



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2151235 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 9/46 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2011.06.27
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet:	2011.02.16
(86)	Europeisk søknadsnr:	08013091.7
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.07.21
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.02.10
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA MK RS
(73)	Innehaver	DR. FALK PHARMA GMBH, Leinenweberstrasse, 5D-79108 Freiburg, Tyskland
(72)	Oppfinner	Pröls Markus.Dr., Johann-von-Weerth-Str. 11791000 Freiburg/Breisgau, Tyskland Wilhelm Rudolf, Dr., Feuerkirschenweg 2a76476 Bischweier, Tyskland
(74)	Fullmektig	Onsagers AS, Postboks 6963 St Olavs Plass, 0130 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Farmasøytisk formulering for behandling av den øvre delen av fordøyelsessystemet.
(56)	Anførte publikasjoner	EP-B- 0 720 473 B1, US-A1- 2006 013 873 B1, SPENCER C M ET AL: "BUDESONIDE A REVIEW OF ITS PHARMACOLOGICAL PROPERTIES AND THERAPEUTIC EFFICACYIN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE" DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, Bd. 50, Nr. 5, 1. Januar 1995 (1995-01-01), Seiten 854-872, XP001007442 ISSN: 0012-6667, ELAD SHARON ET AL: "Budesonide: A novel treatment for oral chronic graft versus host disease." ORAL SURGERY ORAL MEDICINE ORAL PATHOLOGY ORAL RADIOLOGY AND ENDODONTICS, Bd. 95, Nr. 3, März 2003 (2003-03), Seiten 308-311, XP002504484 ISSN: 1079-2104, WO-A2-2009/000473 B1

Den foreliggende oppfinnelse vedrører en farmasøytisk formulering, nærmere bestemt en brusetablett til behandling av den øvre delen av fordøyelsessystemet, hvor brusetabletten som virkestoff omfatter budesonid eller et farmasøytisk godtagbart salt eller derivat derav.

Farmasøytiske formuleringer som inneholder budesonid for oral anvendelse med kontrollert frigivning i intestinaltrakten er kjent fra EP-A-0 720 473.

Disse formuleringer har vært benyttet i lengre tid for behandling av intestinale sykdommer som for eksempel Morbus Chron og er virksomme (Bar-Meir, Gastroenterology, 1998, s. 835-840) og har en forbedret sikkerhetsprofil (Andus, Digestive Diseases and Sciences, 1. februar 2003, s. 373-378).

Det er allment kjent å anvende glukokortikoider, spesielt budesonid til behandling av sykdommer som er assosiert med betennelsesprosesser. Disse sykdommer omfatter også sykdommer i munnhulen, svelget og spiserøret. Virkestoffet budesonid ble for eksempel benyttet ved behandling av GVHD (graft versus host disease) med et vellykket resultat (Elad et al., Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. and Radial Endod. 2003, **95**, s. 308-311).

WO 03/066029 beskriver sugetabletter omfattende en kjerne med virkestoff, hvor kjernen er belagt med et vannløselig polysakkarid (gellan gummi). Virkestoffet er inkorporert i kjernen og er ikke blandet inn i belegget. Som mulige virkestoffer er det angitt glukokortikoider, som for eksempel budesonid. Tabletten skal være egnet til bukkalt bruk.

Den ikke publiserte WO 2009/000473 beskriver brusetabletter inneholdende kortikosteroider som skal benyttes til framstilling av innhalasjonsløsninger beregnet for profylaktisk behandling av astmasymptomer ved inhalasjon.

For behandling av betennelsestilstander i munnhulen er det ønskelig å tilveiebringe en legemiddelform som er reproducerbar, hvilken som bruksferdig formulering frigir tilstrekkelige høye konsentrasjoner av virkestoffet på betennelsesstedet og som har en lokal virkning.

Det er kjent å anvende virkestoffet direkte etter knusing av magesaftresistente kapsler, til behandling av GVHD (Elad, 2003). Denne direkte anvendelse av virkestoffet som er en del av den kjente teknikken, har forskjellige ulemper, som for eksempel at det ikke er et bruksferdig industrielt framstilbart legemiddel med reproducerbar dosering. Knusing av tabletter har også den ulempen at det ikke tilveibringes en jevn høy virkestoffkonsentrasjonen ved betennelsesstedet.

Denne spesielle tablettformulering er tiltenkt bukkal anvendelse, framfor alt med det formål å oppnå at et virkestoff opptas bukkalt i det systemiske kretsløpet. Fuktning av hele munnhuleområdet med oppløst virkestoff for lokal anvendelse er ikke mulig.

Den høye innstabiliteten av budesonid i oppløsning, utelukker for fremstilling av et oppløst legemiddelpreparat som inneholder budesonid. En slik budesonidløsning vil ikke være stabil under lengre tid uten en nøyaktig innstilling av pH, samt tilsetning av konserveringsmidler og ytterligere stabilisatorer.

Det er et formål med foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en oral administrerbar farmasøytisk formulering som ikke utviser de ovennevnte ulemper.

I henhold til oppfinnelsen tilveiebringes en formulering som utviser en rask, forbedret løselighet av budesonid ved tilberedning av munnskyllevæske, som igjen gir en høy lokal konsentrasjon av virkestoffet, og som muliggjør en sikrere bruk med få bivirkninger over lengre tidsrom. Dessuten muliggjør brusetabletten ifølge oppfinnelsen en stabil lagring og enkel håndtering.

Det ble konstatert at en spesiell tilberedt munnskyllevæske, framstilt fra en brusetablett, er spesiell egnet ved behandlingen. I motsetning til en tablett kan en slik munnskyllevæske bli jevnt fordelt i hele munnhulen, så vel som i svelget og i spiserøret, da virkestoffet foreligger i løst form i høye andeler. Brusetabletten gir i tillegg store fordeler vedrørende langtidsstabilitet av legemiddelformen fram til anvendelse og medfører en enkel og nøyaktig dosering. Likeså gir en brusetablett betydelige fordeler vedrørende stabilitet av administrasjonsformen etter anbrudd.

Brusetabletten ifølge oppfinnelsen for tilberedning av en oral administrerbar munnskyllevæske inneholder budesonid. IUPAC navnet til budesonid er: 16,17-(butylidenbis(oksy))-11,21-dihydroksey-, (11- β , 16- α)-pregna-1,4-dien-3,20-dion. I en foretrukket utføringsform er innholdet av budesonid 0,1 mg til 10 mg pr. brusetablett. Spesielt foretrukket er innhold av budesonid i en mengde fra 1 mg – 5 mg, og meget spesielt foretrukket i en mengde på ca 3 mg budesonid pr. brusetablett.

Budesonid som blir benyttet i framstillingen av brusetabletten må tilfredsstille de krav til kvalitet og renhet som gjelder for farmasøytiske formuleringer. Fortrinnsvis benyttes mikronisert budesonid. Partikkelstørrelsen spiller en vesentlig rolle for oppløsningshastigheten og resorberbarheten av budesonid. Fortrinnsvis anvendes budesonid hvor partikkelstørrelsesfordeling er innstilt slik at minst 90% av partiklene har en partikkelstørrelse på mindre enn 20 μ m, spesielt foretrukket mindre 10 μ m. I en spesielt foretrukket utføringsform har 100% av partiklene en partikkeldiameteren på mindre enn 10 μ m; 95% av partiklene har en diameter som er mindre enn 5 μ m og 80% av partiklene har en diameter som er mindre enn 3 μ m. Partikkeldiameteren blir bestemt ved vanlige målemetoder.

For å øke løseligheten av budesonid i munnskyllevæsken som er framstilt av brusetabletten ifølge oppfinnelsen, inneholder brusetabletten ifølge oppfinnelsen fortrinnsvis polyvinylpyrrolidon i en konsentrasjon fra 0,5 til 10 vekt-%, spesielt foretrukket i en mengde mellom 1,0 og 3,0 vekt-%, i hvert tilfelle angitt i forhold til totalvekten til den ferdige brusetabletten.

Ved polyvinylpyrrolidon dreier det seg om et polymeriseringsprodukt av vinylpyrrolidon. Kommersielt tilgjengelig er en rekke fraksjoner med ulik molekylvekt, henholdsvis molekylkjedelengde. Molekylvekten varierer fra 10.000 til 350.000. Fortrinnsvis anvendes polyvinylpyrrolidon med en molekylstørrelse mellom ca 15.000 og 150.000. Den gode

løseligheten i så vel vann som også i polare organiske løsningsmidler, som alkoholer og glyserol er en spesiell egenskap ved polyvinylpyrrolidon.

Utover dette inneholder den beskrevne brusetabletten også en annen solubilisator, henholdsvis emulgator, nemlig dokusatnatrium (natriumdioctylsulfosuksinat) i en konsentrasjon på 0,1% - 5%, foretrukket 0,2% - 2,0%, hvor angivelsene er basert på totalvekt til den ferdige brusetabletten.

I en ganske spesielt foretrukket utførelsesform inneholder den beskrevne brusetabletten både polyvinylpyrrolidon og dokusatnatrium.

For at brusetabletten ifølge oppfinnelsen skal løses godt opp ved kontakt med vann, inneholder den en blanding som gir bruseeffekt omfattende en farmasøytisk godtakbar syre i fast form og en forbindelse som inneholder et karbonat og/eller hydrogenkarbonat.

Den farmasøytisk godtakbare syren som anvendes i brusetabletten ifølge oppfinnelsen er en slik syre som er tilgjengelig i fast form, er ufarlig helsemessig og ikke framkaller noen ubehagelig smak. Den foretrukne benyttede syren er sitronsyre. I tillegg inneholder blandingen som gir bruseeffekt en forbindelse som inneholder karbonat og/eller hydrogenkarbonat, som frigir karbondioksid ved kontakt med syre, hvorved brusetabletten løses opp. I denne sammenheng dreier det seg fortrinnsvis om natriumkarbonat eller natriumhydrogenkarbonat.

I en foretrukket utførelsesform inneholder brusetabletten ifølge oppfinnelsen også et middel som gir en kjølede effekt (cooling effect) i munnen. I denne sammenheng dreier det seg i en foretrukket utførelsesform om butanamid (N-2,3-trimetyl-2-isopropylbutanamid). Dette midlet blir fortrinnsvis tilsatt i en mengde på 0,1 - 1,0, spesielt foretrukket i en mengde mellom 0,3 og 0,8 vekt-%, angitt i forhold til den ferdige brusetabletten.

Brusetabletten ifølge oppfinnelsen anvendes fortrinnsvis for framstilling av et legemiddel for tilberedning av en oral administrerbar munnskylleoppløsning for behandling av betennelsesaktige forandringer i den øvre delen av fordøyelsessystemet.

Ved bruk blir brusetabletten oppløst i en definert mengde væske, fortrinnsvis vann, hvor den til oppløsningen nødvendige mengden vann utgjør mellom 5 og 20ml, foretrukket mellom 5 og 15ml, og spesielt foretrukket ca 10 ml vann.

De betennelsesaktige forandringer i den øvre delen av fordøyelsessystemet, som blir behandlet med munnskylleoppløsning tillaget ved hjelp av brusetabletten, er fortrinnsvis betennelsesaktige forandringer i den øvre delen av fordøyelsessystemet i området munnhulen og/eller svelget. Ved en vanlig anvendelse blir munnskylleoppløsningen tillaget ved at brusetabletten løses i vann, og deretter gurgles og munnen skylles med denne munnskylleoppløsningen i en definert tid på mellom 2 og 15 minutter, fortrinnsvis ca 10 minutter. Deretter svelges munnskyllevæsken ikke men den spyttes ut.

De betennelsesaktige forandringer i den øvre delen av fordøyelsessystemet er fortrinnsvis ikke infeksiose betennelser. De kan være framkalt av ulike årsaker, for eksempel stråleterapi,

organtransplantasjon og/eller kjemoterapi. Ved en foretrukket utføringsform er de betennelsesaktige forandringene i den øvre del av fordøyelsessystemet mukositt, en autoimmun sykdom i munnhulen, Morbus Chron i den øvre delen av fordøyelsessystemet like som eosinofil øsofagitt.

