



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 34 476 T2** 2008.01.03

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 227 812 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 34 476.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/27463**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 968 725.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/026658**

(86) PCT-Anmeldetag: **05.10.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **19.04.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **07.08.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **18.04.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.01.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/451** (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

415083 08.10.1999 US

(73) Patentinhaber:

Schering Corp., Kenilworth, N.J., US

(74) Vertreter:

Uexküll & Stolberg, 22607 Hamburg

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**ANDRZEJEWSKI, Stephen J., Mendham, NJ
07945, US; KREUTNER, William, West Paterson,
NJ 07424, US**

(54) Bezeichnung: **TOPISCHE NASENBEHANDLUNG MIT DESLORATADIN UND MOMETASON FUROAT**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Behandlung von Nasenerkrankungen und insbesondere topische Behandlungen, die ein Antihistamin zusammen mit einem Kortikosteroid verwenden.

Einführung in die Erfindung

[0002] Allergische Krankheiten sind weltweit weit verbreitet, führen für die Gesellschaft zu sehr bedeutsamen Behandlungskosten und Kosten in Form von Fehlen am Arbeitsplatz und verringerter Produktivität des Arbeitnehmers. Diese Krankheiten manifestieren sich oft in Form von akuter oder chronischer Rhinitis, die mitunter auch als saisonale und ganzjährige Rhinitis beschrieben wird. Zu den Symptomen der allergischen Rhinitis kann jegliche Zahl von: Rötung der Augen; Sekretion aus den Augen; Schwellung der Nase; Reizung von Augen und Gaumen; Niesen und Hypersekretion gehören. Die Symptome stellen sich in der Regel sehr rasch nach Einwirkung von Allergenen ein, die häufigsten hiervon sind Gras, Pollen und Schimmelsporen. Die allergische Rhinitis tritt während der Frühjahrs- und Sommermonate verstärkt auf, einige Personen leiden jedoch ganzjährig an den Symptomen, die sich im Frühjahr und Sommer verstärken.

[0003] Wenn in der Luft befindliche Allergene mit spezifischen Antikörpern reagieren, die an den Mastzellmembranen sitzen, reagieren die Mastzellen unter Freisetzung von Histamin in einem Prozess, der als Degranulation bezeichnet wird. Histamin ist ein potenter Vasodilatator und erhöht die mikrovaskuläre Permeabilität, wodurch Plasma in den extravaskulären Raum fließen kann und dadurch Ödeme hervorruft.

[0004] Antihistamine, die systemisch allein oder zusammen mit sympathomimetischen Abschwellmitteln verabreicht werden, sind traditionell die Arzneimittel der Wahl zur Behandlung der allergischen Rhinitis gewesen. Zu anderen Therapieformen gehören die Verwendung von topisch aufgebrachtem Cromolyn-Natrium, hyper-tonen Salzlösungen oder Immunotherapie.

[0005] Antihistamine sind auch direkt auf die Nasengewebe angewendet worden. Über Experimente unter Verwendung des Antihistamins Azatadin ist von R. M. Naclerio et al., "In Vivo Model for the Evaluation of Topical Antiallergic Medications, Archives of Otolaryngology, Band 110, Seiten 25–27, 1984, und von A. G. Togias et al., "Demonstration of Inhalation of Mediator Release from Human Mast Cells by Azatadine Base, In Vivo and In Vitro Evaluation," Journal of the American Medical Association, Band 255, Seiten 225–229, 1986, berichtet worden. Ein derzeit erhältliches kommerzielles Produkt stellt Azelastin in einer Nasensprayform auf Wasserbasis zur Verfügung.

[0006] Hagen et al. offenbaren zudem in US 4,787,612 Kortikosteroidtherapie der Nase als effektives Mittel zur Behandlung der allergischen Rhinokonjunktivitis und dieses wird hier in vollem Umfang zum Zweck der Bezugnahme zitiert. EP-A1-0 760 127 offenbart Nasensprayzusammensetzungen, die sowohl ein Glukokortikosteroid als auch ein Antihistamin enthalten, das Leukotrien-inhibierende Eigenschaften besitzt, zur Behandlung der Rhinokonjunktivitis. Die internationale Patentanmeldung WO 97/46243 offenbart pharmazeutische Zusammensetzungen zur nasalen Verabreichung, die ein Glukokortikoid und ein rasch wirkendes Antihistamin umfassen, zur Behandlung der allergischen Rhinitis.

[0007] Trotz der vielen Offenbarungen auf dem Sektor der allergischen Rhinitis bleibt ein Bedarf an Zusammensetzungen, die topisch angewendet werden können, um verbesserte Linderung der Symptome der Rhinitis mit einer sehr geringen Häufigkeit nachteiliger Wirkungen, insbesondere Sedierung zu liefern.

Zusammenfassung der Erfindung

[0008] Die vorliegende Erfindung liefert die Verwendung von Desloratadin zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Rhinitis durch eine Kombinationstherapie, die die topische Anwendung von Desloratadin und Mometasonfuroat beinhaltet. Gemäß einem zweiten Aspekt liefert die Erfindung die Verwendung von Mometasonfuroat zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Rhinitis durch eine Kombinationstherapie, die die topische Anwendung von Desloratadin und Mometasonfuroat beinhaltet.

[0009] Die aktiven Substanzen können zusammen oder separat verabreicht werden. Es ist jedoch bevorzugt, dass sie zusammen verabreicht werden, am meisten bevorzugt in einer einzelnen Formulierung.

[0010] Die Behandlung kann unter Verwendung intranasaler Zusammensetzungen bewirkt werden, die wässrig oder nicht wässrig sind. Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird eine Fluidzusammensetzung bereitgestellt, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie Desloratadin und Mometasonfuroat in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

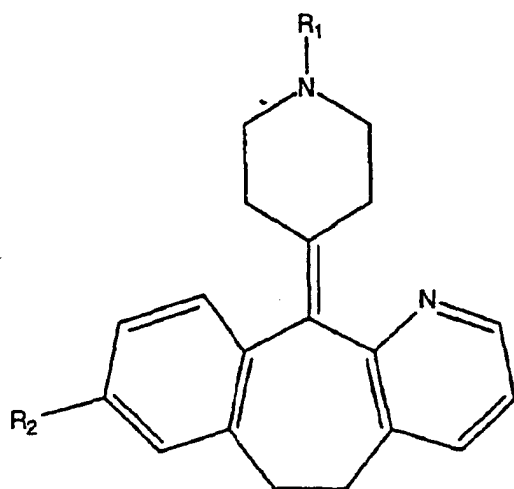
[0011] Obwohl es möglich ist, dass ein Teil der topisch angewendeten Wirkstoffe zu systemischen Konzentrationen führen, wie durch Absorption durch Nasen- oder andere Schleimhautmembranen oder durch den Gastrointestinaltrakt nach Verschlucken, resultiert der gewünschte Behandlungseffekt zumindest am Anfang aus einem äußeren Kontakt der angewendeten Wirkstoffe mit den Nasengeweben.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0012] Zu den Symptomen der allergischen Rhinitis gehören üblicherweise Reizung von Augen und Gaumen, Sekretion der Augen, Röte der Augen, Niesen, Schleimhypersekretion und Juckreiz. Eine spätere Manifestation des Zustands ist Schwellung der Nase. Die allergische Rhinitis kann vom saisonalen oder ganzjährigen Typ sein. Andere Typen von Rhinitis, wie vasomotorische Rhinitis, zeigen einige der gleichen Symptome und sprechen in der Regel in unterschiedlichem Ausmaß auf ähnliche Behandlung an.

[0013] Seit den Vierziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts sind verschiedene "Antihistamine" bekannt. Diese Mittel sind, wenn sie sich auch in ihren chemischen Strukturen unterscheiden, Histamin-H₁-Rezeptorantagonisten, die an diese Rezeptoren binden und dadurch die Bindung von Histamin verhindern. Die moderneren Antihistamine haben ein deutlich geringeres Potential zur Durchquerung der Blut-Hirn-Schranke, damit besitzen sie nicht das wohl bekannte Sedierungspotential von vielen der älteren Mittel.

[0014] Zu den bekannten Antihistaminen gehören drei mit einer eng verwandten chemischen Strukturbeziehung: Azatadin, Loratadin und Desloratadin (auch als "Descarboethoxyloratadin" oder "DCL" bekannt). Ihre gemeinsame Struktur ist wie folgt:



wobei Azatadin eine -CH₃ Gruppe für R₁ und Wasserstoff für R₂ aufweist; Loratadin eine -C(O)OCH₂CH₃ Gruppe für R₁ und Chlor für R₂ aufweist und Desloratadin Wasserstoff für R₁ und Chlor für R₂ aufweist.

[0015] Azatadin ist ein potentes topisches (d. h. lokal wirkendes) Antihistamin, wie aus den oben beschriebenen Druckschriften von Naclerio et al. und Togias et al. bekannt ist. Der Wirkstoff hat bei vielen Leuten jedoch ein deutliches Sedierungspotential; die Druckschrift von Togias et al. sprach bei einem von acht getesteten Subjekten von Benommenheit. Sowohl Loratadin als auch Desloratadin haben ein deutlich geringeres Sedierungspotential, verglichen mit Azatadin, daher wären sie allgemein bevorzugt. Loratadin wird in EP-A1-0 780 127 als brauchbar in topischen Zusammensetzungen bezeichnet, die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben bei diesem Wirkstoff jedoch keinen brauchbaren Grad von topischer Aktivität gefunden. Die Literatur berichtet nichts in Bezug auf die topische Aktivität von Desloratadin, obwohl die internationale Patentanmeldung WO 96/20708 topische Dosierung erwähnt; diese topische Dosierung betrifft, wenn man den Kontext berücksichtigt, offenbar ein alternatives Mittel, um systemische Mengen des Wirkstoffs zu erreichen. Es wird daher davon ausgegangen, dass die topische (d. h. lokale) Antihistaminwirksamkeit keine vorhersagbare Eigenschaft von Verbindungen mit dieser allgemeinen chemischen Struktur ist.

[0016] Kortikosteroide, die erfindungsgemäß brauchbar sind, haben potente Glucokortikoidaktivität und

schwache Mineralkortikoidaktivität. Diese Mittel beeinflussen den Entzündungszustand, der schließlich aus der allergischen Reaktion resultiert. Das erfindungsgemäß bevorzugte Kortikosteroidmittel ist Mometason, wobei die Erwähnung jeglicher Basiswirkstoffe speziell Hydrate und andere Additionsverbindungen davon sowie pharmazeutisch annehmbarer Salze davon einschließt. Die folgenden repräsentativen Wirkstoffverbindungen sind derzeit in den Vereinigten Staaten kommerziell erhältlich: Betamethasonacetate, -dipropionat und Natriumphosphat; Dexamethasonbase, -acetat und Natriumphosphat; Beclomethasondipropionat; Flunisolidbase; Triamcinolonacetamid, -diacetat und -hexacetamid; Fluticasonpropionat; Mometasonfuroat und -furoatmonohydrat; und Budesonidbase. Mometason (allgemein in Form seines Furoats oder Furoatmonohydrats verwendet) ist wegen seiner sehr geringen systemischen Bioverfügbarkeit besonders vorteilhaft.

[0017] Mometasonfuroatmonohydrat wird kommerziell als wässrige Nasenspraysuspension formuliert und unter dem Namen NASONEXTM verkauft.

[0018] Mometasonfuroat und Desforatadin werden jeweils in einem pharmazeutisch annehmbaren, intranasalen Träger verabreicht.

[0019] Die aktiven Substanzen sind vorzugsweise in einem wässrigen Träger vorhanden, darin gelöst, um eine leicht erreichbare physikalische Stabilität während der Lagerung und Reproduzierbarkeit der Dosis zu liefern. Bestimmte Kortikosteroide sind jedoch in wässrigen Medien recht unlöslich. Desloratadin hat in wässrigen Medien auch begrenzte Löslichkeit. Wenn sich keine Lösung herstellen lässt, wird der wässrige Träger zur Bildung einer Suspensionsformulierung mit einem oder mehreren aktiven Bestandteilen verwendet, die in Form eines mikronisierten Pulvers gleichförmig darin dispergiert sind. Jeder wässrige Formulierungstyp kann zweckmäßig in Sprühflaschen verpackt werden, vorzugsweise solchen mit Dosierpumpenabgabemitteln; es ist sehr erwünscht, derartige Vorrichtungen zur Abgabe reproduzierbarer Mengen der Formulierung zu verwenden, da die Wirkstoffe recht potent sind.

