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

(10) **DE 695 31 788 T2** 2004.04.01

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 774 955 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **695 31 788.1**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US95/09483**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **95 926 782.4**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 96/003975**
(86) PCT-Anmeldetag: **31.07.1995**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **15.02.1996**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **28.05.1997**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **17.09.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **01.04.2004**

(51) Int Cl.[7]: **A61K 9/00**
A61K 9/68

(30) Unionspriorität:

283904	**04.08.1994**	**US**
441297	**15.05.1995**	**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., Thoms Charles, Ballwin, US; LEVINSON, R.Saul, Chesterfield, US; KIRSCHNER, Mitchell I., St. Louis, US

(54) Bezeichnung: **VERBESSERTES BIOADHÄSIVES PHARMAZEUTISCHES ABGABESYSTEM**

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

1. Gebiet der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft stabile, feste oder halbfeste Wasser-in-Öl-Emulsionen, die als biohaftende, aufnehmbare Systeme verwendbar sind. Die Systeme sind so ausgelegt, dass sie die Mundhöhle, Epithel und Schleimhaut von Speiseröhre und Magen-Darm (GI)-Trakt bedecken, und für ausgedehnte Zeitspannen daran haften. Der Zweck der Beschichtung ist, das Mundgewebe und die Schleimhäute von Rachen und Speiseröhre zu schützen, um die Heilung zu fördern und das Freisetzen eines aktiven Wirkstoffs mit einer verzögerten Freisetzungsrate zu ermöglichen. Konfekt- und Kaugummizusammensetzungen, welche die Emulsionen enthalten, sind auch beschrieben.

2. Beschreibung des Stands der Technik

[0002] Orale pharmazeutische Formulierungen werden Patienten in vielen Formen verabreicht, wie z. B. flüssige Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, sowie in festen Formen, wie Kapseln oder Tabletten. Zubereitungen, die in Tabletten- oder Kapselform verabreicht werden, sollen für gewöhnlich als Ganze geschluckt werden. Es ist ein wesentlicher Vorteil für den Patienten und Arzt, dass die Medikation so formuliert ist, dass sie in einer minimalen Zahl von täglichen Dosen verabreicht werden kann, aus welchen der Wirkstoff über einen gewünschten verlängerten Zeitraum freigesetzt wird. Verschiedene Techniken, die zu dem Zweck entwickelt worden sind, eine pharmazeutische Zubereitung einzuschließen, umfassen ein Wirkstoff enthaltendes Partikel mit einer Beschichtungslage und eine pharmazeutische Zusammensetzung mit einer kontinuierlichen Matrix mit einem darin dispergierten Wirkstoff, wie z. B. eine Einbettung in ein steifes Gitter aus Harz, um die Freisetzung von Wirkstoffen zu kontrollieren. Typische US-Patente, welche diese Technik abdecken, umfassen die folgenden Patente:

[0003] US-Patent Nr. 5,059,426, an Cherukuri et al., offenbart ein Verfahren zum Herstellen eines Abgabesystems, welches aus einem Zinkkern besteht, der mit einer ersten hydrophilen Beschichtung mit einem Hydrokolloid und einer zweiten hydrophoben Beschichtung, gewählt aus der Gruppe, bestehend aus Fetten, Wachsen und Mischungen hieraus, beschichtet ist. Das Abgabesystem verdeckt den bitteren Geschmack der Zinkkomponenten.

[0004] US-Patent Nr. 4,597,970, an Sharma et al., offenbart ein Abgabesystem, welches eine kontrollierte Freisetzung von Kernmaterial ermöglicht, mit: (a) wenigstens einem natürlichen oder künstlichen Süßstoff und (b) einer hydrophoben Matrix, die im wesentlichen besteht aus (i) Lecithin; und (ii) einem essbaren Stoff mit einem Schmelzpunkt im Bereich von ca. 25°C bis ca. 100°C, gewählt aus der Gruppe, welche besteht aus (a) Fettsäuren mit einem Iodwert von ca. 1 bis ca. 10, (b) natürlichen Wachsen, (c) synthetischen Wachsen und (d) Mischungen hieraus; und (iii) wenigstens einem Glycerid.

[0005] US-Patent Nr. 4,695,467, an Uemura et al., betrifft eine Tablette mit Langzeitwirkung, welche leicht lösbare Granula umfasst, enthaltend (a) einen Wirkstoff, (b) ein Lösemittel, gewählt aus der Gruppe, welche besteht aus Stärkederivaten, Gummis, Zellulosederivaten und Ionentauscherharzen, und (c) ein wasserlösliches Polymer, gewählt aus der Gruppe, welche besteht aus Zellulosederivaten, synthetischen wasserlöslichen Polymeren und Polysacchariden, wobei die Oberflächen der Granula mit einem Wachs behandelt sind, gewählt aus der Gruppe, welche besteht aus Pflanzen- oder Tierwachs, hydrierte Öle und Paraffin.

[0006] Anderen Formen zum Abgeben pharmazeutischer Wirkstoffe umfassen Emulsionen und Suspensionen. Obgleich seit langem ein Bedarf an Wasser-in-Öl-Emulsionen mit einem hohen Gehalt an Wasser bzw. wässriger Phase zur Verwendung in pharmazeutischen Zubereitungen, wie Nachtcremes oder Arbeitsschutzcremes und Lotionen bestand, ist es schwierig gewesen, solche Emulsionen bereitzustellen, in denen die wässrige Phase 45 Gew.-% bis 55 Gew.-% übersteigt. Obgleich viele Vorteile aus einem hohen Wassergehalt in einem Wasser-in-Öl-System, insbesondere für kosmetische Zwecke, abgeleitet werden können, sind die Hersteller bis jetzt nicht in der Lage gewesen, mehr als ca. 50% Wasser zu der Emulsion hinzuzugeben, ohne die Stabilität in der Dauer der Gebrauchsfähigkeit der Zubereitung ernsthaft zu beeinträchtigen. Es sei in diesem Zusammenhang genannt, dass es wegen der Zeitverzögerung, die zwischen der Formulierung eines Produkts und dem Verkauf im Handel auftritt, unerwünscht ist, eine Emulsion zu verwenden, die sich in einer kurzen Zeitspanne entmischt, insbesondere wenn sie Temperaturextremwerten ausgesetzt ist, die während des Transports und der Warenhauslagerung auftreten können. Obgleich eine Stabilität unter normalen klimatischen Bedingungen ein Vorteil ist, sollte das Emulsionssystem wenigstens in der Lage sein, Temperaturen in der Größenordnung von 43°C (110°F) für wenigstens sechs Monate ohne eine Entmischung auszuhalten.

[0007] Wasser-in-Öl-Emulsionen werden in Arbeitsschutzzubereitungen oder porenverschließenden Produkten verwendet, um eine dünne ölartige Schicht auf Hautflächen des Anwenders, auf welche die Zusammensetzung aufgebracht wird, zu bilden. Eine Zunahme der Menge der hydrophilen inneren Phase in der Emulsion vermindert das ölige Gefühl des Materials, ohne den Gesamtnutzen der Formulierung ernsthaft zu beeinträch-

tigen. Solche Formulierungen erfahren einen größeren Kundenzuspruch, weil der höhere hydrophile Gehalt die Verdampfung und dadurch den kühlenden Effekt der Creme oder Lotion nach dem Auftragen verbessert. Produkte, die aus diesen Emulsionssystemen formuliert sind, sind im US-Patent 4,385,049, an Robert C. Cuca, beschrieben.

[0008] Die Verwendung von Wasser-in-Öl-Emulsionen als ein flüssiges oder halbflüssiges System zum oralen Einsatz ist nicht erfolgreich gewesen. US-Patent Nr. 2,948,686, an Gianladis, beschreibt Wasser-in-Öl-Emulsionen, jedoch war der Patentinhaber nicht in der Lage, mehr als ca. 52% Wasser in das Emulsionssystem einzubringen.

[0009] Die vorliegende Erfindung überwindet diesen Nachteil durch Bereitstellen einer oral verwendbaren und stabilen, festen oder halbfesten Emulsion oder Suspension, welche eine innere hydrophile Phase aufweist, mit einer multifunktionellen, hydrophoben äußeren Phase, welche wenigstens drei getrennte Komponenten enthält, einen Emulgator, einen Glyceridester und ein Wachs. Solche System ermöglichen der erfinderischen Formulierung, wenn sie oral eingenommen wird, die Mundhöhe und Schleimhäute der Speiseröhre und des Rachens zu bedecken und zu schützen, während ermöglicht wird, dass ein aktiver Wirkstoff aus der Formulierung mit einer verzögerten Freisetzungsrate freigesetzt wird.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0010] Die Erfindung betrifft die Herstellung eines festen oder halbfesten, biohaftenden, oral aufnehmbaren Systems, welches umfasst: ein Wasser-in-Öl-Emulsionssystem mit wenigstens zwei Phasen, eine Phase umfasst von ca. 25 Vol.-% bis ca. 75 Vol.-% einer inneren hydrophilen Phase und die andere Phase umfasst von ca. 25 Vol.-% bis ca. 75 Vol.-% einer äußeren hydrophoben Phase, wobei die äußere hydrophobe Phase aus drei Komponenten zusammengesetzt ist, a) eine Komponente ist ca. 5% bis ca. 50% eines Emulgators, b) eine zweite Komponente ist ca. 0% bis ca. 75% einer Mischung von Glyceridestern von langkettigen Fettsäuren und c) eine dritte Komponente ist ca. 10% bis ca. 50% eines Wachses mit einem Schmelzpunkt innerhalb des Bereichs von ca. 50°C bis ca. 200°C.

[0011] In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die hydrophile Phase ein aktives pharmazeutisches Material, welches wasserlöslich ist.

[0012] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform werden wasserunlösliche, aktive pharmazeutische Materialien in der hydrophoben Phase verwendet.

[0013] Zusätzliche bevorzugte Ausführungsformen umfassen die Auswahl der hydrophilen Phase aus Wasser, Glycerin, Sorbitollösungen, Zuckersirups, Polymerlösungen und Mischungen hieraus. Im Gegensatz hierzu, enthält die hydrophobe Phase Glyceridester, die aus der Gruppe gewählt sind, welche besteht aus langkettigen Fettsäuren mit von 12 bis 32 Kohlenstoffatomen.

[0014] Die Emulsion der Erfindung enthält auch Emulgatoren. Vorzugsweise sind die Emulgatoren in der hydrophoben (lipoiden) oder äußeren Phase löslich. Geeignete Emulgatoren sind jene ölmischbaren, oberflächenaktiven Verbindungen, die zur Verwendung in Nahrungsmitteln, Pharmazeutika und/oder Kosmetika geeignet sind. Beispiele für solche Emulgatoren sind niedrig-molekulargewichtige Polyglycerole, die mit Fettsäuren oder Fettsäureestern verestert worden sind, oder Mono- und Diglyceridmischungen allein oder mit der Zugabe von Metallseifen, wie Aluminiumstearat. Die Metallseifen scheinen die Eigenschaften von einigen Emulsionen zu verbessern. Zusätzliche Emulgatoren, die in der hydrophoben Phase vorliegen, können auch aus der Gruppe, bestehend aus Sorbitanestern, Lecithin, 1 bis 5 Mol Ethoxylate von Fettsäuren oder Alkoholen, Saccharide, Derivate und Mischungen hieraus, gewählt sein.

[0015] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist ein Verfahren angegeben zum Behandeln einer oralen oder ösophagealen Störung oder zur Absorption eines aktiven Materials für eine systemische Wirkung in einem Tier, welche umfasst, der Mundhöhle eine therapeutisch wirksame Menge eines festen oder halbfesten, biohaftenden, oral aufnehmbaren Systems zu verabreichen, welches umfasst: ein Wasser-in-Öl-System mit wenigstens zwei Phasen, eine Phase umfasst von ca. 25 Vol.-% bis ca. 75 Vol.-% einer inneren hydrophilen Phase und die andere Phase umfasst von ca. 25 Vol.-% bis ca. 75 Vol.-% einer äußeren hydrophoben Phase, wobei die äußere hydrophobe Phase aus drei Komponenten zusammengesetzt ist, a) eine Komponente ist ca. 5% bis ca. 50% eines Emulgators, b) eine zweite Komponente ist ca. 0% bis ca. 75% einer Mischung von Glyceridestern von langkettigen Fettsäuren und c) eine dritte Komponente ist ca. 10% bis ca. 50% eines Wachses mit einem Schmelzpunkt innerhalb des Bereichs von ca. 50°C bis ca. 200°C.

[0016] In einer weiteren Ausführungsform ist eine Kaugummizusammensetzung angegeben, um die Emulsionen dieser Erfindung der Mundhöhe zuzuführen, welche eine medizinische Kaugummizusammensetzung umfasst, welche einschließt: a) einen Gummigrundstoff in einer Menge, die ausreicht, eine Kaugummizusammensetzung zu bilden; b) effektive Mengen von Kaugummizusätzen, um den Gummigrundstoff zu erweichen; und c) eine effektive Menge einer aktiven pharmazeutischen Zusammensetzung, die innerhalb eines Wasser-in-Öl-Emulsionsystems mit wenigstens zwei Phase dispergiert ist, eine Phase umfasst von ca. 25 Vol.-% bis ca. 75 Vol.-% einer inneren hydrophilen Phase und die andere Phase umfasst von ca. 25 Vol.-% bis ca. 75

Vol.-% einer äußeren hydrophoben Phase, wobei die äußere hydrophobe Phase drei Komponenten umfasst, a) eine Komponente ist ca. 5% bis ca. 50% eines Emulgators, b) eine zweite Komponente ist ca. 10% bis ca. 75% einer Mischung von Glyceridestern von langkettigen Fettsäuren und c) eine dritte Komponente ist ca. 10% bis ca. 50% eines Wachses.

[0017] In einer weiteren Ausführungsform ist eine Konfektzusammensetzung angegeben, um die Emulsionen dieser Erfindung der Mundhöhe zuzuführen, welche eine medizinische Konfektzusammensetzung umfasst, welche einschließt: a) eine Konfektzusammensetzung; und b) eine effektive Menge einer aktiven pharmazeutischen Zusammensetzung, die innerhalb eines Wasser-in-Öl-Emulsionssystems mit wenigstens zwei Phasen dispergiert ist, eine Phase umfasst von ca. 25 Vol.-% bis ca. 75 Vol.-% einer inneren hydrophilen Phase und die andere Phase umfasst von ca. 25 Vol.-% bis ca. 75 Vol.-% einer äußeren hydrophoben Phase, wobei die äußere hydrophobe Phase drei Komponenten umfasst, a) eine Komponente ist ca. 5% bis ca. 50% eines Emulgators, b) eine zweite Komponente ist ca. 10% bis ca. 75% einer Mischung von Glyceridestern von langkettigen Fettsäuren und c) eine dritte Komponente ist ca. 10% bis ca. 50% eines Wachses.

GENAUE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0018] Die vorliegende Erfindung zeigt eine oral verwendbare Emulsion oder Suspension in fester oder halbfester Form. Vorzugsweise verflüssigt sich das System, wenn es oral bei Körpertemperaturen eingenommen wird, und wird oral zu dem Zweck eingenommen, die Mundhöhle, ösophageale, Rachengewebeund/oder GI-Trakt-Schleimhäute zu bedecken. Alternativ wird die Emulsion in einem geeigneten pharmazeutischen Träger, Kaugummizusammensetzung, Konfektzusammensetzung und anderen geeigneten Trägervehikeln zugeführt.

[0019] Wenn die Emulsionen direkt oder in einem Träger verwendet werden, sollen sie für länger Zeitspannen am Ort bleiben und können als ein Reservoir für die Abgabe von Wirkstoffen der den pH verändernden Zutaten dienen. Die allen diesen Formulierungen gemeinsame Eigenschaft dieser Erfindung ist die Beschichtung und das Anhaften des Systems an Schleimhäuten des Mundes, Rachens, der Speiseröhre und/oder des GI-Trakts für längere Zeitspannen, unabhängig von der Form, in der sie abgegeben werden.

[0020] Die Formulierungen bedecken und schützen Schleimhäute von Mund, Rachen, Speiseröhre und/oder GI-Trakt, während sie die Heilung von Ösophagitis und Geschwüren, sowie anderen Störungen fördern. Die sich ergebende Schutzschicht hat auch das Potenzial ein Reservoir für Wirkstoffe oder den pH modifizierende Zutaten bereitzustellen.

[0021] Die Formulierungen können einen Langzeitabgabepuffer enthalten um den pH über eine längere Zeitspanne durch verlängerte Magenresistenz durch Anhaftung an Speiseröhre und Villi, sowie durch Schwellen und Widerstand gegenüber dem Magenausstoß, zu kontrollieren. Zusätzlich passt sich die Filmschicht, die amorph in der Struktur ist, wenn sie einem biologischen Gewebe anhaftet, kontinuierlich der Organmuskulatur an, und erzeugt ein symbiotisches therapeutisches System, welches für verlängerte Zeitspannen in dem Zielgewebe, wie in Mund, Rachen, Speiseröhre und/oder Magen verbleibt. Wegen des einzigartigen Emulsionssystems ist der Schutzfilm in der Lage, durch Absorption von Körperflüssigkeiten in die hydrophile Schicht des Systems die Dicke im Laufe der Zeit zu erhöhen. Dieser kann dann eine dickere Schicht bereitstellen als ein Schutzmittel. Im Gegensatz hierzu werden herkömmliche Polymersysteme schnell abgewaschen.

[0022] Wie diskutiert wurde, ist das biohaftende System der Erfindung in der Lage, für lange Zeitspannen an der Schleimhaut zu haften. Während der Haftung absorbiert das System Feuchtigkeit und ermöglicht, dass der Wirkstoff über das epitheliale Gewebe transportiert wird. Die Haftung erfolgt für von 30 Minuten bis 24 Stunden und vorzugsweise 2 bis 8 Stunden. Es ist berechnet worden, dass durch Verwenden des Systems der Erfindung eine Diffusionsmatrix geformt wird, welche den Transport von biologisch aktivem Material von dem System durch das epitheliale Gewebe in weniger als 2 Stunden und vorzugsweise von 50 Minuten bis 2 Stunden ermöglicht.

[0023] Ohne an irgend eine bestimmte Theorie für die Aktivität gebunden zu sein, wird angenommen, dass das vorliegende Biohaftungssystem einer ausreichend aktiven Zutat ermöglicht, von dem Biohaftungssubstrat durch das orale oder ösophageale Epithel und durch und in das Gefäßsystem der Kapillarbetten, die innerhalb der oralen und ösophagealen Schleimhaut vorliegen, zu diffundieren. Diese Kapillarbetten haben direkten Zugang zu und führen in den allgemeinen systemischen Kreislauf von Fluiden im Körper, einschließlich Plasma, Serum, Lymphe und Blut.

[0024] Ein klarer Vorteil des Verwendens eines biohaftenden Substrats auf der oralen und ösophagealen Schleimhaut ist, den systemischen Kreislauf durch ausreichende, aktive Wirkstoffe, die von einer oralen Verabreichung des Aktivwirkstoff/Wirkstoffzuführsystems der Mundhöhle und Speiseröhre stammen, zu beeinflussen. Auf diese Weise können biologisch empfindliche Stoffe oral verabreicht werden, was bislang nicht möglich gewesen ist.

[0025] Bei herkömmlichen Behandlungen wird biologisch empfindliches Material, wie Proteine und Hormone, durch direkte Injektion oder Infusion direkt in den systemische Kreislauf verabreicht, weil der aktive Wirkstoff

nach seinem Einbringen in den Magen-Darm-Trakt im wesentlichen verdaut und zerstört wird. In den vorliegenden biohaftenden Abgabesystemen wird der aktive Wirkstoff in einer geschützten Weise abgegeben, was dem aktiven Wirkstoff nicht schadet und wegen der biohaftenden Natur der Wirkstoffabgabeplattform dennoch eine genügend lange Retentionszeit am Ort der Absorption für eine ausreichende Absorption des aktiven Wirkstoffs erlaubt. Ferner wird ein Einschluss des aktiven Wirkstoffs in das biohaftende Abgabesystem erwartet, um den aktiven Wirkstoff sowohl vor einem chemischen als auch physikalischen Abbau zu schützen.

[0026] Der Ausdruck "orale Störungen" oder "dentale Störungen" betrifft Störungen von Lippen, Mund und Zunge, einschließlich Backenschleimhaut, Speicheldrüsen, Gaumen und Stomatitis; Zahnkaries, einschließlich Pulpits und periapikaler Abszess; periodontale Erkrankung, einschließlich Gingivitis und Periodontitis; Kiefergelenkstörungen; Neoplasmen von Gewebe; und dentale Notfälle, einschließlich Zahnschmerzen, gebrochene und avulsierte Zähne und so weiter.

[0027] Der Ausdruck "Rachen-, ösophageale und/oder GI-Trakt-Störungen" betrifft solche Störungen, die auftreten in Rachen, Speiseröhre, bei funktioneller Dyspepsie und anderen nichtspezifischen Magen-Darm-Beschwerden, Magen-Darm-Bluten, Störungen der Speiseröhre, Magen, und Zwölffingerdarm, akuter Bauch und chirurgische Gastroenterologie, Durchfall und Verstopfung, Gastroenteritis, Entzündungskrankheiten des Darms und so weiter.

[0028] Spezifische nichtbeschränkende Krankheiten, die durch die Emulsionen dieser Erfindung behandelbar sind, umfassen die folgenden:

Vor-ösophageale Dysphagie; ösophageale Dysphagie; gastroösophagealer Reflux; korrosive Ösophagitis und Einengung wie

a) ösophageale Divertikel

b) Hiatushernien (oder gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD))

c) ösophagealer Riss und Bruch, und

d) infektiöse Störungen des Ösophagus; funktionelle Dyspepsie; Brechreiz und Erbrechen; Globussensation; Erwachsenenrumination; Halitosis, wirklich und eingebildet; arteriovenöse Fehlbildungen; Gastritis; Magengeschwür; Neoplasmen des Magens; Bauchschmerzen; Peritonitis; Pankreatitis; Pankreaskrebs; Durchfall; Verstopfung; Gastroenteritis aufgrund bakterieller Enterotoxine; menorrhagische Colitis; Staphylokokken-Nahrungsgift-Botulismus; Malabsorptions-Syndrome wie

i) Kohlenhydrat-Unverträglichkeit

ii) Cöliac-Erkrankung

iii) Tropischer Spruce

iv) Whipple's Erkrankung

v) Intestinale Lymphaniektasie und

vi) Infektion und Verseuchung; Crohn'sche Erkrankung, ulcerative Colitis und so weiter.

[0029] Neben der Behandlung dieser verschiedenen Störungen ist das Abgabesystem nützlich bei der Verbesserung des Transports von biologisch aktiven Bestandteilen über das Epithel und in die Kapillarbetten oder Kreislaufstrukturen innerhalb der epithelialen Schleimhaut. Auf diese Weise ist es möglich, dass biologisch aktives Material, welches durch Magensäuren oder Magen-/Darmenzyme inaktiv gemacht würde, ohne die Notwendigkeit einer Injektion oral verabreicht wird. Beispiele von nützlichen Verbindungen, die auf diese Weise verabreicht werden können, umfassen Proteine, Peptide, Polypeptide, Hormone und so weiter. Nichtbeschränkende Beispiele umfassen das Human-Wachstumshormon (hGH), Insulin, Gewebeplasminogenaktivator (tPA), Calcitonin, Atrialnatriuretischen Faktor und Erythropoietin.

[0030] 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-Emulsionssystem mit wenigstens zwei Phasen, wobei ein Phase von ca. 25 Vol.-% bis ca. 75 Vol.-% und vorzugsweise ca. 50 Vol.-% bis ca. 75 Vol.-% einer inneren hydrophilen Phase umfasst. Die andere Phase umfasst von ca. 25 Vol.-% bis ca. 75 Vol.-% und vorzugsweise ca. 25 Vol.% bis ca. 50 Vol.-% einer äußeren hydrophoben Phase. Ein Merkmal der externen hydrophoben Phase ist, dass sie aus wenigstens drei Komponenten besteht. Eine Komponente ist ca. 5 Gew-% bis ca.

[0031] 50 Gew-% der hydrophoben Phase eines Emulgators. Die zweite Komponente ist ca. 0 Gew-% bis ca. 75 Gew.-% eines Glyceridesters. Die dritte Komponente ist ca. 10 Gew.-% bis ca. 50 Gew-% eines Wachses.

[0032] Die hydrophile Polymerphase liegt in dem Abgabesystem in Mengen von ca. 25 Vol.-% bis ca. 75 Vol.-% und am meisten bevorzugt ca. 50 Vol.-% bis ca. 70 Vol.-% des Gesamtsystems vor. Wie oben diskutiert, liegt die hydrophile Polymerphase in Mengen vor, die wenigstens gleich und vorzugsweise viel größer als die externe hydrophobe Phase sind, und ist so gelegen, dass sie, bei Verwendung, die Retention von aktivem Material ermöglicht.

[0033] Vorzugsweise ist die hydrophile Phase aus der Gruppe gewählt, welche besteht aus Wasser, Glycerin, Sorbitollösungen, Zuckersirups, Polymerlösungen und Mischungen hieraus. Das hydrophile Polymermaterial muss keine Löslichkeit in der hydrophoben Phase haben und ist vorzugsweise aus Wasser und Sorbitollösun-

gen gewählt, wie Lösungen, die 70 Gew.-% Sorbitol enthalten. Eine große Vielzahl von natürlichen Polymeren oder Derivaten hiervon, sowie synthetische Polymere können auch verwendet werden. Beispielhafte Polymere umfassen Polyethylenglykolpolymere mit einem mittleren Molekulargewicht von wenigstens 1000 und vorzugsweise von ca. 200 bis 2 Millionen oder mehr. Beispielhafte Zuckersirups umfassen Maissirup, Hoch-Fruktose-Maissirup und beispielhafte Zuckerlösungen umfassen Rohrzuckerlösungen, Dextroselösungen, Lycasin und so weiter.

[0034] Die hydrophobe Phase liegt im Abgabesystem in Mengen vor, die im allgemeinen geringer sind als die innere Phase, obgleich in manchen Systemen Mengen von ca. 75% verwendbar sind. Im allgemeinen sind Mengen von ca. 25 Vol.-% bis ca. 75 Vol.-% verwendbar, mit am meisten bevorzugten Mengen von ca. 25 Vol.-% bis ca. 40 Vol.-%. Die hydrophobe Phase ist spezifisch gestaltet, um die Vorbenutzung von geringen Mengen Emulgator zu vermeiden und um eine stabile feste oder halbfeste Emulsion zu erzeugen, die bei Körpertemperatur fließfähig wird. Insbesondere ist die vorliegende hydrophobe Phase aus wenigstens drei notwendigen Komponenten zusammengesetzt.

[0035] Im allgemeinen ist die hydrophobe Phase aus wenigstens drei Komponenten zusammengesetzt: a) ein Emulgator, b) wenigstens ein Glyceridester und c) ein Wachs. Durch Anheben des Emulgatorgehalts in der äußeren Phase, welcher ca. oder weniger als 50% der hydrophoben Phase beträgt, wird eine haftende Formulierung hergestellt, die am Mundgewebe und anderer Schleimhaut, Gewebe und der Schleimhaut des GI-Trakts haftet. Die Konfiguration der äußeren Phase ist kritisch, um zu verhindern, dass die innere Phase nach Verwendung verschmilzt und zerfällt. Durch Verwenden von relativ hohen Mengen von Emulgatoren, Wachse und Glyceridester wird die Fähigkeit der inneren Phase zum Absorbieren von wässrigen Komponenten verbessert.

[0036] Besonders bevorzugte Wachse sind gewählt aus Tierwachsen, pflanzlichen Wachsen, Petroleumwachsen, synthetische Wachsen und Mischungen hieraus, und umfassen ohne Einschränkung Bienenwachs, Candellila-Wachs, Carnauba-Wachs, mikrokrostallines Wachs und Mischungen hieraus. Die Wachse werden in Mengen von ca. 4 Gew-% bis ca. 50 Gew-% verwendet. Ebenso hat das Wachs einen bevorzugten Schmelzpunkt innerhalb des Bereichs von ca. 50°C bis ca. 200°C.

[0037] Der in den Formulierungen dieser Erfindung eingesetzte Emulgator wird eingesetzt um zu verhindern, dass die innere Phase nach Verwendung verschmilzt und zerfällt. Er hat den Vorteil, die Wirksamkeit jedes verwendeten Wirkstoffs über das mit herkömmlichen Formulierungen Erreichbare hinaus zu verbessern. Vorzugsweise sind die Emulgatoren in der hydrophoben (lipoiden) oder äußeren Phase löslich. Geeignete Emulgatoren sind solche ölmischbaren, oberflächenaktiven Verbindungen, die zur Verwendung in Nahrungsmitteln, Pharmazeutika und/oder Kosmetika geeignet sind. Beispiele solcher Emulgatoren sind niedrig-molekulargewichtige Polyglycerole, die mit Fettsäuren oder Fettsäureestern verestert wurden, oder Mono- und Diglyceridmischungen alleine oder mit Zugabe von Metallseifen, wie Aluminiumstearat. Die Metallseifen scheinen die Eigenschaften von einigen der Emulsionen zu verbessern.

[0038] Besonders bevorzugte Emulgatoren haben einen HLB-Wert von weniger als ca. 10, um diese gewünschten Merkmale zu erhalten. Der HLB-Wert ist eine qualitative Beschreibung für Emulgatoren, wobei das Verhältnis von hydrophil zu lipophil bemessen werden kann. Emulgatoren mit HLB's von weniger als 10 sind stärker lipidlöslich als wasserlöslich und neigen dazu, stabile Wasser-in-Öl-Emulsionen zu bilden.

[0039] Der Emulgator ist vorzugsweise gewählt aus Sorbitanestern, Lecithin, 1 bis 5 Mol Ethoxylate von Fettsäuren oder Estern, Saccharidderivate und Mischungen hieraus. Besonders bevorzuge Emulgatoren sind aus der Gruppe gewählt, welche besteht aus Sojalecithin, Sorbitanmonooleat, Glycerolmonooleat und Mischungen hieraus. Beispiele von Saccharidderivaten umfassen Fettsäuresaccharidderivate, wie Sucroseoleat und Sucrosestearat. Die Emulgatoren liegen in der hydrophoben Phase in Mengen von ca. 5 Gew-% bis ca. 50 Gew.-% dieser Phase vor und vorzugsweise in Mengen von ca. 10 Gew.-% bis ca. 30 Gew-% dieser Phase.

[0040] Die Glyceridester sind vorzugsweise gewählt aus einer Mischung von Mono-, Di- und Triglyceridestern aus langkettigen Fettsäuren und am meisten bevorzugt Fettsäuren mit geraden oder verzweigten Alkylketten, welche 10 bis 32 Kohlenstoffatome enthalten. Spezifische Beispiele von Fettsäuren umfassen Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Linolsäure und Linolensäure. Kombinationen von Glyceridestern werden in den vorliegenden Formulierungen vorzugsweise verwendet, um Produkte zu erzeugen, welche die gewünschte feste oder halbfeste Textur und stabile Emulsionseigenschaften aufweisen. Die Glyceridester werden in Mengen von bis zu 75% verwendet, d. h. ca. 0% bis ca. 75% der hydrophoben Phase. Die Glycerid-ester haben bevorzugte Schmelzpunkte zwischen ca. 30°C und ca. 50°C.

[0041] Zusätzlich zu den angegebenen Bestandteilen der hydrophoben Schicht, kann diese Schicht auch andere Bestandteile aufweisen um bei der Bildung der Wasser-in-Öl-Emulsionen dieser Erfindung dienlich zu sein. Solche Bestandteile können Verdünnungsmittel, sowie andere Exzipientien umfassen; Bindemittel wie Ethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon und dergleichen.

[0042] Die Formulierungen werden so hergestellt, dass sie eine feste oder halbfeste Konsistenz haben, das heißt, sie können von fest bis zu einer halbdicken Konsistenz reichen. Feste Emulsionsformulierungen, die sich bei Körpertemperatur verflüssigen sind wünschenswert, wenn die Tragbarkeit und leichte Anwendung wichtig

sind. Wenn feste oder halbfeste Viskositäten verwendet werden, ist es wichtig, dass diese nach der oralen Aufnahme eine Fließeigenschaft zeigen, um eine Beschichtung von Mundhöhle, Speiseröhre, Rachen und GI-Trakt zu ermöglichen.

[0043] Die Gesamtgröße von Härte, Klebrigkeit und Schmelzpunkt wird primär durch Mischen der Komponenten der äußeren Phase kontrolliert, und zu einem geringeren Umfang durch die Menge der gelösten Bestandteile der inneren Phase. Ein gewisser Umfang an Plastizität ist in der inneren Phase auch erforderlich, weil andererseits das fertige Produkt ziemlich leicht spaltet und schwitzt. Eine Plastizität wird gewöhnlich durch Einbringen von geeigneten Mengen von fettlöslichen Ölen und flüssigen oberflächenaktiven Wirkstoffen erreicht. Die Haupttypen von Zutaten, die verwendet werden, um den Gesamtschmelzpunkt und -härte zu kontrollieren, sind harte Fette (meistens Triglyceride, jedoch einige Mono- und Diglyceride), Wachse (Paraffin, mikrokristallin, pflanzlich, mineral und tierisch), Fettalkohole und -säuren und Fettsäureester. Diese Techniken sind bei der Formulierung von Feststoffen, die bei Körpertemperatur schmelzen, wohlbekannt.

[0044] Die Formulierungen der Erfindung können, so wie sie sind, verwendet werden, wenn sie mit einem aktiven Material oder Wirkstoff bei der Herstellung gemischt werden. Ohne hierauf beschränkt zu sein, werden wasserlösliche Wirkstoffe vorzugsweise in der hydrophilen inneren Phase eingesetzt, wohingegen wasserunlösliche Wirkstoffe in der äußeren hydrophoben Phase vorliegen.

[0045] Das (die) aktive(n) Materialien) oder der (die) Wirkstoff (e) können als eine Einzelwirkstoffentität oder eine Kombination von Entitäten beschrieben werden. Das Abgabesystem ist so gestaltet, dass es mit Wirkstoffen mit einer hohen Wasserlöslichkeit, sowie mit Wirkstoffen mit einer geringen Wasserlöslichkeit verwendet werden kann, um ein Wirkstoffabgabesystem zu erzeugen, das kontrollierte Freisetzraten aufweist. Der Ausdruck "Wirkstoff" umfasst ohne Einschränkung Medikamente, Vitamine, Mineralergänzungen und andere chemische oder biologische Substanzen, die zur Verwendung in der Behandlung, Vorsorge, Diagnose, Heilung oder Linderung von Erkrankungen oder Krankheitszuständen der Mundhöhle und dem Magen-Darm-Trakt vorgesehen sind, oder Substanzen, welche die Funktion von Mundhöhle, Speiseröhre und Magen-Darm-Trakt beeinflussen; auf a11 dies wird hier durch "Störung" Bezug genommen.

[0046] Geeignete Kategorien von Wirkstoffen, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, können stark variieren, und umfassen im allgemeinen jeden stabilen Wirkstoff oder Kombinationen hieraus. Nichteinschränkende Beispiele umfassen:

Erweiterte Therapeutische Kategorien
Anabolische Wirkstoffe
Antazida
Anti-asthmatische Wirkstoffe
Anti-cholesterinische und anti-lipidische Wirkstoffe
Anti-Koagulantien
Anti-Konvulsiva
Mittel gegen Durchfall
Anti-Emetika
Anti-infektive Wirkstoffe
Anti-inflammatorische Wirkstoffe
Anti-manische Wirkstoffe
Mittel gegen Brechreiz
Mittel gegen Fettleibigkeit
Anti-pyretische und analgetische Wirkstoffe
Anti-spasmodische Wirkstoffe
Anti-thrombotische Wirkstoffe
Anti-urikämische Wirkstoffe
Antianginale Wirkstoffe
Antihistaminika
Antitussiva
Appetitzügler
Biologische Wirkstoffe
Cerebraldilatatoren
Koronardilatatoren
Dekongestantien
Diuretika
Erythropoietische Wirkstoffe
Expectorantien
Gastrointestinale Sedativa
Hyperglykämische Wirkstoffe
Hypnotika

Hypoglykämische Wirkstoffe
Ionaustauschharze
Laxativa
Mineralergänzungen
Mycolytische Wirkstoffe
Neuromuskuläre Wirkstoffe
Periphere Vasodilatatoren
Psychotropika
Sedativa
Stimulantien
Thyroidale und anti-thyroidale Wirkstoffe
Uterinrelaxantien

[0047] Veranschaulichende Kategorien und spezifische Beispiele umfassen: (a) Antitussiva, wie Dextromethorphan, Dextromethorphan-Hydrobromid, Noscapin, Carbetapentancitrat, und Chlophendianol-Hydrochlorid; (b) Antihistaminika, wie Chlropheniraminmaleat, Phenindiamintartrat, Pyrilaminmaleat, Doxylaminsuccinat, und Phenyltoloxamincitrat; (c) Dekongestantien, wie PHenylephrin-Hydrochlorid, Phenylpropanolamin-Hydrochlorid, Pseudoephedrin-Hydrochlorid, Ephedrin; (d) verschiedene Alkaloide, wie Kodeinphosphat, Kodeinsulfat und Morphin; (e) Mineralergänzungen, wie Kaliumchlorid, Zinkchlorid und Calciumcarbonat, Magnesiumoxid und anderer Alkalimetall und Erdalkalimetallsalze; (f) Laxativa, Vitamine und Antacida; (g) Ionenaustauschharze, wie Cholestryramin; (h) Anti-cholesterolämische und antilipidische Wirkstoffe; (i) Anti-Arrhythmika, wie N-Acetyprocainamind; (j) Anti-Pyretika und Analgetika wie Acetaminophen, Aspirin und Ibuprofen; (k) Appetitzügler wie Phenylpropanolamin-Hydrochlorid oder Koffein, (1) Expetorantien, wie Guaifenesin; (m) Antacida, wie Aluminiumhydroxid und Magnesiumhydroxid; (n) Biologische Wirkstoffe, wie Peptide, Polypeptide, Proteine und Aminosäuren, Hormone, Interferone und andere bioaktive, peptidische Verbindungen, wie hGH, tPA, Calcitonin, ANF, EPO und Insulin; und (o) Anti-iffektive Wirkstoffe, wie Antifungika, Antiviralika, Antiseptika und Antibiotka.

[0048] Die Wirkstoffe werden in Mengen verwendet, die therapeutisch wirksam sind. Während die effektive Menge eines Wirkstoffs von dem verwendeten Wirkstoff abhängt, sind Wirkstoffmengen von ca. 5% bis ca. 65% leicht in das vorliegende Abgabesystem eingebracht worden, wobei eine kontrollierte Freisetzung erreicht worden ist. Geringere Mengen können verwendet werden, um wirksame Behandlungspegel für bestimmte Wirkstoffe zu erreichen.

[0049] Die Systeme können durch kontinuierliche oder Chargenverfahren hergestellt werden. Wie bei der Herstellung von herkömmlichen Emulsionen werden durch die Verwendung von Homogenisierern, Mühlen, Stoßflächen, Ultraschall, Schütteln oder Vibration Scherkräfte auf die Systembestandteile ausgeübt. Anders als bei herkömmlichen Emulsionen sollte die Scherkraft beim Mischen geringe Werte haben, um eine Zerstörung des Systems durch Ausüben von überschüssiger Energie zu vermeiden. Die Temperatur ist für gewöhnlich kein kritischer Faktor bei der Herstellung der Systeme. Die verwendeten Temperaturen sind von dem gewünschten Endprodukt abhängig.

[0050] Die Systeme können durch Mischen der inneren und der äußeren Phase in einem Mischer mit Planetengetriebe hergestellt werden. Eine andere Art der Herstellung des Systems erfolgt durch Verwendung eines kontinuierlichen Mischers, welcher mehrere Rührflügel umfasst. Die äußere Phase wird zunächst in den kontinuierlichen Mischer eingebracht, bis sie die Höhe des untersten Rührflügels in der Mischkammer erreicht. Die beiden Phasen werden dann gleichzeitig durch den Boden des Mischers in einem geeignete Verhältnis eingebracht, wobei sich der oder die Rührflügel drehen um eine Scherkraft auf die Komponenten auszuüben. Das fertige Produkt tritt durch die Oberseite des Mischers aus und wird gelagert oder in Gießformen gegossen und gehärtet. Die eigentliche Geschwindigkeit des oder der Rührflügel ist veränderlich und hängt von dem erzeugten Produkt ab, wie auch die Flussrate der beiden Phasenströme.

[0051] In einer bevorzugten Ausführungsform wurden das aktive Mittel bzw. Wirkstoff und Zutaten der inneren Phase bei Raumtemperatur (24°C) gemischt. Die Zutaten der äußeren Phase wurden in einem separaten Gefäß gemischt. Die Zusammensetzung der inneren Phase wurde zu der Zusammensetzung der äußeren Phase langsam hinzugegeben, dann wurden die beiden Phasen bei einer geringen Scherkraft gemischt, bis die gewünschte Viskosität erzielt wurde.

[0052] Es wird angenommen, dass der Freisetzungsmechanismus der aktiven Bestandteile eine Kombination aus mehreren Phänomenen sein kann, wenn die Formulierung erst einmal an den Schleimhautwänden von Mundhöhle, Speiseröhre und Rachen und/oder GI-Trakt haftet. Enzymatischer Abbau des Systems, Diffusion des Wirkstoffs durch das System, kompetitive Absorption, Desorption von hydrophoben Bestandteilen aus hydrophilen Oberflächenzentren, Konvektion des Wirkstoffs durch Mesoporen und Makroporen, Diffusion des externen Mediums in das System mittels der Löslichkeit oder Kapillarwirkung durch poröse Strukturen wurde durch die Zugabe von hydrophilen Polymeren oder wasserlöslichen Feststoffen erzeugt, sowie die Expansion von Wirkstoffen und/oder System durch Wasserabsorption in die innere Phase.

[0053] Das Emulsionssystem kann in Kombination mit ein oder mehreren herkömmlichen Exzipientien verwendet werden. Der Ausdruck "Exzipientien", wie er in der Wirkstoff- und Nahrungsmittelindustrie verwendet wird, bezeichnet Stoffe, die die grundlegenden Eigenschaften und Funktion der aktiven Komponente oder des oralen Systems nicht verändern, und umfassen Geschmacksmittel, Süßstoffe und so weiter.

[0054] Die Exzipientien werden dem oralen Abgabesystem während der Herstellung zugegeben. Es wird angegeben, dass bestimmte Exzipientien vor, während oder nach Mischen der beiden Phasen zugegeben werden sollten.

[0055] Im allgemeinen wird die Emulsion hergestellt, indem die hydrophile und hydrophobe Phase separat hergestellt werden und anschließend die Phasen durch Zugabe der hydrophilen Phase zu der hydrophoben Phase gemischt werden. In einem besonders bevorzugten Verfahren wird die hydrophobe Phase durch Mischen und Schmelzen der Glyceridester zusammen mit dem Wachs hergestellt. Wenn eine homogene Mischung erhalten worden ist, wird der Emulgator hinzugegeben und gemischt um die hydrophobe Phase zu bilden. Die hydrophile Phase wird dann schrittweise zu der hydrophoben Phase zugegeben, wobei die Komponenten gemischt werden. Wenn immer mehr und mehr der wässrigen Phase zugegeben wird, beginnt das Produkt in einer weichen Cremekonsistenz einzudicken. Wenn die Phasenkombination vollständig ist, kann das Produkt gepumpt, gegossen oder in eine pharmazeutisch geeigneten Endträger gefüllt werden.

[0056] Die einmal hergestellte Emulsion kann für die zukünftige Verwendung gelagert werden, oder mit herkömmlichen Zusätzen formuliert werden, d. h. pharmazeutisch geeignete Träger, um Zubereitungen herzustellen, die eine Vielzahl von Texturen zur Eignung für bestimmte Anwendungen bieten. Solche Zubereitungen können in Form einer Pastille, Tablette, Toffee, Nougat, Weichbonbon, orale Hygienezubereitung, Atemerfrischer und anderen oralen Anwendungen und Suspensionen und so weiter vorliegen.

[0057] Die pharmazeutisch geeigneten Träger können aus einem weiten Bereich von Materialien hergestellt werden. Ohne hierauf eingeschränkt zu sein, können solche Materialien Verdünnungsmittel, Bindemittel und Haftmittel, Gleitmittel, Desintegrationsmittel, Farbstoffe, Füllstoffe, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel und verschiedene Stoffe, wie Puffer und Adsorptionsmittel, umfassen, um eine bestimmte medizinische Zubereitung herzustellen.

[0058] Die Herstellung von Konfekt- und Kaugummiprodukten, welche die vorliegenden Emulsionen enthalten, ist auch beabsichtigt. Wenn sie in solchen Systemen verwendet werden, können die Formulierungen dieser Erfindung mit den Konfekt- oder Kaugummiprodukten gemischt werden, und zwar beschichtet auf deren Oberfläche oder sogar in deren Mitte eingefüllt, um zu ermöglichen, dass die aktive Komponente verabreicht wird.

[0059] In der hiesigen Verwendung meint der Ausdruck Konfektmaterial ein Produkt, das einen Füllstoff enthält, der aus einer großen Vielzahl von Materialien gewählt ist, wie Zucker, Maissirup und im Fall von zuckerlosen Füllstoffen, Zuckeralkohole, wie Sorbitol und Mannitol und Mischungen hieraus. Konfektmaterial kann beispielhafte Substanzen wie Pastillen, Tabletten Toffee, Nougat, Weichbonbon und so weiter umfassen. Im allgemeinen umfasst der Füllstoff von ca. 5 Gew.-% bis ca. 99 Gew.-% und vorzugsweise 20 Gew.-% bis ca. 95 Gew-% des medizinischen Konfektprodukts.

[0060] Pastillen sind mit Geschmack versehene medizinische Dosierformen, die im Mund gehalten und gelutscht werden sollen. Sie können in Form verschiedener Gestalten vorliegen, wobei die häufigsten Formen flach, kreisförmig, achteckig und bikonvex sind. Die Pastillenbasen liegen im allgemeinen in zwei Formen vor, nämlich harte, gekochte Bonbonpastillen und komprimierte Tablettenpastillen.

[0061] Die harten, gekochten Bonbonpastillen werden aus einer Mischung von Zucker und anderen Kohlenwasserstoffen, welche in einem amorphen oder glasartigen Zustand gehalten werden, hergestellt. Diese Form kann als fester Sirup oder Zucker betrachtet werden, welche im allgemeinen von 0,5% bis ca. 1,5% Feuchtigkeit enthält. Solche Materialien enthalten normalerweise bis zu ca. 92% Maissirup, bis zu ca. 70% Zucker und von 0,1% bis ca. 5,0% Wasser. Der Sirupbestandteil wird im allgemeinen aus Maissirups mit einem hohen Anteil an Dextrose hergestellt, kann jedoch andere Stoffe enthalten. Weitere Zutaten, wie Geschmacksstoffe, Süßungsmittel, Ansäuerungsmittel, Farbstoffe und so weiter, können auch zugegeben werden.

[0062] Gekochte Bonbonpastillen können auch aus nichtfermentierbaren Zuckern, wie Sorbitol, Mannitol und hydriertem Maissirup hergestellt werden. Die Bonbonpastillen können bis zu ca. 95% Sorbitol, eine Mischung aus Sorbitol und Mannitol bei einem Verhältnis von ca. 9,5 bis 0,5 bis zu ca. 7,5 bis 2,5 und hydrierten Maissirup bis zu ca. 55% der Sirupkomponente enthalten.

[0063] Im Gegensatz hierzu enthalten komprimierte Tablettenpastillen bestimmte Stoffe und werden unter Druck in die 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.

[0064] Die Pastillen können aus weichen Konfektmaterialien gemacht werden, wie jene, die in Nougat enthalten sind. Diese Materialien enthalten zwei primäre Komponenten, nämlich einen hoch kochenden Sirup, wie Maissirup oder dergleichen, und ein relativ leicht texturiertes Frappe, welches im allgemeinen aus Gelatine, Ei-Albumin, Milchproteinen, wie Kasein, und pflanzlichen Proteinen, wie Sojaprotein und dergleichen, hergestellt wird. Das Frappe ist im allgemeinen relativ leicht, und kannbeispielsweise eine Dichtebereich von ca. 0,5

bis ca. 0,7 g/cm^3 haben.

[0065] Zum Vergleich ist der hoch kochende Sirup, bzw. "Bob-Sirup", relativ viskös, besitzt eine höhere Dichte und enthält häufig eine wesentliche Menge Zucker. Herkömmlich wird die Nougat-Endzusammensetzung durch die Zugabe des "Bob-Sirups" zu dem Frappe unter Rühren hergestellt, um die Nougat-Basismischung herzustellen. Weitere Zutaten, wie Geschmacksstoffe, Öle, zusätzlicher Zucker und dergleichen, können anschließend auch unter Rühren zugegeben werden. Eine allgemeine Diskussion der Zusammensetzung und Herstellung von Nougatkonfekt kann gefunden werden 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.

[0066] Anders als bei Pastillen, werden Nougatformulierungen hergestellt durch Mischen der Nougatkandisbasis mit den verbleibenden Zutaten, einschließlich aktiven Formulierungen dieser Erfindung, bis eine homogene Mischung erhalten wird, und dann Bilden der sich ergebenden Mischung in geeignete Formen zur Lagerung. Die Herstellung der Nougatkandisbasis kann durch Routineverfahren erhalten werden, welche dem Fachmann wohlbekannt sind. Ein bevorzugtes Verfahren beinhaltet die Herstellung einer Cremekomponente und deren Mischen mit einer Sirupkomponente. Siehe zum Beispiel US-Patent 4,683,138 an Glass et al.

[0067] Die Cremekomponente kann durch Mischen des Crememittels mit anderen gewünschten Komponenten hergestellt werden. Die Cremekomponente kann im allgemeinen aus Gelatine, Ei-Albumin, Milchproteine, wie Kasein, und pflanzliche Proteine, wie Sojaprotein, und dergleichen hergestellt werden, die zu der Gelatinelösung hinzugegeben werden und bei Raumtemperatur schnell gemischt werden, um eine mit Luft versetzte, schwammartige Masse zu bilden.

[0068] Die Sirupkomponente wird hergestellt, indem Maissirup, Zucker und eine Menge Wasser, die notwendig ist um eine Lösung der Zutaten zu gewährleisten, anfänglich gemischt werden. Der Gesamtwassergehalt ist nicht kritisch, jedoch ist es bevorzugt, den anfänglichen Wassergehalt unterhalb von 40 Gew-% zu halten. Diese Mischung wird in einen geeigneten Kocher gegeben und bis zu einem Endwassergehalt von ca. 2 Gew-% bis ca. 11,0 Gew-% gekocht.

[0069] Wenn die obigen Schritte beendet sind, können die Cremekomponente und die Sirupkomponente kombiniert werden, gewöhnlich durch die Zugabe der Cremekomponente zu der Sirupkomponente, nachdem die Temperatur der Sirupkomponente auf ca. 110°C bis ca. 188°C gefallen ist. Die sich ergebende Kombination wird dann gemischt. Zu diesem Zeitpunkt kann ein essbarer Polyol zugegeben werden. Wenn Farbstoffe eingebracht werden sollen, können sie in die Kandisbasis zu diesem Zeitpunkt eingebracht werden. Die Zusammensetzung wird dann gemischt bis eine einheitliche homogene Masse gebildet ist.

[0070] Die Emulsionen dieser Erfindung können dann hinzugegeben und gemischt werden bis eine einheitliche homogene Masse gebildet ist. 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 60°C ist. Zu diesem Zeitpunkt wird eine Granulationskomponente, wenn sie verwendet wird, zu der Zusammensetzung gegeben. Wenn Geschmacksstoffe eingebracht werden sollen, können sie auch zu diesem Zeitpunkt zu der Kandisbasis gegeben werden. Die Mischung wird dann weiter gemischt bis sie einheitlich ist.

[0071] Wenn alle Reagenzien in der Mischung gemischt worden sind, darf die Mischung abkühlen. Die Mischung kann auf Umgebungstemperaturen gekühlt werden, bevor die abschließenden Formungsschritte beendet sind.

[0072] Eine Vielzahl von abschließenden Formungstechniken kann verwendet werden, abhängig von der Gestalt und Größe des gewünschten Endprodukts.

[0073] Einmal hergestellt, kann die Endzusammensetzung in jeder gewünschten Gestalt oder Form verarbeitet werden, um das Produkt zum Bereitstellen der notwendigen Menge an Mineralkomponenten zu eignen. Beispielhafte, nichtbeschränkende Formen umfassen Quadrate, Rechtecke, Sphären, Tabloide und bikonvexe Formen. Andere geeignete Formen können, auch verwendet werden.

[0074] In der Ausführung dieser Erfindung kann eine herkömmliche Kaugummizusammensetzung aus dem Stand der Technik verwendet werden, um bei der Freisetzung der Emulsionen dieser Erfindung zu dienen. Die Emulsionen können in der Kaugummizusammensetzung gemischt werden, und als Beschichtungsschicht darauf dienen oder sogar innerhalb der Kaugummizusammensetzung in die Mitte eingefüllt werden.

[0075] Ohne auf spezifische Kaugummiformulierungen eingeschränkt zu sein, wird angegeben, dass Beispiele in den US-Patenten 4,775,537 und 4,683,138 beschrieben sind. Diese Formulierungen enthalten allgemein eine Gummibasis und Mofifizierer um eine geeignete Textur und Süße zu bilden.

[0076] Die Gummibasiszusammensetzungen können herkömmliche Elastomerlösungsmittel enthalten, welche beim Erweichen der Gummikomponente dienlich sind. Solche Elastomerlösungsmittel können Methyl-, Glycerol- oder Pentaeryttritolester von Harzen oder modifizierten Harzen, wie hydrierten, dimerisierten oder polymerisierten Harzen, oder Mischungen davon, umfassen. Beispiele von Elastomerlösungsmitteln, die hier zur Verwendung geeignet sind, umfassen Pentaerythritolester von teilweise hydrierten Holz- oder Gummiharzen, Pentaerythritolester von Holz- oder Gummiharzen, Glycerolester von teilweise dimerisiertem Harz, Glyce-

rolester von polymerisiertem Harz, Glycerolester von Tallölharz, Glycerolester von Holz- oder Gummiharz und teilweise hydriertem Holz- oder Gummiharz, und teilweise hydrierte Methylester von Harz und Mischungen hieraus. Das Elastomerlösungsmittel kann in einer Menge verwendet werden, die von ca. 10 Gew.-% bis ca. 75 Gew-% und vorzugsweise ca. 45 Gew.-% bis ca. 70 Gew-% der Gummibasis reicht.

[0077] Eine Vielzahl von herkömmlichen Zutaten, die als Plastifizierer oder Weichungsmittel verwendet werden, wie Lanolin, Stearinsäure, Natriumsterarat, Kaliumstearat, Glyceroltriacetat, Glycerin, Lecithin und Glycerolmonostearat und dergleichen können auch in die Gummibasis eingebracht werden, um eine Vielzahl von gewünschten Textur- und Konsistenzeigenschaften zu erhalten. Diese zusätzlichen Materialien werden im allgemeinen in Mengen bis zu ca. 30 Gew.-% und vorzugsweise in Mengen von ca. 3 Gew.-% bis ca. 5 Gew-% der Endgummibasiszusammensetzung verwendet.

[0078] Die Kaugummizusammensetzungen können auch Süßungsmittel (Süßstoffe) verwenden. Das Süßungsmittel kann aus einem großen Bereich von Stoffen gewählt werden, einschließlich wasserlöslichen Süßungsmitteln, wasserlöslichen künstlichen Süßstoffen, wasserlöslichen Süßungsmitteln, die von natürlich vorkommenden wasserlöslichen Süßstoffen abgeleitet sind, Dipeptid-basierenden Süßstoffen, und Protein-basierenden Süßstoffen, einschließlich Mischung hieraus.

[0079] Die Kaugummizusammensetzungen können zusätzlich wirksame Mengen der herkömmlichen Zusätze von Farbstoffen, wie Titandioxid; Emulgatoren, wie Lecithin und Glycerolmonostearat; Maltodextrine; und Füllstoffe, wie Aluminiumhydroxid, Aluminiumoxid, Aluminiumsilikate, Talk, Dikalziumphosphat, Kalziumcarbonat, und Kombinationen hieraus umfassen. Vorzugsweise beträgt die Menge der verwendeten Füllstoffe bis zu ca. 25 Gew.-% der Gummibasis.

[0080] Die Kaugummizusammensetzungen können durch Techniken hergestellt werden, die den Fachleuten wohlbekannt sind. Zum Beispiel wird unter Verwendung einer herkömmlichen Ausrüstung die Gummibasis auf Temperaturen erhitzt, die ausreichend hoch sind um die Basis zu erhitzen, ohne den physikalischen und chemischen Aufbau der Basis nachteilig zu beeinflussen. Die verwendeten optimalen Temperaturen können abhängig von der Zusammensetzung der verwendeten Gummibasis variieren, jedoch werden solche Temperaturen von den Fachleuten ohne übermäßiges Experimentieren leicht bestimmt. Zum Beispiel liegt eine geeignete Temperatur 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 verwendet werden, wenn die verwendete Gummibasis unter denen ist, die zum Beispiel im US-Patent Nr. 4,587,125 offenbart sind. Während des Erhitzens wird die Gummibasis mit einer der optionalen Komponenten gemischt, die in herkömmlicher Weise 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 zugegeben werden, wenn die Gummibasis auf eine Temperatur unterhalb der Verflüchtigungstemperatur der verwendeten Geschmacksstoffe abgekühlt ist. Die Geschmacksstoffe können separat oder als eine vor ihrer Zugabe gemischte Vormischung zugegeben werden. Die so hergestellte Mischung wird dann unter Verwendung einer herkömmlichen Ausstattung extrudiert und in geeignete Kaugummiformen geformt. Die Emulsionen dieser Erfindung können auch während der Bildung des Gummiprodukts zugegeben werden, oder nachdem es gebildet worden ist, entweder vorher oder nachdem die Geschmacksstoffe in die Kaugummizusammensetzung gemischt werden.

[0081] Hinsichtlich mittegefüllter Gummis können die Emulsionen dieser Erfindung als Mittefüllung in einen in der Mitte hohlen Kaugummistrang gefüllt werden, welcher dann in Stücke geschnitten wird. Die mittegefüllte Emulsion wird dann beim Kauen der Gummizusammensetzung freigesetzt, was zu einem Freigeben der Emulsion in die Mundhöhle führt.

[0082] Pharmazeutische Emulsionen oder Suspensionen dieser Erfindung können auch durch herkömmliche Methoden hergestellt werden, welche im Bereich der pharmazeutischen Zubereitung seit langem bekannt sind. Die oralen Formulierungen können auch herkömmliche Beimeng- oder Zusatzstoffe umfassen. Repräsentative Beispiele umfassen die folgenden Stoffe:

(a) Konservierungsstoffe, wie Benzoesäure, Sorbinsäure, Methylparaben, Propylparaben und Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA). Konservierungsstoffe liegen im allgemeinen in Mengen bis zu ca. 1 Gew.-% und vorzugsweise von ca. 0,05 Gew.-% bis ca. 0,5 Gew.-% der Suspension vor.

(b) Puffer, wie Zitronensäure-Natriumcitrat, Phosphorsäure-Natriumphosphat, und Essigsäure-Natriumacetat in Mengen bis zu ca. 1 Gew.-% und vorzugsweise von ca. 0,05 Gew-% bis ca. 0,5 Gew-% der Suspension;

(c) Suspendiermittel oder Verdicker, wie Cellulosen wie Methylcellulose, Carrageenans, wie Alginsäure und deren Derivate, Xanthingummis, Gelatine, Aracia und mikrokristalline Cellulose in Mengen bis zu ca. 20 Gew-% und vorzugsweise von ca. 1 Gew.-% bis ca. 15 Gew.-% der Suspension;

(d) Antischaummittel, wie Dimethylpolysiloxan in Mengen bis zu ca. 0,2 Gew-% und vorzugsweise von ca. 0,01 Gew.-% bis ca. 0,1 Gew.-% der Suspension;

(e) Süßstoffe, einschließlich natürlicher und künstlicher Süßstoffe, die im Stand der Technik wohlbekannt sind;

(f) Geschmacksmittel, einschließlich natürlicher und künstlicher Geschmacksstoffe, und Minze, wie Pfefferminz, Menthol, Vanille, künstliche Vanille, Schokolade, künstliche Schokolade, Zimt, verschiedene Fruchtge-

schmacksstoffe, sowohl einzeln als auch gemischt, können in Mengen von ca. 0,5 Gew-% bis ca. 5 Gew.-% der Suspension verwendet werden;
(g) Farbstoffe, die bei der Darstellung der Erfindung nützlich sind, umfassen Pigmente, die in Mengen von bis zu ca. 6 Gew.-% der Suspension eingebracht werden können. Ein bevorzugtes Pigment, Titandioxid, kann in Mengen bis zu ca. 1% eingebracht werden. Ebenso können die Farbstoffe weitere Farbstoffe umfassen, die für Anwendungen bei Nahrungsmitteln, Wirkstoffen und kosmetischen Anwendungen geeignet sind, und als F. D.&C.-Farbstoffe und dergleichen bekannt sind. Solche Farbstoffe liegen in Mengen von bis zu ca. 0,25 Gew.-% und vorzugsweise von ca. 0,05 Gew-% bis ca. 0,2 Gew.-% der Suspension vor;
(h) Entfärbungsmittel, wie Natriummetabisulfit, Ascorbinsäure und dergleichen, können in die Suspension eingebracht werden, um Farbänderungen aufgrund von Altern zu verhindern. Im allgemeinen werden Mengen bis zu ca. 0,25 Gew.-% und vorzugsweise von 0,5 Gew-% bis 0,2 Gew.-% der Suspension verwendet; und
(i) Solubilisierungsmittel, wie Alkohol, Propylenglykol, Polyethylenglykol und dergleichen, können verwendet werden um die Geschmacksstoffe zu solubilisieren. Solubilisierungsmittel liegen im allgemeinen in Mengen bis zu 10 Gew.-% vor; vorzugsweise von ca. 2 Gew-% bis ca. 5 Gew-% der Suspension.

[0083] Pharmazeutische Tabletten dieser Erfindung können auch in kaubarer Form vorliegen. Diese Form ist besonders vorteilhaft, und zwar wegen der Bequemlichkeit und Patientenakzeptanz. Um eine geeignete Stabilität und Qualität, sowie einen guten Geschmack und Mundgefühl zu erzielen, sind mehrere Betrachtungen wichtig, nämlich Menge der aktiven Substanz pro Tablette, Geschmack, Kompressibilität und organoleptische Eigenschaften des Wirkstoffs.
[0084] Die Formulierungen können auch mit herkömmlichen Zutaten formuliert werden, um Lippenbalsam oder Komponenten eines Lippenstifts zu bilden, um die Freisetzung der aktiven Komponente, die in der Emulsion vorliegt, zu unterstützen.
[0085] Die folgenden Beispiele veranschaulichen bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung, sollen die Erfindung jedoch nicht hierauf einschränken. Alle Prozentangaben der beiden Phasen basieren auf Volumenprozenten, wohingegen Prozentangaben von Phasenkomponenten auf Gewichtsprozenten der Phase basieren, wenn nicht anders angegeben ist, und alle Summen entsprechen 100 Gew-%.

BEISPIEL 1

[0086] Dieses Beispiel beschreibt die Herstellung einer festen, stabilen, oralen, pharmazeutischen Zubereitung.

Formulierungskomponenten	Gew-%
Mineralöl	1,9
Di- und Triglyceridester mit Schmelzpunkt 33,5–35,5°C	7,1
Mono-, Di- und Triglyceridester mit Schmelzpunkt 33,5–35,5°C	7,1
Triglyceridester mit Schmelzpunkt 42–44°C	3,67
mikrokristallines Wachs	0,92
Bienenwachs	4,55
Sorbitanmonooleat	6,83
Glycerolmonooleat	0,83
Sojalecithin	2,5
Geschmack	0,3
Methyl- und Propylparaben	0,03
Wasser	61,89
Sorbitol 70% Lösung	2,38

Verfahren

1) Wasser und Sorbitollösung werden in einen geeigneten Behälter eingewogen und gerührt bis es einheitlich ist und dann auf 50–55°C erwärmt.
2) In einem getrennten Behälter wird der Glyceridester mit dem Bienenwachs und Mineralöl geschmolzen. Bienenwachs schmilzt bei 89°C, jedoch in Gegenwart der anderen Komponenten kann es sich selbst bei einer niedrigeren Temperatur in die Mischung einbringen.
3) Wenn die Komponenten von Schritt 2) geschmolzen sind, werden Paraben und das mikrokristalline Wachs zugegeben.
Erwärme auf wenigstens 65°C, um das Bienenwachs zu schmelzen.
Wenn das Wachs einheitlich geschmolzen ist, kann die Mischung auf 50–55°C abkühlen.
4) Zur Schmelze von Schritt 3 wird das folgende in der Reihenfolge zugegeben, wobei sicherzustellen ist, dass

jede Komponente aufgelöst oder gleichmäßig verteilt ist, bevor die nächste Komponente zugegeben wird. Sojalecithin, Glycerolmonooleat und Sorbitanmonooleat. Wenn beendet, wird die Temperatur auf 50–55°C eingestellt.
5) Unmittelbar vor der Kombination der hydrophoben Phase und Wasserphasen wird der Geschmacksstoff zu der Phase zugegeben, in welcher er am besten löslich ist.
6) Mit mäßigem Rühren wird die wässrige Phase langsam zu der Wachsphase gegeben. Aufrechterhalten der Temperatur von 50-55°C während dieses Schritts. Wenn immer mehr der wässrigen Phase zugegeben wird, sollte das Produkt beginnen zu einer weichen Creme einzudicken.
7) Wenn die Phasenkombination beendet ist und die Temperatur 50-55°C beträgt,. kann das Produkt gepumpt, gegossen oder in die Endproduktform gefüllt werden, dann darf es abkühlen und hart werden.

[0087] Das Produkt, wenn es mit verschiedenen Wirkstoffen gemischt wurde und oral aufgenommen wurde, haftete der Mundschleimhaut und der Schleimhaut der Speiseröhre an. Das Produkt blieb für von 30 Minuten bis 24 Stunden am Ort. In dieser Zeitspanne diffundierte eines ausreichende Menge an aktiver Zutat von dem Substrat durch das orale und ösophageale Epithel und in die Gefäße um wirksame Pegel des Arzneimittels zu erhalten.

BEISPIEL 2

[0088] Dieses Beispiel beschreibt die Herstellung einer festen, Husten unterdrückenden Pastille.

Formulierungskomponenten	Gew-%
Wasser	64,609
Fructose	3,544
Natriumsaccharin	0,162
mittelkettiges Triglyceridöl	1,789
Di- und Triglyceridester mit Schmelzpunkt 33,5–35,5°C	5,167
Mono-, Di- und Triglyceridester mit Schmelzpunkt 33,5–35,5°C	5,167
Triglyceridester mit Schmelzpunkt 42–44°C	7,139
mikrokristallines Wachs	0,894
Methyl- und Propylparaben	0,136
Bienenwachs	4,418
Sorbitanmonooleat	0,809
destilliertes Monoglycerid	0,809
Sojalecithin	2,427
Menthol-/Eukalyptusgeschmack	2,912
Methyl- und Propylparabene	0,03
	Summe: 100,000

Verfahren

1) Wasser, Fructose und Natriumsaccharin wurden in einen geeigneten Behälter eingewogen und gerührt bis die Feststoffe gelöst waren, und dann auf 50–55°C erwärmt.
2) Das mittelkettige Triglyceridöl, Glyceridester und mikrokristallines Wachs wurden in einen getrennten Behälter eingewogen und auf 90°C erwärmt, um die festen Bestandteile zu schmelzen.
3) Das Sojalecithin wurde zu dem Behälter von Schritt 2 gegeben und dann bei einer Temperatur von 90°C bis zur Lösung gerührt.
4) Die Temperatur der Lösung durfte beginnen sich auf 50–55°C abzukühlen. Methylparaben, Propylparaben und Bienenwachs wurde zu dem Behälter von Schritt 3 zugegeben und bis zur Lösung gerührt.
5) Sorbitanmonooleat und destilliertes Monoglycerid wurden zu dem Behälter von Schritt 4 zugegeben und bis zur Lösung gerührt.
6) Bei einer Temperatur von 50–55°C wurde ein Drittel des Geschmacksstoffs zu dem Behälter zugegeben und gerührt.
7) Bei mäßigem Rühren wurde die wässrige Phase langsam zu der Ölphase gegeben. Die Temperatur wurde während dieses Schritts auf 50–55°C gehalten. Wenn immer mehr der wässrigen Phase zugegeben wurde, begann das Produkt zu einer weichen Creme einzudicken.
8) Wenn die Phasenkombination beendet war, wurden die restlichen zwei Drittel des Geschmacksstoffs zugegeben und gerührt bis sie einheitlich verteilt waren.
9) Bei einer Temperatur von 50–55°C kann das Produkt gepumpt, gegossen oder in die Endproduktform gefüllt werden, dann darf es abkühlen und hart werden.

BEISPIEL 3

[0089] Die orale Zubereitung von Beispiel 1 kann mit Human-Wachstums-Hormon verwendet werden, wobei das Hormon zu der inneren Phase (Schritt 1) in Mengen von ca. 0,01 Gew-% bis ca. 2,0 Gew-% zugegeben wird. Human-Wachstums-Hormon ist eine einzelne Polypeptidkette von 191 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 22 124, mit der empirischen Zusammensetzung $c_{990}H_{1529}N_{263}O_{299}S_7$, auch bekannt als hGH, Somatotropin und Human-Wachstums-Hormon. Wenn sie oral eingenommen wird, wird von der Zubereitung erwartet, dass sie an der Schleimhaut von Mund und Speiseröhre für 2 bis 8 Stunden haftet, mit einer vollständigen Diffusion des Wirkstoffs innerhalb der ersten beiden Stunden der Anwendung.

BEISPIEL 4

[0090] Das Verfahren von Beispiel 3 kann wiederholt werden, mit 0,01% bis 2,0% Gewebeplasminogenaktivator. tPA, auch bekannt als Fibrinokinase, Molekulargewicht ungefähr 70000, beschrieben als ein peptidisches, humantherapeutisches Mittel, das verwendet wird, um die Bildung von Fibrinklumpen zu verhindern oder Fibrinklumpen aufzulösen. Wenn sie oral eingenommen wird, wird von der Zubereitung erwartet, dass sie an der Schleimhaut von Mund und Speiseröhre für 2 bis 8 Stunden haftet, mit einer vollständigen Diffusion des Wirkstoffs innerhalb der ersten beiden Stunden der Anwendung.

BEISPIEL 5

[0091] Das Verfahren von Beispiel 3 kann wiederholt werden, mit 0,00001% bis 0,1% Calcitonin, das zu dem Emulsionssystem gegeben wird. Calcitonin, auch bekannt als Thyrocalcitonin oder TCA, Molekulargewicht ungefähr 4500 ist ein natürlich vorkommendes Hormon, das aus der Säugetier-Schilddrüse abgesondert wird. Wenn sie oral eingenommen wird, wird von der Zubereitung erwartet, dass sie an der Schleimhaut von Mund und Speiseröhre für 2 bis 8 Stunden haftet, mit einer vollständigen Diffusion des Wirkstoffs innerhalb der ersten beiden Stunden der Anwendung.

BEISPIEL 6

[0092] Das Verfahren von Beispiel 3 kann wiederholt werden, mit 0,0001% bis 0,1% ANF, das zu dem Emulsionssystem gegeben wird. Atrial-natriuretischer Faktor, auch bekannt als Atriopeptin oder ANF, ist ein starkes Peptid oder Mischung aus homologen Peptiden, die von dem Vorhof eines Säugetierherzens abgeleitet sind, und ist in der hormonellen Steuerung von Fluidvolumen und Blutdruck beteiligt. ANF ist aus 21–33 spezifischen Aminosäuren zusammengesetzt, mit einem Molekulargewicht von ungefähr 4000. Wenn sie oral eingenommen wird, wird von der Zubereitung erwartet, dass sie an der Schleimhaut von Mund und Speiseröhre für 2 bis 8 Stunden haftet, mit einer vollständigen Diffusion des Wirkstoffs innerhalb der ersten beiden Stunden der Anwendung.

BEISPIEL 7

[0093] Das Verfahren von Beispiel 3 kann wiederholt werden, mit 0,001 bis 0,1% Erythropoietin, das zu dem Emulsionssystem gegeben wird. Erythropoietin, auch bekannt als Erythtropoiese stimulierender Faktor, EPO, oder Epogen, ist ein Glycoprotein, welches die Bildung roter Blutzellen stimuliert, hergestellt hauptsächlich in den Nieren von Säugetieren, und ist kürzlich gentechnologisch hergestellt worden. Wenn sie oral eingenommen wird, wird von der Zubereitung erwartet, dass sie an der Schleimhaut von Mund und Speiseröhre für 2 bis 8 Stunden haftet, mit einer vollständigen Diffusion des Wirkstoffs innerhalb der ersten beiden Stunden der Anwendung.

Patentansprüche

1. Festes oder halbfestes biohaftendes, oral aufnehmbares System, welches umfasst: Propylenglykol; ein Wasser-in-Öl-System mit wenigstens zwei Phasen, eine Phase umfasst von ca. 25 Vol.-% bis ca. 75 Vol.-% einer inneren hydrophilen Phase und die andere Phase umfasst von ca. 25 Vol.-% bis ca. 75 Vol.-% einer äußeren hydrophoben Phase, wobei die äußere hydrophobe Phase von drei Komponenten umfasst ist, a) eine Komponente ist ca. 5% bis ca. 50% eines Emulgators, b) eine zweite Komponente ist ca. 0% bis ca. 75% einer Mischung von Glyceridestern von langkettigen Fettsäuren und c) eine dritte Komponente ist ca. 10% bis ca. 50% eines Wachses.

2. Aufnehmbares System nach Anspruch 1, bei welchem die hydrophile Phase ein aktives pharmazeuti-

sches Material enthält.

3. Aufnehmbares System nach Anspruch 2, bei welchem das aktive pharmazeutische Material wasserlöslich ist.

4. Aufnehmbares System nach Anspruch 1, bei welchem die hydrophile Phase aus der Gruppe, bestehend aus Wasser, Glycerin, Sorbitollösungen, Zuckersirups, Polymerlösungen und Mischungen hieraus, gewählt ist.

5. Aufnehmbares System nach Anspruch 1, bei welchem die innere Phase im Mengen von ca. 50 Vol.-% bis ca. 70 Vol.-% vorliegt.

6. Aufnehmbares System nach Anspruch 1, bei welchem die äußere Phase ein aktives pharmazeutisches Material enthält.

7. Aufnehmbares System nach Anspruch 6, bei welchem das aktive pharmazeutische Material wasserunlöslich ist.

8. Aufnehmbares System nach Anspruch 1, bei welchem die Glyceridester aus der Gruppe, bestehend aus Mono-, Di- und Triglyceridestern von langkettigen Fettsäuren mit von 12 bis 32 Kohlenstoffatomen, gewählt sind.

9. Aufnehmbares System nach Anspruch 1, bei welchem der in der hydrophoben Phase vorliegende Emulgator aus der Gruppe, bestehend aus Sorbitanestern, Lecithin, 1 bis 5 Mol Ethoxylate von Fettsäuren oder Alkoholen, Saccharide, Derivate und Mischungen hieraus, gewählt ist.

10. Aufnehmbares System nach Anspruch 1, bei welchem der Emulgator aus der Gruppe, bestehend aus Sojalecithin, Sorbitanmonooleat und Mischungen hieraus, gewählt ist.

11. Aufnehmbares System nach Anspruch 1, bei welchem die äußere Phase in Mengen von ca. 25 Vol.-% bis ca. 40 Vol.-% des Gesamtsystems vorliegt.

12. Aufnehmbares System nach Anspruch 1, bei welchem das Wachs aus der Gruppe, bestehend aus tierischen Wachsen, pflanzlichen Wachsen, synthetischen Wachsen und Mischungen hieraus, gewählt ist.

13. Verwendung des aufnehmbaren Systems nach einem der Ansprüche 1, 6–7 zur Herstellung eines Medikaments, welches zum Behandeln einer oralen oder ösophagealen Störung oder Absorption eines aktiven Stoffs zu dessen systemischen Wirkung verabreichbar ist.

14. Verwendung nach Anspruch 13, bei welcher die hydrophile Phase des aufnehmbaren Systems ein aktives pharmazeutisches Material enthält.

15. Verwendung nach Anspruch 14, bei welcher das aktive pharmazeutische Material des aufnehmbaren Systems wasserlöslich ist.

16. Verwendung nach Anspruch 13, bei welcher die hydrophile Phase des aufnehmbaren Systems aus der Gruppe, bestehend aus Wasser, Glycerin, Sorbitollösungen, Zuckersirups, Polymerlösungen und Mischungen hieraus, gewählt ist.

17. Verwendung nach Anspruch 13, bei welcher die innere Phase des aufnehmbaren Systems in Mengen von ca. 50 Vol.-% bis ca. 70 Vol.-% vorliegt.

18. Verwendung nach Anspruch 13, bei welcher die Glyceridester des aufnehmbaren Systems aus der Gruppe, bestehend aus Mono-, Di- und Triglyceridestern von langkettigen Fettsäuren mit von 12 bis 32 Kohlenstoffatomen, gewählt sind.

19. Verwendung nach Anspruch 13, bei welcher der in der hydrophoben Phase des aufnehmbaren Systems vorliegende Emulgator aus der Gruppe, bestehend aus Sorbitanestern, Lecithin, 1 bis 5 Mol Ethoxylate von Fettsäuren oder Alkoholen, Saccharide, Derivate und Mischungen hieraus, vorzugsweise aus der Gruppe, bestehend aus Sojalecithin, Sorbitanmonooleat und Mischungen hieraus, gewählt ist.

20. Verwendung nach Anspruch 13, bei welcher das aufnehmbare System an der oralen Schleimhaut und ösophagealen Schleimhaut für 30 Minuten bis 24 Stunden haftet.

21. Verwendung nach Anspruch 13, bei welcher das aufnehmbare System an der oralen Schleimhaut und ösophagealen Schleimhaut für 2 bis 8 Stunden haftet.

22. Festes oder halbfestes biohaftendes, oral aufnehmbares System nach einem der Ansprüche 1–12 zur Verwendung in der Behandlung einer oralen oder ösophagealen Störung oder Absorption eines aktiven Stoffs zu dessen systemischen Wirkung.

23. Medizinische Kaugummizusammensetzung, welche umfasst:
a) ein Gummigrundstoff in einer Menge, die ausreicht, eine Kaugummizusammensetzung zu bilden;
b) effektive Mengen von Kaugummizusätzen, um den Gummigrundstoff zu erweichen; und
c) eine effektive Menge einer aktiven pharmazeutischen Zusammensetzung, die innerhalb eines Wasser-in-Öl-Emulsionsystems mit wenigstens zwei Phase dispergiert ist, eine Phase umfasst von ca. 25 Vol.-% bis ca. 75 Vol.-% einer inneren hydrophilen Phase und die andere Phase umfasst von ca. 25 Vol.-% bis ca. 75 Vol.-% einer äußeren hydrophoben Phase, wobei die äußere hydrophobe Phase von drei Komponenten umfasst ist, a) eine Komponente ist ca. 5% bis ca. 50% eines Emulgators, b) eine zweite Komponente ist ca. 10% bis ca. 75% einer Mischung von Glyceridestern von langkettigen Fettsäuren und c) eine dritte Komponente ist ca. 10% bis ca. 50% eines Wachses.

24. Kaugummizusammensetzung nach Anspruch 23, bei welcher die hydrophile Phase ein aktives pharmazeutisches Material enthält.

25. Kaugummizusammensetzung nach Anspruch 23, bei welcher das aktive pharmazeutische Material wasserlöslich ist.

26. Kaugummizusammensetzung nach Anspruch 23, bei welcher die innere Phase in Mengen von ca. 50 Vol.-% bis ca. 70 Vol.-% vorliegt.

27. Kaugummizusammensetzung nach Anspruch 23, bei welcher die äußere Phase ein aktives pharmazeutisches Material enthält.

28. Kaugummizusammensetzung nach Anspruch 23, bei welcher das aktive pharmazeutische Material wasserunlöslich ist.

29. Kaugummizusammensetzung nach Anspruch 23, bei welcher die äußere Phase in Mengen von ca. 25 Vol.-% bis ca. 40 Vol.-% des Gesamtsystems vorliegt.

30. Kaugummizusammensetzung nach Anspruch 23, bei welcher die innere Phase der Emulsion in Mengen von ca. 50 Vol.-% bis ca. 70 Vol.-% vorliegt.

31. Kaugummizusammensetzung nach Anspruch 23, bei welcher die innerhalb der Emulsion dispergierte aktive pharmazeutische Zusammensetzung eine Beschichtung auf der Oberfläche der Kaugummizusammensetzung ist.

32. Kaugummizusammensetzung nach Anspruch 23, bei welcher die innerhalb der Emulsion dispergierte aktive pharmazeutische Zusammensetzung innerhalb der Kaugummizusammensetzung in deren Mitte gefüllt ist.

33. Kaugummizusammensetzung nach Anspruch 23, bei welcher die innerhalb der Emulsion dispergierte aktive pharmazeutische Zusammensetzung in der Kaugummizusammensetzung homogen verteilt ist.

34. Medizinische Konfektzusammensetzung, welche umfasst:
a) eine Konfektzusammensetzung; und
b) eine effektive Menge einer aktiven pharmazeutischen Zusammensetzung, die innerhalb eines Wasser-in-Öl-Emulsionsystems mit wenigstens zwei Phasen dispergiert ist, eine Phase umfasst von ca. 25 Vol.-% bis ca. 75 Vol.-% einer inneren hydrophilen Phase und die andere Phase umfasst von ca. 25 Vol.-% bis ca. 75 Vol.-% einer äußeren hydrophoben Phase, wobei die äußere hydrophobe Phase von drei Komponenten umfasst ist, a) eine Komponente ist ca. 5% bis ca. 50% eines Emulgators, b) eine zweite Komponente ist ca. 10%

bis ca. 75% einer Mischung von Glyceridestern von langkettigen Fettsäuren und
c) eine dritte Komponente ist ca. 10% bis ca. 50% eines Wachses.

35. Konfektzusammensetzung nach Anspruch 34, bei welcher die hydrophile Phase ein aktives pharmazeutisches Material enthält.

36. Konfektzusammensetzung nach Anspruch 34, bei welcher das aktive pharmazeutische Material wasserlöslich ist.

37. Konfektzusammensetzung nach Anspruch 34, bei welcher die innere Phase in Mengen von ca. 50 Vol.-% bis ca. 70 Vol.-% vorliegt.

38. Konfektzusammensetzung nach Anspruch 34, bei welcher die äußere Phase ein aktives pharmazeutisches Material enthält.

39. Konfektzusammensetzung nach Anspruch 38, bei welcher das aktive pharmazeutische Material wasserlöslich ist.

40. Konfektzusammensetzung nach Anspruch 34, bei welcher die äußere Phase in Mengen von ca. 25 Vol.-% bis ca. 40 Vol.-% des Gesamtsystems vorliegt.

41. Konfektzusammensetzung nach Anspruch 34, bei welcher die innere Phase der Emulsion in Mengen von ca. 50 Vol.-% bis ca. 70 Vol.-% vorliegt.

42. Konfektzusammensetzung nach Anspruch 34, bei welcher die innerhalb der Emulsion dispergierte aktive pharmazeutische Zusammensetzung eine Beschichtung auf der Oberfläche der Konfektzusammensetzung ist.

43. Konfektzusammensetzung nach Anspruch 34, bei welcher die innerhalb der Emulsion dispergierte aktive pharmazeutische Zusammensetzung innerhalb der Konfektzusammensetzung in deren Mitte gefüllt ist.

44. Konfektzusammensetzung nach Anspruch 34, bei welcher die innerhalb der Emulsion dispergierte aktive pharmazeutische Zusammensetzung über die Konfektzusammensetzung homogen verteilt ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen