



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0027964

(51)⁷ A61K 39/145; A61P 31/16; A61K 9/72; (13) B
A61K 47/32; A61K 9/06

-
- (21) 1-2015-02695 (22) 23/10/2013
(86) PCT/JP2013/078721 23/10/2013 (87) WO 2014/103488 A1 03/07/2014
(30) 2012-287900 28/12/2012 JP
(45) 25/04/2021 397 (43) 25/11/2015 332A
(73) 1. JAPAN as represented by DIRECTOR GENERAL of National Institute of
Infectious Diseases (JP)
23-1, Toyama 1-chome, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640 Japan
2. TOKO YAKUHHIN KOGYO KABUSHIKI KAISHA (JP)
14-25, Naniwa-cho, Kita-ku, Osaka-shi, OSAKA 530-0022 JAPAN
(72) HASEGAWA, Hideki (JP); SUZUKI, Tadaki (JP); AINAI, Akira (JP);
KAMISHITA, Taizou (JP); MIYAZAKI, Takashi (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)
-

(54) CHẾ PHẨM VACXIN CÚM DÙNG THEO ĐƯỜNG XỊT VÀO NIÊM MẠC MŨI

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm vacxin cúm dùng theo đường xịt vào niêm mạc mũi, chế phẩm này chứa virion cúm toàn phần đã bị bất hoạt và vật liệu nền gel chứa polyme carboxy vinyl, chế phẩm khác biệt ở chỗ không chứa tá dược.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm vaccin cúm dùng theo đường xịt vào niêm mạc mũi.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh cúm là bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp cấp tính do virus cúm gây ra, cụ thể, bệnh cúm trở thành bệnh dịch ở mùa đông hết năm này sang năm khác. Ngoài ra, đôi khi bệnh cúm gây ra đại dịch, và nhiều người mắc phải trở nên nguy kịch dẫn đến tử vong. Đối với bệnh cúm, đã biết rằng sự chủng vaccin cúm có thể tạo ra một số tác dụng phòng ngừa, vì vậy, mọi người thường chủng vaccin trước khi mùa dịch đến.

Vaccin cúm được phê chuẩn ở Nhật Bản chỉ là thành phần protein bị bất hoạt của kháng nguyên virus cúm được tiêm chủng dưới da, và hiện nay, vaccin tách của nó được sử dụng làm vaccin cúm theo mùa. Vaccin được tiêm chủng dưới da rất hữu hiệu để phòng ngừa bệnh nguy hiểm khi nhiễm khuẩn cúm như bệnh viêm phổi, nhưng nó có hoạt tính cảm ứng kháng thể thấp ở niêm mạc hô hấp trên là vùng nhiễm virus cúm, nên không đủ để làm hoạt tính bảo vệ khỏi sự lây nhiễm, và sự tiêm chủng như vậy có vấn đề, ví dụ, gây đau và các tác dụng phụ như viêm do sự tiêm chủng cục bộ.

Đối với vấn đề tiêm chủng vaccin cúm nêu trên, cho đến nay hàng loạt các thử nghiệm đã được tiến hành, trong đó vaccin sử dụng qua đường mũi đã nhận được sự quan tâm như một sự chủng vaccin mới. Tuy nhiên, đã có báo cáo rằng nó không thể tạo ra đáp ứng miễn dịch cao đối với virus cúm mặc dù vaccin tách mà đã được sử dụng rộng rãi trong thực tiễn lâm sàng hiện nay được sử dụng trực tiếp qua đường mũi đối với động vật thử nghiệm hoặc người.

Trong tình huống như vậy, vaccin cúm tách đầu tiên trên thế giới sử dụng qua mũi mà chứa độc tố không bền nhiệt của *Escherichia coli* làm tá được được phê chuẩn ở Thụy Sĩ [Berna Biotech, Switzerland; tên thương mại: Nasalflu], và

sản phẩm này bắt đầu được bán vào tháng 10 năm 2000, nhưng việc sử dụng lâm sàng của sản phẩm này được kéo dài đến tháng 2 năm 2004 do độc tính của tá dược. Tài liệu sáng chế 1 cũng đề cập đến vacxin cúm sử dụng qua mũi chứa tá dược, tài liệu này bộc lộ rằng sự cảm ứng miễn dịch có thể được tăng cường bằng cách sử dụng tá dược. Tuy nhiên, độc tính của tá dược là một vấn đề đáng lo ngại khi sử dụng trong thực tế.

Để sử dụng qua mũi, cũng cần xét đến cấu trúc phức tạp của khoang mũi, và mong muốn tạo ra vacxin cúm lan rộng, bám dính và duy trì trong khoang mũi trong một thời gian dài. Ví dụ, (vật liệu) nên được đề cập trong tài liệu sáng chế 2 có thể được sử dụng theo đường xịt.

Như nêu trên, người ta đã mong muốn phát triển vacxin cúm sử dụng qua mũi làm vacxin cúm thể hệ kế tiếp và đưa nó vào sử dụng trong thực tế, để thay cho vacxin cúm thông thường sử dụng theo đường tiêm dưới da hoặc tiêm vào trong cơ. Tuy nhiên, có nhiều vấn đề khác nhau nảy sinh khi sử dụng trong thực tế, ví dụ, làm thế nào để giảm được độc tính của tá dược mà được sử dụng để gia tăng sự cảm ứng miễn dịch.

Tài liệu đối chứng

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 2010/114169

Tài liệu sáng chế 2: WO 2007/123193

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Một trong số các mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm vacxin cúm dùng theo đường xịt vào niêm mạc mũi mà được bào chế bằng cách sử dụng virion cúm toàn phần đã bị bất hoạt làm kháng nguyên mà đã được phê chuẩn, nhưng không sử dụng tá dược, chế phẩm này thể hiện hoạt lực cao và các tác dụng phụ thấp bất chấp mức kháng nguyên thấp; quy trình bào chế chế phẩm này; và phương pháp phòng ngừa bệnh cúm.

Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu sâu rộng về vấn đề nêu trên và nhận thấy rằng hỗn hợp của (i) (vật liệu) nền gel dùng để xịt vào niêm mạc mũi chứa

polyme carboxy vinyl mà được xử lý bằng cách bổ sung lực cắt bên ngoài để bổ sung tính năng xít và (ii) virion cúm toàn phần đã bị bất hoạt, có thể gia tăng mức cảm ứng miễn dịch ở người mà không cần tá dược. Dựa vào các phát hiện mới này, sáng chế đã được hoàn thành. Sáng chế có thể đề xuất các phương án sau đây.

[1] Chế phẩm vaccin cúm dùng theo đường xít vào niêm mạc mũi chứa:

(i) virion cúm toàn phần đã bị bất hoạt, và (ii) vật liệu nền gel chứa polyme carboxy vinyl mà được xử lý bằng cách bổ sung lực cắt bên ngoài để bổ sung tính năng xít,

chế phẩm này không chứa tá dược.

[2] Chế phẩm vaccin cúm dùng theo đường xít vào niêm mạc mũi theo mục [1],

trong đó lượng của (i) virion cúm toàn phần đã bị bất hoạt nằm trong khoảng từ 1 đến 500 μ g HA/mL cho một kiểu của chủng virus vaccin.

[3] Chế phẩm vaccin cúm dùng theo đường xít vào niêm mạc mũi theo mục [1] hoặc [2] chứa polyme carboxy vinyl với lượng từ 0,1% trọng lượng/thể tích đến 1,0% trọng lượng/thể tích.

[4] Chế phẩm vaccin cúm dùng theo đường xít vào niêm mạc mũi theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3] trong đó tính năng xít là để kiểm soát (1) mức phân bố kích cỡ hạt của chế phẩm được xít, (2) mức đồng nhất của mật độ xít, và/hoặc (3) góc xít.

[5] Chế phẩm vaccin cúm dùng theo đường xít vào niêm mạc mũi theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [4], chế phẩm này được bào chế bằng cách:

xử lý vật liệu nền gel chứa 0,5% trọng lượng/thể tích đến 2,0% trọng lượng/thể tích polyme carboxy vinyl bằng cách thêm lực cắt bên ngoài để điều chỉnh (1) mức phân bố kích cỡ hạt của chế phẩm được xít, (2) mức đồng nhất của mật độ xít, và/hoặc (3) góc xít, như một tính năng xít, để tạo ra vật liệu nền gel dùng để xít, và sau đó

trộn đều vật liệu nền gel thu được với dung dịch gốc virus chứa virion cúm toàn phần đã bị bất hoạt trong thời gian ngắn mà không cần ứng suất.

[6] Chế phẩm vaccin cúm dùng theo đường xịt vào niêm mạc mũi theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5] được điều chế với vật liệu nền gel để sử dụng theo đường xịt chứa polyme carboxy vinyl mà được xử lý bằng cách bổ sung lực cắt bên ngoài để bổ sung tính năng xịt mà để điều chỉnh (1) về mức phân bố kích cỡ hạt của chế phẩm được xịt, cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 30µm đến 80µm, và mức phân bố hạt có kích cỡ nằm trong khoảng từ 10µm đến 100µm là bằng hoặc lớn hơn 80%, (2) mật độ xịt là đồng đều để tạo ra dạng hình nón hoàn chỉnh đều, và (3) góc xịt được điều chỉnh nằm trong khoảng từ 30° đến 70°.

[7] Chế phẩm vaccin cúm dùng theo đường xịt vào niêm mạc mũi theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5] được điều chế với vật liệu nền gel để sử dụng theo đường xịt chứa polyme carboxy vinyl mà được xử lý bằng cách bổ sung lực cắt bên ngoài để bổ sung tính năng xịt để điều chỉnh (1) về mức phân bố kích cỡ hạt của chế phẩm được xịt, cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 40µm đến 70µm, và mức phân bố hạt có kích cỡ nằm trong khoảng từ 10µm đến 100µm là bằng hoặc lớn hơn 90%, (2) mật độ xịt là đồng đều để tạo ra dạng hình nón hoàn chỉnh đều, và (3) góc xịt được điều chỉnh nằm trong khoảng từ 40° đến 60°.

[8] Chế phẩm vaccin cúm dùng theo đường xịt vào niêm mạc mũi theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7] chứa vật liệu nền gel để sử dụng theo đường xịt chứa polyme carboxy vinyl mà được xử lý bằng cách bổ sung lực cắt bên ngoài để điều chỉnh (1) mức phân bố kích cỡ hạt của chế phẩm được xịt, (2) mức đồng nhất của mật độ xịt, và (3) góc xịt, để cho phép thiết bị xịt được mà không cần chức năng bơm để thực hiện việc xịt.

[9] Phương pháp phòng ngừa bệnh cúm bao gồm bước cho đối tượng sử dụng chế phẩm vaccin cúm dùng theo đường xịt vào niêm mạc mũi theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] bằng cách sử dụng thiết bị mà có thể xịt chế phẩm nhót từ lỗ mũi đến niêm mạc trong mũi.

[10] Sử dụng chế phẩm vaccin cúm dùng theo đường xịt vào niêm mạc mũi theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] để phòng ngừa bệnh cúm.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế có khả năng tạo ra chế phẩm vaccin cúm dùng theo đường xịt vào niêm mạc mũi chứa virion cúm toàn phần đã bị bất hoạt làm thành phần hoạt tính, nhưng không chứa tá dược, chế phẩm này gây ra đáp ứng miễn dịch cao bất chấp mức kháng nguyên thấp, và các tác dụng phụ thấp bởi vì chế phẩm này không chứa tá dược. Chế phẩm vaccin cúm được mong muốn được sử dụng một cách thích hợp đối với dịch cúm.

Chế phẩm vaccin cúm dùng theo đường xịt vào niêm mạc mũi theo sáng chế có thể được lan rộng, bám dính và duy trì trong thời gian dài trong niêm mạc mũi bởi vì chế phẩm này chứa vật liệu nền gel dùng để xịt vào niêm mạc mũi chứa polyme carboxy vinyl mà được xử lý bằng cách bổ sung lực cắt bên ngoài để bổ sung tính năng xịt, như vậy, chế phẩm vaccin cúm theo sáng chế có thể gây ra đáp ứng miễn dịch cao bất chấp mức kháng nguyên thấp.

Theo quy trình bào chế chế phẩm vaccin cúm dùng theo đường xịt vào niêm mạc mũi theo sáng chế, chế phẩm vaccin cúm dùng theo đường xịt vào niêm mạc mũi có thể được tạo ra, chế phẩm này duy trì được tính kháng nguyên của virion toàn phần bị bất hoạt bởi vì virion được xử lý trong thời gian ngắn mà không cần ứng suất, và gây ra đáp ứng miễn dịch cao và các tác dụng phụ thấp.

Mặc dù sáng chế không bao gồm tá dược làm tác nhân có tiềm năng miễn dịch, sáng chế có thể tạo ra mức cảm ứng miễn dịch có tiềm năng tương đương hoặc cao hơn đối với niêm mạc hô hấp trên và toàn bộ cơ thể, so với chế phẩm chứa vaccin virut cúm và tá dược.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm vaccin cúm dùng theo đường xịt vào niêm mạc mũi chứa vật liệu nền gel dùng để xịt vào niêm mạc mũi chứa polyme carboxy vinyl mà được xử lý bằng cách bổ sung lực cắt bên ngoài để bổ sung tính năng xịt, và virion cúm toàn phần đã bị bất hoạt, chế phẩm này khác biệt ở

chỗ không chứa tá dược.

"Vật liệu nền gel chứa polyme carboxy vinyl mà được xử lý bằng cách bổ sung lực cắt bên ngoài để bổ sung tính năng xịt" được sử dụng ở đây có nghĩa, ví dụ, "vật liệu nền gel chứa tác nhân bám dính vào da/niêm mạc" được bộc lộ trong WO 2007/123193, đây là vật liệu nền chứa polyme carboxy vinyl và tùy ý chứa gôm gelatin, có độ nhớt được điều chỉnh bằng cách bổ sung lực cắt bên ngoài. Vật liệu nền khác biệt ở chỗ độ nhớt của nó có thể được điều chỉnh đến các độ nhớt khác nhau bằng cách bổ sung lực cắt bên ngoài, và góc phân phối xịt từ vật chứa để xịt và mật độ xịt có thể được điều chỉnh để đáp ứng mục đích này. Để tiêm chủng cho người dân ở các nước đang phát triển và ở những vùng dịch, vật chứa để xịt kiểu không có không khí giảm áp suất trên được bộc lộ trong WO 2007/123193 và WO 2007/123207 làm vật chứa để xịt nhiều liều có thể được sử dụng cho mục đích nêu trên bởi vì vật chứa để xịt có thể được thiết lập để được xịt ở góc bất kỳ hoặc khoảng góc bất kỳ và có thể được sử dụng đến mức không còn phần dư lại trong vật chứa. Khi vật liệu nền gel để sử dụng theo đường xịt trong sáng chế được sử dụng, khả năng lan rộng và khả năng bám dính của virion cúm toàn phần đã bị bất hoạt ở niêm mạc mũi có thể được gia tăng nhiều theo khoảng thời gian dài, nhờ đó tính sinh miễn dịch của vacxin có thể được gia tăng.

Polyme carboxy vinyl là vật liệu thuộc vật liệu nền dùng để xịt vào niêm mạc mũi theo sáng chế là polyme ưa nước được điều chế bằng cách polyme hóa axit acrylic làm thành phần chính, polyme này có thể sử dụng mà không có bất kỳ sự giới hạn về các chất phụ gia được lý mà thường được sử dụng để điều chế tác nhân tạo gel có nước.

Hàm lượng của vật liệu nền gel chứa polyme carboxy vinyl mà được xử lý bằng cách bổ sung lực cắt bên ngoài để bổ sung tính năng xịt nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,0% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,3 đến 0,7% trọng lượng/thể tích là hàm lượng của polyme carboxy vinyl.

Vacxin theo sáng chế khác biệt ở chỗ chứa virion cúm toàn phần đã bị bất hoạt làm kháng nguyên. Virion cúm toàn phần đã bị bất hoạt được sử dụng ở

đây có nghĩa là virion mà được tạo ra bằng cách nuôi cấy virus cúm để tạo huyền phù virus của nó và tinh lọc huyền phù virus đồng thời duy trì hình thái virus của nó. Như vậy, vaccine cúm theo sáng chế có nghĩa là vaccine trừ vaccine tách (kể cả subvirion (vaccine dưới hạt)) và vaccine có cấu trúc siêu phân tử (bao gồm HA hoặc NA đã tinh chế), và còn được gọi là vaccine virus toàn phần.

Tốt hơn là, virion cúm toàn phần đã bị bất hoạt nêu trên là virion mà được tinh lọc từ huyền phù virus không có mặt các chất hoạt động bề mặt và etc. Dung dịch gốc virus được sử dụng ở đây có nghĩa là dung dịch virus chứa virion cúm toàn phần đã bị bất hoạt, dung dịch này được tinh lọc hoặc được cô để được trộn với vật liệu nền gel dùng để xịt vào niêm mạc mũi. Về vaccine theo sáng chế, nồng độ của virion cúm toàn phần đã bị bất hoạt tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 500 μ g HA/mL (tính theo đương lượng HA), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 đến 250 μ g HA/mL (tính theo đương lượng HA) cho mỗi loại của chủng virus vaccine. Nồng độ nêu trên có thể được xác định bằng cách đo nồng độ protein HA.

Virus cúm được sử dụng ở đây bao gồm tất cả các loại virus cúm hiện đã biết và tất cả các kiểu phụ của nó, cũng như tất cả các kiểu và tất cả các kiểu phụ của virus cúm được tách hoặc được nhận biết trong tương lai. Ngoài ra, xét trên quan điểm cần phòng ngừa hữu hiệu bệnh lây nhiễm mà chưa trở thành dịch bệnh đối với con người cho đến nay, nhưng có thể trở thành dịch bệnh đối với con người trong tương lai, sự kết hợp của kiểu phụ virus cúm A được chọn từ nhóm bao gồm các kiểu phụ H1 - H16 trừ kiểu phụ H1 và H3 (tức là, H2, và H4 - H16) và kiểu phụ virus cúm A được chọn từ nhóm bao gồm các kiểu phụ N1 - N9 là được ưu tiên. Các kiểu phụ này cũng được coi là virus cúm kiểu mới. Về các kiểu phụ nêu trên, sự kết hợp của kiểu phụ được chọn từ nhóm bao gồm các kiểu phụ H5, H7, và H9 và kiểu phụ được chọn từ nhóm bao gồm các kiểu phụ N1 - N9 là được ưu tiên hơn. Virus cúm có thể thu được từ một kiểu của chủng, hai hoặc nhiều kiểu của các chủng thuộc cùng một kiểu phụ, hoặc hai hoặc nhiều kiểu của chủng thuộc các kiểu phụ khác nhau.

Virus cúm được sử dụng ở đây bao gồm chủng được phân tách từ các

động vật hoặc người bị lây nhiễm, và virus tái tổ hợp được tạo thành theo phương thức di truyền ở các tế bào được nuôi cấy. Về phương pháp nuôi cấy virus cúm, virus có thể được nhân giống trong khoang túi niệu của trứng gà và được nuôi cấy, hoặc có thể được cho lây nhiễm trong các tế bào nuôi và được nuôi cấy.

Tá được là thuật ngữ chung của các chất có hoạt tính điều biến đáp ứng miễn dịch như tăng cường và ức chế, và được sử dụng làm tác nhân có tiềm năng miễn dịch được bổ sung vào vacxin để tăng cường tính sinh miễn dịch của kháng nguyên. Cho đến nay, rất nhiều tá được đã được nghiên cứu. Sử dụng tá được là nhằm tăng cường hiệu lực miễn dịch của vacxin, nhưng có nhược điểm là có các tác dụng phụ như gây viêm. Một số tá được có thể được chọn làm tá được thử nghiệm để được sử dụng trong vacxin dùng theo đường mũi, nhưng chưa có bất kỳ vacxin được phê chuẩn để sử dụng theo đường mũi chứa tá được bởi vì chưa có tá được có độ an toàn cao.

Các tác giả sáng chế đã nhận thấy rằng có thể điều chế vacxin có hiệu lực cao và các tác dụng phụ thấp bất chấp việc không có tá được và mức kháng nguyên thấp hơn khi vật liệu nền gel dùng để xịt vào niêm mạc mũi có tính năng xịt hữu ích nêu trên như đặc tính bám dính cao đối với niêm mạc mũi được sử dụng với vacxin virus toàn phần nêu trên. Ngoài ra, các tác giả sáng chế cũng phát hiện ra việc sử dụng thiết bị mà có thể xịt vật liệu nền gel có độ nhớt cao, chế phẩm vacxin cúm dùng theo đường xịt vào niêm mạc mũi trong đó cỡ hạt trung bình của chế phẩm được xịt nằm trong khoảng thích hợp từ 30 μ m đến 80 μ m (tốt hơn là nằm trong khoảng từ 40 μ m đến 70 μ m), mức phân bố hạt có kích cỡ từ 10 μ m đến 100 μ m là bằng hoặc lớn hơn 80% (tốt hơn là, bằng hoặc lớn hơn 90%), góc xịt từ thiết bị được đặt nằm trong khoảng từ 30° đến 70° (tốt hơn là, nằm trong khoảng từ 40° đến 60°) sao cho chế phẩm này có thể được sử dụng ở vị trí mong muốn trong khoang mũi, và mật độ xịt là đồng đều để tạo ra dạng hình nón hoàn chỉnh đều, có thể được xịt vào niêm mạc mũi. Hơn nữa, các tác giả sáng chế cũng phát hiện ra quy trình sản xuất chế phẩm nêu trên và phương pháp phòng ngừa bệnh cúm bằng cách sử dụng chế phẩm này. Dựa vào các phát hiện mới này, sáng chế đã được hoàn thành.

Vaccin theo sáng chế có thể chứa (các) chất mang được dụng bổ sung ngoài virion cúm toàn phần đã bị bất hoạt và vật liệu nền gel dùng để xịt vào niêm mạc mũi. Chất mang được sử dụng ở đây có thể là chất mang mà thường được sử dụng trong quá trình bào chế vaccin hoặc chế phẩm sử dụng trong khoang mũi, mà bao gồm, ví dụ, nước muối, nước muối đậm, dextroza, nước, glycerin, dung dịch đậm chứa nước đẳng trương, và hỗn hợp của chúng. Vaccin theo sáng chế có thể tùy ý chứa chất bảo quản (ví dụ, thimerosal), tác nhân đẳng trương, tác nhân điều chỉnh độ pH, chất hoạt động bề mặt, và tác nhân gây bất hoạt (ví dụ, formalin).

Vaccin theo sáng chế được sử dụng theo đường xịt vào trong khoang mũi.

Vaccin theo sáng chế có thể phòng ngừa bệnh cúm hoặc làm giảm triệu chứng của nó.

Để sử dụng vaccin, vật chứa để xịt nhiều liều hoặc thiết bị xịt vào cả hai lỗ mũi ngoài mà không có chức năng bơm, nói chung, thiết bị xịt dùng một lần xịt vào cả hai lỗ mũi ngoài mà không có chức năng bơm có thể được sử dụng.

Liều dùng vaccin nên được quyết định theo độ tuổi, giới tính và thể trọng của bệnh nhân hoặc các yếu tố khác, và trong thực tế vaccin có thể được sử dụng một hoặc nhiều lần ở lượng nằm trong khoảng từ 1 μ g HA đến 150 μ g HA, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 μ g HA đến 50 μ g HA làm kháng nguyên cho một kiểu của chủng virus vaccin. Tốt hơn là, vaccin được sử dụng nhiều lần. Trong trường hợp này, khoảng thời gian sử dụng tốt hơn là từ 1 đến 4 tuần.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế được giải thích dựa vào các ví dụ, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Theo các phương pháp được thể hiện dưới đây, vật liệu nền gel và ba loại dung dịch gốc virus được bào chế, và vật liệu nền gel và từng dung dịch gốc virus được trộn như được thể hiện dưới đây để bào chế chế phẩm vaccin cúm làm ví dụ.

Điều chế vật liệu nền gel

Ví dụ về vật liệu nền gel (1)

Các thành phần	Lượng	Quy trình điều chế
Polyme carboxy vinyl	11,0mg	Mỗi thành phần thể hiện ở cột bên trái được trộn theo tỷ lệ tương ứng với từng trọng lượng được thể hiện, và được khuấy để trở nên đồng nhất. Sau đó, hỗn hợp được tác dụng lực cắt bên ngoài bằng cách quay tốc độ cao bằng thiết bị tạo nhũ kiểu xoay tròn tốc độ cao kiểu tạo ra dòng áp lực không liên tục. Vật liệu nền thu được có độ nhớt được điều chỉnh bằng lực cắt bên ngoài được gia nhiệt ở 90°C trong 20 phút để tạo ra vật liệu nền gel để sử dụng theo đường xít.
L-arginin	24,0mg	
Glyxerin cô đặc	20,0mg	
Nước tinh khiết	lượng vừa đủ	
Tổng	1,0mL	Vẽ bên ngoài: vật liệu nền gel không màu và trong, hầu như không mùi. Độ pH: 7,15 Độ nhớt: 4000mPa·s

Điều chế dung dịch gốc virus chứa virion cúm toàn phần đã bị bất hoạt

Ví dụ về dung dịch gốc virus (1)

Các thành phần	Lượng	Quy trình điều chế
Kháng nguyên toàn phần bị bất hoạt của virus cúm A/Victoria/210/2009 (H3N2)	180µg HA	Chủng để bào chế vacxin được nhân giống trong khoang túi niêu của trứng đã có phôi và được nuôi cấy, và sau đó huyền phù virus được thu gom. Để lọc huyền phù virus, huyền phù này được ly tâm hoặc lọc, và được siêu lọc để được cô. Sau đó, để tinh lọc virus, phần lọc được siêu li tâm bằng cách, ví dụ, li tâm gradien tỷ trọng sucroza để tạo ra dung dịch virus được tinh lọc. Dung dịch virus được tinh lọc này được làm bất hoạt bằng formalin để thu dung dịch virus đã bất hoạt được tinh lọc. Và sau đó, dung dịch này được siêu lọc để thu dung dịch gốc virus.
Natri hydro phosphat hydrat	3,53mg	
Natri dihydro phosphat	0,54mg	
Natri clorua	8,50mg	
Nước tinh khiết	Tổng 1,0mL	

Ví dụ về dung dịch gốc virus (2)

Các thành phần	Lượng	Quy trình điều chế
Kháng nguyên toàn phần đã bất hoạt của virus cúm A/Indonesia/5/05 (H5N1)	180µg HA	Chủng để bào chế vaccine được nhân giống trong khoang túi niệu của trứng đã có phôi và được nuôi cấy, và sau đó huyền phù virus được thu gom. Để lọc huyền phù virus, huyền phù này được ly tâm hoặc lọc, và siêu lọc để được cô. Sau đó, để tinh lọc virus, phần lọc được siêu li tâm bằng cách, ví dụ, li tâm gradien tỷ trọng sucroza để tạo ra dung dịch virus được tinh lọc. Dung dịch virus được tinh lọc được làm bất hoạt bằng formalin để thu dung dịch virus đã bất hoạt được tinh lọc. Và sau đó, dung dịch được siêu lọc để thu dung dịch gốc virus.
Natri hydro phosphat hydrat	3,53mg	
Natri dihydro phosphat	0,54mg	
Natri clorua	8,50mg	
Nước tinh khiết	Tổng 1,0mL	

Ví dụ về dung dịch gốc virus (3)

Các thành phần	Lượng	Quy trình điều chế
Kháng nguyên toàn phần đã bất hoạt của virus cúm A/California/7/2009 (H1N1)pdm09	60µg HA	Chủng để bào chế vaccine được nhân giống trong khoang túi niệu của trứng đã có phôi và được nuôi cấy, và sau đó huyền phù virus được thu gom. Để lọc huyền phù virus, huyền phù này được ly tâm hoặc lọc, và siêu lọc để được cô. Sau đó, để tinh lọc virus, phần lọc được siêu li tâm bằng cách, ví dụ, li tâm gradien tỷ trọng sucroza để tạo ra dung dịch virus được tinh lọc. Dung dịch virus được tinh lọc này được làm bất hoạt bằng β-propiolacton và formalin để tạo ra dung dịch virus đã bất hoạt được tinh lọc. Sau đó, dung dịch được siêu lọc để thu dung dịch gốc virus.
Kháng nguyên toàn phần đã bất hoạt của virus cúm A/Victoria/365/2011 (H3N2)	60µg HA	
Kháng nguyên toàn phần đã bất hoạt của virus cúm B/Wisconsin/01/2010	60µg HA	
Natri hydro phosphat hydrat	3,53mg	
Natri dihydro phosphat	0,54mg	
Natri clorua	8,50mg	
Nước tinh khiết	Tổng 1,0mL	

Hỗn hợp của vật liệu nền gel và dung dịch gốc virus

Ví dụ về vật liệu nền gel (1) và từng ví dụ về dung dịch gốc virus (1) - (3) nêu trên được trộn theo tỷ lệ 1:1 có khuấy để tạo ra chế phẩm vaccine cúm đồng nhất, các ví dụ 1, 2, và 3. Các chế phẩm của từng ví dụ và các đặc tính lý học/tính năng xịt của chúng được thể hiện dưới đây. Quá trình trộn có khuấy có thể được hoàn thành một cách nhẹ nhàng và trong thời gian ngắn mà không ảnh hưởng đến kháng nguyên toàn phần bị bất hoạt của virus. Lượng của từng thành phần trong các chế phẩm vaccine cúm thu được, các đặc tính vật lý của nó, và các tính năng xịt của nó đạt được bằng đường xịt chế phẩm bằng thiết bị thích hợp cũng được thể hiện dưới đây.

Ví dụ 1

Các thành phần	Lượng	Đặc tính vật lý/tính năng xịt
Kháng nguyên toàn phần đã bất hoạt của virus cúm A/Victoria/210/2009(H3N2)	90µg HA	Độ pH: 7,25 Độ nhớt: 500mPa.s Tính năng xịt khi xịt 250µL
Polyme carboxy vinyl	5,50mg	dung dịch bằng thiết bị không có chức năng bơm: · Kích cỡ hạt trung bình của chế phẩm được xịt: 52,7µm · Tỷ lệ của kích cỡ hạt nằm trong khoảng từ 10µm đến 100µm: 91,5% · Góc xịt từ thiết bị: 53° · Mật độ xịt: hình tròn đều hình nón hoàn chỉnh
L-arginin	12,00mg	
Glyxerin cô đặc	10,00mg	
Natri hydro phosphat hydrat	1,765mg	
Natri dihydro phosphat	0,270mg	
Natri clorua	4,25mg	
Nước tinh khiết	lượng vừa đủ	
Tổng	1,0mL	

Ví dụ 2

Các thành phần	Lượng	Đặc tính vật lý/tính năng xịt
Kháng nguyên toàn phần đã bất hoạt của virus cúm A/Indonesia/5/05(H5N1)	90µg HA	Độ pH: 7,10 Độ nhớt: 430 mPa.s Áp suất thẩm thấu: 293 mOsm
Polyme carboxy vinyl	5,50mg	Tính năng xịt khi xịt 250µL dung dịch bằng thiết bị không có chức năng bơm: · Kích cỡ hạt trung bình của chế phẩm được xịt: 55,2µm · Tỷ lệ của kích cỡ hạt từ 10µm đến 100µm: 95,0% · Góc xịt từ thiết bị: 51° · Mật độ xịt: hình tròn đều hình nón hoàn chỉnh
L-arginin	12,00mg	
Glyxerin cô đặc	10,00mg	
Natri hydro phosphat hydrat	1,765mg	
Natri dihydro phosphat	0,270mg	
Natri clorua	4,25mg	
Nước tinh khiết	lượng vừa đủ	
Tổng	1,0mL	

Ví dụ 3

Các thành phần	Lượng	Đặc tính vật lý/tính năng xịt
Kháng nguyên toàn phần đã bất hoạt của virus cúm A/California/7/2009(H1N1)pdm09	30µg HA	Độ pH: 7,15 Độ nhớt: 520 mPa.s
Kháng nguyên toàn phần đã bất hoạt của virus cúm A/Victoria/365/2011 (H3N2)	30µg HA	Áp suất thẩm thấu: 295 mOsm
Kháng nguyên toàn phần đã bất hoạt của virus cúm B/Wisconsin/01/2010	30µg HA	Tính năng xịt khi xịt 250µL dung dịch bằng thiết bị không có chức năng bơm: · Kích cỡ hạt trung bình của chế phẩm được xịt: 57,4µm · Tỷ lệ của kích cỡ hạt từ 10µm đến 100µm: 95,0% · Góc xịt từ thiết bị: 52° · Mật độ xịt: hình tròn đều hình nón hoàn chỉnh
Polyme carboxy vinyl	5,50mg	

L-arginin	12,00mg	
Glyxerin cô đặc	10,00mg	
Natri hydro phosphat hydrat	1,765mg	
Natri dihydro phosphat	0,270mg	
Natri clorua	4,25mg	
Nước tinh khiết	lượng vừa đủ	
Tổng	1,0mL	

Để làm chế phẩm vaccin cúm mà không có vật liệu nền gel, các ví dụ so sánh 1 - 4 được điều chế theo các thành phần được thể hiện ở các bảng sau đây bằng cách sử dụng tùy ý kháng nguyên toàn phần bị bất hoạt được sử dụng trong các ví dụ trên.

Ví dụ so sánh 1

Các thành phần	Lượng
Kháng nguyên tách bị bất hoạt của virus cúm A/Uruguay/716/2007(H3N2)	90µg HA
Natri hydro phosphat hydrat	3,53mg
Natri dihydro phosphat	0,54mg
Natri clorua	8,50mg
Nước tinh khiết	lượng vừa đủ
Tổng	1,0mL

Ví dụ so sánh 2

Các thành phần	Lượng
Kháng nguyên toàn phần đã bất hoạt của virus cúm A/Indonesia/5/05(H5N1)	90µg HA
Natri hydro phosphat hydrat	3,53mg
Natri dihydro phosphat	0,54mg
Natri clorua	8,50mg
Nước tinh khiết	lượng vừa đủ
Tổng	1,0mL

Ví dụ so sánh 3

Các thành phần	Lượng
Kháng nguyên toàn phần đã bất hoạt của virus cúm A/California/7/2009(H1N1)pdm09	30µg HA
Kháng nguyên toàn phần đã bất hoạt của virus cúm A/Victoria/365/2011(H3N2)	30µg HA
Kháng nguyên toàn phần đã bất hoạt của virus cúm B/Wisconsin/01/2010	30µg HA
Natri hydro phosphat hydrat	3,53mg
Natri dihydro phosphat	0,54mg
Natri clorua	8,50mg
Nước tinh khiết	lượng vừa đủ
Tổng	1,0mL

Ví dụ so sánh 4

Các thành phần	Lượng
Kháng nguyên tách bị bất hoạt của virus cúm A/California/7/2009(H1N1)pdm09	30µg HA
Kháng nguyên tách bị bất hoạt của virus cúm A/Victoria/365/2011(H3N2)	30µg HA
Kháng nguyên tách bị bất hoạt của virus cúm B/Wisconsin/01/2010	30µg HA
Natri hydro phosphat hydrat	3,53mg
Natri dihydro phosphat	0,54mg
Natri clorua	8,50mg
Nước tinh khiết	lượng vừa đủ
Tổng	1,0mL

Thử nghiệm đánh giá đáp ứng miễn dịch (1)

Với từng chế phẩm vaccin cúm được bào chế trong ví dụ 1 và ví dụ so sánh 1, hai nhóm bao gồm 4 người tình nguyện trưởng thành ở từng nhóm được chủng vaccin bằng cách xịt vào mũi bằng thiết bị dùng một lần thích hợp, với lượng 0,25mL cho một lỗ mũi (tương đương 45 μ g HA cho cả hai lỗ mũi), dùng hai lần cách nhau 3 tuần.

Máu và nước rửa thải của khoang mũi được thu gom liên tục, và độ chuẩn kháng thể trung tính của nó đối với chủng vaccin được đo và phân tích. Các kết quả được thể hiện ở bảng 1 cho ví dụ 1, và bảng 2 cho ví dụ so sánh 1.

Bảng 1

Số	Giới tính	Độ chuẩn kháng thể trung tính trong huyết thanh			Độ chuẩn kháng thể trung tính trong nước rửa thải của khoang mũi		
		Ban đầu (trước đó)	3 tuần sau	6 tuần sau	Ban đầu (trước đó)	3 tuần sau	6 tuần sau
01	M	80	≥ 1280	≥ 1280	40	640	640
02	M	5	5	40	<20	<20	40
03	F	20	160	320	<20	40	40
04	F	640	≥ 1280	≥ 1280	40	40	160

Bảng 2

Số	Giới tính	Độ chuẩn kháng thể trung tính trong huyết thanh			Độ chuẩn kháng thể trung tính trong nước rửa thải của khoang mũi		
		Ban đầu (trước đó)	3 tuần sau	6 tuần sau	Ban đầu (trước đó)	3 tuần sau	6 tuần sau
01	M	40	160	160	20	80	160
02	M	<10	<10	10	20	20	80
03	M	20	20	20	40	80	320
04	M	<10	<10	<10	20	20	80

So sánh các kết quả của vaccin của ví dụ 1 (dung dịch gốc virus + vật liệu

nền gel để sử dụng theo đường xịt) và vaccin của ví dụ so sánh 1 (chế phẩm chứa kháng nguyên tách bị bất hoạt của virus cúm mà không có vật liệu nền gel), độ chuẩn kháng thể trung tính trong huyết thanh của 3/4 đối tượng được chủng vaccin của ví dụ so sánh 1 không gia tăng, trong khi độ chuẩn kháng thể trung tính trong huyết thanh của 4/4 đối tượng được chủng vaccin của ví dụ 1 có sự gia tăng, và mức độ gia tăng khá lớn. Độ chuẩn kháng thể trung tính trong nước rửa thải của khoang mũi gia tăng trong tất cả các trường hợp về cả vaccin của ví dụ 1 lẫn ví dụ so sánh 1, nhưng vaccin của ví dụ 1 thể hiện mức gia tăng lớn hơn. Thử nghiệm đánh giá đáp ứng miễn dịch (2)

Với mỗi chế phẩm vaccin cúm được bào chế trong ví dụ 2 và ví dụ so sánh 2, hai nhóm bao gồm 25 người tình nguyện trưởng thành cho ví dụ 2 và 24 người tình nguyện trưởng thành cho ví dụ so sánh 2 được chủng vaccin bằng cách sử dụng theo đường xịt vào mũi bằng thiết bị dùng một lần thích hợp, ở lượng 0,25mL cho một lỗ mũi (tương đương 45µg HA cho cả hai lỗ mũi), dùng hai lần cách nhau 3 tuần, và mỗi lần chủng thêm là vào khoảng nửa năm sau, tổng cộng ba lần.

Máu và nước rửa thải của khoang mũi được thu gom 3 tuần sau khi chủng vaccin lần thứ ba, và độ chuẩn kháng thể trung tính của nó đối với chủng vaccin được đo và phân tích. Các kết quả được thể hiện ở bảng 3.

Bảng 3

	Sự biến đổi độ chuẩn kháng thể trung tính đối với A/Indonesia/5/05(H5N1)							
	Huyết thanh				Nước rửa thải của khoang mũi			
	Ví dụ 2		Ví dụ so sánh 2		Ví dụ 2		Ví dụ so sánh 2	
	Trước	Sau	Trước	Sau	Trước	Sau	Trước	Sau
Độ chuẩn trung bình nhân* (Geometric mean titer -GMT)	5,0 (<10)	164,5	5,0 (<10)	84,8	10,0 (<20)	105,6	10,0 (<20)	46,2
Tỷ lệ phần trăm gia tăng GMT		32,9		17,0		10,5		4,6

So sánh các kết quả của vaccin của ví dụ 2 (dung dịch gốc virus + vật liệu nền gel để sử dụng theo đường xịt) và vaccin của ví dụ so sánh 2 (chỉ có dung dịch gốc virus) thấy rằng vaccin của ví dụ 2 chứa vật liệu nền gel sử dụng theo đường xịt có mức gia tăng đáp ứng miễn dịch cao hơn so với mức gia tăng đáp ứng miễn dịch của vaccin của ví dụ so sánh 2.

Đã biết rằng con người ở trạng thái chưa quen thí nghiệm chưa từng tiếp xúc với kháng nguyên virus cúm (như trẻ sơ sinh và trẻ em) ít gây ra đáp ứng miễn dịch. Mặc dù rằng đáp ứng miễn dịch ở các cá thể nhạy cảm này đối với vaccin cúm có thể được ước tính bằng cách đánh giá đáp ứng miễn dịch ở người trưởng thành khỏe mạnh với vaccin của virus cúm chim gây bệnh mức cao (chủng H5N1) bởi vì hầu như tất cả những người trưởng thành khỏe mạnh chưa từng tiếp xúc với virus cúm chim (tức là, ở trạng thái chưa quen thí nghiệm).

Như được thể hiện ở các kết quả trên, đã nhận thấy rằng thậm chí đối với các cá thể nhạy cảm, độ chuẩn kháng thể trung tính trong huyết thanh và nước rửa thải của khoang mũi có thể được cảm ứng ở mức cao bằng cách chủng vaccin của ví dụ 2 (dung dịch gốc virus + vật liệu nền gel để sử dụng theo đường xịt) theo đường mũi ba lần.

Thử nghiệm phân tích đáp ứng miễn dịch (3)

Với từng chế phẩm vaccin cúm được bào chế ở ví dụ 3 và ví dụ so sánh 3, hai nhóm bao gồm 26 người tình nguyện trưởng thành cho ví dụ 3 và 25 người tình nguyện trưởng thành cho ví dụ so sánh 3 được chủng vaccin bằng cách sử dụng theo đường xịt vào mũi bằng thiết bị dùng một lần thích hợp, ở lượng 0,25mL cho một lỗ mũi (tính tổng là 15 μ g HA cho cả hai lỗ mũi), dùng hai lần cách nhau 3 tuần. Với chế phẩm vaccin cúm được bào chế trong ví dụ so sánh 4 (vaccin được sử dụng hiện nay), nhóm gồm 38 người tình nguyện trưởng thành được chủng vaccin theo cách tiêm dưới da một lần với lượng 0,5mL (15 μ g HA/chủng/0,5mL).

Máu và nước rửa thải của khoang mũi được thu gom 3 tuần sau khi chủng vaccin lần cuối (lần thứ nhất hoặc lần thứ hai), và độ chuẩn kháng thể trung tính đối với chủng vaccin được đo và phân tích. Các kết quả được thể hiện ở bảng 4.

Bảng 4

	Sự thay đổi độ chuẩn kháng thể trung tính đối với A/Victoria/365/2011(H3N2)					
	Độ chuẩn kháng thể trung tính trong huyết thanh					
	Ví dụ 3		Ví dụ so sánh 3		Ví dụ so sánh 4	
	mũi		mũi		dưới da	
	trước	sau	trước	sau	trước	sau
Độ chuẩn trung bình nhân* (GMT)	55,1	182,8	62,3	146,0	121,7	297,5
Tỷ lệ phần trăm gia tăng GMT		3,32		2,34		2,44

So sánh các kết quả vaccin được dùng qua đường mũi của ví dụ 3 (dung dịch gốc virus + vật liệu nền gel để sử dụng theo đường xịt), vaccin được dùng qua đường mũi của ví dụ so sánh 3 (chỉ dung dịch gốc virus), và vaccin được dùng theo đường tiêm dưới da của ví dụ so sánh 4 (vaccin được sử dụng hiện nay sử dụng theo cách tiêm dưới da), cho thấy rằng vaccin được dùng qua đường mũi của ví dụ 3 chứa vật liệu nền gel sử dụng theo đường xịt gia tăng đáp ứng miễn dịch lớn hơn nhiều so với mức gia tăng của vaccin được dùng qua đường mũi của ví dụ so sánh 3 hoặc của vaccin được dùng theo đường tiêm dưới da của ví dụ so sánh 4.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm vacxin cúm dùng theo đường xịt vào niêm mạc mũi chứa:

(i) virion cúm toàn phần đã bị bất hoạt, và (ii) vật liệu nền gel chứa polyme carboxy vinyl mà được xử lý bằng cách bổ sung lực cắt bên ngoài để bổ sung tính năng xịt,

chế phẩm này không chứa tá dược.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó lượng (i) virion cúm toàn phần đã bị bất hoạt nằm trong khoảng từ 1 đến 500 μ g HA/mL cho một kiểu của chủng virut vacxin.

3. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc 2 chứa polyme carboxy vinyl với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% trọng lượng/thể tích đến 1,0% trọng lượng/thể tích.

4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 trong đó tính năng xịt là để điều chỉnh (1) mức phân bố kích cỡ hạt của chế phẩm được xịt, (2) mức đồng nhất của mật độ xịt, và/hoặc (3) góc xịt.

5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 được bào chế bằng cách:

xử lý vật liệu nền gel chứa polyme carboxy vinyl với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% trọng lượng/thể tích đến 2,0% trọng lượng/thể tích bằng cách bổ sung lực cắt bên ngoài để điều chỉnh (1) mức phân bố kích cỡ hạt của chế phẩm được xịt, (2) mức đồng nhất của mật độ xịt, và/hoặc (3) góc xịt, làm tính năng xịt, để tạo ra vật liệu nền gel sử dụng theo đường xịt, và sau đó

trộn đều vật liệu nền gel thu được với dung dịch gốc virut chứa virion cúm toàn phần đã bị bất hoạt trong thời gian ngắn mà không có ứng suất.

6. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 được bào chế với vật liệu nền gel để sử dụng theo đường xịt chứa polyme carboxy vinyl được xử lý bằng cách bổ sung lực cắt bên ngoài để bổ sung tính năng xịt để điều chỉnh (1) mức phân bố kích cỡ hạt của chế phẩm được xịt, cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 30 μ m đến 80 μ m, và mức phân bố hạt có kích cỡ nằm trong khoảng từ

10 μ m đến 100 μ m là bằng hoặc lớn hơn 80%, (2) mật độ xịt là đồng đều để tạo ra dạng hình nón hoàn chỉnh đều, và (3) góc xịt được điều chỉnh nằm trong khoảng từ 30° đến 70°.

7. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 được bào chế với vật liệu nền gel để sử dụng theo đường xịt chứa polyme carboxy vinyl được xử lý bằng cách bổ sung lực cắt bên ngoài để bổ sung tính năng xịt để điều chỉnh (1) mức phân bố kích cỡ hạt của chế phẩm được xịt, cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 40 μ m đến 70 μ m, và mức phân bố hạt có kích cỡ nằm trong khoảng từ 10 μ m đến 100 μ m là bằng hoặc lớn hơn 90%, (2) mật độ xịt là đồng đều để tạo ra dạng hình nón hoàn chỉnh đều, và (3) góc xịt được điều chỉnh nằm trong khoảng từ 40° đến 60°.

8. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 chứa vật liệu nền gel để sử dụng theo đường xịt chứa polyme carboxy vinyl được xử lý bằng cách bổ sung lực cắt bên ngoài để điều chỉnh (1) mức phân bố kích cỡ hạt của chế phẩm được xịt, (2) mức đồng nhất của mật độ xịt, và (3) góc xịt, để cho phép thiết bị xịt mà không có chức năng bơm để thực hiện quá trình xịt.