

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610119366.6

[51] Int. Cl.

A61M 5/32 (2006.01)
A61M 5/158 (2006.01)
A61B 5/15 (2006.01)
H01L 21/00 (2006.01)
B81B 7/00 (2006.01)
B81B 1/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 6 月 27 日

[11] 公开号 CN 1986011A

[51] Int. Cl. (续)

B81C 1/00 (2006.01)

[22] 申请日 2006.12.8

[21] 申请号 200610119366.6

[71] 申请人 中国科学院上海微系统与信息技术研究所

地址 200050 上海市长宁区长宁路 865 号

[72] 发明人 许宝建 金庆辉 赵建龙

[74] 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司
代理人 潘振甦

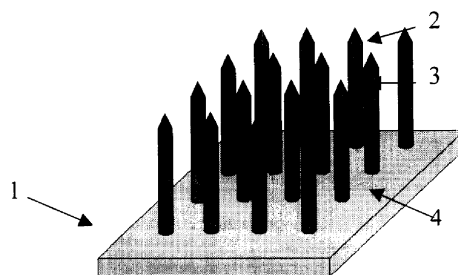
权利要求书 3 页 说明书 10 页 附图 3 页

[54] 发明名称

一种用于药物传输的微针阵列及其制作方法

[57] 摘要

本发明涉及一种用于药物传输的微针阵列，其特征在于阵列中的微针由针尖、针体和基底组成，微针阵列中的微针属于异平面实心微针，针尖用于刺破活体动物皮肤、针体增加刺入量，基底用于稳定微针阵列和防止微针在皮肤中断裂或残留；微针基底面积、微针数目、针的三维结构、针尖间隔、针尖的高度以及针尖的倾角依实际应用需要改变，所述微针阵列采用 MEMS 工艺与 polymer - MEMS 工艺相结合，只用一张掩模板实现两次光刻分别形成微针的针尖和针体，工艺简单。药物传输方式采用水凝胶凝固后形成的微孔进行疫苗或药物的传输。



1、一种用于药物传输的微针阵列，其特征在于阵列中的微针由针尖、针体和基底组成，微针阵列中的微针属于异平面实心微针，微针表面涂布或淀积聚对二甲苯或金属镍，基底用于稳定微针阵列和防止微针在皮肤中断裂或残留；微针基底面积、微针数目、针的三维结构、针尖间隔、针尖的高度以及针尖的倾角依实际应用需要改变。

2、按权利要求 1 所述的用于药物传输的微针阵列，其特征在于对于 10×10 微针阵列，微针针体长 $100\mu\text{m}$ 、宽 $100\mu\text{m}$ 、高 $700\mu\text{m}$ ；针之间间隔为 $400\mu\text{m}$ ，针尖高 $70\mu\text{m}$ 、针尖倾角为 54° ；基底面积为 $5.42\text{mm} \times 5.42\text{mm}$ 。

3、制作如权利要求 1 所述的用于药物传输的微针阵列的方法，其特征在于先利用 KOH 腐蚀液在晶向为(100)的硅片上制作出四棱锥微凹槽；然后在硅片上先后甩涂剥离层、负性光刻胶 SU-8，并将微凹槽上方的 SU-8 胶进行选择曝光；接着，SU-8 光刻胶在显影前涂布 AB 胶；然后，进行超声显影，微针阵列从硅片上剥离；最后，在微针阵列表面进行有利于生物兼容性的表面修饰处理。

4、按权利要求 3 所述的用于药物传输的微针阵列的方法，其特征在于制作的工艺是：

① 首先，用 L-Edit 版图设计软件（L-Edit Win32 9.00, A Division of Tanner Research, Inc.提供）设计掩模版，其中涉及到设计这种微针阵列的数目、针尖高度和宽度、微针针体形状；在制作版图时，根据实际应用需要改变微针阵列基底面积、微针数目、针的三维结构、针尖间隔和针尖高度；根据需刺入皮肤韧性和表皮厚度改变掩模版上微针阵列单元面积，从而可以改变微针阵列基底面积；增加或减少掩模版上阵列单元中透光微单元的数目，改变微针数目；增大或减小透光微单元的尺寸，或改变 SU-8 的厚度，改变微针的三维结构和针尖的高度；增大或减小透光微单元之间的间距，改变微

针针尖间隔；

② 接着，利用 MEMS 常规工艺制作微针针尖的微模具；将掩模版上的图形转移到氧化层厚度为 $1\mu\text{m}$ 晶向为 (100) 的硅片上，利用氧化硅腐蚀液腐蚀，然后利用质量百分含量为 40% 的 KOH 腐蚀液进行各向异性腐蚀出四棱锥微凹槽；

③ 然后，利用 SU-8 光刻胶曝光成形技术制作微针针体。将带有微凹槽的硅片将作为 SU-8 针体的衬底，用多次甩涂、一次光刻、一次显影的方法制作出厚度较大的 SU-8 针体；微针阵列中针体的制作过程为：

(a) 基底处理：含微凹槽阵列的硅片作为 SU-8 结构的基片，用半导体工艺中清洗工艺清洗后前烘，该硅片上的微凹槽将作为针尖的微模具；

(b) 硅片表面甩涂一层剥离层，以用于 SU-8 微针阵列与硅模具的分离；

(c) 第一层 SU-8 胶甩涂，并在硅片上静置 12-15 小时，使微凹槽中填满 SU-8 光刻胶，然后前烘、固化；

(d) 然后，进行多层 SU-8 胶甩涂，前烘，固化，增加光刻胶厚度，在光刻机中将掩模版与基片上微凹槽对准，紫外线曝光，将掩模版上的微结构图形转移到 SU-8 光刻胶上，然后后烘，曝光后的 SU-8 进一步固化，形成待显影层；

(e) 在未显影的 SU-8 层上涂布未固化的 AB 胶，待涂布均匀和达到一定厚度后进行固化；

(f) 超声环境中显影，可以得到所需要的 SU-8 微针结构；

④ 在步骤③SU-8 微针阵列制成后，进行表面修饰处理，表面处理的方法有两种，一种是在微针表面涂布或淀积聚对二甲苯聚合物薄层，或另一种在微针表面溅射、蒸发或电镀金属镍，以提高微针的硬度和生物兼容性；

⑤ 最后，将制好的微针有两种方法用于药物传输：将微针针尖、针体和基底浸泡在疫苗或药物的溶液中，经过一段时间的共价化学键固定后，微针表面带有疫苗分子或药物，针尖刺破皮肤后，疫苗分子或药物被血液溶解并在血液中传输，达到了透皮治疗和药物传输的作用；或者，直接用微针刺

穿皮肤，增强皮肤的渗透性，然后在皮肤表面涂布一层水凝胶，水凝胶凝固后撑大破损的皮肤，并在皮肤表面形成含有许多微孔的固体结构，最后在水凝胶上涂布疫苗或药物，疫苗或药物可以通过水凝胶进入皮肤，达到透皮治疗和药物传输的作用。

5、按权利要求 4 所述的用于药物传输的微针阵列的制作方法，其特征在于所述的 L-Edit 版图设计软件为 Win32 9.00，由 A Division of Tanner Research, Inc.提供。

6、按权利要求 4 所述的用于药物传输的微针阵列的制作方法，其特征在于所述的氧化硅腐蚀液组成的氢氟酸：氟化铵：水=3ml：6g：9ml。

7、按权利要求 4 所述的用于药物传输的微针阵列的制作方法，其特征在于由 SU-8 胶制成的微结构最小深宽比达 20。

8、按权利要求 4 所述的用于药物传输的微针阵列的制作方法，其特征在于使用粘度大的 SU-8 光刻胶在前烘、固化前需抽真空使之填满微凹槽。

9、按权利要求 4 所述的用于药物传输的微针阵列的制作方法，其特征在于制成的微针阵列用切割工具将连接在一起的微针阵列切割形成单独的微针。

10、按权利要求 1 或 2 所述的用于药物传输的微针阵列的应用，其特征在于裸鼠皮肤经过微针阵列刺入后，皮肤表面经亚甲蓝染色表明微针阵列在皮肤表面产生了许多微通道；然后，利用水凝胶固化形成微孔进行药物传输的方法进行测试，裸鼠皮肤经过微针刺入后，皮肤的渗透能力大大增强，在其表面均匀涂布聚丙烯酰胺水凝胶，凝固后在水凝胶表面再涂布含有疫苗或药物的溶液，疫苗或药物会通过聚丙烯酰胺水凝胶中的微孔进入皮肤，并在老鼠体内得到免疫应答或药效表达。

一种用于药物传输的微针阵列及其制作方法

技术领域

本发明涉及一种微针阵列及其制作方法，特别是涉及一种能够用来进行透皮治疗或药物传输的微针阵列，以及这种微针阵列的制作方法。

背景技术

当今微电子技术在生物医学工程中的应用日益广泛。为了高效、无损害的传输药物溶液至生物体内，微针技术应运而生。传统机械制作方法制作直径小于 300 μm 的针已相当困难，而微电子机械工艺技术（MEMS）可以制作结构复杂的微米尺度的微针。微针结构与传统注射器的针头相似，针尖呈对称圆锥形或非对称斜面形，从内部结构可分为空心与实心微针，空心微针的针尖末端有空腔与之相连，而实心微针没有空腔；从制作工艺可分为异平面与同平面微针，异平面微针的轴或空腔垂直于基底表面，而同平面微针的轴或空腔平行于基底表面。一般而言，实心微针可增加皮肤的渗透性，刺穿细胞膜，将基因、疫苗以释放或渗透的方式传输到血液或细胞中；空心微针可将微量药物、基因、蛋白质或疫苗等生物微粒溶液贮存在空腔中，针尖刺穿皮肤或细胞膜后将空腔中的药物等释放到血液或细胞中。目前，用于制作微针的材料有：硅材料（单晶硅、多晶硅、二氧化硅、氮化硅等）、金属、聚合物和玻璃等等。微针技术研究的时间虽然不长，但是其制作工艺和应用研究已经取得了空前发展，Devin V. Mcallister 等（Mcallister D V, Wang P M, Davis S P, *et al.* Microfabricated needles for transdermal delivery of macromolecules and nanoparticles: Fabrication methods and transport studies, Proceeding of the National Academy of Sciences of United States of America,

2003, 100(24): 13755-13760) 利用空心硅微针在患糖尿病的老鼠体内注入胰岛素成功降低了血液中葡萄糖浓度, 并利用实心硅微针在细胞内进行了药物与基因传输表达。

硅材料的性能优异、便于集成化、成本低、制作工艺技术成熟。硅微针主要利用各向同性和各向异性腐蚀(或刻蚀)相结合的工艺制成, 方法包括: 腐蚀法和微模具法。湿法腐蚀或干法刻蚀硅基底形成空腔和针头, 再利用固相键合或沟道再填充技术形成封闭的结构, 可制成异平面实心微针、异平面空心微针或同平面空心微针; 微模具法可制成同平面空心微针。硅微针的制作工艺非常成熟, 但它的生物兼容性问题突出, 虽然细而尖的硅微针能减少人体不适感, 但是硅材料表面会吸附蛋白质, 会促使白血球和微针的粘合, 被刺入区域可能会产生应激性反应, 所以硅微针不能直接用于人体治疗, 需在其表面进行修饰如涂以聚合物或溅射金属来改善其生物兼容性。金属坚硬并不易破脆, 也是良好的微针材料, 但是目前金属只能利用溅射金属种子层再电镀成型工艺制成同平面空心微针。最近一两年, 涌现了许多聚合物等高分子材料微加工工艺技术, 给微针的制作提供了新的研究方向。聚二甲基硅氧烷(PDMS)、SU-8 光刻胶、聚乳酸-羟乙酸(PLGA)、聚乙交酯(PGA)和聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)等是 MEMS 技术制备微针的常见聚合物。目前, 聚合物只能利用微模具与光刻图形化相结合的工艺制成异平面微针。2003 年 Moon 等利用倾斜式的 LIGA 技术(包括 X 光深刻技术、微电铸翻模和微成形等技术)制得异平面空心 PMMA 微针, 该微针可进行无痛注射和血液样品抽取, 但该微针阵列的制作工艺要求非常高。清华大学 Ran Liu 等(Liu R, Wang X H, Zhou Z Y, *et al.* Microneedles array for fluid extraction and drug delivery, 2003 International symposium on micromechatronics and human science, NewYork, USA, 2003, 239-244)利用 UV-LIGA 技术(包括紫外光曝光技术、微电铸翻模和微成形等技术)在玻璃基底上成功制作了中空的 SU-8 微针, 该微针可键合在玻璃片和聚合物上形成微流体装置进行药物传输, 但是这种微针的针头没有尖端, 不能顺利地刺破活体动物皮肤, 难以实现透皮

治疗或药物传输。韩国 *Park* 和 *Yoon* 等 (*Park J H, Davis S, Yoon Y K, et al. Micromachined Biodegradable Microstructures, Proc IEEE Conf. MEMS, Kyoto, Japan, 2003, 371-374*) 用微模具法制成异平面实心聚合物微针, 该微针针头有明显的倾角, 可多次刺穿表皮而不破裂, 利用扩散或降解传输药物或蛋白, 但该微针制作针尖工艺需要用深反应离子体刻蚀, 相对比较烦杂。

发明内容

本发明的目的是克服现有微针阵列制作技术的不足, 结合 MEMS 工艺和聚合物曝光成形技术制作一种微针阵列。该微针阵列中的微针属于异平面实心微针, 结构与现有的微针相似, 由针尖、针体和基底三个部分组成, 针尖用于刺破活体动物皮肤, 针体增加刺入量, 微针表面涂布、淀积聚对二苯或镍, 易于连接活性基因, 基底用于稳定微针阵列和防止微针在皮肤中断裂或残留, 如图 1 所示。本发明中制成的 10×10 微针阵列其体积仅为 $5.42\text{mm} \times 5.42\text{mm} \times 1.5\text{mm}$, 基底厚度为 0.8mm , 单个微针针体高度为 0.7mm , 针尖是标准四棱锥, 倾角为 54° ; 该微针阵列可以容易地刺破活体动物皮肤进行药物传输, 而且该微针阵列的制作成本很低, 每个微针阵列可作为一次性使用, 避免交叉感染; 所述的微针阵列的制作工艺过程简单、新颖, 具有很强的实用性。

本发明所要解决的技术问题是: 1、微针阵列中微针针尖的微加工工艺和尖锐度选择; 2、微针针体的微加工性能、柔韧性和硬度; 3、SU-8 胶 (一种负性光刻胶, 美国 MicroChem 公司提供, 可利用其制作高深宽比的器件) 的微加工性能、SU-8 光刻胶在曝光前的黏度和流体性质, 以及其曝光后形成的 SU-8 聚合物结构表面特性; 4、AB 胶与 SU-8 胶的粘附力。

设计过程中要考虑以下影响因素: 1、SU-8 胶的微电子加工性能、表面特性以及热学性能; 2、晶向为(100)的硅片在 KOH 腐蚀液中自停止腐蚀工艺; 3、微针阵列在硅片上的分布, 微针阵列含有的微针数量, 单个微针的尺寸、大小、三维结构以及在阵列中的布局; 4、AB 胶的表面特性、热学性能以及延展性; 5、根据工艺流程, 将设计好的图形制作成一个掩膜版。

本发明中微针阵列的制作方法：先利用 KOH 腐蚀液在晶向为(100)的硅片上制作出四棱锥微凹槽；然后在硅片上先后甩涂剥离层、负性光刻胶 SU-8，并将微凹槽上方的 SU-8 胶进行选择曝光；接着，SU-8 光刻胶在显影前涂布一定厚度的 AB 胶（该聚合物经过一定时间将由液态聚合成坚固的固体）；然后，进行超声显影，微针阵列可以从硅片上剥离；最后，在微针阵列表面进行有利于生物兼容性的表面修饰处理，并利用切割工具可以将连接在一起的微针阵列切割下来形成单独可用的微针阵列。具体地说，在制作过程中分四大步骤进行：

首先，用 L-Edit 版图设计软件（L-Edit Win32 9.00, A Division of Tanner Research, Inc.提供）设计掩模版，其中涉及到设计这种微针阵列的数目、针尖高度和宽度、微针针体形状。本发明中涉及到：5.42mm×5.42mm 的基片上制作出了含有 10×10 微针阵列（微针的横截面为 100μm×100μm 的正方形，针与针之间的间隔为 400μm），这种微针阵列能顺利地刺破活体动物皮肤。在制作版图时，可以根据实际应用需要改变微针阵列基底面积、微针数目、针的三维结构、针尖间隔和针尖高度：根据需刺入皮肤韧性和表皮厚度改变掩模版上微针阵列单元面积，从而可以改变微针阵列基底面积；增加或减少掩模版上阵列单元中透光微单元的数目，可以改变微针数目；增大或减小透光微单元的尺寸，或改变 SU-8 的厚度，可以改变微针的三维结构和针尖的高度；增大或减小透光微单元之间的间距，可以改变微针针尖间隔；与现有的微针制作技术相比，本发明的制作技术对微针阵列的改进和应用具有明显的优势。

接着，利用 MEMS 常规工艺制作微针针尖的微模具。将掩模版上的图形转移到氧化层厚度为 1μm 的硅片（晶向为(100)）上，利用氧化硅腐蚀液（氢氟酸:氟化铵:水的配比为 3ml:6g:9ml）腐蚀，然后利用质量百分含量为 40%的 KOH 腐蚀液进行各向异性腐蚀出四棱锥微凹槽（倾角为 54°，深度约为 70μm）。

然后，利用厚度较大的 SU-8 光刻胶曝光成形技术制作微针针体。将带

有微凹槽的硅片将作为 SU-8 针体的衬底，用多次甩涂、一次光刻、一次显影的方法制作出厚度较大的 SU-8 针体。SU-8 胶是一种负性光刻胶，根据不同系列的 SU-8、不同的甩胶速度和相应的不同曝光强度可以制作出不同厚度的精密微结构，SU-8 材料制成的微结构最小深宽比能达到 20。微针阵列中针体的制作过程包括：

(a) 基底处理：含微凹槽阵列的硅片作为 SU-8 结构的基片，用一般半导体工艺中清洗工艺清洗后前烘，该硅片上的微凹槽将作为针尖的微模具；

(b) 硅片表面甩涂一层剥离层，以用于 SU-8 微针阵列与硅模具的分离；

(c) 第一层 SU-8 胶甩涂，并在硅片上静置 12-15 小时（通常过夜），让微凹槽中填满 SU-8 光刻胶，根据 SU-8 光刻胶的不同系列静置的时间也发生改变，黏度很大的 SU-8 光刻胶还需要抽真空，使之填满微凹槽，然后前烘、固化；

(d) 然后，进行多层 SU-8 胶甩涂，前烘，固化，增加光刻胶厚度，在光刻机中将掩膜版与基片上微凹槽对准，紫外线曝光，将掩膜版上的微结构图形转移到 SU-8 光刻胶上，然后后烘，曝光后的 SU-8 进一步固化，形成待显影层；

(e) 在未显影的 SU-8 层上涂布未固化的 AB 胶，待涂布均匀和达到一定厚度后进行固化；

(f) 超声环境中显影，可以得到所需要的 SU-8 微针结构。

下一步，SU-8 微针阵列制成后，表面需要表面修饰处理后才能用于活体动物药物传输，一方面增加 SU-8 微针阵列的柔韧性和硬度，防止 SU-8 微针断裂在皮肤中，另一方面减少 SU-8 微针阵列与生物机体直接接触而引起的生物兼容性问题。表面处理的方法有两种，一种是在微针表面涂布或淀积生物兼容性好的聚合物，如聚对二甲苯薄层，另外也可以在微针表面溅射、蒸发或电镀金属镍提高微针的硬度和生物兼容性。

最后，将制好的微针用于药物传输，有两种方法：将微针针尖、针体和基底浸泡在含有一定浓度疫苗或药物的溶液中，经过一段时间的共价化学键

固定后，微针表面带有疫苗分子或药物，针尖刺破皮肤后，疫苗分子或药物被血液溶解并在血液中传输，达到了透皮治疗和药物传输的作用；直接用微针刺穿皮肤，增强了皮肤的渗透性，然后在皮肤表面涂布一层水凝胶（初始状态为液态，一段时间后凝固，水分子可以在其内部自由流动），水凝胶凝固后会撑大破损的皮肤，并在皮肤表面形成含有许多微孔的固体结构，最后在水凝胶上涂布疫苗或药物，疫苗或药物可以通过水凝胶进入皮肤，达到透皮治疗和药物传输的作用。

综上所述：

（1）本发明制成的微针阵列是采用 MEMS 工艺和 polymer-MEMS 工艺相结合的技术，只用一张掩模板通过两次光刻、湿法腐蚀、对准光刻、显影、剥离、溅射等关键工艺制成的，氧化好的硅片上腐蚀出四棱锥的微凹槽作为针尖的微模具，在硅片上甩涂较厚的 SU-8 光刻胶并选择性曝光形成微针针体，然后在未显影的 SU-8 上甩涂未固化的 AB 胶作为微针的基底，接着在显影剥离后得到微针阵列，最后在微针阵列上通过涂布、淀积、溅射、蒸发或电镀等工艺进行表面处理，以能与生物兼容进行药物传输。

（2）本发明中微针阵列的制作工艺与 Park J H 等提出的几种聚合物微针的制作工艺相比非常简单，避免使用深反应离子刻蚀、PDMS 倒模、PLGA 倒模和脱模等复杂工艺，制出的微针阵列带有锋利的针尖、长而坚硬的针体和柔韧而粘附性好的基底，能更好地用于药物传输。

（3）本发明中的微针阵列基底面积为 $5.42\text{mm} \times 5.42\text{mm}$ ，阵列中共有 100 个微针，呈 10×10 阵列分布，微针针体长 $100\mu\text{m}$ 、宽 $100\mu\text{m}$ 、高 $700\mu\text{m}$ ，针之间间隔为 $400\mu\text{m}$ ，针尖高 $70\mu\text{m}$ ，针尖倾角为 54° ；可以根据实际需要改变微针基底面积、微针数目、针的三维结构、针间间隔、针尖高以及针尖倾角。

（4）本发明中微针阵列主体结构是廉价的聚合物 SU-8 胶和 AB 胶，含有微凹槽的硅片可以重复使用，一片 6 英寸硅片经过一次工艺流程可制得至少 600 个微针，用于大量生产，且可用于一次性或抛弃型治疗，制作成本低，适合当今医学检测与医学治疗的发展要求。

(5) 本发明的微针阵列中的微针表面是金属镍或聚对二甲苯，表面都可以连接上活性基团，用于生命物质（DNA、蛋白质等）的共价结合，微针刺破皮肤后能表面结合的生命物质能及时释放，更好地进行药物传输。

(6) 本发明的微针阵列的制作工艺中只用一张掩模版就可实现两次光刻分别形成微针的针尖和针体，工艺过程简单可行。

(7) 本发明的微针阵列的药物传输方式采用水凝胶凝固后形成的微孔进行疫苗或药物的传输具有创新性。

附图说明

图 1：微针阵列与活体动物皮肤结构示意图

(a) 活体动物皮肤结构示意图

(b) 微针阵列示意图

图 2：制作微针阵列的掩模版示意图

图 3：10×10 微针阵列制作流程示意图

图中(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)和(k)为工艺步骤，具体为：

(a)—清洗衬底

(b)—硅片氧化并进行第一次光刻

(c)—氧化层腐蚀开孔

(d)—硅片在 KOH 腐蚀液自停止腐蚀

(e)—去除氧化层并甩涂剥离层

(f)—甩涂 SU-8 光刻胶

(g)—进行第二次光刻，需对准

(h)—SU-8 胶曝光后烘

(i)—甩涂 AB 胶

(j)—显影并剥离制得微针阵列

(k)—表面修饰处理

图 4：本发明提供的方法制得微针阵列的 SEM 图

(a) 微针阵列，(b) 单个微针近景图

图 5：制成的 10×10 微针阵列在活体皮肤上药物传输试验。图中，

1—微针阵列

2—微针针尖

3—微针针体

4—微针基底

- | | |
|-----------------|-------------------|
| 5—掩模版上微针透光微单元 | 6—晶向为(100)的 N 型硅片 |
| 7—掩模版 | 8—光刻胶 |
| 9—氧化硅 | 10—微凹槽 |
| 11—剥离层 | 12—未曝光的 SU-8 光刻胶 |
| 13—曝光的 SU-8 光刻胶 | 14—AB 胶 |
| 15—显影剥离后的微针阵列 | 16—金属镍或聚对二甲苯 |

具体实施方式

通过下面的具体实施方式以进一步阐明本发明所提供的微针阵列及制作方法包括三部分：

- 1、微针阵列主体结构的整体设计；
- 2、微针阵列主体结构的制作工艺；
- 3、微针阵列的表面修饰。

实施例 10×10 微针阵列的制作

设计该微针阵列时考虑以下多个参数：主体结构的尺寸，微针结构三维结构尺寸，表面修饰材料厚度，等等。将设计好的图形分别制成掩模版（如图 2），该掩模版可同时作为氧化层腐蚀和 SU-8 光刻的掩模，以进一步光刻转移到含氧化层的硅片和 SU-8 基片上。在制作版图时，可以根据实际需要改变微针阵列基底面积、微针数目、针的三维结构、针尖间隔和针尖高度：根据需刺入皮肤韧性和表皮厚度改变掩模版上微针阵列单元面积，从而可以改变微针阵列基底面积；增加或减少掩模版上阵列单元中透光微单元的数目，可以改变微针数目；增大或减小透光微单元的尺寸，或改变 SU-8 的厚度，可以改变微针的三维结构和针尖的高度；增大或减小透光微单元之间的间距，可以改变微针针尖间隔。

10×10 微针阵列(5.42mm×5.42mm×1.5mm)的制作工艺，包括下列步骤：

首先，制作该微针阵列主体结构的微模具部分——硅片腐蚀，如图 3：

(1) 基底处理：4 英寸硅片作为衬底，按半导体制作标准工艺清洗后前

烘，如图 3(a)；

(2) 放入氧化炉进行表面氧化，氧化层厚度约为 $1\mu\text{m}$ ，氧化后在硅片正面甩涂正性光刻胶， 80°C 烘箱烘 20min，利用制好的掩模版进行曝光，如图 3(b)；

(3) 光刻胶显影之后， 120°C 烘箱坚膜 30min，用氧化硅腐蚀液（配比为 3ml:6g:9ml 的 $\text{HF}:\text{NH}_4\text{F}:\text{H}_2\text{O}$ 的腐蚀液）去除暴露出的氧化硅，如图 3(c)；

(4) 将氧化层开孔好的硅片放入 50°C 的 KOH 腐蚀液（质量百分含量为 40%）中进行自停止腐蚀，如图 3(d)；

然后在制成的模具上制作 SU-8 微针阵列：

(5) 腐蚀停止后放入氧化硅腐蚀液中去除其余的氧化层，完全暴露出硅，硅片在 200°C 烘 30min 后，甩涂一层液体剥离层（OmniCoat，MichChem 公司提供），并在 200°C 烘 1min，如图 3(e)；

(6) 在硅片正面涂上 SU-8 光刻胶（SU8 2025，MichChem 公司提供），在涂第一层 SU-8 时要避光、密封保存放置一夜，保证微凹槽中能充满 SU-8，否则制成的微针针尖不尖，影响微针的刺入，然后进行前烘，固化，接着在第一层 SU-8 上甩涂多层以增加光刻胶的厚度，从而使针体长度满足皮肤破坏量，在甩涂五层 SU-8 胶后，胶厚达到 $700\mu\text{m}$ ，如图 3(f)；

(7) 涂好胶的硅片在光刻机中与掩模版对准，紫外线曝光，将掩模版上微针针体图形转移到 SU-8 光刻胶上，如图 3(g)；

(8) 90°C 烘箱后烘约 30min，按 $0.5^\circ\text{C}/\text{min}$ 降温，曝光后的 SU-8 进一步固化，如图 3(h)；

接着，利用 AB 胶制作微针的基底：

(9) 在曝光后的 SU-8 胶上涂布未固化的 AB 胶，厚度约 $700\mu\text{m}$ ，放在 60°C 的烘箱中烘 10min 后慢慢降温，AB 胶固化，如图 3(i)；

(10) 超声环境中显影，可以得到所需要的 SU-8 微针结构，如图 3(j)；

最后，微针表面进行修饰：

(11) 在制得的微针阵列表面淀积聚对二甲苯，或溅射钛/金后电镀形成镍

层，就成为可直接用于活体动物透皮治疗或药物传输的微针，如图 3(k)。

图 4 中所示为利用本发明所述的方法制得的微针阵列 SEM 图，其中图 4(a)为微针阵列，图 4(b)为单个微针近景图。说明，通过该发明的微针阵列的制作方法可以制得带有倾角为 54° 的针尖、针体长度为 $700\mu\text{m}$ 、基底厚度为 $800\mu\text{m}$ 的聚合物微针阵列，阵列为 10×10 ，该微针阵列带有尖锐的针尖可以有效地刺破活体动物皮肤进行透皮治疗或药物传输。

制成的 10×10 微针阵列在活体皮肤上进行药物传输试验。微针阵列的刺入能力得到了验证：裸鼠皮肤经过该微针阵列刺入后，皮肤表面经亚甲蓝染色（见图 5），表明微针阵列能在皮肤表面产生了许多微通道；然后，利用水凝胶固化形成微孔进行药物传输的方法进行测试，结果表明裸鼠皮肤经过微针刺入后，皮肤的渗透能力大大增强，在其表面均匀涂布聚丙烯酰胺水凝胶，凝固后在水凝胶表面再涂布含有疫苗或药物的溶液，疫苗或药物会通过聚丙烯酰胺水凝胶中的微孔进入皮肤，并在老鼠体内得到免疫应答或药效表达。

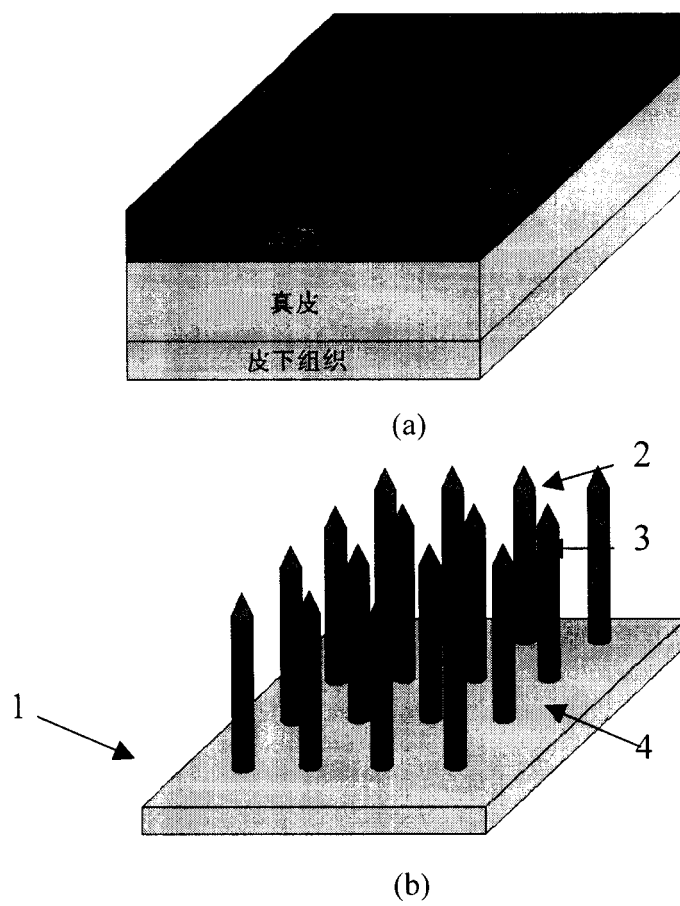


图 1

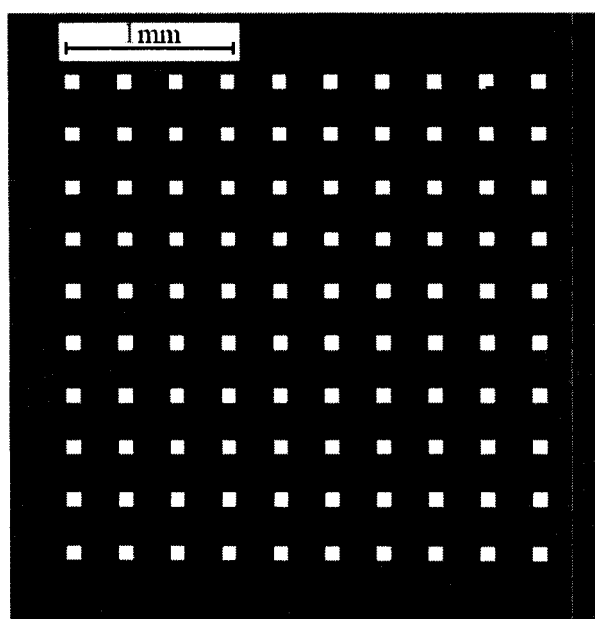


图 2

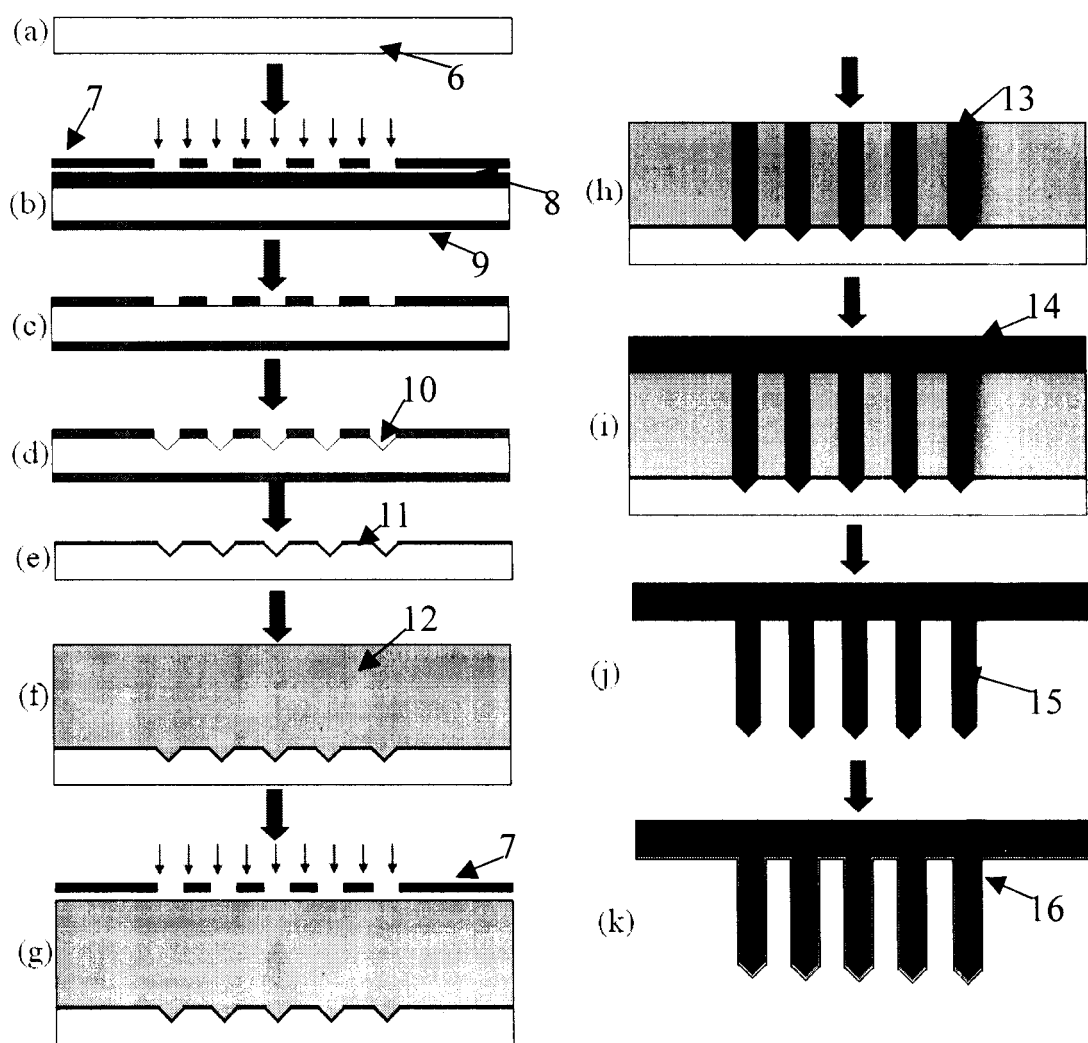
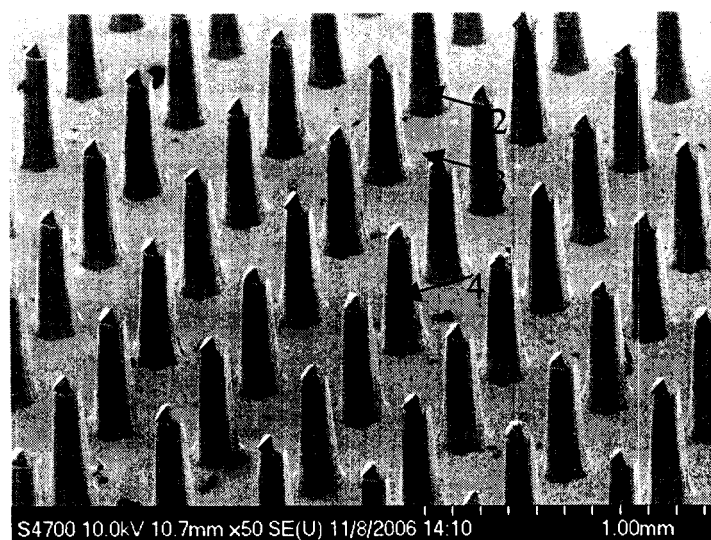
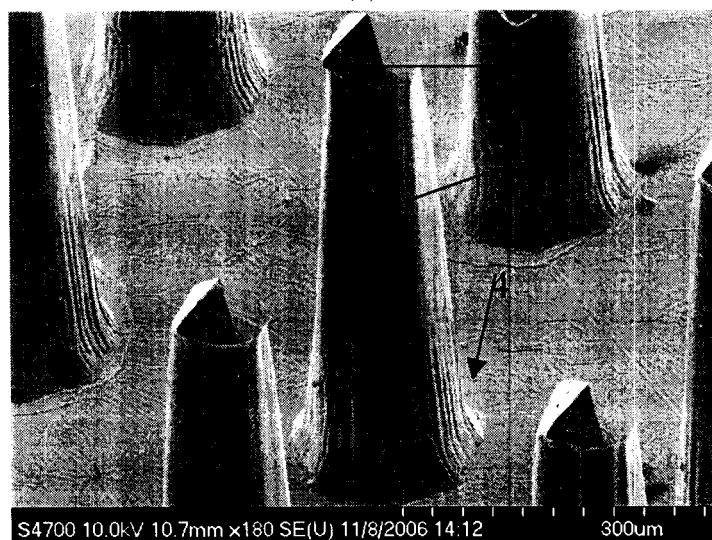


图 3



(a)



(b)

图 4

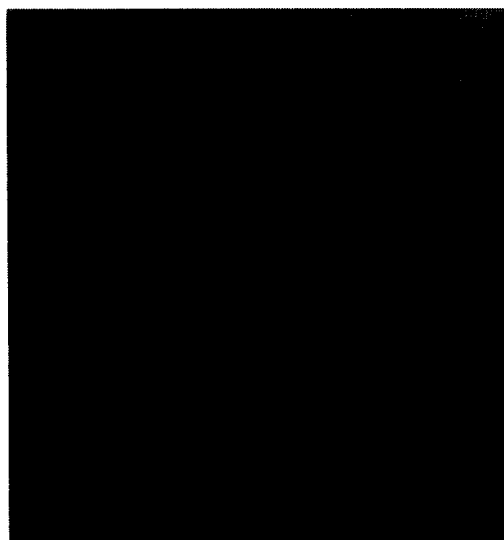


图 5

专利名称(译)	一种用于药物传输的微针阵列及其制作方法		
公开(公告)号	CN1986011A	公开(公告)日	2007-06-27
申请号	CN200610119366.6	申请日	2006-12-08
[标]申请(专利权)人(译)	中国科学院上海微系统与信息技术研究所		
申请(专利权)人(译)	中国科学院上海微系统与信息技术研究所		
当前申请(专利权)人(译)	中国科学院上海微系统与信息技术研究所		
[标]发明人	许宝建 金庆辉 赵建龙		
发明人	许宝建 金庆辉 赵建龙		
IPC分类号	A61M5/32 A61M5/158 A61B5/15 H01L21/00 B81B7/00 B81B1/00 B81C1/00		
CPC分类号	A61M37/0015 A61M2037/0053		
其他公开文献	CN100460028C		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及一种用于药物传输的微针阵列，其特征在于阵列中的微针由针尖、针体和基底组成，微针阵列中的微针属于异平面实心微针，针尖用于刺破活体动物皮肤、针体增加刺入量，基底用于稳定微针阵列和防止微针在皮肤中断裂或残留；微针基底面积、微针数目、针的三维结构、针尖间隔、针尖的高度以及针尖的倾角依实际应用需要改变，所述微针阵列采用MEMS工艺与polymer - MEMS工艺相结合，只用一张掩模板实现两次光刻分别形成微针的针尖和针体，工艺简单。药物传输方式采用水凝胶凝固后形成的微孔进行疫苗或药物的传输。

