



(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer : **92810655.8**

(51) Int. Cl.⁵ : **B65D 83/00, B05B 11/02**

(22) Anmeldetag : **26.08.92**

(30) Priorität : **05.09.91 EP 91810710**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung :
10.03.93 Patentblatt 93/10

(84) Benannte Vertragsstaaten :
CH DE ES FR GB IT LI

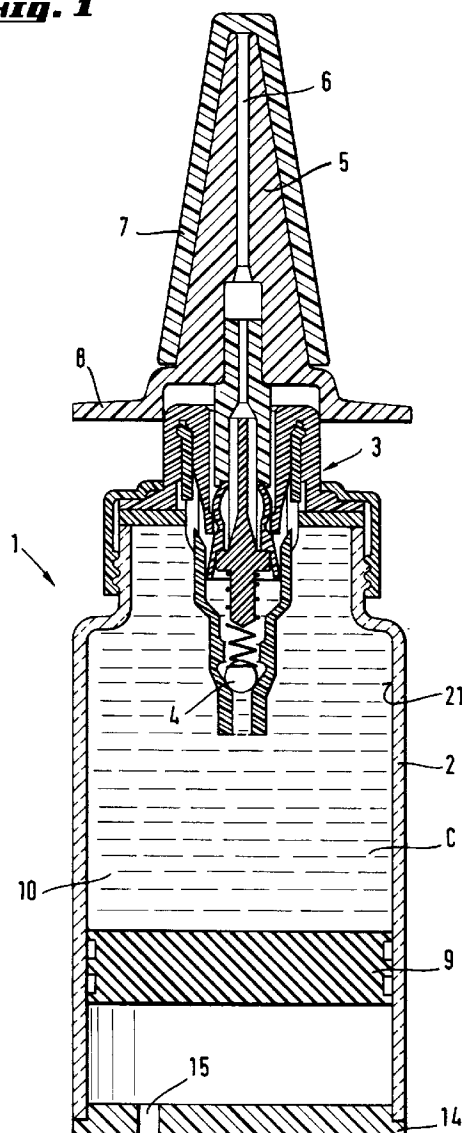
(71) Anmelder : **CIBA-GEIGY AG**
Klybeckstrasse 141
CH-4002 Basel (CH)

(72) Erfinder : **Galli, Bruno, Dr.**
Liestalerstrasse 28 D
CH-4411 Seltisberg (CH)

(54) **Verfahren und Vorrichtung zur stabilen Lagerung von Peptid-haltigen Dispersionen.**

(57) Bei einem Verfahren zur stabilen Lagerung von Peptid-haltigen Dispersionen (C) wird eine bestimmte Menge der Peptid-haltigen Dispersion (C) unter Gasabschluss in ein evakuiertes Nutzvolumen (10) eines Gefässes (2) derart abgefüllt wird, dass die Begrenzungsflächen des Nutzvolumens (10) die einzigen Grenzflächen für die Peptid-haltigen Dispersion (C) bilden. Bei einer Verringerung der Menge der in dem Nutzvolumen (10) enthaltenen Peptid-haltigen Dispersion (C) wird das Nutzvolumen (10) derart verringert, dass die Begrenzungsflächen des Nutzvolumens (10) stets die einzigen Grenzflächen zur Peptid-haltigen Dispersion (C) bilden. Eine Vorrichtung zur stabilen Lagerung von Peptid-haltigen Dispersionen (C), umfasst ein etwa zylindrisches Gefäss (2) und ein innerhalb des Gefässes (2) angeordnetes evakuierbares Nutzvolumen (10) für eine Menge der Peptid-haltigen Dispersion (C). Das Nutzvolumen (10) ist gegenüber der Umgebung gasdicht abgeschlossen. Die Begrenzungsflächen des Nutzvolumens sind zugleich stets die einzigen Grenzflächen für die im Nutzvolumen (10) enthaltene Peptid-haltige Dispersion (C).

Fig. 1



Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur stabilen Lagerung von Peptid-haltigen Dispersionen gemäss Oberbegriff des Patentanspruchs 1. Weiters betrifft die Erfindung auch eine für eine stabile Lagerung von Peptid-haltigen Dispersionen geeignete Vorrichtung gemäss Oberbegriff des Patentanspruchs 11.

Peptid-haltige Dispersionen, insbesondere Peptid-haltige Lösungen, finden bei vielen Erkrankungen des menschlichen Körpers ein breites Anwendungsgebiet. In ihrer molekularen Struktur entsprechen die Peptide vielfach menschlichen oder tierischen Hormonen. Als besonders wichtige Peptide sind insbesondere Insulin, Glukagon und Calcitonin zu nennen. Calcitonin wird vor allem zur Behandlung der Paget'schen-Krankheit, insbesondere Fällen von gravierender Hypercalcämie, bei krebserkrankungen und insbesondere zur Behandlung von postmenopausaler Osteoporose angewendet.

Die vielfach eingesetzten tierischen Calcitonine, beispielsweise Aal-Calcitonin, Schweine-Calcitonin und insbesondere Salm-Calcitonin zeigen eine gute Wirksamkeit, haben aber den Nachteil, dass sie vom Körper als körperfremde Substanzen identifiziert werden und entsprechend neutralisierende Antikörper gebildet werden können. Dadurch verlieren diese tierischen Calcitonine, insbesondere Salm-Calcitonin (z.B. Grauer et al. 1990, J. Bone Min. Res. 5, 387 - 391 oder Levy et al. 1988, J. Clin. Endocrinol. Metab. 67, 541 - 545 und darin zitierte weiterführende Literatur) mit der Zeit ihre Wirksamkeit, es kommt zu einer Gewöhnung und kann sogar zur Bildung von Antikörpern und induzierten Gegenreaktionen führen. Aus diesem Grund geht man neuerdings vermehrt zum Calcitonin über, welches dem menschlichen Hormon entspricht, dem sogenannten Human-Calcitonin. Human-Calcitonin wird zwar als weniger wirksam angesehen als tierische Calcitonine und daher in höheren Konzentrationen verabreicht, hat aber den grossen Vorteil, dass der Körper es als körpereigene Substanz ansieht und daher keine neutralisierenden Antikörper gegen das Human-Calcitonin bildet.

In höheren Konzentrationen zeigen Calcitonin-haltige Dispersionen bzw. wässrige Lösungen physikalische Instabilitäten infolge von Aggregationsphänomenen. Insbesondere neigen sie zur Bildung von Fibrillen, und können so die Viskosität der Dispersion, insbesondere der wässrigen Lösung erhöhen und sogar gelieren. Daraus ergibt sich eine deutliche Einschränkung der Stabilitätseigenschaften höher konzentrierter Calcitonin-Dispersionen, insbesondere wässriger Lösungen von Human-Calcitonin. Bislang behilft man sich vielfach dadurch, dass die wässrige Dispersion bzw. Lösung mit Human-Calcitonin in der entsprechenden Konzentration unmittelbar vor dem Verabreichen an den Patienten hergestellt wird. Das Human-Calcitonin liegt dabei üblicherweise in lagerbeständiger lyophilisierter Form in einem eigenen Behälter vor und wird in dem gewünschten Dispersions-

mittel aufgelöst. Eine deutliche Vereinfachung der Bereitstellung dieser gewünschten Dispersion bzw. Lösung besteht darin, dass das Lyophilisat und das Lösungsmittel in getrennten Kammern in einer Doppelkammerspritze aufbewahrt werden und erst unmittelbar vor der Injektion vereinigt werden. Da die Injektion als Verabreichungsmethode von vielen Patienten als unangenehm empfunden wird, geht man vielfach zu Verabreichungsmethoden über die Schleimhäute, insbesondere die Nasenschleimhäute, über. Die Anwendung von Nasalapplikatoren ist aber wiederum von dem Problem eingeschränkt, dass Peptid-haltige, insbesondere höhere Konzentrationen von Human-Calcitonin enthaltende, Dispersionen nur sehr beschränkt lagerbeständig sind. Eine Zweikammerlösung, wie bei der Zweikammerspritze erscheint auch nicht zielführend, da das lyophilisierte Human-Calcitonin nicht unmittelbar und zur Gänze bei einem Sprühstoss in dem Lösungsmittel lösbar ist.

Es besteht daher die Aufgabe ein Verfahren und eine Vorrichtung zu schaffen, welche es erlauben, Peptid-haltige, insbesondere Human-Calcitonin-haltige, Dispersionen, insbesondere wässrige Lösungen, über einen längeren Zeitraum stabil zu lagern. Insbesondere soll es möglich sein, höher konzentrierte Calcitonin-haltige Dispersionen bzw. wässrige Lösungen über die üblicherweise geforderte Regalbeständigkeit von 1 1/2 bis 2 Jahren veränderungsfrei zu lagern. Das Verfahren zur stabilen Lagerung der Peptid-haltigen Dispersion soll zudem keinen zusätzlichen Aufwand hinsichtlich spezieller Lagerungsbedingungen erfordern. Die zur stabilen Lagerung verwendete Vorrichtung soll einfach und kostengünstig herstellbar sein. Vorzugsweise soll die Vorrichtung zugleich auch für die Applikation der Peptid-haltigen Dispersion einsetzbar sein.

Diese Aufgaben und weitere Nachteile des Standes der Technik werden durch ein Verfahren gemäss Kennzeichen des Anspruchs 1 und durch eine Vorrichtung gemäss Kennzeichen des Anspruchs 11 gelöst. Bevorzugte Verfahrensvarianten bzw. Varianten der Vorrichtung sind Gegenstand der jeweiligen abhängigen Verfahrens- bzw. Vorrichtungsansprüche.

Die erfindungsgemässe Vorrichtung lässt sich besonders gut zur nasalen Applikation von Peptid-haltigen Dispersionen, insbesondere zur Applikation von Human-Calcitonin verwenden.

Im folgenden wird die Erfindung anhand der Darstellung näher erläutert. Es zeigen in geschnittener Darstellung:

Fig. 1 ein erstes Ausführungsbeispiel der erfindungsgemässen Vorrichtung und

Fig. 2 ein zweites Ausführungsbeispiel der erfindungsgemässen Vorrichtung.

Die erfindungsgemässe Vorrichtung ist in den Fig. 1 und 2 gesamthaft mit 1 bezeichnet. Gleiche Bauteile und Elemente der Vorrichtung sind in den Fig. 1 und 2 jeweils mit den selben Bezugszeichen

versehen. Bei den beiden dargestellten Ausführungsbeispielen handelt es sich insbesondere um sogenannte Nasalapplikatoren. Der Nasalapplikator 1 weist ein etwa zylindrisch ausgebildetes Gefäss 2 mit einer Gefässinnenwandung 21 auf. einseitig ist das Gefäss mit einer Dosier- und Applikationseinrichtung 3 verschlossen. Die Dosier- und Applikationseinrichtung 3 ist beispielsweise auf das eine Ende des Gefässes 2 aufgeschraubt oder durch Reibung aufgeschweisst und schliesst dieses eine Ende des Gefässes 2 gasdicht, insbesondere luftdicht ab. Im Inneren des Gefässes ist ein Nutzvolumen 10 vorgesehen, welches zur Aufnahme einer Peptid-haltigen Dispersion C ausgebildet ist und mit Hilfe einer gasdichten, insbesondere luftdichten Verschiebeeinrichtung 9 veränderbar ist.

Bei der Peptid-haltigen Dispersion C handelt es sich vorzugsweise um eine Peptid-haltige wässrige Lösung, die im Nutzvolumen unter Luftabschluss enthalten ist. Vorzugsweise handelt es sich um eine wässrige Lösung eines Calcitonins, insbesondere von Human-Calcitonin einer Konzentration von bis zu 100 mg/ml, bevorzugt von bis zu 5 mg/ml.

Die Dosier- und Applikationseinrichtung 3 umfasst ein druckbetätigbares Einweg-Dosierventil 4. Das Ventil 4 ist von konventioneller Bauart, sodass auf eine nähere Beschreibung desselben verzichtet wird. In Verlängerung des Gefässes 2 ist auf die Dosier- und Applikationseinrichtung 3 ein etwa kegelförmig ausgebildeten Nasaladapter 5 aufgesteckt, der einen zentralen Durchtrittskanal 6 aufweist. Das Dosierventil 4, das für den Durchtritt der Peptid-haltigen Dispersion C ausgebildet ist, ist ausgangsseitig mit dem Durchtrittskanal 6 verbunden und stellt somit eine Verbindung zwischen dem Nutzvolumen 10 im Gefässinneren und dem Durchtrittskanal 6 im Nasaladapter dar. Der Nasaladapter 5 kann, wie in Fig. 1 dargestellt, auch noch mit einer aufsteckbaren Verschlusskappe 7 abdeckbar sein. Am der Austrittsöffnung des Durchtrittskanals 6 gegenüberliegenden Ende des Nasaladapters 5 weist dieser eine flanschartig ausgebildete Verbreiterung 8 auf, die als Auflagefläche für die Finger bei der Betätigung des Dosierventils dient.

Die gasdichte Verschiebeeinrichtung 9, die das Nutzvolumen 10 einseitig begrenzt, ist vorzugsweise als Schleppkolben ausgebildet, der innerhalb des Gefässes 2 angeordnet ist und entlang der Gefässwandung 21 verkantungsfrei verschiebbar ist und derart das verfügbare Nutzvolumen 10 verändert. Der Schleppkolben weist umlaufende Dichtlippen auf, die entlang der Gefässinnenwandung gleiten und derart das Nutzvolumen 10 gas- und flüssigkeitsdicht abdichten.

In dem in Fig. 1 dargestellten Ausführungsbeispiel ist das Nutzvolumen 10 für die Peptid-haltige Dispersion C von der Dosier- und Applikationseinrichtung 3, der Gefässinnenwandung 21 und dem

Schleppkolben 9 begrenzt. Das der Dosier- und Applikationseinrichtung 3 gegenüberliegende Ende des zylindrischen Gefässes 2 ist offen ausgebildet. Wie dargestellt, kann es durch einen Boden 14, der gegebenenfalls entfernbar ist, verschlossen sein. Dies hat den Vorteil, dass dadurch die Standfestigkeit der Vorrichtung erhöht wird. Der Boden 14 weist allerdings wenigstens eine Luftzutrittsöffnung 15 auf, um die Funktion der Vorrichtung 1 zu gewährleisten.

Das in Fig. 2 dargestellte Ausführungsbeispiel der erfindungsgemässen Vorrichtung 1 weist einen leicht modifizierten Aufbau auf. Bei diesem Ausführungsbeispiel weist das Gefäss 2 einen Gefässboden 22 auf. Das Nutzvolumen 10 ist vom Schleppkolben 9, von der Gefässinnenwandung 21 und von dem Gefässboden 22 begrenzt. Die Dosier- und Applikationseinrichtung 3, insbesondere das Dosierventil 4 ist mit einer Steigleitung 11 versehen, die den Schleppkolben 9 etwa mittig durchsetzt, und bis zum Gefässboden 22 reicht. Oberhalb des Schleppkolbens 9, begrenzt von der Dosier- und Applikationseinrichtung 3, der Gefässinnenwandung 21 und dem Schleppkolben 9, befindet sich ein mit Luft oder Gas gefülltes Volumen 13, welches über wenigstens eine Belüftungsöffnung 12 mit der umgebenden Atmosphäre verbunden ist. Die Belüftungsöffnung(en) ist (sind) vorzugsweise in der Gefässwandung 21 und/oder in der Dosier- und Applikationseinrichtung 3 vorgesehen.

Das Gefäss 2 ist vorzugsweise aus Glas. Die Dosier- und Applikationseinrichtung 3 und die Steigleitung 11 sind vorzugsweise aus einem gegenüber der Peptid-haltigen Dispersion C inerten Kunststoff. Das Dosierventil 4 kann aus Kunststoff oder Metall sein. Der Nasaladapter 5, die Abdeckkappe 7 und der gegebenenfalls entfernbar Boden 14 sind aus Kunststoff. Der Schleppkolben 9 ist vorzugsweise aus Gummi. Die Dimensionierung des Schleppkolbens 9 wird vorzugsweise derart gewählt, dass eine zuverlässige Abdichtung des Nutzvolumens 10 gegen Gas, insbesondere Luft, und Flüssigkeit gewährleistet ist. Andererseits werden die Dimensionen aber auch so gewählt, dass die Reibungskraft zwischen dem Schleppkolben 9 und der Gefässinnenwandung 21 gross genug ist, dass der Schleppkolben 9 beim Betätigen des Dosierventils 4 nicht verschoben wird, andererseits der äussere Luftdruck ausreicht, das Nutzvolumen 10 um die ausgestossene Menge Peptid-haltiger Dispersion C zu verringern.

Bei dem erfindungsgemässen Verfahren zur Lagerung und Verabreichung der Peptid-haltigen Dispersion C wird eine bestimmte Menge der Dispersion C unter Gasabschluss in das Nutzvolumen 10 der evakuierten Vorrichtung 1 abgefüllt. Vorzugsweise erfolgt dies bereits im zusammengesetzten Zustand der erfindungsgemässen Vorrichtung 1, wobei geeignete Einrichtungen einerseits für die Evakuierung des Gefässes 2 sorgen und andererseits den Einwegcharakter des Dosierventils 4 ausser Kraft setzen. Die

dafür erforderliche Technologie ist konventionell, sodass auf eine nähere Beschreibung des Abfüllvorganges verzichtet wird. Zur Verabreichung einer Dosis der abgefüllten Peptid-haltigen Dispersion C, insbesondere der Human-Calcitonin-haltigen wässrigen Lösung wird die Dosier- und Applikationseinrichtung 3 betätigt. Die Betätigung der Dosier- und Applikationseinrichtung 3, insbesondere des Dosierventils 4 erfolgt durch Druck auf die flanschartige Verbreiterung 8 des kegelförmig ausgebildeten Nasaladapters 5. Der ausgeübte Druck wird auf die in dem Nutzvolumen 10 befindliche Dispersion C übertragen. Die Dispersion ihrerseits drückt auf das Verschlussorgan des Dosierventils 4 bis dadurch der Weg für die Human-Calcitonin-haltige Dispersion C in den Durchtrittskanal 6 des Nasaladapters 5 freigegeben wird.

Bei der Rückbewegung der Dosier- und Applikationseinrichtung 3 in die Ausgangsstellung wird im Nutzvolumen 10 ein Unterdruck erzeugt, und der Schleppkolben 9 wird mit Hilfe des Umgebungsluftdruckes innerhalb des Gefäßes 2 verschoben, um das Nutzvolumen 10 genau um das abgegebene Volumen an vorzugsweise Human-Calcitonin-enthaltender Dispersion C zu verkleinern.

Die innerhalb des Nutzvolumens 10 befindliche Peptid-haltige, insbesondere Human-Calcitonin-haltige, Dispersion, insbesondere Lösung wird auf diese Weise unter

Luftabschluss gehalten. Aggregationsphänomene an der Grenzfläche der Dispersion und des umgebenden Mediums, insbesondere Luft oder ein Schutzgas, können erst gar nicht eintreten. Die derart abgefüllte und aufbewahrte Peptid-haltige Dispersion, insbesondere die Human-Calcitonin in einer Konzentration von bis zu 100 mg/ml enthaltende wässrige Lösung, behält ihre ursprüngliche Konsistenz und Zähigkeit. Durch das erfindungsgemäße Verfahren und die erfindungsgemäße Vorrichtung wird die Lagerbeständigkeit der Human-Calcitonin-haltigen wässrigen Lösung deutlich erhöht, insbesondere wird die geforderte Lagerbeständigkeit von 1 1/2 bis 2 Jahren erreicht. Das erfindungsgemäße Verfahren ist einfach anwendbar und mit konventionellen Technologien durchführbar. Die erfindungsgemäße Vorrichtung ist einfach, kostengünstig und mit konventionellen Herstellungsmethoden zu fertigen. Die Benützung der Vorrichtung ist einfach und leicht zu bewerkstelligen. Insbesondere ist es besonders vorteilhaft, die erfindungsgemäße Vorrichtung in einer der beschriebenen Ausführungsvarianten zur nasalen Applikation von Peptid-haltigen Dispersionen, insbesondere zur nasalen Applikation von Human-Calcitonin-haltigen wässrigen Lösungen zu verwenden, um dem Patienten andere oftmals als unangenehm empfundene Verabreichungsmethoden zu ersparen.

Es versteht sich, dass das erfindungsgemäße Verfahren und die erfindungsgemäße Vorrichtungen nicht allein auf nasale Applikationen bzw. auf

Nasalapplikatoren eingeschränkt sind. Das erfindungsgemäße Verfahren kann beispielsweise auch bei Injektionsvorrichtungen oder anderen Wirkstoffspendern Anwendung finden. Die Grundidee des erfindungsgemäßen Verfahrens zur stabilen Lagerung von Peptid-haltigen Dispersionen besteht darin, eine bestimmte Menge einer Peptid-haltigen Dispersion unter Gasabschluss in ein evakuiertes Nutzvolumen eines Gefäßes derart abzufüllen, dass die Begrenzungsflächen des Nutzvolumens stets die einzigen Grenzflächen für die Peptid-haltigen Dispersion bilden. Bei einer Verringerung der Menge der in dem Nutzvolumen enthaltenen Peptid-haltigen Dispersion wird das Nutzvolumen derart verringert, dass die Begrenzungsflächen des Nutzvolumens stets die einzigen Grenzflächen zur Peptid-haltigen Dispersion bilden. Eine dazu geeignete erfindungsgemäße Vorrichtung umfasst ein etwa zylindrisches Gefäß und ein innerhalb des Gefäßes angeordnetes evakuierbares Nutzvolumen für eine Menge der Peptid-haltigen Dispersion. Das Nutzvolumen ist gegenüber der Umgebung gasdicht abgeschlossen. Die Begrenzungsflächen des Nutzvolumens sind zugleich stets die einzigen Grenzflächen für die im Nutzvolumen enthaltene Peptid-haltige Dispersion.

Patentansprüche

1. Verfahren zur stabilen Lagerung von Peptid-haltigen Dispersionen (C), dadurch gekennzeichnet, dass eine bestimmte Menge der Peptid-haltigen Dispersion (C) unter Gasabschluss in ein evakuiertes Nutzvolumen (10) eines Gefäßes (2) derart abgefüllt wird, dass die Begrenzungsflächen des Nutzvolumens (10) die einzigen Grenzflächen für die Peptid-haltigen Dispersion (C) bilden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass bei Verringerung der Menge der in dem Nutzvolumen (10) enthaltenen Peptid-haltigen Dispersion (C) das Nutzvolumen (10) derart verringert wird, dass die Begrenzungsflächen des Nutzvolumens (10) stets die einzigen Grenzflächen zur Peptid-haltigen Dispersion (C) bilden.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Nutzvolumen (10) des Gefäßes (2) von der Gefäßinnenwandung (21), von einer an einem Ende des Gefäßes angeordneten Verschlusseinrichtung und von einer entlang der Gefäßinnenwandung (21) verschiebbaren gasdichten Verschiebeeinrichtung (9) begrenzt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet,

- zeichnet, dass die gasdichte Verschiebeeinrichtung (9) durch den Umgebungsluftdruck verschoben wird, um das Nutzvolumen (10) entsprechend einer abgegebenen Menge der Peptid-haltigen Dispersion (C) zu verkleinern.
- 5
5. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Dispersionen (C) als wässrige Lösungen bereitgestellt werden.
- 10
6. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass Calcitonine, insbesondere Human- Calcitonine einer Konzentration von bis zu 100 mg/ml, vorzugsweise einer Konzentration von bis zu 5 mg/ml, abgefüllt werden.
- 15
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 - 6, dadurch gekennzeichnet, dass als gasdichte Verschiebeeinrichtung (9) ein Schleppkolben in das Gefäß (2) eingesetzt wird, der mit Hilfe des Umgebungsluftdruckes innerhalb des Gefäßes (2) verschoben werden kann.
- 20
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 - 7, dadurch gekennzeichnet, dass als das Nutzvolumen (10) begrenzende Verschlusseinrichtung ein Dosier- und Applikationskopf (3) auf das Gefäß (2) aufgesetzt werden, über den dosierte Mengen der Peptid-haltigen Dispersion (C) abgegeben werden können.
- 25
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 - 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Nutzvolumen (10) von der Gefäßinnenwandung (21), der gasdichten Verschiebeeinrichtung (9) und dem Gefäßboden (22) begrenzt wird, und dass die Peptid-haltige Dispersion (C) über eine Steigleitung (11), die den Schleppkolben (9) etwa zentral durchsetzt und mit der Dosier- und Applikations-einrichtung (3) verbunden ist, verabreicht wird, wobei die Verschiebeeinrichtung (9) durch den Umgebungsluftdruck in Richtung des Gefäßbodens (22) bewegt wird.
- 30
10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Dosier- und Applikationseinrichtung (3) mit einem kegelförmigen Nasaladaptor (5) versehen wird, und dass sie mit einem gasdichten Einweg-Dosierventil (4) ausgestattet wird, welches das Nutzvolumen (10) des Gefäßes (2) frei von Umgebungsluft hält und durch Anwenden eines Druckes, vorzugsweise durch Pressen auf die Dosier- und Applikationseinrichtung (3) betätigt werden kann.
- 35
11. Vorrichtung zur stabilen Lagerung von Peptid-
- 40
- haltigen Dispersionen (C), welche ein etwa zylindrisches Gefäß (2) und ein innerhalb des Gefäßes (2) angeordnetes evakuierbares Nutzvolumen (10) für eine Menge der Peptid-haltige Dispersion (C) umfasst, dadurch gekennzeichnet, dass das Nutzvolumen (10) gegenüber der Umgebung gasdicht abgeschlossen ist, dass die Begrenzungsflächen des Nutzvolumens einzige Grenzflächen für die im Nutzvolumen (10) enthaltene Peptid-haltige Dispersion (C) sind, und dass das Nutzvolumen (10) bei Verringerung der in ihm enthaltenen Menge der Peptid-haltigen Dispersion derart verringerbar ist, dass die Begrenzungsflächen des Nutzvolumens (10) stets Grenzflächen für die Peptid-haltige Dispersion (C) sind.
- 45
12. Vorrichtung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Nutzvolumen (10) von der Gefäßinnenwandung (21), von einer an einem Ende des Gefäßes (2) angeordneten Verschlusseinrichtung und von einer entlang der Gefäßinnenwandung (21) verschiebbaren gasdichten Verschiebeeinrichtung (9) begrenzt ist.
- 50
13. Vorrichtung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die gasdichte Verschiebeeinrichtung (9) durch den Umgebungsluftdruck verschiebbar ist.
- 55
14. Vorrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die gasdichte Verschiebeeinrichtung (9) ein Schleppkolben ist.
15. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 12 - 14, dadurch gekennzeichnet, dass die das Nutzvolumen (10) am einen Ende des Gefäßes (2) begrenzende Verschlusseinrichtung eine Dosier- und Applikationseinrichtung (3) ist, über die dosierte Mengen der Peptid-haltigen Dispersion (C) verabreichbar sind.
16. Vorrichtung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das der Dosier- und Applikationseinrichtung (3) gegenüberliegende Ende des zylindrischen Gefäßes (2) offen ausgebildet ist.
17. Vorrichtung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das Gefäß (2) einen gegebenenfalls entfernbaren Boden (14) aufweist, der mit einer Luftzutrittsöffnung (15) ausgestattet ist.
18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 12 - 14, dadurch gekennzeichnet, dass die das Nutzvolumen (10) an einem Ende des Gefäßes begrenzende Verschlusseinrichtung der Gefäßboden (22) ist, dass am anderen Ende des Gefäßes (2) eine Dosier- und Applikationseinrichtung (3) an-

geordnet ist, die eine Steigleitung (11) für die Peptid-haltige Dispersion aufweist, welche die zwischen der Dosier- und Applikationseinrichtung (3) und dem Gefässboden (22) angeordnete Verschiebeeinrichtung (9) etwa axial durchsetzt und bis kurz vor den Gefässboden (22) reicht, und dass die Verschiebeeinrichtung (9) bei Verringerung der im Nutzvolumen (10) enthaltenen Menge der Peptid-haltigen Dispersion (C) durch den Umgebungsluftdruck in Richtung des Gefässbodens (22) verschiebbar ist.

19. Vorrichtung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass zwischen der Dosier- und Applikationseinrichtung (3) und der Verschiebeeinrichtung (9) ein Volumen (13) vorgesehen ist, das über wenigstens eine Belüftungsöffnung (12) mit der umgebenden Atmosphäre verbunden ist.
20. Vorrichtung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Belüftungsöffnung(en) (12) in der Gefässwandung (21) und/oder in der Dosier- und Applikationseinrichtung (3) vorgesehen ist (sind).
21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 15 - 20, dadurch gekennzeichnet, dass die Dosier- und Applikationseinrichtung (3) mit einem kegelförmigen Nasaladaptor (5) ausgestattet ist, und dass sie ein gasdichtes Einweg-Dosierventil (4) umfasst, welches für einen Durchtritt der Peptid-haltigen Dispersion (C) aus dem Gefässinneren in den Nasaladaptor (5) ausgebildet ist und druckbetätigbar ist.
22. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 11 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass das Nutzvolumen (10) ein Calcitonin, vorzugsweise Human-Calcitonin einer Konzentration von bis zu 100 mg/ml, bevorzugt von bis zu 5 mg/ml, enthält.
23. Verwendung einer Vorrichtung (1) nach Anspruch 21 zur nasalen Applikation von Peptid-haltigen Dispersionen (C), insbesondere zur Applikation von Human-Calcitonin.

50

55

Fig. 1

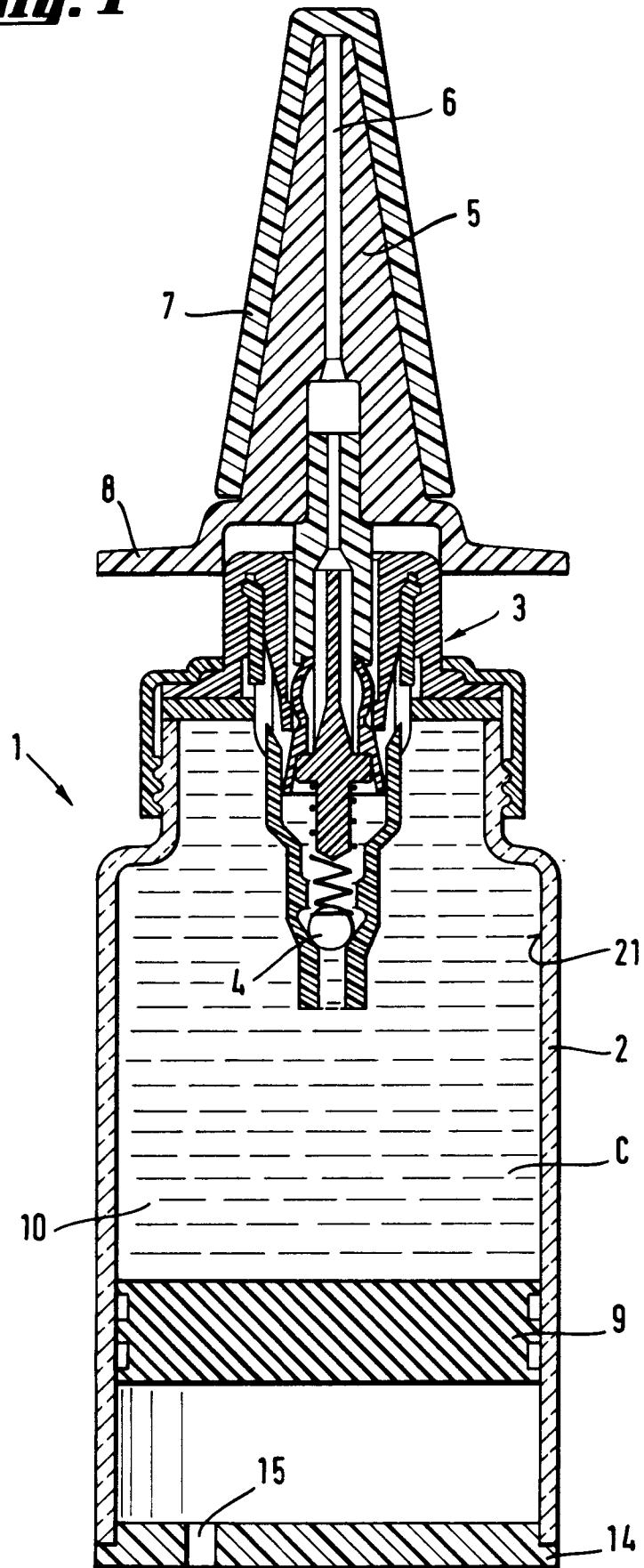
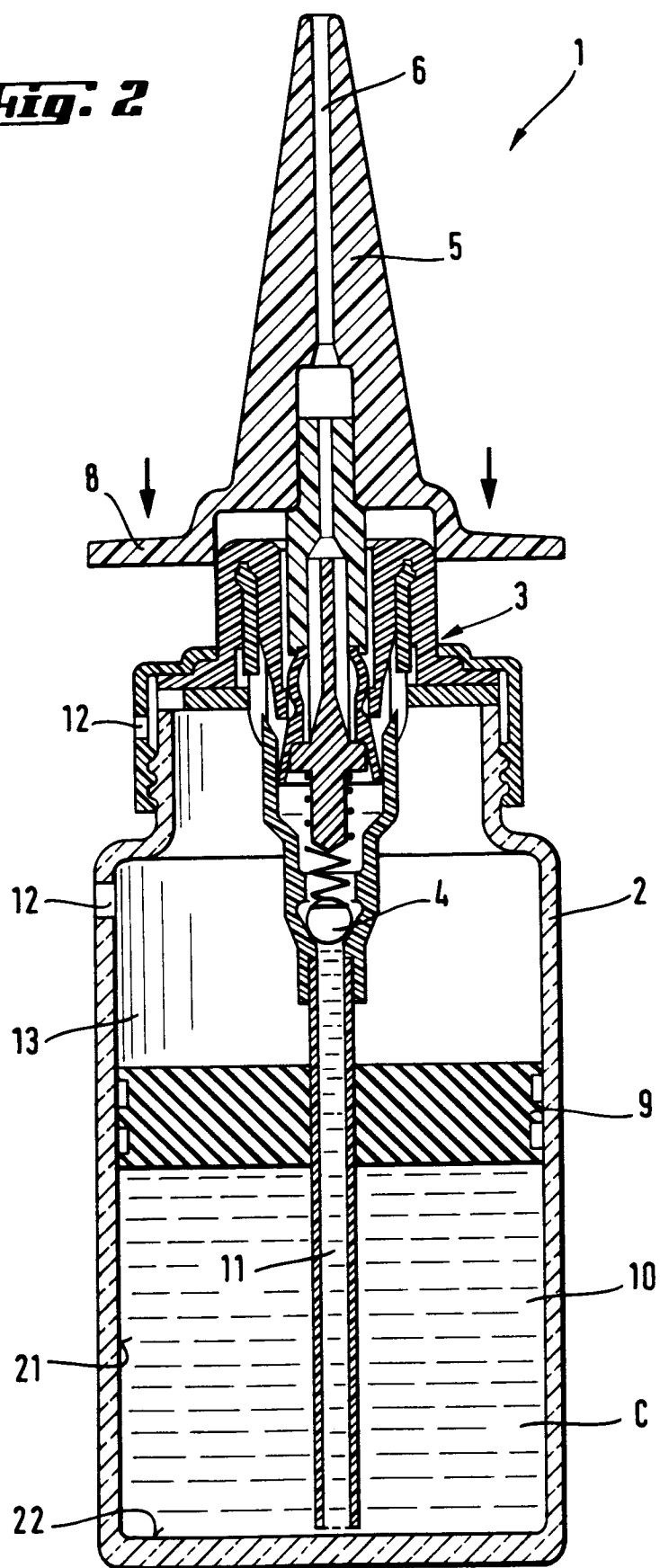


Fig. 2



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 92 81 0655

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
X	EP-A-0 143 183 (E. PFEIFFER GMBH)	1-8, 10-16, 21-23	B65D83/00 B05B11/02
Y	* Seite 15, Absatz 2 - Seite 19, Absatz 2; Abbildungen 7,8 *	9,17-20	
Y	EP-A-0 193 054 (BAYER AG) * Seite 23, Absatz 3 - Seite 24, Absatz 1; Abbildungen 4,5 * * Seite 25, Absatz 2 - Seite 26, Absatz 1; Abbildungen 9,10 *	9,17-20	
A	GB-A-959 835 (COUNTY LABORATORIES LTD) * Seite 1, Zeile 62 - Zeile 80; Abbildung 1 *	1-23	
A	EP-A-0 276 983 (UNILEVER NV) * Spalte 3, Zeile 38 - Spalte 5, Zeile 18; Abbildungen 3,4 *	1-23	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
			B65D B05B
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 07 DEZEMBER 1992	Prüfer PERNICE C.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

EPO FORM L503 03.92 (P0400)