



УКРАЇНА

(19) UA (11) 10109 (13) A

(51) 5 A 61 K 9/20

ДЕРЖАВНЕ  
ПАТЕНТНЕ  
ВІДМОВСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ  
НА ВІНАХІДбез проведення експертизи по суті  
на підставі Постанови Верховної Ради України  
№ 3769 XII від 23 XII 1993 рПублікується  
в редакції заявника

(54) ДИТЯЧИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ "ВАЛЬКОФЕН", ЯКИЙ ВІЯВЛЯЄ ЖАРОЗНИЖУЮЧУ, АНАЛЬГЕТИЧНУ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ

1

(21) 95083752  
(22) 10.08.95  
(46) 30.09.96. Бюл. № 3  
(56) Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России М., Астрафармсервис, 1995, с 286-287.  
(71) Фармацевтична фірма "Здоров'я"  
(72) Шаповалова Вікторія Олексіївна, Черних Валентин Петрович, Заболотний Вадим Олександрович, Шаповалов Валерій Володимирович  
(73) Фармацевтична фірма "Здоров'я" (UA)  
(57) Детское лекарственное средство, обладающее жаропонижающей, анальгетической

2

и противовоспалительной активностью, содержащее аспирин, отличающееся тем, что средство дополнительно содержит фенобарбитал, кофеин, сахарную пудру, крахмал картофельный и кальция стеарат при следующем соотношении компонентов, г:

аспирин	0,095-0,100
фенобарбитал	0,019-0,020
кофеин	0,0149-0,0150
сахарная пудра	0,031-0,033
крахмал карто- фельный	0,131-0,135
кальция стеарат	0,0030-0,0031.

Изобретение относится к фармации, конкретно, к лекарственным средствам для детей, проявляющим жаропонижающую, анальгетическую и противовоспалительную активность

В настоящее время проблема обеспечения детского населения Украины лекарственными средствами первой необходимости стоит особенно остро. Это связано с ростом заболеваемости детей, которая в последние годы достигает 36%. Недостаточность арсенала детских лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний, сопровождающихся лихорадкой, болью и воспалением, стимулирует создание новых детских лекарственных средств с известными препаратами группы ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств

Наиболее близким к заявляемому лекарственному средству "Валькофен" по составу и действию является аспирин [1], обладающий противовоспалительными, жаропонижающими и болеутоляющими свойствами.

Однако аспирин не лишен ряда существенных недостатков: ulcerогенное действие, анемия, аллергические реакции (высыпания на коже, бронхоспазм, ангионевротический отек), желудочное кровотечение, что в значительной мере снижает его терапевтическую ценность

Задачей настоящего изобретения является разработка детского лекарственного средства, содержащего в своем составе аспирин и обладающего жаропонижающей, анальгетической и противовоспалительной активностью, в котором путем дополнительного введения фенобарбитала, кофеина, са-

(19) UA (11) 10109 (13) A

харной пудры, крахмала картофельного и кальция стеарата при определенном соотношении компонентов достигается расширение области терапевтического воздействия при одновременном снижении токсичности средства, за счет уменьшения дозировки составляющих компонентов, в результате чего получают новое эффективное лекарственное средство, пригодное для применения в детской практике.

Поставленная задача достигается тем, что в детское лекарственное средство "Валькофен", обладающее жаропонижающей, анальгетической и противовоспалительной активностью, содержащее в своем составе аспирин, дополнительно введены фенобарбитал, кофеин, сахарная пудра, крахмал картофельный и кальция стеарат при следующем соотношении компонентов (г):

аспирин	0,095-0,1	20
фенобарбитал	0,019-0,02	
кофеин	0,0149-0,015	
сахарная пудра	0,033-0,031	
крахмал картофельный	0,135-0,131	
кальция стеарат	0,0031-0,003	25

Введение фенобарбитала в новое детское лекарственное средство "Валькофен" усиливает жаропонижающее и анальгетическое свойства аспирина. Введение кофеина в состав "Валькофена" снимает возможную передозировку фенобарбитала в случае повышенной к нему индивидуальной чувствительности, оказывает психостимулирующее действие, улучшает мозговое кровообращение, что способствует обезболивающему эффекту, а также устраняет свойственные аспирину ulcerогенное, аллергическое и местнораздражающее действие.

Заявленное лекарственное средство "Валькофен" получают следующим образом: массу для таблетирования, содержащую кофеин, фенобарбитал, крахмал картофельный и сахарную пудру, увлажняют крахмальным клейстером и подвергают влажному гранулированию с последующей сушкой и повторным сухим гранулированием.

Полученный гранулят опудривают аспирином и кальция стеаратом и таблетуют.

#### Пример 1.

4,768 кг кофеина измельчают на грануляторе с диаметром отверстий сетки 2 мм; добавляют предварительно просеянные 6,08 кг фенобарбитала; 40,525 кг крахмала картофельного и 10,56 кг сахарной пудры. Полученную таблеточную массу увлажняют 7% картофельным клейстером, приготовленным из 2,675 кг крахмала, и подвергают влажному гранулированию и сушке с последующим сухим гранулированием.

Готовый гранулят опудривают смесью 30,4 кг аспирина с 0,992 кг кальция стеаратом и таблетуют. Получают 320 000 таблеток детского лекарственного средства "Валькофен" по 0,3 г следующего состава, в г:

С о с т а в 1:	
аспирин	0,095
фенобарбитал	0,019
кофеин	0,0149
сахарная пудра	0,033
крахмал картофельный	0,135
кальция стеарат	0,0031.

#### Пример 2.

Из 4,8 кг кофеина; 6,4 кг фенобарбитала; 39,32 кг крахмала картофельного 9,92 кг сахарной пудры; 7% картофельного клейстера, приготовленного из 2,6 кг крахмала; 32 кг аспирина и 0,96 кг кальция стеарата по аналогии с примером 1 получают 320.000 таблеток детского лекарственного средства "Валькофен" с массой таблеток 0,3 г следующего состава, в г:

С о с т а в 2:	
аспирин	0,1
фенобарбитал	0,02
кофеин	0,015
сахарная пудра	0,031
крахмал картофельный	0,131
кальция стеарат	0,003.

Фармакологические исследования заявляемого детского лекарственного средства "Валькофен" проводили на анальгетическую, жаропонижающую, противовоспалительную активность и токсичность.

#### Пример 3.

Жаропонижающую активность заявляемого детского лекарственного средства "Валькофен" изучали на модели молочной лихорадки. Исследования проводили на неполовозрелых крысах в сравнении с аспирином.

Результаты представлены в таблице 1.

Сравнительный анализ динамики жаропонижающего эффекта "Валькофена" и аспирина показывает, что "Валькофен" превосходит аспирин по выраженности и длительности жаропонижающего действия в эксперименте у неполовозрелых крыс на 14,2 - 50%.

#### Пример 4.

Анальгетическое действие таблеток "Валькофен" исследовалось на модели укусно-кислых "корчей" на крысах.

Препаратом сравнения служит аспирин. ЭД<sub>50</sub> рассчитывали по Литчфилду и Уилкок-сону.

Результаты приведены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, у молодых животных "Валькофен" проявляет выраженное

анальгезирующее действие, превосходящее таковое у аспирина на 8,5 – 14,9%.

#### Пример 5.

Противовоспалительную активность заявляемого лекарственного средства "Вальксфен" изучали на модели каррагенинового отека лапы у крысят.

Препаратом сравнения служил аспирин.

Результаты испытаний отражены в таблице 3.

Результаты эксперимента свидетельствуют о том, что заявляемое лекарственное средство "Валькофен" проявляет более быстрое и сильное противовоспалительное действие, которое превышает аналогичное у аспирина на 9,9–19,8%.

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

Проведенные исследования по изучению аллергизирующих свойств и местнораздражающего действия заявляемого лекарствен-

ного средства позволили установить, что оно не обладает аллергизирующим и местнораздражающим действием в отличие от препарата сравнения - аспирина.

Изучение влияния "Валькофена" на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта у крысят показано отсутствие ulcerогенного действия заявляемого лекарственного средства и отсутствие влияния на секреторную функцию желудка в отличие от препарата сравнения - аспирина.

Таким образом, проведенные исследования фармакологической активности и острой токсичности детского лекарственного средства "Валькофен" позволили установить, что "Валькофен" является эффективным жаропонижающим (на 14,2 - 50% больше, чем у аспирина); анальгетическим (на 8,5 - 14,9% больше, чем у аспирина), противовоспалительным (на 9,9 - 19,8% больше, чем у аспирина), практически нетоксичным средством с отсутствием побочных эффектов, что делает его пригодным для применения в детской практике.

25

Таблица 1

Жаропонижающее действие таблеток валькофена на модели молочной лихорадки у крысят

Условия опыта	Контроль	Валькофен	Аспирин
Показатели			
Доза, мг/кг	—	100 (по аспирину)	100
Число животных	7	7	7
Исход, T°C	38,5±0,09	38,6±0,1	38,23±0,15
3 час (введение препаратов):			
T°C тела животных	39,3±0,09	39,2±0,15**	38,9±0,12*
ΔT	0,8±0,01	0,6±0,02	0,7±0,03
Жаропонижающая активность:			
4 час:			
T°C	39,7±0,07	38,9±0,16*	38,7±0,18
ΔT	1,2±0,03	0,3±0,01	0,5±0,02
% активности	—	72,5	58,3
5 час:			
T°C	39,3±0,11	39,0±0,16**	38,8±0,21**
ΔT	0,8±0,01	0,4±0,02	0,6±0,02
% активности	—	50,0	25,0

Продолжение табл. 1

Условия опыта	Контроль	Валькофен	Аспирин
Показатели			
6 час:			
T°C	38,9±0,14	38,8±0,14**	38,6±0,2**
ΔT	0,4±0,01	0,2±0,01	0,4±0,01
% активности	—	50,0	0

\* - отклонение показателей достоверно по отношению к контролю, ( $P \leq 0,05$ ).\*\* - отклонение стремится к достоверному по отношению к контролю, ( $0,05 \leq P \leq 0,1$ ).

ΔT - прирост температуры от исходного уровня.

Таблица 2

Анальгетическая активность таблеток валькофена для детей на модели "уксусных корчей"

Группа	Средняя масса тела, г	Доза, мг/кг*	Число животных	Число "корчей"	Анальгетич. активн., %	Значение ЭД <sub>50</sub> , мг/кг
Контроль	90	—	6	57,2±6,2	—	92,4
Валькофен	95	50	6	42,0±5,8	26,6	
	88	100	6	24,7±3,7	57,0	
Контроль	92	—	6	101,0±9,6	—	109,7
Валькофен	85	150	6	40,0±5,3	63,4	
Контроль	87	—	6	48,2±7,0	—	
Аспирин	85	100	6	24,8±4,8	48,5	
Контроль	182	—	6	107,4±7,0	—	109,7
Валькофен	184	50	6	98,2±15,3	8,5	
Контроль	181	—	6	75,5±4,0	—	
Валькофен	185	75	6	62,0±5,3	17,8	
Контроль	182	—	6	47,5±3,3	—	109,7
Валькофен	178	100	6	24,0±5,6	49,5	
	183	150	6	13,2±3,5	72,2	
Контроль	160	—	6	50,0±2,0	—	
Аспирин	165	50	6	25,4±1,6	49,2	

\* - дозы валькофена рассчитаны по ацетилсалициловой кислоте.

Таблица 3

Противовоспалительное действие валькофена и аспирина на модели каррагенинового отека лапы у крысят

Условия опыта	Контроль	Валькофен	Аспирин
Показатели			
Доза, мг/кг	—	100 (по аспирину)	100
Число животных в группе	8	8	8

Продолжение табл. 3

Условия опыта	Контроль	Валькофен	Аспирин
Показатели			
Противовоспалительная активность, %:			
1 час:			
	$5,4 \pm 0,75$	$4,13 \pm 0,83^{**}$	$4,75 \pm 0,56^{**}$
%	—	22,9	11,1
2 час:			
	$9,4 \pm 1,25$	$6,0 \pm 0,5^{*}$	$5,62 \pm 0,5^{*}$
%	—	37,2	39,4
3 часа:			
	$14,25 \pm 1,26$	$4,9 \pm 0,75^{*}$	$7,62 \pm 0,71^{*}$
%	—	65,5	47,2
4 часа:			
	$13,37 \pm 1,25$	$5,56 \pm 1,14^{*}$	$6,9 \pm 0,75^{*}$
%	—	57,6	47,7
5 часов:			
	$12,9 \pm 1,29$	$6,1 \pm 1,75^{*}$	$8,6 \pm 0,9^{*}$
%	—	52,7	33,3
6 часов:			
	$13,1 \pm 1,4$	$6,3 \pm 1,25^{*}$	$8,9 \pm 0,85^{*}$
%	—	51,9	32,1
24 часа:			
	$5,1 \pm 0,4$	$7,8 \pm 0,72$	$8,4 \pm 0,85$
%	—	—	—

\* - отклонение достоверно по отношению к контролю ( $P \leq 0,05$ )\*\* - отклонение стремится к достоверному по отношению к контролю ( $0,05 \leq P \leq 0,1$ ) $\Delta V$  -- прирост объема лапы от исходного уровня в условных единицах.

Упорядник

Техред М.Моргентал

Корректор Л. Філь

Замовлення 4567

Тираж

Підписно

Державне патентне відомство України,  
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул.Гагаріна, 101

