

(19)



VALSTYBINIS PATENTŲ BIURAS

(10) LT 3056 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: 3056

(51) Int.Cl.⁵: A61K 9/107,
A61K 31/52,
C07D 473/18

(21) Paraiškos numeris: IP959

(22) Paraiškos padavimo data: 1993 09 09

(41) Paraiškos paskelbimo data: 1994 05 15

(45) Patento paskelbimo data: 1994 10 25

(31,32,33) Prioritetas: 1113/92, 1992 09 09, DK

(72) Išradėjas:

Knud Erik Gebhard-Hansen, DK
Soeren Bols Pedersen, DK
Karen Bjoernsdottir, DK
Bodil Gyllembourg Lissau, DK
Boerge Ingvar Frisch Alhede, DK

(73) Patento savininkas:

A/S GEA FARMACEUTISK FABRIK, Holger Danskes Vej 89, DK-2000 Frederiksberg, DK

(74) Patentinis patikėtinis:

Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Priešvirusinė farmacinė aliejaus vandenyje emulsija, turinti 9-[(2-hidroksietoksi)metil]guanino (acikloviro) arba jo druskos ar esterio

(57) Referatas:

Priešvirusinė farmacinė aliejaus vandenyje emulsija, turinti 9-[(2-hidroksietoksi)metil]guanino (acikloviro) arba jo druskos ar esterio kaip aktyvaus ingrediento tolydinėje vandens fazėje, be minėto aktyvaus ingrediento ir disperguotos aliejaus fazės turinčioje su vandentū besimaišančio organinio tirpiklio, kurioje polihidroksiliai alkoholiai gali sudaryti sudėtinę dalį. Emulsijoje yra nuo 1 iki 10 svorio % acikloviro arba jo druskos ar esterio, nuo 20 iki 50 svorio % organinio tirpiklio, turinčio nuo 5 iki 50 svorio % glicerolio formalio ir nuo 0 iki 29 svorio % polihidroksilio alkoholio, ir nuo 20 iki 40 svorio % vandens, kur minėti procentai skaičiuojami nuo bendro kompozicijos svorio. Propilenglikolis gali būti naudojamas kaip polihidroksilis alkoholis, ir emulsija gali būti kaip kremas, kur aliejaus fazė turi balto vazelino, skysto parafino (parafino aliejaus), gliceromonostearato ir stearino rūgšties.

Šis išradimas skirtas priešvirusinei farmacinei aliejaus vandenyje emulsijai, turinčiai 9-[(2-hidroksietoksimetil] guanino (acikloviro) arba jo druskos ar esterio kaip aktyvaus ingrediento tolydinėje vandens fazėje, be minėto aktyvaus ingrediento ir disperguotos aliejaus fazės turinčioje su vandeniu besimaišančio organinio tirpiklio, kurioje polihidroksiliai alkoholiai gali sudaryti sudėtinę dalį.

10

GB patentas Nr. 1.523.865 atskleidžia, kad acikloviras ir farmaciškai priimtinos jo druskos ar esteriai pasižymi priešvirusiniu veikimu prieš įvairias DNR ir RNR virusų klases tiek laboratorinėm sąlygom, tiek organizme. Ypač šis junginys veikia prieš herpes simplex virusą, kuris sukelia herpinį keratitą triušiams, herpinį encefalitą pelėms ir odos pūslelinę (herpes) jūros kiaulytėms.

15

20

Akcikloviras blogai tirpsta vandenyje ir beveik visai netirpsta hidrofobinių tirpiklių sistemose, dėl ko sunku pagaminti lokales priemones, turinčias ištirpinto acikloviro koncentraciją, įgalinančią pasiekti visišką efektą. Tuo būdu sunku gauti optimalų minėto junginio išsiskverbimą į odą.

25

Be pakankamos farmaciškai aktyvaus junginio koncentracijos, kuri, be kitų dalykų, priklauso nuo pakankamo aktyvaus junginio tirpumo greičio parinktame tirpiklyje, svarbu, kad priemonės, turinčios aktyvų junginį, būtų stabilios ir tuo būdu neprarastų savo aktyvumo, jas laikant ilgą laiką, arba spalvos, arba per daug neerzintų odos ar gleivinės, jas panaudojus.

30

35

Minėto GB patento 26 pavyzdys skirtas aliejaus vandenyje kremui, kuriame yra 5 svorio % acikloviro ir 5 svorio % propileno glikolio. Šiame pavyzdyje

propileno glikolio funkcija yra minkštinantis veikimas, t.y. jis yra kaip hidroskopinis ingredientas, kuris pagerina kosmetinį poveikį, naudojant kremą, ir toliau riboja dehidrataciją laikant. Testai su gyvuliais, naudojant šį kremą ir kitą vandeninį B.P. (British Pharmacopoeia) kremą, kuriame yra acikloviro, neparodė ypač greito išgijimo, gal būt, dėl nepakankamo ištirpinto aktyvaus ingrediento kiekio ir dėl to prasto acikloviro išsiskverbimo į odą.

Dėl lipidinės odos paviršiaus ir ypač raginio slėksnio prigimties ilgą laiką buvo galvojama, jog tam, kad būtų pasiektas geras išsiskverbimas į odą, aktyvus ingredientas emulsijoje turėtų būti patalpintas aliejaus fazėje taip, kad jis galėtų pasklisti lipidinėse odos komponentėse.

Tačiau buvo atrasta, jog tam, kad būtų gautas optimalus acikloviro atpalaidavimas iš lokaliųjų priemonių, išorinė fazė ir, tuo būdu, aliejaus vandenyje emulsijos vandens fazė turėtų turėti maksimalią tirpaus vaisto koncentraciją. Ir taip, DK patentas No. 149.191 atskleidžia, kad panaudojant polihidroksilio alkoholio koncentraciją, didesnę negu 5 svorio %, kuri žinoma iš GB patento, t.y. mažiausiai 50 tūrio % vandens fazės, galima gauti didesnę tirpaus acikloviro koncentraciją ir, tuo būdu, padidintą emulsinės priemonės aktyvumą ir efektyvumą.

Lokalinės acikloviro priemonės, turinčios tokia padidintą polihidroksilio alkoholio kaip bendro tirpiklio koncentraciją vandens fazėje, kaip buvo rasta, turi atitinkamą stabilumą ir nėra per daug erzinančios odą arba gleivinę. Palyginus su anksčiau žinomomis priemonėmis, kuriose yra 5 svorio % acikloviro ir tik 5 svorio % propileno glikolio, priemonės, žinomos iš DK patento No. 149, 191

išiskverbia į odą efektyviai ir didesne acikloviro koncentracija, dėl ko gaunamas greitesnis turimos infekcijos išgyjimas. Šie pranašumai gaunami, kai priemonėje yra nuo 1 iki 10 svorio % acikloviro arba jo druskos ar eterio, nuo 30 iki 50 svorio % polihidroksilio alkoholio ir nuo 20 iki 40 svorio % vandens, ir šie procentai paskaičiuoti nuo bendro priemonės svorio.

10 Dabar netikėtai buvo surasta, kad iš esmės padidinta išstirpinto acikloviro koncentracija ir tuo būdu, padidintas acikloviro išiskverbimas į odą gali būti gautas, panaudojant nagrinėjamo tipo aliejaus vandenyje emulsiją, naudojant glicerolio formalį kaip organinį
15 tirpiklį tolygiai vandens fazėje vietoj polihidroksilio alkoholio arba pakeičiant dalį polihidroksilio alkoholio glicerolio formalium, ir priešvirusinę farmacinę aliejaus vandenyje emulsiją pagal šį išradimą skiriasi tuo, kad ji susideda iš nuo 1 iki 10 svorio %
20 acikloviro arba jo druskos ar esterio, nuo 20 iki 50 svorio % organinio tirpiklio, turinčio nuo 5 iki 50 svorio % glicerolio, formalio, nuo 0 iki 29 svorio % polihidroksilio alkoholio ir nuo 20 iki 40 svorio % vandens, kur minėti procentai paskaičiuoti nuo bendro
25 priemonės svorio.

Buvo rasta, kad emulsija pagal šį išradimą iš esmės padidina aktyvaus ingrediento, acikloviro, išiskverbimą į odą, ir šis padidintas efektas yra dėl glicerolio formalio panaudojimo emulsijoje kaip organinio
30 tirpiklio arba kaip svarbios jos sudėtinės dalies.

Padidintas acikloviro tirpumas, gautas panaudojant glicerolio formalį vietoj propileno glikolio arba kaip
35 pakaitalą propileno glikolio turinio daliai aliejaus vandenyje emulsijoje, turinčioje vandenyje besimaišanti tirpiklį, matyti iš tokių tirpumo testų.

Acikloviro tirpumas glicerolio formalio/vandens
mišiniuose ir glicerolio formalio/propileno glikolio/
vandens mišiniuose

- 5 I glicerolio formalio/vandens mišinius ir glicerolio
formalio/propileno glikolio/vandens mišinius gausiai
pridedama acikloviro kambario temperatūroje, ir tada
mišiniai yra maišomi 2 valandas bei filtruojami. Po
atitinkamo atskiedimo su 0,1 N NaOH tirpalai yra
10 spektrometriškai matuojami, esant 260 nm prieš 0,1 N
NaOH, 0,01% acikloviro tirpalas 0,1 N NaOH yra
naudojamas kaip standartas.

I Lentelė

15

Acikloviro tirpumas glicerolio formalio ir vandens
tirpaluose

Glicerolio formalio procentinis tūris vandenyje	Acikloviro tirpumas mg/ml
0	1.17
10	1.63
25	2.64
50	4.37
60	4.67
75	4.15
90	2.97
100	3.27

- 20 Iš I Lentelės matyti, kad acikloviras netikėtai yra
tirpesnis glicerolio formalio ir vandens mišiniuose
negu atitinkamai glicerolio formalyje ir vandenyje ir
kad maksimalus tirpumas gaunamas, esant apytikriai 60
tūrio % glicerolio ir 40 tūrio % vandens.

25

II lentelė

Acikloviro tirpumas glicerolio formalio, propileno glikolio ir vandens mišiniuose

Glicerolio formalis/propileno Acikloviro tirpumas mg/ml
glikolis/vanduo g/g/ml

0/40/20	3.44
11/29/20	4.71
20/20/20	4.60
30/10/20	5.20
40/0/20	5.73

5

Iš II lentelės matyti, kad acikloviro tirpumas didėja, kai propileno glikolis yra pakeičiamas glicerolio formalio glicerolio formalio, propileno glikolio ir vandens mišiniuose.

10

Isiskverbimo į odą testai

Daug isiskverbimo į odą testų buvo atlikta laboratorinėmis sąlygomis su žmogaus oda, kad būtų parodytas padidintas isiskverbimas, naudojant aliejaus vandenyje emulsijas pagal šį išradimą, palyginant su isiskverbimu, gautu naudojant emulsines priemones, žinomas iš DK patento No/149.191.

15

20

Kremo pavidalo emulsinių priemonių su įvairiais mišiniais tyrimui buvo panaudotos taip vadinamos Franz difuzijos ląstelės, turinčios stiklines kameras, apsuptas vandens apvalkalu. Odos gabalėliai (iš plastinių chirurginių operacijų) fiksuojami ant kamerų viršaus raginiu sluoksniu į viršų, ir kameros pripildomos fiziologinio skysčio (surenkančio skysčio). Tiriamas kremas užtepamas ant odos, ir tinkamais laiko intervalais surenkančio skysčio pavyzdžiai imami aktyvios medžiagos analizei. Kad būtų minimizuotas

25

30

svyravimas tarp individualių odos gabalėlių skiriamųjų

savybių, prieš pradedant atliekami kiekvieno vandens gabalėlio vandens pralaidumo matavimai. Tie odos gabalėliai, kurie rodo per didelius ar per mažus dydžius, yra atmetami. Kadangi galimi intra-individualūs svyravimai, svarbu suderinti odos gabalėlius taip, kad lyginami kremai būtų taikomi to paties donoro odos gabalėliams ir iš tos pačios vietos odos. Dėl inter-individualių svyravimų rezultatai iš skirtingų testų nevisada gali būti tiesiogiai palyginami.

Visi kremai, naudoti išsiskverbimo į odą testams, turėjo 5 svorio % acikloviro su tokiu propileno glikolio-glicerolio formalio santykiu:

	Procentinis glicerolio formalio svoris	Procentinis propileno glikolio svoris	Vandens procen- tinis svoris
1*	40	0	21.32
2*	30	0	31.18
3*	20	20	21.32
4*	11	29	21.32
5*	0	40	21.20
6**	0	40	30.00
7***	0	40	

*: Kremai iš esmės tos pačios sudėties, bet glicerolio formalio/propileno glikolio kremas Nr. 2 turėjo papildomai apie 10 svorio % vandens, visuose penkiuose kremuose buvo apytikriai 61 svorio % vandens fazės.

** : Sudėtis pagal DK patentą No. 149.191.

***: Zovirax® kremas.

Tiksliai šių septynių kremų sudėtis matyti iš III Lentelės.

[illegible]

Su minėtais septyniais kremais buvo atlikti tokie trys testai:

5 1. Kremas Nr. 4 buvo palygintas su kremu Nr. 7, acikloviro kiekį, ištirpusį surenkančiame skystyje, nustatant po atitinkamai 24, 48, 72, 96, 120, 144 ir 168 valandų po kremo panaudojimo odos gabalėliui.

10 2. Kremai Nr. 1, Nr. 3 ir Nr. 4 buvo palyginti, acikloviro kiekį, ištirpusį surenkančiame skystyje, nustatant atitinkamai po 24, 48, 72 ir 96 valandų po kremo pritaikymo odos gabalėliui.

15 3. Kremai Nr. 1, Nr. 2 ir Nr. 5 buvo palyginti su kremu Nr. 6, acikloviro kiekį, ištirpusį surenkančiame skystyje, matuojant atitinkamai po 24, 48, 72 ir 96 valandų po kremo panaudojimo odos gabalėliui.

Trumpas brėžinių aprašymas

20 Gauti testų rezultatai yra parodyti brėžiniuose, kuriuose

25 1 brėž. rodo sukaupimą iš kremo Nr. 4 ir kremo Nr. 7 surenkančiuose skysčiuose acikloviro kiekį per septynias dienas ir rezultatų pasiskirstymą.

30 2 ir 4 brėž. rodo sukaupimą iš kremų Nr. 1, 3 ir 4 surenkančiuose skysčiuose acikloviro kiekį per keturias dienas, 4 brėž. pateiktas rezultatų pasiskirstymas (N=5 arba 4)

35 3 ir 5 brėž. rodo sukaupimą iš kremų Nr. 1, 2, 5 ir 6 surenkančiuose skysčiuose acikloviro kiekį per keturias dienas, 5 brėž. pateiktas rezultatų pasiskirstymas (N=8).

Geriausias išradimo įgyvendinimo būdas

Iš 1 brėž. matyt, kad Zovirax® kremui dydžiai yra atitinkamai mažesni, negu kremui, turinčiam 11 svorio % glicerolio formalio ir 29 svorio % propileno glikolio. Daugiafaktorinė variacinė analizė rodo, kad skirtumai yra patikimi visiems matavimams (p yra mažiau už 0.05 1, 4, 5, 6 ir 7 dieną; p yra mažiau už 0.01 2 ir 3 dieną).

10

Tuo būdu, 1 testas rodo, kad naudojant kremą Nr. 4, turintį 11 svorio % glicerolio formalio ir 29 svorio % propileno glikolio, gaunamas geresnis acikloviro išsiskverbimas į odą, todėl kremo Nr. 4 panaudojimas duoda greitesnį efektą, negu Zovirax® kremo panaudojimas, kadangi pakankama acikloviro koncentracija infekcijos vietoje yra gaunama daug greičiau.

20

2 ir 4 brėž. rodo, kad didėjanti nuo 11 svorio % iki 20 svorio % ir 40 svorio % glicerolio formalio koncentracija ir kartu propileno glikolio koncentracijos sumažinimas nuo 29 svorio % iki 20 svorio % ir 0 svorio % sukelia išstirpusio acikloviro koncentracijų padidėjimą ir, tuo būdu, padidintą acikloviro išsiskverbimą į odą. Daugiafaktorinė variacinė analizė (p-dydžiai parodyti 4 brėž.) rodo, kad kremai, turintys atitinkamai 40 svorio % glicerolio formalio/0 svorio % propileno glikolio ir 11 svorio % glicerolio formalio/ 29 svorio % propileno glikolio, patikimai skirtingi pagal išsiskverbimą po 48, 72 ir 96 valandų.

30

3 ir 5 brėž. rodo, kad kremai, turintys arba 40 svorio %, arba 30 svorio % glicerolio formalio visai be propileno glikolio, padidina acikloviro išsiskverbimą, palyginus su kremu, turinčiu 40 svorio % propileno

35

glikolio be glicerolio formalio. Daugiafaktorinė variacinė analizė (p-dydžiai parodyti 5 brėž.) rodo, kad kremas, turintis 40 svorio % glicerolio formalio, žymiai skiriasi nuo kremų, turinčių 40 svorio % propileno glikolio pagal acikloviro išsiskverbimą po 24, 48, 72 ir 96 valandų.

Susumuojant, šie testai rodo, kad glicerolio formalio kaip tirpiklio panaudojimas aliejaus vandenyje emulsijoje acikloviro kremo pavidalu padidina acikloviro išsiskverbimą į odą, lyginant su propileno glikolio panaudojimu.

Šis netikėtas efektas turi didelę reikšmę pūslelinės (herpes labialis) gydyme, kur svarbu, kad aktyvus medicininis junginys pasiektų infekcijos vietą greitai ir pakankamu kiekiu.

Naudinguose emulsijos pagal šią išradimą įgyvendinimuose minėta emulsija susideda iš apytikriai 5 svorio % acikloviro arba jo druskos ar esterio ir apytikriai 20 svorio % glicerolio formalio bei apytikriai 20 svorio % polihidriksilio alkoholio arba atitinkamai apytikriai 11 svorio % glicerolio formalio ir apytikriai 29 svorio % polihidroksilio alkoholio bei nuo 20 iki 25 svorio % vandens.

Tinkamesnis polihidroksilis alkoholis yra propileno glikolis.

Emulsija gali naudingai būti kremo pavidalo, kur aliejaus fazėje yra balto vazelino, skysto parafino (parafino aliejaus), glicerolio monostearato ir stearino rūgšties.

Kremas Nr. 4 III Lentelėje pagal šią išradimą buvo tirtas testais su gyvuliais ir tuo būdu palygintas su

Zovirax® kremu, turinčiu 40 svorio % propileno glikolio.

1 testas su gyvuliais

5

Poveikis odos pūslelinės (herpes) virusinei infekcijai jūros kiaulytėse.

10

Virusas HSV-1 buvo iškiepytas į 30 gyvulėlių nugaros odos epidermį, atliekant skiepijimą kiekvienam gyvulėliui šešiose vietose. Po 40 valandų po skiepijimo buvo matyti oedemos ir eritemos skiepijimo vietose, ir buvo atliktas gydymas. Gyvulėliai buvo gydomi dukart per dieną šešias dienas po iškiepijimo su 0.05 ml kremo vienai vietai. Gydymas buvo randomizuotas. Gyvulėlio Nr. 1 gydymas šešiose infekcijos vietose gali būti iliustruotas taip:

15

Placebo kremas ☐ ☐ Acikloviro kremas pagal šį išradimą
Zovirax® kremas ☐ ☐ Placebo kremas
Zovirax® kremas ☐ ☐ Acikloviro kremas pagal šį išradimą

20

Gyvulėlis buvo tikrinamas kasdien, kol infekcijos žaizdos visai išgijo (20 dienų), ir žaizdos buvo įvertinamos pagal jų vystymosi stadiją ir regresiją, naudojant laisvą skalę nuo 0 iki 3.

25

Testo pabaigoje buvo įvertintas kiekvieno gydymo efektas kaip:

- 1) Dienų iki išgijimo skaičius;
- 2) Bendras žaizdų skaičius po 20 dienų.

Rezultatai

Gauti tokie iki išgijimo vienam gydymui skaičiai (geometrinis vidurkis):

Gydymās	Dienos	Variacijos koeficientas
Acikloviro kremas pagal išradimą	6.9	0.38
Zovirax® kremas	8.5	0.31
Placebo kremas	10.5	0.21

5

Buvo rastas statistiškai patikimas skirtumas tarp trijų gydymų ($p < 0.00001$). Vietose, gydytose acikloviro kremu pagal šį išradimą, žaizdų regresija buvo greitesnė už tų vietų, kurios buvo gydytos su Zovirax® kremu, o vietos, gydytos su placebo kremu, gijo lėčiausiai.

10

Buvo gauti tokie bendri žaizdų po 20 dienų skaičiai (vidutiniai dydžiai):

Gydymas	Bendras skaičius	95 % ribinis patikimumas
Acikloviro kremas pagal išradimą	7.1	6.09 iki 8.12
Zovirax® kremas	9.0	8.02 iki 10.0
Placebo kremas	16.3	15.29 iki 17.25

15

Buvo statistiškai patikimas skirtumas ($p < 0.0001$) tarp trijų kremų, taikytų gydymui. Acikloviro kremas davė mažiausią žaizdų skaičių, didesnis buvo Zovirax® kremu gydytų žaizdų skaičius, dar didesnis-placebo kremu gydytų žaizdų skaičius.

20

Išvada pagal kremų poveikio odos pūslelinės infekcijai jūros kiaulytėse tyrimo rezultatus yra tokia, kad tyrimai aiškiai pademonstravo acikloviro kremų poveikį odos pūslelinėms infekcijoms jūros kiaulytėse. Palyginant su aukščiau pateiktais isiskverbimo į odą

25

testų laboratorinėmis sąlygomis rezultatais, tyrimai toliau parodė ryšį tarp testų laboratorinėmis sąlygomis su žmogaus oda rezultatų ir testų gyvam organizme su jūros kiaulytėmis rezultatų, ir acikloviro kremas pagal šį išradimą parodė geresnį išsiskverbimą į odą laboratorinėmis sąlygomis ir geresnį gydymo efektą organizme, lyginant su Zovirax® kremu.

2 testas su gyvuliais

10

Keturiolikos dienų bendro odos suerzinimo triušiuose tyrimas

15

Šeši triušiai buvo gydomi 14 dienų su acikloviro kremu, Zovirax® kremu ir 2 % karbamido kremu, tepant ant nuskustos nugaros. Gydymo dozė buvo 0.05 ml vienai gydomai vietai per dieną. Odos eritema buvo vertinama laisvai kartą per dieną pagal toliau pateiktą vertinimo sistemą. Odos storis taip pat buvo matuojamas kasdien su storio matuokliu.

20

Eritemos susidarymas ir žaizdų pasidengimas pluta	Dydis
Eritemos nėra	0
Labai silpna eritema (vos jaučiama)	1
Aiškiai išreikšta eritema	2
Nuo vidutinės iki sunkios eritemos	3
Sunki eritema (buroko raudonumas) iki plutos susidarymo (gilūs pažeidimai)	4

Nesant eritemai įvertinimas buvo lygus 1.

Rezultatai

25

Bendras indeksas vienam gydymui buvo paskaičiuotas, atsižvelgiant į eritemą. Didžiausias gautas indeksas buvo 40. Rezultatai matyti iš IV lentelės.

Žvynuota oda buvo stebima trimis atvejais vietose, gydytose su Zovirax® kremu.

- 5 Gydytas Zovirax® kremu davė žymiai didesnę odos suerzinimo indeksą, lyginant su gydymu acikloviro kremu pagal šią išradimą ir 2 % karbamido kremu ($p=0.0002$).

- 10 Buvo paskaičiuotas odos suerzinimo indeksas pagal odos storio pasikeitimą (svarbiausias matas skysčio sukaupimui). Iš šio matavimo negalima buvo numatyti maksimalaus gaunamo indekso. Rezultatai yra pateikti IV lentelėje. Nebuvo rasta patikimų skirtumų pagal odos storio pasikeitimus ($p>0.05$).

15 IV Lentelė

Odos suerzinimo indeksas pagal eritemą ir odos storio pasikeitimą

Preparatas	Eritema	Odos storio pasikeitimas
5 % Acikloviro kremas pagal šią išradimą	15.0	0.148
5% Zovirax® kremas	23.2	0.198
2% Karbamido kremas	12.5	0.157

- 20 Odos suerzinimo, naudojant aukščiau minėtus acikloviro turinčius kremus, tyrimai rodo, kad kremas pagal šią išradimą yra žymiai mažiau erzinantis triušių odą, palyginus su Zovirax® kremu. Tačiau abu kremai veikia aiškiai matomą odos eritemą, kaip daro cituotas
- 25 karbamido kremas, ir karbamido kremas paprastai naudojamas suminkštinimui. Aukščiausias įvertinimas eritemai buvo 3, kuris atitinka susirgimą nuo vidutinės iki stiprios eritemos. Kadangi triušių oda yra maždaug 4 kartus pralaidesnė už žmogaus odą, bet kitais
- 30 atžvilgiais lygintina su padengta žmogaus odą, stiprūs odos pasikeitimai nėra linkę atsirasti pas žmogų.

Acikloviro kremas pagal šį išradimą gali būti paruoštas paprastai, ištirpinant medžiagas (konservantus), priskirtas I grupei V lentelėje, išvalytame vandenyje (II), šildant iki 80°C, po ko primaišomas organinis tirpiklis, kuriame yra glicerolio formalio ir, gal būt, propileno glikolio bei trietanolamino (III). Tada acikloviras (V) yra išsklaidomas mišinyje, ir temperatūra nustatoma tarp 57°C ir 63°C. Medžiagos, priskirtos IV grupei, yra sulydomos ir sumaišomos minėtoje temperatūroje, po ko atliekamas emulgavimas, kad būtų gauta stabili aliejaus vandenyje emulsija. Baigta emulsija yra atšaldoma iki kambario temperatūros, pastoviai maišant.

V Lentelė

Kremo svorinė sudėtis

Acikloviras	5	5	5	5	V
Baltas vazelinas	12.65	12.65	12.65	15	
Skystas parafinas (parafino aliejus)	11.4	11.4	11.4	6	
Cetomakrogolis 1.000				1.8	IV
Cetostearilo alkoholis				7.2	
Glicerolio monostearatas	5.25	5.25	5.25		
Stearino rūgštis	2.75	2.75	2.75		
Trietanolaminas	1.4	1.4	1.4		
Propileno glikolis	29	20	0		III
Glicerolio formalis	11	20	40	40	
Išvalytas vanduo	21.32	21.32	21.32	24.77	II
Meth.-p.hidroksibenzoatas	0.15	0.15	0.15	0.15	I
Prop.-p.hidroksibenzoatas	0.08	0.08	0.08	0.08	
	100.0g	100.0 g	100.0g	100.0g	

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Priešvirusinė farmacinė aliejaus vandenyje emulsija, turinti 9-[(2-hidroksietoksi)metil] guanino (acikloviro) arba jo druskos ar esterio kaip aktyvaus ingrediento tolydinėje vandens fazėje, be minėto aktyvaus ingrediento ir disperguotos aliejaus fazės turinčioje su vandeniu besimaišančio organinio tirpiklio, kurioje polihidroksiliai alkoholiai gali sudaryti sudėtinę dalį, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad emulsijoje yra nuo 1 iki 10 svorio % acikloviro arba jo druskos ar esterio, nuo 20 iki 50 svorio % glicerolio formalio ir nuo 0 iki 29 svorio % polihidroksilio alkoholio bei nuo 20 iki 40 svorio % vandens, kur minėti procentai skaičiuojami nuo bendro priemonės svorio.
2. Emulsija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra nuo 2 iki 5 svorio % acikloviro arba jo druskos ar esterio, nuo 30 iki 45 svorio % tirpiklio ir nuo 15 iki 35 svorio % vandens.
3. Emulsija pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra apytikriai 5 svorio % acikloviro arba jo druskos ar esterio, apytikriai 40 svorio % glicerolio formalio ir nuo 15 iki 30 svorio % vandens.
4. Emulsija pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra apytikriai 5 svorio % acikloviro arba jo druskos ar esterio, apytikriai 20 svorio % glicerolio formalio, apytikriai 20 svorio % polihidroksilio alkoholio ir nuo 20 iki 25 svorio % vandens.
5. Emulsija pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra apytikriai 5 svorio % acikloviro arba jo druskos ar esterio, apytikriai 11 svorio %

glicerolio formalio, apytikriai 29 svorio % polihidroksilio alkoholio ir nuo 20 iki 25 svorio % vandens.

5 6. Emulsija pagal bet kuri iš prieš einančių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad polihidroksilis alkoholis yra propileno glikolis.

10 7. Emulsija pagal bet kuri iš prieš einančių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra kaip kremas, kur aliejaus fazė turi balto vazelino, skysto parafino (parafino aliejaus), gliceromonostearato ir stearino rūgšties.