



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2306988 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/46 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.04.29
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.01.09
(86)	Europeisk søknadsnr	09800023.5
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.07.02
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.04.13
(30)	Prioritet	2008.07.21, EP, 08013091
(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 MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	BA RS
(73)	Innehaver	Dr. Falk Pharma GmbH, Leinenweberstr. 5, 79041 Freiburg, Tyskland
(72)	Oppfinner	WILHELM, Rudolf, Feuerkirschenweg 2A, 76476 Bischweier, Tyskland PRÖLS, Markus, Johann-von-Weerth-Str. 11, 79100 Freiburg/Breisgau, Tyskland
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Farmasøytisk formulering for behandling av øvre del av fordøyelsessystemet
(56)	Anførte publikasjoner	EP-B- 0 720 473 US-A1- 2006 013 873 WO-A2-2009/000473 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 in der Anmeldung erwähnt SPENCER C M ET AL: "BUDESONIDE A REVIEW OF ITS PHARMACOLOGICAL PROPERTIES AND THERAPEUTIC EFFICACY IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE" DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, Bd. 50, Nr. 5, 1. Januar 1995 (1995-01-01), Seiten 854-872, XP001007442 ISSN: 0012-6667

Beskrivelse

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 Chrons sykdom 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 at 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 03/06629 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.

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 virkestoffer direkte etter knusing av magesaftresistente kapsler, til behandling av GVHD. Elad et al. (Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology, 2003, s. 308-311) beskriver en behandling for oral manifestert "chronic graft versus host disease" sykdom som ofte forekommer etter transplantasjon av hematopoetiske stamceller. Det

anvendes et budesonidholdig munnskyllemiddel. Denne direkte anvendelse av virkestoffer som er en del av den kjente teknikken, har forskjellige ulemper, som for eksempel at det ikke er et bruksferdig industrielt framstilbart legemiddel med reproduserbar dosering. Knusing av tabletter har også den ulempen at det ikke tilveiebringes en jevn høy virkestoff-konsentrasjonen på betennelsesstedet.

Den ennå ikke publiserte WO 2009/000473 beskriver brusetabletter som kan oppløses i en passende fysiologisk løsning for inhalasjon. Disse brusetabletter kan inneholde kortikosteroider, blant annet budesonid, for profylakse og behandling av symptomer på astma ved inhalasjon av en suspensjon oppnådd ved oppløsning av brusetabletter.

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

Den høye ustabiliteten av budesonid i oppløsning utelukker 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.

Ifølge oppfinnelsen tilveiebringes en brusetablett som inneholder budesonid for fremstilling av en oral administrerbar munnskylleløsning for anvendelse i behandling av inflammatoriske forandringer i øvre del av fordøyelsessystemet, som utviser en rask, forbedret løselighet av budesonid ved tilberedning av munnskylleløsning, 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 munnskylleløsning, framstilt fra en brusetablett, er spesiell egnet for behandlingen. I motsetning til en tablett kan en slik munnskylleløsning 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 åpning.

Brusetabletten ifølge oppfinnelsen for tilberedning av en oral administrerbar munnskylleløsning for anvendelse i behandling av inflammatoriske forandringer i øvre del av fordøyelsessystemet inneholder budesonid. IUPAC navnet til budesonid er: 16,17-(butylidenbis(oksy))- 11,21 -dihydroksy-, (11- β , 16- α)-pregna- 1,4-dien-3,20-dion. I en foretrukket utførelsesform 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 oppløsnings-hastigheten og resorberbarheten av budesonid. Fortrinnsvis anvendes budesonid hvor partikkelstørrelsesfordeling er innstilt slik at minst 90% av partiklene har en partikkelstørrelse på mindre enn 20 μm , spesielt foretrukket mindre 10 μm . I en spesielt foretrukket utførelsesform har 100% av partiklene en partikkeldiameter på mindre enn 10 μm ; 95% av partiklene har en diameter som er mindre enn 5 μm og 80% av partiklene har en diameter som er mindre enn 3 μm . Partikkeldiameteren blir bestemt ved vanlige målemetoder.

For å øke løseligheten av budesonid i munnskylleløsningen 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 dokusat-natrium (natriumdioktylsulfosuksinat) i en konsentrasjon på 0,1‰ - 5‰, foretrukket 0,2‰ - 2,0‰, hvor angivelsene er basert på totalvekten til den ferdige brusetabletten.

I en ganske spesielt foretrukket utførelsesform inneholder den beskrevne brusetabletten

både polyvinylpyrrolidon og dokusat-natrium.

