



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 25316

(13) C2

(51) 7 A61K31/14,31/395

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**(54) ЛІКАРСЬКА КОМПОЗИЦІЯ "РІНОСЕЛТ" ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ НОСА І НОСОГЛОТКИ ЗА ДОПОМОГОЮ ЦІЄЇ КОМПОЗИЦІЇ**

1

2

(21) 97010222

(22) 21 01 1997

(24) 17 02 2003

(46) 17 02 2003, Бюл. № 2, 2003 р.

(72) Палій Гордій Кіндратович, Заболотний Дмитро Ілліч, Когет Тамара Олександрівна, Ковальчук Володимир Петрович, Палій Віктор Гордійович, Бобрук Володимир Петрович, Палій Ірина Костянтинівна, Мруг Валентина Максимівна

(73) Палій Гордій Кіндратович

(56)

(57) 1 Лікарська композиція, що містить активну речовину - похідне імідазоліну, яка відрізняється

тим, що додатково включає декаметоксин та поліглюкін на ізотонічному розчині натрію хлориду при наступному співвідношенні компонентів, об %
декаметоксин 0,01 -0,02
нафтизин 0,025-0,1
розчин поліглюкіну 6% решта до 100%

2 Спосіб лікування та профілактики інфекційно-запальних захворювань слизової оболонки носа і носоглотки за допомогою лікарської композиції, що містить похідне імідазоліну, який відрізняється тим, що додатково використовують декаметоксин та розчин поліглюкіну 6%

Винахід належить до медицини, а саме до лікарських композицій, що використовуються в оториноларингології для лікування 2 профілактики інфекційно-запальних захворювань слизової оболонки носа (гострий риніт, вазомоторний риніт, озена, синусит, синусопатія), задньої стінки глотки (гострий назофарингіт, ринофарингіт, хронічний катаральний і гіпертрофічний фарингіт), піднебінних мигдаликів (ретроназальна ангіна), при трахеїті, а також при носійстві дифтерійної палички і стафілококу, інфекційно-запальні захворювання слизової оболонки носа, задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів викликаються мікроорганізмами і часто супроводжуються сенсibiliзацією хворих мікробними антигенами, що проявляється в гіперемії слизової носа, розвитку набряку, ускладненні носового дихання. Виникає запалення слизових оболонок, у якому розрізняють три стадії I - суху (подразнення), II - серйозних виділень та III - слизово-гнійних виділень (нагноювання). В I і II стадіях застосовують судиннозвужуючі та антисептичні засоби.

Комплексне лікування вказаних захворювань включає місцеве застосування антимікробних, судиннозвужуючих та десенсибілізуючих засобів. Для місцевого лікування найбільш широко застосовують закапування судиннозвужуючих

засобів (ефедрину гідрохлорид, галазолін, нафтизин, препарати адреналіну, мезатон та ін.)

З протимікробних засобів застосовують закапування фурациліном, протарголом, коларголом, сульфацилом натрію, норсульфазолом натрію, стрептоцидом розчинним, а також змащування мазями "Сунореф", "Бороментол" та ін.

З метою десенсибілізації організму хворим призначають у вигляді крапель у ніс та внутрішньо такі препарати, як дімедрол, кальцію хлорид, піпільфен, тавегіл та ін., які поряд з антигістамінною дією часто мають побічну дію на ЦНС, вегетативні ганглії, слизову оболонку шлунково-кишкового тракту.

Найбільш близьким до винаходу, ар пропонується, за технічною суттю та ефектом, що досягається, є спосіб лікування запальних захворювань слизової оболонки носа, задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів шляхом закапування 0,025-0,1 % розчинів нафтизину.

Суттєвим недоліком нафтизину є його дуже низька протимікробна активність та відсутність у цього препарату десенсибілізуючого ефекту.

Задачею винаходу, що заявляється, є підвищення ефективності, скорочення строків та зниження вартості лікування інфекційно-запальних та алергічних захворювань слизової оболонки

(13) C2

(11) 25316

(19) UA

носа, задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів. Вищення поставленої задачі досягається тим, як лікування проводять шляхом закапування крапель з комерційною назвою "Ріносепт", які володіють пролонгуючою протимікробною, десенсибілізуючою, судиннозвужуючою (протизапальною) дією і мають наступний склад (в/о %):

Декаметоксину	0,01 - 0,02
Нафтизину	0,025 - 0,15
Розчину поліглюкіну 6%	Решта, до 100%

Основними діючими речовинами крапель Ріносепт є декаметоксин, нафтизин і поліглюкін.

Декаметоксин - [1,10-Декаметилен-біс(N, N-диметилпентокси-карбонілметил) амонію дихлорид] [2,3] має широкий спектр антимікробної дії: активний по відношенню до грам-позитивних та грам-негативних мікроорганізмів. Препарат виявляє чітку бактерицидну дію на стафілокок, стрептокок, паличку синьо-зеленого гною, капсульні бактерії та фунгіцидну дію на дріжджі, дріжджі-подібні гриби, аспергилі, збудників епідермофіті, трихофіті, мікроспорії, еритразми, плісняві гриби. Декаметоксин підвищує чутливість бактерій до антибіотиків [4].

Фунгістатичні (бактеріостатичні) концентрації препарату близькі до його фунгіцидних (бактерицидних) концентрацій.

Нафтизин - 2-(α -нафтилметил)-імідазоліну нітрат, за кордоном випускається під назвами Санорін, Нафазолін [1,5,8]. Препарат подібно до мезатону, норадреналіну, фетанолу має α -адреноміметичну (судиннозвужуючу) дію. При нанесенні на слизові оболонки препарат чинить протизапальну (протинабрякову) дію. При ринітах полегшує носове дихання, зменшуючи притік крові до венозних синусів.

Поліглюкін - 6% стерильний розчин середньомолекулярної фракції частково гідролізованого декстрану в 0,9% ізотончному розчині натрію хлориду [7,8]. Мікробний полісахарид поліглюкін надає краплям Ріносепт необхідну в'язкість, що призводить до пролонгування дії антисептика декаметоксину і судиннозвужуючого препарату нафтизину, збільшує час контакту вказаних препаратів з тканинами слизових оболонок, зменшує швидкість елімінації препаратів. Крім того, дослідженнями Ю. Л. Волинського з співаєт [9] та М. П. Єлінова з співаєт [10,11] виявлена здатність поліглюкіну знижувати побічну дію антисептиків та підвищувати їх антимікробну активність. Е. М. Єрмакова з співаєт [12] теж дослідила пролонгуючу дію поліглюкіну.

Відмінними ознаками способу лікування ринітів, що пропонується, є те, що застосування крапель Ріносепт забезпечує поряд з пролонгуючою протимікробною дією судиннозвужуючу (протизапальну) і десенсибілізуючу дію.

Ефективність способу лікування складом Ріносепт, що пропонується, підтверджують дані досліджень, проведених на хворих з інфекційними запальними захворюваннями слизової оболонки носа, задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів, трахеитом, а також при переносі

дифтерійної палички і стафілококу.

Приклад 1. Хворий О., 60 років. Звернувся до лікаря зі скаргами на сухість, печіння в глотці, болі при ковтанні. При огляді порожнини рота і глотки відмічена різка гіперемія задньої стінки глотки, піднебінних дужок. При бактеріологічному дослідженні виділень з поверхні піднебінних дужок виявлено штамп золотистого стафілококу.

Діагноз: гіпертрофічний (бічний і гранульозний) фарингіт.

Призначено лікування закапування крапель Ріносепт по 3-4 рази на день. При повторному обстеженні після закінчення курсу лікування хворий відзначив значне зменшення болю під час ковтання після першого дня лікування. До моменту повторного обстеження скарги немає. При огляді ротової порожнини і глотки колір слизової оболонки звичайний, блідо-рожевий.

Констатовано одужання.

Приклад 2. Хворий К., 36 років. Звернувся до лікаря зі скаргами на затруднення носового дихання, надмірне виділення з носа, чхання. Під час огляду порожнини носа відмічена гіперемія слизової оболонки, збільшення патологічних виділень з біляносових пазух. При бактеріологічному дослідженні виділення з поверхні слизової оболонки виявлено золотистий стафілокок і стрептокок.

Діагноз: синусит.

Призначено лікування закапування крапель Ріносепт по 3-4 краплі 4-5 раз на день, введення тампонів, змочених Ріносептом в ділянку середніх носових ходів 3-4 рази на добу. Повторне обстеження хворого після закінчення призначеного курсу лікування показало наступне: скарги у хворого відсутні. Слизова носа звичайного, блідо-рожевого кольору. Патологічні виділення відсутні, носове дихання нормалізувалося.

Констатовано одужання.

Приклад 3. Хворий П., 22 роки. Звернувся до лікаря зі скаргами на сухість, печіння в глотці, чхання, болі при ковтанні, надмірне виділення з носа. Під час огляду порожнини носа, рота і глотки відмічена гіперемія слизової носа і задньої стінки глотки. Піднебінні мигдалики дещо збільшені, підщелепні лімфовузли збільшені до розмірів квасолі, болючі при пальпації. При бактеріологічному дослідженні виділення із поверхні мигдаликів носове дихання нормалізувалося.

Діагноз: гострий аденоїдит.

Призначено лікування закапування крапель Ріносепт по 3-4 краплі 4-5 раз на день, протягом 3-4 днів. При повторному обстеженні після закінчення курсу лікування хворий відмітив значне зменшення болю при ковтанні, зменшення виділень з носа. Під час огляду порожнини носа, рота і глотки відмічено, що колір слизової оболонки звичайний, блідо-рожевий, піднебінні мигдалики м'які, наліт відсутній, підщелепні лімфовузли не пальпуються. При мікроскопічному дослідженні мазка з слизової оболонки патогенних бактерій не знайдено.

Констатовано одужання.

Приклад 4. Хвора М., 55 років. Звернулася до лікаря зі скаргами на печіння в носі, болючість

слизової оболонки, відчуття закладення в носі. Під час огляду порожнини носа відмічена пперемія слизової, точкові нальоти білого кольору, які місцями зливаються з утворенням плівок, гіперсекреція слизу. На слизовій оболонці при мікробіологічному дослідженні виявлені клітини дріжджеподібних грибів роду *Candida*.

Діагноз: грибковий синусит.

Призначено лікування закапування крапель Ріносепт у ніс 4-5 раз на день по 3-4 краплі протягом 3-4 днів. При повторному обстеженні хвора відмітила покращення загального самопочуття вже на другий день лікування - зникло почуття печіння, закладення, покращилося носове дихання. Під час огляду відмічено слизова оболонка блідо-рожевого кольору, відсутні нальоти, при мікробіологічному дослідженні слизової грибів роду *Candida* не виявлено.

Констатовано одужання. Для запобігання рецидиву рекомендовано повторний курс терапії через 10 днів.

Приклад 5. Хворий К., 26 років. Звернувся до лікаря зі скаргами на гостре запалення слизової оболонки носа, утруднення носового дихання, появу серозних виділень. Під час огляду порожнини носа відмічена пперемія слизової оболонки, наявність надмірних серозних виділень. При мікробіологічному дослідженні виділено слизової виявлено золотистий стафілокок.

Діагноз: гострий риніт II стадія.

Призначено лікування закапування Ріносепту 4 рази на день 3-4 краплі протягом 3 днів. При повторному обстеженні хворий відмітив значне зменшення серозних виділень, поліпшення носового дихання. Під час огляду порожнини носа і глотки відмічено зменшення набряків слизової, колір слизової оболонки звичайний, блідо-рожевий.

Констатовано одужання.

Приклад 6. Хвора Ш., 46 років. Звернулася до лікаря зі скаргами на затруднення носового дихання, надмірне виділення слизу, подразнення в носі, часте чхання. Під час огляду порожнини носа відмічено набряк слизової оболонки, зміна її забарвлення, трансудація, гіперсекреція слизу, ряд проявів місцевої судинної дисфункції. При мікробіологічному дослідженні виділено слизової виявлено золотистий стафілокок, стрептокок.

Діагноз: вазомоторний риніт.

Призначено лікування закапування Ріносепту 4-5 разів на день по 3-4 краплі протягом 3-4 днів. При повторному обстеженні хвора відмітила значне полегшення носового дихання вже після першого дня лікування, зменшення виділення слизу. При обстеженні через 3 дні констатовано одужання слизової оболонки звичайного блідо-рожевого кольору, набряк відсутній, не знайдено проявів місцевої судинної дисфункції.

Отримані результати приведені в табл. 1.

Порівняльне вивчення ефективності протимікробної дії Нафтизину на 2% розчині борної кислоти (прототип) і Ріносепту проводили за наступною методикою.

Готували завязь добової культури *S. aureus* 5×10^8 колонієутворюючих одиниць в 1 мл стерильного ізотонічного розчину натрію хлориду.

Дослідження протимікробних властивостей Ріносепту і Нафтизину (прототип) проводили методом послідовних серійних розведень за загальноприйнятою методикою.

Отримані результати наведені в табл. 1.

Протимікробна активність лікарських препаратів Р

Назва збудників	К-сть штамів	Мінімальна бактерицидна (фунгіцидна) концентрація, мкг/мл		В п
		Нафтизин	Ріносепт	
<i>S. aureus</i>		10	$2,35 \pm 0,34$	
<i>C. albicans</i>		10	$36,94 \pm 7,77$	
<i>S. pyogems</i>		10	$12,5 \pm 2,1$	

Аналіз наведених у табл. 1 даних свідчить про те, що розчини нафтизину на 2% розчині борної кислоти (прототип) не мають бактерицидної дії на стафілокок, дріжджанодібні гриби роду *Candida* як і збудниками інфекційно-запальних захворювань носоглотки.

Проведені дослідження підтверджують більш високу протимікробну активність Ріносепту порівняно з розчинами Нафтизину на 2% розчині борної кислоти.

Порівняльний аналіз технічного рішення, ар пропонується, з прототипом показав, що до цього часу невідоме використання в оториноларингології антимікробної і судиннозвужуючої композиції, яка включав декаметоксин, нафтизин та поліглюкін.

Декаметоксин у присутності поліглюкіну мав підсилюючий антимікробний ефект поряд з десенсибілізуючою дією. Наявність в композиції нафтизину забезпечує судиннозвужуючий (протизапальний ефект). Цей спільний ефект виявлено вперше і використано для створення складу, який має пролонгуючу антимікробну та протизапальну дію.

Таким чином, запропоноване технічне рішення відповідає критерію "новизна".

Порівняльний аналіз властивостей з прототипом дозволяє застосовувати композицію Ріносепт для лікування інфекційно-запальних захворювань носа та його придатків завдяки суттєвим позитивним ознакам:

- забезпечується висока ефективність протимікробної дії шляхом використання нового антисептичного складу,

- має місце ефективна судиннозвужуюча дія, яка забезпечує протизапальний ефект, що позитивно впливає на процес одужання,

- використовується склад з певною в'язкістю, що веде до пролонгування дії антисептика і судиннозвужуючого препарату, збільшує експозицію препарату до контакту з тканинами слизової оболонки, зменшує швидкість елімінації препаратів,

- досягається видалення стійкого носійства стафілококу і дифтерійної палички.

Спосіб приготування антисептичного складу.

В стерильному 6% розчині поліглюкіну розчиняють необхідну кількість нафтизину, розчин

фільтрують і стерилізують при 100°C протягом 60 хв, після чого охолоджують до 20 C та в асептичних умовах додають необхідну кількість декаметоксину, після чого розчин піддають стерильній фільтрації

З субстанції поліглюкіну спочатку готують 6% розчин поліглюкіну на 0,9% розчині натрію хлориду, потім в ньому розчиняють необхідну кількість Нафтизину і далі в асептичних умовах додають необхідну кількість декаметоксину, проводять фільтрацію в асептичних умовах

Краплі Ріносепт призначають хворим по 3-4 краплі в ніс 3-4 рази в день Після 5-7 днів застосування рекомендується зробити перерву на 2-3 дні

Запропонована композиція Ріносепт та спосіб лікування і профілактики інфекційно-запальних захворювань слизової оболонки носа, носоглотки дозволяє вирішити важливу проблему охорони здоров'я населення - підвищити ефективність лікування інфекційно-запальних захворювань слизової оболонки носа, задньої стінки глотки, піднебінних мигдаликів, трахеї і носійства дифтерійної палички, менінгококу, стафілококу

Література

- 1 Машковский М Д Лекарственные средства В 2-х томах, т 1, - 11-е изд стер - А Медицина, - 1988, - 280с
- 2 ВФС 42-1814-88 Декаметоксин
- 3 Регистр лекарственных средств России / Гл ред Ю Ф Крылов, - М ИНФАРМИХИМ, -1993 - 1006с
- 4 Палий Г К Лечебное, профилактическое и биологическое действие нового антимикробного препарата декаметоксина Авто-реф дисс докт мед наук - Краснодар, -1973 - 25с
- 5 ФС 42-2911-92 Нафтизин
- 6 ФС 42-1217-93 Раствор нафтизина
- 7 Государственная фармакопея СССР, X изд, - 545с - Полиглюкин
- 8 ФС 42-2023-83 Полиглюкин сухой
- 9 Волянский Ю Л, Троян Г Н, Палий Г К Влияние сочетания продигозана с декаметоксином на течение и исход экспериментальной септицемии белых мышей // Антибиотики -1971 - 16, N15 - С 441-443
- 10 Елинов Н П Микробные полисахариды и перспективы использования их в фармацевтической практике // 2-й Всероссийский съезд фармацевтов 2-6 октября 1989 г - М, 1969 - С 91 -96
- 11 Елинов Н П, Сипинская О Ф, Зозуля Р Е, Момот Д С, Блохин И И Раствор полисахарида аубазидана как растворитель в лекарственных формах для инъекций и глазных каплях, обладающий пролонгирующим и детоксирующими свойствами// Тез док. Всесоюзн научн конф "Состояние и перспективы разработки производства и использования вспомогательных средств для изготовления лекарственных средств" - Харьков, 1982, - с, 168-169
- 12 Ермакова В М, Гендролис А Ю А, Казилевичус В И, Захарова Г П "Пролонгирование полиглюкином действия клофелина"/ Хим фарм, - 1990, 24, № 3,-86-88с