



(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)



1-0029163

(51)⁷ A61M 37/00

(13) B

(21) 1-2017-04084

(22) 10/12/2015

(86) PCT/JP2015/084690 10/12/2015

(87) WO/2016/151961 29/09/2016

(30) 2015-080388 23/03/2015 JP

(45) 25/08/2021 401

(43) 25/01/2018 358A

(73) COSMED PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

32, Kawanishi-cho, Higashikujo, Minami-ku, Kyoto-shi, Kyoto 601-8014, Japan

(72) Ying-shu QUAN (JP); Ying-zhe LI (JP); Mio SAITO (JP); Shouta KITAOKA (JP);
Fumio KAMIYAMA (JP).

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyền (INVENCO.,LTD)

(54) MẠNG VI KIM VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT MẠNG VI KIM NÀY

(57) Sáng chế đề xuất mạng vi kim và phương pháp sản xuất mạng vi kim. Mạng vi kim trong đó axit polyglycolic được sử dụng làm nguyên liệu, độ kết tinh của axit polyglycolic là 21% hoặc lớn hơn và tỷ lệ co theo trục của đỉnh là 99% hoặc lớn hơn, và phương pháp sản xuất trong đó axit polyglycolic được đúc phun ở nhiệt độ xy lạnh nằm trong khoảng từ 230 đến 280°C, nhiệt độ khuôn kim loại nằm trong khoảng từ 60 đến 130°C, và áp suất phun nằm trong khoảng từ 1000 đến 1500KPa để sản xuất mạng vi kim trong đó độ kết tinh của axit polyglycolic là 21% hoặc lớn hơn và tỷ lệ co theo trục của đỉnh là 99% hoặc lớn hơn.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến mạng vi kim làm bằng axit polyglycolic (polyglycolic acid: PGA), axit polylactic (polylactic acid: PLA) và copolyme của chúng, được sản xuất bằng phương pháp đúc phun; và phương pháp sản xuất mạng vi kim này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong quá trình sử dụng dược chất qua da, lớp sừng là rào cản đối với sự thấm dược chất, nên dược chất không thể thấm đầy đủ chỉ bằng cách bôi dược chất trên bề mặt da. Trái lại, việc xuyên qua lớp sừng nhờ sử dụng kim nhỏ, tức là vi kim có thể cải thiện đáng kể khả năng thấm dược chất so với phương pháp bôi. Vật trong đó được tích hợp một lượng lớn vi kim trên một nền là mạng vi kim. Ngoài ra, sản phẩm trong đó băng keo để dính mạng vi kim vào da và tấm phủ để giữ trạng thái vô trùng cho đến khi sử dụng nó, v.v. được thêm vào mạng vi kim để tạo điều kiện thuận lợi cho việc sử dụng nó được gọi là miếng dán vi kim. "Băng" như được sử dụng ở đây là một màng, hoặc vải hoặc giấy mà được bôi lên đó chất kết dính.

Phương pháp sản xuất vi kim là khác nhau đáng kể dù nguyên liệu của vi kim là kim loại hay nhựa, và các phương pháp sản xuất khác nhau hiện đã được thử và báo cáo. Vì vi kim làm từ nhựa dễ gia công và do đó có thể tạo ra vi kim ở các hình dạng khác nhau, nhiều thử nghiệm đã được thực hiện. Ví dụ, phương pháp trong đó tạo ra tấm phẳng làm bằng nhựa được đúc có gia nhiệt và kéo căng (Tài liệu sáng chế 1, 2); phương pháp trong đó dung dịch chứa nước của polyme hòa tan trong nước được phun vào khuôn, và sau đó sấy khô và hóa rắn để tạo thành vi kim (Tài liệu sáng chế 3, 4); phương pháp sản xuất trong đó axit polyglycolic ở trạng thái nóng chảy được nén trong khuôn vi

kim bằng cách nén, và sau đó hóa rắn ở nhiệt độ thấp (Tài liệu sáng chế 5), và phương pháp sản xuất trong đó axit polyglycolic được đúc phun (Tài liệu sáng chế 6); v.v. đã được báo cáo.

"Phương pháp đúc phun" là phương pháp đã biết trong đó nhựa dẻo nóng hoặc tương tự được nóng chảy ở nhiệt độ cao và sau đó áp suất cao được phun vào khuôn kim loại nhiệt độ thấp để hóa rắn nhựa. Nhựa được sử dụng để đúc phun có thể bao gồm nhựa đa năng như nhựa polyetylen, nhựa polypropylen, nhựa polyamit, và chất dẻo kỹ thuật như nhựa polycacbonat, nhựa polyphenylen ete cải biến, nhựa polybutylen terephthalat, nhựa polyetylen terephthalat. Xem xét trường hợp xấu nhất trong đó nhựa vẫn ở trong cơ thể, vì nhựa dẻo nóng thích hợp cho vi kim, nhựa phân hủy sinh học được đảm bảo an toàn như nhựa axit polyglycolic, axit polylactic, và copolyme của chúng là được ưu tiên so với nhựa không phân hủy sinh học như nhựa polybutylen terephthalat.

Khi độ kết tinh được tăng cường bằng cách điều chỉnh điều kiện đúc phun, độ bền của axit polyglycolic có thể được tăng cường (Tài liệu sáng chế 7). Để thu được axit polyglycolic với độ kết tinh 5% hoặc lớn hơn, nhựa sẽ được đúc phun trong điều kiện nhiệt độ tương đối cao trong đó nhiệt độ nhựa là 230 - 270°C và nhiệt độ khuôn kim loại là 80 - 130°C (Tài liệu sáng chế 8). Các vật được đúc bằng axit polyglycolic là hàng hóa để ứng dụng công nghiệp cho người tiêu dùng và quan hệ giữa tính chất vật lý và khả năng kết tinh trong vi kim không được đề xuất, nên nó không được mong đợi dù tính chất vật lý của vi kim được thay đổi hoàn toàn nhờ sự kết tinh khi đúc. Mạng vi kim làm bằng axit polyglycolic được sản xuất bằng cách làm nóng chảy nhựa ở 260°C, đặt nó vào khuôn 200°C có áp suất 20Mpa (Tài liệu sáng chế 9).

Ngoài ra, hiện không có tài liệu trong đó kiểm tra sự tương quan giữa điều kiện đúc (đặc biệt là nhiệt độ khuôn kim loại) và tính chất vật lý của vi kim khi vi kim được sản xuất bằng phương pháp đúc phun dựa vào kiến thức

kinh nghiệm "Độ bền nén trên một kim nên là 0,056 N hoặc lớn hơn để thấm vào da" (Tài liệu phi sáng chế 1). Cụ thể, không có báo cáo trong đó điều kiện để sản xuất vi kim với đầu nhọn bằng phương pháp đúc phun sử dụng axit polyglycolic, axit polylactic, và copolymer của chúng làm nguyên liệu được kiểm tra chi tiết.

Tài liệu sáng chế

[Tài liệu sáng chế 1] WO 2008/093679 (Re-publication, MEDRx Co., Ltd)

[Tài liệu sáng chế 2] WO 2010/016218 (Re-publication, Kagawa University)

[Tài liệu sáng chế 3] JP 2008-142183 A (Fujifilm Corporation)

[Tài liệu sáng chế 4] JP 2010-082401 A (CosMED Pharmaceutical Co. Ltd)

[Tài liệu sáng chế 5] WO 2012-057345 (TEIJIN LIMITED)

[Tài liệu sáng chế 6] JP 2014-079557 A (CosMED Pharmaceutical Co. Ltd, Step)

[Tài liệu sáng chế 7] JP 2008-260902 A (KUREHA CORPORATION)

[Tài liệu sáng chế 8] JP 2010-056400 A (Tokyo University)

[Tài liệu sáng chế 9] EP 2 842 595

Tài liệu phi sáng chế

[Tài liệu phi sáng chế 1] S.P.Davis et al., Journal of Biomechanics, Elsevier, 2004, Vol. 37, p 1155 - 1163

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp sản xuất vi kim có tính năng hoàn hảo bằng cách nghiên cứu sự kết hợp giữa độ kết tinh của vi kim và tính chất vật lý của vật liệu hoặc phương pháp sản xuất sao cho vi kim có đỉnh nhọn được sản xuất bằng phương pháp đúc phun.

Phương pháp sản xuất vi kim bằng phương pháp đúc phun theo sáng chế được tạo ra để đạt được mục đích khác biệt ở chỗ nguyên liệu là axit polyglycolic, axit polylactic, hoặc copolyme của axit polyglycolic và axit polylactic, hoặc hỗn hợp của chúng; vi kim được sản xuất bằng phương pháp đúc phun, độ kết tinh của vi kim là 21% hoặc lớn hơn, và tỷ lệ co theo trục của đỉnh là 99% hoặc lớn hơn.

Khi hạt gồm nguyên liệu nhựa dẻo nóng chủ yếu chứa axit polyglycolic được cấp cho máy đúc phun được trang bị khuôn kim loại để đúc phun vi kim, và sau đó đúc phun ở nhiệt độ xy lanh nằm trong khoảng từ 230 đến 280°C, nhiệt độ khuôn kim loại nằm trong khoảng từ 60 đến 130°C, và áp suất phun nằm trong khoảng từ 1000 đến 1500 KPa, độ kết tinh có thể là 20% hoặc lớn hơn. Sáng chế này khác biệt ở chỗ áp suất phun nằm trong khoảng từ 1000 đến 1500 KPa và nhiệt độ khuôn kim loại nằm trong khoảng từ 60 đến 130°C, nên sự kết tinh tiến hành nhờ sự đúc phun trong điều kiện như vậy và do đó có thể thu được vi kim có tính chất vật lý hoàn hảo không thay đổi theo thời gian.

Làm nguyên liệu nhựa dẻo nóng, axit polyglycolic, axit polylactic hoặc copolyme của chúng có thể được sử dụng một mình hoặc ở dạng hỗn hợp. Ngoài ra, chế phẩm trong đó chất độn vô cơ, nhựa dẻo nóng khác, và tương tự được trộn có thể được sử dụng trong khoảng trong đó mục đích của sáng chế không bị hạn chế.

Cụ thể là, có thể sử dụng chế phẩm (hợp chất) trong đó 0 - 20 phần trọng lượng chất độn vô cơ, 0 - 30 phần trọng lượng nhựa dẻo nóng khác, và chất tương tự được trộn với 100 phần trọng lượng axit polyglycolic. Nếu tỷ lệ chất độn vô cơ hoặc nhựa dẻo nóng lớn hơn 20 phần trọng lượng, cường độ va đập và độ bền của vật đúc phun thu được là không đủ và khả năng gia công nóng chảy cũng có thể bị giảm. Chất độn vô cơ bao gồm silic oxit, titan oxit, canxi cacbonat, và canxi silicat, v.v.. Các chất độn vô cơ này có thể được sử

dùng một mình hoặc kết hợp với hai hoặc nhiều hơn hai loại của chúng.

Nhựa dẻo nóng khác bao gồm homopolyme và copolyme của ϵ -caprolacton, và TPX, v.v.. Các nhựa dẻo nóng này có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với hai hoặc nhiều hơn hai loại của chúng. Nhựa dẻo nóng khác thường được sử dụng với tỷ lệ axit polyglycolic nằm trong khoảng từ 0 - 30 phần trọng lượng đến 100 phần trọng lượng.

Khi độ kết tinh của axit polyglycolic được thiết lập đến 21% hoặc lớn hơn bằng cách sử dụng điều kiện đúc phun thích hợp như được xác định ở đây, vi kim có kim dài và ứng suất nén mạnh có thể thu được bằng cách lắp khít vào khoang. Khi các vi kim này được nén, quan sát thấy giới hạn chảy rõ ràng.

Trái lại, khi độ kết tinh không đủ, không quan sát thấy giới hạn chảy rõ ràng, vi kim bị uốn cong từng chút một, và môđun Young cũng nhỏ. Độ bền nén trên một vi kim ở giới hạn chảy là khoảng 0,070 N. Vật được đúc phun vi kim làm từ nhựa nguyên chất với độ bền nén cao không được thấy ở vi kim được đúc phun thông thường. Nếu axit polyglycolic được sử dụng làm nguyên liệu thô trong điều kiện đúc phun không thích hợp cho sự kết tinh, thì hình dạng kim của vật được đúc phun không nhẵn, tỷ trọng và độ bền nén cũng thấp như được thể hiện trong các ví dụ và ví dụ so sánh.

Bằng cách tối ưu hóa điều kiện đúc phun của axit polyglycolic để làm tăng độ kết tinh, kim trở nên mỏng và dài như không được thấy ở hàng hóa thông thường, nên có thể thu được vi kim rất cứng và dẻo. Khi đặc điểm của vi kim được xem xét, rất quan trọng là độ kết tinh và độ bền nén được tăng cường.

Vì độ bền nén trên một kim của vi kim axit polyglycolic có độ kết tinh khoảng 0,07 N, mà lớn hơn 0,056 N (Tài liệu phi sáng chế 1), nên vi kim có thể được luồn chắc chắn vào da. Trái lại, nếu độ kết tinh thấp, giới hạn chảy rõ ràng thường không thể quan sát được. Dù là giới hạn chảy quan sát được,

độ bền nén trên một kim là 0,03 – 0,05 N, tức là độ bền mà tại đó vi kim không thể được luồn vào da.

Vi kim axit polyglycolic với độ kết tinh tăng có đặc tính quan trọng ở chỗ sự thay đổi hình dạng theo thời gian là rất nhỏ. Nếu độ kết tinh thấp, quá trình kết tinh tiến hành từ từ trong khi bảo quản ở nhiệt độ trong phòng, và nhờ đó độ cao của kim bị giảm và phần đế cũng được co ngót và biến dạng. Trái lại, nếu axit polyglycolic được kết tinh khi đúc, quá trình biến dạng này không hề xảy ra, và do đó sự biến dạng của kim trong khi bảo quản không xảy ra. Đây là đặc điểm nổi bật của vi kim theo sáng chế. Có báo cáo trong đó, để làm tăng độ kết tinh của vật được đúc từ axit polyglycolic, axit polyglycolic được đúc ở trạng thái vô định hình hoặc trạng thái kết tinh thấp và sau đó quá trình kết tinh được thúc đẩy nhờ tiếp xúc với nhiệt độ cao (xử lý nhiệt độ) để thu được vật đúc được kết tinh (Tài liệu sáng chế 8). Tuy nhiên, phương pháp này không thể được sử dụng cho việc đúc vi kim. Đó là bởi vì, nếu vi kim được đúc phun ở trạng thái vô định hình được xử lý nhiệt, thì kim bị uốn cong và ngắn đáng kể, nên chúng không dùng được.

Hiện nay, để sản xuất vi kim với độ kết tinh được tăng cường bằng phương pháp đúc phun, quan trọng là nhiệt độ khuôn kim loại và áp suất phun được điều chỉnh. Sáng chế khác biệt ở chỗ vi kim hoàn hảo có thể thu được bằng cách thiết lập áp suất phun đến 1000 - 1500 KPa và nhiệt độ khuôn kim loại đến 60 - 130°C. Vì vi kim là nhỏ so với các vật đúc khác, nên chúng được làm nguội đến nhiệt độ khuôn kim loại ngay lập tức, nên thời gian chu kỳ đúc phun có thể ngắn, tức là trong 10 - 30 giây.

Vi kim có thể được tạo hình ở dạng kim thẳng mà không có bậc trên đó, hoặc được tạo với một bậc, hai bậc, hoặc ba bậc trên đó. Khi chiều dài từ nền đến đỉnh vi kim được xác định là độ cao của kim, độ cao của kim là khoảng 0,1 – 1,5 mm, và tốt hơn là 0,2 – 0,8 mm. Nếu độ cao của kim nhỏ hơn 0,1 mm, việc thấm vào da sẽ khó khăn. Ngoài ra, nếu độ cao của kim lớn

hơn 1,5 mm, kim được luồn sâu, thì có cảm giác đau, bị chảy máu hoặc hiện tượng tương tự sẽ dễ dàng xảy ra. Khoảng cách giữa các vi kim thích hợp là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 1,5 mm. Nếu khoảng này hẹp hơn 0,2 mm, mật độ vi kim quá dày, thì vi kim khó được luồn vào da, trong khi, nếu khoảng này rộng hơn 1,5 mm, mật độ là quá thưa, nên lượng sử dụng thuốc trên một đơn vị diện tích của mạng vi kim là nhỏ.

Mặc dù khung vi kim ở phần tâm của nền, song nền tùy ý có dạng hình tròn, hình bầu dục, hoặc hình vuông, v.v.. Mặc dù vi kim có thể có dạng hình nón, hình nón cụt tròn, hình chóp bốn cạnh, hình chóp ba cạnh, hoặc hình giống núi lửa, v.v., song dạng hình nón, hình nón cụt tròn, hoặc hình giống núi lửa là thích hợp nhất khi xem xét việc luồn vào da.

Nền vi kim không phải là mặt phẳng mà có cấu trúc không phẳng, và tốt hơn là có độ dày nằm trong khoảng từ 0,3 mm đến 10 mm. Khi nền có cấu trúc không phẳng, có các ưu điểm là độ bền cơ học có thể được tăng cường và quá trình biến dạng do sự lão hóa sẽ nhỏ. Cấu trúc không phẳng bao gồm cấu trúc có lỗ. Mặc dù phần lõm ở nền tốt hơn là có độ cao khoảng 0,2 đến 10 mm và phần lõm tốt hơn là có độ sâu là 0,2 mm hoặc lớn hơn, độ sâu của phần lõm trong nền có thể bằng độ dày của nền ở mức tối đa. Tỷ lệ của phần lõm nền trên toàn bộ diện tích nền là khoảng 10 - 90%. Nếu tỷ lệ của phần lõm là 10% hoặc nhỏ hơn, có ít ưu điểm vì có cấu trúc không phẳng. Ngoài ra, nếu tỷ lệ của phần lõm là 90% hoặc lớn hơn, toàn bộ nền là mỏng, nên độ bền cơ học của mạng vi kim có thể bị yếu.

Khi dược chất được giữ trong vi kim và sau đó được phân phối vào cơ thể, dược chất được giữ thích hợp chỉ ở các đỉnh. "Dược chất" như được sử dụng ở đây nghĩa là hợp chất tác động lên da hoặc thấm vào da để biểu hiện tác dụng có lợi. Ví dụ về dược chất thích hợp cho mục đích của sáng chế bao gồm peptit có hoạt tính sinh học và dẫn xuất của chúng, axit nucleic, oligonucleotit, các protein kháng nguyên khác nhau, vi khuẩn, và các đoạn

virut, v.v..

Ví dụ về các peptit có hoạt tính sinh học nêu trên và các dẫn xuất của chúng bao gồm calcitonin, hormon tuyến yên, hormon tuyến cận giáp (parathyroid hormone: PTH), hPTH (1→34), insulin, secretin, oxytocin, angiotensin, β -endorphin, glucagon, vasopressin, somatostatin, gastrin, hormon giải phóng nội tiết tố, enkephalin, neurotensin, peptit lợi tiểu natri tâm nhĩ, hormon tăng trưởng, hormon giải phóng hormon tăng trưởng, bradykinin, chất P, dynorphin, hormon kích thích tuyến giáp, prolactin, interferon, interleukin, G-CSF, glutathion peroxidaza, superoxit dismutaza, desmopressin, somatomedin, endothelin, và muối của chúng, v.v.. Protein kháng nguyên bao gồm kháng nguyên virut cúm, kháng nguyên bề mặt HBs, và kháng nguyên HBe, v.v..

Khi dung dịch chứa dược chất được gắn vào đỉnh của vi kim để dính dược chất vào đỉnh vi kim, mong muốn rằng, để làm tăng độ dính của dược chất và để ngăn dược chất bị bong ra khi luồn vào, chất cùng tồn tại được hòa tan vào dung dịch chứa nước chứa dược chất để dính dược chất vào vi kim với chất cùng tồn tại sau khi gắn và sấy khô. Làm chất cùng tồn tại, chất mà không làm mất tính ổn định của dược chất là cần thiết, và, ví dụ, chất polyme hòa tan trong nước như axit hyaluronic, collagen, dextrin, dextran, chondroitin, hydroxypropyl xenluloza, và etyl xenluloza; sacarit trọng lượng phân tử thấp như glucoza, sucroza, maltoza, và trehaloza; và hỗn hợp của chúng là được ưu tiên. Chất chống oxy hóa, chất hoạt động bề mặt, và chất tương tự có thể cùng tồn tại nếu cần. Tốt hơn, nếu dung dịch chứa dược chất được gắn vào trong khoảng 500 μm từ đỉnh của vi kim.

Hiệu quả của sáng chế

Vi kim được sản xuất bằng phương pháp đúc phun, sử dụng axit polyglycolic, axit polylactic, hoặc copolyme của axit polyglycolic và axit

polylactic, hoặc hỗn hợp của chúng làm nguyên liệu, và thiết lập độ kết tinh đến 21% hoặc lớn hơn, có độ bền để luôn được chắc chắn vào da và sẽ không bị uốn cong trong quá trình luôn kim vào da. Ngoài ra, vì kim có khả năng phân hủy sinh học, nên chúng an toàn chống lại rủi ro, như gãy. Phương pháp đúc phun tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình sản xuất hàng loạt, nên có thể tạo ra vì kim chất lượng cao mà không đắt đỏ bằng phương pháp này.

Khi vì kim được đúc phun ở nhiệt độ khuôn kim loại nằm trong khoảng từ 60 đến 130°C và áp suất phun nằm trong khoảng từ 1000 đến 1500 KPa bằng cách sử dụng axit polyglycolic làm nguyên liệu, độ kết tinh của vì kim thu được có thể là 21% hoặc lớn hơn, nên có thể thu được mạng vì kim có thể được luôn chắc chắn và chịu được sự bảo quản thời gian dài.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG.1 là sơ đồ mặt cắt ngang của mạng vì kim.

FIG.2 là ảnh hiển vi của vì kim trong mạng vì kim theo Ví dụ 1.

FIG.3 là ảnh mặt trước (bên phải) và mặt sau (bên trái) của mạng vì kim theo Ví dụ 1.

FIG.4 là ảnh hiển vi của vì kim trong mạng vì kim theo Ví dụ so sánh 1.

FIG.5 là ảnh hiển vi của mạng vì kim theo Ví dụ 1 sau khi được để ở 60°C trong 24 giờ.

FIG.6 là ảnh hiển vi của mạng vì kim theo Ví dụ so sánh 1 sau khi được để ở 60°C trong 24 giờ.

FIG.7 là biểu đồ thể hiện đường cong nén – căng của miếng dán vì kim theo Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1.

FIG.8 là ảnh hiển vi của vì kim theo Ví dụ 1 sau khi sử dụng cho da.

FIG.9 là ảnh hiển vi của vì kim theo Ví dụ so sánh 1 sau khi sử dụng cho da.

FIG.10 là ảnh hiển vi của vi kim theo Ví dụ 9.

FIG.11 là ảnh hiển vi theo chiều ngang của mạng vi kim theo Ví dụ 1 sau khi được để ở 40°C trong ba tháng.

FIG.12 là ảnh hiển vi theo chiều ngang của mạng vi kim theo Ví dụ 9 sau khi được để ở 40°C trong ba tháng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, các phương án của sáng chế sẽ được mô tả theo các ví dụ. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở nội dung trong các ví dụ này. FIG.1 thể hiện bằng sơ đồ mặt cắt ngang của mạng vi kim có cấu trúc hai bậc thông thường. Vi kim có đỉnh 11 và phần đế 12. Nền 14 có phần khung đế 13 và được tạo ra không phẳng.

Axit polyglycolic có (a) độ nhớt nóng chảy η^* là 500 - 1000 Pa·s như được xác định ở nhiệt độ 250°C và tốc độ cắt là 100/giây; (b) điểm nóng chảy T_m lớn hơn 220°C; và (c) tỷ trọng khoảng 1,5 g/cm³; có thể được sử dụng thích hợp. Ví dụ, nhựa axit polyglycolic do KUREHA CORPORATION sản xuất là thích hợp. Trong các ví dụ và ví dụ so sánh sau, sử dụng axit polyglycolic (độ tinh khiết Kuredux cao: do KUREHA CORPORATION sản xuất).

(1. Sản xuất vi kim kết tinh cao bằng phương pháp đúc phun)

Khuôn kim loại được gắn vào máy đúc phun (Fanuc Ltd.), và axit polyglycolic được nóng chảy để đúc phun. Axit polyglycolic được đúc phun ở nhiệt độ xy lạnh là 235°C, áp suất phun là 1350 KPa, và nhiệt độ khuôn kim loại là 120°C, và sau đó mạng vi kim màu trắng sữa với hình dạng mặt cắt ngang như được thể hiện trên FIG.1 được lấy ra. FIG.2 thể hiện ảnh hiển vi của phần vi kim trong mạng vi kim thu được, và FIG.3 thể hiện ảnh mặt trước và mặt sau của mạng vi kim này. Tổng số vi kim trong trục là 458, và vi kim có dạng hình nón cụt tròn. Mạng vi kim này được nêu trong Ví dụ 1.

Vi kim theo Ví dụ 1 có cấu trúc hai bậc như được thể hiện trên FIG.1. Vi kim có đường kính đế là 0,13 mm, độ cao đế là 0,1 mm, đường kính đầu đỉnh là 0,034 mm, đường kính đáy đỉnh là 0,062 mm, và độ cao đỉnh là 0,3 mm. Khoảng cách giữa các vi kim là 0,4 mm. Nền có hình bầu dục với trục chính là 1,4 mm, trục phụ là 1,2 mm, và độ dày là 1,0 mm, và khung đế nền với độ dày là 1,0 mm được tạo ra ở phần phía trên của nền. Phần phía dưới của nền không có bề mặt phẳng mà có cấu trúc không phẳng và do đó có lỗ giống lưới với độ sâu 0,5 mm. Tổng độ cao đế và độ cao đỉnh là độ cao kim của vi kim.

Bằng cách thay đổi nhiệt độ khuôn kim loại, mạng vi kim được nêu trong các ví dụ từ 2 đến 8 được sản xuất theo cách tương tự với Ví dụ 1. Các kết quả được tóm tắt trong bảng 2. Tuy nhiên, vi kim theo Ví dụ 8 có cấu trúc một bậc. "Cấu trúc một bậc" nghĩa là cấu trúc trong đó vi kim không có đế và chỉ được tạo thành với đỉnh.

(2. Sản xuất vi kim kết tinh thấp bằng phương pháp đúc phun)

Nhiệt độ khuôn kim loại được đặt đến 40 - 50°C và sau đó mạng vi kim được đúc phun trong điều kiện gần như tương tự với Ví dụ 1. FIG.4 thể hiện ảnh hiển vi của vi kim thu được. Đường kính đầu đỉnh của vi kim thu được là khoảng 0,038 mm, và mạng vi kim gần như trong suốt có vi kim dạng hình nón cụt tròn với độ cao đỉnh khoảng 0,25 mm có thể được tạo ra. Mạng vi kim này được nêu trong Ví dụ so sánh 1.

Bằng cách thay đổi nhiệt độ xy lạnh và nhiệt độ khuôn kim loại, mạng vi kim được nêu trong các Ví dụ so sánh 2 đến Ví dụ so sánh 4 được sản xuất theo cách tương tự. Các kết quả được tóm tắt trong bảng 2. Tuy nhiên, vi kim theo Ví dụ so sánh 4 không phải là loại hai bậc mà là loại một bậc.

(3. Tính ổn định giữ nhiệt của vi kim)

Nếu mạng vi kim làm từ axit polyglycolic được đặt trong 1,2-dicloetan, thì trục này chìm đến đáy. Nếu cacbon tetrachlorua được thêm

vào và trộn với 1,2-dicloetan, thì mạng vi kim nổi lên. Tỷ trọng của hỗn hợp gồm 1,2-dicloetan và cacbon tetracloerua ở trạng thái trong đó mạng vi kim không nổi lên cũng không lắng xuống được xác định với bộ gồm 7 tỷ trọng kế (SOGO LABORATORY GLASS WORKS CO.,LTD), và nhờ đó tỷ trọng được xác định là tỷ trọng của mạng vi kim.

Độ kết tinh X (%) được tính toán bằng công thức sau sử dụng tỷ trọng ρ (g/cm³) của mạng vi kim làm từ axit polyglycolic.

$$X = (1/\rho_a - 1/\rho) / (1/\rho_a - 1/\rho_c) * 100$$

trong đó, ρ_a là tỷ trọng của axit polyglycolic với độ kết tinh là 0% (= 1,500 g/cm³), và ρ_c là tỷ trọng của axit polyglycolic với độ kết tinh là 100% (= 1,700 g/cm³).

Sự thay đổi tỷ trọng và kích thước sau khi được giữ ở 60°C trong 24 giờ được xác định để kiểm tra tính ổn định tạm thời của mạng vi kim. FIG.5 và FIG.6 thể hiện ảnh của mạng vi kim theo Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1 sau khi được để ở 60°C trong 24 giờ. Ngoài ra, tỷ trọng và độ kết tinh của chúng được thể hiện trong bảng 1. Trong Ví dụ so sánh 1 với độ kết tinh thấp, quá trình kết tinh tiến triển và tỷ trọng tăng trong khi được giữ, nên do đó cần phải hiểu rằng mạng vi kim bị biến dạng không bình thường.

