



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

202328

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(11) (B₁)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 13 10 78
(21) (PV 6643-78)

(51) Int. Cl.³
A 61 K 31/165
A 61 K 31/045
A 61 K 31/52

(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 obsahujícího paracetamol pro širokou spotřebu u mírných a středních bolestí neviscerálního původu.

Dosud používaná kombinovaná analgetika obsahují látky, které tlumí poznávací (algogno-stickou) 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, například 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 československé autorské osvědčení číslo 202 327 řeší některé nevýhody dosud známých kompozitních analgetik. Kompozitní analgetikum podle uvedeného autorského osvědčení obsahuje však jen paracetamol a guaifenesin.

Podstatou tohoto vynálezu je, že sestává vedle běžných tabletových pojidel a příměsí ze směsi tří aktivních látek a to paracetamolu 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, paracetamol hlavně jako analgetikum a antipyretikum, guaifenezin jako expektorans a anxiolytikum a kofein jako mírná psychostimulační látka.

Paracetamol (p-acetamidofenol) patří mezi relativně málo toxické analgeticko-antipyretické látky a je proto v naprosté většině zemí volně prodejné. Například dávka 325 mg v 1 tabletě představuje běžně užívanou jednotlivou terapeutickou dávku paracetamolu 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 paracetamolu je skutečnost, že ani při jejím trojnásobku není překročena maximální jednotlivá terapeutická dávka povolená světovými lékopisy (U. S. Pharmacopoeia, British Pharmacopoeia).

Guaifenesin tj. 3-(0-methoxyfenoxypentan-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 guaifenesinu. Další výhodou guaifenesinu je jeho expektorační aktivita, která se může výhodně uplatnit při užívání směsi podle tohoto vynálezu u bolestí při nachlazení (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 mírný 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: *Prescriptiones magistrales*, Avicenum, Praha 1974 str. 203). Kofein se přidává do analgetických kombinací zpravidla v dávkách 25 až 100 mg na tabletu, které jsou nejméně pětkrát nižší než maximální jednotlivá dávka kofeinu podle ČSL 3.

Příklad 1

Byla srovnána analgetická účinnost směsi paracetamolu s guaifenesinem a kofeinem v poměru 62 : 25 : 13 odpovídajícímu např. 325 mg paracetamolu, 130 mg guaifenesinu a 70 mg kofeinu v 1 tabletě a samotného paracetamolu v odpovídající dávce (325 mg/tbl). Analgetická účinnost byla měřena standardní 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 rozdílu metodou podle Litchfielda a Wilcoxonova (*J. Pharmac. exp. Therap.* 95, 99, 1949).

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

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

	Tbl/kg	Relat. účinnost
Směs 325 mg paracetamolu + 130 mg guaifenesinu + 70 mg kofeinu v 1 tbl.	0,80 (0,63—1,02)	181 % (119—275 %)
		$p < 0,05$
Paracetamol 325 mg v 1 tbl	1,45 (1,04—2,03)	100 %

Z tabulky vyplývá, že kompozitní analgetikum obsahující paracetamol, guaifenesin a kofein v uvedeném poměru má průkazně vyšší analgetickou účinnost než odpovídající dávka samotného paracetamolu.

Příklad 2

Byla srovnávána analgetická účinnost a akutní toxicita směsi paracetamolu s guaifenesinem a kofeinem v poměru odpovídajícímu 325 mg paracetamolu, 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 pou-

žívaným 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 paracetamolu 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 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 paracetamolu + 130 mg guaifenesinu + 70 mg kofeinu v 1 tbl	0,80 (0,63—1,02)	2,33 (1,79—2,86)
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 i akutní toxicita směsi paracetamolu s guaifenesinem a kofeinem je 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 krevetvorby, ledvin, drogovou závislost).

Příklad 3

Byla srovnávána analgetická účinnost směsi paracetamolu s guaifenesinem a kofeinem obsahujících různý poměr těchto složek s analgetickou účinností odpovídajících dávek samotného paracetamolu. Metodické uspořádání bylo stejné jak v příkladu 1. Výsledky jsou uvedeny v tab. 3:

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

Směs 200 mg paracetamolu	
+ 300 mg guaifenesinu	1,55
+ 30 mg kofeinu v 1 tbl	(0,29—2,80)
Paracetamol 200 mg v 1 tbl	2,10
	(1,36—3,26)

Směs 325 mg paracetamolu	
+ 130 mg guaifenesinu	0,80
+ 70 mg kofeinu v 1 tbl	(0,63—1,02)
Paracetamol 325 mg v 1 tbl	1,45
	(1,04—2,03)

Z uvedené tabulky vyplývá, že směs paracetamolu s guaifenesinem a kofeinem v poměru 200 mg : 300 mg : 30 mg měla 1,35 krát vyšší analgetickou účinnost než ekvipotentní dávka samotného paracetamolu s guaifenesinem a kofeinem v poměru 325 mg : 130 mg : 70 mg měla 1,81 krát vyšší analgetickou účinnost než odpovídající dávka samotného paracetamolu.

Příklad 4

Při výrobě tablet kombinovaného analgetika obsahujícího 325 mg paracetamolu, 130 mg guaifenesinu a 70 mg kofeinu v 1 tabletě postupujeme takto:

Násada na 1 000 000 tablet:

p-acetaminofenol	325,00 kg
3-(0-methoxyfenoxypentan-1,2-diol)	130,00 kg
1,3,7-trimethylxanthin (kofein)	70,00 kg
koloidní kysličník křemičitý	3,25 kg
hydroxypropylmethylcelulóza	6,50 kg
mikrokrystalická celulóza	89,25 kg
amylopektin	19,50 kg
mastek	6,50 kg
stearan vápenatý	6,50 kg

Výrobní postup:

130 kg 3-(0-methoxyfenoxypentan-1,2-diol), 70 kg 1,3,7-trimethylxanthinu a 3,25 kg koloidního kysličníku křemičitého se zhomogenizuje, provlhčí pojivem, připraveným tímto postupem: 3,25 kg hydroxypropylmethylcelulózy se promíchá s 15 l ethanolu a k suspenzi se přidá 15 l demineralizované vody. Vlhká směs se zhnětá, zgranuluje a usuší. Stejným způsobem se připraví i druhý granulát, tj. 325 kg p-acetylaminofenolu se provlhčí roztokem hydroxypropylmethylcelulózy, připraveným z 3,25 kg hydroxypropylmethylcelulózy, 25 l ethanolu a 25 l demineralizované vody. Oba usušené granuláty se prosejí, smíchají a doplní přísadami k tabletování, tj. 89,25 kg mikrokrystalické celulózy, 19,5 kg amylopektinu, 6,5 kg mastku a 6,5 kg stearanu vápenatého. 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).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Kombinované analgetikum vyznačené tím, že sestává vedle běžných tabletových pojidel a příměsí ze směsi tří aktivních látek, a to paracetamolu 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.