



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 37 546 T2** 2008.05.29

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 053 011 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 37 546.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/CA99/00106**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 904 638.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/040932**

(86) PCT-Anmeldetag: **05.02.1999**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **19.08.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **22.11.2000**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **14.11.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.05.2008**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 38/28** (2006.01)  
**A61K 9/107** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

<b>21114</b>	<b>10.02.1998</b>	<b>US</b>
<b>216733</b>	<b>21.12.1998</b>	<b>US</b>

(73) Patentinhaber:

**Generex Pharmaceuticals Inc., Toronto, Ontario,  
CA**

(74) Vertreter:

**BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**MODI, Pankaj, Ancaster, Ontario L9G 4X6, CA**

(54) Bezeichnung: **MISCHMIZELL-ARZNEISTOFFVERABREICHUNGSSYSTEM UND VERFAHREN ZU DESSEN HERSTELLUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

## Gebiet der Erfindung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft ein verbessertes Abgabesystem zur Verabreichung von großmolekularen Arzneimitteln, z.B. Peptid-Arzneistoffen, Impfstoffen und Hormonen. Insbesondere betrifft sie Arzneimittel, die durch die oralen und nasalen Membranen verabreicht werden können.

## Hintergrund zur Erfindung

**[0002]** Trotz signifikanter Anstrengungen in akademischen und kommerziellen Laboratorien sind wichtige Durchbrüche bei oraler Peptid- und Protein-Formulierung nicht erzielt worden. Relativ wenig Fortschritt ist dabei gemacht worden, das Ziel sicherer und wirksamer oraler Formulierungen für Peptide und Proteine zu erreichen. Die hauptsächlichen Barrieren für die Entwicklung oraler Formulierungen für Proteine und Peptide schließen schlechte intrinsische Permeabilität, luminalen und zellulären enzymatischen Abbau, schnelle Clearance und chemische Stabilität im Gastrointestinal(GI)-Trakt ein. Pharmazeutische Ansätze, diese Barrieren zu überwinden, die mit herkömmlichen kleinen, organischen Arzneistoffmolekülen erfolgreich gewesen sind, lassen sich nicht ohne weiteres in wirksame Peptid- und Protein-Formulierungen übertragen. Obgleich die Herausforderungen signifikant sind, bleiben die potentiell therapeutischen Vorteile hoch, insbesondere auf dem Gebiet der Diabetes-Behandlung unter Verwendung von Insulin.

**[0003]** Wissenschaftler haben verschiedene Verabreichungswege, die unterschiedlich sind zu Injektion, für Proteine und Peptide erforscht. Diese Wege schließen orale, intranasale, rektale, vaginale Hohlräume für die effektive Zuführung großer Moleküle ein. Von den obigen vier erwähnten Wegen sind Mund- und Nasenhöhlen von größtem Interesse für Wissenschaftler gewesen. Sowohl die oralen als auch die nasalen Membranen bieten Vorteile gegenüber anderen Verabreichungswegen. Arzneistoffe, die durch diese Membranen verabreicht werden, zeigen ein schnelles Einsetzen der Wirkung, liefern therapeutische Plasmaspiegel, vermeiden den First-Pass-Effekt des Leberstoffwechsels und vermeiden die Einwirkung feindlicher GI-Umgebung auf den Arzneistoff. Zusätzliche Vorteile schließen leichten Zugang zu den Membranstellen ein, sodass der Arzneistoff leicht angewendet, lokalisiert und entfernt werden kann. Weiter besteht ein gutes Potential für verlängerte Zuführung von großen Molekülen durch diese Membranen.

**[0004]** Die oralen Wege haben weit mehr Aufmerksamkeit erhalten, als dies die anderen Wege haben. Die sublinguale Schleimhaut schließt die Membran der ventralen Oberfläche der Zunge und den Mundboden ein, während die bukkale Schleimhaut die Auskleidung der Wange darstellt. Die sublinguale Schleimhaut ist relativ permeabel, woraus sich schnelle Absorption und annehmbare Bioverfügbarkeit vieler Arzneistoffe ergibt. Weiter ist die sublinguale Schleimhaut bequem, annehmbar und leicht erreichbar. Dieser Weg ist klinisch für die Zuführung einer beträchtlichen Anzahl von Arzneistoffen untersucht worden.

**[0005]** Die Fähigkeit von Molekülen, durch die orale Schleimhaut zu permeieren, scheint in Beziehung mit der Molekülgröße, der Lipidlöslichkeit und der Peptid-Protein-Ionisierung zu stehen. Kleine Moleküle, weniger als 1000 Daltons, scheinen die Schleimhaut schnell zu durchqueren. Wenn die Molekülgröße ansteigt, nimmt die Permeabilität schnell ab. Lipidlösliche Verbindungen sind permeabler als nicht-lipidlösliche Moleküle. Maximale Absorption tritt ein, wenn Moleküle nicht-ionisiert oder neutral in elektrischen Ladungen sind. Daher stellen geladene Moleküle die größten Herausforderungen für Absorption durch die Mundschleimhäute dar.

**[0006]** Die meisten Protein-Arzneistoffmoleküle sind extrem große Moleküle mit Molekulargewichten, die 6000 Daltons übersteigen. Diese großen Moleküle haben sehr schlechte Lipidlöslichkeit und sind praktisch impermeabel. Substanzen, die die Absorption oder den Transport großer Moleküle (> 2000 Daltons) durch biologische Membranen hindurch erleichtern, sind als Verstärker bekannt (Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 8, 91, 1991; Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 8, 115, 1991, 1992). Verstärker können als Chelatbildner, Gallensalze, Fettsäuren, synthetische hydrophile und hydrophobe Verbindungen und biologisch abbaubare polymere Verbindungen charakterisiert sein.

**[0007]** Verschiedene Wirkungsmechanismen von Verstärkern sind vorgeschlagen worden. Diese Wirkungsmechanismen schließen, zumindest für Protein- und Peptid-Arzneistoffe, (1) Verringerung der Viskosität und/oder Elastizität der Schleimhaut (2), Erleichterung des transzellulären Transports durch Erhöhung der Fluidität der Lipid-Doppelschicht von Membranen und (3) Erhöhung der thermodynamischen Aktivität von Arzneistoffen (Critical Rev., 117-125, 1991, 1992) ein.

**[0008]** Viele Verstärker sind bisher getestet worden und einige haben sich als wirksam bei der Erleichterung der Schleimhaut-Verabreichung großmolekularer Arzneistoffe erwiesen. Kaum irgendwelche penetrationsverstärkenden Produkte haben jedoch den Markt erreicht. Gründe hierfür schließen den Mangel an einem befriedigenden Sicherheitsprofil im Hinblick auf Reizung, Senkung der Barrierefunktion und Beeinträchtigung des mukoziliären Clearance-Schutzmechanismus ein. Der Hauptfaktor, der bei der Verwendung von Verstärkern, insbesondere Gallensalzen und einigen Mitteln zur Löslichmachung von Proteinen, berücksichtigt werden muss, ist extrem bitterer und unangenehmer Geschmack. Dies macht ihre Verwendung im menschlichen Verzehr auf einer täglichen Basis fast unmöglich. Mehrere Ansätze wurden eingesetzt, um den Geschmack der Abgabesysteme auf der Basis von Gallensalzen zu verbessern, aber keine von ihnen sind bis heute für menschlichen Verzehr kommerziell annehmbar. Die eingesetzten Ansätze schließen Pflaster für die bukkale Schleimhaut, Doppelschichttabletten, Tabletten mit gesteuerter Freisetzung, Verwendung von Proteaseinhibitoren, bukkal verabreichte Filmplastervorrichtungen und verschiedene Polymermatrizes ein.

**[0009]** Das grundsätzliche Problem, das mit den obigen Technologien verbunden ist, ist die Verwendung großer Mengen von Gallensäuren und deren Salzen, um den Transport von großen Molekülen durch Membranen hindurch zu fördern, in der Form lokalisierter Abgabesysteme unter Verwendung von Pflastern oder Tabletten. Trotz der Verwendung von Proteaseinhibitoren und Polymerbeschichtungen haben die Technologien darin versagt, Protein-Arzneistoffe in den erforderlichen therapeutischen Konzentrationen zuzuführen. Weiter wird das Problem wegen des Effektes der lokalisierten Stelle des Pflasters verschlimmert, was zu schwerer Gewebeschädigung im Mund führte. Die meisten Versuche wurden unternommen, um große Moleküle über die oralen, nasalen, rektalen und vaginalen Wege unter Verwendung von einzelnen Gallensäuren oder Verstärkungsmitteln in Kombination mit Proteaseinhibitoren und biologisch abbaubaren polymeren Materialien zuzuführen. Es ist jedoch extrem schwierig, unter Verwendung dieser Formulierungen therapeutische Spiegel von Protein-Arzneistoffen zu erreichen. Einzelne Verstärkungsmittel versagen darin, feste zelluläre Bindungen in den oralen, nasalen, rektalen und vaginalen Hohlräumen für einen erforderlichen Zeitraum zu lockern, um den Durchgang großer Moleküle durch die Schleimhautmembranen ohne weiteren Abbau zu ermöglichen. Dies Problem macht es unpraktisch, die oben erwähnten Systeme für einen kommerziellen Zweck zu verwenden.

**[0010]** Um das oben genannte Problem des bitteren Geschmackes, der Reizung und der Penetration großer Moleküle durch die sublinguale, bukkale und GI-Trakt-Schleimhautauskleidung zu überwinden, ist nunmehr ein System konzipiert worden, bei dem Protein-Arzneistoff in gemischten Mizellen eingekapselt wird, die hergestellt werden aus einer Kombination von Verstärkern, z.B. Eidotterproteinen (Lecithinen). Dieses System ermöglicht die Öffnung der parazellulären Bindungen (festen Bindungen) in oralen Membranen sowie im GI-Trakt durch GI-Motilitätsbewegung, mit einem hohen Grad an erhaltener Proteaseaktivität, und schützt Moleküle vor vorzeitigem Abbau in der feindlichen sauren und proteolytischen GI-Umgebung.

**[0011]** Man glaubt, dass die gemischten Mizellen Moleküle mit einem hohen Grad an Effizienz (> 90% Einkapselung) einkapseln. Diese gemischten Mizellen sind extrem klein in der Größe (1 nm bis 10 nm) und sind kleiner als die Poren der Membranen in der Mundhöhle oder im GI-Trakt. Man glaubt daher, dass die extrem kleine Größe von gemischten Mizellen dabei hilft, dass eingekapselte Moleküle effizient durch die Schleimhautmembranen der Mundhöhle penetrieren.

**[0012]** Man glaubt, dass die Absorption von Proteinen und Peptiden durch die Diffusion großer Moleküle, die in der Mischmizellform eingefangen sind, durch die wässrigen Poren und die Zellstrukturperturbation der festen parazellulären Bindungen verstärkt wird.

**[0013]** Die Menge an physiologisch wirksamem Peptid oder Protein in den Zusammensetzungen dieser Erfindung ist typischerweise eine Menge, die eine wirksame Menge des Arzneistoffes bereitstellt, um die physiologische Aktivität zu erzeugen (therapeutischer Plasmaspiegel), für die das Peptid oder Protein verabreicht wird. In Anbetracht der Tatsache, dass die biologische Verfügbarkeit irgendeiner wirksamen Substanz niemals 100% sein kann, d.h. die verabreichte Dosis des aktiven Arzneistoffes nicht vollständig absorbiert wird, ist es bevorzugt, eine geringfügig größere Menge als die gewünschte Dosierung einzuarbeiten. Wenn die Darreichungsform ein Spray (Aerosol) oder dergleichen ist, das wiederholt aus demselben Behälter abgegeben wird, wird es empfohlen, dass die Dosisseinheit leicht größer als die gewünschte Dosis sein wird. Man sollte verstehen, dass die Dosierung mit der Spezies der warmblütigen Tiere, wie etwa Mensch, Haustiere, und ihren Körpergewichten variieren sollte. Die Zusammensetzung dieser Erfindung wird mittels der Herstellungsverfahren und der Charakteristika geeigneter Kombinationen von verwendeten Verstärkerverbindungen als mikrofeine Tröpfchen (1 bis 10 nm oder kleiner) hergestellt. Vernebler oder Aerosolsprühvorrichtungen (Dosierinhalationsvorrichtungen oder Verneblungsvorrichtungen) können dabei nützlich sein, eine ausreichende Verringerung der Teilchengröße für wirksame Inhalation aus der Nasen- oder Mundhöhle zu bewirken, sodass der Arznei-

stoff erfolgreich absorbiert werden oder die spezifische Stelle erreichen kann.

