



(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)   
**1-0021828**

(51)<sup>7</sup> **A61K 9/00, 47/10, 47/32, 47/34, 47/36, (13) B**  
**A61M 37/00**

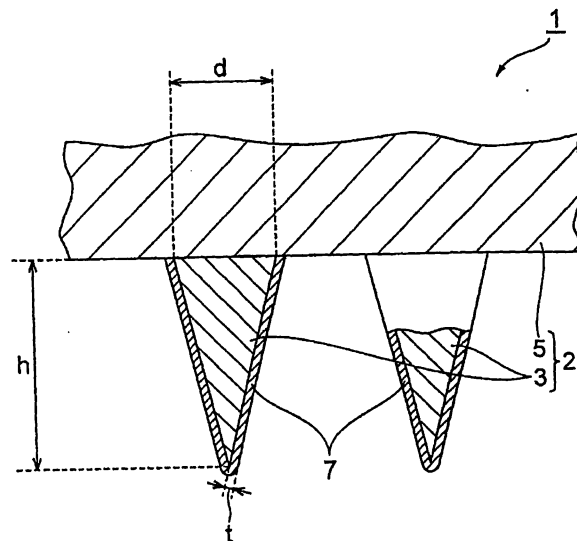
---

(21) 1-2012-00033 (22) 10.06.2010  
(86) PCT/JP2010/059848 10.06.2010 (87) WO2010/143689A1 16.12.2010  
(30) 2009-139582 10.06.2009 JP  
(45) 25.10.2019 379 (43) 25.10.2012 295  
(73) HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. (JP)  
408, Tashirodaikan-machi, Tosu-shi, Saga 841-0017, Japan  
(72) TERAHARA Takaaki (JP), TOKUMOTO Seiji (JP)  
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

---

(54) **THIẾT BỊ VI KIM**

(57) Sáng chế đề cập đến thiết bị vi kim bao gồm mảng vi kim được phủ bởi chất phủ. Đã phát hiện ra rằng việc sử dụng chất phủ cho các vi kim làm bằng nhựa có khả năng thoái biến sinh học có độ bền được xác định trước, làm cho vi kim có khả năng vận hành tốt. Hơn nữa, nhận thấy rằng đối với chất phủ, loại và lượng được xác định trước của chất phủ cũng hữu ích cho việc chứng minh khả năng vận hành. Theo khía cạnh này, khi thiết bị vi kim 1 được bố trí sao cho ít nhất một phần của mảng vi kim 2 có các vi kim 3 được làm từ axit polylactic có trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng bằng 40000 hoặc lớn hơn được phủ với chất mang chứa các hoạt chất sinh lý, thì có thể đạt được các đặc tính dịch chuyển tốt của các hoạt chất sinh lý vào cơ thể sống.



### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến thiết bị vi kim bao gồm mảng vi kim được bố trí một hoặc nhiều vi kim có khả năng xuyên qua da trên một đế để phân phối dược chất vào cơ thể sống, hoặc hút máu từ cơ thể sống, hoặc dạng tương tự.

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

Thông thường, thiết bị vi kim đã biết là thiết bị để cải thiện sự hấp thụ dược chất qua da. Thiết bị vi kim bao gồm mảng vi kim, và các vi kim được bố trí trên một đế của mảng vi kim nhằm xuyên qua lớp sừng của da, là lớp da ngoài cùng, và có hình dạng và kích thước khác nhau đã được đề xuất. Thiết bị vi kim được mong đợi là một phương pháp kiểm soát không xâm nhập (chẳng hạn, xem tài liệu sáng chế 1).

Hơn nữa, các phương pháp khác nhau cũng đã được đề xuất xét về mặt phương pháp cung cấp dược chất bằng cách sử dụng mảng vi kim. Việc phủ bề mặt của các vi kim bằng dược chất, việc tạo ra một phần rãnh hoặc hốc trong các vi kim mà qua đó dược chất hoặc các thành phần cơ thể đều được phép thấm qua, tự trộn dược chất vào trong chúng, và dạng tương tự đã biết (tài liệu sáng chế 2).

Tài liệu sáng chế 3 đề cập trong lớp nền đệm bông thấm dược chất, trong trường hợp trong đó các kim được bố trí ở bề mặt phía da được làm bằng nhựa có khả năng thoái biến sinh học, ngay cả khi phần mũi của kim nhỏ bị vỡ và giữ lại trong da, thì kim nhỏ được làm bằng nhựa có khả năng thoái biến sinh học bị thoái biến trong cơ thể sống, do đó gây ra bất lợi nhỏ tác dụng đến cơ thể sống, và nhựa có khả năng thoái biến sinh học như, axit polylactic, polyetylen succinat, polybutylen succinat adipat, polybutylen succinat cacbonat, polycaprolacton, polyeste amit, polyeste cacbonat, rượu polyvinyl, polyhydroxy butylat, maltotrioza, xenluloza, xenluloza axetat, colagen, và các hỗn hợp của nó được khuyến dùng, và axit polylactic hoặc chất đồng trùng hợp của axit lactic và axit glicolic được ưu tiên đặc biệt.

Hơn nữa, tài liệu sáng chế 3 đề cập rằng trong trường hợp của axit polylactic, khi trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng là từ 100000 đến 500000, thì lượng được lắng vào dây kim loại mảnh nêu trên là phù hợp trên quan điểm sản xuất, đặc tính kéo của dây kim loại mảnh sau khi làm biến cứng nhựa là tốt, và chất lượng của màng thành phẩm (đối tượng dạng ống) cũng tốt. Tuy nhiên, tài liệu sáng chế 3 không mô tả gì về trọng lượng phân tử và độ bền.

Tài liệu sáng chế 4 bộc lộ rằng trong hệ thống giải phóng dược chất mà có thể lựa chọn và thực hiện bất kỳ trong số các bước giải phóng hai giai đoạn có kiểm soát, giải phóng duy trì, và giải phóng chậm, axit polylactic được nghiền thành bột có trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng là từ 3000 đến 40000 được sử dụng, nhưng không mô tả gì về vi kim có khả năng xuyên qua da.

Tài liệu trích dẫn:

Tài liệu sáng chế:

Tài liệu sáng chế 1: Công bố quốc gia của đơn yêu cầu cấp patent quốc tế số 2001-506904,

Tài liệu sáng chế 2: Công bố quốc gia của đơn yêu cầu cấp patent quốc tế số 2004-504120,

Tài liệu sáng chế 3: Đơn yêu cầu cấp patent Nhật chưa xét nghiệm số 2005-021678,

Tài liệu sáng chế 4: Đơn yêu cầu cấp patent Nhật chưa xét nghiệm số 11-286439.

Vấn đề kỹ thuật

Khi màng vi kim được sản xuất từ nhựa có khả năng thoái biến sinh học, cần phải có bước làm biến dạng nhựa có khả năng thoái biến sinh học thành dạng mong muốn bằng cách gia nhiệt để làm mềm nhựa này, và tiến hành khử trùng hoặc tương tự bằng cách xử lý bức xạ chùm điện tử và các cách tương tự khác. Tuy nhiên, có vấn đề ở chỗ: độ bền của màng vi kim (đặc biệt là, phần vi

kim) giảm trong các bước như vậy, do đó dẫn đến kết quả là các vi kim cơ bản nhằm xuyên qua da không thể thực hiện được chức năng của chúng, hoặc đế của mảng vi kim bị gãy khi sử dụng và không thể thực hiện chức năng của nó.

Hơn nữa, vấn đề khác ở chỗ khi hoạt chất sinh lý được phân phối bằng cách sử dụng mảng vi kim như thiết bị vi kim, thì hiệu quả phân phối là kém.

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

Xét theo quan điểm này, mục đích của sáng chế là đề xuất thiết bị vi kim trong đó có khả năng thực hiện chức năng được đảm bảo một cách hiệu quả ở thiết bị vi kim.

Cách thức giải quyết vấn đề

Để đạt được mục đích, chất phủ đã được áp dụng cho các vi kim được làm từ nhựa có khả năng thoái biến sinh học, và mối quan hệ giữa độ bền và khả năng thực hiện của nó đã được làm rõ. Kết quả là, đã nhận thấy rằng việc áp dụng chất phủ cho các vi kim được làm từ nhựa có khả năng phân hủy sinh học có độ bền định trước hoặc lớn hơn, tức là, trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng được xác định trước hoặc lớn hơn, cho phép các vi kim có được khả năng thực hiện tốt.

Hơn nữa, đã nhận thấy rằng liên quan đến chất phủ, kiểu và lượng định trước của nó cũng hữu ích để lý giải khả năng thực hiện.

Tức là, thiết bị vi kim theo sáng chế bao gồm mảng vi kim được bố trí các vi kim được làm từ axit polylactic có trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng là 40000 hoặc lớn hơn, trong đó ít nhất một phần của mảng vi kim được phủ chất mang chứa các hoạt chất sinh lý. Theo kết cấu này, có thể đạt được các đặc trưng dịch chuyển tốt của các hoạt chất sinh lý vào cơ thể sống. Lưu ý rằng, mảng vi kim theo sáng chế được tạo kết cấu bao gồm ít nhất các vi kim. Mặt khác, thiết bị vi kim có thành phần mà còn bao gồm các bộ phận cấu thành khác ngoài mảng vi kim, và phân biệt với kết cấu chỉ có mảng vi kim.

Hơn nữa, trong thiết bị vi kim này, tốt hơn là chất mang là pululan,

propylen glycol, glyxerin, hoặc polyme carboxyvinyl.

Hiệu quả của sáng chế

Theo thiết bị vi kim theo sáng chế, bằng cách phủ một phần các vi kim có độ bền xác định trước hoặc lớn hơn, bằng chất mang chứa các hoạt chất sinh học (chất phủ), có thể đạt được các đặc tính dịch chuyển tốt của các hoạt chất sinh lý vào cơ thể sống.

### **Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

Fig.1 là hình vẽ mặt cắt ngang được phóng to thể hiện một cách sơ lược thiết bị vi kim theo sáng chế.

Fig.2 đề cập đến ví dụ 3 và là đồ thị thể hiện kết quả thu được nhờ việc đo, bằng thiết bị đo GM, hàm lượng của thuốc còn lại trên bề vi kim sau khi xuyên qua da người cắt mẫu bằng thiết bị vi kim được phủ bằng các ấn ngón tay trong năm giây.

Fig.3 đề cập đến ví dụ 4 và là đồ thị thể hiện kết quả thu được nhờ việc đo sự giảm theo trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng của axit polylactic bằng cách sử dụng các mẫu (các sản phẩm không được bức xạ chùm điện tử) của vi kim được đúc bằng cách sử dụng nhựa axit poly-L-lactic.

Fig.4 đề cập đến ví dụ 4 và là đồ thị thể hiện kết quả thu được nhờ việc đo sự giảm theo trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng của axit polylactic trong trường hợp trong đó các mẫu vi kim được đúc bằng cách sử dụng nhựa axit poly-L-lactic được bức xạ bằng chùm điện tử (20kGy) và các sản phẩm thu được được hàn nhiệt với vật liệu bao gói chống ẩm và sau đó được lưu giữ.

Fig.5 đề cập đến ví dụ 4 và là đồ thị thể hiện kết quả thu được nhờ việc đo sự giảm theo trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng của axit polylactic trong trường hợp trong đó các mẫu vi kim được đúc bằng cách sử dụng nhựa axit poly-L-lactic được bức xạ bằng chùm điện tử (40kGy) và sản phẩm thu được được hàn nhiệt với các vật liệu bao gói chống ẩm và sau đó được lưu giữ.

Fig.6 đề cập đến ví dụ 4 và là đồ thị thể hiện sự thay đổi theo độ ẩm ở vật

liệu bao gói.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Dưới đây, thiết bị vi kim bao gồm mảng vi kim theo một phương án theo sáng chế sẽ được mô tả có dựa vào các hình vẽ kèm theo.

Như được thể hiện trên Fig.1, thiết bị vi kim 1 bao gồm mảng vi kim 2. Mảng vi kim 2 được tạo thành bởi các vi kim (các kim) 3 để xuyên qua da hoặc màng nhầy và để vi kim 5 đỡ vi kim, và vì thế, nhiều vi kim 3 được tạo mảng trên để vi kim 5. Vi kim 3 có cấu trúc nhỏ, và chiều cao (chiều dài) h của vi kim 3 tốt hơn là được thiết lập là  $50\mu\text{m}$  đến  $700\mu\text{m}$ . Ở đây, lý do tại sao chiều dài h của vi kim 3 được thiết lập là  $50\mu\text{m}$  hoặc lớn hơn để đảm bảo thực hiện điều trị qua da của các hoạt chất sinh lý và lý do vì sao chiều dài h của nó được thiết lập là  $700\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn để tránh sự tiếp xúc của hệ thần kinh với vi kim 3, do đó làm cho có thể chắc chắn giảm khả năng gây đau, và đồng thời đảm bảo tránh được khả năng chảy máu. Hơn nữa, khi chiều dài h là  $700\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, có thể kiểm soát một cách hiệu quả lượng hoạt chất sinh lý thấm qua da.

Lúc này, vi kim 3 là cấu trúc nhô ra bao gồm, theo nghĩa rộng, hình dạng kim hoặc cấu trúc chứa hình dạng kim, và khi vi kim 3 có cấu trúc được tạo dạng nón, thì đường kính d của bề mặt gốc của nó nói chung là nằm trong khoảng từ  $50$  đến  $200\mu\text{m}$ . Hơn nữa, vi kim 3 không giới hạn vào cấu trúc có hình dạng kim, theo nghĩa hẹp, có mũi được tạo côn nhưng cũng bao gồm cấu trúc không có mũi được tạo côn, rất nhỏ. Xét về trường hợp trong đó vi kim 3 bị gãy trong da, vi kim 3 được sản xuất từ axit polylactic, là nhựa có thể phân hủy sinh học. Trong một số trường hợp, các hoạt chất sinh lý có thể được trộn trong nhựa sao cho các hoạt chất sinh lý có thể được giải phóng trong cơ thể cùng lúc khi các vi kim 3 được hòa tan trong cơ thể.

Lưu ý rằng, các ví dụ về axit polylactic bao gồm các polyme đồng nhất của axit polylactic như axit polyL-lactic và axit polyD-lactic, copolyme của axit polyL/D-lactic, và hỗn hợp của nó, nhưng hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất này đều có thể được sử dụng. Hơn nữa, các chất phụ gia như chất dẻo hóa, chất

chống tạo khối, chất làm trơn, chất khử tĩnh điện, và chất làm ổn định nhiệt có thể được bổ sung vào axit polylactic khi thích hợp.

Nhựa axit polylactic có xu hướng có độ bền càng cao khi trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng của nó càng lớn. Chẳng hạn, mặc dù trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng giảm nằm trong khoảng từ 65 đến 99% trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng ban đầu của nó do sự bức xạ chùm điện tử, để duy trì độ bền thậm chí sau khi bức xạ chùm điện tử, thì nhựa axit polylactic cần có trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng là 40000 hoặc lớn hơn. Vì thế, trước khi bức xạ chùm điện tử, nhựa axit polylactic cần có trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng ít nhất là 40000 hoặc lớn hơn.

Tốt hơn là, nhựa axit polylactic cần có trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng là 50000 hoặc lớn hơn xét về mặt độ bền. Theo quan điểm này, trước khi bức xạ chùm điện tử, trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng cần ít nhất là 50000 hoặc lớn hơn.

Nếu trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng sau khi bức xạ chùm điện tử là 40000 hoặc lớn hơn, thì vi kim 3 có thể được sử dụng mà không hao hụt tính năng của nó, nhưng tốt hơn là, trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng cần thiết sau khi bức xạ chùm điện tử là 50000 hoặc lớn hơn.

Giới hạn trên của trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng của nhựa axit polylactic không được nêu cụ thể, nhưng khi trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng sau khi bức xạ chùm điện tử vượt quá 500000, chẳng hạn, thì có thể nảy sinh vấn đề: việc xử lý vi kim 3 là khó khăn.

Quá trình xử lý khử trùng có thể được thực hiện theo phương pháp đã biết, nhưng tốt hơn là việc khử trùng màng vi kim 2 cần được thực hiện bằng bức xạ chùm điện tử hoặc bức xạ tia gama. Việc đo bức xạ chùm điện tử không được thực hiện ở mặt trên và mặt đáy của mẫu bức xạ, hoặc ở vật liệu nền (ví dụ, “bìa cứng”), và vì thế có thể kiểm tra rằng mẫu được bức xạ với mức bức xạ định trước (trong môi trường bức xạ có nhiệt độ là 15°C và độ ẩm 15%). Mặt khác, trong trường hợp bức xạ tia gama, thì mẫu bức xạ có thể được bức xạ bằng các

tia gama coban-60 theo mức bức xạ được chỉ định nằm trong khoảng từ 5 đến 100kGy.

Để vi kim 5 là nền để đỡ các vi kim 3. Cấu hình của nó không bị giới hạn, và có thể là, chẳng hạn, để có các lỗ xuyên qua, cho phép kiểm soát các hoạt chất sinh lý từ lưng đế. Các ví dụ về vật liệu của các vi kim 3 hoặc đế vi kim 5 bao gồm silic, silic đioxit, gốm, kim loại (như thép không gỉ, titan, niken, molipden, crom, và coban), và các vật liệu nhựa tổng hợp hoặc tự nhiên, nhưng khi xét về tính kháng nguyên của các vi kim 3 và giá thành của vật liệu đơn vị, các polyme có thể phân hủy sinh học như axit polylactic, polyglycolit, axit polylactic -co-polyglycolit, pululan, capronolacton, polyuretán, và polyanhydrit, và các vật liệu nhựa tổng hợp hoặc tự nhiên như polycacbonat, axit polymetacrylic, etylenvinyl axetat, polytetrafloetylen, và polyoxymetylen, là các polyme không có khả năng phân hủy sinh học, được ưu tiên đặc biệt. Hơn nữa, để có thể được tích hợp với các vi kim 3 trong một số trường hợp, và, trong các trường hợp đó, để được làm từ cùng một vật liệu giống như vật liệu nhựa nêu trên của các vi kim 3.

Diện tích của đế vi kim 5 là từ  $0,5\text{cm}^2$  đến  $10\text{cm}^2$ , tốt hơn là từ  $1\text{cm}^2$  đến  $5\text{cm}^2$  và tốt hơn nữa là từ  $1\text{cm}^2$  đến  $3\text{cm}^2$ . Lưu ý rằng một số đế vi kim 5 có thể được nối kết hợp để có kích cỡ thích hợp hơn.

Về mật độ của các vi kim (các kim) 3, các hàng của các vi kim 3 cơ bản được cách nhau sao cho mật độ nằm trong khoảng từ 1 đến 10 kim trên milimét (mm) được tạo ra. Nói chung, các hàng liền kề cách nhau một khoảng về cơ bản là bằng với khoảng cách giữa các kim trong một hàng, và mật độ kim nằm trong khoảng từ 100 đến 10000 kim trên  $1\text{cm}^2$ . Khi mật độ kim là 100 kim hoặc lớn hơn, các kim có thể xuyên qua da một cách hiệu quả. Trong khi, mật độ kim lớn hơn 10000 kim thì khó tạo ra các vi kim 3 có đủ độ bền để có khả năng xuyên qua da. Mật độ của các vi kim (các kim) 3 tốt hơn là nằm trong khoảng từ 200 đến 5000 kim, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 300 đến 2000 kim trên  $1\text{cm}^2$ .

Các ví dụ về phương pháp sản xuất mảng vi kim 2 bao gồm quá trình xử



lý khắc mòn ướt hoặc quá trình xử lý khắc mòn khô bằng cách sử dụng đế silic, gia công chính xác bằng cách sử dụng kim loại hoặc nhựa (như phương pháp phóng điện, xử lý bằng laze, xử lý kẻ ô, quá trình xử lý in nổi nóng, và gia công đúc áp lực), và cắt bằng máy. Bằng các phương pháp xử lý này, phần kim và phần đế được đúc thành khối hoàn chỉnh. Các ví dụ về phương pháp làm rỗng phần kim bao gồm phương pháp trong đó, tiến hành quá trình sản xuất phần kim, quá trình xử lý thứ hai như xử lý bằng laze được thực hiện.

Lưu ý rằng sản phẩm thu được bằng cách phủ mỏng vi kim 2 bằng lớp phủ 7 được nêu sau đây là thiết bị vi kim 1. Hơn nữa, phương án này là ví dụ về dạng trong đó các vi kim 3, là một bộ phận của mảng vi kim 2, được phủ bằng lớp phủ 7, nhưng cả các vi kim 3 và đế vi kim 5 cũng có thể được phủ bằng lớp phủ 7.

Về phương pháp lưu giữ thiết bị vi kim 1, xét về mặt giảm trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng do sự lưu giữ lâu dài và sự giảm độ bền kèm theo, tốt hơn là lưu giữ thiết bị vi kim 1 trong môi trường có độ ẩm tương đối là 20% hoặc nhỏ hơn. Tốt hơn là, độ ẩm là 10% hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là độ ẩm là 3% hoặc nhỏ hơn.

Ở đây, khi lượng hơi nước lớn nhất ( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$ : độ ẩm bão hòa) là không khí ở thể tích đã cho ở  $25^{\circ}\text{C}$  có thể được giả thiết là 100, thì độ ẩm tương đối được tính theo phần trăm (%) của lượng hơi nước ( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$ ) thực sự có trong không khí, so với lượng hơi nước lớn nhất.

Để đảm bảo độ ẩm tương đối, tốt hơn là thiết bị vi kim 1 theo phương án này được lưu giữ trong thùng hoặc túi cùng với chất làm khô được bao kín trong đó. Về chất làm khô, các chất được làm từ các vật liệu đã biết thường được sử dụng làm chất làm khô có thể được áp dụng, và các ví dụ về các chất này bao gồm chất làm khô được làm từ chất có khả năng hấp thu ẩm về mặt vật lý hoặc hóa học. Đặc biệt là, chất làm khô vật lý có khả năng hút ẩm theo cách vật lý được ưu tiên vì nó dễ xử lý, hiếm khi làm nhiễm bẩn thiết bị vi kim 1, và khả năng làm khô của nó là lớn.

Về chất làm khô vật lý, chất dạng bột được làm từ chất dạng xốp được ưu tiên. Cụ thể hơn, các ví dụ về chất dạng xốp bao gồm chất dạng xốp được làm từ oxit kim loại là chất dạng xốp vô định hình, chất dạng xốp được làm từ zeolit mà là chất dạng xốp kết tinh, hoặc chất dạng xốp được làm từ khoáng chất đất sét là chất dạng xốp kết tinh hoặc không kết tinh. Cụ thể hơn, các ví dụ về chất dạng xốp oxit kim loại bao gồm silicagel và nhôm oxit, các ví dụ về chất dạng xốp zeolit bao gồm rây phân tử, và các ví dụ về chất dạng xốp khoáng chất đất sét bao gồm monmorilonit.

Trong số các chất này, tốt hơn là chất tạo thành chất làm khô là silicagel, rây phân tử, hoặc monmorilonit. Lưu ý rằng các chất này có thể được sử dụng một cách đơn độc, hoặc có thể kết hợp sử dụng hai hoặc nhiều chất trong số chúng. Khi các chất dạng xốp nêu trên được sử dụng làm chất làm khô, kích thước và dạng tương tự các lỗ rỗng nhỏ của nó không bị giới hạn cụ thể, và chất dạng xốp bất kỳ có các lỗ giữa, vi lỗ hoặc dạng tương tự đều có thể được lựa chọn để sử dụng thích hợp.

Khi việc phủ được thực hiện trên các vi kim 3, để giảm thiểu các sự thay đổi về nồng độ thuốc và các tính chất vật lý gây ra bởi sự bay hơi của dung môi của chất phủ, tốt hơn là kiểm soát nhiệt độ và độ ẩm trong môi trường lắp đặt thiết bị ở mức không đổi. Để ngăn chặn sự bay hơi dung môi, tốt hơn là giảm nhiệt độ hoặc tăng độ ẩm, hoặc điều chỉnh cả hai. Độ ẩm ở nhiệt độ trong phòng khi nhiệt độ không được kiểm soát là 50 đến 100% RH, tốt hơn là 70,0 đến 100% RH, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 90 đến 100% RH, theo độ ẩm tương đối. Khi độ ẩm là 50% RH hoặc nhỏ hơn, xảy ra sự bay hơi dung môi đáng kể, do đó làm cho các tính chất vật lý của dung dịch phủ thay đổi. Mặc dù phương pháp làm ẩm không bị giới hạn ở phương pháp cụ thể bất kỳ miễn là đảm bảo được độ ẩm, ví dụ về phương pháp này bao gồm hệ thống khí, hệ thống bay hơi nước, và hệ thống phun nước. Về chất làm đặc được trộn vào chất phủ, tốt hơn là chọn polyme hòa tan được trong nước mà có các đặc tính duy trì độ ẩm và tính ướt cao mà ngăn chặn sự bay hơi dung môi càng nhiều càng tốt.

Hơn nữa, chất phủ có thể chứa các hoạt chất sinh lý trong nước tinh khiết và/hoặc chất mang phủ, do đó vi kim 3 có thể được phủ bằng chất phủ, và các ví dụ về chất mang phủ bao gồm polyetylen oxit, hydroxy metylxenlulo, hydroxypropyl xenlulo, hydroxypropyl metylxenlulo, metylxenlulo, cacboxymetylxenlulo, dextran, polyetylen glycol, rượu polyvinyl, polyvinyl pyrrolidon, pululan, natri carmeloza, sulfat chondroitin, axit hyaluronic, natri hyaluronat, dextrin, gôm arabic, etanol, isopropanol, metanol, propanol, butanol, propylen glycol, dimetyl sulfoxit, glyxerin, N,N-dimetylformamit, polyetylen glycol, benzyl benzoat, dầu vừng, dầu đậu nành, axit lactic, rượu benzylic, polysorbat 80, alpha thioglyxerin, etylendiamin, N,N-dimetylaxetamit, axit thioglycolic, và phenoxy etanol. Trong số các hợp chất này, đối với các vi kim 3 có độ bền định trước, pululan, propylen glycol, glyxerin, và polyme cacboxyvinyl là thích hợp xét về các đặc tính dịch chuyển của các hoạt chất sinh lý, và dạng tương tự.

Hàm lượng của chất mang phủ trong chất phủ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 70% trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 60% trọng lượng, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 1 đến 30% trọng lượng. Chất mang phủ có thể có độ nhớt nhất định để không chảy nhỏ giọt, và độ nhớt nằm trong khoảng từ 100 đến 100000cps là cần thiết. Tốt hơn nữa là độ nhớt nằm trong khoảng từ 500 đến 60000cps. Đối với độ nhớt nằm trong khoảng nêu trên, có thể dùng lượng mong muốn của chất phủ đồng thời mà không phụ thuộc vào các vi kim. Ngoài ra, nói chung, có xu hướng rằng độ nhớt càng cao, thì lượng chất phủ càng lớn.

Chiều dày t lớp phủ 7 của các vi kim 3 là nhỏ hơn 50 $\mu$ m, tốt hơn là nhỏ hơn 25 $\mu$ m, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 10 $\mu$ m.

Nói chung, chiều dày t của lớp phủ 7 là chiều dày trung bình khi được đo trên bề mặt của các vi kim 3 sau khi sấy khô. Chiều dày t của lớp phủ 7 nói chung có thể được gia tăng bằng cách áp dụng các màng đa lớp chất mang phủ, cụ thể là bằng cách sử dụng lặp lại quá trình xử lý phủ sau khi định vị chất mang

phủ.

Hàm lượng của chất phủ cần được áp dụng vào mỗi một trong số các vi kim 3 không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 300 $\mu\text{g}$ , và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 đến 250 $\mu\text{g}$ . Khi hàm lượng là 10 $\mu\text{g}$  hoặc nhỏ hơn, chất phủ khó chứa lượng đủ các hoạt chất sinh lý, nhưng trong khi đó, ngay cả khi chất phủ với lượng 300 $\mu\text{g}$  hoặc lớn hơn được áp dụng, thì việc xuyên qua cũng không đạt yêu cầu, do đó dẫn đến việc các hoạt chất sinh lý không thể được sử dụng, nên có xu hướng làm tổn hao các hoạt chất sinh lý.

Như đã được mô tả ở trên, chiều cao (chiều dài) h của vi kim 3 tốt hơn là nằm trong khoảng từ 50 $\mu\text{m}$  đến 700 $\mu\text{m}$ . Mặc dù chiều cao H của lớp phủ của vi kim 3 thay đổi tùy thuộc vào chiều cao h của vi kim 3, nhưng có thể được thiết lập nằm trong khoảng từ 1 $\mu\text{m}$  đến 700 $\mu\text{m}$ , thường nằm trong khoảng từ 10 $\mu\text{m}$  đến 500 $\mu\text{m}$ , tốt hơn là nằm trong khoảng từ 30 $\mu\text{m}$  đến 300 $\mu\text{m}$ , tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 100 $\mu\text{m}$  đến 200 $\mu\text{m}$ . Chiều cao H của lớp phủ trong phạm vi này có xu hướng cho phép thực hiện hiệu quả hơn việc kiểm soát qua da của các hoạt chất sinh lý có trong lớp phủ khi vi kim 3 xuyên qua da, khi kết hợp với độ cứng của vi kim 3, tức là, vật liệu của vi kim 3, hình dạng của vi kim, và độ bền xuyên qua của nó. Ngoài ra, tốt hơn là chất phủ được ứng dụng để phủ được cố định bằng cách sấy khô sau khi dùng.

Thành phần chất lỏng được sử dụng để phủ các vi kim 3 được điều chế bằng cách trộn các chất mang có khả năng tương thích sinh học, các hoạt chất sinh lý có lợi sẽ được cung cấp, và trong một số trường hợp, bất kỳ chất phủ nào giúp chất lỏng dễ bay hơi. Chất lỏng dễ bay hơi có thể là nước, dimetyl sulfoxit, dimetyl formamit, etanol, rượu isopropylic, hỗn hợp của chúng, và dạng tương tự. Trong đó, nước là thích hợp nhất. Chất phủ ở trạng thái lỏng hoặc huyền phù có thể có các hoạt chất sinh lý có lợi với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 65% trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 30% trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 3 đến 20% trọng lượng. Lớp phủ được đặc biệt

ưu tiên ở trạng thái cố định.

Các chất phụ trợ dược phẩm khác đã biết có thể được bổ sung vào lớp phủ miễn là chúng không có tác dụng bất lợi đến tính hòa tan cần thiết và các đặc tính của độ nhớt của lớp phủ cũng như các tính chất vật lý của lớp phủ được sấy khô.

Về hoạt chất sinh lý (thuốc) được sử dụng trong phương án này, peptit, protein, ADN, ARN, và dạng tương tự được xem xét, nhưng không bị giới hạn cụ thể ở đó. Các ví dụ của nó bao gồm  $\alpha$ -interferon,  $\beta$ -interferon đối với chúng đa xơ cứng, erythropoietin, folitropin  $\beta$ , folitropin  $\alpha$ , G-CSF, GM-CSF, kích tố sinh dục màng đệm ở người, hormon lutein hóa (leutein hóa), canxitonin của cá hồi, glucogon, chất đối kháng GNRH, insulin, hormon tăng trưởng ở người, fligrastim, heparin, heparin có trọng lượng phân tử nhỏ, và somatropin. Ngoài ra, các ví dụ về vắc xin bao gồm vắc xin viêm não Nhật Bản, vắc xin rotavirus, vắc xin bệnh Alzheimer, vắc xin xơ cứng động mạch, vắc xin ung thư, vắc xin nicotin, vắc xin bệnh bạch hầu, vắc xin bệnh uốn ván, vắc xin bệnh ho gà, vắc xin bệnh Lyme, vắc xin bệnh chó dại, vắc xin viêm thành phế nang bệnh song cầu khuẩn, vắc xin sốt vàng da, vắc xin tả, vắc xin bệnh đậu bò, vắc xin bệnh lao, vắc xin bệnh sởi Đức, vắc xin sởi xuất huyết, vắc xin quai bị, vắc xin ngộ độc thịt, vắc xin herpes, các vắc xin ADN khác, và vắc xin viêm gan B.

Phương pháp dùng của thiết bị vi kim 1 không bị giới hạn cụ thể, và thiết bị để dùng và thiết bị phụ trợ để cố định thiết bị vi kim 1 có thể được sử dụng.

Hơn nữa, thời gian dùng theo phương pháp này không dài, và có thể là từ vài giây đến vài phút là lâu nhất, và tùy thuộc vào trường hợp, cũng có thể sử dụng tức thời nhỏ hơn một giây. Tuy nhiên, cũng có thể cố định thiết bị vi kim 1 trên da sau đó liên tục sử dụng các hoạt chất.

Lưu ý rằng khi thiết bị phụ trợ được sử dụng, tốt hơn là năng lượng va chạm nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,7J/cm<sup>2</sup> được tác dụng vào thiết bị vi kim 1 từ thiết bị phụ trợ. Mặt khác, khi thiết bị vi kim 1 được đẩy, một lực nằm trong khoảng từ 1,0 đến 10kg được tác dụng vào thiết bị 1, và tốt hơn là một lực nằm

trong khoảng từ 1,0 đến 7kg, tốt hơn nữa là lực nằm trong khoảng từ 1,0 đến 4kg được tác dụng vào thiết bị 1. Thời gian đẩy không kéo dài, và có thể là từ vài giây đến vài phút là lâu nhất, và tùy thuộc vào trường hợp, cũng có thể sử dụng ngay tức thời nhỏ hơn một giây. Thời gian đẩy tốt hơn là nhỏ hơn năm phút, và tốt hơn nữa là nhỏ hơn ba phút. Lưu ý rằng, thay vì đẩy bằng tay, các hoạt chất sinh lý có thể được sử dụng trong khi tải trọng định trước được tác dụng vào thiết bị 1 bằng cách cố định thiết bị vi kim 1 vào da. Các vi kim 3 có độ bền định trước theo phương án này không bao giờ bị hỏng ngay cả khi năng lượng va chạm như vậy được tác dụng vào thiết bị vi kim 1, do đó dẫn đến rằng các hoạt chất sinh lý có thể được sử dụng hiệu quả trong cơ thể sống, đạt được các đặc tính dịch chuyển tốt của các hoạt chất sinh lý vào cơ thể sống.

Cần lưu ý rằng các hoạt chất sinh lý (các thuốc) này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc có thể sử dụng kết hợp hai hoặc nhiều hoạt chất. Thực chất, bất kỳ thuốc nào ở dạng hoặc muối vô cơ hoặc muối hữu cơ đều được sử dụng miễn là muối này chấp nhận được về mặt dược lý. Hơn nữa, trong khi thuốc được chứa trong chất mang phủ, cũng có thể điều chế chất mang phủ mà không chứa thuốc, và sau đó cung cấp riêng thông qua các lỗ (các khe hở) được tạo ra ở đế vi kim 5.

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

#### Ví dụ 1

Trong ví dụ 1, thử nghiệm được thực hiện trong đó các mẫu là các nhựa axit poly-L-lactic tương ứng (trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng: nằm trong khoảng từ 15000 đến 140000) có các trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng khác nhau được bức xạ bằng chùm điện tử và giảm các trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng của các axit polylactic do sự bức xạ của chùm điện tử được đo. Lưu ý rằng trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng ban đầu của mẫu thứ nhất (mẫu 1) mà là thiết bị vi kim được sản xuất bởi Durect corporation là khoảng 130000. Hơn nữa, trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng ban đầu của mẫu thứ hai (mẫu 2) là khoảng 90000. Hơn nữa, trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng ban đầu của mẫu thứ ba (mẫu 3) là khoảng 130000.

Trong thử nghiệm này, trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng của nhựa axit poly-L-lactic được đo sau khi các vi kim được đúc và được bức xạ bằng chùm điện tử 40kGy. Việc đo trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng được thực hiện trước khi đúc (thành dạng viên), sau khi đúc các vi kim, và sau khi bức xạ chùm điện tử, và trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng ở mỗi giai đoạn đã được đo bằng phương pháp sắc ký lọc gel (dưới đây, còn gọi là phương pháp GPC). Lưu ý rằng, trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng ( $M_w$ /trung bình) ở lượng bức xạ “0kGy,” được thể hiện trong bảng 1, cho thấy trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng được đo sau bước đúc vi kim nhưng trước khi bức xạ chùm điện tử (trong suốt bước đúc vi kim), và tốc độ giảm ở lượng bức xạ “0kGy” cho thấy tốc độ giảm trong suốt bước tạo ra vi kim. Hơn nữa, trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng ( $M_w$ /trung bình) ở lượng bức xạ “40kGy,” được thể hiện trong bảng 1, cho thấy trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng được đo sau khi bức xạ chùm điện tử là 40kGy, và tốc độ giảm ở lượng bức xạ “40kGy” cho thấy trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng giảm bao nhiêu do bức xạ chùm điện tử trong đó trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng trước khi bức xạ chùm điện tử là “100” làm chuẩn.

Hơn nữa, về phương pháp khử trùng, cả phương pháp khử trùng bằng chùm điện tử và phương pháp khử trùng bằng tia gama được sử dụng để so sánh, trong số các phương pháp khử trùng bằng bức xạ (xem bảng 2). Lưu ý rằng bảng 2 thể hiện kết quả thử nghiệm trên mẫu 1.

Như được thấy rõ ràng trong bảng 1 và bảng 2, xu hướng như vậy đã thể hiện rằng ở bước (gia nhiệt và làm nguội) đúc dạng viên bột rời vào trong các vi kim, trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng được giảm nằm trong khoảng từ 60% đến 90% trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng trước khi đúc, và sau đó, trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng được giảm tiếp tùy thuộc vào lượng bức xạ nhờ việc thực hiện khử trùng bằng bức xạ. Tuy nhiên, xét đến phương pháp khử trùng bằng chùm điện tử và phương pháp khử trùng bằng tia gama, khi các phương pháp này được so sánh với cùng lượng bức xạ, đã thể hiện xu hướng là phương pháp bức xạ chùm điện tử có tốc độ giảm trọng lượng phân

tử trung bình trọng lượng thấp hơn. Các điều kiện và phương pháp đo trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng là như sau.

Lưu ý rằng quá trình đo lường bức xạ chùm điện tử được thực hiện ở phần trên hoặc phần đáy của mẫu bức xạ, hoặc trên vật liệu nền (ví dụ “bìa cứng”), để kiểm chứng rằng mẫu được bức xạ với lượng bức xạ xác định trước (trong môi trường bức xạ có nhiệt độ là 15°C và độ ẩm là 15%). Mặt khác, trong trường hợp bức xạ tia gama, mẫu bức xạ được bức xạ bằng các tia gama coban-60 theo lượng bức xạ được chỉ định nằm trong khoảng từ 5 đến 100kGy, và được kiểm tra bằng giá trị thực tế rằng nó được bức xạ với lượng bức xạ được chỉ định.

Các điều kiện đo

Cột: Shim-pack GPC-803C + GPC-805C (được nối nối tiếp)

Nhiệt độ cột: 45°C

Dung dịch rửa giải: Clorofom

Máy dò: RID (máy dò bức xạ vi phân)

Nồng độ mẫu: 2,5g/l (được hòa tan trong clorofom)

Bảng 1

Lượng bức xạ	Mẫu	Mw/Mn	Mw trung bình	Tốc độ giảm
0kGy	Mẫu 1	1,57	82114	63%
0kGy	Mẫu 2	1,43	78046	87%
0kGy	Mẫu 3	1,51	103815	80%
40kGy	Mẫu 1	1,55	61370	75%
40kGy	Mẫu 2	1,53	57099	73%
40kGy	Mẫu 3	1,60	70503	68%

Bảng 2

	Lượng bức xạ (kGy)	Trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng (Mw)	Tỷ lệ giảm (%)
Bức xạ bằng chùm điện tử	0 (không bức xạ)	73034	-
	10	63181	86,5
	20	68165	93,3
	40	59382	81,3



Bức xạ bằng tia gamma	0 (không bức xạ)	77798	-
	5	67777	87,1
	10	70657	90,8
	25	58221	74,8
	50	53046	68,2
	100	37747	48,5

## Ví dụ 2

Bằng việc sử dụng đế vi kim (trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng: 37.747) đã được bức xạ bằng tia gamma 100kGy, thử nghiệm độ bền của các vi kim được làm từ axit polylactic bằng cách sử dụng da người được cắt mẫu đã được thực hiện. Thử nghiệm độ bền đã được thực hiện như sau: da người được cắt mẫu đã được điều chỉnh để có chiều dày khoảng 700um bằng dao lóc da điện tử, và được cố định trên tấm gỗ xốp nhẹ; và sau đó, đế vi kim được đặt lên da và được ép từ phía sau bằng ngón tay trong 5 giây ở 3kgf/miếng. Kết quả của thử nghiệm độ bền, quan sát được để không tự gãy, và quan sát được sự gãy và uốn các phần mũi chỉ của các vi kim được bố trí ở phần ngoài cùng. Theo nhận xét này, đã chứng tỏ rằng thậm chí thiết bị vi kim axit polylactic có trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng của khoảng 40000 là đủ xét về độ bền đế và độ bền kim.

## Ví dụ 3

Trong ví dụ 3, thử nghiệm phân phối (thử nghiệm xuyên qua da người được cắt mẫu) của thuốc được thực hiện với việc sử dụng da người được cắt mẫu và trong cùng cấu hình nhóm giống như thử nghiệm độ bền gãy của đế vi kim. Về thuốc,  $^{14}\text{C}$ -OVA và Cold OVA được đánh dấu phóng xạ được sử dụng để điều chế chất lỏng hỗn hợp pululan. Chế phẩm của chất lỏng phủ được giả định là (30% pululan/20% OVA), và việc phủ được thực hiện ở các phần mũi của các kim sao cho lớp phủ có chiều cao là 100um. Phương pháp phủ cụ thể là phủ sao cho thực hiện được trên các vi kim nhờ sử dụng mặt nạ kim loại (tiêu chuẩn: một phía lỗ là 220 um, chiều dày là 100 um, và độ ẩm là 85% hoặc lớn hơn ở nhiệt độ trong phòng), do đó tạo ra thiết bị vi kim. Sau đó, sau khi xuyên

qua da người được cắt mẫu bằng các vi kim vì thế được phủ bằng cách ấn ngón tay (3kg/miếng) trong 5 giây, lượng thuốc còn lại ở đế vi kim được đo bằng thiết bị đo GM ( $n = 3$ ). Như được thể hiện ở kết quả trên Fig. 2, mỗi nhóm thể hiện hệ tỷ lệ gốc ở cùng một mức độ, và vì thế, nhận thấy rằng tính năng của vi kim được đảm bảo.

#### Ví dụ 4

Trong ví dụ 4, thử nghiệm được thực hiện để đo sự giảm trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng của axit polylactic do sự lưu giữ. Đánh giá tính ổn định của nhựa được thực hiện bằng cách sử dụng các mẫu là các sản phẩm không được bức xạ bằng chùm điện tử (trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng sau khi đúc: khoảng 70000) của các vi kim được đúc bằng cách sử dụng nhựa axit poly-L-lactic, và các mẫu của các sản phẩm được bức xạ bằng chùm điện tử (40kGy) của nó. Đối với chỉ số ổn định, trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng được sử dụng, và nó được đo bằng phương pháp GPC nêu trên. Về dạng lưu giữ, việc hàn nhiệt đã được thực hiện bằng cách sử dụng hai loại vật liệu bao gói, tức là vật liệu bao gói nhôm thông thường và vật liệu bao gói nhôm có tính năng cao theo đó chức năng hấp thu độ ẩm đã được tạo ra nhờ nhựa zeolit hấp thu ẩm. Các điều kiện lưu giữ sao cho các mẫu được lưu giữ trong phòng nhiệt độ không đổi là 25°C và 40°C trong ba tháng, và chúng đã được lấy ra cùng thời điểm để đo các trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng của nó. Như thấy rõ từ Fig. 3, thấy rằng các mẫu vi kim được lưu giữ trong các vật liệu bao gói thông thường cho thấy sự giảm trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng theo thời gian, và có xu hướng phụ thuộc vào nhiệt độ. Mặt khác, các mẫu (nhóm ẩm) được lưu giữ trong các vật liệu bao gói tính năng cao có chức năng hấp thu ẩm hầu như không giảm trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng và các giá trị của nó là không đổi. Các xu hướng tương tự được thể hiện về các mẫu vi kim mà được bức xạ bằng chùm điện tử (xem Fig. 4 và Fig. 5), và mặc dù quan sát thấy có xu hướng giảm một ít ở mẫu được lưu giữ ở 40°C, nhưng hầu như không quan sát thấy sự thay đổi ở mẫu được lưu giữ ở 20°C. Lưu ý rằng khi độ ẩm trong vật liệu bao gói có chức năng sấy khô được sử dụng trong thử

nghiệm này được đo, nhưng thể hiện rằng độ ẩm giảm đến độ ẩm tương đối là khoảng 3% trong khoảng 10 giờ, và ngay sau đó, độ ẩm thấp được duy trì ổn định (xem Fig. 6).

Ví dụ 5

Chế phẩm của chất mang (chất phủ) được làm từ các hoạt chất sinh lý mẫu (octreotit axetat) và propylen glycol hoặc glyxerin, và mối tương quan giữa độ nhớt và hàm lượng của các hoạt chất sinh lý trong chất mang

Các điều kiện thiết lập

(a) Vi kim

- Vật liệu: Axit polylactic có trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng khoảng 80000, chiều cao: 500 $\mu$ m, mật độ: 625 kim/cm<sup>2</sup>, diện tích phối chế của đế vi kim: 1cm<sup>2</sup>/miếng

(b) Tấm mặt nạ kim loại

- Bước: 400 $\mu$ m, chiều dày mặt nạ: 100 $\mu$ m, miếng: dạng hình vuông (một bên: 250 $\mu$ m)

(c) Thiết lập môi trường: nhiệt độ trong phòng (25°C)

Đo độ nhớt

Nồng độ của octreotit axetat và nồng độ của propylen glycol hoặc glyxerin đã được thiết lập như được thể hiện trong bảng 3 và bảng 4, và các vật liệu được thiết lập trong máy trộn trục quay/quay để điều chế chất mang (chất phủ). Độ nhớt của chất mang thu được (chất phủ) được đo mười lần bằng cách sử dụng thiết bị đo độ nhớt mẫu micromet (RHEOSENSE INC., thiết bị đo độ nhớt mẫu micromet/lưu tốc kế một mảnh VROCTM); các giá trị trung bình tính được được thể hiện trong bảng 3 và bảng 4.

Đo hàm lượng của octreotit xetat trong chất mang (chất phủ)

Nồng độ của octreotit axetat và nồng độ của propylen glycol hoặc glyxerin được thiết lập như được thể hiện trong bảng 3 và bảng 4, và các vật liệu được

thiết lập trong máy trộn trục quay/quay để điều chế chất mang (chất phủ). Việc sử dụng chất mang (chất phủ) cho các vi kim được thực hiện bằng phương pháp xác định trước. Cụ thể hơn, chất mang (chất phủ) được quét bằng bay để lấp đầy miệng của mặt nạ kim loại bằng chất mang. Các vi kim (các kim) được lắp vào trong các miệng vì thế được lấp đầy, và sau đó được lấy ra từ đó, và tiếp theo chất mang (chất phủ) được ứng dụng trên các vi kim đã được trích ra bằng nước tinh khiết. Bằng phương pháp BCA (tiêu chuẩn octreotit), hàm lượng (lượng kết lắng) của octreotit axetat trên một miếng (tấm) của thiết bị vi kim được đo mười lần; các 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	Hàm 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 nhớt	Hàm 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 nhớt của chất mang (chất phủ) gia tăng như hàm lượng của octreotit axetat (các hoạt chất sinh lý) trong chất mang (chất phủ) gia tăng, và hàm lượng của octreotit axetat trong chất mang (chất phủ) gia tăng như sự gia tăng độ nhớt đến độ nhớt nhất định,

nhưng hàm lượng chuyển đến giảm sau khi độ nhớt vượt quá độ nhớt cụ thể.

Như với propylen glycol trong bảng 3, vì hàm lượng của octreotit axetat dịch chuyển giảm giữa độ nhớt 15000cps và độ nhớt 45000cps, độ nhớt thích hợp nhất là nằm trong khoảng từ 200cps đến 45000cps, và độ nhớt lớn hơn giá trị đó là không thích hợp xét về hiệu quả sử dụng.

Về glyxerin trong bảng 4, vì hàm lượng của octreotit axetat dịch chuyển giảm giữa độ nhớt 21000cps và độ nhớt 27000cps, độ nhớt thích hợp nhất nằm trong khoảng từ 2000cps đến 25000cps, và độ nhớt lớn hơn giá trị đó là không thích hợp xét về hiệu quả sử dụng.

Như vậy, đã gợi ý rằng chất mang (chất phủ) được làm từ các vật liệu xác định trước cho các vi kim có độ bền xác định trước hoặc lớn hơn thu được hiệu quả sử dụng tốt hơn.

#### Ví dụ 6

Trong ví dụ 6, để đánh giá mối quan hệ giữa chiều cao của lớp phủ để phủ các vi kim và sự di chuyển thuốc (các hoạt chất sinh lý) vào trong da, thiết bị các vi kim (vật liệu của các vi kim: L-axit polylactic có trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng của khoảng 80000, chiều cao kim: 480 $\mu$ m, hình dạng kim: hình chóp vuông, mật độ kim: 625 kim/cm<sup>2</sup>, thành phần của lớp phủ: 20% OVA (ovalbumin)/20% pululan/<sup>14</sup>C-OVA có các chiều cao khác nhau của lớp phủ được chế tạo như các ví dụ tham khảo 1 đến 5, và sự di chuyển thuốc vào trong da được tính (xem bảng 5). Lưu ý rằng chiều cao của lớp phủ như được sử dụng ở đây để chỉ khoảng cách từ mũi của kim, như ban đầu, đến phần giới hạn thấp nhất của kim để từ đó chất lỏng phủ được phân bố.

Sự ứng dụng thiết bị vi kim và tính toán sự di chuyển thuốc được thực hiện như sau. Tức là, sau khi các vi kim được cho tiếp xúc với da (da thỏ không có lông được cắt mẫu), thiết bị phun tạo ra lực va chạm 0,4J trên thiết bị đã được sử dụng để xuyên qua da bằng kim, và sau ba phút, thiết bị vi kim được tháo ra. Sau đó, lượng OVA mà dịch chuyển vào da được tính bằng cách đo <sup>14</sup>C-OVA

còn lại trên các vi kim.

Nhờ sự tính toán, thấy rằng trong các trường hợp trong đó chiều cao của lớp phủ vượt quá chiều cao nhất định, thì không cần quan tâm về lượng chất phủ được gia tăng bao nhiêu, sự dịch chuyển của thuốc (các hoạt chất sinh lý) vào da có xu hướng không thay đổi. Tức là, có sự gợi ý rằng thuốc có thể được sử dụng hiệu quả hơn nếu chiều cao của lớp phủ nằm trong khoảng từ 100 đến 200 $\mu\text{m}$ .

Bảng 5

	Chiều cao của lớp phủ	Lượng chất phủ	Di chuyển vào da (tỷ lệ di chuyển)
Ví dụ tham khảo 1	140-160 $\mu\text{m}$	34,3 $\mu\text{g}$	34,2 $\mu\text{g}$ (91,0%)
Ví dụ tham khảo 2	180-220 $\mu\text{m}$	59,3 $\mu\text{g}$	30,7 $\mu\text{g}$ (51,8%)
Ví dụ tham khảo 3	220-240 $\mu\text{m}$	91,2 $\mu\text{g}$	40,6 $\mu\text{g}$ (44,5%)
Ví dụ tham khảo 4	140-160 $\mu\text{m}$	106,8 $\mu\text{g}$	65,3 $\mu\text{g}$ (61,1%)
Ví dụ tham khảo 5	180-220 $\mu\text{m}$	97,1 $\mu\text{g}$	28,6 $\mu\text{g}$ (29,5%)

#### Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Theo sáng chế, vi kim được làm từ axit polylactic đảm bảo tính năng của nó ngay cả sau khi khử trùng bằng bức xạ chùm điện tử, và tính năng này có thể được đảm bảo trong thời gian dài bằng việc lưu giữ nó trong khi kiểm soát độ ẩm. Điều này cho phép khả năng áp dụng thiết bị vi kim được gia tăng rõ rệt, và vì thế sáng chế có khả năng áp dụng công nghiệp.

#### Danh mục các ký hiệu chỉ dẫn

- 1 ... thiết bị vi kim
- 2 ... màng vi kim
- 3 ...vi kim
- 7 ... lớp phủ

**YÊU CẦU BẢO HỘ**

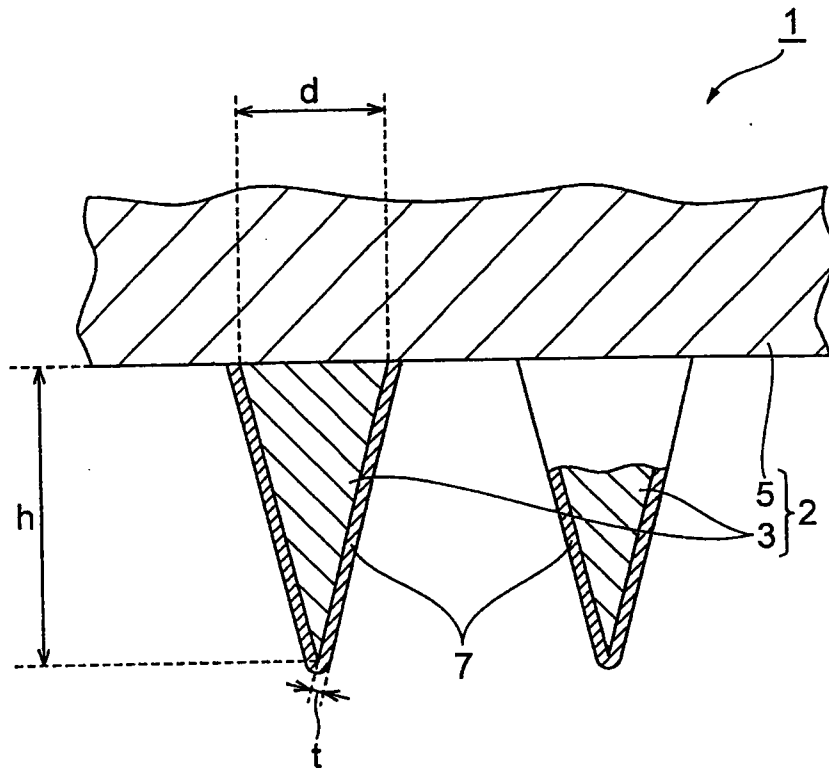
1. Thiết bị vi kim bao gồm màng vi kim được trang bị các vi kim làm từ axit polylactic có trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng nằm trong khoảng từ 40000 hoặc lớn hơn đến 500000 hoặc nhỏ hơn, trong đó ít nhất một phần của màng vi kim được phủ chất mang chứa các hoạt chất sinh lý,

trong đó trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng là trọng lượng phân tử trung bình trọng lượng sau khi khử trùng bằng cách chiếu xạ chùm điện tử hoặc chiếu xạ tia gama, và

trong đó độ cao của lớp phủ, sau khi phủ và sau khi làm khô, nằm trong khoảng từ 1 $\mu$ m hoặc lớn hơn đến 500 $\mu$ m hoặc nhỏ hơn.

2. Thiết bị vi kim theo điểm 1, trong đó chất mang là pululan, propylen glycol, glyxerin, hoặc polyme carboxyvinyl.

**Fig.1**





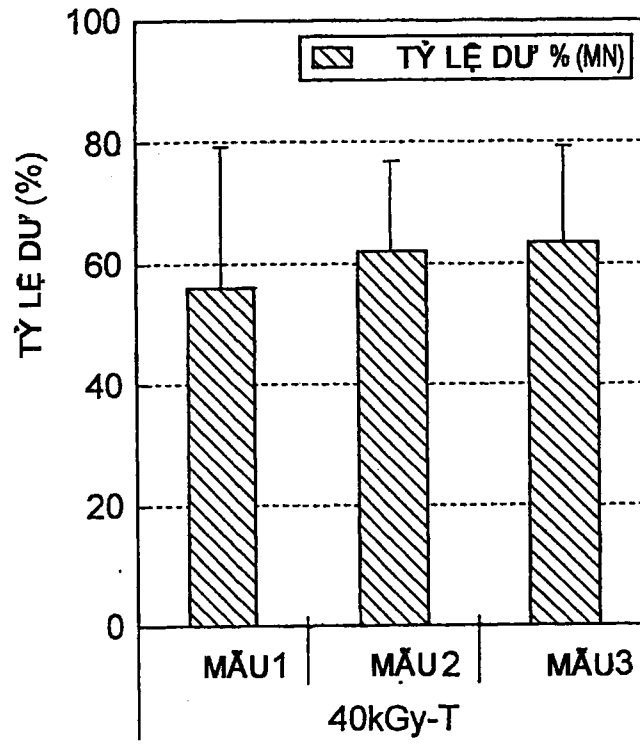
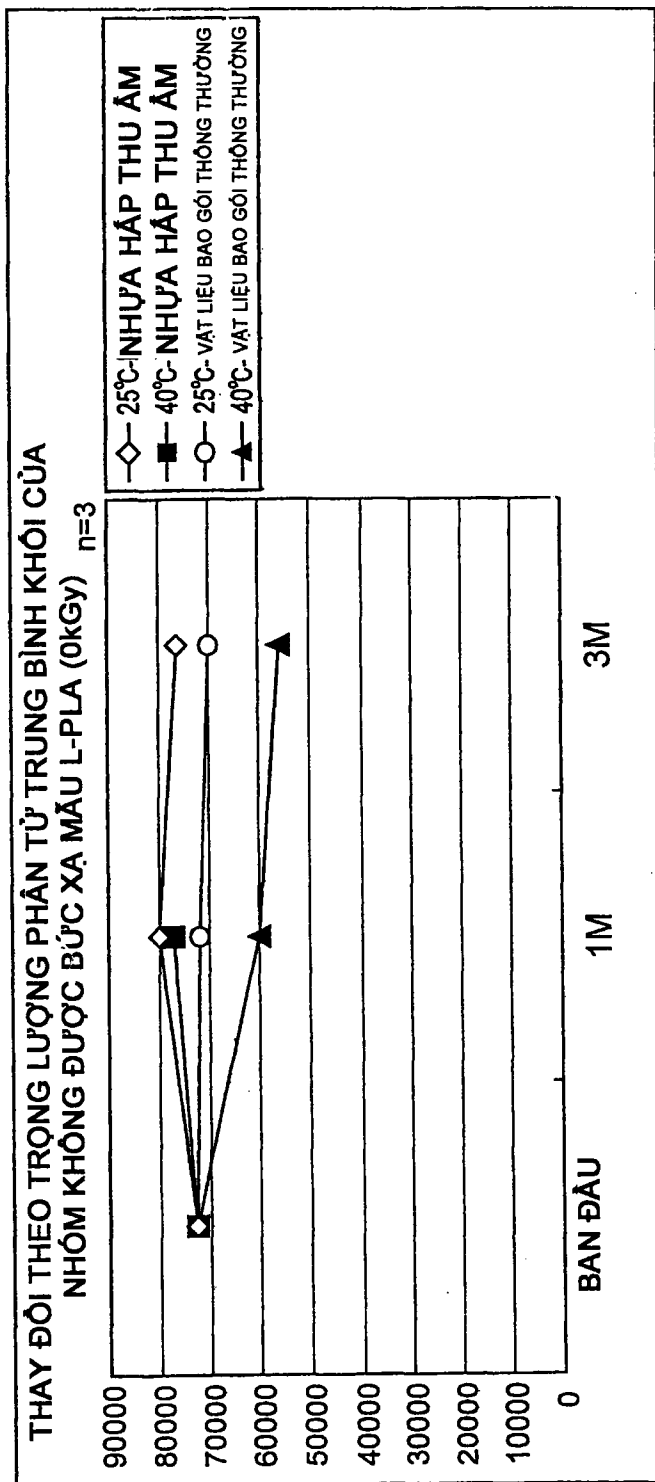
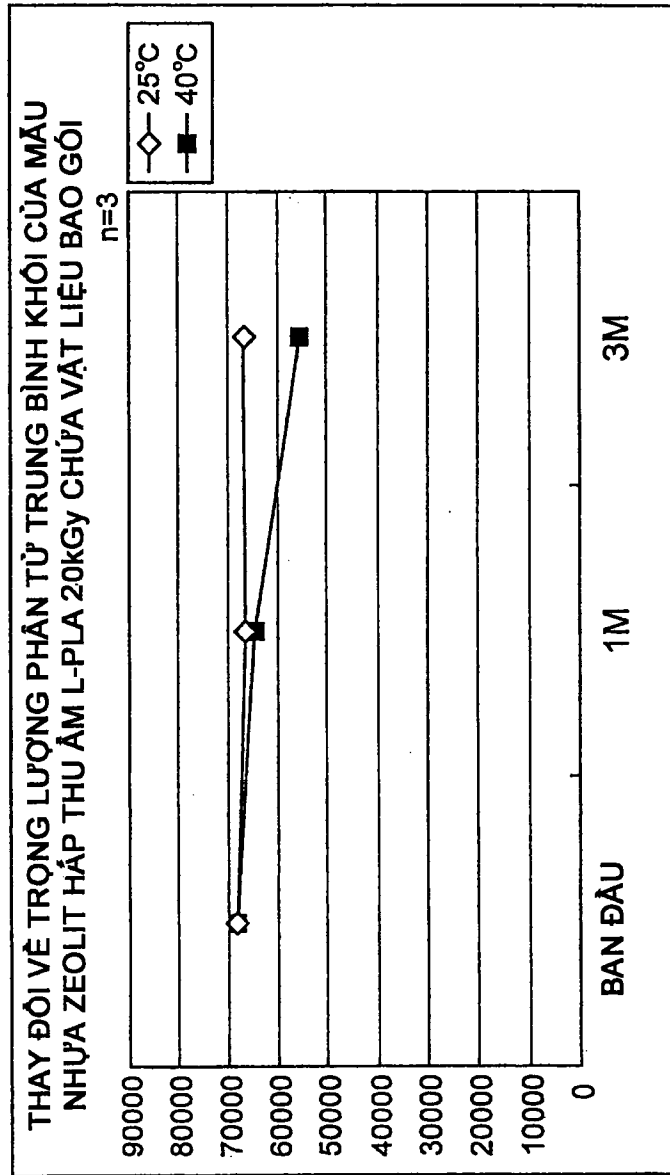
**Fig.2**

Fig.3



**Fig.4**



**Fig.5**

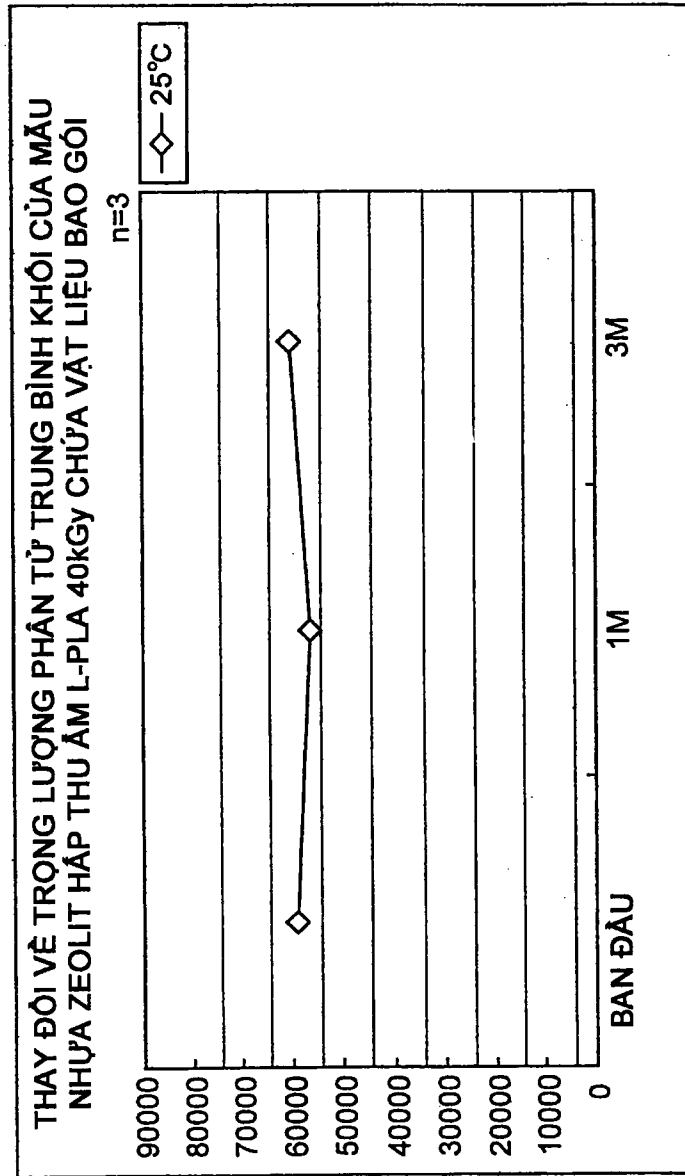


Fig.6

