

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292087** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.02.28

(22) Дата подачи заявки
2022.08.09

(51) Int. Cl. *A61K 31/498* (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 45/08 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61P 31/02 (2006.01)

(54) **НОВЫЕ КОМПОЗИЦИИ 2,3-БИС-(ГИДРОКСИМЕТИЛ)ХИНОКСАЛИН 1,4-ДИ-N-ОКСИДА ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **RU2021123805**

(32) **2021.08.10**

(33) **RU**

(71) Заявитель:

**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ" (RU)**

(72) Изобретатель:

**Ковтуненко Максим Андреевич,
Самсонов Алексей Алексеевич,
Шмелева Варвара Николаевна,
Голубева Наталья Александровна
(RU)**

(74) Представитель:

Квашнин В.П. (RU)

(57) Изобретение относится к фармакологии, медицине и химико-фармацевтической промышленности, а именно к фармацевтической композиции, представляющей собой 0,001-0,4% водный раствор 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида со значением рН 3,0 до 8,0 и содержащей по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранное из ряда циклодекстринов.

A1

202292087

202292087

A1

НОВЫЕ КОМПОЗИЦИИ 2,3-БИС-(ГИДРОКСИМЕТИЛ)ХИНОКСАЛИН 1,4-ДИ-N-ОКСИДА ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Описание

Изобретение относится к фармакологии, медицине и химико-фармацевтической промышленности, а именно к новой лекарственной форме для местного применения 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида в виде раствора для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний.

Многие существующие на сегодняшний день лекарственные средства обладают недостаточной стабильностью и/или рядом побочных эффектов, что снижает их потенциальную терапевтическую эффективность для лечения и профилактики заболеваний. Кроме того, у ряда существующих на сегодняшний день лекарственных средств, применяемых для лечения различных заболеваний, есть существенный недостаток в виде неприятного или отвратительного вкуса, что влечет за собой снижение их терапевтической эффективности и потерю их терапевтической привлекательности для пациентов. [1-7].

В ряде случаев маскировка горького вкуса лекарственного вещества может повлечь за собой существенное снижение его терапевтической активности. Сегодня существует несколько технологий маскировки вкуса. Первый способ заключается в добавлении подсластителей, в частности ароматизаторов. Однако проблема этого метода в том, что подсластители очень хорошо растворяются в воде и в слюне, всего лишь замедляя рецептирование горького вкуса. Таким образом, применение данного метода для жидких лекарственных форм оказывается недостаточно эффективным. Еще один способ маскировки вкуса – это «сокрытие» горького вещества в другом веществе. В этом случае между молекулами образуется устойчивая связь, а количество контактирующих с рецепторами горьких молекул снизится. Однако такой способ часто влечет за собой значительное снижение или изменение терапевтической активности лекарственного средства, причем для жидких лекарственных форм применение данного способа также представляется затруднительным и может привести к ухудшению ее стабильности [1-7].

Таким образом, маскировка горького вкуса лекарственного вещества – сложный процесс, часто требующий неординарного подхода, в особенности это касается жидких лекарственных форм. Кроме того, применение корректирующих веществ для изменения органолептических свойств препарата требует проведения тщательных предварительных исследований в связи с возможным взаимодействием вспомогательных веществ и влиянии на стабильность препарата и действующих веществ, их всасывание и фармакологическую активность [1-7].

Данная проблема является актуальной и для многих лекарственных средств, применяемых для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний, в частности заболеваний полости рта и глотки. Так, многие действующие вещества, используемые в лекарственных средствах для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, имеют неприятный вкус, который необходимо маскировать при пероральном приеме.

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, антисептики и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [8-10]. Предпочтение отдается группе антисептиков.

Одной из проблем большинства антибактериальных препаратов для местного применения, в том числе и антисептиков, является то, что они вызывают различные побочные эффекты. При этом, лечение хронических заболеваний ротовой полости и глотки, требующее применения длительных курсов различных препаратов, еще более усугубляет эти побочные эффекты [11].

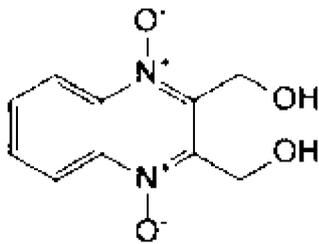
Второй важной проблемой является разработка удобных форм для местного применения антисептиков, таких как спреи или аэрозоли. В настоящее время такие лекарственные формы получают все большее распространение. На данные лекарственные формы были заменены лекарственные препараты, предназначенные для местного и наружного применения при воспалительных заболеваниях полости рта и глотки, травматических, инфекционных и грибковых повреждениях кожи, которые раньше были представлены в виде мазей и гелей.

При разработке аэрозольных форм лекарственных препаратов, включая спреи, также существует ряд проблем, которые могут привести к потере эффективности. Одной из них является кристаллизация действующего вещества самостоятельно или

при взаимодействии с различными вспомогательными веществами или материалами упаковки, или распылительной системы. Эффект кристаллизации вещества в препарате может привести к изменению его концентрации, однородности дозирования, надлежащей эффективности и безопасности при его использовании. Другой проблемой может быть пенообразование.

Одним из наиболее эффективных антисептиков является 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксид, продающийся под товарным знаком «Диоксидин®».

2,3-Бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксид является производным ди-N-окиси хиноксалина, обладает антибактериальной и антипротозойной активностью. Производные ди-N-окиси хиноксалина интенсивно разрабатывались и изучались как в России, так и в других странах [12].



2,3-Бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксид обладает широким спектром антибактериального действия с бактерицидным типом, активен в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, аэробных и анаэробных, спорообразующих и аспорогенных бактерий в виде макрокультур и микробных ассоциаций. Антисептик действует губительно на такие возбудители как стафилококки, стрептококки, гонококки, бледную трепонему, трихомонады, хламидии, вульгарный протей, дизентерийную палочку, палочку Фридендера, 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 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида в отношении большинства возбудителей больничных инфекций, а также тех штаммов бактерий, которые устойчивы к другим химиопрепаратам, включая антибиотики, обуславливает важное значение 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида для терапии.

2,3-Бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксид хорошо проникает в различные органы и ткани, экскретируется, главным образом, почечными механизмами и при повторных введениях не кумулирует. Активность данного средства усиливается в анаэробной среде за счет индукции образования активных форм кислорода [13].

2,3-Бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксид характеризуется чувствительностью к свету (фотолабильностью) [14, 15] и одновременно является окислителем, что затрудняет получение стабильных растворов с ним и подбор вспомогательных веществ, особенно в связи со способностью вещества к самоокислению. Исходя из этого, 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксид необходимо хранить в недоступном для света месте при температуре 15-25°, однако несоблюдение условий хранения, как отмечалось, затрудняет сохранение исходной концентрации вещества и, соответственно, надлежащего качества препарата.

Известны и внедрены в клиническую практику следующие лекарственные формы 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида: 0,5% и 1% растворы для инъекций и 5% мазь. Известно использование этих лекарственных форм 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида в качестве топического средства для лечения ряда инфекционно-воспалительных поражений в области отоларингологии [12], а также использование 1% раствора и 5% мази 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида в хирургии, в том числе и для лечения ран, причем по срокам очищения ран и перехода стадии воспаления в стадию регенерации эффективность препарата сопоставима с современными антисептическими препаратами (полигексанид, раствор ацербина) и почти в 2 раза превосходит результаты лечения в традиционными растворами хлоргексидина, мирамистина, мазями левомеколь и левосин [16, 17, 18, 19].

Явным недостатком существующих лекарственных форм является неудобство их использования. Существует необходимость разработки новых лекарственных форм, например, таких как спрей или аэрозоль.

Согласно ОФС 1.4.1.0002.15 аэрозоли представляют собой лекарственную форму, представляющую собой растворы, эмульсии или суспензии действующих веществ, находящиеся под давлением пропеллента в герметичной упаковке (аэрозольный баллон), снабженной клапанно-распылительной системой, которая обеспечивает высвобождение лекарственного средства в виде дисперсии твердых или жидких частиц в газе, размер которых соответствует пути введения.

Спреи – это аэрозоли, не содержащие пропеллента, высвобождение содержимого которых происходит за счет давления воздуха, создаваемого с помощью механического распылителя насосного типа или при сжатии полимерной упаковки. По сравнению с аэрозолями спреи являются более грубодисперсной системой.

Основные преимущества лекарственных форм в виде аэрозоля и спрея заключаются в следующем:

- лекарственные препараты приводят к быстрому терапевтическому эффекту;
- при диспергировании повышается химическая и, следовательно, фармакологическая активность лекарственного средства, вследствие этого терапевтический эффект можно получить при меньшей дозе препарата;
- небольшой размер частиц обуславливает высокую степень их проникновения в складки, карманы, полости и другие труднодоступные места на коже, слизистых оболочках;
- нанесение веществ в данных лекарственных формах на кожу, слизистые оболочки позволяют уменьшить побочное действие лекарственных средств, которое возникает при их парентеральном введении;
- не существует опасности загрязнения лекарственного препарата извне, так как упаковка герметично закрыта. Это также предотвращает высыхание препарата и защищает гигроскопические вещества от влаги;
- обеспечивается точная дозировка при использовании дозирующих клапанов;
- способ применения является удобным и быстрым.

Таким образом, существует необходимость создания новых стабильных и удобных для применения лекарственных форм 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида, например, таких как спреи и аэрозоли.

При разработке лекарственного средства в форме спрея, содержащего 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксид, авторы настоящего изобретения столкнулись с рядом трудностей, а именно пенообразованием при использовании насоса распылительной системы, произвольной кристаллизацией 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида при контакте с распылителем, нарушением стабильности и пригодности лекарственного средства, а также отсутствием однородности дозы при распылении.

Авторами настоящего изобретения было неожиданно обнаружено, что использование циклодекстрина в композиции с 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксидом позволяет преодолеть данные сложности. Также, было выявлено, что данная композиция обладает улучшенными органолептическими свойствами без снижения терапевтической эффективности действующего вещества.

Кроме того, 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксид является окислителем, и способен вступать в реакции со вспомогательными компонентами.

Однако, в заявленном количестве 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксид не окислял циклодекстрин и не образовывал продуктов присоединения, как этого следовало бы ожидать.

Таким образом, задачей настоящего изобретения является создание новой жидкой лекарственной формы 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида, содержащей раствор 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида и вспомогательные вещества, выбранные из группы, состоящей из по меньшей мере одного циклодекстрина.

Техническими результатами изобретения являются:

- расширение арсенала лекарственных средств для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и горла;

- создание лекарственного средства, содержащего 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксид, не приводящего к нарушению барьерных свойств слизистых оболочек полости рта и глотки;

- сохранение стабильности фармацевтической композиции, а также лекарственной формы согласно настоящему изобретению, в частности стабильности молекулы 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида в отношении эффекта самоокисления и фотостабильности;

- сохранение терапевтической эффективности молекулы 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида при успешной маскировке его горького вкуса, в частности его антисептических и противовоспалительных свойств, а также его способности к улучшению репаративных процессов эпителия и слизистых оболочек;

- повышение общей терапевтической эффективности фармацевтической композиции, а также новой лекарственной формы согласно настоящему изобретению для местного применения для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний;

- снижение побочных эффектов фармацевтической композиции и/или новой лекарственной формы согласно настоящему изобретению на полость рта и глотки, пищеварительный тракт, а также на респираторный тракт;

- предотвращение образования микрокристаллов в растворе;

- улучшение однородности дозирования при распылении.

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

Термин «лекарственное начало», «лекарственная субстанция», «лекарственное вещество» означает физиологически активное вещество (действующее 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).

Термин «лекарственное средство» означает вещество (или комбинацию веществ), вступающее в контакт с организмом человека или животного, проникающее в органы и ткани организма человека или животного, и предназначенное для восстановления, исправления или изменения физиологических функций у человека и животных, а также для лечения и профилактики болезней. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

Термин «фармацевтическая субстанция» означает обладающее фармакологической активностью действующее вещество, которое предназначено для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяет их эффективность.

Термин «лекарственный препарат», «препарат» означает лекарственное средство в виде лекарственной формы, применяемой для лечения и профилактики заболевания.

Термин «лекарственная форма» означает состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта.

Термин «готовая лекарственная форма» означает готовую к употреблению субъектом лекарственную форму препарата, выполненную в виде таблеток, капсул, растворов, суспензий, сиропов, инъекций или любых других готовых форм.

Термин «терапевтически эффективное количество» означает количество действующего вещества, которое (1) лечит или предупреждает конкретное заболевание, состояние или расстройство, (2) ослабляет, улучшает или устраняет один или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, или (3) предупреждает или задерживает наступление одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, изложенного в данном описании.

Термин «массовые проценты» или «масс. %» означает массовую долю растворенного вещества, выраженную в процентах, часто называется процентной концентрацией и показывает число граммов растворенного вещества в 100 г раствора.

Термин «эффективное для маскирования вкуса количество» означает количество вспомогательного вещества, необходимое для маскирования вкуса 2,3-бис-

(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида как одного, так и в комбинации с другим (другими) вспомогательными веществами.

Термин «циклодекстрин» означает семейство циклических олигосахаридов, состоящих из макроциклического кольца субъединиц глюкозы, соединенных α -1,4-гликозидными связями. Циклодекстрины могут быть выбраны из α -циклодекстрина, β -циклодекстрина, γ -циклодекстрина, а также из циклодекстринов, модифицированных путем гидроксиалкилирования, алкилирования и сульфоалкилирования, например, гидроксипропилциклодекстрин, гидроксиэтилциклодекстрин, метилциклодекстрин, этилциклодекстрин, полициклодекстрин, сульфопропилциклодекстрин, сульфометилциклодекстрин. Группа не исчерпывается данным списком. Если не указано иное, то термин «циклодекстрин» охватывает все вышеуказанные циклодекстрины.

