

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 826 882**

(51) Int. Cl.:

**A61M 37/00** (2006.01)  
**A61B 5/15** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 47/34** (2007.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.07.2010 PCT/JP2010/062008**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **27.01.2011 WO11010605**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2010 E 10802225 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2020 EP 2457592**

---

(54) Título: **Matriz de microagujas**

(30) Prioridad:

**23.07.2009 JP 2009172525**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**19.05.2021**

(73) Titular/es:

**HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. (50.0%)**  
408, Tashirodaikan-machi  
Tosu-shi, Saga 841-0017, JP y  
TOPPAN PRINTING CO., LTD. (50.0%)

(72) Inventor/es:

**TERAHARA, TAKAAKI;**  
**TOKUMOTO, SEIJI;**  
**TAMURA, AKIRA y**  
**YAMADA, YUMIKO**

(74) Agente/Representante:

**MILTENYI , Peter**

**ES 2 826 882 T3**

---

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Matriz de microagujas

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una matriz de microagujas que incluye una o más microagujas capaces de perforar la piel sobre una base para la administración de fármacos a un cuerpo vivo, extracción por aspiración de sangre de un cuerpo vivo, o similares.

10

**Técnica anterior**

Convencionalmente, una matriz de microagujas se ha conocido como un dispositivo para mejorar la absorción transdérmica de fármacos. Las microagujas proporcionadas sobre la matriz de microagujas pretenden perforar el estrato córneo, que es la capa más externa de la piel, y se han propuesto diversos tamaños y formas de las mismas. Se espera un dispositivo de microaguja como método de administración no invasiva (por ejemplo, véase la Literatura de patentes 1).

Además, también se han propuesto diversos métodos con respecto a un método de administración de fármacos por uso de una matriz de microagujas. Se conoce el recubrimiento de la superficie de microagujas con fármacos, formando una acanaladura o una parte hueca en las microagujas a través de las que se permite que penetre fármacos o componentes corporales, mezclándose los fármacos en las propias microagujas, y similares (Literatura de patentes 2).

25 La Literatura de patentes 3 establece que en una base de almohadilla transdérmica de fármaco, en un caso donde agujas finas proporcionadas sobre una superficie del lado de la piel de la misma están fabricadas de una resina biodegradable, aunque una punta de una aguja fina se rompa y permanezca en la piel, la aguja fina fabricada a partir de la resina biodegradable se degrada dentro de un cuerpo vivo, provocando así poco efecto adverso sobre el cuerpo vivo, y que como resina biodegradable, se recomiendan ácido poliláctico, polisuccinato de etíleno, polí(succinato-adipato de butíleno), polisuccinato-carbonato de butíleno), policaprolactona, poliésteramida, poliestercarbonato, polialcohol vinílico), polihidroxibutilato, maltotriosa, celulosa, acetato de celulosa, colágeno y mezclas de los mismos, y es particularmente preferible ácido poliláctico o un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico.

35 Además, la Literatura de patentes 3 establece que en el caso de ácido poliláctico, cuando su peso molecular es 100.000 a 500.000, es adecuada una cantidad del mismo depositado en el alambre metálico anteriormente mencionado en vista de la producción, es buena una propiedad de desprendimiento del alambre fino de metal después del endurecimiento de la resina, y la calidad de una película acabada (un objeto tubular) también es excelente. Sin embargo, la Literatura de patentes 3 no describe nada sobre el peso molecular medio ponderal y la resistencia.

40 La Literatura de patentes 4 desvela que en un sistema de liberación de fármaco que puede seleccionar y realizar cualquiera de liberación bifásica controlada, liberación sostenida y liberación retardada, se usa ácido poliláctico pulverizado que tiene un peso molecular medio ponderal de 3000 a 40.000, pero no se describe nada en absoluto sobre una matriz de microagujas capaz de perforar la piel.

**Lista de referencias**

**Literatura de patentes**

50

Literatura de patentes 1: Publicación nacional de la solicitud de patente internacional Nº 2001-506904

Literatura de patentes 2: Publicación nacional de la solicitud de patente internacional Nº 2004-504120

55

Literatura de patentes 3: Solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público Nº 2005-021678

Literatura de patentes 4: Solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público Nº 11-286439

60 El documento JP 2009 072271 A desvela una matriz de microagujas que comprende microagujas que contienen un ácido poliláctico; véase el documento JP 2009 072271 A, párrafos 0024 y 0027.

**Sumario de la invención**

**Problema técnico**

65

Cuando se produce una matriz de microagujas a partir de una resina biodegradable, se requieren una etapa de

deformación de la resina biodegradable en una forma deseada calentándola para que reblandezca, y una operación de esterilización o similares por un tratamiento por irradiación con haces de electrones, etc. Sin embargo, esto provoca un problema: debido a la resistencia de la matriz de microagujas (especialmente, una porción de las microagujas) durante dichas etapas, las microagujas que se supone que esencialmente perforan la piel no pueden realizar su función, o se rompe la base de la matriz de microagujas en el momento de uso y no puede realizar su función, o existe una dificultad en la fabricación.

En vista de esto, es un objeto de la presente invención proporcionar una matriz de microagujas que mantenga el rendimiento funcional de una matriz de microagujas y que se pueda producir fácilmente.

## 10 **Solución al problema**

Para lograr el objetivo anterior, se han aclarado las relaciones entre la cristalinidad y el rendimiento de una resina biodegradable, entre el peso molecular medio ponderal y su resistencia y entre el peso molecular medio ponderal y su rendimiento. Como resultado de lo mismo, se ha encontrado que las microagujas que contienen ácido poliláctico no cristalino son excelentes en el mantenimiento de su resistencia y tienen excelente rendimiento, y además que su peso molecular medio ponderal y la resistencia se correlacionan entre sí, pero inesperadamente, el peso molecular medio ponderal y el rendimiento no se correlacionan necesariamente entre sí. Basándose en este conocimiento, se ha permitido proporcionar una matriz de microagujas que mantiene el rendimiento funcional.

20 Es decir, la presente invención es una matriz de microagujas que comprende microagujas que contienen ácido poliláctico no cristalino, en donde la cristalinidad del ácido poliláctico es 38 % o menos y las microagujas son transparentes o translúcidas.

25 Además, es preferible que el ácido poliláctico tenga un peso molecular medio ponderal de 40.000 a 100.000.

Además, en esta matriz de microagujas, es preferible que el ácido poliláctico sea ácido poli-L-láctico.

30 Además, es preferible que esta matriz de microagujas se esterilice por irradiación con haces de electrones o rayos gamma.

## **Efectos ventajosos de la invención**

35 Según la presente invención, es posible proporcionar una matriz de microagujas que mantenga el rendimiento funcional y que sea fácilmente producida.

## **Breve descripción de los dibujos**

40 [Figura 1] La Figura 1 es una vista en sección transversal ampliada que muestra esquemáticamente una matriz de microagujas según la presente invención.

45 [Figura 2] La Figura 2 se refiere al Ejemplo 3 y es un gráfico que muestra un resultado obtenido midiendo, por un dispositivo de medición de GM, el contenido de un fármaco que queda sobre una base de microaguja después de perforar la piel humana cortada con un dispositivo de microagujas recubiertas presionando con el dedo durante 5 segundos.

[Figura 3] La Figura 3 se refiere al Ejemplo 4 y es un gráfico que muestra los resultados obtenidos midiendo cambios en el peso molecular medio ponderal por un método de cromatografía de filtración en gel.

50 [Figura 4] La Figura 4 se refiere al Ejemplo 5 y es un gráfico que muestra los resultados experimentales para evaluar la adsorción de un fármaco (principios fisiológicamente activos) en una composición de recubrimiento a una base de microaguja.

## **Descripción de realizaciones**

55 A continuación, se describirán una realización de una matriz de agujas según la presente invención con referencia a los dibujos.

60 Como se muestra en la Figura 1, una matriz de microagujas 1 está constituida por microagujas (agujas) 3 para perforar la piel o una membrana mucosa y una base de microaguja 5 que las soporta, y así, una pluralidad de microagujas 3 están desplegadas sobre la base de microaguja 5. La microaguja 3 tiene una estructura diminuta, y una altura (longitud) h de la microaguja 3 es preferentemente 50 µm a 700 µm. Aquí, el motivo por el que la longitud h de la microaguja 3 se fija en 50 µm o más es para realizar con seguridad la administración transdérmica de principios fisiológicamente activos y el motivo por el que la longitud h de las mismas se fija en 700 µm o menos es para evitar el contacto del sistema nervioso con la microaguja 3, haciendo así posible que se reduzcan con seguridad las posibilidades de dolor, y para evitar con seguridad las posibilidades de sangrado al mismo tiempo.

Además, cuando la longitud h es 700 µm o menos, es posible administrar eficazmente una cantidad de principios fisiológicamente activos que penetran la piel.

- En este momento, la microaguja 3 se refiere a una estructura que sobresale que incluye, en un amplio sentido, una forma de aguja o una estructura que contiene una forma de aguja, y cuando la microaguja 3 tiene una estructura de forma decreciente, un diámetro d de una superficie basal de la misma tiene, en general, aproximadamente 50 a 200 µm. Además, la microaguja 3 no se limita a una estructura que tenga una forma de aguja, en un sentido estricto, con una punta decreciente, sino que también incluye una estructura sin una punta decreciente, microscópicamente. En vista de los casos en los que la microaguja 3 se rompe sobre la piel, la microaguja 3 se produce a partir de ácido poliláctico, que es una resina biodegradable. En algunos casos, se pueden mezclar principios fisiológicamente activos en la resina de manera que los principios fisiológicamente activos puedan ser liberados en un cuerpo al mismo tiempo que la microaguja 3 se disuelve en el cuerpo.
- Una punta 3a de la microaguja 3 puede ser microscópicamente plana, redonda o desigual, pero en vista de perforar la piel o una membrana mucosa, es preferible que un área (supuesta área) de la misma, cuando se supone que la punta 3a es plana, tenga 1600 µm<sup>2</sup> o menos, más preferentemente 400 µm<sup>2</sup> o menos. Obsérvese que una supuesta área cuando la punta 3a es microscópicamente redonda o irregular indica un área en sección transversal de la punta 3 cortada en un plano que corta perpendicularmente una dirección longitudinal de la microaguja 3.
- Además, en un caso donde la microaguja 3 tiene una estructura cónica (decreciente), cuando un ángulo de la punta (un ángulo de inclinación) θ es 15 grados o menos, es fácil que se rompa la microaguja 3, pero cuando el ángulo de la punta θ es 25 grados o más, es difícil que la microaguja 3 perfore la piel o una membrana mucosa. En vista de esto, el ángulo de la punta θ es preferentemente 15 grados a 25 grados.
- El ácido poliláctico contenido en la microaguja 3 según la presente realización es no cristalino. La microaguja 3 que contiene ácido poliláctico no cristalino tiene una excelente característica mecánica, y es difícil de romper aunque se deforme por compresión. Por otra parte, es fácil que se rompa una microaguja que contiene ácido poliláctico de alta cristalinidad cuando se aplica una fuerza dada a la misma. Por tanto, la matriz de microagujas no cristalina 1 dificulta que un trozo roto de la matriz de microagujas 1 permanezca en un cuerpo cuando se usa. Además, el ácido poliláctico no cristalino no provoca degradación de la resistencia de las microagujas 3 con el tiempo, y permite buena estabilidad durante el almacenamiento. Además, en el caso de una matriz de microagujas de alta cristalinidad, por ejemplo, puede ocurrir el siguiente problema: cuando se aplican principios fisiológicamente activos tales como un fármaco a la matriz de microagujas, los principios fisiológicamente activos se adsorben sobre la matriz de microagujas y son difíciles de liberar en un cuerpo.
- En resumen, cuando la matriz de microagujas 1 incluye microagujas 3 que contienen ácido poliláctico no cristalino, es posible realizar la matriz de microagujas 1 que tiene una excelente característica mecánica y que tiene buena estabilidad durante el almacenamiento. Además, como se describe después, cuando las microagujas 3 se forman usando ácido poliláctico de alta pureza, es fácil evaluar visualmente si una matriz de microagujas es la matriz de microagujas 1 que contiene ácido poliláctico no cristalino o no, es decir, si es la matriz de microagujas 1 que tiene buena estabilidad durante el almacenamiento o no, que también es ventajoso desde el punto de vista del control de calidad.
- Aquí, el ácido poliláctico no cristalino es ácido poliláctico que tiene una cristalinidad de 38 % o menos. Obsérvese que es preferible que la cristalinidad sea baja en la medida de lo posible, pero su límite inferior es una cristalinidad de 2 % o más. Es difícil fijar la cristalinidad a 2 % o menos en vista de la producción de microagujas. La cristalinidad del ácido poliláctico se puede encontrar por DSC (calorimetría diferencial de barrido). Después de muestrear una microaguja, se encuentran una entalpía de cristalización y una entalpía de fusión en un modo creciente de temperatura, respectivamente, a partir de la capacidad calorífica por un pico exotérmico a la temperatura de cristalización (alrededor 100 °C) y a partir de la capacidad calorífica por un pico endotérmico a un punto de fusión (alrededor 180 °C), y entonces se puede encontrar la cristalinidad usando el hecho de que una cristalinidad (xc) viene dada según  $xc (\%) = 100 \cdot (\Delta H_m + \Delta H_c)/93$  donde se usa una entalpía de fusión de 93 J/g, que es de un cristal de PLLA con un tamaño de lámina infinita.
- Para formar microagujas que contienen ácido poliláctico no cristalino, la cristalinidad del ácido poliláctico está controlada por el siguiente método, y así se pueden formar las microagujas que contienen ácido poliláctico no cristalino. Se puede obtener una matriz de microagujas proporcionando una placa de duplicación en la que se invierte la forma de proyección y de cavidad de la matriz de microagujas; llenando porciones de patrón mínimo de la placa de duplicación con ácido poliláctico que se funde calentando; y enfriando y quitando el ácido poliláctico. En este momento, la cristalinidad se puede controlar según la velocidad de enfriamiento del ácido poliláctico así fundido por calentamiento, o el tiempo para calentar el ácido poliláctico a aproximadamente la temperatura de cristalización después del enfriamiento. Más específicamente, realizando enfriamiento rápido mientras se acelera la velocidad de enfriamiento del ácido poliláctico así fundido por calentamiento, se pueden formar microagujas que contienen ácido poliláctico no cristalino que tienen una baja cristalinidad. Por otra parte, cuando la velocidad de enfriamiento del ácido poliláctico así fundido por calentamiento se ralentiza hasta enfriarlo lentamente, o cuando el ácido poliláctico

se calienta y se mantiene a aproximadamente la temperatura de cristalización después del enfriamiento, aumenta la cristalinidad del ácido poliláctico contenido en las microagujas.

- 5 Como ácido poliláctico usado para las microagujas se usa generalmente ácido poliláctico en el que la pureza de ácido poliláctico es 95,0 % en peso o más, la cantidad de monómero residual es 5 % en peso o menos y la cantidad de Sn residual es 200 ppm o menos. Especialmente, como ácido poliláctico usado para las microagujas, es preferible usar ácido poliláctico de alta pureza en el que la pureza del ácido poliláctico es 98,7 % en peso o más y la cantidad de monómero restante es 2 % en peso o menos, y la cantidad de Sn residual es 50 ppm o menos. Cuando aumenta la cantidad de monómero restante y la cantidad de residual Sn en el ácido poliláctico, es fácil que ocurran procesos de deterioro por moldeo/esterilización y deterioro por resistencia con el tiempo, y además existe un problema de los efectos adversos para un cuerpo vivo. El ácido poliláctico de alta pureza y no cristalino tiene excelente transparencia.
- 10 15 Cuando las microagujas se producen usando el ácido poliláctico de alta pureza en el que la pureza de ácido poliláctico es 98,7 % en peso o más, la cantidad de monómero restante es 2 % en peso o menos y la cantidad de Sn residual es 50 ppm o menos, si el ácido poliláctico es no cristalino o no se puede determinar por un estado blanco turbio de la matriz de microagujas. Cuando el ácido poliláctico de las microagujas es no cristalino, la matriz de microagujas es transparente o translúcida. Aquí, ser "transparente o translúcido" significa que un valor del índice de luminosidad L\* es 60 o menos cuando se mide una diferencia de color con respecto a un color de referencia de diferencia de color (negro) usando un colorímetro (CR-200, un producto fabricado por Minolta Co., Ltd) tomando el valor del índice de luminosidad L\* como un índice. Así, se puede determinar que una microaguja transparente o translúcida que tiene un valor del índice de luminosidad L\* de 60 o menos es una microaguja que contiene ácido poliláctico no cristalino.
- 20 25 30 Además, los ejemplos del ácido poliláctico incluyen homopolímeros de ácido poliláctico tales como ácido poli-L-láctico y ácido poli-D-láctico, un copolímero de ácido poli-L/D-láctico, y una mezcla de los mismos, pero se puede usar cualquiera de estos. Obsérvese que, en general, cuando se usan homopolímeros de ácido poli-L-láctico y ácido poli-D-láctico respectivos para formar microagujas, y se realiza un proceso de cristalización, las microagujas tienen una alta cristalinidad de ácido poliláctico. Por otra parte, cuando se forman microagujas usando un copolímero de ácido poli-L/D-láctico, las microagujas pueden ser microagujas no cristalinas que tienen una baja cristalinidad de ácido poliláctico. En la matriz de microagujas 1 según la presente realización, es preferible producir una matriz de microagujas 1 no cristalina por uso de ácido poli-L-láctico desde el punto de vista de la seguridad. Además, según convenga, se pueden añadir aditivos al ácido poliláctico tales como un plastificante, un antiapelmazante, un lubricante, un antiestático y un estabilizador del calor.
- 35 40 La resina de ácido poliláctico tiende a tener mayor resistencia cuanto más alto sea su peso molecular medio ponderal. Es necesario que el peso molecular medio ponderal del ácido poliláctico de las microagujas 3 según la presente realización sea 40.000 o más desde el punto de vista de la resistencia. No es preferible un peso molecular medio ponderal inferior a 40.000 debido a que la resistencia de las microagujas 3 es baja y disminuyen las características de perforación de la piel, y además debido a que tiende a reducirse el rendimiento de las microagujas 3 en el momento de su producción.
- 45 50 Además, el peso molecular medio ponderal del ácido poliláctico de las microagujas 3 según la presente realización es 100,0 o menos. Es preferible el peso molecular medio ponderal de 100.000 o menos debido a que las características de perforación de las microagujas 3 a la piel son suficientes, y además, aunque una punta de la aguja quede en el cuerpo, se degrada inmediatamente en el cuerpo. Por otra parte, para producir microagujas que contienen ácido poliláctico que tienen un peso molecular medio ponderal superior a 100.000, la viscosidad del fundido del ácido poliláctico es demasiado alta, y se dificulta el procesamiento de las microagujas 3, disminuyendo así el rendimiento.
- 55 60 En la matriz de microagujas 1 según la presente realización, es preferible realizar un proceso de esterilización desde el punto de vista de la seguridad. Se puede realizar un proceso de esterilización por un método bien conocido que se realiza, en general, pero es preferible para la esterilización de la matriz de microagujas 1 a realizar por irradiación con haces electrónicos o irradiación con rayos gamma. La medición de una dosis de irradiación con haces electrónicos se realiza en la parte superior o en la parte inferior de una muestra de irradiación, o sobre un material de soporte (por ejemplo, un "cartón"), y así es posible comprobar que la muestra se irradia con una dosis de irradiación predeterminada (en un entorno de irradiación con una temperatura de 15 °C y una humedad de 15 %). Por otra parte, en la instalación de irradiación con rayos gamma, se puede irradiar una muestra de irradiación con rayos gamma de cobalto-60 según una dosis de irradiación designada de 5 a 100 kGy. Como proceso de esterilización, no solo se puede usar esterilización por irradiación con haces electrónicos o irradiación con rayos gamma, sino también esterilización por calor y esterilización por EOG (gas de óxido de etileno), pero hay preocupaciones tales que la esterilización por calor pueda provocar que se degrade el ácido poliláctico, y que la esterilización con EOG pueda provocar restos de un fármaco. La esterilización por irradiación con haces electrónicos o irradiación con rayos gamma no causa dichos problemas y, por tanto, se usa preferentemente.
- 65 Con respecto al ácido poliláctico que constituye la matriz de microagujas 1 según la presente realización, se

encontró que su peso molecular medio ponderal disminuía durante la producción y el proceso de esterilización. Así, para optimizar la resistencia y el rendimiento de la matriz de microagujas 1, es necesario que el peso molecular medio ponderal del ácido poliláctico después de la producción de la matriz de microagujas 1 sea 40.000 a 100.000.

5 Por ejemplo, aunque el peso molecular medio ponderal disminuye hasta aproximadamente 65 a 99 % de un peso molecular medio ponderal original del mismo debido a la irradiación con haces electrónicos, para mantener la resistencia incluso después de la irradiación con haces electrónicos, es necesario que el peso molecular medio ponderal sea 40.000 o más. Así, antes de la irradiación con haces electrónicos, es necesario que el peso molecular medio ponderal sea al menos 40.000 o más.

10 Más preferentemente, es necesario que el peso molecular medio ponderal sea 50.000 o más en términos de resistencia después de la irradiación con haces electrónicos. En vista de esto, antes de la irradiación con haces electrónicos, es necesario que el peso molecular medio ponderal sea al menos 50.000 o más.

15 Así, si el peso molecular medio ponderal después de la irradiación con haces electrónicos es 40.000 o más, la microaguja 3 se puede usar sin perder su rendimiento. Sin embargo, preferentemente, es necesario que el peso molecular medio ponderal después de la irradiación con haces electrónicos sea 50.000 o más.

20 Obsérvese que en vista de un intervalo preferible del peso molecular medio ponderal del ácido poliláctico que constituye la matriz de microagujas 1, una distribución de pesos moleculares ( $M_w/M_n$ ) obtenida dividiendo un peso molecular medio ponderal ( $M_w$ ) entre un peso molecular medio numérico ( $M_n$ ) es preferentemente 2,75 o menos, y más preferentemente 1,43 a 1,72 (véase la Tabla 1 y la Tabla 6).

25 La base de microaguja 5 es una base para soportar las microagujas 3. No está limitada una configuración de la misma, y puede ser, por ejemplo, una base que tiene orificios que la penetran a su través, que permite la administración de principios fisiológicamente activos desde la parte posterior de la base. Los ejemplos de un material de las microagujas 3 o la base de microaguja 5 incluyen silicio, dióxido de silicio, cerámicos, metales (tales como acero inoxidable, titanio, níquel, molibdeno, cromo y cobalto) y materiales de resina sintética o natural, pero en vista de la antigenicidad de las microagujas 3 y el precio por unidad del material, son particularmente preferibles 30 polímeros biodegradables tales como ácido poliláctico, poliglicolida, ácido poliláctico-co-poliglicolida, pululan, caprolactona, poliuretano y polianhídrido, y materiales de resina sintética o natural tales como policarbonato, poliácido metacrílico, etileno-acetato de vinilo, politetrafluoroetileno y polioximetileno, que son polímeros no biodegradables. Además, la base se puede integrar con las microagujas 3 en algunos casos, y, en esos casos, la base está hecha del mismo material que el material de resina anteriormente mencionado de las microagujas 3.

35 El área de la base de microaguja 5 es  $0,5 \text{ cm}^2$  a  $10 \text{ cm}^2$ , preferentemente  $1 \text{ cm}^2$  a  $5 \text{ cm}^2$ , y más preferentemente  $1 \text{ cm}^2$  a  $3 \text{ cm}^2$ . Obsérvese que se pueden conectar varias bases de microagujas 5 en combinación para tener un tamaño más favorito.

40 En cuanto a la densidad de las microagujas (agujas) 3, las filas de las microagujas 3 se separan normalmente de manera que se proporcione una densidad de aproximadamente 1 a 10 agujas por milímetro (mm). En general, las filas adyacentes están separadas entre sí por una distancia sustancialmente igual al espacio entre las agujas en una fila, y la densidad de agujas es 100 a 10000 agujas por  $1 \text{ cm}^2$ . Cuando existe una densidad de agujas de 100 agujas o más, las agujas pueden perforar eficazmente la piel. Mientras tanto, una densidad de agujas superior a 10000 agujas dificulta dar a las microagujas 3 la resistencia capaz de perforar la piel. La densidad de las microagujas (agujas) 3 es preferentemente 200 a 5000 agujas, más preferentemente 300 a 2000 agujas, y lo más preferentemente 400 a 1600 agujas por  $\text{cm}^2$ . Cuando la densidad supera las 1600 agujas, se tiende a dificultar la producción de una placa original de matriz de microagujas, por ejemplo, por mecanizado de precisión, tal como un proceso de grabado en seco, procesamiento láser o procesamiento en datos.

50 Los ejemplos de un método de producción de la placa original de matriz de microagujas incluyen un proceso de ataque en húmedo o un proceso de ataque en seco usando una base de silicio, mecanizado de precisión usando metales o resinas (tales como un método de descarga eléctrica, procesamiento láser, procesamiento en datos, un proceso de repujado en caliente y procesamiento por moldeo por inyección) y corte con maquinaria. Por estos 55 métodos de procesamiento, las microagujas, que son agujas en la placa original de matriz de microagujas, y una base de microaguja para soportarlas se moldea en una unidad integrada. Los ejemplos de un método para poner hueca una microaguja, que es una aguja, incluyen un método en el que, después de la producción de la microaguja, se realiza procesamiento secundario tal como procesamiento láser.

60 Como método de producción de la matriz de microagujas, la matriz de microagujas se puede producir fabricando, a partir de una placa original de matriz de microagujas, una placa de duplicación en la que se invierte la forma de proyección y de cavidad de la matriz de microagujas; llenando las porciones de patrón mínimo de la placa de duplicación así obtenida con ácido poliláctico que se funde por calentamiento; y enfriando y quitando el ácido poliláctico. En este momento, las microagujas, que son agujas, y la base de microaguja para soportarlas, se moldean en una unidad integrada. Particularmente, para obtener microagujas no cristalinas, se desea enfriar el ácido poliláctico rápidamente a una velocidad de  $30^\circ\text{C}/\text{min}$  o más en la etapa de enfriamiento. La placa de duplicación en

la que se invierte la forma de proyección y de cavidad de la matriz de microaguja 1 se puede producir por un método dado.

- Además, el agente de recubrimiento puede contener principios fisiológicamente activos en agua purificada y/o un vehículo de recubrimiento, por lo que la microaguja y/o la base se pueden recubrir con el agente de recubrimiento, y ejemplos del vehículo de recubrimiento incluyen polí(óxido de etileno), hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, metilcelulosa, dextrano, polietilenglicol, polí(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, pululano, carmelosa sódica, sulfato de condroitina, ácido hialurónico, dextrina y goma arábiga.
- Como ya se ha descrito anteriormente, la altura (longitud)  $h$  de la microaguja 3 es preferentemente 50  $\mu\text{m}$  a 700  $\mu\text{m}$ . Aunque en el caso del recubrimiento de la microaguja 3 la altura varía dependiendo de la altura  $h$  de la microaguja 3, se puede fijar en un intervalo de 0  $\mu\text{m}$  a 700  $\mu\text{m}$ , normalmente dentro de un intervalo de 10  $\mu\text{m}$  a 500  $\mu\text{m}$ , preferentemente aproximadamente 30  $\mu\text{m}$  a 300  $\mu\text{m}$ . El agente de recubrimiento aplicado para el recubrimiento se fija secando después de la aplicación.
- Se prepara una composición líquida usada para el recubrimiento de las microagujas 3 mezclando vehículos biocompatibles, principios fisiológicamente activos beneficiosos a administrar, y en algunos casos, cualquiera de los adyuvantes de recubrimiento con un líquido volátil. El líquido volátil puede ser agua, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, etanol, alcohol isopropílico, una mezcla de los mismos, y similares. Entre ellos, el agua es el más preferible. Un agente de recubrimiento en un estado líquido o una suspensión puede tener normalmente una concentración de los principios fisiológicamente activos beneficiosos de 0,1 a 65 % en peso, preferentemente 1 a 30 % en peso, más preferentemente 3 a 20 % en peso. El recubrimiento es particularmente preferentemente en un estado fijo.
- Se pueden añadir otros adyuvantes farmacéuticos conocidos al recubrimiento en tanto que no afecten adversamente la solubilidad necesaria y las características de viscosidad del recubrimiento, así como la naturaleza y las propiedades físicas del recubrimiento secado.
- Como principio fisiológicamente principio (fármaco) usado en la presente realización, se consideran péptido, proteína, ADN, ARN y similares, pero no se impone limitación particular. Los ejemplos de los mismos incluyen  $\alpha$ -interferón,  $\beta$ -interferón para esclerosis múltiple, eritropoyetina, folitropina  $\beta$ , folitropina  $\alpha$ , G-CSF, GM-CSF, gonadotropina coriónica humana, hormona luteinizante (leutinizante), calcitonina de salmón, glucagón, antagonista de GNRH, insulina, hormona de crecimiento humana, filgrastim, heparina, heparina de bajo peso molecular y somatropina. Por tanto, los ejemplos de una vacuna incluyen vacuna contra la encefalitis japonesa, vacuna contra el rotavirus, vacuna contra la enfermedad de Alzheimer, vacuna contra la arteriosclerosis, vacuna contra el cáncer, vacuna de nicotina, vacuna contra la difteria, vacuna contra el tétanos, vacuna de pertussis, vacuna contra la enfermedad Lyme, vacuna contra la rabia, vacuna contra diplococcus pneumoniae, vacuna contra la fiebre amarilla, vacuna contra el cólera, vacuna antivariólica, vacuna contra la tuberculosis, vacuna contra la rubeola, vacuna contra el sarampión, vacuna contra las paperas, vacuna contra el botulismo, vacuna contra el herpes, otras vacunas de ADN y vacuna contra la hepatitis B.

No está limitado en particular un método de administración de la matriz de microaguja 1, y se puede usar un dispositivo para administración y un dispositivo suplementario para fijar el dispositivo de microaguja 1.

- Además, el tiempo de administración según el método no es tan largo, y es de varios segundos a varios minutos como mucho, y dependiendo del caso, también es posible la administración instantánea que dura menos de un segundo. Sin embargo, también es posible fijar el dispositivo de microaguja 1 sobre la piel a partir de entonces para la administración continua de principios activos.
- Se debe observar que estos fármacos se pueden usar únicamente o se pueden usar dos o más de los mismos en combinación. Naturalmente, está englobado cualquier fármaco en forma de o una sal inorgánica o una sal orgánica, en tanto que la sal sea farmacéuticamente aceptable. Además, mientras que el fármaco esté básicamente contenido en el vehículo de recubrimiento, también es posible preparar un vehículo de recubrimiento sin que contenga el fármaco, y suministrar por separado el fármaco después a través de los orificios (aberturas) formados en la base de microaguja 5.

### Ejemplos

#### [Ejemplo 1]

- (Producción de matrices de microaguja que tienen peso molecular medio ponderal diferente)

En el Ejemplo 1, se produjeron matrices de microaguja a partir de las muestras 1 a 6 fabricadas a partir de resinas de ácido poli-L-láctico respectivas que tenían diferentes pesos moleculares medios ponderales. Los pesos moleculares medios ponderales respectivos y las características de microaguja de las muestras 1 a 6 son como se muestran en la Tabla 1.

(Matriz de microagujas)

- Altura de la microaguja: 500 µm
- 5 - Forma de la microaguja: pirámide cuadrada
- Densidad de microagujas: 625 agujas/cm<sup>2</sup>
- 10 - Característica: no cristalina
- Área: 1 cm<sup>2</sup>

15 Se midió el peso molecular medio ponderal de cada una de las muestras 1 a 6 por el método de cromatografía de filtración en gel (denominado en lo sucesivo el método "GPC").

(Condiciones de medición)

20 Columna: Shim-pack GPC-803C + GPC-805C (conectados en serie)

Temperatura de la columna: 45 °C

Disolución de elución: Cloroformo

25 Detector: RID (detector de refracción diferencial)

Concentración de muestra: 2,5 g/l (disuelta en cloroformo)

30 Obsérvese que además de las muestras 1 a 6, también se produjo una matriz de microagujas cristalina fabricada a partir de ácido poli-L-láctico que tenía un peso molecular medio ponderal de 40.000 a 100.000, pero después de guardarse herméticamente a temperatura ambiente durante medio año, se observó que su resistencia tendió a reducirse.

[Tabla 1]

	Peso molecular medio ponderal (Mw)	Distribución de pesos moleculares (Mw/Mn)	Característica de la microaguja
Muestra 1	57099	1,53	No cristalina (transparente)
Muestra 2	61370	1,55	No cristalina (transparente)
Muestra 3	70503	1,6	No cristalina (transparente)
Muestra 4	78046	1,43	No cristalina (transparente)
Muestra 5	82114	1,57	No cristalina (transparente)
Muestra 6	103815	1,51	No cristalina (transparente)

35

[Ejemplo 2]

En el Ejemplo 2, se realizó una prueba para medir la resistencia de las microagujas. En la primera prueba, se realizó una prueba de resistencia a la rotura de una base de microaguja con referencia a una prueba de especificación (K7116) de JIS. El método de prueba se realizó del siguiente modo: se montó una base de microaguja sobre un elemento fijo especial, se añadió continuamente una carga desde una parte superior de la misma y se midieron el tiempo necesario antes de la rotura de un espécimen de prueba y la carga máxima en el momento de la rotura. Se realizó la rotura de una microaguja por una varilla especial unida a un aparato, y se tomaron como resultado el valor de la carga máxima que se aplicó cuando se rompió la base de microaguja en su centro y un espesor que incluye la aguja y la base de la microaguja. Como es evidente de los resultados de la Tabla 2, los valores del peso molecular medio ponderal de la resina de ácido poli-L-láctico y la carga máxima tendieron a correlacionarse entre sí. A partir de estos resultados, se demostró que la resistencia de la microaguja se correlaciona con el peso molecular medio ponderal.

50

[Tabla 2]

	Carga máxima	Espesor
Muestra 1	1284 (g)	1,20-1,18 (mm)
Muestra 2	1128(g)	1,18-1,19 (mm)
Muestra 3	2007 (g)	1,27-1,31 (mm)
Muestra 4	2305 (g)	1,24-1,23 (mm)
Muestra 5	2185 (g)	1,19-1,21 (mm)
Muestra 6	4472 (g)	1,29-1,30 (mm)

En la segunda prueba, se realizó una prueba de resistencia de una microaguja de ácido poliláctico con el uso de una piel humana cortada.

- 5 Se ajustó una piel humana cortada para tener un espesor de alrededor 700 µm por un dermatomo eléctrico, y se fijó sobre un tablero de corcho. Posteriormente, se dispuso una base de microaguja sobre la piel y comprimió desde su parte posterior por un dedo durante 5 segundos a 3 kgf/parche. Se sometieron a medición las microagujas después de perforar la piel a una tasa de rotura de la periferia más externa usando un microscopio (Keyence Corporation) para medir roturas (rotura, doblado) de las agujas (Tabla 3). En cuando al estado de rotura de las agujas, en todos los grupos, se observaron una ligera rotura y doblado solo en las microagujas proporcionadas en una periferia más externa, pero no se observaron rotura y doblado evidentes en agujas proporcionadas en la segunda y otras filas en cualquiera de los grupos.
- 10

15 [Tabla 3]

	Tasa de rotura de la microaguja (%) excepto la periferia más externa (%)	Tasa de rotura de la periferia más externa (%)
Muestra 1	0 %	97 %
Muestra 2	0 %	93 %
Muestra 3	0 %	96 %
Muestra 4	0 %	78 %
Muestra 5	0 %	74 %
Muestra 6	0 %	89 %

#### [Ejemplo 3]

- 20 En el Ejemplo 3, se realizó una prueba de administración (una prueba de perforación de piel humana cortada) de un fármaco con el uso de una piel humana cortada y en las mismas configuraciones de grupo que la prueba de resistencia a la rotura de la base de microaguja. Como fármaco, se usaron <sup>14</sup>C-OVA y Cold OVA radiomarcados para preparar un líquido mixto con pululano. Se supuso una composición de un recubrimiento líquido (30 % de pululano/20 % de OVA), y el recubrimiento se realizó sobre partes de punta de las agujas de manera que el recubrimiento tuviera una altura de 100 µm. Un método específico del recubrimiento fue tal que el recubrimiento se realizó en una matriz de microagujas usando una máscara de metal (estándar: una cara de una abertura tiene 220 µm, un espesor es 100 µm y la humedad es 85 % o más a temperatura ambiente). Posteriormente, después de perforar una piel humana cortada con el dispositivo de microagujas así recubierto presionando con el dedo (3 kg/parche) durante 5 segundos, se midió el contenido del fármaco restante sobre la base de microaguja por un dispositivo de medición GM ( $n = 3$ ). Como se muestra en los resultados en la Figura 2, cada grupo muestra una relación residual al mismo nivel, y así se encontró que se mantuvo el rendimiento de la microaguja.
- 25
- 30

#### [Ejemplo 4]

- 35 (Disminución en el peso molecular medio ponderal de ácido poliláctico debido a la irradiación con haces electrónicos)

- 40 En el Ejemplo 4, se llevó a cabo un experimento en que muestras de resinas de ácido poli-L-láctico respectivas (peso molecular medio ponderal: aproximadamente 15.000 a 140.000) que tenían diferentes pesos moleculares medios ponderales se irradiaron con un haz de electrones y se midieron las disminuciones en los pesos moleculares medios ponderales de ácidos polilácticos debido a la irradiación con haz de electrones. Obsérvese que el peso molecular medio ponderal inicial de una muestra 7 (véase la Figura 3) que es una matriz de microagujas es 130.000. Además, el peso molecular medio ponderal inicial de una muestra 8 es 90.000. Además, el peso molecular medio ponderal inicial de una muestra 9 es 130.000. Además, en microagujas de la muestra 7, la pureza de ácido poliláctico es 96,5 % en peso y la cantidad de monómero restante es 2,1 % en peso, y la cantidad de Sn residual es 99 ppm o menos. Además, en microagujas de las muestras 8 y 9, la pureza de ácido poliláctico es 96,5 % en peso y la cantidad de monómero restante es 0,2 % en peso, y la cantidad de Sn residual es 30 ppm o menos.
- 45

En este experimento, se midió el peso molecular medio ponderal de una resina de ácido poli-L-láctico después de que las microagujas se moldearan y se irradiaran con un haz de electrones de 40 kGy. La medición del peso

molecular medio ponderal se realizó antes de moldear (en una forma de pella), después de moldear las microagujas y después de irradiación con haces electrónicos, y el peso molecular medio ponderal en cada etapa se midió por el método de cromatografía de filtración en gel (en lo sucesivo, denominado el método GPC), similarmente al Ejemplo 1. Además, como método de esterilización, se usaron tanto un método de esterilización por electrones como un método de esterilización por rayos gamma para comparación, entre los métodos de esterilización por radiación (véase la Tabla 4). Obsérvese que la Tabla 4 muestra un resultado experimental en la muestra 7.

Como es evidente de la Figura 3 y la Tabla 4, se mostró que en la etapa (calentamiento y enfriamiento) de moldeo del polvo a granel en forma de pellas en microagujas, el peso molecular medio ponderal disminuyó hasta aproximadamente 60 % a 90 % del peso molecular medio ponderal antes del moldeo, y el peso molecular medio ponderal tendió a disminuir más dependiendo de la dosis de irradiación realizando esterilización por radiación. Además, con respecto al método de esterilización por haces electrónicos y el método de esterilización por rayos gamma, cuando se compararon a la misma dosis de irradiación, se mostró que el método de irradiación con haces electrónicos tendió a tener una tasa de disminución más baja del peso molecular medio ponderal. Obsérvese que

cada vez que se compararon entre sí la muestra 7 y la muestra 9 que tienen el mismo peso molecular medio ponderal inicial, se mostró que la disminución en el peso molecular medio ponderal tendió a ser más comedida en la muestra 9 que tenía alta pureza. Las condiciones de medición y el método del peso molecular medio ponderal son los mismos que en el Ejemplo 1.

Obsérvese que la medición de una dosis de irradiación con haces electrónicos se realizó sobre la parte superior o sobre la parte inferior de una muestra de irradiación, o sobre un material de soporte (por ejemplo, un "cartón"), de manera que la comprobación de que la muestra se irradió con una dosis de irradiación predeterminada (en un entorno de irradiación con una temperatura de 15 °C y una humedad de 15 %). Por otra parte, en el caso de la irradiación con rayos gamma, se irradió una muestra de irradiación con rayos gamma de cobalto-60 según una dosis de irradiación designada de 5 a 100 kGy, y se comprobó por un valor real que se irradió a una cantidad designada.

[Tabla 4]

	Dosis de irradiación (KGy)	Peso molecular medio ponderal (Mw)	Tasa de disminución (%)
Irradiación con haces de electrones	0 (Sin irradiar)	73034	-
	10	63181	86,5
	20	68165	93,3
	40	59382	81,3
Irradiación con rayos gamma	0 (Sin irradiar)	77798	-
	5	67777	87,1
	10	70657	90,8
	25	58221	74,8
	50	53046	68,2
	100	37747	48,5

## [Ejemplo 5]

En el Ejemplo 5, para evaluar la adsorción de un fármaco (principios fisiológicamente activos) en una composición de recubrimiento con una base de microaguja, se usaron bases de ácido L-poliláctico (un área: aproximadamente 1 cm<sup>2</sup>) que tenían un peso molecular medio ponderal de aproximadamente 80,0, 30 µl de una disolución que contenía una proteína modelo que tiene un peso molecular medio ponderal de aproximadamente 35.000 y se añadió gota a gota una marca de <sup>125</sup>I de la proteína modelo sobre las bases de ácido poliláctico (no cristalina y cristalina), y las bases de ácido poliláctico se secaron a 40 °C durante 1 h y se sellaron en materiales de envasado de aluminio. Despues de que las muestras se almacenaran a 40 °C durante 1 M en una cámara termostática, se sacaron las muestras y se midió su radiactividad por un contador de NAI. Despues de eso, las muestras se sumergieron en agua toda la noche y todo el día, y se extrajo la proteína modelo.

Al día siguiente, se lavaron con agua superficies de las bases de ácido poliláctico, y se midió otra vez por el contador de NAI la radiactividad que quedó sobre las superficies de las bases de ácido poliláctico. Obsérvese que el método de evaluación se realizó del siguiente modo: se calculó una tasa de recuperación por la siguiente fórmula de cálculo y se tomó como índice de adsorción.

Método de cálculo de la tasa de recuperación: (Valor de contador en el aparato NAI antes de la extracción – Valor del contador NAI después de la extracción)/ Valor de contador en el aparato de NAI antes de la extracción x 100

Disolución de goteo: Se añadió dos veces la cantidad de pululano en comparación con la proteína modelo para ajustar la disolución de manera que la cantidad del fármaco (la cantidad de principios fisiológicamente activos) por base fuera 30 µg/30 µl.

Como resultado de esto, como se muestra en la Fig. 4, la base de ácido poliláctico no cristalino es más alta en la

tasa de recuperación que la base de ácido poliláctico cristalino, y así se encontró que la adsorción del fármaco a la base de ácido poliláctico no cristalino es claramente inferior a la de la base de ácido poliláctico cristalino.

5 [Ejemplo 6]

En el Ejemplo 6, se formaron una matriz de microagujas no cristalina (una muestra 10) y una matriz de microagujas cristalina (una muestra 11) cada una preparada a partir de ácido poli-L-láctico que tenía un peso molecular medio ponderal de aproximadamente 80.000. Ambas muestras 10 y 11 se dispusieron del siguiente modo: el espesor de una base de la matriz de microagujas era 700 µm, la longitud de una microaguja era 300 µm, la densidad de microagujas era 841 agujas/cm<sup>2</sup> y el área de la matriz de microagujas era 1 cm<sup>2</sup>. Con respecto a estas muestras 10 y 11, se midió una diferencia de color con respecto a un color de referencia de diferencia de color (negro) usando un colorímetro (CR-200, un producto fabricado por Minolta Co., Ltd.) tomando un índice de luminosidad L\* como índice. Como resultado de ello, la muestra 10 que muestra color transparente sustancialmente perfecto tuvo un índice de brillo L\* de 33,7, mientras que la muestra 11 que muestra blanco tuvo un índice de brillo L\* de 60,5. Además, en cualquiera de las matrices de microagujas de las muestras 10 y 11, la pureza de ácido poliláctico es 98,7 % en peso, la cantidad de monómero restante es 0,5 % en peso y la cantidad de Sn residual es 50 ppm o menos.

Obsérvese que la medición de la diferencia de color se realizó del siguiente modo: después de la calibración del blanco, la medición se realizó usando una placa negra para fijar un color de referencia de diferencia de color; y posteriormente, se fijó una matriz de microagujas sobre la placa negra con microagujas giradas hacia arriba, y se realizó la medición en ella.

Además, después de que la muestra 10 y la muestra 11 se almacenaran en un desecador con una humedad de 20 a 30 % y una temperatura de 24 a 25 °C durante aproximadamente 12 meses, no se observó deterioro en la resistencia en la muestra 10, mientras que se observó un evidente deterioro en la resistencia en la muestra 11, y cuando se aplicó fuerza a la muestra 11 para doblarla, ocurrió un fenómeno en que la matriz de microagujas se rompió y se dañó fácilmente. Es decir, se comprobó que la muestra 10 era mejor en estabilidad durante el almacenamiento que la muestra 11.

30 [Ejemplo 7]

En el Ejemplo 7, inicialmente, se obtuvo una base de silicio (una placa original de matriz de microagujas) de una forma de matriz de microagujas por mecanizado por precisión. Se estableció una placa de duplicación en la que se invirtieron las proyecciones y las cavidades de la base de silicona, y mientras que la placa de duplicación se calentó para calentar las porciones de patrón mínimas de la placa de duplicación, se llenaron las porciones de patrón mínimas de la placa de duplicación con ácido poli-L-láctico fundido por calor (pureza: 99 % en peso, cantidad de monómero restante: 0,45 % en peso, cantidad de Sn residual: 10 ppm o menos) que tenía un peso molecular medio ponderal de aproximadamente 110.000. En un estado donde la placa de duplicación se llenó con el ácido poliláctico, el ácido poliláctico se enfrió rápidamente enfriando con aire a 80 °C o más por minuto, y después de que el ácido poliláctico se enfriara suficientemente, se quitó de la placa de duplicación, obteniéndose así una matriz de microagujas fabricada de ácido poliláctico no cristalino. Posteriormente, en un estado donde se llenó una placa de duplicación con el ácido poliláctico, el ácido poliláctico se enfrió rápidamente por enfriamiento con aire a 80 °C o más por minuto, y la placa de duplicación se estableció sobre una placa caliente calentada hasta 100 °C. Despues de que el ácido poliláctico se calentara durante un tiempo predeterminado, se enfrió rápidamente por enfriamiento con aire a 80 °C o más por minuto, y se quitó de la placa de duplicación, obteniéndose así una matriz de microagujas en la que cambió la cristalinidad del ácido poliláctico. Se consideró el tiempo de calentamiento sobre esta placa caliente como el tiempo de procesamiento de la cristalización.

50 Se rebajaron aproximadamente 2 mg de ácido poliláctico de las matrices de microaguja así producidas, y con el uso de un calorímetro diferencial de barrido DSC6200 (SII NanoTechnology Inc.), se aumentó la temperatura de las piezas cortadas en 10 °C por minuto, y se midieron una entalpía de fusión ( $\Delta H_m$ ) y una entalpía de cristalización ( $\Delta H_c$ ) de las mismas. Según un documento, usando el hecho de que una cristalinidad (xc) viene dada según xc (%) = 100·( $\Delta H_m + \Delta H_c$ )/93 donde se usa una entalpía de fusión de 93 J/g, que es la de un cristal de PLLA con un tamaño de lámina infinita, se calculó la cristalinidad de cada una de las matrices de microagujas. Además, se inspeccionó visualmente el aspecto de las matrices de microagujas así obtenidas. Los criterios para la determinación son del siguiente modo: se puso una matriz de microagujas sobre una placa plana negra, y cuando toda la matriz estaba negra, se consideró "transparente", cuando la matriz estaba parcialmente blanca, se consideró "translúcida," y cuando toda la matriz estaba blanca, se consideró "opaca".

60 Entonces, con respecto a una microaguja en la matriz de microagujas producida, se movió una aguja de inspección (200 µm de diámetro de una parte de prueba) a una parte de la microaguja que tenía 100 µm de altura desde la parte inferior de la aguja, en una dirección paralela al plano de la base a una velocidad de 0,6 mm por segundo, y se midieron una carga aplicada a la aguja de inspección y una cantidad de extensión de la punta de una aguja para examinar un estado de deformación de la microaguja. Cuando la aguja de inspección se empuja en la microaguja y se aplica un esfuerzo en el punto de fluencia o más esfuerzo a la microaguja, la microaguja se deforma plásticamente y disminuye el esfuerzo. Se calculó como la cantidad de extensión una distancia en movimiento de la

aguja de inspección desde la etapa cuando se aplicó el esfuerzo en el punto de fluencia a la microaguja hasta la etapa cuando el esfuerzo disminuyó hasta el 95 % o menos del esfuerzo en el punto de fluencia. En la etapa cuando el esfuerzo disminuyó hasta 95 % o menos del esfuerzo en el punto de fluencia, se consideró "rota" una microaguja cuya punta de la aguja se había separado completamente de la base y se consideró "dobladada" una microaguja cuya punta de la aguja estaba integrada con la base.

5

[Tabla 5]

Tiempo de procesamiento de la cristalización (min)	Cristalinidad (%)	Aspecto	Esfuerzo en el punto de fluencia (gf)	Cantidad de extensión (μm)	Deformación de la microaguja
0	2,3	Transparente	110	70	Doblada
1	5,2	Transparente	113	65	Doblada
10	21	Translúcido	118	40	Doblada
15	24	Translúcido	115	38	Doblada
30	39	Opaco	118	0	Rota
60	45	Opaco	120	0	Rota

A partir de los resultados de la Tabla 5, se encontró que cuando la cristalinidad del ácido poliláctico contenido en la microaguja se fijó en 38 % o menos, la matriz de microagujas se deformó por doblado. Así, fijando la cristalinidad del ácido poliláctico contenido en la microaguja en 38 % o menos, la microaguja puede tener una característica mecánica excelente. Cuando la cristalinidad del ácido poliláctico contenido en la microaguja se fijó en 25 % o menos, la punta de la aguja se integró completamente con la base incluso después de que se deformara plásticamente, y así la microaguja podría tener alta resistencia. Obsérvese que una relación entre el peso molecular medio ponderal y la resistencia del ácido poliláctico se muestra en la Tabla 6.

10

15

[Tabla 6]

Peso molecular medio ponderal (Mw)	Distribución de pesos moleculares (Mw/Mn)	Aspecto	Esfuerzo en el punto de fluencia (gf)	Cantidad de extensión (μm)
33000	2,75	Transparente	62	30
40000	1,67	Transparente	90	65
55000	1,72	Transparente	104	70
63000	1,50	Transparente	112	70

#### Aplicabilidad industrial

20

Según la presente invención, es posible obtener una matriz de microagujas de ácido poliláctico que mantiene el rendimiento funcional, y su utilización puede ser notablemente elevada, y así la presente invención tiene aplicabilidad industrial.

25

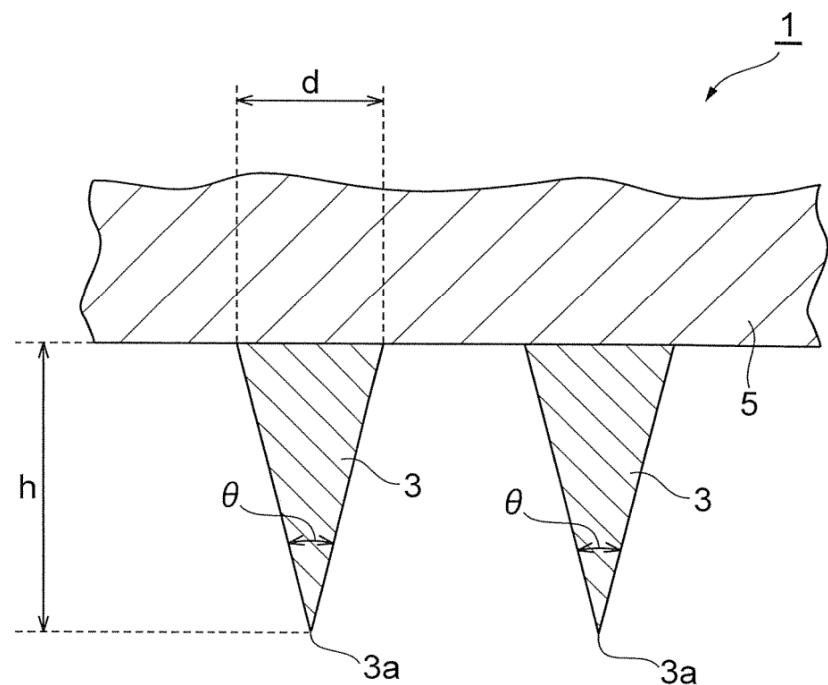
#### Lista de signos de referencia

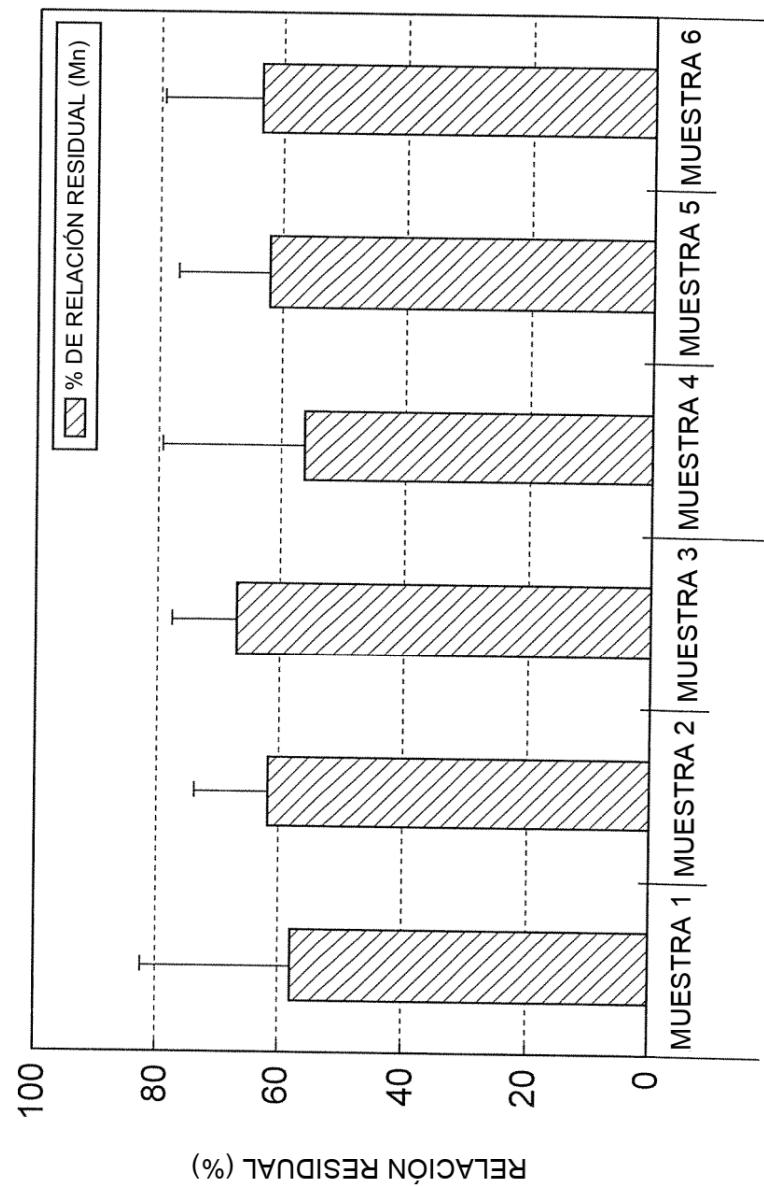
1 ... matriz de microagujas, y 3 ... microaguja.

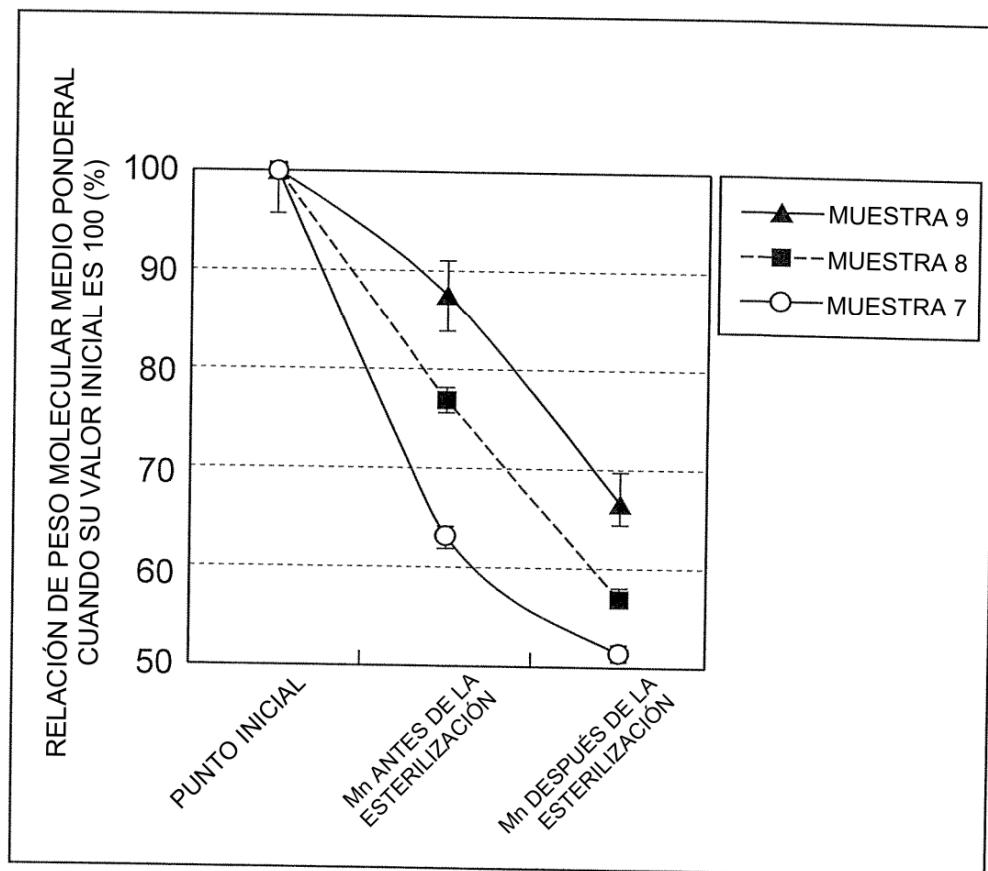
**REIVINDICACIONES**

1. Una matriz de microagujas (1) que comprende microagujas (3) que contienen ácido poliláctico no cristalino, en donde la cristalinidad del ácido poliláctico es 38 % o menos y las microagujas (3) son transparentes o translúcidas.  
5
2. La matriz de microagujas (1) según la reivindicación 1, en donde la cristalinidad del ácido poliláctico es 25 % o menos.
3. La matriz de microagujas (1) según la reivindicación 1 o 2, en donde la cristalinidad del ácido poliláctico es 2 % o  
10 más.
4. La matriz de microagujas (1) según la reivindicación 1 o 2, en donde el ácido poliláctico tiene un peso molecular medio ponderal de 40.000 a 100.000.
- 15 5. La matriz de microagujas (1) según la reivindicación 1 o 2, en donde el ácido poliláctico es ácido poli-L-láctico.
6. La matriz de microagujas (1) según la reivindicación 1 o 2, en donde la pureza del ácido poliláctico es 95,0 % en peso o más, la cantidad de monómero residual es 5 % en peso o menos y la cantidad de Sn residual es 200 ppm o menos.  
20
7. La matriz de microagujas (1) según la reivindicación 1 o 2, en donde la pureza de ácido poliláctico es 98,7 % en peso o más, la cantidad de monómero residual es 2 % en peso o menos y la cantidad de Sn residual es 50 ppm o menos.

**Fig.1**



**Fig. 2**

**Fig.3**

**Fig.4**

