



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 321729

(13) B1

(51) Int Cl.

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

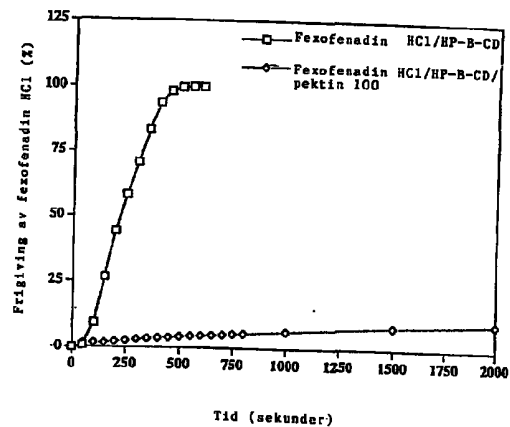
Patentstyret

(21)	Søknadsnr	1995021	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1998.04.20 PCT/GB98/01147
(22)	Inng.dag	1999.10.15	(85)	Videreføringsdag	1999.10.15
(24)	Løpedag	1998.04.20	(30)	Prioritet	1997.04.18, GB, 9707934
(41)	Alm.tilgj	1999.10.15			
(45)	Meddelt	2006.06.26			
(73)	Innehaver	West Pharmaceutical Service Drug Delivery & Clinical Research Centre Limited , Albert Einstein Centre, Nottingham Science & Technology Park, NG72TN NOTTINGHAM, GB			
(72)	Oppfinner	Lisbeth Illum, 19 Cavendish Crescent North, The Park, Nottingham NG7 1BA, England, GB			
(74)	Fullmektig	Peter James Watts, Flat 2, 47 Highfield Road, NG26DR WEST BRIDGFORD, NOTTINGHAM, GB Curo AS , Postboks 38, 7231 LUNDAMO, NO			

(54)	Benevnelse	Forbedret system for administrasjon av medikamenter til slim-overflater
(56)	Anførte publikasjoner	US 5 456 745 A WO 95/22315 (tilsvarer NO 313861)

(57) Sammendrag

Flytende farmasøytisk blanding for administrasjon til slim-overflater, omfattende en terapeutisk forbindelse og et pektin med lav forestrings-grad. Slike blandinger geler, eller kan geles, ved bruks-stedet uten en fremmed kilde divalente metall ioner.



Foreliggende oppfinnelse angår et forbedret system for administrasjon av medikamenter til slim-overflater så som i nesen, øyet, vagina, rektum og bakerst i halsen.

Administrasjon av terapeutiske forbindelser til slimhinner er velkjent innen fagområdet. Fra US 5,456745 er det for eksempel kjent en blanding i form av en gel, inneholdende en terapeutisk
5 forbindelse, et pektin og en vandig bærer, og fra WO 95/22315 er det kjent en oftalmisk blanding inneholdende kitosan og et terapeutisk middel.

En mengde medikamenter kan administreres til nesen, inkludert de som er ment for lokal
behandling av nese-sykdommer, nese-vaksiner og de som er ment for system sirkulasjon. Nesen har
et gunstig overflate-areal og god blod tilførsel, og derfor kan enkelte lipofile medikamenter så som
10 nikotin og propranolol, absorberes raskt i blodet, hvilket gir en bio-tilgjengelighet som tilsvarer
intravenøs injeksjon. Mer polare medikamenter absorberes dårligere, selv om absorpsjonen kan
forbedres ved bruk av fremmede forbindelser så som overflate-aktive forbindelser, pulver så som
mikrokrystallin cellulose, gelende mikrosfærer (f.eks. stivelse), og den bioadhesive polymeren,
kitosan. Eksempler på slike systemer er velkjent innen fagområdet, og er gjennomgått av Illum og
15 Fisher i "Inhalation Delivery of Therapeutic Peptides og Proteins" Adjei og Gupta (eds.) Marcel
Dekker Inc., New York (1997) 135-184.

På lignende måte er det nyttig å administrere terapeutiske forbindelser, så som medikamenter og
vaksiner, til vagina for systemisk effekt, eller for lokal behandling av sykdommer (særlig infeksjose
sykdommer så som candidias og bakteriell skjedekattarr) samt for profylakse av sykdommer (f.eks.
20 HIV). Utforminger som virker lokalt kan også brukes for å administrere befruktningshindrende og
sæddrepende forbindelser.

Medikamenter kan også administreres til slimhinner i øyet og i rektum for å oppnå lokale effekter
eller for systemisk aktivitet.

Betydelige fordeler med hensyn til forbedret effektivitet er forventet dersom nasalt administrerte
25 utforminger kunne retardere et medikament, en vaksine eller DNA for lokal effekt, i nesen over
forholdsvis lange tids-perioder. Tidligere arbeidere har brukt en mengde forskjellige strategier for
dette formålet.

For eksempel har Illum og andre funnet ut at biodegraderbare mikrosfærer basert på materialer så
som stivelse, kan forsinke frigjøringen til en periode på timer, til sammenligning med en normal
30 halveringstid for frigjøring på omtrent 10 til 15 minutter (Illum et al, Int. J. Pharm., 39 (1986) 189-
199). Slike systemer ble overraskende funnet å gi forbedret absorpsjon ved å påvirke integriteten hos
de tette forbindelsene i de epiteliske cellene i nese-hulen og er derfor forventet å være best egnet for
medikamenter som virker systemisk.

Tilsvarende har Illum og andre vist at det bioadhesive materialet kitosan kan endre
35 slim ciliar frigivelsen med en økning i medikament absorpsjonen (Illum et al, Pharm Res., 11 (1994)
1186-1189)).

Det ville være mest fordelaktig, grunnet komfort ved bruk og administrasjon, å ha et enkelt spray-system tilgjengelig, som var egnet for administrasjon av medikamenter til nesens og, enda bedre, for medikamentene som administreres via et slikt system å ha en lang oppholdstid i nese-hulen. En fagperson kan forutse forskjellige strategier for dette, inkludert bruk av farmakologiske forbindelser som minsker slim ciliar frigivelsen med en direkte effekt på ciliaens virkning, så som kokain, samt

5 utforming er så som geler som reagerer på omgivelsene.

Væsker som geler i respons på en endring i omgivelsene er kjent for fagpersoner. Miljøendringen kan være i temperatur, pH eller ionestyrke, eller en kombinasjon av disse faktorene. Eksempler på alle disse systemene kan finnes i litteratur over kjent teknikk (se, for eksempel "the smart hydrogel" fra Gelmed som beskrevet hos Potts et al i Proceed. Intern. Symp. Control. Rel., 24, 335 (1997)).

10 Hovedandelen av disse er imidlertid funnet å være uegnet for nasalt bruk hos mennesker grunnet faktorer som irritasjon, ubehag (f.eks. ved administrasjon av kalde løsninger), ødeleggelse av slimhinner, eller en uønsket økning i medikament absorpsjonen inn i system sirkulasjon, og mange er utilgjengelige fordi de ikke er godkjente.

15 Fagpersoner vil forstå at det er lignende problemer som skal løses med hensyn til medikament administrasjon for bedret behandling av forhold som angår vagina, rektum, øyet og den bakre delen av halsen, samt for forbedret administrasjon av vaksiner til det lokale lymfe-vevet, eller for bedret administrasjon av DNA for transfeksjon av epiteliske celler.

