

新型 MEMS 微针设计及其力学性能*

孙 潇¹ 贾书海^{1,†} 朱 军² 李以贵²

(1 西安交通大学理学院 光信息科学与技术系, 西安 710049)

(2 上海交通大学微纳米科学技术研究院, 上海 200030)

摘要: 描述了三种新型 MEMS 微针的结构设计及制备方法. 针对微针的实际使用要求, 对微针的固体力学性质及微通道内液体的流动情况进行了理论分析和数值模拟. 结果表明, 所设计的三种微针的强度可以保证安全地进行皮肤注射, 且适于进行药剂的微量传输.

关键词: 微电子机械系统; 微针; 药物传输; 有限元

PACC: 0710C; 0630M; 4760

中图分类号: TN302

文献标识码: A

文章编号: 0253-4177(2007)01-0113-04

1 前言

微针 (microneedles) 是基于微电子机械系统 (micro electro mechanical system, MEMS), 其直径为几十微米, 长度在 $100\mu\text{m}$ 以上的针状结构, 优点是长度短、注射或采样时对皮肤组织的损伤小, 若干个微针组成的微针阵列在计算机控制下不仅能实现精确、微量、无痛注射和采样, 而且可以使生化检验的精度、可靠性和效率大幅度提高^[1].

由于微针特有的高深宽比微结构, 在使用过程中微针有可能受到皮肤挤压而发生断裂, 其断裂部分可能随着血液流向身体其他部位, 甚至可能引起局部毛细血管的阻塞. 另外, 由于微针尖端开口极小 (一般在数十微米), 当进行药液注射或者血液采样

时, 液体表面效应及注射压强也必须考虑, 因此要对注射流量、流速进行控制.

本文描述了三种新型 MEMS 微针的结构设计及其制备方法, 主要是针对微针的实际使用要求, 对微针的固体力学性质及微通道内液体的流动情况进行了理论分析和数值模拟, 保证了三种微针的安全性和适用性.

2 设计与制备

作者设计了三种新型微针结构, 分别为单孔、双孔和三孔微针, 其结构如图 1 所示. 三种微针长度均为 $160\mu\text{m}$, 保证其足够刺入皮肤而又不接触到神经组织, 达到无痛或微痛的效果^[2].

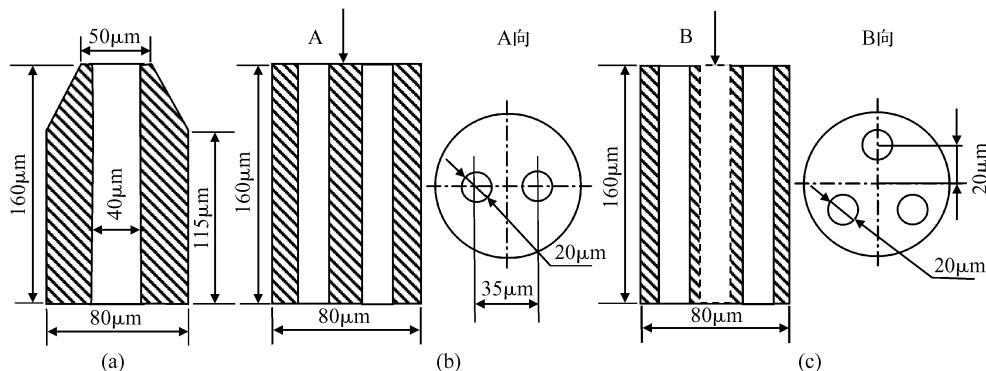


图 1 三种新型微针结构示意图 (a) 单孔微针; (b) 双孔微针; (c) 三孔微针

Fig.1 Schematic drawing of structures of three novel microneedles (a) Single channel; (b) Double channels; (c) Triple channels

* 微米纳米加工技术国家重点实验室基金(批准号:51485030105JW0801), 教育部新世纪优秀人才支持计划(批准号:NCET-05-0843)和自然科学基金(批准号:10477015)资助项目

† 通信作者. Email: shjia@mail.xjtu.edu.cn

2006-07-10 收到, 2006-08-04 定稿

微针的制备采用 X 射线二次曝光技术(double exposure technique in deep X-ray lithography, D²XRL),即通过两次 X 光曝光,第一次使用 X 光掩模板,第二次则不使用,通过显影过程制备出微针的形状^[3].微针的加工过程利用日本立命馆大学的同步辐射光源(AURORA)的 LIGA 线(BL-13)完成,制备材料为聚甲基丙烯酸甲酯(polymethylmethacrylate, PMMA).所制备的单孔微针的扫描电镜照片如图 2 所示.双孔和三孔微针可以采用相同的工艺制作出来.

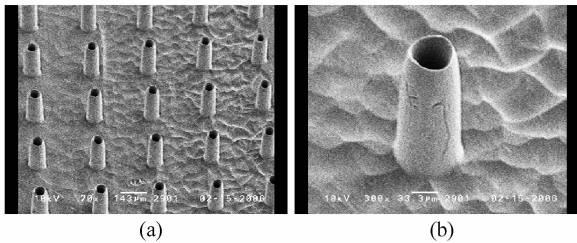


图 2 微针结构的扫描电子显微镜照片 (a) 微针阵列; (b) 单个微针
Fig. 2 SEM photographs of fabricated microneedles (a) Microneedle array; (b) Single microneedle

3 固体力学性质分析

3.1 理论分析

在使用过程中微针会受到多种力的作用,如弯曲力、压缩力和剪切力等,而最可能导致微针失效的是加在针尖的、垂直轴向的弯曲力和沿轴向的压缩力^[4].弯曲力的效果是使微针发生横向弯曲,而压缩力的效果是使微针发生轴向压缩或失稳.这两种力大到一定程度时微针均会发生断裂.

微针刚刚刺入皮肤时,由于会与皮肤组织发生相对横向运动,微针会受到横向弯曲力的作用,此时可将其视为一端固定,一端受横向力的悬臂梁来进行研究.因此,微针可以承受的最大弯曲力为:

$$F_{\text{MaxFreeBend}} = \frac{\sigma_y I}{cL} \quad (1)$$

其中 I 为微针横截面的转动惯量; σ_y 为微针材料的抗拉强度(对 PMMA, $\sigma_y = 70\text{MPa}$); c 为微针中轴至其最外沿的距离; L 为微针长度.

当微针刺入皮肤时,将受到轴向压力的作用,对该过程的分析可以采用固体力学中的压缩失稳理论.在微针刚接触到皮肤表面时,可视其为一端固定,另一端可在任意方向自由运动的柱体来分析.因此,根据失稳理论,微针可承受的最大轴向压缩力为:

$$F_{\text{MaxBuck}} = \frac{\pi^2 EI}{4L^2} \quad (2)$$

其中 E 为材料的杨氏模量(对 PMMA, $E = 4.15\text{GPa}$).

3.2 数值模拟

为了进一步了解微针在刺入皮肤过程中的受力情况和形变,我们采用有限元分析软件(Ansys 8.0)对微针进行了数值模拟分析.模拟中采用三维固体单元 SOLID45 构造微针的分析模型,并令微针根部固定,针尖为自由端.由模拟结果可以得到,微针的各项力学性能(见下节的表 1).图 3 为单孔微针受弯曲力的有限元分析结果.

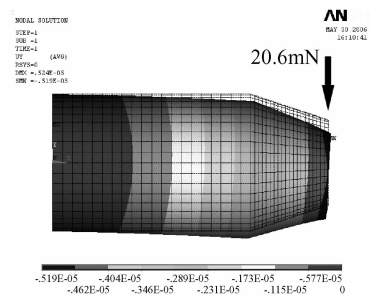


图 3 单孔微针受弯曲力的有限元分析结果

Fig. 3 FEM analysis result of single channel microneedle

3.3 理论分析和数值模拟结果的比较

通过对微针固体力学性质的理论分析和数值模拟,得到了所需的相关数据,在此对二者的结果进行比较.表 1 列出了所设计的三种微针的固体力学性质理论分析结果(R_1)和有限元模拟结果(R_2)及其比较.

表 1 三种新型微针固体力学性质理论分析结果(R_1)与有限元模拟结果(R_2)的比较

Table 1 Comparison of theoretical analysis results (R_1) and FEM results (R_2) of mechanical characters

机械性质	单孔微针	双孔微针		三孔微针
		垂直连心线方向受力	平行连心线方向受力	
最大弯曲力 $F_{\text{MaxBend}}/\text{mN}$	20.6	21.5	19.5	19.5
针尖挠度	$R_1/\mu\text{m}$	3.65	3.55	3.56
	$R_2/\mu\text{m}$	5.19	4.20	4.12
	R_1/R_2	0.70	0.84	0.86
断裂应力	R_1/MPa	70.0	70.0	70.0
	R_2/MPa	106	93.1	90.2
	R_1/R_2	0.66	0.75	0.78
最大压缩力 $F_{\text{MaxBuck}}/\text{mN}$	681.5	721.0	719.0	719.0
最大压强/MPa	964.1	163.9	176.0	176.0
最大压缩量	$R_1/\mu\text{m}$	7.65	6.32	6.79
	$R_2/\mu\text{m}$	10.4	6.22	6.69
	R_1/R_2	0.74	1.01	1.02

如表 1 所示,理论分析结果与有限元数值模拟结果符合较好,造成两种结果出现差别的主要原因是由于施加的载荷会引起针尖局部形变,有限元模拟考虑了这种局部形变,而理论分析则将其忽略了.理论上刺入人体皮肤表面所需压强为 3.183MPa^[5],这是决定 MEMS 微针总体几何结构的主要因素.由表 1 可知,本文设计的三种微针所能承受的最大压强远大于 3.183MPa,因此它们的强度完全可以满足实际使用的安全性要求.

4 流体力学性质分析

4.1 理论分析

由于微针尺度极小,针尖开口在几微米至几十微米之间,而管道表面积与体积比很大,在注射过程中表面效应对液体流动起重要作用,表面张力成为主要阻力.当液体处于临界喷射状态(对液体加压后液体从针尖即将射出的状态)时,对液体施加的压力为临界注射压力.注射时,压力与临界注射压力相比过大或过小都无法保证对注射流量等的精确控制^[6].因此,要实现定量注射,必须明确了解微针临界喷射状态的几何条件和液体流动特性.

在进行注射时,微流体的流量通常很小,雷诺数 $Re < 2000$,流动状态可视为层流,沿程摩擦阻力系数 $f = 64/Re$,故液体在微针入口和出口的压强差 Δp 与液体流量 q 的关系可以用修正伯努力方程表示^[7]:

$$\Delta p = \mu \frac{128}{\pi} \times \frac{qL}{d^4} + \rho \frac{8}{\pi^2} \times \frac{q^2}{d^4} (K_1 + K_2) \quad (3)$$

其中 μ 为微流体粘度系数; d 为微通道直径; L 为微针长度; K_1 和 K_2 分别表示微针入口和出口的最小损失,对于本文设计的微针尺度可取 $K_1 = K_2 = 1.0$ ^[8].在分析中分别取 d 为 40 和 20 μm ,即我们所设计微针的微通道直径.设输送液体为水,密度为 1000 kg/m^3 ,粘度系数为 $1.003 \times 10^{-3} \text{ kg}/(\text{m} \cdot \text{s})$,图 4 为微针出入口压强差与液体流量关系曲线.

由于目前可用的小型化泵多在 10~100kPa 范围,故使得微针精确输送药液流量控制在 10 $\mu\text{L}/\text{s}$ 以内^[9].注射过程要保证施加的压强大于人体静脉压强,才能使药物进入人体.与心脏差不多高的肘部静脉压为 30~145mm 水柱高,取 136mm 水柱高,则静脉压强为 1.33kPa,可视为注射的临界压强.由图 4 可知,注射压强远大于人体静脉压强,因此,所设计的微针可利用小型泵精确地将液体注入皮肤,适合用于药物注射.

4.2 数值模拟

为了进一步了解液体在微通道内的流动情况,

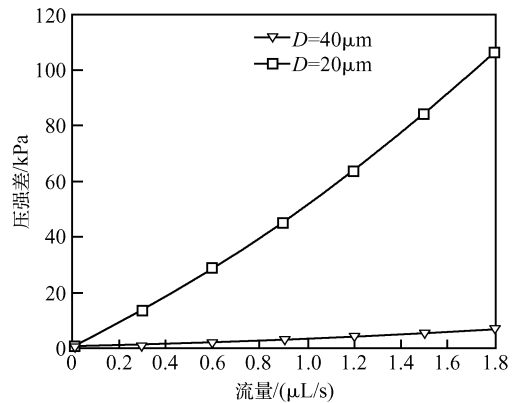


图 4 微针出入口压强差与液体流量关系

Fig. 4 Plot showing the relationship between pressure drop and infusion volume

我们再次用数值模拟软件 Ansys 8.0 对微流体进行了有限元(FEM)分析.分析中以水作为研究对象,视其水平流动,忽略重力影响^[7].采用二维液体单元 2D FLOTRAN141 构建模型,注射压强取 $p_{in} = 50\text{kPa}$,出口压强取静脉压强 $p_{out} = 1.33\text{kPa}$,由模拟结果我们得到了液体在微通道内的速度分布情况.图 5 为当注射压强为 50kPa 时,单孔微针微通道内流体速度分布的有限元分析结果.

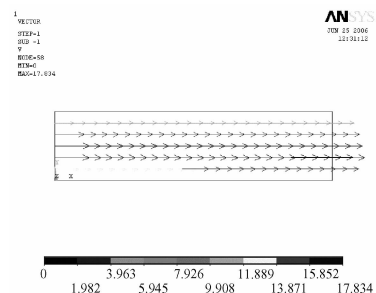


图 5 单孔微针微通道内流体速度分布的有限元分析结果

Fig. 5 FEM analysis result of liquid velocity distribution in microchannel of single channel microneedle

由图 5 知,微通道内液体流速呈近似的中心对称分布,微通道中心附近流速最大,约为 17.8m/s,可得到雷诺数

$$Re = \frac{dv\rho}{\nu} = \frac{dv}{\mu} \quad (4)$$

其中 ν 为液体流速.此时所得雷诺数的值为个位数,远小于 1000,而当输送液体为甘油溶剂($\mu = 1 \sim 9.8\text{kg}/(\text{m} \cdot \text{s})$)或血液($\mu = 1.7\text{kg}/(\text{m} \cdot \text{s})$)时^[10],雷诺数会更小.因此,之前对微针内液体作为层流进行分析的假设是完全成立的.此时,液体所受黏性力大于惯性力,其流速较缓且流动规律易被掌握,可以通过微针后部的小型化泵调节注射压强而对注射流量进行控制.

5 结 论

本文设计制作了三种新型 MEMS 微针,主要是针对微针的实际使用要求,对微针的固体力学性质及微通道内液体的流动情况进行了理论分析和数值模拟.结果表明,所设计的三种微针的机械强度足够刺入皮肤,且适于进行药剂的微量注射.

参 考 文 献

- [1] Xu Baojian, Jin Qinghui, Zhao Jianlong. A review of MEMS-based microneedles technology developments. *Micronano-electronic Technology*, 2004, 4:150 (in Chinese) [许宝建, 金庆辉, 赵建龙. 基于 MEMS 微针技术的研究现状与展望. *微纳电子技术*, 2004, 4:150]
- [2] Ma Bin, Xu Yongqing, Gan Zhiyin, et al. Flexible microneedle array for drug delivery system. *Semiconductor Technology*, 2005, 30(12):19 (in Chinese) [马斌, 徐永清, 甘志银, 等. 用于药物释放系统的柔性微针研制. *半导体技术*, 2005, 30(12):19]
- [3] Matsuzuka N, Hirai Y, Tabata O. A novel fabrication process of 3-D microstructures by double exposure in standard deep X-ray lithography. *Proc IEEE MEMS*, Maastricht, 2004:680
- [4] Chandrasekaran S, Frazier A B. Characterization of surface micromachined metallic microneedles. *J Microelectron Syst*, 2003, 12(3):289
- [5] Henry S, McAllister D V, Allen M G, et al. Microfabricated microneedles: a novel approach to transdermal drug delivery. *J Pharm Sci*, 1998, 87(8):922
- [6] Liu Tianjun, Hou Liya, Zhang Weiyi, et al. Study on the flowing characteristics of micropipette in cell injection. *China Mechanical Engineering*, 2004, 15(8):731 (in Chinese) [刘天军, 侯丽雅, 章维一, 等. 细胞注射微针的流动特性研究. *中国机械工程*, 2004, 15(8):731]
- [7] Stoeber B, Liepmann D. Fluid injection through out-of-plane microneedles. 1st Annual International IEEE-EMBS Special Topic Conference on Microtechnologies in Medicine & Biology, 2000:224
- [8] Janna W S. Design of fluid thermal systems. Boston: PWS-Kent Publishing Company, 1993
- [9] Khumpuang S, Maeda R, Sugiyama S. Design and fabrication of a coupled microneedle array and insertion guide array for safe penetration through skin. *International Symposium on Micromechatronics and Human Science*, 2003:233
- [10] Martanto W, Baisch S M, Costner E A, et al. Fluid dynamics in conically tapered microneedles. *American Institute of Chemical Engineers Journal*, 2005, 51(6):1599

Design and Mechanical Characteristics of Novel MEMS Microneedles*

Sun Xiao¹, Jia Shuhai^{1,†}, Zhu Jun², and Li Yigui²

(1 Department of Optical Information Science and Technology, School of Science, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China)

(2 Research Institute of Micro/Nano Science and Technology, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China)

Abstract: Three novel MEMS microneedles are designed and fabricated. Aiming at practical applications, the mechanical characteristics of the microneedles and process of fluid flowing through the microchannels are studied through both theoretical analysis and numerical simulation with the finite element method. The results show that the microneedles designed here are strong enough to guarantee safe injection through skin, and they are suitable for delivering drugs in micro-volumes.

Key words: MEMS; microneedle; drug delivery; finite element method

PACC: 0710C; 0630M; 4760

Article ID: 0253-4177(2007)01-0113-04

* Project supported by the Research Foundation of the National Key Laboratory of Nano/Micro Fabrication Technology (No. 51485030105JW0801), the New Century Excellent Talents in the Ministry of Education (No. NCET-05-0843), and the National Natural Science Foundation of China (No. 10477015)

† Corresponding author. Email: shjia@mail.xjtu.edu.cn

Received 10 July 2006, revised manuscript received 4 August 2006