



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111837** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)
A61K 9/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

| | |
|--|---|
| (21) Номер заявки: а 2013 09064 | (72) Винахідник(и): Гоман Мохамед (SE), Бергман Ян (SE) |
| (22) Дата подання заявки: 17.02.2012 | (73) Власник(и): ВІРОНОВА ХЕРПЕС АБ, Gävlegatan 22, S-113 30 Stockholm, Sweden (SE) |
| (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 24.06.2016 | (74) Представник: Слободянюк Тарас Олександрович, реєстр. №217 |
| (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 11154979.6, 61/444,275 | (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: SKARIN TOBIAS ET AL. Protection against 12-O- tetradecanoylphorbol-13-acetate induced skin-hyperplasia and tumor promotion, in a two-stage carcinogenesis mouse model, by the 2,3-dimethyl-6(2-dimethylaminoethyl)-6H-indolo-(2,3-b)quinoxaline analogue of ellipticine / CHEMICO-BIOLOGICAL INTERACTIONS. - 1999. - vol. 122, №2. - P.89-106 HARMENBERG J ET AL. The mechanism of action of the anti-herpes virus compound 2,3-dimethyl-6(2-dimethylaminoethyl)-6H-indolo-(2,3-b) quinoxaline / ANTIVIRAL RESEARCH. - 1991. - vol. 15, № 3, - P.193-204 SPRUANCE S L ET AL. TREATMENT OF HERPES SIMPLEX LABIALIS / HERPES. - 2002. - vol. 9, №3, P.64-69 KLEYMANN G. Novel agents and strategies to treat herpes simplex virus infections / EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS. - 2003. - vol. 12, №2. - P.165-183 WO 9624355 A1, 15.08.1996 WO 8704436 A1, 30.07.1987 |
| (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 18.02.2011, 18.02.2011 | |
| (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP, US | |
| (41) Публікація відомостей про заявку: 10.12.2013, Бюл.№ 23 | |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: 24.06.2016, Бюл.№ 12 | |
| (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2012/052763, 17.02.2012 | |

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ**(57) Реферат:**

Винахід належить до фармацевтичної композиції для місцевого застосування, яка містить 2,3-диметил-6-(N,N-диметиламіноетил)-6H-індоло-(2,3-b)хіноксалін (B-220) або його фармацевтично прийнятну сіль у фармацевтично прийнятному носії і яка придатна для лікування спричинених вірусом герпеса інфекцій шкіри або слизових оболонок у суб'єкта-савця, а також до пластиру, олівця, пристрою для розпилення, трубки або ручки, що містять таку композицію.

UA 111837 C2

Галузь винаходу

Даний винахід стосується фармацевтичної композиції для місцевого застосування, придатної для профілактики і лікування спричиненої вірусом герпеса інфекції. Фармацевтична композиція містить сполуку 2,3-диметил-6-(N, N-диметиламіноетил)-6H-індоло-(2,3-b)хіноксалін (в даному описі нижче також позначений як В-220) або його фармацевтично прийнятну сіль, необов'язково в комбінації як мінімум з одним додатковим терапевтично активним інгредієнтом, придатним для місцевого застосування, наприклад, вибраним із противірусних засобів, антибіотиків, болезаспокійливих засобів, антифлогістиків та протизапальних засобів.

Рівень техніки

Спричинені вірусом герпеса інфекції у людини можуть бути спричинені різноманітними вірусами герпеса людини і тварин, найбільш розповсюдженими з яких є вірус простого герпеса і вірус вітряної віспи.

Після первинного інфікування вірусом простого герпеса або вірусом або вітряної віспи, вірус залишається латентним в клітинах сенсорних нервів решту життя хворого, і в подальшому може відбуватися повторна реактивація вірусу. Після реактивації в нервовій клітині вірус переноситься по нервових волокнах до шкіри, і далі розвивається ураження. Негайно за сполохом реплікації вірусу слідуватиме запалення. Запалення сприяє розвитку симптомів, пов'язаних з рецидивом вірусу герпеса, в тому числі почервоніння, набряк, свербіж і біль, а також виразки.

Віруси простого герпеса можуть бути поділені на два серотипи, HSV типу 1 (HSV-1) і типу 2 (HSV-2), клінічні прояви яких варіюють від доброякісних самообмежених інфекцій обличчя та ротової порожнини і статевих органів до потенційно загрожуючих життю станів, таких як енцефаліт і генералізовані інфекції новонароджених. Спричинені HSV інфекції обличчя та ротової порожнини, перш за все спричинені HSV-1, який стає латентним після первинного інфікування, наприклад, в дитинстві. Після реактивації розвивається рецидивуюча інфекція HSV обличчя та ротової порожнини, частіше відома як "застуда". Приблизно у половини хворих виникають ранні симптоми, наприклад, біль, печіння або свербіж в місці подальшого виникнення уражень. Стан загалом є самообмежуючим за короткий термін, і період загоювання типового епізоду становить приблизно 10 днів з моменту виникнення початкових симптомів. Реплікація вірусу в губі ініціюється на ранніх стадіях, і максимальне навантаження вірусом досягається через 24 години після початку реактивації. Далі концентрація вірусу різко зменшується, і звичайно вірус не можна виділити через 70–80 годин після початку.

Клінічна картина інфекції статевих органів HSV подібна до інфекції обличчя та ротової порожнини за деякими важливими виключеннями. Інфекції HSV статевих органів частіше за всього спричиняє HSV-2, і після первинного інфікування вірус буде латентно інфікувати сенсорні або автономні ганглії. Реактивація буде давати місцеві рецидивуючі ураження на або поблизу статевих органів, що є характерним для герпетичної інфекції.

Первинне інфікування вірусом вітряної віспи (VZV) спричиняє вітряну віспу. Подібно до HSV, VZV стає латентним після первинного інфікування, і пізніше може активуватися як оперізувальний лишай. Оперізувальний лишай звичайно призводить до шкірних висипів та сильного, гострого болю. У 30 % хворих, біль може бути тривалим і присутній протягом тижнів або місяців після зникання висипів, або навіть може бути постійним.

HSV і VZV можуть, на додаток до проявів на слизових оболонках або шкірі, також спричиняти кератит в очах. Цей стан також є рецидивуючим і може призводити до сліпоты.

Існує цілий ряд противірусних засобів, активних по відношенню до вірусів герпеса людини. Однак, до цього часу клінічний успіх в лікуванні рецидивуючих інфекцій, спричинених вірусом герпеса, є тільки обмеженим і до цього часу не існує засобів лікування герпеса.

Різні противірусні засоби застосовуються з варіюючим успіхом, наприклад: ацикловір (ацикловір), валацикловір (валацикловір), фамцикловір і пенцикловір. Наприклад, крем ацикловіру для місцевого застосування продається Ранбаксі під загальною назвою Зовіракс.

У WO96/024355 описано комбіновану композицію для місцевого застосування, що містить придатний для місцевого застосування противірусний засіб, наприклад, ацикловір, і протизапальний глюкокортикоїд, наприклад, гідрокортизон. Композиція в межах контексту вказаної патентної заявки, придатна для місцевого лікування рецидивуючого герпеса на губах ("застуда") комерційно доступна як Xerclear™ (Xerese™ в США). Вказана композиція містить 5 % ацикловіру та 1 % гідрокортизону в композиції у формі крему.

Однак, все ще залишається потреба в ефективних лікарських засобах і способах лікування первинних, а також рецидивуючих герпетичних інфекцій.

В-220 вперше був розкритий в заявці РСТ, опублікованій як WO87/04436, де продемонстровано противірусний вплив цілого ряду індохіноксалінів проти вірусу простого

герпеса, як типу 1, так і типу 2. Протівірусний ефект був продемонстрований шляхом ін'єкції досліджуваної субстанції мишам, що одержували також внутрішньомозкову ін'єкцію вірусу.

Протівірусна активність В-220 проти цитомегаловірусу людини також згадана в заявці РСТ, опублікованій як WO07/084073, де В-220 застосовується як референтна сполука в модифікованому аналізі бляшок.

Короткий опис винаходу

Нами було виявлено, що первинні і рецидивуючі інфекції, спричинені вірусом герпеса, можна несподівано ефективно лікувати місцевим застосуванням В-220.

Винахід, таким чином, стосується фармацевтичної композиції для місцевого застосування, що містить 2,3-диметил-6-(N, N-диметиламіноетил) -6Н-індоло-(2,3-б)хіноксалін (В-220) або його фармацевтично прийнятну сіль у фармацевтично прийнятному носії.

Композиція за винаходом придатна для місцевого застосування у суб'єкта-ссавця, що страждає на первинну або рецидивуючу інфекцію, спричинену вірусом герпеса, особливо по типу інфекції обличчя та ротової порожнини.

В одному з варіантів, фармацевтична композиція за винаходом додатково містить як мінімум один додатковий терапевтично активний інгредієнт, придатний для місцевого застосування.

У відповідності до одного з аспектів, винахід стосується В-220 або його фармацевтично прийнятної солі для застосування з метою лікування спричинених вірусом герпеса інфекцій шкіри або слизових оболонок у суб'єкта-ссавця шляхом місцевого застосування терапевтично ефективною дози вказаних компонентів на шкірі та/або слизовій оболонці суб'єкта-ссавця.

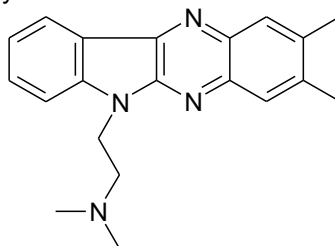
В одному з варіантів винахід стосується В-220 або його фармацевтично прийнятної солі для застосування в комбінації як мінімум з одним додатковим фармацевтично активним інгредієнтом, придатним для місцевого застосування.

У відповідності до іншого аспекту винахід стосується способу профілактичного та/або куративного лікування спричинених вірусом герпеса інфекцій шкіри або слизових оболонок у суб'єкта-ссавця, що включає місцеве застосування терапевтично ефективною дози В-220 або його фармацевтично прийнятної солі.

В одному з варіантів, спосіб також включає місцеве застосування, в комбінації або послідовно, як мінімум одного додаткового фармацевтично активного інгредієнта, придатного для місцевого застосування, наприклад, вибраного із протівірусних засобів, антибіотиків, засобів для анестезії, болезаспокійливих засобів, антифлогістиків та протизапальних засобів.

Детальний опис винаходу

В-220, тобто 2,3-диметил-6-(N, N-диметиламіноетил)-6Н-індоло-(2,3-б) хіноксалін, представлений структурною формулою:



і може бути одержаний, як описано у WO87/04436, вміст якої включено до даного опису шляхом посилання.

Фармацевтично прийнятні солі В-220 можуть бути утворені з використанням будь-якої органічної або неорганічної, фармакологічно прийнятної кислоти, такої як добре відомі середньому фахівцю в даній галузі. Фармацевтично прийнятними кислотно-адитивними солями у відповідності до винаходу є солі, що є безпечними та ефективними для місцевого застосування у ссавців та які володіють цільовою біологічною активністю, наприклад, солі гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, нітрат, сульфат, бісульфат, фосфат, кислий фосфат, ізонікотинат, ацетат, лактат, саліцилат, цитрат, тартрат, пантотенат, бітартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизінат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, форміат, бензоат, глутамат, метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат або п-толуолсульфонат.

Фармацевтична композиція за винаходом містить В-220 та, як мінімум, одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. В одному з варіантів винаходу фармацевтична композиція містить В-220 або його фармацевтично прийнятну сіль у фармацевтичному носії, придатному для місцевого нанесення активного інгредієнта.

В одному з варіантів фармацевтична композиція містить В-220 або його фармацевтично прийнятну сіль і додатковий терапевтично активний інгредієнт, придатний для місцевого

застосування, наприклад, вибраний із противірусних засобів, антибіотиків, засобів для анестезії, болезаспокійливих засобів, антифлогістиків та протизапальних засобів.

В одному з варіантів, додатковий терапевтично активний інгредієнт включає або являє собою противірусний засіб. Противірусні засоби, придатні для цілей даного винаходу, являють собою прийнятні для місцевого застосування противірусні сполуки, які на додаток до того, що вони є специфічними інгібіторами розмноження вірусу герпеса, також активні після місцевого застосування і, додатково, є фармацевтично прийнятними для місцевого застосування. Це означає, що токсичність противірусних засобів повинна бути достатньо низькою, щоб дозволити тривалий контакт з організмом людини і, зокрема, із шкірою і слизовими оболонками. Приклади противірусних засобів — це субстанції в межах групи, що включає сполуки, діючі на вірусну ДНК полімеразу, такі як нуклеозидні аналоги після фосфорилювання до їх трифосфатної форми; фосфономурашина і фосфонооцтова кислоти та їх аналоги; та інші противірусні сполуки з відмінним механізмом дії. Як приклади противірусних засобів, які можуть застосовуватися в комбінації за винаходом, можуть бути згадані ацикловір (АЦВ), АЦВ-фосфонат, бривудин (бромвінілдезоксисуридин, БВДУ), карбоциклічний БВДУ, буцикловір, КДГ (карбоциклічний 2'-дезоксигуанозин), цидофовір (HPMPC, GS504), циклічний HPMPC, дезцикловір, едоксудин, фамцикловір, ганцикловір (ГЦВ), ГЦВ-фосфонат, генівір (DIP-253), H2G (9-[4-гідрокси-2-(гідроксиметил)]-бутилгуанін), (S)-9-[3-гідрокси-(2-фосфометокси)пропіл] аденін (HPMPA), лобукавір (бісгідроксиметилциклобутилгуанін, БГЦГ), нетивудин (зонавір, В W882C87), пенцикловір, PMEА (9-(2-фосфонилметоксиетил)аденін), 9-[2-(фосфометокси)етил]-2,6-діамінопурин (PMEDAP), зорівудин (бровавір, BV-araU), валацикловір, 2242 (2-аміно-7-(1,3-дигідрокси-2-пропоксиметил)пурин), HOE 602, HOE 961; BPFA (батил-PFA), ФФА (фосфоноацетат), ФФФ (фосфоноформіат); арилдон, амантадин, BILD 1263, цивамід (капсаїцин), CRT, ISIS 2922, пептид Т, тромантадин, віренд, 1-докозанол (лідакол) і 348U87 (2-ацетилпіридин-5-[2-хлор-аніно-тіокарбоніл]-тіокарбоніо-гідрозон).

Переважними противірусними засобами є засоби із специфічною противірусною активністю, такі як нуклеозидні аналоги із специфічною активністю по відношенню до герпеса, що переважно фосфорилюються в інфікованих вірусом клітинах і виявляють дуже низький ступінь або відсутність інкорпорації в ДНК клітини, а також інші сполуки із специфічною противірусною активністю. Ацикловір, наприклад, демонструє співвідношення селективності для інгібувальної активності проти HSV-1 *in vitro* приблизно 2000. Серед вказаних переважних субстанцій, на додаток до ацикловіру, може бути згаданий бривудин, цидофовір, дезцикловір, фамцикловір, ганцикловір, HOE 961, лобукавір, нетивудин, пенцикловір, PMEА, зорівудин, валацикловір, 2242, BPFA, ФФА, ФФФ.

Придатний протизапальний засіб, тобто засіб, здатний спричиняти зменшення запалення, болю та/або гарячки, наприклад, може являти собою нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП), такий як диклофенак (назва ІЮПАК 2-(2,6-дихлораніліно)фенілоцтова кислота) або ібупрофен, (назва ІЮПАК (RS)-2-(4-(2-метилпропіл)феніл)пропанова кислота), або фармацевтично прийнятна сіль вказаних компонентів, наприклад, натрієва, калієва або діетиламінова сіль вказаних компонентів.

Придатний анестезувальний засіб, наприклад, може являти собою лідокаїн (назва ІЮПАК 2-(діетиламіно)-N-(2,6-диметилфеніл)ацетамід).

Придатний протизапальний засіб, наприклад, може являти собою аденозин (назва ІЮПАК (2R, 3R, 4S, 5R)-2-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-5-(гідроксиметил)оксолан-3,4-діол).

Протизапальний засіб також може бути вибраний із протизапальних глюкокортикоїдів. Придатний глюкокортикоїд може мати природне походження або бути синтетичним, і може бути вибраний із будь-якого з глюкокортикоїдів Групи I-ID, згідно системі класифікації місцевих глюкокортикоїдів, застосовуваної в скандинавських країнах, що відповідає менш активним, з низькою активністю або помірно активним глюкокортикоїдам. Прикладами глюкокортикостероїдів є алклометазон, амцинолід, беклометазон, бетаметазон, будесонід, циклесонід, клобетазон, клокортолон, клопреднол, кортизон, десонід, дезоксиметазон, дексаметазон, дифлорозан, дифлукртолон, дифлупреднат, флудрокортизон, флудроксикортид, флуметазон, флунізолід, флуоцинолон ацетонід, флуоцинолід, флуокортин, флуокртолон, флупредніден, флутиказон, галцинолід, галобетазол, галометазон, гідрокортизон, метилпреднізолон, мометазон, параметазон, преднізолон, преднікарбат, преднізон, предніліден, рофлепонід, типредан і триамцинолон та їх естери, солі і сольвати, що, при необхідності, являють собою гідрати.

Деякими переважними глюкокортикоїдами є гідрокортизон, алклометазон, десонід, флупредніден, флуметазон, гідрокортизону бутират, клобетазон, триамцинолону ацетонід, бетаметазон, будесонід, дезоксиметазон, дифлорозан, флуоцинолон, флуокртолон,

флутиказон, метилпреднізолоне ацепонат, мометазон і рофлепонід; зокрема, гідрокортизон, будесонід і флутиказон.

Придатний антибіотик, наприклад, може бути вибраний із кліндаміцину, еритроміцину, мупіроцину, бацитрацину, поліміксину і неоміцину.

5 Носій фармацевтичної композиції повинен бути стабільним, фармацевтично прийнятним і придатним для місцевого застосування. Він повинен також дозволити введення в достатніх кількостях В-220 або його фармацевтично прийнятної солі, і необов'язково додаткового активного інгредієнту(ів). На додаток до традиційних інгредієнтів в кремах, лосьйонах, гелях або мазах, рідинах для аерозольного розпилення і піни, композиції на базі фосфоліпідів, в тому числі сфінголіпідів, можуть бути переважними. У композиції крему або мазі носій може бути білим вазеліном.

10 Рідкий носій може включати воду, спирти або гліколи або суміші вода-спирт/гліколь, в яких ефективні кількості активного інгредієнта(ів) за винаходом можуть бути розчинені або дисперговані, необов'язково за допомогою нетоксичних поверхнево-активних речовин. Допоміжні речовини, такі як ароматизатори і протимікробні засоби, можуть бути додані з метою оптимізації властивостей для вказаного застосування.

20 Загусники, такі як синтетичні полімери, жирні кислоти, солі та естери жирних кислот, жирні спирти, модифікована целюлоза або модифіковані мінеральні матеріали, також можуть бути застосовані з рідкими носіями для утворення зручних для нанесення паст, гелів, мазей, кремів, тощо, для нанесення безпосередньо на шкіру та/або слизову оболонку користувача.

25 Фармацевтична композиція за винаходом може застосовуватися для профілактики та/або лікування спричинених вірусом герпеса інфекцій у ссавців, в тому числі, людини. У переважному варіанті композиція застосовується для лікування первинних або рецидивуючих інфекцій, спричинених вірусом герпеса. Лікування інфекції слід здійснювати в процесі реплікації вірусу, переважно від першої появи почервоніння/пошкодження або продромальних симптомів і, як мінімум, протягом періоду 3–4 днів. Композиція може бути нанесена повторно, наприклад, навіть кожні 2 години, протягом всього епізоду, до зцілення.

30 Профілактичне лікування може бути здійснене у хворих, у яких регулярно виникають рецидиви. В даному випадку композицію наносять на ділянку, де очікується рецидив, до появи перших симптомів. Композиції за винаходом можуть застосовуватися для лікування всіх видів вірусу герпеса, які розмножуються в шкірі або слизовій оболонці, наприклад, HSV-1, HSV-2 і VZV.

35 Фармацевтичні композиції для місцевого застосування за даним винаходом переважно являють собою креми, лосьйони, гелі, спреї, піни, мазі або краплі. Фармацевтичні композиції можуть бути введені в пластирі або патчі, що накладають на шкіру хворого, який одержує лікування від герпетичної інфекції, або в ручки або олівці для нанесення на шкіру або слизові оболонки.

40 Рідкі композиції можуть бути нанесені з подушечок абсорбенту, використовані для просочування бандажів та інших предметів одягу, або розпилені на уражену ділянку з використанням пульверизаторів типу насоса або аерозолі.

Місцеве застосування в даному контексті означає нанесення на шкіру або слизову оболонку.

45 Середній фахівець в даній галузі зможе вибрати придатні допоміжні речовини з урахуванням вибраної композиції і способу введення, наприклад, звертаючись до довідників, таких як Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st Edition. Philadelphia, PA. Lippincott Williams & Wilkins. 2005.

50 У варіантах, де глюкокортикоїд входить до фармацевтичної композиції за винаходом, увага повинна бути приділена визначенню оптимальної дози відповідних компонентів, внаслідок стимулювального впливу глюкокортикоїдів на вірус герпеса. Занадто висока доза глюкокортикоїду може стимулювала розмноження вірусу до ступеня, який неможливо інгібувати противірусним засобом. У випадку занадто низької дози цільове зменшення симптомів запалення може не бути досягнуте.

55 Фармацевтична композиція за даним винаходом повинна містити терапевтично ефективну кількість В-220. Наприклад, відносна кількість В-220 у фармацевтичній композиції за даним винаходом може знаходитися в межах інтервалу 0,1–10 % (мас./мас.), переважно 0,5–5 % (мас./мас.), наприклад, приблизно 1 % (мас./мас.).

У варіантах, де додатковий терапевтично активний інгредієнт, наприклад, будь-який з вищенаведених засобів, присутній в композиції, його концентрація може знаходитися, наприклад, в межах інтервалу 0,005–5 % (мас./мас.), або в межах інтервалу 0,01–2 % (мас./мас.) або 0,25–1 % (мас./мас.).

60 В іншому аспекті даний винахід стосується способу профілактичного та/або куративного

лікування спричинених вірусом герпеса інфекцій шкіри або слизових оболонок у суб'єкта-савця, наприклад, людини, де вказаний спосіб включає місцеве нанесення, в комбінації або послідовно, терапевтично ефективної дози В-220 або його фармацевтично прийнятної солі, і як мінімум одного додаткового фармацевтично активного інгредієнта, як згадано в даному описі вище.

Приклад

Змішують В-220 (1 частина) з білим вазеліном (99 частин) в гомогенізаторі для одержання композиції у формі вільної від інших компонентів мазі. Вказана мазь стабільна більш ніж протягом 24 місяців і, відповідно, не потрібно додавати стабілізаторів або кондиціонерів.

Варіанти даної композиції, наприклад, з більш високим вмістом В-220, тобто 2,5 % (мас./мас.), можуть бути одержані таким же чином.

Біологічні випробування

Мазь, що містить 1 %, мас. В-220 в білому вазеліні, застосовували місцево у 10 добровольців, страждаючих на рецидивуючий герпес на губах. Нанесення здійснювали повторно щодня, застосовуючи тонкий шар мазі на уражених ділянках. Всі учасники дослідження повідомили, що біль несподівано зникає або значно зменшується в межах 1–2 днів, і почервоніння зникає або значно зменшується в межах 2–4 днів.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична композиція для місцевого застосування, яка містить 2,3-диметил-6-(N,N-диметиламіноетил)-6Н-індоло-(2,3-б)хіноксалін (В-220) або його фармацевтично прийнятну сіль у фармацевтично прийнятному носії.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить В-220 в кількості 0,1-10 % (мас./мас.).

3. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить В-220 в кількості 0,5-5 % (мас./мас.).

4. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що містить як мінімум один додатковий терапевтично активний інгредієнт.

5. Фармацевтична композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що додатковий терапевтично активний інгредієнт вибраний із противірусних засобів, антибіотиків, болезаспокійливих засобів, анестезувальних засобів, антифлогістиків і протизапальних засобів.

6. Фармацевтична композиція за п. 5, яка **відрізняється** тим, що додатковий терапевтично активний інгредієнт є антифлогістиком.

7. Фармацевтична композиція за п. 5, яка **відрізняється** тим, що додатковий терапевтично активний інгредієнт є протизапальним засобом.

8. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 4-7, яка **відрізняється** тим, що додатковий терапевтично активний агент присутній в кількості 0,005-5 % (мас./мас.).

9. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що призначена для застосування з метою профілактики та/або лікування спричиненої вірусом герпесу інфекції у суб'єкта-савця.

10. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-9, яка **відрізняється** тим, що призначена для лікування шкіри або слизової оболонки.

11. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-10, яка **відрізняється** тим, що існує у формі крему, рідини, лосьйону, гелю, спрею, піни або мазі.

12. Пластир, олівець, пристрій для розпилення, трубка або ручка, які **відрізняються** тим, що містять фармацевтичну композицію за будь-яким з пп. 1-11.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601