



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 21 766 T2 2004.03.04**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 907 365 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 21 766.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/SE97/01998**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 948 065.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/024450**

(86) PCT-Anmeldetag: **28.11.1997**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **11.06.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **14.04.1999**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **07.05.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.03.2004**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 31/58**

A61K 9/10

(30) Unionspriorität:

9604486 05.12.1996 SE

846960 29.04.1997 US

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, CH, DE, DK, FI, GB, IT, LI, LU, MC, PT, SE

(72) Erfinder:

NILSSON, Hans, S-224 66 Lund, SE; SANTESSON, Gordon, S-242 34 Hörby, SE

(54) Bezeichnung: **NEUE ARZNEIFORMULIERUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Einheitsdosis von Budesonid, eine Formulierung davon und deren Verwendung zur Behandlung von Nasenleiden.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Glucocorticosteroide finden weit verbreiteten Einsatz bei der Behandlung sowohl von saisongebundener allergischer als auch perennialer Rhinitis. Intranasal verabreichte Glucocorticosteroide lindern Entzündungen der Nasenschleimhaut einschließlich Ödemen. Darüber hinaus ist bekannt, daß sie die Rekrutierung von polymorphonuklearen Zellen und mononuklearen Zellen, die Cytokinproduktion und während der Erhaltungstherapie Nasenreaktionen sowohl des Früh- als auch des Spätstadiums unterdrücken.

[0003] Eines der für intranasale Anwendungen bekannten Glucocorticosteroide ist Budesonid; d. h. 16 α ,17 α -Butylidendioxy-11 β ,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,20dion.

[0004] Budesonid wurde zunächst in Zubereitungen für unter Druck stehende Inhalationsgeräte für eine dosierte Verabreichung (pressurized metered dose inhaler, pMDI) für die nasale Verabreichung, die geeigneterweise aus einem speziell angepaßten Naseninhalationsgerät abgegeben wurden, verwendet. Eine empfohlene maximale abgemessene Tagesdosis von Budesonid betrug 400 μ g. Später wurde eine Nasensprayzubereitung für die Verabreichung aus einer Sprühvorrichtung zubereitet, die Budesonid in Form einer wäßrigen Suspension enthielt. Es wurde die gleiche maximale abgemessene Tagesdosis wie für die pMDI-Zubereitung empfohlen. Bei einer dritten Formulierung handelte es sich um eine Trockenpulverformulierung.

[0005] Sowohl die nasale pMDI-Inhalationsvorrichtung als auch die Vorrichtung für das wäßrige Nasenspray sind so konstruiert, daß jedesmal, wenn die Vorrichtung betätigt wird, eine definierte Einheitsdosis abgegeben wird. So ist beispielsweise das empfohlene Verabreichungsprotokoll bei einer abgemessenen Einheitsdosis von 50 μ g eine Dosis pro Nasenloch, viermal täglich, was insgesamt acht abgemessene 50- μ g-Dosen pro Tag ergibt. Alternativ dazu würde eine abgemessene Einheitsdosis von 100 μ g bei zweimal täglicher Verabreichung in jedes Nasenloch, d. h. insgesamt vier abgemessene 100- μ g-Dosen pro Tag, die gleiche abgemessene Tagesgesamtdosis (900 μ g) ergeben.

[0006] Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß es möglich ist, eine niedrigere abgemessene Einheitsdosis von Budesonid als bisher verwendet sicher und wirksam in die Nase zu verabreichen.

Offenbarung der Erfindung

[0007] Gemäß der Erfindung wird eine abgemessene Einheitsdosis einer therapeutischen Zusammensetzung, die sich für die nasale Verabreichung an ein Säugetier in einer einzelnen Dosis eignet, enthaltend Budesonid in einer therapeutisch wirksamen Menge von 32 μ g, bereitgestellt.