Figur 1 viser en sammenligning av frisatt mengde budesonid i vann fra ulike sammensetninger av brusetabletter. Inntegnet er også mengden frigitt budesonid, som kan frigis fra en magesaftresistent kapsel knust i en morter og som er oppløst i vann.

Figur 2 viser budesonid plasma-konsentrasjon mot tid kurven for 7 pasienter med kronisk aktiv oral graft versus host disease etter en dose av 3 ulike behandlinger med budesonid:

R = Peroral dose av 10 ml vandig løsning med 3 mg budesonid.

SD1 = 10 ml vandig løsning med 3 mg budesonid gitt som munnskyllevæske i 10 minutter.

MD1 = 7 dagers gjentatt behandling med 10 ml vandig løsning med 3 mg budesonid, 3 ganger daglig med en dagsdose på 9 mg budesonid hver gang gitt som munnskyllevæske i 10 minutter. Den siste dosen ble gitt om morgenen den 7. dagen. Kurvene er angitt som middelverdier $\pm$ standard avvik.

Foretrukne utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelsen er tydeliggjort ved de påfølgende eksempler.

Eksempel 1

Det ble overraskende funnet at løseligheten til budesonid brusetabletter økte tydelig ved tilsetning av polyvinylpyrrolidon (PVP) og dokusatnatrium. Sammensetningen av ulike brusetabletter er gjengitt i Tabell 1. Sammensetningen med betegnelsen G0397X414 ble nærmere karakterisert og fremhevet seg som spesielt egnet ved de senere forsøk.

Etterfølgende Tabell 1 sammenfatter formuleringene av de testede brusetabletter.

Sammensetningen varierer utelukkende andelen av Povidon K25 (polyvinylpyrrolidon) og dokusatnatrium som er tilsatt i varierende mengde for å øke løseligheten av budesonid.

Ubetydelige forskjeller i de ulike sammensetningene ble kompensert ved å tilsette mannitol.

Tabell 1: Sammensetning av brusetablettformuleringene

Sammensetning (mg)						
Trinn 1: Granulering						
Budesonid	3	3	3	3	3	3
Natriumdihydrogens itrat	67	67	67	67	67	67
Dinatriumhydrogens itrat	15	15	15	15	15	15
Natriumhydrogenkar bonat	45	45	45	45	45	45
Povidon K25 (PVP)	2	2	-	-	4	4
Dokusatnatrium	0,05	-	0,05	-	-	-
Aspartam	1	1	1	1	1	1
Granulat	133,05	133	131,05	131	135	135

Trinn 2: Sluttblanding						
Povidon K25 (PVP)	-	-	-	-	-	3
Mannitol	5,95	6	7,95	8	4	4
Makrogol 6000	5	5	5	5	5	5
Butanamid ¹	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
Magnesiumstearat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Sluttblanding	145	145	145	145	145	148
Brusetablett (kode)	G0397X4	G0397X4	G0397X4	G0397X4	G0397X4	G0397X4
	14	15	16	17	18	19

¹ Kjemisk betegnelse: N-2,3-trimetyl-2-isopropylbutanamid

Løselighet til budesonid i de enkelte brusetablettene ble bestemt i overensstemmelse med den for pasientene tiltenkte anvendelsesmåten. Til dette formål ble en brusetablett oppløst i 10 ml vann i et egnet målebeger av polypropylen. Etter at det hadde sluttet å bruse ble mengden oppløst budesonid bestemt ved hjelp av en HPLC-metode. Det ble utført i alt tolv bestemmelser av hver brusetablettformulering. Parallelt med dette ble også løseligheten til rent budesonid i 10 ml vann bestemt. For lettere å kunne sammenligne ble den målte løseligheten til budesonid i vann satt til 1,0 (100%). På denne måten blir innflytelsen av de undersøkte bestanddelene i formuleringene på løseligheten av budesonid tydelig. De målte verdier for løselighet er gitt i Figur 1.

