



MD 2875 F1 2005.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 2875 (13) F1

(51) Int. Cl.: A61K 31/00 (2006.01)  
A61K 31/155 (2006.01)  
A61K 36/534 (2006.01)  
A61K 36/61 (2006.01)  
A61P 11/02 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

<b>Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării</b>	
<p>(21) Nr. depozit: a 2004 0104 (22) Data depozit: 2004.05.04</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2005.10.31, BOPI nr. 10/2005</p>
<p>(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD</p> <p>(72) Inventatori: GHICAVÎI Victor, MD; STRATU Ecaterina, MD; DUBCENCO Valeriu, MD</p> <p>(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD</p> <p>(74) Reprezentant: VOZIANU Maria, MD</p>	

(54) Remediul pentru tratamentul congestiilor nazale

(57) Rezumat:

1  
Invenția se referă la medicină, în special la farmacologia clinică și este destinată pentru tratarea congestiilor nazale inflamatoare.

10  
Esența invenției constă în aceea că remediul conține bromură de etilizotiuroniu, ulei de mentă, ulei de eucalipt, polietilenglicol, nipagin, nipazol în următoarea cantitate a ingredientelor: bromură de etilizotiuroniu 1,00...1,20 g, ulei de mentă 0,20...0,30 g, ulei de eucalipt 0,20...0,30 g, polieti-

2  
5 lenglicol 400 4,0...6,0 g, nipagin 0,01...0,03 g, nipazol 0,03...0,05 g, apă distilată până la 100 ml.  
Revendicări: 1

MD 2875 F1 2005.10.31

# MD 2875 F1 2005.10.31

3

## Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la farmacologia clinică și este destinată pentru tratarea congestiilor nazale inflamatoare.

5 Sunt cunoscute remediile vasoconstrictoare din grupa adrenomimeticelor (nitratul de nafazolină, efedrina, fenilefrina, tetrizolina, xilometazolina), capabile să manifeste vasoconstricție și decongestionarea mucoasei nazale și conjunctivale.

În calitate de cea mai apropiată soluție servește nitratul de nafazolină (naftizină, sanorină).

10 Nitratul de nafazolină este un preparat sintetic. După structura chimică se deosebește de fenilefrină, adrenalină, însă asemănător acestora, el posedă acțiune alfaadrenomimetică. Nitratul de nafazolină are o structură imidazolinică. Instilat local, în soluție de 0,25%, are o acțiune iritantă locală, care poate fi resimțită ca niște înțepături în primele secunde după instilație. După încetarea efectului apare uneori o congestie reactivă. Aplicarea repetată, la intervale prea scurte, duce la diminuarea efectului (tahifilaxie). Folosirea îndelungată determină lezarea mucoasei prin ischemie și favorizează dezvoltarea unei rinite cronice (atrofice). La copii se poate absorbi prin mucoasă în cantitate suficientă pentru a provoca

15 deprimarea centrală. Asemănător cu nitratul de nafazolină este și xilometazolina. După activitatea terapeutică și reacțiile adverse sunt identice [1].

Printre dezavantajele acestor remedii se enumeră durata scurtă de acțiune, manifestarea tahifilaxiei, creșterea tensiunii arteriale sistemice și provocarea deprimărilor centrale. Utilizarea lor deseori este însoțită de mai multe reacții nedorite, cum sunt dereglarea perfuziei tisulare, tulburări ale proceselor metabolice, creșterea consumului de O<sub>2</sub> ș.a. De asemenea, preparatele nu includ în componența sa ulei de mentă și de eucalipt, componenți, care redau preparatului proprietăți antiinflamatoare, pe lângă cele de bază – congestive.

Problema pe care o soluționează invenția propusă constă în lărgirea arsenalului de preparate cu acțiune locală, puțin inofensive și cu efect de lungă durată în congestiile nazale.

25 Problema se soluționează prin aceea că remediul conține bromură de etilizotiuroniu, ulei de mentă, ulei de eucalipt, polietilenglicol, nipagin, nipozal în următoarea cantitate a ingredientelor: bromură de etilizotiuroniu 1,0...2,0 g, ulei de mentă 0,20...0,30 g, ulei de eucalipt 0,20...0,30 g, polietilenglicol 400 4,0...6,9 g, nipagin 0,01...0,03 g, nipazol 0,03...0,05 g, apă distilată până la 100 ml. La această compoziție se adaugă apă distilată până la 100 ml. Soluția are culoare transparentă, incoloră, cu miros slab de ulei de mentă și eucalipt. Modul de administrare a picăturilor nazale, doza: câte o aplicare în fiecare meat nazal, de

30 3...4 ori pe zi.

Uleiul de eucalipt (*Oleum Eucalypti*) cu densitatea de 0,91...0,93 conține aproximativ 60% cineol, pinen și alți compuși. Acești compuși, îndeosebi uleiul eteric, acționează asupra receptorilor mucoasei nazale, posedând efect antiinflamator și antiseptic.

35 Uleiul de mentă (*Oleum Mentholum*) este obținut din frunze de mentă, precum și pe cale sintetică (izomerul activ-1 optic și racemizat). La aplicarea lui pe piele și mucoasă mentolul excită terminațiile nervoase, apare senzația de frig, o ușoară parestezie, provocând un efect local slab analgezic. De asemenea provoacă un efect slab anestezic. Nipaginul, nipazolul, polietilenglicolul se utilizează ca stabilizatori și conservanți.

40 Datorită combinării bromurii de etilizotiuroniu și a uleiurilor de eucalipt și de mentă, remediul propus, pe lângă efectul vasoconstrictor mai posedă efect slab analgezic, antiinflamator și antiseptic, făcându-l mult mai eficient în comparație cu remediile vasoconstrictoare locale, cunoscute pentru tratamentul congestiilor nazale.

Modul de obținere

45 Remediul propus se aplică pentru a facilita respirația nazală în unele afecțiuni cu edem ale mucoasei nazale, totodată, în otorinolaringologie la pregătirea bolnavului pentru proceduri diagnostice în meaturile nazale.

Pentru identificarea preparatului s-au utilizat reacțiile colorate pentru izoturon cu nitroprusid de sodiu în mediu alcalin și reacția de precipitare la polietilenglicol 400 cu tanin. Identitatea izoturonului se mai confirmă după timpul de retenție a picului pe cromatogramele preparatului analizat și substanței de referință.

50

Pentru dozarea izoturonului în forma farmaceutică se aplică metoda de cromatografiere a perechilor de ioni, utilizând macroanionul neorganic (perclorat în concentrație suficient de înaltă 80,1 M) pentru formarea perechilor de ioni. Avantajul variantei date constă în echilibrarea rapidă a coloanei și reproductibilitatea bună a parametrilor de retenție. În combinație cu utilizarea coloanei scurte a permis obținerea unei metode rapide de dozare a izoturonului: durata diluției unei probe – 2,5 min, timpul de echilibrare a coloanei cu faza mobilă – 5...10 min (tab. 1).

55

Fazele procesului tehnologic și controlului interfazic al calității sunt următoarele:

1. Măsurarea volumelor calculate de polietilenglicol 400 și de uleiuri volatile de mentă și eucalipt.
  2. Măsurarea volumului calculat de apă purificată.
- 60

## MD 2875 F1 2005.10.31

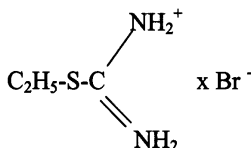
4

3. Cântărirea izoturonului, nipaginului și nipazolului.
4. Dizolvarea izoturonului, nipaginului și nipazolului în apă distilată.
5. Amestecarea uleiurilor volatile cu PEG-400.
6. Adăugarea amestecului de uleiuri volatile în PEG-400 la soluția apoasă de izoturon și a restului de apă distilată până la volumul pentru o serie de preparat.
7. Filtrarea amestecului.
8. Condiționarea picăturilor nazale.
9. Capsarea și etichetarea flacoanelor.
10. Ambalarea și etichetarea colectivă a flacoanelor.

Remediul obținut poate fi utilizat în tratamentul congestiilor nazale acute (rinite, sinusite, rinita catarală acută, rinita alergică acută, obstrucția nazală în faza postoperatorie), cât și pentru ameliorarea secrețiilor nazale la efectuarea rinoscopiei.

- 15 Rezultatul invenției constă în aceea că la utilizarea izoturonului ca vasoconstrictor local, se va mări arsenalul medicamentelor acestui domeniu, stabilind o direcție nouă în tratamentul congestiilor nazale acute.

- 20 Studiul clinic randoizat efectuat cu izoturon – derivat izotioureic, a demonstrat că preparatul nu acționează negativ asupra funcțiilor olfactive și senzitive ale nasului și poate fi administrat în diverse stări patologice otorinolaringologice.



Structura chimică a izoturonului

25

Pentru aprecierea eficacității acțiunii izoturonului au fost selectate două loturi de pacienți. În total au fost examinați 60 pacienți cu vârsta de 1...18 ani, care sufereau de sinusite maxilare, rinite acute, rinite hipertrofice. La 30 de pacienți, incluși în lotul de control, li s-au administrat preparate antibacteriene, desensibilizante, vitaminice și în calitate de vasoconstrictor – naftizină 0,05%. Pacienților din lotul de bază (30 de bolnavi) concomitent cu preparatele de bază li s-a administrat preparatul propus în invenție.

30

Pentru analiza eficacității preparatului s-a elaborat fișa individuală de examinare a pacientului cu patologie rino-sinusală.

35

Analizând dinamica semnelor clinice la pacienții din lotul de studiu s-a constatat că preparatul are un efect clinic pozitiv în patologia rino-sinusală. Vindecarea are loc cu 1...2 zile mai rapid, în comparație cu lotul de control. Efectul pozitiv se apreciază prin îmbunătățirea respirației nazale și dispariția secrețiilor patologice. În 30% de cazuri s-a apreciat senzația de înțepături în nas în prima oră după administrarea preparatului de 1%, îndeosebi la copiii de vârstă mică.

40

Un alt studiu a inclus un lot de 30 bolnavi cu vârsta de la 18 până la 60 ani, dintre care 18 femei, 12 bărbați, cu următoarele patologii: sinusită acută – 13 pacienți, otită acută – 5 pacienți, rinită acută – 10 pacienți, rinită cronică – 2 pacienți.

45

Rezultatele acestui studiu demonstrează că la administrarea topică intranasală a preparatului 2% efectul decongestionant a apărut la pacienți după 2...3 min de la aplicare, ceea ce s-a manifestat subiectiv prin dispariția senzației de obstrucție nazală, iar la rinoscopia anterioară s-a determinat decongestionarea mucoasei nazale și micșorarea în volum a cornetelor nazale inferioare și medii. Acest efect s-a menținut timp de 4 ore după aplicare. Repetarea administrării a fost necesară peste 5...6 ore de la prima aplicare.

50

În baza rezultatelor obținute, putem concluziona că preparatul este destul de eficient în tratamentul sinusitei maxilare, rinitei acute și cronice, otitei acute și contribuie la diminuarea sindromului de obstrucție nazală manifestată prin senzația de respirație nazală dificilă. Preparatul este bine suportat și, în general, nu provoacă complicații și reacții alergice.

Exemple de aplicare a remediului

*Exemplul 1*

55

Bolnavul A., în vârstă de 9 ani, a fost internat cu diagnosticul rino-sinusită. Bolnavul acuză vertij, cefalee, secreții patologice din cavitatea nazală care deseori se complică cu obturarea cavității nazale și îngreunarea respirației. Obiectiv: hiperemia mucoasei nazale, rinoree, obstrucție nazală cu îngustarea cornetelor nazale inferioare și medii. S-a aplicat tratament complex cu remedii antibacteriene, desensibilizante, s-a efectuat drenarea sinusului cu introducerea antisepticelor, suplimentar s-au administrat 2...3 picături nazale de izoturon 1%. Bolnavul a fost tratat pe parcursul a 5 zile. În urma tratamentului cu izoturon s-a evidențiat o ameliorare mai rapidă a semnelor clinice cu 1...3 zile comparativ cu datele obți-

## MD 2875 F1 2005.10.31

5

nute în cazul tratării cu nafazolină, totodată administrarea repetată a izoturonului s-a redus la 3...4 ori pe zi și nu 6...8 ori cum necesită nafazolina. Efecte adverse și tahifilaxie nu s-au evidențiat.

5

### *Exemplul 2*

10

Bolnavul B., în vârstă de 46 ani, a fost internat cu diagnoza rinită și sinusită acută. Bolnavul acuză dureri de cap, amețeli, guturai. Obiectiv la efectuarea rinoscopiei s-a determinat hiperemia mucoasei nazale, îngustarea cornetelor nazale inferioare și medii. Examenul radiologic a confirmat sinusita acută. Tratament: puncția sinusului cu introducerea antisepticelor, cefazolină 1,0 intramuscular de 2 ori pe zi, loratidin comprimate 10 mg și local a fost utilizat izoturon 2%, picături nazale de 3...4 ori pe zi. Tratamentul cu izoturon a condus la o ameliorare mai rapidă a semnelor clinice cu 1...3 zile comparativ cu datele obținute în cazul tratării cu nafazolină, ușor înlătură hiperemia mucoasei nazale, nu s-au manifestat efecte adverse.

### **(57) Revendicare:**

Remediu pentru tratamentul congestiilor nazale ce conține bromură de etilizotiuroniu, ulei de mentă, ulei de eucalipt, polietilenglicol, nipagin, nipazol în următoarea cantitate a ingredientelor: bromură de etilizotiuroniu 1,00...1,20 g, ulei de mentă 0,20...0,30 g, ulei de eucalipt 0,20...0,30 g, polietilenglicol 400 4,0...6,0 g, nipagin 0,01...0,03 g, nipazol 0,03...0,05 g, apă distilată până la 100 ml.

### **(56) Referințe bibliografice:**

1. Stroescu Valentin. Bazele farmacologice ale practicii medicale. Editura medicală, București, 1999, p. 357-358

**Șef Secție:**

GUȘAN Ala

**Examinator:**

TIMONIN Alexandr

**Redactor:**

LOZOVANU Maria

Schema fluxului tehnologic

