



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑪ **CH 653 555 A5**

⑤① Int. Cl.⁴: **A 61 K 31/48**
A 61 K 31/52

// (A 61 K 31/52, 31:48)

⑫ **PATENTSCHRIFT A5**

⑳ Gesuchsnummer:	495/83	㉗ Inhaber:	Sandoz AG, Basel
㉑ Anmeldungsdatum:	28.01.1983		
㉓ Priorität(en):	01.02.1982 GB 8202781		
㉔ Patent erteilt:	15.01.1986		
㉕ Patentschrift veröffentlicht:	15.01.1986	㉘ Erfinder:	Kiechel, Jean-René, Rueil-Malmaison (FR) Plas, Danielle, Rueil-Malmaison (FR) Acézat, Françoise (-Mispelter), Elancourt (FR)

⑤④ **Eine nasal verabreichbare pharmazeutische Zusammensetzung.**

⑤⑦ Beschrieben ist eine nasal verabreichbare pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend ein Ergotpeptidalkaloid, das die Ziliarkörperfunktion unterdrückt, vorzugsweise Dihydroergotamin, das sich beispielsweise in Form eines Mesylats befindet, und ein Mittel, das geeignet ist, die Ziliarfunktion zu erhöhen, vorzugsweise ein Xanthin wie Coffein, sowie gegebenenfalls noch isotonisierende Mittel wie Glukose. Falls erwünscht, können Einheitsdosen hergestellt werden, die geeignet sind, in einem für nasale Verabreichung geeigneten Versprünger verwendet zu werden.

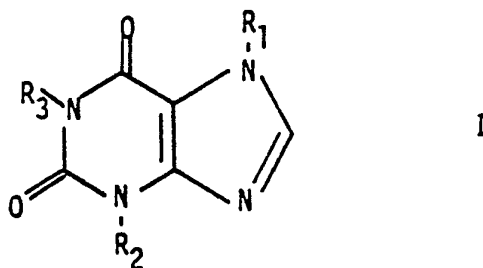
PATENTANSPRÜCHE

1. Eine nasal verabreichbare pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend ein Mittel, das geeignet ist, die Ziliarfunktion zu erhöhen und das in einer Menge anwesend ist, die es erlaubt, die Ziliarfunktion unterdrückende Wirkung

eines zugleich anwesenden Ergotpeptidalkaloids zu antagonisieren.

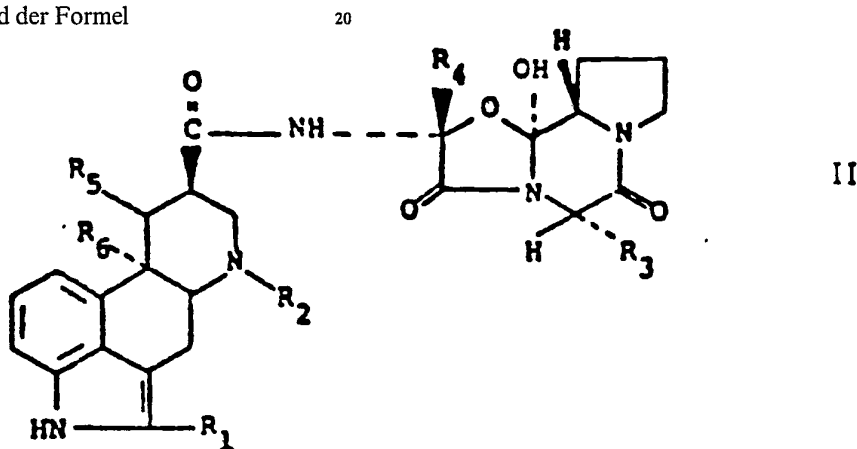
2. Eine nasal verabreichbare pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 enthaltend

5 A) ein Xanthin der Formel



worin R_1 , R_2 und R_3 ausgewählt sind aus Wasserstoff oder C_{1-10} Alkyl als Mittel, das geeignet ist, die Ziliarfunktion zu erhöhen und

B) ein Ergotpeptidalkaloid der Formel



worin R_1 für Wasserstoff oder Halogen und R_2 für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen stehen und entweder

a) R_3 Isopropyl, sek.-Butyl oder Isobutyl, R_4 Methyl, Äthyl oder Isopropyl, und entweder R_5 Wasserstoff und R_6 Wasserstoff oder Methoxy bedeuten, oder R_5 und R_6 zusammen eine weitere Bindung bilden, oder

b) R_3 Benzyl, R_4 Methyl, R_5 Wasserstoff und R_6 Wasserstoff oder Methoxy bedeuten, oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon, in einem Gewichts-Verhältnis A zu B von 10 zu 1 bis 1 zu 10, wobei die Komponente A geeignet ist, die die Ziliarfunktion unterdrückende Wirkung der Komponente B zu antagonisieren.

3. Eine nasal verabreichbare pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie die pharmakologisch aktive Verbindung gemäss B) in Form ihres pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes enthält.

4. Eine nasal verabreichbare pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 2 und 3, worin eine der Verbindungen gemäss B) Dihydroergotamin-mesilat ist.

5. Eine nasal verabreichbare pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 2, worin das Xanthin gemäss A) Coffein ist.

6. Eine nasal verabreichbare pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 und 2, worin als weiterer Bestandteil ein nichttoxisches Isotonisierungsmittel anwesend ist.

