

[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 200810039184.7

[51] Int. Cl.

A61M 37/00 (2006.01)

B81C 5/00 (2006.01)

H01L 21/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008年11月5日

[11] 公开号 CN 101297989A

[22] 申请日 2008.6.19

[21] 申请号 200810039184.7

[71] 申请人 上海交通大学

地址 200240 上海市闵行区东川路800号

[72] 发明人 刘景全 沈修成 王亚军 杨春生
陈迪

[74] 专利代理机构 上海交达专利事务所

代理人 王锡麟 王桂忠

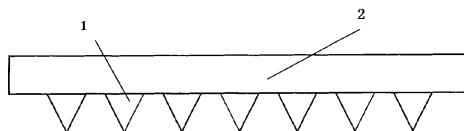
权利要求书1页 说明书5页 附图1页

[54] 发明名称

基于模压的中空微针批量制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种医疗器械技术的基于模压的中空微针批量制备方法，首先采用微细加工方法制备微针阵列的硬质模具，然后在生物相容的金属或聚合物薄板上制备微孔，微孔的间距与模具上微针阵列的间距相同，再通过模压将带孔的薄板压成突起的中空微针。微孔为模压制备后微针的开口。本发明可实现低价批量中空微针的制备。由于采用生物相容的薄板模压，因而制备的微针具有良好的生物相容性。



1. 一种基于模压的中空微针批量制备方法，其特征在于：
首先采用微细加工方法制备微针阵列的硬质模具，
然后在生物相容的金属或聚合物薄板上制备微孔，微孔的间距与模具上微针阵列的间距相同；
再通过模压将带孔的薄板压成突起的中空微针，微孔为模压制备后微针的开口。
- 2、根据权利要求 1 所述的基于模压的中空微针批量制备方法，其特征是，所述采用微细加工方法制备微针阵列的硬质模具，是指：采用在（100）面硅片表面用 KOH 的湿法刻蚀出锥坑，之后在刻蚀面溅射金属薄膜，采用电铸的方法形成金属的微针模具，或在刻蚀出硅锥坑上填充陶瓷材料，经烧结制备出陶瓷的微针模具。
- 3、根据权利要求 2 所述的基于模压的中空微针批量制备方法，其特征是，所述的陶瓷材料，是指：碳化硅、氮化硅、碳氮化硅和氧化铝陶瓷中的一种。
- 4、根据权利要求 1 所述的基于模压的中空微针批量制备方法，其特征是，所述的在生物相容的金属或聚合物薄板上制备微孔，采用刻蚀的方法或者采用激光打孔的方法制备。
- 5、根据权利要求 1 或 4 所述的基于模压的中空微针批量制备方法，其特征是，所述生物相容的金属或聚合物薄板，其中生物相容的金属为生物相容的钛板、不锈钢板中一种，生物相容的聚合物薄板是指聚甲基丙烯酸甲酯薄板、聚碳酸酯薄板、聚对苯二甲酸乙二醇酯薄板和聚苯乙烯薄板中的一种。
- 6、根据权利要求 1 所述的基于模压的中空微针批量制备方法，其特征是，其特征是，所述的通过模压将带孔的薄板压成突起的中空微针，是指：通过模压的方法，将微针阵列的硬质模具压在将带孔的薄板上，实现中空微针的制备，其中带孔的薄板放在大于微针高度的橡胶垫上，或放在与微针阵列硬质模具相对应的凹模上。

基于模压的中空微针批量制备方法

技术领域

本发明涉及一种医疗器械技术领域的用于透皮给药的微针的制作方法,具体是一种基于模压的中空微针批量制备方法。

背景技术

随着生物医药技术的发展,出现了许多新型的药物药剂,它们对给药方式提出了许多新的要求。如基于蛋白质、多肽、DNA 的新型药物或者其他一些生物合成药剂,用口服或静脉注射等传统方式给药,已不能充分达到其治疗疾病的功效。而透过皮肤输送药物成为替代传统给药方式的一个比较有效的途径。通过皮肤输送药物,不仅可以避免因口服给药而产生的肠胃内消化酶对药物的分解、破坏作用和肝脏的首过效应,而且还可以避免因静脉注射而引起的痛楚、感染和血药浓度的控制,最重要的是透皮给药可以通过控制药剂输送的速率,产生持续恒定的血药浓度,降低药物的毒副作用。

透皮给药系统(TDDS)又称透皮治疗系统(TTS),是指药物以一定的速率通过皮肤,经毛细血管吸收进入体循环而产生药效的一类制剂。微针法是一种用于透皮给药的新的物理方法。尽管微针技术在20世纪70年代就已提出,但直到90年代随着微机电系统(MEMS)技术的快速发展,该技术才真正起步。从1998年首篇报道将微针运用到经皮给药系统的文章发表至今,微针技术已越发受到药剂学家的关注,是一种无痛的给药方式。微针高度既可透过经皮给药的最大障碍角质层,又可不触到痛觉神经,然后通过贴片的形式经微针将药物导入皮肤内。利用微针技术不仅可轻松导入小分子药物,而且还可导入多肽和蛋白质类的大分子药物。通常采用硅制成几百微米的实心或空心微针阵列。

经对现有技术文献的检索发现,E. V. Mukerjee等在《Sensors and Actuators A》114(2004) pp267-275 撰文“Microneedle array for transdermal biological fluid extraction and in situ analysis”(“一种用于透皮生物体液采样和在现分析的微针阵列”《传感器和执行器A》)。该文提及的用硅的

深刻蚀和各向同性制备了微针阵列，由于透皮体液采样。但采用硅刻蚀技术制备的微针，工艺较复杂，不利于批量制备。由于硅是脆性材料易断裂，而且硅不是良好的生物相容材料。

发明内容

本发明的目的在于针对现有技术的不足和缺陷，提出一种基于模压的中空微针批量制备方法。使其具有工艺简单、适于批量制备和成本低的优点。

本发明是通过以下技术方案实现的，本发明通过微针模具模压薄板的方法批量制备微针。首先采用微细加工方法制备微针阵列的硬质模具，然后在生物相容的金属或聚合物薄板上制备微孔，微孔的间距与模具上微针阵列的间距相同，再通过模压将带孔的薄板压成突起的中空微针。微孔为模压制备后微针的开口。

所述采用微细加工方法制备微针阵列的硬质模具，是指：采用在（100）面硅片表面用 KOH 的湿法刻蚀出锥坑，之后在刻蚀面溅射金属薄膜，采用电铸的方法形成金属的微针模具。或在刻蚀出硅锥坑上填充陶瓷材料，经烧结制备出陶瓷的微针模具。

所述的陶瓷材料，是指：碳化硅、氮化硅、碳氮化硅和氧化铝陶瓷中的一种。

所述在生物相容的金属或聚合物薄板上制备微孔，可采用刻蚀的方法也可采用激光打孔的方法制备。微孔的间距与模具上微针阵列的间距相同。

所述生物相容的金属或聚合物薄板，是指：生物相容的钛板、不锈钢板。聚合物薄板是指聚甲基丙烯酸甲酯（PMMA）薄板、聚碳酸酯（PC）薄板、聚对苯二甲酸乙二醇酯（PETG）薄板和聚苯乙烯（PS）薄板中的一种。

所述通过模压将带孔的薄板压成突起的中空微针，是指：通过模压的方法，将微针阵列的硬质模具压在将带孔的薄板上，实现中空微针的制备。带孔的薄板放在大于微针高度的橡胶垫上，或放在与微针阵列硬质模具相对应的凹模上。薄板预制的微孔为微针的开口。

通过本发明中模压将带孔的薄板压成突起的中空微针，可实现低价批量中空微针的制备。由于采用生物相容的薄板模压，因而制备的微针具有良好的生物相容性。微针给药是一种新的透皮给药方法。微针高度既可透过经皮给药的最大障碍角质层，又可不触到真皮的痛觉神经，实现无痛给药。微针给药准确、快速、无痛，融汇了透皮给药和注射给药的优点，对于大分子，核酸类、多肽类、蛋白

疫苗等生物制品的给药尤其具有优势。但目前开发出的硅微针不但因硅为脆性材料而易碎，而且中空微针的制备成本高而不利于产业化。本发明采用了模压的方式，有利于制备低成本的微针。

附图说明

图 1 采用微细加工方法制备微针阵列的硬质模具示意图。

图 2 在生物相容的金属或聚合物薄板上制备微孔示意图。

图 3 通过模压将带孔的薄板压成突起的中空微针示意图。

上述图中：1 为微针模具、2 为微针模具基底、3 为微孔、4 为薄板。

具体实施方式

下面结合附图对本发明的实施例作详细说明：本实施例在以本发明技术方案为前提下进行实施，给出了详细的实施方式和具体的操作过程，但本发明的保护范围不限于下述的实施例。

本实施例的实施流程如下：

实施例一：电铸铁镍合金模具压金属钛板

(1) 采用微细加工方法制备微针阵列的硬质模具

在(100)面硅片进行氧化，得到氧化厚度为 2 微米的硅片。采用光刻胶为掩膜，刻蚀出氧化硅窗口，之后以氧化硅为掩膜，利用 KOH 的湿法刻蚀出深度为 200—400 微米锥坑阵列，之后在锥坑表面溅射金属薄膜，采用电铸铁镍合金的方法形成金属的微针模具阵列，如图 1 所示。

(2) 在生物相容的金属或聚合物薄板上制备微孔

用 50 微米的钛片，平整地粘在硅片表面。采用光刻的方法在钛片表面制备出直径为 40 微米的光刻胶小孔。小孔阵列的间距与微针阵列的硬质模具间距相同。采用 BHF 刻蚀钛形成穿透钛片的小孔。如图 2 所示。

(3) 通过模压将带孔的薄板压成突起的中空微针。

将带有微孔的钛板放在厚度为 2 毫米的 PDMS 橡胶垫上。调整金属的微针模具阵列的位置，使其偏离钛板上微孔 50 微米的位置。通过模压的方法，将微针阵列的硬质模具压在将带孔的薄板上，形成深度为 200—400 微米中空微针阵列。如图 3 所示。

实施例二：电铸铁镍合金模具压聚合物板

(1) 采用微细加工方法制备微针阵列的硬质模具

在(100)面硅片进行氧化,得到氧化厚度为2微米的硅片。采用光刻胶为掩膜,刻蚀出氧化硅窗口,之后以氧化硅为掩膜,利用KOH的湿法刻蚀出深度为200—400微米锥坑阵列,之后在锥坑表面溅射金属薄膜,采用电铸铁镍合金的方法形成金属的微针模具阵列,如图1所示。

(2) 在生物相容的金属或聚合物薄板上制备微孔

用50微米的聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)薄板,平整地粘在硅片表面。采用激光打孔的方法在PMMA聚合物薄板表面制备出直径为100微米的小孔。小孔阵列的间距与微针阵列的硬质模具间距相同。如图2所示。

(3) 通过模压将带孔的薄板压成突起的中空微针。

将带有微孔的聚合物薄板放在厚度为2毫米的PDMS橡胶垫上。调整金属的微针模具阵列的位置,使其偏离钛板上微孔50微米的位置。通过模压的方法,将微针阵列的硬质模具压在将带孔的薄板上,形成深度为200—400微米中空微针阵列。如图3所示。

实施例三: 碳氮化硅模具压金属钛板

(1) 采用微细加工方法制备微针阵列的硬质模具

在(100)面硅片进行氧化,得到氧化厚度为2微米的硅片。采用光刻胶为掩膜,刻蚀出氧化硅窗口,之后以氧化硅为掩膜,利用KOH的湿法刻蚀出深度为200—400微米锥坑阵列。之后在空腔内填充碳氮化硅粉体,经高温烧结形成碳氮化硅模具微针模具阵列,如图1所示。

(2) 在生物相容的金属或聚合物薄板上制备微孔

用50微米的钛片,平整地粘在硅片表面。采用光刻的方法在钛片表面制备出直径为40微米的光刻胶小孔。小孔阵列的间距与微针阵列的硬质模具间距相同。采用BHF刻蚀钛形成穿透钛片的小孔。如图2所示。

(3) 通过模压将带孔的薄板压成突起的中空微针。

将带有微孔的钛板放在厚度为2毫米的PDMS橡胶垫上。调整碳氮化硅微针模具阵列的位置,使其偏离钛板上微孔50微米的位置。通过模压的方法,将微针阵列的硬质模具压在将带孔的薄板上,形成深度为200—400微米中空微针阵列。如图3所示。

由于采用模压方式制备微针，可实现批量中空微针的制备。制备的钛微针阵列和聚合物微针可刺透 SD 大鼠的皮肤，实现胰岛素的透皮给药。

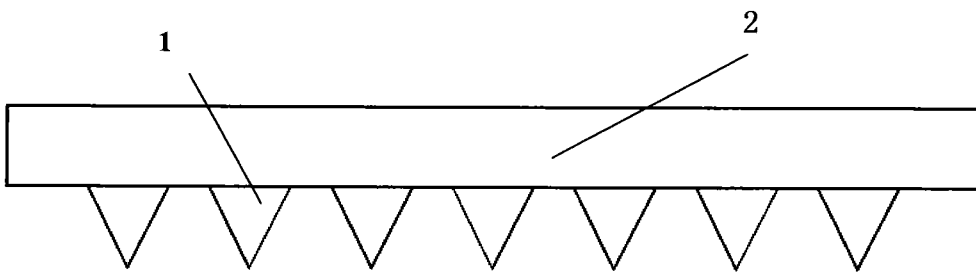


图 1

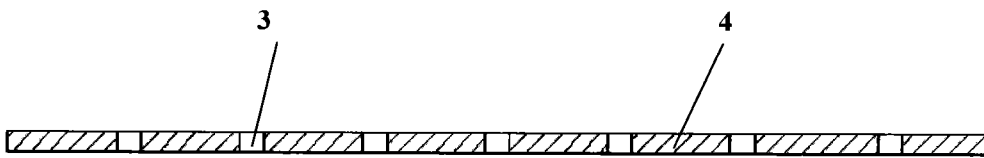


图 2

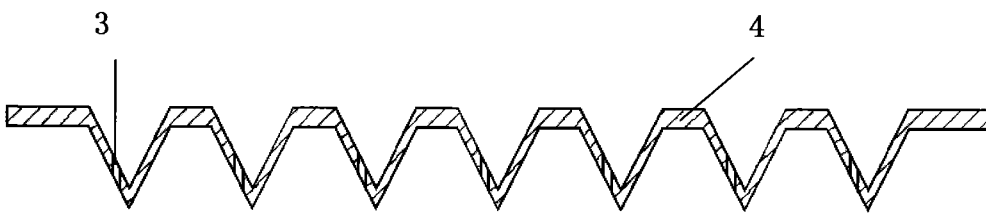


图 3