



(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) 
1-0022583

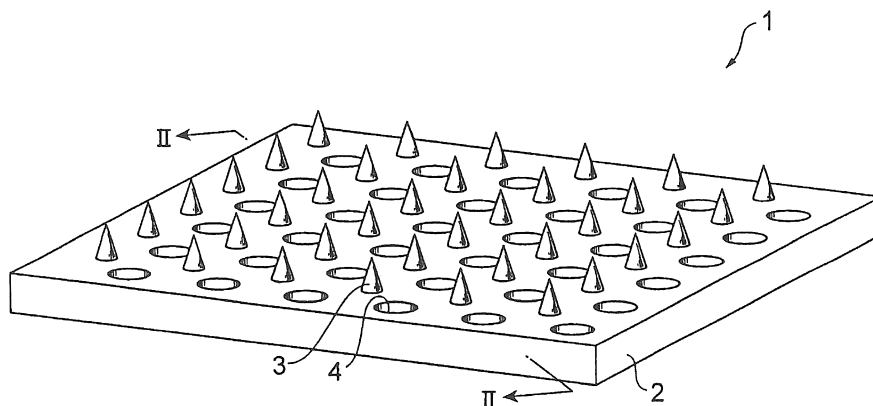
(51)⁷ A61M 37/00

(13) B

- (21) 1-2012-02643 (22) 24.02.2011
(86) PCT/JP2011/054177 24.02.2011 (87) WO2011/105508A1 01.09.2011
(30) 2010-039318 24.02.2010 JP
(45) 25.12.2019 381 (43) 25.12.2012 297
(73) HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. (JP)
408, Tashirodaikan-machi, Tosu-shi, Saga 841-0017, Japan
(72) MATSUDO Toshiyuki (JP), NISHIMURA Shinpei (JP), TOKUMOTO Seiji (JP),
MORIMOTO Kumi (JP)
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) THIẾT BỊ VI KIM, PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT THIẾT BỊ NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP LÀM ỔN ĐỊNH LƯỢNG LẮNG ĐỘNG CỦA CHẾ PHẨM CÓ HOẠT TÍNH SINH LÝ

(57) Sáng chế đề xuất thiết bị vi kim mà bao gồm nền, vi kim được bố trí trên nền, và chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt trên vi kim và/hoặc nền này. Trong thiết bị vi kim, chế phẩm có hoạt tính sinh lý chứa: ít nhất một rượu polyhydric được chọn từ glyxerin, etylen glycol, propylen glycol và 1,3-butylen glycol; và chất có hoạt tính sinh lý, và về cơ bản không chứa nước.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến thiết bị vi kim và phương pháp sản xuất thiết bị này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thông thường, thiết bị vi kim đã được biết đến là thiết bị để cải thiện sự hấp thụ thuốc qua da. Vi kim được bố trí trên thiết bị vi kim dùng để chọc thủng lớp sừng như lớp da ngoài cùng, các vi kim có các kích cỡ khác nhau và có các hình dạng khác nhau đã được phát triển, và vi kim được mong đợi là phương pháp sử dụng không xâm nhập (ví dụ, tài liệu sáng chế 1).

Các phương pháp khác nhau đã được phát triển để thoa thuốc bằng cách sử dụng thiết bị vi kim. Ví dụ về phương pháp đã biết này bao gồm phủ thuốc lên bề mặt vi kim, tạo ra đường rãnh hoặc phần rỗng trong vi kim để cho thuốc hoặc sinh chất thấm vào, và trộn thuốc vào trong chính vi kim. Người ta cho rằng, ở thời điểm này, chất cần được kết hợp với thuốc cho quá trình phủ, tốt hơn là chứa đường, cụ thể, đường làm ổn định mà tạo ra hạt trong (chất rắn vô định hình), như lactoza, rafinoza, trehaloza, và sucroza (tài liệu sáng chế 2).

Tài liệu sáng chế 3 cũng đề cập đến thiết bị và phương pháp phân phối thuốc có hoạt tính sinh lý qua da gồm có hệ thống phân phối có bộ phân vi nhô. Theo một phương án về thiết bị và phương pháp này, mô tả rằng chế phẩm phủ tương thích sinh học được thoa lên bộ phân vi nhô bao gồm ít nhất một dung môi không chứa nước, ví dụ, etanol, isopropanol, metanol, propanol, butanol, propylen glycol, dimetyl sulfoxit, glyxerin, N,N-dimetylformamit, và polyetylen glycol 400 và tốt hơn là, dung môi không chứa nước có mặt trong chế phẩm phủ với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1% trọng lượng đến 50% trọng lượng của chế phẩm phủ. Tài liệu này cũng bộc lộ rằng chế phẩm phủ có độ nhớt nằm trong khoảng từ 3 đến khoảng 500 xentipoi (centipoise-cps).

Tài liệu sáng chế 4 đề cập đến thiết bị vi kim để đưa dược chất vào trong mô sinh học mà bao gồm ít nhất một vi kim và lớp phủ trên ít nhất một phần của bề mặt của ít nhất một vi kim, lớp phủ này chứa ít nhất một dược chất và chất tăng cường độ nhớt.

Danh mục tài liệu tham khảo

Tài liệu sáng chế 1 Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2001-506904

Tài liệu sáng chế 2 Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2004-504120

Tài liệu sáng chế 3 Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2007-536988

Tài liệu sáng chế 4 WO 2006/138719 A2

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết bởi sáng chế

Tuy nhiên, trong quá trình sản xuất thiết bị vi kim sử dụng chế phẩm (chế phẩm có hoạt tính sinh lý) chứa chất có hoạt tính sinh lý và dung môi như được đề cập trong các tài liệu sáng chế 1 đến 4, thấy rằng phương pháp sản xuất mà bao gồm bước lưu giữ chế phẩm có hoạt tính sinh lý trong vật chứa mà từ đó dung môi có thể bay hơi và sau đó đặt chế phẩm có hoạt tính sinh lý này lên trên các vi kim nảy sinh vấn đề khi chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt lên trên một số giàn vi kim (lên trên các vi kim). Nói cách khác, khi thiết bị vi kim được tạo ra liên tục bằng phương pháp này, người ta cho rằng có vấn đề ở chỗ lượng chế phẩm có hoạt tính sinh lý được phủ lên trên các vi kim thay đổi nhiều dẫn đến cản trở quá trình sản xuất thiết bị vi kim có lượng phủ ổn định. Sự thay đổi về lượng thuốc giữa các thiết bị vi kim được tạo ra không thích hợp xét trên khía cạnh y học (điều trị) cũng như khía cạnh kinh tế, đặc biệt khi chất có hoạt tính sinh lý được sử dụng có hiệu lực mạnh hoặc có giá thành cao.

Xét đến các tình huống trên, mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp theo điểm 3 để tạo ra thiết bị vi kim mà làm giảm mức thay đổi lượng chất

có hoạt tính sinh lý được đặt vào các vi kim đến mức đủ để sử dụng trong thực tế ngay cả khi sử dụng phương pháp sản xuất liên tục như nêu trên sử dụng tấm mặt nạ. Mục đích khác của sáng chế là đề xuất thiết bị vi kim theo điểm 1 mà có thể thu được bằng phương pháp sản xuất này. Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất phương pháp theo điểm 6 để làm ổn định lượng lắng đọng của chế phẩm có hoạt tính sinh lý trên thiết bị vi kim.

Cách thức giải quyết vấn đề

Sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất thiết bị vi kim bao gồm bước đặt chế phẩm có hoạt tính sinh lý chứa chất có hoạt tính sinh lý và dung môi có khả năng phân tán hoặc hoà tan chất có hoạt tính sinh lý lên trên vi kim. Theo phương pháp này, để làm dung môi, ít nhất một rượu polyhydric được chọn từ glycerin, etylen glycol, propylen glycol và 1,3-butylen glycol được sử dụng, và nước không được sử dụng. Theo phương pháp này, ít nhất một hợp chất được chọn từ polyetylen glycol, chondroitin sulfat, dextran, croscamelozơ natri và clorua kim loại được sử dụng.

Phương pháp sản xuất thiết bị vi kim có kết cấu dẫn đến sự thay đổi nhỏ về độ nhớt của chế phẩm có hoạt tính sinh lý theo thời gian trong khi sản xuất ngay cả khi quá trình sản xuất được thực hiện liên tục, nhờ đó có thể thu được một cách ổn định thiết bị vi kim có các vi kim trên đó chế phẩm có hoạt tính sinh lý chứa chất có hoạt tính sinh lý được đặt với lượng đồng đều (ít thay đổi). Lý do vì sao phương pháp sản xuất này có thể tạo ra thiết bị vi kim có chất có hoạt tính sinh lý với lượng lắng đọng ổn định được cho là do phần lớn dung môi không chứa nước.

Lượng lắng đọng của chất có hoạt tính sinh lý được làm ổn định đáng kể khi phương pháp sản xuất được áp dụng trong đó vật chứa là tấm mặt nạ có lỗ hở, lỗ hở được cho nạp chế phẩm có hoạt tính sinh lý, sau đó vi kim được gắn vào trong lỗ hở và kéo lỗ hở để đặt chế phẩm có hoạt tính sinh lý lên trên vi kim.

Như nêu trên, nhờ phương pháp sản xuất này, lượng lắng đọng của chất có hoạt tính sinh lý được làm ổn định đáng kể. Vì vậy, để làm tấm mặt nạ được

nạp chế phẩm có hoạt tính sinh lý, một vi kim được lấy ra khỏi tấm mặt nạ và sau đó tấm mặt nạ này được tái sử dụng với vi kim khác. Ngoài phương pháp sử dụng tấm mặt nạ, ví dụ, phương pháp mà bao gồm bước lưu giữ chế phẩm có hoạt tính sinh lý chứa chất có hoạt tính sinh lý và dung môi có khả năng phân tán hoặc hoà tan chất có hoạt tính sinh lý trong vũng chất lỏng có đầu phía trên lỗ hở và chuyển chế phẩm có hoạt tính sinh lý, ví dụ, gần với vi kim bằng cách sử dụng bơm hoặc các dụng cụ tương tự để phủ phun có thể được lấy làm ví dụ như một phương pháp khác.

Tốt hơn là tỷ lệ khối lượng của chất có hoạt tính sinh lý và rượu polyhydric nằm trong khoảng từ 20:80 đến 80:20 trong chế phẩm có hoạt tính sinh lý, và tốt hơn là chế phẩm có hoạt tính sinh lý có độ nhớt nằm trong khoảng từ 0,600 đến 45,000 Pa.s (600 đến 45000 cps) ở nhiệt độ trong phòng (25°C). Nhờ thông qua điều kiện như vậy, chất có hoạt tính sinh lý chắc chắn được chứa trong chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt vào vi kim một cách dễ dàng tùy thuộc vào lượng chất có hoạt tính sinh lý trong chế phẩm có hoạt tính sinh lý. Do vậy, có thể thu được thiết bị vi kim có hiệu suất sử dụng chất có hoạt tính sinh lý cao.

Phương pháp sản xuất có thể được dùng làm phương pháp làm ổn định lượng lắng đọng của chế phẩm có hoạt tính sinh lý. Phương pháp này bao gồm các bước lưu giữ chế phẩm có hoạt tính sinh lý chứa chất có hoạt tính sinh lý và dung môi có khả năng phân tán hoặc hoà tan chất có hoạt tính sinh lý trong vật chứa mà từ đó dung môi có khả năng bay hơi, và sau đó đặt chế phẩm có hoạt tính sinh lý lên trên vi kim để tạo ra thiết bị vi kim. Theo phương pháp này, ít nhất một rượu polyhydric được chọn từ glyxerin, etylen glycol, propylen glycol, và 1,3-butylen glycol được sử dụng làm dung môi và nước không được sử dụng. Trong phương pháp này, ít nhất một hợp chất được chọn từ polyetylen glycol, chondroitin sulfat, dextran, croscarmelozơ natri và clorua kim loại được sử dụng.

Sáng chế cũng đề xuất thiết bị vi kim mà bao gồm nền, vi kim được bố trí trên nền này, và chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt lên vi kim và/hoặc

nền này. Trong thiết bị vi kim, chế phẩm có hoạt tính sinh lý chứa: ít nhất một rượu polyhydric được chọn từ glyxerin, etylen glycol, propylen glycol và 1,3-butylen glycol; ít nhất một hợp chất được chọn từ polyetylen glycol, chondroitin sulfat, dextran, croscarmeloza natri và clorua kim loại; và chất có hoạt tính sinh lý, và về cơ bản không chứa nước.

Ở đây, trong chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt trên vi kim và/hoặc nền, cụm từ "về cơ bản không chứa nước" có nghĩa là không chứa nước với lượng lớn hơn hàm lượng nước do sự hấp thu ẩm từ không khí sau khi đặt chế phẩm có hoạt tính sinh lý. Hàm lượng nước cụ thể là bằng hoặc nhỏ hơn 7% khối lượng, tốt hơn là bằng hoặc nhỏ hơn 5% khối lượng, và tốt hơn nữa là bằng hoặc nhỏ hơn 3% khối lượng, tính theo tổng lượng chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt.

Trong thiết bị vi kim, cần thiết là chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt lên vi kim và/hoặc nền còn chứa ít nhất một hợp chất được chọn từ polyetylen glycol, chondroitin sulfat, dextran, croscarmeloza natri, và magie clorua.

Thiết bị vi kim có kết cấu như vậy có thể nâng cao độ nhớt của chế phẩm có hoạt tính sinh lý để kiểm soát độ cao của chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt lên vi kim và/hoặc nền, và lượng chất có hoạt tính sinh lý.

Tốt hơn là, chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt lên vi kim và/hoặc nền được làm khô và cố định sau khi phủ lên trên vi kim và/hoặc nền.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất thiết bị vi kim mà làm giảm sự biến đổi về lượng lắng đọng chất có hoạt tính sinh lý được đặt trên vi kim đến mức đủ để sử dụng trong thực tế ngay cả khi phương pháp sản xuất liên tục sử dụng tấm mặt nạ được sử dụng, và đề xuất thiết bị vi kim mà có thể thu được bằng phương pháp sản xuất này.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là hình vẽ phối cảnh thể hiện một ví dụ về thiết bị vi kim theo một phương án của sáng chế.

Fig. 2 là mặt cắt được lấy dọc theo đường II-II trên Fig. 1.

Các Fig. 3(a) đến 3(c) là các hình vẽ thể hiện ví dụ về phương pháp sản xuất thiết bị vi kim.

Fig. 4 là biểu đồ thể hiện dòng thời gian về lượng chất có hoạt tính sinh lý trong chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt lên các vi kim khi quy trình nạp và đặt chế phẩm có hoạt tính sinh lý được lặp lại để tạo ra các thiết bị vi kim.

Fig. 5 là biểu đồ thể hiện dòng thời gian về nồng độ lixisenatit huyết khi lixisenatit được sử dụng với thiết bị vi kim và được sử dụng theo đường dưới da.

Fig. 6 là biểu đồ thể hiện dòng thời gian về nồng độ β -interferon huyết khi β -interferon được sử dụng với thiết bị vi kim và được sử dụng theo đường dưới da.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, các phương án ưu tiên sẽ được mô tả với sự tham khảo các hình vẽ. Trong phần mô tả các hình vẽ, các bộ phận giống nhau được thể hiện bằng cùng một số tham chiếu và sẽ không được mô tả lại. Trên các hình vẽ, vài bộ phận được thể hiện ở tỷ lệ lớn hơn để cho dễ hiểu và các bộ phận này không nhất thiết phải được thể hiện theo tỷ lệ tương ứng với các bộ phận trong các phần mô tả.

Fig. 1 là hình vẽ phối cảnh thể hiện phương án về thiết bị vi kim theo sáng chế. Như được thể hiện trên Fig. 1, thiết bị vi kim 1 này bao gồm nền vi kim 2, và một loạt các vi kim 3 mà được bố trí hai chiều trên nền vi kim 2.

Nền vi kim 2 là nền để đỡ các vi kim 3. Hình dạng của nền vi kim 2 không bị giới hạn cụ thể và, ví dụ, nền vi kim 2 có thể gồm một loạt các lỗ xuyên 4 để được bố trí hai chiều. Các vi kim 3 và các lỗ xuyên 4 lần lượt được bố trí theo chiều chéo của nền vi kim 2. Qua các lỗ xuyên 4, chế phẩm có hoạt tính sinh lý có thể được sử dụng từ mặt sau của nền vi kim 2. Theo cách khác, nền mà không có lỗ xuyên có thể được sử dụng. Nền vi kim 2 có diện tích nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10cm², tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5cm², và

tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 3cm². Vài nền vi kim 2 có thể được liên kết để tạo ra nền có kích cỡ mong muốn.

Vi kim 3 có cấu trúc nhỏ và tốt hơn là có độ cao (chiều dài) nằm trong khoảng từ 50 đến 600µm. Lý do vì sao vi kim 3 có chiều dài bằng hoặc lớn hơn 50µm là để đảm bảo cho việc sử dụng theo đường dưới da của chất có hoạt tính sinh lý, đồng thời lý do vì sao vi kim 3 có chiều dài bằng hoặc nhỏ hơn 600µm là để tránh sự tiếp xúc giữa vi kim và các dây thần kinh để làm giảm khả năng gây đau và làm giảm khả năng chảy máu. Vi kim 3 có chiều dài bằng hoặc nhỏ hơn 500µm cho phép sử dụng hữu hiệu chất có hoạt tính sinh lý với lượng được giải phóng bên trong da và, tùy vào tình trạng, cho phép sử dụng mà không chọc thủng da. Đặc biệt tốt nếu vi kim 3 có chiều dài nằm trong khoảng từ 300 đến 500µm.

Vi kim có nghĩa là cấu trúc lõi bao gồm, theo nghĩa rộng, dạng hình kim hoặc cấu trúc chứa vật thể dạng hình kim. Tuy nhiên, vi kim không chỉ bị giới hạn ở cấu trúc có dạng hình kim có đầu nhọn nhưng gồm cả cấu trúc không có đầu nhọn. Vi kim 3 có cấu trúc hình nón có đường kính nền nằm trong khoảng từ khoảng 50 đến 200µm. Vi kim 3 có dạng hình nón theo phương án này, nhưng các vi kim có dạng hình chóp đa giác như hình chóp vuông và có các hình dạng khác cũng có thể được sử dụng.

Cụ thể, vi kim 3 được bố trí thành dãy để tạo ra mật độ từ khoảng một đến mười mũi kim trên một milimét (mm) trong một hàng. Thông thường, các hàng liền kề được bố trí cách nhau một khoảng tương đương với khoảng cách giữa các mũi kim trong cùng một hàng, và mật độ kim nằm trong khoảng từ 100 đến 10.000 mũi kim trên một cm². Thiết bị có mật độ kim bằng hoặc lớn hơn 100 mũi kim cho phép xuyên qua da hữu hiệu. Ngược lại, thiết bị có mật độ kim lớn hơn 10.000 mũi kim thì khó duy trì độ bền của các vi kim 3. Mật độ vi kim 3 tốt hơn là nằm trong khoảng từ 200 đến 5000 mũi kim, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 300 đến 2000 mũi kim, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 400 đến 850 mũi kim.

Các ví dụ về vật liệu của nền vi kim 2 hoặc vi kim 3 bao gồm silicon,

silic dioxit, gốm, kim loại (như thép không gỉ, titan, niken, molybden, crom, và coban), và các vật liệu nhựa tổng hợp hoặc tự nhiên. Xét về tính kháng nguyên của vi kim và giá thành nguyên vật liệu, các nguyên vật liệu được đặc biệt ưu tiên là các vật liệu nhựa tổng hợp hoặc tự nhiên bao gồm polyme có khả năng phân hủy sinh học như axit polylactic, polyglycolit, axit polylactic-co-polyglycolit, pululan, capronolacton, polyuretan và polyanhydrit, và polyme không phân hủy được như polycarbonat, axit polymetacrylic, etylen vinyl axetat, polytetrafloetylen và polyoxymetylen. Các ví dụ ưu tiên bổ sung bao gồm các polysacarit như axit hyaluronic, natri hyaluronat, pululan, dextran, dextrin, và chondroitin sulfat.

Các ví dụ về phương pháp sản xuất nền vi kim 2 hoặc vi kim 3 bao gồm quy trình khắc ướt hoặc quy trình khắc khô sử dụng nền silic, sự gia công tinh sử dụng các kim loại hoặc các nhựa (như phương pháp phóng điện, gia công bằng tia laze, gia công bằng cách cắt ô vuông (dicing processing), quy trình dập nổi nóng, và gia công đúc áp lực), và cắt bằng máy. Nhờ phương pháp gia công như vậy, phần kim và phần giá đỡ được đúc liền tằm. Các ví dụ về phương pháp làm rỗng phần kim bao gồm quá trình gia công phụ như gia công bằng tia laze sau khi tạo ra phần kim.

Các Fig. 3(a) đến 3(c) là các hình vẽ thể hiện ví dụ về phương pháp tạo ra thiết bị vi kim 1. Trong phương pháp này, trước tiên, như được thể hiện trên Fig. 3(a), chế phẩm có hoạt tính sinh lý 10 được phủ lên tấm nạ 11 bằng que trộn 12 theo hướng mũi tên A. Bằng thao tác này, chế phẩm có hoạt tính sinh lý được nạp vào trong các lỗ hở 13. Sau đó, như được thể hiện trên Fig. 3(b), các vi kim 3 được gắn vào trong các lỗ hở 13 của tấm nạ 11. Tiếp theo, như được thể hiện trên Fig. 3(c), các vi kim 3 được rút ra khỏi các lỗ hở 13 của tấm nạ 11. Nhờ thao tác này, chế phẩm có hoạt tính sinh lý 10 được đặt (được áp dụng trong trường hợp này) lên trên các vi kim 3. Sau đó, chế phẩm có hoạt tính sinh lý trên các vi kim được làm khô bằng cách thức đã biết như làm khô bằng không khí, làm khô trong chân không, và làm đông khô hoặc bằng cách kết hợp các phương thức này. Nhờ thao tác này, chế phẩm có hoạt tính sinh lý dạng rắn 10 được cố định trên các vi kim 3 dưới dạng chế phẩm có

hoạt tính sinh lý 5 được đặt lên các vi kim 3. Theo cách này, thiết bị vi kim được tạo ra. Thuật ngữ "được cố định" có nghĩa là trạng thái trong đó chế phẩm có hoạt tính sinh lý giữ nguyên hầu như không thay đổi khi được đặt lên đối tượng.

Độ cao H của chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt lên trên các vi kim 3 (trên các vi kim 3 và/hoặc trên nền) có thể được điều chỉnh bởi khe hở (khe) C được thể hiện trên Fig. 3(b). Khe hở C được định nghĩa là khoảng cách tính từ bề mặt nền của vi kim đến bề mặt mặt nạ (độ dày nền không được tính), và được thiết kế tùy thuộc vào sức căng của tấm mặt nạ 11 và độ dài của vi kim 3. Khe hở C tốt hơn là có khoảng cách nằm trong khoảng từ 0 đến 500 μ m. Khe hở C có khoảng cách 0 nghĩa là chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt lên trên toàn bộ vi kim 3. Độ cao H của chế phẩm có hoạt tính sinh lý 5 được đặt trên các vi kim 3 thay đổi tùy theo độ cao h của vi kim 3. Tuy nhiên, độ cao H có thể nằm trong khoảng từ 0 đến 500 μ m và cụ thể là nằm trong khoảng từ 10 đến 500 μ m và tốt hơn là nằm trong khoảng từ khoảng 30 đến 300 μ m.

Chế phẩm có hoạt tính sinh lý 5 được đặt trên các vi kim 3 có độ dày nhỏ hơn 50 μ m, tốt hơn là nhỏ hơn 40 μ m, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 30 μ m. Nói chung, độ dày của chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt trên các vi kim 3 là độ dày trung bình như đo được trên bề mặt của các vi kim 3 sau khi làm khô. Độ dày của chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt trên các vi kim 3 nói chung có thể được gia tăng bằng cách dùng nhiều chế phẩm có hoạt tính sinh lý, tức là, bằng cách lặp lại quy trình đặt chế phẩm có hoạt tính sinh lý lên trên các vi kim 3.

Khi chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt lên trên các vi kim 3 và/hoặc nền 2, môi trường lắp đặt thiết bị tốt hơn là được điều chỉnh ở nhiệt độ không đổi và độ ẩm không đổi. Môi trường này có thể, nếu cần, được nạp "dung môi gồm có ít nhất một rượu polyhydric được chọn từ nhóm bao gồm glycerin, etylen glycol, propylen glycol và 1,3-butylen glycol" làm thành phần (B) được nêu sau đây mà được sử dụng trong chế phẩm có hoạt tính sinh lý. Điều kiện mà có thể ngăn cản sự bay hơi dung môi trong chế phẩm có hoạt tính

sinh lý càng nhiều càng tốt.

Chế phẩm có hoạt tính sinh lý chứa "chất có hoạt tính sinh lý" (A) và "dung môi bao gồm ít nhất một rượu polyhydric được chọn từ nhóm bao gồm glycerin, etylen glycol, propylen glycol và 1,3-butylen glycol" (B). Chế phẩm có hoạt tính sinh lý còn chứa ít nhất một hợp chất được chọn từ polyetylen glycol, chondroitin sulfat, dextran, croscarmellose natri và clorua kim loại. Chế phẩm có hoạt tính sinh lý về cơ bản không chứa nước. Ở đây, trong chế phẩm có hoạt tính sinh lý, cụm từ "về cơ bản không chứa nước" nghĩa là chế phẩm có hoạt tính sinh lý không chứa nước với lượng lớn hơn hàm lượng nước do sự hấp thu ẩm từ không khí. Cụ thể, hàm lượng nước bằng hoặc nhỏ hơn 20% khối lượng, tốt hơn là bằng hoặc nhỏ hơn 10% khối lượng, và tốt hơn nữa là bằng hoặc nhỏ hơn 5% khối lượng, tính theo tổng lượng chế phẩm có hoạt tính sinh lý. Thành phần (B) tốt hơn là "dung môi gồm có ít nhất chỉ một rượu polyhydric được chọn từ nhóm bao gồm glycerin, etylen glycol, propylen glycol và 1,3-butylen glycol riêng biệt". "Chất có hoạt tính sinh lý" là chất có tác dụng bất kỳ đối với cơ thể sống và bao gồm các hợp chất phân tử thấp, các peptit, các protein, và các dẫn xuất của chúng. "Dung môi" nghĩa là hợp chất mà có thể phân tán hoặc hòa tan chất có hoạt tính sinh lý. Các ví dụ về chất có hoạt tính sinh lý (dược chất) (A) bao gồm, nhưng không nhất thiết bị giới hạn ở, các hợp chất polyme như các peptit, các protein, các ADN, và các ARN. Chất có hoạt tính sinh lý (dược chất) (A) có thể là, ví dụ, vacxin, các peptit phân tử thấp, đường, và axit nucleic miễn là trọng lượng phân tử vào khoảng 1000. Các ví dụ về chất có hoạt tính sinh lý bao gồm lixisenatit, naltrexon, xetorelix axetat, taltirelin, nafarelin axetat, prostaglandin A₁, alprostadil, α -interferon, β -interferon cho bệnh xơ cứng rải rác, erythropoietin, follitropin β , follitropin α , G-CSF, GM-CSF, chất hướng sinh dục màng đệm người, hormone tạo hoàng thể, canxitonin cá hồi, glucagon, các chất đối kháng GNRH, insulin, hormone sinh trưởng của người, filgrastim, heparin, heparin phân tử thấp, somatropin, incretin, và các dẫn xuất GLP-1. Các ví dụ về các vacxin bao gồm vacxin viêm não Nhật Bản, vacxin rotavirus, vacxin bệnh Alzheimer, vacxin phòng ngừa bệnh xơ cứng động mạch, vacxin phòng ngừa bệnh ung thư, vacxin nicotin,

vacxin ngừa bệnh bạch hầu, vacxin ngừa bệnh uốn ván, vacxin ngừa bệnh ho gà, vacxin phòng bệnh Lyme, vacxin ngừa bệnh dại, vacxin *Diplococcus pneumoniae*, vacxin ngừa bệnh sốt vàng da, vacxin ngừa bệnh tả, vacxin ngừa bệnh đậu bò, vacxin ngừa bệnh lao, vacxin ngừa bệnh sởi rubella, vacxin ngừa bệnh sởi, vacxin ngừa bệnh quai bị, vacxin ngừa bệnh ngộ độc botulinum, vacxin ngừa virus herpes, vacxin ADN khác, và vacxin viêm gan B.

Các ví dụ bổ sung về chất có hoạt tính sinh lý bao gồm thuốc an thần và gây ngủ (như flurazepam hydroclorua, rilmazafon hydroclorua, phenobarbital, và amobarbital), các thuốc chống viêm, hạ sốt, giảm đau (như butorphanol tartrat, perisoxal xitrat, axetaminophen, axit mefenamic, diclofenac natri, aspirin, alclofenac, ketoprofen, flurbiprofen, naproxen, piroxicam, pentazoxin, indometaxin, glycol salixylat, aminopyrin, và loxoprofen), thuốc chống viêm chứa steroid (như hydrocortison, prednisolon, dexametason, và betametason), chất gây kích thích (như metamphetamin hydroclorua và methylphenidat hydroclorua), thuốc chống loạn tâm thần (như imipran hydroclorua, diazepam, sertralin hydroclorua, fluvoxamin maleat, paroxetin hydroclorua, xitalopram hydrobromua, floxetin hydroclorua, alprazolam, haloperidol, clomipramin, amitriptylin, desipramin, amoxapin, maprotilin, mianserin, setiptilin, trazadon, lofepramin, milnacipran, duloxetine, venlafaxin, clopromazin hydroclorua, thioridazin, diazepam, meprobamat, và etizolam), hormone (như estradiol, estriol, progesteron, norethisteron axetat, methelone axetat, và testosterone), thuốc gây tê cục bộ (như lidocain hydroclorua, procain hydroclorua, tetracain hydroclorua, dibucain hydroclorua, và propitocain hydroclorua), các tác nhân tác động đến các cơ quan tiết niệu (như oxybutynin hydroclorua, tamsulosin hydroclorua, và propiverin hydroclorua), thuốc giãn cơ xương (như tizanidin hydroclorua, eperison hydroclorua, pridinol mesylat, và suxameton hydroclorua), các tác nhân tác động đến các cơ quan sinh sản (ritodrin hydroclorua và meluadrin tartrat), thuốc chống động kinh (như natri valproat, clonazepam, và carbamazepin), thuốc tác động lên hệ thần kinh tự quản (như carproni clorua, neostigmin bromua, và betanechol clorua), thuốc điều trị bệnh Parkinson (như pergolit mesylat, bromocriptin mesylat, trihexyphenidyl

hydroclorua, amantadin hydroclorua, ropinirol hydroclorua, talipexole hydroclorua, cabergolin, droxidopa, piperiden, và selegilin hydroclorua), thuốc lợi tiểu (như hydroflumethiazit và furosemit), chất kích thích hô hấp (như lobelin hydroclorua, dimorpholamin, và naloxon hydroclorua), thuốc điều trị chứng đau nửa đầu (như dihydroergotamin mesylat, sumatriptan, ergotamin tartrat, flunarizin hydroclorua, và xyproheptadin hydroclorua), thuốc kháng histamin (như clemastin fumarat, diphenhydramin tanat, clopheniramin maleat, diphenylpyralin hydroclorua, và prometazin), thuốc giãn phế quản (như tulobuterol hydroclorua, procaterol hydroclorua, salbutamol sulfat, clenbuterol hydroclorua, fenoterol hydrobromua, terbutalin sulfat, isoprenalin sulfat, và formoterol fumarat), thuốc trợ tim (như isoprenalin hydroclorua và dopamin hydroclorua), tác nhân gây giãn mạch vành (như diltiazem hydroclorua, verapamil hydroclorua, isosorbide dinitrat, nitroglycerin, và nicorandil), tác nhân gây giãn mạch ngoại vi (như nicametaxitrat và tolazolin hydroclorua), chất trợ giúp cai thuốc lá (như nicotin), thuốc tuần hoàn (như flunarizin hydroclorua, nicardipin hydroclorua, nitrendipin, nisoldipin, felodipin, amlodipin besylat, nifedipin, nilvadipin, manidipin hydroclorua, benidipin hydroclorua, enalapril maleat, democapril hydroclorua, alaxepiril, imidapril hydroclorua, cilazapril, lisinopril, captopril, trandolapril, perindopril erbumin, atenolol, bisoprolol fumarat, metoprolol tartrat, betaxolol hydroclorua, arotinolol hydroclorua, xeliprolol hydroclorua, carvedilol, carteolol hydroclorua, bevantolol hydroclorua, valsartan, candesartan xilexetil, losartan kali, và clonidin hydroclorua), thuốc chống chứng loạn nhịp tim (như propranolol hydroclorua, alprenolol hydroclorua, procainamid hydroclorua, mexitilen hydroclorua, nadolol, và disopyramit), tác nhân chống loét ác tính (như xyclophosphamid, flouraxil, degafur, procarbazin hydroclorua, ranimustin, irinotecan hydroclorua, và fluridin), tác nhân chống tăng lipid huyết (như pravastatin, simvastatin, bezafibrat, và probucol), tác nhân giảm glucoza huyết (glibenclamid, clorpropamid, tolbutamid, glymidin natri, glybuzol, và buformin hydroclorua), thuốc chống loét (proglumit, xetraxat hydroclorua, spizofuron, ximetidin, và glycopyrroni bromua), thuốc thông mật (như axit

ursodesoxycholic và osalmid), thuốc trợ nhu động (như domperidon và cisaprit), các tác nhân để điều trị rối loạn gan (như tiopronin), các tác nhân chống dị ứng (như ketotifen fumarat và azelastin hydroclorua), thuốc kháng virus (như aciclovir), thuốc chống chóng mặt (như betahistin mesylat và difenidol hydroclorua), thuốc kháng sinh (như xefaloridin, xefdinir, xefpodoxim proxetil, xefaclor, clarithromyxin, erythromyxin, metylerythromyxin, kanamycin sulfat, xycloserin, tetracyclin, benzylpenicilin kali, propixilin kali, cloxacilin natri, ampicilin natri, bacampixilin hydroclorua, carbenixilin natri, và cloramphenicol), các tác nhân điều trị chứng nghiện nặng (như xyanamid), tác nhân gây chán ăn (như mazindol), tác nhân hoá trị liệu (như isoniasid, ethionamid, và pyrazinamid), tác nhân làm đông máu (ticlopidin hydroclorua và warfarin kali), các tác nhân điều trị bệnh Alzheimer (như physostigmin, donepezil hydroclorua, tacrin, arecolin, và xanomelin), thuốc chống nôn đối kháng thụ thể serotonin (như ondansetron hydroclorua, granisetron hydroclorua, ramosetron hydroclorua, và azasetron hydroclorua), thuốc trị bệnh gút (như colchixin, probenecit, và sulfinpyrazon), và thuốc giảm đau gây ngủ (như fentanyl xitrat, morphin sulfat, morphin hydroclorua, codein phosphat, cocain hydroclorua, và pethidin hydroclorua).

Các thuốc này có thể được sử dụng riêng biệt hoặc kết hợp hai hoặc nhiều loại trong số các tác nhân nêu trên và, hiểu rằng, thuốc ở dạng muối vô cơ hoặc muối hữu cơ đều được chấp nhận miễn là các muối này chấp nhận được về mặt dược lý. Chế phẩm có hoạt tính sinh lý chứa chất có hoạt tính sinh lý (A) với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 80% khối lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 70% khối lượng, và đặc biệt tốt nếu nằm trong khoảng từ 5 đến 60% khối lượng.

Cụm từ "dung môi gồm có ít nhất một rượu polyhydric được chọn từ nhóm bao gồm glycerin, etylen glycol, propylen glycol và 1,3-butylen glycol" (B) có điểm sôi cao và bay hơi với lượng nhỏ trong quá trình khi nạp và đặt. Do vậy, ngay cả khi thiết bị vi kim được tạo ra liên tục, sự thay đổi độ nhớt của chế phẩm có hoạt tính sinh lý là nhỏ. Ngoài ra, dung môi có độ hoà tan cao hoặc độ phân tán cao so với chất có hoạt tính sinh lý. Do vậy, dung môi có thể hoàn tất

sự sản xuất thiết bị vi kim having các vi kim trên đó chế phẩm có hoạt tính sinh lý được lưu giữ với lượng đồng đều. Trong chế phẩm có hoạt tính sinh lý, tỷ lệ thành phần (A:B) của thành phần (A) và thành phần (B) tốt hơn là nằm trong khoảng từ 20:80 đến 80:20, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 40:60 đến 80:20, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 50:50 đến 70:30, tính theo khối lượng.

Chế phẩm có hoạt tính sinh lý chứa, ngoài "chất có hoạt tính sinh lý" (A) và "dung môi gồm có ít nhất một rượu polyhydric được chọn từ nhóm bao gồm glycerin, etylen glycol, propylen glycol và 1,3-butylen glycol" (B), hợp chất polyme hoặc hợp chất như clorua kim loại khác với chất có hoạt tính sinh lý. Chế phẩm có hoạt tính sinh lý chứa hợp chất polyme hoặc hợp chất như clorua kim loại có thể có độ nhớt được gia tăng. Thuốc có trọng lượng phân tử lớn và độ hoà tan cao so với dung môi có thể dùng làm chất gây lắng. Tuy nhiên, khi thuốc có độ hoà tan thấp so với dung môi hoặc có trọng lượng phân tử nhỏ, chế phẩm có hoạt tính sinh lý có thể cần chứa thêm hợp chất polyme hoặc hợp chất như clorua kim loại khác với chất có hoạt tính sinh lý để gia tăng độ nhớt của chế phẩm có hoạt tính sinh lý.

Hợp chất polyme được chọn từ polyetylen glycol, chondroitin sulfat, dextran, hoặc croscarmelozơ natri. Cụ thể, khi propylen glycol được sử dụng làm dung môi cho chế phẩm có hoạt tính sinh lý, hợp chất polyme tốt hơn là polyetylen glycol hoặc chondroitin sulfat, đồng thời khi glycerin được sử dụng làm dung môi, hợp chất polyme tốt hơn là dextran, croscarmelozơ natri, hoặc chondroitin sulfat.

Các ví dụ về clorua kim loại bao gồm natri clorua, kali clorua, magie clorua, kali clorua, nhôm clorua, và kẽm clorua. Cụ thể, nếu glycerin và/hoặc propylen glycol được sử dụng làm dung môi cho chế phẩm có hoạt tính sinh lý, clorua kim loại tốt hơn là magie clorua.

Ngoài ra, chế phẩm có hoạt tính sinh lý chứa clorua kim loại có thể làm giảm sự làm giảm lượng thuốc trên vi kim và/hoặc nên nếu thiết bị vi kim được lưu giữ trong thời gian dài. Cụ thể, nếu propylen glycol được sử dụng làm dung

môi cho chế phẩm có hoạt tính sinh lý, tốt hơn là, clorua kim loại là magie clorua. Do vậy, nếu propylen glycol được sử dụng làm dung môi cho chế phẩm có hoạt tính sinh lý, chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt trên các vi kim tốt hơn là chứa ít nhất một hợp chất được chọn từ hydroxypropyl xenluloza, polyetylen glycol, chondroitin sulfat, axit hyaluronic, và magie clorua. Nếu glyxerin được sử dụng làm dung môi cho chế phẩm có hoạt tính sinh lý, chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt trên các vi kim tốt hơn là chứa ít nhất một hợp chất được chọn từ dextran, croscarmeloza natri, chondroitin sulfat, và magie clorua.

Ngoài hợp chất nêu trên, chế phẩm có hoạt tính sinh lý có thể chứa, nếu cần, tác nhân hoà tan hoặc chất hấp thu như propylen carbonat, crotamiton, l-menthol, dầu bạc hà, limonen, và diisopropyl adipat, và tác nhân hỗ trợ hiệu quả như metyl salixylat, glycol salixylat, l-menthol, thymol, dầu bạc hà, axit nonylic-vanillylamit, và dịch chiết từ ớt.

Chế phẩm có hoạt tính sinh lý có thể còn chứa, nếu cần, chất làm ổn định, chất chống oxy hoá, chất tạo nhũ, chất hoạt động bề mặt, muối, và các chất tương tự. Theo sáng chế, chất hoạt động bề mặt có thể là chất hoạt động bề mặt không phân ly hoặc chất hoạt động bề mặt ion (chất hoạt động bề mặt cation, chất hoạt động bề mặt anion, hoặc chất hoạt động bề mặt lưỡng tính). Tuy nhiên, chất hoạt động bề mặt không phân ly thường được sử dụng làm nguyên liệu nền cho dược phẩm là được mong muốn xét trên quan điểm về sự an toàn. Các ví dụ cụ thể về chất hoạt động bề mặt bao gồm đường-rượu-axit béo-este như sucroza-axit béo-este, sorbitan axit béo este, glyxerin axit béo este, polyglyxerol axit béo este, propylen glycol axit béo este, polyoxyetylen sorbitan axit béo este, polyoxyetylen glyxerin axit béo este, polyetylen glycol axit béo este, polyoxyetylen dầu thầu dầu, và polyoxyetylen dầu thầu dầu hydro hoá.

Các tá dược được dụng đã biết khác có thể được bổ sung vào chế phẩm có hoạt tính sinh lý miễn là các tá dược được dụng không gây ảnh hưởng bất lợi đến các đặc tính về độ hoà tan và độ nhót cần cho quá trình phủ của chế phẩm

có hoạt tính sinh lý và các đặc tính và các tính chất lý học của chế phẩm có hoạt tính sinh lý khan.

Chế phẩm có hoạt tính sinh lý cần có mức độ nhớt nhất định để không chảy nhỏ giọt, và đặc biệt là có độ nhớt nằm trong khoảng từ khoảng 100 đến 100.000cps ở nhiệt độ trong phòng (25°C). Độ nhớt của chế phẩm có hoạt tính sinh lý tốt hơn là nằm trong khoảng từ 100 đến 60.000cps. Chế phẩm có hoạt tính sinh lý có độ nhớt nằm trong khoảng này có thể được đặt ở lượng mong muốn mà không cần tùy thuộc vào chất liệu của vi kim 3. Nói chung, chế phẩm có hoạt tính sinh lý có độ nhớt cao hơn là phù hợp để được đặt với lượng lớn hơn, và chế phẩm có hoạt tính sinh lý có độ nhớt nhỏ hơn 0,600 Pa.s (600cps) làm cho khó đặt lượng tối thiểu của chất có hoạt tính sinh lý lên trên vi kim 3. Tuy nhiên, bất ngờ là, chế phẩm có hoạt tính sinh lý có độ nhớt bằng hoặc lớn hơn 45,000 Pa.s (45000cps) ngược lại làm giảm lượng chất có hoạt tính sinh lý trong chế phẩm có hoạt tính sinh lý 5 được đặt trên các vi kim. Từ đặc tính như vậy, chế phẩm có hoạt tính sinh lý có độ nhớt bằng hoặc lớn hơn 45,000 Pa.s (45000cps) không được mong chờ để đạt được lượng chất có hoạt tính sinh lý trong chế phẩm có hoạt tính sinh lý 5 đã đặt tùy thuộc vào lượng được sử dụng của chất có hoạt tính sinh lý, dẫn đến sự bất lợi về mặt tài chính. Do vậy, chế phẩm có hoạt tính sinh lý tốt nhất là có độ nhớt nằm trong khoảng từ 0,600 đến 45,000 Pa.s (600 đến 45000cps).

Fig. 2 là mặt cắt dọc theo đường II-II trên Fig. 1. Như được thể hiện trên Fig. 2, thiết bị vi kim 1 theo sáng chế bao gồm nền vi kim 2, các vi kim 3 được bố trí trên nền vi kim 2, và chế phẩm có hoạt tính sinh lý 5 được đặt trên các vi kim 3 và/hoặc nền này. Chế phẩm có hoạt tính sinh lý 5 được đặt chứa "chất có hoạt tính sinh lý" (A) và "dung môi gồm có ít nhất một rượu polyhydric được chọn từ nhóm bao gồm glyxerin, etylen glycol, propylen glycol và 1,3-butylen glycol" (B), và được tạo ra, ví dụ, nhờ quy trình được thể hiện trên các Fig. 3(a) đến 3(c). Ngay sau khi tạo ra thiết bị vi kim, chế phẩm có hoạt tính sinh lý chứa "dung môi gồm có ít nhất một rượu polyhydric được chọn từ nhóm bao gồm glyxerin, etylen glycol, propylen glycol, và 1,3-butylen glycol" được chứa trong chế phẩm có hoạt tính sinh lý, ít nhất một hợp chất

được chọn từ polyetylen glycol, chondroitin sulfat, dextran, croscarmellose natri và clorua kim loại, và về cơ bản không chứa nước. Tuy nhiên, chế phẩm có hoạt tính sinh lý có thể chứa dung môi như nước do môi trường xung quanh trong khi lưu giữ thiết bị vi kim được tạo thành. Hàm lượng nước trong trường hợp này là như nêu trên.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả cụ thể với sự tham khảo các ví dụ của sáng chế. Các ví dụ 1-3 là các ví dụ tham khảo.

Ví dụ tham khảo 1: Thử nghiệm về độ hoà tan hoặc độ phân tán đối với dung môi

Mười phần khối lượng của các chất có hoạt tính sinh lý khác nhau được thể hiện trong Bảng 1 và 90 phần khối lượng của propylen glycol hoặc glyxerin được trộn trong khoảng 1 giờ để tạo ra các dung dịch hỗn hợp. Tuy nhiên, như được thể hiện trong Bảng 2, 43 phần khối lượng của chất có hoạt tính sinh lý OVA (ovalbumin) và 57 phần khối lượng của trietanolamin, dietanolamin, hoặc macrogol 400 được trộn theo cùng một phương thức như trên để tạo ra dung dịch hỗn hợp. Sau đó, các dung dịch hỗn hợp thu được được đem đi đánh giá về độ hoà tan hoặc độ phân tán của các chất có hoạt tính sinh lý so với các dung môi dựa trên các tiêu chuẩn dưới đây. Mỗi kết quả đánh giá được thể hiện trong Bảng 1 hoặc Bảng 2.

- a: Chất có hoạt tính sinh lý được hoà tan trong dung môi (chất lỏng đồng nhất).
- b: Chất có hoạt tính sinh lý được phân tán trong dung môi (chất lỏng phân tán).
- c: Chất có hoạt tính sinh lý không được hoà tan trong dung môi và thấy rõ có các khối kết tụ trong dung dịch hỗn hợp (chất lỏng không đồng nhất).

Bảng 1

Chất có hoạt tính sinh lý	Propylen glycol	Glyxerin
Insulin	b	b
Hocmon sinh trưởng của người	b	b
Hocmon giải phóng hocmon kích dục (LHRH)	a	a
Erythropoietin	b	b
Naltrexon	a	a
Xetrorelix axetat	a	b
Taltirelin	a	a
Nafarelin axetat	a	a
Octreotide axetat	a	a
Prostaglandin A1	a	b
Alprostadi	b	b

Bảng 2

Chất có hoạt tính sinh lý	trietanolamin	dietanolamin	macrogol 400
OVA (ovalbumin)	b	b	b

Ví dụ tham khảo 2: Mỗi tương quan giữa công thức phối chế của chế phẩm có hoạt tính sinh lý chứa mẫu chất có hoạt tính sinh lý (Octreotit Axetat) và propylen glycol hoặc glyxerin, và độ nhớt và lượng chất có hoạt tính sinh lý trong chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt trên các vi kim

Điều kiện cần

(a) Các vi kim

* Vật liệu: axit polylactic, chiều cao: 500 μ m, mật độ: 625 mũi kim/cm², diện tích chế phẩm trên nền vi kim: 1cm²/tấm

(b) Tấm mặt nạ kim loại

* Độ dốc: 400 μ m, độ dày mặt nạ: 100 μ m, lỗ hở: hình vuông (250 μ m mỗi bên)

(c) Điều kiện môi trường: nhiệt độ trong phòng (25°C)

Đo độ nhớt

Nồng độ octreotit axetat và nồng độ propylen glycol hoặc glyxerin được điều chỉnh như được thể hiện trong Bảng 3 và Bảng 4 để điều chế chế phẩm có

hoạt tính sinh lý. Độ nhớt của chế phẩm có hoạt tính sinh lý thu được được đo mười lần bằng nhớt kế mẫu micromet (RHEOSENSE INC., Micron Sample-Viscometer/Rheometer-on-a-chip VROCTM), và giá trị trung bình được tính được thể hiện trong Bảng 2 và Bảng 3.

Xác định lượng octreotit axetat trong chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt trên các vi kim

Nồng độ octreotit axetat và nồng độ propylen glycol hoặc glyxerin được điều chỉnh như được thể hiện trong Bảng 3 và Bảng 4 để điều chế chế phẩm có hoạt tính sinh lý. Chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt lên trên các vi kim theo cách như được thể hiện trên các Fig. 3(a) đến 3(c) nêu trên. Chế phẩm có hoạt tính sinh lý được phủ bằng que trộn để được nạp vào các lỗ hở của mặt nạ kim loại. Các vi kim (mũi kim) được dính vào các lỗ hở đã nạp và sau đó kéo ra ngoài lỗ hở. Chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt trên các vi kim được chiết bằng nước đã tinh lọc. Lượng octreotit axetat (lượng lắng đọng) trên một miếng (tấm) của thiết bị vi kim được xác định mười lần theo phương pháp BCA (tiêu chuẩn octreotit), và giá trị trung bình tính được được thể hiện trong Bảng 3 và Bảng 4.

Bảng 3

Octreotit axetat (% trọng lượng)	Propylen glycol (% trọng lượng)	Độ nhớt	Lượng
		Trung bình (cps)	Trung bình ($\mu\text{g}/\text{miếng}$)
20	80	200	4
40	60	1600	36
50	50	5400	121
60	40	15000	243
70	30	45000	237
80	20	133000	97

Bảng 4

Octreotit axetat (% trọng lượng)	Glyxerin (% trọng lượng)	Độ nhót	Lượng
		Trung bình (cps)	Trung bình ($\mu\text{g}/\text{miếng}$)
20	80	2900	6
30	70	9000	39
35	65	12000	53
40	60	15000	89
50	50	21000	169
60	40	27000	149

Như được thể hiện trong Bảng 3 và Bảng 4, thấy rằng độ nhót của chế phẩm có hoạt tính sinh lý đã gia tăng với sự gia tăng về lượng octreotit axetat trong chế phẩm có hoạt tính sinh lý, đồng thời lượng octreotit axetat trong chế phẩm có hoạt tính sinh lý 5 được đặt trên các vi kim đã gia tăng với sự gia tăng về độ nhót so với độ nhót nhất định nhưng đã bị thay đổi theo hướng giảm nhiều so với độ nhót hiện tại.

Về propylen glycol ở Bảng 3, lượng octreotit axetat bị thay đổi theo hướng giảm từ độ nhót 15000cps đến 45000cps. Điều này gợi ý rằng độ nhót tốt hơn là nằm trong khoảng từ 200cps đến 45000cps và độ nhót lớn hơn khoảng này là không được ưu tiên xét trên quan điểm về tính hiệu quả sử dụng.

Về glyxerin ở Bảng 4, lượng octreotit axetat bị thay đổi theo hướng giảm từ độ nhót 21000cps đến 27000cps. Điều này gợi ý rằng độ nhót thích hợp là nằm trong khoảng từ 2000cps đến 25000cps và độ nhót lớn hơn khoảng này là không được ưu tiên xét trên quan điểm về hiệu quả sử dụng.

Ví dụ tham khảo 3: Thử nghiệm đo sự thay đổi về lượng của chất có hoạt tính sinh lý trong chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt trên các vi kim khi quy trình sản xuất thiết bị vi kim được lặp lại

40 phần khối lượng plasma albumin của người (HSA) và 60 phần khối lượng glyxerin được bổ sung và được hoà tan trong vi ống PP (polypropylen) để điều chế chế phẩm có hoạt tính sinh lý trong chế phẩm không chứa nước. Để làm mẫu đối chứng là chế phẩm có hoạt tính sinh lý trong chế phẩm chứa nước,

40 phần khối lượng của albumin huyết thanh người (HSA), 30 phần khối lượng của glyxerin, và 30 phần khối lượng của nước được trộn và dung dịch hỗn hợp thu được được hoà tan để điều chế chế phẩm có hoạt tính sinh lý. Để tạo ra một loạt thiết bị vi kim, quy trình nạp và đặt của từng chế phẩm có hoạt tính sinh lý được lặp lại trong điều kiện giống như trong Ví dụ tham khảo 2. Ngay sau khi bắt đầu quy trình đặt và sau 20 phút, 40 phút, và 60 phút, lượng albumin huyết thanh người (HSA) trong chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt trên các vi kim của thiết bị vi kim thu được được xác định theo cùng một phương thức như trong Ví dụ tham khảo 2. Kết quả thử nghiệm thu được được thể hiện trên Fig. 4 dưới dạng biểu đồ.

Trong chế phẩm không chứa nước, độ nhớt là không đổi trong suốt quy trình sản xuất và sự thay đổi về lượng chất có hoạt tính sinh lý trong chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt trên các vi kim là ít thấy. Ngược lại, trong chế phẩm chứa nước, chắc chắn rằng độ nhớt được gia tăng kèm theo sự bay hơi nước theo thời gian, và chế phẩm chứa nước cũng đã cho thấy xu hướng giảm đáng kể lượng chất có hoạt tính sinh lý trong chế phẩm có hoạt tính sinh lý theo thời gian.

Ví dụ 4 Thử nghiệm tạo độ nhớt cho chế phẩm có hoạt tính sinh lý trong chế phẩm không chứa nước

So với từng dung môi propylen glycol và glyxerin, các hợp chất polyme được thể hiện trong Bảng 5 và Bảng 6 được bổ sung để điều chế các dung dịch hỗn hợp. Từng nồng độ của mỗi hợp chất polyme được thiết lập xét theo trọng lượng phân tử và tương tự. Dung dịch hỗn hợp thu được được khuấy (1500 vòng/phút, 12 giờ, 25°C) bằng máy khuấy và độ hoà tan của hợp chất polyme được đánh giá dựa vào các tiêu chuẩn dưới đây. Tóm lại, độ nhớt của dung dịch hỗn hợp hoặc dung dịch sau khi khuấy được xác định bằng nhớt kế mẫu micromét ở 25°C. Các kết quả đánh giá về độ nhớt và độ hoà tan được thể hiện ở các bảng 5 và 6.

a: Hoà tan hoàn toàn

b: Hoà tan một phần

c: Không hoà tan

Kết quả thử nghiệm độ nhớt và độ hoà tan của Dx 40 và Dx 70 mà được bổ sung vào glycerin làm dung môi thu được ở nhiệt độ 80°C trong khi khuấy.

Bảng 5

Dung môi	Hợp chất polyme	Nồng độ phụ gia (% khối lượng)	Độ nhớt (mPa.s)	Độ hoà tan
Propylen glycol	Không có	-	53	-
	PEG 4000	5,0	94	b
	Dx 40	2,5	44	c
	Dx 70	2,5	58	c
	Gelatin	5,0	38	c
	Protamin	1,0	53	c
	Carmeloza Na 90 kDa	2,5	57	c
	Carmeloza	5,0	31	c
	PVA 117	2,5	56	c
	PVA 220	2,5	53	c
	PVA 617	2,5	51	c
	HPC-H	5,0	15.717	a
	HPC-M	5,0	3472	a
	HPC-L	5,0	2181	a
	Croscarmeloza Na	5,0	63	c
	Tinh bột	5,0	59	c
	HA	2,5	70	b
	Chondroitin sulfat	2,5	71	b

Bảng 6

Dung môi	Hợp chất polyme	Nồng độ phụ gia (% khối lượng)	Độ nhớt (mPa.s)	Độ hoà tan
Glyxerin	Không có	-	1419	-
	PEG 4000	5,0	1479	c
	Dx 40	5,0	3179	a
	Dx 40	10,0	8216	a
	Dx 70	5,0	3453	a
	Gelatin	5,0	1507	c
	Protamin	0,5	1442	c
	Carmeloza Na 90 kDa	1,0	1455	c
	Carmeloza	5,0	1241	c
	PVA 117	2,5	1349	c
	PVA 220	2,5	1374	c
	PVA 617	2,5	1334	c
	HPC-H	5,0	1109	c
	HPC-M	5,0	1314	c
	HPC-L	5,0	1348	c
	Croscarmeloza Na	5,0	1751	b
	Tinh bột	5,0	1359	c
	HA	1,0	1458	c
	Chondroitin sulfat	1,0	2140	b

Trong các bảng này, PEG 4000 là polyetylen glycol có trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng là 4000, Dx 40 và Dx 70 là các dextran có trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng lần lượt vào khoảng 40000 và khoảng 70000, từng PVA 117, PVA 220, và PVA 617 là rượu polyvinyl có trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng vào khoảng 75000, HPC-H, HPC-M, và HPC-L là các hydroxypropyl xenluloza có trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng 250000 đến 400000, 110000 đến 150000, và 55000 đến 70000, và HA là axit hyaluronic.

Khi độ nhớt của dung dịch được gia tăng bởi lượng nhỏ của hợp chất polyme, chế phẩm có hoạt tính sinh lý có thể được điều chỉnh về độ dày sau khi phủ và làm khô là nhỏ. Như vậy, hợp chất polyme được đặc biệt ưu tiên làm một thành phần trong chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt trên các vi kim. Như được thể hiện trong Bảng 5, hydroxypropyl xenluloza có độ hoà tan cao so

với propylen glycol, và độ nhớt của dung dịch tăng nhiều so với trước khi bổ sung hydroxypropyl xenluloza. Hydroxypropyl xenluloza có trọng lượng phân tử cao hơn là thích hợp để gia tăng độ nhớt của dung dịch. Từ các kết quả này, HPC-H được mong muốn tạo ra tác dụng cải thiện độ nhớt ngay cả khi lượng này là nhỏ (nồng độ thấp). Khi lượng HPC-H giảm, chất có hoạt tính sinh lý có thể được bổ sung vào dung dịch với lượng lớn hơn để điều chế chế phẩm có hoạt tính sinh lý, nhờ đó có thể gia tăng tiếp lượng chất có hoạt tính sinh lý trên các vi kim. Do vậy, trong Bảng 5, HPC-H được cho là chất gây lắng thích hợp nhất cho propylen glycol.

PEG 4000, chondroitin sulfat, và HA không được hoà tan hoàn toàn trong propylen glycol nhưng được cho là tạo ra tác dụng cải thiện độ nhớt cho dung dịch hoặc dung dịch hỗn hợp.

Như được thể hiện trong Bảng 6, dextran có độ hoà tan cao so với glyxerin, và độ nhớt của dung dịch được gia tăng nhiều so với trước khi bổ sung dextran. Dextran có trọng lượng phân tử cao hơn hoặc dextran có nồng độ cao hơn là thích hợp để gia tăng độ nhớt của dung dịch. Croscarmellose natri (Na) và chondroitin sulfat không hoà tan hoàn toàn trong glyxerin nhưng quan sát thấy có tác dụng cải thiện độ nhớt cho dung dịch hoặc dung dịch hỗn hợp.

Từ các kết quả được thể hiện trong bảng 5 và bảng 6, đã nhận thấy các hợp chất polyme thích hợp để cải thiện độ nhớt cho propylen glycol và glyxerin.

Thử nghiệm truyền độ nhớt cho chế phẩm có hoạt tính sinh lý trong chế phẩm không chứa nước

Ví dụ 5

7,3 phần khối lượng của propylen glycol, 0,7 phần khối lượng của natri hydroxit, và 2,0 phần khối lượng của magie clorua được khuấy và trộn bằng máy khuấy. Dung dịch hỗn hợp thu được được trộn tiếp với octreotit axetat ở tỷ lệ khối lượng của 1:1 để tạo ra chế phẩm có hoạt tính sinh lý (50,0% khối lượng của octreotit axetat/3,5% khối lượng của natri hydroxit/10,0% khối lượng của magie clorua/36,5% khối lượng của propylen glycol). Số mol của natri hydroxit

đã bổ sung là tương đương với số mol của gốc axetat trong octreotit axetat.

Chế phẩm có hoạt tính sinh lý được phủ lên trên các đầu nhọn của các vi kim là tương tự như trong Ví dụ tham khảo 2 và được làm khô. Chiều cao H của chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt trên các vi kim được đo dưới kính hiển vi. Kết quả đánh giá được thể hiện trong Bảng 7.

Ví dụ so sánh 1

Chế phẩm có hoạt tính sinh lý (50,0% khối lượng của octreotit axetat/3,5% khối lượng của natri hydroxit/46,5% khối lượng của propylen glycol) được thu theo cùng một phương thức như trong Ví dụ 5 chỉ khác magie clorua không được bổ sung và thay vào đó propylen glycol được bổ sung với khối lượng giống hệt. Chế phẩm có hoạt tính sinh lý được phủ lên trên các vi kim theo cách thức giống như trong Ví dụ 5 và chiều cao H của chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt trên các vi kim được đo. Kết quả đánh giá được thể hiện trong Bảng 7.

Ví dụ 6

8,434 phần khối lượng của glycerin, 0,233 phần khối lượng của natri hydroxit, và 1,333 phần khối lượng của magie clorua được khuấy và trộn bằng máy khuấy. Dung dịch hỗn hợp thu được được trộn tiếp với LHRH (hocmon axetat giải phóng hocmon tạo hoàng thể) với tỷ lệ khối lượng 3:1 để thu lấy chế phẩm có hoạt tính sinh lý (25,0% khối lượng của LHRH/1,75% khối lượng của natri hydroxit/10,0% khối lượng của magie clorua/63,25% khối lượng của glycerin). Số mol của natri hydroxit được bổ sung tương đương với số mol của gốc axetat trong LHRH. Chế phẩm có hoạt tính sinh lý được phủ lên trên các vi kim theo cùng một phương thức như trong Ví dụ 5 và chiều cao H của chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt trên các vi kim được đo. Kết quả đánh giá được thể hiện trong Bảng 7.

Ví dụ so sánh 2

Chế phẩm có hoạt tính sinh lý (25,0% khối lượng của LHRH/1,75% khối lượng của natri hydroxit/73,25% khối lượng của glycerin) thu được theo

cùng một phương thức như trong Ví dụ 6 chỉ khác là magie clorua không được bổ sung và thay vào đó glyxerin được bổ sung với khối lượng giống hệt. Chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt lên trên các vi kim theo cùng một phương thức như trong Ví dụ 5 và chiều cao H của chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt trên các vi kim được đo. Kết quả đánh giá được thể hiện trong Bảng 7.

Bảng 7

		Ví dụ 5	Ví dụ 6	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ so sánh 2
Chất có hoạt tính sinh lý (được chất)	Octreotit axetat	50,0	-	50,0	-
	LHRH	-	25,0	-	25,0
Natri hydroxit		3,5	1,75	3,5	1,75
Magie clorua		10,0	10,0	-	-
Dung môi	Propylen glycol	36,5	-	46,5	-
	Glyxerin	-	63,25	-	73,25
Chiều cao H (µm) của chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt trên các vi kim		130,2	137,4	302,6	229,4

Như được thể hiện trong Bảng 7, trong Ví dụ 5 và Ví dụ 6, bằng cách bổ sung magie clorua vào chế phẩm có hoạt tính sinh lý, chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt trên các vi kim có thể được điều chỉnh để có độ dày nhỏ (có độ cao H nhỏ). Điều này là bởi vì chế phẩm có hoạt tính sinh lý đạt được sự gia tăng độ nhớt để ngăn chặn sự chảy nhỏ giọt.

Thử nghiệm tính ổn định về lượng thuốc trong chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt trên các vi kim

Ví dụ 7

9,444 phần khối lượng của propylen glycol và 0,556 phần khối lượng của magie clorua được khuấy và trộn bằng máy khuấy. Dung dịch hỗn hợp thu được được trộn tiếp với octreotit axetat với tỷ lệ khối lượng 9:1 để thu được chế phẩm có hoạt tính sinh lý (10% khối lượng của octreotit axetat/5,0% khối lượng của magie clorua/85% khối lượng của propylen glycol).

Trên toàn bộ diện tích của các vi kim tương tự với Ví dụ tham khảo 2, 10mg chế phẩm có hoạt tính sinh lý được phủ và làm khô ở 50°C trong 30 phút

để thu được thiết bị vi kim. Sau đó, thiết bị vi kim thu được được đặt vào hộp cùng với chất bảo quản (PharmaKeep KD; do Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc. sản xuất) sau đó, gắn kín và thiết bị vi kim đã gắn kín được lưu giữ trong điều kiện nhiệt độ 60°C trong một tuần. Riêng biệt, thiết bị vi kim đã gắn kín khác được lưu giữ trong điều kiện nhiệt độ 5°C trong một tuần.

Lượng chất có hoạt tính sinh lý trên thiết bị vi kim sau khi lưu giữ được xác định bằng phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC). Sau đó, tỷ lệ lượng dư của chất có hoạt tính sinh lý trên các vi kim được lưu giữ ở nhiệt độ 60°C so với lượng chất có hoạt tính sinh lý trên các vi kim được lưu giữ ở nhiệt độ 5°C được tính theo tỷ lệ phần trăm. Kết quả phép tính được thể hiện trong Bảng 8.

Ví dụ so sánh 3

Chế phẩm có hoạt tính sinh lý (10% khối lượng của octreotit axetat/90% khối lượng của propylen glycol) thu được theo cách thức giống như trong Ví dụ 7, chỉ khác là magie clorua không được bổ sung và thay vào đó propylen glycol được bổ sung với khối lượng giống hệt. Thiết bị vi kim thu được sử dụng chế phẩm có hoạt tính sinh lý theo cách thức giống như trong Ví dụ 7. Thiết bị vi kim thu được được lưu giữ theo cách thức giống như trong Ví dụ 7 và tỷ lệ dư của chất có hoạt tính sinh lý được tính. Kết quả phép tính được thể hiện trong Bảng 8.

Ví dụ 8

Thiết bị vi kim thu được theo cách thức giống như trong Ví dụ 7, chỉ khác là loại thuốc được thay đổi thành LHRH, và tỷ lệ dư của chất có hoạt tính sinh lý được tính. Kết quả phép tính được thể hiện trong Bảng 8.

Ví dụ so sánh 4

Thiết bị vi kim thu được theo cách thức giống như trong Ví dụ so sánh 3, chỉ khác loại thuốc được thay đổi thành LHRH, và tỷ lệ dư của chất có hoạt tính sinh lý được tính. Kết quả phép tính được thể hiện trong Bảng 8.

Bảng 8

		Ví dụ 7	Ví dụ 8	Ví dụ so sánh 3	Ví dụ so sánh 4
Chất có hoạt tính sinh lý (được chất)	Octreotit axetat	10,0	-	10,0	-
	LHRH	-	10,0	-	10,0
Magie clorua		5,0	5,0	-	-
Propylen glycol		85,0	85,0	90,0	90,0
Tỷ lệ dư (%) chất có hoạt tính sinh lý		94,0	99,3	79,5	98,0

Như được thể hiện trong Bảng 8, ở Ví dụ 7 và Ví dụ 8, nhờ sự bổ sung magie clorua vào chế phẩm có hoạt tính sinh lý, tỷ lệ dư của chất có hoạt tính sinh lý có thể được duy trì ở giá trị cao.

Thử nghiệm hấp thu lixisenatit in vivo của chuột không có lông

Ví dụ 9

Trong ống, lixisenatit và propylen glycol được bổ sung để có tỷ lệ khối lượng 50:50 và được trộn bằng máy trộn để thu được hỗn hợp làm chế phẩm có hoạt tính sinh lý. Chế phẩm có hoạt tính sinh lý được phủ lên trên các vi kim bằng cách sử dụng tấm mặt nạ có độ dày 50 μ m. Lượng được phủ của chất có hoạt tính sinh lý là 12,2 μ g/miếng/đầu mũi. Sử dụng thiết bị phun 0.4 J có giàn vi kim đã phủ, chất có hoạt tính sinh lý được sử dụng cho chuột không có lông (số lần thử nghiệm được lặp lại: ba lần).

Sau 10 phút, 30 phút, 60 phút, 120 phút, 240 phút, 480 phút, và 720 phút sử dụng, 300 μ L mẫu máu được thu gom từ tĩnh mạch cảnh. Nồng độ trong máu được xác định bằng cách sử dụng Exendin-4 EIA Kit. Kết quả thử nghiệm được thể hiện trên Fig. 5. Giá trị AUC (vùng nằm dưới đường cong nồng độ máu-thời gian) và giá trị BA (khả năng tích lũy sinh lý) thu được từ biểu đồ trên Fig. 5 cũng được thể hiện trong Bảng 9. Giá trị AUC là vùng nằm dưới đường cong nồng độ máu-thời gian ở khoảng từ 0 phút đến 720 phút sau khi sử dụng ở biểu đồ trên Fig. 5. Giá trị BA là giá trị về khả năng tích lũy sinh lý tương đối theo cách sử dụng qua đường dưới da.

Ví dụ so sánh 5

Trong ống, lixisenatit và nước muối được bổ sung vào để có tỷ lệ khối lượng 50:50 và được trộn bằng máy trộn để thu lấy hỗn hợp làm chế phẩm có hoạt tính sinh lý. Chế phẩm có hoạt tính sinh lý được sử dụng theo đường dưới da cho chuột không có lông trong điều kiện 15,1 μ g/300 μ L/đầu. Nồng độ trong máu được xác định theo cùng một phương thức như trong Ví dụ 9. Kết quả thử nghiệm được thể hiện trên Fig. 5. Giá trị AUC và giá trị BA cũng được thể hiện trong Bảng 9.

Bảng 9

	Ví dụ 9	Ví dụ so sánh 5
Giá trị AUC (ng-phút/mL)	4,079	1,422
Giá trị BA (%)	355	100

Thử nghiệm hấp thu β -interferon in vivo ở chuột không có lông

Ví dụ 10

Trong ống, β -interferon và glyxerin được bổ sung để có tỷ lệ khối lượng 30:70 và được trộn bằng máy trộn để thu lấy hỗn hợp làm chế phẩm có hoạt tính sinh lý. Chế phẩm có hoạt tính sinh lý được phủ lên trên các vi kim bằng cách sử dụng tấm mặt nạ có độ dày 100 μ m. Lượng được phủ của chất có hoạt tính sinh lý là 10,3 μ g/miếng/đầu nút. Sử dụng thiết bị phun 0,4J có giàn vi kim đã được phủ, cho chuột không có lông sử dụng chất có hoạt tính sinh lý (số lần thử nghiệm được lặp lại: ba lần).

Sau 30 phút, 60 phút, 90 phút, 180 phút, 300 phút, 420 phút, và 1440 phút sử dụng, 300 μ L mẫu máu được thu gom từ tĩnh mạch cảnh. Nồng độ β -interferon trong máu được xác định bằng cách sử dụng kit Exendin-4 EIA. Kết quả thử nghiệm được thể hiện trên Fig. 6.

Ví dụ so sánh 6

Trong ống, β -interferon và nước muối được bổ sung để có tỷ lệ khối lượng 50:50 và được trộn bằng máy trộn để thu lấy hỗn hợp làm chế phẩm có hoạt tính sinh lý. Chế phẩm có hoạt tính sinh lý được sử dụng theo đường dưới da đối với chuột không có lông trong điều kiện 10 μ g/300 μ L/đầu (số lần thử

nghiệm được lặp lại: ba lần). Sau đó, nồng độ β -interferon trong máu được xác định theo cách thức giống như trong Ví dụ 10. Kết quả thử nghiệm được thể hiện trên Fig. 6.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Theo sáng chế, thiết bị vi kim trong đó sự thay đổi về lượng của chất có hoạt tính sinh lý trong chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt trên các vi kim được giảm đáng kể có thể đạt được và tính hữu dụng của vi kim gia tăng nhiều. Do vậy, sáng chế có khả năng áp dụng công nghiệp cao.

Danh mục các số tham chiếu

1... thiết bị vi kim, 2... nền vi kim, 3... vi kim, 5... chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt trên các vi kim, 10... chế phẩm có hoạt tính sinh lý.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Thiết bị vi kim bao gồm:

nền;

vi kim được bố trí trên nền; và

chế phẩm có hoạt tính sinh lý được đặt trên vi kim và/hoặc nền,

trong đó chế phẩm có hoạt tính sinh lý chứa:

ít nhất một rượu polyhydric được chọn từ glyxerin, etylen glycol, propylen glycol và 1,3-butylen glycol;

ít nhất một hợp chất được chọn từ polyetylen glycol, chondroitin sulfat, dextran, croscarmelozơ natri và clorua kim loại; và

chất có hoạt tính sinh lý,

và về cơ bản không chứa nước.

2. Thiết bị vi kim theo điểm 1, trong đó chế phẩm có hoạt tính sinh lý được cố định trên vi kim và/hoặc nền.

3. Phương pháp sản xuất thiết bị vi kim bao gồm các bước:

đặt chế phẩm có hoạt tính sinh lý chứa:

ít nhất một rượu polyhydric được chọn từ glyxerin, etylen glycol, propylen glycol và 1,3-butylen glycol;

ít nhất một hợp chất được chọn từ polyetylen glycol, chondroitin sulfat, dextran, croscarmelozơ natri và clorua kim loại; và

chất có hoạt tính sinh lý,

và về cơ bản không chứa nước

lên trên vi kim được bố trí trên nền.

4. Phương pháp theo điểm 3, trong đó tỷ lệ khối lượng của chất có hoạt tính sinh lý và rượu polyhydric là từ 20:80 đến 80:20.

5. Phương pháp theo điểm 3 hoặc 4, trong đó chế phẩm có hoạt tính sinh lý có

độ nhớt nằm trong khoảng từ 0,600 đến 45,000 Pa.s (600 đến 45000cps) đo được bằng thiết bị đo độ nhớt mẫu micron ở nhiệt độ 25°C.

6. Phương pháp làm ổn định lượng lắng đọng của chế phẩm có hoạt tính sinh lý, phương pháp này bao gồm các bước:

lưu giữ chế phẩm có hoạt tính sinh lý chứa:

ít nhất một rượu polyhydric được chọn từ glyxerin, etylen glycol, propylen glycol và 1,3-butylen glycol;

ít nhất một hợp chất được chọn từ polyetylen glycol, chondroitin sulfat, dextran, croscarmellose natri và clorua kim loại; và

chất có hoạt tính sinh lý,

và về cơ bản không chứa nước

trong vật chứa mà từ đó dung môi có thể bay hơi; và sau đó đặt chế phẩm có hoạt tính sinh lý lên trên vi kim được bố trí trên nền để tạo ra thiết bị vi kim.

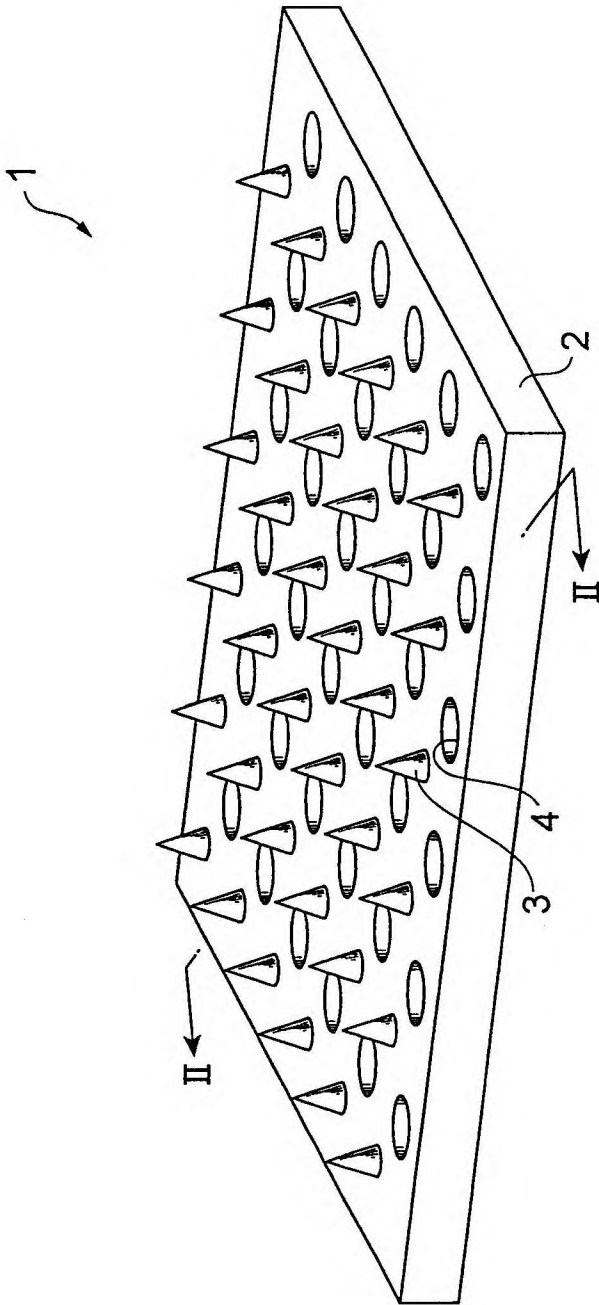


Fig.1

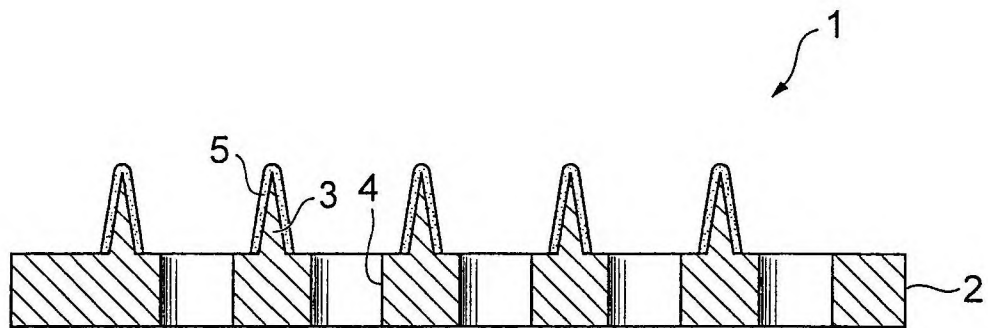
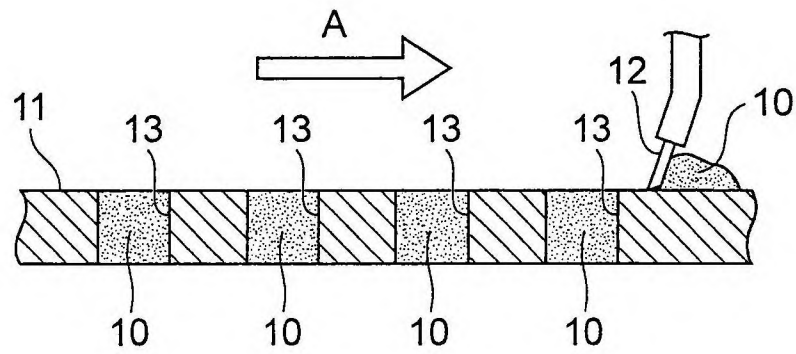
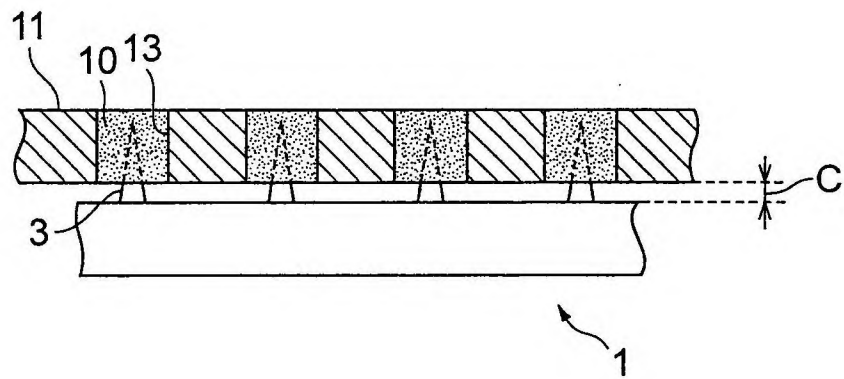
Fig.2

Fig.3

(a)



(b)



(c)

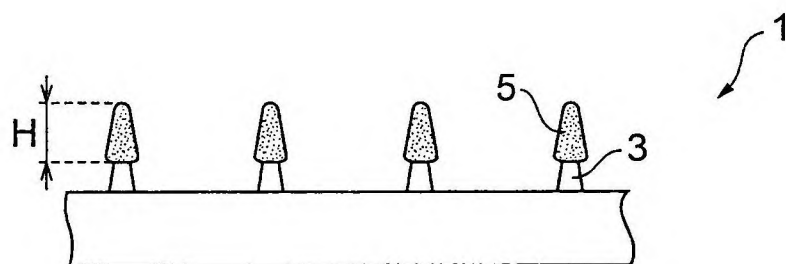


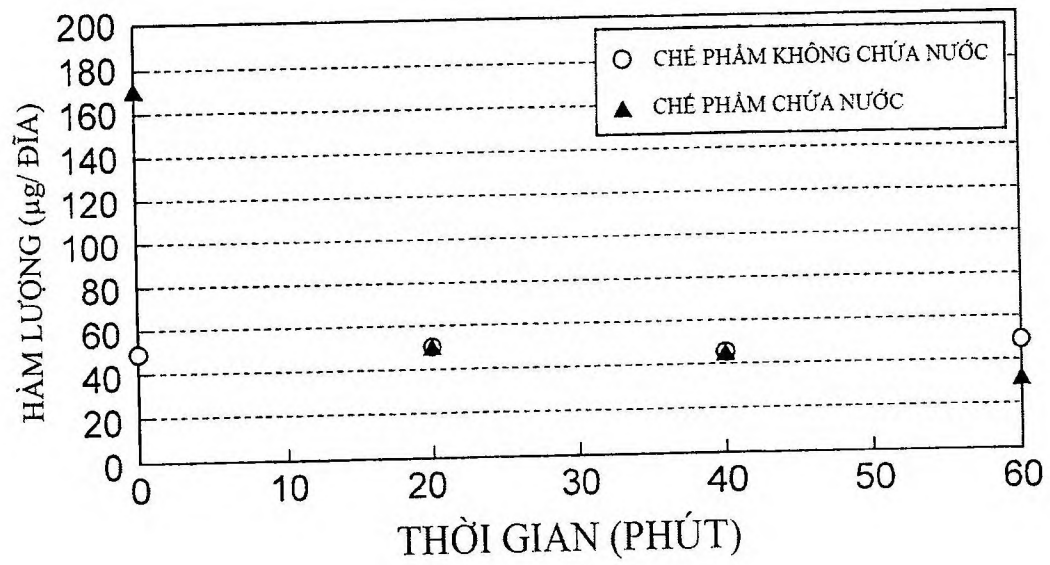
Fig.4

Fig.5

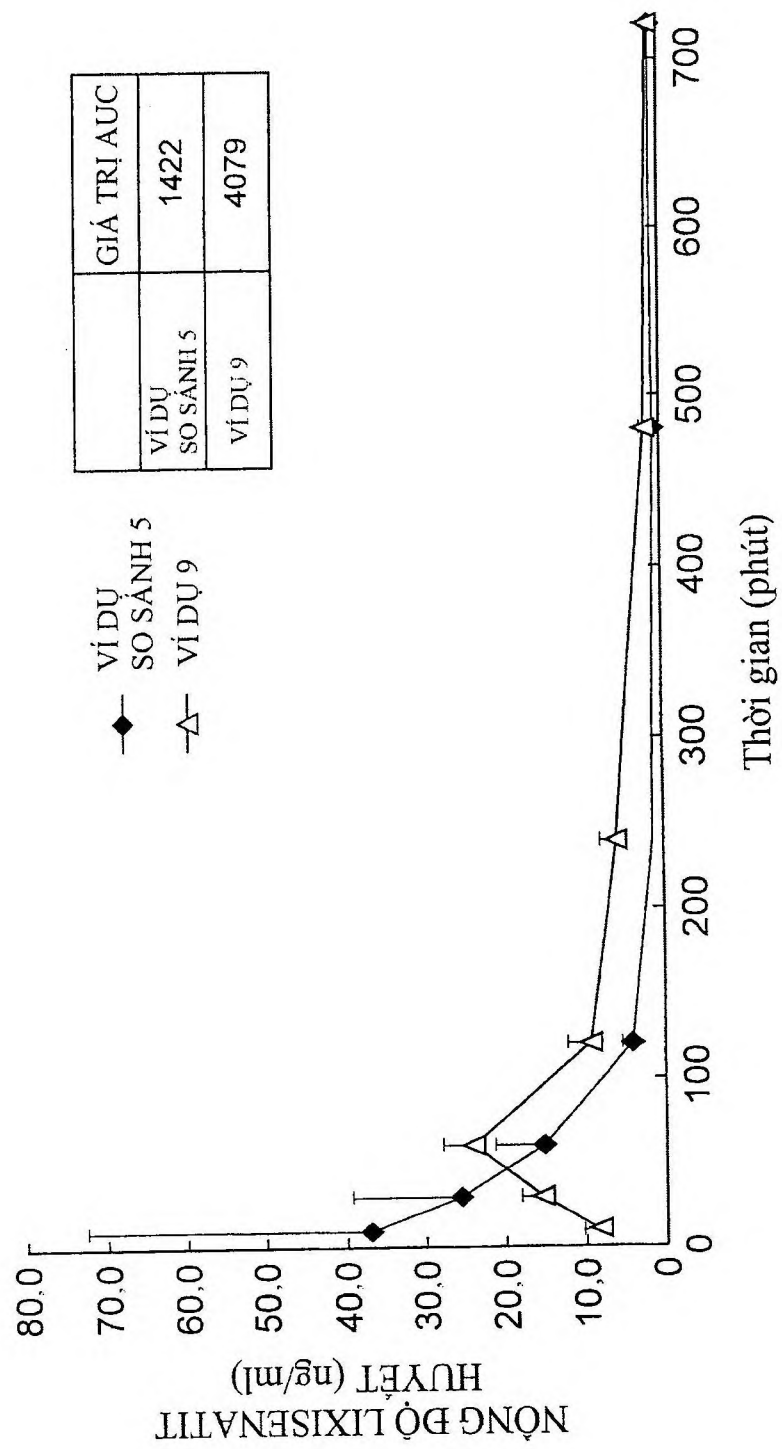


Fig. 6

