



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 203 18 634 U1** 2004.04.01

(12)

Gebrauchsmusterschrift

(22) Anmeldetag: **02.12.2003**
(47) Eintragungstag: **26.02.2004**
(43) Bekanntmachung im Patentblatt: **01.04.2004**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 45/00**
A61K 31/728, A61P 11/02

(66) Innere Priorität:
103 53 690.6 13.11.2003

(74) Name und Wohnsitz des Vertreters:
Patentanwälte Gesthuysen, von Rohr & Eggert,
45128 Essen

(71) Name und Wohnsitz des Inhabers:
Maria Clementine Martin Klosterfrau
Vertriebsgesellschaft mbH, 50670 Köln, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Rhinitiden**

(57) Hauptanspruch: Pharmazeutische Zusammensetzung, insbesondere zur prophylaktischen und/oder kurativen topischen Behandlung von Rhinitiden, enthaltend in Kombination und jeweils in pharmazeutisch wirksamen Mengen

a) mindestens ein zur topischen Anwendung geeignetes Sympathomimeticum mit vasokonstriktorischer und/oder schleimhautabschwellender Wirkung oder dessen physiologisch unbedenkliche Salze oder Derivate; und

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung auf Basis eines Sympathomimeticums mit vasokonstriktorischer bzw. schleimhautabschwellender Wirkung in Kombination mit einem vorzugsweise sauren Glykosaminoglykan, insbesondere Hyaluronsäure oder deren Salze, welche sich zur prophylaktischen und/oder kurativen topischen Behandlung von Rhinitiden eignet, sowie deren bestimmungsgemäße Verwendung zur prophylaktischen und/oder kurativen topischen Behandlung von Rhinitiden aller Art, insbesondere akuter wie chronischer Rhinitiden.

[0002] Für die Behandlung von Rhinitiden steht eine Vielzahl von Sympathomimetica mit vasokonstriktorischem bzw. schleimhautabschwellenden Eigenschaften zur Verfügung, welche bei topischer bzw. lokaler Anwendung in der Nase zur Nasenschleimhautabschwellung führen. Eine wiederholte Anwendung dieser Substanzen führt jedoch häufig zu einer Austrocknung der Nasenschleimhäute, verbunden mit entzündlichen Irritationen. Diese Nebenwirkungen führen nicht selten zu einer erhöhten Infektionsgefahr, da die Schleimhäute im ausgetrockneten und entzündeten Zustand nicht mehr ihre Schutz- und Filterfunktionen im vollen Umfang aufrechterhalten können, so daß Krankheitserreger ungehinderter in die Atemwege gelangen können.

[0003] Um diesen allgemein bekannten Nebenwirkungen von Sympathomimetica entgegenzuwirken, wird in den auf die Anmelderin selbst zurückgehenden Patentanmeldungen DE 195 41 919 A1 und DE 195 49 421 A1 vorgeschlagen, pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung von Rhinitiden auf Basis vasokonstriktorischem bzw. schleimhautabschwellend wirkender Sympathomimetica wirksame Mengen Pantothenol oder Pantothensäure zuzusetzen. Denn Pantothenol oder Pantothensäure in Kombination mit einem zur topischen Anwendung geeigneten Sympathomimeticum wirkt einer Austrocknung und somit einer entzündlichen Irritation der Nasenschleimhäute entgegen.

[0004] Der vorliegenden Erfindung liegt nun die Aufgabe zugrunde, eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitzustellen, welche sich zur topischen Behandlung von Rhinitiden eignet und insbesondere die zuvor geschilderten Nachteile des Standes der Technik zumindest weitgehend vermeidet oder wenigstens abschwächt.

[0005] Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung liegt darin, eine pharmazeutische Zusamm

1997.

