



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105683184 B

(45)授权公告日 2019.05.10

(21)申请号 201480054496.9

(72)发明人 瓦沙·伯哈特 纳亚·德塞

(22)申请日 2014.10.02

拉德哈克瑞史恩·皮尔埃

(65)同一申请的已公布的文献号

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限公司 11204

申请公布号 CN 105683184 A

代理人 王达佐 何可

(43)申请公布日 2016.06.15

(51)Int.Cl.

C07D 405/00(2006.01)

(30)优先权数据

61/886,569 2013.10.03 US

61/922,867 2014.01.01 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.04.01

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/058911 2014.10.02

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/051183 EN 2015.04.09

(56)对比文件

US 20120010246 A1,2012.01.12,

US 20100298394 A1,2010.11.25,

CN 103080100 A,2013.05.01,

CN 101909634 A,2010.12.08,

王诗华,等.乙二胺四乙酸二钠对复方酮康唑乳膏稳定性及疗效的影响.《华西药学杂志》
.2007,第22卷(第2期),摘要,第237页右栏.

(73)专利权人 道尔医药科学公司

审查员 严彤

地址 美国加利福尼亚州

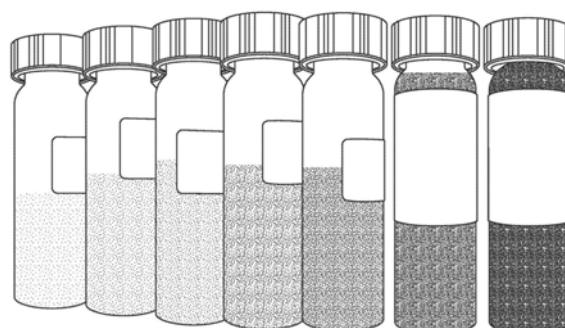
权利要求书2页 说明书16页 附图3页

(54)发明名称

稳定的艾菲康唑组合物

(57)摘要

本发明提供含有艾菲康唑、丁羟甲苯、乙二胺四乙酸盐和任选的柠檬酸的组合物。该组合物表现出稳定的颜色外观，并且在真菌感染的治疗中是有用的。



1. 组合物, 其包含 (a) 0.5重量%至15重量%的艾菲康唑; (b) 丁羟甲苯(BHT); (c) 乙二胺四乙酸(EDTA)盐; (d) 柠檬酸; 和 (e) 一种或多种选自水、C₁₂₋₁₅烷基乳酸酯、己二酸二异丙酯、环甲基硅酮和乙醇的组分, 其中所述组合物被配制为溶液; 以及其中BHT和EDTA盐的量足以确保所述组合物(i)在初始配制时为无色, 以及(ii)在至少40℃的温度下储存至少三周后为无色或淡黄色。

2. 如权利要求1所述的组合物, 其中所述组合物在65℃的温度下储存一个月后为无色或淡黄色。

3. 如权利要求1或2所述的组合物, 其中所述艾菲康唑的量为8% (w/w) 至12% (w/w)。

4. 如权利要求3所述的组合物, 其中所述艾菲康唑的量为10% (w/w)。

5. 如权利要求1或2所述的组合物, 其中所述艾菲康唑的量为0.5% (w/w) 至5% (w/w)。

6. 如权利要求5所述的组合物, 其中所述艾菲康唑的量为2% (w/w)。

7. 如权利要求1所述的组合物, 其中BHT的量为0.01% (w/w) 至2% (w/w)。

8. 如权利要求1所述的组合物, 其中EDTA盐的量为0.0001% (w/w) 至1.5% (w/w)。

9. 如权利要求8所述的组合物, 其中EDTA盐的量为0.0001% (w/w) 至0.0005% (w/w)。

10. 如权利要求9所述的组合物, 其中所述EDTA盐的量为0.00025% (w/w) 且所述BHT的量为0.1% (w/w)。

11. 如权利要求1所述的组合物, 其中所述组合物还包含0.01%的柠檬酸 (w/w) 至1%的柠檬酸 (w/w)。

12. 如权利要求11所述的组合物, 其中所述组合物包含0.05%的柠檬酸 (w/w) 至0.25%的柠檬酸 (w/w)。

13. 如权利要求12所述的组合物, 其中所述组合物包含0.075%的柠檬酸 (w/w) 至0.15%的柠檬酸 (w/w)。

14. 如权利要求1所述的组合物, 其中所述组合物的颜色通过目视检测确定。

15. 如权利要求1所述的组合物, 其中所述颜色通过评估UV-可见吸光度值确定。

16. 如权利要求15所述的组合物, 其中所述组合物在65℃储存至少一个月后表现出400nm处0.4吸光度单位(AU)或更小; 500nm处0.1AU或更小; 和/或600nm处0.1AU或更小的UV-可见吸光度值。

17. 如权利要求16所述的组合物, 其中所述组合物在65℃储存至少一个月后表现出: 400nm处0.4AU或更小; 500nm处0.1AU或更小; 和600nm处0.1AU或更小的UV-可见吸光度值。

18. 如权利要求15所述的组合物, 其中所述组合物在65℃储存至少一个月后表现出: 400nm处0.2AU或更小; 500nm处0.03AU或更小; 和/或(iii) 600nm处0.03AU或更小的UV-可见吸光度值。

19. 如权利要求18所述的组合物, 其中所述组合物在65℃储存至少一个月后表现出: 400nm处0.2AU或更小; 500nm处0.03AU或更小; 和600nm处0.03AU或更小的UV-可见吸光度值。

20. 如权利要求15所述的组合物, 其中所述组合物在65℃储存至少一个月后表现出400nm处0.1AU或更小; 500nm处0.01AU或更小; 和/或(iii) 600nm处0.01AU或更小的UV-可见吸光度。

21. 如权利要求20所述的组合物, 其中所述组合物在65℃储存至少一个月后表现出:

400nm处0.1AU或更小；500nm处0.01AU或更小；和(iii)600nm处0.01AU或更小的UV-可见吸光度值。

22. 如权利要求1所述的组合物，其中：

所述艾菲康唑的量为8% (w/w) 至12% (w/w)；

所述BHT的量为0.01% (w/w) 至2% (w/w)；

所述EDTA盐的量为0.0001% (w/w) 至1.5% (w/w)；以及

所述柠檬酸的量为0.05% (w/w) 至0.25% (w/w)。

23. 如权利要求1或22所述的组合物，其中所述组合物为在指甲的治疗中被有效吸收的药物可接受的制剂。

24. 权利要求23所述的制剂在制备用于治疗或预防真菌感染的药物中的用途。

稳定的艾菲康唑组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2013年10月3日提交的第61/886,569号美国临时专利申请和于2014年1月1日提交的第61/922,867号美国临时专利申请的优先权,所述申请通过引用整体并入本文。

[0003] 发明背景

[0004] 已知诸如酮康唑、伊曲康唑和氟康唑的三唑抗真菌化合物已成为科学研究、药物研发和医学应用的对象。虽然这类化合物常表现出抗真菌活性,但在不同类型的药物制剂和治疗中其具有不同的功效和有效性。艾菲康唑(CAS注册号164650-44-6)为在甲真菌病的治疗中已证明活性的三唑。已在例如,第8,486,978号美国专利中描述了适用于在甲真菌病的治疗中局部递送艾菲康唑的制剂以及其他三唑抗真菌药物。在储存时,一些含有三唑活性成分的制剂表现出不同程度的不稳定性。已知某些制剂在短达一天或两天的储存期内变色,得到从黄色至深红色或棕色的组合物颜色。这种变色会妨碍不愿自我使用变色组合物的患者按规定使用组合物。因此需要诸如艾菲康唑的三唑的稳定制剂。本发明满足了此需要。

[0005] 发明概述

[0006] 在第一个方面中,本发明提供含有约0.5重量%至约15重量%的艾菲康唑、丁羟甲苯(BHT)和乙二胺四乙酸(EDTA)盐的液体或半固体组合物。BHT和EDTA盐的量足以确保组合物:(i)在初始配制时为无色,以及(ii)在至少约40°C的温度下储存至少三周后为无色或淡黄色。在一些实施方案中,组合物在约65°C的温度下储存一个月后为无色或淡黄色。

[0007] 在一些实施方案中,艾菲康唑的量为约8% (w/w) 至约12% (w/w)。在一些实施方案中,艾菲康唑的量为约10% (w/w)。在一些实施方案中,艾菲康唑的量为约0.5% (w/w) 至约5% (w/w)。在一些实施方案中,艾菲康唑的量为约2% (w/w)。

[0008] 在一些实施方案中,BHT的量为约0.01% (w/w) 至约2% (w/w)。

[0009] 在一些实施方案中,EDTA或EDTA盐的量为约0.0001% (w/w) 至约1.5% (w/w)。在一些实施方案中,EDTA或EDTA盐的量为约0.0001% (w/w) 至约0.0005% (w/w)。在一些实施方案中,将组合物配制为溶液。在一些实施方案中,EDTA或EDTA盐的量为约0.00025% (w/w) 且BHT的量为约0.1% (w/w)。

[0010] 在一些实施方案中,EDTA或EDTA盐的量为约0.01% (w/w) 至约1% (w/w)。在一些实施方案中,将组合物配制为凝胶。在一些实施方案中,EDTA或EDTA盐的量为约0.1% (w/w) 且BHT的量为约0.1% (w/w)。

[0011] 在一些实施方案中,组合物还包含约0.01%的柠檬酸(w/w)至约1%的柠檬酸(w/w)。在一些实施方案中,组合物包含约0.05%的柠檬酸(w/w)至约0.25%的柠檬酸(w/w)。在一些实施方案中,组合物包含约0.075%的柠檬酸(w/w)至约0.15%的柠檬酸(w/w)。

[0012] 在一些实施方案中,通过目视检测确定组合物的颜色。在一些实施方案中,通过评估UV-可见吸光度值确定颜色。

[0013] 在一些实施方案中,组合物在65°C储存至少一个月后表现出400 nm处0.4吸光度单位(AU)或更小;500nm处0.1AU或更小;和/或600 nm处0.1AU或更小的UV-可见吸光度值。在一些实施方案中,组合物在65°C储存至少一个月后表现出:400nm处0.4AU或更小;500nm处0.1AU或更小;和600nm处0.1AU或更小的UV-可见吸光度值。

[0014] 在一些实施方案中,组合物在65°C储存至少一个月后表现出400 nm处0.2AU或更小;500nm处0.03AU或更小;和/或(iii)600nm处0.03AU或更小的UV-可见吸光度值。在一些实施方案中,组合物在65°C储存至少一个月后表现出:400nm处0.2AU或更小;500nm处0.03AU或更小;和600nm处0.03AU或更小的UV-可见吸光度值。

[0015] 在一些实施方案中,组合物在65°C储存至少一个月后表现出400 nm处0.1AU或更小;500nm处0.01AU或更小;和/或(iii)600nm处0.01AU或更小的UV-可见吸光度。在一些实施方案中,组合物在65°C储存至少一个月后表现出:400nm处0.1AU或更小;500nm处0.01AU或更小;和(iii)600nm处0.01AU或更小的UV-可见吸光度值。

[0016] 在一些实施方案中,组合物为在指甲的治疗中被有效吸收的药物可接受的制剂。

[0017] 在第二个方面中,本发明提供治疗或预防真菌感染的方法。所述方法包括将治疗有效量的本发明的制剂施用于需要这种治疗的患者。

[0018] 附图简述

[0019] 图1示出由于储存中的不稳定性表现出不同水平变色的艾菲康唑溶液。

[0020] 图2示出表现出不同水平变色的艾菲康唑溶液的UV-可见吸光度值,其在(A)400nm、(B)500nm和(C)600nm处测量。

[0021] 发明详述

[0022] I. 定义

[0023] 如本文中使用的,术语“药物组合物”指含有诸如艾菲康唑的药物活性成分和一种或多种药物可接受的赋形剂(抗氧化剂、防腐剂、载体等)的混合物。用于局部给药的组合物被配制为溶液、喷雾剂、软膏、洗液、凝胶、洗发液等。“药物可接受的”组合物为其中诸如载体、稀释剂和赋形剂的可替代组分相互容并与活性成分相容的那些组合物。通常用药品级的活性试剂和赋形剂制备药物可接受的组合物。应理解,药物可接受的组合物不会对其接受者有害。

[0024] 如本文中使用的,术语“艾菲康唑”指(2R,3R)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(4-亚甲基哌啶-1-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁烷-2-醇,也被称为KP-103,及其药物可接受的盐。

[0025] 如本文中使用的,术语“吸光度”指化合物或化合物的混合物吸收的可见光或紫外光的量。可以使用UV-可见分光光度计根据已知技术确定吸光度。

[0026] 如本文中使用的,术语“储存”指将组合物在受控或非受控条件下保持几分钟至几个月或更长的时间。可以控制的储存条件包括,例如,温度、湿度,和光的水平。在很多情况下,在工业可接受的标准和/或诸如US FDA的监管机构授权的标准下储存药物制剂。

[0027] 如本文中使用的,术语“治疗”指病理、病况或症状的治疗或减轻成功的征象,所述治疗或改善包括任何的目标参量或经验参量(subjective parameter),诸如消除;缓解;减小症状,或使症状、病理或病况更能够被患者忍受;以及减少症状或病况的频率或持续时间。症状的治疗或减轻可以基于任何目标或经验参量(包括,例如,身体检查的结

果)。疾病或病况的“预防”或“预防法”意指减小病况或疾病 发作的可能性,延迟疾病或病况发作的时间,减少随后出现的适应症 的持续时间,和/或减小对当前未患有疾病或未忍受病况的对象施用组 合物而随后出现病况的严重性。预防可以包括,但不限于,完全避免病况或疾病在将来发生(或复发)。本发明提供人类真菌病况的治疗方法和预防方法。

[0028] 如本文中使用的,术语“真菌感染”指真菌在人或动物的皮肤或 指甲上不需要的生长。通常由包括白色念珠菌 (*Candida albicans*)、新 型隐球菌 (*Cryptococcus neoformans*)、烟曲霉 (*Aspergillus fumigatus*)、须毛癣菌 (*Trichophyton mentagrophytes*) 等的真菌引起真菌感染。本发 明的组合物在例如,甲真菌病和各种癣型真菌感染(包括头癣和足癣) 的治疗中可以是有用的。

[0029] 如本文中使用以修饰数值的术语“约”和“大约”,表示确切值上 下的接近范围。如果“X”为所述值,“约X”或“大约X”则表示0.9X 至1.1X的值,且更优选地表示0.95X至1.05X的值。任何对“约X” 或“大约X”的引述具体表示至少X、0.95X、0.96X、0.97X、0.98X、 0.99X、1.01X、1.02X、1.03X、1.04X和1.05X的值。因此,“约X” 和“大约X”意在教导或提供对于例如“0.98X”的权利要求限定书面 描述支持。

[0030] II. 抗真菌组合物

[0031] 在第一个方面中,本发明提供含有约0.5重量%至约15重量%的 艾菲康唑、丁羟甲苯(BHT) 和乙二胺四乙酸(EDTA) 盐的组合物。所述 组合物如果不含色素(通常会是这种情况),在初始配制时为无色,并 且在至少三周的储存期后会是无色或淡黄色。本发明上下文中的组合 物通常为液体(例如,溶液)或半固体(例如,凝胶、软膏、洗液、乳膏 或其他形式)组合物。

[0032] 可以通过任何适合的方法或方法的组合来确定组合物的颜色。应 理解,组合物可以为无色或具有诸如淡黄色、黄色、橙色、琥珀色或 棕色的颜色。通常,初始配制本发明的组合物以便其在颜色上为无色,同时也在组合物中可见物质上为透明或清澈的。优选的组合物在相对 高的温度(例如,至少约40°C、至少约45°C、至少约55°C的温度,或更高的诸如 约65°C的温度)下储存一段时间后会保持无色且清澈。在一个方面中,可以通过目视检测来进行颜色确定。目视检测可以包 括通过多名药物制剂学家或其他个人(例如,2、3、4、5、10、20、30、50或更多的个人)独立确认。可以通过对比帮助确定颜色的标准(参照) 颜色样 品来进行人目视检测。在另一个方面中,可以通过使用以任何 适合的方式测定颜色的诸如 色度计的装置,或者通过基于计算机的颜 色评估方法来进行颜色检测。在具体的方面中,通过UV/可见光谱吸 光度测量来进行颜色的确定,尤其是当UV-可见吸光度测量用已参照 确定为清澈、淡黄色(或其他浅色)和不可接受的颜色(诸如暗橙色)的良 好代表的组合物 进行标准化时。在更具体的方面中,本发明提供这种 组合物,在65°C储存至少一个月后,该 组合物表现出一个或多个选 自:400nm处0.4吸光度单位(AU) 或更小;500nm处0.1AU或更 小; 和600nm处0.1AU或更小的UV-可见吸光度值。

[0033] 组分

[0034] 在优选的实施方案中,组合物含有约0.5% (w/w) 至约15% (w/w) 艾菲康唑[即, (2R,3R)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(4-亚甲基哌啶-1- 基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基) 丁烷-2- 醇,也被称为KP-103]。

[0035] 在一些实施方案中,本发明的组合物含有约1重量%至约12.5重 量%的艾菲康

唑。艾菲康唑的量可以是任何适合组合物的量。通常，艾菲康唑的量是能够在人类患者中产生治疗或预防的抗真菌作用的量。艾菲康唑的量可以随组合物的性质变化，例如组合物主要由极性组分 组成还是主要由非极性组分组成，还是由其混合组成，和/或艾菲康唑 API在组合物中可溶的程度。当组合物主要含有极性组分时和/或当艾 菲康唑在组合物中相对高度可溶时，组合物可以含有，例如，约1% 至约5%的艾菲康唑。当组合物含有显著更多的非极性组分和/或当艾 菲康唑在组合物中相对少地可溶时，组合物可以含有约5%至约10% 的艾菲康唑。在一些实施方案中，本发明提供含有约7.5%至约10.0% 艾菲康唑、约10%至约15%、约2%至约8%艾菲康唑、或约4%至约 6%艾菲康唑的组合物。根据组合物中其他组分的性质和量，在约0.5% 至约15%之间的艾菲康唑的其他范围可以是适合的。在一些实施方案 中，组合物含有按重量计约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%、或约15%的艾菲康唑。

[0036] 可以由制剂学家决定组合物组分的类别是极性还是非极性。通常，极性溶剂会与水混合且会与非极性溶剂混合。常在药物和其他制剂中 存在的极性组分的实例包括乙醇、丙二醇、甘油、三乙酸甘油酯、水 和异丙醇。非极性组分的实例包括癸酸三甘油酯/辛酸三甘油酯、乳酸 肉豆蔻酯、己二酸二异丙酯、肉豆蔻酸异丙酯和环甲基硅酮。

[0037] 本发明的组合物含有丁羟甲苯(BHT)，其量结合组合物中EDTA 的量，能够保持艾菲康唑组合物的颜色稳定性，以便在三周、一个月 或更长的时间后，甚至在相对高的温度 (例如，约40°C、约50°C、约 60°C、约65°C或更高的温度) 下，当通过目视检测、UV-可见光谱数 据检测或其他适合的颜色测量方法所确定，所述组合物保持无色或淡 黄色。BHT的量可以随着存在的EDTA的量、艾菲康唑的量、组合物 性质和组合物的其他组分的性质而变化。组合物可以含有，例如，约 0.01%至约2%的BHT、约0.01%至约1%的BHT、约1%至约2%的 BHT、 约0.5%至约1.5%的BHT、或约0.75%至约1.25%的BHT。在一些实 施方案中，组合物含有按重量计约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%、或 约2.00%的BHT。

[0038] 优选的组合物含有乙二胺四乙酸(EDTA) 盐。乙二胺四乙酸的盐可 以是任何适合的盐。通常，所述盐会是药物制剂可接受的并且与艾菲 康唑相容的盐。常使用的盐是乙二胺四乙酸的二钠盐和四钠盐。EDTA 或其盐的量结合BHT的量可以提供在初始配制时为无色的组合物，并 且其在相对高的温度 (例如，至少约40°C、至少约50°C、或至少约 60°C) 下经过至少约3周的时间 (例如，至少约4周、至少约6周、至 少约8周、至少约10周、至少约12周、至少约4个月、至少约6个 月或更久) 后保持为无色至淡黄色。通常，根据本发明的组合物会含有 约0.0001%至约1%的EDTA或其盐。使用的EDTA或EDTA盐的量会 根据包括艾菲康唑的量、BHT的量、和制剂性质的因素而变化。例如，在凝胶制剂中使用的EDTA或EDTA盐的量通常会高于在溶液中使用 的量。另外，在非水制剂或低水含量的制剂中使用的EDTA或EDTA盐的量可以低于在较高水含量的制剂中使用的EDTA或EDTA盐的量。因此，在一些实施方案

中,本发明组合物中EDTA或EDTA盐的量为 约0.1重量%至约1重量% (例如,按重量计,约0.2%-1%、约0.25-0.75%、约0.3-0.8%、或约0.4-0.7%,诸如0.15%、0.35%、0.45%、0.5%、0.6%、0.7%或0.9%)。例如,在凝胶组合物中这些量是有用的。在一些实施 方案中,EDTA或EDTA盐的量为约0.004%至约0.2%,诸如约0.175%、约0.15%、约0.125%、或约0.1%。

[0039] 发明人还意外地发现,在某些制剂中,EDTA或EDTA盐的量可 以仅为约0.0001%至约0.0005%,诸如约0.0001%至约0.00025%、约 0.00025%至约0.00050%、或约0.0002%至约0.0004%的EDTA或EDTA 盐。在具体的实施方案中,组合物含有按重量计约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%或 约0.00050%的EDTA或EDTA 盐。在具体的实施方案中,组合物中包 含的EDTA或EDTA盐的量为约0.0001% (w/w) 至约0.0005% (w/w) (例 如,0.0002%或0.0004%),并且BHT的量为约0.01% (w/w) 至约2% (w/w) (例如,0.02%、0.04%、0.05%、0.07%、0.08%、1.0%、1.2%、1.4%、1.5%、1.7%或1.9%)。

[0040] 在一些示例性的实施方案中,本发明提供组合物,其中EDTA或 EDTA盐的量为约0.0001% (w/w) 至约0.0005% (w/w),且BHT的量为 约0.01% (w/w) 至约2% (w/w)。

[0041] 在一些示例性的实施方案中,本发明提供组合物,其中EDTA或 EDTA盐的量为约0.0001% (w/w) 至约0.0003% (w/w),BHT的量为约 0.05% (w/w) 至约0.15%。在一些示例性的实施方案中,本发明提供组 合物,其中EDTA或EDTA盐的量为约0.1重量%至约1.0重量% (例 如,约0.15%w/w至约0.75%w/w),BHT的量为约0.01% (w/w) 至约 2% (w/w) (例如,约0.02%或0.025%至约1.0%或1.5%w/w),且艾菲 康唑的量为约0.5% (w/w) 至约5% (w/w) (例如,约1%、约2%或约3%)。

[0042] 在一些示例性的实施方案中,本发明提供组合物,其中EDTA或 EDTA盐的量为约0.00025% (w/w),且BHT的量为约0.1% (w/w)。

[0043] 本发明的组合物可以含有极性溶剂、非极性溶剂或两者的混合物。在一些实施方案中,组合物包括含有丙二醇、甘油和乙醇的极性溶剂 系统。在一些实施方案中,组合物包括含有C₁₂₋₁₅烷基乳酸酯、己二 酸二异丙酯、环甲基硅酮和乙醇的非极性溶剂系统。

[0044] 本发明的组合物可以含有且常会含有柠檬酸。尤其是当组合物包 括极性溶剂系 统时,也会存在柠檬酸,这是因为发明人还意外地发现, 相比于其中可以不需要柠檬酸来保持颜色稳定性的含有非极性溶剂系 统的组合物(并且相比于包括极性溶剂系统且不包括柠檬酸的组合物), 在这种组合物中柠檬酸的存在也有助于保持颜色稳定性。甚至在包括 非极性溶剂系统的组合物中,发明人发现柠檬酸作为稳定剂、螯合剂 (chelator)、抗氧化剂和/或pH值调节剂存在,或相反,不会 明显地减弱含有非极性溶剂 系统的组合物的颜色稳定性。

[0045] 柠檬酸的量可以是任何满足以下条件的量:当结合EDTA和BHT 时,得到可接受的 颜色稳定性,同时也通常提供可测的抗氧化剂作用, 或者相比单独的BHT和EDTA的颜色稳定作用,优选地增强了组合物 的颜色稳定性。根据本发明这一方面的组合物可以含有,例如约0.01 重量%的柠檬酸至约1重量%的柠檬酸。组合物可以含有约0.02%至约 0.5%的

柠檬酸、约0.05%至约1.5%的柠檬酸、约0.08%至约0.8%的柠檬酸、或约0.085%至约0.5%、0.4%、0.3%或0.1%的柠檬酸。在一些实施方案中，组合物含有按重量计约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%、或约1.00%的柠檬酸。对于BHT和EDTA，普通技术水平的制剂学家将能够确定给出了本文中提供的颜色稳定性指导的任何具体的艾菲康唑组合物中包含的适当的柠檬酸的量。

[0046] 在一些实施方案中，组合物含有：约0.5重量%至约15重量%的艾菲康唑，诸如约0.75重量%至约12重量%的艾菲康唑（例如，约1-5重量%或约5-10重量%的艾菲康唑）、约0.01重量%至约2重量%的BHT（例如，约0.2重量%至约1.5重量%的BHT）、和约0.0001重量%至约1.5重量%的EDTA或EDTA盐（例如，约0.0001重量%至约0.0005重量%的EDTA或EDTA盐，或约0.1重量%至约1.25重量%的EDTA或EDTA盐）、以及约0.1重量%至约1重量%的柠檬酸。

[0047] 在一些示例性的实施方案中，组合物含有：约0.5重量%至约15重量%的艾菲康唑、约0.01重量%至约2重量%的BHT、约0.0001重量%至约0.0005重量%的EDTA或EDTA盐、以及约0.1重量%至约1重量%的柠檬酸。

[0048] 在一些示例性的实施方案中，组合物含有约0.5重量%至约15重量%的艾菲康唑、约0.1重量%的BHT、和约0.00025重量%的EDTA或EDTA盐。在一些实施方案中，组合物还含有约0.1重量%的柠檬酸。

[0049] 在一些示例性的实施方案中，组合物含有约0.5重量%至约15重量%的艾菲康唑、约0.1重量%的BHT、约0.00025重量%的EDTA或EDTA盐、和约0.1重量%的柠檬酸。

[0050] 在一些实施方案中，组合物含有约10重量%的艾菲康唑。在一些实施方案中，组合物含有约5重量%的艾菲康唑。在一些实施方案中，组合物含有约2重量%的艾菲康唑。

[0051] 组合物可以包括与组合物的艾菲康唑、BHT、EDTA和柠檬酸（如果存在）组分相容的另外的组分，并且优选地其不会实质性地影响本发明组合物的基本性质和新性质，诸如组合物的颜色稳定性。通常组合物会包括共溶剂，其可以是非极性的或极性的和/或挥发性或非挥发性的。在下文中详细描述了其他组分。

[0052] 组合物颜色

[0053] 本发明的组合物通常在长的储存期中表现出颜色稳定性。组合物可以在持续约两周至数月或甚至数年的时间内稳定（例如，室温储存约一年、约两年、或甚至约三年或更久）。组合物可以在高于室温(RT)的温度下，诸如至少约35°C、至少约45°C、至少约50°C、至少约55°C、至少约60°C或更高的温度下储存稳定，例如，经过至少一个月、或至少3个月、或至少6个月、或至少9个月、或至少一年。可以在约室温（即，25°C）、约40°C、约65°C或其他适合的温度下储存组合物。

[0054] 本领域技术人员将认识到可以通过眼睛容易地评估组合物的稳定性，这是在诸如药物组合物的产品的颜色稳定性评估中常使用的方法。在一些实施方案中，可以通过记录诸如组合物或组合物稀释样品的UV-可见吸光度的测量结果来量化变色，其提供更加量化的颜色稳定性测量。在使用UV/可见光的吸光度来评估颜色稳定性的情况下，可以在任何适合的波长处，并且使用任何适合的装置或方法来记录吸光度。对艾菲康唑组合物有用

的吸光度测量可以在400nm、500nm或 600nm处记录。根据被分析的具体组合物和组合物组分的浓度,可以 使用其他波长测量。不表现变色的组合物保持无色。在长的时间保持 无色的组合物是特别优选的。通常,无色的组合物具有400nm处低于 0.1吸光度单位(AU)、500nm 处低于0.01AU、和600nm处低于0.01AU 的UV-可见吸光度值。某些可接受的组合物表现出轻微的颜色变化。这类组合物可以在储存时变为淡黄色。通常,淡黄色组合物具有400 nm处低于0.2AU、500nm处低于0.1AU、和600nm处低于0.1AU 的UV-可见吸光度值。本领域技术人员将认识到可以不使用UV-可见 测量,通过目视检测来鉴别无色和淡黄色组合物。

[0055] 如上文所述,在一些实施方案中,使用装置来确定颜色稳定性, 该装置可以在组合物储存一段时间后,量化其颜色,与其初始颜色比 较和/或与反映可接受颜色的标准范围比较(通常与对照物比较并用两 个或更多个样品进行)。可以使用任何适合的装置和测量系统。通常, 可以针对组合物确定由分光光度计或类似装置确定的紫外-可见(UV- 可见)吸光度单位(AU),并根据提供了被认为反映组合物可接受颜色稳 定性的范围、数、和/ 或截点的AU值来评估。所述范围、截点和/或值 可以随着各种因素(例如进行测量的波长)改变。在一些方面中,进行了在不同波长的多次测量。在一些方面中,仅进行了在单一波长的单 次测量。在一个示例性的实施方案中,组合物在65°C 储存至少一个 月后表现出: 400nm处0.4吸光度单位(AU)或更小;500nm处0.1AU 或更小; 和600nm处0.1AU或更小的UV-可见吸光度值。

[0056] 组合物在65°C 储存至少一个月后表现出某些UV-可见吸光度值。在优选的实施方案中,组合物表现出一个或多个选自:400nm处0.4 AU或更小;500nm处0.1AU或更小; 和600nm处0.1AU或更小的 UV-可见吸光度值。在一些实施方案中,组合物在65°C 储存至少一个 月后表现出:400nm处0.4吸光度单位(AU)或更小;500nm处0.1AU 或更小; 和600nm处 0.1AU或更小的UV-可见吸光度值。

[0057] 组合物或组合物样品在400nm处的UV-可见吸光度可以为,例如, 约0.1AU至约 0.2AU、或约0.2AU至约0.4AU。在400nm处的UV- 可见吸光度可以为约0.1、0.15、0.2、0.25、 0.3、0.35或约0.4AU。

[0058] 组合物或组合物样品在500nm处的UV-可见吸光度可以为,例如, 约0.01AU至约 0.05AU、或约0.05AU至约0.1AU。在500nm处的 UV-可见吸光度可以为约0.01、0.02、0.03、 0.04、0.05、0.06、0.07、 0.08、0.09或约0.1AU。

[0059] 组合物或组合物样品在600nm处的UV-可见吸光度可以为,例如, 约0.01AU至约 0.05AU、或约0.05AU至约0.1AU。在600nm处的 UV-可见吸光度可以为约0.01、0.02、0.03、 0.04、0.05、0.06、0.07、 0.08、0.09或约0.1AU。

[0060] 在一些实施方案中,组合物在65°C 储存至少一个月后表现出一 个或多个选自: 400nm处0.2吸光度单位(AU)或更小、500nm处0.03 AU或更小、和 (iii) 600nm处0.03AU或更 小的UV-可见吸光度值。在 一些实施方案中,组合物在65°C 储存至少一个月后表现出: 400nm 处0.2吸光度单位(AU)或更小;500nm处0.03AU或更小; 和600nm 处0.03AU或更小的UV-可见吸光度值。

[0061] 在一些实施方案中,组合物在65°C 储存至少一个月后表现出一 个或多个选自: 400nm处0.1吸光度单位(AU)或更小、500nm处0.01 AU或更小、和 (iii) 600nm处0.01AU或更 小的UV-可见吸光度值。在 一些实施方案中,组合物在65°C 储存至少一个月后表现出:

400nm 处0.1吸光度单位(AU)或更小、500nm处0.01AU或更小、和(iii) 600 nm处0.01AU或更小的UV-可见吸光度值。

[0062] 也可以在储存6周、或8周、或3个月、或6个月、或1年、或 更久后表现本文所述的吸光度值。

[0063] 也可以通过比较组合物储存一段时间后的UV-可见吸光度值与组合物储存一段时间之前的UV-可见吸光度值来评估变色(或未变色)。在一些实施方案中,例如,储存设定时间后组合物样品在400nm处的 吸光度不大于设定时间之前样品在400nm处的吸光度5倍。在一些实施方案中,储存设定时间后组合物样品在500nm处的吸光度不大于设定时间之前样品在500nm处的吸光度10倍。在一些实施方案中,储 存设定时间后组合物样品在600nm处的吸光度不大于设定时间之前 样品在600nm处的吸光度5倍。在一些实施方案中,组合物样品在设 定的储存期后呈现非常淡的黄色。在一些实施方案中,组合物样品在 设定的储存期后呈现无色。

[0064] 样品可以是适于储存和/或分析的组合物的任何部分。样品可以由 本文所述的本发明组合物组成,或者由必要时被稀释或浓缩以助于分 析的组合物组成。储存期可以是适于评估储存对组合物物理和/或化学 性质影响的任何长度的时间。在一些实施方案中,储存期为至少4周。在一些实施方案中,在约20℃至约80℃的温度下进行储存。在一 些实施方案中,在约65℃的温度下进行储存。

[0065] 制剂

[0066] 通常,配制本发明的组合物以便局部施用。可以将组合物配制为, 例如,溶液、喷 雾剂、软膏、洗液、凝胶、洗发液等。也可以根据第 8,486,978号美国专利,以及根据第2009/ 0175810号和第2014/0228403 号美国专利申请公开文本来配制组合物,其全部通过引用整体并入本 文。然而,相比已知的制剂,本发明的组合物通常表现出增强的稳定 性。在优选的实施方案中,将组合物配制为溶液。在一些实施方案中, 优选的组分包括挥发性溶剂、非 挥发性溶剂和润湿剂。

[0067] 挥发性溶剂是具有可测蒸气压的化合物,且优选为具有在室温下 大于约100Pa的 蒸气压的化合物。挥发性溶剂的实例包括:丙酮、2- 氨基-2-甲基-1-丙醇、1,2-丁二醇、1, 4-丁二醇、2-丁醇、乙醇、乙酸乙 酯、正庚烷、异丁醇、异丙醇、1-丙醇、2-丙醇和水。

[0068] 适合的非挥发性溶剂的实例包括,但不限于,角鲨烷、癸二酸二 丁酯、月桂酸异丙 酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸异丙 酯、肉豆蔻醇、油醇、油酸、乳酸月桂酯、乳 酸肉豆蔻酯、混合的C12-15 烷基乳酸酯、己二酸二异丙酯、辛基十二烷醇、己酸、辛酸、癸 酸、苯甲酸月桂酯、苯甲酸肉豆蔻酯、混合的C12-15烷基苯甲酸酯、苯甲 酸苄酯、十三烷醇 新戊酸酯、轻矿物油、矿物油、 α 松油醇、二乙二 醇单乙醚、n-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、乳 酸乙酯、丙二醇、己二 醇、丙三醇(甘油)、苄醇和三乙酸甘油酯。

[0069] 有用的润湿剂为减小液体组合物表面张力且不产生粘性的化合物。适于皮肤病 应用的任何表面活性剂或表面活性剂组适于本发明。这种 表面活性剂在本发明的组合物 中可以起到润湿剂的作用,并且作为乳 化剂或助溶剂。表面活性剂可以是非离子、阴离子、 阳离子、两性离 子、(酸碱) 两性 (amphoteric) 或两性 (ampholytic) 表面活性剂。

[0070] 在一些实施方案中,润湿剂为挥发性硅酮。这种挥发性硅酮包括 式 $[R^aSiOR^b]_n$ 的 直链或环状聚硅氧烷化合物,其中n小于或等于6,且 R^a 和 R^b 独立地选为烃基。挥发性的硅酮

具有在环境条件下可测的蒸气压。环状挥发性硅酮的实例包括聚二甲基环硅氧烷,通常被称为环甲基硅酮(诸如环戊硅氧烷、环四硅氧烷、癸基甲基环戊硅氧烷等)。直链挥发性硅酮的实例包括直链聚硅氧烷(诸如六甲基二硅氧烷、八甲基三硅氧烷等)。

[0071] 在一些实施方案中,本发明提供治疗指甲或甲床病症的药物组合物,其包含上述艾菲康唑、EDTA或其盐、BHT、任选的柠檬酸,并且还包含醇、挥发性硅酮和一种或多种式 $RCO-OR'$ 的酯,其中R和R'可以相同或不同,并且各个R和R'表示直链或支链的烷基、烯基、烷氧羰基烷基,或含有1至25个碳原子的烷氧羰基氧基烷基自由基。在一些实施方案中,组合物中存在浓度小于25% w/w的挥发性硅酮。在一些实施方案中,挥发性硅酮的浓度小于15%。在一些实施方案中,组合物中醇与挥发性硅酮的比例(% w/w)为至少2:3。在一些实施方案中,醇与挥发性硅酮的比例为至少3:1。在某些实施方案中,当局部应用至指甲表面时组合物不形成膜。在某些实施方案中,组合物不含有形成聚合物膜的化合物(polymeric film forming compounds)。

[0072] 在一些实施方案中,本发明提供治疗指甲或甲床病症的药物组合物,其包含上述艾菲康唑、EDTA或其盐、BHT、任选的柠檬酸,并且还包含:

[0073] 醇-10%至80% (w/w);

[0074] 环甲基硅酮-0.01%至小于25% (w/w);以及

[0075] 己二酸二异丙酯加上C12-15烷基乳酸酯和肉豆蔻酸异丙酯之一或两者-5%至90% (w/w)。

[0076] 在一些实施方案中,本发明提供治疗指甲或甲床病症的药物组合物,其包含上述艾菲康唑、EDTA或其盐、BHT、任选的柠檬酸,并且还包含:

[0077] 醇-50%至70% (w/w);

[0078] 环甲基硅酮-10%至15% (w/w);

[0079] 己二酸二异丙酯-8%至15% (w/w);以及

[0080] C12-15烷基乳酸酯和肉豆蔻酸异丙酯之一或两者-8%至15% (w/w)。

[0081] 在某些实施方案中,本发明的组合物不含有形成聚合物膜的化合物,并且当应用至指甲表面时不形成固体膜或者硬漆或硬壳。通过溶剂浇注然后蒸发挥发性溶剂,留下聚合物膜形成物固体残留的方法来进行漆、壳或膜的形成。例如,在第4,957,730;5,120,530;5,264,206; 5,346,692;和5,487,776号美国专利中描述了含有聚合物膜形成物的指甲漆,通过引用将这些专利整体并入本文。形成聚合物膜的化合物的实例包括聚乙酸乙烯酯、聚乙烯基吡咯烷酮、甲基丙烯酸、聚乙烯醇缩丁醛、聚乙烯醇缩乙醛的聚合物和共聚物,以及诸如邻苯二甲酸乙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸丙酸纤维素、硝酸纤维素、硫酸纤维素、乙基纤维素和乙酸纤维素的纤维素衍生物。然而,如果其存在的量低于在将组合物应用至指甲表面后导致膜或漆形成的量,本发明的组合物中可以存在聚合物膜形成剂。在一些实施方案中,药物组合物还包含诸如丙烯酸酯交联聚合物的增稠剂(例如,丙烯酸酯/C10-30丙烯酸烷基酯交联聚合物;以包括CARBOPOL 1342的商品名出售)。本领域的技术人员将认识到本发明中使用的丙烯酸酯交联聚合物当与皮肤和指甲表面接触时破裂(break),并且不形成膜、硬壳或漆。

[0082] 本发明的组合物可以含有其他组分,诸如防腐剂、润滑剂、保湿剂、湿度调节剂、发泡剂、粘合剂、pH值调节剂、渗透压改进剂、乳化剂、颜料、气雾喷射剂、香料或气味遮蔽

剂。本领域的技术人员了解适用于所选制剂的组分。在诸如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版, 2000的资源中描述了这类组分。用于本发明 组合物的有用的组合包括水/丙二醇/甘油/乙醇、水/C₁₂₋₁₅烷基乳酸酯/己二酸二异丙酯/环甲基硅酮/乙醇,以及其他混合物。

[0083] 因此,本发明的一些实施方案提供配制为溶液的组合物。在一些 实施方案中,组合物含有一种或多种选自挥发性溶剂、非挥发性溶剂、和润湿剂的组分。在一些实施方案中,组合物含有一种或多种选自水、丙二醇、甘油和乙醇的组分。在一些实施方案中,组合物含有一种或 多种选自水、C₁₂₋₁₅烷基乳酸酯、己二酸二异丙酯、环甲基硅酮和乙醇 的组分。

[0084] III.治疗方法

[0085] 在另一个方面中,本发明提供治疗皮肤或指甲病况的方法。所述 方法包括将本发明组合物局部施用于需要其的患者。通常,由包括白 色念珠菌(*Candida albicans*)、新型隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)、烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*)、须毛癣菌(*Trichophyton mentagrophytes*) 等的真菌引起皮肤和指甲病况。皮肤和指甲病况的实例包括,但不限 于,足癣(脚癣)、头癣(头皮癣)、甲真菌病(甲癣)、股癣(股圆癣)、体 癣(皮癣)和酵母菌感染。

[0086] 足癣是由红色毛癣菌(*Trichophyton rubrum*)或须毛癣菌 (*Trichophyton mentagrophytes*)引起的足部真菌感染。足癣可出现在足 跟、脚底的足底区和脚趾间。头癣是由奥氏小孢子菌(*Microsporum audouinii*)、犬小孢子菌(*Microsporum canis*)、断发毛癣菌(*Trichophyton tonsurans*)、紫色毛癣菌(*Trichophyton violaceum*)、许兰毛癣菌(*Trichophyton schoenleinii*)等引起的头皮感染。甲真菌病是由红色毛癣 菌(*Trichophyton rubrum*)、指间毛癣菌(*Trichophyton interdigitale*) (须毛 癢菌(*Trichophyton mentagrophytes*))、絮状表皮癣菌(*Epidermophyton floccosum*)、紫色毛癣菌(*Trichophyton violaceum*)、石膏样小孢子菌 (*Microsporum gypseum*)、断发毛癣菌(*Trichophyton tonsurans*)、苏丹毛 癢菌(*Trichophyton soudanense*) 和念珠菌属(*Candida species*)引起的指 甲或甲床感染。

[0087] 根据本发明的方法,将组合物局部应用至受感染区(诸如足部、头 皮或手部),一 周至少三次,持续约一周至约12周的时间,或直到病 况消失。在一些实施方案中,以一天一 次,持续约一至十二周来应用 组合物。在一些实施方案中,以一天两次,持续约一至十二周 来应用 组合物。根据引起病况的真菌类型和病况的严重性,在本发明的方法 中可以使用 其他给药方案。

[0088] 以下实施例旨在说明、而非限定上述本发明的方面。

IV. 实施例

[0089] 如下文所述通过合并艾菲康唑与各种溶剂,得到混合物,向其中 加入抗氧化剂、羟基酸和螯合剂来制备溶液。当所有组分首次合并时, 得到的溶液是清澈且无色的。在65 °C下储存所述溶液。储存期后, 观察到某些溶液变为淡黄色。某些溶液的颜色加深至黄色、淡橙色、暗橙色、粉色、铜色、淡红色和暗红色的深浅。图1示出了表现出不 同颜色的溶液的照片。使用Varian Cary 50Bio分光光度计在不同时间 点记录UV-可见吸收光谱。从

300nm至800nm扫描样品。在400、500和600nm处记录吸光度值。根据吸光度读数,使用400nm处0.1407 吸光度单位(AU)、500nm处0.0290AU和600nm处0.0290AU的临界值确定“失效时间”。

[0090] 实施例1-6,如表1所示进行配制,水/烷基乳酸酯/己二酸二异丙酯/环甲基硅酮/乙醇溶剂系统中含有10重量%的艾菲康唑和各种抗氧化剂。表2中概括的结果表明,在2周内(实施例1和5),以及一没食子酸丙酯的情况下—在4天内(实施例3),UV吸光度值超出可接受的范围,其反映出制剂颜色变化的不可接受水平。

[0091] 表1

[0092]

成分	实施例编号(% w/w)					
	1	2	3	4	5	6
EDTA 二钠	0.00025	0.00025		0.00025	0.00025	0.00025
纯净水	1.00	1.00		1.00	1.00	1.00
无水柠檬酸	0.10	0.10		0.10	0.10	0.10
BHA	0.10					
没食子酸丙酯		0.10	0.10			
抗坏血酸				0.10		
抗坏血酸棕榈酸酯					0.10	0.20
C12-15 烷基乳酸酯	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
Ceraphyl 230(己二酸二异丙酯)	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00
环甲基硅酮	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
醇, 190 Proof	Q.S.至 100	Q.S.至 100	Q.S.至 100	Q.S.至 100	Q.S.至 100	Q.S.至 100

[0093] 表2

[0094]

	描述	1个月	失效时间	吸光度		
				400 nm	500 nm	600 nm
1	柠檬酸, EDTA, BHA	黄色	2 周			
2	柠檬酸, EDTA, 没食子酸丙酯	黄色	1 周			
3	没食子酸丙酯	橙色/红色	4 天			
4	柠檬酸, EDTA, 抗坏血酸	黄色	1 周			
5	柠檬酸, EDTA, 抗坏血酸棕榈酸酯	黄色	2 周			
6	柠檬酸, EDTA, 抗坏血酸棕榈酸酯	黄色	1 周			

[0095] 实施例7-14,如表3所示进行配制,水/烷基乳酸酯/己二酸二异丙酯/环甲基硅

酮/乙醇溶剂系统中含有10重量%的艾菲康唑。表4中 概括的结果示出,含有EDTA/BHT的组合物在65°C下储存超过一个 月后颜色没有明显变化(实施例7和14)。EDTA/BHT制剂中可以包括 柠檬酸作为另外的组分。综合来看,实施例7-14表明,BHT是唯一对 艾菲康唑制剂有用的稳定剂,尤其是与EDTA和柠檬酸结合时。鉴于 含有BHA和没食子酸丙酯的制剂观察到的不稳定性,含有BHT的制 剂观察到的稳定性尤其出乎预料。

[0096] 表3

[0097]

成分	实施例编号 (% w/w)							
	7	8	9	10	11	12	13	14
EDTA 二钠	0.0002 5	0.0002 5		0.0002 5				0.0002 5
纯净水	1.00	1.00		1.00		1.00	1.00	1.00
无水柠檬酸	0.10	0.10	0.10				0.10	
BHT	0.10				0.10		0.10	0.10
C12-15 烷基乳酸酯	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
Ceraphyl 230 (己二 酸二异丙酯)	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00
环甲基硅酮	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
醇, 190 Proof	Q.S.至 100	Q.S.至 100	Q.S. 至 100	Q.S.至 100	Q.S. 至 100	Q.S. 至 100	Q.S. 至 100	Q.S.至 100

[0098] 表4

[0099]

编号	描述	1 个月	失效时间	吸光度		
				400 nm	500 nm	600 nm
7	柠檬酸, EDTA, BHT	非常淡的黄色	> 1 月	0.1407	0.029	0.029
8	柠檬酸, EDTA	黄色	1 周			
9	柠檬酸	黄色	1 周			
10	EDTA	铜色	1 周			
11	BHT	铜色	1 周			
12	无稳定剂	橙色	1 周			
13	BHT + 柠檬酸	黄色	3 周 *			
14	BHT + EDTA	CC	> 1 月	0.0414	0.0042	0.0082

[0100] 实施例15-19,如表5所示进行配制,水/烷基乳酸酯/己二酸二异 丙酯/环甲基硅酮/乙醇溶剂系统中含有10重量%的艾菲康唑和各种酸 组分。表6中概括的结果表明,柠檬酸/EDTA/BHT制剂在65°C下储 存超过一个月后保持清澈和无色(实施例19)。对于其他的酸 组分,吸 光度值在2或3周内超出可接受的范围。根据实施例19的制剂特别适 用于甲真菌 病的治疗。

[0101] 表5

[0102]

成分	实施例编号 (% w/w)				
	15	16	17	18	19
EDTA 二钠	0.00025	0.00025	0.00025	0.00025	0.00025
纯净水	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
无水柠檬酸					0.10
乙酸	0.10				
乳酸		0.10			
酒石酸			0.10		
水杨酸				0.10	
BHT	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
C12-15 烷基乳酸酯	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
Ceraphyl 230 (己二酸二异丙酯)	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00
环甲基硅酮	13.00	13.00	13.00	13.00	13.00
KP-103	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
醇, 190 Proof	Q.S.至 100	Q.S.至 100	Q.S.至 100	Q.S.至 100	Q.S.至 100

[0103] 表6

[0104]

编号	描述	1个月	失效时间	吸光度		
				400 nm	500 nm	600 nm
15	EDTA, BHT, 乙酸	黄色	2 周	> 0.1407 @ 400 nm	> 0.0290 @ 500 nm	> 0.0290 @ 600 nm
16	EDTA, BHT, 乳酸	黄色	2 周			
17	EDTA, BHT, 酒石酸	淡黄色	3 周			
18	EDTA, BHT, 水杨酸	淡黄色	3 周			
19	EDTA, BHT, 柠檬酸	CC	> 1 月	0.0414	0.0042	0.0082

[0105] 实施例20-26,如表7所示进行配制,在第二溶剂系统中含有10 重量%的艾菲康唑。实施例27含有5%的艾菲康唑。如表8所示,除 实施例20外,所有样品的吸光度在4天至3周内超出了可接受的吸光 度水平。含有柠檬酸、EDTA和BHT的实施例20在65°C下储存超 过一个月后保持清澈和无色。

[0106] 表7

[0107]

成分	实施例编号 (% w/w)							
	20	21	22	23	24	25	26	27
EDTA 二钠	0.00025	0.00025		0.00025		0.00025		
纯净水	1.00	1.00		1.00		1.00		
无水柠檬酸	0.10	0.10	0.10		0.10			
BHT	0.01		0.10	0.10			0.10	0.10
丙二醇	34.40	34.50	35.00	34.50	35.00	34.50	35.00	37.95
甘油	27.20	27.20	27.40	27.20	27.50	27.30	27.50	28.45
维生素 E								0.05
KP-103	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	5.00
醇, 190 Proof	Q.S. 至 100	Q.S. 至 100	Q.S. 至 100	Q.S. 至 100	Q.S. 至 100	Q.S. 至 100	Q.S. 至 100	Q.S. 至 100

[0108] 表8

[0109]

编号	描述	1 个月	失效时间	吸光度		
				400 nm	500 nm	600 nm
20	CA, EDTA, BHT	非常淡的黄色	> 1 月	0.1407	0.029	0.029
21	柠檬酸, EDTA	橙色/红色	4 天			
22	柠檬酸, BHT	橙色/红色	2 周			
23	EDTA, BHT	淡铜色	3 周			
24	柠檬酸	橙色/红色	4 天			
25	EDTA	橙色/红色	1 周			
26	BHT	橙色	2 周			
27	维生素 E, BHT	粉色/红色*	< 2 周			

[0110] 实施例28-33,如表9所示,在凝胶制剂中含有2重量%的艾菲康 哉。如表9所示,大部分含有BHT和EDTA的制剂保持清澈和无色8 周。实施例9,不含柠檬酸,在4至8周间得到了非常淡的颜色。

[0111] 表9

[0112]

编 号	内含物			在 65°C 下储存后的颜色				
	BHT (%/w/w)	EDTA (%/w/w)	柠檬酸 (%/w/w)	初始	1 周	2 周	4 周	8 周
28	0.1	0.1	0.2	CC	CC	CC	CC	CC
29	0.0	0.1	0.2	CC	暗黄色	橙色	淡琥珀色	琥珀色
30	0.1	0.1	0.0	CC	CC	CC	CC	淡黄色
31	0.0	0.0	0.0	CC	橙色	淡琥珀色	琥珀色	琥珀色
32	0.5	0.1	0.2	CC	CC	CC	CC	CC
33	0.1	0.1	0.5	CC	未确定	CC	CC (3 周)	CC (7 周)

[0113] 实施例34-39,如表10所示,在另外的凝胶制剂中含有2重量% 的艾菲康唑。通过目测评估某些制剂的颜色。如同本文提供的其他制剂,这些制剂中描述的赋形剂可以被其他已知的具有类似功能的制剂代替,以产生另外的适合的根据本发明的制剂,但通常保留EDTA和 柠檬酸要素,连同艾菲康唑API。

[0114] 表10

组分	实施例编号 (% w/w)					
	34	35	36	37	38	39
艾菲康唑	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
丙二醇	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
醇, 190 proof	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
二乙二醇单乙醚	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
己二醇	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00
丙烯酸酯/C10-30						
丙烯酸烷基酯交 联聚合物	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00

[0116] 表10,续表

组分	实施例编号 (% w/w)					
	34	35	36	37	38	39
烟酰胺	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
丁羟甲苯	0.10	--	0.10	--	0.50	0.10
乙二胺四乙酸 二钠	0.1	0.1	0.1	--	0.1	0.1
柠檬酸, 无水	0.2	0.2	--	--	0.1	0.5
纯净水	qs 100	qs 100	qs 100	qs 100	qs 100	qs 100

[0118] 虽然上文已通过说明和实施例的方式出于清楚和理解的目的进行了相当详细的描述,本领域的技术人员仍将认识到,在附加的权利要求范围内可以进行某些改变和改

进。另外,本文中提供的各个参考文 献以相同的程度通过引用整体并入,如同各个参考文
献单独地通过引 用并入。

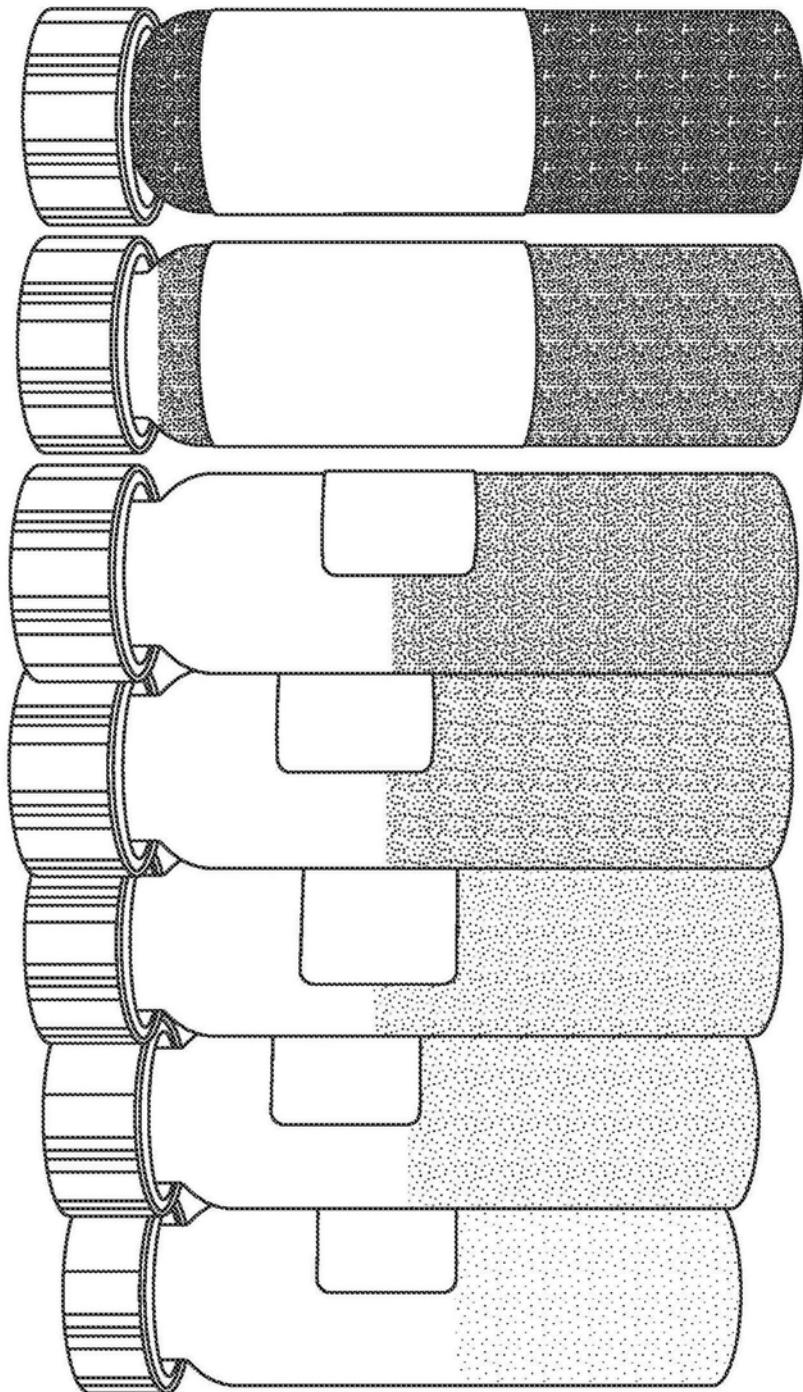


图1

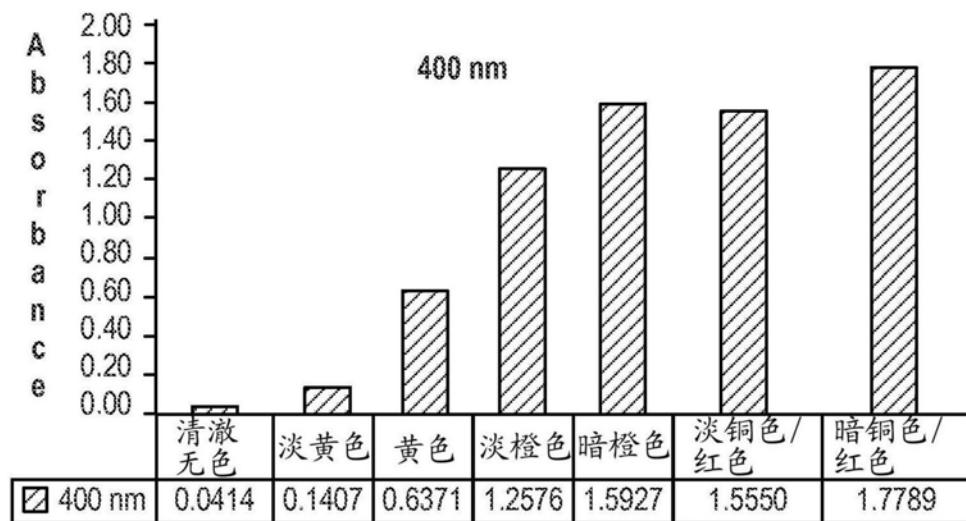


图2A

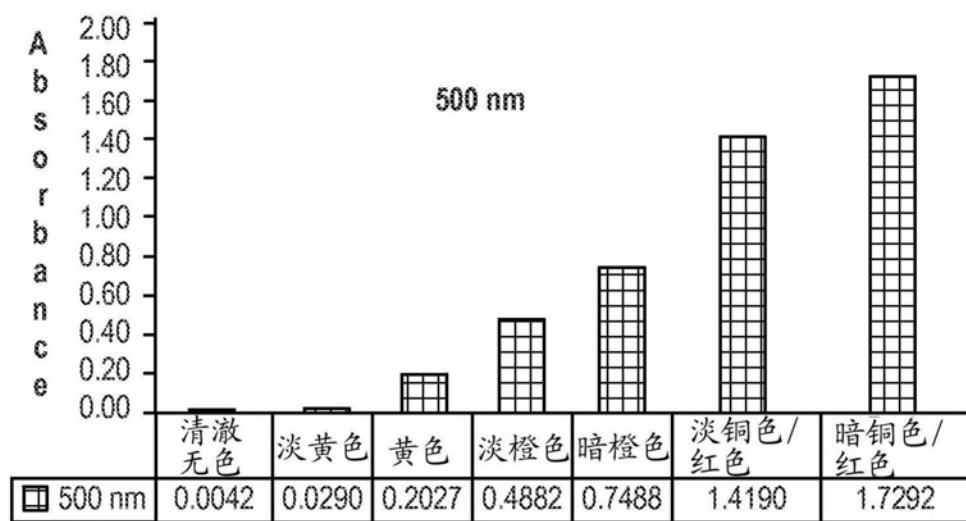


图2B

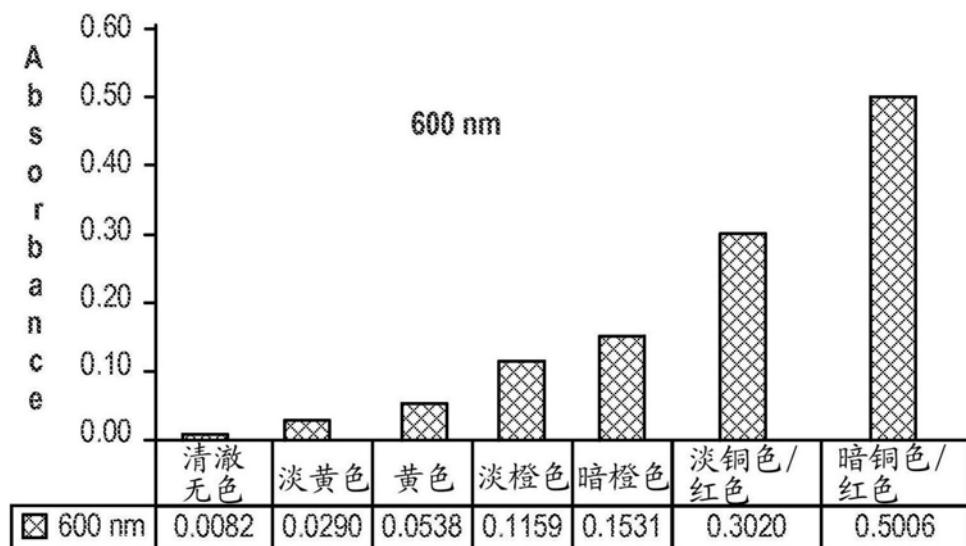


图2C