



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑪ **CH 661 663 A5**

⑤① Int. Cl.<sup>4</sup>: **A 61 K 47/00**

// (A 61 K 47/00, 9:00)

⑫ **PATENTSCHRIFT A5**

⑫① Gesuchsnummer: 4740/84

⑫② Anmeldungsdatum: 02.10.1984

⑫③ Priorität(en): 03.10.1983 US 538801

⑫④ Patent erteilt: 14.08.1987

⑫⑤ Patentschrift  
veröffentlicht: 14.08.1987

⑦③ Inhaber:  
Bio-Dar Ltd, Rehovot (IL)

⑦② Erfinder:  
Rotman, Avner, Rehovot (IL)

⑦④ Vertreter:  
Patentanwalts-Bureau Isler AG, Zürich

⑤④ **Dosierungsform für Medikamente in Mikrokapseln mit süsser Matrix.**

⑤⑦ Ein oral verabreichbares Medikament in einer Dosierungsform, welche den unangenehmen Geschmack und das schlechte Mundgefühl des Medikaments beseitigt und leicht und angenehm selbst von Kindern eingenommen wird, indem man das Medikament in Mikrokapseln einbringt und die Mikrokapseln in eine weiche, süsse, wohlschmeckende Matrix, wie Schokolade, einbettet.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Dosierungsform für die orale Verabreichung von pharmazeutischen Wirksubstanzen, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirksubstanz in Mikrokapseln eingebettet in einer weichen süssen wohlschmeckenden Matrix vorliegt.

2. Dosierungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine ausreichende Menge an mikroverkapselter Wirksubstanz in dieser Matrix vorliegt, um eine Einheitsdosis dieser Wirksubstanz in jeder Einheit von der Grösse eines Bissens dieser Matrix zu ergeben.

3. Dosierungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die weiche, süsse wohlschmeckende Matrix ausreichend weich ist um sie ohne Notwendigkeit starker Kaubewegungen zu kauen.

4. Dosierungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Matrix Schokolade, Fudge, Marshmallow, Erdnussbutter, Johannisbrot(kernmehl) oder fester Joghurt verwendet wird.

5. Dosierungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Matrix Schokolade ist.

6. Dosierungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Matrix süsse Schokolade oder Milchsokolade ist.

7. Dosierungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ein antibakterielles Mittel, Analgetikum, Antihistamin, Abführmittel, antiinflammatorisches Mittel, antihypertensives Mittel, Hypnotikum, Sedativum, Tranquilizer, Alkaloid, Diuretikum, Vasodilator, Hormon oder Vitamin ist.

8. Dosierungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Mikrokapseln des Wirkstoffes einen Durchmesser von weniger als 1 mm, vorzugsweise von 10 bis 100 µm, haben.

9. Dosierungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff in einem Material eingekapselt ist, das den Wirkstoff daran hindert in Kontakt mit der Matrix während der Produktion und der Lagerung der einbettenden Matrix vor der Verwendung zu kommen, nicht-toxisch und harmlos ist und die Freisetzung des Wirkstoffes im Magen oder Gastrointestinaltrakt nach Aufnahme gestattet.

10. Verfahren zur Herstellung einer Dosierungsform zur oralen Verabreichung eines pharmazeutischen Wirkstoffes, dadurch gekennzeichnet, dass man den Wirkstoff in Mikrokapseln einbringt und den mikrogekapselten Wirkstoff in einer weichen süssen wohlschmeckenden Matrix einbettet.

Die Erfindung betrifft eine Art, in welcher Medikamente oral an Kinder oder andere in angenehmer Weise verabreicht werden können, so dass der Geschmack des Medikamentes völlig verdeckt wird. Insbesondere betrifft die Erfindung eine Medikamentenform, die eine solche Anwendung gestattet.

Die orale Verabreichung ist eine der häufigsten Methoden zur Verabreichung von Arzneimitteln an den Körper, da es die Selbstmedikation des Patienten gestattet. Bei dieser Darreichungsform ist der Wohlgeschmack ein ausserordentlich wichtiger Faktor bei der Konfektionierung von pharmazeutischen Darreichungsformen. Wegen des stark unangenehmen Geschmackes vieler Medikamente wird der Wert vieler Arzneimitteln beträchtlich vermindert. Dies ist besonders häufig bei Mitteln für Kinder, gilt aber auch für Erwachsene. Um diese Probleme des unangenehmen und schlechten Geschmackes zu überwinden, wurden zahlreiche Geschmack-

stoffe bei Pharmazeutika verwendet. So ist es sehr häufig, vielen Kindern Arzneimittel als aromatisierte Sirupe zu verabreichen. Unglücklicherweise maskiert die Aromatisierung nur den unangenehmen Geschmack im Mund, hat jedoch nur sehr wenig Einfluss auf den tatsächlichen Wohlgeschmack. Eine Anzahl von Arzneimitteln haben einen besonders bitteren Geschmack und selbst Erwachsene nehmen sie nur ungern. In vielen solchen Fällen können selbst Sirupe den bitteren Geschmack nicht maskieren, was ein schwieriges pharmazeutisches Problem darstellt.

Unter den Aromatisierungsmitteln, die zur Maskierung verwendet wurden, ist Schokolade. Zu Beispielen von Patenten, in welchen Schokolade in Verbindung mit Medikamenten verwendet wird, gehören die US-PSen 4 271 142 und 4 327 077, 3 697 641 und 199 139, sowie die GB-PS 543 309 und die AU-PS 7310/32. Es sind auch Vitaminpräparate für Kinder bekannt und auf dem Markt, die in Schokolade eingeschlossen sind, jedoch sind bei diesen Produkten einige der Vitamine nicht hinreichend stabil. Auch Laxative in Schokolade sind wohlbekannt. In allen ist jedoch der unangenehme Geschmack nur maskiert und die Medikamente beeinträchtigen noch den Geruch und Geschmack der Schokolade und der Wohlgeschmack der Medizin wird nicht wesentlich verbessert. Überdies können sich Stabilitätsprobleme durch den direkten Kontakt des Arzneimittels mit der Schokolade ergeben.

Um die Freisetzung von oral verabreichten Arzneimitteln innerhalb ausgewählter Teile des Verdauungstraktes zu gestatten, d. h. im Magen- oder Darmbereich, wurden Pillen entwickelt, in welchen die Medikamente mit einem gewünschten Überzug geschützt sind. Eine neuere pharmazeutische Form für diesen Zweck sind mikroverkapselte Arzneimittel, wo eine Tablette (oder grosse Kapsel) einige hundert kleine (etwa 0,5–0,8 mm grosse) Kapseln (Mikrokapseln genannt) enthält, welche wiederum das Arzneimittel enthalten. Die Art des Überzuges, welcher das Arzneimittel eingekapselt, ist je nach der gewünschten Medikation und der gewünschten Freigabe gewählt.

Ziel der Erfindung ist eine neue Form der Medikation für die orale Verabreichung, weiterhin eine neue Form von Medikament für die orale Verabreichung, wobei der unangenehme Geschmack und das Mundgefühl des Medikamentes völlig beseitigt werden sowie die Bereitstellung einer neuen Form von Medikament, die sowohl für Kinder als auch für Erwachsene sehr wohlschmeckend ist. Ein weiteres Ziel ist es, die Verabreichung von Medikamenten für Kinder so zu ermöglichen, dass sie für das Kind wohlschmeckend ist, also die Verwendung der neuen Darreichungsform insbesondere für Kinder.

Diese und andere Ziele werden erfindungsgemäss erzielt, indem man den zu verabreichenden Wirkstoff in Mikrokapseln einbringt und die Mikrokapseln in eine weiche, süsse, wohlschmeckende Matrix, wie Schokolade einbettet. Die Kombination der Einkapselung des Wirkstoffes oder Arzneimittels und die Verwendung der weichen, süssen Matrix, wie Schokolade, erreicht sowohl das Ziel, den unangenehmen Geschmack zu verhindern, die das Arzneimittel haben kann, als auch die Geschmacksprobleme zu überwinden, die entstehen können, wenn man das Arzneimittel selbst einzunehmen versucht. Die Einkapselung verhindert den unangenehmen Geschmack, den viele Arzneimittel haben und die Schokoladenmatrix dient als ein Weg, das Problem des Einnehmens zu überwinden. Überdies vermeidet die Einkapselung, dass das Arzneimittel bei der Schokolade selbst eine Geschmacksveränderung hervorruft, was unweigerlich erfolgt, wenn Arzneimittel direkt mit einer Schokoladenmatrix gemischt werden, ohne zuerst in Mikrokapseln untergebracht zu sein, und es verhindert auch den Verlust der Stabi-

lität des Medikamentes, indem der direkte Kontakt des Medikamentes mit der Schokolade ausgeschaltet wird.

Diese Kombination beseitigt also völlig den unangenehmen Geschmack der Medikamente und der Patient schmeckt nur die Schokolade oder die andere süsse, weiche Matrix. Offensichtlich ist dieses System anderen bestehenden Methoden überlegen.

Als die weiche, süsse Matrix gemäss der Erfindung kann jedes wohlschmeckende Nahrungsmittel verwendet werden, das ohne wesentliches Kauen geknetet oder gegessen und leicht geschluckt werden kann, vorzugsweise eine Konfektioniierung, die süssen Geschmack hat und von Kindern und Erwachsenen leicht angenommen wird. Obwohl Schokolade die bevorzugte Matrix ist, sei darauf hingewiesen, dass auch andere weiche, süsse Matrices, wie Fudge (mürbe Weichkaramellsorte\*) Marshmallow (Schaumzuckerwaren mit meist zäher elastischer Konsistenz\*), Erdnussbutter, Johannsbrot bzw. Johannsbrotkernmehl, fester Joghurt oder selbst Backwaren von geeigneter Konsistenz als Matrix allein oder in Kombination mit anderen Matrices benutzt werden können. Die Matrix soll nicht hart sein, wie harte Zuckerwaren, da der starke Druck, der beim Kauen einer solchen Matrix notwendig wäre, die Mikrokapseln brechen und so den Zweck der Erfindung zerstören würde. Eine Weichschokolade, wie süsse oder Milchsokolade ist für diesen Zweck ideal, da kein wesentliches Kauen erforderlich wird, um die Schokolade völlig zu zerkneten und die eingebetteten Mikrokapseln können ohne Brechen gekaut und geschluckt werden.

Die Mikrokapseln sollten eine kleine Grösse haben, um leichtes und angenehmes Verzehren zu ermöglichen. So sollte die Grösse weniger als 2 mm Durchmesser, vorzugsweise weniger als 1 mm Durchmesser sein, insbesondere im Bereich von 10 bis 100 µm liegen. Je kleiner die Mikrokapseln sind, desto weniger leicht werden sie vom Patienten bemerkt und umso weniger wahrscheinlich werden sie zerkaut sondern im wesentlichen intakt geschluckt.

Ein sehr weiter Bereich von Medikamenten eignet sich für die Einbeziehung in die erfindungsgemäss benutzten Mikrokapseln. Zu solchen Medikamenten gehören Antibiotika und andere antibakterielle Mittel, Analgetika, Antihistamine, Abführmittel, antiinflammatorische Mittel, antihypertensive Mittel, Hypnotika, Sedativa, Tranquilizer, Alkaloide, Diuretika, Vasodilatoren, Hormone, Vitamine oder jedes andere Medikament, das häufig in oraler Dosierungsform verabreicht wird. Solche mit besonders bitterem Geschmack, wie Penicillin, eignen sich natürlich besonders zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung.

Zu geeigneten Antibiotika gehören Penicilline, Cephalosporine, Tetracycline, Chloramphenicol, Streptomycine und Makrolide. Zu geeigneten vollsynthetischen antibakteriellen Mitteln gehören Nitrofurantoin und die Sulphonimide. Zu geeigneten antiinflammatorischen oder analgetischen Mitteln gehören Aspirin und Acetaminophen. Zu geeigneten psychotropischen Medikamenten gehören Methyldopa und Guanethidin. Zu geeigneten Diuretika gehören Aminophyllin und Acetazolamid.

Zu antibakteriellen Mitteln gehören Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Ampicillin und seine Pivaloyloxy-methyl- oder Phthalylester, Amoxycillin, Cloxicillin, Dicloxicillin, Flucloxicillin, Carbenicillin, Propicillin, Methicillin, Cephalaxin, Cephaloridin, Cephaloglycin, Cephalothin, Tetracyclin, Oxytetracyclin, Chlortetracyclin, Novobiocin, Neomycin, Chloramphenicol, Sulfathiazol, Succinylsulfathiazol, Sulfadimidin, Streptomycin, Erythromycin, Fusidinsäure, Griseofulvin, Kanamycin, Lincomycin, Spiramycin,

Sulfamethoxypyridazin, Sulfaphenazol, Salicylazosulfapyridin, Sulfamethoxazol und Trimethoprin.

Zu geeigneten Vitaminen oder Nährstoffergänzungen gehören Thiamin, Niodtinamid, Ascorbinsäure, Pyridoxin, Riboflavin, Tryptophan, Pantothenate, Glycerophosphates und Gemische dieser und anderer Vitamine.

Zu anderen Medikamenten gehören Alcofenac, Theophyllin, Hexobendin, Xylamid und 0-(4-Methoxyphenyl-carbamoyl)-3-diethyl-aminopropiophenon-oxim.

Normalerweise können alle Medikamente, die in Mikrokapseln eingebracht werden sollen, als ihre üblichen Salze, Hydrate oder dergleichen verwendet werden.

Diese Aufzählung soll keineswegs erschöpfend sein, da jedes Medikament, das in Mikrokapseln eingebracht werden kann, in Form der vorliegenden Erfindung verabreicht werden kann.

Es können ein breiter Bereich von Einkapselungsmitteln und -methoden zur Einkapselung erfindungsgemäss angewandt werden. Die einzige Beschränkung bezüglich des Einkapselungsmaterials ist die, dass es so sein muss, dass das aktive Kernmaterial nicht in Kontakt mit der Schokolade oder der anderen Matrix während der Herstellung oder Lagerung kommt; es muss nicht-toxisch und harmlos sein, es muss das Kernmaterial im Magen oder Gastrointestinaltrakt freisetzen lassen und es muss mit der süssen Matrix verträglich sein. Jedes auf dem Fachgebiet bekannte Einkapselungsmaterial kann erfindungsgemäss verwendet werden, ebenso wie jede Methode der Mikro-einkapselung. Es sei z. B. auf die Methoden der Mikro-einkapselung verwiesen, die in Sparks, R. E., «Microencapsulation», Kirk-Othmar Encyclopedia of Chemical Technology, 3. Auflage, Bd. 15 (1981), Seiten 470—493, beschrieben sind. Bekanntlich kann das Mikro-einkapselungsmaterial so gewählt werden, dass sich eine verzögerte Freigabe ergibt oder eine Freigabe in einem bevorzugten Bereich des Verdauungstraktes (z. B. Magen oder Darm). Vorzugsweise wird eine solche Methode gewählt, dass ein möglichst hoher Prozentsatz der Mikrokapseln die Wirksubstanz ist. Z. B. zeigt die US-PS 4 016 254 ein Verfahren zur Mikro-einkapselung, wobei die Mikrokapseln einen durchschnittlichen Durchmesser von 100 µm—300 µm haben und 94—99,9% eines Medikamentes enthalten, das von 0,1—6% Beschichtungsmittel bedeckt ist. Siehe auch US-PS 3 119 742. Es kann also jedes Mikro-einkapselungsverfahren angewandt werden, um das eingekapselte Medikament zur Verwendung in der Erfindung herzustellen. Die Erfindung bezieht sich nicht auf die Arbeitsweise der Mikro-einkapselung als solche, sondern nur auf die Verwendung der Mikrokapseln von Medikamenten in einer süssen, weichen Matrix, wie Schokolade.

Die in eine einzige Einheitsdosis eingebrachte Menge an Mikrokapseln hängt von der gewünschten Dosierung der betreffenden Wirksubstanz ab, die verabreicht werden soll. So können z. B. 200 mg leicht in Form von Mikrokapseln ausgebildet und in einer die Grösse eines Bissens aufweisenden Einheitsdosis der Matrix in solcher Weise dispergiert werden, dass diese Menge von den die Matrix verspeisenden Personen praktisch nicht wahrzunehmen ist. Die maximal einzubringende Menge an Mikrokapseln in die Matrix hängt hochgradig von der Grösse der Mikrokapseln ab und je kleiner die Mikrokapseln sind, um so grösser kann die eingebrachte Menge sein, ohne wahrgenommen zu werden, wenn die Matrix von den betreffenden Personen eingenommen wird. Bei ausgesprochen kleinen Mikrokapseln von einer Grössenordnung, wie sie z. B. in kohlefreien Kopierpapieren vorliegt, ist leicht vorstellbar, dass Mengen von bis zu 50% oder selbst noch mehr verwendbar sind, ohne die Konsistenz der Matrix nachteilig zu beeinflussen. Wenn z. B. die Schokoladestück-Dosis sehr gering ist, dann kann die Einheitsdo-

\* siehe Dr. Oetker «Lebensmittel und Ernährung», Ceres-Verlag, Rudolf-August Oetker KG, Bielefeld, 2. Auflage, 1983.

sierung an Wirkstoff in sehr kleinen Mikrokapseln 500 mg in 1 g Schokolade betragen. Bei einer derartig grossen Füllung handelt es sich jedoch um keine bevorzugte Ausführungsform, da ein beträchtlicher Bruch der Mikrokapseln während des Kauens fast unvermeidbar scheint. Die Füllung sollte daher vorzugsweise etwa 25–30% des Gewichts der Matrix nicht überschreiten und in besonders vorteilhafter Weise beträgt sie weniger als 10% in Abhängigkeit von der Durchschnittsdosis des zu verabreichenden Wirkstoffs und der gewünschten Grösse der Einheitsdosis der Matrix. Eine praktisch die Grösse eines Bissens aufweisende Dosis der Matrix macht in der Regel etwa 1–15 g aus, je nach Dichte der Matrix.

Handelt es sich bei der Matrix um Schokolade, so werden die Mikrokapseln vorzugsweise der Schokolade während deren ursprünglichem Herstellungsverfahren einverleibt. So werden z. B. süsse Schokolade und Milkschokolade gewonnen durch Vermischen von Kakaobutter, Zucker, Schokoladeflüssigkeit und, im Fall von Milkschokolade, von Milch oder MilCHFeststoffen. Diese Komponenten werden auf eine feine Teilchengrösse gebracht und dann der als «Conching» bezeichneten Behandlung unterworfen, bei der es sich um ein Knetverfahren handelt, in dem Schokolade langsam gemischt wird und Feuchtigkeit und flüchtige Säuren langsam entweichen gelassen werden, während die verbleibende Schokoladenpaste geglättet wird. Die Conching-Temperaturen für süsse Schokolade liegen in der Regel im Bereich von 55–85 °C und für Milkschokolade bei 45–55 °C. Üblicherweise werden Geruchs- und Geschmacksstoffe, Emulgatoren und dergleichen während des Conching-Prozesses zugesetzt. Der geeignetste Zeitpunkt zur Zugabe der erfindungsgemäss eingesetzten Mikrokapseln im Verlaufe der Schokoladeproduktion ist daher ebenfalls während des Conching-Prozesses. Es muss selbstverständlich darauf geachtet werden, dass ein ausreichendes Vermischen erfolgt, um eine praktisch homogene Verteilung der Mikrokapseln zu erzielen, so dass eine genaue Menge an Wirkstoff in jeder berechneten Gewichtseinheit der Schokolade vorliegt.

Im Anschluss an den Conching-Prozess wird das Produkt standardisiert, getempert und in üblicher bekannter Weise verformt.

Die Mikrokapseln brauchen nicht während des Conching-Prozesses zugegeben zu werden, sondern sie können in jeder geeigneten Verfahrensstufe während der Schokoladenproduktion oder auch in der Weise zugesetzt werden, dass die fertige Schokolade genommen, aufgeschmolzen, mit Mikrokapseln versetzt, bis zur Homogenität vermischt und danach erneut verformt wird.

Selbstverständlich ist die Art und Weise der Zugabe der Mikrokapseln zu der Schokolade oder einer anderen weichen süssen Matrix nicht kritisch und jede beliebige Verfahrensweise ist verwendbar, sofern damit eine praktisch homogene Verteilung der Mikrokapseln erzielt wird.

#### Beispiel 1

Bei den in diesem Beispiel eingesetzten Mikrokapseln handelte es sich um das Medikament «Contac», Hersteller Menley & James Laboratory (eine Smith-Kline-Company). Jede Kapsel enthielt 600 Mikrokapseln, jeweils mit einem Durchmesser von etwa 0,5–0,8 mm. Die Mikrokapseln wurden nach dem sogenannten Pfannenbeschichtungsverfahren hergestellt. Jede Kapsel, d. h. jeweils 600 Mikrokapseln enthielt 75 mg Phenylpropanolamin-hydrochlorid und 8 mg Chlorpheniraminmaleat.

Die 600 Mikrokapseln einer Contac-Kapsel wurden in Schokolade eingebettet, indem zunächst eine handelsübliche Schokoladetafel in einem Aluminiumpfannenbehälter zum

Schmelzen erhitzt (50 °C) und dann die Mikrokapseln zugegeben und eingemischt wurden, bis eine homogene Verteilung der Kapseln in der Schokoladematrix erzielt war, was ungefähr 3 min in Anspruch nahm. Die Schokolade wurde unmittelbar danach gekühlt und in eine Einheitsdosis von etwa 32 × 20 × 9 mm verformt.

Beim Kauen dieser Schokolade war kein Geschmack nach dem Arzneimittel feststellbar im Gegensatz zu einem starken, unangenehmen Geschmack, der wahrgenommen wurde, wenn die Kapseln ohne die Schokolade gekaut wurden. Ausserdem war praktisch kein körniges Gefühl spürbar beim Kauen der Schokoladestückchen.

Eine Probe dieser Schokolade wurde länger als 1 Monat bei Raumtemperatur gelagert und danach visuell begutachtet und die Stabilität des Arzneistoffes wurde durch Massenspektroskopie analysiert. Nach einem Monat war keine Änderung der Gestalt oder der Zahl der eingebetteten Mikrokapseln feststellbar und 100% derselben konnten aus der Schokoladematrix wiedergewonnen werden. Die massenspektrometrische Analyse des eingebetteten eingekapselten Medikaments zeigte identische Ergebnisse wie diejenige einer Kontrollprobe (d. h. originale Mikrokapseln, die in einer handelsüblichen Verpackung gelagert waren). Die Einbettung der Mikrokapseln in die Schokoladematrix hatte somit keinerlei Effekt auf die Stabilität oder den chemischen oder physikalischen Zustand der in den Mikrokapseln vorliegenden Wirkstoffe.

#### Beispiel 2

Bei den in diesem Beispiel eingesetzten Mikrokapseln handelte es sich um das Medikament «Sudafed, S.A.», Hersteller Burroughs Wellcome Co.. Jede Kapsel enthielt etwa 300 Mikrokapseln (Durchmesser 0,6–0,9 mm). Jede grosse Kapsel enthielt 120 mg Pseudoephedrin-hydrochlorid. Diese Mikrokapseln wurden in einer einzigen gewöhnlichen Schokoladeeinheit nach der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise eingebettet. Beim Kauen und Schlucken dieser Schokoladetabletten war kein unangenehmer Geschmack nach dem Arzneimittel festzustellen.

#### Beispiel 3

Mikrokapseln von Aspirin, die mit einem hydrolisierten Protein (Gelatine) überzogen waren und einen durchschnittlichen Durchmesser von 1,7–2,0 µ aufwiesen, wobei jede Mikrokapsel 99% Aspirin enthielt, wurden nach der in Beispiel 59 der US-PS 4 016 254 beschriebenen Arbeitsweise hergestellt. 40,4 g dieser Mikrokapseln wurden zu 1 kg Milkschokolade während der Conching-Verfahrensstufe des Verfahrens zur Herstellung dieser Schokolade zugegeben. Nach dem Vermischen bis zur Homogenität wurde die Schokolade standardisiert und getempert, in üblicher bekannter Weise, worauf sie in Formen geschüttet wurde, zur Herstellung von Einheitsdosen von jeweils etwa 5 g. Jede Einheit enthielt Mikrokapseln, die 200 mg Aspirin umfassten. Die Schokoladeeinheiten konnten gekaut und geschluckt werden, ohne dass ein unangenehmer Geschmack nach Aspirin wahrzunehmen war.

#### Beispiel 4

Mikrokapseln von Aspirin, die mit Hydroxyphenylmethylzellulose umhüllt waren, wurden unter Verwendung eines vollständig aus Metall bestehenden, konischen Uni-Glatt-4"-Wurster-Apparats hergestellt. Die Durchschnittsgrösse der Aspirin-Mikrokapseln betrug 80–180 µ und jede Mikrokapsel enthielt 93% Aspirin und 7% Umhüllungsmaterial.

Eine ähnliche Beschichtung wurde unter den gleichen Bedingungen unter Verwendung von Zellulose-acetylphthalat als Umhüllungsmaterial durchgeführt.

Die wie angegeben hergestellten Mikrokapseln wurden in Schokolade eingebettet (100 mg eingekapseltes Material pro 1,5 g Schokolade) nach der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise. Beim Kauen und Schlucken der erhaltenen Schokoladetabletten wurde kein unangenehmer Geschmack nach dem Medikament wahrgenommen.

#### Beispiel 5

Acetaminophen wurde in 2,4% Ethylzellulose (Ethocel) und 1,0% Hydroxypropylmethylzellulose-phthalat (HP 50) eingekapselt. Diese Beschichtung erfolgte in einer Aeromatic Strea-I-Fliessbettvorrichtung. Die Durchschnittsgrösse der erhaltenen Mikrokapseln betrug 80–120 µm. Die Mikrokapseln wurden in Schokolade eingebettet (100 mg eingekapseltes Material pro 1,5 g Schokolade) gemäss der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise. Beim Kauen und Schlucken dieser Schokoladetabletten war kein unangenehmer Geschmack nach dem Medikament feststellbar.

#### Beispiele 6–13

Die folgenden Arzneimittel, jeweils in eingekapselter Form, mit einem Durchmesser von etwa 500–600 µ, wurden

in jeweils 1,5 g Schokolade in der aus unten stehender Tabelle ersichtlichen Einheitsdosierung eingebettet. In jedem Fall war kein unangenehmer Geschmack nach dem Medikament wahrnehmbar, wenn die Schokoladenformulierung gekaut und geschluckt wurde.

Beispiel-Nr.	Wirkstoff	Einheitsdosierung
10 6	Theophyllin	200 mg
7	Chlorpromazin-hydrochlorid	75 mg
8	Chlorpheniramin-maleat	8 mg
9	Erythromycin	250 mg
15 10	Eisen (II) sulfat-heptahydrat	167 mg
11	Nitroglycerin	2,5 mg
12	Papaverin-hydrochlorid	150 mg
13	Niacin	250 mg

Aufgrund vorstehender Erläuterung bevorzugter Ausführungsformen stehen dem Fachmann selbstverständlich zahlreiche im Rahmen der Erfindung liegende Modifikationen zur Verfügung.

30

35

40

45

50

55

60

65