



(12) PATENT

(19) NO

(11) 333292

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/20 (2006.01)
A61J 3/04 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61J 3/00 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/21 (2006.01)
A61K 31/245 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/08 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20026171	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2001.06.26 PCT/GB2001/02823
(22)	Inng.dag	2002.12.20	(85)	Videreføringsdag	2002.12.20
(24)	Løpedag	2001.06.26	(30)	Prioritet	2000.06.26, GB, 0015617
(41)	Alm.tilgj	2003.02.10			
(45)	Meddelt	2013.04.29			
(73)	Innehaver	PharmaKodex Ltd, 1 Prospect West, Chippenham, GB-SN146FH WILTSHIRE, Storbritannia Michael John Tobyn, 18 Queens Club Gardens, Trowbridge, Wiltshire BA14 9SS, England, GB-, Storbritannia John Nicholas Staniforth, High Trees, 170 Bloomfield Road, Bath BA2 2AT, England, GB-, Storbritannia			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Topiske farmasøytiske formuleringer samt anvendelse av et terapeutisk middel for fremstilling av slike			
(56)	Anførte publikasjoner	US 5863941 A			
(57)	Sammendrag				

Det beskrives en farmasøytisk formulering for topisk tilførsel til et pattedyr, der denne formulering består av en enhetsdose med en terapeutisk effektiv mengde av et terapeutisk middel og et farmasøytisk akseptabelt bærermedium for dette middel. Nevnte formulering er ved omgivelsestemperatur i fast form og har et bløtgjøringspunkt som ikke er over 35°C, slik at når formuleringen blir plassert i kontinuerlig kontakt med huden til en pattedyrspasient blir den bløtgjort og oppnår en konsistens som bevirker betydelig tilførsel av enhetsdosen av nevnte terapeutiske middel på et ønsket hudområde hos pattedyrspasienten innen en tidsperiode på mindre enn 10 minutter.

Den foreliggende oppfinnelse dreier seg om farmasøytiske formuleringer som skal anvendes ved hudtilførsel av terapeutiske midler til en animalsk pasient.

I behandlingen av lokaliserte sykdommer som hudsykdommer og liknende har det ofte vært ønsket å anvende terapeutiske midler i en form som har en topisk eller lokalisert effekt. Topiske formuleringer har vært tilgjengelige i en rekke former, deriblant kremer, salver, løsninger, hudvann, suspensjoner, pastaer, emulsjoner, skum og liknende. Kremer som kan blandes med vann har vanligvis blitt anvendt ved fuktige eller rennende lesjoner, mens salver vanligvis har blitt valgt for anvendelse ved tørre, lichenifiserte eller skjellede utslett, eller der en mer tildekket virkning har vært mer hensiktsmessig. Hudvann har vanligvis vært hensiktsmessig når minimal tilførsel til en stor eller en hårdekket flate har vært nødvendig, eller for å behandle lesjoner som skiller ut eksudat.

Ved ethvert doseringsopplegg er det viktig at nøyaktig dosering blir oppnådd, og i tilfellet topisk formulering, som stort sett er beskrevet her, er det spesielt viktig at pasienter følger instruksjonene nøyaktig og således unngår enhver bivirkning. For eksempel kan en høyere dose enn anbefalt lett bli oppnådd med slike topiske formuleringer, og dette er vanligvis forårsaket av at det er vanskelig å vite den nøyaktige mengde av formuleringen som er nødvendig i applikasjonen.

Passende mengder av topiske formuleringer som hittil er anvendt for spesifikke kroppsområder har vært som følger:

	Kremer og salver (g)	Hudvann (mL)
Ansikt	15 til 30	100
Begge hender	25 til 50	200
Skalp	50 til 100	200
Begge armer eller begge ben	100 til 200	200
Truncus	400	500
Skritt og genitalia	15 til 25	100

De ovenfor gitte mengder har vanligvis passet til en voksen person som tilfører dette to ganger daglig i en uke. Imidlertid har de ovenfor gitte forslag ikke kunnet bli anvendt med alle typer topiske formuleringer, og en rekke kategorier med topiske formuleringer krever spesialiserte doseringsregimer. For eksempel har

5 kortikosteroidpreparater ikke kunnet bli tilført i de ovenfor gitte mengder. Mer spesifikt har det vært nødvendig med mer forsiktig tilførsel av formuleringer som inneholder potente kortikosteroider, siden absorpsjon av gjennom huden av slike steroider kan gi alvorlig undertrykking av hypofyse-binyre aksen, og derved fremkalle Cushing's syndrom, noe som avhenger av dimensjonen på

10 kroppsoverflaten som behandles og varigheten av behandlingen. Preparater med kortikosteroider har derfor vanligvis blitt tilført en eller to ganger daglig (det har ikke vært nødvendig å tilføre dem hyppigere), og passende mengder av disse preparater som hittil har vært forskrevet for spesifikke områder har vært som følger:

15

	Kremer og salver (g)
Ansikt og nakke	15 til 30
Begge hender	15 til 30
Skalp	15 til 30
Begge armer	30 til 60
Begge ben	100
Truncus	100
Skritt og genitalia	15 til 30

Videre har behandling av alvorlig atopisk eksem (eller en oppblussing av mildt til moderat eksem) på ekstremitetene eller kroppen ofte krevd enda grundigere vurdering. For eksempel har to ukers behandling i noen tilfeller krevd applikasjon

20 av et sterkt eller moderat sterkt kortikosteroid i den første av de to uker, etterfulgt av et svakere preparat ettersom tilstanden forbedres; en bløtgjører har også blitt anvendt.

Det vil forstås fra det som ovenfor er beskrevet at betydelig forsiktighet må

25 utvises når man følger et doseringsopplegg for topiske formuleringer, og et

spesielt problem som må taes med i betraktning er den maksimumdose som kan tåles av de ulike terapeutiske midler i løpet av en behandling. De følgende spesifikke eksempler er hentet fra tidligere fagkunnskap der spesifikke doseringsregimer, og spesielt maksimale doser, av de angitte topiske
 5 formuleringer har blitt gitt angitt. Eksempler er:

Doxepin hydroklorid, anbefales påført i tynt lag tre til fire ganger daglig, vanligvis med maksimal 3g tilførsel per applikasjon, med en typisk daglig maksimumsdose på 12g og med en passende dekking som bør være
 10 mindre enn omtrent 10% av kroppens overflate;

Klobetasol propionat, anbefalt påført i tynt lag en til to ganger daglig i opp til fire uker, vanligvis med maksimal tilførsel på omtrent 50g av et 0,05% preparat per uke; og
 15

Diflukortolon valerat, anbefalt påført en eller to ganger daglig i opp til fire uker (0,1% preparat) eller to uker (0,3% preparat), vanligvis med maksimal tilførsel på omtrent 60g av et 0,3% preparat per uke.

20 Spesielt har det blitt sett at det i tilfellet Calcipotriol er særlig viktig at maksimaldosen av topiske formuleringer må følges. For eksempel har det, dersom den anbefalte maksimale ukesdosering av Calcipotriol har blitt overskredet, blitt observert en risiko for utvikling av hyperkalsemi. Uheldigvis har dette ikke alltid blitt gjort klart i pasientinformasjonen som utleveres sammen med topiske
 25 formuleringer av Calcipotriol. For eksempel har det blitt foreslått rikelig applikasjon av en topisk formulering av Calcipotriol som er tilgjengelig under varemerket Dovonex, tiltross for det ovenfor beskrevne potensial for utvikling av hyperkalsemi. Dette kan, som det derfor kan forståes, være problematisk. Det anbefalte doseringsregime for en topisk formulering av Calcipotriol har imidlertid vært å
 30 tilføre formuleringen en eller to ganger daglig, med en maksimal ukesdose på 100g. For pasienter som er eldre enn 6 år bør formuleringen appliseres to ganger daglig, for pasienter mellom 6 og 12 år bør maksimal ukesdose være på 50g, og for pasienter over tolv år bør maksimal ukesdose være på 75g.

For å minske problemene som man møter med behandlingsregimer der det har vært viktig å ikke overskride en maksimal dose av et terapeutisk middel via hudtilførsel ville det være hensiktsmessig å kunne frembringe fremgangsmåter som kunne tillate en svært nøyaktig tilførsel av slikt middel gjennom huden til en pasient. Slik nøyaktig tilførsel burde fjerne de uheldige bivirkninger som hittil har blitt sett når maksimaldoser har blitt overskredet.

En vanskelighet som tidligere har blitt møtt når en, slik det nevnes ovenfor, har forsøkt å oppnå nøyaktig tilførsel, har vært at når et terapeutisk middel har blitt tilført huden i en topisk formulering har det ofte vært et problem for pasienten å måle ut en nøyaktig mengde av denne topiske formulering. Det har derfor vært spesielt vanskelig å sikre at pasienten har mottatt en nøyaktig dose av det terapeutiske middel. En fremgangsmåte for å måle eller dosere mengden av et terapeutisk middel som tilføres pasientens hud i en slik topisk formulering har vært for en pasient å klemme en slik topisk formulering ut fra en dispenser, for eksempel en tube, langs en pekefinger med start ved fingerspissen og ned til det første fingerledd. Mengden av terapeutisk middel som blir tilført på denne måte har blitt benevnt en 'fingerspiss-enhet' (FTU). En FTU representerer vanligvis omtrent 500mg av en topisk formulering, og er vanligvis tilstrekkelig til å dekke et område som er det dobbelte av en flat voksen hånd. Slik tilførsel har imidlertid hittil ikke gitt nøyaktig dosering, og dette er spesielt problematisk siden FTU bare er en tilnærmet enhet, som varierer i størrelse fra pasient til pasient.

Det har også vært kjent at terapeutiske midler kan tilføres gjennom huden ved å tilføre pasienten en adhesiv lapp (plaster) på huden som inneholder et terapeutisk middel. Slike plaster har vanligvis i tillegg også inkludert et hastighetsmodererende membran, et lim, en 'liner' og et støttende materiale. Limet har ofte krevd en spesiell formulering for å sikre forenelighet med de andre komponentene i slike plaster, og denne type formulering har ofte øket omkostningene ved slike plaster. Videre passer ikke alle terapeutiske midler til å bli inkludert i slike plaster (vanligvis har terapeutiske midler med en lokalisert terapieffekt foreløpig ikke blitt anvendt i slike plaster), og anvendelsen av slike plaster har derfor ikke vist en mulig vei for hudtilførsel av slike terapeutiske midler.

Slike plaster har også i det farmasøytiske fagfelt blitt benevnt som "medisinske plaster". For eksempel beskriver US Patent 4765986 et medisinsk plaster som omfatter et medikament som er tilstede i en bærersubstans, og der bærersubstansen er bundet til et porøst og fleksibelt syntetisk materiale.

5

Patent US 5863941 er også opptatt av hudtilførsel av terapeutiske midler, og beskriver spesielt en fremgangsmåte for å behandle patologiske symptomer fra det indre øret. Mer spesifikt beskriver US 5863941 anvendelse av en bærersubstans og et terapeutisk middel, der det siste består av et lokalbedøvende middel som er tilstede i en mengde på omtrent 0,5 til 40% per vekt av bærersubstansen. Bærersubstansen og det terapeutiske middel som beskrives i US 5863941 til anvendelse for behandlinger i det indre øret kan foregå som beskrevet i US 4765986.

