



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

87525

O (15) Patenti julkaisu
Patent publicat SS 01 1983

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

A 61K 31/485, 47/32

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	864975
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	05.12.86
(24) Alkupäivä - Löpdag	05.12.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	10.06.87
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.10.92
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
09.12.85 US 806879 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Ciba-Geigy AG, 4002 Basel, Switzerland, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Fischer, Franz Xaver, Höhenstrasse 27, 4125 Riehen, Switzerland, (CH)
2. Khanna, Satish Chandra, Rütistrasse 26, 4103 Bottmingen, Switzerland, (CH)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä dekstrometorfaanihydrobromidin ohjatusti hidasluovutteisen farmaseuttisen hartsikoostumuksen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av en farmaceutisk hartskomposition med kontrollerad fördröjd frigivning av dekstrometorfanhydrobromid

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 65910 (A 61K 9/14), FR B 1413851 (A 61k), US A 2990332 (424-79),
US A 4221778 (A 61K 47/00)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Tämä keksintö koskee dekstrometorfaanin ohjatusti hidasluovutteista farmaseuttista koostumusta, joka muodostuu polystyreenisulfonaattihartsista, joka on ristiinkytetty noin 3 % - noin 10 %:n kanssa divinyylibentseeniä, keskimääräisen partikkelikoon ollessa ainakin 40 μ m ja vähemmän kuin 100 μ m ja johon dekstrometorfaania on lisätty suhteessa, joka ilmoitettuna dekstrometorfaanihydrobromidin ja hartsin painomääränä on noin 1:6 - noin 1:10, ja ainakin yhdestä farmaseuttisesti hyväksyttävästä apuaineesta.

Denna uppfinning avser en farmaceutisk komposition av dekstrometorfan med kontrollerat fördröjd frigivning, vilken omfattar ett polystyren-sulfonatharts, vilket är tvärbundet med ungefär 3 % - ungefär 10 % divinylbensen, vilket har en partikelstorlek av i medeltal åtminstone 40 μ m och mindre än 100 μ m och till vilket dekstrometorfan tillsatts i ett förhållande, vilket angivet som viktmängder av dekstrometorfan till harts är ungefär 1:6 - ungefär 1:10, och åtminstone ett farmaceutiskt godtagbart hjälpmedel.

Menetelmä dekstrometorfaanihydrobromidin ohjatusti hidasluovutteisen farmaseuttisen hartsikoostumuksen valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee hidasluovutteisten ja ohjatusti vapautuvien farmaseuttisten koostumuksien valmistamiseksi. Monien hartsiperustaisten aineiden on tiedetty muodostavan komplekseja ionilääkeaineiden kanssa, jotka sittemmin vapautuvat mahasuolialueella ohjatulla nopeudella, joka on tavallisilla lääkeaineiden käyttösysteemeillä havaittua alhaisempi, kuten tableteilla, siirapeilla, liuoksilla, jne. Esimerkiksi US-patentti 2,990,332 käsittelee farmaseuttisia koostumuksia, jotka muodostuvat kationinvaihtohartsille adsorboiduista yhdisteistä, jossa kationinvaihtoharts on sulfonoitu styreeni-divinyylibentseeni-kopolymeeri, johon on lisätty erilaisia peruslääkeaineita, kuten amfetamiineja, atropiinia, skopolamiinia, kodeiinia ja muita. Näiden koostumusten vapautumisominaisuuksien on osoitettu olevan epätyyydyttävät, koska niillä saadaan ainoastaan lyhyt viivästyminen lääkeaineen vapautumisessa maha-suolialueella.

US-patentissa 4,221,778 on esitetty, että selektiivinen, pidennetty ja jatkuva lääkeaineen vapautuminen fysiologisissa olosuhteissa, kuten sellaisissa, jotka vallitsevat mahasuolialueella, saavutetaan käyttämällä diffuusiosuojuspäällysteitä ioninvaihtohartsilääkeainekompleksin partikkeleille. Esimerkiksi US-patentti 4,221,778 kuvaa Amberlite® XE-69 (=IRP 69) dekstrometorfaanikoostumusta, joka on päällystetty etyyliselluloosa-kasviöljykerroksella.

Kuitenkin sulfonoitujen hartsien päällystysprosessiin liittyy tiettyjä haittoja, koska geelityyppiset divinyylibentseenisulfonihappohartsit turpoavat kun ne laitetaan veteen ja kutistuvat tilavuudestaan kuivuessaan. Tämä ominaisuus on ei-toivottava valmistettaessa diffuusiosuojuspäällystyslääkeaine-hartsikompleksin partikkeleille.

Päällystys kuoriutuu partikkeleista heti kun ne suspendoidaan liuottavaan väliaineeseen, koska ne absorboivat väliai-

netta ja turpoavat nopeasti. Yritykset päällystä partikkelit turvonneina epäonnistuvat, koska partikkelit eivät leiju tyydyttävästi päällystyslaitteessa. Ratkaisu tähän ongelmaan on ehdotettu julkaisussa J. Pharm. Sc. Vol. 70, Nr. 4, 1981, sivut 379-384. Hartsilääkeainekompleksimatriisi täytetään ainakin osittain liukoiseksi tekevillä aineilla, kuten polyetyleeniglykolilla, joka estää ioninvaihtohartsin turpoamisen.

Tämän keksinnön kohteena ovat hidastetusti ja ohjatusti vapautuvien dekstrometorfaanikoostumusten valmistus, joihin liittyy lääkeaineen vapautumisen kohtuullinen viivästyminen vesipitoisessa liuoksessa. Tämän keksinnön mukaisella valmistusmenetelmällä vältetään lisämenetelmävaiheet, kuten päällistäminen ja hartsimatriisin täyttäminen liukoiseksi tekevillä aineilla, kuten polyetyleeniglykolilla.

Yllättäen nämä seikat on voitu toteuttaa valmistamalla dekstrometorfaanikoostumus, joka sisältää geelityyppistä sulfonoidusta polystyreeni-divinyylibentseenikopolymeerista muodostuvaa kationinvaihtohartsia määrässä, joka ylittää dekstrometorfaanin painomäärän ainakin viisinkertaisesti.

Tämän keksinnön kohteena on siten menetelmä, joka on tunnettu siitä, että valmistetaan farmaseuttisesti hyväksyttävän kationisen, geelityyppisen, mikrohuokoisen ioninvaihtohartsin, joka muodostuu sulfonoidusta polystyreenikopolymeerista, joka on ristiinkytetty noin 4-8 painoprosentin kanssa divinyylibentseeniä laskettuna kuivan hartsin painosta, ja jossa ainakin 95 % mainituista hartsipartikkeleista kuivana on keskimääräistä partikkelikokoa n. 40-100 μm , kompleksi dekstrometorfaanihydrobromidin kanssa painosuhteessa 1:6 - 1:10, ilmaistuna dekstrometorfaanihydrobromidin ja hartsin Na-muodon painosuhteelle, ja tämä kompleksi muodostetaan farmaseuttiseksi koostumukseksi käyttäen ainakin yhtä farmaseuttisesti hyväksyttävää apuainetta.

Farmaseuttiset koostumukset ovat käyttökelpoisia yskänlääkevalmisteina.

Yleiset määritelmät ja käsitteet, joita käytetään tämän keksinnön selityksessä, saavat mieluummin seuraavat merkitykset:

Kationinen, mikrohuokoinen ioninvaihtoharts, joka on sulfo-
noitu polystyreeni-divinyylilientseeni-kopolymeeri, pystyy
vaihtamaan vesipitoisessa liuoksessa yksi- tai kaksiarvoiset
kationit, erityisesti natriumionit, kvaternääriseksi deks-
trometorfaanihappoadditiosuolaksi.

Farmaseuttisessa koostumuksessa olevan hartsin keskimääräinen partikkelikoko on kuivana noin 35-150 μm (100-500 mesh). Edullinen keskimääräinen partikkelikoko on 40 - 100 μm , vielä mieluummin se on 40-80 μm ja kaikkein edullisimmin on 50-70 μm ainakin 95 % ja kaikkein mieluummin 98 % hartsipartikkeleista on edellä esitettyjen rajojen puitteissa. Toivottu partikkelikoko saadaan jauhamalla rakeet tavanomaisilla jauhatusmenetelmillä. Huokosen halkaisija kuivana on noin 0,5 - 1,5 nm.

Mikrohuukoiset ioninvaihtohartsit, joita käytetään tämän keksinnön mukaisissa farmaseuttisissa koostumuksissa, turpoavat vesipitoisessa liuoksessa. Hartsin ioninvaihtokapasiteetti on ainakin 4,3 meq/g s ja se on vahvasti hapan.

Edellä mainitut olosuhteet tavataan tänä päivänä hartseilla, jotka tunnetaan sulfonoituina styreeni-divinyylilientseeni-kopolymeereina. Tällaiset kopolymeerit muodostuvat ristiin-
kytketyistä styreenipolymeereista, jotka saadaan kopolymeerimalla styreeni-divinyylilientseenin kanssa, joka toimii polymerointiaineena. Ristiin-
kytkettyä ainetta on läsnä noin 4-81 % laakettuna kuivan hartsin painosta. Styreeni-divinyylilientseeni-kopolymeerimatriisin valmistaminen ja

sulforyhmien liittäminen matriisiin suoritetaan alalla hyvin tunnetuilla menetelmillä.

Ioninvaihtohartsit, jotka muodostuvat sulfonoiduista styreeni-divinyylibentseeni-kopolymeereista, ovat hyvin tunnettuja ja kirjallisuudessa kuvattuja. Suppea katsaus on esitetty julkaisuissa Ullmanns Encyclopädie der Technischen Chemie, 4th Edition, Verlag Chemie, Vol. 13, sivun 279 alussa olevat kappaleet ja/tai Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, J. Wiley, Vol 13, sivun 678 alussa olevat kappaleet, ja lukuisissa viitteissä, joihin näissä julkaisuissa viitataan.

Edullisia ovat ioninvaihtohartsit, jotka muodostuvat sulfonoiduista styreeni-divinyylibentseeni-kopolymeereista ja jotka ovat kaupallisesti saatavissa ja joiden on todettu sopivan farmaseuttiseen käyttöön lääkeaineiden valmistuksen yhteydessä, esimerkiksi tällä hetkellä Rohm & Haas Co.:lta saatavat hartsit kauppanimeltä Amberlite® IRP-69 ja IRP-69M.

Dekstrometorfaani on rasemetorfaanin d-enantiomeeri, katso Merck Index Tenth Edition No. 8009 (3-metoksi-17-metyylimorfinaani) ja se on luokiteltu yskänlääkkeiden terapeuttiseen luokkaan. Farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola valmistetaan saattamalla dekstrometorfaaniemäs reagoimaan myrkyttömän hapon, kuten vesipitoisten halogeenivetyhappojen, esim. laimean kloorivedyn ja erityisesti bromivedyn kanssa.

Dekstrometorfaani-hartsikompleksi valmistetaan sekoittamalla komponentit, erityisesti esikäsittelemällä hartsi, esimerkiksi Amberlite IRP-69 hartsi, vesipitoisessa liuoksessa vesipitoisella NaOH-liuoksella hartsin sulfonihapporyhmien muuttamiseksi natriumsulfonaattiryhmiksi. Hartsi pestään useita kertoja deionisoidulla vedellä, jonka jälkeen se kuivataan vakiopainoon ja hartsi lisätään vesipitoiseen liuok-

seen, joka sisältää dekstrometorfaani-hydrobromidisuolan. On mahdollista toimia myös käänteisessä järjestyksessä ja lisätä dekstrometorfaani-hydrobromidisuola vesipitoiseen liuokseen, joka sisältää ioninvaihtohartsin.

Dekstrometorfaani-hartsikompleksi (komponentit a) ja b)), joka näin muodostuu, voidaan valmistaa nestemäisiksi tai kiinteiksi koostumuksiksi, jotka sisältävät kantoaineita, kuten liuottimia, paksuntavia aineita, säilöntäaineita, väriaineita, aromiaineita, liukoiseksi tekeviä aineita, dispergoivia aineita ja muita alalla tunnettuja apuaineita, jotka kaikki ovat farmaseuttisesti hyväksyttäviä

Edullinen nestemäinen koostumus sisältää noin 0,3 g - noin 1,5 g mieluimmin noin 1,0 g paksuntavaa ainetta; noin 1 g - noin 10 g, mieluimmin noin 2,5 g 1,2-propyleeniglykolia liuottavana aineena; noin 0,12 g - noin 0,19 g, mieluimmin 0,15 g ainakin yhtä parabeenisäilöntäaineta, kuten metyyli-parabeenia; noin 0,05 g - noin 0,2 g, mieluimmin noin 0,1 g sorbiinihappoa; noin 30 g - noin 60 g, mieluimmin 40 g soke-rialkoholiliuosta; noin 0,05 g - noin 0,2 g, mieluimmin 0,1 g keinotekoista makeutusainetta; dekstrometorfaani-hartsikompleksia määrässä, jolla saadaan haluttu vahvuus, mieluimmin noin 2,10 g (1:6-kompleksia täytyy annostaa, jotta se vastaa 60 mg dekstrometorfaani-hydrobromidia, 20 ml aikuiselle 12 tunnin annoksena); ja riittävän määrän vettä, jolla tilavuus säädetään 100 ml:ksi.

Sopivia paksuntavia aineita ovat tragantti; bentoniitti, akaasia ja selluloosan alempialkyylietterit (mukaan luettuna selluloosaeettereiden hydroksi- ja karboksijohdannaiset); edullinen on tragantti.

Esimerkkejä parabeeni-säilöntäaineista ovat C₁-C₄-alkyyli-parabeeni, mieluimmin metyyli-, etyyli-, propyyli- ja butyyli-parabeeni. Metyyli- ja propyyli-parabeeni ovat kaikkein

edullisimmat. Koostumuksessa käytetään mieluimmin sekä metyyli- että propyyli- parabeenia metyyli- parabeenin suhteen propyyli- parabeeniin ollessa noin 2,5:1 - noin 7,5:1, mieluimmin 4:1. Keinotekoinen makeutusaine on edullisesti sakkariini tai aspartaami, mieluimmin natriumsakkariini; kuitenkin, haluttaessa, nämä voidaan korvata muiden, tunnettujen makeutusaineiden ekvivalenttisilla makeutusmäärillä. Sokerialkoholi on mieluimmin sorbitoli.

Edullinen kiinteä koostumus, joka puristetaan tableteiksi, sisältää lisäaineita, kuten sokereita, esim. laktoosia, mieluimmin noin 30-40 mg, sideaineita, kuten selluloosaa, mieluimmin noin 30 - 40 mg, juoksevuutta sääteleviä aineita, kuten piidioksidia (Aerosil[®]), mieluimmin noin 5-10 mg, hajottavia aineita, kuten ristiinkytettyä polyvinyylipolypyrrolidonia, mieluimmin noin 60-100 mg.

Yleisiä kiinteitä koostumuksia ovat tabletit, rakeet tai gelatiinikapselit, jotka sisältävät dekstrometorfaanin sekoitettuna lisäaineiden, kuten laimennusaineiden, esim. laktoosin, dekstroosin, sakkaroosin, mannitolin, sorbitolin, selluloosan, kalsiumfosfaatin ja/tai glysiinin, b) voiteluaineiden, esim. piidioksidin, talkin, steariinihapon, erityisesti sen magnesium- tai kalsiumsuolojen ja/tai polyetyleeniglykolin kanssa; c) sideaineiden, esim. magnesium-alumiinumsilikaatin, tärkkelystahnan, gelatiinin, tragantin, metyyli- selluloosan, natriumkarboksimeyyli- selluloosan ja/tai polyvinyylipyrrolidonin kanssa; haluttaessa d) hajottavien aineiden, esim. tärkkelysten, agarin, algiinihapon tai sen natriumsuolan, ja/tai e) absorbenttien, väriaineiden, aromi- aineiden ja makeutusaineiden kanssa. Rae- tai tabletti- ytimet voidaan varustaa sopivilla päällysteillä, jotka ovat enemmän tai vähemmän mahanesteitä kestäviä. Päällystysliuoksia ovat esimerkiksi konsentroidut, vesipitoiset sokeriliuokset, jotka voivat sisältää arabikumia, polyvinyylipyrrolidonia, polyetyleeniglykolia, talkkia ja/tai titaanidioksia. Kestäviä

päällysteitä saadaan lakkaliuoksilla orgaanisissa liuottimissa, kuten käyttäen shellakkaa, asetyyliselluloosaftalaattia tai hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaattia etanolissa ja vastaavissa. Väriaineita tai pigmenttejä voidaan lisätä tavaramerkin ja annoksen identifioimiseksi. Kapselit valmistetaan joko kovagelatiinista tai ne ovat pehmeitä, suljettuja kapseleita, jotka valmistetaan gelatiinista ja pehmittimestä, esim. glyserolista tai sorbitolista. Kovakapselit sisältävät joko puristamattomia jauheseoksia, esim. kohdissa a) ja b) mainittuja, tai ne sisältävät granulaatteja, jotka ovat samanlaisia, joita tabletteihin käytetään. Pehmeissä kapseleissa mainitut aktiiviaineet ovat mieluummin liuotettu tai suspendoitu sopiviin nesteisiin, kuten rasvaöljyihin, parafiiniin tai polyetyleeniglykoleihin.

Resinaatin määrä koostumuksessa on riittävä aikaansaamaan, annostettaessa yksi annos joka 12. tunti, dekstrometorfaanin antitussiivinen vaikutus noin 12 tunnin ajanjaksolle tällaista, annostusta tarvitsevalla potilaalla. Aikaihmissen tyypillinen annos on 20 ml, sisältäen noin 420 mg resinaattia luovuttamaan 60 mg dekstrometorfaani-hydrobromidia, kun lääke:hartsin suhde on 1:6, ja 2,10 g resinaattia per 100 ml koostumusta. Annostusta voidaan muuttaa vastaavasti kuin mitä tiedetään sellaisen dekstrometorfaanin annostuksesta joka ei ole kompleksina hartsin kanssa.

Resinaatin lisäksi muita aktiiviaineita voidaan haluttaessa yhdistää antitussiiiviseen koostumukseen. Tyypillisiä tällaisia ovat antihistamiinit, verentungosta vähentävät aineet, ärsytystä lievittävät aineet ja muut antitussiiiviset aineet. Näitä voidaan käyttää sellaisenaan tai yhtä hyvin muunnettuina hidasluovutteisiksi.

Keksinnön edelleen selventämiseksi, esitämme seuraavat esimerkit, jotka kuvaavat keksintöä mutta eivät rajoita sitä.

Esimerkki 1: Dekstrometorfaani-hartsin valmistaminen

Sulfonoitu polystyreenihartsin, jossa on 8 paino-% divinyylibentseenin ristosidoksia (Amberlite[®] IRP 69- Rohm & Haas), käsitellään 2 N NaOH-liuoksella 4 tuntia 50°C:ssa käytettävissä olevien sulfonihapporyhmien muuttamiseksi niiden natriummuotoon. Supernatantti dekantoidaan ja hartsi pestään 3-4 kertaa deionisoidulla vedellä. Pesty hartsigeeli suodatetaan ja kuivataan vakiopainoon 50°C:ssa tyhjiössä.

10 mg deksrometorfaani-hydrobromidia ja 60 g kuivaa hartsia (laskettuna kosteusvapaana) dispergoidaan deionisoituun veteen ja hämmennetään 50°C:ssa noin 24 tuntia, jotta deksrometorfaanin sitoutuminen hartsiin oleellisesti tapahtuu kokonaan. Jäljellä oleva vapaa deksrometorfaani tarkastetaan ottamalla tietyin aikaväleihin näytteitä ja määrittämällä deksrometorfaanipitoisuus. Kun sitoutumattoman deksrometorfaanin määrä liuoksessa on mitätön, hartsi suodatetaan ja kuivataan vakiopainoon 50°C:ssa tyhjiössä, jolloin saadaan resinaatti nro 1 (katso myös taulukko I, esimerkki 3).

Esimerkki 2:

Esimerkin 1 menetelmä toistetaan, paitsi että deksrometorfaani-hydrobromidin määrää muutetaan niin, että valmistetaan resinaatit 2-4 (katso seuraava taulukko):

<u>resinaatti nro</u>	<u>lääkeaine/hartsi</u>
2	1:5
3	1:4
4	1:3

Esimerkki 3:

Resinaattien 1-4 vapautumisominaisuudet arvioidaan virtaus-kyveti-menetelmällä. Kyvettyihin laitetaan jokaista resinaattia määrä, joka vastaa 60 mg aktiiviatinetta, ja eluentti pumpataan niistä läpi vakionopeudella 16 ml/min. Sen jälkeen vapaa aktiiviatine määritetään eri aikaväleillä. Eluentti 60 ensimmäisen minuutin aikana, on keinotekoinen mahaneste (puskuroitu pH-arvoon 1,2). Sen jälkeen eluentti on 0,9 %:nen suolaliuos. Tulokset on esitetty taulukossa I.

Taulukko I

<u>resinaatti</u>	<u>vapautumisprosentti</u>				
	<u>1 h</u>	<u>2 h</u>	<u>4 h</u>	<u>5 h</u>	<u>8 h</u>
1	13	38	65	74	88
2	16	44	71	78	91
3	24	48	74	81	93
4	30	60	81	90	97

Tämän keksinnön mukaisilla resinaateilla, niiden oltua jopa 5 tuntia liuoksessa, on yhä 10-26 % niiden aktiiviatineen alkuperäisestä annoksesta käytettävänä myöhempää vapautumista varten. Yhä edelleen jopa 8 tunnin jälkeen, resinaateilla 1-4 on 3-12 % alkuperäisestä dekstrometorfaani-hydrobromianoksesta jäljellä, tehden ne erityisen sopiviksi kerran 12 tunnissa tapahtuvaan annostukseen.

Esimerkki 4:

Dekstrometorfaani-resinaatti valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti. Sen jälkeen resinaatti seulotaan kolmeen partikkelikokoon: (1) vähemmän kuin 40,um, (2) 40,um-60,um, ja (3) 60,um-100,um. Jokainen resinaattikoryhmä testataan läpivirtaus-kyvettitestillä olosuhteissa (nopeus, eluentti, aika), jotka ovat samat kuin esimerkissä 3; kuitenkin käyte-

tään vain resinaattia, jossa lääkeaineen suhde hartsiin on 1:6. Tulokset osoittavat, että kun partikkelikoko pienenee, suurempi määrä lääkeainetta vapautuu välittömästi aikayksikköä kohti. Kahden tunnin kuluttua 50 % kokonaislääkevarastossa on vapautunut partikkeleista, jotka ovat pienempiä kuin 40 μ m, kun taas partikkelit, jotka ovat 40-60 μ m vapauttavat ainoastaan 40 %. Kahdeksan tunnin kuluttua pienemmät partikkelit (pienemmät kuin 40 μ m) vapauttavat pääasiallisesti 100 %:isesti niiden lääkeainevarastot, kun taas 40 μ m - 60 μ m:n partikkeleilla yhä on lähes 15 %:n varasto.

Esimerkki 5: Yskänlääke (antitusssiivinen) valmiste

2,10 g esimerkin 1 resinaattia sekoitetaan seuraavien aineiden kanssa:

tragantti	1,00 g
sorbitoli	40,00 g
natriumsakkaridi	0,10 g
1,2-propyleeniglykoli	2,50 g
metyyliiparabeeni	0,12 g
propyyliiparabeeni	0,03 g
sorbiinihappo	0,10 g

vettä riittävästi säätämään tilavuus 100 ml:ksi (noin 64 g), jolloin saadaan yskänlääkevalmiste, jossa on 60,0 mg dekstrometorfaani-hydrobromidia per 20 ml.

Esimerkki 6: Yskänlääketabletit

Aineet tablettia kohden:

dekstrometorfaani-resinaatti	187,5 mg
laktoosi D 21	40,0 mg
polyvinyyliipyrrolidoni XL	70,0 mg
Aerosil [®]	10,0 mg
selluloosa HP-M 603	40,0 mg
Avicel [®] PH-102	40,0 mg
magnesiumstearaatti	2,5 mg

Dekstrometorfaani-resinaatti, laktoosi ja osa polyvinyyli XL:stä sekä Aerosil sekoitetaan ja granuloidaan vesipitoisella selluloosa HPM 603-granulointinesteellä. Muodostuu granulaatti, joka puristetaan tableteiksi sen jälkeen kun se on sekoitettu Avicel'in ja lopun polyvinyylipyrrolidoni XL:n, Aerosil'in ja magnesiumstearaatin kanssa.

Patenttivaatimus:

Menetelmä dekstrometorfaanihydrobromidin ohjatusti hidasluovutteisen farmaseuttisen hartsikoostumuksen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan farmaseuttisesti hyväksyttävän kationisen, geelityyppisen, mikrohuokoisen ioninvaihtohartsin, joka muodostuu sulfonoidusta polystyreenikopolymeerista, joka on ristiinkytetty noin 4-8 painoprosentin kanssa divinyylibentseeniä laskettuna kuivan hartsin painosta, ja jossa ainakin 95 % mainituista hartsipartikkeleista kuivana on keskimääräistä partikkelikokoa n. 40-100 μm , kompleksi dekstrometorfaanihydrobromidin kanssa painosuhteessa 1:6 - 1:10, ilmaistuna dekstrometorfaanihydrobromidin ja hartsin Na-muodon painosuhteelle, ja tämä kompleksi muodostetaan farmaseuttiseksi koostumukseksi käyttäen ainakin yhtä farmaseuttisesti hyväksyttävää apuainetta.

Patentkrav:

Förfarande för framställning av en farmaceutisk harts-komposition som lämpar sig för kontrollerad fördröjd frigivning av dextrometorfanhydrobromid, k ä n n e t e c k - n a t av att ett komplex av farmaceutiskt godtagbart katjoniskt, mikroporöst jonbytarharts av geltyp, vilket består av en sulfonerad polystyrenkopolymer, vilken är tvärbunden med cirka 4-8 viktprocent av divinylbensen räknat från på torra hartsens vikt, och i vilken åtminstone 95 % av nämnda hartspartiklar i torrt tillstånd har en medelpartikelstorlek av ca 40-100 μm , framställs med dextrometorfanhydromid i viktförhållandet 1:6 - 1:10, uttryckt som viktförhållandet av dextrometorfanhydrobromiden och hartsens Na-form, och att detta komplex bildas till en farmaceutisk komposition under användning av åtminstone ett farmaceutiskt godtagbart hjälpmedel.