

R U  
2 5 5 7 6 5 C 2

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU<sup>(11)</sup> 2 555 765<sup>(13)</sup> C2

(51) МПК  
A61K 9/06 (2006.01)  
A61K 9/08 (2006.01)  
A61K 31/5415 (2006.01)  
A61P 31/22 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012147474/15, 06.04.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
06.04.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
08.04.2010 DE 102010014290.5

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2014 Бюл. № 14

(45) Опубликовано: 10.07.2015 Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: US 7132452 A1, 16.09.2004. RU  
2182016, 20.04.1999

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 08.11.2012

(86) Заявка РСТ:  
EP 2011/001704 (06.04.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2011/124366 (13.10.2011)

Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(72) Автор(ы):

МАЙЕР ЦУ ШПЕЛЬБРИНК Ханс Отто  
(DE),  
СЛОМИАННИ Ян (DE)

(73) Патентообладатель(и):

ХОФ ГмбХ (DE),  
СЛОМИАННИ, Ян (DE)

R U  
2 5 5 5 7 6 5 C 2

(54) ПИРОКСИКАМ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ  
ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности и представляет собой средство, обладающее вируцидной активностью, для профилактического и терапевтического лечения вирусных инфекций, вызванных вирусом

семейства herpesviridae, отличающееся тем, что указанное средство содержит пироксикам в веществе-носителе. Изобретение обеспечивает расширение арсенала средств, обладающее вируцидной активностью. б з.п. ф-лы.

R U 2 5 5 5 7 6 5 C 2

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2012147474/15, 06.04.2011

(24) Effective date for property rights:  
06.04.2011

Priority:

(30) Convention priority:  
08.04.2010 DE 102010014290.5

(43) Application published: 20.05.2014 Bull. № 14

(45) Date of publication: 10.07.2015 Bull. № 19

(85) Commencement of national phase: 08.11.2012

(86) PCT application:  
EP 2011/001704 (06.04.2011)

(87) PCT publication:  
WO 2011/124366 (13.10.2011)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,  
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"

(19) RU (11) 2 555 765<sup>(13)</sup> C2

(51) Int. Cl.  
A61K 9/06 (2006.01)  
A61K 9/08 (2006.01)  
A61K 31/5415 (2006.01)  
A61P 31/22 (2006.01)

(72) Inventor(s):

MAJER TsU ShPEL'BRINK Khans Otto (DE),  
SLOMIANNI Jan (DE)

(73) Proprietor(s):

KhOF GmbKh (DE),  
SLOMIANNI, Jan (DE)

R U 2 5 5 5 7 6 5 C 2

(54) PYROXICAM FOR PREVENTIVE AND THERAPEUTIC TREATMENT OF HYPERVIRUS INFECTIONS

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to pharmaceutical industry and represents medication, possessing virucidal activity, for preventive and therapeutic treatment of viral infections, caused by virus of herpesviridae family.

characterised by the fact that said medication contains pyroxican in carrier substance.

EFFECT: invention provides extension of arsenal of means, possessing virucidal activity.

7 cl

Изобретение относится к средству для профилактического и терапевтического лечения вирусных инфекций, например герпетических инфекций, в частности включающих простой герпес.

Лечение вирусных инфекций у человека и животных всегда было большой проблемой

5 вследствие того факта, что только ограниченное число активных средств является доступным, и это также справедливо в отношении семейства герпесвирусов.

Семейство Herpesviridae включает большое число вирусов, имеющих двухцепочечную ДНК. Широко распространенными являются вирусы простого герпеса типа HSV 1 и HSV 2, а также вирус герпеса varicella zoster VZV. Все они вызывают болезненные 10 инфекции в форме поверхностного воспаления. Герпесвирусы остаются дремлющими в человеческом организме длительное время, так что вспышки заболевания возникают повторно и даже могут проявиться в виде серьезных симптомов.

Инфекции простого герпеса преимущественно поражают рот и проявляются в форме волдырей и ран на слизистой оболочке и губах. Инфекции varicella zoster проявляются 15 в детстве большей частью в форме ветряной оспы, и у взрослых людей в форме опоясывающего лишая. Последний вызывает болезненную экзантему в области спинального нерва, например, в области поясницы, грудной клетки и даже на лице. Инфекции zoster сопровождаются лихорадкой, потерей аппетита, болями в конечностях 20 и болями в области экзантемы.

Были разработаны различные средства против герпесвирусов, и они, как правило, 25 являются эффективными в том, что облегчают симптомы, и в основном оказывают лишь ограниченное влияние на течение заболевания. В большинстве случаев, их применение только приводит к незначительному сокращению длительности заболевания. Активным средством, часто применяемым в данном контексте, является ацикловир.

По существу, есть необходимость в средствах, пригодных эффективно противостоять 30 вирусным инфекциям, в частности также герпетическим инфекциям.

В публикации EP 1 457 202 A2 описано применение так называемых нестероидных лекарственных средств (НПВС) для лечения герпетических инфекций. Хотя в заявке упоминалось большое разнообразие НПВС, их эффективность была описана только 35 для двух членов этой группы, т.е. диклофенака и кеторолака, и существенное доказательство, основанное на надежных данных, могло бы быть предоставлено только для диклофенака. Соответственно этим данным местно введенный диклофенак подходил для смягчения симптомов заболевания, излечение от появившихся ран в среднем занимало пять дней. Это означало, что хотя нормальная продолжительность инфекции 40 до 10 суток могла быть таким образом сокращена, ситуация однако была неудовлетворительной для пациентов.

К удивлению, сейчас обнаружено, что активное средство, пироксикам, которое принадлежит к группе НПВС, подходит для профилактического и терапевтического 45 лечения вирусных инфекций. Пироксикам оказывает позитивное воздействие на ряд вирусных заболеваний, например, случаи гриппа, вызванные вирусом типа H1N1, и, в частности, подходило для предотвращения или приводило к быстрому излечению процесса герпетических инфекций, т.е. инфекций типа HSV1 и HSV2, особенно, губной лишай. Пироксикам, 4-гидрокси-2-метил-N-пиридин-2-ил-2Н-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид-1,1-диоксид, является ингибитором COX и применяется в качестве противоревматического лекарственного средства.

Таким образом, изобретение относится к средству типа, впервые упомянутого выше, которое содержит пироксикам в подходящем веществе-носителе.

По изобретению средство предпочтительно содержит пироксикам в количестве от

0,1 до 10% масс./масс., предпочтительно от 0,1 до 5 и особенно предпочтительно в количестве, колеблющемся между 0,5 и 5% масс./масс. Его можно вводить местно, перорально или парентерально.

Средство по изобретению предпочтительно применяется для лечения инфекций в 5 области рта, общеизвестных под термином *herpes labialis*. Они являются инфекциями, возникающими из вируса простого герпеса HSV 1 или HSV 2, со средством также являющимся эффективным от *herpes zoster VZV*. Все вышеупомянутые инфекции вызывают поверхностные болезненные экзантемы.

Как правило, средство вводится местно, в частности в форме крема, мази или

10 настойки. Они содержат традиционные вещества-носители, которые являются составами для кремов, мазей, гелей и настоек, предназначенных для применения в медицинской практике.

Кроме того, средство также можно вводить в форме таблеток, порошка, растворов для инфузий и инъекций.

15 Средство применяется пациентами от 1 до 5 раз, от 1 до 2 раз ежедневно. Большинство пациентов говорили, что однократное применение средства было эффективным.

Многие пациенты, часто страдающие от инфекций простого герпеса, сообщали, что 20 профилактическое применение средства в стрессовых ситуациях, как правило, приводивших к образованию герпетических экзантем, предотвращало проявление таких экзантем.

#### Отчет об испытании 1

Применение коммерчески доступного пироксикам геля с содержанием активного средства 0,5% масс./масс. Средства по изобретению тестировали на 42 индивидуумах с получением следующих результатов:

25 Из 42 тестируемых индивидуумов 26 применяли средство однократно и 16 применяли его до пяти раз.

15 из 42 субъектов заметили признаки улучшения состояния менее, чем через одни сутки (что также означало то, что вспышки заболевания могли быть предотвращены), 21 индивидуум сообщили об улучшении состояния через от одних до трех суток и два 30 об улучшении состояния через от четырех до десяти суток. 41 тестируемый пациент сообщили о хорошей переносимости средства и один индивидуум констатировал, что переносимость была не очень хорошей. Один пациент сообщил о том, что средство не помогло.

35 Эффективность пироксикама действительно оказалась неожиданной в данном контексте. Активное средство, исходно разработанное как противоревматическое лекарственное средство и химически описанное как 4-гидрокси-2-метил-N(2-пиридинил)-2Н-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид-1,1-диоксид, все еще применяют как анальгетик. В химическом отношении он совершенно отличается от НПВС диклофенака и кеторолака, описываемых в настоящем документе, таким образом, вследствие его 40 химической структуры вируцидный эффект на герпесвирусы и, в частности, в отношении *herpes simplex/herpes labialis* не ожидался. В отличие от диклофенака и кеторолака данное средство подходит для предотвращения появления экзантем.

#### Отчет об испытании 2

В скрининговом teste пироксикам-содержащий гель с содержанием активного 45 средства 0,4% тестировали на культурах, инфицированных герпесвирусом типа HSV1, посредством стандартных способов тестирования. Первоначально, значение  $CD_{50}$  составляло 2,50, с титром вируса 7,00 в начале. После обработки продолжительностью 1,5 и 60 мин титр вируса ( $\log_{10}$  TCID<sub>50</sub>/мл) стал ниже 2,50, что соответствует сокращению

количества вируса более чем на 99,99%.

**Формула изобретения**

1. Средство, обладающее вируцидной активностью, для профилактического и 5 терапевтического лечения вирусных инфекций, вызванных вирусом семейства herpesviridae, отличающееся тем, что указанное средство содержит пироксикам в веществе-носителе.

2. Средство по п. 1, отличающееся тем, что пироксикам содержится в диапазоне от 0,1 до 10% масс./масс.

10 3. Средство по п. 2, отличающееся тем, что пироксикам содержится в диапазоне от 1 до 5% масс./масс.

4. Средство по п. 1, отличающееся тем, что вирусная инфекция является инфекцией, вызванной herpes simplex, в частности herpes labialis.

5. Средство по п. 1 для местного введения.

15 6. Средство по п. 4 в форме крема, мази, настойки или геля.

7. Средство по любому из пп. 1-3 для инфузии или инъекции.

20

25

30

35

40

45