



(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)



1-0033164

(51)⁷ A61F 13/00

(13) B

(21) 1-2016-02721

(22) 15/10/2008

(62) 1-2010-00723

(86) PCT/US2008/080029 15/10/2008

(87) WO 2009/052204 A1 23/04/2009

(30) 60/979,911 15/10/2007 US

(45) 25/09/2022 414

(43) 26/09/2016 342A

(73) ALZA CORPORATION (US)

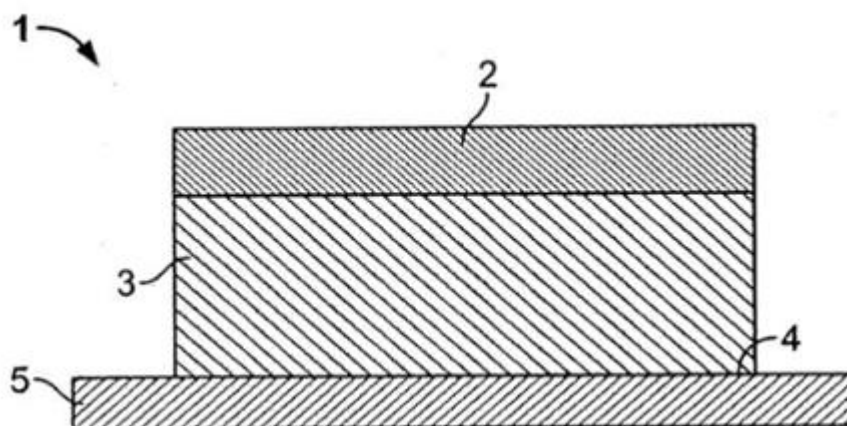
700 Eubanks, Drive Vacaville, CA 95688, US

(72) HWANG, Stephen, S. (US); GALE, Robert, M. (US).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) MIẾNG DÁN QUA DA

(57) Sáng chế đề cập đến miếng dán qua da sử dụng fentanyl có tác dụng điều trị và kit bao gồm miếng dán chứa fentanyl này. Miếng dán được sử dụng cho bệnh nhân để cung cấp opioid qua da. Miếng dán có thể được thay thế hàng ngày và trong cả khoảng thời gian kéo dài.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các miếng dán qua da để cấp các thuốc dạng opioid và các phương pháp để sử dụng thuốc opioid qua da được mô tả.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thuốc dạng opioid là đã biết và được bao gồm trong các dạng chế phẩm khác nhau. Ví dụ, fentanyl và các chất tương tự của nó như alfentanil, carfentanil, lofentanil, remifentanil, sufentanil, trefentanil và các chất tương tự, là các opioid tổng hợp mạnh thể hiện tính hữu hiệu khi điều trị cho cả người và động vật. Trong điều trị cho người, alfentanil, fentanyl, remifentanil và sufentanil được chấp thuận theo quy định để sử dụng làm các chất gây mê thông thường. Việc sử dụng qua da của fentanyl và các chất tương tự của nó để điều trị các bệnh đau cấp tính và mạn tính đã được đề xuất trong các Patent và các công bố được đăng tải (xem ví dụ, các Patent Mỹ số 4,466,953; 4,470,962; 4,588,580; 4,626,539; 5,006,342; 5,186,939; 5,310,559; 5,474,783; 5,656,286; 5,762,952; 5,948,433; 5,985,317; 5,958,446; 5,993,849; 6,024,976; 6,063,399 và 6,139,866 và các Công bố của Mỹ số 2003002682, 20050208117, 2002119187 và 20040234584). Hơn nữa, các chế phẩm chứa fentanyl, bao gồm miếng dán qua da chứa fentanyl, cũng có bán trên thị trường để làm giảm đau trong việc điều trị bệnh đau mạn tính.

Các ví dụ về cấu hình của miếng dán qua da bao gồm các miếng nguyên khối và các miếng nhiều lớp. Miếng nguyên khối là tương đối đơn giản và có thể khác biệt ở chỗ là khối chất kết dính bao gồm túi chứa thuốc được đặt phía sau. Túi chứa thuốc trong miếng dính này thường được tạo ra từ chất kết dính được dụng nhạy cảm áp suất. Trong một số trường hợp, túi chứa thuốc có thể được tạo ra từ nguyên liệu không phải chất kết dính, bề mặt tiếp xúc với da được tạo ra có một lớp mỏng làm bằng chất kết dính thích hợp. Mức độ thuốc được sử dụng từ miếng dán này có thể thay đổi trên mỗi người và khác nhau ở các vị trí trên da liên quan đến mức độ thấm hút của da đối với thuốc. Miếng dán nhiều lớp hoặc miếng dán nhiều

lớp mỏng có thể bao gồm túi chứa thuốc và chất nền hoặc túi chứa chất lỏng được gắn với một hoặc một số màng. Ví dụ, trong miếng dán nhiều lớp mỏng, màng kiểm soát tốc độ giải phóng thuốc có thể được đặt ở giữa túi chứa thuốc và lớp kết dính tiếp xúc với da. Bằng cách kiểm soát tốc độ giải phóng thuốc từ miếng dán, màng kiểm soát tốc độ giải phóng thuốc đóng vai trò làm giảm các ảnh hưởng của sự biến đổi độ thấm của da.

Ngoài các kiểu miếng dán nguyên khối và nhiều lớp, các túi chứa thuốc của các miếng dán qua da có thể có thuốc được hòa tan hoàn toàn (các miếng dán gần bão hòa, xem chẳng hạn, các Patent Mỹ số 4,704,282; 4,725,439; 4,867,982; 4,908,027; 5,004,610; 5,152,997; 5,164,190; 5,342,623; 5,344,656; 5,364,630; 5,462,745; 5,633,008 và 6,165,497) hoặc có thể chứa một lượng dư thuốc không được hòa tan đối với nồng độ bão hòa (các miếng dán chứa thuốc). Vì các miếng dán qua da cấp thuốc bằng cách khuếch tán qua da, tốc độ cấp thuốc từ miếng dán thường tuân theo định luật Fick và thường tỷ lệ với mức bão hòa thuốc trong túi chứa thuốc.

Chế phẩm fentanyl đã được sử dụng một cách rộng rãi làm miếng dán qua da để giảm đau là miếng dán DURAGESIC®. Xem, ví dụ, nhãn hiệu mô tả miếng dán này và việc sử dụng của nó trong, ví dụ, Physicians Desk Reference, 58th Edition, 2004, pages 1751-1755. Miếng dán fentanyl khác có fentanyl được hòa tan trong chất kết dính nhạy áp suất, DUROGESIC® DTRANS® (hoặc DUROGESIC® SMAT) miếng dán chứa chất nền được sử dụng ở một số nước làm miếng dán qua da để làm giảm đau, xem, tóm tắt các đặc tính của sản phẩm “miếng dán qua da DUROGESIC® DTRANS®” và miếng dán qua da DUROGESIC® DTRANS® "Patient information leaflet" truy cập được bằng Internet tại địa chỉ <http://emc.medicines.org.uk>. Miếng dán qua da DUROGESIC® DTRANS® là sản phẩm sử dụng fentanyl trong 3 ngày và được chỉ dẫn để điều trị bệnh đau mạn tính, ngược lại với đau sau phẫu thuật hoặc cơn đau cấp tính khác. Miếng dán chứa bazo fentanyl DUROGESIC® DTRANS® được dự định để bóc ra sau đó và được thay thế bằng miếng dán mới lên chỗ da mới ở cuối mỗi khoảng thời gian 3 ngày để làm

giảm bệnh đau mạn tính và được dự định là các liều có thể được tăng theo thời gian và có thể sử dụng đồng thời các thuốc giảm đau khác để xử lý triệt để vết đau.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các miếng dán và các phương pháp để cấp thuốc opioid qua da. Ví dụ, theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất miếng dán thay hàng ngày (miếng dán dùng một ngày) để cấp thuốc opioid qua da ở tốc độ đạt đích và với lượng đủ để tạo ra và duy trì sự giảm đau trong một khoảng thời gian điều trị kéo dài khoảng một ngày. Theo các phương án này, opioid được chứa trong và được cấp bởi miếng dán có thể là fentanyl hoặc chất tương tự của fentanyl, ví dụ như một hoặc một số alfentanil, carfentanil, lofentanil, remifentanil, sufentanil, trefentanil và các chất tương tự. Theo mỗi phương án, các miếng dán qua da như được mô tả ở đây có thể được tạo ra để điều trị cho người bệnh.

Ngoài miếng dán qua da, sáng chế còn đề xuất các phương pháp để điều trị bằng các thuốc opioid. Theo các phương án cụ thể, các phương pháp được mô tả ở đây bao gồm việc điều trị bằng opioid được lựa chọn từ fentanyl các chất tương tự fentanyl, ví dụ như, một hoặc một số alfentanil, carfentanil, lofentanil, remifentanil, sufentanil, trefentanil và các chất tương tự. Theo một ví dụ của phương án này, phương pháp bao gồm việc sử dụng cho bệnh nhân ít nhất một miếng dán được tạo ra để cấp một hoặc một số fentanyl hoặc chất tương tự của nó, tiếp theo là bóc ra và thay thế bằng ít nhất một trong số ít nhất một miếng dán thường xuyên hơn là 3 ngày một lần, ví dụ, thường xuyên hơn là hai ngày một lần, hoặc theo cách khác là hàng ngày.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Sáng chế được minh họa bằng các ví dụ theo các phương án và không bị giới hạn theo các hình vẽ kèm theo, trong đó các số chỉ dẫn giống nhau sẽ chỉ các thành phần giống nhau. Các hình vẽ này không được thể hiện theo tỷ lệ, trừ khi có quy định khác trong bản mô tả. Trên các đồ thị, các đường thẳng đứng được nối với các điểm dữ liệu để chỉ các độ lệch chuẩn.

Fig. 1 là hình vẽ mặt cắt thể hiện một phương án của miếng dán qua da;

Fig. 2 là hình vẽ mặt cắt thể hiện một phương án khác của miếng dán qua da;

Fig. 3 là hình vẽ các đường gấp khúc thể hiện sự so sánh nồng độ thuốc trong máu theo mô hình dán 1 ngày một lần các miếng dán chứa fentanyl dùng qua da 1 ngày với mô hình dán 3 ngày một lần các miếng dán chứa fentanyl dùng 3 ngày ở trạng thái ổn định;

Fig. 4 là hình vẽ các đường gấp khúc thể hiện sự so sánh của nồng độ thuốc trong máu theo mô hình dán một ngày một lần các miếng dán chứa fentanyl dùng qua da 1 ngày với dữ liệu thử nghiệm thực tế của 3 ngày khi sử dụng các miếng dán chứa fentanyl qua da dùng 3 ngày.

Fig. 5 là hình vẽ các đường gấp khúc thể hiện nồng độ thuốc trong máu theo mô hình dán một ngày một lần các miếng dán chứa fentanyl dùng qua da một ngày với dữ liệu thử nghiệm thực tế của 3 ngày khi sử dụng các miếng dán chứa fentanyl qua da dùng 3 ngày.

Fig. 6 là hình vẽ các đường gấp khúc thể hiện các nồng độ fentanyl trong huyết thanh thực tế thu được trong khoảng thời gian sử dụng các miếng dán dùng 3 ngày có các nồng độ liều thuốc khác nhau;

Fig. 7 là hình vẽ các đường gấp khúc thể hiện các kết quả thử nghiệm nồng độ fentanyl trong huyết thanh khi sử dụng các miếng dán qua da chứa fentanyl dùng 3 ngày với sự thay thế hàng ngày bằng một miếng dán mới;

Fig. 8 là hình vẽ các đường gấp khúc thể tóm tắt các dữ liệu trung bình (ở các bệnh nhân) về nồng độ fentanyl trong máu của các bệnh nhân với lớp thuốc chất nền có các độ dày khác nhau.

Fig. 9 là hình vẽ các đường gấp khúc thể hiện các dữ liệu được mô phỏng của nồng độ fentanyl bằng cách tái sử dụng miếng dán dùng 1 ngày so với các miếng dán dùng 3 ngày lên đến 336 giờ.

Fig. 10 là hình vẽ các đường gấp khúc thể hiện tóm tắt các dữ liệu trung bình (ở các bệnh nhân) về nồng độ fentanyl trong huyết thanh ở các bệnh nhân từ giờ thứ

216th đến giờ thứ 288th đối với các miếng dán dùng 1 ngày so với các miếng dán dùng 3 ngày;

Fig. 11 là hình vẽ các đường gấp khúc thể hiện sự so sánh các dữ liệu của miếng dán dùng 3 ngày ở trạng thái ổn định trên Fig. 10 với các dữ liệu miếng dán dùng 3 ngày ở trạng thái ổn định được mô phỏng được quy đổi từ các dữ liệu trên Fig. 9;

Fig. 12 là hình vẽ các đường gấp khúc thể hiện sự so sánh các dữ liệu của miếng dán dùng 1 ngày ở trạng thái ổn định trên Fig. 10 so với các dữ liệu của miếng dán dùng 1 ngày ở trạng thái ổn định được mô phỏng được quy đổi từ các dữ liệu trên Fig. 9.

Fig. 13 là hình vẽ các đường gấp khúc thể hiện các dữ liệu nồng độ fentanyl trong huyết thanh đối với các miếng dán fentanyl dùng 1 ngày có các nồng độ liều thuốc khác nhau được dùng cho một ngày;

Fig. 14 là hình vẽ các đường gấp khúc thể hiện tóm tắt các dữ liệu trung bình (ở các bệnh nhân) về nồng độ fentanyl trong máu của các bệnh nhân ở trạng thái ổn định được dán miếng dán theo một phương án của các miếng dán dùng 1 ngày so với các miếng dán dùng 3 ngày;

Fig. 15 là hình vẽ các đường gấp khúc thể hiện các dữ liệu trung bình (ở các bệnh nhân) về nồng độ fentanyl trong máu của các bệnh nhân ở trạng thái ổn định được sử dụng theo một phương án khác của các miếng dán dùng 1 ngày so với các miếng dán dùng 3 ngày;

Fig. 16 là hình vẽ các đường gấp khúc thể hiện nồng độ của fentanyl và norfentanyl chuyển hóa của nó trong huyết thanh ở một bệnh nhân được điều trị bằng fentanyl bằng các miếng dán dùng 1 ngày.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các miếng dán qua da để cấp các thuốc dạng opioid được mô tả ở đây. Các phương pháp để cấp thuốc opioid cũng được đề xuất và theo các phương án cụ thể, các phương pháp theo sáng chế bao gồm việc dán một hoặc một số các miếng dán

qua da như được mô tả ở đây lên bệnh nhân. Theo một số phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất việc thay thế hàng ngày các miếng dán fentanyl dùng 1 ngày (đôi khi được gọi tắt là "QD" cho tiện) để làm giảm đau. Theo các phương án cụ thể, việc thay hàng ngày một miếng dán như được mô tả ở đây, trên da bệnh nhân có thể đạt được mức huyết tương ở trạng thái ổn định trong phạm vi có hiệu quả về trị liệu. Như vậy, nếu chỉ có một miếng dán trên da, việc thay thế hàng ngày miếng dán sẽ xác lập profin huyết tương ở trạng thái ổn định trong phạm vi có hiệu quả về mặt trị liệu. Các opioid lấy làm ví dụ được cấp nhờ miếng dán được mô tả ở đây bao gồm fentanyl and chất tương tự của fentanyl, ví dụ như một hoặc một số alfentanil, carfentanil, lofentanil, remifentanil, sufentanil, trefentanil và các chất tương tự. Dạng fentanyl điển hình có thể được cấp theo miếng dán như được mô tả ở đây là dạng bazơ của fentanyl.

Đã nhận thấy rằng, khi các miếng dán qua da dùng nhiều ngày để cấp fentanyl như các miếng dán chứa chất nền DUROGESIC® DTRANS®, trong đó được sử dụng với việc thay thế được thực hiện mỗi ngày một lần, thay cho ba ngày một lần, nồng độ fentanyl trong huyết tương tăng lên một cách nhanh chóng qua ba liều thứ nhất, làm cho các mức huyết tương thuốc cao hơn mức trạng thái ổn định đạt được khi cùng miếng dán được thay thế ba ngày một lần. Không bị giới hạn hoặc gán với một lý thuyết cụ thể, có lẽ tính năng này đạt được vì, lúc thay thế, mặc dù miếng dán được sử dụng được bóc ra miếng dán cũ và miếng dán mới đồng thời chưa có trên da, một lượng thuốc nhất định từ miếng dán cũ được lưu trong mô người sử dụng và cần có một khoảng thời gian dài để nó được làm sạch từ người sử dụng, gây ra hiệu ứng lưu giữ thuốc. Ví dụ, đã phát hiện ra rằng, thời gian bán hủy của fentanyl được cấp qua da là tương đối dài so với khoảng thời gian mà fentanyl được sử dụng qua tĩnh mạch do hiệu ứng lưu lại thuốc.

Đối với miếng dán được thay thế chỉ qua 3 hoặc 4 ngày một lần, hiệu ứng lưu thuốc khi sự tích tụ nồng độ fentanyl trong huyết tương có thể gần như không thể nhận thấy. Tuy nhiên, người ta nhận thấy rằng, khi miếng dán dùng 3 ngày được dán lên bệnh nhân cùng với sự thay thế hàng ngày, mức thuốc cao hơn trong huyết tương đạt được hơn so với khi miếng dán dùng 3 ngày được dán theo mỗi 3 hoặc 4

ngày. Như vậy, đã nhận thấy rằng, miếng dán qua da theo sáng chế được dán lên bệnh nhân với sự thay thế hàng ngày có thể tương đối nhỏ hơn so với và/hoặc được cấp tương đối ít thuốc hơn so với miếng dán dùng nhiều ngày, như vậy miếng dán dùng 3 ngày, trong khi vẫn đạt được và duy trì các mức thuốc trong huyết tương có hiệu quả về trị liệu. Đã nhận thấy rằng, nhằm đạt được hoặc duy trì nồng độ của thuốc opioid trong huyết tương, như fentanyl, đạt mục đích nhờ miếng dán qua da dùng nhiều ngày, hệ thống miếng dán nhỏ hơn so với các miếng dán dùng nhiều ngày khả dụng hiện thời, như các miếng dán fentanyl qua da dùng 3 ngày khả dụng hiện thời, có thể được sử dụng. Theo một số phương án của sáng chế, miếng dán dùng 1 ngày theo sáng chế bao gồm việc nạp thuốc ít hơn hoặc chỉ bằng một nửa việc nạp thuốc của miếng dán dùng 3 ngày, nhưng vẫn có thể được sử dụng để đạt được và/hoặc duy trì các mức thuốc opioid trong huyết tương có hiệu quả về trị liệu và đạt được mục đích khi được sử dụng thay thế hàng ngày. Hơn nữa, đã nhận thấy rằng và các mức thuốc opioid trong huyết tương có hiệu quả về trị liệu và có thể đạt được và/hoặc được duy trì bằng cách dán hàng ngày và thay thế bằng một miếng dán qua da như được mô tả ở đây. Tất nhiên, được dự định rằng, ngay cả khi chỉ một miếng dán được sử dụng và thay thế hàng ngày, có thể một khoảng chông vè thời gian trong đó có nhiều hơn một miếng dán còn được dán lên bệnh nhân, ví dụ, trong vài giây hoặc thậm chí vài phút trong quá trình thay thế mà không dẫn đến sự khác nhau đáng kể trong việc hấp thụ thuốc.

Sáng chế đề xuất các miếng dán qua da và các phương pháp cho phép người sử dụng cấp và duy trì các mức trị liệu bằng các thuốc opioid mà không vượt quá $C_{\max}$ đích. Hơn nữa, các miếng dán qua da và các phương pháp được mô tả ở đây tạo ra việc cấp các thuốc opioid ở trạng thái ổn định theo mong muốn có các dao động hẹp giữa $C_{\max}$ và $C_{\min}$ của opioid được cấp. Việc kiểm soát dao động của $C_{\max}$ và $C_{\min}$ của thuốc được cấp bởi các miếng dán và các phương pháp được mô tả ở đây đóng vai trò duy trì hiệu quả về trị liệu và các hiệu quả phụ tiềm tàng của thuốc. Theo các phương án của miếng dán qua da được mô tả ở đây, miếng dán là miếng dán dùng một ngày cấp thuốc opioid sao cho sự khác biệt giữa $C_{\max}$ và $C_{\min}$ đạt

được bởi miếng dán dùng 1 ngày nhỏ hơn so với sự khác biệt giữa $C_{\max}$ và $C_{\min}$ đạt được bằng miếng dán dùng nhiều ngày được tạo ra để cấp cùng loại thuốc opioid.

Theo các phương án cụ thể, các miếng dán được mô tả ở đây thể hiện lợi ích theo % trọng lượng thuốc một ngày cao hơn so với các miếng dán dùng nhiều ngày. Ví dụ, theo phương án này, các miếng dán được mô tả ở đây được tạo hình dạng và kết cấu để cấp thuốc opioid và tạo lợi ích theo % trọng lượng cao hơn của thuốc một ngày so với các miếng dán dùng nhiều ngày có cùng loại thuốc, ví dụ, bazơ fentanyl như trong miếng dán chứa chất nền DUROGESIC® DTRANS®. Theo một số phương án của sáng chế, các miếng dán được mô tả ở đây có thể chứa hàm lượng thuốc opioid thấp hơn so với các chế phẩm khả dụng hiện thời hoặc các miếng dán chứa opioid dùng nhiều ngày. Theo một số phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất các miếng dán dùng 1 ngày cung cấp phần trăm sử dụng của thuốc opioid sau 1 ngày xấp xỉ phần trăm sử dụng của thuốc opioid được cung cấp bởi các miếng dán dùng nhiều ngày sau một số ngày sử dụng. Theo phương án này, miếng dán fentanyl dùng 1 ngày được mô tả cung cấp phần trăm sử dụng fentanyl sau một ngày sử dụng xấp xỉ phần trăm sử dụng fentanyl được cung cấp bởi các miếng dán chứa chất nền fentanyl dùng 3 ngày sau ba ngày sử dụng. Việc nạp thuốc tương đối thấp và lợi ích của thuốc theo % trọng lượng cao thu được bởi các phương án của các miếng dán được mô tả ở đây có thể dẫn đến lượng thuốc dư còn lại ít hơn trong miếng dán sau khi sử dụng và các đặc tính này có thể làm giảm nguy cơ các miếng dán theo các phương án này có thể là bệnh nhân để lạm dụng hoặc sử dụng trái phép.

Các miếng dán dùng 1 ngày được mô tả ở đây cũng có thể cho phép làm tăng sự tiện lợi đối với người sử dụng và dẫn đến làm tăng sự tuân thủ của bệnh nhân. Trong một số trường hợp, có thể mong muốn bóc miếng dán qua da trên cơ sở hàng ngày, ít nhất là trong một khoảng thời gian ngắn. Ví dụ, khi miếng dán opioid dùng nhiều ngày được sử dụng, có thể mong muốn bóc miếng dán này khi tắm, khi ngâm hoặc khi tiếp xúc với một lượng nước lớn có thể dẫn đến việc một lượng thuốc nào đó rời khỏi miếng dán. Hơn nữa, con người là sản phẩm của tạo hóa có

thói quen và thói quen thay thế hàng ngày có thể dẫn đến dễ kiểm soát hơn là việc thay thế cách ba hoặc bốn ngày.

Miếng dán qua da theo bản mô tả này có thể bao gồm lớp phía sau và túi chứa thuốc nằm trên lớp phía sau. Theo các phương án cụ thể, bề mặt tiếp xúc với da của túi chứa thuốc có thể kết dính, túi chứa thuốc bao gồm chế phẩm polyme chứa một lượng opioid đủ để gây ra và duy trì việc làm giảm đau đối với bệnh nhân trong khoảng một ngày. Theo các phương án này, túi chứa thuốc có thể chứa hoặc không chứa thuốc opioid không hòa tan. Do đó, theo một số phương án của sáng chế, túi chứa thuốc không bao gồm opioid không hòa tan và một cách tùy ý, không có chất liệu không hòa tan trong chất kết dính của túi chứa thuốc. Theo cách khác, trong các phương án khác, túi chứa thuốc của miếng dán qua da như được mô tả ở đây có thể bao gồm opioid không hòa tan.

Các opioid điển hình có thể được cấp bằng cách sử dụng các miếng dán như được mô tả ở đây bao gồm fentanyl và các chất tương tự fentanyl, ví dụ như, một hoặc một số alfentanil, carfentanil, lofentanil, remifentanil, sufentanil, trefentanil và các chất tương tự. Theo mỗi phương án, các miếng dán được mô tả ở đây có thể được kết cấu và được tạo hình dạng để dán lên các bệnh nhân.

Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề xuất miếng dán không kiểm soát tốc độ là miếng dán liền khối không có màng kiểm soát tốc độ để cấp opioid qua da ở mức độ sử dụng đủ để tạo ra và duy trì việc giảm đau theo kiểu thay thế miếng dán hàng ngày. Theo phương án này, thuốc có thể là fentanyl, ví dụ như dạng bazơ fentanyl (dạng không được ion hóa của fentanyl có trong túi chứa thuốc). Theo các phương án khác, thuốc có thể là chất tương tự fentanyl, ví dụ như một hoặc một số alfentanil, carfentanil, lofentanil, remifentanil, sufentanil, trefentanil và các loại tương tự. Theo phương án này, miếng dán bao gồm lớp phía sau và túi chứa thuốc nằm trên lớp phía sau. Bề mặt tiếp xúc với da của túi chứa thuốc có thể kết dính và túi chứa thuốc có thể chứa chế phẩm polyme có hoặc không có các thành phần không hòa tan chứa một lượng opioid, ví dụ như bazơ fentanyl đủ để tạo ra và duy trì việc giảm đau cho bệnh nhân trong một ngày. Phương án này có thể được sử dụng theo phương pháp, nhờ đó miếng dán được sử dụng với sự thay thế hàng ngày

và đạt được mức độ huyết tương ở trạng thái ổn định trong phạm vi có hiệu quả về mặt trị liệu.

Sáng chế đề xuất các phương pháp sử dụng thuốc opioid cho bệnh nhân cần điều trị. Theo một phương án của sáng chế, phương pháp được mô tả ở đây bao gồm việc áp dụng sau đó thay thế miếng dán qua da trên cơ sở hàng ngày, trên da bệnh nhân sao cho profin huyết tương ở trạng thái ổn định trong phạm vi trị liệu đạt được. Theo phương án này, miếng dán được sử dụng có chứa một lớp phía sau và một túi chứa thuốc có chế phẩm polyme chứa thuốc opioid. Theo phương án này, thuốc được cấp nhờ miếng dán là fentanyl, có thể có trong túi chứa thuốc ở dạng bazơ (không được ion hóa) hòa tan trong chất kết dính polyacrylat. Theo các phương án cụ thể, fentanyl không hòa tan có thể có trong đó. Theo các phương án khác, thuốc được cấp nhờ miếng dán có thể là tương tự như fentanyl, ví dụ như, một hoặc một số alfentanil, carfentanil, lofentanil, remifentanil, sufentanil, trefentanil và các chất tương tự. Hơn nữa, theo mỗi phương án này, bệnh nhân cần điều trị bằng opioid có thể là người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp sử dụng thuốc opioid cho bệnh nhân cần thuốc này bằng cách dán hai hoặc nhiều miếng dán ban đầu trong một ngày và sau đó dán hàng ngày bằng một miếng dán mới để thay thế miếng dán cũ bắt đầu từ ngày thứ hai sao cho profin của thuốc opioid trong huyết tương trong phạm vi trị liệu đạt được trong một ngày. Theo phương án này, một trong hai hoặc nhiều miếng dán có thể được bóc ra trong ngày tiếp sau ngày thứ nhất và không được thay thế sao cho ở trạng thái ổn định, chỉ có một miếng dán nằm lại trên da bệnh nhân trong một khoảng thời gian nhất định để giảm đau. Theo phương án này, các miếng dán được sử dụng có lớp phía sau và túi chứa thuốc có chế phẩm polyme chứa thuốc opioid. Theo phương án này, thuốc được cấp bởi các miếng dán là fentanyl, có thể có trong túi chứa thuốc ở dạng bazơ (không được ion hóa) được hòa tan trong chất kết dính polyacrylat. Theo các phương án cụ thể, fentanyl không hòa tan có thể có trong đó. Theo các phương án khác, thuốc được cấp bởi các miếng dán có thể là chất tương tự của fentanyl, ví dụ như một hoặc một số alfentanil, carfentanil, lofentanil, remifentanil, sufentanil, trefentanil và các chất

tương tự. Hơn nữa, trong mỗi phương án này, bệnh nhân cần điều trị bằng opioid có thể là người.

Theo các phương án tiếp theo, các phương pháp theo sáng chế có thể bao gồm bước bổ sung là xác định xem bệnh nhân có chịu được thuốc opioid ma túy hay không hoặc thụ động với opioid ma túy. Thông tin này có thể thu được, ví dụ, trên cơ sở hồ sơ y tế của bệnh nhân và sau đó có thể được sử dụng để xác định liều lượng hoặc chế độ được khuyến dùng cho từng cá nhân. Ví dụ, nếu bệnh nhân chịu được thuốc opioid, nhằm tạo việc điều trị bệnh hữu hiệu, có thể cần thiết nâng mức thuốc opioid trong máu đến mức trạng thái đích một cách vững chắc tương đối nhanh. Theo phương án này, việc dán hai hay nhiều miếng dán vào da từng cá nhân ban đầu, sau đó làm giảm số miếng dán trên da có thể nhanh chóng đưa mức thuốc opioid lên đến mức trị liệu, mức trạng thái ổn định. Theo cách khác, nếu bệnh nhân được xác định là thụ động với opioid, bệnh nhân này có thể được lợi từ nồng độ opioid tương đối thấp trong máu. Do đó, bệnh nhân thụ động với opioid sẽ có lợi từ việc điều trị bằng cách chỉ dán một miếng dán ban đầu, sau đó là sự thay thế hàng ngày. Trong các trường hợp cụ thể với các bệnh nhân thụ động với thuốc opioid, việc đạt được nồng độ huyết tương đích trạng thái ổn định trong từ 2 đến 3 ngày có thể được xác định là mong muốn. Chế độ bắt đầu ban đầu bằng cách chỉ dán một miếng dán lên ngày 1 sẽ cho phép việc tăng dần xảy ra và còn đạt được việc giảm đau chấp nhận được nhờ bản chất thụ động với thuốc opioid của bệnh nhân. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ bệnh nhân "thụ động với thuốc opioid" là bệnh nhân không thể hiện đầy đủ đối với thuốc làm phát triển khả năng chịu được đáng kể đối với thuốc. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ bệnh nhân "chịu được thuốc opioid" là bệnh nhân thể hiện đối với thuốc đến mức để sự chịu được đáng kể nào đó với thuốc được phát triển.

Theo các phương án tiếp khác nữa, sáng chế đề cập đến kit bao gồm các miếng dán opioid qua da cùng với bản hướng dẫn. Bản hướng dẫn có thể là tờ giấy kèm theo các in lên hộp hoặc lên giấy bao gói và cung cấp cho người sử dụng các hướng dẫn sử dụng. Ví dụ, bản hướng dẫn có thể mô tả là từng miếng dán được dán như thế nào, khoảng thời gian mà từng miếng dán cần dán lên bệnh nhân và trong

khoảng thời gian bao nhiêu lâu thì từng miếng dán được bóc ra và được thay thế bằng miếng dán mới.

Các định nghĩa

Trong bản mô tả này, các thuật ngữ sau đây sẽ được sử dụng và được định nghĩa như được nêu dưới đây. Như được sử dụng trong bản mô tả này và trong các điểm theo Yêu cầu bảo hộ, các chữ chỉ dạng số ít bao gồm cả số nhiều, trừ khi có quy định khác.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "qua da" để chỉ việc sử dụng da, niêm mạc và/hoặc các bề mặt của cơ thể khác là phần để sử dụng thuốc bằng cách dán cục bộ thuốc lên để đưa thuốc vào hệ thống tuần hoàn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "thuốc" để chỉ chất liệu bất kỳ được nhằm để tạo ra một số tác dụng về sinh học, có lợi, trị liệu hoặc tác dụng được dự định khác để làm giảm các triệu chứng bất ổn về sức khỏe, nhưng không phải là các tác nhân (như các chất tăng cường thẩm thấu) mà tác dụng chính của nó là trợ giúp việc cấp tác nhân hoạt tính sinh học khác như tác nhân trị liệu qua da.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "hiệu quả trị liệu" để chỉ lượng thuốc hoặc mức độ thuốc cần thiết để tạo kết quả trị liệu cần thiết.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "tăng cường sự thẩm thấu" nhằm làm tăng độ thẩm thấu của da với thuốc khi có chất tăng cường độ thẩm thấu so với độ thẩm thấu của da với thuốc khi không có chất tăng cường độ thẩm thấu. Cụm từ "lượng tăng cường độ thẩm thấu" của chất tăng cường độ thẩm thấu là lượng chất tăng cường độ thẩm thấu đủ để làm tăng độ thẩm thấu của bề mặt cơ thể với thuốc để cấp thuốc ở mức độ hiệu quả trị liệu.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "acrylat", "polyacrylat" hoặc "acrylic polyme", khi đề cập đến polyme dùng làm chất kết dính hoặc chất tiền kết dính, để chỉ polyme hoặc copolyme của axit acrylic, các este của chúng, acrylamit hoặc acrylonitril. Trừ khi có quy định khác, nó có thể là polyme đồng nhất, copolyme hoặc hỗn hợp của các polyme đồng nhất và/hoặc các copolyme.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất tương tự của fentanyl" (sau đây được gọi là "chất tương tự") để chỉ chất giảm đau hữu hiệu và tiềm năng như alfentanil, carfentanil, lofentanil, remifentanil, sufentanil, trefentanil và các chất tương tự. Dạng điển hình là dạng bazơ của fentanyl hoặc chất tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "miếng dán dưới mức bão hòa" để chỉ miếng dán trong đó nồng độ thuốc là dưới giới hạn hòa tan của nó. Cụm từ "Miếng dán bão hòa" để chỉ chế phẩm chứa thuốc phân tán (ví dụ, bazơ fentanyl) ở dạng rắn hoặc lỏng, ở nồng độ trên nồng độ bão hòa trong túi chứa thuốc.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chế phẩm polyme một pha" để chỉ chế phẩm trong đó thuốc và tất cả các thành phần khác được hòa tan trong polyme và có mặt ở các nồng độ không lớn hơn so với, như là nhỏ hơn so với, các nồng độ bão hòa của chúng trong túi chứa thuốc, sao cho không có các thành phần không hòa tan có trong chế phẩm là một phần quan trọng trong suốt khoảng thời gian điều trị; trong đó tất cả các thành phần kết hợp với polyme tạo thành một pha đơn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "thành phần" để chỉ yếu tố trong phạm vi túi thuốc, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thuốc như được xác định ở trên, các chất phụ gia, các chất tăng cường độ thấm thấu, các chất làm ổn định, các chất nhuộm màu, các chất pha loãng, các chất dẻo hóa, các tác nhân kết dính, các chất màu, các chất dẫn, các chất đệm trợ, các chất chống oxy hóa, các tá dược, các chất tạo gel, các chất chống kích thích, các chất làm co mạch và các chất tương tự.

Như được sử dụng ở đây, cụm từ "màng kiểm soát tốc độ" để chỉ màng kiểm soát tốc độ giải phóng thuốc được đặt ở giữa túi chứa thuốc và bề mặt cơ thể, thực hiện chức năng điều chỉnh mức độ truyền thuốc từ túi chứa thuốc lên bề mặt cơ thể. Cụm từ miếng dán fentanyl "không được kiểm soát tốc độ" để chỉ miếng dán không có màng kiểm soát tốc độ truyền thuốc.

"Miếng dán fentanyl DURAGESIC®" để chỉ miếng dán fentanyl như được nêu trên (Xem thêm Physicians Desk Reference, 58th Edition, 2004, pages 1751-1755). "Miếng dán chứa chất nền "DUROGESIC® SMAT" và miếng dán qua da "DUROGESIC® DTRANS®" để chỉ miếng dán nhằm cấp fentanyl qua da trong chất

nền polyacrylat do Đức và vương quốc Anh sản xuất tương ứng là Janssen-Cilag, xem, tóm tắt các đặc tính của sản phẩm "miếng dán qua da DUROGESIC® DTRANS®" và "miếng dán qua da DUROGESIC® DTRANS®" "Tờ rơi quảng cáo thông tin cho bệnh nhân" mà đã được công bố.

Thuật ngữ "AUC" (AUC-Diện tích dưới đường cong) để chỉ diện tích dưới đường cong thu được trên bệnh nhân bằng cách đánh dấu nồng độ trong huyết thanh của tác nhân có lợi trên bệnh nhân đối với thời gian khi được tính từ thời điểm bắt đầu định liều thuốc đến thời điểm "t" sau khi bắt đầu định liều thuốc. AUC_{inf} là diện tích dưới đường cong kéo dài đến vô cùng. Đối với trạng thái ổn định, AUC_{ss} là diện tích dưới đường cong trong khoảng thời gian định liều đối với các liều được sử dụng đối với thời điểm xác định. AUC có thể thu được bằng cách làm thử nghiệm các mẫu huyết thanh từ bệnh nhân. AUC cũng có thể thu được đối với các profin nồng độ fentanyl trong huyết thanh được tạo ra bằng cách mô phỏng trên cơ sở dữ liệu thu được từ các thử nghiệm. AUC_{ss} và AUC_{inf} được trông đợi là giống nhau khi động học thuốc là tuyến tính. Đối với chế phẩm fentanyl dùng qua da, AUC_{ss} và AUC_{inf} được chứng tỏ là tương đương sinh học (Sathyan, et al "Evaluation of the bioequivalence of two transdermal fentanyl systems following single and repeat applications" Current Medical Research and Opinion 21(12) 1961-1968, 2005).

Như được sử dụng ở đây, ký hiệu " C_{max} " để chỉ nồng độ thuốc trong huyết tương hoặc trong máu ở mức cao nhất, ví dụ, fentanyl hoặc chất tương tự của nó.

Như được sử dụng ở đây, ký hiệu " C_{min} " để chỉ nồng độ thuốc trong huyết tương hoặc trong máu ở mức thấp nhất, ví dụ, fentanyl hoặc chất tương tự của nó.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ " C_{max} được định chuẩn (ng/ml/(mg/giờ))" để chỉ C_{max} (ng/ml) được chia cho tỷ lệ danh nghĩa của thuốc được sử dụng (mg/giờ). Tương tự như vậy, C_{min} được định chuẩn tương ứng với C_{min} theo cách tương tự. Tỷ lệ danh nghĩa của thuốc được sử dụng là tỷ lệ trung bình của thuốc được sử dụng, sản phẩm được tạo ra để cấp trong quá trình sử dụng (thông thường là tỷ lệ được nêu trên nhãn sản phẩm).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "tính sinh khả dụng" để chỉ tỷ lệ và mức độ mà thành phần có hoạt tính hoặc gốc có hoạt tính được hấp thụ từ chế phẩm chứa thuốc và trở nên khả dụng ở chỗ tác động. Tỷ lệ và mức độ được xác lập bởi các thông số dược động học như nồng độ ($C_{\max}$) của thuốc trong huyết tương hoặc trong máu cao nhất và diện tích dưới đường cong thời gian - nồng độ thuốc trong máu hoặc huyết tương (AUC).

Hai chế phẩm khác nhau được xem là "tương đương về mặt dược lý" nếu chúng tạo ra các hiệu quả trị liệu hầu như giống nhau khi được nghiên cứu trong các điều kiện thử nghiệm như nhau, khi được chứng tỏ qua vài phương pháp in vivo và in vitro như được mô tả chi tiết hơn sau đây. Các tác dụng trị liệu phụ thuộc vào các yếu tố khác nhau như mức độ hiệu nghiệm của thuốc, nồng độ của thuốc trong túi chứa thuốc, độ hòa tan và độ khuếch tán của thuốc trên da, độ dày của da, nồng độ của thuốc ở vị trí được đắp và các điều kiện khác như được mô tả chi tiết hơn sau đây. Thông thường, sự tương đương về mặt dược lý được chứng tỏ bằng cách sử dụng các đánh giá như diện tích dưới đường cong (AUC).

AUC, $C_{\max}$ và $C_{\min}$ là các thông số liên quan đến các đặc tính của miếng dán. Nồng độ của thuốc trong huyết tương hoặc trong máu cao nhất được định chuẩn đối với tỷ lệ của thuốc được sử dụng (tức là $C_{\max}$ được định chuẩn như được xác định dưới đây) là thông số liên quan đến các đặc tính của miếng dán.

Khi so sánh hai sản phẩm khác nhau có cùng loại thuốc, sự tương đương về mặt sinh học có thể được xác lập bởi các giá trị AUC và $C_{\max}$ tương tự, theo hướng dẫn về sự tương đương về mặt sinh học của cơ quan quản lý (như FDA-Food and Drug Administration-Cơ quan quản lý lương thực và dược phẩm (Mỹ)).

Các miếng dán qua da

Các hệ thống cấp thuốc qua da điển hình được minh họa theo các phương án được thể hiện trên Fig.1 và Fig. 2. Như được thể hiện trên Fig.1 và Fig. 2, phương án miếng dán liền khối qua da 1 có lớp phía sau 2, túi chứa thuốc 3 nằm trên lớp phía sau 2 và lớp bảo vệ bóc ra được 5. Trong túi chứa thuốc 3, có thể là một lớp, ít nhất bề mặt tiếp xúc với da 4 là chất kết dính. Túi chứa thuốc là chất nền (chất

mang) thích hợp để mang tác nhân dược lý (hoặc thuốc) để cấp qua da. Trừ khi nội dung rõ ràng là khác, thuật ngữ "chất nền" có thể có nghĩa để chỉ nguyên liệu chất mang có hoặc không có các thành phần khác như là thuốc. Theo một phương án của sáng chế, toàn bộ chất nền, với thuốc và các thành phần tùy ý khác, là chất liệu có các đặc tính kết dính cần thiết. Túi chứa thuốc 3 có thể là chế phẩm polyme một pha hoặc là chế phẩm polyme nhiều pha. Trong chế phẩm polyme một pha, thuốc và tất cả các thành phần khác có mặt ở các nồng độ không lớn hơn và tốt hơn là nhỏ hơn so với các nồng độ bão hòa của chúng trong túi chứa thuốc 3. Nồng độ này tạo ra chế phẩm, trong đó tất cả các thành phần được hòa tan (tức là, trong chất kết dính polyme trong túi chứa thuốc). Cần phải hiểu rằng trong các phương án khác, túi chứa thuốc có thể chứa thuốc dạng rắn hoặc dạng lỏng và trên hết là ở nồng độ có tính hòa tan. Túi chứa thuốc 3 được tạo ra bằng cách sử dụng chất liệu polyme được dụng có thể tạo ra độ bám dính chấp nhận được khi đắp lên bề mặt cơ thể. Trong chế phẩm polyme nhiều pha, ít nhất có một thành phần, ví dụ, thuốc điều trị có ở mức lớn hơn so với nồng độ bão hòa. Theo một số phương án của sáng chế, có nhiều hơn một thành phần, ví dụ, thuốc và chất tăng cường độ thẩm thấu hoặc chất liệu polyme có mặt với lượng trên nồng độ bão hòa. Theo phương án được thể hiện trên Fig. 1, chất bám dính đóng vai trò làm túi chứa thuốc và bao gồm cả thuốc.

Theo phương án được thể hiện trên Fig. 2, bề mặt tiếp xúc với da của túi chứa thuốc 4 có thể được tạo ra có lớp phủ bám dính mỏng 6. Túi chứa thuốc 3 có thể là chế phẩm polyme một pha hoặc chế phẩm polyme nhiều pha như được mô tả ở trên. Lớp phủ bám dính có thể chứa thuốc và chất tăng cường độ thẩm thấu, cũng như các thành phần khác.

Lớp phía sau 2 có thể được tạo ra từ chất liệu bất kỳ thích hợp để làm các miếng dán cấp thuốc qua da, như chất liệu có thể thở qua được hoặc bịt kín được, bao gồm vải hoặc tấm sợi được làm từ polyvinyl axetat, polyvinyliden clorua, polyetylen, polyuretan, polyeste, etylen vinyl axetat (EVA), polyetylen terephthalat, polybutylen terephthalat, các sản phẩm giấy phủ, lá nhôm và các loại tương tự hoặc sự kết hợp của chúng. Theo một số phương án của sáng chế, lớp phía sau bao gồm các chất liệu polyetylen mật độ thấp (LDPE), các chất liệu polyetylen mật độ trung

binh (MDPE) hoặc các chất liệu polyetylen mật độ cao (HDPE), ví dụ, SARANEX (Dow Chemical, Midland, Mich.). Lớp phía sau có thể là lớp liên khối hoặc lớp nhiều tấm dát mỏng. Theo một số phương án của sáng chế, lớp phía sau là lớp gồm nhiều tấm dát mỏng bao gồm lớp LDPE không tuyến tính/LDPE tuyến tính/lớp LDPE không tuyến tính. Lớp phía sau có thể có độ dày là khoảng từ 0,012mm (0,5 mil) đến 0,125mm (5 mil); như là khoảng từ 0,018mm (0,75 mil) đến 0,1mm (4 mil); hoặc theo cách khác là khoảng từ 0,025mm (1 mil) đến 0,0875mm (3.5 mil).

Túi chứa thuốc bám dính 3 hoặc lớp phủ bám dính 6 có thể được tạo ra từ các chất kết dính nhạy áp suất tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các ví dụ về các chất kết dính nhạy áp suất bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các polyacrylat, các polysiloxan, polyisobutylen (PIB), polyisopren, polybutadien, các polyme khối styren và các loại tương tự. Các ví dụ về các chất kết dính trên cơ sở copolyme khối styren bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các copolyme khối styren-isopren-styren (SIS), copolyme styren-butadien-styren (SBS), các copolyme styren-etylenbuten-styren (SEBS) và các chất tương tự khối đôi của nó.

Các chất kết dính polyisobutylen là các hỗn hợp của PIB có phân tử lượng cao (HMW) và PIB có phân tử lượng thấp (LMW). Các hỗn hợp này được mô tả trong cùng lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ, Patent Mỹ số 5508038. Phân tử lượng của PIB HMW thông thường sẽ nằm trong khoảng từ 700,000 đến 2,000,000 Da, trong khi đó phân tử lượng của PIB LMW thường là nằm trong khoảng từ 35,000 đến 60,000. Các phân tử lượng được đề cập ở đây là phân tử lượng trung bình. Tỷ lệ trọng lượng của PIB HMW với PIB LMW trong chất kết dính thường là nằm trong khoảng từ 1 :1 đến 1 :10. Chất kết dính PIB cũng thường bao gồm chất kết dính như dầu polybuten và các nhựa béo có nhiệt độ Tg cao, phân tử lượng thấp như các loại nhựa ESCOREZ™ do Exxon Chemical cung cấp. Các polyme polyisobutylen thương mại có thương hiệu VISTANEX™ do Exxon Chemical cung cấp. Chất kết dính được ưu tiên là chế phẩm kết dính PIB vì việc cấp hướng đích là có khả năng nhờ hàm lượng fentanyl thấp hơn do độ hòa tan thấp hơn của fentanyl trong PIB, vì vậy đóng vai trò làm giảm xu hướng bị lệch và lạm dụng. Các chất kết dính hữu hiệu khác và ở dạng chất nền để giữ fentanyl, các dẫn xuất của nó và các chất tương

tự và các thuốc khác bao gồm các chất kết dính silicon như các polydimethyl siloxan có phân tử lượng cao hoặc các polydimethyldiphenyl siloxan. Các dạng chất kết dính silicon là hữu dụng trong các miếng dán qua da được mô tả trong các Patent Mỹ số 5,232,702, 4,906,169 và 4,951,622.

Như được nêu trên, túi chứa thuốc 3 nằm trên lớp phía sau 2 và ít nhất là bề mặt tiếp xúc với da của túi chứa thuốc 3 là kết dính. Như được nêu trên, bề mặt tiếp xúc với da có thể có cấu trúc của lớp chất kết dính. Tuy nhiên, toàn bộ túi chứa thuốc 3 có thể hầu như là cùng chế phẩm, không có sự thay đổi cục bộ hoặc hoặc sự phân tầng, bám dính vào lớp bảo vệ bóc ra được 5. Túi chứa thuốc 3 có thể được tạo ra từ các chất liệu túi chứa thuốc (hoặc tác nhân có hoạt tính sinh học) như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, túi chứa thuốc có thể được tạo ra từ chất liệu polyme trong đó thuốc có độ hòa tan hợp lý đối với thuốc được cấp trong phạm vi cần thiết như là polyuretan, etylen/vinyl axetat copolyme (EVA), acrylat, copolyme khối styren và các loại tương tự. Theo một số phương án của sáng chế, túi chứa thuốc 3 được tạo ra từ chất kết dính được dụng như là PIB hoặc trên cơ sở copolyme acrylat như sẽ được mô tả chi tiết hơn sau. Với thuốc và các thành phần tùy ý khác được kết hợp ở đây, túi chứa thuốc có đặc tính kết dính cần thiết để giữ miếng dán qua da trên da trong khoảng thời gian cấp thuốc. Túi chứa thuốc hoặc lớp chất nền có thể có độ dày là khoảng 0,2 mil (0,005mm) đến dưới 4 mil (0,1mm), như là khoảng 0,5-1,5 mil (0,0125-0,0375mm) hoặc khoảng 0,5-1,25 mil (0,0125-0,03mm) hoặc theo cách khác là khoảng 0,8-1,2 mil (0,02-0,03mm) hoặc tiếp nữa là khoảng 0,9-1,1 mil (0,023-0,028mm). Thông thường, độ dày là mỏng hơn so với các miếng dán giảm đau có trên thị trường, loại này có độ dày là khoảng 2 mil.

Độ dày của túi chứa thuốc được lựa chọn sao cho dòng thuốc được cấp theo mong muốn (thuốc được cấp theo $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{giờ}$) đạt được nhờ miếng dán có chế độ thay thế mỗi ngày một lần (mỗi khoảng 24 giờ). Dòng thuốc phụ thuộc vào sự khuếch tán và sự khuếch tán là hàm số của sự chênh lệch nồng độ giữa da và túi chứa thuốc. Tỷ lệ thuốc được cấp (theo $\mu\text{g}/\text{giờ}$) đối với từng miếng dán còn phụ thuộc vào diện tích tiếp xúc giữa túi chứa thuốc và da. Vì vậy, các kích thước (bao

gồm diện tích và độ dày) của túi chứa thuốc được lựa chọn để tạo ra dòng cấp thuốc và tỷ lệ cấp thuốc.

Một yếu tố khác có thể được xem xét trong việc lựa chọn các kích thước của túi chứa thuốc là việc làm giảm hoặc ngăn chặn việc lạm dụng. Nếu người có tiềm năng lạm dụng nhận thấy rằng chỉ có một lượng thuốc tương đối nhỏ trên miếng dán là có khả năng, người có tiềm năng lạm dụng có thể ít muốn lạm dụng miếng dán. Do đó, miếng dán có dung tích túi tương đối nhỏ và việc nạp thuốc có thể tiến hành để làm giảm hoặc ngăn chặn sự lạm dụng. Theo một phương án của sáng chế, miếng dán mà bao gồm một túi chứa thuốc được tạo ra bằng cách sử dụng các chất liệu PIB. Các túi chứa thuốc được tạo ra bằng cách sử dụng các chất liệu PIB có thể là cần thiết vì chúng có thể tạo ra dòng thấm qua da so sánh được ở hàm lượng fentanyl giảm do độ hòa tan fentanyl thấp hơn trong PIB.

Vì lý do thẩm mỹ, có thể mong muốn làm giảm diện tích bề mặt của miếng dán và do đó là diện tích của túi chứa thuốc. Theo một số phương án của sáng chế, diện tích bề mặt của miếng dán (và cả của túi chứa thuốc) là nhỏ hơn đáng kể so với diện tích của miếng dán được tạo ra để sử dụng trong nhiều ngày. Ví dụ, theo phương án này, diện tích bề mặt của miếng dán được mô tả ở đây là nhỏ hơn đáng kể so với diện tích bề mặt của miếng dán dùng 3 ngày được tạo ra để cấp cùng lượng thuốc opioid. Diện tích bề mặt của miếng dán, tức là, của túi chứa thuốc, sẽ được mô tả sau.

Trong hoàn cảnh làm giảm hoặc ngăn chặn sự lạm dụng, việc nạp thuốc (ví dụ, nồng độ và/hoặc toàn bộ lượng thuốc được nạp vào miếng dán) cũng có thể được xem xét. Theo các phương án cụ thể, các miếng dán qua da để sử dụng thuốc opioid (ví dụ, fentanyl, như bazơ fentanyl, các chất tương tự fentanyl, ví dụ như, một hoặc một số alfentanil, carfentanil, lofentanil, remifentanil, sufentanil, trefentanil và các chất tương tự) bao gồm túi chứa thuốc trong đó toàn bộ lượng thuốc được nạp vào trong túi chứa thuốc có thể là nhỏ hơn khoảng 12mg với nồng độ liều thuốc là 100 µg/giờ; như khoảng dưới 8mg đối với nồng độ liều thuốc là 100 µg/giờ; hoặc khoảng 7,5mg hoặc thấp hơn đối với nồng độ liều thuốc là 100 µg/giờ. Đối với miếng dán chứa nồng độ liều thuốc khác (khác với 100µg/giờ) của cùng

chất liệu nhưng khác về kích cỡ, hàm lượng thuốc trong miếng dán có thể được điều chỉnh theo tỷ lệ với kích cỡ (diện tích), tức là, nếu chỉ chênh lệch về diện tích (thường được gọi là kích cỡ), khi đó lượng thuốc sẽ tỷ lệ với diện tích (tức là, kích cỡ). Ví dụ, với nồng độ liều thuốc là 50 μ g/giờ sẽ có một nửa hàm lượng thuốc được mô tả ở trên so với nồng độ liều thuốc 100 μ g/giờ do có diện tích chỉ bằng một nửa.

Một yếu tố khác nữa có thể được xem xét trong hoàn cảnh làm giảm hoặc ngăn chặn sự lạm dụng là lượng thuốc dư (thuốc còn lại trong miếng dán sau khi sử dụng) được chứa trong miếng dán đã sử dụng. Ví dụ, nếu phần trăm trọng lượng hữu ích của thuốc trong miếng dán (khi miếng dán được bóc ra sau khoảng thời gian sử dụng) tăng lên, lượng thuốc có khả năng để có thể lạm dụng sau khi sử dụng miếng dán giảm xuống và khả năng lạm dụng miếng dán này có thể được giảm xuống. Theo các phương án cụ thể, miếng dán như được mô tả ở đây có thể bao gồm túi chứa thuốc có các kích cỡ được lựa chọn để đạt được một lượng opioid dư (ví dụ, fentanyl như bazơ fentanyl, các chất tương tự fentanyl, ví dụ như, một hoặc một số alfentanil, carfentanil, lofentanil, remifentanil, sufentanil, trefentanil và các chất tương tự) là khoảng dưới 6mg hoặc ít hơn, đối với nồng độ liều thuốc 100 μ g/giờ. Theo phương án này, lượng opioid dư là khoảng 5mg hoặc nhỏ hơn.

Cần phải hiểu rằng, các thông số nêu trên tương quan với nhau và vấn đề không đơn giản để xác định mức giảm lượng nạp thuốc opioid, làm giảm nồng độ thuốc opioid và giảm kích cỡ túi chứa thuốc, trong khi tăng cường ví dụ, phần trăm trọng lượng hữu ích của thuốc trong miếng dán và tạo ra miếng dán có thể cấp thuốc opioid trong toàn bộ khoảng thời gian cần thiết theo cách để đạt được hiệu quả trị liệu đối với bệnh nhân. Như được nêu chi tiết ở đây, sáng chế đề xuất các phương án miếng dán đối với các hệ thống sử dụng nhiều ngày, bao gồm ít thuốc opioid và có thể làm cho các thuốc dạng opioid được chứa trong đó ít có khả năng bị lạm dụng trước và/hoặc sau khi sử dụng.

Túi chứa thuốc bám dính 3 hoặc lớp phủ bám dính 6 bao gồm trong miếng dán như được mô tả ở đây, có thể được tạo ra từ các chất kết dính nhạy áp suất tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các ví dụ về các chất kết dính nhạy áp suất thích hợp để sử dụng theo các phương án của miếng dán được mô tả ở đây bao

gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các polyacrylat, các polysiloxan, polyisobutylen (PIB), polyisopren, polybutadien, các polyme khối styren và các chất tương tự. Các ví dụ về các chất kết dính trên cơ sở copolyme khối styren thích hợp để sử dụng theo các phương án của miếng dán được mô tả ở đây bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, copolyme khối styren-isopren-styren (SIS), copolyme styren-butadien-styren (SBS), các copolyme styren-etylenbuten-styren (SEBS) và các chất tương tự khối đôi của nó.

Các chất kết dính điển hình bao gồm các polyacrylat và các PIB và đặc biệt là các polyacrylat. Các polyacrylat (các polyme acrylic) có thể bao gồm copolyme hoặc trime bao gồm ít nhất hai hoặc nhiều các thành phần được lựa chọn từ nhóm bao gồm các axit acrylic, các alkyl acrylat, các metacrylat, các monome thứ cấp đồng trùng hợp được hoặc các monome có các nhóm chức. Các ví dụ về các monome bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vinyl axetat, axit acrylic, axit metacrylic, metoxyetyl acrylat, metyl acrylat, etyl acrylat, butyl acrylat, butyl metacrylat, hexyl acrylat, hexyl metacrylat, 2-etylbutyl acrylat, 2-etylbutyl metacrylat, isooctyl acrylat, isooctyl metacrylat, 2-etylhexyl acrylat, 2-etylhexyl metacrylat, đexyl acrylat, đexyl metacrylat, đodexyl acrylat, đodexyl metacrylat, tridexyl acrylat, tridexyl metacrylat, hydroxyetyl acrylat, hydroxypropyl acrylat, acrylamit, dimetylacrylamit, acrylonitril, dimetylaminoetyl acrylat, dimetylaminoetyl metacrylat, tert-butylaminoetyl acrylat, tert-butylaminoetyl metacrylat, metoxyetyl acrylat, metoxyetyl metacrylat, glycidal metacrylat và các chất tương tự. Các ví dụ bổ sung về các chất kết dính acrylic thích hợp được mô tả trong tài liệu: Satas, "Acrylic Adhesives," Handbook of pressure-Sensitive Adhesives Technology, 2nd ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989). Các chất kết dính acrylic là có bán trên thị trường (National Starch and Chemical Corporation, Bridgewater, NJ; Solutia, MA). Các ví dụ tiếp theo về các chất kết dính trên cơ sở polyacrylat là như sau, được xác định dưới dạng số sản phẩm do National Starch sản xuất (Product Bulletin, 2000, DURO-TAK® là tên thương mại của các chất kết dính tinh bột): 87-4098, 87-2287, 87-4287, 87-5216, 87-2051, 87-2052, 87-2054, 87-2196, 87-9259, 87-9261, 87-

2979, 87-2510, 87-2353, 87-2100, 87-2852, 87-2074, 87-2258, 87-9085, 87- 9301 và 87-5298. DURO-TAK® 87-2287 và 87-4287 cả hai là các chất kết dính polyme được dẫn xuất từ các chế phẩm monome là tương tự: 5,2% trọng lượng 2-hydroxyethyl acrylat, khoảng 20-40% trọng lượng vinyl axetat và khoảng 55-75% trọng lượng 2-ethylhexyl acrylat; và hai chất kết dính polyme này được tạo ra bằng cách hòa tan trong etyl axetat theo hàm lượng các chất rắn là khoảng 40-50% trọng lượng. Chất kết dính DURO-TAK® 87-2287 được dẫn xuất từ chế phẩm monome của vinyl axetat, 28%; 2-ethylhexyl acrylat, 67%; hydroxyethyl acrylat, 4,9%; và glycidyl metacrylat, 0,1%, xem Patent Mỹ số 5,693,335.

Các polyme acrylic thích hợp để sử dụng theo các phương án của miếng dán được mô tả ở đây có thể chứa các polyme liên kết ngang hoặc không liên kết ngang hoặc cả hai. Các polyme được liên kết ngang theo các phương pháp được biết để tạo ra các polyme cần thiết. Theo một số phương án của sáng chế, chất kết dính chất kết dính polyacrylat có nhiệt độ chuyển biến thủy tinh (T_g) là dưới -10°C , tốt hơn nữa là có T_g khoảng -20°C đến khoảng -30°C . Phân tử lượng của chất kết dính polyacrylat thể hiện phân tử lượng trung bình (MW), thường nằm trong khoảng từ 25,000 đến 10,000,000, như là từ 50,000 đến khoảng 3,000,000 hoặc theo cách khác là từ 100,000 đến 1,000,000 trước đối với các phản ứng liên kết ngang bất kỳ. Trước khi liên kết ngang, MW tiếp cận đến vô cùng, như được biết đối với các liên kết ngang thuộc lĩnh vực hóa học polyme.

Theo các phương án cụ thể, chất kết dính PIB được tạo ra trong chế phẩm chất kết dính PIB. Theo các phương án này, các chế phẩm PIB có thể bao gồm các thành phần PIB có phân tử lượng thấp và cao, các nhựa kết dính và các dầu làm mềm dẻo. Ngoài ra, như được nêu ở đây, chất kết dính silicon cũng có thể được sử dụng.

Như được nêu trên, túi chứa thuốc (ví dụ, túi chứa thuốc 3 trên Fig. 1 hoặc trên Fig. 2) của miếng dán như được mô tả ở đây, có thể được tạo ra bằng cách sử dụng chế phẩm polyme, có thể chứa hoặc không chứa các thành phần không hòa tan. Theo các phương án cụ thể, túi chứa thuốc được dự định ở đây bao gồm một lượng thuốc opioid đủ để tạo ra và duy trì việc giảm đau cho bệnh nhân trong

khoảng 1 ngày. Theo phương án này, thuốc là fentanyl. Theo các phương án khác, thuốc tương tự fentanyl, ví dụ như, một hoặc một số alfentanil, carfentanil, lofentanil, remifentanil, sufentanil, trefentanil và các chất tương tự. Theo một số phương án của sáng chế, túi chứa thuốc bao gồm khoảng từ 0,05 đến 1,75 mg/cm² thuốc; như khoảng từ 0,07 đến 1,50 mg/cm² thuốc; hoặc theo cách khác là khoảng từ 0,08 đến 1,25 mg/cm² thuốc; hoặc khoảng từ 0,14 đến 0,3 mg/cm². Theo các phương án cụ thể, thuốc là ở dạng bazơ của fentanyl, trong đó fentanyl là ở dạng bazơ và được hòa tan hoặc được phân tán. Theo các phương án khác, thuốc được hòa tan hoàn toàn.

Theo các phương án cụ thể, chất liệu tạo túi chứa thuốc của miếng dán theo phần mô tả này có độ hòa tan đối với thuốc là khoảng từ 0,5% đến 25% trọng lượng tính theo tổng chế phẩm polyme; như khoảng từ 1% đến 15% trọng lượng; hoặc theo cách khác là khoảng từ 2% đến 12% trọng lượng tính theo tổng chế phẩm polyme 4. Túi chứa thuốc được sử dụng trong miếng dán như được mô tả ở đây, có hoặc không có lớp phủ bám dính 6, có thể có độ dày khoảng 0,2-10 mil (0,005-0,25mm), như khoảng 0,5-1,5 mil (0,0125-0,0375mm) hoặc theo cách khác là khoảng 0,5-1,25 mil (0,0125-0,03mm) hoặc là khoảng 0,8-1,2 mil (0,02-0,03mm), như là khoảng 0,9-1,1 mil (0,023-0,028mm). Theo một số phương án này, thuốc là fentanyl, ở dạng bazơ, trong đó chất liệu tạo túi chứa thuốc 3 có độ hòa tan đối với fentanyl là khoảng từ 0,5% đến 2 % trọng lượng tính theo tổng chế phẩm polyme; như khoảng từ 1% đến 15% trọng lượng; hoặc theo cách khác là khoảng từ 2% đến 12% trọng lượng; hoặc khoảng từ 4% đến 10% trọng lượng tính theo tổng chế phẩm polyme. Có một cách xác định độ hòa tan của thuốc trong chất kết dính là bằng cách dập các lớp túi chứa thuốc chứa chất nền với các nồng độ thuốc khác nhau trên các chất liệu phía sau và giữ các chất liệu được dập ở nhiệt độ trong phòng trong một khoảng thời gian và xác định hình dạng bên ngoài của các tinh thể thuốc. Nếu các tinh thể xuất hiện sau 1 tháng lưu giữ ở một nồng độ cụ thể, nồng độ này có thể xem như giới hạn độ hòa tan của thuốc trong chất kết dính nền. Sự có mặt của các tinh thể hoặc các chất không hòa tan có thể được xác định nhờ kính hiển vi hoặc sự phân tích nhiễu xạ tia X.

Túi chứa thuốc 3 được bao gồm trong miếng dán như được mô tả ở đây có thể chứa một cách tùy ý các thành phần bổ sung như các chất phụ gia, các chất tăng cường độ thẩm thấu, các chất làm ổn định, các loại thuốc nhuộm, các chất pha loãng, các chất làm mềm dẻo, các tác nhân kết dính, các chất tạo màu, các chất mang, các chất độn trợ, các chất chống oxy hóa, các tác nhân tạo gel, các chất chống kích thích, các chất gây co mạch và các chất khác như đã biết trong lĩnh vực điều trị qua da, được tạo ra sao cho các chất này có mặt ở mức dưới nồng độ bão hòa trong túi chứa thuốc.

Nếu cần, các chất tăng cường độ thẩm thấu có thể được sử dụng làm tăng độ thẩm thấu của thuốc hoặc các loại thuốc qua da để đạt việc cấp ở các mức độ có hiệu quả trị liệu. Các chất tăng cường độ thẩm thấu có thể được đắp lên da bằng cách xử lý trước hoặc đồng thời với thuốc, ví dụ, bằng cách kết hợp trong túi chứa thuốc. Chất tăng cường độ thẩm thấu phải có khả năng tăng cường độ thẩm thấu của da đối với một hoặc một số loại thuốc hoặc các chất có hoạt tính sinh học khác. Chất tăng cường độ thẩm thấu hữu ích sẽ làm tăng độ thẩm thấu của thuốc cần thiết hoặc tác nhân có hoạt tính sinh học ở mức đủ để đạt được các nồng độ huyết tương trị liệu từ miếng dán có kích cỡ thích hợp (ví dụ, khoảng từ 2 đến 25cm², mặc dù có thể là lớn hơn). Một số chất tăng cường độ thẩm thấu hữu hiệu bao gồm chất hoạt động bề mặt không chứa các ion; một hoặc một số chất có thể được lựa chọn từ nhóm bao gồm glyxeryl mono-oleat, glyxeryl mono-laurat, sorbitan mono-oleat, glyxeryl tri-oleat và isopropyl myristat. Chất hoạt động bề mặt không ion có thể được sử dụng với lượng khoảng từ 0,1 đến 30% trọng lượng các chất rắn trong tổng thành phần của lớp túi chứa thuốc. Các ví dụ của chất tăng cường độ thẩm thấu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các este của axit béo của các loại rượu, bao gồm glyxerin như capric, caprylic, đodexyl, các axit oleic; các este của axit béo của isosorbit, sucroza, polyetylen glycol; axit caproyl lactic; lauret-2; lauret-2 axetat; lauret-2 benzoat; lauret-3 axit carboxylic; lauret-4; lauret-5 axit carboxylic; olet-2; glyxeryl pyroglutamat oleat; glyxeryl oleat; N-lauroyl sarcosin; N-myristoyl sarcosin; N-octyl-2-pyrrolidon; axit lauraminopropionic; polypropylen glycol-4-lauret-2; polypropylen glycol-4-lauret-5dimety-1 lauramit; lauramit dietanolamin

(DEA). Các chất tăng cường được ưu tiên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lauryl pyroglutamat (LP), glyxeryl monolaurat (GML), glyxeryl monocaprylat, glyxeryl monocaprat, glyxeryl monooleat (GMO), axit oleic, N-lauryl sarcosin, etyl palmitat, lauret-2, lauret-4 và sorbitan monolaurat. Các ví dụ bổ sung của các chất tăng cường độ thấm thấu thích hợp được mô tả, ví dụ, trong các Patent Mỹ số: 5,785,991; 5,843,468; 5,882,676; và 6,004,578. Tuy nhiên, theo các phương án cụ thể, không có chất tăng cường độ thấm thấu được sử dụng.

Theo các phương án cụ thể, túi chứa thuốc bao gồm các chất pha loãng có thể làm giảm nhanh sự kết dính, làm tăng độ nhớt và/hoặc làm rắn cấu trúc chất nền như polybutylmetacrylat (ELVACITE, do ICI Acrylics sản xuất, ví dụ, ELVACITE 1010, ELVACITE 1020, ELVACITE 20), các acrylat có phân tử lượng cao, tức là, các acrylat có phân tử lượng trung bình ít nhất là 500,000 và các loại tương tự. Nếu được sử dụng, các chất acrylat có phân tử lượng lớn hơn, ví dụ, ELVACITE, không được trùng hợp thành các polyme kết dính mà thường được trộn vào. Như vậy, các monome để trùng hợp của chất kết dính không bao gồm các acrylat có phân tử lượng lớn dạng ELVACITE (hoặc các acrylat macromonome).

Theo các phương án cụ thể, chất dẻo hóa hoặc chất kết dính được kết hợp vào thành phần kết dính để cải thiện các đặc tính kết dính. Các ví dụ về các chất kết dính thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hydrocacbon béo; các hydrocacbon thơm; các este được hydro hóa; các polyterpen; các loại nhựa gỗ được hydro hóa; các loại nhựa kết dính như ESCOREZ, các loại nhựa hydrocacbon béo được tạo ra từ sự trùng hợp cation các nguyên liệu hóa dầu hoặc sự trùng hợp nhiệt và sự hydro hóa tiếp sau đó của các nguyên liệu hóa dầu, các chất kết dính este nhựa colophan và các loại tương tự; dầu khoáng và sự kết hợp của chúng.

Nếu được sử dụng, tác nhân kết dính được sử dụng phải tương hợp với các polyme hoặc hỗn hợp các polyme. Ví dụ, các copolyme khối styren có thể được tạo ra cùng với các loại nhựa kết dính tương hợp với cao su, các loại nhựa tương hợp đầu cuối khối như polymetyl styren hoặc các chất dẻo hóa như dầu khoáng. Theo các phương án cụ thể, miếng dán như được mô tả ở đây có thể bao gồm túi chứa thuốc được tạo ra bằng cách sử dụng chất liệu polyme, chất kết dính và chất dẻo hóa

dầu khoáng, trong đó polyme chiếm khoảng 5-50% trong tổng thành phần chất kết dính, chất kết dính chiếm khoảng 30-85% trong tổng thành phần chất kết dính và dầu khoáng chiếm khoảng 2-40% trong tổng thành phần chất kết dính.

Miếng dán như được mô tả ở đây có thể còn bao gồm lớp bảo vệ bóc ra được 5. Lớp bảo vệ 5 có thể được làm từ, ví dụ, chất liệu polyme mà có thể được mạ kim loại một cách tùy ý. Các ví dụ về các chất liệu polyme bao gồm polyuretan, polyvinyl axetat, polyvinyliden clorua, polypropylen, polycarbonat, polystyren, polyetylen, polyetylen terephtalat, polybutylen terephtalat, giấy và các chất tương tự và sự kết hợp của chúng. Theo một số phương án của sáng chế, lớp bảo vệ bao gồm tấm polyeste được tráng silicon.

Sự đa dạng của các chất liệu có thể được sử dụng để tạo các lớp khác nhau của các miếng dán cấp thuốc qua da được mô tả trên. Do đó, sáng chế đề cập đến việc sử dụng các chất liệu khác với các chất liệu được mô tả cụ thể ở đây, bao gồm các chất liệu sau đây đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể thực hiện các chức năng cần thiết.

Theo một phương án của sáng chế, miếng dán như được mô tả ở đây có kết cấu như được thể hiện trên Fig. 1, trong đó miếng dán chỉ có ba lớp, tức là, lớp phía sau, lớp chất nền túi chứa thuốc một pha với toàn bộ thuốc gây mê giảm đau được hòa tan và một tấm lót dễ bóc. Theo phương án này, chất nền của túi chứa thuốc có thể được tạo ra bằng cách sử dụng chế phẩm chất kết dính PIB hoặc chất kết dính polyacrylat và chỉ một tác nhân opioid như bazơ fentanyl. Theo phương án này, không có một lượng đáng kể các chất tăng cường độ thấm thấu, các kết dính, các chất độn, v.v.. Theo các phương án khác, trong đó có các chất liệu này, chúng chỉ có ở mức tối thiểu và hầu như không tác động đến việc cấp thuốc. Chất kết dính polyacrylat được sử dụng theo các phương án này, có thể bao gồm chất hóa học copolyme đơn như copolyme của các monome vinyl axetat, 2-ethylhexyl acrylat và hydroxyetyl acrylat, ví dụ, chất kết dính trime DURO-TAK® 87-4287 hoặc chất kết dính copolyme DURO-TAK® 87-2287.

Ngoài việc sử dụng chất nền làm túi chứa thuốc để giữ thuốc, một dạng khác của túi chứa thuốc có thể được sử dụng, theo các phương án của miếng dán được mô tả ở đây là một túi nhỏ (ví dụ, dạng bít kín được nạp đầy) chứa các chế phẩm thuốc opioid, với túi chứa thuốc được tạo ra theo cách tương tự như được mô tả trong Patent Mỹ số 4,588,580. Túi chứa thuốc này có thể được tạo ra bằng cách bao kín chế phẩm thuốc trong một túi nhỏ được tạo ra bởi một lớp phía sau không thấm thấu và màng kiểm soát tốc độ để điều chỉnh mức cấp thuốc. Miếng dán cũng có thể có lớp chất kết dính tiếp xúc có thể kháng amin), để đắp miếng dán lên da và lớp bảo vệ bóc ra được để bảo vệ chất kết dính trước khi dán lên da.

Các chế phẩm tạo túi chứa thuốc khác nhau có thể được sử dụng trong túi nhỏ và bao gồm cả các hệ dạng nước và không phải dạng nước. Dạng thông thường đối với hệ gel dạng nước điển hình được thể hiện trên Bảng 1 sau đây, có tác nhân gel là hydroxyetyl xenluloza, hydroxpropyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza hoặc các tác nhân tạo gel được biết khác.

BẢNG 1 CHẾ PHẨM TẠO TÚI CHỨA THUỐC DẠNG GEL (W/W %)

Chất liệu	Khoảng rộng	Khoảng được ưu tiên
Etanol 95%	0-47	20-35
Tác nhân tạo gel	1-10	1-5
Dạng bazơ của thuốc	0,1-10	0,1-2%
H ₂ O	Cân bằng	Cân bằng

Các hệ nước-etanol được nêu trên, sở hữu các đặc tính độc đáo nhất định khi được sử dụng kết hợp với các màng kiểm soát tốc độ cấp thuốc như polyetylen mật độ thấp (LDPE), các copolyme etylen-vinyl axetat (EVA) (0-40% và tốt hơn là 5-18% VA) các polyeste bít kín được bằng nhiệt và các copolyme khối polyeste elastome như các polyme HYTREL™ do DuPont cung cấp và được mô tả trong Patent Mỹ số 4,127,127. Các màng kiểm soát tốc độ cấp thuốc sử dụng việc kiểm soát thực sự đối với mức độ giải phóng fentanyl mà không làm ảnh hưởng đáng kể

đối với mức độ giải phóng etanol. Điều này tạo ra trạng thái động học, trong đó nồng độ tương đối của etanol trong túi chứa thuốc thay đổi so với nồng độ tương đối của nước và thuốc khi hệ thống được sử dụng. Trong trường hợp của fentanyl và các dẫn xuất của nó, vì chúng hòa tan trong etanol hơn so với trong nước, hoạt tính nhiệt động của thuốc trong túi chứa thuốc không bị giảm như thường xảy ra với thuốc sẽ được cấp từ hệ này. Lực dẫn động làm cho thuốc di trú qua màng kiểm soát tốc độ là hoạt tính nhiệt động của thuốc này trong dung môi mà không phải là nồng độ tuyệt đối. Như vậy, việc xả nhanh hơn etanol làm cho nồng độ bão hòa của thuốc trong túi chứa thuốc dạng nước bị giảm. Bằng cách điều chỉnh một cách thích hợp các mức độ cấp etanol và thuốc từ hệ thống, hoạt tính của thuốc có thể được duy trì không đổi hoặc thậm chí còn làm tăng trong quá trình hoạt động của hệ thống.

Trong đó bao gồm màng kiểm soát tốc độ có thể có độ dày là từ, ví dụ, khoảng 0,5-5 mil (0,0127-0,1270mm), như là khoảng 1-3 mil (0,025-0,076mm). Hơn nữa, trong đó miếng dán bao gồm một túi chứa thuốc nhỏ, việc nạp gel của túi chứa thuốc có thể khoảng 10-50 mg/cm², năng suất nạp khô là khoảng 0,01-5 mg/cm². Giống như túi chứa chất nền, túi mà được tạo thành ở dạng túi nhỏ có thể cũng bao gồm các chất tăng cường độ thẩm thấu, các tá dược như chất kết dính, chất độn và các loại thuốc khác, như được mô tả ở trên.

Việc điều trị bằng thuốc

Khi đắp lên da, thuốc trong túi chứa thuốc 3 của miếng dán qua da 1 khuếch tán vào da, trong đó nó được hấp thụ vào đường huyết để tạo hiệu quả giảm đau toàn thân. Việc bắt đầu giảm đau phụ thuộc vào các yếu tố khác nhau như sự hiệu nghiệm của thuốc, độ hòa tan và khả năng khuếch tán của thuốc trên da, độ dày của da, nồng độ của thuốc trong phạm vi chỗ đắp thuốc, nồng độ của thuốc trong túi chứa thuốc và các loại tương tự.

Theo một phương án của sáng chế, để duy trì việc giảm đau một cách liên tục, sau một ngày dán miếng dán, miếng dán cũ (tức là, miếng dán đã sử dụng) vẫn còn ở trên da một ngày được bóc ra và miếng dán mới được dán lên da, tốt hơn là lên vị trí mới. Ví dụ, sau khi mức thuốc trong máu đạt đến mức trị liệu, miếng dán

tiếp đó sẽ được bóc ra và được thay bằng một miếng dán mới vào cuối quá trình điều trị để làm giảm đau mạn tính. Tốt hơn là miếng dán cũ (tức là, miếng dán đã sử dụng) và miếng dán mới không được dán đồng thời lên da hoặc khoảng thời gian trùng nhau là nhỏ không đáng kể (ví dụ, tính theo phút) để tiện cho việc dán miếng dán và tạo ra kết quả giảm đau dễ dự đoán hơn. Ở trạng thái ổn định, việc hấp thụ của thuốc từ miếng dán mới vào trong diện tích dán mới và sự tuần hoàn trong toàn thân và việc hấp thụ thuốc còn lại trong phạm vi chỗ dán miếng dán trước xảy ra ở mức để duy trì các mức thuốc opioid trong máu trong khoảng chấp nhận được.

Để đạt được mức độ trị liệu của thuốc trong máu một cách nhanh chóng hơn, bác sỹ hoặc bệnh nhân có thể chọn dán một miếng dán hoặc nhiều miếng dán ban đầu và sau một ngày (tức là, khoảng 24 giờ) duy trì số miếng dán ít hơn trên da, ví dụ, để lại một miếng dán trên da cùng với sự thay thế hàng ngày (tức là, khoảng mỗi 24 giờ).

Trong khi fentanyl là thuốc được cấp, nhận thấy rằng, nồng độ trong huyết tương của fentanyl là nằm trong khoảng từ 0,02 đến 10ng/ml là có hiệu quả trị liệu điển hình. Trong khoảng này, nồng độ trong huyết tương nằm trong khoảng từ 0,3 đến 3ng/ml có thể đạt mục đích. Trong các khoảng này, thường là trường hợp đối với hầu hết các thuốc, ít dao động theo thời gian là cần thiết hơn là dao động nhiều vì hiệu quả giảm đau phù hợp theo thời gian được kết hợp với ít dao động đối với nồng độ thuốc trong máu.

Với chương trình thay thế hàng ngày bằng cách sử dụng các miếng dán fentanyl hàng ngày theo sáng chế, nhiều dao động nhỏ hơn của nồng độ thuốc trong huyết tương có thể đạt được so với các chế độ miếng dán dùng nhiều ngày, ví dụ như, miếng dán dùng 3 ngày và chế độ điều trị. Như vậy, theo một phương án của sáng chế, miếng dán và phương pháp sử dụng như được mô tả ở đây đề cập đến C_{max} liều đơn thấp hơn, C_{min} liều lượng cao hơn ở trạng thái ổn định, và sự chênh lệch nhỏ hơn giữa C_{max} và C_{min} ở trạng thái ổn định đạt được nhờ miếng dán dùng nhiều ngày và chế độ sử dụng để cấp cùng loại thuốc. Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến miếng dán và phương pháp thay thế hàng ngày để đạt được một C_{max} liều đơn thấp hơn, C_{min} liều đơn cao hơn ở trạng thái ổn định, và sự chênh lệch

nhỏ hơn giữa $C_{\max}$ và $C_{\min}$ ở trạng thái ổn định hơn so với khi sử dụng miếng dán dùng 3 ngày hoặc hai lần trong một tuần.

Theo các phương án cụ thể, miếng dán như được mô tả ở đây là miếng dán dùng một ngày cấp một liều thuốc opioid (tức là, một miếng dán được dán lên và sau đó được bóc ra ở cuối 24 giờ mà không cần thay thế) trong đó $C_{\max}$ nằm trong khoảng từ 0,45 đến 5,5ng/ml, như khoảng từ 0,9 đến 2,7ng/ml hoặc theo cách khác là khoảng từ 1,2 đến 2,5ng/ml sau một ngày dán có mức cấp thuốc thông thường là 100 µg/giờ. Đối với liều thuốc khác với mức cấp thông thường là 100 µg/giờ, các khoảng $C_{\max}$ được định tương ứng với các sự khác nhau về diện tích. Theo phương án này, thuốc là fentanyl. Theo các phương án khác, thuốc là chất tương tự fentanyl, ví dụ như, một hoặc một số alfentanil, carfentanil, lofentanil, remifentanil, sufentanil, trefentanil và các chất tương tự. Theo các phương án cụ thể, thuốc là ở dạng bazơ của fentanyl, trong đó fentanyl là ở dạng bazơ và được hòa tan hoặc được phân tán. Theo các phương án khác, thuốc được hòa tan hoàn toàn.

Theo một phương án cụ thể, miếng dán như được mô tả ở đây là miếng dán fentanyl qua da có liều là 100µg/giờ thể hiện $C_{\max}$ ở trạng thái ổn định nằm trong khoảng từ 0,7 đến 12ng/ml, như khoảng từ 1,5 đến 6ng/ml hoặc theo cách khác là khoảng từ 2 đến 5,5ng/ml và tiếp theo là khoảng từ 3 đến 5ng/ml. Miếng dán fentanyl này có thể thể hiện $C_{\min}$ ở trạng thái ổn định nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10ng/ml hoặc khoảng từ 1 đến 5,5ng/ml hoặc theo cách khác là khoảng từ 1 đến 4ng/ml hoặc là khoảng từ 1 đến 3ng/ml. Đối với các miếng dán có liều thấp hơn hoặc cao hơn, $C_{\max}$ ở trạng thái ổn định nằm trong khoảng được định tương ứng, ví dụ, trên cơ sở sự khác nhau về diện tích. Fentanyl theo các phương án này có thể ở dạng bazơ fentanyl, trong đó fentanyl là ở dạng bazơ và được hòa tan hoặc được phân tán. Theo các phương án khác, thuốc được hòa tan hoàn toàn.

Miếng dán như được nêu ở đây cũng có thể tạo sự chênh lệch theo đích cần đạt giữa $C_{\max}$ và $C_{\min}$ đối với một liều thuốc nhất định. Ví dụ, miếng dán theo một phương án của sáng chế như được mô tả ở đây sẽ cấp một liều thuốc là 100 µg/giờ, sự thay đổi hàng ngày giữa $C_{\max}$ và $C_{\min}$ nằm trong khoảng từ 0,025 đến 13,0ng/ml, như khoảng từ 0,25 đến 2ng/ml hoặc khoảng từ 0,3 đến 1,6ng/ml hoặc theo cách

khác là khoảng từ 0,4 đến 0,8ng/ml. Theo phương án này, thuốc là fentanyl. Theo các phương án khác, thuốc là chất tương tự fentanyl, ví dụ như, một hoặc một số alfentanil, carfentanil, lofentanil, remifentanil, sufentanil, trefentanil và các loại tương tự. Theo các phương án cụ thể này, thuốc là ở dạng bazơ của fentanyl, trong đó fentanyl là ở dạng bazơ và được hòa tan hoặc được phân tán. Trong các phương án khác thuốc được hòa tan hoàn toàn.

Ngoài ra, miếng dán như được nêu ở đây, được thiết kế để tạo một trạng thái ổn định đối với liều lượng 100 µg/giờ, cũng có thể tạo ra sự thay đổi của thuốc, được xác định như là $(C_{\max} - C_{\min})/C_{\text{avg}}$, có thể nhỏ hơn 100%, như là nhỏ hơn 90% hoặc theo cách khác là nhỏ hơn 80% hoặc thậm chí nhỏ hơn 70% hoặc là khoảng từ 30% đến 65%. Theo phương án này, thuốc là fentanyl. Theo các phương án khác thuốc là chất tương tự fentanyl, ví dụ như, một hoặc một số alfentanil, carfentanil, lofentanil, remifentanil, sufentanil, trefentanil và các chất tương tự. Theo các phương án cụ thể này, thuốc là ở dạng bazơ của fentanyl, trong đó fentanyl là ở dạng bazơ và được hòa tan hoặc được phân tán. Trong các phương án khác thuốc được hòa tan hoàn toàn.

Đối với các miếng dán có các liều thuốc là khác với 100 µg/giờ, sự chênh lệch hàng ngày giữa $C_{\max}$ và $C_{\min}$ nằm trong khoảng có thể được định ra tương ứng. Sự chênh lệch hàng ngày giữa $C_{\max}$ và $C_{\min}$ thông thường là nằm trong khoảng từ 2 đến 100ng/ml(mg/giờ), như khoảng từ 4 đến 50ng/ml(mg/giờ) hoặc theo cách khác, khoảng từ 5 đến 20ng/ml(mg/giờ) hoặc khoảng từ 5 đến 15ng/ml (mg/giờ). Đối với các miếng dán có liều thuốc khác với liều 100 µg/giờ, sự chênh lệch hàng ngày giữa $C_{\max}$ và $C_{\min}$ được định chuẩn là các khoảng có thể được định ra tương ứng (như các liều thuốc 25 µg/giờ, 50 µg/giờ, 75 µg/giờ và 12,5 µg/giờ). Để tương đương về mặt sinh học với hệ thống qua da fentanyl DURAGESIC® DTRANS®, khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ $C_{\max}$ ở trạng thái ổn định của hệ thống qua da mới so với hệ thống DURAGESIC® DTRANS® nằm trong khoảng từ 80% đến 125%. Ngoài ra, khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ AUCss của hệ thống qua da mới so với của hệ thống DURAGESIC® DTRANS® có cùng liều thuốc phải nằm trong khoảng từ 80% đến 125%. Như vậy, để thử nghiệm sự tương đương về mặt sinh học, các hệ thống qua

da mới để cấp fentanyl được thử nghiệm so với các hệ thống DURAGESIC® DTRANS® thể hiện khoảng tin cậy 90% của các tỷ lệ thông số dược động học nêu trên của hệ thống mới so với của hệ thống DURAGESIC® DTRANS® nằm trong khoảng từ 80% đến 125%.

Với mức độ cấp thông thường là 100 µg/giờ, AUC_{inf} (tức là, AUC với thời gian vô định sau một liều thuốc) của một liều đơn loại miếng dán fentanyl mỗi ngày một lần như được mô tả ở đây có thể nằm trong khoảng từ 15 đến 200 ng-giờ/ml như là khoảng từ 30 đến 140 ng-giờ/ml sau khi dán hàng ngày miếng dán fentanyl qua da với mức độ cấp thuốc thông thường là 100 µg/giờ. Đối với chế phẩm fentanyl qua da, AUC_{ss} và AUC_{inf} đã thể hiện là tương đương về mặt sinh học (xem tài liệu: Sathyan, et al "Evaluation of the bioequivalence of two transdermal fentanyl systems following single and repeat applications" Current Medical Research and Opinion 21(12) 1961- 1968, 2005). Đối với các miếng dán có liều thuốc thấp hơn hoặc cao hơn, các khoảng AUC_{inf} ở trạng thái ổn định được định ra là tỷ lệ với diện tích miếng dán (hoặc kích cỡ). Theo một số phương án này, thuốc có thể là fentanyl. Theo các phương án cụ thể này, thuốc là ở dạng bazơ của fentanyl, trong đó fentanyl là ở dạng bazơ và được hòa tan hoặc được phân tán. Theo các phương án khác, thuốc được hòa tan hoàn toàn.

Theo một số phương án của sáng chế, miếng dán được nêu ở đây là miếng dán fentanyl qua da thể hiện C_{max} ở trạng thái ổn định được định chuẩn đối với thuốc được cấp nằm trong khoảng từ 7 đến 120ng/ml (mg/giờ), như là khoảng từ 15 đến 60ng/ml (mg/giờ) hoặc theo cách khác là khoảng từ 20 đến 55ng/ml(mg/giờ) hoặc khoảng từ 30 đến 50ng/ml(mg/giờ). Khi sử dụng qua da, miếng dán như được mô tả ở đây có thể tạo dòng thuốc ở trạng thái ổn định là khoảng từ 0,1 đến 20 µg/(cm².giờ); như là khoảng từ 0,75 đến 10 µg/(cm².giờ); hoặc là khoảng từ 1 đến 8 µg/(cm².giờ); hoặc theo cách khác là khoảng từ 1,5 đến 5 µg/(cm².giờ); hoặc là khoảng từ 2 đến 3 µg/(cm².giờ). Các mức sử dụng ở trạng thái ổn định thu được theo phương án này là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 500 µg/giờ; như là khoảng từ 1 đến 300 µg/giờ; hoặc theo cách khác là khoảng từ 2 đến 250 µg/giờ; hoặc là khoảng từ 5 đến 200 µg/giờ. Mức sử dụng ở trạng thái ổn định thông thường có thể nằm

trong khoảng, ví dụ liều thuốc là 12,5 µg/giờ, 25 µg/giờ, 50 µg/giờ, 75 µg/giờ, 100 µg/giờ và 125 µg/giờ. Theo một số phương án này, thuốc có thể là fentanyl. Theo các phương án cụ thể này, thuốc là ở dạng bazơ của fentanyl, trong đó fentanyl là ở dạng bazơ và được hòa tan hoặc được phân tán. Theo các phương án khác, thuốc được hòa tan hoàn toàn.

Theo các phương án bổ sung, miếng dán được nêu ở đây là miếng dán fentanyl qua da thể hiện thể hiện C_{min} ở trạng thái ổn định được định chuẩn nằm trong khoảng từ 5 đến 100ng/ml(mg/giờ), như là khoảng từ 10 đến 55ng/ml (mg/giờ) hoặc theo cách khác là khoảng từ 10 đến 40ng/ml (mg/giờ) hoặc là khoảng từ 10 đến 30ng/ml (mg/giờ). Miếng dán qua da là khoảng từ 1 đến 100cm², như là khoảng từ 1 đến 40cm²; hoặc là khoảng từ 5 đến 38 cm²; hoặc theo cách khác là khoảng từ 10 đến 35 cm² hoặc là khoảng từ 10 đến 35 cm². Khi sử dụng qua da, liên quan đến lượng fentanyl có trong miếng dán và dòng thuốc, miếng dán fentanyl qua da có thể thường thể hiện dòng thuốc ở trạng thái ổn định là khoảng từ 0,1 đến 20 µg/(cm².giờ); như là khoảng từ 1 đến 10 µg/(cm².giờ); khoảng từ 1,5 đến khoảng 8 µg/(cm².giờ); khoảng từ 2,8 đến 5 µg/(cm².giờ); hoặc là khoảng từ 3 đến 3,6 µg/(cm².giờ). Theo một số phương án, thuốc có thể là fentanyl. Theo các phương án cụ thể này, thuốc là ở dạng bazơ của fentanyl, trong đó fentanyl là ở dạng bazơ và được hòa tan hoặc được phân tán. Theo các phương án khác, thuốc được hòa tan hoàn toàn.

Theo các phương án bổ sung khác nữa, miếng dán như được nêu ở đây là miếng dán fentanyl dùng 1 ngày để cấp fentanyl theo kiểu xấp xỉ với, ví dụ, theo kiểu tương đương về mặt sinh học với, hệ thống DURAGESIC® DTRANS® dùng 3 ngày. Theo phương án này, cả diện tích bề mặt và độ dày của miếng dán dùng 1 ngày được giảm so với miếng dán dùng 3 ngày. Ví dụ, theo phương án này, miếng dán dùng 1 ngày có thể có diện tích tiếp xúc với da là bằng khoảng từ 0,5 đến 0,85 như là khoảng từ 0,6 đến 0,8 hoặc theo cách khác là khoảng từ 0,7 đến 0,77 hoặc khoảng từ 0,71 đến 0,76 so với diện tích tiếp xúc với da của miếng dán dùng 3 ngày. Ngoài ra, theo phương án này, độ dày của túi chứa thuốc fentanyl dùng 1 ngày có thể là bằng khoảng từ 0,25 đến 0,75 như là khoảng từ 0,4 đến 0,6 hoặc theo

cách khác là bằng khoảng 0,5 độ dày của túi chứa thuốc có trong miếng dán dùng 3 ngày. Theo mỗi phương án này, miếng dán có thể bao gồm chất nền fentanyl polyacrylat.

Mặc dù miếng dán dùng 1 ngày cần phải cấp khoảng 1/3 lượng fentanyl được cấp bởi miếng dán dùng 3 ngày, đã nhận thấy rằng, miếng dán dùng 1 ngày có thể có diện tích tiếp xúc với da lớn hơn so với 1/3 diện tích tiếp xúc của miếng dán dùng 3 ngày có cùng liều thuốc, như vậy là nằm trong khoảng từ 1/3 đến 0,9 diện tích tiếp xúc của miếng dán dùng 3 ngày. Để so sánh các diện tích bề mặt của hai miếng dán, cho rằng diện tích được định chuẩn của miếng dán được xác định bằng cách chia diện tích của túi chứa thuốc của miếng dán cho nồng độ liều thuốc thuốc và chia cho số ngày mà miếng dán được sử dụng để cấp thuốc (tức là, đối với miếng dán dùng 3 ngày, diện tích được định chuẩn thu được bằng cách chia 42cm^2 cho $100\text{ }\mu\text{g/giờ} : 3 = 0,14\text{cm}^2$ cho mỗi $\mu\text{g/giờ}$ cho mỗi ngày = $5,8\text{cm}^2$ cho mỗi mg lượng thuốc cấp thông thường). Khi so sánh, miếng dán dùng 1 ngày có diện tích được định chuẩn lớn hơn $0,14\text{cm}^2$ cho mỗi $\mu\text{g/giờ}$ cho mỗi ngày (tức là, lớn hơn $5,8\text{cm}^2$ cho mỗi mg của lượng thuốc cấp thông thường), so với diện tích của miếng dán dùng 3 ngày. Điều này là đúng ngay cả khi độ dày của túi chứa thuốc (ví dụ, chất nền chứa thuốc) của miếng dán dùng 1 ngày là mỏng hơn so với độ dày của túi chứa thuốc của miếng dán chứa chất nền dùng 3 ngày.

Về mặt diện tích được định chuẩn trên cơ sở liều thuốc được định chuẩn, tức là, diện tích bề mặt tấm vải với cơ thể được chia cho nồng độ liều thuốc được định chuẩn (ví dụ, bề mặt được định mức của miếng dán có liều thuốc ở mức cấp $100\text{ }\mu\text{g/giờ}$ có diện tích bề mặt là 42cm^2 là $0,42\text{cm}^2$ cho mỗi $\mu\text{g/giờ}$), để cấp fentanyl cho 1 ngày được tính toán theo liều thuốc được định chuẩn, các phương án của miếng dán dùng 1 ngày được nêu ở đây có thể có diện tích định mức là khoảng từ $0,2$ đến $0,4\text{cm}^2$ cho mỗi $\mu\text{g/giờ}$ cho mỗi ngày (tức là, từ $8,5$ đến $16,5\text{cm}^2$ cho mỗi mg), như là khoảng từ $0,25$ đến $0,36\text{cm}^2$ cho mỗi $\mu\text{g/giờ}$ cho mỗi ngày (tức là, từ $10,5$ đến 15cm^2 cho mỗi mg) hoặc theo cách khác là khoảng từ $0,28$ đến $0,32\text{cm}^2$ cho mỗi $\mu\text{g/giờ}$ cho mỗi ngày (tức là, từ $11,5$ đến $13,5\text{cm}^2$ cho mỗi mg).

Theo một phương án của sáng chế, việc nạp fentanyl lên diện tích bề mặt trong miếng dán fentanyl dùng 1 ngày theo phần mô tả này là ít hơn so với việc nạp fentanyl lên miếng dán chứa chất nền fentanyl dùng 3 ngày, tức là, ít hơn khoảng $0,4 \text{ mg/cm}^2$, như hệ thống qua da fentanyl DURAGESIC® DTRANS® có khoảng $0,4 \text{ mg/cm}^2$. Tuy nhiên, đã phát hiện ra rằng, liên quan đến sự tương đương về mặt sinh học đối với hệ thống qua da fentanyl DURAGESIC® DTRANS®, lượng nạp lên miếng dán dùng 1 ngày là lớn hơn so với $1/3$ lượng nạp của miếng dán dùng 3 ngày, tức là, lớn hơn $0,13 \text{ mg/cm}^2$. Do đó, theo phương án của miếng dán fentanyl dùng 1 ngày, lượng nạp fentanyl lên diện tích bề mặt là khoảng từ $0,14$ đến $0,3 \text{ mg/cm}^2$, như là khoảng từ $0,16$ đến $0,25 \text{ mg/cm}^2$. giờ hoặc theo cách khác là khoảng từ $0,18$ đến $0,22 \text{ mg/cm}^2$.

Việc nạp một lượng thuốc nhỏ hơn lên miếng dán và làm giảm lượng thuốc dư trên miếng dán đã sử dụng có thể tạo ra các lợi ích trong việc làm giảm hoặc việc ngăn chặn việc lạm dụng. Theo một phương án của miếng dán fentanyl dùng 1 ngày theo bản mô tả này, hàm lượng fentanyl trên miếng dán có thể là khoảng từ 4 đến 8 mg , như là từ 5 đến 7 mg hoặc theo cách khác là từ $5,5$ đến 6 mg đối với miếng dán có liều thuốc được định chuẩn là 100 µg/giờ . Liên quan đến giá trị được định chuẩn được tính toán để định các liều thuốc khác nhau như là 25 µg/giờ , 50 µg/giờ , 125 µg/giờ , v.v., hàm lượng fentanyl được định chuẩn, (thường là hàm lượng fentanyl được chia cho liều thuốc), là khoảng từ $0,04$ đến $0,08 \text{ mg.giờ/µg}$, như là từ $0,05$ đến $0,07 \text{ mg.giờ/µg}$ hoặc theo cách khác là từ $0,055$ đến $0,065 \text{ mg.giờ/µg}$. Nhận thấy rằng, các miếng dán dùng 1 ngày thể hiện lượng nạp để làm giảm đau trị liệu tương tự như DUROGESIC DTRANS® dùng 3 ngày. Để so sánh, các miếng dán 100 µg/giờ DUROGESIC DTRANS® dùng 3 ngày bao gồm khoảng 17 mg fentanyl, là khoảng $0,17 \text{ mg.giờ/µg}$.

Miếng dán như được mô tả ở đây có thể được thiết kế để sử dụng thuốc theo mong muốn (%-sử dụng). Ví dụ, theo một phương án cụ thể, miếng dán được mô tả ở đây có thể là miếng dán dùng 1 ngày nhằm sử dụng được thuốc với lượng lớn hơn khoảng 30% , như ít nhất là 35% hoặc theo cách khác ít nhất là 40% hoặc từ 40% đến 50% . Theo phương án này, miếng dán là miếng dán fentanyl nhằm sử dụng

fentanyl lớn hơn khoảng 30%, như ít nhất là 35% hoặc theo cách khác ít nhất là 40% hoặc từ 40% đến 50%. Theo các phương án cụ thể này, thuốc là ở dạng bazơ của fentanyl, trong đó fentanyl là ở dạng bazơ và được hòa tan hoặc được phân tán. Theo các phương án khác, thuốc được hòa tan hoàn toàn. Theo cách khác, miếng dán được tạo ra theo các phương án này được thiết kế để cấp chất tương tự fentanyl, ví dụ như alfentanil, carfentanil, lofentanil, remifentanil, sufentanil, trefentanil và các chất tương tự.

Việc sử dụng bằng miếng dán thường được duy trì không nhiều hơn ba ngày, như hai ngày hoặc theo cách khác là một ngày. Cần phải hiểu rằng, trên cơ sở sáng chế này, các miếng dán được dán lên bệnh nhân theo số giờ bất kỳ (từ 8, 24, 36, 48, 72 giờ) và sau đó được thay thế. Tuy nhiên, theo một phương án của sáng chế, phương pháp sử dụng như được nêu ở đây gọi là thay thế hàng ngày (sử dụng một ngày). Một lần nữa, không bị ràng buộc bởi hoặc không bị giới hạn bởi một lý thuyết cụ thể, có thể thấy theo quan điểm của hiệu ứng lưu thuốc, nếu chỉ một miếng dán được dán lên vào ngày thứ nhất và được thay thế hàng ngày, mức thuốc trong huyết tương sẽ tăng dần và cần 2 hoặc nhiều ngày để đạt đến trạng thái ổn định đối với hiệu quả trị liệu. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp sử dụng opioid, bao gồm fentanyl, các chất tương tự fentanyl, ví dụ như alfentanil, carfentanil, lofentanil, remifentanil, sufentanil, trefentanil và các chất tương tự bằng cách dán hai hoặc nhiều miếng dán trong ngày đầu và tiếp đó dán hàng ngày một miếng dán mới để thay thế miếng dán cũ bắt đầu từ ngày thứ hai, sao cho mức thuốc trong huyết tương nằm trong khoảng trị liệu trong một khoảng thời gian ngắn hơn, ví dụ, trong khoảng một ngày. Một số trong số hai hoặc nhiều miếng dán có thể được bóc ra trong ngày tiếp theo ngày thứ nhất, sao cho ở trạng thái ổn định, chỉ một miếng dán nằm lại trên da để giảm đau.

Như vậy, theo một phương án của sáng chế, trong đó fentanyl được cấp cho bệnh nhân để làm giảm đau và bệnh nhân có thể cần đến nồng độ fentanyl trong huyết tương tương đối cao, ví dụ như, bệnh nhân nghiện ma túy, nhằm đạt được hiệu quả trị liệu, các liều của fentanyl lớn, như hai, ba hoặc nhiều miếng dán có thể được sử dụng cho bệnh nhân trong ngày thứ nhất nhằm đảm bảo mức fentanyl trong

huyết tương có hiệu quả trị liệu đạt được trong ngày thứ nhất. Trong ngày thứ hai, một hoặc một số miếng dán có thể được thay thế và trong ngày thứ ba, tất cả các miếng dán có thể được bóc ra, chỉ có một miếng dán mới được dán lại. Những cải biến của quá trình trên có thể được sử dụng, như việc thay thế chỉ một miếng dán sau ngày thứ nhất và/hoặc việc bóc một số miếng dán khác đã được sử dụng. Việc sử dụng nhiều miếng dán ban đầu là đặc biệt thích hợp đối với các bệnh nhân không thụ động với thuốc nhưng mà đã có mức dung nạp. Bằng cách sử dụng hai hoặc nhiều miếng dán ban đầu và giảm dần số miếng dán trên da có thể nhanh chóng đưa mức thuốc trong máu đến mức trạng thái ổn định. Để xác định xem bệnh nhân có thụ động với thuốc hay không, số y bạ có thể được xem xét trong quá trình này.

Theo một khía cạnh khác, bệnh nhân có thể được xác định (ví dụ, trên cơ sở số y bạ) là thụ động với thuốc opioid, ví dụ như fentanyl và bệnh nhân này sẽ có lợi từ mức thuốc trong máu thấp hơn trong ngày thứ nhất so với mức thuốc trong huyết tương ở trạng thái ổn định. Trên cơ sở việc xác định này, chỉ một miếng dán opioid qua da được sử dụng và việc thay thế được thực hiện hàng ngày (mỗi 24 giờ) sao cho chỉ một miếng dán được sử dụng để cấp thuốc ở một thời điểm. Trong các trường hợp cụ thể có thể được xác định là mong muốn đạt được nồng độ thuốc trong huyết tương đích ở trạng thái ổn định trong từ 2 đến 3 ngày, ví dụ, đối với bệnh nhân thụ động với fentanyl. Chế độ bắt đầu sử dụng chỉ với một miếng dán hàng ngày, sẽ cho phép việc tăng dần được thực hiện và đạt được việc giảm đau chấp nhận được nhờ sự thụ động với thuốc của bệnh nhân.

Các miếng dán dùng qua da đã nêu có thể được bao gồm trong một kit chứa miếng dán và bao gồm cả hướng dẫn sử dụng, như tờ rời hoặc bảng in trên kit và các loại tương tự để hướng dẫn thời gian sử dụng cho mỗi miếng dán và bao lâu thì miếng dán được bóc ra và được thay thế bằng một miếng dán mới. Bản hướng dẫn sử dụng có thể bao gồm chế độ sử dụng miếng dán như được mô tả trên, bao gồm hướng dẫn việc sử dụng miếng dán ban đầu và việc thay thế hàng ngày hoặc việc sử dụng hai miếng dán ban đầu và việc loại bỏ cả nhưng chỉ thay thế bằng một miếng dán sau ngày đầu hoặc các chế độ thay thế khác. Bản hướng dẫn sử dụng có thể còn bao gồm bao gồm mô tả vắn tắt thuốc, mặt sau, túi chứa thuốc, chất kết dính, thông

tin được liệu, thông tin việc đưa chất kiểm soát vào (ví dụ, fentanyl) và các cảnh báo.

Các phương pháp sản xuất

Các miếng dán dùng qua da được sản xuất theo phương pháp đã biết như các phương pháp được mô tả trong Công bố Patent Mỹ số 2003002682. Tóm lại, miếng dán cấp thuốc qua da có thể được sản xuất bằng cách tạo lớp túi bám dính chứa chất nền trên mặt sau của chất liệu, đặt màng bảo vệ lên túi chứa chất nền và cắt để tạo thành miếng dán có kích cỡ theo mong muốn. Chất nền chứa thuốc có thể được tạo ra ở lớp phía sau bằng cách ép dung dịch thuốc/chất kết dính lên lớp phía sau và cho phép dung môi bay hơi và thoát ra từ thuốc/chất kết dính, nhờ đó tạo ra chất nền chứa thuốc có độ dày và nồng độ thuốc theo mong muốn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Mô phỏng

Dưới đây là các ví dụ theo các phương án cụ thể về miếng dán fentanyl 1 ngày:

Mô phỏng 1: Trạng thái ổn định, miếng dán dùng 1 ngày so với các miếng dán dùng 3 ngày

Fig. 3 là các đường gấp khúc thể hiện đồ thị mô phỏng của mức fentanyl trong huyết thanh ở trạng thái ổn định so sánh việc sử dụng các miếng dán chứa bazơ fentanyl qua da dùng 1 ngày so với việc sử dụng các miếng dán chứa bazơ qua da dùng 3 ngày (các miếng dán chứa chất nền DUROGESIC® DTRANS®, do Công ty Janssen-Cilag của Anh cung cấp). Các số liệu thực tế của các miếng dán dùng 3 ngày được đắp lên da trong ba ngày trước khi bóc mà không cần thay thế được sử dụng làm cơ sở đối với tác dụng liên tục của trạng thái sử dụng ổn định. Các dữ liệu thực tế đối với các miếng dán dùng 3 ngày là giống như các dữ liệu được thể hiện trên Fig. 4 và Fig. 5.

Các dữ liệu về nồng độ fentanyl trong huyết thanh thực tế sau khi sử dụng 3 ngày một liều hệ thống chứa chất nền 100 µg/giờ fentanyl DTRANS® qua da được

sử dụng với mục đích mô phỏng. Đối với việc sử dụng một liều theo hệ thống fentanyl qua da, nồng độ fentanyl trong huyết thanh ở thời điểm t , $C(t)$, trong quá trình mang hệ thống là dựa trên cơ sở các dữ liệu được thu gom. Nồng độ fentanyl trong huyết thanh sau khi bóc hệ thống fentanyl qua da là xấp xỉ theo chức năng phân hủy ban đầu bằng cách sử dụng hằng số tốc độ loại bỏ, k , đối với từng nồng độ riêng và hằng số này được giả thiết là giống như khi hệ thống này được loại bỏ sau 24 giờ sử dụng. Nồng độ fentanyl trong huyết thanh ở giờ t , sau khi sử dụng hệ thống thứ hai, $C(t)^{2nd}$ và việc bóc đồng thời hệ thống thứ nhất được mô phỏng theo biểu thức sau đây trên cơ sở nguyên lý chồng nhau:

$$C(t)^{2nd} = C(t) + C(\tau)e^{-kt}$$

trong đó τ khoảng thời gian giữa các liều thuốc, ví dụ, 24 giờ nếu hệ thống thứ nhất được bóc ra và hệ thống thứ hai được đắp lên ở cuối thời điểm 24 giờ, $C(t)$ là nồng độ huyết thanh được quan sát ở t giờ sau khi đắp một hệ thống, $C(\tau)$ là nồng độ huyết thanh ở τ giờ sau khi đắp hệ một thông và k là hằng số tốc độ phân hủy thứ nhất mô tả nồng độ fentanyl huyết thanh sau khi bóc hệ thống ở giờ τ . Nồng độ fentanyl trong huyết thanh sau khi đắp hệ thống thứ N được mô phỏng tương ứng với biểu thức sau đây. $C(\tau)e^{-kt}$ là nồng độ phân hủy đối với miếng dán cũ được đắp lên ở thời điểm τ ; τ là khoảng thời gian giữa các liều thuốc là 24 hoặc 72 giờ, v.v., trong khi t liên quan đến khoảng thời gian trôi qua kể từ khi đắp miếng dán cuối cùng.

$$C(t)^{N-th} = C(t) + C(\tau)e^{-kt} \frac{1 - e^{-k(N-1)\tau}}{1 - e^{-k\tau}}$$

ở trạng thái ổn định (khi N tiến đến vô cùng), nồng độ fentanyl trong huyết tương được mô phỏng theo biểu thức sau đây:

$$C(t)^{ss} = C(t) + C(\tau)e^{-kt} \frac{1}{1 - e^{-k\tau}}$$

Dữ liệu nồng độ fentanyl trong huyết thanh sau một lần đắp miếng dán fentanyl chất nền acrylat dùng 3 ngày đối với 37 bệnh nhân khỏe mạnh được sử dụng làm cơ sở để mô phỏng hệ thống dùng 3 ngày và hệ thống dùng 1 ngày. Các miếng dán có kích cỡ xấp xỉ một nửa (52%) kích cỡ của các miếng dán chứa chất

nền DUROGESIC® DTRANS® 100 µg/giờ và có cùng thành phần được sử dụng làm các miếng dán dùng 1 ngày để mô phỏng. Như vậy, hệ số quy đổi để thu được các thông số đối với hệ thống dùng 1 ngày của kết cấu cùng chất liệu (ngoại trừ diện tích bề mặt) theo sự mô phỏng trên cơ sở các dữ liệu từ miếng dán dùng 3 ngày là 0,52. Giá trị đối với 52% đạt được bằng cách chia C_{avg} (nồng độ trung bình) của miếng dán fentanyl chất nền acrylat 3 ngày (miếng dán chứa chất nền DUROGESIC® DTRANS®) được đắp chỉ một ngày cho C_{avg} của miếng dán fentanyl chất nền acrylat dùng 3 ngày được đắp trong 3 ngày. Vì miếng dán dùng 3 ngày làm việc trong ba ngày, việc cấp thuốc của nó đối với ngày thứ nhất được giả thiết là một lượng mà nếu được lặp lại 3 lần sẽ tương đương với miếng dán dùng ba ngày cấp thuốc trong ba ngày. Miếng dán chứa chất nền DUROGESIC® DTRANS® (hàm lượng liều thuốc 100 µg/giờ) được sử dụng làm các miếng dán dùng 3 ngày. Do đó, các miếng dán dùng 1 ngày có độ dày chất nền và nồng độ thuốc tương tự miếng dán chứa chất nền DUROGESIC® DTRANS® nhưng có diện tích 21cm² mỗi miếng dán chứ không phải là 42cm². Theo sự mô phỏng này, các miếng dán dùng 3 ngày được đắp lên với sự thay thế một lần trong ba ngày (72 giờ) bằng một miếng dán trên da ở một thời điểm nhất định bất kỳ. Các miếng dán dùng 1 ngày được mô phỏng khi được đắp với sự thay thế mỗi ngày một lần (24 giờ) bằng một miếng dán đắp lên da ở một thời điểm cụ thể bất kỳ.

Đồ thị thể hiện phần trích của trạng thái ổn định được mô phỏng theo toán học (khi thời gian tiến đến vô cùng) một phần là 72 giờ. Để thuận tiện, trên đồ thị được thể hiện trên Fig. 3, số giờ được thể hiện để nói khoảng thời gian là 72 giờ ở trạng thái ổn định bắt đầu từ 0 giờ (tức là, các đường cong là liên tục, lặp lại trước 0 giờ và sau 72 giờ). Trên Fig. 3, đường cong nét đứt (- - -) có các điểm vòng tròn rỗng thể hiện các giá trị nồng độ fentanyl trong huyết thanh được mô phỏng đối với các miếng dán dùng 3 ngày, đường cong nét liền có các điểm dữ liệu hình kim cương thể hiện được giá trị được mô phỏng đối với các miếng dán dùng 1 ngày. Theo sự mô phỏng này, mặc dù không được bao gồm trong phần trích được thể hiện trên đồ thị trên Fig. 3, các miếng dán dùng 1 ngày cần khoảng 3 ngày để đạt đến điều kiện trạng thái ổn định. Trong hai ngày đầu tiên (trước khi đạt đến trạng thái ổn

định) khi nồng độ được gia tăng, nồng độ sau 24 giờ chỉ bằng khoảng một nửa nồng độ $C_{\max}$ ở trạng thái ổn định và nồng độ sau 48 giờ chỉ là khoảng 70% nồng độ $C_{\max}$ ở trạng thái ổn định tương tự như được thể hiện trên Fig. 5 khi đắp các miếng dán dùng 1 ngày. Các miếng dán 100 $\mu\text{g/giờ}$ dùng 3 ngày được thay thế 3 ngày một lần. Lưu ý rằng, đối với các miếng dán 100 $\mu\text{g/giờ}$, giá trị $C_{\max}$ là khoảng 4,7ng/ml và giá trị $C_{\min}$ là khoảng 2,1ng/ml. Đối với các miếng dán dùng 1 ngày, giá trị $C_{\max}$ là khoảng 3,5ng/ml và giá trị $C_{\min}$ là khoảng 2,9ng/ml. Như vậy, các miếng dán dùng 1 ngày có giá trị $C_{\max}$ là thấp hơn so với $C_{\max}$ của các miếng dán dùng 3 ngày. Tuy nhiên, các miếng dán dùng 1 ngày có giá trị $C_{\min}$ là cao hơn so với $C_{\min}$ của các miếng dán dùng 3 ngày, dẫn đến là sự dao động nhỏ hơn giữa $C_{\max}$ và $C_{\min}$ đối với các miếng dán dùng 1 ngày

Mô phỏng 2: Sử dụng 3 ngày các miếng dán dùng 1 ngày, liều thuốc ban đầu cao gấp đôi

Fig. 4 thể hiện đồ thị mô phỏng của mức fentanyl trong huyết tương ở thời điểm bắt đầu sử dụng chế phẩm fentanyl qua da so với việc sử dụng các miếng dán chứa bazo fentanyl qua da dùng 1 ngày với các dữ liệu thực tế sử dụng các miếng dán chứa bazo fentanyl qua da dùng 3 ngày (các miếng dán chứa chất nền DUROGESIC® DTRANS®) một lần không thay thế. Cùng loại da và các thông số miếng dán như MÔ PHỎNG 1 được sử dụng.

Các miếng dán có kích cỡ bằng một nửa các miếng dán chứa chất nền DUROGESIC® DTRANS® và có cùng thành phần được sử dụng làm các miếng dán dùng 1 ngày để mô phỏng. Các miếng dán chứa chất nền DUROGESIC® DTRANS® là các miếng dán 100 $\mu\text{g/giờ}$ có diện tích là 42cm² mỗi miếng dán. Do đó, các miếng dán dùng 1 ngày có cùng độ dày chất nền và nồng độ thuốc làm miếng dán chứa chất nền DUROGESIC® DTRANS® nhưng có diện tích là xấp xỉ 21cm² mỗi miếng dán. Đối với các miếng dán dùng 3 ngày, theo thử nghiệm thực tế, chỉ một miếng dán chứa chất nền DUROGESIC® DTRANS® ban đầu được đắp lên vào 0 giờ và duy trì tại chỗ cho đến khi bóc sau 72 giờ. Miếng dán dùng 1 ngày được thay thế sau mỗi 24 giờ. Theo sự mô phỏng, hai miếng dán dùng 1 ngày được đắp lên vào 0 giờ. Vào 24 giờ, hai miếng dán ban đầu được bóc ra và được thay thế

chỉ bởi một miếng dán dùng 1 ngày mới. Tiếp theo miếng dán dùng 1 ngày được thay thế hàng ngày bằng một miếng dán mới. Miếng dán được sử dụng cuối cùng được bóc ra sau 72 giờ đối với cả hai trường hợp. Các điểm dữ liệu phát sinh mô phỏng được bắt đầu ở điểm dữ liệu giờ thứ hai mươi bốn về mặt vật lý của miếng dán dùng 3 ngày vì trong cả hai trường hợp chất liệu miếng dán và lượng như nhau được sử dụng trong 24 giờ đầu tiên. Trên đồ thị trên Fig. 4, đường cong nét đứt (---) có các điểm dữ liệu vòng tròn rỗng thể hiện dữ liệu đối với các miếng dán dùng 3 ngày, đường cong nét liền có các điểm dữ liệu hình tam giác là đường cong đối với các miếng dán dùng 1 ngày.

Các dữ liệu thử nghiệm thực tế thể hiện sự dao động hàng ngày của miếng dán dùng 3 ngày với toàn bộ độ giảm dần về nồng độ fentanyl trong huyết tương. Các dữ liệu được mô phỏng thể hiện là khi sử dụng các miếng dán có kích cỡ bằng một nửa kích cỡ của các miếng dán chứa chất nền DUROGESIC® DTRANS®, nồng độ fentanyl của huyết tương có thể được duy trì ở mức trị liệu ổn định một cách hợp lý bắt đầu từ giờ thứ 24. Thực vậy, sự dao động hàng ngày là nhỏ hơn nhiều so với sự dao động của miếng dán dùng 3 ngày.

Mô phỏng 3: Sử dụng 3 ngày các miếng dán dùng 1 ngày, một liều ban đầu

Fig. 5 thể hiện đồ thị mô phỏng của mức fentanyl trong huyết tương khi bắt đầu sử dụng chế phẩm fentanyl dùng qua da so với việc sử dụng các miếng dán chứa bazo fentanyl qua da dùng 1 ngày so với các dữ liệu thực tế sử dụng các miếng dán chứa bazo fentanyl qua da 3 ngày (các miếng dán chứa chất nền DUROGESIC® DTRANS®). Các dữ liệu thực tế giống như đối với các miếng dán dùng 3 ngày như trên Fig. 4 được sử dụng. Các thông số được động học giống như Mô phỏng 1 được sử dụng.

Các miếng dán có kích cỡ bằng một nửa các miếng dán chứa chất nền DUROGESIC® DTRANS® và có cùng thành phần được sử dụng như các miếng dán dùng 1 ngày để mô phỏng. Các miếng dán chứa chất nền DUROGESIC® DTRANS® là các miếng dán 100 µg/giờ có diện tích là 42cm² mỗi miếng dán, do đó, các miếng dán dùng 1 ngày có cùng độ dày chất nền và nồng độ thuốc như

miếng dán chứa chất nền DUROGESIC® DTRANS® nhưng có diện tích xấp xỉ là 21cm² mỗi miếng dán. Cùng các dữ liệu thử nghiệm về mặt vật lý thực tế từ MÔ PHỎNG 2 được sử dụng đối với các miếng dán dùng 3 ngày. Theo sự mô phỏng, chỉ một miếng dán dùng 1 ngày được đắp lên vào 0 giờ. Vào (tức là, sau) 24 giờ, miếng dán ban đầu được bóc ra và được thay thế bởi một miếng dán dùng 1 ngày mới. Tiếp theo miếng dán dùng 1 ngày được thay thế hàng ngày bằng một miếng dán mới. Miếng dán được sử dụng cuối cùng được bóc ra sau 72 giờ đối với cả hai trường hợp. Các điểm dữ liệu ghi lại cho sự mô phỏng được bắt đầu vào 0 giờ. Trên đồ thị trên Fig. 5, đường cong nét đứt (---) có các điểm dữ liệu vòng tròn rỗng thể hiện dữ liệu đối với các miếng dán dùng 3 ngày, các đường cong nét liền có các điểm dữ liệu kim cương thể hiện các dữ liệu mô phỏng đối với các miếng dán dùng 1 ngày. Các dữ liệu mô phỏng thể hiện việc sử dụng các miếng dán có kích cỡ bằng một nửa kích cỡ của các miếng dán chứa chất nền DUROGESIC® DTRANS® chỉ một ở thời điểm mà nồng độ fentanyl trong máu sẽ tăng dần để đạt đến mức mà ở đó là ở mức trị liệu sau 3 ngày. Các miếng dán dùng 1 ngày cần khoảng 3 ngày để về cơ bản đạt đến điều kiện trạng thái đỉnh giống như điều kiện trạng thái ổn định của Mô phỏng 1 sử dụng các miếng dán dùng 1 ngày. Trong hai ngày đầu, khi nồng độ tăng lên, nồng độ sau 24 giờ chỉ là khoảng một nửa của C_{max} đỉnh và nồng độ sau 48 giờ chỉ là khoảng 75% của C_{max} đỉnh. Việc đi sâu vào trong mức fentanyl trong máu ở thời điểm thay thế là hoàn toàn nhỏ vì nồng độ fentanyl trong máu tiếp tục dao động đi lên để đạt được mức trạng thái ổn định.

Thử nghiệm

Các ví dụ của các phương án cụ thể được bao gồm như sau. Các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa và không nhằm làm giới hạn phạm vi của sáng chế theo bất kỳ phương thức nào. Mặc dù túi chứa thuốc được bão hòa bởi thuốc có thể được sử dụng, các miếng dán chứa chất kết dính-túi chứa thuốc, trong đó túi chứa thuốc bao gồm chế phẩm polyme một pha không chứa các thành phần không hòa tan chứa một lượng fentanyl ở mức hoặc thấp hơn nồng độ gần bão hòa được nêu trong các ví dụ sau đây. Trong các ví dụ sau đây, tất cả các phần trăm là tính theo trọng lượng trừ khi có quy định khác. Lưu ý rằng, đối với các ví dụ sau, thay vì tạo

ra các miếng dán dùng 3 ngày dùng cho các thử nghiệm, cũng có thể dùng DUROGESIC® DTRANS hoặc DUROGESIC® SMAT (là tương đương về cấu trúc với các miếng dán DUROGESIC® DTRANS) từ những người bán dạo và cắt chúng thành diện tích bề mặt đúng khi được yêu cầu đối với các thử nghiệm.

Ví dụ 1 : Miếng dán dùng 3 ngày, 1 lần sử dụng trong 3 ngày

Các miếng dán qua da liền khối theo Fig. 1 có cùng kết cấu như các miếng dán DUROGESIC® DTRANS® thương mại bao gồm khoảng 8% trọng lượng bazơ fentanyl được tạo ra và được sử dụng. Chất kết dính tạo nền là chất kết dính polyacrylat National Starch DURO-TAK® 87-4287. Chất nền thu được có độ dày là khoảng 2 mil (0,05mm). Các miếng dán được tạo ra có các kích cỡ là khoảng 5,5cm², 11cm², 21cm², 32cm² và 42cm² tương ứng với nồng độ liều fentanyl thông thường cấp ở các mức là 12,5 µg/giờ, 25 µg/giờ, 50 µg/giờ, 75 µg/giờ và 100 µg/giờ. Theo quy trình tạo các miếng dán, dung dịch chất kết dính polyacrylat được điều chế (98,35 kg National Starch 87-4287 có khoảng 39% trọng lượng các chất rắn được pha loãng với 18,3 kg etyl axetat). Sau đó 3,35 kg bazơ fentanyl được bổ sung vào dung dịch chất kết dính polyacrylat ở mức đủ để tạo thành hỗn hợp có chứa 2,8 % trọng lượng fentanyl trong dung dịch chất kết dính và được khuấy để hòa tan thuốc. Dung dịch được đổ lên và dung môi được bay hơi để thu được lớp túi chứa thuốc dày 2 mil (0,05mm). Lớp phía sau dày 1,7 mil (0,04mm) bao gồm một số lớp dát mỏng là lớp polyetylen/polyuretan/polyeste được dát mỏng lên lớp túi chứa thuốc chất kết dính sử dụng các quy trình tiêu chuẩn. Các miếng dán riêng được cắt khuôn từ tấm dát mỏng này thành các kích cỡ 11cm², 21cm², 32cm² và 42cm² chứa lượng fentanyl tương ứng cho mỗi miếng dán là 4,4, 8,5, 13 và 17 mg để tạo các miếng dán qua da liền khối chứa khoảng 0,4 mg/cm² bazơ fentanyl.

Các bệnh nhân được ấn định một cách ngẫu nhiên để điều trị liên tục và dán miếng dán lên cánh tay ngoài phía trên, ngực phía trên hoặc lưng phía dưới như một tấm dán ngẫu nhiên. Có bốn quá trình điều trị. Các bệnh nhân được lựa chọn không phụ thuộc vào opioid. Trong từng quá trình điều trị, miếng dán được dán trong 72 giờ lên một chỗ da mới trên vùng dán mà bệnh nhân là ngẫu nhiên (cánh tay ngoài phía trên, ngực phía trên hoặc lưng phía dưới). Đối với mỗi đối tượng, cùng một

diện tích của thân thể được sử dụng qua việc nghiên cứu thử nghiệm. Khoảng thời gian rửa sạch tối thiểu ít nhất là 6 ngày và không nhiều hơn 14 ngày giữa hai lần điều trị. Khoảng thời gian rửa sạch bắt đầu khi bóc hệ thống nghiên cứu (miếng dán).

Fig. 6 thể hiện tóm tắt các dữ liệu trung bình về nồng độ fentanyl trong máu của các bệnh nhân ở dạng thông thường (tức là, dữ liệu được định chuẩn đến mức liều lượng là 25 $\mu\text{g}/\text{giờ}$ (tức là, nồng độ liều) bằng cách chia nồng độ fentanyl với hệ số tỷ lệ của nồng độ liều thuốc được định chuẩn mức cấp thuốc ở nồng độ liều thuốc được định chuẩn là 25 $\mu\text{g}/\text{giờ}$). Như vậy, dữ liệu đối với mức cấp liều thuốc 100 $\mu\text{g}/\text{giờ}$ được chia cho 4 được so với đường cong đối với 25 $\mu\text{g}/\text{giờ}$, là gốc). Trên Fig. 6, đường cong nét liền có các điểm dữ liệu kim cương thể hiện các dữ liệu đối với mức liều thuốc là 25 $\mu\text{g}/\text{giờ}$. Đường cong nét đứt có các điểm dữ liệu hình tròn rỗng thể hiện các dữ liệu đối với mức liều thuốc là 50 $\mu\text{g}/\text{giờ}$. Đường cong chấm chấm có các điểm dữ liệu hình sao thể hiện các dữ liệu mức liều thuốc là 75 $\mu\text{g}/\text{giờ}$. Đường cong gạch/chấm (---) có các điểm dữ liệu với dấu hoa thị thể hiện các dữ liệu đối với mức liều thuốc là 100 $\mu\text{g}/\text{giờ}$. Fig. 6 thể hiện các mức độ liều khác nhau có các thay đổi tỷ lệ như nhau với thời gian trong nồng độ fentanyl. Ở dạng được định chuẩn, không kích thước, các đường cong đối với từng mức độ liều thuốc là tương tự nhau (trong phạm vi các sai số thử nghiệm, không có sự khác nhau về thống kê đáng kể). Như vậy, theo dạng được định mức khác, trong đó nồng độ fentanyl trong máu được chia cho C_{avg} , trong đó C_{avg} là nồng độ fentanyl trong huyết tương trung bình, các đường cong đối với các nồng độ liều thuốc khác nhau (không được thể hiện trên các đồ thị ở đây) sẽ hầu như giống nhau. Ví dụ, $C_{\text{max}}/C_{\text{avg}}$ và $C_{\text{min}}/C_{\text{avg}}$ trong phạm vi 48 giờ đầu tiên sẽ là tương tự nhau đối với từng mức độ liều thuốc.

Ví dụ 2: Miếng dán dùng 3 ngày, được thay thế hàng ngày trong 3 ngày

Fig. 7 thể hiện các nồng độ fentanyl trong huyết thanh thực tế được thu gom trong thời gian sử dụng các miếng dán dùng 3 ngày (miếng dán này có cùng kết cấu như các miếng dán có túi chứa thuốc DURAGESIC® thương mại có chứa khoảng 8% trọng lượng nền fentanyl) khi chúng được thay thế mỗi 24 giờ. Vì các miếng

dán chứa chất nền DUROGESIC® DTRANS được tạo ra tương đương về mặt sinh học với các miếng dán có túi chứa thuốc DURAGESIC®, việc sử dụng cả loại miếng dán có túi chứa thuốc này sẽ dẫn đến nồng độ fentanyl trong huyết thanh tương tự nhau. Các miếng dán có nồng độ liều thuốc là 75 µg/giờ được sử dụng. Theo thử nghiệm này (trong đó 11 các bệnh nhân được thử nghiệm phẫu thuật ruột kết-trực tràng), miếng dán 75 µg/giờ đầu tiên được dán bắt đầu vào 0 giờ (khoảng 2 giờ trước khi tạo cảm giác giảm đau). Việc giảm đau nói chung được tạo ra với 2-4 mg/kg thiopental và 3-5 µg/kg viên thuốc fentanyl lên đến liều tối đa là 400 µg. Sau đó, miếng dán được thay thế mỗi 24 giờ. Ở (sau) 72 giờ, miếng dán (tức là miếng dán thứ ba) được bóc ra.

Các dữ liệu thể hiện sự tăng dạng bậc về nồng độ trong huyết tương với việc sử dụng từng miếng dán mới. Kết quả này không được mong đợi vì nó được giả thiết là các miếng dán dùng nhiều ngày sẽ cấp thuốc có sự phù hợp động học với sự truyền tĩnh mạch ổn định fentanyl. Vì chỉ một miếng dán được dán lên da ở một thời điểm cụ thể bất kỳ, được mong đợi (giống như trường hợp mô hình truyền ổn định) là các mức fentanyl trong huyết thanh sẽ là giống như mức fentanyl trong huyết thanh của trường hợp là một miếng dán dùng ba ngày được dán lên da trong ba ngày, trong đó trường hợp các nồng độ fentanyl trong huyết thanh sẽ tăng lên và duy trì ở xấp xỉ nồng độ ở trạng thái ổn định sau 24 giờ. Tuy nhiên, hiệu ứng tích lũy với sự thay thế hàng ngày dẫn đến sự tăng dần (hoặc theo bậc) của mức thuốc trong huyết tương trong nhiều ngày được nhận thấy trong việc cấp thuốc gây nghiện opioid như fentanyl.

Ví dụ 3: Miếng dán dùng 1 ngày (có chất kết dính 87-2287), được thay thế hàng ngày trong 3 hoặc nhiều ngày hơn

Các miếng dán qua da liên khối theo Fig. 1 được tạo ra có các kích cỡ là 5, 11, 21, 31 và 42cm² bao gồm khoảng 7% trọng lượng là bazơ fentanyl tương ứng với 25 µg/giờ, 50 µg/giờ, 100 µg/giờ, 150 µg/giờ và 200 µg/giờ (trên cơ sở hệ số quy đổi là 0,52).

Chất kết dính tạo chất nền là chất kết dính acrylat National Starch DURO-TAK[®] 87-2287. Chất kết dính polyme DURO-TAK[®] 87-2287 là chất kết dính được polyme hóa từ vinyl axetat, 28%; 2-ethylhexyl acrylat, 67%; hydroxyetyl acrylat, 4,9%; và glyxidal metacrylat, 0,1% (xem USPN 5,693,335). Khoảng 43% trọng lượng dung dịch chất kết dính polyacrylat (National Starch 87-2287 trong etyl axetat) được tạo ra. Bazơ fentanyl được bổ sung vào dung dịch chất kết dính polyacrylat ở mức đủ để tạo ra hỗn hợp chứa khoảng 3,4% trọng lượng fentanyl trong dung dịch chất kết dính và khuấy để hòa tan thuốc. Dung dịch được đổ thành lớp túi chứa thuốc và dung môi được làm bay hơi để thu được lớp chất nền có độ dày là 1 mil (0,025mm). Sau khi làm bay hơi dung môi, lớp phía sau dày 3 mil bao gồm nhiều lớp dát mỏng gồm lớp LDPE không tuyến tính/lớp LDPE tuyến tính/lớp LDPE không tuyến tính được dát mỏng lên lớp túi chứa thuốc. chất kết dính bằng cách sử dụng các quy trình tiêu chuẩn. Các miếng dán riêng được cắt khuôn từ các tấm dát mỏng này thành các miếng có kích cỡ 5, 11, 21, 31 và 42cm² có khoảng 7% trọng lượng fentanyl, để tạo các miếng dán qua da liên khối chứa khoảng 0,2 mg/cm² bazơ fentanyl.

Các miếng dán này được dán lên bệnh nhân thụ động với opioid chỉ được đắp một miếng dán ban đầu và được thay thế từng 24 giờ. Kết quả được mong đợi là các miếng dán dùng 1 ngày cần khoảng 3 ngày để đạt đến hầu như là điều kiện trạng thái ổn định. Nồng độ sau 24 giờ chỉ là khoảng từ 50% đến 60% giá trị C_{max} của trạng thái ổn định và nồng độ sau 48 giờ chỉ là khoảng từ 70% đến 80% giá trị C_{max} của trạng thái ổn định. Kết quả của ba ngày đầu tiên được mong đợi là giống với kết quả được thể hiện trên Fig. 5 và giống với kết quả được thể hiện trên Fig. 3 ở gần trạng thái ổn định, sau khoảng 3 ngày, dựa trên sự mô phỏng. Các giá trị có thể được thể hiện theo nồng độ liều thuốc dựa trên sự khác nhau về kích cỡ và các đường cong được định chuẩn theo nồng độ liều thuốc sẽ hầu như trùng nhau.

Theo một thử nghiệm khác, các miếng dán này được đắp lên người bệnh là người hầu như không có loại thuốc này trong máu, bằng cách sử dụng hai miếng dán ban đầu vào 0 giờ. Cả hai miếng dán ban đầu được bóc ra ở cuối 24 giờ và được thay thế chỉ bằng một miếng dán dùng 1 ngày, là miếng dán mà sau đó được thay

thể mỗi 24 giờ. Kết quả được mong đợi là các miếng dán dùng 1 ngày cần khoảng 1 ngày để đạt đến mức điều kiện trạng thái hầu như ổn định. Nồng độ fentanyl $C_{\max}$ trong quá trình 24 giờ đầu tiên là khoảng 3ng/ml. Kết quả của ngày thứ hai và thứ ba được mong đợi là giống với kết quả được thể hiện trên Fig. 4 (gần trạng thái ổn định) và giống với kết quả được thể hiện trên Fig. 3 sau đó. Sau khoảng 3 ngày, nồng độ fentanyl sẽ đạt đến trạng thái ổn định. Các giá trị có thể được quy đổi theo nồng độ liều thuốc dựa trên sự khác nhau về kích cỡ và các đường cong được định chuẩn theo nồng độ liều thuốc sẽ hầu như là trùng nhau.

Ví dụ 4: Miếng dán dùng 1 ngày (có chất kết dính 87-4287), được thay thế mỗi ngày trong 3 hoặc nhiều ngày hơn

Các miếng dán qua da liên khối theo Fig. 1 được tạo ra theo các kích cỡ 5, 11, 21, 31 và 42cm² bao gồm khoảng 8% trọng lượng mỗi nền fentanyl bằng cách sử dụng quy trình như nêu trong ví dụ 1 tương ứng với các nồng độ liều thuốc là 25 µg/giờ, 50 µg/giờ, 100 µg/giờ, 150 µg/giờ và 200 µg/giờ.

Chất kết dính polyacrylat (National Starch DURO-TAK® 87-4287, 100g) được hòa tan trong dung môi (etyl axetat, 160ml). Bazo fentanyl được bổ sung vào dung dịch chất kết dính polyacrylat ở mức đủ để tạo một hỗn hợp chứa 2,8% trọng lượng fentanyl trong dung dịch chất kết dính và được khuấy để hòa tan thuốc. Dung dịch được đổ thành lớp túi chứa thuốc và dung môi được làm bay hơi để tạo thành lớp chất nền có độ dày khoảng 1 mil (0,025mm). Sau khi làm bay hơi dung môi, lớp phía sau dày 1,7 mil bao gồm nhiều lớp dát mỏng gồm lớp polyetylen/polyuretan polyester được dát mỏng trên túi chứa thuốc lớp chất kết dính nhờ sử dụng các quy trình tiêu chuẩn. Các miếng dán riêng các cắt khuôn từ tấm dát mỏng thành các kích cỡ 5, 11, 21, 31 và 42cm² mỗi kích cỡ này bao gồm khoảng 8% trọng lượng fentanyl, tạo thành các miếng dán qua da liên khối chứa 0,2 mg/cm² bazo fentanyl là các miếng dán dùng 1 ngày.

Các miếng dán này có các liều thuốc thấp được dùng cho bệnh nhân thụ động với opioid chỉ với một miếng dán ban đầu và được thay thế mỗi 24 giờ. Như vậy, ví dụ, nếu bệnh nhân sẽ tiếp nhận miếng dán có nồng độ liều thuốc là 100

$\mu\text{g/giờ}$, việc sử dụng thuốc cho bệnh nhân được chuẩn độ lên khởi đầu với nồng độ liều thuốc thấp hơn, ví dụ, với nồng độ liều thuốc là $25 \mu\text{g/giờ}$. Kết quả được mong đợi là các miếng dán dùng 1 ngày cần khoảng 3 ngày để đạt đến hầu như là điều kiện của trạng thái ổn định. Giá trị C_{max} sau 24 giờ chỉ là khoảng từ 50% đến 60% của C_{max} ở trạng thái ổn định và C_{max} sau 48 giờ chỉ khoảng từ 70% đến 80% của C_{max} ở trạng thái ổn định. Kết quả của ba ngày đầu tiên được mong đợi là giống với kết quả được thể hiện trên Fig. 5 và giống với kết quả được thể hiện trên Fig. 3 ở gần trạng thái ổn định, sau khoảng 3 ngày, ngoại trừ các giá trị bằng số sẽ thấp hơn các giá trị bằng số của nồng độ liều thuốc là $100 \mu\text{g/giờ}$. Các giá trị có thể được quy đổi theo nồng độ liều thuốc được mong đợi dựa trên sự khác nhau về kích cỡ và các đường cong được định chuẩn theo nồng độ liều thuốc sẽ hầu như trùng nhau.

Theo một thử nghiệm khác, các miếng dán này được đắp lên bệnh nhân thụ động với opioid là người hầu như không có loại thuốc này trong máu, bằng cách đắp hai miếng dán ban đầu vào 0 giờ. Cả hai miếng dán được bóc ra vào cuối 24 giờ và được thay thế chỉ bởi một miếng dán dùng 1 ngày, mà sau đó được thay thế qua mỗi 24 giờ. Kết quả được mong đợi là các miếng dán dùng 1 ngày cần khoảng 1 ngày để đạt đến trạng thái hầu như ổn định trong máu. Kết quả của ngày thứ hai và thứ ba được mong đợi là giống với kết quả được thể hiện trên Fig. 4 (gần trạng thái ổn định) và giống với kết quả được thể hiện trên Fig. 3 sau đó. Các giá trị có thể được quy đổi theo nồng độ liều thuốc dựa trên sự khác nhau về kích cỡ và các đường cong được định chuẩn theo nồng độ liều thuốc sẽ hầu như trùng nhau.

Ví dụ 5: Sử dụng 3 ngày: Miếng dán dùng 1 ngày so với các miếng dán dùng 3 ngày ($50 \mu\text{g/giờ}$)

Các miếng dán qua da liên khối theo Fig. 1 được tạo ra bao gồm khoảng 8% trọng lượng bazơ fentanyl theo quy trình giống như ví dụ 1 bằng cách sử dụng chất kết dính National Starch DURO-TAK® 87-4287 với nồng độ liều thuốc là $50 \mu\text{g/giờ}$. Diện tích của miếng dán dùng 3 ngày là 21cm^2 và độ dày lớp chất nền fentanyl là khoảng 2 mil ($0,05\text{mm}=50 \mu\text{m}$). Các miếng dán có kích cỡ 16cm^2 mỏng hơn và nhỏ hơn cũng được tạo ra đối với các miếng dán dùng 1 ngày để so sánh. Đối với các miếng dán mỏng hơn này, các dung dịch fentanyl được đổ để tạo các độ

dày chất nền (sau khi làm bay hơi dung môi) 0,038mm (38 μ m) và 0,025mm (25 μ m) để tạo thành các miếng dán có kích cỡ 16 cm². Các miếng dán qua da liên khối dùng 3 ngày dày 2 mil chứa bazơ fentanyl với hàm lượng 0,4 mg/cm². Các miếng dán qua da liên khối dùng 1 ngày dày 1 mil chứa bazơ fentanyl với hàm lượng 0,2 mg/cm².

Các miếng dán này được đắp lên các bệnh nhân thụ động với opioid. Mỗi bệnh nhân được tiếp nhận cả miếng dán dùng 1 ngày và các miếng dán dùng 3 ngày nhưng không cùng nhau. Các bệnh nhân được lựa chọn là phụ thuộc vào các opioid. Các miếng dán được thử nghiệm trên 18 bệnh nhân có các khoảng khác nhau đối với các miếng dán có các độ dày khác nhau. Trong mỗi lần điều trị, miếng dán được dán trong một khoảng thời gian xác định trên vị trí da mới trên vùng cần dán. Đối với từng bệnh nhân, vùng dán miếng dán tương tự được sử dụng trong suốt quá trình thử nghiệm. Khoảng thời gian rửa sạch tối thiểu ít nhất 6 ngày và không nhiều hơn 14 ngày giữa các lần điều trị. Khoảng thời gian rửa sạch là sự khởi đầu việc bóc miếng dán. Miếng dán dùng 3 ngày (50 μ m) được dán trong 72 giờ, sau đó được bóc đi. Miếng dán dày 25 μ m được dán trong 24 giờ và được thay đổi bằng miếng dán mới ở giờ thứ 24 và giờ 48. Miếng dán dày 38 μ m được dán trong 24 giờ và được thay đổi bằng miếng dán mới ở giờ thứ 24 và giờ thứ 48. Đối với một quá trình, miếng dán dày 25 μ m được dán trong 24 giờ, được bóc ra và nồng độ fentanyl trong máu được ghi lại cho đến khi kết thúc giờ thứ 72.

Fig. 8 thể hiện tóm tắt các dữ liệu trung bình (đối với tất cả các bệnh nhân N=18) về nồng độ fentanyl trong máu của các bệnh nhân đối với các độ dày chất nền khác nhau. Các điểm dữ liệu kim cương thể hiện các số liệu đối với các miếng dán dùng 3 ngày được đắp trong 3 ngày. Các điểm dữ liệu vòng tròn thể hiện dữ liệu đối với các miếng dán dày 38 μ m dùng 1 ngày được dán trong 3 ngày với sự thay thế hàng ngày. Các điểm dữ liệu hình vuông (phía dưới các điểm dữ liệu hình tròn) thể hiện dữ liệu đối với các miếng dán dày 25 μ m dùng 1 ngày được dán trong 3 ngày với sự thay thế hàng ngày. Các điểm dữ liệu hình tam giác thể hiện các dữ liệu đối với các miếng dán dày 25 μ m dùng 1 ngày, trong đó các miếng dán được bóc ra sau một ngày sử dụng mà không được thay thế. Các kết quả thể hiện là sau ba ngày, miếng dán dày 38 μ m có thể dẫn đến hàm lượng fentanyl trong máu ở trạng

thái ổn định là cao hơn so với miếng dán dùng 3 ngày có thể tạo ra. Sau ba ngày, miếng dán dày 25 μ m có thể dẫn đến hàm lượng fentanyl trong máu ở trạng thái ổn định là xấp xỉ bằng với hàm lượng fentanyl trong máu ở trạng thái ổn định mà miếng dán dùng 3 ngày có thể tạo ra. Các miếng dán dày 25 μ m ở diện tích 16cm² chỉ có 38% hàm lượng fentanyl của miếng dán dùng 3 ngày, nhỏ hơn so với 52% hàm lượng được dự đoán theo Mô phỏng 1 nêu trên. Các miếng dán dày 25 μ m này có nồng độ liều thuốc xấp xỉ 0,4 mg/cm². Các miếng dán này với hàm lượng fentanyl nhỏ hơn hàm lượng theo Mô phỏng 1, có thể đáp ứng hoặc vượt quá mức độ cấp fentanyl được dự đoán theo Mô phỏng 1.

Lượng fentanyl trung bình được cấp được tính toán đối với mỗi lần điều trị bằng cách trừ đi hàm lượng fentanyl dư trung bình từ hàm lượng fentanyl trung bình ban đầu của hệ thống ở thời điểm 0 ($t=0$) như được thể hiện dưới đây:

Lượng trung bình được cấp (mg)=hàm lượng ban đầu (mg) – hàm lượng dư trung bình (mg).

Các dữ liệu thể hiện rằng, lượng fentanyl trung bình được cấp đối với các hệ thống dùng 1 ngày là 1,59mg đối với hệ thống QD dày 38 μ m và từ 1,39 đến 1,54mg đối với hệ thống QD dày 25 μ m. Lượng trung bình được cấp đối với hệ thống 50 μ g/giờ 3 ngày là 3,85mg. Để tính toán, lượng fentanyl trung bình ban đầu (lượng fentanyl thực tế của các hệ thống ở thời điểm $t=0$) là 5,47mg, 3,42mg, 8,01mg đối với các hệ thống QD dày 38 μ m, 25 μ m và các hệ thống 50 μ g/giờ (50 μ m) dùng 3 ngày tương ứng. Lượng trung bình được cấp trong quá trình sử dụng hệ thống thể hiện xấp xỉ 29%, 43% và 48% fentanyl trong QD dày 38 μ m, QD dày 25 μ m và các hệ thống 50 μ g/giờ dùng 3 ngày tương ứng. Như vậy, miếng dán QD dùng 1 ngày mỏng hơn (25 μ m) có thể có giá trị sử dụng fentanyl tính theo % gần với hệ thống dùng 3 ngày (50 μ m), tốt hơn so với hệ thống QD dùng 1 ngày dày hơn (38 μ m).

Các dữ liệu đối với các miếng dán dày 50 μ m dùng 3 ngày và các dữ liệu đối với các miếng dán dày 25 μ m dùng 1 ngày được sử dụng để mô phỏng profin được động học của profin trạng thái ổn định để sử dụng các miếng dán dùng 3 ngày, có sự thay thế mỗi 3 ngày và sử dụng các miếng dán dùng 1 ngày với sự thay thế hàng

ngày sử dụng phương pháp mô phỏng theo Mô phỏng 1. Fig. 9 thể hiện các dữ liệu được mô phỏng lên đến 336 giờ. Sự thay đổi cuối cùng của miếng dán dùng 3 ngày (đường nét liền) xảy ra ở thời điểm giờ thứ 216. Sự thay đổi cuối cùng của miếng dán dùng 1 ngày (đường nét đứt) xảy ra ở giờ thứ 264. Các dữ liệu mô phỏng thể hiện rằng, các miếng dán dùng 3 ngày, dày 50 μ m, có kích cỡ 21cm² có profin trạng thái ổn định giống với các miếng dán dùng 1 ngày, dày 25 μ m, có kích cỡ 18cm². Đối với các nồng độ liều thuốc khác với 50 μ g/giờ, thông tin dữ liệu có thể được quy đổi để đánh giá. Ví dụ, các dữ liệu được mô phỏng nồng độ liều thuốc 100 μ g/giờ có thể đạt được bằng cách gấp đôi nồng độ fentanyl của các dữ liệu của nồng độ liều thuốc 50 μ g/giờ.

Ví dụ 6A: Sử dụng 12 ngày: miếng dán dùng 1 ngày so với các miếng dán dùng 3 ngày (100 μ g/giờ)

Các miếng dán qua da liên khối theo Fig. 1 được tạo ra có chứa khoảng 8% trọng lượng bazơ fentanyl theo quy trình giống với ví dụ 1 sử dụng chất kết dính National Starch DURO-TAK® 87-4287 với nồng độ liều thuốc 100 μ g/giờ. Diện tích của miếng dán dùng 3 ngày là 42cm² và lớp chất nền fentanyl có độ dày là khoảng 2 mil (0,05mm=50 μ m). Lớp chất nền dày 25 μ m, các miếng dán có kích cỡ 36cm² cũng được tạo ra đối với các miếng dán sử dụng 1 ngày để so sánh. Miếng dán dùng 1 ngày như vậy là có 43% lượng fentanyl của miếng dán dùng 3 ngày. Các miếng dán 25 μ m 1 ngày này có khoảng 0,2 mg/cm².

Các miếng dán này được dán lên các bệnh nhân thụ động với opioid. Các bệnh nhân được lựa chọn không phụ thuộc vào các opioid. Các miếng dán được thử nghiệm trên 17 bệnh nhân với các khoảng thời gian khác nhau đối với các miếng dán có các độ dày khác nhau. Trong mỗi lần điều trị, miếng dán được dán lên với khoảng thời gian xác định đối với vị trí da dán mới trên một diện tích dán. Đối với từng bệnh nhân, cùng một diện tích cơ thể được sử dụng trong suốt quá trình thử nghiệm. Khoảng thời gian rửa sạch tối thiểu ít nhất là 6 ngày và không nhiều hơn 14 ngày giữa hai lần điều trị. Khoảng thời gian rửa sạch được bắt đầu sau khi bóc miếng dán thử nghiệm. Miếng dán dày 50 μ m dùng 3 ngày được dán trong 72 giờ, sau đó được bóc ra và được thay thế bằng một miếng dán mới (toàn bộ là 4 miếng

dán). Miếng dán dày 25 μ m dùng 1 ngày được dán trong 24 giờ, sau đó được bóc ra và được thay thế bằng một miếng dán mới (toàn bộ là 12 miếng dán). Ngạc nhiên là, nồng độ fentanyl trung bình ở các bệnh nhân (N=17) đối với cả hai kích cỡ được tiếp tục tăng lên ngay cả sau giờ thứ 144 (các dữ liệu trước giờ thứ 216 không được thể hiện trên các đồ thị ở đây). Tóm tắt trạng thái ổn định đạt được ở hoặc trước giờ thứ 216. Fig. 10 thể hiện tóm tắt các dữ liệu trung bình (trên N=17) đối với nồng độ fentanyl trong máu của các bệnh nhân từ giờ thứ 216 đến giờ thứ 288. Đường cong có các điểm dữ liệu kim cương thể hiện các miếng dán dùng 3 ngày. Đường cong có các điểm dữ liệu vòng tròn rỗng thể hiện các miếng dán dùng 1 ngày. Các dữ liệu thể hiện rằng, nồng độ fentanyl ở trạng thái ổn định trong máu là cao hơn ở các miếng dán dùng 1 ngày (cao hơn 1,25) so với các miếng dán dùng 3 ngày.

Fig. 11 thể hiện sự so sánh các dữ liệu của miếng dán dùng 3 ngày ở trạng thái ổn định trên Fig. 10 so với các dữ liệu của miếng dán dùng 3 ngày ở trạng thái ổn định được mô phỏng, được quy đổi từ các dữ liệu trên Fig. 9 với nồng độ liều thuốc được định chuẩn là 100 μ g/giờ. Đường cong được mô phỏng là đường cong không có các điểm dữ liệu kim cương. Hai đường cong này tương thích rất tốt. Fig. 12 thể hiện sự so sánh các dữ liệu của miếng dán dùng 1 ngày ở trạng thái ổn định (đường cong phía trên có các điểm dữ liệu kim cương) trên Fig. 10 so với các dữ liệu của miếng dán dùng 1 ngày ở trạng thái ổn định được mô phỏng (đường cong phía dưới) được quy đổi từ các dữ liệu trên Fig. 9 với nồng độ liều thuốc được định chuẩn là 100 μ g/giờ. Các dữ liệu ở trạng thái ổn định thực tế (đường cong phía trên) có AUC_{avg} xấp xỉ 29% cao hơn so với AUC_{avg} của các dữ liệu ở trạng thái ổn định được mô phỏng.

Như vậy, mặc dù sự mô phỏng dự đoán tốt đối với các kết quả của các miếng dán dùng 3 ngày, trong trường hợp này, nó không dự đoán được hoàn toàn tốt đối với các kết quả của các miếng dán dùng 1 ngày.

Ví dụ 6B: Sử dụng 12 ngày - các miếng dán dùng 1 ngày

Các miếng dán dùng 1 ngày qua da liền khối được tạo ra theo ví dụ 6A. Ba nồng độ liều thuốc được sử dụng (12,5, 50 và 100 μ g/giờ).

Trong thử nghiệm này, tương quan liều thuốc của miếng dán chứa chất nền fentanyl (độ dày chất kết dính là 25 μ m) dùng 1 ngày (được gọi tắt là QD) có các tỷ lệ cấp thuốc được định chuẩn theo giả thiết là khoảng 12,5 μ g/giờ, 50 μ g/giờ và 100 μ g/giờ và kích cỡ diện tích miếng dán được biến đổi (4,5cm², 18cm² và 36cm² tương ứng), được đánh giá theo thứ tự nhằm bao quát toàn bộ phạm vi các liều thuốc của chế phẩm này. Các bệnh nhân được tiếp nhận sau ba lần điều trị theo phương thức giao nhau theo thứ tự được ấn định một cách ngẫu nhiên: Lần điều trị A: (các điểm dữ liệu được thể hiện trên Fig. 13 theo các hình kim cương, số bệnh nhân n=16) chất nền fentanyl QD 12,5 μ g/giờ, diện tích miếng dán 4,5cm², dán một lần. Lần điều trị B: (các điểm dữ liệu được thể hiện trên Fig. 13 theo các vòng tròn rỗng, số bệnh nhân n=16) chất nền fentanyl QD 50 μ g/giờ, diện tích miếng dán 18cm², dán một lần. Lần điều trị C: (các điểm dữ liệu được thể hiện trên Fig. 13 theo các tam giác rỗng, số bệnh nhân n=17) chất nền fentanyl QD 100 μ g/giờ, diện tích miếng dán 36cm², dán một lần. Mười ba bệnh nhân được kết thúc thử nghiệm. Các miếng dán dùng 1 ngày có khoảng 38% lượng fentanyl của các miếng dán dùng 3 ngày. Các miếng dán này được dán lên bệnh nhân thụ động với các opioid. Các bệnh nhân được lựa chọn không phụ thuộc vào các opioid. Các miếng dán được thử nghiệm trên các bệnh nhân với các khoảng thời gian khác nhau đối với các miếng dán có các độ dày khác nhau. Trong mỗi lần điều trị, miếng dán được dán trong một khoảng thời gian xác định lên diện tích da dán mới. Đối với mỗi bệnh nhân, cùng diện tích cơ thể được sử dụng trong suốt quá trình thử nghiệm. Khoảng thời gian rửa sạch tối thiểu ít nhất là 6 ngày và không nhiều hơn 14 ngày giữa hai lần điều trị. Khoảng thời gian rửa sạch được bắt đầu sau khi bóc miếng dán. Các nồng độ fentanyl trong huyết thanh trung bình đối với mỗi lần điều trị được thể hiện trên Fig. 13. Các dữ liệu trên Fig. 13 thể hiện rằng nồng độ fentanyl trong máu là hàm số của nồng độ liều. Các nồng độ fentanyl trong máu được thể hiện bằng các nồng độ fentanyl được đánh giá trong huyết thanh khi được định chuẩn bằng cách chia cho nồng độ liều thuốc tương ứng, thể hiện các đường cong rất gần nhau về các hình dạng và các giá trị.

Các lượng fentanyl trung bình ban đầu (hàm lượng fentanyl của các miếng dán đo được là 12,5 µg/giờ, 50 µg/giờ và 100 µg/giờ ở thời điểm $t=0$) tương ứng là 0,97mg, 3,5mg và 7,1mg. Vì tất cả 3 nồng độ liều thuốc (12,5 µg/giờ, 50 µg/giờ và 100 µg/giờ) được tạo ra từ cùng một tấm đất mỏng, chúng phải có cùng hàm lượng fentanyl trên cơ sở mg/cm² (0,20 mg/cm² là trung bình của 3 giá trị giải phóng). Các hàm lượng fentanyl ban đầu được tính toán là 0,91mg, 3,64mg và 7,29mg, đối với các miếng dán tương ứng là 12,5 µg/giờ, 50 µg/giờ và 100 µg/giờ, khi đó được sử dụng để tính toán lượng fentanyl được cấp. Các dữ liệu chứng tỏ rằng lượng trung bình của fentanyl được cấp đối với miếng dán có nồng độ liều thuốc được định chuẩn là 12,5 µg/giờ, 50 µg/giờ và 100 µg/giờ tương ứng là 0,38mg, 1,24mg và 2,92mg. Lượng trung bình của fentanyl được cấp trong quá trình sử dụng các miếng dán (% sử dụng) được thể hiện xấp xỉ là 42%, 34% và 40% fentanyl trong các miếng dán tương ứng 12,5 µg/giờ, 50 µg/giờ và 100 µg/giờ. Để so sánh, % sử dụng đối với fentanyl DUROGESIC® DTRANS® là không khác nhiều so với các mẫu thử nghiệm này. Khi nghiên cứu các miếng dán fentanyl DUROGESIC® DTRANS®, mười hai bệnh nhân đã sử dụng các miếng dán được phân tích đối với hàm lượng fentanyl dư sau khi tiếp nhận fentanyl DUROGESIC® DTRANS® 100 µg/giờ và các miếng dán 12,5 µg/giờ (đến 8 miếng dán). Hàm lượng fentanyl dư trung bình sau khi tiếp nhận các miếng dán fentanyl 100 µg/giờ là 9,34mg. Hàm lượng fentanyl dư trung bình sau khi tiếp nhận đến 8 miếng dán fentanyl 12,5 µg/giờ là 1,05mg.

Hàm lượng fentanyl trung bình đối với các miếng dán fentanyl DUROGESIC® DTRANS® 100 µg/giờ và 12,5 µg/giờ hấp thụ hoàn toàn tương ứng là 16,3 và 2,0mg. Như vậy, lượng fentanyl trung bình được hấp thụ trên cơ sở hàm lượng fentanyl dư được đánh giá là 6,96 và 0,95mg đối với miếng dán fentanyl tương ứng là 100 µg/giờ và 12,5 µg/giờ DTRANS®. Mức độ sử dụng là 43% và 48% đối với các miếng dán có nồng độ liều thuốc là 100 µg/giờ và 12,5 µg/giờ. Tất nhiên, các giá trị sử dụng tính theo % đối với các miếng dán fentanyl DUROGESIC® DTRANS® là các giá trị sau 3 ngày sử dụng. Giá trị sử dụng tính theo % trung bình cho mỗi ngày sử dụng đối với các miếng dán fentanyl DUROGESIC® DTRANS® chỉ là 1/3 các giá trị trong 3 ngày và sẽ là khoảng 12,5%

và 16% tương ứng đối với miếng dán có nồng độ liều thuốc là 100 µg/giờ và 12,5 µg/giờ.

Ví dụ 7: Sử dụng 12 ngày: miếng dán có kích cỡ 32cm² dùng 1 ngày so với các miếng dán dùng 3 ngày (100 µg/giờ)

Các miếng dán qua da liên khối theo Fig. 1 được tạo ra bao gồm khoảng 8% trọng lượng bazơ fentanyl theo quy trình tương tự như nêu trong Ví dụ 1 sử dụng chất kết dính National Starch DURO-TAK® 87-4287 với nồng độ liều thuốc là 100 µg/giờ. Diện tích của miếng dán dùng 3 ngày là 42cm² và lớp chất nền fentanyl có độ dày là khoảng 2 mil (0,05mm=50µm). Các miếng dán có độ dày 25µm, kích cỡ 32cm² mỏng hơn cũng có thể được tạo ra đối với các miếng dán sử dụng 1 ngày để so sánh. Các miếng dán dùng 1 ngày như vậy có khoảng 38% hàm lượng fentanyl của các miếng dán dùng 3 ngày.

Các miếng dán này được dán lên bệnh nhân thụ động với các opioid. Các bệnh nhân được lựa chọn không phụ thuộc vào các opioid. Các miếng dán được thử nghiệm trên 17 bệnh nhân với các khoảng thời gian khác nhau đối với các miếng dán có các độ dày khác nhau. Trong mỗi lần điều trị, miếng dán được dán trong một khoảng thời gian xác định lên một chỗ da dán mới trên một diện tích dán. Đối với mỗi bệnh nhân, cùng diện tích cơ thể được sử dụng trong suốt quá trình thử nghiệm. Khoảng thời gian rửa sạch tối thiểu ít nhất là 6 ngày và không nhiều hơn 14 ngày giữa hai lần điều trị. Khoảng thời gian rửa sạch bắt đầu từ khi bóc miếng dán thử nghiệm. Miếng dán dùng 3 ngày có độ dày 50µm được dán trong 72 giờ, sau đó được bóc ra và được thay thế bằng một miếng dán mới (tất cả là 4 miếng dán). Miếng dán dùng 1 ngày có độ dày 25µm được dán trong 24 giờ, sau đó được bóc ra và được thay thế bằng một miếng dán mới (toàn bộ là 12 miếng dán). Các dữ liệu được thu thập đến giờ thứ 360. Nồng độ fentanyl trung bình của các bệnh nhân (N=17) đối với cả hai kích cỡ tiếp tục được tăng lên ngay cả sau giờ thứ 144. Trạng thái ổn định đạt được ở hoặc trước giờ thứ 216. Fig. 14 thể hiện tóm tắt các dữ liệu trung bình (trên tổng số N=17) về nồng độ fentanyl trong máu của các bệnh nhân từ giờ thứ 216 đến giờ thứ 288. Đường cong có các điểm dữ liệu vòng tròn rộng thể hiện các miếng dán dùng 1 ngày. Đường cong có các điểm dữ liệu kim cương thể

hiện các miếng dán dùng 3 ngày. Các dữ liệu thể hiện rằng, nồng độ fentanyl AUC ở trạng thái ổn định trong máu là cao hơn chút ít đối với các miếng dán dùng 1 ngày khi so với các miếng dán dùng 3 ngày.

Bảng 2 thể hiện sự so sánh các thông số dược động học của các miếng dán dùng 3 ngày so với các thông số dược động học của các miếng dán dùng 1 ngày. Đối với điều kiện ở trạng thái ổn định, các dữ liệu được xem xét từ giờ thứ 216 đến giờ thứ 288 trong khoảng thời gian 72 giờ. Các dữ liệu AUC_{ss} được thể hiện là giá trị hình học và giá trị (%CV). CV là độ lệch chuẩn được chia cho giá trị C_{max} và C_{min} được thể hiện như là giá trị (%CV).

AUC_{ss} của miếng dán dùng 1 ngày (Trt C) là khoảng 1,07 AUC_{ss} của miếng dán dùng 3 ngày (Trt A). C_{max} của miếng dán dùng 1 ngày là khoảng 0,94 C_{max} của miếng dán dùng 3 ngày. C_{min} của miếng dán dùng 1 ngày là khoảng 1,2 C_{min} của miếng dán dùng 3 ngày. Như vậy, miếng dán dùng 1 ngày là tương đương về mặt sinh học đối với miếng dán dùng 3 ngày. Trên bảng 2, sự chênh lệch đưa vào là dao động, được xác định như là $(C_{max} - C_{min})/C_{avg}$, trong đó trong trường hợp này $C_{avg} = AUC_{ss}/72$. Sự dao động chỉ ra nồng độ fentanyl trong máu biến đổi như thế nào trong quá trình ở trạng thái ổn định, được thể hiện theo số không thứ nguyên. Trong trường hợp của miếng dán dùng 3 ngày, sự dao động giữa C_{max} và C_{min} là hầu như lớn bằng nồng độ trung bình C_{avg}. Trong trường hợp của miếng dán dùng 1 ngày, sự dao động chỉ là khoảng 64%, hầu như nhỏ hơn so với sự dao động của miếng dán dùng 3 ngày. Như vậy, miếng dán dùng 1 ngày tạo ra nồng độ trong máu ổn định hơn.

Bảng 2 Các thông số dược động học trung bình (CV%)

Điều trị	AUC _{ss}	C _{max} , ss	C _{min} , ss	Mức dao động
	ng.giờ/mL	ng/mL	ng/mL	(%)
Điều trị A bằng miếng dán dùng 3	171 (15)	3,6 (23)	1,5 (15)	90,2 (28)

ngày				
Điều trị C bằng miếng dán dùng 1 ngày	184 (20)	3,4 (22)	1,8 (16)	63,8 (22)

Bảng 3 thể hiện thống kê các dữ liệu của miếng dán dùng 3 ngày (Điều trị A) so với các dữ liệu của miếng dán dùng 1 ngày (Điều trị C)

Bảng 3

Thông số	Sự tương phản	Tỷ lệ (%)	Giá trị P	90% khoảng tin cậy	
				Phía dưới	Phía trên
AUC(216-288)	Trt C/Trt A	106	0,215	97,81	115,94
C _{min}	Trt C/Trt A	120	<0,001	112,85	128,77
C _{max}	Trt C/Trt A	94	0,319	85,38	103,58

Như vậy, các dữ liệu thống kê chứng tỏ rằng, 90% khoảng tin cậy của C_{max} và các tỷ lệ AUC_{ss} của miếng dán dùng 1 ngày với DUROGESIC® DTRANS® là trong khoảng 80% và 125%. Do đó, miếng dán dùng 1 ngày là tương đương về mặt sinh học với miếng dán dùng 3 ngày, DUROGESIC® DTRANS®, 100 µg/giờ. Miếng dán dùng 1 ngày có kích cỡ 32cm² chứa 6,7mg fentanyl và miếng dán DUROGESIC® DTRANS® 100 µg/giờ chứa 16,8mg fentanyl. Do đó, cần ba miếng dán dùng 1 ngày (tổng cộng là 20,1mg fentanyl để cấp một lượng fentanyl tương đương về mặt sinh học từ miếng dán dùng 3 ngày chứa 16,8mg fentanyl, khoảng khác biệt là 18,5%). Từ việc đánh giá sử dụng theo %, nó rơi từ 43% xuống 35%. Tuy nhiên, tính năng sử dụng theo % của miếng dán dùng 1 ngày là hợp lý khi xem xét chỉ có 1/3 thời gian của miếng dán dùng 3 ngày sử dụng fentanyl trong miếng dán so với các miếng dán dùng 3 ngày. Từ việc đánh giá sử dụng theo % mỗi ngày, miếng dán dùng 1 ngày có mức sử dụng theo % cao hơn nhiều so với miếng dán

dùng 3 ngày. Khi xem xét từng miếng dán, fentanyl dư trên miếng dán trong miếng dán dùng 1 ngày là thấp hơn đáng kể so với các miếng dán dùng 3 ngày.

Ví dụ 8: Sử dụng 12 ngày: miếng dán dùng 1 ngày có kích cỡ 28cm² so với các miếng dán dùng 3 ngày (100µg/giờ)

Các miếng dán qua da liên khối theo Fig. 1 bao gồm khoảng 8% trọng lượng bazơ fentanyl theo quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 1, sử dụng chất kết dính National Starch DURO-TAK® 87-4287 với nồng độ liều thuốc là 100 µg/giờ. Diện tích của miếng dán dùng 3 ngày là 42cm² và lớp chất nền fentanyl dày khoảng 2 mil (0,05mm=50µm). Các miếng dán có kích cỡ 28 cm², dày 25 µm mỏng hơn cũng được tạo ra đối với các miếng dán sử dụng 1 ngày để so sánh. Các miếng dán dùng 1 ngày như vậy có khoảng 33% hàm lượng fentanyl của các miếng dán dùng 3 ngày.

Các miếng dán này được dán lên bệnh nhân thụ động với opioid. Các bệnh nhân được lựa chọn không phụ thuộc vào các opioid. Các miếng dán được thử nghiệm trên 19 đến 20 bệnh nhân với các khoảng thời gian khác nhau đối với các miếng dán có các độ dày khác nhau. Trong mỗi lần điều trị, miếng dán được dán lên với một khoảng thời gian xác định lên vị trí da mới trên một diện tích dán miếng dán. Đối với mỗi bệnh nhân, cùng diện tích cơ thể được sử dụng trong suốt quá trình thử nghiệm. Khoảng thời gian rửa sạch tối thiểu ít nhất là 6 ngày và không nhiều hơn 14 ngày giữa hai lần điều trị. Khoảng thời gian rửa sạch được bắt đầu khi bóc miếng dán ra. Miếng dán có độ dày 50µm dùng 3 ngày được dán trong 72 giờ, sau đó được bóc ra và được thay thế bằng một miếng dán mới (tất cả là 4 miếng dán). Miếng dán có độ dày 25µm dùng 1 ngày được dán trong 24 giờ, sau đó được bóc ra và được thay thế bằng một miếng dán mới (tất cả là 12 miếng dán). Các dữ liệu được thu thập đến giờ thứ 260. Nồng độ fentanyl trung bình ở các bệnh nhân đối với cả hai kích cỡ tiếp tục được tăng lên ngay cả sau giờ thứ 144. Trạng thái ổn định đạt được vào và trước giờ thứ 216. Fig. 15 thể hiện tóm tắt các dữ liệu trung bình về nồng độ fentanyl trong máu của các bệnh nhân từ giờ thứ 216 đến giờ thứ 288. Các dữ liệu thể hiện nồng độ fentanyl AUC_{ss} ở trạng thái ổn định trong máu là gần với nồng độ tương tự đối với các miếng dán dùng 1 ngày (n=20) so với các

miếng dán dùng 3 ngày (n=19). Một trong số 20 bệnh nhân không được thử nghiệm với các miếng dán dùng 3 ngày. Các hình kim cương thể hiện các điểm dữ liệu đối với các miếng dán dùng 3 ngày. Các vòng tròn rỗng thể hiện các điểm dữ liệu đối với các miếng dán dùng 1 ngày. Trên Fig. 15, mặc dù AUC_{ss} là gần với hai loại miếng dán, có bốn điểm dữ liệu (ví dụ, ở giờ thứ 242, 243, 245, 252) có sự khác nhau lớn giữa các bệnh nhân, như vậy là làm ảnh hưởng đáng kể về mặt thống kê đến các số liệu.

Bảng 4A và Bảng 4B thể hiện sự so sánh các thông số dược động học của các miếng dán dùng 3 ngày so với các thông số dược động học của các miếng dán dùng 1 ngày. Đối với điều kiện ở trạng thái ổn định, các dữ liệu được tính đến từ giờ thứ 216 đến giờ thứ 288 trong khoảng thời gian 72 giờ. Các dữ liệu AUC_{ss} được thể hiện là giá trị trung bình hình học và trung bình (%CV). CV là độ lệch chuẩn được chia cho giá trị trung bình. C_{max} và C_{min} được thể hiện là giá trị trung bình (%CV).

Bảng 4A có các dữ liệu đối với 19 bệnh nhân (N=19) trong đó cả các miếng dán dùng 1 ngày và các miếng dán dùng 3 ngày được dán một cách riêng biệt. Như vậy, bệnh nhân mà chỉ dán các miếng dán dùng 1 ngày (mà không dán riêng biệt các miếng dán dùng 3 ngày) bị loại trừ.

Bảng 4A Các thông số động dược học trung bình (CV%)

Điều trị	AUC _{ss}	C _{max,ss}	C _{min,ss}	Mức dao động
	ng.giờ/mL	ng/mL	ng/mL	(%)
Điều trị A 3 ngày	147 (30)	3,0 (35)	1,3 (24)	79,3 (30)
Điều trị C 1 ngày	149 (62)	6,1 (186)	1,3 (31)	158 (164)

Năm trong số 19 bệnh nhân có các điểm dữ liệu nằm ngoài (tức là, các điểm dữ liệu khác đáng kể so với các điểm dữ liệu liền kề). Phân tích đối với norfentanyl

chuyển hóa thành fentanyl trong các mẫu của chúng được thu gom trong khoảng từ giờ thứ 216 và giờ thứ 288 cho thấy các nồng độ chuyển hóa là ổn định đối với tất cả 5 bệnh nhân có các dữ liệu nằm ngoài, chỉ ra các dữ liệu nằm ngoài đối với 5 bệnh nhân là không phải do sự truyền fentanyl qua da. Mức dao động lớn là dường như do bị nhiễm trong các mẫu cụ thể của 5 bệnh nhân được phân tích. Ví dụ, Fig. 16 thể hiện nồng độ trong huyết thanh của fentanyl và norfentanyl của bệnh nhân điển hình có dữ liệu nằm ngoài. Đường cong F với các điểm dữ liệu kim cương thể hiện dữ liệu fentanyl của miếng dán dùng 1 ngày, trong khi đó đường cong NOR với các điểm dữ liệu vòng tròn rỗng thể hiện các dữ liệu norfentanyl của cùng miếng dán được cấp. Một số trong các điểm dữ liệu sau 240 giờ có các biến đổi rộng về nồng độ fentanyl, trong khi đó nồng độ norfentanyl chuyển hóa là ổn định trong cùng một khoảng thời gian. Về mặt vật lý là không thể đối với nồng độ fentanyl trong huyết thanh dao động quá rộng và quá nhanh do cấp thuốc qua da. Vì vậy, trong khoảng thời gian này, nồng độ norfentanyl là chỉ số tốt hơn cho thấy sự biến đổi lượng fentanyl được cấp. Bảng 4B thể hiện các dữ liệu của Bảng 4A sau loại trừ các dữ liệu từ bệnh nhân có các số nằm ngoài. Số bệnh nhân trong Bảng 4B là 14 (N=14).

Bảng 4B Các thông số dược động học trung bình

Điều trị	AUC _{ss}	C _{max,ss}	C _{min,ss}	Mức dao động
	ng.giờ/mL	ng/mL	ng/mL	(%)
Trt A 3 ngày	147 (33)	3,0 (39)	1,3 (25)	75 (33)
Trt C 1 ngày	132 (30)	2,6 (33)	1,3 (32)	70 (38)

Bảng 4B thể hiện AUC_{ss} (được thể hiện bởi AUC₍₂₁₆₋₂₈₈₎ từ giờ thứ 216 đến giờ thứ 218) của miếng dán dùng 1 ngày là khoảng 0,9 giá trị của miếng dán dùng 3 ngày dựa trên dữ liệu trung bình hình học. Dữ liệu trung bình hình học của C_{max}

của miếng dán dùng 1 ngày là khoảng 0,9 giá trị của miếng dán dùng 3 ngày. Dữ liệu trung bình hình học của C_{min} của miếng dán dùng 1 ngày là khoảng 1,0 giá trị của miếng dán dùng 3 ngày. Mức dao động (theo %) là khoảng 70 đối với miếng dán dùng 1 ngày khi so với khoảng 75 đối với miếng dán dùng 3 ngày. Nếu chỉ Bảng 4B được xem xét, vì AUC_{SS} , C_{max} và C_{min} là gần nhau giữa miếng dán dùng 1 ngày và miếng dán dùng 3 ngày trên Bảng 4B, các miếng dán dùng 1 ngày có thể được xem xét là tương đương về mặt sinh học với miếng dán dùng 3 ngày. Từ các dữ liệu trong Bảng 4B, miếng dán có kích cỡ 28cm^2 dùng 1 ngày tạo ra lượng fentanyl cho cơ thể tương đương về mặt sinh học tương tự như miếng dán DUROGESIC® DTRANS® 100 $\mu\text{g/giờ}$. Lượng fentanyl trong mỗi miếng dán có kích cỡ 28cm^2 là khoảng 5,9mg. Do đó, nó cần tổng cộng 17,7mg ($3 \times 5,9$) fentanyl trong một miếng dán dùng 1 ngày để cung cấp cùng một lượng fentanyl là 16,8mg fentanyl trong miếng dán DUROGESIC® DTRANS® 100 $\mu\text{g/giờ}$. Việc sử dụng miếng dán có kích cỡ 28cm^2 dùng 1 ngày sau khi sử dụng được đánh giá là 39%, chỉ thấp hơn chút ít là 43% đối với miếng dán DUROGESIC® DTRANS® 100 $\mu\text{g/giờ}$. Tuy nhiên, việc sử dụng trong ngày là cao hơn đáng kể ở miếng dán dùng 1 ngày.

Thực tế sáng chế sẽ được sử dụng trừ khi có quy định khác, các phương pháp thông thường được sử dụng để phát triển sản phẩm được lý là nằm trong phạm vi của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các kỹ thuật này được mô tả đầy đủ trong các tài liệu chuyên ngành.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Miếng dán qua da để cấp lượng bazơ fentanyl hiệu quả để làm giảm đau, một miếng dán được dán lên da một lần một ngày và được thay thế hàng ngày, mà bao gồm:

(a) lớp phía sau; và

(b) túi chứa thuốc nằm ở lớp phía sau, ít nhất một bề mặt tiếp xúc với da của túi chứa thuốc là chất kết dính; túi chứa thuốc bao gồm polyme polyme có độ hòa tan đối với bazơ fentanyl nằm trong khoảng từ 7% đến 12% trọng lượng, trong đó độ dày của túi chứa thuốc nằm trong khoảng từ 0,0125mm (0,5mil) đến 0,0375mm (1,5mil) và lượng nạp bazơ fentanyl lên túi chứa thuốc nằm trong khoảng từ 0,14 đến 0,3mg/cm².

2. Miếng dán qua da theo điểm 1, trong đó bazơ fentanyl trong miếng dán được sử dụng ít nhất là 30% trọng lượng sau một ngày sử dụng.

3. Miếng dán qua da theo điểm 2, trong đó túi chứa thuốc được tạo ra từ polyme kết dính bao gồm chủ yếu là polyacrylat và bazơ fentanyl trong miếng dán được sử dụng ít nhất là 35% trọng lượng sau một ngày sử dụng.

4. Miếng dán qua da theo điểm 3, trong đó miếng dán thể hiện C_{max} được định chuẩn từ 15 đến 60ng/ml(mg/giờ) và C_{min} được định chuẩn từ 10 đến 55ng/ml(mg/giờ) ở trạng thái ổn định.

5. Miếng dán qua da theo điểm 4, trong đó miếng dán thể hiện dòng bazơ fentanyl ở trạng thái ổn định nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20 µg/cm².giờ.

6. Miếng dán qua da theo điểm 3, trong đó miếng dán thể hiện AUC_{inf} từ 15 ng-giờ/ml đến 200 ng-giờ/ml ở trạng thái ổn định.

7. Miếng dán qua da theo điểm 6, trong đó miếng dán thể hiện dòng bazơ fentanyl ở trạng thái ổn định nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20 µg/cm².giờ.

8. Miếng dán qua da theo điểm 1, trong đó túi chứa thuốc có lượng bazơ fentanyl dư ít hơn 70% trọng lượng trong một ngày sử dụng.

9. Miếng dán qua da theo điểm 1, trong đó túi chứa thuốc còn bao gồm chất tăng cường.
10. Miếng dán qua da theo điểm 3, trong đó chỉ có một lớp chất kết dính hoặc lớp chất nền trong miếng dán qua da và túi chứa thuốc không chứa chất tăng cường.
11. Miếng dán qua da theo điểm 3, trong đó lớp phía sau bao gồm polyme được chọn từ ít nhất một trong số các chất sau đây: polyuretan, polyvinyl axetat, polyvinyliden clorua, polyetylen, polyetylen terephthalat (PET), lớp mỏng PET-polyolefin và polybutylen terephthalat.
12. Miếng dán qua da theo điểm 3, trong đó bằng cách dán hai miếng dán vào ngày thứ nhất và sau đó là một miếng dán vào mỗi ngày tiếp theo đạt được $C_{\max}$ được định chuẩn ở trạng thái ổn định là từ 15 đến 60ng/ml(mg/giờ) và $C_{\min}$ được định chuẩn là từ 10ng/ml(mg/giờ) đến 55ng/ml(mg/giờ) trong một ngày.
13. Miếng dán qua da theo điểm 3, trong đó bằng cách dán một miếng dán vào ngày thứ nhất và sau đó là một miếng dán vào mỗi ngày tiếp theo sẽ đạt được $C_{\max}$ được định chuẩn là từ 15 đến 60ng/ml(mg/giờ) và $C_{\min}$ được định chuẩn là từ 10ng/ml(mg/giờ) đến 55ng/ml(mg/giờ) trong 3 ngày.
14. Miếng dán qua da theo điểm 13, trong đó miếng dán thể hiện sự chênh lệch ở trạng thái ổn định ($C_{\max}$ được định chuẩn - $C_{\min}$ được định chuẩn) là từ 0,5ng/ml(mg/giờ) đến 2ng/ml(mg/giờ).
15. Miếng dán qua da theo điểm 14, trong đó miếng dán thể hiện $C_{\max}$ được định chuẩn là từ 0,01 đến 0,2ng/ml-cm² sau mỗi lần sử dụng miếng dán.
16. Miếng dán qua da theo điểm 14, trong đó miếng dán thể hiện dòng thuốc ở trạng thái ổn định là từ 1 đến 10 µg/cm².giờ.
17. Miếng dán qua da theo điểm 3, trong đó túi chứa thuốc là túi chất nền có chất nền polyacrylat, polyacrylat này có 2-hydroxyetyl acrylat monome với lượng từ 5 đến 10% trọng lượng, vinyl axetat với lượng từ 20 đến 40% trọng lượng, và 2-ethylhexyl acrylat với lượng từ 55 đến 75% trọng lượng.

18. Miếng dán qua da theo điểm 3, trong đó túi chứa thuốc là túi chất nền có chất nền polyacrylat là chất kết dính National Starch DURO-TAK® 87-4287.

19. Miếng dán qua da sử dụng fentanyl để cấp lượng bazơ fentanyl hiệu quả để làm giảm đau, miếng dán được dán lên da và được thay thế hàng ngày, miếng dán qua da này bao gồm túi chứa fentanyl kết dính trên lớp phía sau, túi chứa thuốc này bao gồm chất kết dính polyacrylat có độ hòa tan đối với bazơ fentanyl nằm trong khoảng từ 7% đến 12% trọng lượng và khoảng từ 7 đến 12% trọng lượng bazơ fentanyl, lượng nạp bazơ fentanyl lên túi chứa thuốc là nằm trong khoảng từ 0,14 đến 0,3mg/cm², trong đó việc sử dụng thay thế hàng ngày trên da đạt C_{max} được định chuẩn ở trạng thái ổn định là từ 15 đến 60ng/ml(mg/giờ) và C_{min} được định chuẩn là từ 2 đến 60ng/ml(mg/giờ), trong đó túi chứa thuốc có độ dày nằm trong khoảng từ 0,0125mm (0,5mil) đến 0,0375mm (1,5mil) và miếng dán có fentanyl được sử dụng ít nhất là 35% trọng lượng sau một ngày sử dụng.

20. Miếng dán qua da theo điểm 1, trong đó túi chứa thuốc có diện tích được định chuẩn với nồng độ liều thuốc nằm trong khoảng từ 0,2 đến 0,4cm² cho mỗi µg/giờ bazơ fentanyl cho một ngày cấp.

21. Miếng dán qua da theo điểm 19, trong đó túi chứa thuốc có diện tích được định chuẩn với nồng độ liều thuốc nằm trong khoảng từ 0,2 đến 0,4cm² cho mỗi µg/giờ bazơ fentanyl cho một ngày cấp.

1/14

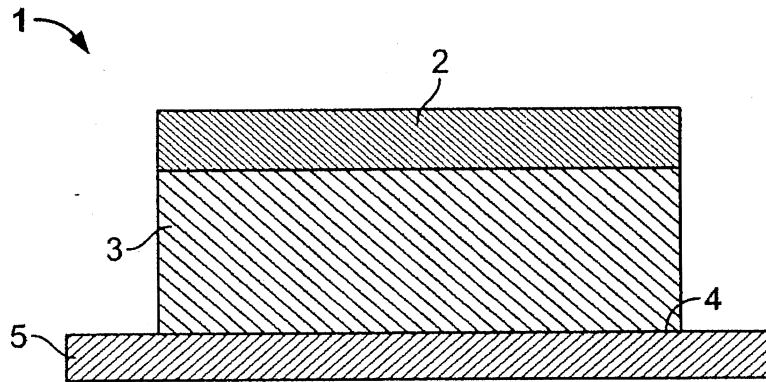


FIG. 1

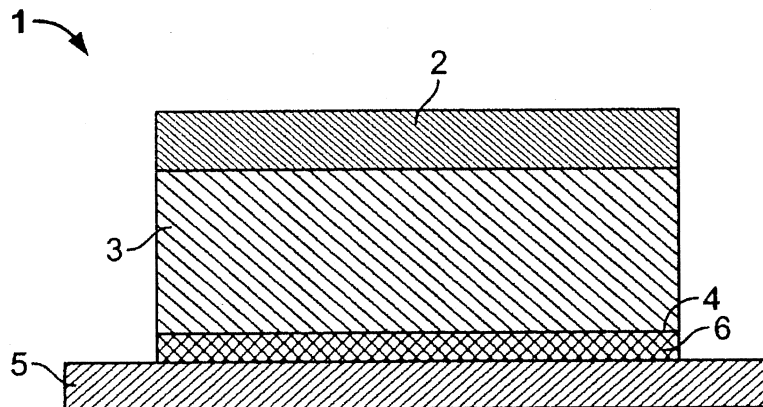
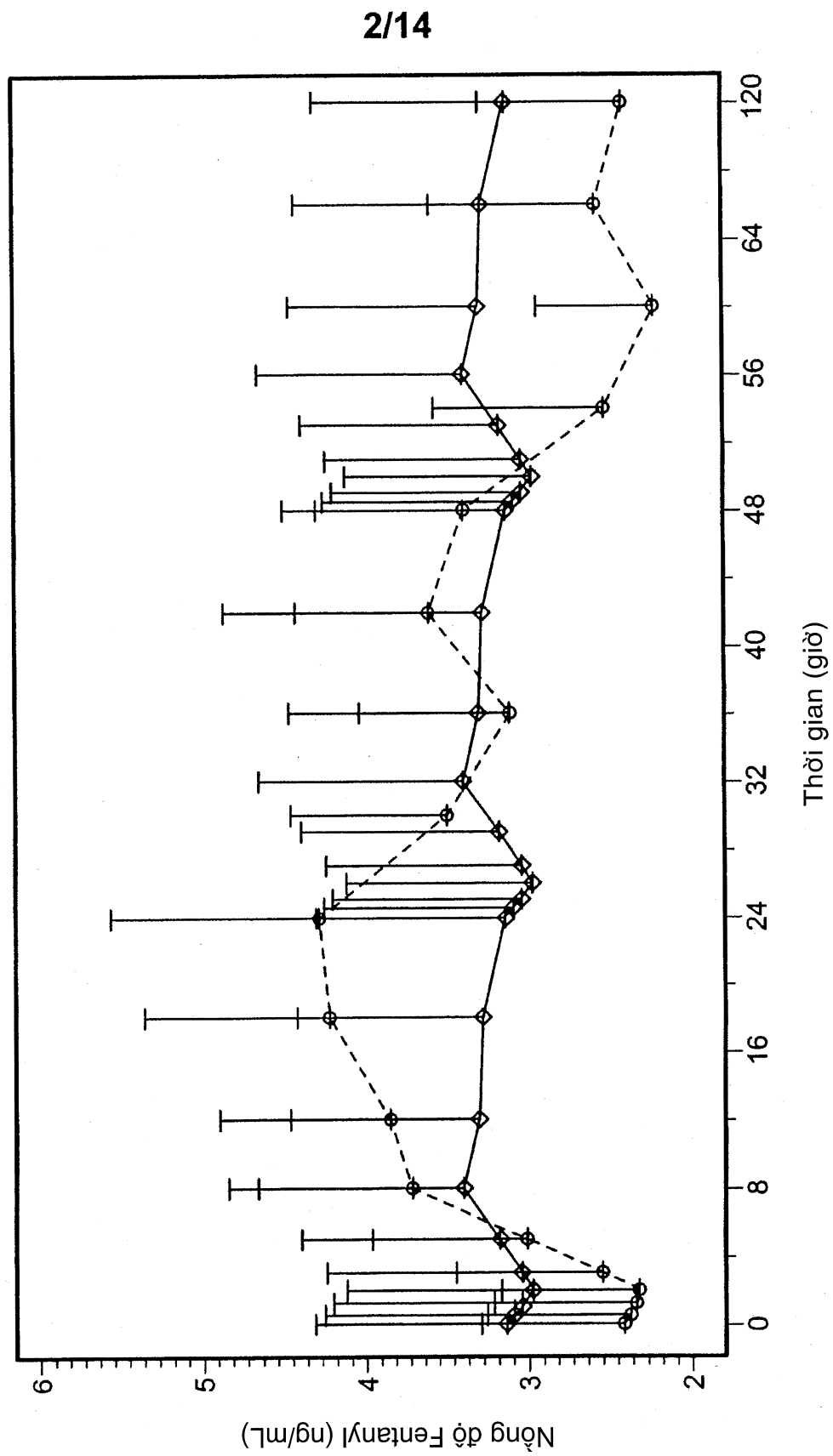


FIG. 2

**FIG. 3**

3/14

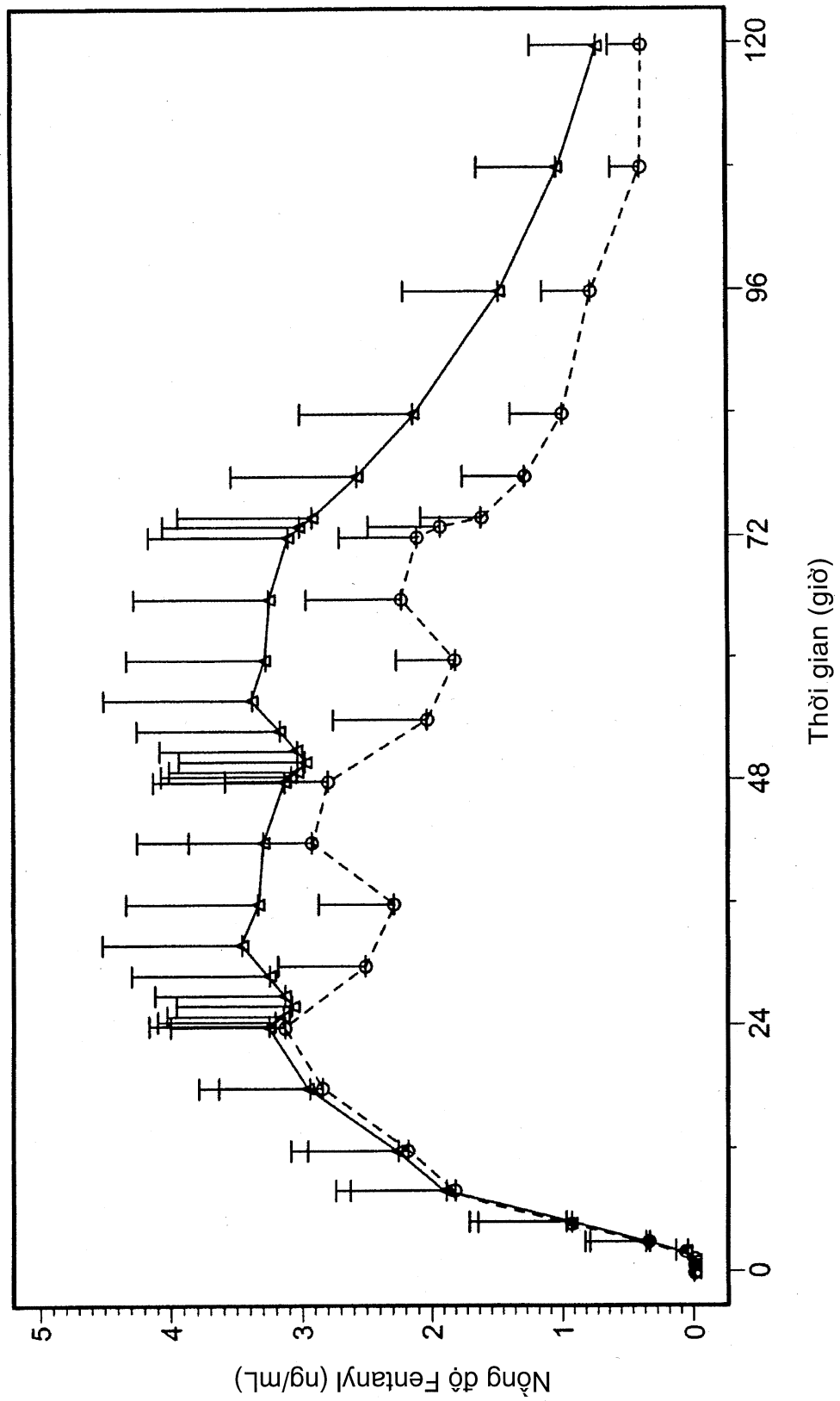


FIG. 4

4/14

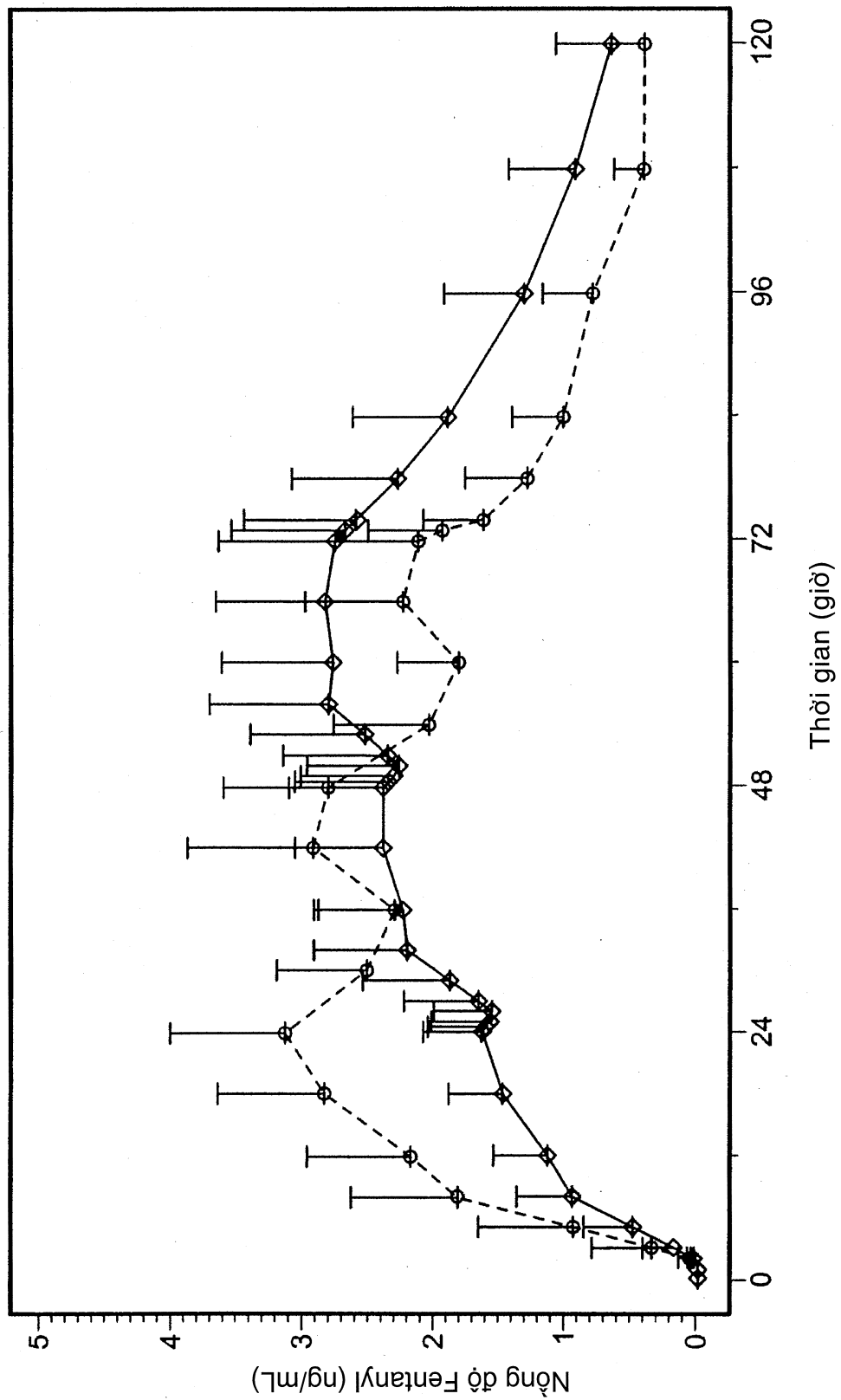


FIG. 5

5/14

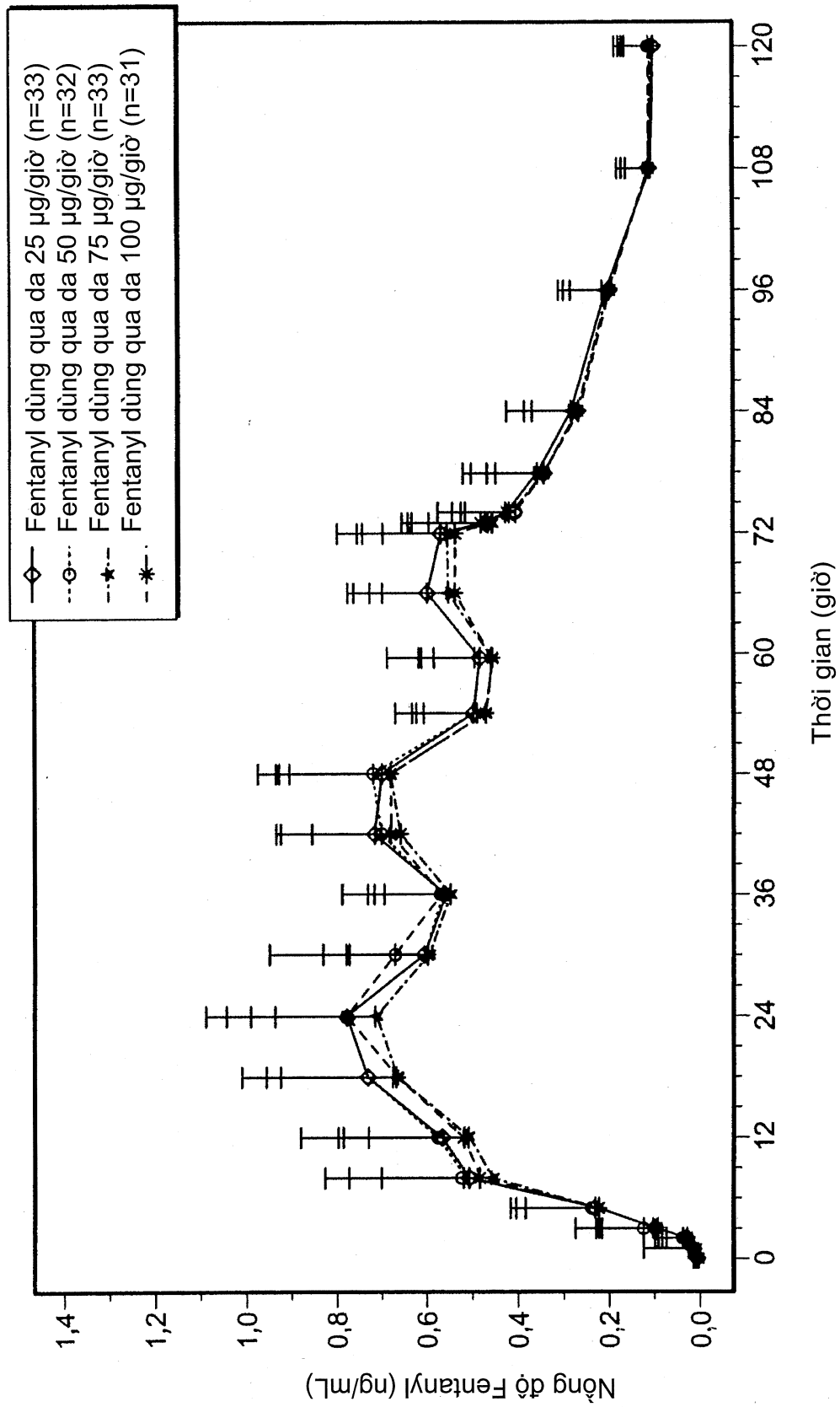


FIG. 6

6/14

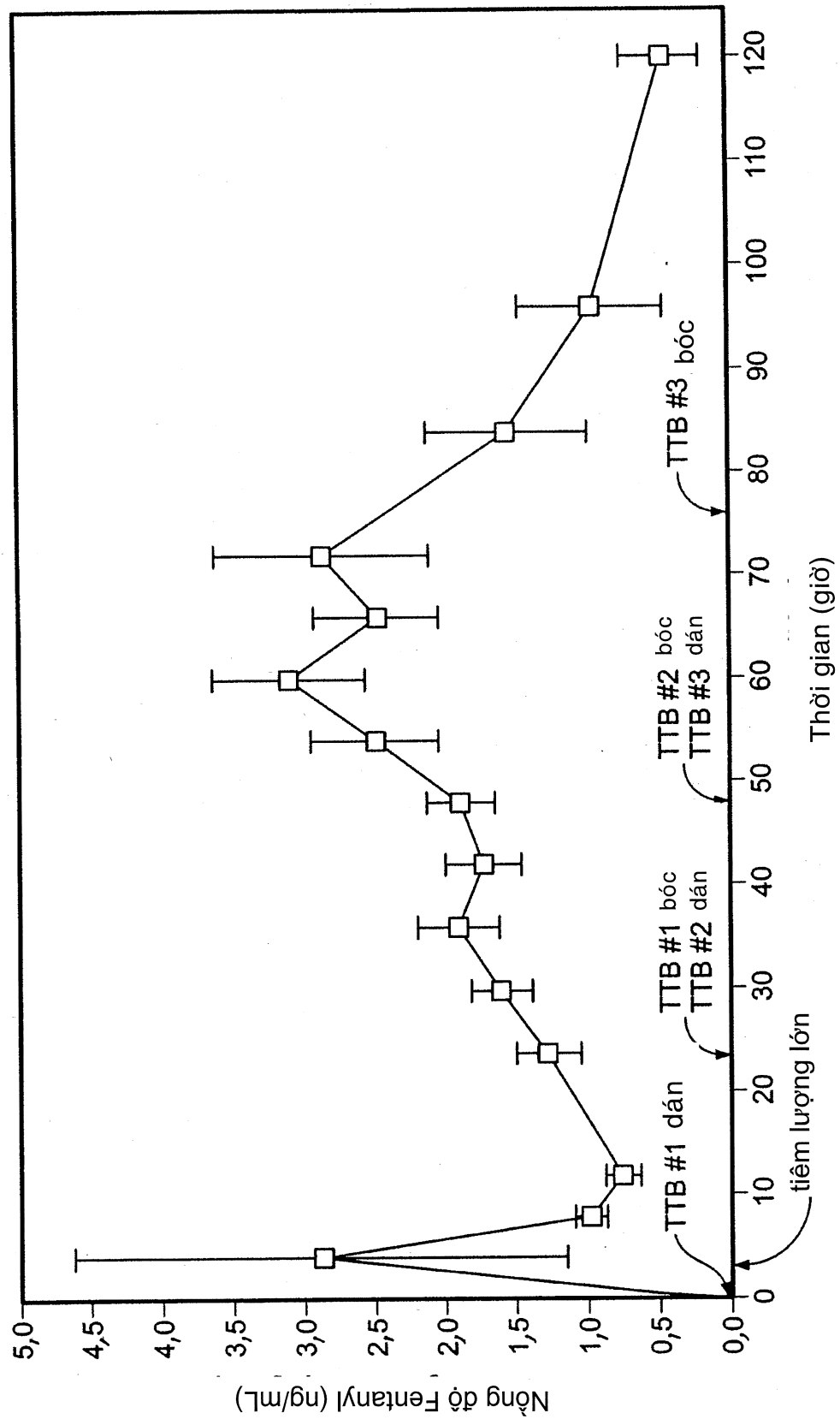
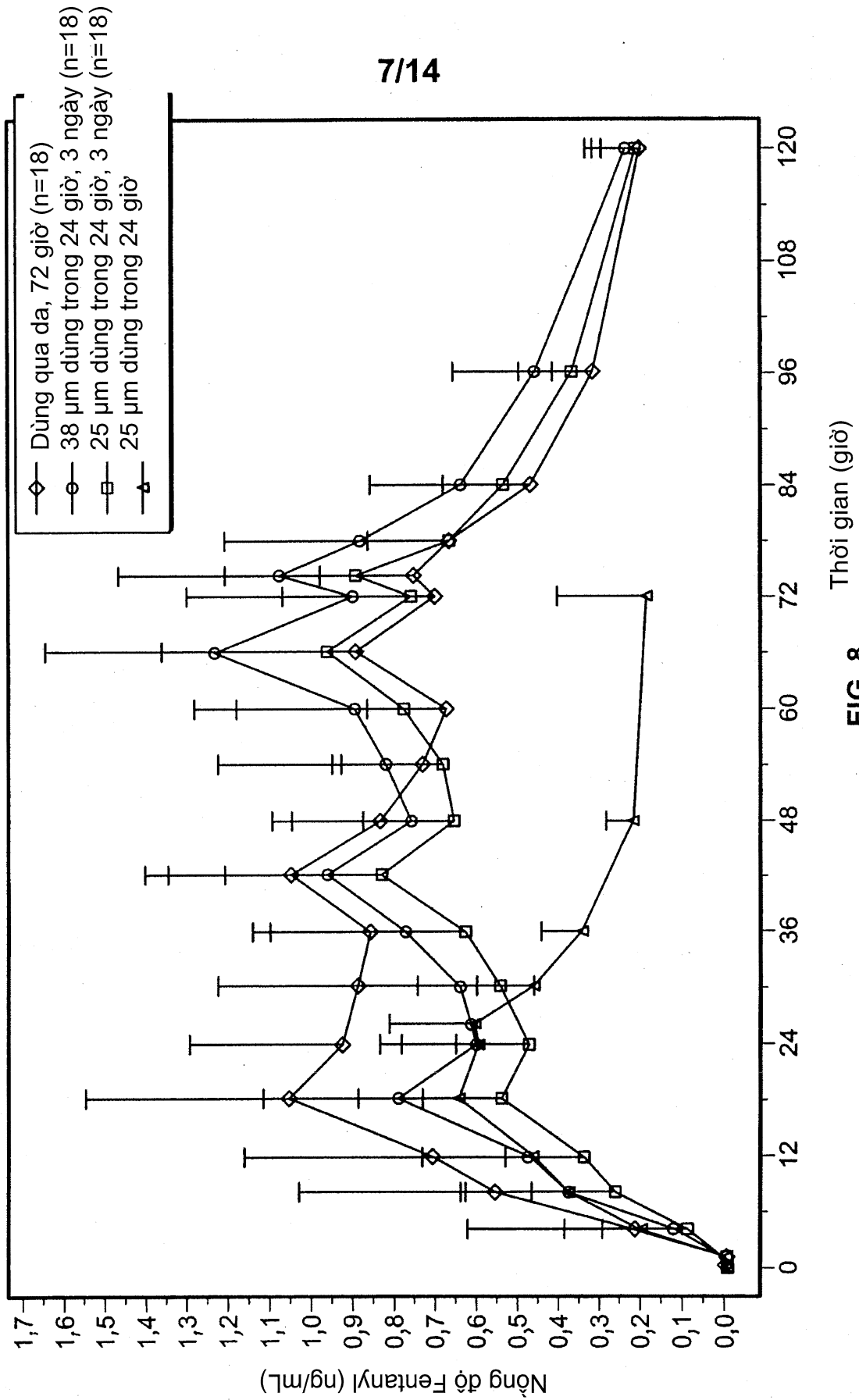
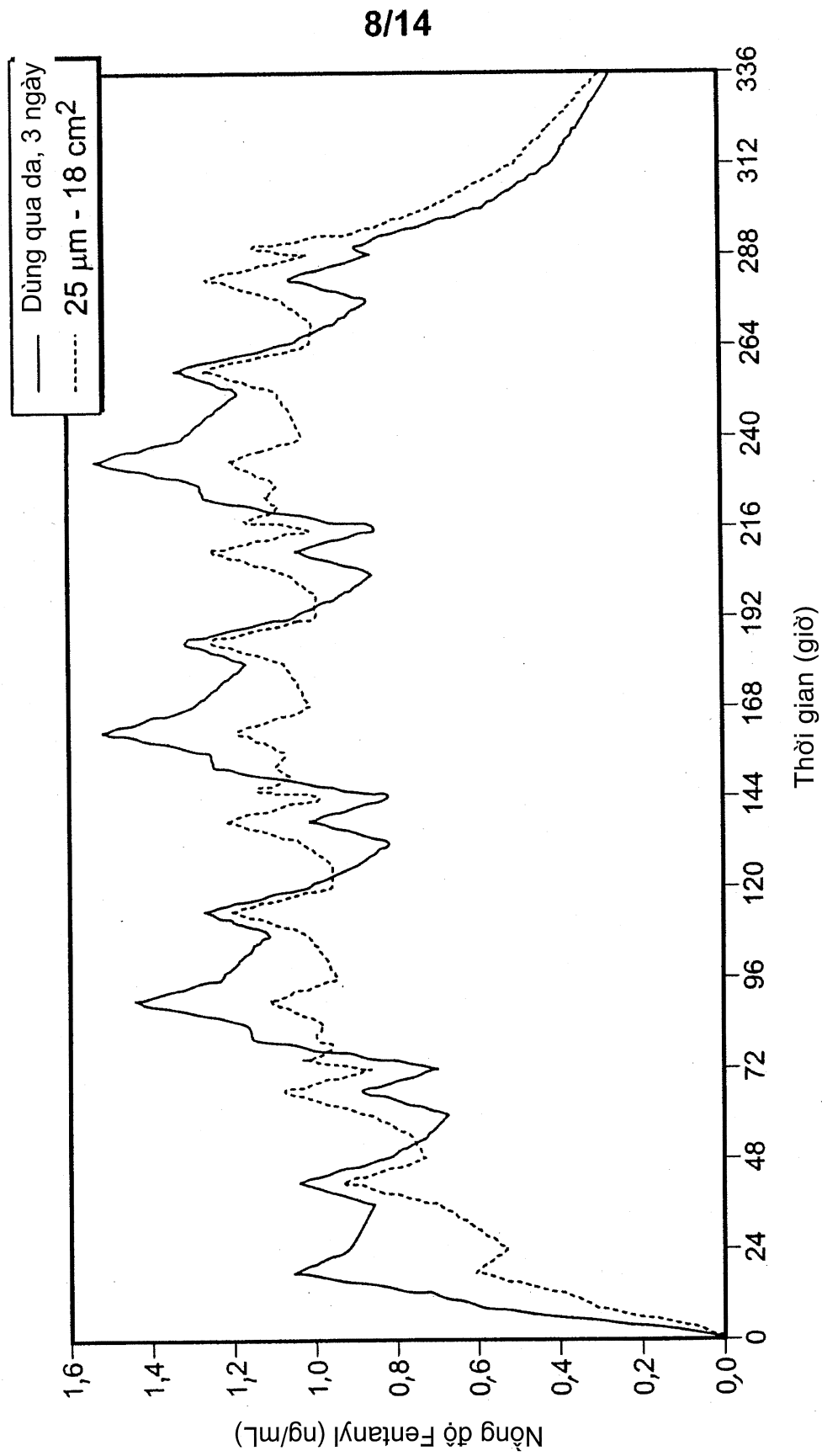
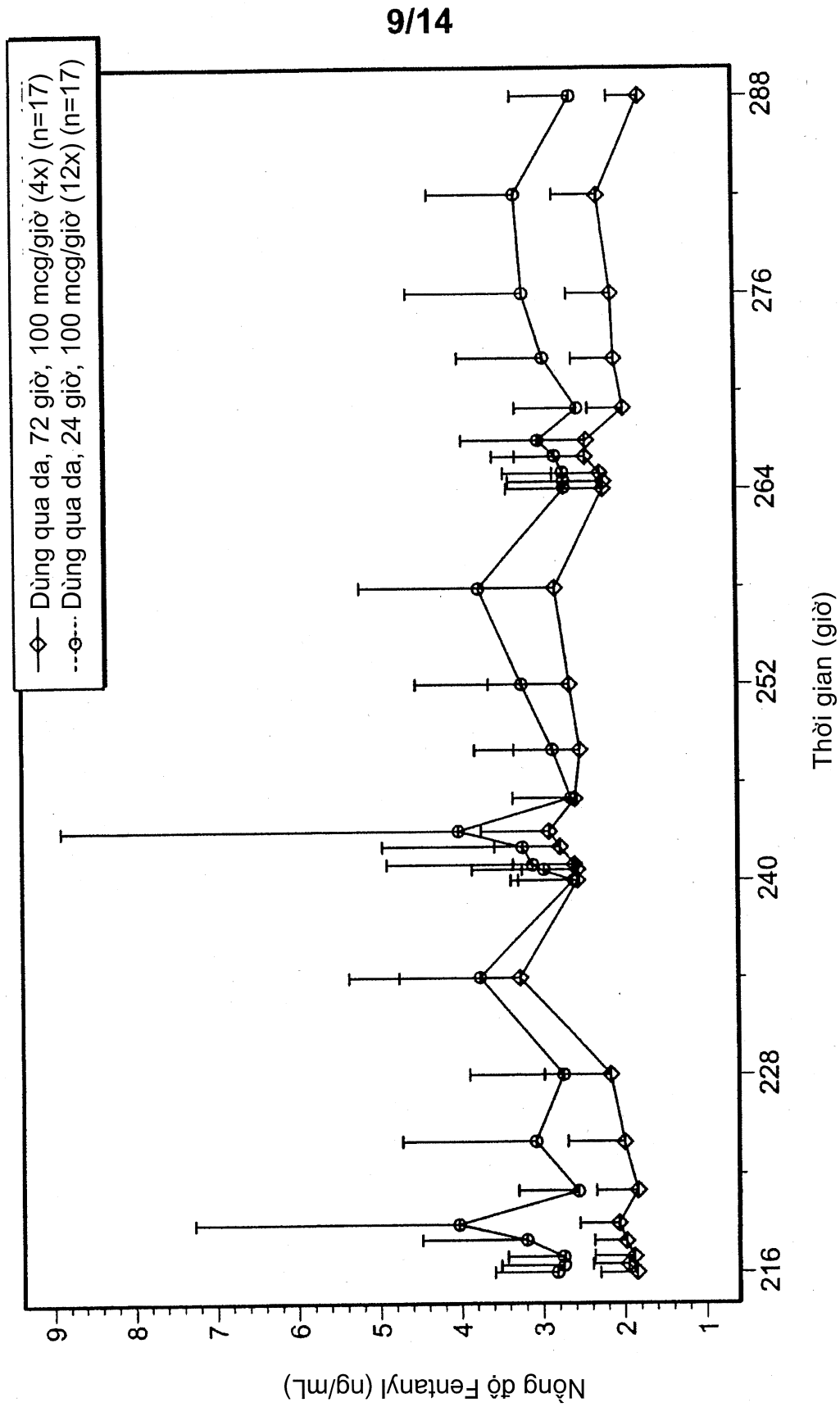


FIG. 7



**FIG. 9**

**FIG. 10**

10/14

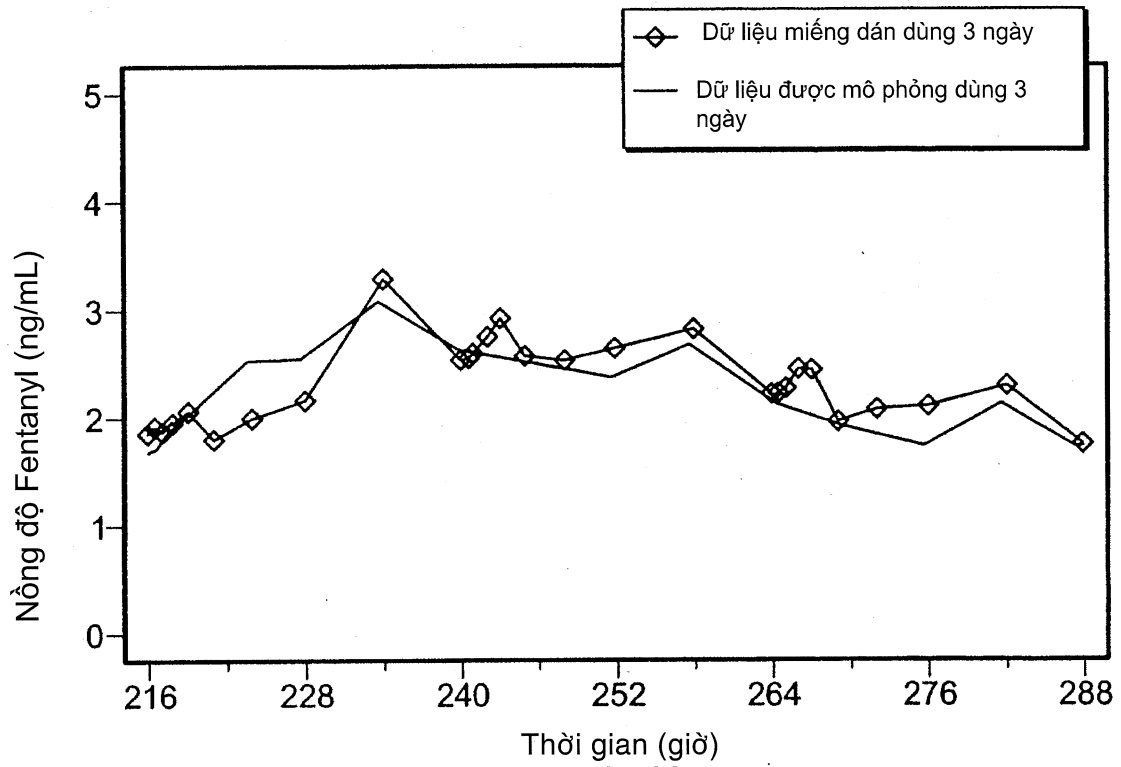


FIG. 11

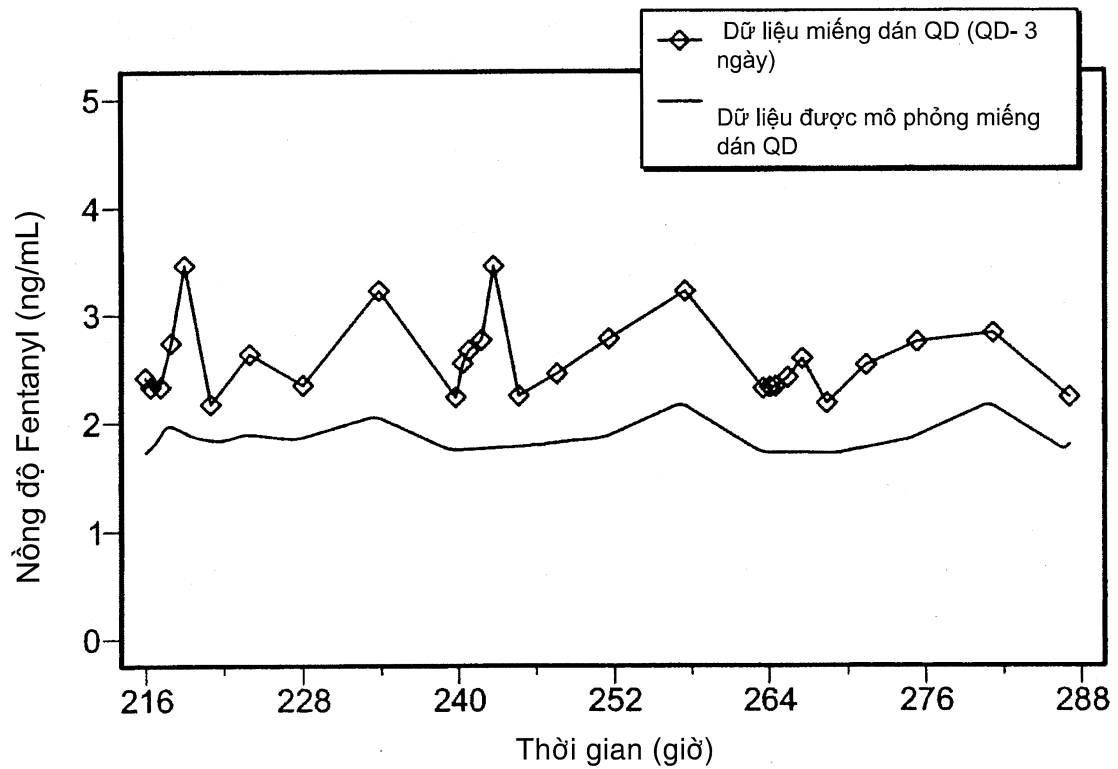


FIG. 12

11/14

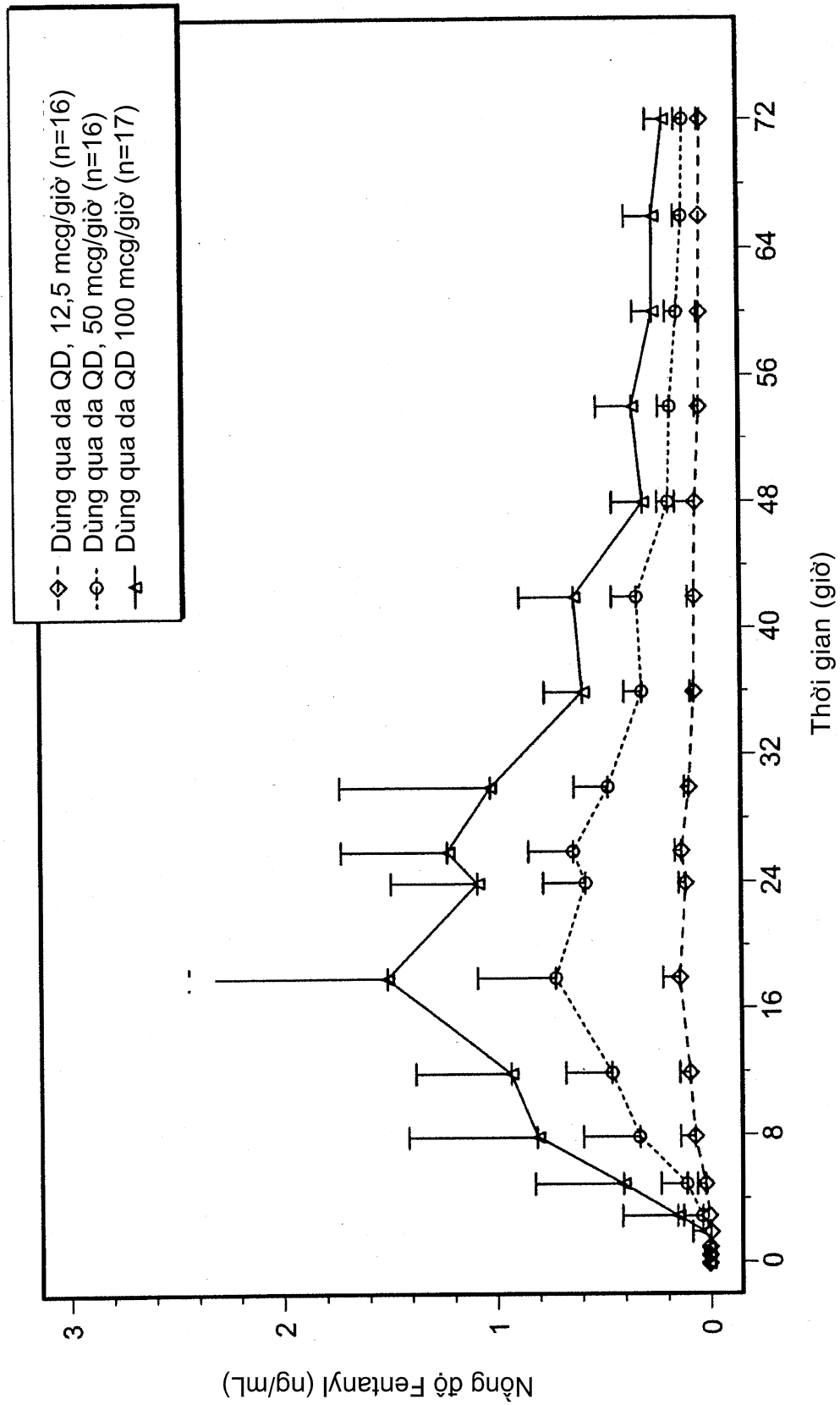


FIG. 13

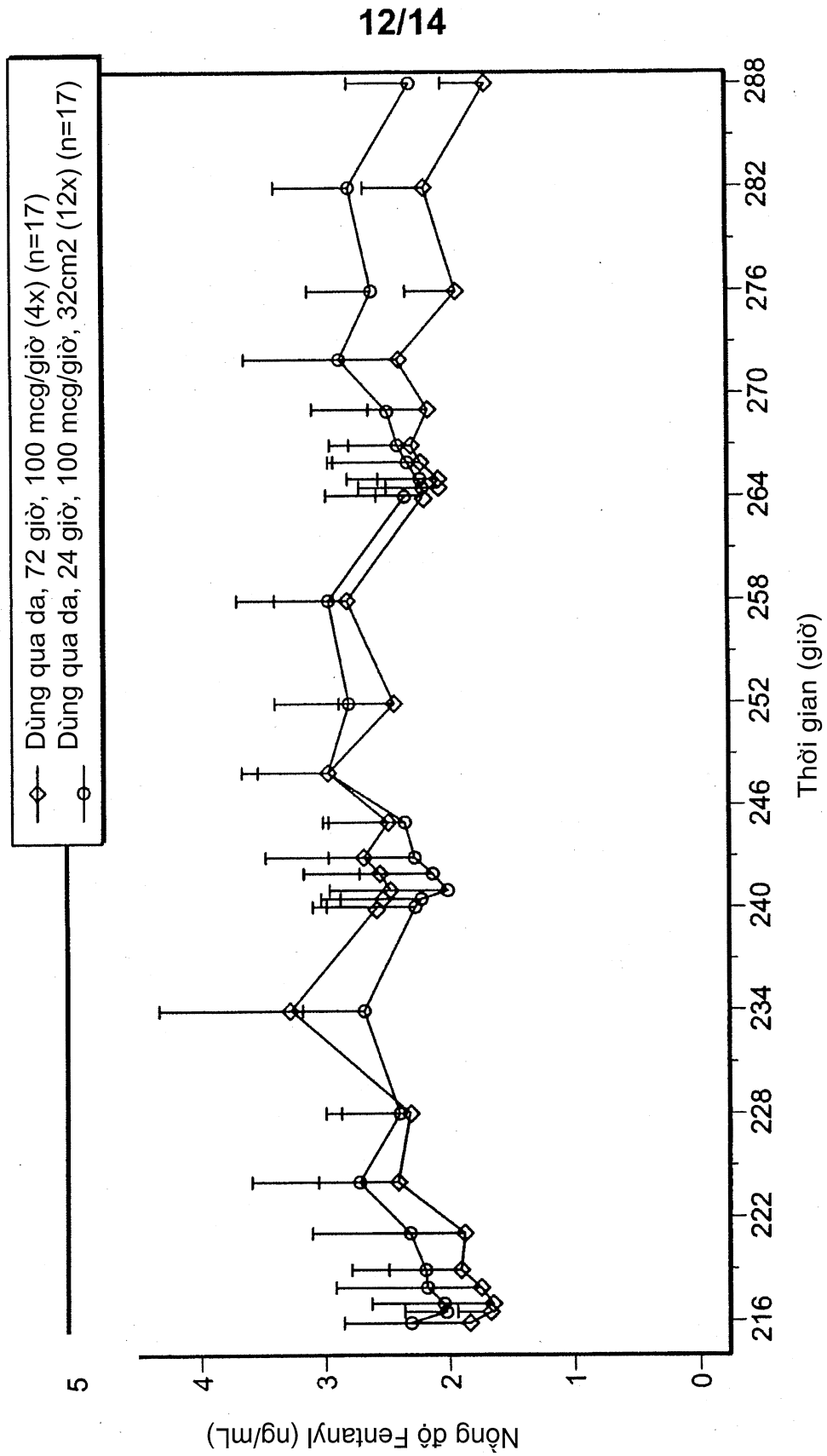
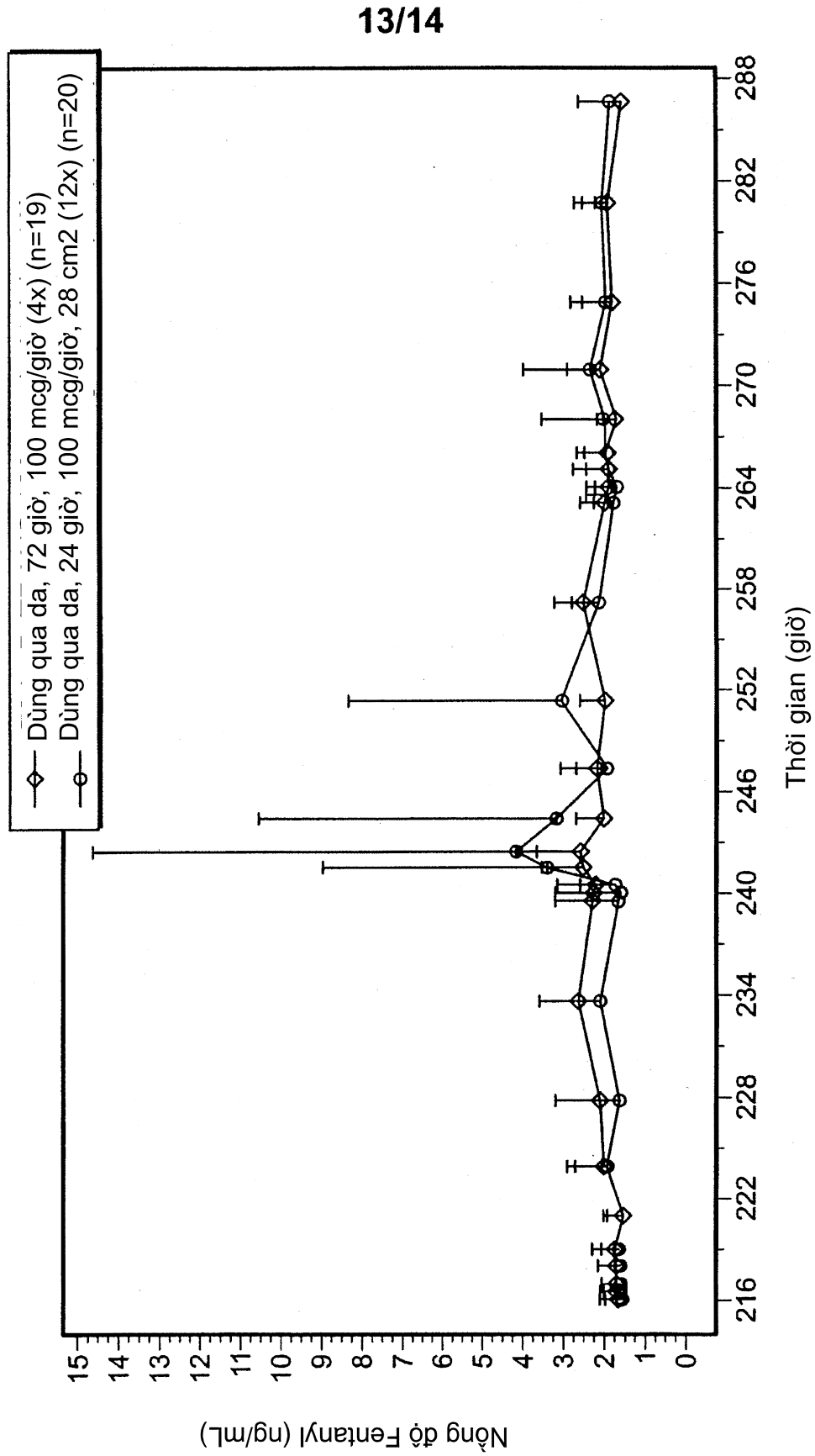


FIG. 14

**FIG. 15**

14/14

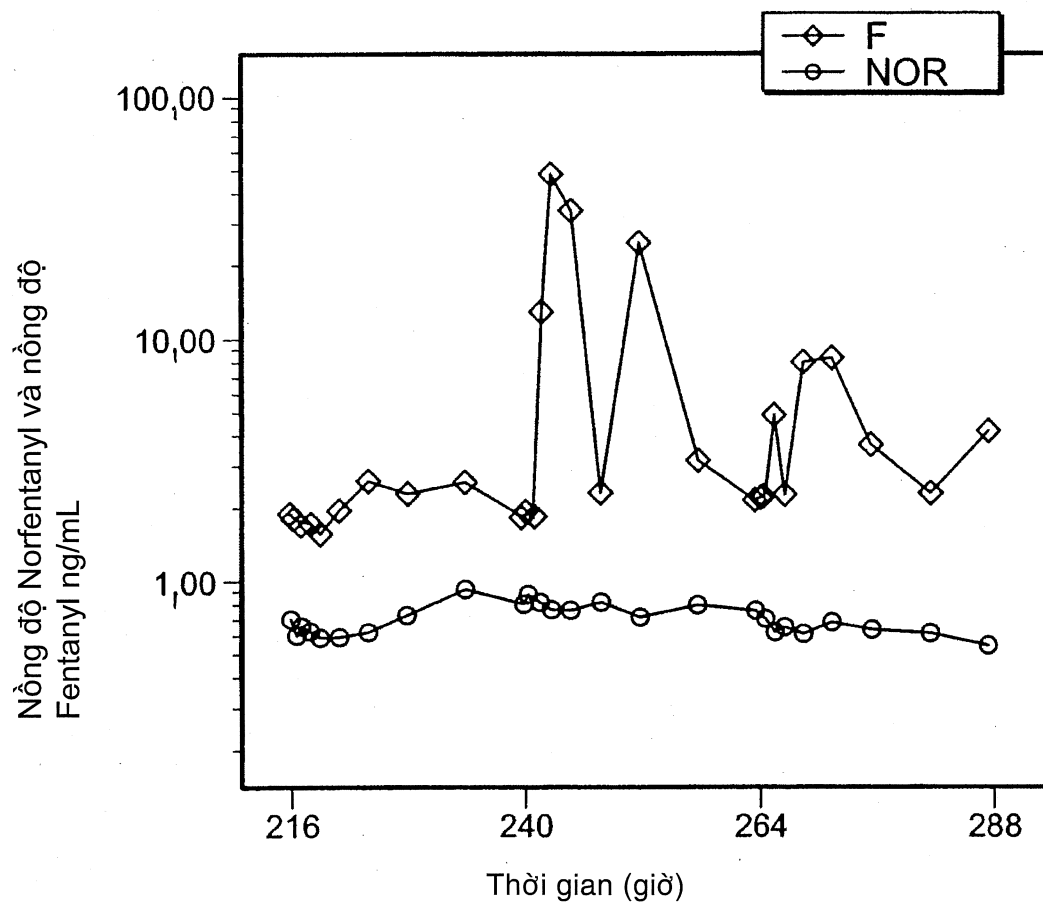


FIG. 16