

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **030042**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2018.06.29**

(21) Номер заявки  
**201492088**

(22) Дата подачи заявки  
**2013.04.16**

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 31/00* (2006.01)  
*A61K 31/164* (2006.01)  
*A61K 31/4174* (2006.01)  
*A61K 31/505* (2006.01)  
*A61K 31/728* (2006.01)  
*A61P 11/02* (2006.01)

---

(54) **КОМБИНИРОВАННОЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РИНИТА**

---

(31) **10 2012 009 495.7; 10 2012 011 447.8**

(32) **2012.05.14; 2012.05.15**

(33) **DE**

(43) **2015.06.30**

(86) **РСТ/ЕР2013/001117**

(87) **WO 2013/170921 2013.11.21**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**МАРИЯ КЛЕМЕНТИНЕ  
МАРТИН КЛОСТЕРФРАУ  
ФЕРТРИБСГЕЗЕЛЛЬШАФТ МБХ  
(DE)**

(72) Изобретатель:  
**Греве Харальд (DE)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

(56) Anonymous: "Peer Reviewed  
Open Drug Database", 1 October 2004  
(2004-10-01), XP002699452, Retrieved from  
the Internet: URL:[http://ch.oddb.org/de/gcc/fachinfo/  
reg/56839](http://ch.oddb.org/de/gcc/fachinfo/reg/56839) [retrieved on 2013-06-24], the whole  
document

WO-A1-2010015253

WO-A1-03049747

EP-A2-0773022

DE-U1-202012002792

---

(57) Изобретение относится к применению фармацевтической композиции, содержащей в соответствующих фармацевтически эффективных количествах пантотенол или его физиологически приемлемые сложные эфиры и/или пантотеновую кислоту или ее физиологически приемлемые соли, и по меньшей мере один альфа-симпатомиметик, основанный на имидазолине, или его физиологически приемлемую соль, для получения топического назального комбинированного лекарственного средства для профилактического и/или лечения ринитоподобных состояний с целью уменьшения системной резорбции альфа-симпатомиметиков, основанных на имидазолине.

---

**B1**

**030042**

**030042**

**B1**

Настоящее изобретение относится к области лечения ринитоподобных состояний.

Настоящее изобретение предпочтительно относится к применению пантотенола (декспантенола) и пантотеновой кислоты для уменьшения системной резорбции альфа-симпатомиметиков, основанных на имидазолине, при топическом, преимущественно при назальном и предпочтительно при интраназальном применении.

Кроме того, настоящее изобретение относится к комбинированному терапевтическому средству в форме фармацевтической композиции для применения при топическом, преимущественно при назальном и предпочтительно при интраназальном лечении ринитоподобных состояний.

Наконец, настоящее изобретение относится к способу лечения ринитоподобных состояний путем топического, преимущественно назального и предпочтительно интраназального применения.

Под ринитом (в некоторых случаях синонимично обозначаемым так же, как катаральный ринит, насморк или ринопатия) в рамках настоящего изобретения предпочтительно понимают острое или хроническое воспаление слизистых оболочек носа, причем ринит предпочтительно может иметь инфекционное, аллергическое или псевдоаллергическое происхождение. Наиболее часто ринит проявляется в случае так называемых простудных заболеваний или гриппоподобных инфекций.

Наряду с различием острого ринита, с одной стороны, и хронического ринита, с другой стороны, различают также разные формы ринита, например Rhinitis acuta, Rhinitis atrophicans, Rhinitis allergica, Rhinitis hypertrophica, Rhinitis medicamentosa, Rhinitis pseudomembranacea, Rhinitis sicca и Rhinitis vasomotorica.

В случае так называемого острого ринита (Rhinitis acuta), т.е. в случае обычного насморка, речь идет, как правило, о неопасной в общем случае инфекции слизистых оболочек носа и, следовательно, об инфекционном рините, который может вызываться множеством вирусов (в частности, риновирусами и/или аденовирусами); главным признаком острого ринита является так называемый "текущий нос" и заложенность носа вследствие набухания слизистых оболочек.

В целом известно больше 200 "вирусов насморка" в качестве возможных возбудителей вирусного ринита, которые могут встречаться при обычной простуде. При простуде, которая в общем случае начинается с ринита, острый ринит (Rhinitis acuta) в общем случае проходит. Однако в некоторых случаях иногда может также наступать хронизация, которая часто вследствие увеличения объема слизистых оболочек, в частности в области носовой раковины, становится помехой дыханию через нос.

Для выяснения других подробностей касательно термина "ринит" можно, в частности, сослаться на издание Pschyrembel, Medizinisches Wörterbuch, 257. Auflage, Seiten 1331/1332, предпочтительные ключевые слова: "Rhinitis", "Rhinitis allergica", "Rhinitis atrophicans", "Rhinitis hyperplastica", "Rhinitis pseudomembranacea", "Rhinitis sicca" и "Rhinitis vasomotorica".

Так как имеется множество разных типов вирусов, которые могут вызывать ринит, и существует множество причин для возникновения ринита, в случае ринитоподобных состояний, в частности острых ринитоподобных состояний, в общем случае может осуществляться не каузальное, а только симптоматическое, предпочтительно топическое лечение преимущественно путем применения симпатомиметиков (синонимично обозначаемых также как "ослабители набухлости" или "противоотечные средства"), предпочтительно альфа-симпатомиметиков, таких как ксилометазолин и оксиметазолин или их физиологически приемлемые соли.

Симпатомиметики вследствие своих сосудосуживающих свойств при местном или топическом применении в носу ведут к устранению набухлости слизистой оболочки носа и уменьшенному кровоснабжению назальных сосудов. Обычно симпатомиметики действуют через прямую или косвенную связь с адренорецепторами и предпочтительно с альфа-адренорецепторами. В случае симпатомиметиков на основе производных имидазолина, предпочтительно ксило- или оксиметазолина, речь идет о непосредственно действующих симпатомиметиках, которые вызывают сокращение гладкой мускулатуры.

В целом существуют многочисленные рыночные препараты, которые содержат симпатомиметики, в частности ксило- или оксиметазолин или их физиологически приемлемые соли и предпочтительно их гидрохлориды, в качестве активного вещества, уменьшающего набухлость, для лечения ринитоподобных состояний (например, Olynth®, назальный спрей ratiopharm®, Nasivin® и т.п.).

Однако при применении симпатомиметиков указанного ранее типа - наряду с высыханием и набуханием слизистых оболочек - проблему представляет также их системная резорбция в организме (и это несмотря на исключительно топическое или местное применение) вследствие прохождения через слизистые оболочки. Это может вести к отягчающим побочным действиям, так как сосудосуживающее действие не ограничивается исключительно назальными сосудами. Так, например, излишняя системная резорбция симпатомиметиков в организме может приводить к головным болям, бессоннице, усталости, нарушениям зрения и аллергическим реакциям. Кроме того, излишняя системная резорбция симпатомиметиков, в частности ксило- или оксиметазолина, вследствие вызванного ею сужения сосудов может оказывать отягчающее влияние на сердечно-сосудистую систему, так как пониженный кровоток должен быть компенсирован. В частности, она может приводить к общему повышению кровяного давления, а также к тахикардии. Также недостаток проявляется тогда, когда симпатомиметики благодаря системному распространению попадают в конечности, т.е. в части тела, удаленные далеко от туловища и, таким об-

разом, слабо снабжаемые кровью, такие как пальцы рук, пальцы ног, подбородок и руки, и там, в частях тела, и без того естественным образом слабо снабжаемых кровью, вызывают сужение сосудов.

Следовательно, симпатомиметики указанного ранее типа могут быть введены даже местно только с крайне низкими дозами, чтобы в существенной степени исключить системную резорбцию, так как - соответственно изложенному выше - даже при топическом или интраназальном применении симпатомиметики всегда приводят к некоторой системной резорбции вследствие прохода через слизистые оболочки носа. Вследствие этого они не всегда могут быть применены в количестве, требуемом для оптимального терапевтического действия.

Проблема, лежащая в основе настоящего изобретения, состоит в разработке композиции, приемлемой для топического, преимущественно для назального и предпочтительно для интраназального применения предпочтительно для лечения ринитоподобных состояний, предпочтительно фармацевтической композиции, в которой указанные ранее недостатки предшествующего уровня техники, по меньшей мере, в значительной степени устранены или, по меньшей мере, ослаблены и которая предпочтительно способствует низкой системной резорбции симпатомиметиков, в частности окси- или ксилометазолина, при топическом или местном применении.

Для решения указанной ранее проблемы в настоящем изобретении согласно его первому аспекту предложено применение пантотенола (декспантенола) и пантотеновой кислоты для уменьшения системной резорбции альфа-симпатомиметика, основанного на имидазолине, при топическом, преимущественно при назальном и предпочтительно при интраназальном применении по п.1 формулы изобретения; другие предпочтительные варианты применения по настоящему изобретению являются объектами соответствующих зависимых пунктов формулы изобретения.

Настоящее изобретение относится также согласно его третьему аспекту к применению комбинированного терапевтического средства при топическом, преимущественно при назальном и предпочтительно при интраназальном лечении ринитоподобных состояний согласно соответствующему независимому пункту формулы изобретения.

