



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 07 005 T2** 2004.03.18

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 121 100 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 07 005.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/FR99/02480**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 947 567.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/21503**

(86) PCT-Anmeldetag: **13.10.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **20.04.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.08.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **16.04.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **18.03.2004**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 9/00**

A61K 47/40, A61K 31/565, A61K 47/48

(30) Unionspriorität:

9812836 14.10.1998 FR

(73) Patentinhaber:

Les Laboratoires Servier, Neuilly-sur-Seine, FR

(74) Vertreter:

**TER MEER STEINMEISTER & Partner GbR
Patentanwälte, 81679 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**FONKNECHTEN, Gilles, F-45000 Orleans, FR;
WUTHRICH, Patrick, F-45000 Orleans, FR**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINER ZUR NASALEN ZERSTÄUBUNG LÖSUNG, DIE EIN
ODER MEHRERE SEXUALHORMONE ENTHÄLT**

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 ein Verfahren zur Herstellung einer Nasalsprühlösung enthaltend eines oder mehrere Sexualhormone und ein Cyclodextrin.

[0002] Die Verabreichung von Sexualhormonen auf nasalem Wege bietet eine Vielzahl von Vorteilen im Vergleich zu anderen üblicherweise angewandten Verabreichungswegen.

[0003] Bei der Frau ist der Östrogenmangel bei 70% der Frauen kurzfristig für Klimakteriumsstörungen verantwortlich und führt auf längere Sicht bei 30% der Frauen zu einer Osteoporose und einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos. Der ergänzenden Behandlung der Menopause stehen Schwierigkeiten der Zustimmung entgegen, die nur zum Teil durch die derzeit verfügbaren pharmazeutischen Formen verbessert werden konnten.

[0004] Die in starkem Umfang verwendeten Tabletten besitzen den Vorteil der langen Bekanntheit und der Einfachheit, jedoch ermangelt es ihrer Dosierung an der Geschmeidigkeit der Anpassung der Dosierung. Weiterhin ist das Phänomen des ersten Durchgangs durch den Darm und die Leber verantwortlich für ihre Stoffwechsellnachteile. Die transdermalen Systeme ermöglichen die Vermeidung dieses Phänomens des ersten Durchgangs, besitzen jedoch wesentliche Nachteile, wie die schlechte lokale Verträglichkeit, die Variation der abgegebenen Dosierungen und die schwierige Anpassung der Dosis. Der nasale Weg ermöglicht die Verabreichung des Wirkstoffs auf systemischem Wege unter Vermeidung des Phänomens des ersten Durchgangs durch die Leber bei gleichzeitiger Ermöglichung einer einfachen Anpassung der verabreichten Dosierungen durch einfache Modifizierung der Zahl der Zerstäubungsvorgänge.

[0005] Das Patent EP 349 091 beschreibt eine Zubereitung, die ein Cyclodextrin enthält, für die nasale Verabreichung von Sexualhormonen, wie 17- β -Östradiol oder Progesteron, an Frauen.

[0006] Die Entwicklung einer solchen Zubereitung setzt jedoch die Herstellung einer Lösung zur nasalen Zerstäubung voraus, was zu technischen Einschränkungen führt, derart, daß sie für die Zulassung eines Produkts geeignet sind und bessere Ausbeuten, Durchführbarkeit, Reproduzierbarkeit und die Sicherheit aufweisen, die für jedes technische Verfahren Voraussetzung ist.

[0007] Andererseits enthält die in dem Patent EP 349 091 beschriebene nasal zu verabreichende Lösung, wie es häufig der Fall ist, ein Konservierungsmittel, wie Benzalkoniumchlorid. Es hat sich jedoch bei einer Untersuchung der antimikrobiellen Wirksamkeit von Benzalkoniumchlorid im Rahmen einer nasal zu verabreichenden Formulierung, die 17- β -Östradiol und ein teilweise methyliertes Cyclodextrin enthält, gezeigt, daß die antimikrobielle Wirksamkeit dieses Konservierungsmittels nicht ausreichend ist.

[0008] Andererseits kann Benzalkoniumchlorid zu allergischen Reaktionen führen, so daß es erforderlich ist, unter Berücksichtigung der oben angesprochenen technischen Einschränkungen sterile Lösungen ohne Konservierungsmittel herzustellen.

[0009] Schließlich müssen Lösungen für die nasale Verabreichung von Sexualhormonen mit einem Lösungsmittel hergestellt werden, welches pharmazeutisch annehmbar ist und nicht zu Reizphänomenen der Nasenschleimhaut führt. In diesem Fall bleibt eine wäßrige Lösung mit physiologischem pH-Wert die beste Alternative.

