(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) **1-0037299**

(51)[7] **A61J 3/07**; A61M 5/00; A61M 5/14; A61K 9/00

(13) **B**

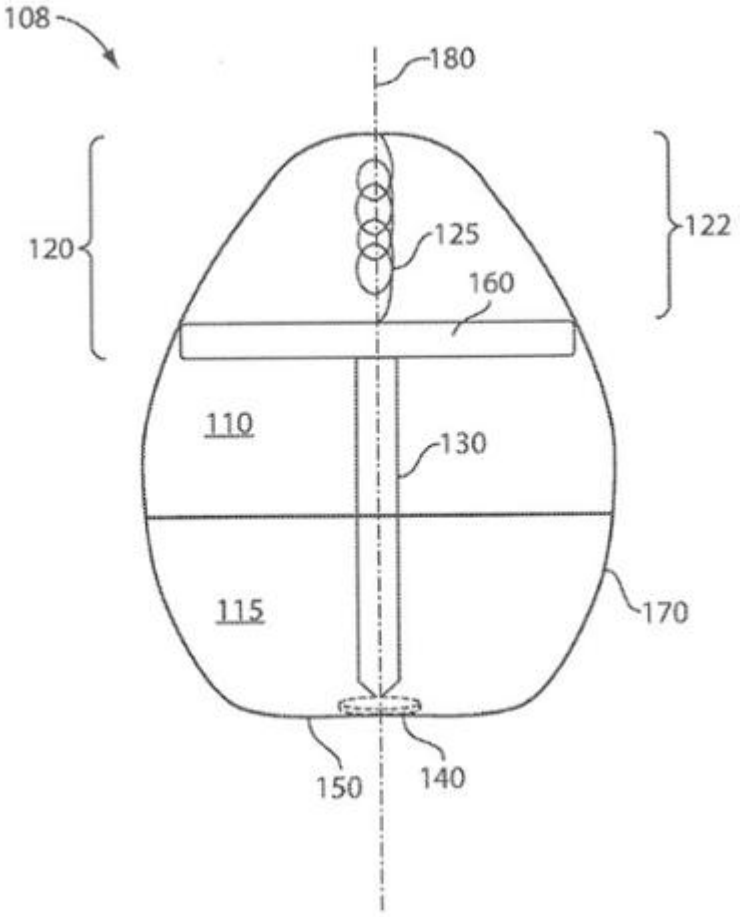
(21) 1-2019-06977 (22) 17/05/2018
(86) PCT/US2018/033217 17/05/2018 (87) WO 2018/213600 22/11/2018
(30) 62/507,647 17/05/2017 US; 62/507,665 17/05/2017 US; 62/507,653 17/05/2017 US
(45) 25/10/2023 427 (43) 25/08/2020 389ASC
(73) 1. Massachusetts Institute of Technology (US)
77 Massachusetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139, United States of America
2. The Brigham and Women's Hospital, Inc. (US)
75 Francis Street, Boston, Massachusetts 02115, United States of America
3. Novo Nordisk A/S (DK)
Novo Allé 1, 2880 Bagsværd, Denmark

(72) TRAVERSO, Carlo, Giovanni (CA); ABRAMSON, Alex, G. (US); CAFFAREL SALVADOR, Ester (ES); ROXHED, Niclas (SE); KHANG, Minsoo (KR); BENSEL, Taylor (US); LANGER, Robert, S. (US); WATER, Jorrit, Jeroen (NL); FREDERIKSEN, Morten, Revsgaard (DK); KRISTIANSEN, Bo, Uldall (DK); JESPERSEN, Mikkel, Oliver (DK); POULSEN, Mette (DK); HERSKIND, Peter (DK); JENSEN, Brian (DK).

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

(54) SẢN PHẨM TỰ ĐỊNH HƯỚNG

(57) Sáng chế đề cập chung đến sản phẩm tự định hướng, như viên nang tự định hướng để dùng cho đối tượng. Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng có thể được cấu tạo sao cho sản phẩm có thể tự định hướng so với bề mặt (ví dụ, bề mặt mô của đối tượng). Sản phẩm tự định hướng được mô tả ở đây có thể gồm một hoặc nhiều bề mặt gắn mô được cấu tạo để gắn (ví dụ, gắn kết, tiêm vào, neo) với bề mặt (ví dụ, bề mặt mô của đối tượng). Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng có thể có hình dạng cụ thể và/hoặc sự phân bố tỷ trọng (hoặc khối lượng) mà, ví dụ, cho phép trạng thái tự định hướng của sản phẩm. Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng có thể bao gồm bộ phận gắn kết mô và/hoặc dược chất (ví dụ, để phân phối thành phần dược có hoạt tính đến vị trí bên trong đối tượng). Trong một số trường hợp, khi tiếp xúc mô với bề mặt gắn mô của sản phẩm, sản phẩm tự định hướng có thể được cấu tạo để giải phóng một hoặc nhiều bộ phận gắn kết mô. Trong một số trường hợp, bộ phận gắn kết mô được liên kết với bộ phận tự phát động. Ví dụ, sản phẩm tự định hướng có thể bao gồm bộ phận tự phát động được cấu tạo, khi tiếp xúc với dịch lỏng, để giải phóng bộ phận gắn kết mô khỏi sản phẩm tự định hướng. Trong một số trường hợp, bộ phận gắn kết mô có thể chứa và/hoặc được liên kết với thành phần dược (ví dụ, để phân phối đến vị trí bên trong đối tượng).


108
180
120
122
125
160
110
130
115
170
150
140

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập chung đến hệ thống tự định hướng và các phần liên quan như sản phẩm tự định hướng, sản phẩm tự phát động bao gồm, ví dụ, kim tự phát động và/hoặc kim sinh thiết chuyên dụng (biopsy punch) tự phát động, cũng như các bộ phận nạp thành phần dược có hoạt tính (active pharmaceutical ingredient - API) tương đối cao.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đường GI tạo ra cơ hội khó tin để chẩn đoán và điều trị cho bệnh nhân. Sự phát triển của các hệ thống và sản phẩm định liều thông minh cho phép chẩn đoán và điều trị cho bệnh nhân qua đường GI chứng minh sự phát triển đáng kể trong các thập kỷ trước đây. Một trong những thách thức đáng kể nhất trong việc tối đa hóa sự phân phối và tương tác với niêm mạc là đảm bảo vị trí gần nhau giữa sản phẩm và/hoặc hệ thống định liều và niêm mạc GI. Các nỗ lực trước đây để thực hiện điều này bao gồm việc đưa vào chất dính màng nhầy cũng như kết cấu một mặt của hệ thống 2 mặt. Thuốc được ăn qua đường miệng thường khuếch tán qua thành mô đường GI để đi vào dòng máu. Viên tròn hoặc sản phẩm được ăn điển hình giải phóng dược chất vào đường GI một cách ngẫu nhiên và cho phép viên tròn hoặc sản phẩm này di chuyển đối lưu và khuếch tán đến thành mô. Tuy nhiên, nhiều dược chất sinh học như insulin không thể di chuyển qua chất lỏng trong đường GI vì chúng sẽ bị, ví dụ, phân hủy bởi enzym, ngay cả khi được bao trong chế phẩm rắn.

Ngoài ra, nhiều chế phẩm thuốc dược phẩm trên thị trường đòi hỏi việc dùng theo đường tiêm chứa nhiều vắc-xin, ARN và peptit. Việc tiêm truyền thống liên quan đến việc sử dụng chế phẩm lỏng đi qua kim rỗng và đi vào cơ thể trong tĩnh mạch hoặc trong cơ. Tuy nhiên, các chế phẩm lỏng này có thể khiến thành phần dược có hoạt tính (API) trở nên không bền và do đó có thể cần làm lạnh và/hoặc tăng khối lượng liều một cách đáng kể vì cần phải pha loãng.

Do đó, cần có hệ thống, sản phẩm và phương pháp cải tiến.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất sản phẩm tự định hướng, như viên nang tự định hướng.

Theo một khía cạnh, sản phẩm tự định hướng được đề xuất. Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng bao gồm phần thứ nhất, phần thứ hai liền kề phần thứ nhất có tỷ trọng trung bình khác phần thứ nhất, và phần rỗng, trong đó sản phẩm tự định hướng được cấu tạo và được sắp xếp để được bọc trong viên nang 000, hoặc nhỏ hơn.

Theo một số phương án, mặc dù sản phẩm tự định hướng được cấu tạo để nang hóa tiềm năng trong viên nang 000, hoặc nhỏ hơn, nhưng sản phẩm tự định hướng này không cần thiết được bọc trong viên nang này. Theo các phương án trong đó sản phẩm tự định hướng được dùng, chẳng hạn bằng cách ăn sản phẩm tự định hướng, do đó sản phẩm tự định hướng này có thể được dùng mà không cần nang hóa.

Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng bao gồm phần thứ nhất, phần thứ hai liền kề phần thứ nhất có tỷ trọng trung bình khác phần thứ nhất, và bộ phận gắn kết mô liên kết với sản phẩm tự định hướng, trong đó tỷ lệ tỷ trọng trung bình của vật liệu thứ nhất trên tỷ trọng trung bình của vật liệu thứ hai lớn hơn hoặc bằng 2,5:1. Theo một số phương án, tỷ lệ tỷ trọng trung bình của vật liệu thứ hai trên tỷ trọng trung bình của vật liệu thứ nhất lớn hơn hoặc bằng 2,5:1.

Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng được cấu tạo để neo ở vị trí bên trong đối tượng và gồm ít nhất phần thứ nhất có tỷ trọng trung bình lớn hơn 1 g/cm^3 trong đó trục dọc vuông góc với bề mặt gắn mô của sản phẩm này được cấu tạo để duy trì hướng nhỏ hơn hoặc bằng 20 độ so với phương thẳng đứng khi hoạt động dưới tác dụng từ bên ngoài của mômen xoắn nhỏ hơn hoặc bằng 0,09 *10^-4 Nm và ít nhất một cơ cấu neo liên kết với sản phẩm tự định hướng.

Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng được cấu tạo để dùng cho vị trí bên trong đối tượng và bao gồm ít nhất phần thứ nhất có tỷ trọng trung bình lớn hơn 1 g/cm^3, sản phẩm tự định hướng này có thời gian tự định hướng từ 90 độ trong nước nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 giây, ít nhất hai bộ phận gắn kết mô chứa phần tiếp xúc mô được cấu tạo để tiếp xúc mô, mỗi phần tiếp xúc mô gồm phần dẫn điện được cấu tạo để truyền tín hiệu điện tới mô và phần cách điện được cấu tạo để không truyền tín hiệu điện tới mô, và nguồn năng lượng để truyền tín hiệu điện tới ít nhất hai bộ phận gắn kết mô.

Theo khía cạnh khác, sản phẩm tự phát động được đề xuất. Theo một số phương án, sản phẩm này gồm vỏ ngoài, lò xo được bọc ít nhất một phần trong vỏ ngoài, vật liệu đỡ liên kết với lò xo này sao cho vật liệu đỡ này duy trì ít nhất một phần của lò xo dưới ít nhất 5% mức biến dạng nén ở điều kiện môi trường xung quanh và bộ phận gắn kết mô liên kết với lò xo này.

Theo một số phương án, sản phẩm được cấu tạo để neo ở vị trí bên trong đối tượng và bao gồm vỏ ngoài, lò xo được bọc ít nhất một phần bằng vỏ ngoài, lò xo này duy trì ở trạng thái nén ít nhất một phần bằng vật liệu đỡ dưới ít nhất 5% mức biến dạng nén, và ít nhất một cơ cấu neo gắn kết điều khiển được với lò xo này.

Theo một số phương án, sản phẩm được cấu tạo để dùng ở vị trí bên trong đối tượng và bao gồm vỏ ngoài, lò xo được bọc ít nhất một phần bằng vỏ ngoài, lò xo này được duy trì ở trạng thái nén ít nhất một phần bằng vật liệu đỡ dưới ít nhất 5% mức biến dạng nén, ít nhất hai bộ phận gắn kết mô chứa phần tiếp xúc mô được cấu tạo để tiếp xúc mô, mỗi phần tiếp xúc mô gồm phần dẫn điện được cấu tạo để truyền tín hiệu điện tới mô và phần cách điện được cấu tạo để không truyền tín hiệu điện tới mô, và nguồn năng lượng để truyền tín hiệu điện tới ít nhất hai bộ phận gắn kết mô.

Theo khía cạnh khác, bộ phận gắn kết mô được đề xuất. Theo một số phương án, bộ phận này chứa chất điều trị rắn và vật liệu đỡ, trong đó chất điều trị rắn này có trong bộ phận gắn kết mô với lượng lớn hơn hoặc bằng 10% khối lượng dưới dạng hàm của tổng khối lượng của bộ phận gắn kết mô, trong đó chất điều trị rắn và vật liệu đỡ được phân phối cơ bản là đồng nhất, và trong đó bộ phận gắn kết mô này được cấu tạo để thâm nhập mô.

Theo một số phương án, bộ phận này có đỉnh và chứa chất điều trị rắn và vật liệu đỡ liên kết với chất điều trị rắn này, trong đó ít nhất một phần của chất điều trị rắn liên kết với một hoặc nhiều đỉnh của bộ phận gắn kết mô, và trong đó chất điều trị rắn có trong bộ phận gắn kết mô với lượng lớn hơn hoặc bằng 10% khối lượng dưới dạng hàm của tổng khối lượng của bộ phận gắn kết mô.

Theo khía cạnh khác, phương pháp được đề xuất. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm việc dùng cho đối tượng viên nang bao gồm vỏ ngoài và sản phẩm tự định hướng, sản phẩm tự định hướng này bao gồm phần thứ nhất, và phần thứ hai liền kề phần thứ nhất và có tỷ trọng trung bình khác phần thứ nhất.

Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm việc dùng cho đối tượng viên nang bao gồm vỏ ngoài và sản phẩm tự định hướng, sản phẩm tự định hướng này bao gồm phần thứ nhất chứa vật liệu thứ nhất, phần thứ hai liền kề phần thứ nhất và chứa vật liệu thứ hai khác vật liệu thứ nhất, và kim liên kết với thành phần dược có hoạt tính, trong đó tỷ lệ tỷ trọng trung bình của vật liệu thứ nhất trên tỷ trọng trung bình của vật liệu thứ hai lớn hơn hoặc bằng 2,5:1, định hướng sản phẩm tự định hướng ở vị trí bên trong đối tượng sao cho kim đâm vào mô sát gần vị trí bên trong của đối tượng, và giải phóng ít nhất một phần thành phần dược có hoạt tính vào trong mô.

Theo một số phương án, phương pháp bao gồm việc dùng cho đối tượng sản phẩm, sản phẩm này gồm vỏ ngoài, lò xo được bọc ít nhất một phần bằng vỏ ngoài, vật liệu đỡ liên kết với lò xo sao cho vật liệu đỡ này duy trì ít nhất một phần của lò xo dưới ít nhất 5% mức biến dạng nén ở điều kiện môi trường xung quanh và bộ phận gắn kết mô liên kết với lò xo.

Theo một số phương án, phương pháp bao gồm việc dùng cho đối tượng sản phẩm, sản phẩm này gồm vỏ ngoài, lò xo được bọc ít nhất một phần bằng vỏ ngoài, vật liệu đỡ liên kết với lò xo sao cho vật liệu đỡ này duy trì ít nhất một phần của lò xo dưới ít nhất 5% mức biến dạng nén ở điều kiện môi trường xung quanh; và bộ phận gắn kết mô liên kết với lò xo, và phân hủy ít nhất một phần vật liệu đỡ sao cho lò xo kéo dài và/hoặc bộ phận gắn kết mô thâm nhập mô nằm bên trong đối tượng.

Theo một số phương án, phương pháp bao gồm việc dùng cho đối tượng sản phẩm, trong đó sản phẩm này gồm ít nhất phần thứ nhất có tỷ trọng trung bình lớn hơn 1 g/cm^3 và ít nhất một cơ cấu neo, sản phẩm được cấu tạo để được giữ lại ở vị trí ở lực lớn hơn hoặc bằng 0,6 N và/hoặc thay đổi hướng lớn hơn hoặc bằng 30 độ.

Theo một số phương án, phương pháp bao gồm việc dùng cho đối tượng sản phẩm gồm ít nhất một bộ phận gắn kết mô được bố trí trong sản phẩm này, mỗi bộ phận gắn kết mô gồm vật liệu dẫn, giải phóng ít nhất một thành phần gắn kết khỏi sản phẩm, chèn ít nhất một thành phần gắn kết vào mô ở vị trí bên trong đối tượng, tác dụng dòng điện được tạo ra bởi nguồn năng lượng để truyền tín hiệu điện tới bộ phận gắn kết mô qua hai hoặc nhiều bộ phận gắn kết mô, trong đó sản phẩm này gồm lò xo được duy trì ở trạng thái nén ít nhất một phần bởi vật liệu đỡ dưới ít nhất 5% mức biến dạng nén, mỗi bộ phận gắn kết mô gắn kết điều khiển được với lò xo.

Theo khía cạnh khác, phương pháp tạo ra bộ phận gắn kết mô được đề xuất. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm việc cung cấp chất điều trị rắn và vật liệu đỡ và nén, bằng cách sử dụng áp lực ít nhất 1 MPa, và/hoặc gia nhiệt chất điều trị rắn và vật liệu đỡ này cùng với nhau để tạo ra bộ phận gắn kết mô, trong đó bộ phận gắn kết mô này được cấu tạo để thâm nhập mô.

Theo khía cạnh khác, sản phẩm tự định hướng được đề xuất. Theo một số phương án, sản phẩm này bao gồm phần thứ nhất có khối lượng, phần thứ hai có khối lượng khác khối lượng của phần thứ nhất; bộ phận tự phát động bao gồm lò xo và vật liệu đỡ được lắp để giữ lò xo ở trạng thái bị nén ít nhất một phần, trong đó vật liệu đỡ này được cấu tạo để phân hủy ít nhất một phần trong dịch sinh học; bộ phận gắn kết mô liên kết với thành phần dược có hoạt tính và gắn kết điều khiển được với bộ phận tự phát động; và bề mặt gắn mô được cấu tạo để tiếp xúc với bề mặt mô bên trong đối tượng; trong đó sản phẩm tự định hướng được cấu tạo là thể đơn tĩnh do tâm khối của sản phẩm tự định hướng và hình dạng của sản phẩm tự định hướng; trong đó khi sản phẩm tự định hướng được đỡ ít nhất một phần bởi mô của đối tượng, thì sản phẩm tự định hướng định hướng theo hướng để cho phép bộ phận gắn kết mô giải phóng ít nhất một phần thành phần dược có hoạt tính vào trong mô.

Theo một số phương án, sản phẩm được cấu tạo như trên phân hủy ít nhất một phần vật liệu đỡ, lò xo giãn ra để giải phóng phần này của thành phần dược có hoạt tính vào trong mô. Theo một số phương án, sự giãn ra của lò xo đẩy dược chất vào trong mô.

Theo một số phương án, phần thứ nhất chứa vật liệu thứ nhất và phần thứ hai chứa vật liệu thứ hai, trong đó vật liệu thứ nhất và vật liệu thứ hai là khác nhau. Theo một số phương án, phần thứ nhất chứa vật liệu thứ nhất và phần thứ hai chứa vật liệu thứ hai, trong đó vật liệu thứ nhất và vật liệu thứ hai giống nhau.

Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng có tỷ trọng trung bình lớn hơn 1 g/cm^3.

Theo một số phương án, vật liệu thứ nhất và/hoặc vật liệu thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm polyme, gốm, kim loại, hợp kim kim loại, và hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, kim loại được chọn từ nhóm bao gồm thép không gỉ, hợp kim sắt-cacbon, kim loại Field, wonfram, molypden, vàng, kẽm, sắt và titan. Theo

một số phương án, gồm được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyapatit, nhôm oxit, canxi oxit, tricanxi phosphat, ziricon oxit, silicat và silic dioxit. Theo một số phương án, polyme được chọn từ nhóm bao gồm polycaprolacton, axit polylactic, polyetylen glycol, polypropylen, polyetylen, polycacbonat, polystyren, polyete ete keton và rượu polyvinylic.

Theo một số phương án, lò xo có hằng số đàn hồi nằm trong khoảng từ 100 N/m đến 1500 N/m.

Theo một số phương án, vật liệu đỡ được cấu tạo dạng nút, trong đó nút này gắn kết điều khiển được với bộ phận gắn kết mô, và trong đó nút này tiếp xúc với bên ngoài sản phẩm tự định hướng qua lỗ trên bề mặt gắn mô.

Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng được đề xuất, trong đó lò xo được bố trí trong không gian được bao bởi phần thứ nhất, trong đó bộ phận gắn kết mô được cấu tạo dạng bộ phận được phóng ra kéo dài gần như dọc theo trục chính của sản phẩm tự định hướng; trong đó bộ phận gắn kết mô gắn kết điều khiển được với lò xo ở một đầu và gắn kết điều khiển được với nút ở đầu còn lại, và trong đó nút này nằm trong không gian được bao bởi phần thứ hai và được cấu tạo sao cho phần thứ hai ngăn lò xo ở trạng thái bị nén ít nhất một phần không đẩy nút này ra khỏi lỗ trên bề mặt gắn mô qua bộ phận gắn kết mô.

Theo một số phương án, vật liệu đỡ được cấu tạo ở hình dạng cấu trúc phẳng có mặt phẳng chính và gắn kết điều khiển được với lò xo, và trong đó mặt phẳng chính của cấu trúc phẳng vuông góc với trục chính của lò xo. Theo một số phương án, vật liệu đỡ gồm bề mặt thứ nhất dọc theo mặt phẳng chính và có tổng diện tích bề mặt thứ nhất, trong đó vật liệu đỡ gồm bề mặt thứ hai song song với bề mặt thứ nhất dọc theo mặt phẳng chính và có tổng diện tích bề mặt thứ hai khác tổng diện tích bề mặt thứ nhất, trong đó bề mặt thứ nhất chứa một hoặc nhiều khoang, và trong đó tổng diện tích bề mặt thứ nhất lớn hơn tổng diện tích bề mặt thứ hai.

Theo một số phương án, vật liệu đỡ được cấu tạo trong sản phẩm tự định hướng sao cho dịch sinh học đi vào sản phẩm tự định hướng tiếp xúc với bề mặt thứ nhất để khởi đầu sự phân hủy ít nhất một phần vật liệu đỡ; và trong đó một hoặc nhiều khoang được cấu tạo cho sự cố vật liệu đỡ được kiểm soát sau khi phân hủy ít nhất một phần vật liệu đỡ này.

Theo một số phương án, lò xo được bố trí trong không gian được bao bởi phần thứ nhất; trong đó vật liệu đỡ được bố trí giữa phần thứ nhất và phần thứ hai; trong đó vật liệu đỡ gồm lỗ mà thông qua đó bộ phận gắn kết mô kéo dài gần như dọc theo trục chính của sản phẩm tự định hướng; trong đó bộ phận gắn kết mô được cấu tạo ở hình dạng của bộ phận được phóng ra sao cho một đầu bộ phận được phóng ra gắn kết điều khiển được với lò xo và đầu còn lại của bộ phận được phóng ra nằm gần với lỗ trên bề mặt gắn mô sao cho có khoảng cách giữa bộ phận được phóng ra và lỗ; và trong đó bề mặt gắn mô nằm trên phần thứ hai.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều khoang bao quanh lỗ trong vật liệu đỡ.

Theo một số phương án, vật liệu đỡ được cấu tạo ở hình dạng đĩa.

Theo một số phương án, vật liệu đỡ được chọn từ nhóm bao gồm đường, dẫn xuất của đường, tinh bột, canxi cacbonat, kẽm, natri clorua, polyme, và hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô chứa thành phần dược có hoạt tính. Theo một số phương án, thành phần dược có hoạt tính có trong bộ phận tương tác mô với lượng lớn hơn hoặc bằng 80% khối lượng trên tổng khối lượng của bộ phận trung gian mô. Theo một số phương án, 100% khối lượng của bộ phận tương tác mô là thành phần dược có hoạt tính.

Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng gồm một hoặc nhiều lỗ thoát được cấu tạo sao cho bộ phận tự phát động lưu thông dịch lỏng với môi trường bên ngoài. Theo một số phương án, một hoặc nhiều lỗ thoát nằm trên phần thứ nhất. Theo một số phương án, một hoặc nhiều lỗ thoát được che bởi lớp phủ.

Theo một số phương án, dịch sinh học là dịch vị.

Ưu điểm và đặc tính mới của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng từ phần mô tả chi tiết dưới đây về các phương án không giới hạn khác nhau của sáng chế khi xem xét kết hợp với các hình vẽ kèm theo. Trong trường hợp bản mô tả và tài liệu được kết hợp bằng cách tham khảo có mâu thuẫn và/hoặc bộc lộ không nhất quán, thì bản mô tả sẽ chi phối.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các phương án không giới hạn của sáng chế sẽ được mô tả bằng ví dụ có tham chiếu đến các hình vẽ kèm theo, là sơ đồ và không được dự định vẽ theo tỷ lệ. Trong

các hình vẽ, mỗi thành phần giống nhau hoặc gần giống nhau được minh họa thường được ký hiệu bằng một chữ số duy nhất. Nhằm mục đích làm rõ, không phải mọi thành phần đều được dán nhãn trong mọi hình vẽ, cũng như không phải mọi thành phần của mỗi phương án của sáng chế được thể hiện khi việc minh họa là không cần thiết để cho phép người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật hiểu sáng chế. Trong các hình vẽ:

Fig.1 là sơ đồ minh họa hệ thống tự định hướng, theo một tập hợp các phương án;

Fig.2 là sơ đồ minh họa mặt cắt của hệ thống tự định hướng làm ví dụ, theo một tập hợp các phương án;

Fig.3 là minh họa dạng lược đồ việc dùng hệ thống tự định hướng, theo một tập hợp các phương án;

Fig.4 là sơ đồ minh họa sản phẩm tự định hướng làm ví dụ, theo một tập hợp các phương án;

Fig.5 là sơ đồ minh họa mặt cắt hệ thống tự định hướng làm ví dụ, theo một tập hợp các phương án;

Fig.6 là sơ đồ minh họa mặt cắt của bộ phận tự phát động làm ví dụ, theo một tập hợp các phương án;

Fig.7 là sơ đồ minh họa mặt cắt hệ thống tự định hướng làm ví dụ, theo một tập hợp các phương án;

Fig.8 là minh họa dạng lược đồ vật liệu đỡ, theo một tập hợp các phương án;

Fig.9 là minh họa dạng lược đồ vật liệu đỡ, theo một tập hợp các phương án;

Fig.10 là sơ đồ minh họa hệ thống tự định hướng, theo một tập hợp các phương án;

Fig.11 là sơ đồ minh họa mặt cắt của hệ thống tự định hướng làm ví dụ, theo một tập hợp các phương án;

Fig.12 là đồ thị thể hiện biểu đồ hình dạng tự định hướng làm ví dụ, theo một tập hợp các phương án;

Fig.13 là hình ảnh của sản phẩm tự định hướng làm ví dụ bên trong viên nang 000, theo một tập hợp các phương án;

Fig.14 là đồ thị thể hiện tốc độ sản phẩm tự định hướng trong kiểm tra định hướng nhờ mô hình máy tính (dự đoán được), theo một tập hợp các phương án;

Fig.15 là đồ thị thể hiện tốc độ định hướng của sản phẩm tự định hướng nhờ phân tích camera tốc độ cao (poly), theo một tập hợp các phương án;

Fig.16 là đồ thị thể hiện tốc độ định hướng của sản phẩm tự định hướng nhờ phân tích camera tốc độ cao (poly), theo một tập hợp các phương án;

Fig.17 là hình ảnh của sản phẩm tự định hướng làm ví dụ, theo một phương án;

Fig.18 là chuỗi hình ảnh tia X của sản phẩm tự định hướng làm ví dụ ở hướng 0, 45, và 90 độ so với đối chứng (bộ rửa), theo một tập hợp các phương án;

Fig.19 là hình ảnh tia X của loạt sản phẩm tự định hướng làm ví dụ trong GI của lợn, theo một tập hợp các phương án

Fig.20 là hình ảnh nội soi sản phẩm tự định hướng làm ví dụ trong GI của lợn, theo một tập hợp các phương án;

Fig.21 là đồ thị thể hiện các phần của sản phẩm đã định hướng, theo một tập hợp các phương án;

Fig.22 là đồ thị thể hiện mối quan hệ giữa hình dạng và độ nghiêng tối đa, theo một tập hợp các phương án;

Fig.23 là hình ảnh của thiết bị kiểm tra độ nghiêng tối đa, theo một tập hợp các phương án;

Fig.24 là hình ảnh của sản phẩm tự định hướng làm ví dụ có lỗ thoát khí/nước, theo một tập hợp các phương án;

Fig.25 là hình ảnh của sản phẩm tự định hướng làm ví dụ có phần nam châm, gắn với vật có từ tính, theo một tập hợp các phương án.

Fig.26 là minh họa dạng lược đồ của sản phẩm tự phát động, theo một tập hợp các phương án;

Fig.27 là phác họa sản phẩm tự phát động làm ví dụ, theo một tập hợp các phương án, hình ảnh của sản phẩm *in vivo*, và hình ảnh của sản phẩm so với lò xo không nén, theo một tập hợp các phương án;

Fig.28 là đồ thị thể hiện mối quan hệ giữa sự dịch chuyển và lực đối với hằng số đàn hồi khác nhau, theo một tập hợp các phương án;

Fig.29 là đồ thị thể hiện mối quan hệ giữa đường kính và thời gian để hòa tan đường, theo một tập hợp các phương án;

Fig.30 là đồ thị thể hiện mối quan hệ giữa thời gian phát động lò xo và đường kính, theo một tập hợp các phương án;

Fig.31 là hình ảnh và sơ đồ của bộ phận gắn kết mô làm ví dụ (ví dụ, kim sinh thiết chuyên dụng) liên kết với lò xo, theo một tập hợp các phương án;

Fig.32 là hành ảnh mô học của kim chèn vào mô in vitro từ sản phẩm liên kết lò xo, đi đến lớp cơ của mô dạ dày, theo một tập hợp các phương án.

Fig.33 là minh họa dạng lược đồ của bộ phận gắn kết mô, theo một tập hợp các phương án;

Fig.34 là hình ảnh của kim trên mặt phẳng tạo ra từ 80% BSA và 20% PEG 200k khối lượng/khối lượng tiếp xúc với 3 tấn áp lực ở nhiệt độ 100°C trong 2 phút, theo một tập hợp các phương án;

Fig.35 là hình ảnh của kim trên mặt phẳng tạo ra từ 80% insulin của người và 20% PEG 200k khối lượng/khối lượng tiếp xúc với 3 tấn áp lực ở nhiệt độ 100°C trong 2 phút, theo một tập hợp các phương án;

Fig.36 là hình ảnh của kim trên mặt phẳng, tạo ra bằng 80% insulin của người và 20% PEG 200k khối lượng/khối lượng tiếp xúc với 2 tấn áp lực, các đỉnh được tạo ra bằng cách phủ nhúng trong maltoza, theo một tập hợp các phương án;

Fig.37 là biểu đồ thể hiện sự giải phóng insulin theo thời gian đối với các thành phần có sự nạp API tương đối cao, theo một tập hợp các phương án;

Fig.38 là đồ thị thể hiện mối quan hệ giữa tải và sự kéo dài ra (tải bên) đối với các thành phần khác nhau có sự nạp API tương đối cao, theo một tập hợp các phương án;

Fig.39 là đồ thị thể hiện mối quan hệ giữa tải và sự kéo dài ra (tải dọc trục) đối với các thành phần khác nhau có sự nạp API tương đối cao, theo một tập hợp các phương án;

Fig.40 là biểu đồ thể hiện mối quan hệ giữa lực thâm nhập và độ sâu chèn đối với thành phần làm ví dụ có sự nạp API tương đối cao khi nạp so với kim không gỉ 32 đo, theo một tập hợp các phương án;

Fig.41 là hình ảnh của thành phần có tải API tương đối cao (ví dụ, sự nhô ra của kim trên tấm đế) tạo ra bằng 83% insulin của người, 5% HPMC, 2% magie stearat và 10% PEG 35k khối lượng/khối lượng tiếp xúc với 3 tấn áp lực ở nhiệt độ 100°C trong 2 phút, theo một tập hợp các phương án;

Fig.42 là sơ đồ minh họa phương pháp chế tạo thành phần có tải API tương đối cao (ví dụ, kim) có tấm đế không chứa API, sự nhô ra của kim trên tấm đế tạo ra bằng 85% insulin của người, 5% HPMC và 10% PEG 35k khối lượng/khối lượng tiếp xúc với 3 tấn áp lực ở nhiệt độ 100°C trong 2 phút, theo một tập hợp các phương án;

Fig.43 là sơ đồ minh họa phương pháp chế tạo thành phần (ví dụ, đầu kim) có tải API tương đối cao có tấm đế không chứa API và chân kim. Sự nhô ra của kim trên tấm đế tạo ra bằng 85% insulin của người, 5% HPMC và 10% PEG 35k khối lượng/khối lượng tiếp xúc với 3 tấn áp lực ở nhiệt độ 100°C trong 2 phút, theo một tập hợp các phương án;

Fig.44 là biểu đồ thể hiện tải dọc trục của thành phần có tải API tương đối cao (ví dụ, vi kim), theo một tập hợp các phương án;

Fig.45A là hình ảnh của bộ phận gắn kết mô làm ví dụ chứa 95% khối lượng API, theo một tập hợp các phương án;

Các Fig.45B-45C là kiểm tra nén của bộ phận gắn kết mô trên Fig.11A;

Fig.45D là biểu đồ thể hiện mối quan hệ giữa phần trăm thu hồi insulin và nhiệt độ đối với bộ phận gắn kết mô, theo một tập hợp các phương án;

Fig.45E là biểu đồ thể hiện mối quan hệ giữa phần trăm tạo thành dime insulin và nhiệt độ, theo một tập hợp các phương án;

Fig.46 là sơ đồ minh họa phương pháp chế tạo thành phần làm ví dụ có nhiều vi kim và tải API tương đối cao, theo một tập hợp các phương án;

Các Fig. 47A-47B là các hình ảnh hiển vi đồng tiêu của các bộ phận nạp FITC-dextran, theo một tập hợp các phương án;

Fig.48 thể hiện sự hòa tan của bộ phận gắn kết mô chứa nhiều vi kim và API tải tương đối cao sau khi dùng cho nhiều mô, theo một tập hợp các phương án;

Fig.49 thể hiện sự hòa tan của bộ phận gắn kết mô gồm nhiều vi kim và API tải tương đối cao sau khi dùng cho mô má người ex vivo, theo một tập hợp các phương án;

Fig.50 là đồ thị thể hiện nồng độ insulin trong máu theo thời gian sau khi sử dụng bộ phận gắn kết mô gồm nhiều vi kim và tải insulin tương đối cao lên ruột non của lợn, theo một tập hợp các phương án;

Fig.51 là đồ thị thể hiện nồng độ insulin trong máu theo thời gian sau khi sử dụng bộ phận gắn kết mô gồm nhiều vi kim và tải insulin tương đối cao lên mô vòm miệng của lợn, theo một tập hợp các phương án;

Fig.52 là đồ thị thể hiện nồng độ hormon sinh trưởng trong máu ở người theo thời gian sau khi sử dụng bộ phận gắn kết mô gồm nhiều vi kim và tải hormon sinh trưởng ở người tương đối cao cho mõm lợn, theo một tập hợp các phương án;

Fig.53 là đồ thị thể hiện nồng độ hormon sinh trưởng trong máu ở người theo thời gian sau khi sử dụng bộ phận gắn kết mô gồm nhiều vi kim và tải hormon sinh trưởng ở người tương đối cao lên mô vòm miệng của lợn, theo một tập hợp các phương án;

Fig.54 là đồ thị thể hiện nồng độ hormon sinh trưởng trong máu ở người theo thời gian sau khi sử dụng bộ phận gắn kết mô gồm nhiều vi kim và tải hormon sinh trưởng ở người tương đối cao cho mõm lợn, theo một tập hợp các phương án;

Fig.55 là đồ thị thể hiện hoạt tính của adalimumab trước và sau khi tiếp xúc với áp lực tương đối cao và nhiệt độ tương đối cao, theo một tập hợp các phương án;

Fig.56 là sơ đồ minh họa hệ thống tự định hướng được sử dụng để định vị mô và đẩy vi cột có móc (nghĩa là móc). Ví dụ về kim móc bằng thép không gỉ cỡ 32 được thể hiện bên trái, theo một tập hợp các phương án;

Fig.57 là đồ thị thể hiện lực thâm nhập vào mô dạ dày lợn bằng cách sử dụng vi cột có móc, theo một tập hợp các phương án;

Fig.58 là đồ thị thể hiện lực móc dựa trên sự thâm nhập mô dạ dày lợn bằng cách sử dụng vi cột có móc, theo một tập hợp các phương án;

Fig.59 là hình ảnh của vi cột có móc đã tự gắn với sợi cơ của mô dạ dày lợn;

Fig.60 là đồ thị thể hiện lực móc dựa trên sự thâm nhập mô dạ dày người bằng cách sử dụng vi cột có móc, theo một tập hợp các phương án;

Fig.61 là đồ thị thể hiện lực móc dựa trên sự thâm nhập mô ruột non của lợn bằng cách sử dụng vi cột có móc, theo một tập hợp các phương án;

Fig.62 là đồ thị thể hiện chiều cao đẩy lên dựa trên sự thâm nhập mô ruột non của lợn bằng cách sử dụng vi cột có móc, theo một tập hợp các phương án;

Fig.63 là hình ảnh của vi cột có móc đã tự gắn với mô ruột non của lợn, theo một tập hợp các phương án;

Fig.64 là sơ đồ minh họa mô hình kiểm tra sự giữ lại mô nằm ngang. Đầu dò ép xuống trên thiết bị neo vào mô nhờ kim và ghi lại lực được yêu cầu để đẩy thiết bị ra, theo một tập hợp các phương án;

Fig.65 là đồ thị thể hiện lực được yêu cầu để đẩy hệ thống tự định hướng ra và làm tăng tính tuyến tính bằng số kim được chèn vào mô dạ dày lợn, theo một tập hợp các phương án;

Fig.66 là đồ thị thể hiện lực được yêu cầu để đẩy hệ thống tự định hướng ra khỏi mô dạ dày lợn so với khoảng cách kim, theo một tập hợp các phương án;

Fig.67 là giản đồ thể hiện thiết kế của thí nghiệm *in-vitro* trong đó thiết bị tự định hướng được neo vào mô dạ dày lợn trong khi đi qua dòng chảy xung, theo một tập hợp các phương án;

Fig.68 là đồ thị chứng minh ba thiết bị có vi cột có móc giữ được vị trí của chúng trong cả tuần, trái ngược với hệ thống so sánh bị đẩy ra trong hai ngày, theo một tập hợp các phương án;

Fig.69 là đồ thị thể hiện lực neo đối với dạ dày lợn *in-vivo* và *ex-vivo*. Phép đo *ex-vivo* phản ánh các nghiên cứu bằng cách sử dụng ba mẫu mô riêng rẽ từ các dạ dày khác nhau, theo một tập hợp các phương án;

Fig.70A là đồ thị chứng minh *in-vivo* bằng cách sử dụng mô hình lợn rằng thiết bị tự định hướng được neo gặp lực song song với mô dạ dày, nó có thể giữ lại vị trí của nó trong khi quay 30 độ và trải qua lực nằm trong khoảng từ 0,5N đến 0,75N (các đỉnh và rãnh tương ứng với hơi thở của động vật), theo một tập hợp các phương án;

Fig.70B là đồ thị thể hiện mối quan hệ giữa một số thể hỗ trợ gắn với thiết bị tự định hướng và mômen xoắn kéo tác động lên hệ thống bởi axit dạ dày, theo một phương án;

Fig.70C là đồ thị so sánh kích cỡ của viên thức ăn va chạm với thiết bị tự định hướng và mômen xoắn tác động lên nó, theo một tập hợp các phương án;

Fig.71 là sơ đồ minh họa thể hiện cách đầu dò điện tử phủ parylen có thể đi qua dịch nhầy và dẫn điện qua mô (ví dụ, không có lớp phủ, điện sẽ chạy qua dịch nhầy điện trở thấp hơn và không kích thích mô), theo một tập hợp các phương án;

Fig.72 là sơ đồ minh họa thể hiện viên tròn kích thích điện, bao gồm thiết bị tự định hướng chứa hai đầu dò, cũng như nguồn năng lượng điện và bộ vi kiểm soát có thể lập trình được được nang hóa trong vỏ cách điện (ví dụ, PDMS), theo một tập hợp các phương án;

Fig.73 là sơ đồ thể hiện dòng điện không thay đổi đáng kể khi tăng bán kính kích thích mô, đầu dò điện khi được cấp năng lượng bằng hai pin bạc oxit (1,55V, pin lõi 6,8 mm), theo một tập hợp các phương án;

Fig.74 là sơ đồ thể hiện dòng điện giảm khi khoảng cách tăng giữa đầu dò điện kích thích mô khi được cấp năng lượng bằng hai pin bạc oxit (1,55V, pin lõi 6,8 mm), theo một tập hợp các phương án;

Các Fig.75A-75B là các đồ thị thể hiện đầu dò điện, được cấp năng lượng bằng bộ sinh điện áp, cung cấp sự kích thích xung qua mô, được đo bởi dao động kế (Fig.75A) có thể so sánh với điện áp chung được đo trong mô (Fig.75B), theo một tập hợp các phương án;

Các Fig. 76A-76E là các minh họa dạng lược đồ quy trình lắp ghép làm ví dụ cho hệ thống, theo một tập hợp các phương án;

Fig.77 là minh họa dạng lược đồ hệ thống làm ví dụ, theo một tập hợp các phương án;

Fig.78 là đồ thị thể hiện mối quan hệ giữa tốc độ và khoảng cách bộ phận gắn kết mô và bề mặt gắn mô (ví dụ, kích cỡ khoảng trống), theo một tập hợp các phương án;

Các Fig.79A-79D thể hiện việc tiêm và định vị API cơ học để phân phối vào dạ dày qua đường miệng. (Fig.79A) Hệ thống làm ví dụ định vị đến lớp lót dạ dày và sử dụng hình dạng duy nhất để nhanh chóng định hướng cơ cấu tiêm của nó đến thành mô. Trong một phút, thiết bị phát động và tiêm tải dược chất vào niêm mạc và dưới niêm mạc. Vi cột nạp dược chất sau đó tan dần, và phần còn lại của thiết bị đi ra khỏi cơ thể. (Fig.79B) Thiết bị làm ví dụ được chế tạo. (Fig.79C) So sánh giữa rùa da báo (Stigmochelys pardalis) và hình dạng tối ưu hóa bằng máy tính để tự định hướng và ổn

định trong dạ dày. Hình dạng tối ưu hóa có cấu trúc hẹp hơn để cho phép thời gian định hướng nhanh hơn trong khi vẫn duy trì sự ổn định mong muốn trong môi trường dạ dày. (Fig.79D) Thiết bị làm ví dụ sử dụng lò xo nén được cố định trong sucroza được caramen hóa để cung cấp lực chèn vi cột, theo một tập hợp các phương án;

Các Fig. 80A-80E thể hiện sự tối ưu hóa và sự tự định hướng *in vivo* của hệ thống làm ví dụ. (Fig.80A) Việc chụp ảnh tốc độ cao ở 1000 FPS chỉ ra rằng thiết bị SOMA, tạo ra từ hỗn hợp của PCL và thép không gỉ, tự định hướng từ góc 90° trong 64 ms. (Fig.80B) Thời gian định hướng theo lý thuyết từ góc ban đầu nhất định của hình elip, hình cầu, và các hình dạng của hệ thống làm ví dụ. Tất cả được tạo ra từ cùng khối lượng của PCL và thép không gỉ. (Fig.80C) Thời gian định hướng của hình dạng có trọng lượng tương đối được đo trong thí nghiệm trong các dịch lỏng khác nhau từ góc ban đầu 90° khi được bình thường hóa đến thời gian định hướng của chúng trong nước (n=6 thanh sai số = SEM). (Fig.80D) Góc nghiêng tối đa của hình dạng 3D có trọng lượng được xác định trong thí nghiệm khi tiếp xúc với chuyển động rung ở nhiệt độ 15° ở 0,25 rad/s (n=3, thanh sai số = SEM). (E) Hai hệ thống làm ví dụ tạo ra từ PCL và thép không gỉ định hướng trong dạ dày lợn *in vivo* sau khi rơi ở độ cao 5 cm, trong khi ba thiết bị làm thí nghiệm được tạo ra từ chỉ PCL không định hướng thích hợp, theo một tập hợp các phương án;

Các Fig. 81A-81I thể hiện sự chế tạo vi cột và đặc điểm lực chèn đối với hệ thống làm ví dụ. (Fig.81A) (i) khuôn bằng thép không gỉ năm phần vi cột. (ii) Hỗn hợp API được in trên màn hình vào phần đỉnh. (iii) Sự dao động đảm bảo bột lấp đầy khoang. (iv) Phần đầu được nạp polyme có khả năng phân hủy sinh học. (v) Vật liệu được nén ở 550 MPa. (Fig.81B) Vi cột insulin. (Fig.81C) Hình ảnh MicroCT thể hiện (i) hệ thống làm ví dụ phân phối vi cột bari sulfat vào (ii) mô dạ dày lợn. Phần đáy lớn hơn để đảm bảo sự ổn định vi cột khi chụp ảnh. (Fig.3D) Profin lực chèn *in vivo* được đo trong dạ dày lợn bằng cách sử dụng vi cột insulin được đẩy ở 0,2 mm/giây (n=2 dạ dày, n=8 sự chèn, thanh sai số = SEM). (Fig.81E) Các kết quả mô học được nhuộm H&E *in vivo* từ việc chèn kim Carr-Locke vào mô dạ dày lợn. (Fig.81F) mô học được nhuộm H&E và insulin và (Fig.81H) được nhuộm cơ trơn từ vi cột insulin được tiêm vào lợn tại chỗ nhờ lò xo 5 N trong hệ thống làm ví dụ. (Fig.81G) mô học được nhuộm

H&E và (Fig.81I) được nhuộm cơ trơn của vi cột bằng thép được chèn vào dạ dày lợn ex vivo bằng lò xo 9 N, theo một tập hợp các phương án;

Các Fig. 82A-82D thể hiện sự phân phối và sự đánh giá thiết bị vi cột API *in vivo* cho hệ thống làm ví dụ. Mức huyết thanh trong máu đối với (Fig.82A và Fig.82B) insulin của người và (Fig.82C và Fig.82D) glucoza (B.G.) được ghi lại ở lợn sau khi tiêm vi cột chứa insulin của người dưới da (S.C.) bằng tay hoặc trong dạ dày (I.G.) nhờ hệ thống làm ví dụ (n=5, thanh sai số = SEM). Các con lợn này được so sánh với các con lợn được dùng liều bằng hệ thống làm ví dụ được thiết kế để định vị vi cột đến thành mô nhưng không tiêm nó (I.G. không tiêm). 280 ± 15 µg insulin của người được làm chìm dưới mô đối với từng thử nghiệm tiêm. Vi cột được đặt bằng tay chứa 20% PEO 200k ngoài insulin của người. Sự giảm B.G. được đo so với thời điểm 15 phút, do gây tê làm cho mức BG thay đổi mạnh mẽ trong thời điểm đó. Sự giảm B.G. thấy được trong cả hai phương pháp dùng liều. Số liệu I.G. thiết kế chỉ bao gồm việc lợn để đói thành công mà không còn thức ăn dư hoặc dịch vị đáng kể, theo một tập hợp các phương án;

Fig.83 thể hiện kiểm tra độ độc của thép không gỉ cho hệ thống làm ví dụ. Mô học từ đường tiêu hóa của một trong số sáu con chuột được cho ăn liều đơn 2000 mg/kg hạt thép không gỉ 316 được tạo huyền phù trong 1 mL dầu hạt cải nhờ ống đưa thức ăn vào dạ dày qua đường miệng 15G cho thấy không có sự bất thường khi so sánh với chuột cống chỉ được dùng liều 1 mL dầu hạt cải, theo một tập hợp các phương án;

Fig.84 thể hiện tia X của hình dạng SOMA *in vivo* trong hệ thống làm ví dụ. Sáu thiết bị SOMA được cấp cho lợn cùng với một thiết bị đối chứng có hình dạng SOMA nhưng tỷ trọng đồng nhất. Do đáy SOMA bằng kim loại hình tròn, các thiết bị thể hiện trên tia X dưới dạng hình tròn đầy đủ khi được định hướng hoàn toàn và dưới dạng hình tròn khuyết khi không được định hướng. Thiết bị đối chứng cũng được đánh dấu bằng bộ rửa kim loại. Con lợn sau đó được quay theo trục dọc lên đến 180° cũng như được nghiêng theo các hướng khác nhau lên đến 30° để sự di chuyển và sự căng thẳng chuyển động rộng được mô phỏng. Con lợn sau đó được chụp X-quang. Quy trình này được lặp lại 10 lần, và đạt đến 100% tỷ lệ định hướng chính xác đối với thiết bị SOMA và 50% tỷ lệ định hướng đối với thiết bị đối chứng, theo một tập hợp các phương án;

Fig.85 thể hiện các đặc tính lưu giữ trong dạ dày của hệ thống làm ví dụ. Sáu thiết bị SOMA được thể hiện để đi qua đường GI của lợn trong 8 ngày. Các thiết bị SOMA dành 1-7 ngày trong dạ dày. Ngày 1 chụp X-quang thể hiện thiết bị SOMA được phân phối qua thực quản và 5 thiết bị SOMA trong dạ dày. Vào ngày 2, tất cả các thiết bị SOMA đều ở trong dạ dày, và chúng duy trì cho đến ngày thứ 7. Vào ngày thứ 8, 4 thiết bị SOMA được thể hiện đã di chuyển vào ruột. Đến ngày 9, không có thiết bị SOMA có mặt dưới tia X. Điều này chỉ ra rằng SOMA đã đi ra khỏi lợn. Con lợn thể hiện không có dấu hiệu tắc nghẽn trong suốt thí nghiệm, theo một tập hợp các phương án;

Fig.86 thể hiện sự phân tích phổ học Raman của insulin được nén đối với hệ thống làm ví dụ. Nhiều vi cột được cấu tạo chứa insulin và PEO được nén ở các áp lực khác nhau. Các hỗn hợp API này được phân tích bằng cách sử dụng phổ học Raman để xác định xem liệu có sự thay đổi gấp nếp protein bất kỳ xảy ra khi tiếp xúc với áp lực cao hay không. (A) Tiêu chuẩn của insulin của người và PEO 200k. Hình tròn đen thể hiện các đỉnh có mặt khi đọc insulin mà không có mặt khi đọc PEO. Các đỉnh này được phân tích trên Fig.(C-E). (B) Sự khác biệt giữa hai thành phần cho phép phần mềm chụp ảnh tạo ra hình ảnh trực quan của hỗn hợp bằng cách sử dụng quá trình tiền xử lý và hóa học tích hợp. Trong bức ảnh này, khu vực màu xanh chứa lượng PEO lớn hơn. Dải insulin Raman chồng lên dải PEO trên tất cả nhưng năm dải: (C) Dải I amit tồn tại ở 1660 cm-1; đỉnh Tyr tồn tại ở 1613 cm-1; (D) đỉnh phenylalanin (Phe) tồn tại ở 1003 cm-1; (E) đỉnh Phe tồn tại ở 622,5 cm-1; và đỉnh Tyr tồn tại ở 644,3 cm-1. Không quan sát thấy sự chuyển dịch dải hoặc tăng chiều rộng chứng minh rằng không có sự thay đổi gấp nếp protein, theo một tập hợp các phương án;

Fig.87 thể hiện kiểm tra ép kim insulin được nén đối với hệ thống làm ví dụ. Các viên hình lập phương có kích thước bằng 3,3 x 0,55 x 0,55 mm^3 được chế tạo từ hỗn hợp insulin/PEO 200k được mô tả. Các viên này, khi trải qua kiểm tra ép, chứng minh môđun Young bằng 730 ± 30 MPa. Kết quả này tương tự môđun Young của PEO. Độ bền cơ bản của viên bằng 36 ± 2 N, theo một tập hợp các phương án;

Fig.88 thể hiện profin hòa tan vi cột đối với hệ thống làm ví dụ. Vi cột chứa 80% insulin của người và 20% PEO 200k theo khối lượng được hòa tan trong ống falcon chứa 2 mL PBS ở nhiệt độ 37°C lắc trong bình lắc ở phòng thí nghiệm 50

vòng/phút. 200 µL được lấy mẫu mỗi ba phút trong 15 phút đầu tiên và mỗi 5 phút sau đó, và chất lỏng được loại bỏ được thay thế bằng PBS mới. Sự hòa tan hoàn toàn xảy ra trong 1 giờ, theo một tập hợp các phương án;

Các Fig. 89A-89B thể hiện các nghiên cứu độ ổn định vi cột API đối với hệ thống làm ví dụ. (Fig.89A) Độ tinh khiết của insulin và (Fig.89B) nồng độ protein có khối lượng phân tử (HMWP) trong 16 tuần kiểm tra độ ổn định (n=3, thanh sai số = SEM), theo một tập hợp các phương án;

Fig.90 thể hiện sơ đồ và hình ảnh cơ cấu chèn kim đối với hệ thống làm ví dụ. Số liệu chèn *in vivo* và số liệu chèn ex vivo yêu cầu video được thu thập bằng cách sử dụng thiết bị dưới đây bao gồm bộ trượt tuyến tính, động cơ bước, bộ cảm biến tải 0,5 N hoặc 10 N và máy quay video. Bức ảnh bên phải ở dưới thể hiện bộ cảm biến tải 10 N gắn với thiết bị. Tất cả các thiết bị được kiểm soát nhờ cài đặt LabView được tùy chỉnh, theo một tập hợp các phương án;

Các Fig. 91A-91E thể hiện đặc tính của cơ cấu phát động sucroza đối với hệ thống làm ví dụ. Gradien nồng độ của sucroza được tạo mô hình COMSOL Multiphysics làm xi-lanh sucroza hòa tan trong thể vô hạn của (A) nước chảy ở tốc độ 0,02 m/giây và (B) nước không đối lưu. Hình tròn đen chỉ ra ranh giới thu hẹp của xi-lanh đường, và nồng độ được thể hiện ở đơn vị bằng mol/m^3. (C) Tốc độ hòa tan xi-lanh sucroza qua 4 thử nghiệm; đường dốc chỉ ra hệ số chuyển đổi khối giữa nước và sucroza. (D) Thời gian được đo từ khi lò xo được phủ sucroza được ngâm trong nước DI cho đến khi nó phát động. Các thanh thể hiện thời gian phát động thí nghiệm (n=3, thanh sai số = Std. Dev.) và đường thẳng thể hiện thời gian dự đoán bằng COMSOL. (E) Hình ảnh tốc độ cao của lò xo lộ ra khỏi lớp phủ sucroza khi nước DI được làm nhỏ giọt từ phía trên lên nó, theo một tập hợp các phương án;

Các Fig. 92A-92D thể hiện sự giải phóng động học không theo thứ tự của vi cột insulin có thể cấy được đối với hệ thống làm ví dụ. (A) Phần nhọn của vi cột được chèn vào không gian dưới da (S.C.) phân phối insulin trong 30 giờ (n=6, thanh sai số = SEM). (B) Sự giảm BG được duy trì được thấy qua 15 giờ thứ nhất. Các con lợn được cho ăn ở giờ 22, gây ra đỉnh B.G. Các mô cấy này không có đỉnh nhọn và thay vì là thanh 1,2 mm đường kính lại là 1 mm chiều cao. (C) Các phần nhọn vi cột được chèn vào trong không gian trong dạ dày (I.G.) nhờ phẫu thuật nội soi và phẫu thuật dạ dày

mở phân phối insulin trong 2 giờ lấy mẫu (n=5, thanh sai số = SEM). (D) Sự giảm B.G. mạnh được quan sát, một phần có thể là do phẫu thuật, theo một tập hợp các phương án;

Các Fig.93A-93D thể hiện thử nghiệm hoạt tính enzym của vi cột được chế tạo đối với hệ thống làm ví dụ. Các đỉnh vi cột được tạo ra bằng (A) 80% lysozym và 20% PEO 200k và (B) 40% glucoza-6-phosphat-dehydrogenaza và 60% PEO 200k được hòa tan, và (C-D) thử nghiệm hoạt tính enzym được thực hiện để đảm bảo rằng protein được duy trì sau quy trình sản xuất. Đối chứng là bột chưa nén. Thanh 1 mm. (Sai số thanh = SEM), theo một tập hợp các phương án;

Fig.94 thể hiện quy trình chế tạo lò xo phủ đường đối với hệ thống làm ví dụ. Lò xo phủ đường được chế tạo trong quy trình bốn bước ngắn sau. (I) Lò xo nén được đặt trong khuôn silicon và (II) sucroza được caramen hóa được gia nhiệt đến nhiệt độ 210°C trong 15 phút trong lò được rót vào khuôn. Đường isomalt cũng được sử dụng. Ống bơm tùy chỉnh nén lò xo vào sucroza được caramen hóa và khuôn được để nguội trong vài phút. (III) Ống bơm sau đó được loại bỏ và (IV) lò xo được nang hóa bằng sucroza được đẩy ra khỏi khuôn. Kích cỡ của lỗ trong khuôn xác định lò xo được nang hóa bằng đường, theo một tập hợp các phương án;

Fig.95 thể hiện thử nghiệm định lượng insulin đối với hệ thống làm ví dụ. Các thí nghiệm ELISA và AlphaLisa sử dụng thử nghiệm giọt đồng nhất dùng hai kháng thể đơn dòng chống lại insulin của người. Thử nghiệm này đặc hiệu insulin của người hơn insulin của lợn, theo một tập hợp các phương án; và

Fig.96 thể hiện các kết quả tính toán từ sự tối ưu hóa hình dạng tự định hướng đối với hệ thống làm ví dụ, theo một tập hợp phương án.

Mô tả chi tiết sáng chế

Tổng quan

Sản phẩm tự định hướng, như viên nang tự định hướng dùng cho đối tượng, được đề xuất chung. Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng có thể được cấu tạo sao cho sản phẩm này có thể tự định hướng so với bề mặt (ví dụ, bề mặt mô của đối tượng). Sản phẩm tự định hướng được mô tả ở đây có thể gồm một hoặc nhiều bề mặt gắn mô được cấu tạo để gắn (ví dụ, gắn kết, tiêm vào, neo) với bề mặt (ví dụ, bề mặt mô của đối tượng). Ví dụ, sản phẩm tự định hướng có thể được đặt ở hướng bất kỳ

gần với bề mặt và sản phẩm tự định hướng sẽ tự định hướng sao cho bề mặt gắn mô tiếp xúc (ví dụ, tiếp xúc trực tiếp) với bề mặt. Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng có thể có hình dạng và/hoặc sự phân bố tỷ trọng cụ thể (hoặc khối lượng), ví dụ, cho phép trạng thái tự định hướng của sản phẩm. Theo một số phương án này, viên nang chứa sản phẩm tự định hướng có thể được dùng cho đối tượng (ví dụ, để phân phối sản phẩm tự định hướng đến vị trí bên trong đối tượng như đường dạ dày ruột). Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng có thể gồm bộ phận gắn kết mô và/hoặc thành phần dược (ví dụ, để phân phối thành phần dược có hoạt tính đến vị trí bên trong đối tượng). Trong một số trường hợp, khi tiếp xúc mô với bề mặt gắn mô của sản phẩm, thì sản phẩm tự định hướng có thể được cấu tạo để giải phóng một hoặc nhiều bộ phận gắn kết mô. Trong một số trường hợp, bộ phận gắn kết mô liên kết với bộ phận tự phát động. Ví dụ, sản phẩm tự định hướng có thể gồm bộ phận tự phát động được cấu tạo, khi tiếp xúc với dịch lỏng, để giải phóng bộ phận gắn kết mô khỏi sản phẩm tự định hướng. Trong một số trường hợp, bộ phận gắn kết mô có thể gồm và/hoặc liên kết với thành phần dược (ví dụ, để phân phối đến vị trí bên trong đối tượng).

Sản phẩm tự định hướng được mô tả ở đây có thể hữu ích, ví dụ, làm nền chung để phân phối một loạt các thành phần dược khác nhau mà thường được phân phối bằng cách tiêm trực tiếp vào mô do sự phân hủy trong đường GI. Trong một số trường hợp, sản phẩm tự định hướng có thể được cấu tạo để phân phối thành phần dược ở vị trí mong muốn và/hoặc ở thời gian mong muốn và/hoặc theo thời gian mong muốn cho đối tượng. Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng được mô tả ở đây có thể được sử dụng để phân phối cảm biến và/hoặc lấy sinh thiết, ví dụ, mà không cần nội soi. Theo phương án nhất định, sản phẩm tự định hướng được mô tả ở đây có thể được sử dụng để neo một hoặc nhiều sản phẩm với bề mặt của mô ví dụ, trong đường GI. Trong một số trường hợp, sản phẩm tự định hướng được mô tả ở đây có thể được sử dụng để cung cấp sự kích thích điện trực tiếp vào mô.

Ưu điểm là, theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng và/hoặc bộ phận tự phát động được mô tả ở đây có thể hữu ích làm nền chung để phân phối nhiều loại thành phần dược (ví dụ, API) mà thường được phân phối bằng cách tiêm trực tiếp vào mô do sự phân hủy trong đường GI. Ví dụ, sản phẩm tự định hướng có thể có khả năng

tự định vị đến thành mô theo hướng cụ thể (ví dụ, cho phép dược chất được nạp tránh đi qua dịch đường GI lâu trước khi khuếch tán vào dòng máu). Sản phẩm này, trong một số trường hợp, có thể làm nền để cho phép dược chất hiện có bị phân hủy bởi enzym trong đường GI để được hấp thụ với độ sinh khả dụng cao hơn. Ngoài ra, sản phẩm có thể cho phép các cơ cấu cơ học và điện tử như kim ống bơm, neo, cảm biến, v.v., để phát động trực tiếp đến và/hoặc vào thành mô. Theo cách này, theo phương án nhất định, sản phẩm có thể đóng vai trò là chất dẫn thuốc để phân phối đồ điện tử hoặc các sản phẩm khác vào đường GI.

Theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô (ví dụ, liên kết với bộ phận tự phát động) có thể chứa mức tải tương đối cao của thành phần dược có hoạt tính (ví dụ, dược chất). Ví dụ, theo phương án nhất định, bộ phận gắn kết mô chứa chất điều trị rắn (ví dụ, API rắn) và, tùy ý, vật liệu đỡ (ví dụ, chất gắn kết như polyme) sao cho chất điều trị rắn có trong bộ phận này ở lượng tương đối cao (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 80% khối lượng) so với tổng khối lượng bộ phận gắn kết mô. Các bộ phận gắn kết mô có thể hữu ích để phân phối liều API (ví dụ, cho đối tượng). Ưu điểm là, theo một số phương án, sự giảm thể tích được yêu cầu để phân phối liều API được yêu cầu so với chế phẩm lỏng cho phép tạo thành hệ phân phối kim rắn cho nhiều loại dược chất trong nhiều vị trí/mô (ví dụ, lưỡi, mô niêm mạc GI, da) và/hoặc làm giảm và/hoặc giảm thiểu sự tác động của ngoại lực để tiêm dung dịch chứa dược chất qua lỗ hở nhỏ trong kim. Trong một số trường hợp, liều sinh lý thích hợp có thể có trong một bộ phận gắn kết mô duy nhất (ví dụ, có mức tải API tương đối cao).

Theo phương án làm ví dụ, sản phẩm tự định hướng có thể có bộ phận gắn kết mô và bộ phận tự phát động (ví dụ, có lò xo và/hoặc vật liệu đỡ) liên kết với bộ phận gắn kết mô.

Như được minh họa trên Fig.1, theo một số phương án, hệ thống 100 (ví dụ, sản phẩm tự định hướng) có bề mặt gắn mô 150. Trong khi các phương án được mô tả ở đây chỉ một bề mặt trung gian mô duy nhất, thì theo một số phương án, hai hoặc nhiều bề mặt trung gian mô có thể có mặt. Theo phương án nhất định, sản phẩm tự định hướng có thể được thiết kế và được cấu tạo sao cho bề mặt gắn mô tiếp xúc bề mặt (ví dụ, bề mặt của mô ở vị trí bên trong đối tượng như bề mặt dạ dày của đối tượng). Theo một số phương án, hệ thống 100 sẽ tự định hướng (ví dụ, sẽ định hướng mà không cần

hoặc sử dụng ngoại lực tác động lên sản phẩm tự định hướng) sao cho bề mặt gắn mô 150 tiếp xúc với bề mặt. Theo phương án nhất định, sản phẩm tự định hướng được cấu tạo sao cho trục về cơ bản vuông góc với bề mặt gắn mô sắp xếp ưu tiên song song với hướng của trọng lực. Như được mô tả chi tiết hơn ở đây, sản phẩm tự định hướng có thể được cấu tạo sao cho trục về cơ bản vuông góc với bề mặt gắn mô cho phép duy trì hướng 20 độ hoặc nhỏ hơn so với hướng thẳng đứng trong điều kiện mômen xoắn tác động từ bên ngoài. Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng được cấu tạo sao cho bộ phận gắn kết mô có trục theo chiều dọc dài nhất được định hướng trong vòng 15 độ so với hướng thẳng đứng khi tự định hướng.

Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, sản phẩm tự định hướng có thể được thiết kế để tự định hướng là kết quả của sự phân bố tỷ trọng (và/hoặc khối lượng) trong sản phẩm tự định hướng. Ví dụ, theo một số phương án, hệ thống 100 (ví dụ, sản phẩm tự định hướng) gồm phần thứ nhất 110 và phần thứ hai 115, phần thứ nhất và phần thứ hai có tỷ trọng khác nhau và/hoặc khối lượng khác nhau. Tỷ lệ/khối lượng khác nhau của sản phẩm tự định hướng được mô tả chi tiết hơn ở đây. Theo phương án nhất định, sản phẩm tự định hướng có thể có hình dạng cụ thể cho phép trạng thái tự định hướng. Ví dụ, như được minh họa trên Fig.1, hệ thống 100 có hình dạng đơn tĩnh (ví dụ, hình dạng đơn-đơn tĩnh (mono-monostatic), hình dạng kiểu gomboc) như được chỉ ra bởi bề mặt ngoài 170 của hệ thống 100. Thuật ngữ "đơn tĩnh" như được sử dụng ở đây được hiểu theo nghĩa thông thường của nó trong lĩnh vực kỹ thuật và thường chỉ hình dạng ba chiều có một vị trí nghỉ ổn định duy nhất (ví dụ, điểm cân bằng). Thuật ngữ "đơn-đơn tĩnh" như được sử dụng ở đây được hiểu theo nghĩa thông thường của nó trong lĩnh vực kỹ thuật và thường chỉ hình dạng ba chiều có một vị trí nghỉ ổn định duy nhất và một vị trí nghỉ không ổn định duy nhất. Ví dụ, và không bị ràng buộc bởi lý thuyết, hình cầu có tâm khối chuyển rời tâm hình học thường được xem là hình dạng đơn-đơn tĩnh. Thuật ngữ "gomboc" như được sử dụng ở đây được hiểu theo nghĩa thông thường của nó trong lĩnh vực kỹ thuật và thường chỉ hình dạng ba chiều lồi, khi được đặt trên mặt phẳng, có một điểm cân bằng (hoặc định hướng) ổn định duy nhất và một điểm cân bằng (hoặc định hướng) không ổn định duy nhất. Ví dụ, và không bị ràng buộc bởi lý thuyết, hình dạng kiểu gomboc khi được đặt trên bề mặt ở sự định hướng bất kỳ khác hướng ổn định duy nhất của hình dạng này, thì hình dạng này sẽ có xu hướng

định hướng lại đến hướng ổn định duy nhất của nó. Các hình dạng này được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Fig.2 thể hiện minh họa mặt cắt ngang của hệ thống 102 làm ví dụ. Theo một số phương án, hệ thống 102 gồm bộ phận tự phát động 120. Bộ phận tự phát động 120 có thể được cấu tạo, ví dụ, khi tiếp xúc với dịch cụ thể, để giải phóng bộ phận gắn kết mô 130 liên kết với bộ phận tự phát động 120, khỏi hệ thống 102. Ví dụ, trong một số trường hợp, bộ phận tự phát động 120 gồm lò xo 125 sao cho, khi phát động bộ phận tự phát động, thì lò xo 125 mở rộng đẩy bộ phận gắn kết mô 130 ra khỏi hệ thống 102 qua lỗ 140 (liên kết với bề mặt gắn mô 150). Trong một số trường hợp, lò xo 125 gồm vật liệu đỡ 160 duy trì lò xo 125 khi nén (ví dụ, dưới ít nhất 5% mức biến dạng nén). Trong một số trường hợp, khi tiếp xúc vật liệu đỡ 160 và/hoặc lò xo 125 với chất lỏng, thì lò xo có thể được cấu tạo để giải phóng ít nhất 10% (ví dụ, ít nhất 20%, ít nhất 30%, ít nhất 40%, ít nhất 50%, ít nhất 60%, ít nhất 70%, ít nhất 80%, ít nhất 90%, bao gồm phần trăm bất kỳ trong đó) năng lượng nén được dự trữ của lò xo (ví dụ, sao cho bộ phận gắn kết mô 130 được giải phóng). Theo một số phương án, lò xo được liên kết với vật liệu đỡ (ví dụ, ít nhất được nang hóa một phần bởi vật liệu đỡ, trong khi tiếp xúc trực tiếp với vật liệu đỡ).

Theo một số phương án, lỗ (ví dụ, lỗ 140 trên Fig.2) có thể bao gồm cổng chất lỏng (ví dụ, nút, lớp phủ, lớp ngăn cách). Trong một số trường hợp, cổng chất lỏng có thể ngăn chất lỏng (ví dụ, chất lỏng bên ngoài vào hệ thống) khỏi đi vào hệ thống ở lỗ cho đến thời điểm mong muốn. Theo phương án nhất định, cổng chất lỏng chứa vật liệu ngăn cách. Ví dụ không giới hạn về vật liệu ngăn cách thích hợp gồm lá polycaprolacton, nhựa nhiệt dẻo đàn hồi, xenluloza và silicon. Vật liệu ngăn cách có thể chứa một hoặc nhiều vật liệu kỵ nước. Theo phương án nhất định, vật liệu ngăn cách có thể gồm một hoặc nhiều vật liệu ưa nước (ví dụ, đường, PEG). Phương pháp chế tạo có thể đối với các lớp phủ này bao gồm phủ phun, phủ nhúng, bọc, lắng hoặc các phương pháp sản xuất khác. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ có thể chọn vật liệu kỵ nước và ưa nước thích hợp làm vật liệu ngăn cách khi tham khảo bản mô tả này.

Theo phương án nhất định, bộ phận gắn kết mô 130 chứa thành phần dược có hoạt tính. Theo một số phương án, thành phần dược có hoạt tính có thể có trong bộ

phận gắn kết mô ở lượng tương đối cao (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 10% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 80% khối lượng, hoặc lớn hơn hoặc bằng 90% khối lượng API so với tổng khối lượng bộ phận gắn kết mô). Sản phẩm tự định hướng được mô tả ở đây có thể, trong một số trường hợp, được dùng cho đối tượng ví dụ, sao cho thành phần dược được phân phối cho đối tượng. Ví dụ, trong một số trường hợp, sản phẩm có thể được dùng cho đối tượng và thành phần dược được giải phóng khỏi sản phẩm ở vị trí bên trong đối tượng. Việc dùng sản phẩm và giải phóng thành phần dược được mô tả chi tiết hơn ở đây.

Theo một số phương án, hệ thống được dùng cho đối tượng (ví dụ, đường miệng). Theo phương án nhất định, hệ thống này có thể được dùng qua đường miệng, đường trực tràng, đường âm đạo, đường mũi hoặc đường niệu đạo. Theo phương án nhất định, khi đi đến vị trí bên trong đối tượng (ví dụ, đường dạ dày ruột), ít nhất một phần vật liệu đỡ phân hủy sao cho lò xo kéo dài ra và/hoặc bộ phận gắn kết mô gắn kết (ví dụ, tiếp xúc, thâm nhập) mô nằm bên trong đối tượng. Theo một số phương án, vị trí bên trong đối tượng là ruột kết, tá tràng, hồi tràng, hỗng tràng, dạ dày hoặc thực quản. Như được mô tả ở trên và ở đây, theo một số phương án, thành phần dược có hoạt tính có thể được giải phóng trong khi và/hoặc sau khi thâm nhập mô nằm bên trong đối tượng.

Ví dụ, và không bị giới hạn bởi các phương án làm ví dụ, hệ thống có thể được dùng cho đối tượng qua đường miệng trong đó hệ thống này, trong một số trường hợp, di chuyển đến dạ dày của đối tượng, chìm xuống phía dưới dạ dày của đối tượng, và hệ thống tự định hướng sao cho bề mặt gắn mô của hệ thống tiếp xúc với mô dạ dày (ví dụ, hệ thống được đỡ ít nhất một phần bởi mô dạ dày). Ví dụ, như được minh họa dưới dạng sơ đồ trên Fig.3, hệ thống 100 làm ví dụ có thể được dùng cho đối tượng (ví dụ, qua đường miệng) sao cho hệ thống 100 đi vào hệ thống dạ dày ruột 198 của đối tượng. Hệ thống 100 có thể đi qua hệ thống dạ dày ruột 198 cho đến khi đi đến dạ dày 199 của đối tượng (hệ thống 100a). Theo một số phương án, hệ thống 100 có thể chìm xuống phía dưới dạ dày 199 (hệ thống 100b) sao cho nó tiếp xúc với bề mặt của dạ dày 199. Theo phương án nhất định, hệ thống 100 tự định hướng (hệ thống 100c) sao cho bề mặt gắn mô 150 của hệ thống 100 tiếp xúc với bề mặt của dạ dày 199 và hệ thống 100 tự phát động sao cho bộ phận gắn kết mô 130 gắn với mô ở vị trí bên trong đối

tượng (ví dụ, bề mặt của dạ dày 199). Trong khi Fig.3 minh họa sự gắn kết bộ phận gắn kết mô với bề mặt của dạ dày 199, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu, khi tham khảo bản mô tả này, rằng bộ phận gắn kết mô có thể tiếp xúc với một hoặc nhiều lớp nằm dưới bề mặt của dạ dày (hoặc vị trí khác bên trong đối tượng) bao gồm ví dụ, niêm mạc, dưới niêm mạc, và/hoặc lớp mô cơ.

Trong một số trường hợp, như được mô tả ở đây, sự tự định hướng của hệ thống 100 có thể được điều khiển bởi lực hấp dẫn (ví dụ, hoạt động trên tâm khối của hệ thống 100). Sau thời gian mong muốn, theo một số phương án, hệ thống 100 tách ra (ví dụ, bộ phận gắn kết mô 130 tan ra và/hoặc được giải phóng) và đi ra khỏi dạ dày 1999 (hệ thống 100d). Sự mô tả ở trên không có nghĩa là giới hạn và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu rằng cũng có thể có các tương tác khác giữa hệ thống và hệ thống dạ dày ruột của đối tượng, như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, hệ thống 100 là thể đơn tĩnh, như được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Phần mô tả dưới đây đề xuất các phương án khác nhau cho thành phần tự định hướng, thành phần tự phát động, và các thành phần được nạp API tương đối cao của các hệ thống được mô tả ở đây.

Tự định hướng

Như được mô tả ở trên, theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng có thể gồm hai hoặc nhiều phần có tỷ trọng trung bình khác nhau sao cho, ví dụ, sản phẩm tự định hướng có thể tự định hướng về cơ bản là vuông góc với bề mặt (ví dụ, bề mặt về cơ bản trực giao với lực trọng trường, bề mặt của mô như thành của đường dạ dày ruột). Trong một số trường hợp, sản phẩm tự định hướng có thể có hình dạng cụ thể mà, ví dụ, cho phép trạng thái tự định hướng của sản phẩm. Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng có thể được bố trí (ví dụ, được nang hóa) trong viên nang. Theo phương án nhất định, sản phẩm tự định hướng không được cung cấp trong viên nang. Theo một số phương án, viên nang chứa sản phẩm tự định hướng có thể được dùng cho đối tượng (ví dụ, để phân phối sản phẩm tự định hướng đến vị trí bên trong đối tượng như đường dạ dày ruột). Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng và/hoặc viên nang cố thể chứa thành phần dược (ví dụ, để phân phối thành phần dược có hoạt tính đến vị trí bên trong đối tượng).

Sản phẩm tự định hướng được mô tả ở đây có thể hữu ích, ví dụ, làm nền chung để phân phối nhiều loại thành phần dược nếu không thì thường được phân phối nhờ tiêm trực tiếp vào mô do sự phân hủy trong đường GI. Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng được mô tả ở đây có thể được sử dụng để phân phối cảm biến và/hoặc lấy sinh thiết, ví dụ, mà không cần nội soi.

Ưu điểm là, sản phẩm tự định hướng có thể có khả năng tự định vị đến thành mô theo hướng cụ thể (ví dụ, cho phép thuốc được nạp để tránh đi qua dịch đường GI lâu trước khi khuếch tán vào dòng máu). Như được mô tả ở đây, sản phẩm này, trong một số trường hợp, có thể làm nền để cho phép dược chất hiện có bị phân hủy bởi enzym trong đường dạ dày ruột để được hấp thụ có độ sinh khả dụng cao hơn. Ngoài ra, sản phẩm này có thể cho phép các cơ cấu cơ học và điện tử như kim ống bơm, neo, cảm biến, v.v., để phát động trực tiếp tại và/hoặc vào trong thành mô. Theo cách này, theo phương án nhất định, sản phẩm có thể là chất dẫn thuốc để phân phối điện tử hoặc các sản phẩm khác vào đường dạ dày ruột.

Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng có thể có hình dạng mặt cắt cụ thể. Theo phương án nhất định, hình dạng này có thể là hình dạng mặt cắt thích hợp bất kỳ bao gồm hình tròn, hình bầu dục, hình tam giác, hình không đều, hình thang, hình vuông hoặc hình chữ nhật hoặc hình tương tự. Theo phương án nhất định, sản phẩm tự định hướng có thể không phải là hình cầu. Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng có thể là thể đơn tĩnh và/hoặc chỉ có một điểm ổn định (ví dụ, sản phẩm tự định hướng có thể duy trì hướng cụ thể theo chỉ một hướng nhất định). Theo phương án làm ví dụ, sản phẩm tự định hướng có hình gomboc và/hoặc có bộ phận có hình gomboc. Sản phẩm tự định hướng có hình gomboc có thể tự định hướng đến hướng cụ thể khi dịch chuyển khỏi hướng này, mà không cần lực bổ sung. Trong một số trường hợp, sản phẩm tự định hướng có thể tự định hướng trong dịch lỏng (ví dụ, chất lỏng có độ nhớt tương đối thấp, chất lỏng có độ nhớt tương đối cao). Ưu điểm là, hình dạng này là hình dạng mà sản phẩm tự định hướng định hướng dự đoán trước được và nhanh chóng sản phẩm tự định hướng này trong khi giảm thiểu sự di chuyển gây ra bởi các lực bên trong đường GI được mô tả. Trong một số trường hợp, ít nhất bề mặt của sản phẩm tự định hướng có mặt phẳng. Ví dụ, như được minh họa trên Fig.1 và Fig.2, theo một số phương án, bề mặt gắn mô 150 có thể phẳng.

Trở lại Fig.1, theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng bao gồm phần thứ nhất 110 và phần thứ hai 115 liền kề phần thứ nhất 110, có tỷ trọng trung bình khác phần thứ nhất và/hoặc khối lượng khác phần thứ nhất. Ví dụ, theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng bao gồm phần thứ nhất và phần thứ hai liền kề phần thứ nhất có tỷ trọng trung bình khác phần thứ nhất. Ví dụ, phần thứ nhất có thể có tỷ trọng trung bình thứ nhất và phần thứ hai có thể có tỷ trọng trung bình thứ hai, khác tỷ trọng trung bình thứ nhất. Theo một số phương án, tỷ lệ tỷ trọng trung bình của phần thứ nhất trên tỷ trọng trung bình của phần thứ hai có thể lớn hơn 1:1, lớn hơn hoặc bằng 2:1, lớn hơn hoặc bằng 2,5:1, lớn hơn hoặc bằng 3:1, lớn hơn hoặc bằng 3,5:1, lớn hơn hoặc bằng 4:1, lớn hơn hoặc bằng 4,5:1, lớn hơn hoặc bằng 5:1, lớn hơn hoặc bằng 5,5:1, lớn hơn hoặc bằng 5,5:1, lớn hơn hoặc bằng 6:1, lớn hơn hoặc bằng 6,5:1, lớn hơn hoặc bằng 7:1, lớn hơn hoặc bằng 8:1, lớn hơn hoặc bằng 9:1, hoặc lớn hơn hoặc bằng 10:1. Theo phương án nhất định, tỷ lệ tỷ trọng trung bình của phần thứ nhất trên tỷ trọng trung bình của phần thứ hai có thể nhỏ hơn hoặc bằng 15:1, nhỏ hơn hoặc bằng 10:1, nhỏ hơn hoặc bằng 9:1, nhỏ hơn hoặc bằng 8:1, nhỏ hơn hoặc bằng 7:1, nhỏ hơn hoặc bằng 6,5:1, nhỏ hơn hoặc bằng 6:1, nhỏ hơn hoặc bằng 5,5:1, nhỏ hơn hoặc bằng 5:1, nhỏ hơn hoặc bằng 4,5:1, nhỏ hơn hoặc bằng 4:1, nhỏ hơn hoặc bằng 3,5:1, nhỏ hơn hoặc bằng 3:1, nhỏ hơn hoặc bằng 2,5:1, nhỏ hơn hoặc bằng 2:1, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 1,5:1. Có thể kết hợp các khoảng tham khảo nêu trên (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 1:1 và nhỏ hơn hoặc bằng 15:1). Cũng có thể có các khoảng khác. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, sản phẩm tự định hướng bao gồm phần thứ nhất và phần thứ hai có tỷ trọng trung bình khác nhau có thể dẫn đến sản phẩm tự định hướng về cơ bản duy trì hướng cụ thể so với bề mặt (ví dụ, thành của đường dạ dày ruột).

Theo một số phương án, tỷ lệ tỷ trọng trung bình của phần thứ hai trên tỷ trọng trung bình của phần thứ nhất có thể lớn hơn 1:1, lớn hơn hoặc bằng 2:1, lớn hơn hoặc bằng 2,5:1, lớn hơn hoặc bằng 3:1, lớn hơn hoặc bằng 3,5:1, lớn hơn hoặc bằng 4:1, lớn hơn hoặc bằng 4,5:1, lớn hơn hoặc bằng 5:1, lớn hơn hoặc bằng 5,5:1, lớn hơn hoặc bằng 5,5:1, lớn hơn hoặc bằng 6:1, lớn hơn hoặc bằng 6,5:1, lớn hơn hoặc bằng 7:1, lớn hơn hoặc bằng 8:1, lớn hơn hoặc bằng 9:1, hoặc lớn hơn hoặc bằng 10:1. Theo phương án nhất định, tỷ lệ tỷ trọng trung bình của phần thứ hai trên tỷ trọng trung bình của phần thứ nhất có thể nhỏ hơn hoặc bằng 15:1, nhỏ hơn hoặc bằng 10:1, nhỏ hơn

hoặc bằng 9:1, nhỏ hơn hoặc bằng 8:1, nhỏ hơn hoặc bằng 7:1, nhỏ hơn hoặc bằng 6,5:1, nhỏ hơn hoặc bằng 6:1, nhỏ hơn hoặc bằng 5,5:1, nhỏ hơn hoặc bằng 5:1, nhỏ hơn hoặc bằng 4,5:1, nhỏ hơn hoặc bằng 4:1, nhỏ hơn hoặc bằng 3,5:1, nhỏ hơn hoặc bằng 3:1, nhỏ hơn hoặc bằng 2,5:1, nhỏ hơn hoặc bằng 2:1, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 1,5:1. Có thể kết hợp các khoảng tham khảo nêu trên (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 1:1 và nhỏ hơn hoặc bằng 15:1). Cũng có thể có các khoảng khác.

Theo phương án nhất định, sản phẩm tự định hướng gồm phần thứ nhất và phần thứ hai liền kề phần thứ nhất có khối lượng khác phần thứ nhất. Ví dụ, phần thứ nhất có thể có khối lượng thứ nhất và phần thứ hai có thể có khối lượng thứ hai, khác khối lượng thứ nhất. Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng của phần thứ nhất trên khối lượng của phần thứ hai có thể lớn hơn 1:1, lớn hơn hoặc bằng 2:1, lớn hơn hoặc bằng 2,5:1, lớn hơn hoặc bằng 3:1, lớn hơn hoặc bằng 3,5:1, lớn hơn hoặc bằng 4:1, lớn hơn hoặc bằng 4,5:1, lớn hơn hoặc bằng 5:1, lớn hơn hoặc bằng 5,5:1, lớn hơn hoặc bằng 5,5:1, lớn hơn hoặc bằng 6:1, lớn hơn hoặc bằng 6,5:1, lớn hơn hoặc bằng 7:1, lớn hơn hoặc bằng 8:1, lớn hơn hoặc bằng 9:1, hoặc lớn hơn hoặc bằng 10:1. Theo phương án nhất định, tỷ lệ khối lượng của phần thứ nhất trên khối lượng của phần thứ hai có thể nhỏ hơn hoặc bằng 15:1, nhỏ hơn hoặc bằng 10:1, nhỏ hơn hoặc bằng 9:1, nhỏ hơn hoặc bằng 8:1, nhỏ hơn hoặc bằng 7:1, nhỏ hơn hoặc bằng 6,5:1, nhỏ hơn hoặc bằng 6:1, nhỏ hơn hoặc bằng 5,5:1, nhỏ hơn hoặc bằng 5:1, nhỏ hơn hoặc bằng 4,5:1, nhỏ hơn hoặc bằng 4:1, nhỏ hơn hoặc bằng 3,5:1, nhỏ hơn hoặc bằng 3:1, nhỏ hơn hoặc bằng 2,5:1, nhỏ hơn hoặc bằng 2:1, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 1,5:1. Có thể kết hợp các khoảng tham khảo nêu trên (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 1:1 và nhỏ hơn hoặc bằng 15:1). Cũng có thể có các khoảng khác. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, sản phẩm tự định hướng bao gồm phần thứ nhất và phần thứ hai có khối lượng khác nhau có thể dẫn đến sản phẩm tự định hướng về cơ bản duy trì hướng cụ thể so với bề mặt (ví dụ, thành của đường dạ dày ruột).

Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng của phần thứ hai trên khối lượng của phần thứ nhất có thể lớn hơn 1:1, lớn hơn hoặc bằng 2:1, lớn hơn hoặc bằng 2,5:1, lớn hơn hoặc bằng 3:1, lớn hơn hoặc bằng 3,5:1, lớn hơn hoặc bằng 4:1, lớn hơn hoặc bằng 4,5:1, lớn hơn hoặc bằng 5:1, lớn hơn hoặc bằng 5,5:1, lớn hơn hoặc bằng 5,5:1, lớn hơn hoặc bằng 6:1, lớn hơn hoặc bằng 6,5:1, lớn hơn hoặc bằng 7:1, lớn hơn hoặc

bằng 8:1, lớn hơn hoặc bằng 9:1, hoặc lớn hơn hoặc bằng 10:1. Theo phương án nhất định, tỷ lệ khối lượng của phần thứ hai trên khối lượng của phần thứ nhất có thể nhỏ hơn hoặc bằng 15:1, nhỏ hơn hoặc bằng 10:1, nhỏ hơn hoặc bằng 9:1, nhỏ hơn hoặc bằng 8:1, nhỏ hơn hoặc bằng 7:1, nhỏ hơn hoặc bằng 6,5:1, nhỏ hơn hoặc bằng 6:1, nhỏ hơn hoặc bằng 5,5:1, nhỏ hơn hoặc bằng 5:1, nhỏ hơn hoặc bằng 4,5:1, nhỏ hơn hoặc bằng 4:1, nhỏ hơn hoặc bằng 3,5:1, nhỏ hơn hoặc bằng 3:1, nhỏ hơn hoặc bằng 2,5:1, nhỏ hơn hoặc bằng 2:1, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 1,5:1. Có thể kết hợp các khoảng tham khảo nêu trên (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 1:1 và nhỏ hơn hoặc bằng 15:1). Cũng có thể có các khoảng khác.

Như được minh họa trên Fig.4, hệ thống 100 có thể bao gồm phần thứ nhất 110 và phần thứ hai 120 liền kề phần thứ nhất 110. Như được sử dụng ở đây, khi một phần được đề cập đến là "liền kề" phần khác, nó có thể liền kề trực tiếp với (ví dụ, tiếp xúc với) phần này, hoặc một hoặc nhiều bộ phận xen kẽ (ví dụ, chất lỏng, phần rỗng) cũng có thể có mặt. Phần mà "liền kề trực tiếp" phần khác nghĩa là không có bộ phận xen kẽ.

Ví dụ, trở lại Fig.1, phần thứ nhất 110 có thể chiếm thể tích thứ nhất của sản phẩm tự định hướng có tỷ trọng và/hoặc khối lượng trung bình thứ nhất và phần thứ hai 115 có thể chiếm thể tích còn lại của sản phẩm tự định hướng có tỷ trọng và/hoặc khối lượng trung bình thứ hai. Theo phương án nhất định, trở lại Fig.4, phần thứ nhất 110 có thể chiếm thể tích thứ nhất của sản phẩm tự định hướng, phần thứ hai 115 có thể chiếm thể tích thứ hai của sản phẩm tự định hướng, và phần thứ ba 130 có thể rỗng và/hoặc có thể chứa một hoặc nhiều thành phần (bổ sung).

Theo một số phương án, phần thứ nhất chiếm lớn hơn hoặc bằng 1% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 5% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 10% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 20% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 25% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 30% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 40% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 45% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 50% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 55% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 60% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 65% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 70% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 75% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 80% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 90% thể tích, hoặc lớn hơn hoặc bằng 95% thể tích, so với tổng thể tích của sản phẩm tự định hướng. Theo phương án nhất định, phần thứ nhất chiếm nhỏ hơn hoặc bằng 99% thể tích, nhỏ hơn

hoặc bằng 95% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 90% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 80% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 75% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 70% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 60% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 55% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 50% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 45% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 40% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 30% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 25% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 20% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 10% thể tích, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 5% thể tích, so với tổng thể tích của sản phẩm tự định hướng. Cũng có thể kết hợp các khoảng tham khảo nêu trên (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 1% thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 99% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 40% thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 60% thể tích. Cũng có thể có các khoảng khác.

Theo phương án nhất định, phần thứ hai chiếm lớn hơn hoặc bằng 1% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 5% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 10% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 20% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 25% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 30% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 40% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 45% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 50% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 55% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 60% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 65% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 70% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 75% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 80% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 90% thể tích, hoặc lớn hơn hoặc bằng 95% thể tích, so với tổng thể tích của sản phẩm tự định hướng. Theo một số phương án, phần thứ hai chiếm nhỏ hơn hoặc bằng 99% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 95% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 90% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 80% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 75% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 70% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 60% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 55% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 50% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 45% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 40% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 30% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 25% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 20% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 10% thể tích, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 5% thể tích, so với tổng thể tích của sản phẩm tự định hướng. Cũng có thể kết hợp các khoảng tham khảo nêu trên (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 1% thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 99% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 40% thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 60% thể tích. Cũng có thể có các khoảng khác.

Theo một số phương án, phần thứ ba (ví dụ, phần rỗng) chiếm lớn hơn hoặc bằng 1% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 5% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 10% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 20% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 25% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 30%

thể tích, lớn hơn hoặc bằng 40% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 45% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 50% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 55% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 60% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 65% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 70% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 75% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 80% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 90% thể tích, hoặc lớn hơn hoặc bằng 95% thể tích, so với tổng thể tích của sản phẩm tự định hướng. Theo phương án nhất định, the phần thứ ba chiếm nhỏ hơn hoặc bằng 99% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 95% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 90% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 80% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 75% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 70% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 60% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 55% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 50% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 45% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 40% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 30% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 25% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 20% thể tích, nhỏ hơn hoặc bằng 10% thể tích, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 5% thể tích, so với tổng thể tích của sản phẩm tự định hướng. Cũng có thể kết hợp các khoảng tham khảo nêu trên (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 1% thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 99% thể tích, lớn hơn hoặc bằng 40% thể tích và nhỏ hơn hoặc bằng 60% thể tích. Cũng có thể có các khoảng khác.

Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng có thể có tỷ lệ thể tích thứ nhất được chiếm bởi phần thứ nhất so với thể tích thứ hai được chiếm bởi phần thứ hai thích hợp bất kỳ. Theo phương án nhất định, tỷ lệ của thể tích thứ nhất trên thể tích thứ hai lớn hơn hoặc bằng 1:100, lớn hơn hoặc bằng 1:50, lớn hơn hoặc bằng 1:25, lớn hơn hoặc bằng 1:10, lớn hơn hoặc bằng 1:8, lớn hơn hoặc bằng 1:6, lớn hơn hoặc bằng 1:4, lớn hơn hoặc bằng 1:3, lớn hơn hoặc bằng 1:2, lớn hơn hoặc bằng 1:1,5, lớn hơn hoặc bằng 1:1,1, lớn hơn hoặc bằng 1:1, lớn hơn hoặc bằng 1,1:1, lớn hơn hoặc bằng 1,5:1, lớn hơn hoặc bằng 2:1, lớn hơn hoặc bằng 3:1, lớn hơn hoặc bằng 4:1, lớn hơn hoặc bằng 6:1, lớn hơn hoặc bằng 8:1, lớn hơn hoặc bằng 10:1, lớn hơn hoặc bằng 25:1, hoặc lớn hơn hoặc bằng 50:1. Theo phương án nhất định, tỷ lệ của thể tích thứ nhất trên thể tích thứ hai nhỏ hơn hoặc bằng 100:1, nhỏ hơn hoặc bằng 50:1, nhỏ hơn hoặc bằng 25:1, nhỏ hơn hoặc bằng 10:1, nhỏ hơn hoặc bằng 8:1, nhỏ hơn hoặc bằng 6:1, nhỏ hơn hoặc bằng 4:1, nhỏ hơn hoặc bằng 2:1, nhỏ hơn hoặc bằng 1,5:1, nhỏ hơn hoặc bằng 1,1:1, nhỏ hơn hoặc bằng 1:1, nhỏ hơn hoặc bằng 1:1,1, nhỏ hơn hoặc bằng 1:1,5, nhỏ hơn hoặc bằng 1:2, nhỏ hơn hoặc bằng 1:4, nhỏ hơn hoặc bằng 1:6, nhỏ hơn

hoặc bằng 1:8, nhỏ hơn hoặc bằng 1:10, nhỏ hơn hoặc bằng 1:25, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 1:50. Cũng có thể kết hợp các khoảng tham khảo nêu trên (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 1:100 và nhỏ hơn hoặc bằng 100:1, lớn hơn hoặc bằng 1:10 và nhỏ hơn hoặc bằng 10:1, lớn hơn hoặc bằng 1:2 và nhỏ hơn hoặc bằng 2:1). Cũng có thể có các khoảng khác. Cũng có thể có các tỷ lệ thể tích khác. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, theo một số phương án, tỷ lệ của thể tích thứ nhất được chiếm bởi phần thứ nhất so với thể tích thứ hai được chiếm bởi phần thứ hai có thể được chọn sao cho tâm khối của sản phẩm tự định hướng có một vị trí tối thiểu.

Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng được cấu tạo để được dùng trực tiếp cho đối tượng (ví dụ, mà không nang hóa trong viên nang). Theo phương án nhất định, sản phẩm tự định hướng được cấu tạo và được sắp xếp để được bọc trong viên nang có vỏ (ví dụ, bề mặt ngoài 170 của Fig.4 có vỏ). Theo một số phương án, đang đề cập đến Fig.4, sản phẩm tự định hướng có thể gồm phần thứ ba 130 (ví dụ, phần rỗng). Theo phương án nhất định, bộ phận gắn kết mô và/hoặc thành phần dược có hoạt tính có thể được bố trí trong phần rỗng.

Theo một số phương án, viên nang là viên nang 000 hoặc nhỏ hơn (ví dụ, viên nang có hình dạng và kích cỡ như được mô tả trong USP bao gồm, , viên nang 000, 00 viên nang, 0 viên nang, 1 viên nang, 2 viên nang, 3 viên nang, 4 viên nang, hoặc 5 viên nang). Theo phương án nhất định, viên nang nang hóa ít nhất một phần phần thứ nhất và phần thứ hai của sản phẩm tự định hướng. Theo một số phương án, nhiều thiết bị có thể được đặt bên trong viên nang.

Theo một số phương án, mặc dù sản phẩm tự định hướng có thể được cấu tạo để nang hóa tiềm năng trong viên nang 000, hoặc nhỏ hơn, sản phẩm tự định hướng không cần thiết được nang hóa trong viên nang này. Theo các phương án trong đó sản phẩm tự định hướng được dùng, như bằng cách ăn sản phẩm tự định hướng, sản phẩm tự định hướng này có thể được dùng như vậy mà không nang hóa.

Theo phương án nhất định, sản phẩm tự định hướng có thể gồm lớp phủ trên ít nhất phần bề mặt ngoài của sản phẩm tự định hướng. Theo phương án nhất định, hệ thống (ví dụ, hệ thống này gồm sản phẩm tự định hướng) gồm lớp phủ (ví dụ, màng được bố trí trên ít nhất một mặt của hệ thống). Theo một số phương án, lớp phủ có thể được nạp dưới dạng hệ thống polyme gốc dung môi hữu cơ hoặc dạng nước, chất béo

và/hoặc sáp. Theo phương án nhất định, lớp phủ chứa một hoặc nhiều polyme, chất dẻo hóa, phẩm nhuộm, dung môi, chất béo và sáp. Ví dụ không giới hạn về chất béo và/hoặc sáp thích hợp bao gồm sáp ong, sáp carnauba, rượu xetylic, và rượu xetostearylic.

Ví dụ không giới hạn về polyme thích hợp để phủ bao gồm xenluloza (ví dụ, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza phtalat, etylxenluloza, xenluloza axetat phtalat, xenluloza axetat trimelitat), vinyl (ví dụ, poly(vinyl pyrolidon), poly(rượu vinylic), copolyme poly(vinyl pyrolidon)-poly(vinyl axetat), co-polyme poly(rượu vinylic)-poly(etylen glycol), poly(vinyl axetat phtalat), glycol (ví dụ, poly(etylen glycol)), acrylic (ví dụ, copolyme amino alkyl metacrylat), các hydrat cacbon khác (ví dụ, maltodextrin, polydextroza), và hỗn hợp của chúng.

Ví dụ không giới hạn về phẩm nhuộm thích hợp bao gồm chất tạo màu tự nhiên (ví dụ, riboflavin, beta-caroten, màu đỏ yên chi carmin (carmine lake), chất tạo màu vô cơ (ví dụ, titan dioxit, sắt oxit), chất nhuộm tan trong nước (FD&C Yellow #5, FD&C blue #2), màu đỏ tía FD&C (màu đỏ tía FD&C Yellow #5, màu đỏ tía FD&C Blue #2), và màu đỏ tía D&C (D&C Yellow #10 Lake, D&C Red #30 Lake).

Ví dụ không giới hạn về các chất dẻo hóa thích hợp bao gồm rượu polyhydric (ví dụ, propylen glycol, glyxerol, polyetylen glycol), este của axetat (ví dụ, triaxetin, trietyl xitrat, axetyl trietyl xitrat), este của phtalat (ví dụ, dietyl phtalat), glyxerit (ví dụ, monoglyxerit được acylat hóa) và dầu (ví dụ, dầu thầu dầu, dầu khoáng).

Polyme, chất dẻo hóa, phẩm nhuộm, dung môi, chất béo và/hoặc sáp có thể được kết hợp với lượng thích hợp để tạo ra lớp phủ. Lớp phủ này có thể được nạp trong phương pháp thích hợp bất kỳ bao gồm, ví dụ, phủ nhúng và/hoặc phun bụi. Cũng có thể có các phương pháp làm lắng lớp phủ khác.

Theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô được liên kết với sản phẩm tự định hướng. Ví dụ không giới hạn về bộ phận gắn kết mô bao gồm kim (ví dụ, thép kim không gỉ, kim chứa API), kim sinh thiết chuyên dụng, vi kim (ví dụ, vi kim chứa API), bộ phận được phóng ra, hoặc tương tự.

Theo phương án nhất định, bộ phận gắn kết mô gồm bộ phận tiêm thành tia (ví dụ, để tiêm thành tia chất lỏng bằng cách sử dụng dòng tốc độ cao vào mô của đối

tượng). Theo phương án làm ví dụ, bộ phận tiêm thành tia có buồng chứa phần polyme. Theo phương án nhất định, phần polyme này có thể chứa axit (ví dụ, axit yếu) và/hoặc bazơ. Trong một số trường hợp, dịch lỏng (ví dụ, dịch vị) có thể đi vào buồng sao cho nó phản ứng với axit và/hoặc bazơ để tạo ra khí. Trong một số trường hợp, buồng này có thể chứa lớp phủ (ví dụ, sao cho dịch không tiếp xúc với phần polyme dưới lớp phủ tan). Theo một phương án làm ví dụ khác, bộ phận tiêm thành tia gồm ống bơm/piston (ví dụ, được hoạt hóa bởi lò xo liên kết với ống bơm/piston) sao cho nguyên liệu được đẩy nhanh ra khỏi hệ thống.

Theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô chứa bộ phận phát động lò xo. Bộ phận gắn kết mô này được mô tả chung trong Đơn tạm thời Mỹ đồng sở hữu số 62/507,653, tiêu đề "SELF-ACTUATING ARTICLES" được nộp vào ngày 17 tháng 5 năm 2017, nội dung được đưa vào phần mô tả bằng cách viện dẫn. Ví dụ, sản phẩm tự định hướng gồm bộ phận gắn kết mô (ví dụ, kim) có thể được dùng cho đối tượng sao cho sản phẩm tự định hướng định hướng tại vị trí bên trong đối tượng sao cho thành phần trung gian mô đâm vào mô gần vị trí bên trong của đối tượng. Theo các sửa đổi này, và thành phần dược có hoạt tính liên kết với sản phẩm tự định hướng có thể được giải phóng vào và hoặc gần mô. Theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô có thể thâm nhập mô. Theo một số phương án, mô được thâm nhập bằng lực lớn hơn hoặc bằng 1 mN và nhỏ hơn hoặc bằng 20.000 mN (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 10 mN và nhỏ hơn hoặc bằng 20 mN, lớn hơn hoặc bằng 10 mN và nhỏ hơn hoặc bằng 100 mN, lớn hơn hoặc bằng 100 mN và nhỏ hơn hoặc bằng 20.000 mN, lớn hơn hoặc bằng 5.000 mN và nhỏ hơn hoặc bằng 20.000 mN).

Theo phương án nhất định, bộ phận gắn kết mô có thể được định hướng trong sản phẩm tự định hướng sao cho, khi dùng cho đối tượng, bộ phận gắn kết mô được căn chỉnh về cơ bản là trực giao (ví dụ, trong vòng 15° so với trực giao) với mô bên trong đối tượng (ví dụ, mô niêm mạc GI). Theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô có thể được bố trí trong phần rỗng của thiết bị tự định hướng sao cho bộ phận gắn kết mô giải phóng khỏi thiết bị tự định hướng dọc trục dọc của phần rỗng này. Ví dụ, trở lại Fig.2, sản phẩm tự định hướng có thể có trục dọc 180 dài nhất được căn chỉnh trong 15 độ trực giao của bề mặt gắn mô 150. Theo phương án nhất định, trục dọc 180 dài nhất song song với trục chính của bộ phận gắn kết mô 130. Theo một số phương án, bộ

phận gắn kết mô 130 được giải phóng (ví dụ, khi hoạt hóa bộ phận tự phát động 120 và/hoặc lò xo 125) sao cho lò xo 125 mở rộng dọc theo trục dọc 180 và/hoặc bộ phận gắn kết mô đi song song với hướng của trục dọc 180. Theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô có thể thoát ra khỏi lỗ 140 và đi vào mô của đối tượng theo hướng về cơ bản là song song với trục dọc 180. Tuy nhiên, theo các phương án khác, bộ phận gắn kết mô không được căn chỉnh về cơ bản là trực giao với mô bên trong đối tượng.

Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng có trục dọc dài nhất được định hướng nhỏ hơn hoặc bằng 15 độ, nhỏ hơn hoặc bằng 10 độ, nhỏ hơn hoặc bằng 5 độ, nhỏ hơn hoặc bằng 2 độ, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 1 độ thẳng đứng khi tự định hướng. Theo phương án nhất định, sản phẩm tự định hướng có trục dọc dài nhất được định hướng lớn hơn hoặc bằng 0,1 độ, lớn hơn hoặc bằng 1 độ, lớn hơn hoặc bằng 2 độ, lớn hơn hoặc bằng 5 độ, hoặc lớn hơn hoặc bằng 10 độ. Cũng có thể kết hợp các ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 0,1 độ và nhỏ hơn hoặc bằng 15 độ). Cũng có thể có các khoảng khác.

Theo phương án nhất định, bộ phận gắn kết mô có trục dọc dài nhất được định hướng nhỏ hơn hoặc bằng 15 độ, nhỏ hơn hoặc bằng 10 độ, nhỏ hơn hoặc bằng 5 độ, nhỏ hơn hoặc bằng 2 độ, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 1 độ thẳng đứng khi tự định hướng. Theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô có trục dọc dài nhất được định hướng lớn hơn hoặc bằng 0,1 độ, lớn hơn hoặc bằng 1 độ, lớn hơn hoặc bằng 2 độ, lớn hơn hoặc bằng 5 độ, hoặc lớn hơn hoặc bằng 10 độ. Cũng có thể kết hợp các ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 0,1 độ và nhỏ hơn hoặc bằng 15 độ). Cũng có thể có các khoảng khác.

Theo một số phương án, phần rỗng có thể có dạng hình trụ. Cũng có thể có các hình dạng khác.

Theo phương án làm ví dụ, bộ phận gắn kết mô gồm nhiều vi kim. Theo một phương án làm ví dụ khác, bộ phận gắn kết mô gồm một kim duy nhất. Theo phương án làm ví dụ khác nữa, bộ phận gắn kết mô gồm bộ phận sinh thiết (ví dụ, kẹp sinh thiết). Trong một số trường hợp, bộ phận gắn kết mô có thể gồm cơ cấu neo (ví dụ, móc, chất dính màng nhầy). Bộ phận gắn kết mô được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Như được mô tả ở trên, theo một số phương án, phần thứ nhất chứa vật liệu thứ nhất có tỷ trọng trung bình thứ nhất. Theo một số phương án, vật liệu thứ nhất và/hoặc

vật liệu thứ hai có thể được chọn để truyền khối lượng và/hoặc mật độ cụ thể đến phần thứ nhất và/hoặc phần thứ hai.

Theo một số phương án, tỷ trọng trung bình của phần thứ nhất nhỏ hơn hoặc bằng 2 g/mL, nhỏ hơn hoặc bằng 1,8 g/mL, nhỏ hơn hoặc bằng 1,6 g/mL, nhỏ hơn hoặc bằng 1,4 g/mL, nhỏ hơn hoặc bằng 1,2 g/mL, nhỏ hơn hoặc bằng 1 g/mL, nhỏ hơn hoặc bằng 0,8 g/mL, nhỏ hơn hoặc bằng 0,6 g/mL, nhỏ hơn hoặc bằng 0,4 g/mL, nhỏ hơn hoặc bằng 0,2 g/mL, nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 g/mL, nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 g/mL, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 0,02 g/mL. Theo các phương án nhất định, phần thứ nhất có tỷ trọng trung bình lớn hơn hoặc bằng 0,01 g/mL, lớn hơn hoặc bằng 0,02 g/mL, lớn hơn hoặc bằng 0,05 g/mL, lớn hơn hoặc bằng 0,1 g/mL, lớn hơn hoặc bằng 0,2 g/mL, lớn hơn hoặc bằng 0,4 g/mL, lớn hơn hoặc bằng 0,6 g/mL, lớn hơn hoặc bằng 0,8 g/mL, lớn hơn hoặc bằng 1 g/mL, lớn hơn hoặc bằng 1,2 g/mL, lớn hơn hoặc bằng 1,4 g/mL, lớn hơn hoặc bằng 1,6 g/mL, hoặc lớn hơn hoặc bằng 1,8 g/mL. Cũng có thể kết hợp các khoảng tham khảo nêu trên (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 0,01 g/mL và nhỏ hơn hoặc bằng 2 g/mL, lớn hơn hoặc bằng 0,6 g/mL và nhỏ hơn hoặc bằng 2 g/mL). Cũng có thể có các khoảng khác.

Theo phương án nhất định, phần thứ hai chứa vật liệu thứ hai có tỷ trọng trung bình thứ hai (ví dụ, khác tỷ trọng trung bình thứ nhất). Theo một số phương án, tỷ trọng trung bình của phần thứ hai (ví dụ và/hoặc vật liệu thứ hai) nhỏ hơn hoặc bằng 20 g/mL, nhỏ hơn hoặc bằng 18 g/mL, nhỏ hơn hoặc bằng 16 g/mL, nhỏ hơn hoặc bằng 14 g/mL, nhỏ hơn hoặc bằng 12 g/mL, nhỏ hơn hoặc bằng 10 g/mL, nhỏ hơn hoặc bằng 8 g/mL, nhỏ hơn hoặc bằng 6 g/mL, nhỏ hơn hoặc bằng 4 g/mL, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 3 g/L. Theo phương án nhất định, tỷ trọng trung bình của phần thứ hai lớn hơn hoặc bằng 2 g/mL, lớn hơn hoặc bằng 3 g/mL, lớn hơn hoặc bằng 4 g/mL, lớn hơn hoặc bằng 6 g/mL, lớn hơn hoặc bằng 8 g/mL, lớn hơn hoặc bằng 10 g/mL, lớn hơn hoặc bằng 12 g/mL, lớn hơn hoặc bằng 14 g/mL, lớn hơn hoặc bằng 16 g/mL, hoặc lớn hơn hoặc bằng 18 g/mL. Cũng có thể kết hợp các khoảng tham khảo nêu trên (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 2 g/mL và nhỏ hơn hoặc bằng 20 g/mL). Cũng có thể có các khoảng khác. Theo một số phương án, phần thứ hai có thể có tỷ trọng trung bình trong một hoặc nhiều khoảng được mô tả ở trên trong phạm vi của phần thứ nhất (ví dụ, lớn

hơn hoặc bằng 0,6 g/mL và nhỏ hơn hoặc bằng 2 g/mL) và khác tỷ trọng trung bình của phần thứ nhất.

Phần thứ nhất và phần thứ hai có thể được chọn để có khối lượng thích hợp bất kỳ. Theo một số phương án, phần thứ nhất có thể có tổng khối lượng (ví dụ, bao gồm tất cả các bộ phận trong phần thứ nhất) lớn hơn hoặc bằng 20 mg, lớn hơn hoặc bằng 50 mg, lớn hơn hoặc bằng 75 mg, lớn hơn hoặc bằng 100 mg, lớn hơn hoặc bằng 200 mg, lớn hơn hoặc bằng 300 mg, lớn hơn hoặc bằng 400 mg, lớn hơn hoặc bằng 500 mg, lớn hơn hoặc bằng 750 mg, lớn hơn hoặc bằng 1 g, lớn hơn hoặc bằng 1,5 g, lớn hơn hoặc bằng 2 g, lớn hơn hoặc bằng 3 g, lớn hơn hoặc bằng 4 g, lớn hơn hoặc bằng 5 g, lớn hơn hoặc bằng 7 g, lớn hơn hoặc bằng 10 g, lớn hơn hoặc bằng 15 g, bao gồm khối lượng bất kỳ nằm trong khoảng từ 20 mg đến 15 g. Theo phương án nhất định, phần thứ nhất có thể có tổng khối lượng nhỏ hơn hoặc bằng 15 g, nhỏ hơn hoặc bằng 10 g, nhỏ hơn hoặc bằng 7 g, nhỏ hơn hoặc bằng 5 g, nhỏ hơn hoặc bằng 4 g, nhỏ hơn hoặc bằng 3 g, nhỏ hơn hoặc bằng 2 g, nhỏ hơn hoặc bằng 1,5 g, nhỏ hơn hoặc bằng 1 g, nhỏ hơn hoặc bằng 750 mg, nhỏ hơn hoặc bằng 500 mg, nhỏ hơn hoặc bằng 400 mg, nhỏ hơn hoặc bằng 300 mg, nhỏ hơn hoặc bằng 200 mg, nhỏ hơn hoặc bằng 100 mg, nhỏ hơn hoặc bằng 75 mg, nhỏ hơn hoặc bằng 50 mg, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 20 mg, bao gồm khối lượng bất kỳ nằm trong khoảng từ 15 g và 20 mg. Cũng có thể kết hợp các (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 50 mg và nhỏ hơn hoặc bằng 4 g, lớn hơn hoặc bằng 50 mg và nhỏ hơn hoặc bằng 15 g). Theo một số phương án, phần thứ nhất hoặc phần thứ hai có khối lượng nằm trong khoảng lớn hơn hoặc bằng 20 mg và nhỏ hơn hoặc bằng 15 g. Theo một số phương án, phần thứ nhất hoặc phần thứ hai có khối lượng nằm trong khoảng lớn hơn hoặc bằng 20 mg và nhỏ hơn hoặc bằng 1 g. Theo một số phương án, phần thứ nhất hoặc phần thứ hai có khối lượng nằm trong khoảng lớn hơn hoặc bằng 300 mg và nhỏ hơn hoặc bằng 12 g. Theo một số phương án, phần thứ nhất hoặc phần thứ hai có khối lượng nằm trong khoảng lớn hơn hoặc bằng 100 mg và nhỏ hơn hoặc bằng 250 mg. Theo một số phương án, phần thứ nhất hoặc phần thứ hai có khối lượng nằm trong khoảng lớn hơn hoặc bằng 20 mg và nhỏ hơn hoặc bằng 15 g. Theo một số phương án, phần thứ nhất hoặc phần thứ hai có khối lượng nằm trong khoảng lớn hơn hoặc bằng 1,5 và nhỏ hơn hoặc bằng 6,5 g. Cũng có thể có các khoảng khác.

Theo phương án nhất định, phần thứ hai có thể có tổng khối lượng (ví dụ, bao gồm tất cả các bộ phận trong phần thứ hai) lớn hơn hoặc bằng 50 mg, lớn hơn hoặc bằng 75 mg, lớn hơn hoặc bằng 100 mg, lớn hơn hoặc bằng 200 mg, lớn hơn hoặc bằng 400 mg, lớn hơn hoặc bằng 500 mg, lớn hơn hoặc bằng 750 mg, lớn hơn hoặc bằng 1 g, lớn hơn hoặc bằng 1,5 g, lớn hơn hoặc bằng 2 g, lớn hơn hoặc bằng 3 g, lớn hơn hoặc bằng 4 g, lớn hơn hoặc bằng 5 g, lớn hơn hoặc bằng 7 g, hoặc lớn hơn hoặc bằng 10 g. Theo phương án nhất định, phần thứ hai có thể có tổng khối lượng nhỏ hơn hoặc bằng 15 g, nhỏ hơn hoặc bằng 10 g, nhỏ hơn hoặc bằng 7 g, nhỏ hơn hoặc bằng 5 g, nhỏ hơn hoặc bằng 4 g, nhỏ hơn hoặc bằng 3 g, nhỏ hơn hoặc bằng 2 g, nhỏ hơn hoặc bằng 1,5 g, nhỏ hơn hoặc bằng 1 g, nhỏ hơn hoặc bằng 750 mg, nhỏ hơn hoặc bằng 500 mg, nhỏ hơn hoặc bằng 400 mg, nhỏ hơn hoặc bằng 200 mg, nhỏ hơn hoặc bằng 100 mg, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 75 mg. Cũng có thể kết hợp các ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 50 mg và nhỏ hơn hoặc bằng 4 g, lớn hơn hoặc bằng 50 mg và nhỏ hơn hoặc bằng 15 g). Cũng có thể có các khoảng khác.

Theo một số phương án, vật liệu thứ nhất và/hoặc vật liệu thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm polyme, gốm, kim loại, và hỗn hợp của chúng (ví dụ, polyme độn kim loại). Trong một số trường hợp, vật liệu thứ nhất và/hoặc vật liệu thứ hai có thể tương thích về mặt sinh học. Trong một số trường hợp, kim loại có thể được chọn từ nhóm bao gồm thép không gỉ, hợp kim sắt-cacbon, kim loại Field, wonfram, molypden, vàng, kẽm, sắt và titan.

Theo một số phương án, gốm có thể được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyapatit, nhôm oxit, canxi oxit, tricanxi phosphat, silicat, silic dioxit và ziricon oxit.

Theo phương án nhất định, polyme có thể được chọn từ nhóm bao gồm polycaprolacton, axit polylactic, polyetylen glycol, polypropylen, polyetylen, polycacbonat, polystyren, và polyete ete keton và rượu polyvinylic.

Theo phương án làm ví dụ, vật liệu thứ nhất chứa kim loại và vật liệu thứ hai chứa polyme.

Sản phẩm tự định hướng thường có tâm hình học (ví dụ, tâm của thể tích hình học). Theo phương án nhất định, tỷ trọng, khối lượng và/hoặc thể tích của phần thứ nhất và/hoặc phần thứ hai có thể được chọn sao cho sản phẩm tự định hướng thể hiện

trạng thái tự định hướng. Ví dụ, theo một số phương án, tâm khối của sản phẩm tự định hướng có thể dịch chuyển khỏi tâm hình học sao cho sản phẩm, được tạo huyền phù nhờ trục đi qua tâm hình học, có tâm khối dịch chuyển ở bên từ tâm hình học, được cấu tạo để duy trì hướng 20 độ hoặc nhỏ hơn so với hướng thẳng đứng khi hoạt động trên mômen xoắn được tác động từ bên ngoài bằng 0,09 *10^-4 Nm hoặc nhỏ hơn.

Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng duy trì hướng bằng 20° hoặc nhỏ hơn so với hướng thẳng đứng khi hoạt động trên mômen xoắn được tác động từ bên ngoài bằng 0,09 * 10^-4 Nm hoặc nhỏ hơn. Theo phương án nhất định, sản phẩm tự định hướng duy trì hướng bằng 15° hoặc nhỏ hơn, 12° hoặc nhỏ hơn, 10° hoặc nhỏ hơn, 8° hoặc nhỏ hơn, 6° hoặc nhỏ hơn, 4° hoặc nhỏ hơn, hoặc 2° hoặc nhỏ hơn so với hướng thẳng đứng khi hoạt động trên mômen xoắn được tác động từ bên ngoài bằng 0,09 * 10^-4 Nm hoặc nhỏ hơn. Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng duy trì hướng lớn hơn hoặc bằng 1°, lớn hơn hoặc bằng 2°, lớn hơn hoặc bằng 4°, lớn hơn hoặc bằng 6°, lớn hơn hoặc bằng 8°, lớn hơn hoặc bằng 10°, lớn hơn hoặc bằng 12°, hoặc lớn hơn hoặc bằng 15° so với hướng thẳng đứng khi hoạt động trên mômen xoắn được tác động từ bên ngoài bằng 0,09 * 10^-4 Nm hoặc nhỏ hơn. Cũng có thể kết hợp các khoảng tham khảo nêu trên (ví dụ, 20° hoặc nhỏ hơn và lớn hơn hoặc bằng 1°). Cũng có thể có các khoảng khác.

Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng có thể được đặc trưng là có thời gian tự định hướng cụ thể từ 90° trong dịch lỏng cụ thể. Thời gian tự định hướng có thể được xác định bằng cách đặt sản phẩm tự định hướng trong chất lỏng cụ thể ở 90°, và cho phép sản phẩm tự định hướng trở lại hướng cụ thể nếu không thì được duy trì bởi sản phẩm tự định hướng khi không có mặt dịch lỏng (ví dụ, hướng tương đương với điểm cân bằng (hoặc định hướng) ổn định của sản phẩm).

Theo phương án nhất định, dịch này là dầu. Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng có thời gian tự định hướng từ 90° trong dầu nhỏ hơn hoặc bằng 0,15 giây, nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 giây, nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 giây, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 0,02 giây. Theo phương án nhất định, sản phẩm tự định hướng có thời gian tự định hướng từ 90° trong dầu lớn hơn hoặc bằng 0,01 giây, lớn hơn hoặc bằng 0,02 giây, lớn hơn hoặc bằng 0,05 giây, lớn hơn hoặc bằng 0,1 giây, hoặc lớn hơn hoặc

bằng 0,12 giây. Cũng có thể kết hợp các khoảng tham khảo nêu trên (ví dụ, nhỏ hơn hoặc bằng 0,15 giây và lớn hơn hoặc bằng 0,01 giây). Cũng có thể có các khoảng khác. Thời gian tự định hướng trong dầu được xác định trong hệ thống/sản phẩm được ngập hoàn toàn.

Theo một số phương án, dịch này là dịch vị. Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng có thời gian tự định hướng từ 90° trong dịch vị nhỏ hơn hoặc bằng 0,06 giây, nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 giây, nhỏ hơn hoặc bằng 0,04 giây, nhỏ hơn hoặc bằng 0,03 giây, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 0,02 giây. Theo phương án nhất định, sản phẩm tự định hướng có thời gian tự định hướng từ 90° trong dịch vị lớn hơn hoặc bằng 0,005 giây, lớn hơn hoặc bằng 0,01 giây, lớn hơn hoặc bằng 0,02 giây, lớn hơn hoặc bằng 0,03 giây, lớn hơn hoặc bằng 0,04 giây, hoặc lớn hơn hoặc bằng 0,05 giây. Cũng có thể kết hợp các khoảng tham khảo nêu trên (ví dụ, nhỏ hơn hoặc bằng 0,06 giây và lớn hơn hoặc bằng 0,005 giây). Cũng có thể có các khoảng khác. Thời gian tự định hướng trong dịch vị được xác định bằng hệ thống/sản phẩm được ngập hoàn toàn.

Theo phương án nhất định, dịch này là dịch nhầy. Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng có thời gian tự định hướng từ 90° trong dịch nhầy nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 giây, nhỏ hơn hoặc bằng 0,04 giây, nhỏ hơn hoặc bằng 0,03 giây, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 0,02 giây. Theo phương án nhất định, sản phẩm tự định hướng có thời gian tự định hướng từ 90° trong dịch nhầy lớn hơn hoặc bằng 0,005 giây lớn hơn hoặc bằng 0,01 giây, lớn hơn hoặc bằng 0,02 giây, lớn hơn hoặc bằng 0,03 giây, lớn hơn hoặc bằng 0,04 giây, hoặc lớn hơn hoặc bằng 0,045 giây. Cũng có thể kết hợp các khoảng tham khảo nêu trên (ví dụ, nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 giây và lớn hơn hoặc bằng 0,005 giây). Cũng có thể có các khoảng khác. Thời gian tự định hướng trong dịch nhầy được xác định bằng hệ thống/sản phẩm được ngập hoàn toàn.

Theo một số phương án, dịch này là nước. Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng có thời gian tự định hướng từ 90° trong nước nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 giây, nhỏ hơn hoặc bằng 0,04 giây, nhỏ hơn hoặc bằng 0,03 giây, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 0,02 giây. Theo phương án nhất định, sản phẩm tự định hướng có thời gian tự định hướng từ 90° trong nước lớn hơn hoặc bằng 0,005 giây lớn hơn hoặc bằng 0,01 giây, lớn hơn hoặc bằng 0,02 giây, lớn hơn hoặc bằng 0,03 giây, lớn hơn hoặc bằng 0,04 giây, hoặc lớn hơn hoặc bằng 0,045 giây. Cũng có thể kết hợp các khoảng tham

khảo nêu trên (ví dụ, nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 giây và lớn hơn hoặc bằng 0,005 giây). Cũng có thể có các khoảng khác. Thời gian tự định hướng trong nước được xác định bằng hệ thống/sản phẩm được ngập hoàn toàn.

Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng gồm một hoặc nhiều lỗ thoát (ví dụ, để cho phép dòng không khí và/hoặc dịch lỏng đi qua sản phẩm tự định hướng). Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng gồm một hoặc nhiều (ví dụ, hai hoặc nhiều, ba hoặc nhiều, bốn hoặc nhiều) lỗ thoát liên kết với ít nhất một phần (ví dụ, phần thứ nhất, phần thứ hai) của sản phẩm tự định hướng. Theo một số phương án này, lỗ thoát này có thể cho phép dịch (ví dụ, dịch vị) đi vào ít nhất một phần của sản phẩm tự định hướng sao cho ví dụ, bộ phận tự phát động và/hoặc lò xo được tiếp xúc với dịch (ví dụ, sao cho bộ phận tự phát động và/hoặc lò xo hoạt động). Ví dụ, trở lại Fig.2, hệ thống 102 gồm lỗ thoát 190 liên kết với ít nhất một phần của sản phẩm tự định hướng (ví dụ, phần thứ nhất 110). Trong một số trường hợp, (các) lỗ thoát 190 có thể lưu thông dịch lỏng với bộ phận tự phát động 120, vật liệu đỡ 160, và/hoặc lò xo 125. Trong khi lỗ thoát được mô tả ở đây dưới dạng được liên kết với phần thứ nhất của sản phẩm tự định hướng, theo một số phương án, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật khi tham khảo bản mô tả này sẽ hiểu rằng một hoặc nhiều lỗ thoát có thể được liên kết với phần thứ hai của sản phẩm tự định hướng.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều lỗ thoát (ví dụ, lỗ thoát 190 trên Fig.2) có thể gồm cổng chất lỏng (ví dụ, nút, lớp phủ, lớp ngăn cách). Trong một số trường hợp, cổng chất lỏng có thể ngăn chất lỏng (ví dụ, chất lỏng bên ngoài vào hệ thống) không đi vào hệ thống tại lỗ thoát cho đến tận thời điểm mong muốn. Theo phương án nhất định, cổng chất lỏng chứa vật liệu ngăn cách. Ví dụ không giới hạn về các vật liệu ngăn cách thích hợp bao gồm các lá polycaprolacton, nhựa nhiệt dẻo đàn hồi, silicon, xenluloza (ví dụ, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza phtalat, etylxenluloza, xenluloza axetat phtalat, xenluloza axetat trimelitat), vinyl (ví dụ, poly(vinyl pyrolidon), poly(rượu vinylic), copolyme poly(vinyl pyrolidon)-poly(vinyl axetat), co-polyme poly(rượu vinylic)-poly(etylen glycol), poly(vinyl axetat phtalat), glycol (ví dụ, poly(etylen glycol)), acrylic (ví dụ, copolyme amino alkyl metacrylat), hydrat cacbon khác (ví dụ, maltodextrin, polydextroza), và hỗn hợp của chúng. Vật liệu ngăn cách có thể gồm

một hoặc nhiều vật liệu ưa nước. Vật liệu ngăn cách có thể gồm một hoặc nhiều vật liệu kỵ nước. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ có thể chọn vật liệu kỵ nước hoặc ưa nước thích hợp làm vật liệu ngăn cách khi tham khảo bản mô tả này. Theo phương án nhất định, ít nhất một trong số một hoặc nhiều lỗ thoát (ví dụ, ít nhất một, ít nhất hai, tất cả các lỗ thoát) không có cổng chất lỏng (ví dụ, lỗ thoát hở).

Theo phương án nhất định, sản phẩm tự định hướng không có lỗ thoát.

Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng có thể có kích thước mặt cắt lớn cụ thể. Theo một số phương án, kích thước mặt cắt lớn nhất của sản phẩm tự định hướng nhỏ hơn hoặc bằng 2,0 cm, nhỏ hơn hoặc bằng 1,8 cm, nhỏ hơn hoặc bằng 1,6 cm, nhỏ hơn hoặc bằng 1,4 cm, nhỏ hơn hoặc bằng 1,2 cm, nhỏ hơn hoặc bằng 1,1 cm, nhỏ hơn hoặc bằng 1 cm, nhỏ hơn hoặc bằng 0,8 cm, nhỏ hơn hoặc bằng 0,6 cm, nhỏ hơn hoặc bằng 0,4 cm, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 0,2 cm, gồm kích thước bất kỳ nhỏ hơn 2,0 cm (ví dụ, 0,1 cm, 0,3 cm, 0,5 cm … 1,7 cm, v.v.). Theo phương án nhất định, kích thước mặt cắt lớn nhất của sản phẩm tự định hướng lớn hơn hoặc bằng 0,1 cm, lớn hơn hoặc bằng 0,2 cm, lớn hơn hoặc bằng 0,4 cm, lớn hơn hoặc bằng 0,6 cm, lớn hơn hoặc bằng 0,8 cm, lớn hơn hoặc bằng 1 cm, lớn hơn hoặc bằng 1,2 cm, lớn hơn hoặc bằng 1,4 cm, lớn hơn hoặc bằng 1,6 cm, lớn hơn hoặc bằng 1,8 cm, gồm kích thước bất kỳ lớn hơn 0,1 cm và nhỏ hơn hoặc bằng 2,0 cm (ví dụ, 0,3 cm, 0,5 cm…1,7 cm, 1,9 cm, v.v.). Cũng có thể kết hợp các khoảng tham khảo nêu trên (ví dụ, nhỏ hơn hoặc bằng 2 cm và lớn hơn hoặc bằng 0,1 cm, nhỏ hơn hoặc bằng 1,1 cm và lớn hơn hoặc bằng 0,1 cm). Cũng có thể có các khoảng khác.

Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng có thể được dùng (ví dụ, qua đường miệng) cho đối tượng. Theo một số phương án này, sản phẩm tự định hướng có thể chứa một hoặc nhiều thành phần dược có hoạt tính. Theo phương án nhất định, thành phần dược có hoạt tính được giải phóng ở vị trí bên trong đối tượng (ví dụ, trong đường dạ dày ruột).

Theo phương án nhất định, một hoặc nhiều cảm biến có thể liên kết với sản phẩm tự định hướng. Ví dụ, trong một số trường hợp, một hoặc nhiều cảm biến có thể được sử dụng để xác định vị trí của sản phẩm tự định hướng (ví dụ, vị trí bên trong đối tượng) và/hoặc để khởi động phát động của một hoặc nhiều bộ phận gắn kết mô liên kết với sản phẩm tự định hướng. Ví dụ không giới hạn về các cảm biến thích hợp bao

gồm cảm biến độ pH, khí, ánh sáng, GPS, Bluetooth, phương hướng, tiệm cận, nhiệt, chất lỏng, và các cảm biến khác.

Trong một số trường hợp, một hoặc nhiều phần thứ nhất và/hoặc phần thứ hai có thể là nam châm.

Theo phương án làm ví dụ, sản phẩm tự định hướng có thể ăn được. Theo phương án nhất định, sản phẩm tự định hướng có thể ăn được gồm phần thứ nhất có tỷ trọng trung bình, phần thứ hai có tỷ trọng trung bình khác tỷ trọng trung bình của phần thứ nhất, và phần tải trọng mang chất để giải phóng bên trong đối tượng ăn sản phẩm. Theo phương án nhất định, sản phẩm tự định hướng gồm ít nhất phần thứ nhất có tỷ trọng trung bình lớn hơn 1 g/cm^3. Theo phương án nhất định, tỷ lệ của tỷ trọng trung bình của phần thứ nhất trên tỷ trọng trung bình của phần thứ hai lớn hơn hoặc bằng 2,5:1. Theo phương án làm ví dụ nhất định, sản phẩm tự định hướng gồm phần thứ nhất chứa vật liệu thứ nhất có tỷ trọng trung bình thứ nhất, và phần thứ hai chứa vật liệu thứ hai có tỷ trọng trung bình thứ hai khác tỷ trọng trung bình thứ nhất. Theo phương án nhất định, sản phẩm tự định hướng chứa vật liệu thứ nhất và vật liệu thứ hai khác vật liệu thứ nhất, và thành phần dược có hoạt tính liên kết với sản phẩm tự định hướng này. Theo một số phương án, tỷ lệ tỷ trọng trung bình của vật liệu thứ nhất trên tỷ trọng trung bình của vật liệu thứ hai lớn hơn hoặc bằng 2,5:1. Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng có kích thước mặt cắt lớn nhất nhỏ hơn hoặc bằng 1,1 cm.

Theo phương án nhất định, sản phẩm có tâm hình học, và tâm khối dịch chuyển từ tâm hình học sao cho sản phẩm, được tạo huyền phù nhờ trục đi qua tâm hình học, có tâm khối dịch chuyển sang bên khỏi tâm hình học, chịu mômen xoắn được tác động từ bên ngoài bằng 0,09 *10^-4 Nm hoặc nhỏ hơn do trọng lực đối với trục. Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng được cấu tạo được nang hóa trong viên nang 000 hoặc nhỏ hơn. Theo các phương án khác, sản phẩm tự định hướng không được nang hóa. Theo phương án nhất định, sản phẩm tự định hướng gồm bộ phận gắn kết mô liên kết với sản phẩm tự định hướng này. Một số phương án làm ví dụ liên quan đến trục về cơ bản vuông góc với bề mặt gắn mô của sản phẩm tự định hướng được cấu tạo để duy trì hướng bằng 20 độ hoặc nhỏ hơn so với hướng thẳng đứng khi hoạt động trên mômen xoắn được tác động từ bên ngoài 0,09 *10^-4 Nm hoặc nhỏ hơn. Theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng có cấu hình vật lý ổn định nhất, năng

lượng điện thế thấp nhất, và thời gian tự định hướng từ 90 độ chuyển dịch theo hướng bất kỳ khỏi cấu hình ổn định nhất, trong nước nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 giây. Theo phương án nhất định, sản phẩm tự định hướng có tỷ lệ tắc nghẽn nhỏ hơn hoặc bằng 1% (ví dụ, nhỏ hơn hoặc bằng 0,5%, nhỏ hơn hoặc bằng 0,1%).

Phương án làm ví dụ nhất định đề xuất phương pháp phân phối thành phần dược đến vị trí bên trong đối tượng. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm việc dùng cho đối tượng, viên nang bao gồm vỏ ngoài và sản phẩm tự định hướng, và định hướng sản phẩm tự định hướng ở vị trí bên trong đối tượng sao cho bộ phận gắn kết mô đâm vào mô gần vị trí bên trong của đối tượng.

Neo giữ mô

Theo một số phương án, sản phẩm (ví dụ, sản phẩm tự định hướng) có thể được cấu tạo để neo đến vị trí bên trong đối tượng (ví dụ, mô ở vị trí bên trong đối tượng). Như được mô tả ở trên, theo một số phương án, sản phẩm tự định hướng có thể bao gồm một hoặc nhiều bộ phận gắn kết mô gồm một hoặc nhiều cơ cấu neo (ví dụ, móc, chất dính màng nhầy). Móc được mô tả chi tiết hơn dưới đây. Chất dính màng nhầy được mô tả chi tiết hơn dưới đây. Theo phương án làm ví dụ, sản phẩm tự định hướng có thể, trong một số trường hợp, có trục dọc vuông góc với bề mặt gắn mô của sản phẩm được cấu tạo để duy trì hướng bằng 20 độ hoặc nhỏ hơn so với hướng thẳng đứng khi hoạt động trên mômen xoắn được tác động từ bên ngoài bằng 0,09 *10^-4 Nm hoặc nhỏ hơn và ít nhất một cơ cấu neo liên kết với sản phẩm tự định hướng. Theo một phương án làm ví dụ khác, sản phẩm có thể gồm lò xo liên kết với (ví dụ, được nang hóa ít nhất một phần, tiếp xúc trực tiếp với) vật liệu đỡ (ví dụ, sao cho lò xo được duy trì ở trạng thái nén ít nhất một phần bởi vật liệu đỡ dưới ít nhất 5% mức biến dạng nén) và ít nhất một cơ cấu neo gắn kết điều khiển được với lò xo. Lò xo và vật liệu đỡ được mô tả chi tiết hơn dưới đây. Các phương án khác cũng có thể gồm ít nhất một cơ cấu neo liên kết với sản phẩm tự định hướng và/hoặc bộ phận tự phát động.

Theo một số phương án, cơ cấu neo gồm móc (ví dụ, kim móc). Ví dụ, như được minh họa trên Fig.5, hệ thống 104 gồm phần thứ nhất 110 và phần thứ hai 115. Theo phương án nhất định, bề mặt gắn mô 150 được liên kết với phần thứ hai 115. Trong một số trường hợp, hệ thống 104 có thể gồm bộ phận gắn kết mô 130 có cơ cấu

neo 135. Theo một số phương án, cơ cấu neo 135 có thể là móc. Theo phương án nhất định, cơ cấu neo 135 có thể được bố trí bên trong hệ thống 104 và được giải phóng (ví dụ, qua lỗ 140) dưới bộ các điều kiện mong muốn (ví dụ, ở vị trí cụ thể bên trong đối tượng). Theo phương án nhất định, không được mô tả trên Fig.5, móc 135 có thể được bố trí trên bề mặt ngoài của hệ thống 104.

Đề cập đến Fig.6, theo phương án nhất định, hệ thống 106 gồm cơ cấu neo 135 liên kết với bộ phận tự phát động 120 (ví dụ, gồm lò xo 125 và/hoặc vật liệu đỡ 160). Theo phương án nhất định, khi tiếp xúc với dịch lỏng (ví dụ, dịch vị) và/hoặc trong bộ điều kiện cụ thể (ví dụ, các điều kiện sinh lý của đường dạ dày ruột như trong dạ dày), bộ phận tự phát động phát động bằng cách chèn cơ cấu neo vào trong mô nằm bên trong đối tượng.

Theo một số phương án, cơ cấu neo (và/hoặc sản phẩm gồm cơ cấu neo) được cấu tạo để được giữ ở vị trí bên trong đối tượng. Ví dụ, theo một số phương án, cơ cấu neo gắn với bề mặt (ví dụ, bề mặt của mô) ở vị trí bên trong đối tượng sao cho cơ cấu neo này được giữ ở vị trí này.

Ưu điểm là, các hệ thống này gồm một hoặc nhiều cơ cấu neo được mô tả ở đây có thể được chèn vào bề mặt của mô ở vị trí bên trong đối tượng, và có thể duy trì tiếp xúc với mô dưới lực tác dụng tương đối cao và/hoặc sự thay đổi hướng tương đối cao (ví dụ, bằng lực nén được gây ra bởi đường dạ dày ruột và/hoặc dưới tốc độ dòng cao trong đường dạ dày ruột). Theo một số phương án, các hệ thống được mô tả ở đây về cơ bản không phong bế lỗ trong đường dạ dày ruột (ví dụ, trong môn vị), ví dụ, hạn chế lưu lượng và cho phép thời gian tiếp xúc lâu hơn. Theo phương án nhất định, sự đầy lại tự nhiên của thành đường dạ dày ruột có thể cho phép sự tách ra và/hoặc sự đẩy ra mong muốn của hệ thống được mô tả ở đây, mà không cần phải phẫu thuật và/hoặc nội soi lấy ra.

Ví dụ, theo một số phương án, cơ cấu neo có thể được chèn vào bề mặt của mô ở vị trí bên trong đối tượng và duy trì tiếp xúc với mô (ví dụ, hệ thống vẫn được neo) khi thay đổi hướng của hệ thống lớn hơn hoặc bằng 1 độ, lớn hơn hoặc bằng 2 độ, lớn hơn hoặc bằng 5 độ, lớn hơn hoặc bằng 10 độ, lớn hơn hoặc bằng 15 độ, lớn hơn hoặc bằng 20 độ, lớn hơn hoặc bằng 25 độ, lớn hơn hoặc bằng 30 độ, lớn hơn hoặc bằng 45 độ, lớn hơn hoặc bằng 60 độ, lớn hơn hoặc bằng 75 độ, hoặc lớn hơn hoặc bằng 85 độ.

Theo phương án nhất định, hệ thống có thể vẫn được neo khi thay đổi hướng của hệ thống nhỏ hơn hoặc bằng 90 độ, nhỏ hơn hoặc bằng 85 độ, nhỏ hơn hoặc bằng 75 độ, nhỏ hơn hoặc bằng 60 độ, nhỏ hơn hoặc bằng 45 độ, nhỏ hơn hoặc bằng 30 độ, nhỏ hơn hoặc bằng 25 độ, nhỏ hơn hoặc bằng 20 độ, nhỏ hơn hoặc bằng 15 độ, nhỏ hơn hoặc bằng 10 độ, nhỏ hơn hoặc bằng 5 độ, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 2 độ. Cũng có thể kết hợp các ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 1 độ và nhỏ hơn hoặc bằng 90 độ, lớn hơn hoặc bằng 1 độ và nhỏ hơn hoặc bằng 45 độ, lớn hơn hoặc bằng 2 độ và nhỏ hơn hoặc bằng 30 độ). Cũng có thể có các khoảng khác.

Theo phương án nhất định, hệ thống (ví dụ, gồm cơ cấu neo) được cấu tạo để được giữ ở vị trí bên trong đối tượng dưới lực giữ lại bình thường lớn hơn hoặc bằng 0,002 N, lớn hơn hoặc bằng 0,004 N, lớn hơn hoặc bằng 0,006 N, lớn hơn hoặc bằng 0,008 N, lớn hơn hoặc bằng 0,01 N, lớn hơn hoặc bằng 0,012 N, lớn hơn hoặc bằng 0,014 N, lớn hơn hoặc bằng 0,016 N, lớn hơn hoặc bằng 0,018 N, lớn hơn hoặc bằng 0,02 N, lớn hơn hoặc bằng 0,025 N, lớn hơn hoặc bằng 0,03 N, lớn hơn hoặc bằng 0,04 N, lớn hơn hoặc bằng 0,05 N, lớn hơn hoặc bằng 0,1 N, lớn hơn hoặc bằng 0,15 N, lớn hơn hoặc bằng 0,2 N, lớn hơn hoặc bằng 0,25 N, lớn hơn hoặc bằng 0,3 N, lớn hơn hoặc bằng 0,35 N, lớn hơn hoặc bằng 0,4 N, lớn hơn hoặc bằng 0,5 N, lớn hơn hoặc bằng 0,6 N, lớn hơn hoặc bằng 0,7 N, lớn hơn hoặc bằng 0,8 N, hoặc lớn hơn hoặc bằng 0,9 N lực được tác dụng bình thường đối với mỗi cơ cấu neo. Theo một số phương án, hệ thống này có lực giữ lại bình thường nhỏ hơn hoặc bằng 1 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,9 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,8 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,7 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,6 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,4 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,35 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,3 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,2 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,15 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,04 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,03 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,025 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,02 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,018 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,016 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,014 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,012 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,01 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,008 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,006, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 0,004 N lực được tác dụng bình thường đối với mỗi cơ cấu neo. Cũng có thể kết hợp các khoảng tham khảo nêu trên (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 0,002 N và nhỏ hơn hoặc bằng 1 N, lớn hơn hoặc bằng 0,02 N và nhỏ hơn hoặc bằng 0,08 N, lớn hơn hoặc bằng 0,1 N

và nhỏ hơn hoặc bằng 1 N). Cũng có thể có các khoảng khác. Lực giữ lại bình thường như được mô tả ở đây có thể được xác định bằng cách chèn cơ cấu neo của hệ thống vào bề mặt của mô (ví dụ, dạ dày lợn *ex vivo*) đến độ sâu thâm nhập ít nhất 0,9 mm và sau đó kéo hệ thống này theo hướng vuông góc với bề mặt của mô cho đến khi hệ thống rời ra khỏi mô. Lực tối đa trước khi làm rời hệ thống là lực giữ lại bình thường.

Theo một số phương án, hệ thống (ví dụ, gồm cơ cấu neo) được cấu tạo để được giữ ở vị trí bên trong đối tượng dưới lực giữ lại trực giao lớn hơn hoặc bằng 0,002 N, lớn hơn hoặc bằng 0,004 N, lớn hơn hoặc bằng 0,006 N, lớn hơn hoặc bằng 0,008 N, lớn hơn hoặc bằng 0,01 N, lớn hơn hoặc bằng 0,012 N, lớn hơn hoặc bằng 0,014 N, lớn hơn hoặc bằng 0,016 N, lớn hơn hoặc bằng 0,018 N, lớn hơn hoặc bằng 0,02 N, lớn hơn hoặc bằng 0,025 N, lớn hơn hoặc bằng 0,03 N, lớn hơn hoặc bằng 0,04 N, lớn hơn hoặc bằng 0,05 N, lớn hơn hoặc bằng 0,1 N, lớn hơn hoặc bằng 0,15 N, lớn hơn hoặc bằng 0,2 N, lớn hơn hoặc bằng 0,25 N, lớn hơn hoặc bằng 0,3 N, lớn hơn hoặc bằng 0,35 N, lớn hơn hoặc bằng 0,4 N, lớn hơn hoặc bằng 0,5 N, lớn hơn hoặc bằng 0,6 N, lớn hơn hoặc bằng 0,7 N, lớn hơn hoặc bằng 0,8 N, hoặc lớn hơn hoặc bằng 0,9 N lực được tác dụng bình thường đối với mỗi cơ cấu neo. Theo một số phương án, hệ thống có lực giữ lại trực giao nhỏ hơn hoặc bằng 1 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,9 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,8 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,7 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,6 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,4 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,35 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,3 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,2 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,15 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,04 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,03 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,025 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,02 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,018 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,016 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,014 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,012 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,01 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,008 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,006, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 0,004 N lực được tác dụng bình thường đối với mỗi cơ cấu neo. Cũng có thể kết hợp các khoảng tham khảo nêu trên (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 0,002 N và nhỏ hơn hoặc bằng 1 N, lớn hơn hoặc bằng 0,02 N và nhỏ hơn hoặc bằng 0,08 N, lớn hơn hoặc bằng 0,1 N và nhỏ hơn hoặc bằng 1 N). Cũng có thể có các khoảng khác. Lực giữ lại trực giao như được mô tả ở đây có thể được xác định bằng cách chèn cơ cấu neo của hệ thống vào bề mặt của mô (ví dụ, dạ dày lợn *ex vivo*) đến độ sâu thâm nhập sâu ít nhất 0,9 mm và sau đó

tác dụng lực vào hệ thống (xem ví dụ, Fig.64), theo hướng song song với bề mặt của mô, cho đến khi hệ thống rời ra khỏi mô. Lực tối đa trước khi làm rời hệ thống là lực giữ lại trực giao.

Theo một số phương án, hệ thống được cấu tạo để vẫn được neo vào bề mặt của mô nằm bên trong đối tượng có sự thay đổi hướng nhỏ hơn hoặc bằng 30 độ và có lực tác dụng nhỏ hơn hoặc bằng 1 N (ví dụ, bình thường, trực giao).

Theo một số phương án, hệ thống gồm hai hoặc nhiều cơ cấu neo. Trong một số trường hợp, hệ thống này có thể gồm một sản phẩm tự định hướng duy nhất gồm hai hoặc nhiều cơ cấu neo. Theo phương án nhất định, hệ thống này gồm hai hoặc nhiều sản phẩm tự định hướng, mỗi sản phẩm gồm một hoặc nhiều cơ cấu neo. Theo phương án nhất định, lực được yêu cầu để làm rời cơ cấu neo (ví dụ, lực giữ lại bình thường, lực giữ lại trực giao) có thể được làm tăng bằng cách tăng số cơ cấu neo liên kết với hệ thống này. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, khoảng cách giữa cơ cấu neo có thể liên quan đến lực giữ lại (ví dụ, lực giữ lại bình thường, lực giữ lại trực giao) của hệ thống.

Theo một số phương án, hệ thống có thể có khoảng cách trung bình giữa các cơ cấu neo lớn hơn hoặc bằng 0,1 mm, lớn hơn hoặc bằng 0,2 mm, lớn hơn hoặc bằng 0,3 mm, lớn hơn hoặc bằng 0,4 mm, lớn hơn hoặc bằng 0,5 mm, lớn hơn hoặc bằng 0,6 mm, lớn hơn hoặc bằng 0,7 mm, lớn hơn hoặc bằng 0,8 mm, lớn hơn hoặc bằng 0,9 mm, lớn hơn hoặc bằng 1 mm, lớn hơn hoặc bằng 1,2 mm, lớn hơn hoặc bằng 1,4 mm, lớn hơn hoặc bằng 1,5 mm, lớn hơn hoặc bằng 1,6 mm, lớn hơn hoặc bằng 1,8 mm, hoặc lớn hơn hoặc bằng 2 mm. Theo phương án nhất định, hệ thống có thể có khoảng cách trung bình giữa các cơ cấu neo nhỏ hơn hoặc bằng 2,5 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 2 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 1,8 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 1,6 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 1,4 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 1,2 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 1 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 0,9 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 0,8 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 0,7 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 0,6 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 0,4 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 0,3 mm, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 0,2 mm. Cũng có thể kết hợp các (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 0,1 mm và nhỏ hơn hoặc bằng 2,5 mm, lớn hơn hoặc bằng 1 mm và nhỏ hơn hoặc bằng 1,5 mm). Cũng có thể có các khoảng khác.

Cơ cấu neo có thể có kích thước và/hoặc hình dạng thích hợp bất kỳ. Ví dụ, theo một số phương án, kích thước lớn nhất (ví dụ, chiều dài) của bộ phận gắn kết mô

gồm cơ cấu neo có thể nhỏ hơn hoặc bằng 1 cm, nhỏ hơn hoặc bằng 0,8 cm, nhỏ hơn hoặc bằng 0,6 cm, nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 cm, nhỏ hơn hoặc bằng 0,4 cm, nhỏ hơn hoặc bằng 0,3 cm, nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 cm, nhỏ hơn hoặc bằng 0,23 cm, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 0,2 cm. Theo phương án nhất định, kích thước lớn nhất (ví dụ, chiều dài) của bộ phận gắn kết mô gồm cơ cấu neo có thể lớn hơn hoặc bằng 0,15 cm, lớn hơn hoặc bằng 0,2 cm, lớn hơn hoặc bằng 0,23 cm, lớn hơn hoặc bằng 0,25 cm, lớn hơn hoặc bằng 0,3 cm, lớn hơn hoặc bằng 0,4 cm, lớn hơn hoặc bằng 0,5 cm, lớn hơn hoặc bằng 0,6 cm, hoặc lớn hơn hoặc bằng 0,8 cm. Cũng có thể kết hợp các (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 0,2 cm và nhỏ hơn hoặc bằng 1 cm, lớn hơn hoặc bằng 0,15 cm và nhỏ hơn hoặc bằng 1 cm). Cũng có thể có các khoảng khác.

Theo một số phương án, cơ cấu neo có chiều dài neo cụ thể. Ví dụ, đối với cơ cấu neo có móc, thì chiều dài neo tương ứng với kích thước mặt cắt lớn nhất của chiều dài uốn của móc (ví dụ, đường kính của móc, không bao gồm phần không uốn bất kỳ). Theo phương án nhất định, chiều dài neo lớn hơn hoặc bằng 10 micron, lớn hơn hoặc bằng 20 micron, lớn hơn hoặc bằng 23 micron, lớn hơn hoặc bằng 25 micron, lớn hơn hoặc bằng 30 micron, lớn hơn hoặc bằng 34 micron, lớn hơn hoặc bằng 35 micron, lớn hơn hoặc bằng 40 micron, lớn hơn hoặc bằng 50 micron, lớn hơn hoặc bằng 60 micron, lớn hơn hoặc bằng 70 micron, lớn hơn hoặc bằng 80 micron, lớn hơn hoặc bằng 90 micron, lớn hơn hoặc bằng 100 micron, lớn hơn hoặc bằng 120 micron, lớn hơn hoặc bằng 140 micron, lớn hơn hoặc bằng 160 micron, lớn hơn hoặc bằng 180 micron, lớn hơn hoặc bằng 200 micron, hoặc lớn hơn hoặc bằng 225 micron. Theo phương án nhất định, chiều dài neo nhỏ hơn hoặc bằng 250 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 225 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 200 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 180 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 160 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 140 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 120 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 100 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 90 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 80 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 70 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 60 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 50 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 40 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 30 micron, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 20 micron. Cũng có thể kết hợp các (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 10 micron và nhỏ hơn hoặc bằng 250 micron). Cũng có thể có các khoảng khác.

Trong một số trường hợp, cơ cấu neo có thể được cấu tạo để có độ sâu thâm nhập tối ưu (ví dụ, độ sâu mà ở đó cơ cấu neo được bố trí dưới bề mặt của mô nằm bên trong đối tượng). Theo một số phương án, cơ cấu neo có độ sâu thâm nhập lớn hơn hoặc bằng 0,5 mm, lớn hơn hoặc bằng 0,6 mm, lớn hơn hoặc bằng 0,7 mm, lớn hơn hoặc bằng 0,8 mm, lớn hơn hoặc bằng 0,9 mm, lớn hơn hoặc bằng 1 mm, lớn hơn hoặc bằng 1,2 mm, lớn hơn hoặc bằng 1,4 mm, lớn hơn hoặc bằng 1,5 mm, lớn hơn hoặc bằng 1,7 mm, lớn hơn hoặc bằng 1,9 mm, lớn hơn hoặc bằng 2 mm, lớn hơn hoặc bằng 2.2 mm, lớn hơn hoặc bằng 2,4 mm, lớn hơn hoặc bằng 2,5 mm, lớn hơn hoặc bằng 3 mm, lớn hơn hoặc bằng 3,5 mm, lớn hơn hoặc bằng 4 mm, lớn hơn hoặc bằng 4,5 mm, hoặc lớn hơn hoặc bằng 5 mm. Theo phương án nhất định, cơ cấu neo có độ sâu thâm nhập nhỏ hơn hoặc bằng 6 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 5 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 4,5 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 4 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 3,5 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 3 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 2,5 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 2,4 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 2.2 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 2 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 1,9 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 1,7 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 1,5 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 1,4 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 1,2 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 1 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 0,9 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 0,8 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 0,7 mm, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 0,6 mm. Cũng có thể kết hợp các (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 0,5 mm và nhỏ hơn hoặc bằng 6 mm, lớn hơn hoặc bằng 0,9 mm và nhỏ hơn hoặc bằng 2,5 mm). Cũng có thể có các khoảng khác. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, sự dịch chuyển của mô có thể lớn hơn hoặc bằng độ sâu thâm nhập của cơ cấu neo. Chỉ bằng cách ví dụ, và theo bộ phương án cụ thể, cơ cấu neo có thể dịch chuyển mô lên đến 14 mm để đạt được độ sâu thâm nhập, ví dụ, lên đến 4 mm.

Ưu điểm là, hệ thống gồm cơ cấu neo được mô tả ở đây có thể được giữ lại trong thời gian tương đối dài dưới các điều kiện sinh lý và dòng dịch lỏng (ví dụ, được tiếp xúc với dịch lỏng chảy ở xấp xỉ 0,1 m/giây). Ví dụ, theo một số phương án, hệ thống gồm cơ cấu neo được giữ lại ở bề mặt của mô nằm bên trong đối tượng lớn hơn hoặc bằng 1 giờ, lớn hơn hoặc bằng 2 giờ, lớn hơn hoặc bằng 4 giờ, lớn hơn hoặc bằng 8 giờ, lớn hơn hoặc bằng 12 giờ, lớn hơn hoặc bằng 24 giờ, lớn hơn hoặc bằng 2 ngày, lớn hơn hoặc bằng 3 ngày, lớn hơn hoặc bằng 5 ngày, lớn hơn hoặc bằng 7 ngày, hoặc lớn hơn hoặc bằng 10 ngày. Theo phương án nhất định, hệ thống được giữ lại nhỏ hơn hoặc bằng 14 ngày, nhỏ hơn hoặc bằng 10 ngày, nhỏ hơn hoặc bằng 7 ngày, nhỏ hơn

hoặc bằng 5 ngày, nhỏ hơn hoặc bằng 3 ngày, nhỏ hơn hoặc bằng 2 ngày, nhỏ hơn hoặc bằng 24 giờ, nhỏ hơn hoặc bằng 12 giờ, nhỏ hơn hoặc bằng 8 giờ, nhỏ hơn hoặc bằng 4 giờ, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 2 giờ. Cũng có thể kết hợp các khoảng tham khảo nêu trên (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 1 giờ và nhỏ hơn hoặc bằng 14 ngày). Cũng có thể có các khoảng khác. Trong một số trường hợp, cơ cấu neo có thể được cấu tạo để được giữ lại trong thời gian rất dài dưới các điều kiện sinh lý và dòng dịch lỏng. Ví dụ, theo phương án nhất định, cơ cấu neo có thể được giữ lại ở bề mặt của vị trí mô bên trong đối tượng 1 tháng hoặc lâu hơn, 2 tháng hoặc lâu hơn, 3 tháng hoặc lâu hơn, 6 tháng hoặc lâu hơn, hoặc 1 năm hoặc lâu hơn. Theo một số phương án, cơ cấu neo có thể được giữ lại ở bề mặt mô nằm bên trong đối tượng nhỏ hơn hoặc bằng 2 năm, nhỏ hơn hoặc bằng 1 năm, nhỏ hơn hoặc bằng 6 tháng, nhỏ hơn hoặc bằng 3 tháng, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 2 tháng. Cũng có thể kết hợp các ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 1 giờ và nhỏ hơn hoặc bằng 2 năm, lớn hơn hoặc bằng 1 tháng và nhỏ hơn hoặc bằng 2 năm). Cũng có thể có các khoảng khác.

Cơ cấu neo được mô tả ở đây có thể gồm vật liệu thích hợp bất kỳ. Theo một số phương án, vật liệu cơ cấu neo tương đối là không phân hủy. Theo phương án nhất định, cơ cấu neo có thể được cấu tạo để phân hủy trong thời gian nhất định. Theo một số phương án, cơ cấu neo được cấu tạo để phân hủy trong một hoặc nhiều khoảng thời gian được mô tả ở trên trong hoàn cảnh được giữ lại. Ví dụ, theo một số phương án, cơ cấu neo được cấu tạo để phân hủy (ví dụ, sao cho hệ thống này không còn được giữ lại ở vị trí bên trong đối tượng) lớn hơn hoặc bằng 1 giờ, lớn hơn hoặc bằng 2 giờ, lớn hơn hoặc bằng 4 giờ, lớn hơn hoặc bằng 8 giờ, lớn hơn hoặc bằng 12 giờ, lớn hơn hoặc bằng 24 giờ, lớn hơn hoặc bằng 2 ngày, lớn hơn hoặc bằng 3 ngày, lớn hơn hoặc bằng 5 ngày, lớn hơn hoặc bằng 7 ngày, hoặc lớn hơn hoặc bằng 10 ngày. Theo phương án nhất định, cơ cấu neo được cấu tạo để phân hủy nhỏ hơn hoặc bằng 14 ngày, nhỏ hơn hoặc bằng 10 ngày, nhỏ hơn hoặc bằng 7 ngày, nhỏ hơn hoặc bằng 5 ngày, nhỏ hơn hoặc bằng 3 ngày, nhỏ hơn hoặc bằng 2 ngày, nhỏ hơn hoặc bằng 24 giờ, nhỏ hơn hoặc bằng 12 giờ, nhỏ hơn hoặc bằng 8 giờ, nhỏ hơn hoặc bằng 4 giờ, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 2 giờ. Cũng có thể kết hợp các khoảng tham khảo nêu trên (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 1 giờ và nhỏ hơn hoặc bằng 14 ngày). Cũng có thể có các khoảng khác. Trong một số trường hợp, cơ cấu neo có thể được cấu tạo để phân hủy (ví dụ, sao cho

hệ thống không còn được giữ lại ở vị trí bên trong đối tượng) 1 tháng hoặc lâu hơn, 2 tháng hoặc lâu hơn, 3 tháng hoặc lâu hơn, 6 tháng hoặc lâu hơn, hoặc 1 năm hoặc lâu hơn. Theo một số phương án, cơ cấu neo có thể phân hủy nhỏ hơn hoặc bằng 2 năm, nhỏ hơn hoặc bằng 1 năm, nhỏ hơn hoặc bằng 6 tháng, nhỏ hơn hoặc bằng 3 tháng, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 2 tháng. Cũng có thể kết hợp các ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 1 giờ và nhỏ hơn hoặc bằng 2 năm, lớn hơn hoặc bằng 1 tháng và nhỏ hơn hoặc bằng 2 năm). Cũng có thể có các khoảng khác.

Trong một số trường hợp, cơ cấu neo có thể chứa vật liệu dẫn, như được mô tả dưới đây.

Sự kích thích điện

Theo một số phương án, hệ thống, sản phẩm, và phương pháp được mô tả ở đây có thể hữu ích để cung cấp sự kích thích điện ở vị trí bên trong đối tượng. Ưu điểm là, các hệ thống được mô tả ở đây có thể được dùng qua đường miệng (ví dụ, trong viên nang) để cung cấp sự kích thích điện tạm thời đến đường dạ dày ruột, khi so với các phương pháp truyền thống bao gồm, ví dụ, sự bố trí nội soi và/hoặc lắp đặt thiết bị điện. Theo một số phương án, hệ thống này gồm một hoặc nhiều cơ cấu neo, trong đó ít nhất một cơ cấu neo gồm phần dẫn điện (ví dụ, để truyền tín hiệu điện với mô ở vị trí bên trong đối tượng). Các hệ thống này có thể hữu ích để, ví dụ, điện chuyển ion (ví dụ, đưa API vào mô bên trong đối tượng khi tác dụng dòng điện cục bộ). Theo phương án nhất định trong đó các hệ thống được mô tả ở đây được cấu tạo để điện chuyển ion, hệ thống này có thể gồm bộ phận gắn kết mô thứ nhất (ví dụ, được chứa trong sản phẩm tự định hướng thứ nhất) gồm đỉnh dẫn điện và bộ phận gắn kết mô thứ hai (ví dụ, được chứa trong sản phẩm tự định hướng thứ hai) được cấu tạo để tiếp xúc nhưng không thâm nhập mô (ví dụ, xi lanh đầu bằng). Theo một số phương án, một hoặc nhiều điện cực có thể truyền tín hiệu điện với bộ phận gắn kết mô thứ nhất và/hoặc thứ hai.

Theo một số phương án, hệ thống (ví dụ, hệ thống tự định hướng) gồm hai hoặc nhiều bộ phận gắn kết mô. Theo phương án nhất định, mỗi bộ phận trong số các bộ phận gắn kết mô gồm phần tiếp xúc mô được cấu tạo tiếp xúc với mô. Trong một số trường hợp, phần tiếp xúc mô có thể dẫn điện. Theo phương án nhất định, phần tiếp xúc mô có thể cách điện.

Theo một số phương án, phần tiếp xúc mô gồm phần dẫn điện thứ nhất và phần cách điện thứ hai. Theo một số phương án, phần dẫn điện có thể được cấu tạo để truyền tín hiệu điện tới mô và phần cách điện có thể được cấu tạo để không truyền tín hiệu điện tới mô.

Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, theo một số phương án, chiều dài của phần cách điện có thể được cấu tạo để ngăn truyền tín hiệu điện đến lớp mô nhất định (ví dụ, để kích thích cơ của dạ dày chiều dài có thể tương ứng với lớp cơ bên ngoài (ví dụ, 2-4 mm), đối với niêm mạc SI chiều dài có thể là, ví dụ, 0,1-1 mm. Trong một số trường hợp, phần cách điện có thể được cấu tạo sao cho dịch dạ dày ruột và/hoặc lớp phủ dịch nhầy của mô không tiếp xúc với phần dẫn điện (ví dụ, không bị ràng buộc bởi lý thuyết, dịch dạ dày ruột và lớp phủ dịch nhầy thường dẫn điện, và do đó có thể ngăn, trong một số trường hợp, sự kích thích điện không đi đến mô nằm dưới). Phần tiếp xúc mô có thể chứa tỷ lệ của phần dẫn điện trên phần cách điện thích hợp bất kỳ. Ví dụ, theo một số phương án, phần dẫn điện có trong phần tiếp xúc mô với lượng lớn hơn hoặc bằng 0,1%, lớn hơn hoặc bằng 0,5%, lớn hơn hoặc bằng 1%, lớn hơn hoặc bằng 2%, lớn hơn hoặc bằng 5%, lớn hơn hoặc bằng10%, lớn hơn hoặc bằng 20%, lớn hơn hoặc bằng 30%, lớn hơn hoặc bằng 40%, lớn hơn hoặc bằng 50%, lớn hơn hoặc bằng 60%, lớn hơn hoặc bằng 70%, lớn hơn hoặc bằng 80%, hoặc lớn hơn hoặc bằng 90%, tổng diện tích bề mặt phần tiếp xúc mô của bộ phận gắn kết mô. Theo phương án nhất định, phần dẫn điện có trong phần tiếp xúc mô với lượng nhỏ hơn hoặc bằng 100%, nhỏ hơn hoặc bằng 90%, nhỏ hơn hoặc bằng 80%, nhỏ hơn hoặc bằng 70%, nhỏ hơn hoặc bằng 60%, nhỏ hơn hoặc bằng 50%, nhỏ hơn hoặc bằng 40%, nhỏ hơn hoặc bằng 30%, nhỏ hơn hoặc bằng 20%, nhỏ hơn hoặc bằng 10%, nhỏ hơn hoặc bằng 5%, nhỏ hơn hoặc bằng 2%, nhỏ hơn hoặc bằng 1%, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 0,5% tổng diện tích bề mặt phần tiếp xúc mô của bộ phận gắn kết mô. Cũng có thể kết hợp các khoảng tham khảo nêu trên (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 0,1% và nhỏ hơn hoặc bằng 100%, lớn hơn hoặc bằng 10% và nhỏ hơn hoặc bằng 100%, lớn hơn hoặc bằng 30% và nhỏ hơn hoặc bằng 90%). Cũng có thể có các khoảng khác. Theo một số phương án, đỉnh của phần tiếp xúc mô là dẫn điện và phần còn lại của phần tiếp xúc mô là cách điện.

Theo phương án nhất định, phần cách điện có trong phần tiếp xúc mô với lượng lớn hơn hoặc bằng 10%, lớn hơn hoặc bằng 20%, lớn hơn hoặc bằng 30%, lớn hơn hoặc bằng 40%, lớn hơn hoặc bằng 50%, lớn hơn hoặc bằng 60%, lớn hơn hoặc bằng 70%, lớn hơn hoặc bằng 80%, hoặc lớn hơn hoặc bằng 90%, tổng diện tích bề mặt phần tiếp xúc mô của bộ phận gắn kết mô. Theo phương án nhất định, phần cách điện có trong phần tiếp xúc mô với lượng nhỏ hơn hoặc bằng 100%, nhỏ hơn hoặc bằng 90%, nhỏ hơn hoặc bằng 80%, nhỏ hơn hoặc bằng 70%, nhỏ hơn hoặc bằng 60%, nhỏ hơn hoặc bằng 50%, nhỏ hơn hoặc bằng 40%, nhỏ hơn hoặc bằng 30%, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 20% tổng diện tích bề mặt phần tiếp xúc mô của bộ phận gắn kết mô. Cũng có thể kết hợp các khoảng tham khảo nêu trên (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 10% và nhỏ hơn hoặc bằng 100%, lớn hơn hoặc bằng 30% và nhỏ hơn hoặc bằng 90%). Cũng có thể có các khoảng khác.

Theo một số phương án, hệ thống gồm sản phẩm tự định hướng như được mô tả ở đây và ít nhất một bộ phận gắn kết mô mỗi bộ phận gồm phần tiếp xúc với mô được cấu tạo để tiếp xúc mô liên kết với mỗi bộ phận gắn kết mô. Theo phương án nhất định, hệ thống gồm hai hoặc nhiều sản phẩm tự định hướng được mô tả ở đây, mỗi sản phẩm tự định hướng gồm ít nhất một bộ phận gắn kết mô, mỗi bộ phận gắn kết mô gồm phần tiếp xúc với mô được cấu tạo để tiếp xúc mô. Ví dụ, theo bộ phương án làm ví dụ, một sản phẩm tự định hướng duy nhất có thể được dùng cho đối tượng, sản phẩm tự định hướng này gồm hai hoặc nhiều bộ phận gắn kết mô, trong đó nguồn năng lượng có thể được đặt trong sự truyền tín hiệu điện có hai hoặc nhiều bộ phận gắn kết mô, sao cho dòng điện có thể tác dụng đến mô tiếp xúc trực tiếp với phần tiếp xúc với mô của bộ phận gắn kết mô. Theo bộ phương án làm ví dụ khác, hai (hoặc nhiều) sản phẩm tự định hướng có thể được dùng cho đối tượng, mỗi sản phẩm tự định hướng gồm ít nhất một bộ phận gắn kết mô, trong đó nguồn năng lượng có thể được đặt trong sự truyền tín hiệu điện đến sản phẩm tự định hướng, cơ cấu này có thể được tác dụng đến mô khi tiếp xúc trực tiếp với phần tiếp xúc mô của mỗi bộ phận gắn kết mô đến mỗi sản phẩm tự định hướng. Cũng có thể có các sự kết hợp khác. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu cách làm thế nào để lựa chọn sự kết hợp các sản phẩm tự định hướng, bộ phận gắn kết mô, và phần tiếp xúc với mô dựa trên việc tham khảo bản mô tả này.

Như được mô tả ở đây, theo một số phương án, hệ thống gồm sản phẩm tự định hướng và/hoặc bộ phận tự phát động có thể được dùng cho đối tượng, trong đó hệ thống này gồm ít nhất một bộ phận gắn kết mô được bố trí trong sản phẩm (ví dụ, sản phẩm tự viết và/hoặc bộ phận tự phát động). Hệ thống này có thể được dùng sao cho, ít nhất một thành phần gắn kết được giải phóng khỏi sản phẩm và/hoặc được chèn vào trong mô ở vị trí bên trong đối tượng. Theo phương án nhất định, dòng điện có thể được tác dụng (ví dụ, được sinh ra bởi nguồn năng lượng truyền tín hiệu có thể nhận biết được đến bộ phận gắn kết mô) sao cho dòng điện đi qua hai hoặc nhiều bộ phận gắn kết mô. Theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô không truyền tín hiệu điện đến mô.

Phần dẫn điện có thể chứa vật liệu dẫn điện thích hợp bất kỳ. Ví dụ không giới hạn về vật liệu dẫn điện thích hợp gồm polyme, bạc, đồng, vàng, thép không gỉ, platin, kẽm, và thép dẫn điện. Cũng có thể dùng các vật liệu dẫn điện khác.

Phần cách điện có thể chứa vật liệu cách điện thích hợp bất kỳ. Ví dụ không giới hạn về vật liệu cách điện thích hợp bao gồm polyme như parylen, polycaprolacton và polyetylen. Cũng có thể dùng các vật liệu cách điện khác.

Vật liệu dẫn điện và/hoặc vật liệu cách điện có thể, trong một số trường hợp, được cung cấp dưới dạng lớp phủ trên bộ phận gắn kết mô. Theo phương án nhất định, phần tiếp xúc mô có thể gồm vật liệu khối bao gồm vật liệu dẫn điện và/hoặc cách điện.

Theo một số phương án, dòng điện tác dụng (ví dụ, đi qua phần tiếp xúc mô, để kích thích mô bằng điện) có thể lớn hơn hoặc bằng 0,001 miliampe, lớn hơn hoặc bằng 0,01 miliampe, lớn hơn hoặc bằng 0,1 miliampe, lớn hơn hoặc bằng 0,5 miliampe, lớn hơn hoặc bằng 1 miliampe, lớn hơn hoặc bằng 5 miliampe, lớn hơn hoặc bằng 10 miliampe, lớn hơn hoặc bằng 50 miliampe, lớn hơn hoặc bằng 100 miliampe, hoặc lớn hơn hoặc bằng 250 miliampe. Theo phương án nhất định, dòng điện tác dụng có thể nhỏ hơn hoặc bằng 500 miliampe, nhỏ hơn hoặc bằng 250 miliampe, nhỏ hơn hoặc bằng 100 miliampe, nhỏ hơn hoặc bằng 50 miliampe, nhỏ hơn hoặc bằng 10 miliampe, nhỏ hơn hoặc bằng 5 miliampe, nhỏ hơn hoặc bằng 1 miliampe, nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 miliampe, nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 miliampe, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 0,01 miliampe. Cũng có thể kết hợp các ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 0,001 miliampe và nhỏ hơn hoặc

bằng 500 miliampe, lớn hơn hoặc bằng 0,1 miliampe và nhỏ hơn hoặc bằng 10 miliampe). Cũng có thể có các khoảng khác. Dòng điện có thể được tác dụng bằng cách sử dụng các thiết bị thích hợp bất kỳ bao gồm, ví dụ, nguồn năng lượng bên ngoài (ví dụ, pin).

Theo phương án nhất định, hệ thống được cấu tạo để được giữ ở vị trí bên trong đối tượng với lực lớn hơn hoặc bằng 0,1 N (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 0,6 N) và/hoặc thay đổi hướng lớn hơn hoặc bằng 30 độ, như được mô tả ở trên.

Tự phát động

Bộ phận tự phát động bao gồm, ví dụ, bộ phận gắn kết mô tự phát động như kim tự phát động, cơ cấu neo tự phát động, và/hoặc kim sinh thiết chuyên dụng (biopsy punch) tự phát động, được đề xuất. Ưu điểm là, theo một số phương án, bộ phận tự phát động được mô tả ở đây có thể hữu ích làm nền chung để phân phối nhiều loại dược chất mà thường được phân phối bằng cách tiêm trực tiếp vào mô do phân hủy trong đường dạ dày ruột. Bộ phận tự phát động được mô tả ở đây cũng có thể được sử dụng để phân phối cảm biến, hệ thống kích thích điện, hệ thống neo được mô tả ở đây đến mô, và/hoặc lấy sinh thiết mà không cần nội soi. Theo một số phương án, sản phẩm gồm lò xo (ví dụ, lò xo cuộn, lò xo sóng, vòng đệm Belleville, dầm, màng, vật liệu có đặc tính thu hồi cơ học đặc biệt). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu rằng thuật ngữ lò xo không được dự định để được giới hạn ở lò xo cuộn, mà thường bao gồm vật liệu nén và/hoặc thành phần phục hồi bất kỳ, sau khi giải phóng lực nén được tác dụng trên vật liệu/thành phần, vật liệu/thành phần này về cơ bản sẽ trở lại chiều dài không được nén của vật liệu/thành phần đó ở điều kiện môi trường xung quanh (ví dụ, trong phạm vi 40%, trong phạm vi 50%, trong phạm vi 60%, trong phạm vi 70%, trong phạm vi 80%, trong phạm vi 90%, trong phạm vi 95%, hoặc phần trăm bất kỳ giữa chiều dài của vật liệu/thành phần trước khi nén).

Theo phương án nhất định, thuật ngữ lò xo của bộ phận tự phát động có thể được cung cấp dưới dạng, hoặc còn gồm, bộ phận mở rộng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu thuật ngữ bộ phận kéo dài ra gồm vật liệu nén phục hồi và không thể phục hồi và là các thành phần, khi kích thích và/hoặc giải phóng hạn chế trên bộ phận mở rộng, bộ phận mở rộng này kéo dài theo ít nhất một hướng (ví dụ, dọc theo chiều dài của nó). Theo một số phương án, bộ phận mở rộng gồm thành

phần khí để mở rộng thể tích bộ phận mở rộng bằng khí (ví dụ, hỗn hợp của natri hydrocacbonat và giấm).

Theo một số phương án, lò xo và/hoặc bộ phận mở rộng có thể kéo dài theo ít nhất một hướng nhờ sự giãn nở nhiệt, làm phồng (ví dụ, do hấp thụ chất lỏng), quy trình dẫn khí, quy trình khí lực học, quy trình thủy lực học, động cơ điện, cơ cấu có từ tính, cơ cấu lò xo xoắn, bộ sinh khí hóa học, và/hoặc phản ứng tự xúc tác. Theo bộ phương án làm ví dụ, lò xo và/hoặc bộ phận mở rộng có thể kéo dài ra theo ít nhất một hướng khi tiếp xúc lò xo và/hoặc bộ phận mở rộng đến dịch lỏng (ví dụ, dịch dạ dày ruột).

Trong một số trường hợp, lò xo và/hoặc bộ phận mở rộng có thể được hoạt hóa (ví dụ, kéo dài ra theo ít nhất một hướng, trở lại chiều dài không được nén của thành phần này) bằng cơ chế hoạt hóa thích hợp bất kỳ. Ví dụ không giới hạn về cơ chế hoạt hóa thích hợp bao gồm sự giải phóng chênh lệch về áp lực, đồng hồ điện, cảm biến ánh sáng, cảm biến màu sắc, cảm biến enzym, điện dung, từ tính, hoạt hóa bằng áp lực được áp dụng (ví dụ, vật liệu ghi nhớ hình dạng), sự hoạt hóa bên ngoài (ví dụ, từ trường được tác dụng, ánh sáng được tác dụng, phản ứng với dịch dạ dày ruột như axit dạ dày), và hỗn hợp của chúng. Theo bộ phương án làm ví dụ, lò xo và/hoặc bộ phận mở rộng được hoạt hóa bằng sự tương tác (ví dụ, phản ứng) với dịch dạ dày ruột.

Trong một số trường hợp, cơ chế hoạt hóa dịch chuyển bộ phận gắn kết mô đến khoảng cách cụ thể (ví dụ, nhỏ hơn hoặc bằng 10 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 8 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 6 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 4 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 2 mm) và/hoặc bằng lực cụ thể (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 0,1 N, lớn hơn hoặc bằng 0,3 N, lớn hơn hoặc bằng 0,5 N, lớn hơn hoặc bằng 1 N, lớn hơn hoặc bằng 1,5 N).

Như được minh họa trên Fig.26, theo một số phương án, sản phẩm 100 gồm lò xo 110 và vật liệu đỡ 120 liên kết với (ví dụ, gắn kết điều khiển được với) lò xo 110. Vật liệu đỡ 120, theo phương án nhất định, duy trì lò xo dưới biến dạng nén trong bộ điều kiện thứ nhất (ví dụ, ở điều kiện môi trường xung quanh (ví dụ, nhiệt độ phòng, áp suất khí quyển và độ ẩm tương đối)). Theo một số phương án, vật liệu đỡ giải phóng ít nhất một phần (ví dụ, ít nhất một phần của vật liệu đỡ phân hủy) lò xo khỏi biến dạng nén trong bộ điều kiện thứ hai khác bộ điều kiện thứ nhất. Ví dụ, theo một

số phương án, bộ điều kiện thứ hai gồm các điều kiện sinh lý (ví dụ, nhiệt độ bằng hoặc khoảng 37°C, trong dịch sinh học như dịch vị).

Trong một số trường hợp, lò xo 110 có thể liền kề (ví dụ, trực tiếp liền kề) vật liệu đỡ 120. Như được sử dụng ở đây, khi thành phần được gọi là "liền kề" thành phần khác, nó có thể liền kề trực tiếp với (ví dụ, tiếp xúc với) thành phần này, hoặc một hoặc nhiều bộ phận xen kẽ cũng có thể có mặt. Thành phần "trực tiếp liền kề" thành phần khác nghĩa là không có bộ phận xen kẽ. Trong một số trường hợp, lò xo có thể được gắn vào ít nhất một phần trong vật liệu đỡ. Theo phương án nhất định, lò xo được phủ bằng vật liệu đỡ.

Theo phương án nhất định, trở lại Fig.26, sản phẩm 100 gồm vỏ ngoài 170 (ví dụ, sao cho lò xo 110 được nang hóa ít nhất một phần trong vỏ ngoài 170). Trong một số trường hợp, vật liệu đỡ có thể là lớp phủ. Theo một số phương án, vật liệu đỡ là lớp phủ phân hủy sinh học. Theo phương án nhất định, lớp phủ có thể có độ dày thích hợp bất kỳ. Ví dụ, độ dày lớp phủ có thể lớn hơn hoặc bằng 3 mm, lớn hơn hoặc bằng 4 mm, hoặc lớn hơn hoặc bằng 5 mm. Theo phương án nhất định, độ dày lớp phủ có thể nhỏ hơn hoặc bằng 6 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 5 mm, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 4 mm. Cũng có thể kết hợp các (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 3 mm và nhỏ hơn hoặc bằng 6 mm). Theo phương án nhất định, lớp phủ có thể phân hủy sinh học phân hủy ít nhất một phần dưới các điều kiện sinh lý. Trong một số trường hợp, vật liệu đỡ có thể là vật liệu giòn. Ví dụ không giới hạn về các vật liệu đỡ thích hợp gồm đường và/hoặc polyme (ví dụ, polyetylen glycol, polyvinylpyrolidinon, rượu polyvinylic).

Vật liệu đỡ có thể có kích thước mặt cắt thích hợp bất kỳ. Theo một số phương án, kích thước mặt cắt trung bình của vật liệu đỡ lớn hơn hoặc bằng 0,1 mm, lớn hơn hoặc bằng 0,5 mm, lớn hơn hoặc bằng 1 mm, lớn hơn hoặc bằng 2 mm, lớn hơn hoặc bằng 3 mm, lớn hơn hoặc bằng 4 mm, hoặc lớn hơn hoặc bằng 5 mm. Theo phương án nhất định, kích thước mặt cắt trung bình của vật liệu đỡ nhỏ hơn hoặc bằng 10 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 6 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 5 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 4 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 3 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 2 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 1 mm, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 mm. Cũng có thể kết hợp các (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 0,1 mm và nhỏ hơn hoặc bằng 10 mm). Cũng có thể có các khoảng khác.

Theo một số phương án, vật liệu đỡ, lò xo, và/hoặc bộ phận mở rộng gồm một hoặc nhiều vật liệu được cấu tạo để hòa tan (ví dụ, trong môi trường axit trong môi trường trung tính độ pH, trong nước, trong môi trường bazơ), nóng chảy ở nhiệt độ sinh lý (ví dụ, 37°C), thay đổi độ cứng (ví dụ, để đáp ứng với sự thay đổi nhiệt độ, để đáp ứng với sự hấp thụ chất lỏng), giãn nở do nhiệt, và/hoặc thay đổi hình dạng (ví dụ, để đáp ứng với sự hấp thụ chất lỏng, bằng cách xả, bằng cách rò).

Vật liệu đỡ

Theo một số phương án, vật liệu đỡ được định vị ở đầu lò xo ngoại biên (ví dụ, ở đầu đối diện đầu của lò xo liên kết với bộ phận gắn kết mô).

Ví dụ, như được minh họa trên Fig.7, hệ thống 108 gồm lò xo 125 liên kết với vật liệu đỡ 160 mà duy trì lò xo 125 nén (ví dụ, dưới ít nhất 5% mức biến dạng nén). Theo một số phương án, vật liệu đỡ 160 có thể ở dạng đĩa được định vị ở đầu ngoại biên của lò xo 125. Theo phương án nhất định, lò xo 125 có thể tiếp xúc trực tiếp với vật liệu đỡ 160 (ví dụ, đĩa). Trong một số trường hợp, một hoặc nhiều lớp và/hoặc bộ phận bổ sung có thể được định vị giữa lò xo 125 và đĩa 160. Theo một số phương án, lò xo 125 có thể được gắn vào ít nhất một phần trong vật liệu đỡ 160 (ví dụ, đĩa).

Theo phương án nhất định, vật liệu đỡ gồm nút được kết cấu để duy trì lò xo nén ví dụ, cho đến khi vật liệu đỡ tan. Thuật ngữ "nút", như được sử dụng ở đây, được hiểu theo nghĩa thông thường của nó trong lĩnh vực kỹ thuật và thường chỉ thành phần được cấu tạo để làm nghẽn. Theo bộ phương án làm ví dụ, sản phẩm gồm vỏ ngoài và vật liệu đỡ liên kết với ít nhất một phần của vỏ ngoài. Theo phương án nhất định, khi tiếp xúc với vỏ ngoài và vật liệu đỡ với dịch lỏng (ví dụ, dịch dạ dày ruột), vật liệu đỡ không liên kết và lò xo trực tiếp liền kề vật liệu đỡ giải phóng ít nhất một phần năng lượng dự trữ của nó (ví dụ, sao cho bộ phận gắn kết mô được giải phóng khỏi sản phẩm).

Trong một số trường hợp, vật liệu đỡ có thể ở dạng đĩa (ví dụ, chứa đường). Ví dụ, vật liệu đỡ có thể là đĩa có trục trực giao với mặt phẳng chính, trong đó trục trực giao với mặt phẳng chính của đĩa vuông góc với trục chính của lò xo, sao cho vật liệu đỡ duy trì lò xo ở trạng thái nén. Đĩa có thể được bố trí trong sản phẩm sao cho, ví dụ, dịch lỏng có thể tương tác với vật liệu đỡ sao cho nó có thể hòa tan, giải phóng lò xo.

Các kết cấu khác đối với vật liệu đỡ cũng có thể.

Ưu điểm là, cấu hình và/hoặc vật liệu được sử dụng cho vật liệu đỡ có thể cho phép điều chỉnh sự hòa tan của vật liệu đỡ. Trong một số trường hợp, sự hòa tan của vật liệu đỡ có thể được điều chỉnh sao cho bộ phận gắn kết mô được giải phóng khỏi sản phẩm ở vị trí mong muốn và/hoặc ở thời gian mong muốn. Theo phương án nhất định, hình học của vật liệu đỡ (ví dụ, hình dạng, tỷ lệ của diện tích bề mặt thứ nhất trên diện tích bề mặt thứ hai) có thể thiết kế và được cấu tạo sao cho lực/độ bền giữ (ví dụ, chống lại lò xo) có thể được điều chỉnh.

Vật liệu đỡ (ví dụ, đĩa) có thể chứa vật liệu thích hợp bất kỳ. Ví dụ không giới hạn về vật liệu thích hợp bao gồm đường và dẫn xuất của chúng (ví dụ, rượu đường như isomalt, hỗn hợp đường như kẹo cứng), tinh bột, canxi cacbonat, kẽm, natri clorua, và/hoặc polyme (ví dụ, polyetylen glycol, polyvinylpyrolidinon, rượu polyvinylic, polyetylen oxit, dietyl pyrocacbonat, hydrogel). Các vật liệu khác cũng có thể. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, vật liệu đỡ có thể được chọn là tương đối giòn (ví dụ, sao cho lò xo được giải phóng khi hòa tan vật liệu đỡ này).

Vật liệu đỡ có thể có hình dạng thích hợp bất kỳ. Theo một số phương án, vật liệu đỡ có hình trụ, hình hình elip, hình cầu, một phần của hình cầu, hình nón, hình thuôn nhọn (ví dụ, đĩa thuôn nhọn như phần của hình nón), hình tam giác, hình chữ nhật, hình lăng kính, hình ngôi sao, và hỗn hợp của chúng. Theo phương án nhất định, vật liệu đỡ có hình dạng đĩa (ví dụ, hình đĩa thuôn nhọn). Cũng có thể có các hình dạng khác.

Theo phương án nhất định, vật liệu đỡ có thể được cấu tạo để có kiến trúc cụ thể mà cung cấp profin hòa tan mong muốn. Ví dụ, theo một số phương án, vật liệu đỡ có thể được cấu tạo để tăng profin hòa tan, có chế độ phân hủy được kiểm soát (ví dụ, sự đứt gãy thành các mảnh nhỏ ở các vị trí tương đối dễ dự đoán) và/hoặc cung cấp nguyên vẹn cấu trúc của vật liệu đỡ.

Theo phương án làm ví dụ được minh họa trên Fig.8, vật liệu đỡ 300 gồm lỗ 310 và một hoặc nhiều khoang 320. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, khoang của vật liệu đỡ có thể hữu ích để kiểm soát diện tích bề mặt (ví dụ, được tiếp xúc với dịch lỏng trước khi hòa tan) và/hoặc cung cấp vị trí phân hủy cơ học được kiểm soát sau khi hòa tan ít nhất một phần vật liệu đỡ (ví dụ, sau khi tiếp xúc với dịch lỏng). Vật liệu đỡ có thể có số lỗ thích hợp bất kỳ (ví dụ, một hoặc nhiều, hai hoặc nhiều, ba hoặc nhiều,

bốn hoặc nhiều, năm hoặc nhiều lỗ) và/hoặc số khoang thích hợp bất kỳ (ví dụ, một hoặc nhiều, hai hoặc nhiều, ba hoặc nhiều, bốn hoặc nhiều, năm hoặc nhiều, sáu hoặc nhiều, bảy hoặc nhiều, tám hoặc nhiều, chín hoặc nhiều, mười hoặc nhiều khoang) sao cho, ví dụ, sự phân hủy cơ học của vật liệu đỡ (ví dụ, khi tiếp xúc với dịch lỏng như dịch dạ dày ruột) có thể được kiểm soát (ví dụ, để xảy ra trong khoảng thời gian nhất định, như ít hơn 10 phút sau khi tiếp xúc với dịch lỏng).

Trong khi Fig.8 mô tả nhiều khoang, các cấu trúc khác cũng có thể. Theo một số phương án, vật liệu đỡ chứa một hoặc nhiều khoang, một hoặc nhiều vòng, và/hoặc một hoặc nhiều lỗ. Khoang, vòng, và/hoặc lỗ có thể có hình dạng thích hợp bất kỳ.

Theo một số phương án, vật liệu đỡ có thể có bề mặt thứ nhất có tổng diện tích bề mặt thứ nhất và bề mặt thứ hai, có tổng diện tích bề mặt thứ hai khác tổng diện tích bề mặt thứ nhất. Ví dụ, như được minh họa trên Fig.9, vật liệu đỡ 300 gồm mặt thứ nhất 330 có bề mặt thứ nhất, và mặt thứ hai 340 (ví dụ, đối diện mặt thứ nhất 330), có bề mặt thứ hai. Theo một số phương án, bề mặt thứ nhất có tổng diện tích bề mặt lớn hơn hoặc bằng tổng diện tích bề mặt của bề mặt thứ hai.

Fig.10 thể hiện hệ thống 302 làm ví dụ gồm vật liệu đỡ 300 gồm nhiều khoang 320 và liên kết với lò xo 325.

Theo một số phương án, bề mặt thứ nhất có tổng diện tích bề mặt thứ nhất lớn hơn hoặc bằng 0,1, lớn hơn hoặc bằng 0,2, lớn hơn hoặc bằng 0,3, lớn hơn hoặc bằng 0,4, lớn hơn hoặc bằng 0,5, lớn hơn hoặc bằng 0,6, lớn hơn hoặc bằng 0,7, lớn hơn hoặc bằng 0,8, lớn hơn hoặc bằng 0,9, lớn hơn hoặc bằng 1, lớn hơn hoặc bằng 1,1, lớn hơn hoặc bằng 1,2, lớn hơn hoặc bằng 1,25, lớn hơn hoặc bằng 1,3, lớn hơn hoặc bằng 1,35, lớn hơn hoặc bằng 1,4, lớn hơn hoặc bằng 1,45, lớn hơn hoặc bằng 1,5, lớn hơn hoặc bằng 1,55, lớn hơn hoặc bằng 1,6, lớn hơn hoặc bằng 1,65, lớn hơn hoặc bằng 1,7, lớn hơn hoặc bằng 1,75, lớn hơn hoặc bằng 1,8, lớn hơn hoặc bằng 1,9, hoặc lớn hơn hoặc bằng 2 lần tổng diện tích bề mặt thứ hai của bề mặt thứ hai. Theo phương án nhất định, tổng diện tích bề mặt thứ nhất nhỏ hơn hoặc bằng 2,5, nhỏ hơn hoặc bằng 2, nhỏ hơn hoặc bằng 1,9, nhỏ hơn hoặc bằng 1,8, nhỏ hơn hoặc bằng 1,75, nhỏ hơn hoặc bằng 1,7, nhỏ hơn hoặc bằng 1,65, nhỏ hơn hoặc bằng 1,6, nhỏ hơn hoặc bằng 1,55, nhỏ hơn hoặc bằng 1,5, nhỏ hơn hoặc bằng 1,45, nhỏ hơn hoặc bằng 1,4, nhỏ hơn hoặc bằng 1,35, nhỏ hơn hoặc bằng 1,3, nhỏ hơn hoặc bằng 1,25, nhỏ hơn hoặc bằng 1,2,

nhỏ hơn hoặc bằng 1,1, nhỏ hơn hoặc bằng 1, nhỏ hơn hoặc bằng 0,9, nhỏ hơn hoặc bằng 0,8, nhỏ hơn hoặc bằng 0,7, nhỏ hơn hoặc bằng 0,6, nhỏ hơn hoặc bằng 0,5, nhỏ hơn hoặc bằng 0,4, nhỏ hơn hoặc bằng 0,3, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 0,2 lần tổng diện tích bề mặt thứ hai. Cũng có thể kết hợp các (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 0,1 và nhỏ hơn hoặc bằng 2,5, lớn hơn hoặc bằng 1 và nhỏ hơn hoặc bằng 2,5, lớn hơn hoặc bằng 1,4 và nhỏ hơn hoặc bằng 1,6). Cũng có thể có các khoảng khác. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu rằng tổng diện tích bề mặt được mô tả ở đây thường chỉ diện tích bề mặt hình học của bề mặt nhẵn tương đương, không kể đến độ nhám có quy mô vi cục bộ và nano. Ưu điểm là, các tỷ lệ của tổng diện tích bề mặt của bề mặt thứ nhất trên tổng diện tích bề mặt bề mặt thứ hai có thể làm tăng độ bền đối với sự phân hủy cơ học bởi lực được sử dụng bởi lò xo liền kề và/hoặc kiểm soát thời gian hòa tan/phân hủy của vật liệu đỡ khi tiếp xúc với dịch lỏng như dịch dạ dày ruột (ví dụ, sự tiếp xúc của bề mặt có diện tích bề mặt lớn hơn khi so với bề mặt còn lại).

Theo một số phương án, độ nhám (ví dụ, độ nhám quy mô nhỏ, độ nhám quy mô nano) và/hoặc kết cấu một hoặc nhiều bề mặt (ví dụ, bề mặt thứ nhất, bề mặt thứ hai) của vật liệu đỡ có thể được làm tăng hoặc làm giảm (ví dụ, để thay đổi thời gian hòa tan của vật liệu đỡ).

Theo một số phương án, vật liệu đỡ có đặc tính cơ học mong muốn (ví dụ, sao cho lò xo thu lại ít nhất một phần chiều dài không được nén của nó tương đối nhanh). Ví dụ, theo phương án nhất định, vật liệu đỡ có thể có ứng suất giới hạn lớn hơn hoặc bằng 0,01 N, lớn hơn hoặc bằng 0,1 N, lớn hơn hoặc bằng 0,5 N, lớn hơn hoặc bằng 1 N, lớn hơn hoặc bằng 2 N, lớn hơn hoặc bằng 3 N, lớn hơn hoặc bằng 5 N, lớn hơn hoặc bằng 7 N, lớn hơn hoặc bằng 10 N, lớn hơn hoặc bằng 15 N, lớn hơn hoặc bằng 20 N, lớn hơn hoặc bằng 25 N, lớn hơn hoặc bằng 30 N, lớn hơn hoặc bằng 35 N, lớn hơn hoặc bằng 40 N, lớn hơn hoặc bằng 45 N, lớn hơn hoặc bằng 50 N, hoặc lớn hơn hoặc bằng 60 N, bao gồm giá trị ứng suất giới hạn giữa chúng. Theo phương án nhất định, vật liệu đỡ có thể có ứng suất giới hạn nhỏ hơn hoặc bằng 70 N, nhỏ hơn hoặc bằng 60 N, nhỏ hơn hoặc bằng 50 N, nhỏ hơn hoặc bằng 45 N, nhỏ hơn hoặc bằng 40 N, nhỏ hơn hoặc bằng 35 N, nhỏ hơn hoặc bằng 30 N, nhỏ hơn hoặc bằng 25 N, nhỏ hơn hoặc bằng 20 N, nhỏ hơn hoặc bằng 15 N, nhỏ hơn hoặc bằng 10 N, nhỏ hơn hoặc bằng 7 N, nhỏ hơn hoặc bằng 5 N, nhỏ hơn hoặc bằng 3 N, nhỏ hơn hoặc bằng 2 N,

nhỏ hơn hoặc bằng 1 N, nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 N, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 N bao gồm giá trị ứng suất giới hạn giữa chúng. Cũng có thể kết hợp các ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 10 N và nhỏ hơn hoặc bằng 70 N, lớn hơn hoặc bằng 30 N và nhỏ hơn hoặc bằng 45 N). Cũng có thể có các khoảng khác. Ứng suất giới hạn thường là lực tối đa mà vật liệu đỡ có thể giữ (ví dụ, khi được tác dụng bởi lò xo liền kề) trước khi crackinh và có thể được xác định bằng cách tính toán ứng suất giới hạn, trong đó:

$$\sigma_c^2 = \frac{2\gamma E}{\pi a},$$

trong đó σ_c là ứng suất giới hạn được tác dụng bởi lò xo, γ là năng lượng bề mặt của vật liệu, E là mođun Young của vật liệu, và a là diện tích bề mặt vuông góc với ứng suất tác dụng. Theo một số phương án, vật liệu đỡ có thể có thời gian hòa tan đặc trưng. Theo phương án nhất định, thời gian hòa tan đặc trưng của vật liệu đỡ nhỏ hơn hoặc bằng 10 phút, nhỏ hơn hoặc bằng 9 phút, nhỏ hơn hoặc bằng 8 phút, nhỏ hơn hoặc bằng 7 phút, nhỏ hơn hoặc bằng 6 phút, nhỏ hơn hoặc bằng 5 phút, nhỏ hơn hoặc bằng 4 phút, nhỏ hơn hoặc bằng 3 phút, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 2 phút. Theo một số phương án, thời gian hòa tan đặc trưng của vật liệu đỡ lớn hơn hoặc bằng 1 phút, lớn hơn hoặc bằng 2 phút, lớn hơn hoặc bằng 3 phút, lớn hơn hoặc bằng 4 phút, lớn hơn hoặc bằng 5 phút, lớn hơn hoặc bằng 6 phút, lớn hơn hoặc bằng 7 phút, lớn hơn hoặc bằng 8 phút, hoặc lớn hơn hoặc bằng 9 phút. Cũng có thể kết hợp các (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 1 phút và nhỏ hơn hoặc bằng 10 phút). Cũng có thể có các khoảng khác. Thời gian hòa tan đặc trưng được xác định là thời điểm trong đó vật liệu đỡ bắt đầu nứt lan ra sau khi tiếp xúc với dịch dạ dày ruột.

*Lò xo

Theo một số phương án, vật liệu đỡ duy trì ít nhất một phần của lò xo dưới ít nhất 5%, ít nhất 10%, ít nhất 15%, ít nhất 20%, ít nhất 25%, ít nhất 30%, ít nhất 40%, ít nhất 50%, ít nhất 60%, ít nhất 70%, hoặc ít nhất 80% mức biến dạng nén trong bộ điều kiện thứ nhất. Theo phương án nhất định, vật liệu đỡ duy trì ít nhất một phần của lò xo nhỏ hơn hoặc bằng 90%, nhỏ hơn hoặc bằng 80%, nhỏ hơn hoặc bằng 70%, nhỏ hơn hoặc bằng 60%, nhỏ hơn hoặc bằng 50%, nhỏ hơn hoặc bằng 40%, nhỏ hơn hoặc bằng 30%, nhỏ hơn hoặc bằng 25%, nhỏ hơn hoặc bằng 20%, nhỏ hơn hoặc bằng 15%, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 10% mức biến dạng nén trong bộ điều kiện thứ nhất.

Theo phương án nhất định, lò xo thu lại (ví dụ, ít hơn 10 phút, ít hơn 5 phút, ít hơn 1 phút, ít hơn 30 giây, ít hơn 10 giây, ít hơn 5 giây, ít hơn 1 giây, ít hơn 0,1 giây, ít hơn 0,01 giây) đến chiều dài lớn hơn hoặc bằng 10%, lớn hơn hoặc bằng 20%, lớn hơn hoặc bằng 30%, lớn hơn hoặc bằng 40%, lớn hơn hoặc bằng 50%, lớn hơn hoặc bằng 60%, lớn hơn hoặc bằng 70%, lớn hơn hoặc bằng 80%, lớn hơn hoặc bằng 85%, lớn hơn hoặc bằng 90%, lớn hơn hoặc bằng 95%, lớn hơn hoặc bằng 98%, hoặc lớn hơn hoặc bằng 99% chiều dài của lò xo (ví dụ, chiều dài lò xo chưa nén) trước khi tác dụng và/hoặc không có biến dạng nén (ví dụ, bởi vật liệu đỡ), gồm phần trăm bất kỳ giữa 10% và 99%. Theo một số phương án, lò xo thu lại đến chiều dài nhỏ hơn hoặc bằng 100%, nhỏ hơn hoặc bằng 99%, nhỏ hơn hoặc bằng 98%, nhỏ hơn hoặc bằng 95%, nhỏ hơn hoặc bằng 90%, nhỏ hơn hoặc bằng 85%, nhỏ hơn hoặc bằng 80%, nhỏ hơn hoặc bằng 75%, nhỏ hơn hoặc bằng 70%, nhỏ hơn hoặc bằng 60%, nhỏ hơn hoặc bằng 50%, nhỏ hơn hoặc bằng 40%, nhỏ hơn hoặc bằng 30%, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 20% chiều dài của lò xo trước khi tác dụng và/hoặc không có biến dạng nén, gồm phần trăm bất kỳ giữa 20% và 100%. Ưu điểm là, việc sử dụng lò xo và vật liệu đỡ như được mô tả ở đây có thể cho phép, ví dụ, giải phóng bộ phận gắn kết mô (ví dụ, kim) liên kết với (ví dụ, gắn kết điều khiển được với) lò xo sao cho bộ phận gắn kết mô tiếp xúc và/hoặc thâm nhập mô gần sản phẩm. Theo ví dụ minh họa, theo một số phương án, kim liên kết với lò xo được dùng cho đối tượng sao cho, khi phân hủy vật liệu đỡ, lò xo thu lại và kim được đẩy vào mô gần sản phẩm sao cho kim thâm nhập mô (ví dụ, lớp niêm mạc GI). Theo một số phương án, thành phần dược có hoạt tính có thể được phân phối vào trong mô bởi bộ phận gắn kết mô. Ví dụ, theo một số phương án, sản phẩm chứa thành phần dược có hoạt tính sao cho, khi giải phóng lò xo ở vị trí bên trong của đối tượng, thành phần dược có hoạt tính được giải phóng (ví dụ, vào mô gần vị trí bên trong của đối tượng). Theo các phương án khác, có thể thực hiện sinh thiết (ví dụ, bởi bộ phận gắn kết mô như thiết bị sinh thiết) khi giải phóng lò xo bởi vật liệu đỡ. Trở lại Fig.26, theo một số phương án, sản phẩm 100 gồm bộ phận gắn kết mô 115 liên kết với lò xo 110. Bộ phận gắn kết mô (ví dụ, kim, móc, các thành phần tải API cao) được mô tả chi tiết hơn ở đây.

Theo phương án nhất định, bộ phận gắn kết mô gồm kim, đệm hoặc hàng kim (ví dụ, vi kim), bộ phận sinh thiết, móc, đệm dính màng nhầy, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, lò xo chứa vật liệu đàn hồi. Theo phương án nhất định, lò xo chứa vật liệu được chọn từ nhóm bao gồm nitinol, kim loại, polyme, và hỗn hợp của chúng.

Theo phương án nhất định, lò xo có thể có hằng số cụ thể của lò xo. Ví dụ, theo một số phương án, hằng số đàn hồi của lò xo có thể lớn hơn hoặc bằng 100 N/m, lớn hơn hoặc bằng 150 N/m, lớn hơn hoặc bằng 200 N/m, lớn hơn hoặc bằng 250 N/m, lớn hơn hoặc bằng 300 N/m, lớn hơn hoặc bằng 350 N/m, lớn hơn hoặc bằng 400 N/m, lớn hơn hoặc bằng 450 N/m, lớn hơn hoặc bằng 500 N/m, lớn hơn hoặc bằng 600 N/m, lớn hơn hoặc bằng 700 N/m, lớn hơn hoặc bằng 800 N/m, lớn hơn hoặc bằng 900 N/m, lớn hơn hoặc bằng 1000 N/m, lớn hơn hoặc bằng 1100 N/m, lớn hơn hoặc bằng 1200 N/m, lớn hơn hoặc bằng 1300 N/m, hoặc lớn hơn hoặc bằng 1400 N/m, nhỏ hơn hoặc bằng 1500 N/m, nhỏ hơn hoặc bằng 1800 N/m, hoặc lớn hơn hoặc bằng 2000 N/m, và bao gồm hằng số đàn hồi bất kỳ nằm trong các khoảng giá trị này. Theo phương án nhất định, hằng số đàn hồi của lò xo có thể nhỏ hơn hoặc bằng 2200 N/m, nhỏ hơn hoặc bằng 2000 N/m, nhỏ hơn hoặc bằng 1800 N/m, nhỏ hơn hoặc bằng 1500 N/m, nhỏ hơn hoặc bằng 1400 N/m, nhỏ hơn hoặc bằng 1300 N/m, nhỏ hơn hoặc bằng 1200 N/m, nhỏ hơn hoặc bằng 1100 N/m, nhỏ hơn hoặc bằng 1000 N/m, nhỏ hơn hoặc bằng 900 N/m, nhỏ hơn hoặc bằng 800 N/m, nhỏ hơn hoặc bằng 700 N/m, nhỏ hơn hoặc bằng 600 N/m, nhỏ hơn hoặc bằng 500 N/m, nhỏ hơn hoặc bằng 450 N/m, nhỏ hơn hoặc bằng 400 N/m, nhỏ hơn hoặc bằng 350 N/m, nhỏ hơn hoặc bằng 300 N/m, nhỏ hơn hoặc bằng 250 N/m, nhỏ hơn hoặc bằng 200 N/m, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 150 N/m, bao gồm hằng số đàn hồi bất kỳ nằm trong các khoảng giá trị này. Cũng có thể kết hợp các ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 100 N/m và nhỏ hơn hoặc bằng 500 N/m, lớn hơn hoặc bằng 100 N/m và nhỏ hơn hoặc bằng 1500 N/m). Cũng có thể có các khoảng khác.

Theo một số phương án, lò xo được nén (ví dụ, bởi vật liệu đỡ) lớn hơn hoặc bằng 1 mm, lớn hơn hoặc bằng 2 mm, lớn hơn hoặc bằng 3 mm, lớn hơn hoặc bằng 4 mm, lớn hơn hoặc bằng 5 mm, lớn hơn hoặc bằng 6 mm, lớn hơn hoặc bằng 7 mm, lớn hơn hoặc bằng 8 mm, lớn hơn hoặc bằng 9 mm, lớn hơn hoặc bằng 10 mm, lớn hơn

hoặc bằng 12 mm, hoặc lớn hơn hoặc bằng 15 mm dọc theo trục dọc của lò xo khi so với chiều dài không được nén của lò xo. Theo phương án nhất định, lò xo được nén nhỏ hơn hoặc bằng 20 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 15 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 12 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 10 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 9 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 8 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 7 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 6 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 5 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 4 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 3 mm, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 2 mm dọc theo trục dọc của lò xo khi so với chiều dài không được nén của lò xo. Cũng có thể kết hợp các (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 1 mm và nhỏ hơn hoặc bằng 5 mm, lớn hơn hoặc bằng 5 mm và nhỏ hơn hoặc bằng 10 mm). Cũng có thể có các khoảng khác.

Theo phương án nhất định, lò xo được cấu tạo để giải phóng lượng năng lượng nén dự trữ mong muốn của lò xo (ví dụ, khi tiếp xúc vật liệu đỡ với dịch lỏng như dịch dạ dày ruột). Ví dụ, lò xo và/hoặc vật liệu đỡ có thể được tiếp xúc với dịch lỏng và, khi hòa tan ít nhất một phần vật liệu đỡ, thì lò xo giải phóng ít nhất một phần năng lượng nén được dự trữ ví dụ, để dịch chuyển bộ phận gắn kết mô gắn kết điều khiển được với lò xo (ví dụ, để giải phóng nó vào mô nằm bên trong đối tượng). Ví dụ, theo một số phương án, lò xo được cấu tạo để giải phóng ít nhất 10%, ít nhất 20%, ít nhất 30%, ít nhất 40%, ít nhất 50%, ít nhất 60%, ít nhất 70%, hoặc ít nhất 80% năng lượng nén được dự trữ của lò xo, bao gồm phần trăm bất kỳ giữa các giá trị này. Theo phương án nhất định, lò xo được cấu tạo để giải phóng ít nhất 90% năng lượng nén được dự trữ của lò xo, ít nhất 92% năng lượng nén được dự trữ của lò xo, ít nhất 94% năng lượng nén được dự trữ của lò xo, ít nhất 96% năng lượng nén được dự trữ của lò xo, ít nhất 98% năng lượng nén được dự trữ của lò xo, hoặc ít nhất 99% năng lượng nén được dự trữ của lò xo (ví dụ, khi tiếp xúc vật liệu đỡ với dịch lỏng như dịch dạ dày ruột), bao gồm phần trăm bất kỳ giữa các giá trị này. Theo phương án nhất định, lò xo được cấu tạo để giải phóng nhỏ hơn hoặc bằng 100% năng lượng nén được dự trữ của lò xo, nhỏ hơn 99% năng lượng nén được dự trữ của lò xo, nhỏ hơn 98% năng lượng nén được dự trữ của lò xo, nhỏ hơn 96% năng lượng nén được dự trữ của lò xo, nhỏ hơn 94% năng lượng nén được dự trữ của lò xo, nhỏ hơn 92% năng lượng nén được dự trữ của lò xo, hoặc nhỏ hơn 91% năng lượng nén được dự trữ của lò xo. Theo một số phương án, lò xo được cấu tạo để giải phóng nhỏ hơn hoặc bằng 90%, nhỏ hơn hoặc bằng 80%, nhỏ hơn hoặc bằng 70%, nhỏ hơn hoặc bằng 60%, nhỏ hơn hoặc bằng 50%, nhỏ hơn hoặc

bằng 40%, nhỏ hơn hoặc bằng 30%, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 20% năng lượng nén được dự trữ của lò xo (ví dụ, khi tiếp xúc vật liệu đỡ với dịch lỏng như dịch dạ dày ruột), bao gồm phần trăm bất kỳ giữa các giá trị này. Cũng có thể kết hợp các ví dụ, ít nhất 92% và nhỏ hơn 98% năng lượng nén được dự trữ của lò xo, ít nhất 94% và nhỏ hơn 96% năng lượng nén được dự trữ của lò xo, ít nhất 10% và nhỏ hơn hoặc bằng 99%). Cũng có thể có các khoảng khác.

Theo một số phương án, lò xo được cấu tạo để giải phóng năng lượng nén được dự trữ của lò xo trong thời gian tiếp xúc vật liệu đỡ thích hợp bất kỳ với dịch lỏng và/hoặc sự phân hủy cơ học (ví dụ, crackinh, đứt gãy) của vật liệu đỡ. Ví dụ, theo một số phương án, lò xo được cấu tạo để giải phóng năng lượng nén được dự trữ (ví dụ, ít nhất 10% năng lượng nén được dự trữ) của lò xo nhỏ hơn 5 ms, nhỏ hơn 4 ms, nhỏ hơn 3 ms, nhỏ hơn 2 ms, nhỏ hơn 1 ms, nhỏ hơn 0,5 ms, hoặc nhỏ hơn 0,2 ms sự phá hủy cơ học của vật liệu đỡ. Theo phương án nhất định, lò xo được cấu tạo để giải phóng năng lượng nén được dự trữ của lò xo lớn hơn 0,1 ms, lớn hơn 0,2 ms, lớn hơn 0,5 ms, lớn hơn 1 ms, lớn hơn 2 ms, lớn hơn 3 ms, hoặc lớn hơn 4 ms sự phân hủy cơ học của vật liệu đỡ. Cũng có thể kết hợp các (ví dụ, trong phạm vi nhỏ hơn 5 ms và lớn hơn 1 ms, trong phạm vi nhỏ hơn 2 ms và lớn hơn 0,1 ms). Cũng có thể có các khoảng khác.

Theo phương án nhất định, lò xo được cấu tạo để giải phóng năng lượng nén được dự trữ của lò xo (ví dụ, ít nhất 10% năng lượng nén được dự trữ) như được mô tả ở đây trong phạm vi ít hơn 10 phút, ít hơn 9 phút, ít hơn 7 phút, ít hơn 5 phút, ít hơn 3 phút, hoặc ít hơn 1 phút tiếp xúc vật liệu đỡ với dịch lỏng, bao gồm thời gian bất kỳ giữa các khoảng giá trị này. Theo một số phương án, lò xo được cấu tạo để giải phóng năng lượng nén được dự trữ của lò xo trong phạm vi lâu hơn 30 giây, lâu hơn 1 phút, lâu hơn 3 phút, lâu hơn 5 phút, lâu hơn 7 phút, hoặc lâu hơn 9 phút, bao gồm thời gian bất kỳ giữa các khoảng giá trị này. Sự kết hợp của các khoảng tham khảo nêu trên (ví dụ, ít hơn 10 phút và lâu hơn 30 giây, ít hơn 7 phút và lâu hơn 5 phút). Cũng có thể có các khoảng khác.

Cũng có thể có sự kết hợp bất kỳ của các khoảng tham khảo nêu trên. Ví dụ, theo phương án nhất định, lò xo được cấu tạo để giải phóng ít nhất 10% (ví dụ, ít nhất 90%) năng lượng nén được dự trữ của lò xo trong 10 phút tiếp xúc vật liệu đỡ với dịch

lỏng. Theo phương án nhất định, lò xo được cấu tạo để giải phóng ít nhất 10% (ví dụ, ít nhất 90%) năng lượng nén được dự trữ của lò xo trong 30 giây tiếp xúc vật liệu đỡ với dịch lỏng. Theo một số phương án, lò xo được cấu tạo để giải phóng nhỏ hơn hoặc bằng 100% năng lượng nén được dự trữ của lò xo trong 10 phút tiếp xúc vật liệu đỡ với dịch lỏng. Theo phương án nhất định, lò xo được cấu tạo để giải phóng nhỏ hơn hoặc bằng 100% năng lượng nén được dự trữ của lò xo trong 30 giây tiếp xúc vật liệu đỡ với dịch lỏng.

Theo phương án nhất định, lò xo được cấu tạo để giải phóng ít nhất 10% (ví dụ, ít nhất 90%) năng lượng nén được dự trữ của lò xo trong 5 ms phân hủy cơ học của vật liệu đỡ. Theo phương án nhất định, lò xo được cấu tạo để giải phóng ít nhất 10% (ví dụ, ít nhất 90%) năng lượng nén được dự trữ của lò xo trong 0,1 ms phân hủy cơ học của vật liệu đỡ. Theo một số phương án, lò xo được cấu tạo để giải phóng nhỏ hơn hoặc bằng 100% năng lượng nén được dự trữ của lò xo trong 5 ms phân hủy cơ học của vật liệu đỡ. Theo phương án nhất định, lò xo được cấu tạo để giải phóng nhỏ hơn hoặc bằng 100% năng lượng nén được dự trữ của lò xo trong 0,1 ms phân hủy cơ học của vật liệu đỡ.

Lò xo có thể có kích thước mặt cắt thích hợp bất kỳ. Theo một số phương án, kích thước mặt cắt lớn nhất của lò xo (không nén) lớn hơn hoặc bằng 1 mm, lớn hơn hoặc bằng 2 mm, lớn hơn hoặc bằng 3 mm, lớn hơn hoặc bằng 4 mm, hoặc lớn hơn hoặc bằng 5 mm. Theo phương án nhất định, kích thước mặt cắt lớn nhất của lò xo (không nén) nhỏ hơn hoặc bằng 10 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 6 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 5 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 4 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 3 mm, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 2 mm. Cũng có thể kết hợp các ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 1 mm và nhỏ hơn hoặc bằng 10 mm). Cũng có thể có các khoảng khác.

Theo một số phương án, sản phẩm được dùng cho đối tượng (ví dụ, qua đường miệng). Theo phương án nhất định, sản phẩm có thể được dùng qua đường miệng, đường trực tràng, đường âm đạo, đường mũi hoặc đường niệu đạo. Theo phương án nhất định, khi đi đến vị trí bên trong đối tượng (ví dụ, đường dạ dày ruột), ít nhất một phần của vật liệu đỡ phân hủy sao cho lò xo kéo dài ra và/hoặc bộ phận gắn kết mô gắn kết (ví dụ, tiếp xúc, thâm nhập) với mô nằm bên trong đối tượng. Theo một số phương án, vị trí bên trong đối tượng là ruột kết, tá tràng, hồi tràng, hỗng tràng, dạ

dày, hoặc thực quản. Theo phương án nhất định, vị trí bên trong của đối tượng là trong khoang miệng, trong hệ tĩnh mạch (ví dụ, động mạch), trong hệ hô hấp (ví dụ, phổi), trong hệ thận, trong hệ tiết niệu, hoặc trong hệ dạ dày ruột. Như được mô tả ở trên và ở đây, theo một số phương án, thành phần dược có hoạt tính được giải phóng trong khi và/hoặc sau khi thâm nhập mô nằm bên trong đối tượng.

Theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô gồm kim và mô được thâm nhập bằng lực lớn hơn hoặc bằng 1 mN và nhỏ hơn hoặc bằng 100 mN (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 10 mN và nhỏ hơn hoặc bằng 20 mN). Theo phương án nhất định, bộ phận gắn kết mô gồm nhiều vi kim và mô được thâm nhập bằng lực lớn hơn hoặc bằng 100 mN và nhỏ hơn hoặc bằng 10 N (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 1 N và nhỏ hơn hoặc bằng 2 N, lớn hơn hoặc bằng 100 mN và nhỏ hơn hoặc bằng 6 N).

Trong một số trường hợp, và như được mô tả ở đây, sản phẩm có thể được định hướng sao cho trục dọc của bộ phận gắn kết mô là trực giao (ví dụ, nhỏ hơn hoặc bằng 10%, nhỏ hơn hoặc bằng 5%, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 1% của 90°) với mô nằm gần sản phẩm. Theo một số phương án, bộ phận tự phát động (ví dụ, gồm bộ phận gắn kết mô) được mô tả ở đây có thể được liên kết với một hoặc nhiều sản phẩm tự định hướng. Ví dụ không giới hạn về sản phẩm tự định hướng thích hợp được mô tả chung trong Đơn tạm thời Mỹ đồng sở hữu số 62/507,647, tiêu đề "SELF-RIGHTING ARTICLES" được nộp vào ngày 17 tháng 5 năm 2017, nội dung được đưa vào phần mô tả bằng cách viện dẫn.

Theo phương án làm ví dụ, sản phẩm gồm vỏ ngoài, lò xo được nang hóa ít nhất một phần trong vỏ ngoài, vật liệu đỡ liên kết với lò xo sao cho vật liệu đỡ này duy trì ít nhất một phần của lò xo dưới ít nhất 5% mức biến dạng nén ở điều kiện môi trường xung quanh, và bộ phận gắn kết mô gắn kết điều khiển được với lò xo. Theo phương án nhất định, sản phẩm gồm bộ phận gắn kết mô và lò xo liên kết với bộ phận gắn kết mô, lò xo được duy trì ở trạng thái nén ít nhất một phần bởi vật liệu đỡ dưới ít nhất 5% mức biến dạng nén. Theo phương án nhất định, lò xo được cấu tạo để giải phóng ít nhất 10% (ví dụ, ít nhất 90%) năng lượng nén được dự trữ của lò xo trong 0,1 ms phân hủy cơ học của vật liệu đỡ. Theo phương án nhất định, sản phẩm nén thành phần dược liên kết với bộ phận gắn kết mô. Theo một số phương án, sản phẩm gồm sản phẩm tự định hướng liên kết với bộ phận gắn kết mô.

Tốc độ và khoảng cách kim

Theo một số phương án, như được minh họa trên Fig.11, hệ thống tự định hướng như hệ thống 300 làm ví dụ gồm bộ phận gắn kết mô 330 gần lỗ 340 trên bề mặt gắn mô 350. Ví dụ, trở lại Fig.2, bộ phận tự phát động 120 gồm lò xo 125 sao cho, khi phát động bộ phận tự phát động, lò xo 125 mở rộng đẩy bộ phận gắn kết mô 130 ra khỏi hệ thống 102 qua lỗ 140 (liên kết với bề mặt gắn mô 150). Trở lại Fig.11, theo một số phương án, đầu 335 của đỉnh bộ phận gắn kết mô 330 có thể được định vị sao cho nó có khoảng cách 310, d cụ thể, từ bề mặt gắn mô. Không bị ràng buộc bởi lý thuyết, khoảng cách d giữa đầu của đỉnh của bộ phận gắn kết mô và bề mặt gắn mô càng lớn, thì tốc độ mà ở đó bộ phận gắn kết mô đi qua bề mặt gắn mô càng lớn (ví dụ, và vào mô của đối tượng nằm bên trong đối tượng). Ví dụ, bộ phận gắn kết mô có thể tăng tốc để đi qua khoảng cách d. Ưu điểm là, khoảng cách d, có thể được chọn sao cho, ví dụ, hệ thống vẫn tiếp xúc với mô (ví dụ, không bật ra khỏi mô) khi hoạt hóa bộ phận tự phát động và/hoặc sự gắn bộ phận gắn kết mô với bề mặt của mô.

Theo một số phương án, hệ thống được cấu tạo sao cho bộ phận gắn kết mô có tốc độ tác động đến mô của đối tượng (ví dụ, tốc độ của đỉnh của bộ phận gắn kết mô khi nó đi qua bề mặt gắn mô) lớn hơn hoặc bằng 0,1 m/giây, lớn hơn hoặc bằng 0,2 m/giây, lớn hơn hoặc bằng 0,5 m/giây, lớn hơn hoặc bằng 1 m/giây, lớn hơn hoặc bằng 1,5 m/giây, lớn hơn hoặc bằng 2 m/giây, lớn hơn hoặc bằng 5 m/giây, lớn hơn hoặc bằng 10 m/giây, lớn hơn hoặc bằng 12 m/giây, lớn hơn hoặc bằng 15 m/giây, lớn hơn hoặc bằng 20 m/giây, lớn hơn hoặc bằng 25 m/giây, lớn hơn hoặc bằng 50 m/giây, lớn hơn hoặc bằng 60 m/giây, lớn hơn hoặc bằng 70 m/giây, lớn hơn hoặc bằng 75 m/giây, lớn hơn hoặc bằng 80 m/giây, lớn hơn hoặc bằng 90 m/giây, lớn hơn hoặc bằng 100 m/giây, lớn hơn hoặc bằng 120 m/giây, hoặc lớn hơn hoặc bằng 150 m/giây, bao gồm tốc độ bất kỳ giữa các giá trị này. Theo phương án nhất định, bộ phận gắn kết mô có tốc độ tác động đến mô của đối tượng nhỏ hơn hoặc bằng 200 m/giây, nhỏ hơn hoặc bằng 150 m/giây, nhỏ hơn hoặc bằng 120 m/giây, nhỏ hơn hoặc bằng 100 m/giây, nhỏ hơn hoặc bằng 90 m/giây, nhỏ hơn hoặc bằng 80 m/giây, nhỏ hơn hoặc bằng 75 m/giây, nhỏ hơn hoặc bằng 70 m/giây, nhỏ hơn hoặc bằng 60 m/giây, nhỏ hơn hoặc bằng 50 m/giây, nhỏ hơn hoặc bằng 25 m/giây, nhỏ hơn hoặc bằng 20 m/giây, nhỏ hơn hoặc bằng 15 m/giây, nhỏ hơn hoặc bằng 12 m/giây, nhỏ hơn hoặc bằng 10 m/giây,

nhỏ hơn hoặc bằng 5 m/giây, nhỏ hơn hoặc bằng 2 m/giây, nhỏ hơn hoặc bằng 1,5 m/giây, nhỏ hơn hoặc bằng 1 m/giây, nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 m/giây, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 0,2 m/giây, bao gồm tốc độ bất kỳ giữa các giá trị này. Cũng có thể kết hợp các khoảng tham khảo nêu trên (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 0,1 m/giây và nhỏ hơn hoặc bằng 80 m/giây, lớn hơn hoặc bằng 0,1 m/giây và nhỏ hơn hoặc bằng 25 m/giây, lớn hơn hoặc bằng 20 m/giây và nhỏ hơn hoặc bằng 80 m/giây). Cũng có thể có các khoảng khác.

Theo một số phương án, đỉnh của bộ phận gắn kết mô (ví dụ, trước khi gắn với mô của đối tượng) được định vị ở khoảng cách lớn hơn hoặc bằng 0 mm, lớn hơn hoặc bằng 0,1 mm, lớn hơn hoặc bằng 0,2 mm, lớn hơn hoặc bằng 0,5 mm, lớn hơn hoặc bằng 1,0 mm, lớn hơn hoặc bằng 1,5 mm, lớn hơn hoặc bằng 2,0 mm, hoặc lớn hơn hoặc bằng 2,5 mm từ bề mặt gắn mô, bao gồm khoảng cách bất kỳ giữa các giá trị này. Theo phương án nhất định, đỉnh của bộ phận gắn kết mô được định vị ở khoảng cách nhỏ hơn hoặc bằng 3,0 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 2,5 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 2,0 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 1,5 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 1,0 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 0,2 mm, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 mm từ bề mặt gắn mô, bao gồm khoảng cách bất kỳ giữa các giá trị này. Cũng có thể kết hợp các (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 0 mm và nhỏ hơn hoặc bằng 3 mm, lớn hơn hoặc bằng 0,1 mm và nhỏ hơn hoặc bằng 3,0 mm). Cũng có thể có các khoảng khác.

Nút và lỗ thoát

Theo một số phương án, hệ thống có thể gồm một hoặc nhiều lỗ thoát (ví dụ, sao cho ít nhất một phần của hệ thống lưu thông dịch lỏng với môi trường bên ngoài). Ví dụ, trở lại Fig.2, hệ thống 102 gồm ít nhất một lỗ thoát 190, sao cho, ví dụ, bộ phận tự phát động 120 lưu thông dịch lỏng với môi trường bên ngoài. Theo phương án nhất định, dịch lỏng bên ngoài hệ thống 102 đi vào qua (các) lỗ thoát 190 và tiếp xúc với bộ phận tự phát động 102, vật liệu đỡ 160, và/hoặc lò xo 125 (ví dụ, sao cho lò xo kéo dài ra).

Theo phương án nhất định, ít nhất một phần của hệ thống có thể được cách ly lỏng với môi trường bên ngoài. Ví dụ, trở lại Fig.2, trong một số trường hợp, lỗ 140 và/hoặc (các) lỗ thoát 190 có thể có cổng chất lỏng, như được mô tả ở đây. Cổng chất lỏng, theo phương án nhất định, ngăn dịch lỏng khỏi tiếp xúc với một hoặc nhiều bộ

phận bên trong của hệ thống (ví dụ, bộ phận gắn kết mô, bộ phận tự phát động) cho đến thời điểm và/hoặc vị trí mong muốn. Theo một số phương án, mỗi cổng chất lỏng có thể giống hoặc khác nhau. Ví dụ, cổng chất lỏng liên kết với lỗ 140 có thể tan trong bộ điều kiện và/hoặc tỷ lệ thứ nhất, và cổng chất lỏng liên kết với (các) lỗ thoát 190 có thể tan trong bộ điều kiện và/hoặc tốc độ thứ hai, khác với bộ điều kiện và/hoặc tốc độ thứ nhất. Theo phương án làm ví dụ, cổng chất lỏng liên kết với lỗ 140 có thể chứa vật liệu kỵ nước và cổng chất lỏng liên kết với lỗ thông 190 có thể chứa vật liệu có thể hòa tan được. Cũng có thể có các sự kết hợp khác.

Trong một số trường hợp, cổng chất lỏng có thể là nút. Trong một số trường hợp, cổng chất lỏng có thể ngăn chất lỏng (ví dụ, chất lỏng bên ngoài vào hệ thống) khỏi đi vào hệ thống ở lỗ và/hoặc (các) lỗ thoát cho đến thời điểm mong muốn. Theo phương án nhất định, cổng chất lỏng gồm vật liệu ngăn cách. Ví dụ không giới hạn về các vật liệu ngăn cách thích hợp gồm lá polycaprolacton, nhựa nhiệt dẻo đàn hồi, xenluloza và silicon. Vật liệu ngăn cách có thể gồm một hoặc nhiều vật liệu kỵ nước. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ có thể chọn vật liệu kỵ nước thích hợp làm vật liệu ngăn cách khi tham khảo bản mô tả này.

Theo một số phương án, cổng chất lỏng có thể gồm vật liệu tan được (ví dụ, cổng chất lỏng tan sao cho dịch lỏng đi vào hệ thống ở thời điểm và/hoặc vị trí mong muốn bên trong đối tượng). Ví dụ không giới hạn về vật liệu có thể hòa tan thích hợp gồm đường và rượu polyvinylic.

Theo phương án nhất định, cổng chất lỏng có thể gồm vật liệu về cơ bản là không thể hòa tan được (ví dụ, vật liệu không hòa tan trong các điều kiện sinh lý trong môi trường dạ dày ruột, ví dụ, ít hơn 7 ngày, ít hơn 3 ngày, ít hơn 24 giờ). Theo một số phương án, vật liệu không hòa tan được có thể có các đặc tính cơ học thích hợp sao cho bộ phận gắn kết mô, khi giải phóng khỏi hệ thống, có thể thâm nhập qua ít nhất một phần của vật liệu không thể tan.

Đang đề cập đến Fig.77, theo một số phương án, cổng chất lỏng có thể có trong lỗ 140 sao cho bộ phận gắn kết mô không lưu thông dịch lỏng với môi trường bên ngoài (ví dụ, cho đến khi tan/loại bỏ nút này).

Buồng ngăn dịch lỏng

Các hệ thống được mô tả ở đây có thể, trong một số trường hợp, gồm hai hoặc nhiều bộ phận ngăn dịch lỏng. Ví dụ, theo một số phương án, hai hoặc nhiều phần của hệ thống có thể không lưu thông dịch lỏng.

Trở lại Fig.2, theo một số phương án, phần thứ nhất 110 và phần thứ hai 115 không lưu thông dịch lỏng. Theo phương án nhất định, bộ phận tự phát động 120 có thể được ngăn dịch lỏng (ví dụ, không lưu thông dịch lỏng) với bộ phận gắn kết mô 130. Ưu điểm là, có hai hoặc nhiều bộ phận ngăn dịch lỏng có thể, trong một số trường hợp, cho phép hòa tan và/hoặc phát động một bộ phận mà không hòa tan và/hoặc hoạt hóa thành phần khác. Ví dụ, theo phương án làm ví dụ, bộ phận gắn kết mô 130 có thể được ngăn dịch lỏng khỏi bộ phận tự phát động 120 sao cho, khi tiếp xúc bộ phận tự phát động 120 với dịch lỏng, thì bộ phận tự phát động 120 phát động (ví dụ, lò xo 125 kéo dài ra) mà không gây tiếp xúc bộ phận gắn kết mô 130 với dịch lỏng. Ví dụ, bộ phận gắn kết mô có thể chứa API, khi tiếp xúc với dịch lỏng, sẽ hòa tan ít nhất một phần. Ưu điểm là, ngăn sự tiếp xúc của bộ phận gắn kết mô với dịch lỏng (ví dụ, bảo vệ bộ phận gắn kết mô) cho đến thời điểm mong muốn (ví dụ, sau khi giải phóng khỏi hệ thống) có thể ngăn sự tan sớm của API trước khi chèn vào mô của đối tượng và/hoặc có thể duy trì sự nguyên vẹn cơ học của bộ phận gắn kết mô.

Theo một số phương án, vật liệu đỡ (ví dụ, vật liệu đỡ liên kết với lò xo) được cấu tạo sao cho ít nhất một phần của bộ phận tự phát động (ví dụ, bề mặt thứ nhất của vật liệu đỡ, lò xo) không lưu thông dịch lỏng với bộ phận gắn kết mô. Điều này nói lên rằng, trong một số trường hợp, vật liệu đỡ có thể hoạt động như lớp ngăn cách (ví dụ, lớp ngăn cách dịch lỏng) giữa bộ phận tự phát động này và bộ phận gắn kết mô. Ví dụ, trở lại Fig.7, theo một số phương án, phần 122 của hệ thống 108 không lưu thông dịch lỏng với bộ phận gắn kết mô 130. Theo một số phương án, phần 122 có thể tiếp xúc với dịch lỏng sao cho ít nhất một phần của vật liệu đỡ 160 hòa tan mà không có bộ phận gắn kết mô 130 được tiếp xúc bởi dịch lỏng.

Quy trình lắp ghép

Theo một số phương án, hệ thống có thể được lắp ghép sao cho bộ phận tự phát động (ví dụ, gồm lò xo và vật liệu đỡ) và bộ phận gắn kết mô liên kết với nhau. Ví dụ, như được minh họa trên Fig.76A đến Fig.76E, phần dưới và phần trên của hệ thống có thể được cố định dọc theo trục 1-D. Phần dưới, theo một số phương án, được giữ ở vị

trí lỗ trung tâm của nó, và phần trên được giữ ở vị trí gần lỗ, ví dụ, được khoan trực tiếp ở tâm của phần trên. Vật liệu đỡ, theo phương án nhất định, được đặt ở phía trên của phần dưới, và bộ phận gắn kết mô, sẵn bên trong vật giữ, có thể được đặt lên phía trên của vật liệu đỡ. Trong một số trường hợp, lò xo sau đó có thể được đặt lên phía trên của vật liệu đỡ. Chốt căn chỉnh có thể được sử dụng, trong một số trường hợp, có thể được đặt xuyên suốt phần trên và lò xo. Phần trên và phần dưới có thể, trong một số trường hợp, sau đó di chuyển cùng nhau cho đến khi chúng bám vào nhau, ép khít vào, hoặc được lắp với nhau. Theo một số phương án, chốt căn chỉnh sau đó có thể được loại bỏ. Cũng có thể có các phương pháp khác để lắp ghép các thành phần này.

API cao

Theo một số phương án, như được mô tả ở trên và ở đây, hệ thống gồm bộ phận (ví dụ, bộ phận gắn kết mô) chứa chất điều trị rắn (ví dụ, API rắn) và vật liệu thứ hai (ví dụ, vật liệu đỡ cho API rắn như chất gắn kết và/hoặc polyme) sao cho chất điều trị rắn có trong bộ phận này với lượng lớn hơn hoặc bằng 10% khối lượng so với tổng khối lượng của bộ phận gắn kết mô. Các bộ phận gắn kết mô khác có thể hữu ích để phân phối liều API (ví dụ, cho đối tượng). Ưu điểm là, theo một số phương án, sự giảm thể tích được yêu cầu để phân phối liều API được yêu cầu khi so với chế phẩm lỏng cho phép tạo thành hệ phân phối kim rắn cho nhiều loại thuốc ở nhiều vị trí/mô (ví dụ, lưỡi, mô niêm mạc GI, da) và/hoặc làm giảm và/hoặc giảm thiểu sự tác dụng của ngoại lực để tiêm dung dịch thuốc qua lỗ hở nhỏ trong kim. Trong một số trường hợp, liều sinh lý thích hợp có thể có trong một bộ phận gắn kết mô duy nhất (ví dụ, có tải API tương đối cao).

Theo phương án nhất định, API về cơ bản là rắn (ví dụ, bột, bột nén, chất rắn tinh thể, chất rắn vô định hình), nghĩa là chất điều trị rắn. Theo một số phương án, API có thể ở dạng lỏng.

Theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô gồm kim, bộ phận sinh thiết, bộ phận được phóng ra, nhiều vi kim, móc, đệm dính màng nhầy, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo phương án nhất định, như được mô tả ở đây và ở trên, bộ phận gắn kết mô được cấu tạo để thâm nhập mô (ví dụ, da, lưỡi, mô của đường GI như mô niêm mạc GI). Theo một số phương án, mô được thâm nhập với lực lớn hơn hoặc bằng 1 mN và nhỏ hơn hoặc bằng 20 N (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 10 mN và nhỏ hơn hoặc

bằng 20 mN, lớn hơn hoặc bằng 1 mN và nhỏ hơn hoặc bằng 100 mN, lớn hơn hoặc bằng 20 mN và nhỏ hơn hoặc bằng 1 N, lớn hơn hoặc bằng 1 N và nhỏ hơn hoặc bằng 20 N, lớn hơn hoặc bằng 10 N và nhỏ hơn hoặc bằng 20 N).

Ưu điểm là, bộ phận gắn kết mô gồm kim và/hoặc nhiều vi kim chứa tải API tương đối cao (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 10% khối lượng so với tổng khối lượng của thành phần này) có thể làm giảm đáng kể số kim và/hoặc kích thước tổng thể của hàng vi kim được yêu cầu để phân phối liều API cụ thể, khi so với vi kim truyền thống (ví dụ, thường chứa ít hơn 10% khối lượng nạp và/hoặc yêu cầu nhiều vi kim theo thứ tự hàng nghìn đến hàng chục nghìn vi kim để phân phối liều tương tự).

Theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô có kích thước lớn nhất cụ thể (ví dụ, chiều dài). Theo phương án nhất định, kích thước lớn nhất của bộ phận gắn kết mô lớn hơn hoặc bằng 1 mm, lớn hơn hoặc bằng 2 mm, lớn hơn hoặc bằng 3 mm, lớn hơn hoặc bằng 5 mm, lớn hơn hoặc bằng 7 mm, lớn hơn hoặc bằng 10 mm, lớn hơn hoặc bằng 12 mm, lớn hơn hoặc bằng 15 mm, lớn hơn hoặc bằng 20 mm, lớn hơn hoặc bằng 25 mm, lớn hơn hoặc bằng 30 mm, hoặc lớn hơn hoặc bằng 50 mm. Theo một số phương án, kích thước lớn nhất của bộ phận gắn kết mô nhỏ hơn hoặc bằng 100 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 50 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 30 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 25 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 20 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 15 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 12 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 10 mm, nhỏ hơn hoặc bằng7 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 5 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 3 mm, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 2 mm. Cũng có thể kết hợp các .

Theo phương án nhất định, bộ phận gắn kết mô có kích thước mặt cắt trung bình (ví dụ, đường kính) lớn hơn hoặc bằng 0,25 mm, lớn hơn hoặc bằng 0,5 mm, lớn hơn hoặc bằng 0,6 mm, lớn hơn hoặc bằng 0,7 mm, lớn hơn hoặc bằng 0,8 mm, lớn hơn hoặc bằng 0,9 mm, lớn hơn hoặc bằng 1 mm, lớn hơn hoặc bằng 1,1 mm, lớn hơn hoặc bằng 1,2 mm, lớn hơn hoặc bằng 1,3 mm, lớn hơn hoặc bằng 1,4 mm, lớn hơn hoặc bằng 1,5 mm, lớn hơn hoặc bằng 1,7 mm, mm, lớn hơn hoặc bằng 1,9 mm, lớn hơn hoặc bằng 2,5 mm, lớn hơn hoặc bằng 3,0 mm, lớn hơn hoặc bằng 4,0 mm, hoặc lớn hơn hoặc bằng 5,0 mm. Theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô có kích thước mặt cắt trung bình nhỏ hơn hoặc bằng 6,0 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 5,0 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 4,0 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 3,0 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 2,5 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 1,9 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 1,7 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 1,5 mm, nhỏ hơn

hoặc bằng 1,4 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 1,3 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 1,2 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 1,1 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 1 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 0,9 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 0,8 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 0,7 mm, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 0,6, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 mm. Cũng có thể kết hợp các (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 0,5 mm và nhỏ hơn hoặc bằng 2,0 mm). Cũng có thể có các khoảng khác.

Theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô có thể gồm nhiều vi kim. Theo một số phương án, nhiều vi kim có thể có kích thước mặt cắt đế cụ thể lớn nhất (ví dụ, đường kính của đế), chiều cao cụ thể, và/hoặc khoảng cách cụ thể.

Theo một số phương án, đường kính trung bình của đế của nhiều vi kim lớn hơn hoặc bằng 100 micron, lớn hơn hoặc bằng 150 micron, lớn hơn hoặc bằng 200 micron, lớn hơn hoặc bằng 250 micron, lớn hơn hoặc bằng 300 micron, lớn hơn hoặc bằng 350 micron, lớn hơn hoặc bằng 400 micron, hoặc lớn hơn hoặc bằng 450 micron. Theo phương án nhất định, đường kính trung bình của đế của nhiều vi kim nhỏ hơn hoặc bằng 500 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 450 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 400 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 350 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 300 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 250 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 200 micron, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 150 micron. Cũng có thể kết hợp các (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 100 micron và nhỏ hơn hoặc bằng 500 micron). Cũng có thể có các khoảng khác.

Theo phương án nhất định, chiều cao trung bình của nhiều vi kim lớn hơn hoặc bằng 0,1 mm, lớn hơn hoặc bằng 0,2 mm, lớn hơn hoặc bằng 0,5 mm, lớn hơn hoặc bằng 0,7 mm, lớn hơn hoặc bằng 1 mm, lớn hơn hoặc bằng 1,2 mm, lớn hơn hoặc bằng 1,5 mm, hoặc lớn hơn hoặc bằng 2 mm. Theo một số phương án, chiều cao trung bình của nhiều vi kim nhỏ hơn hoặc bằng 2,5 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 2 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 1,5 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 1,2 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 1 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 0,7 mm, nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 mm, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 0,2 mm. Cũng có thể kết hợp các (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 0,1 mm và nhỏ hơn hoặc bằng 2,5 mm). Cũng có thể có các khoảng khác.

Trong một số trường hợp, khoảng cách trung bình (ví dụ, khoảng cách giữa các vi kim liền kề trong nhiều vi kim) của nhiều vi kim có thể lớn hơn hoặc bằng 100 micron, lớn hơn hoặc bằng 200 micron, lớn hơn hoặc bằng 300 micron, lớn hơn hoặc bằng 400 micron, lớn hơn hoặc bằng 500 micron, lớn hơn hoặc bằng 600 micron, lớn

hơn hoặc bằng 700 micron, lớn hơn hoặc bằng 800 micron, lớn hơn hoặc bằng 900 micron, lớn hơn hoặc bằng 1000 micron, lớn hơn hoặc bằng 1100 micron, lớn hơn hoặc bằng 1200 micron, lớn hơn hoặc bằng 1300 micron, hoặc lớn hơn hoặc bằng 1400 micron. Theo phương án nhất định, khoảng cách trung bình của nhiều vi kim nhỏ hơn hoặc bằng 1500 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 1400 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 1300 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 1200 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 1100 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 1000 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 900 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 800 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 700 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 600 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 500 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 400 micron, nhỏ hơn hoặc bằng 300 micron, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 200 micron. Cũng có thể kết hợp các (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 100 micron và nhỏ hơn hoặc bằng 1500 micron). Cũng có thể có các khoảng khác.

Ưu điểm là, theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô (ví dụ, kim), hòa tan tương đối nhanh, làm giảm và/hoặc làm giảm thiểu nguy cơ thâm nhập thứ cấp bởi bộ phận này ở vị trí không mong muốn. Theo một số phương án, kích thước mặt cắt lớn nhất (ví dụ, chiều dài) của thành phần này được thiết kế để được phân phối đến bất kỳ cơ quan nào mà nó hướng đích đến để ngăn đau và/hoặc sự thủng đường GI không mong muốn.

Theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô gồm phần đế và phần đỉnh. Ví dụ, như được minh họa trên Fig.33, bộ phận gắn kết mô 100 gồm phần đế 110 và phần đỉnh 115. Theo một số phương án, phần đế và/hoặc phần đỉnh gồm vật liệu dính màng nhầy. Ví dụ không giới hạn về các vật liệu dính màng nhầy khác bao gồm polyme như rượu poly(vinylic), metacrylat được hydroxyl hóa, và axit poly(metacrylic), polyacrylat (ví dụ, axit polyacrylic, axit poly(acrylic) được thiol hóa, Carbopol®), xyanoacrylat, natri carboxymetylxenluloza, axit hyaluronic, hydroxypropylxenluloza, polycarbophil, chitosan, dịch nhầy, alginat, gôm xanthan, gelan, poloxame, xenlulozaaxetophtalat, metyl xenluloza, hydroxy etyl xenluloza, dendrime poly(amidoamin), poly(dimetyl siloxan), poly(vinyl pyrolidon), polycarbophil, hỗn hợp của chúng và copolyme của chúng.

Theo một số phương án, phần đế và/hoặc phần đầu chứa chất điều trị rắn (ví dụ, API) và vật liệu thứ hai (nếu có), sao cho chất điều trị rắn có trong bộ phận gắn kết mô

với lượng lớn hơn hoặc bằng 10% khối lượng so với tổng khối lượng của bộ phận gắn kết mô. Theo phương án nhất định, chất điều trị rắn có trong bộ phận gắn kết mô với lượng lớn hơn hoặc bằng 10% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 20% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 30% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 40% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 50% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 60% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 70% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 80% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 90% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 95% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 98% khối lượng, hoặc lớn hơn hoặc bằng 99,1% khối lượng so với tổng khối lượng của bộ phận gắn kết mô. Theo một số phương án, chất điều trị rắn có trong bộ phận gắn kết mô với lượng nhỏ hơn hoặc bằng 100% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 99% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 98% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 95% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 90% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 80% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 70% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 60% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 50% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 40% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 30% khối lượng, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 20% khối lượng so với tổng khối lượng của bộ phận gắn kết mô. Cũng có thể kết hợp các (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 10% khối lượng và nhỏ hơn hoặc bằng 100% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 80% khối lượng và nhỏ hơn hoặc bằng 100% khối lượng). Cũng có thể có các khoảng khác. Theo bộ phương án làm ví dụ, chất điều trị rắn có trong bộ phận gắn kết mô với lượng lớn hơn hoặc bằng 80% khối lượng và nhỏ hơn hoặc bằng 100% khối lượng so với tổng khối lượng của bộ phận gắn kết mô.

Theo phương án nhất định, chất điều trị rắn có trong phần đế với lượng lớn hơn hoặc bằng 0% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 5% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 10% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 20% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 30% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 40% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 50% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 60% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 70% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 80% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 90% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 95% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 98% khối lượng, hoặc lớn hơn hoặc bằng 99% khối lượng so với tổng khối lượng của phần đế. Theo một số phương án, chất điều trị rắn có trong phần đế với lượng nhỏ hơn hoặc bằng 100% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 99% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 98% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 95% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 90% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 80% khối lượng, nhỏ hơn hoặc

bằng 70% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 60% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 50% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 40% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 30% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 20% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 10% khối lượng, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 5% khối lượng so với tổng khối lượng của phần đế. Cũng có thể kết hợp các (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 10% khối lượng và nhỏ hơn hoặc bằng 100% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 80% khối lượng và nhỏ hơn hoặc bằng 100% khối lượng). Cũng có thể có các khoảng khác. Theo phương án làm ví dụ, phần đế về cơ bản chỉ chứa chất điều trị rắn.

Theo phương án nhất định, chất điều trị rắn có trong phần đỉnh với lượng lớn hơn hoặc bằng 0% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 5% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 10% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 20% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 30% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 40% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 50% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 60% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 70% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 80% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 90% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 95% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 98% khối lượng, hoặc lớn hơn hoặc bằng 99% khối lượng so với tổng khối lượng của phần đỉnh. Theo một số phương án, chất điều trị rắn có trong phần đỉnh với lượng nhỏ hơn hoặc bằng 100% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 99% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 98% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 95% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 90% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 80% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 70% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 60% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 50% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 40% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 30% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 20% khối lượng, nhỏ hơn hoặc bằng 10% khối lượng, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 5% khối lượng so với tổng khối lượng của phần đỉnh. Cũng có thể kết hợp các (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 10% khối lượng và nhỏ hơn hoặc bằng 100% khối lượng, lớn hơn hoặc bằng 80% khối lượng và nhỏ hơn hoặc bằng 100% khối lượng). Cũng có thể có các khoảng khác. Theo phương án làm ví dụ, phần đỉnh về cơ bản chỉ chứa chất điều trị rắn. Theo một phương án làm ví dụ khác, phần đỉnh về cơ bản không chứa chất điều trị rắn.

Theo phương án nhất định, bộ phận gắn kết mô chứa lớn hơn hoặc bằng 10% khối lượng (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 80% khối lượng) chất điều trị rắn, không kể đến

sự bổ sung của phần đế và/hoặc phần đỉnh, so với tổng khối lượng của bộ phận gắn kết mô.

Theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô chứa lớn hơn hoặc bằng 0,1 mg, lớn hơn hoặc bằng 0,5 mg, lớn hơn hoặc bằng 0,8 mg, lớn hơn hoặc bằng 1 mg, lớn hơn hoặc bằng 1,5 mg, lớn hơn hoặc bằng 2 mg, lớn hơn hoặc bằng 2,5 mg, lớn hơn hoặc bằng 3 mg, lớn hơn hoặc bằng 4 mg, lớn hơn hoặc bằng 5 mg, lớn hơn hoặc bằng 7 mg, lớn hơn hoặc bằng 9 mg chất điều trị (ví dụ, chất điều trị rắn). Theo phương án nhất định, bộ phận gắn kết mô chứa nhỏ hơn hoặc bằng 10 mg, nhỏ hơn hoặc bằng 9 mg, nhỏ hơn hoặc bằng 7 mg, nhỏ hơn hoặc bằng 5 mg, nhỏ hơn hoặc bằng 4 mg, nhỏ hơn hoặc bằng 3 mg, nhỏ hơn hoặc bằng 2,5 mg, nhỏ hơn hoặc bằng 2 mg, nhỏ hơn hoặc bằng 1,5 mg, nhỏ hơn hoặc bằng 1 mg, nhỏ hơn hoặc bằng 0,8 mg, nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 mg, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 0,2 mg chất điều trị. Cũng có thể kết hợp các (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 0,1 mg và nhỏ hơn hoặc bằng 10 mg). Cũng có thể có các khoảng khác.

Theo phương án nhất định, ít nhất một phần của chất điều trị rắn (ví dụ, API) liên kết với phần đế và/hoặc một hoặc nhiều đỉnh của bộ phận gắn kết mô. Ví dụ, theo một số phương án, chất điều trị rắn và vật liệu thứ hai (nếu có) được phân phối gần như là đồng nhất trong bộ phận gắn kết mô (ví dụ, trong phần đế và/hoặc trong đỉnh). Trong một số trường hợp, chất điều trị rắn có thể là lớp phủ (ví dụ, được bố trí trên ít nhất một phần của (các) đỉnh sao cho bộ phận gắn kết mô chứa lớn hơn hoặc bằng 10% khối lượng chất điều trị rắn so với tổng khối lượng của bộ phận gắn kết mô.

Theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô có thể gồm lớp phủ bổ sung. Theo một số phương án, lớp phủ bổ sung có thể chứa vật liệu được cấu tạo để, ví dụ, làm chậm thời gian hòa tan so với sự hòa tan của bộ phận gắn kết mô mà không có lớp phủ bổ sung này. Ví dụ không giới hạn về các vật liệu làm lớp phủ bổ sung thích hợp bao gồm Zn, Al, Mg, polyme (ví dụ, polyme, polycaprolacton, parylen, hypromeloza, polyetylen glycol hòa tan trong ruột), và hỗn hợp của chúng. Các vật liệu làm lớp phủ bổ sung khác cũng có thể. Theo một số phương án, lớp phủ bổ sung có thể được cấu tạo sao cho chất điều trị rắn được giải phóng trong khoảng thời gian cụ thể. Ví dụ, theo một số phương án, lớp phủ bổ sung được cấu tạo sao cho chất điều trị rắn được giải phóng trong 6 tháng hoặc ít hơn, 3 tháng hoặc ít hơn, 1 tháng hoặc ít hơn, 2 tuần hoặc

ít hơn, 1 tuần hoặc ít hơn, 4 ngày hoặc ít hơn, 2 ngày hoặc ít hơn, 1 ngày hoặc ít hơn, 12 giờ hoặc ít hơn, 6 giờ hoặc ít hơn, 3 giờ hoặc ít hơn, 1 giờ hoặc ít hơn, 30 phút hoặc ít hơn, 15 phút hoặc ít hơn, 10 phút hoặc ít hơn, 5 phút hoặc ít hơn, hoặc 2 phút hoặc ít hơn (ví dụ, khi tiếp xúc lớp phủ bổ sung với dịch lỏng như dịch vị). Theo phương án nhất định, lớp phủ bổ sung được cấu tạo sao cho chất điều trị rắn được giải phóng trong 1 phút hoặc lâu hơn, 2 phút hoặc lâu hơn, 5 phút hoặc lâu hơn, 10 phút hoặc lâu hơn, 15 phút hoặc lâu hơn, 30 phút hoặc lâu hơn, 1 giờ hoặc lâu hơn, 3 giờ hoặc lâu hơn, 6 giờ hoặc lâu hơn, 12 giờ hoặc lâu hơn, 1 ngày hoặc lâu hơn, 2 ngày hoặc lâu hơn, 4 ngày hoặc lâu hơn, 1 tuần hoặc lâu hơn, 2 tuần hoặc lâu hơn, 1 tháng hoặc lâu hơn, hoặc 3 tháng hoặc lâu hơn. Cũng có thể kết hợp các (ví dụ, 1 phút hoặc lâu hơn và 1 ngày hoặc ít hơn, 1 ngày hoặc lâu hơn và 2 tuần hoặc ít hơn, 1 tuần hoặc lâu hơn và 6 tháng hoặc ít hơn). Cũng có thể có các khoảng khác.

Theo phương án nhất định, bộ phận gắn kết mô gồm nhiều vi kim chứa chất điều trị rắn và vật liệu thứ hai (nếu có).

Theo một số phương án, ít nhất một phần của chất điều trị rắn có mặt trên ít nhất bề mặt của đỉnh. Theo phương án nhất định, ít nhất một phần của vật liệu thứ hai có mặt trên ít nhất bề mặt của đỉnh.

Bộ phận gắn kết mô được mô tả ở đây có thể được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp thích hợp bất kỳ. Theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô được tạo ra bằng cách cung cấp chất điều trị rắn và vật liệu thứ hai (nếu có) và ly tâm và/hoặc nén, bằng cách sử dụng áp suất ít nhất 1 MPa, chất điều trị rắn và vật liệu thứ hai cùng với nhau để tạo ra bộ phận gắn kết mô. Theo một số phương án, vật liệu thứ hai (nếu có) và chất điều trị rắn được gia nhiệt để tạo ra bộ phận gắn kết mô.

Theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô được tạo ra bằng cách sử dụng áp suất ít nhất 1 MPa, áp suất ít nhất 2 MPa, áp suất ít nhất 3 MPa, áp suất ít nhất 5 MPa, áp suất ít nhất 7 MPa, áp suất ít nhất 10 MPa, áp suất ít nhất 12 MPa, áp suất ít nhất 15 MPa, áp suất ít nhất 20 MPa, áp suất ít nhất 25 MPa, áp suất ít nhất 30 MPa, áp suất ít nhất 40 MPa, áp suất ít nhất 50 MPa, áp suất ít nhất 75 MPa, áp suất ít nhất 150 MPa, áp suất ít nhất 300 MPa, áp suất ít nhất 600 MPa, áp suất ít nhất 900 MPa, áp suất ít nhất 1 GPa, hoặc áp suất ít nhất 1,2 GPa. Theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô được tạo ra bằng cách sử dụng áp suất nhỏ hơn hoặc bằng 1,4 GPa, áp suất nhỏ hơn

hoặc bằng 1,2 GPa, áp suất nhỏ hơn hoặc bằng 1 GPa, áp suất nhỏ hơn hoặc bằng 900 MPa, áp suất nhỏ hơn hoặc bằng 600 MPa, áp suất nhỏ hơn hoặc bằng 300 MPa, áp suất nhỏ hơn hoặc bằng 150 MPa, áp suất nhỏ hơn hoặc bằng 100 MPa, áp suất nhỏ hơn hoặc bằng 75 MPa, áp suất nhỏ hơn hoặc bằng 50 MPa, áp suất nhỏ hơn hoặc bằng 40 MPa, áp suất nhỏ hơn hoặc bằng 30 MPa, áp suất nhỏ hơn hoặc bằng 25 MPa, áp suất nhỏ hơn hoặc bằng 20 MPa, áp suất nhỏ hơn hoặc bằng 15 MPa, áp suất nhỏ hơn hoặc bằng 12 MPa, áp suất nhỏ hơn hoặc bằng 10 MPa, áp suất nhỏ hơn hoặc bằng 7 MPa, áp suất nhỏ hơn hoặc bằng 5 MPa, áp suất nhỏ hơn hoặc bằng 3 MPa, hoặc áp suất nhỏ hơn hoặc bằng 2 MPa. Cũng có thể kết hợp các khoảng tham khảo nêu trên (ví dụ, áp suất ít nhất 1 MPa và áp suất nhỏ hơn hoặc bằng 100 MPa, áp suất ít nhất 20 MPa và áp suất nhỏ hơn hoặc bằng 100 MPa, áp suất ít nhất 100 MPa và áp suất nhỏ hơn hoặc bằng 1,4 GPa). Cũng có thể có các khoảng khác.

Theo phương án nhất định, bộ phận gắn kết mô có thể được tạo ra ở nhiệt độ cụ thể. Ví dụ, bộ phận gắn kết mô, theo một số phương án, được tạo ra ở nhiệt độ lớn hơn hoặc bằng 50°C, lớn hơn hoặc bằng 60°C, lớn hơn hoặc bằng 70°C, lớn hơn hoặc bằng 80°C, lớn hơn hoặc bằng 90°C, lớn hơn hoặc bằng 100°C, hoặc lớn hơn hoặc bằng 120°C. Theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô được tạo ra ở nhiệt độ nhỏ hơn hoặc bằng 150°C, nhỏ hơn hoặc bằng 130°C, nhỏ hơn hoặc bằng 120°C, nhỏ hơn hoặc bằng 110°C, nhỏ hơn hoặc bằng 100°C, nhỏ hơn hoặc bằng 90°C, nhỏ hơn hoặc bằng 80°C, nhỏ hơn hoặc bằng 70°C, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 60°C. Cũng có thể kết hợp các khoảng tham khảo nêu trên (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 50°C và nhỏ hơn hoặc bằng 130°C). Cũng có thể có các nhiệt độ và khoảng khác.

Ưu điểm là, bộ phận gắn kết mô có thể có các đặc điểm cơ học mong muốn (ví dụ, môđun đàn hồi Young), ví dụ, sao cho bộ phận gắn kết mô có thể đâm vào mô của đường dạ dày ruột một cách thích hợp. Theo một số phương án, môđun đàn hồi Young của bộ phận gắn kết mô lớn hơn hoặc bằng 100 MPa (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 125 MPa, lớn hơn hoặc bằng 150 MPa, lớn hơn hoặc bằng 175 MPa, lớn hơn hoặc bằng 200 MPa, lớn hơn hoặc bằng 250 MPa, lớn hơn hoặc bằng 300 MPa, hoặc lớn hơn hoặc bằng 350 MPa). Theo phương án nhất định, bộ phận gắn kết mô có môđun đàn hồi Young nhỏ hơn hoặc bằng 400 MPa, nhỏ hơn hoặc bằng 350 MPa, nhỏ hơn hoặc bằng 300 MPa, nhỏ hơn hoặc bằng 250 MPa, nhỏ hơn hoặc bằng 200 MPa, nhỏ hơn

hoặc bằng 175 MPa, nhỏ hơn hoặc bằng 150 MPa, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 125 MPa. Cũng có thể kết hợp các khoảng tham khảo trên (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 100 MPa và nhỏ hơn hoặc bằng 250 MPa, lớn hơn hoặc bằng 100 MPa và nhỏ hơn hoặc bằng 400 MPa). Cũng có thể có các khoảng khác.

Trong một số trường hợp, bộ phận gắn kết mô có thể được cấu tạo để thâm nhập đến độ sâu cụ thể vào mô niêm mạc dạ dày ruột của người ở lực cụ thể. Ví dụ, bộ phận gắn kết mô có thể được cấu tạo để thâm nhập lớn hơn hoặc bằng 1 mm (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 2 mm, lớn hơn hoặc bằng 3 mm, hoặc lớn hơn hoặc bằng 4 mm) với lực nhỏ hơn hoặc bằng 20 N (ví dụ, nhỏ hơn hoặc bằng 10 N, nhỏ hơn hoặc bằng 5 N, nhỏ hơn hoặc bằng 1 N, nhỏ hơn hoặc bằng 500 mN, nhỏ hơn hoặc bằng 100 mN, nhỏ hơn hoặc bằng 50 mN, nhỏ hơn hoặc bằng 20 mN, nhỏ hơn hoặc bằng 15 mN, nhỏ hơn hoặc bằng 10 mN, nhỏ hơn hoặc bằng 5 mN).

Như được mô tả ở trên và ở đây, bộ phận gắn kết mô có thể được cấu tạo để có tốc độ thâm nhập cụ thể vào, ví dụ, mô niêm mạc dạ dày ruột ở người.

Theo một số phương án, vật liệu thứ hai chứa monome và/hoặc polyme trùng hợp được. Theo phương án nhất định, vật liệu thứ hai có khả năng phân hủy sinh học. Ví dụ không giới hạn về vật liệu thích hợp làm vật liệu thứ hai bao gồm polyetylen glycol, polyvinylpyrolidon, axit polylactic, polysacarit (ví dụ, maltoza, lactoza, tinh bột, xenluloza), acacia, metyl xenluloza, gelatin, nhựa tragacan, đất sét, HPMC, axit stearic, natri stearat, magie stearat, talc, polyetylen glycol, dầu khoáng, chất bảo quản (ví dụ, phenol, paraben, xetrimit), chất chống oxy hóa (ví dụ, axit galic, tocopherol), dẫn xuất của chúng và hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô gồm lớp phủ có cường độ đàn hồi lớn hơn hoặc bằng 50 MPa (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 60 MPa, lớn hơn hoặc bằng 70 MPa, hoặc lớn hơn hoặc bằng 80 MPa).

Theo một số phương án, lớp phủ có thể chứa kim loại màng mỏng, gồm hoặc lớp phủ giống kim cương (Diamond Like Coating - DLC). Theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô không gồm lớp phủ.

Theo một số phương án, lớp phủ có thể chứa vật liệu có thể ăn mòn được (ví dụ, sắt, kẽm, nhôm hoặc hợp kim) sao cho khi lớp phủ tiếp xúc với môi trường sinh lý

nó sẽ làm tan rã và giải phóng chất điều trị. Theo phương án nhất định, lớp phủ có thể chứa polyme như parylen, như được mô tả ở đây.

Trong một số trường hợp, bộ phận gắn kết mô có thể được cấu tạo để phân phối lượng thành phần dược có hoạt tính cụ thể trên mỗi xentimet vuông mô của đối tượng. Ví dụ, theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô được cấu tạo để phân phối lớn hơn hoặc bằng 0,01 μg, lớn hơn hoặc bằng 0,05 μg, lớn hơn hoặc bằng 0,1 μg, lớn hơn hoặc bằng 0,2 μg, lớn hơn hoặc bằng 0,5 μg, lớn hơn hoặc bằng 0,7 μg, lớn hơn hoặc bằng 1 μg, lớn hơn hoặc bằng 2 μg, lớn hơn hoặc bằng 5 μg, hoặc lớn hơn hoặc bằng 10 μg thành phần dược trên mỗi xentimet vuông mô của đối tượng gần vị trí xâm nhập của bộ phận gắn kết mô. Theo phương án nhất định, bộ phận gắn kết mô được cấu tạo để phân phối nhỏ hơn hoặc bằng 20 μg, nhỏ hơn hoặc bằng 5 μg, nhỏ hơn hoặc bằng 2 μg, nhỏ hơn hoặc bằng 1 μg, nhỏ hơn hoặc bằng 0,7 μg, nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 μg, nhỏ hơn hoặc bằng 0,2 μg, nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 μg, hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 μg thành phần dược trên mỗi xentimet vuông mô. Cũng có thể kết hợp các khoảng tham khảo trên (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 1 μg và nhỏ hơn hoặc bằng 20 μg). Theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô được cấu tạo để phân phối lớn hơn hoặc bằng 1 μg thành phần dược trên mỗi xentimet vuông mô của đối tượng trong khoảng thời gian thích hợp (ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 0,1 giây, lớn hơn hoặc bằng 0,5 giây, lớn hơn hoặc bằng 1 giây, lớn hơn hoặc bằng 5 giây, lớn hơn hoặc bằng 30 giây, lớn hơn hoặc bằng 1 phút, lớn hơn hoặc bằng 5 phút, 10 phút, lớn hơn hoặc bằng 30 phút, lớn hơn hoặc bằng 1 giờ, lớn hơn hoặc bằng 4 giờ, lớn hơn hoặc bằng 24 giờ, lớn hơn hoặc bằng 48 giờ, lớn hơn hoặc bằng 72 giờ, lớn hơn hoặc bằng 96 giờ, lớn hơn hoặc bằng 120 giờ, lớn hơn hoặc bằng 144 giờ, lớn hơn hoặc bằng 168 giờ).

Theo phương án nhất định, bộ phận gắn kết mô chứa chất gắn kết (ví dụ, trong một số trường hợp, vật liệu thứ hai là chất gắn kết). Ví dụ không giới hạn về chất gắn kết thích hợp bao gồm đường như sorbitol và sucroza, gelatin, polyme như rượu polyvinyl (PVA), polyetylen glycol (PEG), polycaprolacton (PCL), và polyvinylpyrolidon (PVP), và polyme gồm etanol hoặc dung môi hữu cơ lớp 3 khác (ví dụ, axit axetic, heptan, axeton, axit formic, isobutyl axetat, v.v.).

Theo phương án làm ví dụ, sản phẩm chứa thành phần dược có hoạt tính rắn với lượng lớn hơn hoặc bằng 80% khối lượng so với tổng khối lượng sản phẩm. Theo

phương án nhất định, sản phẩm này chứa lớn hơn hoặc bằng 1 mg thành phần dược có hoạt tính. Theo một số phương án, thành phần dược được chọn từ nhóm bao gồm thể thực khuẩn, ADN, mARN, insulin, hormon sinh trưởng ở người, kháng thể đơn dòng, adalimumab, epinphrin và ondansetron. Theo phương án làm ví dụ nhất định, thành phần dược có hoạt tính được đúc thành khuôn để tạo ra sản phẩm. Theo một số phương án, khuôn này được ly tâm. Theo phương án nhất định, sản phẩm còn chứa chất gắn kết. Theo phương án nhất định, chất gắn kết gồm đường như sorbitol hoặc sucroza, gelatin, polyme như PVA, PEG, PCL, PVA, hoặc PVP, và/hoặc etanol. Theo phương án nhất định, sản phẩm có môđun đàn hồi Young lớn hơn hoặc bằng 100 MPa. Theo một số phương án, sản phẩm được cấu tạo để thâm nhập ít nhất 1 mm vào mô niêm mạc dạ dày ruột của người bằng lực nhỏ hơn hoặc bằng 20 mN. Theo phương án nhất định, sản phẩm được cấu tạo để phân phối ít nhất 1 mg thành phần dược trên mỗi xentimet vuông mô của đối tượng, và/hoặc sản phẩm chứa lớn hơn hoặc bằng 1 mg thành phần dược có hoạt tính trên mỗi xentimet vuông.

Phương án làm ví dụ nhất định đề xuất phương pháp tạo ra sản phẩm, trong đó phương pháp này bao gồm bước đưa vào khuôn, chế phẩm chứa lớn hơn 80% khối lượng thành phần dược rắn so với tổng khối lượng của chế phẩm, tác dụng áp lực lớn hơn hoặc bằng 1 MPa tới chế phẩm, và gia nhiệt chế phẩm đến nhiệt độ ít nhất 70 °C trong ít nhất 1 phút. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "thành phần dược có hoạt tính" (cũng được chỉ ra là "dược chất" hoặc "chất điều trị") chỉ chất được dùng cho đối tượng để điều trị bệnh, rối loạn, hoặc các tình trạng bệnh nhận biết được về mặt lâm sàng khác, hoặc cho mục đích phòng ngừa, và có tác dụng có ý nghĩa về mặt lâm sàng trên cơ thể của đối tượng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh.

Các chất

Theo một số phương án, chế phẩm và phương pháp được mô tả ở đây được tích hợp trong một hoặc nhiều chất điều trị, chẩn đoán và/hoặc tăng cường, như dược chất, chất dinh dưỡng, vi sinh vật, cảm biến *in vivo*, và chất đánh dấu. Theo một số phương án, chất có hoạt tính là chất điều trị, dược thực phẩm, chất phòng ngừa hoặc chất chẩn đoán. Mặc dù phần lớn bản mô tả mô tả việc sử dụng chất điều trị, nhưng các chất khác được liệt kê ở đây cũng có thể.

Các chất có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hợp chất hoặc hợp phần của chất có hoạt tính về mặt sinh học tổng hợp hoặc tồn tại trong tự nhiên bất kỳ, khi được dùng cho đối tượng (ví dụ, người hoặc động vật không phải người), cảm ứng tác dụng dược lý, miễn dịch, và/hoặc sinh lý mong muốn bởi tác động cục bộ và/hoặc toàn thân. Ví dụ, tính hữu ích hoặc tính hữu ích có tiềm năng trong nội dung của các phương án nhất định là các hợp chất hoặc hóa chất truyền thống như thuốc, vắc-xin, và dược phẩm sinh học. Các chất nhất định này có thể bao gồm các phân tử như protein, peptit, hormon, axit nucleic, cấu trúc gen, v.v., để sử dụng trong vùng điều trị, chẩn đoán, và/hoặc tăng cường, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất điều trị, ngăn ngừa, chẩn đoán trong y học hoặc thú y, và/hoặc làm dịu bệnh hoặc ốm (ví dụ, chất ức chế HMG co-A reductaza (statin) như rosuvastatin, thuốc chống viêm không chứa steroit như meloxicam, các chất ức chế tái hấp thụ serotonin chọn lọc như escitalopram, chất pha loãng máu như clopidogrel, steroit như prednisone, chất chống loạn thần như aripiprazol và risperidon, chất giảm đau như buprenorphin, chất đối kháng như naloxon, montelukast, và memantin, glycosit trong tim như digoxin, chất phong bế alpha như tamsulosin, chất ức chế sự hấp thụ cholesterol như ezetimibe, các chất chuyển hóa như conchixin, chất chống histamin như loratadin và cetirizin, opioit như loperamit, chất ức chế bơm proton như omeprazol, chất chống (retro)virut như entecavir, dolutegravir, rilpivirin, và cabotegravir, chất kháng sinh như doxyxyclin, ciprofloxaxin, và azithromyxin, chất chống sốt rét, và synthroit/levothyroxin); chất điều trị sự lạm dụng thuốc (ví dụ, metadon và vareniclin); thuốc kế hoạch hóa gia đình (ví dụ, thuốc tránh thai bằng hormon); chất tăng cường hiệu suất (ví dụ, chất kích thích như cafein); và chất dinh dưỡng và các chất bổ sung (ví dụ, protein, axit folic, canxi, iodua, sắt, kẽm, thiamin, niaxin, vitamin C, vitamin D, và các chất bổ sung vitamin hoặc khoáng khác).

Theo phương án nhất định, chất có hoạt tính là một hoặc nhiều chất điều trị cụ thể. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất điều trị" hoặc còn được gọi là "dược chất" chỉ chất được dùng cho đối tượng để điều trị bệnh, rối loạn, hoặc các tình trạng bệnh nhận biết được về mặt lâm sàng khác, hoặc cho mục đích phòng ngừa, và có tác dụng có ý nghĩa về mặt lâm sàng trên cơ thể của đối tượng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh. Danh sách ví dụ về các chất điều trị đã biết

có thể được tìm thấy, ví dụ, trong United States Pharmacopeia (USP), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, tái bản lần thứ 10, McGraw Hill, 2001; Katzung, B. (ed.) Basic and Clinical Pharmacology, McGraw-Hill/Appleton & Lange; tái bản lần thứ 8 (21 tháng 9 năm 2000); Physician's Desk Reference (Thomson Publishing), và/hoặc The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, tái bản lần thứ 17 (1999), hoặc tái bản lần thứ 18 (2006) sau công bố của nó, Mark H. Beers and Robert Berkow (eds.), Merck Publishing Group, hoặc, trong trường hợp động vật, The Merck Veterinary Manual, tái bản lần thứ 9, Kahn, C.A. (ed.), Merck Publishing Group, 2005; và "Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence and Evaluations," được công bố bởi United States Food and Drug Administration (F.D.A.) ("Orange Book"). Ví dụ về thuốc được chấp nhận để sử dụng cho người được liệt kê bởi FDA theo 21 C.F.R. §§ 330.5, 331 đến 361, và 440 đến 460, được kết hợp ở đây bằng cách tham khảo; thuốc để sử dụng trong thú ý được liệt kê bởi FDA theo 21 C.F.R. §§ 500 đến 589, được kết hợp ở đây bằng cách tham khảo. Theo phương án nhất định, chất điều trị là phân tử nhỏ. Ví dụ về các lớp chất điều trị bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất giảm đau, chất chống giảm đau, chất chống viêm, thuốc hạ sốt, thuốc chống trầm cảm, thuốc chống thần kinh, chất chống loạn thần, chất bảo vệ thần kinh, chất chống tăng sinh như chất chống ung thư, chất kháng histamin, thuốc trị đau nửa đầu, hormon, prostaglandin, chất kháng khuẩn (bao gồm chất kháng sinh, chất chống nấm, chất chống virut, chất chống ký sinh trùng), chất kháng muscarin, chất chống lo lắng, chất kìm hãm vi khuẩn, chất ức chế miễn dịch, chất an thần, thuốc ngủ, chất chống loạn thần, chất giãn phế quản, thuốc chống hen, thuốc tim mạch, chất gây tê, chất chống đông máu, chất ức chế enzym, chất steroit, chất chống viêm chứa steroit hoặc không chứa steroit, corticosteroit, thuốc gây tiết dopamin, chất điện phân, thuốc cho dạ dày-ruột, chất giảm căng cơ, chất dinh dưỡng, vitamin, chất cường thần kinh đối giao cảm, chất kích thích, chất chống chán ăn và chất chống cơn ngủ kịch phát. Dược thực phẩm hỗ trợ dinh dưỡng cũng có thể được kết hợp vào trong thiết bị phân phối thuốc. Các chất này có thể là vitamin, chất bổ sung như canxi hoặc biotin, hoặc thành phần tự nhiên như chất chiết thực vật hoặc hormon thực vật.

Theo một số phương án, chất điều trị là một hoặc nhiều chất chống sốt rét. Các chất chống sốt rét làm ví dụ bao gồm quinin, lumefantrie, cloquin, amodiaquin, pyrimetamin, proguanil, cloproguanil-dapson, sulfonamit như sulfadoxin và sulfametoxypyridazin, mefloquin, atovaquon, primaquin, halofantrin, doxycyclin, clindamyxin, artemisinin và dẫn xuất của artemisinin. Theo một số phương án, chất chống sốt rét là artemisinin hoặc dẫn xuất của chất này. Các dẫn xuất của artemisinin làm ví dụ bao gồm artemete, dihydroartemisinin, arteete và artesunat. Theo phương án nhất định, dẫn xuất của artemisinin là artesunat.

Theo phương án khác, chất điều trị là chất ức chế miễn dịch. Các chất ức chế miễn dịch làm ví dụ bao gồm glucocorticoit, chất kìm tế bào (như chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, và kháng thể gây độc tế bào), kháng thể (như các kháng thể chống lại thụ thể tế bào T hoặc thụ thể Il-2), các thuốc tác động lên immunophilin (như xyclosporin, tacrolimus, và sirolimus) và các thuốc khác (như interferon, opioit, protein gắn kết TNF, mycophenolat, và các phân tử nhỏ khác như fingolimod).

Theo phương án nhất định, chất điều trị là hormon hoặc dẫn xuất của nó. Ví dụ không giới hạn về hormon bao gồm insulin, hormon sinh trưởng (ví dụ, hormon sinh trưởng ở người), vasopressin, melatonin, thyroxin, hormon giải phóng thyrotropin, hormon glycoprotein (ví dụ, hormon tạo thể vàng, hormon kích thích nang, hormon kích thích thyroit), eicosanoit, estrogen, progestin, testosteron, estradiol, cortisol, adrenalin, và các steroit khác.

Theo một số phương án, chất điều trị là dược chất phân tử nhỏ có khối lượng phân tử nhỏ hơn khoảng 2500 Dalton, nhỏ hơn khoảng 2000 Dalton, nhỏ hơn khoảng 1500 Dalton, nhỏ hơn khoảng 1000 Dalton, nhỏ hơn khoảng 750 Dalton, nhỏ hơn khoảng 500 Dalton, nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 400 Dalton. Trong một số trường hợp, chất điều trị là dược chất phân tử nhỏ có khối lượng phân tử nằm trong khoảng từ 200 Dalton đến 400 Dalton, nằm trong khoảng từ 400 Dalton đến 1000 Dalton, hoặc nằm trong khoảng từ 500 Dalton đến 2500 Dalton.

Theo một số phương án, chất điều trị được chọn từ nhóm bao gồm thành phần dược có hoạt tính như insulin, axit nucleic, peptit, thể thực khuẩn, ADN, mARN, hormon sinh trưởng ở người, kháng thể đơn dòng, adalimumab, epinphrin, chất chủ vận thụ thể GLP-1, semaglutit, liraglutit, dulaglitit, exenatit, yếu tố VIII, dược chất

phân tử nhỏ, progrstin, vắc-xin, vắc-xin tiểu đơn vị, vắc-xin tái tổ hợp, vắc-xin polysacarit, và vắc-xin liên hợp, vắc-xin biến độc tố, vắc-xin bệnh cúm, vắc-xin bệnh zona, vắc-xin phế cầu khuẩn, vắc-xin mmr, vắc-xin bệnh uốn ván, vắc-xin bệnh viêm gan, vắc-xin Ad4-env Clade C HIV, vắc-xin Ad4-mGag HIV, vắc-xin ADN, vắc-xin ARN, etanercept, infliximab, filgastrim, glatiramer axetat, rituximab, bevacizumab, phân tử bất kỳ được nang hóa trong hạt nano, epinphrin, lysozym, glucoza-6-phosphat dehydrogenaza, enzym khác, certolizumab pegol, ustekinumab, ixekizumab, golimumab, brodalumab, gusellu,ab, secikinumab, omalizumab, chất ức chế tnf-alpha, chất ức chế interleukin, vedolizumab, octreotit, teriperatit, crispr cas9, insulin glargin, insulin detemir, insulin lispro, insulin aspart, insulin của người, oligonucleotit đối nghĩa và ondansetron.

Theo phương án làm ví dụ, chất điều trị là insulin.

Theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô được mô tả ở đây gồm hai hoặc nhiều loại chất điều trị.

Theo phương án nhất định, chất điều trị có trong bộ phận gắn kết mô ở nồng độ sao cho, khi giải phóng khỏi bộ phận gắn kết mô, chất điều trị gây ra đáp ứng điều trị.

Trong một số trường hợp, chất điều trị có thể có mặt ở nồng độ dưới nồng độ tối thiểu thường liên kết với chất điều trị có hoạt tính (ví dụ, ở nồng độ vi liều). Ví dụ, theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô chứa chất điều trị thứ nhất (ví dụ, steroit) ở liều tương đối thấp (ví dụ, không bị ràng buộc bởi lý thuyết, liều chất điều trị thấp như steroit có thể trung gian đáp ứng thể lạ của đối tượng (ví dụ, đáp ứng để tiếp xúc bởi bộ phận gắn kết mô) ở vị trí bên trong đối tượng). Theo một số phương án, nồng độ của chất điều trị là vi liều nhỏ hơn hoặc bằng 100 µg và/hoặc 30 nMol. Theo các phương án khác, tuy nhiên, chất điều trị không được cung cấp vi liều và có trong một hoặc nhiều lượng được liệt kê ở trên.

Theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô gồm bộ phận tự phát động. Bộ phận gắn kết mô tự phát động thường được mô tả trong Đơn tạm thời Mỹ số 62/507,653 đồng sở hữu, tiêu đề "SELF-ACTUATING ARTICLES" nộp ngày 17 tháng 5 năm 2017, nội dung được đưa vào phần mô tả bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, bộ phận gắn kết mô được dùng cho đối tượng (ví dụ, qua đường miệng). Theo phương án nhất định, sản phẩm có thể được dùng qua đường

miệng, đường trực tràng, đường âm đạo, đường mũi, hoặc đường niệu đạo. Theo phương án nhất định, bộ phận gắn kết mô (ví dụ, và/hoặc API được chứa trong đó) được dùng bằng cách tiếp xúc da của đối tượng với thành phần này. Theo phương án làm ví dụ, bộ phận gắn kết mô (ví dụ, và/hoặc API được chứa trong đó) được dùng bằng cách tiếp xúc mô miệng (ví dụ, môi, khu vực vòm miệng, má, dưới lưỡi, lưỡi) của đối tượng với thành phần này. Theo phương án làm ví dụ khác nữa, bộ phận gắn kết mô được dùng qua đường miệng và khi đi đến vị trí bên trong đối tượng (ví dụ, đường dạ dày ruột như ruột kết, tá tràng, hồi tràng, hỗng tràng, dạ dày, khoang miệng, thực quản, v.v.), bộ phận gắn kết mô gắn kết (ví dụ, tiếp xúc) với mô của đối tượng ở vị trí bên trong đối tượng và thâm nhập ít nhất một phần vào mô. Theo phương án nhất định, ít nhất một phần của bộ phận gắn kết mô thâm nhập mô của đối tượng và ít nhất một phần của vật liệu đỡ và/hoặc thành phần dược có hoạt tính hòa tan vào trong mô của đối tượng.

Ưu điểm là, việc dùng bộ phận gắn kết mô có tải API tương đối cao đến đường GI có thể cho phép phân phối API hiệu quả hơn khi so với các phương pháp truyền thống. Ví dụ, không bị ràng buộc bởi lý thuyết, việc phân phối thuốc nhờ tiêm đường GI được thể hiện có độ sinh khả dụng cao hơn so với các phương pháp khác.

Theo một số phương án, hệ thống gồm sản phẩm tự định hướng (ví dụ, được cấu tạo để định vị đến vị trí bên trong đối tượng tại hướng cụ thể), bộ phận tự phát động (ví dụ, được cấu tạo để hoạt hóa trong bộ điều kiện cụ thể, ví dụ, khi tiếp xúc với dịch lỏng như dịch dạ dày ruột), bộ phận gắn kết mô liên kết với bộ phận tự phát động, và API liên kết với bộ phận gắn kết mô. Theo phương án nhất định, hệ thống này gồm sản phẩm tự định hướng, bộ phận tự phát động, và bộ phận gắn kết mô liên kết với bộ phận tự phát động. Theo một số phương án, hệ thống này gồm bộ phận tự phát động và bộ phận gắn kết mô liên kết với bộ phận tự phát động. Theo phương án nhất định, hệ thống này gồm sản phẩm tự định hướng và API liên kết với sản phẩm tự định hướng. Theo một số phương án, hệ thống này gồm bộ phận gắn kết mô và API liên kết với bộ phận gắn kết mô. Theo một số phương án, hệ thống này gồm bộ phận tự phát động, bộ phận gắn kết mô liên kết với bộ phận tự phát động, và API liên kết với bộ phận gắn kết mô. Sản phẩm tự định hướng, bộ phận tự phát động, bộ phận gắn kết mô, và API và các cấu hình có liên quan được mô tả ở trên và ở đây.

Định nghĩa

"Đối tượng" chỉ động vật bất kỳ như động vật có vú (ví dụ, người). Ví dụ không giới hạn về đối tượng bao gồm người, linh trưởng không phải người, bò, ngựa, lợn, cừu, dê, chó, mèo hoặc động vật gặm nhấm như chuột nhắt, chuột cống, chuột đồng, chim, cá, hoặc chuột lang. Thông thường, sáng chế hướng đến việc sử dụng cho người. Theo một số phương án, đối tượng có thể chứng minh lợi ích cho sức khỏe, ví dụ, khi dùng sản phẩm tự định hướng.

Như được sử dụng ở đây, "dịch lỏng" có nghĩa thông thường của nó, nghĩa là chất lỏng hoặc khí. Dịch lỏng không thể duy trì hình dạng xác định và sẽ chảy trong khung thời gian quan sát được để làm đầy vật chứa mà nó được chảy vào trong đó. Do đó, dịch lỏng có thể có độ nhớt thích hợp bất kỳ mà cho phép chảy. Nếu hai hoặc nhiều dịch lỏng có mặt, mỗi dịch lỏng có thể được chọn độc lập trong dịch lỏng thiết yếu bất kỳ (chất lỏng, khí, và tương tự) bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây được dự định để minh họa các phương án nhất định được mô tả ở đây, bao gồm khía cạnh nhất định của sáng chế, nhưng không làm ví dụ cho phạm vi đầy đủ của sáng chế.

Ví dụ 1 - Sản phẩm tự định hướng

Sản phẩm tự định hướng có sự phân bố hình dạng và/hoặc tỷ trọng cụ thể, tùy ý, bằng khả năng nang hóa trong tiêu chuẩn '000,' '00,' hoặc các viên nang nhỏ hơn hoặc lớn hơn có tiềm năng được đề xuất. Ví dụ, sự phân bố tỷ trọng và/hoặc hình dạng là có thể sao cho:

1. Thiết kế này chỉ có một điểm ổn định và một điểm không ổn định để nó sẽ luôn tự định hướng đến một cấu hình và hướng duy nhất;

2. Thiết kế này của sản phẩm có thời gian định hướng tương đối thấp đến cấu hình ổn định của nó từ mọi hướng có thể;

3. Thiết kế này giảm thiểu các tác động gây mất ổn định cảm nhận từ các lực trong đường GI như dòng chảy dịch lỏng và co cơ; và/hoặc

4. Thiết kế này cho phép nạp các sản phẩm có các hình dạng và khối lượng khác nhau vào hệ thống thông qua các kẽ hở rỗng được tạo ở các vị trí cụ thể trên sản phẩm.

Trong một số trường hợp, hình dạng sản phẩm bắt đầu từ một đường cong trơn được vẽ trong hai góc phần tư bên phải của mặt phẳng Cartesian và quay quanh trục y. Hình dạng này có nhiều đặc điểm đáng chú ý. Nó có đáy phẳng vuông góc với trục y di chuyển thành góc cong cao và sau đó từ từ hạ thấp độ cong của nó khi đường cong tiếp tục. Phần đáy phẳng của đường cong có thể giúp đáp ứng đặc điểm kỹ thuật thứ ba của sản phẩm. Vì đáy phẳng và được bao bởi các góc dốc, nên cần một lực lớn hơn để đẩy sản phẩm về phía nó. Điều này tương tự như cách hình elip sẽ chao đảo khi bị đẩy nhưng khối lập phương thì không.

Phần còn lại của đường cong có thể được tối ưu hóa theo cách để thỏa mãn các thông số kỹ thuật thứ nhất và thứ hai bằng cách sử dụng các phương trình dưới đây. Thời gian định hướng của sản phẩm được tính từ phương trình động học góc:

$\Delta\theta = \omega t + \frac{1}{2}\alpha t^2$ trong đó ω là vận tốc góc, t là thời gian và α là gia tốc góc. Gia tốc góc được tính từ các mômen xoắn được tạo ra bởi lực trọng trường và lực nổi tác dụng lên sản phẩm. $\alpha = \tau / I$ trong đó τ là mômen xoắn và I là thời điểm quán tính. Mômen xoắn được xác định từ sản phẩm chéo giữa các vectơ lực và khoảng cách: $\tau = \|d \otimes F\| = d * F * \sin(\theta)$ trong đó d là vectơ khoảng cách từ tâm khối (đối với trọng lực) hoặc tâm thể tích (đối với sức nổi) đến điểm trên cạnh của đường cong chạm vào bề mặt còn lại, F là vectơ lực theo hướng của lực tạo ra, và θ là góc giữa hai vectơ đó.

Trong một số trường hợp, sản phẩm có thể tạo ra từ hai vật liệu khác nhau: một loại có mật độ cao và loại còn lại có mật độ thấp. Tỷ lệ mật độ được xác định sao cho tâm khối của hình nằm ở gốc của hệ tọa độ. Nửa dưới của mặt phẳng bao gồm vật liệu mật độ cao trong khi phần trên của mặt phẳng bao gồm vật liệu mật độ thấp. Để giữ mật độ vật liệu có thể thực hiện được từ các vật liệu hiện có, các lỗ và sự cải biến nhất định có thể được thực hiện với hình dạng ban đầu được giải thích trong các ví dụ. Các lỗ và sự cải biến này cũng được sử dụng để bố trí các sản phẩm trong hệ thống, sau đó được tính toán khi xác định mật độ của các vật liệu khác.

Khi hình dạng 3D được thiết kế, có thể kiểm tra thời gian định hướng từ hướng nhất định bằng cách sử dụng các phương trình trên. Khối lượng và thể tích của sản phẩm này xác định lực tác động mà xác định mômen xoắn và được thiết lập bởi mật độ của vật liệu cũng như đường cong được tạo ra. Các phép đo khoảng cách và góc được sử dụng để xác định mômen xoắn chỉ được xác định bằng đường cong được tạo ra. Đường cong được tạo ra bằng cách vẽ đường cong trơn đi qua một tập hợp các điểm theo tọa độ hướng tâm bằng tập hợp tọa độ góc. Mã này sau đó sẽ thay đổi tọa độ khoảng cách của các điểm cho đến khi đạt được bộ thời gian định hướng tối thiểu.

Ví dụ 2

Hình dạng rắn được tạo ra bằng cách quay đường cong trơn đã xác định quanh trục y (ví dụ: Fig.12). Hình dạng này được tạo ra từ polyme tương thích sinh học (ví dụ, PCL, PLA, PEG) ở tất cả các khu vực có giá trị y dương và gốm tương thích sinh học (ví dụ, hydroxyapatit) hoặc kim loại (ví dụ, thép không gỉ, kim loại Field) trong tất cả các khu vực có giá trị y âm. Tỷ lệ tỷ trọng của hai loại vật liệu nên nằm trong khoảng từ 6:1 đến 16:1. Sản phẩm có thể được chia tỷ lệ theo chiều dài bất kỳ, nhưng các điểm trên Fig.12 mô tả đối tượng có thể vừa với viên nang (Fig.13) như viên nang 000.

Hình dạng này được kiểm tra đối với hình elip và hình cầu có cùng thể tích và kích thước tương tự về khả năng định hướng của nó. Các sản phẩm được kiểm tra dưới camera tốc độ cao ở 1000 FPS trong nhiều chất lỏng khác nhau, bao gồm nước, dầu và dịch vị, cũng như trên các bề mặt khác nhau, bao gồm cả nhựa và mô dạ dày của lợn. Về tổng thể, các kết quả (Fig.14-17) cho thấy rằng sản phẩm có thời gian định hướng nhanh hơn, cũng như thời gian định hướng nhanh hơn ở các góc gần với hướng ổn định. Vì sản phẩm thích hợp nhất để bắt đầu gần với hướng ổn định của nó, nên điều này làm cho hình dạng của sản phẩm tốt hơn so với các hình dạng khác.

Các sản phẩm cũng được kiểm tra khả năng đứng thẳng bằng cách đặt trên một máy trộn nghiêng. Máy trộn được đặt ở độ nghiêng 15 độ theo mỗi hướng ở tốc độ 50 vòng/phút. Sản phẩm không rời khỏi hướng ổn định của nó, trong khi hình cầu nghiêng 18 độ khỏi hướng tối ưu của nó và hình elip nghiêng 31 độ khỏi hướng tối ưu của nó (Fig.18-21).

Sản phẩm cũng được đặt vào dạ dày lợn đầy được tạo huyền phù *in vitro* bằng cách sử dụng ống nhựa làm thực quản nhân tạo và so sánh số lần nó nằm theo đúng hướng khi so sánh với hình cầu chỉ được tạo ra từ PCL. Trong số 60 thử nghiệm cho mỗi sản phẩm được thực hiện trong dạ dày chứa đầy nước, chứa đầy dầu hoặc trống rỗng, thấy rằng sản phẩm có hình dạng như trên Fig.12 nằm đúng hướng trong khi hình cầu chỉ nằm đúng hướng 25% tổng số lần.

Ngoài ra, thí nghiệm tương tự được thực hiện *in vivo*. 6 sản phẩm tự định hướng và 6 sản phẩm không tự định hướng nhưng có hình dạng tương tự được cho lợn dùng thuốc an thần ăn qua ống thông dạ dày. Những con lợn này sau đó được rung mạnh để mô phỏng việc đi lại. Sau khi rung lợn, chúng được đặt dưới tia X và đếm số lượng sản phẩm vẫn ở đúng hướng. Các sản phẩm này được xác định bằng cách đặt một mảnh kim loại bên trong chúng (Fig.22-23). Sản phẩm tự định hướng có nửa hình cầu bằng kim loại ở nửa dưới của chúng, thể hiện dạng hình tròn đầy đủ dưới tia X khi tự điều chỉnh và hình trăng khuyết khi không tự điều chỉnh. Vòng đệm hình tròn được đặt trong các sản phẩm đối chứng và thể hiện dạng hình tròn đầy đủ khi tự điều chỉnh hoặc hình bầu dục bị biến dạng khi không điều chỉnh. 65/66 thử nghiệm tự định hướng cho thấy ở hướng chính xác sau khi rung, trong khi chỉ có 7/31 sản phẩm đối chứng cho thấy ở hướng chính xác.

Ví dụ 3

Vật có hình dạng tương tự như vật được mô tả trong ví dụ 2, nhưng có lỗ, lỗ thoát và khe hở được tạo trong sản phẩm. Các lỗ và khe hở này có thể được sử dụng để cho phép dịch lỏng đi vào hệ thống hoặc có thể được sử dụng để lưu trữ các sản phẩm bên trong hệ thống (Fig.24). Các khe hở này cũng có thể được sử dụng để làm rỗng sản phẩm để giữ tỷ lệ tỷ trọng đến các giá trị hợp lý có thể được nhận ra bằng cách sử dụng các vật liệu có sẵn. Ví dụ, bằng cách làm rỗng phần trên của sản phẩm, vật liệu có tỷ trọng cao hơn có thể được sử dụng để làm đầy các khu vực ở phần đầu còn lại; vật liệu có tỷ trọng cao hơn được cho phép, do hạn chế duy nhất trên sản phẩm này là hình dạng bên ngoài và tâm khối. Khi tạo lỗ, sản phẩm sẽ cố gắng duy trì trục đối xứng, càng gần trục đối xứng càng tốt.

Các ví dụ về các lỗ và khe hở bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các dạng dưới đây:

1. Hình trụ có bán kính nhỏ hơn bán kính của sản phẩm tập trung ở trục y.
2. Phần hình nón được tập trung về trục y cho phép bán kính thay đổi khi bán kính của hệ thống thay đổi.
3. Đường cắt thẳng đứng có chiều rộng nhất định từ đỉnh hoặc đáy của hệ thống.
4. Loại cắt khác bất kỳ đối với sản phẩm duy trì tính toàn vẹn tổng thể của hệ thống.

Ví dụ 4

Vật có hình dạng tương tự như được mô tả trong ví dụ 2 và 3, nhưng có sản phẩm phân phối thuốc gắn liền vào hệ thống. Sản phẩm này có thể là kim đặc hoặc rỗng được nạp thuốc. Nó có thể là kim rỗng được nối với vật chứa, hoặc nó có thể là một loạt các kim được nạp hoặc được phủ bằng thuốc. Các sản phẩm phân phối thuốc khác như miếng dán cũng có thể.

Trong ví dụ về kim, kim có thể được đặt bên trong hoặc bên ngoài hệ thống. Khi được đặt bên ngoài hệ thống, chúng có thể được nối nhờ chất kết dính hoặc được gắn trong khuôn của sản phẩm. Khi được đặt bên trong hệ thống, nó có thể được đặt trong lỗ rỗng trong sản phẩm.

Việc đâm kim có thể được phát động thụ động từ lực trọng trường của sản phẩm. Theo phương án này, khối lượng của sản phẩm có thể đẩy kim vào trong mô.

Ví dụ 5

Vật có hình dạng tương tự như vật được mô tả trong các ví dụ 2-4 nhưng có một phần thiết bị điện tử gắn liền vào hệ thống.

Bằng cách bổ sung một phần điện tử vào sản phẩm kết hợp với neo, sản phẩm này có thể được sử dụng như cơ cấu giữ lại dạ dày cho thiết bị điện tử. Bộ cảm biến có thể tới gần thành mô hoặc bên trong đường GI nhờ tính định hướng của sản phẩm. Ví dụ, bộ cảm biến độ pH gắn vào đáy của sản phẩm sẽ có thể đọc được độ pH của khu vực thành dạ dày hoặc khu vực bên trong dạ dày tùy thuộc vào vị trí của nó trên hệ thống.

Ví dụ 6

Vật có hình dạng tương tự vật như được mô tả trong ví dụ 2-4 nhưng có khả năng gắn với các sản phẩm khác vào hệ thống điều khiển từ xa (Fig.25).

Bằng cách bổ sung lực hấp dẫn và/hoặc lực kết dính vào thành của hệ thống, bệnh nhân có thể nuốt các viên nang khác chứa đầy các sản phẩm mới hoặc thuốc và

kết hợp chúng lại với nhau ở hệ thống. Các lực này có thể được tạo ra bởi nam châm, chất kết dính, chân không hoặc một số cơ cấu khác bất kỳ.

Ví dụ, nam châm có thể được gắn vào thành của hệ thống cũng như thành của cảm biến điện tử. Đầu tiên, bệnh nhân có thể nuốt hệ thống tự định hướng và để nó neo vào thành mô như được mô tả trong ví dụ 4. Sau đó, bệnh nhân có thể sử dụng viên nang riêng biệt chứa cảm biến điện tử. Lực từ được tạo ra giữa hai sản phẩm từ các nam châm được đặt sẽ cho phép hai hệ thống gắn vào. Do hệ thống tự định hướng này được neo vào thành mô, nên cảm biến điện tử cũng có thể tồn tại trong dạ dày, mặc dù nó không có đặc tính giữ lại dạ dày bất kỳ. Hệ thống này có thể cho phép bất kỳ loại sản phẩm nào trở thành sản phẩm có thể giữ lại dạ dày.

Ví dụ 7 – Bộ phận tự phát động

Thiết bị có thể phát động một cách chủ động. Nó có thể bao gồm các cơ cấu như nitinol nhớ hình, chất đàn hồi giãn nở, hoặc lò xo nén. Lò xo nén có thể được cố định trong polyme rắn có khả năng phân hủy sinh học và tương thích sinh học hoặc đường (ví dụ, sucroza, maltoza), cơ cấu cho thấy hoạt động *in vivo* (Fig.27). Các cơ cấu này sau đó có thể được đặt trong các phần ngoài rỗng của sản phẩm hoặc bên ngoài sản phẩm. Các cách neo thiết bị vào sản phẩm của hệ thống không bị giới hạn ở nam châm, nút thắt và sử dụng chất kết dính.

Đi sâu hơn vào ví dụ lò xo, có thể mong muốn rằng kim đi vào lớp dưới niêm mạc của đường GI để phân phối thuốc, ví dụ, kim sẽ thâm nhập ít nhất 1 mm vào trong mô. Nếu kim thâm nhập hơn 5 mm vào trong mô, thì bệnh nhân sẽ có nguy cơ bị thủng đường GI. Vì lý do này, lò xo có thể được nén trong khoảng từ 1 đến 5 mm. Ngoài ra, trong khi lượng lực cần thiết để thâm nhập mô GI thường thấp, với mức 1-10 mN, có thể mất khoảng 100 mN lực để đi vào lớp cơ của dạ dày ở giữa lớp niêm mạc và lớp dưới niêm mạc. Trong một số trường hợp, lò xo sẽ có đủ lực khi được nén để nó sẽ đẩy lên mô với lực 100 mN cùng với hệ số an toàn gấp 3 đến 10 lần. Điều này có nghĩa là lò xo có thể, trong một số trường hợp, có hằng số đàn hồi khoảng 100-250 N/m (Fig.28).

Ngoài ra, lò xo nén có thể được bọc trong vật liệu có thể giữ lực này. Vật liệu này cũng có thể giòn sao cho, ví dụ, lò xo bật khỏi vật liệu cùng một lúc. Vật liệu giòn như đường (kết tinh) thường sẽ bị nứt nhanh chóng và hoàn toàn khi nó chịu một ứng

suất nhất định. Nói chung, sucroza được caramen hóa thường đứt gãy dưới ứng suất 0,1 Mpa. Nếu lò xo nén sử dụng lực 1 N lên lớp phủ sucroza của nó, thì lớp phủ sucroza này có thể có đường kính ít nhất 3,56 mm để chứa lò xo. Sucroza được caramen hóa bất kỳ được bổ sung vào lớp phủ hoạt động có thể được sử dụng làm cơ cấu hẹn giờ cho thiết bị (ví dụ, không bị ràng buộc bởi lý thuyết - độ dày lớp phủ ít nhất là có thể tỉ lệ thuận với thời gian cần thiết để phân hủy lớp phủ).

Bằng cách sử dụng phần mềm tạo mô hình chạy vấn đề truyền khối khuếch tán có sự cân bằng giao diện, xác định được rằng sự phát động có thể chậm 1-4 phút khi lò xo phủ sucroza được hòa tan trong nước bằng cách phủ lò xo bằng 4-6 mm sucroza. Điều này đã được xác nhận bằng thí nghiệm (Fig.29-30). Chậm ít nhất 20 giây cho thấy là đủ để sự phát động xảy ra trong dạ dày thay vì trong miệng hoặc thực quản.

Để chắc chắn rằng chất lỏng đi đến sucroza để bắt đầu quá trình hòa tan này, lỗ thoát có thể được thêm vào phần đầu và đáy của thiết bị để cho phép dòng chảy dịch lỏng. Các lỗ thoát này cho phép, ví dụ, đường không khí bị mắc bên trong thoát ra ngoài. Chúng cũng có thể hút ẩm để cho phép nước dễ dàng đi qua.

Trong một số trường hợp, thiết bị neo sẽ cho phép hệ thống tự gắn với thành mô của đường dạ dày ruột thông qua phương tiện hóa học hoặc vật lý. Thiết bị này có thể bao gồm kim có gai hoặc có móc, đệm dính màng nhầy, cơ cấu đóng và bẫy (Fig.31), hút chân không, hoặc một số cơ cấu bất kỳ khác. Thiết bị neo có thể nằm ở đáy của thiết bị để đảm bảo rằng nó hướng vào thành mô.

Nếu thiết bị neo sử dụng móc, như kim móc, thì nó có thể đi đến lớp cơ của mô nằm giữa lớp niêm mạc và lớp dưới niêm mạc. Fig.32 cho thấy bản mô học của mảnh mô dạ dày được thâm nhập vào lớp cơ cần quan tâm bởi thiết bị thâm nhập. Sự thâm nhập này được tạo ra bằng cách sử dụng lò xo phủ đường như được mô tả ở trên là lò xo đã được nén 6 mm và có hằng số đàn hồi bằng 210 N/m.

Ví dụ 8 – Nạp API cao

Kim hòa tan chất rắn (ví dụ, bộ phận gắn kết mô) chứa nồng độ API cao (ví dụ, chất điều trị rắn) và chất gắn kết (ví dụ, vật liệu đỡ) được tạo ra. API này có thể bao gồm loại bất kỳ từ phân tử nhỏ đến dược chất peptit đến vắc-xin. Việc chế tạo kim sử dụng một hoặc hai cách dưới đây để tạo ra: nhiệt và áp lực. Áp lực có thể được tác dụng thông qua máy ép viên tròn, máy ép thủy lực, ly tâm hoặc cách khác bất kỳ để

cung cấp lượng lớn lực. Các lực được tác dụng nằm trong khoảng từ 1-3 tấn trên 100 cm^2 nhưng lực này có thể cao hơn mà không phá hủy API và lực này có thể thấp hơn nếu tác dụng đủ nhiệt. Nhiệt được cung cấp một cách đối lưu bằng súng nhiệt, lò hoặc thiết bị tương tự hoặc dẫn nhiệt đến nhiệt độ nóng chảy của chất gắn kết được sử dụng. Trong các ví dụ dưới đây, PEG được sử dụng do điểm nóng chảy tương đối thấp và độ dẻo tương đối cao của nó. Nhiệt và áp lực có thể được sử dụng đồng thời hoặc liên tục để ép hỗn hợp API bột và chất gắn kết vào mặt phẳng hoặc ngoài khuôn phẳng được mô tả trong các ví dụ dưới đây.

Bộ phận gắn kết mô có thể hòa tan được chứa chất gắn kết và API rắn được nạp với tỷ lệ phần trăm hằng số kép được mô tả. Bộ phận gắn kết mô này (ví dụ, kim) có thể được áp dụng cho da, đường GI, hoặc khu vực khác bất kỳ của cơ thể. Trong một số trường hợp, kim được sử dụng ở dạng API bột. Các kim này được tạo ra bằng cách tác dụng áp lực và/hoặc gia nhiệt thêm cho hỗn hợp bột, đây là phương pháp khác phương pháp truyền thống là kim hòa tan được kéo hoặc dung môi được đúc, mặc dù phương pháp này có thể được sử dụng. Kim này có thể được thêm vào bộ phát động để tạo ra đủ lực đi vào cơ thể.

Đường GI tạo ra cơ hội khó tin cho sự tạo thành kim này. Do thành của các khu vực nhất định của đường GI thường dày và có diện tích bề mặt lớn, nên các kim này có thể được kéo dài và mở rộng để giữ lượng thuốc lớn hơn so với vi kim. Ví dụ, chế phẩm sử dụng 80% tải lượng insulin theo khối lượng cho phép một miligam API phân phối trong kim có đường kính nhỏ hơn 600 mm và chiều dài 3,3 mm. Kim này có thể được phân phối đến dạ dày mà không có nguy cơ thủng. Ngoài ra, một trăm kim hình nón có chiều dài bằng mm và đường kính đế bằng 450 μm có thể phân phối liều API tương tự cho ruột non mỏng hơn một chút mà không có nguy cơ thủng.

Ví dụ 9

Khuôn trong mặt phẳng được sử dụng để tạo ra kim có thiết kế hai chiều được phóng. Kim có thể có đường kính lên tới 2 mm hoặc lớn hơn, mặc dù kim lớn hơn sẽ cản trở sự thâm nhập. Kim cũng có thể có chiều dài đến một xentimet. Nó có thể bằng hoặc có góc đỉnh. Có thể tạo khuôn trong mặt phẳng bằng cách sử dụng tia laze có đường kính tiêu cự nhỏ, và bán kính đỉnh chỉ bị giới hạn bởi phép đo này. Protein có khối lượng phân tử lớn hơn hoặc protein ít có khả năng kết hợp như BSA có thể sử

dụng lượng chất gắn kết lớn hơn. Tuy nhiên, kim có bán kính đỉnh bằng 40 micromet sử dụng 100% insulin cũng có thể được tạo ra. Trong một số trường hợp, lượng chất gắn kết được sử dụng có thể giúp kiểm soát liều API nhất định cũng như tính nguyên vẹn của kim. Khi 20-30 phần trăm khối lượng/khối lượng chất gắn kết được bổ sung vào hỗn hợp, thì không quan sát thấy có vấn đề nào về sự gắn kết. Kim có kích thước sau đây (510 um x 510 um x 3,3 mm) trong chế phẩm 80% API/20% PEG đối với cả insulin và BSA (Fig.34-35).

Kim cũng có thể được tạo ra làm 2 phần, một phần chứa API và phần còn lại không chứa API. Điều này cho phép tạo thành kim trong đó chỉ phần đỉnh chứa thuốc. Tài liệu trước đây đã cho rằng khi kim thâm nhập, chúng tạo ra hố trong mô đã thâm nhập cản trở kim đi vào hoàn toàn. Việc nạp thuốc tại đỉnh giúp đảm bảo rằng toàn bộ liều API được phân phối. Loại kim này có thể được tạo ra bằng cách tạo phân vùng trên khuôn kim và chỉ nạp chất gắn kết trên một phía và API + chất gắn kết trên phía còn lại. Do cả hai chế phẩm chứa cùng chất gắn kết, nên hai phía sẽ hợp nhất để tạo ra một kim dưới áp lực hoặc nhiệt (Fig.36).

Các kim nạp nhiều insulin cho thấy hòa tan nhanh trong PBS ở nhiệt độ 37°C, trong 20 phút, (Fig.37). Profin hòa tan của ba kim cũng cho thấy sự đồng nhất trong việc nạp thuốc trong mỗi kim. Ngoài ra, các kim này được kiểm tra độ bền của chúng bằng cách sử dụng máy Instron để thực hiện kiểm tra ép. Các kim thực hiện có profin tương tự vật liệu dẻo. Điều này có ý nghĩa vì phần lớn kim được làm từ PEG (Fig.38-39). Cuối cùng, lực thâm nhập của các kim này được kiểm tra trong dạ dày của người. Cho thấy rằng kim thâm nhập hoàn toàn với lực 18 mN (Fig.40).

Ví dụ 10

Khuôn ngoài mặt phẳng có thể tạo ra kim có hình dạng ba chiều. Khuôn này được tạo ra đầu tiên bằng cách sử dụng máy in 3D để chế tạo khuôn dương bản rắn. Máy in này có thể tạo ra bán kính đỉnh khoảng 1 micron. Khuôn dương bản này sau đó được phủ một lớp crôm mỏng 10 um và một lớp đồng 200 um khác bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi để tạo ra vỏ kim loại có kích thước hạt nhỏ để giữ độ sắc của đỉnh được tìm thấy trong các nguyên mẫu in. Tiếp theo, để tạo ra khuôn âm bản, vài milimet niken được mạ điện tử phía trên lớp đồng. Khuôn niken tạo thành sau đó được

tách ra khỏi khuôn dương bản, được làm phẳng và được làm nhẵn để cho phép phân phối lực đều.

Kim được tạo ra bằng cách nén bột vào khuôn theo một trong số các phương pháp dưới đây:

1. Bột được điền đầy trên phần đầu của khuôn và được nén tạo ra kim và đế tạo ra nguyên vẹn một chế phẩm (Fig.41).

2. Bột được điền đầy trên phần đầu của khuôn và được nén tạo ra kim và đế tạo ra nguyên vẹn một chế phẩm. Các tấm đế sau đó được tách ra để lại các kim bên trong khuôn. Khuôn này sau đó được nén lại bằng cách sử dụng chế phẩm không có API. Toàn bộ thiết bị nén được loại bỏ để lại kim với chế phẩm chứa API được nối với tấm đế không chứa API (Fig.42).

3. Chế phẩm chứa API được nhét một cách lỏng lẻo vào lỗ của các khuôn. Sau đó, chế phẩm không chứa API được đặt trên phần đầu của chế phẩm chứa API. Toàn bộ thiết bị được nén cùng một lúc, để lại chế phẩm chứa API trong đỉnh của kim và chế phẩm không chứa API trong đế kim và trong tấm đế (Fig.43).

Các kim này có tính nguyên vẹn cao, như được thể hiện thông qua các bài kiểm tra tải trọng dọc trục trên máy Instron. Các kim từ phương pháp 3 bắt đầu có bán kính đỉnh dưới 10 um và sau đó là lực 0,06 N ở đầu của đỉnh có bán kính đỉnh bằng 34 um (Fig.44).

Ví dụ 11

Ví dụ này chứng minh sự tạo thành của bộ phận gắn kết mô, chứa 95% khối lượng insulin (ví dụ, API) và 5% khối lượng hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC) (ví dụ, vật liệu gắn kết). Insulin và HPMC được nén với nhau bằng cách sử dụng áp suất > 1 MPa, như được mô tả ở đây. Hình ảnh của bộ phận này được thể hiện trên Fig.45A. Thành phần này cho thấy là chịu được một lực > 62,7 N (Fig.45B - Fig.45C) trước khi crackinh.

Bộ phận gắn kết mô chứa 100% khối lượng insulin cũng được tạo ra.

Bộ phận gắn kết mô khác được tạo ra bằng cách sử dụng insulin khi API được ép đùn bằng PCL. Phần trăm insulin thu hồi được định lượng và được thể hiện trên Fig.45D. Sự tạo thành dime insulin cũng được kiểm tra, chứng minh rằng insulin ổn định ở nhiệt độ lên đến 120°C – 150°C (Fig.45E).

Ví dụ 12

Ví dụ dưới đây chứng minh sự tạo thành của bộ phận gắn kết mô gồm nhiều vi kim có tải API cao.

Tóm lại, như được minh họa trên Fig.46, API được đúc trong khuôn, được nén vào khoang vi kim. Các khuôn này sau đó được ly tâm để ép API vào đỉnh của khoang vi kim. Trong một số trường hợp, chất gắn kết được bổ sung vào khuôn. Khuôn được ly tâm lần nữa để ép chất gắn kết vào khoang vi kim. Vi kim được để khô trong 1-3 ngày. Vi kim được loại bỏ khỏi khuôn và sẵn sàng để sử dụng. Trong một số trường hợp, vi kim chứa ít nhất 1 mg API.

Để quan sát sự phân bố API trong vi kim, FITC-dextran có khối lượng phân tử bằng 3-5 kDa (ví dụ, tương tự sự phân bố của insulin) và khối lượng phân tử bằng 20-22 kDa (ví dụ, tương tự với khối lượng phân tử của một số hormon sinh trưởng ở người) được sử dụng trong các phương pháp nêu ở trên thay cho API, và sau đó chụp ảnh bằng kính hiển vi đồng tiêu. Fig.47A-47B thể hiện sự phân bố của FITC-dextran trong vi kim. Trong một số trường hợp, FITC-dextran tập trung rõ nhất ở một phần ba ở trên đến hai phần ba ở trên của vi kim (ví dụ, ở đỉnh).

Vi kim cũng được chuẩn bị chứa insulin làm API, như được mô tả ở trên. Tất cả miếng đệm vi kim được chụp ảnh trước khi nạp vào khoang miệng của lợn. Miếng đệm vi kim được chèn vào các thời điểm khác nhau 5, 15 và 30 giây vào các khu vực khác nhau của khoang miệng (lưỡi, dưới lưỡi, má, môi và vòm miệng) của lợn *in vivo* (gây tê). Miếng đệm vi kim được kiểm tra là đối chứng (đối chứng được gắn nhãn (30 giây) trên Fig.48 và các miếng đệm này chỉ được đặt phía trên bề mặt của mô (ví dụ, sao cho sự phân hủy bất kỳ tiềm năng sẽ liên quan đến độ ẩm của bề mặt bố trí thay vì sự phân hủy xảy ra bên trong mô). Tất cả miếng đệm vi kim được chụp ảnh lần nữa sau khi sử dụng.

Fig.48 thể hiện sự hòa tan của vi kim trên mô lưỡi, dưới lưỡi, má, môi và vòm miệng ở lợn trong 30 giây. Thí nghiệm này chứng minh rằng, trong một số trường hợp, vi kim có thể hòa tan và phân phối API đến mô trong thời gian nhỏ hơn 30 giây và, trong một số trường hợp, nhỏ hơn 15 giây hoặc nhỏ hơn 5 giây.

Vi kim được chuẩn bị lần nữa có insulin như API, như được mô tả trong ví dụ 5. Ở đây, miếng đệm vi kim được chèn vào mô *ex vivo* của người (ví dụ, má người)

trong các thời điểm khác nhau 5, 15 và 30 giây. Fig.49 thể hiện sự hòa tan của vi kim theo thời gian.

Ví dụ 13

Ví dụ dưới đây chứng minh sự hòa tan *in vivo* của vi kim được nạp API ở vị trí bên trong đối tượng.

Vi kim được chuẩn bị chứa insulin làm API, như được mô tả trong ví dụ 12. Miếng đệm vi kim được chèn vào các khu vực khác nhau của khoang miệng (lưỡi, dưới lưỡi, má, môi và vòm miệng) và ruột non (SI) ở lợn *in vivo* (gây tê). Mẫu máu được thu ở các thời điểm (0, 2,5, 5, 7,5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 135, 150, 165, 180, 210 và 240 phút) từ đó nồng độ insulin được định lượng. Fig.50-51 thể hiện đồ thị nồng độ insulin trong máu sau khi vi kim tác dụng vào mô ruột non (Fig.50) và mô vòm miệng (Fig.51) để nạp API khác nhau (1,4 mg, 1,6 mg, 2,01 mg, 2,42 mg, và 3,56 mg).

Vi kim cũng được chuẩn bị chứa hormon sinh trưởng ở người (hGH) làm API, như được mô tả trong ví dụ 12. Miếng đệm vi kim được chèn vào các khu vực khác nhau của khoang miệng (lưỡi, dưới lưỡi, má, môi và vòm miệng) và ruột non (SI) ở lợn *in vivo* (gây tê). Mẫu máu được thu ở các thời điểm (0, 2,5, 5, 7,5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 135, 150, 165, 180, 210 và 240 phút) từ đó nồng độ hGH được định lượng. Các Fig.52-53 thể hiện đồ thị nồng độ hGh trong máu sau khi vi kim tác dụng vào mõm (Fig.52) và vòm miệng (Fig.53) để nạp API khác nhau (1,75 mg, 2,35 mg, 2,13 mg).

Vi kim cũng được chuẩn bị chứa hGH bằng cách sử dụng sorbitol (ví dụ, đường) làm chất gắn kết. Fig.54 thể hiện đồ thị nồng độ hGh trong máu sau khi vi kim tác dụng vào mõm lợn *in vivo*.

Ví dụ 14

Ví dụ dưới đây chứng minh sự tạo thành bộ phận gắn kết mô bao gồm việc nạp lượng cao kháng thể đơn dòng.

Liều adalimumab được làm đông khô và trải qua áp lực tương đối cao (lên đến 3 mT) và/hoặc nhiệt độ tương đối cao (lên đến 70°C). PEG 200K được sử dụng làm chất gắn kết. Thử nghiệm ELISA được thực hiện để xác nhận hoạt tính kháng thể.

Fig.55 thể hiện biểu đồ hoạt tính của adalimumab được làm đông khô sau khi tiếp xúc với áp lực cao và nhiệt cao.

Phương pháp làm ví dụ dự đoán

1. Sản phẩm với khả năng nang hóa có khả năng tự định hướng nhanh đến thành mô của đường GI.

a. Trong đó hình dạng của sản phẩm này có thể được mô tả bởi đường cong trên Fig.12 quay quanh trục y.

b. Trong đó sản phẩm này được tạo ra từ polyme có khả năng phân hủy sinh học và tương thích sinh học (ví dụ, PCL) hoặc kim loại (ví dụ, thép không gỉ), hoặc hỗn hợp của chúng.

c. Trong đó có 2 phần riêng biệt của sản phẩm được xác định bởi trục x trong 12 làm từ vật liệu có tỷ trọng khác nhau với tỷ lệ tỷ trọng là 6-16:1.

2. Sản phẩm theo phương án 1 trong đó sản phẩm này có thể được làm rỗng theo cách thức để giữ lại khả năng tự định hướng bằng lỗ hoặc lỗ thoát như xi-lanh, phần nón, phần hình chữ nhật, hoặc các hình dạng hình học khác.

3. Sản phẩm theo phương án 1 trong đó sản phẩm này có thể giữ hệ thống phân phối dược chất làm từ kim (rỗng hoặc hàn) hoặc đệm và cơ cấu phát động.

a. Trong đó cơ cấu phát động có thể là nitinol nhớ hình dạng.

b. Trong đó cơ cấu phát động có thể là lò xo nén.

c. Trong đó cơ cấu phát động có thể là trọng lực.

d. Trong đó cơ cấu phát động có thể là vật liệu giãn nở.

e. Trong đó kim có thể được gắn với vật chứa thuốc.

f. Trong đó kim có thể được tạo ra từ chế phẩm thuốc.

g. Trong đó kim có thể chứa chế phẩm thuốc.

4. Sản phẩm theo phương án 3b trong đó lò xo có hằng số đàn hồi nằm trong khoảng từ 100 đến 250 N/m, được nén 1-5 mm, và được phủ 3,6-6 mm sucroza được caramen hóa.

5. Sản phẩm theo phương án 1 trong đó sản phẩm này có thể được nối với hệ thống neo để duy trì sự giữ lại dạ dày.

a. Trong đó cơ cấu neo là kim móc.

b. Trong đó cơ cấu neo là cơ cấu bẫy giảm (bear trap).

c. Trong đó cơ cấu neo là đệm dính màng nhầy.

d. Trong đó cơ cấu neo là thiết bị hút chân không.

6. Sản phẩm theo phương án 1 trong đó sản phẩm này có thể gắn với các viên nang đã ăn khác nhờ nam châm, chất kết dính hóa học, lực chân không hoặc lực hấp dẫn khác.

7. Sản phẩm theo phương án 1 trong đó sản phẩm này có thể được nối với hệ thống điện tử như bộ cảm biến.

a. Trong đó hệ thống điện tử được chứa trong sản phẩm

b. Trong đó hệ thống điện tử được đưa vào viên nang khác và sau đó được gắn với hệ thống tự định hướng.

8. Thiết bị có cơ cấu phát động.

a. Trong đó cơ cấu phát động có thể là nitinol nhớ hình.

b. Trong đó cơ cấu phát động có thể là lò xo nén.

c. Trong đó cơ cấu phát động có thể là trọng lực.

d. Trong đó cơ cấu phát động có thể là vật liệu giãn nở.

e. Trong đó kim có thể được gắn với vật chứa thuốc.

f. Trong đó kim có thể được tạo ra từ chế phẩm thuốc.

g. Trong đó kim có thể chứa chế phẩm thuốc.

9. Thiết bị theo phương án 8b trong đó lò xo có hằng số đàn hồi nằm trong khoảng từ 100 đến 250 N/m, được nén 1-5 mm, và được phủ 3,6-6 mm sucroza được caramen hóa.

10. Thiết bị theo phương án 8 trong đó thiết bị này có thể được nối với hệ thống neo để duy trì sự giữ lại dạ dày.

a. Trong đó cơ cấu neo là kim móc.

b. Trong đó cơ cấu neo là cơ cấu như bẫy giảm.

c. Trong đó cơ cấu neo là đệm dính màng nhầy.

d. Trong đó cơ cấu neo là thiết bị hút chân không.

11. Chế phẩm được ép và/hoặc được gia nhiệt chứa API bột và chất gắn kết có sự nạp API >10% khối lượng/khối lượng được đúc vào vật có thể thâm nhập được.

a. Vật thể thâm nhập là vi kim, có chiều cao bằng 0,3-1,5 mm và đường kính đế bằng 200 um – 700 um.

b. Vật thể thâm nhập có hình dạng như kim truyền thống, có đường kính lên đến 1,5 mm và chiều dài lên đến 10 cm.

c. Vật thể thâm nhập có hình dạng như bộ phận được phóng ra có đường kính lên đến 2 mm theo hướng bất kỳ.

12. Hình dạng thâm nhập trong đó API có chất gắn kết được cô trong phần trên của vật thể, và phần dưới của vật thể chỉ là chất gắn kết.

13. Hình dạng thâm nhập tạo ra từ bột nén mà có tính nguyên vẹn cấu trúc để thâm nhập qua mô GI.

14. Hình dạng thâm nhập tạo ra từ bột nén mà có tính nguyên vẹn cấu trúc để thâm nhập qua da.

15. Hình dạng thâm nhập trong đó đỉnh được tạo ra từ vật liệu giòn khác như đường.

16. Hình dạng thâm nhập trong đó đỉnh được tạo ra bằng cách cắt và nghiền đỉnh hiện có của hình dạng này.

17. Hình dạng thâm nhập được tạo ra bằng cách ép API và chất gắn kết vào khuôn phẳng.

18. Hình dạng thâm nhập được tạo ra bằng cách ép API và chất gắn kết vào khuôn nằm ngoài mặt phẳng.

19. Hình dạng thâm nhập được tạo ra bằng cách ép API và chất gắn kết bên trong viên tròn ép.

20. Chế phẩm được ép và/hoặc được gia nhiệt của API bột và chất gắn kết trong đó chất gắn kết này là PEG có khối lượng phân tử nằm trong khoảng từ 5 nghìn đến 1 tỷ.

21. Chế phẩm được ép và/hoặc được gia nhiệt của API bột và chất gắn kết trong đó API là insulin hoặc peptit khác.

22. Chế phẩm được ép và/hoặc được gia nhiệt của API bột và chất gắn kết trong đó API là axit nucleic.

23. Chế phẩm được ép và/hoặc được gia nhiệt của API bột, chất gắn kết và chất chống kết dính trong đó chất chống kết dính được chọn từ sáp, dầu và stearat, ví dụ, magie stearat, natri stearyl fumarat và tương tự.

Ví dụ 15 – Cơ cấu neo

Ví dụ dưới đây chứng minh sự tạo thành và sử dụng cơ cấu neo liên kết với các hệ thống được mô tả ở đây.

Phần phụ lục của bản mô tả này thảo luận về cách mà kim móc có thể được sử dụng để neo thiết bị vào thành mô của đường GI. Kim có thể được đẩy vào đường GI từ thiết bị tự định hướng nhờ cơ cấu lò xo được nạp (Fig.56). Có các cách tối ưu để đặt kim sao cho thiết bị có thể giữ lại độ bền lớn hơn trong dạ dày bao gồm: độ sâu thâm nhập (Fig.57) và kích cỡ móc (Fig.58). Ví dụ, kim cỡ 32 thường dịch chuyển mô ít nhất 1,9 mm để thâm nhập thực sự vào niêm mạc dạ dày. Điều này có nghĩa là thiết bị, trong một số trường hợp, đẩy kim ra ngoài khoảng cách này để tạo ra tác dụng móc. Nếu thiết bị đẩy kim xa hơn nữa, thì nó sẽ tiếp tục thâm nhập mô sâu hơn và nó sẽ duy trì việc móc trên mô. Kích cỡ móc chỉ chiều dài uốn ở đỉnh của kim. Trong khi các kim thường được mài sắc thành điểm nhọn, thì các kim này được uốn có mục đích điểm này để tạo ra móc ở đầu này. Khi móc này trở nên lớn hơn, thì lực thâm nhập của kim tăng lên. Móc A30 um cho thấy chiều dài cân bằng lực thâm nhập với lượng mô được móc vào. Như được thấy trên Fig.59, móc ngoạm vào mô dạ dày và cung cấp lực giữ thẳng đứng cho thiết bị. Lực giữ này đặc biệt giúp thiết bị có thể chống lại sự bật ra do chuyển động nhu động. Các thí nghiệm tương tự cũng được thực hiện trên dạ dày người với kim móc 30 um, và các thiết bị này cho thấy là móc lên mô (Fig.60). Dạ dày người yêu cầu độ sâu chèn lớn hơn một chút so với dạ dày lợn. Việc móc cũng được thấy là xảy ra trong ruột non của lợn (Fig.61-63).

Trong khi móc trên đỉnh của kim cung cấp phương pháp neo thiết bị vào mô và cung cấp lực giữ lại thẳng đứng, thì các lực chính trong dạ dày hoạt động vuông góc với lớp lót dạ dày và đến từ dòng dịch lỏng. Để kiểm tra điều này, hệ thống được chèn vào mảnh mô và được ấn xuống bằng đầu dò bằng lực không đổi để xác định lực giữ lại nằm ngang của thiết bị (Fig.64). Bằng cách chèn nhiều kim hơn vào mô, lực giữ lại nằm ngang tương đối tăng tuyến tính với mỗi kim bổ sung (Fig.65). Khi các kim nằm cách xa nhau hơn, chúng cũng cung cấp lực giữ lại lớn hơn (Fig.66). Thiết bị neo kim có khả năng chịu lực từ dòng dịch lỏng cũng như đầu dò. Fig.67-68 cho thấy một thiết lập *in vitro* tạo mô hình dòng chảy dịch lỏng trong dạ dày. Các thiết bị được gắn vào một mảnh mô huyền phù vuông góc với mặt đất và tiếp xúc với dòng chảy xung 0,1 m/giây trong một tuần. Mỗi thiết bị chỉ có một kim neo nó vào mô. Các thiết bị có kim

thẳng được giữ trên mô trong một ngày, trong khi các thiết bị có kim móc được giữ trên mô trong cả tuần. Kiểm tra mô nằm ngang cũng được thực hiện trong các mô hình lợn còn sống (Fig.69, Fig.70). Các thí nghiệm này, được thực hiện ở hai động vật khác nhau, chứng minh rằng các thiết bị được giữ lại bằng lực bằng nhau trong *in vivo* và *ex vivo*. Trung bình, các thiết bị có lực giữ nằm trong khoảng từ 0,6 đến 0,8N và có thể xoay 30 độ trước khi chúng rời khỏi mô.

Do đường GI chứa lớp dày dịch nhầy dẫn điện cao trên đỉnh mô của nó, nên tay cầm của kim được phủ lớp parylen 5 um để cách nhiệt. Chỉ có đế và đỉnh của kim là dẫn điện, cho phép dòng điện chạy qua mô thay vì dịch nhầy (Fig.71). Toàn bộ hệ thống bao gồm nguồn năng lượng, thiết bị tự phát động có đầu dò kim, và bộ vi điều khiển để điều chỉnh các xung cung cấp sự kích thích (Fig.72). Các thành phần điện tử phải được cách điện để ngăn đoản mạch. Tất cả các thành phần này phù hợp dễ dàng bên trong viên nang 000. Fig.73 và Fig.74 cho thấy hiệu quả của việc thay đổi kích thước đầu dò cũng như sự thay đổi khoảng cách đầu dò bằng nguồn năng lượng cố định. Khoảng cách giữa các đầu dò ảnh hưởng rất lớn đến điện trở của mạch hoàn chỉnh và do đó thay đổi dòng điện đi qua hệ thống khi điện áp cố định. Việc thay đổi kích thước đầu dò đáng ngạc nhiên là không ảnh hưởng nhiều đến dòng điện, và điều này có thể là do yếu tố chính trong mạch là mô chứ không phải là đầu dò. Fig.75A chứng minh các phép đo điện áp từ mạch được tạo ra bởi thiết bị cuối cùng được cấy vào thành mô. Độ nhiễu xung quanh, thể hiện trên Fig.75B là không đáng kể khi so với năng lượng được tạo ra bởi mạch. Bằng cách sử dụng bộ vi điều khiển, các xung điện được lập trình vào mạch. Mạch này được tạo ra bằng cách sử dụng các kim được phủ paralyen và gắn chúng vào hệ thống tự phát động được nối với nguồn điện áp không đổi và chèn các đầu dò này vào thành mô. Trong khi hệ thống tự định hướng/tự phát động có đáy bằng kim loại, thì đáy này được bọc bằng parylen để cách điện. Các biểu đồ này chứng minh rằng thiết bị này có thể phân phối dòng điện được lập trình vào thành mô của đường GI.

Kim móc có một vài lo ngại về độ an toàn có thể cần quan tâm. Đầu tiên, chúng phải không đâm thủng mô. Mô dạ dày dày khoảng 5 mm và ruột non dày khoảng 1-1,5 mm. Cả hai mô này đều dễ uốn, và kim có thể dịch chuyển chúng một khoảng cách lớn hơn độ sâu của chúng trước khi chúng bị đâm thủng. Đối với ruột non, kim có thể dịch

chuyển mô 5,9 mm +- 1,1 mm trong kích thước mô làm mẫu từ 3 con lợn khác nhau với tổng số n = 15. Giá trị thấp nhất được ghi nhận là 4,5 mm. Đối với dạ dày, khó có thể dịch chuyển mô cả xentimet, nhưng nếu được thực hiện chậm, thì nó vẫn không làm thủng mô. Đối với mục đích an toàn, lý tưởng là giữ kim tiêm có độ dày của mô, đặc biệt là nếu kim được thâm nhập nhanh chóng.

Kim cũng có thể không bị phân hủy hoặc phân hủy rất chậm để cung cấp khả năng giữ lại dạ dày. Điều này cung cấp khả năng cho kim được giữ lại trong mô trong thời gian dài. Tuy nhiên, các mô trong đường GI được làm mới rất nhanh, do đó kim sẽ bị đẩy khỏi mô theo thời gian. Miễn là kim vẫn gắn vào thiết bị, sẽ có thể lấy lại chúng bằng cách sử dụng quy trình lấy lại. Ví dụ, thiết bị có thể được gỡ bỏ thông qua nội soi, hoặc nó có thể gắn vào thiết bị được nuốt khác như hydrogel dính bằng cách sử dụng các tương tác giữa vật chủ/khách.

Cuối cùng, nếu kim được tách khỏi thiết bị hoặc khi thiết bị tách ra khỏi mô, thì thiết bị này phải đi qua đường GI an toàn. Cần lưu ý trong tài liệu này rằng vật thể nhọn, vật một chiều có chiều dài nhỏ hơn 1 cm không có nguy cơ đâm thủng. Thông thường, nếu kim có chiều dài nhỏ hơn 1 cm thì nó ít có nguy cơ đâm thủng. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, chiều dài lý tưởng để đảm bảo an toàn và sự thủng có thể phụ thuộc vào loại mô, loại đối tượng (ví dụ, động vật, người), và vị trí của mô và có thể, trong một số trường hợp, lớn hơn 1 cm.

Ví dụ dự đoán

1. Thiết bị sử dụng móc để gài vào thành mô của đường GI

2. Các móc được sử dụng có chiều dài 10-250 um với chiều dài tối ưu khoảng 30 um

3. Các móc được thâm nhập vào trong mô nằm trong khoảng từ 1 đến 3 mm

4. Các móc cách nhau ít nhất 1,5mm

5. Các móc không thể phân hủy được

6. Kim chứa móc có chiều dài nhỏ hơn 1cm

7. Nhiều hơn 1 móc có thể được sử dụng trên mỗi thiết bị.

8. Các móc cung cấp lực giữ lại thẳng đứng

9. Vật được chèn cung cấp lực giữ lại nằm ngang

10. Kim bằng kim loại có thể được sử dụng để kích thích điện

11. Mạch có thể được tạo ra từ 1 thiết bị có 2 đầu dò kim hoặc hai thiết bị mà mỗi thiết bị có một đầu dò kim.

12. Việc cài đặt toàn bộ thiết bị có thể vừa bên trong viên nang 000 và được ăn.

13. Sự giữ lại thiết bị là tạm thời khi lớp lót dạ dày tróc ra.

Ở người, cũng như nhiều động vật như lợn, dạ dày nằm ở cuối thực quản, ống xơ cơ dài nối với miệng trong đó thức ăn đi vào đường GI. Dạ dày, là vị trí chính để tiêu hóa thức ăn trong cơ thể người, là khoang quan trọng cung cấp thời gian lưu trú cao từ 1-4 giờ. Để tiêu hóa thức ăn, dạ dày chứa axit dạ dày tạo ra môi trường có độ pH thấp, cũng như nhiều enzyme, như pepsin, phá vỡ thức ăn thành các axit amin. Thông qua các chuyển động cơ, dạ dày tạo ra lực tịnh tiến trên mặt gồ ghề của nó khoảng 0,2 N, tạo điều kiện cho sự di chuyển dung dịch. Khi thức ăn được phân hủy đủ, thì nó đi qua cơ thắt môn vị vào tá tràng để đến ruột non. Để bảo vệ chính nó khỏi môi trường khắc nghiệt bên trong, bề mặt bên trong của dạ dày có lớp phủ nhầy dày từ 40 đến 450 µm. Dưới niêm mạc là niêm mạc cơ, một lớp mỏng bao gồm các sợi cơ trơn. Niêm mạc cơ ngăn cách niêm mạc với lớp dưới niêm mạc, phủ các sợi cơ chính của dạ dày được sử dụng để co bóp.

Để kim thâm nhập lớp lót dạ dày, hệ thống được thiết kế để đảm bảo sự sắp xếp của nó. Bằng cách sử dụng lý thuyết của Gomboc, hình dạng tự định hướng được thiết kế trước đó sao cho thiết bị có thể tự đảo ngược trong axit dạ dày bằng kim quay mặt xuống. Bản thân thiết bị được làm từ hai mảnh khác nhau, mảnh dưới nặng hơn được làm từ thép không gỉ, trong khi mảnh trên được làm từ polycaprolacton (PCL). Ở tâm của thiết bị là kim, được gắn với lò xo ngưng tụ được phủ đường. Khi đường tan, lò xo đóng vai trò là dụng cụ tiêm tự động đẩy kim từ bên trong của thiết bị sao cho nó có thể tự chèn vào lớp lót cơ, như được thể hiện trên Fig.56. Để làm tăng khả năng giữ lại của kim, lực 1N được tác dụng lên kim bằng cách sử dụng máy Instron để uốn đỉnh của nó, như được thể hiện trên Fig.56. Móc này ở một đầu của kim được tạo ra để giúp kim bám vào các sợi cơ ở dạ dày xa gần hang, như được thể hiện trên Fig.59.

Để xác định lực tối đa cần để làm rời kim khỏi lớp lót dạ dày, mô hình *ex-vivo* được tạo ra bằng cách sử dụng mô lợn khi đường dạ dày ruột của lợn được thể hiện là mô hình tốt giống của người. Để xác nhận điều này, thí nghiệm *ex-vivo* sơ bộ được thực hiện. Để thực hiện điều này, phần mô 10 cm x 10 cm được cắt ra từ dạ dày của

lợn Yorkshire. Mô lợn sau đó được cố định giữa hai tấm acrylic, có bề mặt bên trong của dạ dày quay mặt lên trên dưới tấm có đường kính lỗ xấp xỉ 3 cm ở tâm của nó. Các tấm này sau đó được đặt trên máy Instron bao gồm cánh tay chuyển động chứa cảm biến lực chính xác tới 0,1 mN. Trên cánh tay này của Instron, kim móc bằng thép không gỉ được kết dính vào đinh vít được gia cố ở địa điểm này. Để xác định lực cần để thâm nhập mô, cánh tay Instron được hạ xuống với tốc độ không đổi là 0,1 mm/giây cho đến khi đạt tới độ sâu 5 mm trong khi đó thiết bị này ghi lại lực móc cần được sử dụng để tiến đến lớp này. Thí nghiệm này sau đó được lặp lại bằng cách sử dụng mô từ dạ dày của tử thi người. Như được thể hiện trên Fig.57 và Fig.60, dạ dày người thể hiện các tính chất rất giống và tạo ra kết quả gần như tương đương so với các thử nghiệm trên lợn.

Mô lợn thể hiện là mô hình khỏe cho đối tác người của nó, thí nghiệm tương tự được thực hiện để xác định độ sâu thâm nhập lý tưởng để tối đa hóa lực giữ lại. Để xác định độ sâu thâm nhập lý tưởng nhằm tối đa hóa lực giữ lại, cánh tay Instron được hạ xuống với tốc độ không đổi là 0,1 mm/giây cho đến khi nó thâm nhập vào mô 1 mm, 3 mm, hoặc 5 mm. Trong thí nghiệm này, Instron ghi lại lực móc cần sử dụng để đi đến lớp thâm nhập này, như được thể hiện trên Fig.61.

Để xác minh các phép đo này, cũng như xác định lớp mô nào tối đa hóa lực móc, kim được nhuộm bằng thuốc nhuộm phẫu thuật trước khi sử dụng. Sau khi các thí nghiệm hoàn thành, mô được cố định bằng parafin. Vị trí đâm kim đã được tìm thấy bằng cách phân chia mô bằng cách cắt song song ở bên mỗi 10 micron. Khi được định vị, vị trí này được phân tích dưới kính hiển vi đảo ngược để xác định độ sâu thâm nhập. Các phát hiện mô học này cũng xác nhận rằng kim đã bám trên các sợi cơ trong lớp cơ niêm mạc dưới dịch nhầy trong lớp lót dạ dày.

Cuối cùng, để xác định lực cần để làm rời kim được neo trong lớp lót dạ dày, thí nghiệm tương tự được thực hiện. Kim móc bằng thép không gỉ được kết dính với đinh vít được gắn với cánh tay di chuyển của Instron. Cánh tay này sau đó được hạ xuống với tốc độ không đổi là 0,1 mm/giây cho đến khi kim thâm nhập 2,5 mm vào mô lợn tươi, cố định. Khi đạt đến khoảng cách này, cánh tay này được nâng lên với tốc độ không đổi là 0,1 mm/giây cho đến khi kim tách ra khỏi mô. Thông qua thí nghiệm này, Instron ghi lại độ sâu thâm nhập và lực được sử dụng để loại bỏ kim khỏi mô. Thí

nghiệm này được lặp lại nhiều lần, và lực trung bình được yêu cầu để thâm nhập mô và làm rời kim được tìm thấy trung bình lần lượt là 3,86 mN và 10 mN.

Lực được xác định cần để làm rời kim được neo trong lớp lót dạ dày, cũng như xác nhận rằng mô lợn thể hiện các đặc tính tương tự như mô của dạ dày người, mô hình tính toán được tạo ra để xác định khả năng của thiết bị tự định hướng bằng kim móc để giữ vị trí của nó trong dạ dày người. Ngoài ra, mô hình này xác định liệu thiết bị tự điều chỉnh có số lượng thể phụ trợ biến đổi hay không, có thể được thiết kế cho các ứng dụng khác nhau, có khả năng giữ lại dạ dày.

Theo tài liệu, dòng chảy lỏng đặc trưng trong dạ dày được phát hiện là 2-3 mm/giây trong khi số Reynolds của nó được xác định theo thứ tự nằm trong khoảng từ 0,1 đến 30. Số Reynolds này biểu thị rằng dòng chảy trong dạ dày xếp thành lớp và được chi phối bởi lực nhớt. Luật của Stokes, đạo hàm của phương trình Navier - Stokes được mô hình hóa cho các vật thể hình cầu nhỏ trong dịch lỏng nhớt, sau đó có thể được sử dụng để xác định lực kéo sử dụng trên thiết bị. Biểu thức này được thể hiện trong phương trình 1, trong đó F là lực kéo, r là bán kính của thiết bị, v là vận tốc của chất lỏng, và μ là độ nhớt động lực học của chất lỏng.

$$F = 6\pi * r * v * \mu \qquad \text{Phương trình 1}$$

Để sử dụng phương trình này, phải phát hiện độ nhớt động lực của axit dạ dày. Theo tài liệu, độ nhớt động lực của axit dạ dày có thể thay đổi rất nhiều dựa trên các đặc tính lưu biến của dịch vị dạ dày. Nếu ăn một bữa ăn chứa dung dịch glucoza 10%, thì các thành phần trong dạ dày có thể được mô hình hóa dưới dạng dịch lỏng Newton có độ nhớt là 10^{-3} Pa.s và mật độ 1 kg/L. Tuy nhiên, một số thực phẩm cho thấy có độ nhớt lớn tới 10 Pa.s. Việc đưa vào thậm chí 1% thực phẩm có độ nhớt cao cho thấy sự tăng độ nhớt của axit dạ dày. Kết quả là, độ nhớt động lực trung bình khó thiết lập. Tuy nhiên, với mục đích mô phỏng thứ tự thứ nhất này, giả định rằng thực phẩm được ăn là gốc glucoza và do đó độ nhớt động lực là xấp xỉ 10^{-3} Pa.s.

Bằng cách sử dụng bán kính của thiết bị tự định hướng được gắn vào kim 4 mm, phương trình Stokes thể hiện trong phương trình 1 có thể được sử dụng để xác định lực kéo tác dụng lên thiết bị. Lực kéo này được thiết lập là $2{,}26*10^{-7}$ N, như được thể hiện bằng cách sử dụng phương trình 2.

$$F = 6\pi * 0{,}004\ \text{m} * 0{,}003\ \text{m/giây} * 0{,}001\ \text{Pa.s} = 2{,}26 * 10^{-7}\ \text{N} \qquad \text{Phương trình 2}$$

Như được lưu ý trước đó, vì lực này thấp hơn đáng kể so với lực cần thiết, như được xác định thông qua các thí nghiệm *ex-vivo* bằng cách sử dụng Instron, để làm rời thiết bị, nó cho phép khả năng gắn riêng rẽ các thể phụ trợ với thiết bị tự định hướng bằng cách sử dụng đường nối không thể hấp thụ được bằng cách phẫu thuật có thể được sử dụng trong một loạt các ứng dụng mà sẽ được thảo luận trong chương 4. Bằng cách sử dụng phương trình 1 để tính toán lực kéo trên các thiết bị này, có thể có bán kính tối đa 4,5 mm để phù hợp thoải mái trong viên nang 00, lực kéo của mỗi thiết bị có thể được tìm thấy là $2,54 * 10^{-7}$ N.

Khi xác định các điều kiện cần thiết để làm rời kim khỏi lớp lót dạ dày, quan trọng là phải xem xét mômen xoắn. Bằng cách sử dụng các lực được tìm thấy cho thiết bị tự định hướng và các thể phụ trợ, mômen xoắn có thể được tính toán bằng cách sử dụng phương trình 3, trong đó τ là mômen xoắn, r là cánh tay đòn, và F là lực.

$$\tau = r \times F \qquad \text{Phương trình 3}$$

Bằng cách sử dụng phương trình này, trong đó cánh tay đòn là chiều dài của kim từ mô đến đáy của thiết bị (1,25 mm), đồ thị sau đó có thể được tạo ra. Như được thể hiện trên Fig.70B, biểu đồ được tạo ra để so sánh số lượng các thể phụ trợ gắn với thiết bị tự định hướng đến mômen xoắn được sử dụng bởi lực kéo (Đường kẻ màu đỏ biểu thị mômen xoắn tối đa có thể được sử dụng trên hệ thống trước khi kim được làm rời ra. Giá trị này được xác định từ lực cần để làm rời kim trong các thí nghiệm *ex-vivo* trên Instron, trong khi sử dụng chiều dài của kim từ mô đến đáy của thiết bị là 1,25 mm làm cánh tay đòn). Tuy nhiên, như được thể hiện trong đồ thị này, thậm chí thiết bị có 9 thể phụ trợ sẽ chỉ chịu mômen xoắn nhỏ hơn vài bậc độ lớn so với mômen xoắn cần để làm rời nó.

Từ Fig.70B, có thể xác định rằng mômen xoắn kéo vẫn nhỏ hơn vài bậc độ lớn so với mômen xoắn cần để làm rời thiết bị khỏi lớp lót dạ dày. Tuy nhiên, như được lưu ý trước đó, do độ nhớt động lực không tính cho tác dụng của thực phẩm, mô hình thứ hai phải được tạo ra. Trong quá trình nhai, thức ăn được nghiền thành những viên thức ăn hình cầu nhỏ, sau đó đi xuống thực quản đến dạ dày. Khi các viên này đi đến dạ dày, chúng trộn với axit dạ dày để tạo thành dịch nuôi. Bằng cách sử dụng các phép đo qua rây và nhiễu xạ laze, các nghiên cứu chỉ ra rằng giữa các cá thể, các hạt được nhai này có thể thay đổi kích thước dựa trên kết cấu của thực phẩm được ăn. Ví dụ, rau

sống tạo ra các hạt nhỏ có đường kính trung bình lớn hơn 2 mm, trong khi đó hơn một nửa số hạt quả hạch có đường kính nhỏ hơn 1 mm [26].

Do sự thay đổi lớn về kích thước của các viên thực phẩm, nên mô hình được tạo ra để xác định xem liệu chúng có thể tác dụng mômen xoắn đủ lớn khi tác động bằng thiết bị tự định hướng để làm rời nó. Cần lưu ý rằng sự mô phỏng này được tạo ra với giả định rằng không có thể phụ trợ nào được gắn vào thiết bị, tuy nhiên, kim sẽ phải vượt qua mômen xoắn từ các viên thực phẩm ngoài lực kéo của chính nó. Để làm được như vậy, thì tỷ trọng thực phẩm được giả định là 1000 $\frac{kg}{m^3}$ và các viên này sẽ nén trung bình 50% khi va chạm với thiết bị tự định hướng trong khi di chuyển bằng axit dạ dày ở 3 mm/giây. Độ dài của các viên thực phẩm được xem xét nằm trong khoảng từ 0,1 mm đến 100 mm để phủ tất cả các đường kính có thể. Tuy nhiên, như Fig.70C thể hiện, mặc dù mômen xoắn được tác dụng bởi các viên thực phẩm có thể tăng theo bậc độ lớn phụ thuộc vào kết cấu của chúng, các mômen xoắn được sử dụng trên thiết bị tự định hướng vẫn sẽ nhỏ hơn các mômen xoắn sẽ được yêu cầu để làm rời nó (đường chấm màu đỏ chỉ mômen xoắn tối đa có thể được sử dụng trên hệ thống trước khi kim được làm rời. Giá trị này được xác định từ lực được yêu cầu để làm rời kim trong các thí nghiệm *ex-vivo* trên Istron, trong khi sử dụng chiều dài của kim từ mô đến đáy của thiết bị là 1,25 mm làm cánh tay đòn).

Với các phép đo sơ bộ độ sâu thâm nhập và lực làm rời được xác định, ngoài việc xác minh bằng cách sử dụng các mô phỏng trên máy tính mà thiết bị có thể chống lại các lực có trong dạ dày, các thí nghiệm được thiết kế để kiểm tra khả năng giữ lại của nó. Chương này sẽ thảo luận về các thử nghiệm *in-vitro*, cũng như *in-vivo*, cần thiết để mô phỏng đầy đủ các điều kiện dạ dày để xác định xem liệu thiết bị có thể chống lại sự làm rời này không.

Để kiểm tra khả năng của vi cột để giữ vị trí của nó trong lớp lót dạ dày không kể đến tác dụng của lực kéo từ dòng chảy dạ dày, thí nghiệm *in-vitro* được thiết kế. Để làm được như vậy, ống Tygon PVC được nối với nhau để tạo ra mạch kín gắn với máy bơm nước. Phần mô 10 cm x 10 cm được cắt ra từ dạ dày của lợn Yorkshire và được cố định vào bên trong ống vuông góc với mặt đất. Ngoài ra, 3 thiết bị tự định hướng có kim không móc, 3 thiết bị tự định hướng không có kim, và 3 vật thể hình cầu có kích

thước giống như các thiết bị tự định hướng cũng được đặt trên mô làm đối chứng. Sau đó, nước được đưa vào hệ thống và máy bơm được bật để bơm chất lỏng với tốc độ 0,1 m/giây. Fig.67 minh họa cách thí nghiệm này được thực hiện.

Hệ thống được chạy một tuần để xác định khả năng của kim móc để chống lại dòng chảy chất lỏng so với các kim tương ứng. Như được thể hiện trên Fig.68, trong khi tất cả các mẫu đối chứng rời ra từ ngày thứ 2, thì thiết bị tự định hướng có kim móc có thể giữ vị trí của nó cả tuần để xác minh kết quả mô phỏng trên máy tính.

Với các kết quả tích cực từ thí nghiệm dạ dày tổng hợp đã xác nhận dự đoán từ sự mô phỏng trên máy tính, thử nghiệm *in-vivo* nhiều ngày được thiết kế cho mô hình lợn. Bằng cách sử dụng thiết bị nội soi (overtube), 4 thiết bị tự định hướng có kim móc được đặt trên đường thẳng bên phải của dạ dày. 4 thiết bị tự định hướng khác có kim thường được đặt theo cách sắp xếp tương tự bên trái của dạ dày sao cho chúng có thể phân biệt được. Vào ngày # 2 và # 3, nội soi được sử dụng để theo dõi liệu có thiết bị tự định hướng bất kỳ nào di chuyển. Tuy nhiên, khi thí nghiệm này được thực hiện, tất cả các thiết bị, có kim móc hoặc không có móc, đều không giữ được vị trí của chúng trong dạ dày.

Có nhiều giải thích có khả năng cho lý do tại sao các thiết bị rời khỏi dạ dày lợn. Để xác định xem liệu thiết bị này có không đàn hồi như mô hình trên máy tính được dự đoán, các thí nghiệm tiếp theo phải được tiến hành *in-vitro* để mô tả khả năng giữ lại của nó. Quy trình của nhiều thí nghiệm này sẽ được mô tả trong chương 4. Tuy nhiên, sự rời ra này cũng có thể là do sự khác nhau giữa dạ dày của người và mô hình lợn, như sự vận động. Không giống như người tiêu hóa thức ăn trong khoảng 1-4 giờ ở dạ dày, lợn có thể mất hơn 6 giờ để chuyển thức ăn của chúng vào ruột non [27]. Ngoài ra, dựa trên quan sát, viên thức ăn của lợn lớn hơn nhiều so với của con người, điều này sẽ làm tăng lực tác dụng lên trên thiết bị trong va chạm. Cuối cùng, lợn ăn các phần lớn nhiều lần trong ngày để giữ cho dạ dày của chúng luôn no, trong khi con người điều độ hơn trong việc hạn chế lượng thức ăn hấp thụ.

Thông qua các thí nghiệm *ex-vivo* trên máy Instron, lực được yêu cầu để thâm nhập lớp lót dạ dày, độ sâu cần thiết để đảm bảo sự giữ lại tối đa, và lực được yêu cầu để loại bỏ kim móc được xác định. Bộ mô hình trên máy tính được tạo ra để sử dụng số liệu này để xác minh thiết bị tự định hướng bằng kim móc sẽ có thể giữ được vị trí

của nó không kể đến các điều kiện dạ dày và các tác động liên quan mà nó sẽ phải chịu. Để mô phỏng lực kéo, thí nghiệm *in-vitro* được thực hiện để đảm bảo rằng thiết bị tự định hướng sẽ không rời ra khi tiếp xúc với dòng chảy dịch lỏng. Với các kết quả tích cực từ thí nghiệm này, thử nghiệm *in-vivo* được thực hiện bằng cách sử dụng mô hình lợn, tuy nhiên, không có kim móc nào giữ được vị trí của chúng trong thử nghiệm khảo sát nhiều ngày này.

Việc giữ lại vi cột lâu trong lớp lót dạ dày có thể tạo ra một số ứng dụng. Như được lưu ý trước đó, nó sẽ cho phép phân phối thuốc kéo dài, theo truyền thống phải dùng hàng ngày như insulin. Nó cũng sẽ đưa ra phương pháp khả thi cho các loại thuốc sinh học, theo truyền thống phải được tiêm do sự phân hủy enzym trong môi trường dạ dày, để được phân phối qua đường miệng.

Các vi cột này có thể đóng vai trò là neo trong dạ dày cho các thiết bị khác mà theo truyền thống không thể duy trì thời gian lưu trú cao trong đường GI. Các thiết bị này có thể được gắn vào thiết bị tự định hướng bằng cách sử dụng đường nối không hấp thụ được và đặt trong dạ dày dưới dạng các thể phụ trợ. Một ứng dụng tiềm năng có thể dành cho Bluetooth năng lượng thấp để theo dõi y tế. Công nghệ này tạo ra lĩnh vực đang phát triển hứa hẹn sẽ giúp các bác sĩ và nhân viên y tế theo dõi tình trạng bệnh nhân của họ tại nhà. Do đó, bộ theo dõi Bluetooth nhỏ có thể vừa với viên nang 00 có thể được kết hợp với thiết bị giữ kim dài hạn để theo dõi các đặc tính khác nhau trong dạ dày, như sự thay đổi độ pH hoặc nhiệt độ. Cuối cùng, sự kích thích điện tử trong dạ dày cho thấy sự hứa hẹn trong việc xử lý một số vấn đề lâm sàng, như bệnh liệt nhẹ dạ dày và bệnh béo phì. Nếu các thể phụ trợ gắn với thiết bị tự định hướng là pin trong hệ thống đa kim được tạo ra, thì mạch điện có thể được tạo ra với lớp lót dạ dày có thể tạo điều kiện cho kích thích này.

Fig.56: Biểu đồ của hệ thống tự định hướng được sử dụng để định vị mô và đẩy vi cột có móc. Ví dụ về kim móc bằng thép không gỉ 32 gauge được thể hiện bên trái

Fig.57: Sự thâm nhập mô dạ dày lợn bằng cách sử dụng vi cột có móc cho thấy rằng chiều dài 1,9 mm yêu cầu lực thâm nhập lớn nhất cho cả móc 23 mm và 30 mm

Fig.58: Sự thâm nhập mô dạ dày lợn bằng cách sử dụng vi cột có móc cho thấy rằng lực yêu cầu để làm rời hệ thống tự định hướng được tối đa hóa bằng cách sử dụng móc 1,9 mm và 2,4 mm khi móc dài 30 mm

Fig.59: Vi cột có móc đã tự gắn với sợi cơ của mô dạ dày lợn

Fig.60: Sự thâm nhập mô dạ dày người bằng cách sử dụng vi cột có móc cho thấy rằng lực yêu cầu để làm rời hệ thống tự định hướng khỏi cơ thể và mô hang được tối đa hóa khi độ sâu thâm nhập là 5 mm

Fig.61: Sự thâm nhập mô ruột non của lợn bằng cách sử dụng vi cột có móc cho thấy lực yêu cầu để làm rời hệ thống tự định hướng là ổn định sau khi thâm nhập 1,5 mm

Fig.62: Sự thâm nhập mô ruột non của lợn bằng cách sử dụng vi cột có móc cho thấy rằng chiều cao mà mô có thể được nâng lên là ổn định sau khi thâm nhập 1,5 mm

Fig.63: Vi cột có móc đã tự gắn với mô ruột non của lợn

Fig.64: Mô hình kiểm tra sự giữ lại mô nằm ngang. Đầu dò ép xuống thiết bị neo vào mô nhờ kim và ghi lại lực được yêu cầu để làm rời thiết bị.

Fig.65: Lực được yêu cầu để làm rời hệ thống tự định hướng được thể hiện là tăng tuyến tính với số kim được chèn vào mô dạ dày lợn

Fig.66: Lực được yêu cầu để làm rời hệ thống tự định hướng khỏi mô dạ dày lợn thể hiện sự tăng có ý nghĩa về mặt thống kê khi ba kim được đặt cách xa nhau

Các Fig.67-68: Biểu đồ chứng minh thiết kế của thí nghiệm *in-vitro* trong đó thiết bị tự định hướng được neo vào mô dạ dày lợn trong khi chịu dòng chảy xung (Fig.67). Đồ thị chứng minh rằng ba thiết bị có vi cột có móc giữ được vị trí của chúng trong cả tuần, trái ngược với các hệ thống khác rời ra trong hai ngày (Fig.68).

Fig.69: Đồ thị chứng minh rằng không có sự sai khác có ý nghĩa thống kê giữa lực neo của thiết bị tự định hướng đến dạ dày lợn *in-vivo* và *ex-vivo*. Phép đo *ex-vivo* phản ánh các nghiên cứu bằng cách sử dụng ba mẫu mô riêng rẽ từ dạ dày khác nhau.

Fig.70: Đồ thị chứng minh bằng cách sử dụng mô hình lợn *in-vivo*, thiết bị tự định hướng được neo gặp lực song song với mô dạ dày, nó có thể giữ lại vị trí của nó trong khi quay 30 độ và chịu lực nằm trong khoảng từ 0,5N đến 0,75N. Các đỉnh và rãnh là kết quả khi động vật hít thở.

Fig.71: Biểu đồ chứng minh cách đầu dò điện tử phủ parylen đi qua dịch nhầy và dẫn điện qua mô. Không có lớp phủ, điện sẽ chạy qua dịch nhầy điện trở thấp hơn và không kích thích mô.

Fig.72: Biểu đồ chứng minh viên tròn kích thích điện, bao gồm thiết bị tự định hướng chứa hai đầu dò, cũng như nguồn năng lượng điện và bộ vi kiểm soát có thể lập trình được được nang hóa trong vỏ cách điện (ví dụ, PDMS). Hệ thống này được nối trong mạch điện thích hợp bằng cách sử dụng dây cách điện. Mạch này hoàn toàn đi qua mô. Toàn bộ hệ thống này có thể được bao trong viên nang 000.

Fig.73: Đồ thị chứng minh rằng dòng điện không thay đổi đáng kể khi bán kính tăng đầu dò điện, kích thích mô khi được cấp năng lượng bằng hai pin bạc oxit (1,55V, pin lõi 6,8 mm).

Fig.74: Đồ thị chứng minh rằng dòng điện giảm khi khoảng cách tăng giữa đầu dò điện kích thích mô khi được cấp năng lượng bằng hai pin bạc oxit (1,55V, pin lõi 6,8 mm).

Các Fig.75A và Fig.75B: Đầu dò điện, được cấp năng lượng bằng bộ sinh điện áp, cung cấp sự kích thích xung qua mô, được đo bởi dao động kế (Fig.75A). Kết quả này có thể được so sánh với điện áp xung quanh được đo trong mô (Fig.75B).

Ví dụ 16 –Hệ thống ví dụ (SOMA)

Ví dụ dưới đây chứng minh sự chế tạo và thiết kế của hệ thống tự định hướng ví dụ, như được mô tả ở đây.

Khả năng tự định hướng của hệ thống làm ví dụ (SOMA) giúp đảm bảo rằng thiết bị được định vị chính xác để chèn vi cột vào thành mô, và khả năng này nhắc đến mối quan tâm về độ an toàn và hiệu lực liên quan đến việc chèn bằng cách phân phối vi cột có lực đủ để chỉ đi đến lớp dưới màng nhầy, theo một số phương án. Sinh học tự nhiện của dạ dày cung cấp giới hạn độ an toàn rộng trong sự kiện chèn; cho thấy rằng vi cột sẽ sử dụng, trong một số trường hợp, hơn 4 Newton lực bổ sung để thâm nhập qua lớp kế tiếp của mô, bên ngoài cơ. SOMA được tạo ra từ vật liệu được kiểm tra ở cả chuột cống và lợn để tương thích về mặt sinh học, và yếu tố dạng nhỏ của nó thường ngăn sự tắc nghẽn trong đường GI thấp hơn. SOMA có thể tích nhỏ hơn FDA chấp nhận hệ thống OROS dùng liều hàng ngày (Ø 9 mm x 15 mm), hệ thống phân phối thuốc không thể phân hủy được tạo ra tỷ lệ tắc nghẽn theo cấp độ 1 trong 29 tỷ. Khi được kiểm tra *in vivo*, SOMA thể hiện không có dấu hiệu tắc nghẽn, không đâm thủng mô, và phân phối lượng API tương tự trong 2 giờ khi so với vi cột được đặt dưới

da. Hình dạng duy nhất của SOMA cung cấp thiết lập tối ưu để phân phối vi cột trong dạ dày.

Thể đơn-đơn tĩnh được tối ưu hóa để tự định hướng nhanh có khả năng chống lại ngoại lực (ví dụ, dòng chảy dịch lỏng, chuyển động nhu động, tập thể dục) khi đạt đến điểm ổn định (Fig.79A - 79D) được thiết kế. Ví dụ, phần trên của mai rùa, được gọi là mai, có độ cong cao để hỗ trợ sự tự định hướng, trong khi phần dưới, được gọi là yếm rùa, có độ cong thấp hơn để tăng độ ổn định. Mô mềm của rùa chiếm diện tích thấp hơn của mai, chuyển tâm khối hướng đến yếm rùa và làm ổn định hơn hướng được ưu tiên. Vì thiết bị tự định hướng thường dựa trên tâm khối thấp so với tâm thể tích của chúng, sự kết hợp của poly-caprolacton (PCL) và thép không gỉ 316L để tạo ra gradien tỷ trọng được sử dụng. Vật liệu đặc tương tự như polypropylen và chức năng của kim loại Field được sử dụng thay thế cho nhau trong quá trình tạo mẫu *in vitro*. Do thép không gỉ thường không được sử dụng trong các thiết bị dùng qua đường miệng, nên độc tính qua đường miệng của nó được đánh giá ở chuột cống trong cả hai nghiên cứu cấp tính và mãn tính. Không có dấu hiệu viêm hay nhiễm độc nào (Fig.83) được quan sát, phù hợp với các nghiên cứu khác về thép không gỉ trong không gian GI, bao gồm cả nghiên cứu về niềng răng.

Bằng cách sử dụng chức năng *fmincon* của MATLAB, hình dạng đối xứng trục được thiết kế được mô tả bởi đường cong C có mặt phẳng trong hệ tọa độ có cực (r,θ) giúp giảm thiểu thời gian trung bình được yêu cầu cho vật thể để định hướng hướng đến thành mô đường GI từ 36 góc khác nhau trong khi tối đa hóa mômen xoắn yêu cầu để nghiêng thiết bị khỏi hướng ưu tiên của nó. Thời gian định hướng theo lý thuyết được tính toán bằng cách sử dụng phương trình động học góc Newtơn, như được mô tả dưới đây. Theo dự đoán ban đầu về hình dạng, các mô hình hình học của mai rùa được sử dụng, kết hợp các hyperbol để thể hiện mai và các cung có độ cong thấp để thể hiện yếm rùa. Mô phỏng sự phân phối khối lượng của rùa, phần trên của thiết bị là rỗng trong mô hình và được sử dụng để chứa cơ cấu phát động và vi cột chứa API. Ngoài ra, thiết bị được tạo tỷ lệ để có thể tích tương đối nhỏ hơn.

Phiên bản chế tạo của hình dạng được tối ưu hóa được so sánh với hình cầu đặc và hình elip. Thử nghiệm tự định hướng và mất ổn định được thực hiện *in vitro* với việc chụp ảnh tốc độ cao để xác nhận mô hình máy tính (Fig.80A). Hình dạng tối ưu

được định hướng nhanh nhất trong 69% tất cả các hướng có thể và định hướng nhanh hơn trên trung bình so với các hình dạng khác (Fig.80B). Thiết bị đạt đến hướng ưu tiên của nó ít hơn 100 ms từ trên 85% tất cả các góc bắt đầu trong môi trường lý tưởng. Khi được đặt trong chất lỏng được tìm thấy trong đường GI, như dầu, dịch vị, dịch nhầy và nước, thì thiết bị tối ưu hóa này thể hiện sự giảm ít hơn do tác dụng nhớt khi so với hình elip (Fig.80C). Thiết bị này cũng cho thấy độ đàn hồi mạnh sau khi định hướng đến trạng thái ưu tiên của nó khi so sánh với các hình dạng khác, vì nó không nghiêng hơn một độ khi tiếp xúc với việc trộn trong bình lắc nghiêng ở 50 vòng/phút có sự chênh lệch +/-15 độ (Fig.80D).

Sau khi xác định hình dạng cuối cùng, nó được kiểm tra 300 lần trong thiết kế thí nghiệm *ex vivo* của dạ dày lợn cũng như 60 lần *in vivo* ở động vật bị đói để tự định hướng và duy trì sự gắn kết niêm mạc. Việc đi bộ được mô phỏng *in vivo* và kiểm tra ứng suất dịch chuyển kéo dài ra nhờ quay 180 độ và nghiêng mô hình động vật 30 độ được thực hiện. Để đo hướng thiết bị chính xác, phương pháp nội soi được thực hiện trên (Fig.80E) và chụp X-quang trên (Fig.84) lợn sau khi rung bụng. Các thiết bị được tối ưu hóa định hướng 100% trong mỗi thử nghiệm, trong khi thiết bị đối chứng có cùng hình dạng chỉ làm bằng PCL định hướng 50% số lần. Không có bằng chứng tắc nghẽn GI hoặc các tác dụng phụ lâm sàng khác được phát hiện khi 6 mẫu SOMA đầu tiên được dùng liều cho lợn một lần (Fig.85). Bằng cách sử dụng thiết bị có khả năng tự định hướng *in vivo* nhanh và thích hợp, sự phát động phân phối thuốc thường xảy ra theo hướng của mô.

Để tạo ra hệ thống định vị, vi cột API nén được cấu tạo. Để so sánh chế phẩm được đúc chất lỏng hoặc dung môi, dược phẩm rắn nén được phân phối lên đến 100 lần API mỗi đơn vị thể tích. Bằng cách nén hỗn hợp chứa 80% insulin của người và 20% khối lượng phân tử poly(etylen) oxit (PEO) 200k dưới áp suất 550 MPa, 0,5 mg insulin được nạp vào cấu trúc hình nón, nhọn có chiều cao 1,7 mm và đường kính 1,2 mm và gắn nó với thân được tạo ra từ polyme có thể phân hủy được tương thích sinh học như PEO và hydroxypropyl metylxenluloza (Fig.81A-81B).

Các nghiên cứu đặc trưng cơ học và hóa học đảm bảo độ ổn định của vi cột. Phổ học Raman của vi cột nén chỉ ra sự phân bố API đồng dạng qua đỉnh vi cột và cấu trúc protein có giá trị của API sau khi tiếp xúc áp lực cao (Fig.86, bảng 1). Kiểm tra

nén đo môđun Young bằng 730 +/- 30 MPa, như của PEO, và độ bền cuối cùng bằng 20,0 +/- 0,7 MPa, đảm bảo tính toàn vẹn của vi cột khi có mặt ngoại lực (Fig.87). Profin hòa tan *in vitro* chứng minh sự hòa tan hoàn toàn trong 60 phút (Fig.88). Các nghiên cứu độ ổn định được thực hiện ở nhiệt độ 40°C thể hiện rằng vi cột chứa insulin và PEO rắn duy trì ổn định trong môi trường hút ẩm trong 16 tuần, duy trì độ tinh khiết lớn hơn 80% và sự tạo thành protein khối lượng phân tử cao (HMWP) nhỏ hơn 5% (Fig.89A-89B). Kết quả này so sánh với độ ổn định trong 4 tuần đối với chế phẩm lỏng. Bằng cách sử dụng cùng một khái niệm nén, vi cột được chế tạo chứa 100% insulin, bằng cả phần đầu và phần nhọn gồm toàn bộ insulin do thiếu chất gắn kết. 100% vi cột insulin được sử dụng trong SOMA để tăng tải trọng chèn.

Bảng 1.

Mẫu	Amit 1 Pos/độ rộng	Tyr Pos/độ rộng	Phe Pos/độ rộng	Tyr Pos/độ rộng	Phe Pos/độ rộng
Tiêu chuẩn	1660/56,1	1613/18,5	1003,4/7,7	644,3/10,0	622,5/7,7
110 MPa	1660,6/54,8	1614,3/16,5	1004,9/7,5	644,3/10,0	623,1/8,1
550 MPa	1658,7/59,0	1616,3/17,4	1003,0/7,0	644,3/10,1	621,2/6,8
1000 MPa	1658,7/57,1	1618,2/18,2	1004,9/7,8	644,3/8,7	621,2/7,4

Việc chèn profin của vi cột insulin vào mô dạ dày lợn *in vivo* được đánh giá. Các đỉnh được chèn ở tốc độ là 0,2 mm/giây bằng cách sử dụng giai đoạn kiểm soát tùy chỉnh (Fig.90), và thường sử dụng lực theo thứ tự 1 N để dịch chuyển mô hơn 7 mm (Fig.81D). Bằng cách sử dụng phương pháp này làm điều kiện về ranh giới, cơ cấu phát động trễ thời gian được lắp vào SOMA với lực có khả năng chèn vi cột được nạp thuốc vào mô dạ dày mà không làm thủng. Lò xo được sử dụng làm nguồn năng lượng do, ví dụ, yêu cầu không gian thấp của nó và khả năng của nó để giải phóng năng lượng dọc theo một trục gần như là tức thời. SOMA được nạp lò xo bằng thép không gỉ tạo ra lực bằng 1,7-5 N (k = 0,1-0,5 N/mm) khi nén hoàn toàn. Lò xo tăng tốc vi cột trong 1 mm và sau đó chèn 5 mm vào trong mô. Sau khi phát động chúng vẫn nằm bên trong thiết bị. Các kết quả mô học từ sự kiện chèn SOMA được so sánh trực tiếp với các kết quả từ dạ dày lợn *in vivo* được chèn thủ công bằng kim Carr-Locke

được nhuộm (Fig.81E). Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính (CT) chứng minh rằng lò xo có thể đẩy vi cột được nạp bari sulfat khỏi SOMA vào mô lợn *ex vivo* đến 2 mm, ví dụ (Fig.81C). Mô học từ thí nghiệm tại chỗ chứng minh rằng vi cột insulin được chèn vào lớp dưới niêm mạc của mô dạ dày lợn sau khi được đẩy khỏi SOMA bằng lò xo 5 N (FIG. 81F và 81H), đạt đến độ sâu tương tự như kim Carr-Locke. Để đảm bảo giới hạn an toàn trên lực chèn, vi cột bằng thép không gỉ được đẩy bằng cách sử dụng lò xo bằng thép 9 N (k = 1,13 N/mm) vào mô lợn *ex vivo*. Thậm chí với lực và động lượng bổ sung, vi cột thép không gỉ không đâm thủng mô (Fig.81G, và Fig.81I).

Để thời điểm sự kiện phát động xảy ra ở dạ dày thay vì ở miệng hoặc thực quản, thì đường tinh thể và các nguyên liệu giống đường như sucroza và isomalt được xác định là nguyên liệu nang hóa lò xo hữu ích. Bản chất giòn của chất cho phép, ví dụ, đối với lò xo để giải phóng hoàn toàn trong khoảng thời gian 1 ms sau khi đường kính của lớp phủ tan đến kích thước nhất định. Thông qua sự mô phỏng trong các thí nghiệm COMSOL và *in vitro*, khả năng cân chỉnh và giải phóng lò xo được chứng minh trong khoảng thời gian là 4 phút có độ lệch chuẩn là 11,4 giây (Fig.91A - 91E). Toàn bộ hệ thống phát động lò xo dễ dàng phù hợp với phần rỗng của SOMA, trong khi các lỗ được đặt trên lò xo cho phép dịch dạ dày ruột thấm và đi đến nguyên liệu nang hóa.

Vi cột được nạp insulin được dùng cho lợn và glucoza trong máu và mức insulin được đo trong thời gian 2 giờ. Được phân phối bên trong dạ dày nhờ SOMA và tiêm dưới da qua đường tiêm thủ công, các vi cột được chèn vào trong mô được giải phóng ở tốc độ động học gần như không có thứ tự (Fig.82A-82D) (n=5). Phẫu thuật nội soi và phẫu thuật mở dạ dày cũng được thực hiện để đặt vi cột thủ công trong dạ dày, và phương pháp phân phối này mang lại hiệu quả hấp thụ dược động học có thể so sánh được với SOMA (Fig.92A-92D). Mức insulin của người trong huyết tương lợn nằm trong khoảng từ 10 đến 70 pM trong suốt thời gian lấy mẫu. Các vi cột được chèn thủ công, được chế tạo từ PEO 200k và insulin của người, cũng như các vi cột được phân phối SOMA, được tạo ra từ 100% insulin của người, 280±20 µg API chìm dưới mô được ước tính từ phép đo trọng lượng và mô học. Tất cả các phương pháp chèn vi cột đều mang lại hiệu quả làm giảm glucoza trong máu, và các vi cột được chèn vào bên trong dạ dày cung cấp sự giảm rõ ràng hơn so với vi cột liều dưới da. Số liệu này

được so sánh với nghiên cứu mà SOMA được sử dụng được thiết kế để định vị các vi cột lên thành dạ dày mà không chèn chúng vào trong mô (n=5). Lợn nhận SOMA không chèn không cho thấy tác dụng hấp thụ insulin hoặc tác dụng làm giảm glucoza trong máu. Tốc độ giải phóng động học gần bằng không của các vi cột được chèn thể hiện khả năng sử dụng chúng làm vật chứa thuốc có thể cấy ghép được, và khả năng của các chế phẩm này để giải phóng API trong thời gian dài hơn được ngừng lại (Fig.92A-92D). Các vi cột tiếp tục giải phóng API trong không gian dưới da trong thời gian ít nhất 30 giờ khi chèn API với lượng lớn hơn hoặc bằng 1 mg (n=6). Điều này thường có thể cho phép giảm tần suất dùng liều vi cột.

SOMA thường cung cấp cách để phân phối API như insulin qua đường miệng, và nó cũng cho thấy tiềm năng được sử dụng với các API khác. Do các phương pháp chế tạo vi cột sử dụng áp lực cao, nên các phân tử được phân phối nên duy trì hoạt tính dưới ứng suất. Các thử nghiệm hoạt tính trên các vi cột được chế tạo bằng lysozym và glucoza-6-phosphat dehydrogenaza chứng minh rằng nhiều API duy trì hoạt động của chúng sau quá trình sản xuất (Fig.93A-93D). Ngoài ra, liều có thể phân phối được bị hạn chế bởi thể tích của vi cột đi vào niêm mạc dạ dày. Trong khi tăng độ sâu thâm nhập và độ rộng của vi cột sẽ cho phép tăng sức chứa liều theo thứ tự thứ nhất và thứ hai một cách tương ứng, điều này có thể làm tổn thương lớp ngăn cách nhầy trong dạ dày và làm tăng nguy cơ thủng. SOMA là nền có tiềm năng phân phối khoảng rộng thuốc sinh học, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở: các gốc protein và axit nucleic khác. Hiệu quả phân phối thuốc này đạt được bằng công nghệ mới này gợi ý rằng phương pháp này có thể thay thế thuốc tiêm dưới da truyền thống cho insulin và chứng minh sự đánh giá thêm đối với các loại đại phân tử sinh học khác.

Vật liệu và phương pháp

Nước muối đệm phosphat Dulbecco (PBS) được mua từ Gibco bởi Life Technologies (Woburn, Mỹ). Insulin của người được thu từ Novo Nordisk (Maalov, Đan Mạch). PEO 200.000 khối lượng phân tử, polycaprolacton (PCL) 45.000 khối lượng phân tử, và sucroza được mua từ Sigma Aldrich (Saint Louis, Mỹ). 301 lò xo bằng thép được chế tạo tùy chỉnh bởi Madsens Fjedrefabrik (Brondby, Đan Mạch). Ba lò xo được chế tạo tùy chỉnh có các thông số kỹ thuật được thể hiện trong bảng 2. Lò

xo 1,7 N được mua từ Lee Spring Company (Brooklyn, Mỹ) và có mã #CI008B05S316. Isomalt được mua từ CK Products (Fort Wayne, Mỹ).

Bảng 2

Thông số kỹ thuật	Lò xo 1	Lò xo 2	Lò xo 3
Đường kính (mm)	2,2	2,2	2,3
Chiều dài tự do (mm)	13,3	10,9	10,5
Chiều dài nén (mm)	1,60	1,75	2,55
K (N/mm)	0,19	0,55	1,1
Cuộn	8	7	7
Đường kính dây (mm)	0,20	0,25	0,30
Lực nén (N)	2,2	5	9

Chế tạo thiết bị:

Khuôn âm bản gồm hai phần được thiết kế trong Solidworks (Dassault Systems, Velizy-Villacoublay, Pháp) và được in trên máy in 3D dạng 2 (Formlabs, Somerville, Mỹ) đối với các phần trên của hình elip, hình cầu và SOMA. Mỗi thiết bị được thiết kế để có trọng lượng 0,77 g với 88% trọng lượng gồm thép không gỉ và trọng lượng tạo thành cấu thành PCL. Các phần trên của PCL được đúc vào khuôn âm bản ở trạng thái nóng chảy để tạo thành phần trên của thiết bị, và phần dưới được tạo ra từ thép không gỉ 316L bằng cách sử dụng máy nghiền.

Lò xo sau đó được cố định vào phần trên của thiết bị bằng PCL nóng chảy, và vi cột được nạp thuốc được gắn vào lò xo lần nữa bằng cách sử dụng PCL. Cuối cùng, các thiết bị được gắn với nhau bằng cách sử dụng PCL.

Trước khi tạo ra các phần bằng thép không gỉ, các mô hình nguyên mẫu được tạo ra bằng kim loại Field được mua từ Alfa Aesar (Haverville, Mỹ). Điểm nóng chảy thấp của hợp kim kim loại này cho phép dễ dàng chế tạo thiết bị, và tỷ trọng 7,88 g/cm^3 của nó tương tự thép không gỉ (7,7g/cm^3). Các nguyên mẫu này được sử dụng để đánh giá thiết bị *in vitro* và *ex vivo*. Thép không gỉ và PCL được sử dụng trong tất cả các thí nghiệm *in vivo*, và cũng được sử dụng trong các thí nghiệm đo khả năng

định hướng của SOMA trong không khí và nước, bên trong dạ dày bị cắt bỏ, và khi có sự chuyển động.

Nang hóa lò xo bằng đường:

Sucroza được gia nhiệt đến nhiệt độ 210°C trong 15 phút trong khuôn được làm từ kit đàn hồi SYLGARD 184 (Dow Chemical, Midland, Mỹ) có các lỗ có ba đường kính khác nhau (4 mm, 5 mm, và 6 mm) (Fig.94). Lò xo được đặt bên trong khuôn chứa đầy sucroza nóng chảy, và được caramen hóa thêm 5 phút trong lò. Khuôn này được lấy ra khỏi lò, và bơm tiêm được thiết kế được sử dụng để nén lò xo vào sucroza, và lò xo sucroza được để nguội trước khi lấy ra khỏi khuôn. Lò xo isomalt được chế tạo bằng cách sử dụng cùng phương pháp, nhưng vật liệu này không được caramen hóa.

Chế tạo vi cột insulin

Vi cột insulin được chế tạo như được mô tả ở đây và trên Fig.81A.

Thí nghiệm tự định hướng trong các dịch lỏng khác nhau

Để tính toán tốc độ định hướng của thiết bị, Vision Research Phantom v7.1 camera video tốc độ cao monocrom được sử dụng (Vision Research, Homewood, Mỹ) ghi lại ở 1000 fps. SOMA được tạo ra từ PCL và kim loại Field cũng như PCL và thép không gỉ 316L được giải phóng từ góc 90° trong khi chìm bên trong ống nhựa sạch 2 x 5 x 10 cm^3 trong một trong số các dịch lỏng dưới đây: dầu hạt cải (Crisco, Orrville, Mỹ); dịch vị thu được từ lợn Yorkshire và được lọc bằng cách sử dụng bộ lọc xi-lanh 10 μm; dịch nhầy được tái lập từ dạ dày lợn ở 10 mg/mL trong 1 M NaOH (Sigma-Aldrich, St. Louis, Mỹ); và nước máy (Cambridge, Mỹ). Một đường được vẽ trên mặt phẳng trục của thiết bị để xác định góc trong khung xác định, và tốc độ hướng được xác định bằng cách sử dụng phân tích hình ảnh lần lượt trong Image J (Nguồn mở). Thiết bị được xem xét là được định hướng khi một đường được vẽ vuông góc với đáy của ống.

Thí nghiệm tự định hướng trong dạ dày lợn bị cắt

Mô lợn để đánh giá *ex vivo* được mua từ Blood Farm Slaughterhouse (West Groton, Mỹ). Lợn bị giết, và mô tươi được thu và bảo quản trên đá. Mô được kiểm tra trong vòng 6 giờ bị giết. Để xác định hiệu quả định hướng của các thiết bị trong dạ dày, dạ dày lợn Yorkshire Yorkshire nguyên vẹn được định vị để treo sao cho cơ thắt

thực quản và cơ thắt môn vị được nâng lên trên thân của dạ dày. Ống Tygon dài 12,7 cm và 1,9 cm sau đó được chèn vào và kẹp vào cơ thắt thực quản của dạ dày để bắt chước thực quản. Dạ dày sau đó được làm đầy bằng nước, và các thiết bị được thả qua ống và vào dạ dày. Thông qua cửa cắt ở phần trên cùng của dạ dày (độ cong nhỏ hơn), các thiết bị được đánh giá để xác định xem liệu bên mong muốn của thiết bị có tiếp xúc với thành mô hay không. Thí nghiệm này được thực hiện với các hình dạng SOMA được tạo ra chỉ bằng PCL cũng như các hình dạng SOMA được tạo bằng kim loại Field và PCL, cũng như thép không gỉ 316L và PCL. Ngoài ra, thiết bị hình elip và hình cầu cũng được kiểm tra.

Kiểm tra chống lại chuyển động bên ngoài

Khả năng chống chuyển động bên ngoài được kiểm tra *in vitro* bằng cách nhúng các thiết bị trong nước vào bên trong bình Erlenmeyer 500 mL trên máy lắc nghiêng sử dụng độ nghiêng 15° ở 50 vòng/phút. Các cảnh quay được đánh giá bằng cách sử dụng Image J trên khung hình bằng khung hình cơ bản và góc nghiêng được tính bằng cách xác định góc tối đa giữa mặt phẳng trục của thiết bị và mặt phẳng của bàn lắc trong một khoảng thời gian nghiêng.

Kiểm tra sự đi lại được mô phỏng *in vivo*

Tất cả các thí nghiệm trên động vật đã được phê duyệt và thực hiện theo Ủy ban Chăm sóc Động vật tại MIT. Lợn cái Yorkshire được lấy từ Đại học Tufts (Medford, Mỹ) cho các thí nghiệm *in vivo*. Hai thiết bị được cho lợn ăn bằng cách sử dụng thiết bị nội soi. Một thiết bị là SOMA, trong khi thiết bị kia có hình dạng tương tự SOMA nhưng được làm hoàn toàn từ PCL có chứa bộ rửa bằng thép cho mục đích hiển thị dưới tia X. Lợn được di chuyển từ đầu đến đuôi và các bên cũng như lăn từ phía bên trái sang phía bên phải hai lần. Tiếp theo, con lợn được đặt trở lại bàn và lăn 180 độ. Cuối cùng, tia X được sử dụng để quan sát hướng của các thiết bị. Các tia X này được so sánh với tia X *in vitro* trong đó các thiết bị được đặt ở các góc đã biết. Vì dạ dày của lợn có các độ cong khác nhau, nên thiết bị được xem là được định hướng nếu nó nằm trong 30 độ của mặt phẳng vuông góc của tia X (Fig.84).

Kiểm tra lực thâm nhập của kim *in vivo*

Giai đoạn biệt hóa được xây dựng để kiểm tra profin chèn lực *in vivo* (Fig.90). Thiết bị này bao gồm tuyến tính di chuyển xuống dưới hướng đến mảnh mô với tốc độ

được kiểm soát là 0,2 mm/giây. Máy đo lực và camera được đặt trên bàn di chuyển. Khi kim thâm nhập vào mô, các phép đo lực và phim cùng với nguồn cấp video được ghi lại trong LabVIEW. Lợn Yorkshire được an thần như được mô tả trong phần phương pháp "*In vivo* Insulin Delivery Evaluation". Quy trình mở bụng được thực hiện để đi vào niêm mạc bề mặt dạ dày. Mô dạ dày được phản ánh để chỉ ra diện tích làm việc ít nhất là 7,5 x 7,5 cm^2. Thiết bị tùy chỉnh sau đó được định vị phía trên mô và được sử dụng để chèn vi cột với tốc độ 0,2 mm/giây. Các phép đo trong phẫu thuật bị ảnh hưởng bởi việc hít thở và xác định rằng sự dịch chuyển gây ra bởi sự hít thở chiếm thêm 3 mm chèn. Điều này được đo bằng thước kẻ và được xác nhận bằng cách so sánh lực tác dụng lên kim trong quá trình hít vào và thở ra trong toàn bộ quá trình chèn. Thấy rằng các lực đọc trong trạng thái thở ra bằng với các lực cảm thấy trong trạng thái hít vào 3 mm trước đó. Các phép đo lực *in vivo* được đọc bằng máy đo lực 10 N (Shimpo, Cedarhurst MỸ) có độ chính xác là ± 0,03 N và độ phân giải 0,01 N.

Hòa tan vi cột insulin *in vitro*

Ba ống Falcon 50 ml chứa đầy 2 mL PBS và được ủ ở nhiệt độ 37±0,1°C. Khi bắt đầu thử nghiệm, một đầu vi cột insulin được nhúng trong mỗi ống Falcon. Một giá chứa các ống được đặt trong tủ ủ Innova 44 Shaker Series (New Brunswick Khoa học, Edison, Mỹ) được đặt ở nhiệt độ 37±0,1°C và 50 vòng/phút.

Các ống được lấy mẫu mỗi ba phút cho đến khi 15 phút trôi qua và sau đó mỗi 5 phút cho đến khi 60 phút trôi qua. Tại mỗi thời điểm này, giá đỡ ống nghiệm được lấy ra khỏi tủ ủ và 200 µL dung dịch được bơm vào ống HPLC. Sau đó, 200 µL PBS ở nhiệt độ 37±0,1°C được bơm trở lại vào các ống. Giá đỡ ống nghiệm được lắp lại vào tủ ủ. Một mẫu tham chiếu trống cũng được thu từ ống PBS tinh khiết được ủ ở nhiệt độ 37±0,1°C.

Các ống HPLC được thử nghiệm trong máy HPLC (Agilent, Santa Clara, Mỹ) để xác định lượng insulin hòa tan tại thời điểm nhất định bằng cách sử dụng phương pháp lấy từ bài báo sau có sửa đổi về thời gian chạy. Tóm lại, cột Insulin HMWP 7,8 x 300 mm^2 đã được sử dụng và (Waters Corp, Milford, Mỹ) được đặt ở nhiệt độ phòng. Sự rửa giải được thực hiện có tốc độ dòng là 0,5 mL/phút trong 26 phút sử dụng pha động được tạo từ axit axetic 15% (thể tích/thể tích), axetonitril 20% (thể tích/thể tích), và 0,65 g/L L-arginin, tất cả được mua từ (Sigma-Aldrich).

Kiểm tra độ ổn định insulin

Các đỉnh vi cột insulin được đặt bên trong vật chứa viên tròn được hút ẩm và nằm bên trong phòng kiểm soát khí hậu được thiết lập nhiệt độ 40°C và 75% độ ẩm tương đối. Các mẻ giống nhau của đỉnh vi cột được đặt bên trong buồng kiểm soát khí hậu ở nhiệt độ 5°C và 15% độ ẩm tương đối. Ngoài ra, chế phẩm lỏng chứa insulin tinh khiết được hòa tan trong PBS ở nồng độ bằng 4 mg/mL cũng được đặt bên trong hai buồng khí hậu. Các mẫu được để 0, 2, 4 và 16 tuần. Khi loại bỏ, kiểm tra độ hòa tan được thực hiện trên các vi cột cùng với phân tích protein khối lượng phân tử cao (HMWP), thử nghiệm hoạt tính và phân tích phổ học Raman. Phân tích Raman được mô tả trong phần sau có tiêu đề là "Phổ học Raman", trong khi phân tích HMWP được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp HPLC được mô tả trong phần "hòa tan *in vitro*", và thử nghiệm hoạt tính được thực hiện bằng cách sử dụng thử nghiệm gắn kết thụ thể. Trong một vài từ, thử nghiệm độ gần của nhấp nháy (SPA) được thực hiện trên insulin của người từ vi cột, và thụ thể gắn kết ái lực được xác minh bằng sự cạnh tranh của insulin của người từ vi cột và insulin đánh dấu [125I]TyrA14 trong SPA. Ái lực được phân tích bằng cách sử dụng mô hình logic bốn tham số và các kết quả được so sánh với insulin của người không được điều trị.

Phổ học Raman

Kính hiển vi hình ảnh DXRxi EM-CCD Raman (ThermoFisher Scientific, Waltham, Mỹ), được sử dụng để chụp ảnh của các hỗn hợp nén insulin và PEO. Các mẫu được tiếp xúc với bước sóng laze 780 nm với công suất 24 mW và tần số 200 Hz. Các chùm tia laze được tập trung thông qua vật kính 20x NA 0.40 và sự tán xạ được thu qua đó. Sự tán xạ Rayleigh và chống Stokes đã bị chặn bởi bộ lọc cạnh trước khi vào máy quang phổ được cấu hình với cách tử 400 vạch/mm. Các khu vực có diện tích 200x200 μm^2 được quét có kích thước bước quét là 5 µm theo mỗi chiều. 300 lần quét mỗi phần được thực hiện. Để làm tròn dữ liệu, phân tích thành phần chính được thực hiện để loại bỏ các phổ có độ nhiễu cao và phân tích bình phương trung bình gốc được thực hiện để tiếp tục lọc số liệu. Các công cụ tìm kiếm đỉnh MATLAB đã được sử dụng để xác định vị trí đỉnh và chiều rộng của các đỉnh cần quan tâm. Chỉ các đỉnh insulin không trùng với các đỉnh PEO được phân tích và kết quả chi tiết trên Fig.86.

Thử nghiệm hoạt tính enzym

Đỉnh vi cột được cấu tạo như được mô tả ở trên, tuy nhiên, thay vì sử dụng insulin làm thành phần có hoạt tính, lysozym từ trứng gà đã được sử dụng (Sigma Aldrich) và glucoza-6-phosphat dehydrogenaza được biểu thị trong *E. coli* (G6PD) làm API (Sigma Aldrich). Để thực hiện thử nghiệm hoạt tính trên G6PD, bộ kit thử nghiệm hoạt tính (Sigma Aldrich) đã được sử dụng để đo lượng glucoza-6-phosphat bị oxy hóa. 3 đỉnh vi cột được cấu tạo bằng cách sử dụng 40% G6PD và 60% PEO 200k và hòa tan tất cả chúng với nhau để thực hiện thử nghiệm và sau đó so với G6PD không được nén vào đỉnh vi cột. Các thử nghiệm trùng lặp được thực hiện trong dung dịch được hòa tan.

Để đo hoạt tính của lysozym, thử nghiệm được cung cấp bởi Sigma Aldrich được sử dụng để đo lượng tế bào *Micrococcus lysodeikticu* được dung giải. Tóm lại, dung dịch lysozym 200 đơn vị/ml trong đệm kali photphat 50 mM được bổ sung vào huyền phù tế bào *Micrococcus lysodeikticus* 0,015% [khối lượng/thể tích] trong đệm giống nhau. Mức giảm được ghi lại ở A450 trong 5 phút. Chín đỉnh vi cột được cấu tạo từ 80% lysozym và 20% PEO 200k và bộ ba đỉnh vi cột được hòa tan cùng nhau. Các thử nghiệm được lặp lại ba lần được thực hiện trên mỗi dung dịch hòa tan trong tổng số chín thử nghiệm và kết quả được so sánh với kết quả của dung dịch được tạo ra bằng lysozym không được nén vào đỉnh vi cột.

Đánh giá sự phân phối insulin *in vivo*

Để đánh giá chế phẩm vi cột insulin, chế phẩm chứa API được dùng cho mô hình động vật lớn (lợn cái Yorkshire, 35 kg đến 65 kg) thông qua ba phương pháp riêng biệt: tiêm trong dạ dày (I.G.) thông qua thiết bị SOMA; tiêm trong dạ dày I.G.; và tiêm dưới da (S.C.). Mô hình lợn được chọn do các điểm tương đồng về mặt giải phẫu của đường dạ dày ruột với con người cũng như việc sử dụng rộng rãi của nó trong đường tiêu hóa, đánh giá thiết bị. Không có tác dụng phụ được quan sát trong các thí nghiệm. Để phân phối các thiết bị SOMA, lợn được đặt trên chế độ ăn uống chất lỏng 24 giờ trước quy trình và để lợn đói qua đêm. Lợn được an thần bằng cách tiêm trong cơ Telazol (tiletamin/zolazepam) (5 mg/kg), xylazin (2 mg/kg), và atropin (0,05 mg/kg) và nếu cần bổ sung isofluran (1 đến 3% trong oxy) qua mặt nạ. Ống miệng-dạ dày hoặc thiết bị nội soi được đặt theo hướng dẫn của phương pháp nội soi dạ dày và vẫn ở trong thực quản để thiết bị dễ dàng đi qua. Các thiết bị SOMA đi qua

thiết bị nội soi và được đặt vào dạ dày. Mặc dù lợn bị bỏ đói, nhưng một số con lợn vẫn có thức ăn trong dạ dày của chúng trong quá trình phân phối SOMA. Các mẫu máu được thu từ các thiết bị SOMA nằm trên thức ăn hoặc không tiêm tải trọng thuốc của chúng sau khi phát động được loại bỏ khỏi mẫu. Các mẫu máu được thu thông qua một đường tĩnh mạch trung tâm tại thời điểm được chỉ định, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, mỗi 10 phút trong hai giờ đầu tiên, mỗi 30 phút trong 2-4 giờ, và lúc 6, 12, và 24 giờ. Các mẫu máu ngay lập tức được kiểm tra nồng độ glucoza bằng máy theo dõi glucoza OneTouch Ultra của LifeScan Inc. (Milpitas, Mỹ). Máu bổ sung được thu vào ống Etylendiamintetraaxetic K3 (Sarstedt, nümbrecht, Đức) và quay xuống ở lực ly tâm tương đối 2000 trong 15 phút. Huyết thanh thu được được chuyển lên trên băng khô để phân tích. Tóm lại, thử nghiệm hạt đồng nhất đã sử dụng hai kháng thể đơn dòng chống lại insulin của người, tạo ra hạt nhận, insulin, và phân lớp hạt cho. Điều này tạo ra tín hiệu tỷ lệ thuận với nồng độ của insulin. Kiểm tra này đặc hiệu cho insulin của người và không phát hiện ra insulin nội sinh khác (Fig.95).

Các vi cột insulin được phân phối dưới da bằng cách tạo lỗ dẫn hướng sâu 3 mm trên da lợn bằng cách sử dụng kim 18G và đặt vi cột vào lỗ dẫn hướng này. Các vi cột được phân phối qua việc tiêm trong dạ dày trong quá trình phẫu thuật nội soi trong đó vết mổ dài 3 cm được sử dụng để tiếp cận với niêm mạc dạ dày, và vi cột được đưa thủ công vào biểu mô bề mặt dạ dày. Mẫu máu và thuốc an thần được thực hiện theo cách tương tự như được mô tả ở trên.

Lượng insulin được chèn vào trong mô thông qua thiết bị SOMA được ước tính bằng kết quả mô học từ các thí nghiệm tại chỗ (Fig.81F). Do các thân và đỉnh SOMA vi cột được tạo từ 100% insulin của người, nên không phải tất cả các API đều được coi là trọng tải. Độ sâu chèn vi cột được đánh giá và được sử dụng để tính toán thể tích của vi cột bị chìm trong mô. Thể tích này sau đó được nhân với tỷ trọng của vi cột để ước tính lượng API được phân phối. Lượng insulin của người được phân phối bởi các vi cột được đặt thủ công, được tạo ra từ 80% insulin của người và 20% PEO 200k, được giả sử là 100% API được tích hợp vì toàn bộ vi cột được chèn vào trong mô.

Đánh giá độ giữ lại và an toàn *in vivo*

Sáu SOMA có kim bằng thép không gỉ 32G cố định vĩnh viễn nhô ra 3 mm khỏi đáy thiết bị được đặt trong dạ dày của lợn bằng cách sử dụng thiết bị nội soi.

Trong khi các thiết bị này vẫn còn bên trong của dày, các chuyển động của lợn được mô phỏng (để mô phỏng các lực bên ngoài như được mô tả trong phần phương pháp "Thử nghiệm đi bộ được mô phỏng") thiết bị có thể gặp phải khi ở bên trong cơ thể. Nội soi sau đó đã được thực hiện để kiểm tra xem có chảy máu do kim không. Chụp X quang hàng ngày sau đó được thực hiện để xác định thời gian cư trú của thiết bị. Tia X được chụp cho đến khi tất cả các thiết bị đi qua. Ngoài ra, trong quá trình giữ lại các thiết bị, lợn được đánh giá lâm sàng về mẫu ăn bình thường và chất thải.

Kiểm tra độc tính đối với chuột cống

Nghiên cứu độc tính cấp tính: Ba con chuột (Phòng thí nghiệm Charles River, Sprague Dawley có trọng lượng 400-450 g) được dùng liều một lần với 2000 mg/kg hạt thép không gỉ (McMaster Carr Elmhurst, Mỹ) có đường kính nằm trong khoảng từ 100 đến 300 μm, trong 1 mL dầu đậu tương (Crisco Orrville, Mỹ). Những con chuột này được so sánh với nhóm đối chứng gồm ba con chuột chỉ dùng liều 1 mL dầu đậu tương. Sau 14 ngày, cả hai nhóm đều chết do hít quá liều cacbon dioxit và thực hiện mổ và các mẫu tim, phổi, dạ dày, ruột non, ruột kết, gan, thận, lách, tụy và bàng quang đã được cố định trong formalin, nhuộm H&E và được phân tích bởi một nhà bệnh lý học để xác định xem có bất kỳ dấu hiệu bất thường nào được ghi nhận không.

Nghiên cứu mãn tính phụ: Sáu con chuột (Phòng thí nghiệm Charles River, Sprague Dawley có trọng lượng 330-450 g) được dùng liều, đưa thức ăn bằng ống vào dạ dày qua đường miệng, với 80 mg/kg hạt thép không gỉ, có đường kính nằm trong khoảng từ 100 đến 300 μm, trong 1 mL dầu đậu tương năm ngày một tuần trong bốn tuần. Những con chuột này được so sánh với nhóm đối chứng gồm sáu con chuột chỉ dùng liều 1 mL dầu đậu tương với cùng tần suất và thời gian. Tất cả mẫu máu được lấy vào ngày 1, 15 và 26 và được kiểm tra dấu vết của crom và niken. Các mẫu nước tiểu được lấy vào ngày 15 để kiểm tra dấu vết của crom và niken. Phim chụp X quang của đường dạ dày ruột được chụp bằng cách sử dụng Faxitron đa điểm (Faxitron, Tucson, Mỹ) vào ngày 8 để xác nhận đi qua thép không gỉ. Khi kết thúc nghiên cứu, vào ngày 26, tất cả 12 con chuột cống đều chết do hít quá liều cacbon dioxit và thực hiện mổ. Các mẫu tim, phổi, dạ dày, ruột non, ruột kết, gan, thận, lách, tụy và bàng quang đã được cố định trong formalin, nhuộm H&E và được phân tích bởi một nhà bệnh lý học để xác định xem có bất kỳ dấu hiệu bất thường nào được ghi nhận không.

Sự tối ưu hóa trong tính toán:

Hình dạng được tối ưu hóa được tạo bằng cách thực hiện sự tối ưu hóa đường cong hai chiều trên mặt phẳng 180 độ trong góc phần tư I và IV và xoay quanh đường cong về trục Y. Fig.96 minh họa đường cong được tối ưu hóa cũng như các vectơ và phương pháp được mô tả trong phần này. Hàm tối ưu hóa thay đổi bán kính của 25 điểm khác nhau cách nhau các góc bằng nhau dọc theo đường cong được vẽ theo tọa độ cực. Khi được chuyển đổi thành tọa độ Cartesian, không gian bên trong đường cong được quay và bên dưới mặt phẳng X-Z được thiết lập để chứa vật liệu mật độ cao (7,7 g/cm^3) trong khi không gian phía trên mặt phẳng X-Z và bên trong đường cong quay được thiết lập để chứa vật liệu mật độ thấp (1,1 g/cm^3). Để mô phỏng phần trên đầu rỗng, xi-lanh có bán kính 4 mm tập trung vào trục Y, bắt đầu từ mặt phẳng X-Z và kết thúc tại ranh giới đường cong được loại khỏi phần trên của hình dạng này. Khối lượng của lò xo và vi cột được tích hợp vào mô hình. Để xác định thang đo cho hình dạng, tâm khối bị giới hạn về điểm gốc và điểm cao nhất có thể đối với tọa độ [0,1]. Hình dạng cuối cùng được thu nhỏ để phù hợp với kích thước giới hạn. Các giới hạn này phù hợp với các yêu cầu của về hình dạng đơn đơn tĩnh đối xứng trục, vì vậy không có giải pháp khả thi nào bị mất.

Chính việc tối ưu hóa sử dụng các phương trình động học của Newton để tìm thời gian tự định hướng của hình dạng nhất định, *t*:

$\Delta\theta = \omega t + \frac{1}{2}\alpha t^2$ Phương trình (1)

$\alpha = \tau / I$ Phương trình (2)

$\omega = \omega_0 + \alpha t$ Phương trình (3)

$I = \int r^2 dM$ Phương trình (4)

$\tau = d * F * \sin(\theta)$ Phương trình (5)

trong đó gia tốc góc α, và vận tốc góc ω, được xác định dựa trên thời điểm quán tính I của thiết bị, và mômen xoắn τ. Lực hấp dẫn F, hoạt động dưới dạng ngoại lực trogn mô hình và được sử dụng để tính toán mômen xoắn được mô phỏng tác dụng lên tay đòn bẩy d, được xác định là khoảng cách giữa tâm khối của thiết bị và điểm tiếp xúc với thành mô.

Gia tốc góc của thiết bị ở hướng nhất định, được xác định bởi phương trình 2, xác định tốc độ hướng và thay đổi với mômen xoắn và thời điểm quán tính. Thời điểm quán tính được tính toán cùng với tổng khối lượng của thiết bị bằng cách làm đứt gãy không gian 3D thành các mảnh 50x50x50 của các khối có kích thước bằng nhau, gán tỷ trọng cho mỗi khối và thực hiện phép tính tổng được mô tả trong phương trình 4.

Tính toán mômen xoắn trên thiết bị, yêu cầu xác định cả hướng và độ lớn của lực và vectơ khoảng cách theo phương trình 5. Vectơ lực là lực hấp dẫn tác dụng lên vật thể bắt đầu từ tâm khối và chỉ hướng vuông góc với bề mặt tiếp xúc. Các vectơ khoảng cách được tính toán là khoảng cách giữa tâm khối và điểm xoay của thiết bị trên bề mặt tiếp xúc. Khi xác định điểm xoay, thì độ cong lớn hơn của thiết bị đã được tính đến, vì các khu vực có độ cong lõm không chạm vào bề mặt.

Mô hình hòa tan nang hóa sucroza

Bán kính mà ở đó sự nang hóa sucroza sẽ làm tăng sự nứt vỡ được tính toán bằng cách sử dụng các tiêu chuẩn của Griffith: $\sigma_c^2 = \frac{2\gamma E}{\pi a}$, trong đó σ_c là ứng suất giới hạn được tác dụng bởi lò xo, γ là năng lượng bề mặt của vật liệu, E là modun Young của vật liệu, và a là diện tích bề mặt vuông góc với ứng suất tác dụng. Do tất cả các biến trong phương trình vẫn không thay đổi ngoài diện tích bề mặt, tốc độ hòa tan xác định thời gian cho đến khi xảy ra sự kiện crackinh và giải phóng lò xo. Các mô hình COMSOL và kiểm tra thử nghiệm dựa trên lò xo cung cấp lực 1N. Lò xo vật lý được tạo ra bằng cách cắt lò xo đã mua thành kích thước phù hợp.

COMSOL Multiphysics (Stockholm, Thụy Điển) được sử dụng để mô hình hóa về mặt toán học sự hòa tan của xi-lanh sucroza trong cả nước tĩnh và nước chảy với tốc độ 0,02 m/giây, tương tự như dạ dày của người (*37*). Luật Fick được sử dụng để ước tính tỷ lệ của quá trình khuếch tán tại ranh giới thu hẹp giữa sucroza và nước. Hệ số khuếch tán là 5,2*10^-10 m^2/giây, nồng độ cân bằng cho sucroza trong nước là 6720 mol/m^3, và hệ số chuyển khối lượng là 7,8*10^{-4} m/giây (được tìm thấy theo thực nghiệm) được sử dụng làm thông số. Mô hình COMSOL được chạy khi bắt đầu sử dụng xi-lanh sucroza có đường kính 6 mm, 5 mm, và 4 mm, và thời gian để xi-lanh hòa tan đến đường kính 1,7 mm được sử dụng để dự đoán về thời gian hoạt động nếu lò xo có mặt trong xi-lanh.

Để tính toán hệ số chuyển khối lượng của sucroza trong nước, sucroza được caramen hóa ở nhiệt độ 215°C trong 15 phút trong khuôn PDMS có đường kính lỗ 6 mm để tạo ra hình trụ. Xi-lanh chứa sucroza được caramen hóa được đặt trong cốc mỏ 500 mL chứa nước ở nhiệt độ phòng, và đường kính của sucroza được đo mỗi phút. Tốc độ hòa tan được mô hình hóa và độ dốc lắp tuyến tính được xác định là hệ số chuyển khối.

Để kiểm tra sự hòa tan của lớp phủ sucroza trên lò xo, lò xo được nang hóa sucroza được đặt trong cốc mỏ 500 mL chứa nước ở nhiệt độ phòng, và thời điểm lò xo phát động được ghi lại đối với lò xo sucroza có đường kính 4 mm, 5 mm, và 6 mm, với ba lần thử nghiệm.

Ví dụ 17 – Khoảng cách giữa đỉnh và mô

Ví dụ dưới đây chứng minh mối quan hệ giữa tốc độ và kích cỡ khoảng trống (nghĩa là khoảng cách giữa đỉnh của bộ phận gắn kết mô và bề mặt gắn mô), như được mô tả ở đây.

Bảng 3 thể hiện mối quan hệ giữa khoảng cách bắt đầu và tốc độ của đỉnh bằng m/giây, đối với các lò xo khác nhau có hằng số đàn hồi khác nhau (ví dụ, 500 N/m, 1000 N/m, và 1500 N/m). Fig.78 thể hiện đồ thị tốc độ so với khoảng trống (bằng mm) đối với lực cụ thể (6 N).

Bảng 3

Tốc độ của TIC tác động đến mô (m/giây)			
Khoảng cách bắt đầu từ bề mặt gắn mô (m)	Hằng số đàn hồi 500 N/m	Hằng số đàn hồi 1000 N/m	Hằng số đàn hồi 1500 N/m
0	0	0	0
0,0001	0,707106781	1	1,224744871
0,0002	1,414213562	2	2,449489743
0,0003	2,121320344	3	3,674234614
0,001	7,071067812	10	12,24744871

0,0015	10,60660172	15	18,37117307
0,002	14,14213562	20	24,49489743
0,01	70,71067812	100	122,4744871
	Khối lượng của TIC (kg)	0,00001	

Ví dụ 18 – Quy trình lắp ghép

Fig.76A-76E thể hiện quy trình lắp ghép hệ thống tự định hướng làm ví dụ, như được mô tả ở đây.

Ví dụ 19 – Lớp phủ

Ví dụ này chứng minh việc sử dụng nhiều loại lớp phủ trên hệ thống, được mô tả ở đây.

Instron được sử dụng để nén ở 0,1 mm/giây cho nhiều lớp phủ (lớp phủ nhúng PDMS, lớp phủ màng PDMS, lớp phủ nhúng PCL, và lớp phủ nhúng PCL 3x). Các kết quả được tổng kết trong bảng 4.

Bảng 4.

	Lớp phủ nhúng PDMS (N)	Lớp phủ màng PDMS (N)	Lớp phủ nhúng PCL 1 (N)	Lớp phủ nhúng PCL 3 (N)
Trung bình	2,87	0,04	0,09	0,18
Sai số chuẩn	0,75	0,01	0,01	0,03

Các phương án làm ví dụ

1. Sản phẩm tự định hướng có thể ăn được, bao gồm:

phần thứ nhất có tỷ trọng trung bình;

phần thứ hai có tỷ trọng trung bình khác tỷ trọng trung bình của phần thứ nhất; và

phần tải trọng mang chất để giải phóng bên trong đối tượng ăn sản phẩm,

trong đó sản phẩm tự định hướng này được cấu tạo để được nang hóa trong viên nang.

2. Sản phẩm tự định hướng có thể ăn được, gồm phần tải trọng mang chất để giải phóng bên trong đối tượng ăn sản phẩm, trong đó sản phẩm này có tâm hình học, và tâm khối dịch chuyển từ tâm hình học sao cho sản phẩm được tạo huyền phù nhờ trục đi qua tâm hình học, có tâm khối dịch chuyển sang bên từ tâm hình học, chịu mômen xoắn được tác động từ bên ngoài bằng 0,09 *10^-4 Nm hoặc nhỏ hơn do trọng lực đối với trục,

trong đó sản phẩm tự định hướng này được cấu tạo để được nang hóa trong viên nang.

3. Sản phẩm tự định hướng, bao gồm:

phần thứ nhất có tỷ trọng trung bình;

phần thứ hai có tỷ trọng trung bình khác tỷ trọng trung bình của phần thứ nhất; và

bộ phận gắn kết mô liên kết với sản phẩm tự định hướng,

trong đó tỷ lệ của tỷ trọng trung bình của phần thứ nhất trên tỷ trọng trung bình của phần thứ hai lớn hơn hoặc bằng 2,5:1.

4. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó sản phẩm tự định hướng có hình dạng gomboc.

5. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó sản phẩm tự định hướng duy trì hướng bằng 20 độ hoặc nhỏ hơn so với hướng thẳng đứng khi hoạt động trên mômen xoắn được tác động từ bên ngoài bằng 0,09 *10^-4 Nm hoặc nhỏ hơn

6. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó phần thứ nhất có tỷ trọng trung bình nhỏ hơn hoặc bằng 2 g/mL và lớn hơn hoặc bằng 0,6 g/mL.

7. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó phần thứ hai có tỷ trọng trung bình nhỏ hơn 20 g/mL và lớn hơn hoặc bằng 3 g/mL.

8. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó phần thứ nhất chứa vật liệu thứ nhất và phần thứ hai chứa vật liệu thứ hai.

9. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó vật liệu thứ nhất và/hoặc vật liệu thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm polyme, gốm, và kim loại.

10. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó vật liệu thứ nhất và/hoặc vật liệu thứ hai là tương thích sinh học.

11. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó vật liệu thứ nhất và/hoặc vật liệu thứ hai có khả năng phân hủy sinh học.

12. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó vật liệu thứ nhất là kim loại, gốm, hoặc hỗn hợp của chúng.

13. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó kim loại được chọn từ nhóm bao gồm thép không gỉ, hợp kim sắt-cacbon, kim loại Field, wonfram, molypden, vàng, kẽm, sắt và titan.

14. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó gốm được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyapatit, nhôm oxit, canxi oxit, và tricanxi phosphat, ziricon oxit, silicat, silic dioxit.

15. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó vật liệu thứ hai là polyme.

16. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó polyme được chọn từ nhóm bao gồm polycaprolacton, axit polylactic, polyetylen glycol, polypropylen, polyetylen, polycacbonat, polystyren, và polyete ete keton và rượu polyvinylic.

17. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó vật liệu thứ nhất khác vật liệu thứ hai.

18. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó thành phần dược có hoạt tính được bố trí trong phần rỗng.

19. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó sản phẩm tự định hướng có thời gian tự định hướng từ 90 độ trong dầu nhỏ hơn hoặc bằng 0,15 giây, thời gian tự định hướng từ 90 độ trong dịch vị nhỏ hơn hoặc bằng 0,06 giây, thời gian tự định hướng từ 90 độ trong dịch nhầy nhỏ hơn hoặc bằng

0,05 giây, và/hoặc thời gian tự định hướng từ 90 độ trong nước nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 giây.

20. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó sản phẩm tự định hướng có một hoặc nhiều lỗ thoát.

21. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó sản phẩm tự định hướng có một hoặc nhiều cổng chất lỏng liên kết với một hoặc nhiều lỗ thoát.

22. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó sản phẩm tự định hướng có kích thước mặt cắt lớn nhất nhỏ hơn hoặc bằng 1,1 cm.

23. Viên nang bao gồm vỏ ngoài và sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên.

24. Viên nang theo phương án 23, trong đó viên nang này bao gồm bộ phận phát động lò xo.

25. Phương pháp định hướng viên nang ở đối tượng, bao gồm:

việc dùng cho đối tượng viên nang bao gồm vỏ ngoài và sản phẩm tự định hướng, sản phẩm tự định hướng này bao gồm:

phần thứ nhất có tỷ trọng trung bình;

phần thứ hai có tỷ trọng trung bình khác tỷ trọng trung bình của phần thứ nhất; và

bộ phận gắn kết mô liên kết với sản phẩm tự định hướng.

26. Phương pháp theo phương án 25, trong đó sản phẩm tự định hướng chứa thành phần dược có hoạt tính.

27. Phương pháp theo phương án 26, trong đó ít nhất một phần của thành phần dược có hoạt tính được giải phóng đến vị trí bên trong đối tượng.

28. Phương pháp theo phương án 25, trong đó phương pháp này bao gồm việc dùng cho đối tượng, cảm biến sao cho cảm biến liên kết với sản phẩm tự định hướng.

29. Phương pháp phân phối thành phần dược đến vị trí bên trong đối tượng, bao gồm:

việc dùng cho đối tượng viên nang bao gồm vỏ ngoài và sản phẩm tự định hướng, sản phẩm tự định hướng này bao gồm:

phần thứ nhất chứa vật liệu thứ nhất có tỷ trọng trung bình thứ nhất;

phần thứ hai chứa vật liệu thứ hai có tỷ trọng trung bình thứ hai khác tỷ trọng trung bình thứ nhất; và

bộ phận gắn kết mô được bố trí trong sản phẩm tự định hướng và liên kết với thành phần dược có hoạt tính,

trong đó tỷ lệ tỷ trọng trung bình của vật liệu thứ nhất trên tỷ trọng trung bình của vật liệu thứ hai lớn hơn hoặc bằng 2,5:1,

trong đó sản phẩm tự định hướng được định hướng ở vị trí bên trong đối tượng sao cho bộ phận gắn kết mô đâm vào gần vị trí bên trong của đối tượng; và

trong đó ít nhất một phần của thành phần dược có hoạt tính được giải phóng vào trong mô.

30. Sản phẩm tự định hướng, bao gồm:

vật liệu thứ nhất và vật liệu thứ hai khác vật liệu thứ nhất; và

thành phần dược có hoạt tính liên kết với sản phẩm tự định hướng,

trong đó trục về cơ bản vuông góc với bề mặt gắn mô của sản phẩm tự định hướng được cấu tạo để duy trì hướng bằng 20 độ hoặc nhỏ hơn so với hướng thẳng đứng khi hoạt động trên mômen xoắn được tác động từ bên ngoài bằng 0,09 *10^-4 Nm hoặc nhỏ hơn, và

trong đó tỷ lệ tỷ trọng trung bình của vật liệu thứ nhất trên tỷ trọng trung bình của vật liệu thứ hai lớn hơn hoặc bằng 2,5:1.

31. Sản phẩm tự định hướng, bao gồm:

ít nhất phần thứ nhất có tỷ trọng trung bình lớn hơn 1 g/cm^3,

trong đó sản phẩm tự định hướng có kích thước mặt cắt lớn nhất nhỏ hơn hoặc bằng 1,1 cm, và

trong đó trục vuông góc với bề mặt gắn mô của sản phẩm tự định hướng được cấu tạo để duy trì hướng bằng 20 độ hoặc nhỏ hơn so với hướng thẳng đứng khi hoạt động trên mômen xoắn được tác động từ bên ngoài bằng 0,09 *10^-4 Nm hoặc nhỏ hơn.

32. Sản phẩm tự định hướng, bao gồm:

phần thứ nhất chứa vật liệu thứ nhất có tỷ trọng trung bình thứ nhất;

phần thứ hai chứa vật liệu thứ hai có tỷ trọng trung bình thứ hai khác tỷ trọng trung bình thứ nhất; và

trong đó sản phẩm tự định hướng có cấu hình vật lý ổn định nhất, năng lượng điện thế thấp nhất, và thời gian tự định hướng từ 90 độ dịch chuyển theo hướng bất kỳ khỏi cấu hình ổn định nhất trong nước nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 giây, và

trong đó tỷ lệ tỷ trọng trung bình của vật liệu thứ nhất trên tỷ trọng trung bình của vật liệu thứ hai lớn hơn hoặc bằng 2,5:1.

33. Sản phẩm tự định hướng, bao gồm:

ít nhất phần thứ nhất có tỷ trọng trung bình lớn hơn 1 g/cm^3,

trong đó sản phẩm tự định hướng có kích thước mặt cắt lớn nhất nhỏ hơn hoặc bằng 1,1 cm, và

trong đó sản phẩm tự định hướng có thời gian tự định hướng từ 90 độ trong nước nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 giây.

34. Sản phẩm tự định hướng, bao gồm:

ít nhất phần thứ nhất có tỷ trọng trung bình lớn hơn 1 g/cm^3,

trong đó sản phẩm tự định hướng có thời gian tự định hướng từ 90 độ trong nước nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 giây,

trong đó trục dọc vuông góc với bề mặt gắn mô của sản phẩm tự định hướng được cấu tạo để duy trì hướng bằng 20 độ hoặc nhỏ hơn so với hướng thẳng đứng khi hoạt động trên mômen xoắn được tác động từ bên ngoài bằng 0,09 *10^-4 Nm hoặc nhỏ hơn, và/hoặc

trong đó sản phẩm tự định hướng có tỷ lệ tắc nghẽn nhỏ hơn hoặc bằng 1%.

34. Sản phẩm, bao gồm:

vỏ ngoài;

lò xo được bọc ít nhất một phần trong vỏ ngoài;

vật liệu đỡ liên kết với lò xo sao cho vật liệu đỡ này duy trì ít nhất một phần của lò xo dưới ít nhất 5% mức biến dạng nén ở điều kiện môi trường xung quanh; và

bộ phận gắn kết mô gắn kết điều khiển được với lò xo.

35. Sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó vật liệu đỡ giải phóng ít nhất một phần lò xo trong các điều kiện sinh lý.

36. Sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó bộ phận gắn kết mô bao gồm kim, bộ phận sinh thiết, móc, đệm dính màng nhầy hoặc kết hợp của chúng.

lò xo được bọc ít nhất một phần bằng vỏ ngoài;

vật liệu đỡ liên kết với lò xo sao cho vật liệu đỡ này duy trì ít nhất một phần của lò xo ít nhất 10% mức biến dạng nén ở điều kiện môi trường xung quanh; và

bộ phận gắn kết mô liên kết với lò xo.

50. Phương pháp đâm vào mô nằm bên trong đối tượng, bao gồm:

việc dùng cho đối tượng sản phẩm, sản phẩm này bao gồm:

vỏ ngoài;

lò xo được nang hóa ít nhất một phần bởi vỏ ngoài;

vật liệu đỡ liên kết với lò xo sao cho vật liệu đỡ này duy trì ít nhất một phần của lò xo ít nhất 10% mức biến dạng nén ở điều kiện môi trường xung quanh; và

bộ phận gắn kết mô liên kết với lò xo; trong đó ít nhất một phần của vật liệu đỡ được phân hủy sao cho lò xo kéo dài ra và/hoặc bộ phận gắn kết mô thâm nhập mô nằm bên trong đối tượng.

51. Phương pháp theo phương án 50, trong đó thành phần dược có hoạt tính được giải phóng trong khi và/hoặc sau khi thâm nhập mô nằm bên trong đối tượng.

52. Phương pháp theo phương án 51, trong đó sản phẩm tự định hướng được định hướng sao cho trục dọc của bộ phận gắn kết mô trực giao với mô nằm gần sản phẩm tự định hướng.

53. Sản phẩm, bao gồm:

bộ phận gắn kết mô và lò xo liên kết với bộ phận gắn kết mô, lò xo này được duy trì ở trạng thái nén ít nhất một phần bởi vật liệu đỡ dưới ít nhất 5% mức biến dạng nén,

trong đó lò xo được cấu tạo để giải phóng ít nhất 10% năng lượng nén được dự trữ của lò xo trong 10 phút tiếp xúc vật liệu đỡ với dịch lỏng.

54. Sản phẩm theo phương án 53, trong đó sản phẩm này chứa thành phần dược liên kết với bộ phận gắn kết mô.

55. Sản phẩm theo phương án 53 hoặc 54, trong đó sản phẩm này là sản phẩm tự định hướng liên kết với bộ phận gắn kết mô.

56. Bộ phận gắn kết mô, bao gồm:

37. Sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó sản phẩm này chứa thành phần dược có hoạt tính.

38. Sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó sản phẩm này được cấu tạo sao cho ít nhất một phần của thành phần dược có hoạt tính được giải phóng khỏi sản phẩm khi phân hủy ít nhất một phần vật liệu đỡ.

39. Sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó vật liệu đỡ được cấu tạo để duy trì lò xo khi nén sao cho khi phân hủy ít nhất một phần vật liệu đỡ thì lò xo giảm nén.

40. Sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó vật liệu đỡ gồm vật liệu giòn.

41. Sản phẩm theo phương án 40, trong đó vật liệu giòn bao gồm đường và/hoặc polyme.

42. Sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó vật liệu đỡ là lớp phủ có độ dày lớn hơn hoặc bằng 3 mm và nhỏ hơn hoặc bằng 6 mm.

43. Sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó lò xo chứa vật liệu được chọn từ nhóm bao gồm nitinol, kim loại, và polyme.

44. Sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó lò xo có hằng số đàn hồi lớn hơn hoặc bằng 100 N/m và nhỏ hơn hoặc bằng 20000 N/m.

45. Sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó lò xo được nén lớn hơn hoặc bằng 1 mm và nhỏ hơn hoặc bằng 5 mm so với chiều dài không được nén của lò xo.

46. Sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó vỏ ngoài là viên nang.

47. Sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó sản phẩm liên kết với hệ thống tự định hướng.

48. Sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó lò xo có kích thước mặt cắt trung bình lớn hơn hoặc bằng 1 mm và nhỏ hơn hoặc bằng 10 mm.

49. Phương pháp, bao gồm:

việc dùng cho đối tượng sản phẩm, sản phẩm này bao gồm:

vỏ ngoài;

chất điều trị rắn và vật liệu đỡ,

trong đó chất điều trị rắn có trong bộ phận gắn kết mô với lượng lớn hơn hoặc bằng 10% khối lượng dưới dạng hàm của tổng khối lượng của bộ phận gắn kết mô,

trong đó chất điều trị rắn và vật liệu đỡ được phân phối cơ bản là đồng nhất, và

trong đó bộ phận gắn kết mô được cấu tạo để thâm nhập mô.

57. Bộ phận gắn kết mô theo phương án 56, trong đó bộ phận này bao gồm nhiều vi kim chứa chất điều trị rắn và vật liệu đỡ.

58. Bộ phận gắn kết mô theo phương án 56, trong đó bộ phận này bao gồm vật liệu đỡ liên kết với bộ phận gắn kết mô.

59. Bộ phận gắn kết mô có đỉnh, và bao gồm:

chất điều trị rắn và vật liệu đỡ liên kết với chất điều trị rắn,

trong đó ít nhất một phần của chất điều trị rắn liên kết với một hoặc nhiều đỉnh của bộ phận gắn kết mô, và

trong đó chất điều trị rắn có trong bộ phận gắn kết mô với lượng lớn hơn hoặc bằng 10% khối lượng dưới dạng hàm của tổng khối lượng của bộ phận gắn kết mô.

60. Bộ phận gắn kết mô theo phương án 59, trong đó bộ phận này gồm nhiều vi kim chứa chất điều trị rắn và vật liệu đỡ.

61. Bộ phận gắn kết mô theo phương án 59 hoặc 60, trong đó ít nhất một phần của chất điều trị rắn có mặt trên ít nhất một bề mặt của đỉnh.

62. Bộ phận gắn kết mô theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 59 đến 61, trong đó ít nhất một phần của đỉnh chứa chất điều trị rắn.

63. Bộ phận gắn kết mô theo phương án 62, trong đó đỉnh chứa chất điều trị rắn với lượng lớn hơn hoặc bằng 70% khối lượng so với tổng khối lượng của phần đầu.

64. Bộ phận gắn kết mô theo phương án 59 hoặc 60, trong đó ít nhất một phần của vật liệu đỡ có trên ít nhất một bề mặt của đỉnh.

65. Phương pháp tạo ra bộ phận gắn kết mô, bao gồm:

cung cấp chất điều trị rắn và vật liệu đỡ; và

nén, bằng cách sử dụng áp suất ít nhất 1 MPa, và/hoặc gia nhiệt chất điều trị rắn và vật liệu đỡ cùng với nhau để tạo ra bộ phận gắn kết mô,

trong đó bộ phận gắn kết mô được cấu tạo để thâm nhập mô.

66. Phương pháp theo phương án 65, trong đó việc nén bao gồm việc ly tâm chất điều trị rắn và vật liệu đỡ.

67. Phương pháp theo phương án 65, trong đó việc nén bao gồm việc sử dụng áp suất ít nhất 20 MPa.

68. Bộ phận gắn kết mô hoặc phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó vật liệu đỡ có khả năng phân hủy sinh học.

69. Bộ phận gắn kết mô hoặc phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó vật liệu đỡ chứa polyme.

70. Bộ phận gắn kết mô hoặc phương pháp theo phương án 69, trong đó polyme được chọn từ nhóm bao gồm polyetylen glycol và HPMC.

71. Bộ phận gắn kết mô hoặc phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó chất điều trị rắn được chọn từ nhóm bao gồm thành phần dược có hoạt tính, insulin, axit nucleic, peptit và kháng thể.

72. Bộ phận gắn kết mô hoặc phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó bộ phận gắn kết mô gồm lớp phủ.

73. Bộ phận gắn kết mô hoặc phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó lớp phủ có cường độ đàn hồi lớn hơn hoặc bằng 50 MPa.

74. Sản phẩm, bao gồm:

thành phần dược có hoạt tính rắn với lượng lớn hơn hoặc bằng 80% khối lượng so với tổng khối lượng sản phẩm,

trong đó sản phẩm có môđun đàn hồi Young lớn hơn hoặc bằng 100 MPa, và

trong đó sản phẩm được cấu tạo để thâm nhập ít nhất 1 mm vào mô niêm mạc dạ dày ruột của người có lực nhỏ hơn hoặc bằng 20 mN.

75. Phương pháp tạo ra sản phẩm, bao gồm:

việc đưa vào khuôn chế phẩm chứa thành phần dược có hoạt tính rắn với lượng lớn hơn hoặc bằng 80% khối lượng so với tổng khối lượng của chế phẩm;

tác dụng áp lực lớn hơn hoặc bằng 1 MPa đến chế phẩm; và

gia nhiệt chế phẩm đến nhiệt độ ít nhất 70 °C trong ít nhất 1 phút,

trong đó sản phẩm được cấu tạo để thâm nhập ít nhất 1 mm vào mô niêm mạc dạ dày ruột của người với lực nhỏ hơn hoặc bằng 20 mN.

76. Sản phẩm, bao gồm:

thành phần dược có hoạt tính rắn với lượng lớn hơn hoặc bằng 80% khối lượng so với tổng khối lượng sản phẩm,

trong đó sản phẩm được cấu tạo để phân phối ít nhất 1 mg thành phần dược có hoạt tính trên mỗi xentimet vuông mô của đối tượng, và/hoặc

trong đó sản phẩm chứa thành phần dược có hoạt tính với lượng lớn hơn hoặc bằng 1 mg trên mỗi xentimet vuông.

77. Sản phẩm hoặc phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó thành phần dược có hoạt tính được đúc thành khuôn để tạo ra sản phẩm.

78. Sản phẩm hoặc phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó khuôn này được ly tâm.

79. Sản phẩm hoặc phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó sản phẩm hoặc phương pháp còn bao gồm chất gắn kết.

80. Sản phẩm hoặc phương pháp theo phương án 79, trong đó chất gắn kết chứa đường như sorbitol hoặc sucroza, gelatin, polyme như PVA, PEG, PCL, PVA hoặc PVP và/hoặc etanol.

81. Sản phẩm hoặc phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó sản phẩm chứa thành phần dược có hoạt tính lớn hơn hoặc bằng 1 mg.

82. Sản phẩm hoặc phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó thành phần dược có hoạt tính được chọn từ nhóm bao gồm thể thực khuẩn, ADN, insulin, hormon sinh trưởng ở người, kháng thể đơn dòng, adalimumab, epinphrin, và ondansetron.

83. Sản phẩm tự định hướng được cấu tạo để neo ở vị trí bên trong đối tượng, bao gồm:

ít nhất phần thứ nhất có tỷ trọng trung bình lớn hơn 1 g/cm^3 trong đó trục dọc vuông góc với bề mặt gắn mô của sản phẩm được cấu tạo để duy trì hướng 20 độ hoặc nhỏ hơn so với hướng thẳng đứng khi hoạt động trên mômen xoắn được tác động từ bên ngoài bằng 0,09 *10^-4 Nm hoặc nhỏ hơn; và

ít nhất một cơ cấu neo liên kết với sản phẩm tự định hướng.

84. Sản phẩm được cấu tạo để neo ở vị trí bên trong đối tượng, bao gồm:

vỏ ngoài;

lò xo được nang hóa ít nhất một phần bởi vỏ ngoài, lò xo được duy trì ở trạng thái nén ít nhất một phần bởi vật liệu đỡ dưới ít nhất 5% mức biến dạng nén,

ít nhất một cơ cấu neo gắn kết điều khiển được với lò xo.

85. Phương pháp neo sản phẩm đến vị trí bên trong đối tượng, bao gồm:

việc dùng cho đối tượng sản phẩm, trong đó sản phẩm này bao gồm ít nhất phần thứ nhất có tỷ trọng trung bình lớn hơn 1 g/cm^3 và ít nhất một cơ cấu neo, sản phẩm này được cấu tạo để được giữ lại ở vị trí bằng lực lớn hơn hoặc bằng 0,6 N và/hoặc thay đổi hướng lớn hơn hoặc bằng 30 độ.

86. Phương pháp hoặc sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó mỗi cơ cấu neo bao gồm móc.

87. Sản phẩm hoặc phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó mỗi cơ cấu neo là kim móc.

88. Sản phẩm hoặc phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó mỗi cơ cấu neo được cấu tạo để thâm nhập mô ở vị trí bên trong đối tượng ở độ sâu lớn hơn hoặc bằng 1 mm và nhỏ hơn hoặc bằng 3 mm.

89. Sản phẩm hoặc phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó móc chứa vật liệu không thể phân hủy được ở các điều kiện sinh lý.

90. Sản phẩm hoặc phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó cơ cấu neo có chiều dài lớn hơn hoặc bằng 10 micron và nhỏ hơn hoặc bằng 250 micron.

91. Sản phẩm hoặc phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó mỗi cơ cấu neo có lực móc lớn hơn hoặc bằng 0,002 N và nhỏ hơn hoặc bằng 1 N

92. Sản phẩm hoặc phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó sản phẩm này được cấu tạo để được giữ ở vị trí bằng lực tác dụng ngang lớn hơn hoặc bằng 0,6 N.

93. Sản phẩm hoặc phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó sản phẩm này được cấu tạo để được giữ ở vị trí sau khi thay đổi hướng lớn hơn hoặc bằng 30 độ.

94. Sản phẩm hoặc phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó sản phẩm gồm hai hoặc nhiều cơ cấu neo cách nhau ít nhất 1 mm.

95. Sản phẩm tự định hướng được cấu tạo để dùng cho vị trí bên trong đối tượng, bao gồm:

ít nhất phần thứ nhất có tỷ trọng trung bình lớn hơn 1 g/cm^3, sản phẩm tự định hướng có thời gian tự định hướng từ 90 độ trong nước nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 giây;

ít nhất hai bộ phận gắn kết mô gồm phần tiếp xúc mô được cấu tạo để tiếp xúc mô, mỗi phần tiếp xúc mô bao gồm phần dẫn điện được cấu tạo để truyền tín hiệu điện tới mô và phần cách điện được cấu tạo để không truyền tín hiệu điện tới mô; và

nguồn năng lượng điện truyền đến ít nhất hai bộ phận gắn kết mô.

96. Sản phẩm được cấu tạo để dùng ở vị trí bên trong đối tượng, bao gồm:

vỏ ngoài;

lò xo được nang hóa ít nhất một phần bởi vỏ ngoài, lò xo này được duy trì ở trạng thái nén ít nhất một phần bởi vật liệu đỡ dưới ít nhất 5% mức biến dạng nén,

ít nhất hai bộ phận gắn kết mô bao gồm phần tiếp xúc mô được cấu tạo để tiếp xúc mô, mỗi phần tiếp xúc mô gồm phần dẫn điện được cấu tạo để truyền tín hiệu điện tới mô và phần cách điện được cấu tạo để không truyền tín hiệu điện tới mô; và

nguồn năng lượng điện truyền đến ít nhất hai bộ phận gắn kết mô.

97. Phương pháp cung cấp sự kích thích điện đến vị trí bên trong đối tượng, bao gồm:

việc dùng cho đối tượng sản phẩm chứa ít nhất một bộ phận gắn kết mô được bố trí trong sản phẩm này, mỗi bộ phận gắn kết mô chứa vật liệu dẫn;

giải phóng ít nhất một thành phần trung gian khỏi sản phẩm;

chèn ít nhất một thành phần trung gian vào mô ở vị trí bên trong đối tượng;

tác dụng dòng điện được tạo ra bởi nguồn năng lượng truyền tín hiệu điện với bộ phận gắn kết mô qua hai hoặc nhiều bộ phận gắn kết mô,

trong đó sản phẩm bao gồm lò xo được duy trì ở trạng thái nén ít nhất một phần bởi vật liệu đỡ dưới ít nhất 5% mức biến dạng nén, mỗi bộ phận gắn kết mô gắn kết điều khiển được với lò xo.

98. Phương pháp theo phương án 97, trong đó phương pháp này bao gồm việc dùng hai hoặc nhiều sản phẩm cho đối tượng và tác dụng dòng điện đi qua hai sản phẩm.

99. Sản phẩm hoặc phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó sản phẩm được cấu tạo để được giữ ở vị trí bên trong đối tượng bằng lực lớn hơn hoặc bằng 0,6 N và/hoặc thay đổi hướng lớn hơn hoặc bằng 30 độ.

100. Sản phẩm hoặc phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, trong đó vật liệu đỡ là đĩa được định vị trên đầu ngoại biên của lò xo.

101. Sản phẩm tự định hướng, bao gồm:

bộ phận gắn kết mô và lò xo liên kết với bộ phận gắn kết mô, lò xo này được duy trì bởi vật liệu đỡ dưới ít nhất 5% mức biến dạng nén,

trong đó sản phẩm tự định hướng có kích thước mặt cắt lớn nhất nhỏ hơn hoặc bằng 1,1 cm, và

trong đó trục về cơ bản vuông góc với bề mặt gắn mô của sản phẩm tự định hướng được cấu tạo để duy trì hướng 20 độ hoặc nhỏ hơn so với hướng thẳng đứng khi hoạt động trên mômen xoắn được tác động từ bên ngoài bằng 0,09 *10^-4 Nm hoặc nhỏ hơn, và/hoặc

trong đó sản phẩm tự định hướng có thời gian tự định hướng từ 90 độ trong nước nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 giây.

102. Sản phẩm tự định hướng theo phương án 101, trong đó lò xo được cấu tạo để giải phóng ít nhất 10% năng lượng nén được dự trữ của lò xo trong 10 phút tiếp xúc vật liệu đỡ với dịch lỏng.

103. Sản phẩm tự định hướng theo phương án 101 hoặc 102, trong đó sản phẩm tự định hướng có thời gian tự định hướng từ 90 độ trong nước nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 giây.

104. Sản phẩm phân phối thành phần dược cho đối tượng, bao gồm:

bộ phận gắn kết mô; và

lò xo liên kết với bộ phận gắn kết mô và được duy trì bởi vật liệu đỡ dưới ít nhất 5% mức biến dạng nén,

trong đó bộ phận gắn kết mô chứa thành phần dược rắn với lượng lớn hơn hoặc bằng 110% khối lượng so với tổng khối lượng bộ phận gắn kết mô.

105. Sản phẩm theo phương án 104, trong đó lò xo được cấu tạo để giải phóng ít nhất 90% năng lượng nén được dự trữ của lò xo trong 10 phút tiếp xúc vật liệu đỡ với dịch lỏng.

106. Sản phẩm theo phương án 104 hoặc 105, trong đó bộ phận gắn kết mô là kim.

107. Sản phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 104 đến 106, trong đó bộ phận gắn kết mô có môđun đàn hồi Young lớn hơn hoặc bằng 100 MPa.

108. Sản phẩm phân phối thành phần dược cho đối tượng, bao gồm:

bộ phận gắn kết mô; và

lò xo liên kết với bộ phận gắn kết mô,

trong đó kim chứa thành phần dược rắn với lượng lớn hơn hoặc bằng 80% khối lượng so với tổng khối lượng kim, và

trong đó lò xo được cấu tạo để giải phóng ít nhất 10% năng lượng nén được dự trữ của lò xo trong 10 phút tiếp xúc vật liệu đỡ với dịch lỏng.

109. Sản phẩm theo phương án 108, trong đó lò xo được duy trì bởi vật liệu đỡ dưới ít nhất 5% mức biến dạng nén.

110. Sản phẩm tự định hướng, bao gồm một hoặc nhiều bộ phận gắn kết mô liên kết với sản phẩm tự định hướng,

trong đó sản phẩm tự định hướng có thời gian tự định hướng từ 90 độ trong nước nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 giây, và

trong đó sản phẩm tự định hướng được cấu tạo sao cho ít nhất một bộ phận gắn kết mô có trục dọc dài nhất được định hướng trong 15 độ thẳng đứng khi tự định hướng.

111. Sản phẩm tự định hướng, bao gồm bộ phận gắn kết mô liên kết với sản phẩm tự định hướng,

trong đó bộ phận gắn kết mô chứa thành phần dược rắn với lượng lớn hơn hoặc bằng 10% khối lượng so với tổng khối lượng bộ phận gắn kết mô, và

trong đó trục về cơ bản vuông góc với bề mặt gắn mô của sản phẩm tự định hướng được cấu tạo để duy trì hướng bằng 20 độ hoặc nhỏ hơn so với hướng thẳng đứng khi hoạt động bởi 0,09 *10^-4 Nm hoặc nhỏ hơn mômen xoắn được tác động từ bên ngoài.

112. Phương pháp phân phối thành phần dược cho đối tượng, bao gồm:

việc dùng cho đối tượng sản phẩm bao gồm bộ phận gắn kết mô liên kết với thành phần dược; và

giải phóng ở vị trí bên trong đối tượng ít nhất một phần của thành phần dược ra khỏi sản phẩm.

trong đó, khi đi đến vị trí bên trong đối tượng, sản phẩm:

có trục dọc của sản phẩm được cấu tạo để hướng đến khoảng 90 độ so với hướng thẳng đứng; và/hoặc

có trục dọc duy trì hướng bằng 20 độ hoặc nhỏ hơn so với hướng thẳng đứng khi hoạt động trên mômen xoắn được tác động từ bên ngoài bằng 0,09 *10^-4 Nm hoặc nhỏ hơn; và/hoặc

có thể thâm nhập mô niêm mạc bằng lượng lực xác định; và/hoặc

có thời gian tự định hướng từ 90 độ trong nước nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 giây; và/hoặc

có tỷ trọng trung bình lớn hơn 1 g/cm^3; và/hoặc

chứa thành phần dược rắn với lượng lớn hơn hoặc bằng 10% khối lượng so với tổng khối lượng bộ phận gắn kết mô; và/hoặc

gồm lò xo được cấu tạo để giải phóng tức thì.

113. Phương pháp thu mẫu từ đối tượng, bao gồm:

việc dùng cho đối tượng sản phẩm bao gồm lò xo, vật liệu đỡ, và cơ cấu sinh thiết; và

thu mẫu nhờ cơ cấu sinh thiết ở vị trí bên trong đối tượng,

trong đó, khi đi đến vị trí bên trong đối tượng, trục về cơ bản vuông góc với bề mặt gắn mô của sản phẩm tự định hướng được cấu tạo để duy trì hướng bằng 20 độ hoặc nhỏ hơn so với hướng thẳng đứng khi hoạt động trên mômen xoắn được tác động từ bên ngoài bằng 0,09 *10^-4 Nm hoặc nhỏ hơn và lò xo được cấu tạo để giải phóng ít nhất 10% năng lượng nén được dự trữ của lò xo trong 0,1 ms phân hủy cơ học của vật liệu đỡ.

114. Phương pháp theo phương án 113, trong đó phương pháp này bao gồm việc tiếp xúc bộ phận gắn kết mô với dịch lỏng của đối tượng sao cho ít nhất một phần của bộ phận gắn kết mô hoạt động.

115. Sản phẩm tự định hướng, bao gồm

bộ phận tự phát động gồm lò xo và vật liệu đỡ được lắp để giữ lò xo ở trạng thái bị nén ít nhất một phần và được cấu trúc để phân hủy ít nhất một phần khi tiếp xúc với dịch sinh học; và

bộ phận gắn kết mô liên kết với thành phần dược có hoạt tính;

trong đó sản phẩm tự định hướng được cấu tạo dạng thể đơn tĩnh do tâm khối của sản phẩm tự định hướng và hình dạng của sản phẩm tự định hướng.

116. Sản phẩm tự định hướng theo phương án 115, trong đó khi sản phẩm tự định hướng được đỡ ít nhất một phần bởi mô của đối tượng, thì sản phẩm tự định hướng hướng theo hướng cho phép bộ phận gắn kết mô giải phóng ít nhất một phần thành phần dược có hoạt tính vào trong mô.

117. Sản phẩm tự định hướng, bao gồm:

phần thứ nhất có khối lượng;

phần thứ hai có khối lượng khác khối lượng của phần thứ nhất;

bộ phận tự phát động;

bộ phận gắn kết mô liên kết với thành phần dược có hoạt tính và gắn kết điều khiển được với bộ phận tự phát động; và

bề mặt gắn mô được cấu tạo để tiếp xúc với bề mặt mô bên trong đối tượng;

trong đó sản phẩm tự định hướng được cấu tạo dạng thể đơn tĩnh do tâm khối của sản phẩm tự định hướng và hình dạng của sản phẩm tự định hướng;

trong đó khi sản phẩm tự định hướng được đỡ ít nhất một phần bởi mô của đối tượng, sản phẩm tự định hướng hướng theo hướng cho phép bộ phận gắn kết mô giải phóng ít nhất một phần thành phần dược có hoạt tính vào trong mô.

118. Sản phẩm tự định hướng theo phương án 117, trong đó phần thứ nhất chứa vật liệu thứ nhất và phần thứ hai chứa vật liệu thứ hai, trong đó vật liệu thứ nhất và vật liệu thứ hai giống nhau; hoặc trong đó phần thứ nhất chứa vật liệu thứ nhất và phần thứ hai chứa vật liệu thứ hai, trong đó vật liệu thứ nhất và vật liệu thứ hai là khác nhau.

119. Sản phẩm tự định hướng, bao gồm:

phần thứ nhất chứa vật liệu thứ nhất và có khối lượng;

phần thứ hai chứa vật liệu thứ hai và có khối lượng khác khối lượng của phần thứ nhất;

bộ phận tự phát động;

bộ phận gắn kết mô liên kết với thành phần dược có hoạt tính và gắn kết điều khiển được với bộ phận tự phát động; và

bề mặt gắn mô được cấu tạo để tiếp xúc bề mặt của mô nằm bên trong đối tượng;

trong đó sản phẩm tự định hướng có tỷ trọng trung bình lớn hơn 1 g/cm^3;

trong đó sản phẩm tự định hướng được cấu tạo dạng thể đơn tĩnh do tâm khối của sản phẩm tự định hướng và hình dạng của sản phẩm tự định hướng; và

trong đó khi sản phẩm tự định hướng được đỡ ít nhất một phần bởi mô của đối tượng, sản phẩm tự định hướng hướng theo hướng cho phép bộ phận gắn kết mô giải phóng ít nhất một phần thành phần dược có hoạt tính vào trong mô.

120. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 115 đến 119, trong đó vật liệu thứ nhất và/hoặc vật liệu thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm polyme, gốm, kim loại, hợp kim kim loại, và hỗn hợp của chúng.

121. Sản phẩm tự định hướng theo phương án 120, trong đó kim loại được chọn từ nhóm bao gồm thép không gỉ, hợp kim sắt-cacbon, kim loại Field, wonfram, molypden, vàng, kẽm, sắt và titan.

122. Sản phẩm tự định hướng theo phương án 120, trong đó gốm được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyapatit, nhôm oxit, canxi oxit, tricanxi phosphat, ziricon oxit, silicat và silic dioxit.

123. Sản phẩm tự định hướng theo phương án 120, trong đó polyme được chọn từ nhóm bao gồm polycaprolacton, axit polylactic, polyetylen glycol, polypropylen, polyetylen, polycacbonat, polystyren, và polyete ete keton và rượu polyvinylic.

124. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 117 đến 123, trong đó vật liệu thứ nhất là kim loại và vật liệu thứ hai là polyme.

125. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 117 đến 123, trong đó vật liệu thứ nhất là polyme và vật liệu thứ hai là kim loại.

126. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 117 đến 125, trong đó bộ phận tự phát động bao gồm lò xo và vật liệu đỡ được lắp để duy trì lò xo ở trạng thái bị nén ít nhất một phần, trong đó vật liệu đỡ được cấu tạo để phân hủy ít nhất một phần trong dịch sinh học.

127. Sản phẩm tự định hướng theo phương án 126, trong đó lò xo có hằng số đàn hồi nằm trong khoảng từ 100 N/m đến 1500 N/m.

128. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án 126 và 127,

trong đó vật liệu đỡ được cấu tạo dạng nút,

trong đó nút này gắn kết điều khiển được với bộ phận gắn kết mô, và

trong đó nút này tiếp xúc với bên ngoài sản phẩm tự định hướng qua lỗ trên bề mặt gắn mô.

129. Sản phẩm tự định hướng theo phương án 128,

trong đó lò xo được bố trí trong không gian được bao bởi phần thứ nhất,

trong đó bộ phận gắn kết mô được cấu tạo dạng bộ phận được phóng ra kéo dài gần như dọc theo trục chính của sản phẩm tự định hướng;

trong đó bộ phận gắn kết mô gắn kết điều khiển được với lò xo ở một đầu và gắn kết điều khiển được với nút ở đầu còn lại, và

trong đó nút này nằm trong không gian được bao bởi phần thứ hai và được cấu tạo sao cho phần thứ hai ngăn lò xo ở trạng thái bị nén ít nhất một phần không đẩy nút này ra khỏi lỗ trên bề mặt gắn mô qua bộ phận gắn kết mô.

130. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án 126 và 127,

trong đó vật liệu đỡ được cấu tạo ở hình dạng cấu trúc phẳng có một mặt phẳng chính và gắn kết điều khiển được với lò xo, và

trong đó mặt phẳng chính của cấu trúc phẳng vuông góc với trục chính của lò xo.

131. Sản phẩm tự định hướng theo phương án 130,

trong đó vật liệu đỡ bao gồm bề mặt thứ nhất dọc theo mặt phẳng chính và có tổng diện tích bề mặt thứ nhất,

trong đó vật liệu đỡ bao gồm bề mặt thứ hai song song với bề mặt thứ nhất dọc theo mặt phẳng chính và có tổng diện tích bề mặt thứ hai khác tổng diện tích bề mặt thứ nhất,

trong đó bề mặt thứ nhất chứa một hoặc nhiều khoang, và

trong đó tổng diện tích bề mặt thứ nhất lớn hơn tổng diện tích bề mặt thứ hai.

132. Sản phẩm tự định hướng theo phương án 131,

trong đó vật liệu đỡ được cấu tạo trong sản phẩm tự định hướng sao cho dịch sinh học đi vào sản phẩm tự định hướng tiếp xúc với bề mặt thứ nhất để bắt đầu phân hủy ít nhất một phần vật liệu đỡ; và

trong đó một hoặc nhiều khoang được cấu tạo để phá hủy vật liệu đỡ có kiểm soát sau khi phân hủy ít nhất một phần vật liệu đỡ.

133. Sản phẩm tự định hướng theo phương án 132,

trong đó lò xo được bố trí trong không gian được bao bởi phần thứ nhất;

trong đó vật liệu đỡ được bố trí giữa phần thứ nhất và phần thứ hai;

trong đó vật liệu đỡ bao gồm lỗ mà qua đó bộ phận gắn kết mô kéo dài gần như dọc theo trục chính của sản phẩm tự định hướng;

trong đó bộ phận gắn kết mô được cấu tạo ở hình dạng của bộ phận được phóng ra sao cho một đầu của bộ phận được phóng ra gắn kết điều khiển được với lò xo và đầu còn lại của bộ phận được phóng ra nằm gần với lỗ trên bề mặt gắn mô sao cho có khoảng cách giữa bộ phận được phóng ra và lỗ; và

trong đó bề mặt gắn mô nằm trên phần thứ hai.

134. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 132 đến 133, trong đó một hoặc nhiều khoang xung quang lỗ trong vật liệu đỡ.

135. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 126 đến 127 và từ 130 đến 134, trong đó vật liệu đỡ được cấu tạo dạng hình đĩa.

136. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 115 đến 116 và từ 126 đến 135, trong đó vật liệu đỡ được chọn từ nhóm bao gồm đường, dẫn xuất của đường, tinh bột, canxi cacbonat, kẽm, natri clorua, polyme và hỗn hợp của chúng.

137. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 115 đến 136, trong đó bộ phận gắn kết mô chứa thành phần dược có hoạt tính.

138. Sản phẩm tự định hướng theo phương án 137, trong đó thành phần dược có hoạt tính có trong bộ phận tương tác mô với lượng lớn hơn hoặc bằng 80% khối lượng trên tổng khối lượng của bộ phận gắn kết mô.

139. Sản phẩm tự định hướng theo phương án 138, trong đó 100% khối lượng của bộ phận tương tác mô là thành phần dược có hoạt tính.

140. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 115 đến 139, trong đó sản phẩm tự định hướng chứa một hoặc nhiều lỗ thoát được cấu tạo sao cho bộ phận tự phát động lưu thông dịch lỏng với môi trường bên ngoài.

141. Sản phẩm tự định hướng theo phương án 140, trong đó một hoặc nhiều lỗ thoát nằm trong phần thứ nhất.

142. Sản phẩm tự định hướng theo phương án 141, trong đó một hoặc nhiều lỗ thoát được che bởi lớp phủ.

143. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 115 đến 116 và từ 126 đến 142, trong đó dịch sinh học là dịch vị.

144. Sản phẩm tự định hướng, bao gồm:

phần thứ nhất chứa polyme và có khối lượng;

phần thứ hai chứa kim loại và có khối lượng khác khối lượng của phần thứ nhất, trong đó phần thứ hai có bề mặt gắn mô được cấu tạo để tiếp xúc với bề mặt mô bên trong đối tượng;

lò xo được bố trí trong không gian được bao quanh bởi phần thứ nhất;

vật liệu đỡ được lắp để duy trì lò xo ở trạng thái bị nén ít nhất một phần và được cấu trúc để phân hủy ít nhất một phần trong dịch vị, trong đó vật liệu đỡ được cấu tạo dạng mặt phẳng, và trong đó vật liệu đỡ được bố trí giữa phần thứ nhất và phần thứ hai;

bộ phận gắn kết mô chứa thành phần dược có hoạt tính và gắn kết điều khiển được với lò xo, trong đó bộ phận gắn kết mô được cấu tạo ở hình dạng của bộ phận được phóng ra và kéo dài qua lỗ trong vật liệu đỡ dọc theo trục chính của sản phẩm tự định hướng, trong đó một đầu của bộ phận được phóng ra gắn kết điều khiển được với lò xo và đầu còn lại của bộ phận được phóng ra nằm gần với lỗ trên bề mặt gắn mô sao cho có khoảng cách giữa bộ phận được phóng ra và lỗ; và

một hoặc nhiều lỗ thoát được cấu tạo trong phần thứ nhất sao cho vật liệu đỡ lưu thông dịch lỏng với môi trường bên ngoài;

trong đó sản phẩm tự định hướng được cấu tạo dạng thể đơn tĩnh do tâm khối của sản phẩm tự định hướng và hình dạng của sản phẩm tự định hướng;

trong đó khi sản phẩm tự định hướng được đỡ ít nhất một phần bởi mô của đối tượng, sản phẩm tự định hướng hướng theo hướng cho phép bộ phận gắn kết mô giải phóng ít nhất một phần thành phần dược có hoạt tính vào trong mô;

trong đó vật liệu đỡ có bề mặt thứ nhất dọc theo mặt phẳng chính của mặt phẳng mà có một hoặc nhiều khoang;

trong đó vật liệu đỡ có bề mặt thứ hai song song với bề mặt thứ nhất dọc theo mặt phẳng chính;

trong đó tổng diện tích bề mặt của bề mặt thứ nhất lớn hơn tổng diện tích bề mặt của bề mặt thứ hai;

trong đó vật liệu đỡ được cấu tạo trong sản phẩm tự định hướng sao cho dịch vị đi vào sản phẩm tự định hướng tiếp xúc bề mặt thứ nhất để bắt đầu phân hủy ít nhất một phần vật liệu đỡ;

trong đó một hoặc nhiều khoang được cấu tạo để phá hủy vật liệu đỡ có kiểm soát sau khi phân hủy ít nhất một phần vật liệu đỡ để cho phép ít nhất một phần năng lượng dự trữ của lò xo được giải phóng và dẫn đến bộ phận được phóng ra được đẩy khỏi lỗ trong bề mặt gắn mô; và

trong đó thành phần dược có hoạt tính có trong bộ phận tương tác mô với lượng lớn hơn hoặc bằng 80% khối lượng trên tổng khối lượng của bộ phận gắn kết mô.

145. Sản phẩm tự định hướng theo phương án 144, trong đó lò xo có hằng số đàn hồi nằm trong khoảng từ 100 N/m đến 1500 N/m.

146. Sản phẩm tự định hướng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 115 đến 145, trong đó hình dạng của sản phẩm tự định hướng có hình dạng gomboc.

Mặc dù nhiều phương án của sáng chế được mô tả và minh họa ở đây, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ dễ dàng hình dung ra nhiều phương án và/hoặc cấu trúc khác để thực hiện các chức năng và/hoặc thu được kết quả và/hoặc một hoặc nhiều ưu điểm được mô tả ở đây, và mỗi biến thể và/hoặc sửa đổi như vậy được coi là trong phạm vi của sáng chế. Nói chung, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ dễ dàng đánh giá rằng tất cả các thông số, kích thước, vật liệu và cấu hình được mô tả ở đây có nghĩa làm ví dụ và các thông số, kích thước, vật liệu và/hoặc cấu hình thực tế sẽ phụ thuộc vào ứng dụng hoặc các ứng dụng cụ thể khi nội dung của sáng chế được sử dụng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận ra, hoặc có thể xác định bằng cách sử dụng không nhiều thử nghiệm thông thường, nhiều phương án tương đương với các phương án cụ thể của sáng chế được mô tả ở đây. Do đó, cần hiểu rằng các phương án nêu trên chỉ được thể hiện bằng cách ví dụ và trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ đính kèm và các điểm tương đương theo đó, sáng chế có thể được thực hiện theo cách khác với cách được mô tả cụ

thể và được bảo hộ. Sáng chế đề cập đế từng dấu hiệu, hệ thống, sản phẩm, vật liệu, kit và/hoặc phương pháp được mô tả ở đây. Ngoài ra, sự kết hợp bất kỳ của hai hoặc nhiều dấu hiệu, hệ thống, sản phẩm, vật liệu, kit và/hoặc phương pháp, nếu các dấu hiệu, hệ thống, sản phẩm, vật liệu, kit và/hoặc phương pháp không nhất quán với nhau, được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Định nghĩa "một" như được sử dụng ở đây trong bản mô tả và trong yêu cầu bảo hộ, trừ khi được chỉ định rõ ràng là ngược lại, nên được hiểu là "ít nhất một".

Cụm từ "và/hoặc" như được sử dụng ở đây trong bản mô tả và trong yêu cầu bảo hộ, nên được hiểu nghĩa là "một hoặc cả hai" yếu tố kết hợp với nhau, nghĩa là, các yếu tố được kết hợp trong một số trường hợp và phân biệt rõ ràng trong các trường hợp khác. Các yếu tố khác có thể có mặt một cách tùy chọn ngoài các yếu tố được xác định cụ thể bởi mệnh đề "và/hoặc", nếu liên quan hoặc không liên quan đến các yếu tố được xác định cụ thể trừ khi được chỉ định rõ ràng là ngược lại. Do đó, như ví dụ không giới hạn, tham chiếu đến "A và/hoặc B" khi được sử dụng cùng với ngôn ngữ kết thúc mở như "bao gồm" có thể chỉ theo một phương án chỉ A mà không có B (tùy chọn bao gồm các yếu tố khác B); theo phương án khác, chỉ B mà không có A (tùy chọn bao gồm các yếu tố khác A); theo một phương án khác, chỉ cả A và B (tùy chọn bao gồm các yếu tố khác); v.v.

Như được sử dụng ở đây trong bản mô tả và trong yêu cầu bảo hộ, "hoặc" cần được hiểu là có cùng nghĩa "và/hoặc" như được xác định ở trên. Ví dụ, khi tách các mục trong danh sách, "hoặc" hoặc "và/hoặc" sẽ được hiểu là bao gồm, nghĩa là, bao gồm ít nhất một, nhưng cũng bao gồm nhiều hơn một, của một số hoặc danh sách các yếu tố, và, tùy ý, các mục không được liệt kê thêm. Chỉ các thuật ngữ được chỉ định rõ ràng là ngược lại, như "chỉ một" hoặc "chính xác một" hoặc khi được sử dụng trong yêu cầu bảo hộ, "bao gồm" sẽ đề cập đến việc bao gồm chính xác một yếu tố trong danh sách các yếu tố. Nói chung, thuật ngữ "hoặc" được sử dụng ở đây sẽ chỉ được hiểu là chỉ sự thay thế duy nhất (nghĩa là cái này hoặc cái kia chứ không phải cả hai) khi được đứng trước bằng thuật ngữ duy nhất, như "hoặc", "một", "chỉ một" hoặc "chính xác một". "Về cơ bản bao gồm" khi được sử dụng trong yêu cầu bảo hộ sẽ có nghĩa ban đầu của nó như được sử dụng trong lĩnh vực của luật sáng chế.

Như được sử dụng ở đây trong bản mô tả và trong yêu cầu bảo hộ, cụm từ "ít nhất một", chỉ danh sách một hoặc nhiều yếu tố, nên được hiểu với nghĩa ít nhất một yếu tố được chọn từ một hoạc nhiều yếu tố trong danh sách các yếu tố, nhưng không cần bao gồm ít nhất một trong số mỗi và mọi yếu tố được liệt kê cụ thể trong danh sách các yếu tố và không loại trừ sự kết hợp bất kỳ của các yếu tố trong danh sách các yếu tố. Định nghĩa này cũng cho phép các yếu tố có thể tùy chọn có mặt ngoài các yếu tố được xác định cụ thể trong danh sách các yếu tố mà cụm từ "ít nhất một" chỉ, cho dù có liên quan hay không liên quan đến các yếu tố được xác định cụ thể. Do đó, như là ví dụ không giới hạn, "ít nhất một trong số A và B" (hoặc, tương đương, ít nhất một trong số A hoặc B", hoặc, tương đương "ít nhất một trong số A và/hoặc B") có thể chỉ, theo một phương án, ít nhất một, tùy chọn bao gồm nhiều hơn một, A, không có mặt B (và tùy chọn bao gồm các yếu tố khác B); theo một phương án khác, đến ít nhất một, tùy chọn bao gồm nhiều hơn một, B, không có mặt A (và tùy chọn bao gồm các yếu tố khác A); theo một phương án khác, đến ít nhất một, tùy chọn bao gồm nhiều hơn một, A, và ít nhất một, tùy chọn bao gồm nhiều hơn một, B (và tùy chọn bao gồm các yếu tố khác); v.v.

Trong yêu cầu bảo hộ, cũng như trong phần mô tả ở trên, tất cả các cụm từ chuyển tiếp như "chứa", "gồm", "mang", "có", "bao gồm", "liên quan", "giữ" và tương tự được hiểu là kết thúc mở, nghĩa là bao gồm nhưng không bị giới hạn. Chỉ các cụm từ chuyển tiếp "bao gồm" và "về cơ bản bao gồm" sẽ là các cụm từ chuyển tiếp đóng hoặc bán đóng, tương ứng, như được nêu trong United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures, Phần 2111.03.

Thuật ngữ bất kỳ như được sử dụng ở đây chỉ hình dạng, hướng, sự căn chỉnh, và/hoặc mối quan hệ hình học của hoặc giữa, ví dụ, một hoặc nhiều sản phẩm, cấu trúc, lực, lĩnh vực, dòng chảy, hướng/quỹ đạo, và/hoặc các phần phụ của chúng và/hoặc hỗn hợp của chúng và/hoặc bất kỳ yếu tố hữu hình hoặc vô hình nào khác không thể liệt kê ở trên có thể được mô tả bằng các thuật ngữ này, trừ khi được xác định hoặc được chỉ ra khác, sẽ được hiểu là không yêu cầu tuân thủ tuyệt đối định nghĩa toán học của thuật ngữ này, mà đúng hơn sẽ được hiểu là để chỉ sự phù hợp theo định nghĩa toán học của thuật ngữ này trong phạm vi có thể đối với đối tượng để được đặc trưng như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật liên

quan chặt chẽ nhất đến đối tượng này. Ví dụ về các thuật ngữ đề cập đến hình dạng, hướng, và/hoặc mối quan hệ hình học này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các thuật ngữ mô tả: hình dạng - như, tròn, vuông, gomboc, tròn/hình tròn, chữ nhật/hình chữ nhật, tam giác/hình tam giác, trụ/hình trụ, elip/hình elip, đa giác (n)/hình đa giác (n), v.v.; định hướng góc - như vuông góc, trực giao, song song, dọc, ngang, cộng tuyến, v.v.; đường viền và quỹ đạo - như, mặt phẳng/phẳng, đồng phẳng, bán cầu, nửa bán cầu, đường thẳng/tuyến tính, hypebon, parabol, phẳng, cong, thẳng, cung tròn, hình sin, đường tiếp tuyến/tiếp tuyến, v.v.; hướng - như, bắc, nam, đông, tây, v.v.; các đặc tính bề mặt và/hoặc vật liệu khối và/hoặc sự phân giải trong không gian/thời gian và sự phân phối - như nhẵn, phản chiếu, trong suốt, rõ ràng, mờ đục, cứng, không thấm nước, đồng nhất, trơ, không bị ướt, không hòa tan, ổn định, không thay đổi, không đổi, đồng nhất, v.v.; cũng như nhiều thuật ngữ khác sẽ rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật liên quan. Theo một ví dụ, sản phẩm được chế tạo được mô tả ở đây là "vuông" sẽ không yêu cầu sản phẩm này có các mặt hoặc các bên phẳng hoặc thẳng hoàn toàn và giao góc chính xác 90 độ (thực vậy, sản phẩm này có thể chỉ tồn tại dưới dạng trừu tượng về mặt toán học), mà thay vào đó hình dạng của sản phẩm này nên được hiểu là gần như là "hình vuông", như được định nghĩa về mặt toán học, đến mức độ thường có thể đạt được và đạt được đối với kỹ thuật chế tạo được trích dẫn như sẽ được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật hoặc như được mô tả cụ thể. Theo ví dụ khác, hai hoặc nhiều sản phẩm được cấu tạo sẽ được được mô tả ở đây là "được chỉnh" sẽ không yêu cầu các sản phẩm này phải có các mặt hoặc các bên được chỉnh hoàn toàn (thực vậy, sản phẩm này chỉ có thể tồn tại như sự trừu tượng về mặt toán học), nhưng thay vào đó, việc sắp xếp các sản phẩm này nên được hiểu là gần như "được chỉnh", được định nghĩa theo toán học, đến mức độ thường có thể đạt được và đạt được đối với kỹ thuật chế tạo được trích dẫn như sẽ được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật hoặc như được mô tả cụ thể.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Sản phẩm tự định hướng, bao gồm:

phần thứ nhất có khối lượng;

phần thứ hai có khối lượng khác khối lượng của phần thứ nhất;

bộ phận tự phát động bao gồm lò xo và vật liệu đỡ được cấu tạo để duy trì lò xo ở trạng thái bị nén ít nhất một phần, trong đó vật liệu đỡ này được cấu tạo để phân hủy ít nhất một phần trong dịch sinh học;

bộ phận gắn kết mô được liên kết với thành phần dược có hoạt tính và gắn kết điều khiển được với bộ phận tự phát động; và

bề mặt gắn mô được cấu tạo để tiếp xúc với bề mặt mô bên trong đối tượng;

trong đó sản phẩm tự định hướng này được cấu tạo là thể đơn tĩnh do ít nhất một trong số tâm khối của sản phẩm tự định hướng và hình dạng của sản phẩm tự định hướng;

trong đó khi sản phẩm tự định hướng này được đỡ ít nhất một phần bởi mô của đối tượng, thì sản phẩm tự định hướng này hướng theo hướng cho phép bộ phận gắn kết mô giải phóng ít nhất một phần thành phần dược có hoạt tính vào trong mô.

2. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 1, trong đó phần thứ nhất chứa vật liệu thứ nhất và phần thứ hai chứa vật liệu thứ hai, trong đó vật liệu thứ nhất và vật liệu thứ hai là khác nhau.

3. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 1, trong đó sản phẩm tự định hướng này có tỷ trọng trung bình lớn hơn 1 g/cm^3.

4. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 1, trong đó vật liệu thứ nhất và/hoặc vật liệu thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm polyme, gốm, kim loại, hợp kim kim loại và hỗn hợp của chúng.

5. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 4, trong đó kim loại được chọn từ nhóm bao gồm thép không gỉ, hợp kim sắt-cacbon, kim loại Field, wonfram, molypden, vàng, kẽm, sắt và titan.

6. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 4, trong đó gốm được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyapatit, nhôm oxit, canxi oxit, tricanxi phosphat, ziricon oxit, silicat và silic dioxit.

7. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 4, trong đó polyme được chọn từ nhóm bao gồm polycaprolacton, axit polylactic, polyetylen glycol, polypropylen, polyetylen, polycacbonat, polystyren, polyete ete keton và rượu polyvinylic.

8. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 1, trong đó lò xo có hằng số đàn hồi nằm trong khoảng từ 100 N/m đến 1500 N/m.

9. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 1,

trong đó vật liệu đỡ được cấu tạo dạng nút,

trong đó nút này gắn kết điều khiển được với bộ phận gắn kết mô, và

trong đó nút này tiếp xúc với bên ngoài sản phẩm tự định hướng qua lỗ trên bề mặt gắn mô.

10. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 9,

trong đó lò xo được bố trí trong không gian được bao bởi phần thứ nhất,

trong đó bộ phận gắn kết mô được cấu tạo dạng bộ phận được phóng ra mà kéo dài gần như dọc theo trục chính của sản phẩm tự định hướng;

trong đó bộ phận gắn kết mô gắn kết điều khiển được với lò xo ở một đầu và gắn kết điều khiển được với nút ở đầu còn lại, và

trong đó nút này nằm trong không gian được bao bởi phần thứ hai và được cấu tạo sao cho phần thứ hai ngăn lò xo ở trạng thái bị nén ít nhất một phần không đẩy nút này ra khỏi lỗ trên bề mặt gắn mô qua bộ phận gắn kết mô.

11. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 1,

trong đó vật liệu đỡ được cấu tạo ở hình dạng cấu trúc phẳng có mặt phẳng chính và gắn kết điều khiển được với lò xo, và

trong đó mặt phẳng chính của cấu trúc phẳng vuông góc với trục chính của lò xo.

12. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 11,

trong đó vật liệu đỡ bao gồm bề mặt thứ nhất dọc theo mặt phẳng chính và có tổng diện tích bề mặt thứ nhất,

trong đó vật liệu đỡ bao gồm bề mặt thứ hai song song với bề mặt thứ nhất dọc theo mặt phẳng chính và có tổng diện tích bề mặt thứ hai khác tổng diện tích bề mặt thứ nhất,

trong đó bề mặt thứ nhất chứa một hoặc nhiều khoang, và

trong đó tổng diện tích bề mặt thứ nhất lớn hơn tổng diện tích bề mặt thứ hai.

13. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 12,

trong đó vật liệu đỡ được cấu tạo trong sản phẩm tự định hướng này sao cho dịch sinh học đi vào sản phẩm tự định hướng tiếp xúc với bề mặt thứ nhất để bắt đầu phân hủy ít nhất một phần vật liệu đỡ; và

trong đó một hoặc nhiều khoang được cấu tạo cho sự cố vật liệu đỡ được kiểm soát sau khi phân hủy ít nhất một phần vật liệu đỡ này.

14. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 13,

trong đó lò xo được bố trí trong không gian được bao bởi phần thứ nhất;

trong đó vật liệu đỡ được bố trí giữa phần thứ nhất và phần thứ hai;

trong đó vật liệu đỡ có lỗ mà qua đó bộ phận gắn kết mô kéo dài gần như dọc theo trục chính của sản phẩm tự định hướng này;

trong đó bộ phận gắn kết mô được cấu tạo có hình dạng của bộ phận được phóng ra sao cho một đầu của bộ phận được phóng ra này gắn kết điều khiển được với lò xo và đầu còn lại của bộ phận được phóng ra này nằm gần với lỗ trên bề mặt gắn mô sao cho có khoảng cách giữa bộ phận được phóng ra và lỗ; và

trong đó bề mặt gắn mô nằm trên phần thứ hai.

15. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 12, trong đó một hoặc nhiều khoang bao quanh lỗ trong vật liệu đỡ.

16. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 1, trong đó vật liệu đỡ có dạng hình đĩa.

17. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 1, trong đó vật liệu đỡ được chọn từ nhóm bao gồm đường, dẫn xuất của đường, tinh bột, canxi cacbonat, kẽm, natri clorua, polyme và hỗn hợp của chúng.

18. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 1, trong đó bộ phận gắn kết mô chứa thành phần dược có hoạt tính.

19. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 18, trong đó thành phần dược có hoạt tính có trong bộ phận tương tác mô với lượng lớn hơn hoặc bằng 80% khối lượng trên tổng khối lượng của bộ phận gắn kết mô.

20. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 19, trong đó 100% khối lượng của bộ phận tương tác mô là thành phần dược có hoạt tính.

21. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 1, trong đó sản phẩm tự định hướng này bao gồm một hoặc nhiều lỗ thoát được cấu tạo sao cho bộ phận tự phát động lưu thông dịch lỏng với môi trường bên ngoài sản phẩm tự định hướng.

22. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 21, trong đó một hoặc nhiều lỗ thoát nằm trên phần thứ nhất; và trong đó lò xo và vật liệu đỡ được bố trí trong không gian được bao bởi phần thứ nhất.

23. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 21, trong đó một hoặc nhiều lỗ thoát được che bởi lớp phủ.

24. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 1, trong đó dịch sinh học là dịch vị.

25. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 1, trong đó lò xo và vật liệu đỡ được bố trí trong không gian được bao bởi phần thứ nhất.

26. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 1, trong đó sản phẩm này còn bao gồm lỗ trong bề mặt gắn mô; và trong đó khi phát động bộ phận tự phát động, thì lò xo kéo dài và bộ phận gắn kết mô được đẩy qua lỗ.

27. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 1, trong đó sản phẩm này còn bao gồm lỗ trong bề mặt gắn mô, trong đó bề mặt gắn mô này nằm trên phần thứ hai; trong đó lò xo và vật liệu đỡ được bố trí trong không gian được bao bởi phần thứ nhất; và trong đó khi phát động bộ phận tự phát động, thì lò xo kéo dài và bộ phận gắn kết mô được đẩy qua lỗ.

28. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 26, trong đó lỗ bao gồm cổng chất lỏng được cấu tạo để ngăn chất lỏng bên ngoài sản phẩm tự định hướng không đi vào sản phẩm tự định hướng.

29. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 28, trong đó cổng chất lỏng chứa vật liệu có thể thâm nhập được ít nhất một phần bởi bộ phận gắn kết mô; và trong đó bộ phận gắn kết mô được cấu tạo để thâm nhập qua ít nhất một phần vật liệu khi giải phóng khỏi sản phẩm tự định hướng.

30. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 1, trong đó bộ phận gắn kết mô được ngăn dịch lỏng khỏi bộ phận tự phát động sao cho bộ phận tự phát động phát động mà không gây tiếp xúc bộ phận gắn kết mô với dịch sinh học.

31. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 1, trong đó bộ phận gắn kết mô được cấu tạo ở hình dạng bộ phận được phóng ra kéo dài gần như dọc theo trục chính của sản phẩm tự định hướng, và trong đó bộ phận gắn kết mô chứa thành phần dược có hoạt tính.

32. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 31, trong đó thành phần dược có hoạt tính có trong bộ phận tương tác mô với lượng lớn hơn hoặc bằng 80% khối lượng trên tổng khối lượng của bộ phận gắn kết mô.

33. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 32, trong đó 100% khối lượng trên tổng khối lượng của bộ phận tương tác mô là thành phần dược có hoạt tính.

34. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 1, trong đó vật liệu đỡ gồm vật liệu giòn được cấu tạo để trải qua sự cố cơ học khi phân hủy ít nhất một phần.

35. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 1, trong đó sản phẩm tự định hướng này có hình cầu.

36. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 1, trong đó sản phẩm tự định hướng này có hình dạng kiểu gomboc.

37. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 1, trong đó tỷ trọng trung bình của phần thứ nhất nằm trong khoảng từ 0,01 g/ml đến 2 g/ml.

38. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 1, trong đó tỷ trọng trung bình của phần thứ hai nằm trong khoảng từ 2 g/ml đến 20 g/ml.

39. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 28, trong đó cổng chất lỏng là nút có trong lỗ sao cho bộ phận gắn kết mô không lưu thông dịch lỏng với môi trường bên ngoài cho đến khi hòa tan hoặc loại bỏ nút này.

40. Sản phẩm tự định hướng, bao gồm:

phần thứ nhất có khối lượng, phần thứ nhất này bao gồm một hoặc nhiều lỗ thoát; phần thứ hai có khối lượng khác với khối lượng của phần thứ nhất, phần thứ hai bao gồm bề mặt gắn mô được cấu tạo để tiếp xúc với bề mặt của mô bên trong đối tượng, bề mặt gắn mô bao gồm lỗ;

bộ phận tự phát động bao gồm lò xo và vật liệu đỡ được cấu tạo để duy trì lò xo ở trạng thái nén ít nhất một phần, trong đó vật liệu đỡ được cấu tạo để phân hủy ít nhất một phần trong dịch sinh học, và trong đó lò xo và vật liệu đỡ được bố trí trong không gian được bao bởi phần thứ nhất;

bộ phận gắn kết mô chứa thành phần dược có hoạt tính và gắn kết điều khiển được với bộ phận tự phát động;

trong đó bộ phận tự phát động lưu thông dịch lỏng với môi trường bên ngoài sản phẩm tự định hướng thông qua một hoặc nhiều lỗ thoát;

trong đó phần thứ nhất chứa vật liệu thứ nhất và phần thứ hai chứa vật liệu thứ hai, và trong đó vật liệu thứ nhất và vật liệu thứ hai là khác nhau;

trong đó dịch sinh học là dịch vị;

trong đó sản phẩm tự định hướng được cấu tạo là thể đơn tĩnh do ít nhất một trong số tâm khối của sản phẩm tự định hướng và hình dạng của sản phẩm tự định hướng;

trong đó khi sản phẩm tự định hướng này được đỡ ít nhất một phần bởi mô của đối tượng, thì sản phẩm tự định hướng này hướng theo hướng cho phép bộ phận gắn kết mô giải phóng ít nhất một phần thành phần dược có hoạt tính vào trong mô; và

trong đó sự phân hủy ít nhất một phần vật liệu đỡ giải phóng lò xo khỏi trạng thái nén ít nhất một phần sao cho lò xo kéo dài và bộ phận gắn kết mô ít nhất một phần thâm nhập mô.

41. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 40, trong đó bộ phận gắn kết mô được cấu tạo ở hình dạng của bộ phận được phóng ra kéo dài gần như dọc theo trục chính của sản phẩm tự định hướng; trong đó một đầu của bộ phận được phóng ra gắn kết điều khiển được với lò xo và đầu còn lại của bộ phận được phóng ra nằm gần với lỗ trên bề mặt gắn mô sao cho có khoảng cách giữa bộ phận được phóng ra và lỗ; và trong đó bộ phận gắn kết mô chứa thành phần dược có hoạt tính.

42. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 41, trong đó thành phần dược có hoạt tính có trong bộ phận tương tác mô với lượng lớn hơn hoặc bằng 80% khối lượng trên tổng khối lượng của bộ phận gắn kết mô.

43. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 42, trong đó 100% khối lượng trên tổng khối lượng của bộ phận tương tác mô là thành phần dược có hoạt tính.

44. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 40, trong đó bộ phận gắn kết mô được ngăn dịch lỏng khỏi bộ phận tự phát động sao cho bộ phận tự phát động này phát động mà không gây tiếp xúc bộ phận gắn kết mô với dịch sinh học.

45. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 40, trong đó vật liệu thứ nhất và vật liệu thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm polyme, gốm, kim loại, hợp kim kim loại, và hỗn hợp của chúng.

46. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 45, trong đó kim loại được chọn từ nhóm bao gồm thép không gỉ, hợp kim sắt-cacbon, kim loại Field, wonfram, molybden, vàng, kẽm, sắt và titan.

47. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 45, trong đó gốm được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyapatit, nhôm oxit, canxi oxit, tricanxi phosphat, ziricon oxit, silicat, và silic dioxit.

48. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 45, trong đó polyme được chọn từ nhóm bao gồm polycaprolacton, axit polylactic, polyetylen glycol, polypropylen, polyetylen, polycacbonat, polystyren, polyete ete keton, và rượu polyvinylic.

49. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 40, trong đó vật liệu thứ nhất là polycacbonat và vật liệu thứ hai là thép không gỉ.

50. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 40, trong đó lò xo có hằng số đàn hồi nằm trong khoảng từ 100 N/m đến 1500 N/m.

51. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 40, trong đó một hoặc nhiều lỗ thoát được che bởi lớp phủ.

52. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 40, trong đó lỗ bao gồm cổng chất lỏng được cấu tạo để ngăn chất lỏng bên ngoài sản phẩm tự định hướng không đi vào sản phẩm tự định hướng.

53. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 52, trong đó cổng chất lỏng chứa vật liệu ít nhất một phần có thể thâm nhập được bởi bộ phận gắn kết mô; trong đó bộ phận gắn kết mô được cấu tạo để thâm nhập qua ít nhất một phần của vật liệu khi giải phóng khỏi sản phẩm tự định hướng.

54. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 40, trong đó một hoặc nhiều lỗ thoát được che bởi lớp phủ; và trong đó lỗ này bao gồm cổng chất lỏng được cấu tạo để ngăn chất lỏng bên ngoài sản phẩm tự định hướng không đi vào sản phẩm tự định hướng.

55. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 54, trong đó cổng chất lỏng chứa vật liệu ít nhất một phần có thể thâm nhập được bởi bộ phận gắn kết mô; trong đó bộ phận gắn

kết mô này được cấu tạo để thâm nhập qua ít nhất một phần của vật liệu khi giải phóng khỏi sản phẩm tự định hướng.

56. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 40, trong đó sản phẩm tự định hướng này có tỷ trọng trung bình lớn hơn 1 g/cm^3.

57. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 40, trong đó vật liệu đỡ được chọn từ nhóm bao gồm đường, dẫn xuất của đường, tinh bột, canxi cacbonat, kẽm, natri clorua, polyme, và hỗn hợp của chúng.

58. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 40, trong đó vật liệu đỡ gồm vật liệu giòn được cấu tạo để trải qua sự cố cơ học khi phân hủy ít nhất một phần.

59. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 40, trong đó sản phẩm tự định hướng có hình cầu.

60. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 40, trong đó sản phẩm tự định hướng có hình dạng kiểu gomboc.

61. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 40, trong đó tỷ trọng trung bình của phần thứ nhất nằm trong khoảng từ 0,01 g/ml đến 2 g/ml.

62. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 40, trong đó tỷ trọng trung bình của phần thứ hai nằm trong khoảng từ 2 g/ml đến 20 g/ml.

63. Sản phẩm tự định hướng theo điểm 52, trong đó cổng chất lỏng là nút có trong lỗ sao cho bộ phận gắn kết mô không lưu thông dịch lỏng với môi trường bên ngoài cho đến khi hòa tan hoặc loại bỏ nút này.

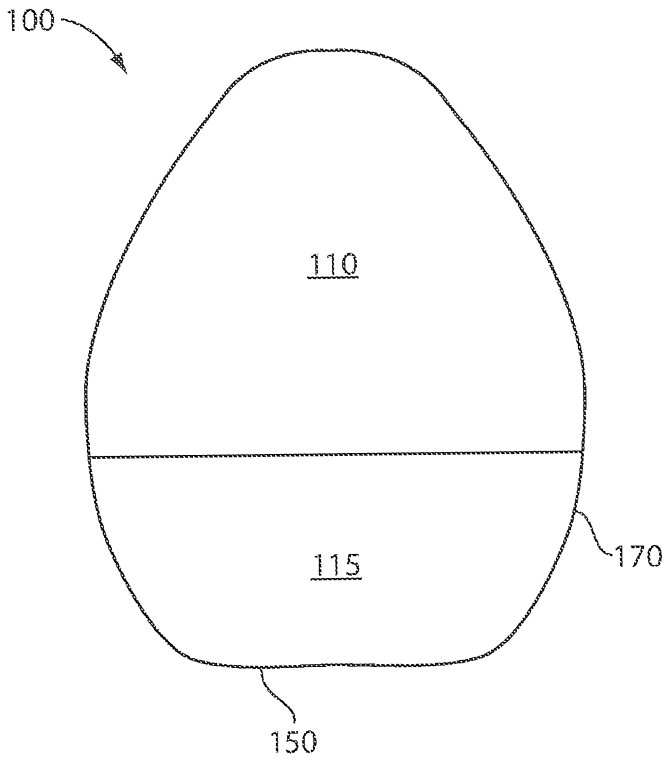


FIG. 1

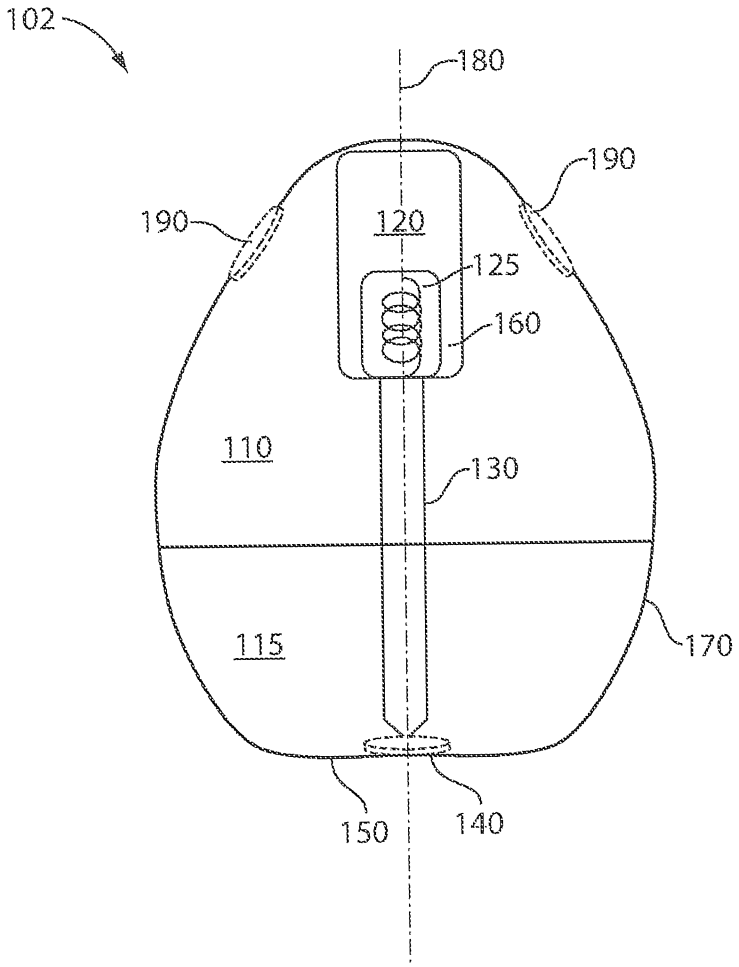


FIG. 2

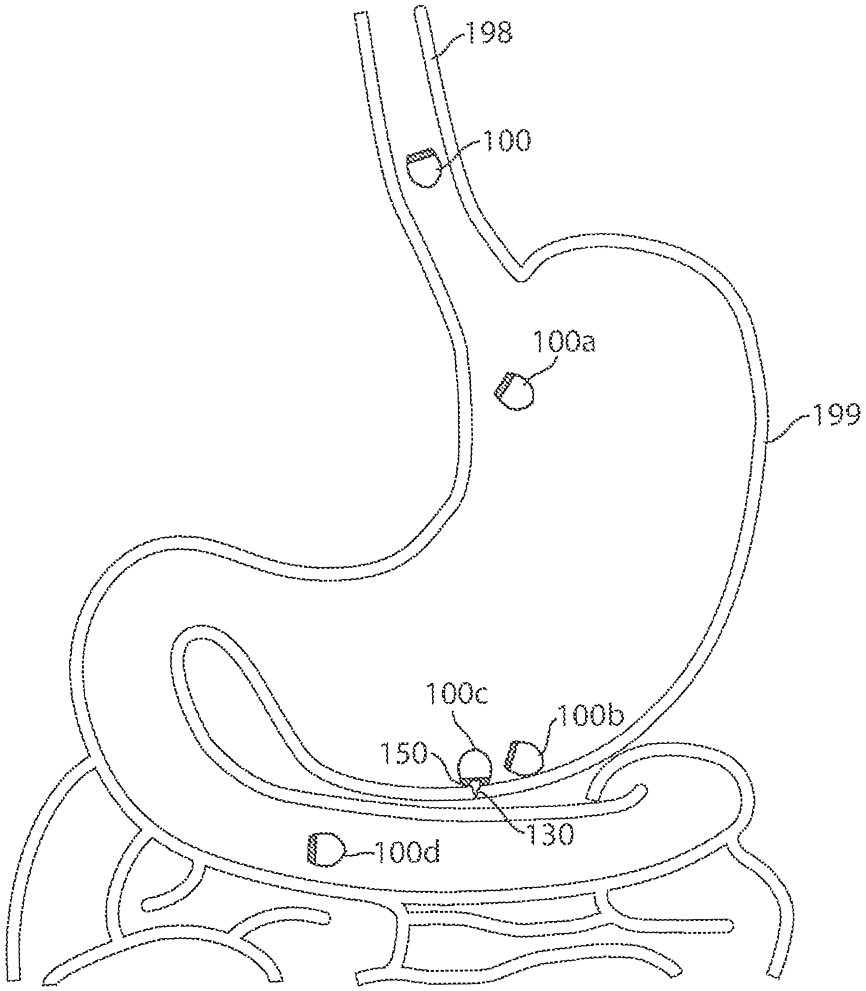


FIG. 3

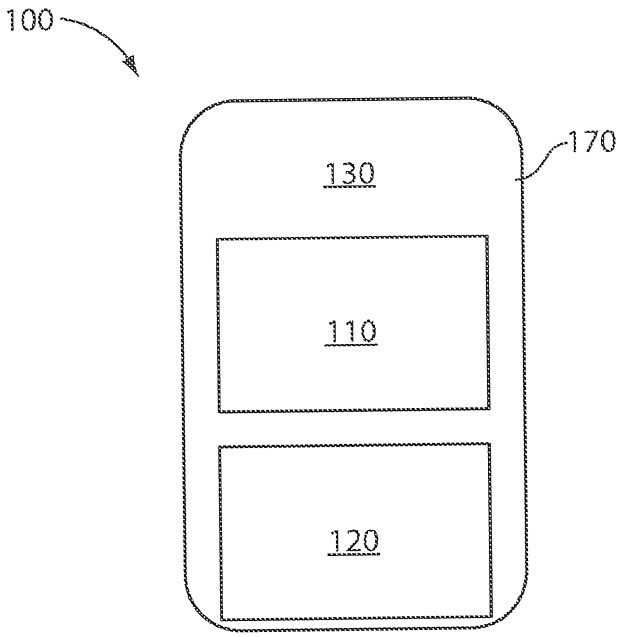


FIG. 4

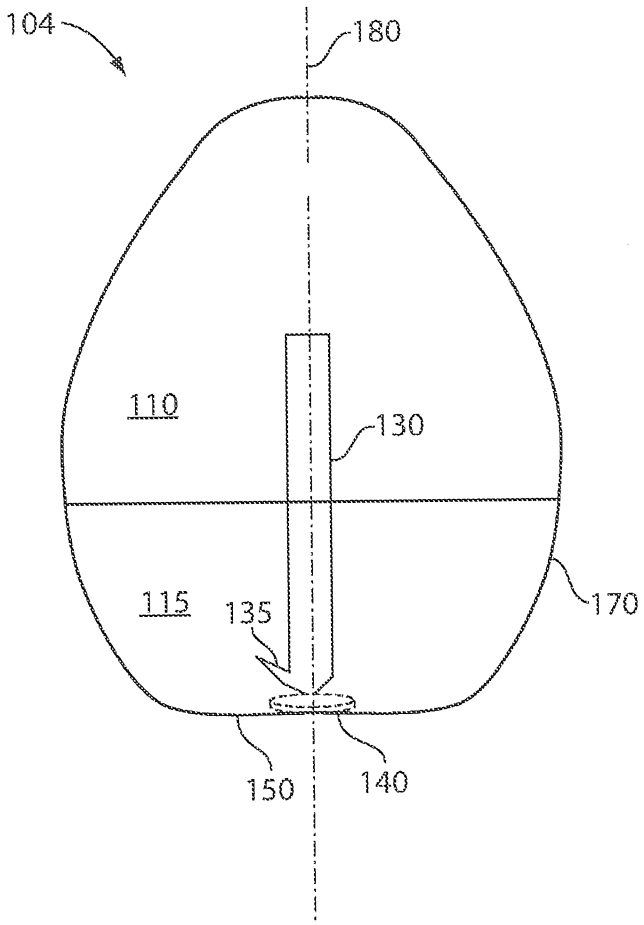


FIG. 5

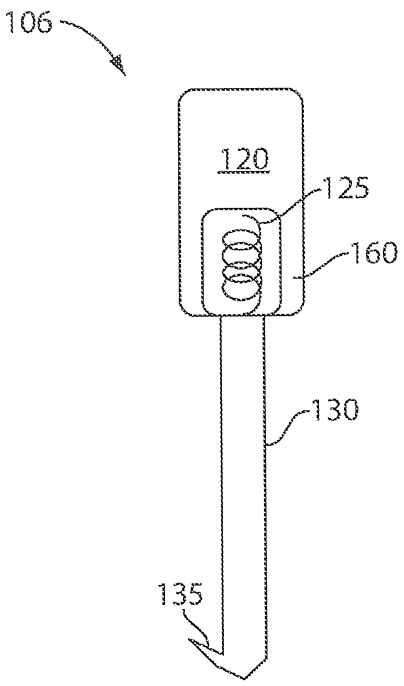


FIG. 6

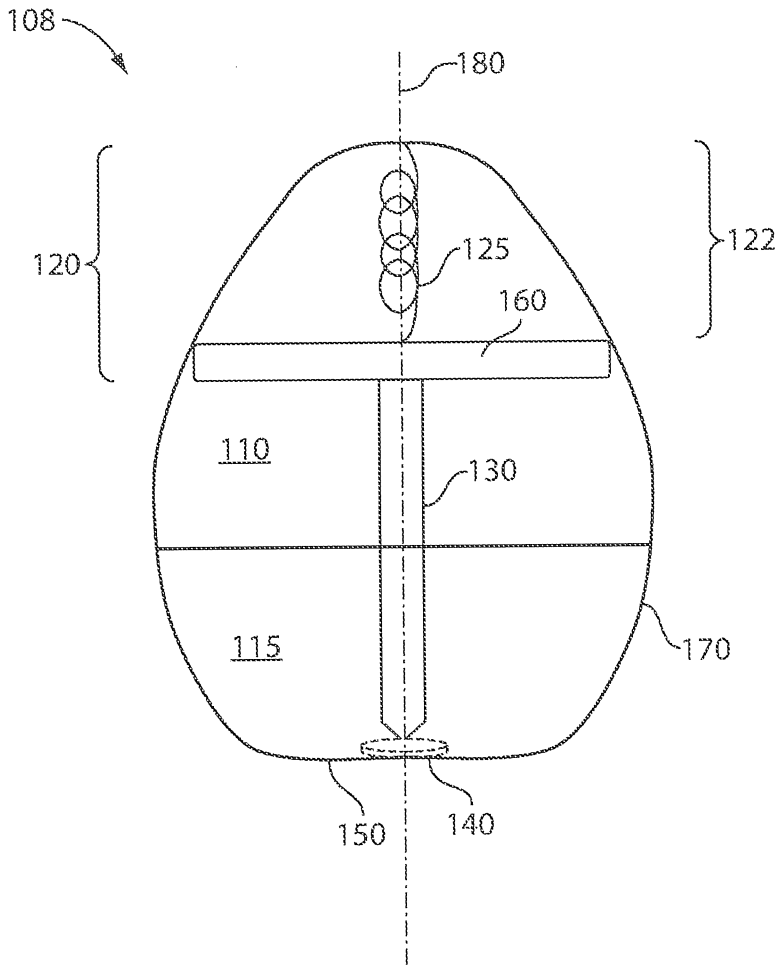


FIG. 7

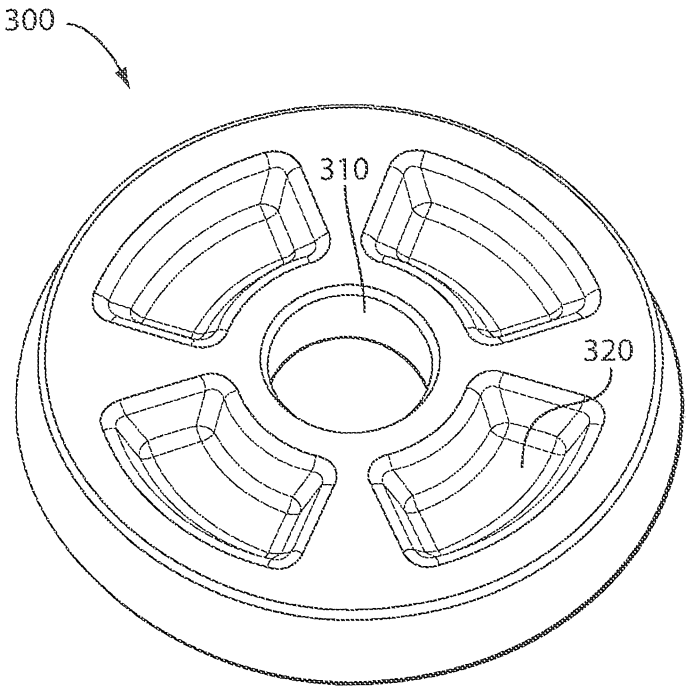


FIG. 8

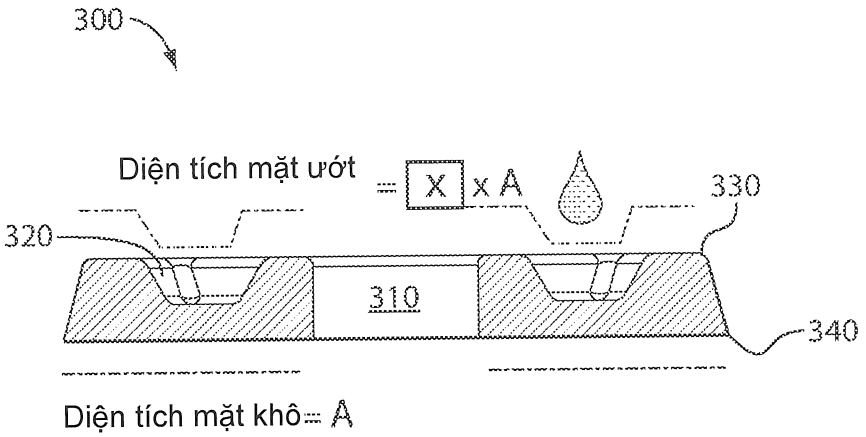


FIG. 9

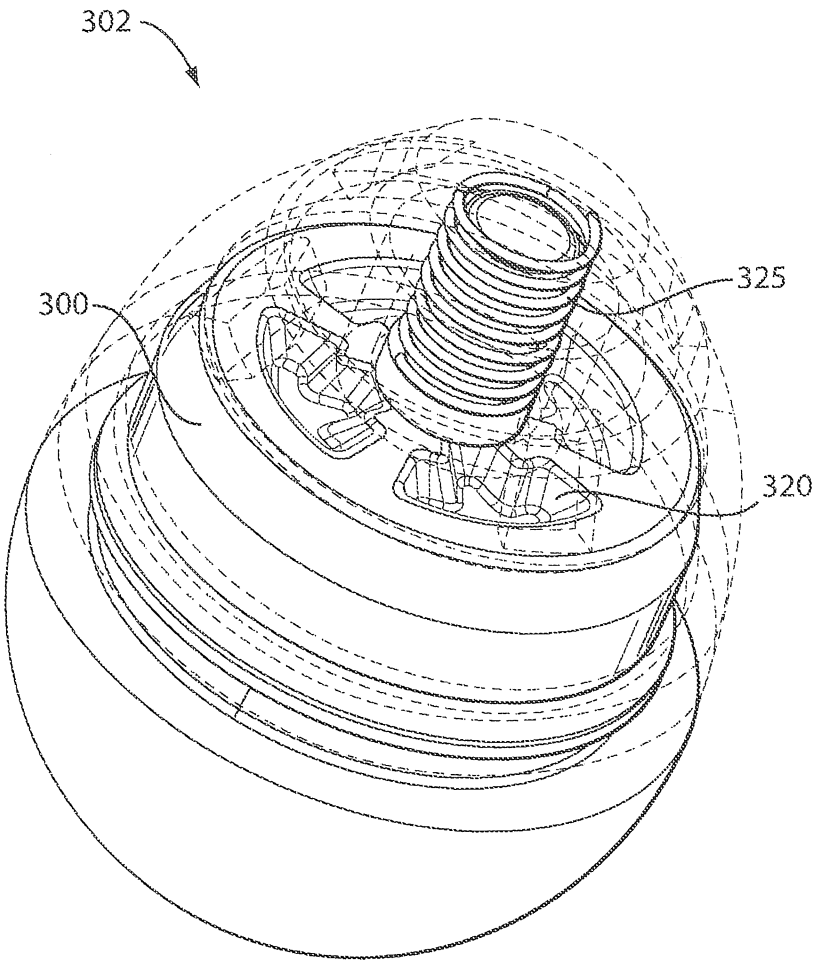


FIG. 10

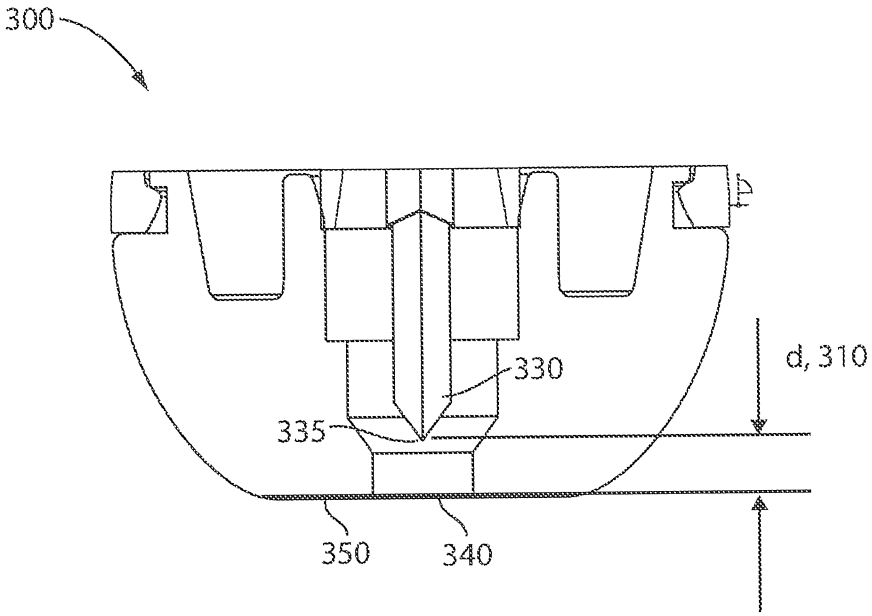


FIG. 11

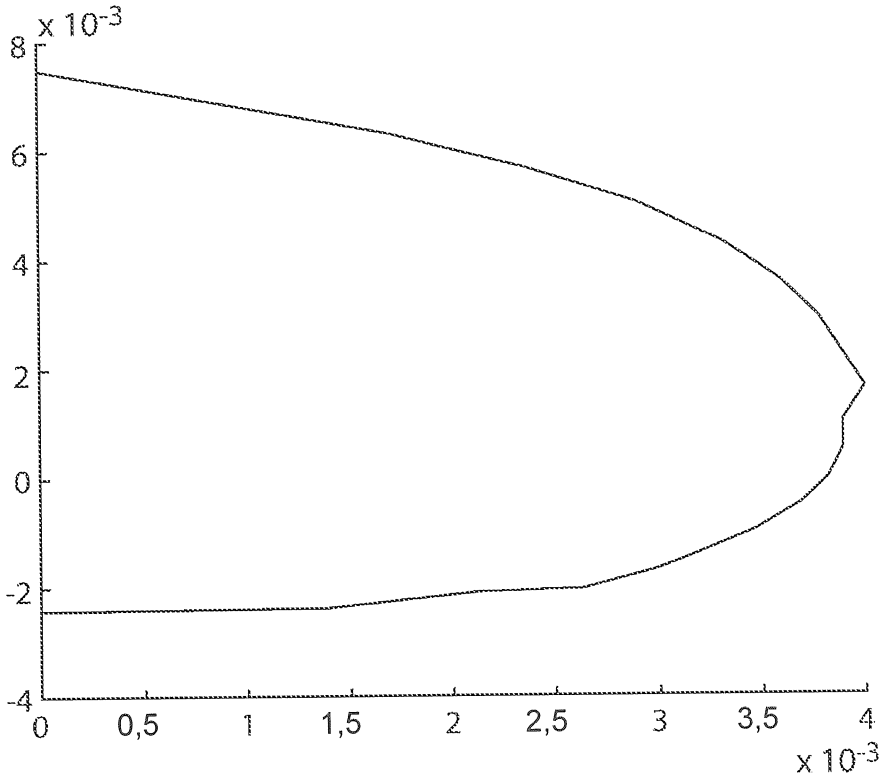


FIG. 12

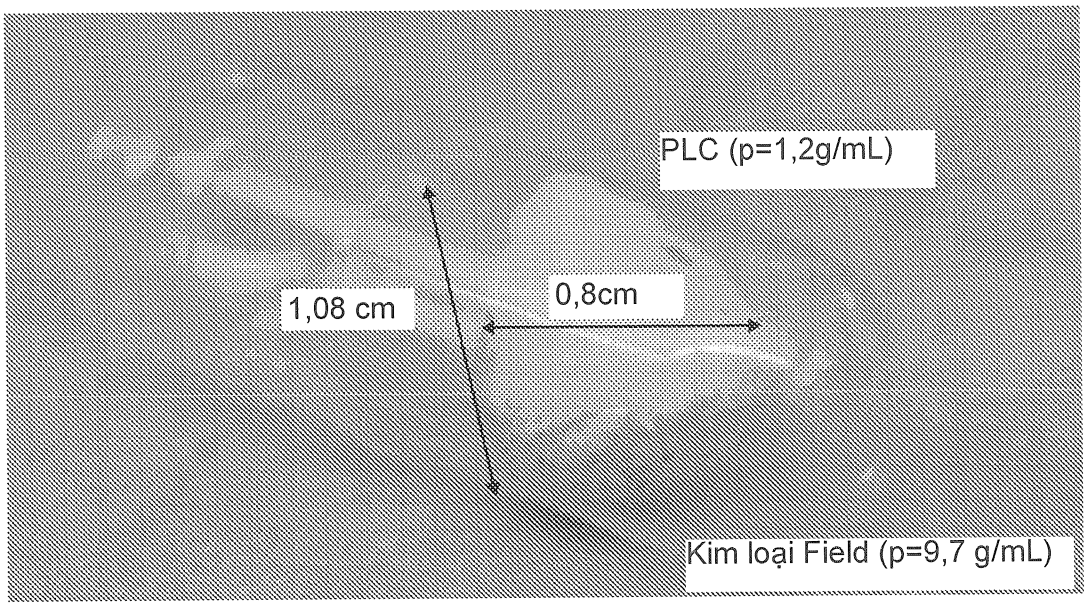


FIG. 13

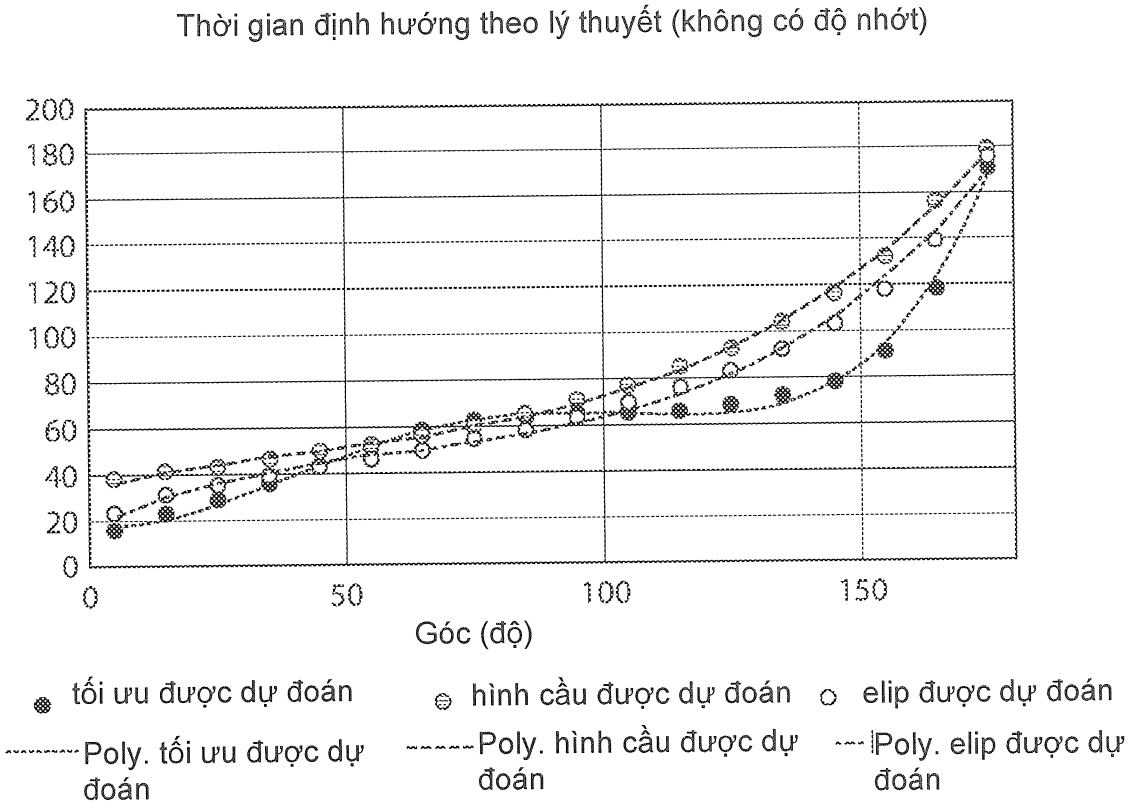

Thời gian định hướng theo lý thuyết (không có độ nhớt)
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
50
100
150
Góc (độ)
tối ưu được dự đoán
hình cầu được dự đoán
elip được dự đoán
Poly. tối ưu được dự đoán
Poly. hình cầu được dự đoán
Poly. elip được dự đoán

FIG. 14

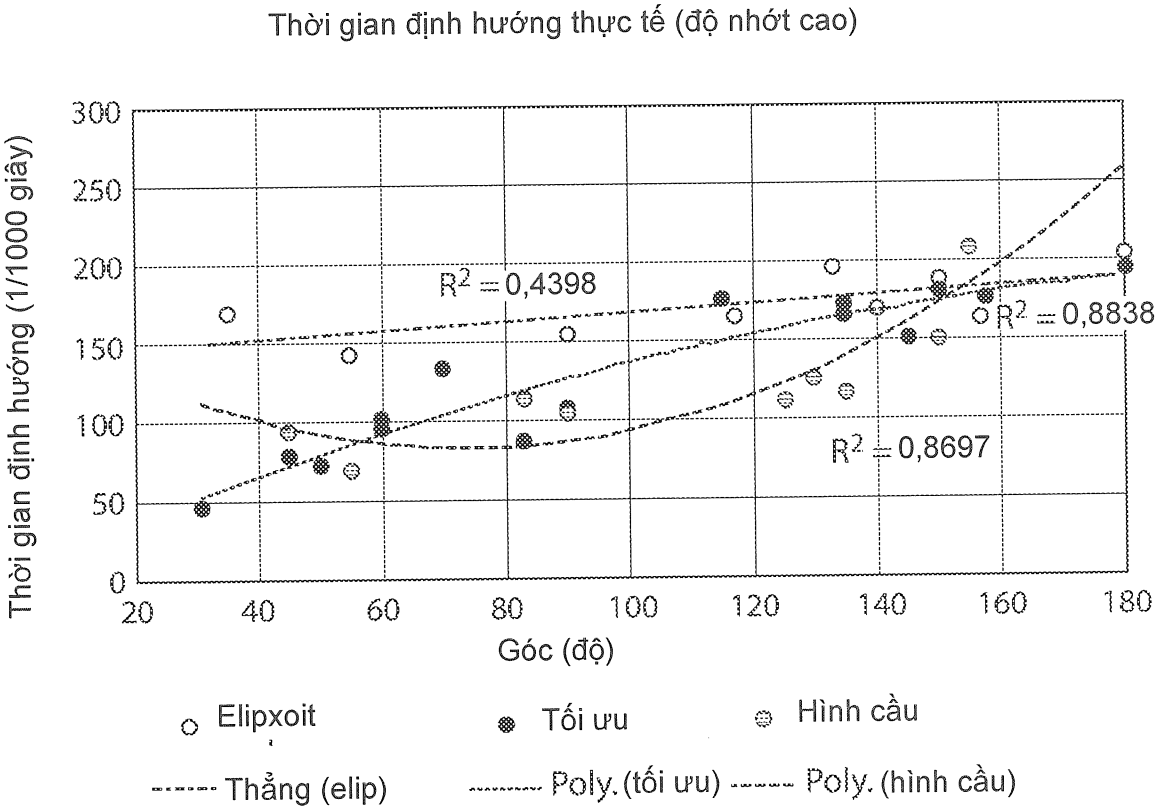

Thời gian định hướng thực tế (độ nhớt cao)
Thời gian định hướng (1/1000 giây)
300
250
200
150
100
50
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
Góc (độ)
R2 = 0,4398
R2 = 0,8838
R2 = 0,8697
Elipxoit
Tối ưu
Hình cầu
Thẳng (elip)
Poly. (tối ưu)
Poly. (hình cầu)

FIG. 15

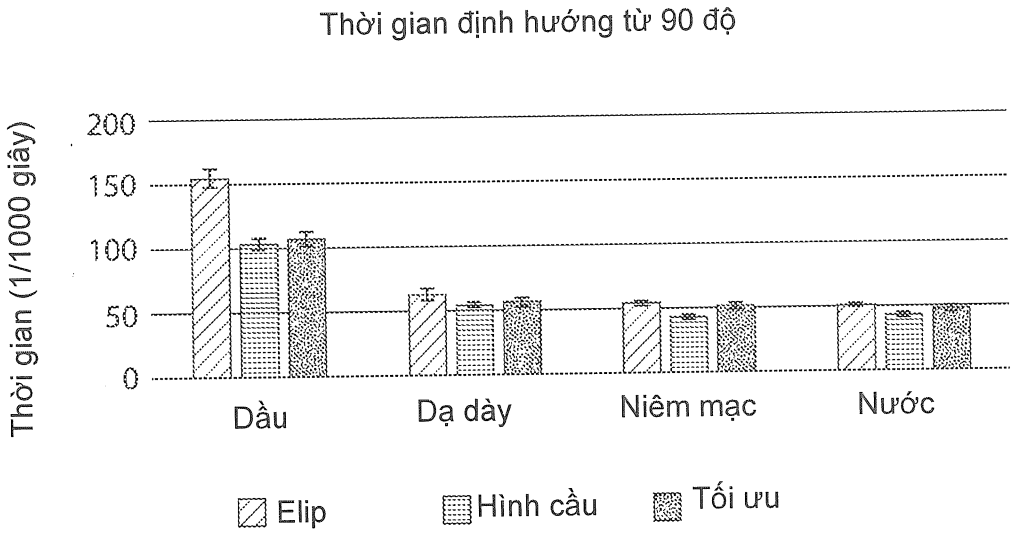

Thời gian định hướng từ 90 độ
Thời gian (1/1000 giây)
200
150
100
50
0
Dầu
Dạ dày
Niêm mạc
Nước
Elip
Hình cầu
Tối ưu

FIG. 16

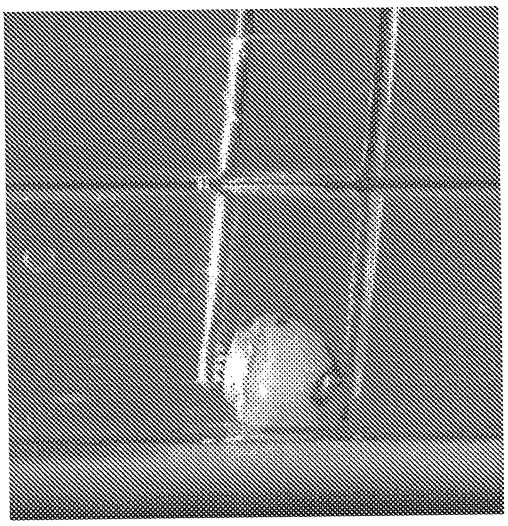
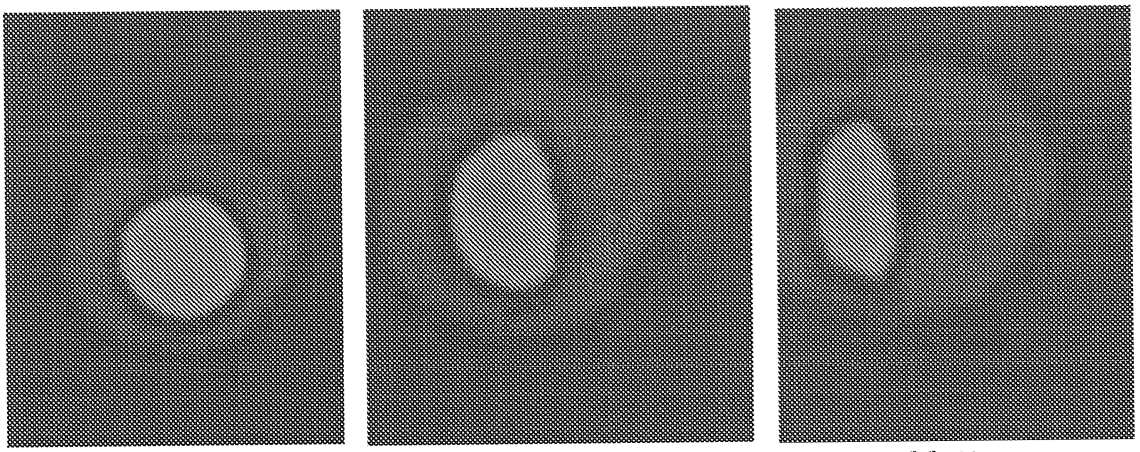


FIG. 17



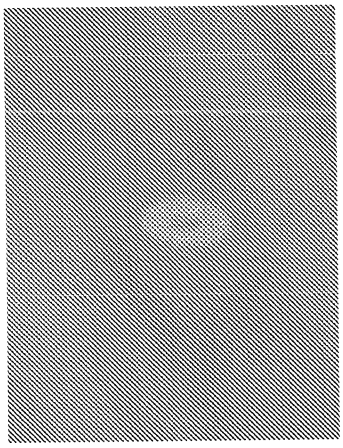


FIG. 18

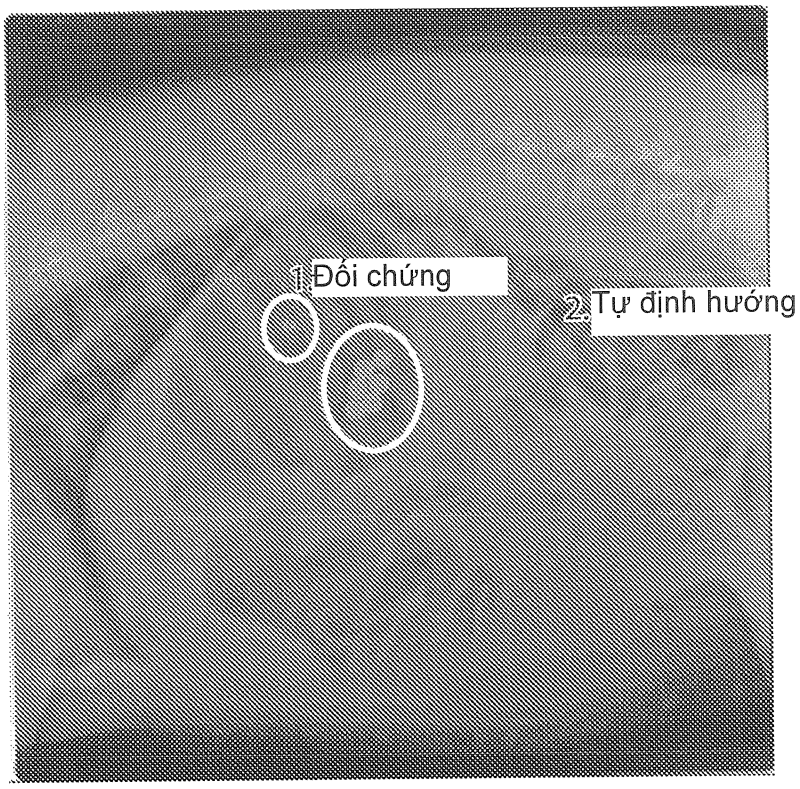


FIG. 19


NAME
ID
AGE
SEX
COMMENT
Dr
Facility

FIG. 20

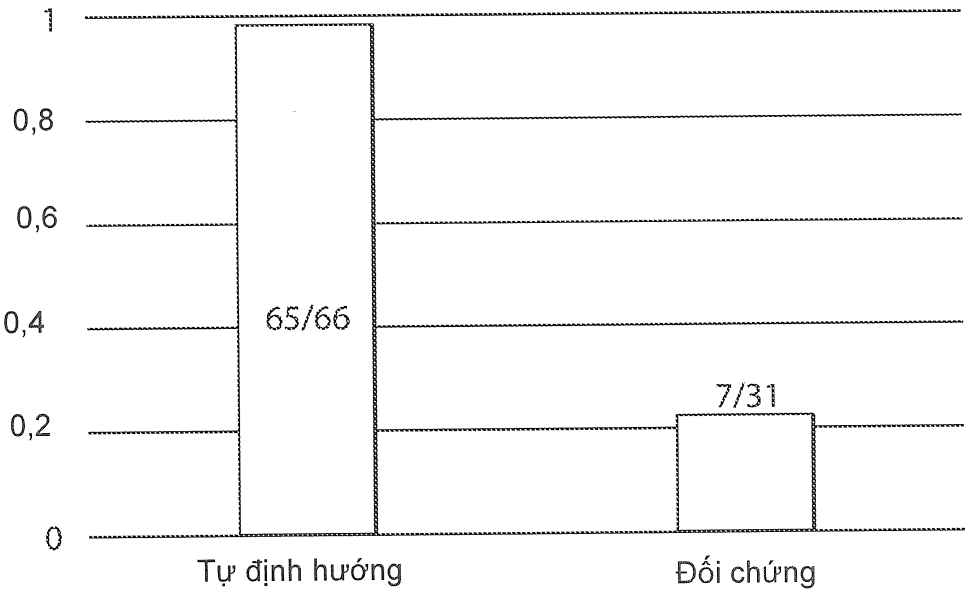

1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
65/66
7/31
Tự định hướng
Đối chứng

FIG. 21

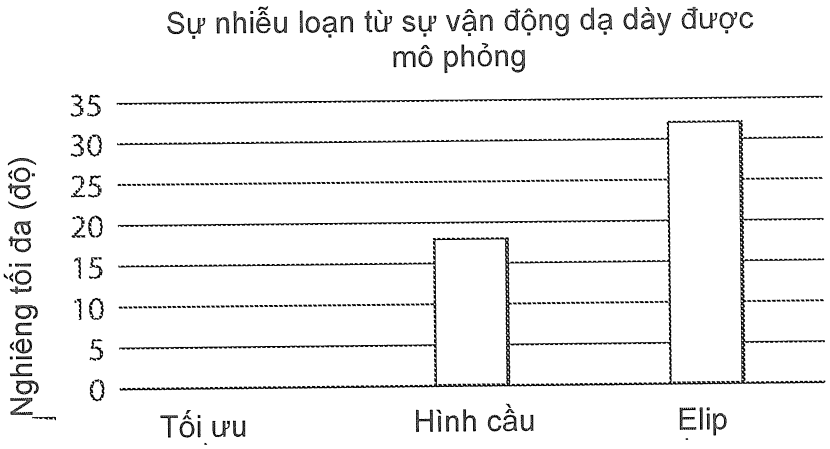

Sự nhiễu loạn từ sự vận động dạ dày được mô phỏng
Nghiêng tối đa (độ)
35
30
25
20
15
10
5
0
Tối ưu
Hình cầu
Elip

FIG. 22

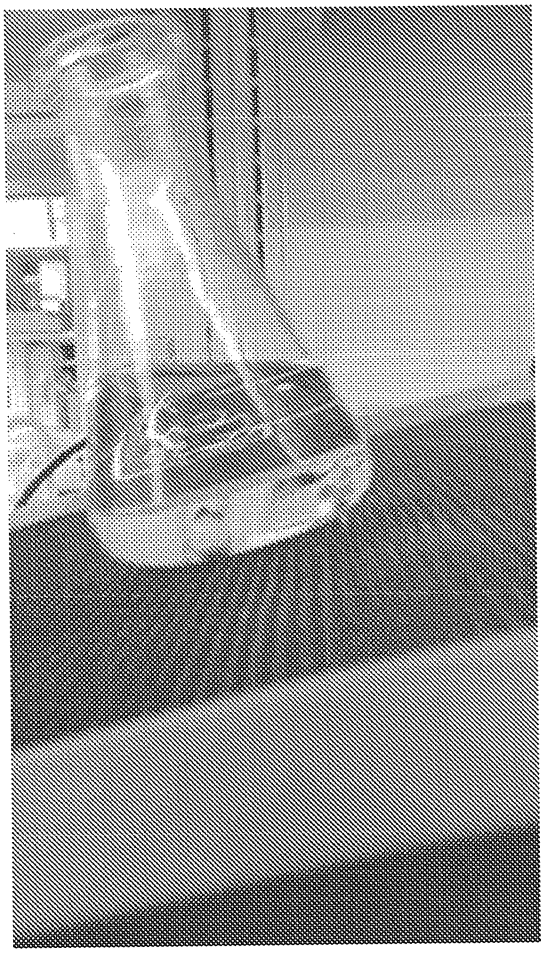


FIG. 23

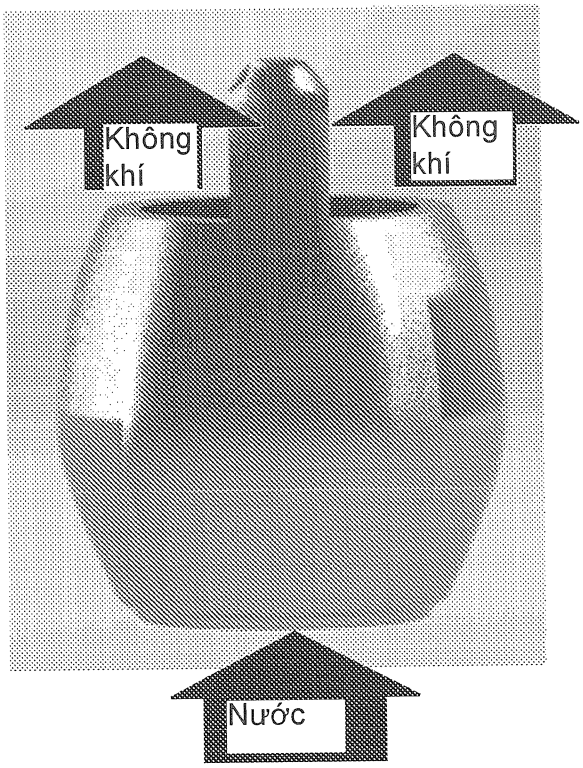


FIG. 24

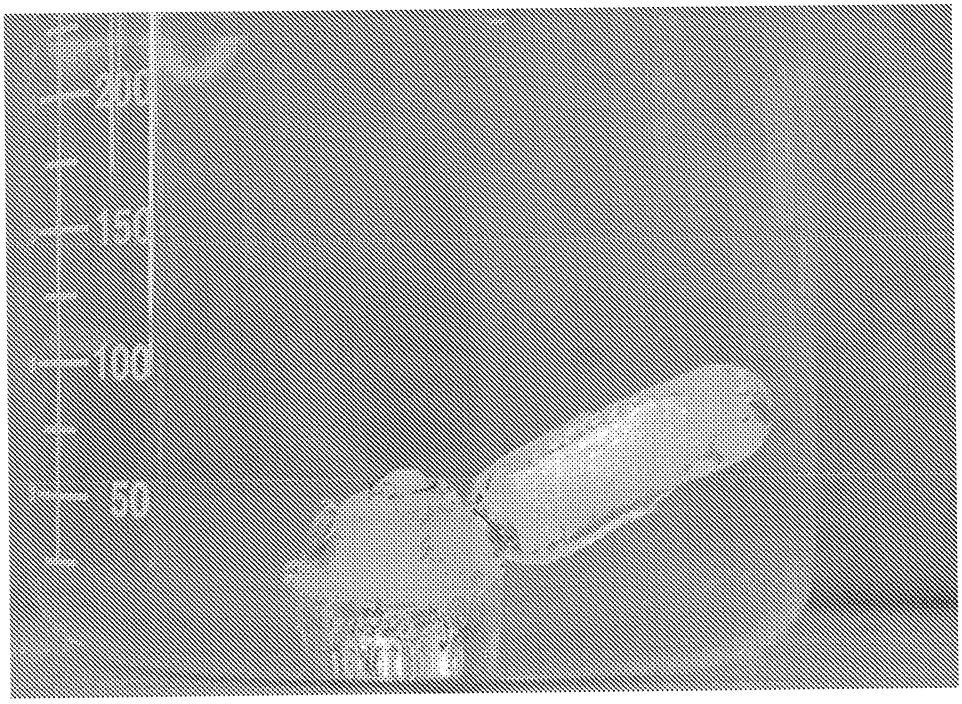


FIG. 25

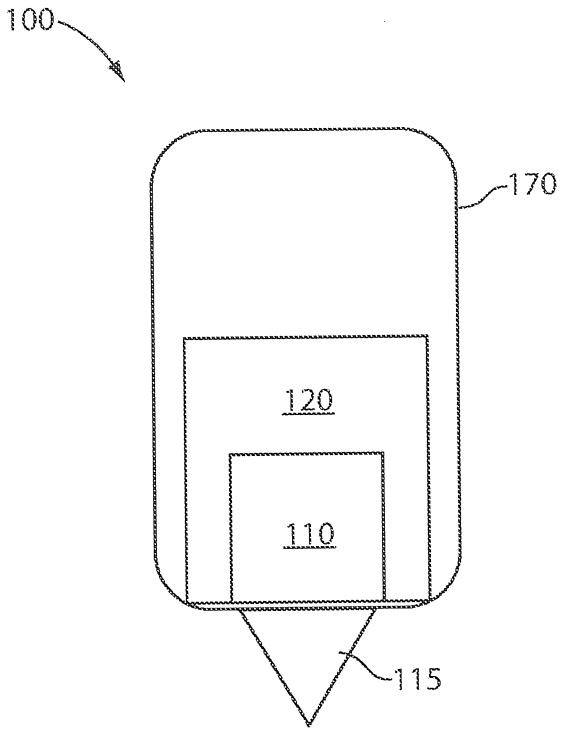


FIG. 26

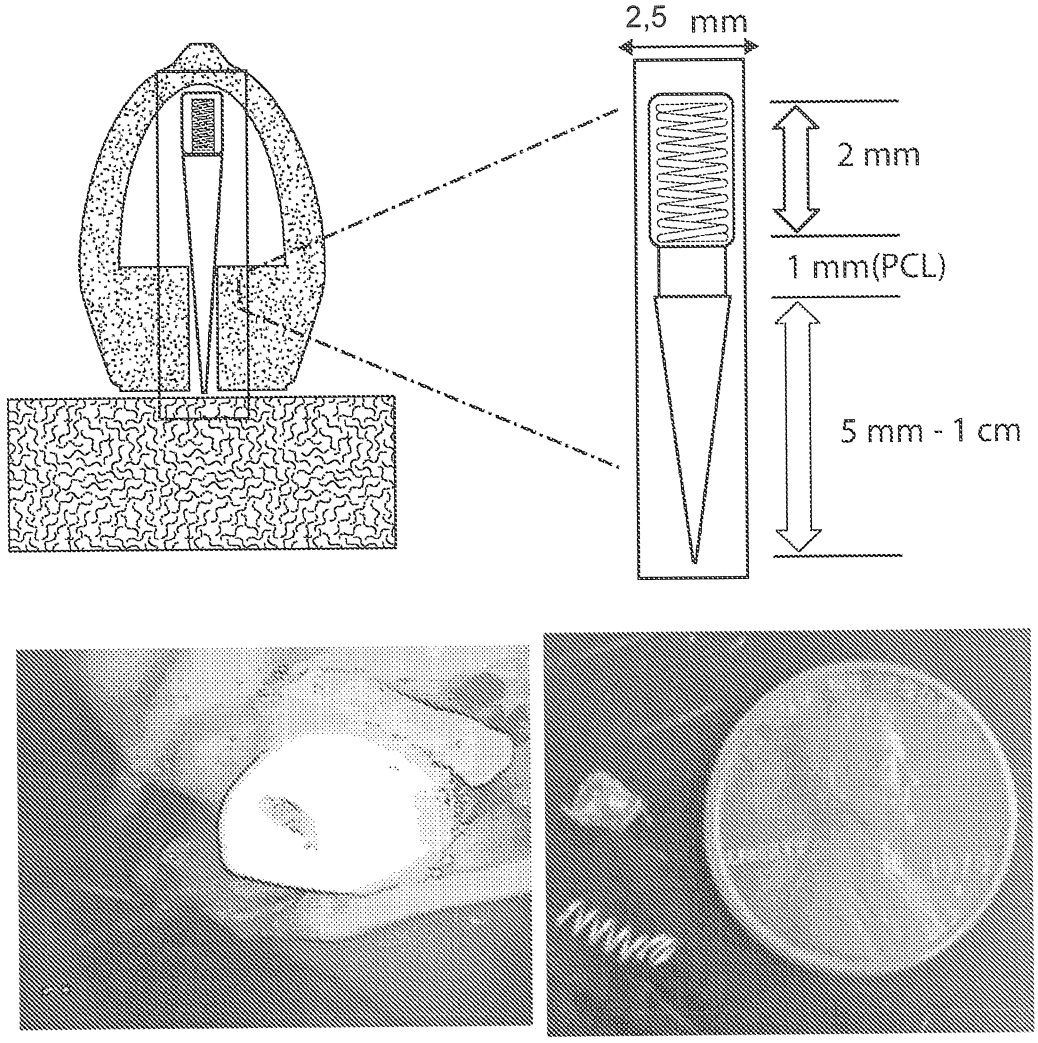


FIG. 27

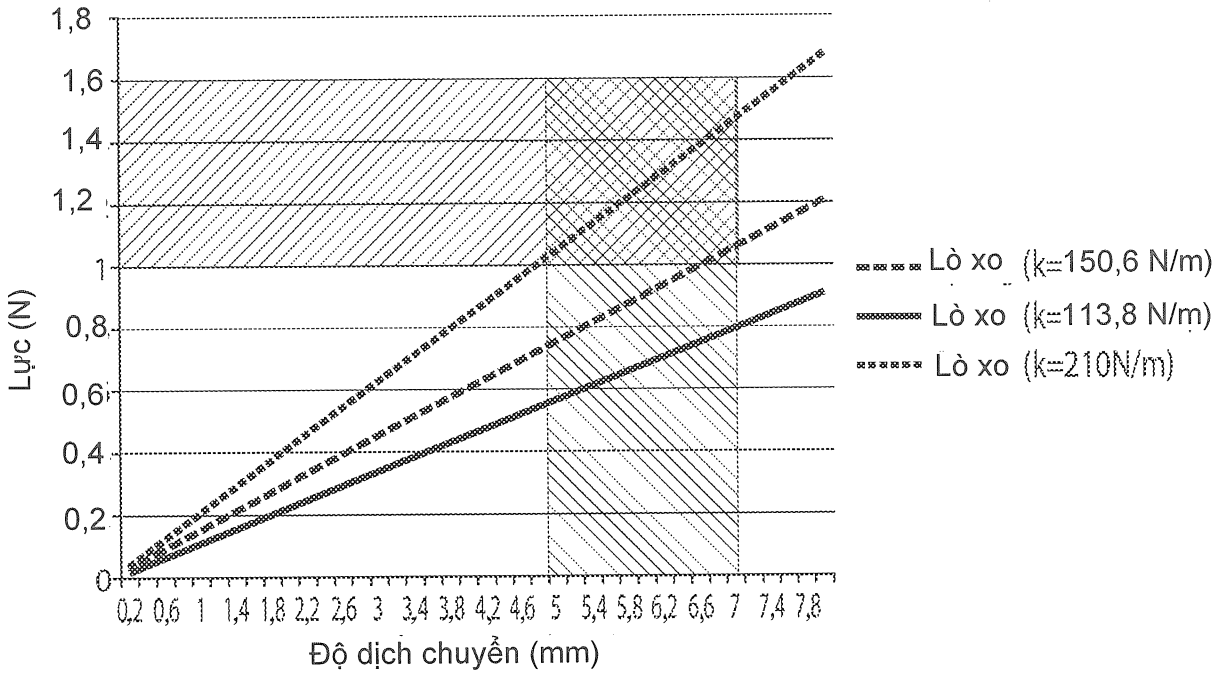

1,8
1,6
1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
Lực (N)
0,2 0,6 1 1,4 1,8 2,2 2,6 3 3,4 3,8 4,2 4,6 5 5,4 5,8 6,2 6,6 7 7,4 7,8
Độ dịch chuyển (mm)
Lò xo (k=150,6 N/m)
Lò xo (k=113,8 N/m)
Lò xo (k=210N/m)

FIG. 28

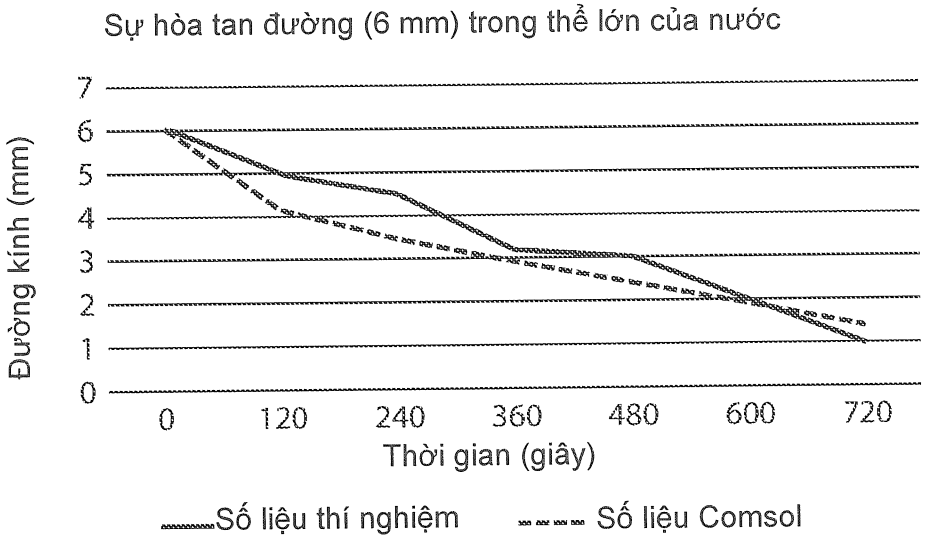

Sự hòa tan đường (6 mm) trong thể lớn của nước
Đường kính (mm)
7
6
5
4
3
2
1
0
0
120
240
360
480
600
720
Thời gian (giây)
Số liệu thí nghiệm
Số liệu Comsol

FIG. 29

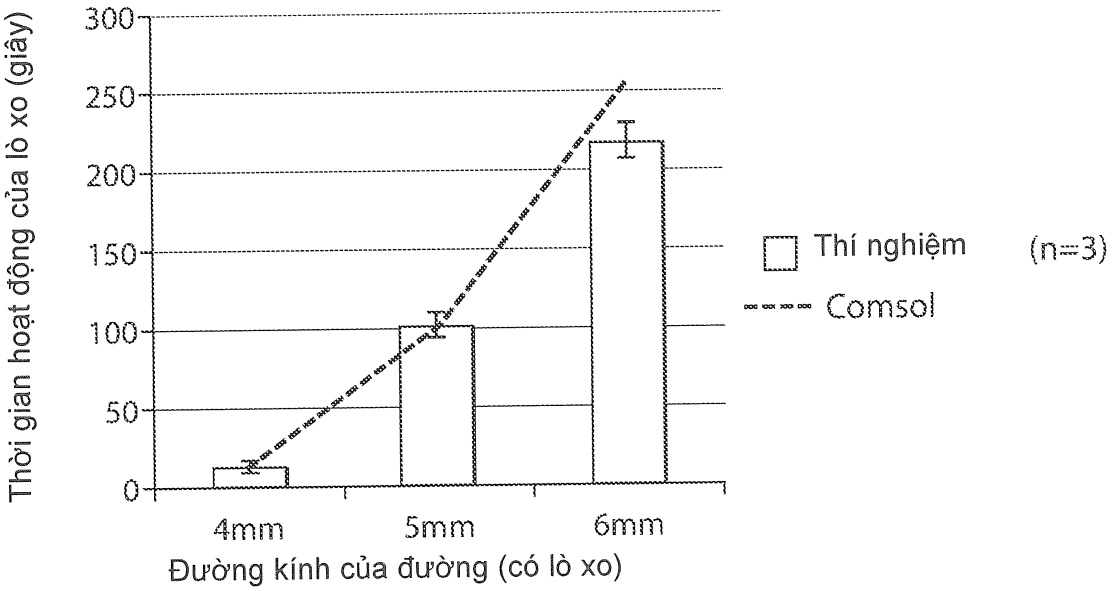
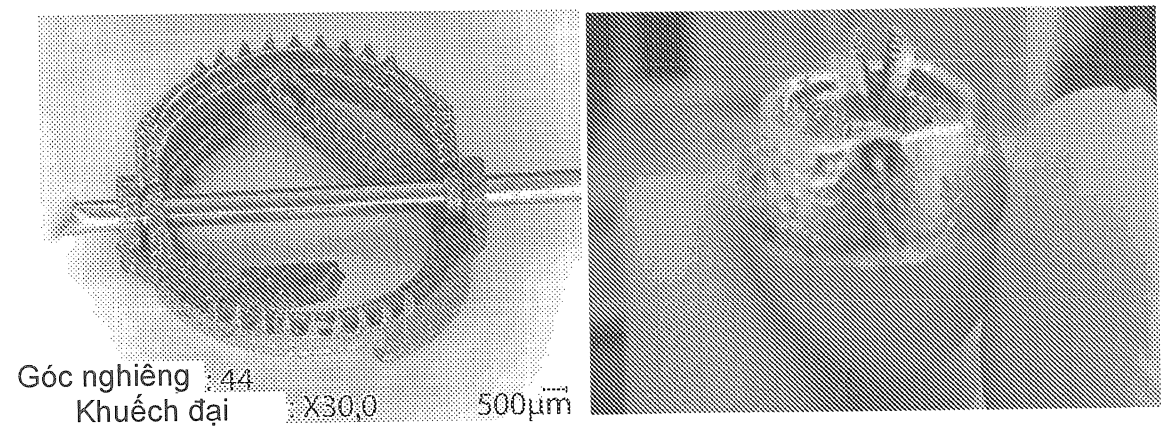

Thời gian hoạt động của lò xo (giây)
300
250
200
150
100
50
0
4mm
5mm
6mm
Đường kính của đường (có lò xo)
Thí nghiệm
(n=3)
Comsol

FIG. 30


Góc nghiêng :44
Khuếch đại :X30,0
500µm

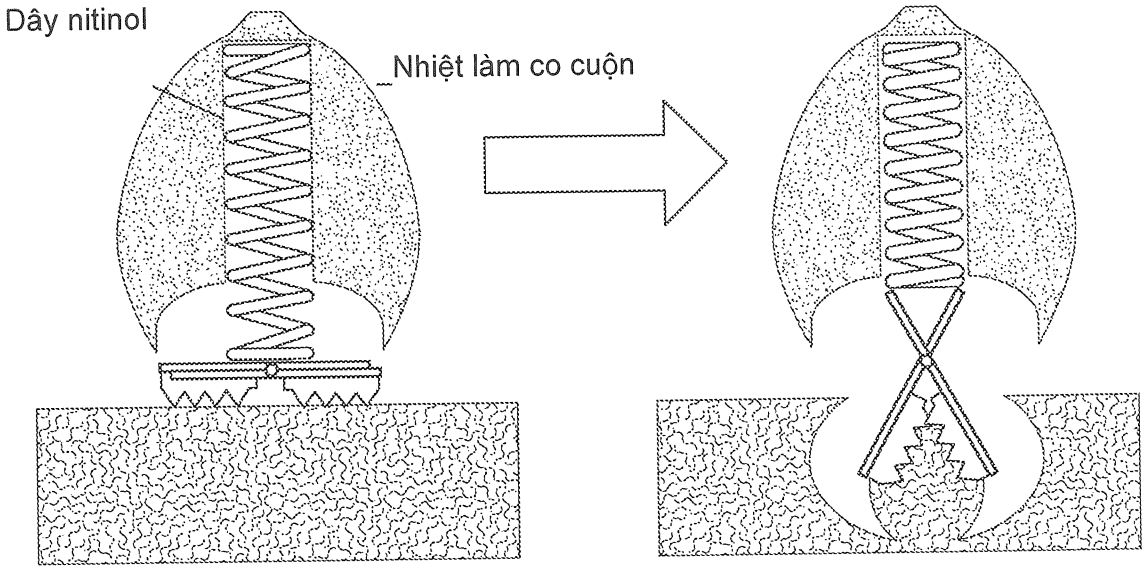

Dây nitinol
_Nhiệt làm co cuộn

FIG. 31

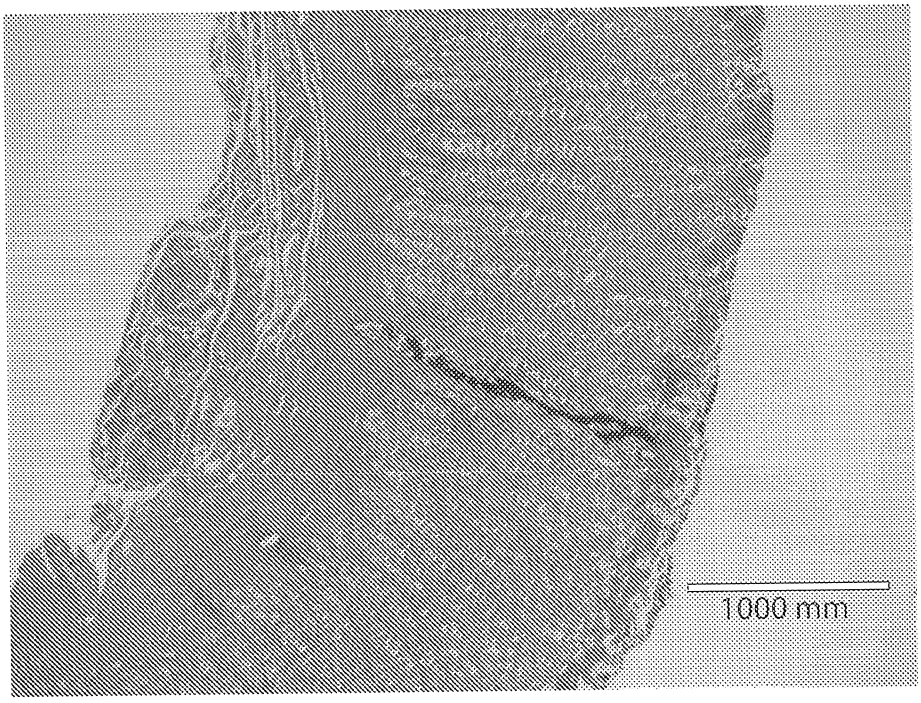


FIG. 32

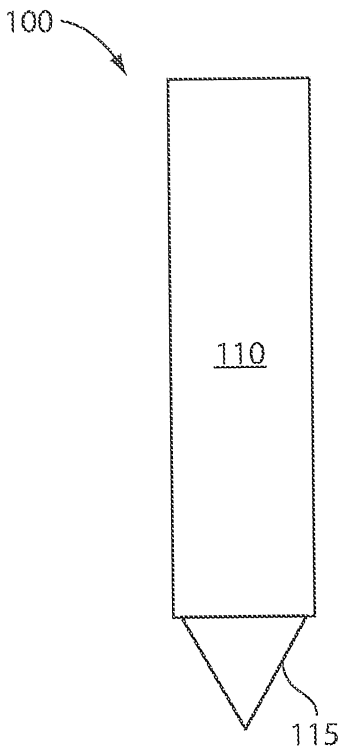


FIG. 33

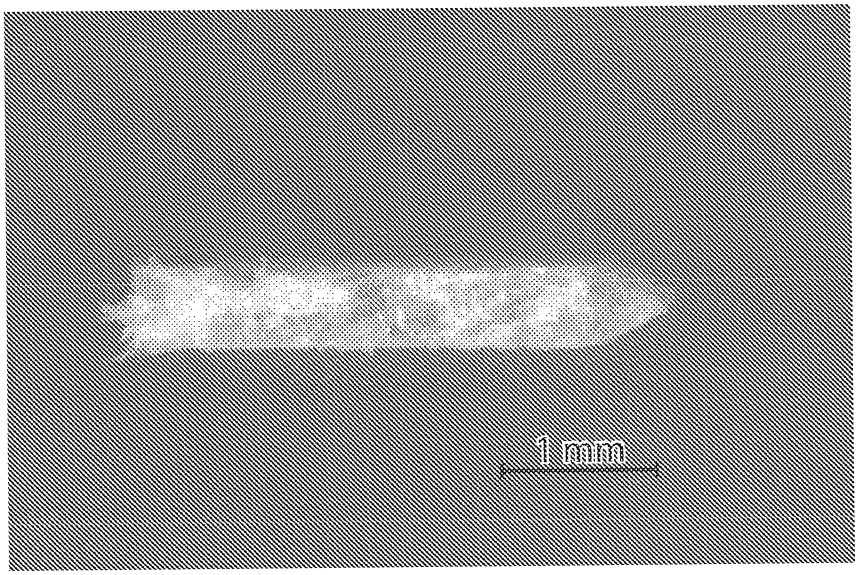


FIG. 34

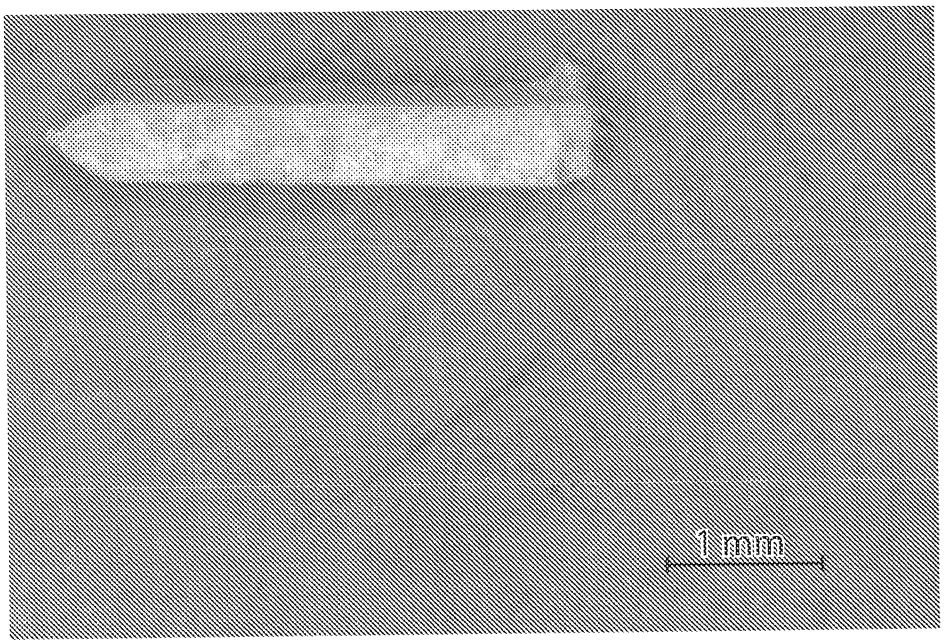


FIG. 35

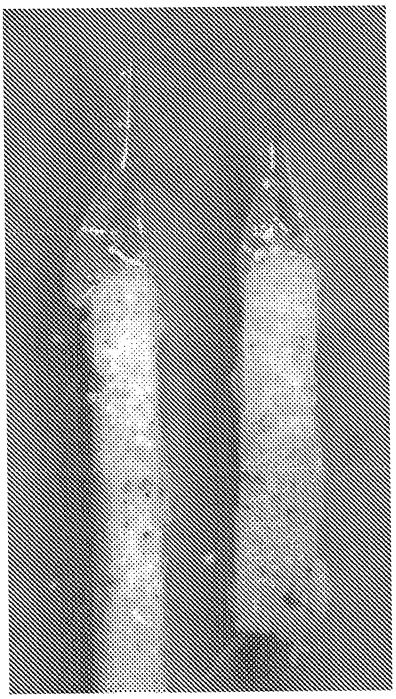


FIG. 36

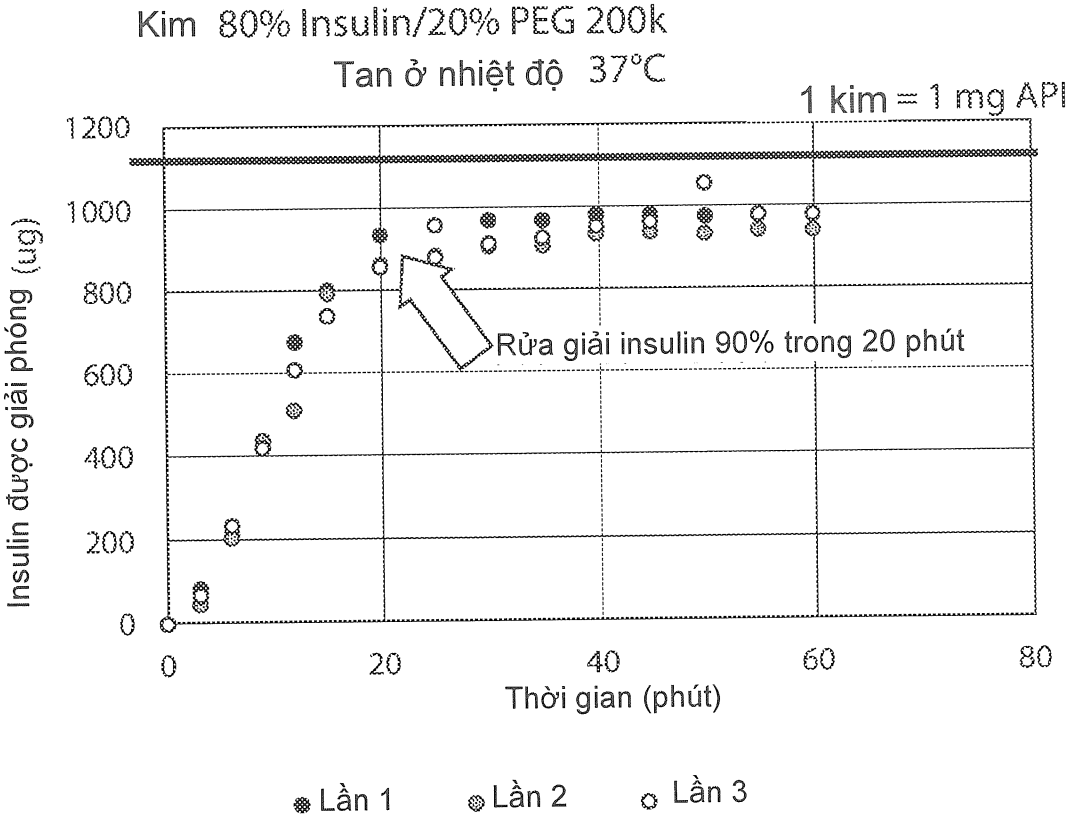

Kim 80% Insulin/20% PEG 200k
Tan ở nhiệt độ 37°C
1 kim = 1 mg API
Insulin được giải phóng (ug)
1200
1000
800
600
400
200
0
Rửa giải insulin 90% trong 20 phút
0
20
40
60
80
Thời gian (phút)
Lần 1
Lần 2
Lần 3

FIG. 37

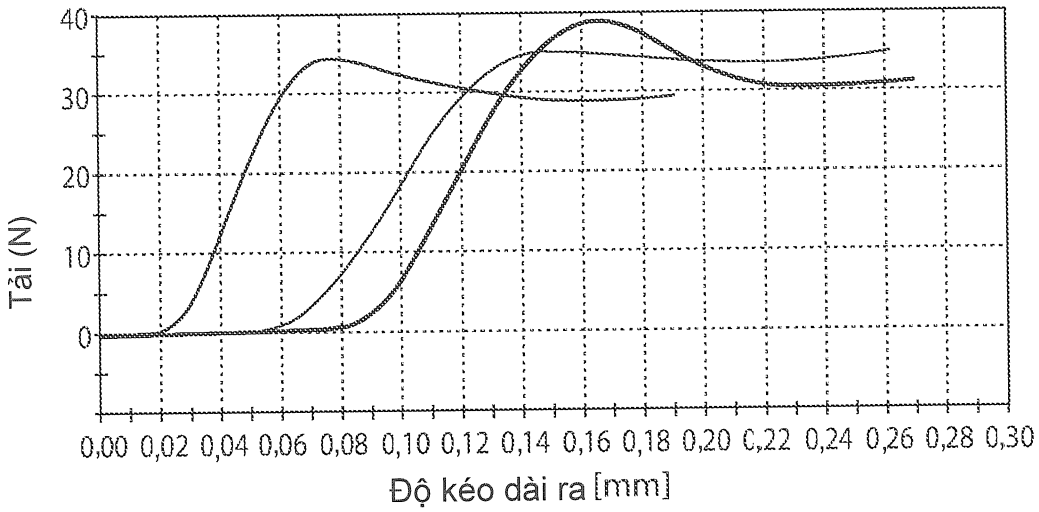

40
30
20
10
0
Tải (N)
0,00 0,02 0,04 0,06 0,08 0,10 0,12 0,14 0,16 0,18 0,20 0,22 0,24 0,26 0,28 0,30
Độ kéo dài ra [mm]

FIG. 38

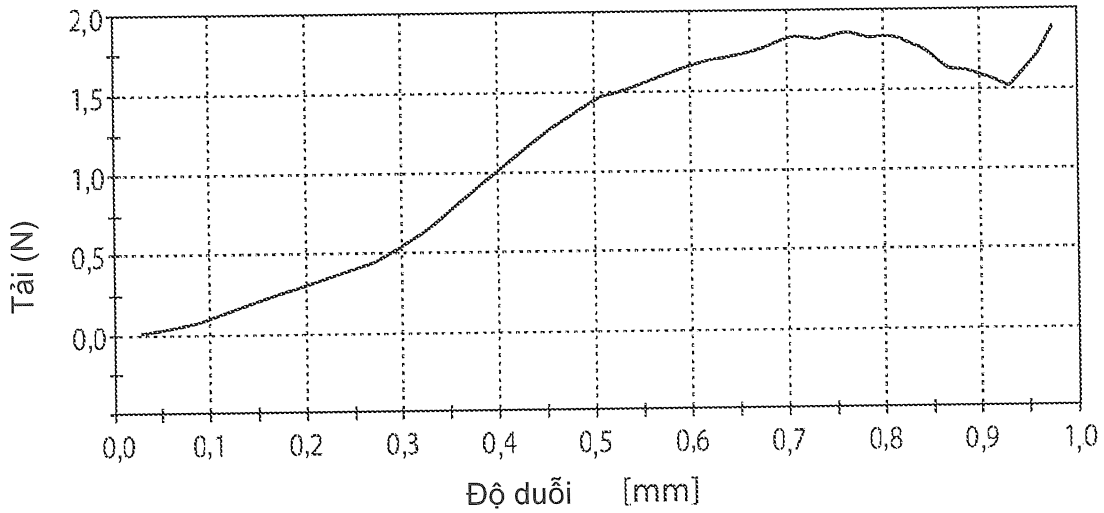

2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
Tải (N)
0,0 0,1 0,2 0,3 0,4 0,5 0,6 0,7 0,8 0,9 1,0
Độ duỗi [mm]

FIG. 39

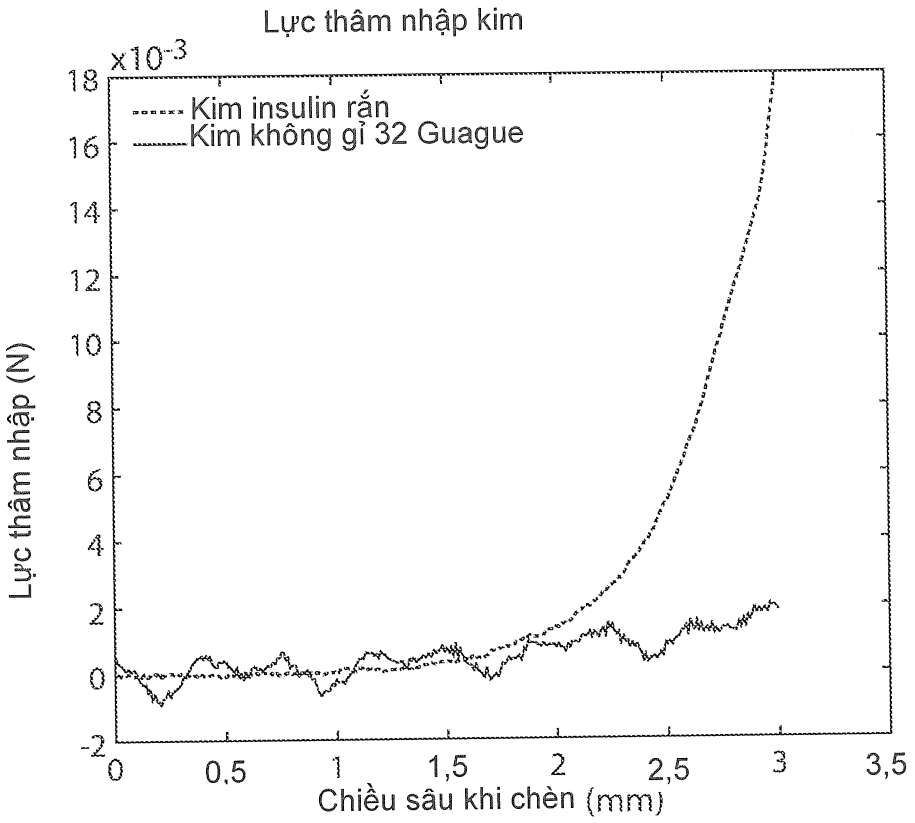

Lực thâm nhập kim
x10-3
Kim insulin rắn
Kim không gỉ 32 Guague
Lực thâm nhập (N)
Chiều sâu khi chèn (mm)
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
-2
0
0,5
1
1,5
2
2,5
3
3,5

FIG. 40

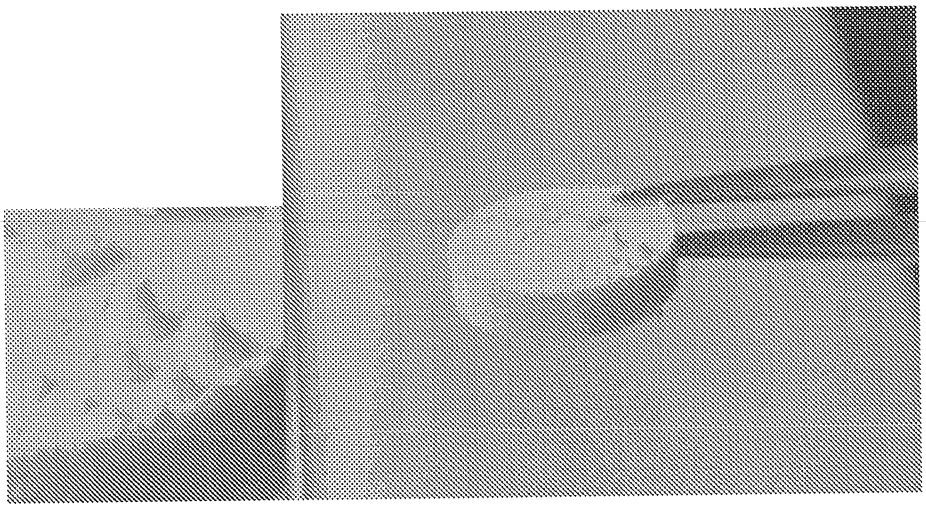


FIG. 41

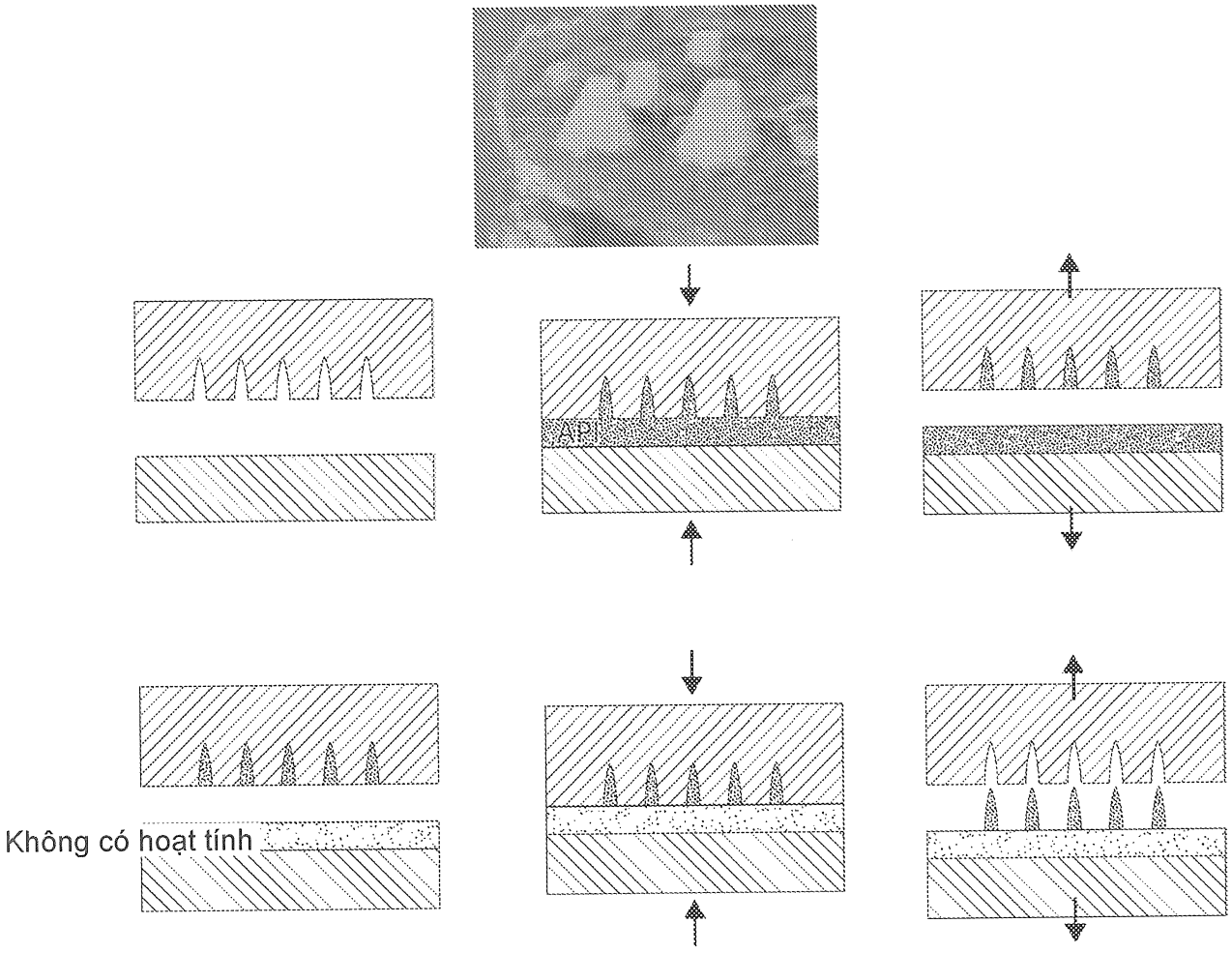


FIG. 42

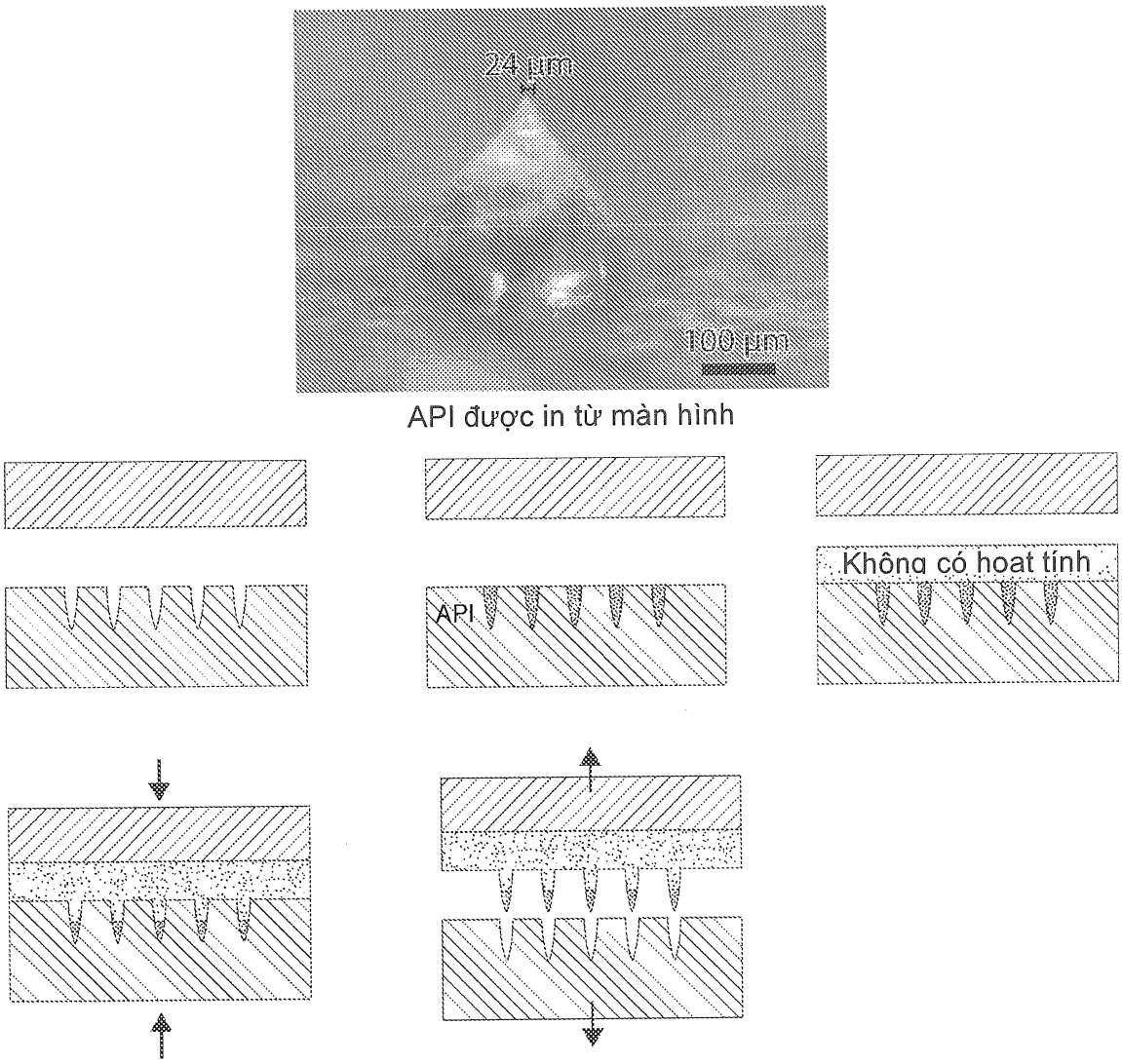
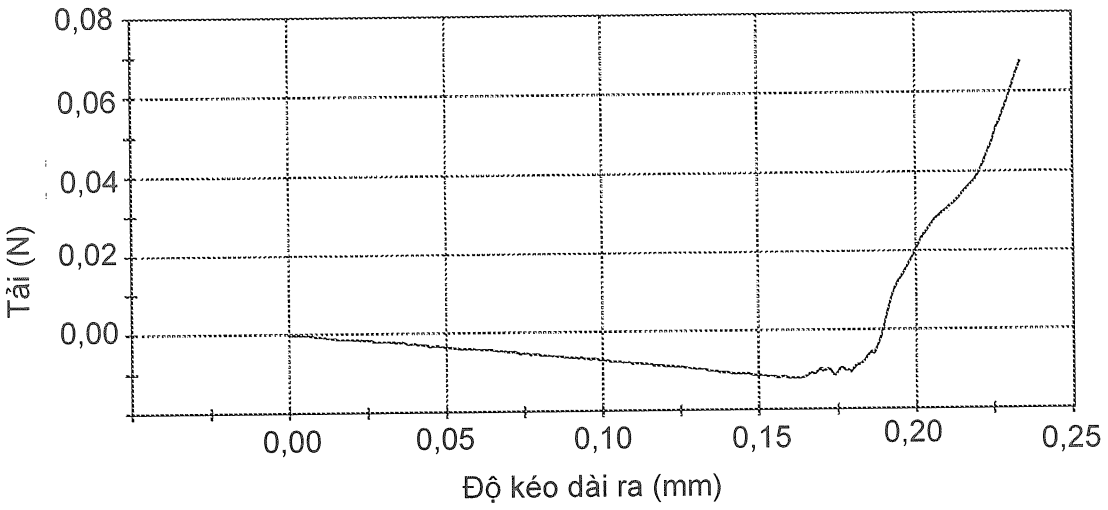


FIG. 43


0,08
0,06
0,04
0,02
0,00
Tải (N)
0,00
0,05
0,10
0,15
0,20
0,25
Độ kéo dài ra (mm)

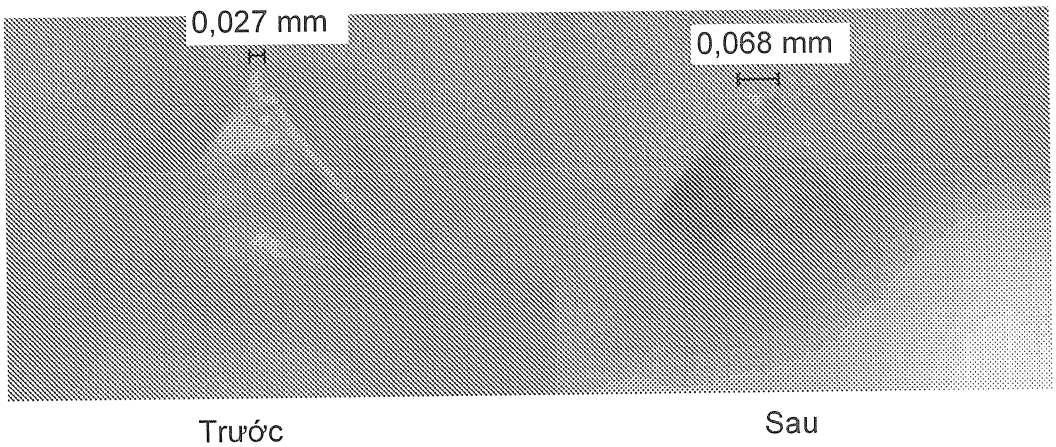

0,027 mm
0,068 mm
Trước
Sau

FIG. 44

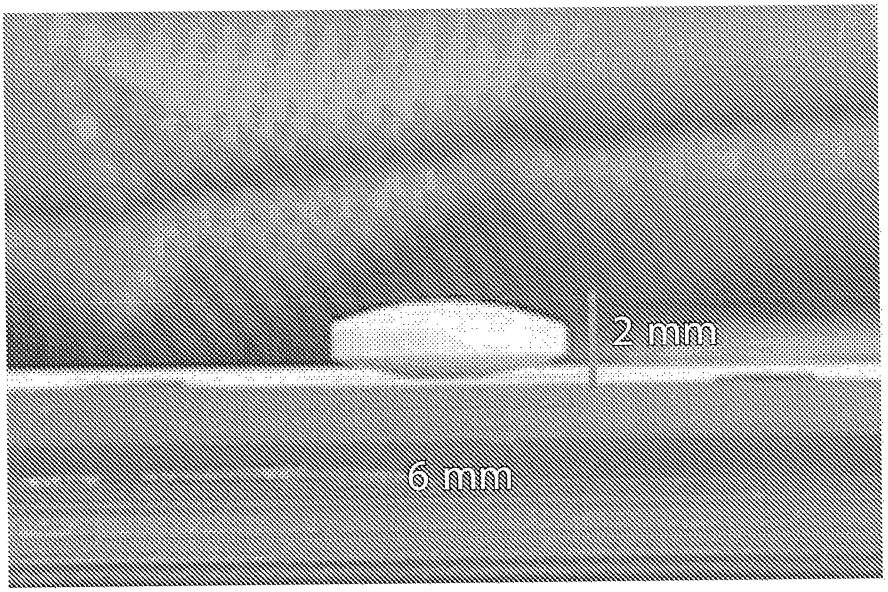


FIG. 45A

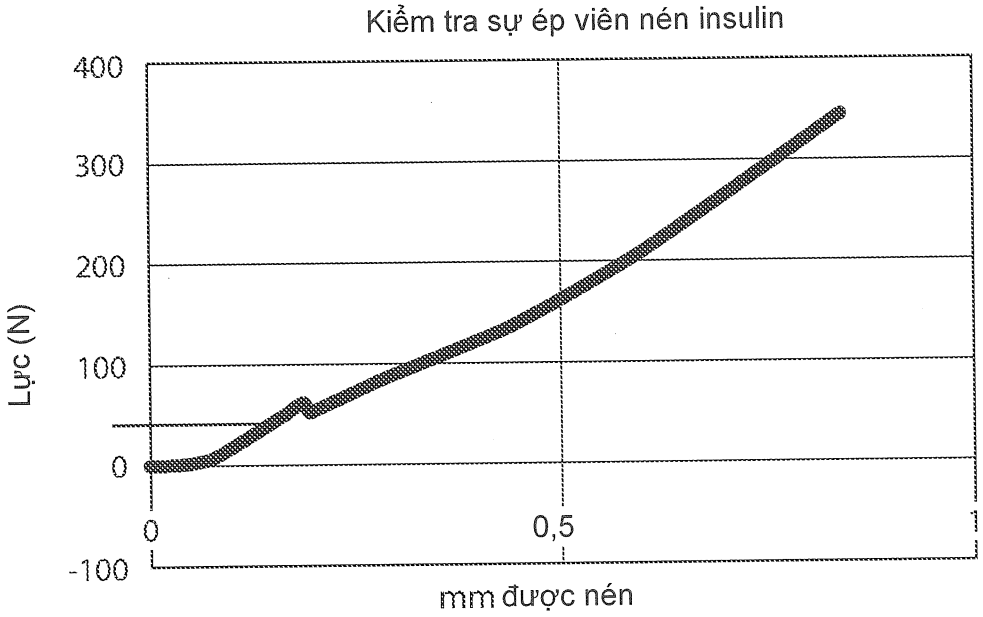


FIG. 45B

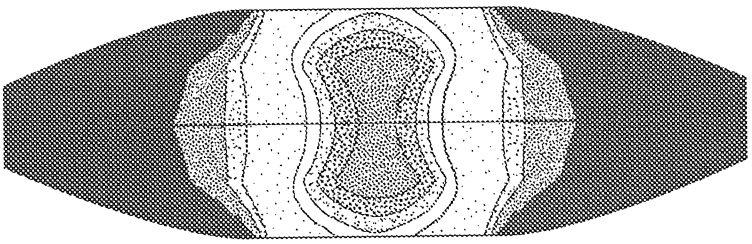


FIG. 45C

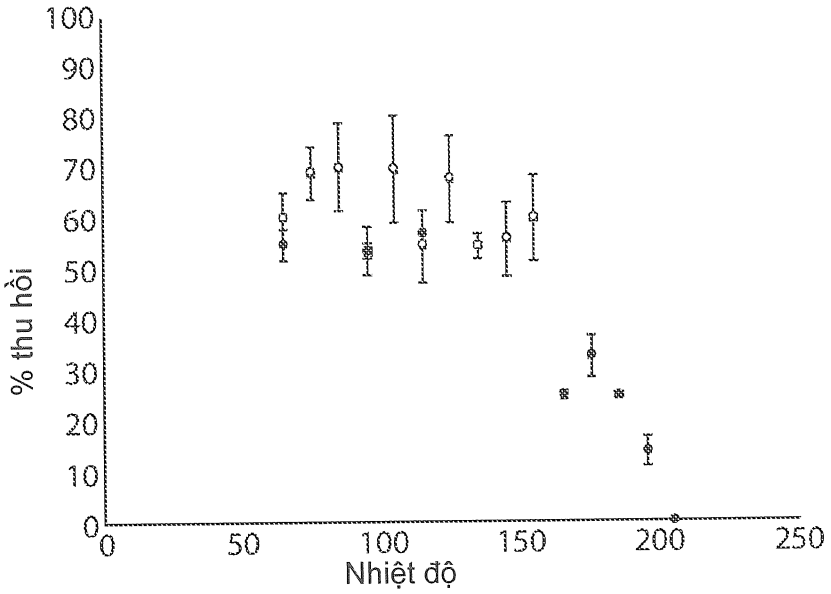


FIG. 45D

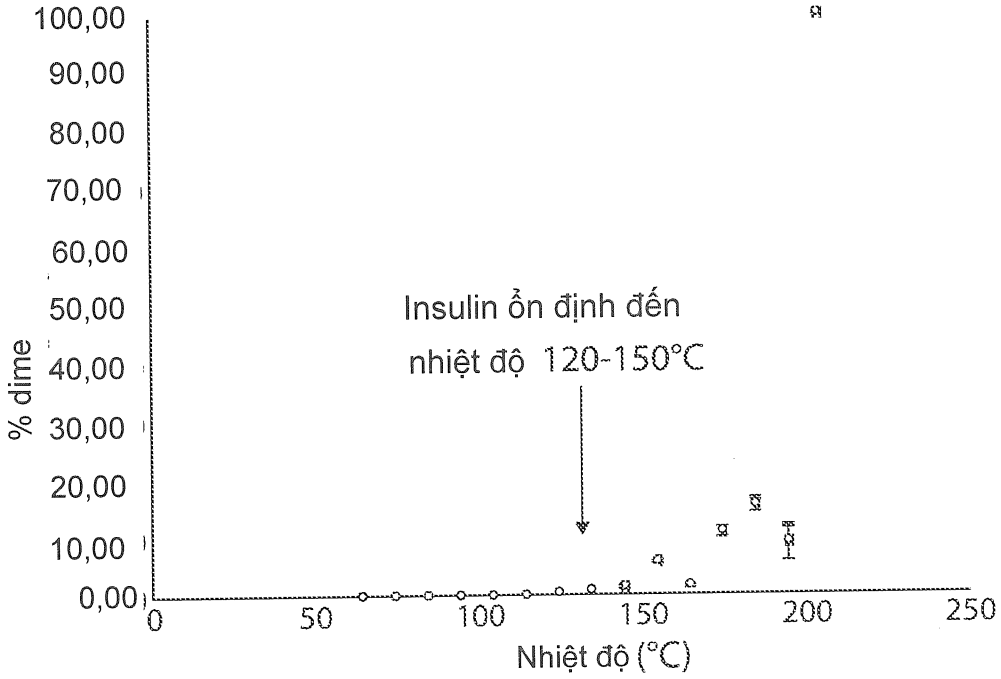


FIG. 45E

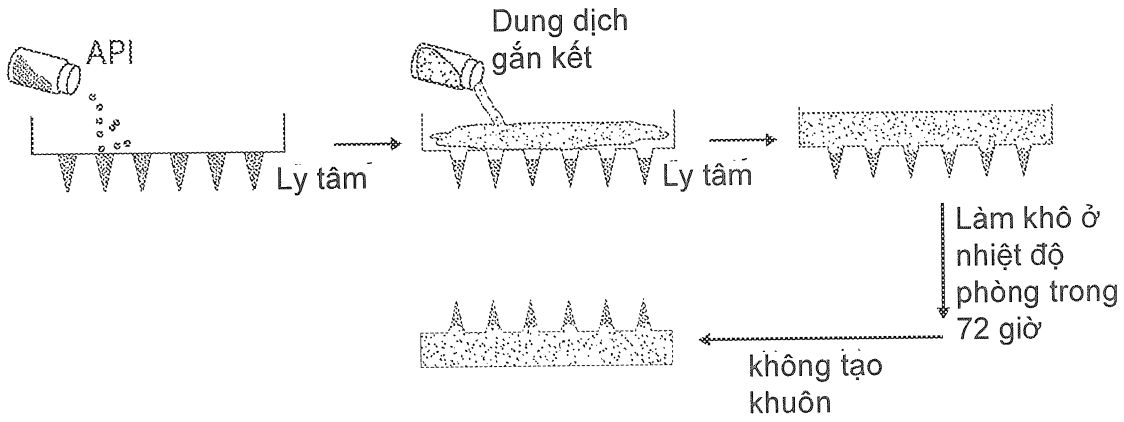

API
Ly tâm
Dung dịch
gắn kết
Ly tâm
Làm khô ở
nhiệt độ
phòng trong
72 giờ
không tạo
khuôn

FIG. 46

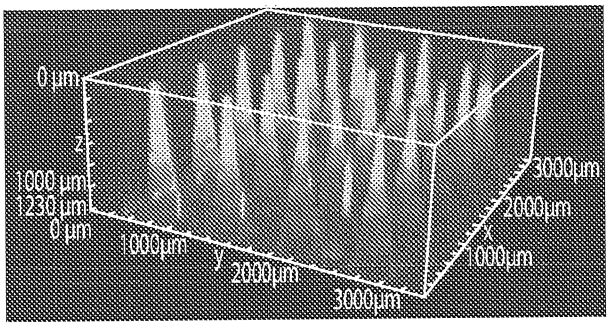


FIG. 47A

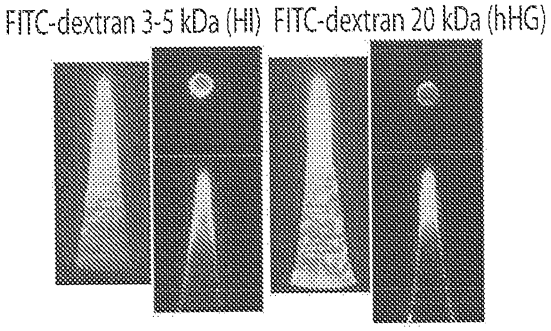


FIG. 47B

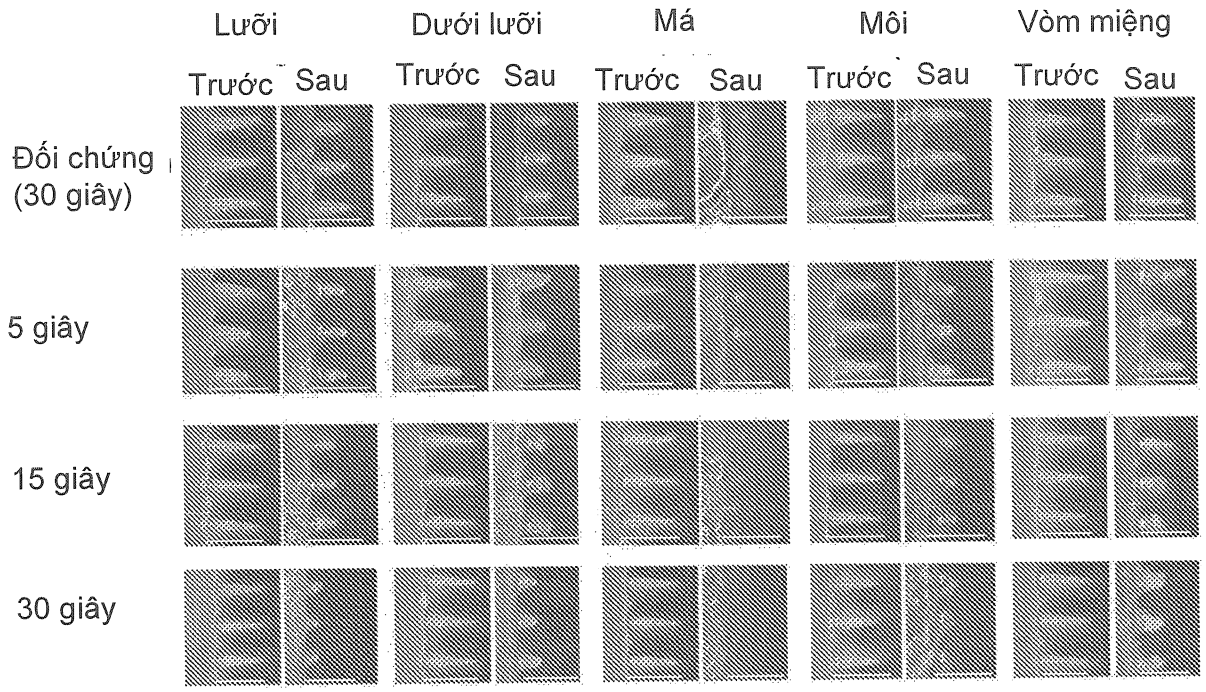

Lưỡi
Dưới lưỡi
Má
Môi
Vòm miệng
Trước
Sau
Trước
Sau
Trước
Sau
Trước
Sau
Trước
Sau
Đối chứng
(30 giây)
5 giây
15 giây
30 giây

FIG. 48

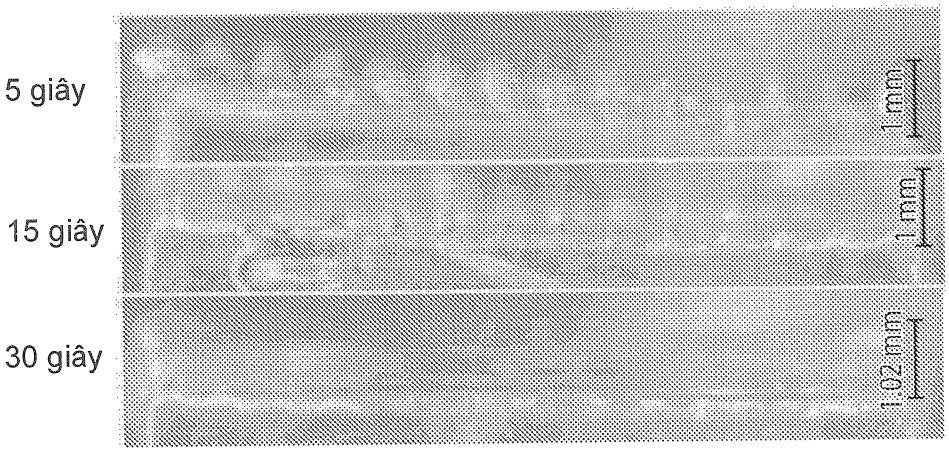


FIG. 49

Ruột non

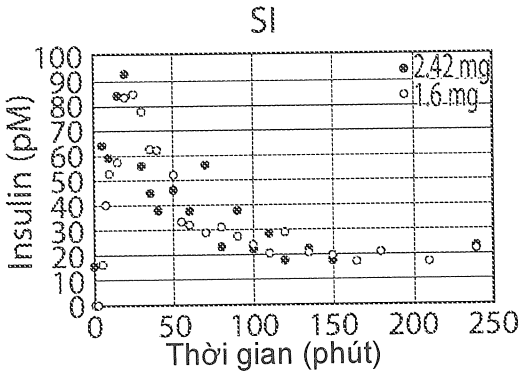


FIG. 50

Vòm miệng

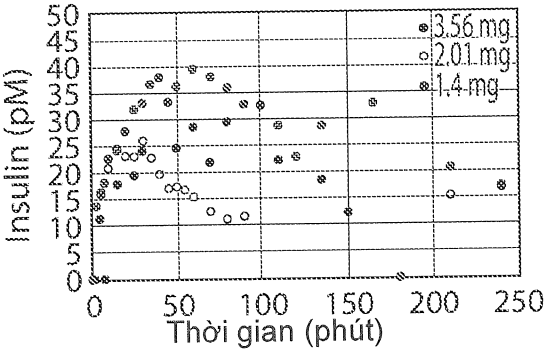


FIG. 51

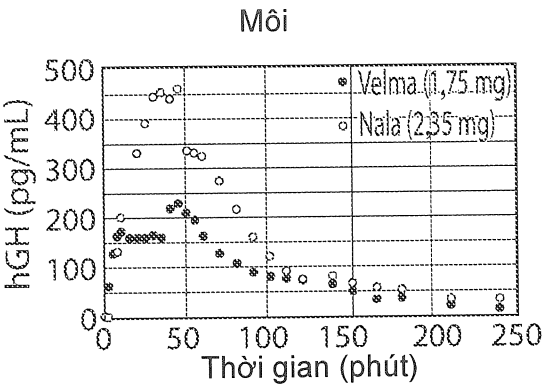

Môi
hGH (pg/mL)
500
400
300
200
100
0
0
50
100
150
200
250
Thời gian (phút)
Velma (1,75 mg)
Nala (2,35 mg)

FIG. 52

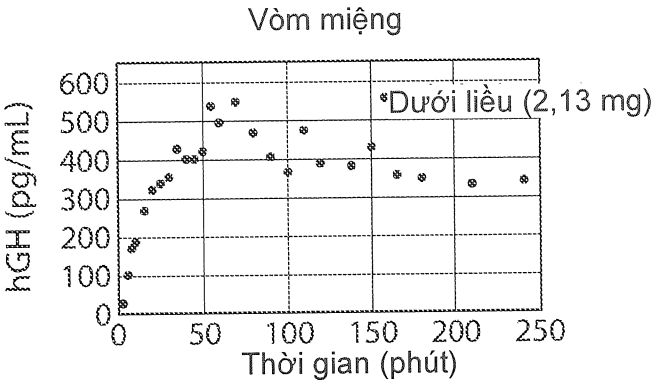

Vòm miệng
hGH (pg/mL)
600
500
400
300
200
100
0
0
50
100
150
200
250
Thời gian (phút)
Dưới liều (2,13 mg)

FIG. 53

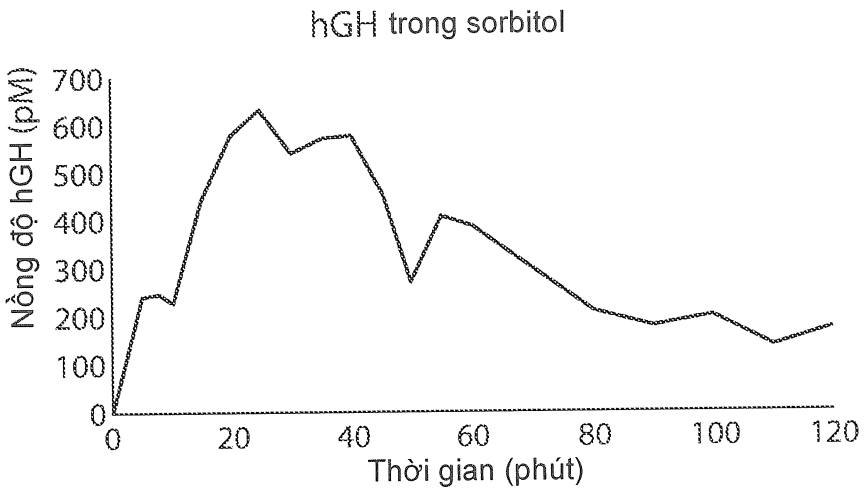

hGH trong sorbitol
Nồng độ hGH (pM)
700
600
500
400
300
200
100
0
0
20
40
60
80
100
120
Thời gian (phút)

FIG. 54

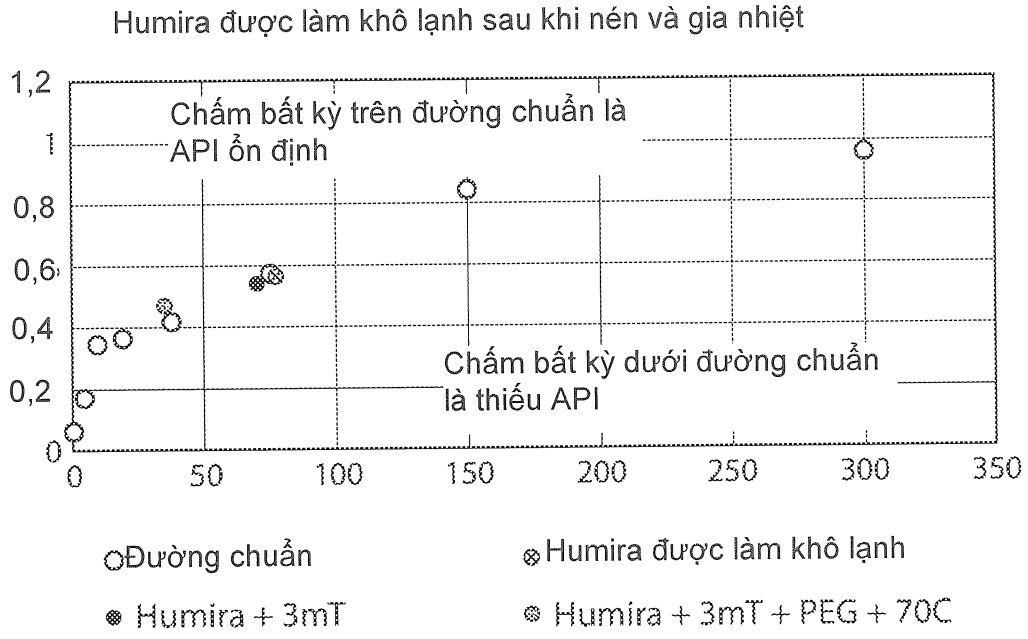

Humira được làm khô lạnh sau khi nén và gia nhiệt
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
0
50
100
150
200
250
300
350
Chấm bất kỳ trên đường chuẩn là API ổn định
Chấm bất kỳ dưới đường chuẩn là thiếu API
Đường chuẩn
Humira được làm khô lạnh
Humira + 3mT
Humira + 3mT + PEG + 70C

FIG. 55

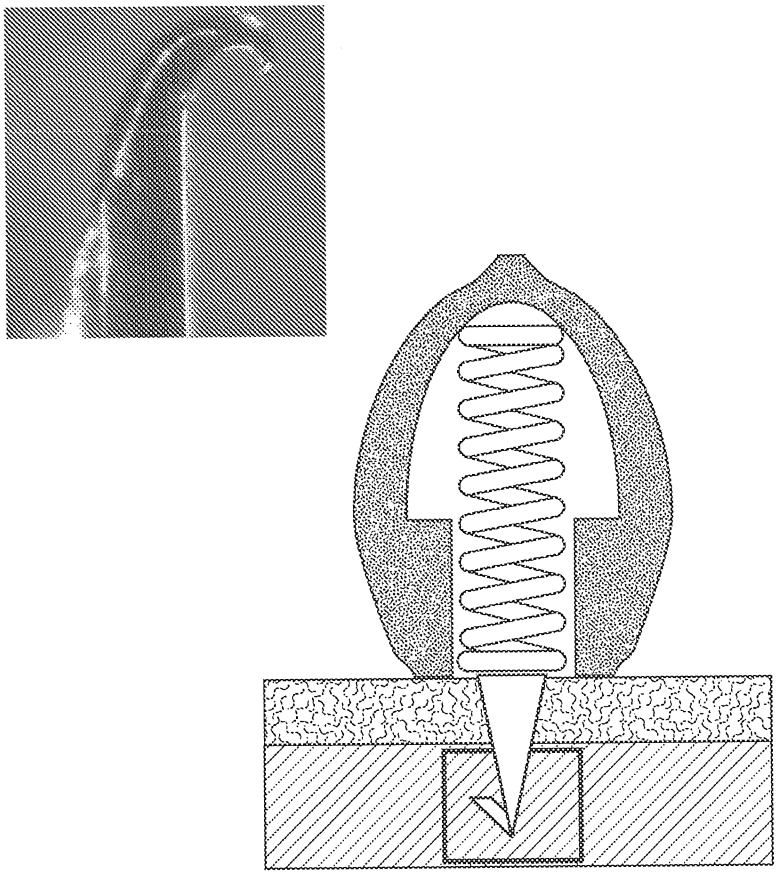


FIG. 56

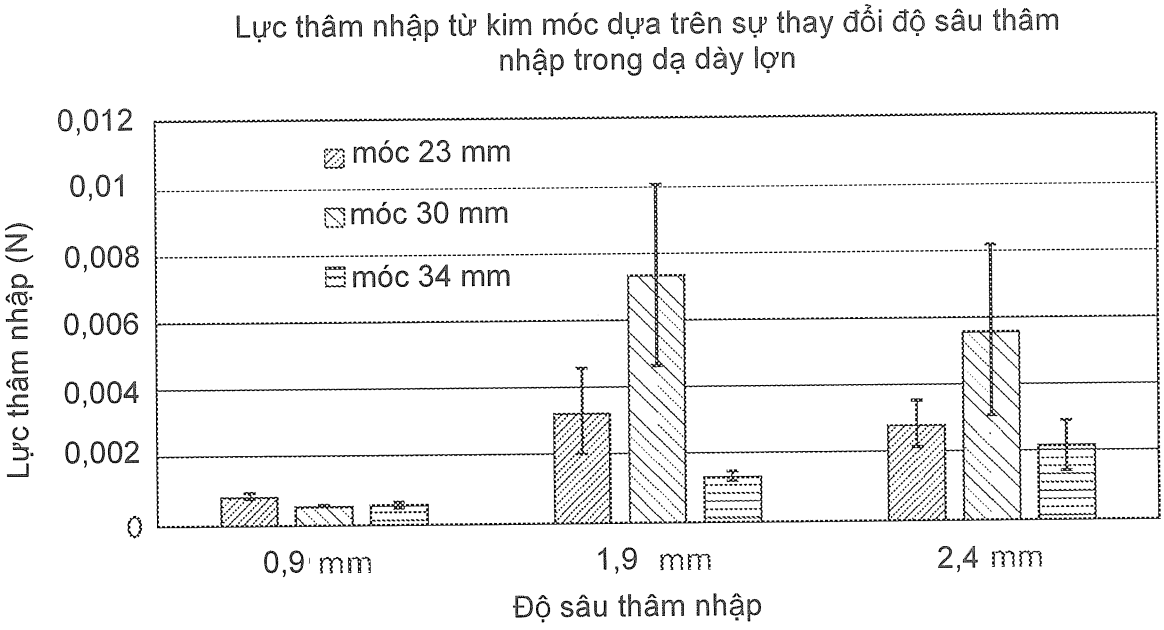

Lực thâm nhập từ kim móc dựa trên sự thay đổi độ sâu thâm nhập trong dạ dày lợn
0,012
0,01
0,008
0,006
0,004
0,002
0
Lực thâm nhập (N)
móc 23 mm
móc 30 mm
móc 34 mm
0,9 mm
1,9 mm
2,4 mm
Độ sâu thâm nhập

FIG. 57

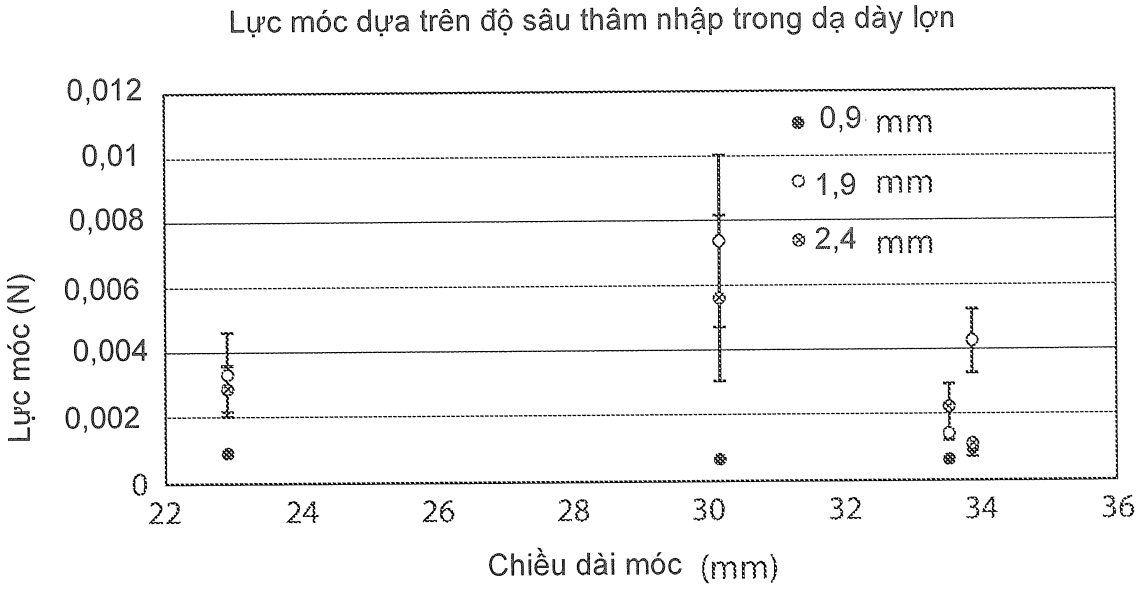

Lực móc dựa trên độ sâu thâm nhập trong dạ dày lợn
0,012
0,01
0,008
0,006
0,004
0,002
0
Lực móc (N)
0,9 mm
1,9 mm
2,4 mm
22
24
26
28
30
32
34
36
Chiều dài móc (mm)

FIG. 58

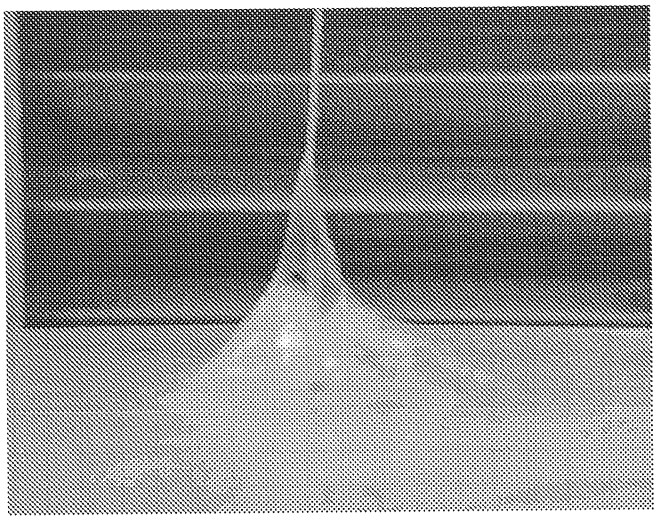


FIG. 59

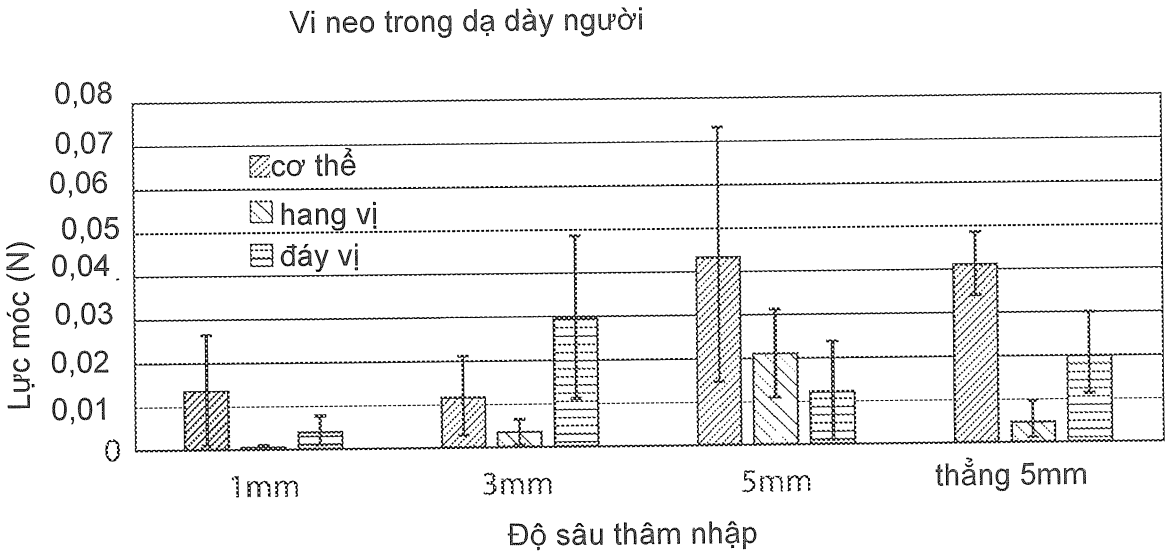

Vi neo trong dạ dày người
0,08
0,07
0,06
0,05
0,04
0,03
0,02
0,01
0
Lực móc (N)
cơ thể
hang vị
đáy vị
1mm
3mm
5mm
thẳng 5mm
Độ sâu thâm nhập

FIG. 60

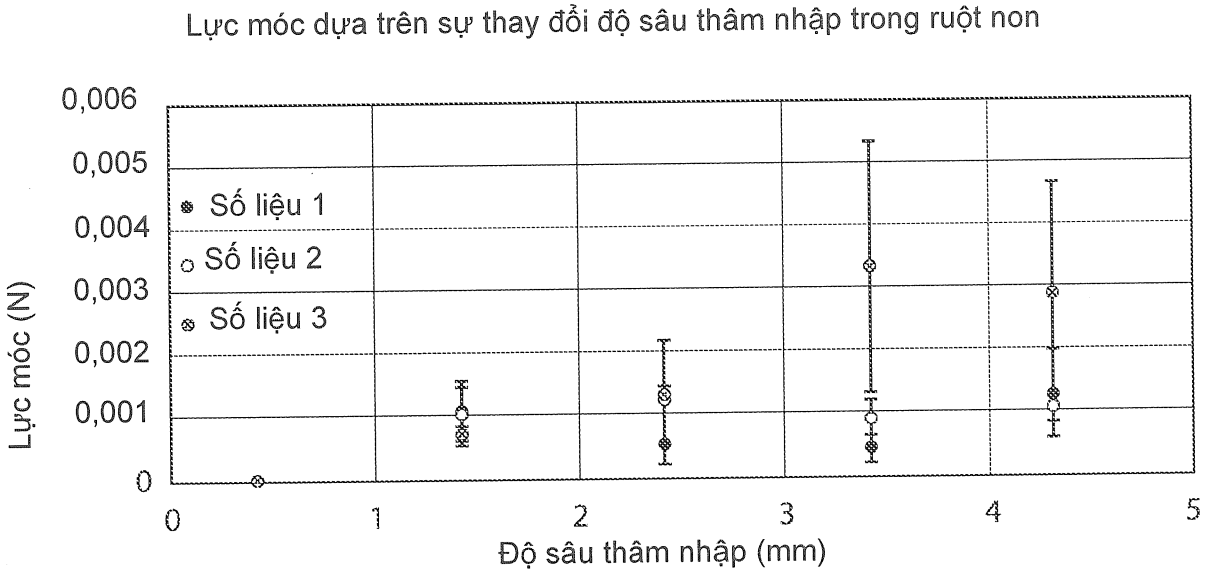

Lực móc dựa trên sự thay đổi độ sâu thâm nhập trong ruột non
0,006
0,005
0,004
0,003
0,002
0,001
0
Lực móc (N)
Số liệu 1
Số liệu 2
Số liệu 3
0
1
2
3
4
5
Độ sâu thâm nhập (mm)

FIG. 61

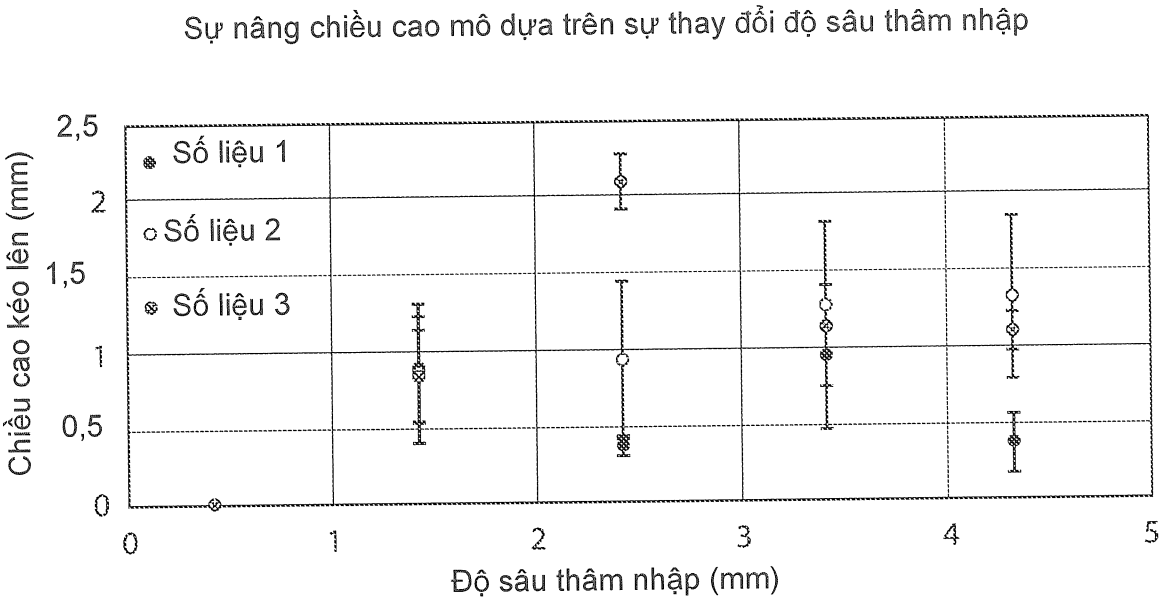

Sự nâng chiều cao mô dựa trên sự thay đổi độ sâu thâm nhập
Số liệu 1
Số liệu 2
Số liệu 3
Chiều cao kéo lên (mm)
2,5
2
1,5
1
0,5
0
0
1
2
3
4
5
Độ sâu thâm nhập (mm)

FIG. 62

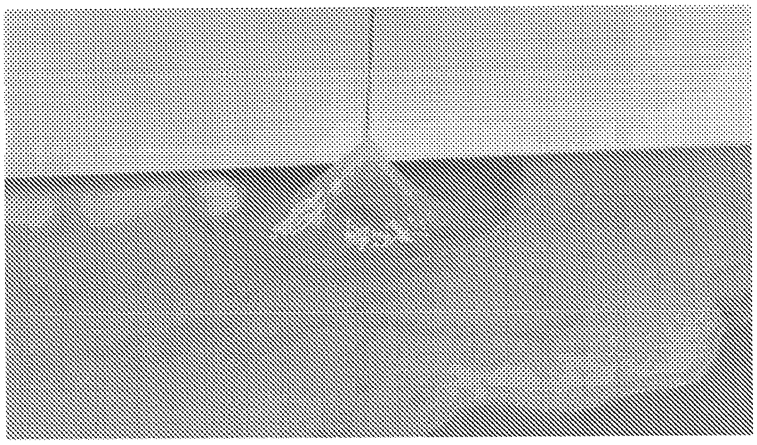


FIG. 63

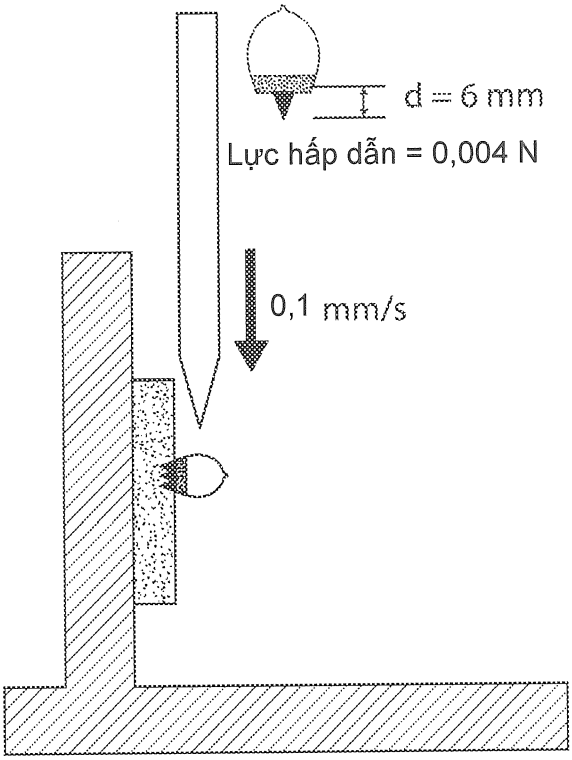


FIG. 64

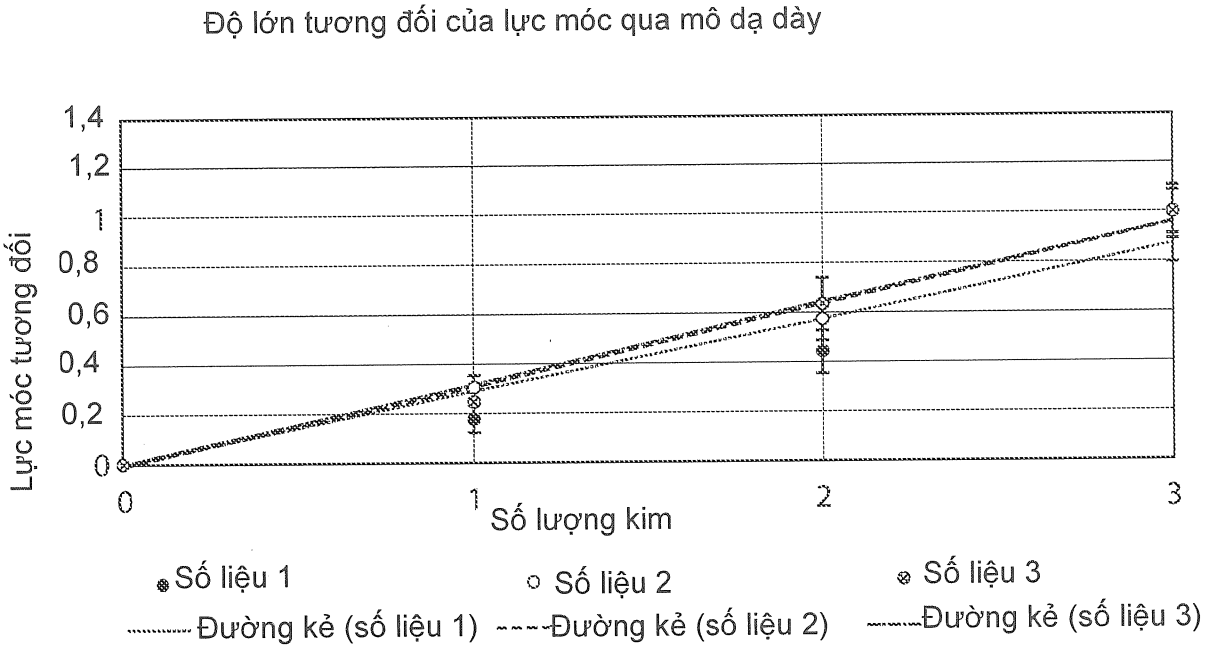

Độ lớn tương đối của lực móc qua mô dạ dày
Lực móc tương đối
1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
0
1
2
3
Số lượng kim
Số liệu 1
Số liệu 2
Số liệu 3
Đường kẻ (số liệu 1)
Đường kẻ (số liệu 2)
Đường kẻ (số liệu 3)

FIG. 65

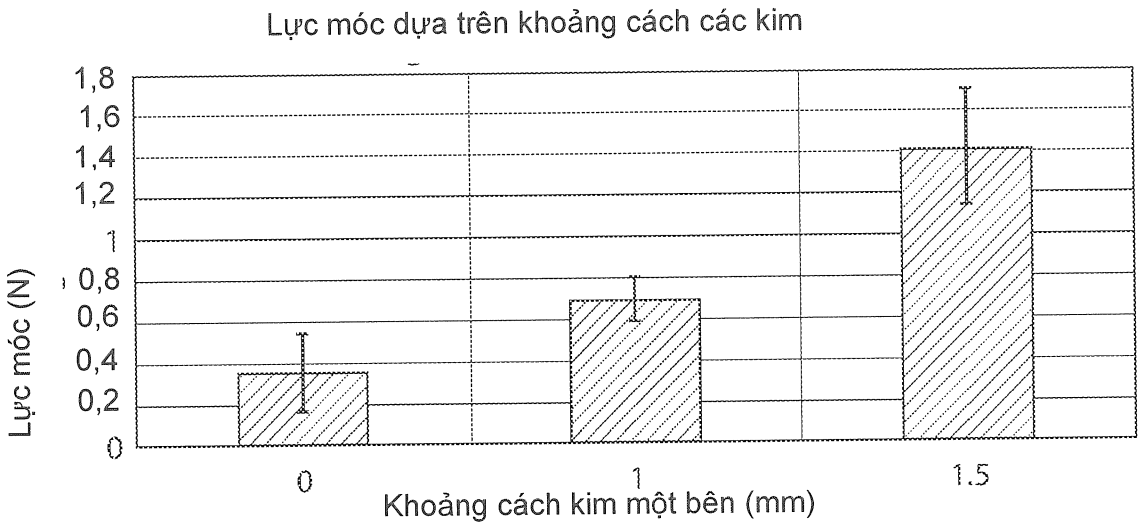

Lực móc dựa trên khoảng cách các kim
Lực móc (N)
1,8
1,6
1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
0
1
1.5
Khoảng cách kim một bên (mm)

FIG. 66

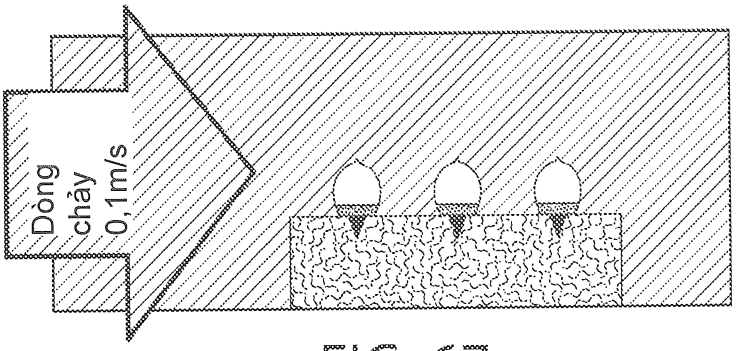

Dòng chảy 0,1m/s

FIG. 67

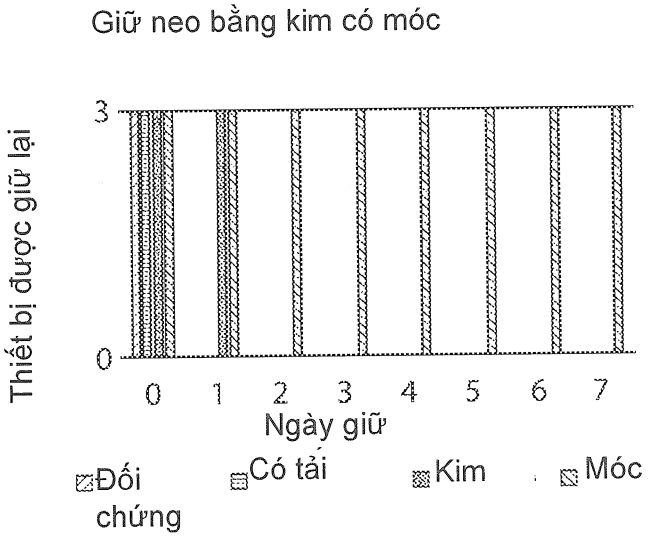

Giữ neo bằng kim có móc
Thiết bị được giữ lại
3
0
0 1 2 3 4 5 6 7
Ngày giữ
Đối chứng
Có tải
Kim
Móc

FIG. 68

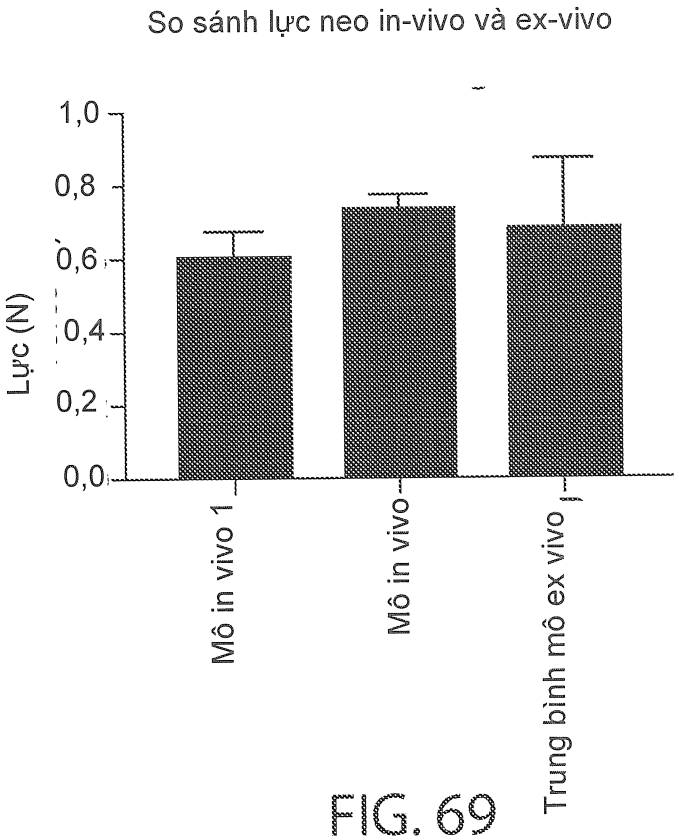

So sánh lực neo in-vivo và ex-vivo
Lực (N)
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
Mô in vivo 1
Mô in vivo
Trung bình mô ex vivo

FIG. 69

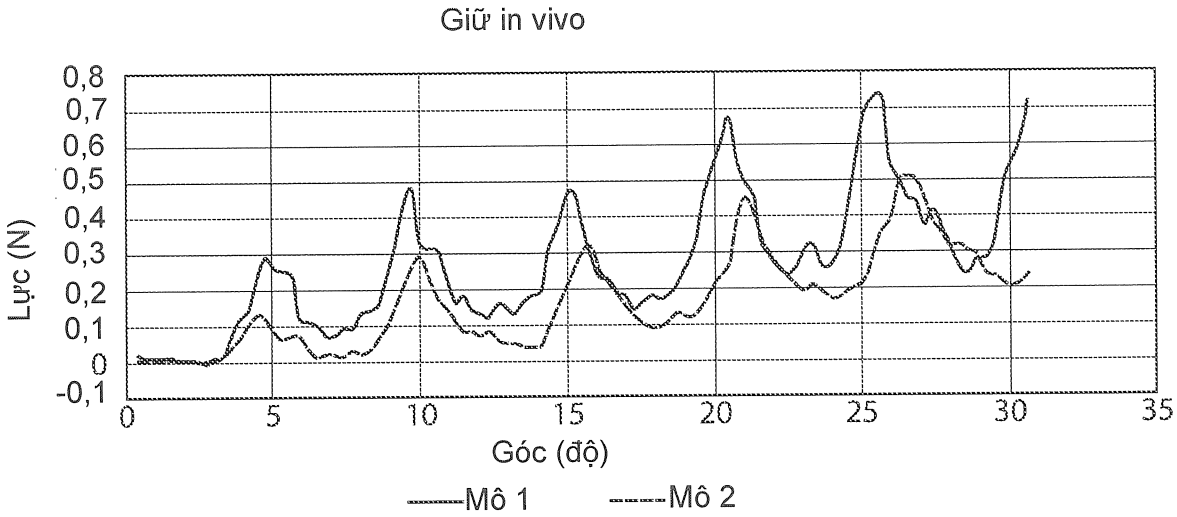

Giữ in vivo
Lực (N)
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
-0,1
0
5
10
15
20
25
30
35
Góc (độ)
Mô 1
Mô 2

FIG. 70A

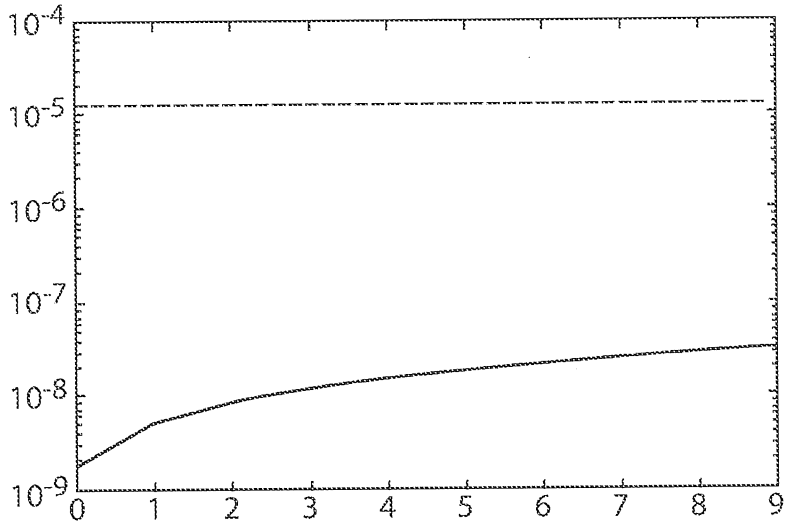


FIG. 70B

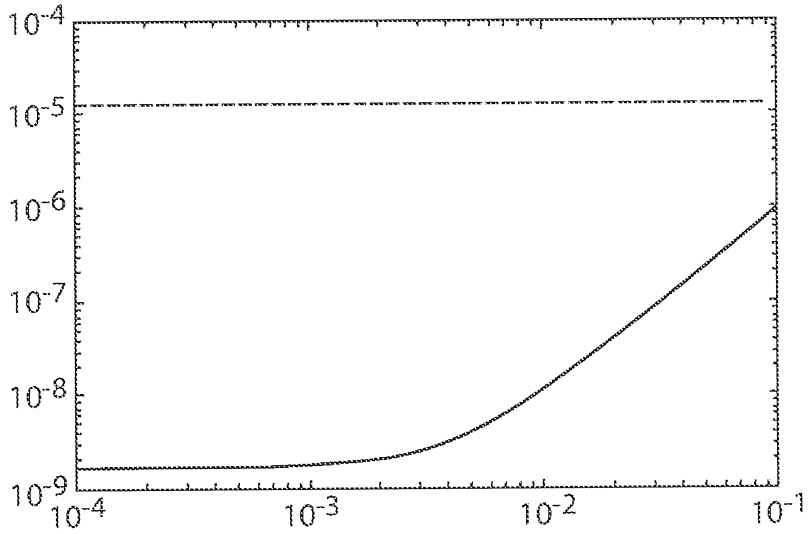


FIG. 70C

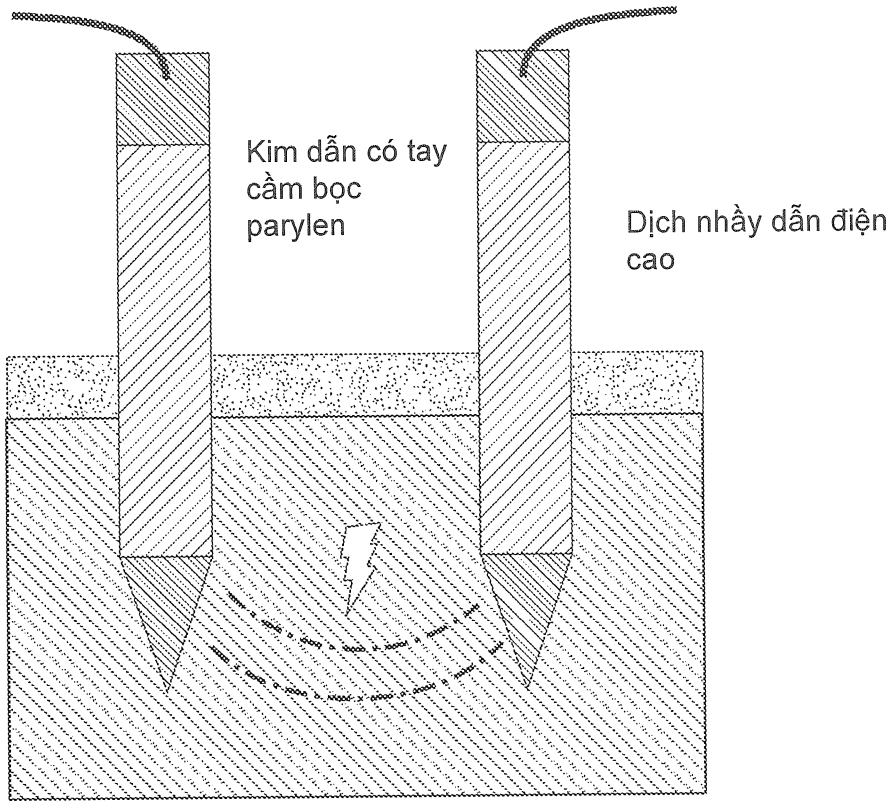


FIG. 71

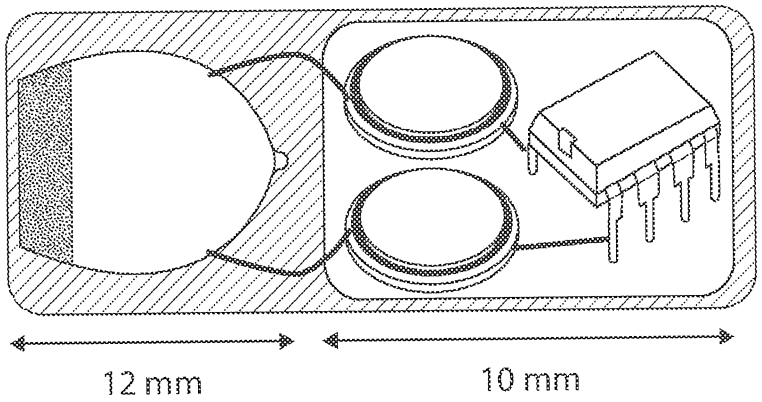


FIG. 72

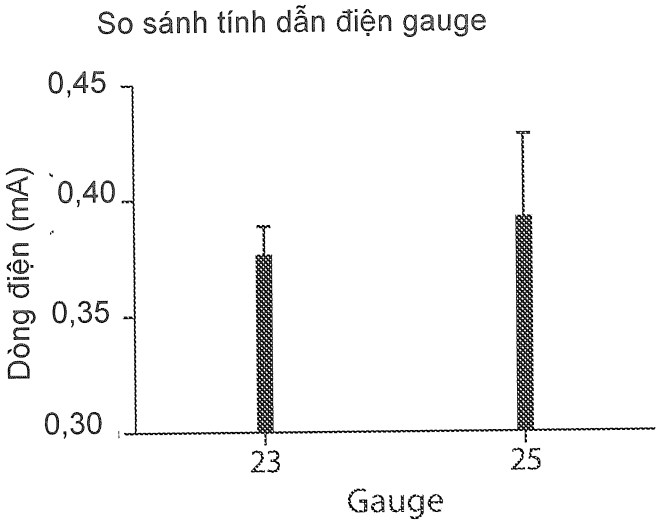

So sánh tính dẫn điện gauge
0,45
0,40
0,35
0,30
Dòng điện (mA)
23
25
Gauge

FIG. 73

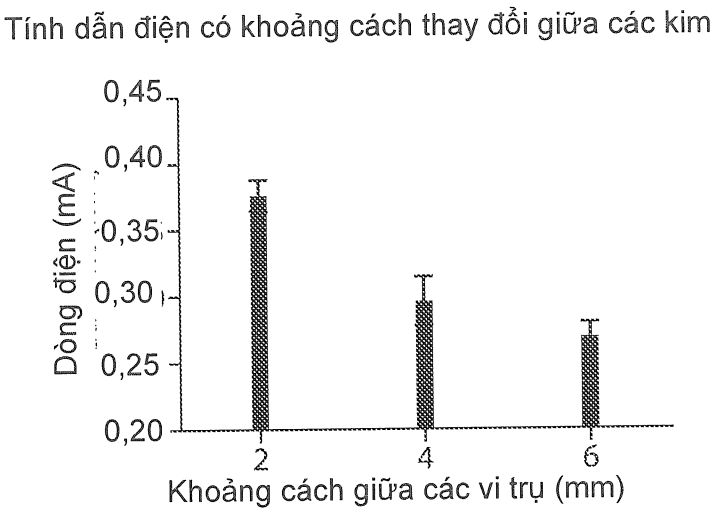

Tính dẫn điện có khoảng cách thay đổi giữa các kim
Dòng điện (mA)
0,45
0,40
0,35
0,30
0,25
0,20
2
4
6
Khoảng cách giữa các vi trụ (mm)

FIG. 74

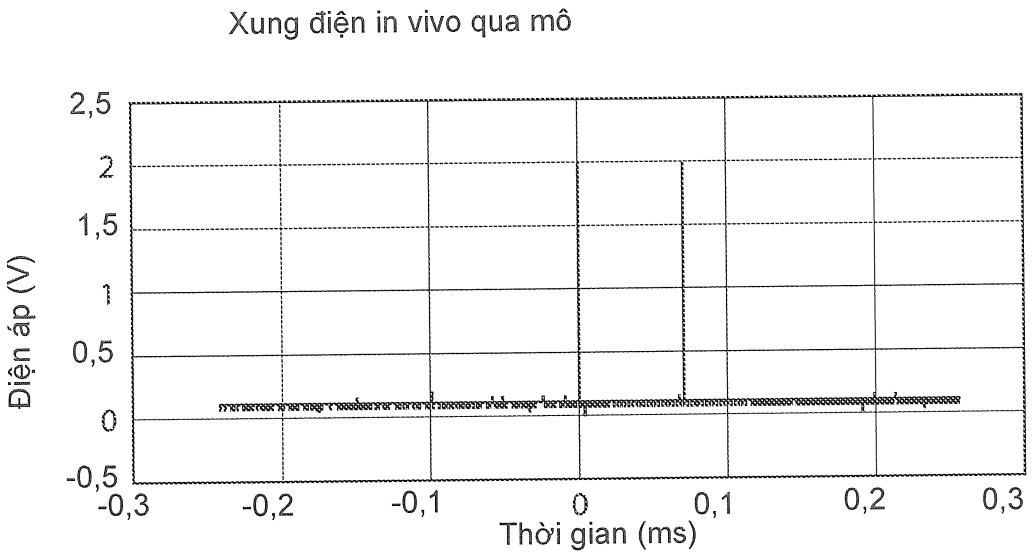


FIG. 75A

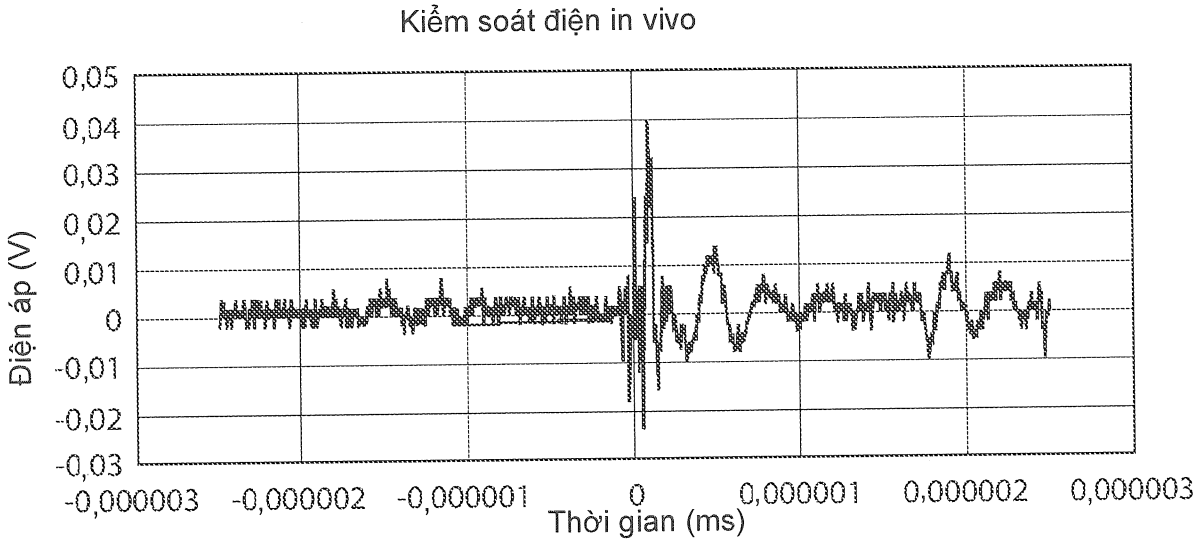


FIG. 75B

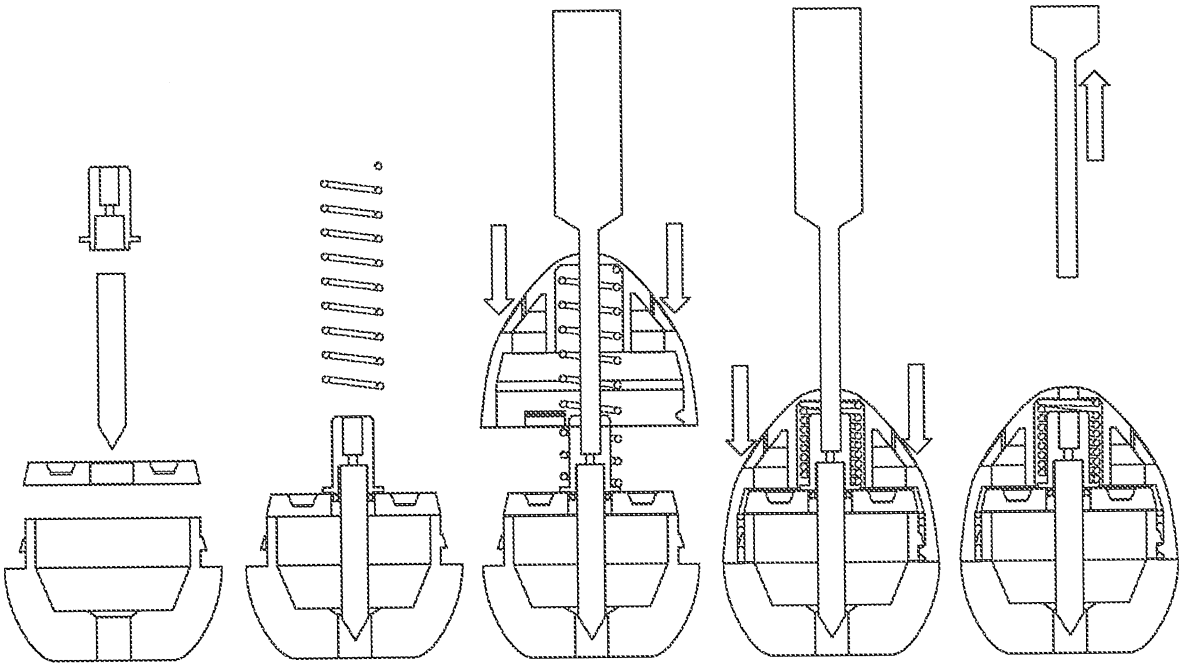


FIG. 76A FIG. 76B FIG. 76C FIG. 76D FIG. 76E

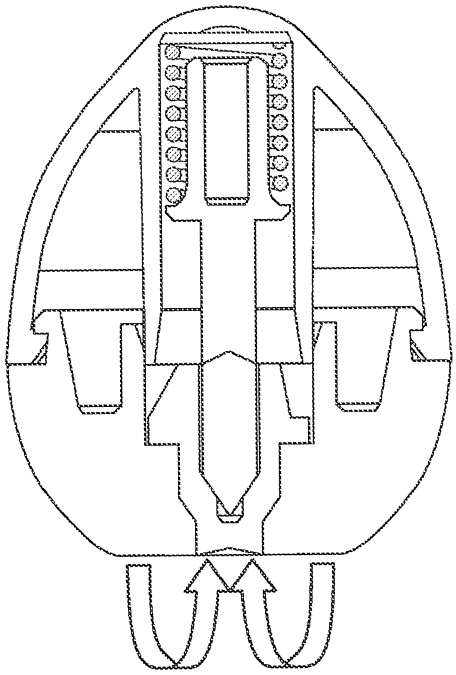


FIG. 77

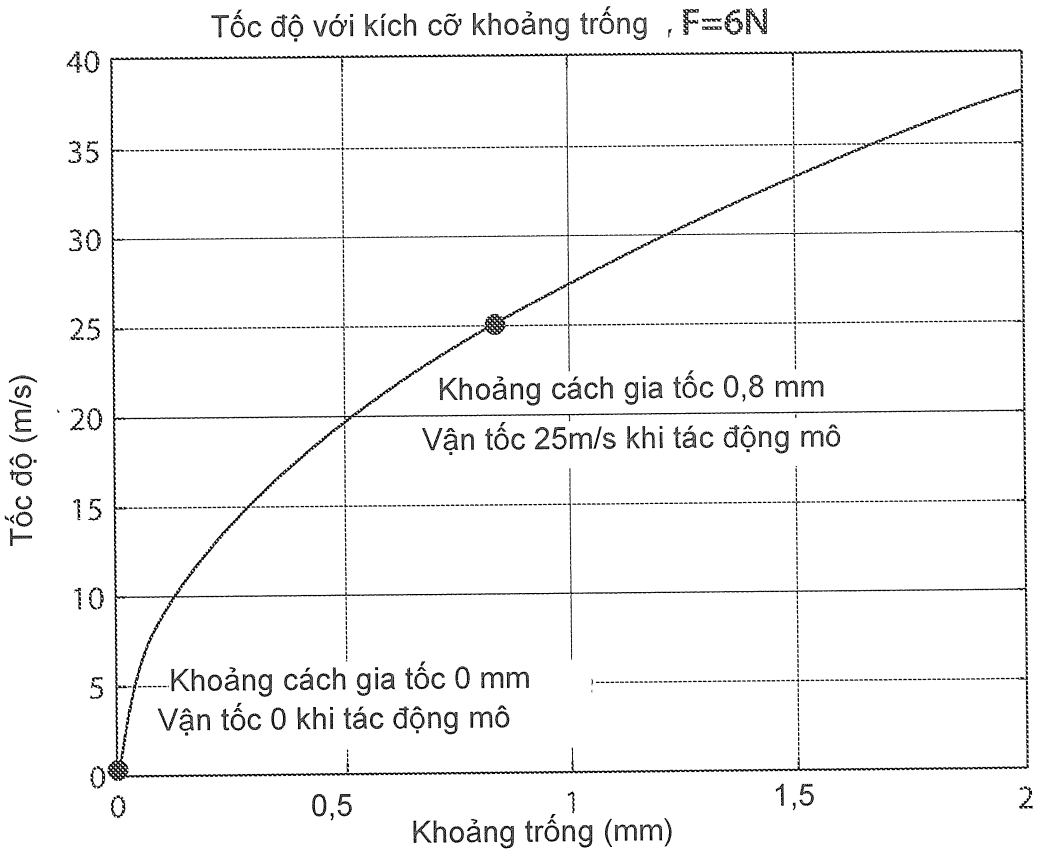

Tốc độ với kích cỡ khoảng trống , F=6N
Tốc độ (m/s)
40
35
30
25
20
15
10
5
0
Khoảng cách gia tốc 0,8 mm
Vận tốc 25m/s khi tác động mô
Khoảng cách gia tốc 0 mm
Vận tốc 0 khi tác động mô
0
0,5
1
1,5
2
Khoảng trống (mm)

FIG. 78

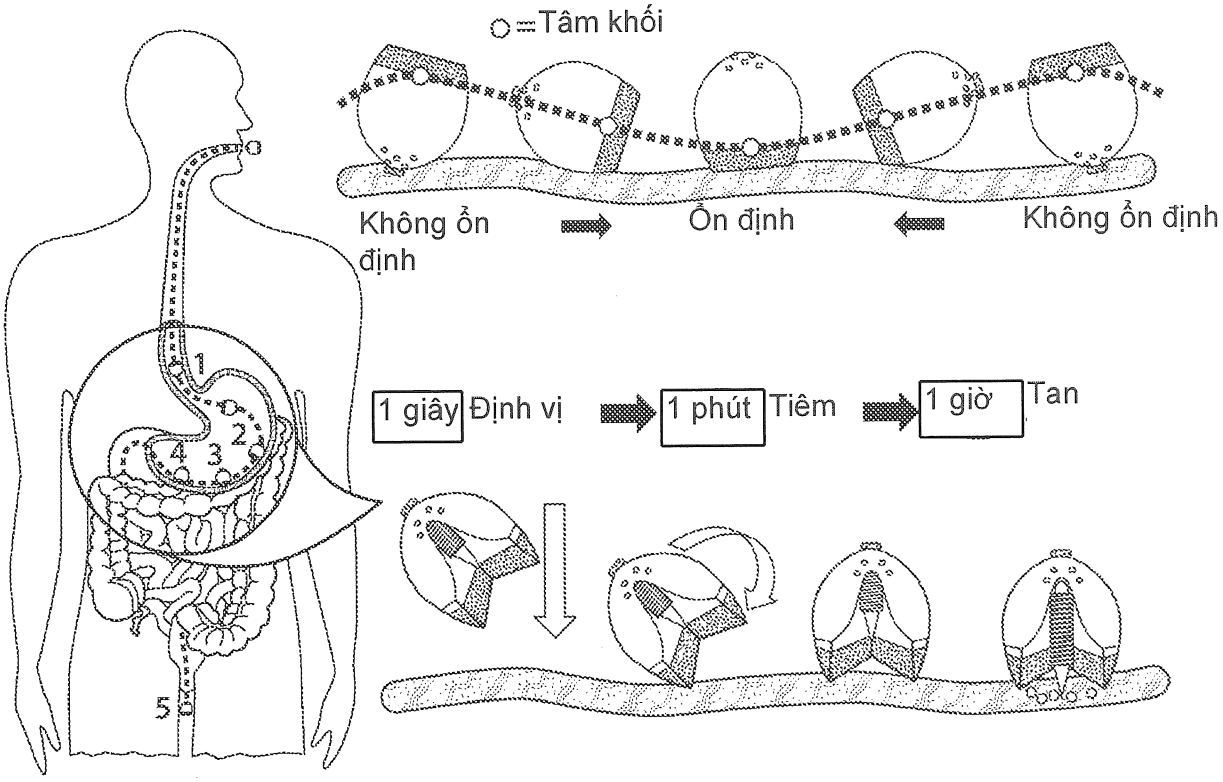

○=Tâm khối
Không ổn định
Ổn định
Không ổn định
1 giây
Định vị
1 phút
Tiêm
1 giờ
Tan
1
2
3
4
5

FIG. 79A

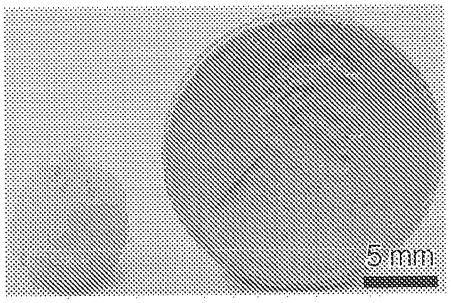


FIG. 79B

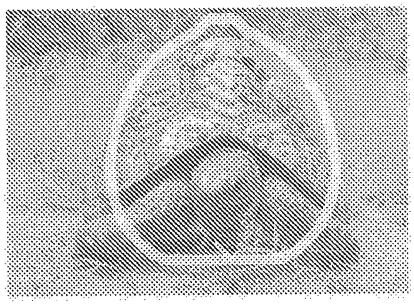


FIG. 79C

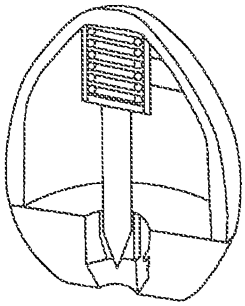


FIG. 79D

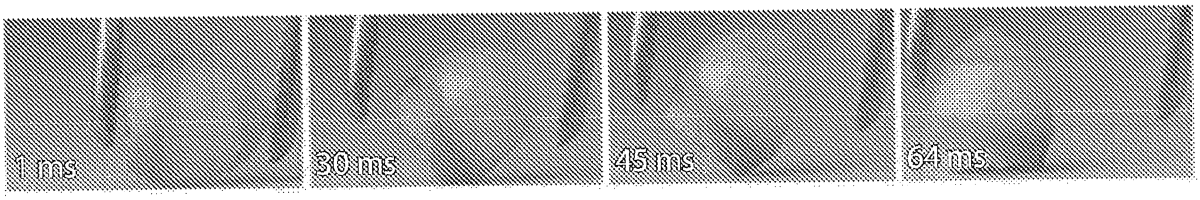


FIG. 80A

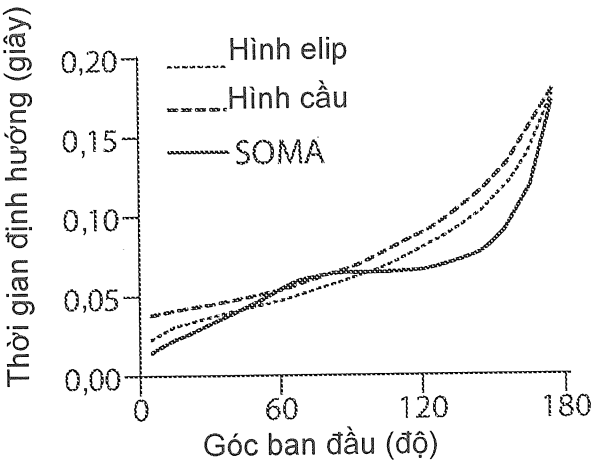


FIG. 80B

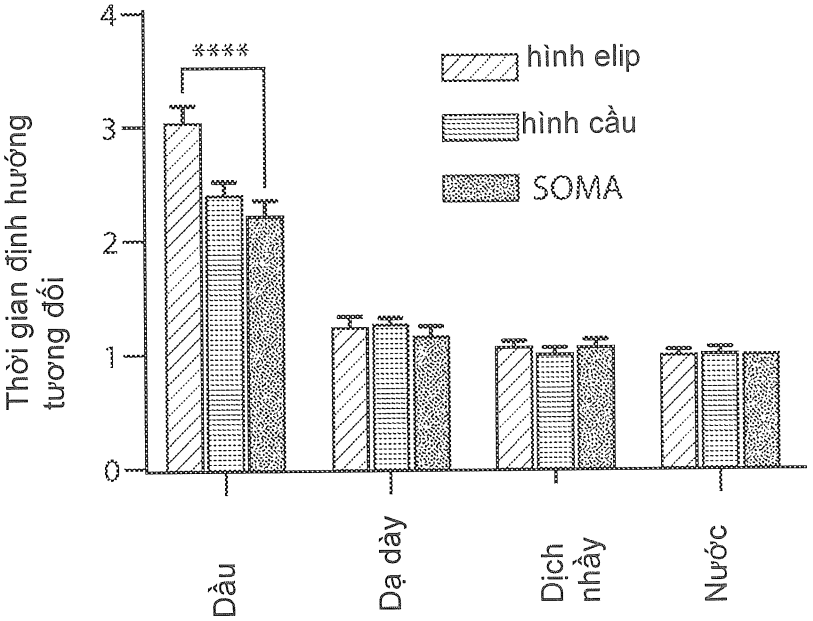


FIG. 80C

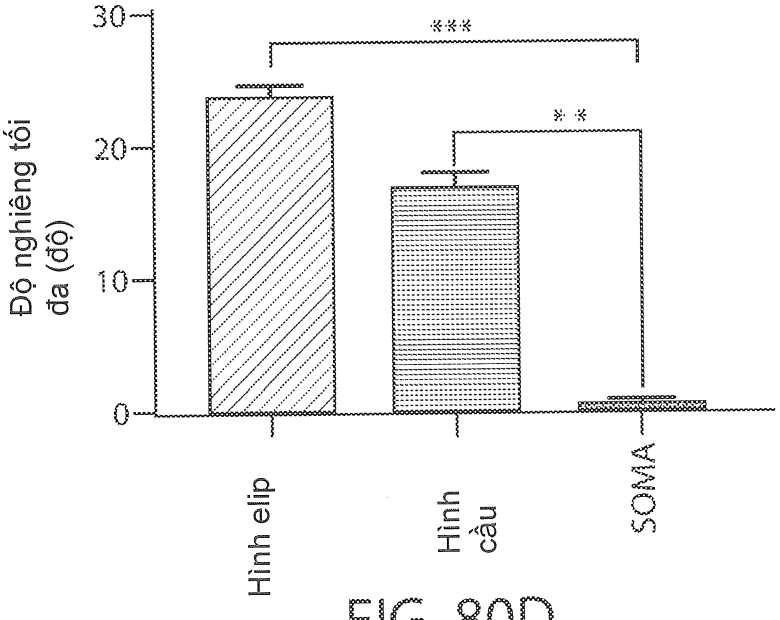


FIG. 80D

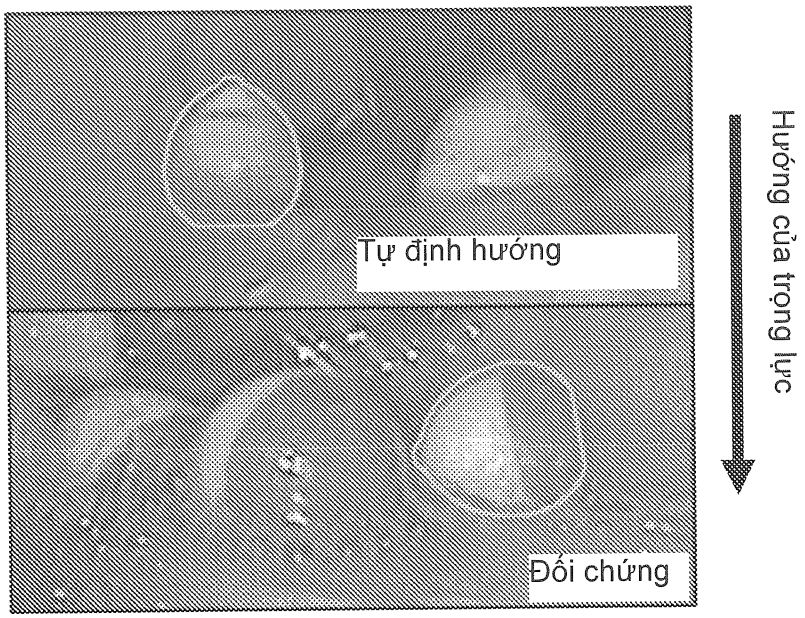


FIG. 80E

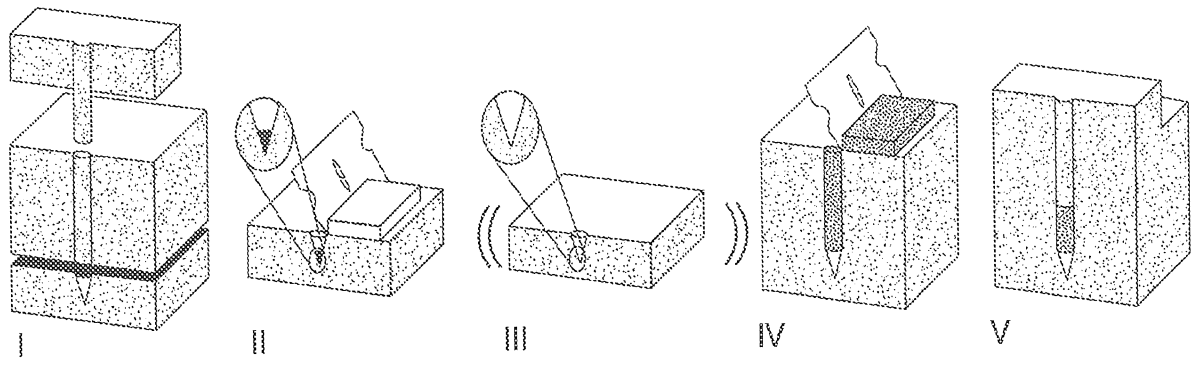


FIG. 81A

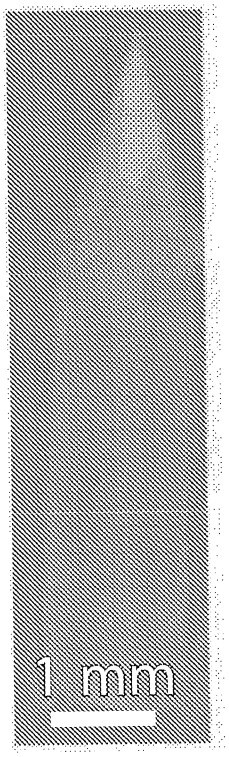


FIG. 81B

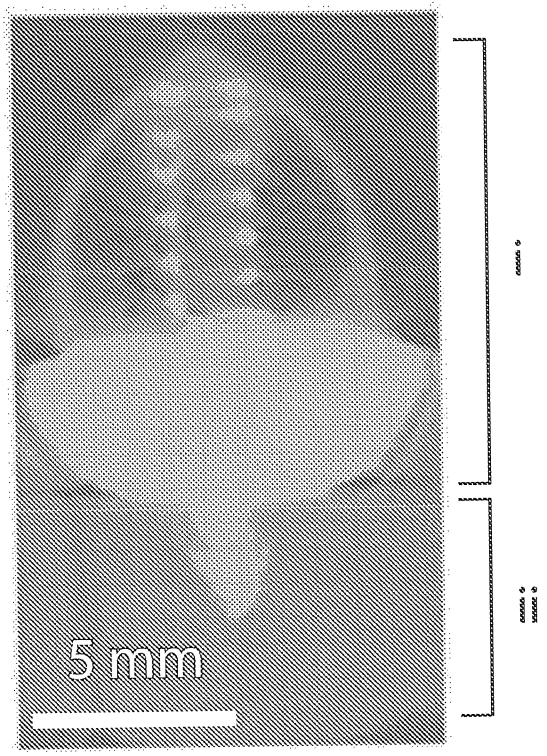


FIG. 81C

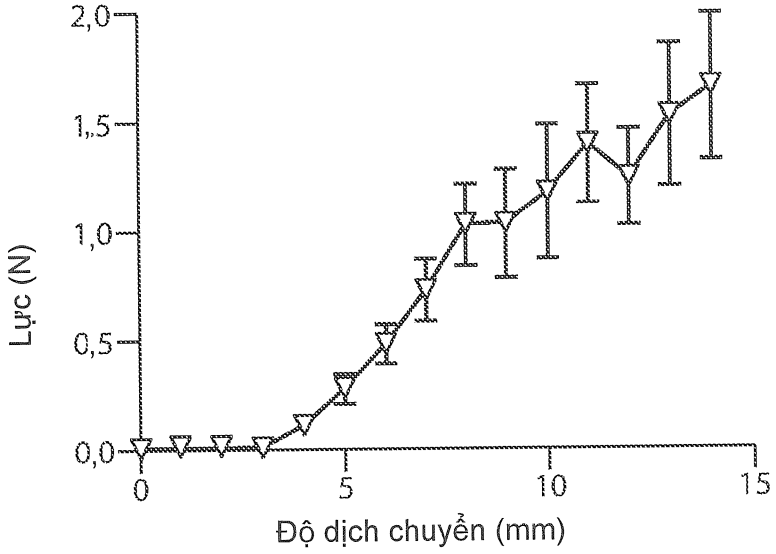


FIG. 81D

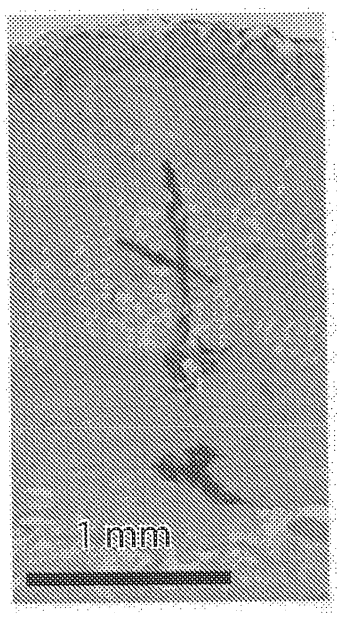


FIG. 81E

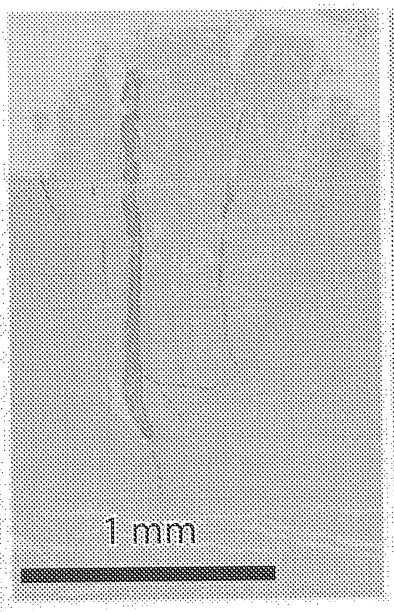


FIG. 81F

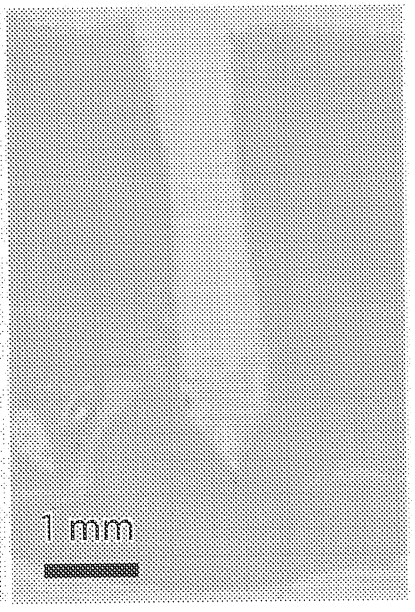


FIG. 81G

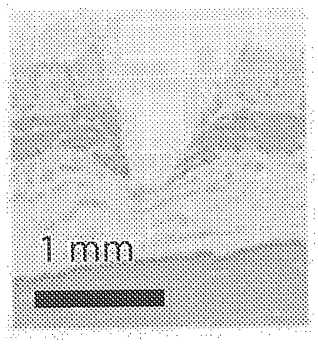


FIG. 81H

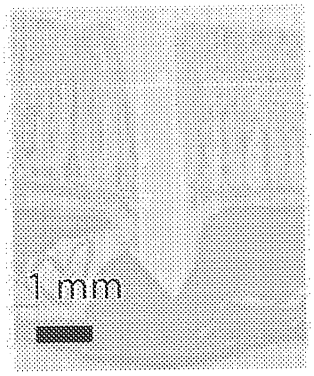


FIG. 81I

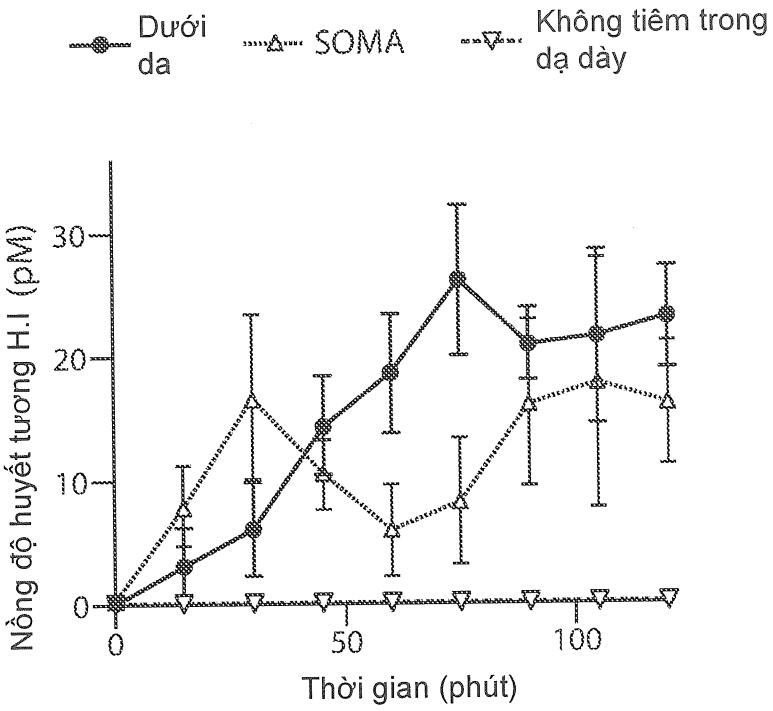

Dưới da
SOMA
Không tiêm trong dạ dày
Nồng độ huyết tương H.I (pM)
30
20
10
0
0
50
100
Thời gian (phút)

FIG. 82A

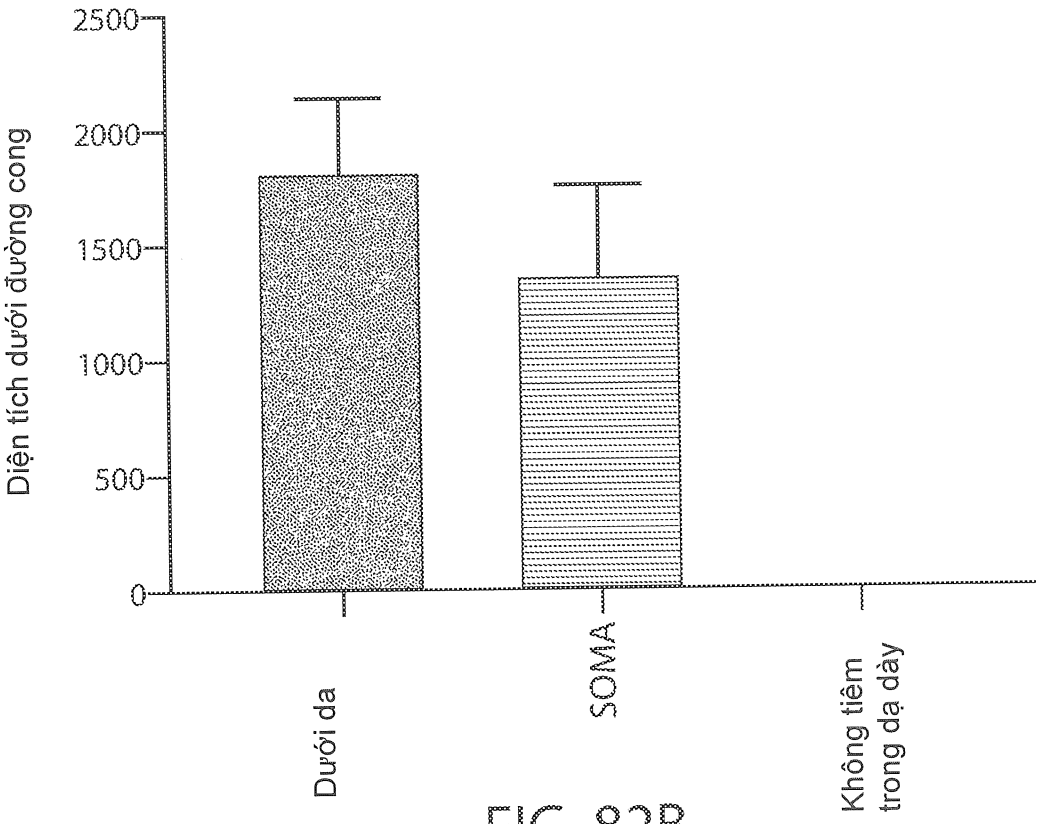

Diện tích dưới đường cong
2500
2000
1500
1000
500
0
Dưới da
SOMA
Không tiêm
trong dạ dày

FIG. 82B

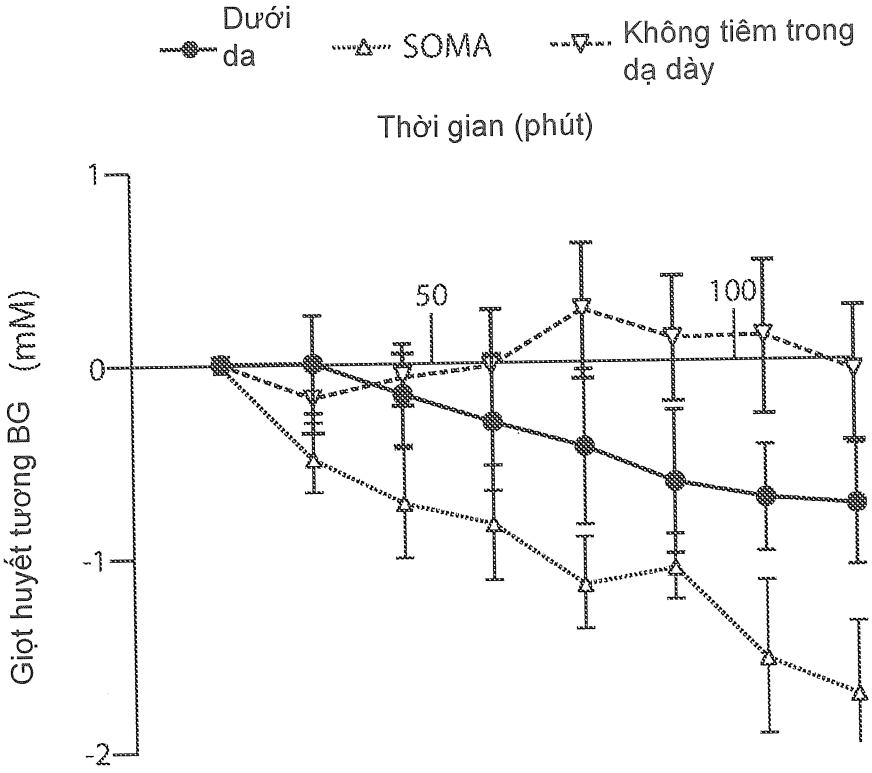

Dưới da
SOMA
Không tiêm trong dạ dày
Thời gian (phút)
Giọt huyết tương BG (mM)
1
0
-1
-2
50
100

FIG. 82C

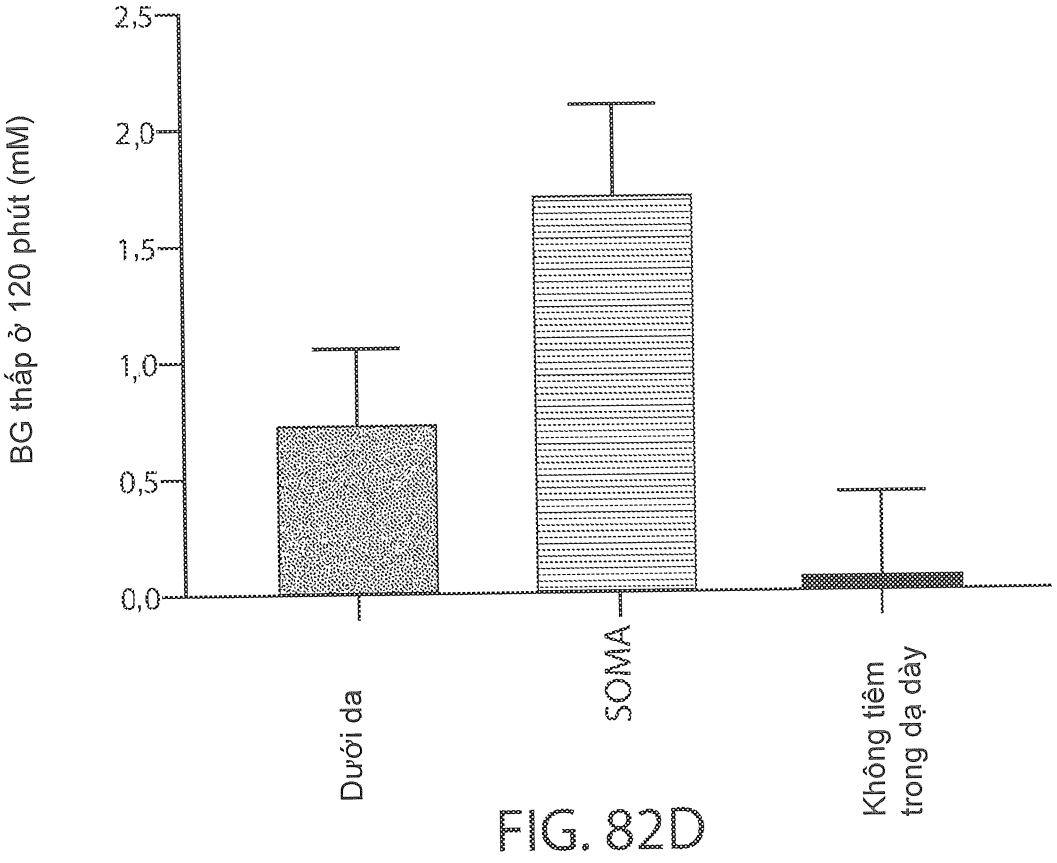

BG thấp ở 120 phút (mM)
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
Dưới da
SOMA
Không tiêm
trong dạ dày

FIG. 82D

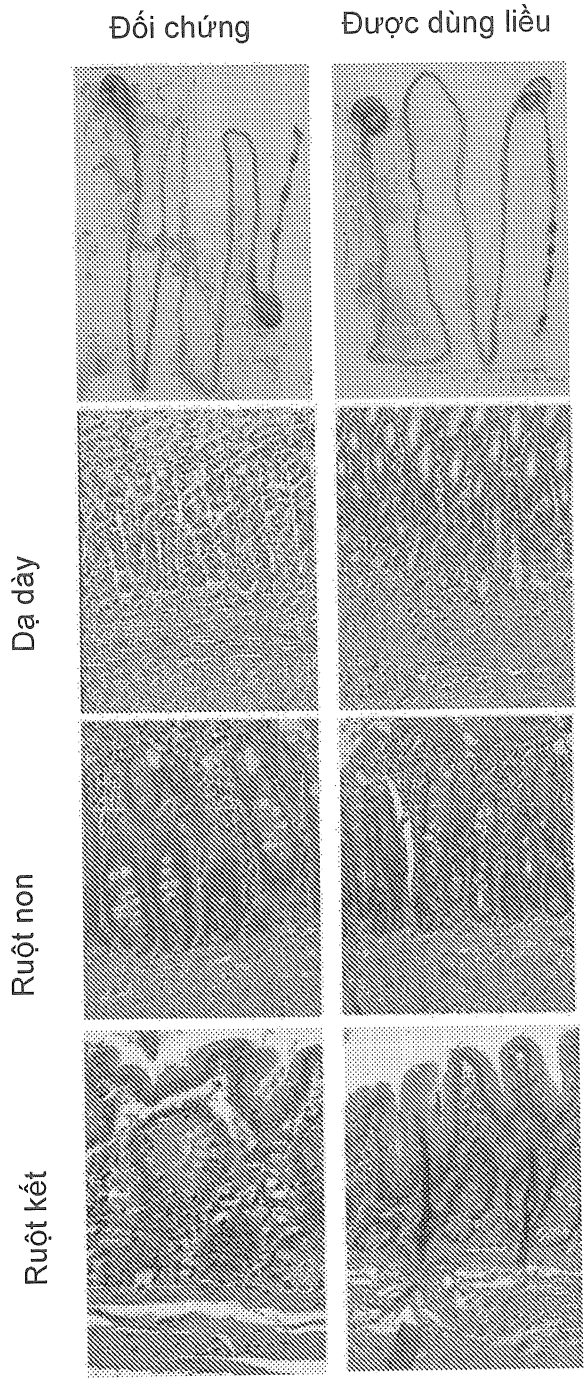


FIG. 83

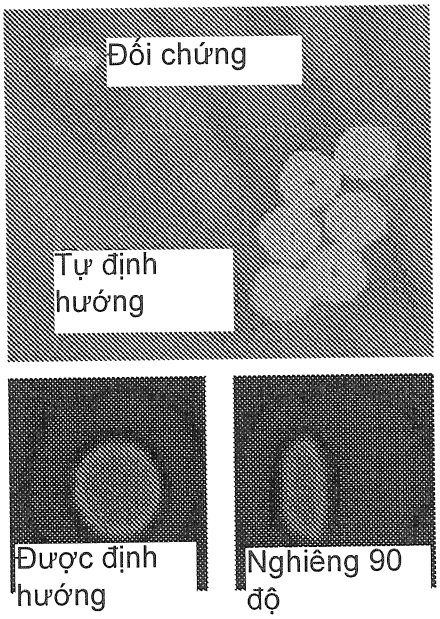


FIG. 84

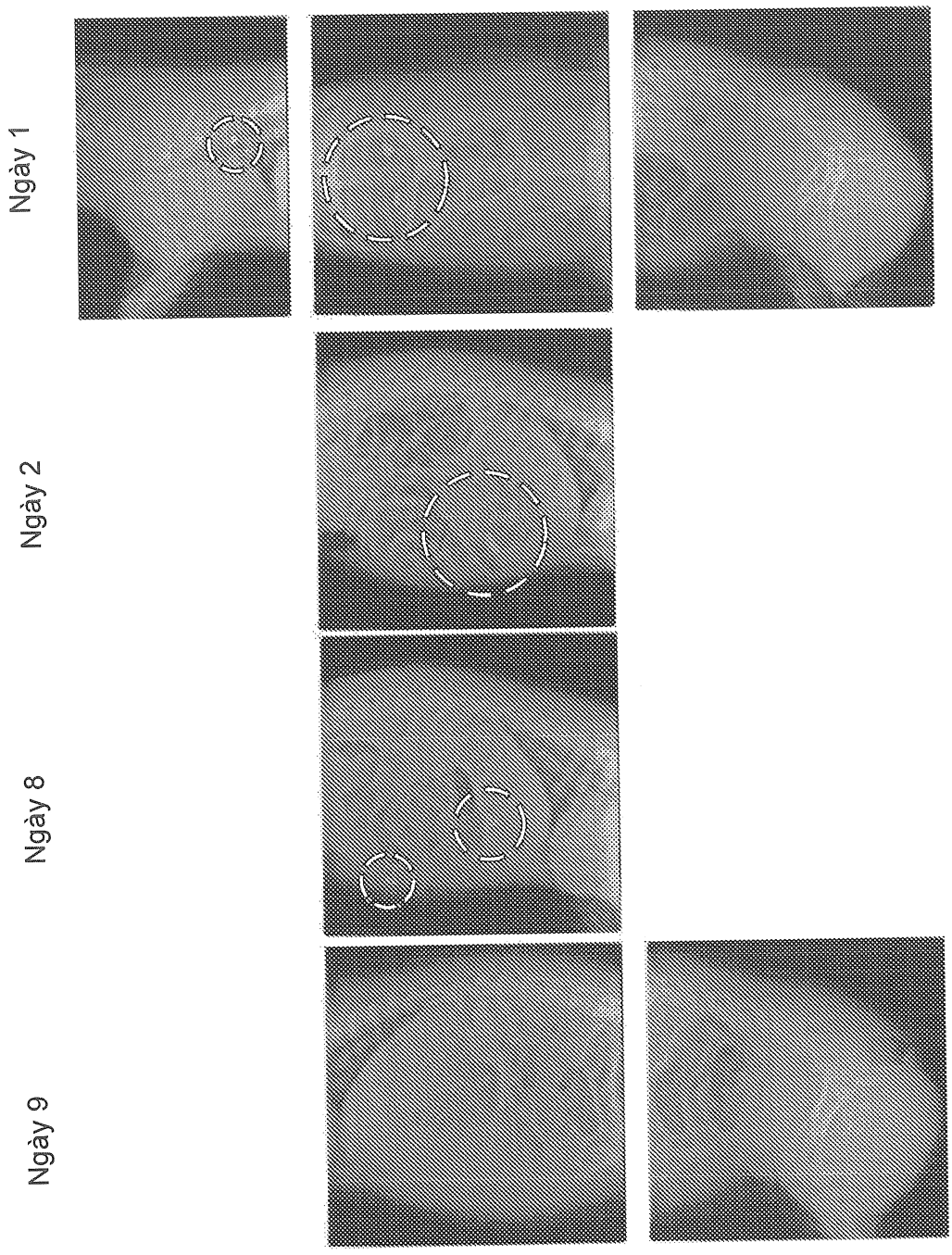


FIG. 85

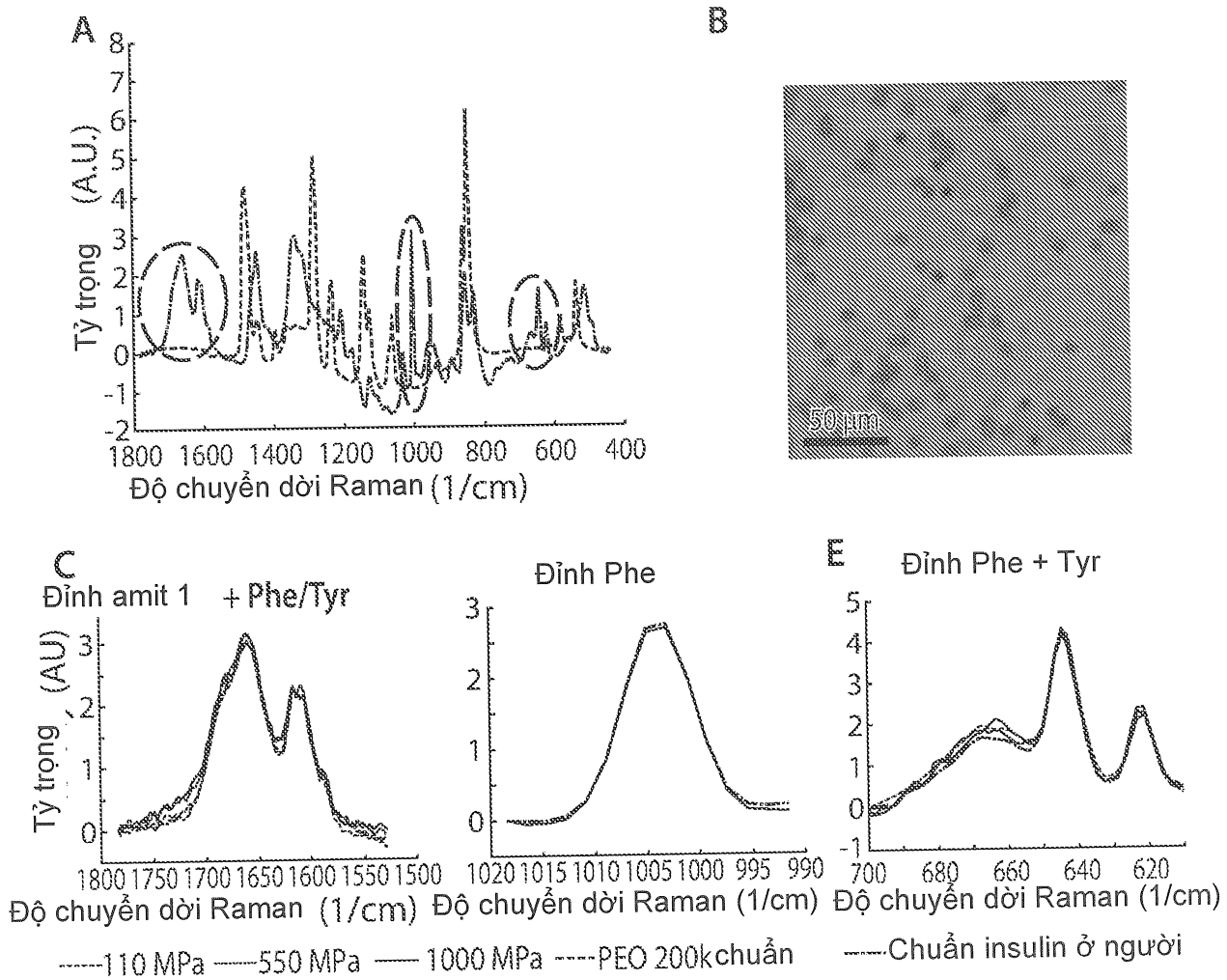

A
Tỷ trọng (A.U.)
Độ chuyển dời Raman (1/cm)
B
50 µm
C
Đỉnh amit 1 + Phe/Tyr
Tỷ trọng (A.U)
Độ chuyển dời Raman (1/cm)
Đỉnh Phe
Độ chuyển dời Raman (1/cm)
E
Đỉnh Phe + Tyr
Độ chuyển dời Raman (1/cm)
-----110 MPa ——550 MPa —— 1000 MPa ----PEO 200kchuẩn
-----Chuẩn insulin ở người

FIG. 86

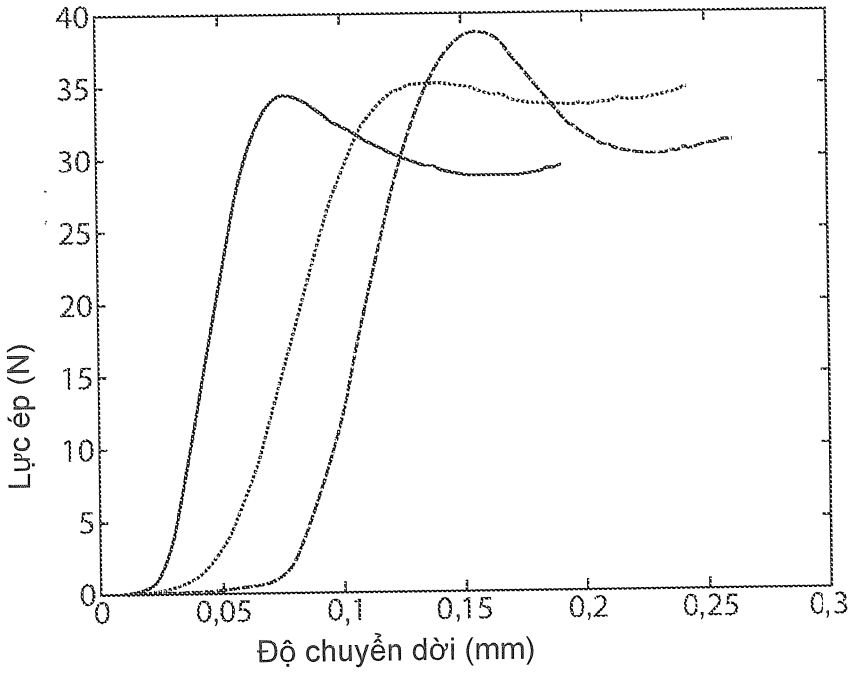

40
35
30
25
20
15
10
5
0
Lực ép (N)
0
0,05
0,1
0,15
0,2
0,25
0,3
Độ chuyển dời (mm)

FIG. 87

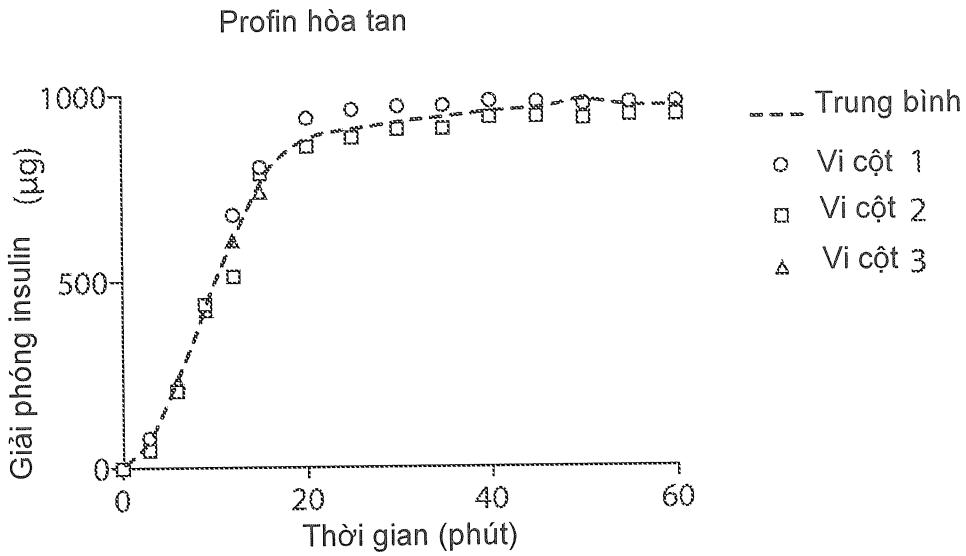

Profin hòa tan
1000
500
0
Giải phóng insulin (µg)
0
20
40
60
Thời gian (phút)
Trung bình
Vi cột 1
Vi cột 2
Vi cột 3

FIG. 88

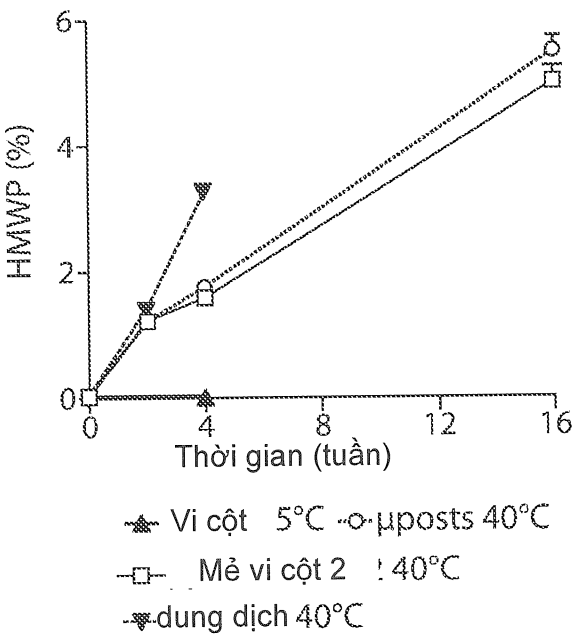


FIG. 89A

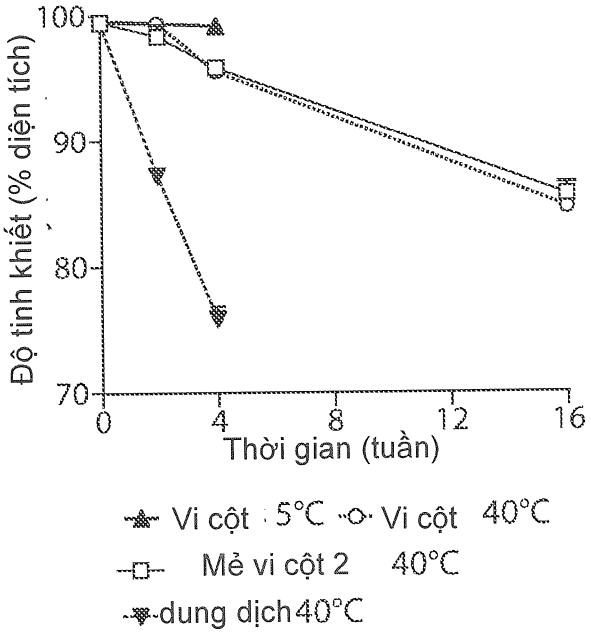


FIG. 89B

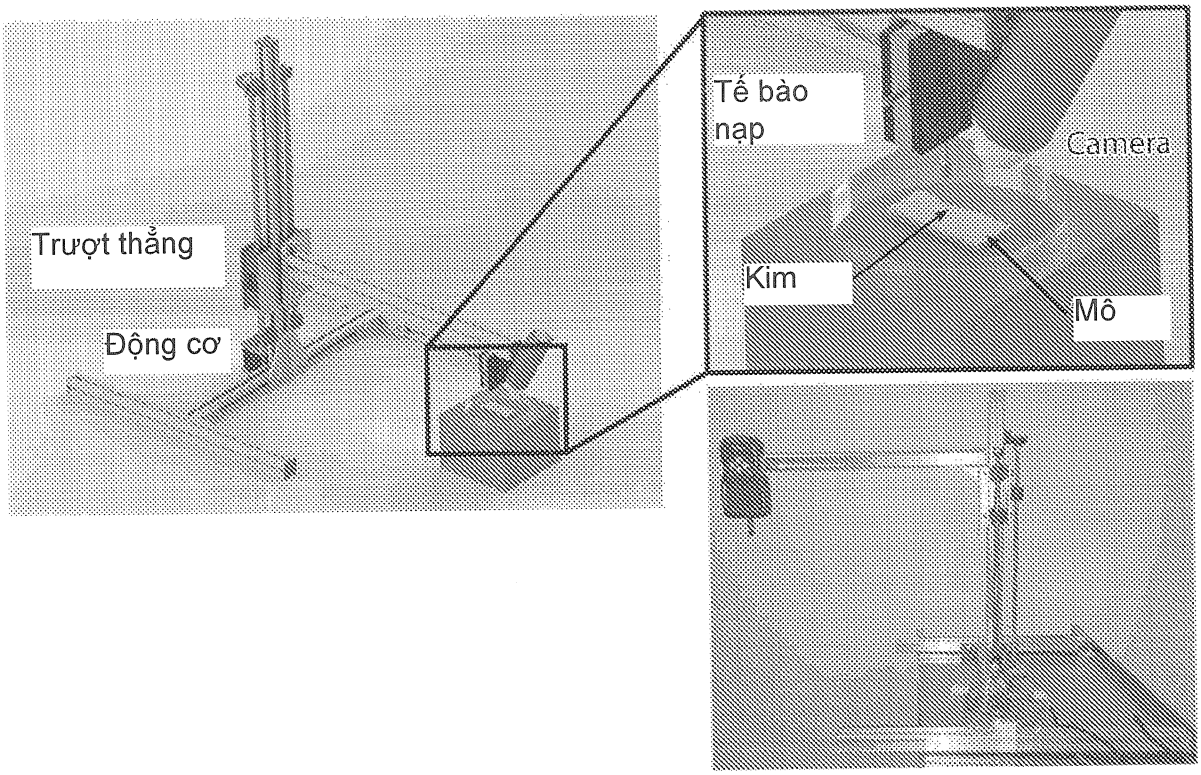


FIG. 90

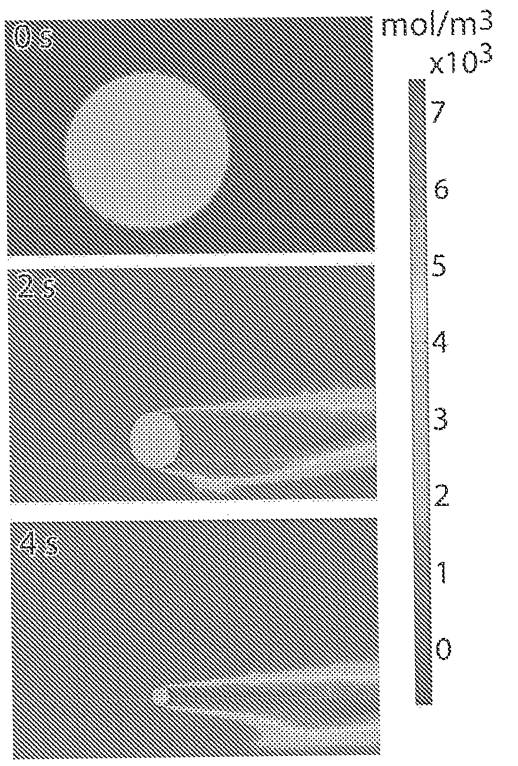


FIG. 91A

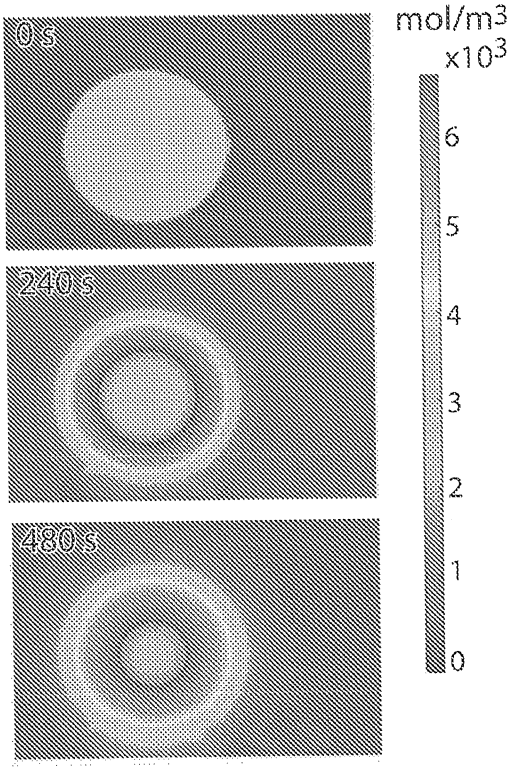


FIG. 91B

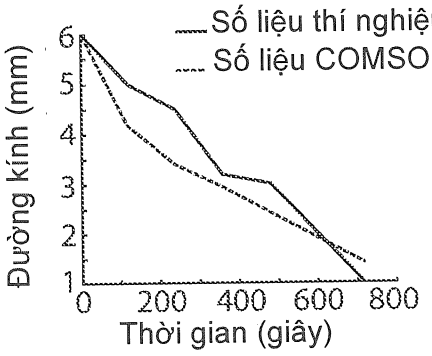


FIG. 91C

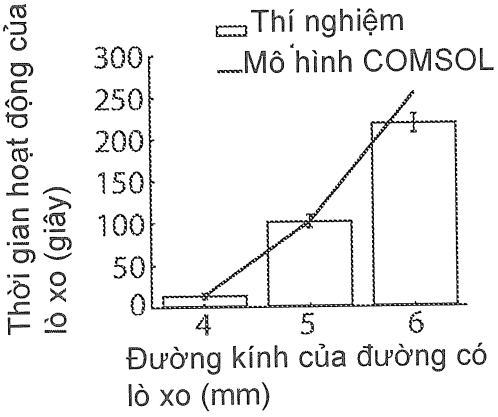


FIG. 91D

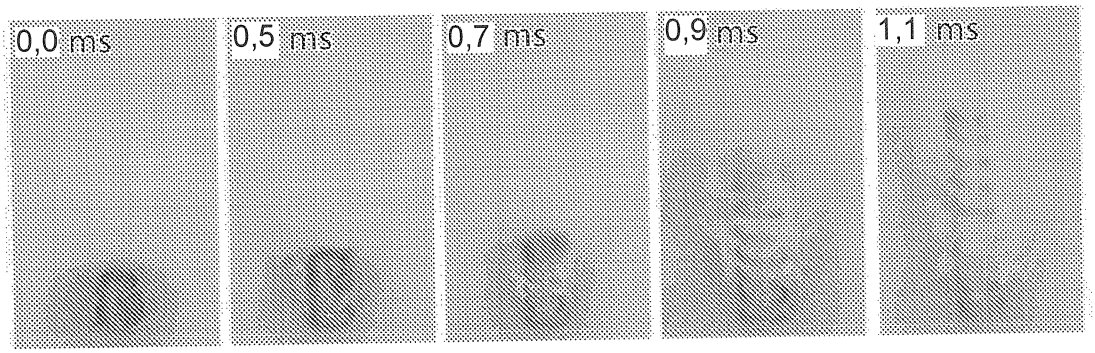


FIG. 91E

Cấy SC

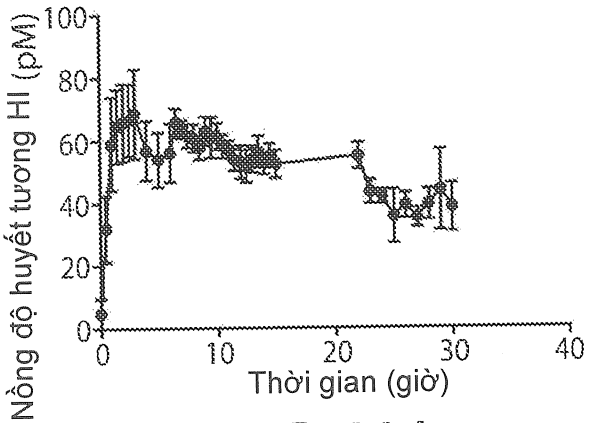


FIG. 92A

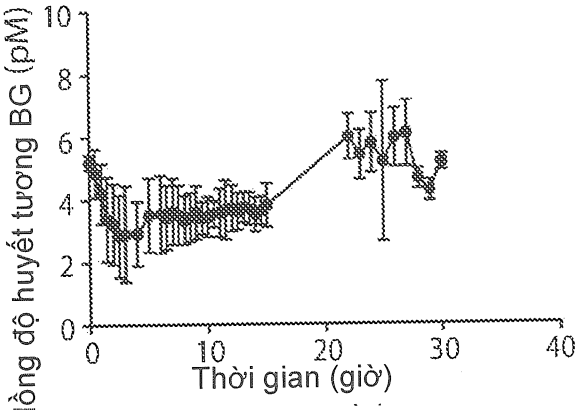


FIG. 92B

Cấy phẫu thuật IG

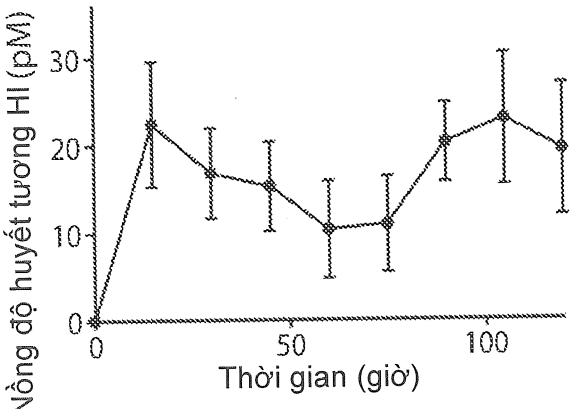


FIG. 92C

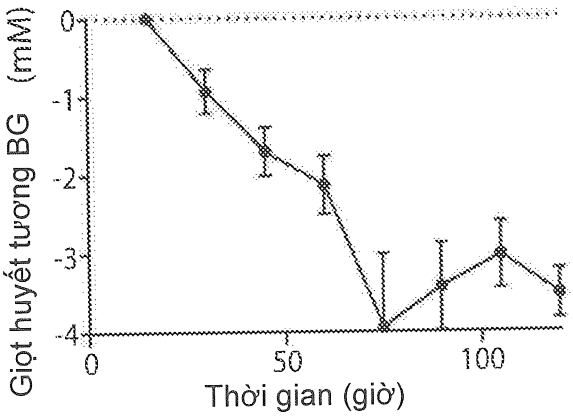


FIG. 92D

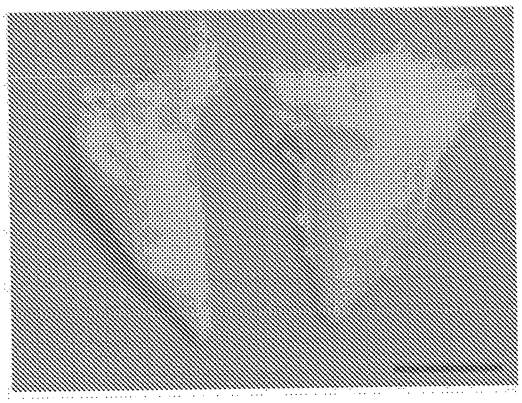


FIG.93A

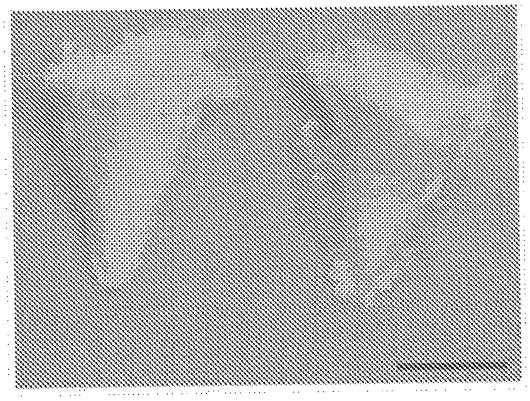


FIG.93B

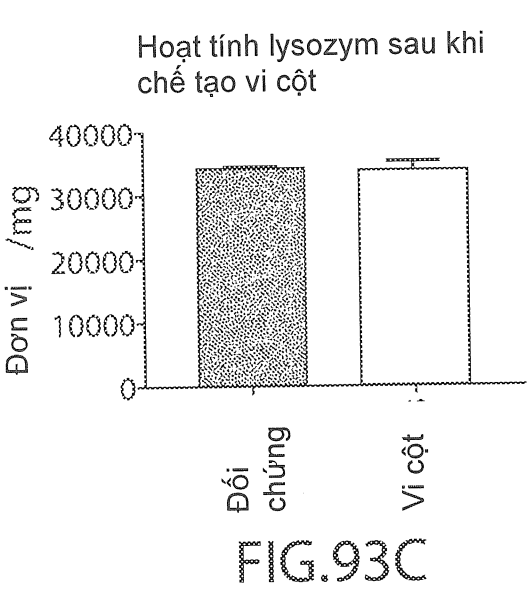


FIG.93C

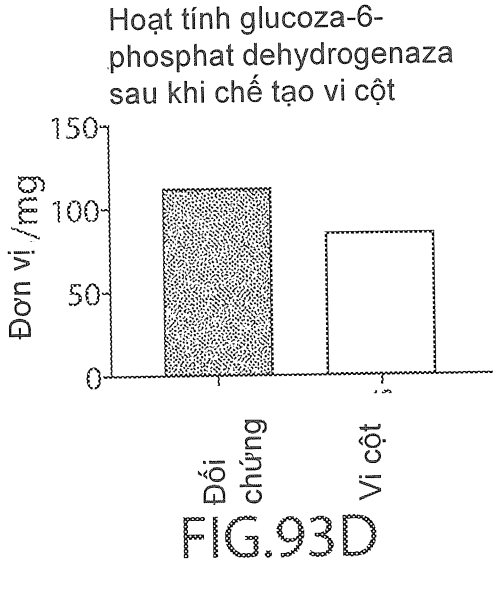


FIG.93D

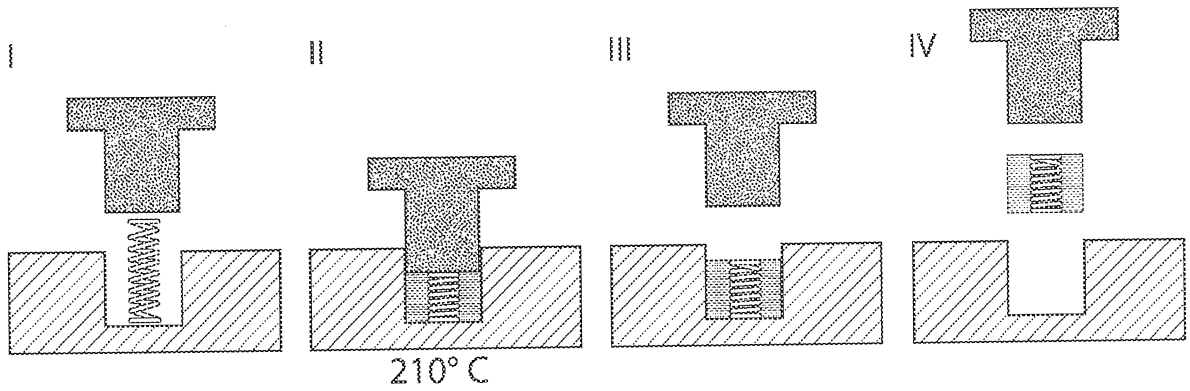


FIG. 94

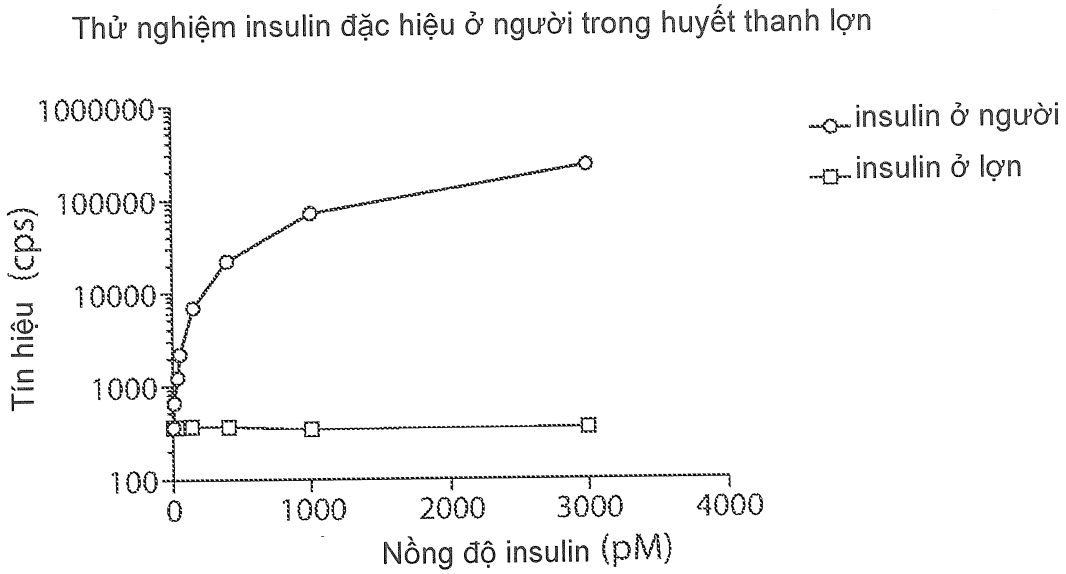

Thử nghiệm insulin đặc hiệu ở người trong huyết thanh lợn
1000000
100000
10000
1000
100
Tín hiệu (cps)
0
1000
2000
3000
4000
Nồng độ insulin (pM)
insulin ở người
insulin ở lợn

FIG. 95

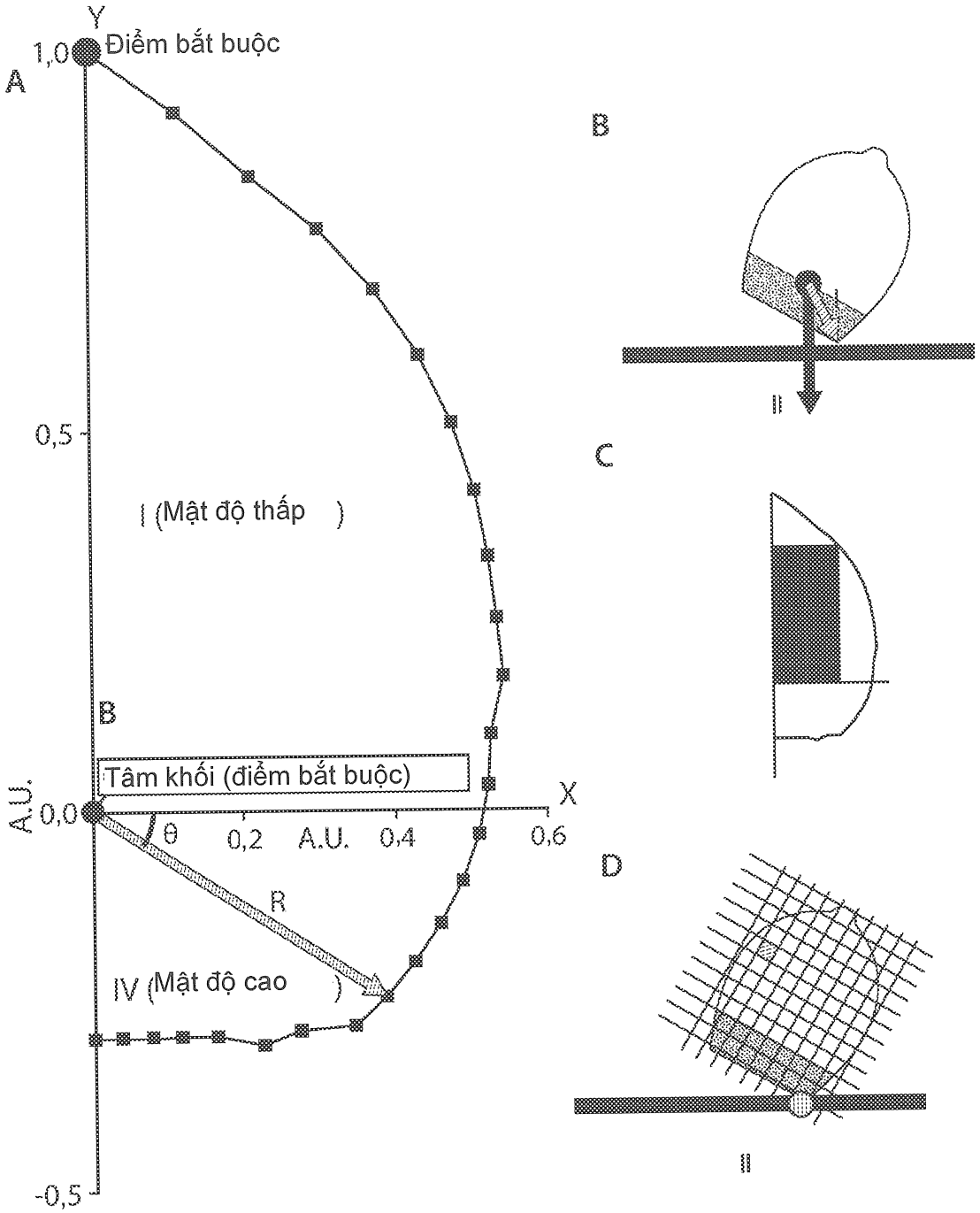

Y
1,0
Điểm bắt buộc
A
0,5
I (Mật độ thấp)
B
Tâm khối (điểm bắt buộc)
A.U.
0,0
X
θ
0,2
A.U.
0,4
0,6
R
IV (Mật độ cao)
-0,5
B
II
C
D
II

FIG. 96