



(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) 
1-0021860

(51)⁷ **A61L 27/60, 27/48, 27/20, 27/50**

(13) **B**

(21) 1-2012-03290

(22) 07.03.2011

(86) PCT/KR2011/001556 07.03.2011

(87) WO2011/142530 17.11.2011

(30) 10-2010-0043753 11.05.2010 KR

(45) 25.10.2019 379

(43) 25.04.2013 301

(73) CHUNGHWA MEDIPOWER CO., LTD. (KR)

147-22, Samtae-ro, nam-myun, Jangseong-gun, Jeollanam-do 515-893, Republic of Korea

(72) JO, Kang Seon (KR)

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

(54) **CHẾ PHẨM LÀM ĐẦY DA**

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm làm đầy da mới. Mặc dù chế phẩm theo sáng chế chỉ bao gồm dextran liên kết ngang có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 30.000 đến 100.000 là thành phần chính, nhưng chế phẩm này có thể làm tăng nhanh diện tích da khiếm khuyết và duy trì độ mềm khi chạm vào, chế phẩm này không cần đến công đoạn xử lý sơ bộ, như xét nghiệm dị ứng, mà theo cách khác có thể buộc phải có trước khi tiêm, chế phẩm này không đắt, và không dễ dàng bị phân hủy hoặc bị hấp thụ in vivo, nhờ đó duy trì một cách ổn định tác dụng làm tăng thể tích mô sau khi tiêm trong một khoảng thời gian dài. Chế phẩm theo sáng chế có thể được bào chế thông qua quy trình đơn giản để làm cho chế phẩm có thể sử dụng một cách dễ dàng.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm làm đầy da mới, trong đó chế phẩm này có thể nhanh chóng tạo ra hình dạng bất kỳ nhờ được tiêm vào cơ thể qua bơm tiêm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các mô mềm của cơ thể người duy trì cấu trúc của chúng bằng chất nền ngoại bào bao gồm protein, như collagen và elastin, và glycosaminoglycan. Khi các khiếm khuyết của các mô mềm xuất hiện do các yếu tố bẩm sinh, sự kích thích bên ngoài, các yếu tố bệnh lý, và các yếu tố tương tự thì hình dạng của chúng được phục hồi và được tái tạo bằng cách chèn các mô cơ thể hoặc các vật liệu hóa học polyme tổng hợp vào trong phần liên quan để làm căng các mô mềm. Trong đó, vật liệu được sử dụng để cải thiện nếp nhăn, tái tạo hình dạng bên ngoài, và tác dụng tương tự bằng cách tiêm thành phần tương tự với các mô da vào trong phần cụ thể qua bơm tiêm để làm căng các mô mềm, thường được gọi là chất làm đầy da hoặc chất làm đầy. Chất làm đầy da có thể được phân chia thành hai loại sau đây tùy thuộc vào cơ chế hoạt động để đạt được hiệu quả. Một là chất làm đầy da, trong đó vật liệu được tiêm có tác dụng làm căng bằng cách làm tăng trực tiếp thể tích mô, và loại còn lại là chất làm đầy da, trong đó vật liệu được tiêm kích thích các vật liệu này sản sinh mới các mô tự thân, như collagen, xung quanh phần tiêm để biểu hiện tác dụng làm tăng thể tích mô, ngoài tác dụng làm tăng trực tiếp của thể tích mô do vật liệu được tiêm.

Ngoài ra, chất làm đầy da cũng có thể được phân chia thành ba loại sau đây tùy thuộc vào thời gian có tác dụng.

Chất làm đầy da có thể được phân chia thành các loại sau đây: Thứ nhất, chất làm đầy da bị phân hủy và hấp thụ nhanh trong vòng một năm; thứ hai, chất làm đầy da có thời gian phân hủy dài hơn thời gian phân hủy của chất làm đầy da bị phân hủy và hấp thụ nhanh trong vòng một năm, nhưng cuối cùng được phân hủy và hấp thụ; và thứ ba, chất làm đầy da không bị phân hủy, mà được duy trì vĩnh viễn in vivo.

Ngày nay, collagen, axit hyaluronic, và các chất tương tự, mà được sử dụng thường xuyên nhất để làm thành phần chính của chất làm đầy da, là tương ứng với chất làm đầy da mà bị phân hủy và hấp thụ nhanh trong vòng một năm trong khi thể hiện tác dụng làm căng bằng cách làm tăng trực tiếp thể tích mô. Các thành phần polyacrylamit là tương ứng với chất làm đầy da không bị phân hủy mà được duy trì vĩnh viễn in vivo trong khi thể hiện tác dụng làm căng bằng cách làm tăng trực tiếp thể tích mô. Polymethylmetacrylat (PMMA) tương ứng với chất làm đầy da không bị phân hủy và do đó được duy trì vĩnh viễn in vivo trong khi kích thích các vật liệu sản sinh mới các mô tự thân, như collagen, xung quanh phần tiêm để biểu hiện tác dụng làm tăng thể tích mô, ngoài tác dụng làm tăng trực tiếp thể tích mô bởi vật liệu được tiêm. Và ngoài ra, dextran liên kết ngang tương ứng với chất làm đầy da mà có thời gian phân hủy lâu hơn thời gian phân hủy của chất làm đầy da bị phân hủy và bị hấp thụ nhanh trong vòng một năm, nhưng cuối cùng được phân hủy và hấp thụ, trong khi kích thích các vật liệu sản sinh mới các mô tự thân, như collagen, xung quanh phần tiêm để thể hiện tác dụng làm tăng thể tích mô ngoài tác dụng làm tăng trực tiếp của thể tích mô bởi vật liệu được tiêm.

Chất làm đầy da được ưu tiên buộc phải có các đặc tính sau đây. Thứ nhất, nó phải có khả năng tương thích sinh học tuyệt vời và phải an toàn; thứ hai, về mặt thực tế ít tốn kém do chi phí thấp; và thứ ba, tác dụng làm tăng thể tích mô của vùng được ghép phải được liên tục trong một khoảng thời gian dài, tức là ít nhất 2 năm.

Về chất làm đầy da hiện đang được sử dụng, có nhiều sản phẩm chứa collagen hoặc axit hyaluronic, tương ứng, làm thành phần chính. Thứ nhất, về chất làm đầy da chứa collagen làm thành phần chính, EVOLENCE 30 (Nhãn hiệu của chất làm đầy da của ColBar LifeScience) có collagen của lợn làm thành phần chính, Zyderm hoặc Zypplast (Nhãn hiệu của chất làm đầy da của Inamed) có collagen của bò làm thành phần chính, CosmoDerm hoặc CosmoPlast (Nhãn hiệu của chất làm đầy da của Inamed) có collagen của người làm thành phần chính, và dạng tương tự là đã biết. Về chất làm đầy da có axit hyaluronic làm thành phần chính, Rofilan (Nhãn hiệu của chất làm đầy da của Rofil/Philoderm), Perlane và Restrylane (Nhãn hiệu của chất làm đầy da của Medicis/Q-

Med AB-), Teosyal (Nhãn hiệu của chất làm đầy da của Teoxane SA), Surgiderm (Nhãn hiệu của chất làm đầy da của Corneal Laboratoire), và dạng tương tự là đã biết. Tuy nhiên, chất làm đầy da chỉ có collagen hoặc axit hyaluronic làm thành phần chính là khá đắt, nhưng thời gian kéo dài hiệu quả của chúng là rất ngắn. Do đó, các ứng dụng thực tế của chúng bị hạn chế trong lĩnh vực lâm sàng.

Ngoài ra, còn có MATRIDEX và CRM Dx (Nhãn hiệu của chất làm đầy da của BioPolyme GmbH & Co. KG) chứa axit hyaluronic và dextran liên kết ngang (DEAE Sephadex) làm thành phần chính cho sản phẩm có thời gian kéo dài hiệu quả lâu hơn một chút. Trong trường hợp của chất làm đầy da bao gồm axit hyaluronic và các hạt dextran liên kết ngang làm thành phần chính thì tác dụng làm tăng thể tích mô được gây ra ngay lập tức sau khi tiêm, axit hyaluronic bị phân hủy và hấp thụ trong khoảng thời gian từ 6 đến 12 tháng, và sau đó khoang rỗng được tạo ra được nạp đầy collagen tự thân được sản sinh mới bởi tác dụng kích thích của dextran liên kết ngang. Axit hyaluronic là thành phần chất nền tế bào giữa biểu bì và hạ bì; và đóng vai trò liên kết các tế bào với nhau và là chất làm trơn giữa các tế bào. Axit hyaluronic được sử dụng trong chất làm đầy da để tiêm được tổng hợp nhân tạo. Trong khoảng thời gian tác dụng, axit hyaluronic cuối cùng bị phân hủy và sau đó biến mất trong vòng một năm; và dextran liên kết ngang được tiếp tục trong vòng 1 đến 2 năm tức là dài hơn một năm và sau đó cuối cùng tất cả chúng bị phân hủy và biến mất. Tuy nhiên, tác dụng được kéo dài lâu hơn một chút nhờ sản sinh mới mô tự thân, như collagen chẳng hạn. Tuy nhiên, có một nhược điểm là chất làm đầy da trở nên khá đắt vì axit hyaluronic chiếm hầu hết sản phẩm.

Có sản phẩm Artefill (Nhãn hiệu của chất làm đầy da của Artes Medical Co.) chứa polymethylmetacrylat (PMMA) và collagen làm thành phần chính cho sản phẩm có tác dụng trong một khoảng thời gian dài hơn so với chất làm đầy da trên đây chứa dextran liên kết ngang. Thứ nhất, collagen của bò được tinh chế và sau đó được tạo ra ở thể lỏng; và polymethylmetacrylat (PMMA) được trộn để điều chế chất làm đầy da; và sau đó chất làm đầy da được tiêm dưới hạ bì để duy trì tác dụng làm tăng thể tích mô. Trong trường hợp chất làm đầy da trên đây, có lợi là tác dụng làm tăng thể tích mô được duy trì

nhờ gây ra tác dụng làm tăng ngay sau khi tiêm polymethylmetacrylat (PMMA) và sau đó làm đầy khoang rỗng được tạo ra do sự phân hủy và hấp thu collagen bằng collagen tự thân được sản sinh mới bởi sự kích thích của polymethylmetacrylat (PMMA). Tuy nhiên, nó lại là rào cản lớn nhất đối với ứng dụng lâm sàng thực tế vì collagen được sử dụng thu được từ động vật, tức là các phần chiết của bò do đó việc xử lý sơ bộ, như xét nghiệm dị ứng da, chắc chắn phải được thực hiện trước khi sử dụng. Ngoài ra, còn có nhược điểm là thành phần collagen là khá đắt do đó gánh nặng tài chính của người bệnh tăng lên đáng kể khi tiến hành phẫu thuật và thành phần collagen mà chiếm hầu hết thể tích sản phẩm bị phân hủy và hấp thụ in vivo quá nhanh khi tiêm (toàn bộ collagen bị hấp thụ chỉ trong vòng 3 đến 6 tuần) do đó, không bảo đảm được sự duy trì thể tích nhờ tạo thành collagen mới. Ngoài ra, vì thành phần polymethylmetacrylat (PMMA) không được phân hủy và do đó tồn tại vĩnh viễn in vivo, có một sự lo ngại mơ hồ về khả năng gây ra tác dụng phụ trong tương lai xa. Vì các lý do này, việc sử dụng nó có thể bị giới hạn.

Ngoài ra, công bố đơn sáng chế Mỹ số 2003/0233150 của Bourne và các đồng tác giả bộc lộ chế phẩm chứa polymethylmetacrylat (PMMA) làm polyme cơ bản và dextran và chất tương tự làm chất mang để phục hồi hoặc làm căng các mô cơ thể. Tuy nhiên, như được bộc lộ trên đây, chế phẩm như được bộc lộ trong công bố đơn sáng chế Mỹ số 2003/0233150 có thể có khả năng gây ra tác dụng phụ vì thành phần polymethylmetacrylat (PMMA) không bị phân hủy và tồn tại vĩnh viễn in vivo. Ngoài ra, khi dextran liên kết ngang được tiêm vào trong mô thì một phần của nó có tác dụng làm tăng trực tiếp thể tích mô và đồng thời, không bị ăn bởi đại thực bào và gây ra phản ứng lạ trong cơ thể trong khoảng thời gian được xác định trước do đó nó có thể gây ra sự tạo thành collagen tự thân cho tác dụng làm căng. Tuy nhiên, dextran được sử dụng trong công bố đơn sáng chế Mỹ số 2003/0233150 của Bourne và các đồng tác giả có nhược điểm là nó bị phân hủy trong vòng vài ngày sau khi tiêm in vivo do đó dextran chỉ là chất mang thuần túy vì dextran không thể có tác dụng làm tăng thể tích mô.

Gần đây, chế phẩm làm đầy da có polymethylmetacrylat (PMMA) và dextran liên kết ngang làm thành phần chính (Patent Hàn quốc số 10-0759091) đã được phát triển do

đó một vài vấn đề của chất làm đầy da trong giải pháp kỹ thuật đã biết như được bộc lộ trên đây đã được cải thiện.

Chế phẩm này loại bỏ yêu cầu về xử lý sơ bộ, như xét nghiệm dị ứng, mà theo cách khác có thể cần phải thực hiện trước khi tiêm, là không đắt, và không dễ dàng bị phân hủy hoặc hấp thụ in vivo, nhờ đó duy trì tác dụng của chúng trong một khoảng thời gian dài. Do đó, chế phẩm này là thích hợp để sử dụng trong các liệu pháp như tiêm làm tăng kích thước dương vật mà đòi hỏi phải tiêm một lượng lớn chất làm đầy da, tức là nhiều hơn 20 cc. Tuy nhiên, chế phẩm này có nhược điểm là nó hơi cứng một chút khi chạm vào khi được tiêm dưới da do đó chế phẩm này thích hợp để tiêm làm tăng kích thước dương vật, nhưng không thích hợp cho các bộ phận rộng lớn khác của cơ thể người bao gồm mặt, mà đòi hỏi cảm giác chạm vào mềm hơn.

Ngoài ra, càng khó khăn hơn để đưa chất làm đầy da vào sử dụng thực tế vì tính phức tạp của quá trình bào chế do quy trình trộn của hai polyme chính và khó có thể có được giấy phép để sử dụng trong cơ thể người.

Ngoài ra, do thành phần polymethylmetacrylat (PMMA) không bị phân hủy và do đó tồn tại vĩnh viễn in vivo, có một sự lo lắng mơ hồ về khả năng gây ra tác dụng phụ trong tương lai xa.

Tuy nhiên, không có chất làm đầy da nào mà chỉ sử dụng dextran liên kết ngang làm thành phần chính trong chất làm đầy da. Nguyên nhân là dextran liên kết ngang, mà được sử dụng ngẫu nhiên trong tất cả các chất làm đầy da trong giải pháp kỹ thuật đã biết, có phân tử lượng nhỏ hơn 30.000 (Tên sản phẩm: DEAE Sephadex 25); cỡ hạt ở trạng thái được làm khô là từ 40 đến 120 μm ; đường kính trung bình của cỡ hạt này là 127 μm khi nó được hydrat hoá trong dung dịch nước 0,15 M natri clorua; và tỷ lệ của đường kính của trạng thái hydrat hoá/trạng thái được làm khô là 1,83 (6,1 theo tỷ lệ về thể tích của chúng) do đó tác dụng làm tăng thể tích mô là rất nhỏ; ngoài ra khó có thể tiêm mà không có chất mang và do đó chất mang có tác dụng làm tăng thể tích, như collagen hoặc axit hyaluronic là bắt buộc; và cảm giác chạm vào của phần tiêm là rất cứng do nang

cứng được sản sinh bởi phản ứng của mô (xem Fig.2). Do đó, có nhiều nhược điểm mà dextran liên kết ngang trong giải pháp kỹ thuật đã biết là không thích hợp để làm thành phần chính duy nhất trong chất làm đầy là do khó tiêm và cảm giác chạm vào cứng xung quanh phần tiêm khi dextran liên kết ngang được sử dụng một mình và chắc chắn phải thêm vật liệu, như collagen hoặc axit hyaluronic, làm chất mang và đồng thời là thành phần chính.

Moller và các đồng tác giả: “Dextran and hyaluronan methacrylate based hydrogels as matrices for soft tissue reconstruction”, BIOMOLECULAR ENGINEERING, ELSEVIER, NEW YORK, NY, US, vol. 24, no. 5, 1 tháng 11 2007 (2007-11-01), trang 496-504, mô tả nghiên cứu thể hiện khả năng sử dụng dextran hydrogel, các gel này được tạo ra bằng cách liên kết ngang dextran metacrylat. Phân tử lượng của dextran monome nằm trong khoảng từ 15.000 đến 20.000.

WO2008/072839 mô tả chế phẩm làm đầy da chứa polymethylmetacrilat (PMMA), dextran liên kết ngang, hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC) và nước muối sinh lý.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là đề xuất chất làm đầy da như được thể hiện trong yêu cầu bảo hộ, chất làm đầy da này có thể được tiêm một cách dễ dàng và đồng thời duy trì cảm giác mềm khi chạm vào xung quanh phần tiêm mặc dù chỉ có dextran liên kết ngang có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 30.000 đến 100.000 được dùng làm thành phần chính của chất làm đầy da, để giải quyết các vấn đề của chất làm đầy da trong giải pháp kỹ thuật đã biết như đã được đề cập ở trên.

Sáng chế đề xuất chế phẩm làm đầy da mới, trong đó khác với chất làm đầy da trong giải pháp kỹ thuật đã biết bao gồm collagen hoặc axit hyaluronic làm thành phần chính, chế phẩm làm đầy da theo sáng chế không bao gồm collagen hoặc axit hyaluronic do đó không cần xử lý sơ bộ, như xét nghiệm dị ứng trước khi tiêm; có dextran không đất tiền; không bị phân hủy/hấp thụ in vivo một cách dễ dàng so với collagen hoặc axit

hyaluronic do đó có thể duy trì một cách ổn định tác dụng làm tăng thể tích gây ra bởi các liệu pháp phẫu thuật trong một khoảng thời gian dài so với collagen hoặc axit hyaluronic và do đó, thích hợp để sử dụng trong các liệu pháp như tiêm làm tăng kích thước dương vật mà đòi hỏi tiêm một lượng lớn chất làm đầy da, tức là nhiều hơn 20 cc; khác với chất làm đầy da trong giải pháp kỹ thuật đã biết có polymethylmetacrylat (PMMA) và dextran liên kết ngang làm thành phần chính, chế phẩm làm đầy da theo sáng chế không bao gồm polymethylmetacrylat (PMMA) do đó không có lo ngại mơ hồ về khả năng gây ra tác dụng phụ do thành phần polymethylmetacrylat (PMMA) không bị phân hủy và do đó tồn tại vĩnh viễn in vivo; không khó để có thể xin được giấy phép để sử dụng cho cơ thể người; dễ dàng đưa chất làm đầy da vào sử dụng thực tế do quy trình bào chế đơn giản; chế phẩm làm đầy da này mềm khi chạm vào khi được tiêm dưới da và do đó có thể áp dụng không những cho da của dương vật mà còn cho cả da của các bộ phận rộng lớn khác của cơ thể người, bao gồm mặt.

Giải pháp kỹ thuật

Để đạt được mục đích nêu trên, một phương án minh họa theo sáng chế đề xuất chế phẩm làm đầy da mới có thể nhanh chóng tạo ra hình dạng bất kỳ nhờ được tiêm vào cơ thể qua bơm tiêm và còn duy trì cảm giác chạm vào mềm, và cụ thể hơn, chế phẩm làm đầy da bao gồm: dextran liên kết ngang có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 30.000 đến 100.000; dung dịch natri clorua trong nước; và chất kiểm soát độ nhớt [không bao gồm polymethylmetacrylat (PMMA), collagen và axit hyaluronic].

Ngoài ra, một phương án minh họa khác theo sáng chế đề xuất chế phẩm làm đầy da chứa: 0,3 đến 0,4 g dextran liên kết ngang đã được đưa vào quá trình xử lý tác dụng gây độc tế bào có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 30.000 đến 100.000, trên 10 ml chế phẩm làm đầy da; dung dịch natri clorua trong nước mà là dung dịch đẳng trương có độ pH từ 6 đến 8; và chất kiểm soát độ nhớt [không bao gồm polymethylmetacrylat (PMMA)]. Chất kiểm soát độ nhớt được sử dụng trong khoảng từ 0,02 đến 0,06 g khi nó là hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC).

Ngoài ra, một phương án minh họa khác nữa của sáng chế đề xuất chế phẩm làm đầy da bao gồm 0,3 đến 0,4 g dextran liên kết ngang có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 30.000 đến 100.000, trên 10 ml chế phẩm làm đầy da; dung dịch natri clorua trong nước mà là dung dịch đẳng trương có độ pH từ 6 đến 8; và chất kiểm soát độ nhớt [không bao gồm polymethylmetacrylat (PMMA)]. Chất kiểm soát độ nhớt được sử dụng trong khoảng từ 0,02 đến 0,06 g khi chất kiểm soát độ nhớt là hydroxypropyl methylxenluloza (HPMC).

Phương pháp bào chế chế phẩm làm đầy da bao gồm các bước: rửa liên tục từ 0,3 đến 0,4 g dextran liên kết ngang có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 30.000 đến 100.000 bằng dung dịch nước muối bình thường (dung dịch natri clorua nồng độ 0,9% trong nước) để điều chỉnh dung dịch bên ngoài dextran thành dung dịch đẳng trương; điều chỉnh độ pH của dung dịch natri clorua trong nước được điều chỉnh thành dung dịch đẳng trương có độ pH từ 6 đến 8; và bổ sung chất kiểm soát độ nhớt. Tại thời điểm này, tốt hơn nếu loại bỏ tác dụng gây độc tế bào của dextran liên kết ngang để loại bỏ các tạp chất. Nếu phương pháp còn bao gồm bước loại bỏ độc hại tế bào thì chế phẩm làm đầy da được bào chế bằng cách loại bỏ tác dụng gây độc tế bào của dextran liên kết ngang bằng cách thêm từ 0,3 đến 0,4g dextran liên kết ngang có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 30.000 đến 100.000 trong nước cất để hydrat hoá, tiệt trùng nó dưới nhiệt độ cao và áp suất cao trong khoảng thời gian được xác định trước, loại bỏ nước cất mà không bị hấp thụ bên trong hydrat dextran liên kết ngang, và sau đó bổ sung dung dịch natri clorua trong nước để tách rửa các độc tố bên trong dextran liên kết ngang; rửa liên tục dextran liên kết ngang đã được đưa vào quy trình loại bỏ tác dụng gây độc tế bào bằng dung dịch nước muối bình thường (dung dịch natri clorua nồng độ 0,9% trong nước) để điều chỉnh dung dịch bên ngoài dextran liên kết ngang trở thành dung dịch đẳng trương; điều chỉnh độ pH của dung dịch bên ngoài dextran được điều chỉnh thành dung dịch đẳng trương có độ pH từ 6 đến 8; và bổ sung chất kiểm soát độ nhớt.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế đề xuất quy trình bào chế đơn giản vì nó bao gồm các vật liệu polyme,

không phải là vật liệu được chiết từ động vật, và có tác dụng làm giảm mạnh chi phí sản xuất vì collagen đắt tiền không được sử dụng.

Vì sáng chế chỉ sử dụng dextran liên kết ngang đã được đưa vào quy trình loại bỏ tác dụng gây độc tế bào có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 30.000 đến 100.000 làm thành phần chính trong chất làm đầy da, nên nó là chất làm đầy da đầu tiên khác với chất làm đầy da trong giải pháp kỹ thuật đã biết; sáng chế cho phép chất làm đầy da được tiêm một cách dễ dàng; và có tác dụng duy trì cảm giác chạm vào mềm hơn xung quanh phần tiêm.

Ngoài ra, khác với chất làm đầy da trong giải pháp kỹ thuật đã biết bao gồm collagen hoặc axit hyaluronic làm thành phần chính, chất làm đầy da theo sáng chế không bao gồm collagen hoặc axit hyaluronic do đó không cần xử lý sơ bộ, như xét nghiệm dị ứng trước khi tiêm; nó có dextran không đắt tiền; và không bị phân hủy/hấp thụ in vivo một cách dễ dàng do đó có thể duy trì một cách ổn định tác dụng làm tăng thể tích mô gây ra bởi liệu pháp phẫu thuật trong một khoảng thời gian dài và do đó là thích hợp để sử dụng trong các liệu pháp như tiêm làm tăng kích thước dương vật đòi hỏi tiêm một lượng lớn chất làm đầy da, tức là nhiều hơn 20 cc.

Cụ thể là, khác với chất làm đầy da trong giải pháp kỹ thuật đã biết có polymethylmetacrylat (PMMA) và dextran liên kết ngang làm thành phần chính, chất làm đầy da theo sáng chế không bao gồm polymethylmetacrylat (PMMA) mà tồn tại vĩnh viễn xung quanh phần tiêm do đó không có lo ngại mơ hồ về khả năng gây ra tác dụng phụ trong tương lai, và do đó không khó để có thể xin được giấy phép để sử dụng cho cơ thể người; dễ dàng đưa chất làm đầy da vào sử dụng thực tế do quy trình bào chế đơn giản; và chất làm đầy da này là mềm khi chạm vào khi được tiêm dưới da; và do đó có thể áp dụng được không những cho da của dương vật mà còn cho cả da của các bộ phận rộng lớn khác của cơ thể người, bao gồm mặt.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là ảnh chụp thể hiện lọ nhỏ chứa chất làm đầy da theo sáng chế; và

Fig.2 là ảnh chụp thể hiện lọ nhỏ khi dextran liên kết ngang có phân tử lượng nhỏ hơn 30.000 (Tên sản phẩm: DEAE Sephadex 25), mà được sử dụng ngẫu nhiên cho tất cả các chế phẩm làm đầy da trong giải pháp kỹ thuật đã biết, được hydrat hoá trong dung dịch nước muối bình thường (dung dịch natri clorua nồng độ 0,9% trong nước) với một lượng bằng hàm lượng dextran liên kết ngang có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 30.000 đến 100.000 trong chế phẩm làm đầy da theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dextran liên kết ngang có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 30.000 đến 100.000 làm thành phần chính trong chế phẩm làm đầy da theo sáng chế là vi cầu có cỡ hạt từ 40 đến 120 μm ở trạng thái được làm khô. Khi dextran liên kết ngang được tiêm vào trong mô, dextran liên kết ngang có tác dụng làm tăng thể tích mô một cách trực tiếp và đồng thời, không bị ăn bởi đại thực bào; và gây ra phản ứng lạ trong cơ thể trong khoảng thời gian được xác định trước do đó nó có thể gây ra sự tạo thành collagen tự thân để duy trì tác dụng làm tăng thể tích mô.

Không có chất làm đầy da nào mà chỉ sử dụng dextran liên kết ngang làm thành phần chính trong số các chất làm đầy da trong giải pháp kỹ thuật đã biết. Nguyên nhân là dextran liên kết ngang, được sử dụng ngẫu nhiên trong toàn bộ các chất làm đầy da trong giải pháp kỹ thuật đã biết, có phân tử lượng nhỏ hơn 30.000 (Tên sản phẩm: DEAE Sephadex 25); cỡ hạt ở trạng thái được làm khô là bằng kích thước của dextran liên kết ngang có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 30.000 đến 100.000 theo sáng chế; nhưng đường kính trung bình của cỡ hạt này là 127 μm khi nó được hydrat hoá trong dung dịch natri clorua có nồng độ 0,15M trong nước; và tỷ lệ của đường kính ở trạng thái hydrat hoá/trạng thái được làm khô là 1,83 (6,1 theo tỷ lệ thể tích của chúng) do đó tác dụng làm tăng thể tích mô là rất nhỏ; hơn nữa khó có thể tiêm mà không có chất mang và do đó chất mang có tác dụng làm tăng thể tích mô, như axit hyaluronic là điều bắt buộc; và cảm giác chạm vào xung quanh phần tiêm là rất cứng do nang cứng được sản xuất bởi phản ứng của mô. Trong khi, đối với dextran liên kết ngang có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 30.000 đến 100.000 theo sáng chế, đường kính trung bình của cỡ hạt này là

214 μm khi dextran liên kết ngang được hydrat hoá trong dung dịch nước của natri clorua 0,15 M; và tỷ lệ của đường kính ở trạng thái hydrat hoá/trạng thái được làm khô là 3,17 (31,8 theo tỷ lệ thể tích của chúng) do đó tác dụng làm tăng thể tích mô là mỹ mãn; ngoài ra chất làm đầy da còn được tiêm một mình dễ dàng, nhờ đó không cần đến chất mang, như collagen hoặc axit hyaluronic và có cảm giác chạm vào mềm xung quanh phần tiêm.

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn dựa vào các hình vẽ, trong đó Fig.1 là ảnh chụp thể hiện lọ nhỏ chứa chất làm đầy da theo sáng chế; và Fig.2 là ảnh chụp thể hiện lọ nhỏ khi dextran liên kết ngang có phân tử lượng nhỏ hơn 30.000 (Tên sản phẩm: DEAE Sephadex 25), mà được sử dụng ngẫu nhiên cho tất cả các chế phẩm làm đầy da trong giải pháp kỹ thuật đã biết, được hydrat hoá trong dung dịch nước muối bình thường (dung dịch natri clorua nồng độ 0,9% trong nước) với cùng một lượng như hàm lượng dextran liên kết ngang có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 30.000 đến 100.000 trong chế phẩm làm đầy da theo sáng chế. Theo Fig.1 và Fig.2 trên đây, đã phát hiện ra rằng dextran liên kết ngang có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 30.000 đến 100.000 theo sáng chế có tác dụng làm tăng thể tích mô rất mỹ mãn so với dextran liên kết ngang được sử dụng cho các chế phẩm làm đầy da trong giải pháp kỹ thuật đã biết.

Do đó, khi dextran liên kết ngang của chế phẩm làm đầy da trong giải pháp kỹ thuật đã biết được tiêm vào cơ thể bằng cách sử dụng bơm tiêm thì nó rất cứng khi chạm vào xung quanh phần tiêm trong khi khó để tiêm được do nghẽn bơm tiêm và tác dụng làm tăng thể tích mô xung quanh phần tiêm là rất nhỏ. Do đó, để chế phẩm làm đầy da trong giải pháp kỹ thuật đã biết được tiêm vào cơ thể một cách dễ dàng bằng cách sử dụng bơm tiêm; và tác dụng làm tăng thể tích mô tức thời và cảm giác chạm vào mềm đạt được sau khi tiêm thì chất mang có tác dụng làm tăng thể tích mô, như collagen hoặc axit hyaluronic phải được bổ sung. Tuy nhiên, khi dextran liên kết ngang có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 30.000 đến 100.000 theo sáng chế được dùng làm thành phần chính trong chế phẩm làm đầy da thì có các ưu điểm là mặc dù collagen hoặc axit hyaluronic không được trộn và được sử dụng và dextran liên kết ngang chỉ được dùng

làm thành phần chính thì việc tiêm qua bơm tiêm là dễ dàng, tác dụng làm tăng thể tích mô là rất mỹ mãn và hơn nữa cảm giác mềm khi chạm vào xung quanh phần tiêm. Ngoài ra, sáng chế không bao gồm collagen hoặc axit hyaluronic do đó không cần xử lý sơ bộ, như xét nghiệm dị ứng trước khi tiêm; chi phí là không đắt; và không bị phân hủy/bị hấp thụ in vivo một cách dễ dàng do đó có thể duy trì một cách ổn định tác dụng làm tăng thể tích mô gây ra bởi liệu pháp phẫu thuật trong một khoảng thời gian dài hơn và do đó thích hợp để sử dụng trong liệu pháp như tiêm làm tăng kích thước dương vật đòi hỏi tiêm một lượng lớn chất làm đầy da, tức là nhiều hơn 20 cc.

Tuy nhiên, tốt hơn nếu còn bao gồm bước loại bỏ tác dụng gây độc tế bào vì các tạp chất có thể bị lẫn trong quá trình bào chế dextran liên kết ngang trong chế phẩm làm đầy da theo sáng chế. Quy trình loại bỏ tác dụng gây độc tế bào có thể bao gồm việc bổ sung dextran liên kết ngang có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 30.000 đến 100.000 trong nước cất để hydrat hoá, tiệt trùng nó dưới nhiệt độ cao và áp suất cao trong khoảng thời gian được xác định trước, loại bỏ nước cất mà không bị hấp thụ bên trong hydrat dextran liên kết ngang, và sau đó bổ sung dung dịch natri clorua trong nước để tách rửa các độc tố bên trong dextran liên kết ngang. Tại thời điểm này, để giảm một cách hiệu quả hơn thể tích của các hạt dextran, dung dịch natri clorua trong nước có nồng độ cao ít nhất 0,9% tốt hơn được sử dụng.

Như đã được đề cập ở trên, chế phẩm làm đầy da theo sáng chế chỉ sử dụng dextran liên kết ngang đã được đưa vào quy trình loại bỏ tác dụng gây độc tế bào làm thành phần chính do đó nó vô hại đối với người, quy trình điều chế là rất đơn giản, và rất dễ đưa chế phẩm làm đầy da vào sử dụng thực tế. Và, khi tiêm chế phẩm làm đầy da dưới da thì nó đã hoàn thiện và mềm, và rất mềm khi chạm vào và do đó có thể áp dụng được không những cho da của dương vật mà còn cho cả da của các bộ phận rộng lớn khác của cơ thể người, bao gồm mặt.

Theo sáng chế, tốt hơn là từ 0,3 đến 0,4 g dextran liên kết ngang có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 30.000 đến 100.000 được sử dụng trên 10 ml chế phẩm làm đầy da. Khi sử dụng dextran liên kết ngang nhỏ hơn 0,3g, sẽ có nhiều nước dư và nước

đur này bị hấp thụ in vivo một cách dễ dàng do đó tác dụng làm tăng thể tích mô gây ra bởi liệu pháp phẫu thuật không được duy trì ổn định trong một khoảng thời gian dài. Và ngoài ra, khi sử dụng dextran liên kết ngang với lượng ít nhất là 0,4g thì phản tiêm chất làm đầy da là cứng khi chạm vào. Do đó, để duy trì một cách ổn định tác dụng làm tăng thể tích mô trong một khoảng thời gian dài và giữ được cảm giác chạm vào mềm xung quanh phần tiêm thì tốt hơn một lượng từ 0,3 đến 0,4 g dextran liên kết ngang có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 30.000 đến 100.000 được sử dụng trên 10 ml chế phẩm làm đầy da.

Tuy nhiên, theo sáng chế, tốt hơn là dung dịch natri clorua trong nước là dung dịch đẳng trương có độ pH từ 6 đến 8 là thích hợp để tiêm in vivo.

Ngoài ra, theo sáng chế, chất kiểm soát độ nhớt cho phép chất làm đầy da được tiêm một cách dễ dàng bằng cách duy trì dextran liên kết ngang ở trạng thái gel.

Chất kiểm soát độ nhớt bao gồm hydroxypropyl metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, chitosan, polyetylen glycol (PEG), polylactic glycolamit (PLGA), rượu polyvinyllic (PVA), dextran, axit hyaluranic, hoặc axit hyaluronic liên kết ngang, có thể được chọn và được sử dụng.

Hydroxypropyl metylxenluloza (HPMC) trong số các chất kiểm soát độ nhớt nêu trên tốt hơn là được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,06 g trên 10 ml chế phẩm làm đầy da.

YÊU CẦU BẢO HỘ**1. Chế phẩm làm đầy da chứa:**

dextran liên kết ngang có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 30.000 đến 100.000;

dung dịch natri clorua trong nước; và

chất kiểm soát độ nhớt;

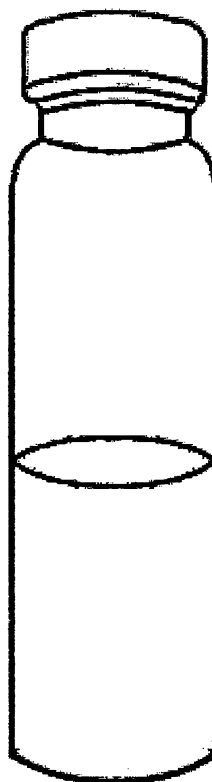
chế phẩm làm đầy da nêu trên không chứa polymethylmetacrylat (PMMA) hoặc collagen hoặc axit hyaluronic.

2. Chế phẩm làm đầy da theo điểm 1, trong đó tác dụng gây độc tế bào của dextran liên kết ngang được loại bỏ bằng cách sử dụng phương pháp loại bỏ tác dụng gây độc tế bào, phương pháp này bao gồm các bước bổ sung dextran liên kết ngang trong nước cất để hydrat hoá; tiệt trùng dưới nhiệt độ cao và áp suất cao trong khoảng thời gian được xác định trước; loại bỏ nước cất mà không bị hấp thụ bên trong hydrat dextran liên kết ngang, và bổ sung dung dịch natri clorua trong nước để tách rửa các độc tố bên trong dextran liên kết ngang.

3. Chế phẩm làm đầy da theo điểm 1 hoặc 2, trong đó dung dịch natri clorua trong nước là dung dịch đẳng trương có độ pH từ 6 đến 8.

4. Chế phẩm làm đầy da theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa từ 0,3 đến 0,4 g dextran liên kết ngang trên 10 ml chế phẩm làm đầy da.

[Fig. 1]



[Fig. 2]

