



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0035697

(51)⁸ C07D 491/08; A01N 43/42

(13) B

(21) 1-2018-00448

(22) 21/07/2016

(86) PCT/US2016/043380 21/07/2016

(87) WO/2017/015485 26/01/2017

(30) 14/805,114 21/07/2015 US

(45) 25/05/2023 422

(43) 25/05/2018 362A

(73) Bodor Laboratories, Inc. (US)

4400 Biscayne Boulevard, Suite 980, Miami, Florida 33137, United States of America

(72) Nicholas S. BODOR (US); John J. KOLENG (US); David ANGULO (US).

(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) CHẾ PHẨM CHỨA CHẤT TƯƠNG TỰ CHẤT CHỐNG TIẾT CHOLIN ĐỂ
CHUYỂN HÓA ĐỂ ĐIỀU TRỊ CHỨNG TĂNG TIẾT MỒ HÔI

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng khu trú chứa glycopyrolat để chuyển hóa hữu dụng để điều trị tình trạng bệnh lý tăng tiết mồ hôi cho đối tượng, như người mắc chứng tăng tiết mồ hôi. Tốt hơn nữa, ít nhất một chất chống tiết cholin để chuyển hóa được tạo ra ở nồng độ hoặc nồng độ hữu hiệu trong chế phẩm khan mà có thể ức chế tình trạng bệnh lý ra mồ hôi quá mức như chứng tăng tiết mồ hôi.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực được phẩm dùng để điều trị bệnh tăng tiết mồ hôi. Cụ thể, sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng khu trú chứa chất tương tự chất chống tiết cholin để điều trị tình trạng bệnh lý tăng tiết mồ hôi cho đối tượng, như người mắc chứng tăng tiết mồ hôi.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các hợp chất chống tiết cholin và chế phẩm chứa các hợp chất này đã được mô tả trước đây. Chất đối kháng thụ thể muscarin thường được sử dụng làm chất trị liệu mà ức chế tác dụng của axetylcholin bằng cách phong bế việc gắn kết của nó với thụ thể muscarin gây tiết cholin ở vị trí hiệu ứng thể thần kinh trên cơ trơn, cơ tim, và tế bào tuyến cũng như trong hạch ngoại biên và trong hệ thống thần kinh trung ương (central nervous system - CNS). Tuy nhiên, tác dụng phụ của chúng, mà có thể bao gồm khô miệng, chóng mặt, mờ mắt, tiêu chảy và bí tiểu, tình trạng buồn ngủ, chóng mặt, khó ngủ, tính dễ bị kích thích, sự mất định hướng, ảo giác, chứng tim đập nhanh và loạn nhịp tim, sự buồn nôn, chứng táo bón, và phản ứng dị ứng nghiêm trọng, thường làm hạn chế việc sử dụng lâm sàng của chúng. Việc sử dụng khu trú của chất chống tiết cholin vào vùng đích, như tuyến mồ hôi, trong đó sự phong bế cục bộ thụ thể muscarin sẽ có lợi ích lâm sàng, sẽ là chiến lược trị liệu mong muốn. Tuy nhiên, chất chống tiết cholin dùng khu trú hiện được sử dụng có thể có tác dụng phụ toàn thân không mong muốn mà có thể làm hạn chế liều lượng mà có thể được sử dụng một cách an toàn.

Glycopyrolat là các chất chống tiết cholin amoni bậc bốn mà làm giảm tác dụng phụ liên quan đến CNS vì chúng không thể vượt qua hàng rào máu não; tuy nhiên, vì glycopyrolat được thải chủ yếu dưới dạng thuốc nguyên vẹn hoặc chất chuyển hóa hoạt tính, nên việc sử dụng khu trú của nó thường tạo ra tác dụng phụ toàn thân chống tiết cholin không mong muốn. Để tăng chỉ số trị liệu của chất chống tiết cholin, phương pháp sử dụng chất dễ chuyển hóa đã được ứng dụng trong các cách thiết kế khác nhau bắt đầu từ các hợp chất dẫn đường, nhưng vẫn có nhu cầu đối với các chất chống tiết cholin dễ chuyển hóa mới với tác dụng sinh lý có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Các chất đối kháng muscarin này, như đối với tất cả các thuốc dễ chuyển hóa khác, được thiết kế để tạo ra tác dụng dược lý mong muốn của chúng tại vị trí sử dụng, nhưng để được chuyển hóa một cách nhanh chóng thành chất chuyển hóa bất hoạt, ở dạng được thiết kế của chúng sau khi đi vào sự tuần hoàn toàn thân và nhanh chóng được thải ra khỏi cơ thể, nhờ đó làm giảm tác dụng phụ toàn thân và làm tăng chỉ số trị liệu.

Ion lưỡng tính chống tiết cholin dễ chuyển hóa đã được mô tả trong Công bố đơn Mỹ số US 2012/0141401 (hiện đã được cấp patent Mỹ số US 8,568,699), và các patent liên quan của nó, US 8,071,693; 7,538,219; và 7,417,147. Este chống tiết cholin dễ chuyển hóa đã được mô tả trong Công bố đơn Mỹ số US 2012/0177590 (hiện đã được cấp patent Mỹ số US 8,628,759) và các patent liên quan của nó US 8,147,809; 7,576,210; và 7,399,861. Mặc dù các công bố đơn và patent này đã xác định được khả năng cho các dạng ion lưỡng tính hoặc este của chất chống tiết cholin được sử dụng để điều trị chứng tăng tiết mồ hôi, tuy nhiên thực tế là hoạt tính và thời gian tác dụng chống lại chứng tăng tiết mồ hôi không cao như mong đợi, trên cơ sở việc so sánh với dữ liệu tạt giãn đồng tử đã được công bố, là chưa biết hoặc chưa được mô tả.

Mỗi trong số các Công bố đơn Mỹ số US 2012/0141401 (patent Mỹ số US 8,568,699) và 2012/0177590 (patent Mỹ số US 8,628,759), và patent liên quan của chúng US 8,147,809; 8,071,693; 7,576,210; 7,538,219; 7,417,147; và 7,399,861 được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của chúng.

Chứng tăng tiết mồ hôi là tình trạng bệnh lý tự phát đặc trưng bởi sự tiết nhiều mồ hôi không thể kiểm soát vượt quá lượng cần thiết để làm mát cơ thể. Sự tăng chức năng của tuyến mồ hôi và sự rối loạn về việc kích thích tiết cholin của chúng đã được mô tả là có thể gây ra tình trạng bệnh lý này. Tình trạng bệnh lý này được xác định là ảnh hưởng đến khoảng 3% dân số. Chứng tăng tiết mồ hôi không chỉ có thể tạo ra tình trạng bối rối xã hội nghiêm trọng, mà còn có thể ảnh hưởng đến công việc của cá nhân.

Chứng tăng tiết mồ hôi thường chỉ bao gồm một hoặc một số vùng cơ thể, đặc biệt là tay, nách, chân hoặc mặt, mặc dù nó có thể bao gồm toàn bộ cơ thể. Tăng tiết mồ hôi ở nách là dạng hay gặp nhất, tiếp theo là chứng tăng tiết mồ hôi trong lòng bàn tay. Thuốc chống mồ hôi ở dạng riêng rẽ thường không hiệu quả để điều trị tình trạng tiết nhiều mồ hôi này. Thuốc dùng theo đường miệng thường có lợi, nhưng có thể có tác dụng phụ. Các phương pháp trị liệu khác bao gồm phẫu thuật như phẫu thuật cắt

hạch giao cảm qua nội soi trong lồng ngực. Mặc dù kỹ thuật phẫu thuật này có thể tạo ra các lợi ích lâu dài cho 40% đến 90% của đối tượng bị nhiễm, tuy nhiên kỹ thuật này làm phẫu thuật xâm lấn, thường cần phải gây mê và không thể tránh được các tác dụng phụ. Khoảng 50% người trải qua phẫu thuật cắt hạch thần kinh giao cảm qua nội soi lồng ngực phát triển hiện tượng đổ mồ hôi bù trừ và khó chịu của cơ thể hoặc bấp đui. Độc tố thần kinh Botulinum A (Botulinum A neurotoxin - BOTOX), mà phong bế tác động đối với tuyến mồ hôi của axetylcholin mà được giải phóng bởi thần kinh tự chủ, được xác định là có tác dụng đối với chứng tăng tiết mồ hôi. Lượng nhỏ của BOTOX được tiêm vào trong lòng bàn tay hoặc nách của đối tượng bị nhiễm tạo ra lợi ích thống kê đáng kể. Tác dụng kéo dài trong nhiều tháng nhưng cần phải được tiêm nhắc lại và thường không thích hợp cho bệnh nhân nhi. Điện chuyển ion làm hạn chế hiệu quả và không thể sử dụng cho vùng nách.

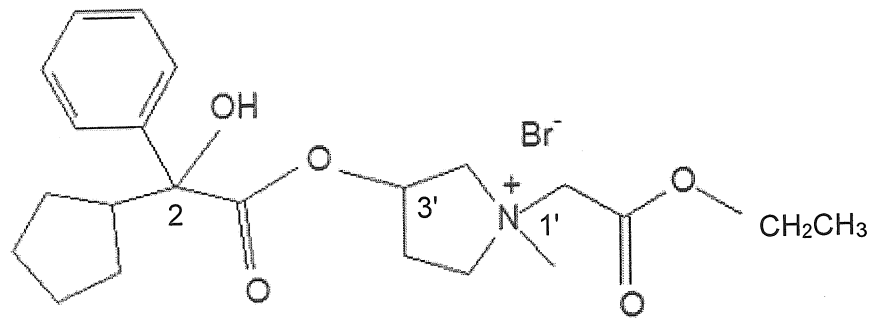
Phương pháp điều trị không xâm lấn, hiệu quả và thuận tiện có tác dụng làm giảm tiết mồ hôi, thời gian tác dụng lâu dài và với ít tác dụng phụ sẽ là phương pháp thay thế khác để điều trị chứng tăng tiết mồ hôi. Gần đây, phương pháp cải tiến để điều trị chứng tăng tiết mồ hôi đã được mô tả trong đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 14/213,242, nộp ngày 14, tháng ba, năm 2014 (tác giả sáng chế BODOR và ANGULO), được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của nó.

Chế phẩm dùng khu trú chứa chất tương tự chất chống tiết cholin dễ chuyển hóa, như chất tương tự este dễ chuyển hóa của glycopyrolat, đã được đề xuất để sử dụng trong điều trị chứng tăng tiết mồ hôi; tuy nhiên, khó tạo ra chế phẩm được dụng, ổn định của este này mà có thể thỏa mãn các yêu cầu quy định hoặc tạo ra thời hạn sử dụng tin cậy về mặt thương mại cho các sản phẩm này. Do đó, trong lĩnh vực này có nhu cầu đối với hỗn hợp thành phần chế phẩm được dụng ổn định và tin cậy về mặt thương mại đối với chế phẩm dùng khu trú chứa chất tương tự chất chống tiết cholin dễ chuyển hóa.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm dùng khu trú chứa chất tương tự chất chống tiết cholin để điều trị tình trạng bệnh lý tăng tiết mồ hôi cho đối tượng, như người mắc chứng tăng tiết mồ hôi. Chế phẩm theo sáng chế chứa ít nhất một chất chống tiết cholin dễ chuyển hóa, mà là chất tương tự este dễ chuyển hóa của glycopyrolat, trong

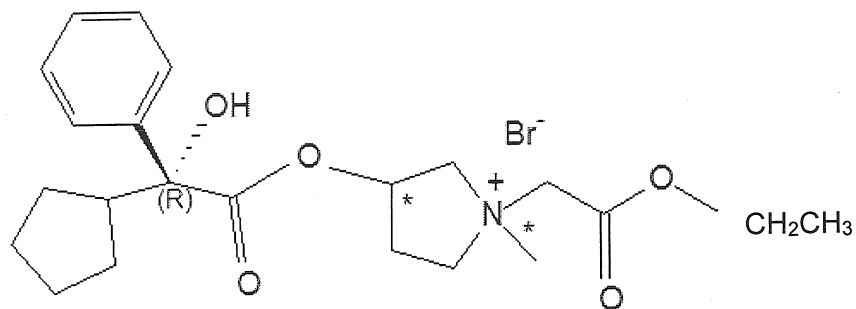
lượng hoặc hàm lượng hữu hiệu mà có thể ức chế sự ra mồ hôi quá mức do tình trạng bệnh lý như chứng tăng tiết mồ hôi. Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng khu trú chứa: (a) ít nhất một hợp chất có công thức (1):



(1)

hợp chất này có cấu hình đồng phân lập thể R, S, hoặc RS ở vị trí 2 và vị trí 1' và 3', hoặc hỗn hợp của chúng, và (b) etanol khan, với điều kiện là chế phẩm dùng khu trú này là khan.

Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng khu trú chứa: (a) ít nhất một hợp chất có công thức lập thể đặc thù (2) sau đây:



(2)

hợp chất này có cấu hình đồng phân lập thể R ở vị trí 2 và có cấu hình đồng phân lập thể R, S, hoặc RS ở vị trí 1' và 3' (được ký hiệu bằng dấu hoa thị), hoặc hỗn hợp của chúng, và (b) etanol khan, với điều kiện là chế phẩm dùng khu trú này là khan.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm dùng khu trú chứa (a) một hoặc nhiều hợp chất có công thức (2) nêu trên, (b) etanol khan và (c) một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược được dùng, với điều kiện là dược phẩm dùng khu trú này là khan. Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng khu trú

chứa (a) và (b) nêu trên; (c) tùy ý, ít nhất một thành phần kiểm soát độ nhót hoặc tạo gel; và (d) tùy ý ít nhất một chất mang hoặc tá dược khác; với điều kiện là chế phẩm dùng khu trú này là khan và chứa hợp chất có công thức (2) từ khoảng 1% đến khoảng 25%, chế phẩm này có độ ổn định bảo quản tốt hơn so với chế phẩm chứa dung môi trong nước hoặc chất đệm trong nước.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị hoặc ức chế hoặc cải thiện sự tăng tiết mồ hôi, bao gồm tình trạng bệnh lý như chứng tăng tiết mồ hôi, bằng cách sử dụng chế phẩm dùng khu trú như được mô tả theo sáng chế. Phương pháp của đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 14/213, 242, nộp ngày 14, tháng 3, năm 2014, có lợi ích và ưu điểm khi được thực hiện bằng cách sử dụng chế phẩm dùng khu trú chứa etyl este có công thức (2) nêu trên và etanol khan, với điều kiện là chế phẩm dùng khu trú này là khan.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được bào chế dưới dạng rắn hoặc bán rắn, bột, gel, kem, thuốc xức ngoài da, bột, dung dịch, huyền phù, sol khí, miếng dán, khăn ướt hoặc nhũ tương, hoặc dạng tương tự khác, và được bào chế để dùng khu trú đối với việc điều trị, ức chế hoặc cải thiện chứng tăng tiết mồ hôi. Tốt hơn nữa nếu, chế phẩm dưới như được xác định nêu trên được bào chế dưới dạng gel dùng khu trú chứa etanol khan, mà có thể tạo ra một số ưu điểm, bao gồm độ ổn định rất tốt hoặc thời hạn sử dụng của chế phẩm tăng, cũng như lợi ích giảm đến mức tối thiểu hoặc loại bỏ nhu cầu đối với chất bảo quản riêng rẽ trong chế phẩm.

Các ưu điểm khác của chế phẩm gel chứa etanol khan dùng khu trú theo sáng chế bao gồm các đặc tính như thời gian khô nhanh, ít để lại cặn trên da hoặc quần áo, và tạo điều kiện thuận lợi cho khả năng có thể được phân phối với lượng xác định của sản phẩm trên mỗi lần sử dụng. Chế phẩm cụ thể có thể còn che dấu được đặc tính dính mà một số chất chống tiết cholin dễ chuyển hóa, như một số hợp chất được mô tả theo sáng chế, có thể có.

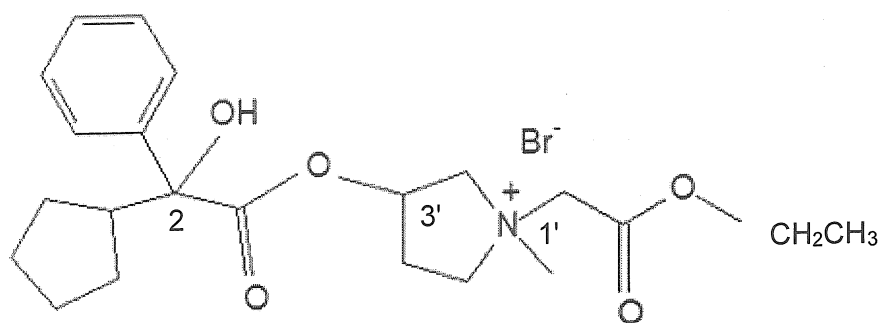
Một chế phẩm chứa hợp chất từ khoảng 0,1% đến khoảng 30% trong 70 đến 99,9% của dung môi không chứa nước, etanol. Chế phẩm này có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược khác, bao gồm tá dược kiểm soát độ nhót hoặc tạo gel, mà bản thân nó là khan, mà không chứa nước.

Hợp chất có công thức (1) và (2) là các etyl este. Đối với este, các hợp chất này được chuyển hóa este, mà là quá trình trao đổi nhóm alkyl của este với nhóm alkyl của

ruợu/alkanol. Phản ứng này được xác tác bằng axit hoặc bazơ hoặc thậm chí enzym. Tuy nhiên, quá trình este hóa có thể dẫn đến sự thay thế lẫn nhau của số lượng đáng kể nhóm este của thuốc thành nhóm có thể ít chấp nhận được về mặt sinh lý, ít mong muốn hơn. Ví dụ, việc sử dụng dung môi là etanol khan cho etyl este dẫn đến sự tạo thành ở mức không chấp nhận được của lượng đáng kể của metyl este lẫn với etyl este. Việc sử dụng etanol khan, mặt khác, chỉ dẫn đến sự tạo thành etyl este dưới dạng sản phẩm của quá trình este hóa. Ngoài ra, bằng cách sử dụng etanol khan, và bằng cách chắc chắn rằng bản thân chế phẩm là khan, có thể tránh được sự thủy phân của nhóm etyl este của thành phần hoạt tính.

Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị, ức chế hoặc cải thiện chứng tăng tiết mồ hôi cho đối tượng mà bao gồm bước:

(A) tạo ra chế phẩm dùng khu trú chứa: (a) hợp chất có công thức (1) từ khoảng 1% đến khoảng 25%:



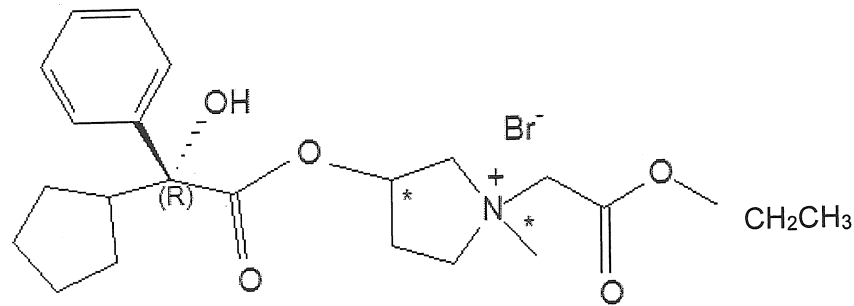
(1)

hợp chất này có cấu hình đồng phân lập thể R, S hoặc RS ở vị trí 2 và vị trí 1' và 3', hoặc hỗn hợp của chúng; (b) etanol khan; (c) tùy ý, ít nhất một thành phần kiểm soát độ nhớt hoặc tạo gel; và (d) tùy ý, ít nhất một chất mang hoặc tá dược khác; với điều kiện là chế phẩm dùng khu trú này là khan; và

(B) tùy ý sử dụng khu trú chế phẩm này cho đối tượng mắc sự tăng tiết mồ hôi, như chứng tăng tiết mồ hôi.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị, ức chế hoặc cải thiện chứng tăng tiết mồ hôi cho đối tượng mà bao gồm bước:

(A) tạo ra chế phẩm dùng khu trú chứa: (a) hợp chất có công thức (2) từ khoảng 1% đến khoảng 25%:



(2)

hợp chất này có cấu hình đồng phân lập thể R ở vị trí 2 và cấu hình đồng phân lập thể R, S, hoặc RS ở vị trí 1' và 3', hoặc hỗn hợp của chúng, (b) etanol khan; (c) tùy ý, ít nhất một thành phần kiểm soát độ nhớt hoặc tạo gel; và (d) tùy ý, ít nhất một chất mang hoặc tá dược khác; với điều kiện là chế phẩm dùng khu trú này là khan; và

(B) tùy ý sử dụng khu trú chế phẩm này cho đối tượng mắc sự tăng tiết mồ hôi, như chứng tăng tiết mồ hôi.

Ưu điểm là phương pháp theo sáng chế có thể làm giảm tăng tiết mồ hôi trong lên đến khoảng 48 giờ. Ngoài ra, đáng ngạc nhiên là, việc sử dụng khu trú chế phẩm có thể làm giảm đến mức ngoài mong đợi đối với sự ra mồ hôi, khi so với chế độ đường cơ sở, trong ít nhất khoảng sáu (6) giờ bằng lượng mà về cơ bản tương đương với mức giảm về sự ra mồ hôi do việc sử dụng chế phẩm chứa lượng tương đương của glycopyrolat, cũng so với chế độ đường cơ sở. Chất tương tự este dễ chuyển hóa của glycopyrolat đã được cho là cần đến 5-10 lần lượng của glycopyrolat để tạo ra hoạt tính về cơ bản là tương đương.

Phương pháp điều trị chứng tăng tiết mồ hôi được ưu tiên cho đối tượng cần phương pháp điều trị này hoặc để điều trị, ức chế hoặc cải thiện sự tăng tiết mồ hôi theo sáng chế, bao gồm bước sử dụng chế phẩm theo sáng chế theo phương pháp trong đơn Mỹ số 14/213,242. Ngoài ra, chế phẩm như được xác định theo sáng chế chứa hợp chất có công thức (2) nêu trên được sử dụng cho da của đối tượng mắc chứng tăng tiết mồ hôi, trước thời gian ngủ, sao cho, so với chế độ đường cơ sở, không được xử lý, sự ra mồ hôi được làm giảm đến ít nhất 25% trong ít nhất sáu (6) giờ; và sao cho sự ra mồ hôi được làm giảm bằng lượng về cơ bản tương đương với lượng mà sự ra mồ hôi được làm giảm khi so với chế độ đường cơ sở, không được xử lý, sau khi sử dụng chế phẩm chứa cùng lượng của glycopyrolat, và với profin độ an toàn được

cải thiện so với glycopyrolat dùng khu trú. Cụ thể là, ở 5% hàm lượng thuốc, không có tác dụng phụ chống tiết cholin toàn thân được quan sát đối với este dễ chuyển hóa trong thử nghiệm được mô tả trong đơn Mỹ số '242 nêu trên. Ngoài ra, không có tác dụng phụ chống tiết cholin toàn thân được quan sát thấy trong nghiên cứu lâm sàng ở 5% hoặc 10% như được mô tả theo sáng chế sau đây.

Phương pháp theo sáng chế tốt hơn là được thực hiện bằng cách sử dụng khu trú chế phẩm cho người, cho da của đối tượng này ở bề mặt vùng giải phẫu cần giảm sự ra mồ hôi. Tốt hơn là, vùng giải phẫu đối với việc dùng hoặc việc sử dụng chế phẩm được chọn từ vùng lòng bàn tay, vùng bàn chân, vùng háng, vùng nách, và vùng mặt của đối tượng.

Phương pháp theo sáng chế có thể làm giảm sự ra mồ hôi từ khoảng 25% đến khoảng 99%, tốt hơn là từ khoảng 30% đến khoảng 90%, tốt hơn nữa là ít nhất 50%, mà có thể là tiêu chí quan trọng về mặt lâm sàng cho chỉ báo để điều trị chứng tăng tiết mồ hôi.

Như đã được mô tả, phương pháp có thể sử dụng chế phẩm được bào chế dưới dạng rắn hoặc bán rắn, bột, gel, kem, thuốc xức ngoài da, bọt, dung dịch, huyền phù, sol khí, miếng dán, khăn ướt hoặc nhũ tương, hoặc dạng tương tự khác và có thể chứa nồng độ của hợp chất từ khoảng 0,1% đến khoảng 30%, tốt hơn là nồng độ của hợp chất từ khoảng 1% đến khoảng 25%, tốt hơn nữa là nồng độ của hợp chất từ khoảng 1% đến khoảng 20%, và tốt nhất là nồng độ của hợp chất có công thức (1) từ khoảng 2% đến khoảng 10% nêu trên, tốt hơn là có công thức (2).

Phương pháp theo sáng chế có thể bao gồm bước sử dụng khu trú cho đối tượng khi cần (prn), chế phẩm như được xác định theo sáng chế. Việc sử dụng tốt hơn là ít nhất một lần mỗi tuần, tốt hơn nữa là ít nhất ba đến bốn lần mỗi tuần (ví dụ, mỗi ngày khác), hoặc có thể là được sử dụng thường xuyên hơn như một lần hàng ngày (QD), ví dụ, trước thời gian ngủ (thường là, vào buổi tối) hoặc sau khi đối tượng thức giấc (thường là vào buổi sáng, và tốt hơn là sau khi tắm hoặc gội); hai lần hàng ngày (BID), ví dụ, mỗi 10 đến 12 giờ; ba lần hàng ngày (TID), ví dụ, mỗi 6-9 giờ; bốn lần hàng ngày (QID), ví dụ, mỗi 3-5 giờ; với giới hạn trên được ưu tiên là khoảng 6-8 liều hoặc lần sử dụng mỗi ngày.

Đáng ngạc nhiên là, phương pháp theo sáng chế, sau một hoặc nhiều lần sử dụng, có thể làm giảm sự ra mồ hôi trong khoảng thời gian là từ khoảng 4 giờ đến

khoảng 24 giờ, và tốt hơn là trong khoảng thời gian là từ khoảng 6 giờ đến khoảng 12 giờ.

Chế phẩm được ưu tiên theo sáng chế chứa:

một hoặc nhiều chất tương tự glycopyrolat dễ chuyển hóa có công thức (1) hoặc (2) làm thành phần hoạt tính; và

etanol khan (làm dung môi không chứa nước cho thành phần hoạt tính);

với điều kiện là chế phẩm này khan.

Như được mô tả, chế phẩm theo sáng chế tốt hơn là gel. Do đó, chế phẩm được ưu tiên hơn chứa:

một hoặc nhiều chất tương tự glycopyrolat dễ chuyển hóa có công thức (1) hoặc (2) làm thành phần hoạt tính;

etanol khan (làm dung môi được đựng, không chứa nước cho thành phần hoạt tính); và

một hoặc nhiều chất tạo gel hoặc kiểm soát độ nhớt,

với điều kiện là chế phẩm này khan.

Chất tương tự glycopyrolat dễ chuyển hóa có công thức (1) hoặc (2) là etyl este chống tiết cholin dễ chuyển hóa. Việc sử dụng dung môi phù hợp không chứa nước etanol ngăn ngừa hỗn hợp của este mà có thể tạo ra từ quá trình este hóa khi rượu như metanol được sử dụng làm dung môi cho etyl este này. Ngoài ra, sự không có mặt của nước tạo ra độ ổn định bảo quản tốt hơn nữa.

Ưu điểm là, etanol khan có thể tạo ra cho chế phẩm tự bảo quản, mà có thể tạo ra độ ổn định chống vi khuẩn cho chế phẩm mà không cần bổ sung chất bảo quản.

Etanol khan có thể còn ức chế sự phát triển của vi khuẩn và tạo ra đặc tính khử mùi cho chế phẩm.

Ưu điểm khác nữa của chế phẩm theo sáng chế được tạo ra bởi thực tế là dung môi không chứa nước, etanol khan, dễ bay hơi, đặc biệt là ở nhiệt độ cục bộ được tạo ra bởi nhiệt cơ thể sao cho, khi nó được sử dụng khu trú cho đối tượng, nó tạo ra chế phẩm khô nhanh.

Chất kiểm soát độ nhớt hoặc tạo gel được ưu tiên có thể là xenluloza biến tính, ví dụ, hydroxypropyl xenluloza (HPC), như KLUCEL™ có bán sẵn trên thị trường, mà có thể tốt hơn là tạo ra độ nhớt của chế phẩm là từ khoảng 100 đến khoảng 10.000 cps.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả này, các định nghĩa, thuật ngữ và phần mô tả minh họa sau đây có thể được sử dụng.

Các patent, đơn sáng chế đã được công bố và các tài liệu khoa học được đề cập theo sáng chế là cơ sở xác định kiến thức của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của chúng. Mâu thuẫn bất kỳ giữa các tài liệu được dẫn theo sáng chế và phần mô tả hướng dẫn cụ thể trong bản mô tả này sẽ được giải quyết một cách ưu tiên sau đây. Tương tự, mâu thuẫn bất kỳ giữa định nghĩa được xác định bởi tình trạng kỹ thuật của sáng chế của từ hoặc cụm từ và định nghĩa của từ và cụm từ này như được xác định một cách cụ thể trong bản mô tả này được giải quyết một cách ưu tiên sau đây.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, trong cụm từ chuyên tiếp hoặc trong yêu cầu bảo hộ, thuật ngữ "chứa" được hiểu là mang nghĩa đóng mở. Cụ thể là, thuật ngữ được hiểu là mang nghĩa tương tự với cụm từ "có ít nhất" hoặc "bao gồm ít nhất". Khi được sử dụng trong ngữ cảnh của quá trình, thuật ngữ "chứa" nghĩa là quá trình bao gồm ít nhất các bước được mô tả, nhưng có thể bao gồm các bước khác. Khi được sử dụng trong ngữ cảnh của chế phẩm, thuật ngữ "chứa" nghĩa là chế phẩm bao gồm ít nhất dấu hiệu hoặc thành phần được mô tả, nhưng có thể còn bao gồm dấu hiệu hoặc thành phần khác.

Thuật ngữ "chủ yếu bao gồm" có nghĩa đóng một phần, cụ thể là, chúng không mang nghĩa bao gồm các bước hoặc dấu hiệu hoặc thành phần mà về cơ bản sẽ thay đổi đặc tính cần thiết của quá trình hoặc chế phẩm; ví dụ, các bước hoặc dấu hiệu hoặc thành phần mà sẽ ảnh hưởng một cách đáng kể các đặc tính mong muốn của hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả theo sáng chế, cụ thể là, quá trình hoặc chế phẩm giới hạn ở các bước hoặc nguyên liệu cụ thể và các bước hoặc nguyên liệu mà không ảnh hưởng đáng kể đến cơ sở và đặc tính mới của quá trình hoặc chế phẩm.

Thuật ngữ "bao gồm" và "gồm có" là thuật ngữ mang nghĩa đóng và chỉ bao gồm các bước hoặc dấu hiệu hoặc thành phần được mô tả.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, dạng số ít còn bao gồm cả dạng số nhiều của thuật ngữ mà chúng đề cập đến, trừ khi được chỉ ra cụ thể theo cách khác.

Thuật ngữ "khoảng" được sử dụng theo sáng chế mang nghĩa xấp xỉ, trong khoảng, khoảng chừng, hoặc xung quanh. Khi thuật ngữ "khoảng" được sử dụng liên

quan đến khoảng số, nó được biến đổi sao cho khoảng này mở rộng các giới hạn biên trên và dưới giá trị số được mô tả. Nói chung, thuật ngữ "khoảng" hoặc "xấp xỉ" được sử dụng theo sáng chế để biến đổi giá trị số trên và dưới giá trị được mô tả đến mức biến đổi là 20%.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, phần mô tả đối với khoảng số cho biến số để thể hiện rằng biến số có thể là bằng với giá trị bất kỳ nằm trong khoảng đó. Cụ thể là, đối với biến số mà rời rạc, biến số này có thể là bằng với bất kỳ giá trị nguyên của khoảng số, bao gồm điểm cuối của khoảng này. Tương tự, đối với biến số mà liên tục, biến số này có thể là bằng với giá trị thực bất kỳ của khoảng số này, bao gồm điểm cuối của khoảng này. Ví dụ, biến số mà được mô tả là có giá trị giữa 0 và 2, có thể là 0, 1 hoặc 2 đối với biến số mà rời rạc, và có thể là 0,0, 0,1, 0,01, 0,001, hoặc giá trị thực khác bất kỳ đối với biến số vốn dĩ liên tục.

Trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ, dạng số ít bao gồm dạng số nhiều trừ khi được mô tả cụ thể theo cách khác. Như được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi được mô tả cụ thể theo cách khác, từ "hoặc" được sử dụng trong nghĩa "bao gồm" của "và/hoặc" và không mang nghĩa "loại trừ" "một trong hai/hoặc".

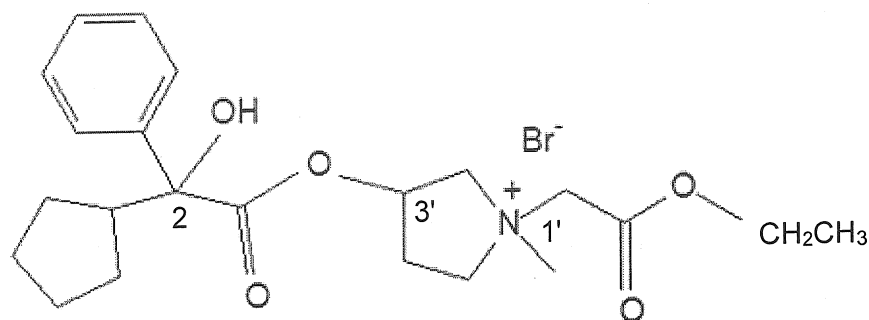
Thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng theo sáng chế có nghĩa được hiểu một cách thông dụng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà sáng chế liên quan, trừ khi được xác định theo cách khác. Phần mô tả theo sáng chế đối với các phương pháp và nguyên liệu đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Phần mô tả chuẩn thể hiện nguyên tắc chung của ngành dược lý học bao gồm Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, xuất bản lần thứ 10, McGraw Hill Companies Inc., New York (2001).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "điều trị" nghĩa là làm giảm, cản trở hoặc ức chế sự phát triển, kiểm soát, ức chế, làm thuyên giảm và/hoặc đảo ngược triệu chứng ở cá thể mà chế phẩm chứa hợp chất có công thức (1) hoặc (2) được sử dụng, khi so với triệu chứng của cá thể không được sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm. Người thực hành có kỹ năng sẽ xác định được rằng hỗn hợp, chế phẩm, dạng liều và phương pháp được mô tả theo sáng chế được sử dụng cùng với việc đánh giá lâm sàng liên tục bởi người thực hành có kỹ năng (bác sỹ hoặc bác sỹ thú y) để xác định việc trị liệu tiếp theo. Việc đánh giá này sẽ trợ giúp và thông tin để xác định liệu có tăng, giảm hoặc tiếp tục liều điều trị cụ thể, và/hoặc thay đổi chế độ sử dụng.

Hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế có thể còn ngăn ngừa triệu chứng, hoặc ngăn ngừa sự xuất hiện của triệu chứng, ở cá thể mà chế phẩm chứa hợp chất có công thức (1) hoặc (2) nêu trên được sử dụng, khi so với triệu chứng của cá thể không được sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm. Việc này không phải là sự ngăn ngừa chứng tăng tiết mồ hôi hoặc tăng tiết mồ hôi trong nghĩa tuyệt đối, nó không ngăn ngừa tình trạng bệnh lý y tế, vì nó thậm chí không xử lý được nguyên nhân gây ra tình trạng bệnh lý; cụ thể là nó ức chế sự xuất hiện của tình trạng bệnh lý trong khoảng thời gian (giờ) mà liều sử dụng có tác dụng.

Phương pháp được mô tả theo sáng chế được dự kiến để sử dụng cho đối tượng/người bệnh bất kỳ mà có thể nhận được lợi ích của chúng. Cụ thể là, thuật ngữ "đối tượng" cũng như "người bệnh", "cá thể" và "động vật máu nóng" bao gồm người cũng như đối tượng không phải người, như động vật mà có thể mắc chứng tăng tiết mồ hôi.

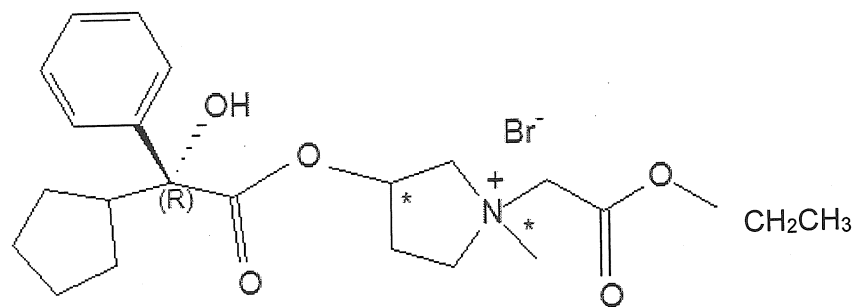
Hợp chất hữu dụng trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức (1):



(1)

Hợp chất có cấu hình đồng phân lập thể R, S, hoặc RS ở vị trí 2 và ở vị trí 1' và 3', hoặc hỗn hợp của chúng.

Hợp chất có cấu hình R tương ứng với trung tâm bất đối xứng 2 hữu ích để sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế. Ví dụ, hợp chất hữu dụng được ưu tiên trong chế phẩm theo sáng chế có công thức lập thể đặc thù (2):



(2)

hợp chất này có cấu hình đồng phân lập thể R ở vị trí 2 và cấu hình đồng phân lập thể R, S, hoặc RS ở vị trí 1' và 3' (được ký hiệu bằng dấu hoa thị), hoặc hỗn hợp của chúng.

Hợp chất sau đây hữu ích để sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế:

- (i) 3-(2-xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy)-1'-metyl-1'-etoxycabonylmetylpyrolidini bromua;
- (ii) 3-[2(R)-xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-1'-metyl-1'-etoxycabonylmetylpyrolidini bromua;
- (iii) 3'(R)-[2(R)-xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-1'-metyl-1'-etoxycabonylmetylpyrolidini bromua;
- (iv) 3'(S)-[2(R)-xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-1'-metyl-1'-etoxycabonylmetylpyrolidini bromua;
- (v) 1'(R)-3'(S)-[2(R)-xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-1'-metyl-1'-etoxycabonylmetylpyrolidini bromua;
- (vi) 1'(S)-3'(S)-[2(R)-xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-1'-metyl-1'-etoxycabonylmetylpyrolidini bromua;
- (vii) 1'(R)-3'(R)-[2(R)-xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-1'-metyl-1'-etoxycabonylmetylpyrolidini bromua; và
- (viii) 1'(S)-3'(R)-[2(R)-xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-1'-metyl-1'-etoxycabonylmetylpyrolidini bromua.

Cần lưu ý rằng các hợp chất nêu trên giống với các hợp chất được bộc lộ ban đầu với cách gọi tên chính xác, nhưng khác, trong đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế tạm thời Mỹ số 61/952,505 nộp ngày 13, tháng 3, năm 2014. Các hợp chất đã được bộc lộ trước đó và tương ứng là:

- (i) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetoxy)-1-(etoxycacbonylmetyl)-1-metylpyrolidini bromua;
- (ii) (2R) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetoxy)-1-(etoxycacbonylmetyl)-1-metylpyrolidini bromua;
- (iii) (2R,3'R) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetoxy)-1-(etoxycacbonylmetyl)-1-metylpyrolidini bromua;
- (iv) (2R,3'S) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetoxy)-1-(etoxycacbonylmetyl)-1-metylpyrolidini bromua;
- (v) (2R,1'R,3'S) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetoxy)-1-(etoxycacbonylmetyl)-1-metylpyrolidini bromua;
- (vi) (2R,1'S,3'S) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetoxy)-1-(etoxycacbonylmetyl)-1-metylpyrolidini bromua;
- (vii) (2R,1'R,3'R) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetoxy)-1-(etoxycacbonylmetyl)-1-metylpyrolidini bromua; và
- (viii) (2R,1'S,3'R) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetoxy)-1-(etoxycacbonylmetyl)-1-metylpyrolidini bromua.

Hợp chất (i)-(viii) nêu trên có thể là được sử dụng ở dạng riêng rẽ hoặc hai hoặc nhiều hợp chất nêu trên có thể được sử dụng kết hợp trong một chế phẩm. Các phương pháp tạo ra hợp chất theo sáng chế đã được mô tả trong lĩnh vực này.

Lượng hữu hiệu chống tiết cholin của chất này ức chế tác dụng của axetylcholin bằng cách phong bế việc gắn kết của nó với thụ thể muscarin gây tiết cholin ở vị trí hiệu ứng thể thần kinh. Đối tượng cần phương pháp tạo ra đáp ứng chống tiết cholin là đối tượng mắc tình trạng bệnh lý mà đáp ứng với việc điều trị với chất chống tiết cholin, bao gồm đối tượng mắc sự tăng tiết mồ hôi hoặc chứng tăng tiết mồ hôi.

Hợp chất có công thức (1) hoặc (2) thường được sử dụng trong dạng dược phẩm chứa lượng hữu hiệu chống tiết cholin của hợp chất theo sáng chế, etanol khan và chất mang hoặc tá dược được dụng không độc, với điều kiện là bản thân chế phẩm là khan. Dược dụng chất mang, hoặc chất pha loãng, là đã biết trong lĩnh vực này. Chất mang có thể là nguyên liệu trợ bất kỳ, hữu ích hoặc vô cơ, bột, chất lỏng, hoặc chất khí thích hợp cho việc sử dụng, như: rượu như hexylen glycol, gelatin, gôm arabic, lactoza, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, tinh bột natri glycolat, canxi hydro phosphat, magie stearat, đá tan, keo silicon dioxit, và chất tương tự khác, với điều kiện là thành phần

này khan.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng chế phẩm theo sáng chế, có các đặc tính có lợi, tạo ra khi không có nước hoặc chất mang chứa nước được bổ sung vào chế phẩm. Cụ thể là, chế phẩm theo sáng chế là chế phẩm khan. Thuật ngữ "khan", là có nghĩa khoa học, cụ thể là, mà không có nước hoặc tá dược chứa nước được bổ sung vào chế phẩm.

Chế phẩm này có thể còn bao gồm chất phụ gia thông dụng như dung môi, chất làm ổn định, chất tạo ẩm, chất tạo nhũ, chất đệm, chất gắn kết, chất gây rã, hương liệu, chất làm trơn, chất tăng trượt, chất chống dính, chất đẩy, và chất tương tự khác, miễn là chất phụ gia và chế phẩm này là khan, cụ thể là, không chứa nước đến mức cần để tránh ảnh hưởng bất lợi đáng kể đối với độ ổn định bảo quản của chế phẩm (do sự thủy phân của thuốc este).

Thành phần hoạt tính được hòa tan trong dung môi là etanol khan, trong đó hợp chất có thể hòa tan hoặc ít nhất có thể hòa tan ít. Được ưu tiên nếu pH biểu kiến của chế phẩm có tính axit (cụ thể là, pH biểu kiến < 7).

Chế phẩm theo sáng chế có thể được bào chế dưới dạng rắn, bán rắn, hoặc lỏng, như trong dạng bột, dung dịch, thuốc xức ngoài da, kem, gel, thanh bán rắn, bọt, chất phun, sol khí, dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương, miếng dán, khăn ướt và dạng tương tự khác, và được bào chế cho việc sử dụng khu trú. Ví dụ, để điều trị chứng tăng tiết mồ hôi, chế phẩm dùng khu trú được bào chế dưới dạng thanh chống chảy mồ hôi khan, gel, chất phun, kem, dung dịch, bọt, nhũ tương hoặc dạng tương tự khác có thể được ưu tiên.

Trong quá trình bào chế chế phẩm, có thể cần phải nghiền hoạt chất để tạo ra cỡ hạt thích hợp trước khi kết hợp với thành phần khác. Hoạt chất có thể được nghiền đến cỡ hạt của nhỏ hơn 200 mesh.

Một số ví dụ về chất mang hoặc tá dược dùng khu trú thích hợp, được bổ sung vào hợp chất có công thức (1) hoặc (2) trong etanol tuyệt đối, bao gồm rượu như hexylen glycol và propylen glycol, dimeticon, ví dụ dimeticon 350 cSt, dimeticon copolyol, Dimeticonol Blend 20, dimeticonol 20 cSt, xyclometicon, ví dụ Xyclometicon 5-NF, PGE, allantoin, glyxerin, dầu vitamin A và E, dầu khoáng, PPG2, myristyl propionat, isopropyl myristat, C₁₂₋₁₅ alkyl lactat, lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, mannitol, tinh bột, gôm acacia, canxi phosphat, alginat, tragacanth, gelatin,

canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, và metyl xenluloza, và hỗn hợp của chúng. Chế phẩm có thể còn bao gồm: chất làm trơn như đá tan, magie stearat, và dầu khoáng; chất tạo ẩm; chất tạo nhũ tương và phân tán; và chất bảo quản như metyl- và propylhydroxy-benzoat. Chế phẩm có thể được bào chế để tạo ra giải phóng nhanh, biến đổi, kéo dài hoặc trì hoãn hoặc hoạt tính của thành phần hoạt tính sau việc sử dụng và/hoặc việc sử dụng cho đối tượng bằng cách sử dụng quá trình đã biết trong lĩnh vực này. Do đó có thể không cần sử dụng chất bảo quản riêng rẽ bằng cách chọn lựa cẩn thận thành phần khác, như được mô tả một cách cụ thể hơn dưới đây.

Chế phẩm có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất phụ gia tùy ý như chất tạo màu, chất thơm, hoặc chất tương tự khác. Thực tế, mỗi trong số chất phụ gia tùy ý này tốt hơn là tương thích với hoạt chất. Chất phụ gia tương thích là các hợp chất mà không ngăn ngừa việc sử dụng hoặc làm phân hủy hợp chất theo cách thức được mô tả theo sáng chế.

Ví dụ, liều lượng chế phẩm lỏng được thể hiện trên cơ sở phần trăm dung dịch (g/100ml) hoặc phần trăm hàm lượng (trọng lượng/thể tích) trừ khi được chỉ ra theo cách khác. Đối với liều lượng chế phẩm rắn, phần trăm hàm lượng có thể là được thể hiện dưới dạng hàm lượng mg/mg, hoặc trọng lượng/trọng lượng trừ khi được chỉ ra theo cách khác. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng xác định được phần trăm hàm lượng trong ngữ cảnh của loại của chế phẩm được mô tả.

Thông thường, lượng có tác dụng trị liệu hoặc hữu hiệu chống tiết cholin của hợp chất có công thức (1) hoặc (2) theo sáng chế là từ khoảng 1% dung dịch (10 mg/ml) đến khoảng 30% dung dịch (300 mg/ml). Tốt hơn là, liều lượng chế phẩm dùng khu trú từ khoảng 1% nồng độ đến khoảng 25% nồng độ, hoặc tốt hơn nữa là từ khoảng 1% nồng độ đến khoảng 20% nồng độ, đặc biệt là từ 2% đến 10%, và được ưu tiên nhất bằng cách sử dụng dung lượng là khoảng 0,5 đến khoảng 1,0 ml hoặc 2,0 ml của chế phẩm chứa từ khoảng 3% đến khoảng 6%, ví dụ, khoảng 5%, của hợp chất trên mỗi vùng được xử lý. Liều lượng chính xác của hợp chất trong chế phẩm theo sáng chế có thể thay đổi phụ thuộc vào hiệu lực của nó, chế độ sử dụng, diện tích sử dụng, độ tuổi và thể trọng của đối tượng và mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh lý cần được xử lý. Liều lượng hàng ngày có thể được sử dụng một lần hoặc nhiều lần từ một đến bốn lần hàng ngày hoặc nhiều.

Việc sử dụng trước thời gian ngủ (theo phương pháp điều trị chứng tăng tiết mồ hôi được ưu tiên theo sáng chế) không ngụ ý vào buổi tối hoặc giờ cụ thể hoặc thời điểm trong ngày; cụ thể là, trước khi hoặc trước thời gian ngủ nghĩa là chế phẩm tốt hơn được sử dụng, thường trong khoảng 1-2 giờ thời gian nghỉ hoặc nghỉ ngơi của một người (thường là 4 đến 10 đến giờ). Thời điểm sử dụng trước thời gian ngủ có thể tạo ra đáp ứng hoặc hoạt tính được ưu tiên của hoạt chất có công thức (1) và (2), theo phương pháp của đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 14/213,242.

Việc sử dụng chế phẩm như được mô tả theo sáng chế có thể tạo ra đáp ứng lâm sàng về cơ bản giống hoặc tương tự (sự giảm ra mồ hôi) cho đối tượng, khi so với việc sử dụng chế phẩm bao gồm cùng lượng của glycopyrolat. Do đó, kết quả của phát hiện này là đáng ngạc nhiên xét theo quan điểm của nghiên cứu làm giãn đồng tử được công bố trước đó mà cho rằng hợp chất trong chế phẩm theo sáng chế cần có mặt ở lượng từ 5 lần đến 10 lần lượng của chế phẩm chứa glycopyrolat để có đáp ứng lâm sàng tương tự hoặc về cơ bản giống.

Ngoài ra, việc sử dụng liều lượng thứ hai trong khoảng 6-10 giờ sau liều lượng thứ nhất có thể còn là phương pháp được ưu tiên đối với việc sử dụng hoặc chế độ định liều.

Chế phẩm dùng khu trú để điều trị chứng tăng tiết mồ hôi có thể là lỏng dung dịch, bán rắn, hoặc rắn. Dung dịch được điều chế theo cách thông thường, ví dụ với việc bổ sung tá dược cũng như dung môi etanol khan và có thể bao gồm chất bảo quản như p-hydroxybenzoat, hoặc chất làm ổn định như muối kim loại kiềm của axit etylendiamin tetraaxetic, tùy ý sử dụng chất tạo nhũ và/hoặc chất phân tán, và dung môi hữu ích khác có thể tùy ý được sử dụng khi chất tạo solvat hoặc axit hòa tan, và được chuyển vào lọ nhỏ, ống thuốc, chai, ống, ống tiêm, hoặc dạng tương tự khác.

Tuy nhiên, chế phẩm khan có thể có ưu điểm là giảm đến mức tối thiểu, hoặc loại bỏ, nhu cầu đối với khác chất bảo quản có mặt trong chế phẩm. Do đó, theo một phương án được ưu tiên, chế phẩm về cơ bản là chế phẩm "không chứa chất bảo quản". Thuật ngữ "không chứa chất bảo quản" nghĩa là chế phẩm, mặc dù bao gồm etanol và thậm chí có thể là dung môi hữu ích khác mà có thể tạo ra một số đặc tính bảo quản, có không có khác chất bảo quản thành phần, được bổ sung đặc biệt cho đặc tính bảo quản của nó cho chế phẩm.

Chất mang hoặc tá dược khác có thể được sử dụng trong chế phẩm theo sáng



chế, bao gồm, ví dụ, được đựng hữu ích dung môi như parafin (ví dụ các phân đoạn dầu mỏ), dầu thực vật (ví dụ dầu loại cây thân củ hoặc hạt vùng), rượu đơn hoặc đa chức năng (ví dụ, hexylen glycol hoặc glyxerol), chất mang như bột khoáng chất tự nhiên (ví dụ, cao lanh, đất sét, đá tan, đá phấn), bột kháng chất tổng hợp (ví dụ, axit silixic phân tán tốt và silicat), đường (ví dụ đường mía, lactoza và glucoza), chất tạo nhũ (ví dụ, licnin, sulfít lỏng đã qua sử dụng, metylxenluloza, tinh bột và polyvinylpyrrolidon) và chất làm trơn (ví dụ, magie stearat, đá tan, axit stearic và natri lauryl sulphat).

Chế phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách sử dụng kỹ thuật đã biết, và thường được bào chế dưới dạng được chấp nhận với tá dược thông dụng, bao gồm chất bảo quản nếu cần. Ví dụ, tài liệu sáng chế mô tả rằng hợp chất glycopyrolat dễ chuyển hóa có thể hòa tan trong nước ít nhất một phần. Cụ thể là, hợp chất glycopyrolat dễ chuyển hóa, như chất tương tự chất chống tiết cholin dễ chuyển hóa (ví dụ, este) đã được mô tả là có thể được bào chế trong dung dịch đậm (trong nước hoặc trên cơ sở nước). Tuy nhiên, thành phần chứa nước được bổ sung vào hỗn hợp thành phần chế phẩm làm tăng sản phẩm thủy phân đã được xác định trong chế phẩm, và làm giảm độ ổn định của hoạt chất, và do đó làm giảm thời hạn sử dụng của sản phẩm so với là chế phẩm khan chứa chất tương tự chất chống tiết cholin dễ chuyển hóa (este) làm thành phần hoạt tính.

Ngoài ra, độ ổn định bị giảm và sản phẩm thủy phân được làm tăng đã được xác định cho chất tương tự chất chống tiết cholin dễ chuyển hóa (este) được bào chế trong chế phẩm trong nước hoặc trên cơ sở nước sẽ đưa ra gợi ý hoặc thậm chí cần chất bảo quản bổ sung có mặt trong chế phẩm.

Ngoài việc ưu tiên chung hoặc nhu cầu để làm giảm sự tiếp xúc với hóa chất bảo quản cho đối tượng cần được xử lý, một số thành phần, như chất chống oxy hóa/axit ascorbic điều chỉnh pH, có thể có nhược điểm khác khi được sử dụng khu trú. Ví dụ, chế phẩm trong nước chứa axit ascorbic đã được xác định là tạo ra cặn màu hồng trên da của cá thể sau một vài đến nhiều giờ sau khi tiếp xúc với chế phẩm.

Do đó, chế phẩm không chứa chất bảo quản, mà cũng là chế phẩm không chứa axit ascorbic, có thể còn tạo ra ưu điểm khác trong việc duy trì chế phẩm không màu sau khi sử dụng và trong khi khu trú trên da của đối tượng. Chế phẩm chứa axit xitric làm chất chống oxy hóa/chất điều chỉnh pH không tạo ra cặn màu hồng sau khi sử

dụng chế phẩm cho da; do đó chế phẩm theo sáng chế có thể bao gồm axit xitric làm chất chống oxy hóa.

Dữ liệu thử nghiệm chứng minh rằng chế phẩm trong nước hoặc trên cơ sở nước làm tăng sự xuất hiện sản phẩm thủy phân trong chế phẩm, và độ ổn định bị giảm của chế phẩm, mà làm giảm thời hạn sử dụng đối với sản phẩm chứa chế phẩm. Thời hạn sử dụng phù hợp là một yếu tố có lợi cho việc được phê chuẩn theo quy định, cũng như sự thành công trong việc thương mại hóa đối với chế phẩm gel dùng khu trú.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dữ liệu thử nghiệm HPLC được thể hiện trong Ví dụ 1 dưới đây cũng minh họa cho mức giảm về sản phẩm thủy phân được xác định, và làm tăng độ ổn định cho sản phẩm chứa gel khan dùng khu trú theo sáng chế.

Ví dụ 1 - Dữ liệu chứng minh khả năng

Chế phẩm dùng khu trú trong nước, hoặc trên cơ sở nước là thông dụng nhất xét theo quan điểm về độ khả dụng của thành phần tạo gel mà tương tác với nước để tạo ra hydrogel. Thử nghiệm sau đây được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất, (2R,3'R) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetox)-1-(etoxycacbonylmetyl)-1-metylpyrrolidini bromua, (hợp chất (iii) trong danh sách nêu trên), được ký hiệu là "BBI-4000" để thuận tiện cho việc mô tả.

Các chế phẩm chứa khoảng 2% BBI-4000 được tạo ra và độ ổn định của chúng được đánh giá. Các hệ dung môi là như sau:

- (a) hàm lượng dung môi: 100% nước;
- (b) hàm lượng dung môi: 60% nước/40% etanol;
- (c) hàm lượng dung môi: 30% nước/70% etanol;
- (d) hàm lượng dung môi: 100% etanol.

Mỗi mẫu được đánh giá ở đường cơ sở; sau 7 ngày ở 25°C/độ ẩm 60%; và sau 7 ngày ở 40°C/độ ẩm 75%. Phần trăm thay đổi từ đường cơ sở ở nhiệt độ 40°C sau 7 ngày được xác định trong mỗi trường hợp. Phân tích HPLC được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ 2 dưới đây.

Thử nghiệm thể hiện rõ ràng rằng, trong bốn hệ dung môi được thử nghiệm, chỉ 100% etanol (tức là, etanol tuyệt đối hoặc khan) có thể tạo ra chế phẩm mà về cơ bản duy trì được lượng đường cơ sở của BBI-4000 thậm chí sau 7 ngày ở nhiệt độ cao 40°C. Có sự khác nhau rõ ràng trong độ ổn định của chế phẩm khan chứa etanol so với

chế phẩm chứa nước. Kết quả được thể hiện trong Bảng I dưới đây.

Bảng I

Chế phẩm	Hàm lượng dung môi: 100% Nước			
Điều kiện/Thời điểm	Đường cơ sở	Ngày 7 @ 25°C/60%	Ngày 7 @ 40°C/75%	Thay đổi từ Đường cơ sở (40°C/75%)
Thử nghiệm của BBI-4000	1,99%	1,91%	1,80%	Mức giảm 9,5%
Sản phẩm thủy phân chính của BBI-4000 (RRT-0,79-0,84)	0	1,90%	7,42%	
Chế phẩm	Hàm lượng dung môi: 60% nước, 40% etanol			
Điều kiện/Thời điểm	Đường cơ sở	Ngày 7 @ 25°C/60%	Ngày 7 @ 40°C/75%	Thay đổi từ Đường cơ sở (40°C/75%)
Thử nghiệm của BBI-4000	1,99%	1,94%	1,89%	Mức giảm 5%
Sản phẩm thủy phân chính của BBI-4000 (RRT-0,79-0,84)	0	0,83%	3,40%	
Chế phẩm	Hàm lượng dung môi: 30% nước, 70% etanol			
Điều kiện/Thời điểm	Đường cơ sở	Ngày 7 @ 25°C/60%	Ngày 7 @ 40°C/75%	Thay đổi từ Đường cơ sở (40°C/75%)
Thử nghiệm của BBI-4000	1,99%	1,95%	1,89%	Mức giảm 5%
Sản phẩm thủy phân chính của BBI-4000 (RRT-0,79-0,84)	0	0,84%	3,50%	

Chế phẩm	Hàm lượng dung môi: 100% Etanol			
	Đường cơ sở	Ngày 7 @ 25°C/60%	Ngày 7 @ 40°C/75%	Thay đổi từ Đường cơ sở (40°C/75%)
Thử nghiệm của BBI-4000	2,02%	2%	2,01%	Mức giảm < 1%
Sản phẩm thủy phân chính của BBI-4000 (RRT-0,79-0,84)	0	0	0	

Ví dụ 2 - Chế phẩm trong nước

Bảng II sau đây thể hiện thành phần có mặt trong chế phẩm trong nước chứa BBI-4000, etyl este chống tiết cholin dễ chuyển hóa, được bảo chế và được cho tham gia quá trình thủy phân và thử nghiệm độ ổn định:

Bảng II

Nguyên liệu	Số lô sản xuất (% trọng lượng/trọng lượng)				
	BB-61-1	BB-62-1	BB-63-1	BB-64-1	BB-65-1
BBI-4000	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Hydroxyetyl Xenluloza	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Hexylen Glycol	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Rượu Benzylic	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Etanol 95%	26,31	26,32	26,32	26,32	26,32
Polysorbat 80	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Dimeticonol Blend 20	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Diakit Natri Phosphat, được làm khô		0,09	0,09	0,09	
Monoakit Natri Phosphat, khan		0,53	0,53	0,53	
Axit xitric, khan					0,20
Trinatri Xitrat Dihydrat					1,16

Nước	61,19	60,56	60,56	60,56	59,83
HCl 2N	đến pH 5	đến pH 4,5	đến pH 5	đến pH 5,5	đến pH 5
NaOH 2N	đến pH 5	đến pH 4,5	đến pH 5	đến pH 5,5	đến pH 5

Phương pháp HPLC được phát triển ở phòng thí nghiệm thương mại cho việc thử nghiệm chất tương tự chất chống tiết cholin dễ chuyển hóa, và các chất tương tự (bao gồm sản phẩm thủy phân):

Thiết bị

Hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao (High performance liquid chromatography

- HPLC) Hệ dữ liệu kiểu sắc ký

XBridge Shield RP18, cột HPLC 4,6 x 150mm, 3,5 μ m

Cân phân tích có thể cân đến 0,00001g

Bể siêu âm

Bình thót cổ dung tích, 1, 5mL

Đầu lọc mẫu: 25mm, 0,45 μ m, HPF Millex-HV, Millipore hoặc đầu thích hợp

khác

Chất phản ứng, chất cấp, môi trường và dung dịch:

Chất chuẩn BBI-4000

Nước, loại HPLC

Axetonitril (bình), loại Optima

Axit trifluoroacetic (TFA), Fisher

Pha động "A": 0,1% TFA trong Nước

Pha động "B": 0,1% TFA trong Axetonitril

Phun mẫu tự động: 1:1 Nước:Axetonitril

Chất pha loãng: Axetonitril

Chế phẩm chứa chất chuẩn BBI-4000 (2 mg/mL trong chất pha loãng):

Chế phẩm chuẩn được bào chế thành hai mẫu giống nhau bằng cách cân 2,0 $\pm$ 0,1mg của BBI-4000 vào bình thót cổ dung tích 1mL. Hòa tan và pha loãng đến thể tích với axetonitril và được trộn lẫn bằng cách đảo ngược.

Bào chế mẫu (gel BBI-4000):

Mẫu gel được bào chế thành hai mẫu giống nhau ở nồng độ đích là 2 mg/mL trong bình thót cổ dung tích 5-mL. Bổ sung 1,5ml H₂O và trộn lẫn để phân tán mẫu. Pha loãng đến thể tích với axetonitril và lọc phân ước qua đầu lọc ống tiêm.

Điều kiện HPLC:

Hệ thống sắc ký lỏng được thiết lập như sau:

Cột HPLC: XBridge Shield RP18, 4,6 x 150mm, 3,5µm

Nhiệt độ cột: 25 ± 1°C

Nhiệt độ mẫu: nhiệt độ môi trường

Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút

Thể tích phun: 10µL

Dò UV: 220nm

Thời gian chạy: 20 phút

Thử nghiệm HPLC được thực hiện đối với chế phẩm ở các giá trị pH khác nhau, và kết quả được xem xét cho "Thời điểm - Không" và vào 7 ngày ở nhiệt độ 40°C:

Hàm lượng BBI-4000 được xác định. Vào ngày 7, số thử nghiệm được làm giảm, điều này cho thấy sự thủy phân của BBI-4000 và một số sản phẩm thoái hóa do thủy phân được làm tăng một cách đáng kể (hai chất đồng phân lập thể ion lưỡng tính, được xác định bởi RRT 0,84 và RRT 0,80), điều này cho thấy thiếu độ ổn định của hệ thành phần chế phẩm này. Việc điều chỉnh pH, bởi chính chế phẩm, mặc dù tạo ra phần trăm thấp hơn của sự thoái hóa do thủy phân trong chế phẩm được đệm, không giải quyết được vấn đề này.

Thử nghiệm thứ hai được thực hiện bằng cách sử dụng chế phẩm chứa 2% glycopyrolat etyl este dễ chuyển hóa (SGE) trong hệ chất đệm trong nước, mà được thử nghiệm cho độ ổn định ở điều kiện được làm lạnh, 25°C (RT), và 40°C, trong khoảng thời gian 7 ngày, và cho thấy kết quả cùng xu hướng hoặc tương tự.

Do đó, không phụ thuộc pH, khi nước hoặc chất đệm trong nước có mặt, SGE bị thoái hóa tương đối nhanh do sự thủy phân và về cơ bản bị giảm trong vòng chưa đầy một tuần.

Ví dụ 3 - Chế phẩm khan

Đối với việc bào chế chế phẩm khan, cần lưu ý rằng không có nước hoặc dung dịch trong nước được bổ sung vào chế phẩm này.

Chế phẩm khan trên cơ sở: etanol (dung môi), hexylen glycol (chất tạo ẩm), và hydroxypropyl xenluloza (HPC, chất tạo gel), với lượng hoặc tỷ lệ thay đổi. Mỗi chế phẩm được ký hiệu với số nhận diện như sau:

- 69-1 = không có chất chống oxy hóa
- 73-2 = không có chất chống oxy hóa nhưng có polysorbat 80
- 72-2 = bổ sung propylen glycol và polysorbat 80
- 78-1 và 78-2 = các lượng HPC khác nhau
- 79-1 = với axit ascorbic làm chất chống oxy hóa/chất axit hóa
- 79-2 = với vitamin E làm chất chống oxy hóa
- 84-1 = với axit xitric làm chất chống oxy hóa/chất axit hóa

Nghiên cứu lặp lại liều lượng lên đến 14 ngày

Nghiên cứu và động độc học và độc tính toàn thân và ở da 14 ngày trong lợn Göttingen Minipig được thực hiện và hoàn thành bằng cách sử dụng chế phẩm trên cơ sở chế phẩm 79-1 và 84-1 nêu trên, nhưng có hàm tương đối cao lượng của thuốc hoạt tính cho thử nghiệm độ dung nạp. Cụ thể hơn, chế phẩm được sử dụng trong nghiên cứu này có mặt BBI-4000 làm thành phần hoạt tính (ngoại trừ trong mẫu đối chứng chỉ chứa chất dẫn thuốc), hydroxypropyl xenluloza làm chất tạo gel, hexylen glycol làm chất làm mềm, axit ascorbic hoặc axit xitric làm chất chống oxy hóa/chất điều chỉnh pH và etanol làm chất dẫn thuốc khan.

Ba nhóm của một động vật đực và một động vật cái có mặt trong nghiên cứu chính, Nhóm 1 nhận chất dẫn thuốc, Nhóm 2 nhận gel BBI-4000 ở nồng độ 10% và Nhóm 3 nhận gel BBI-4000 ở nồng độ 20%. Tất cả các nhóm nhận được 2mL của chế phẩm gel, một lần một ngày, trong khoảng thời gian 14 ngày liên tục, được sử dụng cho khoảng 10% của diện tích bề mặt cơ thể của chúng trên lưng của chúng.

Nghiên cứu bao gồm việc quan sát hàng ngày vị trí sử dụng và ghi điểm của chúng ban đỏ và phù (nếu xuất hiện), việc kiểm tra chung hàng ngày bao gồm nhịp tim cũng như đánh giá kích cỡ đồng tử ở ngày 1, 2, 3, 5, 7, 10 và 14. Việc quan sát thường xuyên nhịp tim và kích cỡ đồng tử được dự kiến để xác định bất kỳ tác dụng chống tiết cholin toàn thân có thể có. Cơ quan chính được đánh giá trong việc đánh giá mô tử thi và mô bệnh học được thực hiện cho da được xử lý và không được xử lý. Mẫu máu cho việc phân tích hóa học và huyết học được thu gom cũng như mẫu PK.

Kết quả cho thấy rằng chế phẩm được dung nạp rất tốt, không có dữ liệu về

chúng ban đỏ hoặc phù trong da được xử lý của bất kỳ của động vật. Việc quan sát hàng ngày không cho thấy bất kỳ sự bất thường nào về nhịp tim hoặc thông số bất kỳ khác. Việc đánh giá kích cỡ đồng tử được thông báo là bình thường ở tất cả các lần trong tất cả các động vật. Thông số máu hóa học và huyết học được thông báo trong khoảng bình thường. Việc mổ tử thi không cho thấy bất kỳ sự bất thường nào trong bất kỳ động vật.

Việc phân tích mô bệnh học cho da được xử lý với chế phẩm khan chứa BBI-4000 là không đáng kể và giống với da không được xử lý và được xử lý với chất dẫn thuốc. Tất cả các mẫu da từ các nhóm khác nhau là tương tự, với thay đổi nhỏ không cụ thể mà không được xem là có liên quan đến việc điều trị. chứng viêm bề mặt nhẹ được thông báo trong hạ bì của hầu hết các mẫu da từ tất cả các nhóm và từ vùng không được xử lý gợi ý rằng phát hiện này không liên quan đến thuốc hoặc chế phẩm, mà liên quan đến việc nhốt giữ động vật.

Liều lượng BBI-4000 được đánh giá được sử dụng cho da trong nghiên cứu này là 40 mg/kg/ngày cho Nhóm 3 và 20 mg/kg/ngày cho Nhóm 2.

Việc phân tích PK cho thấy việc tiếp xúc toàn thân liên quan đến liều lượng của BBI-4000 là thay đổi. Nồng độ cao nhất được quan sát thấy ở 2 giờ sau liều ngày 14 trong lợn minipig nhận nồng độ BBI-4000 20%. Hầu hết các giá trị pK đối với chất chuyển hóa axit carboxylic là nhỏ hơn giới hạn định lượng thấp nhất (LLOQ = 4,75 ng/mL cho thử nghiệm này), phù hợp với thời gian bán thải ngắn của chất chuyển hóa này. Nhóm 1 (chất dẫn thuốc) không thông báo giá trị bất kỳ lớn hơn LLOQ, như được mong đợi.

Cần lưu ý là trong nghiên cứu, cặn chế phẩm đỏ nhạt được quan sát thấy trong da của tất cả các động vật nhận chế phẩm chứa axit ascorbic. Mặc dù cặn có thể được loại bỏ bằng cách lau từ da, loại cặn này sẽ không thể chấp nhận được đối với người; do đó, chế phẩm khác được đánh giá. Thử nghiệm mới được thực hiện trong 2 lợn mới với chế phẩm được loại bỏ axit ascorbic, thay vào đó bổ sung axit xitric. Thử nghiệm của chế phẩm chứa axit xitric cũng được dung nạp tốt và không có cặn đỏ nhạt hoặc màu hồng được quan sát thấy.

Chế phẩm sau đây, được thể hiện trong Bảng III, được thử nghiệm cho độ ổn định:

Bảng III

Thành phần	A 84-1 % (trọng lượng/trọng lượng)	B 84-2 % (trọng lượng/trọng lượng)	C 84-3 % (trọng lượng/trọng lượng)
BBI-4000	10	10	10
KLUCEL™ MF (Hydroxypropyl Xenluloza)	1,25	1,25	1,25
Hexylen Glycol	10	10	10
DIMETICONOL BLEND 20	2,5	2,5	2,5
BHT	--	0,1	--
Propyl Galat	--	--	0,05
Axit xitric, khan	0,1	0,1	0,1
Etanol (độ 200) (Etanol khan)	76,15	76,05	76,1

KLUCEL™ MF là hydroxylpropyl xenluloza (HPC) có bán sẵn trên thị trường từ nhiều nguồn khác nhau. DOW CORNING® DIMETICONOL BLEND 20 là hỗn hợp đặc biệt của gôm silicon (6%) trong dimeticon. BHT là hydroxytoluen butyl hóa còn được gọi là dibutylhydroxytoluen.

Các mức BBI-4000 và không phải BBI-4000 được xác định ở thời điểm "không" được thể hiện trong Bảng IV, dưới đây:

Bảng IV

Kết quả ngày 0		BB-84-1		BB-84-2		BB-84-3	
BBI-4000	Thử nghiệm (% trọng lượng)	9,81%		9,89%		9,72%	
	TAN %	98,19%		95,15%		92,17%	
Không phải là BBI-4000 bởi HPLC (%)		RRT	% diện tích	RRT	% diện tích	RRT	% diện tích
		RRT 0,80	0,67%				
		RRT 0,96	0,10%	RRT 0,80	0,62%	RRT 0,64	6,07%
		RRT 1,09	0,86%	RRT 0,96	0,07%	RRT 0,80	0,69%
		RRT 1,48	0,19%	RRT 1,09	0,79%	RRT 0,96	0,09%
				RRT 1,49	0,16%	RRT 1,09	0,81%
				RRT 2,05	0,90%	RRT 1,49	0,17%
				RRT 2,07	2,31%		
Tổng không phải BBI-4000 bởi HPLC (%)		1,82%		4,85%		7,83%	

Các mức BBI-4000 và không phải BBI-4000 được xác định ở 7 ngày, trong điều kiện gia tăng, nhiệt độ 40°C, được thể hiện trong Bảng V, dưới đây:

Bảng V

Kết quả Ngày 7		BB-84-1		BB-84-2		BB-84-3	
BBI-4000	Thử nghiệm (% trọng lượng)	10,32%		10,18%		10,08%	
	TAN %	97,89%		94,75%		93,84%	
Không phải BBI-4000 bởi HPLC (%)		RRT	% diện tích	RRT	% diện tích	RRT	% diện tích
		RRT 0,80	0,59%	RRT 0,80	0,42%	RRT 0,64	4,28%
		RRT 0,82	0,03%	RRT 0,91	0,16%		
		RRT 0,91	0,17%	RRT 0,96	0,15%	RRT 0,80	0,58%
		RRT 0,96	0,29%	RRT 1,09	0,96%	RRT 0,96	0,20%
		RRT 1,08	0,04%	RRT 1,49	0,18%	RRT 1,09	0,90%
		RRT 1,09	0,80%	RRT 1,50	0,02%	RRT 1,49	0,18%
		RRT 1,49	0,19%	RRT 2,05	0,88%	RRT 1,50	0,02%
		RRT 1,50	0,01%	RRT 2,07	2,49%		
Tổng không phải BBI-4000 bởi HPLC (%)		2,11%		5,25%		6,16%	

Tất cả các chế phẩm cho thấy độ ổn định tốt, tuy nhiên nguyên liệu không phải BBI-4000 ít hơn được xác định trong chế phẩm trong đó chất chống oxy hóa propyl galat hoặc BHT là không có trong chế phẩm.

Thử nghiệm độ ổn định khác được thực hiện trong khung thời gian 3 tháng, bằng cách sử dụng chế phẩm số 84-1, được thử nghiệm ở ba nhiệt độ: nhiệt độ tăng

(40°C), nhiệt độ trong phòng (25°C), và được làm lạnh (khoảng 4°C). Cụ thể hơn, chế phẩm số 84-1 được bào chế bằng cách sử dụng hướng dẫn bào chế chế phẩm sau đây:

- Kết hợp hexylen glycol và etanol trong vật chứa thích hợp và trộn.
- Bổ sung axit xitric và khuấy để hòa tan.
- Bổ sung hoạt chất (BBI-4000) và khuấy để hòa tan.
- Bổ sung KLUCEL™ MF và khuấy để hòa tan, để tăng độ nhớt của sản phẩm.
- Sau đó, bổ sung DIMETICONOL BLEND 20 và phân tán nhanh.
- Làm đồng nhất hỗn hợp của các bước a) qua e). Đối với các mẻ nhỏ, quá trình đồng nhất hóa có thể được thực hiện bằng cách cho/trộn lẫn giữa 2 ống tiêm nổi với kim tạo vi nhũ. Đối với mẻ lớn hơn, thiết bị làm đồng nhất treo hoặc trực tiếp có thể cần được sử dụng.

Kết quả của nghiên cứu độ ổn định trong 3 tháng được mô tả trong Bảng VI, dưới đây:

Bảng VI Độ ổn định của chế phẩm A 84-1

Ngày/Nhiệt độ	0	7D- 40C	14D- 40C	30D- 40C	30D- 5C	90D- 5C	30D- 25C	90D- 25C
Thử nghiệm BBI-4000 (%)	9,81	10,32	10,21	10,25	9,32	10,50	10,26	10,63
Tổng không phải BBI-4000 bởi HPLC (%)	1,82	2,12	2,12	3,48	2,77	2,35	3,29	3,87

Chế phẩm 84-1, có thành phần chế phẩm được thể hiện trong Bảng VII, cho thấy độ ổn định tốt và được thử nghiệm in vivo.

Bảng VII

Thành phần	A 84-1 % (trọng lượng/trọng lượng)
BBI-4000	10
KLUCEL™ MF (Hydroxypropyl Xenluloza)	1,25
Hexylen Glycol	10

Thành phần	A 84-1 % (trọng lượng/trọng lượng)
DIMETICONOL BLEND 20	2,5
Axit xitric, khan	0,1
Etanol (độ 200) (Etanol khan)	76,15

Trong nghiên cứu lâm sàng sau đây, chế phẩm A 84-1 nêu trên biến đổi ở mức độ nhỏ. Đối với gel BBI-4000 lần lượt là 5% và 10%, 0,001% axit xitric khan được sử dụng và lượng etanol được điều chỉnh tương ứng, (81,25% cho gel 5% và 76,25% cho gel 10%).

Ví dụ 4 - Nghiên cứu lâm sàng

Nghiên cứu BBI-4000-CL-101: Nghiên cứu chất dẫn thuốc đối chứng ngẫu nhiên, mù đôi, một trung tâm để đánh giá độ ổn định và tác dụng đối với sự ra mồ hôi của gel BBI-4000 dùng khu trú cho đối tượng với chứng tăng tiết mồ hôi

Thiết kế nghiên cứu và tiêu chuẩn bao gồm

Nghiên cứu BBI-4000-CL-101 là nghiên cứu chất dẫn thuốc đối chứng pha 1, ngẫu nhiên, mù đôi, của gel BBI-4000 được thực hiện trong 24 đối tượng với chứng tăng tiết mồ hôi ở nách. Nghiên cứu được thực hiện ở một trung tâm trong Cộng hòa Dominica. Nghiên cứu này là không được thực hiện dưới US IND, nhưng được thực hiện một cách hoàn toàn phù hợp với quy định ứng dụng của Cộng hòa Dominica và với hướng dẫn thực hành lâm sàng tốt.

Đối tượng của nghiên cứu khám phá này là để đánh giá độ ổn định, độ dung nạp dùng khu trú, và tác dụng đối với sự ra mồ hôi của gel BBI-4000 dùng khu trú. Việc đánh giá sơ bộ của việc tiếp xúc toàn thân trên cơ sở động dược học của BBI-4000 cũng được thực hiện việc dùng khu trú sau đây của gel.

Sản phẩm thuốc được sử dụng trong nghiên cứu này là gel bán khan trong với chế phẩm bao gồm BBI-4000, hydroxypropylxenluloza, hexylen glycol, DIMETICONOL BLEND 20, axit xitric, và etanol.

Nghiên cứu bao gồm 2 đoàn hệ liên tục, trong đó Đoàn hệ 1 để thiết lập độ dung nạp có thể chấp nhận được của gel 5% BBI-4000 (được sử dụng vào một bên nách) trước khi tách thành nhóm riêng rẽ của đối tượng thành Đoàn hệ 2:

Đoàn hệ 1: 6 đối tượng nhận được gel 5% BBI-4000 trong một bên nách và chất dẫn thuốc vào bên còn lại một lần hàng ngày (vào buổi tối) trong khoảng thời gian 14 ngày liên tục, trên cơ sở thiết kế phân loại theo cơ thể, ngẫu nhiên.

Đoàn hệ 2: 18 đối tượng (6 trong mỗi nhóm điều trị) nhận ngẫu nhiên gel 5% BBI-4000, gel 10% BBI-4000, hoặc chất dẫn thuốc (đối chứng) vào cả hai nách một lần hàng ngày (vào buổi tối) trong khoảng thời gian 14 ngày liên tục, trên cơ sở thiết kế nhóm song song.

Các đối tượng 18 đến 45 tuổi, trong điều kiện sức khỏe chung tốt, với sự chuẩn đoán của chứng tăng tiết mồ hôi nguyên phát ở nách trên cơ sở tiêu chuẩn sau đây ở đường cơ sở:

- HDSS của 3 hoặc 4 (HDSS = Điểm về mức độ nghiêm trọng của chứng tăng tiết mồ hôi)
- Thử nghiệm phân tích trọng lượng cho thấy ít nhất trung bình là của 100 mg của sự ra mồ hôi trong mỗi nách trong 5 phút khi ngủ (ở 25°C đến 27°C)
- Chứng tăng tiết mồ hôi hai bên và đối xứng.

Đối tượng với việc sử dụng độc tố botulinum trước ở nách (trong 2 năm) hoặc nhận thuốc chống tiết cholin bất kỳ không thích hợp để tham gia nghiên cứu này. Tất cả các đối tượng cái có thể mang thai cần được sử dụng phương pháp tránh thai có thể chấp nhận được trong y tế trong khi đang trong quá trình điều trị.

Đối tượng không được cho sử dụng chất chống chảy mồ hôi bất kỳ trong khoảng thời gian 7 ngày trước khi đánh giá đường cơ sở và trong quá trình nghiên cứu.

Nghiên cứu đánh giá và các tiêu chí

Đánh giá của độ dung nạp dùng khu trú

Độ dung nạp tại chỗ với BBI-4000 dùng khu trú được đánh giá bởi nhà nghiên cứu (chứng ban đỏ, khô, và tạo thang tỷ lệ) và nghiên cứu đối tượng (bong và ngứa ngáy).

Nhà nghiên cứu xếp loại mức độ nghiêm trọng của chứng ban đỏ, khô, và tạo thang tỷ lệ cho mỗi nách trên cơ sở thang 4 điểm, trong đó "0" là không có, "1" là tối thiểu (có thể nhận thấy rõ ràng), "2" là nhẹ, "3" là trung bình, và "4" là nghiêm trọng.

Đối tượng được xếp loại mức độ nghiêm trọng về chứng bong hoặc ngứa ngáy bất kỳ trên cơ sở thang 4 điểm, trong đó "0" không có, "1" là tối thiểu (có thể nhận

biết, nhưng không có bất tiện), "2" là nhẹ, "3" là trung bình, và "4" là nghiêm trọng.

Đánh giá độ ổn định

Độ an toàn được đánh giá theo AE, AE nghiêm trọng (SAE), hoặc AE bất ngờ; dấu hiệu sống (huyết áp và nhịp tim); và thông số đo thí nghiệm lâm sàng (huyết học, hóa học, và xét nghiệm nước tiểu). Các phát hiện thí nghiệm liên quan về mặt lâm sàng được thu gom làm AE (AE = biến cố bất lợi).

Đánh giá hiệu quả

Hiệu quả được đánh giá bởi sự thay đổi về mức độ ra mồ hôi được xác định bằng phân tích trọng lượng và sự thay đổi về thang mức độ nghiêm trọng bệnh tăng tiết mồ hôi (HDSS) từ đường cơ sở đến ngày 15 (kết thúc quá trình điều trị).

Đối với đánh giá phân tích trọng lượng, sự ra mồ hôi được xác định bằng cách đặt giấy lọc (đã được cân trước đó) trên nách trong khoảng thời gian 5 phút trong khi đối tượng là ở vị trí bán nghiêng ở nhiệt độ phòng. Giấy lọc được phủ chất dẻo trong khi tiếp xúc với nách, và sau đó được cân sau khoảng thời gian tiếp xúc 5 phút để tính lượng mồ hôi được tạo ra.

Đối với HDSS, các đối tượng được đánh giá mức độ nghiêm trọng về chứng tăng tiết mồ hôi của chúng trên thang 4 điểm (1, 2, 3, hoặc 4) trên cơ sở mức gây trở ngại cho hoạt động hàng ngày của chúng. Điểm 1 thể hiện rằng "sự ra mồ hôi là không đáng kể và không gây trở ngại đến hoạt động hàng ngày" và điểm 4 thể hiện rằng "sự ra mồ hôi là ở mức không chấp nhận được và luôn gây trở ngại đến hoạt động hàng ngày".

Kết quả chính của nghiên cứu BBI-4000-CL-101

Tất cả đối tượng hoàn thành nghiên cứu, bao gồm sự tiếp tục theo dõi ở ngày 16, và nhận được việc điều trị nghiên cứu trong 14 ngày phù hợp với quy trình nghiên cứu. Tất cả đối tượng có mặt trong việc phân tích đánh giá nghiên cứu (quần thể có giá trị). Các đối tượng trong Đoàn hệ 1 (được phân loại theo cơ thể) không có AE được báo cáo và dung nạp tốt gel 5% BBI-4000 và chất dẫn thuốc chỉ với chứng khô là tối thiểu đến nhẹ và chứng ban đỏ được thông báo trong một số đối tượng trong nghiên cứu.

Kết quả từ các đối tượng trong Đoàn hệ 2, mà nhận được thuốc nghiên cứu trong cả hai vùng nách trong thiết kế song song, được xem là dữ liệu có tính thông tin nhất từ nghiên cứu này và tập trung vào các vùng sau đây.

Nghiên cứu giải thích này có thể không tạo ra sự khác nhau đáng kể về mặt thống kê trong thông số hiệu quả được xác định, nhưng tạo ra chỉ báo sớm về độ ổn định, độ dung nạp, và hiệu lực tác dụng điều trị của BBI-4000 được sử dụng khu trú.

Số liệu thống kê đường cơ sở và đặc tính bệnh

Các đối tượng trong Đoàn hệ 2 có độ tuổi nằm trong khoảng từ 18,6 đến 43,7 tuổi, với độ tuổi trung bình là ≤ 31 tuổi trong mỗi nhóm điều trị. Tất cả đối tượng là người Mỹ gốc Latinh/Tây Ban Nha. Không có sự bất cân bằng đáng kể giữa các nhóm điều trị liên quan đến giới tính, chủng người, hoặc dân tộc.

Mức ra mồ hôi ở đường cơ sở nói chung là tương tự giữa các nhóm điều trị và phù hợp với chứng tăng tiết mồ hôi ở nách. Mức ra mồ hôi trung bình $> 200\text{mg}$ (cả hai nách) trong khoảng thời gian 5 phút cho tất cả các nhóm điều trị trên cơ sở đánh giá phân tích trọng lượng đường cơ sở. Tất cả các đối tượng có điểm HDSS là 3 hoặc 4 ở đường cơ sở.

Độ dung nạp dùng khu trú

Nhà nghiên cứu và đánh giá trên cơ sở đối tượng về độ dung nạp dùng khu trú cho thấy rằng gel 5% và 10% BBI-4000 được sử dụng khu trú ở vùng nách được dung nạp tốt trong khoảng thời gian 14 ngày điều trị. Chứng khô, chứng ban đỏ, ngứa ngáy và bóng đôi khi được thông báo ở 1 hoặc 2 đối tượng, chúng là tối thiểu và không làm gián đoạn việc trị liệu ở bất kỳ cá thể nào.

Độ an toàn

Không AE nào được thông báo ở bất kỳ đối tượng trong quá trình thực hiện nghiên cứu, và không có sự tử vong hoặc AE nghiêm trọng được thông báo.

Không có sự thay đổi về thông số thử nghiệm mà được xem là có liên quan về mặt lâm sàng trong thời gian theo dõi tiếp theo (Ngày 16), như được thể hiện là không có thông báo nào về AE liên quan đến thử nghiệm bởi nhà nghiên cứu.

Không có sự thay đổi liên quan về mặt lâm sàng từ đường cơ sở về dấu hiệu sống (huyết áp và nhịp tim) đối với bất kỳ nhóm điều trị trong một trong hai đoàn hệ trong nghiên cứu.

Hiệu quả

Chế phẩm BBI-4000 đã thể hiện đạt được sự giảm về mức độ ra mồ hôi được xác định bằng phân tích trọng lượng và làm cải thiện đáng kể đối với đánh giá HDSS, khi so với chất dẫn thuốc. Mặc dù mức giảm đối với sự ra mồ hôi nói chung và cải

thiện về tiêu chí HDSS gợi ý rằng gel 10% BBI-4000 có hiệu quả tốt hơn gel 5% BBI-4000, tuy nhiên khó có thể kết luận rõ ràng liên quan đến sự khác nhau về độ lớn của tác dụng của 2 nhánh hoạt chất với kích thước mẫu nhỏ này. Kết quả đối với các tiêu chí này mà thường liên quan đến mức cải thiện có ý nghĩa về mặt lâm sàng (cụ thể là, mức giảm sự ra mồ hôi ít nhất là 50% và $\geq$ mức cải thiện 2 điểm trong HDSS) theo sáng chế đã tạo ra số lượng kết hợp của các đối tượng được tiếp xúc với BBI-4000 trong việc so sánh với chất dẫn thuốc.

Tỷ lệ đối tượng được điều trị bằng BBI-4000 người có mức giảm ít nhất 50% đối với sự ra mồ hôi ở ngày 15 là 75% (9 trong số 12) so với 33% (2 trong số 6) đối tượng người nhận được chất dẫn thuốc. Ngoài 8 trong số 12 (67%) đối tượng nhận BBI-4000 được báo cáo $\geq$ mức cải thiện 2 điểm trong HDSS ở ngày 15, so với 2 trong số 6 (33%) trong chất dẫn thuốc nhóm. Mức giảm này về điểm HDSS thể hiện sự thay đổi có ý nghĩa từ chứng tăng tiết mồ hôi với mức không chấp nhận được hoặc có thể dung nạp ít đến chứng tăng tiết mồ hôi không đáng kể hoặc có thể dung nạp cho các đối tượng này.

Ví dụ 5 - Chế phẩm khan khác

Các chế phẩm khác được phát triển, như được mô tả trong sau đây bảng.

Bảng VIII

Thành phần	Chế phẩm (% trọng lượng/trọng lượng)				
	Gel 2	Gel 3	Gel 4	Gel 5	Gel 6
Hydropropyl Xenluloza	1,250	1,250	1,250	1,250	1,250
BBI-4000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000
Hexylen Glycol	10,000	10,000	10,000	10,000	10,000
Axit xitric, khan	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Đá tan	0,500	-	-	-	-
C12-15 Alkyl Lactat	-	2,500	-	-	-
Dimeticon copolyol	-	-	1,000	-	-

Magie stearat	-	-	-	0,001	-
Isopropyl myristat (IPM)	-	-	-	-	2,500
Etanol, khan	lượng đủ đến 100	lượng đủ đến 100	lượng đủ đến 100	lượng đủ đến 100	lượng đủ đến 100
Về bề ngoài được quan sát bằng mắt thường ở t=0	Trong mờ, độ nhót trung bình-cao, nhẵn	Trong không màu, độ nhót thấp, nhẵn	Trong không màu, độ nhót thấp, nhẵn	Trong không màu, độ nhót thấp, nhẵn	Trong không màu, độ nhót thấp, nhẵn
Đánh giá độ ổn định trong thời gian ngắn	√	√	√	√	√

Ví dụ về lượng của BBI-4000 có thể thay đổi là 10,000, 15,000 hoặc 20,000 (% trọng lượng/trọng lượng), với lượng của etanol khan được điều chỉnh phù hợp.

Chế phẩm khác cho sự điều chỉnh nêu trên được thể hiện trong Bảng IX dưới đây.

Bảng IX

Thành phần	Chế phẩm (% trọng lượng/trọng lượng)				
	Gel AA	Gel BB	Gel CC	Gel DD	Gel EE
Hydropropyl Xenluloza	1,250	1,250	1,250	1,250	1,250
BBI-4000	10,000	10,000	10,000	10,000	10,000
Hexylen Glycol	10,000	10,000	10,000	10,000	10,000
Axit xitric, khan	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Dimeticon, ví dụ 350 cSt	1,000	0,500	-	1,000	1,000
Xyclometicon, ví dụ 5-NF	1,000	1,000	1,000	-	-
Isopropyl myristat	-	-	2,500	-	2,500

Myristyl propionat	-	-	-	2,500	-
Etanol, khan	lượng đủ đến 100	lượng đủ đến 100	lượng đủ đến 100	lượng đủ đến 100	lượng đủ đến 100

Ví dụ về lượng của BBI-4000 có thể thay đổi là 5,000 % trọng lượng/trọng lượng, 15,000 % trọng lượng/trọng lượng hoặc 20,000 % trọng lượng/trọng lượng, với lượng của etanol khan được điều chỉnh phù hợp.

Sau đây là chế phẩm chung cho các phương án được đặc biệt ưu tiên cho chế phẩm theo sáng chế.

Chế phẩm

Thành phần	Lượng
BBI-4000	từ 1% đến 20% trọng lượng/trọng lượng
Hexylen Glycol	10% trọng lượng/trọng lượng
Hydroxypropyl Xenluloza	1,25% trọng lượng/trọng lượng
Axit xitric, khan	0,001 % trọng lượng/trọng lượng
Dimeticonol Blend 20 hoặc Isopropyl Myristat	2,5% trọng lượng/trọng lượng
Etanol khan	lượng đủ đến 100 %trọng lượng/trọng lượng

Các phương án được ưu tiên khác bao gồm dimeticon hoặc xyclometicon, riêng rẽ hoặc kết hợp, thay cho Dimeticonol Blend 20, tùy ý cùng với isopropyl myristat, trong chế phẩm nêu trên.

Trong các chế phẩm này, isopropyl myristat được ưu tiên so với Dimeticonol Blend 20 vì hai lý do. Lý do thứ nhất liên quan đến dễ việc chuyển đổi và thiết kế quy mô của quá trình sản xuất. Rất khó để làm ổn định các giọt nhỏ của Dimeticonol Blend 20 trong chế phẩm khi cố gắng tăng kích cỡ mé và chuyển đổi quá trình sản xuất. Theo thời gian, lượng nhỏ của Dimeticonol Blend 20 kết hợp lại ở đáy của vật chứa trong các giọt nhỏ. Sự thay đổi isopropyl myristat (IPM) loại bỏ vấn đề này. Lý do thứ hai liên quan đến việc được chấp nhận bởi FDA của Dimeticonol Blend 20. Mặc dù Dimeticonol Blend 20 có thể là thành phần chấp nhận được trong mỹ phẩm, tuy nhiên nó chưa được phê trong dược phẩm. FDA chấp thuận việc sử dụng của nó trong nghiên cứu lâm sàng, nhưng các nghiên cứu khác cần phải được thực hiện để định

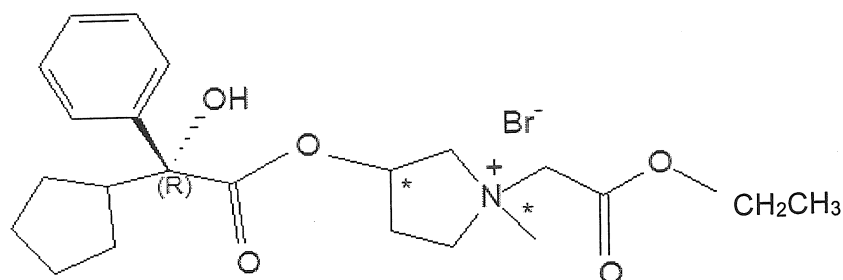
lượng nó trong chế phẩm cuối cùng. Sự thay đổi isopropyl myristat loại bỏ nhu cầu thực hiện các thử nghiệm khác vì IPM đã được phê chuẩn trong các dược phẩm khác, Dimeticonol Blend 20 không có lợi cho chức năng của chế phẩm; tuy nhiên, isopropyl myristat tạo ra lợi ích đối với việc thiết kế quy mô và khả năng thương mại hóa. Sau khi đánh giá các phương án khác nhau, isopropyl myristat được chọn dựa trên khả năng của nó trong việc làm giảm dính trong khi làm khô cũng như tạo ra độ thấm in vitro tương tự. Nó cũng tạo ra chế phẩm với profin độ ổn định hóa học tương tự với Dimeticonol Blend 20, chế phẩm chứa isopropyl myristat so với chế phẩm chứa Dimeticonol Blend 20 trong nghiên cứu động vật tiền lâm sàng. Chế phẩm chứa isopropyl myristat minh họa cho sự tăng về sự thấm trong các lợn minipig so với chế phẩm chứa Dimeticonol Blend 20. Hai nghiên cứu tiếp theo ở trong người được thực hiện. Nghiên cứu thứ nhất sẽ so sánh động dược học của gel 5% và 15% BBI-4000 bao gồm isopropyl myristat với gel 15% BBI-4000 bao gồm Dimeticonol Blend 20. Nghiên cứu thứ hai sẽ đánh giá/xác nhận hiệu quả của gel BBI-4000 bao gồm isopropyl myristat.

Mặc dù một số phương án được ưu tiên và thay đổi khác đã được mô tả để minh họa cho sáng chế, tuy nhiên người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể thực hiện được các biến đổi đối với các phương án được mô tả này. Do đó, bản mô tả này được xem là bao hàm tất cả các phương án và dạng kết hợp và các cải biến của chúng mà không nằm ngoài nội dung và phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ sau đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng khu trú khan chứa các thành phần sau đây:

(a) hợp chất có công thức:



(2)

hợp chất này có cấu hình đồng phân lập thể R ở vị trí 2 và cấu hình đồng phân lập thể R, S hoặc RS ở vị trí 1' và 3', hoặc hỗn hợp của chúng, hợp chất này có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% đến 25% trọng lượng/trọng lượng hoặc trọng lượng/thể tích của chế phẩm này;

(b) etanol khan; có mặt với lượng ít nhất là 70% trọng lượng/trọng lượng hoặc trọng lượng/thể tích của chế phẩm này;

(c) tùy ý, ít nhất một thành phần kiểm soát độ nhớt hoặc tạo gel; và

(d) một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược bổ sung, một trong số đó là isopropyl myristat hoặc C₁₂-C₁₅ alkyl lactat;

với điều kiện là chế phẩm dùng khu trú này là khan, chế phẩm này có độ ổn định bảo quản tốt hơn so với chế phẩm chứa dung môi trong nước hoặc chất đậm trong nước, các thành phần nêu trên có mặt với lượng sao cho sản phẩm của quá trình este hóa bất kỳ là giống như hợp chất có công thức (2).

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó etanol khan có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 70% đến 85% trọng lượng/trọng lượng hoặc trọng lượng/thể tích của chế phẩm này.

3. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó ít nhất một thành phần kiểm soát độ nhớt hoặc tạo gel có mặt.

4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất có công thức (2) được chọn từ nhóm bao gồm:

(ii) (2R) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetox)-1-(etoxycacbonylmetyl)-1-metylpyrrolidini bromua;

(iii) (2R,3'R) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetox)-1-

(etoxycacbonylmetyl)-1-metylpyrolidini bromua;

(iv) (2R,3'S) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetoxy)-1-

(etoxycacbonylmetyl)-1-metylpyrolidini bromua;

(v) (2R,1'R,3'S) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetoxy)-1-

(etoxycacbonylmetyl)-1-metylpyrolidini bromua;

(vi) (2R,1'S,3'S) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetoxy)-1-

(etoxycacbonylmetyl)-1-metylpyrolidini bromua;

(vii) (2R,1'R,3'R) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetoxy)-1-

(etoxycacbonylmetyl)-1-metylpyrolidini bromua; và

(viii) (2R,1'S,3'R) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetoxy)-1-

(etoxycacbonylmetyl)-1-metylpyrolidini bromua.

5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó hợp chất có công thức (2) ở nồng độ từ khoảng 1% trọng lượng/thể tích hoặc trọng lượng/trọng lượng đến khoảng 20% trọng lượng/thể tích hoặc trọng lượng/trọng lượng của chế phẩm này.

6. Chế phẩm theo điểm 5, trong đó hợp chất có công thức (2) có mặt ở nồng độ từ khoảng 2% trọng lượng/thể tích hoặc trọng lượng/trọng lượng đến khoảng 10% trọng lượng/thể tích hoặc trọng lượng/trọng lượng.

7. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này được bao gói trong vật chứa đa liều mà định liều lượng từ khoảng 0,5ml đến khoảng 1,0ml của chế phẩm cho mỗi lần sử dụng.

8. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này được bao gói trong một vật chứa hoặc vật chứa đơn liều mà phân phối một liều hoặc liều đơn vị từ khoảng 0,5ml đến khoảng 1,0ml của chế phẩm cho mỗi lần sử dụng.

9. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hợp chất có công thức (2) là (2R, 3'R) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetoxy)-1-(etoxycacbonylmetyl)-1-metylpyrolidini bromua.

10. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 9, trong đó thành phần kiểm soát độ nhớt hoặc tạo gel là hydroxypropyl xenluloza.

11. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 10, trong đó chế phẩm này còn chứa axit xitric.

12. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 11, trong đó chế phẩm này còn chứa hexylen glycol.

13. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 12, trong đó chế phẩm này còn chứa ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm dimeticon và xyclometicon.
14. Chế phẩm theo điểm 13, trong đó xyclometicon là xyclometicon 5-NF và/hoặc trong đó dimeticon là dimeticon 350 c5t.
15. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó chế phẩm này chứa isopropyl myristat.