



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

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



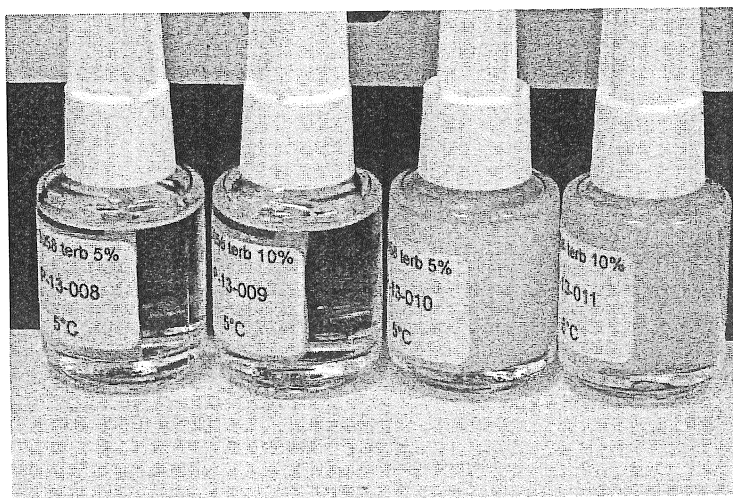
(51)⁷ A61K 31/137, 47/10, 47/36, 9/08, A61P (13) B
31/10

- | | | | |
|------|--|------|----------------------------|
| (21) | 1-2015-03281 | (22) | 23.01.2014 |
| (86) | PCT/EP2014/051288 23.01.2014 | (87) | WO2014/122024A1 14.08.2014 |
| (30) | 61/761,953 07.02.2013 US | | |
| | 61/781,560 14.03.2013 US | | |
| (45) | 27.01.2020 382 | (43) | 25.11.2015 332 |
| (73) | POLICHEM S.A. (LU)
50, Val Fleuri, L-1526 Luxembourg, Luxembourg | | |
| (72) | MAILLAND, Federico (IT), LEGORA, Michela (IT), CERIANI, Daniela (IT), IOB, Giuliana (IT) | | |
| (74) | Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ WINCO (WINCO CO., LTD.) | | |

(54) CHẾ PHẨM CHỐNG NẤM DÙNG KHU TRÚ ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH NẤM MÓNG

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm sơn móng chủ yếu chứa terbinafine làm chất chống nấm, hydroxypropyl chitosan làm chất tạo màng, nước và alkanol thấp làm dung môi. Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh nấm móng bằng cách sử dụng chế phẩm sơn móng này qua đường khu trú cho bệnh nhân cần điều trị.

mỏ P-13-008, P-13-009, P-13-010 và P-13-011 sau khi tiếp xúc với nhiệt độ 5°C trong 1 giờ.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chủ yếu chứa terbinafine làm chất chống nấm, hydroxypropyl chitosan làm chất tạo màng, nước và alkanol thấp làm dung môi để sơn móng. Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh nấm móng bằng cách sử dụng khu trú chế phẩm sơn móng này cho bệnh nhân cần điều trị.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh nấm móng là bệnh nhiễm khuẩn ở móng phổ biến nhất trên thế giới. Vào đầu thế kỷ trước, bệnh nhiễm nấm này vẫn được cho là rất hiếm gặp nhưng tỷ lệ xuất hiện bệnh này tăng lên nhanh chóng trong những thập kỷ cuối cùng của thế kỷ trước và đạt đến mức rất cao ở Mỹ (lên tới 14% dân số nói chung) và ở châu Âu EU (gần 30% dân số được chọn) (Baran R, Hay R, Haneke E, Tosti A (Eds), Epidemiology. In: Onychomycosis - the current approach to diagnosis and therapy. London, Martin Dunitz, 1999: pp. 6-9). Hiện nay, bệnh nấm móng chiếm khoảng 50% tổng số các rối loạn về móng. Bệnh nấm móng này chủ yếu do các loại nấm da gây ra như *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* và *Epidermophyton floccosum*, và bệnh nấm móng chân phổ biến hơn bệnh nấm móng tay.

Tỷ lệ mắc bệnh này ở cả nam và nữ là ngang nhau. Bệnh nấm móng có thể xuất hiện ở độ tuổi bất kỳ nhưng bệnh này hiếm khi xuất hiện trước tuổi dậy thì và đã có báo cáo về tỷ lệ mắc bệnh này gia tăng ở người lớn tuổi. Các yếu tố nguy cơ gây bệnh nấm móng là bệnh đái tháo đường, bệnh vẩy nến móng, chứng tăng tiết mồ hôi, chứng suy tuần hoàn ngoại vi, chấn thương móng, bệnh nấm da chân và bệnh suy giảm miễn dịch (Tosti A, Hay R, Arenas-Guzmán R, Patients at risk of onychomycosis – risk factor identification and active prevention. J Eur Acad Dermatol Venerol, 2005, 19:13–16).

Khó điều trị khỏi hoàn toàn bệnh này bằng phương pháp dược lý và bệnh tái phát thường được điều trị bằng cách sử dụng terbinafine qua đường miệng, đây

thực sự được cho là tiêu chuẩn vàng đối với bệnh nấm móng trên thế giới, và tỷ lệ bệnh nhân khỏi hoàn toàn được thông báo là 38%. Terbinafine là chất chống nấm với hoạt tính mạnh đối với nấm da và mốc. Các sản phẩm thương mại chứa terbinafine có bán trên toàn thế giới dưới dạng viên nén 250mg dùng để điều trị bệnh nấm móng. Liều dùng tiêu chuẩn là sử dụng mỗi ngày một viên nén qua đường miệng trong thời gian 12 tuần.

Itraconazole và fluconazole đã được thông báo là có hiệu quả thấp. Hiếm có thuốc nào trong số các dược chất terbinafine, itraconazole hoặc fluconazole là không có tác dụng phụ mà chúng còn có tác dụng phụ ở mức nghiêm trọng, đôi khi còn gây tử vong (Ajit C, Suvannasankha A, Zaeri N, Munoz SJ, Terbinafine-associated hepatotoxicity. *Am J Med Sci.* 2003; 325:292-5; Slørdal L, Spigset O. Heart failure induced by non-cardiac drugs. *Drug Saf.* 2006; 29:567-86).

Nguy cơ bệnh nhân gặp phải các phản ứng phụ đe dọa đến tính mạng do việc điều trị bệnh nhiễm khuẩn ở móng là không chấp nhận được. Do lý do này, các phương pháp điều trị khu trú, bao gồm phương pháp sử dụng ciclopirox, amorolfine và tioconazole, cũng có thể được thực hiện, mặc dù hiệu quả của chúng rất thấp. Trong số các phương pháp điều trị khu trú, dược chất có hiệu quả nhất là ciclopirox trong chế phẩm dùng cho móng được thiết kế đặc biệt với tỷ lệ khỏi bệnh hoàn toàn là khoảng 13% và gần 30% bệnh nhân đáp ứng thuốc sau 48 tuần điều trị hằng ngày, sau đó là 12 tuần tiếp theo không cần điều trị (Baran R, Tosti A, Hartmane I et al. An innovative water soluble biopolymer improves efficacy of ciclopirox nail lacquer in the management of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2009, 23:773-781).

