



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0023862

(51)⁷ A61K 9/70

(13) B

(21) 1-2013-00927

(22) 02/09/2011

(86) PCT/EP2011/065204 02/09/2011

(87) WO2012/031985 15/03/2012

(30) 102010040299.0 06/09/2010 DE

(45) 25/05/2020 386

(43) 25/07/2013 304A

(73) Luye Pharma Switzerland AG (CH)

Baeumleingasse 22, 4051 Basel, Switzerland

(72) BRACHT, Stefan (DE); TEREYESI, Ildiko (DE); LANGGUTH, Thomas (DE)

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

(54) HỆ TRỊ LIỆU QUA DA DẠNG RẪN VÀ BỘ SẢN PHẨM CHỨA HỆ NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm, cụ thể là hệ trị liệu qua da, khác biệt ở chỗ không có thành phần hoạt tính nào kết tinh tại mặt phân cách giữa màng bảo vệ có thể tháo ra (lớp lột bóc) và nền chứa thành phần hoạt tính.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm, cụ thể là hệ trị liệu qua da, khác biệt ở chỗ không có thành phần hoạt tính nào kết tinh tại mặt phân cách giữa màng bảo vệ có thể tháo ra (lớp lót bóc) và nền chứa thành phần hoạt tính.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hệ trị liệu qua da (Transdermal therapeutic systems-TTS) có vị trí đặc biệt trong số các thuốc được dùng cho da do chúng không tác động trực tiếp lên da mà tác dụng thông qua da. Từ vị trí đắp, hệ trị liệu qua da giải phóng thành phần hoạt tính vào trong dòng máu thông qua da, do đó đạt được tác dụng toàn thân thay vì tại chỗ. Ưu điểm của TTS là tác dụng kéo dài và mức thành phần hoạt tính không thay đổi so với việc truyền.

Hệ trị liệu qua da (TTS) là các miếng nhiều lớp, thành phần cấu tạo cơ bản của hệ này là:

lớp phủ mà có thể thấm nước, chất xúc tác thấm qua và các thành phần hoạt tính, nền mà chứa chất dính nhạy áp lực da, tùy ý một hoặc nhiều chất xúc tác thấm qua và ít nhất một thành phần hoạt tính, và màng bảo vệ có thể tháo ra (lớp lót bóc).

Để đạt được mức thành phần hoạt tính mong muốn trong huyết tương, cần dòng thành phần hoạt tính cao qua da; điều này có thể được thực hiện hoặc là qua việc sử dụng chất xúc tác thấm qua trong dược phẩm áp da hoặc qua nồng độ cao của thành phần hoạt tính trong nền của hệ trị liệu qua da.

Trong tài liệu kỹ thuật, đôi khi phải phân biệt giữa thuật ngữ "thấm qua" (xuyên qua da) và "thâm nhập (thâm nhập vào da)". Tuy nhiên, trong các công bố khác, các thuật ngữ này được sử dụng đồng nghĩa với nhau. Ở đây, cả hai thuật ngữ phải được hiểu là đồng nghĩa ở chỗ thành phần hoạt tính đi từ dược phẩm áp da xuyên qua da và đi vào máu. Điều này áp dụng tương tự đối với các thuật ngữ chất xúc tác thấm qua và chất xúc tác thấm thấu.

Việc sử dụng chất xúc tác thấm qua cũng như chất xúc tác thấm thấu, mà làm giảm chức năng chắn của lớp da trên cùng, được biết đến cụ thể trong trường hợp của dược phẩm áp da chứa hormone như, ví dụ, miếng để tránh thai. Do sự thấm qua da thụ động giới hạn của các hormone như estrogen và gestagen mà có mặt trong các miếng tránh

thai, trong nhiều trường hợp chất xúc tác thẩm qua phải được bổ sung (Sitruk-Ware, Transdermal application of steroid hormones for contraception, J Steroid Biochem Molecul Biol, Volume 53, p247-251). Chất xúc tác thẩm qua được sử dụng là, ví dụ, axit béo, rượu, PEG 400, chất hoạt động bề mặt hoặc azon. Các nhóm chất khác mà được sử dụng làm chất xúc tác thẩm qua đã được biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực và được liệt kê ở đây chỉ trong các trích đoạn là các ví dụ (xem Dittgen M., Transdermale Therapeutische Systeme [Transdermal therapeutic systems]. Trong: Müller RH, Hildebrand GE, Ed. Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen [Pharmaceutical Technology: Modern drug forms]. Stuttgart: Wiss Verl Ges. 81-104). Các sulfoxit (DMSO), rượu mono- và polyhydric (etanol), các alkan, axit béo (axit oleic), ete (polyetylen glycol), các este, các amin và các amit (ure, pyrrolidon và các dẫn xuất), terpen (limonen), các cyclodextrin và chất hoạt động bề mặt.

Nhiều dược phẩm áp da mà bao gồm các gestagen và estrogen trong lớp dính và các chất xúc tác thẩm qua khác đã được biết đến (WO 92/07590, WO 97/397443, WO 01/37770, US 5,512,292, US 5,376,377, WO 90/04397, US 6,521,250, US 5,904,931, DE 199 06 152, WO 02/45701).

Tuy nhiên, cũng biết rằng sự bổ sung các chất xúc tác thẩm qua có thể gây áp lực cho cơ quan theo cách không mong muốn. Ví dụ, nó có thể dẫn đến rát ra hoặc dị ứng.

WO 2005/058287 mô tả dược phẩm áp da với lớp chứa thành phần hoạt tính mà bao gồm hàm lượng thấp của các hormon, đặc biệt là gestoden và/hoặc gestoden este, và vật đỡ gồm các polyme như polyisobutylen, polybuten, polyisopren, polystyren, polyme khối styren-isopren-styren, polyme khối styren-butadien-styren và các hỗn hợp của chúng. Lớp chứa thành phần hoạt tính có tính hòa tan đối với gestoden không lớn hơn 3% trọng lượng, dựa trên lớp chứa thành phần hoạt tính. Hàm lượng của gestoden hoặc gestoden este trong lớp này nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3% trọng lượng.

Hoạt tính nhiệt động cao của các thành phần hoạt tính hòa tan trong nền của hệ trị liệu qua da đạt được, cụ thể bởi các hệ thống được gọi là quá bão hòa mà tạo thuận lợi cho dòng thuốc áp da cao (K. H. Ziller and H. H. Rupprecht, Pharm. Ind. 52, No. 8 (1990), 1017-1022).

Sự quá bão hòa là thuật ngữ được sử dụng để chỉ lượng trong đó lượng thuốc đã hòa tan trong nền vượt quá độ hòa tan bão hòa. Sự quá bão hòa của các nền miếng

polyme là phương pháp đơn giản để tăng sự thấm qua da mà không làm thay đổi đặc tính rào chắn của lớp sừng do gradien của hoạt tính nhiệt động giữa miếng và máu theo định luật phân tán của Fick (phương trình 1) là lực truyền cho sự thấm qua. Dưới nồng độ bão hòa, sự thấm qua chỉ phụ thuộc vào mức độ bão hòa (điều này tương ứng với nồng độ của thành phần hoạt tính) (Davis & Hadgraft 1991, Pellett et al. 1994 & 1997, Megrab et al. 1995, Hadgraft 1999, Schwarb et al. 1999, Raghavan et al. 2000, Iervolino et al. 2000 & 2001). Trên nồng độ bão hòa, hoạt tính nhiệt động thường được tăng lên thậm chí lớn hơn nồng độ chuẩn. Lực truyền khác cho sự thấm qua của thuốc là ái lực của thuốc đối với nền polyme và do đó có xu hướng rời miếng.

Hệ thống quá bão hòa tạo thành hoặc là nửa bền hoặc không bền và, trong quá trình bảo quản có xu hướng kết tinh (Stefano et al. 1997, Variankaval et al. 1999, Lipp et al. 1999, Kim & Choi 2002), qua đó sự hấp thụ thuốc áp da có thể bị thay đổi bất lợi. Xu hướng kết tinh và/hoặc phát triển tinh thể đã được biết, ví dụ, trong trường hợp của huyền phù và dung dịch quá bão hòa của các steroid hormone (M. Kuhnert-Brandstätter et al., *Sci.) Pharm.*, 35 (1967) 4, 287-297).

Hiện tượng này còn tác động đến dung dịch quá bão hòa của các chất ít hòa tan, ví dụ gestoden trong hỗn hợp chất dính mà chứa polyisobutylen.

Trong trường hợp của gestoden, đã quan sát thấy rằng thành phần hoạt tính kết tinh trên màng bảo vệ trực tiếp tại mặt phân cách giữa màng bảo vệ và nền chứa thành phần hoạt tính.

Do quá trình kết tinh, tỷ lệ giữa thành phần hoạt tính đã hòa tan và thành phần hoạt tính đã kết tinh thay đổi. Đã biết rằng trong một số trường hợp thậm chí nồng độ bão hòa của thành phần hoạt tính trong hệ thống có thể giảm xuống (Jian-wei Yu et al., *Drug Development and Industrial Pharmacy* 17, 1991, 1883 ff). Ngoài ra, sự phát triển tinh thể dẫn đến sự giảm bề mặt tinh thể so với thể tích tinh thể, do đó tốc độ hòa tan trong quá trình sử dụng giảm.

Sau quá trình bảo quản kéo dài, do điều này dẫn đến những dao động lớn không mong muốn trong hàm lượng thành phần hoạt tính trong hệ trị liệu qua da nên các nỗ lực đã được thực hiện để ngăn quá trình kết tinh này để có thể dùng liên tục liều dùng thành phần hoạt tính mong muốn.

Trong khoảng thời gian tương đối lâu, người ta đã biết rằng nhờ việc bổ sung các chất ức chế kết tinh, tỷ lệ cao của thành phần hoạt tính vẫn được hòa tan trong nền ngay

cả sau thời gian bảo quản kéo dài (WO 02/49622, WO 93/08795, WO2006/066788).

Tuy nhiên, việc bổ sung các chất ức chế kết tinh cũng đã được biết là có thể gây áp lực cho cơ quan theo cách không mong muốn. Ví dụ, nó có thể dẫn đến hiện tượng rát da hoặc dị ứng.

EP1490052 mô tả phương pháp khác để tránh sự kết tinh của thành phần hoạt tính, ở đây là rotigotin từ nền, mà không bổ sung chất ức chế loại này. Ở đây, bazơ rotigotin ở dạng tinh thể được khuấy vào trong dung dịch của silicon polyme trong heptan, toluen hoặc ethyl axetat, hỗn hợp này được phủ trên màng và dung môi được loại bỏ bằng cách làm khô tại nhiệt độ 50°C. Sau khi làm nóng chảy các tinh thể rotigotin trên nền tại nhiệt độ lớn hơn điểm nóng chảy của rotigotin, thành phần hoạt tính có mặt ở dạng các hạt vô định hình hoặc giọt nhỏ ở dạng chia mịn ở nền trên cơ sở silicon.

Phương pháp này chỉ thích hợp cho các thành phần hoạt tính ổn định nhiệt. Trong trường hợp của các thành phần hoạt tính không ổn định nhiệt như các hormone steroid, các phản ứng như phân hủy hoặc sắp xếp lại thường xảy ra trên nhiệt độ nóng chảy.

Tất cả các hệ trị liệu qua da đã biết từ tình trạng kỹ thuật có nhược điểm hoặc là: chứa chất ức chế kết tinh (do đó phần lớn của thành phần hoạt tính vẫn được hòa tan trong nền thậm chí sau quá trình bảo quản kéo dài) hoặc chứa chất xúc tác thẩm qua (do đó mức thành phần hoạt tính mong muốn trong huyết thanh đạt được bởi dòng thành phần hoạt tính cao qua da).

Như đã biết, các chất phụ gia này gây áp lực cho cơ quan và còn dẫn đến các phản ứng thứ cấp không mong muốn, ví dụ làm rát da hoặc dị ứng khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là khắc phục nhược điểm đã biết từ tình trạng kỹ thuật của các hệ trị liệu qua da truyền thống, cụ thể là sự kết tinh của thành phần hoạt tính từ hệ thống.

Mục đích này đạt được bằng hệ trị liệu qua da dạng rắn mà chứa lớp lót, ít nhất một nền chứa thành phần hoạt tính và màng bảo vệ có thể tháo ra. Hệ trị liệu qua da theo sáng chế khác biệt ở chỗ không có, hoặc ít hơn 2%, tốt hơn là ít hơn 1% diện tích miếng, phần gestoden hoặc gestoden este không hòa tan trong nền polyme kết tinh ở dạng hạt vô định hình hoặc tinh thể với đường kính trung bình lớn nhất là 200µm, tốt hơn là lớn nhất là 100µm, đặc biệt tốt hơn là lớn nhất là 50µm, tại mặt phân cách giữa màng bảo vệ có thể tháo ra và nền chứa thành phần hoạt tính hoặc trong nền chứa thành

phần hoạt tính, và nền không chứa chất hoạt hóa hòa tan, chất ức chế kết tinh và chất phân tán.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 thể hiện cấu trúc của miếng ở dạng mặt cắt:

- A Màng phủ (= lớp lót),
- B Lớp dính với chất hấp phụ UV,
- C Lớp bóc,
- D Lớp dính chứa thành phần hoạt tính
- E Màng có thể tháo ra silicon hóa hoặc phủ flo (lớp lót bóc)

Mô tả chi tiết sáng chế

Các tinh thể của thành phần hoạt tính được phát hiện bằng trực giác hoặc với sự hỗ trợ của kính hiển vi phân cực.

Hệ trị liệu qua da theo sáng chế có, từ mặt bên không đối diện với da, trình tự lớp bao gồm lớp lót (= màng phủ A), lớp dính (B), lớp bóc (C) và cuối cùng là nền chứa thành phần hoạt tính lớp đơn hoặc kép (D), bề mặt dính nhạy áp lực được phủ màng bảo vệ có thể tháo ra (lớp lót bóc E) (xem Fig.1).

Theo sáng chế, TTS không chứa hoặc chứa lên tới nhiều nhất 5% chất ức chế kết tinh (dựa trên tổng khối lượng của nền polyme chứa thành phần hoạt tính). Nếu chất ức chế kết tinh được sử dụng, các chất sau đây được sử dụng: isopropyl myristat, dimethyl isosorbide, propylen glycol, Kollidon VA 64 (có sẵn từ BASF).

Theo sáng chế, tốt hơn là đó là hệ trị liệu qua da với nền chứa thành phần hoạt tính một lớp.

Trong hệ trị liệu qua da theo sáng chế, nền có thiết kế tự dính. Tốt hơn là, nền tự dính không có màng kiểm soát sự tách ra của thành phần hoạt tính. Hơn nữa, nền của hệ trị liệu qua da theo sáng chế bao gồm các polyme mà được chọn từ nhóm polyisobutylen, polybuten, polyacrylat, polydimetylsiloxan, polyme khối styren-isopren hoặc polyisopren. Tốt hơn là nền chứa polyisobutylen.

Nền chứa ít nhất một thành phần hoạt tính mà tốt hơn là được chọn từ nhóm gồm các hormon steroid.

Các hocmon steroid này được hiểu theo nghĩa là các estrogen, gestagen, antiestrogen, antigestagen, androgen, antiandrogen, glucocorticoid và mineralocorticoid.

Các thành phần hoạt tính được ưu tiên cho mục đích của sáng chế là các gestagen và/hoặc estrogen.

Các gestagen và gestoden được ưu tiên và các dẫn xuất của chúng, ví dụ gestoden este. Các estrogen được ưu tiên cho mục đích của sáng chế là etinylestradiol, estradiol, estradiol este.

Nền của hệ trị liệu qua da theo sáng chế bao gồm một hoặc nhiều thành phần hoạt tính. Ví dụ, nó chứa gestagen như gestoden hoặc gestoden este.

Trong một phương án khác của sáng chế, nền chứa hỗn hợp của estrogen và gestagen. Ví dụ, nền của hệ trị liệu qua da theo sáng chế bao gồm etinylestradiol và gestoden hoặc gestoden este.

Các thành phần hoạt tính có mặt trong hệ trị liệu qua da theo sáng chế trong nền chứa thành phần hoạt tính trong nồng độ từ 0 đến 1,9% trọng lượng, dựa trên trọng lượng của nền chứa thành phần hoạt tính. Các khoảng được ưu tiên đối với gestoden là từ 1 đến 20%, đặc biệt tốt hơn là 1,9%; đối với etinylestradiol là 0-0,9%, đặc biệt tốt hơn là 0,5%, dựa trên trọng lượng của nền chứa thành phần hoạt tính. Trong trường hợp kích thước miếng là 11cm², miếng thường gồm 2,1mg gestoden và 0,55mg EE.

Độ hòa tan của GSD và GSD este trong nền chứa thành phần hoạt tính là khoảng 2%.

Nền chứa thành phần hoạt tính hoặc các thành phần hoạt tính tốt hơn là ở dạng hòa tan và thường được sử dụng ở đây với trọng lượng phủ từ 50-100mg/10cm² (trọng lượng khô), tốt hơn là với trọng lượng phủ từ 70 đến 100mg/10cm² (trọng lượng khô).

Trong phương án khác của hệ trị liệu qua da theo sáng chế, miếng chứa lớp bóc (C) và, qua lớp này là lớp dính khác (B), trong đó ít nhất một chất hấp thụ UV, mà tồn tại ở dạng hòa tan trong nồng độ từ 0,5 đến 10% (m/m), tốt hơn là từ 1,0 đến 5,0% (m/m), đặc biệt tốt hơn là từ 2,0 đến 4,0% (m/m). Lớp dính chứa chất hấp thụ thường được sử dụng ở đây trong độ dày của lớp từ 10-50mg/10 cm², tốt hơn là với trọng lượng phủ từ 20 đến 40mg/10cm², đặc biệt tốt hơn là với trọng lượng phủ 30mg/10cm².

Chất hấp thụ UV được ưu tiên là, ví dụ Tinosorb S và Tinuvin.

Chất hấp thụ UV ưu tiên được sử dụng trong hệ trị liệu qua da theo sáng chế là Tinosorb S và Tinuvin.

Tốt hơn là tinosorb.

Hơn nữa, giữa lớp dính và nền chứa thành phần hoạt tính cách xa bề mặt da, ít nhất một lớp bóc có mặt mà có thể không thấm thành phần hoạt tính. Điều này có nghĩa là cấu trúc miếng trong trường hợp này có vẻ như sau, từ mặt bên cách xa da: màng phủ, lớp dính tùy ý với chất hấp thụ UV, lớp bóc, nền chứa thành phần hoạt tính và màng có thể tháo ra (lớp lót bóc). Lớp bóc của hệ trị liệu qua da theo sáng chế bao gồm lớp chắn polyme và tốt hơn là có độ dày của lớp là từ 4 đến 23 μm , tốt hơn là 4 đến 10 μm .

Hơn nữa, lớp bóc của hệ trị liệu qua da không thể thấm chất hấp thụ UV. Các polyme chắn thích hợp là polyetylen terephthalat, polyacrylonitril, polyvinyl clorua, polyvinyliden clorua hoặc các copolyme hoặc colaminat của chúng.

Trong phương án cụ thể của sáng chế, lớp bóc không thể thấm chất hấp thụ UV.

Sự sử dụng chất hấp thụ UV khiến có thể tạo ra miếng không màu, điều này dẫn đến việc sản phẩm này nhận được sự chấp nhận đặc biệt cao từ người sử dụng và kéo theo sự chấp nhận được cải thiện.

Đối với lớp lót, các vật liệu được sử dụng mà hoặc là không thấm hoặc là thấm thành phần hoạt tính.

Tốt hơn là, theo sáng chế, lớp lót được sử dụng mà làm bằng vật liệu thấm thành phần hoạt tính, ví dụ polypropylen, polyetylen hoặc polyuretan.

Các lớp bảo vệ có thể loại bỏ thích hợp là tất cả các màng thường được sử dụng trong các hệ trị liệu qua da. Các màng này, ví dụ, được silicon hóa hoặc được phủ flo-polyme.

Để giảm thiểu, hoặc tránh hoàn toàn tác dụng kết tinh nêu trên, theo sáng chế các màng được sử dụng mà bao gồm các cấp màng FL 2000 75 μm PET 1s (78CC), FL 2000 75 μm PET 1s (RT149), FL 2000 75 μm PET 1s (RT404), Primeliner FL PET 2000 Type 78JR, Primeliner FL PET Type 78 GY (trong mỗi trường hợp đều có thể mua được từ Loparex), Perlasic LF75 (có thể mua được từ Perlen Converting), Scotchpak 9744, Scotchpak 9742, Scotchpak 9741 (trong mỗi trường hợp có thể mua được từ 3M Drug Delivery), Silphan S50 M030 (có thể mua được từ Siliconature), Akrosil Release Liner (có thể mua được từ Akrosil) hoặc 490si (có thể mua được từ Adhesives Research), Silex PET-Folie my siliconized (có thể mua được từ Kalico Products). Các màng này bao gồm màng bazơ không được phủ ban đầu. Màng bazơ bao gồm, ví dụ polyetylen terephthalat (PET) hoặc polypropylen (PP). Sau khi sản xuất, màng bazơ này được cung

cấp bởi các nhà sản xuất màng với lớp phủ silicon hoặc polyme flo.

Lớp lót bóc được ưu tiên là Perlasic LF75, Loparex 78CC, Scotchpack 9741, Primeliner FL PET 2000 Type 78JR, Primeliner FL PET Type 78 GY và Silex PET-Folie my silikonisiert. Lớp lót bóc được ưu tiên nhất là Primeliner FL PET 2000 Type 78JR, Primeliner FL PET Type 78 GY và Silex PET-Folie my siliconized.

Lớp thuốc tiếp giáp màng bảo vệ tốt hơn là có độ dày 100-150 μ m. Các thành phần hoạt tính tốt hơn là được giải phóng trên diện tích từ 5 đến 20cm², tốt hơn là từ 7 đến 15, đặc biệt tốt hơn là từ 10-12cm².

Hệ trị liệu qua da theo sáng chế tốt hơn là là một miếng. Miếng loại này được sử dụng, ví dụ, để tránh thai cho phụ nữ và chứa gestagen, ví dụ gestoden, với lượng từ 0,5 đến 3mg, tốt hơn là 1 đến 2,5mg, đặc biệt tốt hơn là 2,1mg, trong hầu hết các trường hợp phối hợp với estrogen, ví dụ, etinylestradiol trong lượng từ 0,3-0,9mg, tốt hơn là 0,4 đến 0,6mg, đặc biệt tốt hơn là 0,55mg. Hơn nữa, các miếng mà bao gồm các hocmon như estrogen và/hoặc gestagen được sử dụng cho liệu pháp thay thế hocmon và chứa estrogen, ví dụ estradiol, trong lượng từ 1 đến 8, tốt hơn là từ 2 đến 7,6mg, ví dụ trong sản phẩm thị trường Climara ®, hoặc estradiol 2-5mg phối hợp với gestagen, ví dụ levonorgestrel 1-3mg, như được sử dụng, ví dụ trong sản phẩm thị trường Climara Pro®. Người ta thường sử dụng các miếng chứa hocmon này cho các chỉ định trong khoa ung thư, ví dụ, thay thế estradiol trong điều trị ung thư vú (lượng từ 0,025-8mg, 0,05-4mg, 0,1-2mg).

Hệ trị liệu qua da theo sáng chế tốt hơn là được sử dụng để tránh thai.

Để tránh thai, theo sáng chế, hệ trị liệu qua da được sử dụng mà bao gồm hoặc là hocmon steroid, tốt hơn là gestoden hoặc gestoden este, hoặc là hỗn hợp của gestoden với estrogen, tốt hơn là với etinylestradiol.

Kích thước thông thường của các miếng tránh thai là từ 5 đến 20cm².

Vì mục đích của sáng chế, ưu tiên miếng có kích thước 7-15cm², đặc biệt tốt hơn là 10-12cm².

Để tránh thai, hệ trị liệu qua da theo sáng chế được sử dụng trong khoảng thời gian 7 ngày (1 tuần).

Miếng theo sáng chế được sử dụng lặp lại qua khoảng thời gian 7 ngày trong chu kỳ 21 ngày (3 tuần), tiếp đến là khoảng thời gian 7 ngày (1 tuần) không có miếng. Điều này có nghĩa là miếng theo sáng chế được dùng cho da vào ngày 1, 8 và 15 trong chu kỳ

28 ngày. Tốt hơn là, miếng thứ nhất theo sáng chế được dùng vào ngày đầu tiên của kỳ kinh nguyệt. Miếng thứ hai được dùng cho da vào ngày thứ 8 tính từ ngày đầu tiên của kỳ kinh nguyệt, và miếng thứ ba được dùng cho da vào ngày 15 tính từ ngày đầu tiên của kỳ kinh nguyệt.

Phương án khác của sáng chế bao gồm dùng miếng vào ngày thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm hoặc thứ sáu sau khi bắt đầu kỳ kinh nguyệt.

Theo phương án khác của sáng chế, miếng theo sáng chế được dùng qua khoảng thời gian 52 tuần bằng cách dùng liên tục trong đó dùng một miếng trong khoảng thời gian 7 ngày mà không nghỉ. Miếng được dùng, ví dụ, vào ngày thứ nhất của kỳ kinh nguyệt. Sau đó, các miếng khác được dùng trong mỗi trường hợp vào ngày 8, 15, 22, 29, 36, 43, v.v. Theo đó, miếng cũng có thể được dùng vào ngày thứ nhất, thứ hai, thứ ba, thứ tư, thứ năm hoặc thứ sáu sau khi bắt đầu kỳ kinh nguyệt. Sau đó, việc dùng miếng thứ hai diễn ra theo đó vào ngày 8, 9, 10, 11, 12 hoặc 13 sau khi bắt đầu kỳ kinh nguyệt. Sự dùng miếng thứ ba và tiếp theo luôn diễn ra tại khoảng cách 7 ngày tính từ ngày dùng miếng trước đó.

Sau 52 tuần, không có miếng nào theo sáng chế được dùng lần lượt qua khoảng thời gian 7 ngày.

Sự dùng miếng liên tục theo sáng chế có thể diễn ra qua khoảng thời gian ngắn hơn, ví dụ 11, 13 hoặc 26 tuần cộng với sau đó trong đó mỗi trường hợp 7 ngày không có miếng. Điều này có nghĩa là việc dùng nhiều loại miếng theo sáng chế diễn ra qua khoảng thời gian:

- 11 tuần, tiếp đến là 7 ngày không có miếng hoặc
- 13 tuần, tiếp đến là 7 ngày không có miếng hoặc
- 26 tuần, tiếp đến là 7 ngày không có miếng hoặc
- 52 tuần, tiếp đến là 7 ngày không có miếng

Có thể thực hiện cách dùng khác với cách dùng nêu trên đối với hệ trị liệu qua da theo sáng chế, trong đó bao gồm hoặc là gestoden hoặc là gestoden este đơn độc hoặc phối hợp với etinylestradiol.

Hơn nữa, sáng chế đề cập đến bộ sản phẩm bao gồm từ 1 đến 52, 1 đến 26, 1 đến 13, các miếng theo điểm 11 để sử dụng trong quá trình 52, 26 hoặc 13 tuần, cộng với 7 ngày không dùng miếng.

Phương án được ưu tiên đặc biệt theo sáng chế đề cập đến hệ trị liệu qua da với

0,55mg etinylestradiol và 2,1mg gestoden, mà được hòa tan trong nền lớp đơn chứa polyisobutylen.

Phương án này còn bao gồm màng polyeste dày 4-6 μ m làm lớp bóc, lớp dính khác với chất hấp thụ UV Tinosorb và lớp phủ dày 50-80 μ m làm bằng polyetylen (PE) (xem Fig.1). Lớp dính chứa thành phần hoạt tính bị giới hạn bởi màng polyeste được silicon hóa hoặc phủ flo có thể tháo ra (lớp lót bóc). Kích thước ưu tiên của các phương án này là 11cm².

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sự sản xuất hệ trị liệu qua da theo sáng chế được mô tả dưới đây mang tính ví dụ và sáng chế không bị giới hạn ở đó.

Ví dụ 1: Điều chế các mẫu để nghiên cứu sự kết tinh

Quy trình điều chế các mẫu để nghiên cứu sự kết tinh được thực hiện theo 3 quy trình:

- Quy trình chuẩn: dung dịch phủ chứa thành phần hoạt tính được phun lên trên màng có thể tháo ra và được làm khô. Sau khi làm khô, lớp chắn, tùy ý cùng với lớp dính chứa chất hấp thụ UV khác và lớp phủ được cán mỏng lên trên lớp dính đã khô.
- Lớp phủ ngược: lớp dính chứa thành phần hoạt tính được phun lên trên lớp bóc và được làm khô. Sau đó, màng có thể tháo ra được cán mỏng lên.
- Quy trình cán mỏng lại: thành phần hoạt tính chứa lớp dính được phun lên trên Lót lót bóc Release Liner FL 2000 100 μ m PET 1s (RT127) theo quy trình chuẩn và được làm khô. Sau khi cán mỏng lên lớp bóc, Release Liner FL 2000 100 μ m PET 1s (RT127) được loại bỏ và đổi cho lớp lót bóc cần nghiên cứu.

Ví dụ 2: Phương pháp nghiên cứu các mẫu kết tinh

Đánh giá quang học:

Các miếng riêng rẽ được đánh giá bằng trực giác trong ánh sáng vốn có.

Hệ thống đánh giá sự kết tinh bằng cách đánh giá quang học:

- 0 không có sự kết tinh nào được ghi nhận
- 0,5 dấu hiệu của sự kết tinh (tại các điểm)
- 2 sự kết tinh quang học có thể được ghi nhận

Thông thường, trong trường hợp đánh giá bằng quang học, các dấu hiệu của sự kết tinh được phát hiện trên sự kết tinh mà bao phủ 0,5% bề mặt miếng. Trên sự kết tinh

bao phủ 2% bề mặt của miếng, sự kết tinh này thường có thể được phát hiện chính xác bằng quang học.

Dùng kính hiển vi:

Kích thước tinh thể trong các miếng được nghiên cứu trên các mẫu riêng rẽ. Kích thước tinh thể được đánh giá bằng cách sử dụng kính hiển vi (Zeiss Axio Imager M1m, thấu kính: W-Pi 1x/23, camera: AxioCam MRc 60 N-C 1" 1.0x).

Ví dụ 3: Nghiên cứu nhiều lớp lột bóc làm màng có thể tháo ra

Kết quả của các cuộc nghiên cứu về sự kết tinh của các mẫu mà được tạo ra trên các lớp lột bóc khác nhau được tổng hợp trong Bảng 1.

Sự đánh giá tính thích hợp của lớp lột bóc bằng sự đánh giá quang học được tiến hành bằng cách tổng kết các đánh giá riêng lẻ theo các tiêu chí sau đây:

- 0 màng tháo được rất thích hợp do tất cả các mẫu nghiên cứu đều không chứa tinh thể
- 0-2 màng tháo được thích hợp do các tinh thể chỉ quan sát thấy trong các trường hợp riêng lẻ (tối đa 1 trong số 3 phương pháp sản xuất được nghiên cứu)
- 2,5-4 màng tháo được không thích lắm do quan sát thấy sự kết tinh nhiều (trong 2 trong số 3 phương pháp sản xuất được nghiên cứu)
- 4,5-6 màng tháo được hoàn toàn không thích hợp do quan sát thấy sự kết tinh trong tất cả các mẫu nghiên cứu (trong tất cả 3 phương pháp sản xuất).

Để đánh giá các lớp lột bóc không được nghiên cứu ở đây về tính thích hợp của chúng, các miếng được sản xuất tương tự quy trình mô tả ở đây bằng cách sử dụng ít nhất hai trong số các phương pháp sử dụng nêu trên, và chúng được nghiên cứu sự kết tinh.

Bảng 1: Kết quả nghiên cứu sự kết tinh của gestoden và EE về các lớp lót bóc khác nhau

	Thời gian bảo quản + điều kiện			12m 40°C/75%r.h.	6m 40°C/75%r.h.	6m 40°C/75%r.h.
	Loại màng	Nhà sản xuất	Đánh giá	Quy trình chuẩn	Cán mỏng lại	Phủ ngược
A	FL 2000 100 µm PET 1s (RT127)	Loparex	4	2	2	n.a.
D	FL 2000 75 µm PET 1s (78CC)	Loparex	2	0	0	2
E	FL 2000 75 µm PET 1s (RT149)	Loparex	0,5	0	0,5	0
F	FL 2000 75 µm PET 1s (RT404)	Loparex	2	0	0	2
G	Perlastic L75	Perlen	4	2	2	0
H	Perlastic LF75	Perlen	2	0	0	2
I	Scotchpak 9744	3M	0	0	0	n.t.
J	Scotchpak 9741	3M	0	0	0	0
K	P70b/PETP/b-75µ	Laufenberg	2,5	0	0,5	2
L	54b/PETP 75 µ	Laufenberg	4,5	2	2	1/2
M	52bv/52bv- 2/PETP 50 µ	Laufenberg	6	2	2	2
N	Silphan S50 M030	Siliconature	2	n.t.	2	n.t
O	Silflu 50 MD07	Siliconature	4	n.t.	2	2
P	Lót lót bóc Akrosil	Akrosil	0	n.t.	0	n.t
Q	490si	Adhesives Research	0	n.t.	0	0

Tất cả các lớp lót bóc với giá trị đánh giá nhiều nhất là 2 đều thích hợp về nguyên tắc để sử dụng làm màng có thể tháo ra cho chế phẩm miếng chứa gestoden và etinylestradiol. Chúng cụ thể là: FL 2000 75 μ m PET 1s (78CC), FL 2000 75 μ m PET 1s (RT149), FL 2000 75 μ m PET 1s(RT404), Perlasic LF75, Scotchpak 9744 và Scotchpak 9741, Silphan S50 M030, Akrosil Release Liner and 490si.

Perlasic LF75, Loparex 78CC và Scotchpack 9741 đặc biệt nổi bật do diện tích của lớp lót bóc đã định không chứa tinh thể dưới các điều kiện thử nghiệm nêu trên.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hệ trị liệu qua da dạng rắn có ít nhất một lớp nền chứa thành phần hoạt tính bao gồm nền polyme quá bão hòa với gestoden hoặc gestoden este, và tùy ý chứa etinylstradiol, và màng bảo vệ có thể tháo ra ngay cạnh nền là màng có thể tháo ra polyeste phủ silicon hoặc flopolyme,

trong đó tỷ lệ của gestoden hoặc gestoden este ở dạng hạt vô định hình hoặc tinh thể ở mặt phân cách giữa màng bảo vệ tháo ra và nền chứa thành phần hoạt tính hoặc trong nền chứa thành phần hoạt tính là ít hơn 2% diện tích của hệ, và

trong đó nền này không chứa chất hoạt hóa hòa tan, chất ức chế kết tinh và chất phân tán.

2. Hệ trị liệu qua da dạng rắn theo điểm 1, trong đó lượng giới hạn hạt vô định hình hoặc tinh thể có mặt có đường kính trung bình không lớn hơn 200 μm .

3. Hệ trị liệu qua da dạng rắn theo điểm 1, trong đó tỷ lệ của gestoden hoặc gestoden este ở dạng hạt vô định hình hoặc tinh thể ở mặt phân cách giữa màng bảo vệ có thể tháo ra và nền chứa thành phần hoạt tính hoặc trong nền chứa thành phần hoạt tính là ít hơn 1% diện tích của hệ.

4. Hệ trị liệu qua da dạng rắn theo điểm 3, trong đó lượng giới hạn hạt vô định hình hoặc tinh thể có mặt có đường kính trung bình không lớn hơn 100 μm .

5. Hệ trị liệu qua da dạng rắn theo điểm 1, trong đó hệ này bao gồm, theo thứ tự: lớp lót, lớp dính, lớp bóc, ít nhất một lớp nền chứa thành phần hoạt tính và lớp bảo vệ có thể tháo ra.

6. Hệ trị liệu qua da dạng rắn theo điểm 5, trong đó lớp dính bao gồm chất hấp thụ UV.

7. Hệ trị liệu qua da dạng rắn theo điểm 6, trong đó chất hấp thụ UV là 2,4-bis-([4-(2'-ethylhexyloxy-2-hydroxy]phenyl)-6-(4-metoxypheyl)-(1,3,5)-triazin.

8. Hệ trị liệu qua da dạng rắn theo điểm 1, trong đó hệ này có gestoden có mặt với lượng 2,1 mg và etinylestradiol có mặt với lượng 0,55 mg.

9. Hệ trị liệu qua da dạng rắn theo điểm 8 có diện tích là 11 cm^2 .

10. Hệ trị liệu qua da dạng rắn theo điểm 1, trong đó hệ này ở dạng miếng.

11. Hệ trị liệu qua da dạng rắn theo điểm 10 thích hợp để dùng liên tục lên da của bệnh nhân trong khoảng thời gian 7 ngày.
12. Bộ sản phẩm chứa 1 đến 52, 1 đến 26 hoặc 1 đến 13 miếng theo điểm 10 để dùng liên tục trong khoảng thời gian 52, 26 hoặc 13 tuần tương ứng, ở mỗi trường hợp cộng thêm 7 ngày không dùng miếng.
13. Hệ trị liệu qua da dạng rắn theo điểm 1, trong đó màng bảo vệ có thể tháo ra là màng có thể tháo ra polyeste được phủ silicon.
14. Hệ trị liệu qua da dạng rắn theo điểm 1, trong đó màng bảo vệ có thể tháo ra là màng có thể tháo ra polyeste được phủ flopolyme.
15. Hệ trị liệu qua da dạng rắn theo điểm 1, trong đó nền polyme bao gồm polyme được chọn từ nhóm bao gồm polyisobutylen, polybuten, polyacrylat, polydimetylsiloxan, polyme phong bế styren-isopren hoặc polyisopren.
16. Hệ trị liệu qua da dạng rắn theo điểm 1, trong đó nền polyme bao gồm polyme được chọn từ nhóm bao gồm polyisobutylen, polybuten, polydimetylsiloxan, polyme phong bế styren-isopren hoặc polyisopren.
17. Hệ trị liệu qua da dạng rắn theo điểm 1, trong đó nền polyme bao gồm polyisobutylen.
18. Hệ trị liệu qua da dạng rắn theo điểm 1, trong đó nền polyme không bao gồm polyme chứa polyacrylat.

Fig.1

