



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20030559 A2

HR P20030559 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 31/70
A 61 K 47/02
A 61 P 31/22

(21) Broj prijave u HR: P20030559A
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 10.07.2003.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.06.2005.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP02/00163
Datum podnošenja međunarodne prijave 10.01.2002.
(87) Broj međunarodne objave: WO 02/056913
Datum međunarodne objave 25.07.2002.

(31) Broj prve prijave: 01100968.5 (32) Datum podnošenja prve prijave: 17.01.2001. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(71) Podnositelji prijave: Berlin-Chemie AG, Glienicker-Weg 125-127, 12489 Berlin, DE
Menarini Ricerche S.p.A., Via Tito Speri 10, 00040 Pomezia, IT
(72) Izumitelji: Ulrike Gehlert, Glienicker-Weg 125-127, 12489 Berlin, DE
Karsten Gröger, Glienicker-Weg 125-127, 12489 Berlin, DE
Reinhard Schmitz, Glienicker-Weg 125-127, 12489 Berlin, DE
Karl-Heinz Schrader, Glienicker-Weg 125-127, 12489 Berlin, DE
Andreas Schrader, Glienicker-Weg 125-127, 12489 Berlin, DE
Mare Wihsman, Glienicker-Weg 125-127, 12489 Berlin, DE
Carlo, Alberto Maggi, Via Tito Speri 10, 00040 Pomezia, IT
Stefano Manzini, Via Tito Speri, 10, 00040 Pomezia, IT
Bettina Stubinski, Glienicker Weg 125-127, 12489 Berlin, DE
(74) Punomoćnik: Dragomir Modrušan, ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma: **STABILIZIRANE TOPIČKE FORMULACIJE S BRIVUDINOM KOJE SADRŽE PIGMENTE KOJI SU METALNI OKSIDI**

(57) Sažetak: Prikazani su pigmenti, koji su metalni oksidi, kao stabilizatori topičkih formulacija koje sadrže brivudin.

HR P20030559 A2

OPIS IZUMA

Ovaj izum odnosi se na stabilizirane farmaceutske pripravke koji sadrže antivirusni brivudin za topički tretman infekcija uzrokovanih virusom herpesa. Infekcije virusom herpesa mogu biti uzrokovane raznim herpes virusima, a najuobičajeniji su virus herpes simpleks i virus varicella-zoster. Također postoje mnogi životinjski virusi herpesa.

Virus tipa herpes simpleks 1 uzrokuje mukokutanu infekciju oralne šupljine koja vodi latentnom prisustvu virusa i ponovnom pojavljivanju tegoba herpes labialis (sore). Mada su sve pojave herpes labialis blage, oni često uzrokuju psihološke poremećaje kao i fizičku nelagodu i mogu prerasti u ozbiljne slučajeve. Kako kod herpes labialis postoji rizik da se prenese, postoji potreba za učinkovitim antivirusnim tretmanom tih bolesti.

Postoje brojna antivirusna sredstva kao što je aciklovir, famaciklovir, penciklovir, brivudin itd. koji su aktivni u tretmanu humanih infekcija virusom herpesa. Kada se pojavljuje lokalizirana manifestacija virusnih infekcija, topički tretman može biti preferiran.

Većina aktivnih antivirusnih sredstava, tj. aciklovir, penciklovir, famaciklovir, brivudin itd. imaju slične kemijske karakteristike, u stvari, njihove strukture slične purinskim i pirimidinskim bazama koje čine nukleinske kiseline. Antivirusna aktivnosti tih nukleozidnih analoga je zasnovana na inhibiciji sinteze virusne DNA. Oni se fosforiliranju u inficiranoj stanici enzimima koje kodira virus, te se oni ugrade kao "lažno blokirajući" u virusnu DNA ili inhibiraju virusnu DNA izravno.

Brivudin, (E)-5-(2-bromvinil)-2'-deoksiuridin je moćno antivirusno sredstvo za tretman infekcija uzrokovanih virusom varicella zoster (VZV) i virusom herpes simpleks tip 1 (HSV-01). Njegova *in vitro* učinkovitost prema VZV vrsti je bolja od učinkovitosti aciklovira i penciklovira [srednja IC₅₀ u 13 kliničkih VZV sojeva: 0.001 µg/mL (brivudin), 0.2 µg/mL (aciklovir), te 0.91 µg/mL (penciklovir)] (Andrei G., Snoeck R., Reymen D. *Eur. J. Clin. Microbio. Infect.*; 14:318-319; 1995).

Nadalje, brivudin je jaki inhibitor replikacije HSV-1 s dobrom *in vitro* učinkovitosti u odnosu na aciklovir i penciklovir: u 23 klinička HSV-1 soja je pokazano da je brivudin skoro dva puta učinkovitiji od aciklovira [srednja IC₅₀: 0.52 µg/mL (brivudin) prema 0.92 µg/mL (aciklovir)] (Andrei G., Snoeck R., Goubao P. *Eur. J. Clin. Microbio. Infect.*; 11; 143-151; 1992). U dva slična testa u grupi od 20 klinički izoliranih slučajeva je penciklovir pokazao srednju IC₅₀ od 0.6 µg/mL (Wienberg A., Bate B. J. Masters H. B. *Antimicrob. Agents Chemother.*; 36; 2037-2038; 1992).

Ranija istraživanja uglavnom provedena s HSV-1 vrstama su pokazala da čak i niže IC₅₀ brivudina, a između 0.004 µg/mL i 0.2 µg/mL (ovisno o vrsti virusa i stanici sustava) (De Clercq E., Descamps J., Verhelst G., *J. Infect. Dis.*, 141;563-574; 1980; De Clercq E., *Antimicrob. Agents Chemother.*; 21; 661-663; 1982).

Nekoliko patenata pokazuje kako se priprema farmaceutski pripravak koji sadrži antivirusno sredstvo: GB1,523,865 opisuje nekoliko primjera korisnih za davanje aciklovira putem različitih kutanih putova davanja: oralnim, parenteralnim, okularnim ili topičkim putem;

EP44543 navodi određene kutane putove davanja i opisuje nekoliko formulacija aciklovira pogodnih za primjenu na koži, kao što su vodene kreme ili neke emulzije ulje/voda.

EP948332 opisuje farmaceutske formulacije pogodne za davanje topičkim aplikatorom koji sadrži aciklovir sam ili s vitaminom A za tretman herpes labialis;

EP809498 opisuje farmaceutske pripravke koji sadrže antivirusno sredstvo, među kojima su aciklovir ili Brivudin, a povezano s antiupalnim glikokortikoidima.

DE3706421 prikazuje farmaceutski pripravak za topički tretman virusa herpesa, a koji sadrži 5-etil-2'-deoksiuridin i ureu;

EP72137 se odnosi na određene derivate 3-metil-5-halovinil-deoksiurina za tretman herpes simpleks ili varicella zoster;

EP104066, EP95292, EP95294 prikazuju derivat 2'-deoksiuridina za topički i sistemski tretman virusa;

GB1601020 prvi prijavljuje brivudin, njegovu sintezu i upotrebu u tretmanu herpes simpleks, a različitim putovima. Niti u jednom slučaju informacija dobivena o poznatim farmaceutskim pripravcima nije korisna za pripremu stabilnog farmaceutskog pripravka brivudina za topičko davanje.

Brivudin se, u stvari, pokazao posebno nestabilan u uvjetima koje se normalno koriste za topičke pripravke. Pod tim uvjetima je nađeno da brivudin podliježe fotoraspadanju što smanjuje koncentraciju aktivne tvari, smanjuje konačni efekt tretmana, a utvrđivanje su i značajne lokalne iritacije koje mogu spriječiti upotrebu farmaceutskog pripravka. Raspadanje brivudina je istraživano prema ICH (International Conference on Harmonization) uputama CPMP/ICH/279/95. Neraspakirani uzorci brivudina koji ne sadrže stabilizator su osvijetljeni 9.6 sati intenzitetom od 49/5 W/m² (doza: 475 Wh/m²). Sadržaj brivudina se smanjuje od oko 100% do oko 79% nakon iradijacije. U isto vrijeme su uzorci pokazali povećanje poznatih i nepoznatih onečišćenja za oko 30%.

