

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) **CH 714 774 B1**

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(51) Int. Cl.: **A61M 11/00** (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

(12) **PATENTSCHRIFT**

(21) Anmeldenummer: 00575/18

(22) Anmeldedatum: 08.05.2018

(24) Patent erteilt: 13.09.2019

(45) Patentschrift veröffentlicht: 13.09.2019

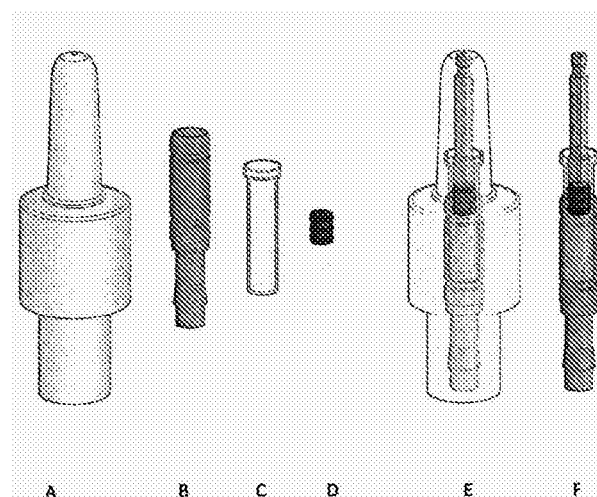
(73) Inhaber:
Akroswiss AG, Baarerstrasse 2
6300 Zug (CH)

(72) Erfinder:
Dr. Johannes Malta Fröhlich, 8702 Zollikon (CH)
Matthias Gregely Zadory, 8953 Dietikon (CH)

(74) Vertreter:
VOSSIUS & PARTNER Patentanwälte Rechtsanwälte
mbB, Nadelberg 3
4051 Basel (CH)

(54) **Bi-Dosis Nasenspray.**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Nasenspray, enthaltend eine wässrige Lösung mit einem anxiolytischen oder krampflösenden Wirkstoff, wobei das Nasenspray dadurch gekennzeichnet ist, dass mit dem Nasenspray zwei Sprühstösse mit je gleichem definiertem Volumen der wässrigen Wirkstofflösung einem Patienten intranasal verabreicht werden können und wobei das Nasenspray eine Verabreichung in jeder Lage des Patienten (aufrecht stehend, sitzend, liegend oder in jeder Zwischenposition) erlaubt. Das Nasenspray ist direkt verwendbar ohne vorherige Aktivierung. Am Nasenspray ist bevorzugt erkennbar, ob mit dem Nasenspray bereits ein Sprühstoss oder gar ein zweiter Sprühstoss erfolgt ist. Bevorzugt kann ein Sprühstoss mit dem Nasenspray einhändig vom Patienten oder einer Drittperson verabreicht werden. Der Wirkstoff im erfindungsgemässen Nasenspray ist bevorzugt Midazolam oder ein Derivat davon oder ein Salz dieser Wirkstoffe. Das Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung kann zur Behandlung von Patienten mit Klaustrophobie, Angst- oder Panikattacken oder zur Behandlung von Krämpfen bei ZNS-Erkrankungen, insbesondere z.B. bei epileptischen Anfällen oder anderen Krampferscheinungen (z.B. Fieberkrämpfen) verwendet werden.



Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Nasenspray, enthaltend eine wässrige Lösung mit einem anxiolytischen oder krampflösenden Wirkstoff, wobei das Nasenspray dadurch gekennzeichnet ist, dass mit dem Nasenspray zwei Sprühdöschen mit je gleichem definiertem Volumen der wässrigen Wirkstofflösung einem Patienten intranasal verabreicht werden können und wobei das Nasenspray eine Verabreichung in jeder Lage des Patienten (aufrecht stehend, sitzend, liegend oder in jeder Zwischenposition) erlaubt. Das Nasenspray ist direkt verwendbar ohne vorherige Aktivierung. Am Nasenspray ist bevorzugt erkennbar, ob mit dem Nasenspray bereits ein Sprühstoss oder gar ein zweiter Sprühstoss erfolgt ist. Bevorzugt kann ein Sprühstoss mit dem Nasenspray einhändig vom Patienten oder einer Drittperson verabreicht werden. Der Wirkstoff im erfindungsgemässen Nasenspray ist bevorzugt ein anxiolytischer oder krampflösender Wirkstoff, bevorzugt Benzodiazepin/Gabarezeptoragonist wie z.B. Midazolam oder dessen Derivate, oder ein Salz dieser Wirkstoffe. Das Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung kann zur Behandlung von Patienten mit Klaustrophobie, Panikattacken oder zur Behandlung von Krämpfen bei ZNS-Erkrankungen, insbesondere z.B. bei epileptischen Anfällen oder anderen Krampferscheinungen (z.B. Fieberkrämpfen) verwendet werden.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Anxiolytische oder krampflösende Wirkstoffe, die therapeutisch eingesetzt werden können, sind dem Fachmann bekannt, wie z.B. das schnell wirksame Benzodiazepin Midazolam (8-Chlor-6-(2-fluorphenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin einschliesslich aller seiner Salze). Midazolam wird schon seit längerem als Medikament zur Anästhesievorbereitung, Sedierung, zur Behandlung von Krampfanfällen, zur Schlafinduktion und als Beruhigungsmittel respektive als Anxiolytikum (Angstlöser) verwendet. Es besteht ein erhebliches Toleranzrisiko bei diesem Arzneimittel und es sollte daher vorzugsweise nur kurzzeitig verschrieben bzw. verabreicht werden. Midazolam ist auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der Weltgesundheitsorganisation aufgeführt. Midazolam kann oral, intravenös, muskulär injiziert oder auch mittels eines Sprays in die Nase oder in den Mund appliziert werden.

[0003] Die Verabreichung von Midazolam mittels eines Nasensprays zur Behandlung von akuten zerebralen Krampfanfällen (epileptischen Anfällen) ist bekannt. Midazolam in Form von Nasensprays wird auch zur Sedierung und Vorbereitung von Patienten vor kleineren Operationen verwendet. Midazolam Nasensprays werden seit einiger Zeit auch verwendet, um Patienten vor oder während lang anhaltender bildgebender diagnostischer Untersuchungsverfahren (z.B. Magnetresonanztomographie MRT oder MRI, Positronen-Emissions-Tomographie PET, Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography SPECT, Computer Tomographie CT teilweise oder Kombinationen dieser Verfahren) zu beruhigen und ihnen die Angst zu nehmen [J. Hollenhorst et al.; «Using intranasal midazolam spray to prevent claustrophobia induced by MRI imaging»; Am. J. Roentgenol, 176, 865–868 (2001)].

[0004] Für die intranasale Verabreichung wird der therapeutisch aktive Wirkstoff mittels eines Sprays in die Nase gesprüht und so mit der Nasenschleimhaut in Kontakt gebracht. Ein auf diese Weise verabreichtes Medikament kann je nach Dosierung und/oder Wirkstoff rein lokal oder systemisch wirken. Im Fall von Midazolam ist eine systemische Wirkung erwünscht. Aufgrund der Tatsache, dass die Nasenhöhle von einer dünnen Schleimhaut bedeckt ist, die gut vaskularisiert ist, kann ein Medikament schnell über eine einzelne epitheliale Zellschicht direkt in den systemischen Blutkreislauf gelangen (ohne First-Pass-Metabolismus durch die Leber oder den Darm). Auf diese Weise kann eine schnelle (innerhalb von Minuten) pharmakologische Wirkung erzielt werden.

[0005] Die intranasale Anwendung ist besonders geeignet für stark wirkende (potente) Medikamente, bei denen nur eine begrenzte Menge eines Wirkstoffs auf die Nasenschleimhaut appliziert werden muss, um den therapeutischen Effekt zu erreichen.

[0006] Ein möglicher Nachteil bei der intranasalen Verabreichung ist eine hohe Variabilität in der Menge des auf die Nasenschleimhaut gespritzten und danach resorbierten Arzneimittels. Diese Variabilität kann z.B. durch eine unsachgemässe oder unterschiedliche Handhabung der Nasensprayvorrichtung verursacht sein [H. Kubik und M.T. Vidgren; «Nasal delivery Systems and their effect on deposition and absorption»; Adv Drug Deliv Rev. 29: 157–177 (1998)]. Probleme können auch auftreten, wenn eine Stauung der oberen Atemwege im Patienten vorliegt oder wenn eine grössere Menge der versprühten Flüssigkeit von der Nase in den Mundraum gelangt und danach vom Patienten geschluckt wird. Bei Anwendung durch eine medizinische Fachperson ist die nach nasaler Verabreichung aufgenommene Menge jedoch im Allgemeinen vergleichbar mit der nach einer entsprechenden oralen Verabreichung [BA. Coda, A. C. Rudy, S.M. Archer und D.P. Wermeling; «Pharmacokinetics and bioavailability of single-dose intranasal hydromorphone hydrochloride in healthy volunteers»; Anesth Analg. 97: 117–123 (2003) bzw. J. Studd, B. Pornel, I. Marton, J. Bringer, C. Varin, Y. Tsouderos, and C. Christiansen; «Efficacy and acceptability of intranasal 17 beta-oestradiol for menopausal Symptoms: randomised dose-response study»; Aerodiols Study Group. Lancet 353: 1574–1578 (1999)].

[0007] Mehrere klinische Studien betreffend die Verwendung von Midazolam zur anxiolytischen Behandlung von MRT-Patienten sind bereits publiziert worden.

[0008] In einer prospektiven Phase-1-Studie mit 8 gesunden Probanden wurde gefunden, dass die mittlere Bioverfügbarkeit von Midazolam nach nasaler Verabreichung zwischen $76 \pm 12\%$ und $92 \pm 15\%$ liegt. Bei Formulierungen, mit denen 1 mg Midazolam verabreicht wurde, ergaben sich mittlere C(max)-Werte zwischen $28,1 \pm 9,1$ und $30,1 \pm 6,6$ ng/ml nach

9,4 ± 3,2 bis 11,3 ± 4,4 Minuten. Die Wirkstoffaufnahme konnte jeweils bereits in den ersten Plasmaproben gemessen werden [M. Haschke et al.; «Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nasally delivered midazolam»; Br. J. Clin. Pharmacol. 69(6): 607–616 (2010)].

[0009] In einer multizentrischen prospektiven Phase-III-Studie [Tschirch F.T.C. et al.; «Multicenter Trial: Comparison of two different formulations and application Systems of low-dose nasal midazolam for routine magnetic resonance imaging of claustrophobic patients»; JMIR 28: 866-72 (2008)] wurden zwei Formulierungen untersucht. Patienten in der Einheitsdosis-Gruppe (UDG) erhielten einen Sprühstoss von 0,1 ml Wirkstofflösung enthaltend 1% (w/v) Midazolam und als Penetrationsförderer 4% Cyclodextrinderivat (z.B. CAVASOL® W7M Pharma: Hersteller: Wacker Chemie AG, München) aus einem Einfachdosis-Nasenspray in einen Nasenflügel. Patienten in der Multidosis-Gruppe (MDG) erhielten einen Sprühstoss von 0,1 ml Wirkstofflösung enthaltend 0,5 % (w/v) Midazolam aus einem Mehrfachdosis Nasenspray in jeden Nasenflügel, was zwei Applikationen mit total ebenfalls 1 mg Midazolam Base entspricht. Bei der Auswertung der Ergebnisse aus beiden Gruppen (total 108 klaustrophobe Patienten in 4 Zentren) zeigte es sich, dass nasal appliziertes niedrig dosiertes Midazolam eine patientenfreundliche Lösung ist, um klaustrophoben Patienten eine MRT-Untersuchung zu erleichtern. Das Nasenspray aus der UDG war dem Nasenspray aus der MDG signifikant überlegen.

[0010] In einer weiteren Studie [Tschirch F.T.C. et al.; «Low-dose intranasal versus oral midazolam for routine body MRI of claustrophobic patients»; Eur. Radiol. 17: 1403-1410 (2007)] wurde die Wirksamkeit von niedrig dosiertem, intranasal verabreichtem Midazolam (1 bis 2 mg) mit oral verabreichtem Midazolam (7,5 mg) bei der Behandlung von klaustrophoben Patienten vor routinemässigen MRT Untersuchungen verglichen. In dieser Studie (ein Untersuchungszentrum) wurden 72 Patienten zufällig in zwei gleich grosse Gruppen eingeteilt. In der Untersuchungsgruppe TG1 erhielten die Patienten 7,5 mg Midazolam oral 15 Minuten vor der MRI-Untersuchung. Die Patienten in der Untersuchungsgruppe TG2 erhielten zwei, ggf. später noch ein bis zwei weitere Sprühstösse aus einem Nasenspray enthaltend je 0,5 mg Midazolam pro Sprühstoss (insgesamt 1,0 bis 2,0 mg Midazolam Base). Die MRT-Untersuchungen konnten zu 97% erfolgreich und ohne relevante Nebenwirkungen durchgeführt werden. Die MRT-Bildqualität war bei Patienten aus der TG2-Gruppe im Vergleich zur TG1-Gruppe signifikant höher ($p < 0,001$). Die Schlussfolgerung war, dass niedrig dosiertes intranasales Midazolam eine effektive und patientenfreundliche Lösung ist, um Angstgefühle bei klaustrophoben Patienten bei einem breiten Spektrum von Körper-MRT-Untersuchungen zu vermeiden. Dabei war die anxiolytische Wirkung von nasal verabreichtem Midazolam der oral verabreichten Form signifikant überlegen.

[0011] Basierend auf diesen ersten Studien mit «Low-dose Midazolam» werden bereits seit einiger Zeit Midazolam-Sprays bei der Patientenvorbereitung für länger dauernde Bilderzeugungs-Verfahren (z.B. MRI Scans) in der ärztlichen Praxis verwendet. Solche Midazolam-Nasensprays wurden bis jetzt meist in geringen Stückzahlen in Spitalapotheken oder öffentlichen Apotheken mit Herstellbewilligung hergestellt, und zwar meist nach Vorschriften, die dem deutschen Neuen Rezeptur-Formularium NRF/DAC entnommen sind, oder meist wird eine zugelassene Midazolam-enthaltende Spezialität umgefüllt, ohne dass die Lösung hergestellt werden muss. Allerdings kann man mit einer einfachen Umfüllung die Konzentration und Dosis für eine nasale Applikation nicht optimal einstellen. Die Herausforderung bei der Herstellung der Lösung ist vor allem die pH-abhängige Umkomplexierung des Wirkstoffes mit einer Löslichkeitsverschiebung bei jeder pH-Veränderung. Die so hergestellten Wirkstofflösungen sind nur im sauren Bereich beständig (unter pH 3,8 und niedriger je nach Wirkstoffgehalt) – bei höheren pH-Werten fällt der Wirkstoff aus. Somit muss der ideale pH in der Praxis jeweils beim Herstellen der Lösungen mit verdünnter Salzsäure titriert und stabilisiert werden. Somit kann eine optimale Stabilität für den Benzodiazepin-Ring und seine Löslichkeit erreicht werden. Ausserdem sollten die Lösungen auf physiologische Verhältnisse isotonisiert werden, damit die lokale Verträglichkeit auf der Nasenschleimhaut optimal ist. Da diese Midazolam-Nasensprays nicht notwendigerweise in Reinräumen hergestellt werden müssen, besteht auch die Gefahr von Verunreinigungen durch Keime während der Produktion und/oder Lagerung. Die Keimvermehrung kann durch Zugabe von Konservierungsmitteln, wie z.B. Benzalkoniumchlorid (üblicherweise 0,01% w/v) und ggf. EDTA (üblicherweise 0,1% w/v), verhindert werden. Die Zugabe von Konservierungsmitteln zur Lösung in den Nasensprays, führt jedoch öfters zu einer Reizung der Nasenschleimhaut. Diese Reizung wird von den Patienten oft als unangenehm empfunden und kann so die gewünschte Ruhigstellung des Patienten während dem Diagnoseverfahren beeinträchtigen.

[0012] Ein weiterer Nachteil von Nasenspray-Magistralrezepturen gemäss dem aktuellen Stand der Technik ist eine gewisse Batch-zu-Batch-Variabilität, die zu Unterschieden in der verabreichten Menge des Wirkstoffes führen kann. Dies kann z.B. durch Unterschiede bei der verwendeten Sprühvorrichtung, durch Fehlmanipulation des Sprühkopfes (seitliches Abdrücken) oder ungenügende Füllung des Sprühschlauches bei einer klassischen Nasenspray-Vorrichtung verursacht sein. Daher ist es bei den Nasensprays des Standes der Technik oft schwierig, zu steuern und sicherzustellen, wie viel des Beruhigungsmittels tatsächlich in die Nase des Patienten gesprüht wird. Oft muss für eine einwandfreie Funktion der Sprühvorrichtung der Patient während des Sprühvorgangs aufrecht stehen oder sitzen, damit der Sprühschlauch sicher in der Lösung eintaucht und nicht Luft hochgezogen wird. Die aufrechte Position des Patienten ist zwar in der Vorbereitungsphase, d.h. kurz bevor der Patient sich auf den MR-Tisch legt, leicht realisierbar. Sobald der Patient auf dem Untersuchungstisch liegt, der dann für die Untersuchung des Patienten in das Bilderzeugungsgerät eingeführt wird, ist jedoch eine Verabreichung in aufrechter Position kaum mehr möglich. Wird der liegende Patient während der Bildaufnahme unruhig, kann eine weitere dosierte Verabreichung des Beruhigungsmittels mit dem Nasenspray des Standes der Technik stark erschwert sein bzw. dazu führen, dass die Untersuchung abgebrochen werden muss. Ein zweimaliges Nachsprayen ist im Liegen praktisch ausgeschlossen, da sich der Sprayaufsatz nicht mehr füllt. Ist die nachverabreichte Dosis zu gering oder

bleibt sie aus, bleibt der Patient unruhig. Ist die Dosis hingegen zu hoch, reagiert der Patient möglicherweise nicht mehr ausreichend auf die Anweisungen des Personals während des Untersuchungsverfahrens. Es ist klar, dass der Patient während des Untersuchungsverfahrens möglichst ruhig liegen muss und nur auf Anweisungen des Bedienungspersonals reagieren (z.B. Aus- und Einatmen) bzw. sich bewegen soll. Wird eine ausreichende Ruhigstellung nicht erreicht, kann die Ausgabequalität des Bildgebungsprozesses so mangelhaft sein, dass eine Wiederholung des Untersuchungsverfahrens angezeigt ist. Da die verwendeten bildgebenden Apparaturen und Untersuchungsverfahren sehr teuer sind und die entsprechenden Anlagen daher gut ausgelastet werden müssen, verursachen Wiederholungen von solchen bildgebenden Untersuchungsverfahren unnötig hohe Kosten, die im Hinblick auf die beschränkten Mittel im Gesundheitswesen vermieden werden müssen. Auch muss der erhöhte Stressfaktor beim Patienten infolge ungenügender Bildergebnisse oder wiederholter Messungen nicht unterschätzt werden. Schliesslich haben klinische Untersuchungen gezeigt, dass sich auch die Bildqualität gerade bei Problempatienten, die im Zusammenhang mit solchen Untersuchungen unruhig werden, durch die Verabreichung von niedrig dosiertem Midazolam deutlich verbessern lässt, sodass zusammen mit der Anxiolyse eine bessere Diagnostik ermöglicht wird.