15 For å tilføre terapeutiske midler som passer til tilførsel i flytende form til hud beskriver EP 0375763B et tilførselsapparat som kan dosere en væske, for eksempel en medisinsk løsning, på huden til en pasient. Apparatet beskrevet i EP 0375763B består av en mekanisme som anvender en mikrometerskrue som tillater variasjon av volumet av det indre hulrom i apparatet, og som derved kan regulere dosering. Et tilførselsapparat av typen som beskrives i EP 0375763B kan imidlertid
20 selvfølgelig bare anvendes med terapeutiske midler som kan bli fremskaffet i løselig form.

EP 0376852 omhandler mikrokapsler fylt med et terapeutisk aktivt middel som kan
25 anvendes for behandling av hud-forstyrrelser. Mikrogranulene smelter etter påføring på huden og administreres i en bærer slik som en gel, salve eller pulver.

Foreliggende oppfinnelse er en forbedring av den tidligere kunnskap i faget, og frembringer anvendelse av et terapeutisk middel for fremstilling av et medikament
30 for topisk administrering til en pattedyr-pasient, hvor medikamentet er en tablett omfattende:

en enhetsdose av en terapeutisk effektiv mengde av det terapeutiske midlet; og
et farmasøytisk akseptabelt bærermedium,

hvor formulering er et fast stoff ved omgivelsestemperatur og har et bløtgjøringspunkt mellom 30°C til ikke høyere enn 35°C, ved plassering i kontinuerlig kontakt med huden til pasienten som skal behandles og gnis mot nevnte område med et applikasjonstrykk som ikke forårsaker vesentlige irritasjon i

5 nevnte område, hvoretter formulering blir bløtgjort eller smeltet for å bevirke applisering av enhetsdosen av nevnte terapeutiske middel på det ønskede hudområde til pasienten over en tidsperiode på mindre enn 5 minutter og hvor bærermediet omfatter eller består i det vesentlige av kakaosmør eller én eller flere glycerider, hvor glyceridene kan være mono-glycerider, di-glycerider eller tri-

10 glycerider, og hvor glyceridene fortrinnsvis omfatter glycerolestere av C₈-C₁₈ fettsyrer eller polyglykolyserte glycerider.

Visse utførelser av den foreliggende oppfinnelse dreier seg om en farmasøytisk formulering for topisk tilførsel på et pattedyr, som består av en enhetsdose av en

15 terapeutisk effektiv mengde av et terapeutisk middel og et farmasøytisk akseptabelt bærermedium for dette, der nevnte formulering har et bløtgjøringspunkt som ikke er over hudtemperaturen til en pattedyr-pasient, der nevnte formulering har et aspekt-forhold (vegg:ansikt) på mindre enn 1:1.

20 Visse utførelser dreier seg om en farmasøytisk formulering for topisk tilførsel på et pattedyr, som består av en enhetsdose av en terapeutisk effektiv mengde av et terapeutisk middel og et farmasøytisk akseptabelt bærermedium for dette, der nevnte formulering, når den blir plassert i kontinuerlig kontakt med huden til en pattedyrspasient, blir bløtgjort til en konsistens som i betydelig grad fremmer

25 tilførsel til hud av enhetsdosen av det nevnte terapeutiske middel på et ønsket hudområde på pattedyrspasienten innen en tidsperiode på mindre enn 10 minutter.

Visse utførelser dreier seg om en farmasøytisk formulering for topisk tilførsel på et

30 pattedyr som består av et sammenpresset granulat av en enhetsdose av et terapeutisk middel og et farmasøytisk akseptabelt bærermedium for dette, der nevnte sammenpressete middel har et bløtgjøringspunkt som ikke er over hudtemperaturen til en pattedyrspasient.

I visse utførelser har formuleringen en form som letter den topiske tilførsel av medikamentet. For eksempel kan formuleringen ha minst en flat overflate, minst en konkav overflate, minst en konveks overflate, to flate overflater, to konkave overflater eller to konvekse overflater. Formuleringens form kan være i form av en vanlig tablett, kuleformet eller halvkuleformet. Kuleformete og konisk formete formuleringer er ikke foretrukket i denne oppfinnelse.

I foretrukne utførelser av den foreliggende oppfinnelse har formuleringene en total vekt fra omtrent 50 mg til mindre enn 1 g, fortrinnsvis fra omtrent 100 mg til omtrent 900 mg, og mer fordelaktig fra omtrent 250 mg til omtrent 750 mg. Formuleringene i den foreliggende oppfinnelse kan være over 1 gram om ønskelig.

I formuleringer som fremskaffes for pasienter som er mennesker har doseformene et bløtgjøringspunkt som ikke er over den normale eksterne temperatur (hudtemperatur) på et menneske. Denne temperatur er vanligvis ikke over omtrent 35°C. I visse utførelser har formuleringene et bløtgjøringspunkt fra omtrent 30°C til ikke over 35°C.

Visse utførelser er rettet mot en farmasøytisk formulering som inneholder en enhetsdose av minst et terapeutisk middel som passer til topisk tilførsel til en pattedyrspasient, der nevnte formulering er i fast form under den avsluttende fremstilling, og som før applikasjon til et hudområde på den nevnte pattedyrspasient har en utspretningskonsistens som er passende for tilførsel til det nevnte hudområdet. Nevnte formulering oppbevares individuelt i en plastikkbeholder som er innestengt av et lokk som kan fjernes eller brytes for å tilføre nevnte enhetsdose.

En fremgangsmåte for å fremstille en farmasøytisk formulering for å applisere på hud til en animalsk pasient er også beskrevet, der den farmasøytiske formulering inneholder en enhetsdose av minst et terapeutisk middel, og der denne fremgangsmåte består av:

- a) blanding av det 'minst et terapeutisk middel' med et bærermedium for dette middelet, for slik å fremskaffe en blanding av disse; og
- b) formgiving av minst en del av blandingen fremskaffet i trinn (a) for å fremskaffe en fast formet formulering med et aspekt-forhold (vegg:ansikt) på mindre enn 1:1, der nevnte resulterende farmasøytiske formulering har et bløtgjøringspunkt som ikke er over hudtemperaturen til et pattedyr, og der nevnte formulering, når den blir plassert i kontinuerlig kontakt med huden til en pattedyr-pasient, blir bløtgjort til en konsistens som kan muliggjøre betydelig tilførsel av enhetsdosen av det nevnte terapeutiske middel til et ønsket hudområde i den animalske pasient innen et tidsrom på mindre enn 10 minutter.

En prosess for fremstilling av en farmasøytisk formulering som bevirker topisk tilførsel av minst et terapeutisk middel som passer til topisk tilførsel til en pattedyrpasient er også beskrevet, der den farmasøytiske formulering inneholder en enhetsdose av det terapeutiske middel og der den i stor grad har en fast form ved omgivelsestemperatur, og når den blir tilført til et hudområde av den nevnte pattedyrpasient, kan bløtgjøres til en konsistens som kan absorberes av hudområdet slik at det fremmer tilførsel av enhetsdosen av det terapeutiske middel til nevnte pattedyr-pasient, der prosessen omfatter, i følgende rekkefølge, trinnene:

- a) blanding av minst et terapeutisk middel som passer til topisk tilførsel til en pattedyr-pasient og minst en ingrediens som passer for å frembringe et bærermedium for dette, for derved å fremskaffe en blanding av disse;
- b) nedkjøling av blandingen fremskaffet i trinn (a) slik at blandingen overgår til fast form i en betydelig grad, og
- c) formgiving av minst en del av blandingen som i betydelig grad har blitt omgjort til fast form i trinn (b), for å fremskaffe en i betydelig grad fast doseringsform som inneholder en enhetsdose av det 'minst et terapeutisk middel'.

Det er tilveiebrakt en fremgangsmåte for å fremstille en farmasøytisk formulering som er til hudtilførsel til en animalsk pasient og som inneholder en enhetsdose av minst et terapeutisk middel, der denne fremgangsmåte omfatter:

5

a) blanding av det 'minst et terapeutisk middel' med et bærermedium for dette, for derved å fremskaffe en blanding av disse; og

10

b) formgiving av minst en del av blandingen fremskaffet i (a), for derved å fremskaffe nevnte farmasøytiske formulering.

15

Mer spesifikt er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å fremstille en farmasøytisk formulering for å bevirke hudtilførsel av minst et terapeutisk middel som passer for hudtilførsel til en animalsk pasient, der den farmasøytiske formulering inneholder en enhetsdose av det 'minst et terapeutisk middel', og der denne fremgangsmåte består av:

20

a) blanding av det 'minst et terapeutisk middel' med et bærermedium for dette, for derved å fremskaffe en blanding av disse; og

b) formgiving av minst en del av blandingen fremskaffet i (a), der formgiving består av tabletering av minst en del av blandingen fremskaffet i trinn (a) for derved å fremskaffe en farmasøytisk formulering som inneholder en enhetsdose av nevnte 'minst et terapeutisk middel'.

25

30

Det er også tilveiebrakt en fremgangsmåte for å fremstille en farmasøytisk formulering som kan bevirke hudtilførsel av minst et terapeutisk middel som passer til hudtilførsel til en animalsk pasient, der den farmasøytiske formulering vanligvis har en hovedsakelig fast form ved omgivelsestemperatur og har et bløtgjøringspunkt som i hovedsak, som heretter beskrevet i større detalj, ikke er høyere enn hudtemperaturen til en animalsk pasient, der den farmasøytiske formulering inneholder en enhetsdose av det 'minst et terapeutisk middel', og der fremgangsmåten omfatter:

a) blanding av det 'minst et terapeutisk middel' med den største delen av et bærermedium for middelet, for derved å fremskaffe en blanding av disse, der bærermediet har et bløtgjøringspunkt som ikke er høyere enn hudtemperaturen til en animalsk pasient; og

5

b) formgivning av minst en del av blandingen fremstilt i trinnet (a) ved en temperatur under bærermediets bløtgjøringspunkt, for å danne en i hovedsak fast form (vanligvis en i hovedsak fast doseform) som har et bløtgjøringspunkt som ikke er høyere enn hudtemperaturen til en animalsk pasient, og som inneholder en enhetsdose av det nevnte 'minst et terapeutisk middel'.

10

Å forme en blanding av det 'minst et terapeutisk middel' og bærermedium i hovedsak slik som det her er tidligere beskrevet omfatter vanligvis fremstilling av
 15 tabletter fra minst en del av blandingen fremskaffet av hvert av trinnene i (a), i hovedsak som de er beskrevet tidligere for å frembringe en farmasøytisk formulering som inneholder en enhetsdose av det terapeutiske middel. Vanligvis vil "tabletering" som her beskrevet omfatte å innføre minst en del av en blanding av det 'minst et terapeutisk middel' og et bærermedium fremstilt ifølge den
 20 foreliggende oppfinnelse inn i en tablettpresse, og komprimere den innførte blanding til det blir frembrakt en i hovedsak fast form, vanligvis en i hovedsak fast doseform, med en størrelse og en form som er passende for hudtilførsel av det 'minst et terapeutisk middel', i hovedsak som her beskrevet til en animalsk pasient. Faktisk er tabletter som inneholder terapeutiske midler, som allerede danner deler
 25 av fagfronten, en vanlig form for medisinske preparater som anvendes til oral tilførsel. Disse blir fremstilt ved kompresjon av en blanding av fint oppdelte ingredienser, og er i praksis kjent å ha mange fordeler, basert på deres relative presisjon og reproduserbarhet hva angår dose, deres ønskete egenskaper hva angår behandling og deres vanligvis relativt billige fremstillingsprosedyrer.
 30 Tabletter ifølge den foreliggende oppfinnelse som skal anvendes for å gi tilførsel gjennom hud av en enhetsdose av minst et terapeutisk middel til en animalsk pasient representer imidlertid ikke fagfronten, men har på samme måte fordelene som er knyttet til kjente tabletter beregnet på oral tilførsel, i hovedsak som beskrevet her tidligere.

- En fremgangsmåte for å fremstille en farmasøytisk formulering kan videre bestå av nedkjøling av minst en del av en blanding av det 'minst et terapeutisk middel' og bærermedium for dette fremstilt i hovedsak som tidligere beskrevet her. Denne
- 5 kjølingen kan forbedre formuleringens egenskaper under videre behandling av blandingen, og kan også øke hastigheten av tableettering slik det utføres ifølge den foreliggende oppfinnelse. Passende nedkjøling kan utføres før og/eller under formgivningen av blandingen av det 'minst et terapeutisk middel' og et bærermedium for dette, som fremstilt ifølge den foreliggende oppfinnelse, i
- 10 hovedsak som tidligere beskrevet her. Fortrinnsvis kan blandingen bli nedkjølt til en temperatur på ikke mer enn omtrent 15°C, fordelaktig ikke mer enn omtrent 10°C, for eksempel ikke mer enn omtrent 0°C før og/eller under formgivning, i hovedsak som tidligere beskrevet her.
- 15 Passende kjøling kan, i hvert fall delvis, utføres i en prosess i henhold til den foreliggende oppfinnelse ved å anvende en nedkjølt tablettpresse. Det er fordelaktig at en blanding av det 'minst et terapeutisk middel' og et bærermedium for dette også kan kjøles ned før innføring av denne blanding i en slik tablettpresse.
- 20 I en fremgangsmåte er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å fremstille en farmasøytisk formulering som skal bevirke hudtilførsel til en animalsk pasient, der den farmasøytiske formulering inneholder en enhetsdose av det 'minst et terapeutisk middel' og har en i hovedsak fast doseform ved omgivelsestemperatur, og kan bløtgjøres ved tilførsel til hudområder hos en animalsk pasient til en
- 25 konsistens som kan absorberes av hudområdet, slik at hudtilførsel av enhetsdoser av det terapeutiske middel til den animalske pasient blir gjennomført. Denne fremgangsmåte består av trinnene, utført i følgende rekkefølge:
- 30 a) blanding av minst et terapeutisk middel som passer til hudtilførsel til en pattedyr-pasient og minst en ingrediens som passer for å frembringe et bærermedium for dette, for derved å fremskaffe en blanding av disse;
- b) nedkjøling (fortrinnsvis til en temperatur som ligger under omtrent 10°C,

fortrinnsvis under omtrent 0°C) av blandingen fremskaffet i trinn (a) slik at blandingen overgår til i hovedsak fast form; og

- 5 c) formgiving av minst en del av blandingen som i hovedsak har blitt omgjort til fast form i trinn (b), for å fremskaffe en hovedsaklig fast doseringsform (vanligvis en i hovedsak fast doseringsform) av en farmasøytisk formulering ifølge det første aspekt av den foreliggende oppfinnelse.

10 Vanligvis består en fremgangsmåte videre av et trinn som reduserer partikkelstørrelsen (slik som ved å granulere, eller lignende) før formgiving til en stort sett fast doseform blir utført. Det passer at den hovedsakelig faste form som er fremskaffet ved hjelp av trinn (b) beskrevet over blir granulert for å fremskaffe mange ulike partikler, disse kan ha partikkelstørrelser i området mellom 100 og 1000 mikron.

15 Det kan foretrekkes at en farmasøytisk formulering som frembrakt av den foreliggende oppfinnelse i hovedsak er fri for konserveringsmidler, stort sett som heretter beskrevet i større detalj. I slike tilfeller blir det foretrukket at fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelse blir utført under sterile
20 forhold.

Det kan også foretrekkes at en farmasøytisk formulering som frembrakt av den foreliggende oppfinnelse i hovedsak er fri for antioksidanter, i hovedsak som heretter beskrevet i større detalj. Det blir i slike tilfeller foretrukket at dersom en
25 fremgangsmåte i følge den foreliggende oppfinnelse inkluderer pakking av den farmasøytiske formulering, blir denne pakking i det minste utført i en hovedsakelig kjemisk inert atmosfære, for eksempel i nærvær av nitrogengass eller lignende.

Det blir også i den foreliggende oppfinnelse frembrakt en farmasøytisk formulering
30 som består av en enhetsdose av minst et terapeutisk middel og et bærermedium for dette, der nevnte farmasøytiske formulering har evne til å tilføre enhetdosen av det 'minst et terapeutisk middel' til huden til en animalsk pasient.

I følge det ovenfor beskrevne første aspekt av den foreliggende oppfinnelse blir det videre frembrakt en farmasøytisk formulering for å gjennomføre hudtilførsel av minst et terapeutisk middel som er passende for hudtilførsel til en animalsk pasient, der denne farmasøytiske formulering har en i hovedsak fast

5 doseringsform ved omgivelsestemperatur og har et bløtgjørende punkt (i hovedsak som heretter beskrevet i større detalj) som ikke er over hudtemperatur hos en animalsk pasient, og som inneholder en enhetsdose av minst et terapeutisk middel, der dette middel er passende for hudtilførsel til en animalsk pasient.

10 Mer spesielt blir det, i følge det ovenfor beskrevne første aspekt av den foreliggende oppfinnelse, frembrakt en farmasøytisk formulering for å gjennomføre hudtilførsel av minst et terapeutisk middel, der dette middel passer til hudtilførsel til en animalsk pasient, der denne formulering har en i hovedsak fast doseringsform ved omgivelsestemperatur og består av en enhetsdose av det 'minst et terapeutisk
15 middel' blandet sammen med et bærermedium for dette, og der formuleringen karakteriseres ved at den faste doseringsform kan bløtgjøres når den tilføres et hudområde hos en animalsk pasient, hvorved den faste doseringsform ved tilførsel til hudområdet blir bløtgjort til en konsistens som i hovedsak kan absorberes av hudområdet, slik at enhetsdosen av det terapeutiske middel blir tilført den
20 animalske pasient.

Ytterligere mer spesielt blir det i følge det ovenfor beskrevne første aspekt av den foreliggende oppfinnelse frembrakt en farmasøytisk formulering for å gjennomføre hudtilførsel av minst et terapeutisk middel, der dette middel passer til hudtilførsel til
25 en animalsk pasient, der denne formulering har en i hovedsak fast doseringsform ved omgivelsestemperatur og består av en enhetsdose av det 'minst et terapeutisk middel' blandet sammen med et bærermedium for dette, og der formuleringen karakteriseres ved at den faste doseringsform kan bløtgjøres når den tilføres et hudområde hos en animalsk pasient. På denne måte vil den faste doseringsform
30 ved tilførsel til hudområdet bli bløtgjort til en konsistens som i hovedsak kan absorberes totalt av hudområdet, slik at komplett tilførsel av enhetsdosen av det terapeutiske middel til den animalske pasient blir bevirket.

Vanligvis blir en ved omgivelsestemperatur i hovedsak fast doseringsform av en farmasøytisk formulering ifølge det første aspekt av den foreliggende oppfinnelse frembrakt i form av en tablett som hovedsaklig er som tidligere beskrevet, og som vanligvis blir fremstilt som i hovedsak tidligere beskrevet. Alternativt kan en i

5 hovedsak fast doseringsform av en farmasøytisk formulering ifølge det første aspekt av den foreliggende oppfinnelse bli frembrakt i form av et rullet preparat, for eksempel en pille.

I henhold til det første aspekt av den foreliggende oppfinnelse kan det generelt bli

10 foretrukket at bærermediet, eller mer spesifikt den i hovedsak faste doseform, blir omdannet til en konsistens som hovedsakelig, som her beskrevet senere i større detalj, sprer seg utover ved en temperatur (heretter beskrevet som spredningspunktet) som er over omgivelsenes temperatur, men som ikke ligger over hudtemperaturen til en animalsk pasient. I dette tilfelle kan det også generelt

15 foretrekkes at det ovenfor beskrevne formgivende trinn, i en fremgangsmåte ifølge det første aspekt av den foreliggende oppfinnelse, blir utført ved en temperatur som er lavere enn spredningspunktet til enten bærermediet eller den i hovedsak faste doseringsform.

20 Vanligvis blir det foretrukket at bærermediet, og mer spesifikt den i hovedsak faste doseringsform av en farmasøytisk formulering ifølge det første aspekt av den foreliggende oppfinnelse kan bløtgjøres, og fortrinnsvis bli omdannet til en utflytende konsistens ved en temperatur i området 30 til 35°C. På denne måte kan, i hovedsak som tidligere beskrevet, formuleringen bløtgjøres når den tilføres

25 et hudområde til en animalsk pasient, hvorved den i hovedsak faste doseform av formuleringen etter applikasjon blir bløtgjort til en konsistens som i hovedsak komplett kan absorberes av hudområdet, for derved å sikre en i hovedsak komplett tilførsel av enhetsdosen av det terapeutiske middel til den animalske pasient.

30

Det blir spesielt foretrukket at en farmasøytisk formulering ifølge det ovenfor beskrevne første aspekt av den foreliggende oppfinnelse har en hovedsakelig fast enhetsdoseform ved omgivelsestemperatur som kan bløtgjøres til en konsistens som hovedsakelig kan bli absorbert (fortrinnsvis i hovedsak komplett) av

hudområdet til den animalske pasient, for derved å sikre betydelig (fortrinnsvis hovedsakelig komplett) tilførsel av enhetsdosen av minst et terapeutisk middel til den animalske pasient innen et tidsrom på mindre enn omtrent 5 minutter, mer fortrinnsvis mindre enn omtrent 3 minutter og mest fordelaktig mindre enn omtrent 1 minutt etter tilførsel til hudområdet.

Mer spesifikt blir det foretrukket at form og konfigurasjon av den hovedsakelig faste doseform blir bestemt av dets bløtgjøringspunkt som i hovedsak beskrevet her. Det kan bli foretrukket at en hovedsakelig fast doseform anvendt i den farmasøytiske formulering ifølge den foreliggende oppfinnelse omfatter en hovedsakelig enhetsdoseringsform.

Det kan også foretrekkes at bærermediet til den i hovedsak faste doseform av en farmasøytisk formulering, ifølge det ovenfor beskrevne første aspekt av den foreliggende oppfinnelse, videre blir karakterisert ved at mediet ved en temperatur opptil omtrent omgivelsestemperatur passer til å bli formet som den hovedsakelig faste doseform av den farmasøytiske formuleringen. I visse utførelser av den foreliggende oppfinnelse kan det foretrekkes at bærermediet til den hovedsakelig faste doseform til en farmasøytisk formulering, ifølge det ovenfor beskrevne første aspekt av den foreliggende oppfinnelse, videre er karakterisert ved å passe, ved en temperatur mindre enn 10°C, fortrinnsvis mindre enn 0°C, til å formes inn i den hovedsakelig faste doseform av den farmasøytiske formuleringen. Mer spesifikt kan det foretrekkes at bærermediet til den hovedsakelig faste doseform videre er karakterisert ved å passe, ved en temperatur mindre enn 10°C, fortrinnsvis mindre enn 0°C, til å tabletteres ved anvendelse av fremgangsmåter som beskrives her.

Fortrinnsvis utgjør bærermediet ikke mindre enn omtrent 60%, mer fordelaktig ikke mindre enn omtrent 80% og enda mer fordelaktig ikke mindre enn omtrent 90% per vekt, basert på vekten til en farmasøytisk formulering som er fremstilt ifølge det første aspekt av den foreliggende oppfinnelse.

Enhver grunnleggende komponent som vanligvis anvendes i stikkpiller kan anvendes som grunnkomponent i formuleringene i den foreliggende oppfinnelse, deriblant de som avledes fra animalske, vegetabiliske eller mineralske kilder, og

materialer som er delvis eller helt syntetiske. Spesifikke eksempler på slike grunnleggende komponenter inkluderer oljer, og fettstoffer fra animalske eller vegetabiliske kilder, e.g., olivenolje, maisolje, lakserolje, bomullsfrøolje, hvetespireolje, kakaosmør, hydrogenerte oljer, etc.; hydrokarboner, e.g., squalan, petrolatum, fast paraffin, flytende paraffin, etc.; og ulike typer voks, .e.g., jojoba olje, carnauba voks, bivoks, lanolin, etc. Som de nevnte delvis eller helt syntetiske komponenter blir her fremvist fettsyreestere glyserol, mono-, di-, eller triglyserider med middels eller høyere fettsyrer slik som mettede lineære fettsyrer, f.eks. laurinsyre, myristinsyre, palmitinsyre, stearinsyre, etc., eller umettede lineære fettsyrer, f.eks. oleinsyre, linoljesyre, linolensyre, etc. Kommersielle produkter med disse grunnleggende komponenter inkluderer Witepsol (produsert av Dynamit Nobel), Pharmasol (fra Nippon Oil and Fats Co.), Isocacao (fra Kao Corp.), SB (fra Taiyo Oil and Fats Co.), Novata (fra Henkel), Suppocire (fra Gattefosse Co.), og lignende. Som eksempler på andre syntetiske produkter blir fremvist polyetylenglykol, e.g., macrogol, setomacrogol, etc., samt derivater avledet fra disse, e.g., setomacrogol.

For å fremskaffe det ønskete bløtgjøringspunktet til formuleringene fra den foreliggende oppfinnelse kan en grunnleggende forbindelse, dersom det er nødvendig, bli sammenslått med en annen grunnleggende komponent for å øke eller senke bløtgjøringspunktet for å fremskaffe et passende produkt. For å senke bløtgjøringspunktet kan det for eksempel tilføres en grunnleggende komponent som har plastiske egenskaper, e.g., glyceryl monostearat, myristylalkohol, polysorbat 80, propylenglykol eller en kombinasjon av disse. For å øke bløtgjøringspunktet kan en grunnleggende komponent som fungerer som et herdende middel bli tilført, e.g., bivoks, cetylalkohol, stearinsyre, stearyl alkohol, aluminium monostearat, aluminium distearat, aluminium tristearat, bentonitt, magnesium stearat, kolloidal silikondioksid og kombinasjoner av disse.

Et bærermedium til anvendelse ifølge det ovenfor beskrevne første aspekt av den foreliggende oppfinnelse kan bestå av enhver ingrediens som er passende til anvendelse i en farmasøytisk formulering som hovedsakelig er som tidligere beskrevet her, slik som enhver ingrediens som passer til anvendelse i en tablett formulering hovedsakelig som beskrevet her som har de ønskete egenskaper for å

oppnå hudtilførsel av en enhetsdose av minst et terapeutisk middel som passer til hudtilførsel. For eksempel kan bærermediet inkludere en type cellulose, eller kan være en eller flere ingredienser utvalgt fra gruppen som består av ingredienser av den typen som passer til anvendelse i stikkpiller (deriblant, for eksempel, en eller flere glyserider (lik for eksempel en eller flere glyserolestere av mettede fettsyrer eller en eller flere polyglykolyserter glyserider, kakaosmør, theobrom eller lignende), en eller flere høy-molekylvekt polyetylenglykol(er), en eller flere polyoksyetylen(er), lanolin og derivater av dette , og en eller flere fettsyre(r), fettalkohol(er), fettsyreester(e) (deriblant for eksempel kaprylsyre, kapryl triglyserid eller liknende), der enhver av de foregående ingredienser om det ønskes kan bli blandet med en eller flere organiske oljer (deriblant for eksempel hydrogenerte vegetabiliske oljer).

Det blir ofte foretrukket at et bærermedium som anvendes i en farmasøytisk formulering ifølge det ovenfor beskrevne første aspekt av den foreliggende oppfinnelsen omfatter, og mer fordelaktig i hovedsak består av et eller flere glyserid(er), deriblant spesielt en eller flere glyserolester(e) bygget opp av $C_8 - C_{18}$ fettsyrer eller et eller flere polyglykolyserter(e) glyserid(er).

Det er passende at bærermediet til en farmasøytisk formulering ifølge det ovenfor beskrevne første aspekt av den foreliggende oppfinnelse omfatter eller i hovedsak består av en blanding av glyserider, der glyseridene kan være et eller flere monoglyserid(er), diglyserid(er) eller triglyserid(er). Det er passende om glyseridblanding kan omfatte glyserider som er utvalgt fra gruppen som består av monoglyserider, diglyserider og triglyserider, der glyseridene omfatter glyserolestere av $C_{12}-C_{18}$ fettsyrer, og der denne glyseridblanding passende er et Witepsol gradsprodukt. Mer spesifikt omfatter eller består bærermediet i hovedsak av et Witepsol gradsprodukt som er tilgjengelig i form av alle varemerkene Witepsol H5, Witepsol H15, Witepsol H32, Witepsol S51, Witepsol S55, Witepsol S58, Witepsol W25 og Witepsol W32. Spesielt foretrukne Witepsol gradsprodukter til anvendelse som bærermedier i farmasøytiske formuleringer ifølge den foreliggende oppfinnelse er tilgjengelige som varemerkene Witepsol H5, Witepsol H15, Witepsol S51 and Witepsol S55, spesielt Witepsol gradsproduktet som er tilgjengelig som varemerket Witepsol H15.

Det foretrekkes ofte at et bærermedium som anvendes ifølge det ovenfor beskrevne første aspekt av den foreliggende oppfinnelse i hovedsak består av et Witepsol gradsprodukt, som i hovedsak er som beskrevet over.

5

Alternativt består bærermediet i en farmasøytisk formulering ifølge det ovenfor beskrevne første aspekt av den foreliggende oppfinnelse av, eller inneholder i hovedsak en blanding av, glyserider, der glyseridene kan utvelges fra gruppen som består av monoglyserider, diglyserider og triglyserider, der glyseridene
10 omfatter glyserolestere av C₈-C₁₈ fettsyrer eller en eller flere polyglykolyserte glyserider. Slike passende glyseridblandinger er tilgjengelige som varemerkene Gelucire eller Suppocire, og kan vanligvis være ethvert av de følgende: Gelucire 33/01, Gelucire 39/01, Gelucire 43/01, Gelucire 44/14, eller ethvert av produktene Suppocire Standard type, Suppocire N type eller Suppocire P type.

15

Alternativt kan et bærermedium som passer til anvendelse i en farmasøytisk formulering ifølge det ovenfor beskrevne første aspekt av den foreliggende oppfinnelse omfatte eller i hovedsak bestå av kakaosmør.

20 Aktive midler som kan anvendes med den foreliggende oppfinnelse inkluderer alle medikamenter som kan bli tilført på eller gjennom huden for å oppnå enten en lokal eller systemisk effekt. Disse forbindelser inkluderer midler i alle de viktigste terapeutiske områder, deriblant, men ikke begrenset til, ACE ('angiotensin konvertase') inhibitorer, adenohipofysehormoner, adrenerge nevronale
25 blokkerende midler, binyrebarksteroider, inhibitorer av biosyntesen av binyrebarksteroider, alfa-adrenerge agonister, alfa-adrenerge antagonister, selektive alfa-2-adrenerge agonister, analgesika, antipyretika og anti-inflammatoriske midler, androgener, lokale og generelle anestetika, anti-addiktive midler, anti-androgener, anti-arrhythmiske midler, anti-astmatiske midler,
30 antikolinerge midler, antikolinesterase midler, antikoagulantia, antidiabetiske midler, antidiarree midler, antidiuretika, antiemetika og prokinetiske midler, antiepileptiske midler, antiøstrogener, soppmidler, antihypertensive midler, antimikrobielle midler, antimigrene midler, antimuskarin-midler, antineoplastiske midler, antiparasittmidler, antiparkinson midler, antiblodplate midler,

antiprogesteriner, antityroide midler, antitussiva, antivirale midler, atypiske antidepressive midler, azaspirodekandioner, barbiturater, benzodiazepiner, benzotiadiazider, beta-adrenerge agonister, beta-adrenerge antagonist, selektive beta-1-adrenerge antagonist, selektive beta-2-adrenerge agonister, gallesalter, midler som affiserer volum og sammensetning av kroppsvæsker, butyrofenoner, midler som affiserer kalsifisering, kalsiumkanal-blokkere, kardiiovaskulære medikamenter, katekolaminer og sympatomimetiske medikamenter, kolinerge agonister, kolinesterase reaktivatorer, dermatologiske midler, difenylbutylpiperidiner, diuretika, ergot alkaloider, østrogener, ganglionblokkere, ganglionstimulerende midler, hydantoiner, midler for å kontrollere surhetsgrad i magesekken og behandling av magesår, hematopoietiske midler, histaminer, histaminantagonister, 5-hydroksytryptamin antagonist, medikamenter til behandling av hyperlipoproteinemi, sovemidler og sedativer, immunosuppressive midler, avføringsmidler, metylxantiner, monoaminoksidase inhibitorer, nevromuskulære blokkere, organiske nitrater, enzymer fra bukspyttkjertelen (pankreas), fenotiaziner, progesteriner, prostaglandiner, midler til behandling av psykiatriske sykdommer, retinoider, blokkere av natriumkanaler, midler mot spastisitet og akutte muskelkramper, suksinimider, tioxantiner, trombolytiske midler, thyroidea midler, trisykliske antidepressive midler, inhibitorer av tubulær transport av organiske forbindelser, medikamenter som påvirker motilitet av livmoren, blodåreutvidende midler, vitaminer og lignende.

Som eksempler på representative medikamenter fremvises følgende liste: Bepridil, diltiazem, felodipin, isradipin, nicardipin, nifedipin, nimodipin, nitredipin, verapamil, dobutamin, isoproterenol, carterolol, labetalol, levobunolol, nadolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol, acebutolol, atenolol, betaksolol, esmolol, metoprolol, albuterol, bitolterol, isoetarin, metaproterenol, pirbuterol, ritodrin, terbutalin, alclometason, aldosteron, amcinonid, beklometason, dipropionat, betametason, klobetasol, klokortolon, kortisol, kortison, kortikosteron, desonid, desoksimetason, 11-desoxykortikosteron, 11-desoxykortisol, deksametason, diflorason, fludrokortison, flunisolid, fluocinolon, fluocinonid, fluorometolon, flurandrenolid, halcinonid, hydrokortison, medryson, 6-alfa-metylprednisolon, mometason, parametason, prednisolon, prednison, tetrahydrokortisol, triamcinolon, benoksinat, benzocain, bupivacain, kloroprocain, kokain, dibukain,

dyklonin, etidokain, lidokain, mepivakain, pramoxin, prilokain, prokain, proparakain, tetrakain, alfentanil, kloroform, klonidin, syklopropan, desfluran, dietyleter, droperidol, enfluran, etomidat, halotan, isofluran, ketamin hydroklorid, petidin, metoheksital, metoksyfluran, morfin, propofol, sevofluran, tiamylal, 5 tiopental, paracetamol, allopurinol, apazon, aspirin, auranofin, aurotioglukose, colchisin, diklofenac, diflunisal, etodolac, fenoprofen, flurbiprofen, gull litium, natrium tiomalat, ibuprofen, indometacin, ketoprofen, meclofenamat, mefenamsyre, meselamin, metylsalisylat, nabumeton, naproksen, oksyfenbutazon, fenacetin, fenylobutazon, piroxicam, salicylamid, salicylat, salicylsyre, salsalat, 10 sulfasalazin, sulindac, tolmetin, acetofenazin, klorpromazin, flufenazin, mesoridazin, perfenazin, tioridazin, trifluoperazin, triflupromazin, disopyramid, encainid, flecainid, indecainid, mexiletin, moricizin, fenytoin, prokainamid, propafenon, quinidin, tocainid, cisaprid, domperidon, dronabinol, haloperidol, metoklopramid, nabilon, proklorperazin, prometazin, tietylperazin, 15 trimetobenzamid, buprenorfin, butorfanol, dezocin, difenoxylat, drocode, hydrokodon, hydromorfon, levallorfan, levorfanol, loperamid, meptazinol, metadon, nalbufin, nalmefen, nalorfin, naloxon, naltrexon, oxybutynin, pentazocin, isosorbid dinitrat, nitroglyserin, teofyllin, fenylefrin, efidrin, pilokarpin, furosemid, tetrasyklin, klorfeniramin, ketorolac, bromokriptin, guanabenz, prazosin, doxazosin, og 20 flufenamsyre.

Andre representative medikamenter inkluderer benzodiazepiner, slik som alprazolam, brotizolam, klordiazepoxid, klobazam, klonazepam, klorazepate, demoxepam, diazepam, flumazenil, flurazepam, halazepam, lorazepam, 25 midazolam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam og lignende; antimuskarine midler som anisotropin, atropin, clidinium, syklopentolat, dicyclomin, flavoxat, glycopyrrolat, hexocyclium, homatropin, ipratropium, isopropamid, mepenzolat, methantelin, oxyfensyklimin, pirenzepin, propantelin, skopolamin, telenzepin, tridihexetyl, tropicamid og 30 lignende; østrogener som klorotrianisen, stiletystilbøstrol, metyløstradiol, østron, østron natriumsulfat, østropipat, mestranol, quinøstrol, natrium equilin sulfate, 17-beta-østradiol (eller østradiol) , semisyntetiske østrogenderivater slik som estere av naturlig østrogen, østradiol-17-beta-enantat, østradiol-17-beta-valerat, østradiol-3-benzoat, østradiol-17-beta-undekenoat, østradiol-16,17-hemisuksinat

eller østradiol-17-beta-15-cypionat, og de 17-alkylerte østrogener, som etinyl østradiol/etinyl østradiol-3-isopropylsulfonat og lignende, videre androgener som danazol, fluoksymesteron, metandrostenolon, metyltestosteron, nandrolon dekanat, nandrolon fenpropionat, oksandrolon, oksymetolon, stanozolol, testolaktone, testosteron, testosteron cypionat, testosteron enantat, testosteron propionat og lignende; eller progesteroner som etynodiol diacetat, gestoden, hydroksyprogesteron kaproat, levonorgestrel, medroksyprogesteron acetat, megestrol acetat, noretindron, noretindron acetate, noretynodrel, norgestrel, progesteron, og lignende.

10

I utførelser der de aktive medikamenter frembringer en lokal virkning inkluderer midlene følgende: antivirale midler (for eksempel acyclovir og idoxuridin, etc.), soppmidler (for eksempel amphotericin B, klotrimazol, nystatin, ketoconazol, miconazol, butocouazol, haloprogin, etc.) (i tillegg til lokale midler som er oppramset i listen over), antibiotika (penicilliner, kefalosporiner, erytromycin, tetrasykliner, klindamycin, aminoglykosider, kloramfenikol, polymyxin b, bacitracin, neomycin, gentamycin etc.), antiseptika (for eksempel povidon-jod, metylbenzetonium klorid, etc.), antiparasitt-midler (for eksempel lindan, antralin, etc.), smertestillende midler (for eksempel metylsalisylat, salisylsyre, dyklonin, aloe vera etc.), lokalbedøvende midler (for eksempel benzokain, lidokain, xylokain, butamben pikrat, etc.), antiflogistika (for eksempel steroidforbindelser som deksametason, betametason, prednison, prednisolon, triamcinolon, hydrokortison, alklometason, amcinonid, diflorason, etc. samt også ikke-steroidholdige antiflogistika), kløestillende og irritasjonsreduserende forbindelser (for eksempel antihistaminer som difenhydramin, og psoriasis-midler); brannskade-lindrende midler (for eksempel o-amino-p-toluensulfonamid monoacetat, etc.); avpigmenterende midler (for eksempel monobenzon); og hormonelle midler (for eksempel østriol).

30

Forbindelsene som kan anvendes i den foreliggende oppfinnelse, deriblant forbindelsene gitt i listen ovenfor, skal også inkludere alle farmasøytisk akseptable salter og konjugater av disse.

Andre topisk aktive forbindelser er opplistet i: "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17th Ed., Merck Publishing Co., Easton, Pa. (1985), sidene 773-791 og 1054-1058 (heretter benevnt Remington's).

- 5 Formuleringene fra den foreliggende oppfinnelse kan også anvendes til andre applikasjoner, som for eksempel kosmetiske formål, e.g., antiperspiranter, solblokkere, midler til keratolyse, hudbløtere, parfymer, og anti-akne preparater. Disse midler inkluderer solblokkere som p-5-dimetyl aminobenzosyre; hudbløtere som urea (karbamid); keratolytiske midler som salisylsyre; aknemidler som
- 10 benzoyl peroxid; parfymer og liknende.

Passende antiperspirant-blandinger inkluderer adstringerende salter. De adstringerende salter inkluderer organiske og anorganiske salter av aluminium, zirkonium, sink, og blandinger av disse. Anionet til det adstringerende saltet kan

15 for eksempel være sulfat, klorid, klorhydroxid, alum, format, laktat, benzylsulfonat eller fenylsulfonat. Eksempler på klasser med antiperspirante adstringerende salter inkluderer aluminium halider, aluminium hydroxyhalider, zirkonyl oxyhalider, zirkonyl hydroxyhalider, og blandinger av disse.

- 20 Eksempler på aluminium salter inkluderer aluminium klorid og aluminium hydroksyhalidene. Eksempler på zirkonium forbindelser inkluderer zirkonium oksy-salter og zirkonium hydroksy-salter, også benevnt som zirkonyl salter and zirkonyl hydroksy-salter.

- 25 Eksempler på antiperspirante forbindelser inkluderer derfor aluminium bromohydrat, kalium alum, natrium aluminium klorohydroksylaktat, aluminium sulfat, aluminium klorohydrat, aluminium-zirkonium tetraklorohydrat, et aluminium-zirkonium polyklorohydrat i kompleks med glysin, aluminium-zirkonium triklorohydrat, aluminium-zirkonium oktaklorohydrat, aluminium sesquiklorohydrat,
- 30 aluminium sesquiklorohydreks PG, aluminium klorohydreks PEG, aluminium zirkonium oktaklorohydreks glysin kompleks, aluminium zirkonium pentaklorohydreks glysin kompleks, aluminium zirkonium tetraklorohydreks glysin kompleks, aluminium zirkonium triklorohydreks glysin kompleks, aluminium klorohydreks PG, zirkonium klorohydrat, aluminium diklorohydrat, aluminium

diklorohydreks PEG, aluminium diklorohydreks PG, aluminium sesquiklorohydreks PG, aluminium klorid, aluminium zirkonium pentaklorohydrat, og blandinger av disse. Mange andre hensiktsmessige antiperspirante forbindelser er opplistet i WO 91/19222 og i "Cosmetic and Toiletry Fragrance Handbook", The Cosmetic, 5 Toiletry and Fragrance Association, Inc., Washington, D.C., p. 56, 1989, heretter benevnt "CTFA Handbook".

En farmasøytisk formulering ifølge det ovenfor beskrevne første aspektet av den foreliggende oppfinnelse passer til anvendelse sammen med ethvert terapeutisk 10 middel som passer til å bli applisert på hud, stort sett som senere beskrevet i detalj her. En farmasøytisk formulering ifølge det ovenfor beskrevne første aspektet av den foreliggende oppfinnelse er imidlertid særlig tilpasset hudtilførsel av minst et lokalbedøvelsesmiddel, og det kan derfor foretrekkes at en farmasøytisk formulering i henhold til det ovenfor beskrevne første aspekt av den foreliggende 15 oppfinnelse inneholder minst et lokalbedøvelsesmiddel (spesielt lignokain, også kjent som lidokain) som et terapeutisk middel som skal tilføres med denne. Alternativt kan en farmasøytisk formulering ifølge det ovenfor beskrevne første aspekt av den foreliggende oppfinnelse være spesielt godt tilpasset tilførsel av minst et kortikosteroid via hud til en animalsk pasient, og det kan derfor bli 20 foretrukket at en farmasøytisk formulering ifølge det ovenfor beskrevne første aspekt av den foreliggende oppfinnelse omfatter minst et kortikosteroid (spesielt hydrokortison) som et terapeutisk middel som skal tilføres på denne måte.

En spesielt foretrukket farmasøytisk formulering ifølge det ovenfor beskrevne 25 første aspekt av den foreliggende oppfinnelse omfatter derfor en formulering for å gjennomføre tilførsel av lignokain via hud til en animalsk pasient, der denne formulering ved omgivelsestemperatur har en hovedsakelig fast doseform som består av en enhetsdose lignokain blandet med et bærermedium som omfatter Witepsol S55, og der formuleringen er karakterisert ved at den hovedsakelig faste 30 doseringsform kan bløtgjøres ved at den appliseres på et hudområde på en animalsk pasient, hvorved den hovedsakelige faste doseringsform blir bløtgjort etter applikasjon til hudområdet til en konsistens som kan absorberes (hovedsakelig komplett absorberes) gjennom hudområdet, for derved å

gjennomføre betydelig tilførsel (hovedsakelig komplett tilførsel) av enhetsdosen av lignokain til den animalske pasient.

En alternativ og spesielt foretrukket farmasøytisk formulering ifølge det ovenfor
5 beskrevne første aspektet av den foreliggende oppfinnelse omfatter en formulering
for å gjennomføre tilførsel av hydrokortison gjennom hud til en animalsk pasient,
der denne formulering ved omgivelsestemperatur stort sett har en fast doseform
som består av en dose hydrokortison blandet med et bærermedium som i
hovedsak består av kakaosmør, der formuleringen karakteriseres av den i
10 hovedsak faste doseform som kan bløtgjøres ved tilførsel av doseformen til et
hudområde til en animalsk pasient, hvorved den hovedsaklige faste doseringsform
blir bløtgjort etter applikasjon til hudområdet til en konsistens som kan absorberes
(hovedsakelig komplett absorberes) gjennom hudområdet, for slik å kunne gi
betydelig (hovedsakelig komplett) tilførsel av enhetsdosen av hydrokortison til den
15 animalske pasient.

Ytterligere en alternativ og spesielt foretrukket farmasøytisk formulering i følge det
ovenfor beskrevne første aspekt av den foreliggende oppfinnelse består av en
formulering for å gjennomføre hudtilførsel av hydrokortison til en animalsk pasient,
20 der denne formulering ved omgivelsestemperatur har en i hovedsak fast
doseringsform som består av en enhetsdose hydrokortison blandet med et
bærermedium som stort sett består av Witepsol H15. Denne formuleringen blir
karakterisert ved at den i hovedsak faste doseform kan bløtgjøres ved tilførsel av
doseformen til et hudområde til en animalsk pasient, hvorved den hovedsakelige
25 faste doseringsform blir bløtgjort etter applikasjon på hudområdet til en konsistens
som kan absorberes (stort sett absorberes komplett) gjennom hudområdet, for slik
å kunne gi betydelig tilførsel (hovedsakelig komplett) av enhetsdosen av
hydrokortison til den animalske pasient.

30 Det må bli forstått at der det terapeutiske middel skal anvendes til behandling av
en i hovedsak lokal hudsykdom som senere vil bli beskrevet i stor detalj, vil
betydelig absorpsjon gjennom i det minste de ytre epidermale hudlag hos den
animalske pasienten være tilstrekkelige for å behandle pasienten, og større

passasje gjennom huden og inn i blodbanen er ikke krevet, og vil faktisk i noen tilfeller være uønsket.

Det kan være fordelaktig å anvende et eller flere hjelpemidler for å lage tabletter i en farmasøytisk formulering i følge det første aspekt av den foreliggende oppfinnelse som i hovedsak tidligere beskrevet her, og derfor i en fremgangsmåte i følge den foreliggende oppfinnelse å fremstille den samme formulering, som for eksempel kan være utvalgt fra anti-adhesiver (for eksempel talkum eller liknende), strømningshjelpemidler (for eksempel silikon dioksid eller lignende), og sammenpressingshjelpemidler (for eksempel mikrokrySTALLINSK cellulose, dikalsium fosfat eller liknende) eller enhver annen ingrediens som passer som hjelp til fremstilling av tabletter i formuleringer og fremgangsmåter ifølge det ovenfor beskrevne første aspekt av den foreliggende oppfinnelse.

Det blir videre i den foreliggende oppfinnelse frembrakt et medikament for å behandle en animalsk pasient ved å tilføre gjennom huden til den animalske pasient en farmasøytisk formulering i hovedsak slik som tidligere her beskrevet, for derved å tilføre til den animalske pasient en enhetsdose på minst et terapeutisk middel som passer til hudtilførsel til den animalske pasient som her beskrevet.

Mer spesifikt kan medikamentene frembrakt gjennom foreliggende oppfinnelse anvendes for å tilføre via huden minst et terapeutisk middel til en animalsk pasient, der det terapeutiske middel blir frembrakt av en farmasøytisk formulering ifølge det første aspektet av den foreliggende oppfinnelse i hovedsak som tidligere her beskrevet og der fremgangsmåten for tilførsel består av:

tilførsel av en i hovedsak fast doseform av en farmasøytisk formulering til et hudområde hos en animalsk pasient ifølge det første aspektet av den foreliggende oppfinnelse, i hovedsak som her tidligere beskrevet;

vedlikehold av kontakt mellom den farmasøytiske formulering og hudområdet til den animalske pasienten, slik at det frembringes bløtgjøring av den i hovedsak faste doseform for å danne en slik konsistens som kan absorberes (stort sett komplett) av hudområdet til den animalske pasient; og

derved tilføre til den animalske pasienten enhetsdosen (stort sett komplett) av det terapeutiske middelet.

5 Det blir videre, fremdeles i den foreliggende oppfinnelse, frembrakt en farmasøytisk formulering, i hovedsak som her tidligere beskrevet, til anvendelse i produksjonen av et medikament til tilførsel via hud til en animalsk pasient, og videre blir det fremdeles frembrakt en farmasøytisk formulering eller et produkt som i hovedsak er som beskrevet her i hvert av Eksemplene.

10

Begrepet "terapeutisk middel" som anvendt her beskriver enhver aktiv substans som passer til å bli tilført via huden til en animalsk pasient (spesielt til mennesker) og som passer til å anvendes i enhver formulering eller produkt fra den foreliggende oppfinnelse (enten de er fremstilt i henhold til det ovenfor beskrevne første eller det andre aspekt av den foreliggende oppfinnelse). Begrepet kan vanligvis bestå av enhver aktiv substans som i seg selv kan bli tilført via hud som beskrevet over for derved å ha en ønsket farmakologisk terapeutisk effekt på et dyrs (spesielt et menneskes) kropp. Begrepet "terapeutisk middel" som anvendt her inkluderer også enhver farmasøytisk akseptabel ekvivalent av dette, som
15 farmasøytisk akseptable salter, estere, pro-medikamenter, eller metabolitter av dette middel. Isomere av alle de fremviste midler blir også omfattet av denne fremvisning.

20

Begrepene "tilført via hud" eller "tilførsel via hud" som anvendt her består av (i) tilførsel av et terapeutisk middel som passer til å anvendes i den foreliggende oppfinnelse til lokal eller topisk behandling av en hudsykdom, stort sett som heretter beskrevet i større detalj, og (ii) tilførsel av et terapeutisk middel som passer til anvendelse i den foreliggende oppfinnelse til ikke-lokal behandling, med andre ord som passer til tilførsel inn i blodbanen til en animalsk pasient (spesielt et
25 menneske) for å gi systemisk behandling, i hovedsak som heretter beskrevet i større detalj. Begrepet "behandling" som anvendt her beskriver behandling av etablerte tilstander, samt også profylakse mot disse tilstander. De nøyaktige behandlingstilstander for enhver farmasøytisk formulering, ethvert produkt eller enhver fremgangsmåte ifølge den foreliggende oppfinnelse vil selvfølgelig

30

avhenge av de nøyaktige karakteristika av tilstanden som skal behandles, alder og kjønn til den animalske pasient (spesielt menneske), og vil til sist alltid være under kontroll av en ansvarlig lege.

- 5 Som beskrevet over kan terapeutiske midler til anvendelse ifølge den foreliggende oppfinnelse ha lokale (dette er ofte foretrukket) effekter, eller ikke-lokale effekter.

10 Terapeutiske midler som har lokale effekter til anvendelse i ethvert aspekt av den foreliggende oppfinnelse inkluderer for eksempel aktive substanser som skal anvendes i behandling av hudsykdommer. Eksempler på slike sykdommer er psoriasis, eksem, akne, bleieutslett, og andre inflammatoriske hudsykdommer, bakterielle infeksjoner eller soppinfeksjoner i huden, ondartete hudsykdommer (kreft), vorter, og lignende.

- 15 Terapeutiske midler som har lokale effekter til anvendelse i følge den foreliggende oppfinnelse kan med fordel utvelges fra gruppen som består av lokale bedøvelsesmidler, kortikosteroider, antibakterielle midler, soppmidler, eller enhver terapeutisk effektiv sammensetning av disse.

- 20 Mer spesifikt kan terapeutiske midler som har lokale effekter som kan anvendes ifølge den foreliggende oppfinnelse utvelges fra gruppen som består av tetrakain, benzokain, lignokain, hydrokortison, beklometason dipropionat, klobetasol propionat, flutikason propionat, ichthammol, lithium suksinat, kulltjære, dithranol, bensoyl peroksyd, tretinoin, svovel, vitamin D og derivater av dette, framycetin, 25 klortetrasyklin hydroklorid, fusidinsyre, klotrmazol, ekonazol, amorolfen og terbenafin, eller enhver terapeutisk effektiv kombinasjon av disse.

Den foreliggende oppfinnelse er spesielt passende for å oppnå lokal levering av lignokain eller hydrokortison, i hovedsak som heretter beskrevet i større detalj.

30

Terapeutiske midler som har ikke-lokale effekter, til anvendelse i henhold til ethvert aspekt fra den foreliggende oppfinnelse, inkluderer for eksempel aktive substanser til anvendelse i behandling og forebyggelse av ulike systemiske sykdommer og deres symptomer, slik som hjerte-karsykdommer, sykdommer i

muskler eller ledd, eller sykdommer i de indre organer. Mer spesifikt inkluderer terapeutiske midler med ikke-lokale effekter som kan anvendes i henhold til ethvert aspekt av den foreliggende oppfinnelse for eksempel: aktive substanser som kan anvendes som blodutvidende midler, aktive substanser som kan

 5 behandle reisesykdom, prevensjonsmidler, hormonsubstitusjonsmidler, smertestillende midler, og midler for røkeavvenning, eller enhver terapeutisk effektiv kombinasjon av disse.

10 Terapeutiske midler som har ikke-lokale effekter til anvendelse i følge ethvert aspekt av den foreliggende oppfinnelse kan med fordel utvelges fra gruppen som består av nitroglyserin, skopolamin, østradiol, norethisteron, fentanyl og nikotin, eller enhver terapeutisk effektiv kombinasjon av disse.

15 Terapeutiske midler som anvendes i den foreliggende oppfinnelse bør være tilstede i en terapeutisk effektiv konsentrasjon, for eksempel minst 0,01% per vekt, basert på den totale vekt av den farmasøytiske formulering. Generelt vil det terapeutiske middel være tilstede i en mengde som ikke overstiger 10%, fortrinnsvis ikke mer enn 2%, mer fordelaktig ikke mer enn 5%, fortrinnsvis ikke mer enn 1%, mer fordelaktig ikke mer enn 0,05% per vekt, basert på den totale

 20 vekt av den farmasøytiske formulering.

Farmasøytiske formuleringer i henhold til den foreliggende oppfinnelse kan også, der det passer, videre bestå av ytterligere ingredienser, slik som et eller flere herdende midler, et eller flere plastiske midler, eller lignende. Passende herdende

 25 midler består av for eksempel bivoks, cetylalkohol, stearinsyre, stearyl alkohol, aluminium monostearat, bentonitt eller lignende. Passende plastisk-gjørende midler inkluderer for eksempel glyceryl monostearat, myristyl alkohol, polysorbat 80, propylenglykol eller lignende.

30 Farmasøytiske formuleringer i henhold til den foreliggende oppfinnelse kan også, der det passer, videre bestå av ytterligere ingredienser, slik som en eller flere forsterker av penetrasjon (som kan være overflate-aktive midler, alkoholer, estere, glykoler eller lignende, eller enhver annen passende penetrasjonsforsterker), fuktighetsmidler, overflateaktive midler (som kan være kationiske, ikke-ioniske,

anioniske eller polymere midler), emulsifiserende midler, antioksidanter, konserveringsmidler, leire, antiskum midler, spredningsmidler, bløtgjørende midler, barrierer, oppløsningsmidler for det terapeutiske middel og lignende.

- 5 I et spesielt aspekt av den foreliggende oppfinnelse blir det imidlertid foretrukket at farmasøytiske formuleringer, fremstilt i henhold til den foreliggende oppfinnelse, stort sett er fri for konserveringsmidler av typen som vanligvis blir inkludert i formuleringer som planlegges anvendt ved hudtilførsel, eller i det minste vil inkludere slike konserveringsmidler i mindre mengder enn det som vanligvis er
- 10 nødvendig i formuleringer som planlegges anvendt ved hudtilførsel, eller i det minste kan inkludere slike konserveringsmidler i mengder som vanligvis ikke fremkaller betydelige allergiske reaksjoner i påvirkelige pasienter, i hovedsak som det blir beskrevet senere her. Slike konserveringsmidler, som vanligvis blir anvendt i formuleringer som forventes å bli anvendt ved hudtilførsel, er tilstede for
- 15 å unngå kontaminasjon av slike hudformuleringer, forårsaket av gjentatte berøringer av slike formuleringer, og behøver ikke å være nødvendige i den foreliggende oppfinnelse på grunn av enhetsdosen på huden som kan frembringes av den foreliggende oppfinnelse. Faktisk kan anvendelsen av slike konserveringsmidler, beregnet på å motvirke slik kontaminering fremkalt av
- 20 gjentatte berøringer, hos noen pasienter virke skadelig ved å fremelske allergiske reaksjoner i påvirkelige pasienter, og den foreliggende oppfinnelse kan være fordelaktig for å unngå slike allergiske reaksjoner hos påvirkelige pasienter. Konserveringsmidler som har blitt knyttet til allergiske reaksjoner inkluderer klorokresol, hydroksybenzoater (parabener), polysorbater, sorbinsyre, og lignende,
- 25 og det er kjent at de er tilstede i en stor mengde av topiske formuleringer kjent fra tidligere i faget, deriblant for eksempel formuleringer som er tilgjengelige under et hvert av de følgende varenavn: – Drapolene, Medicaid, Siopel, Sprilon, Eurax, Efcortelan, Mildison, Fucidin H, Nystafrom, Quinocort, Terra-Cortril, Nystatin, Timodine, Locoid, Locoid Crelo, Modrasone, Propaderm, Betnovat, Betnovat RD,
- 30 Diprosone, Dermovate, Eumovate, Trimovate, Nerisone, Haelan, Synalar, Ultralanum Plain, Zorac, Carbo-Dome, Exorex, Differin, Exelderm, og lignende.

Farmasøytiske formuleringer i henhold til den foreliggende oppfinnelse kan imidlertid videre omfatte et eller flere konserveringsmidler, som fenoksyetanol eller

lignende, som vanligvis inkluderes for i hovedsak å unngå kontaminasjon av formuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelse under fremstillingen, men som vanligvis ikke er av den typen som anvendes for å hindre infeksjon fremkalt av manuell tilførsel, som her beskrevet tidligere.

5

Det kan også bli foretrukket at farmasøytiske formuleringer ifølge den foreliggende oppfinnelse i hovedsak kan være frie for antioksidanter av den typen som vanligvis inkluderes i formuleringer som anvendes til hudtilførsel, eller i det minste at slike antioksidanter vil inkluderes i mindre mengder enn det som vanligvis er nødvendig i formuleringer som planlegges anvendt ved hudtilførsel, eller i det minste at slike antioksidanter kan inkluderes i mengder som vanligvis ikke fremkaller betydelige allergiske reaksjoner hos påvirkelige pasienter, i hovedsak som det blir beskrevet senere her. Slike antioksidanter, vanligvis anvendt i formuleringer som er planlagt brukt ved hudtilførsel, er vanligvis tilstede for å hindre at fettstoffer som er tilstede i slike formuleringer blir harske. De kan være hensiktsmessige ved vanlig lagring, og er først og fremst tilstede for å hindre oksydasjon ved bruk etter åpning. Slike antioksidanter behøver ikke å være nødvendige i den foreliggende oppfinnelse, eller de kan være nødvendige i mindre utstrekning enn det som tidligere ble anvendt i formuleringer fra faget, eller de kan mer spesifikt anvendes i konsentrasjoner som vanligvis ikke fremkaller betydelige allergiske reaksjoner i påvirkelige pasienter på grunn av enhetsdosen på hud som kan oppnåes med den foreliggende oppfinnelse. Anvendelse av slike antioksidanter kan hos noen pasienter være uheldig ved å fremkalle allergiske reaksjoner hos påvirkelige pasienter, og den foreliggende oppfinnelse kan således være fordelaktig ved å fjerne risikoen for slike allergiske reaksjoner hos påvirkelige pasienter. Antioksidanter som har blitt knyttet til allergiske reaksjoner inkluderer butylert hydroksyanisol, butylert hydroksytoluen og lignende, og det er kjent at de finnes tilgjengelige i tidligere anvendte topiske formuleringer fra faget, for eksempel de formuleringer som er tilgjengelige med varenavnene Imuderm, Siopel eller lignende.

30

Begrepet "bløtgjøringspunktet" som anvendt her henspiller på en temperatur der en i hovedsak fast doseform som anvendt i en farmasøytisk formulering i henhold til det første aspektet av den foreliggende oppfinnelse, som her tidligere beskrevet,

begynner å bløtgjøres inntil en konsistens som kan absorberes av huden til en pasient blir nådd, slik at en enhetsdose av et terapeutisk middel som er tilstede i formuleringen blir tilført pasienten.

- 5 "Bløtgjøringspunktet" til en i hovedsak fast doseform av en farmasøytisk formulering i følge det første aspektet av den foreliggende oppfinnelse, stort sett som tidligere beskrevet her, kan bestemmes visuelt som den temperatur der den i hovedsak faste doseform begynner å bløtgjøres til en konsistens som kan absorberes av huden til en pasient, og som sådan i hovedsak med fordel kan bli
- 10 totalt absorbert av pasientens hud, slik at det stort sett ikke etterlates noen uønskete rester på pasientens hud.

- Alternativt kan "bløtgjøringspunktet" til en i hovedsak fast doseform av en farmasøytisk formulering i henhold til det første aspektet av den foreliggende
- 15 oppfinnelse, som i hovedsak tidligere her beskrevet, bli bestemt med en TA-XT2 strukturanalysator, passende utstyrt med en 5 kg lastecelle. Utstyret blir lukket inne i et temperatur-kontrollert kammer (som kan funksjonere i området -60°C til 20°C). En tablett eller annen i hovedsak fast doseform i henhold til den foreliggende oppfinnelse kan plasseres i kammeret ved den spesifiserte
- 20 temperatur i et tidsrom på minst 10 minutter. En 3 millimeter probe med flat overflate blir dyttet en distanse på 1 mm inn i tablett, eller i den andre i hovedsak faste doseform ifølge den foreliggende oppfinnelse, med en hastighet på 0,1 mm/sek.

- 25 Målinger kan gjentaes med temperaturintervaller på 1°C , og ved den temperatur der maksimal motstandskraft som blir målt (målt med "Texture Exceed" dataprogram) har falt under 50% av den som måles med en "fast " tablett eller annen i hovedsak fast doseform i henhold den foreliggende oppfinnelse, blir tablett eller den andre doseform vurdert å ha blitt "bløtgjort".

30

Begrepet "utspretningspunkt", som anvendt her i relasjon til en farmasøytisk formulering i henhold til enten det første eller det annet aspektet til den foreliggende oppfinnelse, henspiller på en temperatur der formuleringen har en "utsprende " konsistens, for eksempel der formuleringen kan flyte under sin egen vekt, eller den

i det minste kan bli spredd utover huden hos en animalsk pasient, for eksempel ved å anvende trykk fra en finger. Mobiliteten til en formulering som har en utspredd konsistens kan fremme absorpsjon av et terapeutisk middel ved å tillate bevegelse av det terapeutiske middel mot huden, for eksempel ved diffusjon.

5 Utspredningspunktet til et preparat kan måles ved å anvende TA-XT2 teksturanalysatoren som er nevnt ovenfor i relasjon til måling av bløtgjøringspunkt. Med anvendelse av denne analysatoren er utspredningspunktet til en formulering definert som den temperatur der det først observeres at formuleringen begynner å flyte utover når den flate proben føres inn i preparatet.

10

Begrepet "enhetsdose" betyr en formulering som passer til å tilføres som en enhet som inneholder en effektiv mengde av middelet som skal tilføres, for eksempel av et terapeutisk effektivt middel eller et kosmetisk middel.

15 Formuleringene i den foreliggende oppfinnelse kan pakkes i en såkalt blærepakke. Blærepakker er godt kjent i innpakkingsfaget, og blir i utstrakt grad anvendt til innpakking av farmasøytiske enhetsdoseformer. Blærepakker består vanligvis av et ark med relativt stivt materiale, som er dekket av en folie med fortrinnsvis gjennomsliktig plastisk materiale. Under pakkeprosessen blir det dannet en rekke
20 hulrom i plastikkfolien. Disse hulrom har den størrelse og form som passer til formuleringen som skal pakkes. Formuleringene i henhold til den foreliggende oppfinnelse kan plasseres i hulrommene, og arket med det relativt stive materialet blir så klemte mot den plastikkfolien som ligger utenfor hulrommene og lukket. Som resultat blir formuleringene innelukket i hulrommene mellom plastikkfolien og
25 arket. Fortrinnsvis er arkets styrke slik at formuleringen kan fjernes fra blærepakken ved manuelt å trykke på hulrommene, hvorved en åpning dannes i arket der hulrommet er lokalisert, uten å affisere formuleringens integritet. I andre utførelser kan folien manuelt bli dratt vekk. Formuleringene i den foreliggende oppfinnelse kan så fjernes via nevnte åpning.

30

Det kan være ønskelig å frembringe en "huskelapp" utenpå blærepakken, for eksempel i form av tall som tilsvarer dagene i behandlingsperioden der den relevante formulering skal anvendes. Et annet eksempel på en slik huskelapp er en kalender som trykkes på kortet, for eksempel som følger "Første uke, Mandag,

Tirsdag, etc., Andre uke, Mandag, Tirsdag,” etc. Andre varianter av huskelapper vil lett kunne frembringes. En ”daglig dose” kan være en enkelt formulering eller flere formuleringer som skal tilføres på en gitt dag.

- 5 Formuleringene fra den foreliggende oppfinnelse er fortrinnsvis i fast form under det avsluttende trinn av fremstillingsprosedyren og under innpakking, og fortrinnsvis ved tidspunktet for tilførsel.

10 Den foreliggende oppfinnelse vil nå bli videre illustrert ved hjelp av de følgende Eksempler.

EKSEMPEL 1

Tablett-ingredienser:

	Lignokain	2%
15	Tween 62 (emulsifiserende middel)	5%
	Witepsol S55*	93%

* et triglyserid med lavt smeltepunkt (33°C til 35°C).

Prosentdelen er per vekt, basert på totalvekten av de kombinerte ingredienser.

20

Fremgangsmåte for fremstilling:

1. Ingrediensene ble blandet i 5 minutter i en 'høyt skjærende' blander for å danne en granulær mikstur. Miksturen ble nedkjølt ved å senkes ned i en beholder med tørris.
- 25 2. Tablettene ble sammenpresset på en Manesty F presse, ved å anvende zirconia verktøy med 10 millimeter flat overflate. Miksturen ble gjort kompakt i løpet av sammenpressingen, og deretter overført til fast form for å danne en tablett.

30 Eksempel 2.

Tablett-ingredienser:

	Hydrokortison	0,005 g
	Kakaosmør	0,275 g

Fremgangsmåte for fremstilling:

Kakaosmøret ble forsiktig smeltet til det var flytende og homogent. Hydrokortison ble så tilsatt og blandet inn under forsiktig oppvarming. Miksturen ble nedkjølt og deretter satt i kjøler overnatten for å feste seg. Når hard konsistens var oppnådd ble den faste forbindelse brukket i stykker og granulert. Tablettene ble sammenpresset på en TA-XT2, ved anvendelse av rustfritt stål/zirconia verktøy med 10 millimeter flat overflate. Blandingen ble gjort kompakt under sammenpressingen, og deretter overført til fast form for å danne en tablett.

10

Eksempel 3Tablett-ingredienser:

Hydrokortison	0,005 g
Witepsol H15	0,334 g

15

Fremgangsmåte for fremstilling:

Witepsol H15 ble forsiktig smeltet til det var flytende og homogent. Hydrokortison ble så tilsatt og blandet inn under forsiktig oppvarming. Miksturen ble nedkjølt og deretter satt i kjøler overnatten for å feste seg. Når hard konsistens var oppnådd ble den faste forbindelse brukket i stykker og granulert. Tablettene ble sammenpresset på en TA-XT2, ved anvendelse av rustfritt stål/zirconia verktøy med 10 millimeter flat overflate. Blandingen ble gjort kompakt under sammenpressingen, og deretter overført til fast form for å danne en tablett.

25 Eksempel 4Doserings-ingredienser:

Hydrokortison
Bærer

30 Fire ulike bærerformuleringer ble anvendt i doser som var fremstilt i henhold til Eksempel 4 som følger:

Formulering 1:

50% Lakserolje
50% Kakaosmør

Formulering 2:

60% Lakserolje

40% Kakaosmør

5

Formulering 3:

70% Lakserolje

30% Kakaosmør

10

Formulering 4:

70% Mandelolje

30% Kakaosmør

Fremgangsmåte for fremstilling:

15

Kakaosmør og utvalgt olje som beskrevet i formuleringene 1 til 4 vist over ble forsiktig smeltet til blandingene var flytende og homogene. Hydrokortison ble så tilsatt og blandet inn under forsiktig oppvarming. Miksturen ble nedkjølt og deretter satt i fryser overnatten for å feste seg. Når hard konsistens var oppnådd ble den faste forbindelse brukket i stykker og granulert ved lav temperatur.

20

Dosene ble fremstilt ved sammenpressing på en TA-XT2, ved anvendelse av rustfritt stål/zirconia verktøy med 10 millimeter flat overflate. Blandingen ble gjort kompakt under sammenpressingen ved temperaturer fra 0 til -4°C , og deretter overført til fast form for å danne doseringer som ble tint til romtemperatur og deretter bløtgjort.

25

PATENTKRAV

1. Farmasøytiske formulering for anvendelse i terapi ved topisk administrering av et terapeutisk middel til en pattedyr-pasient, hvor
5 formuleringen er en tablett omfattende:
en enhetsdose av en terapeutisk effektiv mengde av det terapeutiske midlet;
og
et farmasøytisk akseptabelt bærermedium,
- 10 hvor formulering er et fast stoff ved omgivelsestemperatur og har et bløtgjøringspunkt mellom 30°C til ikke høyere enn 35°C, ved plassering i kontinuerlig kontakt med huden til pasienten som skal behandles og gnis mot nevnte område med et applikasjonstrykk som ikke forårsaker vesentlige irritasjon i nevnte område, hvorefter formulering blir bløtgjort eller smeltet for
15 å bevirke applisering av enhetsdosen av nevnte terapeutiske middel på det ønskede hudområde til pasienten over en tidsperiode på mindre enn 5 minutter og hvor bærermediet omfatter eller består i det vesentlige av kakaosmør eller én eller flere glycerider, hvor glyceridene kan være mono-glycerider, di-glycerider eller tri-glycerider, og hvor glyceridene fortrinnsvis
20 omfatter glycerolestere av C₈-C₁₈ fettsyrer eller polyglykolyserte glycerider.
2. Formulering ifølge krav 1, hvor glyceridene omfatter glycerolestere av C₁₂-C₁₈ fettsyrer.
- 25 3. Formulering ifølge hvilke som helst av de foregående krav, hvor formuleringen omfatter et kompaktet granulat av dosen av det terapeutiske midlet og det farmasøytisk akseptable bærermedium, hvor nevnte kompakterte granulat har et bløtgjøringspunkt ikke høyere enn 35°C.
- 30 4. Formulering ifølge krav 3, hvor det kompakterte granulat blir avkjølt til en temperatur på ikke mer enn 15°C før kompaktering.
5. Formulering ifølge krav 3, hvor det kompakterte granulat blir avkjølt til en temperatur på ikke mer enn 10°C før kompaktering.

6. Formulering ifølge krav 3, hvor det kompakterte granulat blir avkjølt til en temperatur på ikke mer enn 0°C før kompaktering.

5 7. Formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1-6, hvor formuleringen har et aspekt-forhold (vegg:ansikt) på mindre enn 1:1.

8. Formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, hvor formuleringen er i form av en sammenpresset tablett.

10

9. Formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1-8, hvor nevnte terapeutiske middel er et lokaltvirkende aktivt middel og nevnte enhetsdose er effektiv for å behandle et område på huden til nevnte pattedyr.

15

10. Formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1-8, hvor nevnte terapeutiske middel er systemisk aktivt og absorberes gjennom huden i en tilstrekkelig mengde for å gi en terapeutisk systemisk effekt.

20

11. Formulering ifølge krav 10, hvor nevnte terapeutiske middel er valgt fra gruppen bestående av et antihypertensivt middel, et kardiovaskulært middel, et hormonelt middel og et analgetisk middel.

12. Formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1-11, hvor formuleringen i det minste har én overflate som er flat.

25

13. Formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1-11, hvor formulering omfatter minst én konkav overflate.

30

14. Formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1-11, hvor formulering omfatter minst én konveks overflate.

15. Formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1-11, hvor formulering omfatter to flate overflater.

16. Formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1-15, hvor formuleringen har en total vekt på fra 50 mg til mindre enn 1 g, fortrinnsvis fra 100 mg til 900 mg og mer foretrukket fra 250 mg til 750 mg.
- 5 17. Formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1-16, hvor formuleringen har en total vekt på fra 50 mg til mindre enn 1 g.
18. Formulering ifølge krav 17, hvor formulering har en total vekt på fra 100 mg til 900 mg og fortrinnsvis fra 250 mg til 750 mg.
- 10 19. Formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1-18, hvor bærermediet ikke utgjør mindre enn 60 vekt% basert på vekten til formuleringen.
20. Formulering ifølge krav 19, hvor bærermediet ikke utgjør mindre enn 80 vekt% basert på vekten til formuleringen.
- 15 21. Formulering ifølge krav 20, hvor bærermediet ikke utgjør mindre enn 90 vekt% basert på vekten til formuleringen.
22. Formulering ifølge krav 9, hvor det terapeutiske midlet er for anvendelse ved behandling av en hudlidelse.
- 20 23. Formulering ifølge krav 22, hvor hudlidelsen er psoriasis, eksem, akne, bleieutslett, andre inflammatoriske hudlidelser, bakteriell eller sopprelatert infeksjon i huden, ondartet hudsykdom eller vorter.
- 25 24. Formulering ifølge krav 22, hvor det terapeutiske midlet er valgt fra gruppen bestående av lokal-anaestetika, kortikosteroider, antibakterielle midler, antifungale midler eller hvilke som helst terapeutisk effektive kombinasjoner derav.
- 30 25. Formulering ifølge krav 24, hvor det terapeutiske midlet er valgt fra gruppen bestående av tetrakain, benzockin, lignokain, hydrokortison, beklomethason dipropionat, klobetasol propionat, flutikason propionat,

ichthammol, litium suksinat, kulltjære, dithranol, benzoylperoksid, tretinoin, svovel, vitamin D, framycetin, klortetrasyklin hydroklorid, fusidinsyre, klotrimazol, ekonazol, amorolfen og terbenafin eller hvilke som helst terapeutisk effektive kombinasjoner derav.

5

26. Formulering ifølge krav 24, hvor nevnte lokale anestetikum er valgt fra gruppen bestående av bupivakain, levobupivakain, ropivakain, benzokain, dibukain, prokain, klorprokain, prilokain, mepivakain, etidokain, tetrakain, lidokain og xylokain, så vel som isomerer og blandinger derav.

10

27. Formulering ifølge krav 25, hvor det terapeutiske midlet er lignokain.

28. Formulering ifølge krav 25, hvor det terapeutiske midlet er hydrokortison.

15

29. Formulering ifølge krav 1, hvor det terapeutiske midlet er valgt fra gruppen bestående av vasodilatorer, aktive substanser for behandling av reisesyke, prevensjonsmidler, midler til hormonell substitusjon, smertestillende midler og midler til hjelp under røykeavvenning eller hvilke som helst terapeutisk effektive kombinasjoner derav.

20

30. Formulering ifølge krav 29, hvor det terapeutiske midlet er valgt fra gruppen bestående av nitroglycerin, skopolamin, østradiol, noretisteron, fentanyl og nikotin eller hvilke som helst terapeutisk effektive kombinasjoner derav.

25

31. Formulering ifølge hvilke som helst av kravene 1-30, hvor det terapeutiske midlet er til stede i en terapeutisk effektiv konsentrasjon på minst 0,01 vekt% basert på vekten til formuleringen.

30

32. Formulering ifølge hvilke som helst av kravene 1-31, hvor formuleringen er fri for konserveringsmidler av typen egnet for å forhindre forurensning av formuleringen på grunn av gjentatt håndtering.

33. Formulering ifølge krav 32, hvor formuleringen videre omfatter ett eller flere konserveringsmidler for å forhindre forurensning av formuleringen under tillagning.

5 34. Formulering ifølge hvilke som helst av kravene 1-33, hvor formuleringen er fri for antioksidanter.

35. Formulering ifølge hvilke som helst av kravene 1-34, hvor nevnte pattedyr-pasient er et menneske.

10

36. Formulering ifølge hvilke som helst av kravene 1-35, hvor nevnte terapeutiske middel er et topisk aktivt middel for behandling av en hudtilstand, sykdom eller lidelse.

15

37. Formulering ifølge krav 36, hvor nevnte middel er valgt fra gruppen bestående av antivirale midler, antifungale midler, antibiotiske midler, antiseptika, antiparasitiske midler, smertestillende midler, antiinflammatoriske midler, lokale anestetika og anti kløe og irritasjonsreducerende forbindelser.

20

38. Formulering ifølge krav 37, hvor nevnte terapeutiske middel er en steroid forbindelse valgt fra gruppen bestående av deksametason, betametason, prednison, prednisolon, triamkinolon, hydrokortison, alklometason, amcinonid, diflorason, farmasøytisk akseptable salter derav og blandinger derav.

25

39. Anvendelse av et terapeutisk middel ved fremstilling av et medikament for topisk administrering til en pattedyr-pasient, hvor medikamentet er en tablett omfattende:

en enhetsdose av en terapeutisk effektiv mengde av det terapeutiske midlet;

30

og

et farmasøytisk akseptabelt bærermedium,

hvor formulering er et fast stoff ved omgivelsestemperatur og har et

bløtgjøringspunkt mellom 30°C til ikke høyere enn 35°C, ved plassering i

kontinuerlig kontakt med huden til pasienten som skal behandles og gnis mot

nevnte område med et applikasjonstrykk som ikke forårsaker vesentlige irritasjon i nevnte område, hvorefter formulering blir bløtgjort eller smeltet for å bevirke applisering av enhetsdosen av nevnte terapeutiske middel på det ønskede hudområde til pasienten over en tidsperiode på mindre enn 5 minutter og hvor bærermediet omfatter eller består i det vesentlige av kakaosmør eller én eller flere glycerider, hvor glyceridene kan være mono-glycerider, di-glycerider eller tri-glycerider, og hvor fortrinnsvis glyceridene omfatter glycerolestere av C₈-C₁₈ fettsyrer eller polyglykolyserte glycerider.