

微針陣列之研製

陳育堂

德霖技術學院機械系

摘要

本研究分別利用兩種不同材料並搭配不同的製程技術，設計並完成兩種形貌之微針陣列：高分子微針陣列和矽質微針陣列，其高度分別為 236 μm 和 350 μm 。並評估進行藥物滲透經皮測試，以瞭解微針陣列對於促進藥物滲透之可行性。

高分子微針陣列係利用矽晶片蝕刻出 V 型槽作為模仁材料，再將 SU-8 塗佈於模仁材料上，並藉由光阻膜厚的製程參數控制，使其得以成功的翻模製作完成 236 μm 之微針。矽質微針陣列則採用矽晶片做為基材，並使用氫氧化鉀(KOH)蝕刻液進行非等向性蝕刻，在精準的控制蝕刻時間且同時利用蝕刻時矽晶片因為側向蝕刻(undercut)特性產生的快速蝕刻面(Fast-etching planes)之原理，而成功製作完成 350 μm 之微針。

關鍵字：微針陣列，V型槽，SU-8，快速蝕刻面

Fabrication of Microneedles

Yu-Tang Chen

Department of Mechanical Engineering, De Lin Institute of Technology

Abstract

This research paper was performed to study and utilizes two kinds of materials which match with two different fabrications in order to design an ideal shape of microneedles. The technology employs the polymer microneedles and the silicon microneedles with the height 236 μm and 350 μm respectively. Moreover, the transdermal drug delivery investigation will be conducted through the experimental results to estimate the feasibility of microneedles.

Interestingly, the polymer microneedles utilize molding structure of silicon wafer which uses V-grooves by KOH anisotropic wet etching. The SU-8 negative photo-resist has been introduced for the subject structural material of the microneedles, and utilizes photolithography to take and form a shape. Silicon microneedles utilizes silicon wafer as a substrate to manufacture by KOH etching solution, solely depending on controlled etch time and the principle of Fast-etching planes help to fabricate successfully.

Keywords: microneedles, V-groove, SU-8, Fast-etching planes

壹、前言

微機電系統(Micro-Electro-Mechanical System, MEMS)為一多元整合之技術，其基礎和應用涵蓋的範圍相當大，當中包括了光、機、電、材料、物理、生醫、化學...等多重技術領域之整合型與微小化系統製造技術，其中也包括了高分子材料在微機電技術中漸趨成熟的發展。從當前技術發展的趨勢來探究微機電領域的發展與所受到的矚目，實為微機電技術的進步與成熟將帶領當代三大產業，生物科技(biotech)、資訊電子科技(information technology)及通訊科技(communication technology)的蓬勃發展[1]。

近年來，伴隨科技腳步愈趨向前，對於科技的重視也逐漸轉為對人文的關懷，而如何來思索著減輕病人臨床治療上的痛苦，實為科技對人文關懷重要的一步。而微針陣列(無痛針頭)即為此概念下，所思維的一種新型生醫注射系統。通過皮膚輸送藥物最大的障礙是皮膚最外

層的角質層，傳統的靜脈注射用針只有刺透皮膚深入到深層組織內部，才能有效的輸送藥物，這樣容易引起感染和疼痛，給患者造成了很大的不適。所以微針陣列是將現今普遍所使用的注射針頭利用微機電製程技術使其微小化。採用細微加工技術製作的微針，長度適中，既能穿透皮膚的角質層，又不會刺激到深層組織的神經，使病人在臨床接受藥物注射時不會感到有任何的疼痛感，實現了無痛注射的目的。

微針陣列為近十幾年來利用微機電製程所研發的一種新型生醫注射系統，而所使用的材料不外乎為一些高分子材料，例如：SU-8、PMMA、PDMS、COC.....等，以及矽晶片來製作。

Liwei Lin[2]在1999年以矽晶片利用體型及面型微細加工做出長度分別為1mm、3mm、6mm長，厚度50 μm 的微針陣列，其中包含了微流道，並在支架的部份加強其結構使微針的機械強度更高而不易斷裂。2003年Kabseog Kim[3]等人使用SU-8負型光阻塗佈在玻璃上利用背向多重曝光的製程完成高200~400 μm 的針尖，接著濺鍍一層金屬，成為一組微針陣列。同年，Han J. G. E. Gardeniers[4]提出了使用矽晶片利用DRIE(Deep-reactive ion etching)和KOH濕式蝕刻於矽晶片上製作出了三角錐體的微針陣列。有別於一般傳統的單斜面圓筒式的微針。2004年Kuo[5]等人利用SU-8負型光阻和PDMS製作出微針陣列。首先使用矽晶片蝕刻出V型槽。並以SU-8作為主體結構，利用V型槽之斜面製作完成單斜面且具有微流道微針陣列。最後利用MF-319將SU-8和矽晶片分離，再利用PDMS翻模。Seung-Joon Paik[6]在2004年將微針利用矽晶片做成懸臂樑的形式，再利用PDMS製作成一個microfluid chip裡面包含了微流道且和微針接合在一起，並將玻璃接合在microfluid chip下方，且連接一根圓管以利藥物的輸送，且使藥物可確實輸送到達皮膚裡。而在這篇文獻中也做了微針的機械測試，bending moment可到達0.248mNm；buckling load可達到6.28N。而微針刺穿雞皮所需要的穿透力為80.9mN，並不會超過微針可承受的負載。如此

一來，即可以更精確的掌握微針的機械性質。

Jung-Hwan Park[7]等人於2005年擺脫了矽晶片和金屬製作微針陣列而是利用生物所能分解的高分子材料來製作。主要完成的針尖形狀有:單斜面針尖、鑿子狀針尖以及逐漸變細的圓錐體針尖。在測試的部份也做了兩種測試，分別為(1)力學測試：測試針尖在軸向和橫向負載所能承受最大的應力。(2)皮膚滲透測試：是否增加藥物傳送的路徑和提高皮膚的滲透率。同年Nicolle Wilke[8]等人利用曝光上的精準對位，計算出在晶圓上各個方向的蝕刻速率，再利用氮化層及氧化層作為蝕刻針尖的阻擋層，並配合KOH蝕刻液進行非等向性濕式蝕刻，製作出具有八面體之微針陣列。

貳、設計原理與製作程序

一、人體皮膚構造簡介

當初微針陣列被研發出來的目的即是要實現在注射藥物時達到無痛注射的目的，所以在設計微針陣列時，首先必需了解人體皮膚的構造進而設計出適當的微針陣列，使其注射時不會感到疼痛。

以正常的人體皮膚構造來說，由外而內可分為三個部份：(1)表皮層(viable epidermis)，其厚度約為100 μm ~300 μm ，在表皮層當中最上層的部份稱為角質層(stratum corneum)，其厚度約為15 μm ~20 μm ，亦是穿透皮膚主要的障礙層。(2)真皮層(dermis)，其厚度約為300 μm ~3 mm。(3)皮下組織。

角質層為人體皮膚最外部的一層，由一層層已死亡的無核細胞堆積而成及纖維化的角質素(keratin)所組成，成魚鱗片狀，表皮層則是由一層層的細胞堆疊而成，只含有少量的神經。真皮層則是佈滿了皮膚的血管和神經。皮下組織為一大塊呈網狀的結合纖維，是皮膚與脂肪組織間的移行層，主要由結締組織、脂肪細胞及汗腺腺體與毛囊的所在地，其功能使皮膚展現良好的張力。所以當人體真皮層以下的組織受到破壞時即會產生疼痛感[9]。

二、微針陣列基礎設計原理

在設計上，除了長度的考量之外，另外考慮的基本因素可分成三個部份，其中第一部份為支撐架的部份、第二部份為針頭的形狀，最後第三部份則是微針的主體結構為中空結構或者是實體結構。

支撐底座設計的重點為是否方便測試人員拿取；支撐座和針頭接合的部份是否完全的接合，以防針頭從底部斷裂。針頭形狀設計的重點為針頭形狀是否可以很容易的刺穿皮膚以確實達到藥物傳送的效果，目前所研發出的針頭形式不外乎為in-plane(微針平行於

表面)的形態和out-of plane(微針垂直於表面)的形態。針頭形狀不外乎為單斜面、三角錐體、圓錐體、鑿子狀以及懸臂樑式的針尖。最後的設計可分為中空或實體形式的微針結構，如為中空形式，其微針結構即包含了微流道在其中，藥物即可從微流道經過針頭進入人體。如為實體的微針結構的話，即可先利用微針將其皮膚之角質層進行破壞的動作，再將藥物滲透入皮膚。因此本研究即是利用上述設計原理使用SU-8和矽晶片製作出了高分子微針陣列和矽質微針陣列。