Pogodni fotostabilizator uz sprečavanje raspadanja mora imati važne karakteristike kao što je odsutnost toksičnosti u rasponu korištenih koncentracija, nepostojanje neželjene biološke aktivnosti, mala cijena, pogodna fizičko-kemijske svojstva za industrijsko rukovanje, te ne postojanje kemijske interakcije s ostalim sastojcima formulacije.

Mnogi su se fotostabilizatori pokazali neučinkovitim u stabiliziranju topičkog pripravka brivudina. Nadalje, znanje koje potječe od formulacija i antivirusnih sredstava brivudina nije pomoglo u rješavanju problema fotodegeneracije brivudina u topičkim farmaceutskim pripravcima.

Iznenadujuće, nađeno je da se problem može riješiti upotrebom pogodnih količina pigmenata koji su tip metlanih oksida.

Istraživanja fotostabilizatora su provedena kapsuliranjem aktivne tvari u ciklodekstrinskim kompleksima (npr. α -, β -, γ -ciklodekstrinski kompleksi) ili dodavanjem različitih stabilizatora. Korišteni su poznati fotostabilizatori kao što su antioksidanski (npr. propilgalat, alfa-liponska kiselina) kemijski UV-filtiri (npr. oktil-triazon) i pigmenti (titanov dioksid, cinkov oksid, željezov oksid, žuti).

Učinkovitost fotostabilizatora je testirana određivanjem sadržaja brivudina nakon 2 sata iradijacije s UV-lampom (doza od 1 MED [minimalna doza koja izaziva eritem, 24.8 Wh/m², UVA-svjetlo]. UVA-svjetlo je primijenjeno izravno na kremu bez prethodnog pakiranja. Što je veći sadržaj nepromijenjenog brivudina nakon iradijacije, to je veća fotostabilnost.

Bez fotostabilizatora je sadržaj brivudina smanjen nakon iradijacije na oko 40% početne koncentracije (100% odgovora koncentraciji od 5% w/w brivudina u testiranoj formulaciji). Kapsuliranjem brivudina u ciklodekstrinske komplekse i dodatkom antioksidansa (propilgalat, 0.02% w/w) ili kemijskog UV-filtera (oktil-triazon, 5% w/w) je rezultiralo sadržajem brivudina između 30% i 60% početne koncentracije. Bolji rezultati se, iznenadujuće, mogu dobiti s pigmentima kao što je titanov oksid, željezov oksid ili cinkov oksid. Titanov oksid pri koncentraciji od 20% w/w rezultira s oko 85% konačnog sadržaja brivudina.

Iz tih rezultata se može zaključiti da su fotostabilizatori metalnih oksida znatno učinkovitiji u sprečavanju fotodegeneracije brivudina.

Prema tome, cilj izuma su topički pripravci brivudina stabilizirani prema fotoraspadanju pomoću pigmenata koji su tipa metalnog oksida. Preferirani pigmenti su titanov dioksid i željezov oksid. Titanov dioksid ima bijelu boju, dok je željezov oksid žut, čime se dobiva žuto obojena krema. Željezov oksid se također može uspješno koristiti kao sredstvo za bojanje bijele kreme koja sadrži titanov dioksid. Ovakvi pigmenti se mogu koristiti sami ili u kombinaciji.

Koncentracije pigmenata koje mogu izazvati efekt fotostabilizacije se mogu mijenjati od 10 do 50% po masi pripravka, preferirano od 15 do 35%, preferiranije od 20 do 30% w/w. Sadržaj brivudina je obično u rasponu od 0.3 do 8%, preferirano od 0.5 do 5% w/w.

Test klorioalantonske membrane pilećeg jajeta (HET/CAM test) je izveden da se odredi mogućnost iradijacije formulacije s komercijalnim titanovim dioksidom (25%w/w). Test je izveden nakon 2 sata iradijacije s UV-lampom pri 5 MED (124 Wh/m², UV-svjetlo). UV svjetlo je primijenjeno direktno na kremu bez prethodnog pakiranja. U ovim testovima tolerancije je krema bez pigmenta ocijenjena kao "umjereno iritirajuća" dok je krema koja sadrži pigment ocijenjena kao "blago iritirajuća". Rezultati iznenadujuće pokazuju da titanov dioksid ne povećava samo fotostabilnost nego također smanjuje mogućnost iritacije.

Prema izumu, preferirane topički pripravci su u obliku O/W ili W/O kreme, lipogela, hidrogela ili stika.

Općenito, farmaceutski pripravci koji sadrže brivudin za topičko davanje se mogu pripremiti prema poznatim metodama, primjerice opisanom u Remington's Pharmaceutical Science, 17th ed. Mack Publishing Company, Waston, PA (1985).

Prema tom primjeru se O/W krema može pripremiti slijedeći postupak od tri koraka koji sadrži tvorbu emulzije, dodatak pigmenta i dodatak aktivne tvari.

Primjeri**Primjer 1: O/W krema**

Sastojak	Količina [g] po 100 g
Brivudin	1
titanov dioksid	25
aluminijev oksid	1.6
silikagel	0.1
glicerol	0.4
simetikon	0.5
parafinsko ulje, tekuće	15
propilen-glikol	15
bijeli vazelin	9
polioksietilen-monostearat	2
cetostearilni alkohol	1.5
limunska kiselina 20%	0.6
4-metilhidroksibenzoat	0.15
benzalkonij-klorid	0.2
polidimetilsiloksan	0.2
pročišćena voda	do 100
ukupno	100

- 5 Ekscipijensi koji tvore uljnu fazu (tekuće parafinsko ulje, polioksietilen-monostearat, cetostearilni alkohol, bijeli vazelin, polidimetilsiloksan, simetikon) su taljeni pri temperaturi između 75 °C i 80 °C. Hidrofilna baza kreme (limunska kiselina 20%, pročišćena voda, propilen-glikol [dio količine], benzalkonij-klorid, 4-metilhidroksibenzoat) su zagrijavani posebno pri temperaturi između 75 °C i 80 °C. Obje faze su spojene u prethodno zagrijanom spremniku farmaceutskog homegenizatora. Smjesa je miješana pri temperaturi između 75 °C i 80 °C pri niskom tlaku. U bazu kreme su dodani ekscipijensi: titanov dioksid, glicerol i silikagel. Smjesa je miješana i homogenizirana pri temperaturi između 75 °C i 80 °C pri niskom tlaku. Tada se krema može ohladiti do sobne temperature održavajući miješanje pri niskom tlaku.
- 15 Brivudin je dispergirao u propilen-glikolu (preostala količina). Ta disperzija je dodana u kremu. Smjesa je miješana i homogenizirana pri temperaturi između 20 °C i 30 °C pri niskom tlaku.

Krema je čuvana od svjetla u zatvorenom spremniku do daljnjeg procesuiranja.

20 Primjer 2: formulacija stika

Sastojak	Količina [g] po 100 g
Brivudin	5
titanov dioksid	20
glicerol-monostearat	10
glicerolni ester masnih kiselina C10-C18	0.1
propilen-glikol	15
triglicerid kaprilne kiseline	15
triglicerid kapronske kiseline	
bijeli vosak	4
ester diglicerola i kaprilne, kapronske, izostearinske, adipinske kiseline	11
ukupno	100

Primjer 3: lipogel

Sastojak	Količina [g] po 100 g
brivudin	5
tekući parafin	34
izopropil-miristat	25
silikagel	6.25
sorbitan-monooleat	3
titanov dioksid	16.25
aluminijev oksid	5.125
željezov oksid, žut	2.1
željezov oksid, crven	0.6
željezov oksid, crn	0.3
glicerol	2.375
ukupno	100

Primjer 4: W/O emulzija

5

Sastojak	Količina [g] po 100 g
brivudin	0.5
cinkov oksid	10
titanov oksid	10
tekući parafin	15
propilen-glikol	8
bijeli vazelin	6
lanolin	5
sorbitan monooleat	3
bijeli vosak	1.5
cinkov stearat	1.0
magnezijev stearat	1.0
4-metilhidroksibenzoat	0.15
benzalkonij-klorid	0.2
propil-galat	0.02
limunska kiselina 20%	0.6
pročišćena voda	do 100
ukupno	100

Primjer 5: hidrogel

Sastojak	Količina [g] po 100 g
Brivudin	5
titanov dioksid	21.25
aluminijev oksid	1.25
silikagel	0.125
glicerol	2.375
željezov oksid, žut	3.25
željezov oksid, crven	1.25
željezov oksid, crn	0.5
propilen-glikol	20
tekući parafin	5
izopropil-miristat	5
cetilni alkohol	3
polioksietil-monostearat	0.8
hidroksietilceluloza	0.3
limunska kiselina	q.s.
pročišćena voda	do 100
ukupno	100

Primjer 6: W/O emulzija

5

Sastojak	Količina [g] po 100 g
brivudin	5
titanov dioksid	22.5
tekući parafin	15
propilen-glikol	10.5
bijeli vazelin	6
lanolin	5
sorbitan-monooleat	3
bijeli vosak	1.5
cinkov stearat	1.0
magnezijev stearat	1.0
4-metilhidroksibenzoat	0.15
benzalkonij-klorid	0.2
propil-galat	0.02
pročišćena voda	do 100
ukupno	100

Primjer 7: hidrogel

Sastojak	Količina [g] po 100 g
brivudin	1
titanov dioksid	27
propilen-glikol	15
silikagel	0.125
tekući parafin	5
izopropil-miristat	5
cetilni alkohol	3
polioksietil-monostearat	0.8
hidroksietilceluloza	0.3
benzalkonijev klorid	0.2
limunska kiselina	q.s.
pročišćena voda	do 100
ukupno	100

Primjer 8: lipogel

Sastojak	Količina [g] po 100 g
brivudin	2
željezov oksid, žut	0.75
željezov oksid, crven	0.15
željezov oksid, crn	0.1
izopropil-miristat	5
titanov dioksid	15
tekući parafin	15
propilen-glikol	15
bijeli vazelin	12
cinkov oksid	5
silikagel	5
sorbiran-trioleat	3
bijeli vosak	3
ukupno	100

5 **Primjer 9: O/W krema**

Sastojak	Količina [g] po 100 g
brivudin	5
cinkov oksid	10
titanov oksid	10
aluminijev oksid	0.6
silikagel	0.032
glicerol	0.1
željezov oksid, žut	2.6
željezov oksid, crven	1
željezov oksid, crn	0.4
propilen-glikol	20
bijeli vazelin	10
tekuće parafinsko ulje	6
polioksietilen-monostearat	3
cetostearilni alkohol	2
limunska kiselina 20%	0.6
polidimetilsiloksan	0.5
pročišćena voda	do 100
ukupno	100

Primjer 10: O/W krema

Sastojak	Količina [g] po 100 g
brivudin	2
titanov oksid	21.27
aluminijev oksid	1.38
silikagel	0.07
glicerol	0.28
željezov oksid, žut	1.4
željezov oksid, crven	0.4
željezov oksid, crn	0.2
propilen-glikol	20
bijeli vazelin	9
parafinsko ulje, tekuće	5
polioksietilen-monostearat	3
cetostearilni alkohol	2
limunska kiselina 20%	0.8
polidimetilsiloksan	0.3
pročišćena voda	do 100
ukupno	100

Ekscipijensi koji tvore uljnu fazu (tekuće parafinsko ulje, polioksietilen-monostearat, cetostearilni alkohol, bijeli vazelin, polidimetilsiloksan) su taljeni pri temperaturi između 75 °C i 80 °C. Hidrofilna baza kreme (limunska kiselina 20%, pročišćena voda, propilen-glikol [dio količine], su zagrijavani posebno pri temperaturi između 75 °C i 80 °C. Obje faze su spojene u prethodno zagrijanom spremniku farmaceutskog homegenizatora. Smjesa je miješana pri temperaturi između 75 °C i 80 °C pri niskom tlaku. U bazu kreme su dodani ekscipijensi: titanov dioksid, željezov oksid žut, željezov oksid crn, željezov oksid crven, glicerol i silikegel. Smjesa je miješana i homogenizirana pri temperaturi između 75 °C i 80 °C pri niskom tlaku. Tada se krema može ohladiti do sobne temperature održavajući miješanje pri niskom tlaku.

Brivudin je dispergirani u propilen-glikolu (preostala količina). Ta disperzija je dodan u kremu. smjesa je miješana i homogenizirana pri temperaturi između 20 °C i 30 °C pri niskom tlaku.

Krema je čuvana od svjetla u zatvorenom spremniku do daljnjeg procesuiranja.

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Stabiliziran topički farmaceutski pripravak, **naznačeno time** da sadrži brivudin ((E)-5-(2-bromvinil)-2'-deoksiuridin) kao aktivnu tvar i jedan ili više pigmenata koji su metalni oksidi u koncentraciji od 10% do 50% w/w, skupa s farmaceutski prihvatljivim ekscipijensima.
2. Farmaceutski pripravak prema patentnom zahtjevu 1, **naznačeno time** da je koncentracija metalnog oksida od 15% do 35% w/w.
3. Farmaceutski pripravak prema patentnom zahtjevu 2, **naznačeno time** da je koncentracija metalnog oksida od 20% do 30% w/w.
4. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačeno time** da je pigment odabran iz skupine koju čine: titanov dioksid, željezov oksid, cinkov oksid.
5. Farmaceutski pripravak prema patentnom zahtjevu 4, **naznačeno time** da željezov oksid jeste žut, crven ili crn.
6. Farmaceutski pripravak prema patentnim zahtjevima 4-5, **naznačeno time** da pigment jeste titanov dioksid ili željezov oksid žut.
7. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačeno time** da sadrži 0.3-8% brivudina.
8. Farmaceutski pripravak prema patentnom zahtjevu 7, **naznačeno time** da sadrži 0.5-5% brivudina.
9. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačeno time** da je u obliku (O/W ili W/O) kreme, stika, lipogela, hidrogela.
10. Farmaceutski pripravak prema patentnom zahtjevu 9, **naznačeno time** da je odabran iz skupine koju čine:
 - i) O/W krema koja sadrži: brivudin 1%, titanov dioksid 25%, aluminijev oksid 1.6%, silikagel 0.1%, glicerol 0.4%, simetikon 0.5%, stearinsku kiselinu 1.9%, propilen-glikol 15, bijeli vazelin 9%, polioksietilen-monostearat 2%, cetostearilni alkohol 1.5%, limunsku kiselinu (20%) 0.6%, 4-metilhidroksibenzoat 0.15%, benzalkonij-klorid 0.2%, polidimetilsiloksan 0.2%, vodu do 100%;

ii) formulacija za stik koja sadrži: brivudin 5%, titanov dioksid 20%, glicerol-monostearat 10%, glicerolni ester masnih kiselina C10-C18 0.1%, propilen-glikol 15%, triglicerid kaprilne kiseline, triglicerid kapronske kiseline 15%, bijeli vosak 4%, ester diglicerola i kaprilne, kapronske, izostearinske, adipinske kiseline 11%;

iii) lipogel koji sadrži: brivudin 5%, tekući parafin 34%, izopropil-miristat 25%, silikagel 6.25%, sorbitan-monooleat 3%, titanov dioksid 16.25%, aluminijski oksid 5.125%, žuti željezov oksid 2.1%, crveni željezov oksid 0.6%, crni željezov oksid 0.3%, glicerol 2.375%,

iv) W/O emulzija koja sadrži: brivudin 0.5%, cinkov oksid 10%, titanov dioksid 10%, tekući parafin 15%, propilen-glikol 8%, bijeli vazelin 6%, lanolin 5%, sorbitan monooleat 3%, bijeli vosak 1.5%, cinkov stearat 1.0%, magnezijev stearat 1.0%, 4-metilhidroksibenzoat 0.15%, benzalkonij-klorid 0.2%, propil-galat 0.02%, limunsku kiselinu (20%) 0.6%, vodu do 100%,

v) hidrogel koji sadrži: brivudin 5%, titanov dioksid 21.25%, aluminijski oksid 1.25%, silikagel 0.125%, glicerol 2.375%, željezov oksid, žut 3.25%, crveni željezov oksid 1.25%, crni željezov oksid 0.5%, propilen-glikol 20%, tekući parafin 5%, izopropil-miristat 5%, cetilni alkohol 3%, polioxi-sietil-monostearat 0.8%, hidroksi-etil-celulozu 0.3%, limunsku kiselinu q.s., vodu do 100%,

vi) W/O emulzija koja sadrži: brivudin 5%, titanov dioksid 22.5%, tekući parafin 15%, propilen-glikol 10.5%, bijeli vazelin 6%, lanolin 5%, sorbitan monooleat 3%, bijeli vosak 1.5%, cinkov stearat 1.0%, magnezijev stearat 1.0%, 4-metilhidroksibenzoat 0.15%, benzalkonij-klorid 0.2%, propil-galat 0.02%, vodu do 100%,

vii) hidrogel koji sadrži: brivudin 1%, titanov dioksid 27%, propilen-glikol 15%, silikagel 0.125%, tekući parafin 5%, izopropil-miristat 5%, cetilni alkohol 3%, polioxi-sietil-monostearat 0.8%, hidroksi-etil-celuloza 0.3%, benzalkonijev klorid 0.2%, limunsku kiselinu q.s., vodu do 100%,

viii) lipogel koji sadrži: brivudin 2%, žuti željezov oksid 0.75%, crveni željezov oksid 0.15%, crni željezov oksid 0.1%, izopropil-miristat 5%, titanov dioksid 15%, tekući parafin 15%, propilen-glikol 15%, bijeli vazelin 12%, cinkov oksid 5%, silikagel 5%, sorbitan-trioleat 3%, bijeli vosak 3%;

ix) O/W krema koja sadrži: brivudin 5%, cinkov oksid 10%, titanov oksid 10%, aluminijski oksid 0.6%, silikagel 0.032%, glicerol 0.1%, žuti željezov oksid 2.6%, crveni željezov oksid 1%, crni željezov oksid 0.4%, propilen-glikol 20%, bijeli vazelin 10%, tekuće parafinsko ulje 6%, polioxi-sietil-monostearat 3%, cetostearilni alkohol 2%, limunsku kiselinu 20% 0.6%, polidimetil-siloksan 0.5%, vodu do 100%;

x) O/W krema koja sadrži: brivudin 2%, titanov oksid 21.27%, aluminijski oksid 1.38%, silikagel 0.07%, glicerol 0.28%, žuti željezov oksid 1.4%, crveni željezov oksid 0.4%, crni željezov oksid 0.2%, propilen-glikol 20%, bijeli vazelin 9%, tekuće parafinsko ulje 5%, polioxi-sietil-monostearat 3%, cetostearilni alkohol 2%, limunsku kiselinu (20%) 0.8%, polidimetil-siloksan 0.3%, vodu do 100%,

11. Farmaceutski pripravak prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, **naznačeno time** da je za topički tretman infekcije uzrokovane virusom varicella zoster, te virusom herpes simpleks tipa 1.

12. Upotreba pigmenata koji su metalni oksidi kao fotostabilizatora, **naznačeno time** da je za topičku formulaciju.

13. Upotreba prema patentnom zahtjevu 12, **naznačeno time** da su jedan ili više pigmenata odabranih od skupine koju čine titanov dioksid, željezov oksid, cinkov oksid.

SAŽETAK

Prikazani su pigmenti, koji su metalni oksidi, kao stabilizatori topičkih formulacija koje sadrže brivudin.