

文章编号 1004-924X(2018)05-1156-09

X 光光刻工艺微针阵列的制备、测试和仿真

李以贵^{1*}, 吴文渊¹, 王欢¹, 蔡金东², 吕瞳²

(1. 上海应用技术大学理学院, 上海 201418;

2. 上海应用技术大学机械工程学院, 上海 201418)

摘要:为了提高透皮给药的效率,降低传统注射对人体的疼痛感,需要制备微针阵列结构。本文介绍了一种新的微针阵列结构的制造技术。利用日本立命馆大学的同步辐射光源 AURORA 进行两次 X 光移动光刻和一次固定 X 光光刻技术,在 PMMA 光刻胶上得到微针阵列。通过采用不同的掩模版图形以及对不同位置的空心孔进行 X 光光刻,获得了不同规格的空心微针阵列,针对固定 X 光光刻时对准的问题,自行研制了 X 光光刻对准装置,实验结果证明,该装置能实现空心微针阵列的制备。并且进行了微针刺穿测试,结果证明微针有足够的强度。为了达到低成本批量复制微针阵列的目的,还进行了微针模具的倒模和复制实验,成功得到金属镍实心微针阵列。最后,针对光刻过程中微针阵列结构的侧面形状发生畸变的情况,对移动 X 光光刻建立了仿真预测,将仿真预测结果与实验结果进行了比较,结果表明显著深度的误差为 5%。

关键词:透皮给药;移动 X 光光刻;固定 X 光光刻;微针阵列

中图分类号:TN205;TN305.7 **文献标识码:**A **doi:**10.3788/OPE.20182605.1156

Fabrication, testing and simulation of microneedle array based on X-ray lithography

LI Yi-gui^{1*}, WU Wen-yuan¹, WANG Huan¹, CAI Jin-dong², LÜ Tong²

(1. School of Science, Shanghai Institute of Technology, Shanghai 201418, China;

2. School of Mechanical Engineering, Shanghai Institute of Technology, Shanghai 201418, China)

* Corresponding author, E-mail: ygli@sit.edu.cn

Abstract: In order to improve the efficiency of transdermal drug delivery and reduce the pain of traditional injection on the human body, the microneedle array is needed. In this paper, the fabrication technique for microneedle array was introduced. A microneedle array was obtained on a polymethylmethacrylate (PMMA) substrate by using two moving X-ray lithography and alignment X-ray exposure process using the synchrotron radiation source AURORA of Japanese Ritsumeikan University. A hollow microneedle array was fabricated. The different specifications had been successfully fabricated by using different mask pattern and X-ray lithography for different hollow positions. X-ray lithography alignment device had been developed for the problem of alignment during fixed X-ray lithography. The experimental results show that the device could achieve the preparation

收稿日期:2017-11-27;修订日期:2018-01-10.

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 51035005);上海应用技术大学光电传感检测系统协同创新平台资助项目(No. 10210Q172019);上海市联盟计划项目(No. LM201712)

of hollow microneedle array. Then, the piercing test was carried out, and the results showed that the microneedle had enough strength. Besides, in order to achieve the goal of low cost batch replication of microneedle array, the reverse mold and replication experiments of microneedle array were also carried out, and the Ni solid microneedle array was successfully manufactured. Finally, in view of the distortion of the side shape of the microneedle array structure during the process of X-ray lithography, the simulation prediction was established for the moving X-ray lithography, the simulation prediction results were compared with the experimental results. The results showed that the simulation error of developing depth was 5%.

Key words: transdermal drug delivery; moving X-ray lithography; fixed X-ray lithography; microneedle array

1 引 言

自上世纪 90 年代首次报道微针(microneedle)在经皮给药中的运用以来,微针的运用就备受瞩目,特别是近些年,随着微机电系统(Micro-Electro-Mechanical System, MEMS)加工技术的发展及经皮给药系统的逐渐完善,使微针给药系统的建立成为可能,微针阵列促进透皮技术的研究得到迅速发展。微针技术作为一种新型的经皮给药方式,以其高效、安全、无痛感在经皮给药领域中得到了广泛应用,可在皮肤上创造微米级的药物运输通道,增强皮肤对药物尤其是大分子药物的渗透性,且不会到达神经分布丰富的皮肤深层组织。正是由于微针在经皮给药方面的诸多优点,人们在不断地探索和研究将微针与药物结合,并在疫苗、胰岛素及低分子肝素等的皮肤给药应用方面有了一定进展。国外已经有部分药物运用于人体内的研究,具有很高的评价,微针正在朝着越来越有利于人类健康的方向发展^[1-5]。

微针是指将针小型化至微米乃至纳米尺度,一般直径在几十微米,长度在几百微米左右的针状结构,一般由微纳加工工艺制备。按制备工艺分为同平面微针和异平面微针;按材料分为硅微针、金属微针和聚合物微针;按照内部结构分为实心微针^[6]和空心微针^[7]。微针最早被应用于物理研究领域的显微镜探针,比如说原子力显微镜,探针针尖通常是圆锥体或三探针锥体^[8]。其工作原理是,利用检测微针针尖与待测物体表面之间的原子力,来得到待测物体表面的性质与结构信息。除此以外,微针可以应用于生物医学领域。通常情况下,传统的药物注射会给患者带来疼痛,那是因为注射用的针头在刺入皮肤后触碰到了大量的

痛感神经末梢,这些痛感神经末梢大多位于皮肤深处 1 500 μm 的真皮层中^[9]。而微针在扎入皮肤后,能穿刺角质层却不会碰到真皮内的神经组织,实现了无痛微创给药,而且对皮肤的损坏也比较少,提高了患者的依从性^[10]。据一些人类疼痛测试研究显示,400 根 150 μm 长的微针同时扎进皮肤,产生的疼痛感比 26 号注射针头产生的要小得多。同时,由于皮肤的自我防御能力较强以及微针产生的创伤较小,引起皮肤炎症的几率也比较低^[11]。目前,利用微针阵列透皮给药技术高效、无痛的特点,可以有效地解决大分子化合物和亲水性化合物经皮输送问题^[12]。而由于空心微针阵列中空的内部结构特点,既可以刺入皮肤也可以允许流体通过,一次性输送的药物量远大于实心微针的载药量,有生物利用度高及起效快等特点,能更好地提高经皮给药的效率^[13]。

LIGA 技术包括 X 光光刻、电铸成型和塑铸成型等 3 个工艺过程,具有辐射能量高、光线平行度好和光谱连续性好等优点,使该技术在微细加工领域被广泛运用^[14-17]。

本文提出了基于两次移动 X 光光刻与一次固定 X 光光刻技术的空心微针阵列制备新方法。两次移动 X 光光刻技术,即第一次 X 光曝光后,掩膜版旋转 90°,再进行第二次 X 光曝光,最后利用对准 X 光光刻技术获得 PMMA 空心微针阵列,并且进行了微针刺穿实验,结果证明微针有足够的强度。通过形貌测试,证实了这种方法的可行性,建立的仿真预测模型可用于基于两次移动 X 光光刻技术的微针阵列形貌的预测,为微针阵列的改良提供参考。文章采用 LIGA 工艺的复制技术制造微针阵列金属模具,可以达到批量复制微针阵列的目的,这对于微针阵列走向实用具有重大的意义^[18-19]。

2 空心微针阵列的制造工艺及掩膜版图形设计

空心微针阵列的工艺采用同步辐射光刻工艺制造。同步辐射光刻工艺是在日本立命馆大学 575MeV 存储环的同步辐射光源 AURORA 上完成的。AURORA 同步辐射光源的波长范围是 0.15~0.95 nm, 峰值波长为 0.4 nm。不通过样品台扫描获得曝光面积为 30 mm×5 mm, 通过样品台扫描获得曝光面积适合 3 inch、4 inch 基片曝光的要求。微针阵列的制作原理示意图如图 1, 第一次移动曝光是为了得到同步辐射光刻的三维 PMMA 三角微棱柱结构。它与 X 射线光刻掩膜板的吸收体形状有关, 原因是移动曝光中 PMMA 所吸收的 X 射线能量分布(显影后决定 PMMA 三角微棱柱结构的形状)取决于 X 射线光刻掩膜板的吸收体形状。第二次曝光是为了得到微针阵列结构。由于是 PMMA 板相对于掩膜板扫描(上下来回移动), 在 PMMA 板得到同步辐射曝光量分布与掩膜板的开口度有关, 即与掩膜板的图形有关。第 1 次同步辐射光刻制作断面为三角微棱柱; 第 2 次同步辐射光刻, 是在第一次同步辐射光刻后的 PMMA 板旋转 90° 后进行, 以同样的光刻条件, 得到图形被切成微针结构阵列, 其剖面与光刻掩膜板的吸收体形状极其相似; 第 3 次是利用对准 X 光光刻技术, 获得 PMMA 空心微针阵列。

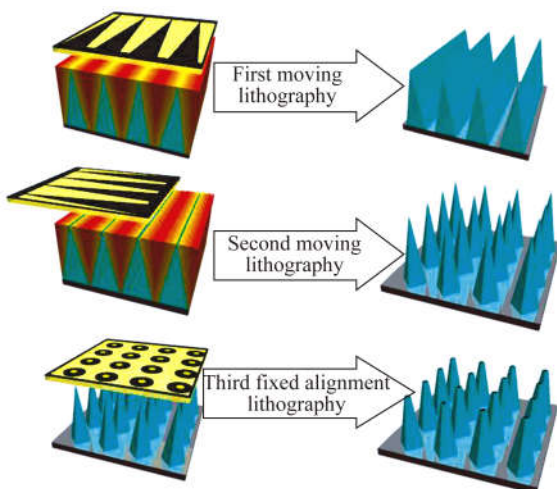
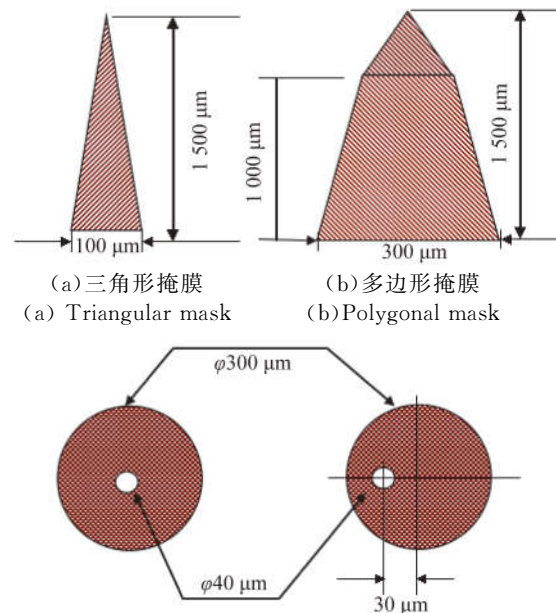


图 1 3 次 X 光光刻制备空心微针阵列原理图

Fig. 1 Principal of fabrication of microneedle array by three lithography methods

图 2 为制备空心微针的 X 光光刻掩膜板的吸收体图形, 其中, 图 2(a) 是为移动 X 光光刻用的三角形掩膜, 底边宽为 100 μm , 高为 1 500 μm 。图 2(b) 是为移动 X 光光刻用的多边形掩膜, 由三角形和梯形组合而成的, 其中三角形高 500 μm , 梯形高 1 000 μm , 底边 300 μm 。移动曝光和显影后的三维 PMMA 实心微针阵列结构。由 X 射线光刻掩膜板的吸收体形状决定的移动曝光中 PMMA 所吸收的 X 射线能量分布和显影速度共同决定模拟的 PMMA 微结构。图 2(c), (d) 分别为第三次利用对准固定 X 光光刻的掩膜, 其中 2(c) 为 PMMA 空心孔在微针的正中央, 而图 2(d) 为 PMMA 空心孔在偏离正中央 30 μm 的位置。



(a) 三角形掩膜 (b) 多边形掩膜

(a) Triangular mask (b) Polygonal mask

(c) 空心孔在中央 (d) 空心孔偏离中央 30 μm

(c) Hole in the center (d) Hole off center 30 microns
图 2 制备空心微针的 X 光光刻掩膜板的吸收体图形
Fig. 2 X-ray lithography mask absorber pattern for fabrication of hollow microneedles

3 实验与结果

图 3 为同步辐射光刻高精度曝光台设备, 安装在同步辐射光源 AURORA 第五号束线 (Beamline5) 的曝光腔中, 包括掩模板支架及驱动台, 基板支架及驱动台, 驱动台由计算机控制其作 X, Y, Z 三维精密运动, X, Y, Z 方向的移动范围是 50 mm, 分辨率为 50 nm。Mask θ Stage 分辨

率为 0.0025° 。Work θ Stage 分辨率为 0.0025° ；掩模板与基板间隔为 $20\sim 100\ \mu\text{m}$ 。曝光台的倾斜度,掩模板变形量,掩模板与基板间隔大小等都会引起所制备的微针的形状和性能。

光刻工艺需要 X 射线掩模板,分子量为 950 的 PMMA 光刻胶,X 射线。分别在掩模板支架上安装好 X 光掩模板,在基板支架上安装好带有 PMMA 胶的基板。X 射线掩模板由 3 个主要部分组成:金吸收体,厚度为 $38\ \mu\text{m}$ 的聚酰亚胺支撑膜以及铝材料构成的框架。金属材料吸收 X 射线,而聚酰亚胺支撑膜透过 X 射线。掩模板框架与吸收体和支撑膜坚固的构成一体,以便作为一体来装配和拆卸。用同步辐射曝光法将图案从同步辐射掩模版上转移到 PMMA 上,同步辐射曝光量为 $0.0045\ \text{A}\cdot\text{h}$;用 GG 显影液显影在 $37\ ^\circ\text{C}$,10 min 显影,用 $37\ ^\circ\text{C}$ 温度的纯净水清洗 10 min,就得到图 4 的结果。GG 显影液的成分(体积比)比是:20%的 tetrahydro1,4-oxazine(六原子环化合物),5%的 2-aminoethanol-1(主要是胺),60%的 2-(2-butoxyethoxy)ethanol(乙二醇醚)和 15%的水。

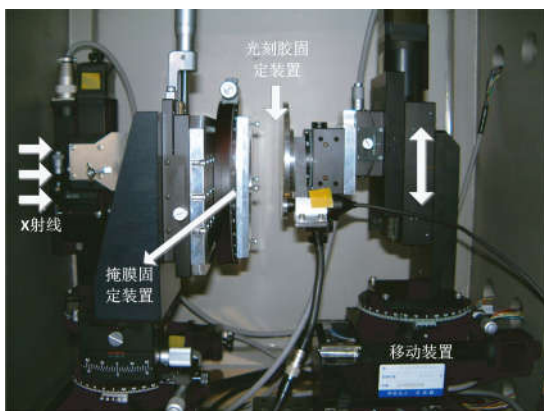
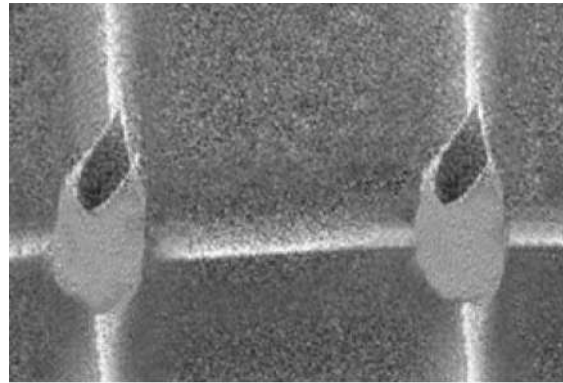


图 3 高精度曝光台

Fig. 3 High precision exposure stage

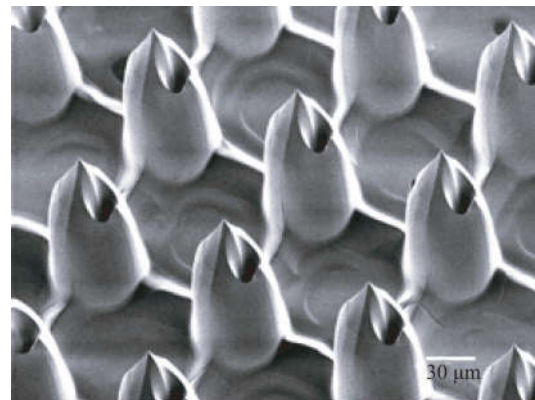
图 4(a)为利用三角形掩膜(底边宽为 $100\ \mu\text{m}$,高为 $1500\ \mu\text{m}$)进行两次正交移动 X 光光刻工艺后,再利用空心孔位于正中央的掩模版进行固定 X 光光刻,得到的空心微针阵列结构。图 4(b)是利用多边形掩膜(由三角形和梯形组合而成,其中三角形高 $500\ \mu\text{m}$,梯形高 $1000\ \mu\text{m}$,底边 $300\ \mu\text{m}$)进行两次正交移动 X 光光刻工艺后,再利用 PMMA 空心孔在偏离正中央 $30\ \mu\text{m}$ 的位

置的掩模版进行固定 X 光光刻,得到的空心微针阵列结构。由图可知,将掩模版图形从三角形图案变成多边形图案后,微针阵列的强度得以提高。还可以改变微针和空心孔之间的相对位置关系,得到不同通孔位置的空心微针阵列。



(a)空心孔在微针的正中央

(a)Hole in the center of the microneedle



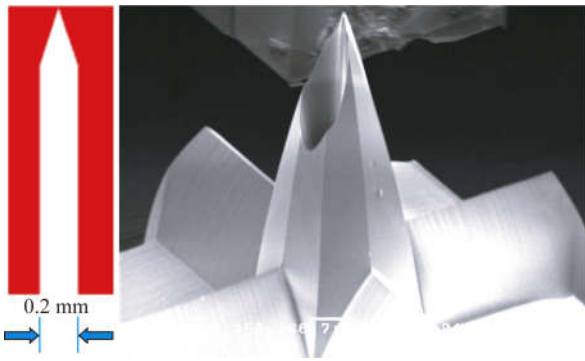
(b)空心孔在偏离正中央 $30\ \mu\text{m}$ 的位置

(b)Hole is at a position 30 microns away from the center

图 4 X 射线光刻工艺制造的微针结构

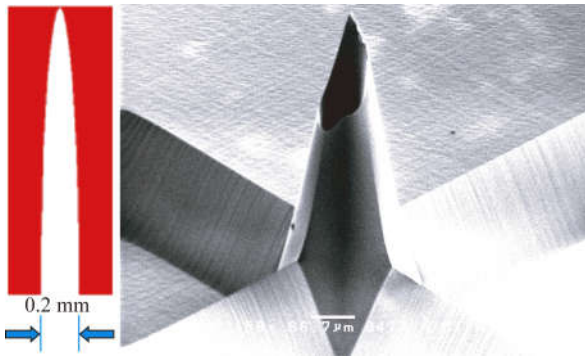
Fig. 4 Microneedle structures fabricated by the method

为了制作不同形状的空心微针,还可采用不同形状的掩模版。图 5(a)是利用方尖形掩模版制备的实心微针,再利用空心孔位于正中央的掩模版进行固定 X 光光刻,得到的空心微针结构。图 5(b)是其他光刻条件不变的情况下,仅仅把方尖形掩模版改成圆锥形掩模版而制备的实心微针,再利用空心孔位于正中央的掩模版进行固定 X 光光刻,得到的空心微针结构。由图可知,可以通过不同形状的掩模版制备不同形状的实心微针,进一步制成强度各异空心微针。



(a)方尖形掩模版制备的空心微针

(a)Hollow microneedle fabricated by obelisk mask



(b)圆锥形掩模版制备的空心微针

(b)Hollow microneedle fabricated by conical mask

图 5 X 光光刻工艺制造的空心微针结构

Fig. 5 Hollow microneedle structures fabricated by the method

通过实验可以发现,经过两次正交移动 X 光光刻和一次固定 X 光光刻技术能成功制备结构完整,具有高深宽比且分布均匀的空心微针阵列。实验中,通过改变掩模版图形和空心孔的位置制备了形状不同、强度各异空心微针阵列。那么,可以通过改变掩模版图形和空心孔位置,来制备所设计的空心微针阵列结构。

但是,在固定 X 光光刻的过程中,如果掩膜与微针阵列没有对准,再经过固定 X 光光刻之后会出现空心孔不对中的情况,因此无法得到空心微针阵列,如图 6 所示。

针对这一情况,本文自制了一台用于固定 X 光光刻的对准装置。它包括数字光学显微镜(KEYENCE, VH-8000),自制的带自锁功能的 X-Y-Z-θ 定位台。X 光光刻掩模版由 38 μm 厚的聚酰亚胺支撑膜,3.5 μm 厚的 X 射线吸收体金以及带有 4 inch 直径圆形孔的 5 inch 铝制方形框架组成。掩模版与制备好的 PMMA 实心微针阵

列样品固定在定位台上,进行对准操作。由于 X 光光刻掩模版是半透明的,使用数字显微镜可以透过掩模版观察到下面的实心微针阵列样品图案。一旦衬底上的图案与该掩模版图形对齐,可以锁定定位台以确保其精度。通过实验发现,对准的偏差是 ±3 μm,经实验验证,该对准装置能实现空心微针阵列的制备。

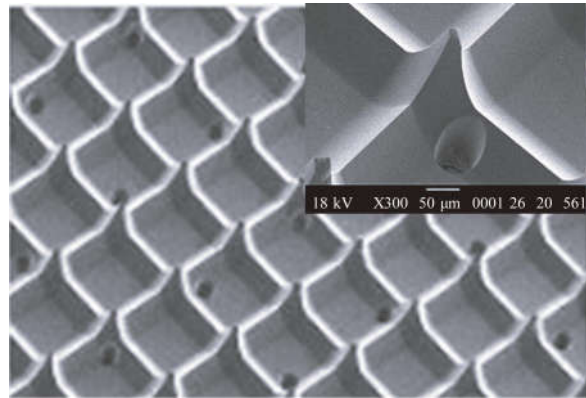


图 6 制造结果

Fig. 6 Fabrication result

对于制作好的空心微针,需要对其强度进行测试。图 7 是微针强度测试实验电镜图。用微针刺入 38 μm 厚的聚酰亚胺薄膜,如图显示微针能很好地刺穿聚酰亚胺薄膜,并且拔出后微针完好无损,说明微针有足够的强度。

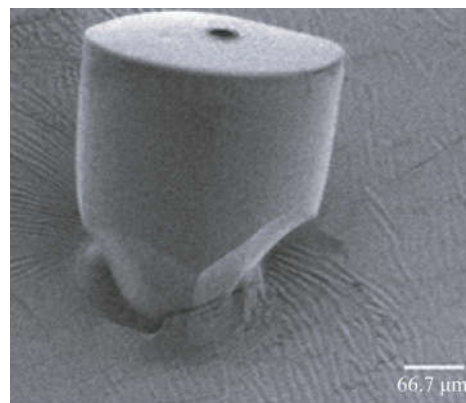


图 7 微针强度测试

Fig. 7 Microneedle strength test

同时还进行了微针阵列穿透鸡皮的实验,实验将苯胺蓝试剂(Aniline blue)作为测试溶液,因为它具有与血液相似的黏度以及溶液呈蓝色易于观察的优点。将高度为 350 μm 的空心微针阵列

通过毛细管效应吸入苯胺蓝试剂,微针阵列刺入一片 $20\text{ mm}\times 20\text{ mm}\times 0.3\text{ mm}$ 的鸡皮。实验结果如图 8 所示,从图中可以看出所有的针头都能刺入鸡皮,而且拔出来的微针阵列没有破损。实验表明微针阵列拥有足够的硬度,能够很好的刺穿鸡皮。

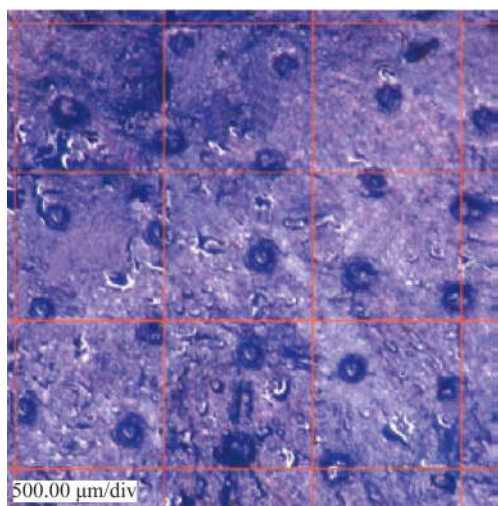


图 8 微针穿透鸡皮的情形

Fig. 8 Picture of microneedle array penetrating chicken skin

通过微针刺入 $38\text{ }\mu\text{m}$ 厚的聚酰亚胺薄膜和鸡皮实验,验证了制备出的微针阵列有一定的韧性和强度,使微针能够有足够的力刺入皮肤而且不易断裂,可以保证安全地进行皮肤的注射,也适用于药剂的微量传输,并且空心微针可用于药物注射或进行血液提取。其次,当微针的高度小于 $500\text{ }\mu\text{m}$ 时,微针刺入皮肤时,不易触碰到皮肤真皮部位的神经末梢,使得患者感知不到疼痛。通过对微针阵列进行形貌测试,可知微针阵列的高度为 $350\text{ }\mu\text{m}$,并且其尖端具有足够的锐利度,能达到刺入皮肤且无痛的目的。

为了大量复制微针阵列,需要制备微针模具,图 9 是为此次进行的微针模具金属化实验结果。如图所示,在 PMMA 空心微针阵列表面镀了一层厚约 $0.5\text{ }\mu\text{m}$ 的 Au 膜,作为电镀的种子层,进行电镀镍,得到中空镍微针阵列。但是由于 PMMA 微针阵列的通孔非常小而且深,Au 膜没有覆盖该孔的底部,此时不仅该孔的底部导电,而且每个微针之间也大面积导电,导致镍在填充 PMMA

孔之前会将微针阵列外的区域先填满,因此无法得到中空微针对应的镍微针模具,因此无法达到批量复制空心微针阵列的目的。

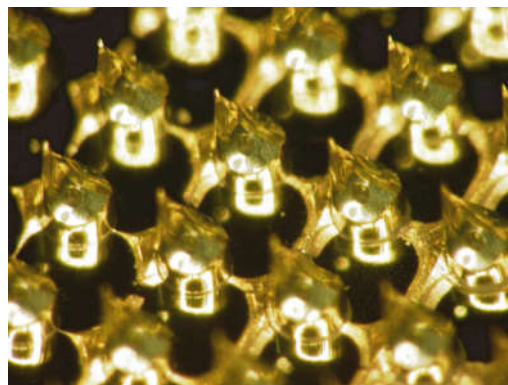


图 9 微针模具金属化实验结果

Fig. 9 Experiment result of microneedle mould metallization

但是,本文研究了经过两次移动 X 光光刻后得到的 PMMA 实心微针阵列的金属镍微针的制作工艺。首先以 PMMA 微针阵列作为原始模具进行聚二甲基硅氧烷 (PDMS) 倒模,得到 PDMS 阴模具结构,之后在 PDMS 模具上溅射 Cr/Cu 种子层进行电镀镍,电镀液由 $\text{Ni}(\text{SO}_3\text{NH}_2)_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{NiCl}_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 和 H_3BO_3 组成,在 $\text{pH} = 4.0$ 、温度 $45\text{ }^\circ\text{C}$ 、电流密度为 $10\sim 30\text{ mA/cm}^2$ 的条件下进行直流电镀,脱模后得到镍微针阵列,其形貌的扫描电镜图像见图 10。从图像上可以看出,图形复制效果很好,金属微针结构完整,可以作为二次模具使用。

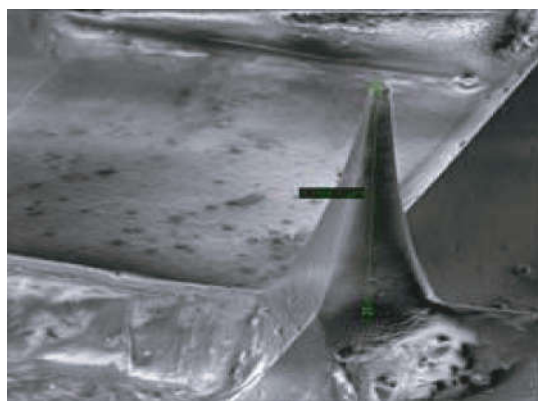


图 10 电铸镍后的实心微针阵列

Fig. 10 Ni solid microneedle array

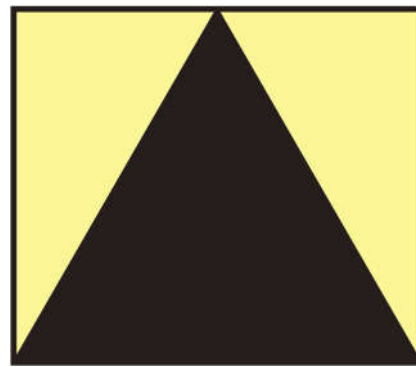
但实验中有部分微针针尖结构会出现坍塌现象,针尖的宽度约为 $3\ \mu\text{m}$ 。因为电镀镍时,尽管在 PDMS 倒模底部键合玻璃载玻片分担了一部分来自金属的向下压力,但 PDMS 仍受到部分影响,导致针尖顶部出现坍塌,本文会继续就这一问题进行研究,希望通过 ANSYS 应力分析找到更好的解决方法。

4 仿真预测

由于在利用 X 光光刻工艺制备微针阵列结构的过程中,存在菲涅耳衍射和衬底上产生的二次电子、扫描台运动的非线性以及曝光量和深度关系的非线性等因素的共同作用,导致制备的微针阵列结构的侧面形状畸变降低了微针阵列的强度。仿真预测可以利用掩膜版图形,预测制备的微针的三维形状,或者根据要制备的三维微结构阵列形状,制备用于 X 光光刻的掩膜版图形。同时,还可以进行掩膜版图形的修正,达到增强微针侧面形状强度,实现仿真预测和实验结果互相支撑的目的。

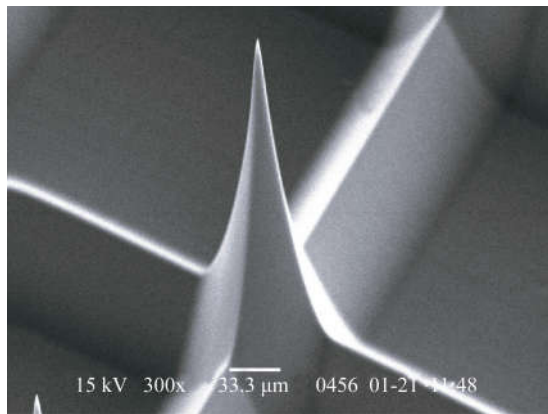
本文基于 C 程序的算法并编写 C 仿真程序,对微针轮廓进行了形貌仿真预测。首先,对仿真离散元素进行设定,包括解析深度、宽度、长度范围,解析单元间距,显影时间,相关数组声明等。然后计算每个 PMMA 离散元素吸收的 X 射线能量,计算每个离散元素吸收能量后所表现出来的刻蚀速率大小。随后计算 1 min 后的 PMMA 显影情况,寻找出此刻的 PMMA 显影后的界面。在此之后,以单位时间 (1 min) 计算某分钟 PMMA 刻蚀后的界面,直至设置的显影时间。

仿真用到的掩膜图形为三角形,如图 11(a)所示;图 11(b)是利用移动 X 光光刻工艺制造的实心微针结构,其中 PMMA 宽度为 $300\ \mu\text{m}$,实验曝光剂量为 $0.0474\ \text{A}\cdot\text{h}$,显影时间为 180 min;图 11(c)为利用三角形做掩膜图形的 PMMA 二维仿真预测结果。从仿真结果可以看出,PMMA 轮廓较好,仿真得到的微针结构与实验结果非常相似,仿真结果与实际的底部的显影深度相比,仿真误差为 5%。



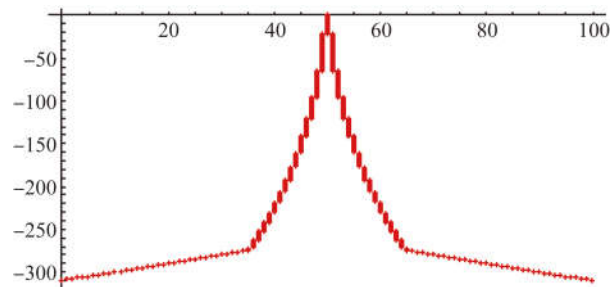
(a) 三角形掩膜

(a) Triangular mask



(b) X 光光刻工艺制造的微针结构

(b) Microneedle structures fabricated by X-ray lithography method



(c) 仿真结果

(c) Simulation result

图 11 三角形掩膜图形仿真预测结果与实验结果比较
Fig. 11 Comparison of triangle mask pattern simulation prediction result and experimental result

从实验结果可以看出,通过该仿真程序可以由掩膜版图形预测出经过两次移动 X 光光刻工艺所制作得到的 PMMA 微针的三维结构,并且与两次移动 X 光光刻所得到的 PMMA 微针形貌十分接近。因此,在制备微针阵列之前,可以根据仿真程序进行制作微针结构的形貌预测,预测所制备微针

的三维形状。其次,针对微针阵列结构的侧面形状畸变的情况,可以对掩模板上的吸收体图形进行适当的补偿,使得微针强度得到增强。最后,可以根据所需要加工的立体结构,反推出所需光刻掩膜版的图形,达到设计掩膜版的目的。

5 结 论

该文对空心微针阵列结构实现方法—两次移动 X 光光刻技术和对准 X 光固定曝光技术展开了研究。研究了掩膜版图形和空心孔位置对微针阵列结构的影响,即将掩膜版图形从三角形图案变成多边形图案后,微针阵列的强度得以提高,并且对于不同空心孔位置得到的空心微针阵列结构也有所差异。这种方法的优点是制备工艺简

单可靠,加工的空心微针阵列结构一致性好。针对固定 X 光光刻时对准的问题,自行研制了 X 光光刻对准装置,实验结果证明,该装置能实现空心微针阵列的制备。另外,通过对聚酰亚胺薄膜和鸡皮进行微针阵列的刺穿实验,证明微针阵列有足够的强度,微针拔出后完好无损。还利用 PMMA 实心微针阵列为原始模具,通过 PDMS 阴模具,进行金属电镀,最终得到镍微针阵列。此方法验证了批量复制实心微针阵列的可行性,这对于微针阵列走向实用具有重大的意义。最后,针对制作过程中微针阵列结构的侧面形状发生畸变的情况,对移动 X 光光刻过程建立了仿真预测,并与实验结果进行了比较,结果表明仿真得到的微针结构和实验结果一致,仿真结果与实际的底部的显影深度相比,显影深度的误差为 5%。

参考文献:

- [1] 朱凤,金凡茂,赵昱,等. 微针经皮给药技术研究进展 [J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(8): 149-152.
ZHU F, JIN F M, ZHAO Y, *et al.*. Research progress in transdermal deliver technology of micro needle [J]. *Chinese Journal of Biochemical Pharmacology*, 2016, 36(8):149-152. (in Chinese)
- [2] 张朵朵,吴艳丽,鞠大宏,等. 微针在经皮给药领域中的应用研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(8):2559-2562.
ZHANG D D, WU Y L, JU D H, *et al.*. Progress on micro needles transdermal drug delivery [J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2014, 29(8):2559-2562. (in Chinese)
- [3] 陈磊,桂双英. 微针在经皮给药系统的应用研究 [J]. 安徽医药, 2014, 18(3):407-411.
CHEN L, GUI SH Y. Application of microneedles in transdermal drug delivery [J]. *Anhui Medical and Pharmaceutical Journal*, 2014, 18(3):407-411. (in Chinese)
- [4] 陈娟,陈志鹏,瞿敏明,等. 微针技术在经皮给药中的应用 [J]. 国际药学研究杂志, 2011, 38(2): 142-147.
CHEN J, CHEN ZH P, QU M M, *et al.*. Application of microneedles in transdermal drug delivery [J]. *Journal of International Pharmaceutical Research*, 2011, 38(2):142-147. (in Chinese)
- [5] HONG X Y, WU Z ZH, CHEN L ZH, *et al.*. Hydrogel microneedle arrays for transdermal drug delivery [J]. *Nano-Micro Letters*, 2014, 6(3): 191-199.
- [6] LEE J W, PARK J H, PRAUSNITZ M R. Dissolving microneedles for transdermal drug delivery [J]. *Biomaterials*, 2008, 29(13):2113-2124.
- [7] DAUGIMONT L, BARON N, VANDERMEULEN G, *et al.*. Hollow microneedle arrays for intradermal drug delivery and DNA electroporation [J]. *The Journal of Membrane Biology*, 2010, 236(1):117-125.
- [8] 张华坤,高思田,卢明臻,等. 双探针原子力显微镜视觉对准系统 [J]. 光学精密工程, 2014, 22(9):2399-2406.
ZHANG H K, GAO S T, LU M ZH, *et al.*. Vision alignment system for AFM with dual probes [J]. *Opt. Precision Eng.*, 2014, 22(9): 2399-2406. (in Chinese)
- [9] 曹玉田,朱军,曹莹,等. MEMS 微针的最新研究进展 [J]. 微纳电子技术, 2011, 48(9):577-582.
CAO Y T, ZHU J, CAO Y, *et al.*. Latest research progress of MEMS microneedles [J]. *Micronanoelectronic Technology*, 2011, 48(9):577-582. (in Chinese)
- [10] GUPTA J, DENSON D D, FELNER E I, *et al.*. Rapid local anesthesia in humans using minimally invasive microneedles [J]. *The Clinical Journal of Pain*, 2012, 28(2):129-135.
- [11] KIM Y CH, PARK J H, PRAUSNITZ M R. Microneedles for drug and vaccine delivery [J]. *Ad-*

- vanced Drug Delivery Reviews*, 2012, 64(14): 1547-1568.
- [12] ZHOU C P, LIU Y L, WANG H L, *et al.*. Transdermal delivery of insulin using microneedle rollers in vivo [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010, 392(1-2):127-133.
- [13] KIM Y CH, PARK J H, PRAUSNITZ M R. Microneedles for drug and vaccine delivery [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2012, 64(14):1547-1568.
- [14] 梁静秋, 姚劲松. LIGA 技术基础研究 [J]. *光学精密工程*, 2000, 8(1):38-41.
LIANG J Q, YAO J S. The study of LIGA technology [J]. *Opt. Precision Eng.*, 2000, 8(1):38-41. (in Chinese)
- [15] 杜立群, 鲍其雷, 赵明, 等. 在金属基底上制作高深宽比金属微光栅的方法 [J]. *光学精密工程*, 2015, 23(3):700-707.
DU L Q, BAO Q L, ZHAO M, *et al.*. Fabrication of metal micro-grating with high aspect ratio on metal substrate [J]. *Opt. Precision Eng.*, 2015, 23(3):700-707. (in Chinese)
- [16] 周织建, 聂伟荣, 席占稳, 等. 多层 UV-LIGA 电铸镍材料的抗冲击性能 [J]. *光学精密工程*, 2015, 23(4):1044-1052.
ZHOU ZH J, NIE W R, XI ZH W, *et al.*. Anti-impact material properties of UV-LIGA multi-layered electroformed nickel [J]. *Opt. Precision Eng.*, 2015, 23(4):1044-1052. (in Chinese)
- [17] WU Y T, LIAO J D, WENG C C, *et al.*. Alkanethiolate self-assembled monolayers as a negative or positive resist for electron lithography [J]. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2009, 113(11):4543-4548.
- [18] KHUMPUANG S, RUTHER P, PAUL O. Micromolding methods for hollow microneedle arrays using megasonically enhanced casting [C]. *Proceedings of the 15th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems, IEEE*, 2009:200-203.
- [19] 胡洋洋, 朱荻, 李寒松. 采用过电铸工艺制造金属微细阵列网板 [J]. *光学精密工程*, 2010, 18(8): 1793-1800.
HU Y Y, ZHU D, LI H S. Fabrication of metal micro hole array by using over-plating technology [J]. *Opt. Precision Eng.*, 2010, 18(8): 1793-1800. (in Chinese)

作者简介:



李以贵(1965—),男,江西广昌人,博士,教授,博士生导师,1985年、1991年于哈尔滨工业大学分别获学士、硕士学位,2000年于日本东北大学获得博士学位,主要从事微光机电系统(MEMS)方面的研究。E-mail: ygli@sit.edu.cn



吴文渊(1994—),男,安徽安庆人,硕士研究生,2017年于安庆师范大学获得学士学位,主要从事微光机电系统、MEMS微针方面的研究。E-mail: 176181102@mail.sit.edu.cn

(本栏目编辑:秦 思)