



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

202326

(11) (B₁)

(61)
(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 06 10 78
(21) (PV 6479-78)

(51) Int. Cl.³
A 61 K 31/60
A 61 K 31/52
A 61 K 31/045

(40) Zveřejněno 30 04 80
(45) Vydáno 30 04 82

(75)
Autor vynálezu

KRŠIAK MILOSLAV MUDr. CSc., TOMAŠÍKOVÁ ZUZANA PhMr.,
LÍKAŘOVÁ EVA PhMr., FOUSKOVÁ HELENA MUDr.,
SAJVERA JIŘÍ RNDr. a ELIS JIŘÍ doc. MUDr. DrSc., PRAHA

(54) Kombinované analgetikum

Vynález se týká kombinovaného analgetika pro širokou spotřebu u mírných a středních bolestí nevisceralního původu.

Dosud používaná kombinovaná analgetika obsahují látky, které tlumí poznávací (algognostickou) složku bolesti (nejčastěji kyselinu acetylosalicylovou, fenacetin, paracetamol, aminofenazon, kodein) a případně i látky, které mají tlumit emocionální (algotymní) složku bolesti (nejčastěji barbituráty, kodein). Některé tyto látky však mohou vážně ohrozit zdraví, např. aminofenazon vyvolává agranulocytózu a je podle nedávných zjištění kancerogenní, barbituráty i kodein mohou způsobit vznik drogové závislosti. Proto je volný prodej bez lékařského předpisu analgetických směsí obsahujících aminofenazon, barbituráty a kodein ve většině zemí stále více omezován až úplně zakázán.

Již čs. autorské osvědčení č. 196459 řeší některé nevýhody dosud známých kombinovaných analgetik. Kombinované analgetikum podle uvedeného autorského osvědčení obsahuje však pouze kyselinu acetylosalicylovou a guaifenesin.

Podstatou tohoto vynálezu je, že sestává vedle běžných tabletových pojidel a příměsí ze směsi tří aktivních látek, a to kyseliny acetylosalicylové v množství 35 až 75 % hmotnostních směsí a odpovídajícího množství guaifenesinu a kofeinu, které jsou ve vzájemném poměru 1 : 0,1 až 1 : 0,7.

Všechny tři aktivní složky předmětu vynálezu jsou známá, po desetiletí široce používaná léčiva, kyselina acetylosalicylová hlavně jako analgetikum, antipyretikum a protizánětlivá látka, guaifenesin jako expektorans a anxiolytikum a kofein jako mírná psychostimulační látka.

Kyselina acetylosalicylová patří mezi relativně nejméně toxické analgeticko-antipyretické látky a je proto ve všech zemích volně prodejná. Například dávka 325 mg v 1 tabletě představuje běžně používanou jednotlivou dávku kyseliny acetylosalicylové v anglosaských zemích. V USA je také tato dávka doporučována jako standardní dávka pro budoucí analgetické směsi (Pharm. J. 219, 160, 1977). Výhodou dávky 325 mg kyseliny acetylosalicylové je skutečnost, že ani při jejím trojnásobku není překročena maximální jednotlivá dávka povolená ČSL 3 a jinými lékopisy.

Guaifenesin tj. 3-(0-methoxyfenoxyproman-1,2-diol) je látka, která vzhledem ke své anxiolytické a centrálně myorelaxační aktivitě může tlumit emocionální složku bolesti. Velkou výhodou proti barbiturátům je vyšší terapeutická šíře guaifenesinu a zejména pak mnohem nižší riziko vzniku lékové závislosti na guaifenesin. Další výhodou guaifenesinu je jeho expektorační aktivita, která se může výhodně uplatnit při užívání směsí podle tohoto vynálezu u bolestí při nachla-

zení (akutních respiračních onemocnění). Např. dávky 100 až 200 mg guaifenesinu v 1 tabletě odpovídají běžné expektorační nebo anxiolytické dávce (např. v Guanaru Spofa nebo v Guajacuranu Spofa mite).

Kofein (1,3,7-trimethylxanthin) je mírné psychostimulans prakticky nevyvolávající lékovou závislost. Kofein je běžnou součástí různých nápojů. Kofein zmírňuje některé bolesti hlavy, při jejichž vzniku se uplatňují např. cévní poruchy (Goodman-Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 5. vyd., MacMillan, N. Y. 1975 str. 367—378; Modr-Hejlek: Praescriptiones magistralos, Avicenum Praha 1974 str. 203). Kofein se přidává do analgetických kombinací zpravidla v dávkách 25 až 100 mg na tabletu, které jsou nejméně pětikrát nižší než maximální jednotlivá dávka kofeinu podle ČSL 3.

Příklad 1

Byla srovnávána analgetická účinnost směsi kyseliny acetylosalicylové s guaifenesinem a kofeinem v poměru odpovídajícímu 325 mg kyseliny acetylosalicylové, 130 mg guaifenesinu a 70 mg kofeinu v 1 tabletě a samotné kyseliny acetylosalicylové v odpovídající dávce (325 mg/tbl). Analgetická účinnost byla měřena standardně metodou intraperitoneálního dráždění kyselinou octovou u myši (Witkin a spol., J. Pharm. 133, 400, 1961). Analgetický účinek byl měřen vždy za 60 minut po perorálním podání látek nejméně ve 4 dávkách skupinám po 12 myších. Byly vypočítány střední účinné analgetické dávky a zhodnocena významnost jejich rozdílů metodou podle Litchfielda a Wilcoxonu (J. Pharmac. exp. Therap. 95, 99, 1949).

Střední účinné analgetické dávky v tbl/kg jsou znázorněny v tabulce 1:

Tab. 1. Střední účinné analgetické dávky s mezemi spolehlivosti a relativní účinností

	Tbl/kg	Relat. účinnost
Směs 325 mg kys. acetylosal. + 130 mg guaifenesinu + 70 mg kofeinu v 1 tbl	0,47 (0,34—0,65)	262 % (144—477 %) p < 0,05
Kys. acetylosalicylová 325 mg v 1 tbl	1,23 (0,82—1,85)	100 %

Z tabulky 1 vyplývá, že kombinované analgetikum obsahující kyselinu acetylosalicylovou, guaifenesin a kofein v uvedeném poměru má průkazně vyšší analgetickou účinnost než odpovídající dávka samotné kyseliny acetylosalicylové.

Příklad 2

Byla srovnávána analgetická účinnost a akutní toxicita směsi kyseliny acetylosalicylové s guaifenesinem a kofeinem v poměru odpovídajícímu 325 mg kyseliny acetylosalicylové, 130 mg guaifenesinu a 70 mg kofeinu v 1 tabletě s analgetickou účinností a akutní toxicitou následujících tří kombinovaných analgetik:

Dinylu Spofa (který je nyní nejvíce používaným volně prodejným kombinovaným analgetikem), Mironalu Spofa (v zahraničí hodně používané kombinované analgetikum, jehož výroba byla u nás nedávno zavedena) a Fenalginu III (vývojového přípravku Výzkumného ústavu pro farmacii a biochemii Spofa, který je obdobou v zahraničí hodně používaných přípravků Darvon firmy Lilly). Dinyl obsahuje 200 mg fenacetinu, 200 mg aminofenazonu, 18 mg allobarbitalu, 12 mg butobarbitalu a 50 mg kofeinu v 1 tabletě, Mironal obsahuje 225 mg kyseliny acetylosalicylové, 150 mg fenacetinu a 30 mg kofeinu v 1 tabletě a Fenalgin III obsahuje 400 mg kyseliny acetylosalicylové, 83 mg D-propoxyfenu, 20 mg fenobarbitalu a 50 mg kofeinu v 1 tabletě. Analgetický účinek byl měřen metodou intraperitoneálního dráždění kyselinou octovou u myši ve stejném uspořádání jako v příkladu 1. Akutní toxicita směsi kyseliny acetylosalicylové s guaifenesinem a kofeinem, Dinylu a Mironalu byla stanovena po jejich jednorázové perorální aplikaci nejméně v pěti dávkách skupinám po 10 myších samcích, letalita byla měřena po 7 dní po aplikaci. Byly určeny střední letální dávky metodou podle Janků a spol. (Biom. Z., 18, 205, 1976). Výsledky jsou uvedeny v tab. 2 (údaje o Fenalginu III jsou převzaty ze sdělení J. Grimové a O. Němečka ze Sborníku Klinická farmakologie analgetik široké spotřeby, OTS n. p. Léčiva Praha 1978, str. 118—123):

Tab. 2. Střední účinné dávky v tbl/kg s mezemi spolehlivosti

	Analgesie	Smrt
Směs 325 mg kys. acetylosal. + 130 mg guaifenesinu + 70 mg kofeinu v 1 tbl	0,47 (0,34—0,65)	2,67 (2,29—3,04)
Dinyl	0,75 (0,44—1,29)	2,41 (2,21—2,62)
Mironal	1,05 (0,56—1,53)	3,35 (2,70—4,15)
Fenalgin III	0,58 (0,43—0,78)	2,25 (1,88—2,76)

Z tabulky 2 vyplývá, že analgetická účinnost směsi kyseliny acetylosalicylové s guaifenesinem a kofeinem je větší a její akutní toxicita přibližně stejná jako u Dinylu, Mironalu a Fenalginu III, které však obsahují některé látky (aminofenazon, fenacetin, barbituráty, D-propoxyfen), jež mohou vyvolat vážné nežádoucí účinky (poškození krvetvorby, ledvin, drogovou závislost).

Příklad 3

Byla srovnávána analgetická účinnost směsi kyseliny acetylosalicylové s guaifenesinem a kofeinem obsahujících různý poměr těchto složek s analgetickou účinností odpovídajících dávek samotné kyseliny acetylosalicylové. Metodické

uspořádání bylo stejné jako v příkladu 1. Výsledky jsou uvedeny v tab. 3:

Tab. 3. Střední účinné analgetické dávky v tbl/kg s mezemi spolehlivosti

Směs 200 mg kys. acetylosal. + 300 mg guaifenesinu + 30 mg kofeinu v 1 tbl	0,73 (0,43—1,03)
Kys. acetylosal. 200 mg/tbl	1,9 (0,62—3,24)
Směs 325 mg kys. acetylosal. + 130 mg guaifenesinu + 70 mg kofeinu v 1 tbl	0,47 (0,34—0,65)
Kys. acetylosal. 325 mg/tbl	1,23 (0,82—1,85)

Z uvedené tabulky vyplývá, že směs kyseliny acetylosalicylové s guaifenesinem a kofeinem v poměru 200 mg : 300 mg : 30 mg měla 2,60krát vyšší analgetickou účinnost než ekvipotentní dávka samotné kyseliny acetylosalicylové a směs kyseliny acetylosalicylové s guaifenesinem a kofeinem v poměru 325 mg : 130 mg : 70 mg měla 2,62krát vyšší analgetickou účinnost než odpovídající dávka samotné kyseliny acetylosalicylové.

Příklad 4

Při výrobě tablet kombinovaného analgetika obsahujícího 325 mg kyseliny acetylosalicylové,

130 mg guaifenesinu a 70 mg kofeinu v 1 tabletě postupujeme takto:

Násada na 1 000 000 tablet:

kyselina acetylosalicylová	325,00 kg
3-(0-methoxyfenoxipropan-1,2-diol)	130,00 kg
1,3,7-trimethylxanthin	70,00 kg
koloidní kysličník křemičitý	6,50 kg
hydroxypropylmethylcelulóza	3,25 kg
mikrokrytalická celulóza	76,25 kg
amylopektin	19,50 kg
mastek	13,00 kg
kyselina stearová	6,50 kg

Výrobní postup:

130 kg 3-(0-methoxyfenoxipropan-1,2-diol), 70 kg 1,3,7-trimethylxanthinu a 3,25 kg koloidního kysličníku křemičitého se zhomogenizuje. Směs se provlhcí pojivem připraveným z 3,25 kg hydroxypropylmethylcelulózy, 15 l ethanolu a 15 l demineralizované vody. Vlhká masa se prohněte, granuluje, usuší a proseje. Suchý prosátý granulát se smíchá s 325 kg kyseliny acetylosalicylové, 76,25 kg mikrokrytalické celulózy a přísadami k tabletování, což je 3,25 kg koloidního kysličníku křemičitého, 19,5 kg amylopektinu, 13 kg mastku a 6,5 kg kyseliny stearové. Ze získané tabletoviny se lisují tablety o průměru 13 mm a hmotnosti 650 mg.

Použití:

Bolesti hlavy a případně i jiné bolesti neviscerálního původu (bolesti zubů, pohybového aparátu, při nemocech z nachlazení provázených bolestmi a katarom dýchacích cest).

P R Ě D M Ě T V Y N Á L E Z U

Kombinované analgetikum obsahující kyselinu acetylosalicylovou a guaifenesin, vyznačené tím, že sestává vedle běžných tabletových pojidel a příměsí ze směsi tří aktivních látek a to kyseliny

acetylosalicylové v množství 35 % až 75 % hmotnostních směsi a odpovídajícího množství guaifenesinu a kofeinu, které jsou ve vzájemném hmotnostním poměru 1 : 0,1 až 1 : 0,7.