

**Übersetzung der neuen europäischen
Patentschrift**

(12)

(97) Veröffentlichungsnummer: EP 1242013

(96) Anmeldenummer: 2000972083
(96) Anmeldetag: 12.10.2000
(45) Ausgabetag: 16.02.2022

(51) Int. Cl.: **A61K 9/20** (2006.01)
A61K 9/68 (2006.01)

(30) Priorität:
27.10.1999 US 428071 beansprucht.

(97) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
25.09.2002 Patentblatt 02/39

(97) Bekanntmachung des Hinweises auf die
Patenterteilung:
26.05.2010 Patentblatt 10/21

(97) Hinweis auf Einspruchsentscheidung:
06.12.2017 Patentblatt 17/49

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI
LU MC NL PT SE

(56) Entgegenhaltungen:
Die Entgegenhaltungen entnehmen Sie bitte der
entsprechenden europäischen Druckschrift.

(73) Patentinhaber:
ANESTA CORPORATION
X (US)

(72) Erfinder:
ZHANG, HAO
MIDVALE, UT 84047 (US)
CROFT, JED
MORGAN, UT 84050 (US)

(74) Vertreter:
Häupl & Ellmeyer KG, Patentanwaltskanzlei
1070 Wien (ÖSTERREICH)

(54) **BUKKALE TRANSMUKOSALE ARZNEIDARREICHUNG UNTER VERWENDUNG EINER FESTEN LÖSUNG**

HINTERGRUND

Gebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verbesserung oraler transmukosaler Arzneimittel-
5 Verabreichungssysteme. Insbesondere betrifft die Erfindung feste pharmazeutische Dosierungsformen zur oralen transmukosalen Verabreichung pharmazeutisch aktiver Substanzen, und insbesondere feste Dosierungsformen, die höhere Auflösraten und
10 folglich höhere Absorptionsraten der pharmazeutisch aktiven Substanz produzieren. Zudem stellt die vorliegende Erfindung eine verbesserte Löslichkeit bei der Speichel- und Schleimhautabsorption bereit, ohne dass die Stabilität der festen Dosierungsform bei der
15 Aufbewahrung beeinträchtigt wird.

Beschreibung des Standes der Technik

Feste pharmazeutische Dosierungsformen sind im Stand der Technik bestens bekannt. Verglichen mit
20 anderen Dosierungsformen, wie (orale oder Injektions-) Lösungen und Dampf- oder Gasinhalation, sind die oralen festen Dosierungsformen die am stärksten bevorzugten Dosierungsformen, und sie machen 80% aller pharmazeutischen Produkte auf dem Markt aus. Feste
25 Dosierungsformen lassen sich vom Patient oder medizinischen Personal leichter identifizieren, handhaben und verabreichen. Sie sind zudem nicht invasiv und haben hohe Patienten-Compliance.

Hinsichtlich der Arzneimittel-Verabreichungswege
30 können feste Dosierungsformen weiter in mehrere Gruppen unterteilt werden, Verabreichung über den Gastrointestinal- (GI) Trakt, Verabreichung über Zäpfchen (rektal, vaginal und urethral) und orale transmukosale Verabreichung. Der Großteil der festen
35 Dosierungsformen auf dem Markt sind für gastro-intestinale Verabreichung ausgelegt. GI-Verbreichung wird oft einfach als "orale Verabreichung" bezeichnet. Feststoffe werden auch gemeinhin als Zäpfchen

verabreicht, wie Abführmittel, Verhütungsmittel und Medikation gegen Hämorrhoiden. Relativ wenige Arzneimittel-Formulierungen sind als feste Dosierungsformen vorgesehen, die ein Arzneimittel durch die Mundschleimhaut abgeben. Zwei solcher Arzneimittel-Formulierungen sind Oralet® und Actiq®.

Trotz der allgemeinen Popularität anderer Verabreichungsverfahren ist die orale transmukosale (OT) Verabreichung ein besonders vorteilhafter Verabreichungsweg. Einer der Vorteile der OT-Verabreichung ist, dass es sich um ein nicht invasives Arzneimittel-Verabreichungsverfahren handelt. Darüber hinaus hat die OT-Verabreichung eine bessere Patienten-Compliance, ein geringeres Infektionsrisiko und niedrigere Kosten als invasive Verfahren, wie Injektion und Implantation. Es hat auch eine viel kürzere Einsatzzeit, d. h. die Zeit von der Verabreichung bis zur therapeutischen Wirkung, als die orale Verabreichung. Ein über die Mundschleimhaut absorbiertes Arzneimittel umgeht auch den First Pass-Metabolismus, bei dem das Arzneimittel im GI-Trakt und in der Leber metabolisiert wird. Die orale transmukosale Verabreichung ist einfach und kann vom medizinischen Personal oder Patient unter minimalem Aufwand verabreicht werden.

Verschiedene feste Dosierungsformen, wie sublinguale Tabletten, Pastillen, Lutschtabletten, Lutscher, Kaugummis und buccale Pflaster, wurden zur Verabreichung von Arzneimittel über das Mundschleimhautgewebe verwendet. Das United States Patent 5,711,961 von Reiner et al. offenbart ein Kaugummi zur Verabreichung von Pharmazeutika. Die Kaugummi-Verabreichungs-Dosierungsform von Reiner betrifft vorwiegend Patienten, die eher bereit sind, sich selbst ein Arzneimittel in Kaugummi-form zu verabreichen als andere weniger gewohnte Dosierungsformen. Das Gummi kann auch verwendet werden, um den Geschmack verschiedener pharmazeutischer Inhaltsstoffe zu überdecken. Reiner offenbart auch die

Verwendung der Gummi Formulierung zur Verlängerung der Dauer der Arzneimittelverabreichung.

Die transmukosale Verabreichung der Arzneimittel wird ebenfalls durch die Verwendung von Pflastern bewerkstelligt, die mit einem Klebstoff an die Schleimhautoberflächen in der Mundhöhle befestigt werden. Orale transmukosale Verabreichung mit einem buccalen Pflaster ist in United States Patent No. 5,298,256 von Flockhart et al. offenbart. Das buccale Pflaster kann ausgelegt werden als "geschlossenes" Verabreichungssystem, d. h. die Umweltbedingungen im Inneren des Pflasters werden vorwiegend durch die Formulierung kontrolliert. Der Einsatz eines geschlossenen Verabreichungssystems kann die Arzneimittelverabreichung erleichtern, indem man beispielsweise die Verwendung von Verstärkern oder anderen Permeabilitätsförderern in der Formulierung ermöglicht, die ansonsten unpraktisch sein kann. In einem "offenen" Verabreichungssystem, wie Lutschtabletten oder sublingualen Tabletten, werden die Arzneimittelverabreichungsbedingungen durch die Bedingungen des umgebenden Milieus, wie die Rate der Speichelsekretion, pH-Wert des Speichels, oder durch andere Bedingungen jenseits der Kontrolle der Formulierung beeinflusst. Buccale Pflasterverabreichung zeigt auch ein pharmakokinetisches Verabreichungsprofil, das eine kurzfristige IV-Infusion vortäuschen kann.

Feste Dosierungsformen, wie Lutschtabletten und Tabletten werden allgemein für die orale transmukosale Verabreichung von Pharmazeutika verwendet. Sublinguale Nitroglycerin-Tabletten sind beispielsweise seit vielen Jahren auf dem Markt. Die sublingualen Tabletten sind so ausgelegt, dass sie kleine Mengen des wirksamen Nitroglycerins abgeben, das fast sofort gelöst und absorbiert wird. Die meisten Lutschtabletten oder Tabletten sind dagegen gewöhnlich so ausgelegt, dass sie sich über einen Zeitraum von mindestens mehreren Minuten im Mund lösen, was eine verlängerte Auflösung

der Lutschtablette und Absorption des Arzneimittels ermöglicht.

Eine Lutscher-Dosierungsform einer transmukosalen Arzneimittelverabreichung ist in United States Patent
5 Nr. 4,671,953 von Stanley et al. offenbart. Außer dass die Lutscher-Dosierungsform nicht invasiv ist und ein besonders einfaches Verabreichungsverfahren bereitstellt, ermöglicht sie einem Patienten oder dem medizinischen Personal, die Dosis in den Mund und
10 wieder hinaus zu nehmen, um die Dosis zu titrieren.

Diese Praxis wird als Dosis-zu-Wirkung bezeichnet, wobei ein Patient oder das medizinische Personal die Verabreichung der Dosis steuert, bis die erwartete therapeutische Wirkung erzielt ist. Dies ist für
15 bestimmte Symptome, wie Schmerz, Übelkeit, Bewegungskrankheit, und Vormedikation vor der Anästhesie besonders wichtig, weil jeder Patient eine andere Menge der Medikation benötigt, um diese Symptome zu behandeln. Für diese Typen von Behandlungen ist der
20 Patient der einzige, der weiß, wie viel Medikation ausreicht. Sobald die geeignete Menge Arzneimittel verabreicht ist, kann der Patient oder das medizinische Personal die Lutschtablette entfernen, so dass die Arzneimittelverabreichung angehalten wird und so eine
25 Überdosis vermieden wird.

Feste Dosierungseinheiten werden auf verschiedene Wegen hergestellt. In einer Hochdurchsatz-Produktionsanlage können feste Dosierungseinheiten durch direktes Pressen, Spritzformen, Gefriertrocknen
30 oder andere Feststoff-Verarbeitungstechniken hergestellt werden. Pressen ist bei weitem das am häufigsten verwendete Herstellungsverfahren bei der Herstellung fester Dosierungseinheiten. Eine übliche Formulierung der festen Dosierungsform besteht aus dem
35 oder den Wirkstoff(en), Massemittel(n), Bindemittel(n), Geschmacksstoff(en), Gleitmittel(n) und anderen Hilfsstoffen.

Zum Ausnutzen der Vorteile der oralen transmukosalen Verabreichung müssen die festen

Dosierungsformen so formuliert werden, dass das einzigartige Milieu der Mundhöhle berücksichtigt wird. In bestimmten Aspekten kann das einzigartige Milieu der Mundhöhle die transmukosale Verabreichung des Arzneimittels verkomplizieren. Einer der signifikanten Aspekte des Mundhöhlen-Milieus hinsichtlich seiner Verwendung als Arzneimittel-Verabreichungsweg ist beispielsweise, dass es nur relativ wenig Lösungsmittel gibt, in dem sich eine feste Dosierungsform lösen kann. Darüber hinaus können die relativen Mengen Speichel, die in gewissen Fällen produziert werden, stark variieren. Durchschnittlich produzieren Speicheldrüsen zwischen 800 bis 1500 ml Speichel pro Tag. In einem ruhenden unstimulierten Zustand produzieren Speicheldrüsen etwa 0,5 ml schleimartigen Speichel pro Minute, wohingegen stimulierte Speicheldrüsen etwa 1 bis 3 ml per Minute produzieren. Während der Zeit, die für eine Festdosis-Arzneimittelverabreichung erforderlich sind, nämlich etwa 10 bis 15 Minuten, ist die Gesamtmenge an produziertem Speichel 10 bis 15 ml, was ein geringes Volumen im Vergleich zu 600 bis 1000 ml des potentiellen Lösungsmittels ist, das im GI-Trakt produziert wird.

Entsprechend gibt es einen eingeschränkten Zeitraum, in dessen Verlauf die feste Dosierungsform gelöst und absorbiert werden kann. Eine oral (GI-Trakt) verabreichte feste Dosis bleibt mehrere Stunden im GI-Trakt. Eine orale transmukosale Dosis bleibt bloß 10 bis 15 Minuten in der Mundhöhle. Während dieses Zeitraums muss die feste Einheit gelöst werden, und das Arzneimittel muss freigesetzt und absorbiert werden. Dies ist eine große Herausforderung zur Formulierung der transmukosalen festen Dosierungsform.

Die Absorption eines Arzneimittels über das Schleimhautgewebe lässt sich mit der Gleichung des ersten Fick'schen Gesetzes beschreiben:

$$\frac{dA}{dt} = \frac{DK_p}{h} \cdot (C_1 - C_2) \cdot S$$

wobei dA die Menge an Arzneimittel ist, die über die Zeit dt verabreicht wird, K_p der Verteilungskoeffizient des Arzneimittels zwischen dem Mundschleimhautgewebe und der Arzneimittel-Lösung ist, D der Diffusionskoeffizient des Arzneimittels im Inneren des Mundschleimhautgewebes ist, S die Oberfläche der Mundhöhle ist, h die Dicke des Mundschleimhautgewebes ist, C_1 und C_2 die Arzneimittelkonzentrationen in der Lösung bzw. im Blutkreislauf sind.

Die Kapazität der oralen transmukosalen Verabreichung ist zum Großteil eingeschränkt durch die Oberfläche, die für die Arzneimittelabsorption verfügbar ist. Die Oberfläche in der Mundhöhle ist 200 cm², was im Vergleich zu der Oberfläche anderer Arzneimittelverabreichungswege, wie dem GI-Trakt (350000 cm²) und Haut (20000 cm²), relativ niedrig ist.

Die Kontaktzeit zwischen dem Arzneimittel und der Absorptionsoberfläche wird vorwiegend durch die Auflösungsrate der festen Einheit gesteuert. Sobald die feste Einheit gelöst ist, wird jegliche Arzneimittel-Lösung, die noch nicht absorbiert wurde, geschluckt, wodurch eine weitere OT-Arzneimittelabsorption endet. Die Zeit, in der eine feste Einheit in der Mundhöhle bleiben kann, ist gewöhnlich zwischen 10 bis 15 Minuten, aber dieser Zeitraum ist ziemlich variabel und hängt von einer Reihe von Faktoren ab. Einige der Faktoren, die die Kontaktzeit beeinflussen, sind schwer auszumachen, beispielsweise wie stark der Patient an der Dosierungsform lutscht.

Zusätzlich zu den Schwierigkeiten, die von dem einzigartigen Milieu der Mundhöhle ausgehen, können die physikalisch chemischen Eigenschaften des Arzneimittels Herausforderungen und Komplikationen bieten, die die

orale transmukosale Arzneimittelverabreichung beeinträchtigen. Vorwiegend bestimmen die Löslichkeit, die Auflösungsrate, und der Verteilungskoeffizient das Ausmaß, in dem ein Arzneimittel über das Mundschleimhautgewebe verabreicht werden kann. Die Löslichkeit und die Auflösungsrate sind Schlüsselaspekte bei der Erzeugung eines Konzentrationsgradienten, der die treibende Kraft für die Arzneimittelverabreichung ist. Der Verteilungskoeffizient wirkt dagegen wie ein Verstärker, so dass die Arzneimittelverabreichungsrate direkt proportional zum Verteilungskoeffizient bis zu einem Punkt ist.

Die Löslichkeit eines Arzneimittels ist eine innere Eigenschaft des Arzneimittels in einem bestimmten Lösungsmittel. Die relativen Affinitäten der gelösten Moleküle und der festen Phasen bestimmen die Löslichkeit. Mit anderen Worten bestimmen die intermolekularen Anziehungen zwischen den Molekülen von Lösungsmittel und gelöstem Stoff sowie von gelöstem Stoff und gelöstem Stoff stark die Löslichkeit. Die Löslichkeit eines Arzneimittels ist eine spezifische thermodynamische Eigenschaft, d.h. sie beschreibt den chemischen Zustand des Arzneimittels. Das Ungleichgewicht in einem thermodynamischen Zustand bewirkt die Änderung zur Wiedereinstellung eines Gleichgewichts in dem System. Da die Löslichkeit eine spezifische thermodynamische Quantität ist, führt jedes Ungleichgewicht, das eine Änderung weg vom Löslichkeitsgleichgewicht bewirkt, zu einer Änderung in dem System zur Wiedereinstellung des Gleichgewichts.

Der Verteilungskoeffizient ist das Konzentrationsverhältnis eines Arzneimittels zwischen zwei Phasen. Der Verteilungskoeffizient wird zum Großteil durch die inneren Eigenschaften des Arzneimittels bestimmt. Im Fall einer oralen transmukosalen Verabreichung bestimmt die Anziehung der Arzneimittel-Moleküle zwischen zwei Phasen auf der Grenzfläche zwischen Lösung und Gewebe den

Verteilungskoeffizient des Arzneimittels. Wie die Löslichkeit ist der Verteilungskoeffizient eine thermodynamische Eigenschaft und jegliches Ungleichgewicht bewirkt eine Änderung zur
5 Wiedereinstellung eines ausgeglichenen Zustands.

Die Wirksamkeit von Arzneimittel-Formulierungen hängt von dem Zeitrahmen ab, dem die Arzneimittelreaktion unterliegt. Die Auflösungsrate des Arzneimittels ist im Gegensatz zur Löslichkeit und zum
10 Verteilungskoeffizient eine kinetische Eigenschaft eines Arzneimittels. Ein ansonsten wirksames Arzneimittel kann eine Auflösungsrate aufweisen, die für ein Verabreichungsverfahren akzeptabel ist, aber die für den jeweiligen Zeitrahmen eines anderen zu
15 langsam ist. Die Auflösungsrate eines Arzneimittels kann für die GI-Verabreichung akzeptabel sein, aber die Auflösungsrate kann für die orale transmukosale Verabreichung nicht praktisch sein. Der Zeitrahmen bei der oralen transmukosalen Verabreichung ist 10 bis 15
20 Minuten statt 4 bis 6 Std. im GI-Trakt.

Im gewissen Maße können die physikalisch-chemischen Eigenschaften eines Arzneimittels durch Verändern des umgebenden Milieus manipuliert werden. Die Löslichkeit eines ionisierbaren Arzneimittels kann
25 beispielsweise durch Ändern des pH-Wertes der Lösung auf einen Wert, bei dem das Arzneimittel in seiner ionisierten Form vorliegt, stark erhöht werden. Versuche zur vorteilhaften Manipulation einer bestimmten physikalisch-chemischen Eigenschaft können
30 beispielsweise eine negative Auswirkung auf eine andere Eigenschaft haben. Bei der Entwicklung einer festen Arzneimittel-Formulierung kann ein Pharmazeut beispielsweise versuchen, die Arzneimittelabsorption durch Manipulieren des pH-Wertes zu steigern, jedoch
35 wirkt sich der pH-Wert negativ auf andere Aspekte der Formulierung aus, wie den Verteilungskoeffizient des Arzneimittels. Die Entwicklung einer festen, oralen transmukosalen Formulierung kann weiter erschwert werden, wenn eine potentiell wirksame feste

Formulierung bei der Lagerung instabil ist und somit für die kommerzielle Verwendung als unpraktisch angesehen wird.

Es gibt verschiedene Wege, über die
5 Arzneimitteldesigner versuchen, die Löslichkeit und die
Auflösungsrate zu steigern. Eine allgemeine Praxis in
der pharmazeutischen Industrie ist die Verwendung eines
Kosolvents. Viele Arzneimittel, die in wässrigen Medien
unlöslich sind, sind in organischen Lösungsmitteln
10 löslicher. Formulierungen, die für intravenöse
Injektionen ausgelegt sind, setzen oft Kosolventien
ein, um die Löslichkeit der Arzneimittel zu steigern.
Feste Dosierungsformen können aufgrund ihrer
Beschaffenheit nicht mit der Löslichkeit der
15 Kosolventien gebildet werden.

Einige relativ unlösliche Arzneimittel können mit
anderen Molekülen kombiniert werden, so dass löslichere
Komplexe gebildet werden. Cyclodextrine werden
beispielsweise in vielen Formulierungen verwendet, um
20 die Löslichkeit schlecht löslicher, hydrophober
Arzneimittel zu steigern. Derivatisierte Cyclodextrine
sind torusförmige Moleküle mit einem hydrophoben
Inneren und einem hydrophilen Äußeren. Hydrophobe
Arzneimittel können im Inneren des
25 Cyclodextrinhohlraums geschützt werden, und werden
somit in wässrigen Medien löslich.

Ein wesentlicher Nachteil bei der Komplexbildung
ist, dass sobald ein Arzneimittel-Molekül mit einem
anderen Molekül, wie einem hydrophoben Arzneimittel im
30 Inneren eines Cyclodextrins, komplexiert wurde, das
Arzneimittel kein freies Molekül mehr ist. Mit anderen
Worten ermöglicht die Komplexbildung des Arzneimittels,
dass das Arzneimittel in Lösung geht, jedoch hat der
Komplex oft schlechte Absorptions-Eigenschaften. Dies
35 trifft oft bei mit Cyclodextrin komplexierten
Arzneimitteln zu. Das Arzneimittel allein kann
absorbiert werden, aber aufgrund seiner größeren Größe
ist der Arzneimittel/Cyclodextrin-Komplex zu groß, als
dass er durch die Schleimhaut absorbiert wird.

Für schwache Säuren oder schwache Basen, die ionisierbar sind, gibt es noch einen weiteren Weg zur Manipulation der Löslichkeit und Auflösungsrate. Die schwache Säure oder schwache Base kann mit Base bzw. 5 Säure reagieren, so dass man ein Salz erhält. Die ionisierten Salzformen haben fast immer höhere Löslichkeiten und Auflösungsrates als die unionisierten Formen. In vielen Fällen sind sie auch chemisch oder physikalisch stabiler. Die ionisierten Formen haben 10 jedoch fast immer niedrigere Verteilungskoeffizienten als die unionisierten Formen, und werden daher weniger gut vom Mundschleimhautgewebe absorbiert. Somit beeinträchtigt das Umwandeln der schwachen Säure oder Base in eine ionisierte Form zur Steigerung der 15 Löslichkeit die Absorption.

Ein allgemeines Verfahren zur Steuerung des pH-Wertes der Formulierung ist die Verwendung eines Puffersystems. Ein Puffersystem besteht aus 20 Wasserstoffionendonator(en) (Säure) und konjugierten Wasserstoffionenempfänger(n) (Base). Ein geeignetes Puffersystem stabilisiert den pH-Wert. Die Optimierung des pH-Wertes beeinträchtigt jedoch im Allgemeinen die Löslichkeit und den Verteilungskoeffizient für die orale 25 transmukosale Arzneimittelverabreichung.

Es wäre vorteilhaft, wenn man eine feste orale transmukosale Dosierung entwickelt, die eine gesteigerte Auflösung, Löslichkeit und Stabilität des Arzneimittels ermöglicht und dennoch die 30 Arzneimittelabsorptionsrate bewahrt. Es wäre auch vorteilhaft, wenn man ein Formulierungskonzept und Produktionsverfahren zur Herstellung fester Dosierungseinheiten, die die vorstehenden Eigenschaften umfassen, bereitstellt.

35

KURZE ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

Angesichts des Vorstehenden stellt mindestens eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ein Verfahren und eine Formulierung zur oralen

transmukosalen Arzneimittelverabreichung eines Feststoffs bereit, die das einzigartige Milieu der Mundhöhle berücksichtigt.

Mindestens eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung stellt ein Verfahren und eine Formulierung zur oralen transmukosalen Verabreichung eines Feststoffs bereit, der eine verbesserte Auflösung ermöglicht.

Mindestens eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung stellt auch ein Verfahren und eine Formulierung zur oralen transmukosalen Verabreichung eines Feststoffs bereit, der eine verbesserte Stabilität der Formulierung bei der Aufbewahrung ermöglicht.

Mindestens eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung stellt zudem ein Verfahren und eine Formulierung zur oralen transmukosalen Verabreichung eines Feststoffs bereit, der eine gesteigerte Absorption des Arzneimittels durch die Mundschleimhautgewebe ermöglicht.

Mindestens eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung stellt ein Verfahren und eine Formulierung zur oralen transmukosalen Verabreichung eines Feststoffs bereit, der eine bessere Steuerung der Auflösung pharmazeutischer Mittel ermöglicht.

Mindestens eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung stellt zudem ein Verfahren und eine Formulierung zur oralen transmukosalen Verabreichung eines Feststoffs bereit, der die Stabilität bei der Aufbewahrung zur Verbesserung der Absorption nicht beeinträchtigt.

Die vorliegende Erfindung umfasst ein pharmazeutisches Mittel oder Arzneimittel, das durch das Mundschleimhautgewebe in die Gewebe der Mundhöhle oder in das Kreislaufsystem absorbiert werden kann. Das pharmazeutische Mittel oder das Arzneimittel ist in fester Form und wird mit einem Auflösungsmittel, das auch in fester Form vorliegt, kombiniert, so dass man eine feste Lösung erhält. Die feste Lösungs-

Formulierung ist bei Bedarf weiter mit Puffern und anderen Hilfsstoffen kombiniert, damit die Arzneimittel-Herstellung, Aufbewahrung, Verabreichung und Verabreichung durch das Mundschleimhautgewebe erleichtert werden. Die Formulierung kann mit einer Reihe von oralen transmukosalen Verabreichungs-Dosierungsformen, wie einer Tablette, Lutschtablette, Lutscher, Kaugummi, und buccalen oder mukosalen Pflastern, verwendet werden.

Die vorliegende Erfindung ist so ausgelegt, dass sie effektiv in dem einzigartigen Milieu der Mundhöhle arbeitet, so dass die begrenzte Menge Lösungsmittel, der relativ kurze Zeitraum für die Arzneimittelverabreichung, und die pH-Wert-Niveaus in der Mundhöhle die Absorption des Arzneimittels nicht signifikant behindern. Die Formulierung ist ebenfalls so ausgelegt, dass die Auflösung, Löslichkeit, und Stabilität des Arzneimittels in fester Lösung verbessert werden. Die Vorteile der vorliegenden Erfindung tragen zur Fähigkeit der Arzneimittel Formulierung bei, höhere Spiegel der Arzneimittelabsorption bei der oralen transmukosalen Verabreichung bereit zu stellen.

25 KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

Die vorhergehenden Eigenschaften der vorliegenden Erfindung werden aus der folgenden Beschreibung und den beigefügten Ansprüchen anhand der begleitenden Zeichnungen stärker ersichtlich. Unter dem Verständnis, dass diese Zeichnungen nur typische Ausführungsformen der Erfindung zeigen und daher nicht als Einschränkung ihres Schutzbereichs angesehen werden, wird die Erfindung mit zusätzlichen Besonderheiten und Einzelheiten durch die Verwendung der beigefügten Zeichnungen erläutert. Es zeigt:

Figur 1 ein Schaubild, das Serum-Arzneimittel - Konzentrations-Zeitprofil von Piroxicam-Verabreichung;

Figur 2 ein Schaubild, das Plasma-Arzneimittel - Konzentrations-Zeitprofil von Droperidol, wie es von der vorliegenden Erfindung geliefert wird, im Vergleich zu der Verabreichung mit dem Stand der Technik; und

Figur 3 ein Schaubild, das Serum-Arzneimittel - Konzentrations-Zeitprofil von Etomidat-Verabreichung.

EINGEHENDE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

Es wird leicht verstanden, dass die Komponenten der vorliegenden Erfindung, wie hier im Allgemeinen beschrieben und in den Figuren veranschaulicht, in einer großen Vielzahl von verschiedenen Konfigurationen angeordnet und ausgelegt werden können. Somit soll die folgende genauere Beschreibung der Ausführungsformen der Formulierung und des Verfahrens der vorliegenden Erfindung, wie in Figur 2 dargestellt, den Schutzbereich der beanspruchten Erfindung, nicht einschränken, sondern lediglich die derzeit bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung veranschaulichen.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verfahren und Formulierungen zur Herstellung fester Dosierungsformen zur oralen transmukosalen Arzneimittelverabreichung. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung Verfahren und Formulierungen zur Herstellung einer festen Lösungs-Formulierung für die orale transmukosale Arzneimittelverabreichung. Die vorliegende Erfindung stellt eine Reihe von Vorteilen gegenüber den Formulierungen des Standes der Technik bereit. Die feste Lösungs-Formulierung umfasst ein pharmazeutisches Mittel oder Arzneimittel, das über die Mundschleimhautmembran verabreicht wird, und ein oder mehrere Auflösungsmittel, die mit dem pharmazeutischen Mittel auf Molekülebene gemischt werden können. Andere pharmazeutische Inhaltsstoffe können bei Bedarf zu der Formulierung gegeben werden. Die feste Lösungsformulierung stellt eine verbesserte

Auflösungsrate, Löslichkeit, und Stabilität, und schließlich verbesserte orale transmukosale Arzneimittelerabreichung bereit.

Das pharmazeutische Mittel der vorliegenden
5 Erfindung kann eine beliebige Arzneimittelsubstanz sein, die eine organische Säure oder eine organische Base ist, die zur Diagnose, Vorbeugung, Bekämpfung und Behandlung physiologischer, pathologischer und psychologischer
10 Zustände verwendet wird. Es versteht sich, dass eine erhebliche Anzahl von Arzneimittelklassen und spezifischen Arzneimitteln als pharmazeutisches Mittel oder Mittel der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann. Die Arzneimittelklassen können uneingeschränkt
15 umfassen: Androgene, Östrogene, nichtsteroidale entzündungshemmende Mittel, blutdrucksenkende Mittel, Analgetika, Antidepressiva, Antibiotika, Antikrebsmittel, Lokalanästhetika, Antiemetika,
20 infektionsverhindernde Mittel (Antiinfektiva), empfängnisverhütende Mittel, Antidiabetika, Steroide, Antiallergika, Antimigränemittel, Mittel zur Raucherentwöhnung und Antiobesitasmittel. Spezifische
25 Arzneimittel können uneingeschränkt umfassen: Piroxicam, Droperidol, Etomidat, Nicotin, Clonidin, Tetracain, Lidocain, Fentanyl, Sufentanil, Prilocain, Bupivacain, Sumatriptan, Dihydroergotamin und Peptide.

Die Auswahl von einem oder mehreren
30 Auflösungsmittel(n) wird durch das pharmazeutische Mittel, sowie das bei der Herstellung der festen Lösung verwendete Verfahren, und die Eigenschaften seiner angestrebten Verwendung bestimmt (beispielsweise Geschmack für OT-Verabreichung). Eine primäre Funktion
35 des Auflösungsmittels ist die Kombination mit dem pharmazeutischen Mittel, so dass man eine feste Lösung erhält. Daher müssen sich das Auflösungsmittel und das pharmazeutische Mittel auf Molekülebene mischen können. Wird beispielsweise das Koschmelzverfahren zur

Herstellung einer festen Lösung verwendet, muss das
Auflösungsmittel als Lösungsmittel wirken können, in
dem sich das pharmazeutische Mittel lösen oder
schmelzen kann. Wird ein partielles
5 Feuchtgranulationsverfahren verwendet, muss sich das
Auflösungsmittel und das pharmazeutische Mittel in dem
richtigen Lösungsmittel für dieses Verfahren lösen
können.

Das Auflösungsmittel kann auch die Stabilität des
10 pharmazeutischen Mittels steigern. Da das
Auflösungsmittel mit dem pharmazeutischen Mittel auf
Molekülebene gemischt wird, stellt es auch eine
physikalische Grenze dar, durch die verhindert wird,
dass das pharmazeutische Mittel durch andere
15 Chemikalien in der Formulierung oder im Milieu
kontaktiert wird. Ist beispielsweise die Haupt-
Abbaureaktion des pharmazeutischen Mittels Hydrolyse,
kann die Verwendung eines nicht hygroskopischen
Auflösungsmittels verhindern, dass Wasser Zugang zu dem
20 pharmazeutischen Mittel hat. Daher wird die
hydrolytische Abbaureaktion verhindert.

Je nach dem pharmazeutischen Mittel und anderen
Inhaltsstoffen, die in der Formulierung verwendet
werden, kann eine Reihe von pharmazeutischen
25 Inhaltsstoffen als Auflösungsmittel verwendet werden.
Die Auflösungsmittel umfassen, sind aber nicht
eingeschränkt auf Gummi arabicum, Algensäure, Carbomer,
Carboxymethylcellulose-Calcium, Carboxymethylcellulose-
Natrium, mikrokristalline Cellulose, Cellulose,
30 Dextrate, Dextrin, Dextrose, Ethylcellulose, Fructose,
Gelatine, Guar-Gummi, Hydroxyethylcellulose,
Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose,
Lactit, Lactose, Lecithin, Maltrodextrin, Mannit,
Methylcellulose, Poloxamer, Polyethylenglykol,
35 Polymethacrylate, Polyoxyethylenalkylether,
Polyvinylalkohol, Povidon, Propylenglykolalginat,
Natriumalginat, Natriumascorbat, Natriumstärkeglykolat,
Sorbit, Stärke, Stärke (vorgelatinisiert), Saccharose,

Traganth, Trimethylglycin, Xanthan-Gummi, Xylit und Zein.

5 Eine feste Lösung wird durch Feuchtgranulation, gemeinsames Schmelzen, Sprühtrocknen oder Gefriertrocknen erzeugt.

10 In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird ein Feuchtgranulationsverfahren zur Erzeugung der festen Lösung verwendet. Das Feuchtgranulationsverfahren lässt sich in mehreren Schritten durchführen: Einwiegen und Mischen mehrerer Inhaltsstoffe in Anwesenheit von einem oder mehreren Lösungsmittel(n), Trocknen des Gemischs zu einem Feststoff und Mahlen des Feststoffs zur korrekten
15 Größe.

Bei dem Einwiege- und Mischschritt der Feuchtgranulation werden korrekte Mengen des Arzneimittel-Auflösungsmittels und des Lösungsmittels sorgfältig gemischt. Zusätzliche Inhaltsstoffe können
20 zugegeben werden, damit das Mischen der Inhaltsstoffe erleichtert wird. Ein Schlüssel für diesen Schritt ist das Auffinden von einem oder mehreren Lösungsmittel(n), in denen sich sowohl das Arzneimittel als auch das Auflösungsmittel auflösen können. Das Endergebnis
25 dieses Schritts ist ein fein gemischtes Gemisch, in dem das Arzneimittel und das Auflösungsmittel auf Molekülebene gemischt sind.

Das Gemisch wird dann getrocknet und auf Pulvergröße gebracht, so dass es zu kleinen festen
30 Einheiten gepresst werden kann. Je nach Gemisch, dem Lösungsmittel und der Ausrüstung gibt es verschiedene Wege, das Feuchtgranulationsgemisch zu trocknen. Mahl- und Siebschritte werden gewöhnlich eingesetzt, damit die korrekte Teilchengrößenverteilung zum Pressen
35 gewährleistet ist.

Das feuchtgranulierte Pulver kann weiter mit anderen Inhaltsstoffen gemischt werden, so dass die vollständige Formulierung gebildet wird. In diesem Fall wird die Formulierung durch ein partielles

Feuchtgranulationsverfahren hergestellt. Eine mit einem
partiellen Feuchtgranulationsverfahren hergestellte
Formulierung bietet eine einzigartige Gelegenheit zur
Herstellung ionisierbarer Verbindungen. Wie vorher
5 erwähnt, werden die Auflösungsrate, Löslichkeit,
Stabilität und Permeabilität eines ionisierbaren
Arzneimittels stark vom pH-Wert des Systems
beeinflusst. In Allgemeinen hat eine ionisierte Form
eines Arzneimittels eine höhere Auflösungsrate und
10 Löslichkeit, bessere Stabilität, aber niedrigere
Permeabilität als die nichtionisierte Form. Eine
partielle Feuchtgranulations-Formulierung kann ein
spezielles Milieu schaffen, das die Auflösung des
Arzneimittels in seiner lokalen Umgebung erleichtert,
15 und steuert dennoch die allgemeine Formulierung, so
dass die Arzneimittelabsorption erleichtert wird. Der
Schlüssel ist die pH-Wert-Segregation in der festen
Formulierung. Der pH-Wert in feuchtgranulierten
Partikeln wird so eingestellt, dass das Arzneimittel
20 ionisiert wird, d.h. ein niedriger pH-Wert für ein
basisches Arzneimittel oder ein hoher pH-Wert für ein
saureres Arzneimittel. Der pH-Wert in der gesamten
Formulierung wird so eingestellt, dass die
Arzneimittelabsorption optimiert wird. Bei der Lagerung
25 ist das Arzneimittel ionisiert und stabil. Bei der
Auflösung in der Mundhöhle hat das Arzneimittel eine
höhere Auflösungsrate und Löslichkeit, da das
Mikromilieu des Arzneimittels die ionisierte Form
begünstigt. Sobald das Arzneimittel in Lösung ist, wird
30 die Ionisierung des Arzneimittels durch das gesamte
Milieu gesteuert, das durch andere Bestandteile der
Formulierung gesteuert wird.

In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden
Erfindung wird ein Koschmelzverfahren zur Erzeugung der
35 festen Lösung verwendet. In diesem Verfahren wird das
Auflösungsmittel erwärmt und geschmolzen. In seinem
geschmolzenen Zustand kann das Auflösungsmittel als
Lösungsmittel wirken, in dem das Arzneimittel gelöst
oder gemeinsam geschmolzen wird. Das Gemisch aus

Arzneimittel und Auflösungsmittel wird dann gekühlt und
verfestigt. Die feste Lösung von Arzneimittel und
Auflösungsmittel wird zu einem pressbaren Pulver weiter
verarbeitet. Andere Inhaltsstoffe können auch zu dem
5 gemeinsam geschmolzenen Pulver zugefügt werden, damit
die Arzneimittel-Formulierung fertig gestellt wird, wie
Inhaltsstoffe, die eine zusätzliche pH-Wert-
Manipulation ermöglichen.

In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden
10 Erfindung wird ein Gefriertrocknungsverfahren zum
Erzeugen der festen Lösung verwendet. Bei diesem
Verfahren werden das Arzneimittel und das
Auflösungsmittel in wässriger Lösung gelöst. Die Lösung
wird rasch eingefroren. Der gefrorene Feststoff wird
15 dann in eine Vakuumkammer überführt, wobei das Wasser
über Sublimation aus dem Feststoff entfernt wird. Das
resultierende Pulver ist eine feste Lösung von
Arzneimittel und Auflösungsmittel.

In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden
20 Erfindung wird ein Sprühtrocknungsverfahren zum
Erzeugen der festen Lösung verwendet. Bei diesem
Verfahren werden das Arzneimittel und das
Auflösungsmittel in Lösung gelöst. Die Lösung wird dann
in eine Kammer gesprüht. Das Lösungsmittel wird
25 verdampft, während die Tröpfchen in der Luft sind. Das
Ergebnis ist ein feines Pulver, das aus Arzneimittel
und Auflösungsmittel besteht.

Es gibt viele andere Verfahren zur Herstellung
einer festen Lösung aus Arzneimittel und
30 Auflösungsmittel (d. h. Verfahren, die das Arzneimittel
und Auflösungsmittel auf Molekülebene mischen). Die
Auswahl des Verfahrens hängt vorwiegend von dem
Arzneimittel und dem Auflösungsmittel ab. Die
verfügbare Ausrüstung und die Kosten spielen auch eine
35 wichtige Rolle bei der Verfahrensauswahl.

Die vorliegende Erfindung stellt eine erhöhte
Auflösungsrate eines Arzneimittels mittels fester
Lösung in einer oralen transmukosalen Formulierung
bereit. Da das Arzneimittel in der Form einer festen

Lösung ist, wird die Auflösungsrate nicht länger durch die Eigenschaften des Arzneimittels selbst bestimmt, aber durch das Auflösungsprofil der festen Lösung. Da die Auflösungsmittel gewöhnlich aufgrund ihrer schnellen Auflösungsprofile gewählt werden, lösen sich feste Lösungsmatrizen gewöhnlich rasch, und setzen das Arzneimittel in der Mundhöhle frei. Die vorliegende Erfindung stellt einen Mechanismus zur Steuerung der Arzneimittel-Auflösung und Freisetzung durch Steuerung der Auflösungs- und Sprengrate der festen Einheit bereit.

Die vorliegende Erfindung kann auch eine größere Löslichkeit für bestimmte Arzneimittel bereitstellen, indem beim Auflösen eine übersättigte Lösung gebildet wird. Wie bereits vorher erwähnt, werden das Arzneimittel und das Auflösungsmittel in der Form einer festen Lösung auf Molekülebene gemischt. Die Auflösungsmittel werden gewöhnlich auf der Basis ihrer schnellen Auflösungsrate gewählt, so dass beim Auflösen des Auflösungsmittels sämtliche Arzneimittel-Moleküle im Lösungsmittel sind, so dass die Arzneimittel-Konzentration der Lösung ihre Löslichkeit übersteigt. Eine übersättigte Lösung kann existieren, bis die Fällung eintritt. Die Fällung kann als Dreischrittverfahren angesehen werden: 1) die Arzneimittel-Konzentration in einer Lösung wird höher als ihre Löslichkeit; 2) es bilden sich Arzneimittel-Keime; und 3) die Keime wachsen zu Kristallen. Die Arzneimittel-Konzentration ist insbesondere ein thermodynamischer Parameter und er bestimmt, ob Kristalle wachsen oder sich lösen. Es bilden sich Keime als Ergebnis der Cluster-Bildung der Arzneimittel-Moleküle, ein kinetischer Prozess als Folge der Cluster-Bildung von Molekülen einiger anderer Feststoffe in der Lösung. Das Kristallwachstum ist definitiv ein kinetischer Prozess, und daher ist der Gesamtprozess der Fällung ein zeitabhängiger kinetischer Prozess, der nicht sofort eintritt. Während der Zeit zwischen der Arzneimittel-Auflösung und der

Fällung wird die Konzentration des Arzneimittels höher als seine Löslichkeit, was zu einer übersättigten Lösung führt. Folglich stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Erzeugen einer übersättigten Lösung
5 bereit, um die Arzneimittel-Absorption zu verbessern.

Die vorliegende Erfindung kann auch einen Weg bereitstellen, mit dem das Arzneimittel in der festen Formulierung stabilisiert wird. Da das Arzneimittel verarbeitet wird und innerhalb der ganzen Arzneimittel-
10 Formulierung im Mikro-Milieu verbleibt, kann man ein günstiges Mikro-Milieu schaffen, so dass die Arzneimittel-Stabilität gefördert wird, und die Absorption des Arzneimittels gefördert wird, indem der Rest der Formulierung verwendet wird, um ein günstiges
15 Milieu zur Arzneimittelabsorption zu schaffen. Somit erleichtert die feste Lösungs-Arzneimittel-Formulierung die Stabilität, ohne dass die Arzneimittelverabreichung beeinträchtigt wird. Die segregierte feste Formulierung ist daher ein einzigartiger Vorteil dieser Erfindung.

20 Damit die vorliegende Erfindung effizient arbeitet, muss das in die lösliche Matrix eingebrachte Arzneimittel die Schleimhautmembrane entweder allein oder durch geeignete Einstellungen des Milieu-pH-Werts, oder eine andere chemische Modifikation oder in
25 Kombination mit einem geeigneten Permeationsverstärker durchdringen können.

Die vorliegende Erfindung hat Anwendbarkeit bei einer Reihe von Arzneimitteln die das Zentralnervensystem beeinträchtigen. Die vorliegende
30 Erfindung kann beispielsweise leicht bei der Verabreichung von Opioidagonisten (wie Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil, Lofentanil, und Carfentanil), Opioidantagonisten (wie Naloxon und Nalbuphen), Butyrophenonen (wie Droperidol und Haloperidol);
35 Benzodiazepinen (wie Valium, Midazolam, Triazolam, Oxazolam, und Lorazepam); GABA-Stimulatoren (wie Etomidat); Barbituraten (wie Thiopental, Methohexital, Thiamazol, Pentobarbital, und Hexabarbital); Di-isopropylphenol-Arzneimitteln (wie Diprivan); und

anderen auf das Zentralnervensystem wirkenden Arzneimitteln wie Levodopa, verwendet werden. Es wird erwogen, dass andere Arzneimittel ebenfalls im Schutzbereich der vorliegenden Erfindung entweder
5 allein oder in Kombination verwendet werden können.

Die Tabelle 1 führt einige der ZNS-wirkenden Arzneimittel, die sich zur Aufnahme in die vorliegende Erfindung eignen, sowie einige Eigenschaften dieser Arzneimittel, auf.

10

TABELLE 1

GENERISCHES ARZNEIMITTEL	ARZNEIMITTELKLASSE	DOSISBEREICH
Methohexital	Barbiturat	10-500 mg
Pentobarbital	Barbiturat	50-200 mg
Thiamylal	Barbiturat	10-500 mg
Thiopental	Barbiturat	50-500 mg
Fentanyl	Opioidagonist	0,05-5 mg
Alfentanil	Opioidagonist	0,5-50 mg
Sufentanil	Opioidagonist	5-500.mu.g
Lofentanil	Opioidagonist	0,1-100.mu.g
Carfentanil	Opioidagonist	0,2-100.mu.g
Naloxon	Opioidantagonist	0,05-5 mg
Nalbuphen	Opioidantagonist	1-50 mg
Diazepam	Benzodiazepin	1-40 mg
Lorazepam	Benzodiazepin	1-4 mg
Midazolam	Benzodiazepin	0,5-25 mg
Oxazepam	Benzodiazepin	5-40 mg
Triazolam	Benzodiazepin	250-1000 mg
Droperidol	Buterophenon	1-20 mg
Haloperidol	Buterophenon	0,5-10 mg
Propanidid	Eugenol	1-10 mg
Etomidat	GABA-Stimulator	5-60 mg
Propofol	substituiertes Phenol	3-50 mg
Ketamin	Phencyclidin	5-300 mg
Diprivan	substituiertes Phenol	5-20 mg

Arzneimittel mit Wirkungen auf kardiovaskuläre und renale Gefäßsystems können auch mit der vorliegenden Erfindung verabreicht werden. Einige wenige Beispiele für diese Arzneimittel sind in der Tabelle 2 identifiziert.

TABELLE 2

GENERISCHES ARZNEIMITTEL	ARZNEIMITTELKLASSE	DOSISBEREICH
Captopril	ACE-Inhibitor	25-75 mg
Clonidin	Antihypertonikum	0,1-0,5 mg
Dopamin	renal vaskulär	0,5-5 mg
Enalapril	ACE-Inhibitor	5-15 mg
Esmolol	Antihypertonikum/Angina	100-250 mg
Furosemid	Diuretikum	20-100 mg
Labetalol	Antihypertonikum	100-400 mg
Lidocain	Antiarrhythmikum	50-250 mg
Metolazon	Diuretikum	5-50 mg
Metoprolol	Antihypertonikum	25-100 mg
Nadolol	Antihypertonikum	40-160 mg
Propranolol	Antihypertonikum/Angina	0,1-50 mg

10 Zusätzlich zu den Vorhergehenden gibt es viele andere Arzneimittel, die mit der vorliegenden Erfindung verabreicht werden können. Beispiele für solche Arzneimittel sind in Tabelle 3 identifiziert.

TABELLE 3

GENERISCHES ARZNEIMITTEL	ARZNEIMITTELKLASSE	DOSISBEREICH
Benzquinamid	Antiemetikum	25-100 mg
Meclizin	Antiemetikum	25-100 mg
Metoclopramid	Antiemetikum	5-20 mg
Prochlorperazin	Antiemetikum	5-25 mg
Trimethobenzamid	Antiemetikum	100-2500 mg
Clotrimazol	Antipilzmittel	10-20 mg
Nystatin	Antipilzmittel	100000-500000 Einheiten
Carbidopa	Antiparkinson mit Levodopa	10-50 mg
Levodopa	Antiparkinson	100-750 mg
Albuterol	Bronchodilatator	0,8-1,6 mg
Aminophyllin	Bronchodilatator	100-500 mg
Dyphyllin	Bronchodilatator	100-400 mg
Epinphrin	Bronchodilatator	200-500.mu.g
Flunisolid	Bronchodilatator	25-50.mu.g
Isoetharin	Bronchodilatator	170-680.mu.g
Isoproterenol	HCI Bronchodilatator	60-260.mu.g
Metaproterenol	Bronchodilatator	0,65-10 mg
Oxtriphyllin	Bronchodilatator	50-400 mg
Terbutalin	Bronchodilatator	2,5-10 mg
Theophyllin	Bronchodilatator	50-400 mg
Ergotamin	Antimigränemittel	2-4 mg
Methysergid	Antimigränemittel	2-4 mg
Propranolol	Antimigränemittel	80-160 mg
Suloctidil	Antimigränemittel	200-300 mg
Ergonovin	Wehenmittel	0,2-0,6 mg
Oxytocin	Wehenmittel	5-20 Einheiten
Desmopressin- acetat	Antidiuretikum	10-50.mu.g
Lypressin	Antidiuretikum	7-14. mu.g
Vasopressin	Antidiuretikum	2,5-60 Einheiten

Neben den vorstehenden Arzneimitteln, können bestimmte makromolekulare Arzneimittel (wie Beta-Endorphin, Enkephaline, Bradykinin, Angiotensin I und Calcitonin und Heparin) zur transmukosalen Verabreichung im Schutzbereich der vorliegenden Erfindung angepasst werden.

Bei der Formulierung der vorliegenden Erfindung werden Puffer-Mittel (ausgewählt aus Phosphatpuffer, Carbonatpuffer, Tris-Puffer, Tartratpuffer, Boratpuffer, Acetatpuffer oder Maleatpuffer) verwendet. Weitere pharmazeutische Inhaltsstoffe, die sich in der Formulierung der vorliegenden Erfindung verwenden lassen, umfassen, sind aber nicht eingeschränkt auf, Absorptionsmittel, Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Lösungsmittel, Kosolventien, Beschichtungsmittel, Hilfsstoffe für die direkte Verpressung, Sprengmittel, Gleitmittel, Schmiermittel, Trübungsmittel, Poliermittel, Suspensionsmittel, Süßstoffe, Antihafmittel, Bindemittel und Kapselverdünnungsmittel, die Inhaltsstoffe können auch Konservierungsstoffe mit Antipilzwirkung, antimikrobielle Konservierungsstoffe, Klärmittel,

Beispiel 1 (zum Vergleich)

In einem aktuellen Experiment wurde die orale transmukosale Verabreichung eines pharmazeutischen Mittels mit Feuchtgranulation mit der oralen transmukosalen Verabreichung des gleichen pharmazeutischen Mittels mit einer Technik des Standes der Technik durch physikalisches Mischen der Arzneimittel-Formulierung verglichen. Die Arzneimittel-Formulierung umfasste die Inhaltsstoffe Piroxicam, Mannit, Emdex® (Dextrate, hydratisiert), Natriumhydroxid, und Magnesiumstearat in den

Gewichtsprozenten und Mengen pro Einheit, die in der Tabelle A gezeigt sind.

TABELLE A

5 Piroxicam, Orale Transmukosale
Verabreichungsformulierung

Inhaltsstoff	%	mg/2g
Piroxicam	2%	40
Mannit	10%	200
Emdex® (Dextrate, hydratisiert)	86,76%	1735,2
NaOH	0,24%	4,8
Mg-Stearat	1%	20
Gesamt	100%	2000

Die physikalische Mischungs-Formulierung wurde nach dem Verfahren des Standes der Technik hergestellt durch (1) Mischen sämtlicher Inhaltsstoffe außer Magnesiumstearat in einem Behälter, (2) Mischen von Magnesiumstearat in die anderen Inhaltsstoffe, (3) Pressen der Inhaltsstoffe mit einer Carver-Press bei 3000 psi.

15 Zur Herstellung der Vergleichsformulierung wurde ein Feuchtgranulationsverfahren verwendet. Die Schritte in diesem Beispiel umfassten (1) Mischen von Piroxicam, Mannit, Natriumhydroxid und Wasser, (2) Trocknen des Gemischs in einem Ofen bei 20 40°C für 48 Std. so dass man eine getrocknete Paste erhält, (3) Mahlen der getrockneten Paste, (4) Mischen der Paste mit den verbleibenden Inhaltsstoffen außer Magnesiumstearat, (5) Zugeben von Magnesiumstearat und erneutes Mischen, und (6) Pressen der Inhaltsstoffe mit 25 einer Carver-Press bei 3000 PSI. Die nachstehende physikalisch gemischte Formulierung (PM) und Feuchtgranulations-Formulierung (WG) wurden oral transmukosal als Teil einer In vivo-Hundestudie verabreicht. Die Ergebnisse der Studie sind in den 30 Tabellen B-1 und B-2 unten sowie in Figur 1 gezeigt.

TABELLE B-1

Piroxicam-Serum-Konzentration (ng/ml)

Nach OT-Verabreichung der physikalischen Mischungs-

5 Formulierung in Hunde-Studien

Zeit	PM#1	PM#2	Durchschnitt	SD
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	40,01	25,74	32,88	10,09
10	176,68	149,78	163,23	19,02
15	289,08	231,90	260,49	40,43
20	316,51	278,19	297,35	27,10
25	307,93	257,80	282,87	35,45
30	294,62	256,79	275,71	26,75
40	275,78	249,79	262,79	18,38
50	269,81	264,78	267,30	3,56
60	269,20	265,01	267,11	2,96
90	260,02	283,04	271,53	16,28
120	257,05	298,86	277,96	29,56
180	242,79	298,41	270,60	39,33
240	235,76	301,22	268,49	46,29
Cmax	316,51	278,19	297,35	27,10
tmax	20	20	20,00	0,00
AUC	59708,65	65969,975	62839,31	4427,43

TABELLE B-2
Serum-Piroxican-Konzentration (ng/ml) nach OT-
Verabreichung der Feucht-Granulationsformulierung in
Hunde-Studien

Zeit	PM#1	PM#2	Durchschnitt	SD
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	120,20	102,05	111,13	12,83
10	463,26	358,84	411,05	73,84
15	654,54	502,39	578,47	107,59
20	754,35	497,11	625,73	181,90
25	702,33	485,14	593,74	153,58
30	643,74	456,46	550,10	132,43
40	613,86	474,65	544,26	98,44
50	631,56	459,09	545,33	121,95
60	625,78	443,70	534,74	128,75
90	591,54	416,34	503,94	123,89
120	578,42	426,69	502,56	107,29
180	543,28	338,04	440,66	145,13
240	484,20	329,63	406,92	109,30
C _{max}	754,35	502,39	628,37	178,16
t _{max}	20	15	17,50	3,1
AUC	134169,15	93225,05	113697,10	28951,85

Die Daten zeigen einen Anstieg der maximalen Blut-Konzentration, (C_{\max}), und der Bioverfügbarkeit (AUC). Der Anstieg von C_{\max} ist mehr als doppelt so groß und der Anstieg der AUC ist fast doppelt so groß. Die Daten zeigen auch eine schnellere Absorption in den Blutstrom (t_{\max}).

Beispiel 2

In einem weiteren Experiment wurden die Plasma-Konzentrationen des Arzneimittels Droperidol, das oral transmukosal mit der vorliegenden Erfindung unter Verwendung einer Koschmelztechnik verabreicht wurde, mit denen verglichen, bei denen Droperidol oral transmukosal mit einer Technik des Standes der Technik

über physikalisches Mischen der Arzneimittel-
Formulierung verabreicht wurde. Die Inhaltsstoffe
umfassten Droperidol, Polyethylenglycol, Citronensäure
in Sorbit und Lösungsmittel. Die Inhaltsstoffe wurden
5 in den in Tabelle C gezeigten Mengen gemischt.

TABELLE C

Inhaltsstoff	%	mg/2g
Droperidol	0,05%	1
Sorbit	82,95%	1659
Polyethylenglycol (PEG)	15%	300
pH-Wert 6,0 Na ₂ PHO ₄ /Citronensäure in Sorbit (2: 15: 1)	2%	40

Die Formulierung des Standes der Technik wurde
10 durch physikalisches Mischen der Inhaltsstoffe und
Pressen zu festen Einheiten hergestellt. Die
erfindungsgemäße Formulierung wurde durch Erwärmen von
Droperidol und PEG in einem 90°C Wasserbad, bis das PEG
geschmolzen war, hergestellt. Das Gemisch wurde dann
15 gekühlt, verfestigt, und zu einem Pulver gemahlen. Das
gemeinsam geschmolzene Pulver wurde mit den anderen
Inhaltsstoffen gemischt und zu festen Einheiten
gepresst. Die pharmazeutischen Mittel wurden oral
transmukosal als Teil einer *In vivo*-Hundestudie
20 verabreicht. Die Blutplasma-Arzneimittel-
Konzentrationen (Tabelle D) der Individuen wurden über
einen Zeitraum von 6 Std. gemessen.

TABELLE D

Plasma-Droperidol-Konzentrationen nach OT-Verabreichung
an Hunde

5 Physikalisches Droperidol-Gemisch vs. gemeinsames
Schmelzen

Zeit (min)	gemeinsames Schmelzen	PM
0	0,00	0,00
5	0,00	0,00
10	0,00	0,03
15	0,21	0,06
20	0,10	0,07
25		0,03
30	0,33	0,06
45	0,47	0,08
60	0,29	0,04
90	0,28	0,17
120	0,18	0,00
180	0,15	0,04
240	0,14	0,01
300	0,12	0,01
360	0,13	0,05
Cmax	0,47	0,17
tmax	45	90
AUC (ng/ml*min)	62,89	13,26

Wie in Tabelle D und in Figur 2 gezeigt, legen die
Daten stark nahe, dass das Arzneimittel aus der
vorliegenden Erfindung in einer höheren Rate und in
10 einem größeren Maße absorbiert wird als die
physikalische Mischformulierung. Die erfindungsgemäße
Formulierung wird leichter absorbiert und in höheren
Mengen in den systemischen Kreislauf als die
15 Formulierung des Standes der Technik absorbiert.

Beispiel 3 (zum Vergleich)

In einem weiteren Experiment, das ein Koschmelzverfahren einsetzt, wurde die oral transmukosale Verabreichung des Arzneimittels Etomidat mit der Verabreichung unter Verwendung von Verfahren des Standes der Technik verglichen. Die Arzneimittel-Formulierungen wurden mit den Inhaltsstoffen Etomidat, PEG und Sorbit hergestellt. Die Mengen jedes Inhaltsstoffes in den Formulierungen sind in der Tabelle E gezeigt.

TABELLE E

Inhaltsstoff	%	mg/2g
Etomidat	1,25	25
PEG	74,06	1481,25
Sorbit	24,69	493,75

Die Formulierung des Standes der Technik wurde mit einem physikalischen Misch-Verfahren hergestellt. Die Vergleichsformulierung wurde mit einem Koschmelzverfahren hergestellt, so dass eine feste Lösung erzeugt wurde, die Etomidat enthielt. Die beiden Formulierungen wurden oral transmukosal als Teil einer *In vivo*-Hundestudie verabreicht. Serum-Konzentrationen des Arzneimittels wurden über einen 90-minütigen Zeitraum gemessen. Die Ergebnisse sind in den Tabellen F-1 und F-2 und in Figur 3 gezeigt.

TABELLE F-1

Serumkonzentration (ng/ml) von Etomidat nach OT- Verabreichung der Koschmelz-Formulierung						
Zeit (min)	#4-200	#4-210	#4-222	Durchschnitt	S.D.	R.S.D
0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
5,0	103,98	93,00	111,89	102,95	9,48	9,21%
10,0	172,32	165,00	213,92	183,75	26,39	14,36%
12,5	138,13	156,00	210,04	168,06	37,44	22,28%
15,0	121,50	121,00	168,59	137,03	27,33	19,94%
17,5	77,06	71,00	104,53	84,20	17,87	21,22%
20,0	64,82	53,00	69,50	62,44	8,50	13,62%
25,0	41,70	31,00	43,22	38,64	6,66	17,24%
30,0	33,81	20,00	28,96	27,59	7,00	25,39%
45,0	21,33	15,00	17,63	17,99	3,18	17,67%
60,0	13,42	10,00	13,66	12,36	2,05	16,57%
90,0	9,97	0,00	0,00	3,32	5,75	173,21%
Cmax	172,32	165,00	213,92	183,75		
Tmax	10	10	10	10,00		
AUC	3568,76	2957,5	3907,74	3478,00		

TABELLE F-2

Serumkonzentration (ng/ml) von Etomidat nach OT-Verabreichung der physikalischen Misch-Formulierung						
Zeit (min)	#4-200	#4-210	#4-222	Durchschnitt	S.D.	R.S.D
0,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
5,0	34,43	29,11	16,17	26,57	9,39	35,35%
10,0	103,12	81,86	46,59	77,19	28,55	36,99%
12,5	113,48	81,71	54,99	83,40	29,28	35,11%
15,0	87,68	85,63	50,67	74,66	20,80	27,86%
17,5	49,64	72,13	33,80	51,85	19,26	37,14%
20,0	32,97	28,41	16,91	26,10	8,28	31,71%
25,0	19,31	16,02	10,58	15,30	4,41	28,80%
30,0		19,02	0,00	9,51	13,45	141,42%
45,0	11,17	5,54	0,00	5,57	5,58	100,25%
60,0		0,00	0,00	0,00	0,00	
90,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Cmax	113,48	85,63	54,99	84,70		
Tmax	12,5	15	12,5	13,33		
AUC	1913,79	1511,14	720,523	1381,82		

Wie bei den anderen Experimenten zeigen die Daten,
5 dass Etomidat schneller und in einem größeren Maße
absorbiert wird (gesteigerte Bioverfügbarkeit), wenn es
mit der Ko-Schmelzformulierung verabreicht wird.

Schlüssel zu den Figuren

5 ((Fig. 1))

Wet Granulation = Feuchtgranulation

Physical Mix (Prior Art) = Physikalisches Gemisch
(Stand der Technik)

Time (min) = Zeit (min)

10

((Fig. 2))

Co-Melt = gemeinsames Schmelzen

Physical Mix (Prior Art) = Physikalisches Gemisch
(Stand der Technik)

15 Time (min) = Zeit (min)

((Fig. 3))

Co-Melt = gemeinsames Schmelzen

Physical Mix (Prior Art) = Physikalisches Gemisch
(Stand der Technik)

20

Time (min) = Zeit (min)

PATENTANSPRÜCHE

1. Feste Dosierungsform zur oralen transmukosalen
Verabreichung eines pharmazeutischen Mittels,
5 enthaltend:
- (a) eine feste Lösung in Form eines
komprimierbaren Pulvers, wobei diese feste
Lösung ein auf der molekularen Ebene mit
einem Lösungsmittel gemischtes
10 pharmazeutisches Mittel enthält, wobei das
Lösungsmittel eine Lösungsgeschwindigkeit in
den in der Mundhöhle angetroffenen
Solventien aufweist, wobei die Lösungs-
geschwindigkeit des Lösungsmittels höher als
15 die Lösungsgeschwindigkeit des
pharmazeutischen Mittels ist; und
- (b) ein physikalisch mit dem komprimierbaren
Pulver gemischtes Puffersystem,
wobei das Puffersystem aus der aus
20 Phosphat-, Carbonat-, Tris-, Tartrat-, Borat-,
Acetat- und Maleatpuffern bestehenden Gruppe
ausgewählt ist, wobei es sich bei dem
pharmazeutischen Mittel um eine organische Säure
oder eine organische Base handelt, und wobei die
25 feste Lösung durch Feuchtgranulation, gemeinsames
Schmelzen, Sprühtrocknen oder Gefriertrocknen
erzeugt wird das Pulver physikalisch mit einem
Puffer mischt wobei die feste Lösung durch
Feuchtgranulation, gemeinsames Schmelzen,
30 Sprühtrocknen oder Gefriertrocknen erzeugt wird.

2. Feste Dosierungsform nach Anspruch 1, wobei das pharmazeutische Mittel aus der aus Androgen, Östrogen, nichtsteroidalen entzündungshemmenden Mitteln, blutdrucksenkenden Mitteln, Analgetika, Antidepressiva, Antibiotika, Antikrebsmitteln, Lokalanästhetika, Antiemetika, infektionsverhindernden Mitteln, empfängnisverhütenden Mitteln, Antidiabetika, Steroiden, Antiallergika, Migränemitteln, Mitteln zur Raucherentwöhnung und Antio-
besitasmitteln bestehenden Gruppe ausgewählt ist.
3. Feste Dosierungsform nach Anspruch 1, wobei das Lösungsmittel aus der aus Gummi arabicum, Algensäure, Carbomer, Carboxymethylcellulose-Calcium, Carboxymethylcellulose-Natrium, mikrokristalliner Cellulose, Cellulose, Dextraten, Dextrin, Dextrose, Ethylcellulose, Fructose, Gelatine, Guar Gum, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Lactit, Lactose, Lecithin, Maltrodextrin, Mannit, Methylcellulose, Poloxamer, Polyethylenglykol, Polymethacrylaten, Polyoxyethylenalkylethern, Polyvinylalkohol, Propylenglykolalginat, Natriumalginat, Natriumascorbat, Natriumstärkeglykolat, Sorbit, Stärke, Stärke (vorgelatinisiert), Saccharose, Tragant, Trimethylglycin, Xanthan, Xylit und Zein bestehenden Gruppe ausgewählt ist.
4. Feste Dosierungsform nach Anspruch 1, wobei es sich bei der Dosierungsform um ein orales transmukosales Pflaster handelt.
5. Feste Dosierungsform nach Anspruch 1, wobei es sich bei der Dosierungsform um eine Lutschtablette/Pastille handelt.

6. Feste Dosierungsform nach Anspruch 1, wobei es sich bei der Dosierungsform um einen Lutscher handelt.
- 5 7. Feste Dosierungsform nach Anspruch 1, wobei es sich bei der Dosierungsform um ein Kaugummi handelt.
- 10 8. Feste Dosierungsform nach Anspruch 1, weiterhin enthaltend wenigstens einen aus der aus Absorptionsmitteln, Farbstoffen, Geschmacksstoffen, Solventien, Kosolventien, Beschichtungsmitteln, Hilfsstoffen für die direkte Verpressung, Sprengmitteln, Gleitmitteln, 15 Schmiermitteln, Trübungsmitteln, Poliermitteln, Suspensionsmitteln, Süßstoffen, Antihafmitteln, Bindemitteln, Kapselverdünnungsmitteln, Konservierungsstoffen mit Antipilzwirkung, antimikrobiellen Konservierungsstoffen, 20 Klärmitteln, Emulgatoren, Antioxidationsmitteln, Schlämmmitteln, Weichmachern, Tensiden, die Tonizität einstellenden Mitteln und viskositätserhöhenden Mitteln bestehenden Gruppe ausgewählten pharmazeutischen Inhaltsstoff.
- 25 9. Feste Dosierungsform nach Anspruch 1, wobei das pharmazeutische Mittel aus der aus Piroxicam, Droperidol, Etomidat, Nicotin, Clonidin, Tetracain, Lidocain, Fentanyl, Sufentanil, 30 Prilocain, Bupivacain, Sumatriptan, Dihydroergotamin und Peptiden bestehenden Gruppe ausgewählt ist.
- 35 10. Feste Dosierungsform nach Anspruch 1, wobei das pharmazeutische Mittel aus der aus Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil, Lofentanil, Carfentanil, Naloxon, Lorazepam, Midazolam, Oxazepam, Triazolam, Droperidol, Propanidid, Etomidat, Ketamin, Captopril, Clonidin, Dopamin, Enalapril,

- Esmolol, Furosemid, Labetalol, Lidocain,
Metolazon, Metoprolol, Nadolol, Propranolol,
Benzchinamid, Meclizin, Metoclopramid,
Prochlorperazin, Trimethobenzamid, Clotrimazol,
5 Nystatin, Carbidopa, Levodopa, Albuterol,
Aminophyllin, Dyphyllin, Epinephrin, Flunisolid,
Isoetharin, Isoproterenol, HCl, Metaproterenol,
Oxtriphyllin, Terbutalin, Theophyllin, Ergotamin,
Methysergid, Propranolol, Suloctidil, Ergonovin,
10 Desmopressin, beta-Endorphin und Enkephalinen
bestehenden Gruppe ausgewählt ist.
11. Feste Dosierungsform nach Anspruch 1, wobei das
pharmazeutische Mittel zu einer aus der aus
15 Barbituraten, opioiden Mitteln, Benzodiazepinen,
Buterophenon, Eugenol, GABA-stimulierenden
Mitteln, substituierten Phenolen, Phencyclidin,
Antiarrhythmika, ACE-Inhibitoren,
blutdrucksenkenden Mitteln, renalen vaskulären
20 Mitteln, blutdrucksenkenden/Anti-anginamitteln,
Diuretika, Anti-anginamitteln, hypotensiven
Mitteln, Antiemetika, Antipilzmitteln,
Antiparkinsonmitteln mit Levodopa,
Antiparkinsonmitteln, antisekretorischen Mitteln,
25 Bronchodilatoren, Antimigränemitteln, oxytocischen
Mitteln, Antidiuretika und Antihyperglykämika
bestehenden Gruppe ausgewählten Arzneimittelklasse
gehört.
- 30 12. Verfahren zur Herstellung einer festen
Dosierungsform zur oralen transmukosalen
Verabreichung eines pharmazeutischen Mittels, bei
dem man:
35 (a) eine feste Lösung in Form eines
komprimierbaren Pulvers bildet, wobei die
feste Lösung ein auf der molekularen Ebene mit
einem Lösungsmittel gemischtes
pharmazeutisches Mittel enthält, wobei das
Lösungsmittel eine Lösungsgeschwindigkeit in

den in der Mundhöhle angetroffenen Solventien aufweist, wobei die Lösungsgeschwindigkeit des Lösungsmittels höher als die Lösungsgeschwindigkeit des pharmazeutischen Mittels ist; und

(b) das Pulver physikalisch mit einem Puffer mischt,
wobei das Puffersystem aus der aus Phosphat-, Carbonat-, Tris-, Tartrat-, Borat-, Acetat- und Maleatpuffern bestehenden Gruppe ausgewählt ist, wobei es sich bei dem pharmazeutischen Mittel um eine organische Säure oder eine organische Base handelt, und wobei die feste Lösung durch Feuchtgranulation, gemeinsames Schmelzen, Sprühtrocknen oder Gefriertrocknen erzeugt wird das Pulver physikalisch mit einem Puffer mischt wobei die feste Lösung durch Feuchtgranulation, gemeinsames Schmelzen, Sprühtrocknen oder Gefriertrocknen erzeugt wird.

13. Verfahren nach Anspruch 12, wobei die feste Dosierungsform in Form eines komprimierbaren Pulvers durch die folgenden Schritte hergestellt wird:

- (a) Schmelzen des Lösungsmittels;
- (b) Lösen oder gemeinsames Schmelzen des pharmazeutischen Mittels im/mit dem aufgeschmolzenen Lösungsmittel;
- (c) Abkühlen des Produkts von Schritt (b), bis es sich zu einer festen Lösung verfestigt hat;
- (d) Verarbeiten der festen Lösung zu einem komprimierbaren Pulver.

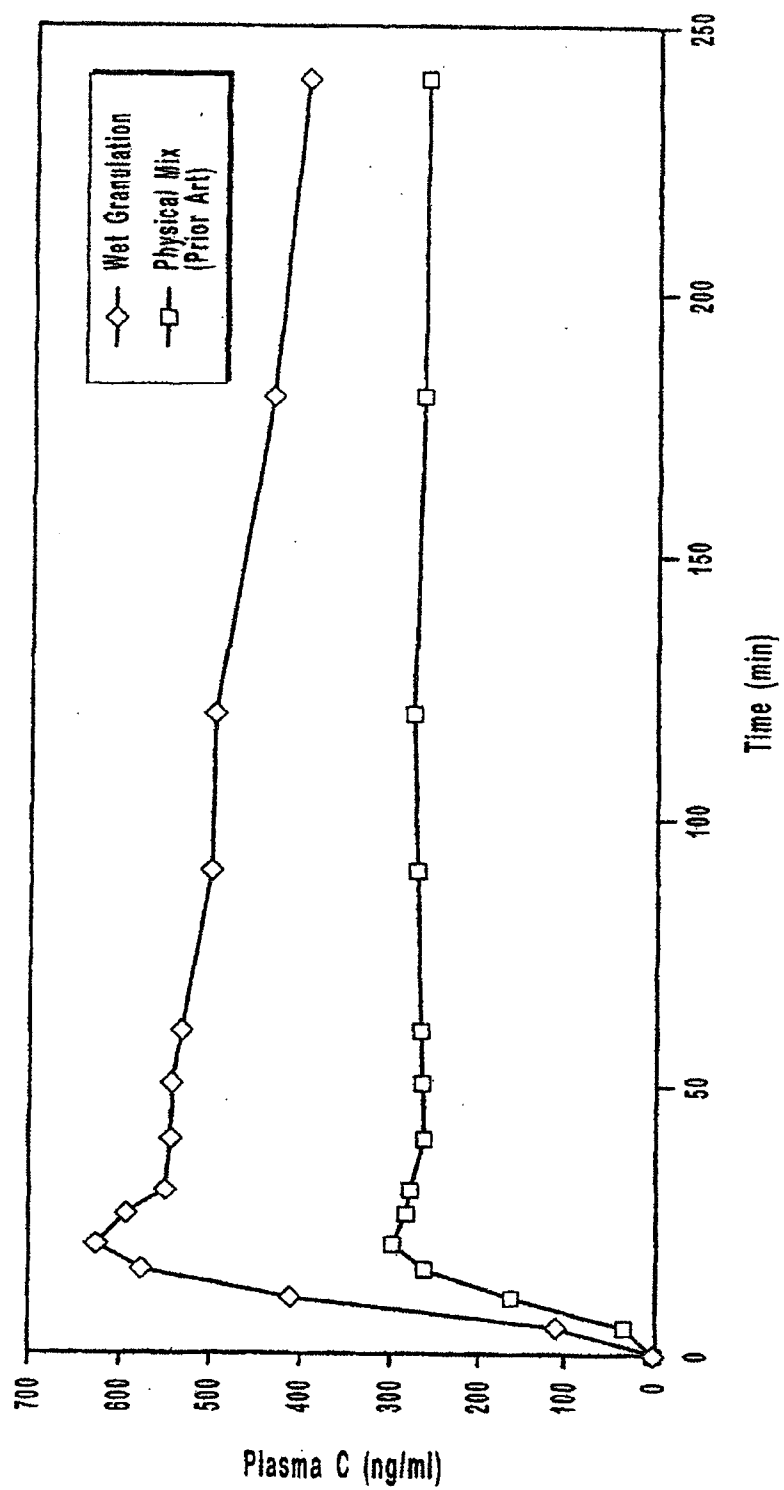


FIG. 1

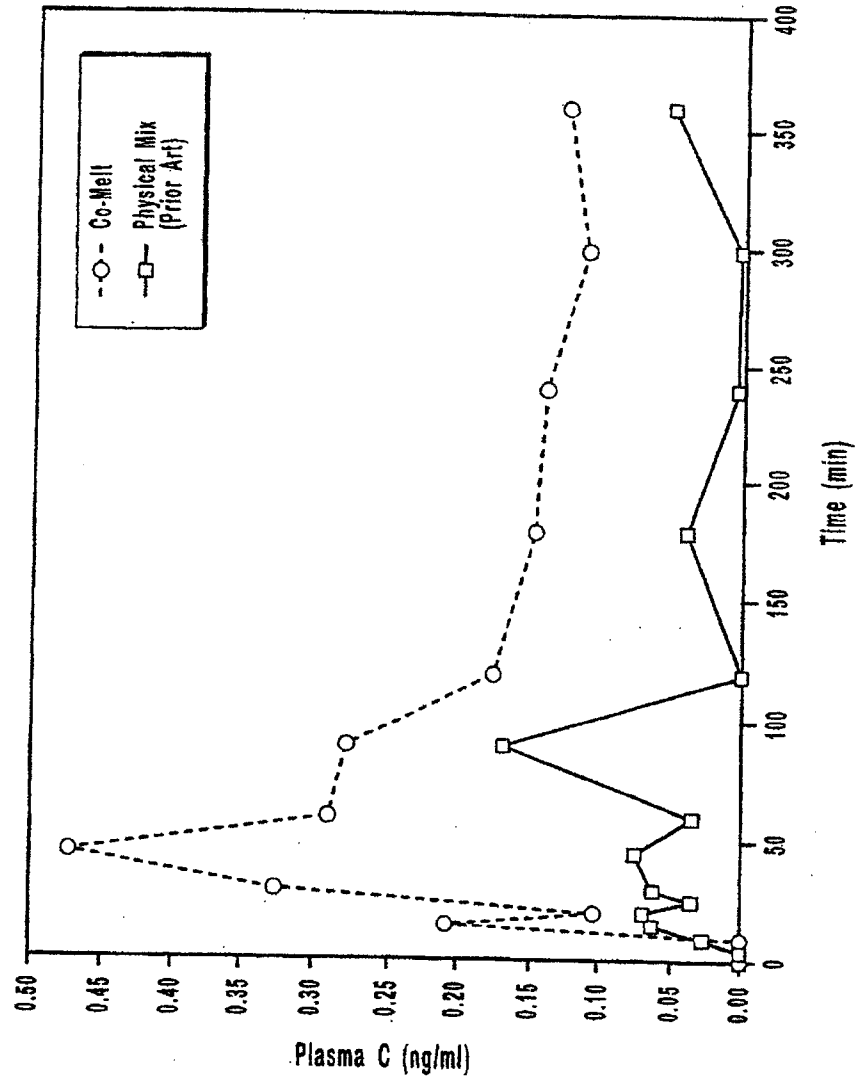


FIG. 2

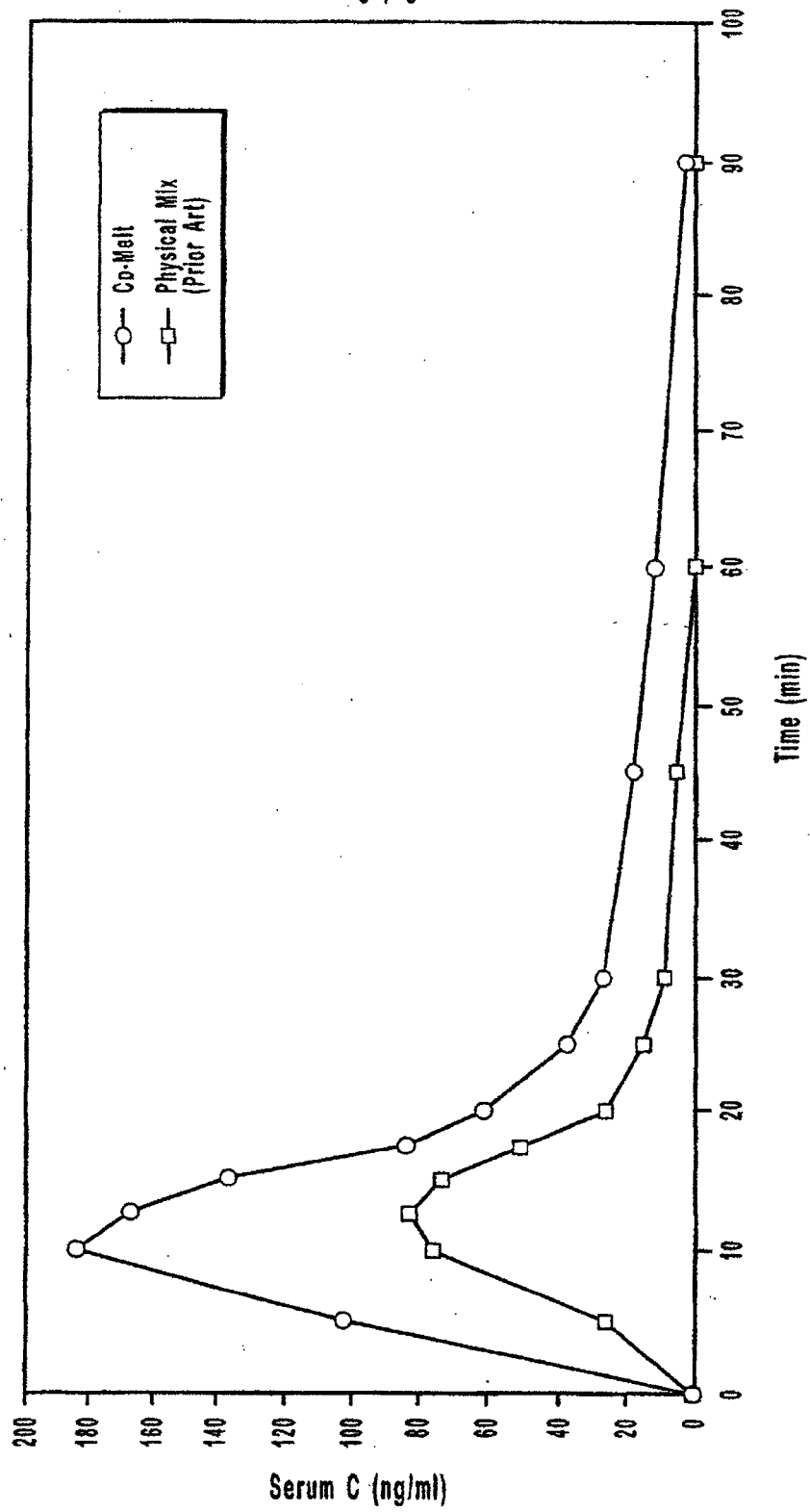


FIG. 3