7. Eine nasal verabreichbare pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 6, worin das Gewichts-

Verhältnis von Xanthin gemäss A) zum nichttoxischen Isotonisierungsmittel 20 zu 1 bis 1 zu 10 beträgt.

8. Eine nasal verabreichbare pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 6 und 7, worin das Isotonisierungsmittel ein Zucker ist.

9. Eine nasal verabreichbare pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form einer Lösung vorliegt.

10. Eine nasal verabreichbare pharmazeutische Zusammensetzung gemäss den vorhergehenden Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form einer wässrigen Lösung enthaltend 0,4 Gew.-% Dihydroergotamin-mesilat, 5 Gew.-% Glukose und 1 Gew.-% Coffein vorliegt.

50

55 Die Erfindung betrifft nasal verabreichbare pharmazeutische Zusammensetzungen gemäss den Ansprüchen 1 bis 10.

Die nasale Verabreichung von pharmakologisch wirksamen Verbindungen, wie Broncholytika und Hormone, um eine systemische Absorption zu erreichen, war bereits während einer langen Zeit bekannt (s. Seiten 722–729 in «Pharmazeutische Technologie» herausgegeben von H. Sucker, P. Fuchs und P. Speiser, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1978). Die nasale systemische Verabreichung von pharmakologisch aktiven Wirkstoffen kann wesentliche Vorteile im Vergleich zu anderen Verabreichungsarten bieten. Beispielsweise gelangt der Wirkstoff nach Durchdringung der nasalen Schleimhaut direkt in den Blutstrom, wodurch der Wirkstoff

sofort bioverfügbar wird und ein rasches Einsetzen der therapeutischen Wirkung bewirkt. Nasale Aerosol-Applikatoren, die geeignet sind eine vorgegebene Dosis des Wirkstoffes in flüssiger oder pulverisierter Sprühform mit geeigneter Tröpfchen- oder Teilchengröße für nasale Administration abzugeben, stehen zur Verfügung und sind leicht zu verwenden. Demgegenüber ist der nasale Weg einer systemischen Verabreichung von pharmakologisch aktiven Wirkstoffen noch unüblich.

In der britischen Patentschrift Nr. 1 592 563 wird ausgeführt, dass bestimmte Ergotpeptidalkaloide vorteilhafterweise durch die Nase verabreicht werden können. Nasal verabreichbare Zusammensetzungen enthaltend Dihydroergotamin, insbesondere in Form von Flüssigkeiten und Pulvern, werden beschrieben und es wird ausgeführt, dass diese in eine geeignete Zerstäubungsform gebracht werden können. Eine für nasale Verabreichung geeignete und charakteristische Zusammensetzung, die in dem britischen Patent beschrieben wird, ist eine wässrige Lösung, die pro ml 4 mg Dihydroergotaminmesilat, 50 mg Ethanol und 150 mg Glycerin enthält. Diese Zusammensetzung wird nachfolgend als die Bezugslösung bezeichnet.

Es geschieht öfters, dass pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine nasale Verabreichung hergerichtet sind, sich bei weitgestreuten klinischen Untersuchungen als ungeeignet erweisen. Beispielsweise können sie bei längerer Verwendung an Stabilität verlieren oder von den Patienten schlecht vertragen oder nicht gerne genommen werden. Ein wichtiger Faktor für die schlechte Verträglichkeit kann es sein, dass ein Bestandteil der Zusammensetzung, vielleicht sogar der Wirkstoff selbst, die Ziliarfunktion unterdrückt.

Die im Luftstrom befindlichen Zilien (Flimmerhärchen) sind mikroskopisch kleine haarähnliche Strukturen mit einer Länge von 7 Mikron und einem Durchmesser von 1 bis 3 Mikron. Diese Zilien befinden sich an der Oberfläche der Nasenschleimhaut und der Luftröhre. Die Zilien führen wellenförmige Bewegungen mit einer Interferenzfrequenz von ca. 300 bis 900 Schwingungen pro Minute bei 37 °C aus und bewegen den Schleim zusammen mit Staubteilchen und anderen Fremdkörpern gegen die Luftwege der hinteren Nasenöffnung (Choanae), die in Verbindung steht mit der Rachenhöhle oder nach vorwärts gegen die Nasenlöcher. Die Teilchen und die Fremdkörper werden deshalb entweder geschluckt oder weggeschneuzt. Die Schleimschicht kann sich bei einigen Tieren mit einer Geschwindigkeit von 2 bis 10 mm pro Minute fortbewegen. Studien, die von I. B. Andersen et al. durchgeführt und in American Review of Respiratory Disease 106, 438 (1977) publiziert wurden, haben bei einer Gruppe von Menschen einen mittleren Schleimfluss von 4,8 mm pro Minute ergeben. Die individuellen Fliessenanteile variierten von 0 bis 23,6 mm pro Minute.

Es sei zu erwähnen, dass jede Substanz, die die Ziliarfunktion unterdrückt, auf einen der wichtigsten Schutzmechanismen des Körpers Einfluss nimmt.

Das Ausmass, mit dem ein nasal verabreichter Wirkstoff die Ziliarfunktion unterdrückt, kann mit Hilfe von Standard-Tests, beispielsweise in vitro, an Zilien der Luftröhre von Tieren beobachtet werden.

