



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **309507**

(13) B1

(51) Int Cl⁷ A 61 K 47/40

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19964853	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	1996.11.15	søknadsnummer	1995.05.10, PCT/EP95/01760
(24) Løpedag	1995.05.10	(85) Videreføringsdag	1996.11.15
(41) Alm. tilgj.	1996.11.15	(30) Prioritet	1994.05.18, EP, 94201402
(45) Meddelt dato	2001.02.12		

(71) Patenthaver	Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE
(72) Oppfinner	Peter Putteman, Schellebelle, BE
	Marc Karel Jozef François, Kalmthout, BE
	Eric Carolus Leonarda Snoeckx, Beerse, BE
(74) Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) Benevnelse **Cyklodekstrininneholdende mucoadhesive emulsjoner**

(56) Anførte publikasjoner EP B1 197571

(57) Sammendrag

Foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelse av et cyklodekstrin eller et derivat derav som mucoadhesiv i en emulsjon eller vandig løsning, nevnte cyklodekstrin eller derivat derav anvendes i en mengde av 10-70 vekt% basert på blandingens totalvekt.

Utvikling av et effektivt og håndterbart produkt for vaginal anvendelse avhenger av at produktet adheres tilstrekkelig til de vaginale slimhinne membraner slik at ekskresjon av blandingen unngås. En vaginal blanding må derfor

5 utvise tilstrekkelig mucoadhesive egenskaper. De geler, skum, kremer, stikkpiller og tabletter som idag anvendes i behandling av vaginal lidelser, nedbrytes kort tid etter innføring til det vaginale hulerom og har utilstrekkelig bioadherens til de vaginale vegger. Følgelig inntreffer

10 ofte en ubehagelig lekkasje etter administrasjon og effektiviteten av disse produkter er begrenset. Foreliggende oppfinnelsen løser problemet ved å tilveiebringe en mucoadhesiv emulsjon bestående av 10-70 vekt% cyclodekstrin.

15 Spesielt vedrører foreliggende oppfinnelse bruk av cyclodekstrin eller et derivat derav som et mucoadhesiv i en emulsjon eller en vandig oppløsning, der cyclodekstrin eller et derivat derav anvendes i en mengde på 10-70 vekt% av blandingens totalvekt. Foreliggende mucoadhesiv blanding

20 kan anvendes på slimhinne membraner i for eksempel nese, munn og spesielt i vagina. Fortrinnsvis inneholder blandingen et medikament som for eksempel et antibakteriell-, et antiviral-, et antikonsepsjons- eller spesielt et antifungalmiddel. Antifungalmidler som kan inkluderes i fore-

25 liggende blandinger, er for eksempel, miconazol, clotrimazol, ketoconazol, terconazol, econazol, butoconazol, fluconazol og fortrinnsvis itraconazol.

Et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen vedrører mucoadhesive emulsjoner bestående av itraconazol og et cyclodekstrin eller et derivat derav i en mengde på 10-70 vekt% av blandingens totalvekt. Utenom cyclodekstrin kan alternativt foreliggende blandinger omfatte av andre komponenter med mucoadhesive egenskaper.

35 Itraconazol er som vist i US-4,267,179 et bredspektret antifungalmiddel. I tillegg til de fordelaktige mucoad-

hesive egenskapene, viser itraconazolblandinger i foreliggende oppfinnelsen en ytterligere fordel i det kureringsrater for vaginale lidelser er høyere og tilbakefallsrater lavere enn bruk av kommersielt tilgjengelige antifungalblandinger. Videre har de aktuelle itraconazolblandinger en meget god fysisk-kjemisk stabilitet.

Itraconazol er det generisk navnet for 4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-diklorofenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1,3-dioxolan-4-yl]metoksy] fenyl]-1-piperaxinyl] fenyl]-2,4-dihydro-2-(1-metylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-one. Benevnelsen "itraconazol" som anvendt heri, omfatter den frie baseformen, de farmasøytiske akseptable addisjonsaltene, de derav stereokjemiske isomeriske former, samt de derav tautomeriske former. Den foretrukne itraconazolforbindelsen er (+)-(cis) formen av den frie baseformen. De sureaddisjonformer kan erholdes ved reaksjon av baseformen med egnet syre. Egnete syrer omfatter for eksempel uorganiske syrer, såsom hydrohaliske syrer, for eksempel hydroklorid- eller hydrobromid-syre; svovelsyre; salpetersyre; fosforsyre og lignende eller organiske syrer, som for eksempel eddiksyre, propansyre, hydroksyeddiksyre, 2-hydroksypropansyre, 2-oksopropansyre, etandionsyre, propandionsyre, butandionsyre, (Z)-butendionsyre, (E)-butendionsyre, 2-hydroksybutandionsyre, 2,3-dihydroksybutandionsyre, 2-hydroksy-1,2,3-propatrikarbonoksysyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, benzensulfonsyre, 4-metylbenzensulfonsyre, cykloheksansulfaminsyre, 2-hydroksybenzosyre, 4-amino-2-hydroksybenzosyre og lignende syrer. Benevnelsen addisjonssalt som brukt ovenfor, omfatter også oppløsninger. Nevnte oppløsninger er ment innbefattet innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse. Eksempler på slike oppløsninger er for eksempel hydrater, alkoholater og lignende.

Dannelsen av et addisjonssalt av medikamentet kan adopteres for å øke løselighet i den vandige fasen.

De foreliggende blandinger omfatter et cyclodekstrin eller et derivat derav. Egnete cyclodekstrinderivater er α -, β -, γ -cyclodekstriner eller etere og blandede etere derav, hvori en eller flere av hydroksylgruppene i anhydroglykos-

5 enhetene i cyclodekstrinet er substituert med C_{1-6} alkyl, spesielt metyl, etyl eller isopropyl; hydroksy C_{1-6} alkyl, spesielt karbonoksymetyl eller karbonoksyetyl; C_{1-6} alkyl-karbonyl, spesielt acetyl; C_{1-6} alkyloksykarbonyl C_{1-6} alkyl eller karbonoksy C_{1-6} alkyl-oksy C_{1-6} alkyl, spesielt karboksy-

10 metoksypropyl eller karboksyetoksypropyl; C_{1-6} alkylkarbonyl-oksy- C_{1-6} alkyl, spesielt 2-acetyloksypropyl. Spesielt verdt å merke seg som komplekserende midler og/eller løsningsmid-

15 ler, er β -CD, 2,6-dimetyl- β -CD, 2-hydroksyetyl- β -CD, 2-hydroksyetyl- γ -CD, 2-hydroksypropyl- γ -CD og (2-karboksymet-oksy)propyl- β -CD og spesielt 2-hydroksypropyl- β -CD.

Betegnelsen blandet eter angir cyclodekstrinderivater, hvori minst to cyclodekstrin-hydroksygrupper er eterifisert med ulike grupper, som for eksempel hydroksypropyl og

20 hydroksyetyl.

Midlere molar substitusjon (M.S.) er anvendt som et mål på midlere antall mol av alkoksy enheter pr mol anhydroglykose. M.S. verdien kan bestemmes med forskjellige analy-

25 tiske teknikker såsom nukleær magnetisk resonans (NMR), massespektrometri (MS) og infrarød spektroskopi (IR). Avhengig av anvendt teknikk vil oppnådde verdier for et gitt cyclodekstrinderivat kunne variere noe. I cyclodekstrin-hydroksyalkylderivater anvendt i blandingene ifølge

30 foreliggende oppfinnelse er M.S. bestemt ved massespektrometri i området 0,125-10, spesielt 0,3-3 eller 0,3-1,5. Fortrinnsvis ligger M.S. i området 0,3-0,8, mer foretrukket 0,35-0,5 og mest foretrukket er ca 0,4. M.S. verdiene bestemt ved NMR eller IR ligger fortrinnsvis i området 0,3-

35 1, spesielt 0,55-0,75.

Midlere substitsjonsgrad (D.S) henviser til midlere antall substituerte hydroksylgrupper pr anhydroglykose enhet. D.S. verdien kan bestemmes ved forskjellige analytiske teknikker, som for eksempel nukleær magnetisk resonans (NMR), massespektrometri (MS) og infrarød spektroskopi (IR).

Avhengig av anvendt teknikk kan verdiene oppnådd for et gitt cyclodestrinderivat variere noe. I cyclodekstrinderivatene anvendt i blandingene ifølge foreliggende oppfinnelse varierer D.S. bestemt ved MS i området 0,125-3, spesielt 0,2-2 eller 0,2-1,5. Fortrinnsvis ligger D.S. i området 0,2-0,7, spesielt 0,35-0,5 og mest spesielt er ca 0,4. D.S. verdi bestemt ved NMR eller IR varierer fortrinnsvis i området 0,3-1, spesielt 0,55-0,75.

Fortrinnsvis er mengden ikke-substituert β - eller γ -cyclodekstrin mindre enn 5 % av totalt cyclodekstrinninnhold og spesielt mindre enn 1,5 %. Et spesielt interessant cyclodekstrinderivat er tilfeldig metylert β -cyclodekstrin. Flere spesielle β - og γ -cyclodekstrin-hydroksyalkylderivater for anvendelse i blandingene ifølge foreliggende oppfinnelse er partielt substituerte cyclodestrinderivater hvori midlere alkyleringsgrad av ulikt posisjonerte hydroksylgrupper i anhydroglykose enhetene er ca 0-20 % for posisjon 3, 2-70 % for posisjon 2 og ca. 5-90 % for posisjon 6.

De foretrukne cyclodekstrinderivatene for anvendelse ifølge foreliggende oppfinnelse er de partielt substituerte β -cyclodekstrinetere eller blandede etere som har hydroksypropyl, hydroksyetyl og spesielt 2-hydroksypropyl og/eller 2-(1-hydroksypropyl) substituenten. Det mest foretrukne cyclodekstrinderivat for anvendelse i blandingene ifølge foreliggende oppfinnelse er hydroksypropyl- β -cyclodekstrin med M.S. i området 0,35-0,5 og inneholdende mindre enn 1,5 % ikke-substituert β -cyclodekstrin. M.S. verdier bestemt ved NMR eller IR er fortrinnsvis i området 0,55-0,75.

Substituerte cyklodekstriner kan fremstilles ifølge prosedyrer beskrevet i US-3,459,731, EP-A-0,149,197, EP-A-0,197,571, US-4,535,152, WO-90/12035 og GB-2,189,245. Andre referanser som beskriver cyklodekstriner for anvendelse i blandingene ifølge foreliggende oppfinnelse, samt tilveiebringer en veiledning for fremstilling, rensing og analyse av cyklodekstriner, inkluderer følgende: "Cyclodextrin Technology" av József Szejtli, Kluwer Academic Publishers (1988) i kapittelet Cyclodextrins in Pharmaceuticals; "Cyclodextrin Chemistry" av M.L. Bender et al., Springer-Verlag, Berlin (1978); "Advances in Carbohydrate Chemistry", Vol. 12 Ed. by M.L. Wolfrom, Academic Press, New York (1978) i kapittelet The Schardinger Dextrins av Dexter French på s. 189-260; "Cyclodextrins and their Inclusions Complexes" av J. Szejtli, Akademiai Kiado, Budapest, Hungary (1982); I. Tabushi i Acc. Chem. Research, 1982, 15, s. 66-72; W. Sanger, Angewandte Chemie, 92, s. 343-361 (1981); A. P. Croft og R. A. Bartsch i Tetrahedron, 39, s. 1417-1474 (1983); Irie et al. Pharmaceutical Research, 5, s. 713-716, (1988); Pitha et al. Int. J. Pharm. 29, 73, (1986); DE 3,118,218; DE-3,317,064; EP-A-94,157; US-4,659,696; og US-4,383,992.

Cyklodekstrin og derivater derav er kjent som løselighet- og/eller stabilitetsforbedrende midler. Spesielt har cyklodekstrinet i itraconazol blandinger ifølge foreliggende oppfinnelse en gunstig effekt på løseligheten av antifungalmidler i den vandige fase av blandingen. Det er overraskende funnet at blandinger bestående av mer enn 10 vekt% cyklodekstrin eller et derivat derav av totalvekten, innehar nyttige mucoadhesive egenskaper.

Heretter vil mengder av hver komponent i emulsjoner uttrykkes som vekt% av blandingens totalvekt. Tilsvarende vil forhold definere vektforhold.

Medikamentetkonsentrasjon kan variere i området 0,1-20 %, helst 0,5-10 %, fortrinnsvis 1-5 %, mer foretrukket er 1-2 %. Mengden av cyklodekstrin i de aktuelle blandinger ligger i området 10-70 %, fortrinnsvis 25-60 % og foretrukket er 40-50 %. Generelt er forholdet mellom medikamentet, spesielt itraconazol, til cyklodekstrinet i området 1:700 til 1:2, fortrinnsvis 7:120 til 1:10 og foretrukket er mellom 1:50 og 1:25.

- 10 Emulsjonene ifølge foreliggende oppfinnelse består av en vandig fase og en oljefase. Blandingene kan ta form av en olje-i-vann (O/W) emulsjon, hvori oljefasen er betraktet som den interne eller dispergerte fase mens den vandige fasen er betraktet som den eksterne eller kontinuerlige fase. De foreliggende O/W emulsjoner har de fordelene at medikamentet, spesielt itraconazol, er oppløst i den vandige, herav eksterne, fase, som er i direkte kontakt med slimhinne membraner. Sistnevnte vil øke effektiviteten av mediekamentet og vil kunne senke påkrevde antall applikasjoner pr. tidsenhet.

- Alternativt kan blandinger ta form av en vann-i-olje (W/O) emulsjon, hvori den vandige fase er betraktet som den interne eller dispergerte fase mens oljefasen er betraktet som den eksterne eller kontinuerlige fase. W/O emulsjonen har den fordel at den viser gunstige spredningsegenskaper og optimale mucoadhesive egenskaper og utgjør således en svært brukevennlig utførelsesform av oppfinnelsen. Fortrinnsvis inneholder emulsjonens oljefase en mineralolje, eller helst parafinolje.

- Blandingene kan applikeres i form av konvensjonelle produkter, som for eksempel kremer, kapsler, pessarer, gelatin kapsler, overtrukne tamponger, preparater for direkte innførsel til vagina ved hjelp av kanyler tilførende innretninger med manuelt eller mekanisk trykk (sprayskum) og lignende.

I tillegg til medikamentet og cyklodekstrin konstituentene kan foreliggende blandinger videre innholde ulike additiver, som for eksempel emulgeringsmidler, buffersystemer, syrer eller baser, stabiliseringsmidler, fortykningsmidler, konserveringsmidler og lignende.

Egnete emulgeringsmidler er for eksempel anioniske, kationiske eller, fortrinnsvis, ikke-ioniske emulgeringsmidler, som for eksempel sukroestere; glykosestere; polyoksyetylerede fettestere; polyoksyetylerede fettalkoholeter; glyserolestere, såsom glyserol monostearat; sorbitanestere, såsom sorbitan monopalmitat (=Span 40®), sorbitan monostearat (=Span 60®); polyoksyetyl-derivater av sorbitanestere, såsom polysorbat 40 (= Tween 40®), polysorbat 60 (=Tween 60®), cetyl dimetikon kopolyol og lignende. Fortrinnsvis anvendes cetyl dimetikon kopolyol i en mengde på 0,5-10 %, foretrukket i en mengde på ca 2 %.

Buffersystemer består av blandinger av passende mengder av en syre, som for eksempel fosfor-, rav-, vin-, melke- eller sitronsyre, og en base, spesielt natriumhydroksyd eller dinatriumhydrogenfosfat. Fortrinnsvis opprettholder nevnte buffersystemer blandingens pH mellom 1 og 4, mest foretrukket mellom 2 og 3. Alternativt kan sammensetningens pH fikseres ved tilsats av en syre, som for eksempel saltsyre, eller base, som for eksempel natriumhydroksyd, og lignende. Blandingen ifølge foreliggende oppfinnelse med en pH lavere enn 3 ble godt tolerert av slimhinne membraner i vagina. Dette er meget uventet i lys av at pH av kjente vaginale sammensetninger vanligvis er kun svakt sur (pH ca 4). Videre vil sammensetningens lave pH ha en gunstig innflytelse på blandingens anti-mikrobielle effekt.

Passende stabiliseringsmidler som sikrer blandingens fysiokjemiske stabilitet, er for eksempel uorganiske salter, for eksempel natriumklorid og lignende, 1,2-propan-dion, glyserol og lignende. Fortrinnsvis anvendes natrium-

klorid og 1,2-propandion i en mengde på 0,5-5 %, foretrukket i en mengde på ca. 1 % natriumklorid og 3 % 1,2-propandion.

- 5 Viskositeten av de foreliggende blandinger kan økes ved tilsats av fortykningsmidler, som for eksempel lyofobe komponenter, såsom 1-oktadecanol, 1-heksadecanol, glyserolmonostearat, Carnuba voks, biesvoks, trihydroksystearat og lignende; eller lyofile komponenter, som for eksempel
- 10 cellulosederivater, såsom natrium-karboksymetylcellulose; polyetylenglykol; chitin og derivater derav, for eksempel chitosan; poloksamere; leirer; naturlige gummi; stivelsesderivater og lignende. Fortrinnsvis anvendes trihydroksystearat i en mengde av 0,05-5 %, mest foretrukket er
- 15 ca. 0,5 %.

Foretrukne blandinger er de hvori:

- mengden av itraconazol er 0,1-5 %
mengden av cyklodekstrin er 10-70 %
- 20 mengden av fortykningsmiddel er 0,05-5 %
mengden av emulgeringsmiddel er 0,5-10 %
mengden av stabiliseringsmiddel er 0,5-10 %

Mer foretrukne blandinger omfatter basert på vekt regnet på totalvekten av :

- (a) 0,5-3 % itraconazol
(b) 30-70 % cyklodekstrin
(c) 0,1-1 % fortykningsmiddel
(d) 1-5 % emulgeringsmiddel
- 30 (e) 1-4 % stabiliseringsmiddel
(f) buffer, syre eller base for å beholde pH i blandingen mellom 1 og 3
(g) 0,5-50 % av en dermatologiske akseptabel olje
(h) vann

35

En spesiell foretrukket blanding omfatter, regnet på vekt av blandingens totalvekt av ca:

- (a) 1 % itraconazol
- (b) ca. 43 % hydroksypropyl- β -cyklodekstrin
- (c) 0,5 % trihydroksystearat
- (d) 2 % cetyldimeticon kopolyol
- 5 (e) 1 % natriumklorid og 3 % 1,2-propandion
- (f) ca. 0,4 % saltsyre og en tilstrekkelig mengde av
natriumhydroksyd for å beholde pH i blandingen på ca
pH = 2,7
- (g) 20 % parafinolje
- 10 (h) vann

En annen spesiell foretrukket blanding omfatter, regnet på vekt av blandingens totalvekt av ca:

- (a) 2 % itraconazol
- 15 (b) ca 50 % hydroksypropyl- β -cyklodekstrin
- (c) 0,5 % trihydroksystearat
- (d) 2 % cetyldimeticon kopolyol
- (e) 1 % natriumklorid og 3 % 1,2-propandion
- (f) ca 0,9 % saltsyre og en tilstrekkelig mengde av
20 natriumhydroksyd for å beholde pH i blandingen på ca
pH = 2,2
- (g) 12,5 % parafinolje
- (h) vann

- 25 For å fremstille de farmasøytiske blandinger ifølge oppfinnelsen, blandes en effektiv mengde av medikamentet og cyklodekstrinet godt med emulsjonens vann- og oljefase. I en foretrukket fremgangsmåte omfatter fremstillinger av de foreliggende blandinger de følgende trinn:

30

- (1) Den vandige fase fremstilles inneholdende medikamentet og cyklodekstrinet.
- (2) Syre, base eller buffer bestanddeler tilsettes til
35 fase (1) inntil den ønskede pH er oppnådd.
- (3) Oljefase er fremstilles ved omrøring ved en temperatur mellom 80 og 85°C.

(4) Fase (3) avkjøles til under 40°C og emulgeringsmidler tilsettes.

(5) Fase (2) og fase (4) blandes ved omrøring.

- 5 Alternativt kan de oppnådde blandinger homogeniseres ved bruk av kjente teknikker.

Eventuelt kan ovennevnte prosedyre utføres under en inert atmosfære, for eksempel nitrogen eller oksygenfri argon.

- 10 Det kan være fordelaktig å anvende mikroniserte former av medikamentet. Mikroniserte former kan prepareres ved kjente finpulveriseringsteknikker, for eksempel ved oppmaling i passende kvern og sikting gjennom egnete sikter.

- 15 Videre vedrører foreliggende oppfinnelse anvendelse av blandinger som definert heri, for forebygging, reduksjon eller kurering av lidelser i slimhinne membraner, spesielt i vagina.

- 20 Foreliggende oppfinnelse vedrører også en metode for å forebygge, redusere eller kurere forstyrrelse i slimhinne membranene og lidelser relatert dertil, spesielt vagina-infeksjoner i varmblodige dyr, spesielt mennesker, og omfatter vaginal administrasjon til nevnte varmblodige dyr
- 25 av blanding som definert ovenfor, i en mengde tilstrekkelig til å forebygge, redusere eller kurere lidelsen.

- Generelt antas en effektiv dose av foreliggende blandinger å være daglig behandling i 1-3 dager. Det er åpenbart at
- 30 nevnte effektive dose kan senkes eller økes avhengig av behandlingsobjektets respons og/eller avhengig av evalueringen av legen som skriver ut blandingene. Effektiv dose som nevnt ovenfor, er derfor kun en retningslinje og er ikke i noen grad ment å begrense hensikten ved eller
- 35 anvendelse av oppfinnelsen.

De følgende eksempler er ment å illustrere hensikten med den aktuelle oppfinnelse i alle dens aspekter.

Eksempel 1: F1 (krem)

5		
	<u>Ingrediens</u>	<u>Kvalitet, mg/g krem</u>
	itraconazol	10
	saltsyre p.a.	4,4
	hydroksypropyl- β -CD	436
10	1,2-propandion	30
	natriumhydroksyd	q.s.pH = 2,7
	natriumklorid	10
	parafinolje	200
	cetyldimeticon kopolyol	20
15	trihydroksystearat	5
	renset vann	q.s.pH = 1 g

Prosedyre:

- (1) 10 mg itraconazol og 4,4 mg saltsyre ble oppløst i 30 mg 1,2-propnadion ved omrøring ved 35-42°C.
- (2) 436 mg hydroksypropyl- β -CD ble oppløst i 284,6 mg renset vann ved omrøring.
- (3) Fase (1) og fase (2) blandes deretter ved omrøring.
- (4) 10 mg natriumklorid ble oppløst i fase (3) ved omrøring.
- (5) Konsentrert natriumhydroksyd ble tilsatt til inntil pH = 2,7.
- (6) 200 mg parafinolje og 5 mg trihydroksystearat ble blandet ved omrøring (25 rpm) ved 80-85°C i 30 min.
- (7) Fase (6) ble avkjølt ved omrøring ved lavere enn 40°C og 20 mg cetyldimeticonkopolyol ble tilsatt ved omrøring.
- (8) Deretter ble fase (5) og fase (7) blandet ved omrøring i 30 min.

Tilsvarende ble følgende preparert:

F2 (krem)

	<u>Ingrediens</u>	<u>Kvalitet, mg/g krem</u>
	itraconazol	20
	saltsyre p.a.	8,9
5	hydroksypropyl- β -CD	500
	1,2-propandion	30
	natriumhydroksyd	q.s.pH = 2,2
	natriumklorid	10
	parafinolje	125
10	cetyldimeticonkopolyol	20
	trihydroksystearat	5
	renset vann	q.s.ad 1 g

F3 (krem)

	<u>Ingrediens</u>	<u>Kvalitet, mg/g krem</u>
15	itraconazol	25
	saltsyre p.a.	11,1
	hydroksypropyl- β -CD	530
	1,2-propandion	35
20	natriumhydroksyd	q.s.pH = 2
	parafinolje	45
	cetyldimeticonkopolyol	15
	trihydroksystearat	5
	renset vann	q.s.pH = 1 g

25

Eksempel 2

Seks New Zealand White hunnkaniner fikk administrert 0,05 g av krem F3/kg kroppsvekt intravaginalt. Gjennom 4 uker ble alle dyrene daglig undersøkt for kliniske tegn på avtagende helse, abnormal oppførsel eller uvanlig utseende, forekomst av uheldige kliniske effekter og manifestasjoner av irrita-

35 Konklusjon:

Anvendt krem forårsaker ingen effekter på klinisk utseende og oppførsel. Ingen lekkasjer ut av vagina ble observert i noen av de testede dyrene gjennom 4-ukers perioden.

5 Eksempel 3

Testløsning:

	benzoesyre	2 mg
	hydroksypropyl- β -CD	250 mg
10	konsentrert HCl	q.s.pH = 3,04
	renset vann	q.s.ad 1 g

Gjennom 5 påfølgende dager fikk tre Albino hunnkaniner administrert 0,25 g av testløsningen/kg kroppsvekt intra-vaginalt. Ingen utdriving av blandingen ble observert i 15
noen av forsøksdyrene i løpet av 5-dager perioden.

20

25

30

35

P a t e n t k r a v

1. Anvendelse av cyclodekstrin eller derivat derav som mucoadhesiv i en emulsjon eller vandig løsning, nevnte
5 cyclodekstrin eller derivat derav anvendes i en mengde av 10-70 vekt% basert på blandingens totalvekt.
2. Anvendelse ifølge krav 1, hvori mengden av cyclodekstrin
10 ligger i området 30-60 vekt% basert på blandingens totalvekt.
3. Anvendelse ifølge krav 1, hvori blandingen videre inneholder et medikament.
- 15 4. Anvendelse ifølge krav 1, hvori blandingen er vaginal.
5. Mucoadhesiv emulsjon,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter itraco-
nazol og cyclodekstrin eller et derivat derav i en mengde
20 av 10-70 vekt% basert på blandingens totalvekt.
6. Blanding ifølge krav 5,
k a r a k t e r i s e r t v e d at emulsjonen er en vann-
i-olje emulsjon.
25
7. Blanding ifølge krav 5,
k a r a k t e r i s e r t v e d at pH er mellom 1 og 4.
8. Blanding ifølge krav 5,
30 k a r a k t e r i s e r t v e d at vektforholdet mellom itraconazol og cyclodekstrin ligger i området 1:700-1:2.
9. Blanding ifølge krav 5,
k a r a k t e r i s e r t v e d at
35 mengden av itraconazol er 0,1-5 %
mengden av cyclodekstrin er 10-70 %
mengden av fortykningsmiddel er 0,05-5 %

15

mengden av emulgeringsmiddel er 0,5-10 %

mengden av stabiliseringsmiddel er 0,5-10 %

10. Fremgangsmåte ved fremstilling av en blanding som
angitt ifølge av hvilket som helst av kravene 5-9,
karakterisert ved at en terapeutisk
effektiv mengde av itraconazol og cyklodekstrin eller et
derivat derav blandes godt med en vann- eller en oljefase.

10

15

20

25

30

35