



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61993 (13) C2

(51) 7 A61K9/20, A61K31/485, A61K31/515,
A61K31/519, A61K31/4152, A61P29/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) АНАЛЬГЕТИЧНИЙ ЗАСІБ "ТЕТРАЛГІН" ТА СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) 2000106029

(22) 03 02 2000

(24) 15 12 2003

(86) PCT/RU00/00034, 03 02 2000

(31) 99101911

(32) 05 02 1999

(33) RU

(46) 15 12 2003, Бюл. № 12, 2003 р.

(72) Гребнев Виктор Иванович, RU, Писарев Юрий Андреевич, RU, Воскобойникова Инна Васильевна, RU, Тужилкин Владимир Васильевич, RU, Копхир Владимир Карлович, RU

(73) ЗАКРИТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "ПРОСТАНОРМ", RU

(56) EP 0011490 A2 28 05 1980,

US 4943565 A 24 07 1990,

RU 2034533 C1 10 05 1995

(57) 1 Анальгетичний засіб, що включає анальгін, пуриновий алкалоїд, фенобарбітал, алкалоїд опію, а також магнію стеарат і крохмаль, який відрізняється тим, що як пуриновий алкалоїд містить кофеїн основу або кофеїн бензоат натрію, як алкалоїд опію містить кодеїн основу або кодеїн фосфат при наступному співвідношенні компонентів, мас %

анальгін	71,25-78,75
кофеїн основа (кофеїн бензоат натрію в перерахунку на кофеїн основу)	11,55-13,40
фенобарбітал	2,25-2,70

кодеїн основа (кодеїн фосфат в

перерахунку на кодеїн основу)

1,80-2,20

крохмаль

6,25-8,75

магнію стеарат

0,37-0,63

2 Спосіб отримання анальгетичного засобу, що включає змішування компонентів, зволоження отриманої маси клейстером, що містить в собі крохмаль, грануляцію, сушіння і таблетування, який відрізняється тим, що здійснюють змішування частини крохмалю в порошок, анальгін, пуринового алкалоїду і фенобарбіталу, приготування клейстеру з частини крохмалю, що залишилася, і алкалоїду опію і подальше зволоження отриманої маси при температурі 40-60°C

3 Спосіб по п. 2, який відрізняється тим, що в процесі приготування маси для таблетування крохмаль витрачають в наступних кількостях від таблеткової маси, мас %

крохмаль в порошок для

отримання таблеткової маси

6,06-8,49

крохмаль для приготування

крохмального клейстеру на

основі алкалоїду опію

0,19-0,26

4 Спосіб по п. 2, який відрізняється тим, що як пуриновий алкалоїд використовують кофеїн основу або кофеїн бензоат натрію

5 Спосіб по п. 2, який відрізняється тим, що як алкалоїд опію використовують кодеїн основу або кодеїн фосфат

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, а саме, до області виробництва широко доступних лікарських препаратів із знеболюючою жарознижувальною дією

Відомий [Фармакопейна стаття 42-2969-97 «Таблетки ПЕНТАЛПН-ІОН»] анальгетичний жарознижувальний засіб і спосіб його отримання у вигляді таблетки для перорального введення, що включає анальгін, парацетамол, кофеїн основу, фенобарбітал, кодеїн фосфат у вигляді композиції основних компонентів, що містить, мас %

Анальгін	44 91018
Парацетамол	44 91018

Кофеїн-основу

7 48503

Фенобарбітал

1 497006

Кодеїн фосфат

1 197605

Парацетамол, що міститься у вказаній композиції, має слабку протизапальну активність і беззаспокійливу дію [М.Д. Машковський Лікарські засоби - Ч.1 - М. Медицина, 1993 - С.203] У тому ж джерелі наводяться істотні недоліки парацетамопу, в тому числі, побічний ефект при тривалому застосуванні у вигляді нефротоксичної і гепатотоксичної дії

Відомий ненаркотичний анальгетик «Седальгін» [М.Д. Машковський Лікарські засоби - Ч.1, -

(13) C2

(11) 61993

(19) UA

М Медицина, 1993 – С 208], що включає ацетилсалицилову кислоту, фенацетин, фенобарбітал, кофеїн основу, кодеїн фосфат у вигляді таблеток, що містять мас %

Ацетилсалицилову кислоту	41 24
Фенацетин	41 24
Фенобарбітал	5 15
Кофеїн основу	10 31
Кодеїн фосфат	2 06

Однак підвищена токсичність препарату, що зумовлена наявністю токсичного компонента фенацетину, утруднює його широке використання. Наявність в складі точно означеного пуринового алкалоїду і алкалоїду опію а саме кофеїн основи і кодеїн фосфату, виключає можливість заміни компонентів при відсутності потрібної сировини, що створює певні незручності при промисловому виробництві лікарських засобів, знижуючи технологічність способу отримання даного лікарського засобу.

Найбільш близьким до засобу, що заявляється [М Д Машковський Лікарські засоби - Ч 1 - М Медицина, 1993 - С 202], є анальгетичний лікарський засіб у вигляді таблетки для перорального введення, що включає анальгін, амідопірин, кофеїн бензоат натрію, фенобарбітал, кодеїн основу у вигляді композиції основних компонентів, що містить, мас %

Анальгін	44 77612
Амідопірин	44 77612
Кофеїн бензоат натрію	7 462687
Фенобарбітал	1 492537
Кодеїн-основа	1 492537

Однак через підвищену токсичність амідопірину цей лікарський засіб не може застосовуватися для лікування без отримання небажаних побічних ефектів. Протипоказання, що характерні для даного засобу, обмежують його галузь застосування, роблячи небажаним його застосування для широкого кола хворих.

Іншим істотним недоліком даного лікарського засобу є те, що через вказане дозування кодеїну наведений лікарський засіб значиться в списку наркотичних засобів. Належність до наркотичних засобів робить необхідним виробництво, зберігання і відпуск його відповідно до особливого режиму поводження з наркотичними засобами. Складність, що пов'язані з особливим режимом поводження, роблять його недоступним широкому колу хворих. Таке положення створює труднощі не тільки для хворих, але і для промислових підприємств, що виробляють цей засіб, і для аптечних установ в зв'язку з необхідністю підвищеного контролю за відпуском лікарських засобів із вмістом наркотиків.

Крім того, істотним недоліком перерахованих лікарських засобів можна вважати неможливість використання взаємозамінних компонентів вказаних композицій. Так як пуриновий алкалоїд в одному випадку використовується кофеїн бензоат [М Д Машковський, Лікарські засоби, - Ч 1 - М Медицина, 1993 - С 202], в іншому - кофеїн основа [Фармакопейна стаття 42-2969-97 «Таблетки ПЕНТАЛПН-ІСН»]. Аналогічно як алкалоїд опію в одному джерелі наводиться кодеїн основа [М Д Машковський Лікарські засоби - Ч 1, - М Медицина, 1993 – С 202], в іншому - кодеїн фосфат

[Фармакопейна стаття 42-2969-97 «Таблетки ПЕНТАЛПН-ІСН»]

Такі обмеження не надають виробникам можливостей гнучкого маневру при використанні різних варіантів доступної сировини, що в кінцевому результаті робить виробництво менш рентабельним і технологічним.

Відомий спосіб отримання лікарського засобу у вигляді таблеток [«Технологія лікарських форм» під редакцією Л А Іванової М Медицина, 1991р, т 2 с 142-165], що полягає в приготуванні таблеткової маси шляхом змішування сухих порошкоподібних компонентів з їх подальшим зволоженням крохмальним клейстером і подальшими гранулюванням, сушінням і таблетуванням.

Недоліком даного способу є нерівномірний розподіл компонентів в об'ємі кінцевого продукту. Нерівномірний розподіл набуває особливого значення для компонентів, що входять в композицію в малих кількостях, наприклад таких як кодеїн, який при таких малих дозах може взагалі бути відсутнім в деяких ділянках об'єму. Для забезпечення прийнятної значення показника "однорідність дозування" необхідно збільшити час перемішування, що значно підвищує трудомісткість способу, знижуючи його технологічність і утруднюючи його промислове застосування.

Задачею винаходів, що заявляються, є отримання малотоксичного і ненаркотичного анальгетика, що є широкодоступним лікарським препаратом із зниженим вмістом алкалоїду опію, а також підвищення технологічності способу отримання вказаного лікарського засобу для лікування хворих, які страждають болем різного генезу.

Крім того, даний засіб має протизапальний і жарознижуючий ефект, що дозволяє його використовувати як лікарський засіб для послаблення симптомів нездужання при простудних і інших інфекційно-запальних захворюваннях.

Поставлена задача досягається тим, що анальгетичний засіб «Тетралгін», що заявляється, містить, так само як і прототип, як основні компоненти анальгін, пуриновий алкалоїд, фенобарбітал, алкалоїд опію, а як допоміжні речовини магній стеарат і крохмаль. На відміну від прототипу, як пуриновий алкалоїд використовують кофеїн основу або кофеїн бензоат натрію, як алкалоїд опію - кодеїн основу або кодеїн фосфат, при наступному співвідношенні компонентів, мас % для перорального введення у вигляді таблетки

Анальгін	71 25-78 75
Кофеїн основа (кофеїн бензоат натрію в перерахунку на кофеїн основу)	11 55-13 43
Фенобарбітал	2 25 - 2 75
Кодеїн основа (кодеїн фосфат в перерахунку на кодеїн основу)	1 80-2 20
Крохмаль	6 25-8 75
Магнію стеарат	0 37-0 63

Анальгетичний засіб малотоксичний, оскільки не містить амідопірин, присутність якого навіть в малих дозах спричиняє порушення кровотворення (гранулоцитопенію і/або агранулоцитоз, тромбоцитопенію) [Петров В Клінічна фармакологія - Волгоград - 1996, Brogden R/N Njn-stenodal Anti-

Inflammatory Analgetics Other than salicylates. In Drugs - 1986 - V 32, Suppl 4 - P 1-7] При цьому вказаний склад лікарського засобу, незважаючи на вилучення амідопірину, не знижує анальгетичну і жарознижувальну активність препарату

Малій, в порівнянні з прототипом, вміст алкалоїду опію дозволяє віднести препарат до класу ненаркотичних анальгетиків. Зниження дозування алкалоїду опію не призводить до зниження фармакологічної активності препарату, що заявляється. Дозування алкалоїду опію, що пропонується, є оптимальним. При дозі вище верхньої межі засіб попадає в розряд наркотичних засобів. При дозуванні менше нижньої межі лікарський засіб, що заявляється, стає придатним тільки для лікування дітей.

Відсутність токсичного амідопірину і мале дозування алкалоїду опію на основі положень Єдиної конвенції про наркотичні засоби 1953р [Єдина конвенція ООН про наркотичні засоби, Перепік 3, 1961р] дозволяє не включати лікарський засіб, що заявляється, в списки наркотичних засобів, сильнотоксичних і отруйних речовин, оскільки нове дозування не завдає небезпеки з точки зору зловживання ними, що зумовлює можливість відпуску його без рецепта.

Можливість придбання даного лікарського препарату без рецепта дозволяє розширити його застосування аптечними установами, промисловими підприємствами і в медичній практиці як ненаркотичного анальгетичного жарознижувального засобу і робить його доступним для лікування широко поширених захворювань, що супроводжуються білью різного генезу, головним болем, невралгією, міалгією, а також гарячкових станів.

Рівнозначне використання як пуринового алкалоїду кофеїну основи, або кофеїну бензоату, а як алкалоїду опію-кодеїну основи, або кодеїну фосфату, які по фармакологічним властивостям, показанням і протипоказанням до застосування ідентичні, надає виробнику лікарських засобів можливість гнучкого маневру при переході від одного виду сировини до іншого в залежності від його доступності і доцільності при єдиній нормативній документації.

Порівняльне експериментальне вивчення Тетралгіну і Пенталгіну проводили по стандартних тестах. Анальгетичну дію вивчали по методах і тестах визначення порога больової чутливості при термічному роздратуванні кінцівок у мишей, визначення порога больової чутливості при хімічному роздратуванні внутрішніх органів і тканин у мишей, визначення порога больової чутливості при здавлюванні задньої кінцівки у пацюка. При порівняльному вивченні анальгетичних властивостей композицій, що заявляється, і прототипу було встановлено, що їх анальгетична активність порівнянна. Дослідження больової чутливості також виявило близькі результати. Порог больової чутливості композицій, що заявляється, перевищує показники прототипу.

Жарознижувальну активність оцінювали при введенні препаратів інтактним тваринам і на фоні заздалегідь введеного пірогеналу. Жарознижувальні властивості препарату, що заявляється, також порівнянні, але дещо поступаються властивостям

прототипу.

Також проведено порівняльне вивчення анальгетичної і жарознижувальної дії Тетралгіну, що містить кодеїну-основу («Тетралгін»-О), і Тетралгіну, що містить кодеїну-фосфат («Тетралгін»-Ф), з метою підтвердження рівноцінності заміни, яка не впливає на вияви основних ефектів препарату. З отриманих експериментальних даних можна судити про близький до величиною анальгетичний ефект «Тетралгіну»-О і «Тетралгіну»-Ф.

Крім того, на відміну від прототипу, Тетралгін менше впливає на латентний період сну, тетралгін не впливає на координацію рухів на відміну від прототипу, що впливає негативним чином на цей параметр.

Спосіб отримання лікарського засобу здійснюють шляхом послідовного змішування відповідних кількостей заздалегідь підготовлених компонентів, крім алкалоїду опію, в змішувачі. При цьому завантажують тільки частину крохмалю в порошок. Окремо готують розчин, що містить алкалоїд опію і крохмаль, що залишився, у вигляді крохмального клейстеру. Цим розчином зволожують таблеткову масу при температурі 40-60°C. Отриману масу далі піддають гранулюванню, і таблетуванню.

Новим в способі отримання лікарського засобу, що заявляється, є змішування частини крохмалю в порошок, анальгіну, пуринового алкалоїду і фенобарбіталу, приготування клейстеру з частини крохмалю, що залишилася, і алкалоїду опію і подальше зволоження отриманої маси при температурі 40-60°C.

Необхідність введення алкалоїду опію у вигляді розчину викликана зниженням його вмістом в таблетковій масі. Мала кількість алкалоїду опію при перемішуванні сухих компонентів створює загрозу отримання маси з неоднорідним розподілом компонентів, а, отже, отримання таблеток, в яких відсутній алкалоїд опію. У разі використання розчину алкалоїду опію замість сухого порошку відбувається більш рівномірний його розподіл в таблетковій масі. Такий прийом підвищує якість готового продукту по показнику «Однорідність дозування».

Здійснення операції зволоження при температурі 40-60°C має істотне значення для отримання таблеткової маси. Зменшення температури нижче вказаних меж зменшує розчинність алкалоїду опію, якщо він застосовується у вигляді кодеїну основи, і може призвести до випадання його в осадок і загуснення клейстеру, що порушить рівномірність процесу зволоження. Збільшення температури клейстеру небажане через незручність його додавання до таблеткової маси.

Рівнозначне використання як пуринового алкалоїду кофеїну основи, або кофеїну бензоату, а як алкалоїду опію-кодеїну основи, або кодеїну фосфату, які по фармакологічним властивостям, показанням і протипоказанням до застосування ідентичні, надає виробнику лікарських засобів можливість гнучкого маневру при переході від одного виду сировини до іншого в залежності від його доступності і доцільності при єдиній нормативній документації.

Оптимальним співвідношенням кількості крох-

малю в порошок і крохмалю для приготування крохмального' клейстеру із вмістом алкалоїду опію для отримання таблеткової маси є 8,06-8,49 і 0,19-0,26 відповідно

Кращий варіант здійснення винаходу

Оптимальне співвідношення компонентів анальгетичного засобу «Тетралгін» включає в мас % від таблеткової маси

Анальгін	75 00
Кофеїн основа (кофеїн бензоат натрію в перерахунку на кофеїн основу)	12 50
Фенобарбітал	2 50
Кодеїн основа (кодеїн фосфат в перерахунку на кодеїн основу)	2 00
Крохмаль	7 50
Магнію стеарат	0 50

Готують лікарський засіб шляхом послідовного змішування відповідних кількостей заздалегідь підготовлених компонентів, крім алкалоїду опію, в змішувачі протягом 40 хвилин. При цьому завантажують тільки частину крохмалю в порошок в кількості, мас %

Анальгін	75 00
Кофеїн основа (кофеїн бензоат натрію в перерахунку на кофеїн основу)	12 50
Фенобарбітал	2 50
Крохмаль	7 28

Окремо готують розчин, що містить 2,0мас % алкалоїду опію і кількість крохмалю, що залишилася, 0,22мас %, у вигляді 3-7%-ного крохмального клейстеру, тобто алкалоїд опію розчиняють в 0,77мас % (від середньої маси таблетки) води при нагріванні до 90°C, перемішують і вводять крохмаль до загуснення. Крохмальний клейстер охолоджують при перемішуванні до 40-60°C і в 4-5 прийомів повільно додають в таблеткову масу,

після чого перемішують ще 5-7 хвилин для більш повного розподілу вологи і кодеїну

Отриману масу далі піддають гранулюванню, обпудрюванню магнієм стеаратом в кількості 0,5мас % сумішшю таблетуванню. Готові таблетки білого кольору за здатністю розпадатися, міцності і іншим показникам задовольняють вимогам Тимчасової фармакопейної статті на таблетки «Тетралгін» ВФС 42-3339-99 від 19 квітня 1999р, затвердженої наказом Міністра охорони здоров'я РФ №136 від 19 04,99

Аналогічним чином виготовлялися склади лікарського засобу з максимальними і мінімальними значеннями всіх складових його компонентів

Спосіб, маючи високу технологічність, набув промислове освоєння

Даним способом були отримані чотири промислові серії препарату «Тетралгін» 30598, 1540498, 20598, 10598 з кількісним складом компонентів, наданим в таблиці 1

Таблетки кожної серії були піддані випробуванням по показнику «однорідність дозування». Для цього з кожної серії були взяті по 10 таблеток, в кожній з яких було заміряно методом високоефективної рідинної хроматографії кількісний вміст складових компонентів і відхилення кожної вимірної величини

Дані випробувань по компонентах кофеїн, фенобарбітал, кодеїн для кожної серії зведені в таблиці 2-5

Дані, наведені в таблицях 2-5, за мас % вмістом кофеїну, фенобарбіталу, кодеїну свідчать про високий показник «однорідність дозування», оскільки навіть максимальні значення відхилень не перевищують значення 15%, що являє собою допустиме значення відхилення, якому повинні відповідати препарати згідно Європейської Фармакопеї

Таблиця 1

Дані кількісного визначення компонентів Серія	Середня вага таблетки, (г)	Наявність компонентів, мас %			
		Анальгін	Кофеїн або кофеїн бензоат натрій (в перерахунку на кофеїн)	Фенобарбітал	Кодеїн або кодеїн фосфат (в перерахунку на кодеїн)
30598	0 4037	74,96	12,76	2,72	1,98
1540498	0 4050	73,65	11,93	2,37	2,07
20598	0 4009	73,19	12,29	2,67	2,09
10598	0 4020	74,00	11,72	2,58	2,07

Таблиця 2

Препарат, серія 30598

№	Вага Таблетки (г)	Кофеїн		Фенобарбітал		Кодеїн	
		Наявність, (мас %)	Відхилення, %	Наявність, (мас %)	Відхилення, %	Наявність, (мас %)	Відхилення, %
1	0 4032	12,75	2 82%	2,78	11 93%	1,961	-1 34%
2	0 3897	12,75	-0 62%	2,77	8 18%	1,954	-4 64%
3	0 3905	12,75	-0 42%	2,76	8 40%	1,946	-4 44%
4	0 3980	12,74	1 49%	2,76	10 48%	1,959	-2 61%
5	0,3954	12,74	0 83%	2,78	9 76%	1,947	-3 24%
6	0 3942	12,76	0 52%	2,76	9 43%	1,953	-3 54%
7	0 4012	12,76	2,31%	2,77	11 37%	1,969	-1 83%
8	0 4029	12,75	2 74%	2,78	11 84%	1,961	-1 41%

Продовження таблиці 2

№	Вага	Кофеїн		Фенобарбітал		Кодеїн	
	Таблетки (г)	Наявність, (мас %)	Відхилення, %	Наявність, (мас %)	Відхилення, %	Наявність, (мас %)	Відхилення, %
9	0 3877	12,74	-1 13%	2,78	7 63%	1,960	-5 13%
10	0 3966	12,76	1 14%	2,77	10 10%	1,967	-2 95%
Макс значення відхилення, %			2 82%		11 93%		-1 34%
Мін значення відхилення, %			-1 13%		7 63%		-5 13%

Таблиця 3

Препарат, серія 1540498

№	Вага таблеток (г)	Кофеїн бензоат натрію в перерахунку на кофеїн		Фенобарбітал		Кодеїн	
		Наявність, (мас %)	Відхилення, %	Наявність, (мас %)	Відхилення, %	Наявність, (мас %)	Відхилення, %
1	0 4032	12,702	2 31%	2,753	11 37%	1,959	-1 83%
2	0 4002	12,748	2 05%	2,773	11 10%	1,949	-2 07%
3	0 3921	12,751	-0 42%	2,780	10 35%	1,964	-2 73%
4	0 3975	12,755	1 37%	2,792	10 48%	1,962	-2,61%
5	0 4023	12,752	2 59%	2,794	11 68%	1,964	-1 56%
6	0 3892	12,744	-0 75%	2,775	8 04%	1,953	-4 76%
7	0 4008	12,749	2 21%	2,769	11 26%	1,949	-1 92%
8	0 4022	12,754	2 56%	2,785	11 65%	1,964	-1 58%
9	0 3911	12,758	-0 27%	2,787	8 57%	1,969	-4 30%
10	0 3856	12,759	-1 67%	2,775	7 04%	1,945	-5 64%
Макс значення відхилення, %			2 59%		11 68%		-1 56%
Мін значення відхилення, %			-1 67%		7 04%		-5 64%

Таблиця 4

Препарат, серія 20598

№	Вага таблеток, (г)	Кофеїн		Фенобарбітал		Кодеїн фосфат в перерахунку на кодеїн	
		Наявність, (мас %)	Відхилення, %	Наявність, (мас %)	Відхилення, %	Наявність, (мас %)	Відхилення, %
1	0 3922	12,748	0 01%	2,779	8 87%	1,963284	-4 03%
2	0 4016	12,749	2 41%	2,764	11 48%	1,967131	-1 73%
3	0 3966	12,758	1 14%	2,773	10 10%	1,966717	-2 95%
4	0 3991	12,754	1 77%	2,781	10 79%	1,954397	-2,34%
5	0 4016	12,749	2 41%	2,764	11 48%	1,967131	-1 73%
6	0 3892	12,744	-0 75%	2,775	8 04%	1,952724	-4 76%
7	0 3898	12,750	-0 60%	2,771	8 21%	1,949718	-4 62%
8	0 3942	12,760	0 52%	2,765	9 43%	1,953323	-3 54%
9	0 3970	12,745	1 24%	2,771	10 21%	1,964736	-2 85%
10	0 3888	12,757	-0 85%	2,777	7 93%	1,954733	-4 86%
Макс значення відхилення, %			2 41%		11 48%		-1 73%
Мін значення відхилення, %			-0 85%		7 93%		-4 86%

Таблиця 5

Препарат, серія 10598

№	Вага таблеток, (г)	Кофеїн бензоат натрію в перерахунку на кофеїн		Фенобарбітал		Кодеїн фосфат в перерахунку на кодеїн	
		Наявність, (г)	Відхилення, %	Наявність, (г)	Відхилення, %	Наявність, (г)	Відхилення, %
	0 4029	12,75751	2 74%	2,779846	11 84%	1,960784	-1 41%
2	0 4006	12,75587	2 16%	2,770844	11 21%	1,947079	-1 97%
3	0 3826	12,75484	-2 43%	2,770518	6 21%	1,960272	-6 38%
4	0 3921	12,75185	-0 01%	2,779903	8 85%	1,963785	-4 05%
5	0 3841	12,75709	-2 05%	2,785733	6 63%	1,952617	-6 01%
6	0 3876	12,7451	-1 16%	2,786378	7 60%	1,960784	-5 15%
7	0,3891	12,74737	-0 78%	2,775636	8 01%	1,953225	-4 79%
8	0 4012	12,76171	2 31%	2,7687	11 37%	1,989093	-1 83%
9	0 3871	12,76156	-1 29%	2,764144	7 46%	1,963317	-5 28%
10	0 3948	12,74063	0 68%	2,786221	9 60%	1,950355	-3 39%
Макс значення відхилення, %			2 74%		11 84%		-1 41%
Мін значення відхилення, %			-2 43%		6 21%		-6 38%

Комбінований препарат "Тетралгін" застосовують при помірно або слабо вираженому больовому синдромі (головний біль, зубний біль, біль в суглобах, невралгія, міалгія, дісменорея і ін.), для зниження підвищеної температури тіла і ослаблення симптомів нездужання при простудних і інших інфекційно-запальних захворюваннях.

Доцільність застосування препарату як жарознижувального засобу вирішується в кожному випадку в залежності від виразності, характеру лихоманки і здатності її переносити.

Препарат рекомендується застосовувати по 1

таблетці 1-3 рази на добу. Максимальна добова доза - 4 таблетки. У порівнянні з відомим, лікарський засіб "Тетралгін" має істотні переваги. Виведення амідопірину зі складу лікарського засобу, зменшуючи токсичність, не наносить збитку анальгетичній і жарознижувальній активності його.

Лікарський засіб, що заявляється, є новим ефективним і широкодоступним лікарським засобом, який освоєний в промисловому масштабі завдяки запропонованому технологічному способу його отримання.