



(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)



1-0031550

(51)⁷ A61K 39/145; A61P 31/16; A61M
11/00; A61K 47/32; A61K 9/12

(13) B

(21) 1-2017-00231

(22) 24/06/2015

(86) PCT/JP2015/068198 24/06/2015

(87) WO 2015/199129 A1 30/12/2015

(30) 2014-130365 25/06/2014 JP

(45) 25/04/2022 409

(43) 25/04/2017 349A

(73) TOKO YAKUHI KOGYO KABUSHIKI KAISHA (JP)

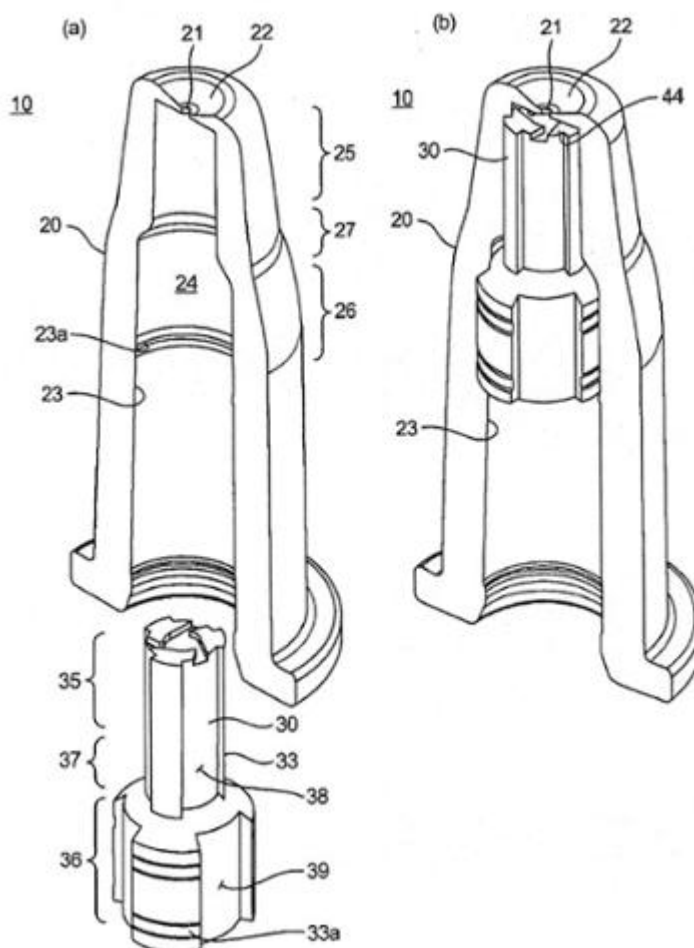
14-25, Naniwa-cho, Kita-ku, Osaka-shi, Osaka 530-0022 Japan

(72) KAMISHITA, Taizou (JP); MIYAZAKI, Takashi (JP).

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

(54) THIẾT BỊ ĐỀ CHỪNG VACXIN CÚM QUA ĐƯỜNG MŨI

(57) Sáng chế đề cập đến thiết bị đề chủng vacxin cúm qua đường mũi, bao gồm bơm tiêm y tế được nạp chế phẩm vacxin cúm chứa hạt virut cúm hoàn chỉnh đã được bất hoạt và chất nền gel chứa polyme carboxy vinyl để phân phối chế phẩm vacxin cúm đến niêm mạc mũi, khác biệt ở chỗ không chứa tá dược.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến thiết bị qua đường mũi để phân phối chế phẩm vaccin cúm đến niêm mạc mũi, mà được sử dụng kết hợp với bơm tiêm y tế.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh cúm là sự nhiễm khuẩn đường hô hấp cấp tính do virus cúm gây ra, cụ thể, bệnh cúm trở thành bệnh dịch cứ vào mùa đông từ năm này qua năm khác. Ngoài ra, bệnh cúm đôi khi gây ra đại dịch, và nhiều người mắc phải rơi vào tình trạng nghiêm trọng dẫn đến tử vong. Đối với bệnh cúm, đã biết rằng sự chủng vaccin cúm có thể mang lại hiệu quả phòng ngừa, như vậy trước mùa dịch bệnh, mọi người đều được chủng vaccin cúm.

Vaccin cúm được chấp thuận ở Nhật Bản chỉ là thành phần protein bất hoạt của kháng nguyên virus cúm được chủng dưới da, và hiện nay, vaccin mảnh virus của nó được sử dụng làm vaccin cúm theo mùa. Vaccin này được chủng dưới da rất hữu hiệu để phòng ngừa sự nhiễm bệnh cúm nguy hiểm như viêm phổi, nhưng vaccin này có hoạt tính tạo kháng thể thấp ở niêm mạc đường hô hấp trên là vùng nhiễm virus cúm, do đó vaccin này không có đủ hoạt tính bảo vệ để phòng ngừa sự lây nhiễm. Như vậy, việc sử dụng thuốc tiêm có các vấn đề, ví dụ, gây đau và các tác dụng phụ như viêm do sự chủng cục bộ gây ra.

Đối với các vấn đề của sự chủng vaccin cúm nêu trên, nhiều thử nghiệm đã được thực hiện cho đến nay, trong đó vaccin sử dụng qua đường mũi đang nhận được sự quan tâm như là một sự chủng vaccin mới. Tuy nhiên, đã có báo cáo rằng nó không gây ra đáp ứng miễn dịch cao đối với virus cúm mặc dù vaccin mảnh virus mà đã được sử dụng rộng rãi trong thực tế lâm sàng hiện nay được sử dụng qua đường mũi đối với động vật thí nghiệm hoặc trực tiếp lên con người.

Trong hoàn cảnh như vậy, vaccin cúm mảnh virus đầu tiên trên thế giới sử dụng đường mũi mà chứa độc tố dễ hủy bởi nhiệt của *Escherichia coli* làm tá dược được phê chuẩn ở Thụy Sĩ [Berna Biotech, Thụy Sĩ; tên thương mại: Nasalflu], và bắt đầu bán vào tháng 10 năm 2000, nhưng sự sử dụng lâm sàng vaccin này bị hủy bỏ vào tháng hai năm 2004 vì độc tính của tá dược. Và, tài liệu sáng chế 1 cũng bộc lộ vaccin cúm sử dụng cho mũi chứa tá dược, thể hiện rằng sự gây miễn dịch có thể được tăng cường bằng cách sử dụng tá dược. Tuy nhiên, độc tính của tá dược là vấn đề nghiêm trọng khi sử dụng trong thực tế.

Để sử dụng qua đường mũi, cũng cần xem xét đến cấu trúc phức tạp của khoang mũi, và mong muốn tạo ra vaccin cúm phân phối rộng, bám dính và được giữ lại trong khoang mũi trong thời gian dài. Ví dụ, (chất) nền được bộc lộ trong tài liệu sáng chế 2 có thể được sử dụng cho sự phân phối theo cách phun.

Thiết bị phun kiểu bơm như thiết bị phun kiểu không có không khí được sử dụng trong tài liệu sáng chế 2 có thể đạt được sự phun thích ứng tốt của chế phẩm (khả năng phân tán khi phun, tính đồng đều về cỡ hạt chế phẩm, v.v.), mà được mong chờ là đạt được hiệu lực thuốc như mong muốn, tuy nhiên, khó nạp đầy bình phun với chỉ một liều để tạo ra thiết bị phân phối một lần duy nhất, từ quan điểm về cấu trúc của bình phun. Như vậy, để sử dụng vaccin cúm qua đường mũi bằng thiết bị phun kiểu bơm này, chưa có cách nào để nạp đầy bình phun với lượng dư chế phẩm vaccin, đủ để sử dụng cho một người, và sau đó loại bỏ phần còn lại cùng với thiết bị phun hoặc chia sẻ phần còn lại cho các đối tượng khác xét trên quan điểm về giá thành. Tuy nhiên, việc sử dụng lại đầu vòi của thiết bị phun kiểu không có không khí trong khoang mũi của nhiều bệnh nhân hoặc các đối tượng có thể làm cho đa số mọi người cảm thấy không thoải mái, và việc sử dụng như vậy là không an toàn và có nguy cơ lây nhiễm cao (nhiễm trùng bệnh viện).

Như nêu trên, đã mong muốn phát triển vaccin cúm sử dụng qua đường

mũi như là thể hệ vacxin cúm kế tiếp và đưa vào sử dụng trong thực tế, thay thế cho vacxin cúm thông thường sử dụng theo đường tiêm dưới da hoặc trong cơ. Tuy nhiên, có thể nảy sinh các vấn đề khác khi sử dụng trong thực tế, ví dụ, làm thế nào để giảm độc tính của tá dược được sử dụng để tăng cường sự gây miễn dịch, hoặc thiết bị phân phối thuốc được thiết kế làm sao để gia tăng hiệu quả.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế 1: WO 2010/114169

Tài liệu sáng chế 2: WO 2007/123193

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Một mục đích của sáng chế là đề xuất thiết bị phân phối chế phẩm vacxin cúm để phun vào niêm mạc mũi mà được điều chế bằng cách sử dụng hạt virut cúm hoàn chỉnh đã được bất hoạt làm kháng nguyên mà đã được chấp nhận, nhưng không sử dụng tá dược, thể hiện hiệu lực cao và ít tác dụng phụ bất kể mức kháng nguyên thấp, được sử dụng kết hợp với thiết bị phân phối.

Ngoài ra, WO 2014/103488 là đơn liên quan đến đơn sáng chế này, mà đã được công bố. Tuy nhiên, ngày ưu tiên của đơn sáng chế là sớm hơn ngày công bố của tài liệu nêu trên, và như vậy tài liệu không được coi là giải pháp kỹ thuật trước của sáng chế.

Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu sâu rộng vấn đề nêu trên và đã phát hiện ra rằng hỗn hợp của (i) (chất) nền gel để phun vào niêm mạc mũi chứa polyme carboxy vinyl mà được xử lý bằng cách thêm lực cắt bên ngoài để gia tăng hiệu suất phun và (ii) hạt virut cúm hoàn chỉnh đã được bất hoạt, có thể tăng cường sự gây đột biến ở người mà không cần tá dược; và đã tạo ra thiết bị phân phối bằng cách đặt hỗn hợp vào trong ống tiêm trên cơ sở bơm tiêm định liều lượng có hình dạng/kết cấu của vòi phun được tối ưu hóa. 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] Thiết bị để chủng vacxin cúm qua đường mũi, bao gồm ống tiêm trên cơ sở bơm tiêm được nạp chế phẩm vacxin cúm mà chứa (i) hạt virus cúm hoàn chỉnh đã được bất hoạt, và (ii) chất nền gel chứa polyme carboxy vinyl mà được xử lý bằng cách thêm lực cắt bên ngoài để gia tăng hiệu suất phun, khác biệt ở chỗ không chứa tá dược.

[2] Thiết bị để chủng vacxin cúm qua đường mũi theo mục [1], trong đó ống tiêm trên cơ sở bơm tiêm là bơm tiêm y tế có miệng vòi nối thông chất lỏng với ống tiêm, mà được trang bị vòi phun vào mũi bao gồm

thân vòi rồng có phần đầu vòi xác định lỗ vòi phun trên đó,

thanh chèn chặt được bố trí trong thân vòi, và

khoang vòi phun được xác định giữa thanh chèn và thân vòi để cho phép nối thông chất lỏng giữa miệng vòi và lỗ vòi phun,

trong đó lỗ vòi phun có đường kính nằm trong khoảng từ 0,25mm đến 0,30mm.

[3] Thiết bị để chủng vacxin cúm qua đường mũi theo mục [1] hoặc [2], trong đó lượng của (i) hạt virus cúm hoàn chỉnh đã được bất hoạt nằm trong khoảng từ 1 đến 500µg HA/ml cho một loại của chủng virus vacxin.

[4] Thiết bị để chủng vacxin cúm qua đường mũi theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3], trong đó chế phẩm vacxin cúm chứa 0,1% trọng lượng/thể tích đến 1,0% trọng lượng/thể tích polyme carboxy vinyl.

[5] Thiết bị để chủng vacxin cúm qua đường mũi theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [4], trong đó hiệu suất phun là để điều chỉnh (1) sự phân bố cỡ hạt của chế phẩm được phun, (2) sự đồng đều về mật độ phun, và/hoặc (3) góc phun.

[6] Thiết bị để chủng vaccin cúm qua đường mũi theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3], trong đó chế phẩm vaccin cúm được bào chế bằng cách xử lý chất 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) sự phân bố cỡ hạt của chế phẩm được phun, (2) sự đồng đều về mật độ phun, và/hoặc (3) góc phun, như là hiệu suất phun, để tạo ra chất nền gel, và sau đó

trộn đều chất nền gel thu được với dung dịch chứa virus chứa hạt virus cúm hoàn chỉnh đã được bất hoạt trong thời gian ngắn mà không cần ứng suất.

[7] Thiết bị để chủng vaccin cúm qua đường mũi theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], trong đó chế phẩm vaccin cúm được bào chế với chất nền gel chứa polyme carboxy vinyl mà được xử lý bằng cách thêm lực cắt bên ngoài để gia tăng hiệu suất phun để điều chỉnh (1) sự phân bố cỡ hạt của chế phẩm được phun, 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 phun là đồng đều để tạo ra dạng hình nón chóp đồng nhất, và

(3) góc phun được điều chỉnh nằm trong khoảng từ 30° đến 70°.

[8] Thiết bị để chủng vaccin cúm qua đường mũi theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], trong đó chế phẩm vaccin cúm được bào chế với chất nền gel chứa polyme carboxy vinyl mà được xử lý bằng cách thêm lực cắt bên ngoài để gia tăng hiệu suất phun nhằm điều chỉnh (1) sự phân bố cỡ hạt của chế phẩm được phun, 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 phun là đồng đều để tạo ra dạng hình nón chóp đồng nhất, và

(3) góc phun được điều chỉnh nằm trong khoảng từ 40° đến 60°.

[9] Thiết bị để chủng vaccin cúm qua đường mũi theo mục bất kỳ trong số các mục từ [2] đến [8], trong đó lỗ vòi phun về cơ bản không có phần cong.

[10] Thiết bị để chủng vaccin cúm qua đường mũi theo mục bất kỳ trong số các mục từ [2] đến [9], trong đó phần đầu vòi xác định lỗ vòi phun có độ dày dọc theo chiều phun của chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,20mm và 0,30mm.

[11] Thiết bị để chủng vaccin cúm qua đường mũi theo mục bất kỳ trong số các mục từ [2] đến [10],

trong đó thân vòi bao gồm vách trong có ít nhất phần được tạo thành dạng hình trụ và thanh chèn bao gồm vách ngoài ít nhất phần được tạo thành dạng hình trụ có nhiều rãnh tròn đặt cách nhau,

trong đó khoang vòi phun được xác định nằm giữa ít nhất một phần của vách trong của thân vòi và ít nhất một phần của vách ngoài của thanh chèn, và

trong đó thanh chèn gồm chi tiết tạo dòng chảy xoáy đối diện với phần đầu vòi của thân vòi.

[12] Thiết bị để chủng vaccin cúm qua đường mũi theo mục [11], trong đó chi tiết tạo dòng chảy xoáy được tạo ra sao cho hướng dòng chảy của chế phẩm từ các rãnh của thanh chèn bị lệch với trục giữa, nhờ đó tạo ra dòng chảy xoáy của chế phẩm.

[13] Thiết bị để chủng vaccin cúm qua đường mũi theo [11] hoặc [12], trong đó ít nhất một phần của vách trong của thân vòi được tạo ra có mặt cắt ngang về cơ bản vuông góc với chiều phun mà được giảm liên tục hoặc gián đoạn về phía chiều phun.

Sáng chế đề xuất chế phẩm vaccin cúm chứa hạt virus cúm hoàn chỉnh đã được bất hoạt làm hoạt chất, nhưng không chứa tá dược, gây ra đáp ứng miễn dịch cao bất kể mức kháng nguyên nhỏ, và ít tác dụng phụ bởi vì chế phẩm không chứa tá dược. Bằng cách sử dụng thiết bị phân phối được trang bị ống

tiêm trên cơ sở bơm tiêm định liều lượng có vòi phun vào mũi được định dạng tối ưu, mong muốn chế phẩm vacxin cúm được ứng dụng một cách thích hợp để chống lại dịch cúm.

Chế phẩm vacxin cúm 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 chứa chất nền gel chứa polyme carboxy vinyl mà được xử lý bằng cách thêm lực cắt bên ngoài để gia tăng hiệu suất phun, như vậy, chế phẩm vacxin cúm theo sáng chế có thể gây ra sự đáp ứng miễn dịch cao bất kể mức kháng nguyên nhỏ.

Theo quy trình bảo chế chế phẩm vacxin cúm của sáng chế, chế phẩm vacxin cúm có thể được bào chế, mà giữ được tính kháng nguyên của hạt virus hoàn chỉnh được bất hoạt bởi vì hạt virus (virion) được xử lý trong thời gian ngắn mà không cần ứng suất, và gây ra sự đáp ứng miễn dịch cao và ít tác dụng phụ.

Mặc dù sáng chế không chứa tá dược làm tác nhân gây miễn dịch tiềm tàng, sáng chế có thể tạo ra mức gây miễn dịch cho niêm mạc đường hô hấp trên và toàn bộ cơ thể bằng hoặc lớn hơn so với chế phẩm chứa virus cúm vacxin và tá dược.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là hình chiếu cạnh riêng phần của cấu trúc tổng thể của bơm tiêm y tế bao gồm vòi phun vào mũi theo một phương án của sáng chế.

Các Fig.2(a) và 2(b) là các hình chiếu phối cảnh riêng phần của cấu trúc tổng thể của vòi phun vào mũi theo một phương án của sáng chế, thể hiện kết cấu trước và sau khi thanh chèn được xen vào trong thân vòi.

Fig.3(a) là hình chiếu mặt cắt ngang theo chiều dọc của vòi phun vào mũi trên Fig.2(b), và các Fig.3(b), 3(c) và 3(d) là các hình chiếu mặt cắt ngang theo chiều ngang của vòi phun vào mũi dọc theo đường B-B, đường C-C và đường D-D của Fig.3(a).

Các Fig.4(a) và 4(b) là các hình chiếu mặt cắt ngang được phóng đại của phần đầu vòi của thân vòi, trong đó phần đầu vòi được bố trí với phân cong trên Fig.4(a) chứ không phải trên Fig.4(b).

Fig.5 thể hiện kết quả là sự phân bố kích cỡ hạt của chế phẩm trong ví dụ 4 được đo bằng thiết bị phân tích cỡ hạt nhiễu xạ laze, mà được phun bằng ống tiêm trên cơ sở bơm tiêm theo sáng chế.

Fig.6 thể hiện kết quả là góc phun của chế phẩm trong ví dụ 4 được đo bằng kính hiển vi tốc độ cao, mà được phun từ đầu của vòi phun trong ống tiêm trên cơ sở bơm tiêm theo sáng chế. Góc phun của chế phẩm được phun là $52,27^\circ$.

Fig.7 thể hiện kết quả là trạng thái phun của chế phẩm trong ví dụ 4 được đo với tám thử nghiệm mẫu phun, mà được phun bằng ống tiêm trên cơ sở bơm tiêm theo sáng chế. Đây là kiểu phun có dạng hình tròn có chóp nón đều.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất thiết bị để chủng vacxin cúm qua đường mũi, bao gồm:

bơm tiêm y tế có miệng vòi nối thông chất lỏng với ống tiêm, mà được trang bị vòi phun vào mũi bao gồm thân vòi rỗng có phần đầu vòi xác định lỗ vòi phun trên đó, thanh chèn chặt được bố trí trong thân vòi, và khoang vòi phun được xác định giữa thanh chèn và thân vòi để cho phép nối thông chất lỏng giữa miệng vòi và lỗ vòi phun, trong đó lỗ vòi phun có đường kính nằm trong khoảng từ 0,25mm đến 0,30mm,

thiết bị này được nạp chế phẩm vacxin cúm mà chứa chất nền gel chứa polyme carboxy vinyl được xử lý bằng cách thêm lực cắt bên ngoài để gia tăng hiệu suất phun, và hạt virus cúm hoàn chỉnh đã được bất hoạt, khác biệt ở chỗ không chứa tá dược.

Cụ từ "chất nền gel chứa polyme carboxy vinyl mà được xử lý bằng cách thêm lực cắt bên ngoài để gia tăng hiệu suất phun" được sử dụng ở đây có nghĩa

là, ví dụ, "chất nền gel chứa tác nhân bám dính vào niêm mạc/da" được bộc lộ trong WO 2007/123193, là chất nền chứa polyme carboxy vinyl và tùy ý chứa gồm gelatin, độ nhớt của nó được điều chỉnh bằng cách thêm lực cắt bên ngoài. Chất nền này 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 phun từ bình phun và mật độ phun có thể được kiểm soát tùy theo mục đích. Ngoài ra, việc sử dụng thiết bị phân phối có ống tiêm trên cơ sở bơm tiêm định liều lượng có vòi phun vào mũi được tạo hình tối ưu có thể đạt được sự tiện dụng khi phun chế phẩm (khả năng phân tán khi phun, độ đồng đều về cỡ hạt chế phẩm, v.v.), như là trường hợp của thiết bị phun kiểu bơm như thiết bị phun kiểu không có không khí được bộc lộ trong WO 2007/123193, và nhờ đó việc sử dụng có thể tạo ra sự phân phối hạt virus cúm hoàn chỉnh đã được bất hoạt trong niêm mạc mũi ở phạm vi rộng và trong thời gian dài để tăng cường tính sinh miễn dịch của kháng nguyên.

Polyme carboxy vinyl mà là thành phần của chất nền gel trong sáng chế là polyme có thể hút nước được tạo ra bằng cách polyme hóa axit acrylic làm thành phần chính, mà có thể được chọn từ các chất phụ gia được dùng thường được sử dụng để điều chế tác nhân gel nước mà không có bất kỳ sự giới hạn nào.

Hàm lượng của chất nền gel chứa polyme carboxy vinyl mà được xử lý bằng cách bổ sung lực cắt bên ngoài để gia tăng hiệu suất phun 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 làm hàm lượng của polyme carboxy vinyl.

Vaccine theo sáng chế khác biệt ở chỗ chứa hạt virus cúm hoàn chỉnh đã được bất hoạt làm kháng nguyên. Hạt virus cúm hoàn chỉnh đã được bất hoạt được sử dụng ở đây có nghĩa là hạt virus cúm hoàn chỉnh (virion) được điều chế bằng cách nuôi cấy virus cúm để thu lấy huyền phù virus của nó và tinh chế huyền phù virus trong khi vẫn giữ nguyên hình thái virus của nó. Như vậy, vaccine cúm theo

sáng chế có nghĩa là vaccin không kể vaccin mảnh virus (kể cả subvirion) và vaccin tiểu phần (bao gồm HA hoặc NA đã tinh chế), và còn được gọi là vaccin toàn phần virus.

Tốt hơn là, hạt virus cúm hoàn chỉnh đã được bất hoạt nêu trên là hạt virus hoàn chỉnh mà được tinh chế từ huyền phù virus không có các chất hoạt động bề mặt và etc. Dung dịch chứa virus được sử dụng ở đây có nghĩa là dung dịch virus chứa hạt virus cúm hoàn chỉnh đã được bất hoạt, mà được tinh chế hoặc cô để được trộn với chất nền gel theo sáng chế. Đối với vaccin theo sáng chế, nồng độ của hạt virus cúm hoàn chỉnh đã được bất hoạt tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 500 μ g HA/ml (theo đương lượng HA), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 đến 250 μ g HA/ml (theo đương lượng HA) cho từng kiểu của chủng virus vaccin. Nồng độ nêu trên có thể được xác định bằng cách đo nồng độ của protein HA.

Virus cúm được sử dụng ở đây bao gồm tất cả các kiểu virus cúm hiện đã biết và tất cả các kiểu phụ của chúng, cũng như tất cả các kiểu và tất cả các kiểu phụ của virus cúm được phân lập hoặc được xác định ở tương lai. Ngoài ra, xét trên quan điểm cần phải ngăn chặn sự lây nhiễm mà không tạo thành bệnh dịch đối với con người ở hiện tại, nhưng sẽ có thể trở thành bệnh dịch trong tương lai, hỗn hợp của kiểu phụ virus cúm A được chọn từ nhóm bao gồm các kiểu phụ H1 - H16 trừ kiểu phụ H1 và H3 (nghĩa 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 còn được gọi là virus cúm kiểu mới. Về các kiểu phụ được nêu ở trên, hỗn 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 một chủng, hai hoặc nhiều kiểu của các chủng thuộc cùng một kiểu phụ, hoặc hai hoặc nhiều kiểu của các chủng thuộc các kiểu phụ khác nhau.

Virut cúm được sử dụng ở đây bao gồm chủng được phân lập từ các động vật hoặc người bị nhiễm trùng, và virut tái tổ hợp đã ổn định di truyền ở các tế bào được nuôi cấy. Về phương pháp nuôi cấy virut cúm, virut có thể nuôi cấy mầm khoang niệu nang của trứng gà và được nuôi cấy, hoặc có thể được gây nhiễm trong các tế bào được nuôi cấy 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 gây miễn dịch tiềm tàng 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 để tăng cường hiệu quả miễn dịch của vacxin, nhưng có nhược điểm là gây ra các tác dụng phụ như viêm. Một số tá được có thể được chọn để được sử dụng trong vacxin sử dụng qua đường mũi, nhưng chưa có bất kỳ vacxin sử dụng qua đường mũi chứa tá được được chấp nhận bởi vì chưa có tá được nào đáp ứng được tiêu chuẩn về mức độ an toàn.

Các tác giả sáng chế đã nhận thấy rằng có thể điều chế vacxin có hiệu lực cao và có ít tác dụng phụ mà không chứa tá được và có mức kháng nguyên thấp hơn khi chất nền gel mà có hiệu suất phun hữu hiệu nêu trên như đặc tính bám dính cao vào niêm mạc mũi được sử dụng với vacxin toàn phần virut nêu trên. Ngoài ra, các tác giả sáng chế cũng nhận thấy rằng nhờ sử dụng thiết bị mà có thể phun chất nền gel có độ nhớt cao, chế phẩm vacxin cúm có thể được phun đến niêm mạc mũi, trong đó cỡ hạt trung bình của chế phẩm được phun là 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 cỡ hạt nằm trong khoảng từ 10 μ m đến 100 μ m là bằng hoặc lớn hơn 80% (tốt hơn là, bằng hoặc lớn hơn 90%), góc phun từ thiết bị được đặt nằm trong khoảng từ 30° đến 70° (tốt hơn là, nằm trong khoảng từ 40° đến 60°) đến mức chế phẩm có thể được phân phối đến vị trí mong muốn trong khoang mũi, và mật độ phun là đồng đều tạo thành dạng hình nón chóp đồng

nhất. Hơn nữa, các tác giả sáng chế cũng tìm ra quy trình sản xuất và phương pháp phòng ngừa bệnh cúm bằng cách sử dụng chế phẩm nêu trên. Dựa vào các phát hiện này, sáng chế đã được hoàn thành.

Vacxin theo sáng chế có thể chứa (các) chất mang được dụng bổ trợ ngoài hạt virus cúm hoàn chỉnh đã được bất hoạt và chất nền gel. Chất mang được sử dụng ở đây có thể là chất mang mà thường được sử dụng trong quá trình điều chế vacxin hoặc chế phẩm sử dụng trong khoang mũi, bao gồm, dung dịch muối, dung dịch muối đậm, dextroza, nước, glycerin, dung dịch đậm đặc đẳng trương, và hỗn hợp của chúng. Vacxin theo sáng chế có thể tùy ý chứa chất bảo quản (ví dụ, thimerosal), chất gây đẳng trương, chất điều chỉnh độ pH, chất hoạt động bề mặt, và tác nhân gây bất hoạt (ví dụ, formalin).

Vacxin theo sáng chế được sử dụng theo cách phun vào trong khoang mũi.

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

Để sử dụng vacxin, việc phun được thực hiện ở một hoặc cả hai lỗ mũi ngoài bằng vòi phun mũi được tối ưu hóa theo sáng chế, có thể được sử dụng là thiết bị dùng một lần.

Liều lượng của vacxin nên được quyết định theo độ tuổi, giới tính và thể trọng của bệnh nhân hoặc các yếu tố khác, và trên thực tế, vacxin có thể được dùng 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 dưới dạng kháng nguyên cho mỗi kiểu của chủng virus vacxin.

Tham khảo các hình vẽ đính kèm, các phương án về vòi phun vào mũi được sử dụng cho ống tiêm trên cơ sở bơm tiêm định liều lượng có vòi phun vào mũi theo sáng chế sẽ được mô tả dưới đây. Trong phần mô tả sau đây, các thuật ngữ như "phía trước", "phía sau", "ở gần" và "ở xa" được sử dụng theo nghĩa

thông thường, tuy nhiên, các thuật ngữ này không gây giới hạn cho phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, các thành phần giống nhau được thể hiện bởi các chỉ số tham chiếu giống nhau trong toàn bộ hình vẽ được đính kèm.

(Bơm tiêm y tế)

Fig.1 là hình chiếu cạnh riêng phần của bơm tiêm y tế 1 bao gồm vòi phun vào mũi 10 theo một phương án của sáng chế. Như được minh họa trên Fig.1, bơm tiêm y tế 1 bao gồm thân bơm tiêm 4 được làm bằng nhựa tổng hợp hoặc thủy tinh có ống tiêm 3 có khả năng lưu giữ được phẩm trong đó, và cần đẩy 5 được lồng vào trong ống tiêm 3 của thân bơm tiêm 4. Bơm tiêm y tế 1 còn bao gồm pittông 7 có bộ phận cố định 5a được bố trí ở đầu xa của cần đẩy 5 và trượt trong ống tiêm 3 để bơm được phẩm trong ống tiêm 3 ra khỏi miệng vòi xa 6 của thân bơm tiêm 4, phần bích đặt ngón tay 8 được bố trí quanh đầu gần của thân bơm tiêm 4, và bộ phận đầu cần đẩy 9 truyền lực được tác dụng bởi người vận hành như bác sĩ đến cần đẩy 5. Bơm tiêm y tế 1 có thể là tương tự với ống tiêm trên cơ sở bơm tiêm định liều lượng được bộc lộ trong WO 2013/145789.

Cần lưu ý rằng vòi phun vào mũi 10 theo sáng chế có thể áp dụng cho bất kỳ kiểu bơm tiêm y tế 1 mà bơm được phẩm trong ống tiêm 3 bằng cách đẩy cần đẩy 5 (và pittông 7), và như vậy, sáng chế không chỉ giới hạn ở các kết cấu đã biết của bơm tiêm y tế. Do vậy, bản mô tả sáng chế sẽ bỏ qua phần mô tả chi tiết về cấu trúc của bơm tiêm y tế (hoặc ống tiêm trên cơ sở bơm tiêm định liều lượng) 1, và sẽ mô tả chi tiết hơn về cấu trúc và chức năng của vòi phun vào mũi 10 được sử dụng cho bơm tiêm y tế. Cần lưu ý rằng nội dung của WO 2013/145789 được kết hợp vào trong bản mô tả này để tham khảo.

(Vòi phun vào mũi)

Như được thể hiện trên Fig.1, bơm tiêm y tế 1 còn bao gồm vòi phun vào mũi 10 đối diện với miệng vòi 6 của thân bơm tiêm 4, và nắp bảo vệ 50 để bảo

vệ phần đầu vòi được khử trùng 22 của vòi phun vào mũi 10 chống lại sự nhiễm bẩn và tác động cơ học. Các Fig.2(a) và 2(b) là các hình chiếu phối cảnh riêng phần, thể hiện cấu trúc tổng thể của vòi phun vào mũi 10 theo một phương án của sáng chế. Như được thể hiện, vòi phun vào mũi 10 bao gồm thân vòi rỗng 20 có phần đầu vòi 22 với lỗ vòi phun 21 và thanh chèn chặt (thanh chèn) 30 được bố trí trong thân vòi 20. Các Fig.2(a) và 2(b) thể hiện vòi phun vào mũi 10 lúc trước và sau khi thanh chèn 30 được lắp hoặc được lồng vào trong thân vòi 20. Phần đầu vòi 22 của thân vòi 20 có hình tròn và có lỗ vòi phun 21 ở phần giữa của nó.

Fig.3(a) là hình chiếu mặt cắt ngang theo chiều dọc của vòi phun vào mũi 10 của Fig.2(b). Các Fig.3(b), 3(c) và 3(d) là hình chiếu mặt cắt ngang theo chiều ngang của vòi phun vào mũi 10 dọc theo đường B-B, đường C-C và đường D-D trên Fig.3(a). Thân vòi rỗng 20 xác định khoảng trống bên trong 24 của hình trụ. Như được thể hiện trên các Fig.3(c) và 3(d), khoảng trống bên trong 24 bao gồm phần đường kính nhỏ của vòi phun 25 gần sát với lỗ vòi phun 21 của thân vòi rỗng 20, phần đường kính lớn của vòi phun 26 đối diện với miệng vòi 6 của thân bơm tiêm 4, và phần vai vòi phun 27 được thiết kế để có đường kính giảm liên tục hoặc ngắt quãng từ phần đường kính lớn của vòi phun 26 về phía phần đường kính nhỏ của vòi phun 25.

Mặt khác, thanh chèn chặt 30 được lồng vào trong thân vòi 20 có vách ngoài 33 có kết cấu về cơ bản bù với vách trong 23 của thân vòi 20 (khoảng trống bên trong 24). Như được thể hiện trên các Fig.2(a), 3(c) và 3(d), phần đường kính nhỏ của cần 35 và phần đường kính lớn của cần 36 bao gồm gờ của cần 37 được thiết kế để có đường kính giảm liên tục hoặc ngắt quãng từ phần đường kính lớn của cần 36 về phía phần đường kính nhỏ của cần 35.

Tốt hơn là, như được minh họa trên Fig.3(a), vách trong 23 của thân vòi 20 có phần nhô 23a, trong khi vách ngoài 33 của thanh chèn 30 có rãnh 33a để

tiếp nhận phần nhô 23a. Khi thanh chèn 30 được lồng hoàn toàn vào trong khoảng trống bên trong 24 của thân vòi 20, phần nhô 23a có thể được lắp khít trong rãnh 33a để đảm bảo sự liên kết giữa thanh chèn 30 và thân vòi 20.

Cũng như được thể hiện trên các Fig.2(a)-2(b) và 3(a)-3(d), thanh chèn 30 bao gồm một loạt đường rãnh 38 và 39 được bố trí cách đều nhau theo đường tròn ở cả phần đường kính nhỏ của cần 35 và phần đường kính lớn của cần 36. Ngoài ra, thanh chèn 30 được lồng vào trong thân vòi 20 để xác định khe 40 nằm giữa phần vai vòi phun 27 và gờ của cần 37 (Fig.3(a)). Như vậy, vòi phun vào mũi 10 được lắp như được minh họa trên Fig.2(b) có khoang vòi phun 42 được xác định bởi các đường rãnh 38, 39 và khe 40, mà cho phép nổi thông chất lỏng của dược phẩm 2 được phân phối từ miệng vòi 6 của thân bơm tiêm 4 qua khoang vòi phun 42 đến phần đầu vòi 22 của vòi phun vào mũi 10.

Hơn nữa, như được thể hiện trên Fig.3(b), thanh chèn 30 bao gồm chi tiết tạo dòng chảy xoáy 44 đối diện với phần đầu vòi 22 của vòi phun vào mũi 10. Chi tiết tạo dòng chảy xoáy 44 được kết cấu để tạo ra dòng chảy xoáy của dược phẩm 2 mà được phân phối từ từng đường rãnh 38 của phần đường kính nhỏ của cần 35 trước khi được tiêm từ lỗ vòi phun 21 của thân vòi 20. Cụ thể hơn, các phần đầu của phần đường kính nhỏ của cần 35 mà xác định chi tiết tạo dòng chảy xoáy 44 được tạo ra để kéo dài khoảng cách trực giữa thẳng đứng của lỗ vòi phun 21. Nhờ tạo ra dòng chảy xoáy của dược phẩm 2 trước khi được tiêm từ lỗ vòi phun 21, góc phun dược phẩm 2 có thể được mở rộng để phun dược phẩm đồng đều hơn.

Như được thể hiện trên các Fig.3(c)-3(d), tốt hơn là tạo ra các đường rãnh 38 của phần đường kính nhỏ của cần 35 nhỏ hơn các đường rãnh 39 của phần đường kính lớn của cần 36 để gia tăng áp lực của dược phẩm 2 trong chi tiết tạo dòng chảy xoáy 44 trước khi được tiêm từ lỗ vòi phun 21. Ngoài ra, nhờ đường kính của phần đường kính lớn của cần 36 và phần đường kính nhỏ của cần 35 mà

được thiết kế để được giảm liên tục hoặc ngắt quãng từ cái trước đến cái sau, nên dễ dàng lồng vòi phun vào mũi 10 sâu vào trong khoang mũi và phun được phẩm về phía xoắn mũi dưới và thậm chí các phần sâu hơn của bệnh nhân. Như vậy, tốt hơn là, đường kính của phần đường kính nhỏ của cần 35 nhỏ hơn khe hở ở khoang mũi của bệnh nhân để bệnh nhân không cảm thấy lo lắng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Theo các phương pháp được thể hiện dưới đây, chất nền gel và ba loại dung dịch chứa virus được điều chế, và chất nền gel và từng dung dịch chứa virus được trộn như được thể hiện dưới đây để điều chế chế phẩm vắc xin cúm. Độ nhớt được đo ở 20°C bằng nhớt kế kiểu chữ E.

Điều chế chất nền gel

Ví dụ về chất nền gel (1)

Thành phần	Lượng	Quy trình điều chế
Polyme carboxy vinyl	11,0mg	Mỗi thành phần được thể hiện ở cột bên trái được trộn theo tỷ lệ tương ứng với từng trọng lượng được thể hiện ở đó, và được khuấy để trở nên đồng nhất. Tiếp theo, hỗn hợp được đưa lực cắt bên ngoài vào bằng cách quay tốc độ cao với thiết bị nhũ hóa kiểu quay tốc độ cao kiểu tạo thành dòng tia không liên tục. Chất nền thu được có độ nhớt được điều chỉnh một cách thích hợp bằng lực cắt bên ngoài được gia nhiệt ở 90°C trong 20 phút để tạo ra chất nền gel.
L-arginin	24,0mg	
Glyxerin được cô	20,0mg	
Nước tinh khiết	Lượng vừa đủ	
Tổng	1,0ml	Vẽ bên ngoài: chất nền gel trong và không màu, gần như không mùi. Độ pH: 7,15 Độ nhớt: 4000mPa·s

Điều chế dung dịch chứa virus chứa hạt virus cúm hoàn chỉnh đã được bất hoạt

Ví dụ về dung dịch chứa virus (1)

Thành phần	Lượng	Quy trình điều chế
Kháng nguyên nguyên vẹn được bất hoạt của virus cúm A/Victoria/210/2009 (H3N2)	180µg HA	Chủng để điều chế vaccine được nhân giống trong khoang niệu nang của trứng kết phôi và được nuôi cấy, và sau đó huyền phù virus được thu gom. Để làm sạch huyền phù virus, huyền phù được ly tâm hoặc lọc, và được siêu lọc để được cô. Tiếp theo, để tinh chế virus, phần lọc được siêu ly tâm bằng cách, ví dụ, ly tâm gradien tỷ trọng sucroza để thu dung dịch virus được tinh chế. Dung dịch virus được tinh chế được bất hoạt bằng formalin để thu dung dịch virus bất hoạt được tinh chế. Tiếp theo, dung dịch được siêu lọc để thu dung dịch chứa 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 chứa virus (2)

Thành phần	Lượng	Quy trình điều chế
Kháng nguyên nguyên vẹn được bất hoạt của virus cúm A/Indonesia/5/05 (H5N1)	180µg HA	Chủng để điều chế vaccine được nhân giống trong khoang niệu nang của trứng kết phôi và được nuôi cấy, và sau đó huyền phù virus được thu gom. Để làm sạch huyền phù virus, huyền phù này được ly tâm hoặc lọc, và được siêu lọc để được cô. Tiếp theo, để tinh chế virus, phần lọc được siêu ly tâm bằng cách, ví dụ, ly tâm gradien tỷ trọng sucroza để thu dung dịch virus được tinh chế. Dung dịch virus được tinh chế được bất hoạt bằng formalin để thu dung dịch virus bất hoạt được tinh chế. Tiếp theo, dung dịch được siêu lọc để thu dung dịch chứa 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 chứa virus (3)

Thành phần	Lượng	Quy trình điều chế
Kháng nguyên nguyên vẹn được bất hoạt của virus cúm A/California/7/2009 (H1N1)pdm09	60µg HA	Chúng để điều chế vaccine được nhân giống trong khoang niệu nang của trứng kết phôi và được nuôi cấy, và sau đó huyền phù virus được thu gom. Để làm sạch huyền phù virus, huyền phù này được ly tâm hoặc lọc, và được siêu lọc để được cô. Tiếp theo, để tinh chế virus, phần lọc được siêu ly tâm bằng cách, ví dụ, ly tâm gradien tỷ trọng sucroza để thu dung dịch virus được tinh chế. Dung dịch virus được tinh chế được bất hoạt bằng β-propiolacton và formalin để thu dung dịch virus bất hoạt được tinh chế. Và tiếp theo, dung dịch được siêu lọc để thu dung dịch chứa virus.
Kháng nguyên nguyên vẹn được bất hoạt của virus cúm A/Victoria/365/2011 (H3N2)	60µg HA	
Kháng nguyên nguyên vẹn được 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 chất nền gel và dung dịch chứa virus

Ví dụ về chất nền gel (1) và từng ví dụ về dung dịch chứa virus (1) - (3) được nêu ở trên được trộn theo tỷ lệ 1:1 trong điều kiện có khuấy để thu từng chế phẩm vaccine cúm đồng nhất, của các ví dụ 1, 2, và 3. Các chế phẩm của từng ví dụ và các đặc tính vật lý của chúng/hiệu suất phun thu được bởi thiết bị phun hoặc ống tiêm trên cơ sở bơm tiêm được thể hiện dưới đây. Việc trộn trong điều kiện có khuấy có thể được hoàn thành một cách dễ dàng và trong thời gian ngắn mà không gây ra ứng suất đối với kháng nguyên nguyên vẹn được bất hoạt của virus. Lượng của mỗi thành phần trong chế phẩm vaccine cúm thu được, các đặc tính vật lý của nó, và hiệu suất phun đạt được nhờ sự phun các chế phẩm bằng thiết bị thích hợp cũng được thể hiện dưới đây.

Ví dụ 1

Thành phần	Lượng	Đặc tính vật lý/hiệu suất phun
Kháng nguyên nguyên vẹn được bất hoạt của virus cúm A/Victoria/210/2009 (H3N2)	90µg HA	Độ pH: 7,25 Độ nhớt: 500 mPa.s Hiệu suất phun khi phun 250µl dung dịch bằng thiết bị phun: ·Cỡ hạt trung bình của chế phẩm được phun: 52,7µm ·Tỷ lệ của cỡ hạt nằm trong khoảng từ 10µm đến 100µm: 91,5% ·Góc phun từ thiết bị: 53° ·Mật độ phun: tỏa tròn đều
Polyme carboxy vinyl	5,50mg	
L-arginin	12,00mg	
Glycerin được cô	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

Thành phần	Lượng	Đặc tính vật lý/hiệu suất phun
Kháng nguyên nguyên vẹn được bất hoạt của virus cúm A/Indonesia/5/05(H5N1)	90µg HA	Độ pH: 7,10 Độ nhớt: 430mPa.s Áp suất thẩm thấu: 293mOsm Hiệu suất phun khi phun 250µl dung dịch bằng thiết bị phun: ·Cỡ hạt trung bình của chế phẩm được phun: 55,2µm ·Tỷ lệ của cỡ hạt nằm trong khoảng từ 10µm đến 100µm: 95,0% ·Góc phun từ thiết bị: 51° ·Mật độ phun: tỏa tròn đều
Polyme carboxy vinyl	5,50mg	
L-arginin	12,00mg	
Glycerin được cô	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

Thành phần	Lượng	Đặc tính vật lý/hiệu suất phun
Kháng nguyên nguyên vẹn được bất hoạt của virus cúm A/California/7/2009 (H1N1)pdm09	30µg HA	Độ pH: 7,15 Độ nhớt: 520mPa.s Áp suất thẩm thấu: 295mOsm Hiệu suất phun khi phun 250µl dung dịch bằng thiết bị phun: ·Cỡ hạt trung bình của chế phẩm được phun:
Kháng nguyên nguyên vẹn được bất hoạt của virus cúm A/Victoria/365/2011 (H3N2)	30µg HA	

Kháng nguyên nguyên vẹn được bất hoạt của virus cúm B/Wisconsin/01/2010	30µg HA	57,4µm ·Tỷ lệ của cỡ hạt giữa 10µm và 100µm: 95,0%
Polyme carboxy vinyl	5,50mg	·Góc phun từ thiết bị: 52°
L-arginin	12,00mg	·Mật độ phun: tỏa tròn đều
Glycerin được cô	10,00mg	Hiệu suất phun khi phun 250µl dung dịch bằng ống tiêm trên cơ sở bơm tiêm
Natri hydro phosphat hydrat	1,765mg	·Cỡ hạt trung bình của chế phẩm được phun: 56,5µm
Natri dihydro phosphat	0,270mg	·Tỷ lệ của cỡ hạt nằm trong khoảng từ 10µm đến 100µm: 88,2%
Natri clorua	4,25mg	·Góc phun từ thiết bị: 51,48°
Nước tinh khiết	Lượng vừa đủ	·Mật độ phun: tỏa tròn đều
Tổng	1,0ml	

Ví dụ 4

Thành phần	Lượng	Đặc tính vật lý/hiệu suất phun
Kháng nguyên nguyên vẹn được bất hoạt của virus cúm A/California/7/2009 (H1N1)pdm09	30µg HA	Độ pH: 7,17 Độ nhớt: 525mPa.s Áp suất thẩm thấu: 291mOsm Hiệu suất phun khi phun 250µl dung dịch với ống tiêm trên cơ sở bơm tiêm:
Kháng nguyên nguyên vẹn được bất hoạt của virus cúm A/Victoria/365/2011 (H3N2)	30µg HA	·Cỡ hạt trung bình của chế phẩm được phun: 59,6µm (xem Fig.5)
Kháng nguyên nguyên vẹn được bất hoạt của virus cúm B/Brisbane/60/2008	60µg HA	·Tỷ lệ của cỡ hạt nằm trong khoảng từ 10µm đến 100µm: 85,6% (xem Fig.5)
Polyme carboxy vinyl	5,50mg	·Góc phun từ thiết bị: 52,27° (xem Fig.6)
L-arginin	12,00mg	·Mật độ phun: tỏa tròn đều (xem Fig.7)
Glycerin được cô	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 vắc xin cúm mà không chứa chất nền gel, các ví dụ so sánh 1 - 4 được điều chế theo các thành phần được thể hiện trong các bảng dưới đây bằng cách tùy ý sử dụng kháng nguyên nguyên vẹn được bất hoạt được sử dụng trong các ví dụ được nêu ở trên.

Ví dụ so sánh 1

Thành phần	Lượng
Mảnh kháng nguyên được 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

Thành phần	Lượng
Kháng nguyên nguyên vẹn được 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

Thành phần	Lượng
Kháng nguyên nguyên vẹn được bất hoạt của virus cúm A/California/7/2009 (H1N1)pdm09	30µg HA
Kháng nguyên nguyên vẹn được bất hoạt của virus cúm A/Victoria/365/2011(H3N2)	30µg HA
Kháng nguyên nguyên vẹn được 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

Thành phần	Lượng
Mảnh kháng nguyên được bất hoạt của virus cúm A/California/7/2009 (H1N1)pdm09	30µg HA

Mảnh kháng nguyên được bất hoạt của virus cúm A/Victoria/365/2011(H3N2)	30µg HA
Mảnh kháng nguyên được 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 mỗi chế phẩm vacxin cúm được điều chế trong ví dụ 1 và ví dụ so sánh 1, hai nhóm với mỗi nhóm gồm 4 người tình nguyện trưởng thành được chủng bằng cách phun 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), được chủng hai lần, mỗi lần cách nhau 3 tuần.

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

Bảng 1

Số	Giới tính	Độ chuẩn kháng thể làm trung hòa trong huyết thanh			Độ chuẩn kháng thể làm trung hòa trong dịch thải của khoang mũi		
		Ban đầu (trước tiên)	3 tuần sau	6 tuần sau	Ban đầu (trước tiên)	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 làm trung hòa trong huyết thanh			Độ chuẩn kháng thể làm trung hòa trong dịch thải của khoang mũi		
		Ban đầu	3 tuần	6 tuần	Ban đầu	3 tuần	6 tuần

		(trước tiên)	sau	sau	(trước tiên)	sau	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 chứa virut + chất nền gel) và vaccin của ví dụ so sánh 1 (chế phẩm chứa mảnh kháng nguyên được bất hoạt của virut cúm không có chất nền gel), độ chuẩn kháng thể làm trung hòa 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 làm trung hòa trong huyết thanh của 4/4 đối tượng được chủng vaccin của ví dụ 1 gia tăng, và gia tăng đáng kể. Độ chuẩn kháng thể làm trung hòa trong dịch thải của khoang mũi gia tăng trong tất cả các trường hợp của các vaccin của ví dụ 1 và ví dụ so sánh 1, nhưng vaccin của ví dụ 1 thể hiện sự gia tăng lớn hơn.

Thử nghiệm đánh giá đáp ứng miễn dịch (2)

Với mỗi chế phẩm vaccin cúm được điều chế trong ví dụ 2 và ví dụ so sánh 2, hai nhóm 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 bằng cách phun 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), mỗi nhóm được chủng hai lần, mỗi lần cách nhau 3 tuần, và thêm một lần nữa vào khoảng nửa năm sau, tổng cộng là ba lần.

Máu và dịch thải của khoang mũi được thu gom 3 tuần sau lần chủng thứ ba, và độ chuẩn kháng thể làm trung hòa của nó so với chủng vaccin được đo và được phân tích. Các kết quả được thể hiện ở Bảng 3.

Bảng 3

	Sự thay đổi về độ chuẩn kháng thể làm trung hòa so với A/Indonesia/5/05(H5N1)	
	Huyết thanh	Dịch 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 hình học* (GMT)	5,0 (<10)	164,5	5,0 (<10)	84,8	10,0 (<20)	105,6	10,0 (<20)	46,2
Mức gia tăng tính theo phần trăm GMT		32,9		17,0		10,5		4,6

So sánh các kết quả của vaccin của ví dụ 2 (dung dịch chứa virus + chất nền gel) và vaccin của ví dụ so sánh 2 (chỉ có dung dịch chứa virus), thấy rằng vaccin của ví dụ 2 chứa chất nền gel có mức gia tăng đáp ứng miễn dịch lớn hơn nhiều so với ví dụ so sánh 2.

Đã biết rằng người ở trạng thái chưa quen thí nghiệm, là người mà chưa từng tiếp xúc với kháng nguyên virus cúm (như trẻ sơ sinh và trẻ em) hầu như không gây đáp ứng miễn dịch. Đã cho rằng đáp ứng miễn dịch ở các cá thể miễn cảm này với vaccin cúm có thể được ước lượng bằng cách đánh giá đáp ứng miễn dịch ở người lớn khỏe mạnh đối với vaccin chứa virus cúm chim (chủng H5N1) là tác nhân gây bệnh ở mức độ cao bởi vì hầu như tất cả những người lớn khỏe mạnh chưa từng tiếp xúc với virus cúm chim (nghĩa là, ở trạng thái chưa quen thí nghiệm).

Như được thể hiện ở các kết quả nêu trên, đã nhận thấy rằng ngay cả đối với các cá thể miễn cảm, độ chuẩn kháng thể làm trung hòa trong huyết thanh và dịch thải của khoang mũi có thể được sinh ra ở mức cao bằng cách chủng vaccin của ví dụ 2 (dung dịch chứa virus + chất nền gel) ba lần qua đường mũi.

Thử nghiệm phân tích đáp ứng miễn dịch (3)

Với mỗi chế phẩm vaccin cúm được điều chế trong ví dụ 3, ví dụ so sánh 3 và ví dụ so sánh 4, hai nhóm bao gồm 47 người tình nguyện trưởng thành cho

ví dụ 3 và 47 người tình nguyện trưởng thành cho ví dụ so sánh 3 được chủng qua đường mũi bằng ống tiêm trên cơ sở bơm tiêm, ở lượng 0,25ml cho một lỗ mũi (tổng cộng, 15µg HA/chủng/0,5ml cho cả hai lỗ mũi), mỗi nhóm được chủng hai lần, mỗi lần cách nhau 3 tuần. Với chế phẩm vaccin cúm được điều chế trong ví dụ so sánh 4 (vaccin hiện đang được sử dụng), nhóm bao gồm 38 người tình nguyện trưởng thành được chủng dưới da một lần với lượng 0,5 ml (15µg HA/chủng/0,5ml).

Máu và dịch thải của khoang mũi được thu gom 3 tuần sau lần chủng sau cùng (lần thứ hai hoặc lần thứ nhất), và độ chuẩn kháng thể làm trung hòa của nó với chủng vaccin được đo và được phân tích. Các bảng 4 và 5 thể hiện kết quả của các loại vaccin cúm khác nhau.

Bảng 4

	Sự thay đổi về độ chuẩn kháng thể làm trung hòa đối với A/California/7/2009(H1N1)pdm09					
	Độ chuẩn kháng thể làm trung hòa 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 hình học* (GMT)	64,12	160,00	80,00	119,13	110,00	285,98
Mức gia tăng tính theo phần trăm GMT		2,50		1,49		2,60

	Sự thay đổi về độ chuẩn kháng thể làm trung hòa đối với A/California/7/2009(H1N1)pdm09					
	Độ chuẩn kháng thể làm trung hòa trong dịch thải của khoang mũi					
	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	20,90	56,99	21,85	46,36	25,35	25,82

trung bình hình học* (GMT)						
Mức gia tăng tính theo phần trăm GMT		2,73		2,12		1,02

Bảng 5

	Sự thay đổi về độ chuẩn kháng thể làm trung hòa đối với A/Victoria/365/2011(H3N2)					
	Độ chuẩn kháng thể làm trung hòa 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 hình học* (GMT)	88,7	245,39	86,12	169,72	148,45	332,22
Mức gia tăng tính theo phần trăm GMT		2,77		1,97		2,24

	Sự thay đổi về độ chuẩn kháng thể làm trung hòa đối với A/Victoria/365/2011(H3N2)					
	Độ chuẩn kháng thể làm trung hòa trong dịch thải của khoang mũi					
	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 hình học* (GMT)	24,95	80,00	28,49	77,67	28,80	29,88
Mức gia tăng tính theo phần trăm GMT		3,21		2,73		1,04

So sánh các kết quả vacxin dùng qua đường mũi của ví dụ 3 (dung dịch chứa virus + chất nền gel), vacxin dùng qua đường mũi của ví dụ so sánh 3 (chỉ

dung dịch chứa virus), và vaccin được chủng dưới da của ví dụ so sánh 4 (vaccin hiện đang được sử dụng theo cách chủng dưới da), thấy rằng vaccin dùng qua đường mũi của ví dụ 3 chứa chất nền gel có mức gia tăng đáp ứng miễn dịch lớn hơn so với mức gia tăng của vaccin dùng qua đường mũi của ví dụ so sánh 3. Ngoài ra, từ các kết quả ở dịch thải của khoang mũi, nhóm vaccin dùng qua đường mũi của ví dụ 3 thể hiện tác dụng của kháng thể làm trung hòa trên niêm mạc mũi, nhưng nhóm vaccin được chủng dưới da (vaccin hiện đang được sử dụng) của ví dụ so sánh 4 không thể hiện tác dụng này.

Như vậy, bằng cách nạp đầy bơm tiêm y tế có miệng vòi nối thông chất lỏng với ống tiêm, mà được trang bị vòi phun vào mũi bao gồm thân vòi rỗng có phần đầu vòi xác định lỗ vòi phun trên đó, thanh chèn chặt được bố trí trong thân vòi, và khoang vòi phun được xác định giữa thanh chèn và thân vòi để cho phép nối thông chất lỏng giữa miệng vòi và lỗ vòi phun, trong đó lỗ vòi phun có đường kính nằm trong khoảng từ 0,25mm đến 0,30mm

với chế phẩm vaccin cúm sử dụng qua đường mũi của ví dụ 4 mà được điều chế với chất nền gel được tạo ra bằng cách bổ sung lực cắt bên ngoài,

thiết bị để chủng vaccin cúm qua đường mũi có hiệu suất phun để điều chỉnh (1) sự phân bố cỡ hạt của chế phẩm được phun, cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 30µm đến 80µm [59,6µm], và mức phân bố hạt có kích cỡ nằm trong khoảng từ 10µm đến 100µm là bằng hoặc lớn hơn 80% [85,6%], (2) mật độ phun là đồng nhất để tạo thành hình nón chóp đồng nhất, và (3) góc phun được điều chỉnh nằm trong khoảng từ 30° đến 70° [52,27°] có thể được chuẩn bị.

Giải thích các số tham chiếu

1: bơm tiêm y tế, 2: dược phẩm, 3: ống tiêm, 4: thân bơm tiêm, 5: cần đẩy, 5a: bộ phận cố định, 6: lỗ hở, 7: pittông, 8: phần bích đặt ngón tay, 9: bộ phận đầu cần đẩy, 10: vòi phun vào mũi, 20: thân vòi, 21: lỗ vòi phun, 22: phần đầu vòi, 23:

vách trong, 23a: phần nhô, 24: khoảng trống bên trong, 25: phần đường kính nhỏ của vòi phun, 26: phần đường kính lớn của vòi phun, 27: phần vai vòi phun, 30: thanh chèn, 33: vách ngoài, 33a: rãnh, 35: phần đường kính nhỏ của cần, 36: phần đường kính lớn của cần, 37: gờ của cần, 38, 39: đường rãnh, 40: khe, 42: khoang vòi phun, 44: chi tiết tạo dòng chảy xoáy, 46: phần cong, 50: nắp bảo vệ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Thiết bị để chủng vacxin cúm qua đường mũi, bao gồm ống tiêm trên cơ sở bơm tiêm được nạp chế phẩm vacxin cúm chứa (i) hạt virus cúm hoàn chỉnh đã được bất hoạt, và (ii) chất nền gel chứa polyme carboxy vinyl mà được xử lý bằng cách bổ sung lực cắt bên ngoài để gia tăng hiệu suất phun, khác biệt ở chỗ không chứa tá dược.

2. Thiết bị theo điểm 1, trong đó ống tiêm trên cơ sở bơm tiêm là bơm tiêm y tế có miệng vòi nối thông chất lỏng với ống tiêm, mà được trang bị vòi phun vào mũi bao gồm:

thân vòi rồng có phần đầu vòi xác định lỗ vòi phun trên đó,

thanh chèn chặt được bố trí trong thân vòi, và

khoảng vòi phun được xác định giữa thanh chèn và thân vòi để cho phép nối thông chất lỏng giữa miệng vòi và lỗ vòi phun,

trong đó lỗ vòi phun có đường kính nằm trong khoảng từ 0,25mm đến 0,30mm.

3. Thiết bị theo điểm 1 hoặc 2, trong đó lượng của (i) hạt virus cúm hoàn chỉnh đã được bất hoạt nằm trong khoảng từ 1 đến 500 μ g HA/ml cho một kiểu của chủng virus vacxin.

4. Thiết bị theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chế phẩm vacxin cúm chứa polyme carboxy vinyl với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% trọng lượng/thể tích đến 1,0% trọng lượng/thể tích.

5. Thiết bị theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó hiệu suất phun là để điều chỉnh (1) sự phân bố cỡ hạt của chế phẩm được phun, (2) sự đồng đều về mật độ phun, và/hoặc (3) góc phun.

6. Thiết bị theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chế phẩm

vacxin cúm được bào chế bằng cách xử lý chất 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) sự phân bố cỡ hạt của chế phẩm được phun, (2) sự đồng đều về mật độ phun, và/hoặc (3) góc phun, như hiệu suất phun, để thu chất nền gel, và sau đó

trộn đều chất nền thu được gel với dung dịch chứa virus chứa hạt virus cúm hoàn chỉnh đã được bất hoạt một cách đồng nhất trong thời gian ngắn mà không gây ứng suất.

7. Thiết bị theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó chế phẩm vacxin cúm được bào chế với chất nền gel chứa polyme carboxy vinyl mà được xử lý bằng cách bổ sung lực cắt bên ngoài để gia tăng hiệu suất phun là để điều chỉnh (1) sự phân bố cỡ hạt của chế phẩm được phun, 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 phun là đồng nhất để tạo thành dạng hình nón chóp đồng nhất, và

(3) góc phun được điều chỉnh nằm trong khoảng từ 30° đến 70°.

8. Thiết bị theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó chế phẩm vacxin cúm được bào chế với chất nền gel chứa polyme carboxy vinyl mà được xử lý bằng cách bổ sung lực cắt bên ngoài để gia tăng hiệu suất phun nhằm điều chỉnh (1) sự phân bố cỡ hạt của chế phẩm được phun, 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 phun là đồng nhất để tạo thành dạng hình nón chóp đồng nhất, và

(3) góc phun được điều chỉnh nằm trong khoảng từ 40° đến 60°.

9. Thiết bị theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 8, trong đó lỗ vòi phun về cơ bản không có phần cong.

10. Thiết bị theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 9, trong đó phần đầu vòi xác định lỗ vòi phun có độ dày dọc theo chiều phun của chế phẩm nằm trong khoảng từ 0,20mm đến 0,30mm.

11. Thiết bị theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 10,

trong đó thân vòi bao gồm vách trong có ít nhất phần được tạo thành dạng hình trụ và thanh chèn bao gồm vách ngoài ít nhất phần được tạo thành dạng hình trụ có một loạt các rãnh tròn đặt cách nhau,

trong đó khoang vòi phun được xác định nằm giữa ít nhất một phần của vách trong của thân vòi và ít nhất một phần của vách ngoài của thanh chèn, và

trong đó thanh chèn bao gồm chi tiết tạo dòng chảy xoáy đối diện với phần đầu vòi của thân vòi.

12. Thiết bị theo điểm 11, trong đó chi tiết tạo dòng chảy xoáy được tạo ra sao cho hướng dòng chảy của chế phẩm từ các rãnh của thanh chèn bị lệch với trục giữa, bằng cách đó tạo nên dòng chảy xoáy của chế phẩm.

13. Thiết bị theo điểm 11 hoặc 12, trong đó ít nhất một phần của vách trong của thân vòi được tạo ra có mặt cắt ngang về cơ bản vuông góc với chiều phun mà được giảm liên tục hoặc ngắt quãng theo hướng chiều phun.

Fig. 1

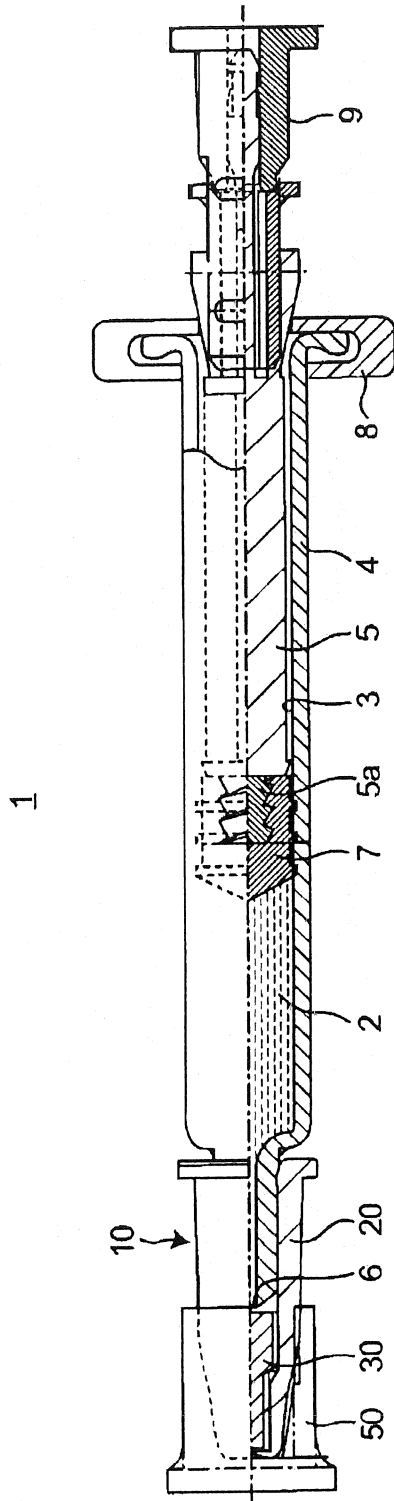


Fig. 2

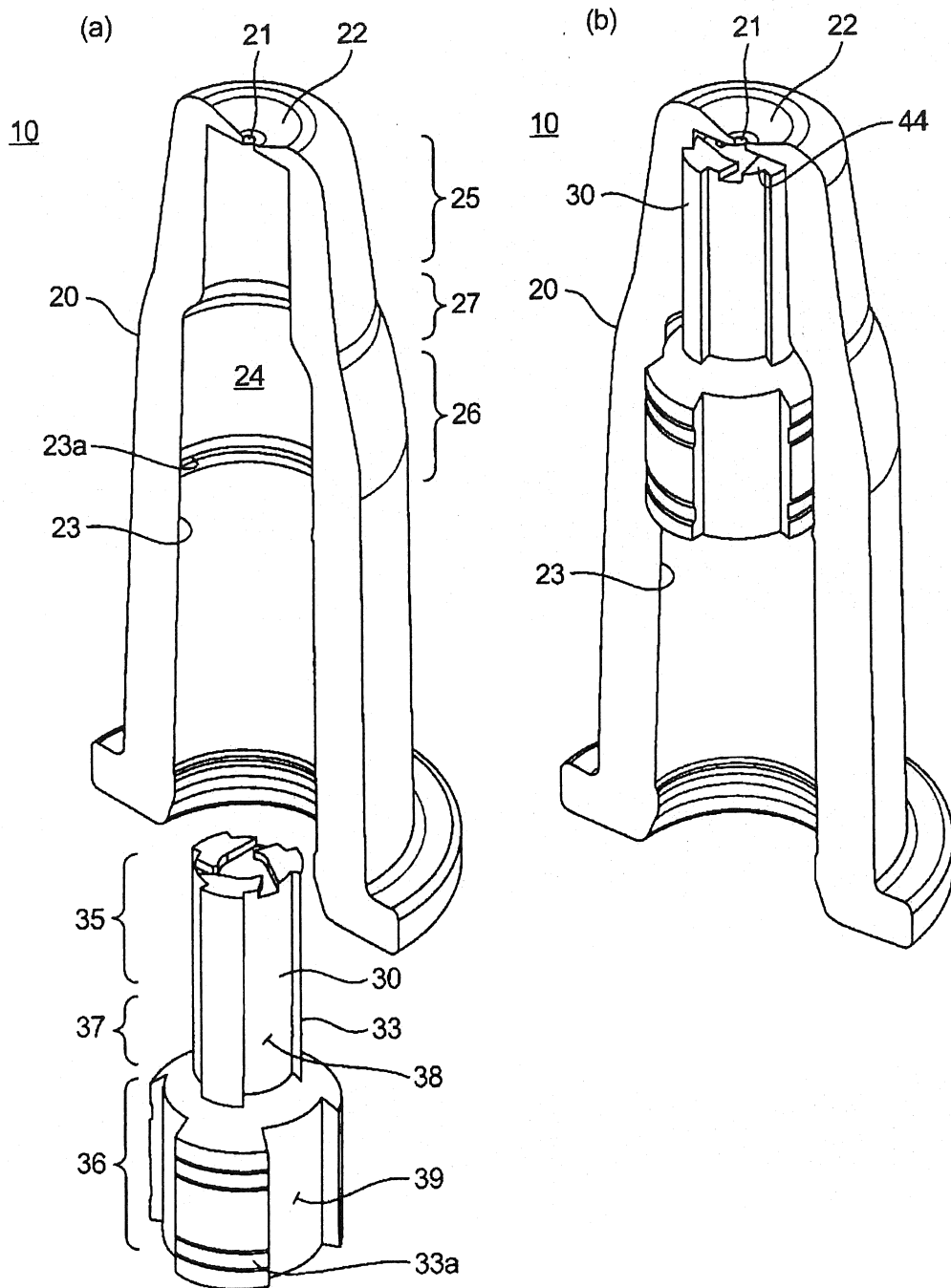


Fig. 3

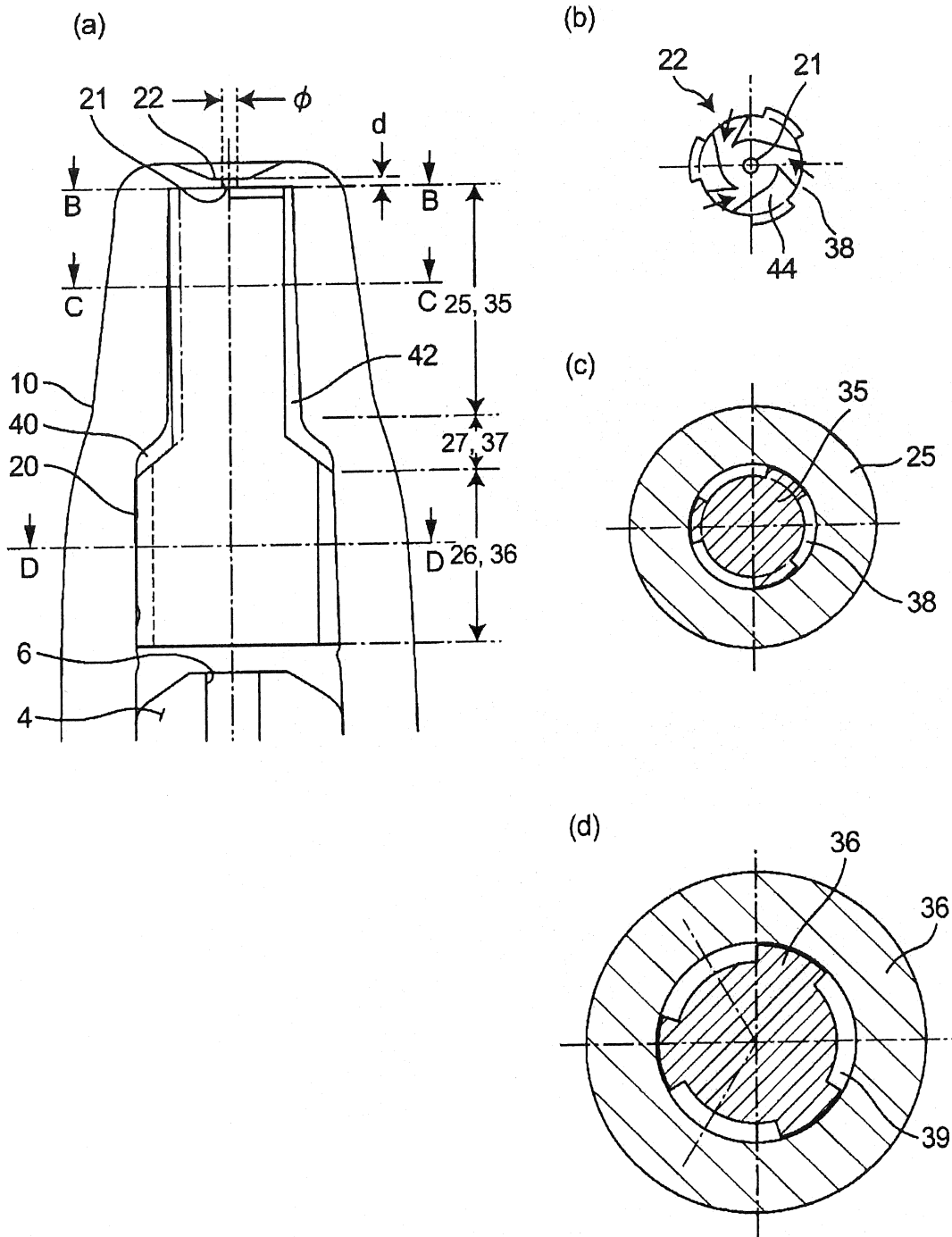
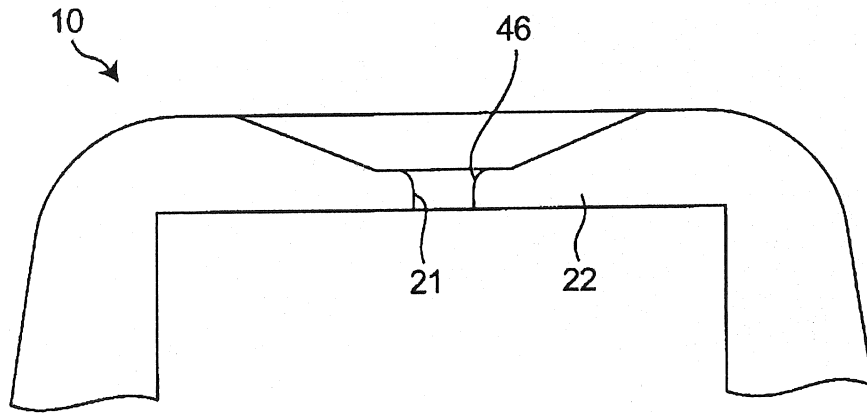


Fig. 4

(a)



(b)

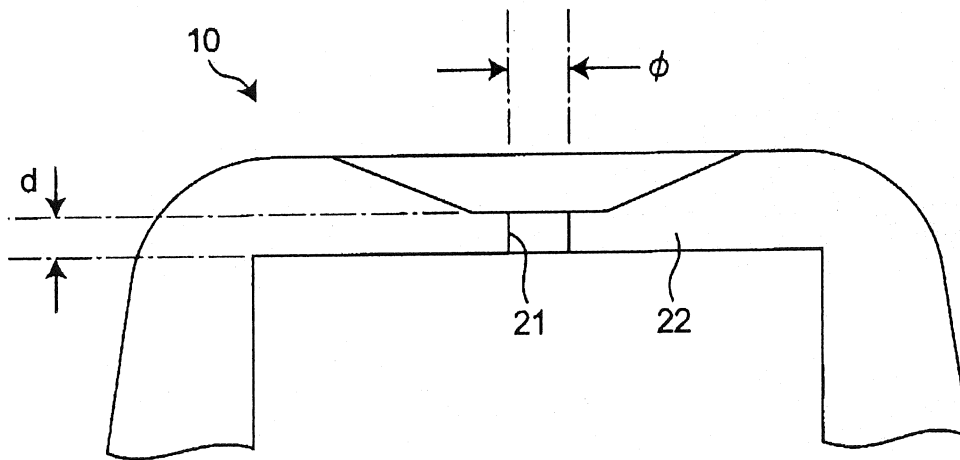
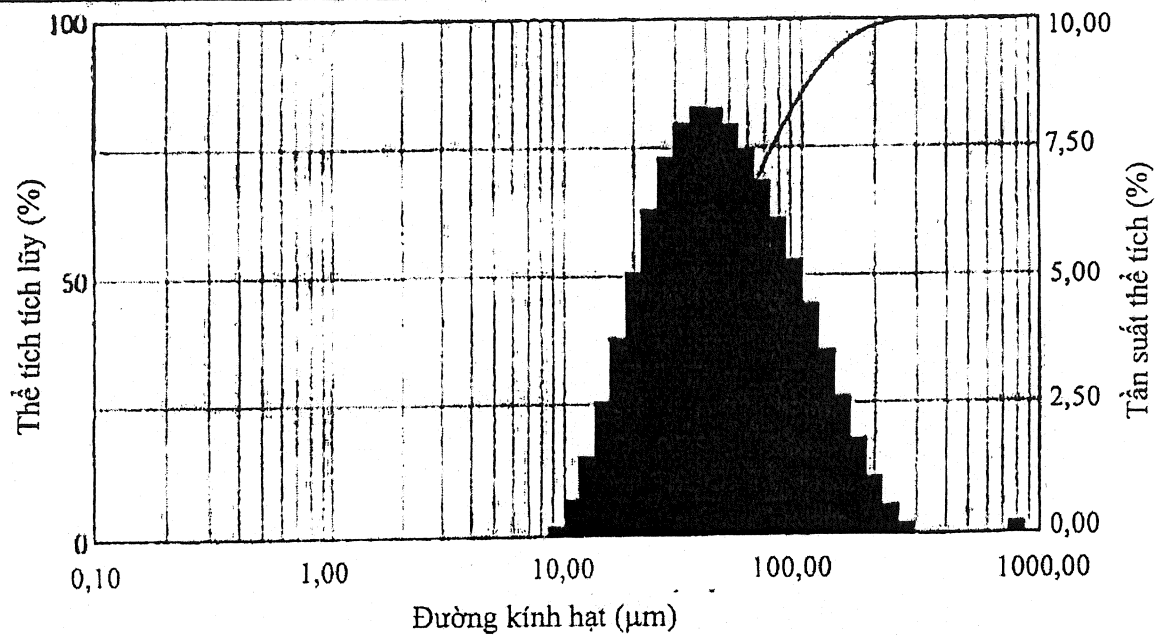


Fig. 5

Các giá trị chuẩn
 Trans = 64,0 (%)
 Vc = 53,5 (PPM)
 SSA = 0,1612 (m 2/cc)

Dv(10) = 19,31 (μm)
 Dv(50) = 44,84 (μm)
 Dv(90) = 116,6 (μm)

Span = 2.171
 D[3][2] = 37.23 (μm)
 D[4][3] = 59.63 (μm)



Cỡ (μm)	% V <	% V	Cỡ (μm)	% V <	% V	Cỡ (μm)	% V <	% V
0,117	0,00	0,00	2,51	0,00	0,00	54,12	59,80	7,96
0,136	0,00	0,00	2,93	0,00	0,00	63,10	67,27	7,47
0,158	0,00	0,00	3,41	0,00	0,00	73,56	74,12	6,84
0,185	0,00	0,00	3,98	0,00	0,00	85,77	80,24	6,12
0,215	0,00	0,00	4,64	0,00	0,00	100,00	85,55	5,31
0,251	0,00	0,00	5,41	0,00	0,00	116,59	89,99	4,44
0,293	0,00	0,00	6,31	0,00	0,00	135,94	93,51	3,52
0,341	0,00	0,00	7,36	0,00	0,00	158,49	96,13	2,62
0,398	0,00	0,00	8,58	0,00	0,00	184,79	97,92	1,79
0,464	0,00	0,00	10,00	0,18	0,18	215,44	99,02	1,09
0,541	0,00	0,00	11,66	0,89	0,70	251,19	99,58	0,56
0,631	0,00	0,00	13,59	2,38	1,49	292,87	99,77	0,20
0,736	0,00	0,00	15,85	4,91	2,53	341,46	99,77	0,00
0,858	0,00	0,00	18,48	8,68	3,76	398,11	99,77	0,00
1,00	0,00	0,00	21,54	13,75	5,07	464,16	99,77	0,00
1,17	0,00	0,00	25,12	20,04	6,29	541,17	99,77	0,00
1,36	0,00	0,00	29,29	27,33	7,29	630,96	99,77	0,00
1,58	0,00	0,00	34,15	35,30	7,97	735,64	99,77	0,00
1,85	0,00	0,00	39,81	43,59	8,28	857,70	100,00	0,23
2,15	0,00	0,00	46,42	51,48	8,26	1000,00	100,00	0,00

Fig. 6

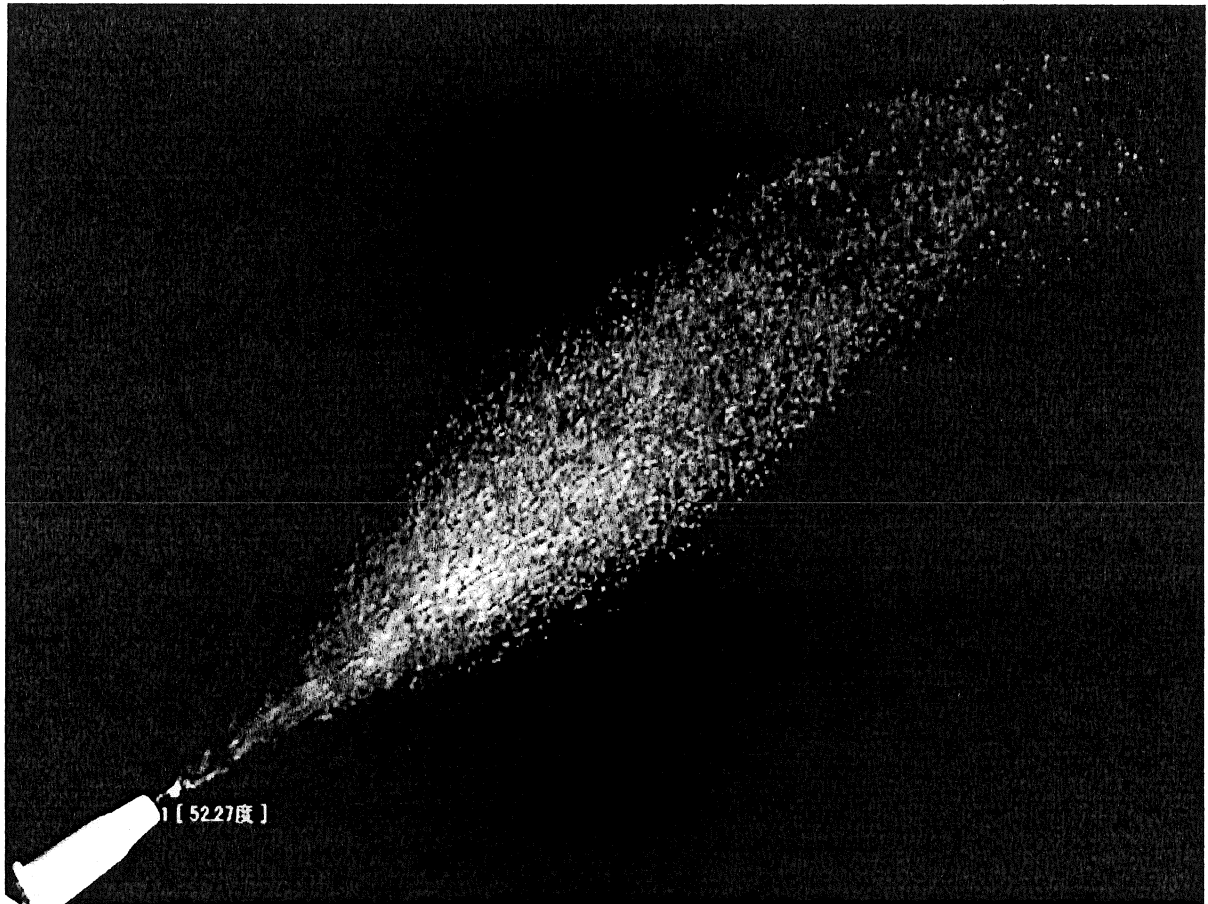


Fig. 7

