



УКРАЇНА

(19) UA (11) 17899 (13) U  
(51) МПК  
A61K 9/56 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ НЕПЕРЕНОСИМОСТІ АСПІРИНУ

1

2

(21) u200604451

(22) 20.04.2006

(24) 16.10.2006

(46) 16.10.2006, Бюл. №10, 2006р.

(72) Романовська Ірина Ігорівна, Пухлік Сергій Михайлович

(73) ФІЗИКО-ХІМІЧНИЙ ІНСТИТУТ ІМ. О.В. БО-  
ГАТСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК  
УКРАЇНИ

(57) 1. Спосіб діагностики непереносимості аспіри-  
ну, що включає інтраназальне введення ацелізіну  
і наступну реєстрацію симптомів подразнення но-

сової порожнини, по котрих роблять висновок про наявність або відсутність непереносимості аспіри-  
ну, який **відрізняється** тим, що ацелізин вводять у вигляді препарату, іммобілізованого в полімерну плівку, що містить матрицю і пластифікатор.

2. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що як матрицю використовують полівініловий спирт або желатину, або суміш полівінілового спирту і полівінілпіролідону, а як пластифікатор використовують гліцерин, при співвідношенні матриці і пластифікатора, що дорівнює 1:(0,09-0,1).

Корисна модель відноситься до експериментальної алергології і біотехнології, зокрема, до способу діагностики непереносимості аспірину (АС).

Анафілактоїдні реакції (уртикарний висип, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм), викликані гіперчутливістю до аспірину, уражують 0,3% здорових осіб, 1,4% хворих алергічним ринітом, 8-20% хворих бронхіальною астмою, 14-23% хворих назальним поліпозом, 23-28% хворих хронічною кропивницею. Поєднання непереносимості ацетилсаліцилової кислоти, поліпозного синуситу і бронхіальної астми отримало в літературі назву "астматичної триади".

Оскільки пероральні провокаційні тести зростаючими дозами аспірину потенційно небезпечні: можуть викликати тяжкі системні реакції, в останній час проводиться пошук препаратів для інтраназального тестування непереносимості аспірину.

Найближчим до корисної моделі, що заявляється, є спосіб діагностики непереносимості аспірину, який передбачає інтраназальне введення розчину препарату лізин-аспірину (ацелізіну) в дозі 6 або 12мг [див. Tomaz E.M Nasal provocation tests in the diagnosis of urticaria induced by acetylsalicylic acid / E.M. Thomaz, M.F. Ferreira, M.A. Spinola, M.L.Oliveira, M.H.Clode, A.G. Palma-Carios // Allergy and asthma proc. - 1997 -18 - P.319-322].

Даний спосіб обрано прототипом.

Прототип співпадає з корисною моделлю, що заявляється, в тому, що обидва способа передбачають інтраназальне введення ацелізіну (АЦЛ).

Але використання розчину ацелізіну має суттєві недоліки. Це пов'язано з тим, що його розчини нестабільні, а тому не підлягають тривалому зберіганню. Нестабільність розчину призводить до втрати точного дозування аспірину. Окрім того, розчини незручно застосовувати як лікарю, так і пацієнту.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити спосіб діагностики непереносимості аспірину, в якому шляхом введення ацелізіну в іммобілізованій формі, забезпечити точність дозування препарату, збільшення тривалості зберігання препарату та його стабільність, а також зручність застосування як для лікаря, так і для пацієнта.

Поставлена задача вирішена в способі діагностики непереносимості аспірину, що передбачає інтраназальне введення ацелізіну та реєстрацію симптомів подразнення носової порожнини, по котрих роблять висновок про наявність або відсутність непереносимості аспірину, тим, що ацелізин вводять у вигляді препарату, іммобілізованого в полімерну плівку, що містить матрицю і пластифікатор. Як матрицю використовують полівініловий спирт або желатину, або суміш полівінілового спирту і полівінілпіролідону, а як пластифікатор використовують гліцерин, при співвідношенні матриці і пластифікатора, що дорівнює 1:(0,09-0,1).

(13) U

(11) 17899

(19) UA

Новим у способі, що заявляється є те, що ацелізин вводять інтраназально у вигляді препарату, іммобілізованого в полімерну плівку, яка містить матрицю і пластифікатор.

Новим також є те, що як матрицю використовують полівініловий спирт або желатину, або суміш полівінілового спирту і желатини, а як пластифікатор використовують гліцерин, а також масове співвідношення компонентів.

Спосіб здійснюється наступним чином.

Спочатку готують препарат ацелізіну, іммобілізованого в полімерну плівку. Готовий препарат у вигляді плівки із заданою кількістю ацелізіну вводять в носову порожнину пацієнта. Після цього двічі через 15 і 30 хвилин визначають місцеві симптоми в порожнині носу, а саме, стан слизової оболонки - колір, набряклість і ознаки подразнення - зуд, чихання, слизові виділення, слюзотечу. Сумарні клінічні прояви виражають в балах, по величині яких судять про наявність або відсутність непереносимості аспірину.

Приклад 1. Приготування іммобілізованого препарату.

1г препарату Ацелізин-КМП (суміш DL-лізину ацетилсаліцилату та гліцину) розчиняли в 5см<sup>3</sup> дистильованої води. Після цього 1,0см<sup>3</sup> розчину змішували з 11,2см<sup>3</sup> 20%-го розчину полівінілового спирту і додавали 1,0см<sup>3</sup> гліцерину.

Суміш розливали на підложку, висушували у ексікаторі над CaCl<sub>2</sub>, висікали 200 плівок діаметром 0,6см, кожна з яких містила 1,0мг ацелізіну, відповідно. Кількісне визначення аспірину в діагностичній плівці проводили спектрофотометричне, для чого будували калібрувальну залежність на спектрофотометрі СФ-46 при  $\lambda_{\text{max}}$  272нм в кюветі з товщиною шару 1см:

$$C = 962,999 \cdot D_i + 25,265,$$

де С - концентрація АСП в пробі, мкг,

D<sub>i</sub> - оптична густина розчину.

Отримані діагностичні плівки запаювали в поліетиленові пакети і зберігали при температурі 4°C в сухому, захищеному від світла місці.

Біофармацевтичну оцінку ДП здійснювали в експерименті *in vitro* методом діалізу крізь целюфанову напівпроникну мембрану (розмір пор 0,2-0,4мкм) як моделі слизової оболонки носової порожнини, відносно дистильованої води при температурі 37°C з кількісним визначенням аспірину в діалізаті.

Дані експерименту піддавали математичній обробці за програмами статистичної залежності, які включають обчислення значень середнього арифметичного, середнього квадратичного відхилення, стандартної середньої похибки експерименту, t-критерія Стьюдента і показника імовірності Р.

Приклад 2. Приготували іммобілізований препарат аналогічно тому, як описано в Прикладі 1, але як матрицю використовували суміш полівінілового спирту і полівінілпіролідону. 1г препарату розчиняли в 5см<sup>3</sup> дистильованої води, потім 3,2см<sup>3</sup> розчину змішували з розчином матриці та додавали пластифікатор. Кожна плівка містила 3,0мг ацелізіну.

Приклад 3. Приготували іммобілізований препарат аналогічно тому, як описано в Прикладі 1, але як матрицю використовували суміш полівінілового спирту і полівінілпіролідону. 2г препарату розчиняли в 10см<sup>3</sup> дистильованої води, потім 6,0см цього розчину змішували з розчином матриці та додавали пластифікатор. Кожна плівка містила 6,0мг ацелізіну.

Приклад 4. Діагностування непереносимості пацієнтів до аспірину проводили у такий спосіб.

Були вивчені 2 групи пацієнтів: група I з чутливістю до АСП (12 хворих в групі) 5 чоловіків та 7 жінок, віком 27-66 років, яка проявлялась у нападах бронхіальної астми, рецидивуючому поліпозі носа (підтвердженням оральним провокаційним тестом) і група II (8 хворих в групі) 5 чоловіків та 3 жінки, віком 27-70 років - нечутливі до АСП з хронічним проявленням бронхіальної обструкції та поліпозі носа.

Для контролю, перед початком дослідження, в ніс пацієнтам вводилась полімерна плівка (ПП) без АЦЛ для виключення симптомів подразнення, викликаного перебуванням самої плівки у носовій порожнині. Подальше дослідження починали з введення ПП з концентрацією 1мг АЦЛ (0,5мг АСП), якщо реакції не було, то введення плівки з більшою концентрацією проводили через день.

Стан носового дихання оцінювали за допомогою риноманометрії до початку тесту, а також через 15 і 30хв. після введення ПП с іммобілізованим АЦЛ визначали місцеві симптоми в порожнині носу: стан слизової оболонки - колір, набряклість і ознаки подразнення - зуд, чихання і слизові виділення, слюзотечу. Сумарні клінічні прояви виражали в балах. Статистичну обробку отриманих даних виконували відповідно до критерію Уайта і методом Фішера, які підтвердили достовірність отриманих даних (P<0,025). Жоден пацієнт не виявив ніяких симптомів після контрольного введення полімерних плівок.

Плівки з концентрацією 1,0 і 3,0мг АЦЛ (0,5 і 1,5мг АСП) не викликали ніяких симптомів в обох групах. Однак, плівки з концентрацією 6,0мг АЦЛ (3,0мг АСП) у всіх пацієнтів 1 групи викликали місцеві симптоми, та погіршення носового дихання. Загальні симптоми на введення плівок були відсутні.

На малюнку відображені відмінності в маніфестуванні клінічних проявів непереносимості аспірину при проведенні назального провокаційного тесту ДП з АЦЛ між пацієнтами обох груп. Зокрема, як впливає з рисунку, інтраназальне введення полімерних плівок з ацелізином з концентрацією 6мг (3мг аспірину) пацієнтам, чутливим до аспірину, призвело до проявів місцевих симптомів стану слизової оболонки (набряк, свербіж, чхання, слизові виділення, слюзотеча) які у 9 разів перевищували такі в контрольній групі (пацієнти, нечутливі до аспірину). Одночасно у пацієнтів, чутливих до аспірину, зауважено погіршення носового дихання, показники якого в 7 разів перевищували контрольні.

Запропонований спосіб інтраназальної діагностики непереносимості аспірину за допомогою полімерних плівок с ацелізином (3мг АСП у I ЛІ),

дозволяє легко фіксувати прояви симптомів непереносимості аспірину, з більшим ступенем достовірності, а також розрізнити чутливих і нечутливих до аспірину пацієнтів; є менш небезпечним, ніж

інші провокаційні тестит вимагає меншого часу, а отже, краще придатний для щоденного використання.

