

WO 2010/009961 A1

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum

Internationales Büro



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2010/009961 A1

PCT

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum

28. Januar 2010 (28.01.2010)

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/46 (2006.01) A61K 31/58 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/058320

(22) Internationales Anmeldedatum:

2. Juli 2009 (02.07.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
08013091.7 21. Juli 2008 (21.07.2008) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **DR. FALK PHARMA GMBH [DE/DE]**; Leinenweberstr. 5, 79041 Freiburg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **WILHELM, Rudolf [DE/DE]**; Feuerkirschenweg 2A, 76476 Bischweier (DE). **PRÖLS, Markus [DE/DE]**; Johann-von-Weerth-Str. 11, 79100 Freiburg/Breisgau (DE).

(74) Anwälte: **KELLER, Günter et al.**; Prinzregentenstr. 16, 80538 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:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATION FOR TREATING THE UPPER DIGESTIVE TRACT

(54) Bezeichnung: PHARMAZETISCHE FORMULIERUNG ZUR BEHANDLUNG DES OBEREN VERDAUUNGSTRAKTES

(57) Abstract: The invention relates to an effervescent tablet for preparing a mouth rinsing solution, wherein the effervescent tablet exhibits a high release rate of budesonide. A high availability of the active ingredient during use as a mouth rinsing solution on the inflamed mucosa of the upper digestive tract is thereby achieved. The advantage of the formulation according to the invention lies in the bioavailability comparable to oral forms of administration, which makes safe use over a long time period possible.

(57) Zusammenfassung: Offenbart wird eine Brausetablette zur Zubereitung einer Mundspülösung, wobei die Brausetablette eine hohe Freisetzungsr率e von Budesonid zeigt. Dadurch wird eine hohe Verfügbarkeit des Wirkstoffes bei der Anwendung als Mundspülösung an der entzündeten Mukosa des oberen Verdauungstraktes erreicht. Der Vorteil der erfundungsgemäßen Formulierung liegt in der zu oralen Darreichungsformen vergleichbaren Bioverfügbarkeit, die eine sichere Anwendung über einen längeren Zeitraum ermöglichen.

Pharmazeutische Formulierung zur Behandlung des oberen Verdauungstraktes

Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Formulierung, nämlich eine Brausetablette, zur Behandlung des oberen Verdauungstraktes, die als pharmazeutischen Wirkstoff Budesonid oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder Derivat davon umfasst.

Budesonid enthaltende pharmazeutische Formulierungen zur oralen Anwendung mit kontrollierter Freisetzung im Intestinaltrakt sind aus EP-A-0 720 473 bekannt.

Diese Formulierungen werden schon seit längerem zur Behandlung intestinaler Erkrankungen, wie beispielsweise Morbus Crohn eingesetzt, sind wirksam (Bar-Meir, Gastroenterology, 1998, S. 835-840) und haben ein verbessertes Sicherheitsprofil (Andus, Digestive Diseases and Sciences, 1. Februar 2003, S. 373-378).

Allgemein bekannt ist die Verwendung von Glucocorticoiden, insbesondere Budesonid, zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Entzündungsprozessen einhergehen. Zu diesen Erkrankungen zählen auch solche der Mundhöhle, des Pharynx und der Speiseröhre. Der Wirkstoff Budesonid wurde z.B. bei GVHD (graft versus host disease) erfolgreich eingesetzt (Elad et al., Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. and Radial Endod. 2003, 95, S. 308-311).

Die WO03/06629 beschreibt Lutschtabletten, enthaltend einen Wirkstoffkern, der mit einem wasserlöslichen Polysaccharid (Gellum Gum) umhüllt ist. Der Wirkstoff ist innerhalb des Kerns und nicht mit der Hülle durchmischt. Als mögliche Wirkstoffe werden Glucocorticoide, wie beispielsweise Budesonid, genannt. Die Tablette soll zur buccalen Anwendung geeignet sein.

Für die Behandlung von entzündlichen Prozessen in der Mundhöhle ist die Bereitstellung einer Arzneiform gewünscht, die reproduzierbar, als gebrauchsfertige Formulierung, genügend hohe Wirkstoffkonzentrationen am Entzündungsort freisetzt und eine lokale Wirkung zeigt.

Bekannt ist die direkte Anwendung des Wirkstoffes, nach Zermörsern von magensaftresistenten Kapseln zur Behandlung der GVHD (Elad, 2003). Diese im Stand der Technik genannte direkte Anwendung des Wirkstoffes hat verschiedene Nachteile, wie beispielsweise keine gebrauchsfertige, industriell herstellbare Formulierung mit reproduzierbarer Dosierung zu sein. Das Zermörsen von Tabletten hat auch den Nachteil, keine gleichmäßigen hohen Wirkstoffkonzentrationen am Ort der Entzündung bereitzustellen.

Die spezielle Tablettenformulierung dient der buccalen Anwendung, vor allem mit dem Ziel, einen Wirkstoff buccal in den systemischen Kreislauf aufzunehmen. Eine Benetzung des gesamten Bereiches der Mundhöhle mit gelöstem Wirkstoff zur lokalen Anwendung ist nicht möglich.

Die hohe Instabilität von Budesonid in gelöster Form schließt die Herstellung einer gelösten Arzneimittelpräparation, die Budesonid enthält, aus. Eine solche Budesonidlösung wäre über einen längeren Zeitraum nicht ohne genaue pH-Einstellung, sowie den Zusatz von Konservierungsmitteln und weitere Stabilisatoren stabil.

Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine oral verabreichbare pharmazeutische Formulierung bereit zu stellen, die die genannten Nachteile nicht mehr aufweist.

Erfindungsgemäß wird daher eine Formulierung zur Verfügung gestellt, die eine schnelle, verbesserte Löslichkeit für Budesonid bei der Zubereitung als Mundspülösung zeigt, zu einer hohen lokalen Wirkstoffkonzentration führt und zudem eine sichere, Nebenwirkungsarme Anwendung über einen längeren Zeitraum ermöglicht. Außerdem ermöglicht die erfindungsgemäße Brausetablette eine stabile Lagerung und einfache Handhabung.

Es wurde festgestellt, dass eine speziell zubereitete Mundspülösung, hergestellt aus einer Brausetablette, für die Behandlung besonders geeignet ist. Im Gegensatz zu einer Tablette, kann eine solche Mundspülösung in der gesamten Mundhöhle, sowie im Pharynx und im Ösophagus gleichermaßen angewendet werden, da der Wirkstoff in hohen Anteilen in gelöster Form vorliegt. Die Brausetablette bietet zudem große Vorteile in Bezug auf Langzeitstabilität der Arzneiform bis zur Anwendung, eine einfache und genaue Dosierung.

Ebenso bietet eine Brausetablette erhebliche Vorteile bezogen auf die Anbruchstabilität der Darreichungsform.

Die erfindungsgemäße Brausetablette zur Zubereitung einer oral verabreichbaren Mundspüllösung enthält Budesonid. Der IUPAC-Name von Budesonid lautet: 16,17-(butylidenebis(oxy))-11,21-dihydroxy-,(11- β ,16- α)-pregna-1,4-dien-3,20-dion. In bevorzugter Ausführungsform ist 0,1 bis 10 mg Budesonid pro Brausetablette enthalten. Besonders bevorzugt ist Budesonid in einer Menge von 1 mg – 5 mg und ganz besonders bevorzugt in einer Menge von etwa 3 mg pro Brausetablette vorhanden.

Das in der Brausetablette eingesetzte Budesonid muss die Qualitäts- und Reinheitsanforderungen für eine pharmazeutische Formulierung erfüllen. Bevorzugt wird mikronisiertes Budesonid eingesetzt. Für die Lösegeschwindigkeit und die Resorbierbarkeit spielt die Partikelgröße der Budesonidteilchen eine wesentliche Rolle. Bevorzugt wird Budesonid eingesetzt, bei dem die Teilchengrößeverteilung so eingestellt ist, dass wenigstens 90 % der Teilchen einen Teilchendurchmesser von weniger als 20 μm , bevorzugt weniger als 10 μm aufweisen. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform weisen 100 % der Teilchen einen Durchmesser kleiner als 10 μm , 95 % der Teilchen einen Durchmesser kleiner als 5 μm und 80 % der Teilchen einen Durchmesser kleiner als 3 μm aus. Der Teilchendurchmesser wird mit üblichen Meßmethoden bestimmt.

Um die Löslichkeit des Budesonids in der Mundspüllösung, die aus der erfindungsgemäßen Brausetablette hergestellt wird, zu erhöhen, enthält die erfindungsgemäße Brausetablette bevorzugt Polyvinylpyrrolidon in einer Konzentration von 0,5 bis 10 Gew.-%, besonders bevorzugt in einer Menge zwischen 1,0 und 3,0 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der fertigen Brausetablette.

Bei Polyvinylpyrrolidon handelt es sich um ein Polymerisationsprodukt des Vinylpyrrolidons. Kommerziell erhältlich sind eine Reihe von Fraktionen mit unterschiedlichen Molekülgrößen bzw. Molekulkettenlängen. Das Molekülmassenspektrum reicht von 10.000 bis 350.000. Bevorzugt eingesetzt wird Polyvinylpyrrolidon mit einer Molekülgröße zwischen etwa 15.000 und 150.000. Eine besondere Eigenschaft der Polyvinylpyrrolidone ist die gute Löslichkeit sowohl in Wasser, wie auch in polaren organischen Lösungsmitteln, wie Alkoholen oder Glycerin.

Weiterhin enthält die erfindungsgemäße Brausetablette bevorzugt noch einen anderen Solubilisator bzw. Emulgator, nämlich Docusat-Natrium (Natriumdioctylsulphosuccinat) in einer Konzentration von 0,1 % - 5 %, bevorzugt 0,2 % - 2,0 %, wobei sich die Angaben auf das Gewicht der fertigen Brausetablette beziehen.

In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße Brausetablette sowohl Polyvinylpyrrolidon wie auch Docusat-Natrium

Damit sich die erfindungsgemäße Brausetablette nach Kontakt mit Wasser gut auflöst, enthält sie eine Brausemischung umfassend eine pharmazeutisch annehmbare Säure in fester Form und eine Carbonat und/oder Hydrogencarbonat enthaltende Verbindung.

Als pharmazeutisch annehmbare Säure wird bei der erfindungsgemäßen Brausetablette eine solche Säure verwendet, die in fester Form verfügbar ist, gesundheitlich unbedenklich ist und keinen unangenehmen Geschmack hervorruft. Die bevorzugt eingesetzte Säure ist Zitronensäure. Zusätzlich beinhaltet die Brausemischung eine Carbonat und/oder Hydrogencarbonat enthaltende Verbindung, die durch Kontakt mit Säure Kohlenstoffdioxid freisetzt, wodurch sich die Brausetablette auflöst. Hierbei handelt es sich bevorzugt um Natriumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat.

In einer bevorzugten Ausführungsform beinhaltet die erfindungsgemäße Brausetablette auch ein Mittel, das einen kühlenden Effekt (cooling effect) im Mund bewirkt. Hierbei handelt es sich in bevorzugter Ausführungsform um Butanamid (N-2,3-Trimethyl-2-isopropylbutanamid). Dieses Mittel wird bevorzugt in einer Menge von 0,1 – 1,0, besonders bevorzugt in einer Menge zwischen 0,3 und 0,8 Gew.-%, bezogen auf die fertige Brausetablette, eingesetzt.

Bevorzugt wird die erfindungsgemäße Brausetablette zur Herstellung eines Medikaments zur Zubereitung einer oral verabreichbaren Mundspülösung für die Behandlung von entzündlichen Veränderungen des oberen Verdauungstraktes verwendet.

Bei der Anwendung wird die Brausetablette in einer bestimmten Menge einer Flüssigkeit, bevorzugt Wasser, aufgelöst, wobei die für die Auflösung der Brausetablette erforderliche Wassermenge zwischen 5 und 20 ml, bevorzugt zwischen 5 und 15 ml, und besonders bevorzugt etwa 10 ml Wasser beträgt.

Bei den entzündlichen Veränderungen des oberen Verdauungstraktes, die mit der durch die Brausetablette herstellbare Mundspülösung behandelt werden, handelt es sich bevorzugt um entzündliche Veränderungen des oberen Verdauungstraktes im Bereich der Mundhöhle und/oder des Pharynx. In üblicher Anwendungsweise wird die Mundspülösung durch Auflösung der Brausetablette in Wasser hergestellt und dann wird mit dieser Mundspülösung eine vorbestimmte Zeit, die zwischen 2 und 15 Minuten, bevorzugt bei etwa 10 Minuten, liegen kann, gegurgelt und der Mund gespült. Anschließend wird die Mundspülösung nicht geschluckt, sondern ausgespuckt.

Die entzündlichen Veränderungen des oberen Verdauungstraktes sind bevorzugt nicht infektiöse Entzündungen. Sie können durch verschiedene Ursachen, beispielsweise Strahlentherapie, Organtransplantation und/oder Chemotherapie hervorgerufen werden. In bevorzugter Ausführungsform handelt es sich bei den entzündlichen Veränderungen des oberen Verdauungstraktes um Mukositis, einer Autoimmunerkrankung der Mundhöhle, Morbus Crohn im oberen Verdauungstrakt sowie eosinophile Ösophagitis.

Figur 1 zeigt einen Vergleich der in Wasser freigesetzten Menge an Budesonid aus unterschiedlichen Brausetablettenrezepturen. Angegeben ist auch die Menge an freigesetztem Budesonid, das aus zermörserten, Magensaft-resistenten Kapseln, aufgelöst in Wasser, freigesetzt werden kann.

Figur 2 zeigt Budesonid Plasma-Konzentrations-Zeit Kurven von 7 Patienten mit chronisch aktiver oraler Graft-Versus-Host Disease nach der Gabe von 3 verschiedenen Behandlungen mit Budesonid:

R = per os Gabe von 10 ml wässriger Lösung mit 3 mg Budesonid.

SD1 = 10 ml wässrige Lösung mit 3 mg Budesonid als Mundspülösung für 10 Minuten.

MD1 = 7 Tage lange Mehrfachdosierung einer 10 ml wässrigen Lösung mit 3 mg Budesonid, 3x täglich in einer Tagesdosis von 9 mg Budesonid als Mundspülösung jeweils für 10 Minuten. Die letzte Gabe erfolgte morgens am 7. Tag. Die Kurven sind als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt.

Bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung werden durch die nachfolgenden Beispiele verdeutlicht.

Beispiel 1

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die Löslichkeit von Budesonid-Brausetabletten durch den Zusatz von Polyvinylpyrrolidon (PVP) und Docusat-Natrium deutlich erhöht wird. Die Zusammensetzung verschiedener Brausetabletten ist in Tabelle 1 dargestellt. Die Zusammensetzung mit der Bezeichnung G0397X414 wurde näher untersucht und stellte sich in den späteren Untersuchungen als besonders geeignet heraus.

Die folgende Tabelle 1 fasst die Rezepturen der getesteten Brausetabletten zusammen. Die Zusammensetzung variiert dabei lediglich in den Bestandteilen Povidon K25 (Polyvinylpyrrolidon) und Docusat-Natrium, die zur Verbesserung der Löslichkeit von Budesonid variiert wurden. Geringfügige Unterschiede in den einzelnen Rezepturen wurden durch Mannitol ausgeglichen.

Tab. 1 Zusammensetzung der Brausetabletten-Rezepturen

Zusammensetzung [mg]						
Schritt 1:						
Granulierung						
Budesonid	3	3	3	3	3	3
Natriumdihydro-gencitrat	67	67	67	67	67	67
Dinatriumhydro-gencitrat	15	15	15	15	15	15
Natriumhydrogen-carbonat	45	45	45	45	45	45
Povidon K25 (PVP)	2	2	---	---	4	4
Docusat-Natrium	0,05	---	0,05	---	---	---
Aspartam	1	1	1	1	1	1
Granulat	133,05	133	131,05	131	135	135
Schritt 2: End-mischung						
Povidon K25 (PVP)	---	---	---	---	---	3
Mannitol	5,95	6	7,95	8	4	4
Macrogol 6000	5	5	5	5	5	5
Butanamid ¹	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
Magnesium-stearat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Endmischung	145	145	145	145	145	148
Brausetablette (Code)	G0397X414	G0397X415	G0397X416	G0397X417	G0397X418	G0397X419

¹ Chemische Bezeichnung: N-2,3-Trimethyl-2-isopropylbutanamid

Die Bestimmung der Löslichkeit von Budesonid aus den einzelnen Brausetabletten erfolgte in Übereinstimmung mit der vorgesehenen Art der Anwendung durch den Patienten. Dazu wurde je eine Brausetablette in einem geeigneten Polypropylenmessbecher in 10 ml Wasser aufgelöst. Nach Abschluss der Brausereaktion wurde der Gehalt an gelöstem Budesonid mit einer HPLC-Methode bestimmt. Von jeder Brausetabletten-Rezeptur wurden insgesamt zwölf Bestimmungen durchgeführt. Parallel dazu wurde die Löslichkeit von reinem Budesonid in 10 ml Wasser ermittelt. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde die ermittelte Wasserlöslichkeit von Budesonid auf 1,0 bzw. 100% normiert. Auf diese Weise ist der Einfluss der untersuchten Rezepturbestandteile auf die Löslichkeit von Budesonid deutlich zu erkennen. Die erhaltenen Löslichkeitswerte sind in Fig. 1 dargestellt.

Im Vergleich zur Löslichkeit von reinem Budesonid (siehe Fig. 1, Säule „Budesonid API“) erhöht die Zugabe von 1,4% PVP in den Brausetabletten die Wasserlöslichkeit von Budesonid deutlich um ca. 20% (siehe Rezeptur G0397X414). Fehlt PVP (siehe Säule „G0397X416“) bzw. fehlen PVP und Docusat-Natrium (siehe Säule „G0397X417“) ist die freigesetzte Menge an Budesonid nur noch im Bereich des Kontrollansatzes oder sogar darunter. Eine Zugabe von 2,8% bzw. 4,8% PVP zur Brausetablettenrezeptur führte erneut zur einer Erhöhung der freigesetzten Menge an Budesonid (siehe Säulen „G0397X418 und G0397X419“). Das Zermörsern und Lösen von im Stand der Technik beschriebenen magensaftresistenten Kapseln (Fig. 1, rechte Säule) führt zu mangelhaften Ergebnissen.

Beispiel 2

Der Zusatz von Docusat-Natrium verbessert die Anwendbarkeit einer Mundspüllösung von Budesonid weiter: Hierdurch wurde das hydrophobe Budesonid besser benetzbar gemacht und ein größerer Anteil des Budesonids kann in Lösung gehen (Tab. 2).

Die für den Patienten vorgesehene Anwendung sieht vor, dass der Patient die Brausetablette in einem Polypropylenmessbecher in 10 ml Wasser auflöst und anschließend zur Mundspülung anwendet. Das setzt jedoch voraus, dass der Inhalt des Messbechers annähernd quantitativ entnommen werden kann und keine nennenswerten Budesonid-Rückstände verbleiben (Tab. 2).

Zum Nachweis der vollständigen Entnahme wurde daher nach Auflösen einer Brausetablette die Mundspülösung entnommen und der im Messbecher verbliebene Rückstand an Budesonid in 10 ml Methanol gelöst mit einer HPLC-Methode bestimmt. Von jeder Brausetablettenrezeptur wurden erneut 12 Bestimmungen durchgeführt. Die Tabelle 2 fasst die Ergebnisse des Versuchs zusammen. Dabei ist der Anteil der Budesonid-Dosierung angegeben, der nach Einnahme der Mundspülösung im Messbecher haften bleibt und dem Patienten nicht zur Verfügung steht.

Tab. 2 Nach Applikation verbleibender Rückstand von Budesonid im Messbecher

	Brausetablette (Code)					
	G0397X414	G0397X416	G0397X419	G0397X415	G0397X418	G0397X417
Budesonid-Rückstand im Messbecher	5%	6%	12%	13%	13%	25%

Die Rezepturen mit Docusat-Natrium zeigen die eindeutig geringste Anhaftung an das Messbechermaterial (siehe Rezeptur Codes G0397X414 und G0397X416). Fehlt dieser Bestandteil in der Rezeptur nimmt der Anteil der Dosierung, der bei einer Applikation als Rückstand im Gefäß verbleibt, deutlich zu.

Beispiel 3

Die erfindungsgemäße Brausetablette wurde zusätzlich durch die Addition von N-2,3-Trimethyl-2-isopropylbutanamid („cooling agent“) optimiert. Die Verwendung dieses Hilfsstoffes erzeugt eine kühlende Wirkung und ermöglicht dadurch eine verbesserte, angenehmere Anwendung als Mundspülösung, die die Medikamententreue der Patienten erhöht.

Die Löslichkeit der in Tabelle 1 aufgeführten Zusammensetzungen wurde bestimmt und ist in Fig. 1 dargestellt. Die Zugabe von PVP und Docusat-Natrium erhöht die Löslichkeit einer Budesonid-Brausetablette um ca. 20%.

Mit der Bereitstellung dieser gebrauchsfertigen Mundspülösung, basierend auf einer festen Brausetablette, liegt nun eine industriell herstellbare pharmazeutische Formulierung vor, die reproduzierbar zu dosieren und besonders zur Anwendung bei Entzündungen im oberen Verdauungstrakt geeignet ist.

Beispiel 4

Die so hergestellte Formulierung (G0397X414) wurde *in vivo* an Patienten mit GVHD getestet und die Blutspiegel als Maß für die Verfügbarkeit von Budesonid an der Mukosa gemessen. Überraschenderweise wurde gefunden, dass bei der Anwendung der gewählten, optimierten Formulierung als Mundspülösung ähnlich niedrige Blutspiegel generiert werden, wie bei der oralen Gabe (per os) einer gleichen Menge Budesonidlösung (Figur 2), obwohl im Mund resorbiertes Budesonid keinem first-pass-Effekt in der Leber unterliegt. Da im Magen/Darmtrakt resorbiertes Budesonid einem hohen First-Pass Effekt unterliegt, bei dem 90% des aufgenommenen Budesonids metabolisiert werden, zeigt diese vergleichbare Bioverfügbarkeit der Mundspülösung einerseits eine effektive Konzentration an den betroffenen Mukosaschichten, sowie zusätzlich eine sichere, nebenwirkungsarme Anwendung, da keine höheren, sondern vergleichbar niedrige Blutspiegel gemessen werden. Tabelle 3 belegt diese Aussage durch die Vergleichbarkeit der pharmakologischen Daten der erfindungsgemäßen Formulierung mit verschiedenen oralen Darreichungsformen.

In einer klinischen Pilotstudie wurde die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Formulierung bei 18 Patienten mit oraler chronischer GvHD untersucht. Ziel der offenen, randomisierten Phase II Studie war es, den Schweregrad der oralen chronischen GvHD zu senken. Nach einer Anwendung der Budesonid-Brausetablette als Mundspülösung über 8 Wochen konnte bei 11 von 18 Patienten (61 %) eine objektive Senkung des Schweregrades der oralen chronischen GvHD, gemessen mit dem modifizierten OMRS („oral mucosa rating scale“, nach Schubert *et al.*, Cancer, 1992, Vol. 69, S. 2469-2477), erreicht werden. Als Definition für eine effektive Ansprechrate wurden nur solche Patienten gezählt, bei denen der modifizierte OMRS um mindestens 50 %, verglichen mit dem Ausgangswert, gesenkt werden konnte. Diese Pilotstudie belegt eindrucksvoll die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Formulierung.

Tab. 3 zeigt die Resorption von 3 mg Budesonid bei gesunden Probanden und Patienten nach einer Einmalgabe. Die Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung bzw. als Median und der Streuung in Klammern angegeben.

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-tlast}$ (h*ng/mL)
7 Patienten, p.o.-Gabe der Mundspülösung	1.76 ± 1.38	1.7 (0.5-2.0)	5.90 ± 4.42
12 Gesunde, p.o.-Gabe der Mundspülösung	1.23 ± 0.52	1.2 (0.3-1.7)	2.67 ± 1.09
8 Gesunde, p.o.-Gabe einer magensaft-resistenten Kapsel	1.07 ± 0.63	5.0 (4.2-5.3)	3.15 ± 2.00
7 Patienten, Anwendung als Mundspülösung	0.77 ± 0.23	2.0 (1.0-3.0)	3.61 ± 1.32

C_{max} , Spitzenspiegel im Plasma; t_{max} , Zeitpunkt des Spitzenspiegels; $AUC_{0-tlast}$, Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeit Kurve bis zur letzten messbaren Konzentration.

Tabelle 3

Patentansprüche:

1. Brausetablette enthaltend Budesonid zur Zubereitung einer oral verabreichbaren Mundspüllösung.
2. Brausetablette nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass diese 0,1 bis 10 mg Budesonid pro Brausetablette enthält.
3. Brausetablette nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass diese Polyvinylpyrrolidon in einer Konzentration von 0,5 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Brausetablette, enthält.
4. Brausetablette nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass diese Docusat-Natrium in einer Konzentration von 0,1 % bis 5,0 % Gewicht, bezogen auf die Brausetablette, enthält.
5. Brausetablette nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Brausemischung umfassend eine pharmazeutisch annehmbare Säure in fester Form und eine Carbonat und/oder Hydrogencarbonat enthaltende Verbindung umfasst.
6. Brausetablette nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass diese ein Mittel, das einen kühlenden Effekt im Mund bewirkt, in einer Konzentration von 0,1 bis 1,0 Gew.-%, bezogen auf die fertige Brausetablette, enthält.
7. Verwendung einer Brausetablette nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikaments zur Zubereitung einer oral verabreichbaren Mundspüllösung für die Behandlung von entzündlichen Veränderungen des oberen Verdauungstraktes.

8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die entzündliche Veränderung des oberen Verdauungstraktes im Bereich der Mundhöhle und/oder des Pharynx lokalisiert ist.
9. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der entzündlichen Veränderung des oberen Verdauungstraktes um nicht-infektiöse Entzündungen handelt.
10. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die entzündliche Veränderung des oberen Verdauungstraktes durch eine Chemotherapie hervorgerufen wurde.
11. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die entzündliche Veränderung des oberen Verdauungstraktes verursacht wird durch Mukositis, einer Autoimmunerkrankung der Mundhöhle, Morbus Crohn im oberen Verdauungstrakt oder eosinophile Ösophagitis.

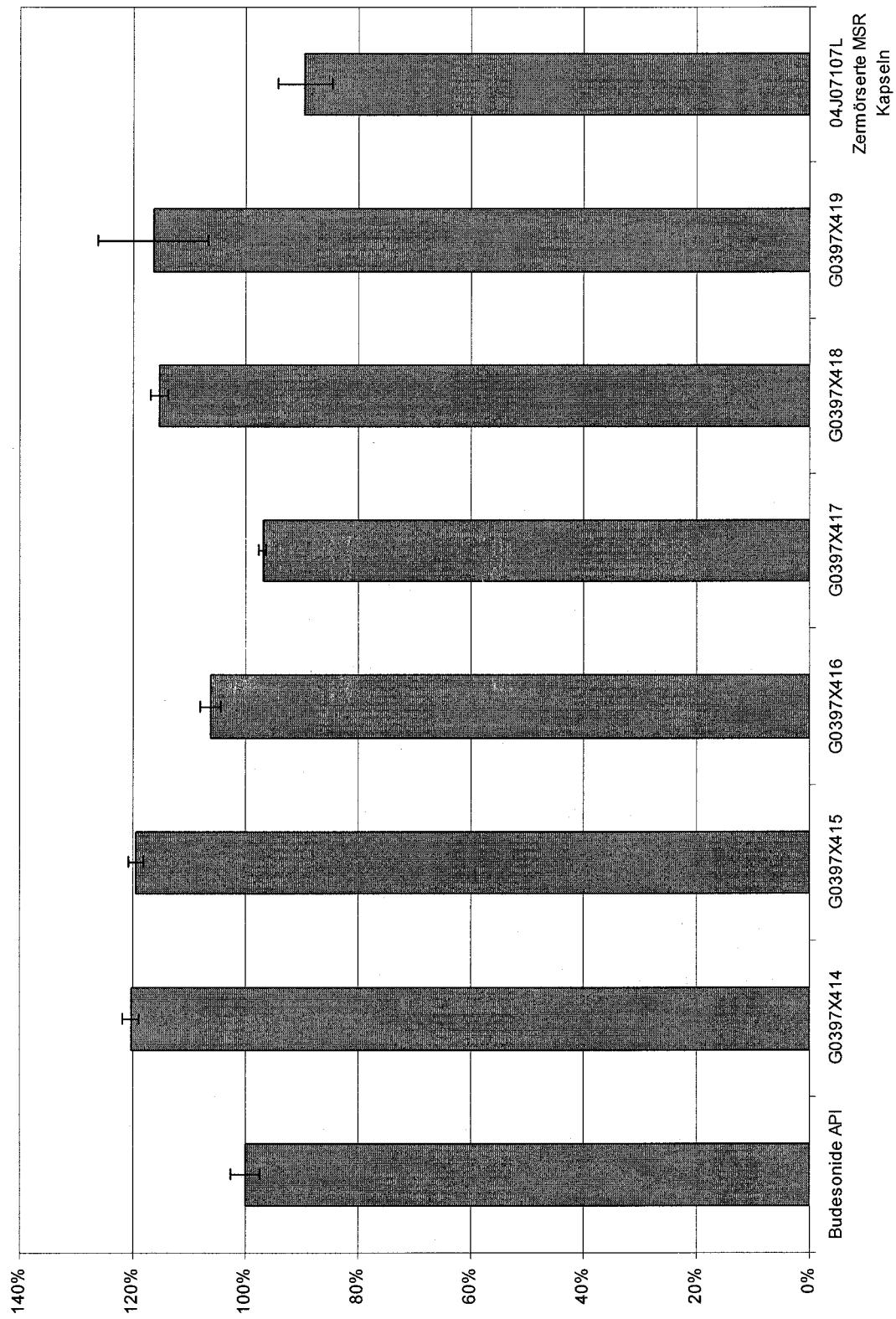


Fig. 1 In Wasser freigesetzte Menge an Budesonid aus unterschiedlichen Brausetabletten-Rezepturen sowie aus zermörserten magensaftresistenten Kapseln im Vergleich zur reinen Wirkstofflöslichkeit

2 / 2

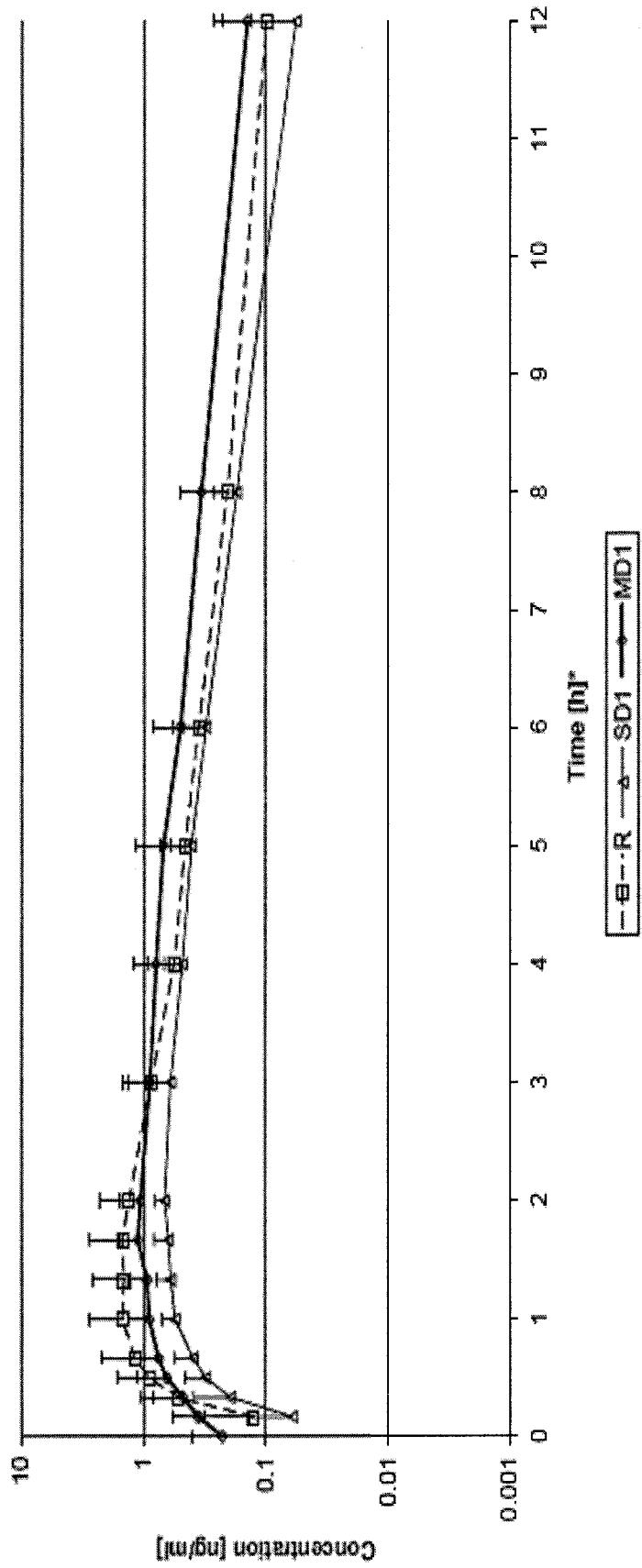


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/058320

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/46 A61K31/58

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>ELAD SHARON ET AL: "Budesonide: A novel treatment for oral chronic graft versus host disease." ORAL SURGERY ORAL MEDICINE ORAL PATHOLOGY ORAL RADIOLOGY AND ENDODONTICS, vol. 95, no. 3, March 2003 (2003-03), pages 308-311, XP002504484 ISSN: 1079-2104 cited in the application abstract page 308, right-hand column, line 14 - line 29 page 309, left-hand column, line 15 - line 23 page 310, right-hand column, line 14 - page 311, left-hand column, line 3 page 311, left-hand column, line 23 - line 28</p> <p style="text-align: center;">-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-11

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

26 August 2009

02/09/2009

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marchand, Petra

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2009/058320

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>EP 0 720 473 B (FALK PHARMA GMBH [DE]) 11 November 1998 (1998-11-11) cited in the application page 2, line 3 - line 4 page 2, line 24 - line 28 example 8 claims 1,10</p> <p>-----</p>	1-11
A	<p>SPENCER C M ET AL: "BUDESONIDE A REVIEW OF ITS PHARMACOLOGICAL PROPERTIES AND THERAPEUTIC EFFICACY IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE". DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, vol. 50, no. 5, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 854-872, XP001007442 ISSN: 0012-6667 the whole document * insbes. Abschnitt 2.2 "Oral Budesonide" auf Seiten 866-868 *</p> <p>-----</p>	1-11
A	<p>US 2006/013873 A1 (YANG CHIH-CHIANG [TW] ET AL) 19 January 2006 (2006-01-19) paragraph [0002] paragraph [0006] - paragraph [0007] paragraph [0010] paragraph [0015] paragraph [0019] - paragraph [0025] claim 1</p> <p>-----</p>	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2009/058320

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date	
EP 0720473	B	11-11-1998	AT 173161 T	15-11-1998	
			CA 2171852 A1	30-03-1995	
			DE 4332394 A1	30-03-1995	
			DK 720473 T3	26-07-1999	
			WO 9508323 A1	30-03-1995	
			EP 0720473 A1	10-07-1996	
			ES 2124422 T3	01-02-1999	
			JP 9502972 T	25-03-1997	
			JP 3258666 B2	18-02-2002	
			US 5932249 A	03-08-1999	
<hr/>		US 2006013873	A1 19-01-2006	US 2008038355 A1 14-02-2008	
<hr/>					

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/058320

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K9/46 A61K31/58

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEMABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>ELAD SHARON ET AL: "Budesonide: A novel treatment for oral chronic graft versus host disease." ORAL SURGERY ORAL MEDICINE ORAL PATHOLOGY ORAL RADIOLOGY AND ENDODONTICS, Bd. 95, Nr. 3, März 2003 (2003-03), Seiten 308-311, XP002504484 ISSN: 1079-2104 in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Seite 308, rechte Spalte, Zeile 14 – Zeile 29 Seite 309, linke Spalte, Zeile 15 – Zeile 23 Seite 310, rechte Spalte, Zeile 14 – Seite 311, linke Spalte, Zeile 3 Seite 311, linke Spalte, Zeile 23 – Zeile 28</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1-11



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26. August 2009

02/09/2009

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Marchand, Petra

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2009/058320

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 720 473 B (FALK PHARMA GMBH [DE]) 11. November 1998 (1998-11-11) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Zeile 3 – Zeile 4 Seite 2, Zeile 24 – Zeile 28 Beispiel 8 Ansprüche 1,10 ----- SPENCER C M ET AL: "BUDESONIDE A REVIEW OF ITS PHARMACOLOGICAL PROPERTIES AND THERAPEUTIC EFFICACY IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE" DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, Bd. 50, Nr. 5, 1. Januar 1995 (1995-01-01), Seiten 854-872, XP001007442 ISSN: 0012-6667 das ganze Dokument * insbes. Abschnitt 2.2 "Oral Budesonide" auf Seiten 866-868 *	1-11
A	US 2006/013873 A1 (YANG CHIH-CHIANG [TW] ET AL) 19. Januar 2006 (2006-01-19) Absatz [0002] Absatz [0006] – Absatz [0007] Absatz [0010] Absatz [0015] Absatz [0019] – Absatz [0025] Anspruch 1 -----	1-11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/058320

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0720473	B 11-11-1998	AT CA DE DK WO EP ES JP JP US	173161 T 2171852 A1 4332394 A1 720473 T3 9508323 A1 0720473 A1 2124422 T3 9502972 T 3258666 B2 5932249 A	15-11-1998 30-03-1995 30-03-1995 26-07-1999 30-03-1995 10-07-1996 01-02-1999 25-03-1997 18-02-2002 03-08-1999
US 2006013873	A1 19-01-2006	US	2008038355 A1	14-02-2008