

**УКРАЇНА****(19) UA (11) 111123 (13) C2**  
**(51) МПК****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)**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ****(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2014 13246</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Греве Харальд (DE)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>16.04.2013</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>МАРІЯ КЛЕМЕНТІНЕ МАРТІН КЛОСТЕРФРАУ ФЕРТРІБСГЕЗЕЛЛЬШАФТ МБХ, Gereonsmühlengasse 1-11, 50670 Köln, Germany (DE)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>25.03.2016</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>10 2012 009 495.7, 10 2012 011 447.8</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>EP 0773022 A2, 14.05.1997 Anonymous: "Peer Reviewed Opne Drug Database", 1 October 2004 (2004-10-01), XP002699452, Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://ch.oddb.org/de/gcc/fachinfo/reg/56839">http://ch.oddb.org/de/gcc/fachinfo/reg/56839</a> [retrieved on 2013-06-24]</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>14.05.2012, 15.05.2012</b>		
<b>(33)</b> Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>DE, DE</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>12.01.2015, Бюл.№ 1</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.03.2016, Бюл.№ 6</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>РСТ/EP2013/001117, 16.04.2013</b>		

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОГО ТЕРАПЕВТИЧНОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РИНІТУ****(57) Реферат:**

Винахід стосується застосування комбінованого терапевтичного засобу у вигляді фармацевтичної композиції для одержання лікарського засобу для профілактичного і/або терапевтичного місцевого назального лікування ринітів з метою зниження системної резорбції альфа-симпатоміметичних засобів на основі імідазоліну, причому фармацевтична композиція в комбінації і кожного разу у фармацевтично ефективних кількостях містить

(а) (а1) пантотенол (декспантенол) або його фізіологічно прийнятні складні ефіри і/або

(а2) пантотенову кислоту або її фізіологічно прийнятні солі; і

(б) щонайменше один альфа-симпатоміметичний засіб на основі імідазоліну або його фізіологічно прийнятну сіль.

**UA 111123 C2**



Даний винахід відноситься до галузі лікування ринітів.

Зокрема даний винахід відноситься до застосування пантотенолу (декспантенол) або пантотенової кислоти для зменшення системної резорбції альфа-симпатоміметиків на основі імідазоліну при місцевому, зокрема назальному, переважно інтраназальному застосуванні.

5 Крім того, даний винахід відноситься до комбінованого терапевтичного засобу у вигляді фармацевтичної композиції для застосування при місцевому, зокрема назальному, переважно інтраназальному лікуванні ринітів.

Наприкінці даний винахід відноситься до способу лікування ринітів за допомогою місцевого, зокрема назального, переважно інтраназального застосування.

10 Під ринітом (синонімічно принагідно також позначається як катаральний риніт, нежить або гострий нежить) в контексті даного винаходу зокрема розуміють гостре або хронічне запалення слизової оболонки носу, причому риніт зокрема може мати інфекційне, алергічне або псевдоалергічне походження. Частіше за все риніт з'являється в ході так званих застудних захворювань або грипозних інфекцій.

15 Поряд з розрізненням гострого риніту з одного боку і хронічного риніту з іншого боку також розрізняють різні форми риніту, наприклад, Rhinitis acuta, Rhinitis atrophicans, Rhinitis allergica, Rhinitis hypertrophica, Rhinitis medicamentosa, Rhinitis pseudomembranacea, Rhinitis sicca і Rhinitis vasomotorica.

20 Так званий гострий риніт (Rhinitis acuta), тобто звичайний нежить, як правило, представляє собою в цілому нешкідливе зараження слизової оболонки носу і тим самим інфекційний риніт, який може бути викликаний цілою низкою вірусів (зокрема риновірусів і/або аденовірусів); головною ознакою гострого риніту є так заний ніс, що тече і закладення носу внаслідок набряку слизової оболонки.

25 В сукупності відомо про більше ніж 200 "вірусів нежиті" як можливих ініціаторів вірусного риніту, які звичайно можуть зустрічатися в ході звичайної застуди. Однак в ході застуди, яка загалом починається з риніту, в цілому Rhinitis acuta зникає. Однак при нагоді іноді можна також дійти до хронізації, яка часто супроводжується збільшенням в об'ємі слизової оболонки в тому числі в області носової раковини з утрудненням носового дихання.

30 Стосовно подальших подробиць відносно поняття риніту зокрема може бути зроблене посилання на Pschyrembel, Medizinisches Worterbuch, 257-е видання, сс. 1331/1332, зокрема ключові слова: "Rhinitis", "Rhinitis allergica", "Rhinitis atrophicans", "Rhinitis hyperplastica", "Rhinitis pseudomembranacea", "Rhinitis sicca" і "Rhinitis vasomotorica".

35 Таким чином, оскільки існує безліч різних типів вірусів, які можуть викликати риніт, і тому що існує безліч причин виникнення риніту, то риніти, зокрема гострі риніти, в цілому можуть лікуватися не тільки причинно, а й симптоматично, переважно місцево, частіше за все із застосуванням симпатоміметичних засобів (синонімічно також позначаються як так звані "проти набрякові засоби" або "антиконгестанти"), переважно альфа-симпатоміметиків, таких як ксилометазолін і оксиметазолін або їх фізіологічно прийнятних солей.

40 Симпатоміметичні засоби внаслідок їх судинозвужувальних властивостей після локального відповідно місцевого застосування в носі приводять до зменшення набряку слизової оболонки носу і зниження постачання крові до носових судин. Зазвичай симпатоміметичні засоби діють через прямий або непрямий зв'язок з адренорецепторами, зокрема альфа-адренорецепторами. Симпатоміметичні засоби на основі похідних імідазоліну, зокрема ксило- або оксиметазолін, представляють собою безпосередньо діючі симпатоміметичні засоби, які викликають звуження гладких м'язів. В цілому існує ціла низка комерційних продуктів, які містять симпатоміметичні засоби, зокрема ксило- або оксиметазолін або їх фізіологічно прийнятні солі, зокрема їх гідрохлориди, як протинабрякову діючу речовину для лікування ринітів (наприклад, Olynth®, Nasenspray-ratiopharm®, Nasivin®Tonjo).

50 Однак проблематичним при застосуванні симпатоміметичних засобів зазначеного вище виду - поряд з висушуванням і набряком слизової оболонки - також є їх системна резорбція в організмі (і це незважаючи на абсолютно місцеве або локальне застосування) внаслідок проходження через слизову оболонку. Це може привести до обтягу вальних побічних дій, тому що судинозвужувальна дія не обмежується виключно носовими судинами. Таким чином при надлишковій системній резорбції симпатоміметичних засобів в організмі можна отримати головний біль, безсоння, стомленість, порушення зору й алергічні реакції. Крім того, надлишкова системна резорбція симпатоміметичних засобів, зокрема ксило-або оксиметазоліну, внаслідок викликаного завдяки цьому звуження судин може серйозно вплинути на серцево-судинну систему, тому що зменшений потік крові повинний бути компенсований: серед іншого можна спричинити загальне підвищення кров'яного тиску, а також привести до тахікардії. Рівним чином шкідливим є те, якщо симпатоміметичні засоби внаслідок системного

розповсюдження в кінцівках, тобто від тулуба досягають більш віддалених і тим самим менше постачуваних кров'ю частин тіла, таких як пальці руки, пальці стопи, підборіддя і кисті й там викликають звуження судин у вже природно малопостачуваних кров'ю частин тіла.

Тому симпатоміметичні засоби зазначеного вище виду повинні вводитися також місцево у дуже незначних дозах, щоб виключити системну резорбцію у значних кількостях, тому що - як вже було наведено вище - при місцевому або інтраназальному застосуванні симпатоміметичних засобів завжди також доходить до певної системної резорбції внаслідок проходження через слизову оболонку носу. Через це не завжди можливо застосовувати кількості, необхідні для оптимальної терапевтичної дії.

Тому задача, що лежить в основі даного винаходу, полягає в тому, щоб надати придатну для місцевого, зокрема назального, переважно інтраназального застосування, зокрема для лікування ринітів, композицію, зокрема фармацевтичну композицію, яка щонайменше значно уникає представлених вище недоліків з рівня техніки або ж принаймні послаблює, зокрема спричиняє незначну системну резорбцію симпатоміметичних засобів, зокрема окси- або ксилотметазоліну, при місцевому або локальному застосуванні.

Для вирішення зазначеної вище задачі у даному винаході пропонується -згідно з першим аспектом даного винаходу - застосування пантотенолу (декспантенол) або пантотенової кислоти для зменшення системної резорбції альфа-симпатоміметичного засобу на основі імідазоліну при місцевому, зокрема назальному, переважно інтраназальному застосуванні, за п. 1; інші, зокрема переважні варіанти здійснення застосування відповідно до винаходу є об'єктом відповідних залежних пунктів формули винаходу.

Далі даний винахід відноситься до - згідно з другим аспектом даного винаходу - пантотенолу для застосування при профілактичному або лікувальному лікуванні ринітів згідно з відповідними незалежними пунктами формули винаходу.

Далі даний винахід відноситься до - згідно з третім аспектом даного винаходу — комбінованого терапевтичного засобу для застосування при місцевому, зокрема назальному, переважно інтраназальному лікуванні ринітів згідно з відповідним незалежним пунктом формули винаходу.

Наприкінці даний винахід відноситься до - згідно з четвертим аспектом даного винаходу - способу відповідно до винаходу лікування ринітів згідно з відповідним незалежним пунктом формули винаходу, що стосується способу.

Само собою зрозуміло в наступних варіантах виконання, що форми здійснення, форми виконання, переваги тощо, які в подальшому з метою уникнути повторень здійснені тільки для одного аспекту винаходу, звичайно також відповідним чином розповсюджуються відносно інших аспектів даного винаходу, хоча це і не потребує окремого згадування.

У всіх зазначених в подальшому відносних відповідно процентних віднесеннях до ваги даних, зокрема зазначеннях кількості, надалі слід звертати увагу на те, що в контексті даного винаходу вони вибираються спеціалістом в даній галузі техніки таким чином, що в сумі з включенням всіх компонентів відповідно складових частин, зокрема як визначено нижче, вони постійно доповнюються відповідно підсумовуються до 100 % відповідно 100 мас. %; це само собою зрозуміло для спеціаліста в даній галузі техніки.

Що стосується всього іншого, то спеціаліст в даній галузі техніки -орієнтований на галузь застосування або обумовлений поодиноким випадком -може відхилитися від наведених надалі вагових, кількісних даних і параметрів діапазону, не виходячи за межі даного винаходу.

До того ж вважається, що всі зазначені надалі значення - відповідно данні параметрів або тому подібні в принципі можуть бути встановлені відповідно визначені нормованими відповідно стандартизованими або чітко зазначеними способами визначення або в іншому випадку спеціалістом в даній галузі техніки відомими способами визначення відповідно вимірювання.

З урахуванням наведеного вище, тепер даний винахід надалі буде пояснений більш докладно.

Таким чином, об'єктом даного винаходу - згідно з першим аспектом даного винаходу - є застосування (а) (а1) пантотенолу (декспантенол) або його фізіологічно прийнятних складних ефірів і/або (а2) пантотенової кислоти або її фізіологічно прийнятних солей разом і/або в комбінації з (б) щонайменше одним альфа-симпатоміметичним засобом на основі імідазоліну або його фізіологічно прийнятними солями для зменшення системної резорбції альфа-симпатоміметичного засобу на основі імідазоліну при місцевому, зокрема назальному, переважно інтраназальному застосуванні, зокрема при лікуванні ринітів, або для виготовлення лікарського засобу для лікування ринітів за допомогою місцевого, зокрема назального, переважно інтраназального застосування.

Іншими словами об'єктом даного винаходу є застосування (а) (аі) пантотенолу (декспантенолу) або його фізіологічно прийнятних складних ефірів або (а2) пантотенової кислоти або її фізіологічно прийнятних солей для зменшення системної резорбції альфа-симпатоміметичного засобу на основі імідазоліну при місцевому, зокрема назальному, переважно інтраназальному застосуванні одного лікарського засобу, що містить щонайменше один альфа-симпатоміметичний засіб на основі імідазоліну, зокрема при лікуванні ринітів або при виготовленні лікарського засобу для лікування ринітів, причому (а) (аі) пантотенон (декспантенол) або його фізіологічно прийнятні складні ефіри і/або (а2) пантотенову кислоту або її фізіологічно прийнятні солі вводять разом і/або в комбінації з (б) альфа-симпатоміметичним засобом на основі імідазоліну або його фізіологічно прийнятними солями.

Згідно з винаходом також передбачено, що (а) (аі) пантотенон (декспантенол) або його фізіологічно прийнятні складні ефіри і/або (а2) пантотенову кислоту або її фізіологічно прийнятні солі готують для введення разом і/або в комбінації з (б) альфа-симпатоміметичним засобом на основі імідазоліну або його фізіологічно прийнятними солями.

В контексті даного винаходу було повністю несподіваним, що завдяки додатковому застосуванню пантотенолу (декспантенол) і/або пантотенової кислоти може бути значно знижена системна резорбція симпатоміметичних засобів, зокрема симпатоміметичних засобів на основі імідазоліну, у кровообіг при місцевому, зокрема назальному, переважно інтраназальному застосуванні в межах лікування ринітів. Однак крім того, виявилось несподіваним, що симпатоміметичний засіб при місцевій ефективності - тобто приймаючи до уваги його судинозвужувальну дію або дію, що зменшує набряк слизової оболонки носу - також при застосуванні передбачених відповідно до винаходу і порівняно великих кількостей пантотенолу або пантотенової кислоти не піддається ушкодженню. До цього часу було тільки відомо, що пантотенон або пантотенова кислота при сумісному назальному або інтраназальному застосуванні з симпатоміметичними засобами, зокрема симпатоміметичними засобами на основі імідазоліну, протидіє тільки висушуванню слизової оболонки носу, що виникає внаслідок введення симпатоміметичних засобів.

Іншими словами в контексті даного винаходу пантотенон або пантотенову кислоту застосовують у повністю новому виді застосування, а саме щоб в значній мірі зменшити небажану системну резорбцію симпатоміметичних засобів, зокрема симпатоміметичних засобів на основі імідазоліну, при їх місцевому або локальному (наприклад інтраназальному) застосуванні у кровообіг, причому оптимізація такого роду передбачає нове узгоджене одне з іншим кількісне співвідношення застосованих компонентів і спрямована на новий склад з принципом дії нового типу.

Тому що, як було несподівано виявлено заявником в межах клінічних досліджень, сумісне застосування пантотенолу або пантотенової кислоти разом з симпатоміметичними засобами, такими як наприклад ксилометазолін і/або оксиметазолін або їх солі, при локальному або місцевому (зокрема інтраназальному) застосуванні симпатоміметичних засобів приводить до запобігання або значного зменшення системної резорбції застосовуваних симпатоміметичних засобів, яка в іншому випадку завжди спостерігається в результаті проходження через слизову оболонку носа; завдяки спеціальному узгодженню кількісних співвідношень можна також ефективно запобігти або щонайменше обмежити системну резорбцію місцево застосовного симпатоміметичного засобу.

Перевага зменшеної системної резорбції симпатоміметичних засобів зокрема полягає в тому, що судинозвужувальна дія не розповсюджується на серцево-судинну систему і запобігають побічним діям, таким як гіпертензія, тахікардія або знижений кровообіг у периферійних частинах тіла.

Як також показують здійснені заявником і надалі докладно наведені приклади виконання, зазначені вище дії пояснюються цілеспрямованим і оптимізованим застосуванням пантотенолу або пантотенової кислоти в комбінації з симпатоміметичними засобами, зокрема симпатоміметичними засобами на основі імідазоліну, при назальному, переважно інтраназальному застосуванні в межах лікування ринітів. Зокрема в зв'язку з цим уже в цьому місці робиться посилання на здійснені заявником приклади виконання, які значуще підтверджують наведений вище ефект.

Що стосується застосування відповідно до винаходу, то його можна здійснювати різними способами; для кращого розуміння переважні варіанти виконання представлені нижче.

Що стосується компонента (а), то як правило його вибирають з пантотенолу (декспантенол) або його фізіологічно прийнятних складних ефірів і переважно він представляє собою пантотенон (декспантенол).

Згідно з винаходом виявилось особливо вигідним, якщо компонент (б) або альфа-симпатоміметичний засіб на основі імідазоліну вибирають з ксилометазоліну або оксиметазоліну, зокрема у формі їх фізіологічно прийнятних солей, особливо переважно у формі їх гідрохлоридних солей.

5 Згідно з одним особливо переважним варіантом здійснення компонент (б) або альфа-симпатоміметичний засіб на основі імідазоліну представляє собою ксилометазолін, зокрема у формі його фізіологічно прийнятних солей, особливо переважно у формі його гідрохлоридної солі (ксилометазоліну гідрохлорид).

10 Згідно з винаходом також передбачена комбінація компонента (а) і компонента (б), щоб запобігти або щонайменше зменшити системну резорбцію компонента (б) при місцевому або локальному застосуванні.

При цьому в контексті даного винаходу переважно, якщо (а) пантотенол (декспантенол) або його фізіологічно прийнятні складні ефіри застосовують разом і/або в комбінації з (б) щонайменше одним альфа-симпатоміметичним засобом на основі імідазоліну з групи ксилометазоліну і/або оксиметазоліну або їх фізіологічно прийнятних солей, особливо

15 переважно у формі їх гідрохлоридних солей і/або готують для введення.  
Зокрема в межах застосування відповідно до винаходу може бути передбачено, що (а) пантотенол (декспантенол) або його фізіологічно прийнятні складні ефіри, переважно пантотенол (декспантенол), застосовують і/або готують для введення разом і/або в комбінації з

20 (б) ксилометазоліном або його фізіологічно прийнятними солями, особливо переважно у формі його гідрохлоридної солі (ксилометазоліну гідрохлорид). В межах застосування відповідно до винаходу саме виявилось, що знижувальна резорбцію дія пантотенолу або пантотенової кислоти відносно симпатоміметичних засобів зокрема виникає при застосуванні в комбінації з симпатоміметичними засобами на основі імідазоліну, переважно ксилометазоліном.

25 При цьому, як правило, згідно з винаходом передбачено, що компонент (а) з одного боку і компонент (б) з іншого боку знаходяться у сумісній композиції, зокрема фармацевтичній композиції або лікарському засобі. Однак рівним чином може бути передбачено, що компонент (а) з одного боку і компонент (б) з іншого боку знаходяться у просторово розділених композиціях, але в такому випадку застосовують функціонально пов'язано або з

30 функціональною взаємодією (наприклад у безпосередній часовій послідовності). Однак згідно з винаходом переважно, якщо компонент (а) з одного боку і компонент (б) з іншого боку знаходяться в сумісній композиції, тому що це забезпечує надійне сумісне застосування обох компонентів (а) і (б).

Іншими словами в контексті даного винаходу загалом звичайним є те, що названі вище

35 компоненти (а) і (б) знаходяться в сумісній композиції, такий як наприклад, комбінований препарат. Однак в принципі також можливо (хоча також і менш переважно), що компонент (а) з одного боку і компонент (б) з іншого боку знаходяться в окремих, зокрема просторово розділених одна від іншої композиціях в межах одного набору. Для бажаної дії саме більш

40 вирішальним є те, що обидва компоненти застосовують функціонально зв'язаними, зокрема з незначною часовою різницею один від іншого. При цьому також не є вирішальним, чи компоненти знаходяться в сумісній композиції або застосовуються з окремих композицій - хоча сумісна композиція компонентів (а) і (б) представляє більш надійну форму застосування.

У зв'язку із застосуванням або введенням пантотенолу або пантотенової кислоти згідно з

45 винаходом переважно, якщо компонент (а), переважно у формі пантотенолу (декспантенол), вводять у разовій дозі в межах від 0,1 мг до 50 мг, зокрема в межах від 0,5 мг до 25 мг, переважно в межах від 1 мг до 20 мг, переважно в межах від 2,5 мг до 10 мг, особливо

50 переважно в межах від 4 мг до 8 мг, або коли компонент (а), переважно у формі пантотенолу (декспантенол), готують для введення у разовій дозі в межах від 0,1 мг до 50 мг, зокрема в межах від 0,5 мг до 25 мг, переважно в межах від 1 мг до 20 мг, переважно в межах від 2,5 мг до

10 мг, особливо переважно в межах від 4 мг до 8 мг. Що стосується зазначених вище разових

55 доз, то до того ж згідно з винаходом є загальноприйнятим, що вводять від 2 до 10 разових доз на добу, зокрема від 3 до 5 разових доз на добу, переважно розподілених протягом дня, або що компонент (а), переважно у формі пантотенолу (декспантенол), готують для введення у від 2 до

10 разових доз на добу, зокрема від 3 до 5 разових доз на добу, переважно розподілених

60 протягом дня.

Що стосується введення симпатоміметичного засобу, то в контексті даного винаходу

переважно, коли компонент (б), переважно у формі ксилометазоліну і/або оксиметазоліну або їх

фізіологічно прийнятних солей, особливо переважно у формі гідрохлориду ксилометазоліну,

60 вводять у разовій дозі в межах від 0,001 мг до 10 мг, зокрема в межах від 0,01 мг до 5 мг,

переважно в межах від 0,05 мг до 2 мг, переважно в межах від 0,08 мг до 1 мг, особливо

переважно в межах від 0,1 мг до 0,8 мг, або коли компонент (б), переважно у формі ксилометазоліну і/або оксиметазоліну або їх фізіологічно прийнятних солей, особливо переважно у формі гідрохлориду ксилометазоліну, готують для введення у разовій дозі в межах від 0,001 мг до 10 мг, зокрема в межах від 0,01 мг до 5 мг, переважно в межах від 0,05 мг до 2 мг, переважно в межах від 0,08 мг до 1 мг, особливо переважно в межах від 0,1 мг до 0,8 мг. У зв'язку з описаними вище разовими дозами симпатоміметичного засобу в контексті даного винаходу передбачено, що як правило вводять від 2 до 10 разових доз на добу, зокрема від 3 до 5 разових доз на добу, переважно розподілених протягом дня, або що компонент (б), переважно у формі ксилометазоліну і/або оксиметазоліну або їх фізіологічно прийнятних солей, особливо переважно у формі гідрохлориду ксилометазоліну, готують для введення у від 2 до 10 разових доз на добу, зокрема від 3 до 5 разових доз на добу, переважно розподілених протягом дня.

До того ж для достатньої дії з одного боку і зменшеної або зниженої системної резорбції симпатоміметичного засобу з іншого боку в межах застосування відповідно до винаходу виявилось, що зокрема важливим є кількісне співвідношення компонента (а) до компонента (б). У зв'язку з цим переважно, коли компонент (а) застосовують разом і/або в комбінації з компонентом (б) у ваговому співвідношенні компонента (а) до компонента (б) в межах від 10: 1 до 1.000: 1, зокрема від 15: 1 до 500: 1, переважно від 20: 1 до 250: 1, переважно від 25: 1 до 200: 1, особливо переважно від 30: 1 до 175: 1, найбільш переважно від 40: 1 до 150: 1, ще більш переважно від 45: 1 до 125: 1, або коли компонент (а) разом і/або в комбінації з компонентом (б) готують для введення у ваговому співвідношенні компонента (а) до компонента (б) в межах від 10: 1 до 1.000: 1, зокрема 15: 1 до 500: 1, переважно 20: 1 до 250: 1, переважно 25: 1 до 200: 1, особливо переважно 30: 1 до 175: 1, найбільш переважно 40: 1 до 150: 1, ще більш переважно 45: 1 до 125: 1.

Завдяки зазначеним вище кількостям і кількісним співвідношенням рівним чином гарантують ефективність дії і зменшення резорбції. Тим не менше не виключається, що спеціаліст в даній галузі техніки обумовлений поодиноким випадком або орієнтований на галузь застосування або може відхилитися від зазначених вище діапазонів значень, не виходячи за межі даного винаходу.

Кількість застосовного компонента (а) в межах застосування відповідно до винаходу може варіюватися в широкому діапазоні. Для того, щоб забезпечити достатню дію компонента (а) при його застосуванні, як правило передбачається, що компонент (а) введений в композицію, зокрема фармацевтичну композицію або лікарський засіб або приймають в композиції, зокрема фармацевтичній композиції або лікарському засобі, причому композиція, в перерахунку на композицію, містить компонент (а) в кількості від 0,01 до 10 мас. %, зокрема від 0,1 до 9 мас. %, переважно від 0,5 до 8 мас. %, переважно від 1 до 7 мас. %, особливо переважно від 2 до 6 мас. %, найбільш переважно 3 до 6 мас. %.

Якщо вищезгадані кількісні діапазони значно перевищують, то слизова оболонка носу - при цьому не бажаючи бути обмеженими цією теорією - покривається або нашаровується пантотенолом або пантотеновою кислотою таким чином, що не може відбутися зв'язування симпатоміметичних засобів, зокрема симпатоміметичних засобів на основі імідазоліну, з цільовими рецепторами, тому що дифузія крізь оболонку до рецепторів є неможливою або можлива, але погана. Однак якщо вищезгадані кількості перевищують, то не може бути гарантована дія, що знижує резорбцію, тому що - при цьому рівним чином не бажаючи бути обмеженими цією теорією - симпатоміметичні засоби повністю безперешкодно можуть дифундувати у системний кровообіг. У зв'язку з цим уже в цьому місці робиться посилання на приклади виконання згідно з винаходом.

Рівним чином кількість компонента (б) також може варіюватися в широкому діапазоні. В межах застосування відповідно до винаходу, як правило передбачено, що компонент (б) введений в композицію, зокрема фармацевтичну композицію або лікарський засіб або приймають в композиції, зокрема фармацевтичній композиції або лікарському засобі, причому композиція, в перерахунку на композицію, містить компонент (б) в кількості від 0,001 до 2 мас. %, зокрема від 0,005 до 1,5 мас. %, переважно від 0,01 до 1,2 мас. %, переважно від 0,02 до 1,0 мас. %, особливо переважно від 0,03 до 0,5 мас. %, найбільш переважно від 0,04 до 0,2 мас. %.

Як вже було описано вище, компонент (а) і компонент (б) в принципі можуть знаходитися в одній сумісній композиції або окремо один від іншого в окремих композиціях. Однак переважно, коли компонент (а) і компонент (б) застосовують виходячи з сумісної композиції. Зокрема у такий спосіб можна уникнути помилок з дозуванням, коли обидва компоненти знаходяться в сумісній композиції, тому що можна забезпечити, що компонент (а) і компонент (б) завжди

застосовують в оптимальному і оптимізованому згідно з винаходом кількісному співвідношенні один до іншого. Таким чином, як правило в межах застосування відповідно до винаходу передбачено, що компонент (а) і компонент (б) введені в сумісну композицію, зокрема сумісну фармацевтичну композицію або сумісний лікарський засіб або що компонент (а) і компонент (б) приймають в сумісній композиції, зокрема фармацевтичній композиції або лікарському засобі.

До того ж в межах застосування відповідно до винаходу є переважним, коли компонент (а) застосовують і/або готують для введення разом і/або в комбінації з компонентом (б) як (сумісну) водну композицію і/або в одній (сумісній) водній композиції. Згідно з винаходом також може бути передбачено, що компонент (а) разом і/або в комбінації з компонентом (б) застосовують водним і/або готують для введення, зокрема у формі (сумісного) водного розчину або (сумісної) водної солюбілізації.

Переважно компонент (а) застосовують і/або готують для введення разом і/або в комбінації з компонентом (б) як водну систему, зокрема як водну однофазну систему, переважно як водний розчин або водну солюбілізацію. У зв'язку з цим рівним чином може бути передбачено, що компонент (а) застосовують і/або готують для введення разом і/або в комбінації з компонентом (б) з наповнювачем або носієм на водній основі. Крім того може бути передбачено, що компонент (а) застосовують і/або готують для введення разом і/або в комбінації з компонентом (б) у вигляді прозорого, безбарвного водного розчину.

Приймаючи до уваги стабілізацію компонентів (а) і (б) у розчині або солюбілізації, насамперед враховуючи довготривалу стабільність або стабільність при зберіганні, виявилось як особливо вигідним дотримання дуже вузького рН-режиму в межах від 5,0 до 6,2, зокрема також без додаткового застосування стабілізаторів або консервантів. Так в межах застосування відповідно до винаходу є особливо вигідним, коли компонент (а) разом і/або в комбінації з компонентом (б) застосовують або готують для введення в систему, зокрема композиції, переважно фармацевтичній композиції або лікарському засобі, зі значенням рН в межах від 5,0 до 6,2, зокрема в межах від 5,0 до 6,0, переважно в межах від 5,1 до 6,0, переважно в межах від 5,2 до 5,9. Як показують попередні варіанти здійснення таким чином зокрема завдяки дотриманню злегка кислого значення рН можна досягти особливо ефективної стабілізації обох застосовуваних компонентів (а) і (б). Зокрема завдяки зазначеному вище злегка кислому діапазону рН запобігають гідролітичному розщепленню компонентів (а) і (б), що проявляється в особливо гарній стабільності при зберіганні.

Відповідно до винаходу в контексті даного винаходу визначення відповідно вимірювання значення рН здійснюється спеціалістом в даній галузі техніки відомими по собі відповідно звичними або ж стандартизованими методами, зокрема при 20 °C й атмосферному тиску (1.013,25 мбар). Як відомо, так зване значення рН позначається безрозмірною числовою мірою, яка відповідно до DIN 19260: 1971-03 визначається як негативний десятичний логарифм активності іонів водню. В контексті даного винаходу зазначення значення рН зокрема відносяться до методу визначення згідно з DIN 19266: 2000-01, який замінює більш давній DIN 19266: 1979-08. Стосовно подальших подробиць стосовно поняття значення рН і його вимірювання й визначення зокрема можна зробити посилання на ROMPP Lexikon Chemie, 10-е видання, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart/New York, том 4, 1998, ee. від 3230 до 3232, ключове слово: "рН", а також на реферовані там літературні джерела, причому загальне назване вище місце з літературного джерела разом з реферованими там літературними джерелами тим самим включені як посилання.

У зв'язку зі стабілізацією застосовуваних компонентів (а) і (б) крім того важливим є те, який вид буферної системи застосовують. Так в межах застосування відповідно до винаходу переважно, коли для встановлення і/або підтримання постійним значення рН композиції, переважно фармацевтичної композиції або лікарського засобу, застосовують щонайменше одну хімічну буферну систему, зокрема буферну сіль (солі). Стосовно поняття хімічного буфера або буферної системи зокрема можна зробити посилання на ROMPP Lexikon Chemie, 10-е видання, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart/New York, том 5, 1998, ee. 3618/3619, ключове слово: "Буфер", а також на реферовані там літературні джерела, тим самим відповідний вміст яких включений як посилання.

В цьому контексті зокрема може бути передбачено, що як хімічну буферну систему переважно застосовують дигідрофосфатну/моногідрофосфатну буферну систему (" $\text{H}_2\text{PO}_4\text{HPO}_4^{2-}$ "-буфер (система)» відповідно "фосфатний буфер (система)»; зокрема лужну дигідрофосфатну/лужну моногідрофосфатну буферну систему.

При цьому виявилось як особливо вигідним, коли застосовують дигідрофосфатну/моногідрофосфатну буферну систему з молярним співвідношенням дигідрофосфат/моногідрофосфат більше 5:1, зокрема в межах від 5: 1 до 110: 1, особливо

переважно в межах від 6: 1 до 105: 1, найбільш переважно в межах від 7: 1 до 100: 1, або коли композиція, переважно фармацевтична композиція або лікарський засіб містить дигідрофосфатну/моногідрофосфатну буферну систему з молярним співвідношенням дигідрофосфат/моногідрофосфат більше 5:1, зокрема в межах від 5: 1 до 110: 1, особливо

5 переважно в межах від 6: 1 до 105: 1, найбільш переважно в межах від 7: 1 до 100: 1. Як продемонстрували проведені заявником дослідження стосовно стабільності, фосфатна буферна система подібного роду спричиняє надійну довготривалу стабілізацію компонентів (а) і (б) також протягом декількох місяців і навіть років.

До того ж приймаючи до уваги додаткову стабілізацію або запобігання росту мікроорганізмів

10 згідно з винаходом може бути передбачено, що введення компонентів (а) і (б) здійснюють разом і/або в комбінації з (в) щонайменше одним консервантом і/або дезінфекційним засобом. Рівним чином може бути передбачено, що компоненти (а) і (б) готують для введення разом і/або в комбінації з (в) щонайменше одним консервантом і/або дезінфекційним засобом. Зрештою дослідження, проведені заявником, несподіваним чином показали, що додаткова наявність

15 консерванту або дезінфекційного засобу, зокрема на основі хлориду бензалконію, сприяє подальшому зменшенню системної резорбції симпатоміметичного засобу для локального або місцевого введення; подібний ефект додатково застосовуваного консерванту або дезінфекційного засобу був повністю неочікуваним і непередбачуваним.

У зв'язку з цим як правило передбачено, що компоненти (а), (б) і (в) введені або знаходяться

20 в сумісній композиції, зокрема фармацевтичній композиції або лікарському засобі, або приймають в сумісній композиції, зокрема фармацевтичній композиції або лікарському засобі.

Що особливо стосується застосування консерванту або дезінфекційного засобу як компонента (в), то в межах застосування відповідно до винаходу є переважним, коли консервант або дезінфекційний засіб вибраний з групи (i) хлоридів алкілбензилдиметиламонію, зокрема хлоридів  $C_8$ - $C_{18}$ -алкілбензилдиметиламонію, і сумішей різних хлоридів алкілбензилдиметиламонію, переважно хлориду бензалконію, (ii) складних ефірів пара-гідроксибензойної кислоти і сумішей різних складних ефірів пара-гідроксибензойної кислоти, переважно Ніра-ефірів, (iii) хлоргексидину, а також комбінацій зазначених вище сполук і особливо переважно хлориду бензалконію. То ж в межах застосування відповідно до винаходу

30 заявником несподівано було виявлено, що додаткове застосування консервантів або дезінфекційних засобів, зокрема бензалконію хлориду, дія компонентів (а) і (б) ще більше підсилюється. Зокрема застосування консервантів або дезінфекційних засобів пов'язано з перевагою, що на основі дезінфекційного ефекту підтримується дія компонентів (а) і (б) і крім того ефективним чином пригнічується ріст мікроорганізмів - як при зберіганні, так і після нанесення на слизову оболонку.

Застосовувана кількість компонента (в), зокрема бензалконію хлориду, рівним чином є змінюваною. Зокрема може бути передбачено, що компонент (в), переважно у формі бензалконію хлориду, вводять у разовій дозі в межах від 0,001 мг до 5 мг, зокрема в межах від 0,005 мг до 2 мг, переважно в межах від 0,01 мг до 1 мг, або коли компонент (в), переважно у

40 формі бензалконію хлориду, готують для введення у разовій дозі в межах від 0,005 мг до 2 мг, переважно в межах від 0,01 мг до 1 мг; при цьому можна вводити зокрема від 2 до 10 разових доз на добу, зокрема від 3 до 5 разових доз на добу, переважно розподілених протягом дня. Іншими словами при цьому зокрема може бути передбачено, що компонент (в), переважно у формі бензалконію хлориду, готують для введення у від 2 до 10 разових доз на добу, зокрема

45 від 3 до 5 разових доз на добу, переважно розподілених протягом дня.

Крім того, в контексті даного винаходу є загальноприйнятним, що компонент (в) введений в композицію, зокрема фармацевтичну композицію або лікарський засіб або що компонент (в) приймають в композиції, зокрема фармацевтичній композиції або лікарському засобі, причому композиція, в перерахунку на композицію, містить компонент (в) в кількості від 0,001 до 10

50 мас. %, зокрема від 0,005 до 5 мас. %, переважно від 0,01 до 2 мас. %, переважно від 0,01 до 1 мас. %, особливо переважно від 0,01 до 0,5 мас. %. У цьому випадку також переважно композиція містить компоненти (а), (б) і (в).

Таким чином в контексті даного винаходу зокрема є вигідним, коли компоненти (а), (б) і (в) введені або знаходяться в сумісній композиції, зокрема сумісній фармацевтичній композиції або

55 сумісному лікарському засобі і/або вводять в сумісну композицію, зокрема сумісну фармацевтичну композицію або сумісний лікарський засіб.

Як рівним чином було несподівано винайдено заявником, глікозаміноглікани, зокрема гіалуронова кислота або її солі, можуть також підтримувати дію решти компонентів, зокрема пантотенолу або пантотенової кислоти. Крім того, зазначені вище глікозаміноглікани, переважно

60 гіалуронова кислота, можуть сприятливо діяти відносно послаблення інфекцій і запалень

слизової оболонки носу - ймовірно виходячи з їх здатності зв'язувати великі кількості рідини - і згодом викликати прискорення регенерації запаленої тканини. До того ж глікозаміноглікани, зокрема гіалуронова кислота або її солі, разом з компонентом (а) сприяють подальшому зменшенню або зниженню небажаної системної резорбції симпатоміметичних засобів при місцевому або локальному застосуванні.

У зв'язку з цим в контексті даного винаходу виявилось сприятливим, коли введення компонентів (а) і (б) і за вибором (в) здійснюють разом і/або в комбінації з (г) щонайменше одним переважно кислим глікозаміногліканом або його фізіологічно прийнятними солями або похідними, зокрема гіалуроною кислотою або її фізіологічно прийнятними солями або що компоненти (а) і (б) і за вибором (в) готують для введення разом і/або в комбінації з (г) щонайменше одним переважно кислим глікозаміногліканом або його фізіологічно прийнятними солями або похідними, зокрема гіалуроною кислотою або її фізіологічно прийнятними солями. При цьому зокрема є вигідним, коли компоненти (а), (б), (в) і (г) введені або знаходяться в сумісній композиції, зокрема сумісній фармацевтичній композиції або сумісному лікарському засобі і/або вводять в сумісній композиції, зокрема сумісній фармацевтичній композиції або сумісному лікарському засобі.

Що стосується застосовуваних кількостей зазначених вище глікозаміногліканів, то вони також можуть варіюватися у широкому діапазоні. Зокрема в межах застосування відповідно до винаходу може бути передбачено, що компонент (г) введений в композицію, зокрема фармацевтичну композицію або лікарський засіб і/або компонент (г) приймають в композиції, зокрема фармацевтичній композиції або лікарському засобі, причому композиція, в перерахунку на композицію, містить компонент (г) в кількості від 0,0001 до 10 мас. %, зокрема від 0,001 до 5 мас. %, переважно від 0,01 до 2 мас. %.

В контексті даного винаходу далі може бути передбачено, що застосування компонентів (а) і (б) і за вибором (в) і/або (г) здійснюють разом і/або в комбінації з (д) ектоїном або щонайменше одним похідним ектоїну, зокрема гідроксиектоїном або що компоненти (а) і (б) і за вибором (в) і/або (г) готують для введення разом і/або в комбінації з (д) ектоїном або щонайменше одним похідним ектоїну, зокрема гідроксиектоїном. У зв'язку з цим зокрема може бути передбачено, що компоненти (а) і (б) а також за вибором (в) і/або за вибором (г) і компонент (д) введені або знаходяться в сумісній композиції, зокрема сумісній фармацевтичній композиції або сумісному лікарському засобі і/або застосовують в сумісній композиції, зокрема сумісній фармацевтичній композиції або сумісному лікарському засобі.

Тому, як було несподівано винайдено заявником, застосування ектоїну або похідних ектоїну, приймаючи до уваги прискорення регенерації запаленої і/або ушкодженої слизової оболонки носу, як це часто виникає внаслідок ринітів, має перевагу. Також ектоїн або похідні ектоїну підтримують зменшення системної резорбції симпатоміметичних засобів при місцевому або локальному застосуванні.

Застосовувана кількість варіюється в широкому діапазоні. Звичайно в контексті даного винаходу передбачено, що компонент (д) введений в композицію, зокрема фармацевтичну композицію або лікарський засіб і/або компонент (д) застосовують в композиції, зокрема фармацевтичній композиції або лікарському засобі, причому композиція, в перерахунку на композицію, містить компонент (д) в кількості від 0,0001 до 10 мас. %, зокрема 0,001 до 5 мас. %, переважно 0,01 до 2 мас. %.

Крім того в межах застосування відповідно до винаходу може бути передбачено, що застосування компонентів (а) і (б) і за вибором (в), (г) і/або (д) здійснюють разом і/або в комбінації з (е) хлоридом натрію або що компоненти (а) і (б) і за вибором (в), (г) і/або (д) готують для введення разом і/або в комбінації з (е) хлоридом натрію. Також у зв'язку з цим є звичайним, що компоненти (а) і (б) а також за вибором (в), (г) і/або (д) і компонент (е) введені або знаходяться в сумісній композиції, зокрема сумісній фармацевтичній композиції або сумісному лікарському засобі і/або застосовують в сумісній композиції, зокрема сумісній фармацевтичній композиції або сумісному лікарському засобі. Хлорид натрію зокрема сприяє зволоженню слизової оболонки носу і тим самим прискоренню регенерації запаленої слизової оболонки носу.

Що стосується кількості застосовуваного хлориду натрію, то вона може варіюватися в широкому діапазоні. Зокрема згідно з винаходом може бути передбачено, що компонент (е) введений в композицію, зокрема фармацевтичну композицію або лікарський засіб і/або що компонент (е) приймають в композиції, зокрема фармацевтичній композиції або лікарському засобі, причому композиція, в перерахунку на композицію, містить компонент (д) в кількості від 0,001 до 5 мас. %, зокрема 0,01 до 2 мас. %, переважно 0,1 до 1 мас. %.

Далі згідно з винаходом може бути передбачено, що компонент (а) разом і/або в комбінації з компонентом (б) застосовують або готують для введення з щонайменше одним іншим інгредієнтом. У зв'язку з цим є особливо переважним, коли інші інгредієнти вибирають з групи допоміжних речовин для полегшення переробки, стабілізаторів, емульгаторів, антиоксидантів, регуляторів вологості, загусників, антисептиків, барвників, ароматизаторів, запашних речовин, віддушок, наповнювачів, зв'язувальних речовин, змочувальних агентів, вітамінів, мікроелементів, мінеральних речовин, харчових мікроелементів і/або ефірних олій, а також їх комбінацій.

Крім того в контексті даного винаходу було виявлено, що завдяки встановленню осмотичності у визначеному діапазоні забезпечують гарну сумісність зі слизовими оболонками носу. Осмотичність - як показують наступні варіанти здійснення - може варіюватися у широкому діапазоні. Згідно з винаходом виявилось сприятливим, коли всі діючі речовини і/або інгредієнти, зокрема компоненти (а) і (б) і за вибором (в), (г), (д) і/або (є), введені і/або застосовують переважно в сумісній композиції, зокрема сумісній фармацевтичній композиції або сумісному лікарському засобі, причому композиція має осмотичність в межах від 300 до 600 мосмоль/кг, зокрема в межах від 310 до 550 мосмоль/кг, переважно в межах від 300 до 525 мосмоль/кг, переважно в межах від 325 до 510 мосмоль/кг, особливо переважно в межах від 350 до 500 мосмоль/кг.

До того ж в контексті даного винаходу є переважним, коли всі діючі речовини і/або інгредієнти, зокрема компоненти (а) і (б) і за вибором (в), (г), (д) і/або (є), введені і/або застосовують в одній переважно сумісній композиції, зокрема сумісній фармацевтичній композиції або сумісному лікарському засобі, причому композиція при температурі у 20 °C і під тиском у 1.013,25 мбар має відносну густину, в перерахунку на чисту воду, в межах від 1,001 до 1,2, зокрема в межах від 1,005 до 1,15, переважно в межах від 1,005 до 1,105.

Крім того, застосовувані компоненти, зокрема компоненти (а) і (б), в межах застосування відповідно до винаходу при нормальних умовах є стабільними протягом виключно тривалого періоду часу, зокрема стабільними при зберіганні. Так згідно з винаходом є звичайним, що всі діючі речовини і/або інгредієнти, зокрема компоненти (а) і (б) і за вибором (в), (г), (д) і/або (є), введені і/або застосовують в одній переважно сумісній композиції, зокрема сумісній фармацевтичній композиції або сумісному лікарському засобі, причому композиція при температурах в межах від 20 °C до 50 °C, під тиском у 1.013,25 мбар і при відносній вологості в межах від 50 % до 90 % щонайменше 6 місяців, зокрема щонайменше 12 місяців, переважно щонайменше 24 місяці, переважно щонайменше 36 місяців, є стабільною, зокрема стабільною при зберіганні.

Таким чином, як показують наведені вище варіанти здійснення, в межах застосування відповідно до винаходу всі діючі речовини і/або інгредієнти, зокрема пантотенол або пантотенова кислота, а також симпатоміметичний засіб на основі імідазоліну, відрізняються чудовою стабільністю або виключно низьким вмістом продуктів розпаду.

Зокрема також при довготривалому зберіганні тільки в дуже незначній мірі утворюються продукти розпаду компонентів (а) або (б):

Симпатоміметичні засоби на основі імідазоліну, такі як ксило- або оксиметазолін, загалом розпадаються внаслідок гідролітичного розщеплення імідазольного кільця з утворенням відповідного аміду. Надалі подібні продукти розпаду позначаються як "домішка А". Так в контексті даного винаходу є звичайним, що всі діючі речовини і/або інгредієнти, зокрема компоненти (а) і (б) і за вибором (в), (г), (д) і/або (є), введені і/або застосовують в одній переважно сумісній композиції, зокрема сумісній фармацевтичній композиції або сумісному лікарському засобі, причому композиція має вміст продукту(ів) розпаду компонента (б), зокрема домішки А, щонайбільше у 5 мас. %, зокрема щонайбільше у 3 мас. %, переважно щонайбільше у 2 мас. %, особливо переважно щонайбільше у 1 мас. %, в перерахунку на діючу речовину (б), зокрема також після зберігання лікарського засобу при температурах в межах від 20 °C до 50 °C, під тиском у 1.013,25 мбар і при відносній вологості в межах від 50 % до 90 % щонайменше у 6 місяців, зокрема щонайменше 12 місяців, переважно щонайменше 24 місяці, переважно щонайменше 36 місяців.

При розпаді компонента (а) або пантотенолу або пантотенової кислоти напроти як продукт розпаду утворюється амінопропанол і/або D-пантолактон. Зазвичай в контексті даного винаходу поведуться таким чином, що всі діючі речовини і/або інгредієнти, зокрема компоненти (а) і (б) і за вибором (в), (г), (д) і/або (є), введені і/або застосовують в одній переважно сумісній композиції, зокрема сумісній фармацевтичній композиції або сумісному лікарському засобі, причому композиція має вміст продукту(ів) розпаду компонента (а), зокрема амінопропанолу і/або D-пантолактону, кожного разу щонайбільше у 5 мас. %, зокрема кожного разу

щонайбільше у 3 мас. %, переважно кожного разу щонайбільше у 2 мас. %, особливо переважно кожного разу щонайбільше у 1 мас. %, в перерахунку на діючу речовину (а), зокрема також після зберігання лікарського засобу при температурах в межах від 20 °С до 50 °С, під тиском у 1.013,25 мбар і при відносній вологості в межах від 50 % до 90 % щонайменше у 6

місяців, зокрема щонайменше 12 місяців, переважно щонайменше 24 місяці, переважно щонайменше 36 місяців. Таким чином компонент (а) також відрізняється чудовою стабільністю.

В контексті даного винаходу зокрема передбачено застосування описаної вище композиції для лікування ринітів всіх видів, зокрема Rhinitis acuta, Rhinitis allergica, Rhinitis atrophicans, Rhinitis hyperplastica або hypertrophicans, Rhinitis mutilans, Rhinitis nervosa або vasomotorica або Rhinitis pseudomembranacea, переважно Rhinitis acuta. Однак зокрема придатним є застосування згідно з винаходом для профілактичного і/або лікувального місцевого лікування ринітів, зокрема Rhinitis acuta.

Застосування описаних в межах застосування відповідно до винаходу композицій здійснюють за допомогою звичайних пристроїв для місцевого, зокрема назального застосування. Так в контексті даного винаходу може бути передбачено, що всі діючі речовини і/або інгредієнти, зокрема компоненти (а) і (б) і за вибором (в), (г), (д) і/або (є), введені і/або застосовують в одній переважно сумісній композиції, зокрема сумісній фармацевтичній композиції або сумісному лікарському засобі, причому композицію вводять і/або готують для введення за допомогою пристрою для застосування, переважно у формі ємності з крапельним пристроєм або розбризкувачем.

Для того, щоб застосувати достатню кількість згідно з винаходом є переважним, коли пристрій для застосування має розбризкувач для переважно рівномірного введення композиції у кількості на впорскування в межах від 25 мкл до 300 мкл, зокрема в межах від 50 мкл до 200 мкл, переважно в межах від 75 мкл до 125 мкл.

У зв'язку з цим рівним чином як правило передбачено, що пристрій для застосування має ресивер з об'ємом в межах від 5 мл до 100 мл, зокрема від 10 мл до 50 мл.

Як показують наведені вище варіанти здійснення в контексті даного винаходу вперше вдалося забезпечити повністю нову концепцію застосування пантотенолу або пантотенової кислоти у зв'язку зі зменшенням системної резорбції симпатоміметичних засобів на основі імідазоліну, зокрема ксилометазоліну. Ця нова концепція дозволяє застосування достатніх кількостей симпатоміметичного засобу для досягнення чудової судинозвужувальної дії при одночасному зниженні виникнення побічних дій, зокрема побічних дій для серцево-судинної системи, при назальному, зокрема інтраназальному застосуванні для лікування ринітів всіх видів, внаслідок зниження системної резорбції симпатоміметичного засобу.

Далі даний винахід відноситься - згідно з другим аспектом даного винаходу - до пантотенолу (декспантенолу) або його фізіологічно прийнятних складних ефірів і/або пантотенової кислоти" або її фізіологічно прийнятних солей для застосування при профілактичному і/або лікувальному лікуванні ринітів, зокрема за допомогою місцевого, переважно назального, переважно інтраназального застосування, з метою зниження системної резорбції альфа-симпатоміметичного засобу на основі імідазоліну, причому пантотенол (декспантенол) або його фізіологічно прийнятні складні ефіри і/або пантотенову кислоту або її фізіологічно прийнятні солі вводять разом і/або в комбінації з альфа-симпатоміметичним засобом на основі імідазоліну або його фізіологічно прийнятними солями.

Рівним чином даний винахід відноситься до пантотенолу (декспантенолу) або його фізіологічно прийнятних складних ефірів і/або пантотенової кислоти або її фізіологічно прийнятних солей для застосування при місцевому, зокрема назальному, переважно інтраназальному лікуванні ринітів разом і/або в комбінації з щонайменше одним на альфа-симпатоміметичним засобом на основі імідазоліну або його фізіологічно прийнятними солями з метою зниження системної резорбції альфа-симпатоміметичного засобу на основі імідазоліну.

Стосовно подальших подробиць відносно другого аспекту даного винаходу можна зробити посилання на наведені вище варіанти здійснення для застосування згідно з винаходом, які відповідно застосовують приймаючи до уваги другий аспект винаходу.

Іншим об'єктом даного винаходу - згідно з третім аспектом даного винаходу - є комбінований терапевтичний засіб у вигляді фармацевтичної композиції для застосування при місцевому, зокрема назальному, переважно інтраназальному лікуванні ринітів з метою зниження системної резорбції альфа-симпатоміметичних засобів на основі імідазоліну, причому фармацевтична композиція в комбінації і кожного разу у фармацевтично ефективних кількостях містить (а) (а1) пантотенол (декспантенол) або його фізіологічно прийнятні складні ефіри і/або (а2) пантотенову кислоту або її фізіологічно прийнятні солі, і (б) щонайменше один альфа-симпатоміметичний засіб на основі імідазоліну або його фізіологічно прийнятну сіль.

Стосовно подальших подробиць відносно комбінованого терапевтичного засобу згідно з винаходом можна зробити посилання на наведені вище варіанти здійснення решти аспектів винаходу, які відповідно застосовують приймаючи до уваги комбінований терапевтичний засіб згідно з винаходом.

5 Насамкінець, об'єктом даного винаходу - згідно з четвертим аспектом даного винаходу - є спосіб лікування ринітів за допомогою місцевого, зокрема назального, переважно інтраназального застосування лікарського засобу, що містить щонайменше один альфа-симпатоміметичний засіб на основі імідазоліну або його фізіологічно прийнятні солі, зокрема

10 засобу на основі імідазоліну разом і/або в комбінації з альфа-симпатоміметичним засобом на основі імідазоліну застосовують щонайменше одну сполуку з групи пантотенолу (декспантенолу) або його фізіологічно прийнятних складних ефірів і/або пантотенової кислоти або її фізіологічно прийнятних солей.

15 Стосовно подальших подробиць відносно способу згідно з винаходом можна зробити посилання на наведені вище варіанти здійснення решти аспектів винаходу, які відповідно застосовують приймаючи до уваги спосіб згідно з винаходом.

Таким чином в контексті даного винаходу вперше була надана ефективна концепція лікування або комбінований терапевтичний засіб для зменшення системної резорбції симпатоміметичних засобів на основі імідазоліну при їх місцевому застосуванні. Як було

20 несподівано винайдено заявником, саме комбіноване введення пантотенолу (декспантенол) або пантотенової кислоти з симпатоміметичними засобами сприяє суттєвому зниженню, якщо навіть не запобігання системній резорбції симпатоміметичного засобу для локального застосування. Це було повністю несподіваним і внаслідок цього непередбачуваним. Таким чином завдяки оптимізованому встановленню кількостей діючих речовин обох зазначених вище

25 компонентів (а) і (б) можна вперше забезпечити оптимізований з точки зору дії комбінований терапевтичний засіб, який дозволяє оптимальний прийом симпатоміметичних засобів в межах лікування ринітів.

Додаткові форми виконання, модифікації і варіації, а також переваги даного винаходу без проблем можуть бути розпізнані й реалізовані спеціалістом в даній галузі техніки при прочитанні

30 опису, при цьому не виходячи за межі даного винаходу.

Наступні приклади здійснення служать тільки для наочного зображення даного винаходу, однак тим самим не обмежують його.

Приклади здійснення 1. Приклади одержання

Загальна інструкція з виготовлення

35 Для одержання кожного разу 1.000 г прозорого водного розчину композиції згідно із застосуванням відповідно до винаходу діють відомим по собі спеціалісту в даній галузі техніки способом: спочатку при кімнатній температурі й під тиском навколишнього середовища у відповідну реакційну посудину або скляну ємність з мішалкою поміщають певну кількість очищеної води (наприклад від 300 мл до 600 мл) і після цього розчином буферної системи на

40 основі дигідрофосфату калію/моногідрофосфату натрію (додекагідрат) встановлюють до заданого значення рН під наступним контролем досягнутого значення рН. Встановлені значення рН варіюються у наведених під прикладами складів діапазонах значень. Потім туди додають зазначену надалі у прикладах складів кількість декспантенолу і розчиняють за допомогою ретельного перемішування. Потім до розчину при необхідності додають консервант відповідно

45 дезінфекційний засіб, переважно бензалконію хлорид, насамперед у формі водного розчину й рівним чином розчиняють при перемішуванні. Слідом додають бажану кількість гідро хлориду ксилонметазоліну, з наступним доповненням водою до кінцевої ваги у 1000 г і гомогенно перемішують. При необхідності розчин фільтрують через нейтральний целюлозний фільтр. На завершення значення рН перевіряють ще раз. Також решту відповідних специфікацій розчину

50 перепроверяють на встановлені відповідно попередньо вибрані діапазони значень (наприклад осмотичність: від 350 до 395 мосмоль/кг; відносну густину при 20 °C: 1,01 до 1,05; мікробіологічну чистоту і стерильність; видалення домішок, зокрема продуктів розпаду застосованих компонентів). Наприкінці частину одержаного розчину наповнюють у пляшки з вузьким горлечком зі скла коричневого кольору до 10 мл або 20 мл, які за вибором можуть бути

55 оснащені піпеткою або помпою-дозатором для розпилення; для застосування згідно з приписом можна декілька разів щоденно вводити від 1 до 3 крапельок відповідно впорскувати від 1 до 3 впорскувань від 75 до 125 мкл у кожную ніздрю. Іншу частину одержаного розчину застосовують для описаного надалі дослідження стабільності.

Згідно з цією загальною інструкцією одержання готують наступні специфіковані склади для дослідження впливу (а) застосованої кількості декспантенолу, (б) впливу значення рН і (в) впливу консервантів.

а) Вплив застосованих кількостей декспантенолу

- 5 Для того, щоб дослідити вплив застосованої кількості декспантенолу, готують шість композицій згідно з представленою вище інструкцією з виготовлення, які кожного разу містять 0 мас. % (не згідно з винаходом, Склад А), 0,1 мас. % (Склад В), 3,0 мас. % (Склад С), 5,0 мас. % (Склад D), 6,0 мас. % (Склад Е), а також 9,0 мас. % (Склад F) декспантенолу. Крім того
- 10 кожного разу містять 0,1 мас. % ксилометазоліну гідрохлориду і встановлюють кожного разу значення рН в межах від 5,2 до 5,9, кожного разу осмотичність в діапазоні від 350 до 395 мосмоль/кг, а також кожного разу відносну густину при 20 °С в межах від 1,005 до 1,105. Точні данні, що відносяться до зазначених вище композицій можна взяти з наведених нижче таблиць. Наведені дані кількості кожного разу відносяться до 10 г композиції.

Склад А не згідно з винаходом (без декспантенолу) для порівняння:

Інгредієнт	Кількість/мг	Якість
Ксилометазоліну гідрохлорид	10,00	ЄФ
Декспантенол	0	ЄФ
Буферна система	89,30	ЄФ
Дигідрофосфат калію/ Моногідрофосфат натрію (додекагідрат)	2,70	
Очищена вода	9.902	

Склади згідно з винаходом:

Склад В (0,1 мас. % декспантенолу)

Інгредієнт	Кількість/мг	Якість
Ксилометазоліну гідрохлорид	10,00	ЄФ
Декспантенол	10	ЄФ
Буферна система	89,30	ЄФ
Дигідрофосфат калію/ Моногідрофосфат натрію (додекагідрат)	2,70	
Очищена вода	9.892	

Склад С (3,0 мас. % декспантенолу)

Інгредієнт	Кількість/мг	Якість
Ксилометазоліну гідрохлорид	10,00	ЄФ
Декспантенол	300	ЄФ
Буферна система Дигідрофосфат калію/ Моногідрофосфат натрію (додекагідрат)	89,30 2,70	ЄФ
Очищена вода	9.602	ЄФ

Склад D (5,0 мас. % декспантенолу)

Інгредієнт	Кількість/мг	Якість
Ксилометазоліну гідрохлорид	10,00	ЄФ
Декспантенол	500	ЄФ
Буферна система Дигідрофосфат калію/ Моногідрофосфат натрію (додекагідрат)	89,30 2,70	ЄФ
Очищена вода	9.402	ЄФ

Склад E (6,0 мас. % декспантенолу)

Інгредієнт	Кількість/мг	Якість
Ксилометазоліну гідрохлорид	10,00	ЄФ
Декспантенол	600	ЄФ
Буферна система Дигідрофосфат калію/ Моногідрофосфат натрію (додекагідрат)	89,30 2,70	ЄФ
Очищена вода	9.302	ЄФ

Склад F (9,0 мас. % декспантенолу)

Інгредієнт	Кількість/мг	Якість
Ксилометазоліну гідрохлорид	10,00	ЄФ
Декспантенол	900	ЄФ
Буферна система	89,30	ЄФ
Дигідрофосфат калію/ Моногідрофосфат натрію (додекагідрат)	2,70	
Очищена вода	9.002	

## б) Вплив значення рН

Для того, щоб дослідити вплив значення рН на ефективність композиції, готують дві інші композиції (Склади G і H), що містять комбінацію діючих речовин на основі 5 мас. % декспантенолу і 0,1 мас. % ксилометазоліну гідрохлориду, з осмотичністю в межах від 350 до 395 мосмоль/кг, а також густиною в межах від 1,005 до 1,105, що мають значення рН у 5,0 (Склад G) або 6,2 (Склад H). Рівним чином застосовують буферну систему на основі дигідрофосфату калію/моногідрофосфату натрію (додекагідрат). Не враховуючи значення рН, композиції відповідають відносно їх інгредієнтів таким чином вже вище описаній композиції з кількістю декспантенолу у 5,0 мас. % (Склад D), на яку робиться посилання з метою уникнення непотрібних повторювань.

## в) Вплив застосування бензалконію хлориду

Для того, щоб дослідити вплив консервантів або дезінфекційних засобів на основі бензалконію хлориду, готують композицію, яка містить 5,0 мас. % декспантенолу, 0,1 мас. % ксилометазоліну, а також 0,02 мас. % бензалконію хлориду як 50 %-ий розчин (Склад I). Значення рН композиції знаходиться в межах від 5,2 до 5,9, густина в межах від 1,005 до 1,105 і осмотичність в межах від 350 до 395 мосмоль/кг. Склад композиції можна взяти з наступної таблиці.

Склад I (0,02 мас. % бензалконію хлориду)

Інгредієнт	Кількість/мг	Якість
Ксилометазоліну гідрохлорид	10,00	ЄФ
Декспантенол	500	ЄФ
Буферна система	89,30	ЄФ
Дигідрофосфат калію/ Моногідрофосфат натрію (додекагідрат)	2,70	
Консервант/дезінфекційний засіб: бензалконію хлорид (як 50 %-ий розчин)	4,00	
Очищена вода	9.398	ЄФ

## 2. Спостереження застосування

Для того, щоб перевірити ефективність тестових композицій, піддавали лікуванню по 12 пробандів з одного колективу пробандів, що складається з 108 пацієнтів у віці від 20 до 73 років (66 чоловіків, 42 жінки), які страждали на гострі риніти, за допомогою кожного разу одного з наявних у розділі 1.) описаних складів з А по І протягом тривалості захворювання (загалом від 3 до 7 днів); склади застосовували місцево декілька разів щоденно як спрей. З усіма застосованими композиціями можна було досягти загалом гарної судинозвужувальної дії, тобто задовільного зняття набряку слизової оболонки носу.

Особливо гарних результатів досягли відносно дії, що знімає набряк з одного боку, а також запобігання висушування слизової оболонки носу з іншого боку за допомогою композицій В, D, E, G і H згідно з винаходом.

У пробандів, які тестували композицію відповідно до складу А не згідно з винаходом, з причини відсутньої дії декспантенолу згідно з винаходом спостерігали більш сильне висушування слизової оболонки носу.

У пробандів, які тестували композицію відповідно до складу F згідно з винаходом, яка містила декспантенол в кількості 9 мас. %, на відміну від звичайної композиції спостерігали трохи знижений судинозвужувальний ефект. Тим не менше в цілому ефективність розцінювали як гарну.

3. Клінічне дослідження для аналізу резорбції ксилометазоліну:

В ході відкритого, перехресного з двома періодами, контрольованого за допомогою плацебо, рандомізованого дослідження разової дози вивчали системну резорбцію ксилометазоліну після місцевого інтраназального застосування в присутності або за відсутності декспантенолу.

У зв'язку з цим залучали групу пробандів зі 108 осіб у віці від 18 до 55 років, з яких 52 були жінками, а 56 - чоловіками. Індекс маси тіла (ІМТ) пробандів знаходився між 19 і 28 кг/м<sup>2</sup>. Пробанди згідно з інструкціями знаходилися в гарному здоровому стані. В межах клінічного дослідження 108 пробандів розділили на 9 підгруп з кожного разу 12 пробандів, які кожного разу отримували описані вище композиції з метою аналізу. Принцип дії в межах клінічного дослідження описується наступним чином.

Як було зазначено вище, експерименти проводили в межах відкритого, бокового рандомізованого, перехресного, контрольованого за допомогою плацебо дослідження разової дози з двома періодами або двома послідовностями. Пробандів піддавали дослідженню або клінічному контролю до моменту часу у 24 години після застосування композиції, що підлягає дослідженню. Принцип дії в межах дослідження був таким, що пробанди в межах першого періоду клінічного дослідження до моменту часу 0 одержували разову дозу (тобто одне впорскування на одну ніздрю кожного разу від 75 до 125 мкл) тестової композиції. Перед застосуванням композиції (момент часу 0) у пробандів відбирали дві проби крові у 5 мл і 20 мл. До моменту часу у 5 хв., 10 хв., 15 хв. і 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 5,0, 6,0, 8,0, 12,0 і 24,0 год. Після застосування відповідної тестової композиції відбирали проби крові кожного разу у 5 мл для аналізу. Час вимивання з моменту застосування складав п'ять днів. Після цього здійснювали другий період, в ході якого знову вводили разову дозу відповідної композиції. Відбір проб крові здійснювали еквівалентно першому періоду. В цілому таким чином проводили два періоди застосування з кожною групою пробандів. У пробах крові за допомогою ВЕРХ-МС/МС визначали концентрацію ксилометазоліну. Крім того, визначали фармакокінетичні параметри максимальної системної концентрації ксилометазоліну ( $C_{\text{max}}$ )<sup>в</sup> крові, а також фармакокінетичний параметр  $AUC_{0-t}$ , який представляє собою поверхню нижче інтегральної кривої концентрації ксилометазоліну у плазмі між моментом часу  $t_0$  і останньою проаналізованою пробой (і24<sub>г</sub>). Результати наведені у таблиці нижче, причому незначні значення параметрів  $C_{\text{max}}$  і  $AUC_{0-t}$  є індикатором для згідно з винаходом бажаної, зменшеної системної резорбції ксилометазоліну:

Таблиця: Результати клінічного дослідження відносно системної резорбції ксилометазоліну (форма гідрохлориду)

Склад	A	B	C	D	E	F	G	H	I
$C_{\text{max}}$ [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 статистичного оцінювання  $C_{\text{max}}$  або  $AUC_{0-t}$  спочатку проводили логарифмічну трансформацію вимірних значень. Потім підраховували зазначені вище фармакокінетичні параметри за допомогою дисперсійного аналізу.

Вказані вище результати стосовно вимірних і статистично оцінених кількостей ксилометазоліну в крові, тобто стосовно системної резорбції ксилометазоліну, показують, що завдяки цілеспрямованому застосуванню декспантенолу у визначених кількостях у значній мірі можна знизити системно прийняту кількість ксилометазоліну.

Як оптимальна у зв'язку з цим виявилася кількість декспантенолу у 5,0 мас. % (Склад D). При застосуванні 5,0 мас. % декспантенолу на противагу до застосування не згідно з винаходом у 0 мас. % декспантенолу (Склад А) 33 % усмоктується менше ксилометазоліну, в перерахунку на виміряну в пробний проміжок часу загальну кількість ксилометазоліну в крові. Крім того, максимальна концентрація ксилометазоліну при застосуванні 5 мас. % декспантенолу знаходиться на більш ніж 10 % нижче максимальної концентрації ксилометазоліну без застосування декспантенолу. Завдяки застосуванню декспантенолу в кількості від 5 мас. % ефективність ксилометазоліну, тобто судинозвужувальна дія, не погіршується, що зокрема також показують результати описані в розділі 2.).

При застосуванні тільки 0,1 мас. % декспантенолу (Склад В) підвищується системно усмоктувана кількість ксилометазоліну в крові, однак не зважаючи на це, це набагато менше ніж без застосування декспантенолу.

Застосування 9,0 мас. % декспантенолу (Склад F) приводить тільки ще до легкого зниження системної резорбції ксилометазоліну у порівнянні із застосуванням 5,0 мас. % або 6,0 мас. % декспантенолу, однак причому судинозвужувальна дію ксилометазоліну внаслідок застосування декспантенолу в кількості від 9,0 мас. % трохи знижується (порівн. Результати у розділі 2.)).

З урахуванням усіх релевантних факторів - також ефективність з одного боку, а також зменшення резорбції з іншого боку - здаються оптимальними кількості декспантенолу в межах від 3,0 мас. % до 6,0 мас. %.

Крім того, оптимальним виявилось значення рН в межах від 5,2 до 5,9. Як показують результати у зв'язку зі складами G і H, однак також при застосуванні більш низького або більш високого значення рН у 5,0 або 6,2 досягають гарних результатів.

Завдяки застосуванню бензалконію хлориду як консерванту або дезінфекційного засобу (Склад I) можна ще більше покращити властивості композицій для інтраназального застосування, як можна бачити з наведених вище результатів.

В цілому наведені вище результати показують, що декспантенол повністю несподіваним чином має значний вплив на системну резорбцію ксилометазоліну при інтраназальному застосуванні. В контексті даного винаходу рівним чином несподівано була винайдена нова відправна точка з власною оптимізацією, яка приводить до обмеження або полегшення обтяжувальних побічних дій ксилометазоліну. Крім того не знижується фармацевтична дія, тобто судинозвужувальний ефект ксилометазоліну або альфа-симпатоміметичних засобів, завдяки додатковому застосуванню декспантенолу особливо у вибраних для пом'якшення системного застосування діапазонах кількості.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування комбінованого терапевтичного засобу у вигляді фармацевтичної композиції для одержання лікарського засобу для профілактичного і/або терапевтичного місцевого назального лікування ринітів з метою зниження системної резорбції альфа-симпатоміметичних засобів на основі імідазоліну, причому фармацевтична композиція в комбінації і кожного разу у фармацевтично ефективних кількостях містить

(а) (а1) пантотенол (декспантенол) або його фізіологічно прийнятні складні ефіри і/або

(а2) пантотенову кислоту або її фізіологічно прийнятні солі; і

(б) щонайменше один альфа-симпатоміметичний засіб на основі імідазоліну або його фізіологічно прийнятну сіль.

2. Застосування за п. 1, причому компонент (а) вибраний з пантотенолу (декспантенолу) або його фізіологічно прийнятних складних ефірів; і причому компонент (б) вибраний з ксилометазоліну або оксиметазоліну або їх фізіологічно прийнятних солей.

3. Застосування за п. 1 або 2, причому компонент (а) вводять у разовій дозі в межах від 0,1 мг до 50 мг і причому компонент (б) вводять у разовій дозі в межах від 0,001 мг до 10 мг.

4. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, причому компонент (а) введений у фармацевтичну композицію, причому композиція, в перерахунку на композицію, містить компонент (а) в кількості від 0,01 до 10 мас. %; і причому компонент (б) введений у фармацевтичну композицію, причому композиція, в перерахунку на композицію, містить компонент (б) в кількості від 0,001 до 2 мас. %.

5. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, причому компонент (а) застосовують разом і/або в комбінації з компонентом (б) в фармацевтичній композиції зі значенням рН в межах від 5,0 до 6,2.

6. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, причому компоненти (а) і (б) готують для введення разом і/або в комбінації з (в) щонайменше одним консервантом і/або дезінфекційним

засобом; причому консервант і/або дезінфекційний засіб (в) вибраний з групи (і) хлоридів алкілбензилдиметиламонію і сумішей різних хлоридів алкілбензилдиметиламонію; (іі) складних ефірів пара-гідроксибензойної кислоти і сумішей різних складних ефірів пара-гідроксибензойної кислоти; (ііі) хлоргексидину; а також комбінацій зазначених вище сполук.

5 7. Застосування за п. 6, причому компонент (в) являє собою бензалконію хлорид; і причому компонент (в) введений у фармацевтичну композицію, причому композиція, в перерахунку на композицію, містить компонент (в) у кількості від 0,001 до 10 мас. %.

8. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, причому компоненти (а) і (б), і за вибором (в), готують для введення в комбінації з (г) щонайменше одним переважно кислим глікозаміногліканом або його фізіологічно прийнятними солями або похідними, причому компоненти (а) і (б), і за вибором (в), а також (г) введені або знаходяться у фармацевтичній композиції, причому компонент (г) введений у фармацевтичну композицію, причому композиція, в перерахунку на композицію, містить компонент (г) в кількості від 0,0001 до 10 мас. %.

10 9. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів для профілактичного і/або лікувального місцевого лікування ринітів, зокрема *Rhinitis acuta*, *Rhinitis allergica*, *Rhinitis atrophicans*, *Rhinitis hyperplastica* або *hypertrophicans*, *Rhinitis mutilans*, *Rhinitis nervosa* або *vasomotorica* або *Rhinitis pseudomembranacea*, переважно *Rhinitis acuta*.

10. Застосування пантотенолу (декспантенолу) або його фізіологічно прийнятних складних ефірів і/або пантотенової кислоти або її фізіологічно прийнятних солей для одержання лікарського засобу для профілактичного і/або лікувального місцевого лікування ринітів шляхом назального застосування з метою зниження системної резорбції альфа-симпатоміметичного засобу на основі імідазоліну, причому пантотенон (декспантенол) або його фізіологічно прийнятні складні ефіри і/або пантотенову кислоту або її фізіологічно прийнятні солі вводять разом і/або в комбінації з альфа-симпатоміметичним засобом на основі імідазоліну або його фізіологічно прийнятними солями.

---

Комп'ютерна верстка О. Рябко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601