

①9



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

①1 CH 674 464 A5

⑤1 Int. Cl.⁵: A 61 K 31/135**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

①2 PATENTSCHRIFT A5

②1 Gesuchsnummer: 4464/87

②2 Anmeldungsdatum: 17.11.1987

③0 Priorität(en): 27.11.1986 DE 3640544

②4 Patent erteilt: 15.06.1990

④5 Patentschrift
veröffentlicht: 15.06.1990⑦3 Inhaber:
Gödecke Aktiengesellschaft, Berlin 10 (DE)⑦2 Erfinder:
Knecht, Adolf, Dr., Freiburg i.Br. (DE)
Steinbrecher, Wolfgang, Dr., Gundelfingen (DE)⑦4 Vertreter:
Schmauder & Wann, Patentanwaltsbüro, Zürich

⑤4 Norfenefrin enthaltende wässrige pharmazeutische Zubereitungsform.

⑤7 Es wird eine intranasal anzuwendende pharmazeutische Zubereitungsform beschrieben, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie Norfenefrin bzw. dessen pharmakologisch unbedenkliche Salze als Wirkstoff in einer Konzentration von 0,5 bis 10 Gew.-% enthält. Die neue sofort wirksame Zubereitungsform eignet sich besonders zur Bekämpfung der Hypotonie, des Kreislaufkollaps und migräneartiger Zustände.

PATENTANSPRÜCHE

1. Intranasal anzuwendende wässrige pharmazeutische Zubereitungsform, vorzugsweise zur Bekämpfung von Hypotonien, Kreislaufkollaps und migräneartigen Zuständen, dadurch gekennzeichnet, dass sie Norfenefrin bzw. dessen pharmakologisch unbedenkliche Salze als Wirkstoff in einer Konzentration von 0,5 bis 10 Gew.-% enthält.

2. Zubereitungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie Norfenefrin bzw. dessen pharmakologisch unbedenkliche Salze in einer Konzentration von 1 bis 2 Gew.-% enthält.

3. Zubereitungsform nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie Norfenefrin-hydrochlorid enthält.

4. Verwendung von Norfenefrin bzw. von dessen pharmakologisch unbedenklichen Salzen zur Herstellung wässriger intranasaler Zubereitungsformen mit einem Norfenefrin-Gehalt von 0,5 bis 10 Gew.-%.

BESCHREIBUNG

Norfenefrin, [α -(Aminomethyl)-m-hydroxybenzylalkohol], ist ein wirksames Sympathicomimetikum und Kreislaufanaleptikum, das jedoch den Nachteil aufweist, dass es einerseits nach enteraler Gabe einem ausgeprägten first-pass-Effekt unterliegt, wodurch Wirkungsverluste in Kauf genommen werden müssen und der Wirkstoff andererseits von der menschlichen Mundschleimhaut nicht aufgenommen wird. Er muss daher, wenn man, etwa bei einem Kreislaufkollaps, auf einen raschen Wirkungseintritt Wert legt, parenteral z. B. intramuscular, subcutan oder intravenös appliziert werden. Diese Applikation kann aber in aller Regel nur von einem Arzt oder von geschultem Pflegepersonal durchgeführt werden und scheidet daher für die Selbstmedikation aus.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung einer rasch wirksamen pharmazeutischen Norfenefrin-Zubereitung, die der Patient sich selbst applizieren kann.

Es wurde überraschend gefunden, dass Norfenefrin über die Nasenschleimhaut rasch und praktisch vollständig resorbiert wird und daher unter Vermeidung des first-pass-Effekts zu einem sofortigen Anstieg des Blutspiegels führt. Die erwünschte Kreislaufwirkung tritt unmittelbar nach der Applikation ein.

Von der Möglichkeit der Verabreichung einer rasch und effizient blutdrucksteigernden Medikation durch den Patienten selbst sollten neben Hypotonikern und Orthostatikern insbesondere auch Migräniker mit normalem oder zu niedrigem Blutdruck profitieren, da bei bestimmten Migränefor-

men Zusammenhänge zwischen cerebraler Minderdurchblutung im Prodromalstadium und dem eigentlichen Migräneanfall bestehen.

Die erfindungsgemäße intranasale Zubereitungsform ist vom Patienten leicht und angenehm in Form von Tropfen in die Nase einzuführen. Da derartige Darreichungsformen bei Schnupfenmitteln seit langem bekannt sind, bedeutet diese für ein Sympathicomimetikum aussergewöhnliche Form an sich keine ungewöhnliche Anwendungsweise für den Patienten.

Tierversuche mit Ratten haben ergeben, dass die Stärke des Effekts bei intranasaler Applikation von Norfenefrin einer intravenösen Bolus-Injektion mindestens gleichzusetzen ist.

Als Tropfen kommen übliche wässrige Zubereitungen unter Zusatz von Aromastoffen, Dichtungsmitteln, Konservierungsmitteln und sonstigen üblichen Hilfsstoffen in einem Konzentrationsbereich von 0,5–10 Gew.-% Norfenefrin bzw. von dessen wasserlöslichen, pharmakologisch unbedenklichen anorganischen oder organischen Salzen in Frage. Salze werden z. B. in üblicher Weise durch Neutralisation der Base mit entsprechenden anorganischen oder organischen Säuren erhalten. Als Säuren kommen z. B. Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Bromwasserstoffsäure, Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Salicylsäure, Ascorbinsäure, Malonsäure oder Bernsteinsäure in Frage. Bevorzugt ist Norfenefrin Hydrochlorid in einem Konzentrationsbereich von 1 bis 2 Gew.-%.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit eine wässrige, intranasal anzuwendende pharmazeutische Zubereitungsform von Norfenefrin bzw. von dessen pharmakologisch unbedenklichen Salzen mit einer Wirkstoffkonzentration von 0,5 bis 10 Gew.-%.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Norfenefrin bzw. von dessen pharmakologisch unbedenklichen Salzen zur Herstellung wässriger intranasaler Zubereitungsformen mit einem Norfenefrin-Gehalt von 0,5 bis 10 Gew.-%.

Die erfindungsgemäße Zubereitungsform wird bevorzugt bei der Bekämpfung von Hypotonien, Kreislaufkollaps und migräneartigen Zuständen eingesetzt.

Das folgende Beispiel erläutert die Erfindung.

BEISPIEL

4 Liter gereinigtes Wasser werden in einem 40 Literkessel vorgelegt. Unter Rühren werden bei Raumtemperatur 180 g Natriumchlorid und 200 g Norfenefrin Hydrochlorid zugegeben und nach dem Lösen auf ein Volumen von 20 Liter aufgefüllt. Die Lösung wird filtriert und in übliche braune 10 ml fassende Pipettenflaschen abgefüllt.