



(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)



1-0025254

(51)⁷ A61K 9/70; A61P 17/00; A61K 31/135; (13) B
A61K 47/30

(21) 1-2015-01541

(22) 25/10/2013

(86) PCT/US2013/066964 25/10/2013

(87) WO/2014/070622 08/05/2014

(30) 61/722,044 02/11/2012 US

(45) 25/08/2020 389

(43) 25/08/2015 329A

(73) Teikoku Seiyaku Co., Ltd. (JP)

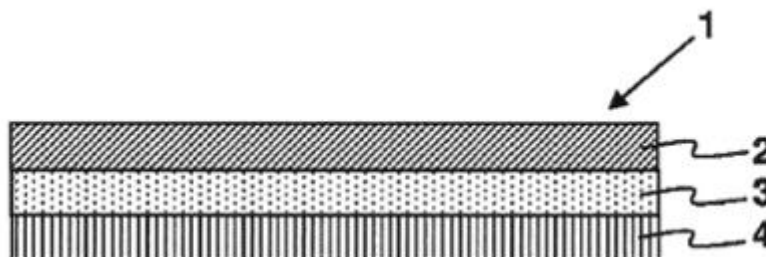
567 Sanbonmatsu, Higashikagawa, Kagawa 769-2695, Japan

(72) HAMLIN, Richard D. (US); JAIN, Amit (IN); WEN, Jianye (US).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẾ PHẨM DÙNG QUA DA CHỨA PROPYNYLAMINOINDAN VÀ KIT CHỨA CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng qua da chứa propynylaminoindan (ví dụ, Rasagilin). Chế phẩm theo sáng chế bao gồm chất nền chứa propynylaminoindan, chất kết dính nhạy áp chứa copolyme acrylat và copolyme cation acrylic. Sáng chế cũng đề cập đến kit chứa chế phẩm dùng qua da nêu trên.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng qua da chứa propynylaminoindan và kit chứa chế phẩm dùng qua da này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Monoamin oxidaza (MAO) là enzym xúc tác cho sự oxy hóa của các monoamin, như các chất dẫn truyền thần kinh sinh monoamin, bao gồm dopamin. Vì MAO đóng vai trò trong sự hoạt hóa của chất dẫn truyền thần kinh nên sự rối loạn chức năng của MAO (ví dụ, hoạt tính của MAO quá nhiều hoặc quá ít) được cho là góp phần tạo ra nhiều rối loạn thần kinh. Ví dụ, mức cao hoặc thấp bất thường của MAO trong cơ thể có liên quan đến trầm cảm, bệnh tâm thần phân liệt, chứng lạm dụng cơ chất, rối loạn giảm chú ý, bệnh nhức nửa đầu, và sự thành thục về giới tính không đều.

MAO được tìm thấy ở hai loại chính, MAO loại A (MAO-A) và MAO loại B (MAO-B). MAO-B phổ biến hơn trong não, tại đây nó góp phần phân cắt dopamin sau khi nó được giải phóng vào trong synap. Bệnh Parkinson được đặc trưng bởi sự chết của các tế bào mà sử dụng dopamin để truyền tín hiệu của chúng, mà dẫn đến giảm hoàn toàn độ mạnh của tín hiệu truyền trong synap và tăng các triệu chứng có liên quan đến bệnh Parkinson.

Rasagilin (nghĩa là, (R)-N-(prop-2-ynyl)-2,3-đihydro-1H-inden-1-amin hoặc R(+)-N-propargyl-1-aminoindan (tên thương mại Azilect®)) là chất ức chế không thuận nghịch của monoamin oxidaza (MAO) và có tính chọn lọc với MAO loại B hơn so với MAO loại A. Bằng cách ức chế sự phân cắt của dopamin trong synap, rasagilin cho phép các noron tín hiệu tái hấp thu nhiều hơn của dopamin được giải phóng để sử dụng lại sau này, mà có thể bù cho lượng giảm bớt của dopamin được sản xuất.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm dùng qua da chứa propynylaminoindan (ví dụ, Rasagilin). Cụ thể, sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng qua da bao gồm chất nền mà chứa propynylaminoindan, chất kết dính nhạy áp

chứa copolyme acrylat và copolyme cation acrylic. Sáng chế cũng đề cập đến kit chứa chế phẩm dùng qua da nêu trên.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện mặt cắt ngang theo phương án của chế phẩm hoạt chất dùng qua da được mô tả ở đây.

Fig. 2A đến Fig. 2B đề cập đến các đồ thị của dòng dưới dạng hàm của thời gian (điểm ở giữa giữa hai thời điểm lấy mẫu) cho các chế phẩm khác nhau.

Mô tả chi tiết sáng chế

Chế phẩm dùng qua da chứa propynylaminoindan (ví dụ, Rasagilin) được đề xuất. Các phương án của chế phẩm dùng qua da bao gồm chất nền mà chứa propynyl aminoindan, chất kết dính nhạy áp chứa copolyme acrylat và copolyme cation acrylic. Sáng chế cũng đề cập đến kit chứa chế phẩm dùng qua da nêu trên.

Trước khi sáng chế được mô tả chi tiết hơn, cần hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn ở các phương án cụ thể được mô tả, như vậy tất nhiên là, có thể thay đổi. Cũng cần hiểu rằng thuật ngữ được sử dụng ở đây chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể, và không nhằm mục đích giới hạn sáng chế, vì phạm vi của sáng chế sẽ chỉ được giới hạn bởi các điểm yêu cầu bảo hộ.

Khi khoảng giá trị được cung cấp, cần hiểu rằng mỗi giá trị ở giữa, cho tới thứ 10 của bộ giới hạn dưới trừ khi có chỉ dẫn rõ ràng theo cách khác, nằm giữa giới hạn trên và giới hạn dưới của khoảng giới hạn đó và bất kì giá trị đã nêu ra khác hoặc ở giữa trong khoảng đã nêu, được bao hàm trong sáng chế. Các giới hạn trên và giới hạn dưới của khoảng giới hạn nhỏ hơn có thể được bao gồm một cách độc lập trong các khoảng giới hạn nhỏ hơn và cũng được bao hàm trong phạm vi sáng chế, thuộc bất kì giới hạn được loại trừ cụ thể trong khoảng đã nêu. Khi khoảng đã nêu bao gồm một hoặc cả hai giới hạn thì các khoảng loại trừ một hoặc cả hai giới hạn được bao gồm này cũng được bao gồm theo sáng chế.

Các khoảng nhất định được thể hiện ở đây với các giá trị số được đặt trước bởi thuật ngữ "khoảng." Thuật ngữ "khoảng" được sử dụng ở đây để cung cấp sự hỗ trợ về mặt chữ nghĩa đối với con số chính xác mà nó đứng trước, cũng như con số mà là gần bằng hoặc xấp xỉ con số mà thuật ngữ đứng trước. Trong việc xác định rằng liệu số

này là gần bằng hoặc xấp xỉ con số được nêu cụ thể, gần bằng hoặc xấp xỉ con số không được nêu có thể là con số mà, trong bối cảnh trong đó nó có mặt, tạo ra sự gần tương đương của con số được nêu cụ thể.

Trừ khi được xác định theo cách khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có cùng nghĩa với cách hiểu thông thường của chuyên gia trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế. Mặc dù phương pháp và nguyên liệu bất kỳ tương tự hoặc tương đương với phương pháp và nguyên liệu được mô tả ở đây cũng có thể được sử dụng trong thực hành hoặc thử nghiệm của sáng chế, các phương pháp và nguyên liệu cho có tính minh họa đại diện được mô tả dưới đây.

Tất cả các công bố và patent được viện dẫn trong bản mô tả này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn như thể mỗi công bố hoặc patent riêng biệt được chỉ định cụ thể và riêng biệt để được đưa vào bằng cách viện dẫn để bộc lộ và mô tả các phương pháp và/hoặc các nguyên liệu liên quan tới mà công bố được viện dẫn. Sự trích dẫn của công bố bất kỳ để mô tả nó trước ngày nộp đơn và không nên hiểu như sự thừa nhận rằng sáng chế này không được phép làm trước kì hạn công bố này bởi vì sáng chế trước đó. Hơn nữa, ngày công bố được cung cấp có thể khác với ngày công bố thực tế mà có thể cần được xác nhận một cách độc lập.

Lưu ý rằng, trong bản mô tả này và trong các điểm yêu cầu bảo hộ đi kèm, các dạng số ít bao gồm các dạng số nhiều trừ khi có chỉ dẫn rõ ràng theo cách khác. Cũng lưu ý rằng các yêu cầu bảo hộ có thể được soạn thảo để loại trừ bất kỳ thành phần tùy chọn nào. Như vậy, bản mô tả này được dự định để dùng làm lược sử cơ bản cho việc sử dụng của thuật ngữ hạn chế như “chỉ có,” “chỉ” và dạng tương tự liên quan tới việc trích dẫn lại của các thành phần bảo hộ, hoặc việc sử dụng của giới hạn “tiêu cực”.

Sẽ là rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này khi đọc bản mô tả này, mỗi phương án riêng biệt được mô tả và được minh họa ở đây có các thành phần và các đặc tính gián đoạn mà có thể được tách riêng một cách dễ dàng từ hoặc kết hợp với các đặc tính của bất kỳ trong số một vài phương án khác mà không xa rời phạm vi và tinh thần của sáng chế. Phương pháp được nêu bất kỳ có thể được tiến hành theo thứ tự của các sự kiện được nêu hoặc theo bất kì thứ tự nào khác mà có thể là logic được.

Trong việc mô tả thêm các phương án khác nhau theo sáng chế, các khía cạnh của chế phẩm dùng qua da được tổng hợp đầu tiên chi tiết hơn nhiều, tiếp đó là sự mô tả chi tiết của các phương án của việc sử dụng hệ thống phân phối qua da và tổng hợp của kit mà bao gồm hệ thống phân phối qua da.

Chế phẩm dùng qua da chứa propynylaminoindan

Như được tóm tắt trên đây, chế phẩm dùng qua da chứa propynylaminoindan được đề xuất. Chế phẩm dùng qua da theo sáng chế là chế phẩm mà được thiết kế để phân phối hoạt chất qua da, cụ thể là propynylaminoindan, cho đối tượng khi dùng khu trú trên bề mặt da của đối tượng. Chế phẩm theo sáng chế chứa lớp hoạt chất propynylaminoindan, trong đó lớp hoạt chất propynylaminoindan được bào chế để cung cấp sự phân phối trong nhiều ngày lượng hữu hiệu để trị liệu của hoạt chất propynylaminoindan cho đối tượng khi chế phẩm được dùng khu trú cho đối tượng đã nêu. Thuật ngữ phân phối trong nhiều ngày được hiểu là lớp được bào chế để cung cấp lượng hữu hiệu để trị liệu cho đối tượng khi chế phẩm được dùng cho vị trí da của đối tượng trong khoảng thời gian là 1 ngày hoặc hơn, như 2 ngày hoặc hơn, ví dụ, 3 ngày hoặc hơn, như 5 ngày hoặc hơn, bao gồm 7 ngày hoặc hơn, như 10 ngày hoặc hơn. Với lượng hữu hiệu để trị liệu được hiểu là chế phẩm, khi được áp dụng lên vị trí da của đối tượng trong thời gian sử dụng dự tính của nó, ví dụ, trong vòng 7 ngày sử dụng, cung cấp lượng dùng toàn thân của propynylaminoindan mà tạo ra hoạt tính trị liệu mong muốn. Theo một số phương án, chế phẩm tạo ra sự phân phối của liều lượng hoạt chất mong muốn mà là 0,5 mg/ngày hoặc lớn hơn trong thời gian một tuần (tức là, 7 ngày hoặc 168 giờ), gồm 1,0 mg/ngày hoặc lớn hơn trong thời gian một tuần, như 10 mg/ngày hoặc lớn hơn trong một tuần.

Chế phẩm dùng qua da theo các phương án nhất định theo sáng chế thể hiện dòng hoạt chất propynylaminoindan đủ có hiệu quả điều trị trong khoảng thời gian kéo dài. Khoảng thời gian kéo dài mà theo đó dòng hoạt chất được quan sát có thể thay đổi, và trong một số ví dụ là 24 giờ hoặc lâu hơn, như 48 giờ hoặc lâu hơn, gồm 72 giờ hoặc lâu hơn, ví dụ, 96 giờ hoặc lâu hơn, gồm 120 giờ hoặc lâu hơn, như 144 giờ hoặc lâu hơn, ví dụ, 168 giờ hoặc lâu hơn. Trong khi dòng hoạt chất thực tế có thể thay đổi, trong một số ví dụ (ví dụ, như được xác định sử dụng thử nghiệm sự thấm qua da được báo cáo trong phần thử nghiệm, dưới đây) tốc độ thấm qua da là 0,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{giờ}$ hoặc

hơn, như 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{giờ}$ hoặc hơn, gồm 2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{giờ}$ hoặc lớn hơn được cung cấp bởi chế phẩm.

Kích thước (tức là, diện tích) của chế phẩm dùng qua da có thể thay đổi. Theo các phương án nhất định, kích thước của chế phẩm được chọn lựa tốc độ dòng hoạt chất thấm qua da mong muốn và liều lượng mong muốn. Ví dụ, nếu dòng qua da là 3,4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{giờ}$ và liều lượng mong muốn là 5 mg/ngày, thì chế phẩm dùng qua da được chọn lựa để có diện tích khoảng 43 cm^2 . Hoặc ví dụ, nếu dòng qua da là 3,4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{giờ}$ và liều lượng mong muốn là 10 mg/ngày, thì cao dán da được chọn lựa để có diện tích khoảng 87 cm^2 . Theo các phương án nhất định, chế phẩm có kích thước được chọn lựa để bao phủ diện tích da khi được dùng cho vị trí da mà nằm trong khoảng từ 10 đến 200, như 20 đến 150, gồm 40 đến 140 cm^2 .

Lớp hoạt chất propynylaminoindan của chế phẩm có thể thay đổi về độ dày. Trong một số ví dụ, độ dày của lớp hoạt chất (tức là, chất nền) nằm trong khoảng từ 25 đến 250, như 50 đến 200, gồm 100 đến 150 μm về độ dày.

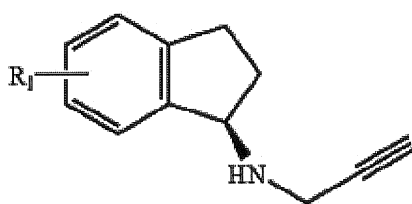
Một khía cạnh của chế phẩm dùng qua da theo các phương án nhất định theo sáng chế là chúng được ổn định khi bảo quản. Thuật ngữ ổn định khi bảo quản được hiểu là chế phẩm có thể được bảo quản trong khoảng thời gian kéo dài mà không có sự biến chất đáng kể và/hoặc sự giảm đáng kể trong hoạt tính của hoạt chất. Theo các phương án nhất định, chế phẩm đối tượng là ổn định trong 6 tháng hoặc lâu hơn, như 1 năm hoặc lâu hơn, gồm 2 năm hoặc lâu hơn, ví dụ, 3 năm hoặc lâu hơn, v.v., khi được giữ ở 25°C trong các điều kiện vô trùng. Trong một số trường hợp, tỷ lệ giữa lượng hoạt chất ban đầu trong chế phẩm so với lượng hoạt chất trong chế phẩm sau khi bảo quản ở khoảng 60°C trong ít nhất một tháng là 92% hoặc hơn, 93% hoặc hơn, như 94% hoặc hơn, gồm 95% hoặc hơn, gồm 96% hoặc hơn, 97% hoặc hơn, 98% hoặc hơn, gồm 99% hoặc hơn.

Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế gồm lớp hoạt chất propynylaminoindan, lớp bôi và lớp lót để giải phóng. Ví dụ, Fig.1 minh họa chế phẩm 1 theo một phương án theo sáng chế, trong đó chế phẩm 1 chứa lớp bôi 2, lớp hoạt chất propynylaminoindan 3 (tức là, chất nền), và lớp lót để giải phóng 4. Trong khi chất nền có thể trong một số ví dụ được tạo thành từ hai hoặc hơn hai lớp có thể phân

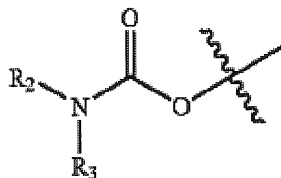
biệt được, trong một số ví dụ chất nền là một lớp đồng đều có thành phần phân bố đồng đều trong lớp. Mỗi lớp trong số các lớp này được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Chất nền

Như được tổng hợp trên đây, chế phẩm dùng qua da theo sáng chế chứa chất nền chứa hoạt chất có mặt trên bề mặt của lớp bôi. Các lớp chất nền được quan tâm gồm lượng của hoạt chất propynylaminoindan có mặt trong chất kết dính nhạy áp. Propynylaminoindan được quan tâm gồm hợp chất mà công thức được mô tả trên đây:



trong đó R_1 là H, -OR₂, hoặc



trong đó R_2 là alkyl C₁-C₄, và R_3 là alkyl H hoặc C₁-C₄. Trong một số ví dụ, propynylaminoindan là N-propargyl-1-aminoindan (tức là, Rasagilin).

Hoạt chất propynylaminoindan có thể có mặt trong chất nền dưới dạng bazo hoặc muối tự do. Các muối được dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, mesylat, maleat, fumarat, tartrat, hydroclorua, hydrobromua, esylat, p-toluensulfonat, benzoat, axetat, phosphat và các muối sulfat. Ngoài ra, propynylaminoindan có thể có mặt dưới dạng hỗn hợp triệt quang hoặc dưới dạng chất đồng phân đối ảnh tinh khiết, như chất đồng phân đối ảnh dạng R hoặc L của hoạt chất.

Trong một số ví dụ, propynylaminoindan trong chất nền chỉ là bazo tự do R(+)-N-propargyl-1-aminoindan. Trong một số ví dụ, propynylaminoindan chỉ là R(+)-N-propargyl-1-aminoindan mesylat.

Lượng propynylaminoindan có mặt trong chất nền có thể thay đổi. Theo các phương án nhất định, lượng này có thể là 5% trọng lượng hoặc lớn hơn, như 10% trọng lượng hoặc lớn hơn, ví dụ, 14% trọng lượng hoặc lớn hơn. Trong một số ví dụ, lượng propynylaminoindan trong chế phẩm dùng qua da được nêu ra có thể nằm trong khoảng từ 5 mg đến 50 mg, như 10 mg đến 40 mg và gồm 15 mg đến 30 mg.

Như được nêu trên đây, chất nền gồm chất kết dính nhạy áp. Thuật ngữ “chất kết dính nhạy áp”, “chất tự kết dính”, và “chất kết dính tự dính” nghĩa là chất kết dính mà tạo ra liên kết khi áp suất được sử dụng để gắn chất kết dính với bề mặt. Trong một số ví dụ, chất kết dính là chất trong đó dung môi, nước, hoặc nhiệt là không cần thiết để hoạt hóa chất kết dính. Với các chất kết dính nhạy áp, mức độ bền của liên kết là tỉ lệ thuận với áp lực mà được sử dụng để gắn chất kết dính vào bề mặt.

Các chất kết dính nhạy áp được quan tâm bao gồm copolyme acrylat có mặt trong dung môi hữu cơ. Copolyme acrylat được quan tâm bao gồm copolyme của các monome khác nhau mà có thể là các monome “mềm”, các monome “cứng”, và các monome “chức năng” tùy chọn. Còn được quan tâm là hỗn hợp bao gồm copolyme này. Copolyme acrylat có thể là bao gồm copolyme gồm bipolyme (tức là, tạo thành từ hai monome), terpolyme (tức là, tạo thành từ ba monome), hoặc tetrapolyme (tức là, tạo thành từ bốn monome), hoặc copolyme thậm chí tạo thành từ số lượng nhiều hơn các monome. Copolyme acrylat có thể bao gồm polyme được tạo liên kết ngang và không tạo liên kết ngang. Polyme có thể được tạo liên kết ngang bằng các phương pháp đã biết để tạo ra polyme mong muốn.

Các monome mà copolyme acrylat được tạo ra từ đó bao gồm ít nhất hai hoặc hơn hai thành phần được lấy làm ví dụ được chọn từ nhóm gồm axit acrylic, alkyl acrylat, metacrylat, các monome bậc hai có khả năng tạo copolyme. Các monome (các monome “mềm” và “cứng”) được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxyethyl acrylat, ethyl acrylat, butyl acrylat, butyl metacrylat, hexyl acrylat, hexyl metacrylat, 2-ethylbutyl acrylat, 2-ethylbutyl metacrylat, isooctyl acrylat, isooctyl metacrylat, 2-ethylhexyl acrylat, 2-ethylhexyl metacrylat, dexyl acrylat, dexyl metacrylat, dodexyl acrylat, dodexyl metacrylat, tridexyl acrylat, tridexyl metacrylat, acrylonitril, metoxyethyl acrylat, metoxyethyl metacrylat, và dạng tương tự. Ví dụ khác về các monome kết dính acrylic được mô tả trong 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, có từ một vài nguồn thương mại, được bán với tên thương mại là AROSET, DUROTAK, EUDRAGIT, GELVA, và NEOCRYL.

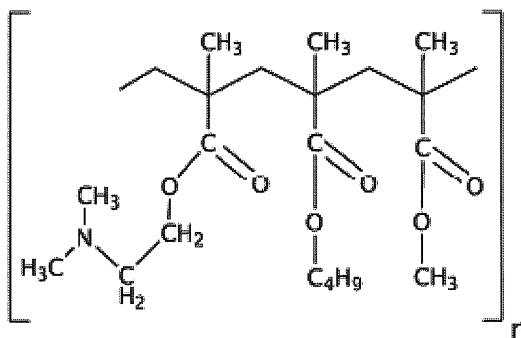
Dung môi hữu cơ được quan tâm mà có thể là có mặt trong thành phần của chất kết dính nhạy áp của chất nền (ít nhất trong suốt quá trình sản xuất và trước bất kì bước làm khô nào trong quá trình sản xuất, ví dụ, như được mô tả ở dưới trong phần thử nghiệm) có thể thay đổi. Dung môi hữu cơ được quan tâm bao gồm, nhưng không giới hạn ở: etyl axetat, heptan, hexan, xyclohexan, rượu metylic, rượu etylic, rượu isopropylic, axetyl axeton, toluen và xylen. Phần trăm chất rắn trong chất kết dính nhạy áp có thể thay đổi, trong khoảng, trong một số ví dụ, từ 35 đến 65%, như từ 35 đến 50%.

Trong một số ví dụ, được quan tâm là các chất kết dính nhạy áp trong đó acrylat polyme của chất kết dính thiếu các nhóm chức hoạt động, như -OH, -COOH, v.v. Theo một số phương án, chất kết dính có thể có thành phần là, hoặc gần giống, thành phần của DuroTak® 87-9301 (Henkel, Bridgewater, NJ). Thuật ngữ “gần giống” trong bản mô tả này chỉ thành phần mà là copolyme acrylat thiếu nhóm chức -COOH trong dung dịch dung môi hữu cơ và cung cấp tính năng như được mô tả ở đây. Đặc biệt, được quan tâm là chế phẩm chất kết dính nhạy áp mà chứa copolyme acrylat thiếu nhóm chức và có mặt trong hệ dung môi mà bao gồm cả etyl axetat và xyclohexan, trong đó % chất rắn trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 30 đến 40%, như từ 33 đến 37%, ví dụ, 36%. Theo một số phương án, chất kết dính nhạy áp acrylic là DuroTak® 87-9301. Theo một số phương án, chất kết dính có thể có chế phẩm mà là, hoặc gần giống, chế phẩm của Gelva 7883, chất kết dính nhạy áp mà bao gồm acrylat vinyl axetat mà thiếu nhóm COOH. Theo một số phương án, chất kết dính nhạy áp acrylic là Gelva 7883. Theo một số phương án, chất kết dính có thể có thành phần mà là, hoặc gần giống, chế phẩm của Gelva 2999, chất kết dính nhạy áp thiếu nhóm COOH. Theo một số phương án, chất kết dính nhạy áp acrylic là Gelva 2999.

Trong một số ví dụ, chất kết dính nhạy áp chứa polyme thiếu nhóm chức có thể chiếm từ 50 đến 95, như từ 60 đến 90 và bao gồm từ 75 đến 90% trọng lượng chất nền.

Khi propynylaminoindan có mặt dưới dạng bazơ tự do, chất nền có thể chứa hoạt chất và chất kết dính nhạy áp, như chất kết dính nhạy áp DuroTak® 87-9301 hoặc Gelva 7883 hoặc Gelva 2999.

Trong một số ví dụ, trong đó propynylaminoindan có mặt dưới dạng muối, chất nền có thể còn bao gồm bazơ yếu, như copolyme cation acrylic. Theo một số khía cạnh nhất định, chất nền gồm propynylaminoindan (ví dụ, rasagilin) và chất kết dính nhạy áp, trong đó chất kết dính nhạy áp gồm copolyme acrylat và copolyme cation acrylic, trong đó copolyme acrylat thiếu nhóm chức hoạt động. Copolyme cation acrylic được quan tâm là polyme của hai hoặc hơn hai gốc monome khác nhau, trong đó ít nhất một trong các gốc là gốc acrylic, ví dụ, acrylat hoặc metacrylat, và ít nhất một trong các gốc bao gồm nhóm cation hoạt động, ví dụ, nhóm hoạt động amino, trong đó các đặc tính này có thể được bao gồm trong cùng hoặc các gốc monome khác nhau để tạo copolyme. Trong đó mong muốn là, copolyme cation acrylic có thể là copolyme metacrylat được amin hóa. Copolyme metacrylat được amin hóa có thể là copolyme của diethylaminoethyl metacrylat, butyl metacrylat và metyl metacrylat, ví dụ, có mặt với tỉ lệ 2:1:1. Trong một số ví dụ, copolyme metacrylat được amin hóa có thể được mô tả bởi công thức:



Trong một số ví dụ, phân tử lượng trung bình của copolyme metacrylat được amin hóa nằm trong khoảng từ 25000 đến 75000 dalton, như 30000 đến 60000 dalton, gồm 45000 đến 55000 dalton.

Được quan tâm là copolyme metacrylat được amin hóa mà gần giống với copolyme metacrylat được amin hóa Eudragit® E100, Eudragit® E PO và/hoặc Eudragit® E 12,5. Trong bản mô tả này, thuật ngữ gần giống được hiểu là copolyme metacrylat được amin hóa có cùng ảnh hưởng chức năng trên chế phẩm như copolyme

metacrylat được amin hóa Eudragit® E100, Eudragit® E PO và/hoặc Eudragit® E 12,5. Trong một số ví dụ, copolyme metacrylat được amin hóa là copolyme metacrylat được amin hóa Eudragit® E100, Eudragit® E PO và/hoặc Eudragit® E 12,5. Nếu có mặt, lượng copolyme cation acrylic có thể là có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 15, như từ 2 đến 10 và bao gồm từ 4 đến 8% trọng lượng chất nền. Còn được quan tâm dưới dạng bazơ yếu là chất như trietanolamin. Nếu có mặt, lượng trietanolamin có thể là có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 15, như từ 2 đến 10 và bao gồm từ 2 đến 8% trọng lượng chất nền, như từ 2 đến 4% trọng lượng chất nền.

Trong một số ví dụ, chất nền có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất kết dính nhạy áp khác mà thể hiện tính năng, ví dụ, bằng cách bao gồm copolyme acrylat có gốc monome có nhóm chức phân cực. Được quan tâm là chất kết dính nhạy áp mà có polyme với gốc monome mà cung cấp cho nhóm chức -COOH, tức là gốc mà có nhóm -COOH hoạt động. Nói cách khác, polyme bao gồm gốc có nhóm -COOH được gắn vào. Các monome axit carboxylic hữu dụng để cung cấp nhóm chức -COOH và từ đó polyme của các chất kết dính này có thể được điều chế có thể chứa từ khoảng 3 đến khoảng 6 nguyên tử cacbon và bao gồm, trong số các chất khác, axit acrylic, axit metacrylic, axit itaconic, và dạng tương tự. Axit acrylic, axit metacrylic và hỗn hợp của chúng được sử dụng theo các phương án nhất định. Theo một số phương án, chất kết dính có thể bao gồm nhóm chức -COOH chứa axylat copolyme mà giống với, hoặc gần giống với, DuroTak® 87-2353; DuroTak® 87-2052; DuroTak® 87-2979; DuroTak® 87-2074; DuroTak® 87-235A; DuroTak® 87-2852; DuroTak® 87-2051; DuroTak® 87-2054; DuroTak® 87-2677; DuroTak® 87-2194; DuroTak® 87-2196; DuroTak® 87-2100 và DuroTak® 87-2825 (Henkel, Bridgewater, NJ). Theo một số phương án, chất kết dính nhạy áp bổ sung này có thể giống hoặc gần giống như DuroTak® 87-2353; DuroTak® 87-2052; DuroTak® 87-2979; DuroTak® 87-2074; DuroTak® 87-235A; DuroTak® 87-2852; DuroTak® 87-2051; DuroTak® 87-2054; DuroTak® 87-2677; DuroTak® 87-2194; DuroTak® 87-2196; DuroTak® 87-2100 hoặc DuroTak® 87-2825 (Henkel, Bridgewater, NJ). Thuật ngữ “gần giống” trong bản mô tả này chỉ chế phẩm mà là acrylat-vinyl axetat copolyme trong dung dịch dung môi hữu cơ và cung cấp cho tính năng như được mô tả ở đây. Nếu có mặt, lượng các chất kết dính nhạy áp bổ sung như vậy có polyme với nhóm chức carboxyl sẽ, trong một số ví dụ, có mặt với lượng bằng 35% hoặc nhỏ hơn, như 30% hoặc nhỏ hơn, bao gồm 25% hoặc nhỏ hơn, ví dụ,

20% hoặc nhỏ hơn khối lượng chất nền, và có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 15, như 2 đến 10% trọng lượng chất nền.

Chất nền như được mô tả ở đây có thể chứa chất tăng cường hấp thu qua da. Chất tăng cường hấp thu qua da có thể hỗ trợ sự hấp thu của hoạt chất bởi da của đối tượng. Chất tăng cường hấp thu qua da cũng có thể được gọi là chất tăng cường độ thấm qua da vì nó có thể hỗ trợ không chỉ sự hấp thu qua da của hoạt chất, mà còn sự thấm qua da của hoạt chất qua da của đối tượng.

Chất tăng cường hấp thu qua da có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở các chất sau: các rượu béo, như nhưng không giới hạn ở các rượu bậc cao no hoặc không no có 12 đến 22 nguyên tử cacbon, như rượu oleyl và rượu lauryl; axit béo, như nhưng không giới hạn ở axit linolic, axit oleic, axit linolenic, axit stearic, axit isostearic và axit palmitic; este axit béo, như nhưng không giới hạn ở isopropyl myristat, diisopropyl adipat, và isopropyl palmitat; rượu amin, như nhưng không giới hạn ở trietanolamin, trietanolamin hydroclorua, và diisopropanolamin; các ete alkyl rượu đa chức, như nhưng không giới hạn ở các ete alkyl của các rượu đa chức như glyxerol, etylen glycol, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, diglyxerol, polyglyxerol, dietylen glycol, polyetylen glycol, dipropylen glycol, polypropylen glycol, sorbitan, sorbitol, isosorbit, metyl glucosit, oligosacarit, và oligosacarit khử, trong đó số lượng nguyên tử cacbon của gốc nhóm alkyl trong các ete alkyl rượu đa chức là tốt hơn là từ 6 đến 20; các ete alkyl polyoxyetylen, như nhưng không giới hạn ở các ete alkyl polyoxyetylen trong đó số lượng nguyên tử cacbon của gốc nhóm alkyl là từ 6 đến 20, và số lượng đơn vị lặp lại (ví dụ $-O-CH_2CH_2-$) của chuỗi polyoxyetylen là từ 1 đến 9, như nhưng không giới hạn ở ete lauryl polyoxyetylen, ete xetyl polyoxyetylen, ete stearyl polyoxyetylen, và ete oleyl polyoxyetylen; glyxerit (tức là, axit béo este của glyxerol), như nhưng không giới hạn ở este glyxerol của axit béo có từ 6 đến 18 nguyên tử cacbon, trong đó glyxerit có thể là monoglyxerit (tức là, phân tử glyxerol được liên kết cộng hóa trị với một chuỗi axit béo qua kết nối este), diglyxerit (tức là, phân tử glyxerol được liên kết cộng hóa trị với hai chuỗi axit béo qua kết nối este), triglyxerit (tức là, phân tử glyxerol được liên kết cộng hóa trị với ba chuỗi axit béo qua kết nối este), hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó các chế phẩm axit béo tạo ra glyxerit bao gồm, nhưng không giới hạn ở axit octanoic, axit decanoic, axit dodecanoic, axit tetradecanoic, axit hexadecanoic, axit octadecanoic (tức là, axit stearic) và axit oleic;

este axit béo chuỗi ở giữa của các rượu đa chức; este alkyl axit lactic; este alkyl axit dibazơ; axit amin axylat hóa; pyrrolidon; dẫn xuất của pyrrolidon; và hỗn hợp của chúng.

Các loại bổ sung của các chất tăng cường hấp thu qua da bao gồm, nhưng không giới hạn ở axit lactic, axit tartaric, 1,2,6-hexantriol, rượu benzyl, lanolin, kali hydroxit (KOH), và tris(hydroxymetyl) aminometan.

Ví dụ cụ thể về các chất tăng cường hấp thu qua da bao gồm, nhưng không giới hạn ở glyxerol monooleat (GMO), sorbitan monolaurat (SML), sorbitan monooleat (SMO), laureth-4 (LTH), và hỗn hợp của chúng.

Trong một số trường hợp, chất nền chứa chất tăng cường hấp thu qua da với lượng nằm trong khoảng từ 2% đến 25% (khối lượng/khối lượng), như từ 5% đến 20% (khối lượng/khối lượng), và bao gồm từ 5% đến 15% (khối lượng/khối lượng). Trong các trường hợp nhất định, chất nền chứa chất tăng cường hấp thu qua da với lượng nằm khoảng 5% (khối lượng/khối lượng), khoảng 10% (khối lượng/khối lượng), khoảng 15% (khối lượng/khối lượng), hoặc khoảng 20% (khối lượng/khối lượng).

Theo một số phương án, lớp chất nền là không tan trong nước. Thuật ngữ không tan trong nước được hiểu là lớp chất nền có thể được ngâm trong nước trong khoảng thời gian 1 ngày hoặc hơn, như 1 tuần hoặc lâu hơn, bao gồm 1 tháng hoặc lâu hơn, và thể hiện ít nếu có sự hòa tan bất kỳ, ví dụ, không có sự hòa tan có thể quan sát được.

Lớp bồi

Như được tóm tắt trên đây, chế phẩm dùng qua da được quan tâm có thể bao gồm lớp bồi (tức là, lớp hỗ trợ). Lớp bồi có thể linh hoạt kéo dài đến mức sao cho có thể được tiếp xúc gần tới vị trí ngoài da mong muốn của đối tượng. Lớp bồi có thể được sản xuất từ nguyên liệu sao cho nó không hấp thụ hoạt chất, và không cho phép hoạt chất được giải phóng từ bên cạnh của lớp hỗ trợ. Lớp bồi có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, vải không phải dệt, vải dệt, màng (bao gồm các tấm), các phiến có lỗ, các phiến bọt, giấy, vật liệu compozit thu được bằng cách tạo lớp màng trên vải không phải dệt hoặc vải, và hỗn hợp của chúng.

Vải không phải dệt có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất sau: nhựa polyolefin như polyetylen và polypropylen; nhựa polyeste như polyetylen terephthalat,

polybutylen terephthalat và polyetylen naphtalat; tơ nhân tạo, polyamit, poly(este ete), polyuretan, nhựa polyacrylic, rượu polyvinyl, styren-isopren-styren copolyme, và styren-etylen-propylen-styren copolyme; và hỗn hợp của chúng. Vải có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở: bông, tơ nhân tạo, nhựa polyacrylic, nhựa polyeste, rượu polyvinyl, và hỗn hợp của chúng. Màng có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở các chất sau: nhựa polyolefin như polyetylen và polypropylen; nhựa polyacrylic như polymetyl metacrylat và polyetyl metacrylat; nhựa polyeste như polyetylen terephthalat, polybutylen terephthalat và polyetylen naphtalat; và ngoài ra là cellophan, rượu polyvinyl, etylen-rượu vinyl copolyme, polyvinyl clorua, polystyren, polyuretan, polyacrylonitril, nhựa flo, styren-isopren-styren copolyme, cao su styren-butadien, polybutadien, etylen-vinyl axetat copolyme, polyamit, và polysulfon; và hỗn hợp của chúng. Giấy có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, giấy ngâm tẩm, giấy bọc, giấy không từ gỗ, giấy Kraft, giấy Nhật Bản, giấy glassin, giấy tổng hợp, và hỗn hợp của chúng. Vật liệu compozit có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, vật liệu compozit thu được bằng cách tạo lớp màng được mô tả trên đây trên vải không phải dệt hoặc vải được mô tả trên đây.

Kích thước của lớp bồi có thể thay đổi, và trong một số ví dụ lớp bồi có kích thước để bao phủ vị trí đích ngoài da mong muốn. Theo một số phương án, lớp bồi có chiều dài nằm trong khoảng từ 2 đến 100 cm, như từ 4 đến 60 cm và chiều rộng nằm trong khoảng từ 2 đến 100 cm, như từ 4 đến 60 cm.

Theo một số phương án, lớp bồi không tan trong nước. Thuật ngữ không tan trong nước được hiểu là lớp bồi có thể được ngâm trong nước trong khoảng thời gian 1 ngày hoặc hơn, như 1 tuần hoặc lâu hơn, bao gồm 1 tháng hoặc lâu hơn, và thể hiện ít nếu có sự hòa tan bất kỳ, ví dụ, không có sự hòa tan có thể quan sát được.

Lớp lót dễ giải phóng

Theo một số phương án, lớp lót dễ giải phóng được cung cấp trên lớp hoạt chất (tức là, chất nền), và cụ thể trên bề mặt của lớp hoạt chất mà ở xa (tức là, đối diện) từ lớp bồi, nếu có mặt. Lớp lót dễ giải phóng tạo điều kiện thuận lợi cho sự bảo vệ của lớp hoạt chất. Lớp lót dễ giải phóng có thể được điều chế bằng cách xử lý một mặt của giấy từ gỗ được bọc polyetylen, giấy glassin được bọc polyolefin, màng polyetylen terephthalat (polyeste), màng polypropylen, hoặc dạng tương tự có xử lý silicon.

Lớp bám dính

Tùy ý là, một hoặc nhiều lớp bám dính có thể được sử dụng để làm tăng sự bám dính của chế phẩm khi được áp dụng cho da. Lớp bám dính có thể bao gồm lớp chất kết dính có mặt trên nguyên liệu bôi, như nguyên liệu bôi có lỗ, không có lỗ, hút giữ, hoặc có thể thở. Kích thước của lớp bám dính được chọn để cung cấp tính năng mong muốn, trong đó trong một số ví dụ kích thước được chọn sao cho lớp bám dính, khi được áp dụng trên chế phẩm hoạt chất, kéo dài một số khoảng cách xa hơn một hoặc nhiều mặt của chế phẩm hoạt chất. Trong một số ví dụ, diện tích của lớp bám dính nhiều hơn diện tích của chế phẩm hoạt chất là 5% hoặc hơn, như là 10% hoặc hơn, gồm 20% hoặc hơn. Trong suốt quá trình sử dụng, lớp bám dính có thể được áp dụng bởi bệnh nhân, bởi người chăm sóc, hoặc có thể được tích hợp trong kit.

Ứng dụng

Chế phẩm dùng qua da theo sáng chế hữu ích trong bất kì ứng dụng nào trong đó đối tượng được lợi từ việc sử dụng qua da propynylaminoindan, như rasagilin. Rasagilin và/hoặc muối của nó là hữu ích để điều trị nhiều tình trạng bệnh khác nhau, như nhưng không giới hạn ở: bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh rối loạn trí nhớ, đột quỵ và các rối loạn khác, ví dụ, như được mô tả trong các Pat. Mỹ số: 5,387,612; 5,453,446; 5,457,133; 5,668,181; 5,576,353; 5,532,415; 5,599,991; 5,786,390; 5,519,061; 5,891,923; 5,744,500 và 6,316,504, nội dung của chúng được đưa vào bằng cách viện dẫn. Thuật ngữ điều trị được hiểu ít nhất là sự cải thiện của triệu chứng có liên quan đến tình trạng làm đau đối tượng thu được, trong đó sự cải thiện được sử dụng theo nghĩa rộng để chỉ ít nhất là sự giảm trong độ lớn của thông số, ví dụ, triệu chứng, có liên quan đến tình trạng được điều trị. Như vậy, việc điều trị còn gồm các tình huống trong đó tình trạng bệnh lý, hoặc ít nhất là triệu chứng liên quan với, được ức chế hoàn toàn, ví dụ, ngăn ngừa không xảy ra, hoặc dừng lại, ví dụ, được kết thúc, sao cho đối tượng không phải chịu đựng tình trạng này, hoặc ít nhất là triệu chứng đặc trưng cho tình trạng này.

Kit

Kit để sử dụng trong việc thực nghiệm một số phương pháp nhất định được mô tả trong bản mô tả này cũng được đề cập. Theo các phương án nhất định, kit bao gồm một hoặc nhiều chế phẩm dùng qua da như được mô tả trên đây. Theo các phương án

nhất định, kit bao gồm lớp bám dính như được mô tả trên đây. Theo một số phương án, kit bao gồm nhiều lớp như lớp chứa thuốc và lớp mà có thể hoặc không thể chứa thuốc bất kì và các tá dược khác. Trong kit được cho, mà bao gồm hai hoặc hơn hai chế phẩm, chế phẩm có thể được bao gói riêng biệt hoặc có trong vật chứa thông thường.

Theo các phương án nhất định, kit sẽ còn bao gồm các chỉ dẫn để thực nghiệm phương pháp theo sáng chế hoặc các cách để thu được chúng (ví dụ, URL của trang web đưa người sử dụng tới phần trang web mà cung cấp các chỉ dẫn), trong đó các chỉ dẫn này có thể được in trên nền, trong đó nền có thể là một hoặc nhiều của: lớp chèn bao gói, bao gói, vật đựng chất phản ứng và dạng tương tự. Trong kit theo sáng chế, một hoặc nhiều chế phẩm có mặt trong cùng vật đựng hoặc khác nhau, như có thể là thuận lợi hoặc mong muốn.

Các ví dụ sau được đưa ra bằng cách giải thích và không phải bằng cách giới hạn. Cụ thể là, các ví dụ sau là của phương án cụ thể để thực hiện sáng chế. Ví dụ chỉ cho mục đích giải thích, và không dự định để giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

I. Nguyên liệu và phương pháp

A. Sản xuất lớp bề chứa hoạt chất

Chế phẩm được điều chế bằng cách trộn dung dịch gốc của mỗi thành phần hỗn hợp trong dung môi hữu cơ (thường là 30-60% trọng lượng hàm lượng chất rắn trong ethyl axetat, metanol và/hoặc etanol), tiếp đó là quy trình trộn. Một khi hỗn hợp đồng hóa được tạo thành, dung dịch được đổ trên lớp lót để giải phóng (tấm polyeste silicon hóa 2-3 mm) và được làm khô ở 65° - 80° C trong 10-90 phút. Màng kết dính được tạo tấm dạng lớp với lớp bồi PET.

B. Các thử nghiệm dòng qua da

Da của xác người được sử dụng và các lớp biểu bì (lớp sừng và biểu bì) được tách từ da có độ dày đầy đủ như màng da. Mẫu được đập với phần đuôi hình vòng cung tới đường kính cuối cùng khoảng 2,0 cm². Lớp lót để giải phóng được loại bỏ và hệ thống được đặt trên cùng lớp biểu bì/lớp sừng với lớp kết dính thuốc phủ mặt ngoài

lớp sừng. Áp suất nhẹ nhàng được áp dụng để tạo hiệu quả tiếp xúc tốt giữa lớp kết dính và lớp sừng. Các mặt của thể cho và thụ thể của tế bào Franz được kẹp cùng với nhau và dung dịch thụ thể chứa dung dịch đệm phosphat ở độ pH 6,5 được bổ sung vào tế bào Franz. Các tế bào được giữ ở 33°C trong thời gian thử nghiệm. Mẫu của dung dịch thụ thể được lấy ở khoảng thời gian thường xuyên và nồng độ hoạt chất đo được bằng HPLC. Dung dịch thụ thể được loại bỏ được thay bằng dung dịch mới để duy trì các điều kiện chìm. Dòng được tính toán dựa vào độ dốc của lượng thuốc tích lũy trong khoang nhận so với phác học thời gian.

C. Ví dụ cụ thể

C.1 Dòng của các chế phẩm dùng qua da khác nhau mà bao gồm Rasagilin mesylat trong chất kết dính acrylat

Việc sử dụng phương pháp chung được mô tả trên đây, một loạt hệ thống dùng qua da chứa lượng khác nhau của một hoặc nhiều chất trong: Rasagilin, Duro-tak® 87-2353, 87-2052 và/hoặc 87-9301, và Eudragit E PO được điều chế với chi tiết được chỉ ra trên bảng dưới đây. Ngoài ra, một chế phẩm được điều chế trong đó Gelva 7883 (acrylat vinyl axetat) được sử dụng. Dòng qua da của xác người được đo và các kết quả được thể hiện đồ họa trong FIGS 2A và 2B.

Bảng 1

% trọng lượng	Chế phẩm 1	Chế phẩm 2	Chế phẩm 3	Chế phẩm 4	Chế phẩm 5	Chế phẩm 6
Rasagilin mesylat	10	10	10	14	14	14
EPO	2	2	2	4	4	4
2353 (-COOH, không liên kết ngang)		8,8			4,1	4,1
2052 (-COOH, liên kết ngang)			2,64			
9301 (Không -COOH)	88	79,2		82	77,9	
Gelva 7883 (acrylat vinyl axetat; không-COOH)			85,36			77,9
Tổng	100	100	100	100	100	100

C.2 Độ ổn định

Độ ổn định được xác định như sau. Các cao dán thử nghiệm Rasagilin mesylat được điều chế với kích thước 4 cm² và được bao gói trong nguyên liệu polyacrylonitril (PAN). Các cao dán được bảo quản ở nhiệt độ phòng, buồng có nhiệt độ 30°C và 40°C (w/o kiểm soát độ ẩm). Gói nguyên liệu được sử dụng được mua từ Dia Nippon.

Ở thời điểm được chọn, các cao dán được chiết để xác định nồng độ Rasagilin mesylat và 1-aminoindan (chất phân hủy chính). Khả năng ổn định của các cao dán được xác định bởi sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC). Các kết quả được cung cấp trong các bảng dưới đây.

Bảng 2		% Thu hồi (Tương đối với ban đầu)				
Mẫu	Tình trạng	T=0	1 tháng	2 tháng	3 tháng	6 tháng
		API	API	API	API	API
10% Rasagilin mesylat, 2% E PO trong 9301 (Lô: 094-51-1) % Lý thuyết: 100,3	RT	100	99	98,4	97,4	98,4
	40°C	-	101,8	97,9	96,7	96
14% Rasagilin mesylat, 4% E PO trong 9301 (Lô: 094-51-2) % Lý thuyết: 99,5	RT	100	101,6	99,2	101,2	101,7
	40°C	-	100,9	102,4	99,6	99,6
10% Rasagilin mesylat, 2% E PO trong 10% 2353/ 90% 9301 (Lô: 094-51-3) % Lý thuyết: 99,2	RT	100	101,2	99,2	98,9	100,8
	40°C	-	99,1	96,7	97,5	98,5
10% Rasagilin mesylat, 2% E PO trong 3% 2052/ 97% 7883 (Lô: 094-51-4) % Lý thuyết: 96,4	RT	100	98,4	98,6	96,6	98,1
	40°C	-	99,1	97	95,5	97,5

Bảng 3		% Thu hồi (Tương đối với ban đầu)				
Mẫu	Tình trạng	T=0	1 tháng	2 tháng	3 tháng	6 tháng
		API	API	API	API	API
10% Rasagilin mesylat, 2% E PO trong 9301	RT	100	99,8	-	-	97,5
(Lô: 094-69-1) % Lý thuyết: 99,1	40°C	-	97,2	-	-	-
14% Rasagilin mesylat, 4% E PO trong 9301	RT	100	97,2	-	-	98,5
(Lô: 094-69-2) % Lý thuyết: 97,0	40°C	-	100,3	-	-	-
14% Rasagilin mesylat, 4% E PO trong 5% 2353/ 95% 9301	RT	100	99,6	100,5	102,2	98,3
(Lô: 094-69-3) % Lý thuyết: 96,6	40°C	-	98,8	100,5	101,2	
14% Rasagilin mesylat, 4% E PO trong 5% 2353/ 95% 7883	RT	100	98,8	100,1	99,5	98,1
(Lô: 094-69-4) % Lý thuyết: 96,3	40°C	-	97,2	98,2	98,2	-

Bảng 4		% Thu hồi (Tương đối với ban đầu)				
Mẫu	Tình trạng	T=0	1 tháng	2 tháng	3 tháng	6 tháng
		API	API	API	API	API
10% Rasagilin mesylat, 2% E PO trong 33% Duro-tak-2100/67% Gelva-2999	RT	100	100,8	99,5	100,5	100,1
(Lô: 094-39-4)	30°C	-	97,9	98,5	97,5	97,5

	40°C	-	97,3	94,8	94,5	95,5
10% Rasagilin mesylat, 2% E PO, 0,5% BHT trong 33% Duro-tak-2100/67% Gelva 2999 (Lô: 094-39-5)	RT	100	98,5	97,2	98,4	97,7
	30°C	-	95,6	96,3	96,3	95,7
	40°C	-	95,6	95,4	94,7	92,3
10% Rasagilin mesylat, 2% E PO trong 9301 (Lô: 094-39-8)	RT	100	98,3	101,1	101,1	101,3
	30°C	-	99,9	101,6	101,2	100,7
	40°C	-	100,8	99,8	101,2	100,8

C.3 Dược động học của chế phẩm cao dán dùng qua da bảy ngày

Việc xác định dược động học của hai chế phẩm cao dán dùng qua da bảy ngày so với chế phẩm dùng qua đường miệng của Rasagilin mesylat (viên nén 1 mg Azilect®) được tiến hành ở lợn nhỏ Gottingen.

Chế phẩm A chứa 15% rasagilin, 4% EPO trong Duro-Tak 2100/Gelva2999. Chế phẩm B chứa 15% rasagilin, 4% EPO trong Gelva2999 (không có -COOH). Ba con lợn được sử dụng trong nghiên cứu này, mỗi con tiếp nhận ba chế phẩm (hai dùng qua da và một dùng qua đường miệng) trong thiết kế nghiên cứu ngang qua với chu kì rửa trôi bảy ngày giữa mỗi lần xử lý. Kết quả của nghiên cứu này được thể hiện trên bảng 5.

Bảng 5

Chế phẩm	ID động vật	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC ₍₀₋₂₄₀₎ (ng/mL*hr)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng/mL*hr) ^a	Tỷ lệ AUC ₍₀₋₂₄₎ với Azilect® AUC trung bình
----------	-------------	-----------	--------------	-----------------------------------	---	---

Chế phẩm A	5201153	76	8,63	764,3	76,4	1,1
	5202575	24	19,00	1212	121,2	1,7
	5202605	48	7,45	706,5	70,7	1,0
Trung bình $\pm$ SD		49 $\pm$ 26	11,7 $\pm$ 6,4	894,3 $\pm$ 276,7	89,4 $\pm$ 27,7	1,3 $\pm$ 0,4
Chế phẩm B (không có -COOH)	5201153	24	7,56	883,4	88,3	1,3
	5202575	12	14,10	1501	150,1	2,1
	5202605	12	10,60	1196	119,6	1,7
Trung bình $\pm$ SD		16 $\pm$ 7	10,8 $\pm$ 3,3	1193,5 $\pm$ 308,8	119,3 $\pm$ 30,9	1,7 $\pm$ 0,4
Azilect® (viên nén 1 mg)	5201153	1	32,6	NA	72,1	NA
	5202575	2	19,7	NA	69,3	NA
	5202605	1	34,1	NA	68,6	NA
Trung bình $\pm$ SD		1 $\pm$ 0,6	28,8 $\pm$ 7,9	NA	70 $\pm$ 1,9	NA

Hai chế phẩm rasagilin dùng qua da được cấp trong bảy ngày cho lợn nhỏ Gottingen đã kháng đầy đủ, với chế phẩm B (không có -COOH) thể hiện tỷ lệ AUC với Azilect® AUC trung bình cao hơn của chế phẩm A. So sánh với viên nén dùng qua đường miệng (Azilect®, 1mg), AUC(0-24) dùng qua da được ước tính thể hiện tiếp xúc trung bình tương tự trong suốt chu kỳ 10 ngày. Việc sử dụng mỗi chế phẩm rasagilin dùng qua da (lô số 076-50-2 và 076-52-I) trong bảy ngày dẫn đến các nồng độ huyết tương có thể phát hiện được trong suốt chu kỳ sử dụng bảy ngày không có các bất thường lâm sàng hoặc sự kích thích da.

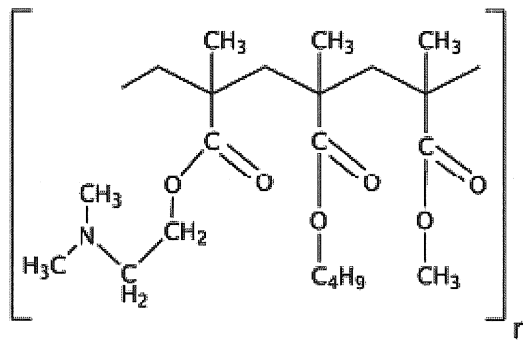
Mặc dù, sáng chế trước được mô tả với một số chi tiết bằng cách giải thích và ví dụ cho mục đích hiểu thông suốt, điều này là hiển nhiên với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này theo sáng chế mà các thay đổi và biến đổi nhất định có thể được tạo ra mà không nằm ngoài phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ đi kèm.

Do đó, phần mô tả trên đây chỉ minh họa các nguyên lý theo sáng chế. Cần phải hiểu rằng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ có khả năng tạo ra các biến đổi khác nhau mà, mặc dù không được mô tả một cách rõ ràng hoặc thể hiện trong bản mô tả này, bao gồm các nguyên lý theo sáng chế và được nằm trong tinh thần và phạm vi của sáng chế. Hơn nữa, tất cả các ví dụ và điều kiện được mô tả

trong bản mô tả này được dự định hỗ trợ người đọc về mặt nguyên lý trong việc hiểu các nguyên lý theo sáng chế và các khái niệm được đóng góp bởi tác giả sáng chế với lĩnh vực khác, và được hiểu như không có giới hạn chỉ ở các ví dụ và các điều kiện được mô tả. Hơn nữa, tất cả các báo cáo ở đây nêu lại nguyên lý, khía cạnh, và phương án theo sáng chế cũng như các ví dụ cụ thể của chúng, được dự định để bao gồm cả cấu trúc và đương lượng chức năng của chúng. Ngoài ra, sáng chế bao gồm đương lượng này mà bao gồm cả đương lượng đã biết gần đây và đương lượng được phát triển trong tương lai, tức là các nguyên tố bất kì được phát triển mà thực hiện cùng chức năng, không kể tới cấu trúc. Do đó, phạm vi của sáng chế không được dự định để bị giới hạn ở các phương án được lấy làm ví dụ được thể hiện và được mô tả ở đây. Phạm vi của sáng chế được xác định bởi yêu cầu bảo hộ kèm theo sau đây.

Yêu cầu bảo hộ

1. Chế phẩm dùng qua da, trong đó chế phẩm này chứa:
 - (A) chất nền chứa:
 - (i) propynylaminoindan; và
 - (ii) chất kết dính nhạy áp chứa:
 - (a) thành phần copolyme acrylat gồm một hoặc nhiều copolyme acrylat thiếu nhóm chức hoạt động; và
 - (b) copolyme cation acrylic; và
 - (B) lớp bồi.
2. Chế phẩm dùng qua da theo điểm 1, trong đó propynylaminoindan là rasagilin.
3. Chế phẩm dùng qua da theo điểm 2, trong đó rasagilin có mặt dưới dạng bazơ tự do.
4. Chế phẩm dùng qua da theo điểm 2, trong đó rasagilin có mặt dưới dạng muối.
5. Chế phẩm dùng qua da theo điểm 4, trong đó muối là rasagilin mesylat.
6. Chế phẩm dùng qua da theo điểm 5, trong đó copolyme acrylat thiếu nhóm chức hoạt động là copolyme acrylat thiếu nhóm chức hoạt động trong hệ dung môi chứa etyl axetat và xyclohexan.
7. Chế phẩm dùng qua da theo điểm 5, trong đó copolyme acrylat thiếu nhóm chức hoạt động là acrylat vinyl axetat thiếu nhóm chức -COOH.
8. Chế phẩm dùng qua da theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó chất kết dính nhạy áp có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 75 đến 90% trọng lượng chất nền.
9. Chế phẩm dùng qua da theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó copolyme cation acrylic là copolyme metacrylat được amin hóa.
10. Chế phẩm dùng qua da theo điểm 9, trong đó copolyme metacrylat được amin hóa là copolyme của diethylaminoethyl metacrylat, butyl metacrylat và metyl metacrylat.
11. Chế phẩm dùng qua da theo điểm 10, trong đó copolyme metacrylat được amin hóa được mô tả bởi công thức:



12. Chế phẩm dùng qua da theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất nền chứa chất tăng cường.
13. Chế phẩm dùng qua da theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chất nền có cấu hình lớp đơn.
14. Chế phẩm dùng qua da theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này còn chứa lớp lót để giải phóng.
15. Chế phẩm dùng qua da theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó chế phẩm này ổn định khi bảo quản.
16. Kit chứa hai hoặc nhiều chế phẩm dùng qua da theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15.

FIG. 1

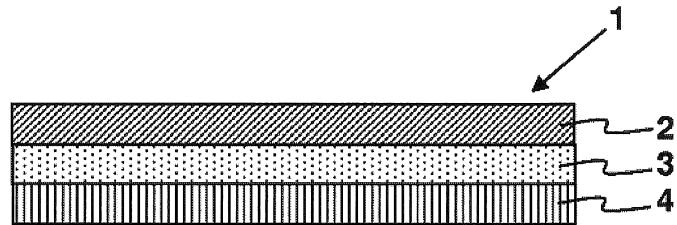


FIG. 2A

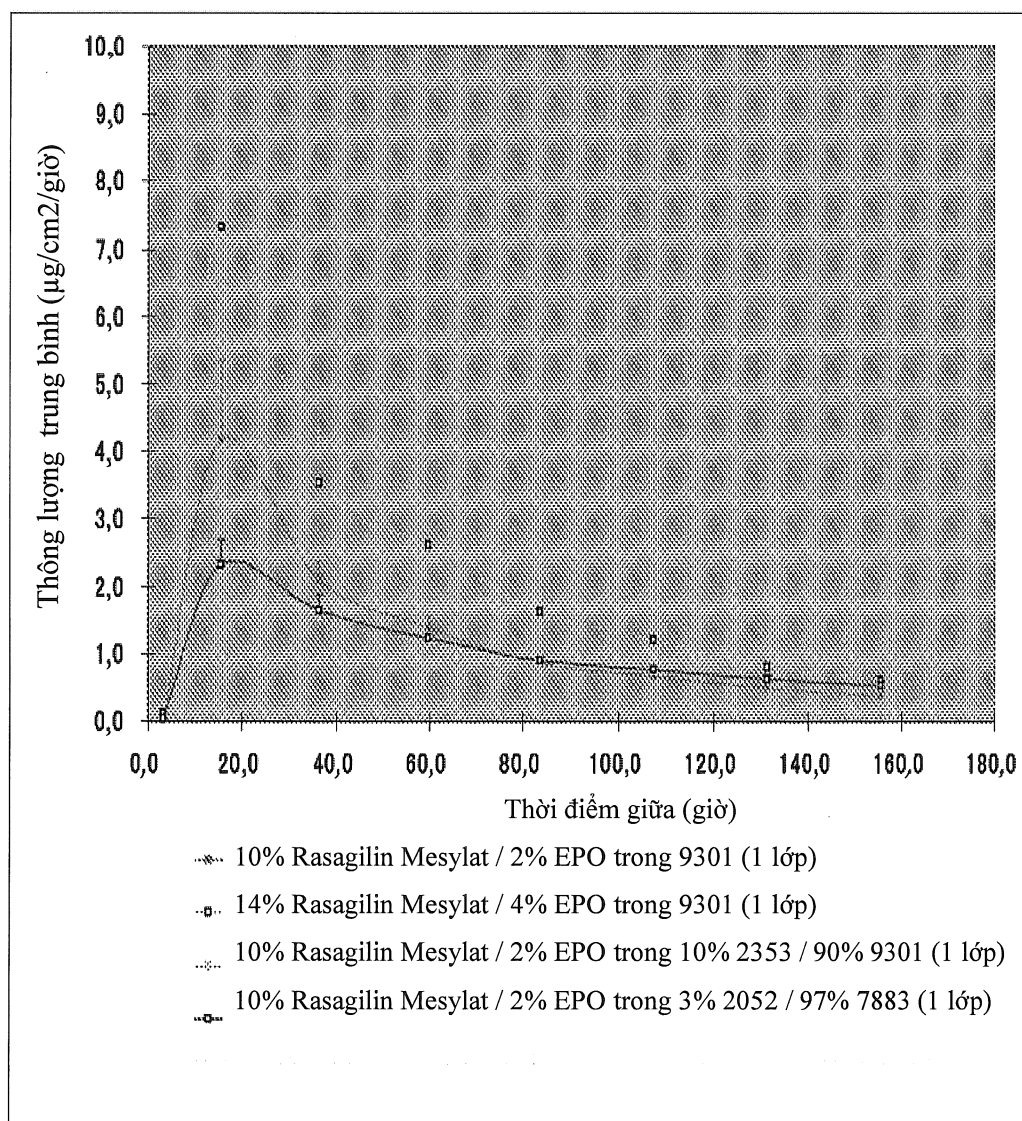


FIG. 2B