Vẫn có nhu cầu lớn trong y học để kiểm soát bệnh nấm móng và tìm ra các phương pháp điều trị có thể cải thiện tỷ lệ hiệu quả và đồng thời làm giảm nguy cơ độc tính. Một trong số các phát hiện rõ nhất là khi điều trị qua đường miệng, các bệnh nhân bị tiếp xúc qua đường toàn thân với một lượng lớn dược chất (21000mg/bệnh nhân trong trường hợp sử dụng terbinafine) trong khi lượng dược chất thực tế đến được vị trí tác dụng, nghĩa là móng, nhỏ hơn 1/1000. Nếu có thể cho phép sử dụng trực tiếp lên vị trí tác dụng, sự tiếp xúc toàn thân và theo đó độc tính nội tại của việc điều trị có thể được giảm đáng kể trong khi hiệu quả vẫn được

duy trì.

Các nỗ lực để bào chế terbinafine trong chế phẩm dùng khu trú để được sử dụng trực tiếp lên vùng bị bệnh là đã được biết trong lĩnh vực này.

EP0515312 bộc lộ chế phẩm thích hợp để sử dụng trên móng chứa terbinafine được bào chế trong chất tạo màng là polyme không tan trong nước được chọn từ nhóm bao gồm polyvinyl axetat hoặc sản phẩm copolyme hóa este alkyl của axit acrylic- và axit metacrylic có nhóm amoni thế bốn lần hoặc sản phẩm copolyme hóa este monoalkyl của axit maleic - metylvinylete. Không có thông tin về hiệu quả thực tế của các chế phẩm đã được tạo ra này mặc dù việc không có sản phẩm thương mại đã được phát triển từ nội dung đã được bộc lộ trong 20 năm qua, từ đó có thể kết luận rằng không dự đoán được hiệu quả từ phương pháp được bộc lộ ở đây. Công bố đơn đăng ký sáng chế Mỹ số US2012/0128612A1 bộc lộ các chế phẩm hữu hiệu để sử dụng cho móng chứa ít nhất một dung môi dễ bay hơi, ít nhất một chất tạo màng và ít nhất một dẫn xuất pyrimidon có hoạt tính chống nấm, trong đó terbinafine có thể được cho thêm tùy ý vào chế phẩm này làm hoạt chất bổ sung. Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US5681849 bộc lộ phương pháp cải thiện độ tan của hoạt chất terbinafine và phương pháp cải thiện khả năng phân tán bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt không ion tan trong nước hoặc trộn lẫn được với nước. Nhược điểm của chế phẩm này là ở chỗ dường như nó thích hợp hơn cho việc sử dụng trên da hơn là trên móng, do sẽ khó duy trì chế phẩm này trên bề mặt móng trong thời gian dài. Bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US7462362B2 bộc lộ chế phẩm phủ móng chống nấm thích hợp để cải thiện khả năng thấm của terbinafine qua tấm móng. Đáng tiếc là chế phẩm sơn móng chứa 10% terbinafine trong chế phẩm phủ móng theo sáng chế này không có hiệu quả bất kỳ so với placebo khi được sử dụng trên bề mặt móng của bệnh nhân bị nấm móng hàng ngày trong 48 tuần, với tỷ lệ bệnh nhân được điều trị hàng ngày trong 48 tuần khỏi bệnh không quá 2,2% (Elewski B, Ghannoum MA, Mayser P et al. Efficacy, safety and tolerability of topical terbinafine nail solution in patients with mild-to-moderate toenail onychomycosis: kết quả từ ba thử nghiệm ngẫu nhiên bằng cách sử dụng mô hình thử nghiệm mù đôi có đối chứng-chất dẫn thuốc và mô hình thử nghiệm mở nhãn, có đối chứng-hoạt tính. J Eur Acad Dermatol Venerol, 2011, DOI:

10.1111/j.1468-3083.2011.04373.x). Công bố đơn đăng ký sáng chế Mỹ số US2008/0261986A1 bộc lộ chế phẩm thích hợp cho liệu pháp ion hóa chứa terbinafine, dung môi và chất làm gia tăng độ thấm từ nhóm gồm axit benzoic, axit oleic, axit salyxilic, cysteine, acetylcysteine và ure. Công bố đơn quốc tế số WO02/11764A2 bộc lộ phương pháp cải thiện mức độ thấm của terbinafine vào móng bằng cách tạo ra một số lỗ trên tấm móng bằng laze để cải thiện khả năng thấm qua của terbinafine từ chế phẩm được sử dụng trên bề mặt móng này. Không tài liệu nào trong số các tài liệu nêu trên có thể chứng minh hiệu quả thu được từ chế phẩm và công nghệ đã được bộc lộ. Ngoài ra, dường như không thể thực hiện giải pháp theo hai tài liệu cuối cùng trong lâm sàng theo quan điểm thực tế. Công bố đơn quốc tế số WO02/07683A1 bộc lộ chế phẩm sơn bóng móng tay kháng khuẩn chứa chất kháng nấm, chất tạo màng là polyme tan trong nước được chọn từ hydroxalkyl và carboxyalkyl chitosan, etyl axetat (làm chất làm gia tăng độ thấm), rượu xetostearyllic (làm chất dẻo hóa), etanol và nước.

Hiện nay, đã bất ngờ phát hiện được rằng chế phẩm chỉ chứa terbinafine dưới dạng hoạt chất chống nấm duy nhất cùng với chất tạo màng với nồng độ thấp và hệ dung môi thích hợp, có hiệu quả trong việc điều trị bệnh nấm móng ngay cả khi chế phẩm này được sử dụng một lần mỗi tuần. Ngoài ra, chế phẩm này dường như có hiệu quả cao hơn nhiều khi được sử dụng một lần mỗi ngày trong tháng thứ nhất, sau đó được sử dụng một lần hằng tuần cho đến khi kết thúc việc điều trị.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm chống nấm dùng khu trú để điều trị bệnh nấm móng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng khu trú cho móng chủ yếu bao gồm:

- a) terbinafine và/hoặc ít nhất một muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 9 đến 11% trọng lượng của chế phẩm,
- b) hydroxypropyl chitosan với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,6% trọng lượng của chế phẩm,
- c) nước với lượng nằm trong khoảng từ 10,0 đến 40,0% trọng lượng của chế

phẩm,

- d) ít nhất một alkanol thấp với lượng nằm trong khoảng từ 60 đến 80% trọng lượng của chế phẩm.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh nấm móng ở bệnh nhân cần điều trị, phương pháp này bao gồm bước sử dụng chế phẩm chứa terbinafine hoặc muối được dụng của nó với lượng ít nhất khoảng 9% trọng lượng, hydroxypropyl chitosan, alkanol thấp và nước, một lần hằng tuần lên vùng bị bệnh của bệnh nhân nêu trên.

Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh nấm móng cho bệnh nhân cần điều trị, phương pháp này bao gồm bước sử dụng chế phẩm chủ yếu chứa các thành phần sau trên móng của bệnh nhân này:

- a) terbinafine và/hoặc ít nhất một muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 9 đến 11% trọng lượng của chế phẩm,
- b) hydroxypropyl chitosan với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,6% trọng lượng của chế phẩm,
- c) nước với lượng nằm trong khoảng từ 10,0 đến 40,0% trọng lượng của chế phẩm,
- d) ít nhất là alkanol thấp với lượng nằm trong khoảng từ 60 đến 80% trọng lượng của chế phẩm.

Ngoài ra, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh nấm móng bằng cách sử dụng chế phẩm nêu trên cho vùng móng bị bệnh một lần hằng tuần trong quá trình điều trị, quá trình này thường lên đến một năm. Tốt hơn, nếu thời gian điều trị liệu tải diễn ra trước khi sử dụng hằng tuần trong đó chế phẩm này được sử dụng một lần mỗi ngày trong khoảng thời gian từ hai tuần đến tối đa hai tháng, tốt hơn là một tháng, sau đó chế phẩm này được sử dụng hằng tuần. Đã bất ngờ phát hiện được rằng không cần sử dụng chế phẩm theo sáng chế một lần mỗi ngày trong suốt khoảng thời gian điều trị để tránh sự rửa trôi thuốc do móng tiếp xúc với nước. Do đó, chỉ cần sử dụng một lượng sản phẩm ít hơn nhiều trong quá trình điều trị. Điều này không chỉ tạo ra ưu điểm về sự tiện lợi cho bệnh nhân mà còn cả về chi phí điều trị và sự tiếp xúc của bệnh nhân và môi trường với hóa chất. Ngoài ra, chế phẩm theo sáng chế không cần sự có mặt của chất làm gia tăng độ thấm để cho hoạt

chất thấm hữu hiệu vào và qua phần đĩa móng, do hoạt chất terbinafine được phát hiện là đạt đến nồng độ rất cao trong lớp móng ở cả thử nghiệm *in vitro* và *in vivo*.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là ảnh chụp thể hiện các mẻ mẫu theo sáng chế trước khi tiếp xúc với nhiệt độ 5°C.

Fig.2 là ảnh chụp thể hiện các mẻ mẫu theo sáng chế sau khi tiếp xúc với nhiệt độ 5°C trong 1 giờ.

Fig.3 là ảnh chụp thể hiện các mẻ mẫu theo sáng chế sau khi tiếp xúc với nhiệt độ cao hơn 40°C trong 1 tuần.

Fig.4 là ảnh chụp thể hiện các mẻ mẫu theo sáng chế sau khi tiếp xúc với nhiệt độ cao hơn 40°C trong 1 tuần.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm dùng khu trú cho móng chủ yếu bao gồm:

- a) terbinafine và/hoặc ít nhất một muối được dụng của nó với lượng nằm trong khoảng từ 9 đến 11% trọng lượng của chế phẩm,
- b) hydroxypropyl chitosan với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,6% trọng lượng của chế phẩm,
- c) nước với lượng nằm trong khoảng từ 10,0 đến 40,0% trọng lượng của chế phẩm,
- d) ít nhất một alkanol thấp với lượng nằm trong khoảng từ 60 đến 80% trọng lượng của chế phẩm.

Tốt hơn, nếu chế phẩm theo sáng chế chứa terbinafine ở dạng terbinafine HCl.

Lượng thành phần a) trong chế phẩm này nằm trong khoảng từ 9 đến 11% trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 9,5 đến 10,5% trọng lượng và tốt hơn nữa là khoảng 10% trọng lượng của chế phẩm.

Chế phẩm theo sáng chế còn chứa hydroxypropyl chitosan, cụ thể là chất tạo màng tan trong nước làm thành phần b). Các chất tạo màng là thành phần chất kết dính chủ yếu để tạo ra màng, nghĩa là lớp mỏng hoặc lớp phủ (ví dụ, xem tiêu

chuẩn DIN 55945 (12/1988)). Thuật ngữ "tan trong nước" trong ngữ cảnh này có nghĩa là chất tạo màng tương hợp được hoàn toàn với nước sao cho ở nhiệt độ 20°C, một phần chất tạo màng này tan trong 100 phần nước hoặc ít hơn, tốt hơn là 50 phần nước hoặc ít hơn, tốt hơn nữa là 30 phần nước hoặc ít hơn, tốt nhất là 10 phần nước hoặc ít hơn.

Lượng thành phần b) nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,6% trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 0,4% trọng lượng, và tốt hơn nữa là khoảng 0,3% trọng lượng của chế phẩm.

Chế phẩm theo sáng chế còn chứa nước làm thành phần c). Lượng thành phần c) theo sáng chế nằm trong khoảng từ 10 đến 40% trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 18 đến 30% trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 18 đến 22% trọng lượng của chế phẩm.

Chế phẩm theo sáng chế còn chứa alkanol thấp hoặc hỗn hợp của các alkanol thấp dưới dạng dung môi làm thành phần d). Tốt hơn, nếu alkanol thấp là C₁-C₄-alkanol và có thể được chọn từ etanol, propanol, isopropanol, hoặc butanol.

Tốt hơn, nếu tổng lượng alkanol thấp được sử dụng kết hợp với nước có mặt trong chế phẩm theo sáng chế sao cho tạo ra thời gian khô chấp nhận được của chế phẩm khi được sử dụng cho móng. Tốt hơn, nếu thời gian khô chấp nhận được nghĩa là thời gian cần thiết để khô khi chạm vào là nhỏ hơn khoảng 2 phút.

Thành phần d) thường được sử dụng với lượng thích hợp để tạo ra các đặc tính đã nêu trên đây. Tốt hơn, nếu thành phần d) có mặt trong chế phẩm theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 60 đến 80% trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 65 đến 75% trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn là khoảng 70% trọng lượng của chế phẩm.

Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế bao gồm a) terbinafine HCl với lượng nằm trong khoảng từ 9,5 đến 10,5% trọng lượng, b) hydroxypropyl chitosan với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 0,4% trọng lượng, c) nước tinh khiết với lượng nằm trong khoảng từ 18 đến 30% trọng lượng và d) etanol với lượng nằm trong khoảng từ 65 đến 75% trọng lượng.

Theo một phương án khác, chế phẩm theo sáng chế bao gồm terbinafine HCl với lượng khoảng 10% trọng lượng, b) hydroxypropyl chitosan với lượng khoảng

0,3% trọng lượng, c) nước tinh khiết với lượng khoảng 19,7% trọng lượng d) và etanol với lượng khoảng 70% trọng lượng.

Theo mục đích của sáng chế, cụm từ “chủ yếu chứa” có nghĩa là ngoài các thành phần a), b), c) và d), chế phẩm theo sáng chế có thể tùy ý chứa các tá dược và/hoặc chất phụ trợ khác, tuy nhiên, các thành phần không được có mặt với lượng cao hơn 8% trọng lượng của chế phẩm này; các chất dẻo hóa và/hoặc chất làm gia tăng độ thấm được loại trừ ra khỏi các tá dược và/hoặc chất phụ trợ bổ sung này.

Theo phương án khác, chế phẩm theo sáng chế bao gồm các thành phần a), b), c) và d), trong đó tổng tỷ lệ % của các thành phần này bằng 100.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Chế phẩm theo sáng chế được minh họa nhưng không bị giới hạn bởi các ví dụ sau đây. Lượng của tất cả các thành phần được tính theo tỷ lệ % trọng lượng.

Ví dụ 1

Các mẻ P-13-004, P-13-005, P-13-008 và P-13-009 được bào chế theo phương pháp của sáng chế và có các thành phần tính theo tỷ lệ % trọng lượng sau đây:

Thành phần	Mẻ số	
	P-13-004 P-13-008	P-13-005 P-13-009
Terbinafine HCl	5,0	10,0
Hydroxypropyl chitosan	0,3	0,3
Etanol 96%	70,0	70,0
Nước	24,7	19,7

Bào chế

Các chế phẩm được bào chế bằng cách sử dụng bình kín thích hợp có lắp thiết bị khuấy. Cho etanol, nước và terbinafine HCl vào bình này để tạo ra hỗn hợp đồng nhất. Sau đó, cho thêm hydroxypropyl chitosan vào và khuấy hỗn hợp tạo thành cho đến khi hòa tan.

Ví dụ 2 (ví dụ so sánh)

Bào chế các mẻ P-13-006, P-13-007, P-13-010 và P-13-011 theo phương pháp được bộc lộ trong Công bố đơn quốc tế số WO02/07683A1 và các mẻ này có thành phần theo tỷ lệ % trọng lượng như sau:

Thành phần	Mẻ số	
	P-13-006 P-13-010	P-13-007 P-13-011
Terbinafine HCl	5,0	10,0
Hydroxypropyl chitosan	0,3	0,3
Etanol 96%	73,0	73,0
Nước	16,0	11,0
Etyl axetat	4,0	4,0
Rượu xetostearylic	1,0	1,0

Bào chế

Các chế phẩm được bào chế bằng cách sử dụng bình kín thích hợp có lắp máy khuấy. Cho etanol, etyl axetat, rượu xetostearylic, terbinafine HCl và nước vào bình này để tạo ra hỗn hợp đồng nhất. Sau đó, cho thêm hydroxypropyl chitosan vào và khuấy hỗn hợp tạo thành cho đến khi hòa tan.

Ví dụ 3

Các chế phẩm bào chế được theo Ví dụ 1 (mẻ P-13-008 và P-13-009) và các chế phẩm bào chế được theo Ví dụ 2 (mẻ P-13-010 và P-13-011) được bảo quản ở nhiệt độ định trước (5°C và 10°C) trong ít nhất 1 giờ.

Các mẫu này được chụp ảnh trước và sau khi tiếp xúc trong một khoảng thời gian ở mỗi nhiệt độ để đánh giá vẻ bề ngoài của dung dịch và các ảnh này được thể hiện trên Fig.1 và Fig.2. Các đánh giá được thể hiện tóm tắt trong Bảng 1.

Bảng 1:

Mẻ số	T=5°C	T=10°C
P-13-008	Dung dịch trong suốt	Dung dịch trong suốt

P-13-009	Dung dịch trong suốt	Dung dịch trong suốt
P-13-010	Có chất keo tụ màu trắng	Có chất keo tụ màu trắng
P-13-011	Có chất keo tụ màu trắng	Dung dịch màu trắng đục

Từ kết quả trên đây, đã thấy rõ rằng các dung dịch theo sáng chế (mẻ P-13-008 và P-13-009) tốt hơn so với các dung dịch điều chế được theo phương pháp của tài liệu WO02/07683A1 (mẻ P-13-010 và P-13-011) khi được cho tiếp xúc với nhiệt độ thấp hơn 10°C, do không quan sát thấy chất keo tụ màu trắng. Việc không xuất hiện chất keo tụ màu trắng cho phép chế phẩm theo sáng chế được vận chuyển mà không cần môi trường có nhiệt độ được kiểm soát trong mùa lạnh.

Ví dụ 4

Các chế phẩm bào chế được theo Ví dụ 1 (mẻ P-13-004 và P-13-005) và chế phẩm bào chế được theo Ví dụ 2 (mẻ P-13-006 và P-13-007) được thử nghiệm về tính ổn định gia tăng ở nhiệt độ cao hơn 40°C trong một tuần trong buồng bảo quản có nhiệt độ được kiểm soát để đánh giá tính ổn định công nghệ.

Ảnh của các mẫu được thể hiện trên Fig.3 và Fig.4 được chụp trước và sau khi tiếp xúc để đánh giá màu của dung dịch theo Dược điển châu Âu (chuyên khảo 2.2.2, method II, 7th Edition – 7.0) đối với loạt màu vàng (yellow: Y) và loạt màu nâu-vàng (brown-yellow: BY). Theo chuyên khảo của Dược điển châu Âu nêu trên, màu của dung dịch được thể hiện theo thang 7 điểm, trong đó Y1 tương ứng với màu vàng đậm nhất và Y2, Y3, v.v. tương ứng với mức độ vàng giảm dần, trong đó Y7 là màu vàng nhạt nhất và không có màu vàng nào so sánh được với nước. Tương tự, BY1 tương ứng với màu nâu vàng đậm nhất và BY7 là màu nâu vàng nhạt nhất. Không có màu nâu vàng nào so sánh được với nước. Bằng cách sử dụng ống thủy tinh trung tính giống hệt, không màu, trong suốt, có đáy phẳng và đường kính trong nằm trong khoảng từ 15mm đến 25mm, chất lỏng cần thử nghiệm được so sánh với nước hoặc dung dịch có màu tham chiếu. Các màu được so sánh trong ánh sáng tự nhiên khuếch tán, quan sát theo hướng thẳng đứng so với nền trắng.

Các kết quả được tóm tắt trong Bảng 2.

Bảng 2

Mẻ số	t0	t=1 tuần
P-13-004	Y7; BY7	Y7; BY7
P-13-005	Y7; BY7	Y7; BY7
P-13-006	Y7; BY7	Y6; BY6
P-13-007	Y7; BY7	Y5; BY5

Kết luận: các dung dịch thu được theo phương pháp của sáng chế (mẻ P-13-004 và P-13-005) là tốt hơn so với các dung dịch thu được theo phương pháp của tài liệu WO02/07683A1 (mẻ P-13-006 và P-13-007) khi được cho tiếp xúc với nhiệt độ cao hơn 40°C, do không quan sát thấy hiện tượng biến màu. Việc không xuất hiện hiện tượng biến màu cho phép không cần bảo quản các chế phẩm bào chế được theo phương pháp của sáng chế ở nhiệt độ có kiểm soát.

Ví dụ 5

Chế phẩm sơn móng có thành phần theo trọng lượng sau đây được bào chế:

terbinafine HCl	1%	2%	4%	5%	8%	10,0%
hydroxypropyl chitosan	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%
nước tinh khiết	28,7%	27,7%	25,7%	24,7%	21,7%	19,7%
etanol	70,0%	70,0%	70,0%	70,0%	70,0%	70,0%

Các chế phẩm được bào chế bằng cách sử dụng bình kín thích hợp có lắp máy khuấy. Cho thêm etanol, nước đã khử ion nước và terbinafine HCl vào bình này để tạo ra hỗn hợp. Sau đó, cho thêm hydroxypropyl chitosan vào và khuấy hỗn hợp tạo thành cho đến khi hòa tan.

Chế phẩm sơn móng thu được có vẻ bề ngoài đồng nhất và trong suốt và vẫn hoàn toàn trong suốt và không màu ngay cả sau khi bảo quản trong thời gian dài.

Ví dụ 6 (Hoạt tính *in vitro*)

Thử nghiệm về bệnh nấm móng *in vitro* được thiết kế để đánh giá hoạt tính phòng và trị bệnh của các chế phẩm tương ứng chứa 1%, 4% và 8% terbinafine HCl thu được trong ví dụ 5. Các chế phẩm này được so sánh với nhóm đối chứng không

được điều trị và nhóm sử dụng plaxebo. Các thể phân lập trong lâm sàng *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* (2 chủng) và *Microsporum canis* được sử dụng làm sinh vật thử nghiệm. Các miếng móng guốc của bò đực hoặc bò cái, từ 8 đến 12 tháng tuổi được sử dụng làm mô hình móng của người. Để đánh giá hoạt tính phòng bệnh nấm móng của chế phẩm, mảnh móng bò có độ dày 70µm, đã được ngâm từ trước trong các chế phẩm chống nấm khác nhau và được để khô trong không khí, được ngâm trong môi trường aga của đĩa Petri được cấy các thể phân lập trong lâm sàng và ủ trong 21 ngày, tiến hành quan sát hằng tuần và cấy hằng tuần vào đĩa tiết trùng để khẳng định sự sinh trưởng. Để đánh giá hoạt tính trị bệnh nấm móng của chế phẩm, miếng móng bò dày 120µm được đưa vào các đĩa đã được cấy thể phân lập trong lâm sàng từ trước và ủ trong 21 ngày. Các móng được phủ thể sợi nấm, sau đó được điều trị bằng các chế phẩm khác nhau hoặc bằng plaxebo hoặc không được điều trị, được chuyển vào các đĩa chứa môi trường aga tiết trùng và ủ đến 21 ngày trong khi quan sát hằng tuần. Các kết quả thu được trong thử nghiệm chứng tỏ rằng thu được sự phát triển đầy đủ và bền vững của nấm móng ở nhóm đối chứng âm và nhóm được điều trị bằng plaxebo. Việc sử dụng chế phẩm có hàm lượng hoạt chất 1%, 4% và 8% đối với móng không bị bệnh có thể ngăn ngừa sự phát triển của nấm (Bảng 3). Không quan sát thấy sự phát triển của nấm ở các móng được phủ thể sợi nấm và sau đó được điều trị bằng các chế phẩm chứa 1%, 4% và 8% terbinafine HCl như thu được trong ví dụ 5 ở tất cả các nồng độ đã thử nghiệm, điều này chứng tỏ sản phẩm cũng có hoạt tính trị bệnh (Bảng 4).

Bảng 3 – Hoạt tính *in vitro* của các chế phẩm chứa 1%, 4% và 8% terbinafine HCl như trong ví dụ 5 trong mô hình thử nghiệm bệnh nấm móng *in vitro*

Chất	Chủng	Vòng trung bình ^o (mm) sau							Sự sinh trưởng sau khi		
		3	6	9	12	15	18	21	cấy vào ngày thứ		
		ngày							7*	14*	21*
Terbinafine HCl 1%	<i>T. mentagrophytes</i>	24	24	7	0	0	0	0	-	-	-
	<i>T. mentagrophytes</i>	>	>	>	>	>	>	>	-	-	-
	<i>T. rubrum</i>	>	>	>	>	>	>	>	-	-	-
	<i>M. canis</i>	>	>	>	>	>	>	>	-	-	-

Terbinafine HCl 4%	<i>T. mentagrophytes</i>	26	28	16	12	10	8	5	-	-	-
	<i>T. mentagrophytes</i>	>	>	>	>	>	>	>	-	-	-
	<i>T. rubrum</i>	>	>	>	>	>	>	>	-	-	-
	<i>M. canis</i>	>	>	>	>	>	>	>	-	-	-
Terbinafine HCl 8%	<i>T. mentagrophytes</i>	37	36	29	28	25	23	23	-	-	-
	<i>T. mentagrophytes</i>	>	>	>	>	>	>	>	-	-	-
	<i>T. rubrum</i>	>	>	>	>	>	>	>	-	-	-
	<i>M. canis</i>	>	>	>	>	>	>	>	-	-	-
Đối chứng không được điều trị	<i>T. mentagrophytes</i>	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+
	<i>T. mentagrophytes</i>	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+
	<i>T. rubrum</i>	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+
	<i>M. canis</i>	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+
Plaxebo	<i>T. mentagrophytes</i>	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+
	<i>T. mentagrophytes</i>	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+
	<i>T. rubrum</i>	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+
	<i>M. canis</i>	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+

o = giá trị trung bình của 4 giá trị

+ = phát triển; - = không phát triển

> = vòng lớn hơn 40mm

* đánh giá có hoặc không có sự phát triển của nấm sau khi cấy 3 tuần

Bảng 4 - Hoạt tính trị bệnh *in vitro* của các chế phẩm chứa 1%, 4% và 8% terbinafine HCl thu được trong ví dụ 5 trong thử nghiệm theo mô hình bệnh nấm móng *in vitro*

Chất	Chủng	Thu hồi móng không được điều trị sau:								
		1			2			3 tuần		
		Sự sinh trưởng* sau			Sự sinh trưởng* sau			Sự sinh trưởng* sau		
		7	14	21	7	14	21	7	14	21 ngày
Terbinafine HCl 1%	<i>T. mentagrophytes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	<i>T. mentagrophytes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	<i>T. rubrum</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	<i>M. canis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Terbinafine HCl 4%	<i>T. mentagrophytes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	<i>T. mentagrophytes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	<i>T. rubrum</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	<i>M. canis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Terbinafine HCl 8%	<i>T. mentagrophytes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	<i>T. mentagrophytes</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	<i>T. rubrum</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	<i>M. canis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Đối chứng không được điều trị	<i>T. mentagrophytes</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	<i>T. mentagrophytes</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	<i>T. rubrum</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	<i>M. canis</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Plaxebo	<i>T. mentagrophytes</i>	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	<i>T. mentagrophytes</i>	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	<i>T. rubrum</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	<i>M. canis</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+

* sự phát triển của nấm ở móng được điều trị

Ví dụ 7 (Kết quả trong lâm sàng – sử dụng khu trú một lần hằng tuần)

Tiến hành đánh giá hiệu quả đối với các bệnh nhân bị nấm móng ở mức độ từ nhẹ đến trung bình do nấm da được điều trị bằng các chế phẩm đã được mô tả trong sáng chế. Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào ba nhóm và được điều trị song song trong 24 tuần bằng chế phẩm chứa 10% hoặc 5% terbinafine HCl của Ví dụ 5. Chế phẩm chứa 10% terbinafine HCl được sử dụng một lần hằng ngày (10% một lần mỗi ngày, n= 19) hoặc một lần hằng tuần (10% một lần hằng tuần, n=20), và chế phẩm chứa 5% terbinafine HCl được sử dụng một lần hằng ngày (5% một lần hằng ngày, n= 18). Hiệu quả được xác định theo mức độ vùng móng bị bệnh

được giảm đi khi kết thúc việc điều trị so với khi bắt đầu điều trị và các kết quả này được so sánh với kết quả của nhóm được cho sử dụng chế phẩm của Ví dụ 5, chứa nồng độ terbinafine HCl thấp hơn (1-2%, n=31).

Toàn bộ 88 bệnh nhân tham gia thử nghiệm đánh giá hiệu quả. Việc đánh giá này nhằm so sánh mức độ vùng móng bị bệnh được giảm đi giữa các nhóm sử dụng chế phẩm có hàm lượng hoạt chất 1-2% một lần hằng ngày và 5% một lần hằng ngày, 10% một lần hằng ngày, 10% một lần hằng tuần được nhóm chung với nhau. Mục đích khác là để đánh giá xem chế độ liều nào có hiệu quả nhất.

Hình ảnh vùng móng chân bị bệnh được đánh giá bằng chuyên gia đánh giá theo kiểu mù đôi, độc lập và việc đo diện tích được thực hiện bằng phương pháp phân tích hình ảnh trên máy tính. Tỷ lệ diện tích vùng móng bị bệnh/tổng diện tích móng ở các thời điểm khác nhau được chọn làm thông số hiệu quả.

Các nhóm bệnh nhân được gộp chung đã sử dụng chế phẩm chứa 5 và 10% terbinafine HCl có tỷ lệ diện tích móng bị bệnh được giảm đi 11,1% khi kết thúc điều trị so với thời điểm ban đầu, trong khi không quan sát thấy hiệu quả ở nhóm được điều trị bằng chế phẩm có nồng độ hoạt chất 1-2% một lần hằng ngày (+2,4%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p=0,001$, ANCOVA).

Ngoài ra, phương pháp phân tích so sánh theo cặp được tiến hành giữa các chế độ liều khác nhau. Quan sát thấy sự tương tác có ý nghĩa thống kê giữa các chế độ liều làm giảm diện tích vùng móng bị bệnh sau 24 tuần: sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm sử dụng chế phẩm có hàm lượng hoạt chất 10% một lần hằng tuần và 1-2% một lần hằng ngày (-12,8% so với +2,4%, $p=0,0383$) và giữa nhóm sử dụng chế phẩm có hàm lượng hoạt chất 5% một lần hằng ngày và 1-2% một lần hằng ngày (-11,1% so với +2,4%, $p=0,0254$). Sự khác biệt giữa nhóm sử dụng chế phẩm có hàm lượng hoạt chất 10% một lần hằng ngày và 1-2% một lần hằng ngày (-9,7% so với +2,4%) là không đáng kể. Các kết quả này cho thấy rằng các chế phẩm thu được từ Ví dụ 1 có nồng độ terbinafine HCl cao hơn có hiệu quả tốt hơn trong việc điều trị bệnh nấm móng so với chế phẩm có nồng độ thấp hơn. Bất ngờ là thu được kết quả tốt nhất khi chế phẩm có hàm lượng 10% terbinafine HCl được sử dụng một lần hằng tuần.

Ví dụ 8 (Khả năng dung nạp trên da ở chuột)

Hai chế phẩm sơn móng có các thành phần theo trọng lượng sau đây được bào chế:

Thành phần	Chế phẩm A	Chế phẩm B
terbinafine HCl	10,0%	15,0%
hydroxypropyl chitosan	0,3%	2,0%
nước tinh khiết	19,7%	13,0%
etanol	70,0%	70,0%

Khả năng dung nạp trên da của hai chế phẩm này được đánh giá ở cả chuột đực và chuột cái trong hai thử nghiệm giống hệt nhau trong 28 ngày. Sản phẩm được bôi hằng ngày và được băng lại bằng đồ băng bó kiểu nửa kín và để thời gian tiếp xúc trong 6 giờ. Quá trình này được lặp lại hằng ngày trong 28 ngày.

Khả năng dung nạp được thử nghiệm về vẻ bề ngoài và mức độ nghiêm trọng của sự thay đổi trên da.

Sau khi sử dụng chế phẩm A chứa 10% terbinafine và 0,3% hydroxypropyl chitosan, chỉ phát hiện thấy sự ảnh hưởng trên da ở mức độ rất ít và nhẹ (ứng đỏ, sần sùi và đóng vảy).

Sau khi sử dụng chế phẩm B chứa 15% terbinafine HCl và 2,0% hydroxypropyl chitosan, phát hiện thấy các tác dụng phụ trên da sau đây: loét/trợt da, tạo vảy, sự tăng sản biểu mô, sự thâm nhiễm tế bào viêm, sự xơ hóa và chứng á sừng, với tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng gia tăng ở các con cái.

Kết luận, chế phẩm A được dung nạp tốt hơn so với chế phẩm B khi thử nghiệm trên động vật.

Ví dụ 9 (tính ổn định trong điều kiện gia tốc)

Các chế phẩm bào chế được theo phương pháp của sáng chế như trong ví dụ 1 (mẻ P-13-004 và P-13-005) và các chế phẩm bào chế được theo phương pháp của tài liệu WO02/07683A1 như trong ví dụ 2 (mẻ P-13-006 và P-13-007) được cho thử nghiệm tính ổn định trong điều kiện gia tốc ở nhiệt độ cao hơn 40°C trong một tuần trong buồng bảo quản có nhiệt độ được kiểm soát để đánh giá tính ổn định

công nghệ.

Độ nhớt được xác định bằng cách sử dụng nhớt kế kiểu ống thủy treo cỡ số 1 theo Dược điển châu Âu (7th edition, monograph 2.2.9), ở nhiệt độ $25 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$.

Nhớt kế kiểu ống thủy treo được nạp liệu như được mô tả trong tài liệu nêu trên bằng cách lượng chất lỏng thích hợp (khoảng 17ml).

Thời gian cần thiết để lượng chất lỏng chảy nhỏ giọt từ điểm E đến điểm F được xác định bằng cách sử dụng đồng hồ bấm giờ; giá trị trung bình của ba kết quả thu được được sử dụng làm thời gian chảy của chất lỏng cần được thử nghiệm.

Độ nhớt động η , được thể hiện theo milipascal x giây (mPas) được tính bằng cách sử dụng công thức:

$$v = kt$$

trong đó

k = hằng số của nhớt kế, được thể hiện theo mm^2/s^2 và được xác định bằng cách sử dụng chất lỏng hiệu chỉnh nhớt kế thích hợp

t = thời gian chảy của chất lỏng cần được thử nghiệm tính theo giây.

Dữ liệu về độ nhớt động được ghi lại ở thời điểm bắt đầu (t_0 , nghĩa là trước khi tiếp xúc với nhiệt độ cao hơn 40°C) được so sánh với dữ liệu thu được sau khi tiếp xúc với nhiệt độ cao hơn 40°C trong 2 tuần về tỷ lệ % khác biệt.

Theo mục đích của sáng chế, sự giảm độ nhớt chấp nhận được có nghĩa là tỷ lệ % khác biệt về độ nhớt, được tính so với thời điểm ban đầu, cần không lớn hơn 10%.

Các kết quả được tóm tắt trong Bảng 5.

Bảng 5

Mã số	Độ nhớt động (mPas)		Tỷ lệ % khác biệt
	t_0	$t=2$ tuần	
P-13-004	375,17	353,40	-5,8036
P-13-005	396,37	363,75	-8,2305
P-13-006	645,40	558,64	-13,443

P-13-007	650,07	557,67	-14,213
----------	--------	--------	---------

Kết luận: các chế phẩm bào chế được theo sáng chế (mẻ P-13-004 và P-13-005) có tính ổn định tốt hơn so với các chế phẩm bào chế được theo tài liệu WO02/07683A1 (mẻ P-13-006 và P-13-007) khi được cho tiếp xúc với nhiệt độ cao hơn 40°C, do quan sát thấy sự giảm độ nhớt ở mức chấp nhận được.

Từ kết quả quan sát được về sự giảm độ nhớt ở mức chấp nhận được, có thể thấy rằng chế phẩm tương ứng có tính ổn định công nghệ tốt hơn.

Ví dụ 10 (Thời gian khô)

Các chế phẩm bào chế được theo sáng chế như trong ví dụ 1 (mẻ P-13-004 và P-13-005) và các chế phẩm bào chế được theo tài liệu WO02/07683A1 như trong ví dụ 2 (mẻ P-13-006 và P-13-007) được so sánh để đánh giá thời gian khô khi được sử dụng trên móng, nghĩa là thời gian để dung môi bay hơi để tạo ra bề mặt khô. Thời gian bay hơi được tính bằng cách xác định sự giảm trọng lượng của tấm kính theo thời gian sau khi phủ một lượng chế phẩm định trước trên bề mặt cho trước, được thực hiện bằng cách sử dụng miếng nhựa phủ lên tấm tính này. 5 microlít chế phẩm được phủ trên bề mặt 2 cm². Các thử nghiệm được tiến hành ở nhiệt độ trong phòng. Mỗi mẻ lấy ba kết quả đo và tính giá trị trung bình. Thu được kết quả thời gian bay hơi khi trọng lượng ban đầu giảm đi ít nhất 80%. Các kết quả được tóm tắt trong Bảng 6.

Bảng 6: thời gian bay hơi

Mẻ số	Thời gian bay hơi (giây)
P-13-004	65
P-13-005	70
P-13-006	145
P-13-007	100

Từ kết quả thu được đối với các chế phẩm theo sáng chế trên đây (mẻ P-13-004 và P-13-005) có thời gian khô nhanh hơn so với các chế phẩm thu được theo

tài liệu WO02/07683A1 (mở P-13-006 và P-13-007), do đó việc thực hiện phương pháp này thân thiện với người dùng: người dùng chỉ cần đợi trong khoảng thời gian ngắn để chế phẩm khô trước khi sử dụng tay/chân của mình vào trong các hoạt động bình thường hằng ngày.

Ví dụ 11 (kết quả thử nghiệm trong lâm sàng – sử dụng khu trú một lần hằng tuần trong thời gian điều trị liệu tải)

Thử nghiệm theo nhóm song song, phát hiện liệu, sử dụng chất dẫn thuốc có kiểm soát, đa tâm, ngẫu nhiên, mù đôi trong khi sử dụng thường xuyên được hoàn thành ở các bệnh nhân bị nấm móng do nấm da ở mức độ từ nhẹ đến trung bình (bệnh nấm móng ở dưới móng cách xa hai bên, được xác định là nhóm tham gia điều trị trong lâm sàng đối với móng tay-móng chân đích nằm trong khoảng từ 25%-60% mà không liên quan đến bệnh nấm da hoặc móng liền/viêm giường móng) được chọn ngẫu nhiên để sử dụng một trong số các chế độ điều trị sau trong 52 tuần :

1) chế phẩm chứa 10% terbinafine HCl như trong ví dụ 1, sử dụng một lần hằng ngày trong toàn bộ quá trình điều trị (P-3058 10% một lần hằng ngày, n= 93),

2) chế phẩm chứa 10% terbinafine như trong ví dụ 1, sử dụng một lần hằng ngày trong tháng thứ nhất, sau đó sử dụng chế phẩm chứa 10% terbinafine, một lần hằng tuần cho đến khi kết thúc điều trị, (P-3058 10%, một lần hằng tuần, n=91),

3) chế phẩm chứa 5% terbinafine HCl như trong ví dụ 1, sử dụng một lần hằng ngày (P-3058 5%, một lần hằng ngày, n=94),

4) chất dẫn thuốc, không chứa terbinafine bất kỳ cũng như chất chống nấm khác bất kỳ (n= 92:58, một lần hằng ngày và 34, một lần hằng tuần).

Thời gian điều trị được kéo dài trong 24 tuần tiếp theo.

Thử nghiệm này nhằm đánh giá hiệu quả của các liệu dùng khác nhau của sản phẩm được đánh giá P-3058 so với việc sử dụng chất dẫn thuốc trong việc điều trị bệnh nấm móng khi kết thúc việc điều trị tiếp theo (tuần 76).

Mục tiêu cuối cùng là tỷ lệ bệnh nhân có “tỷ lệ đáp ứng” khi kết thúc thời gian rửa trôi (tuần 76), được xác định là tham số tổng hợp của tỷ lệ bệnh nhân tham điều trị trong lâm sàng với tỷ lệ khỏi bệnh nấm và nấm móng tay chân $\leq 10\%$. Mục

tiêu hiệu quả thứ hai là tỷ lệ bệnh nhân đạt "tỷ lệ khỏi bệnh hoàn toàn" được xác định là tham số tổng hợp (nuôi cấy âm tính và thử nghiệm bằng KOH âm tính sử dụng kính hiển vi) bằng 0% ở các thời điểm khác nhau trong quá trình điều trị cũng như trong thời gian không dùng thuốc.

Nói chung, 370 bệnh nhân tham gia thử nghiệm phân tích hiệu quả (nhóm bệnh nhân MITT). Khi bắt đầu tham gia thử nghiệm, tỷ lệ % diện tích móng chân-tay bị bệnh trung bình là 40,7% (giá trị nhỏ nhất: 14, giá trị lớn nhất: 70).

Các kết quả là như sau: liên quan đến mục tiêu hiệu quả thứ nhất, khi kết thúc việc điều trị (tuần 76), tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng điều trị là như sau: 16,13% ở nhóm sử dụng chế phẩm thuộc mẻ P-3058 10% một lần hằng ngày, 15,96% ở nhóm sử dụng chế phẩm thuộc mẻ P-3058 5% một lần hằng ngày, 23,08% ở nhóm sử dụng chế phẩm thuộc mẻ P-3058 10% một lần hằng tuần, 20,65% ở nhóm sử dụng chất dẫn thuốc. Liên quan đến mục tiêu hiệu quả thứ hai, khi kết thúc việc điều trị (tuần 76), tỷ lệ bệnh nhân khỏi hoàn toàn là như sau: 8,6% ở nhóm sử dụng chế phẩm thuộc mẻ P-3058 10% một lần hằng ngày, 7,45% ở nhóm sử dụng chế phẩm thuộc mẻ P-3058 5% một lần hằng ngày, 10,99% ở nhóm sử dụng chế phẩm thuộc mẻ P-3058 10% một lần hằng tuần, 6,52% ở nhóm sử dụng chất dẫn thuốc.

Bất ngờ là ở cả hai nhóm bệnh nhân với mục tiêu hiệu quả thứ nhất và thứ hai được điều trị bằng chế phẩm chứa 10% terbinafine theo sáng chế một lần hằng tuần có tỷ lệ thành công cao nhất so với cả chế độ điều trị bằng chế phẩm có hàm lượng hoạt chất 10% và 5% một lần hằng ngày.

YÊU CẦU BẢO HỘ**1. Chế phẩm chứa:**

- a) terbinafine HCl với lượng nằm trong khoảng từ 9% đến 10% trọng lượng của chế phẩm,
- b) hydroxypropyl chitosan với lượng 0,3% trọng lượng của chế phẩm,
- c) nước với lượng nằm trong khoảng từ 19,7% đến 24,7% trọng lượng của chế phẩm,
- d) etanol với lượng 70% trọng lượng của chế phẩm,

trong đó chế phẩm này không chứa các chất dẻo hóa và/hoặc chất làm gia tăng tính thấm.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này gồm:

- a) terbinafine HCl với lượng nằm trong khoảng từ 9,5% đến 10% trọng lượng của chế phẩm,
- b) hydroxypropyl chitosan với lượng 0,3% trọng lượng của chế phẩm,
- c) nước với lượng nằm trong khoảng từ 19,7% đến 24,7% trọng lượng của chế phẩm,
- d) etanol với lượng khoảng 70% trọng lượng của chế phẩm.

3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này gồm:

- a) terbinafine HCl với lượng 10% trọng lượng của chế phẩm,
- b) hydroxypropyl chitosan với lượng 0,3% trọng lượng của chế phẩm,
- c) nước với lượng 19,7% trọng lượng của chế phẩm,
- d) etanol với lượng 70% trọng lượng của chế phẩm.

4. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này là chế phẩm sơn móng.

Fig 1: mẻ P-13-008, P-13-009, P-13-010 và P-13-011 trước khi tiếp xúc với nhiệt độ 5°C.

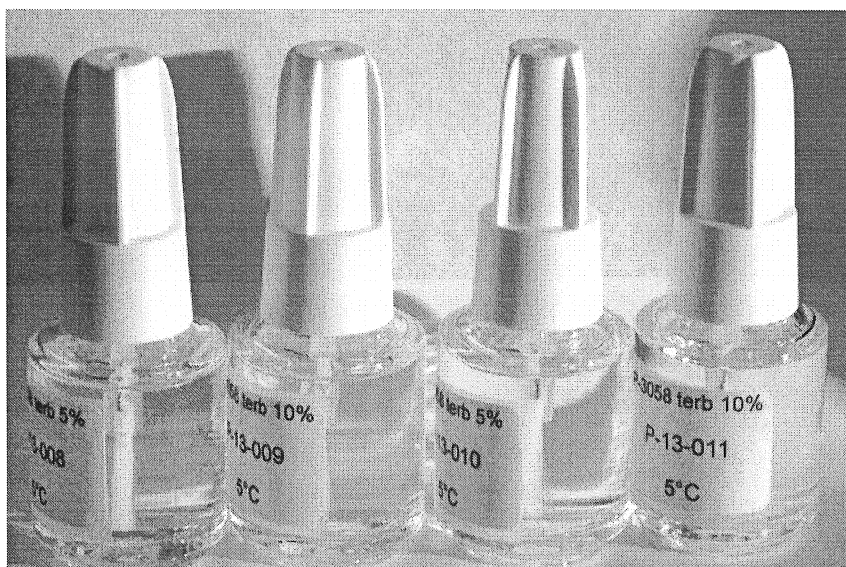


Fig 2: mẻ P-13-008, P-13-009, P-13-010 và P-13-011 sau khi tiếp xúc với nhiệt độ 5°C trong 1 giờ.



Fig 3: mẻ P-13-005 và P-13-007 sau khi tiếp xúc với nhiệt độ cao hơn 40°C trong 1 tuần

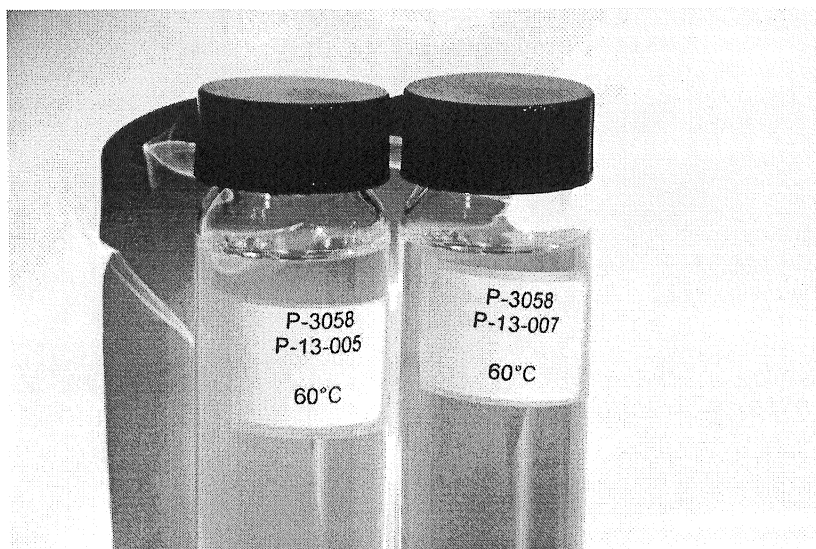


Fig 4: mẻ P-13-004 và P-13-006 sau khi tiếp xúc với nhiệt độ cao hơn 40°C trong 1 tuần