[0008] Mit dieser neuen, niedrigeren abgemessenen Einheitsdosis ist es dem Patienten möglich, ohne Verlust der Wirksamkeit eine niedrigere abgemessene Tagesdosis einzunehmen. Die neue, niedrigere Einheitsdosis ist auch für den Patienten günstig. Es wurde überraschenderweise gefunden, daß abgemessene Tagesdosen von 256 μ g und 400 μ g, als Nasenspray verabreicht, gleichermaßen wirksam sind. Eine abgemessene Tagesdosis von 256 μ g läßt sich mit einer achtmal täglich (2 Dosen in jedes Nasenloch, zweimal täglich) verabreichten abgemessenen Einheitsdosis von 32 μ g Budesonid erzielen. Hat sich bei dem Patienten bei einer Tagesdosis von 256 μ g eine Besserung eingestellt (dies läßt sich je nach Patient und dem Schweregrad des Leidens innerhalb von 12 Stunden bis 7 Tagen nach Beginn der Behandlung erreichen), so kann die Tagesdosis auf 128 μ g, die vorzugsweise als zwei Dosen in jedes Nasenloch einmal täglich und vorzugsweise morgens verabreicht werden, reduziert werden. Unter bestimmten Umständen kann man die Tagesdosis sogar noch weiter reduzieren, z. B. auf 64 μ g, indem man in jedes Nasenloch einmal täglich eine Dosis verabreicht, wiederum vorzugsweise morgens.

[0009] Eine geeignete pharmazeutische Formulierung von Budesonid ist eine Suspension von mikronisiertem Budesonid in einem wäßrigen Vehikel.

[0010] Die Erfindung betrifft somit eine Einheitsdosis einer therapeutischen Zusammensetzung, die sich für die nasale Verabreichung an ein Säugetier eignet, enthaltend 32 μ g Budesonid, wobei das Budesonid in Form von feinteiligen Partikeln vorliegt und in einem wäßrigen Medium suspendiert ist.

[0011] Leiden, die erfindungsgemäß behandelt werden können, sind beispielsweise

- saisongebundene allergische Rhinitis, d. h. durch Pollen von beifußblättriger Ambrosia, Birke, Gras, Zeder oder anderen Pflanzen verursachter Heuschnupfen
- perenniale allergische Rhinitis, die z. B. durch Staubmilben (*Dermatophagoides pteronyssinus* und *D. farinae*), Schaben und Säugetiere wie Katzen, Hunde und Pferde verursacht wird
- perenniale nichtallergische Rhinitis
- Nasenpolypen sowie die Prävention von postoperativen Nasenpolypen

- chronische Sinusitis
- rezidivierende Sinusitis.

[0012] Zur Bildung einer stabilen Suspension mit minimaler Agglomerierungs- und Sedimentbildungsneigung kann man der Formulierung ein Verdickungsmittel zufügen. Als Verdickungsmittel eignen sich beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Xanthan, Carbomer, Guar Gum und Hydroxypropylcellulose. Das Verdickungsmittel kann in einer Menge von 0,1 bis 3,0 Gew.-% der Formulierung vorliegen. Vorzugsweise sind mikrokristalline Cellulose und Natriumcarboxymethylcellulose in einer Menge von 0,5 bis 2,5 Gew.-%, Xanthan in einer Menge von 0,3 bis 3 Gew.-%, Carbomer in einer Menge von 0,1 bis 2 Gew.-%, Guar Gum in einer Menge von 0,3 bis 2 Gew.-% und Hydroxypropylmethylcellulose in einer Menge von 0,5 bis 3,0 Gew.-% der Formulierung vorhanden.

[0013] Es können Mittel zugesetzt werden, die die Suspension isotonisch machen. Beispiele sind Dextrose, Glycerin, Mannit, Natriumchlorid und Kaliumchlorid.

[0014] Damit die Budesonidpartikel gut in der Suspension dispergieren, kann man ein Tensid verwenden. Geeignete Tenside sind beispielsweise Polysorbat 80 (Tween 80) sowie andere Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, Poloxamere, Polyoxyethylenalkylether und polyoxyethylierte Rhizinusölderivate. Das Tensid kann in einer Menge von 0,005 bis 2 Gew.-% der Formulierung vorliegen. Bevorzugt werden Polyoxyethylensorbitanfettsäureester in einer Menge von 0,005 bis 0,5 Gew.-%, Poloxamere in einer Menge von 0,01 bis 2 Gew.-% und Polyoxyethylenalkylether oder polyoxyethylierte Rhizinusölderivate in einer Menge von 0,01 bis 1,0 Gew.-% der Formulierung.

[0015] Weiterhin ist es bevorzugt, wenn die Formulierung einen geeigneten Chelatbildner enthält, z. B. Dinatriumedetat (EDTA). Der Chelatbildner kann in einer Menge von etwa 0,005 bis 0,1 Gew.-% der Formulierung vorhanden sein.

[0016] Zum Schutz der Formulierung gegen mikrobielle Verunreinigungen kann man ein Konservierungsmittel zusetzen. Als – Konservierungsmittel eignen sich beispielsweise Benzalkoniumchlorid, Methylparaben, Propylparaben, Kaliumsorbat und Natriumbenzoat. Das Konservierungsmittel kann in einer Menge von 0,002 bis 0,5 Gew.-% der Formulierung vorhanden sein. Vorzugsweise ist Benzalkoniumchlorid in einer Menge von 0,002 bis 0,02 Gew.-%, Methylparaben in einer Menge von etwa 0,05 bis 0,25 Gew.-%, Propylparaben in einer Menge von 0,01 bis 0,2 Gew.-%, Kaliumsorbat in einer Menge von 0,05 bis 0,2 Gew.-% und Natriumbenzoat in einer Menge von 0,1 bis 0,5 Gew.-% der Formulierung vorhanden.

[0017] Der pH-Wert der Suspension kann je nach Bedarf eingestellt werden. Als Mittel zum Einstellen des pH-Wertes eignen sich beispielsweise starke Mineralsäuren, z. B. Salzsäure. Alternativ dazu kann man den pH-Wert einstellen, indem man die Säure- und Salzformen von Konservierungsmittel und Chelatbildner ausgleicht. Die Formulierung weist vorzugsweise einen pH-Wert im Bereich von 3,5 bis 5,0, besonders bevorzugt von 4,0 bis 9,8 und ganz besonders bevorzugt von etwa 9,2 bis 4,6 auf.

[0018] Das Suspensionsmedium besteht im wesentlichen aus gereinigtem Wasser (wie in der Europäischen Pharmakopoe und in der United States Pharmacopoeia beschrieben), z. B. Wasser für Injektionszwecke.

[0019] In der Suspension liegt der aktive Bestandteil Budesonid in Form von kleinen Teilchen vor, wobei wenigstens 90% der kleinen Teilchen einen massenäquivalenten Sphärendurchmesser von weniger als 20 µm, vorzugsweise wenigstens 80% von weniger als 10 µm und ganz besonders bevorzugt wenigstens 80% von weniger als 7 µm aufweisen.

[0020] Die neue Einheitsdosis kann geeigneterweise aus dem oben erwähnten, speziell angepaßten Nasen-inhalationsgerät bzw. der Sprühhvorrichtung verabreicht werden. Andere Mittel zur Verabreichung schließen einfache Tropfpipetten und Rhinyle ein. Es lassen sich vorkomprimierte Sprühpumpen zur dosierten Verabreichung mit Dosisvolumina von 25 µl bis 150 µl verwenden, wobei die Budesonidkonzentration in der Suspension so eingestellt wird, daß man die gewünschte Einheitsdosis Budesonid erhält. Es können Monosprüh- oder Bisprühpumpen zur Anwendung kommen; in letzterem Fall wird die empfohlene Einheitsdosis nacheinander in die einzelnen Nasenlöcher verabreicht, so daß man pro Verabreichung auf eine abgemessene Gesamtdosis von weniger als 80 µg Budesonid kommt.

[0021] Gemäß noch einem weiteren Merkmal der vorliegenden Erfindung wird ein Budesonid enthaltender Behälter bereitgestellt, der auf die Verabreichung einer Einheitsdosis einer erfindungsgemäßen Formulierung ausgelegt ist.

[0022] Die Erfindung wird nun anhand der folgenden nicht einschränkenden Beispiele ausführlicher beschrieben:

BEISPIEL 1

[0023] Eine Einheitsdosis, enthaltend eine Suspension von 32 µg Budesonid in Wasser, wurde durch Mischen der folgenden Bestandteile hergestellt:

Bestandteil	(mg)
Budesonid, mikronisiert	0,032
mikrokristalline Cellulose und Carboxymethylcellulose-Natrium (Avicel)	0,625
Dextrose, wasserfrei	2,375
Polysorbat 80	0,008
Edetat-Dinatrium	0,005
Kaliumsorbat	0,060
Salzsäure	ad pH 4,5
gereinigtes Wasser	ad 50 µl (ca. 47,9 mg zuge- setzt)

BEISPIEL 2

[0024] 200 Liter Gesamtsuspension, das entspricht ungefähr 23000 Behältern mit jeweils 120 Dosen (32 µg/Dosis) Budesonid wurde durch Mischen der folgenden Bestandteile hergestellt:

Bestandteil	Menge (kg)
Budesonid, mikronisiert	0,128
mikrokristalline Cellulose und Carboxymethylcellulose-Natrium (Avicel)	2,500
Dextrose, wasserfrei	9,500
Polysorbat 80	0,032
Edetat-Dinatrium	0,020
Kaliumsorbat	0,240
Salzsäure	ad pH 4,5
gereinigtes Wasser	ad 204,2

Patentansprüche

1. Abgemessene Einheitsdosis einer therapeutischen Zusammensetzung, die sich für die nasale Verabreichung an ein Säugetier in einer einzelnen Dosis eignet, enthaltend 32 µg Budesonid, wobei das Budesonid in Form von feinteiligen Partikeln vorliegt und in einem wäßrigen Medium suspendiert ist.

2. Einheitsdosis nach Anspruch 1, weiterhin enthaltend ein pharmazeutisch unbedenkliches Verdickungsmittel, ein pharmazeutisch unbedenkliches Mittel zum Einstellen der Isotonizität, ein pharmazeutisch unbedenkliches Tensid, einen pharmazeutisch unbedenklichen Chelatbildner oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Konservierungsmittel.

3. Einheitsdosis nach Anspruch 2, wobei es sich bei dem Verdickungsmittel um mikrokristalline Cellulose handelt.

4. Einheitsdosis nach Anspruch 2, wobei es sich bei dem Verdickungsmittel um Natriumcarboxymethylcellulose handelt.
5. Einheitsdosis nach Anspruch 2, wobei es sich bei dem Verdickungsmittel um mikrokristalline Cellulose und Natriumcarboxymethylcellulose handelt, die in einer Menge von 0,1 Gew.-% bis 3 Gew.-% vorliegen.
6. Einheitsdosis nach einem der Ansprüche 2 bis 5, wobei es sich bei dem Tensid um Polysorbat 80 handelt.
7. Einheitsdosis nach Anspruch 6, wobei das 2 Gew.-% vorliegt.
8. Einheitsdosis nach einem der Ansprüche 2 bis 7, wobei es sich bei dem Chelatbildner um Dinatriumedetat (EDTA) handelt.
9. Einheitsdosis nach Anspruch 8, wobei das Dinatriumedetat in einer Menge von 0,005 bis 0,1 Gew.-% vorliegt.
10. Einheitsdosis nach einem der Ansprüche 2 bis 9, wobei es sich bei dem Konservierungsmittel um Kaliumsorbat handelt.
11. Einheitsdosis nach Anspruch 10, wobei das Kaliumsorbat in einer Menge von 0,05 bis 0,2 Gew.-% vorliegt.
12. Einheitsdosis nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei die Suspension einen pH-Wert von 3,5 bis 5,0 aufweist.
13. Einheitsdosis nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei die Suspension einen pH-Wert von 4,0 bis 4,8 aufweist.
14. Einheitsdosis nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei die Suspension einen pH-Wert von 4,2 bis 4,6 aufweist.
15. Einheitsdosis nach einem der Ansprüche 1 bis 14, wobei wenigstens 80% der Budesonidpartikel einen massenäquivalenten Sphärendurchmesser von 10 µm oder weniger haben.
16. Verwendung einer Einheitsdosis nach einem der vorhergehenden Ansprüche bei der Herstellung eines Pharmazeutikums zur Behandlung oder Prävention von Erkrankungen der oberen Atemwege durch nasale Verabreichung.
17. Verwendung nach Anspruch 16, wobei es sich bei der Erkrankung um allergische saisongebundene Rhinitis, perenniale allergische Rhinitis, perenniale nichtallergische Rhinitis, chronische Sinusitis, rezidivierende Sinusitis oder Nasenpolypen handelt.
18. Verwendung nach Anspruch 16 oder 17, wobei das Budesonid in einer Dosis von 256 µg oder weniger pro Tag in 8 oder weniger Einheitsdosen abgemessen in die Nase eines Säugetieres verabreicht wird, wobei jede Einheitsdosis Budesonid in einer abgemessenen Menge von 32 µg enthält.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen