



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 36 807 T2 2008.07.31**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 211 951 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 36 807.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/15282**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 938 093.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/019206**

(86) PCT-Anmeldetag: **02.06.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **22.03.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.06.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **17.10.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **31.07.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A23G 3/22 (2006.01)**

A61K 9/68 (2006.01)

A23G 4/02 (2006.01)

A23G 4/06 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

394217 13.09.1999 US

(73) Patentinhaber:

**Deseret Laboratories, Inc., St. George, Utah, US;
Josman Laboratories, Inc., Irvine, Calif., US**

(74) Vertreter:

**Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,
80539 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**ATHANIKAR, Narayan K., Irvine, CA 92620-3312,
US; GUBLER, Scott A., St. George, UT 84790, US**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES PHARMAZEUTISCHEN KAUGUMMIS**

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 bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Kaugummitabletten als Dosierungsformen für pharmazeutische therapeutische Mittel und insbesondere auf ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Kaugummidosierungsform, die eine genauere und einheitlichere Dosis des pharmazeutischen aktiven Bestandteils aufweist.

HINTERGRUND

[0002] Pharmazeutische therapeutische Mittel wie Arzneimittel werden in einer Vielzahl von Dosierungsformen in Abhängigkeit von der Zielabsorptionsstelle des Arzneimittels, dem beabsichtigten Zeitprofil für die Absorption, den Löslichkeitscharakteristika des Arzneimittels, der Empfindlichkeit des Arzneimittels gegenüber verschiedenen Formen von Angriffen in vivo, wie einem enzymatischen Abbau und einer Organaufnahme, sowie anderen Überlegungen, die dem Fachmann auf dem Gebiet gut bekannt sind. Eine große Anzahl an Arzneimitteln sind in oral einnehmbaren Dosierungsformen zur Abgabe in den Gastrointestinaltrakt formuliert, wo sie in den Blutkreislauf absorbiert werden und zu verschiedenen Organen oder Geweben getragen werden, wo die pharmakologische Wirkung ausgeübt wird. Typischerweise sind derartige Dosierungsformen Kapseln oder Tabletten, die weiterhin mit verschiedenartigen Beschichtungen versehen sein können, um ein Passieren durch den Gastrointestinaltrakt zu fördern oder ein verzögertes oder verlängertes Freisetzungsprofil zu liefern. Wenn eine schnellere therapeutische Wirkung gewünscht wird oder wenn das therapeutische Mittel gegenüber einem chemischen oder enzymatischen Angriff im Gastrointestinaltrakt besonders empfindlich ist, ist ein bevorzugter Abgabeweg die Injektion in den Blutkreislauf und die entsprechende Dosierungsform ist eine injizierbare Flüssigkeit oder Lösung. Andere Arzneimittel werden topisch auf die Haut, die Augen und verschiedene Schleimhautgewebe in Dosierungsformen wie Salben, Cremes, Gels und Lotionen abgegeben.

[0003] Eine Anzahl an therapeutisch nützlichen Arzneimitteln sind zur bukkalen Absorption in der Lage, d. h. zur Absorption in der Mundhöhle, entweder sublingual oder durch die Wand der Mundschleimhaut oder durch Auflösen im Speichel und Absorption im Hals, Ösophagus oder im oberen Gastrointestinaltrakt. Für Arzneimittel mit erheblicher bukkaler Absorption und/oder Absorption im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt sind orale Dosierungsformen, die sich die Absorption zunutze machen, wie zum Beispiel Pastillen, kaubare Tabletten und ein Kaugummi, im besonderen Maße vorteilhaft. Derartige

Dosierungsformen erlauben eine schnellere therapeutische Wirkung im Vergleich zu vollständig oralen (geschluckten) Dosierungsformen und das topisch absorbierte therapeutische Mittel geht auch teilweise durch den Lebermetabolismus verloren.

[0004] Die Kaugummidosierungsform ist aufgrund ihrer einfachen Verabreichung und der im Allgemeinen annehmbaren oder sogar angenehmen Qualitäten von Kaugummi im besonderen Maße attraktiv. Diese attraktiven Eigenschaften können die Einhaltung des Dosierungssystems durch den Patienten erheblich verbessern. So ist beispielsweise das US-Patent mit der Nr. 4,971,079 auf Kaugummizusammensetzungen, die einen therapeutischen Anti-Nikotin-Effekt aufweisen, zur Verwendung beim Aufhören mit dem Rauchen gerichtet. Gleichermäßen ist das US-Patent mit der Nr. 5,922,347 auf Kaugummizusammensetzungen gerichtet, die Acetylsalicylsäure enthalten, eine gut bekannte entzündungshemmende und analgetische Verbindung.

[0005] Die herkömmliche Verarbeitungstechnologie für Kaugummi beinhaltet das Schmelzen einer Gummibasis, beispielsweise in einem Sigma-Mischer, sowie das Zugeben von Komponenten wie Süßungsmitteln und Geschmacksstoffen zu der Schmelze. Die geschmolzene Masse wird dann extrudiert, zu Schichten gewalzt und auf den Walzen in die gewünschte Form geschnitten. Diese herkömmliche Technologie weist jedoch mehrere Nachteile auf, wenn sie zur Herstellung von pharmazeutischen Kaugummi-Dosierungsformen angewendet wird. Beispielsweise können die in der Schmelze verwendeten erhöhten Temperaturen die chemische Stabilität des darin enthaltenen therapeutischen Mittels nachteilig beeinträchtigen. Zusätzlich dazu macht der Schmelz- und Mischprozess der hochgradig viskosen Gummimasse eine Kontrolle der Exaktheit und Einheitlichkeit der Arzneimitteldosis schwierig und diese Schwierigkeit wird durch den Mangel an einer präzisen Form, Gestalt oder Gewicht der Dosierungsform weiter verschlimmert. Des Weiteren kann die Gummiverarbeitungstechnologie nicht in einfacher Weise darauf angepasst werden, die strengen sanitären Herstellungsbedingungen, die zur Herstellung von pharmazeutischen Produkten erforderlich sind, sowie die damit einhergehenden Prozessvalidierungs- und Kontrollmaßnahmen zu berücksichtigen. Zusätzlich dazu ist die herkömmliche Gummiverarbeitungstechnologie für eine ökonomischere Hochgeschwindigkeitsproduktion im Allgemeinen schlecht geeignet.

[0006] Mehrere Patentschriften sind auf verbesserte Verfahren zur Verarbeitung von Kaugummi gerichtet, um manche der voranstehend beschriebenen Nachteile zu überwinden. Beispielsweise ist die US-Patentschrift mit der Nr. 4,000,321 auf ein Verfahren zur Herstellung eines Kaugummi gerichtet, in

dem eine Kaugummizusammensetzung auf -15°C abgekühlt wird, um eine Fragmentierung zu ermöglichen, und die gekühlte Zusammensetzung mit einem Brecher, einer Schlagkreuzmühle, einer Granulierungsvorrichtung oder einer Turbomühle zerkleinert. Das zerkleinerte Produkt wird dann geschmolzen, um ein Zusammenhaften der zerkleinerten Stücke zu bewirken, wobei ein Kaugummi gebildet wird, der angeblich ein geringes spezifisches Gewicht und eine weiche Kautextur aufweist. Der Prozess weist jedoch all die Nachteile auf, die mit Erwärmen, Prozessgeschwindigkeit, schlecht definierten Dosierungsformen und -gewichten einhergehen, wie es voranstehend beschrieben ist, und ist zur Herstellung einer pharmazeutischen Kaugummidosierungsform nicht gut geeignet.

[0007] Die US-Patentschrift mit der Nr. 4,753,805 ist auf eine Kaugummizusammensetzung in der Form einer Tablette gerichtet, die einen niedrigen Feuchtigkeitsgehalt besitzt. Die Tablette wird hergestellt, indem eine Kaugummizusammensetzung gemahlen wird, die gemahlene Zusammensetzung mit einem Kompressionshilfsstoff vermischt wird und das granuliert Produkt unter Bildung einer Tablette komprimiert wird. Das Mahlen der Kaugummizusammensetzung, das typischerweise wegen der Neigung des Kaugummis an der Mahlvorrichtung anzukleben, einen schwierigen Prozess darstellt, wird durch die Verwendung von 2–8 Gew.-% eines Mahlhilfsstoffs wie eines Alkalimetallphosphats, eines Erdalkalimetallphosphats oder eines Maltodextrins bewerkstelligt. Die Verwendung von derartigen Mahlhilfsstoffen ist jedoch mit Nachteilen behaftet. Die Metallphosphatsalze sind hochgradig alkalisch und eine derartige Alkalinität kann zum Beispiel mit sauren ionisierbaren therapeutischen Mitteln inkompatibel sein. Zusätzlich dazu verbleibt der Mahlhilfsstoff in der Zusammensetzung und letztlich in der Kaugummitablette und die Gegenwart einer großen Menge an Metallphosphat in der Dosierungsform ist unter therapeutischen Gesichtspunkten und Sicherheitsgesichtspunkten möglicherweise problematisch.

[0008] Die US-Patentschrift mit der Nr. 5,711,961 offenbart ein Verfahren zur Herstellung einer Tablette, das die folgenden Stufen umfasst:

- a) Einfrieren eines Kaugummis in Pelletform auf eine Temperatur zwischen -20°C und -25°C , um einen gefrorenen Gummi zu bilden;
- b) Mahlen des gefrorenen Gummis auf eine Partikelgröße zwischen 60 und 190 Mesh, um einen gemahlene Kaugummi zu bilden;
- c) Zugeben von zuckerartigen Mikrogranulaten, die eine Komponente, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einem Additiv und einem aktiven Inhaltsstoff, unter Bildung eines körnchenförmigen Gemisches auf einer Oberfläche davon adsorbiert aufweist;
- d) Komprimieren dieses körnchenförmigen Gemisches

unter Bildung von Tabletten; und
e) Überziehen dieser Tabletten mit einem Lack, der eine pharmazeutisch annehmbare Zellulose oder ein Polyethylenglykol in einem Lösungsmittel umfasst.

[0009] Die US-Patentschrift mit der Nr. 4,405,647 offenbart ein Verfahren zum Verdichten einer Kaugummibasis, das die folgenden Stufen umfasst: Bereitstellen einer Wirbelschicht, die aus einem gepulverten Feststoff, der turbulent in einem gasförmigen Medium suspendiert ist, besteht, wobei das Gewichtsverhältnis des gepulverten Feststoffs zur Gummibasis mindestens 2:1 beträgt; Zerkleinern der Gummibase in Partikel in der Schicht, wobei der gepulverte Feststoff dazu dient, die Partikel mit einem Überzug zu versehen, um ein Zusammenlagern zwischen diesen zu verhindern; periodisches Klassieren der überzogenen Partikel, um ihre zur Tablettenherstellung geeigneten Größen zu identifizieren; und Herstellen von Tabletten der identifizierten Partikel, um einen kompakten Körper zu bilden.

[0010] Die deutsche Patentanmeldung DE 28 08 160 offenbart eine Kaugummitablette, die ein Kaugummigranulat und einen pharmakologisch aktiven Bestandteil umfasst.

[0011] Die US-Patentschrift mit der Nr. US 4,254,149 bezieht sich auf eine komprimierte, geformte Mischung aus zwei Komponenten, wobei jede Komponente eine kontrollierte Wasseraktivität zwischen 0,10 und 0,30 besitzt, wobei die Mischung dazu in der Lage ist, lange Zeiträume der Lagerung zu überstehen, wenn sie in einem feuchtigkeitsbeständigen Material verpackt ist, wobei die Mischung eine erste Komponente eines Kaugummis und eine zweite Komponente eines feinverteilten gasförmigen Süßstoffs besitzt. Dieses Dokument offenbart, dass während der Herstellung des Kaugummis der warme Gummi zu Strängen mit einem Durchmesser von 3/16-Inch extrudiert wird und schnell auf Trockeneisttemperatur (-78°C) abgekühlt wird. Die Stränge werden durch eine Schlagbehandlung gebrochen, was Stücke ergibt, die zu den gewünschten Größenfraktionen gesiebt werden.

[0012] Daher besteht ein Bedarf nach Verfahren zur Herstellung von Dosierungsformen von bukkal absorbierbaren therapeutischen Mitteln, die nicht unter den Nachteilen von herkömmlichen pharmazeutischen Kaugummiformulierungen leiden.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0013] Die vorher genannten und andere Vorteile werden durch das Verfahren der vorliegenden Erfindung erzielt, in dem eine Kaugummizusammensetzung auf eine Temperatur abgekühlt wird, bei der die

Zusammensetzung brüchig ist, und die Zusammensetzung gemahlen wird, während sie brüchig ist, um ein feines Pulver zu bilden. In einem bevorzugten Verfahren wird die Zusammensetzung unter Mischen mit einem Kühlmittel, wie zum Beispiel festes Kohlendioxid, abgekühlt und das Gemisch wird zu einem Pulver gemahlen. Das Pulver kann mit einem pharmazeutischen aktiven Bestandteil vermischt werden, der zu einer bukkalen Absorption und/oder einer topischen Absorption im oberen oder unteren Gastrointestinaltrakt (d. h. topisch wirksam in Richtung des Gastrointestinaltrakts) in der Lage ist, und zu einer Tablette geformt werden. Vorzugsweise wird das Gemisch des Pulvers, des pharmazeutischen aktiven Bestandteils und anderer Additive wie Überzugsmittel, Bindemittel, zusätzliche aktive Inhaltsstoffe und Süßungsmittel in einem Wirbelschichtgranulator vor dem Formen des Gemisches zu einer Tablette granuliert. Die resultierende Tablette stellt eine verbesserte Dosierungsform des pharmazeutisch aktiven Inhaltsstoffs zur Verfügung.

[0014] Somit stellt die vorliegende Erfindung unter einem Gesichtspunkt ein Verfahren zur Herstellung einer Kaugummitablette zur Verfügung, wobei das Verfahren die Stufen des Abkühlens einer Kaugummizusammensetzung auf eine Temperatur, bei der die Zusammensetzung brüchig ist, des Mahlens der abgekühlten Kaugummizusammensetzung und des Formens der gemahlene Kaugummizusammensetzung zu einer Tablette beinhaltet.

[0015] Unter einem anderen Gesichtspunkt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Kaugummitablette zur Verfügung, wobei das Verfahren die Stufen des Bereitstellens eines Gemisches, das eine Kaugummizusammensetzung und festes Kohlendioxid enthält, des Mahlens des Gemisches zur Herstellung eines Pulvers, des Entfernens des festen Kohlendioxids aus dem Pulver und des Formens bzw. des Verarbeitens des Pulvers zu einer Tablette beinhaltet.

[0016] Unter einem anderen Gesichtspunkt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Dosierungsform eines gegenüber dem Gastrointestinaltrakt topisch effektiven, aktiven Bestandteils zur Verfügung, wobei das Verfahren die Stufen des Bereitstellens eines Gemisches, das eine Kaugummizusammensetzung und festes Kohlendioxid enthält, des Mahlens des Gemisches zur Herstellung eines Pulvers, des Entfernens des festen Kohlendioxids aus dem Pulver, des Mischens des Pulvers mit einer Zusammensetzung, die den aktiven Bestandteil enthält, zur Herstellung eines den aktiven Bestandteil enthaltenden Pulvers, des Granulierens des den aktiven Inhaltsstoff enthaltenden Pulvers in einem Wirbelschichtgranulator und des Verpressens der Granulate zu einer Tablette, um eine Dosierungsform zu bilden, die den aktiven Inhaltsstoff enthält.

[0017] Diese und andere Gegenstände und Merkmale der vorliegenden Erfindung werden aus der folgenden Beschreibung und den beigefügten Ansprüchen eher vollständig ersichtlich oder sie können durch die Ausführung der Erfindung gelernt werden, wie sie nachfolgend dargestellt ist.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0018] Die vorliegende Erfindung ist auf Verfahren zur verbesserten Herstellung von pharmazeutischen Kaugummitablettendosierungsformen gerichtet. Die Verfahren der vorliegenden Erfindung ermöglichen die Herstellung von Kaugummitabletten ohne die Nachteile des Erwärmens des therapeutischen Mittels und ohne die Probleme, die mit der mangelnden Exaktheit und der Nichteinheitlichkeit der Dosen des therapeutischen Mittels in Verbindung stehen, die für herkömmliche Kaugummiprozesse charakteristisch sind. Die vorliegende Erfindung erzielt diese und andere signifikante Vorteile durch ein Verfahren, in dem eine Kaugummizusammensetzung auf eine Brüchig-Temperatur abgekühlt wird, gemahlen wird, während sie eine Brüchig-Temperatur besitzt, um ein Pulver herzustellen, und zu einer Tablette geformt wird. Das pharmazeutische therapeutische Mittel oder der pharmazeutische therapeutische aktive Bestandteil wird vor der Tablettenbildung leicht mit der gepulverten Gummizusammensetzung vermischt, um eine einheitliche und exakte Mischung herzustellen, aus der durch Tablettieren eine gut definierte und exakte Tablettendosierungsform hergestellt werden kann.

[0019] In einer Stufe des Verfahrens der vorliegenden Erfindung wird eine Kaugummizusammensetzung auf eine Temperatur abgekühlt, bei der die Zusammensetzung brüchig ist. Die Kaugummizusammensetzung kann eine beliebige Kaugummizusammensetzung sein, wie zum Beispiel herkömmliche Zusammensetzungen, die im Stand der Technik bekannt sind. Im Allgemeinen beinhalten derartige Zusammensetzungen eine Kaugummibasis, zu der Geschmacksstoffe, Süßungsmittel, Farbmittel und andere im Stand der Technik bekannte Inhaltsstoffe zugesetzt werden können. Die Kaugummizusammensetzung ist typischerweise ein natürliches oder synthetisches Elastomer, wie Kautschuk, Chiclegummi, Lechi Caspi, Jelutong-Gummi, Polyisobutylen, ein Isobutylen-Isopren-Copolymer, ein Styrol-Butadien-Copolymer oder eine andere geeignete Gummibasis, die im Stand der Technik bekannt ist. Um die nachfolgende Mahlstufe zu ermöglichen, liegt die Kaugummizusammensetzung vorzugsweise in der Form von Spänen, Pellets oder anderen relativ kleinen Partikeln vor.

[0020] Die Kaugummizusammensetzung wird auf eine Temperatur abgekühlt, bei der die Zusammen-

setzung brüchig ist. Es sollte sich verstehen, dass sogar eine leicht abgekühlte Kaugummizusammensetzung einen gewissen Grad an Brüchigkeit besitzen wird; um jedoch für das Verfahren der vorliegenden Erfindung geeignet zu sein, wird die Zusammensetzung auf eine Temperatur abgekühlt, bei der sie in ausreichendem Maße brüchig ist, so dass die Brüchigkeit während der nachfolgenden Mahlstufe ohne Anhaften an der Mahlvorrichtung erhalten bleibt. Die geeignete Temperatur wird teilweise durch die spezielle Zusammensetzung des Kaugummis bestimmt und wird leicht empirisch bestimmt, indem die Eigenschaften der gekühlten Kaugummizusammensetzung beobachtet werden. Somit kann eine Kaugummizusammensetzung, die auf eine ausreichend tiefe Temperatur abgekühlt worden ist, beispielsweise in einer Mühlenmahlvorrichtung gemahlen werden, ohne dass die Zusammensetzung an den Mahlteilen klebt. Vorzugsweise wird die Temperatur weniger als -15°C , stärker bevorzugt weniger als -30°C und sogar noch stärker bevorzugt weniger als -40°C betragen.

[0021] Das Abkühlen kann durch einen beliebigen aus einer Vielzahl an Kühlprozessen durchgeführt werden. Die Kaugummizusammensetzung kann in einer herkömmlichen Gefrierapparatur, die dazu in der Lage ist, die sehr tiefen Temperaturen zu erreichen, die erforderlich sind, um die unerlässliche Brüchigkeit zu erzielen, eingefroren werden. Vorzugsweise wird die Kaugummizusammensetzung jedoch abgekühlt, indem sie mit einem Kühlmittel in Kontakt gebracht wird. Das Kühlmittel kann eine beliebige Substanz sein, die dazu in der Lage ist, die Kaugummizusammensetzung auf die gewünschte Temperatur abzukühlen, und kann beispielsweise eine kryogene Flüssigkeit wie flüssiger Stickstoff, ein kalter Feststoff wie festes Kohlendioxid oder ein kaltes Gas wie gasförmige Abdampfungen aus einer kryogenen Flüssigkeit sein. Das Kühlmittel sollte derart ausgewählt werden, dass das Kühlmittel nicht in nachteiliger Weise mit der Kaugummizusammensetzung oder mit den Misch- oder Mahlvorrichtungen, die in dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendet werden, in Wechselwirkung tritt. Zusätzlich dazu sollte das Kühlmittel beim Erwärmen keine Substanz erzeugen, die unter derartigen nachteiligen Wechselwirkungen leidet oder die einen Rückstand zurücklässt, der die nachfolgende Verarbeitung in nachteiliger Weise beeinträchtigt oder ein mögliches Sicherheitsrisiko darstellt, wenn der Kaugummi gekaut wird. Beispielsweise wäre ein Kühlmittel wie Wassereis, sogar wenn es auf eine ausreichend tiefe Temperatur abgekühlt ist, nicht bevorzugt, weil jedes Wassereis, das schmilzt, flüssiges Wasser bilden wird, das durch die Kaugummizusammensetzung absorbiert wird. Gleichermäßen wäre ein Kühlmittel wie ein Kohlenwasserstoffschlamm nicht bevorzugt, weil jeder Kohlenwasserstoffrückstand, der in der Kaugummizusammensetzung zurückbleibt, ein mögliches Sicherheitsrisiko

darstellen würde, wenn der Kaugummi verbraucht wird.

[0022] Gemäß der vorliegenden Erfindung und unter einem besonders bevorzugten Gesichtspunkt ist es überraschender Weise gefunden worden, dass durch Vermischen einer Kaugummizusammensetzung mit festem Kohlendioxid (Trockeneis) die Kaugummizusammensetzung auf eine Brüchigkeitemperatur ohne die voranstehend erörterten unerwünschten Effekte abgekühlt werden kann. Bei der Sublimationstemperatur, $-78,5^{\circ}\text{C}$, ist festes Kohlendioxid ausreichend kalt, um zu gewährleisten, dass die Kaugummizusammensetzung in geeignetem Maße brüchig ist. Natürlich kann das feste Kohlendioxid auf eine sogar noch niedrigere Temperatur abgekühlt werden, wenn dies gewünscht wird. Beim Erwärmen sublimiert das feste Kohlendioxid unter Bildung von Kohlendioxidgas, das nicht mit der Kaugummizusammensetzung reagiert, nicht durch die Zusammensetzung absorbiert wird und nicht in nachteiliger Art und Weise mit den Verarbeitungsvorrichtungen in Wechselwirkung tritt. Des Weiteren gewährleistet die gasförmige, nicht reaktive Natur des Sublimationsprodukts, dass kein unerwünschter und möglicherweise gefährlicher Rückstand des Kühlmittels in dem Kaugummitablettenprodukt zurückbleibt. Vorzugsweise wird das feste Kohlendioxid-Kühlmittel in Pelletform bereitgestellt, um weitere Verarbeitungsstufen zu erleichtern.

[0023] Alternativ dazu können die Stufen des Abkühlens der Kaugummizusammensetzung und des Mahlens der Zusammensetzung zu einer einzigen Stufe beispielsweise durch Abkühlen der Mahlvorrichtung selbst, wie zum Beispiel durch Inkontaktbringen der Mahlvorrichtung mit einem Kühlmittel, kombiniert werden. Beispielsweise kann die Mahlvorrichtung unter diesem alternativen Gesichtspunkt in einen Kühlmantel aus flüssigem Stickstoff oder einer anderen kalten Flüssigkeit platziert werden. Für ein effizienteres Abkühlen wird die Kaugummizusammensetzung in dieser Ausführungsform vorzugsweise vorgekühlt, obwohl das Vorkühlen nicht auf eine so tiefe Temperatur wie die Brüchigkeitemperatur erfolgen muss. Es sollte sich verstehen, dass es sogar in der bevorzugten Ausführungsform, in der die Kaugummizusammensetzung durch Vermischen mit einem Kühlmittel abgekühlt wird, ebenso vorteilhaft sein kann, auch die Mahlvorrichtung abzukühlen.

[0024] Wenn es gewünscht ist, kann die Kaugummizusammensetzung vor der Mahlstufe mit einem Mittel zur Verhinderung von Klumpenbildung vermischt werden und die Verwendung eines Mittels zur Verhinderung von Klumpenbildung ist bevorzugt. Derartige Mittel zur Verhinderung von Klumpenbildung sind im Stand der Technik bekannt. Ein bevorzugtes Mittel zur Verhinderung von Klumpenbildung ist präzipitiertes Siliciumdioxid. In einer bevorzugten Ausführungs-

form, in der die Kaugummizusammensetzung vor dem Mahlen mit festem Kohlendioxid und einem Mittel zur Verhinderung von Klumpenbildung vermischt wird, trägt das Mittel zur Verhinderung von Klumpenbildung dazu bei, die Agglomeration der nachfolgend gemahlene Kaugummipartikel bei der Sublimation des festen Kohlendioxids zu verhindern.

[0025] Wenn ein Kühlmittel wie festes Kohlendioxid und andere Komponenten wie ein Mittel zur Verhinderung von Klumpenbildung verwendet werden, können die Kaugummizusammensetzung und andere Substanzen unter Verwendung einer herkömmlichen Mischvorrichtung vereinigt werden, beispielsweise eines belüfteten V-Mischers.

[0026] Die Kaugummizusammensetzung und andere Komponenten wie Kühlmittel und Mittel zur Verhinderung von Klumpenbildung werden unter Bildung eines reinen Pulvers gemahlen. Das Mahlen kann unter Verwendung einer beliebigen herkömmlichen Mahlvorrichtung durchgeführt werden, wie zum Beispiel einer Mühlenmahlvorrichtung. In einer bevorzugten Ausführungsform wird ein Gemisch aus einer Kaugummizusammensetzung, festem Kohlendioxid und präzipitiertem Siliciumdioxid bereitgestellt und das Gemisch wird in eine Mühlenmahlvorrichtung eingeführt. In dieser Ausführungsform wird das Gemisch zu einem feinen Pulver gemahlen und das feste Kohlendioxid bleibt während des Mahlvorgangs zurück. Man hat überraschenderweise gefunden, dass durch gleichzeitiges Mahlen der Kaugummizusammensetzung und des Kohlendioxids die Kaugummizusammensetzung zu einem feinen Pulver gemahlen werden kann, ohne dass ein nachteiliges Anhaften an der Mahlvorrichtung auftritt.

[0027] Die gewünschten Eigenschaften der gemahlene Kaugummizusammensetzung werden besser erzielt, wenn die Zusammensetzung während des gesamten Mahlprozesses bei einer sehr niedrigen Temperatur gehalten wird. Somit wird in einem besonders bevorzugten Verfahren ein Gemisch aus Kaugummizusammensetzung, festem Kohlendioxid und präzipitiertem Siliciumdioxid in einer Mühlenmahlvorrichtung in einer ersten Mahlstufe gemahlen, zusätzliches festes Kohlendioxid und präzipitiertes Siliciumdioxid werden zu der gemahlene Zusammensetzung gegeben und die Zusammensetzung wird in einer zweiten Mahlstufe weitergemahlen. Dieses zweistufige Mahlverfahren hält die Kaugummizusammensetzung in vorteilhafter Weise bei einer sehr niedrigen Temperatur. Obwohl ein Gebundensein an die Theorie nicht gewünscht wird, glaubt man weiter, dass das Vorhandensein der festen Kohlendioxidpartikel zusätzlich dazu, dass sie für die notwendige Kühlung sorgen, auch dazu dient, die Effizienz des Mahlvorgangs zu erhöhen. Es sollte sich verstehen, dass, obwohl ein zweistufiger Mahlprozess hierin beschrieben wird, die Anzahl der Stufen keinen speziel-

len Beschränkungen unterliegt. Somit kann ein Verfahren, in dem zusätzliches festes Kohlendioxid und/oder präzipitiertes Siliciumdioxid in mehreren Stufen zugesetzt werden oder sogar in einem langsamen, kontinuierlichen Strom, auch verwendet werden, wenn dies gewünscht wird.

[0028] Nachdem die Zusammensetzung zu einem Pulver gemahlen worden ist, kann das Kühlmittel entfernt werden, indem man zum Beispiel das Kühlmittel verdampfen lässt. Unter Verwendung des bevorzugten Kühlmittels des festen Kohlendioxids wird das Kühlmittel entfernt, indem man das feste Kohlendioxid einfach sublimieren lässt, wodurch unbedenkliches Kohlendioxidgas freigesetzt wird und keine unerwünschten Verunreinigungen zurückgelassen werden. Die gemahlene Zusammensetzung kann derart gelagert werden, dass das Kohlendioxidgas entweichen kann, zum Beispiel in lose geschlossenen Plastiktüten. Alternativ kann das Kohlendioxid schneller entfernt werden, indem man die gemahlene Zusammensetzung in einem Wirbelschichtreaktor verarbeitet.

