

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202091321** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

**(43)** Дата публикации заявки  
**2020.12.30**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2020.06.24**

**(51)** Int. Cl. *A61K 31/498* (2006.01)  
*A61K 9/08* (2006.01)  
*A61P 31/02* (2006.01)  
*A61P 31/04* (2006.01)  
*A61P 1/02* (2006.01)

---

**(54) МЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДИОКСИДИНА ПРИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЛОСТИ РТА**

---

**(31)** 2019119804

**(32)** 2019.06.25

**(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 диоксидина (гидроксиэтилхиноксалиндиоксида) в виде 0,001-0,4% раствора для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки, таких как стоматит, гингивит, пародонтит, периодонтит, пародонтальный и периодонтальный абсцесс, а также для гигиенической обработки съемных протезов, обработки корневых каналов зуба и/или обработки ран после экстракции зуба. Также раскрыты лекарственное средство, фармацевтическая композиция и готовая лекарственная форма для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки, содержащие 0,001-0,4% раствор диоксидина, и набор для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки, содержащий флакон с вышеуказанным лекарственным средством, фармацевтической композицией или готовой лекарственной формой, по меньшей мере одну насадку и инструкцию по применению.

**202091321**

**A1**

**A1**

**202091321**

## **МЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДИОКСИДИНА ПРИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЛОСТИ РТА**

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 заболеваний полости рта и глотки, таких как стоматит, гингивит, пародонтит, периодонтит, пародонтальные или периодонтальные абсцессы, а также для гигиенической обработки съемных протезов, корневых каналов зуба и обработки ран после экстракции зуба.

Инфекционно-воспалительные заболевания полости рта и глотки (фарингит, глоссит, стоматит и гингивит) относятся к наиболее частым причинам обращаемости пациентов к участковым терапевтам, оториноларингологам, педиатрам, что связано с высоким уровнем заболеваемости среди людей молодого, трудоспособного возраста и детей. Терапевтическая тактика при инфекционно-воспалительных заболеваниях слизистой оболочки полости рта и глотки включает в себя назначение лекарственных препаратов, обладающих противовоспалительным, анальгезирующим, иммунокорректирующим действием, локальных антисептиков, противоотечных и гипосенсибилизирующих препаратов [1].

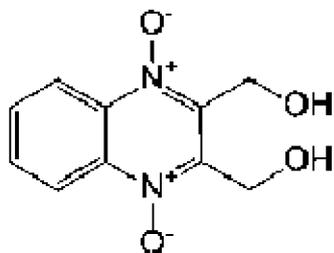
На сегодняшний день наиболее широко применяемыми препаратами для лечения острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний ротовой полости и горла являются антибактериальные препараты как системного, так и местного действия, преимущественно антибиотики, и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [2, 3, 4]. Для эффективного лечения антибактериальными препаратами требуются дополнительные исследования (выявление основных возбудителей заболевания, определение наличия у них устойчивости к антибактериальным препаратам, выбор оптимального препарата по спектру его действия, эффективности и безопасности), которые требуют времени, а использование НПВС влечет за собой развитие побочных эффектов и не приводит к элиминации возбудителей заболевания. Однако указанные недостатки не являются единственными. Так, проблемам местной терапии этой патологии уделяют в последние годы все больше внимания, поскольку доказано, что большинство антибиотиков плохо проникает в ткани ротовой полости и верхних дыхательных путей (ВДП). Кроме того, у микроорганизмов, как бактерий, так и грибов, являющихся возбудителями различных инфекций, часто развивается устойчивость к антибиотикам, что

также снижает эффективность их применения [5, 6]. Поэтому предпочтение отдается группе антисептиков.

Однако еще одной проблемой большинства антибактериальных препаратов для местного применения, в том числе и антисептиков, является то, что они вызывают различные побочные эффекты, в том числе тошноту и рвоту. При этом, лечение хронических заболеваний ротовой полости и глотки, требующее применения длительных курсов различных препаратов, еще более усугубляет эти побочные эффекты [4].

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

Диоксидин (гидроксиметилхиноксалиндиоксид, или 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалина 1,4-ди-N-оксид) – отечественный синтетический antimicrobial 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 бактерицидного типа, 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 диоксидина в отношении большинства возбудителей больничных инфекций, а также тех штаммов бактерий, которые устойчивы к другим химиопрепаратам, включая антибиотики, обуславливает важное значение диоксидина для терапии.

Диоксидин обладает также противогрибковым действием, в частности в отношении *Candida albicans*. *Candida 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. *Candida albicans* является одним из распространенных возбудителей инфекций, передающихся в больницах.

При применении для лечения инфицированных ран диоксидин способствует более быстрому очищению раневой поверхности, стимулирует 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 диоксидина (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 диоксидином не отмечено нефротоксического и ототоксического действия, а также отрицательного влияния на функцию печени [7]. Активность диоксидина 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 диоксидина 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 диоксидина 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, рН раствора и др.). Одной из существующих проблем для ряда лекарственных препаратов, в том числе и диоксидина, 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 диоксидина: 0,5% и 1% растворы для инъекций и 5% мазь. Известно использование этих лекарственных форм диоксидина в качестве топического средства для лечения ряда инфекционно-воспалительных процессов в горле [7], а также в хирургии.

Явным недостатком существующих лекарственных форм является недостаточная стабильность диоксидина в результате его фотоллабильности и эффекта самоокисления, и наличие микрокристаллов в растворах диоксидина, а также возможный побочный эффект в виде тошноты и рвоты при случайном проглатывании раствора диоксидина во время полоскания горла.

Таким образом, задачей настоящего изобретения является разработка эффективного, стабильного при хранении, экономически целесообразного, промышленно реализуемого препаративного состава диоксидина для местного применения при лечении и/или профилактике инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки, обладающего высокой эффективностью, повышенной фотостабильностью, повышенной устойчивостью к самоокислению, увеличенной безопасностью в связи с отсутствием микрокристаллов, и не имеющего побочного эффекта в виде тошноты и рвоты при случайном проглатывании.

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 заболеваний полости рта и глотки при

значительно увеличенной стабильности и безопасности, и не вызывают побочного эффекта в виде тошноты и рвоты при случайном проглатывании, что позволило создать эффективную, безопасную и стабильную готовую лекарственную форму для лечения таких заболеваний.

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 по 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 фотолабильностью 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 растворами диоксидина (0,5% и 1% растворы);

- повышение фотостабильности диоксидина в растворах согласно настоящему изобретению;

- повышение устойчивости диоксидина к самоокислению в растворах согласно настоящему изобретению;

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

- отсутствие побочного эффекта в виде тошноты и рвоты при случайном проглатывании растворов диоксидина согласно настоящему изобретению для местного применения при лечении и/или профилактике инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки по сравнению с известными растворами диоксидина (0,5% и 1% растворы);

- расширение арсенала противоинфекционных и противовоспалительных средств местного применения для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки.

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 диоксида 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, метагидроксид 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 рН 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 диоксидаина согласно настоящему изобретению могут представлять собой водные растворы, водно-спиртовые и спиртовые растворы. Растворы диоксидаина согласно настоящему изобретению могут представлять собой изотонические растворы, гипотонические или гипертонические растворы. Наиболее предпочтительными являются изотонические растворы диоксидаина, поскольку они обеспечивают наиболее благоприятные для эпителиальных клеток и клеток слизистых оболочек организма условия. Однако местное применение диоксидаина 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 С3-6 сахарный спирт, глицерин, эритрит, трейтол, арабит, ксилит, рибит, сорбит, маннит, дульцит и идит), сахара или аминокислоты (в частности глицин). В качестве растворителя. Растворителем в водных растворах диоксидаина 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, спирт, водно-спиртовой раствор.

Растворы диоксидаина согласно настоящему изобретению имеют водородный показатель (рН, кислотность) от 3,0 до 7,5. Однако авторами настоящего изобретения было обнаружено, что наибольшая активность растворов диоксидаина, 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 диоксидаина (фотостабильность, устойчивость к самоокислению, отсутствие

микрочисталлов) достигается при значении рН от 5,0 до 7,5, притом оптимум активности растворов диоксида проявится при значении рН от 5,2 до 7,2. Таким образом, более предпочтительно, растворы диоксида согласно настоящему изобретению имеют значение рН от 5,0 до 7,5, еще более предпочтительно, растворы диоксида согласно настоящему изобретению имеют значение рН от 5,2 до 7,2. Значение рН растворов диоксида согласно настоящему изобретению может регулироваться добавлением органических или неорганических фармацевтически приемлемых кислот и оснований.

Предметом настоящего изобретения является применение диоксида в виде 0,001-0,4% раствора для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки, 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 заболевание полости рта и глотки выбрано из группы, состоящей из стоматита, гингивита, пародонтита, периодонтита, пародонтального и периодонтального абсцесса.

Более предпочтительным является применение, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки представляет собой обострение хронического гингивита.

Более предпочтительным является применение, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки представляет собой хронический стоматит.

Более предпочтительным является применение, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки представляет собой хронический пародонтит.

Более предпочтительным является применение, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки представляет собой хронический периодонтит.

Более предпочтительным является применение, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки находится в стадии обострения.

Более предпочтительным является применение, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки представляет собой абсцесс.

Более предпочтительным является применение, которое включает гигиеническую обработку съемных протезов, обработку корневых каналов зуба и/или обработку ран после экстракции зуба.

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 полоскания или промывания полости рта и глотки.

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 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 диоксида вводят в корневые каналы зуба.

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 вводят пациенту 3 раза в день.

Более предпочтительным является применение, где длительность курса лечения составляет 1-7 дней.

Более предпочтительным является применение, где длительность курса лечения составляет 10 дней.

Более предпочтительным является применение, где длительность курса лечения составляет 14 дней.

Более предпочтительным является применение, где длительность курса лечения составляет 21 день.

Более предпочтительным является применение, где длительность курса лечения составляет 30 дней.

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

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

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

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

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

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

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

Более предпочтительным является применение, 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 СЗ-б сахарный спирт, глицерин, эритрит, трейтол, арабит, ксилит, рибит, сорбит, маннит, дульцит и идит, сахаров 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 раствор диоксида содержит вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из подслащивающего агента, вкусовой добавки и нейтрализатора вкуса.

Также предметом настоящего изобретения является способ лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки, включающий местную обработку ротовой полости и горла 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 по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки выбрано из группы, состоящей из стоматита, гингивита, пародонтита, периодонтита, пародонтального и периодонтального абсцесса.

Более предпочтительным является способ, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки представляет собой обострение хронического гингивита.

Более предпочтительным является способ, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки представляет собой хронический стоматит.

Более предпочтительным является способ, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки представляет собой хронический пародонтит.

Более предпочтительным является способ, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки представляет собой хронический периодонтит.

Более предпочтительным является способ, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки находится в стадии обострения.

Более предпочтительным является способ, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки представляет собой абсцесс.

Более предпочтительным является способ, которое включает гигиеническую обработку съемных протезов, обработку корневых каналов зуба и/или обработку ран после экстракции зуба.

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 полоскания или промывания полости рта и глотки.

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 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 диоксида вводят в корневые каналы зуба.

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

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

Более предпочтительным является способ, где раствор диоксидина вводят пациенту 3 раза в день.

Более предпочтительным является способ, где длительность курса лечения составляет 1-7 дней.

Более предпочтительным является способ, где длительность курса лечения составляет 10 дней.

Более предпочтительным является способ, где длительность курса лечения составляет 14 дней.

Более предпочтительным является способ, где длительность курса лечения составляет 21 день.

Более предпочтительным является способ, где длительность курса лечения составляет 30 дней.

Более предпочтительным является способ, где раствор диоксидина имеет значение рН 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 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 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 СЗ-6 сахарный спирт, глицерин, эритрит, трейтол, арабит, ксилит, рибит, сорбит, маннит, дульцит и идит, сахаров 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 раствор диоксидина содержит вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из подслащивающего агента, вкусовой добавки и нейтрализатора вкуса.

Также предметом настоящего изобретения является лекарственное средство для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки, представляющее 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 предпочтительным является лекарственное средство, где раствор диоксидина имеет значение рН от 3,0 до 7,5.

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

Более предпочтительным является лекарственное средство, где раствор диоксидина имеет значение рН 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 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 раствор диоксидина содержит вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из подслащивающего агента, вкусовой добавки и нейтрализатора вкуса.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки выбрано из группы, состоящей из стоматита, гингивита, пародонтита, периодонтита, пародонтального и периодонтального абсцесса.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки представляет собой хронический гингивит.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки представляет собой хронический стоматит.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки представляет собой хронический пародонтит.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки представляет собой хронический периодонтит.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки находится в стадии обострения.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки представляет собой абсцесс.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где лечение и/или профилактика включает гигиеническую обработку съемных протезов, обработку корневых каналов зуба и/или обработку ран после экстракции зуба.

Более предпочтительным является лекарственное средство, представляющее собой водный 0,1% раствор диоксида.

Более предпочтительным является лекарственное средство, представляющее собой водный 0,25% раствор диоксида.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где упомянутое средство представляет собой спрей или жидкость для полоскания или промывания полости рта и глотки.

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 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.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где упомянутое средство предназначено для применения в форме капель.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где упомянутое средство вводят в корневые каналы зуба.

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 длительность курса лечения составляет 1-7 дней.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где длительность курса лечения составляет 10 дней.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где длительность курса лечения составляет 14 дней.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где длительность курса лечения составляет 21 день.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где длительность курса лечения составляет 30 дней.

Также предметом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки, 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 С3-6 сахарный спирт, глицерин, эритрит, трейтол, арабит, ксилит, рибит, сорбит, маннит, дульцит и идит, сахаров или аминокислот.

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

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

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

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где раствор диоксида содержит вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из подслащивающего агента, вкусовой добавки и нейтрализатора вкуса.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки выбрано из группы, состоящей из стоматита, гингивита, пародонтита, периодонтита, пародонтального и периодонтального абсцесса.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки представляет собой обострение хронического гингивита.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки представляет собой хронический стоматит.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки представляет собой хронический пародонтит.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки представляет собой хронический периодонтит.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки находится в стадии обострения.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки представляет собой абсцесс.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где лечение и/или профилактика включает гигиеническую обработку съемных протезов, обработку корневых каналов зуба и/или обработку ран после экстракции зуба.

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 полоскания или промывания полости рта и глотки.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где раствор диоксида применяют в виде капель.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где раствор диоксида вводят в корневые каналы зуба.

Также предметом настоящего изобретения является готовая лекарственная форма для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта

и глотки, 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-сахарный спирт, глицерин, эритрит, трейтол, арабит, ксилит, рибит, сорбит, маннит, дульцит и идит, сахаров 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 раствор диоксидина содержит вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из подслащивающего агента, вкусовой добавки и нейтрализатора вкуса.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки выбрано из группы, состоящей из стоматита, гингивита, пародонтита, периодонтита, пародонтального и периодонтального абсцесса.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки представляет собой обострение хронического гингивита.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки представляет собой хронический стоматит.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки представляет собой хронический пародонтит.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки представляет собой хронический периодонтит.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где что инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки находится в стадии обострения.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где что инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки представляет собой абсцесс.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где включает гигиеническую обработку съемных протезов, обработку корневых каналов зуба и/или обработку ран после экстракции зуба.

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

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

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где раствор диоксида применяют в виде спрея или жидкости для полоскания или промывания полости рта и глотки.

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

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

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где раствор диоксида вводят пациенту 3 раза в день.

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

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

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

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

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где раствор диоксида применяют в виде капель.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где раствор диоксида вводят в корневые каналы зуба по 5 капель раствора.

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

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

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где раствор диоксида вводят пациенту 3 раза в день.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где длительность курса лечения составляет 1-7 дней.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где длительность курса лечения составляет 10 дней.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где длительность курса лечения составляет 14 дней.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где длительность курса лечения составляет 21 день.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где длительность курса лечения составляет 30 дней.

Также предметом данного изобретения является набор для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки, 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 и насадки-капельницы, и инструкцию по применению.

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

Пример 1. Получение растворов диоксидина.

Способ получения растворов диоксидина 1.

Смешивали 10 г диоксидина с 1000 мл воды для инъекций. Полученный раствор фильтровали, разбавляли водой для инъекций и добавляли соответствующие навески NaCl для получения изотонических растворов с концентрациями диоксидина 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 диоксидина 2.

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

Способ получения растворов диоксидина 3.

Приобретали готовый раствор диоксидина 10 мг/мл (1%), производитель АО «Валента Фарм», ампулы 10 мл, и разбавляли водой для инъекций и добавляли соответствующие навески NaCl до получения изотонических растворов с концентраций диоксидина 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. 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 гидроксиметилхиноксилиндиоксида.

Время удерживания

гидроксиметилхиноксилиндиоксида 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	90	90	90	88	88	88	88

	8,0±0,2	0,1±0,1	5,0±0,1	3,2±0,1	9,6±0,1	6,0±0,2	7,6±0,2	1,2±0,2
8	8	8	9	8	8	8	7	7
	6,5±0,2	7,1±0,1	1,6±0,1	8,0±0,2	5,0±0,2	2,4±0,3	7,8±0,2	3,6±0,3
12	8	8	8	8	8	7	7	6
	0,2±0,3	4,2±0,2	7,4±0,2	6,2±0,2	2,8±0,2	9,2±0,2	4,8±0,2	8,4±0,6
18	7	8	8	8	8	7	7	6
	7,8±0,3	1,9±0,3	5,6±0,2	3,4±0,2	1,4±0,2	7,2±0,3	1,2±0,2	6,0±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 0,01, 0,1, 0,25, 0,3, 0,4% согласно настоящему изобретению обладали лучшими показателями химической чистоты по сравнению с растворами с концентрациями 0,5 и 1,0 %.

Пример 3. Исследование устойчивости диоксида к самоокислению.

Проводили эксперимент на устойчивость диоксида к самоокислению в водных растворах.

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). 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.

Вре мя	Концентрация диоксида в растворе, %						
	0,1	0,25	0,3	0,4	0,5	1,0	

хранения, ч							
0	100, 0	100, 0	100, 0	100, 0	100, 0	100, 0	100, 0
5	99,9 ±0,01	99,8 ±0,01	99,7 ±0,01	99,7 ±0,02	99,6 ±0,2	99,1 ±0,3	99,1 ±0,3
10	99,8 ±0,1	99,7 ±0,2	99,7 ±0,2	99,5 ±0,2	99,2 ±0,2	98,3 ±0,2	98,3 ±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	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	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	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	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  $p < 0,05$ .

Пример 4. Исследование противомикробной активности растворов диоксида в отношении потенциальных возбудителей различных инфекций в области хирургии и болезней полости рта и глотки.

Исследование проводят на панели из 39 штаммов бактерий и грибов (Таблица 4) 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.

Таблица 4. Протестированные штаммы микроорганизмов

Виды бактерий (грам-+/-)	Ко д штамма	Виды бактерий (грам-+/-)	К од штамма
Факультативные анаэробы		<i>Serratia marcescens</i> (-)	A ТСС 29021

Staphylococcus aureus (+)	AT CC 29213	Citrobacter werkmanii (-)	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 диоксидина, каждый планшет использовался для определения противомикробной активности растворов диоксидина 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 диоксидина и снова тщательно перемешивали полученную смесь. Аналогичную процедуру выполняли для всех последующих концентраций растворов диоксидина вплоть до 1% раствора. С 51 по 55 лунку планшета раствор диоксидина 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 на предмет наличия эффекта рвоты при проглатывании.

В исследовании использовали 90 крыс линии Вистар обоих полов, 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.

Каждой экспериментальной группе перорально вводили при помощи зонда раствор диоксидина с соответствующей концентрацией в количестве из расчета 20 мл/кг, а контрольной группе – изотонический раствор NaCl из расчета 20 мл/кг. В течение 10 минут после введения раствора крыс помещали в камеры кондиционирования, сделанные из черного непрозрачного оргстекла (22,5 × 26 × 20 см), которые были расположены на столе с прозрачной стеклянной столешницей в темной комнате с двумя лампами мощностью 25 Вт рядом с камерами. Зеркало под камерой под углом 45° облегчало обзор вентральной поверхности крысы для наблюдения орофасциальных реакций. Крыс оставляли в камере на 5 минут, в течение которых их поведение записывали на видео.

Видеозаписи из тестового испытания были позже оценены наблюдателем для реакции зияния (широко открытый рот с открытыми нижними резцами). Сразу после 5-минутного испытания крысам давали 15-минутный тест на двигательную активность для оценки их состояния. Камера для занятий была построена из белого оргстекла с размерами 60 см × 25 см × 25 см и расположена в другой комнате, освещенная красным светом. Видеокамера, установленная на удлинителе, фиксировала активность крысы и отправляла данные на компьютер для анализа пройденного расстояния (см) с использованием программы Ethovision (Noldus, Inc, NL) [16, 17]. После анализа полученных данных проводили классификацию реакций зияния на растворы диоксида по степени выраженности (слабая, умеренная, средняя, сильная).

Таблица 5. Реакция крыс на растворы диоксида при их проглатывании.

Концентрация диоксида в растворе, %	Реакция зияния	Степень выраженности реакции зияния
контроль	Отсутствует*	Отсутствует
0,1	Отсутствует*	Отсутствует
0,25	Отсутствует*	Отсутствует
0,3	Отсутствует*	Отсутствует
0,5	Присутствует у 3 из 10 **	Умеренная у 1, слабая у 2
1,0	Присутствует у 9 из 10 ***	Средняя у 3, сильная у 1, умеренная у 3, слабая у 2

\*Животные из группы не демонстрировали реакцию зияния, статистически значимых отличий в отношении их двигательной активности по сравнению с животными из контрольной группы выявлено не было.

\*\*Оставшиеся животные из группы не демонстрировали реакцию зияния, но отмечалось статистически значимое снижение их двигательной активности по сравнению с животными из контрольной группы;

\*\*\*Оставшееся животное из группы не демонстрировало реакцию зияния, но отмечалось статистически значимое снижение его двигательной активности по сравнению с животными из контрольной группы.

Представленные данные свидетельствуют о том, что при случайном проглатывании небольших количеств раствора диоксидина с концентрацией 0,001, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3, 0,4% не возникает такой побочный эффект как рвота.

Пример 6. Исследование антибактериальной активности растворов диоксидина на модели острого заболевания пародонта.

В исследовании использовали 90 крыс линии Вистар обоих полов, 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.

С целью воспроизведения воспалительно-дегенеративных повреждений мягких тканей пародонта крысам, наркотизированным эфиром, в наружную часть десны на уровне нижних коренных зубов вводили по 0,15 мл с каждой стороны 2% водного раствора формальдегида (всего объем вводимого раствора составил 0,3 мл). Инъекции производили однократно [18]. Выраженное воспаление в ротовой полости у крыс наступало через двое суток после введения формальдегида и выражалось в покраснении и кровоточивости десны, и опухании тканей пародонта. К концу вторых суток в область десны крысам вводили по 5 мкл суспензий микроорганизмов *Porphyromonas gingivalis* и *Bacterioides fragilis* в концентрации  $1 \cdot 10^7$  КОЕ/мл. На вторые-третьи сутки после введения микроорганизмов уровень воспалительных реакций достигал максимума, с выраженными обширными воспалительно-дегенеративными изменениями мягких тканей пародонта, интенсивной гиперемии и отеке в области пародонта, серозно-гнойном отделяемом из тканей пародонта. У части крыс наблюдали острое абсцедирование процесса (у 20% крыс). Животные отказывались от приема пищи. У животных регистрировали постепенное повышение температуры тела до субфебрильной (в среднем на 0,8 °C), а к пятым суткам в контрольной группе температура у некоторых животных достигала фебрильных цифр (в среднем на 1,9 °C).

Растворами исследуемого препарата диоксидин в концентрациях 0,001, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5 и 1,0% промывали ротовую полость животных через шприц 3 раза в

сутки на протяжении 5 дней в объеме 5 мл. Контрольным (с патологией без лечения) животным проводили промывание ротовой полости физиологическим раствором в объеме 5 мл.

Для оценки системного влияния растворов исследуемого препарата диоксидин в концентрациях 0,001, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5 и 1,0% на организм в крови экспериментальных животных оценивали уровень TNF- $\alpha$  через 4 ч и INF- $\gamma$  через 16 ч, уровень С-реактивного белка (СРБ) через 72 часа от момента введения препаратов [19]. Полученные данные представлены в таблице 6 со статистическим уровнем значимости  $p < 0,05$ .

Таблица 6. Активность растворов диоксида в модели острого заболевания периодонта.

Концентрация диоксида, %	раствора	TNF- $\alpha$ , нг/мл	INF- $\gamma$ , нг/мл	С-реактивный белок, мг/л
Контроль		257 $\pm$ 5	73 $\pm$ 4	35,7 $\pm$ 0,3
0,001		194 $\pm$ 5 *	59 $\pm$ 6 *	22,8 $\pm$ 0,5*
0,01		189 $\pm$ 5 *	56 $\pm$ 6 *	22,4 $\pm$ 0,4*
0,1		183 $\pm$ 5 *	54 $\pm$ 5 *	22,1 $\pm$ 0,3*
0,25		175 $\pm$ 2 *	51 $\pm$ 2 *	19,4 $\pm$ 0,3 *
0,3		171 $\pm$ 3 *	49 $\pm$ 2 *	19,1 $\pm$ 0,4 *
0,4		166 $\pm$ 3 *	48 $\pm$ 3 *	18,7 $\pm$ 0,2 *
0,5		158 $\pm$ 2 *	46 $\pm$ 3 *	18,2 $\pm$ 0,2 *
1,0		144 $\pm$ 5 *	41 $\pm$ 3 *	17,4 $\pm$ 0,2 *

\* – уровень значимости  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой по критерию Стьюдента.

Помимо оценки уровней TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  и СРБ в крови животных после начала лечения растворами диоксидина проводили и визуальную оценку состояния тканей пародонта. После применения растворов диоксидина уже на 3 день у животных было отмечено заметное снижение воспаления в тканях пародонта, их покраснения и отечности, появление аппетита.

Таким образом, в ходе эксперимента было показано, что при использовании в качестве терапии растворов исследуемого препарата диоксидин в концентрациях 0,001%, 0,01%, 0,1%, 0,25%, 0,3%, 0,4%, 0,5% и 1,0% был выявлен статистически значимый ( $p < 0,05$ ) выраженный противовоспалительный эффект, что позволяет применять их в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта в качестве антибактериального и противовоспалительного средства.

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

#### Список литературы.

1. Морозова С.В. «Боль в глотке: причины и возможности медикаментозной терапии» // РМЖ, Т. 13, №21, 2005, С. 1447-1452;
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. Parker L.A., Limebeer C.L., Rock E.M., Sticht M.A., Ward J., Turvey G., Benchama O., Rajarshi G., Wood J.T., Alapafuja S.O., Makriyannis A. « A comparison of novel, selective fatty acid amide hydrolase (FAAH), monoacylglycerol lipase (MAGL) or dual FAAH/MAGL inhibitors to suppress acute and anticipatory nausea in rat models» // Psychopharmacology (Berl), V. 233, № 12, 2016, P. 2265-2275;
17. Sticht M.A., Long J.Z., Rock E.M., Limebeer C.L., Mechoulam R., Cravatt B.F., Parker L.A. «Inhibition of monoacylglycerol lipase attenuates vomiting in Suncus murinus and 2-arachidonoylglycerol attenuates nausea in rats» // British Journal of Pharmacology, V. 165, № 8, 2012, P. 2425-2435;

18. Мокренко Е.В., Шабанов П.Д. Моделирование воспалительно-дегенеративных повреждений тканей пародонта для оценки действия фармакологических средств и БАД // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии, Т. 11, № 2, 2013, С. 57-59;

19. Ходько С.В. «Эффективность лекарственных препаратов природного происхождения в экспериментальных моделях воспаления верхних дыхательных путей». Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук // Санкт-Петербург, 2015, 25 С.

## ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение диоксидина в виде 0,001-0,4% раствора для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки.
2. Применение по п. 1, характеризующееся тем, что по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки выбрано из группы, состоящей из стоматита, гингивита, пародонтита, периодонтита, пародонтального и периодонтального абсцесса.
3. Применение по пп. 1-2, характеризующееся тем, что инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки находится в стадии обострения.
4. Применение по пп. 1-3, характеризующееся тем, что инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки представляет собой абсцесс.
5. Применение по пп. 1-2, характеризующееся тем, что включает гигиеническую обработку съемных протезов, обработку корневых каналов зуба и/или обработку ран после экстракции зуба.
6. Применение по пп. 1-2, характеризующееся тем, что раствор диоксидина применяют в виде спрея или жидкости для полоскания или промывания полости рта и глотки.
7. Применение по пп. 1-6, 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.
8. Применение по пп. 1-7, характеризующееся тем, что раствор представляет собой гипотонический раствор диоксидина.
9. Применение по пп. 1-7, характеризующееся тем, что раствор представляет собой гипертонический раствор диоксидина.
10. Применение по пп. 1-9, характеризующееся тем, что раствор диоксидина имеет значение pH от 3,0 до 7,5.
11. Лекарственное средство для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки, представляющее собой водный 0,001-0,4% раствор диоксидина.

12. Фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки, представляющая собой водный раствор диоксида, где концентрация диоксида составляет 0,001-0,4%.

13. Фармацевтическая композиция по п. 12, характеризующаяся тем, что раствор диоксида имеет значение рН от 3,0 до 7,5.

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

15. Фармацевтическая композиция по пп. 12-13, характеризующаяся тем, что раствор диоксида представляет собой гипертонический раствор.

16. Фармацевтическая композиция по пп. 12-15, 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.

17. Фармацевтическая композиция по пп. 12-16, характеризующаяся тем, что по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки выбрано из группы, состоящей из стоматита, гингивита, пародонтита, периодонтита, пародонтального и периодонтального абсцесса.

18. Фармацевтическая композиция по пп. 12-16, характеризующаяся тем, что лечение и/или профилактика включает гигиеническую обработку съемных протезов, обработку корневых каналов зуба и/или обработку ран после экстракции зуба.

19. Готовая лекарственная форма, для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки, представляющая собой водный 0,001-0,4% раствор диоксида.

20. Набор для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки, включающий флакон с лекарственным средством по п. 11, фармацевтической композицией по любому из пп. 12-18 или готовой лекарственной формой по п. 19, по меньшей мере одну насадку, выбранную из группы, состоящей из насадки-распылителя и насадки-капельницы, и инструкцию по применению.

**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ**  
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

**202091321**

**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 1/02 (2006.01)*  
*A61P 11/04 (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, 1/02, 11/04

Электронная база данных, использованная при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)  
Google, Embase, EAPATIS, Espasenet, Patentscope, RUPTO, USPTO, Pat\_Search, диоксидин, водный раствор,

**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	SU 1155267 A1 (КИЕВСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. АКАД. А.А. БОГОМОЛЬЦА, SU), 15.05.1985, формула, реферат, описание столбец 1, пример 1.	1-4, 6, 7
Y	-----	5,8,9-20
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»	11-19
Y	-----	1-20
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»	11-19
Y	-----	1-20
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 2351365 C2 (ГОУ ВПО "ВОРОНЕЖСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ им. Н.Н. БУРДЕНКО РОСЗДРАВА РФ), 10.04.2009, формула, реферат.	5, 18
Y	RU 2637438 C1 (КУРАНЧЕВА И.Е. и др), 04.12.2017, реферат, формула, описание с.1.	9, 15

последующие документы указаны в продолжении

\* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники  
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке  
«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее  
«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.  
"P" - 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  
«X» - 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