



(19) **UA** (11) **80 673** (13) **C2**
(51) МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2003076388, 10.01.2002

(24) Дата начала действия патента: 25.10.2007

(30) Приоритет: 17.01.2001 EP 01100968.5

(46) Дата публикации: 25.10.2007 A61K 31/70
20060101CFI20061601BHUA A61K
47/02 20060101CLI20061601BHUA
A61P 31/22
20060101ALI20061601BHUA

(86) Заявка PCT:
PCT/EP02/00163, 20020110

(72) Изобретатель:

Гелерт Ульрике, DE,
Грегер Карстен, DE,
Шмитц Райнгард, DE,
Шрадер Карл-Гайнц, DE,
Шрадер Андреас, DE,
Висманн Марк, DE,
Маджи Карло Альберто, IT,
Мандзини Стефано, IT,
Штубински Беттина, DE

(73) Патентовладелец:

БЕРЛИН-ХЕМИ АГ, DE,
МЕНАРИНИ РИЧЕРКЕ С.П.А., IT

(54) СТАБИЛИЗИРОВАННАЯ КОМПОЗИЦИЯ БРИВУДИНА ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармации, в частности к стабилизированной композиции для местного применения при лечении инфекции, вызванной вирусом ветряной оспы или вирусом герпеса типа I. Композиция содержит бривудин и один или более пигментов из оксидов металлов и фармацевтически приемлемые эксципиенты. Изобретение также касается применения пигментов из оксидов металлов как

фотостабилизаторов в композиции, которая содержит бривудин.

Официальный бюлетьн "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 17, 25.10.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **80 673** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2003076388, 10.01.2002

(24) Effective date for property rights: 25.10.2007

(30) Priority: 17.01.2001 EP 01100968.5

(46) Publication date: 25.10.2007A61K 31/70
20060101CFI20061601BHUA A61K
47/02 20060101CLI20061601BHUA
A61P 31/22
20060101ALI20061601BHUA

(86) PCT application:
PCT/EP02/00163, 20020110

(72) Inventor:

Gehlert Ulrike, DE,
Groeger Karsten, DE,
Schmitz Reinhard, DE,
Schrader Karl-Heinz, DE,
Schrader Andreas, DE,
Wihsmann Marc, DE,
Maggi Carlo Alberto, IT,
Manzini Stefano, IT,
Stubinski Bettina, DE

(73) Proprietor:

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

(54) **STABILIZED BRIVUDINE TOPICAL FORMULATION**

(57) Abstract:

The invention relates to pharmacy, in particular to stabilized topical formulation for treatment of infection caused by varicella-zoster mice or herpesvirus type I. The formulation contains brivudine and one or more metal-oxides pigments and pharmaceutically acceptable excipients. There is also disclosed the use of metal-oxides pigments as photodegradation

stabilizers in topical compositions containing brivudine.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 17, 25.10.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **80 673** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2003076388, 10.01.2002

(24) Дата набуття чинності: 25.10.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 17.01.2001 EP 01100968.5

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 25.10.2007A61K 31/70
20060101CFI20061601BNUA A61K
47/02 20060101CLI20061601BNUA
A61P 31/22
20060101ALI20061601BNUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/EP02/00163, 20020110

(72) Винахідник(и):

Гелерт Ульріке, DE,
Грегер Карстен, DE,
Шмітц Райнгард, DE,
Шрадер Карл-Гайнц, DE,
Шрадер Андреас, DE,
Вісманн Марк, DE,
Маджі Карло Альберто, IT,
Мандзіні Стефано, IT,
Штубінскі Беттіна, DE

(73) Власник(и):

БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, DE,
МЕНАРІНІ РІЧЕРКЕ С.П.А., IT

(54) СТАБІЛІЗОВАНА КОМПОЗИЦІЯ БРИВУДИНУ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Винахід належить до фармації, зокрема до
стабілізованої композиції для місцевого
застосування при лікуванні інфекції, викликаній
вірусом вітряної віспи або вірусом герпесу типу
I. Композиція містить бривудин та один або більше

пігментів з оксидів металів і фармацевтично
прийнятні ексципієнти. Винахід також стосується
застосування пігментів з оксидів металів як
фотостабілізаторів у композиції, що містить
бривудин.

Опис винаходу

Представлений винахід стосується стабілізованих фармацевтичних композицій, що містять антивірусний бривудин, та їх місцевого застосування при лікуванні інфекцій вірусом герпесу. Інфекції вірусом герпесу у людини можуть бути викликаними відмінними вірусами герпесу, найчастіше вірусом герпесу та вірусом вітряної віспи. Існує також багато вірусів герпесу тварин.

Вірус герпесу типу 1 викликає слизо-шкіряні інфекції ротової порожнини, які можуть призводити до латентної стійкості вірусу та повторювальних епізодів губного герпесу (лихоманки). Хоча більшість епізодів губного герпесу є негострими, вони часто викликають фізіологічний дистрес, а також фізичний дискомфорт та можуть спотворювати у суворих випадках. Оскільки губний герпес також дає ризик передачі, існує необхідність ефективного антивірусного лікування цього захворювання.

Існує ряд антивірусних засобів, як-то ацикловір, фамцикловір, пенцикловір, бривудин тощо, які активні при лікуванні інфекцій вірусами герпесу людини. При наявності локалізованих виявлень вірусної інфекції місцеве застосування при лікуванні може бути переважним.

Найбільш активні антивірусні засоби, тобто ацикловір, пенцикловір, фамцикловір, бривудин тощо, усі виявляють подібні хімічні характеристики; фактично їх структури подібні тим пуриновим та піримідиновим основам, які складають нуклеїнові кислоти. Антивірусна активність цих нуклеозидних аналогів базується на інгібуванні синтезу вірусної ДНК. Вони фосфорилуються в інфікованій клітині кодованими вірусом ферментами та вони вставляються у вірусну ДНК як "фальшиві блоки" або інгібують вірусну ДНК безпосередньо.

Бривудин, (Е)-5-(2-бромвініл)-2'-дезоксіуридин, є потужним антивірусним засобом для лікування від інфекції вірусом вітряної віспи (VZV) та вірусом герпесу типу 1 (HSV-1). Його ефективність *in vitro* проти VZV є кращою відносно ацикловіру та пенцикловіру [значення IK_{50} для 13 клінічних штамів VZV: 0,001мкг/мл (бривудин), 0,2мкг/мл (ацикловір), та 0,91мкг/мл (пенцикловір)] [Andrei G., Snoeck R., Reymen D. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect.; 14; 318-319; 1995].

Далі, бривудин є потужним інгібітором реплікації HSV-1 з кращою ефективністю *in vitro* у порівнянні з ацикловіром та пенцикловіром: у панелі 23 клінічних штамів HSV-1, бривудин був майже удвічі ефективнішим за ацикловір [значення IK_{50} : 0,52мкг/мл (бривудин) проти 0,92мкг/мл (ацикловір)] [Andrei G., Snoeck R., Goubau P. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect.; 11; 143-151; 1992]. У двох подібних дослідженнях у панелі 20 клінічних ізолятів пенцикловір показав значення IK_{50} 0,6 мкг/мл та 0,8 мкг/мл [Weinberg A., Bate B.J., Masters H.B. Antimicrob. Agents Chemother.; 36; 2037-2038; 1992].

Ранішні дослідження переважно на лабораторних штамів HSV-1 показали навіть нижчі значення IK_{50} для бривудину між 0,004мкг/мл та 0,2мкг/мл (залежно від вірусного штаму та клітинної системи) [De Clercq E., Descamps J., Verhelst G., J. Infect. Dis.; 141; 563-574; 1980; De Clercq E., Antimicrob. Agents Chemother.; 21; 661-663; 1982].

Кілька патентів показують, як отримувати фармацевтичну композицію, що містить антивірусний засіб:

[GB 1523865] описує кілька прикладів фармацевтичних композицій, корисних для застосування ацикловіру відмінними шляхами застосування: пероральним, парентеральним, очним шляхом або шляхом місцевого застосування;

[EP44543] стосується, зокрема, нашкірного шляху застосування та описує кілька композицій ацикловіру, придатних для нанесення на шкіру як водних кремів або, зокрема, емульсій масло/вода;

[EP948332] розкриває фармацевтичні композиції, придатні для застосування з використанням аплікатору для місцевого застосування, що містять ацикловір поодинокі або з вітаміном, для лікування губного герпесу;

[EP809498] розкриває фармацевтичні композиції, що містять антивірусний засіб, в якості якого є ацикловір або бривудин, у асоціації з антизапальним глюкокортикоидом;

[DE3706421] розкриває фармацевтичні композиції для місцевого застосування при лікуванні вірусу герпесу, що містять 5-етил-2'-дезоксіуридин та сечовину;

[EP72137] стосується, зокрема, похідних 3-метил-5-галогенвініл-дезоксисечовини при лікуванні герпесу або вітряної віспи;

[EP104066, EP95292, EP95294] розкривають похідні 2-дезоксіуридин для місцевого застосування та системного лікування вірусів;

[GB1601020] вперше заявляє бривудин, його синтез та його використання при лікуванні герпесу відмінними шляхами.

Ні в якому разі інформація, доступна з відомих фармацевтичних композицій, не є корисною для отримання стабільної фармацевтичної композиції, що містить бривудин, для місцевого застосування.

Бривудин, фактично, виявився особливо нестабільним в умовах, звичайно використовуваних для препаратів для місцевого застосування. У цих умовах бривудин, як було виявлено, піддається екстенсивному фоторозкладанню, яке зменшує концентрацію активного компоненту, зменшуючи кінцеву дію лікування та зумовлюючи значне локальне подразнення, що може призвести до відміни використовуваної фармацевтичної композиції. Розкладання бривудину досліджували згідно зі вказівками ICH [International Conference on Harmonization) CPMP/ICH/279/95]. Неупаковані зразки бривудину, які не містили жодного стабілізатору, опромінювали протягом 9,6 годин при інтенсивності 49,5Вт/м² (доза: 475Вт-година/м²). Вміст бривудину зменшується приблизно від 100% до 70% після опромінювання. У той же час зразки виявляють збільшення відомих та невідомих забруднень приблизно до 30%.

Придатний фото-стабілізатор на додаток до попередження розкладання активної речовини, повинен

виявляти важливі характеристики, типу відсутності токсичності у межах використовуваних концентрацій, відсутності небажаної біологічної активності, низької вартості, фізико-хімічні властивості, придатні для промислової обробки, відсутність хімічної взаємодії з іншими інгредієнтами композиції.

Багато фото-стабілізаторів показали неефективність при стабілізації препарату бривудину для місцевого застосування. Крім того, відомості від композицій антивірусних засобів, подібних до бривудину, не дають допомоги при розв'язанні проблеми фоторозкладання бривудину у фармацевтичних композиціях для місцевого застосування.

Несподівано виявлено, що цю проблему можна розв'язати, використовуючи придатні кількості пігментів типу оксидів металів.

Дослідження фото-стабілізації проводили, інкапсулюючи активний інгредієнт у комплекси з циклодекстрином (наприклад, комплекси з А-, В- та Г-циклодекстринами) або додаючи різні стабілізатори. Використовували відомі фото-стабілізатори типу антиоксидантів (наприклад, пропілгалат, альфа-ліпонова кислот), хімічні УФ-фільтри (наприклад, октилтриазон) та пігментів (діоксид титану, оксид цинку, жовтий оксид феруму).

Ефективність фото-стабілізації досліджували визначенням вмісту бривудину після 2 годин опромінювання УФ-лампю (доза 1 MED [мінімальна еритемна доза, 24,8Вт-годин/м², UVA-світло]. UVA-світло спрямовували безпосередньо на крем без попереднього пакування. Вищий вміст незміненого бривудину після опромінювання, краща фото-стабільність.

Без фото-стабілізатору вміст бривудину зменшувався після опромінювання до приблизно 40% від початкової концентрації (100% відповідають масовій частці бривудину у досліджуваній композиції 5%\ інкапсуляція бривудину у комплекси з циклодекстрином, додавання антиоксидантів (пропілгалат, масова частка, 0,2%) або хімічний УФ-фільтр (октилтриазон, масова частка 5%) дали вміст бривудину між 30% та 60% від початкової концентрації. Кращі результати могли б бути несподівано отримані з пігментами, як-то діоксид титану, оксид феруму або оксид цинку. Діоксид титану при масовій частці 20% призвів до кінцевого вмісту бривудину приблизно 85%. жовтий пігмент з оксиду феруму при масовій частці 20% також дав приблизно 85% вмісту бривудину.

З цих результатів можна зробити висновок, що фото-стабілізатори з оксиду металу є значно ефективнішим при попередженні фоторозкладання бривудину.

Відповідно, об'єктом винаходу є композиції бривудину для місцевого застосування, стабілізовані від фото-розкладання пігментами з оксидів металів. Прикладами придатних оксидів металів є діоксид титану, оксид феруму та оксид цинку. Пігменти діоксид титану та оксид феруму є переважними. Діоксид титану має білий колір, а жовтий оксид феруму дає крем жовтого забарвлення. Оксид феруму може бути успішно використовуваним також як барвник для титано-вмісного білого крему. Такі пігменти можна використовувати поодиноці або у комбінації.

Концентрації пігменту, здатні продукувати фото-стабілізацію, можуть варіювати від 10 до 50% від маси композиції, переважно від 15 до 35%, краще від 20 до 30% за масою. Вміст бривудину звичайно знаходиться в межах від 0,3 до 8%, переважно від 0,5 до 5% за масою.

Тест хоріоалантоїсної оболонки на курячих яйцях (тест HET/CAM) здійснювали для визначення подразнення можливими композиціями з комерційним діоксидом титану (25 % за масою). Тест проводили через 2 години опромінювання УФ-лампю при 5 MED (124Вт-годин/м², UVA-світло). UVA-світло спрямовували безпосередньо на крем без попередньої упаковки. У цих тестах на прийнятність крем без пігменту виявлено як "помірно подразнювальний", а крем, що містить пігмент, виявлено як "слабко подразнювальний", результати несподівано продемонстрували, що діоксид титану не тільки збільшує фото-стабільність, але також зменшує здатність до подразнення.

Згідно з винаходом, переважні композиції для місцевого застосування мають форму кремів масло/вода або вода/масло, ліпогелю, гідрогелю або губної помади.

Взагалі, фармацевтичні композиції, що містять бривудин, для місцевого застосування можна отримувати згідно з відомими способами, наприклад, як описано у [Remington's Pharmaceutical Science, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA (1985)]. Наприклад, крем масло/вода можна отримувати наступними трьома етапами, які включають емульсифікацію, додавання пігменту, та додавання активного інгредієнту.

Приклади:

Приклад 1: крем масло/вода:

Інгредієнт	Кількість [г] на 100 г
Бривудин	1
Діоксид титану	25
Оксид алюмінію	1,6
Оксид силіцію	0,1
Гліцерин	0,4
Симетикон	0,5
Парафінове масло, напіврідке	5
Пропіленгліколь	15
Білий вазелін	9
Поліоксіетилен-моностеарат	2
Цетостеариловий спирт	1,5
Лимонна кислота 20%	0,6

4-Метилгідроксибензоат	0,15
Хлорид бензалконію	0,2
Полідиметилсилоксан	0,2
Очищена вода	до 100
Сума	100

Експіциєнти, утворюючи масляну фазу (парафінове масло, напіврідке, поліокси-етиленмоностеарат, цетостеариловий спирт, білий вазелін, полідиметилсилоксан, симетикон), плавлять при температурі між 75°C та 80°C. Гідрофільну основу крему (лимонна кислота 20%, очищена вода, пропіленгліколь [часткова кількість], хлорид бензалконію, 4-метилгідроксибензоат) гріють окремо до температури між 75°C та 80°C. Обидві фази поєднують у попередньо нагрітому контейнері фармацевтичного гомогенізатора. Суміш далі перемішують та гомогенізують при температурі між 75°C та 80°C та при низькому тиску. Далі додають до основи крему експіциєнти - діоксид титану, оксид алюмінію, гліцерин та оксид силіцію. Цю суміш перемішують та гомогенізують при температурі між 75°C та 80°C та низькому тиску. Далі крем охолоджують до кімнатної температури при перемішуванні та низькому тиску.

Бривудин диспергують у пропіленгліколі (залишкову кількість). Цю дисперсію додають до крему. Суміш перемішують та гомогенізують при температурі між 20°C та 30°C та при низькому тиску.

Крем зберігають захищеним від світла у закритих контейнерах до наступної обробки.

Приклад 2: композиція губної помади:

Інгредієнт	Кількість [г] на 100 г
Бривудин	5
Діоксид титану	20
Гліцеринмоностеарат	10
Естер гліцерину та жирної кислоти C10-C18	20
Пропіленгліколь	15
Тригліцерид каприлової кислоти Тригліцерид капринової кислоти	15
Білий віск	4
Естер дигліцерину -та- каприлової, капринової, ізостеариг, адипінової кислот	11
Сума	100

Приклад 3: ліпогель

Інгредієнт	Кількість [г] на 100 г
Бривудин	5
Парафін рідкий	34
Ізопропілміристат	25
Оксид силіцію	625
Моноолеат сорбіту	3
Діоксид титану	16,25
Оксид алюмінію	5,125
Оксид феруму жовтий	2,1
Оксид феруму червоний	0,6
Оксид феруму чорний	0,3
Гліцерин	2,375
Сума	100

Приклад 4: емульсія вода/масло:

Інгредієнт	Кількість [г] на 100 г
Бривудин	0,5
Оксид цинку	10
Діоксид титану	10
Парафін напіврідкий	15
Пропіленгліколь	8
Білий вазелін	6
Ланолін	5
Моноолеат сорбіту	* 3
Білий віск	1,5
Стеарат цинку	1,0
Стеарат магнію	1,0
4-Метилгідроксибензоат	0,15
Хлорид бензалконію	0,2

Пропіл палат	0,02
Лимонна кислота 20 %	0,6
Очищена вода	до 100
Сума	100

Приклад 5: пдрогель:

Інгредієнт	Кількість [г] на 100 г
Бривудин	5
Діоксид титану	21,25
Оксид алюмінію	125
Оксид силіцію	0,125
Гліцерин	2,375
Оксид феруму жовтий	3,25
Оксид феруму червоний	125
Оксид феруму чорний	0,5
Пропіленгліколь	20
Парафін напіврідкий	5
Ізопропілміристат	5
Цетиловий спирт	3
Поліоксіетилен-моностеарат	0,8
Гідроксіетилцелюлоза	0,3
Лимонна кислота	за потребою
Очищена вода	до 100
Сума	100

Приклад 6: емульсія вода/масло:

Інгредієнт	Кількість [г] на 100 г
Бривудин	5
Діоксид титану	22,5
Парафін напіврідкий	15
Пропіленгліколь	10,5
Білий вазелін	6
Ланолін	5
Моноолеат сорбіту	3
Білий віск	1,5
Стеарат цинку	1
Стеарат магнію	1
4-Метилгідроксибензоат	0,15
Хлорид бензалконію	0,2
Пропілгалат	0,02
Очищена вода	до 100
Сума	100

Приклад 7: гідрогель:

Інгредієнт	Кількість [г] на 100 г
Бривудин	1
Діоксид титану	27
Пропіленгліколь	15
Парафін напіврідкий	5
Ізопропілміристат	5
Цетиловий спирт	3
Поліоксіетилен-моностеарат	0,8
Пдроксіетил целюлоза	0,3
4-Метилпдроксибензоат	0,15
Хлорид бензалконію	0,2
Лимонна кислота	за потребою
Очищена вода	до 100
Сума	100

Приклад 8: ліпогель:

U A 8 0 6 7 3 C 2

U A 8 0 6 7 3 C 2

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Інгредієнт	Кількість [г] на 100 г
Бривудин	2
Оксид феруму жовтий	0,75
Оксид феруму червоний	0,15
Оксид феруму чорний	0,1
Ізопропілпіририлат	24
Діоксид титану	15
Парафін напіврідкий	15
Пропіленгліколь	15
Білий вазелін	12
Оксид цинку	5
Оксид силіцію	5
Сорбіт-триолеат	3
Білий віск	3
Сума	100

Приклад 9: крем масло/вода:

Інгредієнт	Кількість [г] на 100 г
Бривудин	5
Оксид цинку	10
Діоксид титану	10
Оксид алюмінію	0,6
Оксид силіцію	0,032
Гліцерин	0,1
Оксид феруму жовтий	2,6
Оксид феруму червоний	1
Оксид феруму чорний	0,4
Пропіленгліколь	20
Білий вазелін	10
Парафінове масло напіврідке	6
Поліоксіетилен-моностеарат	3
Цетостеариловий спирт	2
Лимонна кислота 20 %	0,6
Полідиметилсилоксан	0,5
Очищена вода	до 100
Сума	100

Приклад 10: крем масло/вода:

Інгредієнт	Кількість [г] на 100 г
Бривудин	2
Діоксид титану	21,27
Оксид алюмінію	1,38
Оксид силіцію	0,07
Гліцерин	0,28
Оксид феруму жовтий	1,4
Оксид феруму червоний	0,4
Оксид феруму чорний	0,2
Пропіленгліколь	20
Білий вазелін	9
Парафінове масло, напіврідке	5
Поліоксіетилен-моностеарат	3
Цетостеариловий спирт	2
Лимонна кислота 20 %	0,8
Полідиметилсилоксан	0,3
Очищена вода	до 100
Сума	100

Експієнти, що утворюють масляну фазу (парафінове масло, напіврідке, поліокси-етиленмоностеарат, цетостеариловий спирт, білий вазелін, полідиметилсилоксан) плавлять при температурі між 75 °C та 80°C. Гідрофільну основу крему (лимонна кислота 20 %, очищена вода, пропіленгліколь [часткова кількість]) гріють

окремо до температури між 75°C та 80°C. Обидві фази поєднують у попередньо нагрітому контейнері фармацевтичного гомогенізатора. Суміш далі перемішують та гомогенізують при температурі між 75°C та 80°C при низькому тиску. Далі додають до основи крему ексципієнти - діоксид титану, оксид феруму жовтий, оксид феруму чорний, оксид феруму червоний, оксид алюмінію, гліцерин та оксид силіцію. Цю суміш перемішують та гомогенізують при температурі між 75°C та 80°C та низькому тиску. Далі крем охолоджують до кімнатної температури при перемішуванні та низькому тиску.

Бривудин диспергують у пропіленгліколі (залишкову кількість). Цю дисперсію додають до крему. Суміш перемішують та гомогенізують при температурі між 20°C та 30°C та при низькому тиску.

Крем зберігають захищеним від світла у закритих контейнерах до наступної обробки.

Формула винаходу

1. Стабілізована фармацевтична композиція для місцевого застосування при лікуванні інфекції, викликаной вірусом вітряної віспи або вірусом герпесу типу I, що містить бривудин ((E)-5-(2-бромвініл)-2'-дезоксіуридин) як активний компонент та один або більше пігментів з оксидів металів при масовій частці від 10 % до 50 %, разом з фармацевтично прийнятними ексципієнтами.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, де масова частка оксиду металу складає від 15 % до 35 %.

3. Фармацевтична композиція за п. 2, де вказана масова частка складає від 20 % до 30 %.

4. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де пігмент вибрано з групи, що складається з діоксиду титану, оксиду феруму, оксиду цинку.

5. Фармацевтична композиція за п. 4, де оксид феруму є жовтим, червоним або чорним.

6. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 4-5, де пігментом є діоксид титану або жовтий оксид феруму.

7. Фармацевтична композиція за будь-яким попереднім пунктом, що містить бривудин з масовою часткою 0,3-8 %.

8. Фармацевтична композиція за п. 7, що містить бривудин з масовою часткою 0,5-5 %.

9. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка має форму крему, губної помади, ліпогелю, гідрогелю (масло/вода або вода/масло).

10. Фармацевтична композиція за п. 9, яка вибрана з групи, що складається з:

i) крему масло/вода, що містить бривудин 1 %, діоксид титану 25 %, оксид алюмінію 1,6 %, оксид силіцію 0,1 %, гліцерин 0,4 %, симетикон 0,5 %, стеаринову кислоту 1,9 %, пропіленгліколь 15 %, білий вазелін 9 %, поліоксіетиленмоностеарат 2 %, цетостеариловий спирт 1,5 %, лимонну кислоту (20 %) 0,6 %, 4-метилгідроксибензоат 0,15 %, хлорид бензалконію 0,2 %, полідиметилсилоксан 0,2 %, воду до 100 %;

ii) композиції губної помади, що містить бривудин 5 %, діоксид титану 20 %, моностеарат гліцерину 10 %, естер гліцерину та жирної кислоти C₁₀-C₁₈ 20 %, пропіленгліколь 15 %, тригліцерид каприлової кислоти, тригліцерид капринової кислоти 15 %, білий віск 4 %, естер дигліцерину та каприлової, капринової, ізостеаринової або адипінової кислоти 11 %;

iii) ліпогелю, що містить бривудин 5 %, парафін рідкий 34 %, ізопропілміристат 25 %, оксид силіцію 6,25 %, моноолеат сорбіту 3 %, діоксид титану 16,25 %, оксид алюмінію 5,125 %, оксид феруму жовтий 2,1 %, оксид феруму червоний 0,6 %, оксид феруму чорний 0,3 %, гліцерин 2,375 %;

iv) емульсії вода/масло, що містить бривудин 0,5 %, оксид цинку 10 %, діоксид титану 10 %, парафін напіврідкий 15 %, пропіленгліколь 8 %, білий вазелін 6 %, ланолін 5 %, моноолеат сорбіту 3 %, білий віск 1,5 %, стеарат цинку 1,0 %, стеарат магнію 1,0 %, 4-метилгідроксибензоат 0,15 %, хлорид бензалконію 0,2 %, пропілгалат 0,02 %, лимонну кислоту (20 %) 0,6 %, воду до 100 %;

v) гідрогелю, що містить бривудин 5 %, діоксид титану 21,25 %, оксид алюмінію 1,25 %, оксид силіцію 0,125 %, гліцерин 2,375 %, оксид феруму жовтий 3,25 %, оксид феруму червоний 1,25 %, оксид феруму чорний 0,5 %, пропіленгліколь 20 %, парафін напіврідкий 5 %, ізопропілміристат 5 %, цетиловий спирт 3 %, поліоксіетиленмоностеарат 0,8 %, гідроксіетилцелюлозу 0,3 %, лимонну кислоту за потребою, воду до 100 %;

vi) емульсії вода/масло, що містить бривудин 5 %, діоксид титану 22,5 %, парафін напіврідкий 15 %, пропіленгліколь 10,5 %, білий вазелін 6 %, ланолін 5 %, моноолеат сорбіту 3 %, білий віск 1,5 %, стеарат цинку 1 %, стеарат магнію 1 %, 4-метилгідроксибензоат 0,15 %, хлорид бензалконію 0,2 %, пропілгалат 0,02 %, воду до 100 %;

vii) гідрогелю, що містить бривудин 1 %, діоксид титану 27 %, пропіленгліколь 15 %, парафін напіврідкий 5 %, ізопропілміристат 5 %, цетиловий спирт 3 %, поліоксіетиленмоностеарат 0,8 %, гідроксіетилцелюлозу 0,3 %, 4-метилгідроксибензоат 0,15 %, хлорид бензалконію 0,2 %, лимонну кислоту за потребою, воду до 100 %;

viii) ліпогелю, що містить бривудин 2 %, оксид феруму жовтий 0,75 %, оксид феруму червоний 0,15 %, оксид феруму чорний 0,1 %, ізопропілміристат 24 %, діоксид титану 15 %, парафін напіврідкий 15 %, пропіленгліколь 15 %, білий вазелін 12 %, оксид цинку 5 %, оксид силіцію 5 %, триолеат сорбіту 3 %, білий віск 3 %;

ix) крему масло/вода, що містить бривудин 5 %, оксид цинку 10 %, діоксид титану 10 %, оксид алюмінію 0,6 %, оксид силіцію 0,032 %, гліцерин 0,1 %, оксид феруму жовтий 2,6 %, оксид феруму червоний 1 %, оксид феруму чорний 0,4 %, пропіленгліколь 20 %, білий вазелін 10 %, парафінове масло напіврідке 6 %, поліоксіетиленмоностеарат 3 %, цетостеариловий спирт 2 %, лимонну кислоту (20 %) 0,6 %, полідиметилсилоксан 0,5 %, воду до 100 %;

x) крему масло/вода, що містить бривудин 2 %, діоксид титану 21,27 %, оксид алюмінію 1,38 %, оксид силіцію 0,07 %, гліцерин 0,28 %, оксид феруму жовтий 1,4 %, оксид феруму червоний 0,4 %, оксид феруму

чорний 0,2 %, пропіленгліколь 20 %, білий вазелін 9 %, парафінове масло напіврідке 5 %, поліоксіетиленмоностеарат 3 %, цетостеариловий спирт 2 %, лимонну кислоту (20 %) 0,8 %, полідиметилсилоксан 0,3 %, воду до 100 %.

5 11. Застосування пігментів з оксидів металів як фотостабілізаторів у композиції бривудину для місцевого застосування.

12. Застосування за п. 11 одного або більше пігментів, вибраних з групи, що складається з діоксиду титану, оксиду заліза, оксиду цинку.

10 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 17, 25.10.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

U A 8 0 6 7 3 C 2

U A 8 0 6 7 3 C 2