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 framkaller ikke 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 for fremstilling av en oral administrerbar munnskylleløsning for anvendelse i behandling av inflammatoriske 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 20 ml, foretrukket mellom 5 og 15 ml, og spesielt foretrukket ca 10 ml vann.

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

De inflammatoriske forandringer i den øvre delen av fordøyelsessystemet er fortrinnsvis ikke infeksiose inflammasjoner. De kan være framkalt av ulike årsaker, for eksempel stråleterapi, organtransplantasjon og/eller kjemoterapi. Ved en foretrukket utførelsesform er de inflammatoriske forandringene i den øvre del av fordøyelsessystemet mukositt, en autoimmun sykdom i munnhulen, Chrons sykdom i den øvre delen av fordøyelsessystemet så vel som eosinofil øsofagitt.

Figur 1 viser en sammenligning av frigitt 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 plasmakonsentrasjon-versus-tid kurven for 7 pasienter med kronisk aktiv oral Graft-Verus-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 munnskylleløsning i 10 minutter.

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

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

Eksempel I

Det ble overraskende funnet at løseligheten til budesonid brusetabletter økte tydelig ved tilsetning av polyvinylpyrrolidon (PVP) og dokusat-natrium. Sammensetningen av ulike brusetabletter er vist 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 dokusat-natrium som er tilsatt i varierende mengde for å øke løseligheten av budesonid. Ubetydelige forskjeller i de ulike sammensetningene ble kompensert for ved å tilsette mannitol.

Tabell 1: Sammensetning av brusetablettformuleringene

Sammensetning (mg)						
Trinn 1: Granulering						
Budesonid	3	3	3	3	3	3
Natriumdihydrogen-citrat	67	67	67	67	67	67
Dinatriumhydrogen-citrat	15	15	15	15	15	15
Natriumhydrogen-karbonat	45	45	45	45	45	45
Povidon K25 (PVP)	2	2	-	-	4	4
Dokusat-natrium	0,05	-	0,05	-	-	-
Aspartam	1	1	1	1	1	1
Granulat	133,05	133	131,05	131	135	135
Trinn 2:						
Povidon K25	-	-	-	-	-	3
(PVP) 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
Magnesium-stearat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Sluttblanding	145	145	145	145	145	148
Brusetablett (kode)	G0397X414	G0397X415	G0397X416	G0397X417	G0397X418	G0397X419

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

Leselighet 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 dokusat-natrium (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 magesaftresistente kapsler beskrevet i kjent teknikk (Figur 1, høyre stolpe) gir mangelfulle resultater.

Eksempel 2

Tilsetning av dokusat-natrium forbedrer anvendeligheten av en munnskylleløsning av budesonid ytterligere. Med dette blir det hydrofobe budesonid bedre fuktet, 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 munnskylleløsning. 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 tømming, ble derfor en brusetablett løst opp, munnskylleløsningen helt ut, og restene av budesonid som var igjen i begeret ble kvantifisert ved oppløsning i 10 ml metanol og løsningen ble 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 munnskylleløsningen 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 dokusat-natrium (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 kjølede virkning og medfører derved en forbedret, behagelig bruk som munnskylleløsning, som igjen bidrar til at pasienten tar medikamentet som forskrevet.

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

Ved å tilby denne bruksferdige munnskylleløsningen basert på en fast brusetablett, foreligger det nå en industriell framstillbar farmasøytisk formulering som kan doseres reproduserbart 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 munnskylleløsning, ble tilsvarende lave blodverdier observert som når en lik mengde peroral budesonidløsning ble gitt (Figur 2), dette til tross for at en hepatisk første-passeringseffekt ikke er gjeldende for budesonid som blir resorbert via munnen. Da budesonid som blir resorbert via mage/tarm viser en høy første-passeringseffekt hvor 90% av det resorberte budesonid blir metabolisert, viser denne sammenlignbare biotilgjengelighet av munnskylleløsningen en effektiv konsentrasjonen i 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 sammenlignbarheten av de farmakologiske data for formuleringer ifølge 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 munnskylleløsning 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% reduksjon av modifisert OMRS, sammenlignet med utgangsverdien. Denne pilotstudien underbygger den 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 middelerdi $\pm$ standardavvik, henholdsvis som median og spredning i parentes.

Tabell 3

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

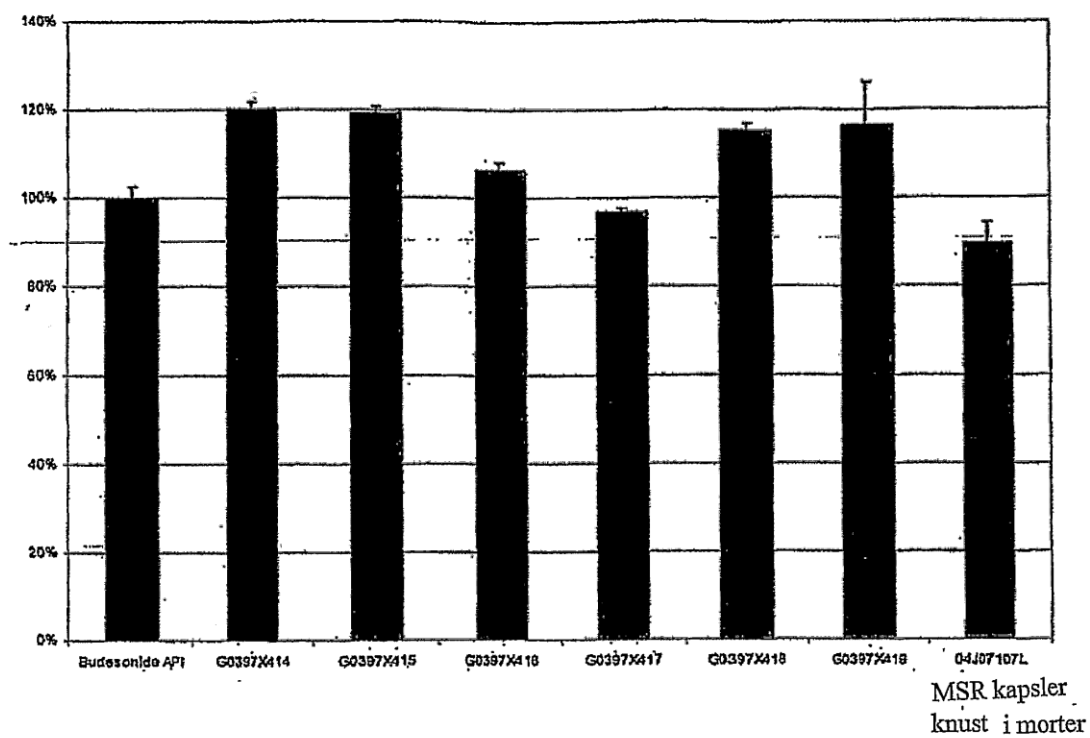
C_{max} : Målt maksimumkonsentrasjon i plasma; t_{max} : Tid når maksimumkonsentrasjon i plasma er målt; $AUC_{0-tlast}$: Arealet under plasmakonsentrasjon-versus-tid kurven fra tid 0 til den siste målbare konsentrasjon.

1. Brusetablett inneholdende budesonid for tilberedning av en oral administrerbar munnskylleløsning for anvendelse i behandling av inflammatoriske forandringer i den øvre delen av fordøyelsessystemet.
2. Brusetablett for anvendelse ifølge krav 1, karakterisert ved at den inneholder fra 0,1 til 10mg budesonid per brusetablett.
3. Brusetablett for anvendelse 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 for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, karakterisert ved at den inneholder dokusat-natrium i en konsentrasjon fra 0,1‰ til 5,0‰, uttrykt i vekt, i forhold til vekten av brusetabletten.
5. Brusetablett for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, karakterisert ved at den omfatter en blanding som gir en bruseeffekt omfattende en farmasøytisk godtakbar syre i fast form og en karbonat- eller hydrogekarbonatholdig forbindelse.
6. Brusetablett for anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, karakterisert ved at den inneholder et middel som bevirker en kjøleende effekt i munnen i en konsentrasjon fra 0,1 til 1,0 vekt%, i forhold til den ferdige brusetabletten.
7. Brusetablett for anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, karakterisert ved at den inflammatoriske forandringen i den øvre delen av fordøyelsessystemet er lokalisert i munnhulen og/eller i svelget.
8. Brusetablett for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-6, karakterisert ved at det ved den inflammatoriske forandringen i den øvre delen av fordøyelsessystemet dreier seg om ikke-infeksiøse betennelser.
9. Brusetablett for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-6, karakterisert ved at den inflammatoriske forandringen i den øvre delen av fordøyelsessystemet

er forårsaket av kjemoterapi.

10. Brusetablett for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-6, karakterisert ved at den inflammatoriske forandringen i den øvre delen av fordøyelsessystemet er forårsaket av mukositt, en autoimmun sykdom i munnhulen, Chrons sykdom i den øvre delen av fordøyelsessystemet eller eosinofil øsofagitt.

1/2



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

2/2