Medikamenter som, for eksempel, er ment for behandling av vaginale infeksjoner, eller

20 utforminger uten medikamenter som er tenkt å fungere som vaginale fuktighets forbindelser (særlig nyttige etter overgangsalderen), burde spres godt i vagina og holdes der i lengre tids-perioder. Det er imidlertid rapportert at såkalte bioadhesive blandinger som er ment å holdes i vagina i flere dager, kan støtes ut fort, med mer enn 80 % av dosen som forlater vagina på mindre enn 2 timer (Brown et al 14, 1073 (1997)). Det vil derfor være en fordel å skaffe en enkelt-komponent blanding som kan

25 innføres i vagina som en væske og som geler under lokale forhold for å gi god retensjon.

For rektale klyster, vil det være mest fordelaktig dersom væske-klysteret dannet en gel straks det ble påført, slik at det ble sikret kontakt med det lokale miljøet og hindret en tidlig avvisning.

Lignende problem kan påvises med hensyn til administrasjon til øyet, ut fra det faktum at væske-utforminger blir hurtig frigjort fra øyet ved at den ledes bort og ned i nese-tårekanalen. En enkelt-

30 komponents væske blanding som geler under påføring på øyet, vil være fordelaktig for behandling av forhold så som øye-infeksjoner og betennelser.

Pektiner er materialer som er funnet i hoved celle-veggen hos alle grønne land planter. De er heterogene materialer, med en ryggrad av polysakkarid, som er uniform som α -1,4 leddete polygalakturon-syre. Forskjellige nerve-sukre er identifisert i pektin, så som xylose, galaktose,

35 rhamnose, arabinose.

En kritisk egenskap ved pektiner, som er kjent for å påvirke deres gel-egenskaper, er i hvilken

grad galakturonsyre-enhetene er forestret. Det er funnet at forestrings-graden (DE) av pektiner kan naturlig variere betydelig (fra 60 til 90 %). Begrepet DE er vel kjent av fagpersoner, og kan framstilles som prosent av det totale antall karboksyl-grupper som er forestret, eller som methoxyl innholdet i pektin. Det teoretiske maksimum for de respektive er henholdsvis 100 og 16 %. DE blir heretter brukt om den totale mengden karboksyl-grupper som er forestret. Pektiner med lav DE-verdi (dvs. mindre enn 50 % forestret) er vanligvis framstilt med av-estring av ekstraherte pektiner, vanligvis ved en enzymatisk prosess i lab-skala, eller, i industriell skala, ved behandling med syre eller ammonium i et alkoholholdig heterogent medium. For pektiner med lav methoxylering (DM mindre enn 45 %), er det kjent at gel-egenskapene avhenger av DM og molekyl-vekta av pektinet. Kjemien for lav-methoxyl pektin-gelering er beskrevet av Axelos og Thibault i "The chemistry and Technology of Pectin", Academic Press, New York, pp 109-118, (1991).

Forskjellige dokumenter i kjent teknikk omtaler mulig bruk av pektin som bioadhesive og gel-materiale. Studier av Smart et al, J. Pharm. Pharmacol. 36, 295 (1984) av adhesivitet for forskjellige materialer til slimhinner, viser at pektin er et dårlig adhesive i in vitro tester. En tablett som kan adhere til slimhinner, som inneholder pektin, er beskrevet i EP 306454. Oechslein et al (Int. J. Pharm., 139 (1994) 25-32) har beskrevet muligheten for forskjellige pulver å fremme den nasale absorpsjonen av somatostatin analogen peptid octreotid. Det ble brukt pektin (type FPA) pulver, og ga en økning i absolutt bio-tilgjengelighet av medikamentet, sammenlignet med medikamentet administrert i en salin-løsning. Det ble ikke beskrevet bruk av en løsning med et pektin med lav DE, eller et pektin som geler i kontakt med nasale sekreter, i noen av disse dokumentene.

Pektin er også studert som et slim-adhesivt øye-materiale av Chetoni et al (Bull. Chem. Farm. 135, 147 (1996)). Salt-komplekser av medikamenter med pektin for administrasjon til den orale slimhinna, som plaster, er beskrevet av Burgalassi et al, World Meet. Pharm. Biopharm. Pharm. Technol., (1995), 9. 839, APGI, Paris. Popvici og Szasz (i "Buccal and Nasal Administration as Alternatives to Parenteral Administration", Minutes of a European Symposium (1992), Duchene, D., Ed., Sante, Paris, Frankrike p 292-6) har beskrevet slimadhesive hydrogeler som inneholder cellulose, pektin og et bivalent kation i form av magnesium. Bruk av lav DE pektin som en løsning som vil gele i kontakt med slim-overflater, var ikke beskrevet i noen av disse dokumentene.

US 4,826,683 beskriver et nasalt rensemiddel omfattende vegetabilsk olje, aloe vera, sink, vitamin C, vitamin A, vitamin E, vitamin B6, biotin og frukt-pektin. Innholdet av frukt-pektin var maksimalt 2 g/l. Det var foretrukket å bruke det løste frukt-pektinet fra General Foods, som selges under navnet "Certo". JP 62236862 beskriver ei kunstig slimhinne, satt sammen av en blanding av en spinnbar vann-løselig polymer og et polysakkarid, protein eller vinyl polymer. Pektin er listet som et egnet polysakkarid, selv om typen pektin ikke er spesifisert.

US 5147648 (EP 289512) beskriver en framasøytisk utforming av i det minste to komponenter som, når de tilsettes adskilt, kan danne en gel for behandling av ei slimhinne. De to komponentene

påføres separat på det samme arealet på ei slimhinne. Komponentene kan tilsettes samtidig eller sekvensielt. En av de gel-formende løsnings-komponentene omfatter et kalsium-salt (f.eks. kalsium glukonat) og den andre kan omfatte pektin. Det er ingen antydning i kjent teknikk å administrere en løsning omfattende pektin som en enkel komponent, uten en separat påført løsning av kalsium-ioner, som vil gele straks det kommer i kontakt med slim-hinna.

US 5318780 beskriver vanlige farmasøytiske bindemiddel omfattende to komponenter, en film-dannende polymer (f.eks. pektin) og et ionisk polysakkarid, som geles in situ ved å sette blandingen i kontakt med et motsatt ladd ion. Polygalakturon-syrer så som pektin, er nevnt i en omfattende liste av mulige nyttige polymere for bruk på øyet som hornhinne-mastis beskyttende hornhinne-skjerm (eng: corneal mastis protective corneal shield). Det er ikke omtalt eksempler på bruk av pektin-løsninger alene, av pektiner med lav DE, eller pektiner som vil gele i kontakt med slim-hinna.

Framstilling av pektin bobler ved ionotropisk gelering, er beskrevet av Aydin og Akburfa (1996) Int. J. Pharm., 137, 133-136.

Selv om det er kjent innen faget at alle pektiner vil danne geler i nærvær av kalsium ioner, har det for pektiner som tidligere ble brukt i farmasøytiske systemer som ble påført på slim-overflater, hittil vært forståelsen at det har vært nødvendig med høy konsentrasjoner av kalsium-ioner, hvilket nivå er høyt over den fysiologiske konsentrasjonen. Dette har gjort det nødvendig å utnytte pektin-systemer som påføres enten i form av foretrukne geler, eller før eller etter tilsats av fremmed kalsium for å produsere en gel in situ. At væsker (særlig løsninger) omfattende lav DE pektiner kan påføres som sådan, og kan geles ved eller like etter påføring på slimhinna er verken beskrevet eller foreslått i noen av dokumentene fra kjent teknikk. Videre er ikke betydningen av DE i pektin ved slike gel-egenskaper nevnt i disse dokumentene fra kjent teknikk.

Det er overraskende funnet at enkelte pektin-materialer, nemlig de med lav DE, kan administreres i form av en enkelt-komponent, enkle flytende utforminger (dvs. i en vandig bærer) som vil gele eller som kan geles ved påføring på slimhinna i nesen, rektum, vagina, øyet eller i bakre del av halsen. Det er også overraskende funnet at gelering kan forekomme ved fysiologisk akseptable pH-verdier i nærvær av svært reduserte kalsium konsentrasjoner, dvs de som kan finnes fysiologisk i nasale sekreter, samt i vagina, rektum og tårevæsken i øyet.

I samsvar med et første aspekt av oppfinnelsen, er det skaffet en enkelt-komponents flytende farmasøytisk blanding for administrasjon til ei slim-overflate omfattende en terapeutisk forbindelse, et pektin med lav DE og en vandig bærer som geler eller kan geles ved bruks-stedet.

Det er særlig funnet at slike blandinger geler, eller kan geles, på stedet, ved, eller like etter, påføring ei slim-overflate uten en fremmed (dvs separat og/eller uavhengig) påført (samtidig eller sekvensielt) løsning av kalsium ioner (eller ioner av andre divalente metaller). Det er derfor skaffet en enkelt-komponents flytende farmasøytisk blanding for påføring direkte på ei slim-overflate, omfattende en terapeutisk forbindelse, et pektin med lav DE og en vandig bærer, hvilken blanding er

regulert for å gele på påførings-stedet uten en fremmed kilde (f.eks. løsning) av divalente metall ioner påført det samme stedet.

I samsvar med et videre aspekt av oppfinnelsen er det skaffet et sett av deler omfattende en flytende farmasøytisk blanding for administrasjon til slim-overflata, omfattende en terapeutisk forbindelse, et pektin med lav DE og en vandig bærer, forutsatt at settet ikke omfatter en løsning av divalente metalls ioner som skal tilsettes separat til slim-overflata.

Det er spesielt framskaffet et sett av deler som omfatter en flytende farmasøytisk blanding for administrasjon til ei slim-overflate, hvilken blanding omfatter en terapeutisk forbindelse, et pektin med lav DE og en vandig bærer, og hvilket sett er pakket og presentert med instruksjoner for å administrere blandingen til overflata, uten en fremmed kilde divalente metall ioner.

Den flytende farmasøytiske blandingen for administrasjon til slim-overflater som omfatter en terapeutisk forbindelse, lav DE pektin og en vandig bærer, hvilke er, eller skal, administreres som en enkelt-komponent, geler, eller kan geles, uten en fremmed kilde divalente metall ioner og blir heretter referert til som "blanding i samsvar med oppfinnelsen".

Med "flytende" blanding er det ment en blanding i form av et mobilt fluid ved påføring slimhinna. Blanding i samsvar med oppfinnelsen er i form av en vandig utforming omfattende en løsning, suspensjon eller emulsjon, inkludert pektin og en terapeutisk forbindelse, i vann. Blanding i samsvar med oppfinnelsen vil gele, eller kan geles ved, eller kort etter (f.eks. opptil 5 min) påføring, for å danne et fast eller semi-fast gel materiale, hvilken gel er egnet for å gi en retarderende effekt på administrasjons-stedet.

Med "forestrings-grad (DE)" menes prosent-andelen galakturonsyre-enheter som er forestret, for eksempel som beskrevet i artikkelen av Walter "The Chemistry and Technology of Pectin" Academic Press, New York (1991), p 192. Med "lav DE" menes et pektin hvor mindre enn 50 %, fortrinnsvis mindre enn 35 % av galakturonsyre-enhetene er forestret.

"Fremmed kilde" av divalente metall ioner, omfatter en adskilt og/eller uavhengig (dvs. fremmed) kilde av slike ioner. Ioner som er tilstede i en gel som er et resultat av administrasjon av en blanding i samsvar med oppfinnelsen til slimhinna, er ikke utledet verken fra blandingen eller kropps-sekretene hos pasienten til hvilken blandingen skal påføres (f.eks. endogene ioner fra nasale sekreter, tårer, væske osv). Divalente metall ioner som kan nevnes inkluderer kalsium ioner.

I samsvar med et ytterligere aspekt av oppfinnelsen, er det skaffet en farmasøytisk gel blanding, som kan oppnås ved påføring av en flytende blanding, omfattende en terapeutisk forbindelse, et pektin med lav DE og en vandig bærer, på slim-overflata hos en pasient uten fremmed påføring av en løsning av divalente metall ioner på overflata.

Gelene som dannes ved kontakt med slim-overflata vil bare inneholde endogene divalente metall ioner (dvs. de som utledes direkte fra kropps-sekreter), og vil ikke inkludere fremmede divalente metall ioner (dvs de som er utledet fra en fremmed kilde). I samsvar med et ytterligere aspekt av

oppfinnelsen er det skaffet en farmasøytisk gel blanding, hvilken gel omfatter en terapeutisk forbindelse og et pektin med lav DE, gelen kan oppnås ved å påføre en flytende blanding, omfattende den terapeutiske forbindelsen, og pektinet i en vandig bærer, på slim-overflata, og hvilken gel hovedsakelig er fri for divalente metall ioner utledet fra en fremmed kilde som er påført på slim-overflata tidligere, eller samtidig som, eller etter at, den flytende blandingen er påført.

Fordi blandingen i samsvar med oppfinnelsen ikke er tilsatt i forbindelse med en fremmed kilde av slike ioner, menes med "hovedsakelig fri for" divalente metall ioner, mer enn 97 %, fortrinnsvis mer enn 99 %, mer fortrinnsvis mer enn 99,9 % og mest fordelaktig mer enn 99,99 % fri.

Pektiner med lav DE kan oppnås fra kjente kilder, eller via av-forestring av høye DE pektiner (som kan skaffes fra for eksempel, Sigma Fine Chemicals), i samsvar med kjente teknikker, så som de som er beskrevet i artikkelen av Rollin "Industrial Gums",

Academic Press, New York (1993) p 257, eller som beskrevet tidligere i dette skriftet. Lav DE pektiner kan, for eksempel, skaffes fra Copenhagen Pectin A/S som et kommersielt materiale kjent som Slendid Type 100 og Slendid Type 110. Disse pektinene er ekstrahert fra sitrus-skall og standardisert ved tilsats av sukrose. Standardiserings prosessen er beskrevet av Rollin i artikkelen som er nevnt over. DE er mindre enn 50 % for begge pektinene og i området 10 % for type 100 og 35 % for type 110. Ytterligere materiale som kan benyttes inkluderer GENU pektin typene LM 1912 CS og Pomosin pektin typene LM 12 CG og LM 18 CG.

Blandingene i samsvar med oppfinnelsen kan framstilles ved å løse eller dispergere pektinet med lav DE og den terapeutiske forbindelsen i et vandig system, for å danne en løsning, suspensjon eller emulsjon i samsvar med kjente teknikker. For eksempel kan den terapeutiske forbindelsen være løst i en vandig løsning av pektin som er framstilt tidligere, eller kan settes til som, eller danne en suspensjon i et vandig system, hvor størrelsen på medikament-partiklene er mindre enn 100 mikron, fortrinnsvis mellom 1 og 20 mikron. Alternativt kan medikamentet løses opp eller suspenderes i et egnet oljeaktig bindemiddel så som en vegetabilisk olje, og deretter dispergeres i den vandige pektin løsningen for å danne en emulsjon. Fagpersoner vil forstå at typen vandig løsning som oppnås på dette viset, vil avhenge av slim-hinna som skal behandles, samt dosen og de fysiske karakteristikene og egenskapene av medikamentet (f.eks. dens løselighet, basisitet osv).

Konsentrasjon av lav DE pektin i blandinger i samsvar med oppfinnelsen avhenger av pektinets natur, nærværet av andre komponenter og faktorer som påvirker gelerings egenskapene av blandingen (se nedenfor), men kan være fra 1 g/L til 100 g/L, og er fortrinnsvis fra 1 g/L til 50 g/L, mer fortrinnsvis fra 2 g/L til 10 g/L og særlig fra 5 g/L til 10 g/L.

Blandinger i samsvar med oppfinnelsen kan brukes for å hindre et stort problem ved administrasjon av medikamenter til nesene for lokal behandling, nemlig den hurtige slim-ciliary frigjørings mekanismen. Denne naturlige prosessen som fjerner avleiret materiale fra fremre del av nesene til strupen, kan frigi materiale fra nesene med en halveringstid på omtrent 10 til 20 minutter.

Slike frigivings-hastigheter kan enkelt måles hos mennesket ved å bruke sakkarin-frigivelses testen eller ved gamma scintigraphy (Aspden et al, J. Pharm. Sci., 86, 509 (1997); Illum et al Int. J. Pharm., 39 (1987) 189-199).

5 Blandinger i samsvar med oppfinnelsen, kan brukes for å retardere en terapeutisk forbindelse som er ment å fungere lokalt ved ei slim-overflate, i en forholdsvis lang periode sammenlignet med kjente administrasjons-systemer til slimhinner. Dersom den terapeutiske forbindelsen absorberes lett, kan absorpsjonen forsinkes, og dermed holde mer av medikamentet ved påføringsstedet, hvor det er påkrevet.

10 Terapeutiske forbindelser som kan brukes i blandinger i samsvar med oppfinnelsen, omfatter for nasal administrasjon, medikamenter som brukes lokalt for å behandle forhold så som rinit, virale infeksjoner, samt de som fungerer som dekonjestanter. Blandingene i samsvar med oppfinnelsen kan også brukes for å forbedre administrasjonen av vaksiner til nesene, som er forbundet med lymfe-vev og for bedre framstilling av DNA for transfeksjon av nasale epiteliske celler.

15 Den følgende lista med terapeutiske forbindelser som er egnet for bruk i blandinger i samsvar med oppfinnelsen, for lokal behandling av slim-overflater, er ment illustrerende og ikke begrensende: antivirale forbindelser så som ICAM-1, pirovadir, acyclovir, bromvinyldeoxyuridin, α -, β - og γ -interferoner, zidovudin, dekonjestanter så som oxymetazoline, anti-allergiske forbindelser så som natrium kromglykat og budesonide, steroider så som fluticazone, vaksiner så som DNA, influensa, kikhoste, meslinger og difteri vaksiner, antibakterielle forbindelser, fungicider så som amphotericin, 20 nystatin, befruktningshindrende og/eller sæddrepende forbindelser, antistoff særlig for behandling av RSV-infeksjoner hos barn, profylaktiske forbindelser mot HIV, antihistaminer så som difenhydramin hydroklorid, gener.

Kombinasjoner av de terapeutiske forbindelsene som er nevnt over kan også benyttes.

25 Blandinger i samsvar med oppfinnelsen kan også brukes for å styre "plasma-nivå mot tid" profilen for lett absorberbare medikamenter som er ment å fungere systemisk (dvs for å gi en plan profil), enten ved å endre transport-hastigheten inn i vanlig sirkulasjon, eller ved å hindre sirkulasjon av lett absorberbare medikamenter. Dette kan for eksempel være viktig når bieffektene av de høye toppene i plasma-nivået skal unngås.

30 Blandingene i samsvar med oppfinnelsen kan derfor brukes for å endre den systemiske absorpsjonen av medikamenter som er administrert via slimhinner, inkludert, men ikke begrenset til, apomorfin, nikotin, hyoscine hydrobromid, lignocain, fentanyl, naratriptan, feromoner og propranolol.

Kombinasjoner av de terapeutiske forbindelsene som er nevnt over kan også brukes.

35 For å unngå tvil, er begrepet "terapeutiske forbindelser" i denne forbindelsen ment å omfatte forbindelser som er egnet for bruk i behandlingen og i forebyggingen av sykdom.

Blandingene i samsvar med oppfinnelsen kan brukes for å behandle/forebygge sykdommer/

forhold hos pattedyr, avhengig av den/de terapeutiske forbindelsen(e) som brukes. For de overstående, ikke-begrensede listene av medikamenter som virker lokalt og systemisk, inkluderer sykdommer/forhold som bør nevnes de som det er kjent at de aktuelle terapeutiske forbindelsene er effektive mot, og spesielt de som er listet for de aktuelle medikamentene i Martindale "The Extra Pharmacopoeia", 31 ed. Royal Pharmaceutical Society (1996).

Foretrukne medikamenter er nikotin og apomorfin.

Mengden terapeutisk forbindelse som kan brukes i blandingene i samsvar med oppfinnelsen, vil være avhengig av forbindelsen som brukes, og sykdommen som skal behandles, men vil være i området 0,01 til 40 vekt%. Det vil imidlertid være klart for en fagperson at egnede doser enkelt kan bestemmes uten at dette utgjør en oppfinnelse. For eksempel kan det gjøres dose-estimer ut fra injiserbare produkter når det antas at fra 0,1 til 90 % av dosen absorberes. Egnede enkelt dose-enheter er i området 10 µg til 500 mg avhengig av de(n) terapeutiske forbindelsen(e) som er brukt og administrasjons-ruten. Egnede daglige doser er i området 10 µg til 1g/dag avhengig av de(n) terapeutiske forbindelsen(e) som brukes og administrasjons-ruten.

De fleste blandinger som omfatter medikament og lav DE pektin vil gele ved påføring på bruksstedet, dvs ved eller kort tid etter (f.eks. opptil 5 minutter), kontakt med den relevante slim-overflata. I enkelte utforminger kan imidlertid naturen av medikamentet og/eller pektinet som brukes kreve at blandingen er innrettet slik at den geler ved eller kort tid etter (opptil 1 min), kontakt. Dette kan enkelt oppnås via teknikker som er velkjente for fagpersoner.

For eksempel kan konsentrasjonen av pektin velges slik at den vandige utforminga geler straks den er i kontakt med slim-overflata.

Videre kan tilsats av monovalente ioner for å hjelpe gel-prosessen være nødvendig (f.eks. enkle monovalente elektrolytter, for eksempel kan NaCl settes til for å tilpasse den flytende utforminga å gele, samt å gi isotoniske forhold).

Mengden og naturen av medikamentet i den vandige utforminga kan også ha innflytelse på gel-egenskapene. For eksempel kan tilsats av en stor mengde av enkelte medikamenter, inkludert de som er svake baser (så som nikotin), hvor det er kjent at de danner reversible komplekser med anioniske materialer så som pektin, kreve en endring i forholdet mellom medikament og pektin, slik at fortrinnsvis 30 %, mer fortrinnsvis 50 % og mest fordelaktig 60 % av de negative ladningene på pektin-molekylet er ukompleksert.

Alternativt kan sukker i form av for eksempel sukrose, tilsettes utforminga for å lette gelingen. Ikke-ioniske polysakkarider (så som hydroksypropyl metyl cellulose) kan også brukes.

Det er også funnet at pH i blandingen påvirker gel-egenskapene. pH i blandingen i samsvar med oppfinnelsen kan være fra 2 til 9, fortrinnsvis mellom 3 og 8, og mest fordelaktig mellom 4 og 7, ut fra gelerings-egenskapene hos blandingen og egenskapene hos den terapeutiske forbindelsen. Det er generelt funnet at for eksempel ved lavere DE hos pektinet, ved lavere pH vil blandingen gele. pH

kan justeres i samsvar med teknikker som er velkjente for fagpersoner, så som tilsats av farmasøytisk akseptable buffer forbindelser, særlig de med lav ionestyrke. Axlos og Thibault beskriver i "The Chemistry and Technology of Pectin", Academic Press, New York, pp 109-118 (1991), hvordan gel-egenskapene i lav DE pektin-løsninger er sensitive overfor pH og ionestyrke.

- 5 De overfor nevnte teknikker, som kan benyttes for å gele blandingene i samsvar med foreliggende oppfinnelse, kan undersøkes og bestemmes under et normalt forløp i et rutine eksperiment, av fagfolk. Kombinasjoner av disse teknikkene kan også brukes for å påvirke gel-egenskapene.

Blandingene kan også inneholde andre tilsetningsstoffer i form av farmasøytiske tilsetningsstoffer, så som konserveringsmidler (f.eks. lave konsentrasjoner av materialer så som natrium metabisulfat), stabilisatorer, smakstilsetninger, absorpsjonsfremmere så som gallesalt og fosfolipider samt forbindelser som er kjent for å vekselvirke med medikamentet, for eksempel for å danne inklusjoner eller salt-bru komplekser, og fremme en styrt frigivelse i nese-hulen fra den dannete gelen, så som cyclodextrin og ionebyttere. Ytterligere farmasøytiske akseptable bindemidler som kan settes til blandingen i samsvar med oppfinnelsen omfatter forbindelser så som glyserol.

- 15 I samsvar med et ytterligere aspekt av oppfinnelsen er det skaffet en prosess for framstilling av en blanding i samsvar med oppfinnelsen, som omfatter sammenblanding av den terapeutiske forbindelsen og pektinet i den vandige bæreren.

Blandingene i samsvar med oppfinnelsen kan administreres i egnet doserings-form, i samsvar med teknikker, og via administrerings anordninger, som alle er kjente for fagpersoner. For nasal administrasjon kan for eksempel blandingen i samsvar med oppfinnelsen fortrinnsvis administreres av en spray-anordning, for eksempel Pfeiffer meter dose-pumpe eller Valois meter dose-pumpe, eller via et flytende fritt-strømmende system (så som nese-dråper). For vaginal og rektal administrasjon (infusjon) kan det brukes en applikator av sprøyte-type, eller plast ampuller forsynt med ei egnet dyse, hvor innholdet i ampullen kan administreres til den vaginale eller rektale overflata via påføring med et svakt trykk. Egnete systemer for administrasjon av blandinger i samsvar med oppfinnelsen, til den bakre delen av halsen, inkluderer spray-anordninger som er velkjente for fagpersoner. Egnete systemer for administrasjon av blandinger i samsvar med oppfinnelsen, til øyet omfatter flytende fritt-strømmende systemer som er velkjente for fagpersoner (så som øye-dråper).

Blandingene i samsvar med oppfinnelsen har den fordel at de enkelt kan administreres til slim-overflater i form av en enkelt komponent, enkel flytende utforming, uten en tilleggs-komponent som omfatter en fremmed kilde av divalente metall ioner, ved å bruke anordninger som er velkjente for fagpersoner. Blandingene i samsvar med oppfinnelsen har også den fordel at de geler ved, eller kort etter kontakt med slimhinna, ved fysiologisk akseptable pH-verdier, i nærvær av (bare) endogent kalsium, funnet fysiologisk i nasale sekreter, samt i vagina, rektum og i tårevæsken i øyet.

- 35 Blandinger i samsvar med oppfinnelsen har også den fordel at de kan brukes for å retardere et medikament som virker lokalt på slim-overflata, eller for å styre medikament absorpsjonen inn i

systemisk sirkulasjon.

Blandinger i samsvar med oppfinnelsen har også den fordel at de kan aksepteres godt av pasientene, og kan omfatte materialer som er godkjent av myndighetene.

- 5 Oppfinnelsen er illustrert av de følgende eksemplene, med henvisning til figurene, hvor
 fig. 1 viser effektene av lakse-calcitonin på systemisk opptak, når det administreres intra-nasalt til sauer, i utforminger som omfatter lav DE pektin, og
 fig. 2 viser kumulative frigiving/diffusjon av fexofenadin HCl fra HB- β -CD og HP- β -CD/pektin 100 løsninger til en kunstig nasal elektrolytt løsning.

10

Eksempel 1 For å bevise at pektiner med lav DE geler under simulerte forhold, i nese-hulen, mens pektiner med høyere DE ikke gjør det.

Materialer:

- 15 Pektin, forestret, natrium-salt (DE: 31%, lot 22H0548; Sigma)
 Pektin, forestret, kalium-salt (DE:67 %, lot 74H1093; Sigma)
 Pektin, forestret (DE: 93%, lot 125H0123, Sigma)
 Pektin, Slendid type 100 (lot 620970; Hercules; Danmark)
 Pektin, Slendid type 100 (lot 626790; Hercules; Danmark)
 20 Pektin, GENU type LM 12 CG (lot G 63481, Pomosin GmbH; Hercules, Tyskland)
 Pektin, GENU type LM 18 CG (lot G 63484; Pomosin GmbH; Hercules, Tyskland)
 Natriumklorid (BDH)
 Kaliumklorid (BDH)
 Kalsiumklorid dehydrat (Sigma).

25

En kunstig nasal elektrolytt (SNES) løsning ble framstilt av de følgende forbindelsene.

Natriumklorid 8,77 g/L

Kaliumklorid 2,98 g/L

Kalsiumklorid dehydrat 0,59 g/L

30

SNES ble framstilt i dobbel styrke

- 3,508 g natriumklorid, 1,192 g kaliumklorid og 0,236 g kalsiumklorid dehydrat ble veid opp i henholdsvis tre veieskip, og

- løst og overført til en 200 ml måleklobe.

- 35 - Løsningen ble rørt på magnet-rører inntil medikamentet var løst.

- Det ble satt til vann inntil målekolben var full.

Framstilling av 20 g/L pektin løsninger

- 1g av hver type pektin ble veid opp i en 100 ml målekolbe.
- 5 - 50 ml ultra rent vann ble satt til kolben.
- Innholdet ble rørt med magnet-rører inntil alt pektinet var løst, og
- pH i løsningen ble målt og justert til pH 4 eller pH 6,5 med 0,1 M natriumhydroksid løsning.

Framstilling av forskjellige utforminger med SNES og pektin i forskjellige konsentrasjoner (2 til 10 g/L)

- 10 - Passende mengder av 20 g/L løsningen av pektin, for å oppnå konsentrasjoner på 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 og 10 g/L ble målt opp i 10 ml glass-rør med skru-topp.
- Passende mengder vann ble satt til for å gi et totalt volum på 2,5 ml, deretter ble det satt til 2,5 ml av SNES i dobbel styrke.
- 15 - Rørene ble avkjølt på isbad i 15 minutter.
- Testrørene ble satt på kant for å sjekke fase-tilstanden og flyt-egenskapene.
- Rørene ble ristet kraftig for å sjekke fase-tilstanden og flyt-egenskapene igjen.

Resultat

- 20 Resultatene er vist i tabell 1.

Tabell 1.					
Sammendrag av kunstig nasal elektrolytt-løsning (SNES) - pektin system					
Leverandør	Pektin type	Forestrings-grad (%)	pH i 20 g/L pektin	Lavest pektin kons. for geling (g/L)	Lavest pektin kons. for sterk gel. (g/L)
Hercules (Danmark)	SLENDID type 100	15	4,25 (org.)	2	4
			6,50 (just.)	2	4
	SLENDID type 110	35	4,01 (org.)	2	4
			6,50 (just.)	2	4
POMOSIN GmbH Hercules (Tyskland)	Type LM 12 CG	35	2,75 (org.)*		
			4,01 (just)**	4	
			6,50 (just.)	4	6
	Type LM 18 CG	40	2,74 (org.)*		
			4,00 (just)**	6	
			6,50 (just.)	4	8
Sigma	Forestret kaliumsalt	31	5,13 (org.)	2	4
			6,50 (just.)	2	4
	Forestret kaliumsalt	67	4,62 (org)**	9	
			6,50 (just)**	9	
	Forestret	93	2,88 (org.)* 4,00 (just.)* 6,50 (just.)*		

* Geling hadde ennå ikke forekommet, da endelig konsentrasjon av pektin hadde variert fra 2 til 10 g/L

** En fast gel hadde ennå ikke blitt dannet da endelig konsentrasjon av pektin hadde variert fra 2 til 10 g/L.

1. Pektin type 100 og 110 gelet med kunstig nasal elektrolytt-løsning, når den endelige pektin-konsentrasjonen var > 2 g/L og dannet en sterk gel når den endelige konsentrasjonen var > 4 g/L ved pH 4 og 6,5. Gelen var transparent og homogen. Styrken av gelen økte med økende pektin-konsentrasjon i systemet.
2. Pektin type LM 12 CG og LM 18 CG gelet ved endelig pektin-konsentrasjon på henholdsvis 4 g/L og 6 g/L (pH 4), og 4 g/L (pH 6,5). Disse to pektin-typene dannet bare faste geler ved pH 6,5 og i

konsentrasjoner høyere enn henholdsvis 6 g/L og 8 g/L.

3. Pektin med DE på 31 % (Sigma) gelet i konsentrasjoner > 2 g/L og dannet faste geler i konsentrasjoner > 4 g/L. Pektin 67 % og 93 % dannet ikke faste geler i konsentrasjoner opp mot 10 g/L verken ved pH 4 eller 6,5.

5

Eksempel 2 Nasale medikament-blandinger framstilt fra pektiner med lav DE

Det ble framstilt blandinger med medikamenter i form av nikotin (en svak base) og cromolyn-natrium (natrium cromoglykate, en svak syre). Pektin blandinger ble framstilt med pektin-konsentrasjon 10 mg/mL ved bruk av Slendid 100 og Slendid 110. Blandingene ble blandet med den kunstige nasal-elektrolytt løsningen (framgangsmåten for framstilling er den samme som i eksempel 1). Blandingene ble fylt i nasale administrasjons-anordninger (Pfeiffer oppmålt doserings pumpe) og spray egenskapene ble vurdert visuelt.

Gelingen av blandingen i den nasale elektrolytt-løsningen ble vurdert som løsning, gel eller fast ved visuell observasjon og strømnings-egenskapene før og etter risting. Resultatene som er gitt i tabell 2, viser at da blandingen omfattet en svak syre (cromolyn natrium), ble det geling i den nasale elektrolytt løsningen. Da blandingen omfattet et høyt nivå med svak base (nikotin) ble det ikke geling.

Søkerene tror denne forskjellen skyldes at ionisert nikotin kan vekselvirke med de ladde karboksyl-gruppene på pektin-molekylene og dermed påvirke gel-egenskapene på lav forestret pektin. På denne måten kan en fagperson justere pektin-konsentrasjonen med svakt basiske medikamenter; for å ta hensyn til denne vekselvirkningen (se overfor).

Tabell 2					
Navn	Prøve	Spray-egenskap	Blanding med kunstig nasal elektrolytt løsn.		
			Fase	Flyt-egenskap	Fase etter risting
G1	10 mg/ml pektin Sendid 100	God	Gel	-	løsn.
G2	10 mg/ml pektin Sendid 100	God	Gel	-	løsn.
G3	Blanding I	God	Løsn.	+++	løsn.
G4	Blanding II	God	Løsn.	+++	løsn.
G5	Blanding III	God	Gel	-	løsn.
G6	Blanding IV	God	Gel	-	løsn.

Blanding I : 30,77 nikotin dihydrogen tartrate (10 mg/ml nikotin base) 10 mg/ml pektin 100

25 Blanding II: 30,77 nikotin dihydrogen tartrate (10 mg/ml nikotin base) 10 mg/ml pektin 110

Blanding III: 40 mg/ml cromolyn natrium salt /10 mg/ml pektin Slendid 100

Blanding IV: 40 mg/ml cromolyn natrium salt /10 mg/ml pektin Slendid 110

Flyt-egenskap: -: ikke-flytende, +++:flytende.

Eksempel 3

For å demonstrere at nasale blandinger med lav DE pektin ikke fremmer systemisk opptak av et medikament som absorberes dårlig.

- 5 For den lokale administrasjonen av medikamenter er det viktig at medikamentene retarderes på virkestedet, dvs nesehulen, rektum og vagina. I slike tilfeller bør ikke blandingen fremme absorpsjonen av medikamentet. Det er kjent at enkelte bioadhesive gel-blandinger kan øke det systemiske opptaket. Derfor er dette eksemplet utført på en dyre-modell, for å vise at pektiner med lav DE ikke vil fremme det nasale opptaket (systemisk) av et polart modell medikament, lakse-calcitonin (S-CT).

10

Sauer

- Åtte, hunn sauer av krysningsrase, med kjent vekt ble brukt i denne studien. Gjennomsnittelig vekt på sauen var omtrent 60 kg. Sauene ble veid, og merket 1-8. En vedvarende (eng: in-dwelling) Secalon kanyle forsynt med en strømnings-bryter, ble plassert omtrent 15 cm inne i en av de ytre hals-venene på hvert dyr, den første studie-dagen. Ved behov ble kanylen holdt åpen ved skylning med heparinisert (25 IU/ml) 0,9 % salt løsning. Kanylen ble holdt inne i den ytre halsvenen på hvert dyr under hele studiet, og ble fjernet da studiet var ferdig.

Framstilling av lakse calcitonin (S-CT) blandinger.

- 20 Det ble framstilt to S-CT blandinger. Hver blanding inneholdt 2000 IU/ml S-CT, hvilket var tilstrekkelig materiale for å administrere en dose på 20 IU/kg med en volum på 0,01 ml/kg. Sauene ble tilfeldig delt inn i to grupper på fire sauer, og hver gruppe ble tilført forskjellige S-CT blandinger.

Oppsummering av administrasjons-gruppene			
Blanding	S-CT (IU/kg)	Kitosan G210 (mg/ml)	Pektin Slendid 100 (mg/kg)
I	20	-	-
II	20	-	0,1

- 25 Forut administrasjon av dosene, ble sauene bedøvd med en intravenøs dose av Ketamine Vetalar® (100 mg/ml injeksjon) ved 2,25 mg/kg. Intravenøse doser ble administrert i 0,01 ml/kg. Dosen ble delt likt mellom neseborene. For dose-administrasjon ble det satt inn en blueline kontroll (eng: umbilical) kanyle i neseboret hos sauen i 10 cm dybde, forut administrasjon av en egnet mengde løsning fra en 1 ml sprøyte.

30

Blodprøve taking

Blodprøver på 4 ml ble samlet fra den kanylerte hals-venen hos sauen 15 og 5 minutter før S-CT

administrasjonen og ved 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 420, og 480 minutter etter administrasjon. De ble deretter lett blandet i 4 ml hepariniserte rør, og satt på knust is før plasma-separasjon. Plasma ble separert ved sentrifugering i 10 minutter ved 4°C og ved omtrent 3000 rpm. Hver plasma-prøve ble delt i to like deler på omtrent 1 ml og lagret ved -20°C. Ett sett 5 plasma-prøver ble brukt for kalsium-analyser.

Kalsium analyser

Plasma-kalsium analyser ble utført ved Clinical Chemistry Department, Queens Medical Centre, University of Nottingham. Resultatene viste at for blanding I og II var nivået av kalsium i plasma 10 svært likt, og at pektin i blandingen ikke medførte en økning i den systemiske biotilgjengeligheten av modell-medikamentet.

Eksempel 4 Kunstig nasal elektrolytt løsning - pektin gelings system for styrt frigivelse av Fexofenadin Hydroklorid.

15

Framstilling av blandinger

Blanding 1-10 mg/ml fexofenadine HCl/100 mg/ml HP-β-CD:

2 g HP-β-CD ble løst i 18-19 ml vann i en 20 ml målekolbe. 200 mg fexofenadine ble satt til 20 løsningen og rørt til medikamentet var oppløst. pH i løsningen ble justert til 4,0 og kolben ble fylt opp med vann.

Blanding 2-10 mg/ml fexofenadine HCl/100 mg/ml HP-β-CD/10 mg/ml pektin 100: 50 mg pektin 100 (SLENDID type 100, Hercules, Danmark) ble løst i 5 ml av blanding 1 i en 5 ml målekolbe.

Frigiving/diffusjons testing

25 Et Franz diffusjons-celle apparat ble satt opp i et lukket sløyfe-arrangement og parametre ble satt opp som følger:

Medium: Kunstig nasal elektrolytt løsning

Temperatur: 37°C

Membran: Cellulose nitrat 0,45 µm pore størrelse

30 Volum av lukket sløyfe arrangement: 8,8 ml

Røre-hastighet på magnetisk rører: 4

Peristaltisk pumpe-strømnings hastighet: 1 (Cole-Parmer Masterflex peristaltisk pumpe, Model 7518-60, forsynt med Masterflex L/Sth 14 silikon rør)

35 Prøve-volum: 0,4 ml (inneholdt 4 mg fexofenadin HCl, maksimal konsentrasjon av medikamentet i mediet vil være omtrent 450 µg/ml)

Bølgelengde: 260 nm.

Resultater

Resultatene er vist i figur 2. (Hvert punkt på grafen representerer et gjennomsnitt av to punkter.)

Den maksimale UV-absorbansen av blanding I (styring) som ble oppnådd under diffusjons-
5 eksperimentet ble brukt som 100 % frigivelse for å beregne prosentvis frigiving i hvert punkt.

Resultatene viser en klar forskjell i frigivings-egenskapene for de to blandingene.

Patentkrav:

1. Flytende farmasøytisk enkelt komponents blanding, for administrasjon til slim-overflater, **karakterisert** ved å omfatte en terapeutisk forbindelse, et pektin med en forestrings-grad mindre enn 50 %, og en vandig bærer, hvilken blanding geler, eller kan geles, på bruks-stedet.
5
2. Blanding i samsvar med krav 1, **karakterisert** ved at slim-overflata er i nese-hulen eller vagina.
3. Blanding i samsvar med krav 1, **karakterisert** ved at slim-overflata er i rektum.
- 10 4. Blanding i samsvar med krav 1, **karakterisert** ved at slim-overflata er bakerst i halsen eller i øyet.
5. Blanding i samsvar med krav 1, **karakterisert** ved at den er en spray eller et fritt flytende væske system.
- 15 6. Blanding i samsvar med et av de foregående krav, **karakterisert** ved at forestrings-graden er mindre enn 35 %.
7. Blanding i samsvar med et av de foregående krav, **karakterisert** ved at den terapeutiske forbindelsen er egnet for lokal behandling av slim-overflata.
20
8. Blanding i samsvar med krav 7, **karakterisert** ved at den terapeutiske forbindelsen er en antiviral forbindelse, en dekonjestant, en anti-allergisk forbindelse, et steroid, et antihistamin, et fungicid, en anti-bakteriell forbindelse, en befruktningshindrende forbindelse, en sæddrepende forbindelse, et gen, en vaksine, et antistoff eller en profylaktisk forbindelse mot HIV.
25
9. Blanding i samsvar med krav 8, **karakterisert** ved at den terapeutiske forbindelsen er ICAM-1, pirovadir, acyclovir, bromvinyldoxyuridin, α -, β - og γ -interferoner, zidovudin, oxymetazoline, natrium-kromglykat, budesonide, fluticazone, difenhydramin hydroklorid, amphotericin, nystatin, en vaksine mot influensa, en vaksine mot kikhoste, en vaksine mot meslinger, en vaksine mot difteri, en
30 deoksyribonukleinsyre-vaksine, et antistoff mot respirasjons-syncytialt virus eller fexofenadin.
10. Blanding i samsvar med krav 9, **karakterisert** ved at den terapeutiske forbindelsen er fexofenadin.
- 35 11. Blanding i samsvar med krav 10, **karakterisert** ved at den terapeutiske forbindelsen fungerer systemisk.

12. Blanding i samsvar med krav 11, **karakterisert** ved at den terapeutiske forbindelsen er nikotin, hyoscine hydrobromid, lignocain, naratriptan, et feromon, propranolol, apomorfin eller fentanyl.
- 5 13. Blanding i samsvar med krav 12, **karakterisert** ved at den terapeutiske forbindelsen er apomorfin.
14. Blanding i samsvar med krav 12, **karakterisert** ved at den terapeutiske forbindelsen er fentanyl.
- 10 15. Blanding i samsvar med et av de foregående krav, **karakterisert** ved at pektin-konsentrasjonen i blandingen er mellom 1 og 100 g/L.
16. Blanding i samsvar med et av de foregående krav, **karakterisert** ved at pH i blandingen er mellom 2 og 9.
- 15 17. Blanding i samsvar med et av kravene 1, 2, 5-9, 15 eller 16, **karakterisert** ved at den terapeutiske forbindelsen er en antiviral forbindelse, for administrering til nesen eller vagina.
18. Blanding i samsvar med et av kravene 1-3, 5-9, 15 eller 16, **karakterisert** ved at den terapeutiske
20 forbindelsen er en vaksine, for administrering til nesen, rektum eller vagina.
19. Blanding i samsvar med et av kravene 1, 2, 5-9, 15 eller 16, **karakterisert** ved at den terapeutiske forbindelsen er en dekonjestant forbindelse.
- 25 20. Blanding i samsvar med et av kravene 1, 2, 5-9, 15 eller 16, **karakterisert** ved at den terapeutiske forbindelsen er en befruktningshindrende forbindelse.
21. Blanding i samsvar med et av kravene 1, 2, 5-8 eller 20 **karakterisert** ved at den terapeutiske
forbindelsen er en vaginalt smørende forbindelse.
- 30 22. Blanding i samsvar med et av kravene 1-9, 15 eller 16, **karakterisert** ved at den terapeutiske forbindelsen er en anti-allergifremkallende forbindelse.
23. Farmasøytisk utforming som er egnet for administrasjon til ei slim-overflate, **karakterisert** ved
35 at utformingen omfatter en blanding i samsvar med et av kravene 1-22 i en farmasøytisk akseptbar doserings-form.

24. Utforming i samsvar med krav 15,

karakterisert ved at doserings-formen er spray eller et fritt flytende væske system.

- 5 25. Bruk av en blanding i samsvar med et av kravene 1-22, eller en utforming i samsvar med krav 23 eller 24, for framstilling av et medikament for administrasjon av terapeutiske forbindelser til nesene, vagina, rektum, bakre del av halsen eller øyet.

- 10 26. Ett sett av deler omfattende en blanding i samsvar med krav 1, **karakterisert** ved at settet ikke omfatter en løsning av divalente metall ioner som skal settes til overflata, utenfra.

27. Ett sett av deler omfattende en blanding i samsvar med krav 1, **karakterisert** ved at settet er pakket og presentert med instruksjoner for å administrere blandingen til overflata, uten en fremmed kilde divalente metall ioner.

15

28. Ett sett av deler, **karakterisert** ved at det omfatter en blanding i samsvar med et av kravene 1-22, eller en utforming i samsvar med krav 23 eller 24, hvilken samling av deler er pakket og presentert med instruksjoner for å administrere blandingen eller utformingen til ei slim-overflate uten en fremmed kilde for divalente metall ioner.

20

29. Farmasøytisk gel-blanding, **karakterisert** ved at den kan oppnås ved påføring av en blanding i samsvar med krav 1, på slim-overflata hos et pattedyr, uten en fremmed kilde divalente metall ioner.

- 25 30. Farmasøytisk gel-blanding, **karakterisert** ved å omfatte en terapeutisk forbindelse og et pektin med en forestrings-grad mindre enn 50 %, gelen kan oppnås ved å føre en blanding i samsvar med krav 1 på slim-overflata,, gelen er stort sett fri for divalente metall ioner fra en fremmed kilde som er påført samme slim-overflate, tidligere, eller samtidig som, den flytende blandingen.

- 30 31. Farmasøytisk gel-blanding, **karakterisert** ved at den kan oppnås ved å administrere en blanding i samsvar med et av kravene 1-22, en utforming i samsvar med krav 23 eller 24, eller en blanding i et sett i samsvar med et av kravene 26-28, til ei slim-overflate hos et pattedyr, uten fremmed påføring av en løsning divalente metall ioner på overflata.

- 35 32. Bruk av en flytende farmasøytisk blanding i samsvar med krav 1, i framstilling av et medikament som skal administreres til ei slim-overflate hos en pasient, uten fremmed påføring av en løsning divalente metall ioner på overflata.

33. Bruk av en blanding i samsvar med et av kravene 1-22, en utforming i samsvar med krav 23 eller 24, eller et sett i samsvar med et av kravene 26-28, for framstilling av et medikament for å administrere terapeutiske forbindelser til nesen, vagina, rektum, bakre del av halsen eller øyet.

5

34. Bruk av en blanding i samsvar med et av kravene 1-22, i framstillingen av et medikament for administrasjon av terapeutiske forbindelser til nesen, vagina, rektum, bakre del av halsen eller øyet.

35. Bruk av pektin med en forestrings-grad mindre enn 50 %, i framstillingen av en enkel

10 komponents flytende blanding for administrasjon av terapeutiske forbindelser til slim-overflater.

36. Framgangsmåte for framstilling av en blanding i samsvar med et av kravene 1-22, en blanding i en utforming i samsvar med krav 23 eller 24, eller en blanding i et sett i samsvar med krav 26-28, karakterisert ved at den terapeutiske forbindelsen blandes sammen med pektinet i den

15 vandige bæreren.

Figure 1

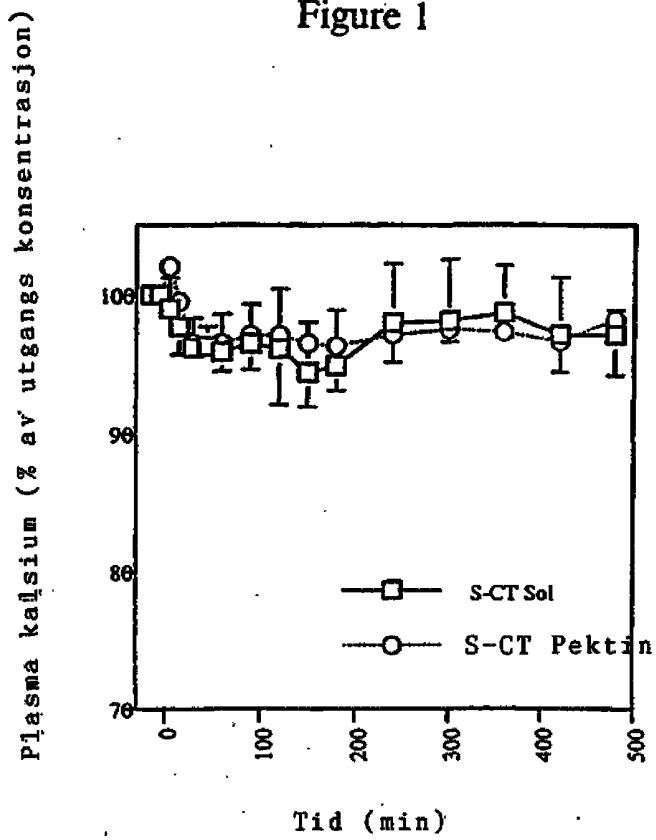


Figure 2