**[0014]** Die therapeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung kann bei Raumtemperatur oder bei kalten Temperaturen gelagert werden. Es ist bevorzugt, Protein-Arzneistoffe bei kalten Temperaturen zu lagern, um ihren Abbau zu verhindern und ihre Lagerdauer zu verlängern. Die therapeutische Mischmizell-Zusammensetzung der Erfindung wird auf die Schleimhautmembranen aufgebracht, und die Verabreichungsstellen können dieselben sein wie diejenigen, die für übliche therapeutische Schleimhautzubereitungen verwendet werden. Im allgemeinen sind orale, transdermale und nasale Stellen begünstigt, aber die Zusammensetzung kann auf die rektale und vaginale Schleimhaut aufgebracht werden. Entsprechend des verwendeten physiologisch wirksamen Peptids oder Proteins, der Dosierungsform und der Verabreichungsstelle kann ein spezifisches Verabreichungsverfahren ausgewählt werden.

**[0015]** Der Begriff „Edetat“ wird hierin verwendet, um pharmazeutisch annehmbare Salze von Ethylendiamintetraessigsäure zu bezeichnen.

**[0016]** Es ist auch festgestellt worden, dass Verbesserungen in Penetration und Absorption von Mischmizell-Formulierungen erreicht werden können, indem die Mischmizell-Formulierung mit Treibmitteln vermischt wird, wie etwa Tetrafluorethan, Heptafluorethan, Dimethylfluorpropan, Tetrafluorpropan, Butan, Isobutan, Dimethylether und anderen Nicht-CFC- und CFC-Treibmitteln. Vorzugsweise werden sie durch Dosiersprayvorrichtungen verabreicht. Dosierinhalationsvorrichtungen sind bekannt und sind eine populäre pulmonale Arzneistoffabgabeform für einige Arzneistoffe. Die vorliegende Formulierung, einschließlich des Treibmittels, soll die Qualität von Absorption, Stabilität und Leistung vieler Formulierungen verbessern. Die Zusammensetzungen sind ausgewählt worden, um die Penetration durch Poren hindurch zu verstärken und die Absorption der Arzneistoffe zu erleichtern, um therapeutische Spiegel im Plasma zu erreichen. Die vorliegende Formulierung kann bukkal absorbiert werden, durch Sicherstellung, dass die Person die Formulierung nicht inhaliert, wenn sie gesprüht wird. Einer der anderen Vorteile der Verwendung eines Verneblungsgerätes oder Inhalationsgerätes ist, dass das Potential für Kontamination minimiert wird, weil die Vorrichtungen in sich geschlossen sind.

#### Zusammenfassung der Erfindung

**[0017]** Demgemäß stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Mischmizell-Formulierung bereit, die ein Arzneimittel in Mizellenform, Wasser, ein Alkalimetalllaurylsulfat in einer Konzentration von 1 bis 10 Gew.-% der Gesamtformulierung, ein pharmazeutisch annehmbares Edetat in einer Konzentration von 1 bis 10 Gew.-% der Gesamtformulierung, wenigstens ein Alkalimetallsalicylat in einer Konzentration von 1 bis 10 Gew.-% der Gesamtformulierung und wenigstens eine absorptionsverstärkende Verbindung umfasst, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Lecithin, Hyaluronsäure, pharmazeutisch annehmbaren Salzen von Hyaluronsäure, Octylphenoxypolyethoxyethanol, Glykolsäure, Milchsäure, Kamilleextrakt, Gurkenextrakt, Ölsäure, Linolensäure, Borretschöl, Nachttosenöl, Trihydroxyoxocholanyl-glycin, Glycerin, Polyglycerin, Lysin, Polylysin, Triolein und Mischungen davon, wobei jede absorptionsverstärkende Verbindung in einer Konzentration von 1 bis 10 Gew.-% der Gesamtformulierung vorliegt und die Gesamtkonzentration an absorptionsverstärkenden Verbindungen weniger als 50 Gew.-% der Formulierung beträgt, wobei das Arzneimittel ein makromolekulares Mittel mit einem Molekulargewicht von mehr als 1000 ist.

**[0018]** In einer Ausführungsform liegen das Alkalimetalllaurylsulfat, das Edetat und das Alkalimetallsalicylat jeweils in einer Konzentration von 2 bis 5 Gew.-% der Gesamtformulierung vor.

**[0019]** In einer Ausführungsform ist das Edetat ein Alkalimetalledetat. Vorzugsweise ist das Alkalimetalledetat ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Dinatriummedetat, Dikaliummedetat und Kombinationen davon.

**[0020]** In einer weiteren Ausführungsform ist das Alkalimetalllaurylsulfat Natriumlaurylsulfat.

**[0021]** In einer weiteren Ausführungsform ist das Alkalimetallsalicylat Natriumsalicylat.

**[0022]** In einer weiteren Ausführungsform ist das Lecithin ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus gesättigtem Phospholipid, z.B. dem gesättigten Phospholipid Phospholipon-H (Marke), ungesättigtem Phospholipid, z.B. dem ungesättigten Phospholipid Phospholipon-G (Marke) Phosphatidylcholin, Phosphatidylserin, Sphingomyelin, Phosphatidylethanolamin, Cephalin und Lysolecithin.

**[0023]** In einer Ausführungsform ist eine der absorptionsverstärkenden Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Hyaluronsäure, pharmazeutisch annehmbaren Salzen von Hyaluronsäure und Mi-

schungen davon, wobei die Konzentration einer solchen absorptionsverstärkenden Verbindung von etwa 1 bis etwa 5 Gew.-% beträgt.

**[0024]** In einer weiteren Ausführungsform, die für Verabreichung durch die Nasenwege geeignet ist, ist die pharmazeutische Mischmizell-Formulierung in geeigneter Weise verdünnt, um eine Reizung der Nasenwege zu vermeiden.

**[0025]** Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung stellt eine pharmazeutische Mischmizell-Formulierung bereit, die für Verabreichung mittels eines Aerosols geeignet ist und ein Arzneimittel in Mizellenform, Wasser, ein Alkalimetall-C8- bis -C22-alkylsulfat in einer Konzentration von 1 bis 10 Gew.-% der Gesamtformulierung, ein pharmazeutisch annehmbares Edetat in einer Konzentration von 1 bis 10 Gew.-% der Gesamtformulierung, wenigstens ein Alkalimetallsalicylat in einer Konzentration von 1 bis 10 Gew.-% der Gesamtformulierung und wenigstens eine absorptionsverstärkende Verbindung umfasst, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Lecithin, Hyaluronsäure, pharmazeutisch annehmbaren Salzen von Hyaluronsäure, Octylphenoxy-polyethoxyethanol, Glykolsäure, Milchsäure, Kamilleextrakt, Gurkenextrakt, Ölsäure, Linolensäure, Borretschöl, Nachtrosenöl, Menthol, Trihydroxyoxocholanyl-glycin und pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon, Glycerin, Polyglycerin, Lysin, Polylysin, Polidocanolalkylethern und Analogen davon, Triolein und Mischungen davon, wobei jede absorptionsverstärkende Verbindung in einer Konzentration von 1 bis 10 Gew.-% der Gesamtformulierung vorliegt und die Gesamtkonzentration an absorptionsverstärkenden Verbindungen weniger als 50 Gew.-% der Formulierung beträgt.

**[0026]** Noch ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung stellt sicher, dass die pharmazeutische Mischmizell-Aerosolformulierung zusätzlich i) eine Phenolverbindung, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Phenol und Methylphenol, in einer Konzentration von 1 bis 10 Gew.-% der Gesamtformulierung und ii) ein Treibmittel, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus C1-C2-Dialkylethern, Butanen, Fluorkohlenstoff-Treibmitteln, wasserstoffhaltigen Fluorkohlenstoff-Treibmitteln, Chlorfluorkohlenstoff-Treibmitteln, wasserstoffhaltigen Chlorfluorkohlenstoff-Treibmitteln und Mischungen davon, umfasst.

**[0027]** In einer Ausführungsform liegt das Alkalimetall-C8- bis -C22-alkylsulfat in einer Konzentration von 2 bis 5 Gew.-% der Gesamtformulierung vor.

**[0028]** In einer weiteren Ausführungsform ist das Alkalimetall-C8- bis -C22-alkylsulfat Natriumlaurylsulfat.

**[0029]** In einer weiteren Ausführungsform ist das Lecithin gesättigt oder ungesättigt, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Phosphatidylcholin, Phosphatidylserin, Sphingomyelin, Phosphatidylethanolamin, Cephalin und Lysolecithin.

**[0030]** In noch einer weiteren Ausführungsform ist eine der absorptionsverstärkenden Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Hyaluronsäure, pharmazeutisch annehmbaren Salzen von Hyaluronsäure, Polidocanolalkylethern, Trihydroxyoxocholanyl-glycin, Polyoxyethylenethern und Mischungen davon, wobei die Konzentration einer solchen absorptionsverstärkenden Verbindung von etwa 1 bis etwa 5 Gew.-% beträgt.

**[0031]** In noch einer weiteren Ausführungsform umfasst die Formulierung eine Kombination, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus i) Natriumlaurylsulfat, Natriumsalicylat, Dinatriumedetat, gesättigtem Phospholipid und Natriumhyaluronat; ii) Natriumlaurylsulfat, Natriumsalicylat, Dinatriumedetat, Lecithin und Natriumhyaluronat; iii) Natriumlaurylsulfat, Natriumsalicylat, Dinatriumedetat, Natriumhyaluronat und Nachtrosenöl; iv) Natriumlaurylsulfat, Natriumsalicylat, Dinatriumedetat, gesättigtem Phospholipid und Bacitracin; v) Natriumlaurylsulfat, Natriumsalicylat, Dinatriumedetat, gesättigtem Phospholipid, Natriumhyaluronat und Bacitracin; vi) Natriumlaurylsulfat, Natriumsalicylat, Dinatriumedetat, Natriumhyaluronat, Ölsäure und Gamma-Linolsäure; vii) Natriumlaurylsulfat, Natriumsalicylat, Dinatriumedetat, gesättigtem Phospholipid und Glykolsäure; und viii) Natriumlaurylsulfat, Natriumsalicylat, Dinatriumedetat, gesättigtem Phospholipid, Glykolsäure und Milchsäure.

**[0032]** Vorzugsweise beträgt das Verhältnis von Arzneimittel, z.B. Insulin, zu Treibmittel von 1:19 bis 1:3.

**[0033]** In einer weiteren Ausführungsform ist das Treibmittel ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Tetrafluoroethan, Tetrafluorpropan, Dimethylfluorpropan, Heptafluorpropan, Dimethylether, n-Butan und Isobutan.

**[0034]** In noch einer weiteren Ausführungsform ist die pharmazeutische Mischmizell-Formulierung in einem Aerosolabgabebehälter enthalten.

**[0035]** Für insulinhaltige und einige andere Formulierungen kann die Formulierung auch wenigstens ein anorganisches Salz enthalten, das Kanäle im Gastrointestinaltrakt öffnet und zusätzlich Stimulation bereitstellen kann, um Insulin freizusetzen. Nicht-beschränkende Beispiele für anorganische Salze sind Natrium-, Kalium-, Calcium- und Zinksalze, insbesondere Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Calciumchlorid, Zinkchlorid und Natriumbicarbonat.

**[0036]** Es wird von den Fachleuten anerkannt werden, dass es für viele pharmazeutische Formulierungen üblich ist, wenigstens ein Antioxidationsmittel zuzusetzen, um Abbau und Oxidation der pharmazeutisch wirksamen Inhaltsstoffe zu verhindern. Es wird von den Fachleuten auch verstanden werden, dass Färbemittel, Geschmacksstoffe und nicht-therapeutische Mengen anderer Verbindungen in der Formulierung eingeschlossen sein können. Typische Geschmacksstoffe sind Menthol und Sorbitol.

**[0037]** In einer Ausführungsform ist das Antioxidationsmittel ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Tocopherol, Deteroxim-Mesylat, Methylparaben, Ethylparaben und Ascorbinsäure und Mischungen davon. Ein bevorzugtes Antioxidationsmittel ist Tocopherol.

**[0038]** In einer bevorzugten Ausführungsform ist wenigstens ein Proteaseinhibitor zur Formulierung zugesetzt, um den Abbau des Arzneimittels durch die Wirkung proteolytischer Enzyme zu hemmen. Von den bekannten Proteaseinhibitoren sind die meisten bei Konzentrationen von 1 bis 3 Gew.-% der Formulierung wirksam.

**[0039]** Nicht-beschränkende Beispiele für wirksame Proteaseinhibitoren sind Bacitracin, Sojabohnentrypsin, Aprotinin und Bacitracin-Derivate, z.B. Bacitracinmethylendisalicylat. Bacitracin ist der wirksamste der genannten, wenn verwendet in Konzentrationen von 1,5 bis 2 Gew.-%. Sojabohnentrypsin und Aprotinin können in Konzentrationen von etwa 1 bis 2 Gew.-% der Formulierung verwendet werden.

**[0040]** Die für Verabreichung durch orale Schleimhautmembranen geeignete Formulierung kann in kaubarer Form vorliegen, wobei es in diesem Falle notwendig sein wird, Inhaltsstoffe zuzusetzen, die für eine solche Form geeignet sind. Solche Inhaltsstoffe schließen Guar gummi, pulverisierten Akaziengummi, Carrageenin, Bienenwachs und Xanthan gummi ein.

**[0041]** Das Arzneimittel kann ausgewählt sein aus einer breiten Vielfalt von makromolekularen Mitteln, in Abhängigkeit von der zu behandelnden Erkrankung, mit Molekulargewichten von mehr als etwa 1.000 und insbesondere zwischen etwa 1.000 und 2.000.000. Bevorzugte Arzneimittel sind ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Insulin, Heparin, sogenanntem Heparin mit niedrigem Molekulargewicht, Hirulog, Hirugen, Huri-din, Interferonen, Interleukinen, Cytokinen, mono- und polyklonalen Antikörpern, Immunoglobulinen, chemotherapeutischen Mitteln, Vakzinen, Glykoproteinen, bakteriellen Toxoiden, Hormonen, Calcitoninen, insulin-ähnlichen Wachstumsfaktoren (IGF), glucagonähnlichen Peptiden (GLP-1), großmolekularen Antibiotika, proteinbasierten thrombolytischen Verbindungen, Plättcheninhibitoren, DNA, RNA, Gentherapie, Anti-Sense-Oligonucleotiden und kleinemolekularen Arzneistoffe, z.B. Opioiden, Narkotika, Analgetika, NSAIDS, Steroide, Hypnotika, pharmazeutischen Zubereitungen für die Behandlung von chronischem Schmerz, Morphin und dergleichen.

**[0042]** Die vorliegende Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung bereit, die zur Verabreichung durch transdermale Membranen geeignet ist, welches umfaßt:

- a) Herstellen einer Arzneimittelformulierung in Mizellenform in einem wässrigem Medium, das ein Alkalimetallsalicylat in einer Konzentration von 1 bis 10 Gew.-% der wässrigen mizellären Arzneimittelformulierung, ein Alkalimetall-C8- bis -C22-alkylsulfat in einer Konzentration von 1 bis 10 Gew.-% der wässrigen mizellären Arzneimittelformulierung und ein pharmazeutisch annehmbares Edetat in einer Konzentration von 1 bis 10 Gew.-% der wässrigen mizellären Arzneimittelformulierung aufweist;
- b) langsames Zugeben der mizellären Arzneimittelformulierung unter kräftigem Mischen zu wenigstens einer der absorptionsverstärkenden Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Lecithin, Hyaluronsäure, pharmazeutisch annehmbaren Salzen von Hyaluronsäure, Octylphenoxypolyethoxyethanol, Glykolsäure, Milchsäure, Kamilleextrakt, Gurkenextrakt, Ölsäure, Linolensäure, Borretschöl, Nachtroosenöl, Trihydroxyoxocholanyl-glycin, Glycerin, Polyglycerin, Lysin, Polylysin, Triolein und Mischungen davon, um eine Mischmizell-Formulierung zu bilden,

wobei die absorptionsverstärkenden Verbindungen jeweils in einer Konzentration von 1 bis 10 Gew.-% der Gesamtformulierung vorliegen und die Gesamtkonzentration an Alkalimetallsalicylat, Alkalimetalllaurylsulfat, Edetat und absorptionsverstärkenden Verbindungen weniger als 50 Gew.-% der Formulierung beträgt, wobei das

Arzneimittel ein makromolekulares Mittel mit einem Molekulargewicht von mehr als 1000 ist.

**[0043]** In einer Ausführungsform stellt das Verfahren einen zusätzlichen Schritt des Zugebens, unter kontinuierlichem kräftigen Mischen, wenigstens einer absorptionsverstärkenden Verbindung bereit, die von derjenigen verschieden ist, die in Schritt b) zugegeben wird, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Lecithin, Hyaluronsäure, pharmazeutisch annehmbaren Salzen von Hyaluronsäure, Octylphenoxypolyethoxyethanol, Glykolsäure, Milchsäure, Kamilleextrakt, Gurkenextrakt, Ölsäure, Linolensäure, Borretschöl, Nachtrosenöl, Trihydroxyoxocholanyl-glycin, Glycerin, Polyglycerin, Lysin, Polylysin, Triolein und Mischungen davon.

**[0044]** In einer Ausführungsform ist das Alkalimetalllaurylsulfat Natriumlaurylsulfat.

**[0045]** In einer weiteren Ausführungsform ist das Alkalimetallsalicylat Natriumsalicylat.

**[0046]** In einer weiteren Ausführungsform kann das Alkalimetalledetat ausgewählt sein aus der Gruppe, bestehend aus Dinatriumedetat und Dikaliumedetat.

**[0047]** In noch einer weiteren Ausführungsform hat die Formulierung eine Kombination, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus i) gesättigtem Phospholipid und Natriumhyaluronat; ii) gesättigtem Phospholipid und Glykolsäure; iii) Lecithin und Natriumhyaluronat; iv) gesättigtem Phospholipid, Glykolsäure und Milchsäure; v) Natriumhyaluronat und Nachtrosenöl; vi) gesättigtem Phospholipid und Bacitracin; vii) gesättigtem Phospholipid, Natriumhyaluronat und Bacitracin; und viii) Natriumhyaluronat, Ölsäure und Gamma-Linolensäure.

**[0048]** Die vorliegende Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Mischmizell-Formulierung bereit, die geeignet ist zur Verabreichung mittels eines Aerosols, welches umfaßt:

- a) Herstellen einer Arzneimittelformulierung in Mizellenform in einem wässrigem Medium, das ein Alkalimetall-C<sub>8</sub>- bis -C<sub>22</sub>-alkylsulfat in einer Konzentration von 1 bis 10 Gew.-% der wässrigen mizellären Arzneimittelformulierung, ein pharmazeutisch annehmbares Edetat in einer Konzentration von 1 bis 10 Gew.-% der wässrigen mizellären Arzneimittelformulierung, ein Alkalimetallsalicylat in einer Konzentration von 1 bis 10 Gew.-% der wässrigen mizellären Arzneimittelformulierung, aufweist;
- b) langsames Zugeben der mizellären Protein-Arzneimittelformulierung zu wenigstens einer absorptionsverstärkenden Verbindung, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Lecithin, Hyaluronsäure, pharmazeutisch annehmbaren Salzen von Hyaluronsäure, Octylphenoxypolyethoxyethanol, Glykolsäure, Milchsäure, Kamilleextrakt, Gurkenextrakt, Ölsäure, Linolensäure, Borretschöl, Nachtrosenöl, Menthol, Trihydroxyoxocholanyl-glycin und pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon, Glycerin, Polyglycerin, Lysin, Polylysin, Polidocanolalkylethern und Analogen davon, Triolein und Mischungen davon, während kräftig gemischt wird, um eine Mischmizell-Zusammensetzung zu bilden; und fakultativ
- c) einen zusätzlichen Schritt des Zugebens, unter weiterem kräftigen Mischen, wenigstens einer absorptionsverstärkenden Verbindung, die von derjenigen verschieden ist, die in Schritt b) zugegeben wird, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Lecithin, Hyaluronsäure, pharmazeutisch annehmbaren Salzen von Hyaluronsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Kamilleextrakt, Gurkenextrakt, Ölsäure, Linolensäure, Linolensäure, Monoolein, Borretschöl, Nachtrosenöl, Glycerin, Polyglycerin, Lysin, Polylysin, Triolein, Polyoxyethylethern und Analogen davon, Polidocanolalkylethern und Analogen davon und Mischungen davon;
- d) Mischen der Mischmizell-Zusammensetzung, die aus den Schritten a) bis c) resultiert, mit einer Phenol-Verbindung, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Phenol, m-Cresol und Mischungen davon; und anschließend
- e) Einbringen der Formulierung in einen Aerosolabgabebehälter und Beschicken des Abgabebehälters mit einem Treibmittel;

wobei jede der absorptionsverstärkenden Verbindungen in einer Konzentration von 1 bis 10 Gew.-% der Gesamtformulierung vorliegt und die Gesamtkonzentration an Alkalimetallsalicylat, Alkalimetall-C<sub>8</sub>- bis -C<sub>22</sub>-alkylsulfat, Edetat und absorptionsverstärkenden Verbindungen weniger als 50 Gew.-% der Formulierung beträgt, wobei das Arzneimittel ein makromolekulares Mittel mit einem Molekulargewicht von mehr als 1.000 ist.

**[0049]** Das kräftige Mischen kann durchgeführt werden unter Verwendung von Hochgeschwindigkeitsrührern, z.B. magnetischen Rührern oder Propellerrührern, oder durch Beschallung.

**[0050]** In einer Ausführungsform wird die Mischmizell-Formulierung durch Beschallung der wässrigen mizellären Arzneimittelzusammensetzung in Gegenwart von Lecithin gebildet.

## Detaillierte Beschreibung bevorzugter Ausführungsformen

**[0051]** Die vorliegende Erfindung stellt ein verbessertes Verfahren zur Verabreichung von makromolekularen (hohes Molekulargewicht) Arzneimitteln insbesondere durch die Membranen in der Nase, dem Mund, der Vagina oder dem Rektum bereit. Die bevorzugte Verabreichung erfolgt durch Mund- und Nasenhöhlen. Die Arzneimittel decken ein breites Spektrum von Mitteln ab, einschließlich Proteinen, Peptiden, Hormonen, Vakzinen und Arzneistoffen. Die Molekulargewichte der makromolekularen Arzneimittel liegen oberhalb 1.000, insbesondere zwischen 1.000 und 2.000.000.

**[0052]** Hormone, die mit der vorliegenden Erfindung verabreicht werden können, schließen zum Beispiel Thyroide, Androgene, Estrogene, Prostaglandine, Somatotropine, Gonadotropine, Erythropoetin, Interferone, Interleukine, Steroide und Cytokine ein. Vakzine, die mit der vorliegenden Erfindung verabreicht werden können, schließen bakterielle und virale Vakzine ein, wie etwa Vakzine für Hepatitis, Influenza, Tuberkulose, Kanarienvogelpocken, Hühnerpocken, Masern, Mumps, Röteln, Pneumonie, BCG, HIV und AIDS. Bakterielle Toxoide, die unter Verwendung der vorliegenden Erfindung verabreicht werden können, schließen Diphtherie, Tetanus, Pseudomonas und Mycobacterium tuberculosis ein. Beispiele für spezifische kardiovaskuläre oder thrombolytische Mittel schließen Heparin, Hirugen, Hirulos und Hirudin ein. Große Moleküle, die nützlichweise mit der vorliegenden Erfindung verabreicht werden, schließen monoklonale Antikörper, polyklonale Antikörper und Immunoglobine ein.

**[0053]** Wie man verstehen wird, ist die Konzentration des Arzneimittels eine Menge, die ausreichend ist, um bei der Behandlung oder Verhinderung einer Erkrankung wirksam zu sein oder um einen physiologischen Zustand in einem Tier oder Menschen zu regulieren. Die Konzentration oder Menge an Arzneimittel, die verabreicht wird, wird von den Parametern abhängen, die für das Mittel und die Verabreichungsmethode, z.B. oral, nasal, bestimmt sind. Nasale Formulierungen neigen zum Beispiel dazu, viel niedrigere Konzentrationen einiger Inhaltsstoffe zu erfordern, um Reizung oder Brennen der Nasenwege zu vermeiden. Es ist manchmal wünschenswert, eine orale Formulierung bis zu 10- bis 100-mal zu verdünnen, um eine geeignete nasale Formulierung bereitzustellen.

**[0054]** Die Mischmizell-Formulierung wird hergestellt, indem zunächst eine erste mizelläre Zusammensetzung hergestellt wird, die die pharmazeutisch wirksamen Mittel, Alkalimetall-C<sub>8</sub>- bis -C<sub>22</sub>-alkylsulfat, Edetat und Alkalimetallsalicylat enthält. Für diese Zusammensetzungen, die für Verabreichung durch die Nasen-, Mund-, Vaginal- oder Rektalhöhlen gedacht sind, wird dann die erste mizelläre Zusammensetzung zu wenigstens einer der absorptionsverstärkenden Verbindungen zugegeben, um eine Mischmizell-Zusammensetzung zu bilden. Wenigstens eine weitere absorptionsverstärkende Verbindung kann ebenfalls anschließend zugegeben werden. Vorzugsweise ist die erste absorptionsverstärkende Verbindung Lecithin.

**[0055]** Wenn man die Aerosolformulierung herstellt, werden dann das Phenol und/oder m-Cresol und/oder isotonische Mittel zugegeben. Die Formulierung wird dann in einen Aerosolabgabebehälter gegeben und der Abgabebehälter mit Treibmittel beschickt.

**[0056]** Die bevorzugten Treibmittel sind wasserstoffhaltige Chlorfluorkohlenstoffe, wasserstoffhaltige Fluorkohlenstoffe, Dimethylether und Diethylether. Noch bevorzugter ist Hydrofluoralkan (HFA) 134a (1,1,1,2-Tetrafluorethan).

**[0057]** Obgleich die vorliegende Erfindung breite Anwendbarkeit hat, wird die Erfindung im folgenden unter besonderer Bezugnahme auf Insulin und seiner Analogen beschrieben, die zur Behandlung von Diabetes verwendet werden.

**[0058]** Wie hierin zuvor angegeben, erfordern die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, dass die pharmazeutische Formulierung in Mischmizell-Form vorliegt.

**[0059]** Im Falle von Insulin, das zur Verabreichung durch Nasen- oder Mundhöhlen gedacht ist, kann die erste mizelläre Lösung hergestellt werden, indem eine Pufferlösung zu pulverisiertem Insulin zugegeben und dann gerührt wird, bis das Pulver gelöst ist und eine klare Lösung erhalten ist. Eine typische Pufferlösung ist eine wässrige Lösung von Natriumsalicylat und Natriumlaurylsulfat und Dinatriummedetat. Typische Konzentrationen von Natriumsalicylat und Natriumlaurylsulfat in der wässrigen Lösung sind etwa 1 bis 10 Gew.-% jeder Verbindung in der Lösung. Typischerweise liegt Insulin in der mizellären Lösung in einer Menge vor, die eine Konzentration von etwa 2 bis 4 Gew.-% der Endformulierung ergeben wird. Typischerweise kann die Konzentration etwa 10 Gew.-% der ersten mizellären Zusammensetzung betragen.

**[0060]** Die mizelläre Lösung wird dann langsam zur ersten absorptionsverstärkenden Verbindung, z.B. Lecithin, zugegeben, während kräftig gemischt wird, z.B. durch Beschallung, um eine Mischmizell-Liposomenlösung zu bilden. Wenigstens eine weitere absorptionsverstärkende Verbindung, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Lecithin, Hyaluronsäure, pharmazeutisch annehmbaren Salzen von Hyaluronsäure, Octylphenoxypolyethoxyethanol, Glykolsäure, Milchsäure, Kamilleextrakt, Gurkenextrakt, Ölsäure, Linolensäure, Borretschöl, Nachtrofenöl, Trihydroxyoxocholanylglycin, Glycerin, Polyglycerin, Lysin, Polylysin, Triolein, wird dann zugegeben. Das Mischen wird mit einem Hochgeschwindigkeitsmischer oder Beschallungsgerät durchgeführt, um gleichförmige Mizellen-Teilchengrößenverteilung in der Formulierung sicherzustellen.

**[0061]** Jede der absorptionsverstärkenden Verbindungen, wenn vorhanden, liegt in einer Konzentration von 1 bis 10 Gew.-% der Gesamtformulierung vor.

**[0062]** Bevorzugte Salze von Hyaluronsäure sind Alkalimetallhyaluronate, Erdalkalihyaluronate und Aluminiumhyaluronat. Das bevorzugte Salz ist Natriumhyaluronat. Die bevorzugte Konzentration von Hyaluronsäure oder pharmazeutisch annehmbaren Salzen von Hyaluronsäure beträgt 1 bis 5 Gew.-% der Gesamtformulierung. Ein noch bevorzugter Bereich beträgt von 1,5 bis 3,5 Gew.-% der Gesamtformulierung.

**[0063]** Andere Inhaltsstoffe können zur Mischmizell-Lösung zugegeben werden. Zum Beispiel können Geschmacksstoffe, Antioxidationsmittel, Salze, Proteaseinhibitoren oder andere pharmazeutisch annehmbare Verbindungen zugegeben werden.

**[0064]** Im allgemeinen beträgt die Größe der Mizellenteilchen in der Lösung etwa 1 bis 10 nm und bevorzugter von 1 bis 5 nm. Solch eine Größenverteilung stellt effektive Absorption der Formulierung und daher des Arzneimittels durch die Membran, zum Beispiel die Membranen in den Mund- und Nasenhöhlen, sicher.

**[0065]** Die spezifischen Konzentrationen der wesentlichen Inhaltsstoffe können mit relativ einfachen Experimenten bestimmt werden. Für Absorption durch die Nasen- und Mundhöhlen ist es oft wünschenswert, die Dosierung zu erhöhen, z.B. zu verdoppeln oder zu verdreifachen, die normalerweise für Injektion oder Verabreichung durch den Gastrointestinaltrakt erforderlich ist.

**[0066]** Wie man verstehen wird, wird die Menge jeder Komponente der Formulierung in Abhängigkeit vom Arzneimittel und der Verabreichungsstelle variieren. Bevorzugte Formulierungen für orale oder nasale Verabreichung haben die folgenden Kombinationen: i) Natriumlaurylsulfat, Natriumsalicylat, Dinatriumedetat, Phospholipon-H und Natriumhyaluronat; ii) Natriumlaurylsulfat, Natriumsalicylat, Dinatriumedetat, Lecithin und Natriumhyaluronat; iii) Natriumlaurylsulfat, Natriumsalicylat, Dinatriumedetat, Natriumhyaluronat und Nachtrofenöl; iv) Natriumlaurylsulfat, Natriumsalicylat, Dinatriumedetat, Phospholipon-H und Bacitracin; v) Natriumlaurylsulfat, Natriumsalicylat, Dinatriumedetat, Phospholipon-H, Natriumhyaluronat und Bacitracin; und vi) Natriumlaurylsulfat, Natriumsalicylat, Natriumedetat, Natriumhyaluronat, Ölsäure und Gamma-Linolsäure.

**[0067]** Für Aerosolformulierungen ist die Zugabe einer Mischung von Phenol und m-Cresol bevorzugt. Solch eine Aerosolformulierung kann dann in einen Aerosolabgabebehälter gegeben und dann mit einem Treibmittel, vorzugsweise einem Nicht-CFC-Treibmittel, beschickt werden.

**[0068]** Die therapeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können bei Raumtemperatur oder bei einer kalten Temperatur gelagert werden. Lagerung von Protein-Arzneistoffen erfolgt vorzugsweise bei einer kalten Temperatur, um den Abbau der Arzneistoffe zu verhindern und deren Lagerdauer zu verlängern.

**[0069]** Wie hierin zuvor angegeben, sind im allgemeinen orale und nasale Membranen die bevorzugten Verabreichungsstellen, aber die Zusammensetzung kann an die rektale und vaginale Schleimhaut verabreicht werden. Entsprechend dem physiologisch aktiven Peptid oder Protein, das verwendet wird, der Dosierungsform und der Verabreichungsstelle kann eine spezifische Verabreichungsmethode ausgewählt werden.

**[0070]** Die Formulierung dieser Erfindung wird im allgemeinen als mikrofeine Mischmizell-Teilchen (1 bis 10 nm oder kleiner) mittels der Herstellungsmethoden und Charakteristika geeigneter Kombinationen von verwendeten Absorptionsverstärkern hergestellt werden.

**[0071]** Für orale und nasale Verabreichung sind Sprays bevorzugt, aber Tropfen, Kautabletten, Kaugummi und andere geeignete Formen können ebenfalls verwendet werden. Nutzung von Zerstäuber- oder Aerosol-Sprühvorrichtungen (Dosierinhalationsgeräten oder Vernebelungsgeräten) kann eingesetzt werden, um

die Teilchengröße für effektive Inhalation aus der Nasen- oder Mundhöhle weiter zu verringern, sodass der Arzneistoff erfolgreich die spezifische Stelle erreichen und absorbiert werden kann. Es ist auch möglich, ein Arzneistoffabgabesystem einzusetzen, sodass eine magensaftresistente Beschichtung auf die Gelatine kapsel aufgebracht wird, um zu bewirken, dass die Mizellen erst im Zwölffingerdarm oder in der Nähe des Dickdarms und nicht im Magen freigesetzt werden.

**[0072]** Die Erfindung wird durch Bezugnahme auf die folgenden Beispiele veranschaulicht.

#### Beispiel 1

**[0073]** Ein erstes Experiment wurde durchgeführt, um Daten für Vergleichszwecke zu liefern. Dieses Beispiel fällt nicht in den Schutzzumfang der vorliegenden Erfindung.

**[0074]** Eine Lösung wurde hergestellt unter Verwendung von 0,5 g Natriumlaurylsulfat, 0,5 g Natriumsalicylat und 0,25 g Dinatriumedetat, gelöst in 10 ml Wasser. Zu dieser Lösung wurden 40 mg (1.000 Einheiten) Insulin zugegeben und vollständig unter Rühren gelöst, um eine Insulinlösung mit etwa 100 Einheiten/ml zu ergeben.

**[0075]** In einem Satz von Tests wurden fünf gesunde nicht-diabetische menschliche Freiwillige mit Insulin durch Injektion getestet. In einem anderen Satz von Tests wurden die Freiwilligen mit oral eingenommenem Insulin getestet. Die Freiwilligen fasteten von Mitternacht vor dem Test, ohne während der 4-stündigen Studie Nahrung zu sich zu nehmen.

**[0076]** Am ersten Tag erhielten die Freiwilligen 10 Einheiten Insulin durch Injektion (reguläres schnellwirkendes Insulin, erhältlich von Eli Lilly). Am zweiten Tag erhielten die Freiwilligen 100 Einheiten (1 ml Volumen pro Tropfen, ungefähr 20 Tropfen) des oben hergestellten oralen Insulins (das 10-fache der Injektionsdosis). In beiden Tests wurden die Blutglucosespiegel alle 15 Minuten durch Bayers Glucometer Elite überwacht.

**[0077]** Die durchschnittlichen Ergebnisse für die fünf Freiwilligen des Versuches am ersten Tag (subkutane Injektion mit 10 Einheiten) waren wie folgt:

Tabelle I

Zeit*:	0	15	30	60	75	90	120	150	180
Durchschnitt:	5,8	5,8	5,4	5,0	4,6	4,3	3,8	3,6	3,4
Zeit*:	210	240							
Durchschnitt:	4,2	4,5							

\* Zeit in Minuten

**[0078]** Die Ergebnisse für jeden der fünf Freiwilligen des Versuches des zweiten Tages (orale Tropfen mit 100 Einheiten) waren wie folgt:

Tabelle II

Zeit*:	0	15	30	60	75	90	120	150	180
Patienten-Nr.:									
1	6,2	5,8	5,2	5,0	4,9	5,0	5,0	4,8	4,7
2	5,8	5,4	5,0	4,7	4,9	4,3	5,0	5,5	5,2
3	4,8	4,6	4,3	4,3	4,4	4,6	4,8	4,7	5,2
4	6,6	6,1	5,8	5,5	5,1	4,9	5,0	5,0	5,9
5	6,0	5,8	5,7	5,5	5,1	4,8	4,7	4,9	5,0
Zeit*:	210	240							
Patienten-Nr.:									
1	5,5	6,0							
2	5,8	6,1							
3	5,5	5,1							
4	6,2	6,8							
5	5,9	6,7							

\* Zeit in Minuten

**[0079]** Diese Tests zeigen, dass, verglichen mit der Injektionsmethode, orales Insulin ein schnelleres Einsetzen der Wirkung ergibt und Blutglucosespiegel ohne Schaffung eines hypoglykämischen Zustandes senkt. Aufgrund der Leberglucoseproduktion gab es einen Rebound-Effekt. Man glaubt, dass dies auf der unvollständigen Absorption von Insulin beruht.

#### Beispiel 2

**[0080]** Ein weiteres Experiment, nicht innerhalb des Schutzzumfanges der vorliegenden Erfindung, wurde für Vergleichszwecke durchgeführt.

**[0081]** Orales Insulin (100 Einheiten) wurde in Phospholipon-H (10 mg) ohne irgendwelches/n Natriumlaurylsulfat, Natriumsalicylat, Edetat oder Absorptionsverstärker formuliert, um seine Wirksamkeit zur Senkung der Blutglucose in einem gefasteten Zustand für gesunde Freiwillige zu bewerten.

**[0082]** Die Freiwilligen wurden gebeten, über Nacht zu fasten und kein Frühstück vor der Dosierung zu sich zu nehmen. Die Freiwilligen wurden gebeten, diese orale Insulinformulierung in ihren Mund zu nehmen und sie zu schlucken. Blutglucosespiegel wurden alle 15 Minuten unter Verwendung von Bayers Glucometer Elite für 3 Stunden überwacht, und die durchschnittlichen Ergebnisse für 5 Freiwillige sind in Tabelle III dargestellt.

Tabelle III

Zeit*:	0	15	30	45	60	75	90	120	150	180
Durchschnitt:	5,6	5,8	5,8	5,7	5,7	5,8	5,7	5,7	5,8	5,7

\* Zeit in Minuten

**[0083]** Dies zeigt, dass oral verabreichtes Insulin mit Lecithin allein keine Wirkung auf die Senkung der Blutglucose hat.

#### Beispiel 3

**[0084]** Ein weiteres Experiment, nicht innerhalb des Schutzzumfanges der vorliegenden Erfindung, wurde für Vergleichszwecke durchgeführt.

**[0085]** Orales Insulin (100 Einheiten) wurde mit Natriumsalicylat und Alkalimetalledetat (beide 5 Gew.-%) formuliert, um seine Wirksamkeit auf die Senkung von Blutglucose in einem gefasteten Zustand bei gesunden Freiwilligen zu bewerten.

**[0086]** Die Freiwilligen wurden gebeten, über Nacht zu fasten und kein Frühstück vor der Dosierung einzunehmen. Die Freiwilligen wurden gebeten, diese orale Insulinformulierung in ihren Mund zu nehmen und sie zu schlucken. Blutglucosespiegel wurden alle 15 Minuten unter Verwendung von Bayers Glucometer Elite für 3 Stunden überwacht, und die durchschnittlichen Ergebnisse für 5 Freiwillige sind in Tabelle IV dargestellt.

Tabelle IV

Zeit*:	0	15	30	45	60	75	90	120	150	180
Durchschnitt:	5,8	5,8	5,8	5,9	5,8	5,9	5,7	5,9	6,2	6,0

\* Zeit in Minuten

**[0087]** Dies zeigt, dass oral verabreichtes Insulin mit Natriumsalicylat und Alkalimetalledetat allein keine Wirkung auf die Senkung von Blutglucose hat. Zusätzlich bewirkte diese Formulierung Reizung und Brenngefühl, was mehrere Stunden andauerte.

#### Beispiel 4

**[0088]** Ein weiteres Experiment, nicht innerhalb des Schutzzumfanges der vorliegenden Erfindung, wurde für Vergleichszwecke durchgeführt.

**[0089]** Orales Insulin (100 Einheiten) wurde unter Verwendung von Natriumsalicylat und Alkalimetalledetat (beide 5 Gew.-%) mit Phospholipon-H (10 mg) formuliert und an gesunden Personen getestet. Blutglucose-

spiegel wurden alle 15 Minuten unter Verwendung von Bayers Glucometer Elite für 3 Stunden überwacht, und die Ergebnisse sind in Tabelle V dargestellt.

Tabelle V

Zeit*:	0	15	30	45	60	90	120	180
Durchschnitt:	5,3	5,3	5,3	5,4	5,6	5,7	5,7	5,8

\* Zeit in Minuten

**[0090]** Dies zeigt, dass oral verabreichtes Insulin mit Natriumsalicylat, Alkalimetalledetat und Phospholipon-H keine Wirkung auf die Senkung von Blutglucose hat.

## Beispiel 5

**[0091]** Ein weiteres Experiment, nicht innerhalb des Schutzzumfanges der vorliegenden Erfindung, wurde für Vergleichszwecke durchgeführt.

**[0092]** Orales Insulin (50 Einheiten) wurde unter Verwendung von lediglich Alkalimetalllaurylsulfat (5 Gew.-%) formuliert. Blutglucosespiegel wurden alle 15 Minuten unter Verwendung von Bayers Glucometer Elite für 3 Stunden überwacht, und die durchschnittlichen Ergebnisse für vier Freiwillige sind in Tabelle VI dargestellt.

Tabelle VI

Zeit*:	0	15	30	60	90	120	180
Durchschnitt:	5,8	5,6	5,4	5,3	5,4	5,4	5,6

\* Zeit in Minuten

**[0093]** Diese Daten zeigen, dass oral verabreichtes Insulin mit lediglich Alkalimetalllaurylsulfat geringe Stoffwechselwirkung auf die Senkung von Blutglucose bei gesunden Personen hat. Diese Formulierung bewirkte beträchtliches Brenngedühl und Reizung bei den Personen und hielten für zwei Tage an.

## Beispiel 6

**[0094]** Noch ein weiteres Experiment, im Schutzzumfang der vorliegenden Erfindung, wurde durchgeführt.

**[0095]** Orales Mischmizell-Insulin (50 Einheiten) wurde unter Verwendung von Alkalimetalllaurylsulfat und Natriumsalicylat (beide 4,4 Gew.-%) und Alkalimetalledetat (2,2 Gew.-%) mit Phospholipon-H (10 mg) formuliert und an gesunden Freiwilligen getestet.

**[0096]** Das Verfahren umfasste das Vermischen des Natriumlaurylsulfats, Natriumsalicylats und Alkalimetalledetats mit Wasser in einem Becherglas mit einem Magnetrührer bei mittlerer Geschwindigkeit, bis die Inhaltsstoffe gelöst waren, um Pufferlösung zu bilden. Insulinpulver wurde in ein Becherglas gegeben, und zu diesem Pulver wurde die Pufferlösung zugegeben.

**[0097]** Die Lösung wurde kontinuierlich unter Verwendung eines magnetischen Rührkerns gerührt, bis das gesamte Insulinpulver gelöst und eine klare Lösung erhalten war. Die so gebildete mizelläre Lösung wurde in sauberen Glasflaschen gelagert und gekühlt.

**[0098]** Liposomales Mischmizell-Insulin wurde dann in einem Becherglas hergestellt, in das das Phospholipon-H und eine kleine Menge Isopropylalkohol gegeben wurden. Die Mischung bei einer hohen Geschwindigkeit (1000 UPM) für etwa 10 Minuten gerührt, um vollständige Lösung des Phospholipon-H sicherzustellen. Zu dieser Lösung wurde die mizelläre Insulinlösung sehr langsam, tropfenweise, unter Verwendung eines Glastropfers unter kontinuierlichem Rühren bei einer hohen Geschwindigkeit zugegeben. Die Lösung wurde kontinuierlich für weitere 30 Minuten bei einer hohen Geschwindigkeit gerührt, um gleichmäßige Mizellenteilchen-Größenverteilung sicherzustellen.

**[0099]** Proben der Mischmizell-Lösung wurden von den Freiwilligen oral eingenommen.

**[0100]** Blutglucosespiegel wurden alle 15 Minuten unter Verwendung von Bayers Glucometer Elite für 3 Stunden überwacht, und die durchschnittlichen Ergebnisse für 5 Freiwillige sind in Tabelle VII dargestellt.

Tabelle VII

Zeit*:	0	15	30	45	60	90	120	150	180
Durchschnitt:	6,5	6,1	5,5	5,3	5,3	5,4	5,5	5,5	5,5

\* Zeit in Minuten

**[0101]** Diese Daten zeigen, dass oral verabreichtes Insulin mit Alkalimetalllaurylsulfat, kombiniert mit dem Natriumsalicylat und Alkalimetalledetat mit Phospholipon-H, einen kleinen Stoffwechseleffekt auf Blutglucosespiegel in gesunden Freiwilligen hat.

## Beispiel 7

**[0102]** Ein Experiment, im Schutzzumfang der vorliegenden Erfindung, wurde durchgeführt. In diesem Beispiel war die Formulierung für orale Verabreichung.

**[0103]** Orales Insulin (50 Einheiten) wurde unter Verwendung von Alkalimetalllaurylsulfat und Natriumsalicylat (beide 4,4 Gew.-%) und Alkalimetalledetat (2,2 Gew.-%) mit Phospholipon-H (10 mg) und Natriumhyaluronat (1,1 Gew.-%) formuliert. Diese Formulierung wurde an gesunden Personen unter Fastenbedingungen getestet.

**[0104]** Das Verfahren umfasste das Vermischen des Natriumlaurylsulfats, Natriumsalicylats und Alkalimetalledetats mit Wasser in einem Becherglas mit einem Magnetrührer bei mittlerer Geschwindigkeit, bis die Inhaltsstoffe gelöst waren, um Pufferlösung zu bilden. Insulinpulver wurde in ein Becherglas gegeben, und zu diesem Pulver wurde die Pufferlösung zugegeben. Die Lösung wurde kontinuierlich unter Verwendung eines magnetischen Rührkerns gerührt, bis das gesamte Insulinpulver gelöst und eine klare Lösung erhalten war. Die so gebildete mizelläre Lösung wurde in sauberen Glasflaschen gelagert und gekühlt.

**[0105]** Liposomales Mischmizell-Insulin wurde dann in einem Becherglas hergestellt, in das das Phospholipon-H und eine kleine Menge Isopropylalkohol gegeben wurden. Die Mischung wurde bei einer hohen Geschwindigkeit (1000 UPM) für etwa 10 Minuten gerührt, um vollständige Lösung des Phospholipon-H sicherzustellen. Zu dieser Lösung wurde die mizelläre Insulinlösung sehr langsam, tropfenweise, unter Verwendung eines Glastropfers, unter kontinuierlichem Rühren bei einer hohen Geschwindigkeit zugegeben. Die Lösung wurde kontinuierlich für weitere 30 Minuten bei einer hohen Geschwindigkeit gerührt, um gleichförmige Mizellenteilchen-Größenverteilung sicherzustellen. Das Hyaluronat und kleine Mengen Menthol und Sorbitol wurden dann unter kontinuierlichem Rühren zugegeben.

**[0106]** Proben der Mischmizell-Lösung wurden von den Freiwilligen oral eingenommen.

**[0107]** Blutglucosespiegel wurden alle 15 Minuten unter Verwendung von Bayers Glucometer Elite für 3 Stunden überwacht, und die durchschnittlichen Ergebnisse für 5 Freiwillige sind in Tabelle VIII dargestellt.

Tabelle VIII

Zeit*:	0	15	30	45	60	90	120	150	180
Durchschnitt:	6,5	5,9	5,6	5,4	4,9	5,0	4,9	5,2	5,4

\* Zeit in Minuten

**[0108]** Diese Daten zeigen, dass oral verabreichtes Insulin mit Alkalimetalllaurylsulfat, Natriumsalicylat, Alkalimetalledetat, Phospholipon-H und Natriumhyaluronat besser zu einer Senkung der Blutglucosespiegel bei gesunden Personen geführt hat als die oben erwähnten Formulierungen.

## Beispiel 8

**[0109]** Ein weiteres Experiment, im Schutzzumfang der vorliegenden Erfindung, wurde durchgeführt. In diesem Beispiel war die Formulierung für orale Verabreichung.

**[0110]** Eine Pufferlösung wurde unter Verwendung von 0,5 g Natriumlaurylsulfat, 0,5 g Natriumsalicylat und

0,25 g Natriumedetat, gelöst in 10 ml Wasser, hergestellt. Die Lösung wurde zu Insulin zugegeben und gemischt, um mizelläres Insulin zu bilden.

**[0111]** Separat wurden 100 mg pulverisiertes Phosphatidylcholin-H zu einem Becherglas zugegeben, und zu diesem Pulver wurden 10 ml 50% Ethanol zugegeben. Das Pulver wurde vollständig gelöst. Zu dieser Lösung wurden 60 mg (400 Einheiten) mizelläre Insulinlösung, gelöst in 3 ml der Pufferlösung (um Insulinlösung mit 30 Einheiten/ml zu ergeben) langsam unter kräftigem Mischen zugegeben, um eine Mischmizell-Lösung zu bilden. Hierzu wurden 0,6 ml Natriumhyaluronat und 0,2 ml 2% Menthollösung, die 3% Sorbitol enthielt, zugegeben.

**[0112]** In einem Satz Tests wurden zehn menschliche Freiwillige mit Diabetes Typ II untersucht, die Insulin einnahmen, dreimal täglich durch Injektion. In einem weiteren Satz Tests wurden die Freiwilligen mit oral eingenommenem Insulin getestet. Die Freiwilligen fasteten von Mitternacht vor dem Test, wobei sie während der vierstündigen Studie keine Nahrung zu sich nahmen.

**[0113]** Am ersten Tag erhielten die Freiwilligen 10 Einheiten Insulin durch Injektion (reguläres schnellwirkendes Insulin, erhältlich von Eli Lilly). Am zweiten Tag erhielten die Freiwilligen 30 Einheiten (1 ml Volumen pro Tropfen, ungefähr 20 Tropfen) des oben hergestellten oralen Insulins (das 3-fache der Injektionsdosis). In beiden Tests wurden Blutglucosespiegel alle 15 Minuten durch Bayers Glucometer Elite überwacht.

**[0114]** Die Ergebnisse, die den Durchschnitt für die zehn Freiwilligen darstellen, waren wie dargestellt auf der folgenden Seite:

Tabelle IX

Zeit (Minuten)	Blutglucosespiegel (mmol/l) Orale Dosis (30 Einheiten)	Injektion (10 Einheiten)
0	6,4	6,8
15	5,8	6,9
30	5,4	6,1
45	5,3	5,8
60	5,3	5,8
75	5,2	5,8
90	5,2	5,4
105	5,2	5,4
120	5,1	5,2
135	5,1	5,1
150	5,2	4,9
165	5,3	4,9
180	5,3	4,8
195	5,4	4,8
210	5,4	5,2
225	5,6	5,2
240	5,6	5,4

**[0115]** Die Ergebnisse zeigen, dass die orale Insulinformulierung der vorliegenden Erfindung, bei einer dreimal höheren Dosierung als das injizierte Niveau, mit dem injizierten Insulin vergleichbar ist.

## Beispiel 9

**[0116]** Dieses Beispiel veranschaulicht ein Verfahren zur Herstellung einer Mischmizell-Formulierung gemäß der vorliegenden Erfindung.

**[0117]** In ein Becherglas mit einem Fassungsvermögen von 250 ml wurden 5 g Natriumlaurylsulfat, 5 g Natriumsalicylat und 2,5 g Edetat zugegeben. Das Becherglas wurde auf eine heiße Platte mit einem Magnetrührer gesetzt. Zu dieser trockenen Pulvermischung wurden 100 ml destilliertes Wasser zugegeben, und die Mischung wurde unter Verwendung des magnetischen Rührkerns bei einer mittleren Geschwindigkeit gerührt, bis das gesamte Pulver gelöst war. Die Pufferlösung wurde in einer sauberen Glasflasche bei Raumtemperatur gelagert (pH 6,5).

**[0118]** Eine mizelläre Insulinlösung wurde dann in einem Becherglas mit einem Fassungsvermögen von 50 ml hergestellt, in das 11,54 mg Insulinpulver gegeben wurden. Zu diesem Pulver wurden 10 ml der Pufferlösung zugegeben. Die Lösung wurde kontinuierlich unter Verwendung eines magnetischen Rührkerns gerührt, bis das gesamte Insulinpulver gelöst und eine klare Lösung erhalten war. Die so gebildete mizelläre Lösung wurde in sauberen Glasflaschen gelagert und gekühlt.

**[0119]** Eine 2% Menthollösung wurde dann aus 100 mg Mentholkristallen, gelöst in 5 ml Ethanol, hergestellt. Zu dieser Lösung wurden 5 mg blauer FD&C-Farbstoff zugegeben. Die Lösung wurde für 10 Minuten gerührt und in einer Glasflasche bei Raumtemperatur gelagert.

**[0120]** Liposomales Mischmizell-Insulin wurde dann in einem 50 ml-Becherglas hergestellt, in das 100 mg Phosphatidylcholin (Sigma, Typ I=EH, hydriert) gegeben wurden. Zu diesem Pulver wurden 10 ml Isopropylalkohol zugegeben. Die Mischung wurde bei einer hohen Geschwindigkeit (1000 UPM) für etwa 10 Minuten gerührt, um vollständige Lösung des Phosphatidylcholins sicherzustellen. Zu dieser Lösung wurde die mizelläre Insulinlösung sehr langsam, tropfenweise, unter Verwendung eines Glastropfers, unter kontinuierlichem Rühren bei einer hohen Geschwindigkeit zugegeben. Die Lösung wurde kontinuierlich für weitere 30 Minuten bei einer hohen Geschwindigkeit gerührt, um gleichmäßige Mizellenteilchen-Größenverteilung sicherzustellen. Zu dieser Lösung wurden 1 ml der 2% Menthollösung und 50 mg Natriumhyaluronat zugegeben. Die halbklare, durchscheinende, hellblau gefärbte, liposomale Mischmizell-Insulinlösung (Endvolumen 15 ml) wurde in einer klaren Glasflasche gelagert und gekühlt. Die Lösung besaß einen pH von 6,5.

**[0121]** Wenn das Phosphatidylcholinpulver sich nicht vollständig löst, kann Erhitzen bis zu etwa 45°C erforderlich sein, z.B. unter Verwendung eines Wasserbades.

**[0122]** Es ist festgestellt worden, dass, wenn die mizelläre Insulinzusammensetzung nicht langsam zugegeben wurde, die Mischmizell-Formulierung nicht gebildet werden wird und die Formulierung gelatinös und klebrig sein wird.

#### Beispiel 10

**[0123]** Die Formulierung von Beispiel 9 wurde in einer ähnlichen Weise zu derjenigen getestet, die in Beispiel 8 angegeben ist, ausgenommen dass die Formulierung der vorliegenden Erfindung nasal verabreicht wurde.

**[0124]** Am ersten Tage erhielten die zehn Freiwilligen jeweils 10 Einheiten Insulininjektion (regulär schnellwirkend, Eli Lilly). Am zweiten Tag erhielten die Freiwilligen 20 Einheiten des „oralen“ Insulins von Beispiel 9 (das 2-fache der Injektionsdosis). Das „orale“ Insulin wurde als Tropfen verabreicht (0,4 ml Volumen pro Tropfen, ungefähr 4 große Tropfen insgesamt, d.h. zwei Tropfen in jedes Nasenloch).

**[0125]** Die Ergebnisse, die den Durchschnitt für die zehn Freiwilligen darstellen, sind auf der folgenden Seite dargestellt:

Tabelle X

Zeit (Minuten)	Blutglucosespiegel (mmol/l) Nasale Dosis (20 Einheiten)	Injektion (10 Einheiten)
0	7,4	6,8
15	6,7	7,0
30	5,9	6,8
45	5,3	6,3
60	5,0	6,3
75	5,2	5,8
90	5,1	5,2
105	5,0	5,0
120	4,6	5,2
135	4,5	4,2
150	4,3	4,6
165	4,3	4,0
180	4,8	4,1
195	5,3	4,3
210	5,4	4,5
225	5,7	4,7
240	5,6	5,0

**[0126]** Die Ergebnisse zeigen, dass die nasale Insulinformulierung der vorliegenden Erfindung, bei einer zweifachen Dosis gegenüber dem injizierten Niveau, vergleichbar mit dem injizierten Insulin ist.

#### Beispiel 11

**[0127]** Die Formel von Beispiel 9 wurde genommen und Tests durchgeführt, um die Insulinwirkung auf Essensglucose auf gesunde Freiwillige zu bestimmen.

**[0128]** Üblicherweise nehmen Diabetespatienten eine Insulininjektion 30 Minuten vor einer Mahlzeit, weil injiziertes Insulin eine lange Zeit braucht, um Wirkung zu zeigen. Injiziertes Insulin wird langsam in den Blutstrom innerhalb von 60 Minuten absorbiert und zeigt Stoffwechseleffekt auf Essensglucosespiegel.

**[0129]** Die Mischmizell-Formulierung von Beispiel 9 wurde an gesunden Freiwilligen unter kontrollierten Bedingungen getestet, um den Effekt von oralem Insulin auf Essensglucose zu bestimmen, wenn verglichen mit injiziertem Insulin.

**[0130]** In einem Satz Tests wurden zehn gesunde nicht-diabetische menschliche Freiwillige mit Insulin, durch Injektion, getestet. In einem weiteren Satz von Tests wurden die Freiwilligen mit oral eingenommenem Insulin getestet. Die Freiwilligen fasteten von Mitternacht vor den Tests, wobei 30 Minuten nach der Dosierung Nahrung zu sich genommen wurde. Die Mahlzeiten waren standardmäßige 240 ml Sustacal-Flüssignahrung, zugelassen von der Diabetic Society, die 400 Kalorien enthielt.

**[0131]** Am ersten Tag erhielten die Freiwilligen 10 Einheiten Insulin durch Injektion (reguläres schnell wirkendes Insulin, erhältlich von Eli Lilly). Am zweiten Tag erhielten die Freiwilligen 30 Einheiten des oben hergestellten oralen Insulins (das 3-fache der Injektionsdosis). In beiden Tests wurden Blutglucosespiegel alle 15 Minuten durch Bayers Glucometer Elite überwacht. Die Ergebnisse sind auf der folgenden Seite dargestellt:

Tabelle XI

Zeit (Minuten)	Blutglucosespiegel (mmol/l) Orale Dosis (30 Einheiten)	Injektion (10 Einheiten)
0	5,7	5,5
15	5,2	5,6
30	5,0	5,4
45	5,3	5,4
60	5,4	5,6
75	6,3	6,6
90	6,9	7,0
105	6,0	5,9
120	5,8	5,6
135	5,5	5,1
150	5,1	4,8
165	4,9	4,6
180	4,8	4,3

**[0132]** Die Ergebnisse zeigen, dass das orale Insulin hilft, Essensglucosespiegel in gesunden Freiwilligen zu kontrollieren, wenn verglichen mit injiziertem Insulin.

Beispiel 12

**[0133]** Die Mischmizell-Formulierung von Beispiel 9 wurde an diabetischen Freiwilligen unter kontrollierten Bedingungen getestet, um den Effekt von oralem Insulin auf Essensglucose zu bestimmen, wenn verglichen mit injiziertem Insulin.

**[0134]** In einem Satz Tests wurden zehn menschliche Freiwillige mit Diabetes Typ II untersucht, die Insulin nahmen, durch Injektion dreimal täglich. In einem weiteren Satz Tests wurden die Freiwilligen mit oral eingenommenem Insulin getestet. Die Freiwilligen fasteten von Mitternacht vor den Tests, wobei 30 Minuten nach Dosierung Nahrung zu sich genommen wurde. Die Mahlzeiten waren standardmäßige 240 ml Sustacal-Flüssignahrung, zugelassen von der Diabetic Society, die 400 Kalorien enthielt.

**[0135]** Am ersten Tag erhielten die Freiwilligen 10 Einheiten Insulin durch Injektion (reguläres schnellwirkendes Insulin, erhältlich von Eli Lilly). Am zweiten Tag erhielten die Freiwilligen 30 Einheiten des oben hergestellten oralen Insulins (das 3-fache der Injektionsdosis). In beiden Tests wurden Blutglucosespiegel alle 15 Minuten durch Bayers Glucometer Elite überwacht.

**[0136]** Die durchschnittlichen Ergebnisse für die 10 Freiwilligen waren wie folgt:

Tabelle XII

Zeit (Minuten)	Blutglucosespiegel (mmol/l) Orale Dosis (30 Einheiten)	Injektion (10 Einheiten)
0	8,8	8,7
15	8,1	8,8
30	8,0	8,9
45	8,4	10,1
60	10,2	11,8
75	11,8	11,8
90	12,3	12,2
105	10,8	11,2
120	9,6	10,4
135	8,1	8,4
150	6,9	7,3
165	6,2	6,5
180	4,8	4,3

**[0137]** Die Ergebnisse zeigen, dass orales Insulin hilft, Essensglucosespiegel bei Diabetespatienten zu kontrollieren, wenn verglichen mit injiziertem Insulin.

## Beispiel 13

**[0138]** Eine Kaugummi-Insulinformulierung wurde hergestellt, indem die liposomale Insulin-Mischmizell-Lösung von Beispiel 9 kräftig gerührt wurde, während Guargummi, Bienenwachs, pulverisierter Akaziengummi, Ölsäure, Gamma-Linolsäure und Sorbitol zugegeben wurden. Für jeweils 30 Einheiten Insulin enthielt die Mischung 100 mg Guargummi, 50 mg Bienenwachs, 50 mg pulverisierten Akaziengummi, 100 mg Ölsäure, 100 mg Gamma-Linolsäure und 1 ml 3% Sorbitol in Ethanollösung. Die Mischung wurde dann in eine flache Schale gegossen, die mit Polytetrafluorethylen beschichtet war, bis die Mischung etwa 10 mm tief war. Die Mischung wurde dann fest werden gelassen, und nach der Verfestigung in Stangen von etwa 1 cm auf 3 cm geschnitten. Jede Stange enthielt etwa 30 Einheiten Insulin.

**[0139]** Die Mischmizell-Formulierung in Kaustangenform wurde an diabetischen Freiwilligen unter kontrollierten Bedingungen getestet, um den Effekt von oralem Insulin auf Essensglucose zu bestimmen, wenn verglichen mit injiziertem Insulin.

**[0140]** In einem Satz Tests wurden fünf menschliche Freiwillige mit Diabetes Typ II untersucht, die Insulin nahmen, durch Injektion dreimal täglich. In einem weiteren Satz Tests wurden die Freiwilligen mit dem oral eingenommenen Kaugummi-Insulin getestet. Die Freiwilligen fasteten von Mitternacht vor den Tests, wobei 30 Minuten nach der Dosierung Nahrung zu sich genommen wurde. Die Mahlzeiten waren standardmäßige 240 ml Sustacal-Flüssignahrung, zugelassen von der Diabetic Society, die 400 Kalorien enthielt.

**[0141]** Am ersten Tag erhielten die Freiwilligen 10 Einheiten Insulin durch Injektion (reguläres schnellwirkendes Insulin, erhältlich von Eli Lilly). Am zweiten Tag erhielten die Freiwilligen 30 Einheiten des oben hergestellten oralen Kaugummi-Insulins (das 3-fache der Injektionsdosis). In beiden Tests wurden Blutglucosespiegel alle 15 Minuten durch Bayers Glucometer Elite überwacht.

**[0142]** Die durchschnittlichen Ergebnisse für die fünf Freiwilligen waren wie folgt:

Tabelle XIII

Zeit (Minuten)	Blutglucosespiegel (mmol/l) Orale Dosis 30 Einheiten)	Injektion (10 Einheiten)
0	9,1	8,8
15	9,3	8,2
30	9,3	8,0
45	10,2	8,4
60	11,2	9,2
75	12,1	10,3
90	12,9	11,8
105	13,2	11,6
120	12,8	11,0
135	12,2	10,2
150	11,6	9,6
165	11,0	9,5
180	10,6	9,1
195	10,0	8,7
210	9,5	8,2
225	8,8	8,0
240	8,2	7,5

## Beispiel 14

**[0143]** Ein weiteres Experiment, im Schutzzumfang der vorliegenden Erfindung, wurde durchgeführt. In diesem Beispiel war die Formulierung für orale Verabreichung.

**[0144]** Eine Pufferlösung wurde unter Verwendung von 0,5 g Natriumlaurylsulfat, 0,5 g Natriumsalicylat und 0,25 g Dinatriumedetat, gelöst in 10 ml Wasser, hergestellt. Die Lösung wurde zu 8 mg (200 Einheiten) Insulin zugegeben und vermischt, um mizelläres Insulin zu bilden.

**[0145]** Zu dieser mizellären Lösung wurden 0,2 g Bacitracin und 0,5 g Nachtroosenöl zugegeben, und die Lö-

sung wurde kräftig gemischt, um eine Mischmizell-Insulinlösung zu bilden (etwa 20 Einheiten/ml).

**[0146]** Sechs menschliche Freiwillige wurden untersucht. Die Freiwilligen fasteten von Mitternacht vor dem Test, wobei während der 4-stündigen Studie keine Nahrung zu sich genommen wurde.

**[0147]** Am ersten Tag erhielten die Freiwilligen 10 Einheiten Insulin durch Injektion (reguläres schnellwirkendes Insulin, erhältlich von Eli Lilly). Am zweiten Tag erhielten die Freiwilligen 20 Einheiten des oben hergestellten oralen Insulins (das zweifache der Injektionsdosis). In beiden Tests wurden Blutglucosespiegel in Intervallen durch Bayers Glucometer Elite überwacht.

**[0148]** Die Ergebnisse, die den Durchschnitt für die sechs Freiwilligen darstellen, waren wie folgt:

Tabelle XIV

Zeit (Minuten)	Blutglucosespiegel (mmol/l) Orale Dosis (20 Einheiten)	Injektion (10 Einheiten)
0	8,8	7,9
15	8,4	7,9
30	8,1	8,2
45	7,4	8,3
60	6,3	7,6
90	5,1	6,2
120	5,0	5,2
150	4,8	4,6
180	5,1	3,9
210	5,3	4,4
240	5,6	5,2

**[0149]** Die Ergebnisse zeigen, dass die orale Insulinformulierung der vorliegenden Erfindung, bei einer zweifachen Dosis gegenüber dem injizierten Niveau, vergleichbar ist mit dem injizierten Insulin.

Beispiel 15

**[0150]** Ein weiteres Experiment wurde durchgeführt, um ein weiteres Verfahren zur Herstellung der Mischmizell-Formulierung der vorliegenden Erfindung zu zeigen.

**[0151]** In einen 250 ml-Rundkolben wurden 100 mg gesättigtes Lecithinpulver (Phospholipon-90H), bezogen von der American Lecithin Co., zugegeben. Zu diesem Pulver wurden 5 ml absoluter Ethanol (USP-Qualität) zugegeben. Der Kolben wurde dann an einen Rotationsverdampfer angeschlossen, der ausgerüstet war mit einer Vakuumpumpe und einem Stickstoffeinlass für Bedingungen einer inerten Atmosphäre, um Oxidation des Lecithins zu minimieren. Der Kolben wurde unter Vakuum bei 100–150 UPM gedreht. Die Lösung im Kolben wurde mittels Wasserbad auf 60°C erhitzt, um das Pulver vollständig zu lösen. Nach vollständiger Lösung des Pulvers wurde das Erhitzen beendet, und die Rotationsgeschwindigkeit wurde auf 300 UPM erhöht, unter Vakuum in Stickstoffatmosphäre, bis der Alkohol vollständig verdampfte, was einen gleichmäßigen Film auf der Seite des Kolbens zurückließ. Die Rotation wurde für wenigstens 30 Minuten fortgesetzt, um gleichförmige Filmbeschichtung auf der Wand und vollständiges Entfernen des Lösemittels sicherzustellen. Nach 30 Minuten wurde die Drehung beendet, und das Vakuum wurde aufgehoben.

**[0152]** Zu diesem Kolben wurde mizelläre Insulinlösung zugegeben, die aus einer wässrigen Lösung von Insulin, Natriumlaurylsulfat, Natriumsalicylat und Dinatriumedetat hergestellt worden war. Der Kolben wurde mit Hilfe einer Rüttelplatte gerüttelt. Rütteln für wenigstens 30 Minuten fortgesetzt, und dann wurde die Lösung mit einer Hochfrequenz-Beschallungs-sonde für weitere 60 Minuten beschallt, um kleine gleichförmige Mischmizellen zu bilden. Die so erhaltenen Mischmizellen wurden mit einer Teilchengrößenverteilungs-Meßausrüstung Malvern Zeta (Marke), ausgestattet mit einer Laserlichtstreuungseinrichtung, analysiert. Die Mischmizellen-Teilchengrößenverteilung, die mit dieser Methode erhalten wurde, lag zwischen 2 und 9 nm. Zu dieser Lösung wurden 1 ml 2% Mentholösung und 50 mg Natriumhyaluronat zugegeben. Die halbklare, durchscheinende, hellblau gefärbte Lösung (Endvolumen 10 ml) wurde in einer sauberen Glasflasche aufbewahrt und gekühlt. Die Lösung besaß einen pH von 6,5.

**[0153]** Ein weiteres Experiment, im Schutzzumfang der vorliegenden Erfindung, wurde durchgeführt.

**[0154]** Eine Pufferlösung wurde unter Verwendung von 0,5 g Natriumlaurylsulfat, 0,5 g Natriumsalicylat und 0,25 g Dinatriumedetat, gelöst in 10 ml Wasser, hergestellt. Die Lösung wurde zu 8 mg (200 Einheiten) Insulin zugegeben und gemischt, um mizelläres Insulin zu bilden.

**[0155]** Zu dieser mizellären Lösung wurden 0,5 g Borretschöl zugegeben, und die Lösung wurde kräftig gemischt, um eine Mischmizell-Insulinlösung zu bilden (etwa 20 Einheiten/ml).

### Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung, die zur Verabreichung durch Schleimhautmembranen geeignet ist, welches umfaßt:

a) Herstellen einer Arzneimittelformulierung in Mizellenform in einem wäßrigem Medium, das ein Alkalimetallsalicylat in einer Konzentration von 1 bis 10 Gew.-% der wäßrigen mizellären Arzneimittelformulierung, ein Alkalimetall-C8- bis -C22-alkylsulfat in einer Konzentration von 1 bis 10 Gew.-% der wäßrigen mizellären Arzneimittelformulierung und ein pharmazeutisch annehmbares Edetat in einer Konzentration von 1 bis 10 Gew.-% der wäßrigen mizellären Arzneimittelformulierung aufweist;

b) langsames Zugeben der mizellären Arzneimittelformulierung unter Mischen zu wenigstens einer absorptionsverstärkenden Verbindung, unter weiterem kräftigen Mischen, wobei die absorptionsverstärkenden Verbindungen ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Lecithin, Hyaluronsäure, pharmazeutisch annehmbaren Salzen von Hyaluronsäure, Octylphenoxypolyethoxyethanol, Glykolsäure, Milchsäure, Kamilleextrakt, Gurkenextrakt, Ölsäure, Linolensäure, Borretschöl, Nachtrosenöl, Menthol, Trihydroxyoxocholanyl-glycin und pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon, Glycerin, Polyglycerin, Lysin, Polylysin, Polidocanolalkylethern und Analogen davon, Triolein und Mischungen davon, wobei jede absorptionsverstärkende Verbindung in einer Konzentration von 1 bis 10 Gew.-% der Gesamtformulierung vorliegt und die Gesamtkonzentration an Alkalimetallsalicylat, Alkalimetall-C8- bis -C22-alkylsulfat, Edetat und absorptionsverstärkenden Verbindungen weniger als 50 Gew.-% der Formulierung beträgt, wobei das Arzneimittel ein makromolekulares Mittel mit einem Molekulargewicht von mehr als 1000 ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es einen zusätzlichen Schritt des Zugebens, unter kontinuierlichem Mischen, wenigstens einer absorptionsverstärkenden Verbindung gibt, die von derjenigen verschieden ist, die in Schritt b) zugegeben wird, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Lecithin, Hyaluronsäure, pharmazeutisch annehmbaren Salzen von Hyaluronsäure, Octylphenoxypolyethoxyethanol, Glykolsäure, Milchsäure, Kamilleextrakt, Gurkenextrakt, Ölsäure, Linolensäure, Borretschöl, Nachtrosenöl, Trihydroxyoxocholanyl-glycin, Glycerin, Polyglycerin, Lysin, Polylysin, Triolein und Mischungen davon.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die absorptionsverstärkende Verbindung in Schritt b) ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus gesättigtem Phospholipid, ungesättigtem Phospholipid, Phosphatidylcholin, Phosphatidylserin, Sphingomyelin, Phosphatidylethanolamin, Cephalin, Lecithin, Lysolecithin und Mischungen davon.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine der absorptionsverstärkenden Verbindungen Lecithin ist und eine andere absorptionsverstärkende Verbindung ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Hyaluronsäure, pharmazeutisch annehmbaren Salzen von Hyaluronsäure und Mischungen davon, wobei die Konzentration solcher absorptionsverstärkenden Verbindungen von etwa 1 bis etwa 5 Gew.-% beträgt.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die mizellären absorptionsverstärkenden Verbindungen Kombinationen umfassen, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus i) gesättigtem Phospholipid und Natriumhyaluronat, ii) gesättigtem Phospholipid und Glykolsäure, iii) Lecithin und Natriumhyaluronat und iv) gesättigtem Phospholipid, Glykolsäure und Milchsäure.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Insulin, Heparin, sogenanntem Heparin mit niedrigem Molekulargewicht, Hirulog, Hirugen, Huridin, Interferonen, Interleukinen, Cytokinen, mono- und polyklonalen Antikörpern, chemotherapeutischen Mitteln, Vakzinen, Glykoproteinen, bakteriellen Toxoiden, Hormonen, Calcitoninen, insulinähnlichen Wachstumsfaktoren (IGF), glucagonähnlichen Peptiden (GLP-1), großmolekularen Antibiotika, proteinbasier-

ten thrombolytischen Verbindungen, Plättcheninhibitoren, DNA, RNA, Gentherapeutika, Anti-Sense-Oligonucleotiden, Opioiden, Narkotika, Analgetika, NSAIDS, Steroiden, Hypnotika, Schmerzmitteln und Morphin.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in Schritt b) die mizelläre Protein-Arzneimittel-Zusammensetzung unter Beschallung zu Lecithin zugegeben wird, um eine Mischmizell-Zusammensetzung zu bilden; und

c) unter kontinuierlichem Mischen wenigstens eine absorptionsverstärkende Verbindung zugegeben wird, die ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Hyaluronsäure, pharmazeutisch annehmbaren Salzen von Hyaluronsäure, Octylphenoxypolyethoxyethanol, Glykolsäure, Milchsäure, Kamilleextrakt, Gurkenextrakt, Ölsäure, Linolensäure, Borretschöl, Nachtrosenöl, Trihydroxyoxocholanylglycin, Glycerin, Polyglycerin, Lysin, Polylysin, Triolein und Mischungen davon; wobei das Lecithin und die absorptionsverstärkende Verbindung jeweils in einer Konzentration von 1 bis 10 Gew.-% der Gesamtformulierung vorliegen und die Gesamtkonzentration an Alkalimetallsalicylat, Alkalimetall-C8- bis -C22-alkylsulfat, Edetat und absorptionsverstärkenden Verbindungen weniger als 50 Gew.-% der Formulierung beträgt.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die absorptionsverstärkende Verbindung vor der Zugabe der mizellären Arzneimittelzusammensetzung zu einem Film ausgebildet wird.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß im Anschluß an die Zugabe der mizellären Arzneimittelzusammensetzung eine zweite absorptionsverstärkende Verbindung zugegeben wird, wobei die zweite absorptionsverstärkende Verbindung von der zuvor verwendeten absorptionsverstärkenden Verbindung verschieden ist.

10. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Phenolverbindung, die ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Phenol, Methylphenol und Mischungen davon, zu der mizellären Formulierung zugegeben wird und die resultierende Formulierung in einen Behälter gegeben wird und der Behälter anschließend mit einem Treibmittel beschickt wird.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibmittel ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus Tetrafluorethan, Tetrafluorpropan, Dimethylfluorpropan, Heptafluorpropan, Dimethylether, n-Butan und Isobutan.

12. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel Insulin ist.

13. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel Insulin ist.

14. Pharmazeutische Mischmizell-Formulierung, die ein Arzneimittel in Mizellenform, Wasser, ein Alkalimetall-C8- bis -C22-alkylsulfat in einer Konzentration von 1 bis 10 Gew.-% der Gesamtformulierung, ein pharmazeutisch annehmbares Edetat in einer Konzentration von 1 bis 10 Gew.-% der Gesamtformulierung, wenigstens ein Alkalimetallsalicylat in einer Konzentration von 1 bis 10 Gew.-% der Gesamtformulierung und wenigstens eine absorptionsverstärkende Verbindung umfaßt, wobei die absorptionsverstärkenden Verbindungen ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Lecithin, Hyaluronsäure, pharmazeutisch annehmbaren Salzen von Hyaluronsäure, Octylphenoxypolyethoxyethanol, Glykolsäure, Milchsäure, Kamilleextrakt, Gurkenextrakt, Ölsäure, Linolensäure, Borretschöl, Nachtrosenöl, Menthol, Trihydroxyoxocholanylglycin und pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon, Glycerin, Polyglycerin, Lysin, Polylysin, Polidocanolalkylethern und Analogen davon, Triolein und Mischungen davon, wobei jede absorptionsverstärkende Verbindung in einer Konzentration von 1 bis 10 Gew.-% der Gesamtformulierung vorliegt und die Gesamtkonzentration an absorptionsverstärkenden Verbindungen weniger als 50 Gew.-% der Formulierung beträgt, wobei das Arzneimittel ein makromolekulares Mittel mit einem Molekulargewicht von mehr als 1000 ist.

15. Pharmazeutische Mischmizell-Formulierung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß eine der absorptionsverstärkenden Verbindungen Lecithin ist.

16. Formulierung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß das Alkalimetall-C8- bis -C22-alkylsulfat Natriumlaurylsulfat ist und das Alkalimetallsalicylat Natriumsalicylat ist.

17. Formulierung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Lecithin ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus gesättigtem Phospholipid, ungesättigtem Phospholipid, Phosphatidylcholin, Phosphatidylserin, Sphingomyelin, Phosphatidylethanolamin, Cephalin, Lysolecithin und Mischungen davon.

18. Formulierung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die andere absorptionsverstärkende Verbindung ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hyaluronsäure, pharmazeutisch annehmbaren Salzen von Hyaluronsäure und Mischungen davon, wobei die Konzentration solcher absorptionsverstärkenden Verbindungen von etwa 1 bis etwa 5 Gew.-% beträgt.

19. Formulierung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung Kombinationen umfaßt, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus i) Natriumlaurylsulfat, Natriumsalicylat, Dinatriumedetat, gesättigtem Phospholipid und Natriumhyaluronat; ii) Natriumlaurylsulfat, Natriumsalicylat, Dinatriumedetat, Lecithin und Natriumhyaluronat; iii) Natriumlaurylsulfat, Natriumsalicylat, Dinatriumedetat, Natriumhyaluronat und Nachtrosenöl; iv) Natriumlaurylsulfat, Natriumsalicylat, Dinatriumedetat, gesättigtem Phospholipid und Bacitracin; v) Natriumlaurylsulfat, Natriumsalicylat, Dinatriumedetat, gesättigtem Phospholipid, Natriumhyaluronat und Bacitracin; und vi) Natriumlaurylsulfat, Natriumsalicylat, Dinatriumedetat, Natriumhyaluronat, Ölsäure und Gamma-Linolsäure.

20. Formulierung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Insulin, Heparin, sogenanntem Heparin mit niedrigem Molekulargewicht, Hirulog, Hirugen, Huridin, Interferonen, Interleukinen, Cytokinen, mono- und polyklonalen Antikörpern, chemotherapeutischen Mitteln, Vakzinen, Glykoproteinen, bakteriellen Toxoiden, Hormonen, Calcitoninen, insulinähnlichen Wachstumsfaktoren (IGF), glucagonähnlichen Peptiden (GLP-1), großmolekularen Antibiotika, proteinbasierten thrombolytischen Verbindungen, Plättcheninhibitoren, DNA, RNA, Gentherapie, Anti-Sense-Oligonucleotiden, Opioiden, Narkotika, Analgetika, NSAIDS, Steroiden, Hypnotika, Schmerzmitteln und Morphin.

21. Formulierung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel Insulin ist.

22. Formulierung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß die absorptionsverstärkenden Verbindungen Lecithin und eine zweite absorptionsverstärkende Verbindung sind, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Hyaluronsäure, pharmazeutisch annehmbare Salze von Hyaluronsäure und Mischungen davon.

23. Formulierung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung zusätzlich eine Phenolverbindung umfaßt, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Phenol, Methylphenol und Mischungen davon.

24. Formulierung nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung in einem Aerosolbehälter enthalten ist und der Behälter mit einem Treibmittel beschickt ist.

25. Formulierung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibmittel ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Tetrafluorethan, Tetrafluorpropan, Dimethylfluorpropan, Heptafluorpropan, Dimethylether, n-Butan und Isobutan.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen