

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. Januar 2007 (25.01.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/010430 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 9/06 (2006.01) A61K 47/44 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/IB2006/052317

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. Juli 2006 (08.07.2006)

CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
01178/05 15. Juli 2005 (15.07.2005) CH

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: BARDAZZI, Stefano [IT/CH]; 27, Avenue Du
Denantou, CH-1006 Lausanne (CH).

(74) Anwalt: ROLAND, André; c/o ANDRE ROLAND S.A.,
P.o. Box 1255, CH-1001 Lausanne (CH).

(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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING XEROSTOMIA

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG ZUR BEHANDLUNG VON XEROSTOMIE

(57) Abstract: The invention relates to the use of emu oil for producing a pharmaceutical preparation for the treatment of xerostomia, in particular xerostomia caused by Sjögren's syndrome and/or radiotherapy. The pharmaceutical preparation adheres to the mucous membranes in the oral and pharyngeal regions. As a result of the significantly reduced trans-epidermal water loss achieved by the emu oil, the xerostomia of the oral and pharyngeal regions is drastically reduced and the agent acts as an oil-based moisture provider. In addition, the emu oil has a significant anti-inflammatory action and anti-viral properties. Compared to other known oral sprays, said oral spray has a significantly longer period of effectiveness.

(57) Zusammenfassung: Vorgeschlagen wird die Verwendung von Emu-Oel zur Herstellung einer Pharmazeutischen Zusammensetzung (Präparat) zur Behandlung von Mundtrockenheit, insbesondere von einer Mundtrockenheit infolge des Sjögren Syndroms und/oder einer Bestrahlungstherapie. Die erfindungsgemässe Pharmazeutische Zusammensetzung (Präparat) setzt sich an den Schleimhäuten im Mund- und Rachenraum fest. Wegen des daraufhin durch das Emu-Oel verursachten, wesentlichen reduzierten trans-epidermalen Wasserverlustes - Trans- Epiderma-Water-Loss (TEWL) - wird das Austrocknen des Mund- und Rachenraumes erheblich reduziert, so dass das Mittel als Oel-basierter Feuchtigkeitsspender wirkt. Zusätzlich hat das Emu-Oel eine signifikante anti-entzündliche Wirkung sowie anti-virale Eigenschaft. Gegenüber anderen bekannten Mundsprays weist das erfindungsgemässe Mundspray eine wesentlich verlängerte Wirkungsdauer auf.

WO 2007/010430 A2

Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Xerostomie

5 Technisches Gebiet

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf das Gebiet der Behandlung von Mundtrockenheit (Xerostomie), wie sie insbesondere infolge des Sjögren-Syndroms auftritt.

10

Beim Sjögren-Syndrom handelt es sich um eine Krankheit, welche eine chronische Entzündung in den Tränen-und Speicheldrüsen verursacht. Die Produktion von Tränenflüssigkeit und Speichel ist dabei stark reduziert oder kommt sogar ganz zum Erliegen, was trockene Augen sowie einen trockenenen Mund verursacht. Das Hauptproblem ist hierbei, dass die Patienten ständig trinken müssen, um ihren Mund- und Rachenraum feucht zu halten, um überhaupt in der Lage zu sein, zu sprechen oder zu essen.

15

Weitere Ursachen für Mundtrockenheit sind beispielsweise Bestrahlungstherapien, die Einnahme bestimmter Arzneimittel wie z.B. Anti-Depressiva, ggf. aber auch nur eine zu trockene Umgebungsluft.

20

Dehydrierte Schleimhäute werden leicht beschädigt und bilden dann die ideale Basis für eine starke mikrobiologische Vermehrung.

25

Stand Der Technik

Es sind bereits verschiedene Mittel gegen Mundtrockenheit in Form von Mundsprays/Hydrogels bekannt und auf dem Markt erhältlich. Das Produkt EMOFLUOR® der DR. Wild & Co. AG, Basel dient zur Mundbefeuchtung und enthält nebenbei auch noch Fluor, dies allerdings nur als Schutz gegen Karies. Die Produkte ORALBALANCE® der Firma Laclede Inc., Rancho Dominguez, California, USA, sowie GLANDOSAN® der Firma Helvepharm AG, Frauenfeld dienen als künstlicher Speichelersatz. Keines dieser Mittel enthält eine aktive Substanz mit pharmazeutischer Wirkung.

30

35

Daneben ist Emu-Oel, gewonnen als Naturprodukt von den in Australien beheimateten Emu-Laufvögel (*Dromaius nova hollandiae*), als ein Mittel bekannt insbesondere zur oberflächlichen Behandlung der Haut bei Verletzungen, Hauterkrankungen sowie aus kosmetischen Gründen. Die WO92/08470 erwähnt Emu-Oel in Verbindung mit einem sogenannten Transportverstärker auch zur mukosalen Verabreichung, führt das aber nicht weiter aus. Generell werden dem Emu-Oel unter anderem anti-septische, anti-entzündliche sowie anti-virale Eigenschaften zugeschrieben.

Die Wirkung des Emu-Oels beruht vermutlich auf seiner speziellen Zusammensetzung. Es besteht fast aus 100% Tryglyceriden, ist frei von Phospholipiden und deshalb als vollständig neutrales Lipid angesehen werden. Es enthält einen hohen Anteil (ca. 25 %) an ungesättigten essentiellen Fettsäuren wie Omega 3 und Omega 6, die der Körper für den Aufbau verschiedener wichtiger Stoffe wie z.B. von Hormonen benötigt und die bei Zellaktivitäten wie Entzündungs-, Heilungs- oder Wachstumsprozessen beteiligt sind.

Darstellung Der Erfindung

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Emu-Oel zur Herstellung einer Pharmazeutischen Zusammensetzung (Präparat) zur Behandlung von Mundtrockenheit, insbesondere von einer Mundtrockenheit infolge des Sjögren Syndrome und/oder einer Bestrahlungstherapie und/oder einer Einnahme von Medikamenten wie z.B. Anti-Depressiva.

Die erfindungsgemäss auf der Basis von Emu-Oel hergestellte Pharmazeutische Zusammensetzung (Präparat) setzt sich an der Schleimhäuten im Mund-und Rachenraum fest. Wegen des daraufhin durch das Emu-Oel verursachten, wesentlich reduzierten trans-epidermalen Wasserverlustes (Trans-Epiderma-Water-Loss (TEWL)) wird das Austrocknen des Mund-und Rachenraumes erheblich reduziert, so dass das Mittel als öl-basierter

Feuchtigkeitsspender wirkt. Zusätzlich hat das Emu-Oel eine signifikante aktive anti-entzündende Wirkung sowie anti-virale Eigenschaften. Es wirkt auch abschwellend.

Gegenüber anderen bekannten Präparate weist die erfindungsgemässe Pharmazeutische Zusammensetzung auch eine wesentlich verlängerte Wirkungsdauer auf.

5

BEISPIEL

Nachfolgend wird ein Formulierungsbeispiel für eine Pharmazeutische Zusammensetzung (Präparat) in Form eines Hydrogels nach der Erfindung
10 angegeben. Zunächst werden unabhängig voneinander drei Phasen zubereitet:

Emu-Oel Phase I:

- Emu-Oel 100 ml
- BHA (butylated hidrocyanol) 0.02 g
- 15 - Benzoessäure 0.1 g
- Saccharin 0.1 g
- Minz-Oel 5 Tropfen

Die vorgenannten Zutaten werden gut miteinander vermischt.

20 Delious Phase II:

- Delios VI 100 ml
- BHA (butylated hidrocyoanol) 0.02 g
- Benzoessäure 0.1 g
- Saccharin 0.1 g
- 25 - Minz-Oel 5 Tropfen

Die vorgenannten Zutaten werden gut miteinander vermischt.

Wässrige Phase:

- 1. Wasser 100 ml
- 30 2. Methylzellulose 4.5 g
- 3. Benzoessäure 0.1 g
- 4. EDTA 0.01 g
- 5. Ascorbinsäure 0.1g
- 6. Saccharin 0.1g
- 35 7. Minz-Oel 5 Tropfen

Die Zutaten 2. – 7. werden dem Wasser 1. beigegeben. Danach lässt man die Zellulose 24 Stunden quellen.

Nach Ablauf der Quellzeit werden 120 ml der Emu-Oel Phase I mit 40 ml der Delios Phase II und 240 ml der wässrigen Phase gut vermischt.

Die resultierende Flüssigkeit wird in einen Behälter von z.B. 30 ml abgefüllt, welcher mit einer aufgeschraubten Pumpspraykappe versehen ist. Die Pumpspraykappe ist so konzipiert, dass pro Sprayhub eine Flüssigkeitsmenge von ca. 0.2 ml – 0.3 ml in Form eines Aerosols abgegeben wird und zwar vorzugsweise unter einem relativ weiten Spühwinkel, der Mund- und Rachenraum grossflächig zu besprühen gestattet.

Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, die Viskosität der Pharmazeutische Zusammensetzung in Form von Hydrogel, etwa auf einen Wert im Bereich 100 mPa s – 1000 mPa s einzustellen, damit es nach Applikation ausreichend lange an der Schleimhaut festhält.

Es hat sich auch als besonders vorteilhaft erwiesen, als Trägersubstanz LUTROL F127™ und/oder LUTROL F68™ (also genannt POLOXAMER 407 und/oder POLOXAMER 188), allein oder zusammen mit CARBOPOL™ zu benutzen.

Diese Trägersubstanz kann übrigens auch mit anderen Wirkstoffen benützt werden, die mündlich anwendbar sind.

Verschiedene Emu-Öl Rezepturen (OralEmu) wurden vom Institut für Biopharmazie und Galenik der Universität Camerino (I) entwickelt und von der Abteilung für medizinische und chirurgische Wissenschaft der Universität Padova (I), sowie dem regionalen Gesundheitsversorger ULSS ebenfalls in Padova (I), getestet.

Die neuste klinische Studie durchgeführt vom ULSS-Padova an 56 Patienten mit schwerer Mundtrockenheit in Folge des Sjögren Syndrom, untermauert die Wirksamkeit des OralEmu-Mundsprays.

Mehr als 70% der Patienten bestätigten eine leichte bis sehr gute Besserung.

Mundtrockenheit, Brennen und Entzündung des Mund und Rachenraumes verbesserten sich um 36% bis 43% bei mehr als der Hälfte der Patienten.

70% der an der Studien teilnehmenden Patienten würden das OralEmu-Präparat, Drittpersonen mit ähnlichen Symptomen weiterempfehlen. Die im Durchschnitt mehr

als 90 Minuten andauernde Wirkung des OralEmu wurde für eine Mundsprayapplikation als sehr akzeptabel empfunden.

Ansprüche

1. Verwendung von Emu-Oel zur Herstellung einer Pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Mundtrockenheit.
2. Verwendung von Emu-Oel gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Mundtrockenheit infolge einer Bestrahlungstherapie.
3. Verwendung von Emu-Oel gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Mundtrockenheit infolge des Sjögren Syndroms.
4. Verwendung von Emu-Oel gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von Mundtrockenheit infolge Einnahme von Medikamenten wie z.B Anti-Depressiva.
5. Verwendung von Emu-Oel nach einem der vorangegangenen Ansprüche zusammen mit, als Trägersubstanz, LUTROL F127™ und/oder LUTROL F68™, allein oder zusammen mit CARBOPOL™.
6. Verwendung von LUTROL F127™ und/oder LUTROL F68™, allein oder zusammen mit CARBOPOL™, als Trägersubstanz für eine mündliche Anwendung.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung die, als Wirkstoff Emu-Oel enthält und als Trägersubstanz LUTROL F127™ und/oder LUTROL F68™, allein oder zusammen mit CARBOPOL™ enthält.