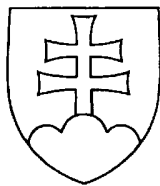


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **10. 1. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **01100968.5**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **17. 1. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **EP**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 11. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **11/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP02/00163**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/056913**

(11), (21) Číslo dokumentu:

899-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**A61K 31/70,
A61K 47/02,
A61P 31/22**

(71) Prihlasovateľ: **BERLIN-CHEMIE AG, Berlin, DE;**
MENARINI RICERCHE S. P. A., Pomezia, IT;

(72) Pôvodca: **Gehlert Ulrike, Berlin, DE;**
Gröger Karsten, Berlin, DE;
Schmitz Reinhard, Berlin, DE;
Schrader Karl-Heinz, Berlin, DE;
Schrader Andreas, Berlin, DE;
Wihsmann Marc, Berlin, DE;
Maggi Carlo Alberto, Pomezia, IT;
Manzini Stefano, Pomezia, IT;
Stubinski Bettina, Berlin, DE;

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Stabilizovaný topikálny farmaceutický prostriedok, jeho použitie a použitie oxidov kovov**

(57) Anotácia:
Stabilizovaný topikálny farmaceutický prostriedok, obsahujúci brivudín-(E)-5-(2-brómvinyl)-2'-deoxiuridín ako účinnú látku a jeden alebo viac pigmentov – oxidov kovov v koncentrácii od 10 % do 50 % hmotn., spoločne s farmaceuticky prijateľnými excipientami. Vynález sa týka použitia pigmentov – oxidov kovov ako fotodegradačných stabilizátorov v topikálnych farmaceutických prostriedkoch obsahujúcich brivudín.

Stabilizovaný topikálny farmaceutický prostriedok, jeho použitie a použitie oxidov kovov

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa vzťahuje na stabilizované farmaceutické prostriedky obsahujúce protivírusovú látku brivudín a ich použitie v topikálnej liečbe infekcií spôsobených herpetickými vírusmi. Herpetické vírusové infekcie u ľudí môžu byť zapríčinené rôznymi herpetickými vírusmi, najbežnejšími sú vírus herpesu simplex a vírus varicely-zoster herpesu. Existuje taktiež množstvo zvieracích herpetických vírusov.

Doterajší stav techniky

Vírus herpesu simplex typu 1 zapríčiňuje mukokutánne infekcie ústnej dutiny, ktoré môžu viesť k latentnej vírusovej perzistencii a k znova sa opakujúcim záchvatom herpetického oparu (opary na perách). Hoci väčšina záchvatov herpetického oparu je mierna, tieto často spôsobujú psychologické utrpenie, takisto ako aj fyzickú nepohodu a v niektorých prípadoch môžu byť aj zohavujúcimi. Keďže herpetický opar predstavuje taktiež riziko prenosu, je preto potreba účinnej protivírusovej liečby tohto ochorenia.

Existuje množstvo protivírusových látok, akými sú napríklad acyklovir, famciklovir, penciklovir, brivudín atď., ktoré sú účinné pri liečbe ľudských herpesvírusových infekcií. Keď sa objavia lokalizované prejavy vírusových infekcií, výhodnou môže byť topikálna liečba.

Najúčinnejšie protivírusové látky, akými sú napr. acyklovir, penciklovir, famciklovir, brivudín atď., všetky vykazujú podobné chemické charakteristiky; v skutočnosti sa ich štruktúra podobá štruktúre purínovej a pyrimidínovej bázy, ktoré tvoria nukleové kyseliny. Protivírusový účinok týchto nukleozidových analógov je založený na inhibícii syntézy vírusovej DNA. V infikovanej bunke sú tieto fosforylované prostredníctvom vírusom zakódovaných enzýmov, a sú buď vložené ako „chybné bloky“ do vírusovej DNA alebo priamo inhibujú vírusovú DNA.

Brivudín, (E)-5-(2-brómvinyl)-2'-deoxyuridín, je účinná protivírusová látka na liečenie vírusových infekcií varicely herpesu zoster (VZV) a vírusu herpesu simplex typu 1 (HSV-1). Jeho *in vitro* účinnosť voči VZV je lepšia ako u acykloviru a aj ako u pencikloviru [priemerná IC_{50} v 13-tich klinických VZV kmeňoch: 0,001 $\mu\text{g/ml}$ (brivudín), 0,2 $\mu\text{g/ml}$ (acyklovir), a 0,91 $\mu\text{g/ml}$ (penciklovir)] (Andrei G., Snoeck R., Reymen D. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect.; 14; 318 - 319; 1995).

Ďalej je brivudín účinným inhibítorom replikácie HSV-1 s lepšou *in vitro* účinnosťou v porovnaní s acyklovirom a penciklovirom: v skupine 23 klinických HSV-1 kmeňov sa brivudín ukázal byť takmer dvakrát tak účinný ako acyklovir [priemerná IC_{50} : 0,52 $\mu\text{g/ml}$ (brivudín) oproti 0,92 $\mu\text{g/ml}$ (acyklovir)] (Andrei G., Snoeck R., Goubau P. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect.; 11; 143 - 151; 1992). V dvoch paralelných skúškach v skupine 20-tich klinických izolátov poskytol penciklovir priemernú IC_{50} 0,6 $\mu\text{g/ml}$ a 0,8 $\mu\text{g/ml}$ (Weinberg A., Bate B. J., Masters H. B., Antimicrob. Agents Chemother.; 36; 2037 - 2038; 1992).

Skoršie výskumy, prevažne na HSV-1 laboratórnych kmeňoch demonštrujú ešte nižšiu hodnotu IC_{50} brivudínu, ktorá je medzi 0,004 $\mu\text{g/ml}$ a 0,2 $\mu\text{g/ml}$ (v závislosti od vírusového kmeňa a bunkového systému) (De Clercq E., Descamps J., Verhelst G., J., Infect. Dis. ; 141; 563 - 574; 1980; De Clercq E., Antimicrob. Agents Chemother.; 21; 661 - 663; 1982).

Niekoľko patentov uvádza ako pripraviť farmaceutický prostriedok zahrnujúci protivírusovú látku:

GB 1,523,865 opisuje niekoľko príkladov farmaceutických prostriedkov užitočných na podanie acykloviru prostredníctvom rôznych ciest podania: orálnou, parenterálnou, očnou alebo topikálnou cestou;

EP 44543 sa vzťahuje najmä na kožnú cestu podania a opisuje niekoľko acyklovírových prostriedkov vhodných na kožnú aplikáciu vo forme vodných krémov alebo najmä emulzií oleja vo vode;

EP 948332 opisuje farmaceutické prostriedky vhodné na podanie prostredníctvom topikálneho aplikátora obsahujúceho acyklovir samotný, alebo s vitamínom A na liečenie herpetického oparu na perách;

EP 809498 opisuje farmaceutické prostriedky obsahujúce protivírusovú látku, ktorou môže byť acyklovir alebo brivudín, spoločne s protizápalovým glukokortikoidom;

DE 3706421 opisuje farmaceutické prostriedky na topikálnu liečbu herpetického vírusu, obsahujúce 5-etyl-2'-desoxyuridín a močovinu;

EP 72137 sa týka najmä derivátov 3-metyl-5-halogénvinyl-deoxyurínu na liečenie vírusu herpesu simplex alebo varicely-zoster herpesu;

EP 104066, EP 95292, EP 95294 opisujú deriváty 2'-deoxyuridínu na topikálnu a systémovú liečbu vírusov;

GB 1601020 prvá nárokuje brivudín, jeho syntézu a jeho použitie na liečenie vírusu herpesu simplex prostredníctvom rôznych ciest.

V žiadnom prípade neboli informácie, dostupné zo známych farmaceutických prostriedkov nápomocné pri príprave stabilného farmaceutického prostriedku obsahujúceho brivudín na topikálne podanie.

Brivudín sa fakticky ukázal byť obzvlášť nestabilný za podmienok normálne používaných pre topikálne prípravky. V takých podmienkach sa ukázalo, že brivudín podlieha rozsiahlej fotodegradácii, ktorá znižuje koncentráciu účinného zdroja, znižuje konečný účinok liečby a udáva podstatné lokálne podráždenie, ktoré môže odradiť od používania farmaceutického prostriedku. Degradácia brivudínu sa vyšetrovala podľa ICH (International Conference on Harmonization – Medzinárodná konferencia na uvedenie do súladu) smernice CPMP/ICH/279/95.

Nezabalené vzorky brivudínu, ktoré neobsahujú žiadny stabilizátor sa ožarovali 9,6 hodiny pri intenzite $49,5 \text{ W/m}^2$ (dávka: 475 Wh/m^2). Obsah brivudínu sa po ožiarení zníži z približne 100 % na približne 70 %. Súčasne vzorky vykázali nárast známych a neznámych nečistôt o približne 30 %.

Vhodný fotostabilizátor, pridaný za účelom predísť degradácii účinnej látky by mal mať dôležité charakteristiky, akými sú netoxickosť v rozsahu použitých koncentrácií, žiadne neželané biologické účinky, nízka cena, fyzikálno-chemické vlastnosti vhodné pre priemyselné využitie, žiadnu chemickú interakciu s ostatnými zložkami prostriedku.

Množstvo fotostabilizátorov sa ukázalo byť neúčinných pri stabilizácii brivudínového topikálneho prostriedku. Navyše, znalosť odvodená od prostriedkov

obsahujúcich protívirusové látky podobné brivudínu sa nepreukázala ako nápomocná pri riešení problému fotodegradácie brivudínu v topikálnych farmaceutických prostriedkoch.

Prekvapujúco sa zistilo, že ten istý problém sa môže vyriešiť použitím vhodných množstiev pigmentov typu oxidov kovu.

Štúdie fotostabilizácie sa uskutočnili uzavretím účinnej zložky do cyklodextrínových komplexov (napr. α -, β -, γ -cyklodextrínový komplex) alebo pridaním rozličných stabilizátorov. Použili sa známe fotostabilizátory, akými sú napríklad antioxidanty (napr. propylgalát, kyselina alfa-liponová), chemické UV filtre (napr. oktyltriazón) a pigmenty (oxid titaničitý, oxid zinočnatý, žltý oxid železa).

Účinnosť fotostabilizácie sa testovala prostredníctvom stanovenia obsahu brivudínu po dvoch hodinách ožarovania pomocou UV lampy (dávka 1 MED [Minimal Erythimal dose – minimálna erytémová dávka, 24,8 Wh/m², žiarenie UVA]. Žiarenie UVA sa aplikovalo priamo na krém bez základného obalu. Čím bude vyšší obsah nezmeneného brivudínu po ožarení, tým bude lepšia fotostabilita.

Bez fotostabilizátora obsah brivudínu po ožarení poklesol na približne 40 % svojej počiatočnej koncentrácie (100 % zodpovedá koncentrácii 5 % hmotnostných brivudínu v testovanej zmesi). Uzatvorenie brivudínu v cyklodextrínových komplexoch, prídavok antioxidantov (propylgalát, 0,02 % hmotn.) alebo chemického UV filtra (oktyltriazón, 5 % hmotn.) viedlo k obsahu brivudínu medzi 30 % a 60 % počiatočnej koncentrácie. Lepšie výsledky sa môžu prekvapujúco získať pomocou pigmentov, akými sú napríklad oxid titaničitý, oxid železa alebo oxid zinočnatý. Oxid titaničitý s koncentráciou 20 % hmotn. mal za následok približne 85% konečný brivudínový obsah. Pigment, ktorým bol žltý oxid železa s koncentráciou 20 % hmotn. taktiež viedol k obsahu brivudínu približne 85 %.

Z týchto výsledkov sa dá usudzovať, že fotostabilizátory typu oxidu kovu sú podstatne účinnejšie pri prevencii fotodegradácie brivudínu.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú brivudínové topikálne farmaceutické prostriedky, stabilizované voči fotodegradácii prostredníctvom pigmentov typu oxidu kovu.

Príkladmi vhodných oxidov kovov sú oxid titaničitý, oxid železa a oxid zinočnatý.

Výhodnými sú pigmenty - oxid titaničitý a oxid železa. Oxid titaničitý je bielej farby, žltý oxid železa vedie k žltó-sfarbenému krému. Oxid železa môže byť úspešne použitý aj ako farbiaca látka pre titán obsahujúce biele krémy. Takéto pigmenty môžu byť použité jednotlivo, alebo v kombinácii.

Koncentrácie pigmentov schopné vyvolať účinok fotostabilizácie sa môžu meniť od 10 do 50 % hmotn. prostriedku, výhodne od 15 do 35 %, ešte výhodnejšie od 20 do 30 % hmotn. Obsah brivudínu je bežne z rozsahu od 0,3 do 8 %, výhodne od 0,5 do 5 % hmotn..

Uskutočnil sa chorioalantoický membránový test na slepačích vajciach (HET/CAM test) na určenie potenciálu podráždenia zmesi obsahujúcej komerčný oxid titaničitý (25 % hmotn.). Test sa uskutočnil po dvoch hodinách ožarovania UV lampou pri 5 MED (124 Wh/m^2 , žiarenie UVA). Žiarenie UVA sa aplikovalo priamo na krém bez základného balenia. V týchto testoch únosnosti krém bez pigmentu dosiahol výsledok "priemerné dráždidlo", pričom krém obsahujúci pigment dosiahol výsledok "nepatrné dráždidlo". Výsledky prekvapujúco ukazujú, že oxid titaničitý nielenže zvyšuje fotostabilitu, ale taktiež znižuje potenciál podráždenia.

Podľa predkladaného vynálezu sú výhodné topikálne prostriedky vo forme krémov olej vo vode alebo voda v oleji, lipogélu, hydrogélmu alebo tyčinky na pery.

Vo všeobecnosti sa farmaceutický prostriedok obsahujúci brivudín na topikálne podanie môže pripraviť podľa známych metód, napríklad postupom opísaným v Remington's Pharmaceutical Science, 17. vydanie, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985). Prostredníctvom príkladu sa krém olej vo vode môže pripraviť pridávaním sa trojkrokového postupu, ktorý zahŕňa emulzifikáciu, pridanie pigmentu a pridanie účinnej zložky.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Krém olej vo vode

Prísada	Množstvo [g] na 100 g
Brivudín	1
Oxid titaničitý	25
Oxid hlinitý	1,6
Oxid kremičitý	0,1
Glycerol	0,4
Simetikón	0,5
Parafínový olej, subliquidum	5
Propylénglykol	15
Vasilinum album	9
Polyoxyetylén-monostearát	2
Cetostearylalkohol	1,5
Kyselina citrónová 20%	0,6
4-metylhydroxybenzoát	0,15
Benzalkóniumchlorid	0,2
Polydimetylsiloxán	0,2
Purifikovaná voda	doplnok do 100
Spolu	100

Zložky tvoriace olejovú fázu (parafínový olej, subliquidum, polyoxyetylén-monostearát, cetostearylalkohol, vasilinum album, polydimetylsiloxán, simetikón) sa roztavia pri teplote medzi 75 °C a 80 °C. Hydrofilný krémový základ (kyselina citrónová 20%, purifikovaná voda, propylénglykol [čiastkové množstvo], benzalkóniumchlorid, 4-metylhydroxybenzoát) sa samostatne ohrieva na teplotu medzi 75 °C a 80 °C. Obidve fázy sa spojili predhriatej nádobe farmaceutického homogenizátora. Zmes sa potom miešala a homogenizovala pri teplote medzi 75 °C a 80 °C a pri nízkom tlaku. Potom sa do krémového základu pridali zložky: oxid titaničitý, oxid hlinitý, glycerol a oxid kremičitý. Táto zmes sa mieša a homogenizuje pri teplote medzi 75 °C a 80 °C a pri nízkom tlaku. Potom sa krém ochladí na teplotu miestnosti, pričom sa neustále mieša a udržiava sa nízky tlak.

Brivudín sa disperguje v propylénglykole (zvyšné množstvo). Táto disperzia sa pridá ku krému. Zmes sa mieša a homogenizuje pri teplote medzi 20 °C a 30 °C a pri nízkom tlaku.

Krém sa skladuje ochránený pred svetlom v uzavretých nádobách do svojho ďalšieho spracovania.

Príklad 2

Zmes na tyčinku na pery

Prísada	Množstvo [g] na 100 g
Brivudín	5
Oxid titaničitý	20
Glycerol-monostearát	10
Glycerolester mastných kyselín C10-C18	20
Propylénglykol	15
Triglycerid kyseliny kaprylovej	15
Triglycerid kyseliny kaprínovej	
Biely vosk	4
Ester diglycerolu a kyseliny kaprylovej, kaprínovej, izosteárovej, adipovej	11
Spolu	100

Príklad 3

Lipogél

Prísada	Množstvo [g] na 100 g
Brivudín	5
Parafín perliquidum	34
Izopropylmyristát	25
Oxid kremičitý	6,25
Sorbitan-monooleát	3

Oxid titaničitý	16,25
Oxid hlinitý	5,125
Oxid železa - žltý	2,1
Oxid železa - zelený	0,6
Oxid železa - čierny	0,3
Glycerol	2,375
Spolu	100

Príklad 4

Emulzia voda v oleji

Prísada	Množstvo [g] na 100 g
Brivudín	0,5
Oxid zinočnatý	10
Oxid titaničitý	10
Parafín subliguidum	15
Propylénglykol	8
Vasilinum album	6
Lanolín	5
Sorbitan-monooleát	3
Biely vosk	1,5
Stearan zinočnatý	1,0
Stearan horečnatý	1,0
4-Metylhydroxybenzoát	0,15
Benzalkóniumchlorid	0,2
Propylgalát	0,02
Kyselina citrónová 20%	0,6
Purifikovaná voda	doplnok do 100
Spolu	100

Príklad 5

Hydrogél

Prísada	Množstvo [g] na 100 g
Brivudín	5
Oxid titaničitý	21,25
Oxid hlinitý	1,25
Oxid kremičitý	0,125
Glycerol	2,375
Oxid železa - žltý	3,25
Oxid železa - červený	1,25
Oxid železa - čierny	0,5
Propylénglykol	20
Parafín subliguidum	5
Izopropylmyristát	5
Cetylalkohol	3
Polyoxyetylén-monostearát	0,8
Hydroxyetylcelulóza	0,3
Kyselina citrónová	podľa potreby
Purifikovaná voda	doplnok do 100
Spolu	100

Príklad 6

Emulzia voda v oleji

Prísada	Množstvo [g] na 100 g
Brivudín	5
Oxid titaničitý	22,5
Parafín subliguidum	15
Propylénglykol	10,5
Vasilinum album	6

Lanolín	5
Sorbitan-monooleát	3
Biely vosk	1,5
Steran zinočnatý	1
Steran horečnatý	1
4-Metylhydroxybenzoát	0,15
Benzalkóniumchlorid	0,2
Propylgalát	0,02
Purifikovaná voda	doplnok do 100
Spolu	100

Príklad 7

Hydrogél

Prísada	Množstvo [g] na 100 g
Brivudín	1
Oxid titaničitý	27
Propylénglykol	15
Parafín subliguidum	5
Izopropylmyristát	5
Cetylalkohol	3
Polyoxyetylén-monostearát	0,8
Hydroxymetylcelulóza	0,3
4-Metylhydroxybenzoát	0,15
Benzalkóniumchlorid	0,2
Kyselina citrónová	podľa potreby
Purifikovaná voda	doplnok do 100
Spolu	100

Príklad 8

Lipogél

Prísada	Množstvo [g] na 100 g
Brivudín	2
Oxid železa - žltý	0,75
Oxid železa - červený	0,15
Oxid železa - čierny	0,1
Izopropylmyristát	24
Oxid titaničitý	15
Parafín subliguidum	15
Propylénglykol	15
Vasilinum album	12
Oxid zinočnatý	5
Oxid kremičitý	5
Sorbitan-trioleát	3
Biely vosk	3
Spolu	100

Príklad 9

Krém olej vo vode

Prísada	Množstvo [g] na 100 g
Brivudín	5
Oxid zinočnatý	10
Oxid titaničitý	10
Oxid hlinitý	0,6
Oxid kremičitý	0,032
Glycerol	0,1
Oxid železa - žltý	2,6
Oxid železa - červený	1
Oxid železa - čierny	0,4
Propylénglykol	20
Vasilinum album	10

Parafínový olej, subliquidum	6
Polyoxyetylén-monostearát	3
Cetostearylalkohol	2
Kyselina citrónová 20 %	0,6
Polydimetylsiloxán	0,5
Purifikovaná voda	doplnok do 100
Spolu	100

Príklad 10

Krém olej vo vode

Prísada	Množstvo [g] na 100 g
Brivudín	2
Oxid titaničitý	21,27
Oxid hlinitý	1,38
Oxid kremičitý	0,07
Glycerol	0,28
Oxid železa - žltý	1,4
Oxid železa - červený	0,4
Oxid železa - čierny	0,2
Propylénglykol	20
Vasilinum album	9
Parafínový olej, subliquidum	5
Polyoxyetylén-monostearát	3
Cetostearylalkohol	2
Kyselina citrónová 20 %	0,8
Polydimetylsiloxán	0,3
Purifikovaná voda	doplnok do 100
Spolu	100

Zložky tvoriace olejovú fázu (parafrínový olej, subliquidum, polyoxyetylénmonostearát, cetostearylalkohol, vasilinum album) sa roztavia pri teplote medzi 75 °C a 80 °C. Hydrofilný krémový základ (kyselina citrónová 20%, purifikovaná voda, propylénglykol [čiastkové množstvo]) sa samostatne ohrieva na teplotu medzi 75 °C a 80 °C. Obidve fázy sa spojili v predhriatej nádobe farmaceutického homogenizátora. Zmes sa potom miešala a homogenizovala pri teplote medzi 75 °C a 80 °C a pri nízkom tlaku. Potom sa do krémového základu pridali zložky: oxid titaničitý, žltý oxid železa, čierny oxid železa, červený oxid železa, oxid hlinitý, glycerol a oxid kremičitý. Táto zmes sa mieša a homogenizuje pri teplote medzi 75 °C a 80 °C a pri nízkom tlaku. Potom sa krém ochladí na teplotu miestnosti, pričom sa neustále mieša a udržiava sa nízky tlak.

Brivudín sa disperguje v propylénglykole (zvyšné množstvo). Táto disperzia sa pridá ku krému. Zmes sa mieša a homogenizuje pri teplote medzi 20 °C a 30 °C a pri nízkom tlaku.

Krém sa skladuje ochránený pred svetlom v uzavretých nádobách do svojho ďalšieho spracovania.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Stabilizovaný topikálny farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje brivudín - (E)-5-(2-brómvinyl)-2'-deoxiuridín ako účinnú látku a jeden alebo viac pigmentov - oxidov kovov v koncentrácii od 10 % do 50 % hmotn., spoločne s farmaceuticky prijateľnými excipientami.

2. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že koncentrácia oxidu kovu je od 15 % do 35 % hmotn..

3. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že koncentrácia oxidu kovu je od 20 % do 30 % hmotn..

4. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že pigment je vybraný zo skupiny zahrnujúcej oxid titaničitý, oxid železa, oxid zinočnatý.

5. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že oxid železa je žltý, červený alebo čierny.

6. Farmaceutický prostriedok podľa nárokov 4 až 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že pigmentom je oxid titaničitý alebo žltý oxid železa.

7. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje 0,3 až 8 % hmotn. brivudínu.

8. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje 0,5 až 5 % hmotn. brivudínu.

9. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je vo forme krému (olej vo vode alebo voda v oleji), tyčinky na pery, lipogélu, hydrogélu.

10. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 9, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že je vo forme vybranej zo skupiny zahrnujúcej:

- i) krém olej vo vode, obsahujúci brivudín 1 %, oxid titaničitý 25 %, oxid hlinitý 1,6 %, oxid kremičitý 0,1 %, glycerol 0,4 %, simetikón 0,5 %, kyselinu steárovú 1,9 %, propylénglykol 15 %, vasilinum album 9 %, polyoxyetylénmonostearát 2 %, ceto-stearylalkohol 1,5 %, 20%-nú kyselinu citrónovú 0,6 %, 4-metylhydroxybenzoát 0,15 %, benzalkóniumchlorid 0,2 %, polydimetylsiloxán 0,2 %, vodu do 100 %;
- ii) zmes na tyčinku na pery obsahujúcu brivudín 5 %, oxid titaničitý 20 %, glycerol-monostearát 10 %, glycerolester mastných kyselín C10-C18 20 %, propylénglykol 15 %, triglycerid kyseliny kaprylovej, triglycerid kyseliny kaprínovej 15 %, biely vosk 4 %, ester diglycerolu a kyseliny kaprylovej, kaprínovej, izosteárovej, adipovej 11 %;
- iii) lipogél obsahujúci brivudín 5 %, parafín perliguidum 34 %, izopropylmyristát 25 %, oxid kremičitý 6,25 %, sorbitan-monooleát 3 %, oxid titaničitý 16,25 %, oxid hlinitý 5,125 %, oxid železa - žltý 2,1 %, oxid železa - červený 0,6 %, oxid železa - čierny 0,3 %, glycerol 2,375 %;
- iv) emulziu voda v oleji obsahujúcu brivudín 0,5 %, oxid zinočnatý 10 %, oxid titaničitý 10 %, parafín subliguidum 15 %, propylénglykol 8 %, vasilinum album 6 %, lanolín 5 %, sorbitan-monooleát 3 %, biely vosk 1,5 %, stearan zinočnatý 1,0 %, stearan horečnatý 1,0 %, 4-metylhydroxybenzoát 0,15 %, benzalkóniumchlorid 0,2 %, propylgallát 0,02 %, 20%-nú kyselinu citrónovú 0,6 %, vodu do 100 %;
- v) hydrogél obsahujúci brivudín 5 %, oxid titaničitý 21,25 %, oxid hlinitý 1,25 %, oxid kremičitý 0,125 %, glycerol 2,375 %, oxid železa - žltý 3,25 %, oxid železa - červený 1,25 %, oxid železa - čierny 0,5 %, propylénglykol 20 %, parafín subliguidum 5 %, izopropylmyristát 5 %, cetylalkohol 3 %, polyoxyetylénmonostearát 0,8 %, hydroxy-etylcelulózu 0,3 %, kyselinu citrónovú podľa potreby, vodu do 100 %;
- vi) emulziu voda v oleji obsahujúcu brivudín 5 %, oxid titaničitý 22,5 %, parafín subliguidum 15 %, propylénglykol 10,5 %, vasilinum album 6 %, lanolín 5 %, sorbitan-monooleát 3 %, biely vosk 1,5 %, stearan zinočnatý 1 %, stearan horečnatý 1 %, 4-metylhydroxybenzoát 0,15 %, benzalkóniumchlorid 0,2 %, propylgallát 0,02 %, vodu do 100 %;

- vii) hydrogél obsahujúci brivudín 1 %, oxid titaničitý 27 %, propylénglykol 15 %, parafín subliguidum 5 %, izopropylmyristát 5 %, cetylalkohol 3 %, polyoxyetylén-monostearát 0,8 %, hydroxymetylcelulózu 0,3 %, 4-metylhydroxybenzoát 0,15 %, benzalkóniumchlorid 0,2 %, kyselinu citrónovú podľa potreby, vodu do 100 %;
- viii) lipogél obsahujúci brivudín 2 %, oxid železa - žltý 0,75 %, oxid železa - červený 0,15 %, oxid železa - čierny 0,1 %, izopropylmyristát 24 %, oxid titaničitý 15 %, parafín subliguidum 15 %, propylénglykol 15 %, vasilinum album 12 %, oxid zinočnatý 5 %, oxid kremičitý 5 %, sorbitan-trioleát 3 %, biely vosk 3 %;
- ix) krém olej vo vode obsahujúci brivudín 5 %, oxid zinočnatý 10 %, oxid titaničitý 10 %, oxid hlinitý 0,6 %, oxid kremičitý 0,032 %, glycerol 0,1 %, oxid železa - žltý 2,6 %, oxid železa - červený 1 %, oxid železa - čierny 0,4 %, propylénglykol 20 %, vasilinum album 10 %, parafínový olej, subliguidum 6 %, polyoxyetylén-monostearát 3 %, cetostearylalkohol 2 %, 20%-nú kyselinu citrónovú 0,6 %, polydimetylsiloxán 0,5 %, vodu do 100 %;
- x) krém olej vo vode obsahujúci brivudín 2 %, oxid titaničitý 21,27 %, oxid hlinitý 1,38 %, oxid kremičitý 0,07 %, glycerol 0,28 %, oxid železa - žltý 1,4 %, oxid železa - červený 0,4 %, oxid železa - čierny 0,2 %, propylénglykol 20 %, vasilinum album 9 %, parafínový olej, subliguidum 5 %, polyoxyetylén-monostearát 3 %, cetostearylalkohol 2 %, 20%-nú kyselinu citrónovú 0,8 %, polydimetylsiloxán 0,3 %, vodu do 100 %;

11. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov na použitie na topikálnu liečbu infekcií vírusu varicely-zoster herpesu - VZV a vírusu herpesu simplex typu 1.

12. Použitie pigmentov - oxidov kovov ako fotostabilizátorov pre brivudínové topikálne farmaceutické prostriedky.

13. Použitie podľa nároku 12, kde jeden alebo viac pigmentov je vybraných zo skupiny zahrnujúcej oxid titaničitý, oxid železa oxid zinočnatý.