



(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)



1-0030200

(51)¹⁹ A61K 31/216; A61P 13/10; A61K 9/70; (13) B
A61K 47/28; A61K 47/32

(21) 1-2019-07062

(22) 30/07/2018

(86) PCT/JP2018/028460 30/07/2018

(87) WO 2019/026844 A1 07/02/2019

(30) 2017-149304 01/08/2017 JP

(45) 25/11/2021 404

(43) 25/06/2020 387ASC

(73) HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. (JP)

408, Tashirodaikan-machi, Tosu-shi, Saga 841-0017 Japan

(72) SHUTO Akira (JP); KUROKAWA Takao (JP); HORIUCHI Junya (JP); KUMA Hidekazu (JP); AMANO Satoshi (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) MIẾNG ĐÁP

(57) Sáng chế đề cập đến miếng đắp bao gồm lớp nền, và lớp dính trên lớp nền, trong đó lớp dính chứa ít nhất một loại thuốc được chọn từ nhóm bao gồm oxybutynin và muối được dụng của nó, lớp lót dính nhạy áp, và diflucortolon valerat, và hàm lượng diflucortolon valerat là từ 0,0007 đến 0,05% khối lượng tính theo tổng khối lượng của lớp dính.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

[0001] Sáng chế đề cập đến miếng đắp.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

[0002] Oxybutynin hydroclorua được xem là một trong các chất chống tiết cholin, và được biết là chất này có hiệu quả trong việc điều trị bàng quang tăng hoạt với các triệu chứng như tiểu gấp, hoặc đái rắt. Bàng quang tăng hoạt thể hiện triệu chứng muốn tiểu ngay cả khi nước tiểu chưa được tích tụ trong bàng quang do sự co cơ trơn bàng quang gây ra bởi sự hoạt hóa hệ thần kinh axetylcholin vì một lý do nào đó. Oxybutynin có thể ngăn sự co cơ trơn bàng quang nhờ vào hiệu quả chống tiết cholin để làm giảm nhẹ triệu chứng của bàng quang tăng hoạt.

[0003] Cho đến nay, chế phẩm chứa oxybutynin đã được biết đến ở dạng chế phẩm dùng qua đường miệng. Nếu oxybutynin được sử dụng qua đường miệng thì nó cần phải được chuyển hóa bởi gan (hiệu ứng vượt qua lần đầu) sau khi được hấp thu vào đường dạ dày- ruột để tạo ra các chất chuyển hóa, như N-desetyloxybutynin. So sánh với chỉ oxybutynin, các chất chuyển hóa này được biết đến là có khả năng gây ra các tác dụng phụ, như khát nước, táo bón, và mờ mắt.

[0004] Với miếng đắp chứa oxybutynin được phát triển gần đây, oxybutynin được hấp thu qua da, và vì vậy có thể tránh hiệu ứng vượt qua lần đầu để làm giảm sự xuất hiện các tác dụng phụ (tham khảo tài liệu sáng chế 1 đến 4).

Danh mục tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

[0005]

Tài liệu sáng chế 1: WO 01/07018

Tài liệu sáng chế 2: WO 02/069942

Tài liệu sáng chế 3: WO 2004/019930

Tài liệu sáng chế 4: WO 2013/061969

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

[0006] Tuy nhiên, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng sự kích ứng da gây ra bởi oxybutynin xuất hiện trong một số trường hợp phụ thuộc vào tình trạng da hoặc triệu chứng da của người sử dụng nếu miếng dán chứa oxybutynin được sử dụng lặp đi lặp lại.

[0007] Trong một số trường hợp như vậy, mục đích của sáng chế là đề xuất miếng dán chứa oxybutynin hoặc muối của nó, mà sự kích ứng da do oxybutynin được làm giảm nhẹ so với miếng dán thông thường.

Cách thức giải quyết vấn đề

[0008] Là kết quả của các nghiên cứu chi tiết, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng sự kích ứng da do oxybutynin có thể được làm giảm bằng miếng dán chứa steroid đặc hiệu, nhờ đó hoàn thiện sáng chế.

[0009] Cụ thể là, sáng chế đề cập đến các khía cạnh từ 1 đến 4 sau đây.

- 1) Miếng dán bao gồm lớp nền, và lớp dính trên lớp nền, trong đó lớp dính chứa ít nhất một loại thuốc được chọn từ nhóm gồm có oxybutynin và muối được dụng của nó, lớp lót dính nhạy áp, và diflucortolon valerat, và hàm lượng của diflucortolon valerat là từ 0,0007 đến 0,05% khối lượng tính theo tổng khối lượng của lớp dính.
- 2) Miếng dán theo mục 1, trong đó tỷ lệ khối lượng của thuốc so với diflucortolon valerat là từ 180:1 đến 20000:1.
- 3) Miếng dán theo mục 1 hoặc 2, trong đó lớp lót dính nhạy áp gồm ít nhất

một lớp lót dính nhạy áp được chọn từ nhóm bao gồm lớp lót trên cơ sở cao su dính nhạy áp, và lớp lót dính nhạy áp acrylic.

4) Phương pháp sản xuất miếng đắp bao gồm lớp nền, và lớp dính trên lớp nền, phương pháp này bao gồm:

bước tạo lớp dính bằng cách rải chế phẩm dính chứa ít nhất một loại thuốc được chọn từ nhóm bao gồm oxybutynin và muối được dụng của nó, lớp lót dính nhạy áp, và diflucortolon valerat trên lớp lót tháo rời, và

bước cán mỏng lớp nền trên lớp dính được tạo thành như vậy; trong đó

hàm lượng của diflucortolon valerat là từ 0,0007 đến 0,05% khối lượng tính theo tổng khối lượng của lớp dính.

Hiệu quả của sáng chế

[0010] Sáng chế có thể tạo ra miếng đắp có sự kích ứng da do oxybutynin được làm giảm so với miếng đắp thông thường mà không cần làm giảm hàm lượng oxybutynin. Ngoài ra, khi sử dụng chế phẩm ngoài da chứa steroid lên da thì có thể quan sát thấy chúng ăn mòn da nhưng khi sử dụng miếng đắp theo sáng chế thì không quan sát thấy sự ăn mòn da.

Mô tả chi tiết sáng chế

[0011] Thuật ngữ "sự kích ứng da" trong bản mô tả này nghĩa là sự kích ứng da xảy ra ở vị trí sử dụng, nếu miếng đắp chứa oxybutynin hoặc muối được lý dụng của nó được dùng trên da, và bao gồm triệu chứng về da cụ thể như ngứa, ban đỏ, phát ban, đau, chàm và viêm da. Về vấn đề này, có hoặc không có sự kích ứng da có thể được đánh giá dựa trên các điểm được chấm tương ứng với mức độ nghiêm trọng của ban đỏ và chứng phù làm các tiêu chí.

[0012] Thuật ngữ "sự ăn mòn da" trong bản mô tả này nghĩa là triệu chứng mà trong đó nếu steroid được dùng trên da thì biểu bì ở vị trí sử dụng trở nên mỏng

hơn so với biểu bì thông thường (độ dày của biểu bì ở trạng thái không bị ảnh hưởng bởi steroid). Ví dụ, có hay không có sự ăn mòn da có thể được đánh giá bằng tiêu chí liệu rằng có hay không độ dày của biểu bì sau khi sử dụng miếng đắp trên da là 50% hoặc ít hơn khi so sánh với độ dày của biểu bì thông thường.

[0013] Miếng đắp theo phương án ưu tiên của sáng chế là miếng đắp bao gồm lớp nền, và lớp dính trên lớp nền, trong đó lớp dính chứa ít nhất một loại thuốc được chọn từ nhóm bao gồm oxybutynin và muối dược dụng của nó, lớp lót dính nhạy áp, và diflucortolon valerat.

[0014] Lớp nền là lớp mà đỡ toàn bộ lớp dính. Không có giới hạn cụ thể về vật liệu của lớp nền miễn là trong phạm vi nó thường được sử dụng cho miếng đắp. Các ví dụ về vật liệu của lớp nền bao gồm các polyolefin như polyetylen, polypropylen, và polybutadien; các polyester như poly(etylen terephtalat), poly(butylen terephtalat) và poly(etylen naphtalat); và các nhựa tổng hợp như copolyme etylen/vinyl axetat, copolyme vinyl axetat/vinyl clorua, poly(vinyl clorua), polyamit, ni lông, các dẫn xuất xenluloza và polyuretan. Dạng của lớp nền có thể là màng, tấm, phần thân xấp dạng tấm, phần thân bột dạng tấm, vải dệt, vải dệt kim, vải không dệt, hoặc tấm cán mỏng của chúng. Do vải dệt kim là vượt trội về tính co giãn nên nó là tốt hơn từ quan điểm về sự cố định vào da.

[0015] Lớp dính chứa ít nhất một loại thuốc được chọn từ nhóm bao gồm oxybutynin và muối dược dụng của nó, lớp lót dính nhạy áp, và diflucortolon valerat.

[0016] Thuốc có thể là oxybutynin, các muối dược dụng của oxybutynin, hoặc hỗn hợp của chúng. Oxybutynin còn được gọi là 4-(diethylamino)-2-butyryl α -phenyl- γ -cyclohexanglycolat. Oxybutynin làm giãn cơ trơn bàng quang bằng sự kìm hãm cạnh tranh các thụ thể muscarin, nhờ đó làm giảm nhẹ các triệu chứng của bàng quang tăng hoạt, như tiểu gấp, hoặc đái rắt.

[0017] Muối dược dụng của oxybutynin có thể là muối axit vô cơ, hoặc muối

axit hữu cơ. Các ví dụ về axit vô cơ tạo thành muối axit vô cơ của oxybutynin bao gồm axit clohydric, axit bromhydric, axit silixic, và axit phosphoric. Các ví dụ về axit hữu cơ tạo thành muối axit hữu cơ của oxybutynin bao gồm axit axetic, axit xitric, axit fumaric và axit maleic. Trong số chúng, oxybutynin hydroclorua, hoặc oxybutynin axetat được ưu tiên.

[0018] Hàm lượng của oxybutynin hoặc muối được dụng của nó có thể là lượng mà có thể đảm bảo nồng độ hoạt tính trong máu của oxybutynin. Hàm lượng của oxybutynin hoặc muối được dụng của nó là khối lượng của oxybutynin và tính theo tổng khối lượng của lớp dính, ví dụ tốt hơn là từ 4 đến 50% khối lượng, tốt hơn nữa là từ 6 đến 30% khối lượng, và còn tốt hơn nữa là từ 9 đến 14% khối lượng. Nếu hàm lượng của oxybutynin là 4% khối lượng hoặc nhiều hơn thì lượng oxybutynin có thể trở nên đủ để tạo ra hiệu quả dược lý của oxybutynin một cách đáng tin cậy. Nếu hàm lượng của oxybutynin là 50% khối lượng hoặc ít hơn thì sự kích ứng da do oxybutynin hầu như không xảy ra. Nếu khối lượng của oxybutynin hoặc muối được dụng của nó được làm giảm thành khối lượng của oxybutynin thì nó có thể được tính trên cơ sở trọng lượng phân tử.

[0019] Không có giới hạn cụ thể về lớp lót dính nhạy áp miễn là trong phạm vi nó thường được dùng cho miếng đắp, và các ví dụ về lớp này bao gồm lớp lót cao su dính nhạy áp, lớp lót acrylic dính nhạy áp, và lớp lót silicon dính nhạy áp. Lớp lót dính nhạy áp tốt hơn là lớp lót cao su dính nhạy áp, hoặc lớp lót acrylic dính nhạy áp.

[0020] Lớp lót cao su dính nhạy áp có thể là polyme chủ yếu bao gồm cao su tự nhiên hoặc tổng hợp, và các ví dụ về lớp này bao gồm polyisopren, polyisobutylen, polybutadien, copolyme khối styren/isopren/styren (copolyme khối SIS), copolyme khối styren/butadien/styren, cao su styren/butadien, và cao su styren/isopren.

[0021] Các ví dụ về lớp lót acrylic dính nhạy áp bao gồm polyme của alkyl (met)acrylat, và copolyme của alkyl (met)acrylat và comonome. Theo đó, alkyl (met)acrylat là alkyl acrylat, hoặc alkyl metacrylat. Các ví dụ về alkyl (met)acrylat bao gồm butyl (met)acrylat, isobutyl (met)acrylat, hexyl (met)acrylat, octyl (met)acrylat, 2-ethylhexyl (met)acrylat và dexyl (met)acrylat. Các alkyl (met)acrylat có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại. Các ví dụ về comonome bao gồm hydroxyalkyl (met)acrylat, etylen, propylen, styren, vinyl axetat, N-vinylpyrrolidon, và axit (met)acrylic amit. Các comonome này có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại. Các ví dụ cụ thể về lớp lót acrylic dính nhạy áp bao gồm các copolyme chứa ít nhất hai loại được chọn từ butyl acrylat, 2-ethylhexyl acrylat, vinyl axetat, axit metacrylic, hydroxyetyl acrylat, glycidyl metacrylat, metoxyetyl acrylat, và axit acrylic; và cụ thể hơn là DURO-TAK 87-2097, 87-2194, 87-2196, 87-2287, 87-2516 và 87-2852 (các nhãn hiệu, Henkel AG & Co.), cũng như NISSETSU KP-77 và AS-370 (các nhãn hiệu, Nippon Carbide Industries Co., Inc.).

[0022] Các ví dụ về lớp lót silicon dính nhạy áp bao gồm polysiloxan hữu cơ, như dimethylpolysiloxan, và các sản phẩm phản ứng ngưng tụ của dimethylpolysiloxan và nhựa silicat. Các ví dụ cụ thể về lớp lót silicon dính nhạy áp bao gồm BIO-PSA X7-4201, BIO-PSA Q7-4501, 360Medical fluid 1000CS, và MDX 4-4210 (các nhãn hiệu, Dow Corning Corp.).

[0023] Hàm lượng của lớp lót dính nhạy áp tốt hơn là từ 5 đến 90% khối lượng, tính theo tổng khối lượng của lớp dính, ví dụ tốt hơn là từ 10 đến 50% khối lượng, và còn tốt hơn nữa là từ 10 đến 30% khối lượng.

[0024] Diflucortolon valerat còn được gọi là $6\alpha,9\text{-difloro-}11\beta\text{-hydroxy-}21\text{-valeryloxy-}16\alpha\text{-metyl-}1,4\text{-pregnadien-}3,20\text{-dion}$. Diflucortolon valerat là một loại steroid có tác dụng hoocmon tổng hợp vỏ tuyến thượng thận- thận, và có tác dụng kháng viêm tương tự các steroid khác. Theo hướng dẫn thử nghiệm lâm sàng viêm da dị ứng của Nhật Bản năm 2016,

diflucortolon valerat thuộc nhóm II (rất mạnh) ngoài 5 chỉ số phân loại của steroid.

[0025] Hàm lượng của diflucortolon valerat tốt hơn là từ 0,0007 đến 0,05% khối lượng tính theo tổng khối lượng của lớp dính, tốt hơn nữa là từ 0,0009 đến 0,03% khối lượng, và còn tốt hơn nữa là từ 0,001 đến 0,01% khối lượng. Nếu hàm lượng của diflucortolon valerat là 0,0007% khối lượng hoặc nhiều hơn thì nó có xu hướng trở nên dễ dàng hơn để làm giảm nhẹ sự kích ứng da do oxybutynin. Nếu hàm lượng của diflucortolon valerat là 0,05% khối lượng hoặc ít hơn thì sự ăn mòn da ở vị trí sử dụng khó có khả năng xảy ra.

[0026] Tỷ lệ khối lượng của oxybutynin so với diflucortolon valerat chứa trong lớp dính có thể là từ 150:1 đến 25000:1, tốt hơn là từ 180:1 đến 20000:1, còn tốt hơn nữa là từ 300:1 đến 140000:9 (tức là 15555:1), và còn tốt hơn nữa là từ 900:1 đến 14000:1. Nếu lớp dính chứa muối dược dụng của oxybutynin làm thuốc thì khối lượng của muối dược dụng của oxybutynin được làm giảm bằng cách tích khối lượng của oxybutynin. Nếu tỷ lệ khối lượng của oxybutynin so với diflucortolon valerat là không lớn hơn 25000:1 (tức là, khối lượng của oxybutynin là không lớn hơn 25000 lần khối lượng của diflucortolon valerat) thì sự kích ứng da do oxybutynin có thể được làm giảm một cách hiệu quả hơn.

[0027] Lớp dính có thể chứa thêm thành phần khác (như chất dính, chất làm dẻo, chất độn, chất làm ổn định, chất thúc đẩy sự thâm nhập của thuốc, dầu thơm, và chất tạo màu).

[0028] Các ví dụ về chất dính bao gồm nhựa tecpinen, nhựa tecpinen phenol, este nhựa thông, este nhựa thông được hydro hóa, nhựa hydrocacbon vòng no bão hòa và nhựa dầu mỏ. Nhựa tecpinen tốt hơn là nhựa tecpinen được hydro hóa. Các ví dụ về nhựa tecpinen bao gồm nhựa α -pinen, nhựa β -pinen, nhựa tecpinen thơm được cải biến, và nhựa tecpinen phenol.

[0029] Các ví dụ về chất làm dẻo bao gồm dầu parafin (như parafin lỏng),

squalan, squalen, dầu thực vật (như dầu oliu, dầu hoa trà, dầu thầu dầu, dầu gỗ thông, dầu lạc, dầu bạc hà lục, dầu khuynh diệp, dầu jojoba, dầu long não trắng, dầu cây hương dương, và dầu cam), các chất béo và dầu (như dibutyl phtalat, và dioctyl phtalat), và cao su lỏng (như polybuten lỏng, và cao su isopren lỏng).

[0030] Các ví dụ về chất độn bao gồm bột của hợp chất kim loại (như nhôm oxit, nhôm hydroxit, kẽm oxit, titan oxit và canxi cacbonat), gốm (như bột tancơ, đất sét, cao lanh, silic oxit, hydroxyapatit, nhôm silicat tổng hợp và magie aluminometasilicat), hoặc hợp chất hữu cơ (như bột xenluloza và stearat), và nhựa dạng sợi ngắn chứa chất nêu trên.

[0031] Đối với chất thúc đẩy sự thâm nhập, bất kỳ hợp chất nào cho đến nay được biết là có tác dụng thúc đẩy sự thâm nhập vào da có thể được sử dụng. Các ví dụ về chất thúc đẩy sự thâm nhập bao gồm các axit hữu cơ và các muối của chúng (như các axit carboxylic béo có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon (sau đây còn được gọi là "các axit béo") và các muối của chúng, cũng như axit xinnamic và các muối của chúng), este của axit hữu cơ (như este của axit béo và este của axit xinnamic), amit của axit hữu cơ (như amit của axit béo), rượu béo, rượu polyhydric, ete (như ete béo và ete polyoxyetylen alkyl). Các chất thúc đẩy sự hấp phụ này có thể có liên kết không no, và có thể có cấu trúc hóa học mạch vòng, thẳng hoặc nhánh. Chất thúc đẩy sự thâm nhập cũng có thể là hợp chất monotecpinen, hợp chất sesquitecpinen, hoặc dầu thực vật (như dầu oliu). Các chất thúc đẩy sự thâm nhập có thể được sử dụng riêng lẻ, hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại chất này.

[0032] Các ví dụ về axit hữu cơ bao gồm axit (mono, di hoặc tri) carboxylic béo (như axit axetic, axit propionic, axit xitric (bao gồm axit xitric khan), axit isobutyric, axit caproic, axit caprylic, các axit béo, axit lactic, axit maleic, axit pyruvic, axit oxalic, axit succinic và axit tataric), các axit carboxylic thơm (như axit phtalic, axit salixylic, axit benzoic và axit axetylsalixylic), axit xinnamic, các axit alkansulfonic (như axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit

propansulfonic và axit butansulfonic), các dẫn xuất axit alkylsulfonic (như polyoxyetylen alkyl ete của axit sulfonic, axit N-2-hydroxyethylpiperazin-N'-2-etansulfonic), các dẫn xuất axit cholic (như axit dehydrocholic). Các axit hữu cơ này có thể là các muối kim loại kiềm như các muối natri. Trong số chúng, các axit carboxylic béo, các axit carboxylic thơm, hoặc các muối của chúng là tốt hơn, và axit axetic, natri axetat, hoặc axit xitric là tốt hơn nữa.

[0033] Các ví dụ về axit béo bao gồm axit lauric, axit myristic, axit panmitic, axit stearic, axit isostearic, axit oleic, axit linoleic và axit linolenic.

[0034] Các ví dụ về este của axit hữu cơ bao gồm etyl axetat, propyl axetat, xetyl lactat, lauryl lactat, metyl salixylat, etylen glycol salixylat, metyl xinnamat và các este của axit béo. Các ví dụ về este của axit béo bao gồm metyl laurat, hexyl laurat, isopropyl myristat, myristyl myristat, octyldodexyl myristat và xetyl panmitat. Este của axit béo cũng có thể là este của axit béo glyxerol, este của axit béo propylen glycol, este của axit béo sorbitan, este của axit béo polyetylen glycol sorbitan, este của axit béo polyetylen glycol, este của axit béo sucroza, hoặc dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen. Các ví dụ cụ thể về este của axit béo bao gồm glyxerol monocaprylat, glyxerol monocaprat, glyxerol monolaurat, glyxerol monooleat, sorbitan monolaurat, sucroza monolaurat, Polysorbate 20 (nhãn hiệu), propylen glycol monolaurat, polyetylen glycol monolaurat, polyetylen glycol monostearat, Span 20, Span 40, Span 60, Span 80, Span 120 (các nhãn hiệu), Tween 20, Tween 21, Tween 40, Tween 60, Tween 80 (các nhãn hiệu) và NIKKOL HCO-60 (nhãn hiệu).

[0035] Các ví dụ về amit của axit hữu cơ bao gồm các amit của axit béo (như lauric axit dietanolamit), hexahydro-1-dodexyl-2H-azepin-2-on (còn được gọi là Azone) và các dẫn xuất của nó, và pyrothiodecan.

[0036] Rượu béo là rượu béo có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về

ruợu béo bao gồm ruợu lauryl, ruợu myristyl, ruợu oleyl, ruợu isostearyl và ruợu xetyl. Các ví dụ về ruợu polyhydric bao gồm propylen glycol.

[0037] Các ví dụ về polyoxyetylen alkyl ete bao gồm polyoxyetylen lauryl ete.

[0038] Các ví dụ về hợp chất monotecpinen bao gồm geraniol, thymol, eugenol, terpineol, l-mentol, borneol, d-limonen, isoeugenol, isoborneol, nerol, và dl-camphor.

[0039] Tốt hơn nữa là ruợu oleyl, ruợu lauryl, ruợu isostearyl, axit lauric dietanolamit, glyxerol monocaprylat, glyxerol monocaprat, glyxerol monooleat, sorbitan monolaurat, propylen glycol monolaurat, polyoxyetylen lauryl ete, hoặc pyrothiodecan. Các axit béo là tốt hơn và axit oleic là tốt hơn nữa.

[0040] Lớp dính có thể được bố trí lớp lót tháo rời ở phía mà đối diện với lớp nền và tiếp xúc với da. Lớp lót tháo rời là lớp lót được tháo ra khi sử dụng miếng đắp, và không bị giới hạn cụ thể miễn là trong phạm vi nó thường được sử dụng cho miếng đắp. Các ví dụ về vật liệu dùng cho lớp lót tháo rời bao gồm polyeste (như poly(etylen terephthalat) (PET)), polyolefin (như polypropylen và polyetylen), các hợp chất xenluloza (như giấy). Lớp lót tháo rời có thể ở dạng tấm bao gồm tấm cán mỏng các vật liệu nêu trên. Tốt hơn là bề mặt của lớp lót tháo rời được xử lý tháo rời bằng silicon, polyolefin flo hóa, hoặc tương tự.

[0041] Miếng đắp theo phương án của sáng chế có thể được sản xuất, ví dụ bằng phương pháp sau đây.

1) Các thành phần của lớp dính được cân, sau đó, tiến hành làm nóng và thêm dung môi nếu cần, và hỗn hợp này được trộn để làm đồng đều.

2) Chế phẩm dính thu được được dùng cho bề mặt tháo rời của lớp lót tháo rời với độ dày không đổi, và, nếu cần, được làm khô để loại bỏ thành phần dung môi để tạo thành lớp dính.

3) Lớp nền được xếp lớp trên lớp dính.

4) Tấm cán mỏng được cắt theo hình dạng định trước (ví dụ, hình chữ nhật có chiều rộng là từ 3cm đến 14cm, và chiều dài từ 7cm đến 20cm, hoặc hình tròn có đường kính từ 1cm đến 10cm).

Ví dụ thực hiện sáng chế

[0042] Miếng đắp theo sáng chế sẽ được mô tả chi tiết sau đây sử dụng các ví dụ và ví dụ so sánh.

[0043] Ví dụ thử nghiệm 1: Đánh giá sự kích ứng da và sự ăn mòn da

Mỗi miếng đắp ở ví dụ 1 và các ví dụ so sánh 1 đến 8 được chuẩn bị theo các mô tả trong Bảng 1 hoặc 2. Trong các Bảng 1 và 2, các giá trị số được thể hiện theo % khối lượng, trừ khi được định nghĩa khác.

HWY: chuột Slc (6 đến 7 tuần tuổi, giống cái) được mua về và được làm cho thích nghi không dưới 6 ngày. Trong thời gian thích nghi, lông trên lưng chuột được cắt cụt và cạo. Chuột trong tình trạng chung và tình trạng da tốt được chọn từ trong số tất cả các con chuột, và thực hiện việc phân nhóm để tạo ra các nhóm bao gồm các con chuột có trọng lượng cơ thể ngang bằng nhau. Bất kỳ một trong các miếng đắp và miếng đắp ở ví dụ so sánh 1 làm đối chứng được dùng cho mỗi nhóm chuột. Cụ thể là, vào ngày sử dụng, vị trí sử dụng (khoảng 1,5cm × 1,5cm) được định trước trên da lưng chuột (vùng được cạo lông) và bốn góc của nó được đánh dấu. Các miếng đắp thu được nêu trên được dùng tương ứng ở các vị trí sử dụng đã đánh dấu. Sau khi sử dụng, dính băng dính dạng lưới để che vị trí sử dụng, mà được che thêm bằng băng vải thô, và được cố định bằng băng dính đàn hồi. Băng vải thô, băng dính và miếng đắp được bóc ra sau 24 giờ sử dụng, và tính nghiêm trọng của sự kích ứng da được đánh giá theo chuột ở mỗi nhóm. Sau khi đánh giá tính nghiêm trọng của sự kích ứng da, da ở vị trí sử dụng được cắt ra để chuẩn bị mẫu da cắt, và tính

nghiêm trọng của sự ăn mòn da được đánh giá.

[0044] Sự đánh giá sự kích ứng da được thực hiện dựa trên các tiêu chí về tính nghiêm trọng theo tài liệu của Draize và cộng sự (tài liệu tham khảo: Draize JH, et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1944: 82: 377-390) 0,5 giờ sau khi loại bỏ miếng đắp. Cụ thể là, bằng cách quan sát da ở vị trí sử dụng sau 0,5 giờ từ lúc bóc, các điểm được chấm theo (1) sự tạo thành ban đỏ và vảy, và (2) sự tạo thành phù nề theo các tiêu chí sau đây, và giá trị trung bình được tính cho mỗi nhóm. Sau đó, giá trị tương ứng của điểm trung bình ở ví dụ theo điểm trung bình của ví dụ so sánh tương ứng được tính.

Các tiêu chí về tính nghiêm trọng theo tài liệu của Draize và cộng sự

(1) Sự tạo thành ban đỏ và vảy

0: Không có ban đỏ

1: Ban đỏ rất nhẹ (có thể nhận thấy rõ)

2: Ban đỏ rõ rệt

3: Ban đỏ từ mức trung bình cho đến nghiêm trọng

4: Ban đỏ nghiêm trọng (tấy đỏ màu củ cải đường) đến sự tạo thành vảy nhẹ (tổn thương sâu)

(2) Sự tạo thành phù nề

0: Không phù nề

1: Phù nề rất nhẹ (có thể nhận thấy rõ)

2: Phù nề nhẹ (các rìa của vùng phù nề được xác định rõ bằng sự phù lên rõ rệt)

3: Phù nề mức trung bình (phù lên khoảng chừng 1mm)

4: Phù nề nghiêm trọng (phù hơn 1mm và lan ra ngoài vùng tiếp xúc)

[0045] Sự đánh giá về sự ăn mòn da được thực hiện ở chuột (2 động vật mỗi nhóm) phải trải qua sự đánh giá về sự kích ứng da. Toàn bộ máu được gom từ động mạch chủ ở bụng của mỗi động vật được gây mê bằng cách cho hít isofluran. Sau khi thu gom máu, khu vực biểu bì của da bao gồm mỗi vị trí sử

dụng được lấy làm mẫu, và khu vực biểu bì thu được được cố định bằng dung dịch formalin 10%. Phần trung tâm của vị trí sử dụng của khu vực biểu bì sau khi cố định được cắt ra, được nhúng trong parafin, và nhuộm hematoxylin và eosin (nhuộm HE), và mẫu thu được được quan sát bằng kính hiển vi (nhãn hiệu: BX50, do Olympus Corporation sản xuất). Hình ảnh của mẫu được chụp bằng kính hiển vi được phân tích sử dụng phần mềm phân tích hình ảnh (nhãn hiệu: WinROOF ver. 7.3, do Mitani Corporation sản xuất), và độ dày của biểu bì được đo. Đối với mỗi khu vực biểu bì, độ dày của biểu bì được đo ở năm vị trí, và giá trị trung bình được tính. Trong trường hợp mà độ dày của biểu bì ở vị trí sử dụng vượt quá 50% độ dày của biểu bì ở vị trí không sử dụng (da thường) thì nó được đánh giá là "A", và trong trường hợp mà độ dày của biểu bì ở vị trí sử dụng là 50% hoặc nhỏ hơn thì nó được đánh giá là "B".

[0046]

Bảng 1

	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ 1	Ví dụ so sánh 2	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 4	Ví dụ so sánh 5
Oxybutynin hydroclorua	15	15	15	15	15	15
Copolyme khối SIS	17,2	17,17	17,17	17,17	17,17	17,17
Copolyme este của axit acrylic	1,9	1,91	1,91	1,91	1,91	1,91
Nhựa hydrocarbon vòng béo bão hòa	40,1	40,06	40,06	40,06	40,06	40,06
Parafin lỏng	14,3	14,31	14,31	14,31	14,31	14,31
Natri axetat	9	9	9	9	9	9
Diethylcortolon valerat	-	0,05	-	-	-	-
Clobetasol propionat	-	-	0,05	-	-	-
Amcinonide	-	-	-	0,05	-	-
Mometason furancarboxylat	-	-	-	-	0,05	-
Floxinonit	-	-	-	-	-	0,05
Các thành phần khác	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Sự kích ứng da	1	0	0	0	0	0
Sự ăn mòn da	A	A	B	B	B	B

Bảng 2

	Ví dụ so sánh 6	Ví dụ so sánh 7	Ví dụ so sánh 8
Oxybutynin hydroclorua	15	15	15
Copolyme khối SIS	17,17	17,17	17,17
Copolyme este của axit acrylic	1,91	1,91	1,91
Nhựa hydrocarbon vòng béo bão hòa	40,06	40,06	40,06
Parafin lỏng	14,31	14,31	14,31
Natri axetat	9	9	9
Dexametason propionat	0,05	-	-
Beclometason propionat	-	0,05	-
Fluocinolon axetonit	-	-	0,05
Các thành phần khác	2,5	2,5	2,5
Sự kích ứng da	0	1	0
Sự ăn mòn da	B	A	B

[0047] Tính nghiêm trọng của sự kích ứng da theo bất kỳ một trong ví dụ 1 và các ví dụ so sánh từ 2 đến 8 là giá trị tương ứng theo điểm trung bình ở ví dụ so sánh 1. Trong số các miếng đắp chứa diflucortolon valerat, clobetasol propionat, amxinonit, mometason furancarboxylat, floxinonit, dexametason propionat, beclometason propionat, hoặc floxinolon axetonit thì chỉ miếng đắp chứa diflucortolon valerat (ví dụ 1) làm giảm nhẹ sự kích ứng da do oxybutynin hydroclorua, và không gây ra sự ăn mòn da.

[0048] Ở Nhật Bản, theo hướng dẫn thử nghiệm lâm sàng viêm da dị ứng tại Nhật Bản năm 2016, steroid để dùng bên ngoài được phân loại thành năm bậc (bậc I: mạnh nhất, bậc II: rất mạnh, bậc III: mạnh, bậc IV: nhẹ và bậc V: yếu) dựa trên tác dụng kháng viêm và tác dụng co mạch của chúng. Liên quan đến các bảng 1 và 2, miếng đắp ở ví dụ 1 chứa diflucortolon valerat (bậc II) làm giảm nhẹ sự kích ứng da do oxybutynin, và không gây ra sự ăn mòn da. Ngược lại, các miếng đắp ở các ví dụ so sánh từ 3 đến 5 chứa amxinonit (bậc II), mometason furancarboxylat (bậc II), hoặc floxinonit (bậc II) gây ra sự ăn mòn da, mặc dù chúng có thể làm giảm nhẹ sự kích ứng da do oxybutynin.

[0049] Ví dụ thử nghiệm 2: Nồng độ của diflucortolon valerat

Mỗi miếng đắp ở các ví dụ từ 1 đến 5 và các ví dụ so sánh 9 và 10 được chuẩn bị theo các mô tả trong Bảng 3. Trong Bảng 3, các giá trị số được thể hiện theo % khối lượng, trừ khi được định nghĩa khác.

HWY: các con chuột Slc (6 đến 7 tuần tuổi, giống cái) được mua về và được làm cho thích nghi không dưới 6 ngày. Trong thời gian thích nghi, lông trên lưng chuột được cắt cụt và cạo. Chuột trong tình trạng chung và tình trạng da tốt được chọn từ trong số tất cả các con chuột, và thực hiện việc phân nhóm để tạo ra các nhóm bao gồm các con chuột có trọng lượng cơ thể ngang bằng nhau. Bất kỳ một trong các miếng đắp và miếng đắp ở ví dụ so sánh 1 làm đối chứng được dùng cho mỗi nhóm chuột. Cụ thể hơn, miếng đắp thu được được sử dụng trên lưng của chuột trong 24 giờ, và sau đó miếng đắp được tháo bỏ. Sau đó, mức độ nghiêm trọng của sự kích ứng da và sự ăn mòn da trong mỗi nhóm chuột được đánh giá theo cách thức như trong ví dụ thử nghiệm 1. Tính nghiêm trọng của sự kích ứng da theo bất kỳ một trong các ví dụ từ 1 đến 5 và các ví dụ so sánh 9 và 10 là các giá trị tương ứng theo điểm trung bình ở ví dụ so sánh 1.

[0050]

Bảng 3

	Ví dụ so sánh 9	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3
Oxybutynin hydroclorua	15	15	15	15
Copolyme khối SIS	17,2	17,17	17,18	17,18
Copolyme este của axit acrylic	1,9	1,91	1,91	1,91
Nhựa hydrocarbon vòng béo bão hòa	40	40,06	40,08	40,085
Parafin lỏng	14,3	14,31	14,32	14,32
Natri axetat	9	9	9	9
Diflucortolon valerat	0,1	0,05	0,01	0,005
Các thành phần khác	2,5	2,5	2,5	2,5
Sự kích ứng da	0	0	0	0
Sự ăn mòn da	B	A	A	A
	Ví dụ 4	Ví dụ 5	Ví dụ so sánh 10	
Oxybutynin hydroclorua	15	15	15	
Copolyme khối SIS	17,18	17,18	17,18	
Copolyme este của axit acrylic	1,91	1,91	1,91	
Nhựa hydrocarbon vòng béo bão hòa	40,0891	40,0893	40,0895	
Parafin lỏng	14,32	14,32	14,32	
Natri axetat	9	9	9	
Diflucortolon valerat	0,0009	0,0007	0,0005	
Các thành phần khác	2,5	2,5	2,5	
Sự kích ứng da	0	0,4	0,8	
Sự ăn mòn da	A	A	A	

[0051] Ví dụ thử nghiệm 3: Mức độ thẩm thấu qua da của oxybutynin

Khoảng thời gian của lượng oxybutynin thẩm thấu qua da được đo sử dụng chuột không có lông (7 tuần tuổi, giống đực) với các miếng đắp ở các ví dụ 1 và 6 và ví dụ so sánh 1. Trên vùng da của chuột không lông được cắt, 3 miếng của mỗi loại miếng đắp được dính vào. Da được định trước theo tế bào loại chuyển dịch theo chiều dọc, mà sau đó được nạp dung dịch muối sinh lý, và được kết nối với bơm cuộn và bộ thu hồi phân cắt bằng ống. Tiếp theo, pha tuần hoàn của tế bào được nối với bể tuần hoàn theo nhiệt độ được định trước ở nhiệt độ 32°C bằng ống, và chất lỏng nhận được gom 4 giờ một lần cùng với

khuấy sử dụng máy khuấy từ. Thử nghiệm được lặp lại 6 lần đối với mỗi miếng đắp. Các kết quả của lượng thẩm thấu lũy tích trung bình qua da của oxybutynin đối với các miếng đắp tương ứng được thể hiện trong Bảng 4.

[0052]

Bảng 4

	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ 1	Ví dụ 6
Oxybutynin hydroclorua	15	15	15
Copolymer khối SIS	17,2	17,17	17,18
Copolymer este của axit acrylic	1,9	1,91	1,91
Nhựa hydrocarbon vòng béo bão hòa	40,1	40,06	40,089
Parafin lỏng	14,3	14,31	14,32
Natri axetat	9	9	9
Diffucortolon valerat	0	0,05	0,001
Các thành phần khác	2,5	2,5	2,5
Lượng thẩm thấu lũy tích trung bình qua da [μg/cm ² /24 giờ]	464,2	475,7	463,9

[0053] Lượng thẩm thấu lũy tích trung bình qua da của oxybutynin từ sự liên kết này lên đến 24 giờ sau đó được đo và giá trị trung bình của hai động vật được tính. Trong số các miếng đắp ở các ví dụ 1, 6 và ví dụ so sánh 1, không có sự khác biệt đáng kể trong lượng thẩm thấu lũy tích trung bình qua da của oxybutynin trong 24 giờ từ sự sử dụng. Vì vậy, kết quả này cho thấy rằng sự kích ứng da không được làm giảm nhẹ do sự giảm lượng thẩm thấu qua da của oxybutynin.

[0054] Ví dụ thử nghiệm 4: Tính ổn định của diflucortolon valerat

Miếng đắp ở ví dụ 3 được bảo quản ở nhiệt độ 40°C trong 1 tháng, hoặc 6 tháng theo phần mô tả của Dược điển thư Nhật Bản, và sau đó lượng diflucortolon valerat có trong lớp dính được đo bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao. Lượng tương ứng của diflucortolon valerat trong các miếng đắp sau khi bảo quản dưới các điều kiện tương ứng theo lượng diflucortolon valerat trong miếng đắp vào lúc chuẩn bị (giá trị ban đầu) được tính, và được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5

Các điều kiện bảo quản	Ví dụ 3
Giá trị ban đầu	100
40°C trong 1 tháng	104,1
40°C trong 6 tháng	101,8

[0055] Ví dụ thử nghiệm 5: Đánh giá sự kích ứng da và sự ăn mòn da

Theo cùng cách thứ như trong ví dụ thử nghiệm 1, mỗi trong số các miếng đắp ở ví dụ 7 và các ví dụ so sánh từ 11 đến 13 được chuẩn bị, và sự kích ứng da và sự ăn mòn da của chúng được đánh giá. Trong Bảng 6, các giá trị số được thể hiện theo % khối lượng, trừ khi được định nghĩa khác.

Bảng 6

	Ví dụ 7	Ví dụ so sánh 11	Ví dụ so sánh 12	Ví dụ so sánh 13
Oxybutynin hydroclorua	15	15	15	15
Copolymer khối SIS	17,18	17,18	17,18	17,18
Copolymer este của axit acrylic	1,91	1,91	1,91	1,91
Nhựa hydrocarbon vòng béo bão hòa	40,07	40,07	40,07	40,07
Parafin lỏng	14,32	14,32	14,32	14,32
Natri axetat	9	9	9	9
Diflucortolon valerat	0,02	-	-	-
Amxinonit	-	0,02	-	-
Mometason furancarboxylat	-	-	0,02	-
Floxinonit	-	-	-	0,02
Các thành phần khác	2,5	2,5	2,5	2,5
Sự kích ứng da	0	0	0	0
Sự ăn mòn da	A	B	B	B

[0056] Tính nghiêm trọng của sự kích ứng da theo bất kỳ một trong ví dụ 7 và các ví dụ so sánh 11 đến 13 là các giá trị tương ứng theo điểm trung bình ở ví dụ so sánh 1. Miếng đắp ở ví dụ 7 không chỉ làm giảm nhẹ sự kích ứng da do oxybutynin hydroclorua mà còn không gây ra sự ăn mòn da.

[0057] Ví dụ thử nghiệm 6: Đánh giá sự kích ứng da

Các miếng đắp ở ví dụ so sánh 14, và các ví dụ 8 và 9 được chuẩn bị theo các phần mô tả trong Bảng 7, và sự kích ứng da được đánh giá theo cùng cách thức như trong ví dụ thử nghiệm 1. Trong Bảng 7, các giá trị số được thể hiện theo % khối lượng, trừ khi được định nghĩa khác. Tính nghiêm trọng của sự kích ứng da ở ví dụ 8 hoặc 9 là giá trị tương ứng theo điểm trung bình ở ví dụ so sánh 14.

Bảng 7

	Ví dụ so sánh 14	Ví dụ 8	Ví dụ 9
Oxybutynin hydroclorua	11,25	11,25	11,25
Copolyme khối SIS	11,41	11,41	11,40
Polyisobutylen	4,89	4,89	4,89
Copolyme este của axit acrylic	4,08	4,08	4,08
Nhựa hydrocarbon vòng béo bão hòa	42,79	42,785	42,76
Parafin lỏng	15,28	15,28	15,27
Natri axetat	5,3	5,3	5,3
Diflucortolon valerat	0	0,005	0,05
Các thành phần khác	5	5	5
Sự kích ứng da	1	0	0

[0058] Ví dụ thử nghiệm 7: Đánh giá sự kích ứng da (sử dụng liên tục)

Các miếng đắp ở ví dụ so sánh 15 và ví dụ 10 được chuẩn bị theo các phần mô tả trong Bảng 8. Trong Bảng 8, các giá trị số được thể hiện theo % khối lượng, trừ khi được định nghĩa khác. Sự kích ứng da được đánh giá khi bắt kỳ một trong các miếng đắp ở các ví dụ 3, 8 và 10, và các ví dụ so sánh 1, 14, và 15 được sử dụng liên tục hai lần. Cụ thể là, vị trí sử dụng (khoảng 1,5cm × 1,5cm) được định trước trên da lưng chuột (vùng được cạo lông) và bốn góc của nó được đánh dấu. Các con chuột được chia thành nhóm được sử dụng miếng đắp theo ví dụ so sánh, và nhóm được sử dụng miếng đắp theo ví dụ, sao cho số lượng chuột ở mỗi nhóm là từ 6 đến 8 con. Các miếng đắp thu được nêu trên được dùng tương ứng trên các vị trí sử dụng đã đánh dấu (lần sử dụng đầu tiên). Sau khi sử dụng, dính băng dính dạng lưới để che vị trí sử dụng, mà được che thêm bằng băng vải thô sau đó được cố định bằng băng dính đàn hồi. Băng vải thô, băng dính và miếng đắp được tháo bỏ 24 giờ sau khi sử dụng. Miếng

đắp thứ hai được sử dụng ở cùng vị trí 0,5 giờ sau khi bóc (sử dụng lần hai). Giữ miếng đắp thứ hai ở vị trí sử dụng trong 24 giờ, sau khi nó được bóc ra, và sau đó thêm 0,5 giờ thì đánh giá sự kích ứng da theo cùng cách thức như trong ví dụ thử nghiệm 1.

Bảng 8

	Ví dụ so sánh 15	Ví dụ 10
Oxybutynin hydroclorua	10	10
Copolyme khối SIS	11,59	11,59
Polyisobutylen	4,97	4,97
Copolyme este của axit acrylic	4,14	4,14
Nhựa hydrocarbon vòng béo bão hòa	43,47	43,465
Parafin lỏng	15,53	15,53
Natri axetat	5,3	5,3
Diffucortolon valerat	0	0,005
Các thành phần khác	5	5

[0059] Các kết quả được thể hiện trong Bảng 9. Các mức độ nghiêm trọng của sự kích ứng da ở các ví dụ 3, 8 và 10 là các giá trị tương ứng mà tương ứng theo các điểm trung bình ở các ví dụ so sánh 1, 14 và 15. Các mức độ nghiêm trọng của sự kích ứng da của các miếng đắp ở các ví dụ là thấp hơn so với các mức độ nghiêm trọng của sự kích ứng da của các miếng đắp ở các ví dụ so sánh.

Bảng 9

	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ 3	Ví dụ so sánh 14	Ví dụ 8	Ví dụ so sánh 15	Ví dụ 10
Sự kích ứng da	1	0,3	1	0	1	0

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Miếng đắp bao gồm lớp nền và lớp dính trên lớp nền, trong đó:

lớp dính chứa ít nhất một loại thuốc được chọn từ nhóm bao gồm oxybutynin và muối được dụng của nó, lớp lót dính nhạy áp và diflucortolon valerat, và

hàm lượng của diflucortolon valerat là từ 0,0007 đến 0,05% khối lượng tính theo tổng khối lượng của lớp dính.

2. Miếng đắp theo điểm 1, trong đó tỷ lệ khối lượng của oxybutynin so với diflucortolon valerat là từ 180:1 đến 20000:1.

3. Miếng đắp theo điểm 1 hoặc 2, trong đó lớp lót dính nhạy áp bao gồm ít nhất một lớp lót dính nhạy áp được chọn từ nhóm bao gồm lớp lót cao su dính nhạy áp và lớp lót acrylic dính nhạy áp.