

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091320** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.12.30

(22) Дата подачи заявки
2020.06.23

(51) Int. Cl. *A61K 31/498* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 31/02 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

(54) МЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДИОКСИДИНА ПРИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ЭПИТЕЛИЯ

(31) 2019119666

(32) 2019.06.24

(33) RU

(71) Заявитель:
**АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
"ВАЛЕНТА ФАРМАЦЕВТИКА" (RU)**

(72) Изобретатель:
**Захарова Екатерина Константиновна
(RU)**

(74) Представитель:
**Ловцов С.В., Левчук Д.В., Вилесов
А.С., Коптева Т.В., Ясинский С.Я.,
Гавриков К.В., Стукалова В.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к фармакологии, медицине и химико-фармацевтической промышленности, а именно к новому местному применению диоксида (гидрокси-метилхиноксалиндиоксида) в виде 0,001-0,4% раствора для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных поражений эпителия. Также раскрыты лекарственное средство, фармацевтическая композиция и готовая лекарственная форма для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных поражений эпителия, содержащие 0,001-0,4% раствор диоксида, и набор для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных поражений эпителия, содержащий флакон с вышеуказанным лекарственным средством, фармацевтической композицией или готовой лекарственной формой, по меньшей мере одну насадку и инструкцию по применению.

202091320

A1

A1

202091320

МЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДИОКСИДИНА ПРИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ЭПИТЕЛИЯ

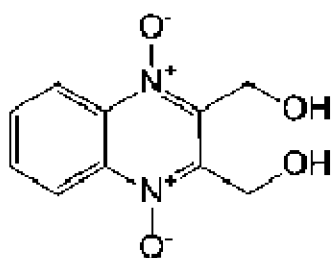
Изобретение относится к фармакологии, медицине и химико-фармацевтической промышленности, а именно к новому местному применению диоксидина (гидроксиметилхиноксалиндиоксида) в виде 0,001-0,4% раствора для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных поражений эпителия. Изобретение может применяться для лечения и/или профилактики поражений половых органов, в том числе после диагностических или хирургических манипуляций, послеродовых травм, ран промежности и/или влагалища, послеродовых инфекций, для лечения и/или профилактики заболеваний половых органов, таких как вульвовагинит, цервицит, эндометрит, абсцесс матки, сальпингоофорит. Также изобретение может быть использовано для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных поражений кожи и слизистых оболочек, в частности, пиодермий и дерматомикозов, кандидозов кожи и слизистых оболочек, микозов стоп, а также для лечения поверхностных ожогов II и IIIА степени, и подготовки ожоговых ран к дерматопластике.

Повреждения эпителия, в основном механического характера, являются одной из распространенных причин возникновения инфекционно-воспалительных поражений кожи, слизистых оболочек и половых органов. Повреждения могут быть как ярко выраженными (травмы, глубокие раны), так и незначительными (микротрещины, небольшие поверхностные повреждения, в том числе и натертости), которые на фоне общего ослабления иммунитета и снижения регенеративных способностей организма могут привести к развитию инфекционно-воспалительных поражений различной этиологии. К числу инфекционно-воспалительных поражений кожи и слизистых оболочек относятся, в частности, пиодермии и дерматомикозы, кандидозы и микозы. К числу инфекционно-воспалительных поражений половых органов относятся заболевания половых органов и послеродовые инфекции, в том числе после диагностических или хирургических манипуляций, послеродовых травм, ран промежности и/или влагалища. Указанные инфекционно-воспалительные поражения относятся к одной из распространенных причин обращения пациентов к врачам. Важной проблемой является поиск оптимальных средств и методов лечения данной категории больных. Терапевтические мероприятия должны быть этиопатогенетически обоснованными и безопасными, также должна учитываться гипоаллергенность и низкая токсичность выбранного лекарственного препарата.

В отношении раневой микрофлоры особо отмечаются высокие темпы эволюции с изменением её биологических свойств и быстрым развитием устойчивости к антибактериальным препаратам. Использование общей антибактериальной терапии для подавления микрофлоры в ране ограничено необходимостью введения больших доз антибиотиков, так как, наряду с воздействием на бактериальную клетку, они оказывают отрицательное влияние и на организм больного – нарушают иммунитет, вызывают дисбактериоз, микозные поражения [1]. Наиболее распространенным методом лечения при острых инфекционно-воспалительных поражениях является комбинация антибиотиков и местных антисептиков. Однако известно, что общей проблемой большинства антибактериальных препаратов, как антибиотиков, так и антисептиков, для местного применения является то, что они вызывают различные побочные эффекты. При этом лечение хронических инфекционно-воспалительных поражений, требующее применения длительных курсов различных препаратов, еще более усугубляет эти побочные эффекты, особенно для слизистых оболочек, и иммунодефицит, что способствует рецидивам заболевания и особенно недопустимо в детской практике [4].

Таким образом, на сегодняшний день остается актуальным поиск новых эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения инфекционно-воспалительных поражений эпителия широкого спектра действия, предпочтительно из группы антисептиков.

Диоксидин (гидроксиметилхиноксалиндиоксид, или 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалина 1,4-ди-N-оксид) – отечественный синтетический антимикробный препарат широкого спектра действия. Диоксидин является производным ди-N-окиси хиноксалина, обладает антибактериальной и антипротозойной активностью, характеризуется высокими реакционными свойствами, повышенной способностью к поляризации и окислительно-восстановительным реакциям. Производные ди-N-окиси хиноксалина интенсивно разрабатывались и изучались еще с 1960-х гг. как в России, так и в других странах [7]. Препарат был разрешен для медицинского применения в 1976 г.



гидроксиметилхиноксалиндиоксид

Диоксидин – зеленовато-желтый кристаллический порошок без запаха; малорастворим в воде, этаноле и хлороформе. Обладает широким спектром антибактериального действия с бактерицидным типом, активен в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, аэробных и анаэробных, спорообразующих и аспорогенных бактерий в виде макрокультур и микробных ассоциаций. Антисептик действует губительно на такие возбудители как стафилококки, стрептококки, гонококки, бледную трепонему, трихомонады, хламидии, вульгарный протей, дизентерийную палочку, палочку Фридлендера, клебсиеллу, синегнойную палочку, сальмонеллу, патогенные анаэробы (в т.ч. возбудители газовой гангрены) и многие другие, а также вирусы герпеса, иммунодефицита человека и др. Широкий спектр действия диоксида в отношении большинства возбудителей больничных инфекций, а также тех штаммов бактерий, которые устойчивы к другим химиопрепаратам, включая антибиотики, обуславливает важное значение диоксида для терапии.

Диоксидин обладает также противогрибковым действием, в частности в отношении *Candida albicans*. *C. albicans*, как известно, является возбудителем различных оппортунистических инфекций человека, которые передаются контактным путем, преимущественно прямым (половым, фекально-оральным путем, трансдермальным), однако встречается и опосредованный (через предметы обстановки, личные вещи, посуду, предметы гигиены и т.п.) механизм передачи. *C. albicans* является одним из распространенных возбудителей инфекций, передающихся в больницах.

При применении для лечения инфицированных ран диоксидин способствует более быстрому очищению раневой поверхности, усиливает репаративную регенерацию, краевую эпителизацию, благоприятно влияет на течение процессов раневого заживления [8].

Диоксидин хорошо проникает в различные органы и ткани, экскретируется, главным образом, почечными механизмами и при повторных введениях не кумулирует. Несмотря на длительный период применения диоксида (с 1970-х годов) для лечения гнойно-воспалительных процессов в клинической практике, эффективность данного препарата сохранилась, что свидетельствует о том, что резистентность микроорганизмов к нему практически не развивается. Это подтверждает результат многоцентрового исследования, проведенного в 2011 г. Опубликованы данные о хорошей переносимости препарата при местном применении. При терапии диоксином не отмечено нефротоксического и ототоксического действия, а также отрицательного влияния на функцию печени [7]. Активность диоксида усиливается в анаэробной среде за счет индукции образования активных форм кислорода [9].

Диоксидин характеризуется чувствительностью к свету (фотолабильностью) [10, 11] и одновременно является окислителем, что затрудняет получение стабильных растворов с ним и подбор вспомогательных веществ, особенно в связи со способностью диоксида к самоокислению. Исходя из этого, диоксидин необходимо хранить в недоступном для света месте при температуре 15-25°C, однако несоблюдение условий хранения, как отмечалось, затрудняет сохранение исходной концентрации диоксида и, соответственно, надлежащего качества препарата.

Согласно требованиям, предъявляемым к лекарственным препаратам, их качество должно проверяться как непосредственно на заводе, так и в аптеках и прочих медицинских учреждениях после поступления партии. Лекарственные препараты в жидких формах проверяются на предмет подлинности и надлежащего качества в соответствии с известными методиками (определение цвета раствора, прозрачности, чистота раствора – наличие кристаллического осадка и механических примесей, pH раствора и др.). Одной из существующих проблем для ряда лекарственных препаратов, в том числе и диоксида, является отбраковка части емкостей с препаратом в связи с наличием в них микрокристаллов. В основном, микрокристаллы образуются в связи с попаданием в раствор примесей, которые, даже в небольшом количестве, становятся впоследствии центрами кристаллизации. Со временем размер кристаллов увеличивается. Эффект кристаллизации вещества в препарате может привести к изменению его концентрации, надлежащей эффективности при его использовании.

Известны и внедрены в клиническую практику следующие лекарственные формы диоксида: 0,5% и 1% растворы для инъекций и 5% мазь. Известно использование этих лекарственных форм диоксида в качестве топического средства для лечения ряда инфекционно-воспалительных поражений в области отоларингологии [7], а также использование 1% раствора диоксида и 5% мази диоксидин в хирургии, в том числе и для лечения ран, причем по срокам очищения ран и перехода стадии воспаления в стадию регенерации эффективность диоксида сопоставима с современными антисептическими препаратами (полигексанид, раствор ацербина) и почти в 2 раза превосходит результаты лечения в традиционными растворами хлоргексидина, мирамистина, мазями левомеколь и левосин [1, 8, 21, 22].

Явным недостатком существующих лекарственных форм является недостаточная стабильность диоксида в результате его фотолабильности и эффекта самоокисления, и наличие микрокристаллов в растворах диоксида.

Таким образом, задачей настоящего изобретения является разработка стабильного при хранении, экономически целесообразного, промышленно реализуемого,

эффективного препаративного состава диоксидина для местного применения при лечении и/или профилактике инфекционно-воспалительных поражений эпителия, обладающего высокой эффективностью, повышенной фотостабильностью, повышенной устойчивостью к самоокислению, увеличенной безопасностью в связи с отсутствием микрокристаллов, ускоряющего заживление ран, восстанавливающего поврежденный эпителий, уменьшающего осложнения при лечении и обеспечивающем условия для быстрой эпителизации ран.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что водные 0,001-0,4% растворы диоксидина обладают высокой противомикробной и противовоспалительной активностью, сходной с активностью известных 0,5 и 1% растворов, в лечении и/или профилактике инфекционно-воспалительных поражений эпителия при значительно увеличенной стабильности и безопасности, способствуют ускоренному заживлению ран и ожогов различной этиологии, площади и глубины, восстанавливают поврежденный эпителий, уменьшают осложнения при лечении и обеспечивают условия для быстрой эпителизации ран, что позволило создать эффективную, безопасную и стабильную готовую лекарственную форму для лечения инфекционно-воспалительных поражений эпителия.

Растворы диоксидина согласно настоящему изобретению не содержат микрокристаллов благодаря тому, что процессы микрокристаллизации в них протекают сложнее и дольше, чем в 1% и 0,5% растворах диоксидина, а процесс фильтрации растворов диоксидина согласно изобретению посредством систем мембранной и тангенциальной фильтрации проходит быстрее и эффективнее, чем для 1% и 0,5% растворов диоксидина. Повышенная стабильность и безопасность растворов диоксидина согласно настоящему изобретению по сравнению с 0,5 и 1% растворами обусловлена их повышенной устойчивостью к самоокислению, пониженной фотостабильностью и отсутствием микрокристаллов. Таким образом, авторам настоящего изобретения удалось повысить качество и безопасность растворов диоксидина, сохранив их эффективность.

Техническими результатами заявленного изобретения являются:

- сохранение противомикробной и противовоспалительной активности диоксидина в растворах согласно настоящему изобретению по сравнению с известными 0,5% и 1% растворами диоксидина ;
- повышение фотостабильности диоксидина в растворах согласно настоящему изобретению;
- повышение устойчивости диоксидина к самоокислению в растворах согласно настоящему изобретению;

- повышение качества растворов диоксидаина согласно настоящему изобретению и их безопасности в связи с отсутствием в них микрокристаллов;

- ускорение заживления ран и/или ожогов различной этиологии, площади и глубины, восстановление поврежденного эпителия, уменьшение осложнений при лечении, обеспечение условий для быстрой эпителизации ран при использовании растворов диоксидаина согласно настоящему изобретению;

- расширение арсенала противoinфекционных и противовоспалительных средств местного применения для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных поражений эпителия.

Ниже приведены определения терминов, которые используются в описании настоящего изобретения.

«Лекарственное начало» или «активное начало» (лекарственная субстанция, лекарственное вещество) означает физиологически активное вещество синтетического или иного (биотехнологического, растительного, животного, микробного и прочего) происхождения, обладающее фармакологической активностью и являющееся активным началом фармацевтической композиции, используемой для производства и изготовления лекарственного препарата (средства).

«Лекарственное средство (препарат)» - вещество (или смесь веществ в виде фармацевтической композиции) в виде спрея, жидкости для полоскания или промывания, капсул, инъекций, мазей и других готовых форм, предназначенное для местного лечения и профилактики болезней, а также восстановления повреждений эпителия и слизистых оболочек.

«Готовая лекарственная форма» – состояние лекарственного препарата в удобном для применения состоянии, соответствующее способам его введения и применения, и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта.

«Фармацевтическая композиция» обозначает композицию, включающую в себя 0,001-0,4% раствор диоксидаина и, по крайней мере, один из компонентов, выбранных из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых и фармакологически совместимых наполнителей, растворителей, разбавителей, носителей, вспомогательных, распределяющих средств, таких как консерванты, стабилизаторы, наполнители, дезинтегранты, увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, вкусовые добавки, нейтрализаторы вкуса, отдушки, ароматизаторы, антибактериальные агенты, фунгициды, лубриканты, выбор и соотношение которых зависит от их природы, способа введения композиции и дозировки. Примерами суспендирующих агентов являются этоксилированный изостеариловый спирт,

полиоксиэтилен, сорбитол и сорбитовый эфир, микрокристаллическая целлюлоза, метгидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также иные фармацевтически приемлемые поверхностно-активные вещества, и смеси этих веществ. Композиция может включать также изотонические агенты, например, сахара, хлористый натрий и им подобные. Примерами подходящих носителей, растворителей, разбавителей и средств доставки являются вода (очищенная, дистиллированная, бидистиллированная, инъекционная), этанол, полиспирты, буферные растворы, а также их смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры (такие как этилолеат). Примерами наполнителей являются лактоза, молочный сахар, микрокристаллическая целлюлоза, цитрат натрия, карбонат кальция, фосфат кальция и им подобные. Для регулирования pH могут быть использованы различные органические и неорганические кислоты, такие как яблочная, аскорбиновая, лимонная, уксусная, янтарная, винная, фумаровая, молочная, аспарагиновая, глутаровая, глутаминовая, сорбиновая кислоты, и их фармацевтически приемлемые соли, а также фармацевтически приемлемые основания, такие как метиламин, диметиламин, триметиламин, этиламин, диэтиламин, триэтиламин, пропиламин, дипропиламин, трипропиламин, этилендиамин, моноэтаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, гуанидин, морфолин, пиперидин, пирролидин, пиперазин, 1-бутилпиперидин, 1-этил-2-метилпиперидин, N-метилпиперазин, 1,4-диметилпиперазин, N-бензилфенилэтиламин, трис-(гидроксиметил)аминометан, N-метилглюкозамин, аргинин, лизин, аммиак, гидроксид натрия, гидроксид кальция, гидроксид калия, гидроксид алюминия, гидроксид железа, гидроксид магния и гидроксид цинка, а также другие аминокислоты и фармацевтически приемлемые соединения. Примерами диспергирующих агентов и распределяющих средств являются крахмал, альгиновая кислота и ее соли, силикаты. Примерами лубрикантов являются стеарат магния, лаурилсульфат натрия, тальк, коллоидный диоксид кремния, а также полиэтиленгликоль с высоким молекулярным весом. Фармацевтическая композиция для местного введения активного начала, одного или в комбинации с другим активным началом, может быть введена животным и людям в стандартной форме введения, в виде смеси с традиционными фармацевтическими носителями. Пригодные стандартные формы введения включают растворы для полоскания или промывания, или суспензии, спреи, аэрозоли, гели, мази и другие местные формы введения.

Фармацевтические композиции могут включать фармацевтически приемлемые эксципиенты. Под фармацевтически приемлемыми эксципиентами подразумеваются применяемые в сфере фармацевтики разбавители, вспомогательные агенты и/или носители. Фармацевтическая композиция наряду с 0,001-0,4% раствором диоксида по

настоящему изобретению может включать и другие активные субстанции, в том числе обладающие активностью, при условии, что они не вызывают нежелательных эффектов.

При необходимости использования фармацевтической композиции по настоящему изобретению в клинической практике, она может смешиваться с традиционными фармацевтическими носителями.

Носители, используемые в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, представляют собой носители, которые применяются в сфере фармацевтики для получения распространенных форм, в частности, используются связующие вещества, смазывающие агенты, дезинтеграторы, растворители, разбавители, стабилизаторы, суспендирующие агенты, корригенты вкуса, основы, разбавители, дополнительные антисептические агенты.

Растворы диоксида согласно настоящему изобретению могут представлять собой водные растворы, водно-спиртовые и спиртовые растворы. Растворы диоксида согласно настоящему изобретению могут представлять собой изотонические растворы, гипотонические или гипертонические растворы. Наиболее предпочтительными являются изотонические растворы диоксида, поскольку они обеспечивают наиболее благоприятные для эпителиальных клеток и клеток слизистых оболочек организма условия. Однако местное применение диоксида не исключает возможности использования гипертонических и гипотонических растворов, которые при местном применении не оказывают выраженных неблагоприятных воздействий на клетки организма.

Агент, обеспечивающий изотоничность, представляет собой соединение, которое является физиологически допустимым и придает композиции подходящую тоничность для предотвращения свободного прохождения воды через клеточные мембраны, находящиеся в контакте с композицией. Агенты для регуляции тоничности могут представлять собой любые фармацевтически приемлемые соединения и неионные агенты, в том числе фармацевтически приемлемые соли (в частности хлорид натрия), полиолы (в том числе сахарные спирты, такие как СЗ-6 сахарный спирт, глицерин, эритрит, трейтол, арабит, ксилит, рибит, сорбит, маннит, дульцит и идит), сахара (в частности сахарозу, фруктозу, декстрозу или глюкозу) или аминокислоты (в частности глицин). В качестве растворителя Растворителем в водных растворах диоксида согласно настоящему изобретению может быть использоваться вода очищенная, вода дистиллированная, вода для инъекций, вода бидистиллированная (которые могут быть доведены до изотонического раствора посредством добавления подходящих фармацевтически

приемлемых агентов, например, навески натрия хлорида), раствор натрия хлорида, раствор глюкозы, предпочтительно изотонический.

Растворы диоксидина согласно настоящему изобретению имеют водородный показатель (рН, кислотность) от 3,0 до 7,5. Однако авторами настоящего изобретения было обнаружено, что наибольшая активность растворов диоксидина, в том числе способность к ускорению заживления ран, восстановлению поврежденного эпителия, уменьшению осложнений при лечении, обеспечению условий для быстрой эпителизации повреждений эпителия слизистых оболочек, а также наибольшая стабильность растворов диоксидина (фотостабильность, устойчивость к самоокислению, отсутствие микрокристаллов) достигается при значении рН от 5,0 до 7,5, притом оптимум свойств растворов диоксидина проявляется при значении рН от 5,2 до 7,2. Таким образом, более предпочтительно, растворы диоксидина согласно настоящему изобретению имеют значение рН от 5,0 до 7,5, еще более предпочтительно, растворы диоксидина согласно настоящему изобретению имеют значение рН от 5,2 до 7,2. Значение рН растворов диоксидина согласно настоящему изобретению может регулироваться добавлением органических или неорганических фармацевтически приемлемых кислот и оснований.

Предметом настоящего изобретения является применение диоксидина в виде 0,001-0,4% раствора для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных поражений эпителия и заживления ран, более предпочтительно, в виде 0,01-0,4% раствора, более предпочтительно, в виде 0,05-0,40% раствора, более предпочтительно, в виде 0,095-0,40% раствора, более предпочтительно, в виде 0,10-0,40% раствора, более предпочтительно, в виде 0,10-0,35% раствора, более предпочтительно, в виде 0,10-0,30% раствора, более предпочтительно, в виде 0,10-0,25% раствора, более предпочтительно, в виде 0,10-0,20% раствора, более предпочтительно, в виде 0,10-0,15% раствора, например, 0,01% раствора, 0,05% раствора, 0,10% раствора, 0,15% раствора, 0,20% раствора, 0,25% раствора, 0,30% раствора, 0,35% раствора или 0,40% раствора.

Более предпочтительным является применение, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное поражение эпителия выбрано из группы, состоящей из инфекционно-воспалительных поражений половых органов, кожи и слизистых оболочек.

Более предпочтительным является применение, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное поражение половых органов выбрано из группы, состоящей из инфекционно-воспалительных поражений половых органов после диагностических или хирургических манипуляций, послеродовых травм, ран промежности и влагалища, послеродовых инфекций и воспалительных заболеваний половых органов, таких как вульвовагинит, цервицит, эндометрит, абсцесс матки и сальпингоофорит.

Более предпочтительным является применение, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное поражение кожи выбрано из группы, состоящей из поражений кожи после травм, ран, ожогов, поражений кожи и слизистых оболочек в результате развития пиодермий, кандидозов и/или микозов стоп.

Более предпочтительным является применение, где лечение инфекционно-воспалительного поражения кожи включает лечение поверхностных и глубоких ожогов II и IIIА степени и подготовку ожоговых ран к дерматопластике.

Более предпочтительным является применение, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов возникло в результате механического повреждения эпителия после диагностических или хирургических манипуляций.

Более предпочтительным является применение, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов возникло в результате послеродовых травм.

Более предпочтительным является применение, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов возникло после ран промежности и влагалища.

Более предпочтительным является применение, где инфекционно-воспалительное поражение эпителия половых органов возникло в результате послеродовых инфекций.

Более предпочтительным является применение, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов представляет собой вульвовагинит.

Более предпочтительным является применение, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов представляет собой цервицит.

Более предпочтительным является применение, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов представляет собой эндометрит.

Более предпочтительным является применение, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов представляет собой абсцесс матки.

Более предпочтительным является применение, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов представляет собой сальпингоофорит.

Более предпочтительным является применение, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное поражение кожи и слизистых оболочек представляет собой пиодермию.

Более предпочтительным является применение, где инфекционно-воспалительное поражение кожи и слизистых оболочек представляет собой кандидоз.

Более предпочтительным является применение, где инфекционно-воспалительное поражение кожи и слизистых оболочек представляет собой микоз стоп.

Более предпочтительным является применение, где раствор диоксида представляет собой 0,1% раствор.

Более предпочтительным является применение, где раствор диоксида представляет собой 0,25% раствор.

Более предпочтительным является применение, где раствор диоксида применяют в виде спрея или жидкости для местного применения.

Более предпочтительным является применение, где раствор диоксида применяют от 1 до 6 раз в день.

Более предпочтительным является применение, где раствор диоксида применяют от 2 до 4 раз в день.

Более предпочтительным является применение, где раствор диоксида применяют 3 раза в день.

Более предпочтительным является применение, где раствор диоксида применяют в течение 1-7 дней.

Более предпочтительным является применение, где раствор диоксида применяют в течение 10 дней.

Более предпочтительным является применение, где раствор диоксида применяют в течение 14 дней.

Более предпочтительным является применение, где раствор диоксида применяют в течение 21 дня.

Более предпочтительным является применение, где раствор диоксида применяют в течение 30 дней.

Более предпочтительным является применение, где раствор диоксида применяют в виде капель.

Более предпочтительным является применение, где раствор представляет собой раствор диоксида в воде для инъекций.

Более предпочтительным является применение, где раствор диоксида имеет значение pH от 3,0 до 7,5.

Более предпочтительным является применение, где раствор диоксида имеет значение pH от 5,0 до 7,5.

Более предпочтительным является применение, где раствор диоксида имеет значение pH от 5,2 до 7,2.

Более предпочтительным является применение, где раствор диоксида представляет собой изотонический раствор.

Более предпочтительным является применение, где в качестве изотонического растворителя используется раствор хлорида натрия.

Более предпочтительным является применение, где раствор диоксида представляет собой гипотонический раствор.

Более предпочтительным является применение, где раствор диоксида представляет собой гипертонический раствор.

Более предпочтительным является применение, где регуляция тоничности раствора диоксида осуществляется при помощи агента для регуляции тоничности, выбранного из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых соединений, кислот и оснований, и неионных агентов, в том числе фармацевтически приемлемых солей, таких как хлорид натрия, полиолов, сахарных спиртов, таких как С3-6 сахарный спирт, глицерин, эритрит, трейтол, арабит, ксилит, рибит, сорбит, маннит, дульцит и идит, сахаров, таких как сахароза, фруктоза, декстроза или глюкоза, или аминокислот.

Более предпочтительным является применение, где раствор диоксида представляет собой спиртовой раствор.

Более предпочтительным является применение, где раствор диоксида представляет собой водно-спиртовой раствор.

Более предпочтительным является применение, где раствор диоксида представляет собой водный раствор.

Более предпочтительным является применение, где в качестве растворителя используется растворитель, выбранный из группы, состоящей из воды очищенной, воды дистиллированной, воды бидистиллированной, воды для инъекций, раствора натрия хлорида, раствора глюкозы.

Предметом настоящего изобретения является способ применения диоксида в виде 0,001-0,4% раствора для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных поражений эпителия и заживления ран, включающий обработку поражений эпителия и ран 0,001-0,4% раствором диоксида, более предпочтительно, 0,01-0,4% раствором, более предпочтительно, 0,05-0,40% раствором, более предпочтительно, 0,095-0,40% раствором, более предпочтительно, 0,10-0,40% раствором, более предпочтительно, 0,10-0,35% раствором, более предпочтительно, 0,10-0,30% раствором, более предпочтительно, 0,10-0,25% раствором, более предпочтительно, 0,10-0,20% раствором, более предпочтительно, 0,10-0,15% раствором, например, 0,01% раствором, 0,05% раствором, 0,10% раствором, 0,15% раствором, 0,20% раствором, 0,25% раствором, 0,30% раствором, 0,35% раствором или 0,40% раствором.

Более предпочтительным является способ, где раствор диоксида имеет значение pH от 3,0 до 7,5.

Более предпочтительным является способ, где раствор диоксидина имеет значение рН от 5,0 до 7,5.

Более предпочтительным является способ, где раствор диоксидина имеет значение рН от 5,2 до 7,2.

Более предпочтительным является способ, где раствор диоксидина представляет собой изотонический раствор.

Более предпочтительным является способ, где в качестве изотонического растворителя используется раствор хлорида натрия.

Более предпочтительным является способ, где раствор диоксидина представляет собой гипотонический раствор.

Более предпочтительным является способ, где раствор диоксидина представляет собой гипертонический раствор.

Более предпочтительным является способ, где регуляция тоничности раствора диоксидина осуществляется при помощи агента для регуляции тоничности, выбранного из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых соединений, кислот и оснований, и неионных агентов, в том числе фармацевтически приемлемых солей, таких как хлорид натрия, полиолов, сахарных спиртов, таких как С3-6 сахарный спирт, глицерин, эритрит, трейтол, арабит, ксилит, рибит, сорбит, маннит, дульцит и идит, сахаров, таких как сахароза, фруктоза, декстроза или глюкоза, или аминокислот.

Более предпочтительным является способ, где раствор диоксидина представляет собой спиртовой раствор.

Более предпочтительным является способ, где раствор диоксидина представляет собой водно-спиртовой раствор.

Более предпочтительным является способ, где раствор диоксидина представляет собой водный раствор.

Более предпочтительным является способ, где в качестве растворителя используется растворитель, выбранный из группы, состоящей из воды очищенной, воды дистиллированной, воды бидистиллированной, воды для инъекций, раствора натрия хлорида, раствора глюкозы.

Более предпочтительным является способ, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное поражение эпителия выбрано из группы, состоящей из инфекционно-воспалительных поражений половых органов, кожи и слизистых оболочек.

Более предпочтительным является способ, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное поражение половых органов выбрано из группы, состоящей из инфекционно-воспалительных поражений половых органов после диагностических или

хирургических манипуляций, послеродовых травм, ран промежности и влагалища, послеродовых инфекций и воспалительных заболеваний половых органов, таких как вульвовагинит, цервицит, эндометрит, абсцесс матки и сальпингоофорит.

Более предпочтительным является способ, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное поражение кожи выбрано из группы, состоящей из поражений кожи после травм, ран, ожогов, поражений кожи и слизистых оболочек в результате развития пиодермий, кандидозов и/или микозов стоп.

Более предпочтительным является способ, где лечение инфекционно-воспалительного поражения кожи включает лечение поверхностных и глубоких ожогов II и IIIA степени, и подготовку ожоговых ран к дерматопластике.

Более предпочтительным является способ, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов возникло в результате механического повреждения эпителия после диагностических или хирургических манипуляций.

Более предпочтительным является способ, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов возникло в результате послеродовых травм.

Более предпочтительным является способ, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов возникло после ран промежности и влагалища.

Более предпочтительным является способ, где инфекционно-воспалительное поражение эпителия половых органов возникло в результате послеродовых инфекций.

Более предпочтительным является способ, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов представляет собой вульвовагинит.

Более предпочтительным является способ, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов представляет собой цервицит.

Более предпочтительным является способ, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов представляет собой эндометрит.

Более предпочтительным является способ, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов представляет собой абсцесс матки.

Более предпочтительным является способ, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов представляет собой сальпингоофорит.

Более предпочтительным является способ, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное поражение кожи и слизистых оболочек представляет собой пиодермию.

Более предпочтительным является способ, где инфекционно-воспалительное поражение кожи и слизистых оболочек представляет собой кандидоз.

Более предпочтительным является способ, где инфекционно-воспалительное поражение кожи и слизистых оболочек представляет собой микоз стоп.

Более предпочтительным является способ, где раствор диоксида представляет собой 0,1% раствор.

Более предпочтительным является способ, где раствор диоксида представляет собой 0,25% раствор.

Более предпочтительным является способ, где раствор диоксида применяют в виде спрея или жидкости для местного применения.

Более предпочтительным является способ, где раствор диоксида применяют от 1 до 6 раз в день.

Более предпочтительным является способ, где раствор диоксида применяют от 2 до 4 раз в день.

Более предпочтительным является способ, где раствор диоксида применяют 3 раза в день.

Более предпочтительным является способ, где раствор диоксида применяют в течение 1-7 дней.

Более предпочтительным является способ, где раствор диоксида применяют в течение 10 дней.

Более предпочтительным является способ, где раствор диоксида применяют в течение 14 дней.

Более предпочтительным является способ, где раствор диоксида применяют в течение 21 дня.

Более предпочтительным является способ, где раствор диоксида применяют в течение 30 дней.

Более предпочтительным является способ, где раствор диоксида применяют в виде капель.

Более предпочтительным является способ, где раствор представляет собой раствор диоксида в воде для инъекций.

Более предпочтительным является способ, где раствор представляет собой изотонический раствор диоксида.

Более предпочтительным является способ, где изотонический раствор представляет собой раствор диоксида в изотоническом растворе хлорида натрия.

Также предметом настоящего изобретения является лекарственное средство для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных поражений эпителия, и заживления ран, представляющее собой 0,001-0,40% раствор диоксида, более

предпочтительно, 0,01-0,40% раствор, более предпочтительно, 0,05-0,40% раствор, более предпочтительно, 0,10-0,40% раствор, более предпочтительно, 0,10-0,35% раствор, более предпочтительно, 0,10-0,30% раствор, более предпочтительно, 0,10-0,25% раствор, более предпочтительно, 0,10-0,20% раствор, более предпочтительно, 0,10-0,15% раствор, например, 0,01% раствор, 0,05% раствор, 0,10% раствор, 0,15% раствор, 0,20% раствор, 0,25% раствор, 0,30% раствор, 0,35% раствор, 0,40% раствор.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где раствор диоксидина имеет значение pH от 3,0 до 7,5.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где раствор диоксидина имеет значение pH от 5,0 до 7,5.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где раствор диоксидина имеет значение pH от 5,2 до 7,2.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где раствор диоксидина представляет собой изотонический раствор.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где в качестве изотонического растворителя используется раствор хлорида натрия.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где раствор диоксидина представляет собой гипотонический раствор.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где раствор диоксидина представляет собой гипертонический раствор.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где в качестве растворителя используется растворитель, выбранный из группы, состоящей из воды очищенной, воды дистиллированной, воды бидистиллированной, воды для инъекций, раствора натрия хлорида, раствора глюкозы.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где регуляция тоничности раствора диоксидина осуществляется при помощи агента для регуляции тоничности, выбранного из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых соединений, кислот и оснований, и неионных агентов, в том числе фармацевтически приемлемых солей, таких как хлорид натрия, полиолов, сахарных спиртов, таких как С3-6 сахарный спирт, глицерин, эритрит, трейтол, арабит, ксилит, рибит, сорбит, маннит, дульцит и идит, сахаров, таких как сахароза, фруктоза, декстроза или глюкоза, или аминокислот.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где раствор диоксидина представляет собой спиртовой раствор.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где раствор диоксидина представляет собой водно-спиртовой раствор.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где раствор диоксидина представляет собой водный раствор.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное поражение эпителия выбрано из группы, состоящей из инфекционно-воспалительных поражений половых органов, кожи и слизистых оболочек.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное поражение половых органов выбрано из группы, состоящей из инфекционно-воспалительных поражений половых органов после диагностических или хирургических манипуляций, послеродовых травм, ран промежности и влагалища, послеродовых инфекций, и воспалительных заболеваний половых органов, таких как вульвовагинит, цервицит, эндометрит, абсцесс матки и сальпингоофорит.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное поражение кожи выбрано из группы, состоящей из поражений кожи после травм, ран, ожогов, поражений кожи и слизистых оболочек в результате развития пиодермий, кандидозов и/или микозов стоп.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где лечение инфекционно-воспалительного поражения кожи включает лечение поверхностных и глубоких ожогов II и IIIA степени, и подготовку ожоговых ран к дермопластике.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов возникло в результате механического повреждения эпителия после диагностических или хирургических манипуляций.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов возникло в результате послеродовых травм.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов возникло после ран промежности и влагалища.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где инфекционно-воспалительное поражение эпителия половых органов возникло в результате послеродовых инфекций.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов возникло в результате послеродовых инфекций.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов представляет собой вульвовагинит.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов представляет собой цервицит.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов представляет собой эндометрит.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов представляет собой абсцесс матки.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов представляет собой сальпингоофорит.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное поражение кожи и слизистых оболочек представляет собой пиодермии.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где инфекционно-воспалительное поражение кожи и слизистых оболочек представляет собой кандидоз.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где инфекционно-воспалительное поражение кожи и слизистых оболочек представляет собой микоз стоп.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где раствор диоксидина представляет собой 0,1% раствор.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где раствор диоксидина представляет собой 0,25% раствор.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где раствор диоксидина применяют в виде спрея или жидкости для местного применения.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где упомянутое средство предназначено для применения от 1 до 6 раз в день.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где упомянутое средство предназначено для применения от 2 до 4 раз в день.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где упомянутое средство предназначено для применения 3 раза в день.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где упомянутое средство предназначено для применения в течение 1-7 дней.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где упомянутое средство предназначено для применения в течение 10 дней.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где упомянутое средство предназначено для применения в течение 14 дней.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где упомянутое средство предназначено для применения в течение 21 дня.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где упомянутое средство предназначено для применения в течение 30 дней.

Также предметом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных поражений эпителия, и заживления ран, представляющая собой 0,001-0,40% раствор диоксида, более предпочтительно, 0,01-0,40% раствор, более предпочтительно, 0,05-0,40% раствор, более предпочтительно, 0,10-0,40% раствор, более предпочтительно, 0,10-0,35% раствор, более предпочтительно, 0,10-0,30% раствор, более предпочтительно, 0,10-0,25% раствор, более предпочтительно, 0,10-0,20% раствор, более предпочтительно, 0,10-0,15% раствор, например, 0,01% раствор, 0,05% раствор, 0,10% раствор, 0,15% раствор, 0,20% раствор, 0,25% раствор, 0,30% раствор, 0,35% раствор, 0,40% раствор.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где раствор диоксида имеет значение pH от 3,0 до 7,5.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где раствор диоксида имеет значение pH от 5,0 до 7,5.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где раствор диоксида имеет значение pH от 5,2 до 7,2.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где раствор диоксида представляет собой изотонический раствор.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где в качестве изотонического растворителя используется раствор хлорида натрия.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где раствор диоксида представляет собой гипотонический раствор.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где раствор диоксида представляет собой гипертонический раствор.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где в качестве растворителя используется растворитель, выбранный из группы, состоящей из воды очищенной, воды дистиллированной, воды бидистиллированной, воды для инъекций, раствора натрия хлорида, раствора глюкозы.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где регуляция тоничности раствора диоксида осуществляется при помощи агента для регуляции тоничности, выбранного из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых соединений, кислот и оснований, и неионных агентов, в том числе фармацевтически

приемлемых солей, таких как хлорид натрия, полиолов, сахарных спиртов, таких как СЗ-6 сахарный спирт, глицерин, эритрит, трейтол, арабит, ксилит, рибит, сорбит, маннит, дульцит и идит, сахаров, таких как сахароза, фруктоза, декстроза или глюкоза, или аминокислот.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где раствор диоксидина представляет собой спиртовой раствор.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где раствор диоксидина представляет собой водно-спиртовой раствор.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где раствор диоксидина представляет собой водный раствор.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное поражение эпителия выбрано из группы, состоящей из инфекционно-воспалительных поражений половых органов, кожи и слизистых оболочек.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное поражение половых органов выбрано из группы, состоящей из инфекционно-воспалительных поражений половых органов после диагностических или хирургических манипуляций, послеродовых травм, ран промежности и влагалища, послеродовых инфекций, и воспалительных заболеваний половых органов, таких как вульвовагинит, цервицит, эндометрит, абсцесс матки и сальпингоофорит.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное поражение кожи выбрано из группы, состоящей из поражений кожи после травм, ран, ожогов, поражений кожи и слизистых оболочек в результате развития пиодермий, кандидозов и/или микозов стоп.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где лечение инфекционно-воспалительного поражения кожи включает лечение поверхностных и глубоких ожогов II и IIIА степени, и подготовку ожоговых ран к дермопластике.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов возникло в результате механического повреждения эпителия после диагностических или хирургических манипуляций.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов возникло в результате послеродовых травм.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов возникло после ран промежности и влагалища.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где инфекционно-воспалительное поражение эпителия половых органов возникло в результате послеродовых инфекций.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов представляет собой вульвовагинит.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов представляет собой цервицит.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов представляет собой эндометрит.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов представляет собой абсцесс матки.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов представляет собой сальпингоофорит.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное поражение кожи и слизистых оболочек представляет собой пиодермии.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где инфекционно-воспалительное поражение кожи и слизистых оболочек представляет собой кандидоз.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где инфекционно-воспалительное поражение кожи и слизистых оболочек представляет собой микоз стоп.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где раствор диоксида представляет собой 0,1% раствор.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где раствор диоксида представляет собой 0,25% раствор.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где раствор Диоксида применяют в виде спрея или жидкости для местного применения.

Также предметом настоящего изобретения является готовая лекарственная форма для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных поражений эпителия, и заживления ран, представляющая собой 0,001-0,40% раствор диоксидина, более предпочтительно, 0,01-0,40% раствор, более предпочтительно, 0,05-0,40% раствор, более предпочтительно, 0,10-0,40% раствор, более предпочтительно, 0,10-0,35% раствор, более предпочтительно, 0,10-0,30% раствор, более предпочтительно, 0,10-0,25% раствор, более предпочтительно, 0,10-0,20% раствор, более предпочтительно, 0,10-0,15% раствор, например, 0,01% раствор, 0,05% раствор, 0,10% раствор, 0,15% раствор, 0,20% раствор, 0,25% раствор, 0,30% раствор, 0,35% раствор, 0,40% раствор.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где раствор диоксидина имеет значение pH от 3,0 до 7,5.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где раствор диоксидина имеет значение pH от 5,0 до 7,5.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где раствор диоксидина имеет значение pH от 5,2 до 7,2.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где раствор диоксидина представляет собой изотонический раствор.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где в качестве изотонического растворителя используется раствор хлорида натрия.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где раствор диоксидина представляет собой гипотонический раствор.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где раствор диоксидина представляет собой гипертонический раствор.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где в качестве растворителя используется растворитель, выбранный из группы, состоящей из воды очищенной, воды дистиллированной, воды бидистиллированной, воды для инъекций, раствора натрия хлорида, раствора глюкозы.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где регуляция тоничности раствора диоксидина осуществляется при помощи агента для регуляции тоничности, выбранного из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых соединений, кислот и оснований, и неионных агентов, в том числе фармацевтически приемлемых солей, таких как хлорид натрия, полиолов, сахарных спиртов, таких как С3-6 сахарный спирт, глицерин, эритрит, трейтол, арабит, ксилит, рибит, сорбит, маннит, дульцит и идит, сахаров, таких как сахароза, фруктоза, декстроза или глюкоза, или аминокислот.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где раствор диоксидина представляет собой спиртовой раствор.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где раствор диоксидина представляет собой водно-спиртовой раствор.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где раствор диоксидина представляет собой водный раствор.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное поражение эпителия выбрано из группы, состоящей из инфекционно-воспалительных поражений половых органов, кожи и слизистых оболочек.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное поражение половых органов выбрано из группы, состоящей из инфекционно-воспалительных поражений половых органов после диагностических или хирургических манипуляций, послеродовых травм, ран промежности и влагалища, послеродовых инфекций, и воспалительных заболеваний половых органов, таких как вульвовагинит, цервицит, эндометрит, абсцесс матки и сальпингоофорит.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное поражение кожи выбрано из группы, состоящей из поражений кожи после травм, ран, ожогов, поражений кожи и слизистых оболочек в результате развития пиодермий, кандидозов и/или микозов стоп.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где лечение инфекционно-воспалительного поражения кожи включает лечение поверхностных и глубоких ожогов II и IIIА степени, и подготовку ожоговых ран к дермопластике.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов возникло в результате механического повреждения эпителия после диагностических или хирургических манипуляций.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов возникло в результате послеродовых травм.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов возникло после ран промежности и влагалища.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где инфекционно-воспалительное поражение эпителия половых органов возникло в результате послеродовых инфекций.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов представляет собой вульвовагинит.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов представляет собой цервицит.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов представляет собой эндометрит.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов представляет собой абсцесс матки.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов представляет собой сальпингоофорит.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное поражение кожи и слизистых оболочек представляет собой пиодермии.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где инфекционно-воспалительное поражение кожи и слизистых оболочек представляет собой кандидоз.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где инфекционно-воспалительное поражение кожи и слизистых оболочек представляет собой микоз стоп.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где раствор диоксидина представляет собой 0,1% раствор.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где раствор диоксидина представляет собой 0,25% раствор.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где раствор диоксидина применяют в виде спрея или жидкости для местного применения.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где раствор диоксидина применяют от 1 до 6 раз в день.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где раствор диоксидина применяют от 2 до 4 раз в день.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где раствор диоксидина применяют 3 раза в день.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где раствор диоксидина применяют в течение 1-7 дней.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где раствор диоксидина применяют в течение 14 дней.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где раствор диоксидина применяют в течение 21 дня.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где раствор диоксида применяют в течение 30 дней.

Также предметом данного изобретения является набор для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных поражений эпителия, включающий флакон с лекарственным средством согласно настоящему изобретению, фармацевтической композицией согласно настоящему изобретению или готовой лекарственной формой согласно настоящему изобретению, по меньшей мере одну насадку, выбранную из группы, состоящей из насадки-распылителя, насадки-капельницы и гинекологической насадки, и инструкцию по применению.

Представленные ниже примеры иллюстрируют, но не охватывают все возможные варианты осуществления изобретения и не ограничивают изобретение.

Пример 1. Получение растворов диоксида.

Способ получения растворов диоксида 1.

Смешивали 10 г диоксида с 1000 мл воды для инъекций. Далее раствор фильтровали, разбавляли водой для инъекций и добавляли соответствующие навески NaCl для получения изотонических растворов с концентрациями диоксида 0,001, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5 и 1%. Полученные растворы фильтровали и помещали по 10 мл в ампулы, которые запаивали. pH растворов находился в диапазоне от 5,2 до 7,2.

Способ получения растворов диоксида 2.

Смешивали 10 г диоксида с 1000 мл изотонического 0,9% раствора NaCl. Полученный раствор фильтровали и разбавляли изотоническим 0,9% раствором NaCl до концентраций диоксида 0,001, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5 и 1%. Полученные изотонические растворы диоксида фильтровали и помещали по 10 мл в ампулы, которые запаивали. pH растворов находился в диапазоне от 5,2 до 7,2.

Способ получения растворов диоксида 3.

Приобретали готовый раствор диоксида 10 мг/мл (1%), производитель АО «Валента Фарм», ампулы 10 мл, разбавляли водой для инъекций и добавляли соответствующие навески NaCl до получения изотонических растворов с концентраций диоксида 0,001, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5 и 1 %. pH растворов находился в диапазоне от 5,2 до 7,2.

Растворы диоксида, приготовленные согласно способу получения 1, способу получения 2 и способу получения 3, не обнаружили статистически значимых ($p < 0,05$) отличий в активности и стабильности молекулы диоксида. В дальнейших примерах приведены данные по растворам диоксида, приготовленным согласно способу получения 2.

Пример 2. Исследование фотостабильности растворов диоксида.

Фотостабильность изучали на сериях растворов диоксида 0,001, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5 и 1,0 %, полученных в примере 1, которые помещали в химически инертные прозрачные контейнеры объемом 10 мл.

В качестве источника света использовали флуоресцентную лампу искусственного дневного света, излучающую в видимом и ультрафиолетовом (УФ) диапазонах, эквивалентных эмиссионному стандарту D65/ID65. Образцы подвергали воздействию света, обеспечивающего освещение не менее 1,2 млн. люкс/ч и суммарную энергию ультрафиолета ближнего спектра не менее $200 \text{ Вт} \times \text{ч}/\text{м}^2$ в течении суток [12].

Концентрацию диоксида определяли методом ВЭЖХ (Таблица 1). Начальную концентрацию диоксида в соответствующих растворах 0,001, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5 и 1,0 % принимали за 100%.

Последовательно хроматографировали по 0,02 мл испытуемого раствора, получая не менее пяти хроматограмм для каждого из растворов. Время регистрации хроматограммы – не менее 6-кратного времени удерживания основного пика гидроксиметилхиноксалиндиоксида. Время удерживания гидроксиметилхиноксалиндиоксида составляло около 4,4 мин [13].

Таблица 1. Количество диоксида в % от начального содержания по данным ВЭЖХ.

Время облучения , ч	Концентрация раствора диоксида, %							
	0,001	0,01	0,1	0,25	0,3	0,4	0,5	1,0
0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
4	88,0±0,2	90,1±0,1	95,0±0,1	93,2±0,1	96,6±0,1	96,0±0,2	97,6±0,2	98,2±0,2
8	86,5±0,2	87,1±0,1	91,6±0,1	88,0±0,2	95,0±0,2	92,4±0,3	97,8±0,2	93,6±0,3
12	90,2±0,3	94,2±0,2	97,4±0,2	96,2±0,2	92,8±0,2	99,2±0,2	94,8±0,2	98,4±0,6
18	97,8±0,3	91,9±0,3	95,6±0,2	93,4±0,2	91,4±0,2	97,2±0,3	91,2±0,2	96,0±0,5

24	7	8	8	8	8	7	7	6
	5,1±0,5	0,6±0,3	5,0±0,3	2,0±0,3	0,2±0,2	5,0±0,3	0,4±0,4	5,0±0,9

Установлено, что после суток облучения растворы диоксида 0,001, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3, 0,4% согласно настоящему изобретению обладали статистически значимыми лучшими показателями химической чистоты по сравнению с растворами с концентрациями 0,5 и 1,0 %, что свидетельствует о том, что водные растворы диоксида согласно настоящему изобретению обладают лучшими показателями стабильности, чем растворы с концентрациями 0,5 и 1% со статистическим уровнем значимости $p < 0,05$.

Пример 3. Исследование устойчивости диоксида к самоокислению в стресс-тестах.

Устойчивость к самоокислению диоксида в водных растворах изучали на сериях растворов диоксида 0,001, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5 и 1,0 %, приготовленных согласно примеру 1, и помещённых в ампулы по 10 мл, которые запаивали. Для лучшей визуализации процессов самоокисления ампулы с растворами диоксида помещали в термостат при 70°C (нормальные условия хранения для растворов диоксида предполагают хранение в недоступном для света месте при 15-25°C) [12]. Результаты исследования представлены в Таблице 2.

Концентрацию диоксида определяли методом ВЭЖХ (Таблица 2 и Таблица 3). Начальную концентрацию диоксида в соответствующих растворах 0,001, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5 и 1,0 % принимали за 100%.

Последовательно хроматографировали по 0,02 мл испытуемого раствора, получая не менее пяти хроматограмм для каждого из растворов. Время регистрации хроматограммы – не менее 6-кратного времени удерживания основного пика гидроксиметилхиноксалиндиоксида [13].

Таблица 2. Количество диоксида в % от начального содержания по данным ВЭЖХ в водном растворе при нагреве до 70°C.

Время хранения, ч	Концентрация диоксида в растворе, %					
	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	1,0
0	10	10	10	10	10	10
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	99,9±0,1	99,8±0,1	99,7±0,1	99,7±0,2	99,6±0,2	99,1±0,3
10	99,	99,	99,	99,	99,	98,

	8±0,1	7±0,2	7±0,2	5±0,2	2±0,2	3±0,2
15	99, 8±0,1	99, 6±0,2	99, 5±0,2	99, 3±0,3	98, 9±0,3	97, 6±0,4
20	99, 7±0,2	99, 6±0,2	99, 4±0,5	99, 1±0,2	98, 5±0,3	97, 1±0,4
30	99, 6±0,2	99, 4±0,3	99, 3±0,2	98, 8±0,3	97, 9±0,4	96, 7±0,5
45	99, 5±0,3	99, 4±0,3	99, 1±0,2	98, 3±0,4	96, 8±0,5	95, 2±0,6

Установлено, что к исходу вторых суток нагревания растворы диоксида согласно настоящему изобретению обладали лучшими показателями стабильности (устойчивости к самоокислению) по сравнению с растворами с концентрациями 0,5 и 1,0 % со статистическим уровнем значимости $p < 0,05$.

Таким образом, водные 0,001, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3, 0,4% растворы диоксида по настоящему изобретению обладают лучшими показателями стабильности, чем растворы с концентрациями 0,5 и 1%. В связи с чем, в растворах диоксида согласно настоящему изобретению не будет происходить изменение концентрации диоксида в результате его самоокисления, что обуславливает их безопасность и надлежащую эффективность в течение всего срока хранения.

Пример 4. Исследование противомикробной активности растворов диоксида в отношении потенциальных возбудителей различных инфекций в области хирургии, гинекологии и дерматологии.

Исследование проводят на панели из 39 штаммов бактерий и грибов (Таблица 3) на сериях растворов диоксида 0,001, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5 и 1,0 %.

Таблица 3. Протестированные штаммы микроорганизмов

Виды бактерий (грам-+/-)	Ко д штамма	Виды бактерий (грам-+/-)	К од штамма
Факультативные анаэробы		<i>Serratia marcescens</i> (-)	A TCC 29021
<i>Staphylococcus</i> <i>aureus</i> (+)	AT CC 29213	<i>Citrobacter werkmanii</i> (-)	A TCC 51114

Staphylococcus aureus (+)	NR S384*	Аэробные бактерии	
Staphylococcus aureus (+)	NR S123*	Haemophilus influenzae (-)	A TCC 49247
Staphylococcus aureus (+)	NR S100*	Pseudomonas aeruginosa (-)	A TCC 27853
Staphylococcus aureus (+)	NR S70*	Stenotrophomonas maltophilia (-)	A TCC 700267
Staphylococcus aureus (+)	NR S382*	Acinetobacter baumannii (-)	A TCC 17978
Staphylococcus aureus (+)	NR S483*	Moraxella catarrhalis (-)	A TCC 43617
Staphylococcus aureus (+)	NR S71 *	Neisseria meningitidis (-)	A TCC 13077
Staphylococcus aureus (+)	NR S112*	Анаэробные бактерии	
Staphylococcus aureus (+)	NR S1*	Peptostreptococcus anaerobius (+)	A TCC 27337
Staphylococcus epidermidis (+)	AT CC 35983	Bacterioides fragilis (-)	A TCC 25285
Streptococcus pneumoniae (+)	AT CC 49619	Treponema denticola (-)	A TCC 35405
Streptococcus pyogenes (+)	AT CC BAA-572	Porphyromonas gingivalis (-)	A TCC 33277

Streptococcus oralis (+)	AT CC 55229	Fusobacterium nucleatum (-)	A TCC 25586
Enterococcus faecalis (+)	AT CC 29212	Prevotella intermedia (-)	A TCC 25611
Enterococcus faecium (+)	AT CC 700221	Aggregatibacter actinomycetemcomitans (-)	A TCC 33384
Escherichia coli (-)	AT CC 25922	Actinomyces israelii (+)	A TCC 23860
Klebsiella pneumoniae (-)	AT CC 43816	Грибы	
Enterobacter cloacae (-)	AT CC 222	Candida albicans	A TCC 10231
Enterobacter aerogenes (-)	AT CC 13048	Aspergillus niger	A TCC 16404
Proteus mirabilis (-)	AT CC 29906	Candida glabrata	A TCC 60406

Примечания: * MRSA (метициллин-устойчивый золотистый стафилококк)

Использовали 39 96-луночных планшетов для испытания противомикробной активности диоксида, каждый планшет использовался для определения противомикробной активности растворов диоксида по отношению к одному из штаммов бактерий или грибов (см. Таблицу 4). Все операции выполнялись с соблюдением требований стерильности. В 55 лунок планшета последовательно вносили по 100 мкл подходящей среды для культивирования штамма, затем вносили по 100 мкл суспензии клеток соответствующего штамма и тщательно перемешивали. Затем последовательно вносили в пять лунок планшета по 100 мкл 0,001% раствора диоксида и снова тщательно перемешивали полученную смесь. Аналогичную процедуру выполняли для всех последующих концентраций растворов диоксида вплоть до 1% раствора. С 51 по 55 лунку планшета раствор диоксида не добавляли, они содержали только

культуральную среду и суспензию клеток, и служили в качестве контроля. Планшет далее инкубировали при оптимальных для данного штамма условиях [14]. Через 24 часа осуществляли проверку результатов, путём просмотра планшетов в проходящем свете и определения оптической плотности (ОП) клеточной культуры в лунках с помощью микропланшетного ридера [15]. Рост культуры в присутствии диоксидина сравнивали с ростом культуры в пяти контрольных лунках.

Все серии растворов диоксидина были высоко активны в отношении всех протестированных штаммов бактерий и штамма грибов *Candida albicans*, подавляя рост клеток. Штамм грибов *Aspergillus niger* показал устойчивость к диоксидину.

Таким образом, растворы диоксидина с концентрациями 0,001, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3, 0,4% проявляли высокую антибактериальную активность, сравнимую с используемыми в настоящее время растворами с концентрациями 0,5 и 1,0 %.

Пример 5. Исследование растворов диоксидина по изобретению в лечении повреждений эпителия на модели открытой раны у мышей.

В исследовании использовали 90 самок крыс линии Вистар, которых рандомизированно делили на 9 групп, в каждой экспериментальной группе по 10 животных: диоксидин 0,001, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5 и 1,0%, а также группа контроля. Растворы диоксидина были приготовлены согласно примеру 1. Крыс содержали по пять особей в терморегулируемых боксах (с температурой в среднем 21°C) при 12-часовом цикле дня и ночи и с достаточным количеством воды и пищи.

Эксперимент по заживлению ран *in vivo* был проведен на мышах. На спине каждой мыши были созданы две полноразмерные раны диаметром 6 мм. Кольцо из силиконовой резины с внутренним диаметром 6 мм было приклеено к коже вокруг раны, чтобы предотвратить усадку раны и обеспечить заживление раны за счет образования грануляционной ткани и повторной эпителизации, процессу, подобному тому, который происходит у людей [16]. Каждой группе животных, за исключением контрольной обрабатывали раны раствором диоксидина с соответствующей концентрацией 3 раза в сутки. Контрольной группе раны обрабатывали изотоническим раствором NaCl. На 3, 5 и 7 сутки после начала эксперимента проводился осмотр ран у крыс для оценки степени заживления ран (по площади эпителизации ран, которая высчитывалась в % как отношение суммарной площади участков эпителизации в ране к общей площади раны). Полученные данные представлены в таблице 5 со статистическим уровнем значимости $p < 0,05$.

Таблица 5. Площадь эпителизации ран у крыс каждой контрольной группы в %.

Д	Площадь эпителизации ран в экспериментальных группах крыс, %
---	--

ень осмотр а ран	к онترول ь	0 ,001*	0 ,01*	0 ,1 *	0 ,25*	0 ,3*	0 ,4*	0 ,5*	0 ,0*	1
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	6,9±0,7	2,4±0,8	3,1±0,7	5,7±0,7	6,1±0,6	6,3±0,7	4,1±0,8	2,6±0,8	1,9±0,7	
5	3	5	5	5	5	5	4	4	4	4
	4,3±1,6	1,2±1,6	2,4±1,8	6,1±1,6	3,3±1,5	1,7±1,7	9,5±1,6	8,2±1,7	4,6±1,8	
7	6	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	1,4±2,2	6,9±3,1	7,9±3,3	8,6±3,2	9,1±3,4	8,4±3,3	7,4±3,4	6,1±3,4	2,8±3,6	

*Цифры, указанные как обозначение экспериментальной группы, соответствуют концентрации диоксида в растворе, которым обрабатывали раны крыс.

У всех экспериментальных групп животных за исключением контрольной были отмечены заметные признаки заживления ран, однако наилучшие результаты показали группы, которым обрабатывали раны 0,1, 0,25, 0,3% растворами диоксида, соответственно. Уже на третьи сутки у всех экспериментальных групп животных отмечалось значительное количество грануляционной ткани. Представленные данные свидетельствуют о том, что заживление ран при использовании 0,001, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3 и 0,4% растворов диоксида происходит статистически значимо ($p < 0,05$) эффективнее, чем при использовании 0,5% и 1% растворов диоксида.

Пример 6. Исследование растворов диоксида по настоящему изобретению в лечении повреждений эпителия на модели культуры человеческих клеток.

Эксперимент проводился на культуре кожи человека. Всего было испытано 8 различных концентраций раствора диоксида для оценки его влияния на скорость заживления ран – 0,001, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5 или 1%, полученных согласно примеру 1.

Циркулярные кожные мембраны готовили и культивировали в системе воздух-жидкость для культивирования [17]. После удаления подкожного жира вырезали круглые кожные мембраны диаметром 16 мм с последующим промыванием при 32°C в сбалансированном солевом растворе Хэнка с добавлением фунгизона, L-глутамина и гентамицина для дезинфекции кожи. Кожные мембраны культивировали в системе воздух-жидкость в 6-луночных планшетах в увлажненном инкубаторе при 32°C, 5% CO₂ и

40% O₂, кожные мембраны в каждом планшете составляли экспериментальную группу 0,001, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5 или 1%, соответствующую исследуемой концентрации раствора диоксида, и также один планшет содержал группу контроля. Культуральную среду, содержащую смесь модифицированной Дульбекко среды Игла (DMEM) и Ham's F-12 + glutamax-I (3: 1), дополненную 10% фетальной сывороткой теленка (FCS), L-глутамином, эпидермальным фактором роста человека и гидрокортизоном, обновляли ежедневно. Эксперимент проводили после трех дней культивирования [18].

С помощью наконечника пипетки наносили рану монослоя, после чего среду удаляли, промывали кожные мембраны раствором Хэнкса и добавляли свежую культуральную среду [19]. После этого в каждую лунку планшетов с экспериментальными группами вносили соответствующие концентрации диоксида 0,001, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5 или 1%, а в лунки планшета с группой контроля вносили изотонический раствор NaCl. Интенсивность заживления раны при применении растворов диоксида оценивали через 48 часов посредством МТТ-теста по степени регенерации монослоя экспериментальной группы по отношению к контрольной, выраженной в %, [20].

На фиг. 1 показана эффективность заживления раны при использовании 0,001, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5 и 1% растворов диоксида.

Представленные данные свидетельствуют о том, что использование растворов диоксида способствует улучшению регенерации монослоя, процессов эпителизации и, таким образом, ускоряет заживление ран. При этом заживление ран при использовании 0,001, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3 и 0,4% растворов диоксида происходит статистически значимо эффективнее, чем при использовании 0,5% и 1% растворов диоксида.

Изобретение может быть использовано в медицине, химии, фармацевтической промышленности.

Список литературы.

1. Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Тюрюмин В.С. «Современные методы лечения гнойных ран» // Сибирское медицинское обозрение, Т. 1, 2013, С. 18-24;
2. Белоусов Ю.Б. Моисеев В.С., Лепахин В.К. «Клиническая фармакология и фармакотерапия» // М.: Универсум Паблишинг, 2000, 541 С.;
3. Внутренние болезни./ Под ред. Е. Браунвальда, К.Дж. Иссельбахера и др. Кн. 4 // М., "Медицина", 1994, 496 С.;
4. Ковалева Л.М., Ланцов А.А. «Диагностика и лечение заболеваний глотки у детей», Санкт-Петербург., 1995, 98 С.;

5. Землянко О.М., Рогоза Т.М., Журавлева Г.А. «Механизмы множественной устойчивости бактерий к антибиотикам» // Экологическая генетика, Т. 16, №3, 2018, С. 4-17;
6. Тренин А.С. «Методология поиска новых антибиотиков: состояние и перспективы» // Антибиотики и химиотерапия, Т. 60, № 7-8, 2015, С. 34-46;
7. Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М., Дедова М.Г. «Возможности местной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов» // РМЖ, 2015, Т.23, №6, С. 346-349;
8. Богданец Л.И., Смирнова Е.С., Васильев И.М. «Эффективность Диоксидина в лечении трофических язв венозной этиологии» // Хирургия, 2014, № 9, С. 64-67;
9. Degtiareva I.N., Fadeeva N.I., Gerasina S.F., Pershin G.N., Permogorov V.I. «Effect of dioxidine on DNA and RNA synthesis in Staphylococcus aureus» // Farmakol Toksikol, V. 44, № 2, 1981, P. 217-220;
10. Тетенчук К.П., Дворянцева Г.Г., Мусатова И.С., Елина А.С. «Исследование фотохимических реакций Диоксидина» // Химико-фармацевтический журнал, Т. 18, № 12 (1984), С. 1493-1499;
11. Дворянцева Г.Г., Тетенчук К.П., Польшаков В.И., Елина А.С. «Фотохимические реакции биологически важных N-окисей хиноксалинов» // Химико-фармацевтический журнал, 1986, Т.20, № 4, С. 399-408;
12. Митькина Л.И., Ковалева Е.Л., Прокопов И.А. «Стресс-исследования и фотостабильность как часть данных по фармацевтической разработке лекарственного средства», Экспертиза лекарственных средств, № 2, 2015, С. 9-12;
13. Гармонов С.Ю., Салахов И.А., Нурисламова Г.Р., Исмаилова Р.Н., Иртуганова Э.А., Сопин В.Ф. «Фармацевтический анализ лекарственных средств, влияющих на обменные процессы при использовании высокоэффективной жидкостной хроматографии» // Вестник Казанского технологического университета, Т. 152, 2010, С. 30-36;
14. Тренин А.С., Лавренов С.Н., Мирчинк Е.П., Исакова Е.Б., Бычкова О.П., Симонов А.Ю., Лакатош С.А., Цвигун Е.А. «Разработка препаратов на основе трис(1-алкилиндол-3-ил)метана с целью преодоления лекарственной устойчивости возбудителей» // Антибиотики и химиотерапия, Т. 62, № 1-2, 2017, С. 3-9;
15. Богатырев В.А. «Лабораторная диагностическая система токсичности наноматериалов» // Изв. вузов «ПНД», Т. 22, № 6, 2014, С. 3-14;
16. Wang X., Ge J., Tredget E.E., Y.Wu Y. «The mouse excisional wound splinting model, including applications for stem cell transplantation» // Nature Protocols, V. 8, № 2, 2013, P. 302–309)\$

17. Reus A.A., van Meeuwen R.N.C., de Vogel N., Maas W.J.M., Krul C.A.M. «Development and characterisation of an in vitro photomicronucleus test using ex vivo human skin tissue» // *Mutagenesis*, V. 26, №2, 2011, P. 261–268;
18. Reus A.A., Usta M., Krul C.A. «The use of ex vivo human skin tissue for genotoxicity testing» // *Toxicology and Applied Pharmacology*, V. 261, № 2, 2012, P. 154-163;
19. Мальцев Д.С., Рудько А.С., Куликов А.Н., Черныш В.Ф. «Влияние экстракта амниотической мембраны на эпителизацию и неоваскуляризацию в моделях повреждения роговицы» // *Тихоокеанский медицинский журнал*, 2018, № 2, С. 46-49;
20. Александрова О.И., Околов И.Н., Хорольская Ю.И., Панова И.Е., Блинова М.И. «Влияние нестероидных противовоспалительных глазных капель на клетки эпителия роговицы и конъюнктивы человека в условиях in vitro» // *Офтальмология*, Т. 14, № 3, 2017; С. 251–259;
21. Николаева И.Н., Кулинич С.И., Голубев С.С., Батунова Е.В. «Проблемы и перспективы диагностики и лечения ретенционных кист яичников» // *Acta Biomedica Scientifica*, Т. 5, № 43, 2005, С. 74-80;
22. Наумкин Н.Н., Иванян А.Н., Смирнова Т.И. «Ранняя диагностика и профилактика субинволюции послеродовой матки» // *Вестник новых медицинских технологий*, Т. 15, № 2, 2008, С. 46-48.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение диоксидина в виде 0,001-0,4% раствора для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных поражений эпителия и заживления ран.

2. Применение по п. 1, характеризующееся тем, что по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное поражение эпителия выбрано из группы, состоящей из инфекционно-воспалительных поражений половых органов, кожи и слизистых оболочек.

3. Применение по п. 2, характеризующееся тем, что по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное поражение половых органов выбрано из группы, состоящей из инфекционно-воспалительных поражений половых органов после диагностических или хирургических манипуляций, послеродовых травм, ран промежности и влагалища, послеродовых инфекций, и воспалительных заболеваний половых органов, таких как вульвовагинит, цервицит, эндометрит, абсцесс матки и сальпингоофорит.

4. Применение по п. 2, характеризующееся тем, что по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное поражение кожи выбрано из группы, состоящей из поражений кожи после травм, ран, ожогов, поражений кожи и слизистых оболочек в результате развития пиодермий, кандидозов и/или микозов стоп.

5. Применение по п. 4, характеризующееся тем, что лечение инфекционно-воспалительного поражения кожи включает лечение поверхностных и глубоких ожогов II и IIIA степени, и подготовку ожоговых ран к дерматопластике.

6. Применение по пп. 1-5, характеризующееся тем, что в качестве растворителя используется растворитель, выбранный из группы, состоящей из воды очищенной, воды дистиллированной, воды бидистиллированной, воды для инъекций, раствора натрия хлорида, раствора глюкозы.

7. Применение по пп. 1-6, характеризующееся тем, что раствор представляет собой гипотонический раствор диоксидина.

8. Применение по пп. 1-6, характеризующееся тем, что раствор представляет собой гипертонический раствор диоксидина.

9. Применение по пп. 1-8, характеризующееся тем, что раствор диоксидина имеет значение pH от 3,0 до 7,5.

10. Лекарственное средство для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных поражений эпителия и заживления ран, представляющее собой водный 0,001-0,4% раствор диоксидина.

11. Фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных поражений эпителия и заживления ран, представляющая собой водный раствор диоксидина, где концентрация диоксидина составляет 0,001-0,4%.

12. Фармацевтическая композиция по п. 11, характеризующаяся тем, что раствор диоксидина имеет значение pH от 3,0 до 7,5.

13. Фармацевтическая композиция по пп. 11-12, характеризующаяся тем, что раствор диоксидина представляет собой гипотонический раствор.

14. Фармацевтическая композиция по пп. 11-12, характеризующаяся тем, что раствор диоксидина представляет собой гипертонический раствор.

15. Фармацевтическая композиция по пп. 11-14, характеризующаяся тем, что в качестве растворителя используется растворитель, выбранный из группы, состоящей из воды очищенной, воды дистиллированной, воды бидистиллированной, воды для инъекций, раствора натрия хлорида, раствора глюкозы.

16. Фармацевтическая композиция по пп. 11-15, характеризующаяся тем, что по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное поражение эпителия выбрано из группы, состоящей из инфекционно-воспалительных поражений половых органов, кожи и слизистых оболочек.

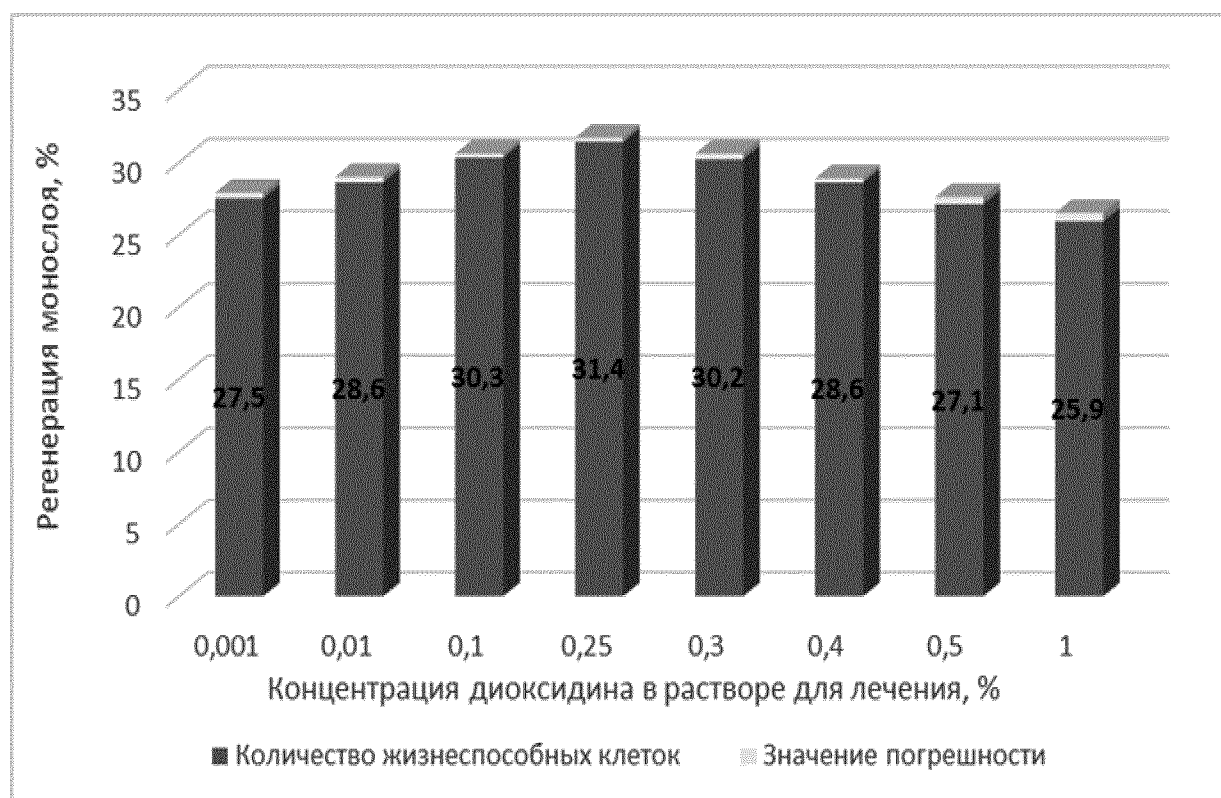
17. Фармацевтическая композиция по п. 16, характеризующаяся тем, что по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное поражение половых органов выбрано из группы, состоящей из инфекционно-воспалительных поражений половых органов после диагностических или хирургических манипуляций, послеродовых травм, ран промежности и влагалища, послеродовых инфекций, и воспалительных заболеваний половых органов, таких как вульвовагинит, цервицит, эндометрит, абсцесс матки и сальпингофорит.

18. Фармацевтическая композиция по п. 16, характеризующаяся тем, что по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное поражение кожи выбрано из группы, состоящей из поражений кожи после травм, ран, ожогов, поражений кожи и слизистых оболочек в результате развития пиодермий, кандидозов и/или микозов стоп.

19. Готовая лекарственная форма для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных поражений эпителия, и заживления ран, представляющая собой водный 0,001-0,4% раствор диоксидина.

20. Набор для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных поражений эпителия, и заживления ран, включающий флакон с лекарственным средством по п. 10, фармацевтической композицией по любому из пп. 11-18 или готовой лекарственной формой по п. 19, по меньшей мере одну насадку, выбранную из группы, состоящей из

насадки-распылителя, насадки-капельницы и гинекологической насадки, и инструкцию по применению.



Фиг. 1.

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202091320**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:****A61K 31/498 (2006.01)****A61K 9/08 (2006.01)****A61P 31/02 (2006.01)****A61P 31/04 (2006.01)****A61P 17/02 (2006.01)**

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

A61K 31/498, 31/33, 31/00, 9/08, A61P 31/02, 31/04, 17/02Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
Google, Embase, EAPATIS, Espasenet, Patentscope, RUPTO, USPTO, Pat_Search, диоксидин, водный раствор, поражение кожи**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Диоксидин Регистрационный номер ЛП 001038, 21.10.2011 с изменениями 22.12.2016, найдено на сайте www.grls.rosminzdrav.ru Разделы: «Фармакологические свойства», «Показания к применению», «Местное и наружное применение», «Форма выпуска»	1-7,9-13,15-19
Y	-----	8,14,20
X	Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Диоксидин Регистрационный номер ЛП 001828, 11.11.2011 (дата перерегистрации 09.11.2018), найдено на сайте www.grls.rosminzdrav.ru Разделы: «Фармакологические свойства», «Показания к применению», «Местное и наружное применение», «Форма выпуска»	1-7,9-13,15-19
Y	-----	8,14,20
X	SU 1046995 A1 (МОСКОВСКАЯ ВЕТЕРИНАРНАЯ АКАДЕМИЯ им. К.И. СКРЯБИНА), 27.09.1997, формула, реферат.	10-13,16-17,19
X	RU 2178305 C1 (А.Г. ГАРБЕР и др), 20.01.2002, описание с.3 правая колонка строки 10-60, формула.	1-7,9,10-13,15-19
X	UA 3987 A (ФЕДОРИНА А.П. [UA]), 27.12.1994, описание, формула.	1-9
Y	EA 005132B1 (КРИВОШЕИН Ю.С. и др.), 30.12.2004, описание колонка 3 последний абзац, колонка 11, формула пп.1-4.	20
Y	RU 2637438 C1 (КУРАНЧЕВА И.Е. и др), 04.12.2017, реферат, формула, описание с.1.	8,14

☐ последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«Е» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«О» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"Р" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **06/10/2020**

Уполномоченное лицо:

Заместитель начальника Управления экспертизы

Начальник отдела химии и медицины

А.В.Чебан