[0010] Andererseits ist die Mehrzahl der Sexualhormone in Wasser unlöslich. Die Anwendung eines Cyclodextrins, wie es in dem Patent EP 349 091 beschrieben ist, ermöglicht die Löslichmachung dieser lipophilen Verbindungen in wäßrigem Medium durch Bildung eines Einschlußkomplexes.

[0011] Das zu lösende Problem bestand also in dem Verfahren zur technischen Herstellung dieser wäßrigen Lösung, welches Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist. Insbesondere betrifft dieses Verfahren die Herstellung einer wäßrigen nasal zu verabreichenden Lösung, die ein oder mehrere Sexualhormone und ein Cyclodextrin enthält.

[0012] Als in den erfindungsgemäß hergestellten pharmazeutischen Zubereitungen verwendbare Sexualhormone kann man in nicht einschränkender Weise nennen: die natürlichen Steroidöstrogene, wie Östradiol, Östron und deren Derivate, die synthetischen Steroidöstrogene, wie Ethinylöstradiol, die Progestative bzw. Progestagene, wie Progesteron, die von Progesteron oder 17- α -OH-Progesteron abgeleiteten Pregnanderivate, wie Dihydrogesteron, Chlormadinonacetat, Medrogesteron, Medroxyprogesteronacetat, Norpregnane, wie Demegeston, Promegeston, Nomegestrolacetat oder die Derivate von 19-Nortestosteron, wie Norethisteron, Ethynodioldiacetat, Norgestrel, Levonorgestrel, Desorgestrel, Gestoden oder Norgestimat und schließlich die Androgene, wie Testosteron und dessen Derivate.

[0013] Insbesondere sind die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten nasal zu verabreichenden pharmazeutischen Zubereitungen jene, die ein teilweise methyliertes Cyclodextrin enthalten.

[0014] Eine gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte bevorzugte Zubereitung ist eine Zubereitung, die Östradiol, eine Östradiol/Progestativ-Mischung oder ein Androgen und ein teilweise in statistischer Weise methyliertes Cyclodextrin enthält.

[0015] Wenn die Zubereitung ein Progestativ enthält, ist das bevorzugte Progestativ Norethisteron (Acetat).

[0016] Aufgrund der Unlöslichkeit der Hormone in wäßrigem Medium kann der Hormon/Cyclodextrin-Einschlußkomplex in klassischer Weise durch Auflösen des Cyclodextrins und des (der) Hormons(e) in reinem ethanolischem Medium hergestellt werden, wodurch es möglich wird, die Hormone zu lösen und in dieser Weise den Einschlußkomplex zu

bilden. Das Ethanol wird anschließend im Vakuum bei etwa 40°C verdampft und man erhält die wäßrige Lösung durch Zugabe von gereinigtem Wasser zu dem in dieser Weise gebildeten Komplex.

[0017] Dieses klassische Verfahren ist in technischem Maßstab nicht durchführbar noch wird es dafür empfohlen. In der Tat erfordert es das Verdampfen von absolutem Ethanol in großem Maßstab und seine Rückgewinnung im Vakuum die Anwendung explosionsgeschützter Einrichtungen, was neben der Gefährdung, die bleibt, die Kosten der technischen Herstellung der Lösung beträchtlich erhöht.

[0018] Andererseits erfordert die Anwendung eines Lösungsmittels, wie Ethanol, die Bestimmung von restlichen Lösungsmitteln, was zu einer zusätzlichen Erschwerung der Herstellung führt.

[0019] Da diese technische Methode nicht zufriedenstellend ist, hat die Anmelderin nach einem Verfahren zur Herstellung dieser Lösung für die nasale Verabreichung gesucht, welches kein Lösungsmittel, wie Ethanol, benötigt und welches Verfahren Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist.

[0020] Insbesondere ist dieses Verfahren dadurch gekennzeichnet, daß das Cyclodextrin in einer Konzentration zwischen 100 und 1000 mg/ml in gereinigtem Wasser gelöst wird. Anschließend gibt man das (die) Hormone) unter Erhitzen der Lösung auf eine Temperatur zwischen 40 und 90°C zu. In dieser Weise bildet sich der Einschlußkomplex. Anschließend gibt man gereinigtes Wasser bis zum Erhalt der angestrebten Endkonzentration des (der) Hormons(e) zu, entweder vor der Anwendung oder nach der Gefrier-trocknung der obigen Lösung.

[0021] Zu dieser letztlich erhaltenen Lösung gibt man gegebenenfalls Natriumchlorid zur Bildung einer physiologischen Lösung, deren pH-Wert derart eingestellt werden kann, daß der dem nasalen pH-Wert entspricht.

[0022] Bei diesem Herstellungsverfahren wird das Cyclodextrin in gereinigtem Wasser mit einer Konzentration gelöst, die vorzugsweise zwischen 400 und 500 mg/ml liegt.

[0023] Das (die) Hormone) wird anschließend bei einer Temperatur, die vorzugsweise zwischen 70 und 90°C liegt, zu dieser Cyclodextrin-Lösung zugegeben.

[0024] Dieses Verfahren besitzt den wesentlichen Vorteil, daß man direkt eine wäßrige Lösung erhält, in der der Komplex stabil ist und sich auch im Laufe der Zeit nicht mehr redissoziiert. Dies wird durch Einstellen der Konzentration des Cyclodextrins in Wasser und der Temperatur erzielt.

[0025] Wenn diese Lösung bei Raumtemperatur hergestellt wird, löst sich das Cyclodextrin in der Tat, jedoch unabhängig von der Konzentration des Cyclodextrins in Wasser führt die Zugabe des (der) Hormons(e) zu einer Suspension, die sich selbst nach mehrstündigem Rühren nicht mehr löst, was bedeutet, daß sich kein Komplex bildet.

[0026] Wenn man versucht, die Lösung bei einer

Temperatur zwischen 40 und 90°C herzustellen, und wenn das Cyclodextrin in gereinigtem Wasser mit einer Konzentration von weniger als 100 mg/ml gelöst ist, bildet sich auch nach mehrstündigem Rühren der Komplex nicht.

[0027] Bei Cyclodextrin-Konzentrationen zwischen 100 mg/ml und 1000 mg/ml bildet sich der Komplex nicht oder nur schlecht, wenn die Temperatur unterhalb 40°C liegt.

[0028] Der Fachmann konnte aufgrund seines Fachwissens in keiner Weise das erfindungsgemäße Verfahren vorhersehen oder sich vorstellen.

[0029] Die relativen Konzentrationen von Cyclodextrin und Hormon(en) sind selbstverständlich abhängig von der Art des Cyclodextrins als solchem und des (der) Hormons(e).

[0030] Die Methyl- β -cyclodextrine sind am besten geeignet für die Lösung von Hormonen, wie Östradiol. Beispielsweise benötigt man 10 Mole Hydroxypropyl- β -cyclodextrin zur Komplexbildung eines Mols Östradiol, während 2 Mol Methyl- δ -cyclodextrin für die Komplexbildung eines Mols Östradiol ausreichen.

[0031] Die erfindungsgemäß bevorzugten Cyclodextrine sind die teilweise und statistisch methylierten Cyclodextrine. Das teilweise und statistisch methylierte Cyclodextrin ist vorzugsweise Cyclodextrin, dessen durchschnittlicher Grad der Substitution durch Methylgruppen etwa 1,7 beträgt.

[0032] Eine besondere Ausführungsform der Erfindung besteht somit darin, ein teilweise und statistisch methyliertes Cyclodextrin in gereinigtem Wasser mit einer Konzentration von annähernd 400 mg/ml, vorzugsweise zwischen 400 und 500 mg/ml, zu lösen und die erforderliche Menge Östradiol bei einer Temperatur von etwa 80°C zuzugeben.

[0033] Hierdurch bildet sich der Komplex und man erhält die endgültige Lösung durch Zugabe von gereinigtem Wasser bis zur Erzielung der für die wäßrige nasal zu verabreichende Formulierung angestrebte Östradiolkonzentration.

[0034] Gemäß einer besonderen Ausführungsform beträgt die Endkonzentration an Östradiol etwa 2,14 mg/ml.

[0035] Insbesondere enthält die Lösung Natriumchlorid und ihr pH ist auf einen Wert von 6 eingestellt.

[0036] Die folgenden Beispiele verdeutlichen die Erfindung, ohne sie in irgendeiner Weise einzuschränken.

