

Изобретение относится к фармации, конкретно, к лекарственным средствам для детей, проявляющим жаропонижающее и аналгетическое действие.

В настоящее время проблема обеспечения детского населения Украины лекарствами первой необходимости стоит особенно актуально. Это связано с ростом детской заболеваемости, достигающей 36%.

Недостаточность арсенала лекарственных средств для детей, применяемых для лечения заболеваний, сопровождающихся повышенной температурой и болевым синдромом, стимулирует создание новых детских лекарственных средств с известными препаратами из группы анальгетиков-антипиритиков.

Наиболее близким к заявляемому лекарственному средству "Паравит" по составу и действию является парацетамол [1], оказывающий жаропонижающий и аналгетический эффекты.

Однако и парацетамол не лишен ряда существенных недостатков: тошнота, боли в эпигастрии, аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, отек Квинке), гепатотоксическое воздействие (отрицательное влияние на функции печени, угнетение тканевого дыхания в гепатоцитах, снижение способности печени обезвреживать химические вещества).

Задачей настоящего изобретения является создание детского лекарственного средства, содержащего в своем составе парацетамол и проявляющего жаропонижающее и аналгетическое действие, в котором путем дополнительного введения аскорбиновой кислоты, крахмала картофельного, кальция стеариновокислого и сахара молочного при определенном соотношении компонентов достигается расширение области терапевтического воздействия и отсутствие побочного гепатотоксического, ulcerогенного и аллергического действия, при одновременном снижении токсичности средства за счет повышения биодоступности, в результате чего получают новое эффективное лекарственное средство, пригодное для применения в детской практике.

Поставленная задача достигается тем, что в детское лекарственное средство "Паравит", проявляющее жаропонижающее и аналгетическое действие, содержащее в своем составе парацетамол, дополнительно, с целью повышения биодоступности, введены аскорбиновая кислота, крахмал картофельный, кальций стеариновокислый и сахар молочный при следующем соотношении компонентов (г):

парацетамол	0,09–0,11
аскорбиновая кислота	0,09–0,11
крахмал картофельный	0,049–0,038
кальций стеариново-	
кислый	0,004–0,003
сахар молочный	0,117–0,089.

Введение аскорбиновой кислоты в новое детское лекарственное средство "Паравит" усиливает жаропонижающие и аналгетические свойства, а также предотвращает возможное гепатотоксическое действие парацетамола.

Наличие в составе заявляемого лекарственного средства аскорбиновой кислоты, являющейся редокс-системой ряда биохимических процессов, значительно увеличивает биодоступность парацетамола, в результате чего новое лекарственное средство "Паравит" позволяет повысить по сравнению с известным эффективность лечения заболеваний, сопровождающихся повышенной температурой и болевым синдромом, что делает его пригодным для применения в детской практике.

Заявляемое лекарственное средство "Паравит" получают следующим образом: массу для таблетирования, содержащую парацетамол, аскорбиновую кислоту, крахмал картофельный и сахар молочный, увлажняют крахмальным клейстером и подвергают гранулированию с последующей сушкой и опудриванием крахмалом картофельным и кальция стеариновокислым, и таблетуют с массой 1 таблетки 0,35г.

Пример 1.

Предварительно просеянные и взвешенные 45кг парацетамола, 45кг аскорбиновой кислоты, 20кг крахмала картофельного и 58,5кг сахара молочного загружают в смеситель, перемешивают и увлажняют 7% картофельным клейстером, приготовленным из 1,715кг крахмала картофельного. Полученную массу гранулируют, сушат, опудривают 2,785кг крахмала картофельного и 2кг кальция стеариновокислого, и таблетуют. Получают 500.000 таблеток детского лекарственного средства "Паравит" с массой 1 таблетки 0,35г следующего состава, в г:

Состав 1:

парацетамол	0,09
аскорбиновая кислота	0,09
крахмал картофельный	0,049
кальций стеариново-	
кислый	0,004
сахар молочный	0,117.

Пример 2.

Из 55кг парацетамола; 55кг аскорбиновой кислоты; 15кг крахмала картофельного и 44,5кг сахара молочного; 7% картофельного клейстера, приготовленного из 1,33кг крахмала картофельного; а также из 2,67кг крахмала картофельного и 1,5кг кальция стеариновоокислого по аналогии с примером 1 получают 500.000 таблеток детского лекарственного средства "Паравит" с массой 1 таблетки 0,35г следующего состава, в г:

Состав 2:

парацетамол	0,11
аскорбиновая кислота	0,11
крахмал картофельный	0,038
кальций стеариново-	
кислый	0,003
сахар молочный	0,089

Фармакологические исследования заявляемого детского лекарственного средства "Паравит" проводили по изучению жаропонижающего и анальгетического действия, биодоступности и токсичности.

Пример 3.

Жаропонижающее действие заявляемого лекарственного средства "Паравит" изучали на модели молочной лихорадки у крысят. В качестве препаратов сравнения применяли парацетамол и препарат эффералган (Франция). Результаты изучения представлены в табл.1.

Как видно из табл.1, заявляемое лекарственное средство "Паравит" оказывает выраженное жаропонижающее действие, которое на 19% превышает аналогичное действие у парацетамола и на 11% превышает аналогичное действие у французского препарата эффералган.

Пример 4.

Аналитическое действие заявляемого лекарственного средства "Паравит" исследовали в опытах на неполовозрелых мышах на модели уксуснокислых "корчей". В качестве препаратов сравнения применяли парацетамол и эффералган (Франция). Результаты отражены в табл.2.

Как видно из табл.2, заявляемое лекарственное средство "Паравит" проявляет выраженное аналитическое действие, которое на 2 - 4% и на 2 - 6% превышает аналогичное действие парацетамола и эффералгана соответственно.

Пример 5.

Изучение биодоступности заявляемого лекарственного средства "Паравит" проводили на неполовозрелых кроликах инфантильной возрастной группы обоего пола породы "шиншилла". В качестве препарата сравнения использовали парацетамол.

Параметры фармакокинетики при введении заявляемого лекарственного средства "Паравит" и препарат сравнения представлены в табл.3.

Как видно из табл.3, заявляемое лекарственное средство "Паравит" проявляет повышенную биодоступность, которая характеризуется выраженной максимальной концентрацией в плазме крови (на 44,3% превышает максимальную концентрацию препарата сравнения), быстрым временем достижения максимальной концентрации (в 2 раза быстрее, чем у препарата сравнения или на 100% выше препарата сравнения), высокой константой скорости всасывания (в 1,5 раза выше, чем у препарата сравнения), уменьшением (на 37%) кажущегося объема распределения, что обеспечивает увеличение площади под фармакокинетической кривой (на 25%), а, следовательно и повышение степени относительной биодоступности лекарственного средства, которая составляет 136,7%.

Изучение токсичности заявляемого лекарственного средства "Паравит" позволило установить, что оно относится к практически нетоксичным препаратам.

При длительном введении заявляемого лекарственного средства "Паравит" животным не выявлено повреждающего действия на основные органы и системы, не выявлено угнетения функций печени с повреждением ее гистоструктуры и гепатотоксического действия, что установлено биохимическими и гистологическими исследованиями.

Заявляемое лекарственное средство "Паравит" не раздражает слизистую желудка и не оказывает ulcerогенного действия.

В опытах на морских свинках при введении заявляемого средства "Паравит" в течение 30 дней не выявлено аллергического действия.

Таким образом, проведенные фармакологические, фармакокинетические и токсикологические исследования детского лекарственного средства "Паравит" позволили установить, что оно проявляет выраженное жаропонижающее (на 19% больше, чем у парацетамола и на 11% больше, чем у французского эффералгана) и анальгетическое (на 2 - 4% больше, чем у парацетамола и на 2 - 6% больше, чем у французского эффералгана) действие, повышенную биодоступность (136,7%), является практически нетоксичным, не обладает побочными эффектами (гепатотоксической, ulcerогенной, аллергической), что делает его пригодным для применения в детской практике.

Лекарственное средство "Паравит" позволяет повысить эффективность лечения у детей заболеваний, сопровождающихся повышенной температурой и болевым синдромом, за счет

увеличения биодоступности.

Таблица 1

Жаропонижающее действие "Паравита" на модели молочной лихорадки

Препарат	Доза, мг/кг	Число крыс	Максимальное изменение температуры /°С/ на пике лихорадки	Жаропонижающий эффект, %
Контроль	–	6	+0,92 /+0,2 – -1,12/	–
Паравит	50	7	+0,36 /-0,2 – +0,8/	60
Контроль	–	6	+1,7 /+0,7 – +2,0/	–
Паравит	100	10	-0,02 /-2,3 – +1,2/	99
Контроль	–	5	+1,0 /0 – +1,7/	–
Парацетамол	100	7	+0,2 /+0,3 – -1,0/	80
Эффералган	100	10	-0,01 /-2,1 – +0,6/	88

Таблица 2

Анальгетическое действие "Паравита" в опытах на мышах с укусами "корчами"

Группа	Доза, мг/кг	Величина латентного периода, мин.	Количество "корчей" за 20 мин.	% уменьшения "корчей"
Контроль	—	$2,0 \pm 0,3$	$42,0 \pm 4,9$	—
Паравит	50	$2,5 \pm 0,18$	$28,2 \pm 1,9$	30
—"	75	$2,6 \pm 0,22$	$26,1 \pm 2,0$	49
—"	100	$3,0 \pm 0,2$	$13,6 \pm 2,4$	74
Парацетамол	50	$2,7 \pm 0,4$	$25,0 \pm 2,0$	28
	75	$2,8 \pm 0,1$	$24,8 \pm 4,6$	38
	100	$3,5 \pm 0,2$	$12,0 \pm 3,1$	70
Эффералган	50	$2,4 \pm 0,6$	$25,7 \pm 1,3$	28
	100	$2,6 \pm 0,3$	$13,0 \pm 2,0$	68

Таблица 3

Параметры фармакокинетики при введении кроликам заявляемого лекарственного средства "Паравит" и препарата сравнения

Параметры фармакокинетики	Паравит	Парацетамол
$C_{\text{макс.}}, \text{мг/л}^*$	64,8	44,9
$t_{\text{макс.}}, \text{ч}$	0,75	1,5
$K_{01}, \text{ч}^{-1}$	2,04	1,38
$V_1, \text{л/кг}$	1,0	1,6
$\text{AUC } 0 \rightarrow \infty, \text{мг ч/л}$	145,8	106,7
$F_{\text{отн.}}, \%$	136,7	100,0

П р и м е ч а н и е. В таблице 3 использованы следующие обозначения:

 $C_{\text{макс.}}, \text{мг/л}$ — максимальная концентрация в плазме крови; $t_{\text{макс.}}, \text{ч}$ — время достижения максимальной концентрации; $K_{01}, \text{ч}^{-1}$ — константа скорости всасывания; $V_1, \text{л/кг}$ — кажущийся объем распределения; $\text{AUC } 0 \rightarrow \infty, \text{мг ч/л}$ — площадь под фармакокинетической кривой; $F_{\text{отн.}}, \%$ — относительная биодоступность.