



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **98-01032**

(22) Data de depozit: **29.05.1998**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30.03.2005** BOPI nr. 3/2005

(41) Data publicării cererii:
30.09.1998 BOPI nr. 9/1998

(73) Titular:
• **EUROPHARM S.A., STR. POIENELOR
NR. 5, BRAȘOV, RO**

(72) Inventatori:
• **MIHAI MIRON, STR. MIHAI EMINESCU
NR.8A, BRAȘOV, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
RO 113712

(54) **MEDICAMENT ANALGEZIC, ANTIPIRETIC,
CU ACȚIUNE DECONGESTIONANTĂ LA NIVELUL
CĂILOR RESPIRATORII SUPERIOARE**

(57) Rezumat:

Medicamentul conform invenției este destinat administrării pe cale orală, fiind o combinație ce asociază un antihistaminic puternic cu un antipiretic, analgezic, indicat în tratamentul rinitei alergice, însoțită de febră și/sau cefalee, stări febrile, gripă. Asocierea conferă acestui medicament, o acțiune decongestionantă la nivelul căilor respiratorii superioare, alături de cea anti-

piretică și analgezică, favorabilă în timpul gripei. Medicamentul este constituit din 3 mg maleat de clorfeniramin, 500 mg paracetamol și ingrediente acceptabile farmaceutic.

Revendicări: 1



1 Invenția se referă la un medicament analgezic, antipiretic, cu acțiune decongestionantă
la nivelul căilor respiratorii, superioare. Asocierea conferă acestui medicament o acțiune decon-
3 gestionantă, la nivelul căilor respiratorii superioare, alături de cea antipiretică și analgezică,
favorabilă în timpul gripei.

5 Paracetamolul este un derivat de *para*-aminofenol cu proprietăți antipiretice și analge-
zice, acțiunea lui datorându-se inhibării biosintezei prostaglandinelor la nivelul sistemului nervos
7 central. De aceea, produsele clasice, care conțin numai paracetamol ca substanță activă, pot
fi utilizate doar în combaterea simptomatică a febrei de natură infecțioasă și în tratamentul
9 simptomatic al durerilor de intensitate medii.

11 Invenția de față înlătură dezavantajul arătat, realizând un produs medicamentos, ce con-
ține maleat de clorfeniramin alături de paracetamol. Maleatul de clorfeniramin este un derivat
13 de alchilamină, cu acțiune antihistaminică prin blocarea receptorilor H₁ la nivel central și perife-
ric. Efectele sale atropinice și sedative produc o bronhodilatatie și o ușoară sedare a tusei timp
de 4...6 h, reduce secreția mucoasei nazale în caz de rinită.

15 Invenția se referă la un medicament analgezic, antipiretic, cu acțiune decongestionantă
la nivelul căilor respiratorii superioare, constituit din 3 mg maleat de clorfeniramin, 500 mg para-
17 cetamol și excipienți acceptabili farmaceutic.

Invenția prezintă următoarele avantaje:

19 - prevenirea manifestărilor alergice, catarul, declanșate în timpul stărilor gripale;
- asocierea unui antipiretic cu un antihistaminic reduce timpul tratamentului și previne
21 complicațiile aferente;

- tratamentul nespecific al rinitelor acute, cronice și alergice;

23 - obținerea de comprimate riguros dozate și cu aspect comercial, prin utilizarea la pre-
pararea produsului a amestecului granulat de paracetamol și clorfeniramin maleat, amestec ce
25 prezintă particule uniforme, caracteristici reologice superioare.

Se dă, mai jos, un exemplu de realizare al invenției.

Substanțele necesare preparării produsului sunt următoarele:

Nr. crt.	Denumirea ingredientelor	Cantitatea necesară în g/comprimat	Cantitatea necesară în kg/100000 compr.
1.	500 mg paracetamol și 3 mg clorfeniramin maleat	0,555	55,5
2.	Amidon de porumb	0,045	4,5

Prezentăm, în continuare, etapele de realizare a invenției.

35 Problema pe care o rezolvă invenția este găsirea componentelor și raportul lor de aso-
ciere, pentru a produce o acțiune analgezică, antipiretică și decongestionantă a căilor respiratorii
37 superioare.

1. Prepararea amestecului de pulberi.

39 1.1. Materiile prime, în prealabil, se cântăresc în camera de cântărire, pe balanțe a căror
precizie este verificată.

41 Substanțele active se cern prin sita de 0,8 mm, pentru a asigura omogenitatea.

43 1.3. Pudrarea - amidonul (excipient de dilutie și dezagregare) se trece prin sita de
0,63 mm, peste substanța activă, cântărită în prealabil.

45 1.4. Masa de pulberi se transferă în camera de amestecare, unde se omogenizează în
toba de amestecare sau malaxor. Camera de preparare trebuie să aibă umiditate redusă și
temperatura constantă, pentru evitarea aglomerării de pulberi.

RO 119768 B1

2. <i>Comprimarea.</i>	1
Din camera de preparare masa de granulat pudrat, se trece în camera de comprimare, unde mașina de comprimat a fost, în prealabil, curățată și verificată. Masa de substanța se introduce, treptat, în pâlnia mașinii de comprimat și se comprimă la ponsoane de 13 mm. La intervale de 30 min, se verifică greutatea individuală și medie a comprimatelor care trebuie să se încadreze în limitele admise.	3
La fiecare oră, se verifică dezagregarea care nu trebuie să depășească 15 min; rezistența mecanică și friabilitatea.	5
3. <i>Condiționarea în blistere.</i>	7
După obținerea BA-corespunzător se poate trece la condiționarea produsului în blistere. Această operație se efectuează într-o cameră specială amenajată. Se verifică la fiecare 1/2 h, umplerea corectă a bisterelor câte 10 comp/blister.	9
4. <i>Ambalarea în cutii individuale și colective.</i>	11
Ambalarea în cutii de carton, individuale și colective, se face în cameră de ambalare. Pliantele de carton trebuie să fie corect inscripționate cu specificațiile prevăzute în Specificația Tehnică.	13
Se ambalează în cutii individuale, câte 2 blistere (20 comprimate), iar în cutii colective câte 100 blistere (1000 comprimate). Se păstrează în locuri ferite de căldură, lumină și umezeală.	15
Medicamentul se prezintă sub formă de comprimate neacoperite, rotunde, cu aspect uniform, margini intacte și suprafață plană, de culoare albă, gust amar și fără miros. Produsul a fost analizat din punctul de vedere al stabilității în timp. Evaluarea statistică a rezultatelor obținute a condus la concluzia că acest produs își menține caracteristicile fizico-chimice în limitele de admisibilitate prevăzute.	17
Pentru o mai bună înțelegere a invenției, arătăm și următoarele: cele două substanțe active din medicamentul conform invenției prezintă o foarte bună absorbție, după administrare orală; se metabolizează în ficat și se elimină pe cale renală. Astfel, paracetamolul absorbit aproape complet și rapid din tractul gastrointestinal, atinge concentrația plasmatică maximă, după 30...60 min de la administrare; difuzează în toate țesuturile organismului, realizând concentrații de 5...20 μg/ml. Legarea de proteinele plasmatică este slabă, între 10% și 50% (la concentrațiile toxice). Timpul de înjumătățire biologică al paracetamolului este cuprins între 1...3 h. Maleatul de clorfeniramin are timpul de înjumătățire plasmatic cuprins între 1 și 2 h; legarea de proteinele plasmatică este de 80...96%.	19
Medicamentul se administrează în tratamentul simptomatic al rinitei alergice, acompaniate de febră și/sau cefalee, stări febrile, gripă. Modul de administrare este următorul: <i>adulți:</i> 3-6 comprimate/zi divizate în 3 prize (dimineața, la prânz și seara) <i>copii, între 5-10 ani:</i> 1-2 comprimate/zi, în funcție de vârstă. <i>copii, între 10-15 ani:</i> 2-3 comprimate/zi, în funcție de vârstă. La copii, nu se va administra mai mult de 1 comprimat, o dată. Comprimatele se administrează cu o jumătate de ora înainte de masă.	21
	23
	25
	27
	29
	31
	33
	35
	37
	39
	41
	43
	45
	47
	49
	51
	53
	55
	57
	59
	61
	63
	65
	67
	69
	71
	73
	75
	77
	79
	81
	83
	85
	87
	89
	91
	93
	95
	97
	99
	101
	103
	105
	107
	109
	111
	113
	115
	117
	119
	121
	123
	125
	127
	129
	131
	133
	135
	137
	139
	141
	143
	145
	147
	149
	151
	153
	155
	157
	159
	161
	163
	165
	167
	169
	171
	173
	175
	177
	179
	181
	183
	185
	187
	189
	191
	193
	195
	197
	199
	201
	203
	205
	207
	209
	211
	213
	215
	217
	219
	221
	223
	225
	227
	229
	231
	233
	235
	237
	239
	241
	243
	245
	247
	249
	251
	253
	255
	257
	259
	261
	263
	265
	267
	269
	271
	273
	275
	277
	279
	281
	283
	285
	287
	289
	291
	293
	295
	297
	299
	301
	303
	305
	307
	309
	311
	313
	315
	317
	319
	321
	323
	325
	327
	329
	331
	333
	335
	337
	339
	341
	343
	345
	347
	349
	351
	353
	355
	357
	359
	361
	363
	365
	367
	369
	371
	373
	375
	377
	379
	381
	383
	385
	387
	389
	391
	393
	395
	397
	399
	401
	403
	405
	407
	409
	411
	413
	415
	417
	419
	421
	423
	425
	427
	429
	431
	433
	435
	437
	439
	441
	443
	445
	447
	449
	451
	453
	455
	457
	459
	461
	463
	465
	467
	469
	471
	473
	475
	477
	479
	481
	483
	485
	487
	489
	491
	493
	495
	497
	499
	501
	503
	505
	507
	509
	511
	513
	515
	517
	519
	521
	523
	525
	527
	529
	531
	533
	535
	537
	539
	541
	543
	545
	547
	549
	551
	553
	555
	557
	559
	561
	563
	565
	567
	569
	571
	573
	575
	577
	579
	581
	583
	585
	587
	589
	591
	593
	595
	597
	599
	601
	603
	605
	607
	609
	611
	613
	615
	617
	619
	621
	623
	625
	627
	629
	631
	633
	635
	637
	639
	641
	643
	645
	647
	649
	651
	653
	655
	657
	659
	661
	663
	665
	667
	669
	671
	673
	675
	677
	679
	681
	683
	685
	687
	689
	691
	693
	695
	697
	699
	701
	703
	705
	707
	709
	711
	713
	715
	717
	719
	721
	723
	725
	727
	729
	731
	733
	735
	737
	739
	741
	743
	745
	747
	749
	751
	753
	755
	757
	759
	761
	763
	765
	767
	769
	771
	773
	775
	777
	779
	781
	783
	785
	787
	789
	791
	793
	795
	797
	799
	801
	803
	805
	807
	809
	811
	813
	815
	817
	819
	821
	823
	825
	827
	829
	831
	833
	835
	837
	839
	841
	843
	845
	847
	849
	851
	853
	855
	857
	859
	861
	863
	865
	867
	869
	871
	873
	875
	877
	879
	881
	883
	885
	887
	889
	891
	893
	895
	897
	899
	901
	903
	905
	907
	909
	911
	913
	915
	917
	919
	921
	923
	925
	927
	929
	931
	933
	935
	937
	939
	941
	943
	945
	947
	949
	951
	953
	955
	957
	959
	961
	963
	965
	967
	969
	971
	973
	975
	977
	979
	981
	983
	985
	987
	989
	991
	993
	995
	997
	999
	1001
	1003
	1005
	1007
	1009
	1011
	1013
	1015
	1017
	1019
	1021
	1023
	1025
	1027
	1029
	1031
	1033
	1035
	1037
	1039
	1041
	1043
	1045
	1047
	1049
	1051
	1053
	1055
	1057
	1059
	1061
	1063
	1065
	1067
	1069
	1071
	1073
	1075
	1077
	1079
	1081
	1083
	1085
	1087
	1089
	1091
	1093
	1095
	1097
	1099
	1101
	1103
	1105
	1107
	1109
	1111
	1113
	1115
	1117
	1119
	1121
	1123
	1125
	1127
	1129
	1131
	1133
	1135
	1137
	1139
	1141
	1143
	1145
	1147
	1149
	1151
	1153
	1155
	1157
	1159
	1161
	1163
	1165
	1167
	1169
	1171
	1173
	1175
	1177
	1179
	1181
	1183
	1185
	1187
	1189
	1191
	1193
	1195
	1197
	1199
	1201
	1203
	1205
	1207
	1209
	1211
	1213
	1215
	1217
	1219
	1221
	1223
	1225
	1227
	1229
	1231
	1233
	1235
	1237
	1239
	1241
	1243
	1245
	1247
	1249
	1251
	1253
	1255
	1257
	1259
	1261
	1263
	1265
	1267
	1269
	1271
	1273
	1275
	1277
	1279
	1281
	1283
	1285
	1287
	1289
	1291
	1293
	1295
	1297
	1299
	1301
	1303
	1305
	1307
	1309
	1311
	1313
	1315
	1317
	1319
	1321
	1323
	1325
	1327
	1329
	1331
	1333
	1335
	1337
	1339
	1341
	1343
	1345
	1347
	1349
	1351
	1353
	1355
	1357
	1359
	1361
	1363
	1365
	1367
	1369
	1371
	1373
	1375
	1377
	1379
	1381
	1383
	1385
	1387
	1389
	1391
	1393
	1395
	1397
	1399
	1401
	1403