

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045047**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.10.26

(21) Номер заявки
202292129

(22) Дата подачи заявки
2021.01.15

(51) Int. Cl. **G03F 1/42** (2012.01)
G03F 7/20 (2006.01)
G03F 1/70 (2012.01)

(54) **МИКРОИГЛА, МИКРОКОНУС И СПОСОБЫ ИЗГОТОВЛЕНИЯ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФОТОЛИТОГРАФИИ**

(31) **62/961,931**

(32) **2020.01.16**

(33) **US**

(43) **2022.09.28**

(86) **PCT/US2021/013629**

(87) **WO 2021/146554 2021.07.22**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**КАНЗАС СТЕЙТ ЮНИВЕРСИТИ
РИСЕРЧ ФАУНДЕЙШН (US); РАФАС
КО., ЛТД (KR)**

(72) Изобретатель:

**Ким Чункхвун (US), Ли Кын Хо, Ким
Чун Тон, Чон Дохеон (KR)**

(74) Представитель:

Кузнецова С.А. (RU)

(56) **US-A1-2015080802
WO-A1-2019243915
WO-A1-2019136133
US-A1-2015283398
US-A1-2007139764
US-A1-2003234913
US-A1-2013338632**

(57) Литографические способы изготовления для создания полимерных микроигл, микронзондов и других микронных структур с острыми наконечниками. В процессе изготовления используют одноэтапное облучение светочувствительной смолы сверху-вниз через микрошаблон в виде фотомаски, причем соответствующее изменение/увеличение показателя преломления смолы создает волновод метасостояния в смоле, который фокусирует дополнительную переданную энергию и образует сходящуюся форму (первый гармонический микроконус). Энергия дифрагируется через наконечник первого гармонического микроконуса как второй гармонический луч с образованием второй сходящейся формы (вторая гармоническая форма), смежной с первым микроконусом, после чего следуют дополнительные третичные гармонические микроконусы, которые могут быть созданы на этих структурах с применением дополнительной энергии.

B1

045047

045047

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Изобретение заявляет приоритет предварительной заявки на патент США под номером 62/961,931, поданной 16 января 2020 года, озаглавленной "Microneedle, microcone, and photolithography fabrication methods", включенной посредством ссылки во всей своей полноте в данный документ.

Предпосылки создания изобретения

Область изобретения

Настоящее изобретение относится новым методикам фотолитографии для изготовления микро-структур, в частности микроконусов и/или микроигл.

Описание предшествующего уровня техники

Разработка микроигл была давно установлена с 1990, и множество исследований показали, что микроиглы обладают значительными преимуществами в доставке лекарственных средств по сравнению с пероральным приемом и введением через инъекционную иглу. Микроиглы обычно имеют более острый наконечник, чем инъекционные иглы, и высоту только 10-2000 мкм, обеспечивая наименее инвазивный способ доставки лекарственных средств. Пероральный прием удобен, но обладает недостатком, заключающимся в низкой эффективности доставки лекарственных средств по причине распада лекарственного средства и неэффективного поглощения в теле человека. Способ подкожной инъекции лекарственного средства также связан с проблемой, заключающейся в том, что множество лекарственных средств не могут пройти сквозь внешний слой кожи, что приводит к низкой эффективности доставки. Однако последние отчеты показали, что микроиглы способны безболезненно проникать в кожу и доставлять лекарственные средства в слой эпидермиса и/или дермы.

Геометрическая конфигурация микроигл играет важную роль в характере введения и механической стабильности микроигл. Острый наконечник микроиглы с небольшим углом заострения и диаметром уменьшает усилие введения, но увеличивает возможность образования трещины и потери устойчивости. В недавно проведенном исследовании были приведены некоторые общепринятые типы микроигл на основании угла заострения на наконечнике и основной части иглы, и их соответствующие усилия введения в куриную грудку. В исследовании был сделан вывод, что наконечник иглы с геометрической конфигурацией равнобедренного треугольника с углом заострения 30° является оптимальной формой наконечника иглы, так как он показал самую высокую устойчивость к критической силе среди четырех типов геометрических конфигураций, а также умеренное усилие введения без разрушения от трещины. Однако трехмерное формирование непрямых геометрических конфигураций, таких как изогнутая или коническая форма, требует процесса послойного формирования или несколько процессов совмещения фотошаблона, что потенциально может увеличить время изготовления, а также стоимость производства.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении применена дифракция света, связанная с перекрестным сшиванием жидкостей и твердых частиц, которая образует световой волновод ввиду разных показателей преломления несшитой и сшитой смолы, обеспечивая возможность образования различных типов микроконических структур в ходе быстрого и прямолинейного процесса в течение 30 минут, включающего процессы воздействия УФ и наращивания.

Предлагаемый способ изготовления микроигл является исключительно преимущественным, так как разные шаблоны фотомаски генерируют различные формы микроигл, включая круглые, звездообразные, шестиугольные и треугольные основания, а также усовершенствованные функциональные микроиглы, такие как полые и наклоненные микроиглы. Так как традиционный подход УФ-литографии к изготовлению упомянутых микроигл требует нескольких процессов воздействия УФ и совмещения, гибкий и прямолинейный процесс изготовления следует точно рассматривать как низкокзатратный продуманный продукт для доставки лекарственных средств.

Настоящее изобретение в широком смысле связано с новыми способами изготовления для создания микроигл и других микроконических структур с острыми наконечниками. В процессе изготовления используют восходящее воздействие на жидкую светочувствительную смолу через шаблон фотомаски, содержащий множество отверстий, например отверстия с диаметром 200 мкм, или других форм. УФ светом воздействуют через шаблон фотомаски. Облученная светочувствительная смола полимеризуется и формирует микроскопические структуры с острыми наконечниками. Показатель преломления материала становится выше по сравнению с окружающей светочувствительной смолой в жидком состоянии. Образующий позже контраст показателя преломления между твердой и жидкой смолой приводит к отражению УФ света на границе наподобие светового волновода и посылает свет на вершину конуса. То есть после того, как жидкая смола станет твердой, затвердевший участок действует как световой волновод с фокусировкой дополнительного пропущенного света и образования конической формы (первый гармонический микроконус). Дополнительное воздействие УФ приводит к излучению УФ света через вершину конуса с образованием небольшого острого наконечника. Свет снова дифрагируется через наконечник как второй гармонический луч с еще более интенсивным воздействием с образованием второй конической формы (вторая гармоническая форма). Третий конус создают по тому же принципу с меньшим размером по причине более низкой интенсивности света. Мы наблюдали вплоть до четвертого конуса при экспериментах.

В отличие от предыдущей методики с использованием твердых смол, целью которой было образование вертикальных боковых стенок, настоящая методика с использованием жидких смол обеспечивает сходящиеся или сужающиеся боковые стенки, которые образуют структуры типа микроиглы или структуры с наклоненными углами боковых стенок. Изготовленные структуры ополаскивают растворителем для удаления непрореагировавшей композиции. Изготовленные структуры можно использовать как микроиглы и микрозонды.

В одном аспекте предусмотрен способ изготовления множества микроскопических структур со сходящимися наконечниками, причем способ включает: обеспечение субстрата, имеющего верхнюю поверхность и заднюю поверхность, при этом указанный субстрат содержит шаблон, имеющий открытые области, выполненные с возможностью обеспечения прохождения излучения проходить сквозь субстрат, и сплошные области, выполненные с возможностью предотвращения прохождения излучения сквозь субстрат; образование слоя светочувствительной смолы в жидком состоянии на указанной верхней поверхности; воздействие на указанную светочувствительную смолу в жидком состоянии излучения через указанный субстрат от задней поверхности в течение первого периода времени для получения облученных светом частей указанной светочувствительной смолы в жидком состоянии, при этом указанные облученные светом части сшиваются и/или полимеризуются с образованием соответствующих структур из смолы в твердом состоянии на указанной верхней поверхности в выравнивании с указанными открытыми областями, причем указанные структуры из смолы в твердом состоянии имеют повышенный показатель преломления по сравнению с указанной светочувствительной смолой в жидком состоянии, в результате чего каждая структура из смолы в твердом состоянии действует как волновод, направляющий указанное излучение, проходящее через указанные открытые области указанного субстрата до точки схождения, тем самым образуя структуры из смолы в твердом состоянии с сужающимися боковыми стенками и сходящимися наконечниками; и обеспечение контакта слоя покрытия с сольвосистемой с удалением необлученных светом частей указанной светочувствительной смолы в жидком состоянии с образованием множества микроскопических структур из смолы в твердом состоянии со сходящимися наконечниками на указанной верхней поверхности указанного субстрата.

Краткое описание графических материалов

Публикация патента или заявки содержит по меньшей мере один графический материал, выполненный в цвете. Копии данной публикации патента или заявки на патент с цветными графическими материалами будут предоставлены Ведомством по первому требованию и после оплаты необходимого сбора.

На фиг. 1 представлена схематическая иллюстрация (без соблюдения масштаба) примерного процесса образования микроструктур;

на фиг. 2 представлена дополнительная иллюстрация, на которой показан конический световой профиль распространения УФ света сквозь микроскопические отверстия для полимеризации жидкой светочувствительной смолы и нарастание дополнительных гармонических структур со временем по мере распространения все большего количества энергии через смолу;

на фиг. 3 представлено изображение из экспериментальной проверки УФ дифракции, отображающее распространение света внутри жидкой светочувствительной смолы с использованием фотомаски с размером шаблона 200 мкм;

на фиг. 4 показаны несколько фотографий изготовления микроконуса с использованием условий из таблицы примера 1;

на фиг. 5 показаны изображения РЭМ второго гармонического микроконуса с использованием основания фотшаблона на 120 мкм, высотой 884 мкм, 50 мкм "в обхвате" (левый снимок) и вид крупным планом второго гармонического конуса (правый снимок);

на фиг. 6А проиллюстрировано распределение интенсивности света колиммированного УФ света с Гауссовым профилем после прохождения сквозь фотомаску с круглым отверстием;

на фиг. 6В проиллюстрировано распределение интенсивности света с Гауссовым профилем после прохождения сквозь фотомаску с круглым отверстием с непрозрачной сердцевинкой для образования полой формы;

на фиг. 7 представлен график измеренной интенсивности УФ (375 нм) при 0,5 дюймах над источником света, не рассеянным стеклом (точки), рассеянным одним стеклом (треугольники) и ослабленным двумя стеклами (квадраты);

на фиг. 8 показаны изображения РЭМ (а) одной единицы в виде микроиглы и (b) увеличенный вид наконечника;

на фиг. 9 показаны изображения микроструктуры с несколькими гармоническими составляющими: (а) изготовленная микроигла, (b) распространение УФ света, массив микроструктур со (с) вторичной гармонической составляющей и (d) третичной гармонической составляющей;

на фиг. 10 представлено изображение, показывающее массив микроструктур с различными геометрическими конфигурациями основания и высотами, изготовленным одним одновременным воздействием, и соответствующая структурированная фотомаска (вставка), которая была использована;

на фиг. 11 представлен график отношения между высотой изготовленных микроигл и примененной энергии, вторичная ось у относится к аспектному соотношению соответствующей высоты и времени

воздействия соответствующей примененной энергии;

на фиг. 12 показаны фотоснимки микроструктур при различной примененной энергии, которая соответствует (a) 2 секундам, (b) 3 секундам, (c) 5 секундам и (d) 20 секундам времени воздействия и получаемые в результате дозы воздействия;

на фиг. 13 показаны фотоснимки (a) массива микроигл PLA, изготовленных с использованием микроформовки PDMS из микроструктурной матрицы для дифракционной литографии; и (b) свиная кожа с отметинами введения;

на фиг. 14 показаны результаты испытания микроструктур на смещение усилием: наконечник иглы деформирован, в то время как основная часть осталась прочной;

на фиг. 15 показаны изображения кругового массива микроструктур 3×3: (a) конический световой профиль распространения УФ света, (b) соответствующие микроиглы (РЭМ);

на фиг. 16 представлен график, на котором показано отношение высоты микроструктур при разной примененной энергии; (вторичная ось x) время воздействия; (вторичная ось y) аспектное соотношение;

на фиг. 17 показаны изображения РЭМ массива микроигл с различными геометрическими конфигурациями основания (вставка): (a) круглое, (b) шестиугольное, (c) треугольное и (d) звезда;

на фиг. 18 показаны изображения РЭМ (a) массива полых микроигл и (b) массива наклоненных круглых микроигл;

на фиг. 19 показаны фотографии из результата испытания введением: массив круглых микроигл 3×3 PLA отметин введения на свиной коже, включая вставленные изображения микроигл до и после введения;

на фиг. 20А представлены изображения РЭМ из результата испытания на смещение усилием массива круглых микроигл 3×3 PLA: до введения (верхний снимок),

сломанный наконечник (средний снимок) и сломанная основная часть (нижний снимок);

на фиг. 20В представлен график данных из испытания на смещение усилием;

на фиг. 21 представлен график минимальной энергии сшивания для смолы для хирургических направляющих при различной интенсивности света с УФ-светодиодом в 405 нм;

на фиг. 22 представлен график измеренного пропускания УФ света в 405 нм сквозь различную толщину смолы для хирургических направляющих;

на фиг. 23 представлен график измеренной высоты сшитой смолы при различной энергии;

на фиг. 24 представлена иллюстрация постановки эксперимента для изготовления твердой микроиглы согласно примеру 4;

на фиг. 25 представлен график измеренной высоты микроигл при различной энергии воздействия и времени;

на фиг. 26 показаны фотографии микроконусов и микроигл, причем первая, вторая и третья гармонические составляющие соответствуют обозначенной энергии воздействия на предыдущей фигуре;

на фиг. 27А представлено изображение РЭМ массива 20×20 твердых перпендикулярных микроигл;

на фиг. 27В представлено увеличенное изображение РЭМ отдельной микроиглы, показанной на фиг. 27А;

на фиг. 27С представлено дополнительное увеличенное изображение РЭМ наконечника отдельной микроиглы, показанной на фиг. 27В;

на фиг. 28 представлена иллюстрация постановки эксперимента для изготовления полых микроиглы согласно примеру 4;

на фиг. 29 представлена фотография массива 271 единиц пустотелых микроигл с диаметром основания 280 мкм и высотой 550 мкм - вставленная как изображение

использованного кольцевого шаблона фотомаски;

на фиг. 30 представлена фотография изображения крупным планом трех разных пустотелых микроигл, показанных на фиг. 29, показывающая высокое единообразие профилей формы во всем массиве;

на фиг. 31 показан результат испытания введением и вставленное изображение РЭМ использованного массива микроигл;

на фиг. 32А показаны данные из испытания на смещение усилием перпендикулярных микроигл в примере 4;

на фиг. 32В показаны изображения перпендикулярных микроигл, представленных на фиг. 32А, показывающих (a) до; (b) поломку наконечника иглы; и (c) поломку основной части;

на фиг. 33А показаны данные из испытания на смещение усилием угольных микроигл в примере 4;

на фиг. 33В показаны изображения угольных микроигл, представленных на фиг. 33А, показывающих (a) до; (b) поломку наконечника иглы; и (c) отсоединение от субстрата;

на фиг. 34А показаны данные из применения синфазной и несинфазной силы на угольные микроиглы в примере 4; и

на фиг. 34В показаны изображения, отображающие направление применения силы для несинфазного испытания и синфазного испытания.

Подробное описание

Более подробно, ссылаясь на фиг. 1, процесс включает обеспечение в целом плоского субстрата 10, имеющего верхнюю поверхность 12 и заднюю поверхность 14. Субстрат 10 обычно является прозрачным по существу прозрачным для обеспечения возможности пропускания активирующего излучения через субстрат 10. Подходящие субстраты включают стекло, плавленый кварц, полимеры или пластмассы (акриловые соединения, органическое стекло и т.д.) и т.п. Субстрат 10 дополнительно содержит шаблон (например, фотомаску), имеющий открытые области 16, выполненные с возможностью обеспечения прохождения излучения, и сплошные (непрозрачные) области 18, выполненные с возможностью предотвращения или блокировки прохождения излучения. Шаблон может быть образован как единое целое в качестве части самого субстрата, как показано на фиг. 1, или шаблон может быть отдельным структурированным слоем, смежным с верхней поверхностью и/или задней поверхностью субстрата. В одном или более вариантах осуществления шаблон может содержать массив разнесенных отверстий (окошек), распределенных по поверхности. Следует понимать, что геометрическая форма и размер (например, ширина или диаметр) отверстий может быть выбрана по желанию для генерирования микроструктур, имеющих желаемую геометрическую форму, как будет показано более подробно ниже. Обычно, в контексте настоящего изобретения, отверстия имеют микроскопический размер, что означает, что они имеют максимальный размер вплоть до 1000 мкм, при этом "размер" относится к максимальному размеру от кромки до кромки (например, диаметр в случае круглых отверстий, максимальная ширина в случае прямоугольных отверстий, или от кончика до кончика в случае звезд).

Как изображено на фиг. 1(B), светочувствительную смолу 20 в жидком состоянии затем наносят на верхнюю поверхность 12 субстрата 10 для создания на ней покрывающего слоя. Светочувствительную смолу 20 предпочтительно наносят с толщиной (измеренной от верхней поверхности 12 субстрата 10), которая больше, чем желаемая высота структур, подлежащих образованию. Как правило, толщина покрывающего слоя находится в диапазоне от приблизительно 50 мкм до приблизительно 9 мм. В контексте данного документа "смола" относится к различным мономерным, олигомерным и/или полимерным композициям, которые обычно содержат мономеры, олигомеры и/или полимеры, рассеянные в сольвосистеме вместе с необязательными фотоинициаторами. Такие светочувствительные смолы известны в данной области техники, включая композиции, традиционно используемые для фоторезистов с негативным тоном при изготовлении микроэлектроники, а также смолы для трехмерной печати. Примеры смол включают различные эпоксидные смолы, акрилаты, полиуретаны, метакрилатные олигомеры, мономеры, или полимеры, метакрилаты уретана, оксид дифенил (2,4,6-триметилбензоил)фосфина, глицидиловый эфир бисфенола А новолак (коммерческое наименование SU-8) и т.п. Вязкость композиции можно регулировать с использованием растворителей, таких как *γ*-бутиролактон (GBL) или ацетат метилового эфира пропиленгликоля (PGMEA), изопропиловый спирт (IPA), и т.п. Например, вязкость смолы можно регулировать по желанию для изменения формы наконечника структуры. Например, менее вязкая жидкая смола имеет склонность образовывать меньший угол основания и больший угол вершины, в то время как те, что имеют более высокую вязкость, имеют склонность образовывать больший угол основания и меньший угол вершины. Однако могут быть использованы практически любые светлые жидкие смолы с фотореакционной способностью, включая те, в которые добавлены фотоинициаторы, такие как акриловые и/или метакриловые кислые эфиры с фотоинициатором (например, феноны, такие как бензофеноны, ацетофеноны, а также окиси фосфина, фосфинаты и т.д.). Фотоинициаторы коммерчески доступны, включая торговую марку Irgacure, а также соли триарилсульфония (например, Cugacure UVI, Union Carbide Corp.). Светочувствительные смолы растительного происхождения также коммерчески доступны. В некоторых вариантах осуществления используют прозрачную смолу. В некоторых вариантах осуществления можно использовать полупрозрачную смолу. В некоторых вариантах осуществления смола может быть непрозрачной и быть выполнена в любом количестве доступных цветов.

Затем на смолу воздействуют активирующим излучением подходящей длины волны и энергоинтенсивности. Как показано на фиг. 1(C), на субстрат 10 и смолу 20 воздействуют с задней стороны субстрата в направлении "снизу вверх". То есть субстрат 10 со слоем 20 смолы помещают над источником излучения (света) так, что источник излучения воздействует на заднюю сторону субстрата и передается через субстрат с задней стороны на верхнюю поверхность и затем в светочувствительную смолу. Следует понимать, что вся структура может быть перевернута и все еще считаться "снизу вверх", до тех пор, пока источник излучения воздействует на структуру с задней стороны субстрата, как описано.

Предпочтительно источник излучения содержит коллимирующую линзу, которая направляет излучение так, что направление распространения потока энергии (света) является параллельным и входит в субстрат под углом падения, перпендикулярным задней поверхности субстрата, и, соответственно, в светочувствительную смолу. По мере прохождения излучения через открытые области шаблона оно затем проникает и распространяется через слой светочувствительной смолы в направлении в целом от верхней поверхности 12 субстрата 10, создавая облучаемые светом части и необлучаемые части слоя смолы. В частности, дифракция возникает с разбросом интенсивности излучения так, что центральный участок излучения в каждом отверстии имеет более высокую интенсивность, которая постепенно уменьшается возле кромки отверстия. Следует понимать, что большая часть смолы может получать некоторую дозу

воздействия излучения, поэтому "необлучаемые части" просто относятся к тем частям слоя смолы, которая получила недостаточную дозу для индуцирования сшивания и/или фотополимеризации. Дифрагированное излучение полимеризует жидкую светочувствительную смолу после того, как энергия распространённого излучения в облучаемых светом частях накапливается выше пороговой энергии полимеризации светочувствительной смолы к моменту воздействия с постоянной интенсивностью излучения. Облучаемые светом части сшиваются и/или полимеризуются так, что смола в жидком состоянии преобразуется в структуру 22 из смолы в твердом состоянии в этих частях. Этот переход сопровождается изменением в показателе преломления смолы по мере ее сшивания и/или фотополимеризации. Это изменение в показателе преломления аналогично меняет путь распространения излучения (т. е. управляет профилем луча) по мере его перемещения глубже в слой смолы. В частности, разница в показателе преломления между структурами 22 из смолы в твердом состоянии и окружающей смолой в жидком состоянии создает барьер для дифракции на границе раздела, тем самым ограничивая и направляя траекторию распространения излучения. Ввиду этого получаемые структуры 22 из смолы в твердом состоянии имеют в целом сужающуюся структуру, в которой основание сшитой и/или фотополимеризованной структуры больше, чем верхняя часть структуры (также называемой наконечником структуры). Такие структуры изначально определяются первой высотой (h_1), измеренной от верхней поверхности субстрата до наконечника.

По мере индуцирования излучением дальнейшего сшивания и/или фотополимеризации в смежных участках слоя смолы эти сшитые и/или фотополимеризованные участки затем действуют как волновод или линза с ограничением и дополнительной фокусировкой излучения, при этом поперечное сечение пути излучения уменьшается с расстоянием распространения от источника света, сходясь в точке (например, луч излучения становится самофокусирующимся). Излучение демонстрирует центрическую интенсивность излучения, при которой интенсивность выше через центр отверстия, чем по краям, что позволяет ему распространяться дальше в слой смолы. Как проиллюстрировано на фиг. 1(D), самофокусировка излучения и последующее сшивание и/или фотополимеризация в смежных участках приводит к дальнейшему удлинению наконечника структуры. С дополнительным временем воздействия, получаемые структуры 22' могут быть определены второй высотой (h_2), которая больше, чем первая высота (h_1).

Как проиллюстрировано в рабочих примерах, высота и форма конуса могут быть изменены применяемой энергией с точки зрения интенсивности излучения и времени воздействия. Большее воздействие создает вторичные и третичные гармонические структуры, так как первая затвердевшая коническая форма действует как световые каналы или линзы метасостояния с созданием вторичной эллипсоидной формы на вершине изначально образованного конуса, как проиллюстрировано на фиг. 2. Как дополнительно проиллюстрировано в рабочих примерах, микроструктуры могут иметь боковые стенки с различными углами заострения. То есть дифракция излучения по мере его распространения через смолу может привести к образованию боковых стенок с переменными наклоняющимися и отклоняющимися углами, что приведет к образованию большего количества ромбовидных наконечников вместо стабильного заострения. Термин "заострение" в контексте данного документа охватывает все структуры, имеющие относительное заострение от основания до острого наконечника (высшая точка или вершина), и предпочтительно острый наконечник, причем основание шире, чем наконечник, и не ограничено только коническими или пирамидальными формами, имеющими стабильное заострение боковой стенки. Преимущественно эти сложные формы и микроиглы могут быть образованы всего лишь продлением времени воздействия и соответствующей дозой энергии, примененной к смоле, используя одно воздействие, что означает, что этап воздействия не нужно начинать и останавливать для смены положения субстрата или фотомаски или применения излучения с другого угла и т.д. Вместо этого этап воздействия в предлагаемом способе непрерывно применяют до образования желаемой формы.

Следует понимать, что различные светочувствительные смолы имеют разные требования относительно энергии сшивания. Кроме того, инструменты для воздействия излучением имеют разные возможности, относящиеся к интенсивности света. Как правило примененная энергия или доза (мДж/см^2) представляет наиболее важный параметр для расчета сшивания. Доза = интенсивность (мВт/см^2) × время (секунды). Таким образом, при более высокой интенсивности света время воздействия можно уменьшить для достижения такой же примененной энергии (дозы). Аналогично, при более низкой интенсивности можно использовать большее время воздействия для достижения необходимой дозы энергии. Как правило длина волны воздействия может находиться в диапазоне от 300 до приблизительно 450 нм для периода времени от приблизительно 1 с до приблизительно 1 ч, предпочтительно от приблизительно 10 с до приблизительно 30 мин. Как правило примененная доза энергии будет находиться в диапазоне от 5 до приблизительно 100 000 мДж/см^2 . Следует также понимать, что информация о дозе может быть в открытом доступе или может быть определена экспериментально для калибровки процесса изготовления для определенной выбранной смолы без отклонения от сущности изобретения.

После того как желаемая структура 22' была образована, структуры могут быть получены посредством промывания субстрата подходящей сольвосистемой для удаления несшитой или неполимеризованной смолы, оставшейся на субстрате. Подходящие растворители включают изопропанол (ИПА), ацетон и водные композиции (например, деионизированная вода и т.д.) и т.п. Механическое перемешивание (на-

пример, планетарное встряхивание) можно использовать для содействия растворению непрореагировавшей смолы. Затем субстрат можно высушить с получением субстрата с множеством микроструктур 22', образованных на нем (фиг. 1(Е)).

Следует понимать, что этот процесс содействует образованию точных микроструктур при помощи одного этапа воздействия и/или одной фотомаски. Более того, заостренную форму микроструктуры можно получить без сложного оборудования. Например, в процессе субстрат предпочтительно представляет собой плоский субстрат. Предпочтительно субстрат остается ровным или находится под фиксированным углом во время литографии. Более того, субстрат предпочтительно остается неподвижным во время литографии микроструктуры. То есть в предпочтительных вариантах осуществления не является необходимым наклонять, вращать или как-либо иначе перемещать субстрат во время этапа воздействия для образования заостренных микроструктур.

Получаемые микроструктуры обычно характеризуются заостренным стержнем. Более предпочтительно ширина или диаметр микроструктур являются наибольшими на конце у основания микроструктуры, смежном с субстратом, и сужается до точки на конце, отдаленном от основания. В зависимости от формы шаблона, используемого для образования структур, микроструктуры могут быть образованы со стержнями, имеющими круглые геометрические конфигурации поперечного сечения (в форме конуса), или любую другую желаемую форму, включая квадратное основание (пирамидальное), в форме звезды, треугольное, продолговатое и т.д. Угол заострения также может различаться. Как упомянуто в испытании на сжатие ниже, чем круче угол, тем острее наконечник. В зависимости от целевого назначения, острота наконечника может быть сбалансирована прочностью структуры. Обычно, если угол высшей точки слишком мал (например, $\leq 30^\circ$), то микроструктура может легко сломаться при применении силы. Однако следует также понимать, что предел прочности также предопределяется конкретным материалом, используемым для изготовления микроструктур, а также общим размером/шириной наконечника. В одном или более вариантах осуществления процесс можно использовать для изготовления структур с таким размером (размер от кромки до кромки, т.е. диаметр), который измерен у основания, от приблизительно 5 мкм до приблизительно 1000 мкм, более предпочтительно от приблизительно 50 мкм до приблизительно 300 мкм. Высота микроструктур, при измерении от поверхности субстрата до наконечника, может находиться в диапазоне от приблизительно 30 мкм до приблизительно 9 мм, более предпочтительно от приблизительно 300 мкм до приблизительно 1000 мкм. Время воздействия обычно составляет менее 1 часа, еще более предпочтительно менее 45 мин, и еще более предпочтительно менее 30 минут.

Более того, что также представлено в рабочих примерах, этот процесс может быть дополнительно изменен для получения желаемой формы микроструктуры. Например, полые микроструктуры могут быть образованы с использованием шаблона, в котором отверстия имеют сплошную сердцевину для предотвращения пропускания света, и, соответственно, предотвращения сшивания и/или фотополимеризации в этом центральном участке. Ввиду этого излучение пропускается через кольцевой зазор в маске и отверждает соответствующую часть смолы, смежной с шаблоном маски. При удалении несшитой или неполимеризованной смолы получаемые структуры являются полыми с по существу кольцевым отверстием или каналом, проходящим от основания структуры до наконечника. Микроструктуры могут быть изготовлены с возможностью прохождения в сторону от верхней поверхности 12 субстрата в по существу перпендикулярном направлении. Альтернативно, как также продемонстрировано в примерах, они могут быть изготовлены под углом к поверхности 12 субстрата. В зависимости от использованного шаблона массив микроструктур может быть изготовлен на всем субстрате одним процессом воздействия, имеющем смесь разных геометрических конфигураций и/или размеров и/или углов с использованием шаблона, имеющего отверстия с разными размерами и/или формами.

Дополнительные изменения включают применение одного или более промежуточных слоев, смежных с верхней поверхностью 12 субстрата, перед нанесением светочувствительной смолы. Такие промежуточные слои могут содействовать отрыву микроструктур. Промежуточные слои также можно использовать для дополнительной доработки направления распространения активирующего излучения в слой смолы или шаблон, используемый для предотвращения пропускания. Промежуточные слои могут быть жесткими или гибкими. Теневая маска представлена в примерах исключительно как один пример таких промежуточных слоев. Например, промежуточный слой может быть нанесен на субстрат, при этом промежуточный слой имеет (например, заранее образованное, или может быть структурирован *in situ* так, чтобы иметь) соответствующее отверстие, которое располагается вровень с массивом отверстий на субстрате. В случае полых микроструктур промежуточный слой может обеспечивать или стабилизировать образование внутренней боковой стенки и полого просверленного отверстия через микроструктуру во время дифракционной литографии и гарантировать, что полое просверленное отверстие проходит от основания структуры через наконечник. Промежуточный слой в этом варианте осуществления также содействует отрыву структурированного массива микроструктур после литографии и нарастания, так как он стабилизирует образованные структуры. В дополнительном варианте осуществления промежуточный слой может быть нанесен на субстрат как планаризирующий слой. То есть, несмотря на то, что плоские субстраты представлены в данном документе в качестве примера, поверхность субстрата может быть неплоской, с одним или более изменением высоты на поверхности субстрата. Более того, фотомаска мо-

жет сама быть промежуточным слоем с неплоской поверхностью (например, открытыми отверстиями и сплошными частями). Следует понимать, что определенные изменения структур или маски поверхности субстрата можно использовать для изменения характеристик микроструктур, подлежащих образованию, посредством изменения пути света во время процесса воздействия. Таким образом, промежуточный слой может быть нанесен на поверхность субстрата (или фотомаску) для предварительной планаризации слоя перед нанесением светочувствительной смолы.

Следует также понимать, что получаемые в результате микроструктуры можно использовать как матрицу для традиционной микроформовки для дальнейшего изготовления дополнительных структур микромассивов с использованием методик, не связанных с литографией. Например, субстрат и микроструктуры можно использовать для создания полидиметилсилоксановых (PDMS) форм (негативов), которые затем можно использовать для изготовления микроструктур с использованием разнообразных нечувствительных к свету полимерных композиций с использованием штамповки. В этом варианте осуществления PDMS наносят на образованные дифракционной литографией микроструктуры и отверждают с образованием негативной формы. Затем эту негативную форму можно использовать для образования соответствующих массивов микроструктур с использованием различных полимеров (например, нечувствительных к свету смол) посредством нанесения жидкой смолы на негативную форму, отверждения смолы и отслаивания формы из PDMS. Следует понимать, что вариант последующего процесса микроформовки расширяет возможные системы смол, из которых могут быть изготовлены микроструктуры, так что получаемые в результате структуры не ограничены светочувствительными смолами. Например, затем микроиглы можно изготовить с использованием микроформовки из разнообразных биоразлагаемых материалов (например, для микроигл с покрытием и/или растворяющихся микроигл), а также из различных гидрогелей.

Получаемые в результате микроструктуры, образованные посредством дифракционной литографии (или последующей микроформовки), имеют разнообразие потенциальных применений, в том числе в качестве микроигл как для медицинских/клинических, так и для косметических применений, микрозондов для стимуляции или обнаружения электрических сигналов, а также для стимуляции или обнаружения света. Используя те же принципы, что и для их изготовления, микроструктуры можно использовать как световые волноводы, и свет, пропущенный через микроконус, будет попадать на наконечник микроконуса.

Дополнительные преимущества различных вариантов осуществления настоящего изобретения станут понятны специалистам в данной области техники после рассмотрения приведенного в данном документе описания и рабочих примеров ниже. Следует понимать, что различные варианты осуществления, описанные в данном документе, необязательно взаимоисключающие, если иное не указано в данном документе. Например, свойство, описанное или отображенное в одном варианте осуществления, может также быть включено в другие варианты осуществления, но включение не является обязательным. Таким образом, настоящее изобретение охватывает разнообразные сочетания и/или интеграции конкретных вариантов осуществления, описанных в данном документе.

В контексте данного документа фраза "и/или", при использовании в списке из двух или более пунктов, означает, что любой из перечисленных пунктов может быть применен сам по себе, или что может быть применено любое сочетание из двух или более из перечисленных пунктов. Например, если композиция описана как такая, которая содержит или исключает компоненты А, В, и/или С, композиция может содержать или исключать только А; только В; только С; А и В в сочетании; А и С в сочетании; В и С в сочетании; или А, В, и С в сочетании.

В настоящем описании также использованы диапазоны числовых значений для количественной оценки определенных параметров, относящихся к различным вариантам осуществления настоящего изобретения. Следует понимать, что если предоставлены диапазоны числовых значений, то такие диапазоны следует подразумевать как обеспечивающие дословное обоснование для ограничений пункта формулы изобретения, в которых изложено только самое низкое значение диапазона, а также ограничений пункта формулы изобретения, в которых изложено только самое высокое значение диапазона. Например, раскрытый диапазон числовых значений от приблизительно 10 до приблизительно 100 обеспечивает дословное обоснование для пункта формулы изобретения, в котором изложено "больше чем приблизительно 10" (без верхних пределов) и пункта формулы изобретения, в котором изложено "меньше чем приблизительно 100" (без нижних пределов).

Примеры

В приведенных ниже примерах представлены способы в соответствии с настоящим изобретением. Однако следует понимать, что эти примеры предоставлены в качестве иллюстрации и ничто в них не следует понимать как ограничение общего объема настоящего изобретения.

Введение.

В этой методике описан способ литографии с использованием самофокусирующегося дифракционного ультрафиолета (УФ) для изготовления различных структур в виде микроигл конической формы. Общий процесс проиллюстрирован на фиг. 1. Прямое воздействие УФ светочувствительной смолы в жидком состоянии через фотомаску генерирует уникальную дифракционную картину света, в которой

открытая область светочувствительной смолы становится структурами в виде игл. Изменение состояния смолы из жидкого в твердое фотополимеризацией и/или сшиванием меняет показатель преломления светочувствительной смолы так, что фотополимеризованная смола действует как световой волновод для направления и фокусировки света по мере его распространения через смолу для создания нового острого наконечника на вершине конуса. Удаление неотвердевшей смолы оставляет после себя формы микроконуса. Более подробно, используют колимированный свет, который распространяется как плоская волна и дифрагируется при достижении отверстий в фотомаске. Распределение интенсивности дифрагированного света на противоположной стороне отверстий функционирует как Гауссовый профиль, также известный как дифракционный кружок, который имеет высокую интенсивность в центре отверстия и низкую на периферии. Светочувствительная смола в жидком состоянии сшивается/отверждается дифрагированным светом, образуя небольшой конус с Гауссовым профилем на отверстии. Отвержденная смола имеет более высокий показатель преломления, чем окружающая несшитая жидкая смола, в результате чего свет, который распространяется через твердую смолу, преломляется под углом, который шире угла падения по мере его прохождения через границу раздела твердое вещество-жидкость (которая образует боковую стенку микроконической структуры), и может даже отразиться обратно на границу раздела в конический световой профиль. Эта боковая стенка микроконической структуры действует как волновод и фокусирует весь свет в одной точке, что приводит к центральной интенсивности света, что повышает крутизну угла конуса и в итоге образует наконечник конуса в форме иглы (первая гармоническая составляющая).

Как проиллюстрировано на фиг. 2, дополнительное воздействие УФ энергией может привести к удлинению конического наконечника и образованию вторичных и третичных форм гармонического конуса с разными геометрическими профилями. В частности, после образования первой гармонической составляющей острый наконечник первой гармонической составляющей действует как вторичное фокусирующее свет отверстие, в результате чего вторичная коническая структура может быть образована посредством более высокой интенсивности света в центре/на наконечнике образующей структуры. Форма микроиглы на этот момент является по существу оптимальной формой, которая имеет немного заостренную основную часть и равнобедренный треугольный наконечник с углом заострения приблизительно 30° . При дальнейшем применении энергии воздействия будет образована вторичная гармоническая структура, после которой следует образование третьей сердцевинки и третичной гармонической составляющей.

Предложенный способ является уникальным и гибким, так как он обеспечивает возможность образования различных микроструктур в форме конуса с прямыми, угловатыми или изогнутыми боковыми стенками, такими как встроенный в наконечник конус и несколько гармонических конусов, имеющих разные высоты и формы основания, а также микроиглы с оптимальной формой, стандартные заостренные структуры в виде игл, или даже микроконические структуры с закругленными наконечниками посредством одного воздействия контрольным светом на одной фотомаске. Высота и форма микроиглы могут быть модулируемыми благодаря использованию разной энергии воздействия и материалов смолы. Фотография получаемой экспериментальной проверки УФ дифракции с использованием шаблона фотомаски 4×4 на 200 мкм показана на фиг. 3, где четко различимо образование микроконусов на поверхности субстрата.

Пример 1.

При начальной постановке эксперимента предметное стекло с фотомаской, имеющей фотошаблон из нескольких отверстий, покрыли светочувствительной смолой. УФ-светодиод, накрытый колимированной линзой разместили под фотомаской. Жидкую светочувствительную смолу отливали на верхнюю часть фотомаски до тех пор, пока она не покрыла поверхность фотомаски, но удерживалась на месте посредством поверхностного натяжения. Выбираемая длина волны УФ-светодиода в диапазоне от 300 до 450 нм применима для этого изготовления. Светодиоды с пиковой длиной волн 365 , 375 , 385 , 395 и 405 нм были испытаны и верифицированы как такие, которые образуют микроконусы. Каждая длина волны имеет разные оптические характеристики относительно светочувствительной смолы, включая характер прозрачности и рассеивания.

Светлую смолу из Anycubic POT016 LCD UV 405 nm Rapid Resin использовали для одного изготовления с массивом фотомаски с отверстиями в 200 мкм . Толщина светочувствительной смолы на фотомаске составляла от приблизительно 2 мм , что толще целевой высоты микроконуса. Время воздействия светом различалось от 10 с до 30 мин при интенсивности УФ в 10 мВт/см^2 , в зависимости от целевого профиля конуса. После воздействия образец был выдержан в изопропиловом спирте (IPA) в течение 10 мин в планетарном встряхивателе при 20 об/мин для удаления неотвержденной смолы. После процесса наращивания IPA образец высушили для завершения процесса.

Оптическая доза * для разных профилей микроконуса

Время в с	Высота (мм)	Наконечник	Длина наконечника	Ширина наконечника
5	0,407	отсутствует		
10	0,594	отсутствует		
30	0,739	отсутствует	отсутствует	отсутствует
65	0,808	почти образован	отсутствует	отсутствует
120	0,736	присутствует	0,135	
150	0,87	присутствует	0,212	0,067
180	0,9	присутствует	0,286	
210	0,893	присутствует	0,259	0,076
240	0,852	присутствует	0,264	
300	1,047	присутствует	0,346	0,072
360	0,98	присутствует	0,327	0,091
450	0,989	присутствует	0,322	0,092

*Каждая доза при длине волны 365 нм через круглую маску в 200 мкм, интенсивность 10 мВт/см².

Фотографии различных микроструктур, образованных при разном времени воздействия, показаны на фиг. 4. Как показано на изображениях на фиг. 5(А)-(В), в ходе начальных экспериментов удалось также изготовить вторичные гармонические конусы при дополнительном времени воздействия. Эти эксперименты проводили с использованием фотомаски в 120 мкм.

Пример 2.

Дифракционная литография для трехмерного изготовления микроиглы

Стратегии образования твердых и полых микроструктур и последующее построение разных геометрических конфигураций проиллюстрированы на фиг. 6А и 6В и обусловлены принципами дифракции света и распределения интенсивности, а также изменчивости показателя преломления светочувствительной смолы по мере ее преобразования из жидкого состояния в фотополимеризованное и/или сшитое/отвержденное твердое состояние. Как проиллюстрировано на фиг. 6А, процесс воздействия "снизу вверх" используют с колимированным светом, при этом (1) начальная микроконическая структура образована как структура в виде основания смежно с субстратом при воздействии источником света через отверстие фотомаски. На (2) боковая стенка микроконуса, которая была образована по мере перехода жидкой смолы в твердое состояние, теперь действует как волновод для направления света для образования первой гармонической составляющей. На (3) первый конический наконечник образован по мере самофокусировки света, который распространяется через смолу, в конический световой профиль так, что интенсивность света сходится на наконечнике. На (4), по мере применения большего количества энергии и фокусировки ее на наконечнике для фотополимеризации и/или сшивания/отверждения смолы в этой области, таким образом, образуется вторичная гармоническая структура. И вновь, вторичная гармоническая структура также фокусирует интенсивность света для образования второго острого наконечника (5), и третичная гармоническая составляющая может также быть образована по мере применения еще большего количества энергии (6).

Как проиллюстрировано на фиг. 6В, можно использовать схожую методику для образования полых микроструктуры, однако фотомаска дополнительно структурирована так, что центральный участок отверстия блокируется для предотвращения прохождения света через эту часть отверстия, тем самым создавая затененную зону в центральном участке образующих структур, где смола остается неотвержденной. Ввиду этого центральная сердцевина структуры может быть сделана полой путем удаления неотвержденной смолы после структурирования.

С использованием этих принципов были образованы несколько разных микроструктур. В одном эксперименте предметное стекло было использовано как прозрачный субстрат, на который была помещена структурированная фотомаска. Фотомаску покрыли светочувствительной смолой. В этих экспериментах УФ-светодиоды, имеющие различные длины волн (365, 375 и 405 нм), выполненные за одно це-

лое с коллимирующим волноводом, были установлены как источники света. Разные длин волн будут иметь разный коэффициент рассеивания/поглощения внутри жидкой светочувствительной смолы. Большие длины волн будут иметь меньше рассеивания и это, следовательно, может привести к более высоким структурам. Как правило, толщина жидкой светочувствительной смолы должна быть больше, чем желаемая высота структур, подлежащих изготовлению.

Фотомаску с массивом круглых отверстий покрыли светлой светочувствительной смолой (Clear Resin, Formlabs Inc.) и поместили на предметное стекло микроскопа, расположенное на высоте 13 мм над источником света. Учитывая, что при такой постановке свет должен проходить через два предметных стекла (предметное стекло микроскопа и стекло фотомаски) перед тем как достичь смолы, оптическую энергию измерили спектрометром (BLUE-Wave Miniature Spectrometer, StellarNet Inc.) при постоянном расстоянии 13 мм над источником света. Результаты на фиг. 7 показывают, что измеренная пиковая оптическая энергия составляла $1,7271 \text{ мВт/см}^2$ при отсутствии стекла на оптическом пути, $1,7149 \text{ мВт/см}^2$ при наличии одного стекла и $1,6932 \text{ мВт/см}^2$ при наличии двух стекол на оптическом пути. Оптическая энергия была рассеяна на $0,0339 \text{ мВт/см}^2$ при прохождении через два предметных стекла, что также было эквивалентно 2% рассеивания, что является незначительным для данного эксперимента.

Микроструктуры были структурированы посредством воздействия на светочувствительную смолу прямым контрольным светом от источника УФ света в 375 нм. Затем предметное стекло перенесли в изопропанол (IPA) для удаления несшитой смолы при помощи легкого планетарного встряхивания (20 об/мин). После завершения наращивания образец осторожно высушили сжатым воздухом и микроиглы с заостренной основной частью были завершены. Изображения РЭМ (фиг. 8(A)-(B)) показывают, что массив микроигл был успешно изготовлен на фотомаске, структурированной с круглыми отверстиями, одним воздействием УФ контрольным светом. Была получена оптимальная форма наконечников микроигл с углом заострения приблизительно 30° . Микроиглы имели измеренный диаметр основания 180 мкм и высоту 550 мкм, с аспектным соотношением 3,06. Диаметр наконечника составлял 3 мкм с углом заострения $25,7^\circ$, что достаточно остро для проникновения в кожу без разрушения от трещины.

В другом эксперименте было применено больше энергии воздействия на другой фотомаске с меньшим круглым отверстием, и были успешно изготовлены микроиглы в 800 мкм со второй гармонической структурой, как показано на фиг. 9A. Диаметр основания и высота микроигл составляли 160 мкм и 800 мкм, соответственно, с аспектным соотношением 5. На фиг. 9B оптическое изображение УФ света, снятое во время процесса изготовления, показывает распространение света внутри жидкой светочувствительной смолы и экспериментально подтверждает, что вторую гармоническую составляющую можно было получить посредством применения достаточного количества энергии. Массив микроигл со вторичной и третичной гармоническими структурами показан на фиг. 9(c) и 9(d), демонстрируя производственные возможности предложенного способа, а также его уникальность в изготовлении сложной структуры в виде микроиглы при помощи только одного воздействия УФ.

Для дополнительной демонстрации этого гибкого способа изготовления были использованы различные геометрические конфигурации отверстий фотомаски (круглые, треугольные, звездообразные и треугольные с изогнутым основанием) с различными размерами отверстий для изготовления микроигл. На фиг. 10 показаны разные геометрические конфигурации отверстий (вставка), используемые для генерирования разных оптических дифракций, которые образуют различные формы микроигл на таком же субстрате при помощи одного воздействия УФ.

Для изучения минимального количества энергии, необходимой для инициирования сшивания жидкой светочувствительной смолы, фотомаска с круглым отверстием размером 150 мкм (вставка) и оптической энергией $1,6932 \text{ мВт/см}^2$ при источнике УФ света на 375 нм были установлены как постоянные, в то время как время воздействия было установлено как переменное (от 1 до 90 с). Данные (фиг. 11) показывают отношения между высотой изготовленной микроиглы и энергией, примененной для сшивания смолы. Вторичная ось y показывает аспектное соотношение соответствующей высоты и вторичная ось x показывает время воздействия соответствующей примененной энергии. Минимальное количество энергии для сшивания светочувствительной смолы составляло $3,39 \text{ мДж/см}^2$ и измеренная высота составляла 8,4 мкм. Микроконическая структура нарастает сравнительно быстро в течение первых 20 секунд и после наблюдался постоянный коэффициент нарастания в $2,44 \text{ мкм}$ на каждый 1 мДж/см^2 применения дополнительной энергии.

Оптические изображения микроконических структур при 2, 3, 5 и 20 секундах времени воздействия показаны на фиг. 12, где характеристика микроиглы в виде острого наконечника начинает проявляться на 20 секунде времени воздействия.

Испытания введением и испытания на смещение усилием были проведены для демонстрации функциональности изготовленной микроиглы, и результаты показали, что наконечник каждой испытанной микроиглы мог выдержать до 0,15 Н до поломки. Изготовленная микроигла в форме конуса с острым наконечником имеет хороший потенциал для применения в качестве микроиглы для подкожной доставки лекарственного средства. Для доказательства функциональности изготовленных микроигл из полимолочной кислоты (PLA) посредством микроформовки был подготовлен массив микроигл 4×4 с преимущественно такой же геометрической конфигурацией, которая показана на фиг. 8. Эта геометрическая кон-

фигурация была выбрана для механического испытания, так как она похожа на другие геометрические конфигурации микроигл, которые, согласно отчетам, способны проникать в кожу без поломки. Массив микроигл из PLA, показанный на фиг. 13(a), ввели в кожу трупа свиньи при помощи давления большого пальца, и область введения была окрашена синей маркировочной краской для тканей для визуализации.

На фиг. 13(b) показаны 4×4 синие отметины введения на коже свиньи. Испытание на смещение усилием также было выполнено с использованием массива микроигл 4×4. Микроиглы были выполнены на основании фиг. 11 с диаметром 150 мкм и высотой 500 мкм, при этом наконечник имел длину 80 мкм с углом заострения 27,6°. Динамометр (FC200, Torbal Inc.) был установлен на шаговый двигатель, выполненный за одно целое с резьбовым стержнем вдоль оси z и управляемый Arduino (Arduino UNO Rev 3, Arduino). Массив микроигл 4×4 разместили непосредственно под динамометром и динамометр направили вниз со скоростью 1,2 мм/мин, одновременно фиксируя силу через каждую 1 миллисекунду. Общее время испытания было конвертировано в смещение в микрометрах и результат был нанесен на график (фиг. 14). По мере сжатия микроиглы первый наконечник начал деформироваться при 2,38 Н, указывая на то, что каждый наконечник иглы может выдержать по меньшей мере 0,15 Н без каких-либо механических поломок. После этого наконечники согнулись, что привело к внезапному падению силы. После того как все наконечники были полностью деформированы, выявленная сила повышалась линейно, указывая на то, что основные части микроигл все еще оставались прикрепленными к субстрату без деформации, что также показано на соответствующем изображении. Эта характеристика показывает хорошую доступность для способа транспортировки лекарственного средства, такого как "покрытие и прокалывание" и "прокалывание и высвобождение". Другими словами, наконечники микроигл могут быть заранее покрыты лекарственным средством или быть сделаны из самого лекарственного средства и могут быть выполнены с возможностью ломаться во время введения, в то время как основные части игл служат опорой при доставке, которую можно утилизировать после использования.

Способ изготовления продемонстрировал свою уникальность в образовании структур в виде микроигл в форме микроконусов при помощи дифракции света и соответствующему распределению интенсивности. С простой установкой системы светодиодов с коллимацией света массивы микроигл со сложными геометрическими конфигурациями могут быть изготовлены всего одним воздействием в течение 30 минут. Были проведены испытания введением и испытание на смещение усилием и результаты продемонстрировали, что изготовленный наконечник микроиглы может выдержать до 0,15 Н до возникновения деформации, делая его достаточно прочным для проникновения в кожу. Изготовленная микроигла в форме конуса с острым наконечником имеет хороший потенциал для применения в качестве микроиглы для подкожной доставки лекарственного средства.

Пример 3.

Изготовление и характеристика наконечника ниппеля, полой и наклоненной микроигл литографией УФ-светодиодом.

Предложенный способ изготовления был усовершенствован по сравнению с предыдущей методикой, так как он вводит функциональные микроиглы, такие как полые и наклоненные микроиглы, с одной схемой воздействия УФ. Полые иглы полезны для доставки лекарственного средства в жидком состоянии, а наклоненную микроиглу можно применять в отношении неплоской поверхности кожи в виде крючка. И эти процессы изготовления микроигл могут быть выполнены в течение 30 минут, включая подготовку образца, воздействие УФ, наращивание и очистку, что значительно уменьшит стоимость производства. Испытания выполняли с различными длинами волн УФ-светодиодов (365, 375, 385, 395 и 405 нм) для генерирования разных форм микроигл.

Так как меньшая длина волны рассеивается сильнее, чем большие, прогнозирование формы микроигл может быть выполнено из постановки эксперимента. На фиг. 15 показано испытание распространения УФ света внутри светочувствительной смолы. На фиг. 15(a) показана форма распространения света, а на фиг. 15 (b) показано изображение РЭМ соответствующего круглого массива микроигл 3×3. Данные на фиг. 16 показывают отношение между высотами микроигл при разной применяемой энергии с фотомаской в 150 мкм и на рисунке показана общая форма иглы при соответствующей примененной энергии. Используя эти данные и различные геометрические конфигурации фотомасок могут быть образованы разные микроиглы, как показано на фиг. 17. Способ изготовления также использовали для создания полых микроигл и наклоненных круглых микроигл, как показано на фиг. 18.

Эксперименты по введению и смещению усилием также проводили с использованием круглого массива микроигл из PLA 3×3. Испытание введением на свиной коже с маркировкой синей краской визуализирует точки введения игл на свиной коже (фиг. 19). Данные по смещению усилием показаны на фиг. 20. Изображения РЭМ показаны на фиг. 20A для круглого массива микроигл из PLA 3×3 с высотой 750 мкм, изготовленного на основании данных из фиг. 16. Микроиглы разместили под датчиком силы и скорость сжатия датчика силы установили на 1,2 мм/мин. Верхний снимок показывает микроиглы до какого-либо смещения. Средний снимок показывает форму микроигл после 168 мкм смещения. Только наконечник иглы начал деформироваться, в то время как основная часть иглы оставалась неизменной после сжатия. На нижнем снимке показана форма микроиглы после 624 мкм смещения, где основная

часть иглы преимущественно деформирована или согнута, в то время как основание остается относительно на месте. Как показано на фиг. 20В, крутизна кривой смещения усилием также значительно увеличилась к этому моменту, что подразумевает, что прочность основной части микроиглы подходит для использования при применении микроиглы.

Пример 4.

Усовершенствованное изготовление микроигл.

В этой методике микроиглы были изготовлены с использованием смолы для хирургических направляющих от Formlabs (Сомервилл, Массачусетс). Эта смола представляет собой коммерчески доступную, автоклавируемую, биосовместимую смолу, которую обычно используют для трехмерной печати стоматологических хирургических направляющих для размещения имплантов. Смола представляет собой формулу, составляющую коммерческую тайну компании, состоящую из мономера метакрилата (25-45 вес.%), уретандиметракрилата (55-75 вес.%) и фотоинициатора (1-2 вес.%) согласно ПБВ.

I. Минимальная энергия сшивания.

При начальном испытании рассматривали минимальное количество энергии, необходимое для сшивания смолы для хирургических направляющих. Понимание энергии сшивания позволяет предсказывать высоту сшивания более точно. В качестве источника УФ использовали УФ-светодиод в 405 нм (UV 405nm LED, Shenzhen Chanzon Technology Co., Ltd.). Для коллимации света с УФ-светодиодом использовали изготовленный методом трехмерной печати волновод. Бесцветное предметное стекло разместили над волноводом с постоянным расстоянием 1 мм для сведения к минимуму потери интенсивности УФ в пространстве. Тонкий слой смолы для хирургических направляющих был нанесен методом центрифугирования на бесцветное стекло при толщине 50 мкм. В заключение, датчик интенсивности УФ был установлен на 1 мм над поверхностью смолы для мониторинга интенсивности источника УФ. Очень низкую интенсивность УФ света применяли с постепенным повышением (0,1, 0,22, 0,3, 0,4, 0,49, и 0,6 мВт/см²) для точного измерения временных интервалов сшивания. Результаты представлены на фиг. 21 и показывают получаемую высоту сшитой смолы при различных интенсивностях света и различной энергии воздействия с постепенным повышением. Независимо от интенсивности света, для этой смолы, когда энергия воздействия достигает 6,8 мДж/см², высота сшитой смолы увеличивается, указывая на то, что минимальная энергия сшивания для этой смолы для хирургических направляющих составляет 6,8 мДж/см².

II. Коэффициент пропускания УФ света в 405 нм сквозь различную толщину смолы для хирургических направляющих.

Был рассмотрен коэффициент пропускания УФ света в 405 нм сквозь различную толщину смолы для хирургических направляющих. Понимание коэффициента пропускания УФ света в 405 нм также помогает лучше предсказывать характер сшивания смолы для хирургических направляющих. В качестве источника УФ использовали УФ-светодиод в 405 нм (UV 405nm LED, Shenzhen Chanzon Technology Co., Ltd.). Для коллимации света с УФ-светодиодом использовали изготовленный методом трехмерной печати волновод. Бесцветное предметное стекло разместили над волноводом с постоянным расстоянием 1 мм для сведения к минимуму потери интенсивности УФ в пространстве. В отличие от предыдущего раздела различные толщины смолы для хирургических направляющих были нанесены на бесцветное стекло, диапазон которых составляет от 0 до 3000 мкм. В заключение, датчик интенсивности УФ был установлен на постоянное расстояние в 11 мм над бесцветным стеклом для мониторинга интенсивности источника УФ для различных толщин смолы для хирургических направляющих. Перед нанесением смолы для хирургических направляющих интенсивность УФ света измерили и записали как начальную интенсивность УФ, I₀. Интенсивность УФ света вновь измерили после нанесения смолы и назвали параметром "I". Используя две зафиксированные интенсивности, коэффициент пропускания был рассчитан при помощи приведенного ниже уравнения:

$$\text{Пропускание} = T = \frac{I}{I_0}$$

Результаты представлены на фиг. 22. Была сгенерирована кривая по экспериментальным точкам, как показано в уравнении ниже, что дало R² 0,99565824. Коэффициент рассеивания, a₃, для смолы для хирургических направляющих составляет 0,00287837.

$$\text{Пропускание} = T = \frac{I}{I_0} = 1 - (a_0 + a_1z - a_2e^{-a_3z}) \quad (1)$$

где a₀ = 0,96265990,

a₁ = 0,00000366,

a₂ = 0,96265990,

a₃ = 0,00287837 (коэффициент рассеивания).

Для прогнозирования высоты сшитой смолы мы начинаем с основной формулы для расчета энергии на основании интенсивности УФ света и времени воздействия:

$$\text{Энергия} = E = I \cdot t \quad (2)$$

где I представляет собой интенсивность УФ света в 405 нм в мВт/см² и t представляет собой время воздействия в секундах. На основании уравнения (1) мы знаем, что I представляет собой функцию z, где

z представляет собой толщину смолы для хирургических направляющих, следовательно, мы можем переписать уравнение (1) как:

$$I = I_0 - I_0(a_0 + a_1z - a_2e^{-a_3z})$$

Затем заменить на уравнение (2):

$$E = I_0t - I_0t(a_0 + a_1z - a_2e^{-a_3z}) \quad (3)$$

где I_0 представляет собой интенсивность УФ света, когда $z = 0$. На основании уравнения (3), если мы зададим I_0 и t , мы можем видеть, что E обратно пропорционально z , чем выше толщина смолы, z , тем ниже получаемая энергия, E . Зная это отношение мы можем сказать, что при каждом постоянном значении I_0 и t должна быть вертикальная толщина смолы z , которая соответствует минимальной энергии сшивания смолы для хирургических направляющих, которая составляет $6,8 \text{ мДж/см}^2$, как мы измерили и описали выше.

Для проверки уравнения был сгенерирован массив реальных данных с использованием условий, которые показаны ниже:

	Параметры	Значения	Единицы
Напряжение	V	2,88	V
Сила тока	I	14	мА
Питание	P	40,32	мВт
Длина волны УФ излучения	λ	405	нм
Интенсивность оптического излучения при $z = 0$	I_0	5,75	мВт/см ²
Время воздействия	t	0–900	Секунды
Энергия	E	0–5175	мДж/см ²

Используя такую же постановку экспериментальной системы и условия эксперимента, приведенные выше, высоты сшитых смол при различных количествах энергии были измерены и зафиксированы, как показано на фиг. 23.

III. Характеристики высоты микроиглы.

Затем были изучены характеристики микроиглы и ее высоты при различной энергии воздействия. Условия этого эксперимента перечислены в таблице ниже:

	Параметры	Значения	Единицы
Напряжение	V	3	V
Сила тока	I	60	мА
Питание	P	180	мВт
Длина волны УФ излучения	λ	405	нм
Интенсивность оптического излучения при $z = 0$	I_0	19,65	мВт/см ²
Время воздействия	t	0–120	Секунды
Энергия	E	0–2358	мДж/см ²

На фиг. 24 проиллюстрирована установка системы для изготовления микроиглы для этих экспериментов. Начиная снизу, выполненный за одно целое с волноводом УФ-светодиод в 405 нм был использован как источник УФ света, при этом коллимированная линза преобразует свет светодиода в параллельный свет. Структурированная фотомаска с шаблоном отверстий в 150 мкм была установлена на расстоянии 25,4 мм от источника УФ света, которая выполняет роль субстрата для смолы для хирургических направляющих. Слой смолы для хирургических направляющих был нанесен на фотомаску и затем облучен УФ светом в 405 нм. Процесс воздействия был остановлен, когда была достигнута определенная энергия воздействия, и соответствующие высоты микроигл были зафиксированы на этих обозначенных точках энергии воздействия. После завершения процесса воздействия образец промыли изопропанолом и изготовление микроигл было завершено. На фиг. 25 показаны измеренные высоты микроигл при различной энергии воздействия. В этом конкретном примере график разделен на четыре секции на основании формы структуры микроигл, включая микроконическую структуру, первую гармоническую микроиглу, вторую гармоническую микроиглу и третью гармоническую микроиглу (фиг. 25). На фиг. 26 показаны фотографии микроконических структур и микроигл, которые представляют форму на каждом этапе энергии воздействия. Это открытие показывает, что микроиглы с различными размерами и формами могут быть изготовлены на основании использования одной фотомаски и простом изменении энергии воздействия.

IV. Изготовление массива микроигл.

Используя приведенную выше установку (фиг. 24) были изготовлены различные массивы микроигл с использованием смолы для хирургических направляющих. Фотомаску с массивом отверстий 20×20, имеющую отверстия диаметром 150 мкм, использовали для изготовления твердых прямых микроигл. На фиг. 27А показано изображение РЭМ полученного массива после нарастания субстрата и удаления неотвержденной смолы. Как можно видеть, результатом процесса является массив микроигл 20×20 с неизменными размером и формой, каждая из которых имеет диаметр основания 133 мкм со средней высотой 385 мкм. Также предоставлены увеличенные изображения РЭМ отдельных микроигл (фиг. 27В) и отдельных наконечников (фиг. 27С). Наконечник микроиглы имел приблизительную ширину 2,5 мкм и заостренный угол 28,5°.

Используя измененную установку, показанную на фиг. 28, были изготовлены пустотелые микроиглы.

Как и при других экспериментах в качестве источника УФ света был использован выполненный за одно целое с волноводом УФ-светодиод в 405 нм. Структурированная фотомаска была установлена на расстоянии 25,4 мм от источника УФ света. Массив фотомаски содержал 271 отверстие, каждое из которых имеет сплошную сердцевину для предотвращения пропускания света в центре отверстий (см. вставленное изображение на фиг. 29). Отверстия имели наружный диаметр 300 мкм, при этом сплошная сердцевина имела диаметр 200 мкм, тем самым оставляя открытым кольцевой зазор шириной 100 мкм для пропускания света. Для дополнительного усиления эффекта теньевая маска (сделанная с помощью смолы) с полностью сквозными отверстиями была подготовлена с использованием трехмерной печати и выставлена вровень с отверстиями фотомаски с использованием выравнивателя маски. Теньевая маска, которая была помещена над фотомаской, содержит 271 единицу полностью сквозных отверстий с диаметром 300 мкм (открытая сердцевина), соответствующие отверстиям фотомаски. После завершения процесса воздействия УФ образец промыли изопропанолом и теньевую маску отсоединили от фотомаски вместе с пустотелыми микроиглами. Фотография полученных 271 единиц представлена на фиг. 29. Так как материал, который образует пустотелые микроиглы, такой же, что и в теневой маске, теньевую маску можно легко отсоединить от фотомаски вместе с пустотелыми микроиглами, так как связь с теневой маской сильнее, чем фотомаска. Измерение пустотелых микроигл показало, что они имеют диаметр основания 280 мкм и высоту 550 мкм (фиг. 30, увеличенный вид). Как можно увидеть на фиг. 30, формы и размеры отдельных игл одинаковы у нескольких игл.

V. Испытание введением.

Сперва свиную кожу очистили изопропиловым спиртом для удаления возможного загрязнения. Массив твердых прямых микроигл 20×20 был изготовлен с использованием дифракционной литографии и затем использован как матрица для создания массива из PLA с использованием процесса микроформовки PDMS. Вскоре после изготовления массива микроигл на основе дифракционной литографии на стеклянном субстрате происходит процесс PDMS. Силиконовый эластомер SYLGARD™ 184 смешали с отверждающим средством в соотношении 10:1. Образованные во время смешивания пузыри были дегазированы вакуумной печью. Светлый прозрачный раствор эластомера осторожно вылили на массив микроигл на основе дифракционной литографии и отверждали при 80°C в течение часа. После охлаждения до комнатной температуры массив микроигл на основе дифракционной литографии отсоединили от отвержденного PDMS для получения формы из PDMS как негативной матрицы для массива микроигл (массив канавок/отверстий, соответствующих микроиглам). Процесс формовки PLA, включающий покрытие формы из PDMS гранулами из PLA (1-2 мм). Образец нагрели до 180°C в печи для расплавления гранул из PLA с целью наполнения канавок формы из PDMS. После охлаждения до комнатной темпера-

туры массив микроигл из PLA отсоединили от формы из PDMS для завершения процесса создания микроиглы из PLA.

Массив микроигл из PLA вставили в свиную кожу нажатием на заднюю часть субстрата из PLA большим пальцем. Область введения была окрашена синим красителем синей маркировочной краской для тканей (CDI's Tissue Marking Dye, Cancer Diagnostics, Inc.) для визуализации. На фиг. 31 показан результат испытания введением на свиной коже.

VI. Испытание на смещение усилием.

Для дополнительного понимания механической прочности микроигл было проведено испытание на смещение усилием. Массив микроигл 3×3 был изготовлен и использован как матрица для микроформовки с целью создания массива микроигл из PLA с использованием двухэтапного процесса формовки, включая формовку PDMS и формовку PLA. Характеристики массива твердых прямых микроигл приведены ниже:

диаметр = 133 мкм,
 высота = 526 мкм,
 диаметр наконечника = 40 мкм,
 высота наконечника = 134 мкм,
 материал = PLA,
 количество игл = 9 (массив 3×3).

Массив микроигл 3×3 был размещен ровно вверх, в то время как динамометр медленно перемещали вниз со скоростью 1,2 мм/мин. Наконечник микроиглы сперва сжали динамометром и полностью согнули при измеренной силе 0,552 Н и 0,0613 Н на иглу. Динамометр продолжал сжимать основную часть микроигл до тех пор, пока он не достигал максимальных запрограммированных временных рамок. Максимальная сила сжатия, измеренная динамометром на основных частях микроигл, составляла 9,284 Н и 1,0316 Н на иглу, измеренное общее смещение при сжатии составило 436 мкм, что также соответствует сжатой высоте, измеренной после с использованием микроскопа. Данные показаны на фиг. 32А с соответствующими изображениями микроигл на каждом этапе на фиг. 32В.

Давление сброса динамометра	Наконечник иглы сломан
Смещение = 436 мкм	Смещение = 52,5 мкм
Усилие = 9,284 Н	Усилие = 0,552 Н
Усилие на иглу = 1,0316 Н	Усилие на иглу = 0,0613 Н

Твердая наклоненная микроигла 2×2 была изготовлена с использованием способа дифракционной литографии. Процесс изготовления был очень похож на процесс изготовления твердых прямых микроигл, за исключением введения дополнительного наклоненного угла во время процесса воздействия УФ. Измеренный наклоненный угол для микроигл составил 14°. В этом испытании микроиглы не были конвертированы в PLA. Условия твердых наклоненных микроигл приведены ниже:

диаметр = 300 мкм,
 высота = 900 мкм,
 диаметр наконечника = 90 мкм,
 высота наконечника = 266 мкм,
 материал = смола для хирургических направляющих,
 количество игл = 4 (массив 2×2).

Массив наклоненных микроигл 2×2 был размещен ровно вверх, в то время как динамометр медленно перемещали вниз со скоростью 1,2 мм/мин. Наконечник микроиглы сперва сжали динамометром и полностью согнули при измеренной силе 0,106 Н и 0,0265 Н на иглу. Затем динамометр продолжал сжимать основную часть микроигл до тех пор, пока микроиглы не отсоединились от субстрата. Так как микроиглы не были конвертированы в PLA, адгезионная сила между иглами и субстратом слабее, чем при вышеописанном испытании твердых прямых игл. Измеренная сила отсоединения от субстрата составляла 4,06 Н и 1,015 Н на иглу. Динамометр продолжал сжатие в сторону от основных частей микроигл до тех пор, пока не были достигнуты максимальные запрограммированные временные рамки, причем измеренная сила к этому моменту составляла 5,276 Н и 1,319 Н на иглу. Данные показаны на фиг. 33А с соответствующими изображениями микроигл на каждом этапе на фиг. 33В.

Давление сброса динамометра	Игла отсоединилась от субстрата	Наконечник иглы сломан
Смещение = 642 мкм	Смещение = 577 мкм	Смещение = 147 мкм
Усилие = 5,276 Н	Усилие = 4,06 Н	Усилие = 0,106 Н
Усилие на иглу = 1,319 Н	Усилие на иглу = 1,015 Н	Усилие на иглу = 0,0265 Н

В заключение была исследована сила отсоединения, необходимая для отсоединения наклоненных микроигл с двух направлений. В данном случае, если динамометр перемещается против наклоненного направления микроиглы, это называется несинфазным сжатием, в то время как если динамометр перемещается к наклоненному направлению микроиглы, то это называется синфазным сжатием. Условия твердых наклоненных микроигл приведены ниже:

диаметр = 300 мкм,
 высота = 900 мкм,
 диаметр наконечника = 90 мкм,
 высота наконечника = 266 мкм,
 материал = смола для хирургических направляющих,
 количество игл = 1.

Хотя динамометр продолжал перемещаться вниз со скоростью 1,2 мм/мин, микроигла была размещена так, как проиллюстрировано на фиг. 34В, в зависимости от того, испытывалось ли синфазное или несинфазное сжатие. Измерение несинфазной силы отсоединения показало 0,224 Н, в то время как измерение синфазной силы отсоединения показало 0,574 Н. Данные показаны на фиг. 34А, причем соответствующие изображения микроигл показывают направление сжатия на фиг. 34В.

Несинфазное отсоединение	Синфазное отсоединение
Смещение = 34 мкм	Смещение = 45 мкм
Усилие = 0,224 Н	Усилие = 0,574 Н

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ литографии для изготовления множества микроскопических структур со сходящимися наконечниками, причем способ включает:

предоставление субстрата, имеющего первую поверхность и вторую поверхность, при этом указанный субстрат содержит шаблон, имеющий открытые области, выполненные с возможностью пропуска излучения, и сплошные области, выполненные с возможностью предотвращения прохождения излучения;

образование слоя светочувствительной смолы в жидком состоянии на указанной первой поверхности;

воздействие на указанную светочувствительную смолу в жидком состоянии излучением через указанный субстрат от второй поверхности в течение первого периода времени с получением облученных светом частей указанной светочувствительной смолы в жидком состоянии, при этом указанные облученные светом части сшиваются и/или полимеризуются с образованием соответствующих начальных структур из смолы в твердом состоянии на указанной первой поверхности в выравнивании с указанными открытыми областями, причем указанные начальные структуры из смолы в твердом состоянии имеют повышенный показатель преломления по сравнению с указанной светочувствительной смолой в жидком состоянии, таким образом, каждая начальная структура из смолы в твердом состоянии действует как волновод, направляющий указанное излучение, проходящее через указанные открытые области указанного шаблона, в точку схождения, с образованием тем самым структур из смолы в твердом состоянии с сужающимися боковыми стенками и сходящимися наконечниками; и

приведение слоя покрытия в контакт с сольвосистемой с удалением необлученных светом частей указанной светочувствительной смолы в жидком состоянии с получением множества указанных микроскопических структур из смолы в твердом состоянии с сужающимися боковыми стенками и сходящимися наконечниками на указанной первой поверхности указанного субстрата,

при этом высоту указанных микроскопических структур из смолы в твердом состоянии регулируют посредством изменения по меньшей мере одного из времени воздействия, интенсивности света или длины волны указанного излучения.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанные открытые области представляют собой отверстия, имеющие геометрическую форму, выбранную из группы, состоящей из круга, прямоугольника, многоугольника и звезды.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что указанные отверстия имеют размер от приблизительно 1 до приблизительно 1000 мкм.

4. Способ по п.2, отличающийся тем, что указанные открытые области имеют центральные части, которые являются непрозрачными, для предотвращения прохождения излучения через центральную часть каждого отверстия.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что указанные микроскопические структуры со сходящимися наконечниками имеют полый стержень.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный шаблон представляет собой фотомаску, расположенную смежно с указанной первой поверхностью и/или указанной второй поверхностью указанного субстрата.

7. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный шаблон образован как единое целое с указанным субстратом.

8. Способ по п.6 или 7, отличающийся тем, что шаблон содержит массив множества разнесенных отверстий, распределенных по субстрату.

9. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный слой светочувствительной смолы в жидком состоянии имеет толщину, которая больше, чем высота указанных микроскопических структур из смолы в твердом состоянии.

10. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный слой светочувствительной смолы в жидком состоянии имеет толщину в диапазоне от приблизительно 50 мкм до приблизительно 9 мм.

11. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанное излучение представляет собой свет с длиной волны от приблизительно 300 до приблизительно 450 нм.

12. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанное излучение проходит через коллимирующую линзу, таким образом, направление распространения потока энергии от источника излучения параллельно и входит в субстрат под углом падения, перпендикулярным второй поверхности субстрата.

13. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный этап воздействия выполняют в течение периода времени от приблизительно 1 с до приблизительно 1 ч.

14. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанные микроструктуры образованы за один этап воздействия, при этом указанный способ не включает более одного этапа воздействия.

15. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный этап воздействия включает указанный первый период времени и дополнительно включает по меньшей мере второй период времени, продолжающий указанный первый период времени, при этом указанные микроскопические структуры из смолы в твердом состоянии с сужающимися боковыми стенками и сходящимися наконечниками имеют первую высоту после указанного первого периода времени, и при этом указанные микроскопические структуры из смолы в твердом состоянии с сужающимися боковыми стенками и сходящимися наконечниками имеют вторую высоту после указанного второго периода времени, которая больше, чем указанная первая высота.

16. Способ по п.15, отличающийся тем, что воздействие излучением во время указанного второго периода времени индуцирует дополнительное сшивание и/или фотополимеризацию в участках слоя смолы, смежных со сходящимися наконечниками указанных начальных микроскопических структур из смолы в твердом состоянии первой высоты, тем самым образуя одну или более дополнительных гармонических структур на указанных начальных микроскопических структурах из смолы в твердом состоянии.

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что указанные одна или более дополнительных гармонических структур имеют боковые стенки с чередующимися наклоняющимися и отклоняющимися углами, в конечном итоге сходящимися на соответствующих наконечниках.

18. Способ по п.1, отличающийся тем, что микроскопические структуры из смолы в твердом состоянии содержат соответствующие стержни, имеющие геометрические конфигурации поперечного сечения, выбранные из группы, состоящей из круглой, прямоугольной, многоугольной и продолговатой, и при этом комбинация любых из вышеуказанных геометрических конфигураций может быть обеспечена в одном массиве микроструктур по всему указанному субстрату.

19. Способ по п.1, отличающийся тем, что каждая из микроскопических структур из смолы в твердом состоянии имеет размер основания в диапазоне от приблизительно 5 мкм до приблизительно 1000 мкм, и высоту в диапазоне от приблизительно 30 мкм до приблизительно 9 мм.

20. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный субстрат является по существу плоским, и при этом указанный субстрат остается неподвижным во время указанного воздействия.

21. Способ по п.1, отличающийся тем, что дополнительно включает нанесение одного или более промежуточных слоев на указанный субстрат до нанесения указанного слоя светочувствительной смолы.

22. Способ по п.1, отличающийся тем, что дополнительно включает использование указанного множества указанных микроскопических структур из смолы в твердом состоянии в качестве матрицы для микроформовки.

23. Способ доставки активного вещества через биологический барьер, причем способ включает этапы:

прокалывания биологического барьера множеством микроигл, образованных по любому из пп.1-22.

24. Способ по п.23, отличающийся тем, что указанный биологический барьер выбран из группы, состоящей из рогового слоя, эпидермиса, дермы и их комбинаций.

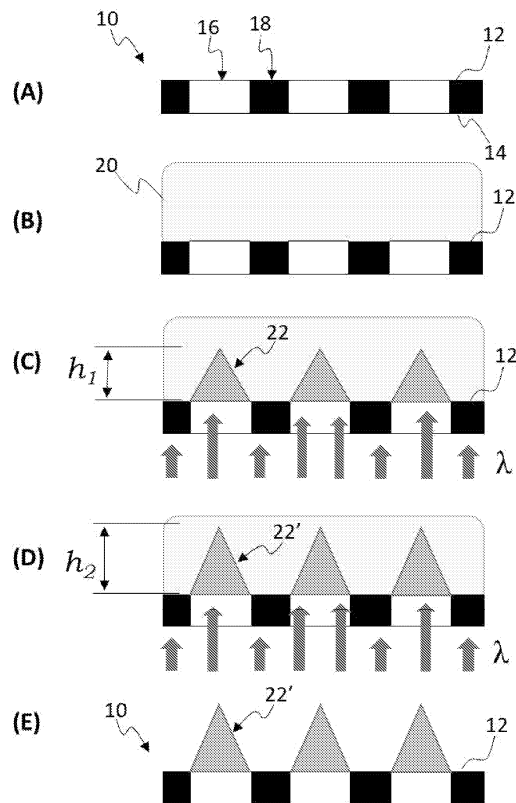
25. Способ литографии для изготовления множества микроскопических структур с двумя или более гармоническими структурами с использованием одного этапа воздействия, причем указанный способ включает:

предоставление субстрата, имеющего первую поверхность и вторую поверхность, при этом указанный субстрат содержит шаблон, имеющий открытые области, выполненные с возможностью пропуска излучения, и сплошные области, выполненные с возможностью предотвращения прохождения излучения;

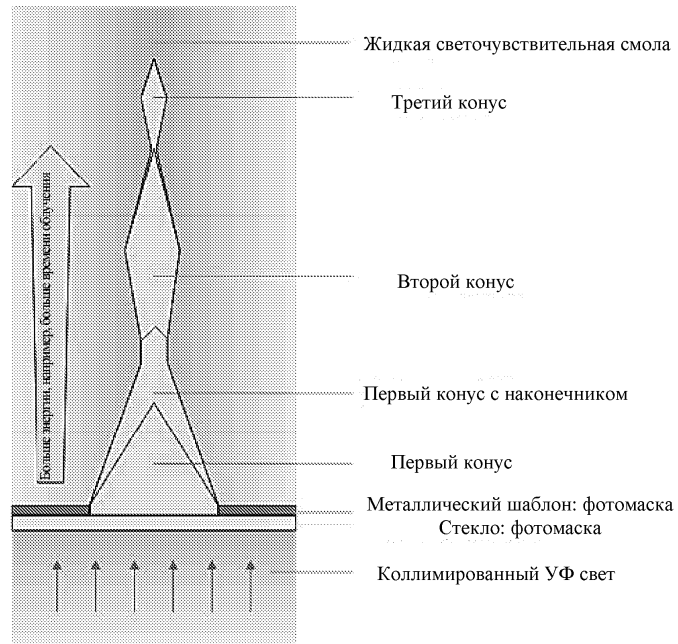
образование слоя светочувствительной смолы в жидком состоянии на указанной первой поверхности;

воздействие на указанную светочувствительную смолу в жидком состоянии излучением через указанный субстрат со второй поверхности в течение первого периода времени, при этом начальные облученные светом части указанной светочувствительной смолы в жидком состоянии сшиваются и/или полимеризуются с образованием начальных структур из смолы в твердом состоянии, причем указанные начальные структуры из смолы в твердом состоянии самостоятельно фокусируют указанное излучение в сходящийся путь луча так, что продолжающееся воздействие в течение второго периода времени приводит к созданию вторичных облученных светом частей, смежных с указанными начальными облученными светом частями, причем указанные вторичные облученные светом части сшиваются и/или полимеризуются с образованием вторичных и, необязательно, третичных гармонических структур со сходящимися наконечниками, смежных с указанными начальными структурами из смолы в твердом состоянии; и

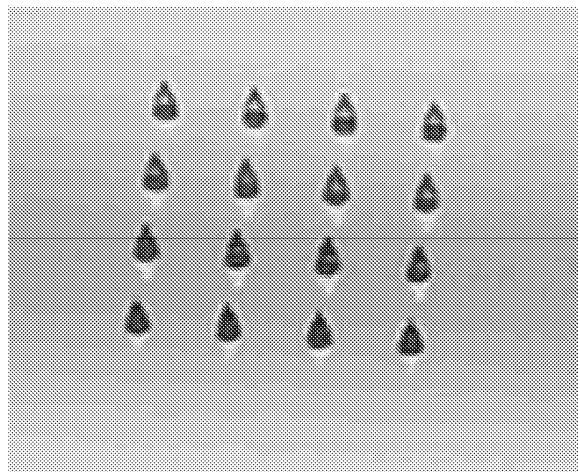
приведение слоя в контакт с сольвосистемой с удалением необлученных светом частей указанной светочувствительной смолы в жидком состоянии с получением множества микроскопических структур из смолы в твердом состоянии с двумя или более гармоническими структурами на указанной первой поверхности указанного субстрата.



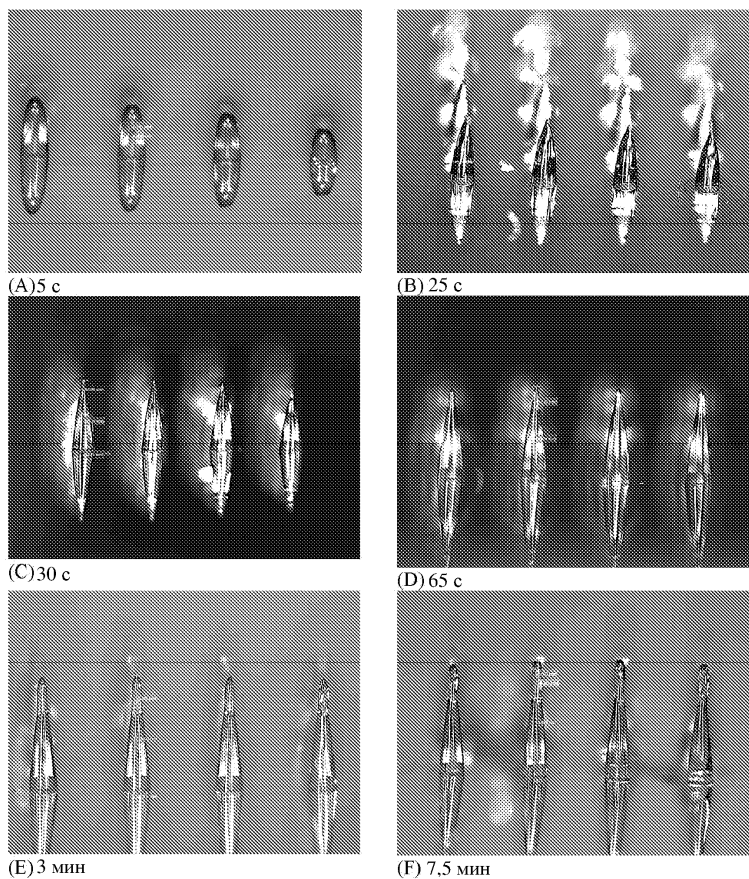
Фиг. 1



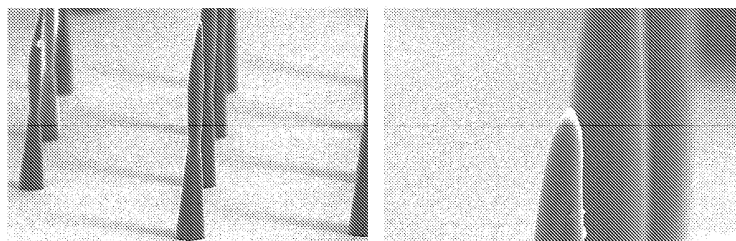
Фиг. 2



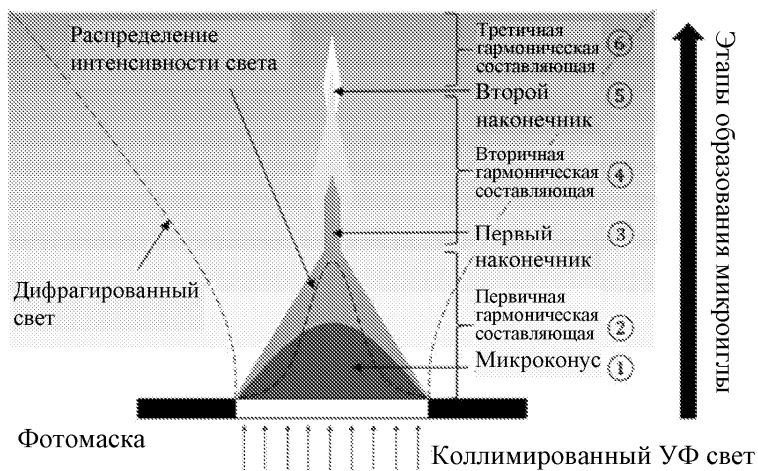
Фиг. 3



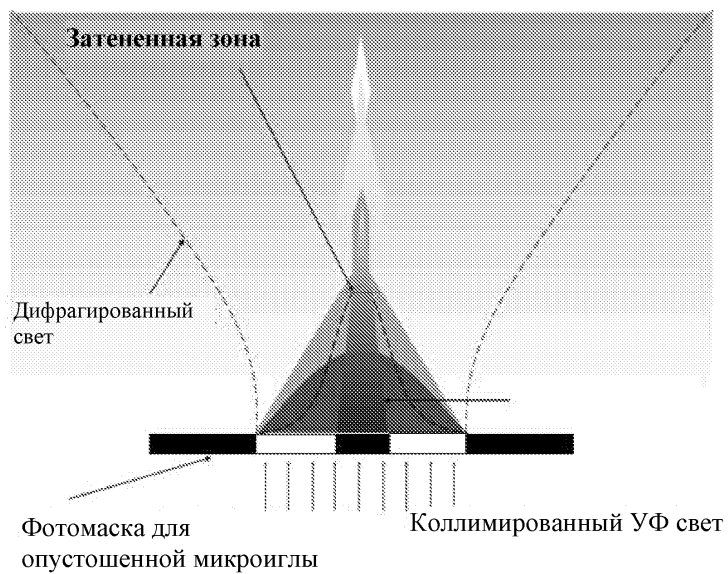
Фиг. 4



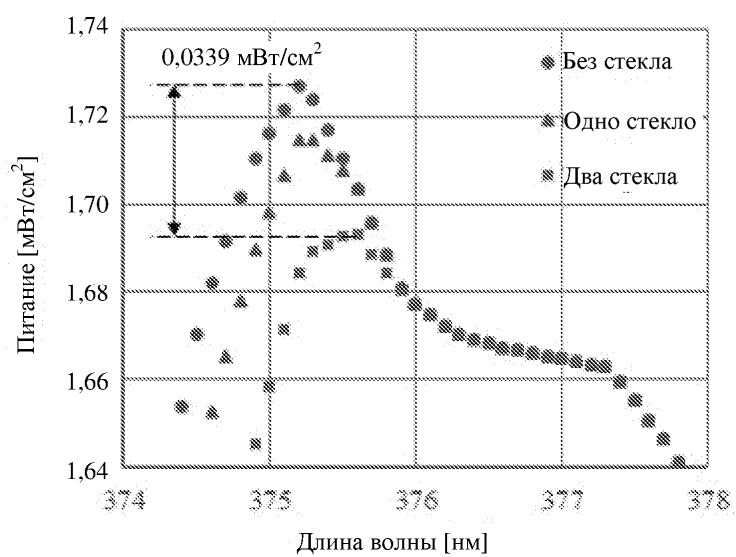
Фиг. 5



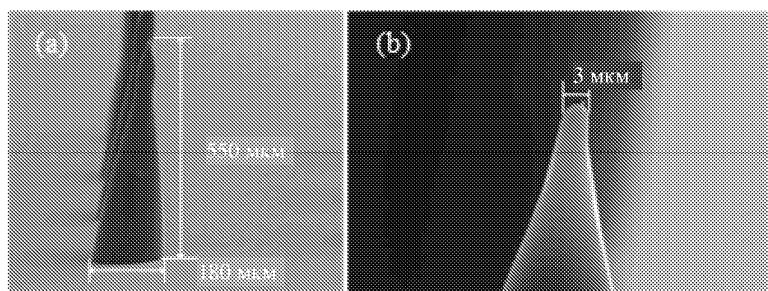
Фиг. 6А



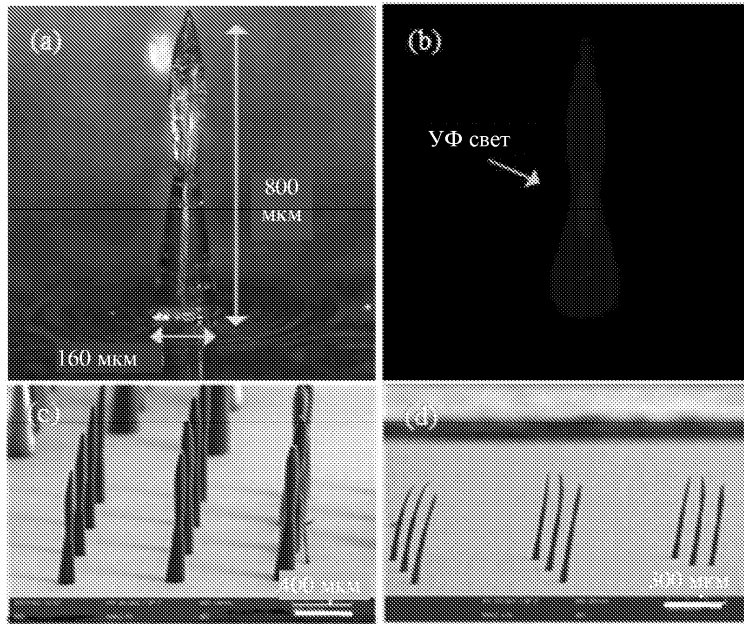
Фиг. 6В



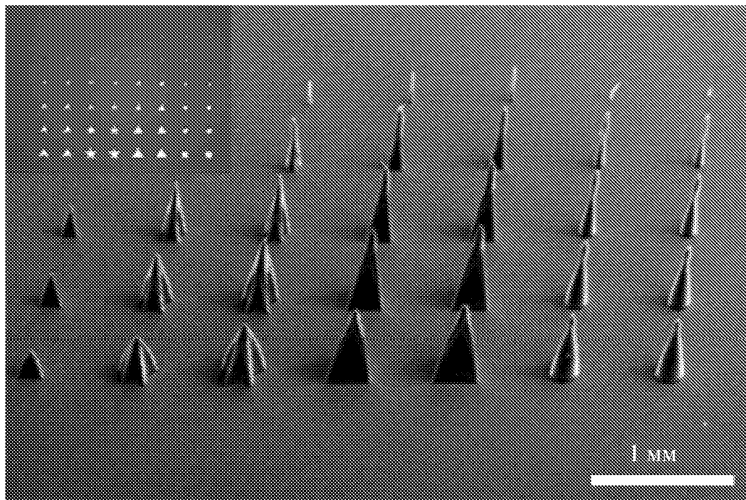
Фиг. 7



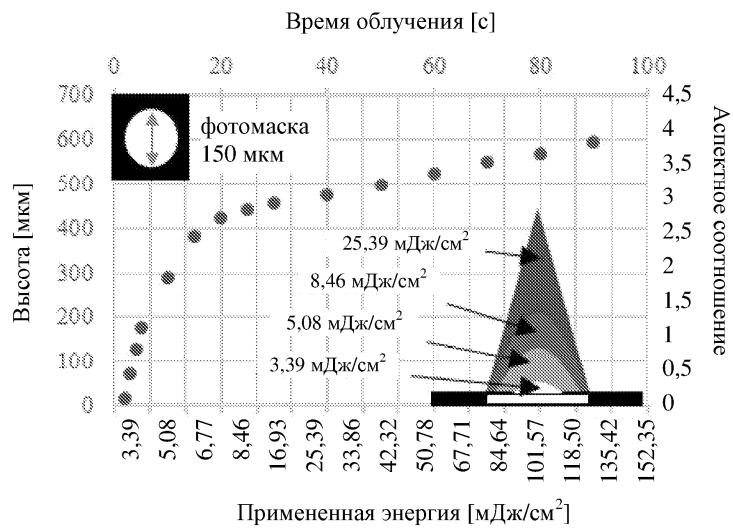
Фиг. 8



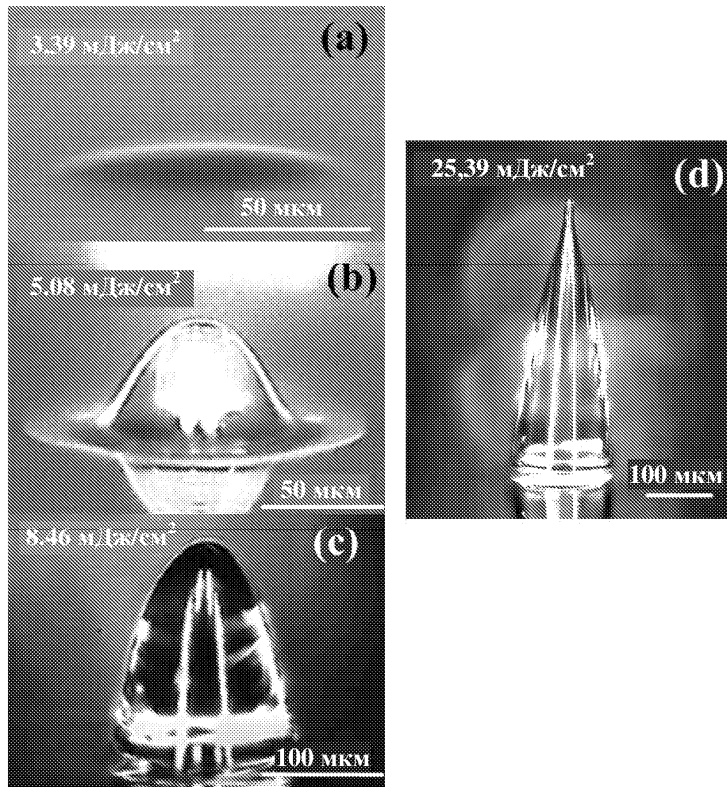
Фиг. 9



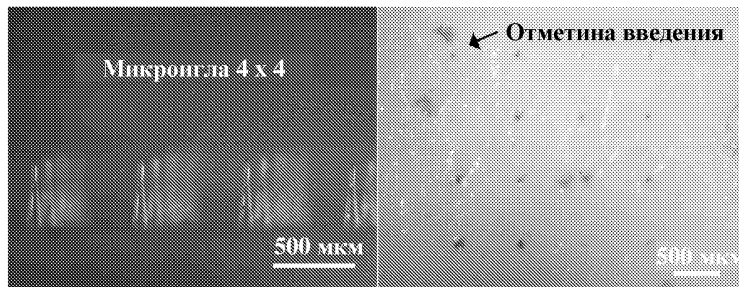
Фиг. 10



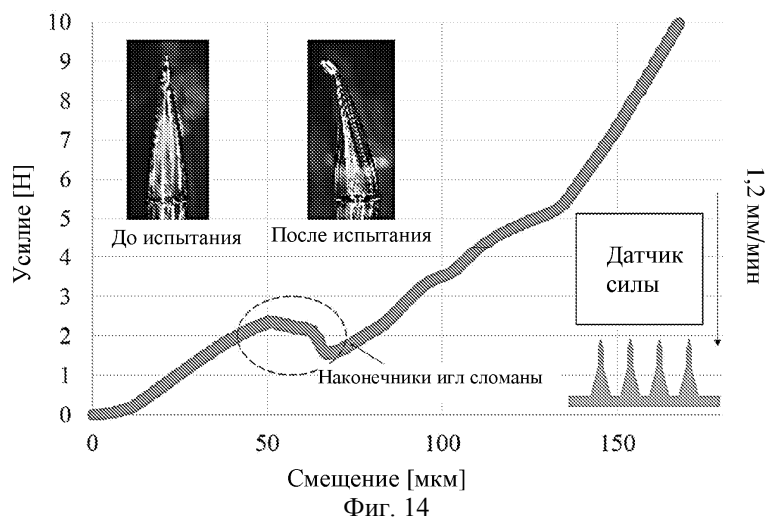
Фиг. 11



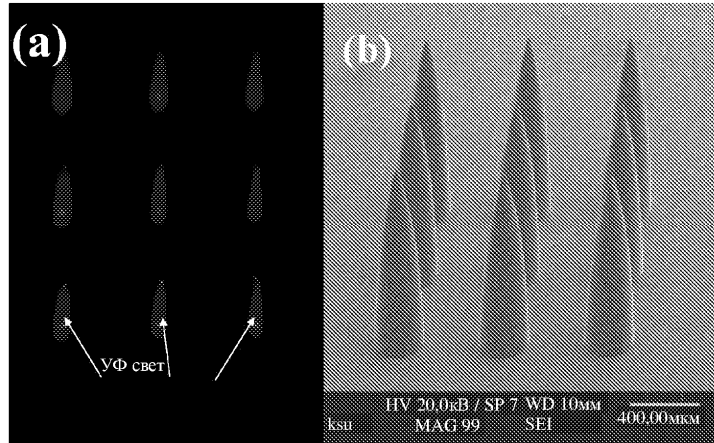
Фиг. 12



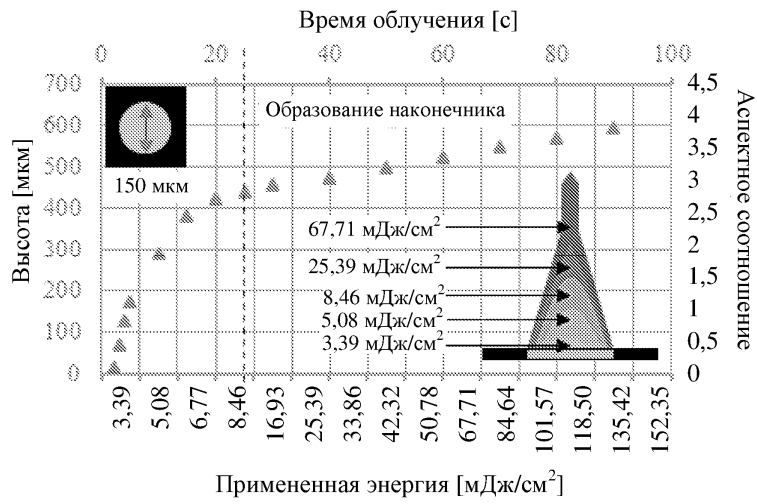
Фиг. 13



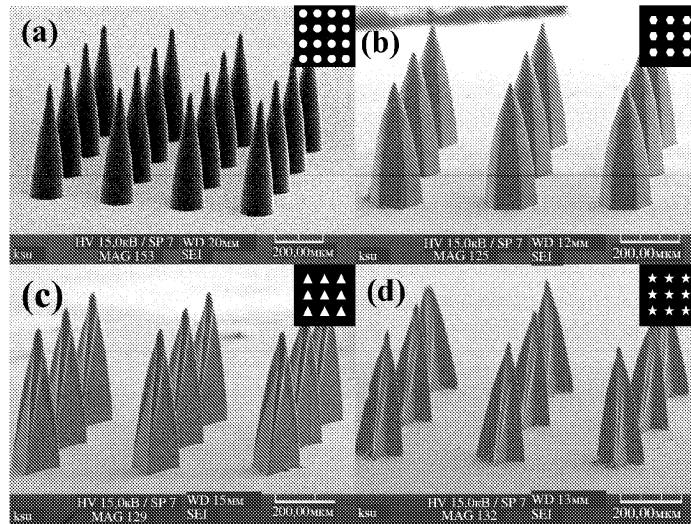
Фиг. 14



Фиг. 15

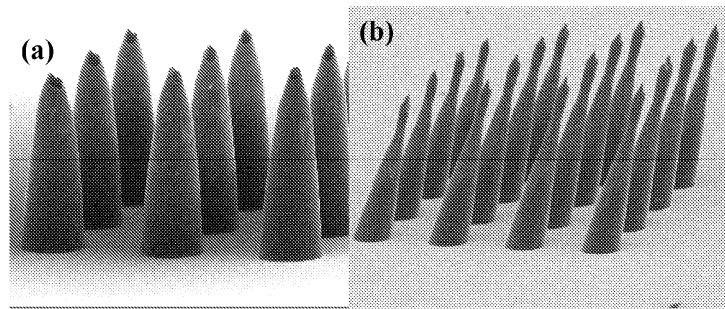


Фиг. 16

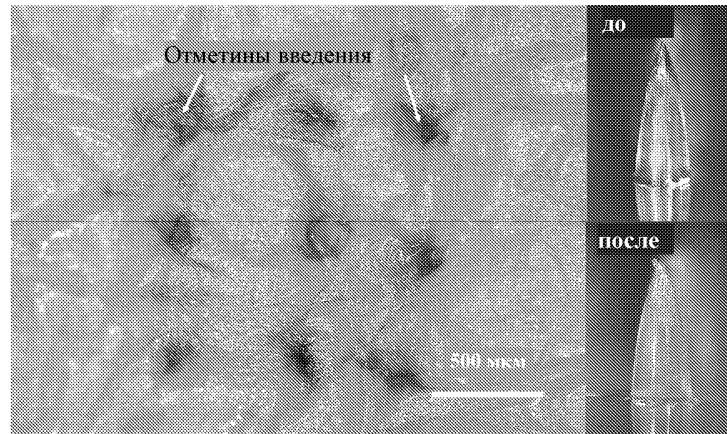


Фиг. 17

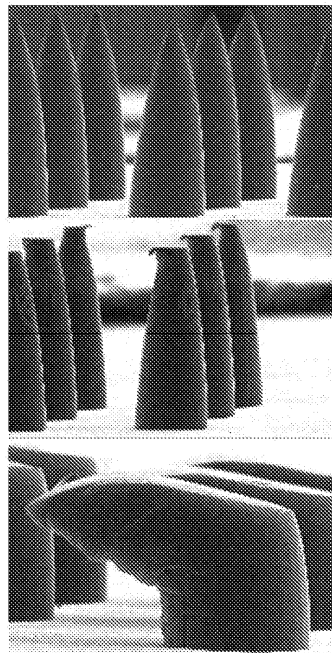
045047



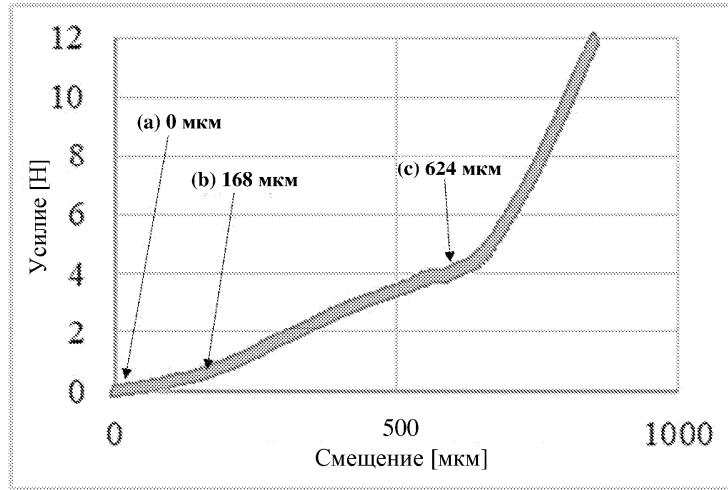
Фиг. 18



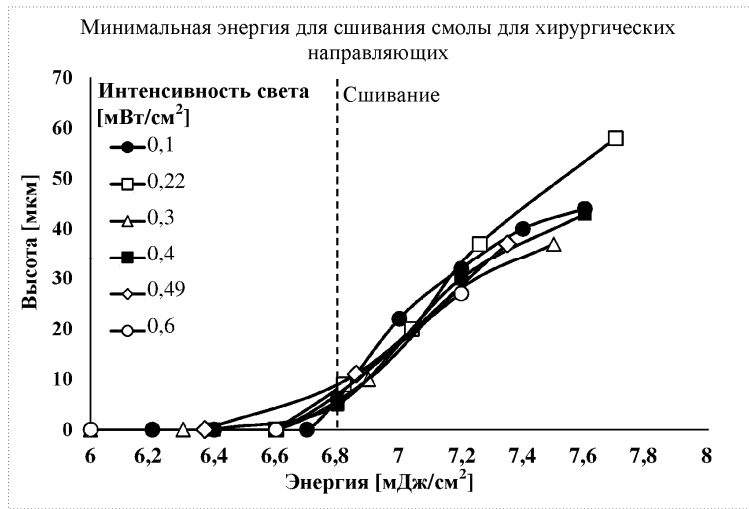
Фиг. 19



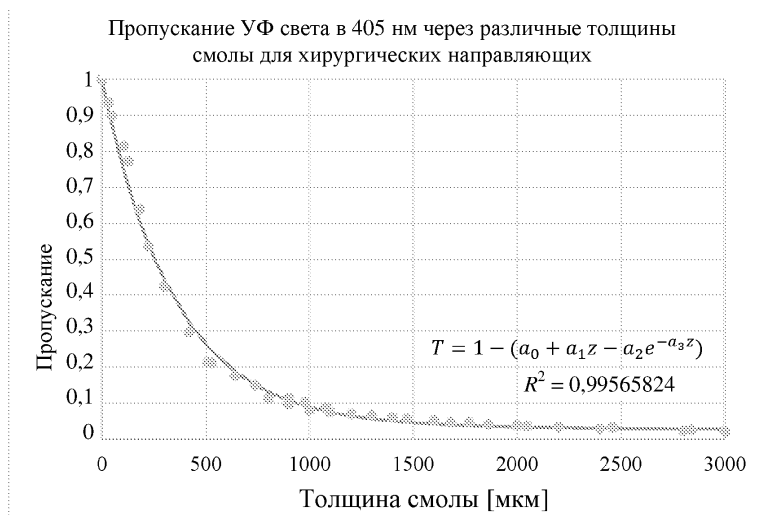
Фиг. 20А



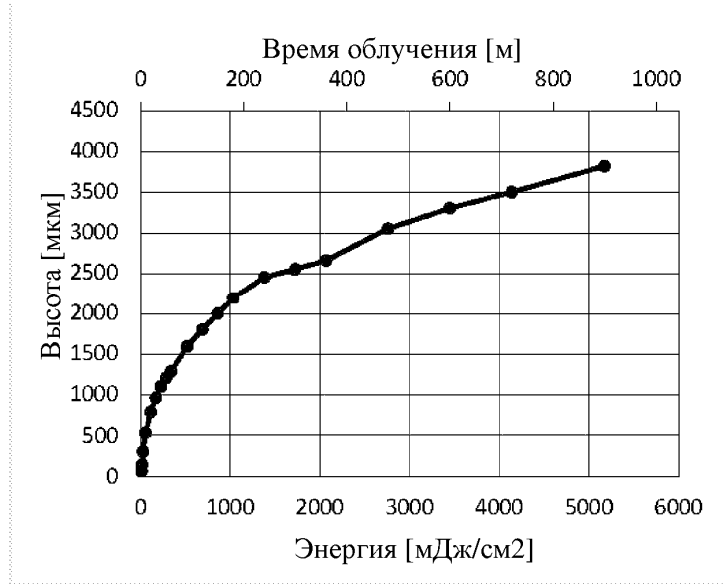
Фиг. 20В



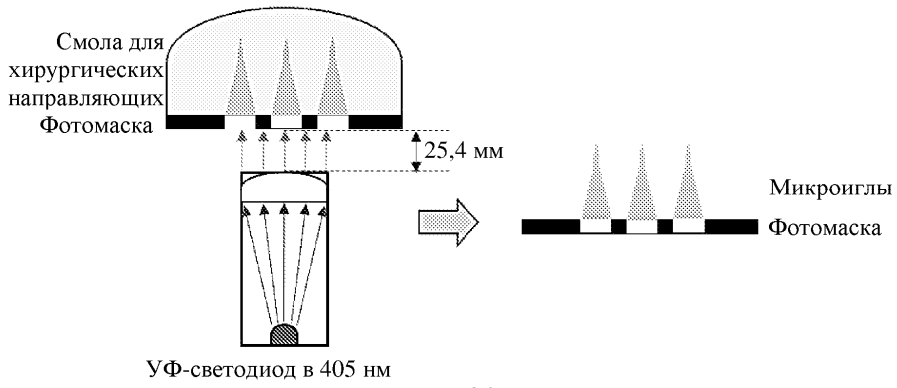
Фиг. 21



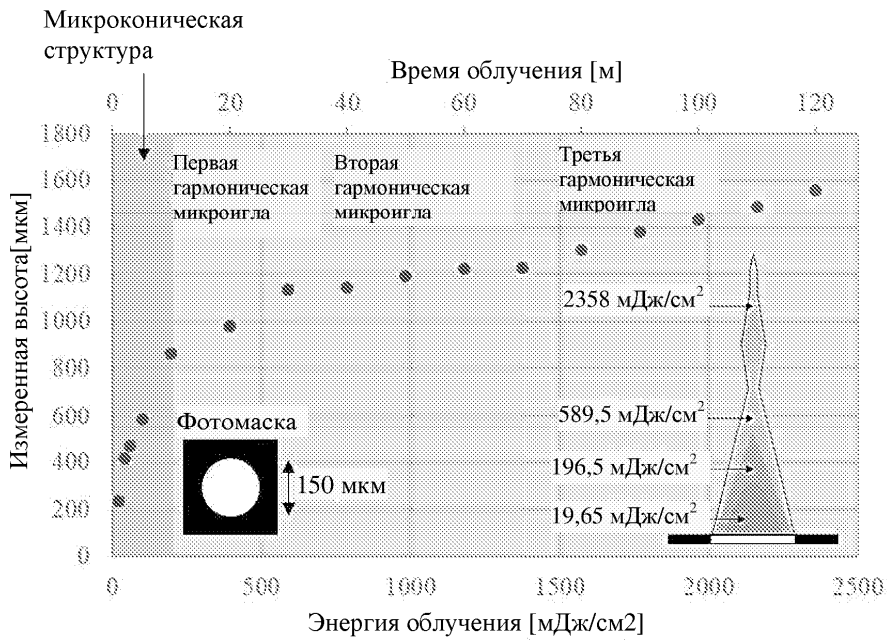
Фиг. 22



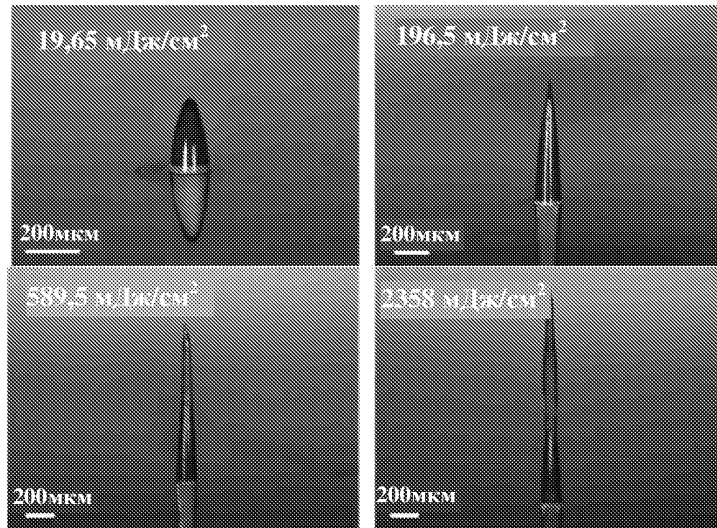
Фиг. 23



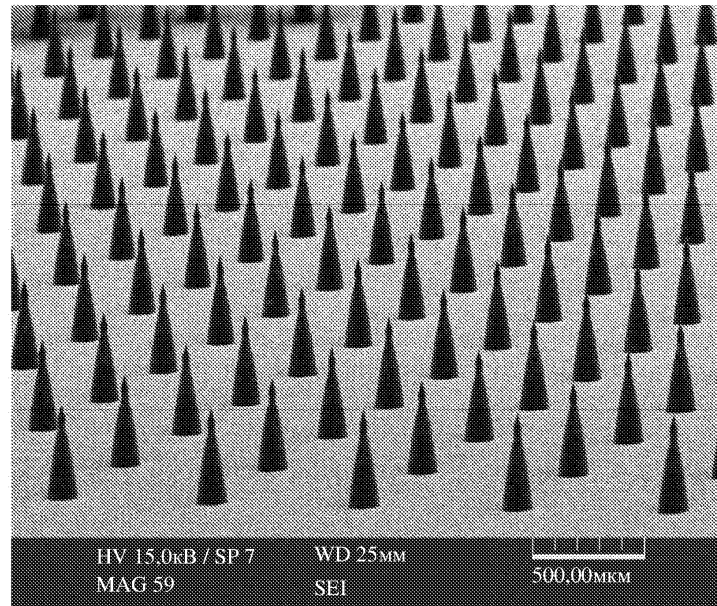
Фиг. 24



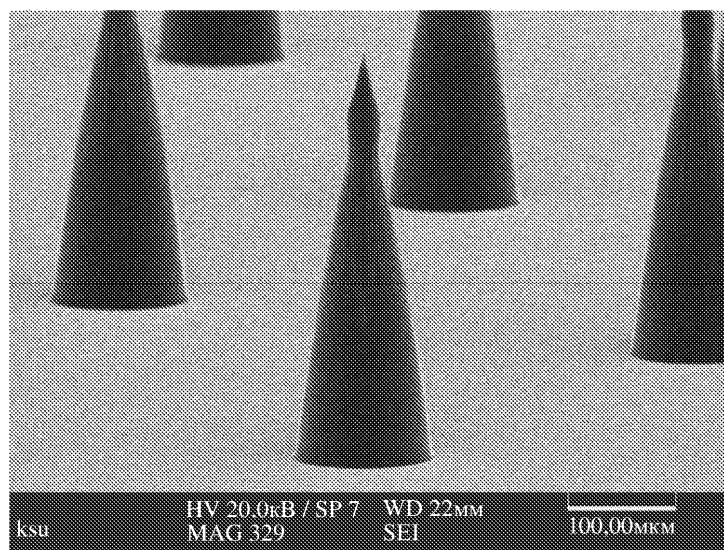
Фиг. 25



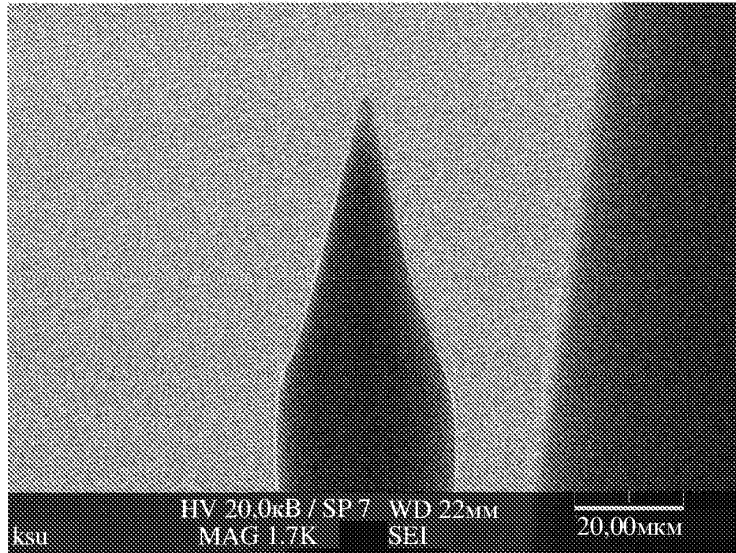
Фиг. 26



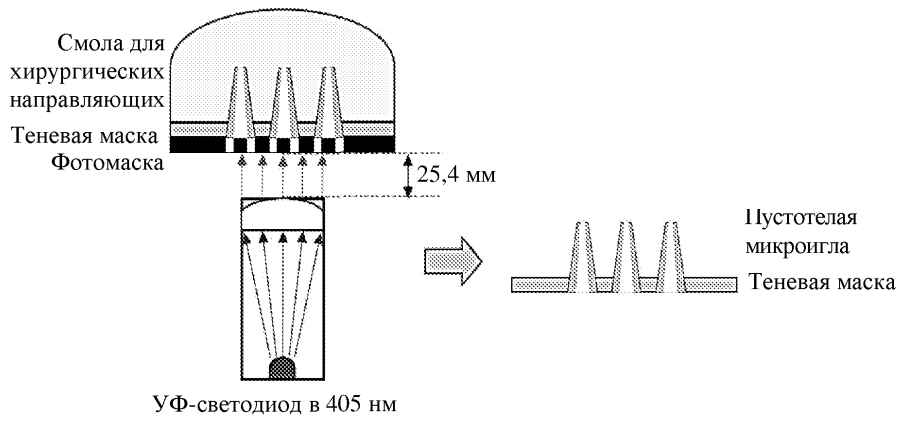
Фиг. 27А



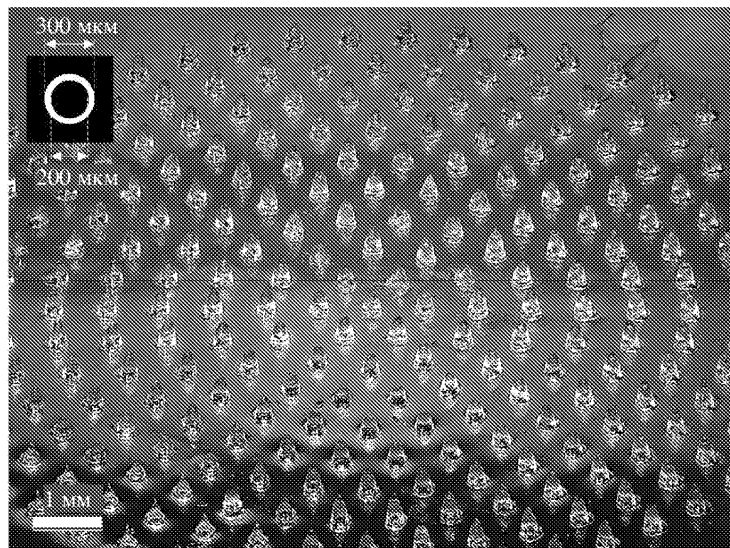
Фиг. 27В



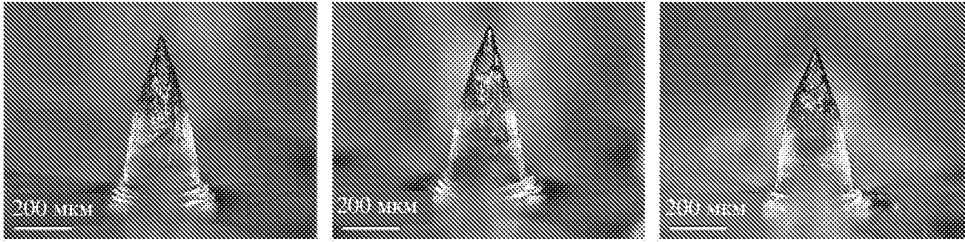
Фиг. 27С



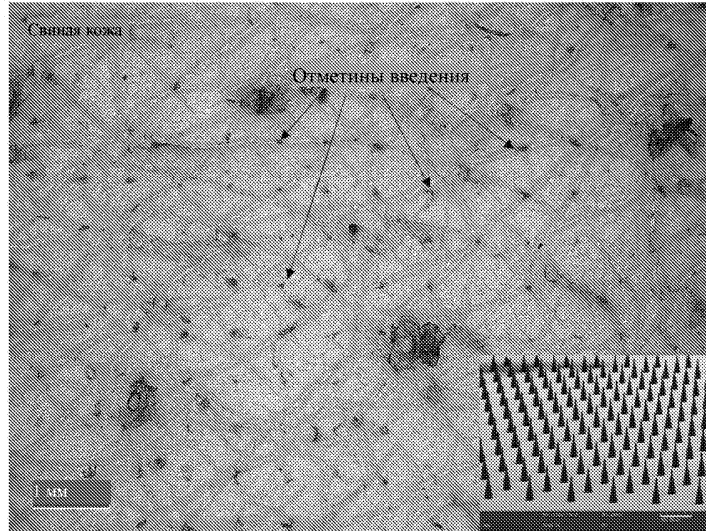
Фиг. 28



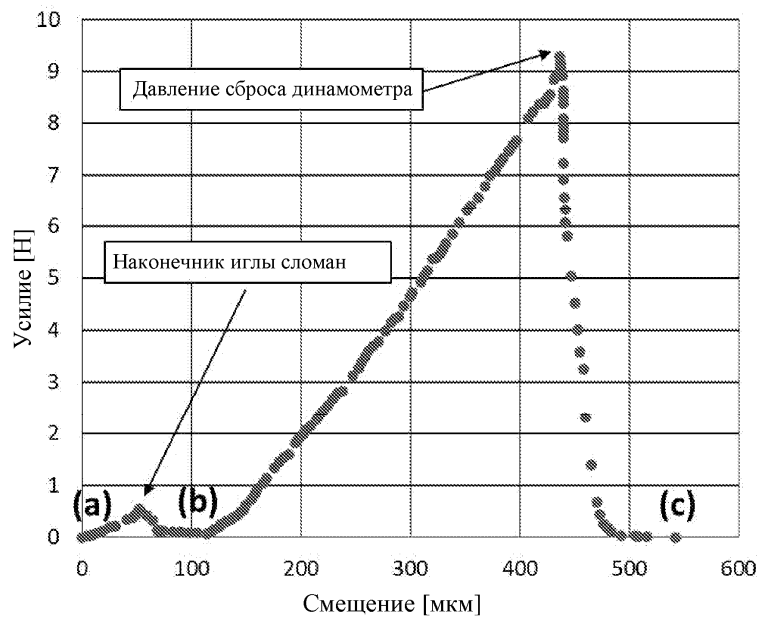
Фиг. 29



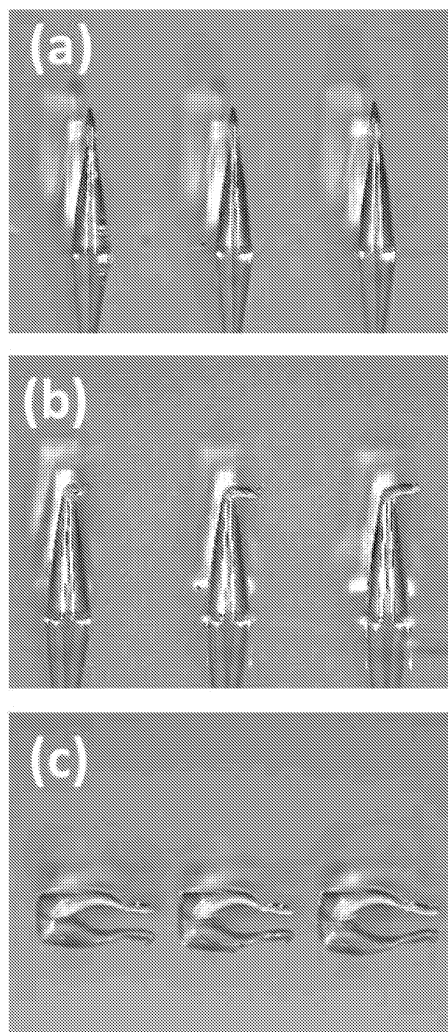
Фиг. 30



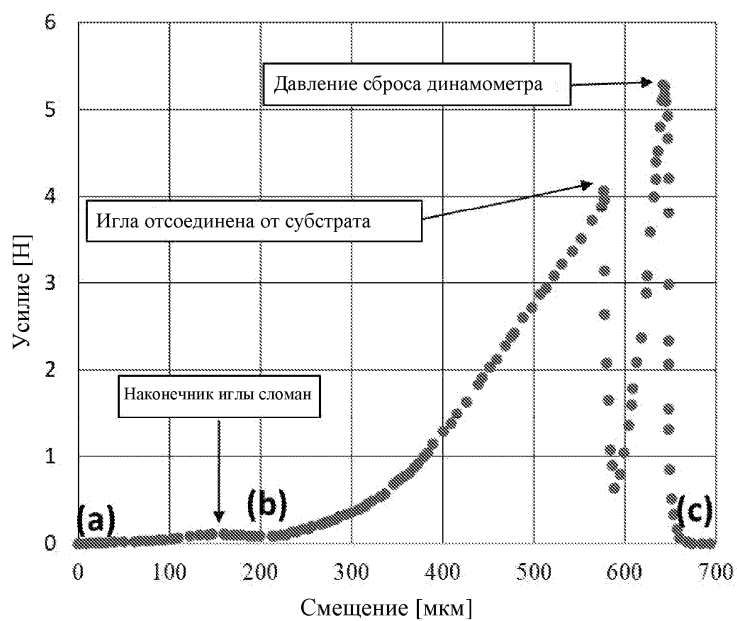
Фиг. 31



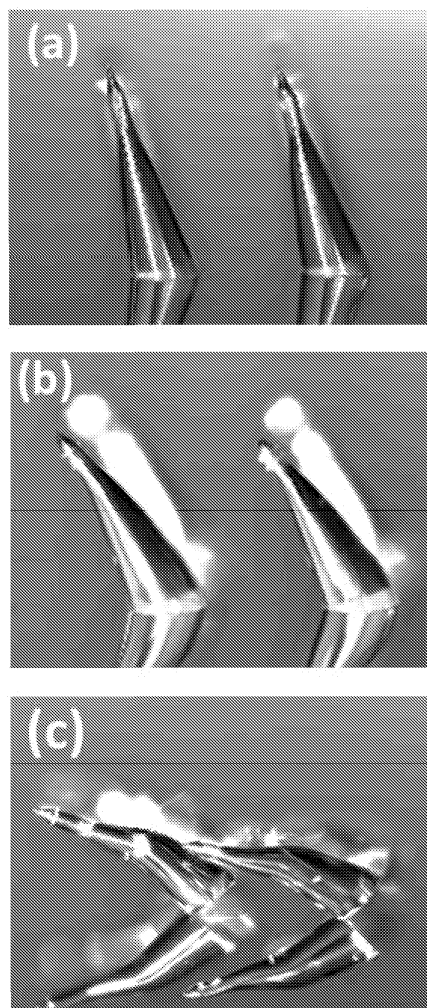
Фиг. 32А



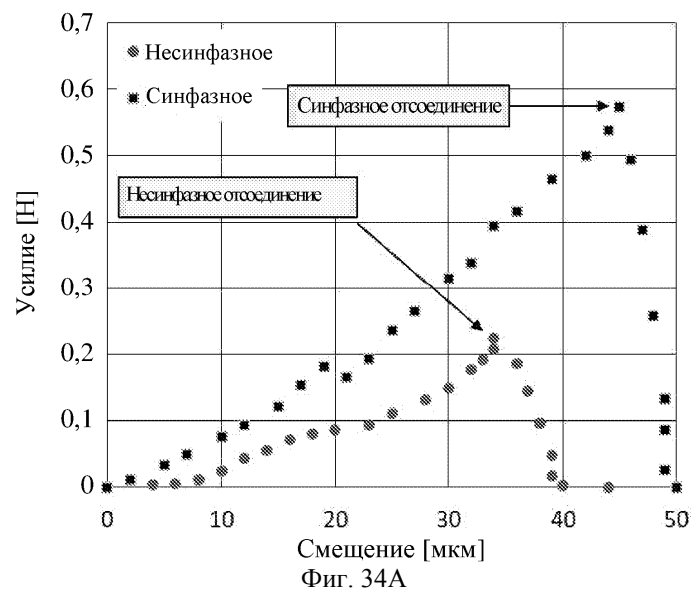
Фиг. 32В



Фиг. 33А

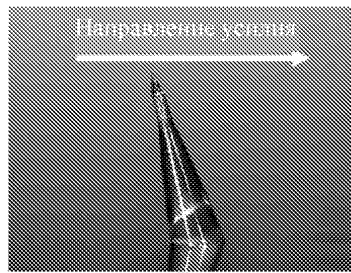


Фиг. 33В



Фиг. 34А

Несинфазное



Синфазное



Фиг. 34В