[Bảng 1]

Tính chất vật lý của mạng vi kim trong ví dụ 1 và ví dụ so sánh 1 trước và sau khi gia nhiệt

Tên mẫu	Tỷ trọng (g/cm ³)		Độ kết tinh (%)	
	Trước khi gia nhiệt	Sau khi gia nhiệt	Trước khi gia nhiệt	Sau khi gia nhiệt
Ví dụ 1	1,578	1,580	42,0	43,0
Ví dụ so sánh 1	1,504	1,560	2,3	32,7

Trong Ví dụ 1 trong đó quá trình kết tinh tiến triển, sự thay đổi tỷ trọng và độ kết tinh bằng cách giữ nhiệt đều rất thấp. Trái lại, trong Ví dụ so sánh 1 trong đó độ kết tinh khi đúc thấp, tăng tỷ trọng và độ kết tinh bằng cách giữ nhiệt là đáng kể. Khi ảnh hiển vi được so sánh, thấy rằng hình dạng gần như không thay đổi trong Ví dụ 1 trong khi sự co ngót kim là đáng kể trong Ví dụ so sánh 1.

Đối với mỗi Ví dụ và ví dụ so sánh, độ cao đỉnh sau khi sản xuất (A) và độ cao đỉnh sau khi được giữ ở 60°C trong 24 giờ (B) được so sánh. Trong các ví dụ với độ kết tinh cao, A và B gần như là cùng giá trị (kim không co ngót). Tuy nhiên, trong các ví dụ với độ kết tinh thấp, B là nhỏ hơn so với A, và do đó đỉnh co ngót nhiều. Bảng 2 thể hiện các kết quả.

(4. Độ bền của vi kim)

Vi kim nên có độ bền đủ để cho phép luồn vào da. Vì có thể hiểu được rằng vi kim với độ bền nén cao có thể được luồn dễ dàng vào da, độ bền nén của vi kim được xác định bằng máy kiểm tra bàn nén (Shimazu Corporation, EZTest). Mẫu được kẹp bởi hai tấm thép không gỉ và được nén với tốc độ là 1,0 mm/phút để xác định giới hạn chảy. Giới hạn chảy trên một vi kim được xác định là độ bền nén (Độ bền nén = Giới hạn chảy / số lượng kim). FIG.7 thể hiện các kết quả. Đặc điểm viện dẫn 20 là kết quả của mạng vi kim theo Ví dụ 1, 21 là kết quả của mạng vi kim theo Ví dụ so sánh 1. Độ bền nén là 0,07 N trong Ví dụ 1 trong khi giới hạn chảy rõ ràng không được thể hiện trong ví dụ so sánh. Bảng 2 thể hiện giá trị của độ bền nén trong tất cả các ví dụ và ví dụ so sánh. Vì giới hạn chảy không được thể hiện trong các ví dụ so sánh, nên các giá trị này được thể hiện bằng (-).

Vi kim theo Ví dụ 3 và Ví dụ so sánh 3 được gắn vào phía sau nền bằng băng keo và được sử dụng cho da cánh tay phía trên của người tình nguyện bằng cách sử dụng thiết bị chuyên dùng. Vi kim ngay sau khi sử dụng được thu lại và xác định xem mỗi vi kim có bị uốn cong khi sử dụng cho da

hay không. Số lượng kim trong một mạng vi kim là 458. Tỷ lệ của kim bị uốn cong là 1,1% trong Ví dụ 3 trong khi 80% kim bị uốn cong trong Ví dụ so sánh 3. Ảnh hiển vi được thể hiện trên FIG.8 (Ví dụ 3) và FIG.9 (Ví dụ so sánh 3).

Khi dính kim mà chất màu mẫu đã được gắn vào được luồn vào da người đã được tách ra và sau đó được rút ra 30 phút sau khi sử dụng, chất màu gần như biến mất khỏi toàn bộ vi kim, do đó khẳng định rằng vi kim theo Ví dụ 3 gần như được sử dụng chắc chắn cho da. Ngoài ra, vi kim theo Ví dụ 3 được sử dụng cho da cánh tay phía trên của người tình nguyện bằng cách sử dụng thiết bị chuyên dùng, và sau đó xác nhận trực tiếp bằng OCT rằng vi kim đã được luồn vào phần sâu của da.

Phía sau nền của mạng vi kim theo Ví dụ 1 không phẳng. Độ sâu của phần lõm là 0,3 mm, và phần lõm chiếm 60% phần phía sau (xem FIG.3). Để khẳng định tác dụng của sự không phẳng của nền, mạng vi kim được nêu trong Ví dụ 9 không có phần lõm được tạo ra trong điều kiện đúc phun tương tự với Ví dụ 1. Mạng vi kim theo Ví dụ 1 và Ví dụ 9 được giữ ở 40°C trong ba tháng, và FIG.11 và FIG.12 thể hiện ảnh hiển vi theo chiều ngang của cả hai trục sau khi được giữ. Sự cong vênh phía sau của mạng vi kim gần như không quan sát thấy trong Ví dụ 1 trong khi sự cong vênh 0,32 mm được quan sát trong Ví dụ 9 (khoảng cách giữa các đầu mũi tên trên FIG.12 = 0,32 mm). Mặc dù đặc tính luồn vào da có thể được đảm bảo dù là độ phẳng của mạng vi kim bị làm xáo trộn phần nào, nhưng vẫn mong muốn là phẳng.

(5. Kết luận)

Như nêu trên, khẳng định rằng quá trình kết tinh của vi kim axit polyglycolic gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến tính chất vật lý của vi kim. Phương pháp trong đó mức độ kết tinh có thể được phản ánh nhạy nhất và được xác định dễ dàng là để xác định sự thay đổi độ cao kim của mạng vi kim sau khi được gia nhiệt ở 60°C trong 24 giờ. Tỷ số (B/A) của độ cao đỉnh kim

(A) và độ cao kim (B) sau khi được gia nhiệt ở 60°C trong 24 giờ của mạng vi kim được tạo ra trong các điều kiện khác nhau được tóm tắt ở dạng tỷ lệ co ngót (%) trong bảng 2. Mặc dù mạng vi kim theo Ví dụ 8 và Ví dụ so sánh 4 không phải là loại hai bậc mà là loại một bậc, có sự khác biệt nhỏ liên quan đến các điều kiện sản xuất và tỷ lệ co ngót giữa loại hai bậc và loại một bậc.

[Bảng 2]

Tỷ lệ co ngót của vi kim được đúc phun trong các điều kiện khác nhau

Ví dụ Ví dụ so sánh	Nhiệt độ xy lanh (°C)	Nhiệt độ khuôn kim loại (°C)	Độ kết tinh (%)	Độ cao đỉnh của kim (A) (μm)	Độ cao đỉnh của kim (B) (μm)	Tỷ lệ co ngót (B/A) (%)	Độ bền nén (N/vi kim)
Ví dụ 1	235	120	42	294	292	99,3	0,070
Ví dụ 2	235	105	36,3	292	291	99,7	0,077
Ví dụ 3	235	95	33,7	293	292	99,7	0,076
Ví dụ 4	235	85	26,9	289	289	100	0,069
Ví dụ 5	235	80	21	291	289	99,3	0,071
Ví dụ 6	235	70		283	285	100,7	0,066
Ví dụ 7	235	60		265	270	101,9	0,066
Ví dụ 8	235	120		296	296	100	0,075
Ví dụ so sánh 1	260	40	2,3	251	148	59	-
Ví dụ so sánh 2	260	40		264	154	58,3	-
Ví dụ so sánh 3	235	50	18	237	212	89,5	-
Ví dụ so sánh 4	235	40	16,1	231	148	64,1	-
Ví dụ so	260	40		270	179	66,3	-

sánh 5							
--------	--	--	--	--	--	--	--

YÊU CẦU BẢO HỘ:

1. Mạng vi kim, trong đó:

axit polyglycolic được sử dụng làm nguyên liệu;

độ kết tinh của axit polyglycolic là 21% hoặc lớn hơn; và

tỷ lệ co theo trục của đỉnh là 99% hoặc lớn hơn

trong đó mạng vi kim được sản xuất bằng phương pháp sau:

axit polyglycolic được đúc phun ở nhiệt độ xy lạnh nằm trong khoảng từ 230 đến 280°C, nhiệt độ khuôn kim loại nằm trong khoảng từ 60 đến 130°C, và áp suất phun nằm trong khoảng từ 1000 đến 1500 Kpa, để sản xuất mạng vi kim trong đó độ kết tinh của axit polyglycolic là 21% hoặc lớn hơn và tỷ lệ co theo trục của đỉnh là 99% hoặc lớn hơn.

2. Mạng vi kim theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, mạng vi kim có giới hạn chảy trong phép đo độ bền nén.

3. Mạng vi kim theo điểm 1 hoặc 2, khác biệt ở chỗ:

vi kim có dạng hình nón, hoặc hình nón cụt tròn, hoặc hình giống núi lửa;

vi kim có cấu trúc một bậc hoặc cấu trúc hai bậc;

độ cao kim của vi kim nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,5 mm; và

khoảng cách giữa các vi kim nằm trong khoảng từ 0,2 đến 1,5 mm.

4. Mạng vi kim theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, khác biệt ở chỗ, phần phía trên của nền có phần khung đế, và/hoặc phần phía dưới của nền không phẳng.

5. Mạng vi kim theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, khác biệt

ở chỗ:

phần lõm ở phần phía dưới của nền có độ sâu là 0,2 mm hoặc lớn hơn;
và
phần lõm chiếm 10 đến 90% toàn bộ vùng nền.

6. Mạng vi kim theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, khác biệt ở chỗ được chất được giữ ở đỉnh của vi kim.

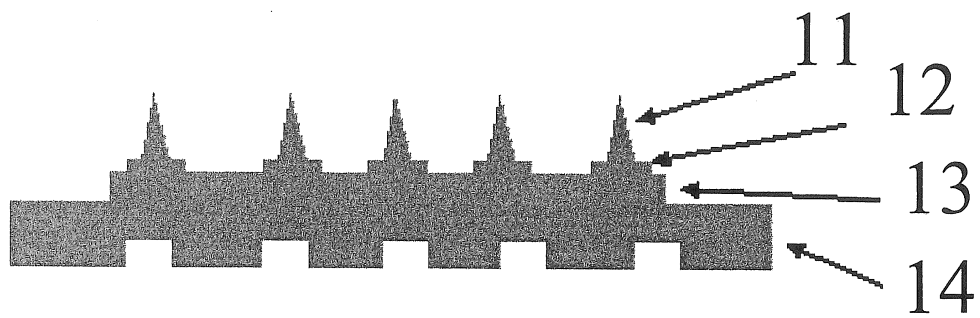
7. Phương pháp sản xuất mạng vi kim, trong đó:

axit polyglycolic được đúc khuôn ở nhiệt độ xy lạnh nằm trong khoảng từ 230 đến 280°C, nhiệt độ khuôn kim loại nằm trong khoảng từ 60 đến 130°C, và áp suất phun nằm trong khoảng từ 1000 đến 1500 KPa, để sản xuất mạng vi kim trong đó độ kết tinh của axit polyglycolic là 21% hoặc lớn hơn, và tỷ lệ co theo trục của đỉnh là 99% hoặc lớn hơn.

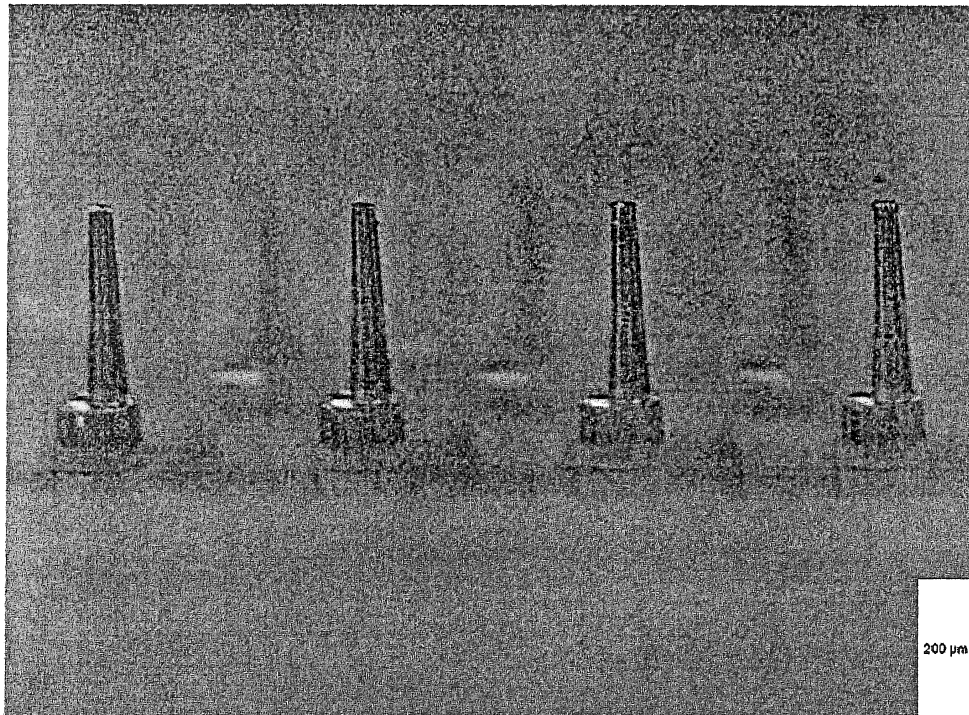
8. Chế phẩm hấp thụ dưới da, trong đó:

được chất được giữ ở khoảng 500 μm từ đỉnh của mạng vi kim thu được theo phương pháp theo điểm 7,
trong đó axit polyglycolic có độ kết tinh là 21% hoặc lớn hơn và tỷ lệ co theo trục của đỉnh là 99% hoặc lớn hơn, được sử dụng làm nguyên liệu.

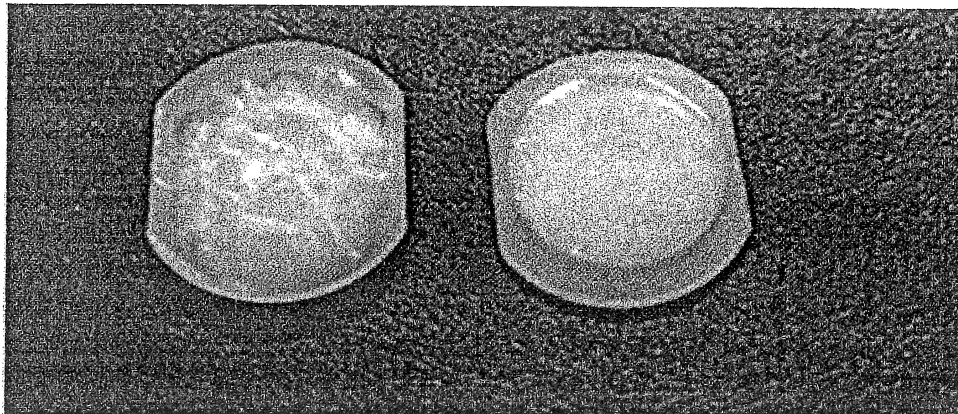
[FIG. 1.]



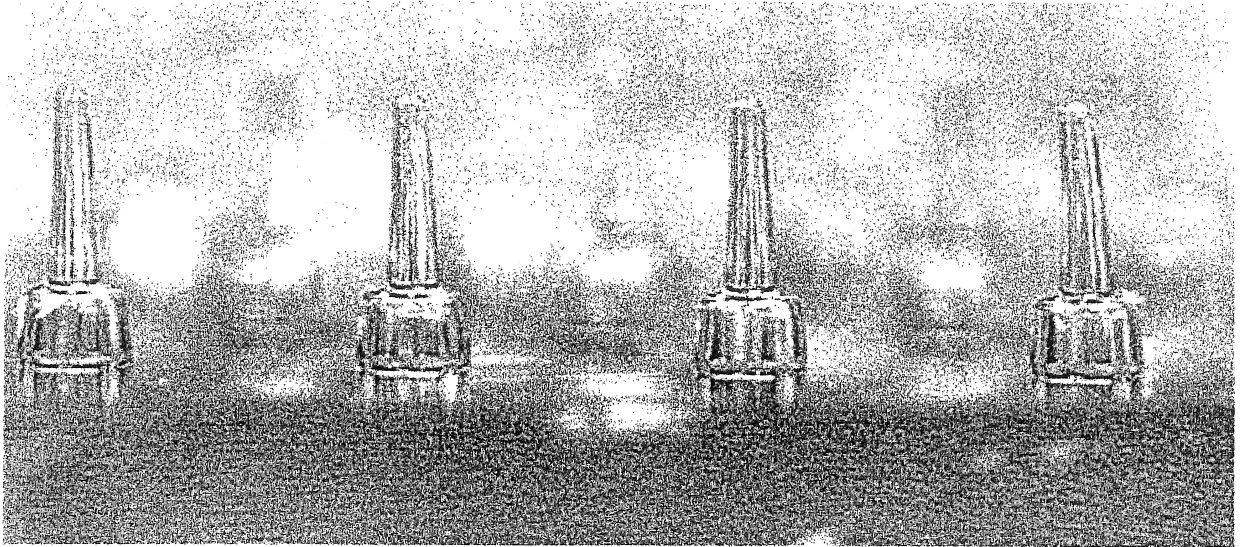
[FIG. 2.]



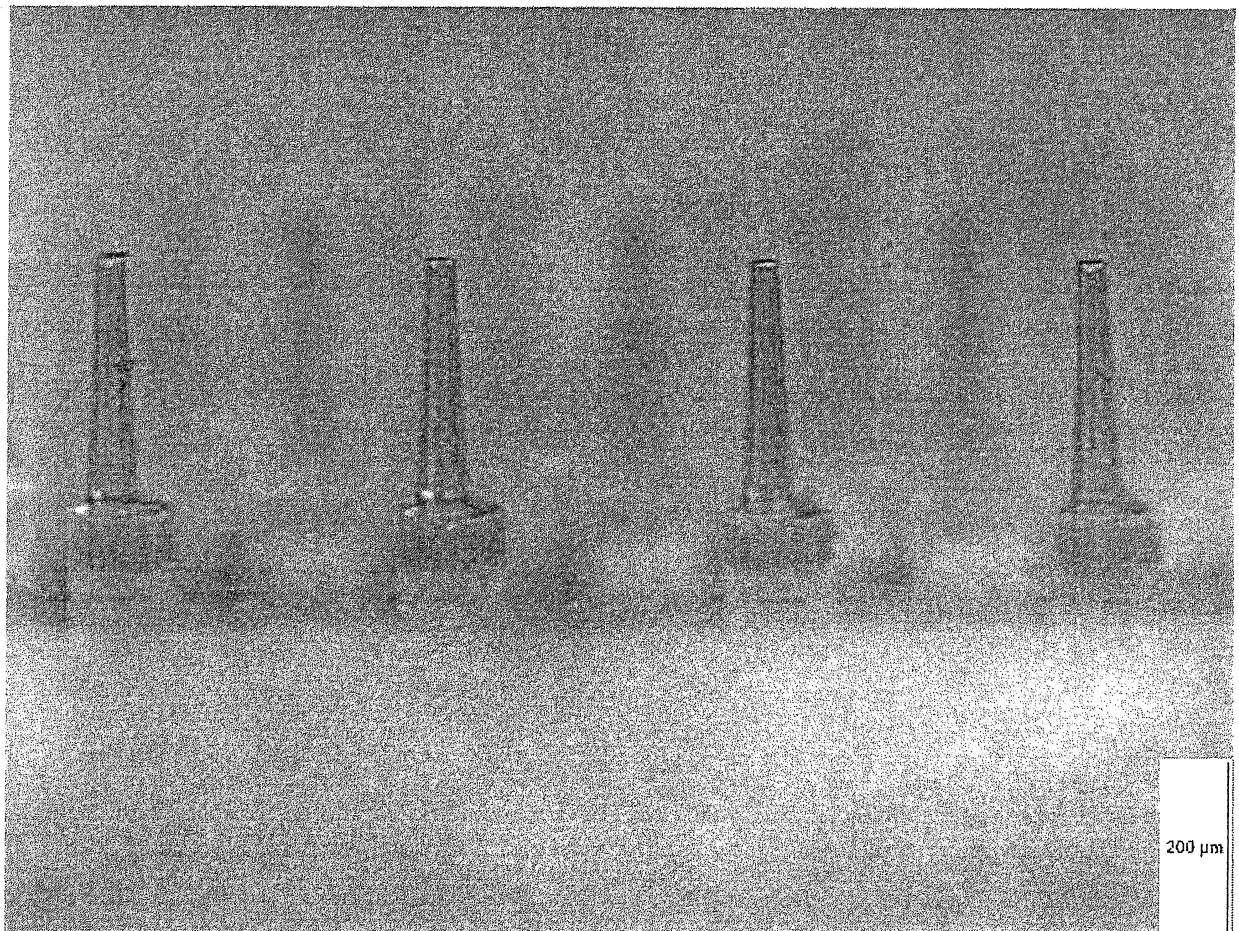
[FIG. 3.]



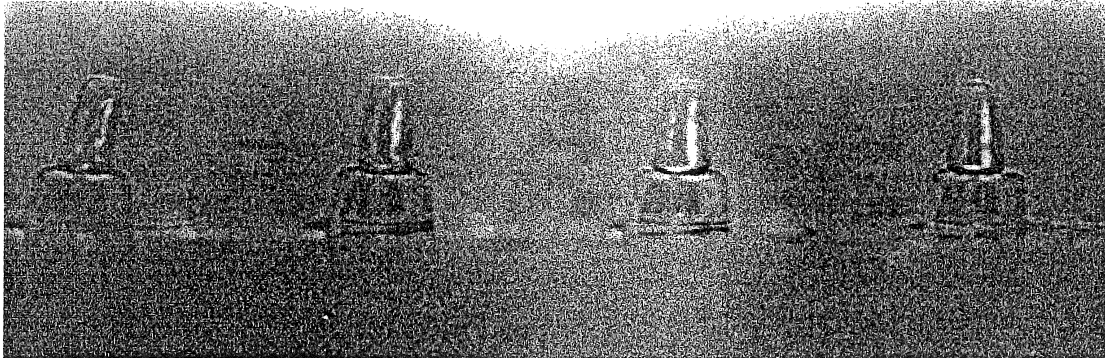
[FIG. 4.]



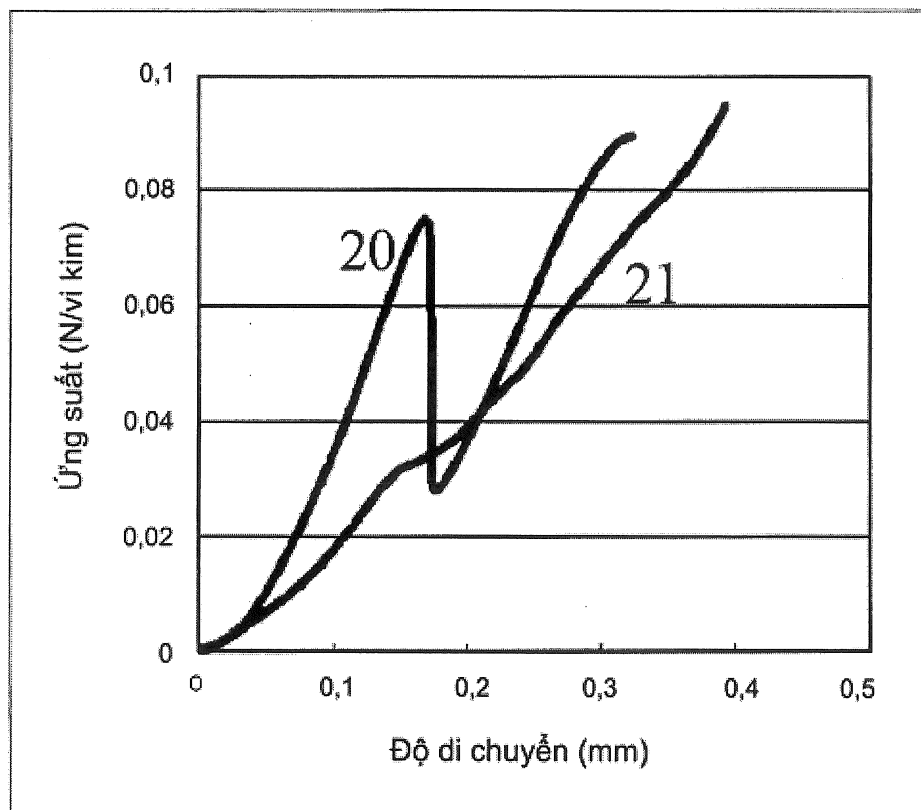
[FIG. 5.]



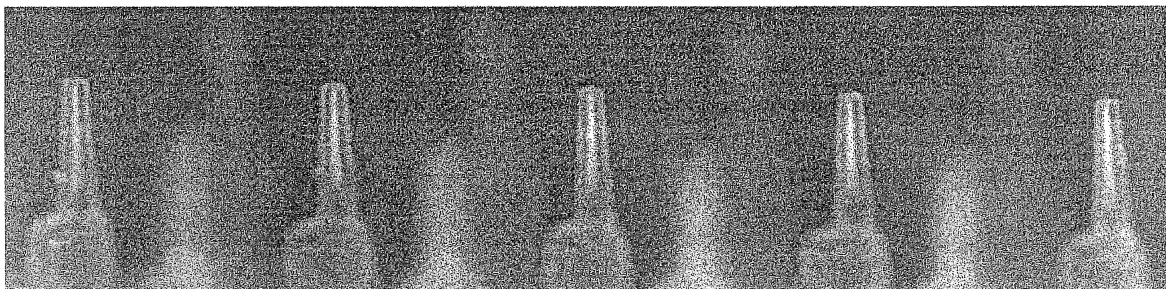
[FIG. 6.]



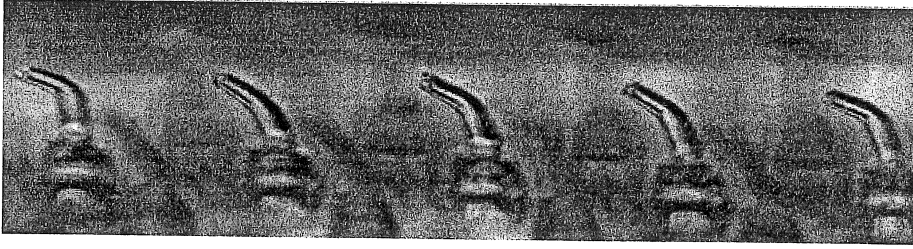
[FIG. 7.]



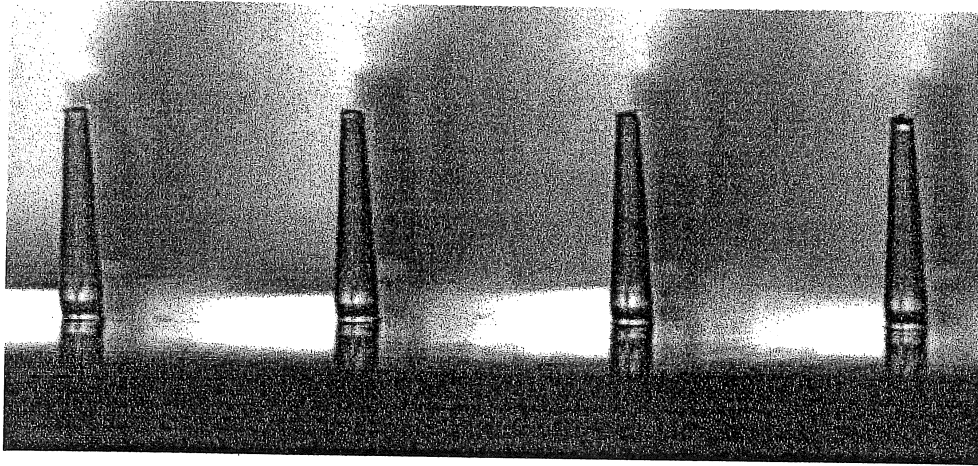
[FIG. 8.]



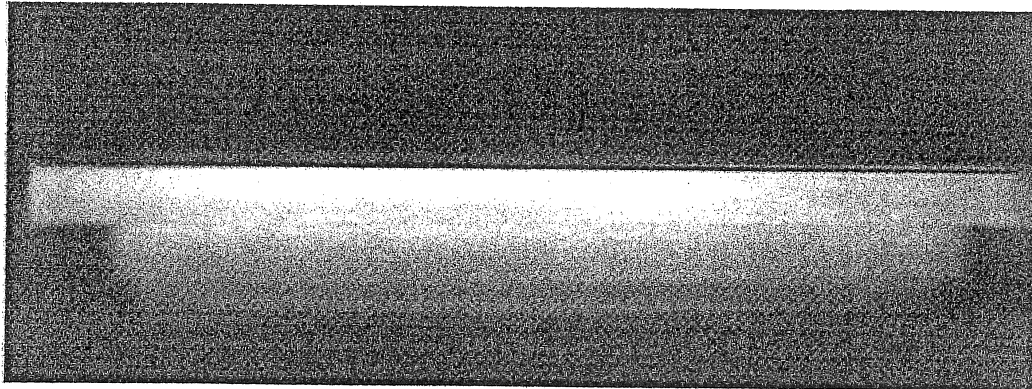
[FIG. 9.]



[FIG. 10.]



[FIG. 11.]



[FIG. 12.]