[0020] Der gewünschte Isotonizitätsgrad der erfindungsgemäßen wässrigen Zusammensetzungen kann beispielsweise unter Verwendung von Natriumchlorid oder anderen pharmazeutisch annehmbaren Mitteln bewirkt werden, wie Dextrose, Borsäure, Citronensäure, Natriumtartrat, Natriumphosphat, Kaliumphosphat, Propylenglykol oder anderen anorganischen oder organischen gelösten Materialien oder Mischungen davon. Natriumchlorid ist insbesondere für Puffer bevorzugt, die Natriumionen enthalten. Weitere Beispiele für Natriumchloridäquivalente sind in A. R. Gennaro, Herausgeber, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. Ausgabe, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, USA, (1990) auf den Seiten 1491–1497 offenbart.

[0021] Die Viskosität der Zusammensetzungen kann mit einem Verdickungsmittel auf dem gewünschten Niveau gehalten werden. Zu geeigneten Verdickungsmitteln gehören beispielsweise Xanthan-Gummi, Carrageen, Gemische aus mikrokristalliner Cellulose und Natriumcarboxymethylcellulose und dergleichen einschließlich pharmazeutisch annehmbarer Salze davon. Es können auch Mischungen von Verdickungsmitteln verwendet werden. Die Konzentration des Verdickungsmittels variiert in Abhängigkeit von dem gewählten Mittel. Die wichtige Überlegung ist die Verwendung einer Menge, die die gewünschte Viskosität ergibt. Viskose Zusammensetzungen werden normalerweise aus Lösungen oder Suspensionen durch die Zugabe dieser Verdickungsmittel hergestellt. Für Suspensionsprodukte sind Mittel bevorzugt, die thixotrope Zusammensetzungen erzeugen, da diese Zusammensetzungen die Stabilität der Suspensionen fördern; viele Teilchenmaterialien neigen zum Aggregieren, wenn sie nicht suspendiert bleiben, und lassen sich schwer erneut dispergieren.

[0022] Bevorzugte Zusammensetzungen innerhalb des Bereichs dieser Erfindung enthalten etwa 0,01 bis etwa 10 eines Feuchthaltemittels, um Austrocknen der Schleimhautmembranen zu inhibieren und Reizung zu verhindern. Es sind viele pharmazeutisch annehmbare Feuchthaltemittel brauchbar, einschließlich beispielsweise Sorbitol, Propylenglykol, Glycerin oder Mischungen davon. Die Konzentration variiert, wie bei den Verdickungsmitteln, mit dem gewählten Mittel, obwohl die Anwesenheit oder Abwesenheit dieser Mittel oder ihre Konzentration kein wesentliches Merkmal der Erfindung ist.

[0023] Allgemein wird ein pharmazeutisch annehmbares Konservierungsmittel verwendet, um die Lagerbarkeit der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen zu erhöhen. Benzylalkohol ist geeignet, obwohl eine Vielfalt anderer Konservierungsmittel einschließlich beispielsweise Paraben, Phenylethylalkohol, Thimerosal, Chlorbutanol, Phenylquecksilberacetat und Benzalkoniumchlorid verwendet werden kann. Eine geeignete Konzentration des Konservierungsmittels ist 0,001 Gew.% bis 2 Gew.%, obwohl es in Abhängigkeit von dem gewählten Mittel eine deutliche Variation geben kann. Es können auch Mischungen von Konservierungsmitteln verwendet werden.

[0024] Den erfindungsgemäßen topischen Nasenzusammensetzungen können viele weitere optionale Bestandteile zugefügt werden. Zu diesen weiteren Bestandteilen gehören verschiedene Polymere, um die Filmbildungseigenschaften und Substantivität der Formulierung zu unterstützen, Antioxidantien, und Mittel, die zu ästhetischen Zwecken geeignet sind, wie Duftstoffe.

[0025] Eine weitere bevorzugte Form für nasal verabreichte Arzneimittel ist ein mit Druck beaufschlagtes Dosierinhaliergerät. Diese Produkte verwenden üblicherweise ein niedrig siedendes Chlorfluorkohlenstoff- oder Fluorkohlenwasserstoff-Treibmittel, in dem die Wirkstoffsubstanzen (manchmal mithilfe eines Co-Lösungsmittels, wie eines Alkohols) gelöst oder suspendiert werden können. Da Chlorfluorkohlenstoff-Treibmittel als umweltschädlich angesehen werden, ist derzeit die Verwendung einer Fluorkohlenwasserstoffalternative bevorzugt, wie 1,1,1,2-Tetrafluorethan ("HFC-134a") oder 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan ("HFC-227"). Die Formulierung ist in einem druckbeständigen Behälter enthalten, wie einem Polymer-, Glas- oder Aluminiumkanister, und mit einem Dosierventil ausgestattet, das bei jeder Betätigung ein festes Volumen der Zusammensetzung freisetzt. Natürlich werden üblicherweise Additive verwendet, um für die Schmierung des Ventils zu sorgen, das Aufrechterhalten einer stabilen Lösung oder Suspension zu unterstützen, und zu anderen Zwecken. Es ist bei diesen Formulierungen oft erwünscht, die Wirkstoffsubstanz chemisch zu modifizieren; beispielsweise wird Beclomethasondipropionat in der Regel in mit Druck beaufschlagten Aerosolen in Form einer mikronisierten Additionsverbindung (wie eines Solvats oder Clathrats) mit einem Molekül des Chlorfluorkohlenstoff- oder Fluorkohlenwasserstoff-Treibmittels verwendet.

[0026] In mit Druck beaufschlagte Aerosolformulierungen werden oft Tenside eingebracht, um das Aufrechterhalten einer stabilen Dispersion von Komponenten zu unterstützen und das Aufrechterhalten einer richtigen Funktion des Dosierventils zu unterstützen. Die üblicherweise verwendete Ölsäure ist in Konzentrationen, die etwa 50 µg bei jeder Ventilbetätigung liefern, geeignet. Da die Mengen der inaktiven Substanzen in einem Medikament immer minimiert werden sollen, sollte die niedrigste Konzentration verwendet werden, die die gewünschte Wirkung ergibt. Zu anderen brauchbaren Tensiden gehören, ohne darauf begrenzt zu sein, Sorbitantriostearat, Cetylpyridiniumchlorid, Sojalecithin, Polyoxyethylen(20)sorbitanmonolaurat, Polyoxyethylen(10)stearylether, Polyoxyethylen(2)oleylether, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Ethylenediamin-Blockcopolymere, Polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockcopolymere, Castorölethoxylat und Mischungen von beliebigen zwei oder mehreren. Es ist bei der Auswahl eines Tensidsystems allgemein bevorzugt, dass das Tensid in dem Treibmittel oder in einer Alkohol-Treibmittel-Lösung löslich ist. Es können bei jedem gewünschten Tensid einfache Experimente zur Messung der Reproduzierbarkeit der Arzneimittelabgabe verwendet werden, um die optimale Tensidmenge für jede gegebene Formulierung und jedes gegebene Abgabesystem zu identifizieren.

[0027] Die Wahl geeigneter Trägerformen hängt von der genauen Natur der speziellen erforderlichen nasalen Dosierform ab, z. B. ob das/die Arzneimittel zu einer Nasenlösung (zur Verwendung als Tropfen oder Spray), einer Nasensuspension, einer Nasensalbe, einem Nasengel oder einer anderen Nasenform formuliert wird bzw. werden. Einige dieser Formen sind jedoch weniger anfällig für reproduzierbare Dosismessung und gleichförmige Anwendung auf die Nasenschleimhaut. Man sollte bei der Wahl der Dosierform im Auge behalten, dass das Behandlungsziel die Beeinflussung von allergischen und entzündlichen Prozessen der Nasengewebe ist, und nicht die Bereitstellung irgendwelcher maximierten systemischen Niveaus der Wirkstoffe. Es ist vorteilhaft, eine Zusammensetzung zu verwenden, die sich über eine maximale Fläche der Nasenschleimhautgewebe verteilt, wodurch die gesprühten Dosierformen allgemein bevorzugt werden.

[0028] In der vorliegenden Erfindung ist Mometasonfuroat in der Regel in einer topischen Nasendosierform in Konzentrationen von etwa 0,001 % bis etwa 0,2 % vorhanden, vorzugsweise etwa 0,01 % bis etwa 0,1 %. Desloratadin ist in der Regel in Konzentrationen von etwa 0,05 % bis etwa 10 %, vorzugsweise etwa 0,2 % bis etwa 5 % vorhanden.

[0029] Die Zusammensetzung wird vorzugsweise durch topische Anwendung einer sicheren und wirksamen Menge auf die Nasenschleimhaut angewendet, um die unerwünschten Nasensymptome zu behandeln. Die Menge des Desloratadins und Mometasonfuroats und die Frequenz der topischen Anwendung auf die Nasenschleimhaut kann gemäß den persönlichen oder medizinischen Bedürfnissen variieren, es wird als Beispiel jedoch vorgeschlagen, dass die Anwendung im Bereich von etwa ein Mal pro Tag bis etwa vier Mal täglich, vorzugsweise nicht mehr als zwei Mal täglich und am meisten bevorzugt ein Mal täglich liegt. Dosierformen werden typischerweise hergestellt, um etwa 10 µg bis etwa 1000 µg Mometasonfuroat und etwa 100 µg bis etwa 5 mg Desloratadin pro Sprühbetätigung oder dosiertem Dosis-"Stoß" abzugeben. Eine typische Dosis umfasst ein bis vier Sprühvorgänge pro Nasenloch. Es ist der Bequemlichkeit halber allgemein bevorzugt, dass jede Dosis der beiden Wirkstoffe zum gleichen Zeitpunkt verabreicht wird, wobei insbesondere beide in einer ein-

zelenen Formulierung vorliegen. Mometasonfuroat muss möglicherweise jedoch in anderen Intervallen dosiert werden als Desloratadin, daher können unterschiedliche Formulierungen und Dosierschemata verwendet werden. Zu optionalen Bestandteilen, die erfindungsgemäß brauchbar sind, gehören topisch wirksame Abschwellmittel. Zu erfindungsgemäß brauchbaren Abschwellmitteln gehören die sympathomimetischen Amine, einige Beispiele hierfür sind Ephedrin, Levmetamphetamin, Propylhexedrin, Xylometazolin, Phenylephrin, Naphazolin, Oxymetazolin und pharmazeutisch annehmbare Salze davon. Es sind auch Mischungen dieser Abschwellmittel brauchbar.

[0030] Die sympathomimetischen Mittel können, wenn sie in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen verwendet werden, in Konzentrationen von etwa 0,01 bis etwa 0,5 vorzugsweise etwa 0,05 bis etwa 0,1 eingebracht werden.

[0031] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können gegebenenfalls auch Antiallergika enthalten. Geeignete Antiallergika enthalten Cromolyn, das vermutlich die Mastzellendegranulation bewirkt, sie sind jedoch nicht darauf begrenzt.

[0032] Mukolytika, wie Acetylcystein und Antimuscarinika, wie Ipratropiumbromid und Tiotropiumbromid, können in ähnlicher Weise in die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eingebracht werden.

[0033] In den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen werden Nicht-Opiat-Analgetika, wie Oxaprozin, Acetaminophen, Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Etedolac, Denbuprofen, Fenoprofen, Flurbiprofen, Indomethacin, Ketoprofen, Naproxen, pharmazeutisch annehmbare Salze davon, optisch aktive Racemate davon und Mischungen davon gegebenenfalls auch verwendet.

[0034] Synthetische Opiatanalgetika, wie Oxycodon, Buprenorphin, Meperidin, Methadon, Propoxyphen, Pentazocin, pharmazeutisch annehmbare Salze davon und Mischungen davon können vorteilhaft auch eingebracht werden. Es können auch verschiedene aromatische Komponenten verwendet werden (z. B. Aldehyde und Ester). Zu diesen aromatischen Verbindungen gehören beispielsweise Menthol, Kampher, Eukalyptol, Benzaldehyd (Kirsche, Mandel), Citral (Zitrone, Limone), Neral, Decanal (Orange, Zitrone), Aldehyd C-B, Aldehyd 0-9 und Aldehyd 0-12 (Zitrusfrüchte); Tylaldehyd (Kirschmandel), 2,6-Dimethyloctanal (grüne Früchte) und 2-Dodecenal (Zitrus, Mandarine). Es können auch Mischungen dieser aromatischen Verbindungen verwendet werden. Es ist oft auch erwünscht, beliebige der wohl bekannten natürlichen oder synthetischen Aromatisierungsmittel einzubringen, einschließlich ohne Einschränkung Minz- oder Fruchtaromen.

[0035] In den folgenden Beispielen beschreiben und zeigen Beispiele 1 und 2 Ausführungsformen innerhalb des Bereichs der vorliegenden Erfindung. Beispiele 3 und 4 liegen nicht innerhalb des Bereichs der Erfindung und sind angeführt, um zu jenen der vorliegenden Erfindung analoge Formulierungen zu illustrieren.

BEISPIEL 1

[0036] Eine 12 kg Charge eines wässrigen Nasensprays wurde unter Verwendung der folgenden Bestandteile hergestellt:

Komponente	Gramm
Mometasonfuroatmonohydrat, mikronisiert	6
Desloratadin, mikronisiert	1
Avicel™ RC-591	240
Glycerin	252
Citronensäure	24
Natriumcitrat	33,6
Polysorbat 60	1,2
Benzalkoniumchlorid	2,4
Phenylethylalkohol	30

[0037] Die Zusammensetzung wurde nach dem folgenden Verfahren hergestellt: (a) das Avicel RC-591 (eine Mischung von mikrokristalliner Cellulose und Cellulosegummi, angeboten von FMC Corporation, Philadelphia, Pennsylvania, USA) wurde in etwa 6 kg Wasser dispergiert und das Glycerin zugegeben; (b) die Citronensäure

und das Natriumcitrat wurden in etwa 250 g Wasser gelöst, danach zu der Dispersion von Stufe a gegeben; (c) das Polysorbat 80 wurde in etwa 400 g Wasser gelöst und unter kontinuierlichem Rühren wurden beide Wirkstoffsubstanzen zugegeben; (d) die Mischung aus Stufe c wurde zu der Dispersion von Stufe b gegeben, und (e) das Benzalkoniumchlorid und der Phenylethylalkohol wurden in einer geringen Menge Wasser dispergiert und zu der Mischung von Stufe d gegeben, danach wurde ausreichend Wasser zugefügt, um ein Gesamtchargengewicht von 12 kg zu liefern.

[0038] Diese Suspension kann mit einer typischen Pumpsprayvorrichtung verabreicht werden, die vorzugsweise ein Volumen von 100 Mikrolitern pro Betätigung abgibt.

BEISPIEL 2

[0039] Formulierungen für mit Druck beaufschlagten Dosierinhaliergeräten wurde unter Verwendung der Bestandteile Mometasonfuroat ("MF"), Desloratadin ("DCL"), Ölsäure ("OLEIC"), Ethanol ("ETOH") und des Treibmittels 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan ("HFC-227") hergestellt, wobei die in der folgenden Tabelle angegebenen Zahlendarstellungen Gewichtsprozent bedeuten.

[0040]

Formulierung	MF	DCL	OLEIC	ETOH	HFC-227
A	0,112	0,5	0,001	2,497	96,889
B	0,028	0,5	0	1,75	96,889
C	0,112	1	0,011	2,497	96,379
D	0,448	0,25	0	0	99,302
E	0,112	0,1	0	2,497	97,290
F	0,448	0,1	0,011	1,5	93,054
G	0,224	0,05	0,011	4	93,22
H	0,028	0,1	0,001	3	94,371
I	0,028	0,02	0,011	2,499	97,442

[0041] Die Aerosolformulierungen wurden nach irgendeinem der folgenden Verfahren oder beliebigem Äquivalent davon hergestellt:

- (1) Alle Komponenten außer dem HCF-227 wurden in Aerosolkanister eingebracht, die Kanister wurden auf eine Temperatur unter dem Siedepunkt des Treibmittels gekühlt, die erforderliche Menge des flüssigen Treibmittels wurde zugegeben und Dosierventile auf die Kanister aufgepresst;
- (2) alle Komponenten außer dem HFC-227 wurden in Aerosolkanister eingebracht, Dosierventile wurden auf die Kanister aufgepresst und flüssiges Treibmittel durch die Ventile in die Kanister eingebracht, oder
- (3) eine Menge der Formulierung wurde durch Mischen der erforderlichen Mengen der Komponenten in einer geeigneten gekühlten Umgebung unter dem Siedepunkt des Treibmittels hergestellt, und die gut gemischte Formulierung wurde in Aerosolkanister eingebracht, die zuvor mit Dosierventilen versehen wurden.

BEISPIEL 3

[0042] Mit Druck beaufschlagte Aerosol-Dosierinhaliergeräte wurden mit den folgenden Formulierungen hergestellt, wobei "BDP" Beclomethasondipropionat ist, "DCL" Desloratadin ist, "ETOH" Ethanol ist und "HFC-134a" das Treibmittel 1,1,1,2-Tetrafluorethan ist.

[0043]

Formulierung	BDP	DCL	ETOH	HFC-134a
1	0,1	2	5	92,9
2	0,3	0,01	8	91,69

[0044] Die Wirkstoffsubstanzen wurden mit dem Ethanol gemischt und gerührt oder Ultraschallbewegung ausgesetzt, um mindestens das BDP zu lösen, und die Mischung wurde in Aerosolkanister gegeben. Nachdem die Kanister auf eine Temperatur unter dem Siedepunkt des Treibmittels abgekühlt worden waren, wurde das

flüssige Treibmittel in die Kanister dosiert. Dann wurden Dosierventile auf die Kanister aufgespresst, die 50 µl pro Betätigung abgeben sollten.

BEISPIEL 4

[0045] Die topische Wirksamkeit von Desloratadin zur Verhinderung der histamininduzierten Anstiege der vaskulären Permeabilität in der Nasenschleimhaut wurde mit derjenigen von Loratadin verglichen.

[0046] Meerschweinchen wurden betäubt, und es wurde intravenös in Mengen von 30 mg pro Kg Körpergewicht Evans-Blau-Farbstoff verabreicht. Nach 5 Minuten wurde 100 µl Menge entweder eines Vehikels (1 Vol.% Dimethylsulfoxid in einem wässrigen Puffer, der 10 mM $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ gelöst in 0,9 Gew.% NaCl war, eingestellt auf pH 7,2) oder einer Antihistaminlösung indem Vehikel in die Nasenöffnungen eingebracht, wobei 50 µl pro Nasenloch verwendet wurden. Der nasale Luftweg wurde mit einer Trachealkanüle verschlossen, die in Kopfrichtung eingesetzt wurde, und 10 Minuten nach der Einbringung von Antihistamin oder Vehikel wurde eine Perfusion von 1 mM Histamin in dem oben beschriebenen Puffer mit einer Rate von 0,2 ml/Minute 30 Minuten lang durch die Kanüle laufen gelassen und das aus den äußeren Nasenlöchern austretende Perfusatfluid wurde aufgefangen. Die Farbstoffkonzentration in dem Perfusat wurde spektrophotometrisch analysiert, wobei höhere Farbstoffkonzentrationen anzeigen, dass durch die exogene Histamineinwirkung höhere Grade von mikrovaskulärer Permeabilität verursacht wurden.

[0047] Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle wiedergegeben, wobei Mittelwerte der prozentualen Inhibierung der Vasopermeabilität gezeigt werden, verglichen mit jener, die nur mit Vehikel gemessen wurde, wobei bis zu acht Tiere pro Dosis getestet wurden.

Arzneimittel	Dosis, µg	% Inhibierung
Loratadin	1	13
	3	41
	10	49
	30	10
Desloratadin	0,1	0
	0,3	36
	1	50
	3	69
	10	56

[0048] Desloratadin ist in diesem Test ungefähr eine Größenordnung aktiver als Loratadin. Die anscheinend anormalen Ergebnisse für die höchsten Loratadinmengen können auf jene Mengen der Verbindungen zurückgeführt werden, die in 100 µl Vehikel nicht vollständig löslich sind.

Patentansprüche

1. Verwendung von Desloratadin zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Rhinitis durch eine Kombinationstherapie, die die topische Anwendung von Desloratadin und Mometasonfuroat beinhaltet.

2. Verwendung von Mometasonfuroat zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Rhinitis durch eine Kombinationstherapie, die die topische Anwendung von Desloratadin und Mometasonfuroat beinhaltet.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Desloratadin und Mometasonfuroat in separaten Dosierungsformen vorliegen.

4. Verwendung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Desloratadin und Mometasonfuroat in einer einzelnen Dosierungsform vorliegen.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament in Form eines wässrigen Nasensprays vorliegt.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament in Form eines mit Druck beaufschlagten Dosierinhaliergeräts vorliegt.

7. Fluidzusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass sie Desloratadin und Mometasonfuroat in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

8. Zusammensetzung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass einer oder beide von Desloratadin und Mometasonfuroat als suspendierte Teilchen vorliegen.

9. Zusammensetzung nach Anspruch 7 oder Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger ein wässriges Medium enthält.

10. Zusammensetzung nach Anspruch 7 oder Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger ein niedrig siedendes Chlorfluorkohlenstoff- oder Fluorkohlenwasserstoff-Treibmittel enthält.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen