



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 280 625**

51 Int. Cl.:
A61K 31/7072 (2006.01)
A61K 47/08 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02804870 .0**
86 Fecha de presentación : **04.12.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1463513**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **06.10.2004**

54 Título: **Formulaciones tópicas estabilizadas de brivudina.**

30 Prioridad: **19.12.2001 DE 101 62 593**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.09.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.09.2007

73 Titular/es: **Menarini Ricerche S.p.A.**
Via Tito Speri, 10
00040 Pomezia, IT
BERLIN-CHEMIE Aktiengesellschaft

72 Inventor/es: **Schnittker, Christian;**
Keipert, Sigrid;
Gröger, Karsten;
Schmitz, Reinhard;
Maggi, Carlo, Alberto y
Manzini, Stefano

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones tópicas estabilizadas de brivudina.

La presente invención se refiere a formulaciones tópicas que contienen el agente virustático brivudina y estabilizadores útiles para prevenir su fotodegradación.

Estado de la técnica

La brivudina ((E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina) es un agente antiviral que es muy eficaz contra el virus varicela zóster (VZV) y contra el virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1). Contra el VZV y HSV-1, la brivudina es consistentemente más activa que otros fármacos virustáticos conocidos tales como aciclovir (ACV) y penciclovir (PCV). Sin embargo, la inestabilidad a la luz de la brivudina limita fuertemente su uso en terapia. En particular, la luz UV causa la isomerización de la brivudina a Z-BVDU, así como la formación de otros productos de descomposición, con la consiguiente disminución de eficacia clínica. La fotoestabilización de la brivudina está grandemente recomendada especialmente para formas de dosificación que probablemente son sometidas a exposición prolongada a la luz, tales como formulaciones dérmicas.

Para estabilizar fármacos frente a la fotodegradación, se han propuesto diferentes vías.

La Patente de EE.UU. 6.136.332 describe una composición dermatológica/farmacéutica no acuosa para el tratamiento de labios aquejados que es resistencia a la transferencia o migración mediante aplicación tópica a la piel humana. La resistencia es el resultado de la combinación de al menos un aceite volátil y al menos un aceite de silicona fenilado. La invención incluye igualmente agentes terapéuticos que tienen un grado de actividad antivírica. Además, incluye agentes de protección solar orgánicos e inorgánicos, pero no aporta ninguna indicación de cómo seleccionar el adecuado. No obstante, la invención no resuelve el problema de una fotoestabilización eficaz del agente virustático brivudina.

La Patente Europea 0147811 describe la fotoestabilización de molsidomina mediante la adición de derivados flavonoides, tales como troxerutina, que ejercen un efecto antioxidante.

La Patente de EE.UU. 5.290.774 describe la estabilización de fármacos sensibles a la luz mediante el uso de alcoholes polihídricos y ácido bórico, los cuales forman un complejo en solución acuosa.

El Documento EP-A-755675 propone hacer composiciones tópicas que comprenden un agente antiviral, tal como BVDU.

La Patente Alemana 3.136.282 propone proteger fármacos inestables a la luz usando sustancias con un perfil de absorción similar. El efecto protector se supone que depende de la semejanza entre los espectros de absorción del estabilizador y del fármaco, es decir, lo máximo es el solapamiento entre los dos espectros de absorción, lo mejor es la fotoestabilización. De acuerdo con la Patente Alemana 3.136.282, se siguió la directriz de la ICH (Internacional Conference on Harmonisation) CPMP/ICH/279/95 para determinar la degradación de la brivudina. Mezcladas con la brivudina, se ensayaron diversas sustancias, incluyendo excipientes farmacéuticos, colorantes o fármacos fotoestables. Sin embargo, la mayoría de los colorantes alimentarios ensayados, incluyendo el Amarillo de quinoleína o la Vainillina, no estabilizaron satisfactoriamente la brivudina.

Descripción de la invención

Se ha encontrado ahora que ciertas sustancias con un espectro de absorción diferente del de la brivudina, proporcionan una fotoestabilización satisfactoria de ésta última.

Los mejores resultados se obtuvieron con colorantes del tipo azo, tales como Rojo cochinilla A (E 124; Ponceau 4R; sal trisódica del ácido 7-hidroxi-8-(4-sulfonato-1-naftilazo)-naftalin-1,3-disulfónico; CAS: 2611-82-7), Tropaeolin O (sal sódica del ácido 2,4-dihidroxiazobenzol-4'-sulfónico; CAS: 547-57-9), o Rojo alimentario 9 (E 123; sal trisódica del ácido 3-hidroxi-4-(4-sulfonato-1-naftilazo)-naftalin-2,7-disulfónico; CAS: 915-67-3). Este grupo de compuestos se caracteriza estructuralmente por la presencia de un grupo azo en combinación con dos sistemas aromáticos tales como benceno, naftaleno, piridina, pirrol, tiofeno, en los que los dos sistemas aromáticos pueden tener hasta cuatro sustituyentes seleccionados entre hidroxí, amino, sulfhidrilo, metoxi, etoxi, alquilo de C₁-C₄, carboxi, formilo, ácidos sulfónico o fosfónico y las sales correspondientes.

El espectro de estos colorantes azo es notablemente diferente del de la brivudina. El Rojo cochinilla A, por ejemplo, muestra un máximo de absorción a 330 y 505 nm, mientras que el máximo de absorción para la brivudina es a 250 nm y 290 nm. El Rojo cochinilla A da lugar a una fotoestabilización incrementada de la brivudina de más de tres veces. Se ha encontrado que el Rojo alimentario 9 protege la brivudina de la descomposición en más del 39% sobre los controles. Las mejores proporciones de recuperación se obtuvieron con Tropaeolin O. Cuando se usó a una concentración del 5%, casi no se detectó degradación de la brivudina en una formulación al 1%. La Tropaeolin O muestra un máximo de absorción a 395 nm aproximadamente.

Además, se ensayaron diversos absorbedores de UV como fotostabilizadores para la brivudina.

No se observaron efectos con padimato O, ácido fenilbencimidazol sulfónico, Uvinul® T150, Uvinul® P25 u homosalato.

De manera sorprendente, se encontró que absorbedores de UV que contienen una estructura o-hidroxi-benzofenona, tal como dioxibenzona, oxibenzona, 2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona, 2,4-dihidroxibenzofenona, sulfonato de 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxibenzofenona-5,5'-disódico, y sulisobenzona, estabilizan de manera eficaz las formulaciones de brivudina contra la radiación UV. Aunque estos absorbedores no tienen un perfil de absorción similar al de la brivudina -por ejemplo el máximo de absorción de 2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona es de 350 nm aproximadamente-, inducen un incremento de tres veces la recuperación de brivudina después de irradiación, es decir aproximadamente 75% de la concentración inicial, con respecto a la brivudina sola. Los derivados de benzofenona de acuerdo con la invención incluyen aquellos compuestos en los cuales los anillos que forman la parte benzofenona portan hasta ocho substituyentes seleccionados entre hidroxilo-, amino-, sulfhidrilo-, metoxi-, etoxi-, alquilo de C₁-C₄-, carboxi-, formilo-, ácido sulfónico- y fosfónico y las sales correspondientes. Incluidos en los mismos se encuentran igualmente compuestos que contienen al menos un grupo hidroxilo en posición orto con respecto al grupo ceto de benzofenona.

Además de con los derivados o-hidroxi-benzofenona y los colorantes azo, se obtuvo igualmente la fotoestabilización de la brivudina con carotenoides, especialmente beta-caroteno. Este último, el cual no muestra casi absorbancia en el intervalo de radiación de desde 250 hasta 350 nm, permite una notable fotoestabilización de la brivudina. Los carotenoides de acuerdo con la invención, se refieren a compuestos que tienen una estructura tetraterpeno con hasta 12 dobles enlaces conjugados seleccionados entre alfa-, beta-, gamma- y delta-carotenos, licopeno, luteína, cantaxantina, criptoxantina, rodoxantina, zeaxantina, crocetina, astaxantina, fucoxantina y violaxantina.

Se ensayaron sustancias del grupo de antioxidantes/inactivadores de radicales para determinar sus propiedades de estabilización. Las sustancias del tipo cisterna o ácido alfa-lipónico no mostraron ningún efecto de fotoestabilización de la brivudina.

De manera diferente, se encontró que los absorbedores de UV avobenzona, octocrileno, metil-bencilideno-alcanfor, octil-metoxi-cinnamato, derivados de difenil-propano 1,3-diona y derivados del ácido ciano-difenil acrílico estabilizan la brivudina, aunque en menor grado que los derivados de benzofenona o los colorantes azo. De acuerdo con ello, no se consideraron que fueran soluciones preferidas de la presente invención.

De acuerdo con la invención, el grupo de derivados difenil-propano 1,3 diona incluyen compuestos en los cuales los dos anillos aromáticos presentes en la parte difenil-propano 1,3 diona portan hasta seis substituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, sulfhidrilo, metoxi, etoxi, alquilo de C₁-C₄-, carboxi, formilo, ácido sulfónico o fosfónico, y las sales correspondientes, en tanto que los derivados de ácido ciano-difenil acrílico incluyen aquellos compuestos en los cuales la parte ácido ciano-difenil acrílico lleva hasta seis substituyentes seleccionados entre hidroxilo, sulfhidrilo, metoxi, etoxi, alquilo de C₁-C₄-, carboxi, formilo, ácido sulfónico o fosfónico, y las sales correspondientes.

De acuerdo con ello, el objeto de la presente invención es una formulación tópica que contiene brivudina como el principio activo y al menos uno de los fotoestabilizadores mencionados anteriormente, conjuntamente con excipientes aceptables farmacéuticamente, de acuerdo con la Reivindicación 1.

El grupo de compuestos que tienen una estructura fenil-azo-benceno o una o-hidroxi-benzofenona, así como los carotenoides, son los preferidos. Los absorbedores de UV, especialmente los del tipo o-hidroxi-benzofenona, permiten la preparación de formulaciones dérmicas incoloras, las cuales garantizan una fotoestabilización eficaz del fármaco una vez aplicado sobre la piel. La eficacia de la fotoestabilización puede mejorarse más combinando diferentes derivados o-hidroxi-benzofenona, absorbedores de UV, carotenoides y/o derivados fenil-azo-benceno. De hecho, el equilibrio hidrófilo/lipófilo de formulaciones multicomponentes se ha encontrado que influye en la eficacia de la fotoestabilización. Por ejemplo, una combinación de los fotoestabilizadores hidrófilo y lipófilo sulisobenceno y, respectivamente, oxibenzona en una emulsión aceite en agua, proporciona una mejor fotoestabilización de la brivudina que la misma concentración de cada estabilizador por separado.

De acuerdo con la invención, los fotoestabilizadores pueden usarse en una concentración de 0,1% hasta 10%, preferiblemente desde 0,5 hasta 5% p/p.

Las formulaciones tópicas preferidas se presentan en la forma de geles, emulsiones, microemulsiones, cremas, ungüentos y lápices de labios. Los procedimientos adecuados para la preparación de las composiciones farmacéuticas de la invención son conocidas para cualquier experto en la técnica y se encuentran descritas, por ejemplo, en el *Remington's Pharmaceutical Science*, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA (1985). Para algunas formulaciones se usaron ingredientes que incrementan la viscosidad. Estos son agentes espesantes conocidos como derivados de celulosa, almidón y ácidos grasos así como estearato de aluminio, alcohol cetearílico, sílice, cera de abejas, cera alba, Carbómero, alcohol polivinílico. En ningún caso se usó en las presentes formulaciones aceite de silicona conteniendo fenilo.

En los casos en que la formulación no tenga la adecuada actividad antimicrobiana *per se*, o esta no esté preservada por una fabricación o envase especial, pueden agregarse conservantes antimicrobianos, particularmente para formulaciones en envases multidosis. Los conservantes antimicrobianos pueden seleccionarse entre el grupo de compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo cloruro de cetrimonio o cloruro de benzalconio, derivados del ácido p-hidroxibenzoico, tal como 4-hidroxibenzoato de metilo o 4-hidroxibenzoato de propilo, derivados del ácido benzoico y ácido

ES 2 280 625 T3

ascórbico. Otros conservantes antimicrobianos son clorhexidrina, cloroximetilbenzol, imidazolidinil urea, 2-bromo-2-nitro-1,3-propanodiol, alcohol bencílico, alcohol fenoxietílico, acetato fenilmercúrico.

Las formulaciones estabilizadas de la invención se usan de manera conveniente en el tratamiento tópico de infecciones de VZV y HSV-1.

Ensayos de estabilidad

TABLA 1

Estabilización de brivudina mediante diferentes sustancias en un gel extensible (concentración de brivudina/colorante/absorbedor de UV: 1% p/p); Irradiación con una lámpara de xenón de acuerdo con ISO 10977, SUNTEST CPS+, Atlas Co.

Colorante/absorbedor de UV	% de proporción de recuperación (promedio, n=2 hasta 13)
Sin adición	26,1
Amarillo de quinoleína*	3,0
Tartrazina*	10,6
Beta caroteno	35,0
Rojo alimentario 9**	56,2
Rojo cochinilla A**	77,6
Tropaeolin O**	84,9
Sulisobenzona***	37,7
2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona***	59,2
Dioxibenzona***	69,3

* Ejemplos negativos (sin efecto fotoestabilizante a pesar de absorción similar a la brivudina)

** Colorante azo

*** Derivado de benzofenona

TABLA 2

Estabilización de soluciones de brivudina mediante diferentes colorantes o absorbentes de UV en una microemulsión (concentración de brivudina/colorante/absorbedor de UV: 1% p/p); Irradiación con una lámpara de xenón, 7200 kJ/m² de acuerdo con ISO 10977, SUNTEST CPS+, Atlas Co.; debido a una presentación especial de la muestra (envases de cuarzo sellados) las proporciones de recuperación en la microencapsulación son generalmente más altas que las obtenidas con el gel extensible o las cremas de aceite en agua

Colorante/absorbedor de UV	% de proporción de recuperación (promedio, n=3)
Sin adición	73,4
Rojo alimentario 9**	99,1
Rojo cochinilla A**	100,1
Sulisobenzona***	88,1
Oxibenzona***	89,6
2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona***	93,6
Dioxibenzona***	94,6

** Colorante azo

*** Derivado de benzofenona

ES 2 280 625 T3

TABLA 3

Fotoestabilización de brivudina mediante diferentes absorbedores de UV en crema de aceite en agua (concentración de brivudina: 1% p/p; concentración de absorbedor: 5% p/p); Irradiación con una lámpara de xenón, 7200 kJ/m² de acuerdo con ISO 10977, SUNTEST CPS+, Atlas Co.

Absorbedor de UV	% de proporción de recuperación (promedio, n=3)
Sin adición	14,3
Uvinul® P25	0,3
Padimato O	17,2
Sulisobenzona***	37,2
Oxibenzona***	61,7
2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona***	67,8
Dioxibenzona***	85,7

* Ejemplos negativos (sin efecto fotoestabilizante)

*** Derivado de benzofenona

TABLA 4

Fotoestabilización de brivudina mediante diferentes absorbedores de UV en crema de aceite en agua (concentración de brivudina: 2% p/p; concentración de absorbedor: 5% p/p); Irradiación con una lámpara de xenón, 7200 kJ/m² de acuerdo con ISO 10977, SUNTEST CPS+, Atlas Co.

Absorbedor de UV	% de proporción de recuperación (promedio, n=3)
Sin adición	9,9
Sulisobenzona al 2,5%***/Uvinul® D50 al 2,5%***	48,1
Sulisobenzona al 2,5%***/Oxibenzona al 2,5%***	78,3
Sulisobenzona al 2,5%***/Dioxibenzona al 2,5%***	83

*** Derivado de benzofenona

Los ejemplos siguientes ilustran la invención con mayor detalle.

Ejemplos

Composiciones farmacéuticas

Las microemulsiones siguientes se prepararon mezclando todos los ingredientes a una temperatura de 30°C durante dos horas:

ES 2 280 625 T3

Ejemplo 1

	Brivudina	1%
5	Oxibenzona	4%
	Miristato de isopropilo	29,5%
	Poloxámero 101	11,8%
	Polisorbato 85	17,7%
10	Dióxido de silicio	10,7%
	Agua	c.s. hasta 100%

Eventualmente puede agregarse un conservante antimicrobiano.

15 Ejemplo 2

	Brivudina	1 hasta 2,5%
20	Dioxibenzona	0,5 hasta 2,5%
	Miristato de isopropilo	25 hasta 37%
	Poloxámero 101	8 hasta 20%
	Polisorbato 85	15 hasta 25%
25	Sílice	5 hasta 12%
	4-hidroxibenzoato de metilo	0,18%
	4-hidroxibenzoato de propilo	0,2%
	Agua	c.s. hasta 100%

30 Ejemplo 3

	Brivudina	1 hasta 2,5%
35	2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona	0,5 hasta 5%
	Palmitato de isopropilo	25 hasta 37%
	Poloxámero 101	8 hasta 20%
	Hexaoleato de PEG-(50)-sorbitol	15 hasta 25%
40	Cloruro de benzalconio	0,05 hasta 0,1%
	Ácido edético	0,1%
	Agua	c.s. hasta 100%

45 Ejemplo 4

	Brivudina	1 hasta 2,5%
	Oxibenzona	0,5 hasta 6%
50	Miristato de isopropilo	25 hasta 37%
	Poloxámero 101	8 hasta 20%
	Polisorbato 85	15 hasta 25%
	Agua	c.s. hasta 100%

55 Ejemplo 5

	Brivudina	1 hasta 2,5%
60	Sulisobenzona	0,5 hasta 2,5%
	Miristato de isopropilo	25 hasta 37%
	Poloxámero 122	8 hasta 20%
	Hexaoleato de PEG-(40)-sorbitol	15 hasta 25%
65	Ácido sórbico	0,1 hasta 0,2%
	Ácido cítrico	c.s.
	Agua	c.s. hasta 100%

ES 2 280 625 T3

Ejemplo 6

	Brivudina	1 hasta 2,5%
5	Rojo cochinilla A	0,5 hasta 2,5%
	Miristato de isopropilo	25 hasta 37%
	Poloxámero 101	8 hasta 20%
	Trioleato de PEG-(25)-glicerina	15 hasta 25%

10

La formulación en gel siguiente se preparó mezclando los Poloxámeros y agua a temperaturas comprendidas entre 10°C hasta 20°C durante 6 hasta 8 horas y, a continuación, agregando los ingredientes restantes bajo un mezclado intensivo:

15

Ejemplo 7

	Brivudina	1 hasta 2%
20	Dioxibenzona	0,5 hasta 2,5%
	Poloxámero 407	1 hasta 10%
	Poxámero 188	10 hasta 40%
	Agua	c.s. hasta 100%

25

Ejemplo 8

	Brivudina	1 hasta 2%
30	2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona	0,5 hasta 5%
	Poloxámero 407	1 hasta 10%
	Poloxámero 188	10 hasta 40%
	4-hidroxibenzoato de metilo	0,18%
35	4-hidroxibenzoato de propilo	0,02%
	Agua	c.s. hasta 100%

Ejemplo 9

	Brivudina	1 hasta 2%
	Sulisobenzona	0,5 hasta 5%
	Hidróxido sódico	c.s.
45	Poloxámero 407	1 hasta 10%
	Poxámero 188	10 hasta 40%
	Clorohexidina	0,05%
	Agua	c.s. hasta 100%

50

Ejemplo 10

	Brivudina	1 hasta 2%
55	Rojo cochinilla A	0,5 hasta 5%
	Poloxámero 407	1 hasta 10%
	Poxámero 188	10 hasta 40%
	Cloruro de cetrimonio	0,05 hasta 1%
60	Agua	c.s. hasta 100%

65

ES 2 280 625 T3

Ejemplo 11

	Brivudina	1 hasta 2%
5	Beta caroteno	0,1 hasta 2,5%
	Poloxámero 407	1 hasta 10%
	Poloxámero 188	10 hasta 4%
	4-hidroxibenzoato de metilo	0,18%
10	4-hidroxibenzoato de propilo	0,2%
	Agua	c.s. hasta 100%

15 Los geles Carbómeros siguientes se prepararon mezclando todos los ingredientes con excepción del 1,2-propanodiol y el agua. Después de esto, la mezcla se agregó a 1,2-propanodiol. Por último, se agregó el agua. Este sistema se mezcló hasta que se formó un gel transparente.

Ejemplo 12

20	Brivudina	1 hasta 2,5%
	Sulisobenzona	0,5 hasta 2,5%
	Carbómero 940	1 hasta 2%
25	Tris(hidroxitometil)aminometano	1 hasta 3%
	1,2-propanodiol	5 hasta 40%
	Ácido cítrico	c.s.
	4-hidroxibenzoato de metilo	0,18%
30	4-hidroxibenzoato de propilo	0,2%
	Agua	c.s. hasta 100%

Ejemplo 13

35	Brivudina	1 hasta 2,5%
	Rojo cochinilla A	0,5 hasta 2,5%
	Carbómero 940	1 hasta 2%
40	Tris(hidroxitometil)aminometano	1 hasta 3%
	1,2-propanodiol	5 hasta 40%
	Cloruro de benzalconio	0,1%.
	Ácido edético	0,1%
45	Agua	c.s. hasta 100%

Ejemplo 14

50 Se prepararon las *cremas de aceite en agua* siguientes mediante emulsificación y homogeneización a 80°C, enfriamiento hasta 20°C a 30°C y adición del ingrediente activo bajo mezclado intensivo.

	Brivudina	1 hasta 2,5%
55	Sulisobenzona	0,5 hasta 2,5%
	Oxibenzona	0,1 hasta 6%
	1,2-propanodiol	10 hasta 20%
	Hidróxido potásico	c.s.
	Aceite de parafina, sublíquida	15 hasta 30%
60	Vaselina alba	15 hasta 27%
	Monoestearato de polioxietileno	2 hasta 5%
	Alcohol cetosteárfico	2 hasta 5%
	Polidimetilsiloxano	0,01 hasta 0,5%
65	Imidazolidinil urea	0,6%
	4-hidroxibenzoato de propilo	0,1 hasta 0,2%
	Agua	c.s. hasta 100%

ES 2 280 625 T3

Ejemplo 15

Se preparó el ungüento siguiente mediante la fusión y mezclado de los ingredientes aceitosos. A continuación, se agregaron el ingrediente activo y el absorbedor de UV. El ungüento se enfrió hasta temperatura ambiente manteniendo la agitación y la homogeneización cuando fue necesario.

10	Brivudina	1 hasta 2,5%
	Oxibenzona	0,5 hasta 6%
	Aceite de parafina, perlíquida	2 hasta 10%
	Vaselina alba	c.s. hasta 100%

Se prepararon los *lápices de labios* siguientes mediante la fusión y mezclado de los ingredientes del lápiz de labios a aproximadamente 70°C hasta 80°C. A continuación, se agregaron el ingrediente activo y el absorbedor de UV. Posteriormente, la mezcla se coló en un envase de lápiz de labios.

Ejemplo 16

25	Brivudina	1 hasta 2,5%
	Dioxibenzona	0,5 hasta 2,5%
	Rojo cochinilla A	0,1 hasta 1%
	Monoestearato de glicerina	6 hasta 10%
	Coco-glicéridos hidrogenados	28 hasta 29%
30	Triglicérido caprílico/cáprico	38 hasta 39%
	Tricaprato de glicerina	4 hasta 8%
	Cera alba	4 hasta 6%
	Aceite de palma hidrogenado	1 hasta 3%
35	Vaselina alba	c.s. hasta 100%

Ejemplo 17

40	Brivudina	1 hasta 2,5%
	Oxibenzona	0,5 hasta 6%
	Rojo cochinilla A	0,1 hasta 1%
	Monoestearato de glicerina	12 hasta 20%
45	Coco-glicéridos hidrogenados	28 hasta 29%
	Triglicérido caprílico/cáprico	38 hasta 39%
	Ester mezclado de diglicerol con ácido caprílico-/caprílico-/isoesteárico-/hidroxiesteárico- y adípico	13 hasta 34%
50	Cera alba	c.s. hasta 100%

55

60

65

ES 2 280 625 T3

Descripción de los nombres no propios usados

	Substancia	Descripción
5	1,2-propanodiol	Propileno glicol (USP 24)
	Carbómero 940	Carbómero 940 (USPNF 19)
	Carbómero 934P	Carbómero 940P (USPNF 19)
10	Cera alba	Cera blanca (USPNF 19)
	Alcohol cetoestearílico	Alcohol cetoestearílico (USPNF 19)
15	Rojo cochinilla A	E 124; Ponceau 4R; sal trisódica del ácido 7-hidroxi-8-(4-sulfonato-1-naftilazo)-naftalin-1,3-disulfónico; CAS: 2611-82-7
20	Dioxibenzona	Dioxibenzona (USP 24)
	Acido fenilbencimidazol sulfónico	Acido fenilbencimidazol sulfónico (USP 24)
25	Padimato O	Padimato O (USP 24)
	Homosalato	Homosalato (USP 24)
30	Rojo alimentario 9	E 123; sal trisódica del ácido 3-hidroxi-4-(4-sulfonato-1-naftilazo)-naftalin-2,7-disulfónico; CAS: 915-67-3
35	Miristato de isopropilo	Miristato de isopropilo (USPNF 19)
	Poloxámero 188	Poloxámero 188 (USPNF 19)
40	Poloxámero 407	Poloxámero 407 (USPNF 19)
	Aceite de parafina, perlíquido	Parafina líquida (Ph. Eur.)
45	Aceite de parafina, sublíquida	Aceite mineral (USP 24)

5	Polidimetilsiloxano	Dimeticona (USPNF 19)
	Hidróxido potásico	Hidróxido potásico (USP 24; Reactivos)
10	Amarillo de quinoleína	Tipo I: sal disódica del ácido 2-(1,3-dioxo-2-indanil)-quinoleín-disulfónico
15		Tipo II: sal disódica del ácido 2-(1,3-dioxo-2-indanil)-metilquinoleín-disulfónico; CAS: 8004-92-0; E 104
20	Hidróxido sódico	Hidróxido sódico (USPNF 19)
	Tartrazina	Sal trisódica del ácido 5-hidroxi-1-(4-sulfonatofenil)-4-(4-sulfonato-fenilazo)-pirazol-3-carbónico; CAS: 1934-21-0; E 102
25	Tris(hidroximetil)aminometano	Trometamina (USP 24; Reactivos)
30	Tropaeolin O	Sal sódica del ácido 2,4-dihidroxi-azobenzol-4'-sulfónico; CAS: 547-57-9
35	Polisorbato 85	Trioleato de polioxietileno 20 sorbitano; CAS: 9005-70-3
40	Oxibenzona	Oxibenzona (USP 24)
	Metoxicinnamato de octilo	Metoxicinnamato de octilo (USP 24)
	Sulisobenzona	Sulisobenzona (USP 24)
45	2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona	CAS: 131-55-5
	Acido 4-bis(polietoxi)paraamino-benzoico-éster polietoxietílico	CAS: 113010-52-9
50	2,4,6-trianilino-p-(carbo-2'-etil-hexil-1'-oxi)-1,3,5-triazina	CAS: 88122-99-0
	Vainillina	Vainillina (USPNF 19)
55	Vaselina alba	Petrolato (USP 24)

60

65

65

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para uso tópico que contiene (E)-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina (brivudina) y un fotoestabilizador seleccionado entre el grupo constituido por carotenoides y derivados de benzofenona y fenil-azo-benceno.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en la que el fotoestabilizador es un derivado de o-hidroxi-benzofenona.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 2, en la que dicho derivado de o-hidroxi-benzofenona está seleccionado entre el grupo constituido por dioxibenzona, oxibenzona, 2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona, sulisobenzona, 2,4-dihidroxibenzofenona, sulfonato de 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxi-benzofenona-5,5'-disódico.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en la que el fotoestabilizador es un derivado de fenil-azo-benceno.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 4, en la que dicho derivado de fenil-azo-benceno está seleccionado entre el grupo constituido por la sal trisódica del ácido 7-hidroxi-8-(4-sulfonato-1-naftilazo)-naftalin-1,3-disulfónico, sal sódica del ácido (2,4-dihidroxiazobenzol)-4'-sulfónico y sal trisódica del ácido 3-hidroxi-4-(4-sulfonato-1-naftilazo)-naftalin-2,7-disulfónico.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, en la que el fotoestabilizador es un carotenoide.

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 6, en la que dicho carotenoide es beta-caroteno.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, que contiene al menos un fotoestabilizador.

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en la que la concentración del fotoestabilizador varía desde 0,1 hasta 10% p/p.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 9, en la que dicha concentración es desde 0,5 hasta 5% p/p.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, en la forma de un gel extensible, microemulsión, hidrogel, crema de aceite en agua, crema de agua en aceite, lápiz de labios, lipogel, ungüento.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes representada por una microemulsión que contiene: 1% de brivudina; 4% de oxibenzona; 29,5% de miristato de isopropilo; 11,8% de poloxámero 101; 17,7% de polisorbato 85; 10,7% de dióxido de silicio; eventualmente un conservante antimicrobiano; agua c.s. para 100%.

13. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones precedentes, para el tratamiento tópico de infecciones del virus varicela zóster y virus del herpes simple tipo 1.