Tilsetning av 1,4% PVP i brusetabletten øker løseligheten av budesonid i vann tydelig med ca 20% (se formulering G0397X414) sammenlignet med løselighet av ren budesonid (jfr. Figur 1, stolpe "Budesonid API"). Utelates PVP (se stolpe G0397X416), eller utelates både PVP og dokusatnatrium (se stolpe G0397X417), er den oppløste mengden av budesonid kun i området av det som er målt for kontrolløsningen, eller sågar lavere. Tilsetning av 2,8%, henholdsvis 4,8% PVP i brusetablettformuleringen medfører på nytt til en økning i mengden frigitt budesonid (se stolpe G0397X418 og G0397X419). Knusing i en morter og oppløsning av en magesaftresistent kapsler beskrevet i kjent teknikk (Figur 1, høyre stolpe) gir mangelfulle resultater.

Eksempel 2

Tilsetning av dokusatnatrium forbedrer anvendeligheten av en munnskyllevæske av budesonid ytterligere. Derigjennom blir det hydrofobe budesonid bedre befuktet, og en større andel av budesonidet kan gå i oppløsning (Tabell 2).

Forutsetningen for den bestemte anvendelsen, er at pasienten løser brusetabletten i 10 ml vann i et polypropylenmålebeger og deretter benytter oppløsningen som munnskyllevæske. Dette forutsetter imidlertid at innholdet i målebegeret blir tømt tilnærmet kvantitativt og at ingen nevneverdige rester av budesonid blir igjen i begeret (Tabell 2).

Som dokumentasjon på fullstendig tømning, ble derfor en brusetablett løst opp, munnskyllevæsken helt ut, og restene av budesonid som var igjen i begeret ble kvantifisert ved oppløsning i 10 ml metanol og løsningen analysert med en HPLC-metode. 12

bestemmelser av hver sammensetning av brusetablettformuleringen ble igjen gjennomført. Tabell 2 sammenfatter resultatene fra forsøkene. I tabellen er andelen av budesonid-dosen angitt som er igjen i målebegeret etter at munnskylleoppløsningen er tatt ut, og som dermed ikke er tilgjengelig for pasienten.

Tabell 2: Rest av budesonid i målebeger etter administrasjon

	Brusetablett (kode)					
	G0397X414	G0397X416	G0397X419	G0397X415	G0397X418	G0397X417
Budesonid-rest i målebeger	5 %	6 %	12 %	13 %	13 %	25 %

Sammensetningene som inneholdt dokusatnatrium (G0397X414 og G0397X416) viser entydig minst adhesjon til målebegeret. Mangler denne bestanddelen i formuleringen øker tydelig andelen av dosen som er igjen som rest i målebegeret etter en administrasjon.

Eksempel 3

Brusetabletten ifølge oppfinnelsen ble ytterligere optimert ved å tilsette N-2,3-trimetyl-2-isopropylbutanamid (cooling agent). Anvendelse av dette hjelpestoffet frambringer en kjøleende virkning og medfører derved en forbedret, behagelig bruk som munnskyllevæske, som igjen øker etterlevelsen hos pasientene.

Løseligheten til sammensetningene som er gitt i Tabell 1 ble bestemt og er framstilt i Figur 1. Tilsetning av PVP og dokusatnatrium øker løseligheten til budesonid i brusetabletten med ca 20 %.

Ved å tilby denne bruksferdige munnskyllevæsken basert på en fast brusetablett, foreligger det nå en industriell framstillbar farmasøytisk formulering som kan doseres reproducerbart og som er spesielt egnet for behandling av betennelser i den øvre del av fordøyelsessystemet.

Eksempel 4

Sammensetningen beskrevet som G0397X414, ble testet *in vivo* på pasienter med GVHD, og blodkonsentrasjon ble benyttet som mål for biotilgjengelighet av budesonid gjennom mukosa. Det ble overraskende funnet at ved anvendelse av den valgte optimerte sammensetning som munnskyllevæske, ble tilsvarende lave blodverdier observert som når en lik mengde peroral budesonidløsning ble gitt (Figur 2), dette til tross for at en hepatisk first-pass effekt ikke er gjeldene for budesonid som blir resorbert via munnen. Da budesonid som blir resorbert via mage/tarm viser en høy first-pass effekt hvor 90% av det resorberte budesonid blir metabolisert, viser denne sammenlignbare biotilgjengelighet av munnskyllevæsken en effektiv konsentrasjonen ved mukosaområdet som er angrepet så vel som en sikker anvendelsen med få bivirkninger, da ingen høyere men i stedet sammenlignbare lave blodverdier ble målt. Tabell 3 underbygger denne påstanden ved gjennom

sammenligneligheten av de farmakologiske data for formuleringer i følge oppfinnelsen med ulike perorale legemiddelformer.

I en klinisk pilotstudie ble virkingen til formuleringen ifølge oppfinnelsen undersøkt på 18 pasienter med oral kronisk GVHD. Målet ved den åpne randomiserte fase II studien var å senke alvorlighetsgraden til den orale kroniske GVHD. Etter anvendelse av munnskyllevæske framstilt fra budesonid brusetablett i 8 uker, ble det for 11 av 18 pasienter (61%) målt en objektiv senkning av alvorlighetsgraden til den orale kroniske GVHD, målt etter den modifiserte OMRS ("oral mucosa rating scale", etter Schubert et al., Cancer, 1992, 69, s. 2469-2477). Som definisjon på en effektiv respons, ble bare pasienter talt som viste minst 50% minking av modifisert OMRS, sammenlignet med utgangsverdien. Denne pilotstudien underbygger effektfulle virkning til formuleringen ifølge oppfinnelsen.

Tabell 3 viser resorpsjon av 3 mg budesonid målt i friske forsøkspersoner og pasienter etter en enkeltdose. Dataene er angitt som middelvei ± standardavvik., henholdsvis som median og spredning i parentes.

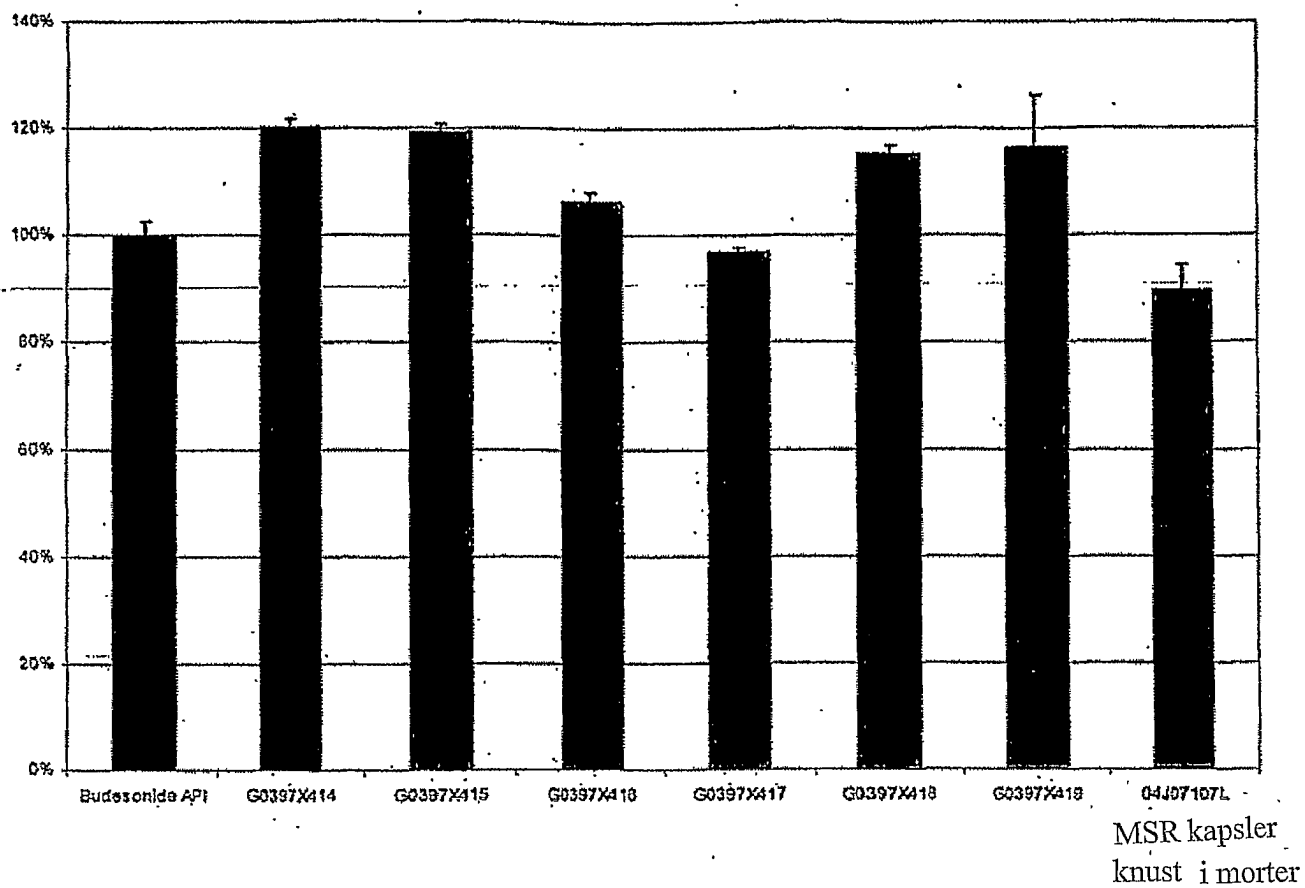
	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (timer)	AUC_{0-tlast} (h*ng/mL)
7 pasienter, peroral dose av munnskyllevæske	1,76 ± 1,38	1,7 (0,5 – 2,0)	5,90 ± 4,42
12 friske forsøkspersoner, peroral dose av munnskyllevæske	1,23 ± 0,52	0,2 (0,3 – 1,7)	2,67 ± 1,09
8 friske forsøkspersoner, peroral dose av en magesaftresistent kapsel	1,07 ± 0,63	5,0 (4,2 – 5,3)	3,15 ± 2,00
7 pasienter, skylling med munnskyllevæske	0,77 ± 0,23	2,0 (1,0 – 3,0)	3,61 ± 1,32

C_{max}: Maksimum målt konsentrasjon i plasma; t_{max}: Tid når maksimum konsentrasjon i plasma er målt; AUC_{0-tlast}: Arealet under plasmakonsentrasjon vs. tid kurven fra tid 0 til den siste målbare konsentrasjon.

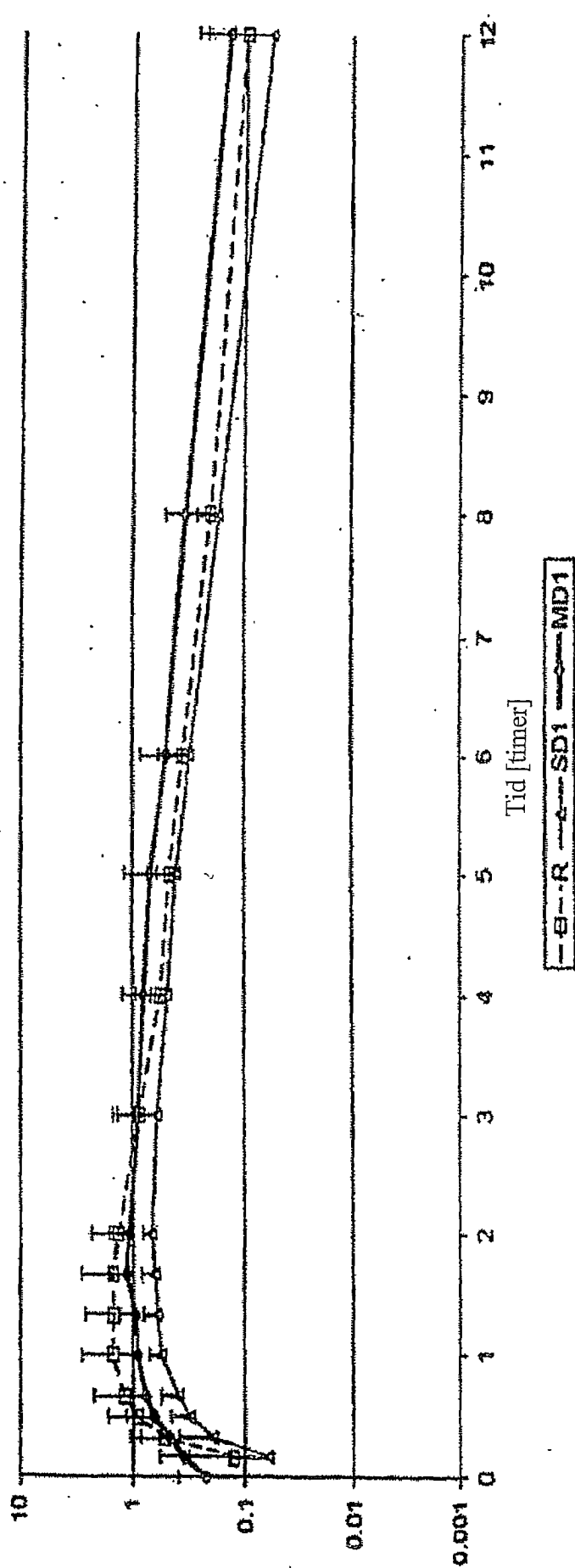
Tabell 3

Patentkrav

1. Brusetablett inneholdende budesonid for tilbereding av en oral administrerbar munnskylleoppløsning, karakterisert ved at den inneholder dokusatnatrium i en konsentrasjon fra 0,1 % til 5,0 vekt-%, i forhold til brusetabletten.
2. Brusetablett ifølge krav 1, karakterisert ved at denne inneholder 0,1 til 10mg budesonid per brusetablett.
3. Brusetablett ifølge krav 1 eller 2, karakterisert ved at den inneholder polyvinylpyrrolidon i en konsentrasjon fra 0,5 til 10 vekt-%, i forhold til vekten av brusetabletten.
4. Brusetablett i følge et hvilket som helst av de foregående kravene, karakterisert ved at den omfatter en blanding som gir en bruseeffekt omfatende en farmasøytisk godtakbar syre i fast form og en karbonat- eller hydrogekarbonatholdig forbindelse.
5. Brusetablett ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, karakterisert ved at den inneholder et middel som bevirker en kjølede effekt i munnen i en konsentrasjon fra 0,1 til 1,0 vekt-%, i forhold til den ferdige brusetabletten.
6. Anvendelse av en brusetablett ifølge et av kravene 1 – 5 for framstilling av et legemiddel for tilberedning av en oral administrerbar munnskylleoppløsning for behandling av betennelsesaktige forandringer i den øvre delen av fordøyelsessystemet.
7. Anvendelse ifølge krav 6, kjennetegnet ved at den betennelsesaktige forandringen i den øvre delen av fordøyelsessystemet er lokalisert i munnhulen og/eller i svelget.
8. Anvendelse ifølge krav 6, kjennetegnet ved at det ved den betennelsesaktige forandringen i den øvre delen av fordøyelsessystemet dreier seg om ikke-infeksiøse betennelser.
9. Anvendelse ifølge krav 6, kjennetegnet ved at den betennelsesaktige forandringen i den øvre delen av fordøyelsessystemet er forårsaket av kjemoterapi.
10. Anvendelse ifølge krav 6, kjennetegnet ved at den betennelsesaktige forandringen i den øvre delen av fordøyelsessystemet er forårsaket av mukositt, en autoimmun sykdom i munnhulen, Morbus Chron i den øvre delen av fordøyelsessystemet, eller eosinofil øsofagitt.



Figur 1: I vann frigitt mengde budesonid fra ulike sammensetninger av brusetabletter samt fra magesaftresistente kapsler som er knust i en morter, sammenlignet med løseligheten til rent virkestoff



Figur 2 Konsentrasjon [ng/ml]