三、 高分子微針陣列設計理論

(一) V型槽設計原理

在微機電製程上所使用的矽晶片，依米勒指標法(Miller index)，可定義出諸如(100)、(110)、(111)等晶面。所以晶圓也因之有{100}、{110}、{111}等之分野。在本研究當中V型槽的製作是利用{100}矽晶圓來製作，在製作上，通常是利用不同濃度的氫氧化鉀(KOH)溶液作為蝕刻液進行非等向性濕式蝕刻(Anisotropic wet etching)，而濕式蝕刻也是最普遍、設備成本最低的蝕刻方法。蝕刻液可依不同的蝕刻參數或工件加工後表面粗糙度之需求加以調整。

而除了蝕刻液之外，V型槽也取決於晶片上(100)、(110)、(111)三個晶格面的方向以及配合矽在不同晶格方向之腐蝕速率不同來形成。以{100}矽晶片來說，(100)晶面和(111)晶面所相交的角度為 54.7° ，在腐蝕的速率上，(111)面之速率遠低於其他晶面($R(100) > R(110) > R(111)$; R:蝕刻率)，所以藉著(111)晶面幾乎不太腐蝕的特性且因為每兩個(111)面相交之凹狀角落所在，完全露不出非(111)的不確定晶面，所以非等向性蝕刻液無從攻入，而能夠留下兩個相鄰的(111)平面，即可以輕易製作出V型槽。在V型槽尺寸計算方面，可以依照圖1的方式來做計算。其中w為光罩所設計開洞的尺寸，t為矽晶片上氧化層薄膜生長的厚度，將側向蝕刻(undercut)的結果考慮進去之後，V型槽所蝕刻出來的寬度即為 $w+2t$ ，而蝕刻深度即可以以下公式計算出為 $(w+2t)/\sqrt{2}$ 。

$$\frac{2x}{(w+2t)} = \tan 54.7^\circ \quad (1)$$

其中x為V型槽蝕刻深度[10]。

(二) SU-8膜厚設計

在高分子微針陣列的設計當中，所需塗佈於晶片上的光阻膜厚約為 $450 \mu\text{m}$ ，遠超過所使用的SU-8 2050厚膜光阻之膜厚限制，此種型號的光阻使用光阻塗佈機(spin coater)可塗佈的膜厚範圍約為 $50 \mu\text{m}$ 至 $165 \mu\text{m}$ ，並不足以應付此型的微針所需要的厚度，因此必須使用另一種方法來塗佈。

首先膜厚是利用重量比的方式來計算，依照膜厚 $75\mu\text{m}$ 的塗佈參數來製作時，所需的

SU-8重量為1.25克[20]，而在此設計上所需的厚度為450 μm ，因此所需要的重量可利用下面的公式來計算：

$$75:1.25=T : X \quad (2)$$

其中T為SU-8設計的膜厚；X為所需要的SU-8重量。

所塗佈方式為將所計算出的適量SU-8置於晶片上，接著利用刮刀將其SU-8佈滿整個晶圓表面。而在這個過程當中，SU-8會產生許多的氣泡且此時厚度也較為不均勻，因此再藉著真空烤箱(IPRHV-330型Vacuum Oven)的加熱以及抽真空的功能將氣泡抽離乾淨且使其塗佈的厚度均勻。

(三) 高分子微針陣列設計結果

經過上述說明之後，V型槽所定義的光罩圖形形狀為正方形，長寬各設計為320 μm ，經過蝕刻之後預計V型槽深度為227 μm ，再經過SU-8塗佈及脫模之後，微針所成型的形狀為實體的金字塔型，而為了方便測試人員的拿取，所以底座部分的長寬尺寸各設計為0.5 cm，如圖2所示。

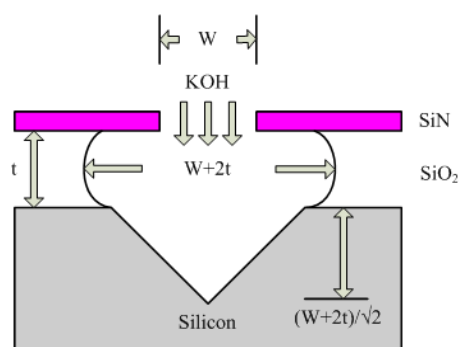


圖 1 V型槽尺寸計算圖

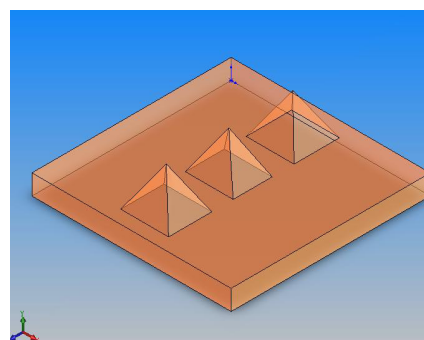


圖 2 高分子微針陣列設計圖形

四、矽質微針陣列之設計理論

(一) 快速蝕刻面之原理

在一般的矽晶片上，除了(100)、(110)、(111)三個基本的晶面之外，尚具有各個不同方向的晶面。若採用非等向性蝕刻液進行蝕刻時，在考慮凸角補償(corner compensation)的情況下，可以蝕刻出與水平呈 54.7° 的四個(111)平面，如圖3所示。

而在另一個情況下，根據諸多學者研究指出，如不考慮凸角補償，則在進行非等向性濕式蝕刻時會因為側向蝕刻的關係進而產生非(111)晶面的蝕刻面，也就是所謂的快速蝕刻面(Fast-etching planes)。這是由於其他不同晶面的蝕刻速率相對的比上述所提及的三個基本晶面快很多，因此在沒有凸角補償的情況下，快速蝕刻面即會成型。除了KOH之外，

尚有許多不同種類的非等向性蝕刻液，因此使用不同的蝕刻液即會形成不同的快速蝕刻面，整理如表 1 所示[11]。本研究即是利用此種方法來製作矽質微針陣列，而用來蝕刻的溶液為單純的 KOH 蝕刻液(30 wt%；80°C)。

表1 不同蝕刻液所成型的快速蝕刻面

(110)	KOH, 40°C
(212)	30wt% KOH+25wt% propanol 80% Hydrazine+20% H ₂ O KOH+IPA
(130)	KOH, 80°C
(331)	EDP EDPB 30wt% KOH+25wt% propanol
(411)	KOH (15-50wt% KOH, 60-100°C)

(二) 矽質微針陣列設計結果

經過上述說明之後，此型微針所設計的高度約為 350 μm，用來作保護的氮化層及氧化層生長的厚度分別為 2000 Å 及 1 μm。所設計出來的微針圖形如圖 4 所示。

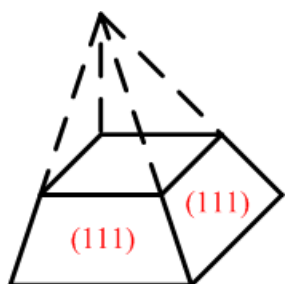


圖3 KOH蝕刻島塊示意圖

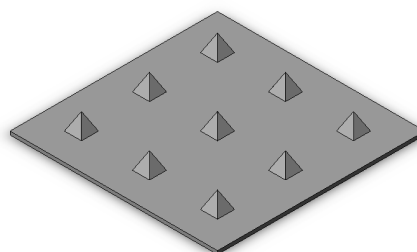


圖4 矽質微針陣列設計圖形

五、微針陣列製作程序

(一) 高分子微針陣列之製作程序

1. 矽晶片清潔：以硫酸和雙氧水($H_2SO_4 : H_2O_2 = 3 : 1$)配製成 80°C 的 Piranha 溶液清潔矽晶片，去除矽晶片表面的碳氫化合物，並以 150°C 加熱 15 分鐘去除水氣，以增加 SU-8 光阻與矽晶片間的附著力。
2. 沉積氧化層及塗佈光阻：將矽晶片沉積約 1 μm 氧化層接著塗佈一層約 4 μm AZ-4620

光阻。

3. 曝光及顯影：使用第一道光罩，進行曝光定義出蝕刻 V 型槽的部位，接著再利用 AZ-400K 顯影液進行顯影。
4. BOE 去除氧化層：利用 BOE 將未受光阻保護的裸露的氧化層去除。
5. 丙酮去除光阻：使用丙酮將光阻阻擋層去除之後，留下阻擋 KOH 蝕刻的氧化層。
6. KOH 蝕刻：將矽晶片放入濃度 30 wt% 的 KOH 蝕刻液中，加熱溫度為 60°C，蝕刻出所定義的 V 型槽。
7. 塗佈 SU-8 脫模劑(omnicoat)：在矽晶片蝕刻完畢之後，塗佈一層非常薄的脫模劑，有助於微針陣列完成時 SU-8 和矽晶片的脫模。
8. 塗佈 SU-8 負型光阻：塗佈一層厚約 450 μm 的 SU-8 負型光阻。
9. 曝光及顯影：使用第二道光罩，進行曝光，定義出微針底座的位置。接著曝後烤(post expose bake)並使其爐冷之後，利用顯影液(SU-8 Developer)進行顯影。
10. 微針結構和矽晶片脫離：最後將矽晶片侵入 MF-319 中將 SU-8 和矽晶片中間那層脫模劑去除使微針結構和矽晶片剝離，完成微針的結構，如圖 5 所示。

(二) 矽質微針陣列之製作程序

1. 矽晶片清潔：以硫酸和雙氧水 ($\text{H}_2\text{SO}_4 : \text{H}_2\text{O}_2 = 3 : 1$)配製成 80°C 的 Piranha 溶液清潔矽晶片，去除矽晶片表面的碳氫化合物，並以 150°C 加熱 15 分鐘去除水氣。
2. 沉積氮化層及氧化層：將矽晶片沉積 1 μm 氧化層和 2000 \AA 的氮化層。
3. 塗佈光阻：塗佈一層約 4 μm 的 AZ-4620 光阻。
4. 曝光及顯影：進行曝光定義出微針的位置，並利用 AZ-400K 顯影液進行顯影。
5. 乾式蝕刻：利用反應離子蝕刻機(Reactive Ion Etching, RIE)將未受光阻保護的氮化層及氧化層蝕刻完畢。
6. 丙酮去除光阻：使用丙酮將光阻阻擋層去除之後，留下阻擋 KOH 蝕刻的氮化層及氧化層。
7. KOH 蝕刻：將矽晶片放入濃度 30 wt% 的 KOH 蝕刻液中，加熱溫度為 80°C，蝕刻出所定義的矽質微針陣列，如圖 6 所示。

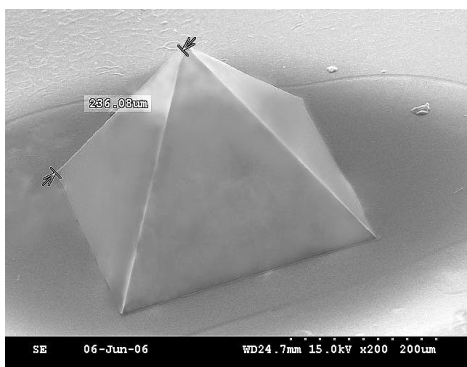


圖5 高分子微針陣列實體圖

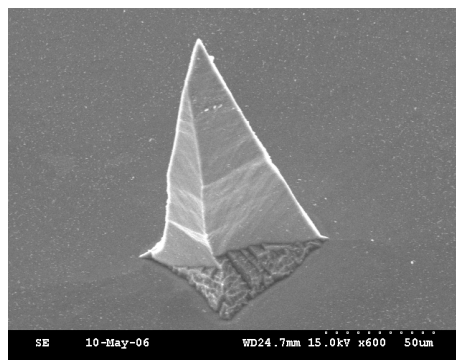


圖6 矽質微針陣列實體圖

參、研究結果與討論

一、實驗設備架設

本研究所製作出來的微針陣列，其最終的目的即是要運用在醫學臨床上病人經由無痛注射達到藥物的吸收亦或經由微針陣列對於皮膚角質層的破壞來增加藥物的滲透率。在經皮測試的實驗平台架設上，所使用到的儀器有恆溫槽、測試樣本(皮膚、實驗用的藥劑和緩衝劑)以及無馬達多點式磁石攪拌器。

二、經皮測試

在生醫的領域當中，如果需要觀察皮膚對藥物的吸收情形，一般來說都是經由藥物滲透經皮測試來了解吸收的狀況，而所架設的經皮測試實驗平台如圖 7 所示。

測試的方法為先取一適當容器，在容器中分別添加和人體血液相同酸鹼值(PH值=7.4)的緩衝劑(buffer)及利用恆溫槽定溫在37°C的水，放置在無馬達多點式磁石攪拌器上，使其中液體產生擾動模擬人體的溫度以及血液的流動情況。接著將實驗用豬皮(最近似人體皮膚構造)至於上方再滴入實驗藥劑，每次實驗的皮膚樣本分別從四隻不同的豬隻來取樣，經由每兩個小時抽取緩衝劑樣本及豬皮來觀察其藥物滲透的情況及殘留在豬皮上的藥量，而後進行比較。

