



(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)



1-0024423

(51)⁷ A61K 31/40; A61K 31/56

(13) B

(21) 1-2016-03285

(22) 12/03/2015

(86) PCT/US2015/020253 12/03/2015

(87) WO2015/138776 17/09/2015

(30) 61/952,505 13/03/2014 US; 14/285,488 22/05/2014 US

(45) 27/07/2020 388

(43) 25/01/2017 346A

(73) BODOR LABORATORIES, INC. (US)

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

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

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

(54) DƯỢC PHẨM DẠNG GEL KHÔ DÙNG KHU TRÚ ĐỂ ĐIỀU TRỊ TÌNH TRẠNG BỆNH LÝ TIẾT NHIỀU MỒ HÔI

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng khu trú chứa glycopyrolat dễ chuyển hóa hữu dụng để điều trị tình trạng bệnh lý tiết nhiều mồ hôi cho đối tượng, như người mắc bệnh tăng tiết mồ hôi. Tốt hơn là, ít nhất một chất chống tiết cholin dễ chuyển hóa được bào chế trong dược phẩm khô với lượng hoặc hàm lượng hữu hiệu mà có thể ức chế sự tiết nhiều mồ hôi do tình trạng bệnh lý như tăng tiết mồ hôi gây ra.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm dùng khu trú để điều trị tình trạng bệnh lý tiết nhiều mồ hôi ở đối tượng cần điều trị, như người mắc bệnh tăng tiết mồ hôi.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các hợp chất chống tiết cholin và dược phẩm chứa các hợp chất này đã được mô tả trước đây. Glycopyrolat là các chất chống tiết cholin dạng amoni bậc bốn mà các tác dụng phụ liên quan đến hệ thần kinh trung ương được làm giảm vì chúng không thể qua được hàng rào máu não; tuy nhiên, vì glycopyrolat được thải chủ yếu dưới dạng nguyên vẹn hoặc chất chuyển hóa hoạt tính, nên nên việc sử dụng khu trú của hợp chất này thường tạo ra tác dụng phụ chống tiết cholin có hệ thống thường không mong muốn. Để tăng chỉ số trị liệu của chống tiết cholin, phương pháp sử dụng hoạt chất dễ chuyển hóa đã được ứng dụng trong các loại thuốc khác nhau bắt đầu với các hoạt chất dẫn đường (hoạt chất có hoạt tính sinh lý và được dùng nhưng cấu trúc chưa tối ưu cần được biến đổi để thích hợp hơn).

Ion lưỡng tính chống tiết cholin dễ chuyển hóa được mô tả trong các patent Mỹ số US 8,568,699, và các patent liên quan, US 8,071,639; 7,538,219; và 7,417,147. Soft chống tiết cholin este được mô tả trong patent Mỹ số US 8,628,759 và các patent liên quan US 8,147,809; 7,576,210; và 7,399,861. Toàn bộ nội dung các patent Mỹ số US 8,568,699 và 8,628,759 và các patent liên quan, US 8,147,809; 8,071,639; 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.

Gần đây, các chất tương tự chất chống tiết cholin dễ chuyển hóa được phát hiện là có thể được sử dụng khu trú để điều trị bệnh tăng tiết mồ hôi. 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 axetylcholin của chúng được mô tả là có thể gây ra tình trạng bệnh lý này.

Tăng tiết mồ hôi thường bao gồm một hoặc một số vùng giải phẫu của 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 tăng tiết mồ hôi trong lòng bàn tay. Thuốc chống mồ hôi trên cơ sở nhôm và polycation khác 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.

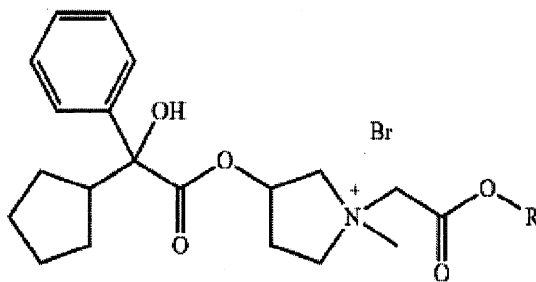
Các phương pháp trị liệu khác bao gồm tiêm độc tố do vi khuẩn *Clostridium botulinum* sinh ra (botulinum toxin), điện chuyển ion và phẫu thuật như đốt hạch giao cảm qua nội soi trong lồng ngực. Tiêm độc tố vi khuẩn *Clostridium botulinum* gây đau, tốn kém và cần được lặp lại mỗi 6 tháng để thu được kết quả mong muốn. Điện chuyển ion có hiệu quả hạn chế và không thể sử dụng đối với vùng ở nách và mặc dù kỹ thuật phẫu thuật này có thể tạo ra các lợi ích lâu dài trong 40% đến 90% của đối tượng bị nhiễm, 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.

Việc điều trị không xâm lấn, hiệu quả và thuận tiện có tác dụng làm giảm tiết mồ hôi tốt, thời gian tác dụng lâu dài, và với ít tác dụng phụ sẽ là cách điều trị mong muốn để điều trị tăng tiết mồ hôi. Dược phẩm dùng khu trú chứa các chất tương tự chất chống tiết cholin dễ chuyển hóa, như este của glycopyrolat, đã được đề xuất sử dụng để điều trị bệnh tăng tiết mồ hôi; tuy nhiên, dược phẩm ổn định, chấp nhận được về mặt dược dụng mà có thể thỏa mãn các yêu cầu quy định hoặc có thời hạn sử dụng tốt có giá trị về mặt thương mại đối với các sản phẩm này vẫn chưa được đáp ứng. Do đó, trong lĩnh vực này, có nhu cầu đối với dược phẩm ổn định, chấp nhận được về mặt dược dụng, và có giá trị về mặt thương mại dùng làm dược phẩm dùng khu trú chứa các chất tương tự chất chống tiết cholin dễ chuyển hóa.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất dược phẩm dùng khu trú để điều trị tình trạng bệnh lý tiết nhiều mồ hôi cho đối tượng, như người mắc bệnh tăng tiết mồ hôi. Tốt hơn là, dược phẩm theo sáng chế chứa ít nhất một chất chống tiết cholin dễ chuyển hóa với lượng hoặc hàm lượng hữu hiệu mà có thể ức chế sự tiết nhiều mồ hôi được tạo ra từ tình

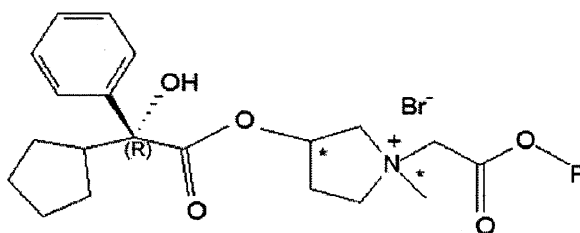
trạng bệnh lý như tăng tiết mồ hôi. Ví dụ, theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất được phẩm dùng khu trú chứa ít nhất một hợp chất có công thức (1) sau đây:



(1)

trong đó, R là methyl hoặc etyl, 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.

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



(2)

trong đó, R là methyl hoặc etyl, 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 thể hiện bằng dấu hoa thị), hoặc hỗn hợp của chúng.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm dùng khu trú chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức trên đây, và một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược được dùng. Được phẩm theo sáng chế có thể còn chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức trên đây và, tùy ý, hoạt chất khác, như chất chống tiết mồ hôi, ví dụ, nhôm clorua.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm dùng khu trú để điều trị hoặc ức chế hoặc cải thiện sự tiết nhiều mồ hôi, bao gồm tình trạng bệnh lý như tăng tiết mồ hôi.

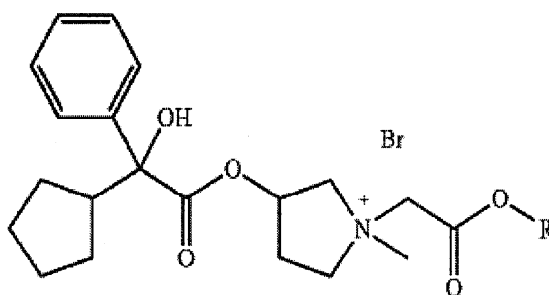
Được phẩm theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng rắn hoặc bán rắn, bột, gel, kem, thuốc xức dạng sữa, thuốc bột, dung dịch, dịch huyền phù, khí dung, miếng dán, băng giấy tẩm thuốc hoặc nhũ dịch, hoặc dạng tương tự, và tốt hơn là được bào

chế để dùng khu trú để điều trị, ngăn ngừa, hoặc cải thiện sự tăng tiết mồ hôi. Tốt hơn nữa là, dược phẩm theo sáng chế được bào chế ở dạng gel khô dùng khu trú mà có thể tạo ra một số ưu điểm cụ thể, bao gồm độ ổn định cao hoặc thời gian bảo quản kéo dài đối với dược phẩm, cũng như lợi ích làm giảm đến mức tối thiểu hoặc giúp tránh được việc phải sử dụng chất bảo quản trong dược phẩm.

Ưu điểm khác nữa của dược phẩm dạng gel khô dùng khu trú theo sáng chế bao gồm các đặc tính như thời gian làm khô nhanh, ít lắng cặn trên da hoặc quần áo, và tạo thuận lợi cho việc phân tán lượng xác định của sản phẩm theo mỗi ứng dụng. Dược phẩm theo sáng chế có thể còn có đặc tính bám dính mà một số chất chống tiết cholin dễ chuyển hóa, như một số hợp chất theo sáng chế, có thể có.

Một dược phẩm được ưu tiên chứa khoảng 0,1% đến khoảng 30% hợp chất trong 70 đến 99,9% dung môi không chứa nước, như rượu, ví dụ, etanol, isopropanol, metanol, hoặc rượu khác. Dược phẩm theo sáng chế có thể còn chứa một hoặc nhiều tá dược khác, bao gồm tá dược điều chỉnh độ nhớt hoặc tạo gel, mà tá dược này có thể là khan hoặc không chứa nước.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm khô dùng khu trú để điều trị, ngăn ngừa, hoặc cải thiện sự tăng tiết mồ hôi cho đối tượng chứa chất dẫn thuốc được dụng và từ khoảng 0,1% đến khoảng 30% hợp chất có công thức (1):



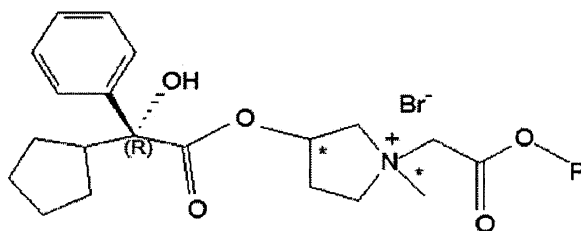
(1)

trong đó R là metyl hoặc etyl; và

b) dược phẩm này được dùng khu trú cho đối tượng mắc phải sự tiết nhiều mồ hôi, như tăng tiết mồ hôi.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm khô dùng khu trú để điều trị, ngăn ngừa, hoặc cải thiện sự tăng tiết mồ hôi cho đối tượng, trong đó:

a) dược phẩm này chứa chất dẫn thuốc được dụng và từ khoảng 0,1% đến khoảng 30% hợp chất có công thức (2):



(2)

trong đó R là metyl hoặc etyl, 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; và

b) dược phẩm này được dùng khu trú cho đối tượng mắc phải sự tiết nhiều mồ hôi, như tăng tiết mồ hôi.

Ưu điểm là, dược phẩm theo sáng chế có thể làm giảm sự tiết nhiều mồ hôi lên đến thời gian khoảng 48 giờ. Hơn nữa, đáng ngạc nhiên là, việc dùng khu trú của dược phẩm có thể làm giảm sự tiết mồ hôi, khi so với tình trạng bệnh lý cơ sở, trong khoảng thời gian ít nhất sáu (6) giờ bằng lượng mà về cơ bản tương đương để làm giảm sự tiết mồ hôi được tạo ra từ việc sử dụng dược phẩm chứa lượng tương đương của glycopyrolat, cũng như khi so với tình trạng bệnh lý cơ sở. Trước đây, chất tương tự este dễ chuyển hóa của glycopyrolat được cho là cần lên đến 5 đến 10 lần lượng của glycopyrolat để tạo ra hoạt tính gần như tương đương.

Dược phẩm theo sáng chế tốt hơn là được dùng cho đối tượng là người, được sử dụng khu trú, lên da của đối tượng ở bề mặt vùng giải phẫu cần làm giảm sự tiết mồ hôi. Tốt hơn là, vùng giải phẫu để sử dụng hoặc dùng dược phẩm được chọn từ vùng lòng bàn tay, vùng thuộc bàn chân, vùng bẹn, vùng nách, và vùng mặt của đối tượng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể làm giảm sự tiết mồ hôi khoảng 25% đến khoảng 99%, tốt hơn là khoảng 30% đến khoảng 90%, tốt hơn nữa là ít nhất 50%, mà có thể là chỉ tiêu quan trọng về mặt lâm sàng để làm chỉ dẫn cho việc điều trị tăng tiết mồ hôi.

Như được mô tả trên đây, dược phẩm theo sáng chế có thể sử dụng ở dạng bào chế ở dạng rắn hoặc bán rắn, bột, gel, kem, thuốc xức dạng sữa, thuốc bột, dung dịch, dịch huyền phù, khí dung, miếng dán, băng giấy tẩm thuốc hoặc nhũ dịch, hoặc dạng tương tự và tốt hơn là chứa khoảng 0,1% đến khoảng 30% lượng của hợp chất, tốt hơn nữa là khoảng 1% đến khoảng 20% lượng của hợp chất, và tốt nhất là khoảng 2% đến khoảng 10% lượng của hợp chất.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng khu trú cho đối tượng nếu cần (prn). 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, cách nhau một ngày), hoặc có thể được sử dụng thường xuyên hơn như một lần hàng ngày (QD), Ví dụ, trước khi ngủ (thường vào ban đêm) hoặc sau khi đối tượng thức giấc (thường vào buổi sáng, và tốt hơn là sau khi tắm); hai lần hàng ngày (BID), ví dụ, mỗi 10 đến 12 giờ; ba lần hàng ngày (TID), ví dụ, mỗi 6 đến 9 giờ; bốn lần hàng ngày (QID), ví dụ, mỗi 3 đến 5 giờ; với giới hạn trên được ưu tiên là khoảng 6 đến 8 liều hoặc lần dùng mỗi ngày.

Đáng ngạc nhiên là, dược phẩm theo sáng chế, sau khi được sử dụng một hoặc nhiều lần có thể làm giảm sự tiết mồ hôi trong thời gian khoảng 4 giờ đến khoảng 24 giờ, và tốt hơn là trong thời gian khoảng 6 giờ đến khoảng 12 giờ.

Dược phẩm được ưu tiên theo sáng chế chứa:
một hoặc nhiều chất tương tự glycopyrolat dễ chuyển hóa làm thành phần hoạt tính; và
một hoặc nhiều dung môi không chứa nước.

Theo sáng chế, dược phẩm tốt hơn là gel. Do đó, dược phẩm được ưu tiên hơn chứa:

một hoặc nhiều chất tương tự glycopyrolat dễ chuyển hóa làm thành phần hoạt tính;
một hoặc nhiều dung môi được dụng không chứa nước; và
một hoặc nhiều chất điều chỉnh độ nhớt hoặc tạo gel.

Tốt hơn là, chất tương tự glycopyrolat dễ chuyển hóa là este chống tiết cholin dễ chuyển hóa. Dung môi không chứa nước được ưu tiên có thể là rượu phân tử lượng thấp, như metanol, etanol hoặc isopropanol.

Ưu điểm là, dung môi rượu có thể tạo ra dược phẩm tự bảo quản, mà có thể tạo ra đặc tính ổn định chống lại vi khuẩn để không phải sử dụng chất bảo quản cho dược phẩm.

Rượu và thành phần khác có thể còn ức chế sự phát triển của vi khuẩn và tạo ra các đặc tính khử mùi cho dược phẩm.

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

Chất điều chỉnh 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 tốt hơn là có thể tạo ra độ nhớt của dược phẩm nằm trong khoảng 100 đến khoảng 10000 cps.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả này, đơn sáng chế, công bố đơn và các tài liệu khoa học chuyên ngành, được dùng để xác lập kiến thức của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Tốt hơn là, nếu có bất kỳ mâu thuẫn nào giữa tài liệu được trích dẫn và nội dung của bản mô tả này thì nên được hiểu theo nghĩa của bản mô tả. Tương tự, bất kỳ mâu thuẫn nào giữa định nghĩa được hiểu trong lĩnh vực này đối với từ hoặc cụm từ và định nghĩa đối với từ và cụm từ trong bản mô tả này, thì nên được hiểu theo nghĩa của bản mô tả.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "chứa" được hiểu là có nghĩa đóng mở. Cụ thể là, thuật ngữ này được hiểu đồng nghĩa với cụm từ "có ít nhất" hoặc "bao gồm ít nhất". Khi được sử dụng liên quan đến quy trình, thuật ngữ "chứa" có nghĩa rằng quy trình bao gồm ít nhất là các bước được mô tả, nhưng có thể bao gồm các bước khác. Khi được sử dụng liên quan đến dược phẩm, thuật ngữ "chứa" có nghĩa rằng dược phẩm bao gồm ít nhất là các dấu hiệu hoặc thành phần được mô tả, mà có thể còn bao gồm các dấu hiệu hoặc thành phần khác.

Thuật ngữ "hầu như chỉ bao gồm" có nghĩa đóng một phần, cụ thể là, thuật ngữ này không bao gồm các bước hoặc dấu hiệu hoặc thành phần mà sẽ làm hay đổi dấu hiệu đặc trưng của quy trình hoặc dược phẩm; ví dụ, các bước hoặc dấu hiệu hoặc

thành phần mà sẽ liên quan rất nhiều đến các đặc tính mong muốn của hợp chất hoặc được phẩm theo sáng chế, nghĩa là, quy trình hoặc được phẩm là giới hạn ở các bước hoặc thành phần cụ thể và các bước hoặc thành phần mà không ảnh hưởng các dấu hiệu cơ bản và mới của sáng chế.

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

Trong bản mô tả này, thuật ngữ mang nghĩa số ít có thể bao gồm nghĩa số nhiều của thuật ngữ mà chúng đề cập đến, trừ khi được chỉ ra một cách cụ thể theo cách khác.

Thuật ngữ "khoảng" có nghĩa là xấp xỉ, trong khoảng, khoảng chừng, hoặc gần. Khi thuật ngữ "khoảng" được sử dụng cùng với khoảng số, thì khoảng này sẽ thay đổi theo cách bằng mở rộng giới hạn trên và dưới giá trị số được mô tả. Nói chung, thuật ngữ "khoảng" hoặc "xấp xỉ" được sử dụng để biến đổi giá trị số trên và dưới giá trị được mô tả với khoảng giá trị thay đổi là 20%.

Trong bản mô tả này, phần mô tả cho khoảng số đối với biến số được dùng để chỉ biến số có thể bằng với giá trị bất kỳ nằm trong khoảng số này. Do đó, đối với biến số rời rạc, thì biến số này có thể bằng với giá trị số nguyên bất kỳ trong khoảng số, bao gồm các đầu cuối của khoảng này. Tương tự, đối với biến số mà liên tục, thì biến số này có thể bằng với giá trị thực bất kỳ của khoảng này, bao gồm các đầu cuối của khoảng này. Ví dụ, biến số mà được mô tả có giá trị nằm trong khoảng từ 0 đến 2, có thể là 0, 1 hoặc 2 đối với biến số rời rạc, và có thể là 0,0, 0,1, 0,01, 0,001, hoặc giá trị thực bất kỳ khác đối với biến số liên tục.

Trong bản mô tả này, trừ khi được chỉ ra một cách cụ thể theo cách khác, từ "hoặc" được sử dụng theo nghĩa cảnh "bao gồm" theo nghĩa "và/hoặc" và nghĩa cảnh không "loại trừ" theo nghĩa "một trong hai/hoặc".

Trong bản mô tả này, thuật ngữ kỹ thuật hoặc khoa học được sử dụng có nghĩa thông dụng như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực của sáng chế, trừ khi được xác định theo cách khác. Phần mô tả liên quan đến các phương pháp và thành phần là đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Phần mô tả về nguyên tắc chung về được lý học bao gồm các nguyên tắc chung như theo tài liệu

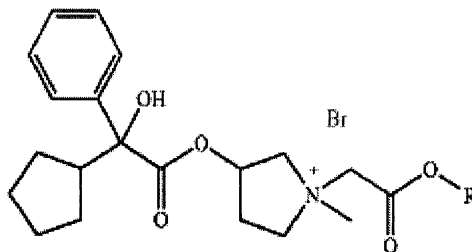
Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., McGraw Hill Companies Inc., New York (2001).

Trong bản mô tả này, "điều trị bệnh" nghĩa là làm giảm, làm trì hoãn hoặc ức chế sự phát triển bằng cách, kiểm soát, ức chế, làm thuyên giảm và/hoặc đảo ngược các triệu chứng cho đối tượng mà được cho sử dụng dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, khi so với các triệu chứng của đối tượng mà không được cho sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế. Bác sỹ sẽ xác định được rằng dược phẩm kết hợp, dược phẩm và dược phẩm dạng liều theo sáng chế được sử dụng cùng với việc đánh giá lâm sàng liên tục bởi bác sỹ có chuyên môn (thầy thuốc hoặc bác sỹ thú y) để xác định liệu pháp điều trị tiếp theo. Việc đánh giá này sẽ giúp xác định đánh giá là nên tăng, giảm hoặc tiếp liệu điều trị cụ thể, và/hoặc thay đổi chế độ điều trị.

Hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể còn ngăn ngừa các triệu chứng, hoặc ngăn ngừa sự biểu hiện của các triệu chứng cho đối tượng mà được cho sử dụng dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, khi so với các triệu chứng của đối tượng mà không được cho sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm.

Dược phẩm theo sáng chế được dùng cho đối tượng/bệnh nhân bất kỳ mà có thể đáp ứng với các lợi ích của nó. Do đó, thuật ngữ "đối tượng" cũng như "bệnh nhân," "cá thể" và "động vật máu nóng" bao gồm người cũng như đối tượng không phải người, như động vật mà có thể gặp phải sự tiết nhiều mồ hôi.

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

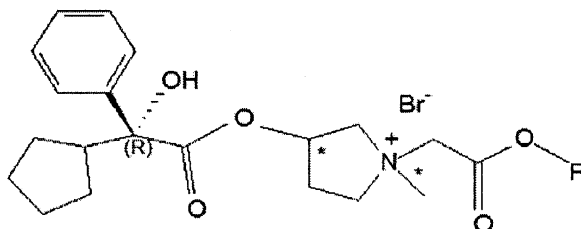


(1)

trong đó R là methyl hoặc ethyl.

Hợp chất này có thể 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 theo sáng chế có cấu hình R với trung tâm bất đối 2 là đặc biệt được ưu tiên. Ví dụ, hợp chất được ưu tiên hữu dụng trong dược phẩm theo sáng chế có công thức lập thể đặc thù (2):



(2)

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

Các hợp chất sau đây là đặc biệt được ưu tiên để sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế:

- (i) 3-[2-xyclopentylphenylhydroxyaxetoxyl]-l'-metyl-l'-metoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua;
- (ii) 3-[2-xyclopentylphenylhydroxyaxetoxyl]-l'-metyl-l'-etoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua;
- (iii) 3-[2(R)-xyclopentylphenylhydroxyaxetoxyl]-l'-metyl-l'- metoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua;
- (iv) 3-[2(R)-xyclopentylphenylhydroxyaxetoxyl]-l'-metyl-l'-etoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua;
- (v) 3'(R)-[2(R)-xyclopentylphenylhydroxyaxetoxyl]-l'-metyl-l'- metoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua;
- (vi) 3'(S)-[2(R)-xyclopentylphenylhydroxyaxetoxyl]-l'-metyl-l'- metoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua;

(vii) 3'(R)-[2(R)-xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-l'-metyl-l'- etoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua;

(viii) 3'(S)-[2(R)-xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-l'-metyl-l'- etoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua;

(ix) l'(R)-3'(R)-[2(R)-xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-l'-metyl-l'- etoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua;

(x) l'(R)-3'(S)-[2(R)-xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-l'-metyl-l'- etoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua;

(xi) l'(S)-3'(R)-[2(R)-xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-l'-metyl-l'- etoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua;

(xii) l'(S)-3'(R)-[2(R)-xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-l'-metyl-l'- etoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua;

(xiii) l'(R)-3'(R)-[2(R)-xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-l'-metyl-l'- metoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua;

(xiv) l'(R)-3'(S)-[2(R)-xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-l'-metyl-l'- metoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua;

(xv) l'(S)-3'(R)-[2(R)-xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-l'-metyl-l'- metoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua; và

(xvi) l'(S)-3'(R)-[2(R)-xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-l'-metyl-l'- metoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua.

Cần lưu ý rằng các hợp chất trên đây là giống với các hợp chất đã được bộc lộ trong đơn Mỹ số 61/952,505. Các hợp chất đã được mô tả và tương ứng như sau:

(i) 3-(2-xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy)-1'-metyl-1'-metoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua;

(ii) 3-(2- xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy)-1'-metyl-1'-etoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua;

(iii) (2R) 3-(2- xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy)-1'-metyl-1'-metoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua;

- (iv) (2R) 3-(2- xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-1'-metyl-1'-etoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua;
- (v) (2R,3'R) 3-(2- xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-1'-metyl-1'-metoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua;
- (vi) (2R,3'S) 3-(2- xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-1'-metyl-1'-metoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua;
- (vii) 3'(R)-[2(R)-xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-1'-metyl-1'-etoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua;
- (viii) (2R,3'S) 3-(2- xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-1'-metyl-1'-etoxycacbonylmetyl- pyrolidini bromua;
- (ix) (2R,1'R,3'S) 3-(2- xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-1'-metyl-1'-etoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua;
- (x) (2R,1'S,3'S) 3-(2- xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-1'-metyl-1'-etoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua;
- (xi) (2R,1'R,3'R) 3-(2- xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-1'-metyl-1'-etoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua;
- (xii) (2R,1'S,3'R) 3-(2- xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-1'-metyl-1'-etoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua;
- (xiii) (2R,1'R,3'S) 3-(2- xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-1'-metyl-1'-metoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua;
- (xiv) (2R,1'S,3'S) 3-(2- xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-1'-metyl-1'-metoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua;
- (xv) (2R,1'R,3'R) 3-(2- xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-1'-metyl-1'-metoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua; và
- (xvi) (2R,1'S,3'R) 3-(2- xyclopentylphenylhydroxyaxetoxy]-1'-metyl-1'-metoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua.

Các hợp chất trên đây (i)-(xvi) có thể được sử dụng ở dạng riêng rẽ hoặc hai hoặc nhiều hợp chất trên đây này có thể được sử dụng kết hợp trong dược phẩm duy nhất. Các phương pháp tạo ra các hợp chất này đã được mô tả trong lĩnh vực này.

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

Hợp chất có trong dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với hoạt chất hoặc chất trợ khác. Cụ thể, các hợp chất này bao gồm hoạt chất chống tiết mồ hôi như nhôm clorua, nhôm clohydrat, hoặc hoạt chất tương tự khác.

Việc hợp chất theo sáng chế được sử dụng cùng hoặc không cùng với hoạt chất khác, thì nó thường được sử dụng ở dạng dược phẩm chứa lượng hiệu quả chống tiết cholin của hợp chất và chất mang được dụng không độc. Chất mang được dụng, hoặc chất pha loãng, là thông dụng trong lĩnh vực này. Chất mang có thể chất trợ bất kỳ, hữu cơ hoặc vô cơ, bột, chất lỏng, hoặc chất khí thích hợp đối với việc sử dụng, như: rượu, gelatin, gôm arabic, lactoza, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, tinh bột natri glucolat, canxi hydro phosphat, magie stearat, đá talc, silic dioxit keo, và chất tương tự.

Đáng ngạc nhiên là, tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng dược phẩm được ưu tiên, có các đặc tính có lợi, tạo ra khi chất mang không chứa nước hoặc không có nước được bổ sung vào dược phẩm. Do đó, dược phẩm được ưu tiên theo sáng chế là dược phẩm khan (khô). Thuật ngữ "khan" nghĩa là tá dược không chứa nước hoặc không có nước được bổ sung trong dược phẩm. Việc phân tích dược phẩm cuối có thể xác định được sự có mặt của nước, do độ hút ẩm của một hoặc nhiều hoạt chất hoặc một hoặc nhiều tá dược, sự có mặt của dạng hydrat của một hoặc nhiều thành phần trong dược phẩm, hoặc sự có mặt của nước ở dạng khác. Tuy nhiên, vì tá dược, chất mang, hoặc thành phần khác không chứa nước hoặc không có nước cụ thể được bổ sung, do đó dược phẩm theo sáng chế được xem là hoặc được coi là "khan".

Do đó, không có nước liên kết hoặc nước tự do được bổ sung, do đó dược phẩm theo sáng chế "về cơ bản không chứa nước" và về cơ bản không chứa tá dược chứa nước, mặc dù dạng hydrat của thành phần, như nhôm clohydrat được sử dụng làm chất chống tiết mồ hôi, có thể có trong dược phẩm khô này.

Dược phẩm này có thể còn chứa dược chất khác, như dược mô tả trên đây, và/hoặc phụ gia thông dụng như dung môi, chất làm ổn định, chất làm ẩm, chất tạo nhũ tương, chất đệm, chất kết dính, chất gây phân rã, hương liệu, chất làm trơn, chất tăng tính trơn chảy, chất chống kết dính, chất dẫn thuốc, và chất tương tự.

Chất mang, ví dụ, thành phần không hoạt tính, có thể là hoặc chứa dung môi, ví dụ, rượu, như etanol, isopropanol, hoặc chất tương tự, trong mà hợp chất tan trong nước hoặc tan ít nhất một phần trong nước. Tốt hơn nếu độ pH biểu kiến của dược phẩm có tính axit (nghĩa là độ pH biểu kiến <7). Nếu hợp chất là ít tan, tan vừa phải, hoặc rất tan trong nước, dung môi hữu cơ hoặc dung môi phụ trợ được dụng, không độc có thể được sử dụng. Ví dụ, rượu, như rượu isopropylic, etanol, hoặc chất tương tự có thể được sử dụng ở dạng riêng rẽ hoặc ở dạng dung môi phụ trợ với dung môi khác không chứa nước.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng rắn, bán rắn, hoặc dạng lỏng, như bột, dung dịch, thuốc xức dạng sữa, kem, gel, thanh bán rắn, thuốc bột, dạng thuốc phun, khí dung, dung dịch, dịch huyền phù hoặc nhũ dịch, miếng dán, băng giấy tẩm thuốc và dạng tương tự, và tốt hơn là được bào chế để dùng khu trú. Ví dụ, để điều trị chứng tăng tiết mồ hôi, dược phẩm dùng khu trú được bào chế ở dạng thanh khô, gel, dạng thuốc phun, kem, dung dịch, thuốc bột, nhũ dịch chống tiết mồ hôi hoặc dạng tương tự có thể được ưu tiên.

Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng liposom hoặc hệ phân phối mixen, như liposom đơn lớp kích thước nhỏ, liposom đơn lớp kích thước lớn và liposom đa lớp. Liposom có thể được tạo ra từ các phospholipit, như cholesterol, stearylamin hoặc phosphatidylcholin.

Để bào chế dược phẩm, cần phải nghiền hoạt chất để tạo ra hạt có kích thước phù hợp trước khi kết hợp với thành phần khác. Nếu hoạt chất hầu như không tan trong nước, thì cần phải nghiền đến cỡ hạt nhỏ hơn 200 mesh.

Một số ví dụ về tá dược thích hợp dùng khu trú bao gồm rượu, gel cây lô hội, hexylen glycol, propylen glycol, dimethicon, PGE, allantoin, glyxerin, tinh dầu vitamin A và E, dầu khoáng, PPG2, myristyl propionat lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm acacia, canxi phosphat, alginat, tragacanth, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, và metyl xenluloza.

Dược phẩm có thể còn chứa chất làm trơn như đá talc, magie stearat, và dầu khoáng; chất làm ẩm; chất phân tán và tạo nhũ; chất bảo quản như metyl- và propylhydroxy-benzoat; chất tạo ngọt; và chất tạo vị. Dược phẩm theo sáng chế có thể là được bào chế để tạo ra tác dụng giải phóng nhanh, được biến đổi, kéo dài, trì hoãn hoặc hoạt tính của thành phần hoạt tính sau khi sử dụng và/hoặc dùng cho đối tượng bằng cách sử dụng quá trình đã biết.

Dược phẩm có thể còn chứa một hoặc nhiều chất phụ gia tùy ý như chất tạo màu, chất thơm, hoặc chất tương tự. Trên thực tế, tốt hơn là mỗi trong số các thành phần phụ gia tùy ý này tương thích với hoạt chất. Phụ gia tương thích là các phụ gia mà không cản trở việc sử dụng hoặc làm biến chất hợp chất theo cách được mô tả trong bản mô tả này.

Dược phẩm thích hợp khác để sử dụng theo sáng chế được mô tả trong tài liệu như Remington's Pharmaceutical Sciences.

Để minh họa cho sáng chế, dược phẩm lỏng dạng liều được thể hiện trên cơ sở lượng phần trăm dung dịch (g/100ml) hoặc lượng phần trăm nồng độ (w/v) trừ khi được chỉ ra theo cách khác. Đối với dược phẩm rắn dạng liều, lượng theo nồng độ có thể là được thể hiện dưới dạng mg/mg, hoặc w/w trừ khi được chỉ ra theo cách khác. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng hiểu được phần trăm nồng độ liên quan đến loại của dược phẩm được mô tả.

Nói chung, lượng hiệu quả trị liệu hoặc lượng hiệu quả chống tiết cholin của hợp chất theo sáng chế là từ khoảng 0,1% dung dịch (1 mg/ml) đến khoảng 100% dung dịch (1,000 mg/ml). Tốt hơn là, liều dược phẩm dùng khu trú từ khoảng 0,1% nồng độ đến khoảng 30% nồng độ, và tốt nhất là sử dụng liều dùng có thể tích từ khoảng 0,5 đến khoảng 1,0 ml của dược phẩm chứa khoảng 3% đến khoảng 6%, ví dụ, khoảng 5%, của hợp chất trên mỗi diện tích được điều trị.

Liều chính xác của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi phụ thuộc vào hiệu quả, chế độ điều trị, diện tích sử dụng, tuổi và cân nặng của đối tượng và mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh lý được điều trị. Liều hàng ngày có thể được sử dụng ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp một đến bốn lần hàng ngày hoặc nhiều hơn.

Việc sử dụng trước thời gian đi ngủ không chỉ bao gồm thời gian buổi tối hoặc thời gian cụ thể hoặc thời gian ban ngày; cụ thể là, trước khi hoặc trước thời gian đi ngủ có nghĩa là tốt hơn nếu được phẩm được sử dụng, thường nằm trong khoảng 1 đến 2 giờ trước thời gian ngủ bình thường của một người (thường là 4 đến 10 giờ). Thời gian sử dụng trước khi ngủ có thể tạo ra đáp ứng hoặc hoạt tính tốt hơn của hoạt chất theo sáng chế.

Việc sử dụng của dược phẩm theo sáng chế có thể tạo ra đáp ứng lâm sàng (giảm tiết mồ hôi) về cơ bản là giống hoặc tương tự cho đối tượng, khi so với việc sử dụng của dược phẩm chứa cùng một lượng của glycopyrolat. Do đó, kết quả của phát hiện này là đáng ngạc nhiên khi so với các nghiên cứu đã được công bố trước đây mà gợi ý rằng hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm cần phải có mặt với nồng độ từ 5 lần đến 10 lần nồng độ trong dược phẩm chứa glycopyrolat để tạo ra đáp ứng lâm sàng về cơ bản là giống hoặc tương tự.

Ngoài ra, việc sử dụng của liều thứ hai nằm trong khoảng 6 đến 10 giờ sau liều thứ nhất có thể cũng là dược phẩm được sử dụng hoặc chế độ dùng liều được ưu tiên.

Dược phẩm dùng khu trú để điều trị tăng tiết mồ hôi có thể là dung dịch lỏng, bán rắn, hoặc rắn. Dung dịch được bào chế theo cách thông thường, ví dụ, bằng cách bổ sung tá dược, và có thể chứa 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 tương và/hoặc chất phân tán, và dung môi hữu cơ có thể tùy ý được sử dụng làm chất tạo solvat hoặc chất trợ tan, và được chuyển vào trong lọ, ống thuốc tiêm, chai, ống, bơm tiêm, hoặc thiết bị chứa tương tự.

Tuy nhiên, dược phẩm khô (khan) theo sáng chế có thể có ưu điểm là làm giảm đến mức tối thiểu, hoặc loại trừ, sự cần thiết phải sử dụng chất bảo quản bổ sung vào trong dược phẩm. Do đó, theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, dược phẩm là dược phẩm hầu như "không chứa chất bảo quản". Thuật ngữ "không chứa chất bảo quản" nghĩa là dược phẩm, mặc dù chứa rượu hoặc dung môi hữu cơ khác mà có thể tạo ra một số các đặc tính bảo quản, tuy nhiên không chứa thành phần chất bảo quản bổ sung, được bổ sung để tạo ra đặc tính bảo quản, cho dược phẩm.

Tá dược khác có thể được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế, bao gồm, ví dụ, dung môi hữu cơ được dùng như parafin (ví dụ, phân đoạn dầu mỏ), dầu thực vật

(ví dụ, dầu lạc hoặc dầu hạt mè), rượu đơn hoặc đa chức năng (ví dụ etanol hoặc glyxerol), chất mang như bột khoáng tự nhiên (ví dụ, cao lanh, đất sét, đá talc, bột đá), bột khoáng tổng hợp (ví dụ, axit silicic phân tán cao và silicat), đường (ví dụ, đường mía, lactoza và glucoza), chất tạo nhũ tương (ví dụ, lignin, dịch sulfít đã qua sử dụng, metylxenluloza, tinh bột và polyvinylpyrrolidon) và chất làm trơn (ví dụ magie stearat, đá talc, axit stearic và natri lauryl sulfat).

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách sử dụng kỹ thuật đã biết, và thường được sử dụng để bào chế với các tá dược đã biết, bao gồm chất bảo quản nếu cần.

Ví dụ, tài liệu sáng chế mô tả mà hợp chất glycopyrolat dễ chuyển hóa là tan trong nước, hoặc tan ít nhất một phần trong nước. Do đó, hợp chất glycopyrolat dễ chuyển hóa, như các chất tương tự chất chống tiết cholin dễ chuyển hóa (ví dụ, este) được mô tả trước đây là có thể được điều chế ở dạng dung dịch đậm (chứa nước hoặc trên cơ sở nước). Tuy nhiên, sáng chế này là liên quan đến việc phát hiện ra rằng thành phần chứa nước được bổ sung vào dược phẩm có thể là tăng lượng tạp chất trong dược phẩm, có thể làm giảm độ ổn định của hoạt chất, và có thể làm giảm thời gian sử dụng của sản phẩm khi so với dược phẩm khô chứa các chất tương tự chất chống tiết cholin dễ chuyển hóa làm thành phần hoạt tính.

Hơn nữa, độ ổn định giảm và lượng tạp chất tăng đối với các chất tương tự chất chống tiết cholin dễ chuyển hóa được bào chế trong dược phẩm chứa nước hoặc trên cơ sở nước sẽ gợi ý hoặc thậm chí cần phải bổ sung chất bảo quản vào trong dược phẩm.

Ngoài việc ưu tiên hoặc sự cần thiết trong việc làm giảm sự tiếp xúc của đối tượng được điều trị với chất bảo quản, một số chất bảo quản, như chất chống oxy hóa, axi ascorbic, có thể có các nhược điểm khác khi được sử dụng khu trú trong dược phẩm chứa nước. Ví dụ, dược phẩm chứa nước chứa axit ascorbic được xác định là tạo ra cặn lắng có màu hồng trên da của đối tượng sau một khoảng đến một số giờ sau khi tiếp xúc với dược phẩm.

Do đó, dược phẩm không chứa chất bảo quản dược phẩm, như dược phẩm không chứa axit ascorbic, có thể tạo ra ưu điểm khác là duy trì dược phẩm không màu sau khi sử dụng và trong suốt khoảng thời gian cư trú trên da của đối tượng. Dược

phẩm chứa axit xitric không tạo ra cặn lắng màu hồng sau khi sử dụng dược phẩm cho da; do đó, dược phẩm theo sáng chế có thể chứa axit xitric làm chất chống oxy hóa.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dữ liệu thử nghiệm sau đây cho thấy rằng dược phẩm chứa nước hoặc trên cơ sở nước dược phẩm sẽ làm tăng sự có mặt của tạp chất trong dược phẩm, và làm giảm độ ổn định của dược phẩm, mà có thể làm giảm thời gian sử dụng đối với sản phẩm chứa dược phẩm này. Thời gian sử dụng đủ dài có thể là một yếu tố thuật lợi đối với quy định phê duyệt dược phẩm, cũng như tạo ra các giá trị thương mại đối với dược phẩm dạng gel dùng khu trú.

Dữ liệu thử nghiệm được thể hiện dưới đây còn giúp xác định sự giảm của lượng tạp chất, và sự tăng về độ ổn định đối với sản phẩm chứa dược phẩm dạng gel khan dùng cục bộ theo sáng chế.

Ví dụ 1 - Dược phẩm chứa nước

Dược phẩm chứa nước, hoặc trên cơ sở nước dùng khu trú thông dụng nhất xét về tính hữu hiệu của thành phần tạo ra gel mà tương tác nước để tạo ra gel chứa nước. Các ví dụ sau được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất, (3')-[2(R)-xyclopentylphenylhydroxyaxetoxyl]-l'-metyl-l'-etoxycacbonylmetyl-pyrolidini bromua, (hợp chất (vii) trong danh mục trên đây), mà được ký hiệu là "BBI-4000" để thuận tiện cho việc tham chiếu.

Bảng I sau đây thể hiện thành phần có trong dược phẩm chứa nước chứa BBI-4000, este chống tiết cholin dễ chuyển hóa, được chuẩn bị và được kiểm tra về tạp chất và độ ổn định:

Bảng I

Nguyên liệu	Số lô				
	BB-61-1	BB62-1	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
Benzyl alcohol	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
Dimethiconol Blend 20	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Natri phosphat hai bazơ, khô		0,09	0,09	0,09	
Natri phosphat một bazơ, 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
2N HCl	đến pH 5	đến pH 4,5	đến pH 5	đến pH 5,5	đến pH 5
2N NaOH	đến pH 5	đến pH 4,5	đến pH 5	đến pH 5,5	đến pH 5

Phương pháp HPLC được phát triển trong phòng thí nghiệm thương mại để thực hiện thử nghiệm cho chất tương tự chất chống tiết cholin dễ chuyển hóa, và các chất có liên quan (tạp chất):

Thiết bị:

- Hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao (High performance liquid chromatography - HPLC), hệ dữ liệu sắc ký
- cột XBridge Shield RP18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm HPLC
- Cân phân tích có thể cân đến 0,00001 g

■ Bể siêu âm

■ Bình chia độ, 1,5 mL

■ Đầu lọc mẫu: 25 mm, 0,45 μ m, HPF Millex-HV, Millipore hoặc thiết bị thích hợp khác

Thuốc thử, nguồn cấp, môi trường và dung dịch:

■ BBI-4000 chuẩn

■ Nước, loại HPLC

■ Axetonitril (can), loại Optima

■ Axit trifluoroacetic (TFA), Fisher

■ Pha động "A": 0,1% TFA trong nước

■ Pha động "B": 0,1% TFA trong axetonitril

■ Hỗn hợp rửa bộ phận chích mẫu tự động: Nước:Axetonitril tỷ lệ 1:1

■ Chất pha loãng: Axetonitril

Điều chế BBI-4000 chuẩn (2 mg/mL trong chất pha loãng):

Các BBI-4000 chuẩn được chuẩn bị giống nhau bằng cách cân $2,0 \pm 0,1$ mg của BBI-4000 vào trong các bình chia độ dung tích 1 mL. Hoàn tan và pha loãng đến thể tích với axetonitril và trộn bằng cách khuấy đảo.

Điều chế mẫu (BBI-4000 dạng gel):

Các mẫu gel được chuẩn bị giống nhau với lượng đích là 2 mg/mL trong bình chia độ dung tích 5 mL. Bổ sung 1,5 ml H₂O và trộn để phân tán mẫu. Pha loãng đến thể tích với axetonitril và lọc mẫu phân ước qua đầu lọc mẫu.

Điều kiện HPLC:

Hệ thống sắc ký lỏng được điều chỉnh như sau:

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

Nhiệt độ cột: 25 ± 1 °C

Nhiệt độ mẫu: nhiệt độ môi trường

Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút

Thể tích phun: 10 µL

Việc phát hiện UV: 220 nm

Thời gian chạy: 20 phút

Thử nghiệm được thực hiện cho các dược phẩm ở giá trị độ pH khác nhau, và kết quả được thể hiện trong Bảng II sau đây với mốc thời điểm không ("Time-Zero") và 7 ngày ở 40°C:

Bảng II: Thử nghiệm HPLC và tạp chất bằng HPLC ở thời điểm không:

Mô tả mẫu		Không đệm	Phosphat pH 4,5	Phosphat pH 5,0	Phosphat pH 5,5	Xitrat pH 5,0
Số lô		BB-61-1	BB-62-1	BB-63-1	BB-64-1	BB-65-1
BBI-4000	Thử nghiệm (% trọng lượng)	1,68%	2,08%	1,84%	2,13%	2,10%
	TAN %	59,27%	80,36%	73,48%	84,68%	82,24%
Tạp chất (% diện tích)	RRT 0,15	13,22%	13,35%	13,71%	13,67%	13,33%
	RRT 0,16	-	-	-	-	2,98%
	RRT 0,76	16,41%	2,27%	7,09%	0,11%	0,38%
	RRT 0,81	9,11%	2,28%	4,43%	0,74%	0,34%
	RRT 1,05	0,12%	-	-	-	-
	RRT 1,08	0,32%	0,77%	0,49%	0,71%	0,70%
	RRT 1,26	0,19%	0,21%	0,14%	-	-
	RRT 1,27	1,11%	0,12%	0,59%	-	-
	RRT 1,45	-	0,57%	-	-	-
	RRT 1,51	0,06%	0,07%	0,07%	0,09%	0,06%
	RRT 1,87	0,19%	-	-	-	-
Tổng lượng tạp chất		40,73%	19,64%	26,52%	15,32%	17,76%

Bảng II: Thử nghiệm HPLC và tạp chất bằng HPLC trong 7 ngày:

Mô tả mẫu		Không đệm	Phosphat pH 4,5	Phosphat pH 5,0	Phosphat pH 5,5	Xitrat pH 5,0
Số lô		BB-61-1	BB-62-1	BB-63-1	BB-64-1	BB-65-1
BBI-4000	Thử nghiệm (% trọng lượng)	1,44%	1,90%	1,70%	1,91%	1,85%
	TAN %	63,52%	84,14%	75,51%	85,60%	84,61%
Tạp chất (% diện tích)	RRT 0,13	4,78%	4,93%	5,00%	4,90%	5,12%
	RRT 0,80	18,93%	5,78%	11,14%	4,65%	5,11%
	RRT 0,84	10,70%	4,30%	6,98%	4,00%	4,28%
	RRT 1,05	0,16%	-	0,08%	0,05%	0,06%
	RRT 1,08	0,13%	0,11%	0,10%	0,08%	0,05%
	RRT 1,13	0,05%	0,03%	0,04%	0,06%	0,09%
	RRT 1,17	0,05%	0,03%	0,03%	0,06%	0,04%
	RRT 1,19	0,06%	0,06%	0,06%	0,05%	0,05%
	RRT 1,21	0,04%	-	0,02%	-	-
	RRT 1,23	0,18%	0,08%	0,12%	0,11%	0,14%
	RRT 1,25	1,24%	0,34%	0,73%	0,18%	0,20%
	RRT 1,27	0,02%	0,02%	0,02%	0,02%	0,03%
	RRT 1,30	0,05%	0,05%	0,05%	0,06%	0,05%
	RRT 1,38	0,09%	0,13%	0,12%	0,16%	0,15%
	RRT 1,40	-	-	-	0,02%	0,02%
Tổng lượng tạp chất		36,48%	15,86%	24,49%	14,40%	15,39%

Do đó, từ thời điểm không ("time-zero") của thử nghiệm độ ổn định testing, lượng cơ bản của các chất có liên quan (tạp chất và sản phẩm biến chất) được xác định. Vào ngày thứ 7, lượng chất của thử nghiệm giảm, điều này chỉ ra rằng sự biến chất của BBI-4000 và một số sản phẩm biến chất tăng một cách đáng kể (RRT 0,84 và RRT 0,80), điều này cho thấy rằng hệ dược phẩm này là thiếu sự ổn định. Việc điều chỉnh độ pH, của chính dược phẩm này, mặc dù tạo ra phần trăm sự biến chất nhỏ hơn trong dược phẩm được đệm, không giải quyết được vấn đề này.

Thử nghiệm thứ hai được thực hiện bằng cách sử dụng dược phẩm chứa 2% este glycopyrolat để chuyển hóa (soft glycopyrrolate ester - SGE) trong hệ đệm chứa nước, mà được thử nghiệm đối với độ ổn định ở điều kiện được làm lạnh, 25°C (RT), và 40°C, trong 7 ngày, và cho thấy xu hướng giống nhau hoặc kết quả tương tự.

Do đó, không phụ thuộc vào độ pH, khi nước hoặc dung dịch đệm chứa nước có mặt, SGE bị biến chất tương đối nhanh và về cơ bản hàm lượng giảm trong ít hơn một tuần.

Ví dụ 2 - Dược phẩm khô

Để bào chế dược phẩm khô, cần lưu ý rằng nước hoặc dung dịch chứa nước không được bổ sung vào dược phẩm. Vì thành phần thô, tá dược, và chất tương tự không được làm khô hoặc không được cho tham gia vào bất kỳ quy trình làm khô nào, do đó một lượng nước, ở dạng hơi ẩm dư thừa, có thể có mặt.

Dược phẩm khô trên cơ sở: etanol (dung môi), hexylen glycol (chất tạo độ ẩm), và hydroxypropyl xenluloza (HPC, chất tạo gel), có thể thay đổi về lượng hoặc tỷ lệ. Mỗi dược phẩm được ký hiệu bằng số nhận dạng 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 khác nhau của HPC

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

Dược phẩm 84-1 có thành phần dược phẩm được thể hiện trong bảng III, thể hiện độ ổn định tốt và được thử nghiệm in vivo.

Bảng III

Thành phần	A 84-1 % (w/w)
BBI-4000	10
Klucel MF	1,25
Hexylen glycol	10
Dimethiconol Blend 20	2,5
Axit xitric, khan	0,1
Etanol (200 proof)	76,15

Thử nghiệm lặp lại liều lên đến 14 ngày

Thử nghiệm độc động học và độc tính hệ thống và ở da trong 14 ngày ở lợn Gottingen Minipig được thực hiện và được hoàn thành bằng cách sử dụng dược phẩm trên cơ sở thành phần dược phẩm 79-1 và 84-1 trên đây nhưng có lượng tương đối cao của hoạt chất cho thử nghiệm độ dung nạp. Cụ thể, dược phẩm với thành phần dược phẩm được sử dụng trong nghiên cứu này có BBI-4000 làm thành phần hoạt tính (ngoại trừ 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/điều chỉnh độ pH và etanol làm chất dẫn thuốc khan.

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

Nghiên cứu được quan sát hàng ngày tại vị trí sử dụng và tiến hành ghi lại chứng ban đỏ và chứng phù (nếu có), việc kiểm tra thông thường hàng ngày bao gồm nhịp tim cũng như đánh giá kích thước đồng tử mắt ở ngày thứ 1, 2, 3, 5, 7, 10 và 14, quan sát thường xuyên nhịp tim và kích thước đồng tử mắt để xác định được bất kỳ tác dụng chống tiết hệ thống có thể có. Bộ phận chính được đánh giá trong suốt quá trình đánh giá tử thi và mô bệnh học được hoàn thành đối với da được xử lý hoặc không được xử lý. Mẫu máu đối với việc phân tích hóa học và huyết học được thu gom cũng như các mẫu PK.

Kết quả cho thấy rằng dược phẩm được dung nạp rất tốt, không xuất hiện chứng ban đỏ hoặc chứng phù trong da được xử lý của bất kỳ động vật nào. Hàng ngày, việc quan sát không ghi nhận được bất kỳ sự bất thường nào về nhịp tim hoặc thông số bất kỳ khác. Việc đánh giá kích thước đồng tử mắt cho thấy sự bình thường trong tất cả các lần đánh giá trong tất cả các động vật. Thông số huyết học và hóa huyết được ghi nhận là nằm trong khoảng giá trị bình thường. Việc khám nghiệm tử thi không cho thấy bất kỳ sự bất thường nào động vật bất kỳ.

Phân tích mô bệnh học đối với da được xử lý bằng dược phẩm khô chứa BBI-4000 là không đáng chú ý và giống với da được xử lý bằng chất dẫn thuốc và da không được xử lý. Tất cả các mẫu da từ các nhóm khác nhau là tương tự với sự thay đổi nhỏ không cụ thể mà dường như không liên quan đến việc điều trị. Chứng viêm bề mặt nhẹ được ghi nhận trong hạ bì của hầu hết các mẫu da từ tất cả các nhóm và diện tích không được điều trị (không được xử lý), gợi ý rằng việc phát hiện này không liên quan đến dược phẩm hoặc thuốc mà liên quan đến việc nhốt giữ động vật trong lồng.

Liều BBI-4000 ước tính được sử dụng lên da trong thử nghiệm này là 40mg/kg/ngày đối với nhóm 3 và 20mg/kg/ngày đối với nhóm 2.

Phân tích PK cho thấy sự tiếp xúc hệ thống của BBI-4000 liên quan đến liều có thể thay đổi. Nồng độ lớn nhất được quan sát ở 2 giờ sau 14 ngày sử dụng liều ở lợn Minipig nhận được BBI-4000 nồng độ 20%. Hầu hết các giá trị PK đối với chất chuyển hóa axit carboxylic nhỏ hơn giới hạn về lượng thấp nhất (LLOQ = 4,75ng/mL đối với thử nghiệm này), phù hợp với thời hạn sử dụng ngắn của chất chuyển hóa này. Nhóm 1 (chất dẫn thuốc) không quan sát thấy bất kỳ giá trị nào lớn hơn LLOQ, như mong muốn.

Cần lưu ý rằng trong suốt nghiên cứu mà cặn lắng có màu hơi đỏ của dược phẩm được quan sát thấy trên da của tất cả các động vật nhận được dược phẩm chứa axit ascorbic. Mặc dù cặn lắng này có thể được loại bỏ bằng cách tẩy sạch da, tuy nhiên cặn này là không thể chấp nhận đối với người bệnh; do đó, các dược phẩm khác được đánh giá. Thử nghiệm mới được thực hiện trong 2 lợn thử nghiệm mới với dược phẩm mới không chứa (đã loại bỏ) axit ascorbic, bổ sung axit xitric và hỗn hợp Dimethiconol Blend 20. Thử nghiệm đối với dược phẩm chứa axit xitric còn cho thấy sự dung nạp tốt và không xuất hiện cặn lắng màu hơi đỏ hoặc cặn lắng có màu hồng.

Các dược phẩm sau được thể hiện trong Bảng IV, được thử nghiệm về độ ổn định:

Bảng IV

Thành phần	A 84-1 % (w/w)	A 84-2 % (w/w)	A 84-3 % (w/w)
BBI-4000	10	10	10
Klucel MF	1,25	1,25	1,25
Hexylen glycol	10	10	10
Dimethiconol Blend 20	1,25	1,25	1,25
BHT	-	0,1	-
Propyl Gallat	-	-	0,05
Axit xitric, khan	0,1	0,1	0,1
Etanol (200 proof)	76,15	76,05	76,1

Lượng tạp chất xác định ở thời điểm "không" được thể hiện trong Bảng V sau đây:

Bảng V

Mô tả mẫu		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%
Tạp chất		RRT % Diện tích RRT 0,80 0,67%	RRT % Diện tích Diện tích RRT 0,80 0,62%	RRT % Diện tích Diện tích RRT 0,64 6,07% 39617,03
		RRT 0,96 0,10%	RRT 0,96 0,07%	RRT 0,80 0,69%
		RRT 1,09 0,86%	RRT 1,09 0,79%	RRT 0,96 0,09%
		RRT 1,48 0,19%	RRT 1,49 0,16%	RRT 1,09 0,81%
			RRT 2,05 0,90% 39245,56	RRT 1,49 0,17%
			RRT 2,07 2,31% 100774,43	
Tổng lượng tạp chất		1,82%	4,85%	7,83%

Lượng tạp chất xác định sau 7 ngày dưới điều kiện gia tăng, 40°C, được thể hiện trong Bảng VI sau đây:

Bảng VI

Mô tả mẫu		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%
Tạp chất		RRT % Diện tích RRT 0,80 0,59% RRT 0,82 0,03% RRT 0,91 0,17% RRT 0,96 0,04% RRT 1,08 0,04% RRT 1,09 0,80% RRT 1,49 0,19% RRT 1,50 0,01%	RRT % Diện tích Diện tích RRT 0,80 0,42% RRT 0,91 0,16% RRT 0,96 0,15% RRT 1,09 0,96% RRT 1,49 0,18% RRT 1,50 0,02% RRT 2,05 0,88% 44108,37 RRT 2,07 2,49% 125413,63	RRT % Diện tích Diện tích RRT 0,64 4,28% 212713,37 RRT 0,80 0,58% RRT 0,96 0,20% RRT 1,09 0,90% RRT 1,49 0,18% RRT 1,50 0,02%
Tổng lượng tạp chất		2,11%	5,25%	6,16%

Tất cả các dược phẩm đều cho thấy độ ổn định tốt, tuy nhiên một vài tạp chất được xác định trong dược phẩm trong đó chất chống oxy hóa propyl galat hoặc BTH không có mặt trong dược phẩm.

Thử nghiệm về độ ổn định còn được tiếp tục hoàn thành trong khoảng thời gian 3 tháng, bằng cách sử dụng dược phẩm số 84-1, được thử nghiệm ở ba nhiệt độ: nhiệt độ gia tăng (40°C), nhiệt độ phòng (25°C), và được làm lạnh (khoảng 4°C). Cụ thể hơn, dược phẩm số 84-1 cụ thể được bào chế bằng cách sử dụng các hướng dẫn bào chế dược phẩm sau đây:

- kết hợp hexylen glycol và etanol trong tỷ lệ và bình chứa thích hợp.
- 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.

e) cuối cùng, bổ sung hỗn hợp Dimethiconol Blend 20 và phân tán nhanh.

f) làm đồng nhất hỗn hợp của các bước a) đến e).

Đối với các mẹ nhỏ, việc làm đồng nhất có thể được thực hiện bằng cách cho qua/trộn lẫn giữa 2 ống tiêm được nối với đầu kim vi nhũ hóa. Đối với mẹ lớn hơn, có thể cần phải sử dụng thiết bị làm đồng hóa treo hoặc trực tiếp.

Kết quả của nghiên cứu về độ ổn định trong 3 tháng được thể hiện trong Bảng VII sau đây:

Bảng VII

Ngày	0	7D- 40C	14D- 40C	30D- 40C	30D- 5C	90D- 5C	30D- 25C	90D- 25C
Thử nghiệm	9,81	10,32	10,21	10,25	9,32	10,50	10,26	10,63
Tổng lượng tạp chất	1,82	2,12	2,12	3,48	2,77	2,35	3,29	3,87

Ví dụ 3 – Nghiên cứu lâm sàng

Nghiên cứu lâm sàng để kiểm tra được phẩm này được thực hiện, và có thể bao gồm:

Đối tượng của nghiên cứu này:

Đánh giá độ an toàn của BBI-4000 cho đối tượng mắc sự tăng tiết mồ hôi, và

Đánh giá tác dụng điều trị đối với sự tiết mồ hôi được đánh giá theo phân tích trọng lượng và Thang đo mức độ nghiêm trọng của bệnh tăng tiết mồ hôi (Hyperhidrosis Disease Severity Scale - HDSS) của BBI-4000 khi được sử dụng khu trú cho đối tượng với sự tăng tiết mồ hôi ở nách.

Nghiên cứu từng phần cơ thể đối chiếu với chất dẫn thuốc, lựa chọn ngẫu nhiên, mù đôi được thực hiện tại một trung tâm cho đối tượng với sự tăng tiết mồ hôi ở nách. Nghiên cứu này bao gồm 2 nghiên cứu đoàn hệ liên tiếp sau đây:

Nghiên cứu đoàn hệ 1 so sánh gel BBI-4000 5% so với chất dẫn thuốc trong nghiên cứu từng phần cơ thể cho 6 đến 12 đối tượng sau đây (nghĩa là rách một động vật sẽ nhận được gel BBI-4000 5% và động vật còn lại nhận được chất dẫn thuốc);

Nghiên cứu đoàn hệ 2 sẽ được bắt đầu sau khi xác định được sự dung nạp tốt và không có bất kỳ biến cố bất lợi hạn chế liều nào từ nghiên cứu đoàn hệ 1 và so sánh gel BBI-4000 10%, gel BBI-4000 5% so với chất dẫn thuốc trong nghiên cứu song song cho 18 đối tượng sau đây.

Trong tất cả các nghiên cứu đoàn hệ, thuốc nghiên cứu sẽ được sử dụng một lần mỗi ngày liên tục trong 14 ngày. Việc kiểm tra đối với mỗi nghiên cứu đoàn hệ sẽ được thực hiện theo đường cơ sở (ngày 1), ngày 3, ngày 8, ngày 15 và ngày 16 để sàng lọc (ngày thứ 3 đến ngày thứ 7).

Đối tượng phải đáp ứng tất cả các tiêu chuẩn sau để có thể được chọn cho nghiên cứu:

Cái đối tượng nữ giới và nam giới có độ tuổi từ 18 đến 45 có tình trạng sức khỏe tốt. Việc chuẩn đoán tăng tiết mồ hôi nguyên phát ở nách thỏa mãn tiêu chuẩn sau:

Chỉ số HDSS là 3 hoặc 4.

Thử nghiệm phân tích trọng lượng theo đường cơ sở chỉ ra rằng ít nhất 50 mg mồ hôi được tiết khi ngủ ở mỗi nách, trong 5 phút (nhiệt độ phòng, 25°C).

Song song và đối xứng.

Ít nhất trong thời gian 6 tháng.

Có khả năng hiểu và ký nhận vào mẫu thông báo đồng ý, mà phải có được trước khi điều trị.

Có khả năng hiểu và ký nhận vào biên bản đồng ý của Cơ quan bảo hiểm y tế (HIPAA) mà được chấp nhận sử dụng và cho biết tình trạng sức khỏe của mỗi đối tượng.

Có khả năng hiểu và tham gia tất cả các bước liên quan đến nghiên cứu bao gồm việc sử dụng thuốc nghiên cứu.

Dược phẩm chứa BBI-4000 hoặc chỉ chứa chất dẫn thuốc sẽ được sử dụng một lần hàng ngày vào buổi tối (ngay trước thời gian ngủ). Đối tượng sẽ sử dụng 0,5 mL của sản phẩm thuốc nghiên cứu tương ứng phủ lên toàn bộ nách, như theo chế độ điều trị ngẫu nhiên. Đối tượng tốt hơn là không nên tắm, làm sạch, hoặc sử dụng sản phẩm bất kỳ lên trên vùng nách trong khoảng 6 giờ sử dụng thuốc nghiên cứu.

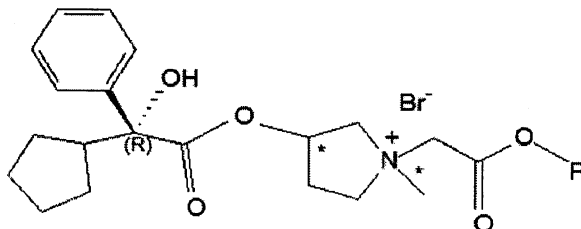
Hiệu quả sẽ được đánh giá bằng cách xác định sự thay đổi về sự tiết mồ hôi đo được theo phân tích trọng lượng so với đường cơ sở cho đến khi kết thúc việc điều trị và sự thay đổi về HDSS so với đường cơ sở cho đến khi kết thúc việc điều trị. Việc đánh giá sự dung nạp khu trú (sự đóng cặn, độ khô, chứng ban đỏ, sự rát, và ngứa) còn được thực hiện.

Mặc dù một số phương án được ưu tiên và phương án khác theo sáng chế đã được mô tả để minh họa cho sáng chế, tuy nhiên cần phải hiểu rằng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể thực hiện các biến đổi đối với các phương án này. Do đó, bản mô tả này được xem là bao gồm tất cả các phương án theo sáng chế và các biến đổi của chúng mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm dạng gel khô dùng khu trú, trong đó dược phẩm này chứa các thành phần sau:

(a) hợp chất có công thức:



(2)

trong đó R là methyl hoặc etyl, 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 làm dung môi không chứa nước cho hợp chất có công thức (2), có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 70 đến 99,9% khối lượng/khối lượng (w/w) hoặc khối lượng/thể tích (w/v) của dược phẩm;

(c) ít nhất một thành phần điều chỉnh độ nhớt và tạo gel; và

(d) tùy ý, ít nhất một chất mang hoặc tá dược khác;

trong đó dược phẩm dạng gel khô dùng khu trú này chứa khoảng từ 0,1% đến 30% w/w hoặc w/v của hợp chất có công thức (2).

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó ít nhất một chất mang hoặc tá dược khác có mặt trong dược phẩm.

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

(a) (2R,3'R) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetoxy)-1-(etoxycacbonylmetyl)-1-metylpyrrolidini bromua;

(b) (2R,3'S) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetoxy)-1-(etoxycacbonylmetyl)-1-metylpyrrolidini bromua;

(c) (2R,1'R,3'S) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetoxy)-1-(etoxycacbonylmetyl)-1-metylpyrrolidini bromua;

(d) (2R,1'S,3'S) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetoxy)-1-(etoxycacbonylmetyl)-1-metylpyrrolidini bromua;

- (e) (2R,1'R,3'R) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetoxy)-1-(etoxycacbonylmetyl)-1-metylpyrolidini bromua;
- (f) (2R,1'S,3'R) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetoxy)-1-(etoxycacbonylmetyl)-1-metylpyrolidini bromua;
- (g) (2R,3'R) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetoxy)-1-metyl-1-metoxycacbonylmetylpyrolidini bromua;
- (h) (2R,3'S) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetoxy)-1-metyl-1-metoxycacbonylmetylpyrolidini bromua;
- (i) (2R,1'R,3'R) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetoxy)-1-metyl-1-metoxycacbonylmetylpyrolidini bromua;
- (j) (2R,1'R,3'S) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetoxy)-1-metyl-1-metoxycacbonylmetylpyrolidini bromua;
- (k) (2R,1'S,3'R) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetoxy)-1-metyl-1-metoxycacbonylmetylpyrolidini bromua; và
- (l) (2R,1'S,3'S) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetoxy)-1-metyl-1-metoxycacbonylmetylpyrolidini bromua.

4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất có công thức (2) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 1% đến 20% w/w hoặc w/v của dược phẩm.

5. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất có công thức (2) có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 2% đến 10% w/w hoặc w/v của dược phẩm.

6. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên đây, trong đó dược phẩm này là dược phẩm chứa từ 3% đến 6% w/w hoặc w/v của hợp chất có công thức (2).

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

8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó thành phần điều chỉnh độ nhớt hoặc tạo gel là hydroxypropyl xenluloza.

9. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó dược phẩm này còn chứa axit xitric.

10. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó dược phẩm này chứa một hoặc nhiều tá dược dùng khu trú được chọn từ nhóm bao gồm alcohol, gel nha đam, hexylen glycol, propylen glycol, dimethicon, prostaglandin E, allantoin, glyxerin, dầu vitamin A và E, dầu khoáng, PPG2, myristyl propionat, lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, mannitol, tinh bột, gôm cây keo, canxi phosphat, alginat, tragacanth, gelatin, canxi silicat, xenluloza tinh thể, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, và metyl xenluloza.

11. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó dược phẩm này bao gồm:

10% khối lượng/khối lượng (w/w):	hợp chất (2R, 3'R) 3-(2-xyclopentyl-2-phenyl-2-hydroxyaxetoxymethyl)-1-(etoxycarbonylmethyl)-1-methylpyrrolidini bromua;
1,25% khối lượng/khối lượng (w/w):	hydroxypropyl xenluloza;
10% khối lượng/khối lượng (w/w):	hexylen glycol;
2,5% khối lượng/khối lượng (w/w):	hỗn hợp dimethiconol blend 20;
0,1% khối lượng/khối lượng (w/w):	axit xitric; và
76,15% khối lượng/khối lượng (w/w):	etanol làm dung môi khô.