(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 695 32 501 T2** 2004.11.04

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 760 842 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **695 32 501.9**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US95/07608**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **95 923 892.4**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 95/35351**
(86) PCT-Anmeldetag: **14.06.1995**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **28.12.1995**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.03.1997**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **28.01.2004**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.11.2004**

(51) Int Cl.[7]: **C09K 3/00**
A61K 9/127, A61K 9/10, A61K 47/00, A61K 9/00

(30) Unionspriorität:

262254	**20.06.1994**	**US**
432805	**02.05.1995**	**US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
CH, DE, FR, GB, IT, LI, NL, SE

(73) Patentinhaber:
KV Pharmaceutical Co., St. Louis, Mo., US

(74) Vertreter:
Dreiss, Fuhlendorf, Steimle & Becker, 70188 Stuttgart

(72) Erfinder:
CUCA, Robert C., Edwardsville, US; LIENHOP, Keith S., St. Charles, US; RILEY, Jr., Thomas Charles, Ballwin, US; KIRSCHNER, Mitchell I., St. Louis, US; LEVINSON, R.Saul, Chesterfield, US

(54) Bezeichnung: **VERBESSERTES, LANGWIRKENDES GASTROINTESTINALES UND ÖSOPHAGISCHES SCHUTZMITTEL**

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

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

1. Gebiet der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Zusammensetzung in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer oralen, ösophagealen oder gastrointestinalen (GI) Störung, die ein orales Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge eines bioadhärenten, oral aufnehmbaren Systems umfasst, welches stabile Wasser-in-Öl Emulsionen umfasst. Das System ist so gestaltet, dass es die Mundhöhle und die Epithel- und Schleimhautmembranen des ösophagischen und gastrointestinalen (GI) Trakts für längere Zeiträume bedeckt und daran haftet. Der Zweck der Bedeckung ist es, das Mundgewebe und die Membranen des ösophagischen und GI-Trakts gegen Magenflüssigkeit und Enzymangriff zu schützen, während eine Heilung bei Ulkus, Speiseröhrenentzündung und so weiter gefördert wird, und aktive Arzneimittel über eine kontrollierte Freisetzungsrate abzugeben. Konfekt- und Kaugummizusammensetzungen, die die Emulsionen enthalten, werden auch beschrieben.

2. Beschreibung des Stands der Technik

[0002] Obwohl seit langem Bedarf für Wasser-in-Öl-Emulsionen mit einem hohen Wasser- oder wässrige Phase-Gehalt zur Verwendung in Pharmazeutika, Kosmetik- und Toilettenartikel, wie Nachtcremes oder Arbeitsschutzsalben, Feuchtigkeitscremes und Lotionen, bestand, ist es schwierig gewesen, solche Emulsionen herzustellen, in denen die wässrige Phase 45% bis 55% auf Basis des Relativgewichts überschreitet. Obwohl viele Vorteile aus dem Bereitstellen eines hohen Wassergehalts in einem Wasser-in-Öl-Emulsions-System für insbesondere kosmetische Anwendungen gezogen werden können, waren die Hersteller bisher nicht in der Lage, mehr als ca. 50% Wasser der Emulsion zuzufügen, ohne die Lagerdauerstabilität der Zubereitung ernsthaft zu beeinträchtigen. Es sollte diesbezüglich klar sein, dass es wegen der Zeitverzögerung, die zwischen der Herstellung eines Produkts und dem Verkauf im Handel entsteht, unerwünscht ist, eine Emulsion zu verwenden, die in kurzer Zeit zerfällt, insbesondere, wenn sie Temperaturextreme während des Transports und der Warenhauslagerung ausgesetzt ist. Obwohl Stabilität unter normalen klimatischen Bedingungen von Vorteil ist, sollte das Emulsionssystem mindestens in der Lage sein, Temperaturen in der Größenordnung von 43°C (110°F) für wenigstens sechs Monate ohne Zerfallen auszuhalten.

[0003] Wasser-in-Öl-Emulsionen werden in Arbeitsschutzzubereitungen oder Poren okkludierenden Produkten verwendet, um eine dünne, ölige Schicht über den Hautflächen des Nutzers, auf welche die Zusammensetzung aufgebracht wird, zu erzeugen. Ein Erhöhen der Menge der hydrophilen inneren Phase in der Emulsion verringert das ölige Gefühl des Materials, ohne den Gesamtnutzen der Formulierung nachteilig zu beeinträchtigen. Solche Formulierungen haben größeren Kundenzuspruch, weil der höhere hydrophile Inhalt den Verdampfungs- und dadurch kühlenden Effekt der Creme oder Lotion nach Auftragen verbessert. Produkte, welche aus diesen Emulsionssystemen hergestellt sind, sind im US-Patent Nr. 4,385,049 von Robert C. Cuca beschrieben, welches Emulsionen offenbart, die aus Lipid- und Nicht-Lipidphasen zusammengesetzt sind. Es offenbart ein Abgabesystem für topische Zubereitungen, das während der kommerziellen Verwendung stabil ist. Die Emulsionen sind Wasser-in-Öl-Emulsionen, in welchen die Wasserphase wenigstens 75 Vol.-% der Emulsion ausmacht. Der Emulgator ist ein nichtionischer, öllöslicher, gerad- oder verzweigtkettiger Ester oder Kombinationen hiervon, wobei die Zusammensetzung wenigstens zwei Wasserstoffbrückenbindungsstellen pro Molekül aufweist.

[0004] Die Verwendung von Wasser-in-Öl-Emulsionen als ein flüssiges oder halbflüssiges System für den oralen Gebrauch ist nicht erfolgreich gewesen. Das US-Patent Nr. 2,948,686 von Gianladis beschreibt Wasser-in-Öl-Emulsionen, jedoch war es dem Patentinhaber nicht möglich gewesen, mehr als ca. 52% Wasser in sein Emulsionssystem aufzunehmen.

[0005] Außerdem ist es aus GB 2 139 919 A bekannt, Emulsionen zur Verfügung zu stellen, welche aus Lipid- und Nicht-Lipidphasen aufgebaut sind. Die Anmeldung offenbart auch ein Abgabesystem für topische Zubereitungen, die im Handel stabil sind. Die Emulsion ist eine Wasser-in-Öl-Emulsion, in welcher die Wasserphase wenigstens 70 Volumenprozent der Emulsion umfasst, oder ähnliche Emulsionen mit Glycerin, Sorbitol, Zuckersirup als eine disperse Phase. Der Emulgator ist ein nichtionischer, öllöslicher, gerad- oder verzweigtkettiger Ester, oder Kombinationen davon, wobei die Zusammensetzung wenigstens zwei Wasserstoffbrückenbindungsstellen pro Molekül aufweist, z. B. Polyglyceriloleate oder Glycerinmonoisostearat. Die disperse Phase können aktive Wirkstoffe, suspendierte Feststoffe, Emulsionen, Füllstoffe, Verdünnungsmittel, Farbstoffe, Ge-

schmacksstoffe oder Puffer sein; das Öl kann ein Mineralöl oder pflanzliches Öl sein.

[0006] Die vorliegende Erfindung überwindet diese Nachteile durch Verwendung einer Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, sowie eines medizinischen Kaugummis gemäß Anspruch 8 und eines medizinischen Konfekts gemäß Anspruch 9. Solche Systeme ermöglichen, dass die Zusammensetzung oder das erfinderische Produkt bei oraler Einnahme die Mundhöhle und Membranen des ösophagischen und/oder GI-Trakts bedeckt und gegen hohe Azidität, Enzymabbau und Refluxzustände schützt, während es möglich ist, dass der aktive Arzneistoff über kontrollierte Freisetzungsraten aus der Formulierung freigesetzt wird.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0007] Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Zusammensetzung in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer oralen, ösophagischen oder GI-Trakt-Störung, welche umfasst: orales Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge eines bioadhärenten, oral aufnehmbaren Systems, welches umfasst: ein Wasser-in-Öl-System mit wenigstens zwei Phasen, eine Phase umfasst 75 bis 99 Volumenprozent einer inneren hydropholen Phase und die andere Phase umfasst 25 bis 1 Volumenprozent einer äußeren hydrophoben Phase, und wobei die äußere hydrophobe Phase zwei Komponenten umfasst, wobei eine Komponente 3 bis 97 Volumenprozent der hydrophoben Phase eines hydrophoben Öls und die andere 97% bis 3% eines Emulgators mit einem HLB-Wert von weniger als 10 ist.

[0008] In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die hydrophile Phase ein aktives pharmazeutisches Material, welches wasserlöslich ist.

[0009] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform werden wasserunlösliche, aktive pharmazeutische Materialien in der hydrophoben Phase verwendet. Weitere bevorzugte Ausführungsformen beinhalten die Auswahl der hydropholen Phase aus Wasser, Glycerin, Sorbitollösungen, Zuckersirups, Polymerlösungen, und Mischungen davon. Die innere Phase liegt vorzugsweise in Mengen von 80 bis 90 Volumenprozent vor.

[0010] Im Gegensatz dazu, ist das hydrophobe Öl aus der Gruppe gewählt, welche aus Mineralöl, natürliches oder synthetisches pflanzliches Öl, langkettige Fettsäuren und Alkohole aus geradkettigen Alkylen mit 12 bis 32 Kohlenstoffatomen, Wachsen und Mischungen daraus, besteht.

[0011] Die Emulsionen dieser Erfindung enthalten auch Emulgatoren. Bevorzugt sind die Emulgatoren in der hydrophoben (lipidischen) oder äußeren Phase löslich. Geeignete Emulgatoren sind jene ölmischbaren, oberflächenaktiven Verbindungen, die für die Verwendung bei Lebensmitteln, Pharmazeutika und/oder Kosmetika geeignet sind, wobei Beispiele solcher Emulgatoren geringmolekulargewichtige Polyglycerole, die mit Fettsäuren oder Fettsäureestern verestert sind, oder Mono- und Diglyceridmischungen alleine oder mit Zusatz von Metallseifen, wie zum Beispiel Aluminiumstearat, sind. Die Metallseifen scheinen die Eigenschaften von einigen der Emulsionen zu verbessern. Zusätzliche Emulgatoren können in der hydrophoben Phase anwesend sein und sind aus der Gruppe, bestehend aus Sorbitanester, Polyglycerolester von Fettsäuren, Glycerolester von Fettsäuren, 1 bis 5 Mol Ethoxylate von Fettsäuren oder Estern, Saccharidderivate und Mischungen daraus, gewählt.

[0012] Bei einer Methode zur Behandlung einer ösophagischen oder GI-Trakt-Störung oder um die Absorption eines aktiven Materials für eine systemische Wirkung bei einem Menschen oder Tier zu ermöglichen, kann eine therapeutisch wirksame Menge eines bioadhärenten, oral aufnehmbaren Systems in die Mundhöhle verabreicht werden, welches umfasst: ein Wasser-in-Öl-System mit wenigstens zwei Phasen, eine Phase umfasst 75 bis 99 Volumenprozent einer inneren hydrophilen Phase, die andere Phase umfasst 25 bis 1 Volumenprozent einer äußeren hydrophoben Phase, wobei die äußere hydrophobe Phase aus zwei Komponenten zusammengesetzt ist, wobei eine Komponente 3 bis 97 Volumenprozent der hydrophoben Phase eines hydrophoben Öls und die andere 97% bis 3% eines Emulgators mit einem HLB-Wert von weniger als 10 ist.

[0013] In einer weiteren Ausführungsform ist eine Kaugummizusammensetzung für die Verabreichung der Emulsionen dieser Erfindung an die Mundhöhle vorgesehen, welche umfasst

a) eine Gummibasis, in einer Menge die ausreicht, um eine Kaugummizusammensetzung zu bilden;
b) effektive Mengen von Kaugummizusätzen, um die Gummibasis zu erweichen; und
c) eine effektive Menge einer aktiven, pharmazeutischen Zusammensetzung, die innerhalb eines Wasser-in-Öl-Emulsionssystems mit wenigstens zwei Phasen dispergiert ist, wobei eine Phase von 75 bis 99 Volumenprozent einer inneren hydrophilen Phase und die andere Phase von 25 bis 1 Volumenprozent einer äußeren hydrophoben Phase umfasst, wobei die äußere, hydrophobe Phase zwei Komponenten umfasst,

von denen eine Komponente 3 bis 97 Prozent eines hydrophoben Öls und die andere 97 bis 3 Prozent eines Emulgators mit einem HLB-Wert von weniger als 10 ist.

[0014] In einer anderen Ausführungsform ist eine Konfektszusammensetzung zur Abgabe der Emulsionen dieser Erfindung an die Mundhöhle angegeben, welche umfasst

a) eine Konfektzusammensetzung; und

b) eine effektive Menge einer aktiven, pharmazeutischen Zusammensetzung, die in einem Wasser-in-Öl-System mit wenigstens zwei Phasen dispergiert ist, wobei eine Phase 75 bis 99 Volumenprozent einer inneren, hydropholen Phase und die andere Phase 25 bis 1 Volumenprozent einer äußeren, hydrophoben Phase umfasst, wobei die äußere, hydrophobe Phase zwei Komponenten umfasst, von denen eine Komponente 3 bis 97 Prozent eines hydrophoben Öls und die andere 97 bis 3 Prozent eines Emulgators mit einem HLB-Wert von weniger als 10 ist.

GENAUE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0015] Die in dieser Erfindung verwendete Zubereitung ergibt eine oral anwendbare Emulsion oder Suspension mit unterschiedlichen Viskositäten und Fließeigenschaften. Vorzugsweise ist das System ein flüssiges oder halbflüssiges Emulsions- oder Suspensionssystem oder eine feste Emulsion, die sich bei Körpertemperaturen verflüssigt, um zu dem Zweck des Bedeckens der Mundhöhle, ösophagischen und/oder GI-Trakt-Membranen oral aufgenommen zu werden. Alternativ wird die Emulsion in einem geeigneten pharmazeutischen Träger, einer Kaugummizusammensetzung, einer Konfektzusammensetzung oder anderen geeigneten Trägervehikel abgegeben.

[0016] Wenn die Emulsionen entweder direkt oder mit einem Träger verwendet werden, wird von ihnen erwartet, dass sie für längere Zeiträume an Ort und Stelle verbleiben und als ein Reservoir für die Abgabe von Arzneistoffen oder pH-modifizierenden Bestandteilen dienen. Die allen Formulierungen dieser Erfindung gemeinsame Eigenschaft ist das Bedecken und Anhaften des Systems an Schleimhautmembranen des Munds, Rachens, Ösophagus und/oder GI-Trakts für längere Zeiträume. Die Formulierungen bedecken und schützen die Membranen des Munds, Ösophagus und/oder GI-Trakts gegen Magenflüssigkeit und/oder Enzymangriff, während sie die Heilung von Ösophagitis und Ulkus, sowie anderen Störungen, fördern. Die sich ergebende Schutzschicht bietet auch die Möglichkeit, als ein Reservoir für Arzneistoffe oder pH-modifizierende Bestandteile zu dienen.

[0017] Die Formulierungen können einen Puffer zur verlängerten Abgabe zum Kontrollieren des pH über eine längeren Zeitraum durch längeres Verbleiben durch Adhäsion an Ösophagus und Villi, sowie durch Anschwellen und Widerstand gegenüber Pylorusaustritt, enthalten. Die Filmschicht, die eine amorphe Struktur hat wenn sie an biologischem Gewebe anhaftet, gleicht sich zudem selbst kontinuierlich der Organmuskulatur an und erzeugt ein symbiotisches, therapeutisches Abgabesystem, das für längere Zeiträume im Zielgewebe, wie z. B. im Mund, Ösophagus, Rachen und/oder Magen verbleibt. Wegen des einzigartigen Emulsionssystems, hat der Schutzfilm die Fähigkeit mit fortschreitender Zeit durch Absorption von vorhandenen Flüssigkeiten in die die hydrophile Schicht des Systems in seiner Dicke zuzunehmen. Dies kann dann eine dickere Schicht als Schutzschicht ergeben. Im Gegensatz hierzu, neigen die Polymersysteme des Stands der Technik dazu, schnell abgewaschen zu werden.

[0018] Wie diskutiert, ist das bioadhärente System fähig, für längere Zeiträume an der Schleimhaut zu haften. Während der Haftung absorbiert das System Feuchtigkeit und ermöglicht, dass der Arzneistoff über das Epithelgewebe transportiert wird. Die Haftung erfolgt von 30 Minuten bis 24 Stunden und vorzugsweise 2 bis 8 Stunden. Es ist berechnet worden, dass durch Verwenden des Systems eine Diffusionsmatrix gebildet wird, welche den Transport von biologisch aktivem Material aus dem System durch das Epithelgewebe in weniger als 2 Stunden und vorzugsweise von 50 Minuten bis 2 Stunden ermöglicht. Ohne an irgendeine Theorie der Aktivität gebunden zu sein, wird angenommen, dass das vorliegende Bioadhäsionssystem ermöglicht, dass ausreichend aktiver Inhaltsstoff aus dem bioadhäsiven Substrat durch das orale oder ösophageale Epithel und in die Gefäße des Kapillarbetts, das sich innerhalb der oralen und ösophagealen Schleimhaut befindet, diffundiert. Diese Kapillarbetten haben einen direkten Zugang zu und werden in den allgemeinen systemischen Kreislauf der Flüssigkeiten im Körper, einschließlich Plasma, Serum, Lymphe und Blut, drainiert.

[0019] Ein eindeutiger Vorteil der Verwendung eines bioadhäsiven Substrats auf der oralen und ösophagealen Schleimhaut ist es, die systemische Zirkulation von ausreichend aktiven Wirkstoffen zu bewirken, was sich durch eine orale Verabreichung des aktiven Wirkstoff-/Arzneistoffabgabesystems an Mundhöhle und Ösophagus ergibt. Auf diese Weise kann biologisch empfindliches Material oral verabreicht werden, was bisher nicht

möglich gewesen ist.

[0020] In konventionellen Behandlungen werden biologisch empfindliche Materialien, wie z. B. Proteine und Hormone, durch direkte Injektion oder Infusion direkt in den systemischen Kreislauf verabreicht, da der aktive Arzneistoff nach dem Einbringen in den Gastrointestinaltrakt im Wesentlichen verdaut oder zerstört wird. In dem vorliegenden bioadhäsiven Abgabesystem wird der aktive Arzneistoff in einer geschützten Weise, welche dem aktive Arzneistoff nicht nachträglich ist, verabreicht, und ermöglicht aufgrund der bioadhäsiven Natur der Arzneistoffabgabeplattform eine ausreichende Retentionszeit am Absorptionsort für eine ausreichende Absorption des aktiven Arzneistoffs. Außerdem wird erwartet, dass das Einbringen des aktiven Arzneistoffs in das bioadhäsive Abgabesystem den aktiven Arzneistoff vor chemischem und physikalischem Abbau bewahrt.

[0021] Der Ausdruck "orale Störungen" oder "dentale Störungen" bezieht sich auf Störungen von Lippen, Mund und Zunge, einschließlich Backenschleimhaut, Speicheldrüsen, Gaumen und Stomatitis; Zahnkaries, einschließlich Zahnfleischentzündung und periapikate Abszesse; peridontale Erkrankungen, einschließlich Gingivitis und Peridontitis; temporomandibulare Verbindungsstörungen; Neoplasmen von Gewebe; und dentale Notfälle, einschließlich Zahnschmerzen, frakturierte und avulsierte Zähne, und so weiter.

[0022] Der Ausdruck "Pharynx-, ösophageale und/oder GI-Trakt-Störungen" bezieht sich auf solche Störungen, die in Pharynx, Ösophagus auftreten, funktionale Dyspepsie und andere nichtspezifische gastrointestinale Beschwerden, gastrointestinale Blutungen, Störungen des Ösophagus, Magens und Duodenums, akuter Abdomen und operative Gastroenterologie, Diarrhoe, Konstipation, Gastroenteritis, entzündliche Erkrankungen der Gedärme und so weiter.

[0023] Spezifische nicht-einschränkende Störungen, welche durch die Emulsionen dieser Erfindung behandelbar sind, umfassen die folgenden:
Pre-ösophagische Dysphagie; ösophagische Dysphagie; gastroösophagischer Reflux; korrosive Ösophagitis und Strukturen, wie

a) Ösophagusdivertikel
b) Hiatushernie (oder gastroösophagische Refluxstörung (GERD))
c) ösophagische Lazeration und Ruptur, und
d) infektiöse Störungen des Ösophgus; funktionale Dyspepsie; Nausea und Vomitus; Globussensation; adulte Rumination; Halitosis, real und eingebildet, arteriovenöse Missbildungen; Gastritis; peptischer Ulkus; Neoplasmen des Magens; abdominale Schmerzen; Peritonitis; Pankreatitis; Pankreaskarzinom; Diarrhoe; Konstipation; Gastroenteritis, infolge bakterieller Enterotoxine; hämorrhagische Kolitits, Staphylokokken-Nahrungsmittelvergiftung, Botulismus, Malabsorptionssyndrom, wie
i) Kohlenhydratintoleranz
ii) Zöliakie
iii) tropischer Spruce
iv) Whipple'sche Krankheit
v) intestinale Lymphangiektasie und
vi) Infektion und Verseuchung; Crohn's Krankheit; ulcerative Kolitis und so weiter.

[0024] Neben der Behandlung dieser verschiedenen Störungen ist das Versorgungssystem nützlich beim Verbessern des Transports von biologisch aktiven Komponenten durch das Epithel und in die Kapillarbettenschichten oder Kreislaufstrukturen innerhalb der Epithelschleimhaut. Auf diese Weise ist es möglich, biologisch aktives Material, welches durch Magensäure oder Magen-/Intestinal-Enzyme inaktiv gemacht werden würde, oral zu verabreichen, ohne dass eine Injektion notwendig ist. Beispiele für nützliche Verbindungen, die auf diese Weise verabreicht werden können, umfassen Proteine, Peptide, Polypeptide, Hormone und so weiter. Nicht-einschränkende Beispiele umfassen das Human-Wachstumshormon (hGH), Insulin, Gewebe-Plasminogen-Aktivator (tPA), Calcitonin, Atrialnatriuretischer Faktor und Erythropoietin. Das vorliegende System ist aus zwei Phasen zusammengesetzt; eine hydrophile innere Phase und eine hydrophobe äußere Phase. Insbesondere umfasst das vorliegende System ein Wasser-in-Öl-System mit wenigstens zwei Phasen, wobei eine Phase von 75 bis 99 Volumenprozent einer inneren hydrophilen Phase und die andere Phase von 25 bis 1 Volumenprozent einer äußeren hydrophoben Phase umfasst. Ein einzigartiges Merkmal der äußeren hydrophoben Phase ist, dass sie aus zwei Komponenten besteht, wobei eine Komponente 3 bis 97 Volumenprozent der hydrophoben Phase eines hydrophoben Öl und die andere 97 bis 3 Volumenprozent einer hydrophoben Phase eines Emulgators mit einem HLB-Wert von weniger als 10 ist.

[0025] Die hydrophile Polymerphase liegt im Abgabesystem in Mengen von 75% bis 99% und vorzugsweise 80 bis 90 Volumenprozent des Gesamtsystems vor. Wie oben diskutiert, liegt die hydrophile Polymerphase in

weit größeren Mengen als die äußere hydrophobe Phase vor, und ist so ausgeführt, dass sie die Retention des aktiven Materials bei Verwendung ermöglicht.

[0026] Vorzugsweise ist die hydrophile Phase aus der Gruppe, bestehend aus Wasser, Glycerin, Sorbitollösungen, Zuckersirups, Polymerlösungen und Mischungen davon, gewählt. Das hydrophile Polymermaterial muss in der hydrophoben Phase nicht löslich sein und ist vorzugsweise aus Wasser und Sorbitollösungen gewählt, wie Lösungen, die 70 Volumenprozent Sorbitol enthalten. Eine Vielzahl natürlicher Polymere oder Derivate davon, sowie synthetische Polymere können auch verwendet werden. Polymerbeispiele umfassen Polyethylenglykolpolymere mit einem mittleren Molekulargewicht von wenigstens 1000 und vorzugsweise von ca. 200 bis 2 Millionen oder mehr. Beispiele für Zuckersirups umfassen Maissirup, Hochfruktosemaissirup, und Beispiele für Zuckerlösungen umfassen Rohrzuckerlösungen, Dextroselösungen, Lycasin und so weiter.

[0027] Die hydrophobe Phase liegt im Abgabesystem in weit geringeren Mengen als die innere Phase vor. Im Allgemeinen sind Mengen von 25% bis 1 Volumenprozent des Systems verwendbar, mit bevorzugten Mengen von 20% bis 10%. Die hydrophobe Phase ist speziell gestaltet, die frühere Verwendung geringer Mengen eines Emulgators zu vermeiden. Insbesondere ist das vorliegende System aus zwei Komponenten zusammengesetzt, ein hydrophobes Öl und ein Emulgator.

[0028] Im Allgemeinen werden Mengen von 3% bis 97% eines hydrophoben Öls im äußeren System verwendet, basierend auf dem Gewicht des äußeren Systems. Zusätzlich liegen auch Mengen von 3% bis 97% des Emulgators in der äußeren Phase vor. Durch Anheben des Emulgatorgehalts in der äußeren Phase, so dass er ca. oder weniger als 50% der Ölphase ausmacht, wird eine haftende Formulierung hergestellt, welche an der Schleimhaut des GI-Trakts haftet. Die Konfiguration der äußeren Phase ist kritisch, um zu verhindern, dass die innere Phase nach Verwenden koalesziert und zerfällt. Durch Verwendung von relativ hohen Mengen an Emulgator und Mischungen davon, wird die Fähigkeit der inneren Phase zum Absorbieren von wässrigen Komponenten verbessert.

[0029] Das hydrophobe Öl kann aus einer großen Auswahl von Materialien gewählt werden, und ist vorzugsweise ein Mineralöl, natürliches oder synthetisches Pflanzenöl, langkettige Fettsäuren und Alkohole von geradkettigen Alkylen, die von 12 bis 32 Kohlenstoffatome haben, Wachse und Mischungen davon.

[0030] Jedes physiologisch geeignete, oral verwendbare Öl oder Mischungen davon, einschließlich solcher Öle, welche die Spezifikationen des United States Phrmacopeia or National Formulary erfüllen, können bei der Ausführung der Erfindung verwendet werden. Beispiele umfassen Erdnussöl, Safloröl, Sojabohnenöl, Baumwollsaatöl, leichtes Mineralöl, Maisöl, Olivenöl, Sesamöl, Rizinusöl, Isopropyl-Myristatöl und Kokosnussöl. Besonders bevorzugt ist Mineralöl.

[0031] Besonders bevorzugte Wachsmaterialien sind aus Tierwachsen, pflanzlichen Wachsen, Petroleumwachsen, synthetische Wachsen, und Mischungen davon, gewählt, und umfassen ohne Einschränkung Bienenwachs, Lanolin, Kandelillawachs, Karnaubawachs, mikrokristallines Wachs, Karbowachs, und Mischungen davon. Ferner kann das Wachsmaterial aus der Gruppe, bestehend aus Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, und Mischungen davon, gewählt werden.

[0032] Der in den Formulierungen dieser Erfindung verwendete Emulgator findet Verwendung beim Verhindern, dass die innere Phase nach Verwendung koalesziert und zerfällt. Dabei ergibt sich der Vorteil, dass die Wirksamkeit jedes Arzneistoffs gegenüber jener, die mit kommerziellen Formulierungen erzielt werden kann, erhöht wird. Ein anderes wünschenswertes Merkmal ist, die Freiheit von fremden ionischen Materialien ist, die in Formulierungen des Stands der Technik vorhanden sein können.

[0033] Vorzugsweise sind die Emulgatoren in der hydrophoben (lipoiden) oder äußeren Phase löslich. Geeignete Emulgatoren sind jene ölmischbaren, oberflächenaktive Verbindungen, welche zur Verwendung in Nahrungsmitteln, Arzneimitteln und/oder Kosmetika geeignet sind, wobei Beispiele für solche Emulgatoren niedrigmolekulargewichtige Polyglycerole, welche mit Fettsäuren oder Fettsäureestern verestert worden sind, oder Mono- und Diglyceridmischungen allein oder mit einem Zusatz von Metallseifen, wie z. B. Aluminiumstearat, sind. Die Metallseifen scheinen die Eigenschaften einiger der Emulsionen zu verbessern.

[0034] Besonders bevorzugte Emulgatoren haben einen HLB-Wert von weniger als 10 um diese gewünschten Merkmale zu erreichen. HLB ist eine qualitative Beschreibung für Emulgatoren, wobei das Verhältnis von hydrophil zu lipophil bewertet werden kann. Emulgatoren mit HLBs unter 10 sind stärker lipidlöslich als wasserlöslich und neigen dazu, stabile Wasser-in-Öl-Emulsionen zu bilden.

[0035] Der Emulgator ist vorzugsweise aus Sorbitanestern, Polyglycerolester von Fettsäuren, Glycerolestern von Fettsäuren, 1 bis 5 mol Ethoxylate von Fettsäuren oder Ester, Saccharidderivate und Mischungen davon, gewählt. Besonders bevorzugte Emulgatoren sind aus der Gruppe, bestehend aus Polyglycerololeate, Sorbitanmonooleate, Glycerolmonooleate und Mischungen davon, gewählt.

[0036] Beispiele für Saccharidderivate umfassen Fettsäuresaccharidderivate, wie Sucroseoleat und Sucrosestearat. Beispiele für Glycerol- und Polyglycerolester umfassen Mono-, Di-, Tri- und Polyglycerolester mit Ölsäure und Stearinsäure. Die Kohlenstoffkettenlänge der Fettsäuren kann von ca. C10-22 und vorzugsweise von ca. C12-18 betragen.

[0037] Zusätzlich zu den genannten Komponenten der hydrophoben Schicht, kann diese Schicht auch andere Komponenten zur Begünstigung der Bildung der in dieser Erfindung eingesetzten Wasser-in-Öl-Emulsionen enthalten. Solche Komponenten können Verdünnungsmittel, sowie andere Exzipientien enthalten; Bindemittel, wie Ethylzellulose, Natriumcarboxymethylzellulose, Polyvinylpyrrolidon; und dergleichen.

[0038] Die Viskositäten der Formulierungen werden so eingestellt, dass sie eine flüssige bis halbflüssige Konsistenz haben, das heißt, sie können von einer gießbaren bis zu einer halbdicken Konsistenz reichen. Feste Emulsionsformulierungen, die sich bei Körpertemperaturen verflüssigen, sind auch herstellbar, und sind dort wünschenswert, wo die Tragbarkeit und Leichtigkeit der Verwendung durch einen Patienten wichtig ist. Wenn feste oder halbfeste Viskositäten verwendet werden, ist es für die Formulierung wichtig, dass nachdem sie oral aufgenommen worden ist, am Beginn eine Fließeigenschaft zeigt, die ein Bedecken von Pharynx, Ösophagus, und GI-Trakt ermöglicht. Dickere Materialien beschichten nicht gut und bleiben als ein Bolus im Magen. Dünnere Viskositäten neigen dazu, zu leicht zu fließen und bedecken nicht einheitlich, und können zu schnell durch den Gi-Trakt passieren. Vorzugsweise sind hierfür Viskositätsbereiche von ca. 20,000 bis über 1 Million Centipoise effektiv. Wenn die Viskositäten zu gering sind, destabilisiert sich die Emulsion, zerfällt und macht das Produkt unbrauchbar.

[0039] Der Gesamtgrad von Härte, Klebrigkeit und Schmelzpunkt wird in erster Linie durch das Mischen der Komponenten der äußeren Phase kontrolliert, und zu einem geringeren Grad durch die Menge an gelösten Stoffen in der inneren Phase. Ein bestimmter Grad an Plastizität ist auch in der äußeren Phase erforderlich, da ansonsten das fertige Produkt brechen und sehr schnell Flüssigkeit abgeben würde. Plastizität wird gewöhnlich durch das Einbringen geeigneter Mengen lipidlöslicher Öle und flüssiger oberflächenaktiver Stoffe erreicht. Die Haupttypen von Inhaltsstoffen zur Kontrolle des Gesamtschmelzpunkts und der Härte sind harte Fette (meist Triglyceride, aber auch einige Mono- und Diglyceride), Wachse (Paraffin, mikrokristallin, pflanzlich, mineralisch und tierisch), Fettalkohole und Säuren und Fettsäureester. Diese Techniken sind wohlbekannt bei der Herstellung von Feststoffzusammensetzungen, die bei Körpertemperatur schmelzen.

[0040] Die in dieser Erfindung verwendeten Formulierungen können hergestellt werden, indem sie mit einem aktiven Material oder Arzneistoff bei der Herstellung vorgemischt werden. Ohne hierauf eingeschränkt zu sein, werden wasserlösliche Arzneistoffe vorzugsweise in der hydrophilen inneren Phase verwendet, wohingegen wasserunlösliche Arzneistoffe in der äußeren hydrophoben Phase vorliegen.

[0041] Das aktive Material(ien) oder Arzneistoff(e) kann als eine einzige Arzneistoffentität oder eine Kombination von Entitäten beschrieben werden. Das Abgabesystem ist so gestaltet, dass es mit Arzneistoffen mit einer hohen Wasserlöslichkeit, wie auch mit Arzneistoffen mit einer geringen Wasserlöslichkeit verwendet werden kann, um ein Arzneistoffabgabesystem herzustellen, das kontrollierte Abgaberaten hat. Der Ausdruck "Arzneistoff" umfasst ohne Einschränkungen Medikamente, Vitamine, mineralische Ergänzungsstoffe und andere chemische oder biologische Substanzen, die bei der Behandlung, Prävention, Diagnostik, Heilung oder Linderung von Krankheiten oder Beschwerden des Gastrointestinaltrakts vorgesehen sind, oder Substanzen, welche die Struktur oder Funktion des Gastrointestinaltraktkörpers beeinträchtigen, sowie die Adsorption von Arzneistoffen in den systemischen Kreislauf unterstützen; dies alles wird hier als "Störung" bezeichnet.

[0042] Geeignete Kategorien von Arzneistoffen, die in der vorliegenden Anmeldung verwendet werden können, können stark variieren und betreffen im Allgemein jeden stabilen Arzneistoff oder eine Kombination davon. Nicht einschränkende Beispiele umfassen:
anabolische Mittel
Antazida
Antiastmatika
anticholesterolämische und antilipidische Mittel
Antikoagulantien

Antikonvulsantien
Antidiarrhetika
Antiemetika
antiinfektive Mittel
antientzündliche Mittel
antimanische Mittel
Antinauseantien
Antifettleibigkeitsmittel
antipyretische und analgetische Mittel
antispasmodische Mittel
antithrombotische Mittel
antiurikämische Mittel
Antihistaminika
Antitussiva
Appetitzügler
Biologika
cerebrale Dilatoren
koronare Dilatoren
Dekongestantien
Diuretika
erythropoietische Mittel
Expektorantien
gastrointestinale Sedativa
hyperglykämische Mittel
Hypnotika
hypoglykämische Mittel
Ionenaustauschharze
Laxativa
mineralische Zusatzstoffe
schleimlösende Mittel
neuromuskuläre Wirkstoffe
peripherale Vasodilatoren
Psychotropika
Sedativa
Stimulantien
thyroide und antithyroide Mittel
Uterinrelaxantien

[0043] Beispielhafte Kategorien und spezifische Beispiele von aktiven Arzneistoffen umfassen: (a) Antitussiva, wie Dextromethorphan, Dextromethorphanhydrobromid, Noscapin, Carbetapentancitrat, und Chlophedianolhydrochlorid; (b) Antihistaminika, wie Chlorpheniraminmaleat, Phenindamintartrat, Pyrilaminmaleat, Doxylaminsuccinat, und Phenyltoloxamicitrat; (c) Decongestantien, wie Phenylephrinhydrochlorid, Phenylpropanolaminhydrochlorid, Pseudoephedrinhydrochlorid, Ephedrin; (d) verschiedene Alkaloide, wie Codeinphosphat, Codeinsulfat und Morphin; (e) mineralische Zusatzstoffe wie Kaliumchlorid, Zinkchlorid, Calciumcarbonate, Magnesiumoxid und andere Alkalimetalle und Erdalkalisalze; (f) Laxativa, Vitamine und Antazida (g) Ionenaustauschharze, wie Cholestryramin; (h) anticholesterolämische und antilipidische Mittel; (i) Antiarrhythmika, wie N-Acetylprocainamid; (j) Antipyretika und Analgetika, wie Acetaminophen, Aspirin und Ibuprofen; (k) Appetitzügler, wie Phenylpropanolaminhydrochlorid oder Coffein; und (l) Expektorantien, wie Guaifenesin; (m) Antazida, wie Aluminiumhydroxid und Magnesiumhydroxid; (n) Biologika, wie Peptide, Polypeptide, Proteine und Aminosäuren, Hormone, Vakzine, Fragment-Arzneimittel, wie Wachstumshormone, Interferone und andere bioaktive, peptidische Komponenten, wie HGH, TPA, Calcitonin, ANF, EPO und Insulin, und (o) antiinfektive Mittel, wie Antifungizide, Antiviralika, Antiseptika und Antibiotika.

[0044] Zusätzliche nützliche aktive Medikamente umfassen antientzündliche Substanzen, Coronardilatoren, Cerebraldilatoren, peripherale Vasodilatoren, Antiinfektiva, Psychotropika, Antimanika, Stimulantien, Laxativa, gastrointestinale Sedativa, antidiarrhetische Zubereitungen, antianginale Arzneistoffe, Antikoagulantien und antithrombotiche Arzneistoffe, Hypnotika, Sedativa, Antiemetika, Antinauseantien, Anticonvulsantien, neuromuskuläre Arzneistoffe, hyper- und hypoglykämische Mittel, thyroidale und antithyroidale Zubereitungen, Diuretika, Antispasmodika, Uterinrelaxantien, Antifettleibigkeitsarzneistoffe, anabolische Arzneistoffe, erythropoietische Arzneistoffe, Antiasthmatika, Hustenhemmmittel (Antitussivua), Mukolytika, Antiurikämische Medika-

mente, und dergleichen.

[0045] Die Arzneimittel werden in Mengen verwendet, die therapeutisch wirksam sind. Während die wirksame Menge eines Arzneistoffs von dem verwendeten Arzneistoff abhängt, sind Mengen von 5% bis 65% in das vorliegende Abgabesystem leicht eingebracht worden, wobei eine kontrollierte Freisetzung erreicht wird.

[0046] Die Systeme können durch kontinuierliche oder Chargenprozesse hergestellt werden. Wie bei der Herstellung von herkömmlichen Emulsionen, wird eine Scherkraft auf die Systemkomponenten durch die Verwendung von Homogenisatoren, Mühlen, Stoßflächen, Ultraschall, Schütteln oder Vibration ausgeübt. Anders als wie bei herkömmlichen Emulsionen, sollte die Mischscherung bei niedrigen Werten stattfinden, um eine Zerstörung des Systems durch Ausüben von überschüssiger Energie zu vermeiden. Die Temperatur ist bei der Herstellung der Systeme gewöhnlich kein kritischer Faktor. Die verwendeten Temperaturen hängen von dem gewünschten Endprodukt ab.

[0047] Die Systeme können durch Mischen der inneren mit der äußeren Phase in einem Mischer vom Planeten-Typ hergestellt werden. Eine andere Art zur Herstellung des Systems ist die Verwendung eines kontinuierlichen Mischers, welcher mehrere Laufräder umfasst. Die äußere Phase wird zuerst in den kontinuierlichen Mischer eingebracht, bis sie den Pegel des untersten Laufrads in der Mischkammer erreicht. Die beiden Phasen werden dann durch den Boden des Mischers in einem geeigneten Verhältnis gleichzeitig eingebracht, wenn sich sein Laufrad oder Laufräder drehen, um eine Scherkraft auf die Komponenten auszuüben. Das fertige Produkt wird durch die Oberseite des Mischers entnommen. Die tatsächliche Geschwindigkeit des Laufrads oder Laufräder wird, abhängig davon, wie in dem erzeugten Produkt die Flussrate der beiden Phasen ist, variieren.

[0048] In einer bevorzugten Ausführungsform wurden der aktive Wirkstoff oder Arzneistoff und die Zutaten der inneren Phase bei Raumtemperatur (24°C) zusammengemischt. Die Zutaten der äußeren Phase wurden in einem separaten Gefäß zusammengemischt. Die Zusammensetzung der inneren Phase wurde langsam zur Zusammensetzung der äußeren Phase gegeben, wobei die beiden Phasen bei einer geringen Scherkraft gemischt wurden, bis die gewünschte Viskosität erhalten wurde.

[0049] Im Allgemeinen werden die Emulsionen hergestellt, indem die hydrophile Phase und die hydrophobe Phase separat hergestellt werden, und dann die Phasen durch Zugeben der hydrophilen Phase zur hydrophoben Phase gemischt werden. In einem besonders bevorzugten Verfahren wird die hydrophobe Phase durch Mischen des hydrophoben Öls mit dem Emulgator hergestellt. Die hydrophile Phase wird dann in inkrementellen Mengen zur hydrophoben Phase gegeben, während die Komponenten gemischt werden. Wenn immer mehr der wässrigen Phase zugegeben wird, beginnt das Produkt einzudicken. Wenn die Phasenkombination fertig ist, kann das Produkt gepumpt oder in einen pharmazeutisch geeigneten Endträger eingefüllt werden.

[0050] Die einmal hergestellten Emulsionen können für die zukünftige Verwendung gelagert werden, oder mit herkömmlichen Zusätzen versehen werden, d. h. pharmazeutisch akzeptablen Verbindungen und/oder Trägern, um Zusammensetzungen herzustellen, die eine Vielfalt von Texturen bieten, die für bestimmte Anwendungen passen. Solche Zusammensetzungen können in Form von Pastillen, Tabletten, Toffee, Nougat, Kaubonbons, oralen Hygienezubereitungen, Atemerfrischer, Kaugummi und anderen oralen Formulierungen vorliegen.

[0051] Die Herstellung von Konfekt- und Kaugummiprodukten ist wohlbekannt. Wenn in solchen Abgabesystemen verwendet, können die Formulierungen dieser Erfindung mit dem Konfekt- oder Kaugummiprodukt gemischt werden, dessen Oberfläche damit beschichtet oder indem diese mittig eingefüllt werden, um die Verabreichung der aktiven Komponente zu ermöglichen.

[0052] Wie hier verwendet, meint der Ausdruck Konfekt ein Produkt, das ein Füllmittel enthält, welches aus einer breiten Vielfalt von Stoffen, wie Zucker, Maissirup, und im Fall von zuckerlosen Füllmitteln Zuckeralkohole, wie Sorbitol und Mannitol und Mischungen hieraus gewählt ist. Konfekt kann beispielsweise Substanzen, wie Pastillen, Tabletten, Toffee, Nougat, Kaubonbons und so weiter umfassen. Im Allgemeinen umfasst das Füllmittel 5 bis 99 Gew.-% und vorzugsweise 20 bis 95 Gew.-% des medizinischen Konfekts.

[0053] Pastillen sind mit Geschmack versehene, medizinische Darreichungsformen, die im Mund geleckt und bewahrt werden sollen. Sie können in verschiedenen Formen vorliegen, wobei die häufigsten Formen flach, kreisförmig, achteckig und bikonvex sind. Die Pastillengrundstoffe liegen im Allgemeinen in zwei Formen vor, harte, gekochte Bonbonpastillen und komprimierte Tablettenpastillen.

[0054] Die harten, gekochten Bonbonpastillen werden aus einer Mischung aus Zucken und anderen Kohlenhydraten, welche in einem amorphen oder glasartigen Zustand gehalten werden, hergestellt. Diese Form kann als fester Sirup aus Zuckern, welcher im Allgemeinen 0,5 bis 1,5% Feuchtigkeit aufweist, angesehen werden. Solche Stoffe enthalten normalerweise bis zu 92% Maissirup, bis zu 70% Zucker und 0,1% bis 5,0% Wasser. Der Sirupbestandteil wird im Allgemeinen aus Maissirups mit hohem Anteil an Dextrose hergestellt, kann jedoch auch andere Stoffe enthalten. Weitere Zutaten, wie Geschmacksstoffe, Süßstoffe, Ansäuerungsmittel, Farbstoffe und so weiter, können auch zugegeben werden.

[0055] Gekochte Bonbonpastillen können auch aus nichtfermentierbaren Zuckern, wie Sorbitol, Mannitol und hydriertem Maissirup, hergestellt werden. Die Bonbonpastillen können bis zu 95% Sorbitol, eine Mischung aus Sorbitol und Mannitol bei einem Verhältnis von 9,5 zu 0,5 bis zu 7,5 zu 2,5 und hydrierten Maissirup bis zu 55% der Sirupkomponente enthalten.

[0056] Im Gegensatz hierzu enthalten komprimierte Tablettenpastillen bestimmte Materialien und werden unter Druck in Strukturen geformt. Sie enthalten im Allgemeinen Zucker in Mengen bis zu 95% und typische Tablettenexzipientien, wie Bindemittel und Gleitmittel, sowie Geschmacksstoffe, Farbstoffe und so weiter.

[0057] Die Pastillen können aus weichen Konfektmaterialien bestehen, wie jenen, die in Nougat enthalten sind. Diese Materialien enthalten zwei primäre Bestandteile, nämlich einen hochkochenden Sirup, wie Maissirup oder dergleichen, und ein relativ gering texturiertes Frappe, welches im Allgemeinen aus Gelatine, Eialbumin, Milchproteinen, wie Kasein, und pflanzlichen Proteinen, wie Sojaprotein und dergleichen, hergestellt wird. Das Frappe ist im Allgemeinen relativ leicht, und kann in der Dichte beispielsweise von 0,5 bis 0,7 g/cm^3 reichen.

[0058] Im Vergleich hierzu ist der hochkochende Sirup oder "Bobsirup" relativ viskös und besitzt eine höhere Dichte und enthält häufig eine beträchtliche Menge an Zucker. Üblicherweise wird die fertige Nougatzusammensetzung durch Zugeben des "Bobsirup" zu dem Frappe unter Bewegung hergestellt, um die Grundnougatmischung zu bilden. Weitere Zutaten, wie Geschmacksstoffe, Öle, zusätzlicher Zucker und dergleichen kann danach, auch unter Bewegung, zugegeben werden. Eine allgemeine Diskussion der Zusammensetzung und Herstellung von Nougatkonfekt kann in B. W. Minifie, CHOCOLATE, COCOA AND CONFECTIONARY: Science and Technology, 2nd edition, AVI Publishing Co., Inc., Westport, Conn., (1980) auf den 15 Seiten 424–425 gefunden werden, welche Offenbarung durch Bezugnahme hier einbezogen ist.

[0059] Anders als bei Pastillen werden Nougatformulierungen durch Mischen der Nougatzuckerbasis mit den restlichen Zutaten, einschließlich aktiver Formulierungen dieser Erfindung, bis eine homogene Mischung gewonnen wird und anschließendes Formen der entstehenden Mischung in geeignete Formen zur Lagerung hergestellt. Die Herstellung der Nougatzuckerbasis kann durch Routineverfahren, welche dem Fachmann wohlbekannt sind, erreicht werden. Ein bevorzugtes Verfahren umfasst die Herstellung einer Cremekomponente und deren Mischen mit einer Sirupkomponente. Siehe zum Beispiel das US-Patent Nr. 4,683,138 von Glass et al.

[0060] Die Cremekomponente kann durch Mischen des Crememittels mit anderen gewünschten Komponenten hergestellt werden. Die Cremekomponente kann im Allgemeinen aus Gelatine, Eialbumin, Milchproteine, wie Kasein, und pflanzlichen Proteinen, wie Sojaprotein und dergleichen, hergestellt werden, die zu einer Gelatinelösung gegeben und bei Raumtemperatur schnell gemischt werden, um eine luftige, schwammartige Masse zu formen.

[0061] Die Sirupkomponente wird hergestellt, indem Maissirup, Zuckerkomponente und eine Menge Wasser, die nötig ist, um die Lösung der Zutaten sicherzustellen, anfänglich gemischt werden. Der Gesamtwassergehalt ist nicht kritisch, jedoch ist es vorzuziehen, den anfänglichen Wassergehalt unterhalb von 40 Gew.-% zu halten. Die Mischung wird in einen geeigneten Kocher gegeben und bis zu einem Endwassergehalt von 2 bis 11,0 Gew.-% gekocht.

[0062] Wenn die obigen Schritte fertig sind, können die Cremekomponente und die Sirupkomponente kombiniert werden, gewöhnlich durch die Zugabe der Cremekomponente zur Sirupkomponente, nachdem die Temperatur der Sirupkomponente auf ca. 110°C bis ca. 118°C gefallen ist. Die sich ergebende Kombination wird dann gemischt. Zu diesem Zeitpunkt kann ein genießbarer Polyol zugegeben werden. Wenn Farbstoffe eingebracht werden sollen, können sie in die Kandisbasis zu diesem Zeitpunkt eingebracht werden. Die Zusammensetzung wird dann gemischt, bis sich eine einheitliche, homogene Masse bildet.

[0063] Die Emulsionen dieser Erfindung können dann zugegeben und gemischt werden, bis sich eine einheitliche, homogene Masse bildet. Wenn Fette eingebracht werden sollen, werden sie zu diesem Zeitpunkt in die Kandisbasis eingebracht. Die obige Zusammensetzung wird gemischt, bis die Temperatur der Zusammensetzung geringer als ca. 90°C, jedoch größer als ca. 60°C ist. Zu diesem Zeitpunkt wird eine Granulierkomponente, wenn verwendet, zur Zusammensetzung gegeben. Wenn Geschmacksstoffe eingebracht werden sollen, können sie ebenso zu diesem Zeitpunkt in die Kandisbasis eingebracht werden. Die Mischung wird dann weiter gemischt, bis sie einheitlich ist.

[0064] Wenn ein oder alle Reagenzien in die Mischung eingemischt worden sind, darf die Mischung abkühlen. Die Mischung darf bis auf Raumtemperatur abkühlen, bevor die Endformungsvorgänge beendet sind.

[0065] Eine Vielzahl von Endformungstechniken können, abhängig von der Form und Größe des gewünschten Endprodukts, verwendet werden.

[0066] Einmal hergestellt, kann die Endzusammensetzung in jede gewünschte Gestalt oder Form gebracht werden, um das Produkt geeignet zu machen, die notwendige Menge an aktiver Substanz bereit zu stellen. Beispielhafte, nicht einschränkende Gestalten umfassen Quadrate, Rechtecke, Kugeln, Tabloide und bikonvexe Formen. Es können auch andere geeignete Gestalten verwendet werden.

[0067] In der Praxis dieser Erfindung kann jede herkömmliche Kaugummizusammensetzung aus dem Stand der Technik verwendet werden, um die Abgabe der Emulsionen dieser Erfindung zu unterstützen. Die Emulsionen können in die Kaugummizusammensetzung gemischt werden, als eine Beschichtungslage darauf dienen oder sogar innerhalb der Kaugummizusammensetzung mittig eingefüllt werden.

[0068] Ohne auf bestimmte Kaugummiformulierungen eingeschränkt zu sein, sind Beispiele im US-Patent Nr. 4,775,537 und 4,683,138 beschrieben. Diese Formulierungen enthalten im Allgemeinen eine Gummibasis und Modifizierer, um eine akzeptable Textur und Süßheit zu bilden.

[0069] Die Gummibasiszusammensetzungen können herkömmliche Elastomerlösungsmittel enthalten, um das Erweichen der Gummikomponente zu unterstützen. Solche Elastomerlösungsmittel können Methyl-, Glycerol- oder Pentaerythrolester von Harzen oder modifizierten Harzen, wie hydrierten, dimerisierten oder polymerisierten Harzen oder Mischungen hieraus, umfassen. Beispiele für Elastomerlösungsmittel, die hier zur Verwendung geeignet sind, umfassen Pentaerythrolester von teilweise hydriertem Holz- oder Gummiharz, Pentaerythrolester von Holz- oder Gummiharz, Glycerolester von teilweise dimerisiertem Harz, Glycerolester von polymerisiertem Harz, Glycerolester von Tallölharz, Glycerolester von Holz- oder Gummiharz und teilweise hydriertem Holz- oder Gummiharz, und teilweise hydriertes Holz- oder Gummiharz, und teilweise hydrierten Methylester von Harz, und Mischungen hieraus. Das Elastomerlösungsmittel kann in einer Menge verwendet werden, die von 10 bis 75 Gew.-% und vorzugsweise von 45 bis 70 Gew.-% der Gummibasis reicht.

[0070] Eine Vielzahl von herkömmlichen Zutaten, die als Plastifizierer oder Weichmacher verwendet werden, wie Lanolin, Stearinsäure, Natriumstearat, Kaliumstearat, Glyceroltriacetat, Glycerin, Lecithin und Glycerolmonostearat und dergleichen, können auch in die Gummibasis eingebracht werden, um eine Vielzahl von gewünschten Texturen und Konsistenzeigenschaften zu erhalten. Diese zusätzlichen Stoffe werden im Allgemeinen in Mengen bis zu 30 Gew.-% und vorzugsweise in Mengen von 3 bis 5 Gew.-% der Endgummibasiszusammensetzung verwendet.

[0071] Die Kaugummizusammensetzungen können auch Süßungsmittel (Süßstoffe) enthalten. Die Süßungsmittel können aus einem breiten Bereich von Stoffen gewählt werden, einschließlich wasserlöslichen Süßungsmitteln, wasserlöslichen künstlichen Süßstoffen, wasserlöslichen Süßungsmitteln, die von natürlich vorkommenden Süßstoffen abgeleitet sind, Dipeptid-basierte Süßstoffe und Protein-basierte Süßstoffe, einschließlich Mischungen hieraus.

[0072] Die Kaugummizusammensetzungen können zusätzlich effektive Mengen herkömmlicher Zusätze an Farbstoffen, wie Titandioxid; Emulgatoren, wie Lecithin und Glycerolmonostearat; Maltodextrine; und Füllstoffe, wie Aluminiumhydroxid, Aluminiumoxid, Aluminiumsilikate, Talk, Dicalciumphosphat, Calciumcarbonat, und Kombinationen hieraus, enthalten. Vorzugsweise beträgt die Menge an Füllstoffen bis zu 25 Gew.-% der Gummibasis.

[0073] Die Kaugummizusammensetzungen können durch Techniken hergestellt werden, die dem Fachmann wohlbekannt sind. Zum Beispiel wird die Gummibasis unter Verwendung herkömmlicher Ausstattung auf eine

genügend hohe Temperatur erwärmt, um die Basis zu erweichen, ohne den physikalischen und chemischen Aufbau der Basis nachteilig zu beeinträchtigen. Die eingesetzten optimalen Temperaturen können in Abhängigkeit der verwendeten Gummibasis variieren, jedoch können solche Temperaturen durch Fachleute ohne übermäßigen experimentellen Aufwand leicht bestimmt werden. Zum Beispiel liegen geeignete Temperaturen zum Erweichen der Gummibasis innerhalb des Bereichs von ca. 70°C bis ca. 90°C. Temperaturen innerhalb des Bereichs von ca. 40°C bis ca. 60°C können mit den Gummibasiszusammensetzungen verwendet werden, die zum Beispiel im US-Patent Nr. 4,587,125 gezeigt sind. Während des Erwärmens wird die Gummibasis mit jeder der optionalen Komponenten gemischt, die herkömmlich mit der Gummibasis verwendet werden, wie Plastifizierer und Elastomerlösungsmittel. Im Allgemeinen ist die Reihenfolge der Zugabe der verschiedenen Komponenten (Zutaten) der Kaugummizusammensetzung nicht kritisch. Die Geschmacksstoffe sollten jedoch erst zugegeben werden, wenn die Gummibasis auf eine Temperatur unterhalb der Verdampfungstemperatur der verwendeten Geschmacksstoffe gefallen ist. Die Geschmacksstoffe können getrennt zugegeben werden oder vor ihrer Zugabe als eine Vormischung miteinander gemischt werden. Die so erzeugte Mischung wird dann unter Verwendung einer herkömmlichen Ausstattung extrudiert und in geeignete Kaugummiformen geformt. Die Emulsionen dieser Erfindung können während der Formung des Gummiprodukts oder nachdem es geformt worden ist, entweder bevor oder nachdem die Geschmacksstoffe in die Kaugummizusammensetzung gemischt wurden, zugegeben werden.

[0074] Bezüglich eines mittelgefüllten Gummis können die Emulsionen dieser Erfindung durch ein hohl-zentriertes Band aus Kaugummi, welches dann in Stücke geschnitten wird, gepumpt werden. Die mittelgefüllte Emulsion wird dann beim Kauen der Kaugummizusammensetzung freigesetzt, was dazu führt, dass die Emulsion in die Mundhöhle freigesetzt wird.

[0075] Die pharmazeutisch akzeptablen Träger können aus einem breiten Bereich von Materialien hergestellt werden. Ohne hierauf eingeschränkt zu sein, umfassen solche Materialien Verdünnungsmittel, Bindemittel und Klebstoffe, Schmiermittel, Entmischer, Farbstoffe, Füllmittel, Geschmackstoffe, Süßstoffe und verschiedene Materialien, wie Puffer und Adsorptionsmittel, um eine bestimmte medizinische Zusammensetzung herzustellen.

[0076] Es wird angenommen, dass der Freisetzungsmechanismus von aktiven Komponenten eine Kombination aus mehreren Phänomenen sein kann, wenn die Formulierung erst einmal dem GI-Trakt anhaftet. Enzymatischer Abbau des Systems, Diffusion des Arzneistoffs durch das System, kompetitive Adsorption, Desorption von hydrophoben Komponenten aus hydrophilen Oberflächenzentren, Konvektion des Arnzeistoffs durch Mesoporen und Makroporen, Diffusion des externen Mediums in das System mittels Löslichkeit oder Kapillarwirkung durch poröse Strukturen, die durch die Zugabe von hydrophilen Polymeren oder wasserlöslichen Feststoffen erzeugt werden, sowie Expansion von Arzneistoff und/oder System durch Wasserabsorption in die innere Phase.

[0077] Der Ausdruck pharmazeutisch geeigneter, wie hier verwendet, meint Substanzen und Materialien, die im Allgemeinen in der Arzneistoff- und Nahrungsmittelindustrie eingesetzt werden, welche die Grundeigenschaft und Funktion der aktiven Komponente oder oralen Abgabesystems nicht ändern.

[0078] Geschmacksstoffe, die optional zu dem Abgabesystem zugegeben werden können, sind jene, die in der pharmazeutischen Kunst wohlbekannt sind. Zum Beispiel sind Geschmacksöle und/oder Öle aus Pflanzen, Blättern, Blumen, Früchten und so weiter, und Kombinationen hieraus, nützlich.

[0079] Repräsentative Geschmacksöle umfassen Grüne-Minze-Öl, Pfefferminzöl, Zimtöl, und Öl aus Wintergrün (Methylsalicylat). Ebenso nützlich sind künstliche, natürliche oder synthetische Fruchtgeschmacke, wie Zitrusöle, einschließlich Zitrone, Orange, Weinbeere, Wein und Grapefrucht, und Fruchtessenzen, einschließlich Apfel, Erdbeere, Kirsche, Ananas und so weiter.

[0080] Die Menge an Geschmacksmittel ist normalerweise eine Sache der Vorliebe und hängt von solchen Faktoren, wie Geschmackstyp, Basistyp und gewünschte Stärke ab. Im Allgemeinen sind Mengen von 0,05 bis 25,0 Gew.-% des Endprodukts nützlich, wobei Mengen von 0,3 bis 1,0 Gew.-% bevorzugt und von 0,8 bis 8 Gew.-% am stärksten bevorzugt sind.

[0081] Das Abgabesystem kann ein Süßungsmittel enthalten. Süßungsmittel können aus einem weiten Bereich von Materialien gewählt werden, wie wasserlösliche Süßungsmittel, wasserlösliche künstliche Süßstoffe, und Dipeptid-basierte Süßstoffe, einschließlich Mischungen hieraus. Ohne auf bestimmte Süßstoffe eingeschränkt zu sein, umfassen Beispiele:

A. Wasserlösliche Süßungsmittel, wie Monosaccharide, Disaccharide und Polysaccharide, wie Xylose, Ribose, Glukose, Mannose, Galaktose, Fruktose, Dextrose, Sukros Zucker, Maltose, teilweise hydrolisierte Stärke, oder Maissirupfeststoffe und Zuckeralkohole, wie Sorbitol, Xylitol, Mannitol und Mischungen hieraus.
B. Wasserlösliche künstliche Süßstoffe, wie die löslichen Saccharinsalze, d. h. Natrium- oder Kalziumsaccharinsalze, Cyclamatsalze, Acesulfam-K und dergleichen, und freie Säureform von Saccharin.
C. Dipeptid-basierte Süßstoffe, wie L-aspartyl L-phenyalaninmethylester und Stoffe, die im US-Patent Nr. 3,492,131 beschrieben sind, und dergleichen.

[0082] Repräsentative Beispiele von anderen herkömmlichen Zusätzen umfassen die folgenden nicht einschränkenden Stoffe:
(a) Konservierungsmittel, wie Benzoesäure, Sorbinsäure, Methylparaben, Propylparaben und Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA). Konservierungsmittel liegen im Allgemeinen im Mengen bis zu 1 Gew.-% und vorzugsweise von 0,05 bis 0,5 Gew.-% der Suspension vor;
(b) Puffer, wie Zitronensäure-Natriumcitrat, Phosphorsäure-Natriumphosphat, und Essigsäure-Natriumacetat in Mengen bis zu 1 Gew.-% und vorzugsweise von 0,05 bis 0,5 Gew.-% der Suspension;
(c) Suspendiermittel oder Dickungsmittel, wie Cellulosika, wie Methylcellulose, Carrageenane, wie Alginsäure und ihre Derivate, Xanthangummis, Gelatine, Acacia, und mikrokristalline Cellulose, in Mengen bis zu 20 Gew.-% und vorzugsweise von 1 bis 15 Gew.-% der Suspension;
(d) Antischäumungsmittel, wie Dimethylpolysiloxan, in Mengen bis zu 0,2 Gew.-% und vorzugsweise von 0,01 bis 0,1 Gew.-% der Suspension;
(e) Farbstoffe, die in der vorliegenden Erfindung nützlich sind, können in Mengen bis zu 5 Gew.-% der Zusammensetzung eingebracht werden können. Ein bevorzugtes Pigment, Titandioxid, kann in Mengen bis zu 1% eingebracht werden. Ebenso können die Farbstoffe andere Farbstoffe enthalten, die für Anwendungen im Bereich Nahrung, Arzneistoffe und Kosmetik geeignet sind, und als F. D. & C.-Farbstoffe bekannt sind, und dergleichen. Solche Farbstoffe liegen im Allgemeinen in Mengen bis zu 0,25 Gew.-% und vorzugsweise von 0,05 bis 0,2 Gew.-% der Suspension vor;
(f) Entfärbungsmittel, wie Natriumbisulfit, Ascorbinsäure und dergleichen, können in Suspension gegeben werden, um Farbänderungen aufgrund einer Alterung zu verhindern. Im Allgemeinen werden Mengen bis zu 0,25 Gew.-% und vorzugsweise von 0,052 bis 0,2 Gew.-% der Suspension verwendet; und
(g) Solubilisierer, wie Alkohol, Propylenglykol, Polyethylenglykol und dergleichen, können verwendet werden, um die Geschmacksstoffe zu solubiliseren. Solubilisierungsmittel liegen im Allgemeinen in Mengen bis zu 10 Gew.-% und vorzugsweise von 2 bis 5 Gew.-% der Suspension vor.

[0083] Obgleich Abgabesysteme, welche auf der vorliegenden Erfindung basieren, im Allgemeinen flüssig, halbflüssig und fest sind, ist beabsichtigt, dass sie mit oder ohne die herkömmlichen ergänzenden Mittel, als Hauptkomponenten von in Wasser oder anderen aufnehmbaren Flüssigkeiten zur Aufnahme in einer drinkbaren Form zu lösenden oder zu dispergierenden Systemen verwendet werden können.

[0084] Die Zusätze werden dem oralen Abgabesystem zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Herstellung zugegeben. Es sollte berücksichtigt werden, dass bestimmte Zusätze vor, während oder nachdem das aktive Material in das System gemischt worden ist, zugegeben werden sollten, um eine einheitliche Verteilung der Zutaten zu erreichen. Vorzugsweise werden Zusätze in flüssiger Form vor dem aktiven Material zugegeben, während pulverige Zusätze vor oder nachdem das aktive Material zugegeben worden ist, zugegeben werden können.

[0085] Die Formulierungen können auch mit herkömmlichen wohlbekannten Zutaten formuliert werden, um einen Lippenbalsam oder Komponenten eines Lippenstifts zu formen, um die Verabreichung des in der Emulsion vorliegenden aktiven Arzneistoffs zu unterstützen.

[0086] Die folgenden Beispiele sollen bevorzugte Ausführungsbeispiele veranschaulichen, sind jedoch nicht dazu gedacht, die Erfindung hierauf einzuschränken. Alle prozentuale Angaben basieren auf Gewichtsprozent des Abgabesystems, wenn nicht anders angegeben, und ergeben insgesamt 100 Gew.-%.

BEISPIEL 1

[0087] Dieses Beispiel beschreibt die Herstellung eines langwirkenden GI-Trakt- und ösophagischen Schutzmittels.

[0088] In getrennten Gefäßen werden die innere Phase und die äußere Phase mit den unten angegebenen

Komponenten hergestellt. Einmal hergestellt, wurde die innere Phase inkrementell zu der äußeren Phase zugegeben, während die Mischung gemischt wurde.

[0089] Die innere Phase kann hergestellt werden, indem das Wasser in die Behälter gegeben und auf 70°C bis 80°C erwärmt wird. Das Sorbitol wird dann zugegeben und das System gemischt, um eine homogene Mischung zu formen. Die Parabene werden dann zugegeben und gemischt, bis sie aufgelöst sind (ca. 15 Minuten). Das System wird auf ca. 35°C oder weniger abgekühlt.

[0090] Die äußere Phase wurde hergestellt, indem das Öl und Polyglycerol für ca. 15 Minuten miteinander gemischt wurden, wie etwa in einem Mischer.

[0091] Die Emulsion wird dann geformt, indem unter Mischen die innere Phase zu der äußeren Phase gegeben wird. Das Mischen wird für einige Minuten fortgeführt, um eine stabile Emulsion zu formen.

Gewichtsprozent
innere Phase
Wasser 72,8
Sorbitol 70% 8,0
Methylparaben 0,13
Propylparaben 0,07
äußere Phase
Mineralöl 10,0
Polyglycerololeat 9,

BEISPIEL 2

[0092] Dieses Beispiel beschreibt die Herstellung eines langwirkenden GI-Trakt- und ösophagischen Schutzmittels, mit einer zur inneren Phase gegebenen antazidischen Verbindung.

[0093] In getrennten Gefäßen wurden die innere Phase und die äußere Phase mit den unten angegebenen Komponenten gemäß dem in Beispiel gezeigten Verfahren hergestellt.

[0094] Die innere Phase wurde hergestellt, indem das Glycerin in ein Gefäß gegeben wurde und auf 70°C bis 80°C erwärmt wurde. Die Methyl- und Propylparabene wurden dann hinzu gegeben und gerührt bis sie gelöst waren (ca. 10 Minuten). Während dem Rühren wurde das Kaliumnatriumtartrat mit $Mg(OH)_2$ und $Al(OH)_3$ zur Mischung bei ca. 40°C zugegeben. Dann wurde Sucrose zugegeben und für ca. 10 Minuten gerührt, bis es gelöst war.

Gewichtsprozent
innere Phase
Glycerin 22,99
Methylparaben 0,1
Propylparaben 0,01
Kaliumnatriumtartrat 0,9
Mg(OH) 3,7%
Kalium 14,0
$Al(OH)_3$ Gel 28
Sucrose 15,0
äußere Phase
Mineralöl 10,0
Polyglycerololeat 9,0

BEISPIEL 3

[0095] Die orale Zubereitung von Beispiel 2 konnte verwendet werden, wobei das Antazidum durch das humane Wachstumshormon ersetzt wurde, welches Hormon in Mengen von 0,01 bis 2,0 Gew.-% zur inneren Phase gegeben wurde (Schritt 1). Humanes Wachstumshormon ist eine einzelne Polypeptidkette von 191 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 22,124, mit der empirischen Formulierung von C990 H1529 N263 0299 S7, auch bekannt als HGH, Somatotropin und humanes Wachstumshormon. Bei der oralen Einnahme wird erwartet, dass die Zubereitung der oralen und ösophagischen Schleimhaut für 2 bis 8 Stunden anhaftet, wobei die Diffusion des Arzneistoffs innerhalb der ersten beiden Stunden der Anwendung beendet ist.

BEISPIEL 4

[0096] Das Verfahren von Beispiel 3 konnte mit 0,01 bis 2,0% Gewebeplasminogenaktivator wiederholt werden. TPA, auch bekannt als Fibrinokinase, Molekulargewicht ungefähr 70,000, ist als ein peptidisches humantherapeutischer Wirkstoff bekannt, welcher zur Verhinderung der Bildung von Fibringerinseln oder zum Auflösen der Fibringerinsel eingesetzt wird. Bei der oralen Einnahme wird erwartet, dass die Zubereitung der oralen und ösophagischen Schleimhaut für 2 bis 8 Stunden anhaftet, wobei die Diffusion des Arzneistoffs innerhalb der ersten beiden Stunden der Anwendung beendet ist.

BEISPIEL 5

[0097] Das Verfahren von Beispiel 3 konnte mit 0,00001 bis 0,1% Calcitonin wiederholt werden, welches zu dem Basisabgabesystem gegeben wurde. Calcitonin, auch bekannt als Thyrocalcitonin oder TCA, Molekulargewicht ungefähr 4,500, ist ein natürlich vorkommendes Hormon, das aus Säuger-Schilddrüsen sekretiert wird. Bei der oralen Einnahme wird erwartet, dass die Zubereitung der oralen und ösophagischen Schleimhaut für 2 bis 8 Stunden anhaftet, wobei die Diffusion des Arzneistoffs innerhalb der ersten beiden Stunden der Anwendung beendet ist.

BEISPIEL 6

[0098] Das Verfahren von Beispiel 3 konnte mit 0,0001 bis 0,1% ANF wiederholt werden, welches zu dem Basisabgabesystem gegeben wurde. Atrialnatriuretischer Faktor, auch bekannt als Atriopeptin oder ANF, ist ein potentes Peptid oder eine Mischung aus homologen Peptiden, die aus dem Vorhof eines Säuger-Herzens stammen und ist bei der hormonellen Regulierung des Flüssigkeitsvolumens und Blutdrucks beteiligt. ANF ist aus 21–33 spezifischen Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von ungefähr 4,000 zusammengesetzt. Bei der oralen Einnahme wird erwartet, dass die Zubereitung der oralen und ösophagischen Schleimhaut für 2 bis

8 Stunden anhaftet, wobei die Diffusion des Arzneistoffs innerhalb der ersten beiden Stunden der Anwendung beendet ist.

BEISPIEL 7

[0099] Das Verfahren von Beispiel 3 konnte mit 0,001 bis 0,1% Erythropoietin wiederholt werden, welches zu dem Basisabgabesystem gegeben wurde. Erythropoietin, auch bekannt als Erythropoies stimulierender Faktor, EPO oder Epogen, ist ein Glycoprotein, welches die Bildung roter Blutzellen stimuliert, die hauptsächlch in den Nieren von Säugern gebildet werden, und ist jüngst gentechnisch hergestellt worden. Bei der oralen Einnahme wird erwartet, dass die Zubereitung der oralen und ösophagischen Schleimhaut für 2 bis 8 Stunden anhaftet, wobei die Diffusion des Arzneistoffs innerhalb der ersten beiden Stunden der Anwendung beendet ist.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Zusammensetzung in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Störung des oralen, ösophagealen oder gastrointestinalen Trakts, welche umfasst: orales Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge eines bioadhärenten, oral aufnehmbaren Systems, welches umfasst: ein Wasser-in-Öl-System mit wenigstens zwei Phasen, wobei eine Phase von 75 bis 99 Vol.-% aus einer inneren hydropholen Phase ausmacht und die andere Phase von 25 bis 1 Vol.-% aus einer äußeren hydrophoben Phase ausmacht, wobei die äußere hydrophobe Phase zwei Komponenten umfasst, wobei eine Komponente von 3 bis 97 Vol.-% aus einem hydrophoben Öl ausmacht und die andere von 97% bis 3% aus einem Emulgator mit einem HLB-Wert von weniger als 10 ausmacht.

2. Verwendung nach Anspruch 1, bei welcher die hydrophile Phase aus der Gruppe, bestehend aus Wasser, Glycerin Sorbitollösungen, Zuckersirups, Polymerlösungen und Mischungen daraus, gewählt ist.

3. Verwendung nach Anspruch 1, bei welcher die innere Phase in Mengen von 80 bis 90 Vol.-% vorliegt.

4. Verwendung nach Anspruch 1, bei welcher das hydrophobe Öl aus der Gruppe, bestehend aus Mineralöl, natürliches oder synthetisches pflanzliches Öl, langkettige Fettsäuren und Alkohole von geradkettigen Alkylen mit von 12 bis 32 Kohlenstoffatomen, Wachsen und Mischungen daraus, gewählt ist.

5. Verwendung nach Anspruch 1, bei welcher der in der hydrophoben Phase vorliegende Emulgator aus der Gruppe, bestehend aus Sorbitanester, Polyglycerolester von Fettsäuren, Glycerolester von Fettsäuren, 1 bis 5 Mol Ethoxylate von Fettsäuren oder Estern, Saccharide-Derivate und Mischungen daraus, gewählt ist.

6. Verwendung nach Anspruch 1, bei welcher das aufnehmbare System an der oralen Schleimhaut und ösophagealen Schleimhaut für 30 Minuten bis 24 Stunden haftet.

7. Verwendung nach Anspruch 1, bei welcher das aufnehmbare System an der oralen Schleimhaut und ösophagealen Schleimhaut für 2 bis 8 Stunden haftet.

8. Medizinische Kaugummizusammensetzung, welche umfasst:
a) eine Gummibasis in einer ausreichenden Menge, um eine Kaugummizusammensetzung zu formen;
b) wirksame Mengen von Kaugummizusätzen, um die Gummibasis zu erweichen; und
c) eine wirksame Menge einer aktiven, pharmazeutischen Zusammensetzung, welche innerhalb eines Wasser-in-Öl-Emulsionssystems dispergiert ist, welches wenigstens zwei Phasen aufweist, wobei eine Phase von 75 bis 99 Vol.-% aus einer inneren hydrophiben Phase ausmacht und die andere Phase von 25 bis 1 Vol.-% aus einer äußeren hydrophoben Phase ausmacht, wobei die äußere hydrophobe Phase zwei Komponenten umfasst, wobei eine Komponente von 3 bis 97 Vol.-% aus einem hydrophoben Öl ausmacht und die andere von 97% bis 3% aus einem Emulgator mit einem HLB-Wert von weniger als 10 ausmacht.

9. Medizinische Konfektzusammensetzung, welche umfasst:
a) eine Konfektzusammensetzung; und
b) eine wirksame Menge einer aktiven, pharmazeutischen Zusammensetzung, welche innerhalb eines Wasser-in-Öl-Emulsionssystems dispergiert ist, welches wenigstens zwei Phasen aufweist, wobei eine Phase von 75 bis 99 Vol.-% aus einer inneren hydrophoben Phase ausmacht und die andere Phase von 25 bis 1 Vol.-% aus einer äußeren hydrophoben Phase ausmacht, wobei die äußere hydrophobe Phase zwei Komponenten umfasst, wobei eine Komponente von 3 bis 97 Vol.-% aus einem hydrophoben Öl ausmacht und die andere

von 97% bis 3% aus einem Emulgator mit einem HLB-Wert von weniger als 10 ausmacht.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen