



(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) 
1-0022917

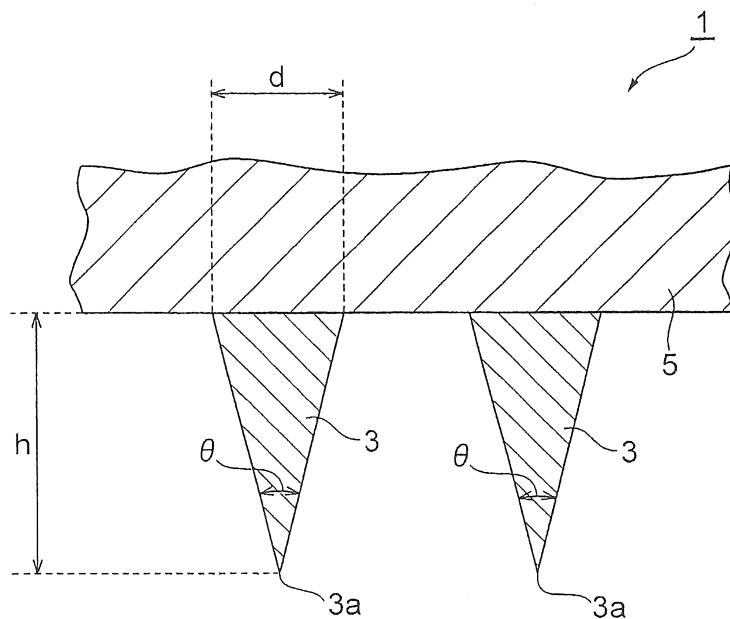
(51)⁷ A61M 5/00, A61N 1/30

(13) B

- (21) 1-2012-00352 (22) 15.07.2010
(86) PCT/JP2010/062008 15.07.2010 (87) WO2011/010605A1 27.01.2011
(30) 2009-172525 23.07.2009 JP
(45) 27.01.2020 382 (43) 25.05.2012 290
(73) 1. HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. (JP)
408, Tashirodaikan-machi, Tosu-shi, Saga 841-0017 Japan
2. TOPPAN PRINTING CO., LTD. (JP)
5-1, Taito 1-chome, Taito-ku, Tokyo 110-0016 Japan
(72) TERAHARA Takaaki (JP), TOKUMOTO Seiji (JP), TAMURA Akira (JP),
YAMADA Yumiko (JP)
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) MẢNG VI KIM

(57) Sáng chế đề cập đến mảng vi kim bao gồm các vi kim chứa axit polylactic phi tinh thể. Mảng vi kim theo sáng chế được tạo ra dựa trên mối tương quan giữa sự kết tinh, đặc tính giữa khối lượng phân tử trung bình khối và độ bền, giữa khối phân tử và đặc tính của nhựa có thể phân hủy sinh học. Khi axit polylactic phi tinh thể có khối lượng phân tử trung bình khối nằm trong khoảng từ 40000 đến 100000 thì thu được mảng vi kim duy trì được đặc tính chức năng theo sáng chế.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến mảng vi kim bao gồm một hoặc nhiều vi kim có thể chọc vào da trên để truyền thuốc vào cơ thể sống, lấy máu từ cơ thể sống, hoặc tương tự.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thông thường, mảng vi kim đã biết là thiết bị để gia tăng sự hấp phụ thuốc qua da. Các vi kim được bố trí ở mảng vi kim nhằm mục đích chọc vào lớp biểu bì, đây là lớp da ngoài cùng, và các kích cỡ và các hình dạng khác nhau của chúng đã được đề xuất. Cơ cấu vi kim được mong chờ là phương pháp truyền không thâm nhập (chẳng hạn xem tài liệu sáng chế 1).

Ngoài ra, các phương pháp khác nhau đã được đề xuất liên quan đến việc sử dụng các thuốc bằng cách sử dụng mảng vi kim. Việc phủ thuốc lên bề mặt của các vi kim, tạo ra một rãnh hoặc phần rỗng ở các vi kim mà qua đó các thuốc hoặc các thành phần trong cơ thể được phép thấm, trộn bản thân các thuốc vào các vi kim, và tương tự là đã biết (tài liệu sáng chế 2).

Tài liệu sáng chế 3 đã nêu rằng trong để đệm truyền thuốc qua da, trong trường hợp mà kim nhỏ được tạo ra mặt ngoài ra của nó được làm bằng nhựa có thể phân hủy sinh học, thậm chí nếu đầu của kim nhỏ xuyên vào da và giữ lại trong da, kim nhỏ làm bằng nhựa có khả năng phân hủy sinh học được phân hủy trong cơ thể sống, nhờ đó ít làm ảnh hưởng ngược đến cơ thể sống, và tức là nhựa có khả năng phân hủy sinh học, axit polylactic, polyetylen succinat, polybutylen succinat adipat, polybutylen succinat cacbonat, polycaprolacton, polyeste amit, polyeste cacbonat, rượu polyvinyl, polyhydroxy butylat, maltotrioza, xenluloza, xenluloza axetat, collagen, và các hỗn hợp của chúng được nêu, và axit polylactic hoặc copolyme của axit lactic và axit glycolic đặc biệt được ưu tiên.

Ngoài ra, tài liệu sáng chế 3 mô tả rằng trong trường hợp axit polylactic,

khi khối phân tử nằm trong khoảng từ 100000 đến 500000, lượng axit lactic đọng trên dây mảnh bằng kim loại nêu trên là phù hợp xét về việc sản xuất, tính chất kéo ra dây kim loại mảnh sau khi hóa rắn nhựa là tốt, và chất lượng của màng hoàn chỉnh (vật dụng dạng ống) cũng tuyệt vời. Tuy nhiên, tài liệu sáng chế 3 không mô tả bất kỳ về khối lượng phân tử trung bình khối và cường độ.

Tài liệu sáng chế 4 bộc lộ là trong hệ thống giải phóng thuốc mà có thể lựa chọn và thực hiện bất kỳ sự giải phóng hai pha có kiểm soát, giải phóng duy trì liên tục, và giải phóng trễ, axit polylactic dạng bột mịn có khối lượng phân tử trung bình khối nằm trong khoảng từ 3000 đến 40000 được sử dụng, nhưng tài liệu này không mô tả bất kỳ về màng vi kim hoàn toàn không thể chọc vào da.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế 1: Công bố quốc gia đơn patent quốc tế số 2001-506904.

Tài liệu sáng chế 2: Công bố quốc gia đơn patent quốc tế số 2004-504120.

Tài liệu sáng chế 3: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản chưa xét nghiệm số 2005-021678.

Tài liệu sáng chế 4: Công bố đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản chưa xét nghiệm số 11-286439.

Khi màng vi kim được tạo ra từ nhựa có thể phân hủy sinh học, cần bước làm biến dạng nhựa có khả năng phân hủy sinh học thành hình dạng mong muốn bằng cách nung nó để hóa mềm, và thao tác tiệt trùng hoặc tương tự bằng cách xử lý bức xạ bằng chùm tia điện tử, v.v.. Tuy nhiên, điều này làm nảy sinh vấn đề là: do cường độ của màng vi kim (đặc biệt, phần vi kim) trong suốt các bước này, các vi kim cơ bản được dự định để chọc vào da không thể thực hiện được chức năng của nó, hoặc để của màng vi kim bị gãy tại thời điểm sử dụng và không thể thực hiện chức năng của nó, hoặc khó khăn trong việc sản xuất.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Để khắc phục nhược điểm này, mục đích của sáng chế là đề xuất màng vi kim duy trì được chức năng của nó của màng vi kim và chùm kim nà có thể

được sản xuất một cách dễ dàng.

Để đạt được mục đích nêu trên, các mối tương quan giữa sự kết tinh và tính năng của nhựa có thể phân hủy sinh học, giữa khối lượng phân tử trung bình khối và cường độ của nó và giữa khối lượng phân tử trung bình khối và tính năng của nó đã được làm rõ. Kết quả là, các tác giả đã phát hiện ra rằng các vi kim chứa axit polylactic phi tinh thể là tuyệt vời về việc duy trì cường độ của chúng và có tính năng tốt, và hơn nữa là cùng khối lượng phân tử trung bình khối của nó và cường độ được tương quan với nhau, nhưng không mong đợi, cùng khối lượng phân tử trung bình khối và tính năng không nhất thiết được tương quan với nhau. Dựa vào phát hiện này, có thể tạo ra của mảng vi kim mà duy trì được chức năng của nó là được phép.

Tức là, sáng chế đề xuất mảng vi kim gồm các vi kim chứa axit polylactic phi tinh thể.

Ngoài ra, tốt hơn là kết tinh của axit polylactic là 38% hoặc thấp hơn.

Ngoài ra, tốt hơn là các vi kim là trong suốt hoặc mờ.

Ngoài ra, tốt hơn là axit polylactic có khối lượng phân tử trung bình khối nằm trong khoảng từ 40000 đến 100000.

Ngoài ra, trong mảng vi kim này, tốt hơn axit polylactic là axit poly-L-lactic.

Ngoài ra, tốt hơn mảng vi kim này được tiệt trùng bằng cách bức xạ bằng chùm tia điện tử hoặc tia gama.

Hiệu quả của sáng chế

Theo sáng chế, có thể tạo ra mảng vi kim duy trì được chức năng của nó và mảng vi kim này có thể được tạo ra một cách dễ dàng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là hình vẽ mặt cắt ngang phóng to dưới dạng sơ đồ thể hiện mảng vi kim theo sáng chế.

Fig.2 liên quan đến ví dụ 3 và là biểu đồ thể hiện kết quả thu được bằng

cách đo, nhờ thiết bị đo GM, lượng thuốc còn trên đế vi kim sau khi chọc vào da người bằng thiết bị vi kim đã phủ thuốc bằng cách ấn bằng ngón tay trong thời gian 5 giây.

Fig.3 liên quan đến ví dụ 4 và là biểu đồ thể hiện các kết quả thu được bằng cách đo các thay đổi về khối lượng phân tử trung bình khối bằng phương pháp sắc ký thẩm gel.

Fig.4 liên quan đến ví dụ 5 và là biểu đồ thể hiện các kết quả thử nghiệm để đánh giá sự hấp phụ thuốc (các hoạt chất sinh lý) trong hợp phần phủ vào đế vi kim.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dưới đây, mảng vi kim theo một phương án ưu tiên của sáng chế sẽ được mô tả dựa vào các hình vẽ kèm theo.

Như được thể hiện trên Fig.1, mảng vi kim 1 được kết cấu bởi các vi kim (các kim) 3 để chọc vào da hoặc màng nhầy và đế vi kim 5 đỡ nó, và do vậy, một loạt vi kim 3 được sắp xếp trên đế vi kim 5. Vi kim 3 có cấu trúc nhỏ, và độ cao (chiều dài) h của vi kim 3 tốt hơn nằm trong khoảng từ 50 đến 700 μ m. Ở đây, lý do tại sao độ dài h của vi kim 3 được đặt là 50 μ m hoặc cao hơn thực hiện một cách chắc chắn việc chuyển qua da các hoạt chất sinh lý và lý do tại sao chiều dài h của nó được đặt là 700 μ m hoặc thấp hơn là để tránh sự tiếp xúc của hệ thống thần kinh với vi kim 3, nhờ đó làm cho có thể chắc chắn giảm khả năng gây đau, và đảm bảo tránh được khả năng chảy máu tại cùng thời điểm. Ngoài ra, khi độ dài h là 700 μ m hoặc thấp hơn, thì có thể truyền một cách hữu hiệu lượng các hoạt chất sinh lý thấm vào da.

Tại điểm này, vi kim 3 gọi là cấu trúc nhô theo nghĩa rộng gồm hình dạng kim hoặc kết cấu chứa dạng kim, và khi vi kim 3 có kết cấu dạng hình côn, đường kính d của bề mặt đáy của nó thường nằm trong khoảng từ 50 đến 200 μ m. Ngoài ra, vi kim 3 không bị giới hạn ở kết cấu có dạng kim, theo ý nghĩa hẹp có một đầu tạo côn mà còn gồm có kết cấu không có đầu tạo côn, dạng vi côn. Xét các trường hợp, ở đó vi kim 3 bị gãy trên da, vi kim 3 được tạo

ra 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 tại cùng thời điểm khi vi kim 3 bị tan trong cơ thể.

Mũi 3a của vi kim 3 có thể có dạng vi côn dẹt, trong hoặc không đồng đều, nhưng xét đến việc chọc vào da hoặc màng nhầy, tốt hơn là diện tích (diện tích giả định) của nó khi nó được giả định là mũi 3a là dẹt có diện tích $1600\mu\text{m}^2$ hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là $400\mu\text{m}^2$ hoặc nhỏ hơn. Lưu ý rằng, diện tích giả định khi mũi 3a có dạng vi côn, tròn hoặc không đồng đều chỉ báo diện tích mặt cắt ngang của mũi 3a cắt ở mặt phẳng cắt vuông góc với hướng dọc của vi kim 3.

Ngoài ra, trong trường hợp mà vi kim 3 có cấu trúc hình côn (thon), khi góc ở mũi (góc nghiêng) θ là 15° hoặc nhỏ hơn, vi kim 3 có thể bị gãy một cách dễ dàng, nhưng khi góc ở mũi θ là 25° hoặc cao hơn, khó chọc vi kim 3 vào da hoặc màng nhầy. Xét về điều này, góc ở mũi θ tốt hơn nằm trong khoảng từ 15° đến 25° .

Axit polylactic chứa trong vi kim 3 theo phương án này là phi tinh thể.

Vi kim 3 chứa axit polylactic phi tinh thể có đặc tính cơ học tuyệt vời, và khó bị gãy mặc dù nó bị biến dạng do việc ép. Mặt khác, vi kim chứa axit polylactic kết tinh dễ dàng bị gãy khi một lực đã định tác động lên nó. Do đó, màng vi kim phi tinh thể 1 làm khó chọc gãy của màng vi kim 1 để giữ trong cơ thể khi nó được sử dụng. Ngoài ra, axit polylactic phi tinh thể không gây ra sự phân hủy mạnh của các vi kim 3 theo thời gian, và cho phép độ ổn định bảo quản tốt. Ngoài ra, trong trường hợp màng vi kim có độ kết tinh cao, ví dụ, vấn đề sau đây có thể xảy ra: khi các hoạt chất sinh lý như thuốc được bôi lên màng vi kim, các hoạt chất sinh lý hấp phụ vào màng vi kim và khó giải phóng trong cơ thể.

Tóm lại, khi màng vi kim 1 gồm có các vi kim 3 chứa axit polylactic phi tinh thể, có thể thu được màng vi kim 1 mà có đặc tính cơ học tuyệt vời và có độ ổn định bảo quản tốt. Ngoài ra, như được mô tả sau đây, khi các vi kim 3

được tạo ra bằng cách sử dụng axit polylactic có độ tinh khiết cao, nên dễ dàng đánh giá bằng mắt thường xem mảnh vi kim có phải là mảnh vi kim 1 chứa axit polylactic phi tinh thể hay không, tức là xem nó có phải là mảnh vi kim 1 có độ ổn định bảo quản tốt hay không, mà có lợi xét theo quan điểm kiểm soát chất lượng tốt.

Ở đây, axit polylactic phi tinh thể là axit polylactic có độ kết tinh là 38% hoặc thấp hơn. Lưu ý rằng, sự kết tinh tốt hơn là càng thấp càng tốt, nhưng giới hạn thấp của nó là độ kết tinh bằng 2% hoặc cao hơn. Khó đạt độ kết tinh đến 2% hoặc thấp hơn xét về việc sản xuất các vi kim. Sự kết tinh của axit polylactic có thể được phát hiện bằng cách đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC “differential scanning calorimetry”). Sau khi lấy mẫu vi kim, dung lượng nhiệt kết tinh và dung lượng nhiệt chảy được phát hiện trong chế độ gia tăng nhiệt độ lần lượt từ nhiệt dung bởi đỉnh tỏa nhiệt ở nhiệt độ kết tinh (quanh 100°C) và từ nhiệt dung bởi thu nhiệt ở điểm nóng chảy (quanh 180°C), và sau đó sự kết tinh có thể được phát hiện bằng cách sử dụng thực tế là sự kết tinh (xc) được cho theo công thức $xc (\%) = 100 \cdot (\Delta H_m + \Delta H_c) / 93$ trong đó dung lượng nhiệt chảy của 93J/g, mà là tinh thể PLLA có kích cỡ lá mỏng không xác định, được sử dụng.

Để tạo ra các vi kim chứa axit polylactic phi tinh thể, sự kết tinh của axit polylactic được kiểm soát bằng phương pháp sau đây, và do vậy có thể tạo ra các vi kim chứa axit polylactic phi tinh thể. Mảnh vi kim có thể thu được bằng cách tạo ra tấm sao trên đó dạng vấu nhô và rãnh của mảnh vi kim bị đảo ngược; nẹp các phần mẫu nhỏ của tấm sao với axit polylactic mà bị nóng chảy bằng cách gia nhiệt; và làm nguội xuống và bóc axit polylactic. Tại thời điểm này, sự kết tinh có thể được kiểm soát theo tốc độ làm nguội của axit polylactic do vậy bị nóng chảy bằng cách gia nhiệt, hoặc thời gian gia nhiệt axit polylactic ở khoảng nhiệt độ kết tinh sau khi làm nguội. Cụ thể hơn, bằng cách tiến hành làm nguội nhanh trong khi đẩy nhanh tốc độ làm nguội của axit polylactic do vậy bị nóng chảy bằng cách gia nhiệt, các vi kim chứa axit polylactic phi tinh

thể có độ kết tinh thấp có thể được tạo ra. Mặt khác, khi tốc độ làm nguội của axit polylactic do vậy nóng chảy bằng cách gia nhiệt được làm nguội từ từ xuống, hoặc khi axit polylactic được làm ấm và duy trì ở khoảng nhiệt độ kết tinh sau khi làm nguội, sự kết tinh của axit polylactic chứa trong các vi kim gia tăng.

Do axit polylactic được sử dụng cho các vi kim, nói chung, axit polylactic trên đó độ tinh khiết của axit polylactic là 95,0% trọng lượng hoặc cao hơn, lượng monome dư là 5% trọng lượng hoặc thấp hơn, và lượng Sn dư là 200 phần triệu hoặc thấp hơn được sử dụng. Đặc biệt, khi axit polylactic được sử dụng cho các vi kim, tốt hơn là sử dụng axit polylactic có độ tinh khiết cao trên đó độ tinh khiết của axit polylactic là 98,7% trọng lượng hoặc cao hơn, và lượng monome còn lại là 2% trọng lượng hoặc thấp hơn, và lượng Sn dư là 50ppm hoặc thấp hơn. Khi lượng monome còn lại và lượng Sn dư trong axit polylactic gia tăng, sự hư hỏng bằng các quy trình đúc/tiệt trùng và cường độ hư hỏng theo thời gian dễ dàng xuất hiện, và ngoài ra có quan tâm về các ảnh hưởng ngược vào cơ thể sống. Độ tinh khiết cao và axit polylactic phi tinh thể có độ trong suốt tuyệt vời.

Khi các vi kim được tạo ra bằng cách sử dụng axit polylactic có độ tinh khiết cao trên đó độ tinh khiết của axit polylactic là 98,7% trọng lượng hoặc cao hơn, lượng monome còn lại là 2% trọng lượng hoặc thấp hơn, và lượng Sn dư là 50 phần triệu hoặc thấp hơn, xem axit polylactic có phải là phi tinh thể hay không có thể được xác định bằng trạng thái đục trắng của màng vi kim. Khi axit polylactic của các vi kim là phi tinh thể, màng vi kim trong suốt hoặc mờ. Ở đây, "trong suốt hoặc mờ" có nghĩa là giá trị chỉ số độ sáng L^* là 60 hoặc thấp hơn khi mức chênh lệch màu với màu (đen) chuẩn lênh lệch màu được đo bằng cách sử dụng nhiệt lượng kế (CR-200, sản phẩm do Minolta Co., Ltd sản xuất) bằng cách lấy giá trị chỉ số độ sáng L^* làm chỉ số. Do vậy, có thể được xác định là vi kim trong suốt hoặc mờ có giá trị chỉ số độ sáng L^* bằng 60 hoặc thấp hơn là vi kim chứa axit polylactic phi tinh thể.

Ngoài ra, các ví dụ về axit polylactic gồm các homopolyme của axit polylactic như axit poly-L-lactic và axit poly-D-lactic, copolyme của axit polyL/D-lactic, và hỗn hợp của chúng, nhưng bất kỳ một trong số các axit này có thể được sử dụng. Nói chung, lưu ý rằng khi các homopolyme của của axit poly-L-lactic và axit poly-D-lactic được sử dụng để tạo ra các vi kim, và quy trình kết tinh được thực hiện, các vi kim có độ kết tinh cao của axit polylactic. Mặt khác, khi các vi kim được tạo ra sử dụng copolyme của axit polyL/D-lactic, các vi kim có thể là các vi kim phi tinh thể có độ kết tinh thấp của axit polylactic. Trong mảng vi kim 1 theo phương án này, tốt hơn là tạo ra mảng vi kim phi tinh thể 1 bằng cách sử dụng axit poly-L-lactic quan điểm an toàn. Ngoài ra, các chất phụ gia như chất dẻo hóa, chất chống tạo khối, chất bôi trơn, chất chống tĩnh, và chất ổn nhiệt có thể được bổ sung vào axit polylactic nếu phù hợp.

Nhựa axit polylactic có xu hướng có cường độ cao khi khối lượng phân tử trung bình khối của nó lớn. Điều cần thiết đối với khối lượng phân tử trung bình khối của axit polylactic của các vi kim 3 theo phương án này là 40000 hoặc cao hơn xét về cường độ. Khối lượng phân tử trung bình khối thấp hơn 40000 là không phù hợp do cường độ của các vi kim 3 là thấp và đặc tính chọc các bệnh về da, và ngoài ra do ứng suất chảy của các vi kim 3 tại thời điểm sản xuất nó có xu hướng giảm.

Ngoài ra, khối lượng phân tử trung bình khối của axit polylactic chưa trong các vi kim 3 theo phương án này là 100000 hoặc thấp hơn. Khối lượng phân tử trung bình khối là 100000 hoặc thấp hơn tốt hơn là do các đặc tính chọc của các vi kim 3 vào da là đủ, và ngoài ra, thậm chí nếu mũi kim nằm trong cơ thể, mũi kim ngay lập tức bị phân hủy trong cơ thể. Mặt khác, để tạo ra các vi kim chứa axit polylactic có khối lượng phân tử trung bình khối cao hơn 100000, độ nhớt nóng chảy của axit polylactic là quá cao, và việc xử lý các vi kim 3 trở nên khó khăn, nhờ đó giảm hiệu suất.

Trong mảng vi kim 1 theo phương án này, tốt hơn là tiến hành quá trình

ting khiết xét về độ an toàn. Quy trình tiệt trùng có thể được tiến hành bằng phương pháp đã biết, quy trình này nói chung được tiến hành, nhưng tốt hơn là để tiệt trùng màng vi kim 1 được thực hiện bằng cách bức xạ bằng chùm tia điện tử hoặc bức xạ tia gama. Phép đo liều lượng bức xạ bằng chùm tia điện tử được thực hiện ở đỉnh hoặc đáy của mẫu bức xạ, hoặc trên vật liệu đỡ (tức là, "giấy cứng"), và do vậy có thể kiểm tra xem mẫu được bức xạ với liều lượng bức xạ định trước hay không (dưới môi trường mức xạ nhiệt độ 15°C và độ ẩm là 15%). Mặt khác, trong trường hợp bức xạ tia gama, mẫu bức xạ có thể được bức xạ bằng các tia coban-60 gama theo liều lượng bức xạ chỉ định là 5 đến 100 kGy. Như quy trình tiệt trùng, không chỉ tiệt trùng bằng bức xạ chùm tia điện tử hoặc bức xạ tia gama mà còn tiệt trùng nhờ nhiệt và tiệt trùng bằng EOG (khí etylen oxit) có thể được áp dụng, nhưng vẫn có mối quan tâm là sự tiệt trùng bằng nhiệt có thể khiến cho axit polylactic phân hủy, và tiệt trùng nhờ EOG cũng có thể khiến cho thuốc sót lại. Việc tiệt trùng bằng bức xạ chùm tia điện tử hoặc bức xạ tia gama không gây ra các mối băn khoăn này, và do đó ưu tiên được sử dụng.

Liên quan đến axit polylactic cấu thành màng vi kim 1 theo phương án này, đã phát hiện ra rằng khối lượng phân tử trung bình khối của nó giảm trong quá trình sản xuất và quá trình tiệt trùng. Do vậy, để tối ưu hóa cường độ và tính năng của màng vi kim 1, điều cần thiết đối với khối lượng phân tử trung bình khối của axit polylactic sau khi sản xuất của màng vi kim 1 là nằm trong khoảng từ 40000 đến 100000.

Ví dụ, mặc dù cùng khối lượng phân tử trung bình khối giảm đến khoảng từ 65 đến 99% khối lượng phân tử trung bình khối ban đầu của nó do sự bức xạ bằng chùm tia điện tử, để giữ cường độ thậm chí sau khi sự bức xạ bằng chùm tia điện tử, điều cần thiết đối với cùng khối lượng phân tử trung bình khối là 40000 hoặc cao hơn. Do vậy, trước khi bức xạ bằng chùm tia điện tử, điều cần thiết đối với cùng khối lượng phân tử trung bình khối ít nhất là 40000 hoặc cao hơn.

Tốt hơn nữa, điều cần thiết đối với cùng khối lượng phân tử trung bình khối là 50000 hoặc cao hơn theo cường độ sau khi bức xạ bằng chùm tia điện tử. Xét về điều này, trước khi bức xạ bằng chùm tia điện tử, điều cần thiết đối với cùng khối lượng phân tử trung bình khối ít nhất là 50000 hoặc cao hơn.

Do vậy, nếu cùng khối lượng phân tử trung bình khối sau khi sự bức xạ bằng chùm tia điện tử là 40000 hoặc cao hơn, vi kim 3 có thể được sử dụng mà không mất tính năng của nó. Tuy nhiên, tốt hơn, điều cần thiết đối với cùng khối lượng phân tử trung bình khối sau khi sự bức xạ bằng chùm tia điện tử là 50000 hoặc cao hơn.

Lưu ý rằng xét đến phạm vi ưu tiên của khối lượng phân tử trung bình khối của axit polylactic cấu thành màng vi kim 1, sự phân bố khối phân tử (M_w/M_n) thu được bằng cách chia khối lượng phân tử trung bình khối (M_w) cho khối lượng phân tử trung bình khối số (M_n) tốt hơn là 2,75 hoặc thấp hơn, và tốt hơn nữa là 1,43 đến 1,72 (xem bảng 1 và bảng 6).

Để vi kim 5 là bộ đỡ đỡ các vi kim 3. Cấu trúc của nó không được giới hạn, và ví dụ có thể là để có các lỗ xuyên qua đó, lỗ này cho phép cấp các hoạt chất sinh lý từ mặt sau của đế. Các ví dụ về vật liệu của các vi kim 3 hoặc đế vi kim 5 gồm silicon, silicon dioxit, sứ, kim loại (như thép không gỉ, titan, niken, molybden, crom, và coban), và các vật liệu nhựa tổng hợp hoặc tự nhiên, nhưng xét về tính kháng thể của các vi kim 3 và giá thành sản phẩm vật liệu, các polyme có thể phân hủy sinh học như axit polylactic, polyglycolit, axit polylactic-co-polyglycolit, pululan, caprolacton, polyuretan, 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 thể phân hủy sinh học, đặc biệt được ưu tiên. Ngoài ra, trong một số trường hợp, để có thể được tích hợp với các vi kim 3, và trong các trường hợp này, để được làm bằng cùng vật liệu như vật liệu nhựa nêu trên của các vi kim 3.

Diện tích của đế vi kim 5 nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10cm², tốt hơn là

nằm trong khoảng từ 1 đến 5cm^2 , và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 3cm^2 . Lưu ý rằng một loạt để vi kim 5 có thể được nối với nhau để có kích cỡ ưa thích hơn.

Liên quan đến mật độ vi kim (các kim 3, các hàng vi kim 3 điển hình được đặt cách đều sao cho mật độ được bố trí xấp xỉ từ 1 đến 10 kim trên milimet (mm). Nói chung, các hàng kề nhau được đặt cách nhau một khoảng về cơ bản bằng khoảng trống giữa kim ở một hàng, và mật độ kim từ 100 đến 10000 kim trên 1cm^2 . Khi có mật độ kim là 100 kim hoặc cao hơn, kim có thể chọc một cách hữu hiệu vào da. Trong lúc đó, mật độ kim cao hơn 10000 kim làm khó cho độ bền của các vi kim 3 để chọc vào da. Mật độ vi kim (các kim 3 tốt hơn từ 200 đến 5000 kim, tốt hơn nữa từ 300 đến 2000 kim, và tốt nhất từ 400 đến 1600 kim trên cm^2 . Khi mật độ vượt quá 1600 kim, việc sản xuất tấm gốc của mảng vi kim, ví dụ, bằng cách gia công cơ khí chính xác như quy trình khắc ăn mòn khô, xử lý bằng tia laze hoặc việc xử lý vạch có xu hướng khó khăn.

Các ví dụ về phương pháp sử dụng tấm gốc của mảng vi kim gồm quy trình khắc ăn mòn ướt hoặc quy trình khắc ăn mòn khô sử dụng đế bằng silicon, gia công cơ khí chính xác sử dụng kim loại hoặc nhựa (như phương pháp phóng điện, xử lý bằng tia laze, xử lý vạch, quy trình dập nóng, và gia công đúc áp lực), và cắt bằng máy. Nhờ các phương pháp xử lý này, các vi kim, mà là kim trong tấm gốc của mảng vi kim, và để vi kim để đỡ vi kim được đúc thành chi tiết liền khối. Các ví dụ về phương pháp để làm rỗng vi kim, là một kim, gồm có phương pháp trên đó, sau việc sản xuất vi kim, việc xử lý thứ cấp như xử lý laze được thực hiện.

Như phương pháp sản xuất mảng vi kim, mảng vi kim có thể được sản xuất bằng cách tạo ra từ tấm gốc của mảng vi kim, tấm sao trên đó dạng vấu nhô và rãnh của mảng vi kim bị đảo ngược; nạp các phần mẫu nhỏ của tấm sao do vậy thu được với axit polylactic mà bị nóng chảy bằng cách gia nhiệt; và làm nguội xuống và bóc axit polylactic. Tại thời điểm này, các vi kim, mà là kim, và để vi kim để đỡ vi kim được đúc thành chi tiết liền khối. Cụ thể, để thu

được các vi kim phi tinh thể, mong muốn là làm nguội axit polylactic nhanh ở tốc độ 30°C/phút hoặc cao hơn trong bước làm nguội. Tấm sao trên đó dạng vấu nhô và rãnh của mảng vi kim 1 bị đảo ngược có thể được sản xuất bằng phương pháp đã cho.

Ngoài ra, chất phủ có thể chứa các hoạt chất sinh lý trong nước cất và/hoặc chất mang phủ, nhờ đó vi kim và/hoặc để có thể được phủ bằng chất phủ, và các ví dụ về chất mang phủ gồm polyetylen oxit, hydroxy metyl-xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, metyl-xenluloza, dextran, polyetylen glycol, rượu polyvinyl, polyvinyl pyrrolidon, pululan, carmelozơ natri, chondroitin sulfat, axit hyaluronic, dextrin, và gôm arabic.

Như đã được mô tả ở trên, độ cao (chiều dài) h của vi kim 3 tốt hơn nằm trong khoảng từ 50 đến 700µm. Mặc dù trong trường hợp lớp phủ của vi kim 3, độ cao thay đổi phụ thuộc vào độ cao h của vi kim 3, kim có thể được đặt ở độ cao nằm trong khoảng từ 0 đến 700µm, thường nằm trong khoảng từ 10 đến 500µm, tốt hơn nằm trong khoảng từ 30 đến 300µm. Chất phủ sử dụng để phủ được cố định bằng cách làm khô sau khi phun lên.

Hợp phần lỏng được sử dụng để phủ các vi kim 3 được tạo ra bằng cách trộn các chất mang sinh tương hợp, các hoạt chất sinh lý có lợi có thể được phân phát, và trong một số trường hợp, bất kỳ các chất trợ phủ với chất lỏng bay hơi được. Chất lỏng bay hơi được có thể là nước, dimetyl sulfoxit, dimetyl formamit, etanol, rượu isopropyl, hỗn hợp của chúng, và tương tự. Trong số chúng, nước được ưu tiên nhất. Chất phủ ở trạng thái lỏng hoặc huyền phù điển hình có hàm lượng của các hoạt chất sinh lý có lợi 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 đặc biệt được tu tiên là ở trạng thái cố định.

Các chất trợ được phẩm đã biết khác có thể được bổ sung vào lớp phủ miễn là các chất này không ảnh hưởng ngược đến tính tan và các tính chất cần

thiết của độ nhớt của lớp phủ cũng như các tính chất tự nhiên và vật lý của lớp phủ khô.

