

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10.01.2002**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **17.01.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/01100968**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.01.2004**
(Věstník č. 1/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/EP02/00163**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/056913**

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1912

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 47/12

A 61 K 47/02

A 61 K 47/06

A 61 K 47/10

A 61 K 47/26

(71) Přihlašovatel:

BERLIN-CHEMIE AG, Berlin, DE;
MENARINI RICERCHE S. P. A., Pomezia, IT;

(72) Původce:

Gehlert Ulrike, Berlin, DE;
Gröger Karsten, Berlin, DE;
Schmitz Reinhard, Berlin, DE;
Schrader Karl-Heinz, Berlin, DE;
Schrader Andreas, Berlin, DE;
Wihsman Marc, Berlin, DE;
Maggi Carlo Alberto, Pomezia, IT;
Manzini Stefano, Pomezia, IT;
Stubinski Bettina, Berlin, DE;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutický prostředek s obsahem brivudinu

(57) Anotace:

Použití pigmentů typu kovového oxidu jako sloučenin,
stabilizujících místně nanášené farmaceutické prostředky
s obsahem brivudinu vůči rozkladu, vyvolanému světelným
zářením.

Farmaceutický prostředek s obsahem brivudinu

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká stabilizovaných farmaceutických prostředků, obsahujících antivirové léčivo Brivudin a jejich použití k místní léčbě infekcí způsobených virem herpes (oparu). Infekce vyvolané u lidí herpetickými viry mohou být způsobené různými herpetickými viry, z nichž nejběžnější jsou virus herpes simplex (virus oparu prostého) a virus varicella-zoster (virus pásového paru). Existuje také mnoho zvířecích herpetických virů.

Dosavadní stav techniky

Virus herpes simplex typu 1 (oparu prostého typu 1) vyvolává slizniční a kožní infekce ústní dutiny, které mohou vést k latentnímu, skrytému přežívání viru a opakujícímu se výskytu oparu na rtech, herpes labialis. I když většina epizod výskytu oparu na rtech je mírná, často působí psychologické obtíže stejně jako fyzické obtíže a v závažných případech mohou být znetvořující. Vzhledem k tomu, že opar na rtech, herpes labialis, také představuje riziko přenosu, existuje potřeba účinné antivirové léčby tohoto onemocnění.

Antivirových činidel, která jsou účinná pro léčbu lidských infekcí způsobených virem oparu, existuje větší počet a patří k nim acyclovir, famciclovir, penciclovir, brivudin a další. Pokud dojde k lokálním projevům virových infekcí, může se upřednostňovat místní léčba.

Všechna nejúčinnější protivirová činidla, jako acyclovir, famciclovir, penciclovir, brivudin a podobně, vykazují podobné chemické charakteristiky; ve skutečnosti jejich struktury připomínají struktury purinových a pyrimidinových bází, které vytvářejí nukleové kyseliny.

Protivirová aktivita těchto nukleosidových analogů je založena na inhibování syntézy virové DNA. V infikované buňce jsou fosforylovány enzymy kódovanými virem a poté jsou buď vloženy jako "falešné bloky" do virové DNA, nebo inhibují virovou DNA přímo.

Brivudin, (E)-5-(2-bromvinyl)-2'-deoxyuridin, je silným protivirovým činidlem pro léčbu infekcí, způsobených virem varicella zoster (VZV) a virem herpes simplex typu 1 (HSV-1, oparu prostého typu 1). Jeho účinnost vůči VZV v podmínkách *in vitro* je lepší než u acycloviru i lepší než u pencicloviru [průměr IC_{50} u 13 klinických typů VZV: 0,001 $\mu\text{g/ml}$ (brivudin), 0,2 $\mu\text{g/ml}$ (acyclovir) a 0,91 $\mu\text{g/ml}$ (penciclovir)] (viz G. Andrei, R. Snoeck a D. Reymen; Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. 14, 318-319, 1995).

Nadto je brivudin účinným inhibitorem replikace HSV-1 s lepší účinností v podmínkách *in vitro* ve srovnání s acyclovirem a penciclovirem: bylo ověřeno, že u souboru 23 klinických kmenů HSV-1 je brivudin téměř dvojnásobně účinný než acyclovir [průměr IC_{50} : 0,52 $\mu\text{g/ml}$ (brivudin), 0,92 $\mu\text{g/ml}$ (acyclovir)] (viz G. Andrei, R. Snoeck a P. Goubau; Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. 11, 143-151, 1992). Při dvou obdobných stanoveních, prováděných u souboru 20 klinických isolátů, vykázal penciclovir průměr IC_{50} : 0,6 $\mu\text{g/ml}$ a 0,8 $\mu\text{g/ml}$ (A. Weinberg, B. J. Bate a H. B. Masters, Antimicrob. Agents Chemother. 36, 2037-2038, 1992).

Dřívější výzkumy, prováděné především u laboratorních kmenů HSV-1, prokazují dokonce ještě nižší IC_{50} brivudinu v hodnotách mezi 0,004 $\mu\text{g/ml}$ a 0,2 $\mu\text{g/ml}$ (v závislosti na virovém kmenu a buněčném systému) (E. De Clercq, J. Descamps a G. Verhelst; J. Infect. Dis. 141, 563-574, 1980; E. De Clercq; Antimicrob. Agents Chemother. 21, 661-663, 1982).

To, jak připravit farmaceutický prostředek s obsahem protivirového činidla, popisují různé patenty:

Patent GB 1 523 865 popisuje několik příkladů farmaceutických prostředků, vhodných pro podávání acycloviru různými způsoby podávání: orálně, parenterálně, okulárně nebo místně;

patent EP 44 543 se týká zejména způsobu podávání na pokožku a popisuje několik acyclovirových prostředků, vhodných pro nanášení na kůži ve formě vodných krémů nebo zejména emulzí oleje ve vodě;

patent EP 948 332 předkládá farmaceutické prostředky, vhodné pro podávání prostřednictvím místního aplikátoru, obsahující acyclovir samotný nebo spolu s vitamínem A pro léčbu viru herpes labialis;

patent EP 809 498 předkládá farmaceutické prostředky s obsahem protivirového činidla, jako acycloviru nebo Brivudinu, ve spojení s protizánětlivě působícím glukokortikoidem;

patent DE 3 706 421 předkládá farmaceutické prostředky pro místní léčbu viru herpes, obsahující 5-ethyl-2'-desoxyuridin a močovinu;

patent EP 72 137 se týká zejména derivátů 3-methyl-5-halovinyldeoxyuridinu pro léčbu viru herpes simplex nebo varicella-zoster;

patenty EP 104 066, EP 95 292 a EP 95 294 předkládají deriváty 2'-deoxyuridinu pro místní i systematickou protivirovou léčbu;

patent GB 1 601 020 nejprve nárokuje brivudin, jeho syntézu a jeho použití při léčbě infekce, vyvolané virem herpes simplex, různými způsoby aplikace.

V žádném z uváděných případů nejsou znalosti, dostupné ze známých farmaceutických prostředků, užitečné pro přípravu stálých

farmaceutických prostředků, obsahujících brivudin a určených pro místní podávání.

Ve skutečnosti bylo zjištěno, že brivudin je zvláště nestálý v podmínkách, které se běžně používají pro místně nanášené přípravky. Bylo prokázáno, že brivudin v takových podmínkách prochází rozsáhlou degradací světlem (fotodegradací), která snižuje koncentraci aktivní složky, přičemž se snižuje konečný účinek léčby a lze zjistit významné místní podráždění, které může odrazovat od používání farmaceutického prostředku.

Degradace (odbourávání) brivudinu byla zkoumána podle směrnice ICH (International Conference of Harmonization) CPMP/ICH/279/95. Nezabalené vzorky brivudinu, které neobsahovaly žádný stabilizátor, byly osvětlovány 9,6 hodiny při intenzitě $49,5 \text{ W/m}^2$ (tedy dávkou 475 Wh/m^2). Obsah brivudinu poklesl po osvitu z přibližně 100 % na přibližně 70 %. Současně vzorky prokázaly nárůst známých i neznámých nečistot přibližně v rozsahu 30 %.

Vhodný fotostabilizátor by měl, kromě prevence degradace aktivní složky, vykazovat důležité charakteristiky, jako nepřítomnost toxicity v rozsahu používaných koncentrací, nežádoucích biologických aktivit, nízkou cenu, fyzikálně chemické vlastnosti vhodné pro průmyslové zpracování a neměl by také vykazovat žádné chemické interakce s dalšími přísadami v prostředku.

U mnoha fotostabilizátorů byla prokázána jejich neúčinnost pro stabilizaci místně nanášených přípravků brivudinu. Nadto se ukázalo, že znalosti, získané při práci s prostředky s obsahem antivirových činidel podobných brivudinu, nepomáhají k vyřešení problému fotodegradace (odbourávání působením světla) brivudinu v místně nanášených farmaceutických prostředcích.

Překvapivě bylo zjištěno, že tento problém je možné vyřešit použitím vhodných množství pigmentů typu kovových oxidů (metal-oxides).

Podstata vynálezu

Byly prováděny studie, zabývající se fotostabilizací (zvýšením stálosti vůči působení světla), při nichž byla aktivní složka zapouzdřena do cyklodextrinových komplexů (například α -, β -, γ -cyklodextrinových komplexů), nebo byly přidány různé stabilizátory. Použity byly známé fotostabilizátory jako antioxidační činidla (například propylgallát, kyselina α -liponová), chemické UV-filtry (například oktyltriazon) a pigmenty (oxid titaničitý, oxid zinečnatý, žlutý oxid železa).

Účinnost stabilizace vůči světlu byla testována stanovením množství brivudinu po 2 hodinách osvitů prostřednictvím UV-lampy [dávka 1 MED (Minimal Erythimal dose) 24,8 Wh/m², UVA-světlem]. Ultrafialové světlo bylo aplikováno přímo na krém, bez jeho předběžného zabalení. Čím vyšší byl obsah nezměněného brivudinu po osvitě, tím lepší byla stanovená fotostabilita.

Bez stabilizátoru se obsah brivudinu po osvitě snižoval na přibližně 40 % jeho původní koncentrace (100 % odpovídalo 5% koncentraci hmotnost/hmotnost brivudinu v testovaném prostředí). Výsledkem zapouzdření brivudinu do cyklodextrinových komplexů, přidání antioxidačních činidel (propylgallátu v množství 0,02 % hmotnost/hmotnost) nebo chemického UV filtru (oktyltriazonu v množství 5 % hmotnost/hmotnost) bylo získání obsahu brivudinu v rozsahu 30 až 60 % počáteční koncentrace. Lepších výsledků je překvapivě možné dosáhnout s pigmenty (barvivy) jako jsou oxid titaničitý, oxid železa

nebo oxid zinečnatý. Oxid titaničitý v koncentraci 20 % hmotnost/hmotnost zajistil přibližně 85% konečný obsah brivudinu.

Z těchto výsledků je možné odvodit, že fotostabilizátory typu kovových oxidů jsou významně účinnější při prevenci fotodegradace brivudinu.

V souladu s tím jsou předmětem předkládaného vynálezu místně nanášené prostředky s obsahem brivudinu, stabilizované vůči fotodegradaci (odbourávání působením světla) prostřednictvím pigmentů typu kovového oxidu. Jako pigmentu se přednost dává oxidu titaničitému a oxidu železa. Oxid titaničitý má bílou barvu, zatímco žlutý oxid železa poskytuje žlutě zabarvený krém. Oxid železa může být úspěšně použit také jako zabarvující činidlo pro bílé krémy s obsahem oxidu titaničitého. Takové pigmenty je možné používat samostatně, nebo ve vzájemné kombinaci.

Koncentrace pigmentů, schopné poskytovat fotostabilizující účinek, se mohou pohybovat od 10 do 50 % hmotnosti prostředku, lépe od 15 do 35 % a ještě lépe od 20 do 30 % hmotnost/hmotnost. Obsah brivudinu se obvykle pohybuje od 0,3 do 8 % a lépe od 0,5 do 5 % hmotnost/hmotnost.

Test na chorioallantoické membráně slepičího vejce (test HET/CAM) byl prováděn ke stanovení dráždivých vlastností prostředku s obsahem obchodně dostupného oxidu titaničitého (25 % hmotnost/hmotnost). Test probíhal po dvou hodinách dráždění UV-lampou při 5 MED (124 Wh/m², světlo UVA). UVA světlo bylo aplikováno přímo na krém bez prvotního obalu. V těchto testech stálosti byl krém bez pigmentu hodnocen jako "mírně dráždivý", zatímco krém s obsahem pigmentu byl hodnocen jako "nepatrně dráždivý". Tyto výsledky

překvapivě ukazují, že oxid titaničitý nejen zvyšuje stálost vzhledem ke světelnému záření, ale také snižuje dráždivé vlastnosti.

Upřednostňované místně nanášené prostředky jsou podle předkládaného vynálezu ve formě krémů typu oleje ve vodě nebo typu vody v oleji, ve formě lipogelu, hydrogelu nebo tyčinky na rty.

Obecně mohou být farmaceutické prostředky s obsahem brivudinu pro místní podávání vyráběny známými způsoby, popsány například v publikaci "Remington's Pharmaceutical Science, 17. vydání, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985. Například krém typu oleje ve vodě může být připraven třístupňovým postupem, který zahrnuje emulgaci, přidavek pigmentu a přidavek aktivní přísady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1: Krém typu oleje ve vodě

přísada	množství v g na 100 g
brivudin	1
oxid titaničitý	25
oxid hlinitý	1,6
silika (oxid křemičitý)	0,1
glycerol	0,4
simethicon	0,5
parafínový olej (subliquidum)	5
propylenglykol	15
bílá vazelína	9
monostearát polyoxyethylenu	2

cetostearylalkohol	1,5
kyselina citronová, 20%	0,6
4-methylhydroxybenzoát	0,15
benzalkoniumchlorid	0,2
polydimethylsiloxan	0,2
přečištěná voda	do 100
celkem	100,0

simethicon = 100% aktivovaný dimethylpolysiloxan
 parafinový olej subliquidum = polotuhý parafinový olej

Přídavné látky, vytvářející olejovou fázi (parafinový olej subliquidum, tedy polotuhý, monostearát polyoxyethylenu, cetostearylalkohol, bílá vazelína, polydimethylsiloxan, simethicon) jsou roztaveny při teplotě mezi 75 °C a 80 °C. Hydrofilní krémový základ (20% kyselina citronová, přečištěná voda, propylenglykol (dílčí množství), benzalkoniumchlorid, 4-methylhydroxybenzoát) se zahřívá odděleně při teplotě mezi 75°C a 80 °C. Obě fáze se spojí v předem zahřátém zásobníku za použití farmaceutického homogenizátoru. Směs se pak míchá a homogenizuje při teplotě mezi 75°C a 80 °C a při nízkém tlaku. Následně se do krémového základu přidají přídavné látky oxid titaničitý, oxid hlinitý, glycerol a silika (oxid křemičitý). Tato směs se míchá a homogenizuje při teplotě mezi 75°C a 80 °C a při zachování nízkého tlaku. Pak se směs za stálého míchání a při nízkém tlaku ochladí na teplotu místnosti.

Brivudin se rozptýlí, disperguje ve zbývajícím množství propylenglykolu. Tato disperze se přidá do krému a směs se míchá a homogenizuje při teplotě mezi 20 °C a 30 °C a při současném zachování nízkého tlaku.

Krém se až do dalšího zpracování uchovává v uzavřených zásobnících chráněný před světlem.

Příklad 2: Prostředek ve formě tyčinky na rty

příspěvky	množství v g na 100 g
brivudin	5
oxid titaničitý	20
monostearát glycerolu	10
glycerolový ester mastných kyselin C ₁₀ -C ₁₈	20
propylenglykol	15
triglycerid kyseliny kaprylové a triglycerid kyseliny kaprinové	15
bílý vosk	4
ester diglycerolu a kyselin kaprylové, kaprinové, adipové a isostearátu	11
celkem	100

Příklad 3: Lipogel

příspěvek	množství v g na 100 g
brivudin	5
parafín (perliquidum)	34
isopropylmyristát	25
silika	6,25
monooleát sorbitanu	3
oxid titaničitý	16,25

oxid hlinitý	5,125
žlutý oxid železa	2,1
červený oxid železa	0,6
černý oxid železa	0,3
glycerol	2,375
celkem	100,0

parafínový olej perliquidum = lehký tekutý parafín. olej

Příklad 4: Emulze typu vody v oleji

přísady	množství v g na 100 g
brivudin	0,5
oxid zinečnatý	10
oxid titaničitý	10
parafín (subliquidum)	15
propylenglykol	8
bílá vazelína	6
lanolin	5
monooleát sorbitanu	3
bílý vosk	1,5
stearát zinečnatý	1,0
stearát hořečnatý	1,0
4-methylhydroxybenzoát	0,15
benzalkoniumchlorid	0,2
propylgallát	0,02

20% kyselina citronová	0,6
přečištěná voda	do 100
celkem	100

Příklad 5: Hydrogel

přísada	množství v g na 100 g
brivudin	5
oxid titaničitý	21,25
oxid hlinitý	1,25
silika (oxid křemičitý)	0,125
glycerol	2,375
žlutý oxid železa	3,25
červený oxid železa	1,25
černý oxid železa	0,5
propylenglykol	20
parafín (subliquidum)	5
isopropylmyristát	5
cetylalkohol	3
monostearát polyoxyethylenu	0,8
hydroxyethylcelulóza	0,3
kyselina citronová	dle potřeby
přečištěná voda	do 100
celkem	100,0

Příklad 6: Emulze typu vody v oleji

přísady	množství v g na 100 g
brivudin	5
oxid titaničitý	22,5
parafín (subliquidum)	15
propylenglykol	10,5
bílá vazelína	6
lanolin	5
monooleát sorbitanu	3
bílý vosk	1,5
stearát zinečnatý	1,0
stearát hořečnatý	1,0
4-methylhydroxybenzoát	0,15
benzalkoniumchlorid	0,2
propylgallát	0,02
přečištěná voda	do 100
celkem	100

Příklad 7: Hydrogel

přísada	množství v g na 100 g
brivudin	1
oxid titaničitý	27
propylenglykol	15
parafín (subliquidum)	5

isopropylmyristát	5
cetylalkohol	3
monostearát polyoxyethylenu	0,8
hydroxyethylcelulóza	0,3
4-methylhydroxybenzoát	0,15
benzalkoniumchlorid	0,2
kyselina citronová	dle potřeby
přečištěná voda	do 100
celkem	100,0

Příklad 8: Lipogel

přísada	množství v g na 100 g
brivudin	2
žlutý oxid železa	0,75
červený oxid železa	0,15
černý oxid železa	0,1
isopropylmyristát	24
oxid titaničitý	15
parafín (perliquidum)	15
propylenglykol	15
bílá vazelína	12
oxid zinečnatý	5
silika	5
trioleát sorbitanu	3
bílý vosk	3
celkem	100,0

Příklad 9: Krém typu oleje ve vodě

přísada	množství v g na 100 g
brivudin	5
oxid zinečnatý	10
oxid titaničitý	10
oxid hlinitý	0,6
silika (oxid křemičitý)	0,032
glycerol	0,1
žlutý oxid železa	2,6
červený oxid železa	1
černý oxid železa	0,4
parafínový olej (subliquidum)	6
propylenglykol	20
bílá vazelína	10
monostearát polyoxyethylenu	3
cetostearylalkohol	2
kyselina citronová, 20%	0,6
polydimethylsiloxan	0,5
přečištěná voda	do 100
celkem	100,0

Příklad 10: Krém typu oleje ve vodě

přísada	množství v g na 100 g
brivudin	2
oxid titaničitý	21,27
oxid hlinitý	1,38
silika (oxid křemičitý)	0,07
glycerol	0,28
žlutý oxid železa	1,4
červený oxid železa	0,4
černý oxid železa	0,2
parafínový olej (subliquidum)	5
propylenglykol	20
bílá vazelína	9
monostearát polyoxyethylenu	3
cetostearylalkohol	2
kyselina citronová, 20%	0,8
polydimethylsiloxan	0,3
přečištěná voda	do 100
celkem	100,0

Přídavné látky, vytvářející olejovou fázi (parafínový olej subliquidum, tedy polotuhý, monostearát polyoxyethylenu, cetostearylalkohol, bílá vazelína, polydimethylsiloxan), jsou roztaveny při teplotě mezi 75 °C a 80 °C. Hydrofilní krémový základ (20% kyselina citronová, přečištěná voda, propylenglykol (dílčí množství)) se zahřívá odděleně při teplotě mezi 75 °C a 80 °C. Obě fáze se spojí v předem zahřátém zásobníku za použití farmaceutického homogenizátoru. Směs

se pak míchá a homogenizuje při teplotě mezi 75 °C a 80 °C a při nízkém tlaku. Následně se do krémového základu přidají přídatné látky oxid titaničitý, žlutý oxid železa, černý oxid železa, červený oxid železa, oxid hlinitý, glycerol a silika (oxid křemičitý). Tato směs se míchá a homogenizuje při teplotě mezi 75 °C a 80 °C a při zachování nízkého tlaku. Pak se směs za stálého míchání a při nízkém tlaku ochladí na teplotu místnosti.

Brivudin se rozptýlí, disperguje v propylenglykolu (zbývajícím množství). Tato disperze se přidá do krému a směs se míchá a homogenizuje při teplotě mezi 20 a 30 °C a při nízkém tlaku.

Krém se až do dalšího zpracování uchovává v uzavřených zásobnících chráněný před světlem.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Stabilizovaný, místně nanášený farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako aktivní látku brivudin, tedy (E)-5-(2-bromvinyl)-2'-deoxyuridin a jeden nebo více z pigmentů typu kovového oxidu v koncentraci od 10 % do 50 % hmotnost/hmotnost, spolu s farmaceuticky přijatelnými rozpouštědly.
2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že koncentrace kovového oxidu je od 15 % do 35 % hmotnost/hmotnost.
3. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená koncentrace je od 20 % do 30 % hmotnost/hmotnost.
4. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že pigment je zvolen ze skupiny, sestávající z oxidu titaničitého, oxidu železa a oxidu zinečnatého.
5. Farmaceutický prostředek podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že oxid železa je žlutý, červený nebo černý.
6. Farmaceutický prostředek podle nároku 4 nebo 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že pigmentem je oxid titaničitý nebo žlutý oxid železa.
7. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje 0,3 % až 8 %, hmotnost/hmotnost, brivudinu.

8. Farmaceutický prostředek podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje 0,5 % až 5 %, hmotnost/hmotnost, brivudinu.

9. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je ve formě krému typu oleje ve vodě nebo vody v oleji, tyčinky na rty, lipogelu, hydrogelu.

10. Farmaceutický prostředek podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je zvolen ze skupiny, sestávající z:

- i) krému typu oleje ve vodě, obsahujícího 1 % brivudinu, 25 % oxidu titaničitého, 1,6 % oxidu hlinitého, 0,1 % siliky, 0,4 % glycerolu, 0,5 % Simethiconu, 1,9 % kyseliny stearové, 15 % propylen-glykolu, 9 % bílé vazelíny, 2 % monostearátu polyoxyethylenu, 1,5 % cetostearylalkoholu, 0,6 % dvacetiprocentní kyseliny citronové, 0,15 % 4-methylhydroxybenzoátu, 0,2 % benzalkonium-chloridu, 0,2 % polydimethylsiloxanu a vodu do 100 %;
- ii) prostředku pro tyčinku na rty, obsahujícího 5 % brivudinu, 20 % oxidu titaničitého, 10 % monostearátu glycerolu, 20 % glycerolového esteru mastných kyselin C_{10} - C_{18} , 15 % propylenglykolu, 15 % triglyceridu kyseliny kaprylové a triglyceridu kyseliny kaprinové, 4 % bílého vosku, 11 % esteru diglycerolu a kyselin kaprylové, kaprinové, isostearátu, kyseliny adipové;
- iii) lipogelu, obsahujícího 5 % brivudinu, 34 % parafínu (perliquidum), 25% isopropylmyristátu, 6,25 % siliky, 3 % monooleátu sorbitanu, 16,25 % oxidu titaničitého, 5,125 % oxidu hlinitého, 2,1 % žlutého oxidu železa, 0,6 % červeného oxidu železa, 0,3 % černého oxidu železa, 2,375 % glycerolu;
- iv) emulze typu vody v oleji, obsahující 0,5 % brivudinu, 10 % oxidu zinečnatého, 10 % oxidu titaničitého, 15 % parafínu

(subliquidum), 8 % propylenglykolu, 6 % bílé vazelíny, 5 % lanolinu, 3 % monooleátu sorbitanu, 1,5 % bílého vosku, 1,0 % stearátu zinečnatého, 1,0 % stearátu hořečnatého, 0,15 % 4-methylhydroxybenzoátu, 0,2 % benzalkoniumchloridu, 0,02 % propylgallátu, 0,6 % dvacetiprocentní kyseliny citronové a do 100 přečištěné vody;

- v) hydrogelu, obsahujícího 5 % brivudinu, 21,25 % oxidu titaničitého, 1,25 % oxidu hlinitého, 0,125 % siliky (oxidu křemičitého), 2,375 % glycerolu, 3,25 % žlutého oxidu železa, 1,25 % červeného oxidu železa, 0,5 % černého oxidu železa, 20 % propylenglykolu, 5 % parafínu (subliquidum), 5 % isopropylmyristátu, 3 % cetylalkoholu, 0,8 % monostearátu polyoxyethylenu, 0,3 % hydroxyethylcelulózy, kyselinu citronovou dle potřeby a do 100 % přečištěnou vodu;
- vi) emulze typu vody v oleji, obsahující 5 % brivudinu, 22,5 % oxidu titaničitého, 15 % parafínu (subliquidum), 10,5 % propylenglykolu, 6 % bílé vazelíny, 5 % lanolinu, 3 % monooleátu sorbitanu, 1,5 % bílého vosku, 1,0 % stearátu zinečnatého, 1,0 % stearátu hořečnatého, 0,15 % 4-methylhydroxybenzoátu, 0,2 % benzalkoniumchloridu, 0,02 % propylgallátu, do 100 % přečištěnou vodu;
- vii) hydrogelu, obsahujícího 1 % brivudinu, 27 % oxidu titaničitého, 15 % propylenglykolu, 5 % parafínu (subliquidum), 5 % isopropylmyristátu, 3 % cetylalkoholu, 0,8 % monostearátu polyoxyethylenu, 0,3 % hydroxyethylcelulózy, 0,15 % 4-methylhydroxybenzoátu, 0,2 % benzalkoniumchloridu, kyselinu citronovou dle potřeby, do 100 % přečištěnou vodu;
- viii) lipogelu, obsahujícího 2 % brivudinu, 0,75 % žlutého oxidu železa, 0,15 % červeného oxidu železa, 0,1 % černého oxidu železa, 24 %

isopropylmyristátu, 15 % oxid titaničitý, 15% parafínu (subliquidum), 15 % propylenglykolu, 12 % bílé vazelíny, 5 % oxidu zinečnatého, 5 % siliky, 3 % trioleátu sorbitanu, 3 % bílého vosku;

ix) krému typu oleje ve vodě, obsahujícího 5 % brivudinu, 10 % oxidu zinečnatého, 10 % oxidu titaničitý, 0,6 % oxidu hlinitý, 0,032 % siliky (oxidu křemičitý), 0,1 % glycerolu, 2,6 % žlutého oxidu železa, 1 % červeného oxidu železa, 0,4 % černého oxidu železa, 6 % parafínového oleje (subliquidum), 20 % propylenglykolu, 10 % bílé vazelíny, 3 % monostearátu polyoxyethylenu, 2 % cetostearylalkoholu, 0,6 % dvacetiprocentní kyseliny citronové, 0,5 % polydimethylsiloxanu, do 100 % přečištěnou vodu;

x) krému typu oleje ve vodě, obsahujícího 2 % brivudinu, 21,27 % oxidu titaničitý, 1,38 % oxidu hlinitý, 0,07 % siliky (oxidu křemičitý), 0,28 % glycerolu, 1,4 % žlutého oxidu železa, 0,4 % červeného oxidu železa, 0,2 % černého oxidu železa, 5 % parafínového oleje (subliquidum), 20 % propylenglykolu, 9 % bílé vazelíny, 3 % monostearátu polyoxyethylenu, 2 % cetostearylalkoholu, 0,8 % dvacetiprocentní kyseliny citronové, 0,3 % polydimethylsiloxanu, do 100 % přečištěnou vodu.

11. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoli z předcházejících nároků pro použití k místní léčbě infekcí, vyvolaných virem varicella zoster a virem herpes simplex typu 1.

12. Použití pigmentů typu kovového oxidu jako fotostabilizátorů pro místně nanášené prostředky s obsahem brivudinu.

13. Použití podle nároku 12 jednoho nebo více z pigmentů, zvolených ze skupiny, sestávající z oxidu titaničitý, oxidu železa a oxidu zinečnatý.