



(19)

österreichisches
patentamt

(10)

AT 414 095 B 2006-09-15

(12)

Patentschrift

- (21) Anmeldenummer: A 373/2003
(22) Anmeldetag: 2003-03-11
(42) Beginn der Patentdauer: 2005-12-15
(45) Ausgabetag: 2006-09-15

(51) Int. Cl.⁷: A61K 31/19
A61K 47/30, 47/44

(56) Entgegenhaltungen:
WO 1999/059427A1
WO 2001/32151A1
WO 2003/043659A1
EP 0407019A2 EP 0613684A1
EP 0745385A2 US 3929988A
US 4820506A US 4983378A
US 5541165A US 5753723A
GB 615323A
JP 2002265375A
US 4906455A
US 2003/0008008A1

(73) Patentinhaber:
GEBRO PHARMA GMBH
A-6391 FIEBERBRUNN, TIROL (AT).

(54) SIALAGOGUM AUF BASIS EINER LEBENSMITTELSÄURE

(57) Die Erfindung betrifft eine medizinische Zubereitung, weisenden Hydrophob-Flüssigkeit, wie insbesondere Silikonöl für die Behandlung trockener Schleimhäute im Mund- und Rachenbereich und der dadurch bedingten negativen Begleiterscheinungen, welche

- zumindest eine medizinisch verträgliche, organische Substanz aus der Gruppe Zitronen-, Wein-, Äpfel-, Glucon-, Ascorbin-, Bernstein- und Adipinsäure, als speichelfluss-fördernde Substanz,
- vorzugsweise zumindest einen medizinisch verträglichen Aromastoff,
- mindestens eine muko-adhäsive, Substanz,
- zumindest einen Stoff aus der Gruppe Zucker und Zuckeralkohole und Süßstoffe sowie
- zumindest eine Fett- und/oder Öl- bzw. Fett- und/oder ölähnliche Trägersubstanz enthält, und welche

dadurch gekennzeichnet ist, dass sie als Gel vorliegt und neben 0,5 bis 5 % mindestens eine speichel-fluss-förderende Substanz, 5 bis 25 %, mindestens eines Aromastoffes und 15 bis 60 % mindestens einer der oben genannten mundschleimhaut-adhäsiven Substanz und 25 bis 70 % mindestens einer fett- und/oder ölartigen bzw. Fett- und/oder Öl-Träger-Substanz und/oder Schmierwirkung auf-

GEBIET DER ERFINDUNG

Die Erfindung bezieht sich auf eine Zubereitung, bevorzugt auf eine medizinische Zubereitung, die zur Behandlung trockener Schleimhäute im Mund- und Rachenbereich geeignet ist. Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf eine Zubereitung, die über einen längeren Zeitraum wirkt, leicht zu applizieren ist, vom Patienten als angenehm empfunden wird und nebenwirkungsarm ist.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

Das Gefühl der Trockenheit im Mund- und Rachenraum (Xerostomie) ist ein weit verbreitetes Leiden mit unterschiedlichen Ursachen. Vor allem betrifft es Frauen nach dem Klimakterium, bei denen vorwiegend durch die Hormonumstellung Schleimhäute zum Austrocknen neigen. Dies ist ebenso für die Mund- und Rachengegend zutreffend. Hinzu kommt, dass besonders bei Frauen in der 2. Lebenshälfte das Durstgefühl abnimmt und zu einer Verstärkung der Rachtrockenheit führt. Auch Männer zeigen mit zunehmendem Alter vermehrt diese Symptomatik, die auf eine Veränderung bzw. Reduktion der Speichelsekretion zurückzuführen ist.

Des Weiteren treten trockene Schleimhäute saisonal im Winter auf, da in dieser Jahreszeit die Luftfeuchtigkeit geringer ist und durch Überheizen der Räume dieser Effekt noch verstärkt wird. Auch klimatisierte Räume weisen eine niedrigere Luftfeuchtigkeit auf, so dass trockener Mund und Rachen gefördert werden.

Die Befeuchtung der Atemluft findet v.a. im Nasenbereich statt. Ist jedoch die Nasenatmung behindert oder nicht möglich, wird die Atemluft zu wenig befeuchtet und eine Austrocknung der Schleimhäute begünstigt.

Bei Rauchern tritt die Austrocknung der Schleimhäute stärker ein als bei Nicht-Rauchern. Wenn dadurch die Schleimhäute aneinander reiben statt gleiten, kann es zu den bekannten Erscheinungen der Raucherstimme bzw. des Raucherhustens kommen.

Trockener Mund ist ein charakteristisches Symptom des Sjögren Syndroms, einer chronischen Erkrankung unbekannter Ursache. Auch bei fiebigen Allgemeinerkrankungen mit Flüssigkeitsverlust (z.B. Durchfallerkrankung) ist Xerostomie häufig gegeben.

Trockenheit im Mund- und Rachenbereich kann zudem als Nebenwirkung von Arzneimitteln und Behandlungen auftreten. Durch die Gabe von Diuretika, die in der Therapie des Bluthochdrucks üblich sind, wird die Ausschwemmung von Körperflüssigkeit bewirkt und das Entstehen des beschriebenen Krankheitsbildes gefördert. Häufig beobachtet man die Xerostomie als Nebenwirkung bei der Behandlung mit Psychopharmaka, praktisch immer bei Atropin-Medikation. Operationen im Mund- und Rachenbereich (z.B. Tonsillektomie) können das physiologische Gleichgewicht bei der Speichelsekretion stören. Bei der Strahlentherapie von Tumoren im Kopf- und Halsbereich reicht das durch die Zerstörung schleimproduzierender Zellen vermindert gebildete Sekret nicht mehr aus, um den Rachenbereich ausreichend zu befeuchten (Verlust der serösen Speicheldrüsen).

Das Trockenheitsgefühl im Mund- und Rachenraum kann von einer geringfügigen Störung bis zu einer massiven Beeinträchtigung der Lebensqualität reichen. Die Patienten klagen über Schluckbeschwerden, Fremdkörpergefühl im Halsbereich („Globusgefühl“, „Knödel im Hals“), und mitunter über störenden Räusperzwang und Reizhusten.

Trotz der weiten Verbreitung, vielfältigen Ursachen und Auswirkungen dieses Leidens, gibt es bis heute keine akzeptable Therapie. Ein Behandlungsansatz besteht in der Gabe von künstlichem Speichel. Dieser soll den fehlenden Speichel ersetzen. Der Effekt hält allerdings nur kurze Zeit an, da der künstliche Speichel rasch verschluckt wird und nicht mehr wirksam ist.

Zudem assoziieren viele Patienten den künstlichen Speichel mit fremder Spucke. Diese negative Assoziation mit dem künstlichen Speichel reduziert die Bereitschaft des Patienten zur regelmäßigen Einnahme, es besteht also niedrige Patientenakzeptanz.

- 5 Oft wird bei der Anamnese festgestellt, dass die Beschwerden bereits über viele Monate oder sogar Jahre bestehen. Sollte von ärztlicher Seite aufgrund des Krankheitsbildes fälschlicherweise ein rezidivierender Infekt der oberen Atemwege diagnostiziert werden, wird häufig anti-entzündlich therapiert. Der Therapieerfolg ist sehr bescheiden, eine herkömmliche antiinfektöse Therapie meist - wenn überhaupt - nur kurzfristig erfolgreich. Die Folge ist Patientenunsicherheit und Arztwechsel.

10 Die Verwendung üblicher Gurgellösungen ist kontraindiziert, da diese in der Regel oberflächenaktive Substanzen, wie z.B. Antiseptika, Tenside und Konservierungsmittel, enthalten, die den noch vorhandenen Schleimschutz ablösen.

- 15 Eine andere Therapiemöglichkeit wird in der Literatur beschrieben. So führt die Einnahme direkter Parasympathomimetika wie Pilocarpin oder Carbachol zu einer verstärkten Speichelsekretion. Beide Substanzen sind jedoch stark wirksame Arzneistoffe mit zahlreichen Nebenwirkungen. Ein Einsatz wird nur für die Xerostomie nach Radiotherapie bei Tumoren im Kopf- und Halsbereich erwähnt.

20 Daneben werden Nicht-Arzneimittel wie Kaugummis oder Lutschbonbons, bevorzugt mit Zitronengeschmack, als Sialagogica empfohlen. Sowohl das Kauen als auch das Lutschen führen als physiologische Reize zu einer Anregung der Speichelsekretion, verstärkt durch die sialagoge Wirkung der Aromen. Der Nachteil dieser Produkte liegt wiederum in deren kurzen Wirkdauer.

25 Was den Stand der Technik auf dem Sektor der Behandlung der Xerostomie betrifft, so ist hierzu auf folgende Druckschriften zu verweisen:

- 30 Aus der EP 745385 A2 ist ein in Form einer Lösung vorliegender Mundschleimhaut-Befeuchter beschrieben, welcher auf den Hauptkomponenten Wasser in hohen Mengen Feuchthaltemittel und Verdickungsmittel enthält, sowie weiters zwingend einen Calciumphosphat-Puffer, wobei ein bestimmtes Löslichkeitsprodukt einzuhalten ist.

35 Diese EP-A1 enthält keinen Hinweis auf eine Komponente, durch welche die Dauer der Abgabe der sialogenen Substanz verlängert wird, und somit die Häufigkeit der Applikation der Zubereitung wesentlich herabgesetzt werden kann, also eine die Perioden zwischen deren Anwendung wesentlich verlängernde und somit die Lebensqualität der Betroffenen entscheidend hebende Langzeitwirksamkeit erzielt wird.

- 40 Auch die US 4820506 A beschreibt eine zwingend Wasser und ein Phosphat-Puffersystem enthaltende Flüssigkeit für die Förderung des Speichelflusses.

45 Auch diese Schrift beschäftigt sich nicht mit der Verlängerung der sialogenen Wirksamkeitsdauer und enthält somit keinen Hinweis auf eine Komponente zur Erreichung dieses Ziels.

50 Das in der EP 613684 A1 beschriebene Xerostomia-Produkt liegt in Feststoff-Form vor und umfasst ein Gleit- bzw. Schmiermitteleigenschaften aufweisendes Polymer auf Polyethylenoxid-Basis und eine sialagog wirksame Substanz in einer Karies verhindernden pharmazeutisch akzeptablen Trägersubstanz. Auch diese EP-A1 behandelt nicht die Erzielung einer Langzeitwirkung und daher ist dort auch nicht die Erreichung dieses Ziels vorgesehen.

- 55 Die US 5541165 A betrifft eine Speichelstimulier-Komposition mit Glycerin, großen Mengen Wasser, einem Pflanzen-Gummi und einem Puffer, die eigentlich ein den Speichelfluss anregendes Getränk darstellt, das in relativ kurzen Abständen und in Einzelmengen von z.B. 0,25 l

getrunken werden muss.

Das in der GB 615323 A beschriebene Mittel soll zur Herabsetzung zur Verflüssigung des Speichelschleims dienen, um die Wirksamkeit, also die Bioverfügbarkeit von Medikamenten zu erhöhen.

Die US 4983378 A offenbart eine speichelflussfördernde Zubereitung in Form einer Mundspül- und -reinigungs-Zubereitung, welche "Yerba Santa oil" enthält, welches kein Öl, sondern eine harzartige Substanz ist.

Die WO 0132151 A1 betrifft das Umhüllen von medizinischen, diätetischen oder Nahrungs-Produkten mit sauren Überzügen, um das Schlucken derselben zu erleichtern. Ziel dieser Schrift ist eine rasche Freisetzung des Speichels, was allerdings zur Erhöhung der Dauer des Speichelusses nicht beitragen kann.

Ein sialogen wirkender Kaugummi mit einem Weichmachergehalt von bis zu 20 % und einem Wachsgehalt von 6-10 % der Gummimasse, einem Süßungs- und einem Säuerungsmittel, einem hydrophilen Polymer sowie einem Gehalt von bis zu 20 % eines Öls ist in der EP 407 019 A2 beschrieben, wobei letzteres als Weichmacher und als wasserfreier Trägerstoff dienen kann.

Bis zu 30 % eines Weichmachers kann auch die in der WO 1999/059427 A1 beschriebene Formulierung enthalten, welche als Kaugummi, Zahnpasta oder Bonbon vorliegen kann. Als weitere Inhaltsstoffe sind dort eine Säure, ein Süßstoff sowie ein Verdickungsmittel vorgesehen.

Der Wassergehalt beträgt dort 0 bis 3 % und es fungiert der dort mit einem Öl oder Wachs gebildete Weichmacher auch gleichzeitig als Trägerkomponente.

Ein speichelsekretionsförderndes Mittel in Form einer Tablette, eines Bonbons, od. dgl. wird weiters in der JP 2002265375 A beschrieben. Inhaltsstoffe sind dort neben einem Pflanzenextrakt ein Süßstoff, Öl, Vitamine, eine organische Säure und ein Gelbildner, wie z.B. Gelatine.

Filmzubereitungen, die bis zu 12 % einer Fett-Komponente enthalten können, sind in der US 2003/0008008 A1 beschrieben. Als weitere Inhaltsstoffe sind eine die Speichelsekretion fördernde Substanz, bevorzugt eine Säure, ein Süßstoff und ein Filmbildner, wie HPMC, Gelatine oder Arabisch-Gummi, vorgesehen.

Die US 3 929 988 A bezieht sich auf eine aromatisierte Zahnpaste, die neben einem Süßungsmittel, einer organischen Säure, Cellulosederivate, Aromen und einer Fett-Komponente enthalten kann.

Die US 5 753 723 A beschreibt eine Zahnhaltcreme, die neben einem Alkylvinylethermaleinsäureanhydrid-Copolymer eine Säure, ein hydrophiles Polymer, z.B. Carboxymethylcellulose-Natrium, ein Öl und einen Süßstoff enthält.

Schließlich sind in der WO 2003/043659 A1 bukkale, sialogen wirkende Zubereitungen in Form eines Hydrokolloid-Films geoffenbart; sie enthalten neben Aromastoffen eine Säure, Zucker bzw. einen Zuckeralkohol sowie bis zum 2 % einer Fettkomponente in der Funktion eines Emulgators.

Obwohl der Stand der Technik umfangreich ist, ist in keiner der genannten Schriften das Problem der Verlängerung der Wirksamkeit der sialogenen Zubereitungen angesprochen und auch kein Hinweis zu dessen Lösung enthalten.

ZIEL DER ERFINDUNG

Ziel der Erfindung ist es daher eine Zubereitung für eine wirkungsvolle Behandlung der Trockenheit im Mund- zw. Rachenbereich zu schaffen, deren Wirkung über einen längeren Zeitraum, also über 1-12 Stunden anhält, wobei die Wirksamkeit unabhängig von der Genese der Trockenheit erreicht werden soll. Zudem sollte die Zubereitung für den Patienten angenehm zu 5 applizieren sein und keine negativen Assoziationen hervorrufen, so dass eine hohe Patientenakzeptanz (Compliance) ermöglicht ist. Weiteres sollte die Zubereitung nebenwirkungsarm sein und keine unangenehmen Begleiterscheinungen verursachen.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

10 Im Rahmen eingehender Untersuchungen wurde gefunden, dass die Applikation speichelfluss-fördernder Substanzen mittels medizinischer, im Mund- bzw. Rachenbereich haftender Zubereitungen in bestimmten Zusammensetzungen zu einem erheblichen und länger andauernden Therapieerfolg bei der Behandlung der Xerostomie führt, und dass sogar bei seit Jahren therapierten Patienten mit Hilfe solcher spezieller Zubereitungen eine signifikante Verbesserung von deren Beschwerdebild erzielt werden konnte.

15 Gegenstand der Erfindung ist somit eine neue Zubereitung, insbesondere eine neue medizinische Zubereitung, für die Behandlung trockener Schleimhäute im Mund- und Rachenbereich 20 und der dadurch bedingten negativen Begleiterscheinungen, gemäß dem Oberbegriff des Anspruches 1, welche die im *kennzeichnenden Teil* dieses Anspruches geoffenbarten Merkmale umfasst.

25 Die erfindungsgemäßen, zur Applikation auf Schleimhäute des Mundhöhlen- und Rachenbereiches vorgesehenen neuen Zubereitungen haben den Vorteil, dass sie an der Applikationsstelle haften und haften bleiben, nur langsam abtransportiert werden, und somit über einen, wie oben angegebenen, längeren Zeitraum wirksam bleiben. Als Applikationsorte eignen sich bevorzugt die Wangenschleimhaut (bukkal) und der Raum unter der Zunge (sublingual). Daneben kann die neue Zubereitung jedoch auch im Zahnfleischbereich (gingival), am Gaumen, an Ober- bzw. 30 Unterlippe, sowie auf der Zunge selber appliziert werden.

Bei Applikation der neuen Zubereitung mit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung werden die in denselben enthaltenen sialagogogen Substanzen, wie eben z.B. Zitronensäure und -aroma 35 nur in derart geringen Mengen freigesetzt, dass zwar der Speichelfluss angeregt und gefördert wird, aber nach einer anfänglichen kurzen Gewöhnungsphase deren Eigen-Geschmack nicht mehr wahrgenommen wird. Insbesondere wird die Geschmacksempfindung von Speisen und Getränken durch die Einnahme bzw. Verabreichung einer erfindungsgemäßen Zubereitung nicht störend beeinträchtigt, wie Patientenbefragungen ergeben haben. In der Regel ist die Gel-Zubereitung gemäß der Erfindung wasserfrei, um die Klebewirkung der mukoadhäsiven Substanz erst nach der Applikation im Mundbereich zu entfalten. Geringe Mengen an Wasser können jedoch in der Rezeptur des Gels dennoch vorgesehen sein, um z.B. eine für die Applikation 40 günstige Viskosität desselben einzustellen.

Was die Applikation der neuen Zubereitung betrifft, so eignen sich, wie aus der obigen Beschreibung der wesentlichen Merkmale der sich Applikationsformen, welche eine verlängerter 45 Verweildauer im Mundbereich erlauben. Es sind hier insbesondere schleimhaut-adhäsive Pflaster zu nennen, durch deren Verwendung die Verweildauer der neuen Zubereitungen im Mundbereich auf bis zu 28 Tage verlängert werden kann.

Was die wichtigsten in den neuen Zubereitungen enthaltenden Substanzen außer den organischen Säuren als Wirksubstanz einzusetzenden Zusatz- und Hilfsstoffe betrifft, so sind dieselben im Oberbegriff des Anspruches 1 genannt.

Ein entscheidendes Merkmal der Erfindung liegt in der durch den gezielten Einsatz der neuen 55 Zubereitung erstmals erreichbaren langen Verweildauer am Applikationsort, also eben insbe-

sondere im Mundbereich. Es wird bei Kontakt derselben mit Feuchtigkeit sofort eine Art Klebeschicht gebildet und die schleimhaut-feuchtende Zubereitung an den Applikationsort gebunden. Auf diese Weise verweilt die Zubereitung über einen längeren Zeitraum im Mundbereich und setzt innerhalb dieses verlängerten Zeitraums die sialagogen Substanzen frei. Die neue medizinische Zubereitung wird in der Regel vom Patienten zwar wahrgenommen, es stellt sich jedoch ein rascher Gewöhnungseffekt ein, so dass diese Wahrnehmung nicht mehr bewusst erfolgt und auf keinen Fall als unangenehm empfunden wird. Zudem fördert die Berührung der Mundschleimhaut durch das Auslösen eines mechanischen Reizes den Speichelfluss.

- 10 Im Sinne der Verlängerung der Dauer der speichelflussfördernden Wirksamkeit haben sich, wie dem *Anspruch 2* zu entnehmen, Polyacrylsäure-Verbindungen, wie insbesondere Polycarbophil, als vorteilhafte Zusätze erwiesen. Dieselben bilden mit der Lipid-Komponente der Zubereitung eine gegen Ab- und Auswaschung besonders wirksame Schicht auf der Schleimhaut, die auch bei Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme die lange andauernde Wirksamkeit der Zubereitung nicht verkürzt.

Als zusätzliche Bestandteile können - siehe dazu den *Anspruch 3* - in der neuen Zubereitung als die Regeneration und/oder die Intakthaltung der Schleimhäute fördernde Substanzen, wie z.B. Dexpanthenol, Allantoin, Vitamine, Provitamine und Spurenelemente enthalten sein.

- 20 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung hat sich weiters die im *Anspruch 4* geoffenbare Applikationsform der neuen Zubereitungen besonders bewährt.

- 25 Nicht zuletzt und insbesondere im Hinblick auf die Altersstruktur der Bevölkerung wird einer speziellen Applikationsform der neuen Zubereitung im Rahmen von Zahnersatz-Haftcremen u.dgl., gemäß *Anspruch 5* wachsende Bedeutung zukommen.

- 30 Schließlich bildet die Verwendung mindestens einer schleimhaut-adhäsiven Trägersubstanz in bzw. für die Herstellung von wie vorher beschriebenen Zubereitungen zur Behandlung trockener Schleimhäute im Mund- und Rachenbereich gemäß *Anspruch 6* einen weiteren wichtigen Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Anhand der folgenden Beispiele wird die Erfindung näher erläutert:

- 35 Beispiel 1:

Herstellung einer Charge Bukkalgel mit 1.000,0 g:

Bestandteil	Menge
Zitronensäure	25,0 g
Allantoin	10,0 g
Zitronen-Aroma	148,0 g
Mittelkettige Triglyceride	600,0 g
Polycarbophil	215,0 g
Acesulfam	2,0 g

- 50 Die festen Bestandteile mit Ausnahme der Polyacrylsäure werden miteinander vermischt. In einem Behälter mit Rührwerk und Homogenisator wird zur Gesamtmenge an mittelkettigen Triglyceriden die Feststoffmischung eingebracht und homogenisiert. Die Polyacrylsäure wird unter Rühren zugesetzt. Die Mischung wird 15 Minuten bis zur gleichmäßigen Verteilung gerührt.

Die Abfüllung des Gels erfolgt in Aluminiumtuben mit Applikatoraufsatz.

Beispiel 2:

- 5 Herstellung einer Charge Bukkalgel mit 1.000,0 g:

<i>Bestandteil</i>	<i>Menge</i>
Zitronensäure	25,0 g
Allantoin	10,0 g
Zitronen-Aroma	148,0 g
Mittelkettige Triglyceride	565,0 g
Polycarbophil	250,0 g
Acesulfam	2,0 g

- 10 Die festen Bestandteile mit Ausnahme von Polycarbophil werden miteinander vermischt. In einem Behälter mit Rührwerk und Homogenisator wird zur Gesamtmenge Mittelkettige Triglyceride die Feststoffmischung eingebracht und homogenisiert. Das Polycarbophil wird unter Röhren zugesetzt. Die Mischung wird 15 Minuten bis zur gleichmäßigen Verteilung gerührt.

Die Abfüllung des Gels erfolgt in Aluminiumtuben mit Applikatoraufsatz.

- 25 Beispiel 3:

Herstellung einer Charge Bukkalgel mit 1.000,0 g:

<i>Bestandteil</i>	<i>Menge</i>
Weinsäure	10,0000 g
Retinopalmitat	0,6250 g
Zitronen-Aroma	75,0000 g
Mandelöl	637,3750 g
Polycarbophil	275,0000 g
Acesulfam	2 g

- 30 Die festen Bestandteile mit Ausnahme von Polycarbophil werden miteinander vermischt. In einem Behälter mit Rührwerk und Homogenisator wird in der Gesamtmenge Mandelöl das Retinopalmitat gelöst. Die Feststoffmischung wird in diese Lösung eingebracht und homogenisiert. Das Polycarbophil wird unter Röhren zugesetzt. Die Mischung wird 15 Minuten bis zur gleichmäßigen Verteilung gerührt.

- 35 45 Die Abfüllung des Gels erfolgt in Aluminiumtuben mit Applikatoraufsatz.

Beispiel 4:

- 50 Herstellung einer Charge Bukkalgel mit 1.000,0 g:

<i>Bestandteil</i>	<i>Menge</i>
Weinsäure	10,0 g
Dexpanthenol	10,0 g
5 Orangen-Aroma	75,0 g
Dünnflüssiges Paraffin	650,0 g
Polycarbophil	253,0 g
10 Aspartam	2,0 g

Die festen Bestandteile mit Ausnahme von Polycarbophil werden miteinander vermischt. In einem Behälter mit Rührwerk und Homogenisator wird zur Gesamtmenge Dünnflüssigem Paraffin zunächst Dexpanthenol, dann die Feststoffmischung eingebracht und homogenisiert. Das Polycarbophil wird unter Rühren zugesetzt. Die Mischung wird 15 Minuten bis zur gleichmäßigen Verteilung gerührt.

Die Abfüllung des Gels erfolgt in Aluminiumtuben mit Applikatoraufsatz.

20 Beispiel 5:

Herstellung einer Charge Bukkalgel mit 1.000,0 g:

<i>Bestandteil</i>	<i>Menge</i>
Weinsäure	10,0 g
Dexpanthenol	20,0 g
Saccharin	2,0 g
30 Zitronen-Aroma	60,0 g
Ethyloleat	650,0 g
Polycarbophil	258,0 g

35 Die festen Bestandteile mit Ausnahme von Polycarbophil werden miteinander vermischt. In einem Behälter mit Rührwerk und Homogenisator wird zur Gesamtmenge Ethyloleat zunächst Dexpanthenol, dann die Feststoffmischung eingebracht und homogenisiert. Das Polycarbophil wird unter Rühren zugesetzt. Die Mischung wird 15 Minuten bis zur gleichmäßigen Verteilung gerührt.

40 Die Abfüllung des Gels erfolgt in Aluminiumtuben mit Applikatoraufsatz.

Beispiel 6:

45 Herstellung einer Charge Bukkalgel mit 1.000,0 g:

<i>Bestandteil</i>	<i>Menge</i>
Äpfelsäure	10,0 g
Apfel-Aroma	73,0 g
50 Silikonöl	415,0 g
Arabisches Gummi	500,0 g
Aspartam	2 g

55

Die festen Bestandteile mit Ausnahme des Arabischen Gummi werden miteinander vermischt. In einem Behälter mit Rührwerk und Homogenisator wird zur Gesamtmenge Silikonöl die Feststoffmischung eingebracht und homogenisiert. Die Polyacrylsäure wird unter Rühren zugesetzt. Die Mischung wird 15 Minuten bis zur gleichmäßigen Verteilung gerührt.

5

Die Abfüllung des Gels erfolgt in Aluminiumtuben mit Applikatoraufsatz.

Beispiel 7:

10 Herstellung einer Charge Bukkalgel mit 1.000,0 g:

<i>Bestandteil</i>	<i>Menge</i>
Zitronensäure	10,0 g
Saccharin	2,0 g
Zitronen-Aroma	100,0 g
Mandelöl	568,0 g
Hydroxypropylmethylcellulose	320,0 g

20

Die festen Bestandteile mit Ausnahme der Hydroxypropylmethylcellulose werden miteinander vermischt. In einem Behälter mit Rührwerk und Homogenisator wird zur Gesamtmenge Mandelöl die Feststoffmischung eingebracht und homogenisiert. Die Polyacrylsäure wird unter Rühren zugesetzt. Die Mischung wird 15 Minuten bis zur gleichmäßigen Verteilung gerührt.

Die Abfüllung des Gels erfolgt in Aluminiumtuben mit Applikatoraufsatz.

Beispiel 8:

30

Herstellung einer Charge Bukkalgel mit 1.000,0 g:

<i>Bestandteil</i>	<i>Menge</i>
Ascorbinsäure	20,0 g
Orangen-Aroma	60,0 g
Mittelkettige Triglyceride	560,0 g
Hydroxyethylcellulose	318,0 g
Saccharin	2 g

45

Die festen Bestandteile mit Ausnahme der Hydroxyethylcellulose werden miteinander vermischt. In einem Behälter mit Rührwerk und Homogenisator wird zur Gesamtmenge Mittelkettige Triglyceride die Feststoffmischung eingebracht und homogenisiert. Die Polyacrylsäure wird unter Rühren zugesetzt. Die Mischung wird 15 Minuten bis zur gleichmäßigen Verteilung gerührt.

Die Abfüllung des Gels erfolgt in Aluminiumtuben mit Applikatoraufsatz.

50

Beispiel 9:

Herstellung einer Charge Bukkalgel mit 1.000,0 g:

55

<i>Bestandteil</i>	<i>Menge</i>
Zitronensäure	10,0 g
Allantoin	10,0 g
5 Saccharin	2,0 g
Zitronen-Aroma	100,0 g
Mittelkettige Triglyceride	578,0 g
10 Natriumcarboxymethylcellulose	300,0 g

Die festen Bestandteile mit Ausnahme der Natriumcarboxymethylcellulose werden miteinander vermischt. In einem Behälter mit Rührwerk und Homogenisator wird zur Gesamtmenge Mittelkettige Triglyceride die Feststoffmischung eingebracht und homogenisiert. Die Polyacrylsäure wird unter Rühren zugesetzt. Die Mischung wird 15 Minuten bis zur gleichmäßigen Verteilung gerührt.

Die Abfüllung des Gels erfolgt in Aluminiumtuben mit Applikatoraufsatz.

20 Beispiel 10:

Herstellung einer Charge Bukkalgel mit 1.000,0 g:

<i>Bestandteil</i>	<i>Menge</i>
Zitronensäure	25,0 g
Zitronen-Aroma	75,0 g
Mittelkettige Triglyceride	622,0 g
30 Polycarbophil	275,0 g
Saccharin	3,0 g

35 Die festen Bestandteile mit Ausnahme von Polycarbophil werden miteinander vermischt. In einem Behälter mit Rührwerk und Homogenisator wird zur Gesamtmenge Mittelkettige Triglyceride die Feststoffmischung eingebracht und homogenisiert. Das Polycarbophil wird unter Rühren zugesetzt. Die Mischung wird 15 Minuten bis zur gleichmäßigen Verteilung gerührt.

Die Abfüllung des Gels erfolgt in Aluminiumtuben mit Applikatoraufsatz.

40 Beispiel 11:

Herstellung einer Charge Bukkalgel mit 1.000,0 g:

<i>Bestandteil</i>	<i>Menge</i>
Zitronensäure	25,0 g
Zitronen-Aroma	150,0 g
50 Hochdisperses Siliziumdioxid	20,0 g
Mittelkettige Triglyceride	567,5 g
Polycarbophil	235,5 g
Aspartam	2 g

Die festen Bestandteile mit Ausnahme von Polyacrylsäure werden miteinander vermischt. In einem Behälter mit Rührwerk und Homogenisator wird zur Gesamtmenge Mittelkettige Triglyceride die Feststoffmischung eingebracht und homogenisiert. Die Polyacrylsäure wird unter Rühren zugesetzt. Die Mischung wird 15 Minuten bis zur gleichmäßigen Verteilung gerührt.

5

Die Abfüllung des Gels erfolgt in Aluminiumtuben mit Applikatoraufsatz.

Beispiel 12:

10 Herstellung einer Charge Bukkalgel mit 1.000,0 g:

<i>Bestandteil</i>	<i>Menge</i>
Zitronensäure	25,0 g
Zitronen-Aroma	150,0 g
Mittelkettige Triglyceride	587,5 g
Polycarbophil	235,5 g
Aspartam	2 g

20

Die festen Bestandteile mit Ausnahme von Polyacrylsäure werden miteinander vermischt. In einem Behälter mit Rührwerk und Homogenisator wird zur Gesamtmenge Mittelkettige Triglyceride die Feststoffmischung eingebracht und homogenisiert. Die Polyacrylsäure wird unter Rühren zugesetzt. Die Mischung wird 15 Minuten bis zur gleichmäßigen Verteilung gerührt.

Die Abfüllung des Gels erfolgt in Aluminiumtuben mit Applikatoraufsatz.

Nachweis der Wirksamkeit:

30

Die Wirksamkeit erfindungsgemäßer Zubereitungen wurde in 2 Untersuchungen nachgewiesen.

Untersuchung A

35 Beschreibung der Anwendung

Patienten wurden unter ärztlicher Aufsicht mit einem Bukkalgel der u.a. Zusammensetzung behandelt:

40

<i>Bestandteil</i>	<i>Menge</i>
Zitronensäure	25,0 g
Zitronen-Aroma	75,0 g
Mittelkettige Triglyceride	622,0 g
Polycarbophil	275,0 g
Saccharin	3,0 g

50

Die Einzeldosierung betrug einen Gelstrang von ca. 1 cm entsprechend einer Menge von ca. 80 mg der Zubereitung bzw. 2 mg Zitronensäure. Die Zubereitung wurde vom behandelnden Arzt mittels Applikationshilfe im Buccalbereich appliziert.

55

Die Behandlungsdauer richtete sich nach der Schwere des Krankheitsbildes und dem Therapieerfolg.

Patientengruppe

5 Patientenanzahl: 20
 Weiblich: 16 (80 %)
 Männlich: 4 (20 %)
 Altersdurchschnitt: 70 Jahre (44 - 90 Jahre)

Durchschnittliche Beschwerdedauer vor Therapie: 39 Monate (1 Monat - 12 Jahre)

10 Grunderkrankung: Pharyngitis sicca 100 %
 Laryngitis sicca 71 %
 Rhinitis sicca 38 %
 Globusgefühl 81 %
 Schluckbeschwerden 52 %
 Reizhusten 25 %

15 Durchschnittliche Behandlungsdauer: 5 Tage

20 *Auswertung des Therapieerfolges*

25 Subjektive Beurteilung durch den Patienten: 65 % viel besser
 35 % besser
 0 % unverändert

30 Klinische Beurteilung durch den behandelnden Arzt: 29 % viel besser
 55 % besser
 16 % unverändert

35 *Untersuchung B*

40 *Beschreibung der Anwendung*

Patienten wurden unter ärztlicher Aufsicht mit einem Buccalgel der u.a. Zusammensetzung behandelt:

<i>Bestandteil</i>	<i>Menge</i>
Zitronensäure	25,0 g
Allantoin	10,0 g
Zitronen-Aroma	148,0 g
Mittelketige Triglyceride	565,0 g
Polycarbophil	250,0 g
Acesulfam	2,0

45 Die Einzeldosierung betrug einen Gelstrang von ca. 1 cm entsprechend einer Menge von ca. 80 mg der Zubereitung bzw. 2 mg Zitronensäure. Die Zubereitung wurde nach Anweisung durch den behandelnden Arzt vom Patienten selbst im Buccalbereich appliziert.

50 Die Behandlungsdauer richtete sich nach der Schwere des Krankheitsbildes und dem Therapieerfolg.

55 *Patientengruppe*

Patientenanzahl: 40
 Weiblich: 29 (72,5 %)
 Männlich: 11 (27,5 %)
 Altersdurchschnitt: 71 Jahre

5 Durchschnittliche Beschwerdedauer vor Therapie: 65 Monate

10	Grunderkrankung:	Pharyngitis sicca	97,5 %
		Laryngitis sicca	47,4 %
		Rhinitis sicca	47,4 %
		Globusgefühl	67,5 %
		Schluckbeschwerden	74,5 %
		Reizhusten	32,8 %
		Depression	17,5 %

15 Durchschnittliche Behandlungsdauer: 5 Wochen

Auswertung des Therapieerfolges

20	Subjektive Beurteilung durch den Patienten:	97,5 % viel besser
		2,5 % besser
		0 % unverändert

25	Klinische Beurteilung durch den behandelnden Arzt:	80,1 % viel besser
		19,9 % besser
		0 % unverändert

Patentansprüche:

- 30 1. Zubereitung, insbesondere medizinische Zubereitung, für die Behandlung trockener Schleimhäute im Mund- und Rachenbereich und der dadurch bedingten negativen Begleiterscheinungen, wie Schluckbewerden, Fremdkörpergefühl im Halsbereich, störender Räusperzwang und Reizhusten, welche
 - 35 - zumindest eine medizinisch verträgliche bzw. lebensmittelrechtlich zugelassene organische Säure, insbesondere aus der Gruppe Zitronen-, Wein-, Äpfel-, Glucon-, Ascorbin-, Bernstein- und Adipinsäure, als speichelfluss-fördernde Substanz
 - vorzugsweise zumindest einen medizinisch verträglichen bzw. lebensmittelrechtlich zugelassenen Aromastoff,
- 40 - mindestens eine muko-adhäsive, Substanz, ausgewählt aus der Gruppe der modifizierten Cellulosen, vorzugsweise Hydroxymethyl-, Hydroxyethyl-, Hydroxypropyl-, Hydroxypropylmethyl- und Natriumcarboxymethylcellulose, und weiters Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol(e), Tragant, Gummi arabicum, Gelatine, Agar-Agar und/oder Polycrylsäure-Verbindungen, insbesondere Polycarbophil
- 45 - zumindest einen Stoff aus der Gruppe Zucker und Zuckeralkohole, wie insbesondere Glucose, Fructose, Mannose, Maltose, Sorbit, Xylit, Mannit, und synthetische Süßstoffe, insbesondere Saccharin, Acesulfam, Cyclamat, Aspartam und/oder deren Salze, sowie weiters
- zumindest eine Fett- und/oder Öl- bzw. fett- und/oder ölhähnliche Trägersubstanz enthält, *dadurch gekennzeichnet*, dass sie als Gel vorliegt und neben 0,5 bis 5 %, vorzugsweise 2 bis 3 %, mindestens einer der oben genannten speichelfluss-förderenden Substanzen 5 bis 25 %, vorzugsweise 10 bis 20 %, mindestens eines Aromastoffes und 15 bis 60 %, vorzugsweise 20 bis 25 %, mindestens einer der oben genannten mundschleimhaut-adhäsiven Substanzen und 25 bis 70 %, vorzugsweise 50 bis 65 %, mindestens einer fett- und/oder ölartigen bzw. Fett- und/oder Öl-Träger-Substanz, ausgewählt aus der

Gruppe Mandel-, Erdnuss-, Oliven-, Sesam-, Lein-, Rüb-, Mohn-, Rinderklauen- und/oder Behenöl, weiters Neutralöle und/oder, bevorzugt mittelkettige, Triglyceride, und/oder Schmierwirkung aufweisende Hydrophob-Flüssigkeiten, ausgewählt aus der Gruppe des Silikonöle, flüssigen Paraffine und/oder einfachen Ester von Fettsäuren, vorzugsweise Isopropylmyristat-palmitat, Ethyl-und/oder Oleyloleat, enthält.

- 5
2. Zubereitung nach Anspruch 1, *dadurch gekennzeichnet*, dass sie zusätzlich zu den dort genannten Zusatz- oder Hilfsstoffen zumindest eine schleimhaut-freundliche Substanz aus der Gruppe Dexpanthenol, Allantoin, Vitamin(e), Provitamin(e) und Spurenelemente enthält.
 - 10 3. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, *dadurch gekennzeichnet*, dass sie auf einen schleimhaut-adhäsiven und -verträglichen Träger, insbesondere auf ein derartiges Pflaster, aufgebracht ist.
 - 15 4. Zahnersatz-Haftcreme bzw. Hartgel, *dadurch gekennzeichnet*, dass sie bzw. es eine Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2 enthält bzw. dass sie mit einer derartigen Zubereitung beaufschlagt ist.
 - 20 5. Verwendung einer Fett- und/oder Öl- bzw. fett- und/oder ölartigen Trägersubstanz, ausgewählt aus der im Anspruch 1 genannten Gruppe in einer bzw. für die Herstellung einer Zubereitung bzw. einer medizinischen Zubereitung für den Mund- und Rachenbereich gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4.

25

Keine Zeichnung

30

35

40

45

50