Như hoạt chất dược dụng (thuốc) được sử dụng trong phương án này, peptit, protein, DNA, RNA, và tương tự được xem xét, nhưng không chịu một giới hạn cụ thể. Các ví dụ về chúng gồm α -interferon, β -interferon đối với bệnh đa cơ cứng, erythropoietin, folitropin β , folitropin α , G-CSF, GM-CSF, gonadotropin màng đệm ở người, hormone được sản xuất bởi tuyến yên, calcitonin cá hồi, glucagon, chất đối kháng GNRH, insulin, hormone sinh trưởng người, filgrastim, heparin, heparin khối phân tử thấp, và somatropin. Cũng vậy, các ví dụ về vaccin gồm vaccin viêm não Nhật Bản, vaccin rotavirus, vaccin virus bệnh Alzheimer, vaccin xơ cứng động mạch, vaccin ung thư, vaccin nicotin, vaccin bệnh bạch hầu, vaccin uốn ván, vaccin ho lâu ngày, vaccin bệnh Lyme, vaccin bệnh dại, vaccin trị vi khuẩn gây viêm phổi (*diplococcus pneumoniae*), vaccin bệnh sốt vàng, vaccin bệnh tả, vaccin viêm gan B, vaccin bệnh lao, vaccin bệnh sởi đức, vaccin bệnh sởi, vaccin bệnh quai bị, vaccin chứng ngộ độc thịt, vaccin bệnh mụn giộp, các vaccin ADN khác, và vaccin viêm gan B.

Phương pháp cấp của mảng vi kim 1 không được giới hạn cụ thể, và thiết bị để cấp và thiết bị bổ sung để cố định cơ cấu vi kim 1 có thể được sử dụng.

Ngoài ra, thời gian cấp theo phương pháp cũng không lâu, và thời gian này nằm trong khoảng từ vài giây đến lâu nhất là vài phút, và phụ thuộc vào trường hợp, việc cấp tức thì có thể xảy ra trong thời gian ngắn hơn một giây. Tuy nhiên, cũng có thể cố định cơ cấu vi kim 1 trên da sau khi để cấp liên tục các thành phần hoạt tính.

Cần lưu ý rằng các thuốc này có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc có thể sử dụng phối hợp hai hoặc nhiều thuốc. Hiển nhiên, thuốc bao hàm bất kỳ thuốc có dạng hoặc muối vô cơ hoặc muối hữu cơ miễn là muối là dược dụng. Ngoài ra, trong khi thuốc cơ bản chứa trong chất mang phủ, nên cũng có thể điều chế chất mang phủ không chứa thuốc, và cấp một cách riêng biệt thuốc sau này qua các

lỗ xuyên (các lỗ hổng) được tạo ra ở đế vi kim 5.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Sản xuất các mảng vi kim có khối lượng phân tử trung bình khối khác nhau

Trong ví dụ 1, các mảng vi kim của các mẫu từ 1 đến 6 được làm bằng các nhựa axit poly-L-lactic tương ứng có các khối lượng phân tử trung bình khối khác nhau được sản xuất. Các khối lượng phân tử trung bình khối tương ứng và các đặc tính của vi kim của các mẫu từ 1 đến 6 là như nêu trên bảng 1.

Mảng vi kim

- Độ cao của vi kim: 500 μ m
- Hình dạng của vi kim: kim tự tháp vuông
- Mật độ của vi kim: 625 kim/cm²
- Đặc tính: phi tinh thể
- Diện tích: 1cm²

Khối lượng phân tử trung bình khối mỗi một trong số các mẫu từ 1 đến 6 được đo bằng phương pháp thẩm gel (sau đây gọi là "phương pháp GPC").

Các điều kiện đo

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

Nhiệt độ cột: 45°C

Dung dịch rửa giải: Cloroform

Bộ phát hiện: RID (bộ phát hiện khúc xạ vi sai “differential refraction detector”)

Nồng độ mẫu: 2,5 g/L (hòa tan trong cloroform)

Lưu ý rằng ngoài các mẫu từ 1 đến 6, mảng vi kim tinh thể được làm bằng axit poly-L-lactic có khối lượng phân tử trung bình khối nằm trong khoảng từ 40000 đến 100000 cũng được sản xuất, nhưng sau khi nó được lưu trữ kín ở

hiệt độ trong phòng trong thời gian một nửa năm, có thể quan sát thấy rằng cường độ của nó có xu hướng giảm.

Bảng 1

	Khối lượng phân tử trung bình khối (Mw)	Phân bố khối phân tử (Mw/Mn)	Đặc tính của vi kim
Mẫu 1	57099	1,53	Phi tinh thể (trong suốt)
Mẫu 2	61370	1,55	Phi tinh thể (trong suốt)
Mẫu 3	70503	1,6	Phi tinh thể (trong suốt)
Mẫu 4	78046	1,43	Phi tinh thể (trong suốt)
Mẫu 5	82114	1,57	Phi tinh thể (trong suốt)
Mẫu 6	103815	1,51	Phi tinh thể (trong suốt)

Ví dụ 2

Trong ví dụ 2, thử nghiệm để đo cường độ của các vi kim được tiến hành. Trong thử nghiệm thứ nhất, thử nghiệm độ bền gãy của đế vi kim được tiến hành ưu tiên là thử nghiệm kỹ thuật (K7116) của JIS. Phương pháp thử nghiệm được tiến hành như sau: đế vi kim được đặt trên một bề đặc biệt, một tải được bổ sung liên tục từ mặt trên của nó, và thời gian tính trước khi gãy miếng thử nghiệm và tải trọng tối đa tại thời điểm gãy được đo. Thử nghiệm gãy vi kim được tiến hành bằng một que đặc biệt lắp vào thiết bị, và giá trị của tải trọng tối đa mà đã được đặt khi đế vi kim bị gãy ở tâm của nó và độ dày gồm kim và đế của vi kim được lấy làm kết quả. Như rõ ràng từ các kết quả của bảng 2, các giá trị của nhựa axit poly-L-lactic khối lượng phân tử trung bình khối và tải trọng tối đa có xu hướng tương quan với nhau. Từ các kết quả này, chứng minh được rằng cường độ của vi kim là tương quan với khối lượng phân tử trung bình khối.

Bảng 2

	Tải trọng tối đa	Độ dày
Mẫu 1	1284 (g)	1,20-1,18 (mm)
Mẫu 2	1128 (g)	1,18-1,19 (mm)

Mẫu 3	2007 (g)	1,27-1,31 (mm)
Mẫu 4	2305 (g)	1,24-1,23 (mm)
Mẫu 5	2185 (g)	1,19-1,21 (mm)
Mẫu 6	4472 (g)	1,29-1,30 (mm)

Trong thử nghiệm thứ hai, thử nghiệm độ bền của vi kim bằng nhựa axit polylactic được tiến hành với việc sử dụng da người tình nguyện. Da người tình nguyện được điều chỉnh để có độ dày khoảng 700µm bằng khúc bì điện, và cố định trên tấm bản. Tiếp đó, để vi kim được đặt trên da và ép từ đằng sau bằng ngón tay trong thời gian 5 giây ở tải trọng 3 kgf/miếng. Các vi kim sau khi chọc vào da được đo tốc độ gãy ở chu vi ngoài cùng sử dụng kính hiển vi (Keyence Corporation) để đo các rò rỉ (gãy, cong) của kim (bảng 3). Như trạng thái gãy của kim, trong tất cả các nhóm, sự gãy nhẹ và cong được quan sát chỉ trong các vi kim được bố trí ở chu vi ngoài cùng, nhưng gãy và cong được quan sát rõ ràng ở kim có bố trí ở các hàng thứ hai và hàng khác trong nhóm bất kỳ trong số các nhóm.

Bảng 3

	Tỷ lệ gãy kim (%) ngoại trừ chu vi ngoài cùng (%)	Tốc độ gãy ở chu vi ngoài cùng (%)
Mẫu 1	0%	97%
Mẫu 2	0%	93%
Mẫu 3	0%	96%
Mẫu 4	0%	78%
Mẫu 5	0%	74%
Mẫu 6	0%	89%

Ví dụ 3

Trong ví dụ 3, thử nghiệm phân phối thuốc (thử nghiệm chọc vào da người tình nguyện) được tiến hành với việc sử dụng da người tình nguyện và trong cùng cấu trúc nhóm như thử nghiệm độ bền gãy của để vi kim. Như thuốc, dán

nhãn ^{14}C -OVA và Cold OVA được sử dụng để điều chế hỗn hợp lỏng với pululan. Hỗn hợp của chất lỏng phủ được giả định là (30% pululan/20% OVA), và việc phủ được tiến hành ở các phần mũi của kim sao cho lớp phủ có độ cao của 100 μm . Phương pháp phủ đặc biệt là sao cho việc phủ được tiến hành trên màng vi kim bằng cách sử dụng mặt nạ bằng kim loại (tiêu chuẩn: một phía của lỗ là 220 μm , độ dày là 100 μm , và độ ẩm là 85% hoặc cao hơn ở nhiệt độ trong phòng). Tiếp đó, sau khi chọc vào da người tình nguyện bằng cơ cấu vi kim do vậy phủ bằng cách ấn ngón tay (3 kg/miếng) trong thời gian 5 giây, lượng thuốc còn trên bề vi kim được đo nhờ thiết bị đo GM ($n = 3$). Như được thể hiện ở các kết quả trên Fig.2, mỗi nhóm thể hiện tỷ lệ dư ở cùng mức, và do vậy, đã phát hiện ra rằng tính năng của vi kim được duy trì.

Ví dụ 4

Giảm khối lượng phân tử trung bình khối của axit polylactic do bức xạ bằng chùm tia điện tử

Trong ví dụ 4, thử nghiệm được tiến hành trên đó các mẫu của axit các nhựa poly-L-lactic tương ứng (khối lượng phân tử trung bình khối nằm trong khoảng từ 15000 đến 140000) có các khối lượng phân tử trung bình khối khác nhau được bức xạ bằng chùm tia điện tử và giảm các khối lượng phân tử trung bình khối của các axit polylactic do sự bức xạ chùm tia điện tử được đo. Lưu ý rằng khối lượng phân tử trung bình khối của mẫu 7 (xem Fig.3) là màng vi kim là 130000. Ngoài ra, khối lượng phân tử trung bình khối của mẫu 8 là 90000. Ngoài ra, khối lượng phân tử trung bình khối của mẫu 9 là 130000. Hơn nữa, trong các vi kim của mẫu 7, độ tinh khiết của axit polylactic là 96,5% trọng lượng, và lượng monome còn lại là 2,1% trọng lượng, và lượng Sn dư là 99 phần triệu hoặc thấp hơn. Ngoài ra, trong các vi kim của các mẫu từ 8 và 9, độ tinh khiết của axit polylactic là 96,5% trọng lượng, và lượng monome còn lại là 0,2% trọng lượng, và lượng Sn dư là 30 phần triệu hoặc thấp hơn.

Trong thử nghiệm này, khối lượng phân tử trung bình khối là nhựa axit poly-L-lactic được đo sau khi các vi kim được đúc và bức xạ bằng chùm tia

điện tử là 40 kGy. Phép đo cùng khối lượng phân tử trung bình khối được tiến hành trước khi đúc (ở dạng pelet), sau khi đúc các vi kim, và sau khi bức xạ bằng chùm tia điện tử, và cùng khối lượng phân tử trung bình khối ở mỗi giai đoạn được đo bằng phương pháp thẩm gel (sau đây gọi là phương pháp GPC), tương tự với ví dụ 1. Ngoài ra, như phương pháp tiệt trùng, cả hai phương pháp tiệt trùng bằng chùm tia điện tử và phương pháp tiệt trùng bằng tia gama được sử dụng để so sánh, trong số các phương pháp tiệt trùng bằng bức xạ (xem bảng 4). Lưu ý rằng bảng 4 thể hiện kết quả thử nghiệm trên mẫu 7.

Rõ ràng trên Fig.3 và bảng 4, điều đó được thể hiện là trong bước đúc (gia nhiệt và làm nguội) khối bột dạng pelet thành các vi kim, cùng khối lượng phân tử trung bình khối giảm đến khoảng từ 60% đến 90% của cùng khối lượng phân tử trung bình khối trước khi đúc, và cùng khối lượng phân tử trung bình khối có xu hướng giảm tiếp phụ thuộc vào liều lượng bức xạ bằng cách tiến hành tiệt trùng bằng bức xạ. Ngoài ra, liên quan đến phương pháp tiệt trùng bằng tia điện tử và phương pháp tiệt trùng bằng tia gama, khi hai phương pháp này được so sánh ở cùng liều lượng bức xạ, điều đó được thể hiện là phương pháp bức xạ bằng chùm tia điện tử xu hướng có tốc độ giảm tới mức thấp khối lượng phân tử trung bình khối. Lưu ý rằng khi mẫu 7 và mẫu 9 có cùng khối lượng phân tử trung bình khối ban đầu được so sánh với nhau, điều đó được thể hiện là giảm cùng khối lượng phân tử trung bình khối có xu hướng không quá hơn trong mẫu 9 có độ tinh khiết cao. Các điều kiện đo và phương pháp cùng khối lượng phân tử trung bình khối là giống nhau phương pháp trong ví dụ 1.

Lưu ý rằng phép đo liều lượng bức xạ bằng chùm tia điện tử được tiến hành ở đỉnh hoặc đáy của mẫu bức xạ, hoặc trên vật liệu đỡ (tức là, "bìa cứng"), để xem mẫu được bức xạ bằng liều lượng bức xạ định trước (dưới môi trường bức xạ ở nhiệt độ 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 coban-60 gama theo liều lượng bức xạ chỉ định nằm trong khoảng từ 5 đến 100 kGy, và kết quả được xem bằng giá trị thực tế là nó được bức xạ ở lượng chỉ định.

Bảng 4

	Liều lượng bức xạ (KGy)	Khối lượng phân tử trung bình khối (Mw)	Tốc độ giảm (%)
Bức xạ bằng chùm tia điện tử	0 (Không bức xạ)	73034	-
	10	63181	86,5
	20	68165	93,3
	40	59382	81,3
Bức xạ tia gama	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 5

Trong ví dụ 5, để đánh giá sự hấp phụ thuốc (các hoạt chất sinh lý) trong hợp phần phủ vào đế vi kim, các đế chứa axit L-polylactic (diện tích: xấp xỉ 1cm^2) có khối lượng phân tử trung bình khối xấp xỉ là 80000 được sử dụng, 30 μL dung dịch chứa protein mẫu có khối lượng phân tử trung bình khối xấp xỉ là 35000 và nhãn đồng vị ^{125}I của protein nẫu được thả lên các đế chứa axit polylactic (phi tinh thể và tinh thể), và các đế chứa axit polylactic được làm khô ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 1 giờ và gắn kín bằng với lượng bao gói nhôm. Sau khi các mẫu được bảo quản ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 1 phút trong khoang tĩnh nhiệt, các ví dụ được tiến hành và tính phóng xạ của nó được đo bằng máy đếm NAI. Sau đó, các mẫu được nhúng trong nước cả đêm và cả ngày, và protein mẫu được tách.

Ngày sau, các bề mặt đáy chứa axit polylactic được rửa bằng nước, và tính phóng xạ còn lại trên các bề mặt của các đế chứa axit polylactic được đo lại bằng máy đếm NAI. Lưu ý rằng, phương pháp đánh giá được tiến hành như

sau: tốc độ thu hồi được tính bằng công thức tính sau đây và tính chỉ số hấp thụ.

Phương pháp tính tốc độ thu hồi: (giá trị máy đếm trong thiết bị NAI trước khi tách – giá trị máy đếm NAI sau khi tách)/giá trị của máy đếm trong thiết bị NAI trước khi tách $\times 100$.

Dung dịch nhỏ giọt: Lượng pululan hai lần so với protein mẫu được bổ sung để điều chỉnh dung dịch sao cho lượng thuốc (lượng các hoạt chất sinh lý) trên để là 30 $\mu\text{g}/30\mu\text{L}$.

Kết quả là, như được thể hiện trên Fig.4, để chứa axit polylactic phi tinh thể là cao trong tốc độ thu hồi cao hơn để chứa axit polylactic tinh thể, và do vậy đã phát hiện ra rằng sự hấp thụ của thuốc vào để chứa axit polylactic phi tinh thể rõ ràng là thấp hơn sự hấp thụ vào để chứa axit polylactic tinh thể.

Ví dụ 6

Trong ví dụ 6, mảng vi kim phi tinh thể (mẫu 10) và mảng vi kim tinh thể (mẫu 11) mỗi vi kim được làm bằng axit poly-L-lactic có khối lượng phân tử trung bình khối xấp xỉ là 80000, được tạo ra. Cả hai của các mẫu từ 10 và 11 được sắp xếp như sau: độ dày để của mảng vi kim là 700 μm , độ dài của vi kim là 300 μm , mật độ vi kim là 841 kim/ cm^2 , và diện tích của mảng vi kim là 1 cm^2 . Liên quan đến các mẫu 10 và 11 này, mức chênh lệch màu với màu (đen) chuẩn lênh lệch màu (đen) được đo bằng cách sử dụng nhiệt lượng kế (CR-200, sản phẩm do Minolta Co., Ltd. sản xuất) được lấy là chỉ số độ sáng L^* làm chỉ số. Kết quả là, mẫu 10 thể hiện về cơ bản hoàn hảo có màu trong suốt có chỉ số độ sáng L^* bằng 33,7, trong khi mẫu 11 thể hiện màu trắng có chỉ số độ sáng L^* là 60,5. Ngoài ra, trong cả hai mảng vi kim của các mẫu từ 10 và 11, độ tinh khiết của axit polylactic là 98,7% trọng lượng, lượng monome còn lại là 0,5% trọng lượng, và lượng Sn dư là 50 phần triệu hoặc thấp hơn.

Lưu ý rằng phép đo vi sai màu được tiến hành như sau: sau khi hiệu chuẩn trắng, phép đo được thực hiện bằng cách sử dụng tấm để đặt màu chuẩn chênh lệch màu; và tiếp đó, mảng vi kim được đặt trên tấm đen với các vi kim quay ngược lên, và phép đo được tiến hành trên đó.

Ngoài ra, sau khi mẫu 10 và mẫu 11 được bảo quản trong tủ sấy có độ ẩm nằm trong khoảng từ 20 đến 30% và ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 24 đến 25°C trong xấp xỉ 12 tháng, không có hư hỏng về độ bền được quan sát trong mẫu 10, trong khi đó sự hư hỏng rõ ràng về độ bền được quan sát trong mẫu 11, và khi lực tác động vào mẫu 11 làm cong nó, hiện tượng xuất hiện trên đó là mảnh vi kim dễ dàng bị gãy và hỏng. Tức là, nên kiểm tra xem mẫu 10 có độ ổn định bảo quản tốt hơn mẫu 11 hay không.

Ví dụ 7

Trong ví dụ 7, trước tiên, đế bằng silicon (tấm gốc của mảnh vi kim) có dạng mảnh vi kim thu được bằng cách gia công chính xác. Tấm sao trên đó các vấu và các rãnh của đế silicon được đặt úp ngược xuống, và trong khi tấm sao được gia nhiệt để gia nhiệt các phần mẫu nhỏ của tấm sao, các phần mẫu nhỏ của tấm sao được nạp axit poly-L-lactic nóng chảy (độ tinh khiết: 99% trọng lượng, lượng monome còn lại: 0,45% trọng lượng, lượng Sn dư: 10 phần triệu hoặc thấp hơn) có khối lượng phân tử trung bình khối xấp xỉ là 110000. Ở trạng thái trong đó tấm sao được nạp axit polylactic, axit polylactic được làm nguội nhanh xuống bằng cách làm nguội ở nhiệt độ 80°C hoặc cao hơn trên phút, và sau khi axit polylactic được làm nguội đủ nhanh, tấm được bóc khỏi tấm sao, nhờ đó thu được mảnh vi kim được làm bằng axit polylactic phi tinh thể. Tiếp đó, ở trạng thái trong đó tấm sao được nạp axit polylactic, axit polylactic được làm nguội nhanh xuống bằng cách làm nguội ở nhiệt độ 80°C hoặc cao hơn trên phút, và tấm sao được đặt lên trên tấm nóng làm nóng đến 100°C. Sau khi axit polylactic được gia nhiệt trong thời gian định trước, tấm được làm nguội nhanh xuống bằng cách làm nguội ở nhiệt độ 80°C hoặc cao hơn trên phút, và bóc khỏi tấm sao, nhờ đó thu được mảnh vi kim trên đó sự kết tinh của axit polylactic được thay đổi. Thời gian gia nhiệt trên tấm nóng này được lấy là thời gian xử lý kết tinh.

Khoảng 2mg axit polylactic được cạo từ các mảnh vi kim được tạo ra như trên, và với việc sử dụng thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai DSC6200 (SII

NanoTechnology Inc.), các miếng cắt được gia tăng ở nhiệt độ 10°C trên phút, và dung lượng nhiệt chảy (ΔH_m) và dung lượng nhiệt kết tinh (ΔH_c) của nó được đo. Theo tài liệu này, bằng cách sử dụng thực tế là sự kết tinh (xc) được cho theo công thức $xc (\%) = 100 \cdot (\Delta H_m + \Delta H_c) / 93$ trong đó dung lượng nhiệt chảy của 93J/g, mà là tinh thể PLLA có kích cỡ phiên lá không xác định được sử dụng, sự kết tinh của mỗi một trong số các các mảng vi kim được tính. Ngoài ra, hình dáng bên ngoài của các mảng vi kim thu được này được kiểm tra bằng mắt thường. Tiêu chí để xác định là như sau: mảng vi kim được đặt trên tấm phẳng đen, và khi toàn bộ chùm có màu đen, được cho là "trong suốt," khi chùm một phần có màu trắng, được cho là "mờ," và khi toàn bộ chùm có màu trắng được cho là "đục."

Sau đó, đối với một vi kim trong mảng vi kim sản xuất, một kim kiểm tra (đường kính của phần thử nghiệm là 200 μ m) được dịch chuyển đến một phần của vi kim mà là 100 μ m chiều cao tính từ đáy của kim, theo hướng song song với mặt phẳng của đế ở tốc độ 0,6mm trên giây, và một tải tác động lên kim kiểm tra và lượng giãn dài của mũi kim được đo để xem xét trạng thái biến dạng của vi kim. Khi kim kiểm tra được đẩy vào vi kim và ứng suất chảy hoặc cao hơn ứng suất tác động lên vi kim, vi kim bị biến dạng dẻo và ứng suất tiêu tan. Khoảng cách di chuyển của kim kiểm tra từ trạng thái khi ứng suất chảy được tác động vào vi kim cho đến giai đoạn khi ứng suất giảm đến 95% hoặc thấp hơn ứng suất chảy được tính dưới dạng lượng giãn dài. Tại giai đoạn khi ứng suất giảm đến 95% hoặc thấp hơn ứng suất chảy, vi kim mũi kim của nó tách hoàn toàn khỏi đế được coi là "gãy," và vi kim mũi kim của nó được gắn vào đế được coi là "cong."

Bảng 5

Thời gian xử lý kết tinh (phút)	Kết tinh (%)	Hình dáng bên ngoài	Ứng suất chảy (gf)	Lượng giãn dài (μ m)	Biến dạng của vi kim
0	2,3	Trong suốt	110	70	Cong

1	5,2	Trong suốt	113	65	Cong
10	21	Mờ	118	40	Cong
15	24	Mờ	115	38	Cong
30	39	Đục	118	0	Gãy
60	45	Đục	120	0	Gãy

Từ kết quả của bảng 5, đã phát hiện ra rằng khi sự kết tinh của axit polylactic chứa trong vi kim được đặt đến 38% hoặc thấp hơn, màng vi kim bị biến dạng cong. Do vậy, bằng cách thiết lập sự kết tinh của axit polylactic chứa trong vi kim đến 38% hoặc thấp hơn, vi kim có thể có các đặc tính cơ học tuyệt vời. Khi sự kết tinh của axit polylactic chứa trong vi kim được đặt đến 25% hoặc thấp hơn, mũi kim được tích hợp hoàn toàn với đế, thậm chí sau khi nó bị biến dạng dẻo, và do vậy vi kim có thể có cường độ cao. Lưu ý rằng mối tương quan giữa cùng khối lượng phân tử trung bình khối và cường độ của axit polylactic được thể hiện trong bảng 6.

Bảng 6

Khối lượng phân tử trung bình khối (Mw)	Phân bố khối phân tử (Mw/Mn)	Hình dáng bên ngoài	Ứng suất chảy (gf)	Lượng giãn dài (μm)
33000	2,75	Trong suốt	62	30
40000	1,67	Trong suốt	90	65
55000	1,72	Trong suốt	104	70
63000	1,50	Trong suốt	112	70

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Theo sáng chế, có thể thu được màng vi kim chứa axit polylactic duy trì được chức năng của nó, và việc sử dụng nó có thể được gia tăng đáng kể, và do vậy sáng chế có khả năng ứng dụng trong công nghiệp.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Màng vi kim bao gồm các vi kim chứa axit polylactic phi tinh thể, trong đó sự kết tinh của axit polylactic là 38% hoặc thấp hơn và các vi kim là trong suốt hoặc mờ.
2. Màng vi kim theo điểm 1, trong đó sự kết tinh của axit polylactic là thấp hơn 21%.
3. Màng vi kim theo điểm 1, trong đó sự kết tinh của axit polylactic là 2% hoặc cao hơn.
4. Màng vi kim theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó axit polylactic có khối lượng phân tử trung bình khối nằm trong khoảng từ 40000 đến 100000.
5. Màng vi kim theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó axit polylactic là axit poly-L-lactic.
6. Màng vi kim theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó màng vi kim được tiệt trùng bằng bức xạ chùm tia điện tử hoặc tia gama.

Fig.1

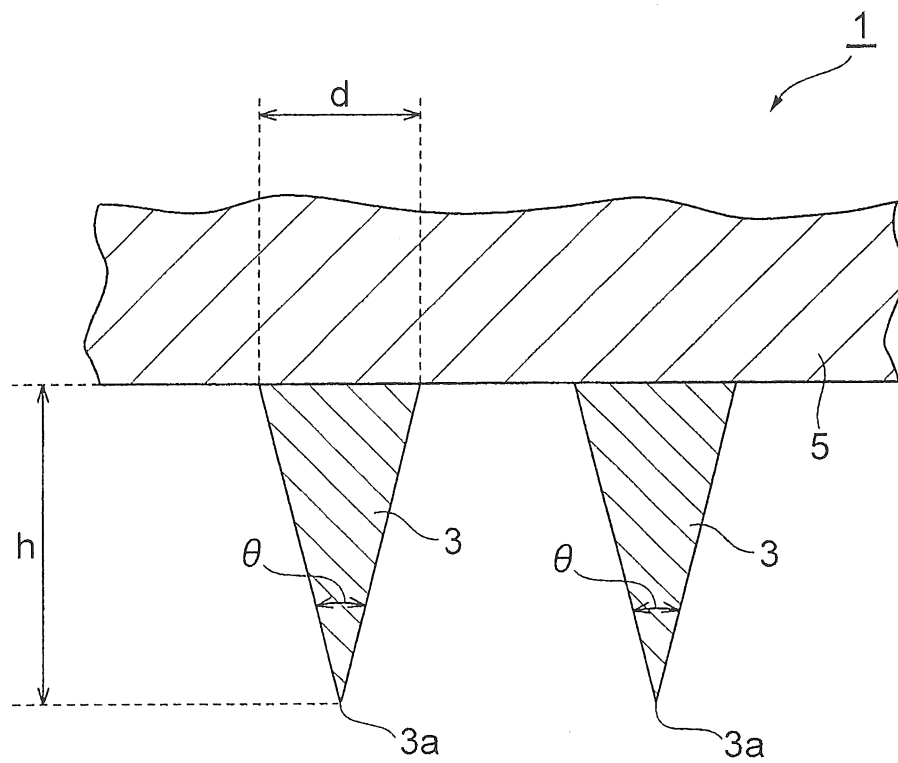


Fig.2

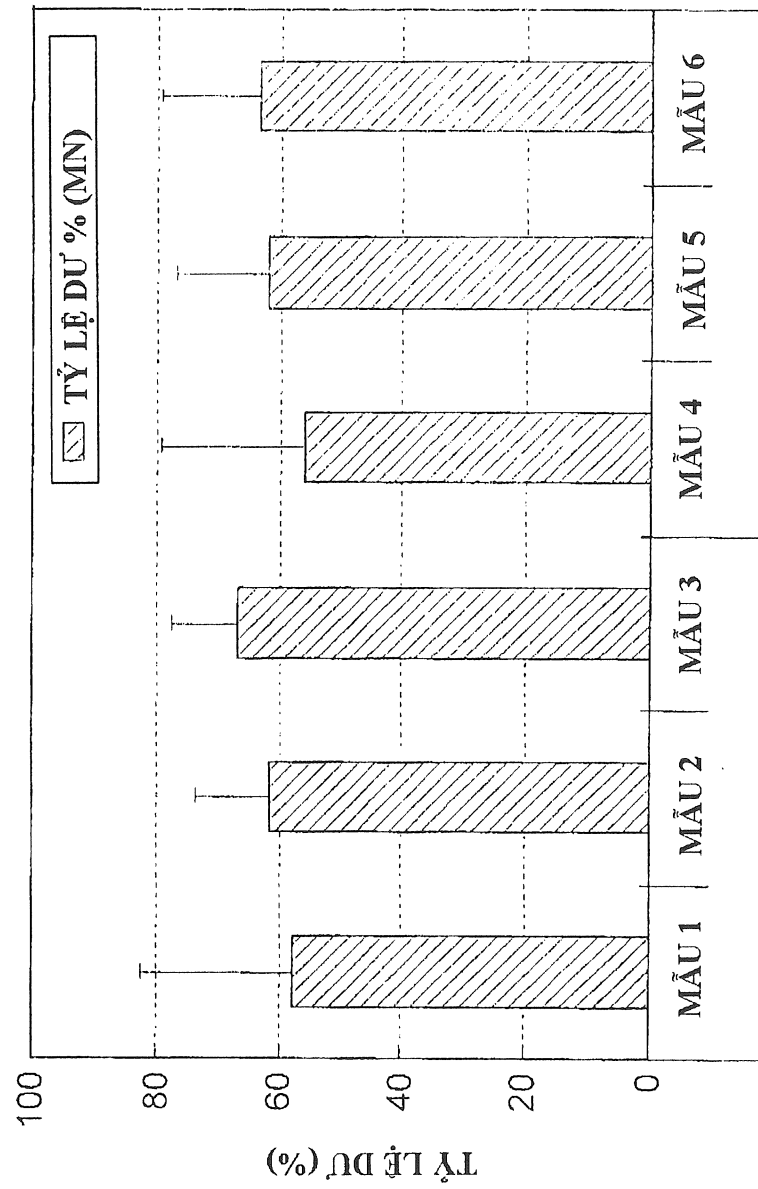


Fig.3

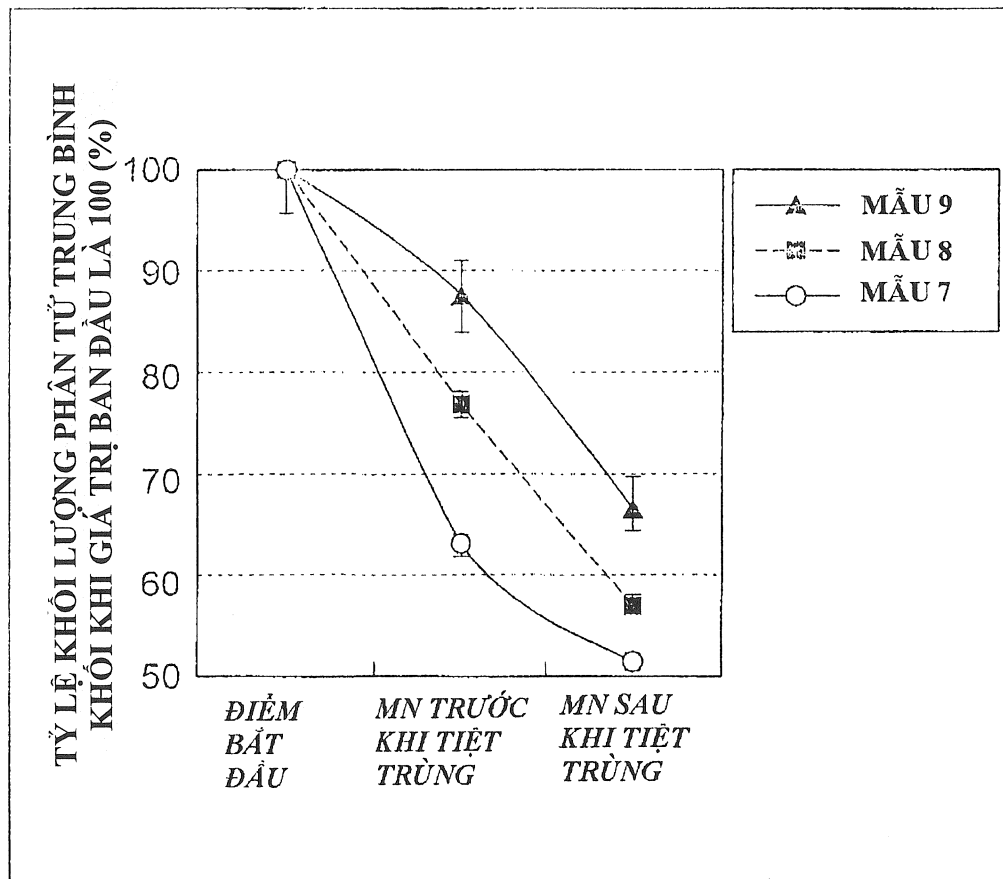


Fig.4

