



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **45083** (13) **U**
(51) МПК (2009)
A61K 36/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під
відповідальність
власника
патенту**(54) ЗАСТОСУВАННЯ АМКЕСОЛА ЯК РЕЧОВИНИ З ЖАРОЗНИЖУВАЛЬНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ**

1

2

(21) u200905118

(22) 25.05.2009

(24) 26.10.2009

(46) 26.10.2009, Бюл.№ 20, 2009 р.

(72) ЗВЯГІНЦЕВА ТЕТЯНА ВОЛОДИМИРІВНА,
КИРИЧОК ЛЮДМИЛА ТРОХИМІВНА, ТРУТАЄВ
ІГОР ВІКТОРОВИЧ, ГАНЗІЙ ТЕТЯНА ВАСИЛІВНА,СИРОВА ГАННА ОЛЕГІВНА, МИРОНЧЕНКО СВИ-
ТЛАНА ІВАНІВНА, СТОРОЖЕНКО КАТЕРИНА
ВОЛОДИМИРІВНА(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

(57) Застосування амкесола як речовини з жарознижувальними властивостями.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до клінічної фармакології, і може бути використана як жарознижувальний засіб в лікуванні бронхообструктивних станів, кашлю, хронічних бронхопневмоній і іншої бронхолегеневої патології у дітей.

Виходячи із сучасної концепції патогенетичних механізмів бронхо-легеневої патології, яка за прогнозами провідних спеціалістів до 2020 року ввійде в першу п'ятірку захворювань людини, її лікування являє собою складний процес, а фармакотерапевтичні підходи, спрямовані на різні ланки притама-ного їй патогенезу, вимагають нових комплексних заходів, потреба в яких постійно зростає.

Все викладене вимагає якісно нового підходу до проблеми фармакотерапії у дітей, при вирішенні якої ставиться мета про створення нових лікарських засобів та їх лікарських форм із зарахування анатомо-фізіологічних особливостей організму дитини, лабільності його психо-соматичного статусу й забезпечення при застосуванні максимального щадіння психіки при оптимальному терапевтичному ефекті й мінімальній побічній дії (Сафронова Н.Н., Геппе Н.А. Современные подходы к терапии бронхитов у детей // Медицинская помощь. - 2000, №6. - С.1-2).

Аналіз даних літератури свідчить про те, що в лікуванні різних бронхо-легеневих захворювань у дітей рекомендують використовувати монотерапію етіологічними (антибіотики), патогенетичними (протизапальні, протиалергічні, спазмолітичні) та симптоматичними (протикашльові, відхаркувальні) засобами, або сполученням деяких з них (лазолвану з дитеком, тайленду з інталом і т. ін.). В результаті проведення патентно-інформаційного пошуку встановлено, що існує багато різних спо-

собів лікування бронхо-легеневої патології у дітей. Але існує мало комбінованих препаратів з політропним фармакологічним ефектом, який би забезпечував більш високу терапевтичну дію на менш безпечному рівні. Серед існуючих методичних рекомендацій відсутні уніфіковані розробки з фармакологічних засобів лікування бронхо-легеневих захворювань взагалі й у дітей - зокрема (Таточенко В.К. (ред.). Практическая пульмонология детского возраста. - М.: Медицина, 2001. - 350с.).

Відомо, що в лікуванні бронхообструктивних станів, кашлю, хронічних бронхопневмоній і іншої бронхолегеневої патології у дітей в даний час рекомендують використовувати монотерапію амброксомом, ацетилцистеїном, задитеном, синупретом і сполученням лазолвану і дитека, тайленда і інтала, амброксола з карбоцистеїном, ліпіна й актовегіна, антибіотиків. Існуючі комбіновані препарати Тайледмінт, Бронхосан, Атма, Флюдитек сполучають у собі бронхо-муколітичні ефекти, десенсибілізуючий вплив і протизапальну дію. Їхнє сполучення є найбільш показаним при бронхолегеневій патології й у дорослих, і в дітей, однак вибір компонентів, що мають необхідну фармако динаміку, повинний забезпечувати їхню сумісність і безпеку (Білоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания у детей. Руководство для врачей. - Москва, 1996. - 176с.).

В основу корисної моделі покладено задачу розширення арсеналу засобів для лікування бронхолегеневої патології у дітей.

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що застосовують новий комбінований засіб - амкесол (АКС), який сполучає у

(13) **U**
(11) **45083**
(19) **UA**

собі муколітичний, десенсибілізуючий, протизапальну жарознижувальну дію.

Амкесол (АКС) містить амброксол, кетотифен, солодка (сухий екстракт) та теобромін. Відповідність препарату сучасним вимогам до засобів лікування бронхообструктивних захворювань у дітей обумовлена тим, що комбінований склад забезпечує одночасний вплив на різні патогенетичні механізми розвитку захворювання: протикашльовий, відхаркувальний (амброксол), протиалергічний (кетотифен), протизапальний (екстракт солодки) та спазмолітичний (теобромін). Виходячи зі складу препарату та даних літератури про фармакологічні властивості його компонентів, АКС може вважатися безпечним дитячим засобом лікування на тій підставі, що кожний з його складових широко й безпечно використовується в дитячій практиці.

Амброксолу гідрохлорид (лазолван) - синтетичний метаболіт бромгексина. Препарат проявляє протикашльову й відхаркувальну дію. Остання пов'язана із стимуляцією секреторних клітин слизової оболонки бронхів, деполімеризацією мукополіцукрових фібрил у секреті бронхів та підсиленням діяльності миготливого епітелію бронхів. Амброксол регенерує війкові клітини миготливого епітелію й стимулює вироблення сурфактанту, що поліпшує дихальну функцію легень. При пероральному прийомі швидко й практично повністю всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Найбільш висока концентрація препарату виявляється в легенях. Дія препарату починається через 30 хвилин і триває 6-12 годин. Максимальний терапевтичний ефект проявляється на 3-тю добу. Переносимість амброксолу добра; побічна дія та протипоказання пов'язані з індивідуальною нестерпністю до препарату. Застосовується в якості симптоматичного та патогенетичного засобу при бронхо-легеневих захворюваннях.

Кетотифен (задітен) одержують синтетично. Препарат проявляє антиастматичну активність на підставі антиалергічних та антианафілактичних властивостей, які пов'язані з інгібуванням дегрануляції тучних клітин. Після прийому усередину кетотифен майже повністю всмоктується за 2-4 години, виводиться нирками двофазно (в перші 3-5 годин і через 21 годину). Показанням до застосування кетотифену є тривала профілактика алергічних захворювань, в тому числі 1 алергічного бронхіту та астматичних симптомів при сінній лихоманці. Побічна дія виявляється снодійним ефектом і стимуляцією апетиту, що може привести до збільшення ваги. Препарат протипоказаний при гіперчутливості, вагітності та під час годування груддю.

Солодка гола - багаторічна травяниста рослина, зростає в різних кліматичних регіонах, в тому числі і в Україні. З медичною метою використовують кореневий і корінь рослини, які містять біологічно активні речовини, що обумовлюють відхаркувальні властивості (гліциризин), спазмолітичну (ліквіритозид) та протизапальну (гліциризинова кислота) дію. В медичній практиці застосовуються галенові препарати та препарат гліцинам як відхаркувальні, обволікаючі та пом'якшувальні засоби при хронічних захворюваннях верхніх дихальних шляхів, особливо у дітей та осіб літнього віку. Про-

типоказані при вагітності та схильності до проносів.

Теобромін - природний алкалоїд диметилксантинової будови, міститься в бобах шоколадного дерева, яке зростає в Южній Америці. На відміну від кофеїну має слабку центральну стимулюючу дію й сильну спазмолітичну, особливо щодо бронхів й судин. Підсилення ниркового кровообігу викликає сечогінний ефект, який постійно виявляється при набряках серцевого походження. Позитивна фармакокінетика та низька токсичність теоброміну пов'язані зі схожістю до природних метаболітів тваринного організму - похідним пурину. Препарат застосовується при бронхітах, бронхіальній астмі, серцевій недостатності, стенокардії та гіпертонічній хворобі без будь-яких обмежень.

Враховуючи фармакологічні властивості перелічених компонентів АКС, можна вважати доцільним їх сполучення призначення при бронхо-легеневій патології. В той же час багатокомпонентність фармакологічної дії АКС висуває нові дослідницькі задачі, серед яких важливою є виявлення в експерименті нового специфічного ефекту - жарознижувального, який має патогенетичне значення при лікуванні бронхо-легеневої патології.

Жарознижувальна дія нового комбінованого препарату амкесолу у двох лікарських формах (порошок та сироп) доказана в експерименті на тваринах різного статевозрілого віку.

Досліди виконані на білих щурах лінії Вістар обох статей різного віку: 1, 2, та 3-місячного віку, що відповідає 4, 10 та 14 рокам життя людини. Кожна така група тварин являє собою окрему серію дослідів, яка в свою чергу складається з кількох дослідницьких груп: інтактний контроль (I), що одержує розчинник; контроль на патологію (II, лихоманка); дослідна група (III, порошок або сироп амкесолу на фоні патології); група порівняння (IV, диклофенак натрію на фоні патології).

Амкесол (АКС) застосовували в двох лікарських формах: порошок (П-АКС) та сироп (С-АКС). П-АКС у вигляді насипної маси для таблеток застосовувався в дозах до 1г/кг вводився внутрішньо шлунково одноразово за 1 годину до моделювання за допомогою зонду у вигляді 10% зависі на 3% слизу крохмалю. С-АКС досліджувався в тих же умовах в дозах 20 до мл/кг які розраховувалися за тими ж критеріями. Доза референтного препарату диклофенаку натрію (Д-Ка), який теж вводився на 3% крохмальному слизу (0,05%), складала 8мг/кг, за даними літератури.

Моделлю лихоманки служило підвищення температури тіла після внутрішнього м'язового введення стерильного молока (0,5мл/100,0), яку вимірювали за допомогою медичного електронного термометру через кожну годину на протязі 4 годин і через 24 години після введення молока.

При вивченні жарознижувальної активності амкесолу моделювання лихоманки приводить до підвищення температури тіла щурів, яка у всіх серіях дослідів досягає найбільшого ступеня через 4-6 годин після введення молока, а потім починає повільно знижуватися, зберігаючись через добу (24 години) ще підвищеною.

Результати досліджень показали, що амкесол у вигляді порошку на моделі молочної лихоманки проявляє жарознижувальну дію в межах 2-4% від контролю на патологію. Тривалість лихоманки скорочується до 4-х годин досліду, а далі під впливом амкесолу температура тіла відновлюється і зберігається нормальною до кінця доби. Найбільш чутливими до жарознижувальної дії П-АКС виявилися 1-місячні щури (4 роки людини). В аналогічних умовах Д-На діє слабкіше - зниження температури складає 1-3%, при відсутності жарознижувального ефекту в контролі на патологію.

Амкесол у вигляді сиропу на використаній моделі молочної лихоманки теж проявляє жарознижувальну дію в межах 2,1-3,7% від контролю на патологію, тобто аналогічну дії амкесолу в порошок. Як і в дослідях з П-АКС, тривалість лихоманки скорочується до 4 годин, а у 3-місячних щурів навіть до 3 годин. На кінці досліду, через добу, температура зберігається зниженою на 1,5-2,4%. Зменшення дози С-АКС сполучається із послабленням

вивчаємої дії, що виявляється тільки відсутністю підвищення температури після введення молока та збереженню її на протязі досліду на похідному рівні. В залежності від віку тварин найбільша чутливість до С-АКС за жарознижувальною дією виявилася у 2-місячних щурів, декілька менша - у 1-місячних і найменша - у 3-місячних. Перевагою жарознижувального ефекту С-АКС в порівнянні з Д-На є його більша виразність, особливо в більш пізні терміни досліду (24 години).

Таким чином, встановлено, що амкесол в обох дитячих лікарських формах має жарознижувальну дію, за рахунок якої значно поширюється фармакодинамічний спектр препарату, порівняно з обумовленим його комбінованим складом. Враховуючи складний патогенез бронхо-легеневої патології взагалі і у дітей зокрема, винайдені жарознижувальні властивості амкесолу мають важливе значення для оптимізації фармакотерапії гострих захворювань дихальної системи, яким притаманно запалення, набряк і лихоманка.