

Out-of-Plane Hollow Metallic Microneedle Based on MEMS Technology^{*}

SHEN Xiucheng, LIU Jingquan^{*}, WANG Yajun¹, GUO Zhongyuan, RUI Yuefeng

(National Key Laboratory of Nano/Micro Fabrication Technology, Key Laboratory of Thin Film and Microfabrication of Ministry of Education, Institute of Micro and Nano Science and Technology, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China)

Abstract: An important application of MEMS microneedle is transdermal delivery. An out-of-plane metal microneedle is fabricated based on MEMS technology. An inverse pyramid with the depth of 330 μm was first etched on a silicon chip using (100) silicon surface etching technology. Then a hollow metal inverse pyramid with the wall thickness of 50 μm was fabricated using electroplating technology. From the back side, micro channel was fabricated and then the silicon left was removed. An out-of-plane metal hollow microneedle with an incline angle of 70.6° was obtained. Finally, the model of the microneedle is built by the FEM software ANSYS to validate that the microneedle have enough strength.

Key words: MEMS; Microneedle; electroplate; out-of-plane; drug delivery

EEACC: 7230J

基于 MEMS 技术的异平面空心金属微针^{*}

沈修成, 刘景全^{*}, 王亚军, 郭忠元, 芮岳峰

(上海交通大学微纳科学技术研究院, 微米/纳米加工技术国家级重点实验室, 薄膜与微细技术教育部重点实验室, 上海 200240)

摘要: MEMS 微针的一个重要应用是透皮给药。文中提出了一种基于 MEMS 技术的异平面空心金属微针。该微针首先利用硅(100)面刻蚀技术在硅片上刻蚀出深度为 330 μm 的倒四棱锥, 然后采用电镀技术电镀出壁厚为 50 μm 的空心金属倒四棱锥。从背面开出微流道并去除残余硅, 就得到了倾斜角度为 70.6° 的异平面金属空心微针。最后采用 ANSYS 有限元仿真软件建立微针模型, 验证了微针具有足够的强度。

关键词: MEMS; 微针; 电镀; 异平面; 药物投送

中图分类号: TN303

文献标识码: A

文章编号: 1004-1699(2009)02-0151-04

传统给药方式是口服给药和静脉注射给药, 但是它们都具有一定的局限性^[1-2]。药物通过口服的方式, 由于会经过胃肠等消化道, 经过新陈代谢作用, 会使药效降低, 尤其不适用于蛋白质、胰岛素、DNA 等药物。静脉注射给药方式虽然避免了上述缺点, 但是这种给药方式需要专业人员操作, 而且会引起病人的疼痛感; 另外, 由于是把药物一次性注入人体内, 在短时间内会造成人体局部部位药物浓度过高, 因此这种给药方式不适用于连续给药。

MEMS 即机电系统(Micro Electro-mechanical System)。它是微电子技术与众学科交叉后产生的新技术, MEMS 器件的尺寸主要在微米级,

这些器件再应用于各个领域, 使得各个领域的应用范围得到拓展和延伸。

MEMS 在生物医学领域具有许多应用^[3-4], 其中微针应用于一种新的给药方式——透皮给药^[5-7]。透皮给药是药物通过皮肤的途径进入人体从而发挥药效的给药方式。由于药物没有经过消化系统, 所以大部分药物都可以通过这种方式给药。另外, 人体神经几乎大部分都在真皮层内, 即人体皮肤 100 μm 以下, 而微针的尺寸一般也在微米级, 所以微针在刺入皮肤的过程中, 一般不会触及到神经, 就不会产生痛感^[8]。

基金项目: 微米/纳米加工技术国家级重点实验室基金资助(9140C7903020806); 校国防科技发展基金资助(07GFH-BB01-030)

收稿日期: 2008-09-12 修改日期: 2008-12-10

1 微针介绍

微针一般可分为同平面微针和异平面微针^[7,9]。同平面微针的中心轴与微针基底材料平面平行,异平面微针的中心轴与基底材料平面垂直。这种区别使得同平面微针的制作工艺简单,微针长度和形状一般可以精确控制,但是微针数目比较少。反之,异平面微针形成了微针阵列,微针数目比较多,但是制作工艺比较复杂,而且长度一般不能精确控制。同时,微针还可以分为实心微针和空心微针^[4]。实心微针没有微流道,给药量受到限制。空心微针具有微流道,因此空心微针如果与储药池相配套,更适用于长期连续给药。制作微针的材料有很多,最常见的有硅、聚合物和金属等^[10-12]。硅在MEMS技术中是最基础的材料,它的技术已经很成熟,可以用来制作同平面和异平面微针,也可以用来制作实心 and 空心微针;但是硅是脆性材料,在刺入皮肤过程中很容易断裂,而且硅也不具有生物相容性。很多聚合物如 PDMS、Parylene 等具有很好的生物相容性,也能制作各种形式的微针,在近年得到广泛研究;聚合物的缺点是刚度不够,比较难刺入皮肤。金属具有很好的机械特性,很容易刺入皮肤,而且很多金属如钛、不锈钢等也具有很好的生物相容性;但金属微针工艺一般比较复杂,很多研究都集中在同平面金属微针,对于异平面金属空心金属微针的研究较少。本文介绍了一种采用刻蚀技术和电镀技术制作的异平面空心金属微针。

2 制作工艺

本文所描述的异平面空心金属微针制作工艺如图1。首先,准备一片双抛氧化单晶硅片作为基片,如图1(1)。硅晶向 $\cdot 100 \text{ } \text{\textcircled{D}}$,整个硅片厚度 $500 \mu\text{m}$,其中 SiO_2 厚度 $2 \sim 3 \mu\text{m}$ 。在 180° 下烘烤硅片 $2 \sim 3 \text{ h}$,然后在硅片一面旋涂正光刻胶 $5 \mu\text{m}$ 。采用UV曝光,图形化光刻胶,如图1(2)。在基片另一面旋涂正光刻胶作为保护层如图1(3)。在 135° 下烘烤基片1小时,目的是在下面工艺过程中,防止光刻胶脱落。利用正光刻胶作为保护层,在BHF溶液中(配方—— $\text{HF}:\text{H}_2\text{O}:\text{NH}_4\text{F} = 28 \text{ mL} : 170 \text{ mL} : 113 \text{ g}$)刻蚀 SiO_2 ,露出Si,此时为Si的(100)面,如图1(4)。当 SiO_2 刻蚀干净后,用丙酮超声清洗基片,去除光刻胶,如图1(5)。利用剩余 SiO_2 作为保护层,在KOH溶液(配方—— $\text{KOH}:\text{H}_2\text{O} = 44 \text{ g} : 100 \text{ mL}$)中刻蚀Si。由于(100)面的刻蚀速率远大于其他晶面,所以当刻蚀足够的时间后,得到倒四

棱锥凹槽,如图1(6)。在BHF溶液中去掉剩余 SiO_2 ,然后在倒四棱锥凹槽面溅射 Cu/Cr ($1400 \text{ \AA}/100 \text{ \AA}$)作为导电层,如图1(7)(8)。在电解槽中电镀金属镍 $50 \mu\text{m}$,就得到了异平面金属中空微针,如图1(9)。但此时的微针没有与基片脱离,也没有开出微流道。为了使微针脱离基片并开出微流道,采用以下两种方法:(1)在KOH溶液中刻蚀非金属面硅直至露出金属微针顶端(针尖部分),然后利用 Cu/Cr 刻蚀液去除裸露的 Cu/Cr ,接着在镍刻蚀液中刻蚀镍,开出微流道;(2)和第一种方法类似,也是在KOH溶液中刻蚀非金属面硅直至露出微针顶端,然后采用CMP方法打磨表面,开出微流道。在以上两种方法中,微流道宽度都可以控制,前者由露出的针尖部分决定,后者由打磨时间决定。最后,在KOH溶液中去掉残余硅,就得到了带有微流道的异平面空心金属微针阵列。

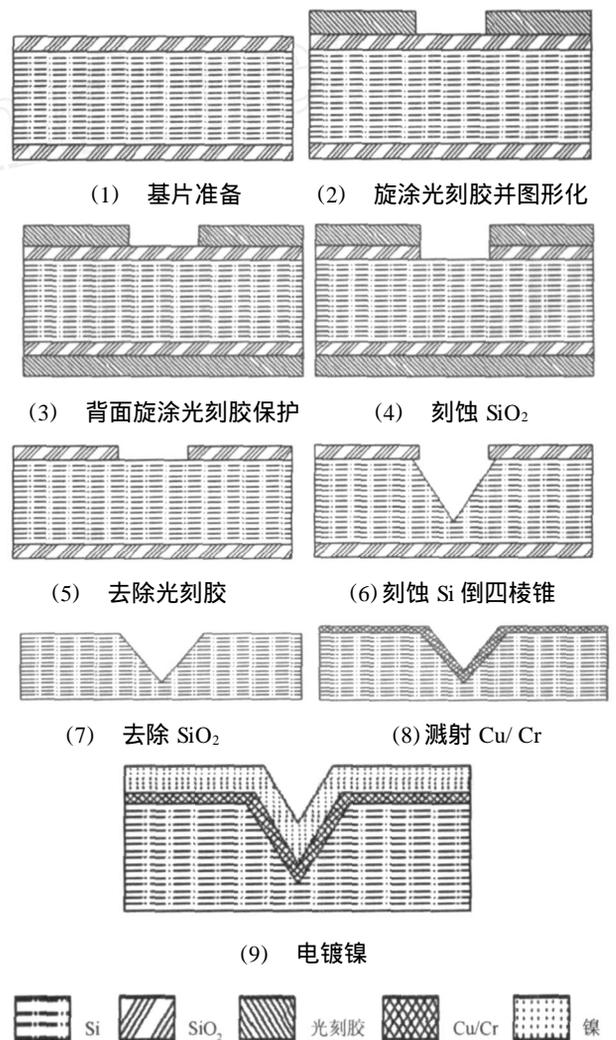
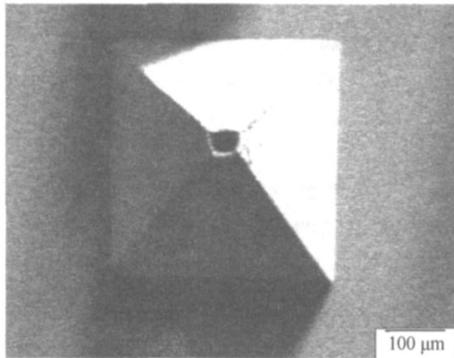


