

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 107988 A
7(51) A 61 K 47/00



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 107988 (22) Заявено на 10.07.2003 (24) Начало на действие на патента от: Приоритетни данни (31) 01100968 (32) 17.01.2001 (33) EP (41) Публикувана заявка в бюлетин № 9 на 30.09.2004 (45) Отпечатано на (46) Публикувано в бюлетин № на (56) Информационни източници: (62) Разделена заявка от рег. №	(71) Заявител(и): BERLIN-CHEMIE AG, BERLIN (DE) MENARINI RICERCHE S.P.A., POMEZIA (ROMA) (IT) (72) Изобретател(и): Ulrike Gehlert Karsten Groger Reinhard Schmitz Karl-Heinz Schraeder Andreas Schraeder Marc Wihsmann, Berlin (DE) Carlo Alberto Maggi Stefano Manzini, Pomezia (Roma) (IT) Bettina Stubinski, Berlin (DE) (74) Представител по индустриална собственост: Георги Цветанов Перев, 1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3 (86) № и дата на РСТ заявка: PCT/EP2002/000163, 10.01.2002 (87) № и дата на РСТ публикация: WO2002/056913, 25.07.2002
---	--

(54) СТАБИЛИЗИРАНИ ПРЕПАРАТИ ЗА ЛОКАЛНО ТРЕТИРАНЕ С БРИВУДИН

(57) Изобретението се отнася до използването на метални оксиди - пигменти, като стабилизатори на фоторазлагането на препарати за локално третиране, съдържащи бривудин.

13 претенции

BG 107988 A

СТАБИЛИЗИРАНИ ПРЕПАРАТИ ЗА ЛОКАЛНО ТРЕТИРАНЕ С БРИВУДИН

Настоящото изобретение се отнася до стабилизирани фармацевтични препарати, съдържащи антивируса бривудин и тяхното използване за локално третиране на херпесвирусни инфекции. Херпесвирусните инфекции при човека могат да бъдат предизвикани от различни херпесвируси, най-обичайни от които са херпес симплекс вирус и варицела-зостер вирус. Има също много животински херпесвируси.

Херпес симплекс вирус тип 1 причинява слизесто-кожни инфекции на устната кухина, които може да водят до скрито съществуване на вируса и повтарящи се периодично епизоди на херпес лабиалис (студени язви). Въпреки че повечето епизоди на херпес лабиалис са безобидни, те често предизвикват психологическо страдание, така също и физическо неудобство и могат в остри случаи да бъдат загрозяващи. Тъй като херпес лабиалис също поставя риска от предаване, има нужда от ефективно антивирусно лечение на такова болестно състояние.

Има голям брой антивирусни агенти, такива като ацикловир, фамцикловир, пенцикловир, бривудин и т.н., които са активни при лечение на човешки херпесвирусни инфекции. Когато се появяват локални прояви на вирусни инфекции, може да бъде за предпочитане локално лечение.

Най-активните антивирусни агенти, т.е. ацикловир, пенцикловир, фамцикловир, бривудин и т.н., всички показват подобни химически характеристики; фактически техните структури приличат на онези на пиринова и пиримидинова бази, които съставят нуклеиновите киселини. Антивирусната активност на тези нуклеозидни аналози се основава на забавянето на вирусния синтез на ДНК. Те се фосфорилират в заразената

клетка чрез вирусни закодирани ензими и те са или въведени като “грешни блокове” във вирусната ДНК, или пряко забавят вирусната ДНК.

Брувидин, (Е)-5-(2-бромвинил)-2'-деоксиуридин, е потенциален антивирусен агент за лечението на инфекции, предизвикани от варицела зостер вирус (VZV) и херпес симплекс вирус тип 1 (HSV-1). Неговата *in vitro* ефективност срещу VZV надвишава активността на двете съединения – на ацикловир и пенцикловир [главна IC₅₀ в 13 клинични VZV щамове: 0.001 µg/ml (брувидин), 0.2 µg/ml (ацикловир) и 0.91 µg/ml (пеникловир)] (Andrei G., Snoeck R., Reymen D. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect.; 14; 318-319; 1995).

Освен това, бривудин е потенциален инхибитор на получаване на копие на HSV-1 с по-добра *in vitro* ефикасност, сравнена с ацикловир и пенцикловир: в списък на 23 клинични HSV-1 щамове брувидин доказва, че е почти два пъти по-ефективен от ацикловир [главна IC₅₀: 0.52 µg/ml (брувидин) срещу 0.92 µg/ml (ацикловир)] (Andrei G., Snoeck R., Goubau P. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect.; 11; 143-151; 1992). В два подобни анализа в списък от 20 клинични изолата пенцикловир показва главна IC₅₀ 0.6 µg/ml и 0.8 µg/ml (Weinberg A., Bate B.J., Masters H.B. Antimicrob. Agents Chemother.; 36; 2037-2038; 1992).

По-ранни изследвания предимно в лабораторни HSV-1 щамове се наблюдава дори по-ниска IC₅₀ на бривудин между 0.004 µg/ml и 0.2 µg/ml (в зависимост от вирусния щам и клетъчната система) (De Clercq E., Descamps J., Verhelst G., J. Inf. Dis.; 141; 563-574; De Clercq E., Antimicrob. Agents Chemother.; 21; 661-663; 1982).

Няколко патента показват как да се получи фармацевтичен състав, съдържащ антивирусен агент:

Патент на Великобритания № 1,523,865 описва няколко примера на фармацевтични състави, полезни за прилагане на ацикловир при различни пътища на прилагане: орален, парентерален, окуларен или локален;

Европейски патент № 44543 се отнася по-специално до кожен път на прилагане и описва няколко ацикловирни препарати, подходящи за кожно прилагане като водни кремове или по-специално емулсии масло/вода;

Европейски патент № 948332 разкрива фармацевтични състави, подходящи за прилагане посредством местна употреба, съдържащи ацикловир самостоятелно или с витамин А за лечение на херпес лабиалис;

Европейски патент № 809498 разкрива фармацевтични състави, съдържащи антивирусен агент, между които ацикловир или бривудин, съвместно с противовъзпалителен глюкокортикоид;

Германски патент разкрива фармацевтични състави за локално третиране на херпесвирус, съдържащи 5-етил-2'-дезоксисуридин и карбамид;

Европейски патент № 72137 се отнася по-специално до производни на 3-метил-5-халогеновинил-деоксиурин при лечението на херпес симплекс или варицела-зостер;

Европейски патенти №№ 104066, 95292, 95294 разкриват производни на 2'-деоксиуредин за местно и системно лечение на вируси;

Патент на Великобритания № 1601020 първи предявява права за бривудин, неговата синтеза и неговото използване за лечението на херпес симплекс чрез различни пътища.

В нито един случай достъпната информация от известните фармацевтични състави не спомага за получаване на стабилен фармацевтичен състав, съдържащ бривудин за локално прилагане.

Бривудинът, фактически, се проявява като особено нестабилен в условията, нормално използвани за препарати за местно прилагане. При тези условия беше установено, че бривудина претърпява екстензивна

фотодеградация, която намалява концентрацията на активното вещество, намалявайки основния ефект на лечението и определяйки значително локално дразнене, което може да обезкуражи използването на фармацевтичния състав. Разлагането на бривудина беше изследвано съгласно ръководство CPMP/ICH/279/95 на ICH (Международна конференция по хармонизиране - International Conference of Harmonization). Разопаковани проби бривудин, които не съдържат какъвто и да е стабилизатор, бяха облъчени в продължение на 9.6 часа при интензивност 49.5 W/m^2 (доза: 475 Wh/m^2). Съдържанието на бривудин намалява от около 100 % до около 70 % след облъчването. В същото време пробите показват увеличение на известни и неизвестни онечиствания от около 30 %.

Подходящ фотостабилизатор, в допълнение към предотвратяване разлагането на активното вещество, трябва да има важни характеристики, като липса на токсичност в границите на използваните концентрации, да няма нежелана биологическа активност, да е с ниска цена, физико-химически свойства, подходящи за промишлена обработка, да няма химическо взаимодействие с другите съставки на препарата.

Много фотостабилизатори се оказват неефективни при стабилизиране на препарат на бривудин за локално прилагане. Освен това знанията, свързани с препарати на антивирусни агенти, подобни на бривудин, не могат да помогнат при решаване на проблема на фотодеградация на бривудин във фармацевтични препарати за местно прилагане.

Изненадващо беше открито, че същият проблем може да бъде решен, използвайки подходящи количества пигменти от металооксиден вид.

Изследвания на фотостабилизацията бяха извършени капсулирайки активните съставки в циклодекстринови комплекси (напр. α -, β -, γ -циклодекстринови комплекси) или прибавяне на различни стабилизатори.

Бяха използвани известни фотостабилизатори като антиоксиданти (напр. пропилгалат, алфа-липонова киселина), химически UV-филтри (напр. октил триазон) и пигменти (титанов диоксид, цинков оксид, жълт железен оксид).

Ефективността на фотостабилизация беше изпитана чрез определяне съдържанието на бривудин след 2 часа облъчване с UV-лампа (доза 1 MED [Минимална еритимална доза - Minimal Erythimal dose, 24.8 Wh/m², UVA-светлина]. UVA-светлина беше прилагана директно на крема без първично пакетирание. Колкото по-високо е съдържанието на непроменен бривудин след облъчване, толкова по-добра е фотостабилизацията.

Без фотостабилизатор съдържанието на бривудин след облъчване намаляваше до около 40 % от началната концентрация (100 % отговаря на концентрация от 5 % тегловни на бривудин в изпитвания препарат). Капсулиране на бривудин в циклодекстринови комплекси, добавянето на антиоксиданти (пропилгалат, 0.02 % тегловни) или химически UV-филтър (октил триазон, 5 % тегловни) даде като резултат съдържание на бривудин между 30 % и 60 % от началната концентрация. По-добри резултати изненадващо бяха получени с пигменти, такива като титанов диоксид, железен оксид или цинков оксид. Титанов диоксид при концентрация от 20 % тегловни дава като резултат около 85 % крайно съдържание на бривудин. Пигментът жълт железен оксид при концентрация 20 % тегловни също доведе до около 85 % съдържание на бривудин.

От тези резултати може да бъде направено заключение, че фотостабилизатори от металооксиден вид са значително по-ефективни в предотвратяване на фотодеградацията на бривудин.

Съгласно това, обект на изобретението са бривудинови локални препарати, стабилизирани срещу фотодеградация посредством пигменти от металооксиден вид. Примери на подходящи метални оксиди са титанов диоксид, железен оксид и цинков оксид. Предпочитани са пигментите

титанов диоксид и железен оксид. Титановият диоксид има бял цвят, докато жълтият железен оксид води до получаването на жълто оцветен крем. Железен оксид може успешно да бъде използван също като оцветяващ агент за съдържащите титан бели кремове. Такива пигменти могат да бъдат използвани единично или в комбинация.

Концентрациите на пигмент, способни да произведат ефект на фотостабилизация, може да варират от 10 до 50 % от теглото на препарата, по-специално от 15 до 35 %, по-специално от 20 до 30 % тегловни. Съдържанието на бривудин обикновено е в границите от 0.3 до 8 %, за предпочитане от 0.5 до 5 тегловни %.

Хорейалантоиден мембранен тест на кокоши яйца (HET/CAM тест) беше проведен с цел да се определи дразнещия потенциал на препарат с промишлен титанов диоксид (25 % тегловни). Тестът беше извършен след двучасово облъчване с UV-лампа при 5 MED (124 Wh/m^2 , UVA-светлина). UVA-светлина беше прилагана директно на крема без първоначално пакетиране. В тези тестове за поносимост кремът без пигмент даде резултат "средно дразнещ", докато онзи, съдържащ пигмент, даде резултат "слабо дразнещ". Резултатите изненадващо показват, че титановият диоксид не само увеличава фотостабилността, но също така намалява дразнещия потенциал.

Съгласно изобретението предпочитани препарати за локално прилагане са под форма на М/В масло/вода или В/М вода/масло кремове, гел за устни, хидрогел или червило.

Най-общо фармацевтични препарати, съдържащи бривудин за местно прилагане, могат да бъдат получени съгласно познати методи, например както е описано в Remington's Pharmaceutical Science, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA (1985). Например кремът М/В масло/вода може да бъде получен следвайки триетапна процедура, която се

състои от емулгиране, добавяне на пигмента и добавяне на активния компонент.

Примери:

Пример 1: Крем М/В

Съставк	Количество [g] за 100 g
Бривудин	1
Титанов диоксид	25
Алуминиев оксид	1.6
Силициев диоксид	0.1
Глицерин	0.4
Симетикон	0.5
Парафиново масло, subliquidum	5
Пропилен гликол	15
Бял вазелин	9
Полиоксиетилен моностеарат	2
Цетостеарилов алкохол	1.5
Лимонена киселина 20 %	0.6
4-Метилхидроксибензоат	0.15
Бензалкониев хлорид	0.2
Полидиметилсилоксан	0.2
Пречистена вода	До 100
Общо:	100

Ексципиентите, образуващи маслената фаза (парафиново масло, subliqu., полиоксиетиленмоностеарат, цетостеарилов алкохол, бял вазелин, полидиметилсилоксан, симетикон) се стопяват при температура между

75°C и 80°C. Хидрофилната основа на крема (лимонена киселина 20 %-на, пречистена вода, пропилен гликол [част от количеството], бензалкониев хлорид, 4-метилхидроксibenзоат) се нагрива отделно до температура между 75°C и 80°C. Двете фази се смесват в предварително нагрят съд на фармацевтичен хомогенизатор. След това сместа се разбърква и хомогенизира при температура между 75°C и 80°C и ниско налягане. Тогава ексципиентите титанов диоксид, алуминиев оксид, глицерин и силициев диоксид се прибавят към основата на крема. Тази смес се разбърква и хомогенизира при температура между 75°C и 80°C и ниско налягане. След това кремът се охлажда до стайна температура, поддържайки разбъркване и ниско налягане.

Бривудинът се диспергира в пропилен гликол (останалото количество). Тази дисперсия се прибавя към крема. Сместа се разбърква и хомогенизира при температура между 20°C и 30°C и ниско налягане.

Кремът се съхранява предпазен от светлина в затворени контейнери до по-нататъшно обработване.

Пример 2: Формулиране на червило:

Съставки	Количество [g] за 100g
Брувидин	5
Титанов диоксид	20
Глицеринов моностеарат	10
Глицеринов естер на мастни киселини C10-C18	20
Пропилен гликол	15
Триглицерид на каприлилова киселина	15
Триглицерид на каприлова киселина	
Бял восък	4
Естер на диглицерин и каприлилова-, каприлова-, изостеаринова-, адипинова киселина	11
Общо:	100

Пример 3: Гел за устни

Съставки	Количество [g] за 100 g
Бривудин	5
Парафин perliquidum	34
Изопропил миристат	25
Силициев диоксид	6.25
Сорбитан моноолеат	3
Титанов диоксид	16.25
Алуминиев оксид	5.125
Жълт железен оксид	2.1
Червен железен оксид	0.6
Черен железен оксид	0.3
Глицерин	2.375
Общо:	100

Пример 4: Емулсия В/М вода/масло

Съставки	Количество [g] за 100 g
Бривудин	0.5
Цинков оксид	10
Титанов диоксид	10
Парафин subliquidum	15
Пропилен гликол.	8
Бял вазелин	6
Ланолин	5
Сорбитан моноолеат	3
Бял восък	1.5
Цинков стеарат	1.0
Магнезиев стеарат	1.0
4-Метилхидроксибензоат	0.15
Бензалкониев хлорид	0.2
Пропил галат	0.02
Лимонена киселина 20 %	0.6
Пречистена вода	До 100
Общо:	100

Пример 5: хидрогел:

Съставки	Количество [g] за 100 g
Бривудин	5
Титанов диоксид	21.25
Алуминиев оксид	1.25
Силициев диоксид	0.125
Глицерин	2.375
Жълт железен оксид	3.25
Червен железен оксид	1.25
Черен железен оксид	0.5
Пропилен гликол	20
Парафин subliquidum	5
Изопропил миристат	5
Цетилов алкохол	3
Полиоксиетиленмоностеарат	0.8
Хидроксиетилцелулоза	0.3
Лимонена киселина	q.s.
Пречистена вода	До 100
Общо:	100

Пример 6: Емулсия В/М вода/масло:

Съставки	Количество [g] за 100 g
Бривудин	5
Титанов диоксид	22.5
Парафин subliquidum	15
Пропилен гликол	10.5
Бял вазелин	6
Ланолин	5
Сорбитан моноолеат	3
Бял восък	1.5
Цинков стеарат	1
Магнезиев стеарат	1
4-Метилхидроксибензоат	0.15
Бензалкониев хлорид	0.2
Пропил галат	0.02
Пречистена вода	До 100
Общо:	100

Пример 7: Хидрогел:

Съставна част	Количество [g] за 100 g
Бривудин	1
Титанов диоксид	27
Пропилен гликол	15
Парафин subliquidum	5
Изопропил миристат	5
Цетилов алкохол	3
Полиоксиетиленмоностеарат	0.8
Хидроксиетилцелулоза	0.3
4-Метилдихидроксибензоат	0.15
Бензалкониев хлорид	0.2
Лимонена киселина	q.s.
Пречистена вода	До 100
Сума	100

Пример 8: Гел за устни:

Съставки	Количество [g] за 100 g
Бривудин	2
Жълт железен оксид	0.75
Червен железен оксид	0.15
Черен железен оксид	0.1
Изопропил миристат	24
Титанов диоксид	15
Парафин subliquidum	15
Пропилен гликол	15
Бял вазелин	12
Цинков оксид	5
Силициев диоксид	5
Сорбитан триолеат	3
Бял восък	3
Общо:	100

Пример 9: Крем М/В масло/вода:

Съставна част	Количество [g] за 100 g
Бривудин	5
Цинков оксид	10
Титанов диоксид	10
Алуминиев оксид	0.6
Силициев диоксид	0.032
Глицерин	0.1
Жълт железен оксид	2.6
Червен железен оксид	1
Черен железен оксид	0.4
Пропилен гликол	20
Бял вазелин	10
Парафиново масло, subliquidum	6
Полиоксиетиленмоностеарат	3
Цетостеарилов алкохол	2
Лимонена киселина 20 %	0.6
Полидиметилсилоксан	0.5
Пречистена вода	До 100
Общо:	100

Пример 10: Крем М/В масло/вода:

Съставки	Количество [g] за 100 g
Бривудин	2
Титанов диоксид	21.27
Алуминиев оксид	1.38
Силициев диоксид	0.07
Глицерин	0.28
Жълт железен оксид	1.4
Червен железен оксид	0.4
Черен железен оксид	0.2
Пропилен гликол	20
Бял вазелин	9
Парафиново масло, subliquidum	5
Полиоксиетиленмоностеарат	3
Цетостеарилов алкохол	2
Лимонена киселина 20 %	0.8
Полидиметилсилоксан	0.3
Пречистена вода	До 100
Общо:	100

Експципиентите, образуващи маслената фаза (парафиново масло, subliquidum, полиоксиетиленмоностеарат, цетостеарилов алкохол, бял вазелин, полидиметилсилоксан, симетикон) се стопяват при температура между 75° С и 80° С. Хидрофилната основа на крема (лимонена киселина 20 %-на, пречистена вода, пропилен гликол [част от количеството]) се нагрива отделно до температура между 75°С и 80°С. Двете фази се събират в предварително нагрят съд на фармацевтичен хомогенизатор. След това сместа се разбърква и хомогенизира при температура между 75°С и 80°С и ниско налягане. След това към основата на крема се прибавят експципиентите титанов диоксид, жълт железен оксид, черен железен оксид, червен железен оксид, алуминиев оксид, глицерин и силициев двуокис. Тази смес се разбърква и хомогенизира при температура между 75°С и 80°С и ниско налягане. След това кремът се охлажда до стайна температура, поддържайки разбъркване и ниско налягане.

Бривудинът се диспергира в пропилен гликол (останалото количество). Тази дисперсия се прибавя към крема. Сместа се разбърква и хомогенизира при температура между 20°С и 30°С и ниско налягане.

Кремът се съхранява предпазен от светлина в затворени контейнери до по-нататъшно обработване.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Стабилизиран фармацевтичен състав за локално прлагане, характеризиращ се с това, че съдържа бривудин ((E)-5-(2-бромвинил)-2'-деоксиуредин) като активно вещество и един или повече металооксидни пигменти в концентрация от 10 % до 50 % тегловни, заедно с фармацевтично приемливи ексципиенти.

2. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че концентрацията на метален оксид е от 15% до 35 % тегловни.

3. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 2, характеризиращ се с това, че въпросната концентрация е от 20 % до 30 % тегловни.

4. Фармацевтичен състав, съгласно всяка от предходните претенции, характеризиращ се с това, че пигментът е избран от групата, състояща се от титанов диоксид, железен оксид, цинков оксид.

5. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 4, характеризиращ се с това, че железният оксид е жълт, червен или черен.

6. Фармацевтичен състав, съгласно претенции 4-5, характеризиращ се с това, че пигментът е титанов диоксид или жълт железен оксид.

7. Фармацевтичен състав, съгласно която и да е от предходните претенции, характеризиращ се с това, че съдържа 0.3-8 % тегловни бривудин.

8. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 7, характеризиращ се с това, че съдържа 0.5-5.0 % тегловни бривудин.

9. Фармацевтичен състав, съгласно която и да е от предходните претенции, характеризиращ се с това, че е под формата на (М/В или В/М) крем, червило, гел за устни, хидрогел.

10. Фармацевтичен състав, съгласно претенция 9, характеризиращ се с това, че е подбран от групата, състояща се от:

- i) М/В крем, съдържащ бривудин 1 %, титанов диоксид 25 %, алуминиев оксид 1.6 %, силициев диоксид 0.1 %, глицерин 0.4 %, симетикон 0.5 %, стеаринова киселина 1.9 %, пропилен гликол 15 %, бял вазелин 9 %, полиоксиетиленмоностеарат 2 %, цетостеарилов алкохол 1.5 %, лимонена киселина (20 %) 0.6 %, 4-метилхидроксibenзоат 0.15 %, бензалкониев хлорид 0.2 %, полидиметилсилоксан 0.2 %, вода до 100 %.
- ii) Препарат червило, съдържащ бривудин 5 %, титанов диоксид 20 %, глицерин моностеарат 10 %, глицеринов естер на мастни киселини C10-C18 20 %, пропилен гликол 15 %, триглицерид на каприлилова, триглицерид на каприлова киселина 15 %, бял восък 4 %, диглицеринов естер на каприлилова, каприлова, изостеаринова, адипинова киселина 11 %.
- iii) Гел за устни, съдържащ бривудин 5 %, парафин perliquidum 34 %, изопропил миристат 25 %, силициев диоксид 6.25 %, сорбитан моноолеат 3 %, титанов диоксид 16.25 %, алуминиев оксид 5.125 %, жълт железен оксид 2.1 %, червен железен оксид 0.6 %, черен железен оксид 0.3 %, глицерин 2.375 %.
- iv) Емулсия В/М, съдържаща бривудин 0.5 %, цинков оксид 10 %, титанов диоксид 10 %, парафин subliquidum 15 %, пропилен гликол 8 %, бял вазелин 6 %, ланолин 5 %, сорбитан моноолеат 3 %, бял восък 1.5 %, цинков стеарат 1.0 %, магнезиев стеарат 1.0 %, 4-метилхидроксibenзоат 0.15 %, бензалкониев хлорид 0.2 %, пропил галат 0.02 %, лимонена киселина (20 %) 0.6 %, вода до 100 %.
- v) Хидрогел, съдържащ бривудин 5 %, титанов диоксид 21.25 %, алуминиев оксид 1.25 %, силициев диоксид 0.125 %, глицерин 2.375 %, жълт железен оксид 3.25 %, червен железен оксид 1.25 %, черен железен оксид 0.5 %, пропилен гликол 20 %, парафин subliquidum 5 %, изопропил миристат 5 %, цетилов алкохол 3 %, вода до 100 %.

полиоксиетиленмоноостеарат 0.8 %, хидроксиетилцелулоза 0.3 %, лимонена киселина q.s., вода до 100 %.

- vi) В/М-емулсия, съдържаща бривидин 5 %, титанов диоксид 22.5 %, парафин subliquidum 15 %, пропилен гликол 10.5 %, бял вазелин 6 %, ланолин 5 %, сорбитан моноолеат 3 %, бял восък 1.5 %, цинков стеарат 1 %, магнезиев стеарат 1 %, 4-метилхидроксibenзоат 0.15 %, бензалкониев хлорид 0.2 %, пропилен галат 0.02 %, вода до 100 %.
- vii) Хидрогел, съдържащ бривудин 1 %, титанов диоксид 27 %, пропилен гликол 15 %, парафин subliquidum 5 %, изопропил миристат 5 %, цетилов алкохол 3 %, полиокси-етиленмоноостеарат 0.8 %, хидроксиетилцелулоза 0.3 %, 4-метилхидрокси-бензоат 0.15 %, бензалкониев хлорид 0.2 %, лимонена киселина q.s., вода до 100 %.
- viii) Гел за устни, съдържащ бривудин 2 %, жълт железен оксид 0.75 %, червен железен оксид 0.15 %, черен железен оксид 0.1 %, изопропил миристат 24 %, титанов диоксид 15 %, парафин subliquidum 15 %, пропилен гликол 15 %, бял вазелин 12 %, цинков оксид 5 %, силициев диоксид 5 %, сорбитан триолеат 3 %, бял восък 3 %
- ix) М/В крем, съдържащ бривудин 5 %, цинков оксид 10 %, титанов диоксид 10 %, алуминиев оксид 0.6 %, силициев диоксид 0.032, глицерин 0.1 %, жълт железен оксид 2.6 %, червен железен оксид 1 %, черен железен оксид 0.4 %, пропилен гликол 20 %, бял вазелин 10 %, парафиново масло, subliqu. 6 %, полиоксиетиленмоноостеарат 3 %, цетостеарилов алкохол 2 %, лимонена киселина (20 %) 0.6 %, полидиметилсилоксан 0.5 %, вода до 100 %
- x) Крем М/В, съдържащ бривудин 2 %, титанов диоксид 21.27 %, алуминиев оксид 1.38 %, силициев диоксид 0.07 %, глицерин 0.28 %, жълт железен оксид 1.4 %, червен железен оксид 0.4 %, черен железен оксид 0.2 %, пропилен гликол 20 %, бял вазелин 9 %, парафиново масло, subliqu. 5 %, полиоксиетиленмоноостеарат 3 %, вода до 100 %

цетостеарилов алкохол 2 %, лимонена киселина (20 %) 0.8 %, полидиметилсилоксан 0.3 %, вода до 100 %

11. Фармацевтичен препарат, съгласно която и да е от предходните претенции, за локално третиране на инфекции на варицела зостер вирус и херпес симплекс вирус тип 1.

12. Използването на металооксидни пигменти като фотостабилизатори за бривудинови препарати за локално прилагане.

13. Използването, съгласно претенция 12, на един или повече пигменти, избрани от групата, състояща се от титанов диоксид, железен оксид, цинков оксид.