

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. Juni 2010 (17.06.2010)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/066437 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/00 (2006.01) A61M 15/00 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01) A61M 15/08 (2006.01)
A61M 11/02 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/008855

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. Dezember 2009 (10.12.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
20 2008 016 517.2
12. Dezember 2008 (12.12.2008) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): RATIOPHARM GMBH [DE/DE]; Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHEIWE, Max Werner [DE/DE]; Adolf Strübe Strasse 16, 79689 Maulburg (DE). VON WENCKSTERN, Henrik [DE/DE]; Gotenstrasse 24, 89610 Oberdischingen (DE). GENTH, Maria [DE/DE]; In den Lüssen 18, 89155 Erbach (DE).

(74) Anwalt: TER MEER STEINMEISTER & PARTNER GBR; Mauerkircherstrasse 45, 81679 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe g)

(54) Title: AQUEOUS COMPOSITION CONTAINING DEXPANTHENOL AND SODIUM CHLORIDE

(54) Bezeichnung : WÄSSRIGE ZUSAMMENSETZUNG ENTHALTEND DEXPANTHENOL UND NATRIUMCHLORID

(57) Abstract: The invention relates to an aqueous pharmaceutical composition containing dexpanthenol and sodium chloride, characterized in that the osmolality of the composition is 200 to 400 mosmol/kg, and to the use thereof for a medicinal product for the treatment and/or care of the nasal mucosa. The invention also relates to a container which contains the aqueous composition according to the invention.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine wässrige pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend Dexpanthenol und Natriumchlorid, dadurch gekennzeichnet, dass die Osmolalität der Zusammensetzung 200 bis 400 mosmol/kg beträgt, sowie deren Verwendung für ein Medizinprodukt zur Behandlung und /oder Pflege der Nasenschleimhaut. Ebenfalls betrifft die Erfindung einen Behälter, enthaltend die erfindungsgemäße wässrige Zusammensetzung.



WO 2010/066437 A2

Wässrige Zusammensetzung enthaltend Dexpanthenol und Natriumchlorid

Die Erfindung betrifft eine wässrige pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend Dexpanthenol und Natriumchlorid, dadurch gekennzeichnet, dass die Osmolalität der Zusammensetzung 200 bis 400 mosmol/kg beträgt, sowie deren Verwendung für ein Medizinprodukt zur Behandlung und/oder Pflege der Nasenschleimhaut. Ebenfalls betrifft die Erfindung einen Behälter, enthaltend die erfindungsgemäße wässrige Zusammensetzung.

10 Nasensprays bestehend aus Dexpanthenol und NaCl sowie deren synergistische Wirkung auf den Wundheilungsprozess der Nasenschleimhaut sind aus EP 0 366 888 bekannt. Die in den Beispielen beschriebenen Zusammensetzungen können sich jedoch bei trockenen und entzündeten Schleimhäuten kontraproduktiv auswirken, da sie üblicherweise das Austrocknen der Nasenschleimhaut fördern. Das auf EP 0 366
15 888 basierende Marktprodukt Nasicur® darf deshalb nicht länger als 4 Wochen angewandt werden. Zusätzlich beinhalten die in den Beispielen als bevorzugt dargestellten Zusammensetzungen auch Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel. Konservierungsmittel haben per se ein allergisches Potential und eine reizende Wirkung.

20 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, eine pharmazeutische Zusammensetzung, insbesondere in Form eines Nasensprays, bereit zu stellen, wobei die Zusammensetzung eine vorteilhafte Wirkung bei der Behandlung und/oder Pflege der Nasenschleimhaut zeigt und eine gute Verträglichkeit beim Patienten aufweist.

25 Im Speziellen soll eine Zusammensetzung bereit gestellt werden, die zu einer Befeuchtung der Nasenschleimhäute führt und ein Austrocknen dieser verhindert. Insbesondere soll eine Zusammensetzung bereit gestellt werden, die auch als Daueranwendung (d.h. über einen Zeitraum von mehr als 4 Wochen) eingesetzt werden
30 kann.

Die Aufgaben konnten unerwartet durch eine spezielle Wahl der Osmolalität der Zusammensetzung gelöst werden.

35 Gegenstand der Erfindung ist daher eine wässrige pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend Dexpanthenol und Natriumchlorid, dadurch gekennzeichnet, dass die Osmolalität der Zusammensetzung 200 bis 400 mosmol/kg beträgt.

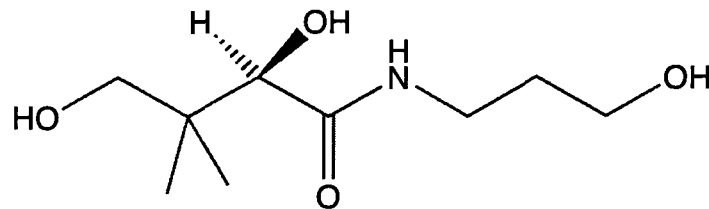
40 Ferner ist Gegenstand der Erfindung ein Behälter, enthaltend die erfindungsgemäße wässrige pharmazeutische Zusammensetzung.

Schließlich ist Gegenstand der Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen wässrigen Zusammensetzung für ein Medizinprodukt zur Behandlung und/oder Pflege der Nasenschleimhaut.

- 5 Die erfindungsgemäße Zusammensetzung enthält Wasser, Dexpanthenol und Natriumchlorid (NaCl, im Fachgebiet auch als "Kochsalz" bekannt). Alle Bestandteile genügen bevorzugt den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs. Insbesondere genügt das eingesetzte Wasser den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs an "Wasser für Injektionszwecke".

10

Die chemische Bezeichnung von Dexpanthenol ist (+)-(R)-2,4-Dihydroxy-N-(3-hydroxypropyl)-3,3-dimethylbutyramid. Dexpanthenol weist folgende Struktur auf:



15

Dexpanthenol wird im Fachgebiet auch als Pantothenol oder Panthenol bezeichnet.

- 20 Es ist ein wesentliches Merkmal der erfindungsgemäßen wässrigen Zusammensetzung, dass die Osmolalität der Zusammensetzung 200 bis 400 mosmol/kg, bevorzugt von 250 bis 350 mosmol/kg, beträgt.

- 25 Die Osmolalität gibt die Anzahl der osmotisch aktiven Teilchen pro kg Lösung an und ist damit ein Maß für den osmotischen Druck.

- 30 Im Rahmen dieser Erfindung gilt für den Ausdruck "Osmolalität" stets die im Europäischen Arzneibuch angegebene Definition und die dort beschriebene Messmethode zur Bestimmung der Osmolalität (siehe Ph. Eur., 4. Ausgabe, Grundwerk 2002, 2.2.35 Osmolalität).

Gemäß Europäischem Arzneibuch wird die Osmolalität durch Messung der Gefrierpunktserniedrigung bestimmt. Zwischen der Osmolalität und der Gefrierpunktserniedrigung ΔT besteht folgende Beziehung:

$$\xi_m = \frac{\Delta T}{1,86} \cdot 1000 \text{ mosmol} \cdot \text{kg}^{-1}$$

35

Die Bestimmung erfolgt mittels Osmometer.

Das Gerät (Osmometer) besteht aus

- einer Kühlvorrichtung für das Meßbehältnis;
- 5 - einer Temperaturmeßeinrichtung bestehend aus einem temperaturabhängigen Widerstand (Thermistor) mit einer zur Messung eines Stroms oder einer Potentialdifferenz geeigneten Vorrichtung, welche eine Anzeige besitzt, auf der die Gefrierpunktserniedrigung oder die Osmolalität abzulesen ist; und
- einer Mischvorrichtung.

10 Die erfindungsgemäße wässrige Zusammensetzung liegt bevorzugt in Form einer Lösung vor. Alternativ kann die erfindungsgemäße wässrige Zusammensetzung auch in Form einer Dispersion vorliegen.

15 Die Durchführung der Bestimmung der Osmolalität erfolgt unter Verwendung der im Arzneibuch dargestellten Referenzlösungen und Ausführungsvorschrift.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße Zusammensetzung 0,5 bis 2,5 Gew.-%, mehr bevorzugt 0,7 bis 1,5 Gew.-%
20 Dexpanthenol, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße Zusammensetzung 0,2 bis 0,6 Gew.-%, mehr bevorzugt 0,3 bis 0,55 Gew.-%
25 Natriumchlorid, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann aus Wasser, Dexpanthenol und Natriumchlorid bestehen. In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße wässrige Zusammensetzung jedoch (neben Wasser, Dexpanthenol und Natriumchlorid) eine Puffersubstanz.
30

Unter Puffersubstanzen versteht man Substanzgemische, deren pH-Wert in wässrigen Lösungen im Wesentlichen unempfindlich gegen geringe Mengen an Säure- oder Basezusatz sind. Hierfür eignen sich bevorzugt äquimolekulare Mischungen schwacher Säuren und ihre Alkalisalze. Analoges gilt für die Basen. Geeignete
35 Puffersubstanzen sind beispielsweise ein Acetatpuffer, Citrat- oder ein Phosphatpuffer. Bei dem Acetatpuffer handelt es sich bevorzugt um ein Gemisch aus CH_3COOH und CH_3COOM . Bei dem Phosphatpuffer handelt es sich bevorzugt um ein Gemisch aus $\text{H}_2\text{PO}_4\text{M}$ und HPO_4M_2 . M ist ein Alkalimetall, bevorzugt Kalium. Der Phosphatpuffer ist besonders bevorzugt. Insbesondere wird als Puffersubstanz ein Kaliumphosphatpuffer
40 verwendet.

Die Puffersubstanz wird bevorzugt in einer Menge von 0,2 bis 0,8 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der wässrigen Zusammensetzung, eingesetzt.

5 Es ist ferner bevorzugt, dass die erfindungsgemäße wässrige Zusammensetzung im Wesentlichen frei von Konservierungsstoffen ist. Insbesondere besteht die erfindungsgemäße wässrige Zusammensetzung aus Dexpanthenol, Natriumchlorid, Puffersubstanz und Wasser, insbesondere Wasser für Injektionszwecke.

10 In einer bevorzugten Ausführungsform beträgt der pH-Wert der erfindungsgemäßen wässrigen Zusammensetzung 6,0 bis 7,0.

Die erfindungsgemäße wässrige Zusammensetzung ist bevorzugt derart ausgestaltet, dass sie sich zur nasalen Anwendung eignet. Insbesondere handelt es sich um eine sterile, wässrige Zusammensetzung. Eine sterile Zusammensetzung wird bevorzugt
15 durch Sterilfiltration erzielt. Beispielsweise sind für die Sterilfiltration Filter des Typs "Ultipor N66" oder "N66 Posidyne" (Pall GmbH, Dreieich) geeignet.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung wird üblicherweise als Medizinprodukt, bevorzugt zur Behandlung und/oder Pflege der Nasenschleimhaut verwendet.
20 Insbesondere handelt es sich hierbei um eine trockene und/oder entzündete Nasenschleimhaut. Die Anwendung erfolgt hierbei bevorzugt in Form eines Nasensprays.

Zur Anwendung wird die erfindungsgemäße wässrige Zusammensetzung in einen
25 Behälter gefüllt. Bevorzugt handelt es sich um ein Mehrdosis-Behältnissystem. Bei dem Mehrdosisbehältnissystem kommt nach dem Abgeben einer Dosis die verbleibende wässrige Zusammensetzung nicht in Kontakt mit Luft. Ferner ist der Behälter, insbesondere der produktberührende Teil des Sprühkopfs, bevorzugt derart
30 ausgestaltet, dass er Silberionen freisetzen kann.

Ein Beispiel für ein geeignetes Mehrdosis-Behältnissystem ist das "3K-System" von Ursapharm Arzneimittel GmbH, Saarbrücken.

35 Die Erfindung soll anhand der nachfolgenden Beispiele veranschaulicht werden.

40

BEISPIELE

Folgende erfindungsgemäße Rezepturen wurden eingesetzt:

		Rezeptur 1	Rezeptur 2
	Einheit		
Dexpanthenol	mg	1,000	1,000
NaCl		0,500	0,500
KH ₂ PO ₄	mg	0,225	0,250
K ₂ HPO ₄	mg	0,399	0,200
Wasser für Injektionszwecke	mg	98,400	98,350
Stickstoff-Reinheit 99,995%			
Summe	mg	100,800	100,700
pH		6,900	6,600
Dichte	g/cm ³	1,008	1,007
Osmolalität	mosmol/kg	301,000	279,000

5

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung umfasste folgende Schritte:

- 10 1. 50 % des Wassers für Injektionszwecke vorlegen;
2. unter Rühren mit N₂ durchgasen, auf 50°C erhitzen;
3. unter weiterem Rühren und Durchgasen nacheinander zugeben und lösen:
 - a) Dexpanthenol,
Natriumchlorid;
 - 15 b) KH₂PO₄ und 90% von K₂HPO₄ in 40% von Wasser für Injektionszwecke lösen;
 - c) Lösung aus b) zu Lösung aus a) geben;
 - d) pH-Wert nach 10 min Rührzeit und vollständigem Auflösen mit restlichem K₂HPO₄ auf pH 6,6 bzw. 6,9 einstellen; Verbrauch K₂HPO₄ feststellen;
 4. Auffüllen auf das Endvolumen mit restlichem Wasser für Injektionszwecke;
 - 20 5. Ansatz sterilfiltrieren durch 0,2 µm Sterilfilter;
 6. Abfüllen von 20,7 ml in Behältnisse.

25

In nachstehender Tabelle werden die Osmolalitäten der erfindungsgemäßen Rezepturen 1 und 2 mit den Osmolalitäten der Rezepturen des Standes der Technik verglichen.

5

Produkt	Dexp (%) [*]	NaCl (%)	Puffersalze (%)	Benzalkonium -chlorid (%)	Sonstige (%)	Tonizität (mosmol/kg)
Nasicur [®]	5	0,9	vorhanden	0,02		735
EP 0 366 888 Beisp. 1	5	0,9		0,02		475,0
EP 0 366 888 Beisp. 2	7,5	0,9	0,78	0,02		652,3
EP 0 366 888 Beisp. 3	7,5	0,9	0,78	0,02	5% Sorbit70% 5% Glycerol85%	1.317,0
EP 0 366 888 Beisp. 4	10	0,9	0,78	0,02	5% Sorbit70% 5% Glycerol85%	1.405,0
Rezeptur 1	1	0,5	0,624			301
Rezeptur 2	1	0,5	0,45			279

* Prozent Substanz in 100 ml

Patentansprüche

1. Wässrige pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend Dexpanthenol und Natriumchlorid, dadurch gekennzeichnet, dass die Osmolalität der Zusammensetzung 200 bis 400 mosmol/kg beträgt.
2. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, wobei die Zusammensetzung 0,5 bis 2,5 Gew.-% Dexpanthenol, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, enthält.
3. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei die Zusammensetzung 0,2 bis 0,6 Gew.-% Natriumchlorid, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, enthält.
4. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Zusammensetzung ferner eine Puffersubstanz enthält.
5. Zusammensetzung gemäß Anspruch 4, wobei es sich bei der Puffersubstanz um einen Kaliumphosphatpuffer handelt.
6. Zusammensetzung gemäß Anspruch 4 oder 5, wobei die Puffersubstanz in einer Menge von 0,2 bis 0,8 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der wässrigen Zusammensetzung, eingesetzt wird.
7. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die Zusammensetzung keine Konservierungsstoffe enthält.
8. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die Zusammensetzung aus Dexpanthenol, Natriumchlorid, gegebenenfalls Puffersubstanz und Wasser, insbesondere Wasser für Injektionszwecke, besteht.
9. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei der pH-Wert der Zusammensetzung 6,0 bis 7,0 beträgt.
10. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei es sich um eine Lösung handelt, die zur nasalen Verwendung geeignet ist.
11. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei es sich um eine sterile Zusammensetzung handelt.

12. Behälter, enthaltend eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11.

5 13. Behälter gemäß Anspruch 12, wobei der Behälter, insbesondere der produktberührende Teil des Sprühkopfs, derart ausgestaltet ist, dass er Silberionen freisetzen kann.

10 14. Behälter gemäß Anspruch 11 oder 12 in Form eines Mehrdosis-Behältnissystems, wobei nach dem Abgeben einer Dosis die verbleibende wässrige Zusammensetzung nicht in Kontakt mit Luft kommt.

15 15. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 für ein Medizinprodukt zur Behandlung und/oder Pflege der Nasenschleimhaut.

15 16. Verwendung gemäß Anspruch 15, wobei es sich um eine trockene und/oder entzündete Nasenschleimhaut handelt.

20

25

30

35