

CH 675538 A5



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 675538 A5

⑤ Int. Cl.<sup>5</sup>: A 61 K 31/70  
A 61 K 31/505

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑳ Gesuchsnummer:	2399/88	㉗ Inhaber:	MTA Központi Kémiai Kutató Intézet, Budapest II (HU) BIOGAL Gyógyszergyár, Debrecen (HU)
㉑ Anmeldungsdatum:	22.06.1988	㉘ Erfinder:	Szabolcs, Anna (-Borbas), Dr., Budapest (HU) Otvös, László, Dr., Budapest (HU) Sági, János, Dr., Budapest (HU) Tódos, Helga (-Feuer), Dr., Budapest (HU) Szemző, Attila, Dr., Budapest (HU) Veres, Zsuzsa, Dr., Budapest (HU) Színai, István, Dr., Budapest (HU) Vajda, Miklós, Dr., Budapest (HU) Csernus, István, Debrecen (HU) Marossy, Katalin, Dr., Debrecen (HU) Jancsó, Sándor, Dr., Debrecen (HU) Medgyesi, Éva (-Lukács), Dr., Debrecen (HU) Bácsa, György, Dr., Debrecen (HU)
㉓ Priorität(en):	07.08.1987 HU 3596/87	㉙ Vertreter:	Patentanwälte Schaad, Balass & Partner, Zürich
㉔ Patent erteilt:	15.10.1990		
㉕ Patentschrift veröffentlicht:	15.10.1990		

⑤④ **Äusserlich anwendbares, antivirales, in der Haut akkumulierendes pharmazeutisches Präparat, und Verfahren zur Herstellung desselben.**

⑤⑦ Es werden äusserlich anwendbare, in der Haut akkumulierende pharmazeutische Präparate und Verfahren zur Herstellung derselben beschrieben. Die Präparate bestehen aus 0,02 - 5 Massen-% 5-Isopropyl-2'-β-desoxyuridin im Gemisch mit für die Herstellung von äusserlich anwendbaren pharmazeutischen Präparaten gebräuchlichen Trägersubstanzen, Diluenten und/oder anderen Zusatzstoffen.

Diese pharmazeutischen Präparate eignen sich für die dermatologische Behandlung von durch verschiedene Herpesviren verursachte Läsionen.

## Beschreibung

Die Erfindung bezieht sich auf äusserlich anwendbare, in der Haut akkumulierende pharmazeutische Präparate und Verfahren zur Herstellung derselben.

5 Es ist bekannt, dass die Zahl der Infektionen, die durch Herpes Viren verursacht werden, trotz umfassenden ärztlichen Erziehungsprogrammen und neuen Resultaten in der Chemotherapie, kontinuierlich zunimmt. Aus diesem Grunde besteht ein fortwährend zunehmender Bedarf an antiviralen Präparaten für den internen Gebrauch, wie Tabletten, Injektionen, Infusionslösungen usw. (SaraI, R. et al: N. Eng. J. Med. 305, 63-67 [1981]). Äusserlich verwendbare Präparate werden auch in wachsendem Masse in der Therapie von Herpes-Infektionen benützt.

10 5-Substituierte 2'-Desoxyuridine, die in dem Substituent auch Halogenatome enthalten, wie (E)-5-Chlorvinyl-2'-desoxyuridin, (E)-5-Bromvinyl-2'-desoxyuridin und (E)-5-Jodvinyl-2'-desoxyuridin, sind sehr wirksame Verbindungen gegen Herpesviren (De Clercq, E. und Walker, R. T.: Pharm. Therapy 26, 1 [1984]7). Von den 5-substituierten 2'-Desoxyuridinen, die Halogenatome enthalten, wurde auch 5-Jod-2'-β-desoxyuridin (IDU) als aktive Komponente in zahlreichen antiviralen Präparaten in die medizinische Praxis eingeführt, ungeachtet seiner ungenügenden chemischen Stabilität und der Toxizität seiner Zerfallprodukte (Prusoff, W. H. und Goz, B.: in Sartorelli, A. C. und Jones, D. G.: Antineoplastic and Immunosuppressive Agents, Part II, pp. 272-347, Springer Verlag, New York, 1975).

15 Unter den Pyrimidin-Derivaten wurden auch 5-Alkyl-2'-β-desoxyuridine für antivirale Wirkung untersucht. Bei *in vitro* Bedingungen zeigten diese Verbindungen eine viel niedrigere Wirksamkeit als die Halogenderivate (De Clercq, E. et al.: Curr. Chemother., 324-327 [1978]).

20 E. De Clercq hat die *in vitro* Tests von 5-substituierten 2'-Desoxyuridinen gegen Herpes Simplex Virus Typ 1 (HSV1) folgendermassen ausgeführt (Proc. of the 4th Int. Round Table on Nucleosides, Nucleotides and Their Biological Applications; Antwerpen, 1981): Aus humanen Embryo-Zellen frisch isolierte Fibroblast Zellkulturen wurden mit Herpes Virus HSV-1 (in der Literatur auch als HIL bekannt) infiziert. Durch Verändern der infizierenden Virus-Konzentration wurde die Virus-Dosis bestimmt, die eine cythopathogene Wirkung in 50% der infizierten Kulturen verursachte [TCID<sub>50</sub> (tissue culture infective dose 50%)].

30 Zellkulturen wurden derart infiziert, dass die Virus-Konzentration der TCID<sub>50</sub> entsprach, und zu diesen infizierten Kulturen wurden Konzentrationsreihen der einzelnen 5-substituierten 2'-Desoxyuridine, in der benützten Nährlösung gelöst, zugegeben. (Nährlösung: Minimal Essential Medium Eagle [MEM, GIBCO] with Earles Salts, unter Zugabe von 10% Kalbserum, 10 IU/ml Penicillin und 100 µg/ml Streptomycin, pH Wert: 7.4.) Mit dieser Methode konnte die minimale Hemmkonzentration des Wirkstoffes bestimmt werden, die den TCID<sub>50</sub> Wert des Virenstammes um eine logarithmische Einheit herabsetzte. Die mit dieser Methode erhaltenen Resultate sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1

Getestete Verbindung	Minimale Hemmkonzentration gegen HSV1 (µg/ml)
5-Bromvinyl-2'-desoxyuridin (BVDU)	0,008
5-Äthyl-2'-desoxyuridin (EDU)	0,5
5-Jod-2'-β-desoxyuridin (IDU)	0,13
45 5-Isopropyl-2'-desoxyuridin (IPDU)	4

Die Daten in Tabelle 1 beweisen, dass 5-Isopropyl-2'-β-desoxyuridin der Formel (I) (IPDU) eine um eine Grössenordnung niedrigere Aktivität gegen Herpesviren aufweist, als die anderen 5-Alkyl-2'-β-desoxyuridine, d.h. es ist gegen den Herpes simplex virus *in vitro* praktisch unwirksam. Diese Feststellung ist mit der Behauptung von K. K. Gauri und R. D. Walter (Chemotherapy 18, 269 [1973], nach der 5-Isopropyl-2'-β-desoxyuridin in der Therapie gegen Herpes Virus unbrauchbar ist, in gutem Einklang.

50 Der Zweck der Erfindung war die Bereitsstellung eines für die äusserliche Anwendung geeigneten pharmazeutischen Präparats, das mit höherer Wirksamkeit für die dermatologische Behandlung von durch die verschiedenen Herpes Viren verursachten Läsionen anwendbar ist.

55 Die Erfindung beruht auf der Erkenntnis, dass 5-Isopropyl-2'-β-desoxyuridin in einem geeigneten Träger auf die Haut aufgetragen in der Haut akkumuliert wird und so ausgezeichnete antivirale Eigenschaften zeigt.

60 Tabelle 2 fasst die Resultate von pharmakokinetischen Untersuchungen zusammen. Die Experimente wurden mit <sup>14</sup>C-markiertem 5-Isopropyl-2'-β-desoxyuridin gemacht. Die Resultate zeigen, dass IPDU in geeigneten Kompositionen auf die Haut aufgetragen, in 15 Minuten vollständig aufgenommen wird und dass entgegen den Erwartungen 20-25% der resorbierten Menge des aktiven Bestandteiles in der Haut akkumuliert wird und seine Konzentration über acht Stunden praktisch konstant bleibt.

65

Tabelle 2

Zeit (min.)	Gesamte aufgenommene Radioaktivität angegeben in % der gesamten aufgetra- genen Aktivität	In der Haut gemessene Radioaktivität an- gegeben in % der gesamten aufgetrage- nen Aktivität
15	27,9	9,25
30	30,5	6,60
60	32,9	7,70
120	30,8	6,00
180	26,0	7,25
240	20,7	5,90
480	26,7	5,40

Die Erfindung beruht weiterhin auf der Erkenntnis, dass sich das Akkumulieren des aktiven Bestand-  
teiles in der Haut als sehr selektiv erwiesen hat. Dies bedeutet, dass 75–80% der aufgenommenen Do-  
sis in den Blutkreislauf und in die verschiedenen Organe eintritt, woher es rasch eliminiert wird. In den  
Organen, die in Tabelle 3 aufgezählt sind, fällt die Konzentration von IPDU in 3–6 Stunden unter die  
Nachweisgrenze.

Tabelle 3

Zeit Stunden	Relative Radioaktivität (dpm/mg Organ) / (dpm/mg Haut)					
	Haut	Gehirn	Niere	Leber	Milz	Lunge
0,25	1,00	0,0006	0,01	0,008	0,005	0,008
0,5	1,00	0,0004	0,005	0,010	0,005	0,008
3,0	1,00	0,0001	0,003	0,002	0,002	0,002
6,0	1,00	0,0001	0,001	0,002	0,002	0,002

Die Daten in Tabelle 3 zeigen deutlich, dass die radioaktiv markierte Substanz von den aufgezählten  
Organen hauptsächlich in der Haut akkumuliert wird, d.h. dass die Resorption von IPDU in die Hautge-  
webe selektiv ist.

Die Erfindung beruht letzters auf der Erkenntnis, dass IPDU im Gegensatz zu anderen Pyrimidin-  
Nucleosiden, deren medizinische Anwendung bekannt ist, auffallend stabil gegen solche Nucleosid-spal-  
tenden Enzyme ist, die die Nucleoside unter Bildung der Base und von 2-Desoxyribose-1-phosphat spal-  
ten. Dies wurde sowohl durch enzymatische Reaktionen (siehe Abbildung 1) als auch mit *in vivo* Metabo-  
lismus-Versuchen mit <sup>14</sup>C-markiertem IPDU bewiesen.

Abbildung 1 zeigt die Spaltungsgeschwindigkeit von Thymidin, 5-Äthyl-2'-β-desoxyuridin (EDU) und 5-  
Isopropyl-2'-β-desoxyuridin (IPDU) durch Thymidin-phosphorylase Enzym.

In Abbildung 2 werden die aus dem Urin von Mäusen isolierten Metabolite gezeigt. Die Versuchstiere  
wurden vorher mit 200 mg/kg IPDU (I) i.p. behandelt. Die Abbildung zeigt, dass 80–85% des IPDU (I)  
ungespaltet aus dem Organismus eliminiert wird, während nur 2–5% als 5-Isopropyluracil und 10–15% als  
5-(1-Methyl-2-hydroxyäthyl)-2-desoxyuridin den Körper verlassen.

In unseren Experimenten wurde auch bewiesen, dass 5-Isopropyl-2'-β-desoxyuridin praktisch nicht  
toxisch ist und dass es keine Mutagenität oder teratogene Effekte zeigt. Auch bei Anwendung der viel-  
fachen Menge der therapeutischen Dosis konnten keine Hautlesionen oder allergischen Reaktionen  
nachgewiesen werden. Auf Grund dieser vorteilhaften Eigenschaften kann das 5-Isopropyl-2'-β-  
desoxyuridin als aktiver Bestandteil von antiviralen – hauptsächlich gegen Herpes Virus wirksamen –  
Präparaten für dermatologische Zwecke angewendet werden.

Daher bezieht sich die Erfindung auf äusserlich verwendbare antivirale pharmazeutische Präparate,  
deren wirksamer Bestandteil in der Haut akkumuliert wird. Diese Präparate enthalten 0.02–5 Massen-%  
von 5-Isopropyl-2'-β-desoxyuridin zusammen mit Trägersubstanzen, Diluenten und/oder anderen Zuga-  
ben, die für die Herstellung von äusserlich anwendbaren pharmazeutischen Präparaten gebräuchlich  
sind.

Das antivirale Präparat der Erfindung kann durch Zumischen von 0.02–5 Gewichts-% von 5-Iso-  
propyl-2'-β-desoxyuridin zu Trägersubstanzen, Diluenten und/oder anderen Zusatzstoffen, die für die  
Herstellung von äusserlich anwendbaren pharmazeutischen Präparaten gebräuchlich sind, hergestellt  
werden.

Die erfindungsgemässen pharmazeutischen Präparate können auch als ophthalmologische Präparate  
angewendet werden. In diesem Falle enthalten sie 0,1–1 Gewichts-% 5-Isopropyl-2'-β-desoxyuridin in

Gemisch mit Trägersubstanzen, Diluenten und/oder anderen Zusatzstoffen, die für die Herstellung von äusserlich anwendbaren pharmazeutisch-ophthalmologischen Präparaten gebräuchlich sind.

Die erfindungsgemässen pharmazeutischen Präparate zeigen bemerkenswerte antivirale Wirksamkeit. Sie können in verschiedenen pharmazeutischen Darreichungsformen, wie Salben, Gele, Emulsionen, Suspensionen, Lösungen, Sprays, Pflaster usw., hergestellt werden. Der Gehalt an dem wirksamen Bestandteil wird entsprechend der Behandlung und der Auftragsmethode gewählt. Im allgemeinen können befriedigende Resultate durch Auftragen von 0.3–2 Gewichts-% 5-Isopropyl-2'- $\beta$ -desoxyuridin auf die zu behandelnde Haut erreicht werden.

Für die Herstellung der erfindungsgemässen pharmazeutischen Präparate können als Trägerstoffe in erster Linie Lanolin, Vaseline, Polyäthylenglykol, Glycerin, Wachse, ferner Wasser und organische Lösungsmittel wie Äthanol benützt werden. Vom Typ des Präparates abhängig können auch Stabilisatoren, Emulgatoren, oberflächenaktive Substanzen, Farbstoffe und andere Zusatzstoffe angewendet werden.

Die erfindungsgemässen pharmazeutischen Präparate können zusätzlich zu dem 5-Isopropyl-2'- $\beta$ -desoxyuridin auch andere biologisch aktive Substanzen, z.B. antiphlogistische Stoffe wie Chloramphenicol, Hautberuhigende Mittel wie Azulen, Haut-trocknende Mittel wie Zinkoxyd usw. enthalten.

Die erfindungsgemässen pharmazeutischen Präparate können mit allgemein bekannten pharmakologisch-technischen Verfahren hergestellt werden.

Das 5-Isopropyl-2'- $\beta$ -desoxyuridin ist eine bekannte Verbindung und kann nach Verfahren, die in der Literatur z.B. von Szabolcs, A., Sági, J. und ötvös, L. beschrieben sind [Carbohydrates, Nucleosides and Nucleotides 2, 197–211 (1975); Nucleic Acids Res. 1, 49–52 (1975)], hergestellt werden. Die Verbindung zeigt die folgenden physikalischen Eigenschaften: sie ist ein weisses, kristallines, geruchloses Pulver mit einem leicht bitteren Geschmack. Schmelzpunkt: 181–183°C. Löslichkeit bei Raumtemperatur: in Wasser (7,9 mg/cm<sup>3</sup>), Methanol (25,4 mg/cm<sup>3</sup>) und Äthanol (11 mg/cm<sup>3</sup>) löslich; in Benzol, Chloroform und Diethyläther praktisch unlöslich. Sie kann jahrelang bei Raumtemperatur ohne Zersetzung aufbewahrt werden.

Dünnschichtchromatographie der Substanz auf Si 60 Typ Silikagel-Platten (Merck) in Äthylacetat-Methanol (95:5) ergab einen Rf Wert von 0,43. Das UV Absorptionsmaximum wurde bei 267,4 nm gemessen. Der Extinktionskoeffizient beträgt  $9500 \pm 400$ ;  $n = 50$ .

#### Toxikologie und Untersuchung der Haut-Unschädlichkeit, Akute Toxizität

Die akute Toxizität wurde an Mäusen, Ratten und Kaninchen bestimmt. Die Verbindung wurde 14 Tage lang intraperitoneal verabreicht und es wurden die folgenden LD<sub>50</sub> Werte beobachtet:

Mäuse: 920 mg/kg

Ratten: 820 mg/kg

Kaninchen: 2000 mg/kg

#### 30-tägige Toxizität an Ratten

Den Tieren wurde eine tägliche Dosis von 5–50 mg/kg des Wirkstoffes intraperitoneal verabreicht. Während der Test-Periode (30 Tage) wurden keine Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten (Kontroll-) Tieren beobachtet. Es waren keine Unterschiede in Gewichtszunahme, Futtereinnahme, und es wurden keine Läsionen des Nervensystems und keine Todesfälle beobachtet. Die Resultate der Sektion zeigten keine, toxischen Effekten zuschreibbaren, Veränderungen.

#### 6-wöchige akute und subakute toxikologische Untersuchungen an Kaninchen

Den Tieren wurde eine tägliche Dosis von 3–30 mg/kg des Wirkstoffes intraperitoneal verabreicht. Es wurden keine toxischen Symptome, Körpergewichtsveränderungen oder Todesfälle während der Behandlung (6 Wochen) und in der zusätzlichen 2 Wochen langen Beobachtungsperiode beobachtet. Bei der Sektion wurden keine histologischen Veränderungen gefunden.

#### Bestimmung der mutagenen und carcinogenen Wirkung mit Ames Tests

Diese Untersuchungen wurden mit Mutanten von Salmonella typhimurium Bakterien durchgeführt. Sowohl wässrige Lösungen oder Suspensionen mit Konzentrationen von 0.125–8.0 Massen-% des 5-Isopropyl-2'- $\beta$ -desoxyuridins als auch die feste gepulverte Form des Wirkstoffes wurden bei den Versuchen eingesetzt. Der Diffusion-reversionstest, der Flüssigkeit-reversionstest (Ames, B. N. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 71, 2281 [1973]) und andere Tests mit S<sub>9</sub> Fraktionen (Ames, B. N. et al.: Mutation Res. 31, 347 [1975]) wurden bei diesen Studien angewendet. Es wurden weder mutagene, noch carcinogene Wirkungen gefunden.

Untersuchung von mutagenen, teratogenen und embryotoxischen Effekten unter in vivo Bedingungen

Diese Untersuchungen wurden durch Anwendung der «Mouse Spot Test» von Roussel (Roussel, L. B. und Majos, M. H.: Genetics 42, 161 [1957]; Russel, L. B. et al.: Mutation Res. 86, 355 [1981]) an C57/BL Mäusen durchgeführt. 5-Isopropyl-2'- $\beta$ -desoxyuridin wurde in Konzentrationen von 460 bzw. 230 mg/kg in physiologischer Kochsalzlösung benützt. Bei der Dosis von 230 mg/kg, die das 45fache der therapeutischen Dosis ist, konnten weder teratogene, noch mutagene oder embryotoxische Wirkungen beobachtet werden.

Resorptions-Test

Die Untersuchungen wurden an weissen männlichen CFLP Mäusen mit Körpergewichten von 23–25 g unter Anwendung einer Salbe, die nach Beispiel 1 hergestellt wurde und 0.8%  $^{14}\text{C}$ -markiertes 5-Isopropyl-2'- $\beta$ -desoxyuridin enthielt, durchgeführt. Die Salbe wurde in einer Dosis von 50 mg/Tier angewendet. Bei jedem Experiment wurden 5–5 Tiere eingesetzt. Die Bauchhaut der Tiere wurde mit «Depilan» (Produkt der Firma Hamol International, Krk, Jugoslawien) enthaart. 24 Stunden nach der Enthaarung wurden die Tiere auf dem Rücken liegend fixiert und die Salbe auf die enthaarte Fläche aufgetragen. Die fixierten Tiere wurden in Metabolismus-Kammern 8 Stunden lang gehalten, dann wurde die behandelte Fläche abgewischt und die Fixierung der Tiere aufgehoben. Die Tiere konnten sich nunmehr bis zum Ende der Beobachtungsperiode frei bewegen. Die Beobachtungszeiten waren 15, 30, 60, 120, 180, 360 und 480 Minuten. Die zurückgebliebene Radioaktivität im abgewischtem Material und die aufgenommene Radioaktivität in den verschiedenen Körperteilen und Organen der behandelten Tiere (Haut, Blut, Leber, Milz, Niere) wurden zusammen mit der Radioaktivität in dem 24 Stunden lang gesammelten Urin bestimmt. Die Resultate sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4

Zeit (min.)	Radioaktivität abgewischt in % der aufgetragenen Aktivität	Radioaktivität resorbiert in % der aufgetragenen Aktivität
0	100	0
15	72,1	27,9
60	67,1	32,9
120	68,2	30,8
180	74,0	26,0
240	79,3	20,7
480	73,3	26,7

Wie es die Daten in Tabelle 4 zeigen, hat sich die Radioaktivität der resorbierten Substanz kaum nach den ersten 15 Minuten verändert. Die Messung der Radioaktivität in der Haut, im Blut und in den anderen Organen zeigt, dass 20–35% der Aktivität von der Salbe resorbiert werden, und 65–80% der resorbierten Menge rasch aus den verschiedenen Körperteilen eliminiert werden. Die Resultate zeigen, dass nur Spuren des radioaktiven Materials 3 Stunden nach der Behandlung im Körper vorhanden sind.

Andererseits ist das radioaktive Material in der Haut stark akkumuliert und seine Konzentration bleibt über 8 Stunden praktisch konstant, wie das Tabelle 2 zeigt.

Toleranz-Test

Untersuchungen wurden an weissen Mäusen von 25–30 g Körpergewicht ausgeführt. Sowohl Tiere mit intakter Haut als auch solche mit aufgeritzter Haut wurden bei dem Test eingesetzt. Über eine Periode von sechs Wochen wurden 2–3 cm<sup>2</sup> der Haut der Test-Tiere täglich mit einer Salbe behandelt, die 2.5 Gewichts-% 5-Isopropyl-2'- $\beta$ -desoxyuridin enthielt. Die Kontrollgruppe wurde ebenso mit einer Salbe, die keinen aktiven Bestandteil enthielt (Placebosalbe), behandelt.

Nach der Behandlung wurden die Tiere weitere 2 Wochen unter Beobachtung gehalten. Keine Veränderungen (Hautirritationen, Allergie-Erscheinungen oder Entzündungen) konnten an den behandelten Tieren während der Behandlung oder der Beobachtungszeit nachgewiesen werden. Histopathologische Veränderungen konnten auch nicht nachgewiesen werden.

Klinische Proben

Klinische Proben wurden an freiwilligen Patienten gemacht, die laut Diagnose mit Herpes simplex, Herpes genitalis oder Herpes Zoster infiziert waren. Von der Krankheit abhängig wurden die Patienten 5–10 Tage lang 3–5mal täglich mit dem erfindungsgemässen pharmazeutischen Präparat behandelt. Die klini-

schen Proben wurden nach der «doppelt blinden» Methode durchgeführt. Der Wirkungsgrad des Präparates nach Beispiel 1 («A») wurde mit der käuflichen 5-Iod-2'-β-desoxyuridin-haltigen Salbe («C») und mit einer Placebosalbe («B»), die keinen aktiven Bestandteil enthielt, verglichen. Resultate der klinischen Proben sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

5

Tabelle 5

Effekt	Herpes simplex			Herpes genitalis			Herpes Zoster		
	«A»	«B»	«C»	«A»	«B»	«C»	«A»	«B»	«C»
Ausgezeichnet	31	6	14	11	0	10	16	0	3
Genügend	9	10	13	7	2	6	7	2	1
Mässig	9	10	9	3	5	5	3	5	3
Unwirksam	1	24	14	0	13	1	0	1	3
Verschlechtert	1	1	1	1	1	0	0	0	0
Anzahl der Patienten	51	51	51	22	21	22	26	8	10
«A» 5-Isopropyl-2'-β-desoxyuridin enthaltende Salbe									
«B» Salbe ohne wirksamen Bestandteil (Placebosalbe)									
«C» 5-Iod-2'-β-desoxyuridin enthaltende Salbe (positive Kontrolle)									

20

Die Hauptvorteile des erfindungsgemässen Präparates und Verfahrens sind wie folgt:

25

a) Der aktive Bestandteil des Präparates wird rasch und selektiv von der Haut resorbiert und wird darin akkumuliert, so dass die angestrebte Wirkung mit einem Präparat, das eine niedrige Konzentration des wirksamen Bestandteiles hat, erreicht werden kann.

30

b) Wegen der äusserlichen Anwendung des Präparates ist die Menge des wirksamen Bestandteils kleiner, als bei der Benützung eines innerlich anwendbaren Präparates.

c) Der wirksame Bestandteil des Präparates ist sehr stabil. Diese Stabilität trägt auch zu den guten Resultaten bei, die mit Präparaten mit einem niedrigen Gehalt des wirksamen Bestandteils erreicht wurden.

35

Das erfindungsgemässe Präparat und Verfahren werden in den folgenden Beispielen ohne Beschränkung des Schutzbezugs näher erläutert.

40

## Beispiel 1

## Salbe für dermatologische Zwecke

45

5-Isopropyl-2'-β-desoxyuridin	8 g
Polysorbat 60 (Ph. Hg. VII. 731)	36 g
Flüssiges Paraffin	50 g
Cetyl-stearylalkohol (Ph. Hg. VII. 731)	80 g
Weisses Vaseline	100 g
Glycerin	200 g
Glycerin-monostearat	20 g
Weisses Wachs	4 g
p-Oxybenzoesäure-methylester	2 g
Destilliertes Wasser	500 g

55

Die Salbe kann bei Raumtemperatur mindestens zwei Jahre lang unverändert aufbewahrt werden.

60

65

**Beispiel 2****Gel für dermatologische Zwecke**

5	5-Isopropyl-2'-β-desoxyuridin	1,0 g
	Methylcellulose	4,0 g
	Glyzerin	20,0 g
	Destilliertes Wasser	73,9 g
10	Natrium-benzoat	0,1 g
	Äthanol (96%)	0,9 g
	p-Oxybenzoesäure-äthylester (Nipagin)	0,1 g

15

**Beispiel 3****Salbe für ophthalmologische Zwecke**

20	5-Isopropyl-2'-β-desoxyuridin	0,8 g
	Occulentum simplex	999,2 g
	Die Zusammensetzung von Occulentum simplex ist wie folgt:	
25	Lanae alcoholes (Wollwachsalkohole) (Ph Hg VII; 1088)	50 g
	Paraffinum liquidum (flüssiges Paraffin) (Ph Hg VII; 1283)	250 g
30	Vaselinum album ophthalmicum (weisses Vaseline)	700 g

**Patentansprüche**

35

1. Pharmazeutisches antivirales, in der Haut akkumulierendes Präparat für äusserliche Anwendung, dadurch gekennzeichnet, dass es als wirksamen Bestandteil 0,02–5 Massen-% 5-Isopropyl-2'-β-desoxyuridin im Gemisch mit für die Herstellung von äusserlich anwendbaren pharmazeutischen Präparaten geeigneten Zusatzstoffen enthält.

40

2. Antivirales pharmazeutisches Präparat für ophthalmologische Zwecke nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es als wirksamen Bestandteil 0,1–1 Massen-% 5-Isopropyl-2'-β-desoxyuridin im Gemisch mit Trägersubstanzen, Diluenten und/oder anderen Zusatzstoffen, die für die Herstellung von äusserlich anwendbaren, pharmazeutischen Präparaten geeignet sind, enthält.

45

3. Verfahren für die Herstellung von äusserlich anwendbaren pharmazeutischen antiviralen Präparaten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass 0,02–5 Massen-% 5-Isopropyl-2'-β-desoxyuridin mit für die Herstellung von äusserlich anwendbaren pharmazeutischen Präparaten geeigneten Zusatzstoffen zu einem pharmazeutischen Präparat umgewandelt wird.

50

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Salbe herstellt.
5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Emulsion herstellt.
6. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Suspension herstellt.
7. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Gel herstellt.
8. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Lösung herstellt.
9. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Spray herstellt.
10. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Pflaster herstellt.

55

60

65

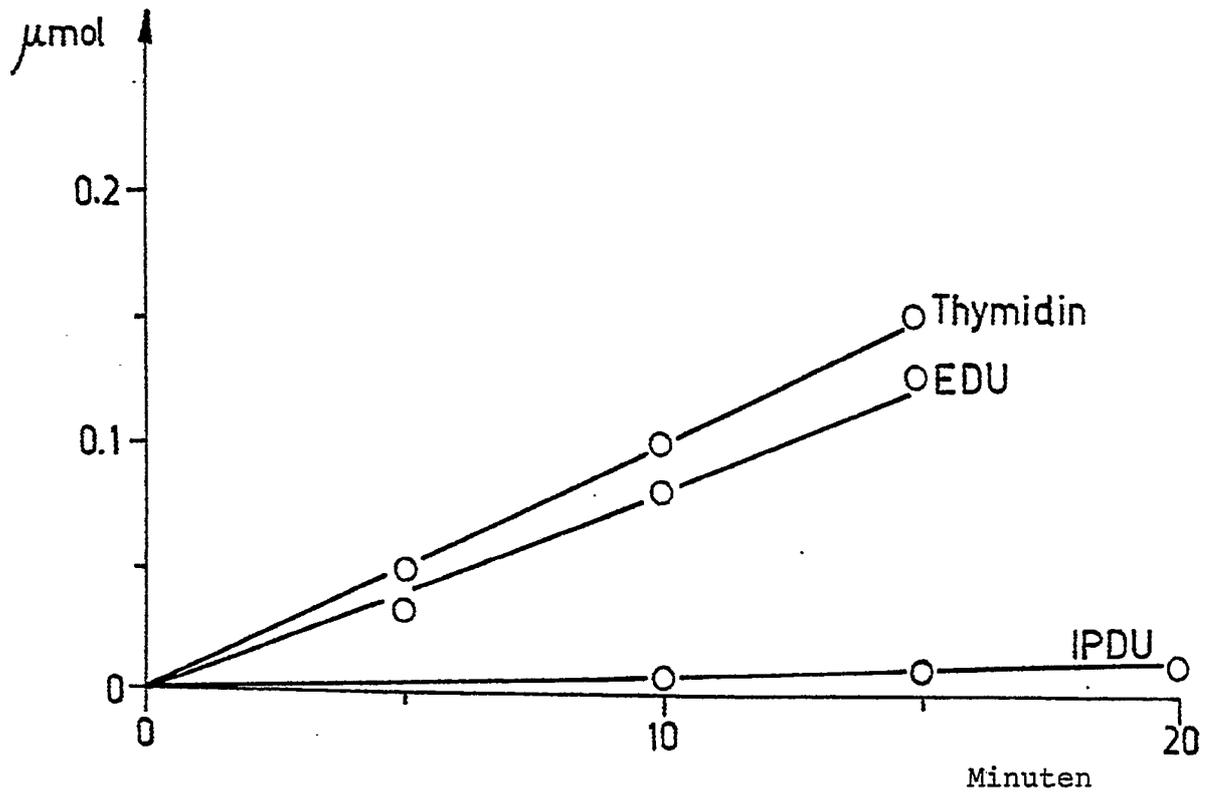


Fig.1