При этом в случае последующих вариантов осуществления само собой подразумевается, что варианты исполнения, варианты осуществления, преимущества и прочие особенности, которые далее с целью избежания повторов изложены только в отношении одного аспекта изобретения, соответственно имеют силу также в отношении остальных аспектов настоящего изобретения без необходимости упоминать об этом особо.

В случае любых указанных далее данных в относительных процентах или в процентах по массе, в частности в случае количественных данных, следует обращать внимание на то, что они по настоящему изобретению специалистами в данной области техники выбираются так, что их сумма с учетом всех компонентов или ингредиентов, в частности, определенных далее, всегда составляет или равна 100% или 100 мас.%; это обстоятельство подразумевается специалистами само собой.

В остальном действует положение, что специалисты в данной области техники - в зависимости от применения или конкретного случая - могут отклоняться от приведенных далее в качестве примеров данных по массе, количеству и интервалам, не выходя за пределы настоящего изобретения.

Кроме того, действует положение, что все указанные далее значения или параметрические данные, или тому подобные характеристики принципиально могут быть найдены или определены нормализованными или стандартизованными, или конкретно указанными способами определения или в ином случае способами определения или измерения, традиционно применяемыми специалистами в данной области техники.

Настоящее изобретение далее подробно поясняется с учетом приведенных предпосылок.

Таким образом, объектом настоящего изобретения согласно его первому аспекту является применение (a) (a1) пантотенола (декспантенола) или его физиологически приемлемых сложных эфиров и/или (a2) пантотеновой кислоты или ее физиологически приемлемых солей совместно и/или в комбинации (b) по меньшей мере с одним альфа-симпатомиметиком, основанным на имидазолине, или с его физиологически приемлемыми солями для уменьшения системной резорбции альфа-симпатомиметика, основанного на имидазолине, при топическом, преимущественно при назальном и предпочтительно при интраназальном применении предпочтительно при лечении ринитоподобных состояний или для получения лекарственного средства для лечения ринитоподобных состояний путем топического, преимущественно назального и предпочтительно интраназального применения.

Другими словами, объектом настоящего изобретения является применение (a) (a1) пантотенола (декспантенола) или его физиологически приемлемых сложных эфиров или (a2) пантотеновой кислоты или ее физиологически приемлемых солей для уменьшения системной резорбции альфа-симпатомиметика, основанного на имидазолине, при топическом, преимущественно при назальном и предпочтительно при интраназальном применении лекарственного средства, содержащего по меньшей мере один альфа-симпатомиметик, основанный на имидазолине, предпочтительно при лечении ринитоподобных состояний или для получения лекарственного средства для лечения ринитоподобных состояний, причем (a) (a1) пантотенон (декспантенол) или его физиологически приемлемые сложные эфиры и/или (a2) пантотеновая кислота или ее физиологически приемлемые соли вводятся совместно и/или в

комбинации (b) с альфа-симпатомиметиком, основанным на имидазолине, или с его физиологически приемлемыми солями.

Таким образом, согласно настоящему изобретению предусмотрено, что (a) (a1) пантотенол (декспантенол) или его физиологически приемлемые сложные эфиры и/или (a2) пантотеновая кислота или ее физиологически приемлемые соли подготовлены для введения совместно и/или в комбинации (b) с альфа-симпатомиметиком, основанным на имидазолине, или с его физиологически приемлемыми солями.

В рамках настоящего изобретения оказалось совершенно неожиданным, что благодаря дополнительному введению пантотенола (декспантенола) и/или пантотеновой кислоты значительно может быть снижена системная резорбция симпатомиметиков, в частности симпатомиметиков, основанных на имидазолине, в систему кровообращения при топическом, преимущественно при назальном и предпочтительно при интраназальном применении при лечении ринитоподобных состояний. Кроме того, оказалось неожиданным, что симпатомиметик в отношении топической эффективности - т.е. в отношении своего сосудосуживающего или уменьшающего набухлость действия на слизистую оболочку носа - не ухудшает действие даже при введении в относительно большом количестве пантотенола и пантотеновой кислоты, предусмотренной по настоящему изобретению. До настоящего времени было известно, что пантотенол и пантотеновая кислота при совместном назальном или интраназальном применении с симпатомиметиками, в частности с симпатомиметиками, основанными на имидазолине, противодействует высыханию слизистых оболочек носа, появляющемуся исключительно вследствие введения симпатомиметиков.

Другими словами, в рамках настоящего изобретения пантотенол и пантотеновую кислоту применяют в варианте применения совершенно нового типа, а именно, для того, чтобы в значительной степени уменьшить нежелательную системную резорбцию симпатомиметиков, в частности симпатомиметиков, основанных на имидазолине, в систему кровообращения при их топическом или местном (например, при интраназальном) применении, причем такого типа оптимизация предполагает новый тип согласованных друг с другом количественных соотношений применяемых компонентов и ориентирует на новый состав со способом действия нового типа.

Таким образом, согласно тому, что в ходе клинических исследований неожиданно было найдено заявителем, совместное применение пантотенола и пантотеновой кислоты совместно с симпатомиметиками, такими как, например, ксилометазолин и/или оксиметазолин или их соли, при местном или топическом (предпочтительно при интраназальном) применении симпатомиметиков ведет к предотвращению или значительному уменьшению системной резорбции примененных симпатомиметиков, которая в ином случае всегда наблюдается вследствие прохода через слизистые оболочки носа; благодаря специальному согласованию количественного соотношения системная резорбция топически применяемого симпатомиметика может быть эффективно предотвращена или, по меньшей мере, ограничена.

Преимущество уменьшенной системной резорбции симпатомиметиков заключается, в частности, в том, что сосудосуживающее действие не распространяется на сердечно-сосудистую систему и отсутствуют побочные эффекты, такие как гипертензия, тахикардия или недостаточное кровоснабжение периферических частей тела.

Как показывают также примеры осуществления, выполненные заявителем и подробно описанные далее, указанные эффекты объясняются целенаправленным и оптимизированным применением пантотенола и пантотеновой кислоты в комбинации с симпатомиметиками, в частности с симпатомиметиками, основанными на имидазолине, при назальном и предпочтительно при интраназальном применении при лечении ринитоподобных состояний. В связи с этим в данном контексте можно сослаться, в частности, на выполненные заявителем примеры осуществления, которые подтверждают указанные эффекты впечатляющим образом.

При этом применение по настоящему изобретению может быть реализовано различным образом; предпочтительные варианты осуществления приведены далее для лучшего понимания.

Компонент (a) обычно выбирают из пантотенола (декспантенола) или его физиологически приемлемых сложных эфиров, и он предпочтительно представляет собой пантотенол (декспантенол).

Особенно предпочтительным по настоящему изобретению оказался случай, когда компонент (b) или альфа-симпатомиметик, основанный на имидазолине, выбирают из ксилометазолина или оксиметазолина предпочтительно в виде их физиологически приемлемых солей и более предпочтительно в виде их гидрохлоридных солей.

Согласно особенно предпочтительному варианту осуществления компонент (b) или альфа-симпатомиметик, основанный на имидазолине, представляет собой ксилометазолин предпочтительно в виде его физиологически приемлемых солей и более предпочтительно в виде его гидрохлоридной соли (гидрохлорида ксилометазолина).

Таким образом, по настоящему изобретению комбинация компонента (a) и компонента (b) предусмотрена для того, чтобы предотвратить или, по меньшей мере, ограничить системную резорбцию компонента (b) при топическом или местном применении.

При этом в рамках настоящего изобретения предпочтительным является вариант, когда (a) пантотенол (декспантенол) или его физиологически приемлемые сложные эфиры совместно и/или в комбинации (b) по меньшей мере с одним альфа-симпатомиметиком, основанным на имидазолине, из группы ксило-

метазолина и/или оксиметазолина или их физиологически приемлемых солей и более предпочтительно в виде их гидрохлоридных солей вводятся и/или подготовлены для введения.

В рамках настоящего изобретения предпочтительно может быть предусмотрено, что (а) пантотенол (декспантенол) или его физиологически приемлемые сложные эфиры, предпочтительно пантотенол (декспантенол), совместно и/или в комбинации (b) с ксилометазолином или его физиологически приемлемыми солями и более предпочтительно в виде его гидрохлоридной соли (гидрохлорида ксилометазолина) вводятся и/или подготовлены для введения. В рамках применения по настоящему изобретению оказалось, что действие пантотенола и пантотеновой кислоты, уменьшающее резорбцию симпатомиметиков, проявляется, в частности, при применении в комбинации с симпатомиметиками, основанными на имидазолине, и предпочтительно с ксилометазолином.

При этом по настоящему изобретению обычно предусмотрено, что компонент (а), с одной стороны, и компонент (b), с другой стороны, содержатся в общей композиции и предпочтительно в фармацевтической композиции или в лекарственном средстве. Однако также может быть предусмотрено, что компонент (а), с одной стороны, и компонент (b), с другой стороны, содержатся в пространственно разделенных композициях, но затем применяются функционально связанным образом или функционально совместно действующим образом (например, в непосредственной по времени очередности). Однако по настоящему изобретению предпочтительным является вариант, когда компонент (а), с одной стороны, и компонент (b), с другой стороны, содержатся в общей композиции, так как это обеспечивает надежное совместное применение обоих компонентов (а) и (b).

Другими словами, в рамках настоящего изобретения в общем случае обычным является вариант, когда указанные компоненты (а) и (b) содержатся в общей композиции, такой как, например, комбинированный препарат. Однако принципиально также возможно (хотя и менее предпочтительно), что компонент (а), с одной стороны, и компонент (b), с другой стороны, содержатся в отдельных, предпочтительно в пространственно отделенных друг от друга композициях, представляющих собой набор. Для требуемого действия более решающее значение имеет именно то обстоятельство, что оба компонента применяют функционально связанным образом, в частности, с незначительной во времени разницей друг после друга. При этом не имеет решающего значения то обстоятельство, содержатся ли компоненты в общей композиции или применяются ли исходя из отдельных композиций, хотя общая композиция компонентов (а) и (b) представляет собой более надежную форму применения.

В связи с применением или введением пантотенола и пантотеновой кислоты по настоящему изобретению предпочтительным является вариант, когда компонент (а), предпочтительно в виде пантотенола (декспантенола), вводят со стандартной дозой в интервале от 0,1 до 50 мг, преимущественно в интервале от 0,5 до 25 мг, предпочтительно в интервале от 1 до 20 мг, более предпочтительно в интервале от 2,5 до 10 мг и наиболее предпочтительно в интервале от 4 до 8 мг или компонент (а), предпочтительно в виде пантотенола (декспантенола), подготовлен для введения со стандартной дозой в интервале от 0,1 до 50 мг, преимущественно в интервале от 0,5 до 25 мг, предпочтительно в интервале от 1 до 20 мг, более предпочтительно в интервале от 2,5 до 10 мг и наиболее предпочтительно в интервале от 4 до 8 мг. Кроме того, в связи с указанными стандартными дозами по настоящему изобретению обычным является вариант, когда вводят от 2 до 10 стандартных доз в день и предпочтительно от 3 до 5 стандартных доз в день, предпочтительно распределенных в течение дня, или компонент (а), предпочтительно в виде пантотенола (декспантенола), подготовлен для введения в количестве от 2 до 10 стандартных доз в день и предпочтительно от 3 до 5 стандартных доз в день, предпочтительно распределенных в течение дня.

В отношении введения симпатомиметика в рамках настоящего изобретения предпочтительным является вариант, когда компонент (b), предпочтительно в виде ксилометазолина и/или оксиметазолина или их физиологически приемлемых солей и более предпочтительно в виде гидрохлорида ксилометазолина, вводят со стандартной дозой в интервале от 0,001 до 10 мг, преимущественно в интервале от 0,01 до 5 мг, предпочтительно в интервале от 0,05 до 2 мг, более предпочтительно в интервале от 0,08 до 1 мг и наиболее предпочтительно в интервале от 0,1 до 0,8 мг или когда компонент (b), предпочтительно в виде ксилометазолина и/или оксиметазолина или их физиологически приемлемых солей и предпочтительно в виде гидрохлорида ксилометазолина, подготовлен для введения со стандартной дозой в интервале от 0,001 до 10 мг, преимущественно в интервале от 0,01 до 5 мг, предпочтительно в интервале от 0,05 до 2 мг, более предпочтительно в интервале от 0,08 до 1 мг и наиболее предпочтительно в интервале от 0,1 до 0,8 мг. В связи с описанными ранее стандартными дозами симпатомиметика в рамках настоящего изобретения предусмотрено, что обычно вводят от 2 до 10 стандартных доз в день и предпочтительно от 3 до 5 стандартных доз в день, предпочтительно распределенных в течение дня, или компонент (b), предпочтительно в виде ксилометазолина и/или оксиметазолина или их физиологически приемлемых солей и более предпочтительно в виде гидрохлорида ксилометазолина, подготовлен для введения в количестве от 2 до 10 стандартных доз в день и предпочтительно от 3 до 5 стандартных доз в день, предпочтительно распределенных в течение дня.

Кроме того, для обеспечения достаточного действия, с одной стороны, и уменьшенной или пониженной резорбции симпатомиметика, с другой стороны, в рамках применения по настоящему изобретению оказалось, что значение имеет, в частности, количественное отношение компонента (а) к

компоненту (b). В связи с этим предпочтительным является вариант, когда компонент (a) совместно и/или в комбинации с компонентом (b) вводится с массовым отношением компонента (a) к компоненту (b) в интервале от 10:1 до 1000:1, преимущественно от 15:1 до 500:1, в основном от 20:1 до 250:1, предпочтительно от 25:1 до 200:1, более предпочтительно от 30:1 до 175:1, еще более предпочтительно от 40:1 до 150:1 и наиболее предпочтительно от 45:1 до 125:1 или когда компонент (a) совместно и/или в комбинации с компонентом (b) подготовлен для введения с массовым отношением компонента (a) к компоненту (b) в интервале от 10:1 до 1000:1, преимущественно от 15:1 до 500:1, в основном от 20:1 до 250:1, предпочтительно от 25:1 до 200:1, более предпочтительно от 30:1 до 175:1, еще более предпочтительно от 40:1 до 150:1 и наиболее предпочтительно от 45:1 до 125:1.

Благодаря указанным ранее количествам и количественным соотношениям равным образом обеспечивается эффективность действия и уменьшение резорбции. Однако это положение не исключает того, что специалисты в данной области техники в зависимости от конкретного случая или применения могут отклоняться от указанных интервалов значений, не выходя за пределы настоящего изобретения.

Количество введенного компонента (a) в рамках применения по настоящему изобретению может изменяться в широких пределах. Чтобы обеспечить достаточное действие компонента (a) при его применении, обычно предусмотрено, что компонент (a) введен в композицию и предпочтительно в фармацевтическую композицию или в лекарственное средство или вводится в композицию и предпочтительно в фармацевтическую композицию или в лекарственное средство, причем композиция содержит компонент (a) в количестве от 0,01 до 10 мас.%, преимущественно от 0,1 до 9 мас.%, в основном от 0,5 до 8 мас.%, предпочтительно от 1 до 7 мас.%, более предпочтительно от 2 до 6 мас.% и наиболее предпочтительно от 3 до 6 мас.% в расчете на композицию.

Если указанные ранее количественные интервалы заметно превысить, то слизистая оболочка носа, при этом выдвигание этой теории не означает желание ограничиться только ею, устилается или покрывается слоем пантотенола и пантотеновой кислоты таким образом, что связывание симпатомиметиков, в частности симпатомиметиков, основанных на имидазолине, с целевыми рецепторами не может происходить, так как диффузия через кожу к рецепторам невозможна или возможна только в плохой степени. Однако если указанные ранее количества не превзойдены, то действие, уменьшающее резорбцию, не может быть обеспечено, так как - при этом выдвигание этой теории также не означает желание ограничиться только ею - симпатомиметики совершенно беспрепятственно могут диффундировать в системное кровообращение. В связи с этим в данном контексте можно сослаться на примеры осуществления по настоящему изобретению.

Аналогичным образом количество компонента (b) может изменяться в широких пределах. В рамках настоящего изобретения обычно предусмотрено, что компонент (b) введен в композицию и предпочтительно в фармацевтическую композицию или в лекарственное средство или вводится в композицию и предпочтительно в фармацевтическую композицию или в лекарственное средство, причем композиция содержит компонент (b) в количестве от 0,001 до 2 мас.%, преимущественно от 0,005 до 1,5 мас.%, в основном от 0,01 до 1,2 мас.%, предпочтительно от 0,02 до 1 мас.%, более предпочтительно от 0,03 до 0,5 мас.% и наиболее предпочтительно от 0,04 до 0,2 мас.% в расчете на композицию.

Как уже было ранее описано, компонент (a) и компонент (b) принципиально могут содержаться в общей композиции или в отдельных друг от друга отдельных композициях. Однако предпочтительным является вариант, когда компонент (a) и компонент (b) применяют исходя из общей композиции. Таким образом, можно, в частности, избегать ошибок дозировки, если оба компонента содержатся в общей композиции, так как при этом может быть обеспечено, что компонент (a) и компонент (b) всегда вводятся в оптимальном и оптимизированном по настоящему изобретению количественном соотношении между собой. Таким образом, в рамках применения по настоящему изобретению обычно предусмотрено, что компонент (a) и компонент (b) введены в общую композицию и предпочтительно в общую фармацевтическую композицию или в общее лекарственное средство или компонент (a) и компонент (b) вводятся в общую композицию и предпочтительно в фармацевтическую композицию или в лекарственное средство.

Кроме того, в рамках применения по настоящему изобретению предпочтительным является вариант, когда компонент (a) совместно и/или в комбинации с компонентом (b) вводится и/или подготовлен для введения в виде (общей) водной композиции и/или в (общей) водной композиции. Таким образом, по настоящему изобретению может быть предусмотрено, что компонент (a) совместно и/или в комбинации с компонентом (b) вводится и/или подготовлен для введения в виде водной системы и предпочтительно в виде (общего) водного раствора или (общего) водного солюбилизата.

Компонент (a) совместно и/или в комбинации с компонентом (b) предпочтительно вводится и/или подготовлен для введения в виде водной системы, преимущественно в виде однофазной водной системы и предпочтительно в виде водного раствора или водного солюбилизата. В связи с этим также может быть предусмотрено, что компонент (a) совместно и/или в комбинации с компонентом (b) вводится и/или подготовлен для введения с эксципиентом или носителем на водной основе. Кроме того, может быть предусмотрено, что компонент (a) совместно и/или в комбинации с компонентом (b) вводится и/или подготовлен для введения в виде прозрачного бесцветного водного раствора.

В отношении стабилизации компонентов (a) и (b) в растворе или солюбилизате и прежде всего в

отношении долговременной стабильности или стабильности при хранении особенно эффективным оказалось соблюдение очень узкого интервала значений pH от 5,0 до 6,2, в частности, даже без дополнительного введения стабилизаторов или консервантов. Так, например, в рамках применения по настоящему изобретению особенно предпочтительным является вариант, когда компонент (а) совместно и/или в комбинации с компонентом (б) вводится или подготовлен для введения в системе, предпочтительно в композиции и предпочтительно в фармацевтической композиции или в лекарственном средстве со значением pH в интервале от 5, 0 до 6,2, преимущественно в интервале от 5,0 до 6,0, предпочтительно в интервале от 5, 1 до 6,0 и более предпочтительно в интервале от 5,2 до 5,9. Как показано в предыдущих вариантах осуществления, в частности, благодаря поддержанию значения pH в слабокислой области может быть достигнута особенно эффективная стабилизация обоих введенных компонентов (а) и (б). В частности, благодаря поддержанию указанных значений pH в слабокислой области предотвращается гидролитическое разложение компонентов (а) и (б), что проявляется в особенно хорошей стабильности при хранении.

По настоящему изобретению определение или измерение значения pH осуществляют способами, которые, по существу, известны специалистам в данной области техники или традиционно применяются ими, или стандартизованы, предпочтительно при 20°C и атмосферном давлении 1013,25 гПа. Как известно, так называемое значение pH представляет собой безразмерную числовую величину, которая по DIN 19260: 1971-03 определяется как отрицательный десятичный логарифм активности ионов водорода. В рамках настоящего изобретения данные по значениям pH предпочтительно определяют способом по стандарту DIN 19266: 2000-01, изданному взамен устаревшего стандарта DIN 19266: 1979-08. Касательно других подробностей в отношении термина "значение pH", его измерения и определения можно сослаться, в частности, на издание RÖMPP Lexikon Chemie, 10. Auflage, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart/New York, Band 4, 1998, с. 3230-3232, ключевое слово "pH", а также на приведенный там список литературы, причем все указанные ранее литературные источники в приведенном там списке литературы указаны в настоящем тексте в порядке ссылки.

Кроме того, в связи со стабилизацией введенных компонентов (а) и (б) имеет значение тип введенной буферной системы. Так, например, в рамках применения по настоящему изобретению предпочтительным является вариант, когда для установки и/или поддержания постоянства значения pH композиции и предпочтительно фармацевтической композиции или лекарственного средства вводят по меньшей мере одну химическую буферную систему и предпочтительно одну или несколько солей с буферирующими свойствами. Касательно терминов "химический буферный раствор" или "буферная система" можно, в частности, сослаться на издание RÖMPP Lexikon Chemie, 10. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York, Band 5, 1998, с. 3618-3619, ключевое слово "Puffer", а также на приведенный там список литературы, на содержание которого в настоящем тексте указано в порядке ссылки.

В связи с этим предпочтительно может быть предусмотрено, что в качестве химической буферной системы предпочтительно вводят буферную систему "дигидрофосфат/моногидрофосфат" ("буферная система  $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ " или "фосфатная буферная система") и предпочтительно буферную систему "дигидрофосфат щелочного металла/моногидрофосфат щелочного металла".

При этом особенно предпочтительным оказался вариант, когда вводят буферную систему "дигидрофосфат/моногидрофосфат" с молярным соотношением "дигидрофосфат/моногидрофосфат" больше 5:1, предпочтительно в интервале от 5:1 до 110:1, более предпочтительно в интервале от 6:1 до 105:1 и наиболее предпочтительно в интервале от 7:1 до 100:1 или когда композиция и предпочтительно фармацевтическая композиция или лекарственное средство содержит буферную систему "дигидрофосфат/моногидрофосфат" с молярным соотношением "дигидрофосфат/моногидрофосфат" больше 5:1, предпочтительно в интервале от 5:1 до 110:1, более предпочтительно в интервале от 6:1 до 105:1 и наиболее предпочтительно в интервале от 7:1 до 100:1. Как было показано в исследованиях на стабильность, проведенных заявителем, фосфатная буферная система такого типа способствует надежной долговременной стабилизации компонентов (а) и (б) в течение нескольких месяцев и даже лет.

Кроме того, в отношении иных вариантов стабилизации или предотвращения роста микроорганизмов по настоящему изобретению может быть предусмотрено, что введение компонентов (а) и (б) осуществляют совместно и/или в комбинации (с) по меньшей мере с одним консервантом и/или дезинфицирующим средством. Также может быть предусмотрено, что компоненты (а) и (б) подготовлены для введения совместно и/или в комбинации (с) по меньшей мере с одним консервантом и/или дезинфицирующим средством. При этом в исследованиях, проведенных заявителем, неожиданно обнаружилось, что наличие дополнительного количества консерванта или дезинфицирующего средства, в частности, на основе хлорида бензалкония способствует дальнейшему уменьшению системной резорбции симпатомиметика, введенного локально или топически; такое действие дополнительно введенного консерванта или дезинфицирующего средства было совершенно неожиданным и непредсказуемым.

В связи с этим обычно предусмотрено, что компоненты (а)-(с) введены или входят в общую композицию и предпочтительно в фармацевтическую композицию или в лекарственное средство или вводятся в общую композицию и предпочтительно в фармацевтическую композицию или в лекарственное средство.

Касательно применения, в частности, консерванта или дезинфицирующего средства в качестве компонента (с) в рамках применения по настоящему изобретению предпочтительным является вариант, когда консервант или дезинфицирующее средство выбирают из группы, в которую входят (i) хлориды алкилбензилдиметиламмония, предпочтительно хлориды C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-алкилбензилдиметиламмония, и смеси различных хлоридов алкилбензилдиметиламмония, предпочтительно хлорид бензалкония, (ii) эфиры парагидроксibenзойной кислоты и смеси различных эфиров парагидроксibenзойной кислоты, предпочтительно сложные эфиры Nira, (iii) хлоргексидин, а также комбинации указанных соединений, и более предпочтительно из хлорида бензалкония. Так же в рамках применения по настоящему изобретению заявителем неожиданно было найдено, что применение дополнительного количества консервирующих или дезинфицирующих средств, в частности хлорида бензалкония, еще более усиливает действие компонентов (а) и (b). В частности, применение консервирующих или дезинфицирующих средств связано с тем преимуществом, что вследствие дезинфицирующего эффекта усиливается действие компонентов (а) и (b) и, кроме того, рост микроорганизмов - как при хранении, так и после нанесения на слизистые оболочки - подавляется эффективным образом.

Введенное количество компонента (с), в частности хлорида бензалкония, также является переменным. Предпочтительно может быть предусмотрено, что компонент (с), предпочтительно в виде хлорида бензалкония, вводят со стандартной дозой в интервале от 0,001 до 5 мг, преимущественно в интервале от 0,005 до 2 мг и предпочтительно в интервале от 0,01 до 1 мг или компонент (с), предпочтительно в виде хлорида бензалкония, подготовлен для введения со стандартной дозой в интервале от 0,005 до 2 мг и предпочтительно в интервале от 0,01 до 1 мг; при этом могут вводиться преимущественно от 2 до 10 стандартных доз в день и предпочтительно от 3 до 5 стандартных доз в день, предпочтительно распределенных в течение дня. Другими словами, при этом предпочтительно может быть предусмотрено, что компонент (с), предпочтительно в виде хлорида бензалкония, подготовлен для введения в количестве от 2 до 10 стандартных доз в день и предпочтительно от 3 до 5 стандартных доз в день, предпочтительно распределенных в течение дня.

Кроме того, в рамках настоящего изобретения обычным является вариант, когда компонент (с) введен в композицию и предпочтительно в фармацевтическую композицию или в лекарственное средство или компонент (с) вводится в композицию и предпочтительно в фармацевтическую композицию или в лекарственное средство, причем композиция содержит компонент (с) в количестве от 0,001 до 10 мас.%, преимущественно от 0,005 до 5 мас.%, в основном от 0,01 до 2 мас.%, предпочтительно от 0,01 до 1 мас.% и более предпочтительно от 0,01 до 0,5 мас.% в расчете на композицию. Следовательно, в этом случае композиция предпочтительно содержит компоненты (а)-(с).

Таким образом, в рамках настоящего изобретения преимущество проявляется, в частности, тогда, когда компоненты (а)-(с) введены или входят в общую композицию и предпочтительно в общую фармацевтическую композицию или в общее лекарственное средство и/или вводятся в общую композицию и предпочтительно в общую фармацевтическую композицию или в общее лекарственное средство.

Как также неожиданно было найдено заявителем, глюкозаминогликаны, в частности гиалуроновая кислота или ее соли, могут поддерживать действие остальных компонентов и, в частности, пантенола и пантотеновой кислоты. Кроме того, указанные глюкозаминогликаны, предпочтительно гиалуроновая кислота, могут оказывать полезное действие в отношении ослабления инфекций и воспаления слизистой оболочки носа - вероятно вследствие своей способности связывать большие количества жидкости - и, следовательно, содействовать ускорению регенерации воспаленной ткани. Кроме того, глюкозаминогликаны, в частности гиалуроновая кислота и ее соли, вызывают совместно с компонентом (а) дальнейшее уменьшение или снижение нежелательной системной резорбции топически или локально примененных симпатомиметиков.

В связи с этим в рамках настоящего изобретения предпочтительным оказался вариант, когда введение компонентов (а) и (b) и при необходимости (с) осуществляют совместно и/или в комбинации (d) по меньшей мере с одним предпочтительно кислым глюкозаминогликаном или его физиологически приемлемыми солями или производными, предпочтительно с гиалуроновой кислотой или ее физиологически приемлемыми солями, или компоненты (а) и (b) и при необходимости (с) подготовлены для введения совместно и/или в комбинации (d) по меньшей мере с одним предпочтительно кислым глюкозаминогликаном или его физиологически приемлемыми солями или производными, предпочтительно с гиалуроновой кислотой или ее физиологически приемлемыми солями. При этом преимущество проявляется, в частности, тогда, когда компоненты (а)-(с) введены или входят в общую композицию и предпочтительно в общую фармацевтическую композицию или в общее лекарственное средство и/или вводятся в общую композицию и предпочтительно в общую фармацевтическую композицию или в общее лекарственное средство.

Введенные количества указанных ранее глюкозаминогликанов также могут изменяться в широких пределах. В рамках применения по настоящему изобретению предпочтительно может быть предусмотрено, что компонент (d) введен в композицию и предпочтительно в фармацевтическую композицию или в лекарственное средство и/или компонент (d) вводится в композицию и предпочтительно в фармацевтическую композицию или в лекарственное средство, причем композиция содержит компонент (d) в коли-

честве от 0,0001 до 10 мас.%, преимущественно от 0,001 до 5 мас.% и предпочтительно от 0,01 до 2 мас.% в расчете на композицию.

Кроме того, в рамках настоящего изобретения может быть предусмотрено, что введение компонентов (а) и (b) и при необходимости (с) и/или (d) осуществляют совместно и/или в комбинации (е) с эктоином или по меньшей мере с одним производным эктоина, предпочтительно с гидроксизэктоином, или компоненты (а) и (b) и при необходимости (с) и/или (d) подготовлены для введения совместно и/или в комбинации (е) с эктоином или по меньшей мере с одним производным эктоина, предпочтительно с гидроксизэктоином. В связи с этим предпочтительно может быть предусмотрено, что компоненты (а) и (b), а также при необходимости (с) и/или при необходимости (d) и компонент (е) введены или входят в общую композицию и предпочтительно в общую фармацевтическую композицию или в общее лекарственное средство и/или вводятся в общую композицию и предпочтительно в общую фармацевтическую композицию или в общее лекарственное средство.

Таким образом, как неожиданно было найдено заявителем, применение эктоина или производных эктоина дает преимущество в отношении ускорения регенерации воспаленной и/или травмированной слизистой оболочки носа, что часто наблюдается в случае ринитоподобных состояний. Эктоин или производные эктоина способствуют также уменьшению системной резорбции локально примененных симпатомиметиков.

Введенное количество эктоина изменяется в широких пределах. В рамках применения по настоящему изобретению обычно предусмотрено, что компонент (е) введен в композицию и предпочтительно в фармацевтическую композицию или в лекарственное средство и/или компонент (е) вводится в композицию и предпочтительно в фармацевтическую композицию или в лекарственное средство, причем композиция содержит компонент (е) в количестве от 0,0001 до 10 мас.%, преимущественно от 0,001 до 5 мас.% и предпочтительно от 0,01 до 2 мас.% в расчете на композицию.

Кроме того, в рамках применения по настоящему изобретению может быть предусмотрено, что введение компонентов (а) и (b) и при необходимости (с), (d) и/или (е) осуществляют совместно и/или в комбинации (f) с хлоридом натрия или компоненты (а) и (b) и при необходимости (с), (d) и/или (е) подготовлены для введения совместно и/или в комбинации (f) с хлоридом натрия. В связи с этим также обычным является вариант, когда компоненты (а) и (b), а также при необходимости (с), (d) и/или (е) и компонент (f) введены или входят в общую композицию и предпочтительно в общую фармацевтическую композицию или в общее лекарственное средство и/или вводятся в общую композицию и предпочтительно в общую фармацевтическую композицию или в общее лекарственное средство. Хлорид натрия способствует, в частности, увлажнению слизистых оболочек носа и ведет, таким образом, также к ускоренной регенерации воспаленной слизистой оболочки носа.

Количество введенного хлорида натрия также может изменяться в широких пределах. По настоящему изобретению предпочтительно может быть предусмотрено, что компонент (f) введен в композицию и предпочтительно в фармацевтическую композицию или в лекарственное средство и/или компонент (f) вводится в композицию и предпочтительно в фармацевтическую композицию или в лекарственное средство, причем композиция содержит компонент (f) в количестве от 0,001 до 5 мас.%, преимущественно от 0,01 до 2 мас.% и предпочтительно от 0,1 до 1 мас.% в расчете на композицию.

Кроме того, по настоящему изобретению может быть предусмотрено, что компонент (а) совместно и/или в комбинации с компонентом (b) вводится или подготовлен для введения по меньшей мере с одним другим ингредиентом. В связи с этим более предпочтительным является вариант, когда другой ингредиент выбирают из группы, в которую входят улучшающие переработку вспомогательные вещества, стабилизаторы, эмульгаторы, антиоксиданты, влагоудерживающие средства, загустители, антисептические средства, красители, ароматизаторы, природные душистые вещества, отдушки, наполнители, связующие вещества, смачиватели, витамины, олигоэлементы, минеральные вещества, микроэлементы и/или эфирные масла, а также их комбинации.

Кроме того, в рамках настоящего изобретения оказалось, что благодаря установке осмоляльности в заданных пределах обеспечивается хорошая совместимость со слизистыми оболочками носа. Осмоляльность - как показано в приведенных далее вариантах осуществления - может изменяться в широких пределах. По настоящему изобретению предпочтительным оказался вариант, когда все активные вещества и/или ингредиенты, в частности компоненты (а) и (b) и при необходимости (с)-(е) и/или (f), введены и/или вводятся предпочтительно в общую композицию и предпочтительно в общую фармацевтическую композицию или в общее лекарственное средство, причем осмоляльность композиции находится в интервале от 300 до 600 мосм/кг, преимущественно в интервале от 310 до 550 мосм/кг, в основном в интервале от 300 до 525 мосм/кг, предпочтительно в интервале от 325 до 510 мосм/кг и более предпочтительно в интервале от 350 до 500 мосм/кг.

Кроме того, в рамках настоящего изобретения предпочтительным является вариант, когда все активные вещества и/или ингредиенты, в частности компоненты (а) и (b) и при необходимости (с)-(е) и/или (f), введены и/или вводятся предпочтительно в общую композицию и предпочтительно в общую фармацевтическую композицию или в общее лекарственное средство, причем композиция при температуре 20°C и давлении 1013,25 гПа имеет относительную плотность по сравнению с чистой водой в интервале

от 1,001 до 1,2, преимущественно в интервале от 1,005 до 1,15 и предпочтительно в интервале от 1,005 до 1,105.

Кроме того, введенные компоненты, в частности компоненты (а) и (b), в рамках применения по настоящему изобретению в нормальных условиях являются стабильными в течение крайне продолжительных промежутков времени и, в частности, являются стабильными при хранении. Так, например, по настоящему изобретению обычным является вариант, когда все активные вещества и/или ингредиенты, в частности компоненты (а) и (b) и при необходимости (с)-(е) и/или (f), введены или вводятся предпочтительно в общую композицию и предпочтительно в общую фармацевтическую композицию или в общее лекарственное средство, причем композиция при температуре в интервале от 20 до 50°C, при давлении 1013,25 гПа и при относительной влажности воздуха в интервале от 50 до 90% по меньшей мере в течение 6 месяцев, преимущественно по меньшей мере в течение 12 месяцев, в основном по меньшей мере в течение 24 месяцев и предпочтительно по меньшей мере в течение 36 месяцев является стабильной и предпочтительно стабильной при хранении.

Как показано в приведенных ранее вариантах осуществления, в рамках применения по настоящему изобретению все активные вещества или ингредиенты, в частности пантотенол и пантотеновая кислота, а также симпатомиметик, основанный на имидазолине, характеризуются исключительной стабильностью или крайне низким содержанием продуктов разложения.

Продукты разложения компонентов (а) или (b) даже при долговременном хранении образуются только в крайне незначительном количестве.

Симпатомиметики, основанные на имидазолине, такие как ксило- или оксиметазолин, в общем случае разлагаются при гидролитическом расщеплении имидазольного кольца с образованием соответствующего амида. В дальнейшем продукты разложения такого типа обозначены как "примесь А". Так, например, в рамках настоящего изобретения обычным является вариант, когда все активные вещества и/или ингредиенты, в частности компоненты (а) и (b) и при необходимости (с)-(е) и/или (f), введены и/или вводятся предпочтительно в общую композицию и предпочтительно в общую фармацевтическую композицию или в общее лекарственное средство, причем композиция содержит один или несколько продуктов разложения компонента (b), в частности примесь А, в количестве не более 5 мас.%, преимущественно не более 3 мас.%, предпочтительно не более 2 мас.% и более предпочтительно не более 1 мас.% в расчете на активное вещество (b) предпочтительно даже после хранения лекарственного средства при температуре в интервале от 20 до 50°C, при давлении 1013,25 гПа и при относительной влажности воздуха в интервале от 50 до 90% по меньшей мере в течение 6 месяцев, преимущественно по меньшей мере в течение 12 месяцев, в основном по меньшей мере в течение 24 месяцев и предпочтительно по меньшей мере в течение 36 месяцев.

При разложении компонента (а) или пантотенола, или пантотеновой кислоты в качестве продукта разложения, напротив, образуется аминпропанол и/или D-пантолактон. В рамках настоящего изобретения обычным является вариант, когда все активные вещества и/или ингредиенты, в частности компоненты (а) и (b) и при необходимости (с)-(е) и/или (f), введены и/или вводятся предпочтительно в общую композицию и предпочтительно в общую фармацевтическую композицию или в общее лекарственное средство, причем композиция содержит один или несколько продуктов разложения компонента (а), в частности аминпропанол и/или D-пантолактон, в количестве по каждому из них не более 5 мас.%, преимущественно не более 3 мас.%, предпочтительно не более 2 мас.% и более предпочтительно не более 1 мас.% в расчете на активное вещество (а) предпочтительно даже после хранения лекарственного средства при температуре в интервале от 20 до 50°C, при давлении 1013,25 гПа и при относительной влажности воздуха в интервале от 50 до 90% по меньшей мере в течение 6 месяцев, преимущественно по меньшей мере в течение 12 месяцев, в основном по меньшей мере в течение 24 месяцев и предпочтительно по меньшей мере в течение 36 месяцев. Компонент (а) также характеризуется исключительной стабильностью.

В рамках настоящего изобретения предпочтительным является применение описанной ранее композиции для лечения ринитоподобных состояний любого вида, в частности Rhinitis acuta, Rhinitis allergica, Rhinitis atrophicans, Rhinitis hyperpiastica или hypertrophicans, Rhinitis mutians, Rhinitis nervosa или vasomotorica или Rhinitis pseudomembranacea и предпочтительно Rhinitis acuta. Однако применение по настоящему изобретению предпочтительно приемлемо для профилактики и/или топического лечения ринитоподобных состояний и предпочтительно острого ринита (Rhinitis acuta).

Введение композиций, описанных в рамках применения по настоящему изобретению, осуществляют традиционными устройствами для топического и предпочтительно для назального применения. Так, например, в рамках настоящего изобретения может быть предусмотрено, что все активные вещества и/или ингредиенты, в частности компоненты (а) и (b) и при необходимости (с), (d), (e) и/или (f), введены и/или вводятся предпочтительно в общую композицию и предпочтительно в общую фармацевтическую композицию или в общее лекарственное средство, причем композиция вводится и/или подготовлена для введения посредством устройства для применения, выполненного предпочтительно в виде сосуда с устройством для формирования капель или распыления.

В отношении введения достаточного количества по настоящему изобретению предпочтительным

является вариант, когда устройство для применения включает в себя распыливающее устройство для однообразного введения композиции в количестве в интервале от 25 до 300 мкл, преимущественно в интервале от 50 до 200 мкл и предпочтительно в интервале от 75 до 125 мкл за один акт распыления.

В связи с этим обычно также предусмотрено, что устройство для применения включает в себя емкость вместимостью от 5 до 100 мл и предпочтительно от 10 до 50 мл.

Как показано в приведенных ранее вариантах осуществления, в рамках настоящего изобретения впервые удалось разработать концепцию совершенно нового типа в отношении применения пантотенола и пантотеновой кислоты с целью уменьшения системной резорбции симпатомиметиков, основанных на имидазолине, и предпочтительно ксилонметазолина. Согласно этой концепции нового типа обеспечивается введение достаточного количества симпатомиметика для достижения исключительного сосудосуживающего действия при одновременном уменьшении побочных явлений, в частности побочного действия на сердечно-сосудистую систему, при назальном и предпочтительно при интраназальном применении для лечения ринитоподобных состояний любого вида благодаря уменьшению системной резорбции симпатомиметика.

Кроме того, настоящее изобретение относится согласно его второму аспекту к пантотенулу (декспантенулу) или его физиологически приемлемым сложным эфирам и/или к пантотеновой кислоте или ее физиологически приемлемым солям для применения при профилактике и/или лечении ринитоподобных состояний предпочтительно путем топического, преимущественно назального и предпочтительно интраназального применения с целью уменьшения системной резорбции альфа-симпатомиметика, основанного на имидазолине, причем пантотенол (декспантенол) или его физиологически приемлемые сложные эфиры и/или пантотеновая кислота или ее физиологически приемлемые соли вводятся совместно и/или в комбинации с альфа-симпатомиметиком, основанным на имидазолине, или с его физиологически приемлемыми солями.

Настоящее изобретение относится также к пантотенулу (декспантенулу) или его физиологически приемлемым сложным эфирам и/или к пантотеновой кислоте или ее физиологически приемлемым солям для применения при топическом, преимущественно при назальном и предпочтительно при интраназальном лечении ринитоподобных состояний совместно и/или в комбинации по меньшей мере с одним альфа-симпатомиметиком, основанным на имидазолине, или с его физиологически приемлемыми солями с целью уменьшения системной резорбции альфа-симпатомиметика, основанного на имидазолине.

Касательно дальнейших подробностей второго аспекта настоящего изобретения можно сослаться на предыдущие варианты осуществления введения по настоящему изобретению, которые соответственно имеют силу в отношении второго аспекта настоящего изобретения.

Другим объектом настоящего изобретения согласно его третьему аспекту является комбинированное терапевтическое средство в виде фармацевтической композиции для применения при топическом, преимущественно при назальном и предпочтительно при интраназальном лечении ринитоподобных состояний с целью уменьшения системной резорбции альфа-симпатомиметиков, основанных на имидазолине, причем фармацевтическая композиция содержит в комбинации и в соответствующих фармацевтически эффективных количествах (a) (a1) пантотенол (декспантенол) или его физиологически приемлемые сложные эфиры и/или (a2) пантотеновую кислоту или ее физиологически приемлемые соли и (b) по меньшей мере один альфа-симпатомиметик, основанный на имидазолине, или его физиологически приемлемую соль.

Касательно дальнейших подробностей в отношении комбинированного терапевтического средства по настоящему изобретению можно сослаться на предыдущие варианты осуществления в случае остальных аспектов настоящего изобретения, которые соответственно имеют силу в отношении комбинированного терапевтического средства по настоящему изобретению.

Наконец, объектом настоящего изобретения согласно его четвертому аспекту является способ лечения ринитоподобных состояний путем топического, преимущественно назального и предпочтительно интраназального применения лекарственного средства, содержащего по меньшей мере один альфа-симпатомиметик, основанный на имидазолине, или его физиологически приемлемые соли, и предпочтительно средства против насморка, причем для уменьшения системной резорбции альфа-симпатомиметика, основанного на имидазолине, совместно и/или в комбинации с альфа-симпатомиметиком, основанным на имидазолине, вводят по меньшей мере одно соединение из группы пантотенола (декспантенола) или его физиологически приемлемых сложных эфиров и/или пантотеновой кислоты или ее физиологически приемлемых солей.

Касательно дальнейших подробностей в отношении способа по настоящему изобретению можно сослаться на предыдущие варианты осуществления в случае остальных аспектов настоящего изобретения, которые соответственно имеют силу в отношении способа по настоящему изобретению.

Таким образом, в рамках настоящего изобретения впервые разработаны эффективная концепция лечения и комбинированное терапевтическое средство для уменьшения системной резорбции симпатомиметиков, основанных на имидазолине, при их топическом применении. Как неожиданно было найдено заявителем, именно комбинированное введение пантотенола (декспантенола) и пантотеновой кислоты с симпатомиметиками способствует значительному уменьшению и даже предотвращению системной ре-

зорбции локально введенного симпатомиметика. Это было совершенно неожиданно и, таким образом, непредсказуемо. Таким образом, благодаря заданию оптимального количества активного вещества по обоим указанным ранее компонентам (а) и (b) впервые может быть разработано оптимальное по активности комбинированное терапевтическое средство, которое обеспечивает оптимальную дозу симпатомиметиков при лечении ринитоподобных состояний.

Другие варианты осуществления, исполнения и модификаций, а также преимущества настоящего изобретения непосредственно доступны специалистам в данной области техники при чтении описания и могут быть реализованы без выхода за пределы настоящего изобретения.

Приведенные далее примеры осуществления служат исключительно для пояснения настоящего изобретения, не ограничивая его.

### Примеры осуществления

#### 1. Примеры получения.

##### Общая методика получения.

Для получения 1000 г прозрачного водного раствора композиции согласно применению по настоящему изобретению осуществляют процедуры, по существу, известным специалистам в данной области техники образом. Сначала при комнатной температуре и атмосферном давлении в соответствующий реакционный или стеклянный сосуд с перемешивающим устройством вносят заданное количество очищенной воды (например, от 300 до 600 мл) и далее раствором буферной системы на основе "дигидрофосфат калия/моногидрофосфат натрия (додекагидрат)" устанавливают заданное значение pH с конечным контролем достигнутого значения pH. Установленные значения pH изменяются в интервалах значений, указанных в примерах композиций. Затем, как и в последующих примерах композиций, прибавляют декспантенол в специфицированном количестве и растворяют при тщательном перемешивании до получения прозрачного раствора. Затем к раствору при необходимости прибавляют консервирующее или дезинфицирующее средство, предпочтительно хлорид бензалкония, предпочтительно в виде водного раствора и также растворяют при перемешивании. Далее прибавляют требуемое количество гидрохлорида ксилометазолина, другой порцией воды дополняют до конечной массы 1000 г и перемешивают до однородности. При необходимости раствор фильтруют через нейтральный целлюлозный фильтр. Затем еще один раз контролируют значение pH. Также контролируют остальные показатели раствора в отношении установленных или предварительно выбранных интервалов значений (например, осмоляльность от 350 до 395 мосм/кг; относительная плотность при 20°C: от 1,01 до 1,05; микробиологическая чистота и стерильность; содержание примесей, в частности продуктов разложения введенных компонентов). В заключение, часть полученного раствора наливают в узкогорлые бутылочки из коричневого стекла вместимостью 10 или 20 мл, которые при необходимости могут быть оснащены капельной пипеткой или распыляющей дозирующей помпой; для применения согласно предписанию в каждую ноздрю можно вводить или вносить по нескольку раз в день от 1 до 3 капель или выполнять от 1 до 3 актов распыления объемом от 75 до 125 мкл.

По этой общей методике получают специфицированные далее композиции для исследования влияния (а) введенного количества декспантенола, (b) влияния значения pH и (с) влияния консервантов.

##### а) Влияние введенного количества декспантенола.

Для исследования влияния введенного количества декспантенола согласно описанной ранее методике получения готовили шесть композиций, которые соответственно содержали декспантенол в количестве 0 мас.% (рецептура А, не соответствующая настоящему изобретению), 0,1 мас.% (рецептура В), 3,0 мас.% (рецептура С), 5,0 мас.% (рецептура D), 6,0 мас.% (рецептура Е), а также 9,0 мас.% (рецептура F). Кроме того, композиции содержали соответственно 0,1 мас.% гидрохлорида ксилометазолина и имели значения pH в интервале от 5,2 до 5,9, значения осмоляльности в интервале от 350 до 395 мосм/кг и значения относительной плотности при 20°C в интервале от 1,005 до 1,105. Точные данные в отношении указанных ранее композиций можно выяснить из приведенных далее таблиц. Приведенные количественные данные относятся к 10 г композиции.

**Сравнительная рецептура А (без декспантенола), не соответствующая настоящему изобретению.**

Ингредиент	Количество, мг	Качество
Гидрохлорид ксилометазолина	10,00	Европейская фармакопея
Декспантенол	0	Европейская фармакопея
Буферная система "дигидрофосфат калия/моногоидрофосфат натрия (додекагидрат) "	89,30 2,70	Европейская фармакопея
Очищенная вода	9,902	Европейская фармакопея

**Рецептуры по настоящему изобретению.**

**Рецептура В (0,1 мас.% декспантенола)**

Ингредиент	Количество, мг	Качество
Гидрохлорид ксилометазолина	10,00	Европейская фармакопея
Декспантенол	10	Европейская фармакопея
Буферная система "дигидрофосфат калия/моногоидрофосфат натрия (додекагидрат) "	89,30 2,70	Европейская фармакопея
Очищенная вода	9,892	Европейская фармакопея

**Рецептура С (3,0 мас.% декспантенола)**

Ингредиент	Количество, мг	Качество
Гидрохлорид ксилометазолина	10,00	Европейская фармакопея
Декспантенол	300	Европейская фармакопея
Буферная система "дигидрофосфат калия/моногоидрофосфат натрия (додекагидрат) "	89,30 2,70	Европейская фармакопея
Очищенная вода	9,602	Европейская фармакопея

**Рецептура D (5,0 мас.% декспантенола)**

Ингредиент	Количество, мг	Качество
Гидрохлорид ксилометазолина	10,00	Европейская фармакопея
Декспантенол	500	Европейская фармакопея
Буферная система "дигидрофосфат калия/моногоидрофосфат натрия (додекагидрат) "	89,30 2,70	Европейская фармакопея
Очищенная вода	9,402	Европейская фармакопея

## Рецептура Е (6,0 мас.% декспантенола)

Ингредиент	Количество, мг	Качество
Гидрохлорид ксилометазолина	10,00	Европейская фармакопея
Декспантенол	600	Европейская фармакопея
Буферная система "дигидрофосфат калия/моногоидрофосфат натрия (додекагидрат) "	89,30	Европейская фармакопея
Очищенная вода	9,302	Европейская фармакопея

## Рецептура F (9,0 мас.% декспантенола)

Ингредиент	Количество, мг	Качество
Гидрохлорид ксилометазолина	10,00	Европейская фармакопея
Декспантенол	900	Европейская фармакопея
Буферная система "дигидрофосфат калия/моногоидрофосфат натрия (додекагидрат) "	89,30	Европейская фармакопея
Очищенная вода	9,002	Европейская фармакопея

## b) Влияние значения pH.

Для исследования влияния значения pH на эффективность композиции получали две другие композиции (рецептуры G и H), содержавшие комбинацию активных веществ на основе 5 мас.% декспантенола и 0,1 мас.% гидрохлорида ксилометазолина и имевшие осмоляльность в интервале от 350 до 395 мосм/кг, плотность в интервале от 1,005 до 1,105 и значение pH, равное 5,0 (рецептура G) или 6,2 (рецептура H). Также вводили буферную систему на основе "дигидрофосфат калия/моногоидрофосфат натрия (додекагидрат)". Таким образом, композиции относительно своих ингредиентов за исключением значений pH соответствовали ранее уже описанной композиции с декспантенолом в количестве 5,0 мас.% (рецептура D), на которую и дается ссылка во избежание излишних повторов.

## c) Влияние введения хлорида бензалкония.

Для исследования влияния консервирующих или дезинфицирующих средств на основе хлорида бензалкония получали композицию, которая содержала 5,0 мас.% декспантенола, 0,1 мас.% ксилометазолина, а также 0,02 мас.% хлорида бензалкония, введенного в виде 50%-го раствора (рецептура I). Композиция имела значение pH в интервале от 5,2 до 5,9, плотность в интервале от 1,005 до 1,105, а осмоляльность в интервале от 350 до 395 мосм/кг. Рецептuru композиции можно выяснить из приведенной далее таблицы.

## Рецептура I (0,02 мас.% хлорида бензалкония)

Ингредиент	Количество, мг	Качество
Гидрохлорид ксилометазолина	10,00	Европейская фармакопея
Декспантенол	500	Европейская фармакопея
Буферная система "дигидрофосфат калия/моногоидрофосфат натрия (додекагидрат) "	89,30	Европейская фармакопея
Консервирующее/дезинфицирующее средство: хлорид бензалкония (в виде 50%-го раствора)	4,00	Европейская фармакопея
Очищенная вода	9,398	Европейская фармакопея

## 2. Наблюдения по применению.

Для проверки эффективности испытуемых композиций группы по 12 участников испытаний из 108 пациентов, составлявших коллектив участников испытаний в возрасте от 20 до 73 лет (66 мужчин и 42 женщины), страдавших острыми ринитоподобными состояниями, лечили одной из рецептур от А до I, описанных в разделе 1), на протяжении заболевания (в общем случае от 3 до 7 дней); рецептуры применяли топически по несколько раз в день в виде спрея. В общем, со всеми примененными композициями можно было достигнуть хорошего сосудосуживающего действия, т.е. удовлетворительного устранения набухлости слизистых оболочек носа.

Особенно хорошие результаты в отношении действия, устраняющего набухлость, с одной стороны, а также препятствования высыханию слизистой оболочки носа, с другой стороны, были достигнуты с композициями В-Н по настоящему изобретению.

У участников испытаний, с которыми испытывали композицию согласно рецептуре А, не соответствующей настоящему изобретению, вследствие отсутствия действия декспантенола согласно настоящему изобретению наблюдалось более сильное высыхание слизистой оболочки носа.

У участников испытаний, с которыми испытывали композицию согласно рецептуре F по настоящему изобретению, которая содержала декспантенол в количестве 9 мас.%, по сравнению с остальными композициями наблюдалось слегка уменьшенное сосудосуживающее действие. Тем не менее, в целом эффективность была оценена как хорошая.

## 3. Клиническое исследование резорбции ксилометазолина.

В рамках открытого, двойного перекрестного, плацебо-контролируемого, рандомизированного исследования стандартной дозы исследовали системную резорбцию ксилометазолина после топического интраназального применения при наличии или отсутствии декспантенола.

С этой целью была сформирована группа участников испытаний из 108 человек в возрасте от 18 до 55 лет, в числе которых были 52 женщины и 56 мужчин. Индекс массы тела (ВМТ) участников испытаний находился в интервале от 19 до 28 кг/м<sup>2</sup>. Участники испытаний согласно предписанию находились в хорошем состоянии здоровья. В рамках клинического исследования 108 участников испытаний были разделены на 9 подгрупп по 12 участников, которые получали одну из описанных ранее композиций в целях анализа. Порядок действий в рамках клинического исследования описан далее.

Как было указано ранее, испытания в рамках открытого, с рандомизированными блоками, двойного перекрестного плацебо-контролируемого исследования стандартной дозы осуществляли в виде двух периодов или двух последовательностей. Участников испытаний до момента истечения 24 часов после применения испытуемой композиции обследовали или наблюдали в клинических условиях. Порядок действий в рамках исследования был таким, что участники испытаний в ходе первого периода клинического исследования в момент 0 получали стандартную дозу испытуемой композиции (т.е. в каждую ноздрую осуществляли один акт распыления объемом от 75 до 125 мкл). Перед применением композиции (в момент 0) у участников испытаний отбирали две пробы крови объемом 5 и 20 мл. В моменты времени 5, 10, 15 мин и 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 5,0, 6,0, 8,0, 12,0 и 24,0 ч после применения соответствующей испытуемой композиции отбирали для анализа пробы крови объемом 5 мл. Время выведения от момента применения составляло пять дней. В заключение осуществляли второй период, в рамках которого вводили еще одну стандартную дозу соответствующей композиции. Отбор проб крови осуществляли аналогично первому периоду. Таким образом, каждая группа участников испытаний участвовала в обоих периодах применения. В пробах крови способом ВЭЖХ-МС/МС определяли концентрацию ксилометазолина. Кроме того, определяли фармакокинетические параметры максимальной системной концентрации ксилометазолина ( $C_{max}$ ) в крови, а также фармакокинетический параметр  $AUC_{0-t}$ , который представляет собой интегральную площадь под кривой концентрации ксилометазолина в плазме между моментом  $t_0$  и моментом отбора последней анализируемой пробы ( $t_{24h}$ ). Результаты представлены в приведенной далее таблице, причем низкие значения параметров  $C_{max}$  и  $AUC_{0-t}$  представляют собой индикатор пониженной системной резорбции ксилометазолина, требуемой по настоящему изобретению.

Результаты клинического исследования системной резорбции ксилометазолина (в виде гидрохлорида)

Рецептура	A	B	C	D	E	F	G	H	I
$C_{max}$ , пг/мл	62,7	60,3	59,9	56,4	55,4	52,2	57,3	56,9	55,2
$AUC_{0-t}$	629,3	580,2	490,0	424,5	422,1	419,3	426,3	427,2	420,9

Для статистической оценки  $C_{max}$  или  $AUC_{0-t}$  сначала осуществляли логарифмическое преобразование измеренных значений. Затем посредством дисперсионного анализа находили указанные ранее фармакокинетические параметры.

Приведенные результаты по измеренным и статистически значимым количествам ксилометазолина в крови, т.е. в отношении системной резорбции ксилометазолина, показывают, что благодаря целенаправленному введению декспантенола в заданном количестве системно воспринятое количество ксилометазолина может быть снижено значительным образом.

В связи с этим содержание декспантенола 5,0 мас.% оказалось оптимальным (рецептура D). При

введении 5,0 мас.% декспантенола по сравнению с 0 мас.% декспантенола (рецептура А, не соответствующая настоящему изобретению) резорбируется на 33% меньше ксилометазолина в расчете на общее количество ксилометазолина в крови, определенное в течение времени испытания. Кроме того, максимальная концентрация ксилометазолина при введении 5 мас.% декспантенола больше чем на 10% ниже максимальной концентрации ксилометазолина без введения декспантенола. Благодаря введению декспантенола с содержанием 5 мас.% эффективность ксилометазолина, т.е. сосудосуживающее действие, не ухудшается, что, в частности, также показывают результаты, описанные в разделе 2.

В случае введения только 0,1 мас.% декспантенола (рецептура В) системно резорбированное количество ксилометазолина в крови увеличивается, однако все же намного меньше, чем без введения декспантенола.

Введение 9,0 мас.% декспантенола (рецептура F) ведет лишь к легкому снижению системной резорбции ксилометазолина по сравнению с введением 5,0 или 6,0 мас.% декспантенола, причем, однако, сосудосуживающее действие ксилометазолина вследствие введения декспантенола в количестве 9,0 мас.% ухудшается в легкой степени (см. результаты раздела 2).

С учетом всех существенных факторов - эффективности, с одной стороны, и уменьшения резорбции, с другой стороны, содержание декспантенола в интервале от 3,0 до 6,0 мас.% представляется оптимальным.

Кроме того, значение pH в интервале от 5,2 до 5,9 также оказалось оптимальным. Как показывают результаты касательно рецептур G и H, установление более низких или более высоких значений pH типа 5,0 или 6,2 также дает хорошие результаты.

Благодаря введению хлорида бензалкония в качестве консервирующего или дезинфицирующего средства (рецептура I) свойства композиций для интраназального применения можно улучшить в еще большей степени, что можно выяснить из приведенных ранее результатов.

В целом приведенные результаты показывают, что декспантенол совершенно неожиданным образом оказывает значительное влияние на системную резорбцию ксилометазолина при интраназальном применении. Таким образом, в рамках настоящего изобретения неожиданным образом был найден подход нового типа с собственной оптимизацией, который ведет к ограничению или ослаблению отягчающих побочных действий ксилометазолина. Кроме того, фармацевтическое действие, т.е. сосудосуживающее действие ксилометазолина или альфа-симпатомиметиков, не ухудшается благодаря дополнительному введению декспантенола, в частности, в количественных интервалах, выбранных для ослабления системного введения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение фармацевтической композиции, содержащей в соответствующих фармацевтически эффективных количествах:

(a) (a1) пантотенол или его физиологически приемлемые сложные эфиры и/или

(a2) пантотеновую кислоту или ее физиологически приемлемые соли;

(b) по меньшей мере один альфа-симпатомиметик, основанный на имидазолине, или его физиологически приемлемую соль для получения топического назального комбинированного лекарственного средства для профилактики и/или лечения ринитоподобных состояний с целью уменьшения системной резорбции альфа-симпатомиметиков, основанных на имидазолине.

2. Применение по п.1, причем

компонент (a) представляет собой пантотенол или его физиологически приемлемый сложный эфир;

компонент (b) выбирают из ксилометазолина или оксиметазолина или их физиологически приемлемых солей.

3. Применение по любому из пп.1 или 2, причем комбинированное терапевтическое средство содержит

компонент (a) в количестве от 0,01 до 10 мас.% в расчете на комбинированное терапевтическое средство;

комбинированное терапевтическое средство содержит компонент (b) в количестве от 0,001 до 2 мас.% в расчете на комбинированное терапевтическое средство.

4. Применение по любому из предыдущих пунктов, причем указанное комбинированное лекарственное средство дополнительно содержит по меньшей мере один консервант и/или дезинфицирующее средство, выбранное из группы, в которую входят (i) хлориды алкилбензилдиметиламмония и смеси различных хлоридов алкилбензилдиметиламмония; (ii) эфиры парагидроксибензойной кислоты и смеси различных эфиров парагидроксибензойной кислоты; (iii) хлоргексидин; а также комбинации указанных соединений.

5. Применение по п.4, причем компонент (c) представляет собой хлорид бензалкония в количестве от 0,001 до 10 мас.% в расчете на комбинированное терапевтическое средство.

6. Применение по любому из предыдущих пунктов, причем указанное комбинированное лекарственное средство дополнительно содержит компонент (d), представляющий собой по меньшей мере один

предпочтительно кислый глюкозаминогликан или его физиологически приемлемые соли в количестве от 0,0001 до 10 мас.% в расчете на комбинированное терапевтическое средство.

7. Применение по любому из предыдущих пунктов, где ринитоподобные состояния выбирают из группы, состоящей из Rhinitis acuta, Rhinitis allergica, Rhinitis atrophicans, Rhinitis hyperplastica или hypertrophicans, Rhinitis mutilans, Rhinitis nervosa или vasomotorica или Rhinitis pseudomembranacea и предпочтительно Rhinitis acuta.

8. Применение пантотенола или его физиологически приемлемых сложных эфиров и/или пантотеновой кислоты или ее физиологически приемлемых солей в комбинации по меньшей мере с одним альфа-симпатомиметиком, основанным на имидазолине, или его физиологически приемлемой солью для получения топического назального комбинированного лекарственного средства для профилактики и/или лечения ринитоподобных состояний с целью уменьшения системной резорбции альфа-симпатомиметиков, основанных на имидазолине.

