

K I V O N A T

Dextrometorfánt tartalmazó köhögéscsillapító gyógyszerkészítmény
THE PROCTER AND GAMBLE COMPANY, CINCINNATI, Ohio,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1991. 10. 21.

Elsőbbsége: 1990. 10. 31. (606294)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US91/07773

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/07559

A találmány tárgyát új, dextrometorfánt tartalmazó köhögéscsillapító, egységdózisformájú gyógyszerkészítmények képezik.

A készítmények biztonságos és hatásos mennyiségű dextrometorfánt, valamint egy orális beadás céljára elfogadható gyógyászati hordozóanyagot tartalmaznak, és pH-juk 8 és 11, előnyösen 8,4 és 10 közötti.

1254/93

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

64216

57.341/BE

A

NSZO: AGIK 31/05
A GIK 21/485
A GIK 9/10
AGIK 9/72

Eljárás

dextrometorfánt tartalmazó köhögéscsillapító gyógyszerkészítmény
elbállítására

THE PROCTER AND GAMBLE COMPANY, CINCINNATI, Ohio,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltaláló:

SMITH, Ronald Lee, WEST CHESTER, Ohio,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1991. 10. 21.

Elsőbbsége: 1990. 10. 31. (606294)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US91/07773

A nemzetközi közzététel száma: WO 92/07559

A találmány tárgyát új, dextrometorfánt tartalmazó köhögéscsillapító gyógyszerkészítmények képezik. A találmány tárgyát közelebbről meghatározva a dextrometorfán terápiás rendszerszintjének gyors elérésére szolgáló készítmények és módszerek képezik.

A dextrometorfán (racemotorphan), vagyis a 17-metil-3-metoxi-morfinan a Merck Index 10. kiadásában [M. Windholz, ed., No.8009, (1983) p. 1170] szerepel, mint köhögéscsillapító.

A dextrometorfán-hidrobromidot kereskedelmi forgalomban lévő termékekben széleskörűen alkalmazzák köhögéscsillapítóként, amint a Physician's Desk Reference for Nonprescription Drugs, [11th Edition (1990), E.R. Barnhardt pub., p. 306] és a Physician's Desk Reference [44th Edition (1990), E.R. Barnhardt pub., p. 309] című kiadványokban megtalálható. Ilyen termékek például a Bayer Children's Cough Syrup (Glenbrook), Benylin DM (Parke-Davis), Benylin Expectorant (Parke-Davis), Cerose-DM (Wyeth-Ayerst), Cheracol D Cough Formula (Upjohn), Cheracol Plus Head Cough/Cold Formula (Upjohn), Cough Formula Comtrex (Bristol-Myers Products), Comtrex Multi-Symptom Cold Reliever Tablets/Caplets/Liquid/Liquigels (Bristol-Myers Products), Contac Cough Formula (SmithKline Consumer), Contac Cough & Shore Throat Formula (SmithKline Consumer), Contac Jr. Children's Cold Medicine (SmithKline Consumer), Contac Nighttime Cold Medicine (SmithKline Consumer), Contac Severe Cold Formula Caplets (SmithKline Consumer), Dimacol Caplets (Robins), Dorcol Children's Cough Syrup (Sandoz Consumer), Hold (SmithKline Beecham), Naldecon DX Adult Liquid (Bristol Laboratories), Naldecon DX Children's Syrup (Bristol Laboratories), Naldecon DX Pediatric Drops (Bristol Laboratories), Naldecon Senior DX Cough/Cold Liquid (Bristol Laboratories), Novahistine DMX (Lakeside Pharmaceuticals), Pediacare Cough-Cold Formula Liquid and Chewable Tablets (folyadék és rágható tablettá),

(McNeil Consumer Products), Pediacare Night Rest Cough-Cold Formula folyadék (McNeil Consumer Products), Robitussin Night Relief (Robins), Robitussin-CF (Robins), Robitussin-DM (Robins), Scot-Tussin Sugar-Free DM Cough & Cold Medicine (Scot-Tussin), Snaplets DM (Baker Cummins Pharmaceuticals), Snaplets-Multi (Baker Cummins Pharmaceuticals), St. Joseph Cough Suppressant for Children (Pluogh), St. Joseph Nighttime Cold Medicine (Pluogh), Sucrets Cough Control Formula (Smith-Kline Beecham), Sudafed Cough Syrup (Borroughs Wellcome), Triaminic Night Light (Sandoz Consumer), Triaminic DM Syrup (Sandoz Consumer), Triaminicol Multi-Symptom Cold Tablets (Sandoz Consumer), Triaminicol Multi-Symptom Relief (Sandoz Consumer), Tylenol Cold Medication Caplets and Tablets (McNeil Consumer Products), Tylenol Cold Medication Liquid (McNeil Consumer Products), Tylenol Cold Medication No Drowsiness Formula Caplets (McNeil Consumer Products), Vicks Children's Cough Syrup (Richardson-Vicks, Inc.), Vicks Children's NyQuil (Richardson-Vicks, Inc.), Vicks Cough Silencer Cough Drops (Richardson-Vicks, Inc.), Vicks Daycare Daytime Colds Medicine Caplets (Richardson-Vicks, Inc.), Vicks Daycare Multi-Symptom Colds Medicine Liquid (Richardson-Vicks, Inc.), Vicks Formula 44 Cough Control Disks (Richardson-Vicks, Inc.), Vicks Formula 44 Cough Medicine (Richardson-Vicks, Inc.), Vicks Formula 44D Decongestant Cough Medicine (Richardson-Vicks, Inc.), Vicks Formula 44M Cough Medicine (Richardson-Vicks, Inc.), Vicks NyQuil Nighttime Colds Medicine - Original & Cherry Flavor (Richardson-Vicks, Inc.), Vicks Pediatric Formula 44 Cough &

Colds Medicine (Richardson-Vicks, Inc.), Vicks Pediatric Formula 44 Cough & Congestion Medicine (Richardson-Vicks, Inc.), Ambenyl-D Decongestant Cough Formula (Forest Pharmaceuticals), Bromarest DX Cough Syrup (Warner Chilcott), BromFed-DM Cough Syrup (Muro), Codimal DM (Central Pharmaceuticals), Dimetante-DX Cough Syrup (Robins), Guaifenesin w/D-Metrophan Hydrobromide Syrup (Lederle), Humibid DM Tablets (Adams), IoTuss-DM Liquid (Muro), Medi-Tuss DM Warner Chiclott, Phenergan Dexotromthorpan-nal (Wyeth-Ayrest), Poly-Histine DM Syrup (Bock), Quelidrine Syrup (Abbott), Rondec-DM Oral Drops (Ross), Rondec DM Syrup (Ross) Tusibron-DM (RAM Laboratories), Tussar DM (Rorer Pharmaceuticals) és Tussi-Organidin DM Liquid (Wallace). A Delsym Cough Suppressant Syrup (McNeil Consumer) dextrometorfán polistirexet tartalmaz köhögéscsillapítóként. Feltehetőleg a fenti, dextrometorfánt tartalmazó kereskedelmi termékek mindegyike semleges vagy annál kisebb pH-jú készítmény.

Beckett, A.H. és E.G. Triggs a "Buccal Absorption of Basic Drugs and Its Application as an In Vivo Model of Passive Drug Transfer Through Lipid Membranes" című cikkében [Journal of Pharmaceutics and Pharmacology, Vol. 19, (Supplement) 31S-41S (1967)] kifejti, hogy a nagyobb pH-jú készítmények számottevő részénél a szájon át történő felszívódás jelentősen megnövekszik, ha a készítményt 5 percig a szájban tartva forgatjuk. A dextrometorfán nem szerepel a Beckett és Triggs által vizsgált gyógyszerek között. Beckett és Triggs megállapítása kevésbé alkalmazható a folyékony készítményekre, amelyeket az ember általában nem tart a szájában, hanem gyorsan

lenyeli, és hasonló a helyzet a szilárd termékekkel, például cukorkákkal, amelyek a szájban feloldódnak, és az oldatot gyorsan lenyeljük.

A 4,892,877 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás folyékony köhögéscsillapító készítményeket ismertet, amelyek dextrometorfánt és fenolt tartalmaznak, és pH-juk 5 és 9 közötti. A 4,427,681 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás dextrometorfánt és Avicel^R RC-591-et tartalmazó tixotrop köhögéscsillapító készítményeket ismertet.

A találmány olyan, orális beadásra szánt dextrometorfán készítményekre vonatkozik, amelyek gyorsabban fejtik ki köhögéscsillapító hatásukat, mint a kereskedelemben jelenleg kapható készítmények.

A találmány további tárgya a gyors köhögéscsillapító hatás elérése dextrometorfán készítmények esetén.

A találmány szerinti, orális beadásra szánt gyógyszerkészítmények lényegében a dextrometorfánnak egy biztonságos és hatásos mennyiségéből és egy orális alkalmazásra elfogadható gyógyászati hordozóanyagból állnak, pH-juk körülbelül 8 és körülbelül 11 között van.

A találmány oltalmi körébe tartoznak továbbá olyan, orális beadásra szánt gyógyszerkészítmények, amelyek biztonságos és hatásos mennyiségű dextrometorfánt, biztonságos és hatásos mennyiségű, a fenoltól eltérő, köhögés és nátha elleni hatóanyagokat és egy orális alkalmazásra elfogadható gyógyászati hordozóanyagot tartalmaznak, és pH-juk körülbelül 8 és körülbelül 11 között van.

A találmány oltalmi körébe tartoznak továbbá olyan, orális beadásra szánt gyógyszerkészítmények, amelyek biztonságos és hatásos mennyiségű dextrometorfánt, biztonságos és hatásos mennyiségű fenolt és egy orális alkalmazásra elfogadható gyógyászati hordozóanyagot tartalmaznak, és pH-juk 9 fölött, körülbelül 9 és 11 között van.

Tehát a találmány szerinti készítmények biztonságos és hatásos mennyiségű dextrometorfánt és adott esetben egyéb hatóanyagokat tartalmaznak. A "biztonságos és hatásos mennyiség" a hatóanyag olyan mennyiségét jelenti, amely elég nagy ahhoz, hogy határozott pozitív változást idézzon elő a kezelendő állapotban, de kellőképpen kicsi ahhoz, hogy (egy ésszerű hatás/kockázat aránnyal) elkerüljünk a gyógyászati megítélés körébe eső súlyos mellékhatásokat. A hatóanyag biztonságos és hatásos mennyisége függ a kezelendő beteg korától és fizikai állapotától, a kezelendő állapot súlyosságától, a kezelés időtartamától, az egyidejűleg alkalmazott egyéb terápiáktól és más hasonló tényezőktől.

A dextrometorfán ismert köhögéscsillapító hatású szer. A "dextrometorfán" kifejezésen racemtorfant, 17-metil-3-metoxi-morfinant [dl-cisz-1,3,4,9,10,10a-hexahidro-10,4a-(imino-etano)-11-metil-6-metoxi-2H-fenantrén, (A) képletű vegyület] és gyógyászatilag elfogadható sóit értjük. A dextrometorfán sói közül előnyösen alkalmazhatók a hidrobromidok.

A találmány szerinti készítmények előnyösen körülbelül 1 - körülbelül 50 mg, még előnyösebben körülbelül 2,5 - körülbelül 30 mg dextrometorfánt tartalmaznak dózisonként. A folyékony ké-

szítmények előnyösen körülbelül 0,02 - körülbelül 1,5 %, még előnyösebben körülbelül 0,05 - körülbelül 1 %, a legelőnyösebben körülbelül 0,1 - körülbelül 0,3 % dextrometorfánt tartalmaznak. A folyékony készítmények szokásos dózisa körülbelül 1 - körülbelül 30 ml. A köhögés elleni szirup dózisa még előnyösebben körülbelül 5 - körülbelül 20 ml, a köhögés elleni koncentrált spray dózisa pedig körülbelül 2 - körülbelül 5 ml, a legelőnyösebben körülbelül 3,5 ml.

A találmány szerinti előnyös gyógyszerkészítmények lényegében biztonságos és hatásos mennyiségű dextrometorfánból és egy orális alkalmazásra elfogadható gyógyászati hordozóanyagból állnak, pH-juk körülbelül 8 és körülbelül 11 között, előnyösen körülbelül 8,4 és körülbelül 10 között, még előnyösebben körülbelül 8,5 és körülbelül 9,5 között van, a legelőnyösen körülbelül 9. A találmány szerinti további előnyös készítmények biztonságos és hatásos mennyiségű dextrometorfánt, biztonságos és hatásos mennyiségű, a fenoltól eltérő, köhögés és megfűlés elleni hatóanyagokat és egy orális alkalmazásra elfogadható gyógyászati hordozóanyagot tartalmaznak, pH-juk körülbelül 8 és körülbelül 11 között, előnyösen körülbelül 8,4 és körülbelül 10 között, még előnyösebben körülbelül 8,5 és körülbelül 9,5 között van, a legelőnyösen körülbelül 9. A találmány szerinti további előnyös készítmények biztonságos és hatásos mennyiségű dextrometorfánt, biztonságos és hatásos mennyiségű fenolt és egy orális alkalmazásra elfogadható gyógyászati hordozóanyagot tartalmaznak, pH-juk 9 fölötti, körülbelül 9 és 11 között, előnyösen körülbelül 9,5 és körülbelül 10 között, még előnyö-

sebben körülbelül 9,1 és körülbelül 9,5 között van.

Azt tapasztaltuk, hogy a találmány szerinti készítményekkel gyorsabban érhető el és hosszabb ideig fennmarad a dextrometorfán terápiásan hatásos vérszintje és/vagy a dextrometorfán csúcsszintje a vérben magasabb lesz, mint ami a hagyományos, alacsonyabb pH-jú dextrometorfán készítményekkel elérhető.

A találmány szerinti készítmények előnyösen megfelelően nagy bázisos pufferhatást fejtenek ki, amely elegendő a száj és torok nedvei és nyálkahártyái által kifejtett hatás közömbösítéséhez, így a készítmény a nyállal elkeveredve megtartja a fenti tartományokba eső pH értékét, mialatt a szájban és a torokban tartózkodik. Tehát a találmány szerinti készítmények bázisos pufferhatása egységdózisonként legalább 0,01 milliekvivalens (mEq), előnyösen körülbelül 0,05 - körülbelül 2,5 mEq/egységdózis, még előnyösebben körülbelül 0,1 - körülbelül 1,5 mEq/egységdózis.

A találmány szerinti készítmények előnyösen olyan gyógyszeratípusok elfogadható hordozóanyagot tartalmaznak, amely gyógyszeratípusok elfogadható pufferrendszert tartalmaz. Ez lehet például monohidrogén- és dihidrogén-foszfátok keverékéből álló foszfátos pufferrendszer, nátrium-hidroxid/glicin vagy karbonát/hidrokarbonát pufferrendszer. A találmány szerinti készítményekben előnyösen alkalmazhatók a foszfátos pufferrendszerek.

A találmány szerinti készítményekben alkalmazható hordozóanyagok egyik előnyös komponense a mikrokristályos cellulóz vagy annak (karboxi-metil)-cellulóz-nátriummal alkotott keveréke. A

mikrokristályos cellulóz és (karboxi-metil)-cellulóz-nátriummal alkotott keveréke Avicel^R márkaneven beszerezhető az FMC Corporation-tól. E keverékekben a mikrokristályos cellulóz és a (karboxi-metil)-cellulóz-nátrium aránya körülbelül 20:1 és körülbelül 1:1, előnyösen körülbelül 15:1 és körülbelül 3:1, még előnyösebben körülbelül 10:1 és körülbelül 5:1 között van.

A mikrokristályos cellulóznak (karboxi-metil)-cellulóz-nátriummal alkotott egyik előnyös, kereskedelemben kapható keveréke az Avicel^R RC591 mikrokristályos cellulóz, forgalmazza az FMC Corporation, Food and Pharmaceutical Products Division, Philadelphia, Pennsylvania. Az Avicel^R RC591 egy kolloid, amelyben körülbelül 89 % mikrokristályos cellulóz gél körülbelül 11 % szárított (karboxi-metil)-cellulóz-nátriummal van elkeverve; ez a termék vízben jól diszpergálható. Vízben, szerves oldószerekben és híg savakban nem, híg lúgokban részlegesen oldódik. Kémiai és fizikai jellemzői: száradási veszteség a szállítás során kisebb mint 6 %; nehézfémek: kevesebb mint 10 ppm; az 1,2 %-os oldat viszkozitása 65 ± 1 %; részecskeméret: szitamaradék a 0,250 mm lyukbőségű szitán kisebb mint 0,1 %, a 0,044 mm lyukbőségű szitán kisebb mint 20 %; átlagos részecskeméret körülbelül 28 mikrométer. Szórósűrűsége laza töltéssel körülbelül $0,6 \text{ g/cm}^3$, tömör töltéssel körülbelül $0,8 \text{ g/cm}^3$. Sűrűsége 1,55, hamutartalma körülbelül 2 %, a 2 %-os vizes diszperzió pH-ja 6 - 8. A termék részletesebb leírása megtalálható az FMC Corporation L-318 számú, "Avicel^R RC-CL mikrokristályos cellulóz" című termékismertetőjében.

A találmány szerinti készítmények a mikrokristályos cel-

lulózból vagy annak (karboxi-metil)-cellulóz-nátriummal alkotott keverékéből előnyösen körülbelül 0,5 - körülbelül 3 %-ot, még előnyösebben körülbelül 1 - körülbelül 1,5 %-ot tartalmaznak.

A találmány szerinti készítmények orális beadással alkalmazhatók. Ezen készítmények közé tartoznak az előnyösen alkalmazható folyékony készítmények, különösen a vizes alapúak, így például szirupok, sprayk és cseppek. Ugyancsak előnyösen alkalmazhatók a szilárd, a szájban feloldódó vagy szétrágható készítmények, így például cukorkák, rágócukorkák, porok vagy rágótabletták. E szilárd dózisformák pH-ját úgy határozzuk meg, hogy a dózisformát a szilárd készítményt mesterséges nyálban 10 %-os koncentrációban feloldjuk, és az így kapott oldat vagy szuszpenzió pH-ját mérjük. A mesterséges nyál összetétele megtalálható Fusayama, T., T. Katayori és S. Nomoto "Artificial Salvia" című cikkében [Journal of Dental Research, 42, 1183-1197 (1963)].

A dextrometorfán a találmány szerinti készítmények pH-ján vízben viszonylag rosszul oldódik. Ezért előnyös, ha a hordozóanyag megfelelő mennyiségű, egy vagy több koszolvenst (társoldószert) tartalmaz annak elősegítésére, hogy a készítmény dextrometorfán-tartalma a szájüregben feloldódjék. E célra előnyösen alkalmazható koszolvensek az etanol, propilénglikol, polietilénglikol, glicerín és szorbit; ezek közül különösen előnyös az etanol, propilénglikol és a glicerín.

A találmány szerinti folyékony készítmények hordozóanyaga előnyösen tartalmaz néhányat az alábbi opcionális adalékanyagok

közül: víz; édesítőszer, mint szacharóz, kukoricaszirup, invertcukor, dextróz, szacharin-nátrium, aszpartám, szorbit, méz vagy magnasweet; aromás adalékok, mint mentol, anetol (p-metoxi-propenilbenzol), kámfor, timol (4-izopropil-1-metil-fenol), metil-szalicilát, eukaliptuszolaj vagy borsmentaolaj; egyéb ízesítőszer; sűrítőszer, mint (karboxi-metil)-cellulóz, (karboxi-metil)-cellulóz-nátrium, cellulóz, glicerín vagy polietilén-glikol; színezékek; tartósítószer, mint nátrium-benzoát vagy cetil-piridinium-klorid; vegyes adalékok, mint kálium-szorbát, nátrium-klorid, titán-dioxid, poliszorbát 80, nátrium-citrát, nátrium-hidrogén-karbonát, nátrium-hidroxid, alumínium-hidroxid vagy magnézium-hidroxid.

A találmány szerinti szilárd készítmények hordozóanyaga előnyösen tartalmaz egy vagy több, a folyékony készítményeknél felsorolt opcionális adalékanyagot, s azon kívül tartalmazhat néhányat az alábbi opcionális adalékanyagok közül: szilárd hígítók, kötőanyagok, dezintegráló (szétesést könnyítő) és opakizáló (zavarosító) szerek, mint például szilícium-dioxid, talkum, povidone [poli(vinil-pirrolidon)], kaolin, dikalcium-foszfát, kalcium-szulfát, laktóz, keményítő; és vegyes adalékok, mint akácmézga, capsicum, mannit, nátrium-alginát, algin-sav, veegum, guar gum, zselatin, etil-cellulóz, magnézium-sztearát, bentonit, nátrium-lauril-szulfát.

A találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak továbbá egy vagy több más, a köhögés és/vagy nátha kezelésére szolgáló hatóanyagot. E célra előnyösen használhatók a kereskedelmi forgalomban lévő termékekben a köhögéscsillapító szerekkel

szokásosan együtt alkalmazott hatóanyagok, így például anti-hisztaminok, hörgőtágítók, decongestiv (pangáscsökkentő) szerek, köptetők, helyi érzéstelenítők, gyulladásgátlók és fájdalomcsillapítók. Az alábbiakban felsorolunk néhány példát a találmány szerinti készítményekben adott esetben alkalmazható hatóanyagokra és egységdózisonként előnyösen felhasználandó mennyiségekre: antihisztaminok, mint például klórmelipramin, (előnyösen körülbelül 1 - körülbelül 8 mg, még előnyösebben körülbelül 2 - körülbelül 4 mg) és sói (például maleát), diphenhydramin (előnyösen körülbelül 6 - körülbelül 50 mg, még előnyösebben körülbelül 12 - körülbelül 25 mg) és sói (például hidroklorid), brómfeniramin (előnyösen körülbelül 1 - körülbelül 8 mg, még előnyösebben körülbelül 2 - körülbelül 4 mg) és sói, doxylamin (előnyösen körülbelül 2 - körülbelül 20 mg, még előnyösebben körülbelül 6 - körülbelül 12 mg) és sói (például szukcinát), triprolidin (előnyösen körülbelül 0,5 - körülbelül 4 mg, még előnyösebben körülbelül 1 - körülbelül 3 mg) és sói (például hidroklorid); hörgőtágítók, mint például efedrin (előnyösen körülbelül 5 - körülbelül 50 mg, még előnyösebben körülbelül 10 - körülbelül 25 mg) és sói (például hidroklorid, szulfát), pangáscsökkentők, mint például pseudo-efedrin (előnyösen körülbelül 10 - körülbelül 100 mg, még előnyösebben körülbelül 30 - körülbelül 60 mg) és sói (például hidroklorid), fenilefrin (előnyösen körülbelül 2 - körülbelül 20 mg, még előnyösebben körülbelül 5 - körülbelül 10 mg) és sói (például hidroklorid), fenil-propanolamin (előnyösen körülbelül 5 - körülbelül 50 mg, még előnyösebben körülbelül 12 - körülbelül

25 mg) és sói (például hidroklorid), köptetők, mint például guaifenesin (előnyösen körülbelül 50 - körülbelül 400 mg, még előnyösebben körülbelül 100 - körülbelül 200 mg), helyi érzéstelenítők, például anesztezin [p-(etil-amino)-benzoát, előnyösen körülbelül 1 - körülbelül 25 mg, még előnyösebben körülbelül 2 - körülbelül 15 mg], fenol (előnyösen körülbelül 10 - körülbelül 150 mg, még előnyösebben körülbelül 20 - körülbelül 50 mg), diklonine (előnyösen körülbelül 1 - körülbelül 10 mg, még előnyösebben körülbelül 2 - körülbelül 4 mg) és sói (például hidroklorid), lidokain (előnyösen körülbelül 2 - körülbelül 20 mg, még előnyösebben körülbelül 4 - körülbelül 10 mg) és sói (például hidroklorid), butakaine (előnyösen körülbelül 5 - körülbelül 50 mg, még előnyösebben körülbelül 10 - körülbelül 20 mg) és sói (például szulfát, hidroklorid), benzil-alkohol (előnyösen körülbelül 50 - körülbelül 750 mg, még előnyösebben körülbelül 100 - körülbelül 500 mg) dikucaïne (előnyösen körülbelül 0,1 - körülbelül 4 mg, még előnyösebben körülbelül 0,5 - körülbelül 2 mg) és sói (például hidroklorid), tetracaine (előnyösen körülbelül 0,1 - körülbelül 4 mg, még előnyösebben körülbelül 0,5 - körülbelül 2 mg) és sói (például hidroklorid), nátrium-fenolát (előnyösen körülbelül 10 - körülbelül 150 mg, még előnyösebben körülbelül 20 - körülbelül 50 mg), szalicil-alkohol (előnyösen körülbelül 20 - körülbelül 200 mg, még előnyösebben körülbelül 50 - körülbelül 100 mg), hexil-rezorcín (előnyösen körülbelül 1 - körülbelül 10 mg, még előnyösebben körülbelül 2 - körülbelül 4 mg) vagy mentol (előnyösen körülbelül 2 - körülbelül 50 mg, még előnyösebben

körülbelül 5 - körülbelül 25 mg); gyulladásgátlók és fájdalomcsillapítók, mint például acetaminofen (előnyösen körülbelül 60 - körülbelül 1000 mg, még előnyösebben körülbelül 300 - körülbelül 650 mg), ibuprofen (előnyösen körülbelül 100 - körülbelül 800 mg, még előnyösebben körülbelül 200 - körülbelül 400 mg) és sói (például nátrium-sók), aszpirin (előnyösen körülbelül 75 - körülbelül 1000 mg, még előnyösebben körülbelül 300 - körülbelül 650 mg) és sói (például nátrium-sók), vagy naproxán (előnyösen körülbelül 75 - körülbelül 500 mg, még előnyösebben körülbelül 125 - körülbelül 300 mg) és sói (például nátriumsók).

A találmány további tárgya eljárás emberek vagy kisebb állatok köhögésének kezelésére vagy megelőzésére a fenti készítmények egyikének orális úton történő beadásával. A találmány szerinti eljárásban a dextrometorfánból alkalmazott napi dózis előnyösen körülbelül 0,1 - körülbelül 10 mg/testtömeg-kg, még előnyösebben körülbelül 0,5 - körülbelül 5 mg/testtömeg-kg, a legelőnyösebben körülbelül 1 - körülbelül 3 mg/testtömeg-kg. A dextrometorfán-készítményt a paciensnek naponta körülbelül 1 - körülbelül 10, előnyösen naponta körülbelül 2 - körülbelül 8, még előnyösebben naponta körülbelül 3 - körülbelül 6 alkalommal adjuk be orálisan.

Az alábbi példák a találmány további szemléltetésére szolgálnak, annak oltalmi körét nem korlátozzák. A folyékony és tablettás készítményeket a szokásos eljárásokkal állítjuk elő.

1. PéldaFolyékony köhögéscsillapító készítmény

<u>Összetevők</u>	<u>Mennyiség 15 ml-es dózisban</u>
Dextrometorfán HBr	30,0 mg
Propilénglikol	1,74 g
Etanol (95 %-os)	1,5 ml
Mentol (természetes)	12,5 mg
Eukaliptuszolaj	7,55 mg
Izesítőszer	0,05 ml
Szacharóz	7,65 g
(Karboxi-metil)-cellulóz (CMC)	7,5 mg
Mikrokristályos cellulóz és	
nátrium CMC (Avicel R RC591, FMC)	187,5 mg
Polisorbate 80	3,0 mg
Glicerín	300,0 mg
Szorbit	300,0 mg
F, D és C Red No.40	3,0 mg
Glicin	28,2 mg
Nátrium-hidroxid	7,8 mg
Tisztított víz	szükség szerint

A fenti folyékony köhögéscsillapító készítményt általában úgy állítjuk elő, hogy különálló folyadékfázisokat képezünk az alábbi komponensek összekeverésével: (1) dextrometorfán HBr, propilénglikol, etanol, mentol, eukaliptuszolaj és ízesítőszer; (2) szacharóz, CMC, Avicel, polisorbate 80, glicerín, szorbit és a víz egy része; és (3) színezékek, glicin, nátrium-hidroxid és a víz egy része. A három folyadékfázist azután a víz fenn-

maradó részével összekeverve megkapjuk a folyékony köhögéscsillapító készítményt.

2. Példa

Folyékony köhögéscsillapító készítmény

<u>Összetevők</u>	<u>Mennyiség 15 ml-es dózisban</u>
Dextrometorfán HBr	15,0 mg
Propilénglikol	777,0 mg
Etanol (95 %-os)	1,5 ml
Polietylénglikol (Carbowax 400)	750,0 mg
Izesítőszer	0,05 ml
F, D és C Red No.40	5,1 mg
Dinátrium-hidrogén-foszfát	231,0 mg
Szacharin-nátrium	22,5 mg
Tisztított víz	szükség szerint

3. Példa

Folyékony köhögéscsillapító készítmény

<u>Összetevők</u>	<u>Mennyiség 15 ml-es dózisban</u>
Dextrometorfán HBr	30,0 mg
Propilénglikol	1,74 g
Etanol (95 %-os)	1,5 ml
Mentol (természetes)	22,5 mg
Eukaliptuszosaj	7,5 mg
Izesítőszer	0,05 ml
F, D és C Red No.40	5,1 mg
Dinátrium-hidrogén-foszfát	231,0 mg
Szacharin-nátrium	30,0 mg

Szacharóz	8,16 g
Glicerín	750,0 mg
Nátrium-hidroxid	3,0 mg
Tisztított víz	szükség szerint

4. PéldaFolyékony köhögéscsillapító készítmény

<u>Összetevők</u>	<u>Mennyiség 15 ml-es dózisban</u>
Dextrometorfán HBr	30,0 mg
Szacharóz	8,16 g
(Karboxi-metil)-cellulóz (CMC)	7,5 mg
Mikrokristályos cellulóz és nátrium CMC (Avicel ^R RC591, FMC)	187,5 mg
Polisorbate 80	3,0 mg
Glicerín	300,0 mg
Szorbit	300,0 mg
F, D és C Red No.40	3,0 mg
Dinátrium-hidrogén-foszfát	231,0 mg
Nátrium-hidroxid	3,6 mg
Szacharin-nátrium	30,0 mg
Etanol (95 %-os)	1,5 ml
Propilénglikol	1,74 g
Mentol (természetes)	22,5 mg
Eukaliptuszolaj	7,5 mg
Izesítőszer	0,05 ml
Tisztított víz	szükség szerint

5. PéldaFolyékony köhögéscsillapító készítmény

<u>Összetevők</u>	<u>Mennyiség 15 ml-es dózisban</u>
Dextrometorfán HBr	20,0 mg
Szacharóz	8,16 g
CMC	7,5 mg
Mikrokristályos cellulóz és nátrium CMC (Avicel R RC591, FMC)	187,5 mg
Polisorbate 80	3,0 mg
Glicerín	300,0 mg
Szorbit	300,0 mg
F, D és C Red No.40	3,0 mg
Dinátrium-hidrogén-foszfát	231,0 mg
Nátrium-hidroxid	5,0 mg
Szacharin-nátrium	30,0 mg
Propilénglikol	1,74 g
Fenol	100,0 mg
Etanol (95 %-os)	1,5 ml
Mentol (természetes)	22,5 mg
Eukaliptuszolaj	7,5 mg
Izesítőszer	0,05 ml
Tisztított víz	szükség szerint

6. PéldaFolyékony köhögéscsillapító készítmény

<u>Összetevők</u>	<u>Mennyiség 15 ml-es dózisban</u>
Dextrometorfán HBr	30,0 mg

Propilénglikol	777,0 mg
Etanol (95 %-os)	1,5 ml
Szacharóz	8,16 g
CMC	7,5 mg
Mikrokristályos cellulóz és	
nátrium CMC (Avicel R RC591, FMC)	187,5 mg
Polisorbate 80	3,0 mg
Glicerín	300,0 mg
Izesítőszer	0,05 ml
F, D és C Red No.40	5,1 mg
Dinátrium-hidrogén-foszfát	231,0 mg
Nátrium-hidroxid	3,6 mg
Szacharin-nátrium	22,5 mg
Tisztított víz	szükség szerint

7. PéldaFolyékony köhögéscsillapító készítmény

<u>Összetevők</u>	<u>Mennyiség 15 ml-es dózisban</u>
Dextrometorfán HBr	30,0 mg
Propilénglikol	1,74 g
Etanol (95 %-os)	1,5 ml
Mentol (természetes)	22,5 mg
Eukaliptuszolaj	7,5 mg
Szacharóz	8,16 g
CMC	7,5 mg
Mikrokristályos cellulóz és	
nátrium CMC (Avicel R RC591, FMC)	187,5 mg

Polisorbate 80	3,0 mg
Izesítőszer	0,05 ml
F, D és C Red No.40	5,1 mg
Dinátrium-hidrogén-foszfát	231,0 mg
Szacharin-nátrium	30,0 mg
Glicerín	300,0 mg
Nátrium-hidroxid	3,6 mg
Tisztított víz	szükség szerint

8. PéldaFolyékony köhögéscsillapító készítmény

<u>Összetevők</u>	<u>Mennyiség 15 ml-es dózisban</u>
Dextrometorfán HBr	25,0 mg
Szacharóz	8,16 g
Glicerín	300,0 mg
Szorbit	300,0 mg
F, D és C Red No.40	3,0 mg
Dinátrium-hidrogén-foszfát	231,0 mg
Nátrium-hidroxid	3,6 mg
Szacharin-nátrium	30,0 mg
Propilén-glikol	1,74 g
Etanol (95 %-os)	1,5 ml
Mentol	22,5 mg
Eukaliptuszolaj	7,5 mg
Izesítőszer	0,05 ml
Tisztított víz	szükség szerint

9. PéldaFolyékony köhögéscsillapító készítmény

<u>Összetevők</u>	<u>Mennyiség 15 ml-es dózisban</u>
Dextrometorfán HBr	30,0 mg
Szacharóz	8,16 g
Glicerín	300,0 mg
Szorbit	300,0 mg
F, D és C Red No.40	3,0 mg
Dinátrium-hidrogén-foszfát	231,0 mg
Nátrium-hidroxid	3,6 mg
Szacharin-nátrium	30,0 mg
Propilénglikol	1,74 g
Fenol	100,0 mg
Etanol (95 %-os)	1,5 ml
Mentol	22,5 mg
Eukaliptuszolaj	7,5 mg
Izesítőszer	0,05 ml
Tisztított víz	szükség szerint

10. PéldaPréselt szilárd köhögéscsillapító készítmény

<u>Összetevők</u>	<u>Mennyiség 2,25 g-os cukorkában</u>
Dextrometorfán bázis	5,0 mg
Anesztezin	1,25 mg
Talkum	90,0 mg
Izesítőszer	15,8 mg
Caramel B & C No.40	69,4 mg

Trinátrium-foszfát-dodekahidrát	40,0 mg
Magnézium-sztearát	45,0 mg
Szacharin	15,0 mg
Emdex	szükség szerint

11. PéldaFolyékony spray köhögéscsillapító készítmény

<u>Összetevők</u>	<u>Mennyiség 3,5 ml-es dózisban</u>
Dextrometorfán bázis	25,0 mg
Propilénglikol	0,7 ml
Etanol (95 %-os)	1,05 ml
Polietilénglikol (Carbowax 400)	0,7 ml
Szacharin-nátrium	5,25 mg
Izesítőszer	0,012 ml
F, D és C Red No.40	1,19 mg
Fenol	75,0 mg
Tisztított víz	szükség szerint

12. PéldaFolyékony spray köhögéscsillapító készítmény

<u>Összetevők</u>	<u>Mennyiség 3,5 ml-es dózisban</u>
Dextrometorfán bázis	10,0 mg
Propilénglikol	0,7 ml
Etanol (95 %-os)	0,7 ml
Polietilénglikol (Carbowax 400)	0,7 ml
Nátrium-dihidrogén-foszfát	8,4 mg
Szacharin-nátrium	7,0 mg

Izesítőszer	0,14 ml
F, D és C Red No.40	1,19 mg
Tisztított víz	szükség szerint

A 12. példa szerinti folyadékot úgy készítjük, hogy a dextrometorfán bázist keverés közben hozzáadjuk a propilénlikolhoz, majd keverés közben fokozatosan hozzáadjuk a polietilénlikolt, az alkoholt, az ízesítőszeret és a szacharin-nátriumot. A nátrium-dihidrogén-foszfátot 10 %-os vizes oldatban, ugyancsak keverés közben adjuk hozzá. Ezután keverés közben hozzáadjuk a színezék vizes oldatát és a megfelelő térfogatra kiegészítő vízmennyiséget.

A szakmában jártasak számára nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti eljárás fenti megvalósítására kézenfekvő változtatásokkal elvégezhető az oltalmi kör sérelme nélkül.

S Z A B A D A L M I I G É N Y P O N T O K

1. Orális beadásra szánt köhögéscsillapító gyógyszerkészítmény egységdózisformában, azzal jellemezve, hogy biztonságos és hatásos mennyiségű dextrometorfánt valamint egy orális beadás céljára elfogadható gyógyászati hordozóanyagot tartalmaz, és pH-ja 8 és 11, előnyösen 8,4 és 10 közötti.

2. Orális beadásra szánt köhögéscsillapító gyógyszerkészítmény egységdózisformában, azzal jellemezve, hogy biztonságos és hatásos mennyiségű dextrometorfánt, egy biztonságos és hatásos mennyiségű másik, fenoltól eltérő köhögés/nátha elleni hatóanyagot — előnyösen egy antihisztamint, hörgőtágító, pangáscsökkentő, köptető, helyi érzéstelenítő vagy gyulladás-gátló/fájdalomcsökkentő hatású anyagot — valamint egy orális beadás céljára elfogadható gyógyászati hordozóanyagot tartalmaz, és pH-ja 8 és 11, előnyösen 8,4 és 10 közötti.

3. Orális beadásra szánt köhögéscsillapító gyógyszerkészítmény egységdózisformában, azzal jellemezve, hogy biztonságos és hatásos mennyiségű dextrometorfánt, biztonságos és hatásos mennyiségű, előnyösen dózisonként 20 - 50 mg fenolt valamint egy orális beadás céljára elfogadható gyógyászati hordozóanyagot tartalmaz, és pH-ja 9 és 11 közötti, előnyösen 9 és 10 közötti, de 9-nél nagyobb érték.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy bázisos puffer-erőssége legalább 0,01, előnyösen 0,05 - 2,5 milliekvivalens (mEq) bázis/dózis, és dózisonként 1 - 50 mg, előnyösen 2,5 - 30 mg dextrometorfánt tartalmaz.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy vizes alapú folyadék, amely előnyösen 0,5 - 3 % Avicel^R RC591-et is tartalmaz.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy egy további köhögés/nátha elleni hatóanyagot tartalmaz, és pedíg dózisonként 1 - 8 mg klórfeniramint, 6 - 50 mg difenhidramint, 1 - 8 mg brómfeniramint, 2 - 20 mg doxilamint, 0,5 - 4 mg triprolidint, 5 - 50 mg efedrint, 10 - 100 mg pszeudoefedrint, 2 - 20 mg fenilefedrint, 5 - 50 mg fenil-propanolamint, 50 - 400 mg guaifenesint, 1 - 25 mg anesztezint, 1 - 10 mg diclonint, 2 - 20 mg lidokaint, 5 - 50 mg butacaint, 50 - 750 mg benzil-alkoholt, 0,1 - 4 mg dibukaint, 0,1 - 4 mg tetrakaint, 10 - 150 mg nátrium-fenolátot, 20 - 200 mg szalicil-alkoholt, 1 - 10 mg hexilrezorcint, 2 - 50 mg mentolt, 60 - 1000 mg acetaminofent, 100 - 800 mg ibuprofent, 75 - 1000 mg aszpirint vagy 75 - 500 mg naxoprent vagy ezek keverékeit.

7. Dextrometorfán alkalmazása egy, az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti készítmény előállítására, amely köhögés kezelésére vagy megelőzésére embereknek orálisan beadható.

A meghatalmazott:

Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153 6738, Fax: 153 3661

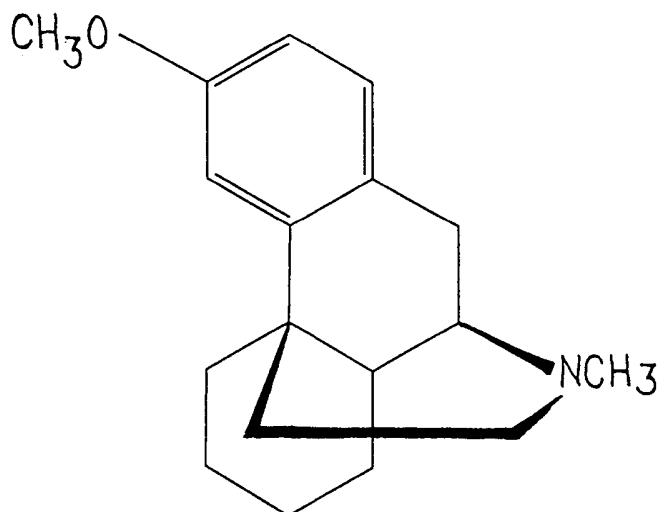
1. lap vagy
levezető

12521/93

22708

57.341/BE

1/1



(A)

Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153 3713 / Fax: 153 3664