Eine empfindliche und wiederholbare Untersuchungsmethode ist folgende:

Die Luftröhre oder die Nasenscheidewand eines Meerschweinchens oder Kaninchens wird sofort nach Tötung des Tieres freigelegt. Das Organ wird in ein physiologisch ausgeglichenes Serum (Dulbecco) bei 23 °C eingetaucht. Ein ringförmiges Teilchen, beispielsweise 3 Luftröhrenringe, werden herausgenommen und das ziliare Epithel hiervon heruntergekratzt. Die Interferenzfrequenz der Zilien an einem bestimmten Punkt wird mit Hilfe der mikrophotooszillogra-

phischen Technik gemessen entsprechend den Angaben von L. Chevance et al., in Acta Otolaryng, 70, 16-28 (1970), worin die Zilien beobachtet und auf das 500-fache verstärkt werden. Eine Änderung der Interferenzfrequenz zeigt eine Änderung der Ziliarfunktion an.

Es wurde nunmehr gefunden, dass pharmakologisch wirksame Verbindungen, insbesondere Dihydroergotamin, Ziliarfunktionen unterdrücken. Dementsprechend bewirkt die Verabreichung (ungefähr 0,1 bis 0,3 ml) der Referenzlösung oder einer wässrigen Lösung, enthaltend 4 mg Dihydroergotaminmesilat pro ml, eine irreversible Unterdrückung des Ziliarflimmerns innerhalb von 2 Minuten nach Verabreichung.

Überdies wurde gefunden, dass Mittel, die die Ziliarfunktion verstärken, insbesondere Xanthine, beispielsweise solche, die die Frequenz des Ziliarflimmerns im oberen Test erhöhen, verwendet werden können, um die Unterdrückung der Ziliarfunktion durch die anderen Bestandteile einer pharmazeutischen Zusammensetzung zumindest teilweise zu antagonisieren.

Die vorliegende Erfindung betrifft dementsprechend eine nasal verabreichbare pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend ein Mittel, das geeignet ist, die Ziliarfunktion zu erhöhen und das in einer Menge anwesend ist, die es erlaubt, die Ziliarfunktion unterdrückende Wirkung eines anwesenden Ergotpeptidalkaloids zu antagonisieren.

Solche nasal verabreichbaren pharmazeutischen Zusammensetzungen befinden sich insbesondere in Form einer Flüssigkeit oder eines Pulvers.

Mittel, die geeignet sind, die Ziliarfunktion zu erhöhen, können mit Hilfe von in vitro-Tests festgestellt werden, beispielsweise in dem oben erwähnten Test von L. Chavance. Sie bewirken zweckmässigerweise eine 20%ige oder höhere Verstärkung der Ziliarfunktion 20 Minuten nach Verabreichung. Die Wahl des Mittels ist nicht kritisch, solange dieses pharmakologisch annehmbar ist. Die Menge des die Ziliarfunktion erhöhenden Mittels, die in der Zusammensetzung anwesend ist, hängt natürlich von der Menge der übrigen Bestandteile ab, die die Ziliarfunktion unterdrücken, der Löslichkeit der Substanz und von dem Ausmass, in dem sie diese Ziliarfunktion unterdrückt. Bevorzugte Anteile des die Ziliarfunktion erhöhenden Mittels in der für nasale Verabreichung geeigneten pharmazeutischen Zusammensetzung, können durch Routineuntersuchungen beispielsweise unter Verwendung des oben erwähnten Tests in vitro festgestellt werden.

Es wurde nunmehr gefunden, dass Xanthin ein besonders wirksames Mittel in der Antagonisierung der Unterdrückung der Ziliarfunktion ist, die beispielsweise mit Hilfe eines Ergotpeptidalkaloids hervorgerufen wird. Es wurde ebenfalls gefunden, dass Xanthine bei nasaler Verabreichung gut vertragen werden. Überdies können nasal verabreichbare pharmazeutische Zusammensetzungen, die solche Xanthine enthalten, hergestellt werden in Form von flüssigen Lösungen, die stabil sind gegen beispielsweise Zersetzung, Ausfällung oder Verfärbung bei einem annehmbaren osmotischen Druck und pH-Wert und die leicht sterilisiert werden können.

Die vorliegende Erfindung betrifft dementsprechend eine nasal verabreichbare pharm. Zusammensetzung enthaltend Xanthin und ein Ergotpeptidalkaloid, das die Ziliarfunktion unterdrückt.

Die vorliegende Verwendung ist insbesondere geeignet für die Verwendung von Ergotpeptidalkaloiden, die signifikant das Ziliarflimmern im in vitro-Test wie oben beschrieben unterdrücken, beispielsweise eine 50%-ige oder grössere Reduktion des Ziliarflimmerns 20 Minuten nach der Verabreichung zeigen.

Als Ergotpeptidalkaloide werden diejenigen verwendet, die in der brit. Patentschrift Nr. 1 592 563 offenbart sind, insbesondere jedoch Dihydroergotamin.

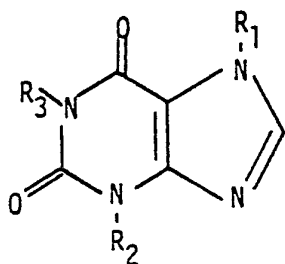
Das Ergotpeptidalkaloid, insbesondere Dihydroergotamin, kann entweder in Form der freien Base oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes, beispielsweise des Mesylats, verabreicht werden. Solche Salze besitzen im allgemeinen die gleiche Wirkungsstärke wie die freie Base.

Der besondere therapeutische Effekt, der durch das Ergotpeptidalkaloid hervorgerufen wird, ist nicht kritisch. Im Hinblick auf die rasche Erhöhung der Konzentration des Wirkstoffes im Blut nach nasaler Verabreichung sind die nasal verabreichbaren Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung besonders geeignet für die Verabreichung von Ergotpeptidalkaloiden bei krankhaften Zuständen, die einer raschen Erleichterung bedürfen, insbesondere orthostatische Hypotension und ganz besonders Migräne.

Die Dosis des zu verabreichenden Ergotpeptidalkaloids hängt von der einzelnen Verbindung ab. Im allgemeinen ist eine zufriedenstellende Dosierung diejenige, die den gleichen Grad an Bioverfügbarkeit oder therapeutische Wirkung ergibt, wie sie erhältlich ist durch Injektion einer therapeutisch wirksamen Menge des Ergotpeptidalkaloids. Oft benötigt jedoch der nasale Weg geringere Dosen als der orale Weg, um die gleiche Wirkung zu erzielen, beispielsweise kann die Dosis bei nasaler Verabreichung ungefähr $\frac{1}{2}$ bis $\frac{1}{100}$ der oralen Dosis betragen. Beispielsweise erhält man bei der nasalen Verabreichung von 1 mg Dihydroergotamin (wie sich bei Bioverfügbarkeit-Studien oder bei der Vasokonstriktion der Handvenen zeigt) die gleiche Wirkung wie nach oraler Verabreichung von 10 mg Dihydroergotamin. Bei Dihydroergotamin beträgt der bevorzugte Anteil bei nasaler Verabreichung ungefähr 0,25 bis 5 mg.

Selbstverständlich soll die Dosis des Ergotpeptidalkaloids nicht zu hoch sein oder die Verabreichung zu häufig erfolgen, damit nicht Nebeneffekte auftreten.

Die Auswahl des Xanthins ist nicht kritisch, es kann jedes Xanthin verwendet werden, beispielsweise ein Xanthin der Formel



worin R_1 , R_2 und R_3 für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen stehen.

Die erfindungsgemäss verwendbaren Xanthine sind im allgemeinen bekannt. Diese umfassen insbesondere Theophyllin, das bevorzugte Xanthin ist jedoch Coffein.

Die exakten Anteile von Xanthin oder anderer Mittel, die geeignet sind, die Ziliarfunktion zu erhöhen, hängt u.a. auch davon ab, in welchem Ausmass das Ergotpeptidalkaloid und jeder andere Bestandteil der nasal zu verabreichenden pharmazeutischen Zusammensetzung die Ziliarfunktion unterdrückt. Das Verhältnis des Ergotpeptidalkaloids zu Xanthin oder einem anderen die Ziliarfunktion erhöhenden Mittel kann innerhalb weiter Grenzen schwanken und kann mit Hilfe von Routineuntersuchungen festgestellt werden. Ein geeignetes Verhältnis beträgt von 0,1:1 bis ca. 10:1. Vorzugsweise soll eine geringe Menge von Xanthin oder eines anderen Mittels, das geeignet ist, die Ziliarfunktion zu erhöhen, verwendet werden, um die Ziliarfunktion auf 50 bis

100% des Basis-Wertes (einer unbehandelten Ziliae) innerhalb von 20 Minuten nach Verabreichung des oben erwähnten Ergotpeptidalkaloids in einem in vitro Ziliarfunktions-Test zu bringen. Zufriedenstellende Resultate wurden bei Verwendung von 1 bis ca. 5 mg Xanthin per Dosis erhalten.

Eine nasal zu verabreichende Zusammensetzung kann enthalten beispielsweise von 0,2 bis ca. 2 Gew.-%, insbesondere von 0,5 bis 2 Gew.-% Xanthin, beispielsweise in einer flüssigen Form von beispielsweise 4 g Dihydroergotamin pro 10 Liter.

Vorzugsweise wird ein Nasal-Spray verabreicht, der bezogen auf die Ziliarschleimhaut isotonisch oder leicht hyper-tonisch ist. Zweckmässigerweise beträgt der osmotische Druck einer Flüssigkeit, aus der der Spray besteht, von ungefähr 200 bis 600 mOsm, insbesondere 280 bis 360 mOsm pro Liter. Der erwünschte osmotische Druck kann erhalten werden durch Zusatz eines bekannten Isotonisierungsmittels. Natriumchlorid kann beispielsweise verwendet werden. Vorzugsweise wird ein Zucker verwendet, insbesondere Glukose.

Der exakte Anteil des Isotonisierungsmittels, das angewendet sein soll, hängt u.a. von dem osmotischen Druck des verwendeten Isotonisierungsmittels und dem osmotischen Druck der anderen Bestandteile in der nasal verabreichbaren pharmazeutischen Zusammensetzung ab. Das Gewichtsverhältnis von Xanthin oder anderer Mittel, die geeignet sind, die Ziliarfunktion zu erhöhen, zu dem Isotonisierungsmittel kann beispielsweise von ungefähr 1:0,05 bis ungefähr 1:10 betragen.

Bei einem Zucker beträgt der typische Anteil von ca. 5 bis 50 mg pro Dosis. Das Gewichtsverhältnis des die Ziliarfunktion erhöhenden Mittels zum Zucker beträgt von ungefähr 1:1 bis ungefähr 1:10. Dieses entspricht ungefähr 1 bis ca. 10%, insbesondere 2,5 bis 5% bei flüssigen Kompositionen. Bei Verwendung von Natriumchlorid soll das Gewichtsverhältnis von die Ziliarfunktion erhöhenden Mitteln zu Natriumchlorid beispielsweise von 1:0,5 bis ca. 1:1 betragen. Bei flüssigen Zusammensetzungen beträgt die geeignete Konzentration von ca. 0,7 bis ca. 1,2%.

Die nasal verabreichbare pharmazeutische Zusammensetzung gemäss der Erfindung kann sich in flüssiger Form befinden. Ein Lösungsmittel, wie Wasser, kann verwendet werden. Ein weiteres Lösungsmittel, wie Propylenglykol, kann ebenfalls anwesend sein, vorzugsweise in einer Konzentration von weniger als 10%, beispielsweise 0,1 bis 10%. Die Zusammensetzung befindet sich vorzugsweise in Form einer wässrigen Lösung. Andererseits kann sie sich ebenfalls in Form einer Suspension oder einer Öl-in-Wasser-Emulsion befinden.

Falls erwünscht, kann die nasal verabreichbare pharmazeutische Zusammensetzung sich ebenfalls in Form eines Pulvers befinden. Das Pulver ist vorzugsweise geeignet, sich bei Kontakt mit der Schleimhaut rasch aufzulösen. Das Pulver ist zweckmässigerweise amorph, falls Kristalle anwesend sind, besitzen sie eine extrem kleine Grösse.

Falls erwünscht, können auch andere nasal verabreichbare pharmazeutische Trägerstoffe anwesend sein. Die exakte Auswahl anderer Trägerstoffe hängt von einer grossen Zahl von Faktoren, insbesondere der Stabilität und der Verträglichkeit der erhaltenen pharmazeutischen Zusammensetzungen ab. Der Einfluss verschiedener Trägerstoffe ist in der Literatur beschrieben, beispielsweise bei H.J.M. van de Donk et al., First European Congress of Biopharmacy and Pharmacokinetics, 1-3 April 1981, Herausgeber: J.M. Arache und J. Hirtz, Clermont-Ferrand, S. 406-413. Beispielsweise können auch ein Anti-Oxidans oder Konservierungsmittel, wie Natriummetabisulphat oder Methylparahydroxybenzoat oder vorzugsweise Benzalkoniumchlorid, Cetylpyri-

diniumchlorid oder Phenododeciniumbromid, Natriumbenzoat, Natriumpropionat oder Natriumsorbat oder ein Schutzgas, wie Kohlendioxid oder Stickstoff anwesend sein.

Das Gewichtsverhältnis des Anti-Oxidans oder Konservierungsmittels zu dem die Kapillarfunktion erhöhenden Wirkstoff soll vorzugsweise sehr niedrig gehalten werden, beispielsweise von ca. 0,2:1 bis ca. 0,02:1 betragen. Die Konzentration des Anti-Oxidans oder des Konservierungsmittels in der Lösung kann dann beispielsweise von 0,001 bis 0,2% betragen.

Falls erwünscht, kann ebenfalls ein Tensid, wie beispielsweise Sorbitanmonooleat, anwesend sein. Selbstverständlich sollen die Anteile der pharmazeutischen Trägerstoffe so niedrig wie möglich sein, beispielsweise in der flüssigen Form sollen weniger als 5% des Anteils von Xanthin oder anderer Wirkstoffe, die geeignet sind, die Ziliarkörperfunktion in der Zusammensetzung zu erhöhen, anwesend sein.

Falls die nasal verabreichbare pharmazeutische Zusammensetzung fest ist, dann kann ein inerter Trägerstoff verwendet werden, der von ca. 97,5 bis 85% der Zusammensetzung ausmachen kann. Andernfalls ist es auch möglich, dass kein inerter Trägerstoff anwesend ist.

Der endgültige pH-Wert der nasal zu verabreichenden Zusammensetzung beträgt vorzugsweise von 3,5 bis ca. 9, insbesondere von 3,5 bis 4,4 im Fall von Dihydroergotamin.

Der erwünschte pH-Wert kann erreicht werden mit Hilfe eines Puffersystems, beispielsweise Essigsäure/Natriumacetat, $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$, $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$ oder PBS-Puffer.

Die nasal verabreichbare pharmazeutische Zusammensetzung kann in an sich bekannter Weise formuliert werden, beispielsweise durch Vermischen der Bestandteile, die eine Lösung in Wasser bilden, gegebenenfalls gefolgt von Filtration der Lösung und/oder Sterilisierung unter bekannten Bedingungen, beispielsweise durch Erhitzen. Falls eine pulverförmige pharmazeutische Zusammensetzung erwünscht ist, dann wird vorzugsweise ein Lyophilisat hergestellt durch Anlegen eines Vakuums an die gekühlte Lösung der nasal verabreichbaren pharmazeutischen Zusammensetzung.

Die nasal verabreichbare pharmazeutische Zusammensetzung gemäss der Erfindung wird zur Verwendung zweckmässigerweise in einen nasalen Sprühbehälter eingefüllt, der so konstruiert ist, dass er eine Versprühung der Zusammensetzung bewirkt. Falls erwünscht, kann der Druck eines komprimierten Gases, beispielsweise Luft, Stickstoff oder eines Kohlenwasserstoffes, wie Freon, oder auch Ultraschall verwendet werden, um das Versprühen zu erreichen. Das Versprühgerät kann so konstruiert sein, dass es eine Einheitsdosis, beispielsweise eine Ampulle, Kapsel oder ähnliches aufnehmen kann, das genügende Mengen der nasal verabreichbaren pharmazeutischen Zusammensetzung gemäss der Erfindung in einer Einheitsdosis enthält. Andernfalls kann die Ampulle ein genügendes Volumen besitzen, beispielsweise 0,5 bis 10 ml, um mehrere Dosen der nasal verabreichbaren pharmazeutischen Zusammensetzung aufzunehmen. Es sind zahlreiche für nasal Verabreichung geeignete Versprühgeräte bekannt, beispielsweise «Microcompact» von Aerosol Services AG., CH-4313 Möhlin, oder Versprüh-

geräte der Firma Valois S.A., BG G-26110 Le Neubourg, France, wobei beide für die Versprühung von Flüssigkeiten geeignet sind.

Die Ampulle kann zerbrochen werden, bevor sie in das zur nasalen Verabreichung geeignete Versprühgerät eingeführt wird.

Falls die nasal verabreichbare pharmazeutische Zusammensetzung gemäss der Erfindung flüssig ist, kann das Volumen der Zusammensetzung, die in einer Dosis versprüht werden soll, zwischen weiten Grenzen schwanken. Ein geeignetes Volumen beträgt von 0,1 bis 0,2 ml. Die Partikelgrösse des Sprühstroms ist vorzugsweise grösser als 800 Mikron, beispielsweise im Bereich von ca. 800 bis 1000 Mikron.

Falls die nasal verabreichbare pharmazeutische Zusammensetzung gemäss der Erfindung fest ist, können das Volumen und die Teilchengrösse der Komposition, die in einer einzigen Dosis verabreicht werden soll, innerhalb weiter Grenzen schwanken. Vorzugsweise bewegt sich das Volumen in der Gegend von ca. 0,1 ccm und die Partikelgrösse ist von 800 bis 1000 Mikron.

Für den bevorzugten Wirkstoff Dihydroergotamin beträgt das Verhältnis zu Xanthin oder einem anderen Wirkstoff, der geeignet ist, die Ziliarfunktion zu erhöhen, von 1:0,1 bis ca. 1:1. Vorzugsweise befindet sich die pharmazeutische Zusammensetzung in Form einer Lösung, die von 0,2 bis ca. 2 Gew.-%, beispielsweise 0,5 bis 2 Gew.-% Xanthin oder ein anderes Mittel, das geeignet ist, die Ziliarfunktion zu erhöhen, enthält. Zweckmässigerweise ist auch Glukose anwesend.

Eine besonders bevorzugte nasal verabreichbare pharmazeutische Zusammensetzung gemäss der Erfindung enthält eine wässrige Lösung von 0,4% Dihydroergotaminmesylat, 5% Glukose und 1% Coffein. Die Komposition wird nachfolgend als Komposition A bezeichnet.

Die Wirkung des in der nasal verabreichbaren pharmazeutischen Komposition befindlichen Coffeins auf die Nasenschleimhaut und die Zilien kann auf an sich bekannte Weise mit Hilfe von in vitro- und in vivo-Tests festgestellt werden. Ein besonders geeigneter in vitro-Test wurde bereits oben beschrieben. Ein anderer Test kann durchgeführt werden gemäss der Angabe von R. Guillerm, *Il Farmaco* I, 1-18 (1972). Ein Stück einer Luftröhre eines Schafes oder einer Ratte, die Zilien und Schleimhaut enthält, wird auf einer thermostatisch kontrollierten Platte bei 35°C gestreckt. Die nasal verabreichbare pharmazeutische Zusammensetzung wird auf die Luftröhre mittels eines durch Ultraschall gesteuerten Aerosols aufgesprüht, wobei 1 ml der Lösung per Liter Luft per Minute während 5 Minuten verabreicht wird. Der Durchmesser der Sprühdüse beträgt 2 bis 4 Mikron. Die Frequenz des Ziliarflimmerns wird mit Hilfe von photooscillographischen Geräten gemäss den Angaben von R. Guillerm et al., *J. Physiol.* 57, 725 (1965) gemessen. In diesem Test besitzt die Zusammensetzung A gemäss der Erfindung eine sehr geringe Wirkung auf die Ziliarfunktion.

Es werden entsprechend der oberen Chevance-Technik folgende Resultate erhalten:

Zusammensetzung	Zeit nach Verabreichung						
	0 Min.	5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.	60 Min.	90 Min.
	Frequenz des Ziliarflimmerns (Schwingungen/Minute)						
5% Glukose	420	480	ngem	ngem	ngem	420	ngem
1% Coffein	340	380	ngem	500	ngem	ngem	520
1% Coffein + Glukose	320	240	300	420	420	ngem	ngem
Zusammensetzung A	360	ngem	380	300	ngem	ngem	ngem

ngem = nicht gemessen

In einem weiteren in vitro-Test wird die Geschwindigkeit der Bewegung auf einem Stück einer Schleimhaut der Luftröhre eines Schafes gemäss den Angaben von S.P. Battista in Screening Methods in Pharmacology, Herausgeber: R.A. Turner und P. Hebborn, Vol. 2, Academic Press, New York, 1971, S. 167–202 untersucht. Die Luftröhre wird in einem gestreckten Zustand in einer thermoregulierten Kammer gehalten. Es wird die Geschwindigkeit der Bewegung eines Partikels auf der Schleimhaut und dem Gebiet der Trachea, auf die ca. 0,1 bis 0,2 ml der nasal verabreichbaren pharmazeutischen Zusammensetzung aufgesprüht wurden, bestimmt.

Mit der Zusammensetzung A gemäss der Erfindung werden folgende Resultate erhalten:

Zeit	Versuch 1	Versuch 2		
0	Spray von 130 ml der Zusammensetzung A in eine Zone, die 1 cm breit ist und die in ungefähr 12 Minuten nach dem Beginn der Untersuchung von dem Punkt, wo das Teilchen ausgeht, durchwandert wird.			
	Durchwanderter Abstand (mm)	Geschwindigkeit (mm/Min.)	Durchwanderter Abstand (mm)	Geschwindigkeit (mm/Min.)
5	38	7,6	50	10
7	52	7	70	10
9 ¹	70	9	90	10
12 ²	83	4,3	110	6,7
15 ³	110	9	140	10

¹ Annäherung an besprühte Zone;

² Durchwandern der besprühten Zone;

³ Abgang von der besprühten Zone.

Wie den obigen Zahlenwerten entnommen werden kann, tritt nur eine leichte Verminderung der Geschwindigkeit des Partikels auf, wenn es die Zone durchheilt, die mit der Komposition A behandelt wurde.

Die Wirkung auf Schleimhaut und Zilien der nasal verabreichbaren pharmazeutischen Zusammensetzung gemäss der Erfindung kann auch in in vivo-Tests beobachtet werden.

Ein klinischer Test wird durchgeführt, um die nasale Entwässerung gemäss Angaben von I. Andersen et al., in Am. Rev. Respir. Dis. 110, S. 301–305 (1974) zu messen. In einem Versuch wird ein Korn Saccharin (0,4 bis 0,6 mm im Durchmesser) auf die Nasenschleimhaut gesunder Freiwilliger gelegt in dem Bereich der mittleren Nasenmuschel gegenüber dem oberen nasolacrimalen Leiter, wo die Nasenlöcher am meisten durchlässig sind. Die Zeit, die ein Individuum braucht, um die Süßigkeit zu schmecken, wird festgehalten als die Zeit des MUCOZILIAREN-Transports.

Ungefähr 0,13 ml der nasal verabreichbaren pharmazeutischen Zusammensetzung wird in die Nase gesprüht. Das Saccharin-Korn wird 3 Minuten später in die Nase gegeben. 5 Minuten später werden die Individuen alle 30 Sekunden gefragt, ob sie eine Süßigkeit verspüren. Die mittleren Resultate, die bei 12 Individuen erhalten werden, sind die folgenden:

	Bewegungszeit ⁵ (Minuten)
Placebo ⁴	15,2 ± 4,7
Komposition A	13,9 ± 2,6

⁴ NaCl 9% wässrige Lösung

⁵ Zeit vom Aufsprühen bis zum Bemerkten der Süßigkeit.

Die Komposition A setzt die Bewegungszeit leicht herab, jedoch nicht signifikant. Die Zusammensetzung wird im all-

gemeinen gut vertragen. Ein leichtes vorübergehendes prickelndes Gefühl auf der Nasenschleimhaut wurde bei einem Individuum unter 12 bei Placebo und bei 2 Individuen unter 12 bei Verabreichung der Zusammensetzung A beobachtet.

In einem anderen preliminären Test wird die Bezugslösung verwendet. Die erhaltenen Resultate sind die folgenden:

	Transitzeit ⁵ (Minuten)
Placebo ⁴	15,44 ± 3,86
Bezugslösung	22,50 ± 10,12

Für die Bedeutungen con ⁴ und ⁵ siehe oben.

Eine unerwünschte 40 bis 50%-ige Erhöhung der Transitzeit wurde beobachtet. 4 von 10 Individuen verspürten eine Irritation. 3 von 10 Individuen verspürten vasomotorische Störungen (Rhinorrhoea und Verstopfung).

Falls eine nasale Schleimhaut mit einer nasal verabreichbaren pharmazeutischen Zusammensetzung gemäss der Erfindung in genügender Menge gereizt wird, um einen therapeutischen Effekt zu ergeben, kann die Menge des absorbierten Xanthins klein sein. Beispielsweise wurde in einem doppel-blinden klinischen Versuch die Komposition A 10 gesunden Freiwilligen nasal verabreicht. Hierbei wurde das Äquivalent von 2,6 mg Coffein gegeben. Der Anteil von Coffein, der im Blut in einem preliminären Versuch festgestellt wurde, war folgender:

Fläche unter der Kurve (Nanogram/ml/Std.)	22,29 ± 3,94
Cmax (Nanogram/ml)	2,35 ± 0,52

Der Anteil des im Körper gefundenen Coffeins war dementsprechend 10 bis 20 mal geringer als zu erwarten war nach dem Trinken einer Tasse Kaffee (beispielsweise 50 bis 100 mg Coffein).

Die Wirksamkeit der erfindungsgemässen Zusammensetzung kann mit Hilfe von üblichen therapeutischen Untersuchungen festgestellt werden. Beispielsweise wurde mit der Komposition A eine klinische Studie bei Patienten, die an Migräne leiden, durchgeführt.

Die Studie wurde mit der Komposition A und Placebo bei 9 Patienten entsprechend dem Doppel-blind-Austauschplan durchgeführt. Jeder Patient wurde während 1 Monats mit entweder der Komposition A oder Placebo behandelt.

Es wurden Sprühgeräte, die geeignet waren, eine gemessene Dosis von 0,5 mg Dihydroergotamin in Form der Komposition A oder ein gleiches Volumen Placebo zu verabreichen, verwendet. Bei Beginn eines Migräneanfalls verabreichte jedes Individuum eine gemessene Dosis in jedes Nasenloch. Alle 30 Minuten wurde eine weitere Dosis verabreicht, falls der Anfall fortbestand, bis zu einem Maximum von 4 Dosen innerhalb von 24 Stunden.

7 Individuen von 9 haben bei Behandlung mit der Komposition A einen günstigen Effekt bei den Migräneanfällen verspürt. Mit Placebo erhielt nur 1 Patient eine günstige Wirkung. Weitere hierbei erhaltene Daten sind:

	Behandlung Komposition A	Placebo
Totale Anzahl von Migräneanfällen	41	26
Resultate		
Erleichterung der Attacke	22	0
Herabsetzung der Intensität der Attacke	5	6
Keine Wirkung	14	20

Diese Resultate zeigen einen statistisch signifikanten günstigen Einfluss der Komposition A bei Migräneanfällen.

Generell gesehen war die Verträglichkeit der Komposition A ausgezeichnet bei 8 Patienten und annehmbar bei 1 Patienten.

Wie oben ausgeführt, sind die nasal verabreichbaren pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäss der vorliegenden Erfindung stabil. Die Stabilität kann in einem Standard-Stress-Versuch gemessen werden, worin die Wirkstoffkonzentration bestimmt wird. Es wurden folgende Resultate mit der Komposition A und der Bezugslösung erhalten:

Temperatur Wochen	Bezugslösung			Komposition A		
	35 °C	44 °C	50 °C	35 °C	44 °C	50 °C
	Konzentration %			Konzentration %		
0	104	104	104	103	103	103
3	99	96	92	102	94	83
6	97,5	90,5	83,5	103	92	88
9	93	86	76	101	89	85

Wie den obigen Resultaten entnommen werden kann, ist die Komposition A überall eindeutig stabiler als die Bezugslösung. Bei weiteren Untersuchungen hat sich gezeigt, dass ein Lyophilisat eine ausgezeichnete Stabilität besitzt, sogar bei Temperaturen von 50 °C.

In einem anderen Stabilitätsversuch wurde ein zur nasalen Verabreichung geeignetes Versprühgerät mit einem Gefäss verbunden, das mit 10 ml der Komposition A oder der Bezugslösung gefüllt war, hiervon wurden 0,13 ml in die Nase versprüht, und zwar 11, 21, 31, 61 und 91 Tage nach Einfüllung. Nach dem Versprühen wurde Luft in die Flasche eingesogen, die die versprühte Lösung ersetzt, und gerade diese Luft kann eine Zersetzung hervorrufen.

Bei der Komposition A betrug die Konzentration von Dihydroergotamin nach 91 Tagen ungefähr 89% des Ausgangswertes, während bei der Bezugslösung nach 61 Tagen die Konzentration von Dihydroergotamin 81% des Ausgangswertes und nach 91 Tagen 66% des Ausgangswertes betrug.

Gemäss den obigen Resultaten ist die Stabilität der Komposition A signifikant besser als die der Bezugslösung.

In den obigen Tabellen sind alle Prozentangaben als Gewichtsprozente angegeben, mit Ausnahme bei der Verwendung von Flüssigkeiten, wobei die Prozentangaben Volumenprozente bedeuten.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Erfindung:

Beispiel 1:

1. Komposition

Bestandteile	pro 1 ml	pro 10 Liter
Dihydroergotaminmesylat	0,004 g	40 g
Coffein	0,010 g	100 g
Glukose	0,050 g	500 g
Wasser	auf 1 ml	auf 10 l

2. Herstellung der Zusammensetzung

9 Liter Wasser werden mit Kohlendioxidgas gesättigt.

Darin werden zunächst 100 g Coffein und anschliessend 40 g Dihydroergotaminmesylat gelöst. Anschliessend werden unter Rühren 500 g Glukose zugesetzt, wobei die Sättigung mit Kohlendioxid weitergeht. Danach wird Wasser auf 10 l aufgefüllt und das Gemisch in Anwesenheit von Kohlendioxid durch einen Filter (0,22 Mikron Löcher) filtriert.

3. Füllung der Ampullen

Ampullen werden mit maximal 1 ml der Lösung in Gegenwart von Kohlendioxidgas gefüllt, versiegelt und anschliessend in einem Autoklaven bei 121 °C während 5 Minuten sterilisiert. Der pH-Wert der Lösungen bewegt sich zwischen 4,38 und 4,46 bei 22 °C.

4. Verwendung

Die Ampullen werden aufgebrochen und anschliessend in ein übliches für nasale Verabreichung geeignetes Versprühgerät eingelegt. Das Versprühgerät versprüht für jede Dosis ungefähr 0,13 ml der Lösung, die 0,5 mg Dihydroergotamin enthält. Diese Dosis wird nasal 2- bis 4-mal täglich zur Prophylaxe oder Behandlung der Migräne versprüht.