



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **90911** (13) **C2**
(51) **МПК (2009)**
A61K 31/7072 (2006.01)
A61K 47/32
A61P 27/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФОТОСТАБІЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ БРИВУДИН, ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕТИЧНОГО КЕРАТИТУ

1

(21) a200802782
(22) 27.09.2006
(24) 10.06.2010
(86) PCT/EP2006/009383, 27.09.2006
(31) 10 2005 046 769.5
(32) 29.09.2005
(33) DE
(46) 10.06.2010, Бюл.№ 11, 2010 р.
(72) ВІСМАНН МАРК, DE, ШМІТ РЕЙНХАРД, DE
(73) БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, DE
(56) WO 03/051375 A, 26.06.2003
JOHNE C ET AL: "Herstellung und Analytik von Brivudin-Augentropfen 0,1%" KRANKENHAUSPHARMAZIE, DEUTSCHER APOTHEKER VERLAG, STUTTGART, DE, vol. 23, no. 4, 2002, page 174
MAUDGAL P C ET AL: "Comparative evaluation of BVDU ((E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine) in the treatment of experimental herpes simplex keratitis in rabbits" BULLETIN DE LA SOCIETE BELGE D'OPHTALMOLOGIE, BRUXELLES, BE, vol. 186, 1979, pages 109-118
MAUDGAL P C ET AL: "Bromovinyldeoxyuridine treatment of herpetic keratitis clinically resistant to other antiviral agents" CURRENT EYE RESEARCH, IRL PRESS, OXFORD, GB, vol. 10 Suppl, 1991, pages 193-199
DE CLERCQ ERIK: "(E)5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine (BVDU)" MEDICINAL RESEARCH REVIEWS, vol. 25, no. 1, January 2005 (2005-01), pages 1-20
(57) 1. Офтальмологічна композиція, яка містить як активний інгредієнт від 0,05 до 0,3 мас. % бривудину та плівкотвірний засіб для запобігання де-струкції бривудину, де зазначений плівкотвірний засіб вибраний з групи: полівінілпіролідон (PVP), полівініловий спирт (PVA) та поліакрилат (PA).
2. Композиція за п. 1, в якій кількість плівкотвірного засобу знаходиться у межах від 0,5 до 10 мас. %.

2

3. Композиція за п. 2, в якій вказана кількість знаходиться у межах від 1 до 5 мас. %.
4. Композиція за п. 1, яка крім того містить консервант у кількості до 2 мас. %.
5. Композиція за п. 4, в якій вказана кількість знаходиться у межах від 0,01 до 1,5 мас. %.
6. Композиція за п. 1, яка крім того містить антиоксидант у кількості від 0,001 до 12 мас. %.
7. Композиція за п. 6, в якій вказана кількість складає від 0,001 до 0,1 мас. %.
8. Композиція за п. 1, яка має форму крапель, розчину, гелю, мазі для очей.
9. Композиція за п. 8, яка упакована в однодозову або багатовдозову тару.
10. Композиція за п. 1, яка містить 0,1-0,3 мас. % бривудину; 1-7 мас.% плівкотвірного засобу; 0-2 мас. % консервантів; 0-2 % буфера; 0-0,9 % NaCl; 0-4 % 0,1 N NaOH для отримання рН у межах від 5,5 до 6,5; 0-25 % сурфактанта; 0-0,003 % антиоксиданту; 0,01-0,05 % Натрій-ЕДТА; до 100 % води.
11. Комбінований препарат, який містить композицію для очей за пп. 1-10 та стероїдні або нестероїдні антизапальні ліки для одночасного, послідовного або окремого застосування у лікуванні хвороб очей.
12. Комбінований препарат за п. 11, де стероїдом є преднізолон ацетат або флуорметолон, а нестероїдними антизапальними ліками є флурбіпрофен.
13. Застосування композиції для очей за будь-яким з пп. 1-10 для отримання медикаменту для лікування епітеліального кератиту від вірусу простого герпесу, стромального кератиту від вірусу простого герпесу, ускладнення очей від оперізувального герпесу.
14. Застосування плівкотвірного засобу, вибраного з групи: полівінілпіролідони (PVP), полівініловий спирт (PVA), поліакрилати (PA), для отримання композиції для очей, яка містить як активний інгредієнт бривудин.

(13) **C2**
(11) **90911**
(19) **UA**

Цей винахід стосується фармацевтичних композицій, які містять протівірусний бривудин, котрі є корисними для лікування запальних станів очей, особливо стромального кератиту, індукованого вірусом простого герпесу типу 1 (HSV-1) або вірусом вітряної віспи (VZV). Композиції дають фотозахист проти вірусного засобу з чудовою терпимістю та довготривалою доставкою бривудину.

Запальні хвороби очей можуть бути ініційованими вірусною, бактеріальною, грибковою чи паразитичною інфекцією та аутоімунністю. Одним особливо руйнівним видом запального стану очей є кератит, індукований вірусом простого герпесу типу 1 або менш звичайно вірусом простого герпесу типу 2. Запалення рогівки внаслідок вірусу простого герпесу є особливо суворим та може продовжуватися протягом років навіть при лікуванні. Кератит внаслідок вірусу простого герпесу може обмежуватися зовнішнім епітеліальним шаром рогівки (епітеліальний кератит), викликаючи виразки рогівки з можливістю проникнення у глибші структури рогівки (стромальний кератит), котрий може призводити до некрозу рогівки (некротичний стромальний кератит). Загальним наслідком є васкуляризація та рубцювання рогівки. Ускладнення очей від оперізувального герпесу, викликані вірусом вітряної віспи (VZV), можуть охоплювати неспецифічний кон'юнктивіт, дендритну форму епітеліального або стромального кератиту, переднього кератоувеїту, ретинальної геморагії або ретиніту та можуть також вражати зоровий нерв.

Зараз індукований вірусом простого герпесу епітеліальний кератит лікують протівірусними засобами, у той час як стромальний кератит від вірусу простого герпесу лікують місцево застосовуваними кортикостероїдами з протівірусним покриттям [Дивись, наприклад, Wilhelmus, K.R. et al., *Ophthalmology*. 101:1883, 1994]. Однак, кортикостероїдна терапія може пролонгувати та можливо погіршувати хвороб, а також додавати інші ефекти, як-то посилення вірусної реплікації, катаракти, глаукоми, танення рогівки, вторинної інфекції та залежності від кортикостероїдів. [Дивись Liesegang, T.J., *Mayo Clin. Proc.* 63:1092, 1988].

Фармацевтичні композиції, які містять протівірусний засіб, як-то ацикловір, для місцевого лікування очей, є описаними у кількох патентах:

CN1342651 [CAplus AN: 2003:394238] описує отримання, серед іншого, крапель для очей, що містять ганцикловір-натрій дигідрат.

RU2158591 [CAplus, AN: 2002:13230] описує лікування герпетичних хвороб очей, зокрема, герпетичного кератиту, 0,1г ацикловіру у 10мл розчину лакрису.

У WO2000004884 місцевого лікування герпетичного кератиту було досягнуто з лосьйоном, що містить ацикловір та аденозин.

JP10287552 [CAplus, AN 1998:693384] описує краплі для очей з суспензією ацикловіру.

WO96/24367 стосується фармацевтичної композиції для лікування інфекцій вірусом простого герпесу, що містять сполуку четвертинного амонію як перший компонент.

Протівірусним засобом, котрий, як вважають, є дуже перспективним, навіть у лікуванні герпетичного кератиту, є бривудин, (Е)-5-(2-бромвініл)-2'-деоксиуридин. Його *in vitro* ефективність проти VZV є набагато кращою, ніж ацикловіру та пенцикловіру [середня IK_{50} у 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].

Крім того, бривудин є потужним інгібітором реплікації вірусу простого герпесу типу 1 з чудовою ефективністю *in vitro* у порівнянні з ацикловіром та пенцикловіром: у групі 23 клінічних штамів вірусу простого герпесу типу 1 бривудин показав себе як майже удвічі ефективніший за ацикловір [середня IK_{50} : 0,52мкг/мл (бривудин) у порівнянні з 0,92мкг/мл (ацикловір)] [Andrei G., Snoeck R., Goubau P. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect.*; 11; 143-151; 1992]. У двох подібних аналізах у групі 20 клінічних ізолятів пенцикловір показав середню IK_{50} 0,6мкг/мл та 0,8мкг/мл [Weinberg A., Bate B.J., Masters H.B. *Antimicrob. Agents Chemother.*; 36; 2037-2038; 1992].

Попередні дослідження, переважно лабораторних штамів вірусу простого герпесу типу 1, демонструють навіть нижчу IK_{50} 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].

Застосування бривудину для лікування вірусних хвороб очей було описано у кількох тваринних та клінічних тестах, наприклад, *Antiviral Research* (1984 oct) 4(5) 281-291; *Current eye Research*. 1991 10 suppl, 193-9, але жодної комерційної фармацевтичної композиції для очей для місцевого застосування на ринку нема, підказуючи, що деякі проблеми ще треба розв'язати.

Бривудин, фактично, виявлений як особливо нестабільний в умовах, звичайно застосовуваних для місцевих препаратів. У цих умовах бривудин, як було виявлено, піддається екстенсивному фоторозкладанню, котре зменшує концентрацію активного компонента, знижуючи віддалений ефект лікування та обумовлюючи значне локальне подразнення, що може бути результатом застосування фармацевтичної композиції.

Оскільки перспективних ліків для лікування герпетичного кератиту ще нема (винятком є ацикловір, але він є токсичним для епітелію) короткотермінові композиції бривудину застосовують у вибраних лікарнях (дивись *Krankenhauspharmazie* 2002, 23, 174), але також ці композиції бривудину характеризуються швидкою втратою активності внаслідок розкладання активного засобу.

У WO02/056913 описані місцеві фармацевтичні композиції (не для очей), що містять бривудин: протівірусний засіб тут було стабілізовано високим процентом пігменту з оксиду металу, переважно TiO_2 .

Коли пігменти застосовують у фармацевтичних композиціях вони є звичайно частиною води в

олії (W/O) - суспензії або, винятково, кашки олії у воді (O/W); у цих системи пігменти є твердими.

Оскільки фотозахист бривудину потребує кількості пігменту не менше, ніж 20% в'язкості композиції є дуже високою. Зважаючи на те, що хворобливі очі є набагато більш чутливими до зовнішнього впливу, застосування до очей цього типу композицій викликати біль.

Повністю подібним шляхом, WO03051375 описує інші місцеві композиції, де активну сполуку, бривудин, було стабілізовано проти фоторозкладання УФ-фільтром, зокрема вибраним з групи похідних о-гідрокси-бензофенон.

Винайдені розчини не є придатними для композиції для очей, оскільки хімічні УФ-фільтри розчиняються у композиції. У цій формі ці речовини, як очікують, є подразниками очей. Хворобливі очі є помітно більш чутливими та помітний захисний ефект сонцезахисних кремів можна спостерігати при концентраціях вище, ніж 5%. Тому застосування розчинених сонцезахисних кремів слід уникати.

Несподівано виявлено, що очна композиція, яка містить плівкотвірні засоби, вибрані з полівінілпіролідонів (PVP), полівінілового спирту (PVA) та поліакрилатів (PA) попереджують фоторозкладання бривудину, даючи у той же час чудову терпимість та довготривалу локальну доставку ліків.

Зокрема, спостерігали, що плівкотвірні засоби згідно з винаходом гарантують ступінь збереження бривудину більше, ніж 85% (дивись таблицю 1), після опромінення 8,9Дж/см², на відміну від інших загусників, охоплюючи альгінати, канканова камедь, карагенін, гуміарабік, гуарову смолу, похідні целюлози та агаровий гель (найкращий спостережений результат був 70% збереження бривудину після опромінення).

Композиції на основі плівкотвірних засобів є звичайно застосовуваними як штучні слюзоточиві краплі. Вони затвердженими, оскільки десятиріччями не було опубліковано жодних загальних або спеціальних шкідливих впливів. У додаткових дослідженнях, проведених нами для дослідження впливу бривудину на терпимість до ліків, не спостерігали жодного погіршення фармацевтичних властивостей. Ці дослідження також показали, що бривудин залишається протягом більше, ніж 2 годин у регіоні очей без системного поглинання у кров.

Винахід тому розв'язує проблему забезпечення продукту для очей на основі бривудину, який характеризується низьким вмістом активної речовини та помітно збільшеною стабільністю проти індукованого світлом розкладання у порівнянні з відомими композиціями (без стабілізатору). На додаток до активної речовини, композиція може містити наповнювачі, ад'юванти, носії, солюбілізатори та особливо консерванти.

Згідно з кращим втіленням фармацевтична композиція для очей містить:

0,05 - 2мас.% бривудину, 0,5-10мас.% плівкотвірних засобів, 0 до 2,0мас.% консерванту та залишковий вміст аж до 100мас.% фармацевтично прийнятних наповнювачів, ад'ювантів, носіїв, солюбілізаторів.

Згідно з особливо кращим втіленням винаходу, композиція для очей містить, окрім активного компоненту, плівкотвірний засіб, вибраний з групи: полівінілпіролідон, полівінілацетат та поліакрилати, консервант, вибраний з групи: хлоргексидин, хлорбутанол та борна кислота, антиоксидант, вибраний з групи: бутилований гідрокситолуол (BHT), естери галової кислоти, естери аскорбінової кислоти та естери а-токоферолу. Інші придатні наповнювачі охоплюють приправи, буфери, сурфактанти та співрозчинники.

Вміст бривудину може бути у межах від 0,05 до 2%, переважно від 0,05 до 1%, більш переважно від 0,05 до 0,3 мас.% композиції.

Кількість плівкотвірного засобу переважно складає від 0,5 до 10%, більш переважно від 1 до 5мас.% композиції.

Кількість консервантів, якщо вони є, переважно складає аж до 2%, більш переважно від 0,01 до 1,5мас.% композиції.

Кількість антиоксидантів, якщо вони є, переважно складає від 0,001 до 1%, більш переважно від 0,001 до 0,1мас.% композиції.

Композиції цього винаходу можуть містити наступні носії/засоби підсилення та ад'юванти, як-то вода, моновалентні спирти, як-то етанол, барвники, загусники, пластифікатори, сурфактанти, поліолі, естери, електроліти, гелетвірні засоби, полярні та неполярні оливи, полімери, кополімери, емульгатори, стабілізатори емульсії.

На додаток, для поліпшення доставки активного компонента можуть бути застосовуваними ліпосоми.

Наступні ад'юванти та активні речовини можуть бути представленими, охоплюючи, наприклад, вітамін А або похідні вітаміну-А; вітамін Е або похідні вітаміну-Е; складні вітаміни, забарвлені або незабарвлені екстракти рослин.

Препарат винаходу може бути у формі крапель, розчинів, гелів або мазей, упакованих в одиничнодозову чи багатодозову тару.

Типовий препарат для очей згідно із заявленим винаходом містить (мас.%):

бривудину	0,1-0,3
плівкотвірного засобу	1-7
одного або більше консервантів	0-2
буфера	0-2
NaCl	0-0,9
0,1н NaOH (до pH від 5,5 до 6,5)	0-4
сурфактанту	0-25
антиоксиданту	0-0,003
Натрій-ЕДТА	0,01-0,05
води	до 100мас.

Виготовлення проводять в асептичному призначенні у стерильних умовах. Композицію отримують, застосовуючи добре відомі способи (змішування, перемішування, гомогенізування, фільтрування) та добре відомі пристрої (гомогенізатори, наприклад, Ultra Turrax, Silverson або подібні пристрої, стерильні фільтри) - дивись, наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, та US Pharmacopeia та Voigt, Rudolf, Pharmazeutische Technologie fur Studium und Beruf, 7th revised edition, Berlin (1993).

Композиції для очей, які містять бривудин, можуть бути застосовуваними для лікування кількох патологій очей, зокрема епітеліального кератиту від вірусу простого герпесу, стромального кератиту від вірусу простого герпесу, ускладнення очей від оперізувального герпесу.

Ефективна кількість активного інгредієнту може варіювати залежно від факторів, як-то стан, що лікують, прогресування хвороби, загальні стани здоров'я пацієнта, форми, шляху та дози застосування та суворості побічних ефектів. Як застосовано тут, вираз "терапевтично ефективна доза" означає дозу, достатню для поліпшення симптому або ознаки запалення очей. Прийнятні дози можуть бути легко визначеними, застосовуючи способи, відомі у рівні техніки.

У прийнятних випадках композиція згідно з винаходом може бути застосовуваною для комбінованої терапії. Переважно, комбінований препарат повинен містити бривудин та активний інгредієнт, вибраний зі стероїдів, особливо преднізолон ацетат та флуорметолон, та нестероїдні антизапальні засоби, як-то флурбіпрофен, для одночасного, послідовного або окремого застосування.

Винахід далі ілюстровано наступними необхідними прикладами.

Приклади

Якщо не вказане інше, класи або групи сполук, згаданих в описі патенту та прикладах, повинні бути такими:

Полівінілпіролідони: сполуки, відомі під назвами 1-Етеніл-2-піролідон гомополімер та PVP та під товарним знаком Колідин (BASF), є. г. Колідин 12 (молекулярна мас приблизно 2,000-3,000), Колідин 17 (молекулярна мас приблизно 7,000-11,000), Колідин 25 (молекулярна мас приблизно 28,000-34,000) та (Колідин 30 (молекулярна мас приблизно 44,000-54,000), Колідин 90 (молекулярна мас приблизно 1,000,000-1,500,000); усі якості відповідні фармацевтичній фармакопеї, дивись Ph.Eur. 01/2005:0685.

Полівінілові спирти: сполуки, відомі під назвами Етенол гомополімер, PVA та під товарним знаком, наприклад, Kolliccoat® Protect (BASF);, наприклад, PVA 72000 або PVA 145000; усі застосовувані якості відповідають фармацевтичній фармакопеї, дивись Ph.Eur. 01/2005:1961.

Поліакрилати: сполуки, відомі під назвами поліакрилова кислота та під товарним знаком, наприклад, Carborol 934P, 941, 971, 940 та 980 або Carborol ETD 2001, 2020 та 2050, Noveon AA-1; застосовувані якості відповідають фармацевтичній фармакопеї, Ph.Eur. (дивись 01/2005:1299).

Полоксамери: синтетичні блок-кополімери етиленоксиду та пропіленоксиду. У принципі усі полоксамери, описані у European Pharmacopoeia (P 124, 188, 237, 338 та 407), можуть бути застосовуваними. Наступні типи були виявлені як придатні, зокрема: Полоксамер 407 (середня молекулярна маса: 9840-14600) та Полоксамер 188 (середня молекулярна маса: 7680-9510), дивись Ph.Eur. 01/2005:1464.

Приклад 1

Наступну композицію крапель для очей було отримано в асептичних умовах змішуванням інг-

редієнтів при температурі 20°C протягом 2 годин, та тоді додаванням спершу активної сполуки, а далі консерванту при помірному перемішуванні. У кінці розчин фільтрують в асептичних умовах через фільтр 0,2мкм. Первинною упаковкою є, наприклад, стерильні склянки для багаторазового дозування:

Бривудин	0,1%
Колідин 25	2%
Борна кислота	1,5%
Хлоргексидин ацетат	0,03%
0,1н NaOH	до pH=6,5
Натрій-ЕДТА	0,01%
Вода за потребою	до 100%

Приклад 2 - Композицію крапель для очей було отримано способом, подібним прикладу 1:

Бривудин	0,1%
Povidone K 25	5%
NaCl	0,7%
Хлорбутанол	0,5%
0,1н NaOH	до pH=5,5
Натрій-ЕДТА	0,01%
Пропілгалат	0,002%
Вода за потребою	до 100%

Приклад 3 - Композицію крапель для очей було отримано способом, подібним прикладу 1:

Бривудин	0,1%
Полівініловий спирт 72000	0,3%
Борна кислота	1,8%
Хлоргексидин ацетат	0,02%
Хлорбутанол	0,3%
0,1н NaOH	до pH=5,5
Натрій-ЕДТА	0,01%
Бутилований гідрокситолуол	0,001%
Вода за потребою	до 100%

Приклад 4 - Композицію крапель для очей було отримано способом, подібним прикладу 1:

Бривудин	0,1%
Карбомер 980	6%
Борна кислота	1,8%
Хлоргексидин ацетат	0,02%
Хлорбутанол	0,3%
0,1н NaOH	до pH=5,5
Натрій-ЕДТА	0,01%
Вода за потребою	до 100%

Приклад 5 - Композицію крапель для очей було отримано способом, подібним прикладу 1; первинною упаковкою є у цьому випадку (незахищена композиція) тара для одиної дози:

Бривудин	0,1%
Povidone K 25	1,4%
Na ₂ HPO ₄	0,65%
NaH ₂ PO ₄	0,18%
NaCl	0,23%
Натрій-ЕДТА	0,01%
Вода за потребою	до 100%

Приклад 6 - Композицію крапель для очей було отримано способом, подібним прикладу 1:

Бривудин	0,3%
Povidone K 25	2%
Полоксамер 407	10%
Полоксамер 188	15%
Борна кислота	1,5%
Хлоргексидин ацетат	0,03%
0,1н NaOH	до pH=6,5

Натрій-ЕДТА
Вода за потребою

0,01%
до 100%

Приклад 7 - Тест на фотостабільність

Таблиця 1

Приблизний ступінь збереження бривудину у плівкотвірному засобі (PVP), який містить розчин ($25\text{Вт-год/м}^2=8,9\text{Дж/см}^2$ (UVA/VIS) $\approx 67\text{хв.}$)

Час опромінення (хв.)	Збережений бривудин [%]	
	Композиція без плівкотвірного засобу	Композиція, відповідна прикладу 1
0	99,8	101,5
10	96,7	99,8
20	87,9	98
30	77,4	93,5
67	33,4	85,5

Таблиця 1 показує кількість бривудину у композиціях з плівкотвірним засобом та без нього залежно від часу опромінення. Тут можна спостерігати, що після опромінення протягом однієї години тільки 33,4% початкової кількості бривудину є збереженими, якщо нема плівкотвірного засобу.

Однак, можна бачити, що плівкотвірний засіб призводить до значної стабілізації проти індукованого світлом розкладання.

Фототести на стабільність самі проведені, застосовуючи SUNTEST CPS + прилад від компанії Atlas. Застосовувану енергію опромінення показано нижче:

Енергія опромінення (час): $1,3\text{Дж/см}^2$ (10хв.), $2,6\text{Дж/см}^2$ (20хв.), $4,0\text{Дж/см}^2$ (30хв.), $8,9\text{Дж/см}^2$ (67хв.), $26,7\text{Дж/см}^2$ (201хв.)

Довжина хвилі у межах : 320-800нм

Таблиця 2 дає безпосереднє порівняння між деякими типовими композиціями, які містять 2%

плівкотвірного засобу та композицією без плівкотвірного засобу. Одразу після приблизно однієї години захищена композиція містить на 50% більше бривудину, ніж незахищені ліки.

У таблиці 3 показано збереження бривудину у композиції, яка містить альтернативні плівкотвірні засоби: Ці плівкотвірні засоби не виявлені як задовільний розчин для заявленого винаходу.

У кінці таблиця 4 дає результати дослідження внутрішньоочної біозасвоєваності у кролів. Наявність активної речовини у рогівці спостерігали навіть після 6 годин. На відміну, активний засіб не було виявлено у крові.

Результати цього дослідження показують, що композицію слід застосовувати тільки 4-5 разів на добу, та що активний засіб не поглинається системно.

Таблиця 2

Порівняння фотостабільності бривудину у композиціях з плівкотвірним засобом та без нього (PVP)

енергія опромінення [Дж/см ²]	збережений бривудин [%]				
	композиція, відповідна прикладу 1 (PVP, Хлоргексидин) [%]	композиція, відповідна прикладу 2 (PVA, Хлорбутанол, Хлоргексидин) [%]	композиція, відповідна прикладу 6 (PVP, без консервант) [%]	композиція, відповідна прикладу 3 (PA, Хлоргексидин) [%]	композиція, яка не містить плівкотвірного засобу [%]
0 [Дж/см ²]	101,5	100,2	100,4	99	99,8
8,9[Дж/см ²] 67хв. опромінення	85,5	83,8	87,3	83,3	33,4

Таблиця 3

Порівняння фотостабільності бривудину у композиціях, які містять альтернативні плівкотвірні засоби

енергія опромінення [Дж/см ²]	збережений бривудин [%]			
	композиція, яка містить агаровий гель як загусник	композиція, яка містить гідроксипропілцелюлозу	композиція, яка містить натрій альгінат	композиція, яка містить карагенін
0 [Дж/см ²]	100,8	100,3	102,4	101,1
8,9[Дж/см ²] 67хв. опромінення	35,7	70,7	33,8	24,0

Біологічний тест

Таблиця 4

Середня концентрація бривудину (BVDU) у рогівці, у водній рідині та у плазмі крові після нанесення композиції, відповідної прикладу 5

Номер тварини	Час	BVDU у рогівці кроля [нг/рогівку]	BVDU у водній рідині кроля [нг/мл]	BVDU у плазмі крові кроля [нг/0,5 мл]
4	15хв.	36,15	23,35	0
4	30хв.	21,1	30,97	0
4	60хв.	57,57	59,55	0
4	2год	11,99	19,62	0
4	4год	3,81	5,6	0
4	6год	2,69	0	0