

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191387 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.08.09

(22) Дата подачи заявки
2018.11.16

(51) Int. Cl. *A61K 31/498* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 27/16 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(54) МЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДИОКСИДИНА ПРИ ОТОЛАРИНГОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

(86) PCT/RU2018/000756

(87) WO 2020/101526 2020.05.22

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

(72) Изобретатель:
Переверзев Антон Петрович (RU)

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

(57) Изобретение относится к фармакологии, а именно к новому местному применению диоксидина (гидроксиметилхиноксалиндиоксида) в виде 0,001-0,4%-ного раствора для лечения инфекционных отоларингологических заболеваний, таких как отит, синусит, фарингит, тонзиллофарингит или тонзиллит.

202191387

A1

A1

202191387

МЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДИОКСИДИНА ПРИ ОТОЛАРИНГОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Изобретение относится к фармакологии, а именно к новому
5 местному применению диоксидина (гидроксиметилхиноксалиндиоксида)
в виде 0,001-0,4% раствора для лечения инфекционных
отоларингологических заболеваний, таких как отит, синусит, тонзиллит,
фарингит, тонзиллофарингит или тонзиллит.

10 Заболевания уха, горла и носа широко распространены среди
жителей различных социальных и возрастных групп разных
географических широт, стран и континентов [Отвагин И.В. «Хронические
заболевания верхних дыхательных путей и органа слуха у населения
Центрального федерального округа» // *Вестник оториноларингологии.*-
15 2004.-№6. - С.38-40]. Основная медицинская проблема при этом состоит в
том, что процент рецидивирования острых воспалительных заболеваний
и переход их в хронические формы не снижается, а даже имеет
некоторую тенденцию к увеличению [Шулаев А.В., Сватко Л.Г.
«Концептуальные подходы непрерывного повышения качества
20 оториноларингологической помощи населению в условиях модернизации
муниципального здравоохранения» // *Российская оториноларингология.* -
2008.- Приложение №1.-С. 172-175].

Острые ЛОР заболевания чаще всего возникают в осеннее-
весенний период и сопровождают вирусные сезонные заболевания.
25 Ухудшение экологической обстановки отрицательно влияет на защитные
силы слизистой оболочки дыхательных путей, что способствует росту
уровня распространенности отоларингологических болезней [Черных
А.М., Елькин А.И., Поздеев В.Н. «Экологические угрозы здоровью

человека при воздействии электро- и аномальных геомагнитных полей» // *Военно-медицин.журн.*-2005.- №6.- С.46-50].

Например, согласно Европейским рекомендациям по риносинуситу [Fokkens W., Lund V., Mullol J., Bachert C. et al. “European
5 Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis” // *Rhinology*, 2012, Vol.50, Suppl. 23], острый риносинусит – острое воспаление слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух (появившееся внезапно и
продолжающееся не более 12 недель), характеризующееся
заложенностью носа и/или наличием выделений из носа или по задней
10 стенке глотки. Понятие «острый риносинусит» охватывает широкий спектр различных нозологических состояний, начиная от банальной ОРВИ до тяжелой бактериальной инфекции. Около 5% ОРВИ
осложняются острым бактериальным риносинуситом, при котором в 30%
случаев назначаются антибактериальные препараты [Gill J.M., Fleischut
15 P., Haas S., Pellini B., Crawford A., Nash D.B. “Use of antibiotics for adult upper respiratory infections in outpatient settings: a national ambulatory network study” // *Fam Med.*, 2006, 38(5): 349-354].

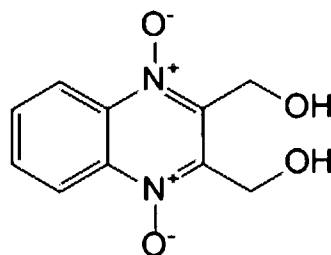
Острый тонзиллит наряду с острым риносинуситом также является широко распространенным заболеванием. Острый тонзиллит –
20 острое воспаление преимущественно небных миндалин, сопровождающееся их отеком, гиперемией, наличием экссудата, а также повышением температуры тела и реакцией периферических лимфатических узлов. Редкое изолированное поражение небных миндалин без хотя бы минимального участия слизистой оболочки глотки
25 послужило основанием для объединения терминов «тонзиллит» и «фарингит» в термин «тонзиллофарингит», что достаточно часто

встречается как в зарубежной, так и в русскоязычной литературе. Ведущую позицию среди вирусных возбудителей занимают аденовирус, вирус Эпштейна-Барра и энтеровирус, однако к воспалению лимфоидного глоточного кольца могут приводить и другие респираторные вирусы. Основной и наиболее значимый бактериальный возбудитель острого тонзиллита – β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА), значительно уступающий по частоте вирусным возбудителям. Еще реже в качестве этиологического фактора выступает грибковая инфекция [Hsieh T.H., et al. “Are empiric antibiotics for acute exudative tonsillitis needed in children?” // *J Microbiol Immunol Infect.* 2011, Vol. 44 (5). P. 328-332].

Системная антибактериальная терапия (АБТ) не эффективна в отношении вирусных тонзиллитов; не предотвращая бактериальную суперинфекцию, она потенцирует размножение бактериальной флоры, не чувствительной к данному противомикробному препарату, а также грибов. Поэтому в настоящее время в мировой литературе этот вопрос практически не дискутируется, и рекомендуется вести основную массу пациентов с острым тонзиллитом без антибиотиков. Применение АБТ рекомендуется ограничить только доказанными случаями стрептококковых тонзиллитов, несмотря на высокую вероятность их самопроизвольного разрешения. Это обусловлено тем, что пропущенный или неадекватно леченый стрептококковый тонзиллит чреват как гнойными (лимфаденит, абсцессы глотки), так и системными (острая ревматическая лихорадка, гломерулонефрит, PANDAS-синдром) осложнениями [Tewfik T.L., Al Garni M. “Tonsillopharyngitis: clinical highlights” // *J. Otolaryngol.* 2005. Vol. 34 (1). P. 45–49].

На сегодняшний день наиболее широко применяемыми препаратами для лечения заболеваний верхних дыхательных путей являются антибактериальные препараты и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Для эффективного лечения антибактериальными препаратами требуются дополнительные исследования, которые зачастую требуют времени, а использование НПВС влечет за собой развитие побочных эффектов. Поэтому сегодня остается актуальным поиск новых эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения отоларингологических заболеваний.

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 [Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М., Дедова М.Г. «Возможности местной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов» // *РМЖ*, 2015, Т.23, №6, стр. 346-349]. Препарат был разрешен для медицинского применения в 1976 г.



гидроксиметилхиноксалиндиоксид

Диоксидин – зеленовато-желтый кристаллический порошок без запаха; малорастворим в воде, этаноле и хлороформе. Фармакологическое действие – бактерицидное, антибактериальное широкого спектра. Активен в отношении *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae* spp., *Shigella flexneri*, *Shigella boydii*, *Shigella sonnei*, *Salmonella* spp., *Klebsiella pneumoniae* (палочка Фридлендера), *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., патогенных анаэробов (*Clostridium perfringens*). Действует на штаммы бактерий, устойчивых к другим химиопрепаратам, включая антибиотики.

При внутривенном введении хорошо и быстро проникает в органы и ткани, терапевтические концентрации в крови сохраняются в течение 4–6 ч. Максимальная концентрация достигается через 1–2 ч после однократного введения. Практически не подвергается метаболизму. Экскретируется почками. При повторных введениях не накапливается.

При применении для лечения инфицированных ран способствует более быстрому очищению раневой поверхности, стимулирует репаративную регенерацию, краевую эпителизацию, благоприятно влияет на течение раневого процесса.

Активность диоксида усиливается в анаэробной среде за счет индукции образования активных форм кислорода [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.* 1981; 44(2): 217-20].

Однако в экспериментальных исследованиях на животных было продемонстрировано наличие тератогенного, эмбриотоксического и мутагенного действия препарата. Поэтому ранее препарат

рекомендовался к местному применению с целью системного действия только в стационаре как препарат резерва при тяжелых формах инфекционных заболеваний или при неэффективности других антибактериальных препаратов: раневая и ожоговая инфекция, 5 поверхностные и глубокие гнойные раны различной локализации, длительно незаживающие раны и трофические язвы, флегмоны мягких тканей, инфицированные ожоги, гнойные раны при остеомиелите, гнойные процессы в тазовой клетчатке, мастит, гнойничковые заболевания кожи.

10 Исходя из токсикологических свойств, диоксидин противопоказан при индивидуальной непереносимости препарата, недостаточности функции надпочечников, беременности и кормлении грудью. Диоксидин также не разрешен для применения у детей, причем без четких возрастных ограничений. В качестве недостатков существующих 15 лекарственных форм диоксида указывают малую терапевтическую широту [Падейская Е.Н. «Антибактериальный препарат диоксидин: особенности биологического действия и значение в терапии различных форм гнойной инфекции» // *Инфекции и антимикробная терапия*. 2001, Т. 5: 150-155].

20 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 процессов в оториноларингологии [Никифорова Г.Н., 25 Свистушкин В.М., Дедова М.Г. «Возможности местной терапии

инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов» // РМЖ, 2015, Т.23, №6, стр. 346-349].

Явным недостатком предложенных терапевтических подходов является слишком высокая концентрация диоксидина в применяемых растворах для наружного применения, которая может приводить к побочным эффектам.

Известен способ лечения хронического тонзиллита, заключающийся в иммунокорригирующей терапии с одновременной санацией небных миндалин, отличающийся тем, что в качестве иммуномодулятора используют препарат деринат, который вводят по 5 капель в каждый носовой ход 3 раза в сутки, а санацию небных миндалин осуществляют 5 мл 0,5%-ного раствора диоксидина, курс лечения составляет 7 дней, причем такое лечение проводят не реже одного раза в шесть месяцев [Патент РФ № 2418597, опубл. 20.05.2011].

К недостаткам предложенного способа также можно отнести применение слишком высокой концентрации диоксидина, поскольку существенным недостатком препарата является дозозависимая токсичность. Очевидно, что при передозировке диоксидина у человека возможны побочные явления, связанные с нарушением синтеза глюкокортикоидов (адреналовая токсичность), что требует немедленной отмены препарата и соответствующей заместительной гормонотерапии.

Известен способ лечения острой ангины (острого тонзиллита) [Патент РФ № 2456986, опубл. 27.07.2012], при котором курсовая антибиотикотерапия дополняется полосканием горла три-четыре раза в сутки раствором антисептика (фурацилин - 4 таблетки на стакан воды, диоксидин - 10 мл 1% раствора на стакан воды, перманганат калия -

бледно-розовый раствор) и назначением витаминов (аскорбиновая кислота, витамины группы В) на фоне обильного питья.

В предложенном способе лечения тонзиллита предлагается применять разбавленные растворы диоксидина, однако, исходя из
5 приведенного описания способа, не представляется возможным установить, какую именно концентрацию раствора диоксидина необходимо применять. Не описаны также стабильные готовые к применению лекарственные формы растворов диоксидина с концентрацией менее 1%, так как разбавленный раствор диоксидина по
10 патенту необходимо разводить самостоятельно.

Диоксидин характеризуется чувствительностью к свету [Тетенчук К.П., Дворянцева Г.Г., Мусатова И.С., Елина А.С. «Исследование фотохимических реакций диоксидина» // *Химико-фармацевтический журнал*, том 18, №12 (1984), с. 1493-1499; Дворянцева Г.Г., Тетенчук
15 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] и одновременно является окислителем, что затрудняет получение стабильных растворов с ним и подбор вспомогательных веществ.

20 Авторам настоящего изобретения впервые удалось подобрать оптимальные концентрации диоксидина для его местного применения для лечения отоларингологических заболеваний и создания стабильной готовой лекарственной формы для лечения таких заболеваний.

Неожиданно подобранные диапазоны концентраций
25 характеризуются необычно высокой противомикробной и

противовоспалительной активностью при значительно сниженных побочных эффектах, увеличенной безопасностью.

Полученные растворы с подобранной концентрацией диоксидина также характеризуются оптимальной стабильностью по сравнению с
5 более концентрированными и более разбавленными растворами, устойчивостью к самоокислению и пониженной фотолабильностью.

Авторы также разработали наиболее эффективную новую лекарственную форму диоксидина для лечения отоларингологических заболеваний – форму спрея.

10 Задачей настоящего изобретения является разработка стабильного при хранении, экономически целесообразного, промышленно реализуемого, препаративного состава диоксидина для местного применения при лечении отоларингологических заболеваний.

Технические результаты:

- 15 - повышение противомикробной и противовоспалительной активности при значительно сниженных побочных эффектах и увеличенной безопасности препарата;
- расширения арсенала противоинфекционных и противовоспалительных средств местного применения для лечения
20 отоларингологических заболеваний.

Предметом настоящего изобретения является применение диоксидина в виде 0,001-0,4% раствора для лечения инфекционных отоларингологических заболеваний, более предпочтительно, в виде 0,01-0,4% раствора, более предпочтительно в виде 0,05-0,40% раствора, более
25 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 отоларингологическое заболевание представляет собой синусит, тонзиллит, фарингит, тонзиллофарингит или тонзиллит.

Более предпочтительным является применение, где отоларингологическое заболевание представляет собой обострение хронического тонзиллита.

Более предпочтительным является применение, где отоларингологическое заболевание представляет собой острый тонзиллофарингит.

Более предпочтительным является применение, где отоларингологическое заболевание представляет собой отит.

Более предпочтительным является применение, где отоларингологическое заболевание представляет собой острого гнойного среднего отита с перфорацией и обострения хронического гнойного среднего отита

Более предпочтительным является применение, где отоларингологическое заболевание представляет собой острый гнойный средний отит.

Более предпочтительным является применение, где острый гнойный средний отит представляет собой острый гнойный средний отит с перфорацией.

Более предпочтительным является применение, где отоларингологическое заболевание представляет собой обострение хронического гнойного среднего отита.

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 применяют в виде спрея или жидкости для полоскания или промывания полости рта и глотки.

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

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

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

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

Более предпочтительным является применение, где раствор закапывают в наружный слуховой проход по 5 капель раствора.

Более предпочтительным является применение, где раствор закапывают пациенту 3 раза в день.

Более предпочтительным является применение, где длительность курса лечения составляет 6-10 дней.

Более предпочтительным является применение, где длительность курса лечения составляет 6-8 дней.

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

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

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

Более предпочтительным является применение, где изотонический раствор представляет собой раствор диоксидина в изотоническом растворе хлорида натрия.

15 Также предметом настоящего изобретения является лекарственное средство для лечения инфекционных отоларингологических заболеваний, представляющее собой водный 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%
20 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.

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

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

Более предпочтительным является лекарственное средство, представляющее собой раствор диоксидина в воде для инъекций.

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

Более предпочтительным является лекарственное средство, где изотонический раствор представляет собой раствор диоксидина в изотоническом растворе хлорида натрия.

10 Более предпочтительным является лекарственное средство, где отоларингологическое заболевание представляет собой синусит, тонзиллит, фарингит, тонзиллофарингит или тонзиллит.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где отоларингологическое заболевание представляет собой обострение
15 хронического тонзиллита.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где отоларингологическое заболевание представляет собой острый тонзиллофарингит.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где
20 отоларингологическое заболевание представляет собой отит.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где отоларингологическое заболевание представляет собой острый гнойный средний отит.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где
25 острый гнойный средний отит представляет собой острый гнойный средний отит с перфорацией.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где отоларингологическое заболевание представляет собой обострение хронического гнойного среднего отита.

Более предпочтительным является лекарственное средство,
5 представляющее собой спрей или жидкость для полоскания или промывания полости рта и глотки.

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

Более предпочтительным является лекарственное средство,
10 предназначенное для применения 3 раза в день.

Более предпочтительным является лекарственное средство, предназначенное для применения в течение 7 дней.

Более предпочтительным является лекарственное средство, предназначенное для применения в виде капель.

15 Более предпочтительным является лекарственное средство, предназначенное для закапывания в наружный слуховой проход по 5 капель раствора.

Более предпочтительным является лекарственное средство, предназначенное для закапывания пациенту 3 раза в день.

20 Более предпочтительным является лекарственное средство, предназначенное для применения курсом лечения в течение 6-10 дней.

Более предпочтительным является лекарственное средство, предназначенное для применения курсом лечения в течение 6-8 дней.

25 Более предпочтительным является лекарственное средство, предназначенное для применения курсом лечения в течение 10 дней.

Предметом настоящего изобретения является лекарственное средство для лечения инфекционных отоларингологических заболеваний, представляющее собой водный 1% раствор диоксидина, предназначенный для получения разбавленного раствора диоксидина перед использованием пациентом.

Более предпочтительным является разведение 1% раствора диоксидина перед использованием пациентом до концентрации диоксидина 0,001-0,40%. Инструкции по разведению раствора могут содержаться в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства.

Более предпочтительным является лекарственное средство, предназначенное для разведения перед использованием пациентом до нужной концентрации стерильным 0,9% раствором натрия хлорида или водой для инъекций.

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

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

Также предметом данного изобретения является набор, включающий лекарственное по настоящему изобретению, разбавитель и инструкцию по применению.

Более предпочтительным является набор, в котором качестве разбавителя используют стерильный 0,9% раствор натрия хлорида или воду для инъекций.

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

Пример 1. Получение растворов диоксидина.

5 Смешивают 10 г диоксидина с 1000 мл инъекционной воды. Полученный раствор фильтруют и разбавляют водой для инъекции, изотоническим 0,9% раствором NaCl или изотоническим раствором глюкозы до концентраций диоксидина 0,001, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3, 0,4 и 0,5
10 %. Полученные растворы фильтруют и помещают по 10 мл в ампулы, которые запаивают.

Приобретают готовый раствор диоксидина 10 мг/мл (1%), производитель АО «Валента Фарм», ампулы 10 мл, и разбавляют водой для инъекции, изотоническим 0,9% раствором NaCl или изотоническим раствором глюкозы до концентраций диоксидина 0,001, 0,01, 0,1, 0,25,
15 0,3, 0,4 и 0,5%.

Пример 2. Исследование фотостабильности растворов диоксидина.

Фотостабильность изучают на сериях растворов диоксидина 0,001, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5 и 1,0 %, помещённых в химически инертные
20 прозрачные контейнеры объёмом 10 мл.

В качестве источника света используют флуоресцентную лампу искусственного дневного света, излучающую в видимом и ультрафиолетовом (УФ) диапазонах, эквивалентных эмиссионному
25 стандарту D65/ID65. Образцы подвергают воздействию света, обеспечивающего освещение не менее 1,2 млн. люкс/ч и суммарную энергию ультрафиолета ближнего спектра не менее 200 Вт× ч/м² в

течении суток [Л.И. Митькина, Е.Л. Ковалева, И.А. Прокопов "Стресс-исследования и фотостабильность как часть данных по фармацевтической разработке лекарственного средства", Экспертиза лекарственных средств, № 2, 2015, с. 9-12].

- 5 Концентрацию диоксидина определяют методом ВЭЖХ (Таблица 1).

Последовательно хроматографируют по 0,02 мл испытуемого раствора и раствора сравнения, получая не менее пяти хроматограмм для каждого из растворов со статистическим уровнем значимости $p < 0,05$.

- 10 Время регистрации хроматограммы – не менее 6-кратного времени удерживания основного пика гидроксиметилхиноксалиндиоксида. Время удерживания гидроксиметил-хиноксалиндиоксида составляет около 4,4 мин.

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

Время облуче- ния, ч	Концентрация раствора диоксидина, %							
	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	89,6± 0,1	86,0± 0,2	87,6± 0,2	81,2± 0,2
8	86,5± 0,2	87,1± 0,1	91,6± 0,1	88,0± 0,2	85,0± 0,2	82,4± 0,3	77,8± 0,2	73,6± 0,3
12	80,2± 0,3	84,2± 0,2	87,4± 0,2	86,2± 0,2	82,8± 0,2	79,2± 0,2	74,8± 0,2	68,4± 0,6
18	77,8± 0,3	81,9± 0,3	85,6± 0,2	83,4± 0,2	81,4± 0,2	77,2± 0,3	71,2± 0,2	66,0± 0,5
24	75,1± 0,5	80,6± 0,3	85,0± 0,3	82,0± 0,3	80,2± 0,2	75,0± 0,3	70,4± 0,4	65,0± 0,9

Установлено, что после суток облучения растворы по настоящему изобретению обладают лучшими показателями химической чистоты по сравнению с растворами с используемыми в настоящее время концентрациями 0,5 и 1,0 %.

5

Пример 3. Исследование противомикробной активности растворов диоксидина в отношении потенциальных возбудителей инфекций в области хирургии и оториноларингологии.

Исследование проводят на панели из 32 штаммов бактерий и
10 грибов (Таблица 2) на сериях растворов диоксидина.

Таблица 2. Протестированные штаммы микроорганизмов

Виды бактерий (грам-+/-)	Код штамма	Виды бактерий (грам-+/-)	Код штамма
Факультативные бактерии		<i>Proteus mirabilis</i> (-)	ATCC 29906
<i>Staphylococcus aureus</i> (+)	ATCC 29213	<i>Serratia marcescens</i> (-)	ATCC 29021
<i>Staphylococcus aureus</i> (+)	NRS384*	<i>Citrobacter werkmanii</i> (-)	ATCC 51114
<i>Staphylococcus aureus</i> (+)	NRS123*		
<i>Staphylococcus aureus</i> (+)	NRS100*	Аэробные бактерии	
<i>Staphylococcus aureus</i> (+)	NRS70*	<i>Haemophilus influenzae</i> (-)	ATCC 49247
<i>Staphylococcus aureus</i> (+)	NRS382*	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (-)	ATCC 27853
<i>Staphylococcus aureus</i> (+)	NRS483*	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (-)	ATCC 700267
<i>Staphylococcus aureus</i> (+)	NRS71 *	<i>Acinetobacter baumannii</i> (-)	ATCC 17978
<i>Staphylococcus aureus</i> (+)	NRS112*	<i>Moraxella catarrhalis</i> (-)	ATCC 43617

<i>Staphylococcus aureus</i> (+)	NRS1*	<i>Neisseria meningitidis</i> (-)	ATCC 13077
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (+)	ATCC 35983		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (+)	ATCC 49619	Анаэробные бактерии	
<i>Streptococcus pyogenes</i> (+)	ATCC BAA-572	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (+)	ATCC 27337
<i>Enterococcus faecalis</i> (+)	ATCC 29212	<i>Bacterioides fragilis</i> (-)	ATCC 25285
<i>Enterococcus faecium</i> (+)	ATCC 700221		
<i>Escherichia coli</i> (-)	ATCC 25922		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (-)	ATCC 43816	Грибы	
<i>Enterobacter cloacae</i> (-)	ATCC 222	<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231
<i>Enterobacter aerogenes</i> (-)	ATCC 13048	<i>Aspergillus niger</i>	ATCC 16404

Примечания: * MRSA (метициллин-устойчивый золотистый стафилококк)

Препараты последовательно разводили в два раза, в экспериментальной среде, начиная с самой высокой конечной концентрации 128 мкг/мл активного вещества до низшей концентрации 0,125 мкг/мл. Таким образом, с 1-й по 12-ю лунки 96-луночного планшета (Corning-3960) концентрация основного активного вещества составляла 256, 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0,5, 0,25 и 0 мкг/мл. Для тестирования анаэробных бактерий, планшеты с рабочим раствором готовили при нормальных условиях. Затем планшеты переносили в анаэробную рабочую станцию за 3 ч до посева бактерий для уравнивания.

Аликвоты по 100 мкл суспензии культуры бактерий/грибов добавляли в каждую лунку тестируемого планшета. Каждое исследуемое

вещество/антибиотик испытывали в 3 планшетах для каждого штамма бактерии/гриба.

Полученные планшеты инкубировали при соответствующих условиях для каждого штамма бактерии/гриба. МПК регистрировали как самую низкую концентрацию, которая полностью или в значительной мере ингибировала рост бактерий/грибов при визуальном наблюдении.

Все серии растворов диоксидина были высоко активны в отношении двух протестированных анаэробных бактерий *P.anaerobius* и *B.fragilis* с МПК ниже самой низкой конечной протестированной концентрации (МПК $\leq 0,125$). Все серии растворов диоксидина были умеренно активны в отношении грам-отрицательных бактерий (МПК: 8-64 мкг/мл) кроме *P. aeruginosa* (МПК > 128 мкг/мл), и наиболее близкого к ней штамма, используемого в данном исследовании, *C. maltophilia* (МПК > 128 мкг/мл). Для факультативных и аэробных грам-положительных бактерий МПК всех серии растворов диоксидина были в диапазоне от 64 - 128 мкг/мл в аэробных условиях. Грибы были устойчивы к диоксидину.

Таким образом растворы препарата диоксидина в очень низких концентрациях проявляют высокую антибактериальную активность, сравнимую с используемыми в настоящее время растворами с концентрациями 0,5 и 1,0 %.

Пример 4. Исследование противовоспалительной активности растворов диоксидина на модели острого риносинусита.

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.

Индукцию острого риносинусита проводят путем дозированного интраназального введения 20 мкл раствора формалина в каждый носовой ход в дозе 12 мг/кг. Наиболее выраженный воспалительный ответ развивается в течение 7 дней: на восьмые сутки после введения в носовые ходы формалина 12 мг/кг у экспериментальных животных контрольной группы были отмечены выраженные клинические проявления острого риносинусита: затрудненное дыхание, чихание, покраснение слизистой оболочки и кожи вокруг наружных носовых ходов, намокание шерсти вокруг носовых ходов, выделения из носа серозного или гнойного характера [Ходько С.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г., и др. Изучение специфической фармакологической активности нового препарата FN на экспериментальной модели острого риносинусита у крыс // Клинические и экспериментальные исследования, 2013, Т. 3, № 48, с. 58–64].

Исследуемые растворы препаратов вводят животным 3 раза в сутки на протяжении 7-и дней с момента индукции острого риносинусита в дозе 50 мкл/100 г массы тела в каждый носовой ход. Контрольным (с патологией без лечения) животным вводили физиологический раствор. Введение препаратов проводили путем дозированного закапывания с использованием механических дозаторов с пластиковыми наконечниками.

Для оценки специфической фармакологической активности препарата Диоксидин в концентрации 0,01, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5 и 1,0% была проведена макроскопическая оценка изменений слизистой оболочки носовых ходов и гистологическая и гистохимическая оценка

влияния препаратов на количество бокаловидных клеток, а также оценка степени выраженности инфильтрации слизистой оболочки и подслизистого слоя мононуклеарами и лейкоцитами.

В контрольной группе у 20% животных из группы наблюдался
 5 слизистый катар, а у 80% животных – более тяжелая форма воспаления, слизисто-гнойный катар носовых ходов, что характеризует картину острого гнойного ринита (Таблица 3).

Таблица 3. Сравнительная макроскопическая характеристика изменений слизистой носовых ходов у крыс различных групп.

Концентрация раствора диоксида, %	Макроскопическая характеристика изменений слизистой носовых ходов у крыс, %		
	Нет изменений	Слизистый катар	Слизисто-гнойный катар
Контроль		20	80
0,001	100	0	0
0,01	100	0	0
0,1	100	0	0
0,25	100	0	0
0,3	100	0	0
0,4	100	0	0
0,5	100	0	0
1,0	100	0	0

10

Из Таблицы 3 следует, что препарат диоксидин в концентрациях 0,001, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5 и 1,0% одинаково хорошо справляется с поражениями слизистой носовых ходов, характерными для картины острого гнойного ринита.

15

При микроскопической оценке экссудативных форм катарального воспаления, которые развивались у животных при остром риносинусите, оценивалось количество бокаловидных клеток, содержащих кислую

слизь, а также инфильтрация слизистой оболочки и подслизистого слоя лейкоцитами (Таблица 4).

Таблица 4. Количество бокаловидных клеток слизистой оболочки носовой перегородки и инфильтрация лейкоцитами слизистой оболочки и подслизистого слоя.

Концентрация раствора диоксидина, %	Количество бокаловидных клеток слизистой оболочки носа на 1 мм ²	Лейкоциты слизистой оболочки, количество клеток на 1 мм ²	Лейкоциты подслизистого слоя, количество клеток на 1 мм ²
Контроль	21,3±0,3	2,0±0,2	1,8±0,2
0,001	9,1±0,3 *	0,6±0,1 *	0,6±0,1 *
0,01	7,6±0,2 *	0,5±0,1 *	0,4±0,1 *
0,1	7,4±0,2 *	0,4±0,1 *	0,3±0,1 *
0,25	7,3±0,1 *	0,4±0,1 *	0,2±0,1 *
0,3	7,3±0,2 *	0,4±0,1 *	0,2±0,1 *
0,4	7,2±0,1 *	0,4±0,1 *	0,2±0,1 *
0,5	7,1±0,1 *	0,4±0,1 *	0,2±0,1 *
1,0	7,0±0,1 *	0,3±0,1 *	0,2±0,1 *

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

Представленные в таблице 4 данные свидетельствуют о том, что при использовании в качестве терапии исследуемого препарата диоксидин в концентрациях 0,001, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5 и 1,0% был показан выраженный противовоспалительный эффект в отношении количества бокаловидных клеток.

Инфильтрация клеточными элементами при воспалении характеризует неспецифические факторы защиты слизистых. На фоне применения всех исследуемых концентраций 0,001, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5 и 1,0% препарата диоксидин было показано выраженное снижение инфильтрации слизистой оболочки и подслизистого слоя

лейкоцитами. Во всех группах данный показатель был статистически значимо снижен по сравнению с контрольными животными. Такие данные свидетельствуют о наличии у всех исследуемых концентраций 0,001, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5 и 1,0% препарата диоксидин способности снижать лейкоцитарную инфильтрацию слизистой оболочки и подслизистого слоя.

Таким образом при гистологическом исследовании носовых ходов крыс был выявлен выраженный противовоспалительный эффект растворов препарата диоксидин по настоящему изобретению, что характеризовалось регенерацией эпителия, снижением количества бокаловидных клеток и степенью выраженности инфильтрации слизистой оболочки и подслизистого слоя лейкоцитами.

Пример 5. Исследование антибактериальной активности растворов диоксида на модели острого среднего отита.

Исследование проводили на 90 крысах линии Wistar обоего пола, которые 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.

В среднее ухо экспериментальных мышей методом инъекции в буллу было введено 5 мкл суспензии микроорганизма *Streptococcus pneumoniae* (*S.pn.*) в концентрации $1 \cdot 10^7$ КОЕ/мл. Уровень воспалительных реакций достигал своего максимума на 3-и сутки после иннокуляции микроорганизма с выраженной экссудацией, лейкоцитарной инфильтрацией и утолщением слизистой оболочки [Huang Y., Jin C., Xiang Y., et al. A mouse model for acute otitis media via transbullar injection. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2015; 50(4): p. 318-323].

Исследуемые растворы препаратов вводят животным на 4-е сутки с момента инъекции 3 раза в день на протяжении 7-и дней в дозе 50 мкл/100 г массы тела в каждый носовой ход. Контрольным (с патологией без лечения) животным вводили физиологический раствор. Введение 5 препаратов проводили путем дозированного закапывания с использованием механических дозаторов с пластиковыми наконечниками.

Для оценки специфической фармакологической активности препарата диоксидин 0,001, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5 и 1,0% была 10 проведена гистологическая и гистохимическая оценка влияния препаратов на количество бокаловидных клеток, уровня С-реактивного белка в крови, а также оценка степени выраженности инфильтрации слизистой оболочки среднего уха, что особенно важно, поскольку 15 контакт слизистой оболочки среднего уха с твердой мозговой оболочкой делает возможным распространение инфекции в полость черепа.

Таблица 5. Оценка влияния растворов диоксида в модели острого среднего отита.

Концентрация раствора диоксида, %	Количество бокаловидных клеток слизистой оболочки среднего уха на 1 мм ²	Количество лейкоцитов слизистой оболочки среднего уха на 1 мм ²	С-реактивный белок, мг/л
Контроль	22,5±0,3	2,4±0,2	34,8±0,4
0,001	8,0±0,4 *	0,6±0,1 *	18,2±0,3 *
0,01	8,4±0,3 *	0,4±0,1 *	17,3±0,3 *
0,1	8,0±0,2 *	0,4±0,1 *	16,6±0,3 *
0,25	7,2±0,1 *	0,2±0,1 *	15,2±0,3 *
0,3	7,5±0,1 *	0,3±0,1 *	16,4±0,2 *
0,4	7,7±0,1 *	0,4±0,1 *	18,2±0,3 *

0,5	7,6±0,1 *	0,4±0,1 *	17,4±0,2 *
1,0	7,6±0,1 *	0,4±0,1 *	16,5±0,2 *

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

Представленные данные свидетельствуют о том, 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 выраженный противовоспалительный эффект препарата Диоксидин, что характеризовалось снижением количества бокаловидных клеток, степенью выраженности инфильтрации слизистой оболочки лейкоцитами и снижением уровня С-реактивного белка. Во всех группах данный показатель был одинаково статистически значимо снижен по сравнению с контрольными животными.

Пример 6. Исследование антибактериальной и противовоспалительной активности растворов диоксида на модели шейного лимфаденита.

Экспериментальная модель шейного лимфаденита у крыс максимально приближена по клинической картине к ангине человека [Тесакова С.В., и др. Экспериментальная модель шейного лимфаденита у крыс для оценки противовоспалительной эффективности препаратов. Профилактическая и клиническая медицина, № 1 (38), 2011, с. 57-62].

В эксперименте использованы 90 крыс-самок линии Wistar, которые 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.

Индукцию острого воспалительного процесса в лимфоидной ткани в эксперименте осуществляли путем введения 1% раствора

каррагенина непосредственно в лимфатический узел. Получены выраженные патологические изменения в контрольной группе животных, характеризующие развитие асептического лимфаденита в пораженных лимфатических узлах. Вызванная патология характеризовалась резким
 5 увеличением уровня важнейших провоспалительных цитокинов (TNF- α и INF- γ) в ответ на введение воспалительного агента, а также наблюдалось динамическое увеличение содержания С-реактивного белка. При оценке биометрических параметров показано выраженное проявление отека в поврежденных лимфатических узлах.

10 Растворы исследуемого препарата диоксидин в концентрациях 0,001, 0,01, 0,1, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5 и 1,0% вводили животным 3 раз в сутки на протяжении 3-х дней после индукции. Введение препаратов осуществляли с помощью специального аэрозоллера для эндотрахеального введения в объеме 0,2 мл. Контрольным (с патологией
 15 без лечения) животным вводили физиологический раствор в объеме 0,2 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
 20 уровень TNF- α через 4 ч и INF- γ через 16 ч, уровень СРБ через 72 часа от момента введения препаратов. Полученные данные представлены в таблице 6.

Таблица 6. Активность растворов диоксида в модели шейного лимфаденита.

Концентрация раствора диоксида, %	TNF- α , пг/мл	INF- γ , нг/мл	С-реактивный белок, мг/л
Контроль	245 $\pm$ 5	69 $\pm$ 3	33,9 $\pm$ 0,3
0,001	181 $\pm$ 5 *	55 $\pm$ 6 *	20,2 $\pm$ 0,4*

0,01	177±5 *	53±5 *	19,9±0,3*
0,1	175±5 *	50±6 *	19,6±0,4*
0,25	168±2 *	48±2 *	18,8±0,3 *
0,3	164±2 *	46±2 *	18,6±0,3 *
0,4	159±3 *	45±3 *	18,2±0,2 *
0,5	152±2 *	44±2 *	17,8±0,2 *
1,0	140±5 *	39±3 *	17,1±0,1 *

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

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 значимый выраженный противовоспалительный эффект, что позволяет их применять в терапии заболеваний верхних дыхательных путей не только в качестве антибактериального, но и противовоспалительного средства.

Пример 7. Клинические исследования 0,1% раствора диоксида на пациентах с хроническим тонзиллитом в стадии обострения или острым тонзиллофарингитом.

В исследование было включено 140 пациентов с установленным клиническим диагнозом хронический тонзиллит в стадии обострения или острый тонзиллофарингит, которых рандомизированно делили на две равные группы: использующих 0,1% раствор препарата Диоксидин и препарат сравнения 0,02% раствор фурацилина.

Пациенты осуществляли процедуру полоскания рта и горла 0,1% раствором препарата Диоксидин® или препаратом сравнения 0,02% раствором фурацилина 3 раза в день (объем раствора на каждую

процедуру – 50 мл; интервал между каждой процедурой – 8 ± 1 ч) в течение 7 дней.

В исследование включались пациенты с хроническим тонзиллитом в стадии обострения, компенсированная форма (с преобладанием местных воспалительных процессов в миндалинах ротоглотки над общими реакциями организма) или острым тонзиллофарингитом

Результаты оценки эффективности

Первичная конечная точка:

- 10 • Доля пациентов с ответом на терапию к визитам 2, 3 и 4, под ответом на терапию понимается исчезновение всех исходных и отсутствие появления новых признаков, оцениваемых по данным фарингоскопии.

Вторичные конечные точки:

- 15 • Динамика степени выраженности местных признаков основного заболевания по данным фарингоскопии, оцениваемых по 4-балльной шкале, к визитам 2, 3 и 4.
- Динамика степени выраженности клинических симптомов основного заболевания, оцениваемых по 4-балльной шкале, к визитам 2, 3 и 4.
- 20 • Динамика симптома «боль в горле», оцениваемого по ВАШ, к визитам 2, 3 и 4 (для пациентов, у которых был отмечен симптом «боль в горле» на визите 1).

Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) – метод субъективной оценки боли, заключающийся в том, что пациента просят отметить на неградуированной линии длиной 10 см точку, которая соответствует

степени выраженности боли. Левая граница линии соответствует определению «боли нет», правая - «худшая боль, какую можно себе представить». Как правило, используется бумажная, картонная или пластмассовая линейка длиной 10 см. С обратной стороны линейки
5 нанесены сантиметровые деления, по которым врач (а в зарубежных клиниках это обязанность среднего медперсонала) отмечает полученное значение и заносит в лист наблюдения. К безусловным преимуществам этой шкалы относятся ее простота и удобство [Huskisson E.C. “Measurement of pain” // *Lancet*, 1974, 2(7889), pp. 1127-1131].

10 В результате сравнительного анализа были установлены статистически значимые различия между группами лечения по частоте ответа на визитах 3 и 4, свидетельствующие о значительной эффективности терапии исследуемым 0,1% раствором препарата Диоксидин. В результате сравнительного анализа результатов оценки
15 степени выраженности местных признаков основного заболевания у пациентов групп по данным фарингоскопии, оцениваемых по 4-балльной шкале, к визитам 2, 3 и 4, значимых различий не наблюдалось, за исключением значимых различий по показателю «оценка гиперемии и валикообразных утолщений краев небных дужек» на визите 3 ($p = 0,008$)
20 и на визите 4 ($p = 0,005$) и по показателю «оценка отечности небных дужек» на визите 4 ($p = 0,005$). Выявленные различия свидетельствовали о превосходстве эффективности терапии препаратом Диоксидин над терапией препаратом Фурацилин.

Для пациентов, у которых был отмечен симптом «боль в горле» на
25 визите 1, проводилась оценка динамики симптома «боль в горле», оцениваемого по ВАШ, к визитам 2, 3 и 4 (Таблица 5).

Таблица 7. Динамики симптома «боль в горле» по шкале ВАШ.

Визит	оценка боли в горле по ВАШ, мм			
	в покое	при глотании	в покое	при глотании
	Диоксидин		Фурацилин	
1	63,83±17,32	63,43±21,36	51,51±21,03	55,14±17,74
2	32,31±18,80	35,40±21,92	29,57±18,20	25,19±20,52
3	6,57±8,18 *	9,42±11,58	10,62±9,76	11,05±11,32
4	0,00±0,00	0,23±1,52	0,62±2,66	0,50±2,33

В результате множественных внутригрупповых сравнений результатов оценки боли в горле по ВАШ у пациентов групп на визитах 1, 2, 3 и 4 в обеих группах были выявлены значимые различия, свидетельствующие об эффективности терапии исследуемым препаратом. В результате сравнительного анализа результатов оценки боли в горле по ВАШ у пациентов групп наблюдают различие по показателю «симптом боль в горле в покое» на визите 3 ($p = 0,049$). Так как на визите 1 боль в горле в покое у пациентов группы, использующих Диоксидин, значимо превышала боль в горле в покое у пациентов группы, использующих Фурацилин, а на визите 3 боль в горле в покое у пациентов группы, использующих Диоксидин, была значимо меньше боли в горле в покое у пациентов группы, использующих Фурацилин, то выявленные различия свидетельствуют о превосходстве эффективности терапии препаратом Диоксидин над терапией препаратом Фурацилин.

Не обнаружено отрицательной динамики по результатам оценки витальных функций, биохимического и клинического анализа крови, клинического анализа мочи. Выявленные отклонения от нормальных значений лабораторных показателей были расценены врачами-исследователями как клинически не значимые.

Пример 8. Клинические исследования 0,25% раствора диоксидина на пациентах со средним отитом.

В исследовании участвуют 164 пациента с установленным клинически диагнозом одностороннего острого гнойного среднего отита с перфорацией или обострением хронического гнойного среднего отита, которых рандомизированно делили на две равные группы: использующих 0,25% раствор препарата Диоксидин и препарат сравнения ципрофлоксацин, ушные капли, 0,3 %.

В исследование включались пациенты с установленным клинически диагнозом – односторонний острый гнойный средний отит с перфорацией или обострение хронического гнойного среднего отита со всеми следующими симптомами: боль в ухе; гиперемия барабанной перепонки; гнойные выделения из уха; перфорация барабанной перепонки.

Схема введения 0,25% раствора препарата Диоксидин® или препарата сравнения ципрофлоксацина, ушные капли, 0,3 %: местно, по 5 капель 3 раза в день, 10 дней ежедневно.

Доля пациентов с отсутствием боли в ухе по Визуальной аналоговой шкале к Визиту 4 составила 89,9% в группе, принимающей Диоксидин, и 88,60% в группе, принимающей Ципромед.

В группе, принимающей Диоксидин, доля пациентов с уменьшением боли в ухе на 2 балла и более по 4-х балльной шкале составила на визите 2 – 37,8%.

В группе, принимающей ципрофлоксацин, доля пациентов с уменьшением боли в ухе на 2 балла и более по 4-х балльной шкале составила на визите 2 – 35,4%.

В результате сравнительного анализа доли пациентов групп с уменьшением боли в ухе на 2 балла и более по 4-х балльной шкале к Визитам 2, 3, 4 и Визиту завершения терапии значимых различий не наблюдалось.

5 Пациенты с рецидивом заболевания во время проведения клинического исследования не выявлены. Не обнаружено отрицательной динамики по результатам оценки витальных функций, биохимического и клинического анализа крови, клинического анализа мочи. Выявленные отклонения от нормальных значений лабораторных показателей были
10 расценены врачами-исследователями как клинически не значимые.

Проведенное клиническое исследование продемонстрировало не меньшую эффективность 0,25% раствора препарата Диоксидин® по сравнению с препаратом ципрофлоксацин, ушные капли, 0,3 %.

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

Формула изобретения

1. Применение диоксидина в виде 0,001-0,4% раствора для лечения инфекционных отоларингологических заболеваний.

2. Применение по п.1, отличающееся тем, что отоларингологическое заболевание представляет собой синусит, тонзиллит, фарингит, тонзиллофарингит или тонзиллит.

3. Применение по п.1, отличающееся тем, что отоларингологическое заболевание представляет собой обострение хронического тонзиллита.

10 4. Применение по п.1, отличающееся тем, что отоларингологическое заболевание представляет собой острый тонзиллофарингит.

5. Применение по п.1, отличающееся тем, что отоларингологическое заболевание представляет собой отит.

15 6. Применение по п.1, отличающееся тем, что отоларингологическое заболевание представляет собой острый гнойный средний отит.

7. Применение по п.6, отличающееся тем, что острый гнойный средний отит представляет собой острый гнойный средний отит с перфорацией.

8. Применение по п.1, отличающееся тем, что отоларингологическое заболевание представляет собой обострение хронического гнойного среднего отита.

9. Применение по п.1, отличающееся тем, что раствор диоксидина представляет собой 0,1% раствор.

10. Применение по п.1, отличающееся тем, что раствор диоксидина представляет собой 0,25% раствор.

11. Применение по п.1, отличающееся тем, что раствор диоксидина применяют в виде спрея или жидкости для полоскания или промывания полости рта и глотки.

12. Применение по пп. 2-4, отличающееся тем, что раствор диоксидина применяют от 2 до 4 раз в день.

13. Применение по п.12, отличающееся тем, что раствор применяют 3 раза в день.

10 14. Применение по пп. 2-4, отличающееся тем, что раствор применяют в течение 7 дней.

15. Применение по п.п. 5-9, отличающееся тем, что раствор применяют в виде капель.

15 16. Применение по п.15, отличающееся тем, что раствор закапывают в наружный слуховой проход по 5 капель раствора.

17. Применение по п.15, отличающееся тем, что раствор закапывают пациенту 3 раза в день.

18. Применение по п.15, отличающееся тем, что длительность курса лечения составляет 6-10 дней.

20 19. Применение по п.18, отличающееся тем, что длительность курса лечения составляет 6-8 дней.

20. Применение по п.18, отличающееся тем, что длительность курса лечения составляет 10 дней.

25 21. Применение по п.1, отличающееся тем, что раствор представляет собой раствор диоксидина в воде для инъекций.

22. Применение по п.1, отличающееся тем, что раствор представляет собой изотонический раствор диоксида.

23. Применение по п.23, отличающееся тем, что изотонический раствор представляет собой раствор диоксида в изотоническом
5 растворе хлорида натрия.

24. Лекарственное средство для лечения инфекционных отоларингологических заболеваний, представляющее собой водный 0,001-0,4% раствор диоксида.

25. Лекарственное средство по п.24, представляющее собой
10 водный 0,1% раствор диоксида.

26. Лекарственное средство по п.24, представляющее собой водный 0,25% раствор диоксида.

27. Лекарственное средство по п.24, представляющее собой раствор диоксида в воде для инъекций.

15 28. Лекарственное средство по п.24, отличающееся тем, что раствор представляет собой изотонический раствор диоксида.

29. Лекарственное средство по п.28, отличающееся тем, что изотонический раствор представляет собой раствор диоксида в изотоническом растворе хлорида натрия.

20 30. Лекарственное средство по п.25, отличающееся тем, что отоларингологическое заболевание представляет собой синусит, тонзиллит, фарингит, тонзиллофарингит или тонзиллит.

31. Лекарственное средство по п.30, отличающееся тем, что отоларингологическое заболевание представляет собой обострение
25 хронического тонзиллита.

32. Лекарственное средство по п.30, отличающееся тем, что отоларингологическое заболевание представляет собой острый тонзиллофарингит.

33. Лекарственное средство по п.24, отличающееся тем, что
5 отоларингологическое заболевание представляет собой отит.

34. Лекарственное средство по п.33, отличающееся тем, что отоларингологическое заболевание представляет собой острый гнойный средний отит.

35. Лекарственное средство по п.34, отличающееся тем, что
10 острый гнойный средний отит представляет собой острый гнойный средний отит с перфорацией.

36. Лекарственное средство по п.33, отличающееся тем, что отоларингологическое заболевание представляет собой обострение хронического гнойного среднего отита.

37. Лекарственное средство по п.24, отличающееся тем, что
15 упомянутое средство представляет собой спрей или жидкость для полоскания или промывания полости рта и глотки.

38. Лекарственное средство по п.37, отличающееся тем, что упомянутое средство предназначено для применения от 2 до 4 раз в день.

39. Лекарственное средство по п.38, отличающееся тем, что
20 упомянутое средство предназначено для применения 3 раза в день.

40. Лекарственное средство по п.37, отличающееся тем, что упомянутое средство предназначено для применения в течение 7 дней.

41. Лекарственное средство по п.24, отличающееся тем, что
25 упомянутое средство предназначено для применения в форме капель.

42. Лекарственное средство по п.41, отличающееся тем, что упомянутое средство предназначено для закапывания в наружный слуховой проход по 5 капель раствора.

43. Лекарственное средство по п.41, отличающееся тем, что
5 упомянутое средство предназначено для закапывания пациенту 3 раза в день.

44. Лекарственное средство по п.43, отличающееся тем, что упомянутое средство предназначено для применения курсом лечения в течение 6-10 дней.

10 45. Лекарственное средство по п.44, отличающееся тем, что упомянутое средство предназначено для применения курсом лечения в течение 6-8 дней.

46. Лекарственное средство по п.44, отличающееся тем, что упомянутое средство предназначено для применения курсом лечения в
15 течение 10 дней.

47. Лекарственное средство для лечения инфекционных отоларингологических заболеваний, представляющее собой водный 1% раствор диоксидина, предназначенный для получения разбавленного раствора диоксидина перед использованием пациентом

20 48. Лекарственное средство по п.47, отличающееся тем, что разведение упомянутого средства перед использованием пациентом осуществляют до концентрации диоксидина 0,001-0,4%.

49. Лекарственное средство по п.48, отличающееся тем, что разведение упомянутого средства перед использованием пациентом до
25 нужной концентрации осуществляют стерильным 0,9% раствором натрия хлорида или водой для инъекций.

50. Лекарственное средство по п.48, отличающееся тем, что разбавленный раствор диоксидина представляет собой 0,1% раствор.

51. Лекарственное средство по п.48, отличающееся тем, что разбавленный раствор диоксидина представляет собой 0,25% раствор.

5 52. Набор, включающий лекарственное средство по пп. 47-51, разбавитель и инструкцию по применению.

53. Набор по п. 52, отличающееся тем, что в качестве разбавителя используют стерильный 0,9% раствор натрия хлорида или воду для инъекций.