在此測試當中，藥物滲透最大的障礙即為皮膚構造裡最外部的角質層，所以為了增加皮膚對於藥物滲透的效果，通常會使用一些化學製品破壞角質層或者利用一些外部的能量來提升皮膚滲透的效能，因此在經皮測試裡又可分為化學性促進法(chemical enhancement)和物理性促進法(physical enhancement)，這兩種方法都是用來提升藥物對於皮膚滲透的性能[9]。

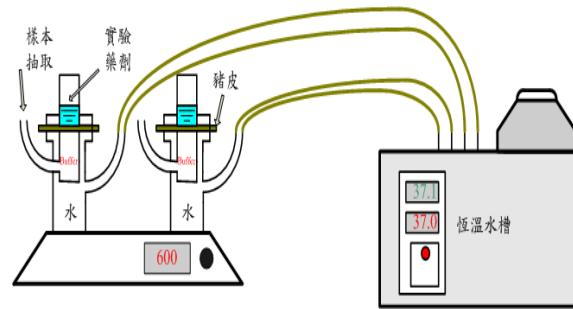


圖7 設備連接示意圖

肆、結論

本研究內容主要為微針陣列的製作，在參酌了各方文獻之後，可以發現到現今微針陣列的製程相當的多種，而所製作出來的針頭形狀亦相當的多樣化，本文利用 SU-8 負型光阻以及矽晶片分別來製作高分子微針陣列以及矽質微針陣列。在 高分子微針陣列製程裡，首先使用矽晶片作為模仁材料再將 SU-8 塗佈於模仁材料上，調整厚膜光阻結構的製程參數使其成功的脫模完成高分子微針陣列。在矽質微針陣列的製作上使用了氫氧化鉀 (KOH) 非等向性蝕刻液，精準的控制蝕刻參數和蝕刻時間，並利用 KOH 蝕刻液蝕刻矽晶片會因為側向蝕刻的特性產生快速蝕刻面的原理，亦成功的將其製作出來，並且完成藥物滲透經皮測試實驗平台的架設並且陸續進行測試。

伍、參考文獻

1. 李世光與孫美芳，「初探我國發展微機電系統與奈米技術新興科技的人才培育與發展策略」，科技發展政策報導，2002。
2. Liwei Lin, Albert P. Pisano, "Silicon-Processed Microneedles", IEEE Journal of Micro electro mechanical System, Vol. 8, pp. 78-84 (1999).
3. Kabseog Kim, Daniel S Park, Hong M Lu, Wooseong Che, Kyunghwan Kim, Jeong Bong Lee and Chong H Ahn, "A Tapered Hollow Metallic Microneedle array Using Backside Exposure of SU-8" Journal of Micromechanics and Microengineering Vol. 14, pp. 597-603 (2003).
4. Han J. G. E. Gardeniers, Regina Luttge, Erwin J. W. Berenschot, Meint J. de Boer Shuki Y. Yeshurun, Meir Hefetz, Ronny van't Oever, and Albert van den Berg, "Silicon Micromachined Hollow Microneedles for Transdermal Liquid Transport" Journal of Microelectromechanical System, Vol. 12, pp. 855-862 (2003).
5. Shyh-Chyi Kuo and Yukon Chou, "A Novel Polymer Microneedle and PDMS Micromolding Technique" Tamkang Journal of Science and Engineering, Vol. 7, pp 95-98 (2004).

6. Seung-Joon Paik, Sangwon Byun, Jung-Min Lim, Yonghwa Park, Ahra Lee, Seok Chung, Junkeun Chang, Kukjin Chun, Dongil “Don” Cho, “In-plane Single-crystal-silicon Microneedles for Minimally Invasive Microfluid Systems” Sensors and Actuators Vol. 114, pp. 276-284 (2004).
7. Jung-Hwan Park, Mark G. Allen, and Mark R. Prausnitz, “Biodegradable Polymer Microneedles: Fabrication, Mechanics and Transdermal Drug Delivery” Journal of Controlled Release, Vol.104, pp 51-66 (2005).
8. Nicolle Wilke, Michael L Reed, and Anthony Morrissey, “The Evolution From Convex Corner Undercut Towards Microneedle Formation: Theory and Experimental Verification”, Journal of Micro mechanics and Micro engineering, pp. 808-814 (2005).
9. 輔仁大學醫學系藥劑學研究室。
10. 楊龍杰，「認識微機電」，滄海書局，台北，2001。
11. Elwenspoek and Jansen, Silicon Micromachining, Cambridge, 1998.