图1 异平面空心金属微针制作工艺图

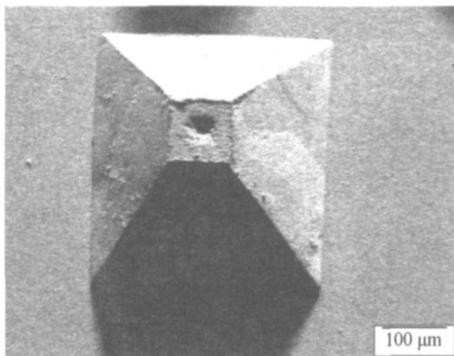
3 结果

图2为微针的SEM的照片,此微针形状为四

棱台形,高度约 270 μm 底部边长约为 410 μm,壁厚约 50 μm。其中(a)为采用湿法刻蚀开通微流道照片,(b)为采用 CMP 法开通微流道照片。从图中可以看出,前者开出微流道后微针顶端仍比较尖锐,但微流道形状不好控制;后者开出微流道后微针顶端不够锐利,但形状比较规则。



(a) 湿法刻蚀开微流道



(b) CMP 法开微流道

图 2 异平面空心微针 SEM 照片

4 FEA 软件仿真

微针在刺入皮肤的过程中会受到如弯曲力、压曲力和剪切力等多个力的作用。如果微针受到这些力的值超过它们的最大许用力,微针就会发生失效,其中对微针影响最大的力之一是弯曲力。在微针刺入皮肤的过程中,可以把其看作一端固定,另一端可以自由运动的悬臂梁,此时弯曲力作用在自由端,方向与中轴垂直^[13-14],如图 3。

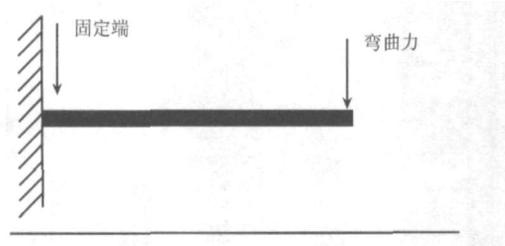


图 3 微针受力模型图

微针不发生失效可以承受的最大弯曲力为:

$$F_{MaxFreeBend} = \frac{y}{cL} \quad (1)$$

其中 y 为微针材料的屈服强度(对于镍, $y = 160 \text{ MPa}$), I 为微针横截面的惯性矩, c 为微针中轴到最外沿的距离, L 为微针长度。

为了验证微针的强度,我们采用有限元仿真软件 ANSYS10.0 对微针进行了受力模拟分析,并在模拟过程中采用以下假设:

- (1) 采用 structure 模式和有限单元 SOLID45;
- (2) 结构材料为镍且各向同性,镍的屈服强度为 160MPa,杨氏模量为 170 GPa,泊松比为 0.291;
- (3) 微针一端固定,另一端可以自由运动。

最后,模拟结果如图 4。

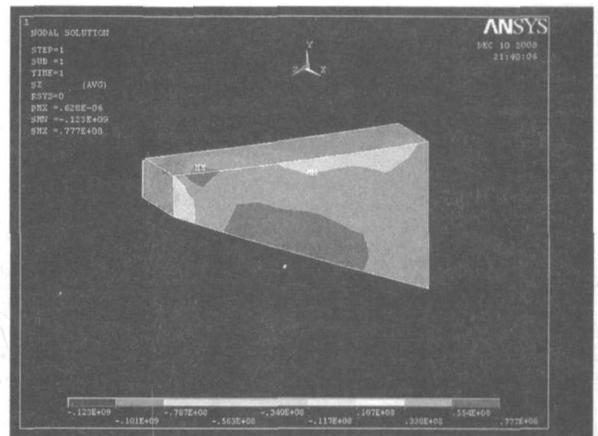


图 4 微针 ANSYS 有限元模拟结果

理论计算结果为:最大弯曲力 130 mN;模拟计算结果为:微针最大压应力约为 120 MPa。因此可以认为模拟结果与理论结果符合较好。

5 小结

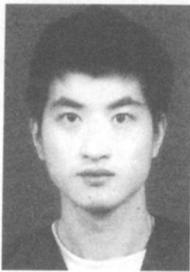
本文研究的 MEMS 微针,实现了异平面金属微针阵列开出微流道的目的,摆脱了先前研究的局限性。另外,制作此微针的工艺简单,不需要昂贵的设备,便于市场化。通过有限元模拟,验证了微针具有足够的强度。

针对已经制作的微针特点,未来研究工作将围绕以下两点展开:(1) 研究新的工艺,制作具有锐利顶端的微针。(2) 微针的性能不仅与其强度有关,还涉及流体在微流道中的特性,因此分析微针的流体力学性能,也是实现微针功能的一个重要方面。

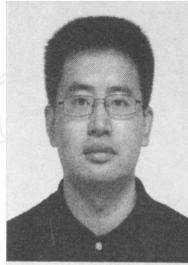
参考文献:

- [1] 边佳明,曾明,许景峰.微针在经皮给药领域的研究进展.中国药学杂志[J],2006,41(16):1209-1224.
- [2] Jung-Hwan Park, Yong-Kyu Yoon, Seong-O Choi, et al. Tapered Conical Polymer Microneedles Fabricated Using an Integrated Lens Technique for Transdermal Drug Delivery[J]. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, MAY 2007, 54

- (5) : 903-913.
- [3] 刘洪英,皮喜田,周承文等.基于 MEMS 的消化道定点释药微系统研究[J].传感技术学报.2008,21(3):381-384.
- [4] 程正喜,黄维宁,周嘉等. MEMS 神经元微探针研究[J].传感技术学报.2006,19(5):1388-1390.
- [5] Mitsuhiro Shikida, Takehiko Hasada, Kazuo Sato. Fabrication of a Hollow Needles Structure by Dicing, Wet Etching and Metal Deposition [J]. Journal of Micromechanics and Microengineering. 2006,16: 2230-2239.
- [6] Mark R. Prausnitz. Microneedles for Transdermal Drug Delivery. Advanced Drug Delivery Reviews, 2004,56: 581-587.
- [7] Boris Stoeber, Dorian Liepmann. Arrays of Hollow Out-of-Plane Microneedles for Drug Delivery [J]. Journal of Microelectromechanical Systems. 2005,14(3): 472-479.
- [8] Shyh-Chyi Kuo, Yukon Chou. A Novel Polymer Microneedle Arrays and PDMS Micromolding Technique. Tamkang Journal of Science and Engineering. 2004,7(2): 95-98.
- [9] 许宝建,金庆辉,赵建龙. 基于 MEMS 微针技术的研究现状与展望[J]. 微纳电子技术. 2005,4:150-156.
- [10] Liwei Lin, Albert P. Pisano. Silicon-Processed Microneedles [J]. IEEE Journal of Microelectromechanical Systems. MARCH 1999,8(1):78-84.
- [11] Jung-Hwan Park, Mark G. Allen, Mark R. Prausnitz. Bio-degradable Polymer Microneedles: Fabrication, Mechanics and Transdermal Drug Delivery. Proceedings of the 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS. September 2004.
- [12] Shankar Chandrasekaran, A. Bruno Frazier. Characterization of Surface Micromachined Metallic Microneedles [J]. Journal of Microelectromechanical System. JUNE 2003,12(3): 289-295.
- [13] 孙潇,贾书海,朱军,李以贵. 新型 MEMS 微针设计及其力学性能[J]. 半导体学报. 2007,28(1):113-116.
- [14] Priyanka Aggarwal. Development of Mems-Based Microneedles for Biomedical Applications [D]. Ottawa: Heritage Branch, 2004.



沈修成(1982-),男,江苏省徐州市人,上海交通大学硕士研究生,主要研究方向为微能源技术、生物芯片技术, xspring@sjtu.edu.cn



刘景全(1971-),男,吉林省长春市人,上海交通大学研究员,博士生导师,主要研究方向为可植入微系统、微能源技术、生物芯片技术, jqliu@sjtu.edu.cn