



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122353** (13) **C2**

(51) МПК (2020.01)

A61M 37/00

B81C 1/00

C09J 201/00

C08L 101/16 (2006.01)

B29C 39/02 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

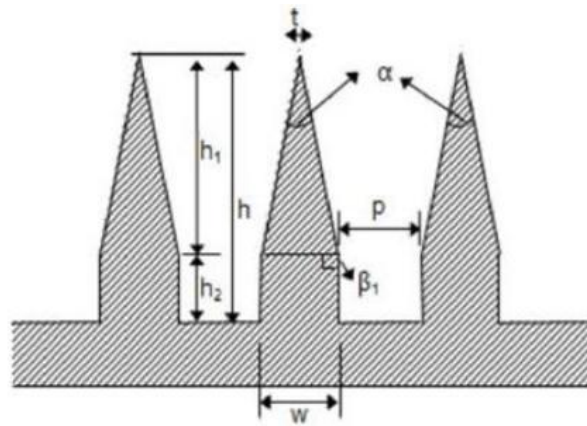
| | | | |
|--|--|---|---|
| (21) Номер заявки: | а 2018 07113 | (72) Винахідник(и): | Квон Сун Чанг (KR), Парк Сан Джін (KR), Кім Чже Су (KR) |
| (22) Дата подання заявки: | 22.12.2016 | (73) Володілець (володільці): | ЕНДОДЕРМА КО., ЛТД., 3F, 20, Osongsaengmyeong 2-ro, Osong-eup, Heungdeok-gu, Cheongju-si Chungcheongbuk-do 28162, Republic of Korea (KR) |
| (24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: | 27.10.2020 | (74) Представник: | Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36 |
| (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: | 10-2015-0187700 | (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: | EP 2 664 323 A1 KR 2015 0100807 A KR 2015 0037826 A KR 2015 0041870 A KR 2014 0141360 A KR 2014 0094471 A |
| (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: | 28.12.2015 | | |
| (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: | KR | | |
| (41) Публікація відомостей про заявку: | 10.10.2018, Бюл.№ 19 | | |
| (46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: | 26.10.2020, Бюл.№ 20 | | |
| (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ | PCT/KR2016/015137, 22.12.2016 | | |

(54) МІКРОСТРУКТУРА ДЛЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ АБСОРБЦІЇ ТА СПОСІБ ЇЇ ВИРОБНИЦТВА

(57) Реферат:

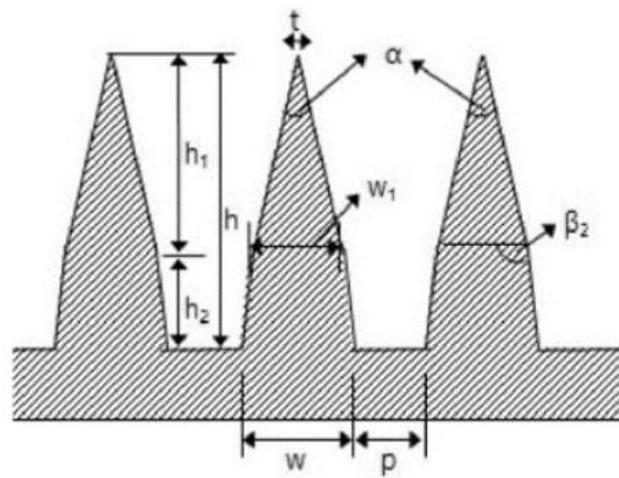
Представлений винахід стосується мікроструктури, яка включає біологічно сумісний полімер або адгезив, та способу її виробництва. Автори представленого винаходу оптимізували співвідношення розмірів відповідно до типу кожної мікроструктури, тим самим забезпечуючи оптимальний кут нахилу та діапазон діаметра для проникнення в шкіру. Зокрема, мікроструктури від В-типу до D-типу за представленим винаходом мінімізують опір проникненню через еластичність шкіри в момент фіксування до шкіри, тим самим збільшуючи показник проникнення структур (60 % або вище) та показник абсорбції корисних інгредієнтів в шкірі. Крім того, мікроструктура D-типу за представленим винаходом максимізує механічну міцність структури за рахунок потрібної структури, та, таким чином, може легко проникати в шкіру. Коли множина мікроструктур розташовується в гексагонального типу розташуванні, рівномірний тиск може передаватися всім мікроструктурам на шкірі.

UA 122353 C2



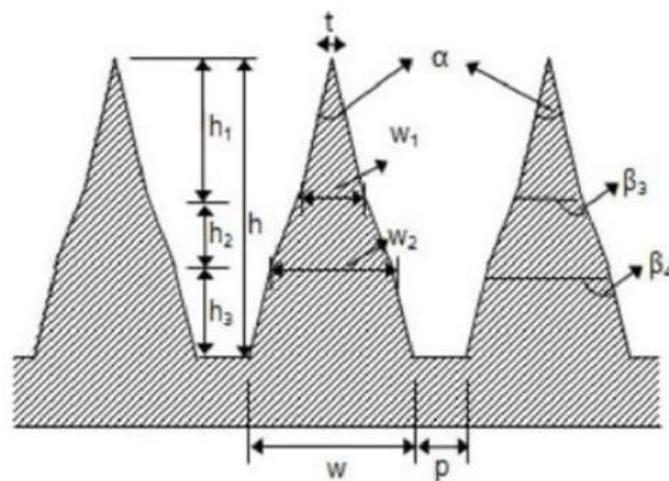
В-тип

Фиг. 1b



С-тип

Фиг. 1c



D-тип

Фиг. 1d

Галузь техніки

Дана заявка заявляє пріоритет та перевагу Корейської патентної заявки No. 10-2015-0187700, поданої в Корейське відомство з питань інтелектуальної власності 28 грудня 2015 року, весь зміст якої є включеним в даний документ у вигляді посилання.

Представлена заявка стосується мікроструктури для трансдермальної абсорбції та способу її виробництва. Більш конкретно, представлений винахід стосується здатної до біологічного розкладання мікроструктури, яка влючає біологічно сумісний полімер або адгезив та спосіб його виробництва.

Передумови створення винаходу

Система доставки лікарського засобу (DDS) відповідає серії технологій, які доставляють лікарські засоби до цільових місць, таких як клітини або тканини, за рахунок контролювання абсорбції та вивільнення лікарських засобів, та охоплює систему доставки за типом трансдермального проникнення, що дозволяє місцеві застосування лікарських засобів, на додаток до загального перорального всмоктування. Проводились постійні дослідження ефективного та безпечного вживання фармацевтичних речовин, таких як лікарські засоби. Серед них, ін'єкційна терапія має проблеми з тим, що введення є незручним, деякі пацієнти можуть відчувати неприємний біль, та існує обмеження щодо контролю швидкості вивільнення лікарського засобу, якщо не приймати до уваги тимчасову ін'єкцію лікарських засобів. Для того, щоб компенсувати дані недоліки ін'єкційної терапії, проводились дослідження щодо мікроструктур (мікроголок), які мають набагато менший розмір та викликають менший біль в порівнянні з голками шприців, та проводились дослідження в декількох галузях доставки лікарського засобу, забору крові, біосенсорів, догляду за шкірою тощо.

Спосіб виробництва мікроголок в попередньому рівні техніки є розкритим в патенті США № 6,334,856, "MICRONEEDLE DEVICES AND METHODS OF MANUFACTURE AND USE THEREOF" та Корейському патенті з реєстраційним № 10-0793615, "BIODEGRADABLE SOLID MICRONEEDLES AND MANUFACTURING METHOD THEREFOR".

Зазначені вище патенти розкривають, що мікроголки виробляють шляхом введення здатного до біологічного розкладання в'язкого матеріалу в мікроформу, виготовлену з використанням здатного до затвердіння полімеру, з наступним висушуванням та вийманням з форми (формувальна технологія), або мікроголки виробляють шляхом нанесення здатного до біологічного розкладання в'язкого матеріалу для формування здатних до біологічного розкладання твердих мікроголок, вилучення та висушування нанесеного здатного до біологічного розкладання в'язкого матеріалу на каркасі, що є зробленим за зразком в основному елементі, та потім розрізання витянутого здатної до біологічного розкладання в'язкого матеріалу (технологія протягування). Однак, здатні до біологічного розкладання полімерні мікроструктури, виготовлені за зазначеними вище способами попереднього рівня техніки мають проблему в тому, що мікроструктури згинаються або подрібнюються через відносно низьку механічну міцність при проникненні в шкіру. Зокрема, коли використовується полімерна похідна з високою еластичністю як сировинний матеріал для виготовлення мікроструктур з використанням формувальної технології або технології протягування, структури потрібної форми не отримуються однаковими, та механічна міцність мікроструктури, необхідна для проникнення в шкіру, не може бути задовільною.

Гіалуронова кислота, яка використовується в представленому винаході, являє собою здатний до біологічного розкладання полімер, та в структурах, виготовлених з використанням гіалуронової кислоти, менша молекулярна маса полегшує утворення структур та індукує нижчу в'язкість, та більш висока молекулярна маса індукує більш високу механічну міцність, але більш високу в'язкість. Завдяки даним характеристикам, низькомолекулярна гіалуронова кислота використовується як сировинний матеріал для мікроструктури. Однак, мікроструктури, які використовують низькомолекулярну гіалуронову кислоту, можуть легко ламатися або згинатися, при проникненні в шкіру. В той же час, карбоксиметилцелюлоза (КМЦ), яка представляє собою похідну целюлози, в основному використовується як загущуючий агент в фармакології, та представляє собою здатний до біологічного розкладання полімер з різними молекулярними масами.

В той же час, мікроструктури з попереднього рівня техніки не є прийнятними для проникнення в шкіру, оскільки кут в положенні нахилу є занадто великим, або, навіть якщо кут положення нахилу має певний діапазон, щоб легко проникати в шкіру, діаметр постійно збільшується з положення нахилу до нижньої поверхні, та таким чином, тільки дуже обмежений відсоток висоти всієї структури може проникати в шкіру завдяки протидії шкіри самої по собі. Структура з низьким співвідношенням розмірів (w:h, в/д) буде важко проникати в шкіру, та структура з високим співвідношенням розмірів буде легко проникати в шкіру, але може

ламатися або згинатися через відносно низьку механічну міцність при проникненні в шкіру. Крім того, мікроструктура з попереднього рівня техніки має таку структуру, що для мікроструктури важким є подолати еластичність та відновлювальну силу шкіри самої по собі в момент проникнення в шкіру, та, таким чином, мікроструктура легко виводиться зі шкіри навіть після

проникнення в шкірі.
Для вирішення проблем та для виробництва мікроструктури, яка має механічну міцність, прийнятну для проникнення в шкіру навіть з використанням низькомолекулярної гіалуронової кислоти та КМЦ, та яка легко розчиняється або набрякає, щоб бути прийнятною для доставки лікарського засобу або засобу догляду за шкірою, були розробленими здатний до біологічного розкладання полімер та спосіб виробництва мікроструктури з використанням здатного до біологічного розкладання полімера як основного матеріалу.

Протягом всього опису наводиться багато статей та патентних документів, та представлені їх цитати. Розкриття цитованих статей та патентних документів є повністю включеними у вигляді посилання в представленому описі, та більш чітко пояснюються рівень технічної галузі, в межі якого попадає представлений винахід, та деталі представленого винаходу.

Детальний опис винаходу

Технічна проблема

Автори представленого винаходу намагаються вирішити описані вище проблеми попереднього рівня техніки. В результаті, автори представленого винаходу отримали мікроструктуру з використанням гідрогелю, утвореного зі здатного до біологічного розкладання полімеру, та зокрема, розробили мікроструктуру, яка сприяє проникненню в шкіру різним чином контролюючи кут нахилу та діапазон діаметру мікроструктури. Автори представленого винаходу забезпечили оптимальний кут нахилу для проникнення в шкіру за рахунок оптимізації співвідношення розмірів (w:h), які складаються з діаметру (w) нижньої площини та висоти (h) мікроструктури. Крім того, автори представленого винаходу підтвердили, що подвійну або потрійну структуру (мікроструктури В-, С- та D-типу за представленим винаходом) застосовують до мікроструктури, щоб максимізувати механічну міцність мікроструктури та гексагональна модель застосовується для розташування мікроструктури для передачі рівномірного тиску на всю частину мікроструктури, коли мікроструктура фіксується, таким чином, що в кінцевому підсумку, корисні інгредієнти, завантажені в мікроструктуру, можуть стабільно доставлятися в живий організм, та, отже, автори представленого винаходу завершили даний винахід.

Таким чином, аспект представленого винаходу полягає в забезпеченні мікроструктури, яка включає біологічно сумісний полімер або адгезив.

Інший аспект представленого винаходу полягає в створенні способу виробництва мікроструктури, яка включає біологічно сумісний полімер або адгезив.

Інші цілі та переваги представленого винаходу стануть більш очевидними з наступного детального опису винаходу, формули винаходу та креслень.

Технічне рішення

Відповідно до аспекту представленого винаходу, передбаченою є мікроструктура, яка включає біологічно сумісний полімер або адгезив, причому співвідношенням розмірів (w:h), які складаються з діаметру (w) нижньої поверхні мікроструктури та висоти (h) мікроструктури, становить від 1:5 до 1:1,5, та кут дистального кінця становить 10°-40°.

Автори представленого винаходу намагаються вирішити описані вище проблеми попереднього рівня техніки попереднього рівня техніки. В результаті, автори представленого винаходу отримали мікроструктуру з використанням гідрогелю, утвореного зі здатного до біологічного розкладання полімеру, та зокрема, розробили мікроструктуру, яка сприяє проникненню в шкіру різним чином контролюючи кут нахилу та діапазон діаметру мікроструктури. Автори представленого винаходу забезпечили оптимальний кут нахилу для проникнення в шкіру за рахунок оптимізації співвідношення розмірів (w:h), які складаються з діаметру (w) нижньої площини мікроструктури та висоти (h) мікроструктури. Крім того, автори представленого винаходу підтвердили, що подвійну або потрійну структуру (мікроструктури В-, С- та D-типу за представленим винаходом) застосовують до мікроструктури, щоб максимізувати механічну міцність мікроструктури та гексагональна модель застосовується для розташування мікроструктури для передачі рівномірного тиску на всю частину мікроструктури, коли мікроструктура фіксується, таким чином, що в кінцевому підсумку, корисні інгредієнти, завантажені в мікроструктуру, можуть стабільно доставлятися в живий організм.

Як використовується в даному документі, термін "біологічно сумісний полімер" означає щонайменше один полімер, вибраний з групи, яка складається з гіалуронової кислоти (НА), карбоксиметилцелюлози (КМЦ), альгінової кислоти, пектину, карагенану, хондроїтину (сульфату), декстрану (сульфату), хітозану, полілізину, колагену, желатину,

карбоксиметилхітину, фібрину, агарози, пуллуланполілактиду, полігліколіду (PGA), співполімеру полілактид-гліколід (PLGA), пуллуланового поліангідриду, поліортоестеру, поліетерестеру, полікапролактону, поліестераміду, полі(масляної кислоти), полі(валеріанової кислоти), поліуретану, поліакрилату, етилен-вінілацетатного полімеру, акрилзаміщеної целюлози ацетату, не здатного до розкладання поліуретану, полістиролу, полівінілхлориду, полівінілфториду, полі(вінілімідазолу), хлорсульфонатного поліолефіну, поліетиленоксиду, полівінілпіролідону (PVP), поліетиленгліколю (ПЕГ), поліметакрилату, гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), етилцелюлози (ЕЦ), гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ), циклодекстрину, співполімерів з мономерів, що утворюють дані полімери, та целюлози.

Як використовується в даному документі, термін "адгезив" означає щонайменше один адгезив, вибраний з групи, яка складається з силікону, поліуретану, гіалуронової кислоти, фізичного адгезиву (Gecko), поліакрилового матеріалу, етилцелюлози, гідроксиметилцелюлози, етиленвінілацетату та поліізобутилену.

Як використовується в даному документі, термін "гіалуронова кислота" використовується в тому сенсі, що включає гіалуронову кислоту, гіалуронати (наприклад, натрію гіалуронат, калію гіалуронат, магнію гіалуронат та кальцію гіалуронат), та їх суміші. Відповідно до варіанту здійснення представленого винаходу, молекулярна маса гіалуронової кислоти за представленим винаходом становить 100-5000 кДа. Відповідно до певного варіанту здійснення представленого винаходу, гіалуронова кислота за представленим винаходом має молекулярну масу 100-4500 кДа, 150-3500 кДа, 200-2500 кДа, 220-1500 кДа, 240-1000 кДа, або 240-490 кДа.

Як використовується в даному документі, термін "карбоксиметилцелюлоза (КМЦ)" може використовувати відомий КМЦ з різними молекулярними масами. Наприклад, середня молекулярна маса КМЦ, використовуваної в даному документі становить 90 000 кДа, 250 000 кДа або 700 000 кДа.

Представлений винахід може забезпечувати різні мікроструктури, та передбаченими можуть бути, наприклад, мікроголка, мікролезо, мікроніж, мікроволокно, мікрошип, мікрозонд, мікрожало, мікроматриця або мікроелектрод. Відповідно до варіанта здійснення представленого винаходу, мікроструктура за представленим винаходом являє собою мікроголку.

Відповідно до варіанта здійснення представленого винаходу, біологічно сумісний полімер або адгезив за представленим винаходом міститься в кількості 1-5 % (мас./об.). Відповідно до конкретного варіанта здійснення представленого винаходу, гіалуронова кислота або КМЦ за представленим винаходом міститься в кількості 3 % (мас./об.).

Одна з найбільших особливостей представленого винаходу полягає в тому, що його механічна міцність максимально збільшується за рахунок застосування подвійної або потрійної структури, на відміну від попереднього рівня техніки. З цією метою отримують мікроструктуру для того, щоб полегшити проникнення в шкіру шляхом оптимізації: співвідношенням розмірів (w:h), які складаються з діаметру (w) нижньої поверхні мікроструктури та висоти (h) мікроструктури; кута дистального наконечника мікроструктури; та діапазона діаметру (t) наконечника.

Мікроструктури за представленим винаходом, виготовлені відповідно до вищенаведених умов, показані у формах від А-типу до D-типу на фіг. 1a - 1d. мікроструктура А-типу має загальну форму конуса; мікроструктура В-типу має подвійну структуру циліндра та конуса; мікроструктура С-типу має подвійну структуру модифікованого циліндра (усіченого конуса) та конуса; та мікроструктура D-типу має потрійну структуру двох модифікованих циліндрів (усічених конусів) та конуса.

Відповідно до варіанта здійснення представленого винаходу, співвідношення розмірів (w:h), які складаються з діаметру (w) нижньої поверхні мікроструктури та висоти (h) мікроструктури за представленим винаходом, становить від 1:5 до 1:1,5, та кут (α) дистального наконечника становить 10°-40°. Відповідно до іншого варіанта здійснення представленого винаходу, співвідношення розмірів становить від 1:5 до 1:2 (дивіться фіг. 1a-1d).

На фіг. 1a, тип А показує мікроструктуру у формі конуса, яка може бути виражена діаметром (w) нижньої поверхні, висотою (h), та кутом нахилу (α). Відповідно до варіанта здійснення представленого винаходу співвідношення розмірів (w:h) в типі А становить від 1: 5 до 1:1,5.

На фіг. 1b, тип В показує мікроструктуру з подвійною структурою циліндра та конуса, може бути виражена діаметром (w) нижньої поверхні, висотою (h_1) та кутом нахилу (α) в конусі; та діаметром (w) нижньої поверхні та висоти (h_2) в циліндрі. Відповідно до варіанта здійснення представленого винаходу, в типі В, співвідношення розмірів $w_1:h_1$ становить від 1: 5 до 1:1,5, співвідношення розмірів w:h₂ становить від 1: 5 до 1:1,0, та співвідношення розмірів w:h становить від 1: 5 до 1:2. Відповідно до конкретного варіанта здійснення представленого винаходу, співвідношення розмірів w:h₂ становить 1:1,4, та співвідношення розмірів $h_1:h_2$

становить 1,1:1. В той же час, в мікроструктурі В-типу представленого винаходу оптимальне співвідношення розмірів $w:h$ становить 1:3, та оптимальний діапазон відстаней між структурами становить від $1/2h$ до $2h$.

На фіг. 1с, тип С показує мікроструктуру з подвійною структурою усіченого конуса та конуса, яка може бути виражена діаметром (w_1) нижньої поверхні, висотою (h_1), та кутом нахилу (α) в конусі; та діаметром (w) нижньої поверхні та висотою (h_2) в усіченому конусі. Відповідно до варіанта здійснення представленого винаходу, в типі С, співвідношення розмірів $w_1:h_1$ становить від 1: 5 до 1:1,5, співвідношення розмірів $w:h_2$ становить від 1: 5 до 1:1,0, та співвідношення розмірів $w:h$ становить від 1: 5 до 1:2. Відповідно до конкретного варіанта здійснення представленого винаходу, співвідношення розмірів $w:h_2$ становить 1:1,25, та співвідношення розмірів $h_1:h_2$ становить 1,3:1. В той же час, в мікроструктурі С-типу, оптимальне співвідношення розмірів $w:h$ становить 1:3, та оптимальний діапазон відстаней між структурами становить від $1/2h$ до $2h$.

На фіг. 1d, тип D показує мікроструктуру з потрійною структурою з двох усічених конусів та конуса, яка може бути виражена діаметром (w_1) нижньої поверхні, висотою (h_1) та кутом нахилу (α) в конусі; діаметром (w_2) нижньої поверхні та висотою (h_2) у верхньому усіченому конусі; та діаметром (w) нижньої поверхні та висотою (h_3) в нижньому усіченому конусі. Відповідно до варіанта здійснення представленого винаходу, в типі D, співвідношення розмірів $w_1:h_1$ становить від 1: 5 до 1:1,5, та співвідношення розмірів $w:h_2$ становить від 1: 5 до 1:1,0, та співвідношення розмірів $w:h$ становить від 1: 5 до 1:2.

Відповідно до конкретного варіанта здійснення представленого винаходу, співвідношення розмірів $w:h_2$ становить 1:1,5, співвідношення розмірів $w:h_3$ становить 1:1, та співвідношення $h_1:h_2:h_3$ становить 1,5:1,5:1. В той же час, в мікроструктурі D-типу, оптимальне співвідношення розмірів $w:h$ становить від 1:3,5 до 1:4, та оптимальний діапазон відстаней між структурами становить від $1/2h$ до $2h$.

Мікроструктура за представленим винаходом може бути виготовлена з висотою 80-1500 мкм. Відповідно до конкретного варіанта здійснення представленого винаходу, висота мікроструктури становить 100-1300 мкм.

Відповідно до варіанта здійснення представленого винаходу, дистальний наконечник має діаметр (t) 2-20 мкм. Діаметр (t) стасується діаметра ділянки дистального наконечника мікроструктури, що спостерігається при збільшенні від 40 до 250 разів.

Відповідно до варіанта здійснення представленого винаходу, мікроструктура за представленим винаходом має механічну міцність (проникнення, %) 80 або більш високу. Відповідно до іншого варіанта здійснення представленого винаходу, механічна міцність становить 80-100. Відповідно до ще іншого варіанта здійснення представленого винаходу, механічна міцність становить 90-100. Відповідно до ще іншого варіанта здійснення представленого винаходу, механічну міцність становить 95-100.

Відповідно до варіанта здійснення представленого винаходу, в мікроструктурах за представленим винаходом, проникнення в шкіру мікроструктур від В-типу до D-типу з подвійною або потрійною структурами, як показано, є більш високим, ніж проникнення мікроструктури А-типу.

Відповідно до варіанта здійснення представленого винаходу, мікроструктура за представленим винаходом додатково включає корисний інгредієнт, відмінний від здатного до біологічного розкладання полімера та адгезива. Наприклад, корисний інгредієнт представляє собою лікарський засіб, косметичний інгредієнт (інгредієнт косметичного агента для відбілювання, розгладжування зморшок шкіри, тощо), або їх поєднання. Мікроструктура за представленим винаходом може ефективно доставляти корисний інгредієнт в шкіру, маючи в своєму складі корисний інгредієнт.

Відповідно до варіанта здійснення представленого винаходу, мікроструктура за представленим винаходом може додатково включати метал, полімер або адгезив.

Відповідно до іншого аспекта представленого винаходу, передбаченим є спосіб виробництва мікроструктур, де спосіб включає: (а) постачання здатного до біологічного розкладання полімера або адгезива в мікроформу; (b) введення здатного до біологічного розкладання полімера або адгезива в отвори мікроформи; (c) висушування здатного до біологічного розкладання полімера або адгезива; та (d) відокремлення висушеного біологічно сумісного полімера або адгезива від мікроформи, отримуючи мікроструктури.

Спосіб за представленим винаходом буде детально описаний постадіно.

Стадія (а): Постачання здатного до біологічного розкладання полімера або адгезива в мікроформу

Відповідно до представленого винаходу, здатний до біологічного розкладання полімер або

адгезив спочатку подається в мікроформу.

Мікроформа за представленим винаходом може бути виготовлена з використанням будь-якої технології виробництва прес-форм в даній галузі техніки. Наприклад, технологія виробництва мікроелектромеханічної системи (MEMS), фотолітографічна (Biodegradable polymer microneedles: Fabrication, mechanics and transdermal drug delivery, Journal of Controlled Release 104, 51-66, 2005) технологія виробництва або технологія виробництва м'якої літографії може використовуватись для виготовлення мікроформи за представленим винаходом, але не обмежується цим. Серед них, як і для технології виробництва подвійної м'якої літографії, форму виготовляють з еластичного матеріалу, такого як полідиметилсилоксан (PDMS) або полі(метилметакрилат) (PMMA), та потім її можуть використовувати для виробництва мікроструктури. Технологія виробництва PDMS форми є одним із видів способів обробки пластику, та бажана структура формування може бути отримана різними способами, такими як лиття, впорсування та гаряче тиснення. Наприклад, світлочутливий матеріал наносять на субстрат, такий як кремнієва пластина або скло, та роблять за зразком з використанням фотомаски, при цьому отримуючи в результаті виробництво еталонний зразок. PDMS є заливкою з використанням еталонного зразка як шаблону, з наступним спіканням, таким чином завершуючи формування PDMS функцією штампування.

Відповідно до варіанта здійснення представленого винаходу, молекулярна маса гіалуронової кислоти становить 240-490 кДа. Відповідно до конкретного варіанта здійснення представленого винаходу, середня молекулярна маса гіалуронової кислоти становить 360 кДа.

Відповідно до представленого винаходу, на стадії (а), вміст твердої речовини здатного до біологічного розкладання полімер може знаходитись в діапазоні 1-30 %(мас./об.), виходячи із загального складу мікроструктури.

Відповідно до варіанта здійснення представленого винаходу, на стадії (а), концентрація здатного до біологічного розкладання полімера становить 1-5 %(мас./об.), виходячи з загального складу мікроструктури, та відповідно до конкретного варіанта здійснення представленого винаходу, здатний до біологічного розкладання полімер може міститися в концентрації 3 %(мас./об.).

Стадія (b): Введення здатного до біологічного розкладання полімера або адгезива в отвір мікроформи

Наступним кроком є впорскування здатного до біологічного розкладання полімера або адгезива в отвір мікроформи.

Відповідно до варіанта здійснення представленого винаходу, після того, як здатний до біологічного розкладання полімер подається в мікроформу, впорскування за представленим винаходом може бути здійснене шляхом (i) застосування відцентрової сили 800-1000 g до мікроформи або (ii) під тиском 500-860 мм рт. ст.

Коли відцентрову силу, наприклад, 800-1000 g, застосовують до мікроформи, центрифугування можуть здійснювати на 800-1000 g протягом 10-20 хвилин або на 900 g протягом 15 хвилин. Крім того, під вакууметричним тиском, впорскування можуть здійснювати під тиском 500-860 мм рт. ст. протягом 5-20 хвилин або під тиском 600-760 мм рт. ст. протягом 10-30 хвилин.

Відповідно до конкретного варіанта здійснення, біологічно сумісний полімер представляє собою щонайменше один полімер, вибраний з групи, яка складається з гіалуронової кислоти (HA), карбоксиметилцелюлози (КМЦ), альгінової кислоти, пектину, карагенану, хондроїтину (сульфату), декстрану (сульфату), хітозану, полілізину, колагену, желатину, карбоксиметилхітину, фібрину, агарози, пуллуланполілактиду, полігліколіду (PGA), співполімеру полілактид-гліколід (PLGA), пуллуланового поліангідриду, поліортоестеру, політерестеру, полікапролактонів, поліестерамідів, полі(масляної кислоти), полі(валеріанової кислоти), поліуретану, поліакрилату, етилен-вінілацетатного полімеру, акрилзаміщеної целюлози ацетату, не здатного до розкладання поліуретану, полістиролу, полівінілхлориду, полівінілфториду, полі(вінілімідазолу), хлорсульфонатполіолефіну, поліетиленоксиду, полівінілпіролідону (PVP), поліетиленгліколю (ПЕГ), поліметакрилату, гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), етилцелюлози (ЕС), гідроксипропілцелюлози (ГПЦ), циклодекстрину, співполімерів з мономерів, що утворюють дані полімери, та целюлози. Відповідно до конкретного варіанта здійснення, адгезив включає щонайменше один матеріал, вибраний з групи, яка складається з силікону, поліуретану, гіалуронової кислоти, фізичного адгезива (Gecko), поліакрилового матеріалу, етилцелюлози, гідроксиметилцелюлози, етиленвінілацетату, та поліізобутилену.

Стадія (c): Висушування здатного до біологічного розкладання полімера або адгезива

Після стадії (b), здатний до біологічного розкладання полімер або адгезив висушують.

Відповідно до варіанта здійснення представленого винаходу, стадію (с) можуть здійснювати (i) при кімнатній температурі протягом 36-60 годин, (ii) при 40-60 °C протягом 5-16 годин, або (iii) при 60-80 °C протягом 2-4 годин. Відповідно до іншого варіанта здійснення представленого винаходу, стадію (с) можуть здійснювати (i) при 20-30 °C протягом 42-54 годин, (ii) при 45-55 °C протягом 5-7 годин, або (iii) при 65-75 °C протягом 2-4 годин. Відповідно до конкретного варіанта здійснення представленого винаходу, стадію (с) можуть здійснювати (i) при 25°C протягом 48 годин, (ii) при 50 °C протягом 6 годин, або (iii) при 70 °C протягом 3 годин. Процес висушування демонструє механічну міцність мікроструктури.

Стадія (d): Відокремлення перехресно зшитого гідрогелю гіалуронової кислоти від мікроформи

Після стадії (с), висушений біологічно сумісний полімер або адгезив за представленим винаходом відокремлюють від мікроформи, таким чином, утворюючи мікроструктуру.

В способі виробництва мікроструктури за представленим винаходом, множина мікроструктур може бути розташована в квадратній або гексагональній формі. Множина мікроструктур, виготовлених шляхом застосування гексагонального типу розташування, може передавати рівномірний тиск по всім мікроструктурам при фіксуванні до шкіри.

Відповідно до варіанта здійснення представленого винаходу, множини мікроструктур можуть бути розташованими з інтервалами (р) 250-1500 мкм. В даному випадку, може бути розташовано приблизно 25-1300 структур на площу в 1 см² (дивіться таблицю 1).

Оскільки спосіб виробництва мікроструктури за представленим винаходом використовує характеристики зазначеної вище мікроструктури, описи перекривання вмісту між ними опущені для того, щоб уникнути надмірного ускладнення представленого опису.

Відповідно до ще іншого аспекта представленого винаходу, представлений винахід передбачає мікроструктуру, яка має будь-яку одну з форм від А-типу до D-типу на фіг. 1a - 1d. Характеристики мікроструктур від А-типу до D-типу описуються, як зазначено вище, та їх описи опускаються для того, щоб уникнути надмірного ускладнення представленого опису.

Позитивні ефекти

Характеристики та переваги представленого винаходу підсумовані як зазначено далі:

(a) Представлений винахід передбачає мікроструктуру, яка включає біологічно сумісний полімер або адгезив та спосіб виробництва такої мікроструктури.

(b) Автори представленого винаходу оптимізували співвідношення розмірів відповідно до типу кожної мікроструктури, тим самим, забезпечуючи оптимальний кут нахилу та діапазон діаметру для проникнення в шкіру.

(c) Зокрема, мікроструктури від В-типу до D-типу за представленим винаходом мінімізують опір до проникнення через еластичність шкіри в момент фіксування до шкіри, тим самим збільшуючи показник проникнення структур (60% або вище) та показник абсорбції корисних інгредієнтів в шкіру. Крім того, мікроструктура D-типу за представленим винаходом максимізує механічну міцність структури за рахунок застосування потрійної структури, та, таким чином, може легко проникати в шкіру.

(d) Коли множина мікроструктур розташовується в гексагональному типі розташування, рівномірний тиск може передаватися на всі мікроструктури на шкірі.

Короткий опис креслень

ФІГ. 1a - 1f показують мікроструктури, виготовлені за способом за представленим винаходом. Діаметр (w) нижньої поверхні, висота (h), кут (α) дистального наконечника, діаметр (t) дистального наконечника, відстань (p) між мікроструктурами, діапазони кутів структурного стовпчика (β_1 , 85-90°; β_2 - β_4 , 90-180°).

ФІГ. 2a - 2d показують зображення скануючої електронної мікроскопії (SEM) мікроформ, які використовуються в способі за представленим винаходом. 2a: тип А, 2b: тип В, 2c: тип С, 2d: тип D.

ФІГ. 3a - 3d показують зображення мікроскопії мікроструктур від А-типу до D-типу, які були отримані способом за представленим винаходом (Sunny SZMN, 40-70 кратні). 3a: тип А, 3b: тип В, 3c: тип С, 3d: тип D.

ФІГ. 4a - 4d показують зображення скануючої електронної мікроскопії (SEM, JEOL JSM-7500F) мікроструктур від А-типу до D-типу, які були отримані способом за представленим винаходом. На фіг. 4d стрілки представляють точки вимірювання w_1 , w_2 , та w . 4a: тип А, 4b: тип В, 4c: тип С, 4d: тип D.

ФІГ. 5a - 5e показують результати дослідження механічної міцності мікроструктур від А-типу до D-типу (5a - 5d), які були отримані способом за представленим винаходом, та контролю у формі піраміди (5e).

ФІГ. 6a - 6d показують результати дослідження проникнення в шкіру (глибину) мікроструктур,

які були отримані способом за представленим винаходом (зображення скануючої електронної мікроскопії мікроструктур, деформованих після проникнення в шкіру). 6a: тип A, 6b: тип B, 6c: тип C, 6d: тип D.

Спосіб здійснення винаходу

- 5 Далі в даному документі, представлений винахід буде детально описаний з посиланням на приклади. Дані приклади наводяться тільки більш конкретної ілюстрації представленого винаходу, та кваліфікованим фахівцям в даній галузі буде зрозуміло, що обсяг представленого винаходу не обмежується даними прикладами.

ПРИКЛАДИ

- 10 Приклад 1: Отримання мікроструктур

1. Спосіб отримання мікроструктур A-типу

- Позитивна або негативна вихідна форма була виготовлена шляхом піддавання дії кремнієвої пластини фотолітографічній технології виробництва, та далі кінцева негативна відливна форма була виготовлена з використанням здатного до затвердіння силікону (полідиметилсилоксан, PDMS) з вихідної форми.

Гіалуронову кислоту використовували як біологічно сумісний полімер. Гіалуронову кислоту (Bloomage Freda Biotechnology Co., Ltd., China) із середньою молекулярною масою 360 кДа (діапазон молекулярної маси: 240-490 кДа) повністю розчиняли до концентрації 3 % (мас./об.) в очищеній воді перед використанням.

- 20 Гіалуронік кислота поставлялася в мікроформу PDMS, та потім вводилась та висушувалась (без центрифугування та процесів вакуумування) при кімнатній температурі (25 °C) протягом 48 годин, при 50 °C протягом 6 годин, або при 70 °C протягом 3 годин, та потім форму видаляли, отримуючи мікроструктури з гіалуронової кислоти.

2. Спосіб отримання мікроструктур B-типу

- 25 Позитивна або негативна вихідна форма була виготовлена шляхом піддавання дії кремнієвої пластини фотолітографічній технології виробництва, та далі кінцева негативна відливна форма була виготовлена з використанням здатного до затвердіння силікону (полідиметилсилоксан, PDMS) з вихідної форми.

- Гіалуронову кислоту використовували як біологічно сумісний полімер. Гіалуронову кислоту із середньою молекулярною масою 360 кДа (діапазон молекулярної маси: 240-490 кДа) повністю розчиняли до концентрації 3 % (мас./об.) в очищеній воді перед використанням.

- Гіалуронік кислота поставлялася в мікроформу PDMS, та потім вводилась в отвори, утворені в мікроформі з використанням центрифугування на 900 g протягом 15 хвилин. Гіалуронік кислота висушували та вводили при кімнатній температурі (25 °C) протягом 48 годин, при 50 °C протягом 6 годин, або при 70 °C протягом 3 годин, та потім форму видаляли, тим самим, отримуючи мікроструктури з гіалуронової кислоти.

3. Спосіб отримання мікроструктур C-типу

- 40 Позитивна або негативна вихідна форма була виготовлена шляхом піддавання дії кремнієвої пластини фотолітографічній технології виробництва, та далі кінцева негативна відливна форма була виготовлена з використанням здатного до затвердіння силікону (полідиметилсилоксан, PDMS) з вихідної форми.

Гіалуронову кислоту використовували як біологічно сумісний полімер. Гіалуронову кислоту із середньою молекулярною масою 360 кДа (діапазон молекулярної маси: 240-490 кДа) повністю розчиняли до концентрації 3 % (мас./об.) в очищеній воді перед використанням.

- 45 Гіалуронік кислота поставлялася в мікроформу PDMS, та потім вводилась в отвори, утворені в мікроформі протягом 10-30 хвилин в вакуумованому (600-760 мм рт. ст.) середовищі. Гіалуронову кислоту висушували та вводили при кімнатній температурі (25 °C) протягом 48 годин, при 50 °C протягом 6 годин, або при 70 °C протягом 3 годин, та потім форму видаляли, тим самим, отримуючи мікроструктури з гіалуронової кислоти.

- 50 4. Спосіб отримання мікроструктур D-типу

Позитивна вихідна форма була виготовлена шляхом піддавання дії кремнієвої пластини фотолітографічній технології виробництва, та далі негативна відливна форма була виготовлена з використанням здатного до затвердіння силікону (полідиметилсилоксан, PDMS) з позитивної вихідної форми.

- 55 Карбоксиметилцелюлозу (КМЦ) використовували як біологічно сумісний полімер. КМЦ повністю розчиняли до концентрації 3 % (мас./об.) в очищеній воді перед використанням.

- КМЦ поставлялася в мікроформу PDMS, та потім вводилась в отвори, утворені в мікроформі протягом 10-30 хвилин в вакуумованому (600-760 мм рт. ст.) середовищі. КМЦ висушували та вводили при кімнатній температурі (25 °C) протягом 48 годин, при 50 °C протягом 6 годин, або при 70 °C протягом 3 годин, та потім форму видаляли, тим самим, отримуючи мікроструктури з

КМЦ.

5. Стандартні діапазони мікроструктур (ФІГ. 1а - 1f)

Таблиця 1

| Тип у | Форма структури | Кут нахилу (α , °) | Структура діаметру (w, мкм) | Структура висота (h, мкм) | Співвідношення розмірів (w:h) | Структурний інтервал (p, мкм) | Діаметр наконечника (t, мкм) | Кількість структур (на 1 см ²) | Тип структурного розташування |
|-------|-------------------------------|----------------------------|--|--|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--|-------------------------------|
| A | Конус | 12-40 | 50-400 | 100-1300 | 1:5 – 1:1,5 | 250 - 1500 | 2-20 | 25 - 1200 | Квадратна, Гексагональна |
| B | Циліндр + Конус | 12-40 | 35-400 | 100-1300 (h ₁ : 55-1200, h ₂ : 45-800) | 1:5 – 1:2 | 250 - 1500 | 2-20 | 25 - 1300 | Квадратна, Гексагональна |
| C | Модифікований циліндр + Конус | 12-40 | 80-650 (w ₁ :30-400) | 150-1300 (h ₁ : 70-1200, h ₂ : 80-800) | 1:5 – 1:2 | 250 - 1500 | 2-20 | 20 - 1000 | Квадратна, Гексагональна |
| D | Потрійна вежова структура | 12-40 | 100-650 (w ₁ :40-180, w ₂ :60-400) | 150-1300 (h ₁ : 60-500, h ₂ : 40-350, h ₃ : 50-450) | 1:5 – 1:2 | 250 - 1500 | 2-20 | 20 - 1000 | Квадратна, Гексагональна |

5 * Кутовий діапазон стовпчика мікроструктури: β_1 , 85°-90° / β_2 - β_4 , понад 90° (90°-180°)

Приклад 2: Дослідження щодо механічної міцності мікроструктури

10 Стосовно механічної міцності мікроструктур, виготовлених за представленим винаходом, для дослідження використовували свинячу шкіру, та коли мікроструктурам дозволяли проникати в свинячу шкіру з попередньовизначеною силою, перевіряли та порівнювали кількість отворів, які утворилися в епідермісі шкіри (ФІГ. 5а-5е).

15 Зразки мікроструктури для кожного типу нарізали розміром 0,7 см x 0,7 см (100 або більше структур) перед використанням, та після чого мікроструктурам дозволяли проникати в свинячу шкіру шляхом вертикальної аплікації із силою 3-5 кг протягом 10 секунд. Мікроструктури видаляли після проникнення в шкіру, та потім 20 мл трипанового блакитного (Sigma) наносили на поверхню шкіри, поверхню шкіри забарвлювали протягом 10 хвилин, та потім змивали, використовуючи ватні тампони та фосфатно-сольовий буферний розчин (PBS). Механічну міцність мікроструктур, що забезпечує здатність успішного проникнення в шкіру, визначали шляхом вимірювання кількості отворів, забарвлених в епідермальному шарі.

20 Мікроструктури у формі піраміди досліджували, використовуючи такий самий спосіб, щоб провести порівняння механічної міцності.

Результати дослідження щодо механічної міцності для відповідних мікроструктур за представленим винаходом показані в наступній таблиці.

Таблиця 2

| Тип | Форма структури | Полімерний сировинний матеріал | Механічна міцність (проникнення, %) |
|------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| A | Конус | Гіалуронова кислота | 92 |
| A | Конус | КМЦ | 84 |
| B | Циліндр + Конус | Гіалуронова кислота | 96 |
| B | Циліндр + Конус | КМЦ | 92 |
| C | Модифікований циліндр + Конус | Гіалуронова кислота | 98 |
| C | Модифікований циліндр + Конус | КМЦ | 96 |
| D | Потрійна верхня структура | Гіалуронова кислота | 99 |
| D | Потрійна верхня структура | КМЦ | 98 |
| Контроль | Піраміда | Гіалуронова кислота | 79 |
| Група порівняння | Піраміда | КМЦ | 75 |

Детальні стандарти мікроструктур, які використовуються в дослідженні, показані наступним чином.

Таблиця 3

| Тип | Кут нахилу (α , °) | Діаметр структури (w, мкм) | Висота структури (h, мкм) | Співвідношення розмірів (w:h) |
|-----|----------------------------|----------------------------|--|-------------------------------|
| A | 12 | 90 | 270 | 1:3 |
| B | 14 | 85 | 270 (h_1 : 145, h_2 : 125) | 1:3.2 |
| C | 16 | 90 (w_1 :80) | 270 (h_1 : 150, h_2 : 120) | 1:3 |
| D | 16 | 90 (w_1 :66, w_2 :80) | 270 (h_1 : 110, h_2 : 90, h_3 : 70) | 1:3 |

5

Приклад 3: Дослідження проникнення мікроструктур в шкіру (глибина)

Проникнення в шкіру мікроструктур, виготовлених в представленому винаході порівнювали одне з одним, дозволяючи структурам проникати в свинячу шкіру з використанням попередньовизначеної сили та потім відслідковували ступінь деформації структури між до та після проникнення (ФІГ. 6a-6d).

10

Зразки мікроструктури для кожного типу нарізали розміром 0,7 см x 0,7 см перед використанням, та після чого мікроструктурам дозволяли проникати в свинячу шкіру шляхом вертикальної аплікації із силою 3-5 кг протягом 10 секунд. Місця вставки досліджували з використанням оптичного мікроскопа, та ступінь деформації відслідковували, використовуючи скануючу електронну мікроскопію (SEM) для вивчення мікроструктур перед та після проникнення в шкіру, таким чином вимірюючи можливу глибину проникнення.

15

Результати дослідження щодо проникнення в шкіру для відповідних мікроструктур за представленим винаходом показані в наступній таблиці.

Таблиця 4

| Типу | Форма структури | Полімерний сировинний матеріал | Проникнення в шкіру (Відсоток деформації, %) |
|------|-------------------------------|--------------------------------|--|
| A | Конус | Гіалуронова кислота | 50-85 |
| B | Циліндр + Конус | Гіалуронова кислота | 65-90 |
| C | Модифікований циліндр + Конус | Гіалуронова кислота | 65-90 |
| D | Потрійна верхня структура | Гіалуронова кислота | 60-85 |

20

Незважаючи на те, що представлений винахід був детально описаний з посиланням на конкретні ознаки, кваліфікованим фахівцем в даній галузі буде зрозуміло, що даний опис є тільки переважним варіантом здійснення та не обмежує обсяг представленого винаходу. Таким чином, фактичний обсяг представленого винаходу буде визначеним формулою винаходу, яка додається, та її еквівалентами.

25

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Мікроструктура, яка містить біологічно сумісний та здатний до біологічного розкладання полімер або адгезив, вибраний з групи, що складається з гіалуронової кислоти (НА), карбоксиметилцелюлози (КМЦ) та їх комбінації, в якій співвідношення розмірів (w:h), які складаються з діаметра (w) нижньої поверхні мікроструктури та висоти (h) мікроструктури, становить від 1:5 до 1:1,5, та кут дистального наконечника (α) в конусі становить 10°-40°;

30

та в якій мікроструктура має структуру (i), (ii) або (iii):

35

(i) мікроструктура з подвійною структурою у вигляді конуса та циліндра від наконечника до нижньої поверхні мікроструктури, де співвідношення розмірів (w:h₁) між діаметром (w) нижньої поверхні конуса та висотою (h₁) конуса становить від 1:5 до 1:2, та співвідношення розмірів (w:h₂) між діаметром (w) нижньої поверхні циліндра та висотою (h₂) циліндра становить від 1:5 до 1:1, і де кут (β_1) між конусом та циліндром становить 85°-90°;

40

(ii) мікроструктура з подвійною структурою у вигляді конуса та зрізаного конуса від наконечника до нижньої поверхні мікроструктури, де співвідношення розмірів (w₁:h₁) між діаметром (w₁) нижньої поверхні конуса та висотою (h₁) конуса становить від 1:5 до 1:1,5, та співвідношення розмірів (w:h₂) між діаметром (w) нижньої поверхні зрізаного конуса та висотою (h₂) зрізаного

конуса становить від 1:5 до 1:1, і де кут (β_2) між конусом та зрізаним конусом від більше ніж 90° до менше ніж $\alpha/2+90^\circ$; та

(iii) мікроструктура з потрібною структурою у вигляді конуса, верхнього зрізаного конуса та нижнього зрізаного конуса від наконечника до нижньої поверхні мікроструктури, де співвідношення розмірів ($w_1:h_1$) між діаметром (w_1) нижньої поверхні конуса та висотою (h_1) конуса становить від 1:5 до 1:1,5, співвідношення розмірів ($w_2:h_2$) між діаметром (w_2) нижньої поверхні верхнього зрізаного конуса та висотою (h_2) верхнього зрізаного конуса становить від 1:5 до 1:1, та співвідношення розмірів ($w:h$) між діаметром (w) нижньої поверхні нижнього зрізаного конуса та висотою (h) нижнього конуса становить від 1:5 до 1:2, і де кут (β_3) між конусом та верхнім зрізаним конусом і кут (β_4) між двома зрізаними конусами тупий, і β_3 більше ніж β_4 .

2. Мікроструктура за пунктом 1, в якій біологічно сумісний, здатний до біологічного розкладання полімер додатково містить щонайменше один полімер, вибраний з групи, яка складається з альгінової кислоти, пектину, карагенану, хондроїтину сульфату, декстрану сульфату, хітозану, полілізіну, колагену, желатину, карбоксиметилхітину, фібрину, агарози, пуллуланполілактиду, полігліколіду (PGA), співполімеру полілактид-гліколід (PLGA), пуллуланового поліангідриду, поліортоестеру, поліетерестеру, полікапролактону, поліестераміду, полі(масляної кислоти), полі(валеріанової кислоти), поліуретану, поліакрилату, етилен-вінілацетатного полімеру, акрилзаміщеної целюлози ацетату, не здатного до розкладання поліуретану, полістиролу, полівінілхлориду, полівінілфториду, полі(вінілімідазолу), хлорсульфонатполіолефіну, поліетиленоксиду, полівінілпіролідону (PVP), поліетиленгліколю (ПЕГ), поліметакрилату, гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), етилцелюлози (ЕЦ), гідроксипропілцелюлози (ГПЦ), циклодекстрину, співполімерів з мономерів, що утворюють дані полімери, та целюлози.

3. Мікроструктура за пунктом 1, в якій адгезив додатково містить щонайменше один матеріал, вибраний з групи, яка складається з силікону, поліуретану, фізичного адгезиву, поліакрилового матеріалу, етилцелюлози, гідроксиметилцелюлози, етиленвінілацетату та поліізобутилену.

4. Мікроструктура за пунктом 1, в якій співвідношення розмірів мікроструктури становить від 1:5 до 1:2.

5. Мікроструктура за пунктом 1, в якій висота мікроструктури становить 80-1500 мкм.

6. Мікроструктура за пунктом 1, в якій діаметр (t) дистального наконечника становить 2-20 мкм.

7. Мікроструктура за пунктом 1, в якій мікроструктура додатково містить метал, полімер або адгезив.

8. Мікроструктура за пунктом 1, в якій мікроструктура додатково містить лікарський засіб, косметичний інгредієнт або їх комбінацію, відмінні від здатного до біологічного розкладання полімеру та адгезиву.

9. Спосіб отримання мікроструктури за будь-яким одним з пунктів 1-8, де спосіб включає:

(a) постачання біологічно сумісного, здатного до біологічного розкладання полімеру або адгезиву, вибраного з групи, що містить гіалуронову кислоту (НА), карбоксиметилцелюлозу (КМЦ) та їх комбінацію, в мікроформу;

(b) впорскування зазначеного біологічно сумісного, здатного до біологічного розкладання полімеру або адгезиву в отвір мікроформи;

(c) висушування зазначеного біологічно сумісного, здатного до біологічного розкладання полімеру або адгезиву; та

(d) відокремлення висушеного біологічно сумісного, здатного до біологічного розкладання полімеру або адгезиву від мікроформи з утворенням мікроструктури, де множина мікроструктур розташовується в гексагональній формі, де впорскування здійснюють шляхом (i) застосування відцентрової сили 800-1000 г до мікроформи або (ii) під тиском не менше 500 і менше 760 мм рт. ст. всередині мікроформи.

10. Спосіб за пунктом 9, в якому стадію (c) здійснюють (i) при кімнатній температурі протягом 36-60 годин, (ii) при 40-60 °C протягом 5-16 годин або (iii) при 60-80 °C протягом 2-4 годин.

11. Спосіб за пунктом 9, в якому біологічно сумісний та здатний до біологічного розкладання полімер додатково містить щонайменше один полімер, вибраний з групи, яка складається з альгінової кислоти, пектину, карагенану, хондроїтину сульфату, декстрану сульфату, хітозану, полілізіну, колагену, желатину, карбоксиметил хітину, фібрину, агарози, пуллуланполілактиду, полігліколіду (PGA), співполімеру полілактид-гліколіду (PLGA), пуллуланового поліангідриду, поліортоестеру, поліетерестеру, полікапролактонів, поліестераміду, полі(масляної кислоти), полі(валеріанової кислоти), поліуретану, поліакрилату, етилен-вінілацетатного полімеру, акрилзаміщеної целюлози ацетату, не здатного до розкладання поліуретану, полістиролу, полівінілхлориду, полівінілфториду, полі(вінілімідазолу), хлорсульфонатполіолефіну, поліетиленоксиду, полівінілпіролідону (PVP), поліетиленгліколю (ПЕГ), поліметакрилату,

гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), етилцелюлози (ЕС), гідроксипропілцелюлози (ГПЦ), циклодекстрину, співполімерів з мономерів, що утворюють дані полімери, та целюлози.

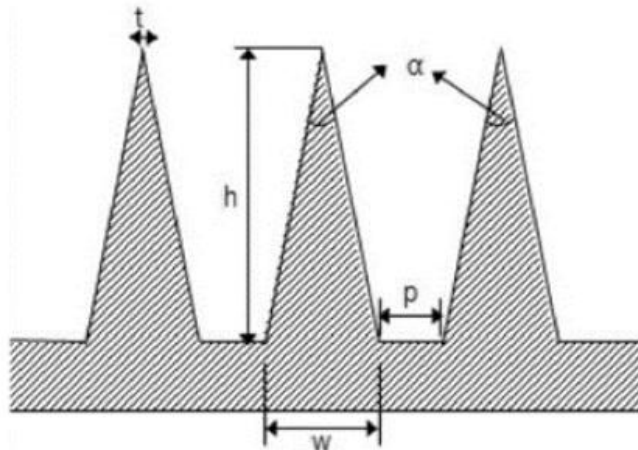
12. Спосіб за пунктом 11, в якому гіалуронова кислота має молекулярну масу 240-490 кДа.

13. Спосіб за пунктом 9, в якому на стадії (а) вміст твердої речовини біологічно сумісного та здатного до біологічного розкладання полімеру становить 1-30 % (мас./об.), виходячи з загального складу мікроструктури.

14. Спосіб за пунктом 9, в якому адгезив додатково містить щонайменше один матеріал, вибраний з групи, яка складається з силікону, поліуретану, фізичного адгезиву, поліакрилового матеріалу, етилцелюлози, гідроксиметилцелюлози, етиленвінілацетату та поліізобутилену.

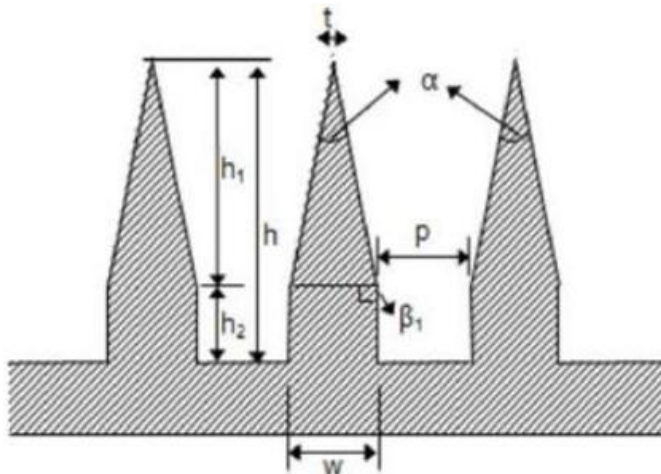
15. Спосіб за пунктом 9, в якому множина мікроструктур розташовується з інтервалами (p) 250-1500 мкм.

16. Пластир з мікроголками, що містить декілька мікроструктур за будь-яким з пунктів 1-8, де множина мікроструктур розташовується в гексагональній формі та діапазон відстаней між структурами становить від $1/2h$ до $2h$.



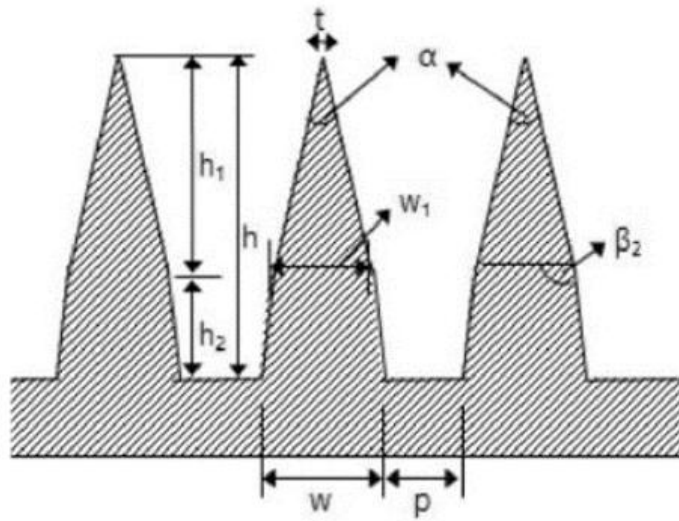
А-тип

Fig. 1a

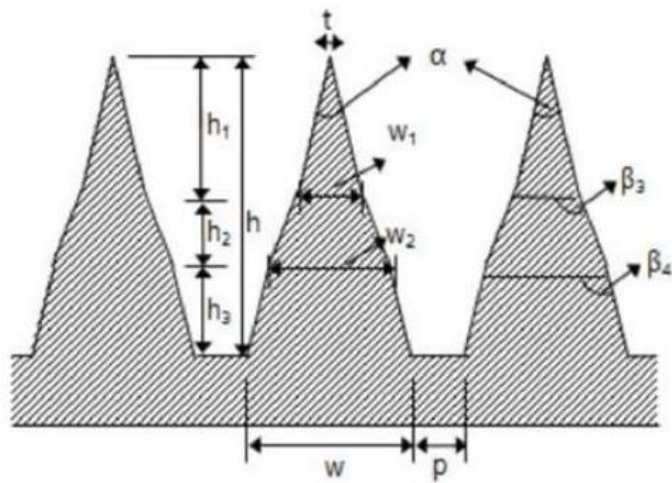


В-тип

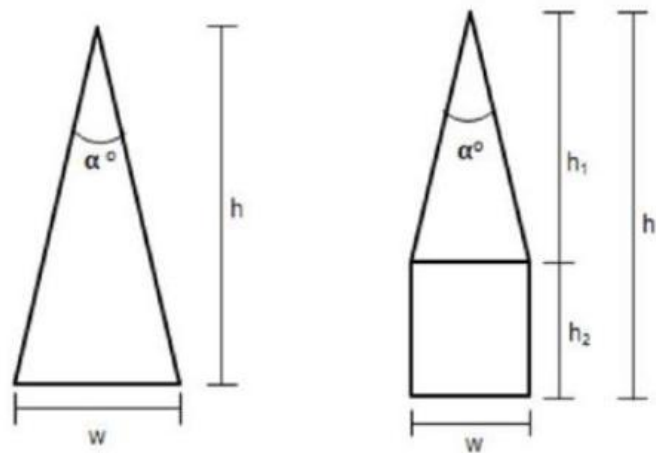
Fig. 1b



С-тип
Фіг. 1с



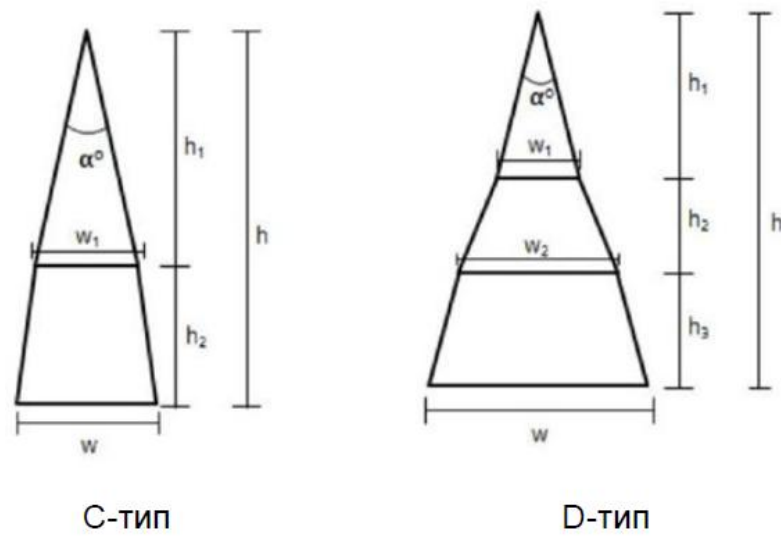
D-тип
Фіг. 1d



A-тип

B-тип

Фіг. 1е



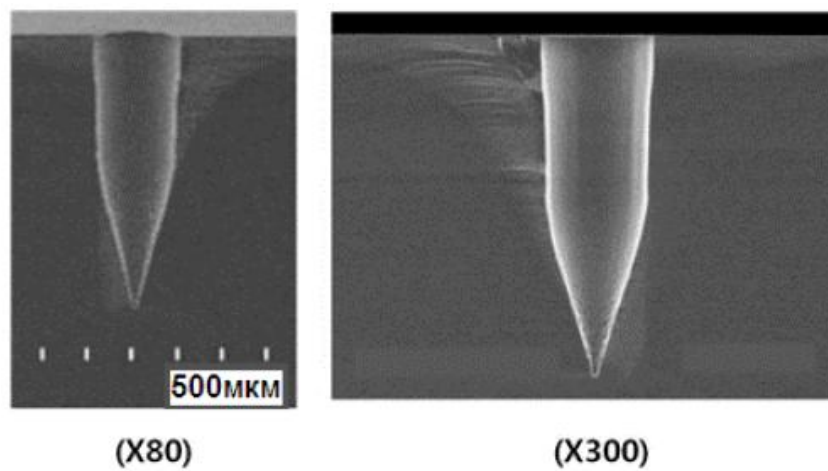
Фиг. 1f



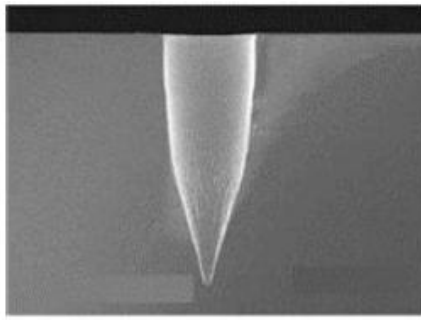
(X120)

Фиг. 2a

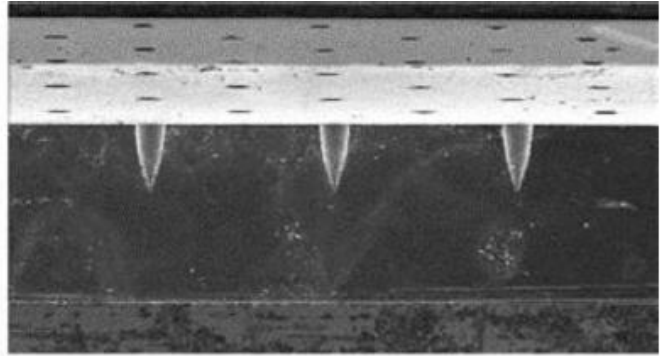
5



Фиг. 2b

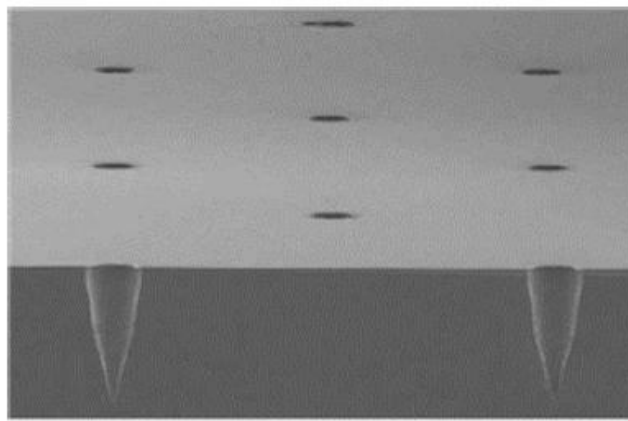


(X300)



(X50)

Fig. 2c



(X80)

Fig. 2d

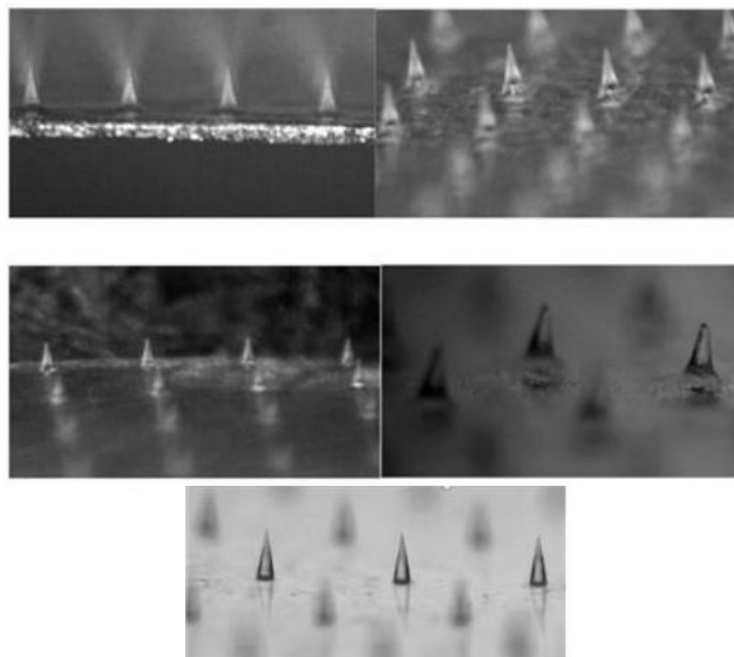


Fig. 3a

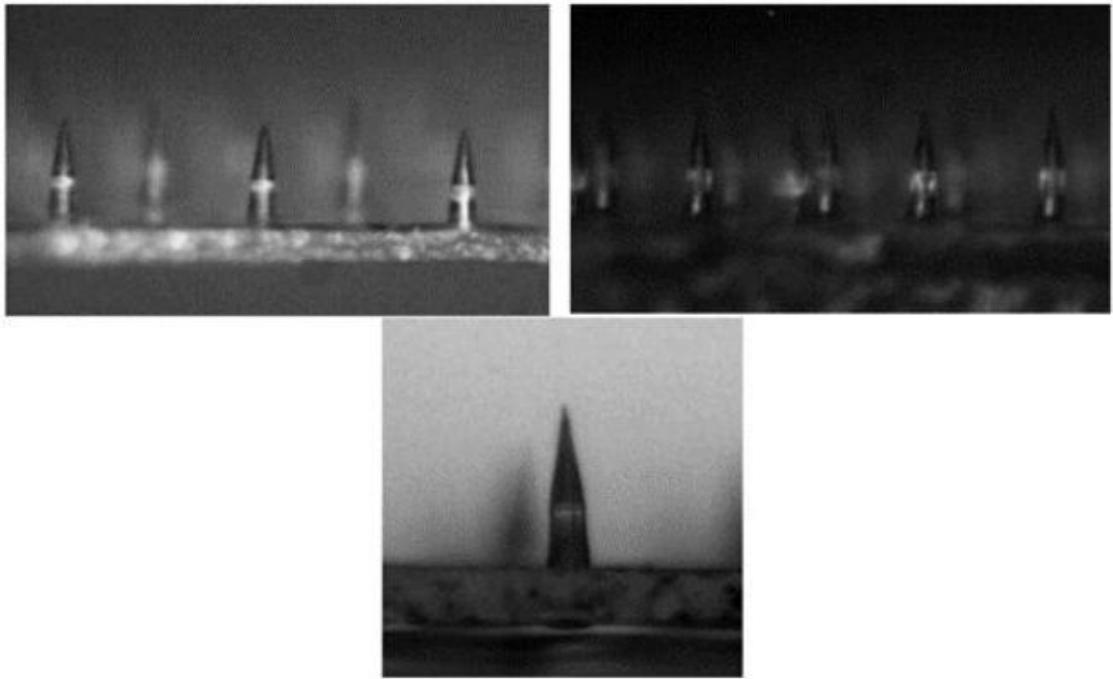


Fig. 3b

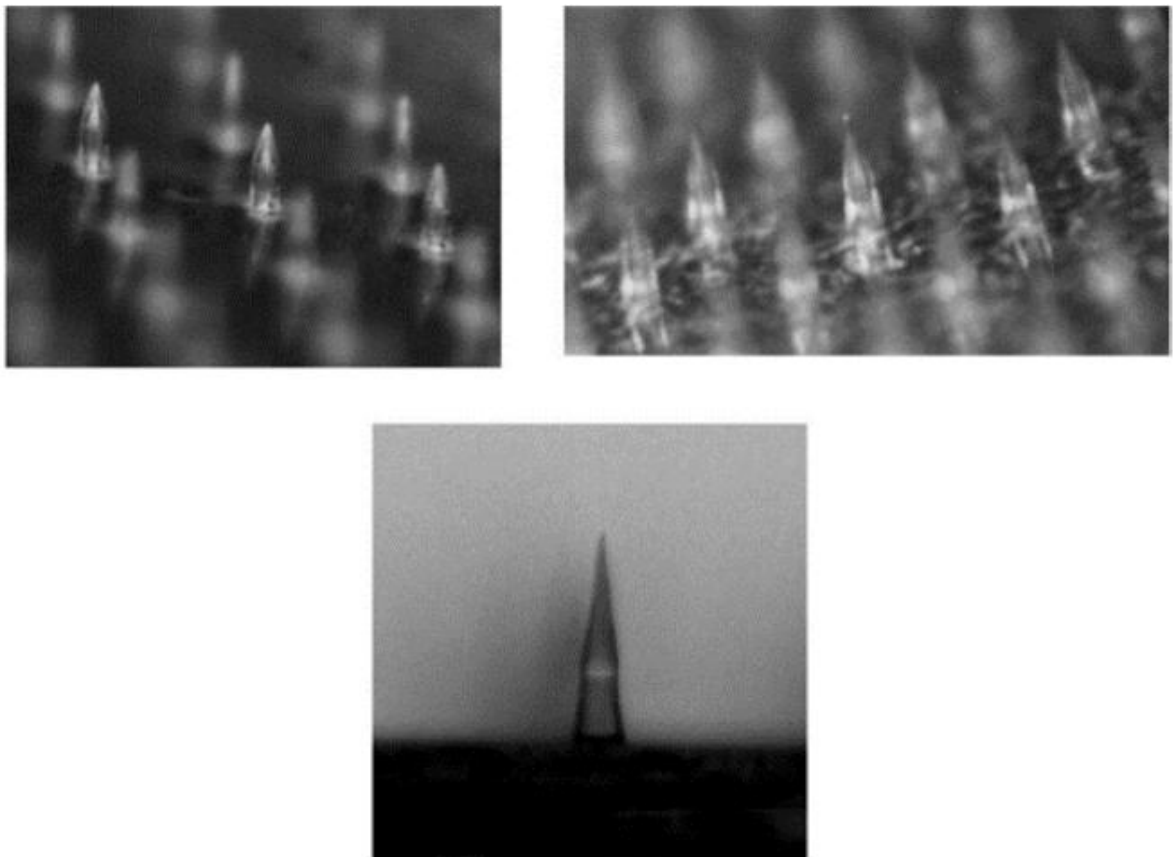


Fig. 3c

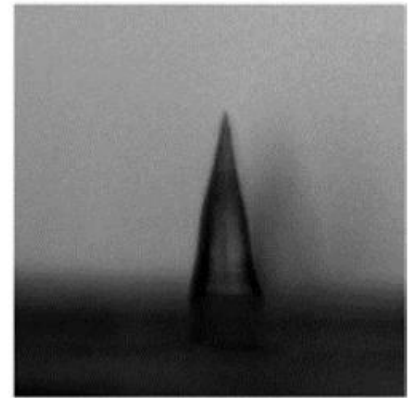
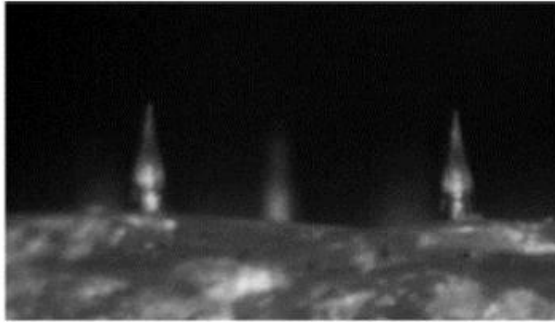
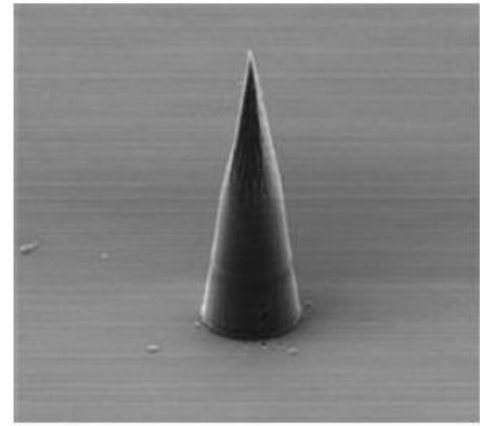
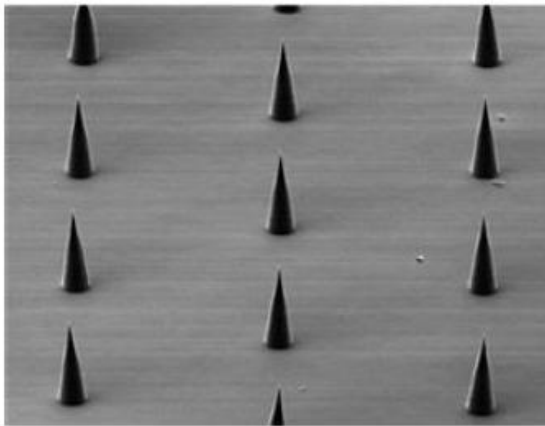


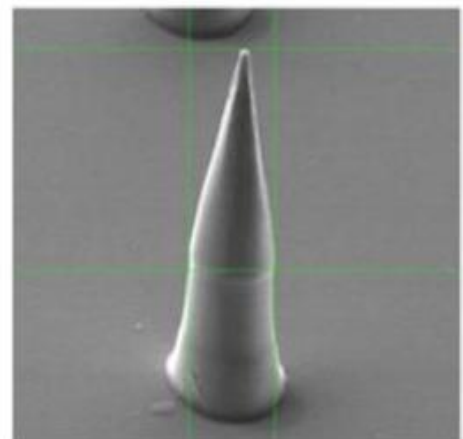
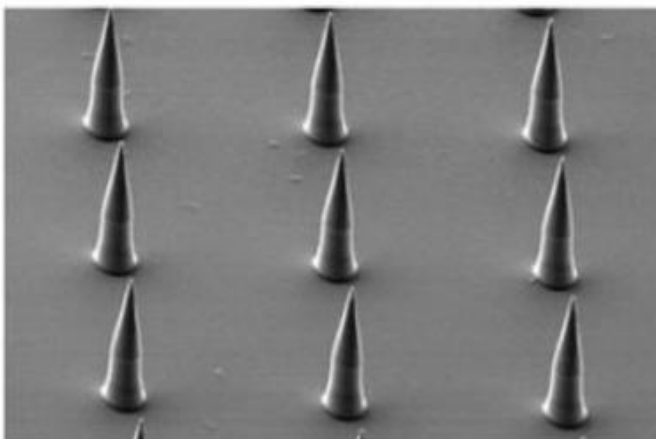
Fig. 3d



(X75)

(X250)

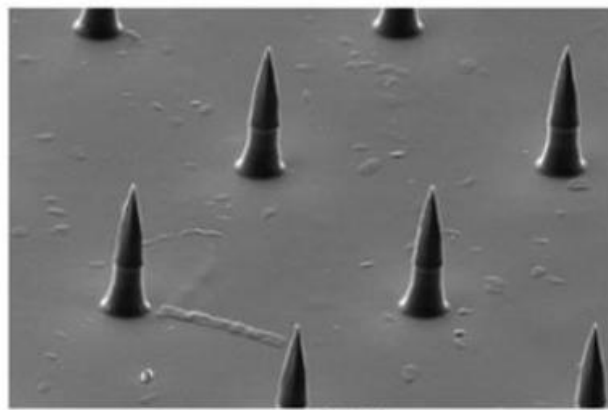
Fig. 4a



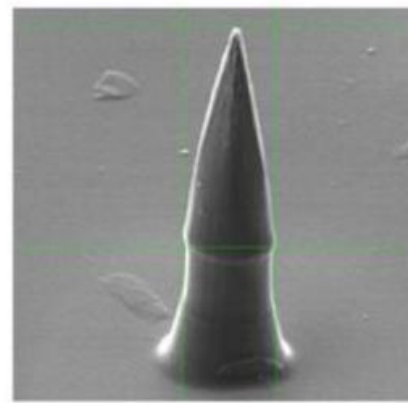
(X90)

(X250)

Fig. 4b

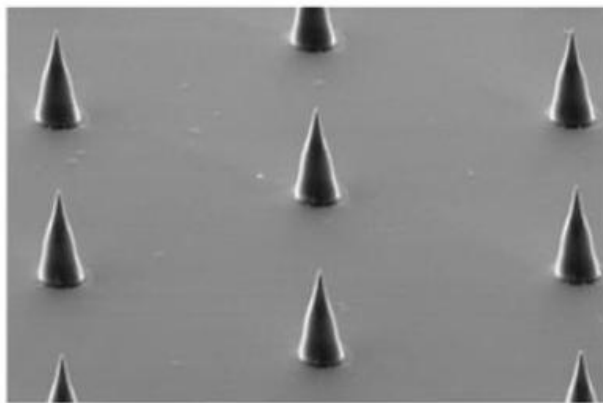


(X90)

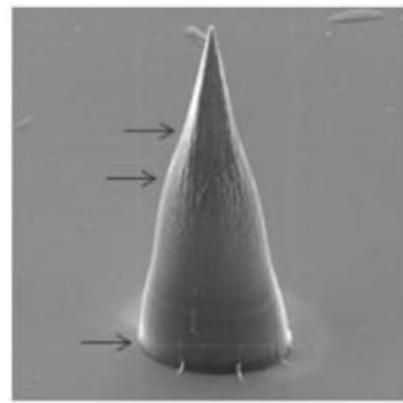


(X250)

Фіг. 4с

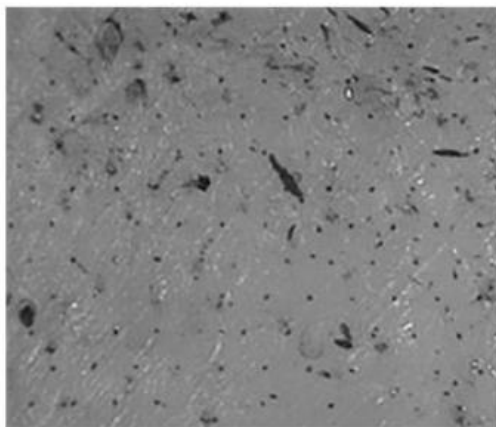


(X90)

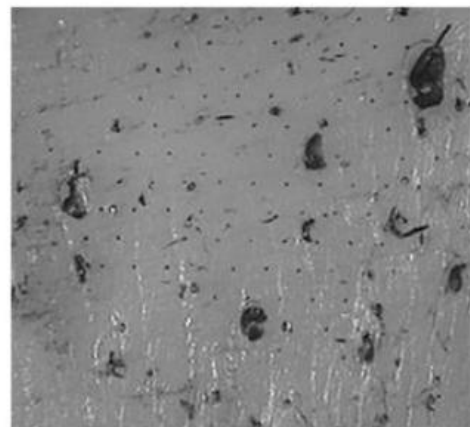


(X250)

Фіг. 4d

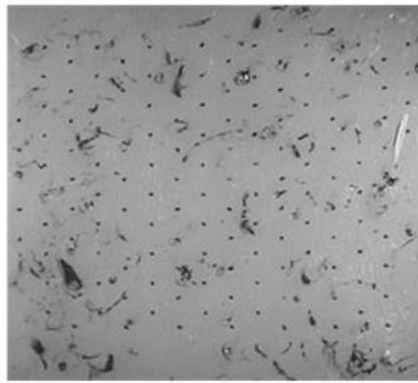


(гіалуронова кислота)

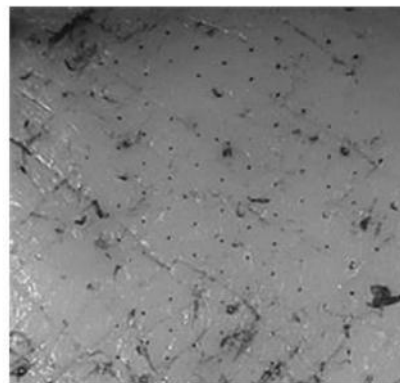


(КМЦ)

Фіг. 5а

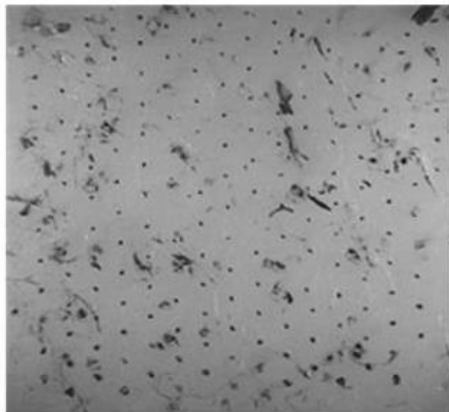


(гіалуринова кислота)

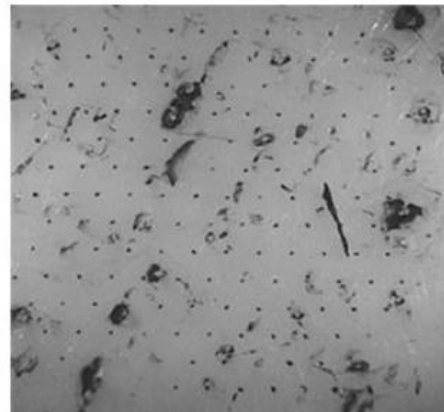


(KMЦ)

Fig. 5b

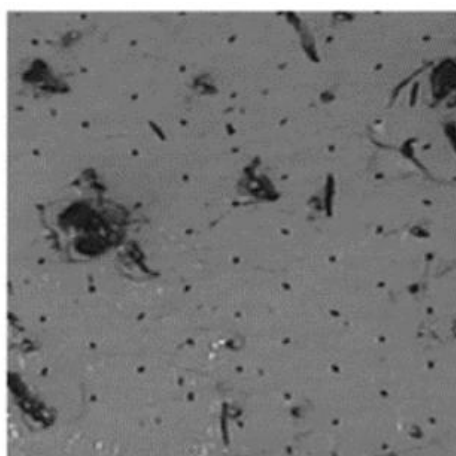


(гіалуринова кислота)

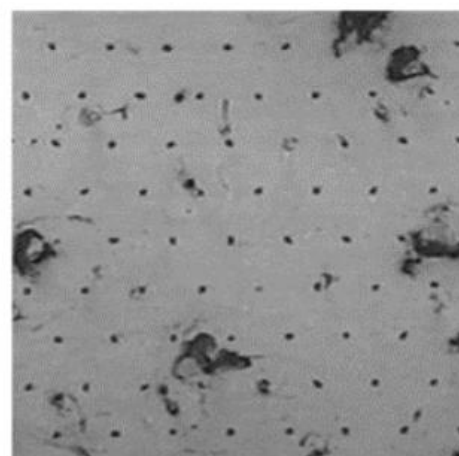


(KMЦ)

Fig. 5c

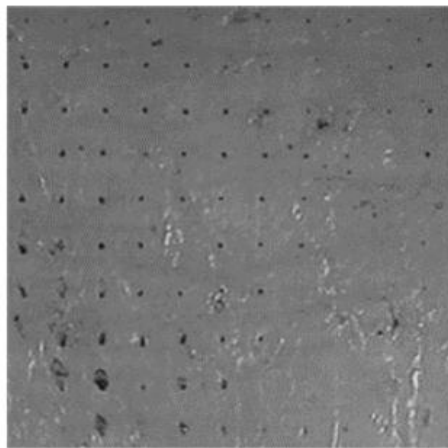


(гіалуринова кислота)

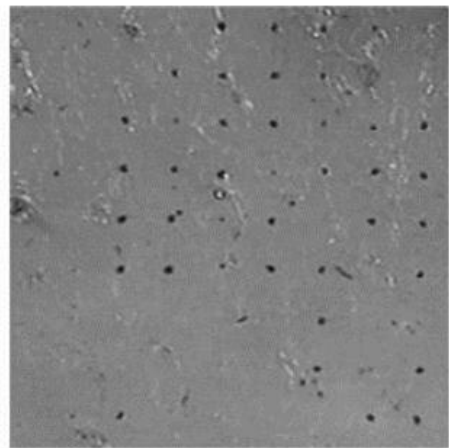


(KMЦ)

Fig. 5d

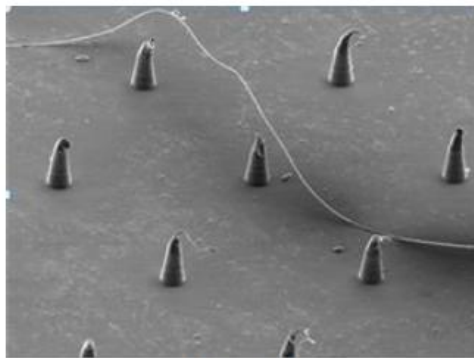


(гіалуронова кислота)

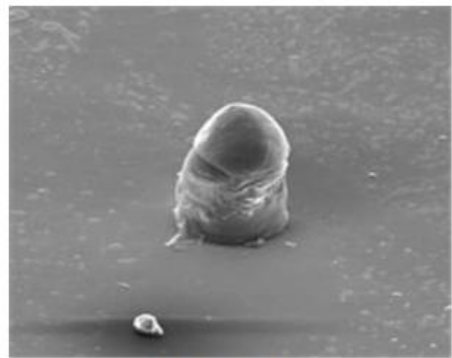


(KMLC)

Fig. 5e

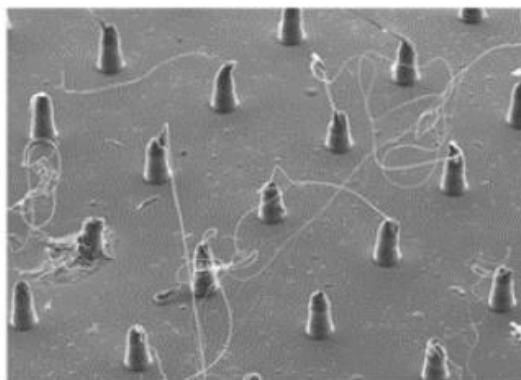


(X75)

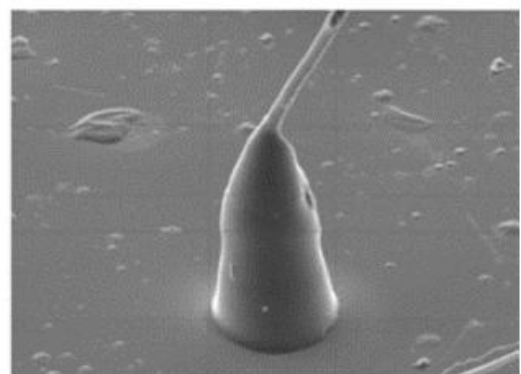


(X250)

Fig. 6a

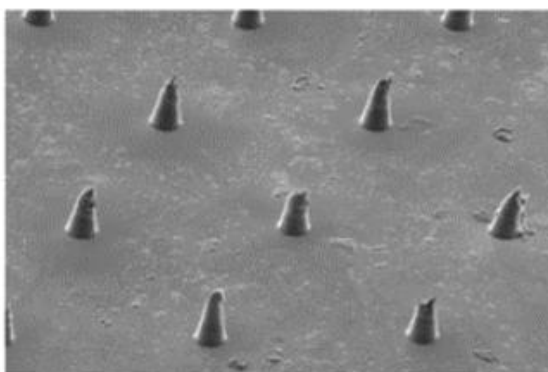


(X70)

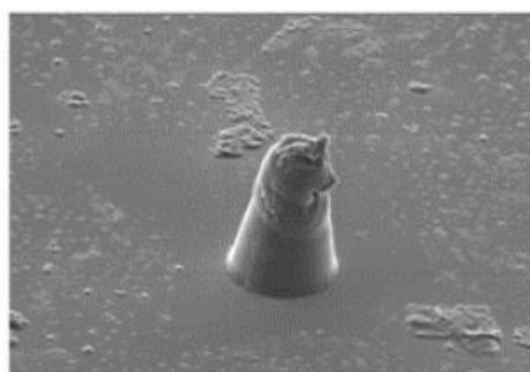


(X250)

Fig. 6b

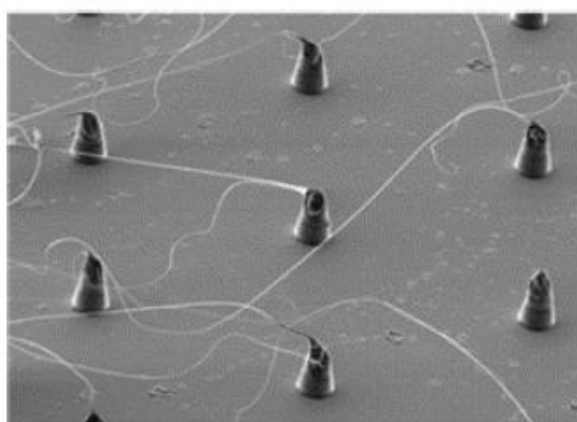


(X70)

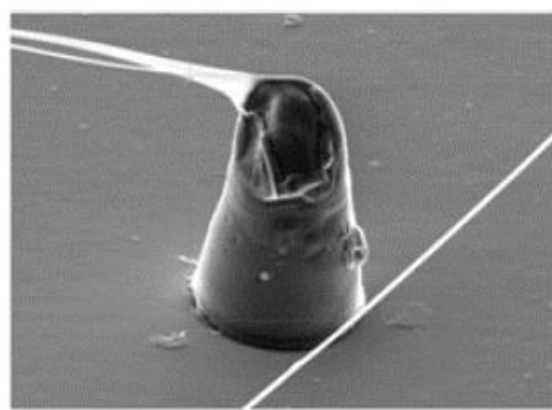


(X250)

Фіг. 6с



(X70)



(X250)

Фіг. 6d