

(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
14. Dezember 2000 (14.12.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/74652 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/12,**
47/44

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/04800

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Mai 2000 (26.05.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 25 289.0 2. Juni 1999 (02.06.1999) DE
199 36 545.8 3. August 1999 (03.08.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **HEXAL AG** [DE/DE]; Industriestr. 25, D-83607
Holzkirchen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KLÖCKER, Norbert**
[DE/DE]; Mühlfeldstr. 22, D-65232 Taunusstein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,

DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen.

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 NASALLY ADMINISTERING WATER-SOLUBLE ACTIVE
SUBSTANCES

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG ZUR NASALEN ANWENDUNG VON WASSERLÖSLI-
CHEN WIRKSTOFFEN

(57) Abstract: The invention relates to a nasally administered pharmaceutical composition comprised of at least one water-soluble
active substance, neutral oil and, optionally, of at least one solutizer, whereby the addition of preservatives and propellants is disposed
of, and the composition contains essentially no water.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung, bestehend aus
mindestens einem wasserlöslichen Wirkstoff, Neutralöl und gegebenenfalls mindestens einen Lösungsvermittler, wobei auf die Zu-
gabe von Konservierungs- und Treibmitteln verzichtet werden kann und die Zusammensetzung im wesentlichen wasserfrei ist.

WO 00/74652 A1

PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG ZUR NASALEN ANWENDUNG VON WASSERLÖSLICHEN WIRKSTOFFEN

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung, bestehend aus mindestens einem wasserlöslichen Wirkstoff, Neutralöl und gegebenenfalls mindestens einen Lösungsvermittler, wobei auf die Zugabe von Konservierungs- und Treibmitteln verzichtet werden kann.

5

Die bisher zur nasalen Anwendung von Wirkstoffen verwendeten pharmazeutischen Zusammensetzungen benötigen häufig Treibmittel, um eine entsprechende Applikation zu gewährleisten. Übliche Treibmittel sind Vertreter aus der Gruppe der Fluor-Chlor-Kohlenwasserstoffe, oder Fluor-Kohlenwasserstoffe. Die Verwendung von diesen
10 Treibmitteln ist in der heutigen Zeit aus Gründen des Umweltschutzes zu vermeiden, da sie die Ozonschicht zerstören. Zudem ist aus wirtschaftlicher Sicht die Verwendung von Treibmitteln ein zusätzlicher Kostenfaktor.

Die auf dem Markt erhältlichen Pump- und Ventilsprays, welche keine Treibmittel zur Applikation benötigen, sowie Nasentropfen beinhalten Wirkstoffe in wäßriger Lösung. Das
15 Problem dieser wäßrigen Lösungen ist, daß eine sterile Herstellung kostenintensiv und schwierig ist. Eine Kontamination nach dem Öffnen kann kaum verhindert werden, ohne daß ein Konservierungsmittel zugesetzt wird. Mit Konservierungsmitteln ist häufig ein hohes Allergiepotential verbunden, so daß Allergiker oft diese Arzneimittel nicht verwenden können. Zudem sind alle gebräuchlichen und zugelassenen Konservierungsmittel zytotoxisch
20 und beeinträchtigen die Ziliarfunktion und damit die Clearance. Der Zusatz von Konservierungsmitteln hat außerdem zur Folge, daß Konservierungsbelastungstests mit der pharmazeutischen Zusammensetzung durchgeführt werden müssen, um eine ausreichende

Konservierung zu gewährleisten. Diese Tests sind langwierig, aufwendig und kostenintensiv. Wäßrige Lösungen sind zudem hinsichtlich ihrer Stabilität relativ problematisch.

Die starke pH-Wert-Abhängigkeit der nasalen Resorption von Wirkstoffen aus wäßrigen Lösungen stellt ein weiteres Problem dar. Das optimale Milieu für die Zilien der Nasenschleimhaut liegt bei einem pH-Wert zwischen 7 und 9. Allerdings erfolgt eine maximale Resorption bei einem pH-Wert < 6 . Ein pH-Wert von 4 führt zur Zerstörung der Zilien. Auch weisen viele Wirkstoffe eine Säurelabilität auf, so daß bei dem pH-Wert für eine optimale Resorption ein Großteil des Wirkstoffes einer Veränderung der chemischen Struktur unterliegt. Dieser chemisch veränderte Wirkstoff weist keine pharmakologische Wirksamkeit auf, so daß die Bioverfügbarkeit und die therapeutische Wirksamkeit stark reduziert wird. Eine nasale Anwendung von säurelabilen Wirkstoffen ist somit bisher nur schwer möglich.

Eine weitere Möglichkeit zur nasalen Applikation von Wirkstoffen besteht darin, den Wirkstoff in Liposomen einzuschließen und diese Liposomenformulierung mittels Pumpsprays und dergleichen oder mit Hilfe von Treibmitteln in die Nase zu applizieren. Eine Liposomenformulierung stellt eine Öl/Wasser- oder Wasser/Öl-Emulsion dar. Die Herstellung dieser Liposomenformulierungen ist aufwendig. Die Stabilität ist sehr gering, da der eingeschlossene Wirkstoff sich im Laufe der Zeit aus diesen Liposomen herauslöst, so daß die tatsächlich applizierte Wirkstoffmenge sinkt. Die Sterilität kann genauso wie bei wäßrigen Lösungen kaum über einen längeren Zeitraum ohne Zusatz von Konservierungsmitteln aufrecht erhalten werden, da in den Liposomen ein nicht unerheblicher Anteil an Wasser eingeschlossen ist. Durch diesen Wassereinschluß besteht eine große Kontaminationsgefahr durch Bakterien, Pilze und Viren. Die Aufnahme über die Nasenschleimhaut ist zudem erschwert, da der Wirkstoff erst aus den Liposomenvesikeln freigesetzt werden muß, um durch die Schleimhaut zu gelangen. Aufgrund des natürlichen Clearance-Apparates der Nasenhaupthöhle wird ein auf die Nasenschleimhaut applizierter Wirkstoff innerhalb von 10 bis 20 Minuten rachenwärts transportiert, von wo aus dieser Wirkstoff dann entweder expektoriert oder geschluckt wird. Eine ausreichende Resorption ist also bei der Liposomenformulierung nicht immer gewährleistet.

Die Aufgabe der Erfindung ist es nun, eine pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung von wasserlöslichen Wirkstoffen in Form einer Dispersion oder Lösung bereitzustellen, wobei auf die Verwendung von Treibmitteln und Konservierungsmitteln verzichtet werden kann und die Zusammensetzung im wesentlichen wasserfrei ist.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch eine pharmazeutische Zusammensetzung gelöst, welche mindestens einen wasserlöslichen Wirkstoff, Neutralöl und gegebenenfalls einen Lösungsvermittler enthält.

5

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann ohne Zusatz von Treibmitteln mittels Vorrichtungen, die eine genau definierte Dosierung erzeugen können, auf die Nasenschleimhaut appliziert werden. Die bevorzugten Vorrichtungen umfassen gebräuchliche Pump- und Ventilsprays sowie Nasentropfen.

- 10 Die Zusammensetzung weist eine gute Resorption auf, da sie gut auf der Nasenschleimhaut haftet, zudem durch das Neutralöl eine Zellspreizung erfolgt und der Wirkstoff somit sehr leicht aus der Zusammensetzung von der Nasenschleimhaut resorbiert wird. Das Problem des pH-Wertes in wäßrigen Lösungen bezüglich einer optimalen Resorption ergibt sich bei der erfindungsgemäßen Zusammensetzung nicht. Ohne die Zilien zu zerstören, ihre Funktion
- 15 einzuschränken oder eine Veränderung der chemischen Struktur des Wirkstoffes zu verursachen kann eine maximale Resorption erreicht werden.

- Die Zusammensetzung ist bei Vorliegen einer Lösung gut filtrierbar, so daß durch eine Sterilfiltration (0,2 µm Porengröße) ohne großen Aufwand eine sterile Lösung hergestellt werden kann. Bei Vorliegen einer Dispersion kann die Sterilität ohne Probleme erreicht
- 20 werden, indem zuerst das Neutralöl steril filtriert wird und anschließend die Dispersion im geschlossenen Kreislauf angesetzt wird.

- Die Stabilität ist sehr hoch, da selbst bei einer späteren Kontamination eine Vermehrung und ein Überleben von humanpathogenen Mikroorganismen wie Bakterien, Pilze und Viren in dem Neutralöl nicht möglich ist. Aufgrund dieser Tatsache ist kein Zusatz eines
- 25 Konservierungsmittels nötig. Die Schädigung der Nasenschleimhaut und eine Beeinträchtigung der Ziliarfunktion durch Konservierungsmittel kann somit vor allem bei einer Langzeitbehandlung verhindert und auf aufwendige, langwierige Konservierungsbelastungstests verzichtet werden.

- Zudem ist die Verträglichkeit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung auf der
- 30 Nasenschleimhaut sehr gut, so daß Reizungen der Schleimhaut, hervorgerufen durch den Wirkstoff und/oder die Hilfsstoffe, minimiert und somit die Patientencompliance erhöht werden kann.

Die Herstellung ist einfach und kostengünstig, da keine weiteren Zusätze nötig sind und das Neutralöl als Träger billig ist.

Als im wesentlichen wasserfrei wird hier ein Wassergehalt in der Zusammensetzung verstanden, der durch Hydratwasser, Kristallwasser und/ oder Restfeuchtigkeit des Neutralöls, der Wirkstoffe und/ oder der Hilfsstoffe herrühren kann.

Unter dem Begriff Neutralöl werden mittelkettige Triglyceride verstanden. Diese können durch eine Veresterung von mittelkettige Fettsäuren wie z.B. Capron-, Caprin-, Capryl-, Laurin-, Myristin-, Linol- und Bernsteinsäure, insbesondere Caprin-, Capryl-, Linol- und Bernsteinsäure mit Glycerin und/ oder Propylenglykol erhalten werden (Miglyol 810, 812, 818, 840).

Die Viskosität der verwendeten Neutralöle beträgt 1-40 mPa s, insbesondere 5-20 mPa s, bevorzugt wird eine Viskosität von 8-15 mPa s.

Das bevorzugt verwendete erfindungsgemäße Neutralöl ist Miglyol 840.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann wasserlösliche Corticoide, 5-HT₁-Antagonisten, Sympatholytika/ Sympathomimetika, Anticholinergika, Entwöhnungsmittel, Analgetika, Calcium-Antagonisten, Antiemetika, Hypophysen-/Hypothalamushormone, Opiat-Antagonisten, Gerinnungshemmer, Antiparkinsonmittel, ACE-Hemmer, Insulin, Polihexanid, Allicin, Sildenafilcitrat, Lidocain-HCl, Oxytocin und/oder Coenzym Q10 als mögliche Wirkstoffkomponenten enthalten.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann aus der Gruppe der Corticoide z. B. Beclomethason, Budesonidpropionat, Flunisolidacetat, Triamcinolon, Fluticason, Betamethason-17-valerat, Glycinsäure, Fluocortolon und/ oder deren Derivate als Wirkstoffkomponente enthalten.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann aus der Gruppe der 5-HT₁-Antagonisten z.B. Sumatriptanhydrogensuccinat, Rizatriptanbenzoat und/ oder deren Derivate als Wirkstoffkomponente enthalten.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann aus der Gruppe der Sympatholytika/ Sympathomimetika z.B. Acebutolol-Hydrochlorid, Adimolol-Hydrochlorid, Adrenalinhydrogentartrat, Amosulalol-Hydrochlorid, Arotinolol-Monohydrochlorid, Betaxolol-Hydrochlorid, Bevantolol-Hydrochlorid, Bisoprololfumarat, Bopindololhydrogenmalonat, Broxaterolmaleat, Bucindolol-Hydrochlorid, Bucumolol-Hydrochlorid, Bufuralol-Hydrochlorid, Bunitrolol-Hydrochlorid, Bupranolol-Hydrochlorid, Butofilolol-Hydrochlorid, Carazolol-Hydrochlorid, Carbuterol-Hydrochlorid, Carteolol-Hydrochlorid, Carvedilol-Hydrochlorid, Celiprolol-Hydrochlorid, Cetamolol-Hydrochlorid, Cicloprolol-Hydrochlorid, Clenbuterol-Hydrochlorid, Cloranolol-Hydrochlorid, Crateolol-Hydrochlorid, Celiprolol-Hydrochlorid, Dopamin, Dobutamin-Hydrochlorid, Etilefrin-Hydrochlorid, Epanolol-Hydrochlorid, Esatenolol-Hydrochlorid, Esmolol-Hydrochlorid, Ephedrin, Fenetyllin-Hydrochlorid, Fenoterol-Hydrobromid, Formoterolfumarat, Isoprenalinsulfat, Labetalol-Hydrochlorid, Landiolol-Hydrochlorid, Levobetaxolol-Hydrochlorid, Levobunolol-Hydrochlorid, Levosalbutamol-Hydrochlorid, Mepindolol-Hydrochlorid, Metipranolol-Hydrochlorid, Metoprololtartrat, Morazon-Hydrochlorid, Nadolol-Hydrochlorid, Nebivolol-Hydrochlorid, Nipradilol-Hydrochlorid, Norfenefrin-Hydrochlorid, Noradrenalin-Hydrochlorid, Noradrenalinhydrogentartrat, Oxprenololhydrochlorid, Penbutolol-Hydrochlorid, Picumeterol-Hydrochlorid, Pimolol-Hydrochlorid, Pindolol-Hydrochlorid, Pirbuteroldihydrochlorid, Phenmetrazin-Hydrochlorid, Phenylephrin-Hydrochlorid, Phentolamin-Hydrochlorid, Phenoxybenzamin-Hydrochlorid, Prazosin-Hydrochlorid, Procaterol-Hydrochlorid, Propranolol-Hydrochlorid, Reproterol-Hydrochlorid, Salbutamolsulfat, Salmeterolxinafoat, Sotalol-Hydrochlorid, Terbutalinsulfat, Tertatolol-Hydrochlorid, Timololhydrogenmaleat, Toliprolol-Hydrochlorid, Urapidil-Hydrochlorid, und/ oder deren Derivate als Wirkstoffkomponente enthalten.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann aus der Gruppe der Anticholinergika z.B. Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid, Atropinmethylobromid, Atropinmethylnitrat, Atropinsulfat, Atropinvalerianat, Scopolaminhydrobromid, Scopolaminhydrochlorid, Scopolaminhydroiodid und/ oder deren Derivate als Wirkstoffkomponente enthalten.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann aus der Gruppe der Entwöhnungsmittel z.B. Nicotin, Disulfiram und/ oder deren Derivate, insbesondere Nicotin als Wirkstoffkomponente enthalten.

- 5 Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann aus der Gruppe der Analgetika z.B. Codein, Codeinhydrochlorid, Codeinphosphat, Tilidin, Tilidinmesylat, Tilidinhydrochlorid, Metamizol-Natrium, Dextropropoxyphenhydrochlorid, Diclofenac-Natrium, Aceclofenac-Natrium, Amfenac-Natrium, Bromfenac-Natrium, Clidanac-Natrium, Etodolac-Natrium, Felbinac-Natrium, Fentiazac-Natrium, Lonazolac-Natrium, Mofezolac-
- 10 Natrium, Oxindanac-Natrium, Tifurac-Natrium, Indomethacin-Natrium, Acemetacin-Natrium, Piroxicam, Ampiroxicam, Meloxicam-Cyclodextrin, Isoxicam, Lornoxicam, Tenoxicam, Buprenorphinhydrochlorid, Morphinacetat, Hydromorphonhydrochlorid, Oxycodonhydrochlorid, Piritramidhydrogentartrat, Levomethadonhydrochlorid, Fentanylidihydrogencitrat und/ oder deren Derivate als Wirkstoffkomponente enthalten.

15

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann aus der Gruppe der Calcium-Antagonisten z.B. Diltiazemhydrochlorid, Clentiazemhydrochlorid und/ oder deren Derivate als Wirkstoffkomponente enthalten.

- 20 Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann aus der Gruppe der Antiemetika z.B. Alizapridhydrochlorid, Batanopridhydrochlorid, Clebopridhydrochlorid, Dazopridhydrochlorid, Metoclopramidhydrochlorid, Pancopridhydrochlorid und/ oder deren Derivate als Wirkstoffkomponente enthalten.

- 25 Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann aus der Gruppe der Hypophysen-/Hypothalamushormone z.B. Tetracosactidacetat, Choringonadotrophin, Follitropin, Menotropin, Somatropin, Desmopressinacetat, Nafarelinacetat, Leuprorelinacetat, Buserelinacetat, Deslorelinacetat, Goserelinacetat, Triptorelinacetat und/ oder deren Derivate als Wirkstoffkomponente enthalten.

30

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann aus der Gruppe der Opiat-Antagonisten z. B. Naloxon, Naltrexon und/ oder deren Derivate, insbesondere Naloxon als Wirkstoffkomponente enthalten.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann aus der Gruppe der Gerinnungshemmer z.B. Heparin-Natrium, Certoparin, Dalteparin, Danaparoid, Enoxaparin, Nadroparin, Reviparin, Tinzaparin, Heparinoide und/ oder deren Derivate als
5 Wirkstoffkomponente enthalten.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann aus der Gruppe der Antiparkinsonmittel die wasserlöslichen Salze von z.B. Aptiganel, Budipin, Cabergolin, Droxidopa, Etacapon, Idazoxan, Lazabemid, Milacemid, Mofegilin, Pergolid
10 (Pergolidmesylat, Pergolidhydrochlorid), Pramipexol, Quineloran, Rasagelin, Remacemid, Ropinorol, Selegilin (Slegilinhydrochlorid), Talipexol, Tolcapon und/ oder deren Derivate als Wirkstoffkomponente enthalten.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann aus der Gruppe der ACE-
15 Hemmer z.B. Alacepril, Benazepril, Captopril, Ceronapril, Cilazapril, Denapril, Enalapril, Enalaprilmaleat, Fosinopril, Imidapril, Lisinopril, Moexipril, Moveltipril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Ramiprilat, Rentiapril, Spirapril, Temocapril, Trandolapril, Utibapril, Zofenopril und/ oder deren Derivate als Wirkstoffkomponente enthalten.

20 Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann einen Wirkstoffgehalt von 0.01-15 Gew.%, insbesondere 0.08-5 Gew.%, bevorzugt 0.1, 0.2, 0.5 und 1 Gew.% aufweisen. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtmenge der pharmazeutischen Zusammensetzung.

25 Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann gegebenenfalls noch Antioxidantien wie z.B. α -Tocopherol, α -Tocopherolester, Ascorbinsäure, Ascorbinsäureester (-myristat, -palmitat und -stearat), β -Carotin, Cystein, Acetylcystein, Folsäure (Vitamin-B₂-Gruppe), Phytinsäure, cis- und/ oder trans-Urocansäure, Karnosin (N- β -Alanin-L-Histidin), Histidin, Flavone, Flavonoide, Lycopin, Tyrosin, Gluthation, Gluthationester, α -Liponsäure,
30 Ubichinon, Nordihydroguaiaretsäure (NDGA), Gallussäureester (Ethyl-, Propyl-, Octyl-, Dodecylgallat), Phosphorsäurederivate (Monophosphate, Polyphosphate), Butylhydroxytoluol (BHT), Butylhydroxyanisol (BHA), Tetraoxydimethylbiphenyl (TDBP), Polyalkohole, Citronensäure, Weinsäure, Edetinsäure (EDTA als Di-Na- oder Di-Na-Ca-Salz),

Coniferylbenzoat und/ oder deren Derivate enthalten, die die Aufnahme durch die Nasenschleimhaut fördern und/ oder das Neutralöl zusätzlich stabilisieren.

Der Gehalt der gegebenenfalls zugefügten Antioxidantien kann 0,001-1 Gew.%, bezogen auf die Gesamtmenge der pharmazeutischen Zusammensetzung, betragen.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann gegebenenfalls noch Lösungsvermittler wie z.B. Lysophosphatidylcholin, Lysophosphatidylglycerol, Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylserin, Phosphatidylinosit(ol)e, Spingophospholipide, Natriumdodecylsulfat, Natriumcetylstearylsulfat, Natriumdioctylsulfosuccinat, Cetylstearylalkohol, Cetylalkohol, Stearylalkohol, Cholesterol, Sorbitanmonooleat, Sorbitanmonopalmitat, Sorbitanmonostearat, Sorbitantrioleat, Sorbitantristearat, Sorbitanmonolaurat, Polysorbat 20, Polysorbat 60, Polysorbat 80, Polysorbat 40, Macrogol-1500-glyceroltriricinoleat, Macrogol-Glycerolhydroxystearat, Macrogol-1000-Glycerolmonolaurat, Macrogol-1000-Glycerolmonooleat, Macrogol-1000-Glycerolmonostearat, Polyoxyl40stearat, Polyoxyl50stearat, Polyoxyl23laurylether, Polyoxyl20cetostearylether, Polyoxyl10olylether, Glycerolmonostearat und/ oder Poloxamer enthalten.

Diese Lösungsvermittler können eine Lösung des wasserlöslichen Wirkstoffes in dem Neutralöl unterstützen bzw. ermöglichen und u.a. eine evtl. auftretende Adsorptionsverbindung des Wirkstoffes mit der Wandung des Behälters (Ablagerung) verhindern.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann gegebenenfalls noch Resorptionsverstärker wie z.B. Dimethyl- β -Cyclodextrin, Permethyl- β -Cyclodextrin, Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin, randomisiertes methyliertes β -Cyclodextrin, Carboxymethyl- β -Cyclodextrin, Maltosyl- β -Cycodextrin, γ -Cyclodextrin, Natriumtaurofusidat, Natriumglykocholat, Laureth-9 und/ oder α -Lecithin enthalten.

Die Erfindung wird durch nachstehende Beispiele näher erläutert, ohne aber den Erfindungsumfang damit einzuschränken.

Beispiel 1:

- 1 g (-)-Nicotin wird in 100 ml Miglyol 840 eingebracht. Diese Zusammensetzung wird sterilisiert und in ein Pumpspray mit einem Dosisvolumen von 50 µl abgefüllt. Die
- 5 Wirkstoffkonzentration beträgt bei einem 50 µl Sprühstoß 500 µg (-)-Nicotin.

Beispiel 2:

- 20 mg Polyhexanid werden in 100 ml Miglyol 840 eingebracht (0,02 %ige Formulierung).
- 10 Diese Zusammensetzung wird sterilisiert und in ein Pumpspray abgefüllt.

Beispiel 3:

- 40 mg Polyhexanid werden in 100 ml Miglyol 840 eingebracht (0,04 %ige Formulierung).
- 15 Diese Zusammensetzung wird sterilisiert und in ein Pumpspray abgefüllt.

Beispiel 4:

Konzentrat von Polyhexanid:

- 20 20 g Polyhexanid werden in 100 ml Miglyol 840 eingebracht (20 %ige Formulierung).

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung enthaltend mindestens einen wasserlöslichen Wirkstoff, Neutralöl und gegebenenfalls mindestens einen Lösungsvermittler.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Zusammensetzung im wesentlichen wasserfrei
5 ist.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch mittelkettige Triglyceride als Neutralöl.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach Anspruch 3,
10 gekennzeichnet durch Ester, gebildet durch Veresterung von Capron-, Caprin-, Capryl-, Laurin-, Myristin-, Linol- und/ oder Bernsteinsäure mit Glycerin oder Propylenglykol, als mittelkettigen Triglyceride
5. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach Anspruch 3 oder 4, gekennzeichnet durch Ester, gebildet durch Veresterung von Caprin-, Capryl-, Linol- und/
15 oder Bernsteinsäure mit Glycerin oder Propylenglykol, als mittelkettige Triglyceride.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch eine Viskosität des Neutralöls von 1- 40 mPa s.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach Anspruch 6,
20 gekennzeichnet durch eine Viskosität des Neutralöls von 5- 20 mPa s.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach Anspruch 6 oder 7, gekennzeichnet durch eine Viskosität des Neutralöls von 8- 15 mPa s.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch wasserlösliche Corticoide, 5-HT₁-Antagonisten, Sympatholytika/
5 Sympathomimetika, Anticholinergika, Entwöhnungsmittel, Analgetika, Calcium-Antagonisten, Antiemetika, Hypophysen-/Hypothalamushormone, Opiat-Antagonisten, Gerinnungshemmer, Antiparkinsonmittel, ACE-Hemmer, Insulin, Polihexanid, Allicin, Sildenafilcitrat, Lidocain-HCl, Oxytocin und/oder Coenzym Q10 als wasserlöslichen Wirkstoff.
- 10 10. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach Anspruch 9, gekennzeichnet durch Nicotin, Polyhexanid und/ oder Naloxon als Wirkstoff.
11. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Wirkstoffgehalt von 0,01- 15 Gew.%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung.
- 15 12. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach Anspruch 11, gekennzeichnet durch einen Wirkstoffgehalt von 0,08- 5 Gew.%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung.
13. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach Anspruch 11 oder 12, gekennzeichnet durch einen Wirkstoffgehalt von 0.1, 0.2, 0.5 oder 1 Gew.%, jeweils
20 bezogen auf das Gesamtgewicht der pharmazeutischen Zusammensetzung.
14. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch mindestens ein Antioxidationsmittel.
15. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach Anspruch 14, gekennzeichnet durch α -Tocopherol, α -Tocopherolester, Ascorbinsäure,
25 Ascorbinsäureester, β -Carotin, Cystein, Acetylcystein, Folsäure, Phytinsäure, cis- und/oder trans-Urocansäure, Karnosin, Histidin, Flavone, Flavonoide, Lycopin, Tyrosin, Gluthation, Gluthationester, α -Liponsäure, Ubichinon, Nordihydroguaiarsäure, Gallussäureester, Phosphorsäurederivate, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tetraoxydimethylbiphenyl, Polyalkohole, Citronensäure, Weinsäure, Edetinsäure (EDTA
30 als Di-Na- oder Di-Na-Ca-Salz), Coniferylbenzoat und/ oder deren Derivate als Antioxidationsmittel.
16. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch mindestens einen Lösungsvermittler

17. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach Anspruch 16, gekennzeichnet durch Lysophosphatidylcholin, Lysophosphatidylglycerol, Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylserin, Phosphatidylinosit(ol)e, Spingophospholipide, Natriumdodecylsulfat, Natriumcetylstearylsulfat, Natriumdioctylsulfosuccinat, Cetylstearylalkohol, Cetylalkohol, Stearylalkohol, Cholesterol, Sorbitanmonooleat, Sorbitanmonopalmitat, Sorbitanmonostearat, Sorbitantriöleat, Sorbitantristearat, Sorbitanmonolaurat, Polysorbat 20, Polysorbat 60, Polysorbat 80, Polysorbat 40, Macrogol-1500-glyceroltriricinoleat, Macrogol-Glycerolhydroxystearat, Macrogol-1000-Glycerolmonolaurat, Macrogol-1000-Glycerolmonoleat, Macrogolstearat, Polyoxyl40stearat, Polyoxyl50stearat, Polyoxyl23laurylether, Polyoxyl20cetostearylether, Polyoxyl10ölylether, Glycerolmonostearat und/ oder Poloxamer als Lösungsvermittler.
18. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, gekennzeichnet durch mindestens einen Resorptionsverstärker.
19. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Anwendung nach Anspruch 18, gekennzeichnet durch Dimethyl- β -Cyclodextrin, Permethyl- β -Cyclodextrin, Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin, randomisiertes methyliertes β -Cyclodextrin, Carboxymethyl- β -Cyclodextrin, Maltosyl- β -Cyclodextrin, γ -Cyclodextrin, α -Cyclodextrin, Natriumtaurofusidat, Natriumglykocholat, Laureth-9 und/ oder α -Lecithin als Resorptionsverstärker.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/04800

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/12 A61K47/44

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 474 453 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 11 March 1992 (1992-03-11) column 2, line 38 -column 3, line 2 example 10 ---	1-9, 11-13, 18,19
X	EP 0 301 392 A (PIERREL SPA) 1 February 1989 (1989-02-01) page 2, line 31 - line 39 page 2, line 51 -page 4, line 15 example 4 ---	1-9,11, 12,18
X	WO 97 38663 A (DUGGER HARRY A III ;FLEMINGTON PHARMACEUTICAL CORP (US)) 23 October 1997 (1997-10-23) example 2 claims 1-17 --- -/--	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

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

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 October 2000

Date of mailing of the international search report

23/10/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Epskamp, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/04800

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 91 16929 A (NOVONORDISK AS) 14 November 1991 (1991-11-14) page 6 -page 12, line 5 page 15, line 1 - line 6 page 18, line 4 -page 19, line 10 page 51, line 1 - line 14 example 7 -----	1-12, 14-19
A	SUCKER H, ET AL: "Pharmazeutische Technologie" 1991, GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART, DE, ISBN: 3-13-395802 XP002149442 page 661 -page 669 & DOLDER R: "Rhinologische Präparate (Kapitel 17.2)" page 662, paragraph 2.2; figure 17.3 page 667, left-hand column, last paragraph -right-hand column, last paragraph; figure 17.4 -----	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

...formation on patent family members

Inter national Application No

PCT/EP 00/04800

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0474453	A	11-03-1992	CA 2050425 A	04-03-1992
			JP 6107557 A	19-04-1994
			US 5554378 A	10-09-1996

EP 0301392	A	01-02-1989	IT 1222395 B	05-09-1990
			AT 76753 T	15-06-1992
			AU 618547 B	02-01-1992
			AU 2005188 A	02-02-1989
			DK 393188 A	31-01-1989
			JP 1050823 A	27-02-1989
			NO 883200 A	31-01-1989
			NZ 225546 A	21-12-1990
			PH 26712 A	15-09-1992
			US 5010056 A	23-04-1991
			ZA 8805417 A	28-06-1989

WO 9738663	A	23-10-1997	US 5955098 A	21-09-1999
			AU 2190797 A	07-11-1997
			CA 2252050 A	23-10-1997
			EP 0904055 A	31-03-1999

WO 9116929	A	14-11-1991	AT 164080 T	15-04-1998
			AU 687496 B	26-02-1998
			AU 1358695 A	01-06-1995
			AU 654950 B	01-12-1994
			AU 7643591 A	14-11-1991
			AU 7880991 A	27-11-1991
			CA 2082495 A	11-11-1991
			CN 1056812 A	11-12-1991
			CS 9101361 A	15-04-1992
			DE 69129110 D	23-04-1998
			DE 69129110 T	10-12-1998
			DK 532546 T	28-12-1998
			EP 0532546 A	24-03-1993
			ES 2117642 T	16-08-1998
			PT 97610 A	31-01-1992
			US 5397771 A	14-03-1995
			US 5428006 A	27-06-1995
			US 5693608 A	02-12-1997
			ZA 9103433 A	27-01-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/04800

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/12 A61K47/44

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data, MEDLINE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 474 453 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 11. März 1992 (1992-03-11) Spalte 2, Zeile 38 -Spalte 3, Zeile 2 Beispiel 10 ---	1-9, 11-13, 18,19
X	EP 0 301 392 A (PIERREL SPA) 1. Februar 1989 (1989-02-01) Seite 2, Zeile 31 - Zeile 39 Seite 2, Zeile 51 -Seite 4, Zeile 15 Beispiel 4 ---	1-9,11, 12,18
X	WO 97 38663 A (DUGGER HARRY A III ;FLEMINGTON PHARMACEUTICAL CORP (US)) 23. Oktober 1997 (1997-10-23) Beispiel 2 Ansprüche 1-17 --- -/--	1-12



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. Oktober 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

23/10/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Epskamp, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/04800

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 91 16929 A (NOVONORDISK AS) 14. November 1991 (1991-11-14) Seite 6 -Seite 12, Zeile 5 Seite 15, Zeile 1 - Zeile 6 Seite 18, Zeile 4 -Seite 19, Zeile 10 Seite 51, Zeile 1 - Zeile 14 Beispiel 7 ----	1-12, 14-19
A	SUCKER H, ET AL: "Pharmazeutische Technologie" 1991, GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART, DE, ISBN: 3-13-395802 XP002149442 Seite 661 -Seite 669 & DOLDER R: "Rhinologische Präparate (Kapitel 17.2)" Seite 662, Absatz 2.2; Abbildung 17.3 Seite 667, linke Spalte, letzter Absatz -rechte Spalte, letzter Absatz; Abbildung 17.4 -----	1-19

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/04800

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0474453 A	11-03-1992	CA 2050425 A JP 6107557 A US 5554378 A	04-03-1992 19-04-1994 10-09-1996
EP 0301392 A	01-02-1989	IT 1222395 B AT 76753 T AU 618547 B AU 2005188 A DK 393188 A JP 1050823 A NO 883200 A NZ 225546 A PH 26712 A US 5010056 A ZA 8805417 A	05-09-1990 15-06-1992 02-01-1992 02-02-1989 31-01-1989 27-02-1989 31-01-1989 21-12-1990 15-09-1992 23-04-1991 28-06-1989
WO 9738663 A	23-10-1997	US 5955098 A AU 2190797 A CA 2252050 A EP 0904055 A	21-09-1999 07-11-1997 23-10-1997 31-03-1999
WO 9116929 A	14-11-1991	AT 164080 T AU 687496 B AU 1358695 A AU 654950 B AU 7643591 A AU 7880991 A CA 2082495 A CN 1056812 A CS 9101361 A DE 69129110 D DE 69129110 T DK 532546 T EP 0532546 A ES 2117642 T PT 97610 A US 5397771 A US 5428006 A US 5693608 A ZA 9103433 A	15-04-1998 26-02-1998 01-06-1995 01-12-1994 14-11-1991 27-11-1991 11-11-1991 11-12-1991 15-04-1992 23-04-1998 10-12-1998 28-12-1998 24-03-1993 16-08-1998 31-01-1992 14-03-1995 27-06-1995 02-12-1997 27-01-1993