type werd voltooid

21 Oktober 1999

Verzenddatum van het rapport van het nieuwheidsonderzoek van internationaal type

Naam en adres van de instantie

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

De bevoegde ambtenaar

Leherte, C

C. (Vervolg): VAN BELANG GEACHTE DOCUMENTEN

Categorie *	Geciteerde documenten, eventueel metaanduiding van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie nr.
X	WO 94 05330 A (PROCTER & GAMBLE ;KOOCHAKI PATRICIA ELAINE (US); HAFNER RODERICK P) 17 Maart 1994 (1994-03-17) bladzijde 14; conclusies ---	1-7,10
X	EDITIONS DU VIDAL: "DICTIONNAIRE VIDAL 1997." , PARIS, EDITIONS DU VIDAL.; FR XP002119775 SINEX LACHARTRE bladzijde 1508, kolom 1 ---	1-7,10
X	HELWIG H.; HANS-HARTWIG O. : "HELWIG ARZNEIMITTEL, band 2" 1995 , STUTTGART, WVG.; DE XP002119776 WICK SINEX bladzijde 47-11 -----	1-6,10

In het rapport genoemd octrooi geschrift		Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
WO 8800473	A	28-01-1988	DE 3624624 A	28-01-1988
			AT 64535 T	15-07-1991
			AU 7547387 A	10-02-1988
			DK 149588 A	18-03-1988
			EP 0282495 A	21-09-1988
			ES 2004454 A	01-01-1989
			FI 881271 A	17-03-1988
			GR 871134 A	20-11-1987
			JP 1500265 T	02-02-1989
			PT 85350 A,B	01-08-1987
WO 9513810	A	26-05-1995	AU 1093195 A	06-06-1995
			US 5854269 A	29-12-1998
WO 9405330	A	17-03-1994	AU 5892294 A	29-03-1994