



(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)



1-0032705

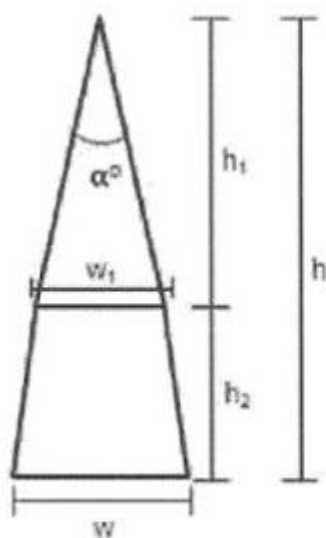
(51)<sup>8</sup> A61M 37/00; C09J 201/00; C08L  
101/16; B29C 39/02; B81C 1/00

(13) B

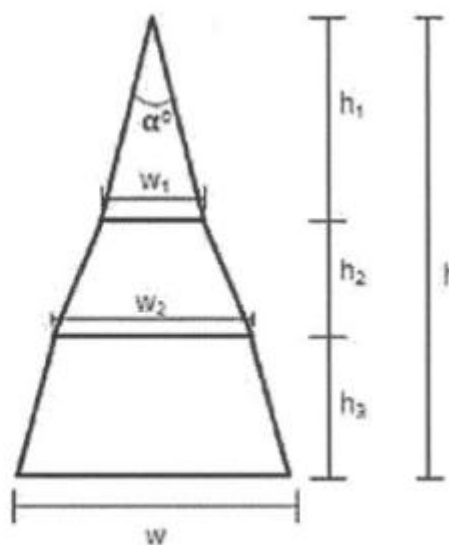
- (21) 1-2018-03303 (22) 22/12/2016  
(86) PCT/KR2016/015137 22/12/2016 (87) WO 2017/116076 06/07/2017  
(30) 10-2015-0187700 28/12/2015 KR  
(45) 25/07/2022 412 (43) 26/11/2018 368A  
(73) ENDODERMA CO., LTD. (KR)  
3F, 20, Osongsaengmyeong 2-ro, Osong-eup, Heungdeok-gu Cheongju-si,  
Chungcheongbuk-do 28162, Republic of Korea  
(72) KWON, Soon Chang (KR); PARK, Sang Jin (KR); KIM, Jae Soo (KR).  
(74) Công ty Luật TNHH WINCO (WINCO LAW FIRM)

#### (54) VI KIM VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT VI KIM

(57) Sáng chế đề cập đến vi kết cấu (vi kim) bao gồm polyme tương hợp sinh học hoặc chất dính và phương pháp sản xuất vi kim. Các tác giả sáng chế tối ưu hóa tỷ số hướng theo loại của mỗi vi kim, nhờ đó đảm bảo góc mũi tối ưu và khoảng đường kính để xuyên qua da. Đặc biệt, các vi kim loại B đến loại D theo sáng chế giảm đến mức tối thiểu lực cản xuyên qua do độ đàn hồi da ở thời điểm gắn vào da, nhờ đó làm tăng tốc độ xuyên qua của kết cấu (60% hoặc cao hơn) và tốc độ hấp thụ các thành phần hữu dụng vào da. Ngoài ra, vi kim loại D theo sáng chế tối đa hóa độ bền cơ học của kết cấu bằng cách áp dụng kết cấu ba phần, và bởi vậy có thể dễ dàng xuyên qua da. Khi các vi kim được bố trí theo kiểu hình lục giác, áp lực đồng đều có thể được truyền đến tất cả vi kết cấu trên da.



loại C



loại D

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến vi kết cấu để hấp thụ qua da và phương pháp sản xuất vi kết cấu này. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến vi kết cấu có thể phân hủy sinh học bao gồm polyme tương hợp sinh học hoặc chất dính và phương pháp sản xuất vi kết cấu này.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Hệ phân phối thuốc (drug delivery system - DDS) tương ứng với một loạt các công nghệ mà phân phối thuốc đến các vị trí đích, như các tế bào hoặc các mô, bằng cách kiểm soát sự hấp thụ và giải phóng thuốc, và bao gồm hệ phân phối kiểu xuyên qua da cho phép sử dụng cục bộ thuốc, ngoài sự hấp thụ qua đường miệng thông thường. Đã có các nghiên cứu liên tục về việc sử dụng hiệu quả và an toàn các dược chất, như thuốc. Trong số này, liệu pháp tiêm có vấn đề là việc sử dụng thuốc phức tạp, một số bệnh nhân có thể bị đau, và có giới hạn trong việc kiểm soát tốc độ giải phóng thuốc ngoài việc tiêm thuốc tạm thời. Để khắc phục các nhược điểm của liệu pháp tiêm, các nghiên cứu đã được trên các vi kết cấu (vi kim) có kích cỡ nhỏ hơn rất nhiều và làm cho ít đau hơn so với kim của bơm tiêm, và các nghiên cứu đã được tiến hành trong một số lĩnh vực gồm phân phối thuốc, lấy máu, cảm biến sinh học, chăm sóc da, và tương tự.

Phương pháp sản xuất vi kim theo giải pháp kỹ thuật đã biết được mô tả trong bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 6334856, "MICRONEEDLE DEVICES AND METHODS OF MANUFACTURE AND USE THEREOF" và đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Hàn Quốc số 10-0793615, "BIODEGRADABLE SOLID MICRONEEDLES AND MANUFACTURING METHOD THEREFOR".

Các tài liệu sáng chế nêu trên bộc lộ rằng các vi kim được sản xuất bằng cách bơm vật liệu nhót có thể phân hủy sinh học vào vi khuôn được sản xuất

bằng cách sử dụng polyme có thể hóa rắn, tiếp theo là sấy và tháo khuôn (phương pháp đúc), hoặc các vi kim được sản xuất bằng cách phủ vật liệu nhót có thể phân hủy sinh học để tạo ra các vi kim rắn có thể phân hủy sinh học, kéo và sấy vật liệu nhót có thể phân hủy sinh học đã phủ trên khung mà được tạo mẫu thành cột, và tiếp đó cắt vật liệu nhót có thể phân hủy sinh học đã kéo (phương pháp kéo). Tuy nhiên, vi kết cấu polyme có thể phân hủy sinh học được sản xuất bằng các phương pháp theo giải pháp kỹ thuật đã biết có vấn đề bởi vì các vi kết cấu bị uốn cong hoặc vỡ do độ bền cơ học tương đối thấp khi xuyên qua da. Đặc biệt là, khi dẫn xuất polyme có độ đàn hồi cao được sử dụng làm nguyên liệu để sản xuất các vi kết cấu bằng phương pháp đúc hoặc phương pháp kéo, các kết cấu có hình dạng mong muốn không được tạo ra một cách đồng đều và độ bền cơ học của vi kết cấu cần thiết để xuyên qua da không thể được thỏa mãn.

Axit hyaluronic sử dụng trong sáng chế là polyme có thể phân hủy sinh học, và trong các kết cấu sản xuất bằng cách sử dụng axit hyaluronic, khối lượng phân tử nhỏ tạo điều kiện thuận lợi cho việc tạo ra các kết cấu và tạo ra độ nhót thấp, và khối lượng phân tử lớn tạo ra độ bền cơ học cao hơn nhưng độ nhót cao hơn. Do các đặc tính này, axit hyaluronic khối lượng phân tử thấp được sử dụng làm nguyên liệu cho vi kết cấu. Tuy nhiên, các vi kết cấu sử dụng axit hyaluronic khối lượng phân tử thấp có thể dễ bị gãy hoặc cong khi xuyên qua da. Đồng thời, carboxymetyl xenluloza (CMC), mà là dẫn xuất xenluloza, được sử dụng chủ yếu dưới dạng chất làm đặc trong dược học, và là polyme có thể phân hủy sinh học có các khối lượng phân tử khác nhau.

Đồng thời, các vi kết cấu theo giải pháp kỹ thuật đã biết là không thích hợp để xuyên qua da vì góc ở phần mũi là quá lớn, hoặc cho dù góc của phần mũi có phạm vi mà dễ dàng xuyên qua da, đường kính được tăng liên tục từ phần mũi về phía mặt đáy, và bởi vậy chỉ một tỷ lệ phần trăm rất hạn chế của chiều

cao của toàn bộ kết cấu được phép xuyên qua da do bản thân lực cản của da. Kết cấu có tỷ số hướng thấp ( $w:h$ ,  $h/w$ ) khó xuyên qua da, và kết cấu có tỷ số hướng cao dễ dàng xuyên qua da, nhưng có thể bị gãy hoặc cong do độ bền cơ học tương đối thấp khi xuyên qua da. Hơn nữa, vi kết cấu theo giải pháp kỹ thuật đã biết có kết cấu khiến cho vi kết cấu khó khắc phục độ đàn hồi và lực phục hồi của bản thân da ở thời điểm xuyên qua da, và bởi vậy vi kết cấu dễ dàng đi ra khỏi da ngay cả sau khi xuyên qua da.

Để giải quyết các vấn đề này và để sản xuất vi kết cấu có độ bền cơ học thích hợp để xuyên qua da cho dù sử dụng axit hyaluronic khối lượng phân tử thấp và CMC và dễ được hòa tan hoặc phòng để thích hợp cho việc phân phối thuốc hoặc chăm sóc da, polyme có thể phân hủy sinh học và phương pháp sản xuất vi kết cấu bằng cách sử dụng polyme có thể phân hủy sinh học dưới dạng vật liệu chính đã được phát triển.

Trong toàn bộ bản mô tả, nhiều tài liệu và tài liệu sáng chế được đề cập và viện dẫn. Phần mô tả của các tài liệu và tài liệu sáng chế này được kết hợp toàn bộ ở đây để tham khảo trong bản mô tả, và mức độ của lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế và các chi tiết của sáng chế được giải thích rõ hơn.

#### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Để giải quyết các vấn đề của giải pháp kỹ thuật đã biết nêu trên, các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu và đề xuất vi kết cấu sử dụng hydrogel được tạo ra bởi polyme có thể phân hủy sinh học, và đặc biệt là đề xuất vi kết cấu tạo điều kiện thuận lợi cho việc xuyên qua da bằng cách kiểm soát khác nhau theo từng trường hợp góc mũi và khoảng đường kính của vi kết cấu. Các tác giả sáng chế đảm bảo góc mũi tối ưu để xuyên qua da bằng cách tối ưu hóa tỷ số hướng ( $w:h$ ) được tạo bởi đường kính ( $w$ ) của mặt đáy và chiều cao ( $h$ ) của vi kết cấu. Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã kiểm chứng rằng kết cấu hai phần hoặc kết cấu ba phần (các vi kết cấu loại B-, C-, và D theo sáng chế) được áp dụng với

vi kết cấu để tối đa hóa độ bền cơ học của vi kết cấu và mẫu lục giác được áp dụng với việc bố trí vi kết cấu để truyền áp lực đồng đều đến toàn bộ phần vi kết cấu khi vi kết cấu được gắn, vì vậy cuối cùng các thành phần hữu dụng nạp vào vi kết cấu có thể được phân phối ổn định vào cơ thể sống, và do đó các tác giả sáng chế hoàn thành sáng chế.

Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất vi kết cấu bao gồm polyme tương hợp sinh học hoặc chất dính.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất vi kết cấu bao gồm polyme tương hợp sinh học hoặc chất dính.

Các mục đích và ưu điểm khác của sáng chế sẽ trở nên rõ hơn với phần mô tả chi tiết sáng chế, yêu cầu bảo hộ và hình vẽ.

#### **Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

FIG.1a đến FIG.1f thể hiện các vi kết cấu được sản xuất bằng phương pháp theo sáng chế. Đường kính ( $w$ ) của mặt đáy, chiều cao ( $h$ ), góc ( $\alpha$ ) của mũi xa, đường kính ( $t$ ) của mũi xa, khoảng cách ( $p$ ) giữa các vi kết cấu, các khoảng góc của cột kết cấu ( $\beta_1$ , 85-90°;  $\beta_2$ - $\beta_4$ , 90-180°).

FIG.2a đến FIG.2d thể hiện ảnh hiển vi điện tử quét (scanning electron microscopy - SEM) của các vi khuôn sử dụng trong phương pháp của sáng chế. 2a: loại A, 2b: loại B, 2c: loại C, 2d: loại D.

FIG.3a đến FIG.3d thể hiện các ảnh hiển vi của các vi kết cấu loại A đến loại D, được sản xuất theo phương pháp của sáng chế (Sunny SZMN, 40-70 lần). 3a: loại A, 3b: loại B, 3c: loại C, 3d: loại D.

FIG.4a đến FIG.4d thể hiện ảnh hiển vi điện tử quét (SEM, JEOL JSM-7500F) của các vi kết cấu loại A đến loại D, được sản xuất theo phương pháp của sáng chế. Trên FIG.4d, các mũi tên tương ứng với các điểm đo của  $w_1$ ,  $w_2$ , và  $w$ . 4a: loại A, 4b: loại B, 4c: loại C, 4d: loại D.

FIG.5a đến FIG.5e thể hiện các kết quả thử nghiệm độ bền cơ học của các

vi kết cấu loại A đến loại D (5a đến 5d), được sản xuất theo phương pháp của sáng chế, và sự kiểm tra dạng hình chóp (5e).

FIG.6a đến FIG.6d thể hiện các kết quả thử nghiệm xuyên qua da (độ sâu) của các vi kết cấu sản xuất theo phương pháp của sáng chế (các ảnh hiển vi điện tử quét của các vi kết cấu bị biến dạng sau khi xuyên qua da). 6a: loại A, 6b: loại B, 6c: loại C, 6d: loại D.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất vi kết cấu bao gồm polyme tương hợp sinh học hoặc chất dính, trong đó tỷ số hướng ( $w:h$ ), tạo bởi đường kính ( $w$ ) của mặt đáy của vi kết cấu và chiều cao ( $h$ ) của vi kết cấu, nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:1,5, và góc của mũi xa nằm trong khoảng từ  $10^\circ$  đến  $40^\circ$ .

Để giải quyết các vấn đề của giải pháp kỹ thuật đã biết, các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu và đề xuất vi kết cấu sử dụng hydrogel được tạo ra bởi polyme có thể phân hủy sinh học, và đặc biệt là đề xuất vi kết cấu tạo điều kiện thuận lợi cho việc xuyên qua da bằng cách kiểm soát khác nhau theo từng trường hợp góc mũi và khoảng đường kính của vi kết cấu. Các tác giả sáng chế đảm bảo góc mũi tối ưu để xuyên qua da bằng cách tối ưu hóa tỷ số hướng ( $w:h$ ) được tạo bởi đường kính ( $w$ ) của mặt phẳng đáy và chiều cao ( $h$ ) của vi kết cấu. Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã kiểm chứng rằng kết cấu hai phần hoặc kết cấu ba phần (các vi kết cấu loại B-, C-, và D theo sáng chế) được áp dụng với vi kết cấu để tối đa hóa độ bền cơ học của vi kết cấu và mẫu lực giác được áp dụng với việc bố trí vi kết cấu để truyền áp lực đồng đều đến toàn bộ phần vi kết cấu khi vi kết cấu được gắn, vì vậy cuối cùng các thành phần hữu dụng được nạp vào vi kết cấu có thể được phân phối ổn định vào cơ thể sống.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “polyme tương hợp sinh học” là ít nhất một polyme được chọn từ nhóm gồm axit hyaluronic (HA), carboxymethyl xenluloza (CMC), axit alginic, pectin, caragenan, chondroitin (sulfat), dextran

(sulfat), chitosan, polylysin, collagen, gelatin, carboxymetyl chitin, fibrin, agaroza, pululan polylactit, polyglycolit (PGA), copolyme polylactit-glycolit (PLGA), pululan polyanhydrit, polyortoeste, polyeteeste, polycaprolacton, polyesteamit, poly(axit butyric), poly(axit valeric), polyuretan, polyacrylat, polyme etylen-vinyl axetat, xenluloza axetat được thể acrylic, polyuretan không phân hủy, polystyren, polyvinyl clorua, polyvinyl florua, poly(vinyl imidazol), closulphonat polyolefin, polyetylen oxit, polyvinylpyrrolidon (PVP), polyetylen glycol (PEG), polymetacrylat, hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC), etylxenluloza (EC), hydroxypropyl xenluloza (HPC), xyclodextrin, copolyme của các monome tạo ra các polyme này, và xenluloza.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất dính” là ít nhất một chất dính được chọn từ nhóm gồm silicon, polyuretan, axit hyaluronic, chất dính vật lý (Gecko), vật liệu polyacrylic, etylxenluloza, hydroxymetyl xenluloza, etylen vinyl axetat, và polyisobutylen.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “axit hyaluronic” được sử dụng theo nghĩa bao gồm axit hyaluronic, hyaluronat (ví dụ, natri hyaluronat, kali hyaluronat, magie hyaluronat, và canxi hyaluronat), và các hỗn hợp của chúng. Theo một phương án của sáng chế, khối lượng phân tử của axit hyaluronic theo sáng chế nằm trong khoảng từ 100 đến 5000 kDa. Theo một phương án nhất định của sáng chế, axit hyaluronic theo sáng chế có khối lượng phân tử nằm trong khoảng từ 100 đến 4500 kDa, từ 150 đến 3500 kDa, từ 200 đến 2500 kDa, từ 220 đến 1500 kDa, từ 240 đến 1000 kDa, hoặc từ 240 đến 490 kDa.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “carboxymetyl xenluloza (CMC)” có thể sử dụng CMC đã biết có các khối lượng phân tử khác nhau. Ví dụ, khối lượng phân tử trung bình của CMC sử dụng ở đây là 90000 kDa, 250000 kDa, hoặc 700000 kDa.

Sáng chế có thể tạo ra các vi kết cấu khác nhau, và ví dụ, vi kim, vi lưới

cưa, vi dao, vi sợi, vi đỉnh, vi đầu dò, vi ngành, vi mảng, hoặc vi điện cực có thể được tạo ra. Theo một phương án của sáng chế, vi kết cấu của sáng chế là vi kim.

Theo một phương án của sáng chế, polyme tương hợp sinh học hoặc chất dính theo sáng chế được chứa trong khoảng từ 1 đến 5% (khối lượng/thể tích). Theo một phương án cụ thể của sáng chế, axit hyaluronic hoặc CMC theo sáng chế được chứa với nồng độ 3% (khối lượng/thể tích).

Một trong số các dấu hiệu quan trọng nhất theo sáng chế đó là độ bền cơ học của nó được tối đa hóa bởi sự áp dụng kết cấu hai phần hoặc ba, không giống giải pháp kỹ thuật đã biết. Với mục đích này, vi kết cấu được sản xuất để tạo điều kiện xuyên qua da bằng cách tối ưu hóa: tỷ số hướng ( $w:h$ ) được tạo bởi đường kính ( $w$ ) của mặt đáy của vi kết cấu và chiều cao ( $h$ ) của vi kết cấu; góc của mũi xa của vi kết cấu; và khoảng đường kính ( $t$ ) của mũi.

Các vi kết cấu theo sáng chế được sản xuất theo các điều kiện nêu trên được thể hiện theo các hình dạng loại A đến loại D trên FIG.1a đến FIG.1d. Vi kết cấu loại A dạng hình nón thông thường; vi kết cấu loại B có kết cấu hai phần gồm hình trụ và hình nón; vi kết cấu loại C có kết cấu hai phần gồm hình trụ cải biến (hình nón cụt) và hình nón; và vi kết cấu loại D có kết cấu ba phần gồm hình trụ cải biến (hình nón cụt) và hình nón.

Theo một phương án của sáng chế, tỷ số hướng ( $w:h$ ), được tạo bởi đường kính ( $w$ ) của mặt đáy trong vi kết cấu và chiều cao ( $h$ ) của vi kết cấu theo sáng chế, nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:1,5, và góc ( $\alpha$ ) của mũi xa nằm trong khoảng từ  $10^\circ$  đến  $40^\circ$ . Theo một phương án khác của sáng chế, tỷ số hướng nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:2 (xem FIG.1a-FIG.1d).

Trên FIG.1a, loại A thể hiện vi kết cấu dạng hình nón, mà có thể được biểu thị bởi đường kính ( $w$ ) của mặt đáy, chiều cao ( $h$ ), và góc mũi ( $\alpha$ ). Theo một phương án của sáng chế, tỷ số hướng ( $w:h$ ) trong loại A nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:1,5.

Trên FIG.1b, loại B thể hiện vi kết cấu với kết cấu hai phần gồm hình trụ và hình nón, mà có thể được biểu thị bởi đường kính ( $w$ ) của mặt đáy, chiều cao ( $h_1$ ), và góc mũi ( $\alpha$ ) trong hình nón; và đường kính ( $w$ ) của mặt đáy và chiều cao ( $h_2$ ) trong hình trụ. Theo một phương án của sáng chế, trong loại B, tỷ số hướng  $w_1:h_1$  nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:1,5, tỷ số hướng  $w:h_2$  nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:1,0, và tỷ số hướng  $w:h$  nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:2. Theo một phương án cụ thể của sáng chế, tỷ số hướng  $w:h_2$  nằm trong khoảng từ 1:1,4, và tỷ số hướng  $h_1:h_2$  là 1,1:1. Đồng thời, trong vi kết cấu loại B theo sáng chế, tỷ số hướng tối ưu  $w:h$  là 1:3, và phạm vi khoảng cách tối ưu giữa các kết cấu nằm trong khoảng từ  $1/2h$  đến  $2h$ .

Trên FIG.1c, loại C thể hiện vi kết cấu với kết cấu hai phần gồm hình nón cụt và hình nón, mà có thể được biểu thị bởi đường kính ( $w_1$ ) của mặt đáy, chiều cao ( $h_1$ ), và góc mũi ( $\alpha$ ) trong hình nón; và đường kính ( $w$ ) của mặt đáy và chiều cao ( $h_2$ ) trong hình nón cụt. Theo một phương án của sáng chế, trong loại C, tỷ số hướng  $w_1:h_1$  nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:1,5, tỷ số hướng  $w:h_2$  nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:1,0, và tỷ số hướng  $w:h$  nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:2. Theo một phương án cụ thể của sáng chế, tỷ số hướng  $w:h_2$  là 1:1,25, và tỷ số hướng  $h_1:h_2$  là 1,3:1. Đồng thời, trong vi kết cấu loại C, tỷ số hướng tối ưu  $w:h$  là 1:3, và phạm vi khoảng cách tối ưu giữa các kết cấu nằm trong khoảng từ  $1/2h$  đến  $2h$ .

Trên FIG.1d, loại D thể hiện vi kết cấu với kết cấu ba phần gồm hai hình nón cụt và một hình nón, mà có thể được biểu thị bởi đường kính ( $w_1$ ) của mặt đáy, chiều cao ( $h_1$ ), và góc mũi ( $\alpha$ ) trong hình nón; đường kính ( $w_2$ ) của mặt đáy và chiều cao ( $h_2$ ) trong hình nón cụt trên; và đường kính ( $w$ ) của mặt đáy và chiều cao ( $h_3$ ) trong hình nón cụt dưới. Theo một phương án của sáng chế, trong loại D, tỷ số hướng  $w_1:h_1$  nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:1,5, và tỷ số hướng  $w:h_2$  nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:1,0, và tỷ số hướng  $w:h$  nằm trong khoảng

từ 1:5 đến 1:2.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, tỷ số hướng  $w:h_2$  là 1:1,5, tỷ số hướng  $w:h_3$  là 1:1, và tỷ số của  $h_1:h_2:h_3$  là 1,5:1,5:1. Đồng thời, trong vi kết cấu loại D, tỷ số hướng tối ưu  $w:h$  nằm trong khoảng từ 1:3,5 đến 1:4, và phạm vi khoảng cách tối ưu giữa các kết cấu nằm trong khoảng từ  $1/2h$  đến  $2h$ .

Vi kết cấu theo sáng chế có thể được sản xuất để có chiều cao nằm trong khoảng từ 80 đến 1500  $\mu\text{m}$ . Theo một phương án cụ thể của sáng chế, chiều cao của vi kết cấu nằm trong khoảng từ 100 đến 1300  $\mu\text{m}$ .

Theo một phương án của sáng chế, mũi xa có đường kính ( $t$ ) nằm trong khoảng từ 2 đến 20  $\mu\text{m}$ . Đường kính ( $t$ ) đề cập đến đường kính của phần mũi xa của vi kết cấu, mà được thấy ở độ phóng đại nằm trong khoảng từ 40 đến 250 lần.

Theo một phương án của sáng chế, vi kết cấu theo sáng chế có độ bền cơ học (mức xuyên qua, %) bằng 80 hoặc cao hơn. Theo một phương án khác của sáng chế, độ bền cơ học nằm trong khoảng từ 80 đến 100. Vẫn theo một phương án khác của sáng chế, độ bền cơ học nằm trong khoảng từ 90 đến 100. Vẫn theo một phương án khác của sáng chế, độ bền cơ học nằm trong khoảng từ 95 đến 100.

Theo một phương án của sáng chế, trong các vi kết cấu theo sáng chế, mức xuyên qua da của các vi kết cấu loại B đến loại D với các kết cấu hai phần hoặc kết cấu ba phần được thể hiện là cao hơn so với của vi kết cấu loại A.

Theo một phương án của sáng chế, vi kết cấu theo sáng chế còn chứa thành phần hữu dụng khác với polyme có thể phân hủy sinh học và chất dính. Ví dụ, thành phần hữu dụng là thuốc, thành phần mỹ phẩm (thành phần chất dùng trong mỹ phẩm để làm trắng, cải thiện nếp nhăn da hoặc tương tự), hoặc dạng kết hợp của chúng. Vi kết cấu theo sáng chế có thể phân phối một cách hiệu quả thành phần hữu dụng vào da bằng cách chứa thành phần hữu dụng này.

Theo một phương án của sáng chế, vi kết cấu theo sáng chế có thể còn bao gồm kim loại, polyme, hoặc chất dính.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất các vi kết cấu, phương pháp này bao gồm bước: (a) cấp polyme có thể phân hủy sinh học hoặc chất dính vào vi khuôn; (b) bơm polyme có thể phân hủy sinh học hoặc chất dính vào các lỗ của vi khuôn; (c) sấy polyme có thể phân hủy sinh học hoặc chất dính; và (d) tách polyme tương hợp sinh học hoặc chất dính đã sấy ra khỏi vi khuôn để tạo ra vi kết cấu.

Phương pháp theo sáng chế sẽ được mô tả chi tiết bởi các bước.

Bước (a): cấp polyme có thể phân hủy sinh học hoặc chất dính vào vi khuôn

Theo sáng chế, polyme có thể phân hủy sinh học hoặc chất dính được cấp trước tiên vào vi khuôn.

Vi khuôn theo sáng chế có thể được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp sản xuất khuôn bất kỳ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, phương pháp sản xuất hệ thống vi điện cơ (micro-electro mechanical system - MEMS), phương pháp sản xuất in ảnh litô (Biodegradable polymer microneedles: Fabrication, mechanics and transdermal drug delivery, Journal of Controlled Release 104, 51-66, 2005), hoặc phương pháp sản xuất in litô mềm có thể được sử dụng để sản xuất vi khuôn theo sáng chế, nhưng không chỉ giới hạn ở đó. Trong số này, đối với phương pháp sản xuất in litô mềm kép, khuôn bằng vật liệu đàn hồi, như polydimethylsiloxan (PDMS) hoặc poly(metyl metacrylat) (PMMA), được sản xuất, và tiếp đó có thể được sử dụng để sản xuất vi kết cấu. Phương pháp sản xuất khuôn PDMS là một loại phương pháp xử lý chất dẻo, và kết cấu đúc mong muốn có thể có được bằng các phương pháp khác nhau, như đúc, phun, và dập nổi nóng. Ví dụ, vật liệu nhạy quang được phủ lên nền, như lá silic hoặc thủy tinh, và được tạo mẫu bằng cách sử dụng mặt nạ quang, nhờ đó sản xuất khuôn

gốc. PDMS được đúc bằng cách sử dụng khuôn gốc làm khuôn mẫu, tiếp theo là nung kết, nhờ đó hoàn thành khuôn PDMS với chức năng khuôn dập.

Theo một phương án của sáng chế, khối lượng phân tử của axit hyaluronic nằm trong khoảng từ 240 đến 490 kDa. Theo một phương án cụ thể của sáng chế, khối lượng phân tử trung bình của axit hyaluronic là 360 kDa.

Theo sáng chế, trong bước (a), chất rắn của polyme có thể phân hủy sinh học có thể được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 30% (khối lượng/thể tích) trên cơ sở toàn bộ thành phần của vi kết cấu.

Theo một phương án của sáng chế, trong bước (a), nồng độ của polyme có thể phân hủy sinh học nằm trong khoảng từ 1 đến 5% (khối lượng/thể tích) trên cơ sở toàn bộ thành phần của vi kết cấu, và theo một phương án cụ thể của sáng chế, polyme có thể phân hủy sinh học có thể được chứa với nồng độ 3% (khối lượng/thể tích).

Bước (b): Bơm polyme có thể phân hủy sinh học hoặc chất dính vào lỗ của vi khuôn

Sau đó, polyme có thể phân hủy sinh học hoặc chất dính được bơm vào lỗ của vi khuôn.

Theo một phương án của sáng chế, sau khi polyme có thể phân hủy sinh học được cấp vào vi khuôn, việc bơm theo sáng chế có thể được thực hiện bằng cách (i) áp dụng lực ly tâm nằm trong khoảng từ 800 đến 1000 g với vi khuôn hoặc (ii) dưới áp suất nằm trong khoảng từ 500 đến 860 mmHg (66,66 đến 114,66 kPa).

Khi lực ly tâm, ví dụ, nằm trong khoảng từ 800 đến 1000 g, được áp dụng với vi khuôn, sự ly tâm có thể được thực hiện ở 800 đến 1000 g trong thời gian từ 10 đến 20 phút hoặc ở 900 g trong 15 phút. Ngoài ra, dưới áp suất chân không, việc bơm có thể được thực hiện dưới áp suất nằm trong khoảng từ 500 đến 860 mmHg (66,66 đến 114,66 kPa) trong thời gian từ 5 đến 20 phút hoặc

dưới áp suất nằm trong khoảng từ 600 đến 760 mmHg (80 đến 101,33 kPa) trong thời gian từ 10 đến 30 phút.

Theo một phương án cụ thể, polyme tương hợp sinh học là ít nhất một polyme được chọn từ nhóm gồm axit hyaluronic (HA), carboxymetyl xenluloza (CMC), axit alginic, pectin, caragenan, chondroitin (sulfat), dextran (sulfat), chitosan, polylysin, collagen, gelatin, carboxymetyl chitin, fibrin, agaroza, pululan polylactit, polyglycolit (PGA), copolyme polylactit-glycolit (PLGA), pululan polyanhydrit, polyortoeste, polyeteeste, polycaprolacton, polyesteamit, poly(axit butyric), poly(axit valeric), polyuretan, polyacrylat, polyme etylen-vinyl axetat, xenluloza axetat được thể acrylic, polyuretan không phân hủy, polystyren, polyvinyl clorua, polyvinyl florua, poly(vinyl imidazol), closulphonat polyolefin, polyetylen oxit, polyvinylpyrrolidon (PVP), polyetylen glycol (PEG), polymetacrylat, hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), etylxenluloza (EC), hydroxypropyl xenluloza (HPC), xyclodextrin, copolyme của các monome tạo ra các polyme này, và xenluloza. Theo một phương án cụ thể, chất dính bao gồm ít nhất một chất được chọn từ nhóm gồm silicon, polyuretan, axit hyaluronic, chất dính vật lý (Gecko), vật liệu polyacrylic, etylxenluloza, hydroxymetyl xenluloza, etylen vinyl axetat, và polyisobutylen.

Bước (c): Sấy polyme có thể phân hủy sinh học hoặc chất dính

Sau bước (b), polyme có thể phân hủy sinh học hoặc chất dính được sấy.

Theo một phương án của sáng chế, bước (c) có thể được thực hiện (i) ở nhiệt độ phòng nằm trong khoảng từ 36 đến 60 giờ, (ii) ở nhiệt độ từ 40 đến 60°C trong thời gian từ 5 đến 16 giờ, hoặc (iii) ở nhiệt độ 60 đến 80°C trong thời gian từ 2 đến 4 giờ. Theo một phương án khác của sáng chế, bước (c) có thể được thực hiện (i) ở nhiệt độ từ 20 đến 30°C trong thời gian từ 42 đến 54 giờ, (ii) ở nhiệt độ từ 45 đến 55°C trong thời gian từ 5 đến 7 giờ, hoặc (iii) ở nhiệt độ 65 đến 75°C trong thời gian từ 2 đến 4 giờ. Theo một phương án cụ thể của sáng

ché, bước (c) có thể được thực hiện (i) ở nhiệt độ 25°C trong 48 giờ, (ii) ở nhiệt độ 50°C trong 6 giờ, hoặc (iii) ở nhiệt độ 70°C trong 3 giờ. Quy trình sấy cho thấy độ bền cơ học của vi kết cấu.

Bước (d): Tách hydrogel axit hyaluronic đã liên kết ngang ra khỏi vi khuôn

Sau bước (c), polyme tương hợp sinh học hoặc chất dính theo sáng chế đã sấy được tách ra khỏi vi khuôn, nhờ đó tạo ra vi kết cấu.

Trong phương pháp sản xuất vi kết cấu theo sáng chế, các vi kết cấu có thể được bố trí theo dạng hình vuông hoặc hình lục giác. Các vi kết cấu sản xuất bằng cách áp dụng kiểu bố trí lục giác có thể truyền áp lực đồng đều đến toàn bộ các vi kết cấu khi được gắn vào da.

Theo một phương án của sáng chế, các vi kết cấu có thể được bố trí ở các khoảng cách (p) nằm trong khoảng từ 250 đến 1500  $\mu\text{m}$ . Trong trường hợp này, từ khoảng 25 đến 1300 kết cấu cho diện tích 1  $\text{cm}^2$  có thể được bố trí (xem bảng 1).

Vì phương pháp sản xuất vi kết cấu theo sáng chế có chung các dấu hiệu với vi kết cấu nêu trên, nên phần mô tả các nội dung trùng lặp được lược bỏ để tránh làm phức tạp bản mô tả.

Vẫn theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất vi kết cấu có hình dạng bất kỳ trong số các hình dạng loại A đến loại D trên FIG.1a đến FIG.1d. Các dấu hiệu của các vi kết cấu loại A đến loại D được mô tả như trên, và phần mô tả của chúng được lược bỏ để tránh làm phức tạp bản mô tả.

#### *Hiệu quả của sáng chế*

Các dấu hiệu và ưu điểm của sáng chế được tóm tắt như sau:

(a) Sáng chế đề xuất vi kết cấu bao gồm polyme tương hợp sinh học hoặc chất dính và phương pháp sản xuất vi kết cấu này.

(b) Các tác giả sáng chế tối ưu hóa tỷ số hướng theo loại của mỗi vi kết

cấu, nhờ đó đảm bảo góc mũi tối ưu và khoảng đường kính để xuyên qua da.

(c) Đặc biệt là, các vi kết cấu loại B đến loại D theo sáng chế giảm đến mức tối thiểu lực cản xuyên qua do độ đàn hồi da ở thời điểm gắn vào da, nhờ đó làm tăng tốc độ xuyên qua của kết cấu (60% hoặc cao hơn) và tốc độ hấp thụ các thành phần hữu dụng vào da. Ngoài ra, vi kết cấu loại D theo sáng chế tối đa hóa độ bền cơ học của kết cấu bằng cách áp dụng kết cấu ba phần, và bởi vậy có thể dễ dàng xuyên qua da.

(d) Khi các vi kết cấu được bố trí theo kiểu bố trí lục giác, áp lực đồng đều có thể được truyền đến toàn bộ các vi kết cấu trên da.

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết đối với các ví dụ. Các ví dụ này chỉ để minh họa sáng chế cụ thể hơn, và người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này sẽ thấy rõ rằng phạm vi của sáng chế không chỉ giới hạn bởi các ví dụ này.

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

Ví dụ 1: Sản xuất các vi kết cấu

#### *1. Quy trình sản xuất vi kết cấu loại A*

Khuôn gốc dưới hoặc trên được sản xuất bằng cách cho lá silic qua quy trình sản xuất in ảnh litô, và tiếp đó khuôn trên cuối được sản từ khuôn gốc.

Axit hyaluronic được sử dụng làm polyme tương hợp sinh học. Axit hyaluronic (Bloomage Freda Biotechnology Co., Ltd., China) có khối lượng phân tử trung bình 360 kDa (khoảng khối lượng phân tử: 240-490 kDa) được hòa tan hoàn toàn với nồng độ 3% (khối lượng/thể tích) trong nước tinh chế trước khi sử dụng.

Axit hyaluronic được cấp vào vi khuôn PDMS, và tiếp đó được bơm và sấy (không có quy trình ly tâm và chân không) ở nhiệt độ phòng (25°C) trong 48 giờ, ở nhiệt độ 50°C trong 6 giờ, hoặc ở nhiệt độ 70°C trong 3 giờ, và tiếp đó khuôn được tháo để sản xuất các vi kết cấu axit hyaluronic.

### *2. Quy trình sản xuất các vi kết cấu loại B*

Khuôn gốc dưới hoặc trên được sản xuất bằng cách cho lá silic qua quy trình sản xuất in ảnh litô, và tiếp đó khuôn trên cuối được sản xuất bằng cách sử dụng silic có thể hóa rắn (polydimethylsiloxan, PDMS) từ khuôn gốc.

Axit hyaluronic được sử dụng làm polyme tương hợp sinh học. Axit hyaluronic có khối lượng phân tử trung bình 360 kDa (khoảng khối lượng phân tử: 240-490 kDa) được hòa tan hoàn toàn với nồng độ 3% (khối lượng/thể tích) trong nước tinh chế trước khi sử dụng.

Axit hyaluronic được cấp vào vi khuôn PDMS, và tiếp đó được bơm vào các lỗ tạo ra trong vi khuôn bằng cách sử dụng ly tâm ở 900 g trong 15 phút. Axit hyaluronic được sấy và bơm ở nhiệt độ phòng (25°C) trong 48 giờ, ở nhiệt độ 50°C trong 6 giờ, hoặc ở nhiệt độ 70°C trong 3 giờ, và tiếp đó khuôn được tháo, nhờ đó sản xuất các vi kết cấu axit hyaluronic.

### *3. Quy trình sản xuất các vi kết cấu loại C*

Khuôn gốc dưới hoặc trên được sản xuất bằng cách cho lá silic qua quy trình sản xuất in ảnh litô, và tiếp đó khuôn trên cuối được sản xuất bằng cách sử dụng silic có thể hóa rắn (polydimethylsiloxan, PDMS) từ khuôn gốc.

Axit hyaluronic được sử dụng làm polyme tương hợp sinh học. Axit hyaluronic có khối lượng phân tử trung bình 360 kDa (khoảng khối lượng phân tử: 240 đến 490 kDa) được hòa tan hoàn toàn với nồng độ 3% (khối lượng/thể tích) trong nước tinh chế trước khi sử dụng.

Axit hyaluronic được cấp vào vi khuôn PDMS, và tiếp đó được bơm vào các lỗ tạo ra trong vi khuôn trong thời gian từ 10 đến 30 phút trong môi trường chân không (600 đến 760 mmHg (80 đến 101,33 kPa)). Axit hyaluronic được sấy và bơm ở nhiệt độ phòng (25°C) trong 48 giờ, ở nhiệt độ 50°C trong 6 giờ, hoặc ở nhiệt độ 70°C trong 3 giờ, và tiếp đó khuôn được tháo, nhờ đó sản xuất các vi kết cấu axit hyaluronic.

#### 4. Quy trình sản xuất vi kết cấu loại D

Khuôn gốc dưới được sản xuất bằng cách cho lá silic qua quy trình sản xuất in ảnh litô, và tiếp đó khuôn trên được sản xuất bằng cách sử dụng silic có thể hóa rắn (polydimethylsiloxan, PDMS) từ khuôn gốc dưới.

Carboxymetyl xenluloza (CMC) được sử dụng làm polyme tương hợp sinh học. CMC được hòa tan hoàn toàn với nồng độ 3% (khối lượng/thể tích) trong nước tinh chế trước khi sử dụng.

CMC được cấp vào vi khuôn PDMS, và tiếp đó được bơm vào các lỗ tạo ra trong vi khuôn trong thời gian từ 10 đến 30 phút trong môi trường chân không (600 đến 760 mmHg (80 đến 101,33 kPa)). CMC được sấy và bơm ở nhiệt độ phòng (25°C) trong 48 giờ, ở nhiệt độ 50°C trong 6 giờ, hoặc ở nhiệt độ 70°C trong 3 giờ, và tiếp đó khuôn được tháo, nhờ đó sản xuất vi kết cấu CMC.

#### 5. Khoảng tiêu chuẩn của vi kết cấu (FIG. 1a đến FIG. 1f)

[Bảng 1]

| Loại | Hình dạng kết cấu            | Góc mũi ( $\alpha$ , °) | Đường kính kết cấu ( $w$ , $\mu\text{m}$ ) | Chiều cao kết cấu ( $h$ , $\mu\text{m}$ )   | Tỷ số hướng ( $w:h$ ) | Khoảng cách kết cấu ( $p$ , $\mu\text{m}$ ) | Đường kính mũi ( $t$ , $\mu\text{m}$ ) | Số kết cấu (cho $1\text{ cm}^2$ ) | Kiểu bố trí kết cấu       |
|------|------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| A    | Hình nón                     | 12-40                   | 50-400                                     | 100-1300                                    | 1:5 – 1:1,5           | 250 – 1500                                  | 2-20                                   | 25 – 1200                         | Hình vuông, Hình lục giác |
| B    | Hình trụ + Hình nón          | 12-40                   | 35-400                                     | 100-1300 ( $h_1$ : 55-1200, $h_2$ : 45-800) | 1:5 – 1:2             | 250 – 1500                                  | 2-20                                   | 25 – 1300                         | Hình vuông, Hình lục giác |
| C    | Hình trụ cải biến + Hình nón | 12-40                   | 80-650 ( $w_1$ :30-400)                    | 150-1300 ( $h_1$ : 70-1200, $h_2$ : 80-800) | 1:5 – 1:2             | 250 – 1500                                  | 2-20                                   | 20 – 1000                         | Hình vuông, Hình lục giác |
| D    | Kết cấu tháp ba phần         | 12-40                   | 100-650 ( $w_1$ :40-180,                   | 150-1300 ( $h_1$ : 60-500, $h_2$ : 40-      | 1:5 – 1:2             | 250 – 1500                                  | 2-20                                   | 20 – 1000                         | Hình vuông, Hình lục      |

|  |  |  |                |                         |  |  |  |  |      |
|--|--|--|----------------|-------------------------|--|--|--|--|------|
|  |  |  | $w_2$ :60-400) | 350,<br>$h_3$ : 50-450) |  |  |  |  | giác |
|--|--|--|----------------|-------------------------|--|--|--|--|------|

\* Khoảng góc của cột vi kết cấu:  $\beta_1$ , 85°-90°/  $\beta_2$  đến  $\beta_4$ , trên 90° (90°-180°)

Ví dụ 2: Thử nghiệm trên độ bền cơ học của vi kết cấu

Đối với độ bền cơ học của các vi kết cấu sản xuất bởi sáng chế, da lợn được sử dụng, và khi các vi kết cấu được phép xuyên qua da lợn với lực định trước, số lỗ tạo ra trong biểu bì của da được kiểm tra và so sánh (FIG.5a đến FIG.5e).

Mẫu thử vi kết cấu đối với mỗi loại được cắt thành 0,7 cm x 0,7 cm (100 kết cấu hoặc lớn hơn) trước khi sử dụng, và tiếp đó các vi kết cấu được phép xuyên qua da lợn bằng cách tác dụng theo phương thẳng đứng một lực nằm trong khoảng từ 3-5 kg trong 10 giây. Các vi kết cấu được lấy ra sau khi xuyên qua da, và tiếp đó 20 ml xanh Trypan (Sigma) được phủ trên bề mặt da, nhuộm màu bề mặt da trong 10 phút, và tiếp đó được lau chùi bằng cách sử dụng miếng bông và nước muối được đệm phosphat (phosphate-buffered saline - PBS). Độ bền cơ học của các vi kết cấu cho phép sự xuyên qua da thành công được quan sát bằng cách đo số lỗ nhuộm màu trong lớp biểu bì.

Các vi kết cấu dạng hình chóp được thử nghiệm bởi cùng phương pháp để thực hiện sự so sánh độ bền cơ học.

Kết quả thử nghiệm độ bền cơ học đối với các vi kết cấu tương ứng theo sáng chế được thể hiện trên bảng sau.

[Bảng 2]

| Loại | Hình dạng kết cấu            | Nguyên liệu polyme | Độ bền cơ học (xuyên qua, %) |
|------|------------------------------|--------------------|------------------------------|
| A    | Hình nón                     | Axit hyaluronic    | 92                           |
| A    | Hình nón                     | CMC                | 84                           |
| B    | Hình trụ + Hình nón          | Axit hyaluronic    | 96                           |
| B    | Hình trụ + Hình nón          | CMC                | 92                           |
| C    | Hình trụ cải biến + Hình nón | Axit hyaluronic    | 98                           |
| C    | Hình trụ cải biến + Hình     | CMC                | 96                           |

|              | nón                  |                 |    |
|--------------|----------------------|-----------------|----|
| D            | Kết cấu ba phần đỉnh | Axit hyaluronic | 99 |
| D            | Kết cấu ba phần đỉnh | CMC             | 98 |
| Kiểm tra     | Hình chóp            | Axit hyaluronic | 79 |
| Nhóm so sánh | Hình chóp            | CMC             | 75 |

Các tiêu chuẩn chi tiết của các vi kết cấu được sử dụng trong thử nghiệm được thể hiện như sau.

[Bảng 3]

| Loại | Góc mũi ( $\alpha, ^\circ$ ) | Đường kính kết cấu (w, $\mu\text{m}$ ) | Chiều cao kết cấu (h, $\mu\text{m}$ )   | Tỷ số hướng (w:h) |
|------|------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------|
| A    | 12                           | 90                                     | 270                                     | 1:3               |
| B    | 14                           | 85                                     | 270<br>( $h_1: 145, h_2: 125$ )         | 1:3,2             |
| C    | 16                           | 90<br>( $w_1:80$ )                     | 270<br>( $h_1: 150, h_2: 120$ )         | 1:3               |
| D    | 16                           | 90<br>( $w_1:66, w_2:80$ )             | 270<br>( $h_1: 110, h_2: 90, h_3: 70$ ) | 1:3               |

Ví dụ 3: Thử nghiệm xuyên qua da (độ sâu) của các vi kết cấu

Sự xuyên qua da của các vi kết cấu sản xuất theo sáng chế được so sánh với nhau bằng cách cho phép các kết cấu xuyên qua da lợn bằng cách sử dụng lực định trước và tiếp đó theo dõi mức độ biến dạng của kết cấu trước và sau khi xuyên qua (FIG.6a đến FIG.6d).

Mẫu thử vi kết cấu đối với mỗi loại được cắt thành 0,7 cm x 0,7 cm trước khi sử dụng, và tiếp đó các vi kết cấu được phép xuyên qua da lợn bằng cách tác dụng theo phương thẳng đứng một lực nằm trong khoảng từ 3-5 kg trong thời gian từ 10 đến 30 giây. Các vị trí luồn vào được quan sát bằng cách sử dụng kính hiển vi quang học, và mức độ biến dạng được theo dõi bởi sự quan sát các vi kết cấu bằng kính hiển vi điện tử quét (scanning electron microscopy - SEM) trước và sau khi xuyên qua da, nhờ đó đo độ sâu có thể xuyên qua.

Thử nghiệm xuyên qua da cho các vi kết cấu tương ứng theo sáng chế được thể hiện trong Bảng sau.

[Bảng 4]

| Loại | Hình dạng kết cấu            | Nguyên liệu polyme | Xuyên qua da (Tỷ lệ phần trăm biến dạng, %) |
|------|------------------------------|--------------------|---------------------------------------------|
| A    | Hình nón                     | Axit hyaluronic    | 50-85                                       |
| B    | Hình trụ + Hình nón          | Axit hyaluronic    | 65-90                                       |
| C    | Hình trụ cải biến + Hình nón | Axit hyaluronic    | 65-90                                       |
| D    | Kết cấu ba phần đỉnh         | Axit hyaluronic    | 60-85                                       |

Mặc dù sáng chế đã được mô tả chi tiết đối với các dấu hiệu cụ thể, nhưng người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận thấy rằng phần mô tả này chỉ dùng cho phương án ưu tiên và không giới hạn phạm vi của sáng chế. Bởi vậy, phạm vi thực của sáng chế sẽ được xác định bởi yêu cầu bảo hộ kèm theo và phần tương đương của nó.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Vi kim chứa polyme tương hợp sinh học hoặc chất dính, trong đó polyme tương hợp sinh học hoặc chất dính là axit hyaluronic có khối lượng phân tử nằm trong khoảng từ 240 đến 490 kDa,

trong đó nhiều vi kim được bố trí theo hình lục giác,

trong đó vi kim có kết cấu ba phần từ đỉnh đến đáy theo thứ tự:

- hình nón;
- hình nón cụt trên, và
- hình nón cụt dưới;

trong đó:

- tỷ số hướng ( $w_1:h_1$ ) giữa đường kính ( $w_1$ ) của mặt đáy của hình nón và chiều cao ( $h_1$ ) của hình nón nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:1,5, và

- tỷ số hướng ( $w_2:h_2$ ) giữa đường kính ( $w_2$ ) của mặt đáy của hình nón cụt trên và chiều cao ( $h_2$ ) của hình nón cụt trên nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:1, và

- tỷ số hướng ( $w:h$ ) giữa đường kính ( $w$ ) của mặt đáy của hình nón cụt dưới và chiều cao ( $h$ ) của vi kim nằm trong khoảng từ 1:5 đến 1:2,

trong đó phạm vi khoảng cách giữa các vi kim nằm trong khoảng từ  $1/2h$  đến  $2h$ ,

trong đó đường kính ( $t$ ) của mũi xa nằm trong khoảng từ 2 đến 20  $\mu\text{m}$ ,

trong đó góc ( $\alpha$ ) của mũi xa nằm trong khoảng từ  $10^\circ$  đến  $40^\circ$ ,

trong đó góc ( $\beta_3$ ) giữa hình nón cụt trên và hình nón và góc ( $\beta_4$ ) giữa hai hình nón cụt là góc tù, và  $\beta_3$  lớn hơn  $\beta_4$ .

2. Vi kim theo điểm 1, trong đó polyme tương hợp sinh học còn bao gồm ít nhất một polyme được chọn từ nhóm gồm carboxymetyl xenluloza (CMC), axit alginic, pectin, caragenan, chondroitin (sulfat), dextran (sulfat), chitosan, polylysin, collagen, gelatin, carboxymetyl chitin, fibrin, agaroza, pululan polylactit, polyglycolit (PGA), copolyme polylactit-glycolit (PLGA), pululan

polyanhydrit, polyortoeste, polyeteeste, polycaprolacton, polyesteamit, poly(axit butyric), poly(axit valeric), polyuretan, polyacrylat, polyme etylen-vinyl axetat, xenluloza axetat được thể acrylic, polyuretan không phân hủy, polystyren, polyvinyl clorua, polyvinyl florua, poly(vinyl imidazol), closulphonat polyolefin, polyetylen oxit, polyvinylpyrrolidon (PVP), polyetylen glycol (PEG), polymetacrylat, hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), etylxenluloza (EC), hydroxypropyl xenluloza (HPC), xyclodextrin, copolyme của các monome tạo ra các polyme này, và xenluloza.

3. Vi kim theo điểm 1, trong đó chất dính còn bao gồm ít nhất một vật liệu được chọn từ nhóm gồm silicon, polyuretan, chất dính vật lý (Gecko), vật liệu polyacrylic, etylxenluloza, hydroxymetyl xenluloza, etylen vinyl axetat, và polyisobutylen.

4. Vi kim theo điểm 1, trong đó chiều cao của vi kim nằm trong khoảng từ 80 đến 1500  $\mu\text{m}$ .

5. Vi kim theo điểm 1, trong đó vi kim còn bao gồm kim loại, polyme, hoặc chất dính.

6. Vi kim theo điểm 1, trong đó vi kim còn chứa thành phần hữu dụng khác với polyme có thể phân hủy sinh học và chất dính.

7. Phương pháp sản xuất vi kim, phương pháp này bao gồm các bước:

(a) cấp polyme tương hợp sinh học hoặc chất dính vào vi khuôn;

(b) bơm polyme tương hợp sinh học hoặc chất dính vào lỗ của vi khuôn;

(c) sấy polyme tương hợp sinh học hoặc chất dính; và

(d) tách polyme tương hợp sinh học hoặc chất dính đã sấy ra khỏi vi khuôn để tạo ra vi kim,

trong đó polyme tương hợp sinh học hoặc chất dính là axit hyaluronic

(HA) có khối lượng phân tử nằm trong khoảng từ 240 đến 490 kDa, trong đó nhiều vi kim được bố trí theo hình lục giác, và trong đó việc bơm được thực hiện ở áp suất nằm trong khoảng từ 500 đến 760 mmHg (66,66 đến 101,32 kPa) bên trong vi khuôn.

8. Phương pháp theo điểm 7, trong đó bước (c) được thực hiện (i) ở nhiệt độ phòng trong thời gian từ 36 đến 60 giờ, (ii) ở nhiệt độ từ 40 đến 60°C trong thời gian từ 5 đến 16 giờ, hoặc (iii) ở nhiệt độ từ 60 đến 80°C trong thời gian từ 2 đến 4 giờ.

9. Phương pháp theo điểm 7, trong đó polyme tương hợp sinh học còn bao gồm ít nhất một polyme được chọn từ nhóm gồm carboxymetyl xenluloza (CMC), axit alginic, pectin, caragenan, chondroitin (sulfat), dextran (sulfat), chitosan, polylysin, collagen, gelatin, carboxymetyl chitin, fibrin, agaroza, pululan polylactit, polyglycolit (PGA), copolyme polylactit-glycolit (PLGA), pululan polyanhydrit, polyortoeste, polyeteeste, polycaprolacton, polyesteamit, poly(axit butyric), poly(axit valeric), polyuretan, polyacrylat, polyme etylen-vinyl axetat, xenluloza axetat được thể acrylic, polyuretan không phân hủy, polystyren, polyvinyl clorua, polyvinyl florua, poly(vinyl imidazol), closulphonat polyolefin, polyetylen oxit, polyvinylpyrrolidon (PVP), polyetylen glycol (PEG), polymetacrylat, hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC), etylxenluloza (EC), hydroxypropyl xenluloza (HPC), xyclodextrin, copolyme của các monome tạo ra các polyme này, và xenluloza.

10. Phương pháp theo điểm 7, trong đó, trong bước (a), lượng chất rắn của polyme tương hợp sinh học nằm trong khoảng từ 1 đến 30% (khối lượng/thể tích) trên cơ sở toàn bộ thành phần của vi kim.

11. Phương pháp theo điểm 7, trong đó chất dính còn bao gồm ít nhất một vật liệu được chọn từ nhóm gồm silicon, polyuretan, chất dính vật lý (Gecko),

vật liệu polyacrylic, etylxenluloza, hydroxymetyl xenluloza, etylen vinyl axetat, và polyisobutylen.

12. Phương pháp theo điểm 7, trong đó các vi kim được bố trí ở các khoảng cách (p) nằm trong khoảng từ 250 đến 1500  $\mu\text{m}$ .

13. Phương pháp theo điểm 7, trong đó phương pháp là phương pháp sản xuất vi kim theo điểm 1.

FIG. 1A

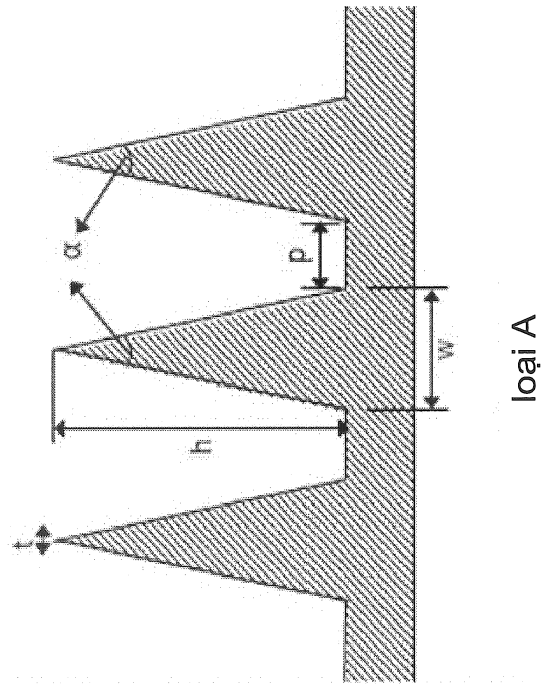


FIG. 1B

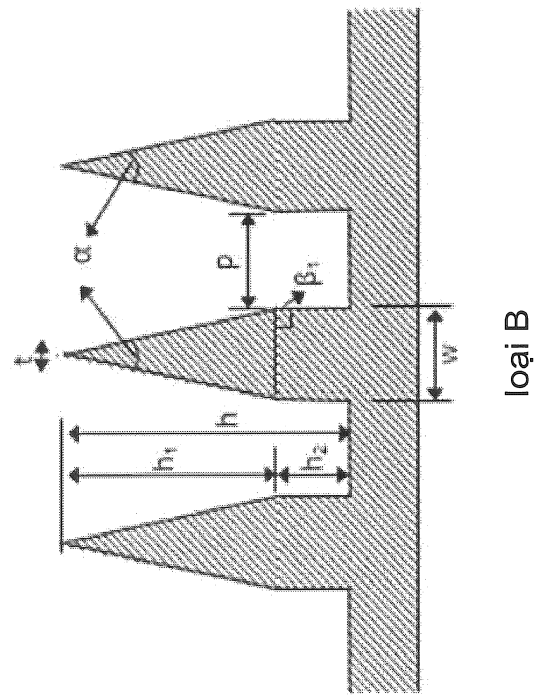


FIG. 1C

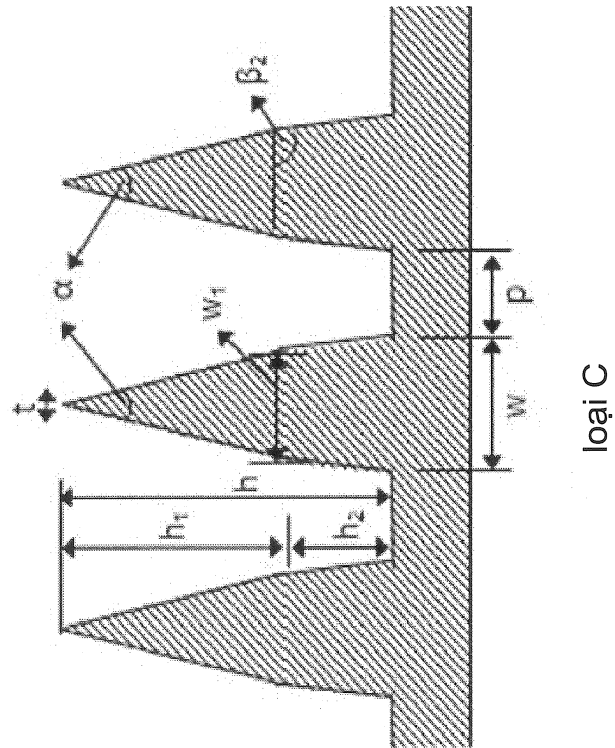


FIG. 1D

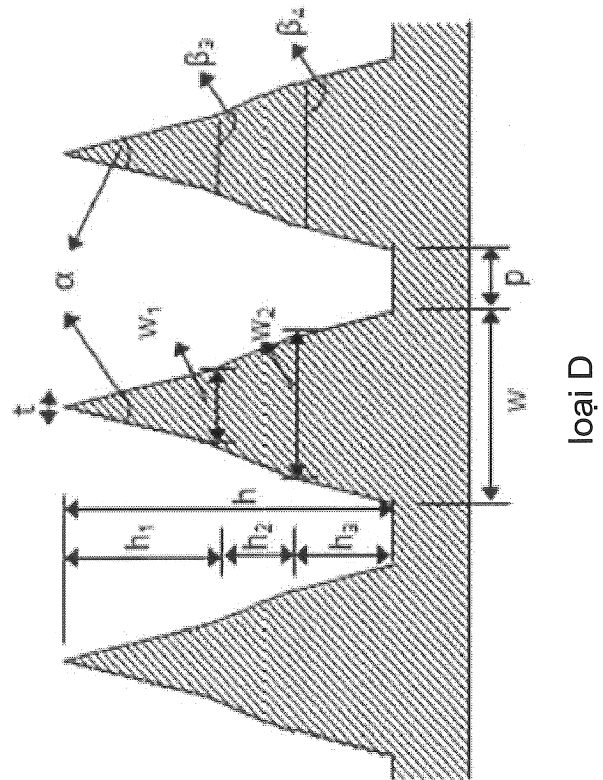


FIG. 1E

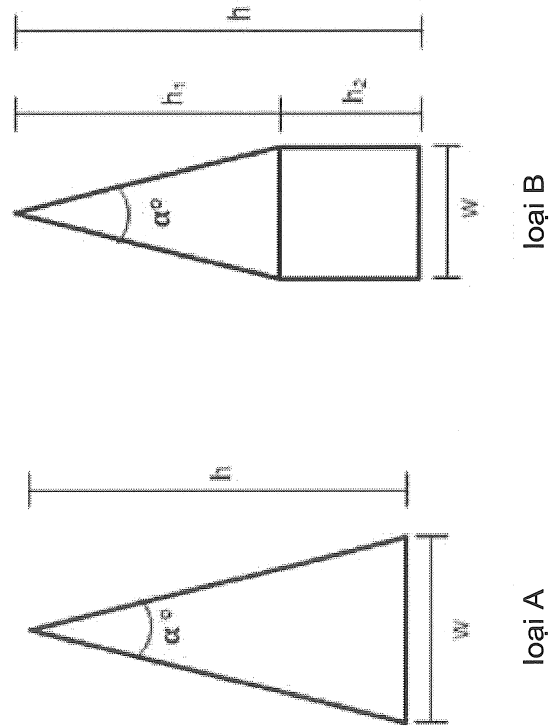
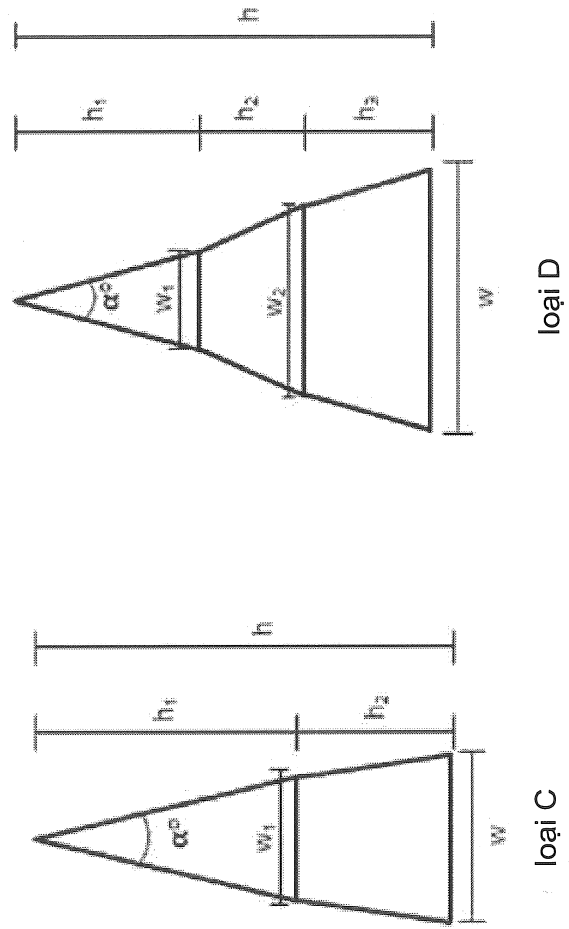
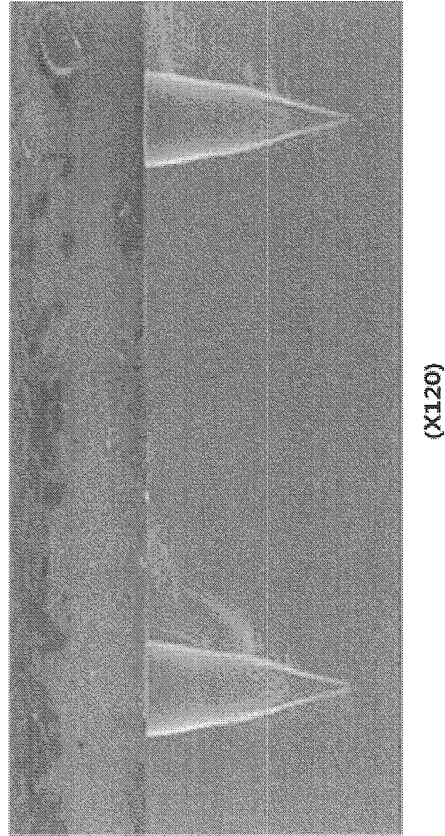
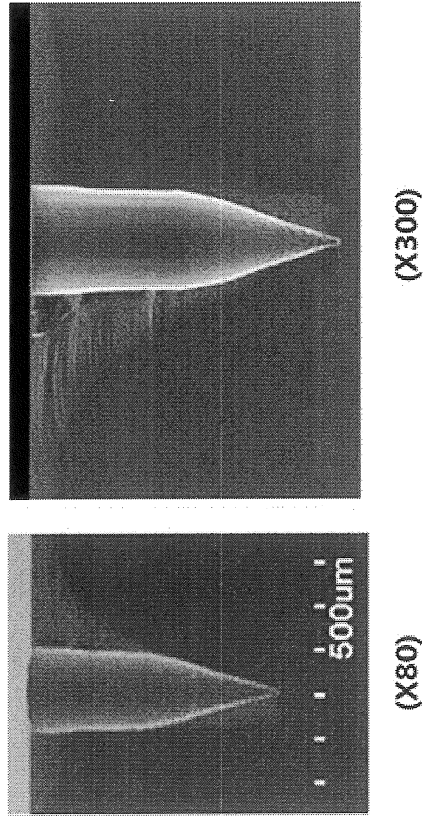


FIG. 1F



**FIG. 2A**

(X120)

**FIG. 2B**

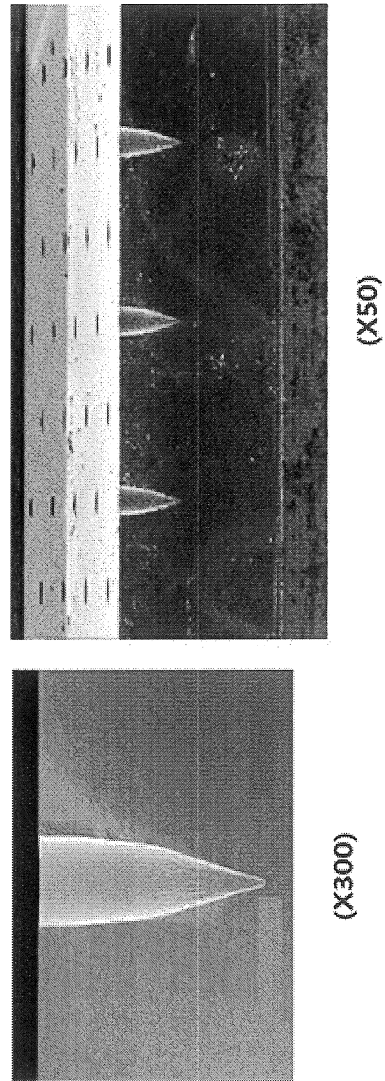
**FIG. 2C**

FIG. 2D

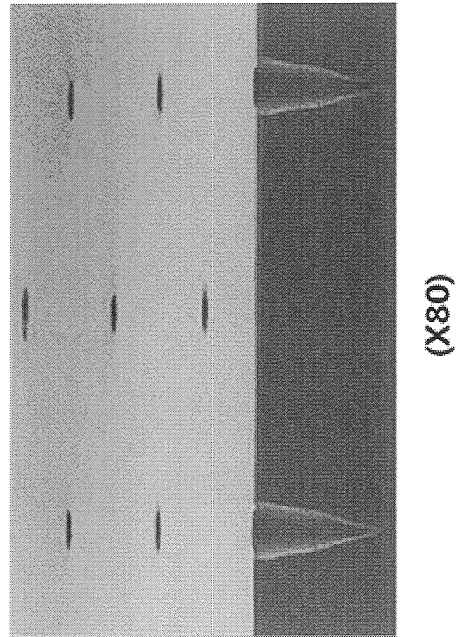


FIG. 3A

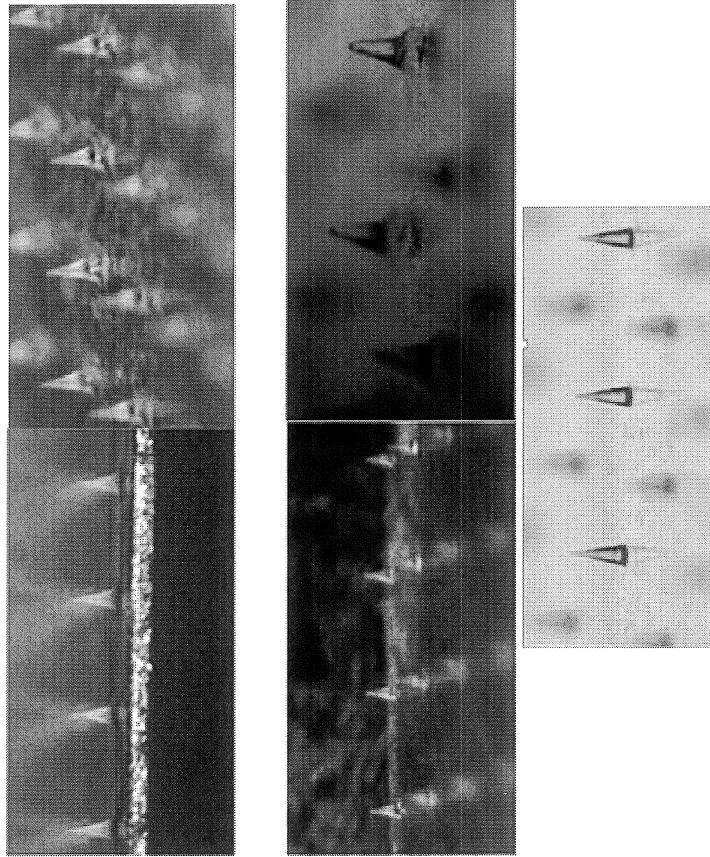


FIG. 3B

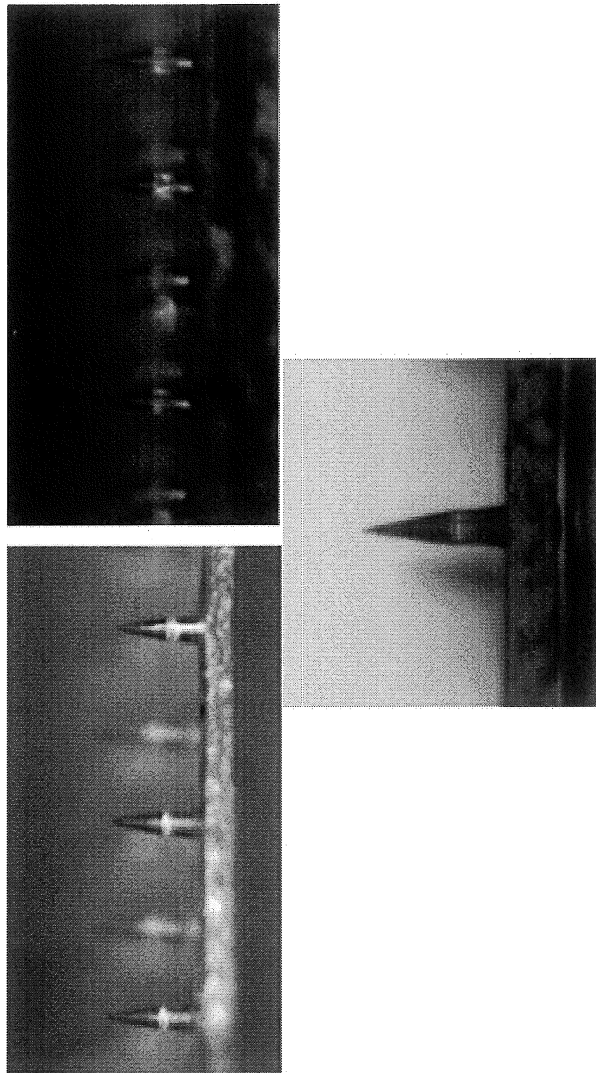
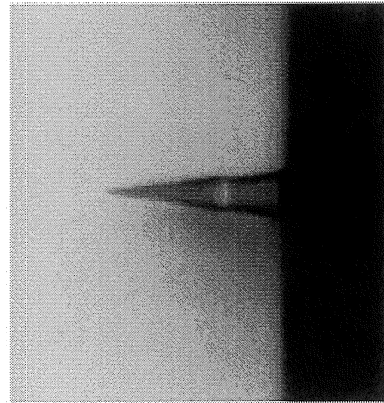
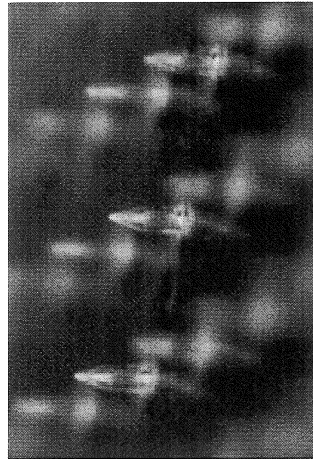
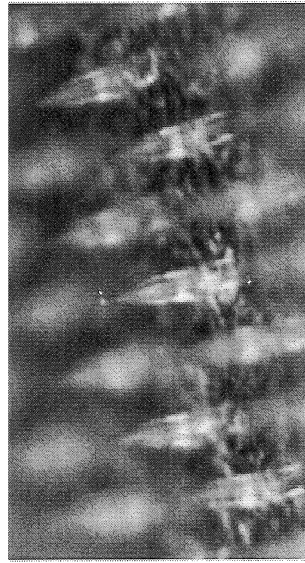
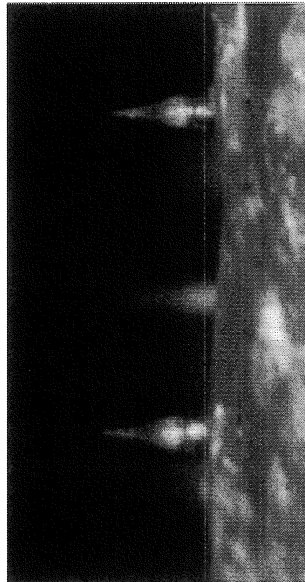
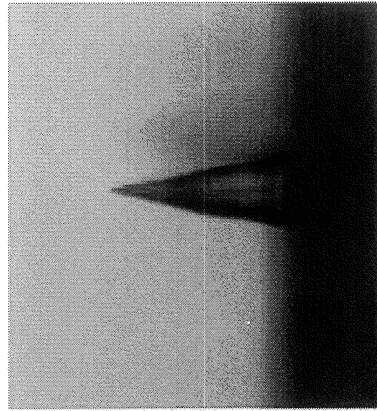
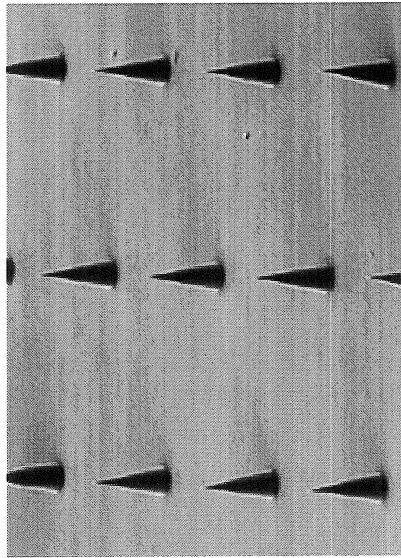
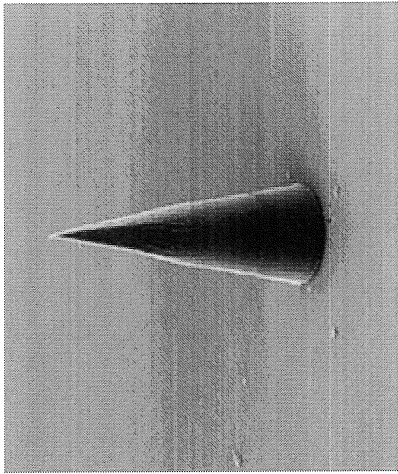
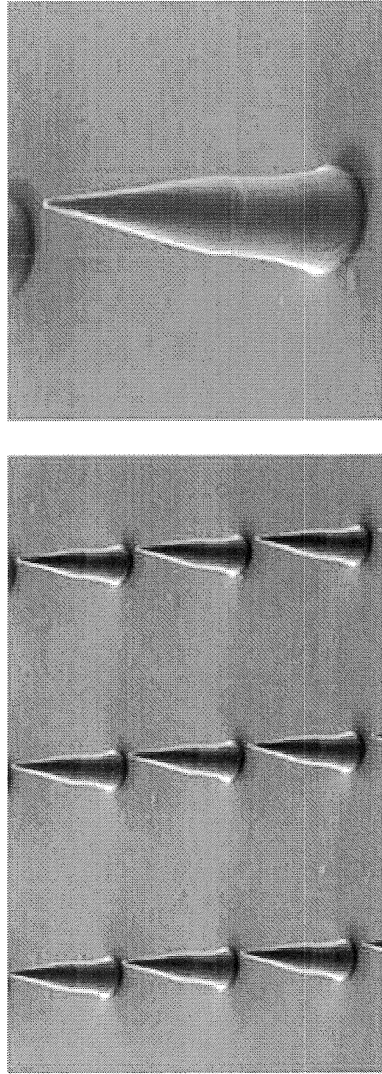


FIG. 3C



**FIG. 3D**

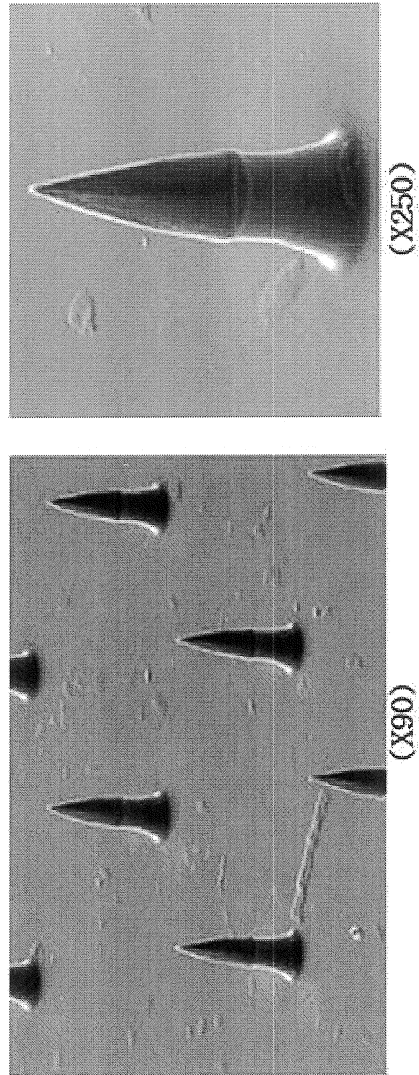
**FIG. 4A****(X75)****(X250)**

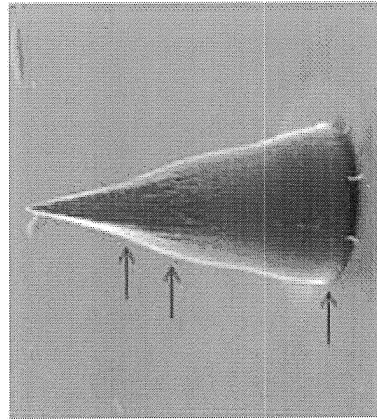
**FIG. 4B**

(X250)

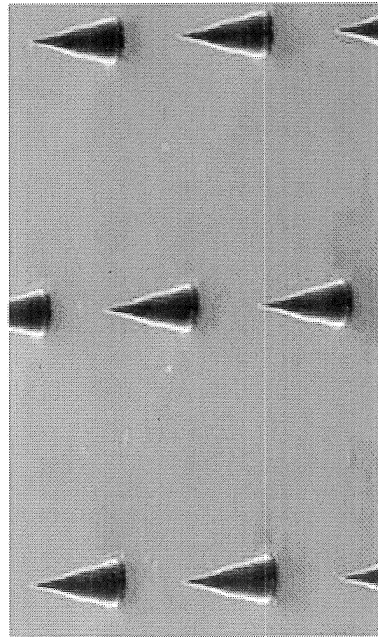
(X90)

FIG. 4C

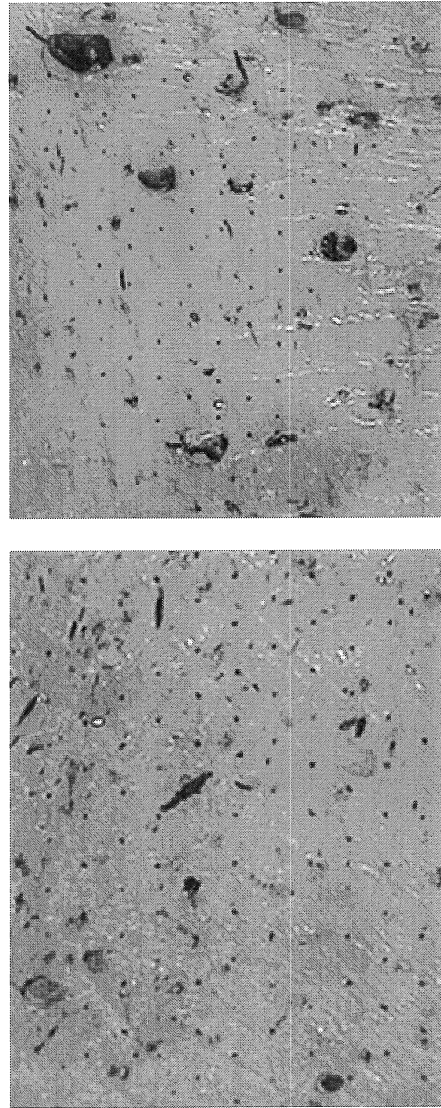


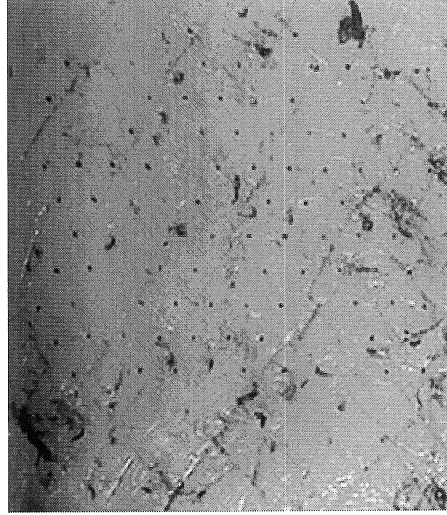
**FIG. 4D**

(X250)

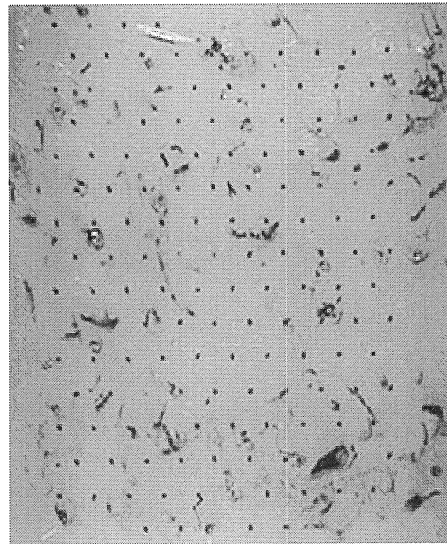


(X90)

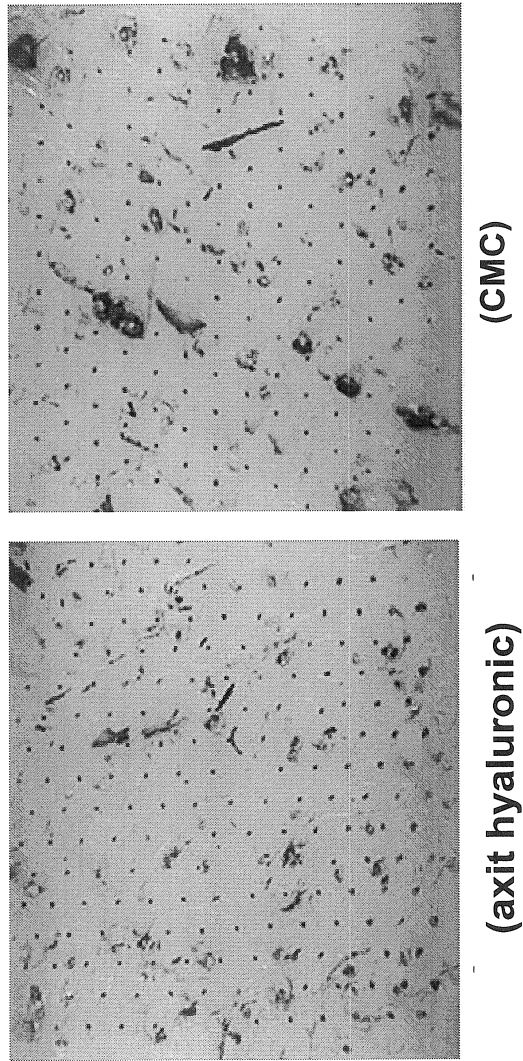
**FIG. 5A****(CMC)****(axit hyaluronic)**

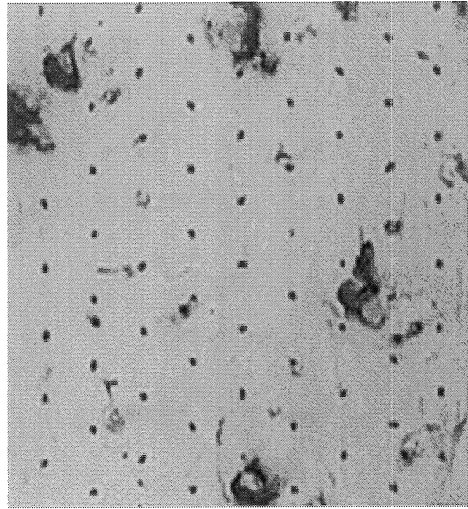
**FIG. 5b**

(CMC)

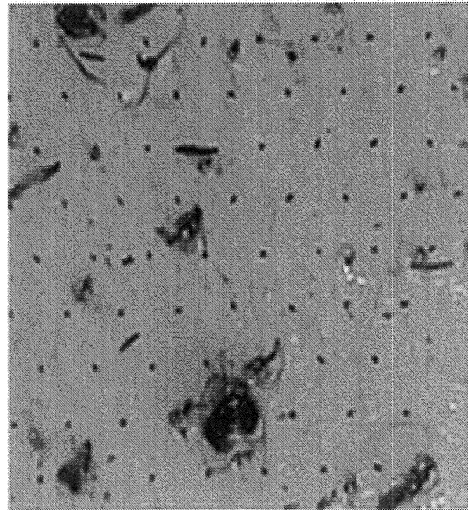


(axit hyaluronic)

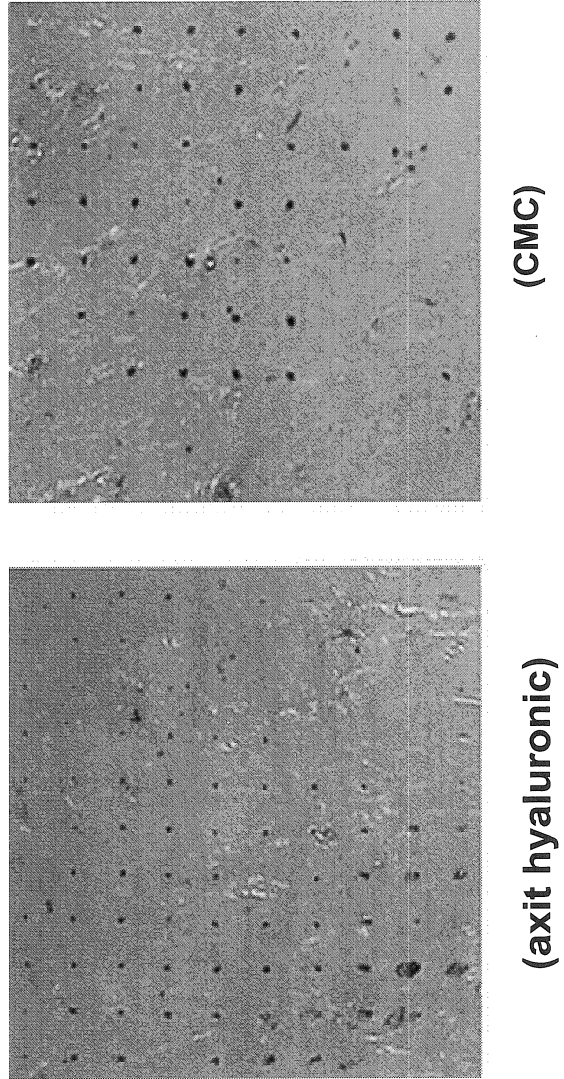
**FIG. 5c**

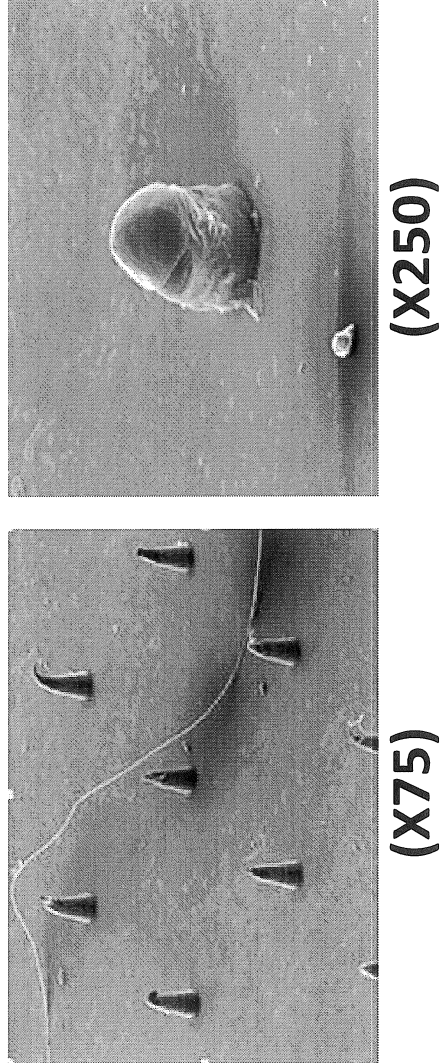
**FIG. 5d**

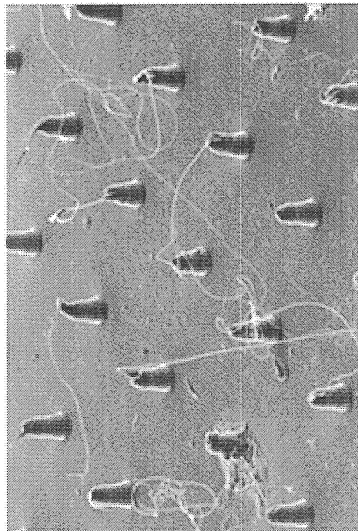
(CMC)



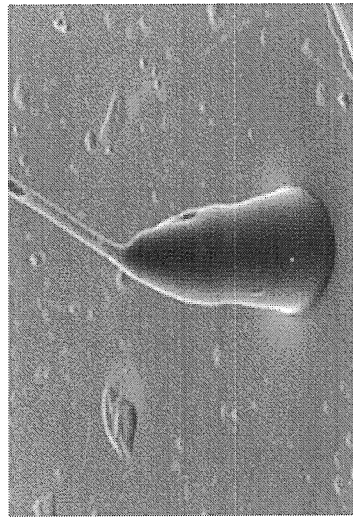
(akit hyaluronic)

**FIG. 5e**

**FIG. 6A**

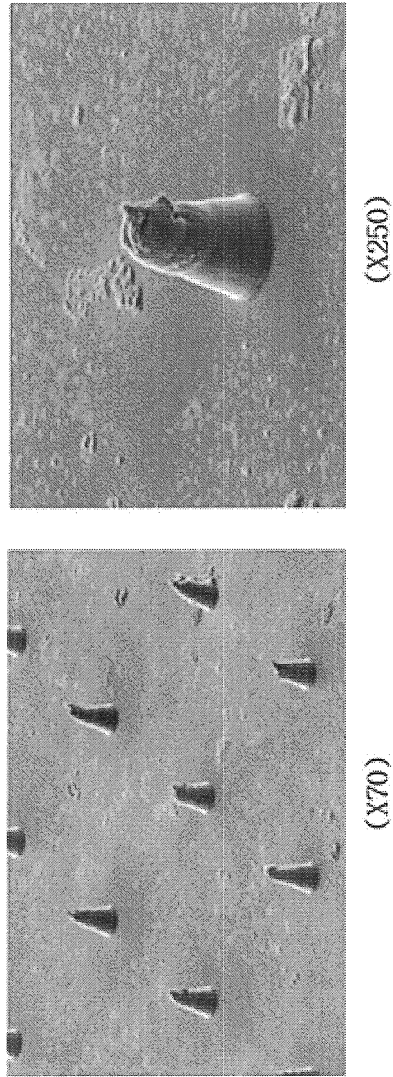
**FIG. 6B**

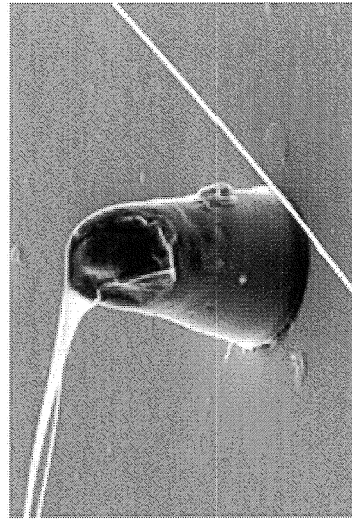
(X70)



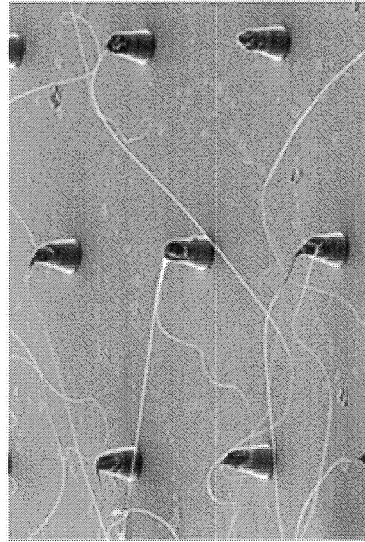
(X250)

FIG. 6C



**FIG. 6D**

(X250)



(X70)