[0010] Es ist vollkommend überraschend, daß die Verwendung von vorzugsweise sauren Glykosaminoglykanen, insbesondere Hyaluronsäure oder deren Salze, in Kombination mit einem zur topischen Anwendung geeigneten Sympathomimeticum mit vaso-konstriktorischer bzw. schleimhautabschwellender Wirkung oder dessen physiologisch unbedenklichen Salzen zur Behandlung von Rhinitiden sehr viel besser geeignet ist als bekannte Monopräparate, welche nur das Sympathomimeticum enthalten, und daß durch einen synergistischen Effekt des Zusammenwirkens des Glykosaminoglykans mit dem Sympathomimeticum ein Austrocknen und entzündliche Irritationen der Nasenschleimhäute bei der erfindungsgemäßen topischen bzw. lokalen Anwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung vermieden werden. Unerwarteterweise wurde in Studien der Anmelderin aufgrund des synergistischen Zusammenwirkens des Sympathomimeticums mit dem Glykosaminoglykan ein deutlich beschleunigter Heilungsverlauf der Rhinitiden, insbesondere akuter Rhinitiden, unter topischer Anwendung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung beobachtet.

[0011] Die Menge an Glykosaminoglykan oder dessen physiologisch unbedenklichen Salzen oder Derivaten, insbesondere Hyaluronsäure oder deren physiologisch unbedenklichen Salzen, in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung kann in weiten Bereichen variieren. Im allgemeinen ist das Glykosaminoglykan oder dessen physiologisch unbedenkliche Salze oder Derivate, insbesondere Hyaluronsäure oder deren physiologisch unbedenkliche Salze, in Mengen von 0,01 bis 5 Gew.-%, insbesondere 0,05 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,05 bis 0,25 Gew.-%, bezogen auf die pharmazeutische Zusammensetzung, enthalten. Bei signifikanter Unterschreitung der Untergrenze von 0,01 Gew.-% wird im allgemeinen eine zu geringe Wirkung erreicht, wohingegen im Fall zu großer Konzentrationen deutlich oberhalb von 5 Gew.-% im allgemeinen eine zu starke Verdickung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung beobachtet wird. Dennoch kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, sofern die therapeutischen Gegebenheiten dies erfordern.

[0012] Als Sympathomimetica mit vasokonstriktorischer bzw. schleimhautabschwellender Wirkung können erfindungsgemäß alle aus dem Stand der Technik für diese Zwecke bekannten Sympathomimetica in Betracht kommen, insbesondere zur topischen Anwendung geeignete α -Sympathomimetica, vorzugsweise α -Sympathomim

kung der natürlichen Form. Die beiden Diastereomeren von Ephedrin und seinem synthetischen Enantiomer werden Pseudoephedrine genannt. Für weitere Einzelheiten zu Ephedrin und Ephedrinderivaten kann verwiesen werden auf Römpf Chemielexikon, 10. Auflage, Band 2, Seiten 1181/1182, Stichwort: "Ephedrin", Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York, 1997 und die dort referierte Literatur sowie auf ROCHE-Lexikon Medizin, 3. Auflage, Seite 478, Stichwort: "Ephedrin", Verlag Urban & Schwarzenberg, wobei der Inhalt der vorgenannten Literatur hiermit in vollem Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist.

[0018] Die Menge an Sympathomimeticum in der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung kann in weiten Bereichen variieren. Im allgemeinen ist das Sympathomimeticum in Mengen von 0,001 bis 1 Gew.-%, insbesondere 0,01 bis 0,1 Gew.-%, vorzugsweise 0,01 bis 0,05 Gew.-%, bezogen auf die pharmazeutische Zusammensetzung, enthalten. Bei signifikanter Unterschreitung der Untergrenze von 0,001 Gew.-% wird im allgemeinen eine zu geringe Wirkung erreicht, wohingegen zu große Konzentrationen deutlich oberhalb von 1 Gew.-% im allgemeinen zu keiner nennenswerten Steigerung des therapeutischen Effekts führen. Dennoch kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, sofern die therapeutischen Gegebenheiten dies erfordern.

[0019] Besonders gute Ergebnisse werden überraschenderweise dann erzielt, wenn der pharmazeutischen Zusammensetzung außerdem noch als weitere Komponente – in Kombination mit dem Sympathomimeticum und dem Glykosaminoglykan – zusätzlich auch Pantothenol oder dessen physiologisch unbedenkliche Derivate, insbesondere Ester, und/oder Pantothensäure oder deren physiologisch unbedenkliche Salze zugesetzt sind. Besonders bevorzugt sind D(+)-Pantothenol (Dexpanthenol) oder dessen physiologisch unbedenkliche Derivate, insbesondere dessen Ester.

[0020] Gegenstand gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist somit eine zur prophylaktischen und/oder kurativen topischen Behandlung von Rhinitiden geeignete pharmazeutische Zusammensetzung, welche in Kombination und jeweils in pharmazeutisch wirksamen Mengen

a) mindestens ein zur topischen Anwendung geeignetes Sympathomimeticum mit vasokonstriktorischer und/oder schleimhautabs

Gew.-%, vorzugsweise 0,01 bis 0,05 Gew.-%, Oxy-metazolin und/oder Xylometazolin, vorzugsweise in Form ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, insbesondere in Hydrochloridform;

b) 0,01 bis 5 Gew.-%, insbesondere 0,05 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,05 bis 0,25 Gew.-%, Hyaluronsäure, vorzugsweise in Form ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, insbesondere als Natrium-salz; und

c) gegebenenfalls 0,01 bis 15 Gew.-%, insbesondere 0,1 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 0,2 bis 5 Gew.-%, Pantothenol oder dessen Ester und/oder Pantothen-säure oder deren physiologisch unbedenkliche Salze.

[0025] Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann eine flüssige oder dickflüssige bis halbfeste Konsistenz aufweisen. Beispielsweise kann die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung z. B. als Salbe, Creme oder Gel zum Einbringen in die Nase oder als Lösung oder Dispersion zum Tropfen oder Sprühen in die Nase vorliegen.

[0026] Als Träger für flüssige Darreichungsformen eignen sich insbesondere wäßrige Systeme mit oder ohne Zusatz von Glycerin, Sorbit oder anderen Polyolen. Als Trägerstoffe für dickflüssige oder halbfeste pharmazeutische Zubereitungen, wie zum Beispiel Salben, Cremes oder Gelen, eignen sich zum Beispiel Paraffinkohlenwasserstoffe, Vaseline, Wollwachsprodukte und andere pharmazeutisch verwendbare, viskositätserhöhende Grundstoffe, bei hydrophilen Gelen zum Beispiel Wasser, Glycerin oder Sorbit, die mit geeigneten Quellstoffen, wie z. B. Polyacrylsäure, Cellulosederivate, Stärke oder Traganth, geliert werden.

[0027] Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann neben den Wirk- und Träger-substanzen und gegebenenfalls vorhandenen Emulgatoren noch andere unbedenkliche und in Bezug auf die Wirkstoffe kompatible pharmazeutische Hilfs- und/oder Zusatzstoffe enthalten, so z. B. Füll-, Streck-, Binde-, Netz-, Stabilisierungs-, Färb-, Puffer- und Riechstoffe. Weiterhin können mikrobiologisch aktive chemische Verbindungen, wie z. B. Konserv

findung sind für den Fachmann beim Lesen der Beschreibung ohne weiteres erkennbar und realisierbar, ohne daß er dabei den Rahmen der vorliegenden Erfindung verläßt.

[0034] Die folgenden Ausführungsbeispiele dienen lediglich der Veranschaulichung der vorliegenden Erfindung, ohne sie jedoch hierauf zu beschränken.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1 (erfindungsgemäß)

[0035] Zur Herstellung von 100 g einer klaren wäßrigen Lösung werden in ein 250-ml-Becherglas 50 g gereinigtes Wasser vorgelegt. Anschließend werden unter Rühren 0,25 g Hyaluronsäure in Form ihres Natriumsalzes als wäßrige Lösung eingetragen. Der Lösung werden anschließend 0,02 g Benzalkoniumchlorid als Konservierungsstoff zugesetzt und gleichermaßen unter Rühren gelöst. Anschließend werden 0,05 g Oxymetazolin in Form des Hydrochlorids zugesetzt. Das Ganze wird mit weiterem Wasser zum Endgewicht von 100,0 g aufgefüllt und homogen gerührt. Die homogene Lösung wird anschließend, gegebenenfalls nach Filtration über neutrale Cellulosefilter, in Enghalsflaschen aus Braunglas zu 10 oder 20 ml abgefüllt, welche wahlweise mit einer Tropfpipette oder einer Sprühdosierpumpe ausgerüstet sind. Zur Anwendung der erfindungsgemäßen Lösung werden mehrmals täglich ein oder mehrere Tropfen bzw. ein oder mehrere Sprühstöße in jedes Nasenloch appliziert.