[0013] Typischerweise meldet ein Patient bereits bei der Patientenaufnahme oder später beim Betreten des MR-Untersuchungsraumes oder bei der Aufklärung, dass er Angst vor der «Röhre» respektive dem engen Untersuchungsfeld hat (Platzangst). Oftmals äussert sich der Patient auch, dass er grosse Mühe hat mit der langen Röhrenform des Magneten. Dies kann sogar dazu führen, dass der Patient sich weigert, die Untersuchung durchzuführen. Zusätzlich führen Spulen u. weitere bei der Untersuchung notwendige Hilfsmittel (z. B. Helme, Kopfhörer, Atmungsgürtel, Kissen, Gurte, EKG-Elektroden, Hauben, Haltungsbander), welche ggf. zwingend bei den Untersuchungen verwendet werden müssen, zu einer entsprechenden Beengung, die dem Patienten Probleme bereitet. Einzelne Patienten weisen von Natur auf mehr Mühe beim Stillhalten auf, dies teilweise krankheitsbedingt (z.B. wegen Parkinson, Demenzerkrankungen oder anderen ZNS-Erkrankungen) oder auch infolge der bevorstehenden Stresssituation, die für den Patienten einmalig und oft vollkommen neu ist. Zahlreiche Patienten beklagen sich auch über die äusserst intensive Lärmbelastung während einer MRT-Untersuchung, und dies obwohl oft Lärmschutzkopfhörer angeboten werden oder eine beruhigende Ablenkung mittels Musik aus Kopfhörern versucht wird. Alle diese Faktoren führen zu einer gewissen Unruhe, welche sich nachteilig auf die Untersuchungsqualität auswirken kann.

[0014] Nach der Abklärung, ob der Patient anfällig auf Panikattacken ist und ob eine Untersuchung aus medizinischen Gründen problematisch ist (z.B. wegen Atemdepressionen, Allergien, Myasthenia gravis, oder weil der Patient regelmässig starke auf das Zentralnervensystem wirkende Medikamente einnimmt) wird der verantwortliche Arzt die Verwendung des Nasensprays dem Patienten vorgeschlagen und bereitstellen lassen. Nach Einwilligung des Patienten erhält dieser im Untersuchungszimmer die letzten Informationen bezüglich des Untersuchungsablaufes. Das Nasenspray gemäss dem Stand der Technik muss auf dem Untersuchungstisch in sitzender Position verabreicht werden. Der Spray wird in der Regel zuerst gut gefüllt, indem damit 1- bis 2-mal in die Luft gesprayed wird, damit die Füllung des Sprays gesichert ist, und dann wird je ein Sprühstoss rechts u. links in die Nasenhöhle verabreicht. Dies führt meist zu einer kurzen Reizung, die dem Patienten schon vorangekündigt wird. Jeder Patient reagiert darauf unterschiedlich, manchmal auch positiv, da er deutlich eine Wirkung verspürt. Bereits ca. 1 bis 2 Minuten nach der nasalen Anwendung wehrt sich der Patient nicht mehr gegen die MR-Untersuchung und lässt sich gut für das Untersuchungsverfahren vorbereiten. Nur selten sind weitere Sprühstösse in der ersten Phase direkt nötig. Der Patient wird nun für die endgültige Untersuchungsposition vorbereitet. Die diversen Hilfsmittel wie Spulen können nun auch gut positioniert werden. Der Patient kann dann mit Hilfe des Positionslasers zum Zentrieren ohne Schwierigkeiten in das MR-Gerät hineingefahren werden. Oftmals ist dies bei den betroffenen Patienten ohne Prämedikation nicht möglich. Ein weiterer grosser Vorteil ist die «geringe Sedation» und damit die hohe Aufmerksamkeit des Patienten trotz Einsatz eines «Schlafmittels». Die verwendeten Dosen sind so gering, dass der Patient ohne Schwierigkeiten den Kommandos der ihn betreuenden Techniker sehr gut folgen kann (conscious sedation). Dies erleichtert nicht nur die Kommunikation, sondern beschleunigt auch die Untersuchungsabläufe. Patienten, die während der Untersuchung einschlafen (wie es z.B. bei Verwendung von höheren i.v. Dosen des Wirkstoffs Midazolams häufig der Fall ist), können den Anweisungen nicht mehr folgen und «veratmen» deshalb die Untersuchungen, d.h. sie können die Luft nicht anhalten und verursachen durch spontane Atmung eine minderwertige oder gar unbrauchbare Bildqualität. Durch die Verwendung von Atemgurten, kann die spontane Atmung zwar eingeschränkt werden, doch führt dies zu längeren Messzeiten, was für den Patienten unangenehm ist und auch aus Kostengründen vermieden werden sollte.

[0015] Falls der Patient im Laufe der Untersuchung erneut Angst u. Unruhe anmerken lässt, könnte mit dem Nasenspray ein weiterer Sprühstoss verabreicht werden, d.h. der Wirkstoff nachdosiert werden. Dies ist jedoch auf Grund der liegenden Position des Patienten, wie oben beschrieben, nur sehr eingeschränkt möglich, weil der Patient aus der Untersuchungsposition bewegt werden muss und dann versucht werden muss, den Sprühstoss in liegender Position zu verabreichen. Auf Grund des geringen Füllgrades im Nasenspray gemäss dem aktuellen Stand der Technik ist dies nur sehr eingeschränkt möglich. Falls der Patient während der Untersuchung noch eine Kopfspule trägt, kann ein Nasenspray gemäss dem Stand der Technik praktisch nicht eingesetzt werden, da der Raum rund um die Nase zu klein ist für eine Ausrichtung des Nasensprays in der richtigen Position. Auch kann die Füllung der Sprühvorrichtung nicht ohne unkontrollierte Zusatzbelastung des Patienten sichergestellt werden.

[0016] Nachdem die Bildaufnahme abgeschlossen ist, wird der auf dem Untersuchungstisch liegende Patient wieder aus der Untersuchungsvorrichtung herausgefahren. Er kann sich aufrichten und sich wieder ankleiden. Vorsichtshalber er-

lauben viele Zentren den Patienten nach dem Einsatz des Nasensprays nicht, dass diese selbst ein Fahrzeug lenken. Verständlicherweise gibt es bezüglich der Notwendigkeit dieser Vorsichtsmassnahmen kaum Daten. Da beim Abbau des Midazolams teilweise aktive Metaboliten entstehen, sollte eine Sicherheitspause von mindestens 4 Stunden eingehalten werden, bevor ein Fahrzeug gelenkt wird oder eine Maschine bedient wird. Hierbei wird auch berücksichtigt, dass einzelne Patienten deutlich intensiver reagieren, langsamer den Wirkstoff abbauen oder Begleitmedikamente einnehmen, die den Effekt verstärken.

[0017] Bei der Verwendung von Mehrfach-Nasensprays für diverse Patienten besteht das Risiko, dass Krankheiten von Patient zu Patient übertragen werden. In grossen Untersuchungszentren, in denen eine hohe Anzahl von Patienten diesen bildgebenden diagnostischen Untersuchungen unterworfen werden, muss besonders auf die Hygiene geachtet werden. Bei der Verwendung von Mehrfach-Nasensprays ist der Sprayaufsatz in Kontakt mit dem Epithelium von mehreren Patienten, was zur Übertragung von Keimen führen kann, wenn derselbe Aufsatz bei Folgepatient eingesetzt wird. In der normalen bakteriologischen Flora von Gesunden findet man unter anderem *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumonia*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*. Diese Keime führen zwar nicht zwingend zu einem Infekt, können aber die Keimbelastung deutlich erhöhen, was insbesondere für Patienten, die immunsupprimiert sind, problematisch sein kann [Ylikoski J. et al., Bacterial flor in the nasopharynx and nasal cavity of young healthy men, ORL Journal Otorhinolaryngol Relat SPec, 1989;51(1):50:5]. Der Sprühaufsatz könnte zwar jeweils für jeden neuen Patienten gewechselt werden. Dies ist aber mit einem grossem Aufwand verbunden, weil das Personal entsprechend geschult werden muss und der Wechsel jeweils protokolliert und kontrolliert werden muss, um den Hygienevorschriften zu genügen. Das Wechseln des Sprühkopfes erfordert auch eine erneute Kontrolle der Pumpe und deren Funktion, damit nicht fälschlicherweise eine zu hohe oder zu niedrige Dosis des Wirkstoffs appliziert wird.

