



(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

(11)



1-0025553

(51)⁷ C07D 405/00

(13) B

- (21) 1-2016-01440 (22) 02/10/2014
(86) PCT/US2014/058911 02/10/2014 (87) WO 2015/051183 09/04/2015
(30) 61/886,569 03/10/2013 US; 61/922,867 01/01/2014 US
(45) 25/09/2020 390 (43) 26/09/2016 342A
(73) DOW PHARMACEUTICAL SCIENCES, INC. (US)
1330 Redwood Way, Petaluma, California 94954, United States of America
(72) BHATT, Varsha (IN); DESAI, Nayan (US); PILLAI, Radhakrishnan (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẾ PHẨM CHỨA EFINACONAZOL ĐƯỢC LÀM ỔN ĐỊNH

(57) Sáng chế đề xuất chế phẩm chứa efinaconazol, hydroxytoluen được butyl hóa, muối của axit etylendiamintetraaxetic, và tùy ý axit xitric. Chế phẩm có profin màu ổn định và có thể được sử dụng để điều trị tình trạng nhiễm nấm.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa efinaconazol được làm ổn định. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến chế phẩm lỏng hoặc bán rắn chứa khoảng từ 0,5% đến khoảng 15% khối lượng efinaconazol, hydroxytoluen được butyl hóa (BHT), và muối của axit etylendiamintetraaxetic (EDTA)

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Chất có hoạt tính chống nấm thuộc họ triazol, như ketoconazol, itraconazol, và fluconazol là đã biết và là đối tượng của nghiên cứu khoa học, phát triển được phẩm, và để sử dụng y tế. Mặc dù các hợp chất thuộc lớp này thường thể hiện hoạt tính chống nấm, nhưng ở mỗi loại dược phẩm và kiểu điều trị khác nhau chúng lại có hiệu quả và công dụng khác nhau. Efinaconazol (số đăng ký CAS 164650-44-6) là triazol có hoạt tính điều trị bệnh nấm móng. Các chế phẩm hữu ích để phân phối efinaconazol khu trú trong điều trị bệnh nấm móng và các thuốc chống nấm thuộc họ triazol khác đã được mô tả trong, ví dụ, patent Mỹ số 8,486,978. Một số chế phẩm chứa thành phần hoạt tính triazol có mức độ không ổn định khác nhau trong suốt quá trình bảo quản. Các chế phẩm nhất định được biết là bị mất màu trong thời gian bảo quản ngắn như một hoặc hai ngày, dẫn đến màu của chế phẩm thay đổi trong khoảng từ màu vàng đến màu đỏ sẫm hoặc màu nâu. Việc mất màu này có thể ảnh hưởng không tốt đến việc sử dụng các chế phẩm theo chỉ định của bệnh nhân, những người bị bắt buộc phải tự dùng các chế phẩm bị mất màu này. Do đó, cần đến các chế phẩm chứa triazol ổn định như efinaconazol. Sáng chế nhằm đáp ứng nhu cầu này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm lỏng hoặc bán rắn chứa khoảng từ 0,5% đến khoảng 15% khối lượng efinaconazol, hydroxytoluen được butyl hóa (BHT), và muối của axit etylendiamintetraaxetic (EDTA). Lượng BHT và muối của EDTA đủ để đảm bảo cho chế phẩm: (i) không màu ở chế phẩm bào chế được ban đầu, và (ii) không màu hoặc có màu vàng nhạt sau khi bảo quản trong ít nhất là ba tuần ở nhiệt độ ít nhất là khoảng 40°C. Theo một số phương án, chế phẩm này không màu hoặc có màu vàng nhạt sau khi bảo quản

trong một tháng ở nhiệt độ khoảng 65°C.

Theo một số phương án, lượng efinaconazol nằm trong khoảng từ 8% (khối lượng/khối lượng) đến khoảng 12% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, lượng efinaconazol bằng khoảng 10% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, lượng efinaconazol nằm trong khoảng từ 0,5% (khối lượng/khối lượng) đến khoảng 5% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, lượng efinaconazol bằng khoảng 2% (khối lượng/khối lượng).

Theo một số phương án, lượng BHT nằm trong khoảng từ 0,01% (khối lượng/khối lượng) đến khoảng 2% (khối lượng/khối lượng).

Theo một số phương án, lượng EDTA hoặc muối EDTA nằm trong khoảng từ 0,0001% (khối lượng/khối lượng) đến khoảng 1,5% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, lượng EDTA hoặc muối EDTA nằm trong khoảng từ 0,0001% (khối lượng/khối lượng) đến khoảng 0,0005% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chế phẩm được bào chế theo công thức ở dạng dung dịch. Theo một số phương án, lượng EDTA hoặc muối EDTA bằng khoảng 0,00025% (khối lượng/khối lượng) và lượng BHT bằng khoảng 0,1% (khối lượng/khối lượng).

Theo một số phương án, lượng EDTA hoặc muối EDTA nằm trong khoảng từ 0,01% (khối lượng/khối lượng) đến khoảng 1% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chế phẩm được bào chế theo công thức ở dạng gel. Theo một số phương án, lượng EDTA hoặc muối EDTA bằng khoảng 0,1% (khối lượng/khối lượng) và lượng BHT bằng khoảng 0,1% (khối lượng/khối lượng).

Theo một số phương án, chế phẩm còn chứa axit xitric với lượng từ khoảng 0,01% (khối lượng/khối lượng) đến khoảng 1% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chế phẩm chứa axit xitric với lượng từ khoảng 0,05% (khối lượng/khối lượng) đến khoảng 0,25% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chế phẩm chứa axit xitric với lượng từ khoảng 0,075% (khối lượng/khối lượng) đến khoảng 0,15% (khối lượng/khối lượng).

Theo một số phương án, màu của chế phẩm được xác định bằng cách kiểm tra bằng mắt thường. Theo một số phương án, màu được xác định bằng cách đánh giá trị số độ hấp thụ UV-vis.

Theo một số phương án, sau khi bảo quản trong ít nhất một tháng ở 65°C, chế phẩm có trị số độ hấp thụ UV-vis bằng 0,4 đơn vị hấp thụ (AU) hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 400 nm; 0,1 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 500 nm; và/hoặc 0,1 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 600 nm. Theo một số phương án, sau khi bảo quản trong ít nhất một tháng ở 65°C, chế phẩm có trị số độ hấp thụ UV-vis bằng 0,4 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 400 nm; 0,1 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 500 nm; và 0,1 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 600 nm.

Theo một số phương án, sau khi bảo quản trong ít nhất một tháng ở 65°C, chế phẩm có trị số độ hấp thụ UV-vis bằng 0,2 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 400 nm; 0,03 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 500 nm; và/hoặc (iii) 0,03 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 600 nm. Theo một số phương án, sau khi bảo quản trong ít nhất một tháng ở 65°C, chế phẩm có trị số độ hấp thụ UV-vis bằng 0,2 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 400 nm; 0,03 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 500 nm; và 0,03 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 600 nm.

Theo một số phương án, sau khi bảo quản trong ít nhất một tháng ở 65°C, chế phẩm có độ hấp thụ UV-vis bằng 0,1 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 400 nm; 0,01 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 500 nm; và/hoặc (iii) 0,01 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 600 nm. Theo một số phương án, sau khi bảo quản trong ít nhất một tháng ở 65°C, chế phẩm có trị số độ hấp thụ UV-vis bằng 0,1 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 400 nm; 0,01 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 500 nm; và (iii) 0,01 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 600 nm.

Theo một số phương án, chế phẩm là chế phẩm được dụng được hấp thụ hiệu quả trong điều trị móng.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng nhiễm nấm. Phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng lượng có hiệu quả điều trị của chế phẩm theo sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện các dung dịch efinaconazol có các mức độ mất màu khác nhau do tính không ổn định trong quá trình bảo quản.

Fig. 2 thể hiện trị số độ hấp thụ UV-vis của các dung dịch efinaconazol có các

mức độ mất màu khác nhau, được đo ở (A) 400 nm, (B) 500 nm, và (C) 600 nm.

Mô tả chi tiết sáng chế

I. Định nghĩa

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “**được phẩm**” chỉ hỗn hợp chứa thành phần được tính, như efinaconazol, và một hoặc nhiều tá dược được dụng (chất chống oxy hóa, chất bảo quản, chất mang, v.v.). Chế phẩm để sử dụng khu trú được bào chế theo công thức dưới dạng dung dịch, thuốc xịt, thuốc mỡ, kem lỏng, gel, dầu gội đầu, và các dạng tương tự. Chế phẩm “**được dụng**” là các chế phẩm trong đó các thành phần thay thế như chất mang, chất pha loãng, và tá dược tương thích với nhau và tương thích với thành phần hoạt tính. Chế phẩm được dụng thường được tạo ra từ các hoạt chất dùng trong ngành dược và tá dược. Cần hiểu rằng các chế phẩm được dụng là không độc đối với người nhận chúng.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “**efinaconazol**” chỉ hợp chất (2*R*,3*R*)-2-(2,4-diflophenyl)-3-(4-metylenpiperidin-1-yl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol, còn được biết đến là KP-103, và muối được dụng của nó.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “**độ hấp thụ**” chỉ lượng ánh sáng nhìn thấy hoặc ánh sáng tử ngoại được hấp thụ bởi hợp chất hoặc hỗn hợp các hợp chất. Độ hấp thụ có thể được xác định bằng cách sử dụng quang phổ kế tử ngoại-khả kiến (UV-vis) theo các kỹ thuật đã biết.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “**bảo quản**” chỉ việc giữ chế phẩm ở các điều kiện có kiểm soát hoặc không có kiểm soát trong khoảng thời gian từ vài phút đến vài tháng hoặc lâu hơn. Các điều kiện bảo quản có thể kiểm soát được bao gồm, ví dụ, nhiệt độ, độ ẩm, và cường độ ánh sáng. Trong nhiều trường hợp, việc bảo quản được phẩm được thực hiện trong các điều kiện chuẩn chấp nhận được trong công nghiệp và/hoặc các tiêu chuẩn được quy định bởi các cơ quan quản lý, như FDA của Mỹ.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “**điều trị**” chỉ dấu hiệu về sự thành công trong điều trị hoặc cải thiện bệnh lý, tình trạng bệnh, hoặc triệu chứng, bao gồm thông số khách quan hoặc chủ quan như sự giãn đau; sự thuyên giảm; giảm bớt các triệu chứng hoặc làm cho triệu chứng, bệnh lý hoặc tình trạng bệnh dễ chịu hơn

cho bệnh nhân; và giảm tần suất hoặc thời gian mắc triệu chứng hoặc tình trạng bệnh. Việc điều trị hoặc cải thiện các triệu chứng có thể được dựa trên thông số khách quan hoặc chủ quan, bao gồm, ví dụ, kết quả xét nghiệm lâm sàng. “Ngăn ngừa” bệnh hoặc tình trạng bệnh hoặc “phòng bệnh” có nghĩa là làm giảm khả năng tấn công của tình trạng bệnh hoặc bệnh, trì hoãn thời gian tấn công của bệnh hoặc tình trạng bệnh, làm giảm khoảng thời gian của dấu hiệu xuất hiện sau đó, và/hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh xuất hiện sau đó bằng cách cho đối tượng đang không bị bệnh hoặc tình trạng bệnh sử dụng chế phẩm. Việc ngăn ngừa có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tránh hoàn toàn sự xuất hiện trong tương lai (hay sự tái phát) của tình trạng bệnh hoặc bệnh. Sáng chế còn mô tả cả phương pháp điều trị và phương pháp ngăn ngừa tình trạng bệnh liên quan đến nấm ở người.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “nhiễm nấm” chỉ sự phát triển không mong muốn của nấm trên da hoặc móng của người hoặc động vật. Nhiễm nấm thường do các nấm bao gồm *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton mentagrophytes*, và các nấm tương tự gây ra. Chế phẩm theo sáng chế có thể hữu ích trong việc điều trị, ví dụ, bệnh nấm móng và nhiều loại nhiễm nấm ở da khác, bao gồm bệnh nấm da đầu và nấm da chân.

Thuật ngữ “khoảng” và “xấp xỉ” như được sử dụng trong bản mô tả để điều chỉnh giá trị số, chỉ khoảng gần xung quanh giá trị được nêu. Nếu “X” là giá trị thì “khoảng X” hoặc “xấp xỉ X” sẽ chỉ giá trị từ 0,9X đến 1,1X, và tốt hơn là, giá trị từ 0,95X đến 1,05X. Việc đề cập bất kỳ đến “khoảng X” hoặc “xấp xỉ X” chỉ cụ thể là ít nhất là các giá trị X, 0,95X, 0,96X, 0,97X, 0,98X, 0,99X, 1,01X, 1,02X, 1,03X, 1,04X, và 1,05X. Do đó, “khoảng X” và “xấp xỉ X” được dự định để hướng dẫn và cung cấp cơ sở mô tả bằng văn bản cho việc giới hạn yêu cầu bảo hộ, ví dụ, “0,98X.”

II. Chế phẩm chống nấm

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa efinaconazol với lượng từ khoảng 0,5% đến khoảng 15% khối lượng, hydroxytoluen được butyl hóa (BHT), và muối của axit etylendiamintetraaxetic (EDTA). Chế phẩm này, nếu không chứa chất tạo màu (như trong nhiều trường hợp), thì sẽ không có màu khi ở quy trình bảo chế theo công thức ban đầu và, sau giai đoạn bảo quản ít nhất là ba tuần, sẽ vẫn không có màu hoặc có màu vàng nhạt. Chế phẩm theo sáng chế thường là chế phẩm

lông (ví dụ, dung dịch) hoặc chế phẩm bán rắn (ví dụ, gel, thuốc mỡ, kem lông, kem, hoặc dạng khác).

Việc xác định màu của chế phẩm có thể được thực hiện bằng phương pháp thích hợp bất kỳ hoặc kết hợp các phương pháp này. Cần hiểu rằng chế phẩm có thể không có màu hoặc có màu như màu vàng nhạt, vàng, cam, màu hổ phách, hoặc nâu. Thông thường, chế phẩm theo sáng chế ban đầu thường được bào chế theo công thức sao cho chúng vừa không có màu, xét ở góc độ màu sắc, và vừa trong suốt hoặc trong, xét ở góc độ vật liệu nhìn thấy trong chế phẩm. Chế phẩm được ưu tiên sẽ vẫn không có màu và trong suốt sau khi bảo quản trong một khoảng thời gian ở nhiệt độ tương đối cao (ví dụ, nhiệt độ ít nhất là khoảng 40°C, ít nhất là khoảng 45°C, ít nhất là khoảng 55°C, hoặc cao hơn, như khoảng 65°C). Theo một khía cạnh, việc xác định màu có thể được thực hiện bằng cách kiểm tra bằng mắt thường. Việc kiểm tra bằng mắt thường có thể bao gồm sự công nhận độc lập bởi nhiều nhà khoa học bào chế được phẩm hoặc các cá nhân khác (ví dụ, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 50 cá nhân hoặc thậm chí nhiều hơn). Việc kiểm tra bằng mắt người có thể được thực hiện bằng cách so sánh dựa trên các mẫu màu chuẩn (tham chiếu) hỗ trợ việc xác định màu. Theo khía cạnh khác, việc kiểm tra màu có thể được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị đo màu bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, như máy đo màu hoặc bằng phương pháp đánh giá màu bằng máy tính. Theo khía cạnh cụ thể, việc xác định màu được thực hiện bằng các phép đo độ hấp thụ phổ tử ngoại/khả kiến, đặc biệt là trường hợp các phép đo độ hấp thụ UV-vis được chuẩn hóa dựa vào các chế phẩm đã được xác định là các mẫu tốt có độ trong suốt, màu vàng nhạt (hoặc màu xanh xám khác), và các màu không chấp nhận được (như cam sẫm). Theo khía cạnh cụ thể hơn, sáng chế đề xuất chế phẩm mà sau khi bảo quản trong ít nhất một tháng ở 65°C, chế phẩm có một hoặc nhiều trị số độ hấp thụ UV-vis được chọn từ nhóm gồm: 0,4 đơn vị hấp thụ (AU) hoặc nhỏ hơn ở 400 nm; 0,1 AU hoặc nhỏ hơn ở 500 nm; và 0,1 AU hoặc nhỏ hơn ở 600 nm.

Thành phần

Theo phương án được ưu tiên, chế phẩm chứa efinaconazol [nghĩa là, (2*R*,3*R*)-2-(2,4-diflophenyl)-3-(4-metylenpiperidin-1-yl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol, còn được biết là KP-103] với lượng từ khoảng 0,5% (khối lượng/khối lượng) đến khoảng 15% (khối lượng/khối lượng).

Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế chứa efinaconazol với lượng từ khoảng 1% đến khoảng 12,5% khối lượng. Lượng efinaconazol có thể là lượng bất kỳ thích hợp cho mục đích của chế phẩm. Cụ thể, lượng efinaconazol là lượng có khả năng tạo ra hiệu quả chống nấm để điều trị hoặc phòng ngừa cho người bệnh. Lượng efinaconazol có thể thay đổi theo bản chất của chế phẩm, như chế phẩm gồm chủ yếu là các thành phần phân cực, không phân cực, hay hỗn hợp của chúng và/hoặc mức độ API efinaconazol tan được trong chế phẩm. Chế phẩm có thể chứa efinaconazol với lượng, ví dụ, từ khoảng 1% đến khoảng 5%, như trường hợp chế phẩm chứa chủ yếu là thành phần phân cực và/hoặc trường hợp efinaconazol tan tương đối nhiều trong chế phẩm. Chế phẩm có thể chứa efinaconazol với lượng từ khoảng 5% đến khoảng 10% trong đó chế phẩm này chứa nhiều hơn đáng kể thành phần không phân cực và/hoặc trong đó efinaconazol tan tương đối ít trong chế phẩm. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa efinaconazol với lượng từ khoảng 7,5% đến khoảng 10,0%, từ khoảng 10% đến khoảng 15%, từ khoảng 2% đến khoảng 8%, hoặc từ khoảng 4% đến khoảng 6%. Các khoảng efinaconazol khác nằm trong khoảng từ 0,5% đến khoảng 15% có thể phù hợp, tùy vào đặc tính và lượng của các thành phần khác trong chế phẩm. Theo một số phương án, chế phẩm chứa efinaconazol với lượng bằng khoảng 0,5%, 0,75%, 0,8%, 0,9%, 1%, 1,25%, 1,5%, 1,75%, 2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4%, 4,5%, 5%, 5,5%, 6%, 6,5%, 7%, 7,5%, 8%, 8,5%, 9%, 9,5%, 10%, 10,5%, 11%, 11,5%, 12%, 12,5%, 13%, 13,5%, 14%, 14,5%, hoặc khoảng 15% khối lượng.

Việc phân loại các thành phần của chế phẩm thành phân cực hay không phân cực có thể được thực hiện bởi những nhà bào chế dược phẩm. Nhìn chung, các dung môi phân cực sẽ có thể trộn lẫn với nước và trộn lẫn được với dung môi không phân cực. Ví dụ về thành phần phân cực thường được thấy trong chế phẩm dược và các chế phẩm khác, bao gồm etanol, propylen glycol, glyxerin, triaxetin, nước, và rượu isopropylic. Ví dụ về thành phần không phân cực bao gồm capric/caprylic triglyxerit, myristyl lactat, diisopropyl adipat, isopropyl myristat, và xyclomethicon.

Chế phẩm theo sáng chế chứa hydroxytoluen được butyl hóa (BHT) với lượng mà, kết hợp với lượng EDTA trong chế phẩm, có khả năng giữ ổn định màu cho chế phẩm efinaconazol sao cho sau một khoảng thời gian ba tuần, một tháng hoặc lâu hơn, ngay cả khi ở nhiệt độ tương đối cao (ví dụ, khoảng 40°C, khoảng 50°C, khoảng 60°C,

khoảng 65°C, hoặc cao hơn), chế phẩm vẫn giữ ở trạng thái không màu hoặc có màu vàng nhạt, như được xác định bằng cách kiểm tra bằng mắt thường, dữ liệu phổ tử ngoại-khả kiến, hoặc phương pháp đo màu thích hợp khác. Lượng BHT có thể thay đổi theo lượng EDTA có mặt, theo lượng efinaconazol, và theo bản chất của chế phẩm và các thành phần khác của chế phẩm. Chế phẩm có thể chứa BHT với lượng, ví dụ, từ khoảng 0,01% đến khoảng 2%, từ khoảng 0,01% đến khoảng 1%, từ khoảng 1% đến khoảng 2%, từ khoảng 0,5% đến khoảng 1,5%, hoặc từ khoảng 0,75% đến khoảng 1,25%. Theo một số phương án, chế phẩm chứa BHT với lượng bằng khoảng 0,01%, 0,05%, 0,10%, 0,15%, 0,20%, 0,25%, 0,30%, 0,35%, 0,40%, 0,45%, 0,50%, 0,55%, 0,60%, 0,65%, 0,70%, 0,75%, 0,80%, 0,85%, 0,90%, 0,95%, 1,00%, 1,05%, 1,10%, 1,15%, 1,20%, 1,25%, 1,30%, 1,35%, 1,40%, 1,45%, 1,50%, 1,55%, 1,60%, 1,65%, 1,70%, 1,75%, 1,80%, 1,85%, 1,90%, 1,95% hoặc khoảng 2,00% khối lượng.

Chế phẩm được ưu tiên chứa muối của axit etylenđiamintetraaxetic (EDTA). Muối của axit etylenđiamintetraaxetic có thể là muối thích hợp bất kỳ. Thông thường, muối này sẽ là muối dùng được cho các chế phẩm được và tương thích với efinaconazol. Các muối thường được sử dụng là muối dinatri và tetranatri của axit etylenđiamintetraaxetic. Lượng EDTA, hoặc muối của nó, có thể là lượng bất kỳ mà khi kết hợp với lượng BHT tạo ra chế phẩm không màu ở chế phẩm bảo chế được ban đầu và giữ cho chế phẩm này ở trạng thái không màu đến có màu vàng nhạt ở nhiệt độ tương đối cao (ví dụ, ít nhất khoảng 40, ít nhất khoảng 50, hoặc ít nhất khoảng 60°C) trong thời gian ít nhất khoảng 3 tuần (ví dụ, ít nhất khoảng 4 tuần, ít nhất khoảng 6 tuần, ít nhất khoảng 8 tuần, ít nhất khoảng 10 tuần, ít nhất khoảng 12 tuần, ít nhất khoảng 4 tháng, ít nhất khoảng 6 tháng, hoặc lâu hơn). Thông thường, chế phẩm theo sáng chế sẽ chứa từ khoảng 0,0001% đến khoảng 1% EDTA, hoặc muối của nó. Lượng EDTA hoặc muối EDTA được sử dụng sẽ thay đổi tùy vào các yếu tố bao gồm lượng efinaconazol, lượng BHT, và bản chất của chế phẩm. Ví dụ, lượng EDTA hoặc muối EDTA được sử dụng trong chế phẩm gel thường cao hơn lượng được sử dụng trong dung dịch. Tương tự, lượng EDTA hoặc muối EDTA được sử dụng trong chế phẩm không chứa nước hoặc chế phẩm có hàm lượng nước thấp có thể thấp hơn lượng EDTA hoặc muối EDTA được sử dụng trong chế phẩm có hàm lượng nước cao hơn. Do đó, theo một số phương án, lượng EDTA hoặc muối EDTA trong chế phẩm theo

sáng chế nằm trong khoảng từ 0,1% đến khoảng 1% khối lượng (ví dụ, khoảng 0,2%-1%, khoảng 0,25-0,75%, khoảng 0,3-0,8%, hoặc khoảng 0,4-0,7%, như 0,15%, 0,35%, 0,45%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, hoặc 0,9%). Các lượng này là hữu ích trong, ví dụ, chế phẩm gel. Theo các phương án khác, lượng EDTA hoặc muối EDTA nằm trong khoảng từ 0,004% đến khoảng 0,2%, như khoảng 0,175%, khoảng 0,15%, khoảng 0,125%, hoặc khoảng 0,1%.

Các tác giả sáng chế bất ngờ phát hiện thấy rằng trong một số chế phẩm nhất định, lượng EDTA hoặc muối EDTA có thể nằm trong khoảng chỉ từ khoảng 0,0001% đến khoảng 0,0005%, như từ khoảng 0,0001% đến khoảng 0,00025%, từ khoảng 0,00025% đến khoảng 0,00050%, hoặc từ khoảng 0,0002% đến khoảng 0,0004% EDTA hoặc muối EDTA. Theo phương án cụ thể, chế phẩm chứa khoảng 0,00010%, 0,00012%, 0,00014%, 0,00016%, 0,00018%, 0,00020%, 0,00022%, 0,00024%, 0,00026%, 0,00028%, 0,00030%, 0,00032%, 0,00034%, 0,00036%, 0,00038%, 0,00040%, 0,00042%, 0,00044%, 0,00046%, 0,00048%, hoặc khoảng 0,00050% khối lượng EDTA hoặc muối EDTA. Theo phương án cụ thể, lượng EDTA hoặc muối EDTA có trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,0001% (khối lượng/khối lượng) đến khoảng 0,0005% (khối lượng/khối lượng) (ví dụ, 0,0002% hoặc 0,0004%) và lượng BHT nằm trong khoảng từ 0,01% (khối lượng/khối lượng) đến khoảng 2% (khối lượng/khối lượng) (ví dụ, 0,02%, 0,04%, 0,05%, 0,07%, 0,08%, 1,0%, 1,2%, 1,4%, 1,5%, 1,7%, hoặc 1,9%).

Theo một số phương án được lấy làm ví dụ, sáng chế đề xuất chế phẩm trong đó lượng EDTA hoặc muối EDTA nằm trong khoảng từ 0,0001% (khối lượng/khối lượng) đến khoảng 0,0005% (khối lượng/khối lượng) và lượng BHT nằm trong khoảng từ 0,01% (khối lượng/khối lượng) đến khoảng 2% (khối lượng/khối lượng).

Theo một số phương án được lấy làm ví dụ, sáng chế đề xuất chế phẩm trong đó lượng EDTA hoặc muối EDTA nằm trong khoảng từ 0,0001% (khối lượng/khối lượng) đến khoảng 0,0003% (khối lượng/khối lượng), lượng BHT nằm trong khoảng từ 0,05% (khối lượng/khối lượng) đến khoảng 0,15%. Theo một số phương án được lấy làm ví dụ, sáng chế đề xuất chế phẩm trong đó lượng EDTA hoặc muối EDTA nằm trong khoảng từ 0,1% đến khoảng 1,0% khối lượng (ví dụ, khoảng 0,15% khối lượng/khối lượng đến khoảng 0,75% khối lượng/khối lượng), lượng BHT nằm trong

khoảng từ 0,01% (khối lượng/khối lượng) đến khoảng 2% (khối lượng/khối lượng) (ví dụ, khoảng 0,02% hoặc 0,025% đến khoảng 1,0% hoặc 1,5% khối lượng/khối lượng), và lượng efinaconazol nằm trong khoảng từ khoảng 0,5% (khối lượng/khối lượng) đến khoảng 5% (khối lượng/khối lượng) (ví dụ, khoảng 1%, khoảng 2%, hoặc khoảng 3%).

Theo một số phương án được lấy làm ví dụ, sáng chế đề xuất chế phẩm trong đó lượng EDTA hoặc muối EDTA bằng khoảng 0,00025% (khối lượng/khối lượng) và lượng BHT bằng khoảng 0,1% (khối lượng/khối lượng).

Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa dung môi phân cực, dung môi không phân cực hoặc hỗn hợp của hai dung môi này. Theo một số phương án, chế phẩm bao gồm hệ dung môi phân cực chứa propylen glycol, glyxerin, và etanol. Theo một số phương án, chế phẩm bao gồm hệ dung môi không phân cực chứa C₁₂₋₁₅ alkyl lactat, diisopropyl adipat, xyclomethicon, và etanol.

Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa, và thường sẽ chứa, axit xitric. Đặc biệt trong trường hợp chế phẩm bao gồm hệ dung môi phân cực, axit xitric cũng có mặt bởi vì các tác giả sáng chế còn bất ngờ phát hiện ra rằng sự có mặt của axit xitric cũng giúp giữ ổn định màu cho các chế phẩm này so với các chế phẩm chứa hệ dung môi không phân cực trong đó axit xitric có thể không cần có mặt để duy trì độ ổn định màu (và so với các chế phẩm bao gồm hệ dung môi phân cực và không bao gồm axit xitric). Ngay cả trong chế phẩm bao gồm hệ dung môi không phân cực, các tác giả sáng chế còn phát hiện thấy rằng sự có mặt của axit xitric với vai trò làm chất ổn định, chất chelat hóa (chelator), chất chống oxy hóa, và/hoặc chất điều chỉnh độ pH, hoặc các chất khác, không làm giảm nhiều độ ổn định màu trong các chế phẩm chứa hệ dung môi không phân cực.

Lượng axit xitric có thể là lượng bất kỳ mà khi được kết hợp với EDTA và BHT đều đem lại sự ổn định màu chấp nhận được, trong khi đó cũng thường tạo ra tác dụng chống oxy hóa phát hiện được, hoặc tốt hơn là làm tăng độ ổn định màu của chế phẩm so với tác dụng ổn định màu của một mình BHT và EDTA. Chế phẩm theo các khía cạnh này của sáng chế có thể chứa, ví dụ, từ khoảng 0,01% khối lượng axit xitric đến khoảng 1% khối lượng axit xitric. Chế phẩm có thể chứa từ khoảng 0,02% đến khoảng 0,5% axit xitric, từ khoảng 0,05% đến khoảng 1,5% axit xitric, từ khoảng 0,08% đến khoảng 0,8% axit xitric, hoặc từ khoảng 0,085% đến khoảng 0,5%, 0,4%,

0,3%, hoặc 0,1% axit xitric. Theo một số phương án, chế phẩm chứa khoảng 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09%, 0,10%, 0,12%, 0,15%, 0,17%, 0,20%, 0,25%, 0,30%, 0,35%, 0,40%, 0,45%, 0,50%, 0,55%, 0,60%, 0,65%, 0,70%, 0,75%, 0,80%, 0,85%, 0,90%, 0,95%, hoặc khoảng 1,00% khối lượng axit xitric. Như đối với BHT và EDTA, những nhà bào chế có trình độ trung bình sẽ có khả năng xác định lượng axit xitric thích hợp có mặt trong chế phẩm efinaconazol cụ thể bất kỳ dựa trên các hướng dẫn được cung cấp trong bản mô tả liên quan đến độ ổn định màu.

Theo một số phương án, chế phẩm chứa: efinaconazol với lượng từ khoảng 0,5% đến khoảng 15% khối lượng, như từ khoảng 0,75% đến khoảng 12% khối lượng (ví dụ, khoảng 1-5% hoặc khoảng 5-10% khối lượng), BHT với lượng từ khoảng 0,01% đến khoảng 2% khối lượng (ví dụ, khoảng 0,2% đến khoảng 1,5% khối lượng), và EDTA hoặc muối EDTA với lượng từ khoảng 0,0001% đến khoảng 1,5% khối lượng (ví dụ, khoảng 0,0001% đến khoảng 0,0005% khối lượng hoặc khoảng 0,1% đến khoảng 1,25% khối lượng), và axit xitric với lượng từ khoảng 0,1% đến khoảng 1% khối lượng.

Theo một số phương án được lấy làm ví dụ, chế phẩm chứa: efinaconazol với lượng từ khoảng 0,5% đến khoảng 15% khối lượng, BHT với lượng từ khoảng 0,01% đến khoảng 2% khối lượng, EDTA hoặc muối EDTA với lượng từ khoảng 0,0001% đến khoảng 0,0005% khối lượng, và axit xitric với lượng từ khoảng 0,1% đến khoảng 1% khối lượng.

Theo một số phương án được lấy làm ví dụ, chế phẩm chứa efinaconazol với lượng từ khoảng 0,5% đến khoảng 15% khối lượng, BHT với lượng khoảng 0,1% khối lượng, và EDTA hoặc muối EDTA với lượng khoảng 0,00025% khối lượng. Theo một số phương án, chế phẩm còn chứa axit xitric với lượng khoảng 0,1% khối lượng.

Theo một số phương án được lấy làm ví dụ, chế phẩm chứa efinaconazol với lượng từ khoảng 0,5% đến khoảng 15% khối lượng, BHT với lượng khoảng 0,1% khối lượng, EDTA hoặc muối EDTA với lượng khoảng 0,00025% khối lượng, và axit xitric với lượng khoảng 0,1% khối lượng.

Theo một số phương án, chế phẩm chứa efinaconazol với lượng khoảng 10% khối lượng. Theo một số phương án, chế phẩm chứa efinaconazol với lượng khoảng

5% khối lượng. Theo một số phương án, chế phẩm chứa efinaconazol với lượng khoảng 2% khối lượng.

Chế phẩm có thể bao gồm các thành phần bổ sung tương thích với các thành phần efinaconazol, BHT, EDTA, và axit xitric nếu có, của chế phẩm, và tốt hơn là không ảnh hưởng nhiều đến các đặc tính cơ bản và đặc tính mới của chế phẩm theo sáng chế, như độ ổn định màu của chế phẩm. Thông thường, các chế phẩm sẽ bao gồm các đồng dung môi, có thể là không phân cực hoặc phân cực và/hoặc bay hơi hoặc không bay hơi. Các thành phần khác được mô tả chi tiết dưới đây.

Màu của chế phẩm

Chế phẩm theo sáng chế thường có độ ổn định màu trong khoảng thời gian bảo quản kéo dài. Chế phẩm có thể ổn định trong khoảng thời gian kéo dài từ khoảng hai tuần đến vài tháng hoặc thậm chí hàng năm (ví dụ, khoảng một năm, khoảng hai năm, hoặc thậm chí khoảng ba năm, hoặc lâu hơn, khi bảo quản ở nhiệt độ trong phòng). Chế phẩm có thể có độ ổn định bảo quản, ví dụ, trong ít nhất một tháng, hoặc ít nhất 3 tháng, hoặc ít nhất 6 tháng, hoặc ít nhất 9 tháng, hoặc ít nhất một năm ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ trong phòng (RT), như ít nhất khoảng 35°C, ít nhất khoảng 45°C, ít nhất khoảng 50°C, ít nhất khoảng 55°C, ít nhất khoảng 60°C, hoặc cao hơn. Chế phẩm có thể được bảo quản ở nhiệt độ xấp xỉ nhiệt độ trong phòng (nghĩa là, 25°C), ở xấp xỉ 40°C, xấp xỉ 65°C, hoặc ở các nhiệt độ thích hợp khác.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng độ ổn định của chế phẩm có thể được đánh giá dễ dàng bằng mắt, đây là phương pháp thường được sử dụng trong đánh giá độ ổn định màu của các sản phẩm như dược phẩm. Theo một số phương án, sự mất màu có thể được định tính bằng cách ghi lại kết quả đo, như độ hấp thụ UV-vis của chế phẩm hoặc mẫu pha loãng của chế phẩm, tạo ra giá trị đo có tính định lượng hơn cho độ ổn định màu. Trong trường hợp độ hấp thụ của ánh sáng tử ngoại-khả kiến được sử dụng để đánh giá độ ổn định màu, độ hấp thụ có thể được ghi lại ở bước sóng thích hợp bất kỳ và bằng cách sử dụng thiết bị hoặc phương pháp thích hợp bất kỳ. Các phép đo độ hấp thụ thích hợp đối với chế phẩm efinaconazol có thể được ghi lại ở bước sóng 400 nm, 500 nm, hoặc 600 nm. Có thể sử dụng các bước sóng khác để đo, tùy vào chế phẩm cụ thể được phân tích và nồng độ của các thành phần trong chế phẩm. Các chế phẩm không thể hiện sự mất màu vẫn

không có màu. Chế phẩm giữ nguyên tính không màu trong khoảng thời gian dài được đặc biệt ưu tiên. Thông thường, chế phẩm không màu có trị số độ hấp thụ UV-vis thấp hơn 0,1 đơn vị hấp thụ (AU) ở bước sóng 400 nm, thấp hơn 0,01 AU ở bước sóng 500 nm, và thấp hơn 0,01 AU ở bước sóng 600 nm. Một số chế phẩm được chấp nhận nhất định có sự thay đổi nhẹ về màu sắc. Chế phẩm này có thể chuyển sang màu vàng nhạt trong quá trình bảo quản. Thông thường, chế phẩm màu vàng nhạt có trị số độ hấp thụ UV-vis thấp hơn 0,2 AU ở bước sóng 400 nm, thấp hơn 0,1 AU ở bước sóng 500 nm, và thấp hơn 0,1 AU ở bước sóng 600 nm. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết rằng chế phẩm không màu và chế phẩm có màu vàng nhạt có thể được nhận biết nhờ vào việc kiểm tra bằng mắt thường mà không cần dùng các phép đo UV-vis.

Như đã lưu ý ở trên, theo một số phương án, việc xác định độ ổn định màu được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị có thể định lượng màu của chế phẩm sau thời gian bảo quản so với màu ban đầu của nó và/hoặc dựa vào các khoảng chuẩn phản ánh màu chấp nhận được (thường được so sánh với đối chứng và chạy với hai hoặc nhiều hơn hai mẫu). Thiết bị và hệ thống đo thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng. Thông thường, lượng đơn vị hấp thụ (AU) ánh sáng tử ngoại-khả kiến (UV-vis) được xác định bằng quang phổ kế hoặc thiết bị tương tự có thể được xác định cho chế phẩm và được đánh giá dựa vào các giá trị AU từ đó đưa ra khoảng, số, và/hoặc giới hạn được cho là phản ánh độ ổn định màu chấp nhận được ở chế phẩm. Khoảng, giới hạn, và/hoặc giá trị này có thể thay đổi theo nhiều yếu tố khác nhau như bước sóng tại đó thực hiện phép đo. Theo một vài khía cạnh, nhiều phép đo ở các bước sóng khác nhau được thực hiện. Theo một vài khía cạnh, chỉ một phép đo ở một bước sóng được thực hiện. Theo một phương án được lấy làm ví dụ, sau khi bảo quản trong ít nhất một tháng ở 65°C, chế phẩm có trị số độ hấp thụ UV-vis bằng: 0,4 đơn vị hấp thụ (AU) hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 400 nm; 0,1 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 500 nm; và 0,1 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 600 nm.

Chế phẩm có trị số độ hấp thụ UV-vis nhất định sau khi bảo quản trong ít nhất một tháng ở 65°C. Theo phương án được ưu tiên, chế phẩm thể hiện một hoặc nhiều trị số độ hấp thụ UV-vis được chọn từ: 0,4 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 400 nm; 0,1 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 500 nm; và 0,1 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 600 nm.

Theo một số phương án, sau khi bảo quản trong ít nhất một tháng ở 65°C, chế phẩm thể hiện trị số độ hấp thụ UV-vis là: 0,4 đơn vị hấp thụ (AU) hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 400 nm; 0,1 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 500 nm; và 0,1 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 600 nm.

Độ hấp thụ UV-vis của chế phẩm hoặc mẫu chế phẩm ở bước sóng 400 nm có thể, ví dụ, nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 AU đến khoảng 0,2 AU, hoặc từ khoảng 0,2 AU đến khoảng 0,4 AU. Độ hấp thụ UV-vis ở bước sóng 400 nm có thể bằng khoảng 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35 hoặc khoảng 0,4 AU.

Độ hấp thụ UV-vis của chế phẩm hoặc mẫu chế phẩm ở bước sóng 500 nm có thể, ví dụ, nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 AU đến khoảng 0,05 AU, hoặc từ khoảng 0,05 AU đến khoảng 0,1 AU. Độ hấp thụ UV-vis ở bước sóng 500 nm có thể bằng khoảng 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09 hoặc khoảng 0,1 AU.

Độ hấp thụ UV-vis của chế phẩm hoặc mẫu chế phẩm ở bước sóng 600 nm có thể g, ví dụ, nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 AU đến khoảng 0,05 AU, hoặc từ khoảng 0,05 AU đến khoảng 0,1 AU. Độ hấp thụ UV-vis ở bước sóng 600 nm có thể bằng khoảng 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09 hoặc khoảng 0,1 AU.

Theo một số phương án, sau khi bảo quản trong ít nhất một tháng ở 65°C, chế phẩm thể hiện một hoặc nhiều trị số độ hấp thụ UV-vis được chọn từ: 0,2 đơn vị hấp thụ (AU) hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 400 nm, 0,03 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 500 nm, và (iii) 0,03 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 600 nm. Theo một số phương án, sau khi bảo quản trong ít nhất một tháng ở 65°C chế phẩm thể hiện trị số độ hấp thụ UV-vis là: 0,2 đơn vị hấp thụ (AU) hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 400 nm; 0,03 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 500 nm; và 0,03 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 600 nm.

Theo một số phương án, sau khi bảo quản trong ít nhất một tháng ở 65°C, chế phẩm thể hiện một hoặc nhiều trị số độ hấp thụ UV-vis được chọn từ: 0,1 đơn vị hấp thụ (AU) hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 400 nm, 0,01 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 500 nm, và (iii) 0,01 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 600 nm. Theo một số phương án, sau khi bảo quản trong ít nhất một tháng ở 65°C, chế phẩm có trị số độ hấp thụ UV-vis là: 0,1 đơn vị hấp thụ (AU) hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 400 nm, 0,01 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 500 nm, và (iii) 0,01 AU hoặc nhỏ hơn ở bước sóng 600 nm.

Trị số độ hấp thụ được nêu trong bản mô tả cũng có thể được thể hiện sau khi bảo quản trong 6 tuần, hoặc 8 tuần, hoặc 3 tháng, hoặc 6 tháng, hoặc 1 năm, hoặc lâu hơn.

Mức độ mất màu (hoặc không có màu) còn có thể được đánh giá bằng cách so sánh trị số độ hấp thụ UV-vis của chế phẩm sau giai đoạn bảo quản với trị số độ hấp thụ UV-vis của chế phẩm này trước khi bảo quản. Theo một số phương án, ví dụ, độ hấp thụ của mẫu chế phẩm ở bước sóng 400 nm sau khi bảo quản trong một thời gian xác định không lớn hơn 5 lần độ hấp thụ của mẫu này ở bước sóng 400 nm trước khoảng thời gian xác định. Theo một số phương án, độ hấp thụ của mẫu chế phẩm ở bước sóng 500 nm sau khi bảo quản trong khoảng thời gian xác định không lớn hơn 10 lần độ hấp thụ của mẫu này ở bước sóng 500 nm trước khoảng thời gian xác định. Theo một số phương án, độ hấp thụ của mẫu chế phẩm ở bước sóng 600 nm sau khi bảo quản trong khoảng thời gian xác định không lớn hơn 5 lần độ hấp thụ của mẫu này ở bước sóng 600 nm trước khoảng thời gian xác định. Theo một số phương án, mẫu chế phẩm có màu vàng rất nhạt sau một thời gian bảo quản xác định. Theo một số phương án, mẫu chế phẩm có vẻ như không có màu sau một khoảng thời gian bảo quản xác định.

Mẫu có thể là phần bất kỳ của chế phẩm được lấy để bảo quản và/hoặc phân tích. Mẫu có thể gồm chế phẩm theo sáng chế như được nêu trong bản mô tả, hoặc chế phẩm được pha loãng hoặc được cô khi cần để tạo thuận lợi cho việc phân tích. Khoảng thời gian bảo quản có thể là khoảng thời gian bất kỳ thích hợp để đánh giá ảnh hưởng của quá trình bảo quản đến các tính chất vật lý và/hoặc hóa học của chế phẩm. Theo một số phương án, khoảng thời gian bảo quản dài ít nhất là 4 tuần. Theo một số phương án, việc bảo quản được thực hiện ở nhiệt độ từ khoảng 20°C đến khoảng 80°C. Theo một số phương án, việc bảo quản được thực hiện ở nhiệt độ bằng khoảng 65°C.

Chế phẩm

Nhìn chung, chế phẩm theo sáng chế được bào chế theo công thức để được sử dụng khu trú. Chế phẩm này có thể được bào chế theo công thức, ví dụ, dưới dạng dung dịch, thuốc xịt, thuốc mỡ, kem lỏng, gel, dầu gội đầu, và dạng tương tự. Chế phẩm cũng có thể được bào chế theo công thức như trong patent Mỹ số 8,486,978, cũng như trong đơn sáng chế Mỹ số công bố 2009/0175810 và 2014/0228403, toàn bộ

các tài liệu được kết hợp vào bản mô tả bằng cách viện dẫn. Tuy nhiên, chế phẩm theo sáng chế thường có độ ổn định được tăng cường so với chế phẩm đã biết. Theo phương án được ưu tiên, chế phẩm được bào chế theo công thức dưới dạng dung dịch. Theo một số phương án, thành phần được ưu tiên bao gồm dung môi bay hơi, dung môi không bay hơi, và chất thấm ướt.

Dung môi bay hơi là các hợp chất có áp suất bay hơi có thể đo được, và tốt hơn nếu là các hợp chất có áp suất bay hơi lớn hơn khoảng 100 Pa ở nhiệt độ trong phòng. Ví dụ về dung môi bay hơi bao gồm: axeton, 2-amino-2-metyl-1-propanol, 1,2-butandiol, 1,4-butandiol, 2-butanol, etanol, etyl axetat, n-heptan, isobutanol, rượu isopropylic, 1-propanol, 2-propanol, và nước.

Ví dụ về dung môi không bay hơi thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, squalan, dibutyl sebacat, isopropyl laurat, isopropyl myristat, isopropyl palmitat, isopropyl stearat, rượu myristylic, rượu oleylic, axit oleic, lauryl lactat, myristyl lactat, các C12-15 alkyl lactat hỗn hợp, diisopropyl adipat, octyldodecanol, axit caproic, axit caprylic, axit capric, lauryl benzoat, myristyl benzoat, các C12-15 alkyl benzoat hỗn hợp, benzyl benzoat, tridexyl neopentanoat, dầu khoáng nhẹ, dầu khoáng, alpha terpineol, dietylen glycol monoetyl ete, n-metylpyrrolidon, dimetyl sulfoxit, etyl lactat, propylen glycol, hexylen glycol, glyxerol (glyxerin), rượu benzylic và glyxerol triaxetat.

Chất thấm ướt hữu ích là các hóa chất làm giảm sức căng bề mặt của chế phẩm lỏng và không tạo độ nhớt. Chất hoạt động bề mặt hoặc nhóm các chất hoạt động bề mặt bất kỳ thích hợp dùng cho da là thích hợp với sáng chế. Các chất hoạt động bề mặt này có thể đóng vai trò làm chất thấm ướt trong chế phẩm theo sáng chế, và làm chất nhũ hóa hoặc chất hòa tan. Chất hoạt động bề mặt có thể là chất hoạt động bề mặt dạng không ion, dạng anion, dạng cation, dạng ion lưỡng tính, dạng lưỡng tính, hoặc dạng có khả năng ion hóa thành cả anion và cation.

Theo một số phương án, chất thấm ướt là silicon bay hơi. Các silicon bay hơi này bao gồm các hợp chất polyorganosiloxan mạch thẳng hoặc vòng có công thức $[R^aSiOR^b]_n$ trong đó n nhỏ hơn hoặc bằng 6, và R^a và R^b độc lập là các nhóm alkyl chọn lọc. Silicon bay hơi có áp suất hơi đo được ở các điều kiện môi trường. Ví dụ về silicon bay hơi dạng vòng bao gồm polydimetylcyclosiloxan, thường được gọi là

xyclomethicon (như xyclopentasiloxan, xyclotetrasiloxan, dexylmetylxcyclopentasiloxan, và chất tương tự). Ví dụ về silicon bay hơi mạch thẳng bao gồm các polysiloxan mạch thẳng (như hexametyldisiloxan, octametyltrisiloxan, và chất tương tự).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm dùng để điều trị rối loạn ở móng hoặc đệm móng chứa efinaconazol, EDTA hoặc muối của nó, BHT, và tùy ý axit xitric như được nêu ở trên, và còn chứa rượu, silicon bay hơi, và một hoặc nhiều este có công thức RCO-OR' , trong đó R và R' có thể giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số R và R' là gốc alkyl, alkenyl, alkoxyacbonylalkyl, hoặc alkoxyacbonylloxyalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, có từ 1 đến 25 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, silicon bay hơi có mặt trong chế phẩm ở nồng độ thấp hơn 25% khối lượng/khối lượng. Theo một số phương án, nồng độ silicon bay hơi thấp hơn 15%. Theo một số phương án, tỷ lệ % khối lượng/khối lượng giữa rượu với silicon bay hơi trong chế phẩm bằng ít nhất 2:3. Theo một số phương án, tỷ lệ giữa rượu với silicon bay hơi bằng ít nhất 3:1. Theo phương án nhất định, chế phẩm không tạo màng khi được sử dụng khu trú cho bề mặt của móng. Theo phương án nhất định, chế phẩm không chứa hợp chất tạo thành màng polyme.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm dùng để điều trị rối loạn móng hoặc đệm móng chứa efinaconazol, EDTA hoặc muối của nó, BHT, và tùy ý axit xitric như được nêu ở trên, và còn chứa:

rượu - 10% đến 80% (khối lượng/khối lượng);

xyclomethicon - 0,01% đến thấp hơn 25% (khối lượng/khối lượng); và

diisopropyl adipat cộng với một trong hai hoặc cả hai C12-15 alkyl lactat và isopropyl myristat - 5% đến 90% (khối lượng/khối lượng).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm dùng để điều trị rối loạn móng hoặc đệm móng chứa efinaconazol, EDTA hoặc muối của nó, BHT, và tùy ý axit xitric như được nêu ở trên, và còn chứa:

rượu - 50% đến 70% (khối lượng/khối lượng);

xyclomethicon - 10% đến 15% (khối lượng/khối lượng);

diisopropyl adipat - 8% đến 15% (khối lượng/khối lượng); và

một trong hai hoặc cả hai C12-15 alkyl lactat và isopropyl myristat - 8% đến 15% (khối lượng/khối lượng).

Theo phương án nhất định, chế phẩm theo sáng chế không chứa hợp chất tạo màng polyme và không tạo màng rắn hoặc lớp sơn phủ hoặc vỏ cứng khi được bôi lên bề mặt móng. Việc tạo thành lớp sơn phủ, vỏ, hoặc màng xảy ra do quá trình nấu chảy dung môi sau khi làm bay hơi dung môi bay hơi, theo đó để lại chất tạo màng polyme ở dạng cặn rắn. Lớp phủ móng chứa chất tạo màng polyme như được mô tả, ví dụ, trong patent Mỹ số 4,957,730; 5,120,530; 5,264,206; 5,346,692; và 5,487,776; tất cả các tài liệu này được kết hợp bằng cách viện dẫn. Ví dụ về hợp chất tạo thành màng polyme bao gồm các polyme và copolyme của polyvinyl axetat, polyvinylpyrrolidon, axit metacrylic, polyvinyl butyral, polyvinyl axetal, và các dẫn xuất xenluloza như xenluloza axetat phtalat, xenluloza axetat butyrat, xenluloza axetat propionat, xenluloza nitrat, xenluloza sulfat, etylxenluloza, và xenluloza axetat. Chất tạo màng polyme có thể có mặt trong chế phẩm theo sáng chế, tuy nhiên, nếu có mặt nó sẽ ở lượng thấp hơn lượng sẽ tạo thành màng hoặc lớp sơn phủ sau khi bôi chế phẩm lên bề mặt móng. Theo một số phương án, được phẩm còn chứa chất làm đặc như polyme acrylat liên kết ngang (ví dụ, các acrylat/polyme acrylat liên kết ngang C10-30 alkyl; được bán dưới tên thương mại bao gồm CARBOPOL 1342). Người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết rằng các polyme acrylat liên kết ngang được sử dụng trong sáng chế sẽ bị gãy khi tiếp xúc với bề mặt của da và móng và không tạo thành màng, vỏ cứng hoặc lớp sơn phủ.

Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa các thành phần khác, như chất bảo quản, chất bôi trơn, chất thấm ướt, chất điều chỉnh độ ẩm, chất tạo bọt, chất gắn kết, chất điều chỉnh độ pH, chất chất điều chỉnh áp suất thẩm thấu, chất nhũ hóa, màu, chất đẩy sol khí, hương, hoặc chất che mùi. Người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật này biết được các thành phần hữu ích đối với chế phẩm được chọn. Các thành phần này được mô tả trong các nguồn như *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th ed., 2000. Các hỗn hợp thích hợp cho chế phẩm theo sáng chế bao gồm nước/propylen glycol/glyxerin/etanol, nước/C₁₂₋₁₅ alkyl lactat/diisopropyl adipat/xyclomethicon/etanol, và các hỗn hợp khác.

Do đó, một vài phương án theo sáng chế đề xuất chế phẩm được bào chế theo công thức dưới dạng dung dịch. Theo một số phương án, chế phẩm chứa một hoặc nhiều thành phần được chọn từ dung môi bay hơi, dung môi không bay hơi, và chất thẩm ướt. Theo một số phương án, chế phẩm chứa một hoặc nhiều thành phần được chọn từ nước, propylen glycol, glyxerin, và etanol. Theo một số phương án, chế phẩm chứa một hoặc nhiều thành phần được chọn từ nước, C₁₂₋₁₅ alkyl lactat, diisopropyl adipat, xyclomethicon, và etanol.

III. Phương pháp điều trị

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị các tình trạng bệnh của da hoặc móng. Phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng khu trú chế phẩm theo sáng chế. Nhìn chung, các tình trạng bệnh của da hoặc móng do các nấm bao gồm nấm *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton mentagrophytes*, và các nấm khác gây ra. Ví dụ về tình trạng bệnh của da và móng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nấm da chân (chân của vận động viên), nấm da đầu (bệnh ecpet mảng tròn trên da đầu), bệnh nấm móng (nấm móng tay), nấm bẹn (ngứa ở háng), nấm da thân (bệnh ecpet mảng tròn), và nhiễm nấm men.

Nấm da chân là bệnh nhiễm nấm ở chân do *Trichophyton rubrum* hoặc *Trichophyton mentagrophytes* gây ra. Nấm da chân có thể xuất hiện ở gót chân, ở gan bàn chân, và trên hoặc giữa các ngón chân. Nấm da đầu là hiện tượng nhiễm nấm da đầu do *Microsporum audouinii*, *Microsporum canis*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton schoenlenii*, và các loại nấm tương tự gây ra. Bệnh nấm móng là hiện tượng nhiễm nấm ở móng hoặc đệm móng do *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale* (*Trichophyton mentagrophytes*), *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton violaceum*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton soudanense*, và các loài *Candida* gây ra.

Theo phương pháp của sáng chế, chế phẩm được sử dụng khu trú cho vùng bị ảnh hưởng (như chân, da đầu hoặc bàn tay) ít nhất ba lần một tuần trong thời gian từ khoảng một tuần đến khoảng 12 tuần, hoặc cho đến khi tình trạng bệnh không còn. Theo một số phương án, chế phẩm được sử dụng ngày lần một trong khoảng từ một đến mười hai tuần. Theo một số phương án, chế phẩm được sử dụng ngày hai lần trong khoảng từ một đến mười hai tuần. Các chế độ liều khác có thể được sử dụng trong

phương pháp theo sáng chế, tùy vào loại nấm gây ra tình trạng bệnh và tùy vào mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh.

Ví dụ dưới đây được dự định để minh họa, nhưng không giới hạn, các khía cạnh được nêu ở trên của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dung dịch được pha chế bằng cách kết hợp efinaconazol với nhiều dung môi khác nhau, tạo ra các hỗn hợp mà các chất chống oxy hóa, axit hydroxy, và chất chelat hóa được bổ sung vào đó như được nêu dưới đây. Dung dịch thu được khi kết hợp lần đầu tất cả các thành phần là trong suốt và không màu. Dung dịch này được bảo quản ở 65°C. Sau thời gian bảo quản nhất định, quan sát thấy một số dung dịch chuyển sang màu vàng nhạt. Màu của các dung dịch này đậm thêm đến các sắc thái vàng, cam nhạt, cam sẫm, hồng, màu đồng, đỏ nhạt, và đỏ sẫm. Ảnh của dung dịch thể hiện các màu khác nhau được thể hiện trên Fig.1. Phổ hấp thụ tử ngoại-khả kiến được ghi lại ở các thời điểm khác nhau bằng cách sử dụng quang phổ kế Varian Cary 50 Bio. Mẫu được quét ở dải bước sóng từ 300 nm đến 800 nm. Trị số độ hấp thụ được ghi tại các bước sóng 400, 500 và 600 nm. Dựa vào trị số độ hấp thụ đọc được, “thời gian hồng” được xác định bằng cách sử dụng giá trị giới hạn bằng 0,1407 đơn vị hấp thụ (AU) ở bước sóng 400 nm, 0,0290 AU ở bước sóng 500 nm, và 0,0290 AU ở bước sóng 600 nm.

Các ví dụ từ 1 đến 6, được bào chế theo công thức như được thể hiện trong Bảng 1, chứa efinaconazol với lượng 10% khối lượng và các chất chống oxy hóa khác nhau trong hệ dung môi nước/alkyl lactat/diisopropyl adipat/xyclomethicon/etanol. Các kết quả được tổng kết trong Bảng 2 cho thấy trị số độ hấp thụ UV vượt quá giới hạn chấp nhận được, điều này phản ánh mức độ thay đổi màu không chấp nhận được của chế phẩm, trong 2 tuần (Ví dụ 1 và 5), và trong trường hợp propyl galat— chỉ trong 4 ngày (Ví dụ 3).

Bảng 1

	Ví dụ số (% khối lượng/khối lượng)					
Thành phần	1	2	3	4	5	6
EDTA dinatri	0,00025	0,00025		0,00025	0,00025	0,00025

Nước tinh khiết	1,00	1,00		1,00	1,00	1,00
Axit xitric khan	0,10	0,10		0,10	0,10	0,10
BHA	0,10					
Propyl Galat		0,10	0,10			
Axit ascorbic				0,10		
Ascorbyl Palmitat					0,10	0,20
C12-15 Alkyl Lactat	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Ceraphyl 230 (Diisopropyl Adipat)	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
Xyclomethicon	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00
KP-103	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Rượu, 190 độ proof	Lượng vừa đủ đến 100	Lượng vừa đủ đến 100	Lượng vừa đủ đến 100	Lượng vừa đủ đến 100	Lượng vừa đủ đến 100	Lượng vừa đủ đến 100

Bảng 2

	Mô tả	1 tháng	Thời gian hồng	Độ hấp thụ		
				400 nm	500 nm	600 nm
1	axit xitric, EDTA, BHA	Màu vàng	2 tuần	> 0,1407 ở 400 nm > 0,0290 ở 500 nm > 0,0290 ở 600 nm		
2	axit xitric, EDTA, PROPYL GALAT	Màu vàng	1 tuần			
3	propyl galat	Màu cam/đỏ	4 ngày			
4	axit xitric, EDTA, axit ascorbic	Màu vàng	1 tuần			
5	axit xitric, EDTA, ascorbyl palmitat	Màu vàng	2 tuần			
6	axit xitric, EDTA, ascorbyl palmitat	Màu vàng	1 tuần			

Các ví dụ từ 7 đến 14, được bào chế theo công thức như được thể hiện trong Bảng 3, chứa efinaconazol với lượng 10% khối lượng trong hệ dung môi nước/alkyl lactat/diisopropyl adipat/xyclomethicon/etanol. Các kết quả được tổng kết trong Bảng 4 chỉ ra rằng chế phẩm chứa EDTA/BHT không thay đổi nhiều về màu sắc sau một tháng bảo quản ở 65°C (Ví dụ 7 và 14). Axit xitric có thể có mặt dưới dạng thành phần bổ sung trong chế phẩm EDTA/BHT. Ví dụ 7-14 cùng chỉ ra rằng BHT là chất ổn định duy nhất thích hợp cho chế phẩm efinaconazol, đặc biệt là khi kết hợp với EDTA và axit xitric. Độ ổn định của chế phẩm chứa BHT là rất đáng ngạc nhiên so với tính không ổn định quan sát được với chế phẩm chứa BHA và propyl galat.

Bảng 3

	Ví dụ số (% khối lượng/khối lượng)							
Thành phần	7	8	9	10	11	12	13	14
EDTA dinatri	0,00025	0,00025		0,00025				0,00025
Nước tinh khiết	1,00	1,00		1,00		1,00	1,00	1,00
Axit xitric khan	0,10	0,10	0,10				0,10	
BHT	0,10				0,10		0,10	0,10
C12-15 Alkyl Lactat	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Ceraphyl 230 (Diisopropyl Adipat)	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
Xyclomethicon	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00
KP-103	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Rượu, 190 độ Proof	Lượng vừa đủ đến 100	Lượng vừa đủ đến 100	Lượng vừa đủ đến 100	Lượng vừa đủ đến 100	Lượng vừa đủ đến 100	Lượng vừa đủ đến 100	Lượng vừa đủ đến 100	Lượng vừa đủ đến 100

Bảng 4

Số	Mô tả	1 tháng	Thời gian hồng	Độ hấp thụ		
				400 nm	500 nm	600 nm
7	axit xitric, EDTA, BHT	Vàng rất nhạt	> 1 tháng	0,1407	0,029	0,029

8	axit xitric, EDTA	Vàng	1 tuần	> 0,1407 ở 400 nm > 0,0290 ở 500 nm > 0,0290 ở 600 nm		
9	axit xitric	Vàng	1 tuần			
10	EDTA	Màu đồng	1 tuần			
11	BHT	Màu đồng	1 tuần			
12	Không chứa chất ổn định	Màu cam	1 tuần			
13	BHT + axit xitric	Vàng	3 tuần *			
14	BHT + EDTA	CC	> 1 tháng	0,0414	0,0042	0,0082

Các ví dụ 15-19, được bào chế theo công thức như được thể hiện trong Bảng 5, chứa efinaconazol với lượng 10% khối lượng và các thành phần axit khác nhau trong hệ dung môi nước/alkyl lactat/diisopropyl adipat/xyclomethicon/etanol. Các kết quả được tổng kết trong 6 chỉ ra rằng chế phẩm axit xitric/EDTA/BHT giữ lại được tính trong suốt và không màu sau một tháng bảo quản ở 65°C (ví dụ 19). Với các thành phần axit khác, trị số độ hấp thụ vượt quá giới hạn cho phép sau 2 hoặc 3 tuần bảo quản. Các chế phẩm theo ví dụ 19 là đặc biệt hữu ích để điều trị bệnh nấm móng.

Bảng 5

	Ví dụ số (% khối lượng/khối lượng)				
Thành phần	15	16	17	18	19
EDTA dinatri	0,00025	0,00025	0,00025	0,00025	0,00025
Nước tinh khiết	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Axit xitric khan					0,10
Axit axetic	0,10				
Axit lactic		0,10			
Axit tartaric			0,10		
Axit salixylic				0,10	
BHT	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
C12-15 Alkyl Lactat	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00

Ceraphyl 230 (Diisopropyl Adipat)	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
Xyclomethicon	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00
KP-103	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Rượu, 190 độ Proof	Lượng vừa đủ đến 100	Lượng vừa đủ đến 100	Lượng vừa đủ đến 100	Lượng vừa đủ đến 100	Lượng vừa đủ đến 100

Bảng 6

Số	Mô tả	1 tháng	Thời gian hồng	Độ hấp thụ		
				400 nm	500 nm	600 nm
15	EDTA, BHT, axit axetic	Màu vàng	2 tuần	$> 0,1407$ ở 400 nm $> 0,0290$ ở 500 nm $> 0,0290$ ở 600 nm		
16	EDTA, BHT, axit lactic	Màu vàng	2 tuần			
17	EDTA, BHT, axit tartaric	Màu vàng nhạt	3 tuần			
18	EDTA, BHT, axit salixylic	Màu vàng nhạt	3 tuần			
19	EDTA, BHT, axit xitric	CC	> 1 tháng	0,0414	0,0042	0,0082

Các ví dụ 20-26, được bào chế theo công thức như được thể hiện trong Bảng 7, chứa efinaconazol với lượng 10% khối lượng trong hệ dung môi thứ hai. Ví dụ 27 chứa 5% efinaconazol. Như được thể hiện trong Bảng 8, độ hấp thụ với tất cả các mẫu ngoại trừ ví dụ 20 vượt quá mức độ hấp thụ cho phép trong vòng từ 4 ngày đến 3 tuần. Ví dụ 20, chứa axit xitric, EDTA, và BHT vẫn giữ lại tính trong suốt và không màu sau một tháng bảo quản ở 65°C.

Bảng 7

	Ví dụ số (% khối lượng/khối lượng)							
Thành phần	20	21	22	23	24	25	26	27
EDTA dinatri	0,00025	0,00025		0,00025		0,00025		
Nước tinh khiết	1,00	1,00		1,00		1,00		
Axit xitric khan	0,10	0,10	0,10		0,10			
BHT	0,01		0,10	0,10			0,10	0,10
Propylen Glycol	34,40	34,50	35,00	34,50	35,00	34,50	35,00	37,95
Glyxerin	27,20	27,20	27,40	27,20	27,50	27,30	27,50	28,45
Vitamin E								0,05
KP-103	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	5,00
Rượu, 190 độ Proof	Lượng vừa đủ đến 100	Lượng vừa đủ đến 100	Lượng vừa đủ đến 100	Lượng vừa đủ đến 100	Lượng vừa đủ đến 100	Lượng vừa đủ đến 100	Lượng vừa đủ đến 100	Lượng vừa đủ đến 100

Bảng 8

Số	Mô tả	1 tháng	Thời gian hồng	Độ hấp thụ		
				400 nm	500 nm	600 nm
20	CA, EDTA, BHT	Màu vàng rất nhạt	> 1 tháng	0,1407	0,029	0,029
21	Axit xitric, EDTA	Cam/Đỏ	4 ngày	> 0,1407 ở 400 nm > 0,0290 ở 500 nm > 0,0290 ở 600 nm		
22	Axit xitric, BHT	Cam/Đỏ	2 tuần			
23	EDTA, BHT	Màu đồng nhạt	3 tuần			
24	Axit xitric	Cam/Đỏ	4 ngày			
25	EDTA	Cam/Đỏ	1 tuần			
26	BHT	Cam	2 tuần			
27	Vitamin E, BHT	Hồng nhạt/Đỏ*	< 2 tuần			

Các ví dụ 28-33, như được thể hiện trong Bảng 9, chứa efinaconazol với lượng 2% khối lượng trong chế phẩm gel. Như được thể hiện trong Bảng 9, hầu hết các chế phẩm chứa BHT và EDTA đều giữ lại tính trong suốt và không màu trong 8 tuần bảo quản. Ví dụ 9, không có axit xitric, chỉ có màu rất nhạt trong thời gian từ 4 đến 8 tuần.

Bảng 9

Số	Hàm lượng			Màu sau khi bảo quản ở 65°C				
	BHT (%/khối lượng/khối lượng)	EDTA (%/khối lượng/khối lượng)	Axit xitric (%/khối lượng/khối lượng)	Ban đầu	1 tuần	2 tuần	4 tuần	8 tuần
28	0,1	0,1	0,2	CC	CC	CC	CC	CC
29	0,0	0,1	0,2	CC	Màu vàng sẫm	Màu cam	Màu hổ phách nhạt	Màu hổ phách
30	0,1	0,1	0,0	CC	CC	CC	CC	Màu vàng nhạt
31	0,0	0,0	0,0	CC	Màu cam	Màu hổ phách nhạt	Màu hổ phách	Màu hổ phách
32	0,5	0,1	0,2	CC	CC	CC	CC	CC
33	0,1	0,1	0,5	CC	Không xác định	CC	CC (3 tuần)	CC (7 tuần)

Ví dụ 34-39, như được thể hiện trong Bảng 10, chứa efinaconazol với lượng 2% khối lượng trong chế phẩm gel bổ sung. Màu của một số chế phẩm được đánh giá bằng cách quan sát bằng mắt thường và kết quả được trình bày trong Bảng 11. Các tá được được mô tả trong chế phẩm này, như với các chế phẩm khác được đề xuất trong bản mô tả, có thể được thay bằng chế phẩm đã biết khác có chức năng tương tự để tạo ra chế phẩm thích hợp bổ sung theo sáng chế, nhưng thường các thành phần EDTA và axit xitric được giữ lại, cùng với efinaconazol API.

Bảng 10

Thành phần	Ví dụ số (% khối lượng/khối lượng)					
	34	35	36	37	38	39
Efinaconazol	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Propylen glycol	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Rượu, 190 độ proof	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00	8,00
Dietylen glycol monoetyl etc	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
Hexylen glycol	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
Acrylat/C10-30 alkyl polyme acrylat liên kết ngang	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00

Bảng 10, tiếp

Thành phần	Ví dụ số (% khối lượng/khối lượng)					
	34	35	36	37	38	39
Niixinamit	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
hydroxytoluen được butyl hóa	0,10	--	0,10	--	0,50	0,10
Edetat dinatri	0,1	0,1	0,1	--	0,1	0,1
Axit citric, khan	0,2	0,2	--	--	0,1	0,5
Nước tinh khiết	Lượng vừa đủ 100	Lượng vừa đủ 100	Lượng vừa đủ 100	Lượng vừa đủ 100	Lượng vừa đủ 100	Lượng vừa đủ 100

Mặc dù các phương án nêu trên đã mô tả sáng chế ở một mức độ chi tiết nhất định bằng cách lấy ví dụ và minh họa nhằm làm rõ và hiểu nó nhưng người có hiểu

biết trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng các thay đổi và cải biến có thể được thực hiện trong phạm vi các điểm yêu cầu bảo hộ đi kèm. Ngoài ra, mỗi tài liệu tham khảo được nêu ở đây được đưa vào bằng cách viện dẫn với phạm vi như thể từng tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm lỏng hoặc bán rắn chứa efinaconazol với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% đến 15% khối lượng, hydroxytoluen được butyl hóa (BHT), và muối của axit etylenđiamintetraaxetic (EDTA), trong đó lượng BHT và muối của EDTA đủ để đảm bảo chế phẩm (a) không màu khi ở dạng chế phẩm bào chế ban đầu và (b) không màu hoặc có màu vàng nhạt sau khi bảo quản trong ít nhất ba tuần ở nhiệt độ bằng ít nhất khoảng 40°C.
2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này là không màu hoặc có màu vàng nhạt sau khi bảo quản trong một tháng ở nhiệt độ 65°C.
3. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó lượng efinaconazol:
(a) nằm trong khoảng từ 8% (khối lượng/khối lượng) đến 12% (khối lượng/khối lượng); tốt hơn là,
trong đó lượng efinaconazol là 10% (khối lượng/khối lượng); hoặc
(b) nằm trong khoảng từ 0,5% (khối lượng/khối lượng) đến 5% (khối lượng/khối lượng); tốt hơn là,
trong đó lượng efinaconazol là 2% (khối lượng/khối lượng).
4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó lượng BHT nằm trong khoảng từ 0,01% (khối lượng/khối lượng) đến 2% (khối lượng/khối lượng).
5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó lượng muối của EDTA nằm trong khoảng từ 0,0001% (khối lượng/khối lượng) đến 1,5% (khối lượng/khối lượng).
6. Chế phẩm theo điểm 5, trong đó lượng muối của EDTA nằm trong khoảng từ 0,0001% (khối lượng/khối lượng) đến 0,0005% (khối lượng/khối lượng).
7. Chế phẩm theo điểm 6, trong đó chế phẩm này được bào chế theo công thức dưới dạng dung dịch.
8. Chế phẩm theo điểm 5 hoặc điểm 6, trong đó lượng muối của EDTA là 0,00025% (khối lượng/khối lượng) và lượng BHT là 0,1% (khối lượng/khối lượng).
9. Chế phẩm theo điểm 5, trong đó lượng muối của EDTA nằm trong khoảng từ 0,01% (khối lượng/khối lượng) đến 1% (khối lượng/khối lượng).

10. Chế phẩm theo điểm 9, trong đó chế phẩm này được bào chế theo công thức dưới dạng gel.

11. Chế phẩm theo điểm 9 hoặc điểm 10, trong đó lượng muối của EDTA là 0,1% (khối lượng/khối lượng) và lượng BHT là 0,1% (khối lượng/khối lượng).

12. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó chế phẩm này còn chứa axit xitric với lượng từ 0,01% (khối lượng/khối lượng) đến 1% (khối lượng/khối lượng); tốt hơn là,

trong đó chế phẩm này chứa axit xitric với lượng từ 0,05% (khối lượng/khối lượng) đến 0,25% (khối lượng/khối lượng); tốt hơn nữa là,

trong đó chế phẩm này chứa axit xitric với lượng từ 0,075% (khối lượng/khối lượng) đến 0,15% (khối lượng/khối lượng).

13. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó màu của chế phẩm được xác định:

(a) bằng cách kiểm tra bằng mắt thường; hoặc

(b) bằng cách đánh giá trị số độ hấp thụ UV-vis; tốt hơn là:

(i) trong đó sau khi bảo quản trong ít nhất một tháng ở 65°C, chế phẩm có trị số độ hấp thụ UV-vis nhỏ hơn hoặc bằng 0,4 đơn vị hấp thụ (AU) ở bước sóng 400nm; nhỏ hơn hoặc bằng 0,1AU ở bước sóng 500nm; và/hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 0,1AU ở bước sóng 600nm; tốt hơn là,

trong đó sau khi bảo quản trong ít nhất một tháng ở 65°C, chế phẩm có trị số độ hấp thụ UV-vis nhỏ hơn hoặc bằng 0,4AU ở bước sóng 400nm; nhỏ hơn hoặc bằng 0,1AU ở bước sóng 500nm; và nhỏ hơn hoặc bằng 0,1AU ở bước sóng 600nm; hoặc

(ii) trong đó sau khi bảo quản trong ít nhất một tháng ở 65°C, chế phẩm có trị số độ hấp thụ UV-vis nhỏ hơn hoặc bằng 0,2AU ở bước sóng 400nm; nhỏ hơn hoặc bằng 0,03AU ở bước sóng 500nm; và/hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 0,03AU ở bước sóng 600nm; tốt hơn là,

trong đó sau khi bảo quản trong ít nhất một tháng ở 65°C, chế phẩm có trị số độ hấp thụ UV-vis nhỏ hơn hoặc bằng 0,2AU ở bước sóng 400nm; nhỏ hơn hoặc bằng 0,03AU ở bước sóng 500nm; và nhỏ hơn hoặc bằng 0,03AU ở bước sóng 600nm; hoặc

(iii) trong đó sau khi bảo quản trong ít nhất một tháng ở 65°C, chế phẩm có độ hấp thụ UV-vis nhỏ hơn hoặc bằng 0,1AU ở bước sóng 400nm; nhỏ hơn hoặc bằng 0,01AU ở bước sóng 500nm; và/hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 0,01AU ở bước sóng 600nm; tốt hơn là,

trong đó sau khi bảo quản trong ít nhất một tháng ở 65°C, chế phẩm có trị số độ hấp thụ UV-vis nhỏ hơn hoặc bằng 0,1AU ở bước sóng 400nm; nhỏ hơn hoặc bằng 0,01AU ở bước sóng 500nm; và nhỏ hơn hoặc bằng 0,01AU ở bước sóng 600nm.

Fig. 1

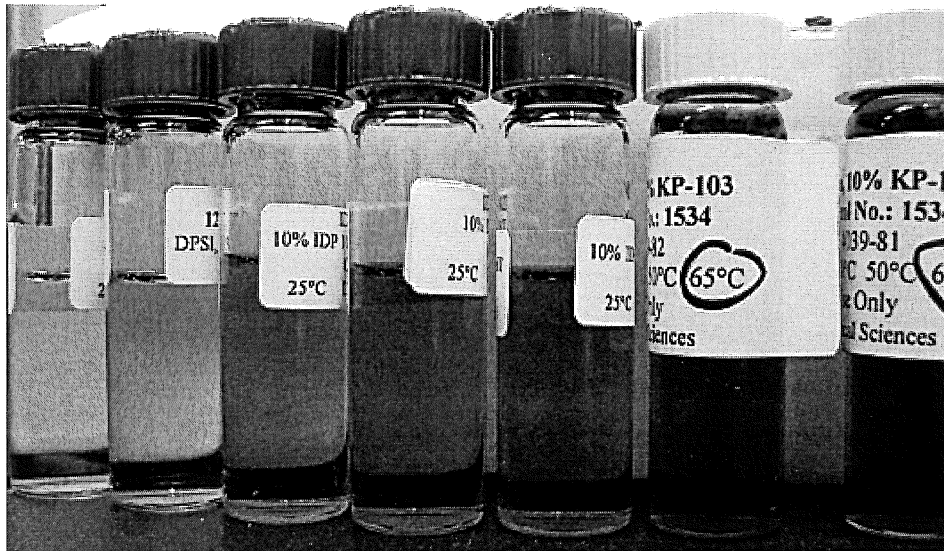
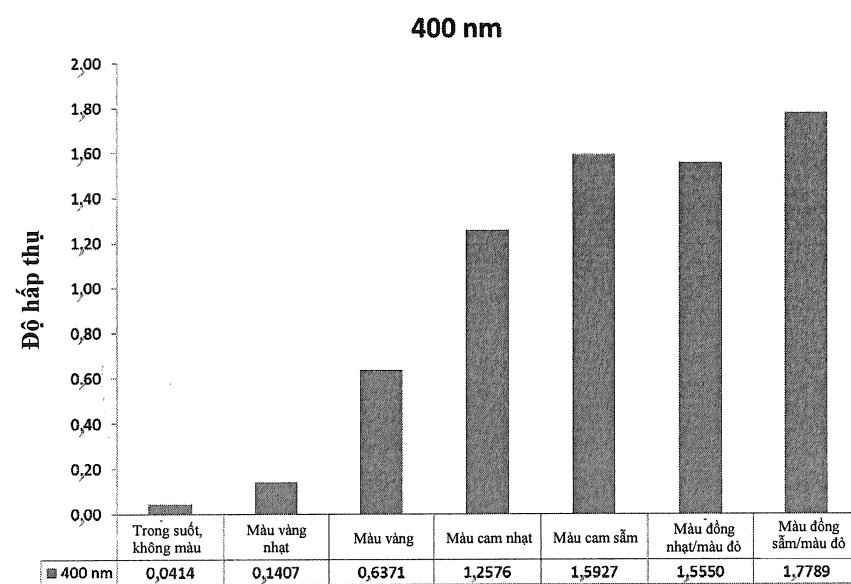
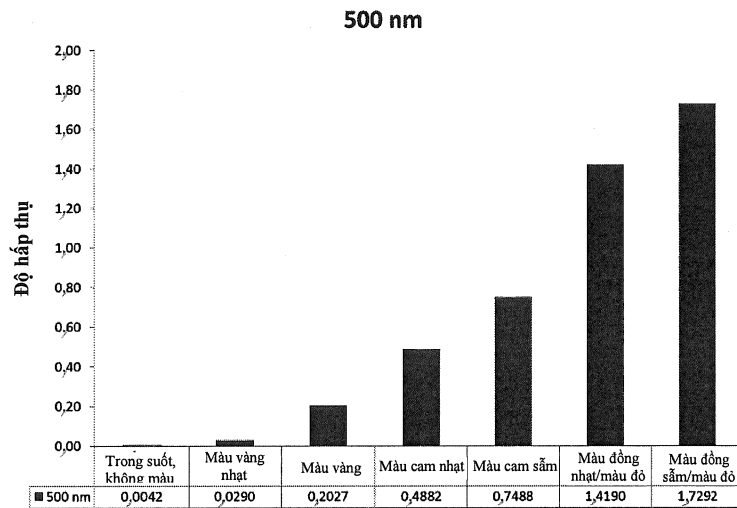


Fig. 2

A



B



C