BEISPIEL 1:

Verfahren zur Herstellung einer nasal zu verabreichenden Lösung enthaltend Östradiol und ein teilweise und statistisch methyliertes Cyclodextrin (RA-MEB)

[0037] (RAMEB/Cyclodextrin, mit einem durchschnittlichen Substitutionsgrad mit Methylgruppen von etwa 1,7)

[0038] Die Endkonzentration an Östradiol muß etwa

2,14 mg/ml der Lösung betragen. Die Bestandteile für 20 Liter der endgültigen Lösung sind die folgenden:

(Östradiol-hemihydrat	42,86 g
RAMEB	418,92 g

Stufe A: Herstellung des Östradiol/RAMEB-Komplexes

[0039] Man gibt zu einem Liter gereinigten Wassers RAMEB und rührt das Ganze bis zur vollständigen Auflösung.

[0040] Dann gibt man Östradiol zu der Lösung zu und erhitzt das Ganze unter Rühren auf 80°C bis zur vollständigen Auflösung.

Stufe B: Herstellung der Endlösung

[0041] Man gibt zu der in der Stufe A erhaltenen Lösung 18 l gereinigtes Wasser. Man rührt das Ganze während einigen Minuten und gibt dann 180 g Natriumchlorid zu der Lösung zu. Nach der vollständigen Auflösung des Natriumchlorids stellt man den pH-Wert auf 6 ein und bringt das Gesamtvolumen der Lösung durch Zugabe von gereinigtem Wasser auf 20 l. Zum Zwecke der Sterilisierung filtriert man das Ganze über einer Celluloseacetat-Membran mit einer Porosität von 0,2 µm.

BEISPIEL 2:

Verfahren zur Herstellung einer nasal zu verabreichenden Lösung, die Östradiol, Norethisteronacetat und ein teilweise und statistisch methyliertes Cyclodextrin (RAMEB) enthält

[0042] (RAMEB/Cyclodextrin, mit einem durchschnittlichen Substitutionsgrad mit Methylgruppen von etwa 1,7)

[0043] Die Endkonzentration an Östradiol muß etwa 2,14 mg/ml der Lösung betragen, während die Endkonzentration an Norethisteronacetat etwa 6,39 mg/ml der Lösung betragen soll.

Bestandteile für 20 l der endgültigen wäßrigen Lösung:

Östradiol-hemihydrat	42,86 g
Norethisteronacetat	27,8 g
RAMEB	1500 g

Stufe A: Herstellung des Komplexes aus Östradiol, Norethisteronacetat und RAMEB

[0044] Man versetzt drei Liter gereinigtes Wasser mit RAMEB und rührt das Ganze bis zur vollständigen Auflösung.

Dann gibt man Östradiol und Norethisteronacetat zu dieser Lösung, erhitzt das Ganze auf 80°C und rührt bis zur vollständigen Auflösung.

Stufe B: Herstellung der Endlösung

[0045] Man versetzt die in der Stufe A erhaltene Lösung mit 16 l gereinigtem Wasser. Man rührt das Ganze während einigen Minuten und gibt dann 180 g Natriumchlorid zu der obigen Lösung.

Nach der vollständigen Auflösung des Natriumchlorids stellt man den pH-Wert auf 6 und bringt das Gesamtvolumen der Lösung durch Zugabe von gereinigtem Wasser auf 20 l.

Zum Zwecke der Sterilisierung filtriert man das Ganze über einer Celluloseacetat-Membran mit einer Porosität von 0,2 µm.

BEISPIEL 3:

Verfahren zur Herstellung einer nasal zu verabreichenden Lösung enthaltend Progesteron und ein teilweise und statistisch methyliertes Cyclodextrin

(RAMEB)

[0046] (RAMEB/Cyclodextrin, mit einem durchschnittlichen Substitutionsgrad mit Methylgruppen von etwa 1,7)

[0047] Die Endkonzentration an Progesteron muß etwa 8,86 mg/ml der Lösung betragen. Die Bestandteile für 20 l der endgültigen wäßrigen Lösung sind die folgenden:

Progesteron	177,2 g
RAMEB	1500 g

Stufe A: Herstellung des Östradiol/RAMEB-Komplexes

[0048] Man gibt zu drei Litern gereinigten Wassers RAMEB und rührt das Ganze bis zur vollständigen Auflösung.

Dann gibt man Progesteron zu dieser Lösung zu, erhitzt das Ganze auf 80°C und rührt bis zur vollständigen Auflösung.

Stufe B: Herstellung der Endlösung

[0049] Man gibt zu der in der Stufe A erhaltenen Lösung 16 Liter gereinigtes Wasser. Man rührt das Ganze während einiger Minuten und gibt dann 180 g Natriumchlorid zu der obigen Lösung. Nach der vollständigen Auflösung des Natriumchlorids stellt man den pH-Wert auf 6 ein und bringt das Gesamtvolumen der Lösung durch Zugabe von gereinigtem Wasser auf 20 Liter.

[0050] Zum Zwecke der Sterilisierung filtriert man das Ganze über einer Celluloseacetat-Membran mit einer Porosität von 0,2 µm.

BEISPIEL 4:

Verfahren zur Herstellung einer nasal zu verabreichenden Lösung, die Testosteron und ein teilweise statistisch methyliertes Cyclodextrin [RAMEB) enthält

[0051] (RAMEB/Cyclodextrin, mit einem durchschnittlichen Substitutionsgrad mit Methylgruppen von etwa 1,7)

Die Endkonzentration an Testosteron muß etwa 2,20 mg/ml der Lösung betragen.

Bestandteile für 20 l der fertigen wäßrigen Lösung:

Testosteron	43,92 g
RAMEB	418,92 g

Stufe A: Herstellung des Östradiol/RAMEB-Komplexes

[0052] Man gibt zu einem Liter gereinigten Wassers RAMEB und rührt das Ganze bis zur vollständigen Auflösung.

[0053] Dann gibt man Östradiol zu dieser Lösung, erhitzt das Ganze auf 80°C und rührt bis zur vollständigen Auflösung.

Stufe B: Herstellung der Endlösung

[0054] Man gibt zu der in der Stufe A erhaltenen Lösung 18 Liter gereinigtes Wasser. Man rührt das Ganze während einiger Minuten und gibt dann 180 g Natriumchlorid zu der obigen Lösung. Nach der vollständigen Auflösung des Natriumchlorids stellt man den pH auf einen Wert von 6 ein und bringt das Gesamtvolumen der Lösung durch Zugabe von gereinigtem Wasser auf 20 Liter.

Zum Zwecke der Sterilisierung filtriert man das Ganze über einer Celluloseacetat-Membran mit einer Porosität von 0,2 µm.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Nasalsprühlösung, die ein oder mehrere Sexualhormone und ein Cyclodextrin enthält, **dadurch gekennzeichnet**, daß:

- das Cyclodextrin in einer Konzentration zwischen 100 und 1000 mg/ml in gereinigtem Wasser gelöst wird,
- das (die) Hormone) unter Erhitzen der Lösung auf eine Temperatur zwischen 40 und 90°C zugegeben werden, und
- gereinigtes Wasser bis zum Erhalt der angestrebten Hormon-Endkonzentration zusetzt, vor der Anwendung oder nach der Gefriertrocknung der obigen Lösung zugesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekenn-

zeichnet, daß das Cyclodextrin in einer Konzentration zwischen 400 und 500 mg/ml in dem gereinigten Wasser gelöst wird und das (die) Hormon(e) bei einer Temperatur zwischen 70 und 90°C zugegeben werden.

3. Herstellungsverfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Cyclodextrin ein teilweise methyliertes Cyclodextrin ist.

4. Herstellungsverfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Cyclodextrin ein teilweise und statistisch methyliertes Cyclodextrin ist.

5. Herstellungsverfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das teilweise und statistisch methylierte Cyclodextrin einen durchschnittlichen Substitutionsgrad durch die Methylgruppen von etwa 1,7 aufweist.

6. Herstellungsverfahren nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß das verwendete Sexualhormon Östradiol ist.

7. Herstellungsverfahren nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß die verwendeten Sexualhormone Östradiol und/oder ein Progestativ ist.

8. Herstellungsverfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Progestativ ein 19-Nortestosteron-Derivat ist.

9. Herstellungsverfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Progestativ Norethisteron-acetat ist.

10. Herstellungsverfahren nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Hormon Testosteron ist.

11. Herstellungsverfahren nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß man:

- eine wäßrige Lösung von teilweise und statistisch methyliertem β-Cyclodextrin in einer Konzentration zwischen 400 und 500 mg/ml herstellt,
- unter Rühren Östradiol zusetzt und diese Lösung auf 80°C erhitzt, und
- das Endvolumen durch Zugabe von gereinigtem Wasser bis zu einer Östradiol-Endkonzentration von etwa 2,14 mg/ml vervollständigt.

12. Verfahren zur Herstellung einer wäßrigen, nasal zu verabreichenden Östradiollösung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß diese Lösung zusätzlich Natriumchlorid enthält und ihr pH-Wert auf 6 eingestellt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen