



MD 3619 G2 2008.06.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3619** ⁽¹³⁾ **G2**
(51) Int. Cl.: *A61K 31/155* (2006.01)
A61K 36/15 (2006.01)
A61K 36/534 (2006.01)
A61K 36/61 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

<p>(21) Nr. depozit: a 2007 0301 (22) Data depozit: 2007.11.06</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2008.06.30, BOPI nr. 6/2008</p>
<p>(71) Solicitanți: BARKAN Refael, IL; GHICAVII Victor, MD (72) Inventatori: GHICAVII Victor, MD; BARKAN Refael, IL (73) Titulari: BARKAN Refael, IL; GHICAVII Victor, MD (74) Reprezentant: VOZIANU Maria</p>	

(54) **Remediu medicamentos nazal cu acțiune anticongestivă**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la medicină, în special la farmacologia clinică și poate fi utilizată pentru tratarea patologiilor inflamatoare nazale și în cazul pregătirii pacienților pentru investigații diagnostice ale cavității nazale.

Esența invenției constă în aceea că remediu medicamentos conține dietilfosfat-S-etilizotiouroniu, ulei de mentă, ulei de eucalipt, ulei de brad alb, polietilenglicol 400, nipagin, nipazol, soluție-tam-

2
5 pon de fosfat cu pH 4 și apă distilată în următorul raport al componentelor: dietilfosfat-S-etilizotiouroniu 10 g, ulei de mentă 0,4 g, ulei de eucalipt 1 ml, ulei de brad alb 1 ml, polietilenglicol 400 50 ml, nipagin 0,2 g, nipazol 0,4 g, soluție-tampon de fosfat 50 ml și apă distilată până la 1000 ml.

10 Revendicări: 1

15

MD 3619 G2 2008.06.30

MD 3619 G2 2008.06.30

3

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la farmacologia clinică și poate fi utilizată pentru tratarea patologiilor inflamatoare nazale și în cazul pregătirii pacienților pentru investigații diagnostice ale cavității nazale.

5 Sunt cunoscute remediile vasoconstrictoare din grupa derivaților izotioureici, capabile să manifeste vasoconstricție și decongestionarea mucoasei nazale și conjunctivale.

În calitate de cea mai apropiată soluție servește soluția ce conține bromura-S-etilizotiouroniului și alte componente (Olizin) [1].

10 Olizinel este un preparat mixt. Instilat local, în soluție de 1% sau 2%, are o acțiune locală de scurtă durată. Printre dezavantajele acestor remedii se enumeră durata scurtă de acțiune, manifestarea moderată anticongestivă. De asemenea, preparatul nu include în componența sa ulei de brad alb, component care redă preparatului proprietăți antiinflamatoare, pe lângă cele congestive, și sol.-tampon de fosfat pH=4.

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

15 Esența invenției constă în aceea că remediul medicamentos conține dietilfosfat-S-etilizotiouroniului, ulei de mentă, ulei de eucalipt, ulei de brad alb, polietilenglicol 400, nipagin, nipazol, soluție-tampon de fosfat cu pH 4 și apă distilată în următorul raport al componentelor: dietilfosfat-S-etilizotiouroniului 10 g, ulei de mentă 0,4 g, ulei de eucalipt 1 ml, ulei de brad alb 1 ml, polietilenglicol 400 50 ml, nipagin 0,2 g, nipazol 0,4 g, soluție-tampon de fosfat 50 ml și apă distilată până la 1000 ml.

20 Uleiul de eucalipt (*Oleum Eucalypti*) cu densitatea de 0,91...0,93 kg/m³ conține aproximativ 60% cineol, pinen și alți compuși. Acești compuși, îndeosebi uleiul eteric, acționează asupra receptorilor mucoasei nazale, posedând efect antiinflamator și antiseptic.

Uleiul de mentă (*Oleum Mentholum*) este obținut din frunze de mentă, precum și pe cale sintetică. 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. Sol. tampon fosfat exclude apariția mediului bazic și asigură stabilitatea dietilfosfat-S-etilizotiouroniului. Uleiurile volatile de mentă, eucalipt și brad alb, cu excepția creării unui miros plăcut, posedă și acțiune farmacologică proprie – analeptic al sistemului respirator, efect antiinflamator și antiseptic. Au fost selectate cantități adecvate de uleiuri volatile, pentru ambele concentrații de dietilfosfat-S-etilizotiouroniului. Datorită combinării dietilfosfat-S-etilizotiouroniului și a uleiurilor de eucalipt, de mentă și de brad alb remediul propus, pe lângă efectul vasoconstrictor mai posedă efect slab analgezic, antiinflamator și antiseptic, devenind mult mai eficient în comparație cu alte remedii vasoconstrictoare locale, cunoscute pentru tratamentul congestiilor nazale. Prezența soluției-tampon îi asigură stabilitate.

35 Modul de utilizare.

Remediul propus se aplică pentru a facilita respirația nazală în unele afecțiuni care provoacă edemul mucoasei nazale, totodată, în otorinolaringologie la pregătirea bolnavului pentru proceduri diagnostice în meaturile nazale.

40 Pentru identificarea preparatului s-au utilizat reacțiile de colorare a dietilfosfat-S-etilizotiouroniului cu nitroprusid de sodiu în mediu alcalin și reacția de precipitare la polietilenglicol 400 cu tanin.

Identitatea dietilfosfat-S-etilizotiouroniului se mai confirmă după timpul de retenție a picului pe cromatogramele preparatului analizat și a substanței de referință.

45 Pentru dozarea dietilfosfat-S-etilizotiouroniului (sol. 1) în formă farmaceutică se aplică metoda de cromatografiere pe strat subțire 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 fost posibilă crearea unei metode rapide de dozare a dietilfosfat-S-etilizotiouroniului: durata diluției unei probe – 2,5 min, timpul de echilibrare a coloanei cu faza mobilă – 5...10 min.

50 Fazele procesului tehnologic și controlului interfazic al calității sunt următoarele:

1. Cântărirea și măsurarea cantităților calculate de substanțe active și auxiliare (dietilfosfat-S-etilizotiouroniului, PEG, nipagin, nipazol, uleiuri, apă distilată pentru preparate injectabile).

2. Dizolvarea conservanților și a uleiurilor volatile în PEG (sol. 2).

3. Dizolvarea dietilfosfat-S-etilizotiouroniului în apă distilată.

55 4. Amestecarea sol. 1 cu sol. 2.

5. Soluție-tampon pH=4.

6. Filtrarea soluției.

7. Condiționarea soluției în flacoane.

8. Etichetarea, marcarea.

60 9. Ambalarea și etichetarea colectivă.

MD 3619 G2 2008.06.30

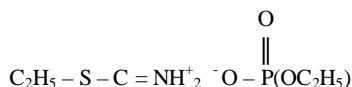
4

Remediul obținut poate fi utilizat în tratamentul congestiilor nazale acute (rinite acute, sinusite, rinite alergice acute, obstrucții nazale în faza postoperatorie), cât și pentru ameliorarea secrețiilor nazale la efectuarea rinoscopiei.

5 Rezultatul invenției constă în utilizarea dietilfosfat-S-etilizotiuronului ca vasoconstrictor local efektiv cu o durată de acțiune rapidă, lărgirea arsenalului medicamentelor din acest domeniu, stabilind o direcție nouă în tratamentul congestiilor nazale acute.

Studiul clinic randomizat efectuat cu dietilfosfat-S-etilizotiuroniu – derivat alchilzotioureic, a demonstrat că preparatul nu acționează negativ asupra funcțiilor olfactive și senzitive ale nasului și poate fi administrat în diverse stări patologice otorinolaringologice.

10



Structura chimică a dietilfosfat-S-etilizotiuronului

15

Pentru aprecierea eficacității acțiunii dietilfosfat-S-etilizotiuronului au fost selectate două loturi de pacienți. În total au fost examinați 40 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 1...20 ani, care sufereau de sinusite maxilare, rinite acute, rinite hipertrofice. La 20 de pacienți, incluși în lotul de control, li s-au administrat preparate antibacteriene, desensibilizante, vitamine și în calitate de vasoconstrictor – Olizin 1%. Pacienților din lotul de bază (20 de bolnavi) concomitent cu preparatele de bază li s-a administrat remediul propus în invenție.

20

Pentru analiza eficacității remediului s-a elaborat fișa individuală de examinare a pacientului cu patologie rinosinuzală.

25

Analizând dinamica semnelor clinice la pacienții din lotul de studiu s-a constatat că remediul are un efect clinic pozitiv în patologia rinosinuzală. Vindecarea are loc cu 2...3 zile mai rapid, în comparație cu lotul de control. Efectul pozitiv se apreciază prin îmbunătățirea respirației nazale și dispariția secrețiilor patologice.

30

Un alt studiu a inclus un lot de 40 bolnavi cu vârsta de la 18 până la 60 ani, dintre care 25 femei, 15 bărbați, cu următoarele patologii: sinuzită acută - 12 pacienți, otită acută – 6 pacienți, rinită acută – 10 pacienți, rinită cronică – 12 pacienți.

35

Rezultatele acestui studiu demonstrează că la administrarea topică intranasală a remediului 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 ulterioară s-a determinat decongestionarea mucoasei nazale și micșorarea în volum a cornetelor nazale inferioare și medii. Acest efect s-a menținut timp de 6 ore după aplicare. Repetarea administrării a fost necesară peste 6...8 ore de la prima aplicare.

40

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

45

Exemple de aplicare a remediului

50

Exemplul 1

Bolnavul A., în vârstă de 8 ani, a fost internat cu diagnosticul: rinosinuzită. 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 remediu conform invenției. Bolnavul a fost tratat pe parcursul a 3 zile. În urma tratamentului cu acest remediu s-a evidențiat o ameliorare mai rapidă a semnelor clinice cu 1...2 zile comparativ cu datele obținute în cazul tratării cu Olizin, totodată administrarea repetată a remediului pe bază de dietilfosfat-S-etilizotiuronului s-a redus la 2...3 ori pe zi și nu 4...5 ori cum necesită Olizinul. Efecte adverse și tahifilaxie nu s-au evidențiat.

55

Exemplul 2

Bolnavul B., în vârstă de 42 ani, a fost internat cu diagnosticul: 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 sinuzită 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 remediul conform invenției de 3...4 ori pe zi. Tratamentul cu acest remediu a condus la o ameliorare mai rapidă a semnelor clinice cu 1...2 zile comparativ cu datele obținute în cazul tratării cu Olizin, nu s-au manifestat efecte adverse.

60

MD 3619 G2 2008.06.30

5

(57) Revendicări:

5 Remediu medicamentos nazal cu acțiune anticongestivă ce conține dietilfosfat-S-etilizotiouroniu, ulei de mentă, ulei de eucalipt, ulei de brad alb, polietilenglicol 400, nipagin, nipazol, soluție-tampon de fosfat cu pH 4 și apă distilată în următorul raport al componentelor: dietilfosfat-S-etilizotiouroniu 10 g, ulei de mentă 0,4 g, ulei de eucalipt 1 ml, ulei de brad alb 1 ml, polietilenglicol 400 50 ml, nipagin 0,2 g, nipazol 0,4 g, soluție-tampon de fosfat 50 ml și apă distilată până la 1000 ml.

10

(56) Referințe bibliografice:

1. MD 2875 G2 2005.10.31

Șef adjunct Departament:

GUȘAN Ala

Examinator:

GROSU Petru

Redactor:

LOZOVANU Maria