

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200310100378.0

[51] Int. Cl.

A61K 31/4164 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 9/72 (2006.01)

A61P 11/02 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 1 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 100364530C

[22] 申请日 2003.10.14

[21] 申请号 200310100378.0

[73] 专利权人 江苏先声药物研究有限公司
地址 210042 南京市花园路 12 号

[72] 发明人 郑文婕 王鹤尧

[56] 参考文献

CN1439369A 2003.9.3

US4287176 1981.9.1

US4439439 1984.3.27

CN1375291A 2002.10.23

甲硝哒唑和左旋咪唑治疗慢性鼻炎和慢性
咽炎的疗效观察. 徐家喆等. 锦州医学院学
报, 第 6 卷第 3 期. 1985

盐酸左旋咪唑栓免疫调节作用的临床观察.
李向东等. 天津药学, 第 12 卷第 2 期. 2000
左旋咪唑的临床新用途. 任可忠. 中国乡
村医生杂志, 第 3 期. 1998

审查员 曹 维

[74] 专利代理机构 南京天华专利代理有限责任公
司

代理人 徐冬涛

权利要求书 1 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

治疗慢性鼻炎的左旋咪唑

[57] 摘要

本发明涉及使用左旋咪唑的喷雾剂、气雾剂、
粉雾剂和滴鼻剂治疗慢性鼻炎。

-
1. 左旋咪唑在制备治疗慢性鼻炎的药物中的应用。
 2. 根据权利要求 1 的应用，其特征在于所述慢性鼻炎为慢性单纯性鼻炎或慢性肥厚性鼻炎。
 3. 左旋咪唑在制备治疗慢性鼻炎的滴鼻剂中的应用。
 4. 左旋咪唑在制备治疗慢性鼻炎的喷雾剂中的应用。
 5. 左旋咪唑在制备治疗慢性鼻炎的粉雾剂中的应用。
 6. 左旋咪唑在制备治疗慢性鼻炎的气雾剂中的应用。

治疗慢性鼻炎的左旋咪唑

技术领域

本发明涉及治疗慢性鼻炎的左旋咪唑滴鼻剂、左旋咪唑鼻腔喷雾剂和左旋咪唑鼻腔气雾剂以及它们的应用。

背景技术

一、慢性鼻炎简介

慢性鼻炎 (chronic rhinitis) 是鼻腔粘膜和粘膜下层的慢性炎症。表现为鼻粘膜的慢性充血肿胀, 称慢性单纯性鼻炎 (chronic simple rhinitis)。若发展为鼻粘膜和鼻甲骨的增生肥厚, 称慢性肥厚性鼻炎 (chronic hypertrophic rhinitis)。

(一) 病因

1. 局部病因

- (1) 急性鼻炎反复发作或治疗不彻底而演变成慢性鼻炎。
- (2) 由于邻近的慢性炎症长期刺激或畸形, 致鼻发生通气不畅或引流阻塞, 如慢性鼻窦炎、鼻中隔偏曲、慢性扁桃体炎或腺样体肥大等。
- (3) 鼻腔用药不当或过量过久形成药物性鼻炎 (rhinitis medicamentosa), 常见于久用滴鼻净之后。

2. 全身病因

- (1) 长期慢性疾病, 如内分泌失调、长期便秘、肾脏病和心血管疾病等, 而致鼻粘膜长期或屡发性充血或瘀血。
 - (2) 维生素缺乏, 如维生素 A 或 C。
 - (3) 烟酒过度可影响鼻粘膜血管舒缩而发生障碍。
 - (4) 长期服用利血平等降压药物, 可引起鼻腔血管扩张而产生似鼻炎的症状。
3. 环境因素: 在有水泥、烟草、煤尘、面粉或化学物质等环境中的工作者, 鼻粘膜受到物理和化学因子的刺激与损害, 可造成慢性鼻炎。温湿度急剧变化的环境, 如炼钢、冷冻、烘焙等车间工人, 也较易发生此病。

(二) 治疗原则 消炎消肿, 通气引流和尽量维护鼻粘膜的生理功能, 同时要注意对病因的处理。

二、慢性单纯性鼻炎

- (一) 病理 粘膜深层血管慢性扩张, 尤以下鼻甲海绵状血窦变化最明显。粘液腺功能活跃, 分泌增多。鼻甲粘膜肿胀, 但粘膜下组织无明显增生性改变。

(二) 临床表现

1. 鼻塞：间歇性或交替性。①间歇性鼻塞：一般表现为白天、劳动或运动时减轻，夜间、静坐或寒冷时加重。②交替性鼻塞：侧卧时位于下侧的鼻腔常阻塞加重；转卧另一侧后，刚才位于上侧没有鼻塞或鼻塞较轻的鼻腔，转到下侧后出现鼻塞或鼻塞加重；而刚才位于下侧的鼻腔鼻塞减轻。此外，嗅觉可有不同程度的减退，说话呈闭塞性鼻音。由于鼻涕长期流经鼻前庭和上唇部，可致皮炎或湿疹，多见于小孩。鼻涕向后流入咽腔，出现咳嗽、多痰等症状。
2. 多涕：常为粘液性或粘脓性，偶呈脓性。脓性者多于继发性感染后出现。
3. 检查：鼻粘膜肿胀，表面光滑、湿润，一般呈暗红色。鼻甲粘膜柔软而富有弹性，探针轻压可现凹陷，但移开探针则凹陷很快复原，特别在下鼻甲为明显。若用1~2%麻黄素液作鼻粘膜收缩，则鼻甲迅速缩小。总鼻道或下鼻道有粘液性或脓性分泌物。

（三）治疗 治疗原则为恢复鼻腔通气功能，排除分泌物，根除病因。

1. 1%麻黄素或呋喃西林麻黄素液、氯霉素麻黄素液滴鼻，每日3次，
2. 0.25~0.5%普鲁卡因作鼻丘封闭或下鼻甲粘膜下封闭，每次1~1.5ml，隔日1次，或每周2次，5次为一疗程。
3. 超短波或红外线理疗，可改善局部血循环以减轻症状。
4. 经上述疗法无效时，可选用硬化剂作下鼻甲注射治疗。
5. 找出与疾病有关的病因并及时治疗。锻炼身体增强机体抵抗力。

三、慢性肥厚性鼻炎

慢性肥厚性鼻炎（chronic hypertrophic rhinitis）为鼻粘膜、粘膜下层及鼻甲骨的增生肥厚性改变，一般由慢性单纯性鼻炎发展而来。

（一）病理 粘膜上皮纤毛脱落，变为复层立方上皮，粘膜下层由水肿继而发生纤维组织增生而使粘膜肥厚，久之，可呈桑椹状或息肉样变，骨膜及骨组织增生，鼻甲骨骨质也可呈肥大改变。

（二）临床表现

1. 鼻塞较重，多为持续性、常张口呼吸，嗅觉多减退。
2. 鼻涕稠厚，多呈粘液性或粘脓性。由于鼻涕后流，刺激咽喉致有咳嗽、多痰。
3. 当肥大的中鼻甲压迫鼻中隔时，可引起三叉神经眼支所分出的筛前神经受压或炎症，出现不定期发作性额部疼痛，并向鼻梁和眼眶放射，称筛前神经痛，又称筛前神经综合征。
4. 检查：①下鼻甲明显肥大，或下鼻甲与中鼻甲均肥大，常致鼻腔堵塞。鼻腔底部或下鼻道有粘液性或粘脓性分泌物。②粘膜肿胀，呈粉红色或紫红色，表面不平，或呈结节状或桑椹状，尤以下鼻甲前端及其游离缘为明显。探针轻压凹陷不明显，触之有硬实感。③局部用血管收缩剂后粘膜收缩不明显。

（三）治疗

1. 血管收缩剂滴鼻液的应用，限于轻型病例。

2. 下鼻甲粘膜下硬化剂注射, 其作用机理为硬化剂注射后, 可使局部发生化学性炎性反应, 产生疤痕组织, 缩小鼻甲体积, 改善通气。常用 50%葡萄糖液加 15%氯化钠溶液、5%鱼肝油酸钠或 80%甘油等。鼻甲表面麻醉后, 用 22~23 号细长针头从下鼻甲下缘前端平行向后刺入, 勿刺通粘膜, 边退针边注射硬化剂, 直至针头拔出为止。亦可于下鼻甲前端、中部、后端分 3 次注射, 每侧注射 0.5ml, 每 10 天 1 次, 以 3~5 次为一疗程。
3. 下鼻甲粘膜下电凝固肥厚的粘膜组织, 使产生疤痕收缩。在表面麻醉后, 电针头从下鼻甲前端刺入, 凝固 20~30 秒钟后拔出, 电流为 10~30 毫安。
4. 冷冻手术, 是将特制的冷冻头置于下鼻甲表面做冷冻, 每次 1~2 分钟, 使病变粘膜坏死脱落而再生粘膜。
5. 手术疗法, 一般治疗无效, 或粘膜显著肥厚, 或肥厚部分位于下鼻甲后端或下缘, 可行下鼻甲部分切除术或中鼻甲部分切除术。下鼻甲切除不宜过多, 原则上不超过下鼻甲的 1/3, 以免影响鼻粘膜功能或继发萎缩性鼻炎。骨性肥大者, 宜行下鼻甲粘-骨膜下切除术, 既可改善鼻腔的通气引流, 又无损于鼻粘膜的生理功能。
6. 对全身慢性疾病或邻近病灶如鼻中隔偏曲或鼻窦炎等, 亦给予适当治疗。

四、左旋咪唑简介

左旋咪唑是常用的广谱驱肠虫药, 它通过选择性地抑制虫肌体中的琥珀酸脱氢酶, 使延胡索酸不能还原为琥珀酸, 从而影响虫体肌肉的无氧代谢, 使虫体肌肉麻痹随粪便排除体外。左旋咪唑还有免疫调节和免疫刺激功能, 能增强人单核细胞或多形核白细胞的趋化反应, 还能增强单核细胞的吞噬功能, 是免疫调节药, 但这种调节作用只在将被抑制的免疫功能调节到正常水平, 而不会引起免疫亢进。左旋咪唑可用于肿瘤的辅助治疗、自身免疫性疾病、慢性及复发性感染。

五、迄今, 国内外都尚未见任何将左旋咪唑用于治疗慢性鼻炎的报道或文献记载。

发明内容

本发明将左旋咪唑作为单独的有效成分或与其它药物一起配成复方, 制成鼻腔给药的剂型, 这些剂型包括, 但不限于: 滴鼻剂、喷雾剂、气雾剂和粉雾剂。

本发明所述的用左旋咪唑或用含左旋咪唑的复方制成的滴鼻剂、喷雾剂、气雾剂和粉雾剂的适应症, 包括, 但不限于以下病症: 慢性鼻炎、过敏性鼻炎, 咽炎、气管炎和支气管炎。

使用本发明所述的用左旋咪唑或用含左旋咪唑的复方制成的滴鼻剂、喷雾剂、气雾剂和粉雾剂, 对于慢性鼻炎患者, 直接鼻腔给药, 可有效地缓解症状或使症状消失; 对于过敏性鼻炎、咽炎、气管炎和支气管炎, 可以缓解炎症症状。

本发明所述的滴鼻剂、喷雾剂和气雾剂, 均符合《中华人民共和国药典》(2000 年版二部) 关于滴鼻剂、喷雾剂和气雾剂的定义。

本发明所述的慢性鼻炎，是本领域的技术人员所熟知的，现代的医学书籍中有其准确的定义。

本发明所述的过敏性鼻炎、咽炎、气管炎和支气管炎，也是本领域的技术人员所熟知的，现代的医学书籍中有其准确的定义。

具体实施方式

通过以下实施例对本发明的左旋咪唑滴鼻剂、喷雾剂、气雾剂和粉雾剂治疗慢性鼻炎、过敏性鼻炎、咽炎、气管炎和支气管炎的应用进行描述。需说明的是，下述实施例只是用来说明而非限制本发明，本领域技术人员所熟知的通过其他给药途径将左旋咪唑用于治疗过敏性鼻炎、慢性鼻炎、咽炎、气管炎和支气管炎的技术均在本发明的范围内。

实施例1 左旋咪唑喷雾剂治疗慢性鼻炎

左旋咪唑治疗慢性鼻炎 105 例，取得了显著的临床效果。

一般资料 门诊病例 217 例，其中男 142 例，女 75 例；年龄 16~44 岁，平均 27 岁。患者病程 13 个月至 12 a。慢性单纯性鼻炎 63 例，慢性肥厚性鼻炎 154 例。所有病例均曾接受药物治疗，11 例曾接受冷冻治疗，23 例曾接受激光治疗，17 例曾接受下鼻甲药物注射，药物不详。

治疗方法 患者随机分为左旋咪唑治疗组（105 例，其中慢性单纯性鼻炎 36 例，慢性肥厚性鼻炎 69 例）和对照组（112 例，其中慢性单纯性鼻炎 27 例，慢性肥厚性鼻炎 85 例）。左旋咪唑治疗组，采用左旋咪唑喷雾剂治疗，每天鼻腔给药喷二次，剂量为 100ug/0.14ml 每喷。对照组用 0.25% 氯霉素麻黄素液，滴鼻或喷入鼻腔，每日三次，每次 3~5 滴。两组疗程均为 1 周，期间禁用其他抗炎药物及其他类型的滴鼻剂。

疗效评价标准 以末次随访时检查情况为标准。痊愈：鼻塞症状完全消失，鼻腔完全恢复通气，鼻分泌物及嗅觉亦有改善，下鼻甲明显缩小。好转：鼻塞明显改善，仅在上呼吸道感染或侧卧时有轻微鼻塞现象，下鼻甲较治疗前有不同程度缩小。无效：随访时间内鼻塞无改善，下鼻甲无改变。

结果 两组治疗后 1 周、2 周、1 个月及 3 个月分别随访 4 次，以后不定期随访。随访时间长者 9 个月，最短者 1 个月，平均随访 4 个月。

左旋咪唑治疗组 105 例患者中，有慢性单纯性鼻炎 36 例（痊愈 29 例，好转 7 例，无效 0 例，总有效率 100%）；有慢性肥厚性鼻炎 69 例（痊愈 51 例，好转 13 例，无效 5 例，总有效率 92.8%）。

0.25% 氯霉素麻黄素液对照组 112 例患者中，有慢性单纯性鼻炎 27 例（痊愈 7 例，好转 10 例，无效 10 例，总有效率 63%）；有慢性肥厚性鼻炎 85 例（痊愈 2 例，好转 56 例，无效 27 例，总有效率 68.3%）。

因此，左旋咪唑治疗慢性鼻炎的有效率高，疗效高于 0.25% 氯霉素麻黄素液。

实施例2 左旋咪唑气雾剂治疗慢性鼻炎

重复“实施例 1”所述的实验，除治疗药采用的是左旋咪唑气雾剂（剂量为 70ug/0.14ml 每喷）和观察的病人病情和数量不同外，病人入组标准、治疗方案、疗效判断标准均同“实施例 1”，实验结果与“实施例 1”类似，即采用左旋咪唑气雾剂治疗慢性鼻炎，其疗效优于 0.25% 氯霉素麻黄素液。

实施例3 左旋咪唑滴鼻剂治疗慢性鼻炎

重复“实施例 1”所述的实验，除治疗药采用的是左旋咪唑滴鼻剂（浓度为 350ug/ml）、用药方法为将喷雾剂的每喷改为每次滴鼻和观察的病人病情和数量不同外，病人入组标准、治疗方案、疗效判断标准均同“实施例 1”，实验结果与“实施例 1”类似，即采用左旋咪唑滴鼻剂治疗慢性鼻炎，其疗效优于 0.25% 氯霉素麻黄素液。

实施例4 左旋咪唑粉雾剂治疗慢性鼻炎

重复“实施例1”所述的实验，除治疗药采用的是左旋咪唑粉雾剂（剂量为每喷70ug）、观察的病人病情和数量不同外，病人入组标准、治疗方案、疗效判断标准均同“实施例1”，实验结果与“实施例1”类似，即采用左旋咪唑粉雾剂治疗慢性鼻炎，其疗效优于0.25%氯霉素麻黄素液。

实施例5 左旋咪唑喷雾剂治疗慢性鼻炎个案

某男，42岁，患慢性鼻炎20多年，头痛、头晕、鼻塞，感冒时症状更加严重，2001年5月使用“实施例1”所述的左旋咪唑喷雾剂行鼻局部吸入治疗，八天后症状消失。随访观察10，20，30天，未见复发。以后除感冒时再无鼻炎症状。

实施例6 左旋咪唑气雾剂治疗慢性鼻炎个案

某女，35岁，河北省宣化市宣钢某分厂工程师，因患感冒治疗不及时造成慢性鼻炎，鼻塞、流鼻涕，夜晚不能用鼻呼吸，只能用口呼吸，致使口干舌燥，头晕头疼，一晚要憋醒数次，直接影响到自己的工作和学习。2002年十一月用“实施例2”所述的左旋咪唑气雾剂行鼻局部吸入治疗，每天一次，持续5天，鼻塞的症状全部消失，治疗2周后，慢性鼻炎症状全部消失。

实施例7 左旋咪唑滴鼻剂治疗慢性鼻炎个案

某男，1968年生，1984年就患鼻炎，99年病情加重，鼻塞，头晕头痛，记忆力减退，使用多种方法治疗均不理想用“实施例3”所述的左旋咪唑滴鼻剂行滴鼻治疗，每天一次，持续5天，从用药第2天起，症状逐日减轻。继续同法使用左旋咪唑滴鼻剂，10天后复查，症状完全消失。