Термин «ароматизатор» означает ароматические вещества, относящиеся к ароматизаторам искусственным, идентичным натуральным либо натурального происхождения.

Термин «загуститель» означает вещество для увеличения вязкости раствора; в качестве загустителя можно использовать: пропиленгликоль, гексиленгликоль, бутиленгликоль, глицерил триацетат (он же триацетин), неоагаробиоза, сорбитол, ксилит, мальтитол, мальтол. Группа не исчерпывается данным списком.

Термин «консерванты» означает, например, парабены, такие как пропилпарабен, метилпарабен, этилпарабен, бензойную кислоту и ее соли. Группа не исчерпывается данным списком.

Термин «антиоксидант» означает агент, который ингибирует окисление и, таким образом, используется для предотвращения ухудшения качества препаратов в результате окисления. Такие соединения включают в качестве примера и без каких-либо ограничений ацетон, бисульфат натрия, аскорбиновую кислоту и ее соли, аскорбилпальмитат, лимонную кислоту и ее соли, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, гидрофосфорную кислоту, монотиоглицерин, пропилгаллат, метионин, сульфид натрия, сульфит натрия, бисульфит натрия, формальдегидсульфоксилат натрия, тиогликолевую кислоту, метабисульфит натрия, EDTA (эдетат), пентетат и др. Группа не исчерпывается данным списком.

Термин «антибиотик» означает вещество, противодействующее размножению микроорганизмов. Антибиотики, пригодные по данному изобретению, могут быть природными, химически модифицированными или синтетическими. Антибиотики

могут быть выбраны из грамицидина, тиротрицина, хлорамфеникола, гентамицина, клиндамицина, мупироцина, тетрациклина и др. Группа не исчерпывается данным списком.

Термин «антисептик» означает четвертичные аммониевые соли, а также другие соединения: цетилпиридиний, бензалконий, бензетоний, цеталконий, цетримоний, цетримид, хлоргексидин, дидецилдиметиламмоний, домифен, дофаний, тетраэтиламмоний и их соли. Группа не исчерпывается данным списком.

Термин «анестетик» означает лидокаин, тримекаин, ультракаин, мепивакаин, прокаин, дикаин, бензокаин, оксибупрокаин, бупивакаин. Группа не исчерпывается данным списком.

Термин «средство для заживления ран» означает агент, который способствует и/или увеличивает скорость и/или качество заживления раны. Агенты для заживления ран могут быть выбраны из мочевины, алантоина, пантенола, тиоцианатов щелочных металлов, производных ацетилсалициловой кислоты, ибупрофена, флурбипрофена, аспирина, индометацина и др. Группа не исчерпывается данным списком.

Термин «фармацевтически приемлемый» означает, что данное вещество или композиция, в отношении которых применяется этот термин, должны быть совместимы с точки зрения химии и/или токсикологии с другими ингредиентами, входящими в состав препарата, и безопасны для того, кого лечат этим веществом или композицией.

Термины «содержащий», «содержит» означает, что указанные комбинации, композиции и наборы включают перечисленные компоненты, но не исключают включение других компонентов.

Термин «лечение» означает мероприятие, направленное на уменьшение проявления одного или нескольких клинических признаков (симптомов) заболевания у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

Термин «субъект» означает млекопитающего, в том числе человека.

Термин «профилактика» означает мероприятие, направленное на предупреждение заболевания, снижение риска развития одного и более клинических признаков (симптомов) заболевания, предотвращение прогрессирования одного и более клинических признаков (симптомов) заболевания, и уменьшения неблагоприятных последствий заболевания.

Термин «лечение и профилактика» означает комплекс мероприятий, направленный на единовременное лечение и профилактику в отношении различных симптомов (клинических признаков) заболевания.

Предметом настоящего изобретения является лекарственное средство в жидкой форме для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний, содержащее 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксид, по меньшей мере, одно вспомогательное вещество, выбранное из ряда циклодекстринов, и воду до 100 масс. %.

Предпочтительная концентрация 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида в заявленном лекарственном средстве составляет 0,001-0,4 масс.%; более предпочтительно, 0,001-0,25 масс.%, более предпочтительно, 0,001-0,2 масс.%, более предпочтительно, 0,001-0,1 масс.%, более предпочтительно, 0,025-0,1 масс.%, более предпочтительно, 0,001-0,05 масс.%, более предпочтительно, 0,001-0,025 масс.%, более предпочтительно, например, 0,001 масс.%, 0,025 масс.%, 0,05 масс.%, 0,10 масс.%, 0,15 масс.%, 0,20 масс.%, 0,25 масс.%, 0,30 масс.%, 0,40 масс.%.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где циклодекстрин выбирают из группы β -циклодекстринов.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где циклодекстрин представляет собой гидроксипропил- β -циклодекстрин.

Более предпочтительным является лекарственное средство со значением рН от 3,0 до 8,0, более предпочтительно, от 5,2 до 7,2.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где дополнительно содержится по меньшей мере еще одно активное вещество, выбранное из группы, состоящей из антибиотиков, антисептиков, анестетиков, средств, способствующих заживлению ран.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где дополнительно содержится по меньшей мере один ароматизатор и/или загуститель, и/или консервант, и/или буферный агент, и/или агент, регулирующий осмотическое давление, и/или антиоксидант.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где в качестве воды используется вода очищенная, вода дистиллированная, вода бидистиллированная, вода для инъекций.

Более предпочтительными являются инфекционно-воспалительные заболевания представляющие собой инфекционно-воспалительные заболевания полости рта и глотки, которые выбраны из группы, включающей стоматит, гингивит, пародонтит, периодонтит, пародонтальный и периодонтальный абсцесс, но ограничиваясь ими.

Более предпочтительными являются инфекционно-воспалительные заболевания, где инфекционно-воспалительные заболевания полости рта и глотки являются хроническим заболеванием и находится в стадии обострения.

Более предпочтительными являются инфекционно-воспалительные заболевания, представляющие собой инфекционные отоларингологические заболевания, которые выбраны из группы, включающей синусит, тонзиллит, обострение хронического тонзиллита, фарингит, тонзиллофарингит, острый тонзиллофарингит, отит, острый гнойный средний отит, острый гнойный средний отит с перфорацией, обострение хронического гнойного среднего отита.

Более предпочтительными являются инфекционно-воспалительные заболевания, представляющие собой инфекционно-воспалительные поражения эпителия, которые выбраны из группы, включающей инфекционно-воспалительные поражения половых органов, кожи и слизистых оболочек.

Более предпочтительными являются инфекционно-воспалительные заболевания, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное поражение кожи выбрано из группы, включающей поражения кожи после травм, ран, ожогов, поражения кожи и слизистых оболочек в результате развития пиодермий, кандидозов и/или микозов стоп.

Более предпочтительными являются инфекционно-воспалительные заболевания, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное поражение кожи включает поверхностные и глубокие ожоги II и IIIA степени.

Более предпочтительными являются инфекционно-воспалительные заболевания, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное поражение половых органов выбрано из группы, включающей инфекционно-воспалительные поражения половых органов после диагностических или хирургических манипуляций, послеродовых травм, ран промежности и влагалища, послеродовых инфекций и воспалительные заболевания половых органов, такие как вульвовагинит, цервицит, эндометрит, абсцесс матки и сальпингоофорит.

Более предпочтительными являются инфекционно-воспалительные заболевания, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное заболевание половых органов и органов малого таза выбрано из группы, включающей сифилис, гонорею, хламидиоз, трихомониаз, генитальный герпес, генитальный кандидоз, папилломавирусную инфекцию, острый и хронический уретрит и уретропростатит специфической и неспецифической природы, абсцесс предстательной железы, орхит, эпидидимит,

сальпингоофорит, абсцесс придатка яичника или яичка, вазит, баланит, постит, баланопостит, цистит бактериальной специфической и неспецифической природы.

Также предметом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний, содержащая 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксид, по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранное из ряда циклодекстринов, и воду до 100 % масс., в которой концентрация 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида является такой, как указано выше.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где циклодекстрин выбирают из группы β -циклодекстринов.

Более предпочтительным является лекарственное средство, где циклодекстрин представляет собой гидроксипропил- β -циклодекстрин.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция со значением pH от 3,0 до 8,0, более предпочтительно, от 5,2 до 7,2.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где дополнительно содержится по меньшей мере еще одно активное вещество, выбранное из группы, состоящей из антибиотиков, антисептиков, анестетиков, средств, способствующих заживлению ран.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где дополнительно содержится по меньшей мере один ароматизатор и/или загуститель, и/или консервант, и буферный агент, и/или агент, регулирующий осмотическое давление, и/или антиоксидант.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где в качестве воды используется вода очищенная, вода дистиллированная, вода бидистиллированная, вода для инъекций.

Более предпочтительной является фармацевтическая композиция, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное заболевание выбрано из описанных выше.

Также предметом настоящего изобретения является готовая лекарственная форма для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний, содержащая 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксид, по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранное из ряда циклодекстринов, и воду до 100 %

масс., в которой концентрация 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида является такой, как указано выше.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где циклодекстрин выбирают из группы β -циклодекстринов.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где циклодекстрин представляет собой гидроксипропил- β -циклодекстрин.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма со значением pH от 3,0 до 8,0, например, приблизительно 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0 или 8,0, более предпочтительно, от 5,2 до 7,2.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где дополнительно содержится по меньшей мере еще одно активное вещество, выбранное из группы, состоящей из антибиотиков, антисептиков, анестетиков, средств, способствующих заживлению ран.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где дополнительно содержится по меньшей мере один ароматизатор и/или загуститель, и/или консервант, и буферный агент, и/или агент, регулирующий осмотическое давление, и/или антиоксидант.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где в качестве воды используется вода очищенная, вода дистиллированная, вода бидистиллированная, вода для инъекций.

Более предпочтительной является готовая лекарственная форма, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное заболевание выбрано из описанных выше.

Также предметом настоящего изобретения является применение 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида в виде раствора для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний, содержащего 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксид по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранное из ряда циклодекстринов, и воду до 100 % масс., где концентрация 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида является такой, как указано выше.

Более предпочтительным является применение, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное заболевание выбрано из описанных выше.

Более предпочтительным является применение, где раствор 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида применяют в виде спрея или жидкости для полоскания или промывания полости рта и глотки.

Более предпочтительным является применение, где раствор 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида применяют от 1 до 6 раз в день.

Более предпочтительным является применение, где раствор 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида применяют от 2 до 4 раз в день.

Более предпочтительным является применение, где раствор 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида применяют 3 раза в день.

Более предпочтительным является применение, где раствор 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида применяют в течение 1-7 дней.

Более предпочтительным является применение, где раствор 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида применяют в течение 14 дней.

Более предпочтительным является применение, где раствор 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида применяют в течение 21 дня.

Более предпочтительным является применение, где раствор 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида применяют в течение 30 дней.

Более предпочтительным является применение, где раствор 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида применяют в виде капель.

Также предметом настоящего изобретения является способ лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний, включающий местное применение раствора, содержащего 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксид и, по меньшей мере, одно вспомогательное вещество, выбранное из ряда циклодекстринов, и воду до 100 % масс.; в котором концентрация 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида является такой, как указано выше.

Также предметом настоящего изобретения является набор для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний, 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 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида.

Способ получения растворов 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида.

Приготовление раствора проводили в реакторе с якорной мешалкой. В реактор загружали воду очищенную и 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксид. Перемешивали. Полученный раствор фильтровали, и разбавляли водой для до получения растворов с концентрациями 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида 0,001, 0,025, 0,1, 0,25, и 0,4 масс. %. Значение рН доводили до значений 3,0-8,0.

Способ получения растворов 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида с циклодекстрином.

Приготовление раствора проводили в реакторе с якорной мешалкой. В реактор загружали воду очищенную, включали перемешивание и загружали циклодекстрин. Перемешивали. Затем загружали 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксид и перемешивали. Доводили объем раствора водой очищенной до окончательного объема. Перемешивали.

Фильтрацию раствора проводили через мембранный фильтр с размером пор менее 50 мкм.

Значение рН доводили до значений 3,0-8,0.

Получают растворы с концентрация 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида 0,001, 0,025, 0,1, 0,25 и 0,4 масс. %. Концентрация циклодекстрина находится в диапазоне 0,0006 – 6,5 масс. %.

Таблица 1. Составы 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида.

Композиция	Концентрация 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида, масс. %	Концентрация циклодекстрина, масс. %	Мольное соотношение компонентов
№ 1	0,001	0,37	1:60
№ 2	0,001	0,18	1:30
№ 3	0,025	0,15	1:1
№ 4	0,025	0,375	1:2,4
№ 5	0,1	6,2	1:10
№ 6	0,1	3,1	1:5
№ 7	0,4	0,25	1:0,1
№ 8	0,4	3,5	1:1,5

№ 9	0,001	-	-
№ 10	0,025	-	-
№ 11	0,1	-	-
№ 12	0,4	-	-

Пример 2. Исследование фотостабильности растворов 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида.

Фотостабильность изучали на сериях растворов 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида с концентрацией 0,001, 0,025 и 0,4 масс.%, приготовленных согласно примеру 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 Вт×ч/м² в течении суток [20].

Концентрацию 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида определяли методом ВЭЖХ (Таблица 3). Начальную концентрацию диоксида в соответствующих растворах 0,001, 0,025 и 0,4 % принимали за 100% [21].

Реактивы:

- ацетонитрил для жидкостной хроматографии ;
- вода дистиллированная.

Стандартные образцы:

- 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида;

Хроматографические условия

Колонка - 15 × 0,46 см с октадецилсилил силикагелем (C18), 3 мкм (например, «Hydrosphere C18», 3μ, 150 × 4,6 mm фирмы YMC).

Подвижная фаза А: Вода – Ацетонитрил (90:10);
Б: Ацетонитрил;

Градиентный режим

Время, мин	Подвижная фаза А, %	Подвижная фаза Б, %
0	100	0
5	80	20
30	50	50

Скорость потока - 1,0 мл/мин;
 Температура колонки - 30 °С;
 Детектор - спектрофотометрический или диодно-матричный,
 258 нм
 Объем пробы - 20 мкл
 Время 7 мин

Установлено, что после суток облучения растворы 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида согласно настоящему изобретению обладали лучшими показателями химической чистоты по сравнению с другими экспериментальными растворами 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида с соответствующими концентрациями и другим составом вспомогательных веществ.

Установлено, что после суток облучения 0,001-0,4% растворы 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида с циклодекстрином согласно настоящему изобретению (композиции № 1, 2, 3, 4, 7 и 8) обладали лучшими показателями химической чистоты по сравнению с экспериментальными растворами 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида с соответствующими концентрациями без содержания циклодекстрина.

Таблица 2. Оценка стабильности растворов 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида.

Время облучения, ч	Концентрация раствора 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида, %								
	0,001%, Композиции:			0,025%, Композиции:			0,4%, Композиции:		
	№ 9	№ 1	№ 2	№ 10	№ 3	№ 4	№ 12	№ 7	№ 8
0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
4	87,8±	94,8±	96,3±	91,1±	95,8±	97,4±	89,9±	96,3±	96,6±
	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1
8	86,2±	90,8±	91,5±	87,3±	93,5±	93,9±	83,6±	91,7±	92,0±
	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3	0,2

12	80,0± 0,3	87,4± 0,3	89,2± 0,3	81,3± 0,2	88,1± 0,2	86,6± 0,2	79,3± 0,2	88,5± 0,2	87,9± 0,2
18	77,8± 0,3	85,1± 0,4	87,4± 0,3	78,2± 0,2	86,4± 0,3	85,3± 0,2	75,9± 0,3	84,4± 0,3	86,3± 0,2
24	75,4± 0,4	81,4± 0,5	82,9± 0,4	77,2± 0,3	83,5± 0,3	84,6± 0,3	76,8± 0,3	83,2± 0,3	83,9± 0,2

Пример 3. Исследование устойчивости 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида к окислению.

Проводили эксперимент на устойчивость 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида к самоокислению в водных растворах.

Устойчивость к самоокислению 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида в водных растворах изучали на сериях растворов 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида с концентрацией 0,001, 0,025 и 0,4 масс.%, приготовленных согласно примеру 1, и помещённых в ампулы по 10 мл, которые запаивали. Для лучшей визуализации процессов самоокисления ампулы с растворами 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида помещали в термостат при 75° (нормальные условия хранения для растворов 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида предполагают хранение в недоступном для света месте при 15-25°) и дополнительно перемешивали [20]. Результаты исследования представлены в Таблице 2.

Концентрацию 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида определяли методом ВЭЖХ (Таблица 4). Начальную концентрацию 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида в соответствующих растворах 0,001, 0,025 и 0,4 % принимали за 100% [21].

Установлено, что после двух суток нагревания 0,001-0,4 % растворы 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида согласно настоящему изобретению, содержащие циклодекстрин (композиции № 1, 2, 3, 4, 7, 8), обладали лучшими показателями стабильности (устойчивости к самоокислению) по сравнению с другими экспериментальными растворами 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида с соответствующими концентрациями (статистический уровень значимости $p < 0,05$).

Таблица 3. Оценка стабильности растворов 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида.

Время хранения, ч	Концентрация раствора 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида, %								
	0,001%, Композиции:			0,025%, Композиции:			0,4%, Композиции:		
	№ 9	№ 1	№ 2	№ 10	№ 3	№ 4	№ 12	№ 7	№ 8
0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
5	99,1± 0,1	99,9± 0,1	99,8± 0,1	99,3± 0,1	99,7± 0,2	99,9± 0,1	99,3± 0,2	99,9± 0,3	99,9±0,2
10	98,3± 0,1	99,7± 0,2	99,8± 0,2	98,7± 0,2	99,5± 0,2	99,8± 0,1	98,5± 0,2	99,6± 0,2	99,7±0,2
15	97,8± 0,1	99,5± 0,2	99,7± 0,2	98,0± 0,2	99,4± 0,3	99,8± 0,1	97,9± 0,3	99,4± 0,4	99,7±0,3
20	96,7± 0,2	99,4± 0,5	99,7± 0,2	97,1± 0,5	99,2± 0,2	99,7± 0,2	97,1± 0,2	99,3± 0,4	99,6±0,3
30	95,5± 0,1	99,4± 0,2	99,6± 0,3	96,3± 0,2	99,1± 0,3	99,6± 0,2	96,8± 0,3	99,1± 0,5	99,5±0,4
50	94,6± 0,2	99,1± 0,2	99,5± 0,3	95,1± 0,2	98,9± 0,4	99,5± 0,3	95,3± 0,4	99,0± 0,6	99,4±0,5

Пример 4. Определение микрокристаллов в растворах 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида.

Целью испытания является определение наличия микрокристаллов 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида в растворе при хранении в пригодной для распыления упаковке.

Анализ проводили при помощи лазерного анализатора размера и счетчика частиц.

Образование микрокристаллов в растворах 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида исследовали на сериях растворов 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида с концентрацией 0,001, 0,025, 0,1 и 0,4 масс.%, приготовленных согласно примеру 1 и помещенных в контейнеры.

Контейнер представляет собой флакон объемом от 60 до 400 мл, выполненный из полипропилена, оснащенный насосом, в котором пружина выполнена из нержавеющей стали, помещена в корпус клапана из полипропилена, шток и заборная трубка выполнены из полиэтилена высокой и низкой плотности соответственно,

нажимным устройством и распылителем, которые выполнены из полипропилена и полиоксиметилена соответственно.

Контейнеры хранили в климатической камере при температуре 15 °С в течении 45 суток при непрерывном встряхивании.

Для каждого образца отбирали и анализировали не менее 10 проб, объемом 5 мл.

Препарат соответствует испытанию, если среднее количество частиц, присутствующих в тестируемых растворах, не превышает 25 на миллилитр с размером равным или превышающим 10 мкм, и не превышает 3 на миллилитр с размером равным или превышающим 25 мкм [22].

Результаты представлены в таблице 4.

Установлено, что в композициях 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида с циклодекстрином (составы № 1-8) отсутствуют частицы микрокристаллов. В растворах 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида без циклодекстрина (составы № 9-12) наблюдается образование микрокристаллов (статистический уровень значимости $p < 0,05$).

Таблица 4. Результаты исследования растворов 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида на наличие микрокристаллов.

Концентрация раствора 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида	0,001 масс. %						0,025 масс. %						0,1 масс. %					
	№ 9		№ 1		№ 2		№ 10		№ 3		№ 4		№ 11		№ 5		№ 6	
Размер частиц	равно или более 10 мкм	равно или более 25 мкм																
Количество частиц на мл	8±2	2±1	0	0	0	0	11±3	3±1	0	0	0	0	13±3	1±2	0	0	0	0

Концентрация раствора 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида	0,4 масс. %					
	№ 12		№ 7		№ 8	
Размер частиц	равно или более 10 мкм	равно или более 25 мкм	равно или более 10 мкм	равно или более 25 мкм	равно или более 10 мкм	равно или более 25 мкм
Количество частиц на мл	14±4	2±1	0	0	0	0

Пример 5. Однородность дозирования.

Целью испытания на однородность дозирования является контроль однородности массы дозы [ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи»] и равномерности распределения действующих веществ по отдельно взятым единицам дозированной лекарственной формы [ОФС.1.4.2.0008.15 «Однородность дозирования»]. В данном случае средний объем одной дозы составляет ~ 0,2 мл (объем композиции, высвобождающийся при однократном надавливании на нажимное устройство). Был проведен анализ 10 составов с разным количественным содержанием 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида и вспомогательных компонентов (табл. 5), которые предварительно хранили при комнатной температуре в течение 20 дней без доступа света при непрерывном встряхивании.

Таблица 5. Экспериментальные составы 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида.

	Концентрация 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида, масс. %							
	0,001		0,025		0,1		0,4	
Номер состава	1	9	4	10	5	11	8	12

Испытание выполняли следующим образом. Несколько раз надавливали на нажимное устройство для удаления воздуха из клапанно-распылительной системы. Спустя не менее 5 с встряхивали флакон в течение 5 с, затем надавливали на нажимное устройство, высвобождали одну дозу. Повторяли эти действия еще три раза. Встряхивали флакон в течение 5 с, высвобождали одну дозу. Повторяли эту операцию еще девять раз. Затем высвобождали 20 доз и отбрасывали их. Спустя не менее 5 с встряхивали флакон в течение 5 с, затем надавливали на нажимное устройство, высвобождали одну дозу. Повторяли эти действия еще три раза. Встряхивали флакон в течение 5 с, высвобождали одну дозу. Повторяли эту операцию еще девять раз. Высвобождали 20 доз и отбрасывали их. Повторяли процедуру. Таким образом, отбор проб для анализа осуществляли в начале, середине и конце использования флакона препарата, для более точного определения однородности дозирования состава. Аналогичное испытание проводили для оставшихся 8 флаконов с другими составами.

Исследование проводили при помощи метода ВЭЖХ. Начальную концентрацию 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида в соответствующих растворах 0,001, 0,025, 0,1 и 0,4 % принимали за 100% [21].

Полученные значения представлены в табл. 6.

Таблица 6. Однородность дозирования 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида по составу дозы.

Концентрация 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида	0,001		0,025		0,1		0,4	
	№ 1	№ 9	№ 4	№ 10	№ 5	№ 11	№ 8	№ 12
Концентрация 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида в дозе, масс. %	99,7 ±0,2	98,6 ±1,3	99,5 ±0,3	98,8 ±0,9	99,7 ±0,2	98,5 ±1,0	99,6 ±0,3	99,0 ±1,2

Были получены результаты, которые показывают, что композиции 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксид согласно настоящему изобретению (композиции № 1, 4, 5, 8 с содержанием циклодекстрина) имеют улучшенную однородность дозирования по содержанию 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида в одной дозе по сравнению с другими составами (статистический уровень значимости $p < 0,05$). Из полученных результатов видно, что для составов 9-12 большой интервал погрешности. Эти данные свидетельствуют о том, что в дозах, отобранных в начале, середине и конце использования флакона наблюдалась неоднородность составов (в разных пробах количественное содержание 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида в значительной степени отличалось друг от друга).

Пример 6. Исследование антибактериальной активности растворов 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида на модели острого заболевания периодонта.

В исследовании использовали 70 крыс линии Вистар обоих полов, которых рандомизированно делили на 7 групп, в каждой экспериментальной группе по 10 животных: группы с растворами 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида 0,001 % – композиции № 1, № 9, группы с растворами 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида 0,025 % – композиции № 4, № 10, группы с растворами 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида 0,4 % – композиции № 7, № 12, а также группа контроля. 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 [23]. Выраженное воспаление в ротовой полости у крыс наступало через двое суток после введения формальдегида и выражалось в покраснении и кровоточивости десны, и опухании тканей периодонта. 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 периодонта, серозно-гнойном отделяемом из тканей периодонта. 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 $0,8^\circ$), а к пятым суткам в контрольной группе температура у некоторых животных достигала фебрильных цифр (в среднем на $1,9^\circ$).

Растворами исследуемого препарата 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида в концентрациях 0,001, 0,025 и 0,4 % соответственно, 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 исследуемых растворов 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида в концентрациях 0,001, 0,025 и 0,4 % соответственно, на организм в крови экспериментальных животных оценивали уровень TNF- α через 4 ч и INF- γ через 16 ч, уровень С-реактивного белка (СРБ) через 72 часа от момента введения препаратов [24]. Полученные данные представлены в таблице 7 со статистическим уровнем значимости $p < 0,05$.

Таблица 7. Активность растворов 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида в модели острого заболевания периодонта.

Концентрация раствора 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалина, %	TNF- α , нг/мл	INF- γ , нг/мл	С-реактивный белок, мг/л
Контроль	257 \pm 5	73 \pm 4	35,7 \pm 0,3
0,001 (Композиция № 1)	194 \pm 5 *	57 \pm 5 *	22,7 \pm 0,5*
0,001 (Композиция № 9)	195 \pm 5*	59 \pm 6 *	22,8 \pm 0,4*
0,025 (Композиция № 4)	187 \pm 6 *	53 \pm 5 *	22,4 \pm 0,4*
0,025 (Композиция № 10)	188 \pm 6 *	56 \pm 5 *	22,6 \pm 0,4*

0,4 (Композиция № 7)	171±3 *	49±2 *	19,1±0,3 *
0,4 (Композиция № 12)	176±3 *	51±3 *	19,3±0,4 *

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

Помимо оценки уровней TNF- α , INF- γ и СРБ в крови животных после начала лечения растворами 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалина проводили и визуальную оценку состояния тканей периодонта. После применения растворов 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида согласно настоящему изобретению 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 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида в композиции с циклодекстрином согласно настоящему изобретению (составы № 1, 4, 7) был выявлен статистически значимый ($p < 0,05$) противовоспалительный эффект, что позволяет применять их в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний в качестве антибактериального и противовоспалительного средства.

Пример 7. Наиболее предпочтительные составы 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида.

Согласно настоящему изобретению, из полученных и исследованных композиций наиболее предпочтительными являются следующие составы, представленные в таблице 8.

Таблица 8. Предпочтительные составы 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида согласно настоящему изобретению.

	2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксид, масс. %	Гидроксипропил- β -циклодекстрин, масс. %	Ароматизатор, масс. %
Состав 1	0,025	1,5	0,020
Состав 2	0,025	1,5	0,050
Состав 3	0,025	0,750	0,020
Состав 4	0,025	0,750	0,050
Состав 5	0,025	0,375	0,020
Состав 6	0,025	0,375	0,050
Состав 7	0,025	0,15	0,020
Состав 8	0,025	0,15	0,05

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

Список литературы

1. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов: учебник // А. С. Гаврилов А.С., 2010, 624 С.;
2. Введение в биофармацию. Учебное пособие. // Огай М.А., Сливкин А.И., Насырова И.А., Пузырева И.Н., Иванова Е.В., Беленова А., Издательский дом ВГУ, Воронеж, 2016, 159 С.;
3. Биофармация и ее влияние на производство лекарств // Блог-журнал об организации работы аптеки и ее функциях: <http://avinpharma.ru/obshhie-voprosy/biofarmaciya-i-ee-vliyanie-na-proizvodstvo-lekarstv.html>;
4. Блинникова Н.: «Подсластить пилюлю: почему вкусные таблетки сделают лечение эффективнее» // Университет ИТМО, Новости, 2016, <https://news.itmo.ru/ru/news/6007>;
5. Благутина В.В.: «Анатомия вкуса» // «Химия и жизнь», 2010, №10,
6. Биохимия тканей и жидкостей полостей рта: учебное пособие // Вавилова Т.П., 2-е изд., испр. и доп., 2008, 208 С.;
7. Сакович: «Слюнообразование и нарушение слюноотделения. Функции слюны» // Optimus Medicus, 2017, <https://optimusmedicus.com/terapiia/process-slyunoobrazovaniya-i-narushenie-slyunootdeleniya>;
8. Морозова С.В. «Боль в глотке: причины и возможности медикаментозной терапии» // РМЖ, Т. 13, №21, 2005, С. 1447-1452;
9. Белоусов Ю.Б. Моисеев В.С., Лепяхин В.К. «Клиническая фармакология и фармакотерапия» // М.: Универсум Паблишинг, 2000, 541 С.;
10. Внутренние болезни./ Под ред. Е. Браунвальда, К.Дж. Иссельбахера и др. Кн. 4 // М., "Медицина", 1994, 496 С.;
11. Ковалева Л.М, Ланцов А.А. «Диагностика и лечение заболеваний глотки у детей», Санкт-Петербург., 1995, 98 С.;
12. 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;

13. 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;
14. 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;
15. 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;
16. Богданец Л.И., Смирнова Е.С, Васильев И.М. «Эффективность Диоксидина в лечении трофических язв венозной этиологии» // Хирургия, 2014, № 9, С. 64-67;
17. Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Тюрюмин В.С. «Современные методы лечения гнойных ран» // Сибирское медицинское обозрение, Т. 1, 2013, С. 18-24;
18. Николаева И.Н., Кулинич С.И., Голубев С.С., Батунова Е.В. «Проблемы и перспективы диагностики и лечения ретенционных кист яичников» // Acta Biomedica Scientifica, Т. 5, № 43, 2005, С. 74-80;
19. Наумкин Н.Н., Иванян А.Н., Смирнова Т.И. «Ранняя диагностика и профилактика субинволюции послеродовой матки» // Вестник новых медицинских технологий, Т. 15, № 2, 2008, С. 46-48;
20. 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;
21. Патент РФ № 2517761, опубликованный 27.05.2014;
22. Maxime Perez, Aurelie Maiguy-Foinard, Christine Barthelemy, Bertrand Decaudin, Pascal Odou. Particulate Matter in Injectable Drugs: Evaluation of Risks to Patients // Pharm. Technol. Hosp. Pharm. 2016; 1(2): 91–103;
23. 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;
24. 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.

Формула изобретения

1. Жидкая фармацевтическая композиция с антисептической активностью, содержащая 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксид и по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранное из ряда циклодекстринов.

2. Композиция по п. 1, которая содержит 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксид в количестве 0,001-0,4 масс. %.

3. Композиция по п. 1, в которой мольное соотношение 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксид : циклодекстрин находится в интервале от 1:0,1 до 1:60.

4. Композиция по п. 1, в которой циклодекстрин выбирают из группы β -циклодекстринов.

5. Композиция по п. 1, в которой циклодекстрин представляет собой гидроксипропил- β -циклодекстрин.

6. Композиция по п. 1, которая дополнительно содержит по меньшей мере одно активное вещество, выбранное из группы, состоящей из антибиотиков, антисептиков, анестетиков, средств, способствующих заживлению.

7. Композиция по п. 1, которая дополнительно содержит по меньшей мере один ароматизатор и/или загуститель, и/или консервант, и буферный агент, и/или агент, регулирующий осмотическое давление, и/или антиоксидант.

8. Композиция по п. 1, которая представляет собой водный раствор.

9. Композиция по п. 1, pH которой находится в диапазоне от 3,0 до 8,0.

10. Композиция по п. 8, где в качестве воды используется вода очищенная, вода дистиллированная, вода бидистиллированная, вода для инъекций.

11. Композиция по п. 2, содержащая 0,1 масс. % 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида.

12. Композиция по п. 2, содержащая 0,05 масс. % 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида.

13. Композиция по п. 2, содержащая 0,025 масс. % 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида.

14. Композиция по п. 2, содержащая 0,01 масс. % 2,3-бис-(гидроксиметил)хиноксалин 1,4-ди-N-оксида

15. Лекарственное средство для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний, содержащее фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-14.

16. Лекарственное средство по п. 15, где инфекционно-воспалительное заболевание представляет собой инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки, которое выбрано из группы, состоящей из стоматита, гингивита, пародонтита, периодонтита, пародонтального и периодонтального абсцесса.

17. Лекарственное средство по п. 16, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки является хроническим заболеванием и находится в стадии обострения.

18. Лекарственное средство по п. 15, где инфекционно-воспалительное заболевание представляет собой инфекционное отоларингологическое заболевание, которое выбрано из группы, состоящей из синусита, тонзиллита, обострения хронического тонзиллита, фарингита, тонзиллофарингита, острого тонзиллофарингита, отита, острого гнойного среднего отита, острого гнойного среднего отита с перфорацией, обострения хронического гнойного среднего отита.

19. Лекарственное средство по п. 15, где инфекционно-воспалительное заболевание представляет собой поражение эпителия, которое выбрано из группы, состоящей из инфекционно-воспалительных поражений половых органов, кожи и слизистых оболочек.

20. Лекарственное средство по п. 19, где инфекционно-воспалительное поражение кожи выбрано из группы, состоящей из поражений кожи после травм, ран, ожогов, поражений кожи и слизистых оболочек в результате развития пиодермий, кандидозов и/или микозов стоп.

21. Лекарственное средство по п. 19, где инфекционно-воспалительное поражение кожи включает поверхностные и глубокие ожоги II и IIIА степени.

22. Лекарственное средство по п. 19, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов выбрано из группы, состоящей из инфекционно-воспалительных поражений половых органов после диагностических или хирургических манипуляций, послеродовых травм, ран промежности и влагалища, послеродовых инфекций и воспалительных заболеваний половых органов, таких как вульвовагинит, цервицит, эндометрит, абсцесс матки и сальпингоофорит.

23. Лекарственное средство по п. 15, где инфекционно-воспалительное заболевание представляет собой инфекционно-воспалительное заболевание половых органов и органов малого таза, которое выбрано из сифилиса, гонореи, хламидиоза, трихомониаза,

генитального герпеса, генитального кандидоза, папилломавирусной инфекции, острого и хронического уретрита и уретропростатита специфической и неспецифической природы, абсцесса предстательной железы, орхита, эпидидимита, сальпингоофорита, абсцесса придатка яичника или яичка, вазита, баланита, постита, баланопостита, цистита бактериальной специфической и неспецифической природы.

24. Лекарственное средство по любому из пп. 15-23 в виде спрея.

25. Лекарственное средство по любому из пп. 15-23 в виде аэрозоля.

26. Применение фармацевтической композиции по пп. 1-14, для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний.

27. Применение по п. 26, где по меньшей мере одно инфекционно-воспалительное заболевание представляет собой инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки и выбрано из группы, состоящей из стоматита, гингивита, пародонтита, периодонтита, пародонтального и периодонтального абсцесса.

28. Применение по п. 27, где инфекционно-воспалительное заболевание полости рта и глотки является хроническим заболеванием и находится в стадии обострения.

29. Применение по п. 27, включающее гигиеническую обработку съемных протезов, обработку корневых каналов зуба и/или обработку ран после экстракции зуба.

30. Применение по п. 26, где инфекционно-воспалительное заболевание представляет собой инфекционное отоларингологическое заболевание, которое выбрано из группы, состоящей из синусита, тонзиллита, обострения хронического тонзиллита, фарингита, тонзиллофарингита, острого тонзиллофарингита, отита, острого гнойного среднего отита, острого гнойного среднего отита с перфорацией, обострения хронического гнойного среднего отита.

31. Применение по п. 26, где инфекционно-воспалительное заболевание представляет собой поражение эпителия, которое выбрано из группы, состоящей из инфекционно-воспалительных поражений половых органов, кожи и слизистых оболочек.

32. Применение по п. 31, где инфекционно-воспалительное поражение кожи выбрано из группы, состоящей из поражений кожи после травм, ран, ожогов, поражений кожи и слизистых оболочек в результате развития пиодермий, кандидозов и/или микозов стоп.

33. Применение по п. 31, где инфекционно-воспалительное поражение кожи включает поверхностные и глубокие ожоги II и IIIA степени.

34. Применение по п. 31, где инфекционно-воспалительное поражение половых органов выбрано из группы, состоящей из инфекционно-воспалительных поражений

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

35. Применение по п. 31, где инфекционно-воспалительное заболевание представляет собой инфекционно-воспалительное заболевание половых органов и органов малого таза, которое выбрано из сифилиса, гонореи, хламидиоза, трихомониаза, генитального герпеса, генитального кандидоза, папилломавирусной инфекции, острого и хронического уретрита и уретропростатита специфической и неспецифической природы, абсцесса предстательной железы, орхита, эпидидимита, сальпингоофорита, абсцесса придатка яичника или яичка, вазита, баланита, постита, баланопостита, цистита бактериальной специфической и неспецифической природы

36. Применение по п. 26, где композицию применяют в виде спрея или жидкости для местного применения.

37. Применение по п. 26, где композицию применяют в виде капель.

38. Применение по п. 26, где композицию применяют от 1 до 6 раз в день.

39. Применение по п. 26, где композицию применяют от 2 до 4 раз в день.

40. Применение по п. 26, где композицию применяют 3 раза в день.

41. Применение по п. 26, где композицию применяют в течение 1-7 дней.

42. Применение по п. 26, где композицию применяют в течение 14 дней.

43. Применение по п. 26, где композицию применяют в течение 21 дня.

44. Применение по п. 26, где композицию применяют в течение 30 дней.

45. Набор для лечения и/или профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний, включающий флакон с фармацевтической композицией по любому из пп. 1-14, лекарственным средством по любому из пп. 15-25, 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:

202292087**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**
См. дополнительный лист

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
А61К 31/498, 47/40, 45/08, 9/08, 9/12, А61Р 31/02, 17/02Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
Espacenet, ЕАПАТИС, ЕРОQUE Net, Reaxys, Google**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X Y	RU 2362543 C1 (ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "ЛИЭП") 27.07.2009, формула	1-3, 6-9, 11-16, 26-27 4-5, 10, 17-25, 28-45
X	RU 2371166 C2 (ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "ЛИЭП") 27.10.2009, формула	1-3, 7-9, 11-14
Y	RU 2535052 C1 (ИВАНОВ ВЛАДИМИР НИКОЛАЕВИЧ и др.) 10.12.2014, формула	4-5
Y	RU 2019119624 A (АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "ВАЛЕНТА ФАРМАЦЕВТИКА") 24.12.2020, пункты 1, 2, 29-38, 49,76 формулы	10, 19, 22-24, 31, 34-36 38-44
Y	RU 2019119804 A (АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "ВАЛЕНТА ФАРМАЦЕВТИКА") 25.12.2020, пункты 1-7, 9 формулы	17, 28-29
Y	НИКИФОРОВА Г.Н. и др. Возможности местной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов. РМЖ, 2015, №6, страницы 346-349	18, 30, 37
Y	RU 2726982 C1 (АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "ВАЛЕНТА ФАРМАЦЕВТИКА") 17.07.2020, пункты 1-5, 34,40-43 формулы, страница 7, строки 45-46	19-21, 25, 31-33
Y	Диоксидин р-р д/внутриполостного и наружно 1% - Гротекс-инструкция по применению. Регистрационный номер Р N003934/01, 27.12.2015 [он-лайн] [найдено 07.11.2022]. Найдено в Интернет: < https://medi.ru/instrukciya/dioksidin_19517/ >	19-21, 31-33, 45

 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

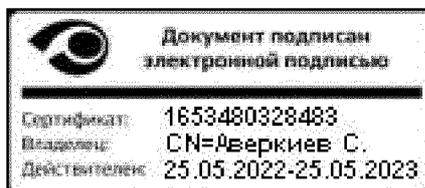
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«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: 16 декабря 2022 (16.12.2022)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы

С.Е. Аверкиев

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202292087

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение графы А)

A61K 31/498 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 45/08 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61P 31/02 (2006.01)