[0018] Weitere wichtige Anwendungsmöglichkeiten bestehen überall dort, wo akute Angst- oder Panikzustände möglichst rasch überwunden werden müssen. Der grosse Vorteil der nasalen Applikation mit seiner raschen Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes kann optimal zur Behandlung akuter Angst- oder Panikzustände verwendet werden. Der Spray erlaubt eine gute Anxiolyse u. Vagusdämpfung, die eine günstige Voraussetzung für alle möglichen Eingriffe ermöglicht. Neben den genannten MRT-Beispielen wurde der Spray auch erfolgreich bei Zahnarzt Eingriffen, minimal invasiven chirurgischen Massnahmen oder allen möglichen Eingriffen angewendet. Als Prämedikation eignet sich das Spray auch zur Narkosevorbereitung oder Einleitung weiterer Anästhesiemaassnahmen.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0019] Die vorliegende Erfindung wurde vor dem Hintergrund des vorstehend beschriebenen Stands der Technik gemacht, wobei es Aufgabe der vorliegenden Erfindung war, ein Nasenspray bereitzustellen, mit dem eine definierte Menge eines anxiolytischen oder krampflösenden Wirkstoffs (ein Benzodiazepin/Gabarezeptorantagonist wie z.B. Midazolam oder ein Derivat davon bzw. dessen Salz) intranasal verabreicht werden kann und eine Verabreichung in jeder Lage des Patienten möglich ist (z.B. aufrecht stehend, sitzend, liegend oder in jeder andern Lage oder Zwischenposition des Patienten). Das Nasenspray soll auch die Verabreichung eines zweiten Sprühstosses mit dem gleichem Volumen Wirkstofflösung ermöglichen. Damit kann einem Patienten ggf. ein weiterer exakt dosierter Sprühstoss mit dem Wirkstoff verabreicht werden, sobald klar wird, dass der Patient nicht genügend ruhig in der Untersuchungsvorrichtung liegt.

[0020] Die Lösung dieses Problems besteht darin, ein Nasenspray bereitzustellen, das eine wässrige Lösung mit einem anxiolytischen oder krampflösenden Wirkstoff enthält und mit dem zwei Sprühstösse mit je gleichem definiertem Volumen der wässrigen Wirkstofflösung einem Patienten verabreicht werden können. Das Nasenspray soll eine Verabreichung in jeder Lage des Patienten (aufrecht stehend, sitzend, liegend oder in jeder Zwischenposition) erlauben. Das Nasenspray ist bevorzugt direkt verwendbar ohne vorherige Aktivierung.

[0021] Ein solches Bi-Dosis-Nasenspray wird durch die nachfolgend beschriebene Erfindung verwirklicht. Das Bi-Dosis-Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung besteht aus folgenden vier Komponenten:

- a) einem Antriebselement einschliesslich der Sprühvorrichtung (Aktuator);
- b) einem Fläschchenhalter;
- c) einem Wirkstoffbehälter (z.B. Glasfläschchen); und
- d) einem Gummistopfen.

Bevorzugt ist bei der erfindungsgemässen Nasenspray-Vorrichtung erkennbar, ob das Nasenspray ungebraucht ist oder bereits ein Sprühstoss oder gar ein zweiter Sprühstoss erfolgt ist.

[0022] Mit dem Bi-Dosis-Nasenspray kann ein Sprühstoss einhändig vom Patienten selbst oder von einer Drittperson verabreicht werden. Der Wirkstoff im erfindungsgemässen Nasenspray ist bevorzugt Midazolam oder ein Derivat davon, oder ein Salz dieser Wirkstoffe. Damit eignet sich das Bi-Dosis-Nasenspray insbesondere zur Behandlung von Patienten mit Klaustrophobie, Panikattacken, Angstzuständen oder zur Behandlung von Krämpfen bei ZNS-Erkrankungen, insbesondere z.B. bei epileptischen Anfällen oder anderen Krampferscheinungen (z.B. Fieberkrämpfen).

[0023] Mit dem Bi-Dosis-Nasenspray kann der Wirkstoff einem Patienten intranasal verabreicht werden, wobei der Wirkstoff auf die Nasenschleimhaut gespritzt wird und dort resorbiert wird.

[0024] Nachfolgend wird die bevorzugte Ausführungsform des Bi-Dosis-Nasensprays gemäss der vorliegenden Erfindung beschrieben. Zum einfacheren Verständnis wird auf die Figuren verwiesen, die jedoch nicht so interpretiert werden sollen, dass die Erfindung in irgendeiner Weise auf die in diesen Figuren dargestellten Nasenspray Vorrichtungen limitiert ist.

- Fig. 1 zeigt schematisch den Aufbau des Bi-Dosis-Nasensprays gemäss der vorliegenden Erfindung sowie dessen wesentliche Bauteile: das Antriebselement A, auch Aktuator genannt, den Fläschchenhalter B, den Wirkstoffbehälter C (z.B. ein Glasfläschchen), und den Gummistopfen D. Auf der rechten Seite ist eine schematische Abbildung der Zusammenstellung der vier Komponenten der bevorzugten Nasensprayvorrichtung jeweils mit Aktuator eingebaut (E) und ohne Aktuator (F).
- Fig. 2 zeigt schematisch den Blockierungsmechanismus des Bi-Dosis-Nasensprays. Mit BP ist der Blockierungspunkt bezeichnet, bei dem die Sprühvorrichtung jeweils beim ersten Sprühstoss (BP1) bzw. beim zweiten Sprühstoss (BP2) blockiert wird. In Fig. 2A ist das Bi-Dosis-Nasenspray in der Ausgangslage dargestellt (BP1 und BP2 als tiefste Position). In Fig. 2B ist ersichtlich, wie der Aktuator beim ersten mechanischen Druck von unten zusammengedrückt wird. Die Nadel perforiert den Stopfen, und der Stopfen verschiebt sich nach unten, sodass die Flüssigkeit durch die Nadel des Aktuators herausgedrückt wird und der erste Sprühstoss ausgelöst wird. Der Fläschchenhalter verschiebt sich dabei in die erste Position, bei dem der Blockierungsmechanismus für den ersten Sprühstoss zwischen dem Aktuator und dem Fläschchenhalter durch die kleine Verankerung im BP1 sichergestellt ist. Somit können nicht zwei Dosen auf einmal in einem einzelnen Sprühstoss abgegeben werden. In Fig. 2C folgt derselbe Mechanismus durch Druck von unten wie in Fig. 2B. Das restliche Volumen wird versprüht, allerdings mit dem Unterschied, dass der Stopfen sich jetzt ganz am Boden des Glasfläschchens befindet und dass der Fläschchenhalter sich jetzt in der obersten Position befindet. Damit wird die zweifache Spraydosierung garantiert, zudem ist kein weiterer Sprühstoss mehr möglich. Der Anwender bemerkt zudem, dass kein Inhalt mehr enthalten ist, da kein Gegendruck mehr nach der Anwendung besteht und der untere Teil ganz nach oben verschoben ist.

[0025] Beim Bi-Dosis-Nasenspray gemäss Fig. 2 ist mittels dieser Blockierungspunkte daher erkennbar, ob bereits ein Sprühstoss oder gar zwei Sprühstösse verabreicht wurden. Alternativ kann dies z.B. auch dadurch ermöglicht werden, dass ein Teilstück der Sprayvorrichtung nach der ersten oder zweiten Dosis sichtbar oder fühlbar verschoben ist. Dies erlaubt es dem Patienten, dem Pflegepersonal oder dem Arzt, festzustellen, ob mit dem Nasenspray noch zwei, eine oder gar keine Dosis mehr verabreicht werden kann. Eine vorgängige Verwendung, d.h. ein Anbruch der Sprühvorrichtung ist somit klar ersichtlich. Vorzugsweise ist die Sprühvorrichtung im Nasenspray der vorliegenden Erfindung nach der zweiten Dosis blockiert, und es kann daher keine weitere Dosis verabreicht werden. Dies erhöht die Sicherheit und vermeidet Missbrauch im Vergleich zu Multidosen-Sprays.

[0026] Mit dem Bi-Dosis-Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung kann mit jedem Sprühstoss ein Volumen von 100 ($\pm$ 10) μ l, bevorzugt 100 ($\pm$ 5) μ l, besonders bevorzugt 100 μ l der wässrigen Flüssigkeit mit dem Wirkstoff auf die Nasenschleimhaut gespritzt werden. Dazu wird das Nasenspray bei der Herstellung mit 200 bis 230 μ l einer wässrigen Flüssigkeit enthaltend den Wirkstoff gefüllt. Die iso-osmolare, wässrige Flüssigkeit mit dem Wirkstoff ist so dosiert, dass mit jedem Sprühstoss eine therapeutische Dosis von 0,25 bis 5 mg des Wirkstoffs (z.B. Midazolam, ein Derivat davon, oder ein Salz dieser Wirkstoffe) verabreicht werden kann. Die wässrige Flüssigkeit mit dem Wirkstoff kann zusätzlich noch ein Konservierungsmittel wie z.B. Benzalkoniumchlorid in einer Konzentration von 0,01% w/v und EDTA in einer Konzentration von 0,1% (w/v) enthalten. Weitere zugelassene Konservierungsmittel oder Hilfsstoffe für pharmazeutische Flüssigformulierungen, die in den Nasensprays der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, sind dem Fachmann wohl bekannt und in einschlägigen Fachbüchern beschrieben. Die wässrige Flüssigkeit mit dem Wirkstoff Midazolam hat je nach Konzentration einen angepassten genau definierten pH-Wert, bevorzugt mit einem pH-Wert zwischen 2,8 und 3,8 (bevorzugt zwischen 3,1 bis 3,5). Diese Grenzen können je nach Spezifikation durch den Fachmann enger gewählt und ggf. angepasst werden. Mögliche weitere Hilfsstoffe sind solche, die die Osmolalität anpassen helfen (z.B. Salze, Glucose), Penetrationsförderer (z.B. Cyclodextrine, Chitosane), oder Befeuchtungsmittel (z.B. Glycerin, Propylenglykol).

[0027] In einer bevorzugten Ausführungsform enthält das Bi-Dosis-Nasenspray keine Konservierungsmittel, d.h., die flüssige Formulierung im Nasenspray enthält lediglich 2,5–50 mg/ml Midazolam HCl in einer wässrigen, iso-osmolaren NaCl Lösung. Eine solche Formulierung wird bevorzugt aseptisch hergestellt damit das entsprechende Bi-Dosis-Nasenspray über längere Zeit (bevorzugt mehr als 10 Monate, bevorzugter 12 Monate, noch bevorzugter 18 Monate oder gar besonders bevorzugt 24 Monate) ohne Qualitätseinbußen gelagert werden kann. Der Vorteil dieser Nasensprayformulierung ohne Konservierungsmittel ist eine geringere Reizung und Wechselwirkung mit der Bewegung der Zilien auf der Nasenschleimhaut.

[0028] Besonders bevorzugt ist ein Bi-Dosis-Nasenspray, mit dem einem Patienten nacheinander zwei kontrollierte Sprühstösse mit je 0,56–1,50 mg Midazolam HCl in einer isotonischen, wässrigen Lösung verabreicht werden können, wobei es

keine Rolle spielt, ob das Nasenspray bei der Verabreichung senkrecht, waagrecht oder auf dem Kopf stehend gehalten wird.

[0029] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform kann das Nasenspray ohne weitere Vorbereitungshandlung oder Aktivierung direkt zur Verabreichung des Wirkstoffs verwendet werden, d.h., ist ein gebrauchsfertiges «ready-to-use»-Bi-Dosis-Nasenspray.

[0030] Das Bi-Dosis-Nasenspray besteht wie oben erläutert aus vier vorgefertigten Hauptkomponenten. Diese vier Hauptkomponenten können sterilisiert werden (Dampf-, Ethylenoxid- und/oder Gammasterilisation). Das Bi-Dosis-Nasenspray wird dann aus diesen vier Hauptkomponenten zusammengebaut, wobei auch der Wirkstoffbehälter mit der Wirkstoffflüssigkeit gefüllt wird, um das gewünschte Bi-Dosis-Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung zu erhalten.

[0031] Die Befüllung des Wirkstoffbehälters, der bevorzugt ein Glasfläschchen ist, erfolgt in einem geschlossenen Umfeld mittels einer Nadel und einer Präzisions-Dosierpumpe, mit der das gewünschte Volumen der Wirkstofflösung (z.B. 200 bis 230 µl) genau dosiert in den Wirkstoffbehälter abgefüllt werden kann. Der Füllungsgrad jedes Wirkstoffbehälters wird kontrolliert und photographisch dokumentiert. Hierbei wird der Meniskus der abgefüllten Flüssigkeit automatisch von einem Photosystem erfasst, und damit der Füllungsgrad im Wirkstoffbehälter auf Grund der Füllhöhe präzise kontrolliert. Der für das Füllen der Wirkstoffbehälter verantwortliche Mitarbeiter muss jeden Wirkstoffbehälter ausserdem visuell kontrollieren. Wirkstoffbehälter mit einer von der Norm abweichenden Befüllung müssen ausgeschieden und ggf. separat bearbeitet werden. In der Praxis hat es sich gezeigt, dass die Ausfallquote beim Abfüllen nur ca. 3–5% beträgt.

[0032] Mit dem Bi-Dosis-Nasenspray gemäss Fig. 2 können nur zwei Sprühstösse nacheinander verabreicht werden. Beim ersten Drücken wird der obere Gummideckel durchlöchert und bis zu einem speziellen Punkt (BP1/BP2 sowie Innenschaft) verschoben. Die abgegebene Menge Wirkstofflösung (Sprüh-Volumen) wird über seitliche Verankerungen (siehe BP1 und BP2 gemäss Fig. 2) kontrolliert. Zudem kann der Innenschaft beim ersten Abschiessen nur bis zum Ende des Innenzylinders verschoben werden. Dank einer Feder wird der Spray erneut «aktiviert» und kann dann ein zweites Mal aktiviert werden (Fig. 2, mittleres Bild unten). Das maximal noch verabreichbare Volumen ergibt sich aus dem Restvolumen, welches wiederum durch den maximalen Anschlag im oberen engeren Nasenzylinder definiert wird (Fig. 2, rechtes Bild unten). Die Seitenschäfte mit den BP1- und BP2-Punkten kontrollieren zusätzlich die Position und damit die präzise Applikation in zwei Phasen. Dank den seitlichen Verankerungen ergibt sich eine zweiphasige Applikation. Das Bi-Dosis-Nasenspray ist so konstruiert, dass nach der Abgabe des zweiten Sprühstosses der Sprühmechanismus blockiert und verbraucht ist. Daher kann das Bi-Dosis-Nasenspray nicht mehr benutzt werden. Es wird in der Praxis gemäss den regulatorischen Anforderungen sicher entsorgt.

[0033] Das Bi-Dosis-Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung wird nach der Herstellung bevorzugt in eine Schachtel aus Karton oder Kunststoff verpackt, wobei eine Schachtel eine oder mehrere Dosiersprays enthalten kann. Zur Lagerung und Verteilung können mehrere Schachteln in weitere Schachteln verpackt werden (Grosspackungen).

[0034] Bevor Das Bi-Dosis-Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung an den Endkunden geliefert wird, erfolgt eine Qualitätskontrolle, bei der die Dichte, der pH, die Osmolalität der Formulierung, sowie der Wirkstoff mittels HPLC (validierte Methode ähnlich PH.Eur.) überprüft werden. Auch eine mikrobiologische Überprüfung wird für jede Charge durchgeführt. Die Füllmenge im Wirkstoffbehälter wird, wie oben beschrieben, beim Abfüllen kontrolliert. Die Gleichförmigkeit der Dosierung im Bi-Dosis-Nasenspray muss in jeder Produktionscharge gemäss dem Arzneibuch nachweisbar kontrolliert werden.

[0035] Mit dem wie oben beschriebenen Bi-Dosis-Nasenspray können zwei gleich definierte und separate Dosen von je ca. 100 µl, d.h. 100 (± 10) µl, bevorzugt 100 (± 5) µl, besonders bevorzugt 100 µl einem Patienten auf die Nasenschleimhaut gesprüht werden (zwei intranasale Verabreichungen). Die zwei Sprühstösse können kurz nacheinander oder zeitnah erfolgen, wobei der zweite Sprühstoss bevorzugt in die andere Nasenöffnung erfolgen soll. Das Bi-Dosis-Nasenspray erlaubt eine grossflächige Verteilung des Wirkstoffs auf die Oberfläche der Nasenschleimhaut, was sich als vorteilhaft hinsichtlich einer raschen Resorption und Bioverfügbarkeit erweist.

[0036] Die Penetration der Lösung durch die Nasenschleimhaut kann mit Hilfe von Penetrationsförderern (z.B. Cyclodextrine, Chitosane) erhöht werden. Mit einigen dieser Penetrationsförderer oder mit weiteren Hilfsstoffen (z.B. Befeuchtungsmitteln wie Glycerin oder Propylenglykol) oder mit Komplexbildnern wie EDTA oder DTPA) kann auch Abhilfe geschaffen werden, damit der Patient bei der Verabreichung auf die Nasenschleimhaut keine Reizung (Brennen) empfindet. Der relativ tiefe pH-Wert der Wirkstofflösung kann eine solche Reizung in der Nase beim Patienten verursachen.

[0037] Beim Bi-Dosis-Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung wird die ausgestossene Flüssigkeit nicht wie bei den üblicherweise verwendeten Nasensprays durch Luft ersetzt, sondern es wird ein beweglicher Kolben verwendet, der beim Betätigen des Sprühstoss-Mechanismus durchstochen wird. Dieses System ermöglicht eine intranasale Verabreichung des Sprühstosses in jeder Lage des Patienten (d.h. aufrecht stehend, sitzend, liegend oder jeder andern Lage des Patienten). Damit unterscheidet sich das Bi-Dosis-Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung wesentlich von den Nasensprays gemäss dem Stand der Technik wie z.B. den handelsüblichen Multidosis-Nasensprays.

[0038] Durch das geschlossene System wird die mikrobiologische Integrität des primären Arzneimittelbehälters vom Zeitpunkt der aseptischen Herstellung bis zum Zeitpunkt des Einsatzes des Nasensprays ermöglicht. Die aseptische Abfüllung des Bi-Dosis-Nasensprays gemäss der vorliegenden Erfindung ermöglicht es, dass bei der Formulierung des pharmazeutischen Wirkstoffes auf die Verwendung eines möglicherweise irritierenden Konservierungsmittels verzichtet werden kann.

[0039] Das Bi-Dosis-Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung ist eine sofort gebrauchsfertige Vorrichtung, die einhändig, ggf. auch vom Patienten selbst, bedient werden kann. Das Bi-Dosis-Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung ist für diagnostische bildgebende Verfahren, wie z. B. MRT-Scans, geeignet und verwendbar und hat keinen Einfluss auf die Diagnoseapparatur und wird auch nicht durch die Diagnoseapparatur in der Funktion oder der Integrität beeinflusst (z.B. durch die magnetische Abstrahlung der Apparatur oder ihren Magnetkräften). Es verursacht auch keine magnetische Interferenz oder sonstige Artefakte bei der Bildmessung.

[0040] Das Bi-Dosis-Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung ist lagerstabil. Es hat sich gezeigt, dass bei längerer Lagerung nur ein sehr geringer Gewichtsverlust beobachtet wird (unter 1% pro 6 Monate bei einer Lagerung zu Testzwecken bei 40 °C).

[0041] Mit dem Bi-Dosis-Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung kann ggf. auch eine orale Verabreichung erfolgen. Dies falls die Nase blockiert ist (z.B. durch lokale pathologische Veränderungen) oder eine lokale Anwendung bei Schnupfen oder Erkältungskrankheiten eingeschränkt ist. Mögliche Kontraindikationen sind z.B. kürzlich erfolgte Nasenoperationen, Polypen oder andere akute Entzündungen in den Nasenhöhlen.

[0042] Das Bi-Dosis-Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung eignet sich insbesondere für nachfolgend beschriebene Indikationen.

[0043] Klaustrophobie oder ähnliche Angst vor dem Eintritt in das MRT-Gerät oder Ähnliches (PET, SPECT oder auch CT). Ein klaustrophobischer Patient ist bereits etwa 1 bis 2 Minuten nach der intranasalen Verabreichung eines Sprühstosses aus dem Bi-Dosis-Nasenspray so weit beruhigt, dass eine erfolgreiche MRT-Untersuchung problemlos möglich ist.

[0044] Darüber hinaus können mit dem Bi-Dosis-Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung zahlreiche ähnliche Ängste, wie solche vor minimalinvasiven Eingriffen, zahnärztlichen Eingriffen, pädiatrischen Eingriffen, verschiedene diagnostische Verfahren, palliative Massnahmen vor Magen-Darm-Untersuchungen überwunden oder reduziert werden. Weitere Anwendungen schliessen die Prämedikation vor Anästhesie-Massnahmen, chirurgischen Eingriffen oder ähnlichen Massnahmen mit ein. Aufgrund der gebrauchsfertigen Vorrichtung kann das Bi-Dosis-Nasenspray sofort und in jeder Lage des Patienten verwendet werden.

[0045] Dadurch kann Das Bi-Dosis-Nasenspray insbesondere auch in Notfällen oder besonders bei den oben genannten Eingriffen sehr effektiv eingesetzt werden.

[0046] Die typischerweise bei Angststörungen verwendete niedrige Dosis von Midazolam (bevorzugt 0,25 bis 5,0 mg) führt nicht zu einer merklichen Sedierung des Patienten («bewusste Sedierung»). Der Patient kann daher während der Untersuchung den Anweisungen der verantwortlichen Techniker oder der medizinischen Hilfspersonen, die die Untersuchung leiten, folgen.

[0047] Die Sprühstösse mit einem Bi-Dosis-Nasenspray können von einem Arzt oder einer medizinischen Hilfsperson oder ggf. auch von einer bei der Untersuchung oder dem Eingriff anwesenden Pflegefachkraft oder einem Techniker dem Patienten verabreicht werden. Dies hat den Vorteil eines schnellen Eingriffs auch bei schwierigen Patienten oder bei Compliance-Störungen. Gegebenenfalls kann sich der Patient den intranasalen Sprühstoss mit dem Bi-Dosis-Nasenspray auch selbst verabreichen.

[0048] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird dem Patienten bei Bedarf während der MRT-Untersuchung oder auch bei den genannten Eingriffen nochmals ein weiterer Sprühstoss mit dem Bi-Dosis-Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung verabreicht oder kann, wie oben geschildert, vom Patienten selber verabreicht werden, damit die Position des Patienten während der Untersuchung oder dem Eingriff nicht verändert wird. Dies ist äusserst wichtig während einer MR-Untersuchung mit unterschiedlichen Kontrasten (T1, T2, Diffusion, ADC, dynamisch, nativ und mit Gadolinium als Kontrastmittel) und der Anforderung, dass der Patient sich nicht bewegen darf. Damit wird das Nachdosieren deutlich vereinfacht und eine Fehlanwendung verhindert.

[0049] Die vorliegende Erfindung betrifft daher auch ein Verfahren zur Behandlung von Patienten im Rahmen einer MRT-Untersuchung dadurch gekennzeichnet, dass dem Patienten kurz vor der MRT-Untersuchung ein Sprühstoss mit einem Bi-Dosis-Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung verabreicht wird oder sich selber im MR-Gerät nachverabreicht (z.B. bei wieder auftretender Angst während der Untersuchung).

[0050] Krampflösende Wirkstoffe in höherer Dosierung eignen sich auch zur Behandlung von Krämpfen bei Patienten. Solche Krämpfe (z.B. myoklonische Krämpfe) können durch verschiedene Anfälle verursacht sein, wie z.B. bei epileptischen Störungen oder anderen neurologischen Erkrankungen oder bei ZNS-Krisen.

[0051] Das erfindungsgemässe Bi-Dosis-Nasenspray kann daher auch eine höher dosierte Wirkstofflösung enthalten. Die Gruppe der Patienten, welche von einem solchen hochdosierten Nasenspray profitieren, sind typischerweise Kinder, Jugendliche, junge Erwachsene oder andere Patienten mit tonischen-klonischen epilepsieartigen Spasmen oder Krämpfen und Zuckungen bis zu Fieberkrämpfen. Die anfallsartigen epileptischen Krämpfe oder auch ähnliche ZNS-Krämpfe entwickeln sich ganz plötzlich, oftmals ohne klare Vorzeichen und mit einer gewissen Bewusstseins Einschränkung, die manchmal auch nur kurzzeitig andauern kann. Die Betroffenen reagieren nur noch beschränkt auf ihre Umwelt, reagieren mit Mund- oder Kopfbewegungen, schreien ganz plötzlich, können sich später nicht mehr erinnern, stürzen oder krümmen sich, überstrecken den Kopf u. Nacken, verkrampfen sich, beißen sich unwillkürlich auf die Zunge oder Wange und

entwickeln oft einen schaumartigen Speichel aus dem Mund. Die Haut der Patienten verfärbt sich infolge eines leichten Sauerstoffmangels leicht blau. Der Muskeltonus der betroffenen Muskeln kann sich plötzlich lösen, sodass die Betroffenen fallen oder die Beine einknicken. Manchmal dauern die Krämpfe sehr lange an und sind bedrohlich. Zudem können bei solchen Krampfanfällen Areale im zentralen Nervensystem (ZNS) zerstört werden. Je nach betroffenem Hirnareal sind die Symptome auch ganz unterschiedlich. Bei betroffenen Patienten, die solche Anfälle bereits erlebt haben, können teilweise Frühwarnzeichen erkennbar sein, wie z.B. Verstimmung, Reizbarkeit, Kopfschmerzen, bestimmte Sinnesstörungen, Geräusche, Halluzinationen oder eine gewisse Aura. Dies ermöglicht den frühzeitigen Einsatz des Midazolam-Nasensprays zum Coupieren des Krampfanfalles. Auch kann der spastisch tonisch-klonische Krampfanfall auf diese Art und Weise allenfalls verringert und/oder verkürzt werden. Zwar kann Midazolam auch oral (Tabletten) oder auch rektal verabreicht werden, doch haben diese Verabreichungsformen den grossen Nachteil, dass der Wirkstoff nicht unmittelbar wirken kann.

[0052] Die kürzlich eingeführten Midazolam-Lösungen, die oral verabreicht werden, haben den Nachteil, dass der Wirkstoff erst verzögert resorbiert wird (30 bis 60 Minuten je nach Füllungsgrad des Magens oder/und Zwölffingerdarms). Nach der Resorption erfolgt über die Pfortader eine erste Leberpassage, die wiederum zu einer reduzierten Wirksamkeit auf Grund des First-Pass-Effektes führt. Mit einem Nasenspray kann der Wirkstoff viel rascher und mit höheren Bioverfügbarkeits-Daten (ca. 80%) ins Blut gebracht werden, weil durch die nasale Verabreichung dem First-Pass-Effekt ausgewichen werden kann.

[0053] Mit dem Bi-Dosis-Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung kann der krampflösende Wirkstoff gerade bei Epileptikern, z.B. bei krampfartigen Beiss-Attacken, sehr rasch, sicher und einfach von Angehörigen oder Drittpersonen ohne vorgängige Aktivierung direkt verabreicht werden. Wie bereits erwähnt, ist die nasale Applikation mittels des Nasensprays gemäss der vorliegenden Erfindung der oralen oder rektalen Verabreichung dank der raschen Bioverfügbarkeit, raschen Wirkung und einfachen Applikation deutlich überlegen. Dies hat grosse Vorteile für die Angehörigen oder weiteres Betreuungspersonal, die die Patienten mitbetreuen oder im Notfall sogar behandeln. Ausserdem muss bei Verwendung eines Multidosen-Nasensprays der Kopf des Patienten aufrecht sein. Damit dies erreicht wird, sind die Angehörigen gezwungen, den Patienten irgendwie sitzend oder aufrecht zu halten, damit eine nasale Verabreichung möglich ist. Dies ist mit dem Bi-Dosis-Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung nicht nötig, weil eine Verabreichung in jeder Lage des Patienten möglich ist. Somit eignet sich das Bi-Dosis-Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung besonders für Notfälle, weil damit eine rasche Verschlimmerung des Krampfanfalls frühzeitig gestoppt werden kann.

[0054] Dabei ist zu beachten, dass die Verabreichung einer einzelnen Dosis manchmal nicht ausreichend sein kann, da die Dosiswirkung vom Körpergewicht des Patienten abhängt (eine genügende Wirkstoffdosis bei Krampfanfällen beträgt meist ca. 0,2–0,5 mg/kg). Die Verabreichung einer zweiten Dosis kann manchmal erforderlich sein. Das Bi-Dosis-Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung erlaubt, dank der möglichen Verabreichung eines zweiten Sprühdosses, eine sofortige oder zeitlich verschobene Verabreichung einer zweiten kontrollierten Dosis des Wirkstoffes. Dies stellt gegenüber anderen handelsüblichen Produkten wie z.B. Nazolam® der Firma MEDIR B.V. (Doorn, Holland) einen Vorteil dar.

[0055] Typischerweise werden daher bei Krämpfen höhere Dosen des Wirkstoffs Midazolam (1,0–10,0 mg) intranasal angewendet, wenn ein Patient irgendeine Art von ZNS-Krise, Krämpfen (z.B. Fieberkrämpfen), epileptischen Störungen und/oder damit verbundenen Krämpfen erleidet. Eine Behandlung mit höheren Dosen kann auch angezeigt sein bei frühen Vorstufen von Krämpfen oder bei Symptomen von ähnlichen ZNS-Störungen. Das Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung kann vom Patienten selbst in jeder Position (gebrauchsfertig) oder von einer dritten Person, die an der Notfallbehandlung beteiligt ist, verabreicht werden. Die intranasale Aufnahme erfolgt schnell und die beruhigende Wirkung tritt sehr schnell ein.

[0056] Die Messung der Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs nach einer Verabreichung von Midazolam mit dem Bi-Dosis-Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung zeigt, dass eine hohe Bioverfügbarkeit erreicht wird (> 83%). Da es keinen First-Pass-Effekt bei Resorption über die Nasenkapillaren gibt, wird eine signifikante Plasmakonzentration des Wirkstoffs bereits 2 Minuten nach Verabreichung erreicht. Spitzenwerte der Plasmakonzentration wurden 5 bis 10 Minuten nach der Verabreichung gemessen (es zeigten sich allerdings hohe Standardabweichungen). Dies beweist, dass die lokale Aufnahme des Wirkstoffs sehr schnell erfolgt. Die Ausscheidungshalbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) beträgt 1,5–3,5 Stunden.

[0057] Eine Verabreichung von Midazolam mittels eines Nasensprays kann zu einer lokalen Reizung in der Nasenschleimhaut führen. Diese verschwindet aber meist bereits 10 bis 20 Sekunden nach der Verabreichung. Der Grund für die reversible Reizung ist wohl der tiefe pH der Flüssigkeit im Nasenspray (pH 3,1 bis 3,5). Gegebenenfalls kann die Reizung der Nasenschleimhaut auch durch allenfalls vorhandene Konservierungsmittel verursacht oder mitverursacht sein. Dies kann auch mit Hilfe von Penetrationsförderern als Hilfsstoff (Dextrine und Derivate, Chitosan und Derivate), mit Befeuchtungsmitteln (Propylenglykol, Glycerin) oder auch mit Komplexbildnern (EDTA, DTPA) verringert werden.

[0058] Bei einer Verabreichung von Midazolam mit dem Bi-Dosis-Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung müssen die bekannten, üblichen Vorsichtsmassnahmen getroffen werden, um unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden. So kann z.B. eine höhere Dosierung zu einer Dyspnoe oder Ateminsuffizienz führen. Die gemeldeten Fälle sind jedoch extrem selten (1 Fall wurde in den letzten 12 Jahren gemeldet). Auch kann eine Myasthenia gravis durch eine Verabreichung von Midazolam verstärkt werden. Auch gibt es Berichte über widersprüchliche oder paradoxe Effekte bei Kindern. Allgemein können auch insbesondere bei älteren Patienten ähnliche unerwünschte Nebenwirkungen auftreten.

[0059] Das Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung enthält somit eine wässrige Lösung mit einem anxiolytischen oder krampflösenden Wirkstoff, wobei das Nasenspray dadurch gekennzeichnet ist, dass:

- a) mit dem Nasenspray zwei Sprühstösse mit je gleichem definierten Volumen der wässrigen Lösung, enthaltend den Wirkstoff, einem Patienten intranasal verabreicht werden können;
- b) wobei das Nasenspray eine Verabreichung in jeder Lage des Patienten (aufrecht stehend, sitzend, liegend oder in jeder Zwischenposition) erlaubt.

[0060] Bevorzugt besteht das Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung aus vier Komponenten

- a) einem Antriebselement einschliesslich der Sprühvorrichtung (Aktuator);
- b) einem Fläschchenhalter;
- c) einem Wirkstoffbehälter; und
- d) einem Gummistopfen.

[0061] Eine erfindungsgemässe Nasenspray-Vorrichtung ist in Fig. 1 dargestellt.

[0062] Bevorzugt ist das Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung dadurch gekennzeichnet, dass bei dem Nasenspray ersichtlich ist, ob das Nasenspray noch ungebraucht ist.

[0063] Bevorzugt ist das Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung dadurch gekennzeichnet, dass das zusammengebaute Nasenspray einen Blockierungsmechanismus enthält, der anzeigt, ob mit dem Nasenspray bereits ein erster Sprühstoss erfolgt ist.

[0064] Das Nasenspray ist gemäss der vorliegenden Erfindung dadurch gekennzeichnet, dass das zusammengebaute Nasenspray besonders bevorzugt einen Blockierungsmechanismus enthält, der anzeigt, ob mit dem Nasenspray bereits ein zweiter Sprühstoss erfolgt ist.

[0065] Bevorzugt kann mit dem Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung ein oder zwei Sprühstösse verabreicht werden, ohne dass das Nasenspray vorgängig aktiviert werden muss.

[0066] Die Sprühstösse können so dem Patienten oder vom Patienten einhändig und ohne Vorbereitungsaktionen am Nasenspray direkt verabreicht werden. Dabei wird das Volumen jedes Sprühstosses so gewählt, dass die wässrige Flüssigkeit mit dem Wirkstoff auf die Nasenschleimhaut gespritzt respektive gesprüht wird und dort resorbiert werden kann.

[0067] In einer Ausführungsform kann mit dem Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung mit jedem Sprühstoss ein Volumen von 100 ($\pm$ 10) μ l, 100 ($\pm$ 5) μ l oder 100 μ l der wässrigen Lösung mit dem anxiolytischen oder krampflösenden Wirkstoff verabreicht werden.

[0068] Das Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung enthält ca. 230 μ l (d.h. 215 ($\pm$ 15) μ l) der wässrigen Flüssigkeit mit dem anxiolytischen oder krampflösenden Wirkstoff.

[0069] Mit dem Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung kann eine Dosis von 0,25 bis 5 mg des anxiolytischen oder krampflösenden Wirkstoffs verabreicht werden, um eine bewusste Sedierung zu erreichen.

[0070] Mit dem Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung kann eine Dosis von 1,0 bis 10,0 mg des anxiolytischen oder krampflösenden Wirkstoffs verabreicht werden, um eine Krampflösung zu bewirken.

[0071] Das Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung enthält als anxiolytischen oder krampflösenden Wirkstoff bevorzugt ein Benzodiazepin/Gabarezeptorantagonist wie z.B. Midazolam (oder Midazolam Hydrochlorid).

[0072] Die Wirkstofflösung im Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung kann zusätzlich ein Konservierungsmittel enthalten, z.B. Benzalkoniumchlorid in einer Konzentration von 0,01% w/v und EDTA in einer Konzentration von 0,1% (w/v).

[0073] Die Wirkstofflösung im Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung hat einen pH-Wert zwischen 2,8 und 3,8; bevorzugt einen pH-Wert von 3,1 bis 3,5.

[0074] Das Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung wird bevorzugt aseptisch hergestellt.

[0075] Das Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung verursacht keine magnetische Interferenz.

[0076] Das Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung eignet sich zur Behandlung von Patienten mit Klaustrophobie oder Angstzuständen, wobei mit jedem Sprühstoss z.B. 0,56 mg Midazolam HCl (entspricht 0,50 mg Midazolam Base) per Sprühstoss verabreicht werden.

[0077] Das Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung eignet sich zur Behandlung von Patienten mit Klaustrophobie oder Angstzuständen bzw. zur Behandlung von Patienten mit einem epileptischen Anfall oder anderen Krampfanfällen,

wobei bei einer solchen Behandlung, wie oben beschrieben, eine höhere Wirkstoffdosis benötigt wird, d.h. eine Dosis von z.B. 1,0 bis 10,0 mg Midazolam per Sprühstoss.

[0078] Das Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung wird einerseits zur Behandlung von Patienten im Rahmen einer MRI-Untersuchung verwendet, wobei dem Patienten kurz vor der MRI-Untersuchung ein Sprühstoss mit dem Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung verabreicht wird. Bei Bedarf kann dem Patienten vor oder während der Untersuchung nochmals ein weiterer Sprühstoss aus dem Nasenspray der vorliegenden Erfindung verabreicht werden.

[0079] Das Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung wird andererseits zur Behandlung von Patienten mit einem neurologisch verursachten Krampf verwendet, wobei dem Patienten ein Sprühstoss mit dem Nasenspray gemäss der vorliegenden Erfindung verabreicht wird, wobei dem Patienten, bei Bedarf nochmals ein weiterer Sprühstoss aus dem Nasenspray der vorliegenden Erfindung verabreicht werden kann.

[0080] Abschliessend werden die Vorteile des Bi-Dosis-Nasensprays gemäss der vorliegenden Erfindung nochmals wie folgt zusammengefasst:

- Eine schnelle spezifische anxiolytische Wirkung während der Vorbereitungsphase auf dem MRT-Tisch, bei ähnlichen diagnostischen Untersuchungen (PET, SPECT, CT) oder alle möglichen minimal-invasiven Eingriffen (Zahnarzt, Chirurgie, Narkoseeinleitung) beschleunigt den Arbeitsablauf und erleichtert die geplanten Eingriffe beim Patienten.
- Die niedrig dosierte Midazolam Verabreichung führt zu einer verbesserten Zusammenarbeit mit dem technischen Personal während einer MRI-Untersuchung (bewusste Sedierung) oder den diversen minimal-invasiven Eingriffen.
- Verbesserung der Bildqualität mit weniger Bewegungsartefakten (MRI) und höherer Compliance bei den genannten Eingriffen.
- Geringere ZNS oder systemische Toxizität aufgrund verminderter Spitzenkonzentration des Wirkstoffs Midazolam.
- Zeitlich begrenzte Sedierung.
- Verabreichung des Wirkstoffs gut steuerbar und über zwei Nasenflügel möglich.
- Das Bi-Dosis-Nasenspray kann in liegender, sitzender, aufrechter Position oder in jeder anderen Lage des Patienten verwendet werden.
- Das Bi-Dosis-Nasenspray wird gebrauchsfertig geliefert und kann sofort verwendet werden.
- Ein Bi-Dosis-Nasenspray wird nur an einem Patienten verwendet und erfüllt daher hohe hygienische Standards.
- Da die Formulierung im Bi-Dosis-Nasenspray aseptisch in ein geschlossenes System abgefüllt werden kann, müssen keine Konservierungsmittel verwendet werden.
- In Notfällen bei blockierter Nase oder lokalen Einschränkungen kann das Nasenspray rasch, effizient und ohne Vorbereitung direkt in den Mund gesprayed werden.
- Das Bi-Dosis-Nasenspray erfüllt die Bedingungen für eine SwissMedic Registrierung.

Patentansprüche

1. Nasenspray bestehend aus vier Komponenten:
 - a) einem Antriebselement einschliesslich der Sprühvorrichtung, Aktuator genannt;
 - b) einem Fläschchenhalter;
 - c) einem Wirkstoffbehälter enthaltend eine wässrige Lösung mit einem anxiolytischen oder krampflösenden Wirkstoff; und
 - d) einem Gummistopfen;
 dadurch gekennzeichnet, dass mit dem Nasenspray zwei Sprühstösse mit je gleichem definiertem Volumen der wässrigen Wirkstofflösung einem Patienten intranasal verabreichbar sind und wobei das Nasenspray eine Verabreichung in jeder Lage des Patienten, d.h. aufrecht stehend, sitzend, liegend oder in jeder Zwischenposition, erlaubt.
2. Nasenspray gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um ein gebrauchsfertiges Nasenspray handelt, sodass mit dem Nasenspray ein Sprühstoss verabreicht werden kann, ohne dass das Nasenspray vorgängig aktiviert werden muss.
3. Nasenspray gemäss einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass dieses Mittel, insbesondere einen Blockierungsmechanismus aufweist, sodass am Nasenspray erkennbar ist, ob mit dem Nasenspray bereits ein Sprühstoss erfolgt ist.
4. Nasenspray gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass dieses Mittel, insbesondere einen Blockierungsmechanismus aufweist, sodass am Nasenspray erkennbar ist, ob mit dem Nasenspray bereits ein zweiter Sprühstoss erfolgt ist.
5. Nasenspray gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Nasenspray 200 bis 230 µl; $215 \pm 15 \mu\text{l}$; oder $230 \pm 10 \mu\text{l}$ der wässrigen Wirkstofflösung enthält.
6. Nasenspray gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der anxiolytische Wirkstoff oder krampflösende Wirkstoff ein Benzodiazepin oder ein Gabarezeptorantagonist oder ein Salz davon ist.
7. Nasenspray gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der anxiolytische Wirkstoff Midazolam oder ein Salz davon ist.

8. Nasenspray gemäss einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass mit jedem Sprühstoss ein Volumen von $100 \pm 10 \mu\text{l}$ oder $100 \pm 5 \mu\text{l}$ oder $100 \mu\text{l}$ der wässrigen Wirkstofflösung verabreichbar ist.
9. Nasenspray gemäss einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass mit jedem Sprühstoss entweder:
 - a) 0,25 bis 5 mg eines anxiolytischen oder krampflösenden Wirkstoffs verabreichbar ist; oder
 - b) 1,0 bis 10 mg eines anxiolytischen oder krampflösenden Wirkstoffs verabreichbar ist.
10. Nasenspray gemäss einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass mit jedem Sprühstoss entweder:
 - a) 0,56 mg bis 1,50 mg Midazolam HCl (entsprechend 0,50 mg bis 1,35 mg Midazolam Base) verabreichbar ist;
 - b) 1,0 bis 10 mg Midazolam HCl verabreichbar ist; oder
 - c) 0,2 mg bis 0,5 mg/kg Körpergewicht des Patienten verabreichbar ist.

FIG. 1

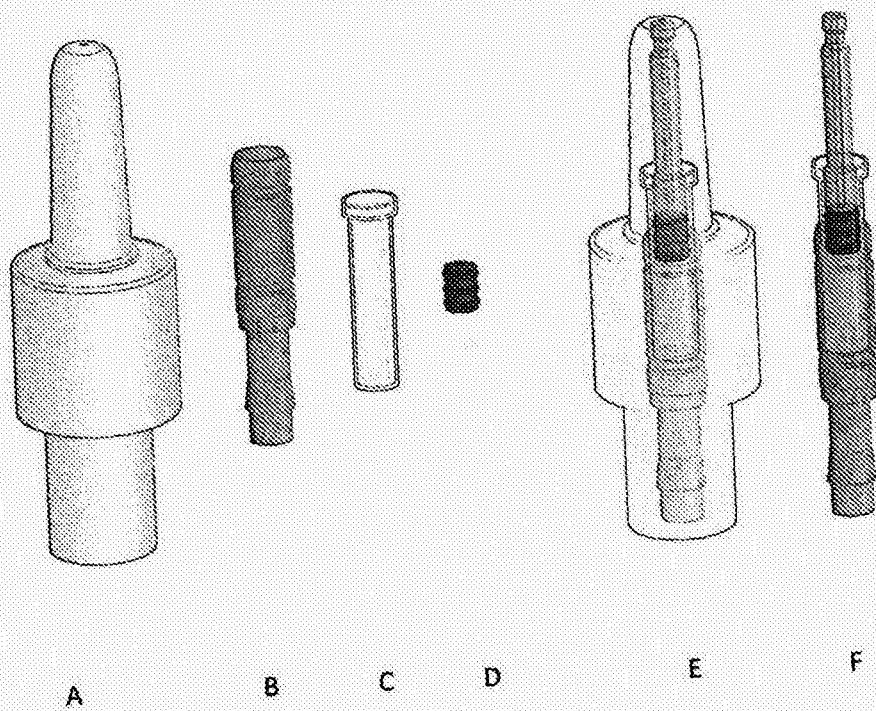


FIG. 2