Beispiel 2 (erfindungsgemäß)

[0036] Beispiel 1 wird wiederholt, jedoch mit der Ausnahme, daß 5 g Wasser durch 5 g Dexpanthenol ersetzt werden.

Beispiel 3 (nicht erfindungsgemäß)

[0037] Beispiel 1 wird wiederholt, jedoch mit der Ausnahme, daß der Hyaluronsäureanteil vollständig durch Wasser ersetzt wird. Es resultiert eine nicht erfindungsgemäße Lösung, die als Wirkstoff lediglich das Oxymetazolinhydrochlorid aufweist.

men Mengen

a) mindestens ein zur topischen Anwendung geeignetes Sympathomimeticum mit vasokonstriktorischer und/oder schleimhautabschwellender Wirkung oder dessen physiologisch unbedenkliche Salze oder Derivate; und

b) mindestens ein vorzugsweise saures Glykosaminoglykan oder dessen physiologisch unbedenkliche Salze oder Derivate, insbesondere Hyaluronsäure oder deren Salze.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Sympathomimeticum ein α -Sympathomimeticum, insbesondere ein α -Sympathomimeticum mit 2-Imidazolinstruktur, ist, vorzugsweise aus der Gruppe von Oxymetazolin, Xylometazolin, Tramazolin, Tetrazylin und Naphazolin sowie deren physiologisch unbedenklichen Salzen oder Derivaten, besonders bevorzugt Oxymetazolin und/ oder Xylometazolin oder deren physiologisch unbedenkliche Salze.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Sympathomimeticum Oxymetazolinhydrochlorid oder Xylometazolinhydrochlorid ist.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Sympathomimeticum ausgewählt ist aus der Gruppe von Ephedrin und Ephedrinderivaten, wie Pseudoephedrin, Norephedrin, Norpseudoephedrin, N-Methylephedrin und N-Methylpseudoephedrin.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Sympathomimeticum in Mengen von 0,001 bis 1 Gew.-%, insbesondere 0,01 bis 0,1 Gew.-%, vorzugsweise 0,01 bis 0,05 Gew.-%, bezogen auf die pharmazeutische Zusammensetzung, enthalten ist.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Glykosaminoglykan Hyaluronsäure oder deren physiologisch unbedenkliche Salze, vorzugsweise das Natriumsalz der Hyaluronsäure, ist.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Glykosaminoglykan oder dessen physiologisch unbedenkliche Salze oder Derivate, insbesondere Hyaluronsäure oder deren physiologisch unbedenkliche Salze,

deren Salze; und

c) gegebenenfalls 0,01 bis 15 Gew.-%, insbesondere 0,1 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 0,2 bis 5 Gew.-%, Pantothenol oder dessen Derivate, insbesondere Ester, und/oder Pantothensäure oder deren physiologisch unbedenkliche Salze.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung, insbesondere zur prophylaktischen und/oder kurativen topischen Behandlung von Rhinitiden, insbesondere nach einem der Ansprüche 1 bis 11, enthaltend in Kombination und jeweils bezogen auf die pharmazeutische Zusammensetzung

a) 0,001 bis 1 Gew.-%, insbesondere 0,01 bis 0,1 Gew.-%, vorzugsweise 0,01 bis 0,05 Gew.-%, Oxymentazolin und/oder Xylometazolin, vorzugsweise in Form ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, insbesondere in Hydrochloridform;

b) 0,01 bis 5 Gew.-%, insbesondere 0,05 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,05 bis 0,25 Gew.-%, Hyaluronsäure, vorzugsweise in Form ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, insbesondere als Natriumsalz; und

c) gegebenenfalls 0,01 bis 15 Gew.-%, insbesondere 0,1 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 0,2 bis 5 Gew.-%, Pantothenol oder dessen Ester und/oder Pantothensäure oder deren physiologisch unbedenkliche Salze.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie außerdem übliche pharmazeutische Träger-, Zusatz- und/oder Hilfsstoffe enthält.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung als Lösung, Dispersion oder Paste, insbesondere als Spray, Salbe, Creme oder Gel, formuliert ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen