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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum Internationales Büro





(43) Internationales Veröffentlichungsdatum 25. Oktober 2007 (25.10.2007)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer WO 2007/118653 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation: *A61K 9/51* (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/003217
- (22) Internationales Anmeldedatum:

11. April 2007 (11.04.2007)

- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 10 2006 016 978.6 11. April 2006 (11.04.2006) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): KOKO KOSMETIKVERTRIEB GMBH & CO. KG [DE/DE]; Moltkestrasse 25, 42799 Leichlingen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LAUTEN-SCHLÄGER, Hans [DE/DE]; Neusser Gasse 50, 50259 Pulheim (DE). ELIAS, Ilan [DE/DE]; Dillenburgerstrasse 29 A, 60439 Frankfurt am Main (DE).
- (74) Anwalt: KEIL & SCHAAFHAUSEN; Cronstettenstrasse 66, 60322 Frankfurt am Main (DE).

- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

 ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

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

- (54) Title: NANOPARTICLE CONTAINING NICOTINE AND/OR COTININE, DISPERSIONS AND USE THEREOF
- (54) Bezeichnung: NANOPARTIKEL, ENTHALTEND NICOTIN UND/ODER COTININ, DISPERSIONEN UND DIE VERWENDUNG DERSELBEN
- (57) Abstract: The invention relates to nanoparticles containing nicotine and/or cotinine. The invention further relates to dispersions containing said nanoparticles. Also disclosed are corresponding galenic forms, in particular novel transdermal forms, containing nicotine and cotinine in nanoparticulate from and use thereof for cigarette weaning.
- (57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Nanopartikel, enthaltend Nicotin und/oder Cotinin. Darüber hinaus betrifft die vorliegende Erfindung Dispersionen, die diese Nanopartikel enthalten. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind dementsprechend insbesondere neue transdermale Galeniken, umfassend Nicotin und Cotinin in nanopartikulärer Form und deren Verwendung zur Zigarettenentwöhnung.



WO 2007/118653 PCT/EP2007/003217

Nanopartikel, enthaltend Nicotin und/oder Cotinin, Dispersionen und die Verwendung derselben

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Nanopartikel, enthaltend Nicotin und/oder Cotinin. Darüber hinaus betrifft die vorliegende Erfindung Dispersionen, die diese Nanopartikel enthalten. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind dementsprechend insbesondere neue transdermale Galeniken, umfassend Nicotin und Cotinin in nanopartikulärer Form und deren Verwendung zur Zigarettenentwöhnung und zu medizinischen Zwecken, insbesondere zur Behandlung von ADHD (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder), Parkinsons Erkrankung, Alzheimers Erkrankung, Binswanger Erkrankung und zur topischen Stimulierung von äußeren Geschlechtsorganen, sowie die entsprechenden Behandlungsverfahren.

15

20

25

30

10

5

Stand der Technik:

Das Zigarettenrauchen führt neben der Inhalation von Nicotin zur Aufnahme vieler unerwünschter, zum Teil toxischer, carcinogener, mutagener und teratogener Stoffe. Die Zigarettenentwöhnung ist vielen Rauchern immer wieder ein Anliegen, wobei Rückfälle nach Abstinenzzeiten häufig auftreten.

Es besteht daher ein großer Bedarf an Mitteln, die geeignet sind, Raucher bei der Zigarettenentwöhnung zu unterstützen, wobei diese Mittel in der Lage sein sollten, Nicotin oder Cotinin kontrolliert als Monosubstanz abzugeben.

Gemäß dem Stand der Technik werden hierbei häufig Aerosole oder orale Darreichungsformen verwendet, welche jedoch häufig zu unerwünschten Nebenwirkungen führen. Auch etabliert sind transdermale Systeme, insbesondere in der Form von Pflastern, Gelen, Salben und Filmen. Diese werden hiernach

10

15

auch als "Grundlage" oder "Grundlagen" bezeichnet. An derartige Systeme wird eine Reihe von Anforderungen gestellt:

- (1) Die Wirkstoffe Nicotin und/oder Cotinin sollten in der Grundlage entweder fein dispergiert oder gelöst sein.
- (2) Die Wirkstoffe müssen aus der Grundlage in die Haut freigesetzt werden können.
- (3) Die Freisetzung sollte kontrolliert, d. h. gleichmäßig über einen längeren Zeitraum erfolgen, um unerwünschte Konzentrationsspitzen zu vermeiden. Gleichzeitig aber sollte die Penetration möglichst schnell und rückstandsfrei erfolgen. Trotzdem müssen die Permeation und die darauf folgende Wirkung der Droge aber kurz nach der Applikation einsetzen.
- (4) Die Inhaltsstoffe der Grundlage müssen hautverträglich sein, d.h. sie dürfen weder irritierend noch sensibilisierend sein und sie dürfen sich nicht negativ auf das Regenerationsverhalten der Haut auswirken insbesondere, wenn sie über längere Zeit angewandt werden.
- (5) Die Inhaltsstoffe der Grundlage sollten möglichst physiologisch sein und dementsprechend für die Haut keinen Fremdköper darstellen.
- Die bisher bekannten transdermalen Systeme erfüllen die Voraussetzungen (1) bis (5) nur zum Teil. Deshalb werden bei den zurzeit handelsüblichen transdermalen Systemen häufig unerwünschte Veränderungen der Haut aber auch vor allem an der Aufklebstelle beschrieben. Dabei kommt es zu Hautrötungen, Schwellungen, Juckreiz, Hautausschlag, Brennen und allergischen Erscheinungen.

So schädigen z. B. alkoholisch hoch konzentrierte Gele die Barrierefunktion der Haut durch eine massive Störung der so genannten Lipiddoppelschichten (Bilayer), die in der Hauptsache aus Cholesterin, Ceramiden und Palmitinsäure im

Verhältnis 1:1:1 bestehen. Dabei treten nicht nur eine Austrocknung der Haut, sondern bei längerer Anwendung auch Dermatosen auf. Dies gilt nicht nur für hohe Konzentrationen von Ethanol, sondern auch von Isopropylalkohol, Propylenglykol und anderen ein- oder mehrwertigen Alkoholen. Alkohol dient in diesen Systemen als Lösungsmittel und wird deshalb hochkonzentriert eingesetzt. Wünschenswert sind daher, sofern Alkohol als nicht irritierendes und nicht sensibilisierendes, keimhemmendes Medium dienen soll, Konzentrationen bis kleiner oder gleich 20 Gew.-%. Diese Konzentrationen führen aber bei den bekannten Systemen nur zu einer sehr unbefriedigenden oder ganz ausbleibenden Permeation, da gerade die Störung der Barrierefunktion durch hohe Alkoholkonzentrationen den Transport des Nicotins durch die Haut bewirkt. Rein wässrige Lösungen sind daher erfahrungsgemäß völlig unwirksam, da die Hautlipide insbesondere bei fettiger Haut - ein Eindringen ganz unterbinden.

5

10

15

20

25

Analog wie Alkohole stören ebenso alle anderen lösungsmittelbasierten Penetrationsbeschleuniger wie z. B. Dimethylsulfoxid (DMSO) die Hautbarriere und fallen überdies häufig durch ihren Geruch unangenehm auf. Sie sind daher für eine Daueranwendung wenig geeignet. Die Hautbarriere wird im Übrigen in gleicher Weise durch emulgatorhaltige O/W-Salben und -Cremes geschädigt, erkennbar durch einen erhöhten Auswascheffekt. Dieser Effekt, der insbesondere zu Unverträglichkeiten bei atopischer Haut führt, ist zwar bei W/O-Salben und W/O-Cremes weniger ausgeprägt; doch führt in diesem Fall der damit verbundene Einsatz von okklusiven Ölen und Wachsen wie Paraffinöl, Vaseline (Petrolatum) und Erdwachsen bei W/O-Rezepturen wiederum zu einem verminderten Regenerationsvermögen der Haut. Darüber hinaus senken Mineralöle und verwandte Stoffe den transepidermalen Wasserverlust (TEWL) signifikant; die damit verbundene Quellung der Haut hat eine Schädigung der Integrität der Hautbarriereschichten zur Folge. Für Pflaster und Filme gilt das gleiche wie für Mineralöle: die Haut wird versiegelt, der TEWL und die Regenerationsfähigkeit

der Haut nehmen ab. Alle diese Systeme entsprechen daher nicht den physiologischen Erfordernissen der Haut.

Für den Fall des Vorliegens atopischer Haut wurden gemäß dem Stand der Technik liposomale Rezepturen mit Phosphatidylcholin (Bilayer mit wässrigem Innenraum) vorgeschlagen, diese haben jedoch gegenüber Nanopartikeln entscheidende Nachteile:

5

10

- (a) Hilfsstofffreie liposomale Systeme können nur in sehr geringem Umfang Öle speichern in der Regel maximal 1%. Diese sind aber für eine optimale Einstellung einer gleichmäßigen Freisetzungsrate über einen längeren Zeitraum unentbehrlich.
- (b) Die Speicherfähigkeit von Liposomen für Sterine ist in der Regel noch geringer als die für Öle.
- (c) Der TEWL wird durch Liposomen erhöht. D. h. die Anwendung von Liposomen ist bei barrieregestörter Haut nicht zu empfehlen.
 - (d) Die Freisetzungsrate von Nicotin aus der Hornschicht ist hoch und zeitlich begrenzt, da der Retard-Effekt der Öle und Sterine fehlt.
- Wünschenswert ist demnach ein transdermales System, das die oben beschriebenen Voraussetzungen (1) bis (5) erfüllt und die beschriebenen Nachteile der bisher bekannten Grundlagen nicht aufweist. Diese Aufgabe ist insofern besonders schwierig zu lösen, da die Wirkstoffe Nicotin und Cotinin einerseits die Lipiddoppelschichten der Haut passieren sollen, andererseits die Grundlage die Passage ermöglichen muss, aber die Lipiddoppelschichten (Hautbarriere) weder stören noch zerstören darf. Die Grundlage sollte folglich chemisch mit den Hautbestandteilen harmonieren, darf physikalisch gesehen die Struktur der Haut nicht schädigen und muss mikrobiologisch einwandfrei sein. Dabei darf die mikrobiologische Unbedenklichkeit bei den besonders anfälligen wasserhaltigen

10

15

20

25

PCT/EP2007/003217

Systemen nicht mittels üblicher Konservierungsstoffe hergestellt werden, da diese - wie z. B. die Liste der zugelassenen Konservierungsmittel des Anhangs der Europäischen Kosmetikverordnung zeigt - durchweg sensibilisierend wirken können. Bei transdermalen Systemen ist die Sensibilisierungsgefahr sehr groß, da die Konservierungsstoffe zusammen mit dem Nicotin oder Cotinin die Hautbarriere passieren. Dies gilt im Übrigen auch für Duftstoffe, auf die in transdermalen Rezepturen ebenfalls verzichtet werden muss. Man kann daher als Ziel definieren, dass die gewünschte transdermale Zubereitung weder Konservierungsstoffe, noch Duftstoffe, Emulgatoren, Mineralöle oder den Mineralölen ähnlich okklusiv wirkende Stoffe (z. B. indifferente, langkettige Silikone) enthalten darf. Dies erschwert die Lösung der Aufgabe erheblich. Darüber hinaus ist zu beachten, dass die Penetration des Wirkstoffes in die Hornschicht der Haut, wie oben schon angedeutet, schnell erfolgen muss, die Permeation, d. h. der Transport aus der toten Hornschicht in die darunter liegenden lebenden Hautschichten aber langsam und gleichmäßig verlaufen muss, um gleichermaßen einen schnellen Wirkungseintritt und eine lang anhaltende gleichmäßige Wirkung zu gewährleisten.

Aufgabe der Erfindung ist es deshalb, Nicotin- und/oder Cotinin in einer Form bereit zu stellen, welche auch in Arzneimitteln verwendet werden kann, und das entsprechende Mittel ferner hinsichtlich der benannten Nachteile der aus dem Stand der Technik bekannten Mittel verbessert ist. Diese Verbesserung soll für verschiedene Applikationsformen, insbesondere die topische Verabreichung, gewährleistet sein. Im Bereich der topischen Anwendung soll erreicht werden, dass das Nicotin- und/oder sein Metabolit Cotinin besser von der Haut aufgenommen werden kann.

Diese Aufgaben werden durch die Gegenstände der Patentansprüche gelöst.

WO 2007/118653 PCT/EP2007/003217

Es wurde überraschend gefunden, dass Nanopartikel, die Nicotin- und/oder Cotinin enthalten, sich hervorragend eignen, in Formulierungen zur topischen Verabreichung deren Eigenschaften erheblich zu verbessern. Bei topischer Applikation wird der Wirkstoff (oder die Wirkstoffe) weit besser von der Haut resorbiert als es bei der Anwendung herkömmlicher Formulierungen dieser Wirkstoffe der Fall ist.

So lassen sich überraschend die Bedingungen des gewünschten transdermalen Systems dadurch realisieren, indem man Nicotin und/oder seinen Metabolit Cotinin in die zuvor dargelegte nanopartikuläre Form überführt.

10

15

20

25

30

5

Der Vorteil dieser Nanopartikel-Dispersion liegt daher vor allem in der sehr guten pharmakologischen Steuerbarkeit. Da das neu entwickelte transdermale System außerdem praktisch ganz ohne Filme, Pflaster (Patch) oder andersartige oberflächliche Abdeckungen auskommt, werden bei seiner Anwendung keine unerwünschten Veränderungen der Haut beobachtet.

Durch die erfindungsgemäßen Maßnahmen wird unter anderem erreicht, dass das Nicotin und/oder sein Metabolit Cotinin rasch in die Hornschicht der Haut penetrieren. Überraschend wird der Wirkstoff aus der Hornschicht langsam und gleichmäßig in die tieferen Hautschichten freigesetzt. Aus den tieferen Hautschichten können das Nicotin und/oder sein Metabolit Cotinin in die Blutbahn gelangen und sich damit im gesamten Körper verteilen.

Diese Vorteile werden erzielt, ohne dass die Applikationsform gesundheitsbedenkliche Verbindungen umfassen muss, die die Lipiddoppelschichten der Haut (Hautbarriere) stören oder zerstören. Dieser Vorteil wird erreicht, da die vorliegenden Dispersionen nur hautphysiologisch verträgliche Komponenten enthalten, die nicht irritierend und sensibilisierend wirken und die Eigenregeneration der Haut nicht beeinträchtigen. Überraschenderweise sind die Dispersionen der vorliegenden Erfindung mikrobiologisch stabil.

Diese erfindungsgemäße transdermale Applikationsform stellt sozusagen ein virtuelles "Intradermales-Patch-System" dar, welches in der Haut ein Reservoir an Nicotin und/oder Metabolit Cotinin platziert und aus diesem Reservoir heraus für einen bestimmten Zeitraum frei werden lässt.

5

Die dargelegten Wirkstoffe Nicotin und/oder Cotinin sind an sich bekannt und können von einer Vielzahl an Quellen kommerziell erhalten werden. Die genannten Wirkstoffe weisen ein relativ kleines Molekulargewicht von 162,23 Dalton (Nicotin) bzw. 176,22 Dalton (Cotinin) auf.

10

15

Neben den zuvor dargelegten Wirkstoffen können die erfindungsgemäßen Nanopartikel mindestens ein physiologisch annehmbares Fett und/oder Öl enthalten. Physiologisch annehmbare Fette und/oder Öle sind unter anderem bekannte, hautpflegende pflanzliche Öle. Dabei sind physiologisch kompatible Triglyceride und Ester oder Mischungen derselben dem pflanzlichen Öl gleichwertig; auch feste Ester und Triglyceride können eingesetzt werden, wobei die Mischung vorzugsweise flüssig ist.

20

Zu den bevorzugten Ölen gehören unter anderem Rizinusöl, Avocadoöl, Weizen-keimöl, Macadamianussöl, Sanddornöl, Aprikosenkernöl, Mandelöl, Hanföl, Leinsamenöl, Sesamöl, Olivenöl, Sojaöl, Sonnenblumenöl, Palmkernöl, Kokosöl, Maiskeimöl, Palmöl, Rüböl, Sesamöl, Safloröl, Jojobaöl, Erdnussöl, Sheabutter, und Kakaobutter. Die zuvor dargelegten Öle können einzeln oder als Mischung verwendet werden. Neben den natürlichen Ölen können auch hydrierte Öle verwendet werden, die vielfach als gehärtete Öle bezeichnet werden.

25

30

Die oben genannten Öle umfassen vielfach Ester der Palmitinsäure, der Stearinsäure, der Ölsäure, der Rizinolsäure, der 11-Hydroxypalmitinsäure, der 12-Hydroxystearinsäure und/oder der Myristinsäure, Cabronsäure, Caprylsäure (MCT-Bestandteil), Caprinsäure (MCT-Bestandteil), Laurinsäure, Isostearinsäure,

Linolsäure und Adipinsäure. Darüber hinaus können auch Ester von Fettsäuren mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen eingesetzt werden. Die Alkoholkomponenten der Ester sind ebenfalls bekannt, wobei sowohl einwertige als auch mehrwertige Alkohole geeignet sind, wie zum Beispiel Ethanol, Methanol, Isopropylalkohol, Cetylalkohol, Glycerin, Oleylalkohol, Octanol, Isobutanol, Butanol. Zu den Triglyceriden und Estern zählen beispielsweise Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, Isopropylmyristat, Triolein, Ölsäureethylester, Isostearinsäureester, Palmitinsäurecetylester, mittelkettige gesättigte Triglyceride (MCT), Octylstearat, Octyldodecylstearoylstearat, Mono-, Di-, Tri- und Polyglyceride der Rizinol-, 12-Hydroxystearin-, 11-Hydroxystearinsäureoctylester, Linolsäure, Rizinolsäureoctyldodecylester, 12-Hydroxystearinsäureoctylester, Linolsäuremethyl- und -ethylester, Linolsäuremono-, di- und triglyceride.

5

10

15

20

25

Darüber hinaus können bevorzugte erfindungsgemäße Nanopartikel mindestens ein Sterin umfassen. Zu den bevorzugten Sterinen gehören insbesondere Cholesterin, β-Sitosterin, Stigmasterin und/oder Campesterin, Ergosterin, Lanosterin, Fucosterin, Brassicasterin, Fungisterin. Diese Verbindungen können einzeln oder als Mischung in reiner Form, angereichert oder als natürlicher Bestandteil von Wachsen eingesetzt werden. Angereichert sind Sterine beispielsweise in dem Unverseifbaren von Avocadoöl oder anderen fetten Ölen enthalten. Des Weiteren sind Sterine Bestandteile der Sheabutter, Kakaobutter, Lanolin und/oder Lanolinalkoholen. Vielfach enthalten die eingesetzten Öle und Fette von Natur aus Sterine in einer ausreichenden Menge.

Des Weiteren können bevorzugte Nanopartikel mindestens ein Phosphatidylcholin in nativer und/oder hydrierter Form enthalten.

Die Nanopartikel weisen vorzugsweise eine Größe im Bereich von 50 bis 500 nm, besonders bevorzugt im Bereich von 60 bis 150 nm auf. Der Fachmann wird je

nach anvisierter Verwendung des Arzneimittels auf an sich bekannter und in geeigneter Weise die Nanopartikel herstellen.

5

10

15

20

25

30

Beispielsweise lassen sich die Bedingungen des gewünschten transdermalen Systems dadurch realisieren, indem man das Nicotin, welches ein relativ kleines Molekulargewicht (162.23 Dalton) hat, oder aber seinen Metabolit Cotinin (176,22 Dalton) in einem physiologisch annehmbaren Fett und/oder Öl, vorzugsweise einem hautpflegenden pflanzlichen Öl löst, das möglichst auch Sterine enthält, die dem in der Haut vorkommenden Cholesterin strukturell ähnlich sind. Dabei sind physiologisch kompatible Triglyceride und Ester oder Mischungen derselben dem pflanzlichen Öl gleichwertig; auch feste Ester und Triglyceride können eingesetzt werden, wobei die Mischung vorzugsweise eine ölige Konsistenz hat. Dem Nicotin-Öl-Gemisch oder Cotinin-Öl-Gemisch können bei Bedarf Sterine zugesetzt werden, soweit sie nicht schon in den pflanzlichen Ölen und Fetten von Natur aus enthalten sind. Sterine haben wie Cholesterin einen hautbarriereverstärkenden Effekt. Die Nicotin-Öl-Lösung oder Cotinin-Öl-Lösung wird zusammen mit Phosphatidylcholin und einer entsprechenden Menge Wasser oder verdünntem Alkohol einer Hochdruckhomogenisierung unterworfen. Dabei entstehen flüssige Nanopartikel, die sich durch eine besonders kleine Größe von etwa 50 - 500 nm (abhängig von den Konzentrationsverhältnissen der Einzelkomponenten) auszeichnen. Die Oberfläche der Nanopartikel besteht nach dieser Herstellungsprozedur aus Phosphatidylcholin und gegebenenfalls zum Teil auch aus Sterinen, während sich im Kern der Nanopartikel das Öl mit dem gelösten Nicotin oder Cotinin befindet. Es handelt sich also um Partikel, die eine ähnliche Größe wie pflanzliche oder tierische Zellen besitzen und in ihrer Hülle Phosphatidylcholin, den wichtigsten Baustoff der Zellmembranen pflanzlicher und tierischer Zellen enthalten. Der Unterschied der Nanopartikel zu lebenden Zellen besteht darin, dass das Phosphatidylcholin unilammelar (Monolayer) angeordnet ist, während es in den Zellmembranen Bilayer bildet und dort einen wässrigen Innenraum umschließt. Diese so hergestellten Nanopartikel integrieren sich aufgrund ihrer Zusammensetzung bei der Penetration in die Hornschicht störungsfrei in die Lipid-Doppelschichten der Hautbarriere und entlassen von dort ganz kontrolliert den Wirkstoff Nicotin oder Cotinin in die tieferen, lebenden Hautschichten (Permeation). Messungen zeigen, dass der individuelle TEWL der Haut konstant bleibt oder nur geringfügig gesenkt wird. Die Senkung des TEWL - wenn sie überhaupt auftritt - ist ein vorübergehender Effekt, der durch den teilweisen enzymatischen Abbau der eingeschleusten Triglyceride zu Di- und Monoglyceriden sowie Glycerin nach wenigen Stunden wieder aufgehoben wird. Gleiches gilt für die Verwendung physiologisch kompatibler Ester. Diese Regulierung entspricht der Funktionsweise der natürlichen Homöostase der Haut.

Dementsprechend sind auch Dispersionen, die die erfindungsgemäßen Nanopartikel enthalten, Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

15

20

25

10

5

Diese Dispersionen enthalten neben den zuvor dargelegten Bestandteilen insbesondere Wasser und/oder Alkohole. Der Anteil des Wassers in der Dispersion liegt vorzugsweise im Bereich von 30 Gew.-% bis 95 Gew.-%. Bevorzugte Alkohole umfassen vorzugsweise 2 bis 6 Kohlenstoffatome, wobei diese Alkohole 1, 2, 3 oder mehr Hydroxygruppen aufweisen können. Zu den bevorzugten Alkoholen gehören beispielsweise Ethylalkohol, Propylenglykol, Butylenglykol, Pentylenglykol, Hexylenglykol, Glycerin, Isopropylalkohol und Sorbitol, wobei diese Alkohole einzeln oder als Mischung eingesetzt werden können. Besonders bevorzugt umfassen die Dispersionen sowohl Wasser als auch mindestens einen Alkohol. Der Anteil des Alkohols (oder der Alkohole) beträgt vorzugsweise 5 Gew.-% bis 25 Gew.-%, besonders bevorzugt 10 Gew.-% bis 20 Gew.-%.

Bevorzugte Dispersionen enthalten

5

15

20

25

- 0,01 bis 10 Gew.-%, 0,5 Gew.-% bis 2 Gew.-% Nicotin- und/oder Cotinin,
- 2 bis 40 Gew.-%, 5 Gew.-% bis 30 Gew.-% physiologisch annehmbare Fette und/oder Öle,
- 0,01 bis 5 Gew.-% Sterin, sowie
- 0,5 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 2 Gew.-% bis 5 Gew.-% Phosphatidyl-cholin in nativer und/oder hydrierter Form,
- 5 bis 25 Gew.-% Alkohol und
- 30 bis 95 Gew.-% Wasser,
- 10 jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Dispersion.

Es hat sich überraschenderweise auch gezeigt, dass das neue transdermale System keine weiteren zusätzlichen (Hilfs-)Stoffe benötigt, um die eingangs erwähnten Bedingungen (1) bis (5) zu gewährleisten. Die Bedingungen der chemischen und physikalischen Kompatibilität sind ebenfalls gegeben. Mikrobiologisch ist die Nanopartikel-Dispersion stabil, wenn ein End-Alkoholgehalt zwischen 10% und 20% eingehalten wird. Damit ist die Dispersion auch frei von jeglichen sensibilisierenden oder irritierenden Stoffen oder Stoffkonzentrationen. Die neuen Nanopartikel lassen sich in einfachster Weise dosieren, indem sie mit einer Pipette oder mittels einer Ampulle auf die Haut aufgetragen werden. Die erfindungsgemäße Dispersion wird unmittelbar nach dem Verteilen rückstandslos von der Hornschicht aufgenommen. Filme, Pflaster oder andersartige oberflächliche Abdeckungen sind daher überflüssig. Die nachfolgende Permeation erfolgt aus der Hornschicht heraus durch die darunter liegenden Hautschichten gleichmäßig über einen längeren Zeitraum, der durch die Art und/oder die Menge des verwendeten Öls und/oder Fetts und der darin enthaltenen Sterine beliebig verkürzt oder verlängert werden kann.

Die Nicotin-Nanopartikel können sowohl auf gesunder als auch auf barrieregestörter Haut aufgetragen werden, da Phosphatidylcholin die Bildung des Ceramid I, des wichtigsten Barrierestoffs der Haut, durch seinen Linolsäureanteil langfristig fördert. Demnach ist die Nanopartikel-Dispersion insbesondere auch sehr gut für atopische Haut geeignet.

Eine bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Nicotin- oder Cotinin-Nanopartikel-Dispersion kann demnach hauptsächlich aus den Komponenten (1) bis (5) bestehen:

10

15

20

- (1) Nicotin und/oder Cotinin
- (2) Pflanzliche Öle oder gleichwertige Triglyceride oder Triglyceridmischungen sowie physiologisch kompatible Ester: (a) fette Öle wie z. B. Avocadoöl, Weizenkeimöl, Macadamianussöl, Sanddornöl, Aprikosenkernöl, Mandelöl, Hanföl, Leinsamenöl, Sesamöl, Olivenöl, Sojaöl, Sonnenblumenöl, Erdnussöl in natürlicher und hydrierter Form; (b) Triglyceride und Ester wie z. B. Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, Isopropylmyristat, Triolein, Ölsäureethylester, Isostearinsäureester, Palmitinsäurecetylester, mittelkettige gesättigte Triglyceride (*medium chain triglycerides*, MCT), Octylstearat, Octyldodecylstearoylstearat, , Mono-, Di-, Tri- und Polyglyceride der Rizinol-, 12-Hydroxystearin-, 11-Hydroxypalmitin- und Ölsäure, Rizinusöl, gehärtetes Rizinusöl, Rizinolsäureoctyldodecylester, 12-Hydroxystearinsäureoctylester, Linolsäuremethyl- und -ethylester, Linolsäure-mono-, di- und triglyceride.
- 25 (3) Sterine in reiner Form oder angereicht oder als natürlicher Bestandteil von Wachsen: (a) reine Sterine wie z. B. Cholesterin, Stigmasterin; (b) angereichert, wie z. B. das Unverseifbare von Avocadoöl oder anderen fetten Ölen; (c) als Bestandteile der Sheabutter, Kakaobutter, Lanolin, Lanolinalkoholen.

- (4) Phosphatidylcholin in nativer und hydrierter Form.
- (5) Alkohole, wobei unter Alkoholen Alkohole in Form ihrer 1- bis 6-wertigen Vertreter mit 2-6 Kohlenstoffatomen und primärer oder sekundärer alkoholischer Hydroxylgruppe zu verstehen sind, wobei die Kohlenstoffkette linear, verzweigt oder ringförmig sein kann. Beispiele sind: Ethylalkohol (Alkohol), Propylenglykol, Butylenglykol, Pentylenglykol, Hexylenglykol, Glycerin, Sorbitol, oder deren Mischungen.
- (6) Wasser.

25

- Neben den Hauptbestandteilen können in Einzelfällen zusätzliche hautpflegende Stoffe hinzugefügt werden. Darunter sind hautverträgliche Stoffe wie Jojobaöl, Vitamine, D-Panthenol, Harnstoff etc. zu verstehen, deren Konzentrationen jedoch für die eigentliche transdermale Wirkung des Nicotins oder Cotinins ohne Bedeutung sind. Wenn z. B. Öle verwendet werden, die oxidationsanfällig sind, kann der Zusatz von Antioxidantien wie Vitamin E und Vitamin C sowie deren Derivaten wie z. B. Acetaten, Palmitaten und Phosphaten sinnvoll sein, wenn diese oder ähnliche Stoffe nicht schon in den fetten Ölen enthalten sind. Avocadoöl enthält z. B. beachtliche Mengen an Vitamin E.
- Die erfindungsgemäße Nicotin-Nanopartikel-Dispersion oder Cotinin-Nanopartikel-Dispersion kann als solche pur oder in Verbindung mit geeigneten Barrierecremes mit einer "Derma Membran-Struktur" verwendet werden, die unter der Abkürzung DMS dem Fachmann bekannt ist und die wie die Barriereschichten der Hornschicht so genannte Bilayer enthalten.

Die exemplarisch beschriebenen Nicotin- oder Cotinin-Nanopartikel-Dispersionen können an Armen wie Armbeugen, Achseln, im Schambereich, auf dem Bauch oder Rücken, den Füßen oder beliebigen anderen Stellen (Haut und Schleimhäute) des ganzen Körpers angewandt werden. Die Haut kann dabei hinsichtlich ihres Fettgehaltes fettarm bis fettreich und hinsichtlich ihres Feuchtigkeitsgehaltes trocken bis feucht sein.

Die Zusammensetzung der neuen Nicotin- oder Cotinin-Nanopartikel-Dispersion wird in den folgenden Beispielen verdeutlicht.

Beispiele

5

Die Größe der Nanopartikel wurde gemessen mit Laser-Lichtstreuung (Photon Correlation Spectroscopy).

Beispiel 1:

0,1 g Nicotin werden in 12 g Avocadoöl (enthält natürliche Sterine) gelöst und mit einer Lösung von 7 g Phosphatidylcholin in 18 g Alkohol gemischt. Die Mischung wird zusammen mit 62,9 g Wasser einer mehrfachen Hochdruckhomogenisierung unterworfen, bis die entstandenen Nanopartikel eine Größe von durchschnittlich 150 nm erreicht haben.

20 Beispiel 2:

25

Eine Mischung aus 19 g mittelkettigen Triglyceriden, 9,5 g Phosphatidylcholin, 16 g Alkohol, 0,5 g Stigmasterin und 1 g Cotinin wird auf 50°C erwärmt und nach Hinzufügen von 54 g Wasser einer wiederholten Hochdruckhomogenisierung unterworfen, bis Nanopartikel mit einer durchschnittlichen Größe von 125 nm entstanden sind.

Beispiel 3:

Eine Mischung aus 10 g mittelkettigen Triglyceriden, 5 g Avocadoöl (enthält natürliche Sterine), 4 g Sheabutter (enthält natürliche Sterine), 8 g Phosphatidylcholin, 6 g Pentylenglykol, 4 g Propylenglykol, 7,5 g Glycerin und 0,5 g Nicotin wird auf 60°C erwärmt und nach Hinzufügen von 55 g Wasser einer wiederholten Hochdruckhomogenisierung unterworfen, bis Nanopartikel mit einer durchschnittlichen Größe von 110 nm entstanden sind.

10 Beispiel 4:

5

15

1 g Nicotin werden in 12 g Avocadoöl (enthält natürliche Sterine) gelöst und mit einer Lösung von 7 g Phosphatidylcholin in 18 g Alkohol gemischt. Die Mischung wird zusammen mit 62 g Wasser einer mehrfachen Hochdruckhomogenisierung unterworfen, bis die entstandenen Nanopartikel eine Größe von durchschnittlich 130 nm erreicht haben.

Beispiel 5:

20 0,5 g Nicotin werden mit 0,2 g Avocadin (sterinhaltiger Avocadoöl-Extrakt), 15,8 g Alkohol, 0,02 g Harnstoff, 12 g Olivenöl, 0,2 g Tocopherolacetat, 6 g Phosphatidylcholin und 0,2 % hydriertes Phosphatidylcholin und 65,08 g Wasser vermengt, auf 60°C erwärmt und einer Hochdruckhomogenisierung unterworfen, bis die entstandenen Nanopartikel eine Größe von durchschnittlich 150 nm erreicht haben.

Patentansprüche

15

- 5 1. Nanopartikel, enthaltend Nicotin- und/oder Cotinin.
 - 2. Die Nanopartikel nach Anspruch 1, wobei die Nanopartikel eine Größe im Bereich von 50 bis 500 nm aufweisen.
- 10 3. Die Nanopartikel nach Anspruch 1 und/oder 2, wobei die Nanopartikel physiologisch annehmbare Fette und/oder Öle enthalten.
 - 4. Die Nanopartikel nach Anspruch 3, wobei die physiologisch annehmbaren Fette und/oder Öle Ester von Fettsäuren mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen enthalten.
 - 5. Die Nanopartikel nach Anspruch 3 und/oder 4, wobei die physiologisch annehmbaren Fette und/oder Öle Ester der Palmitinsäure, der Stearinsäure, der Ölsäure, der Rizinolsäure, der 11-Hydroxypalmitinsäure, der 12-Hydroxystearinsäure und/oder der Myristinsäure enthalten.
 - 6. Die Nanopartikel nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, wobei die Nanopartikel mindestens ein Sterin enthalten.
- 7. Die Nanopartikel nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, wobei die Nanopartikel mindestens ein Phosphatidylcholin in nativer oder/und hydrierter Form enthalten.
- 8. Eine Dispersion, enthaltend Nanopartikel nach einem oder mehreren der 30 Ansprüche 1 bis 7.

10

20

25

- 9. Die Dispersion nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprü-
- 10. Die Dispersion nach Anspruch 8 und/oder 9, wobei die Dispersion

- 0,01 bis 10 Gew.-% Nicotin- und/oder Cotinin,

- 2 bis 40 Gew.-% physiologisch annehmbare Fette und/oder Öle,
- 0,01 bis 5 Gew.-% Sterin,

che, wobei die Dispersion Wasser und Alkohol enthält.

- 0,5 bis 10 Gew.-% Phosphatidylcholin in nativer und/oder hydrierter Form.

- 5 bis 25 Gew.-% Alkohol und

- 30 bis 95 Gew.-% Wasser,

jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Dispersion, enthält.

- 11. Die Dispersion nach Anspruch 9 und/oder 10, wobei der Alkohol 2 bis 615 Kohlenstoffatome umfasst.
 - 12. Die Dispersion nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüchen 8 bis 11, wobei die Dispersion frei von sensibilisierenden oder irritierenden Stoffen ist.

13. Ein Arzneimittel, enthaltend Nanopartikel nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder mindestens eine Dispersion nach einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 12.

- 14. Das Arzneimittel nach Anspruch 13, geeignet zur topischen Verabreichung.
 - 15. Das Arzneimittel nach Anspruch 14 in der Form einer Salbe, Creme, Lotion, Gels oder eines Suppositoriums.

PCT/EP2007/003217 18

- Verwendung von Nanopartikeln nach einem oder mehreren der Ansprü-16. che 1 bis 7 oder mindestens eine Dispersion nach einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 12 zur Tabakentwöhnung.
- 5 17. Verwendung nach Anspruch 16 zur Zigarettenentwöhnung.
 - 18. Verwendung von Nanopartikeln nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 oder mindestens eine Dispersion nach einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 12 zu medizinischen Zwecken.

- Verwendung nach Anspruch 18 zur Behandlung von ADHD (Attention-19. Deficit Hyperactivity Disorder), Parkinsons Erkrankung, Alzheimers Erkrankung, Binswanger Erkrankung.
- 15 Verwendung nach Anspruch 18 zur topischen Stimulierung von äußeren 20. Geschlechtsorganen.