



УКРАЇНА

(19) UA (11) 94871 (13) C2

(51) МПК

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 36/23 (2006.01)

A61K 9/46 (2006.01)

A61P 11/08 (2006.01)

A61P 11/10 (2006.01)

A61P 11/12 (2006.01)

A61P 11/14 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ У ФОРМІ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

1

2

(21) a201008497

(22) 07.07.2010

(24) 10.06.2011

(46) 10.06.2011, Бюл.№ 11, 2011 р.

(72) БАСАКІНА ІРИНА ІВАНІВНА, ДМИТРИЄВСЬКИЙ ДМИТРО ІВАНОВИЧ, КОМІСАРЕНКО АНДРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ, КОШОВИЙ ОЛЕГ МИКОЛАЙОВИЧ, БОБРИЦЬКА ЛАРИСА ОЛЕКСАНДРІВНА

(73) КОМІСАРЕНКО АНДРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

(56) Бабак С.Л. Комбинированные препараты в лечении обструктивных болезней легких / С.Л.Бабак // Русский медицинский журнал. - 2003. - Т.11, №4.-С.180-182.

Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Л., 1963. - 150с.

Ковалева В. Л. Методические указания по экспериментальному изучению противокашлевых средств // Методические указания Фармакологического комитета. - М., 2001. - С.5-7.

Компендиум 2009 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. - К.: МОРИОН, 2009. - с.2224.

Методические указания по изучению фармакологического веществ, предназначенных для лечения бронхиальной астмы и других обструктивных заболеваний дыхательных путей / В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологического веществ. - М, 2000. - С.242-249.

Perry W. F., Boyd E. M. A method for studying expectorant action in animals by direct measurement of the output of respiratory tract fluids // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1941. - Vol. 73. - P.65-77.

UA C2 81969, 25.02.2008.

UA A 59071, 15.08.2003.

UA A 47869, 15.07.2002.

UA A 47593, 10.02.2010.

RU C1 2097026, 27.11.1997.

US B2 6423298, 23.07.2002.

RU C2 2203062, 10.09.2002.

Басакіна І.І. Аналітичний огляд вітчизняного ринку лікарських засобів для лікування кашлю / І.І.Басакіна, Д.І.Дмитрієвський // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. - 2009. - Т.4, №3. - С.15-19.

(57) 1. Фармацевтична композиція комплексної дії у вигляді шипучих таблеток для лікування захворювань органів дихання, що містить сальбутамолу сульфат, ацетилцистеїн, амброксолу гідрохлорид, кислоту аскорбінову, натрію гідрокарбонат, яка відрізняється тим, що як діючу речовину містить олію анісову та допоміжні інгредієнти кислоту лимонну, багатоатомні спирти, полівінілпіролідон (ПВП) і водорозчинні антифрикційні речовини, при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

сальбутамолу сульфат	0,05-0,15
ацетилцистеїн	2,50-7,50
амброксолу гідрохлорид	0,50-1,00
олія анісова	2,00-3,00
кислота аскорбінова	0,75-2,00
натрію гідрокарбонат	20,00-40,00
кислота лимонна	15,00-30,00
багатоатомні спирти	25,00-45,00
ПВП	0,15-0,55
антифрикційні речовини	1,00-5,00.

2. Фармацевтична композиція за п.1, яка відрізняється тим, що містить компоненти при наступному співвідношенні (мас. %):

сальбутамолу сульфат	0,10
ацетилцистеїн	5,00
амброксолу гідрохлорид	0,75
олія анісова	2,50
кислота аскорбінова	1,25
натрію гідрокарбонат	30,00
кислота лимонна	23,00

(13) C2

(11) 94871

(19) UA

багатоатомні спирти	34,05
ПВП	0,35
антифрикційні речовини	3,00.
3. Фармацевтична композиція за пп.1, 2, яка відрізняється тим, що як діюча речовина використовується олія анісова.	
4. Фармацевтична композиція за пп.1, 2, яка відрізняється тим, що як структуроутворююча речовина використовується багатоатомний спирт маніт.	

5. Фармацевтична композиція за пп.1, 2, яка **відрізняється** тим, що як зв'язуючий компонент використовується полівінілпіролідон з середньою молекулярною масою ММ 35000±5000.
6. Фармацевтична композиція за пп.1, 2, яка **відрізняється** тим, що як антифрикційна речовина використовується гліцин.
7. Фармацевтична композиція за пп.1, 2, яка **відрізняється** тим, що вона виконана подвійним сумісним гранулюванням з подальшим пресуванням.

Винахід належить до області медицини, зокрема до фармацевтичних композицій у формі шипучих таблеток для лікування гострих і хронічних запальних захворювань органів дихання, що супроводжуються утворенням в'язкого, важковіддільного мокротиння і бронхообструкцією, а саме гострого і хронічного бронхіту, трахеїту, ларингіту, фарингіту, пневмонії, бронхоектатичної хвороби, бронхіальної астми.

Розробка та створення нових ефективних лікарських засобів для лікування захворювань бронхолегеневої системи залишаються одним з пріоритетних завдань сучасної медицини та фармації. Це питання набуває особливого значення, враховуючи ту обставину, що на теперішній час на фармацевтичному ринку України спостерігається негативна тенденція до підвищення насиченості та питомої ваги аналогів і дженериків на фоні обмеженості вітчизняних комбінованих лікарських засобів, які чинять комплексну дію на всі ланки патологічного ланцюга та забезпечують найбільш раціональне лікування [2, 5].

Відомий лікарський препарат у формі таблеток «Сальбутамол», 1 таблетка якого містить 0,002г сальбутамолу, використовується для усунення та попередження нападів бронхіальної астми, при хронічних обструктивних бронхітах та захворюваннях, що супроводжуються бронхоспазмом, емфіземою легень.

Проте зазначений препарат має цілу низку побіжних реакцій, а саме: дрібний тремор, занепокоєння, міоспазм, підвищена пітливість, запаморочення, парестезія ротоглотки, головний біль; рідко - реакції підвищеної чутливості, такі як свербіж, екзантема, гіпотензія або гіпертензія, тромбоцитопенія, набряк обличчя, нефрит; метаболічні зміни, такі як гіпокаліємія, гіперглікемія, збільшення в крові рівня інсуліну, порушення серцевого ритму (вентрикулярна екстрасистолія, тахікардія, тахіаритмія) [5].

Серед недоліків даного засобу слід також зазначити те, що препарат чинить однобічну бронхолітичну дію, не впливаючи на мукоциліарний транспорт, а також випускається у формі таблеток, що обмежує його використання у педіатричній та гериатричній практиці.

Для лікування гострої та хронічної патології бронхолегеневої системи при захворюваннях, що

супроводжуються підвищенням утворенням мокротиння з погіршенням відхаркування, добре зарекомендували себе препарати «АЦЦ 100», «АЦЦ 200», «АЦЦ лонг» у формі шипучих таблеток. Утім дані препарати також мають небажані реакції серед яких: головний біль, запалення слизової оболонки рота (стоматити), шум у вухах, у деяких випадках можливі алергійні реакції, такі як спазми дихальних шляхів (переважно у пацієнтів з гіперактивністю бронхіальної системи при бронхіальній астмі), зниження артеріального тиску, тахікардія, висипання, свербіж, кропив'янка, крім того можливі випадки розвитку кровотечі [5].

Таблетки «Лазолван», що містять як діючу речовину 30мг амброксолу гідрохлориду, використовуються для секретолітичної терапії при гострих та хронічних бронхопультмонологічних захворюваннях, пов'язаних із порушеннями бронхіальної секреції та ослабленням просування слизу, але для даного препарату характерні можливі прояви алергійних реакцій: сип, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, в окремих випадках - алергійний контактний дерматит, зафіксовано випадки гострих важких реакцій анафілактичного типу (анафілактичний шок). Слід також зазначити, що при тривалому використанні зазначеного препарату у високих дозах можливі печія, гастралгія, нудота [5].

Також при лікуванні застудних захворювань дихальних шляхів, що супроводжуються кашлем з в'язким мокротинням використовуються капсули з анісовою олією Др. Тайсс, що стимулюють відхаркування (1 капсула містить 100мг анісової олії). Серед недоліків зазначеного препарату можна віднести алергійні реакції, бронхоспазм, подразнення слизової шлунка та запаморочення голови при використанні високих доз, а також одновекторна дія на патогенез захворювання, як і в вищезазначених препаратах.

Всі наведені вище лікарські засоби добре зарекомендували себе у пульмонологічній практиці, але тривалий прийом одночасно 2-4 препаратів з метою комплексної дії на різні ланки патогенезу не завжди є комфортним для пацієнта і не збалансованим у дозах [1].

Найбільш близьким до винаходу за фармакотерапевтичною направленістю дії є комбінований препарат - таблетки «Пентатусип», який містить 0,002г сальбутамолу сульфату, 0,1г ацетилцистеї-

ну, 0,015г амброксолу гідрохлориду, 0,05г мукалтину (в перерахунку на 14,7% моноцукрів) як діючі речовини, та допоміжні інгредієнти, а саме: кислоту аскорбінову, кислоту винну, цукор рафінований, натрію гідрокарбонат, магнію стеарат або кальцію стеарат. Даний препарат використовується для лікування гострих та хронічних запальних захворювань органів дихання як бронхолітичний, бронхосекреторний, муколітичний і відхаркувальний засіб [7]. Проте, відомий засіб має широкий спектр фармакологічних властивостей, але при цьому має низький термін придатності, що пов'язано з наявністю в лікарській формі полісахаридів (мукалтин), які мають цілу низку недоліків стосовно мікробної контамінації і, як наслідок, обумовлюють недостатню стабільність фармацевтичної композиції. Крім того, препарат містить як допоміжну речовину гігроскопічний цукор рафінований, який обмежує використання даного лікарського засобу при цукровому діабеті, а також який в результаті поглинання з атмосфери вологи прискорює «шипучу реакцію» між кислотою винною та натрію гідрокарбонатом і знижує стабільність композиції. Використання стеаратів кальцію та магнію як антифрикційних допоміжних речовин, які створюють нерозчинний шар на поверхні композиції та уповільнюють розчинення таблетки, також є суттєвим недоліком даного препарату.

В основу винаходу поставлена задача підібрати якісне та кількісне співвідношення діючих та допоміжних інгредієнтів для створення лікарського складу таблетованої шипучої лікарської форми для лікування захворювань органів дихання, щоб підвищити фармакотерапевтичні та технологічні характеристики препарату з вираженим широким спектром фармакологічної активності.

Поставлена задача вирішується за рахунок того, що склад, який заявляється, має бронхолітичну, бронхосекреторну, муколітичну, відхаркувальну, бактерицидну та антиоксидантну дії і містить сальбутамолу сульфат, ацетилцистеїн, амброксолу гідрохлорид, кислоту аскорбінову, натрію гідрокарбонат, який відрізняється тим, що як діючу речовину містить олію анісову та допоміжні інгредієнти: кислоту лимонну, багатоатомні спирти, полівінілпіролідон (ПВП) і водорозчинні антифрикційні речовини, при наступному співвідношенні компонентів (мас. %):

сальбутамолу сульфат	0,05-0,15
ацетилцистеїн	2,50-7,50
амброксолу гідрохлорид	0,50-1,00
олія анісова	2,00-3,00
кислота аскорбінова	0,75-2,00
натрію гідрокарбонат	20,00-40,00
кислота лимонна	15,00-30,00
багатоатомні спирти	25,00-45,00
ПВП	0,15-0,55
антифрикційні речовини	1,00-5,00.

Оптимальний варіант заявленого засобу згідно з винаходом містить зазначені компоненти при наступному їх співвідношенні (мас. %):

сальбутамолу сульфат	0,10
ацетил цистеїн	5,00
амброксолу гідрохлорид	0,75

олія анісова	2,50
кислота аскорбінова	1,25
натрію гідрокарбонат	30,00
кислота лимонна	23,00
багатоатомні спирти	34,05
ПВП	0,35
антифрикційні речовини	3,00.

Співвідношення інгредієнтів, що заявляється, знайдено експериментальним шляхом і є оптимальним. Вміст усіх компонентів вибрано таким чином, щоб лікарська форма відповідала пропонованим вимогам ДФУ за фізико-хімічними та технологічними показниками, мала високу розчинність всіх речовин і давала найкращий лікувальний ефект за рахунок впливу на всі ланки патологічного ланцюга.

До складу діючих речовин фармацевтичної композиції введено сальбутамолу сульфат, що чинить бронхолітичну дію і має прийнятні фармакокінетичні параметри при пероральному застосуванні (усмоктування складає 80-85%). Кількість сальбутамолу в заявленій композиції складає 0,002г на 1 таблетку. Якщо вміст менший 0,002г, це викликає зниження бронхолітичного ефекту, а збільшення понад 0,002г не є доцільним, оскільки призводить до виникнення побічної дії.

Однією з діючих речовин заявленої фармацевтичної композиції є амброксолу гідрохлорид, який чинить мукорегуляторний, секреторно-моторний ефекти, а також швидко і повністю всмоктується при пероральному застосуванні, добре проникає в тканини легенів. Кількість амброксолу гідрохлориду в заявленій композиції визначена експериментальним шляхом і складає 0,015г на 1 таблетку. Якщо вміст амброксолу менший за 0,015г на 1 таблетку, то спостерігається суттєве зниження специфічної активності. Збільшення вмісту понад 0,015г на таблетку недоцільне, тому що специфічна активність у композиції стабілізується, а витрати речовини зростають.

Ацетилцистеїн є активним муколітичним, відхаркувальним, детоксикаційним, пневмопротекторним засобом, показаннями до застосування якого є захворювання дихальних шляхів, що супроводжуються утворенням в'язкого секрету. Вміст речовини у лікарській формі складає 0,1г. Зменшення концентрації недоцільне, враховуючи суттєве зниження специфічної активності, а збільшення не раціональне, враховуючи синергізм дії всіх компонентів і їх комплексну дію на різні ланки секретотворення.

Олія анісова у складі фармацевтичної композиції має відхаркувальну дію, до того ж чинить протизапальний, спазмолітичний ефекти та бактерицидно впливає на мікрофлору дихальних шляхів, що вигідно відрізняє її від інших відхаркувальних засобів рефлекторної дії. Концентрація анісової олії встановлено експериментально і не перевищує 0,05г. Збільшення вмісту недоцільне, враховуючи підвищення побічної дії, а зменшення не чинить оптимальної специфічної активності.

З метою підвищення резистентності організму до захворювань, доцільним є введення кислоти аскорбінової, яка має антиоксидантні властивості, оптимальна разова доза якої складає 1,25мас.%.

Як газоутворююча система використовується комбінація кислоти лимонної та натрію гідрокарбонату у заявленому кількісному співвідношенні. Дані речовини мають відносну фармакологічну індиферентність та високу газоутворюючу здатність. Лимонна кислота - карбонова кислота, що містить три функціональні карбонові групи, які звичайно потребують три еквіваленти бікарбонату нагрію, що вигідно відрізняє її від дикарбонової кислоти винної, яка вимагає більш високої кількості для забезпечення еквівалентної концентрації в шипучій реакції.

З метою фрагментації компонентів, зменшення питомої поверхні контакту і реакційної здатності заявленого препарату використовується метод сумісного вологого гранулювання, а як зволожувач при цьому використовують 5% спиртовий розчин полівінілпіролідону (ПВП). Збільшення концентрації вище 5% недоцільне, тому що час розчинення отриманих таблеток перевищує норми ДФУ. Якщо концентрації нижче 5%, то спостерігається погіршення технологічних показників грануляту та показників щодо стабільності композиції.

Відповідно до винаходу, як структуроутворюючу речовину застосовують багатоатомний спирт маніт, який є негігроскопічною речовиною, маскує неприємний смак діючих інгредієнтів, має високу хімічну стабільність, добру розчинність у воді, оптимальні технологічні характеристики, які дозволяють використовувати його при вологому гранулюванні, крім того маніт рекомендовано до використання у препаратах для діабетиків.

Як антифрикційні речовини використаний гліцин, який має оптимальні технологічні характеристики, добру розчинність у воді і нетоксичний для організму. До того ж, 0,06г гліцину у заявленій композиції чинить помірний седативний ефект, зменшує психоемоційне напруження, нормалізує сон.

Таким чином, лікувальна ефективність таблеток досягається за рахунок оптимального поєднання діючих речовин та відповідного складу газоутворюючої суміші, структуроутворюючої та антифрикційної речовин.

Запропонований склад виконується у вигляді шипучих таблеток, отриманих сумісними подвійними гранулюванням з наступним пресуванням.

Сукупність та послідовність операцій у способі і їхні режими забезпечують простоту виготовлення лікарських форм і найменші витрати.

Винахід здійснюється наступним чином:

Спочатку проводять змішування діючих та допоміжних речовин. Отриману суміш звожують спиртовим розчином ПВП середньомолекулярного з додаванням відповідної кількості ефірної олії. Проводять гранулювання у грануляторі з діаметром отворів 3,0-5,0мм, висушують при температурі 40-50° до залишкової вологості у межах 0,5-1,5%. Отримані гранули підлягають повторному гранулюванню на грануляторі з розміром отворів 1,0-2,0мм. Гранулят опудрюють гліцином, пресують в

таблетки середньою масою 2,0±5%, геометричними параметрами D=20,0±0,3мм, H=6,3±0,5мм і міцністю 70-180Н.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1.

Розрахункова маса компонентів таблеток складала 2,0г сальбутамолу сульфату, 100,0г ацетилцистеїну, 15,0г амброксолу гідрохлориду, 50,0г анісової олії, 25,0г кислоти аскорбінової, 600,0г натрію гідрокарбонату, 460,0г кислоти лимонної, 681,0г маніту, 7,0г ПВП, 60,0г гліцину. Для виготовлення таблеток були відважені компоненти зі збільшенням мас на відсоток технологічних витрат (у прикладі не зазначені).

Ретельно висушені, просіяні і відважені сальбутамолу сульфат, амброксолу гідрохлорид, кислоту аскорбінову, ацетилцистеїн, кислоту лимонну змішують, додають маніт і натрію гідрокарбонат. Суміш звожують 5% спиртовим розчином ПВП з додаванням анісової олії. Отримана волога маса підлягає гранулюванню. Після висушування при температурі 40-50° до залишкової вологості 0,5-1,5% гранулят підлягає повторному гранулюванню, після чого його опудрюють гліцином і таблетують.

Одержують 1000 таблеток масою 2,0 зі складом компонентів в г на 1 таблетку:

сальбутамолу сульфат	0,002
ацетилцистеїн	0,100
амброксолу гідрохлорид	0,015
анісова олія	0,050
кислота аскорбінова	0,025
натрію гідрокарбонат	0,600
кислота лимонна	0,460
маніт	0,681
ПВП	0,007
гліцин	0,06.

Приклад 2.

Вивчення бронхосекреторної і муколітичної активності проводили шляхом реєстрації кількості трахеобронхіального секрету у кроликів. Як референтний препарат використовували таблетки «Пентатусин» і полікомпонентний сироп «Аскорил», що відповідають за фармакотерапевтичною направленістю заявленому препарату. Дослідження проводили на 15 кроликах породи шиншила масою 3,0-4,2кг з використанням модифікованого методу Perry W.R. і Boyd E.M. [8]. Досліджувані препарати вводили одноразово внутрішньошлунково після розтину трахеї та реєстрації в ній вихідної кількості секрету.

Ефект препаратів оцінювали за ступенем збільшення кількості трахеобронхіального секрету в динаміці у порівнянні з контролем за формулою:

$$[(C_{\text{досл}} - C_{\text{к}}) / C_{\text{к}}] \times 100\%,$$

де - $C_{\text{к}}$ і $C_{\text{досл}}$ - кількість трахеобронхіального секрету у контрольних та дослідницьких групах тварин, відповідно.

Результати досліджень наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Бронхосекреторна і муколітична активність
досліджуваних таблеток і препаратів порівняння у кроликів

Групи тварин	Кількість бронхіального секрету після ... годин після введення препарату								
	Вих., мг	0,5		1,0		1,5		2,0	
		мг	А, %	мг	А, %	мг	А, %	мг	А, %
Контроль, не ліковані, n=5	10,6±1,8	10,9±1,3	142,2	9,2±0,8	231,5	8,4±0,8	175,0	7,1±1,5	185,9
Ліковані досліджуваними таблетками, n=5	10,9±0,8	26,4.1±1,9	-	30,5±3,5	-	23,1±2,9	-	20,3±1,5	-
Ліковані таблетками «Пентатусин», n=5	11,4±0,7	24,3±2,6	122,9	28,5±2,2	209,8	21,8±3,7	159,5	16,8±2,5	136,6
Ліковані сиропом «Аскорил», n=5	11,9±0,4	18,7±1,7	71,6	16,9±0,9	83,7	14,3±1,4	70,2	12,1±1,0	70,4

Примітка: P<0,05 порівняно з контролем.

Аналіз даних таблиці свідчить про те, що заявлений препарат чинить швидкий та стійкий бронхосекреторний та муколітичний ефекти, за вираженістю яких переважає у порівнянні з референтними препаратами.

Приклад 3.

Вивчення протикашльової дії проводили на 80 нелінійних щурах масою 210-360г, яку оцінювали з використанням моделі аміак-індукованого кашлю у щурів за модифікованим методом Callaway I.K. та King R.G. Як референтний препарат використовували таблетки «Пентатусин» і полікомпонентний сироп «Аскорил». Кашльовий рефлекс у щурів викликали шляхом інгаляції аерозолі аміаку 6%, розпилення якого здійснювали за допомогою інга-

лятора Едельштейна-Йолкина у камері об'ємом 0,54м³. Інтенсивність кашлю у щурів враховували за кількістю кашльових реакцій протягом 3 хв перебування в атмосфері розпиленого аміаку 4].

Протикашльовий ефект препаратів оцінювали за ступенем пригнічення інтенсивності кашлю у дослідницькій групі тварин у порівнянні з контролем, розраховуючи за формулою:

$$[(C_k - C_{\text{досл}}) / C_k] \times 100\%,$$

де - C_k і $C_{\text{досл}}$ - кількість кашлевих реакцій у контрольних та дослідницьких групах тварин, відповідно.

Результати досліджень наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Протикашльова активність досліджуваних
таблеток і препаратів порівняння при експериментальному кашлі у щурів

Групи тварин	Доза**, мг/кг	Кашльова реакція (КР) після ... хв після введення препарату					
		30		75		180	
		Кількість КР	А, %	Кількість КР	А, %	Кількість КР	А, %
Контроль, не ліковані, n=8	-	12,9±1,8	-	13,1±1,7	-	12,6±1,7	-
Ліковані досліджуваними таблетками, n=5	96,0	0,5±0,5	96,1	0,5±10,4	96,2	1,4±0,5	88,9
Ліковані таблетками «Пентатусин», n=5	96,0	1,4±0,5	89,1	0,5±0,4	96,2	1,6±0,5	87,3
Ліковані сиропом «Аскорил», n=5	53,5	8,6±1,8	33,3	5,8±0,5	55,7	6,4±0,8	49,2

Примітка: P<0,05 порівняно з контролем.

Як свідчать отримані дані, введення препаратів в дозі 1мг/кг (за сальбутамолом) супроводжується скорочуванням кількості кашльових реакцій, ефект досліджуваних таблеток і таблеток «Пентатусин» при цьому майже однаковий при незначній перевазі досліджуваного препарату. Проте активність заявленого препарату у порівнянні з сиропом «Аскорил» значно вище, що пояснюється менш оптимальним якісним та кількісним співвідношенням діючих компонентів референтного препарату.

Приклад 4.

Вивчення бронхолітичної дії фармацевтичної композиції у формі шипучих таблеток проводили на 15 нелінійних мурчаках масою 270-410г при ацетилхолін-індукованому бронхоспазмі у порів-

нянні з референтним препаратом - таблетками «Сальбутамол». Дослідницькі препарати вводили одноразово внутрішньошлунково за 30хв до індуції бронхоспазму [3, 6].

Фармакологічну активність оцінювали за збільшенням тривалості латентного періоду до появи токсичних явищ, зменшенням тривалості перебування тварин в положенні на боці, зменшенням кількості тварин з бронхоспазмом та збільшенням виживаності тварин в дослідних групах відносно нелікованого контролю.

Ефект визначали за ступенем збільшення латентного періоду до появи токсичних явищ і зменшення тривалості бокового положення і розраховували за формулою:

$$[(T_k - T_{\text{досл}}) \times 100\%] / T_k,$$

де - T_k і $T_{\text{досл}}$ - періоди часу у контрольних та дослідницьких групах тварин, відповідно.
Результати досліджень наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Бронхолітична активність шипучих таблеток і препаратів порівняння при ацетилхолін-індукованому бронхоспазмі у мурчаків

Групи тварин	Час початку токсичних явищ, (ефект, %)	Тривалість положення на боці, (ефект, %)	Бронхоспазм, %	Вживаність, %
Контроль, не ліковані, n=5	-	-	80	20
Ліковані досліджуваними таблетками, n= 5	61	47,4	40	40
Ліковані таблетками «Сальбутамол», n=5	52	42,4	40	40

Примітка: $P < 0,05$ порівняно з контролем

Як видно з отриманих даних таблиці, досліджані таблетки чинять значний бронхолітичний ефект, відповідний активності референтного препарату.

Таким чином, заявлена фармацевтична композиція у формі шипучих таблеток має виражену бронхолітичну, бронхосекреторну, муколітичну, відхаркувальну, бактерицидну та антиоксидантну дію і може бути ефективною для лікування гострих та хронічних запальних захворювань органів дихання. Всі компоненти заявленої композиції є нетоксичними, доступними і дозволеними до медичного застосування. Заявлена фармацевтична композиція дозволяє збільшити термін придатності таблетованого засобу і може бути виготовлена в умовах фармацевтичного підприємства.

Джерела інформації:

1. Бабак С.Л. Комбинированные препараты в лечении обструктивных болезней легких / С.Л.Бабак // Русский медицинский журнал. - 2003. - Т.11, №4. - С.180-182.

2. Басакіна І.І. Аналітичний огляд вітчизняного ринку лікарських засобів для лікування кашлю / І.І.Басакіна, Д.І.Дмитрієвський // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. - 2009. - Т.4, №3. - С.15-19.

3. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Л., 1963. - 150с.

4. Ковалева В.Л. Методические указания по экспериментальному изучению противокашлевых средств // Методические указания Фармакологического комитета. - М., 2001. - С.5-7.

5. Компендиум 2009 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. - К.: МОРИОН, 2009. - 2224с.

6. Методические указания по изучению фармакологических веществ, предназначенных для лечения бронхиальной астмы и других обструктивных заболеваний дыхательных путей / В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - М, 2000. - С.242-249.

7. Пат. України 81969, МПК (2006) А61К31/137, А61К31/715, А61К31/195 Лікарський бронхолітичний засіб комбінованої дії / Доровський О.В., Хорунжий Г.Г., Чебаненко Н.О., Комісаренко А.М; заявник і патентовласник ТОВ «Фармацевтична група «Здоров'я». - № а200602227; заявл. 01.03.2006; опубл. 25.02.2008, Бюл. №4.

8. Perry W.F., Boyd E.M. A method for studying expectorant action in animals by direct measurement of the output of respiratory tract fluids // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1941. - Vol. 73. - P.65-77.