



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

202327

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(11)

(B₁)

(61)

(23) Výstavní priorita

(22) Přihlášeno 06 10 78

(21) (PV 6480-78)

(51) Int. Cl.³

A 61 K 31/165

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

Dosud používaná kombinovaná analgetika obsahují látky, které tlumí poznávací — algognotickou složku bolesti (nejčastěji kyselinu acetylsalicylovou, 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 omežován až úplně zakázán.

V současné době vznikla proto naléhavá potřeba kombinovaných analgetik, které by neobsahovaly aminofenazon, barbituráty nebo kodein, přitom by potlačovaly poznávací i emocionální složku bolesti a navíc by mohly být volně prodejné.

Těmto požadavkům vyhovuje v převážné míře předmět vynálezu, jehož podstatou je, že sestává vedle běžných tabletových pojidel a příměsí ze směsi dvou aktivních látek, a to paracetamolu

v množství 35 % až 75 % hmotnostních a odpovídajícího množství guaifenesinu. Jako tabletových pojidel a příměsí lze použít např. talek, parafin a jiné běžně používané látky.

Obě aktivní složky předmětu vynálezu jsou známá, po desetiletí široce používaná léčiva — paracetamol jako analgetikum a antipyretikum, guaifenesin jako expektorans a anxiolytikum. Podle našich zjištění se při kombinování paracetamolu s guaifenesinem výrazně zvyšuje analgetická účinnost paracetamolu a průkazně snižuje jeho toxicita.

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 používanou jednotlivou terapeutickou dávku paracetamolu v anglosaských zemích. V USA je také tato dávka doporučována jako standartní 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 (US Pharmacopoeia, British Pharmacopoeia).

Guaifenesin tj. 3-(O-methoxyfenoxypentan-1,2-diol) je látka, která vzhledem ke své anxiolytické a centrálně myorelaxační aktivitě může tlu-

sinem byla menší než u srovnávaných kombinovaných analgetik.

Příklad 3

Byla srovnávána analgetická účinnost směsi paracetamolu s guaifenesinem obsahující různý poměr obou těchto složek s analgetickou účinností odpovídajících dávek samotného paracetamolu. Metodické uspořádání bylo jinak stejné jako v příkladu 1. Výsledky jsou znázorněny v tabulce 3:

Tab. 3. Střední účinné dávky v tbl/kg s mezemi spolehlivosti a relativní účinností

	Analgesie	Relat. účinnost
1. Směs 200 mg paracetamolu + 325 mg guaifenesinu v 1 tbl	1,10 (0,72—1,67)	191 % (104—350 %)
Paracetamol 200 mg v 1 tbl	2,10 (1,36—3,26)	p < 0,05
2. Směs 325 mg paracetamolu + 200 mg guaifenesinu v 1 tbl	0,64 (0,39—1,04)	227 % (125—413 %)
Paracetamol 325 mg v 1 tbl	1,45 (1,04—2,03)	p < 0,05
3. Směs 400 mg paracetamolu + 150 mg guaifenesinu v 1 tbl	0,60 (0,28—1,29)	175 % (66—464 %)
Paracetamol 400 mg v 1 tbl	1,05 (0,64—1,71)	není signif.

Z tabulky vyplývá, že 1. a 2. směs obsahující 38 nebo 62 % paracetamolu a odpovídající množství guaifenesinu (62 nebo 38 %) mají průkazně vyšší analgetickou účinnost než ekvipotentní dávky samotného paracetamolu. Třetí směs obsahující 73 % paracetamolu a 27 % guaifenesinu měla rovněž vyšší (i když neprůkazně) analgetickou účinnost než odpovídající dávka samotného paracetamolu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Kombinované analgetikum obsahující paracetamol s obsahem běžných tabletových pojidel a příměsí vyznačené tím, že sestává ze směsi

Příklad 4

Při výrobě tablet kombinovaného analgetika obsahujícího 325 mg paracetamolu a 200 mg guaifenesinu v 1 tabletě postupujeme takto:

Násada na 1 000 000 tablet:

p-acetaminofenol	325,00 kg
3-(0-methoxyfenoxyprom-1,2-diol)	200,00 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:

200 kg 3-(0-methoxyfenoxyprom-1,2-diol) a 3,25 kg koloidního kysličníku křemičitého se zhomogenizuje, provlhčí pojivem, připraveným tak, že se 3,25 kg hydroxypropylmethylcelulózy promíchá s 15 litry ethanolu a k suspenzi se přidá 15 l demineralizované vody. Vlhká směs se hnětá, zgranuluje a usuší. Druhý granulát se připraví stejným způsobem, tj. 325 kg p-acetaminofenolu 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 tabletovacími přísadami, tj. 89,25 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 neviscerálního původu, zejména bolesti hlavy, zubů, při bolestech vertebro-diskogenního původu a kloubů, spojených případně se svalovými kontrakturami, při nemocech z nachlazení provázených bolestmi a popřípadě i katarem dýchacích cest.

dvou aktivních látek, a to paracetamolu v množství 35 % až 75 % hmotnostních a odpovídajícího množství guaifenesinu.