[0029] Ist das Kühlmittel einmal von dem Pulver entfernt worden, kann das Pulver mit anderen Inhaltsstoffen nach Wunsch vermischt werden, bevor man das Pulver zu einer Tablette formt. Derartige Inhaltsstoffe können ein beliebiger Inhaltsstoff sein, von dem man weiß, dass er in einen Kaugummi eingearbeitet werden kann und mit der Tablettenbildung nicht inkompatibel ist, zum Beispiel Überzugsmittel, Bindemittel, Netzmittel, Süßungsmittel und dergleichen. Vorzugsweise wird ein pharmazeutisch aktiver Inhaltsstoff, der gegenüber dem Gastrointestinaltrakt topisch effektiv ist, in einer derartigen Menge zugesetzt, dass die letztlich gebildete Tablette eine therapeutisch effektive Dosis des aktiven Inhaltsstoffs enthält. Wie hierin verwendet bedeutet der Begriff „gegenüber dem Gastrointestinaltrakt topisch effektiv“ eine signifikante Absorption in der Mundhöhle und/oder der Schleimschicht des oberen und/oder unteren Gastrointestinaltrakts aufweisend. Der aktive Inhaltsstoff kann ein beliebiger aktiver Inhaltsstoff sein, der eine derartige topische Absorption aufweist, wie zum Beispiel gastrointestinale antiinfektiöse Wirkstoffe, Wirkstoffe gegen Diarrhoe, anticholinerge Wirkstoffe, cardiovaskuläre Wirkstoffe wie Nitroglycerin sowie Calciumkanalblocker wie Nifedipin.

[0030] Derartige Inhaltsstoffe können mit dem Pulver durch Vermischen zum Beispiel in einer Sigma-Mühle oder in einem Mischer mit hoher Scherwirkung vermischt werden. Wenn eine herkömmliche Mischvorrichtung verwendet wird, sollte das Pulvergemisch ausreichende Mengen an Bindemittel enthalten, um ein wirksames Verarbeiten des Gemisches zu ermöglichen. Derartige Bindemittel, die im Stand der Technik gut bekannt sind, sind typischerweise wässrig und die großen Mengen an wässrigem

Bindemittel, die notwendig sind, um die Tablettenbildung aus einem Gemisch zu ermöglichen, sind nicht bevorzugt, weil das Gemisch dazu neigt, zu quellen und eine nachteilige Klebrigkeit zu entwickeln, die eine Tablettenbildung weniger effizient macht. Obwohl es nicht bevorzugt ist, können derartige Mischprozesse jedoch immer noch in dem Verfahren der vorliegenden Erfindung verwendet werden.

[0031] Es ist überraschenderweise gefunden worden, dass in einem bevorzugten Verfahren die gepulverte Kaugummizusammensetzung, die durch das voranstehend beschriebene Verfahren hergestellt worden ist, mit anderen Inhaltsstoffen wie zum Beispiel Überzugsmitteln, Bindemitteln, Süßungsmitteln und aktiven Inhaltsstoffen in einem Wirbelschichtreaktor vereinigt werden kann. Die Verwendung eines Wirbelschichtreaktors ist in besonderem Maße vorteilhaft, weil das Verfahren das Pulver teilweise zu Körnchen zurückbildet sowie die Pulverpartikel und/oder Körnchen mit einem Überzugsmittel überzieht, wodurch die unerwünschte Partikelagglomeration minimiert wird. In dieser Ausführungsform sollte die Temperatur des Verfahrens kontrolliert werden. Wenn die Temperatur zu niedrig ist, wird das Gemisch (der „Elend“) wegen einer geringen Verdampfungsrates kleben, wenn die Bindungslösung auf den Elend gesprüht wird. Die Körnchen, die sich entwickeln, sind dann für eine sich anschließende Tablettenbildung zu groß. Wenn die Temperatur zu hoch ist, kann der Elend erweichen, wobei dieselben nachteiligen Ergebnisse auftreten. Dieser Überlegungen bewusst, kann ein Fachmann auf dem Gebiet die geeignete Verfahrenstemperatur leicht bestimmen, indem er die Eigenschaften der erzeugten Körnchen beobachtet und optimiert. Zur Verringerung der Verarbeitungszeit kann der Wirbelschichtgranulator auf die gewählte Verarbeitungstemperatur vor der Zugabe des Pulvergemisches vorgeheizt werden. Nach dem Granulieren kann das Granulat auf Sieben entnommen werden und jegliche Körnchen, die zu groß sind, können entfernt werden.

[0032] In einem bevorzugten Verfahren wird das Pulvergemisch, das die gepulverte Kaugummigemischzusammensetzung, den aktiven Inhaltsstoff und andere Additive enthält, zu einzelnen Chargen für den Wirbelschichtgranulator abgewogen. Nach Verarbeitung wie voranstehend beschrieben und Sieben werden die einzelnen Chargen dann vorzugsweise wiedervereinigt und in einem V-Mischer gemischt und das resultierende gekreuzte Gemisch wird dann entlang eines Siebs entnommen, um wiederum jegliche Körnchen, die zu groß sind, zu entfernen. Es ist im besonderen Maße vorteilhaft, die Entnahme des gekreuzten Gemisches stichprobenhaft in Bezug auf eine Analyse des aktiven Inhaltsstoffes zu überprüfen, indem mehrere Proben aus dem Entnahmestrom entnommen werden. Daher kann das Entnahmegemisch gelagert werden, während die mehreren Pro-

ben analysiert werden, um zu gewährleisten, dass die gewünschte Konzentration und Einheitlichkeit der Konzentration an aktivem Inhaltsstoff vorhanden sind. Wenn es erforderlich ist, kann zusätzlicher aktiver Inhaltsstoff im Folgenden zugesetzt werden.

[0033] Das Entnahmegemisch wird wiederum in einen V-Mischer eingegeben und jeglicher zusätzlicher aktiver Inhaltsstoff wird zugesetzt. Zusätzlich dazu wird zu diesem Zeitpunkt ein Mittel gegen das Anhaften zusammen mit jeglichen anderen gewünschten Exzipienzien oder inaktiven Inhaltsstoffen vorzugsweise zugesetzt. Ein bevorzugtes Mittel gegen das Anhaften ist Talk. Das Gemisch kann dann entnommen werden, erneut gesiebt werden und zum Verpressen bereitgestellt werden.

[0034] Das Verpressen zur Bildung von Tabletten kann durch einen beliebigen herkömmlichen Prozess wie einem Stanzprozess durchgeführt werden. Natürlich sollte der Stanzprozess nach Anzeichen von Anhaften an den Stempeln überwacht werden und die Apparatur sollte nötigenfalls gereinigt und/oder mit weiterem Mittel gegen das Anhaften überzogen werden.

[0035] Gemäß dem Verfahren der vorliegenden Erfindung können Kaugummidosierungsformen eines pharmazeutischen aktiven Inhaltsstoffes, der gegenüber dem Gastrointestinaltrakt topisch effektiv ist, erhalten werden, wobei die Dosierungsform eine Tablette ist, die aus verpressten Körnchen einer Gummibasis und dem aktiven Inhaltsstoff gebildet worden ist. Die Körnchen, die die Tablette bilden, können eine Größe besitzen, die zur Tablettenbildung geeignet ist, typischerweise von etwa 15 bis etwa 30 Mesh-Größe und vorzugsweise etwa 20 bis etwa 25 Mesh-Größe. Die Tabletten können durch ein beliebiges der voranstehend beschriebenen Methoden hergestellt werden. Vorteilhafterweise enthält die Tablette keinen Rückstand an einem Mahlhilfsstoff wie einem alkalischen Phosphat.

[0036] Die beschriebenen Ausführungsformen sollen in jeglicher Hinsicht nur als veranschaulichend und nicht als einschränkend angesehen werden. Der Umfang der vorliegenden Erfindung ist daher durch die beigefügten Ansprüche eher als durch die voranstehende Beschreibung angegeben. Sämtliche Änderungen, die in die Bedeutung und den Bereich der Äquivalenz der Ansprüche kommen, sollen in ihrem Umfang umfasst sein.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Kaugummitablette, wobei das Verfahren umfasst:
(a) Abkühlen einer Kaugummizusammensetzung auf eine Temperatur, bei der die Zusammensetzung brüchig ist;

- (b) Mahlen der abgekühlten Kaugummizusammensetzung zur Herstellung eines Kaugummipulvers;
- (c) Vermischen des Kaugummipulvers mit einer Zusammensetzung, die einen pharmazeutischen therapeutischen aktiven Inhaltsstoff umfasst, zur Herstellung eines wirkstoffhaltigen Pulvers;
- (d) Granulieren des wirkstoffhaltigen Pulvers zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Granulaten und
- (e) Verarbeitung der wirkstoffhaltigen Granulate zu einer Tablette.

2. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Stufe des Abkühlens der Kaugummizusammensetzung das Inkontaktbringen der Zusammensetzung mit einem Kühlmittel umfasst, wobei das Kühlmittel eine nicht reaktive Substanz ist, welche die Kaugummizusammensetzung auf die Bruchigkeitstemperatur abkühlen kann.

3. Verfahren nach Anspruch 2, worin das Kühlmittel festes Kohlenstoffdioxid ist.

4. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Stufe des Mahlens der abgekühlten Kaugummizusammensetzung durchgeführt wird in Gegenwart eines Kühlmittels in Kontakt mit der Kaugummizusammensetzung, wobei das Kühlmittel eine nicht reaktive Substanz ist.

5. Verfahren nach Anspruch 4, worin das Kühlmittel festes Kohlenstoffdioxid ist.

6. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Stufen des Abkühlens und Mahlens durchgeführt werden, indem die Kaugummizusammensetzung mit festem Kohlenstoffdioxid gemischt und das Gemisch aus Kaugummi und festem Kohlenstoffdioxid gemahlen wird.

7. Verfahren nach Anspruch 6, worin die Kaugummizusammensetzung mit festem Kohlenstoffdioxid und einem Mittel zur Verhinderung von Klumpenbildung gemischt wird.

8. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Stufen des Abkühlens und Vermahlens durchgeführt werden durch:

- (i) Bereitstellung eines Gemisches aus der Kaugummizusammensetzung, festem Kohlenstoffdioxid und einem Mittel zur Verhinderung der Klumpenbildung;
- (ii) Vermahlen des Gemisches in einer ersten Mahlstufe;
- (iii) Zugabe weiterer Mengen an festem Kohlenstoffdioxid und Mittel zur Verhinderung der Klumpenbildung zu dem gemahlten Gemisch und
- (iv) weiteres Vermahlen des Gemisches in einer zweiten Mahlstufe.

9. Verfahren nach Anspruch 8, worin das Mittel zur Verhinderung der Klumpenbildung präzipitiertes

Siliciumdioxid ist.

10. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Kaugummizusammensetzung auf eine Temperatur unterhalb von -30°C abgekühlt wird.

11. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Kaugummizusammensetzung auf eine Temperatur unter etwa -40°C abgekühlt wird.

12. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Stufe des Granulierens in einem Wirbelschichtgranulator durchgeführt wird.

13. Verfahren nach Anspruch 12, weiterhin umfassend das Überziehen des wirkstoffhaltigen Pulvers in dem Wirbelschichtgranulator mit einem Überzugsmittel.

14. Verfahren nach Anspruch 1, worin der aktive Inhaltsstoff bzw. Wirkstoff gegenüber dem Gastrointestinaltrakt topisch effektiv ist.

15. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Kaugummitablette, wobei das Verfahren umfasst:

- (a) Bereitstellen eines Gemisches, umfassend eine Kaugummizusammensetzung und festes Kohlenstoffdioxid;
- (b) Vermahlen des Gemisches zur Herstellung eines Kaugummipulvers;
- (c) Entfernen des festen Kohlenstoffdioxids aus dem Kaugummipulver;
- (d) Vermischen des Kaugummipulvers mit einer Zusammensetzung, die einen pharmazeutischen therapeutischen aktiven Inhaltsstoff umfasst, zur Herstellung eines wirkstoffhaltigen Pulvers;
- (e) Granulieren des wirkstoffhaltigen Pulvers in einem Wirbelschichtgranulator zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Granulaten und
- (f) Verarbeiten der wirkstoffhaltigen Granulate zu einer Tablette.

16. Verfahren nach Anspruch 15, worin das Gemisch in Stufe (a) weiterhin ein Mittel zur Verhinderung der Klumpenbildung umfasst.

17. Verfahren nach Anspruch 16, worin das Mittel zur Verhinderung der Klumpenbildung präzipitiertes Siliciumdioxid ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, worin die Mahlstufe umfasst:

- (i) Vermahlen des Gemisches in einer ersten Mahlstufe;
- (ii) Zugabe weiterer Mengen an festem Kohlenstoffdioxid und Mittel zur Verhinderung der Klumpenbildung zu dem gemahlten Gemisch und
- (iii) weiteres Vermahlen des gemahlten Gemisches in einer zweiten Mahlstufe.

19. Verfahren nach Anspruch 15, worin die Stufe des Entfernens des festen Kohlenstoffdioxids aus dem Kaugummipulver die Lagerung des Kaugummipulvers über einen Zeitraum umfasst, der ausreichend ist, damit sämtliches festes Kohlenstoffdioxid sublimiert.

20. Verfahren nach Anspruch 15, worin die Stufe des Entfernens des festen Kohlenstoffdioxids aus dem Kaugummipulver die Verarbeitung des Kaugummipulvers und des festen Kohlenstoffdioxids in einem Wirbelschichtgranulator umfasst.

21. Verfahren nach Anspruch 15, worin das Kaugummipulver mit einem Überzugsmittel vor der Stufe der Granulierung gemischt wird.

22. Verfahren nach Anspruch 15, worin der aktive Inhaltsstoff gegenüber dem Gastrointestinaltrakt topisch effektiv ist.

23. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Dosierungsform für einen pharmazeutischen therapeutischen aktiven Inhaltsstoff, wobei das Verfahren umfasst:

- (a) Bereitstellung eines Gemisches, umfassend eine Kaugummizusammensetzung, ein Mittel zur Verhinderung der Klumpenbildung und festes Kohlenstoffdioxid;
- (b) Mahlen des Gemisches zur Herstellung eines Kaugummipulvers;
- (c) Entfernen des festen Kohlenstoffdioxids aus dem Kaugummipulver;
- (d) Vermischen des Kaugummipulvers mit einer Zusammensetzung, die den pharmazeutischen therapeutischen aktiven Inhaltsstoff umfasst, zur Herstellung eines wirkstoffhaltigen Pulvers;
- (e) Granulieren des wirkstoffhaltigen Pulvers in einem Wirbelschichtgranulator zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Granulaten und
- (f) Verpressen der wirkstoffhaltigen Granulate zu einer Tablette zur Herstellung einer Dosierungsform, die den aktiven Inhaltsstoff enthält.

24. Verfahren nach Anspruch 23, worin das Mittel zur Verhinderung der Klumpenbildung präzipitiertes Siliciumdioxid ist.

25. Verfahren nach Anspruch 23, worin die Mahlstufe umfasst:

- (i) Vermahlen des Gemisches in einer ersten Mahlstufe;
- (ii) Zugabe zusätzlicher Mengen an festem Kohlenstoffdioxid und Mittel zur Verhinderung der Klumpenbildung zu dem gemahlten Gemisch und
- (iii) weiteres Vermahlen des gemahlten Gemisches in einer zweiten Mahlstufe zur Herstellung des Kaugummipulvers.

26. Verfahren nach Anspruch 23, worin die Stufe

der Entfernung des festen Kohlenstoffdioxids aus dem Kaugummipulver die Lagerung des Kaugummipulvers über einen Zeitraum umfasst, der ausreicht, damit im Wesentlichen sämtliches festes Kohlenstoffdioxid sublimiert.

27. Verfahren nach Anspruch 23, worin die Stufe des Entfernens des festen Kohlenstoffdioxids aus dem Kaugummipulver die Verarbeitung des Kaugummipulvers und des festen Kohlenstoffdioxids in einem Wirbelschichtgranulator umfasst.

28. Verfahren nach Anspruch 23, worin die Zusammensetzung in Stufe (d) weiterhin ein Überzugsmittel umfasst.

29. Verfahren nach Anspruch 23, worin die Zusammensetzung in Stufe (d) weiterhin mindestens ein Additiv, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Bindemitteln, Überzugsmitteln, Süßstoffen und zusätzlichen aktiven Inhaltsstoffen umfasst.

30. Verfahren nach Anspruch 1, worin die wirkstoffhaltigen Granulate eine durchschnittliche Größe von etwa 15 Mesh bis etwa 30 Mesh aufweisen.

31. Verfahren nach Anspruch 15, worin die wirkstoffhaltigen Granulate eine durchschnittliche Größe von etwa 15 Mesh bis etwa 30 Mesh aufweisen.

32. Verfahren nach Anspruch 23, worin die wirkstoffhaltigen Granulate eine durchschnittliche Größe von etwa 15 Mesh bis etwa 30 Mesh aufweisen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen