



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115227957 A

(43) 申请公布日 2022.10.25

(21) 申请号 202210885959.2

(22) 申请日 2022.07.26

(71) 申请人 空芯微医疗科技(上海)有限责任公司

地址 201203 上海市浦东新区中国(上海)
自由贸易试验区芳春路400号1幢3层

(72) 发明人 陈新明 林鹏

(74) 专利代理机构 上海智晟知识产权代理事务
所(特殊普通合伙) 31313

专利代理师 张东梅

(51) Int. Cl.

A61M 37/00 (2006.01)

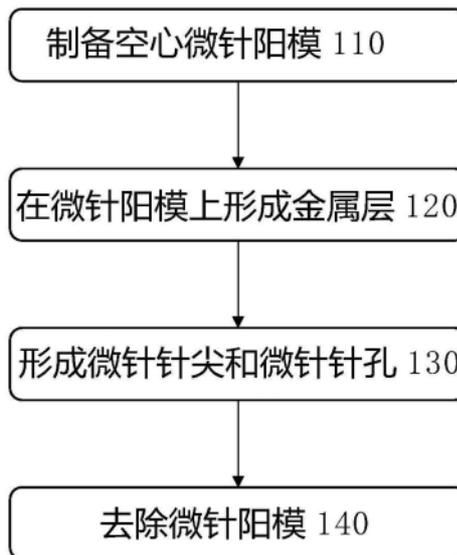
权利要求书2页 说明书13页 附图13页

(54) 发明名称

空心微针的制备方法及其制品

(57) 摘要

本发明涉及一种空心微针的制备方法,包括:制备空心微针阳模;在微针阳模上形成金属层;形成微针针尖和微针针孔;以及去除微针阳模。



1. 一种空心微针的制备方法,包括:
制备空心微针阳模;
在微针阳模上形成微针层;
形成微针针尖和微针针孔;以及
去除微针阳模。
2. 如权利要求1所述的空心微针的制备方法,其特征在于,采用微加工、热压成型、精密注塑成型、3D打印、微模塑制备空心微针阳模。
3. 如权利要求1所述的空心微针的制备方法,其特征在于,制备空心微针阳模包括:
在透明基片的正面涂敷正性感光胶;
使用预定形状掩模版从透明基片的背面对正性感光胶进行四边倾斜曝光;
使用对应显影剂将正性感光胶进行显影,去除多余感光胶,完成微针阳模制备。
4. 如权利要求1所述的空心微针的制备方法,其特征在于,制备空心微针阳模包括:
将微针金属阴模固定于热压印设备上下模架之间,将聚合物粒料或者片材填充入微针模具;
运行热压印设备,完成热压过程;
热压过程结束后,待模具降温到适宜温度,取出微针阳模。
5. 如权利要求1所述的空心微针的制备方法,其特征在于,采用切割、打磨、激光钻孔、刻蚀技术形成微针针尖和微针针孔。
6. 如权利要求1所述的空心微针的制备方法,其特征在于,形成微针针尖和微针针孔包括:
在微针层上涂覆聚合物涂层;
使用晶圆切割机按预设轨迹、参数对微针针尖进行切割处理,同步形成微针针尖外形及微针针孔。
7. 如权利要求6所述的空心微针的制备方法,其特征在于,晶圆切割机的切割刀刃垂直于切割平面,切割处理后,微针层顶部的材料被部分去除,从而形成贯穿微针层的针孔,顶部剩余的材料构成针尖。
8. 如权利要求6所述的空心微针的制备方法,其特征在于,晶圆切割机的切割刀刃与切割平面夹角 α 角度在 $40\sim 80^\circ$ 的范围内,刀刃切割针体最低位置距离针尖顶端高度在 $30\sim 600\mu\text{m}$ 的范围内,切割处理后,在微针层顶部形成一个斜面,斜面顶端构成针尖,贯穿微针层的针孔处于斜面之中。
9. 如权利要求1所述的空心微针的制备方法,其特征在于,微针针体针尖直径小于 $60\mu\text{m}$,针体高宽比在 $1\sim 6$ 的范围内,单根微针针尖处垂直下压位移大于 $30\mu\text{m}$ 时,力反馈大于或等于 0.5N 。
10. 一种空心微针制品,包括:
片状空心微针,所述片状空心微针包括基底层和从基底层的第一侧凸起的至少一根空心针体,空心针体的内腔开口处于基底层第二侧,所述空心针体与基底层一体成型,由同一材料层构成,所述空心针体包括处于顶部的针尖和贯穿所述材料层的针孔;以及
底座,所述底座包括底座本体和设置在底座本体上的第一连接端口和第二连接端口,第一连接端口与片状空心微针的第二侧连接,第二连接端口连接其他部件,用于在特定时间

间通过片状空心微针和底座完成递送或抽取流体。

11. 如权利要求10所述的空心微针制品,其特征在于,所述片状空心微针的空心针体按特定阵列排布。

12. 如权利要求10所述的空心微针制品,其特征在于,所述材料层顶部的金属被部分去除,从而形成贯穿材料层的针孔,顶部剩余的金属构成针尖。

13. 如权利要求10所述的空心微针制品,其特征在于,在材料层顶部具有一个斜面,斜面顶端构成针尖,贯穿材料层的针孔处于斜面之中。

空心微针的制备方法及其制品

技术领域

[0001] 本发明总的来说涉及微针技术领域。具体而言,本发明涉及空心微针的制备方法及其制品。

背景技术

[0002] 微针因其能够微创介入皮肤表层,突破皮肤角质层对药物吸收的障碍,实现高效透皮给药,过程无痛或微痛,同时方便精确控制介入深度和施药量,被视为可造福人类的关键技术之一,有望成为透皮给药技术的代表。

[0003] 微针按结构可分为实心微针和空心微针两类。其中,实心微针产品最初主要使用形式为通过扎孔然后涂药的形式达到给药的效果,使用过程相对繁琐,遂又逐渐优化出可溶性微针、溶胀性微针、多孔性微针等载药效率更高、使用更方便的实心微针。但实心微针仍无法像传统注射那样通过加压驱动足够药液进入人体,单次使用时间较长、施药量小的问题较为普遍。作为微针的另一个研究方向,空心微针则不但具有以微创无痛或微痛给药优势的同时,基本具备了传统注射所有优点的潜质,相关研究在行业中备受关注。

[0004] 中国专利CN 108348292 A公开了一种用于递送流体至生物组织的装置,包含一种单晶硅空心微针装置及其微针制备方法。该微针采用单晶硅硅片制备,微针尺寸变化相对受限,同时单晶硅力学特性使其作为微针制备材料时,容易引起人们对针尖在使用过程中发生断裂的担忧。

[0005] 中国专利CN 112245792 A公开了一种空心金属微针阵列及其的制备方法、经皮给药贴片,该方法部分过程较难控制,如切割过程怎样保证针尖成型完整、一致,同时制备二维微针阵难度较大。

[0006] 中国专利CN109078260A公开了一种批量制备中空微针阵列的方法,该方法制备中空微针阵列时利用具有孔洞的微针阵列阴模板制备聚合物微针阵列阳模板,再电镀针体,最后打磨或者激光钻孔形成针孔。该工艺采用激光制备微针阴模,最终微针针体尺寸在各类微针工艺中通常较大,同时针尖较钝、一致性不佳,相应产品使用体验容易让人担忧。

发明内容

[0007] 为至少部分解决现有技术中的上述问题,本发明提供一种空心微针的制备方法,包括:制备空心微针阳模;在微针阳模上形成微针层;形成微针针尖和微针针孔;以及去除微针阳模。

[0008] 本发明的还提供一种空心微针制品,包括:片状空心微针,所述片状空心微针包括基层和从基层的第一侧凸起的至少一根空心针体,空心针体的内腔开口处于基层第二侧,所述空心针体与基层一体成型,由同一材料层构成,所述空心针体包括处于顶部的针尖和贯穿所述材料层的针孔;以及底座,所述底座包括底座本体和设置在底座本体上的第一连接端口和第二连接端口,第一连接端口与片状空心微针的第二侧连接,第二连接端口连接其他部件,用于在特定时间通过片状空心微针和底座完成递送或抽取流体。

附图说明

[0009] 为进一步阐明本发明的各实施例中具有的优点和特征,将参考附图来呈现本发明的各实施例的更具体的描述。可以理解,这些附图只描绘本发明的典型实施例,因此将不被认为是对其范围的限制。在附图中,为了清楚明了,相同或相应的部件将用相同或类似的标记表示。

[0010] 图1示出根据本发明的实施例的片状金属空心微针阵列的制备方法的流程图。

[0011] 图2示出根据本发明的一个实施例的曝光图形掩膜版。

[0012] 图3示出根据本发明的一个实施例的正性感光胶制备的微针阳模的曝光示意图。

[0013] 图4示出根据本发明的实施例通过正性感光胶光刻制备的空心微针阳模的示意图。

[0014] 图5示出根据本发明的实施例的微针金属阴模的示意图。

[0015] 图6示出根据本发明的实施例的通过热压印制备的空心微针阳模的示意图。

[0016] 图7示出根据本发明的实施例所形成的微针阳模金属层的截面示意图。

[0017] 图8示出根据本发明的实施例的微针阳模金属层沉积后片子涂覆聚合物涂层的结构示意图。

[0018] 图9示出根据本发明的实施例的微针阳模沉积金属层后切割处理针尖方法示意图。

[0019] 图10示出根据本发明的实施例的微针阳模沉积金属层后正切割处理针尖方法示意图。

[0020] 图11示出根据本发明的微针阳模沉积金属层后正切割处理针尖定位方法示意图。

[0021] 图12示出根据本发明的实施例去除阳模后片状微针阵列的示意图。

[0022] 图13示出单根针体的放大立体示意图。

[0023] 图14示出根据本发明的微针阳模沉积金属层后斜切割处理针尖方法示意图。

[0024] 图15示出根据本发明的实施例去除阳模后片状微针阵列的示意图。

[0025] 图16示出单根针体的放大立体示意图。

[0026] 图17示出根据本发明的实施例微针阳模沉积金属层后激光钻孔加工针尖方法示意图。

[0027] 图18示出单根针体的放大立体示意图。

[0028] 图19示出根据本发明的一个实施例的空心微针制品的立体装配示意图。

[0029] 图20示出根据本发明的一个实施例的制品底座剖面结构示意图。

[0030] 图21示出根据本发明的一个实施例的制品装配完成后外观结构示意图。

[0031] 图22示出根据本发明的一个实施例的制品底座剖面结构示意图。

[0032] 图23示出根据本发明的一个实施例的制品底座剖面结构示意图。

[0033] 图24示出根据本发明的一个实施例的制品装配完成后外观结构示意图。

[0034] 图25示出根据本发明的一个实施例的制品装配完成后外观结构示意图。

[0035] 图26示出根据本发明的实施例的测试结果。

[0036] 图27示出根据本发明的实施例的制品穿刺测试结果示意图。

[0037] 图28示出根据本发明的实施例的制品注射测试结果示意图。

具体实施方式

[0038] 应当指出,各附图中的各组件可能为了图解说明而被夸大地示出,而不一定是比例正确的。在各附图中,给相同或功能相同的组件配备了相同的附图标记。

[0039] 在本发明中,除非特别指出,“布置在…上”、“布置在…上方”以及“布置在…之上”并未排除二者之间存在中间物的情况。此外,“布置在…上或上方”仅仅表示两个部件之间的相对位置关系,而在一定情况下、如在颠倒产品方向后,也可以转换为“布置在…下或下方”,反之亦然。

[0040] 在本发明中,各实施例仅仅旨在说明本发明的方案,而不应被理解为限制性的。

[0041] 在本发明中,除非特别指出,量词“一个”、“一”并未排除多个元素的场景。

[0042] 在此还应当指出,在本发明的实施例中,为清楚、简单起见,可能示出了仅仅一部分部件或组件,但是本领域的普通技术人员能够理解,在本发明的教导下,可根据具体场景需要添加所需的部件或组件。另外,除非另行说明,本发明的不同实施例中的特征可以相互组合。例如,可以用第二实施例中的某特征替换第一实施例中相对应或功能相同或相似的特征,所得到的实施例同样落入本申请的公开范围或记载范围。

[0043] 在此还应当指出,在本发明的范围内,“相同”、“相等”、“等于”等措辞并不意味着二者数值绝对相等,而是允许一定的合理误差,也就是说,所述措辞也涵盖了“基本上相同”、“基本上相等”、“基本上等于”。以此类推,在本发明中,表方向的术语“垂直于”、“平行于”等等同样涵盖了“基本上垂直于”、“基本上平行于”的含义。

[0044] 另外,本发明的各方法的步骤的编号并未限定所述方法步骤的执行顺序。除非特别指出,各方法步骤可以以不同顺序执行。

[0045] 在本发明的实施例中,本发明公开了空心微针制备方法及其制品。具体公开了片状空心微针阵列及其制备方法、包括空心微针的制品及其制备方法。本发明公开的片状空心微针阵列,采用生物安全材料制备,力学性能突出,微针尺寸、阵列密度调整方便,片状微针阵列可根据后续制品需求,随意裁切,应用范围广;片状空心微针阵列制备方法结合微加工、精密机械加工、精密注塑等技术,方法稳定可靠,成本经济,适合大量量产制造。本发明同时公开了数种空心微针制品,能满足局部点和小区域实施空心微针,制品接触生物组织实施面结构可进一步优化,可结合真空负压使用,使用方便、可靠,应用领域广。空心微针制品采用精密注塑和精密机械加工技术制备,制备方法成熟可靠,成本经济,适合批量制造,大量推广。

[0046] 图1示出根据本发明的实施例的片状空心微针阵列的制备方法的流程图。

[0047] 首先,在步骤110,制备空心微针阳模。在本发明中,阳模指的是凸起结构。

[0048] 在本发明的实施例中,可以采用微加工、热压成型、精密注塑成型、3D打印、微模塑等技术制备空心微针阳模。

[0049] 具体而言,在本发明的一个实施例中,通过正性感光胶光刻制备空心微针阳模,包括如下步骤:

[0050] 首先,在透明基片的正面涂敷正性感光胶。正性感光胶可以包括但不限于光刻胶厚胶、感光聚酰亚胺胶等。透明基片包括但不限于玻璃衬底、PMMA基片等。在涂敷正性感光胶之前可以使用使用等离子水清洗透明基片,然后烘干。涂敷正性感光胶可以通过滚压、旋涂、喷涂、印刷、非旋转涂覆、热压、真空压合、浸泡、压力贴合等方式。

[0051] 接下来,使用预定形状掩膜版从透明基片310的背面对正性感光胶320倾斜曝光。具体而言,图2示出根据本发明的一个实施例的曝光图形掩膜版210。按照微针阳模针体外形,选择对应曝光图形掩膜版进行倾斜曝光,如图3所示。掩膜版210水平放置,光线垂直于掩膜版210,透明基片310水平倾斜角度 β ,其中倾斜角度 β 为微针阳模针尖夹角的二分之一。采用如图2所示的不透光正方形阵列图形掩膜版,平台将衬底依次延四边倾斜曝光。在本发明的其他实施例中,可以保持掩膜版210和透明基片310角度不变,使入射光线倾斜来实现倾斜曝光。

[0052] 曝光后使用对应显影剂将正性感光胶进行显影,去除多余感光胶,完成微针阳模制备。图4示出根据本发明的实施例通过正性感光胶光刻制备的空心微针阳模410的示意图。如图4所示,空心微针阳模410为从透明基片凸起的四棱锥结构。在本发明的其他实施例中,空心微针阳模也可以是棱锥、圆锥、棱锥与柱体结合、圆锥与圆柱结合等外形。

[0053] 在本发明的另一个实施例中,通过热压印制备空心微针阳模,包括如下步骤:

[0054] 将微针金属阴模固定于热压印设备上下模架之间,将聚合物粒料或者片材填充入微针模具备用。图5示出根据本发明的实施例的微针金属阴模的示意图。

[0055] 运行热压印设备,完成热压过程。根据所选用的聚合物特性,设置热压印设备的各项参数。例如,可以将温度设置在 $90\sim 250^{\circ}\text{C}$ 的范围内、将压力设置在 $15\sim 45\text{T}$ 的范围内、将真空度设置在 $-60\sim -95\text{Kpa}$ 的范围内、将热压时间设置在 $3\sim 15\text{min}$ 的范围内。

[0056] 热压过程结束后,待模具降温到适宜温度,取出微针阳模后重复以上过程可实现连续生产。图6示出根据本发明的实施例的通过热压印制备的空心微针阳模610的示意图。

[0057] 在本发明的实施例中,聚合物微针阳模采用的聚合物包括但不限于:正性感光聚合物、负性感光聚合物、聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、ABS塑料、环氧树脂、聚二甲基硅氧烷、聚丙烯、聚乙烯、聚己内酯、聚羟基乙酸、聚乳酸-羟基乙酸、聚砜、聚甲醛、乙烯-乙酸乙烯共聚物、酚醛塑料、聚苯乙烯、聚酰胺、聚氨酯、聚碳酸酯中的一种或多种。

[0058] 本领域的技术人员应该理解,上述空心微针阳模的制备方法的两个具体实施例仅用于示例性示出本发明,而不是限制本发明,其他制备方法也应落入本发明的保护范围。

[0059] 接下来,在步骤120,在微针阳模上形成微针层。在本发明的实施例中,形成微针层的方法包括但不限于:PVD、CVD、蒸镀、脉冲激光沉积、电铸、化学镀等。

[0060] 微针层材料可以包括但不限于:金、银、钴、铂、铜、铜合金、铁、铁合金、铝、铝合金、镍、镍合金、钛、钛合金铬、铬合金、钨、锌、锌合金、锡、PLA、PP、PVC、PE、PTFE、POM、ABS、PA等聚合物或它们的组合结构。微针层可以是单层结构,也可以是多层层叠结构。

[0061] 例如,在本发明的一个具体实施例中,在微针阳模上形成微针层包括以下步骤:

[0062] 1、可采用蒸镀法在微针阳模上沉积导电金属层,例如,金、银、钛等。

[0063] 2、将沉积导电层后的金属阳模浸入电铸槽中进行电铸。可以根据所需的微针性能,将电铸速率设置在 $0.05\sim 5\mu\text{m}/\text{min}$ 的范围内、设置电铸时间或设置最终电铸厚度在 $0.8\mu\text{m}\sim 80\mu\text{m}$ 的范围内,最终得到沉积金属层的微针阳模。图7示出根据本发明的实施例在微针阳模上形成的微针层710的截面示意图。

[0064] 接下来,在步骤130,形成微针针尖和微针针孔。在本发明的实施例中,可采用切割、打磨、激光钻孔、刻蚀等技术形成微针针尖和微针针孔。针孔贯穿微针金属层,作为微针

结构的核心部分之一,其结构和形成过程要保持针尖的锐利性,并且不能破坏针尖的结构。通过在微针阳模金属层上进行微针针孔的制备,能够实现针尖的锐利性并保持针尖的结构。

[0065] 在本发明的一个具体实施例中,采用切割的方法制备微针针尖和微针针孔,包括如下步骤:

[0066] 1、在微针阳模金属层上涂覆聚合物涂层810,如图8所示。

[0067] 2、使用晶圆切割机按预设轨迹、参数对微针针尖进行切割处理,同步形成微针针尖外形及微针针孔,如图9所示。具体切割方式可细分为两种:正切、斜切。

[0068] 针尖正切指的是切割刀刃910垂直于切割平面(即基片所在的平面),如图10所示。当针体为四棱锥针形时,优选切割刀刃侧面平行于四棱锥微针针体底面对角线,其他类型针体可参照上述方法进行类似变化。四棱锥针体微针正切割时,切割刀刃靠近微针针尖一侧侧面与同侧微针轴心距离在 $0\sim 20\mu\text{m}$ 的范围内,切割刀刃910的有效切割外轮廓距离微针尖端距离在 $10\sim 600\mu\text{m}$ 的范围内,参考图11。图12示出根据本发明的实施例去除阳模后片状微针阵列的示意图。图13示出单根针体的放大立体示意图。如图13所示,针尖顶部金属被部分去除,从而形成贯穿金属层的针孔,顶部剩余的金属构成针尖,从而获得良好的锐利性。

[0069] 针尖斜切指的是刀刃910的侧面与切割平面呈一定角度夹角,如图14所示。当针体为四棱锥针形时,优选切割刀刃侧面平行于四棱锥微针针体底面对角线,其他类型针体可参照上述方法进行类似变化。四棱锥针体微针斜切割时,切割刀刃910与切割平面夹角 α 角度在 $40\sim 80^\circ$ 的范围内,刀刃切割针体最低位置距离针尖顶端高度在 $30\sim 600\mu\text{m}$ 的范围内。图15示出根据本发明的实施例去除阳模后片状微针阵列的示意图。图16示出单根针体的放大立体示意图。如图16所示,通过斜切在金属层顶部形成一个斜面,斜面顶端构成锐利针尖,贯穿金属层的针孔处于斜面之中。

[0070] 在本发明的另一个具体实施例中,采用激光钻孔技术制备微针针尖和针孔,包括如下步骤:

[0071] 将完成微针阳模金属层沉积的基片水平放置于加工平台,确保激光束1710完全垂直于微针阵列平面。优选光斑聚焦于针体一个侧面的中心线上,且光斑与微针轴心水平距离在 $0\sim 50\mu\text{m}$ 的范围内,如图17所示。图18示出单根针体的放大立体示意图。如图18所示,激光束在针体的一个侧面的顶部位置形成贯穿金属层的针孔,其余侧面基本保持不变,从而获得良好的锐利性。

[0072] 本领域的技术人员应该理解,上述空心微针针尖和针孔的制备方法的两个具体实施例仅用于示例性示出本发明,而不是限制本发明,其他制备方法也应落入本发明的保护范围。

[0073] 接下来,在步骤140,去除微针阳模。在本发明的实施例中,去除微针阳模的方法包括但不限于化学溶剂去除、加热处理去除、机械去除等。

[0074] 例如,在本发明的一个具体实施例中,采用化学溶剂去除微针聚合物金属阳模:所述化学溶剂优选聚合物有机溶剂,包括但不限于二氯甲烷、三氯甲烷、氯仿、乙醇、乙醚、二甲苯、苯、甲醇、N—N二甲基亚砷、甲苯、二甲基甲酰胺、乙酸乙酯、丙酮等中的一种或多种混合物。

[0075] 具体操作包括将完成微针针尖加工的片状微针阵列,浸没于化学溶剂中,过程中

优选同步配套加热和超声,加速阳模去除速度。去除阳模后,得到片状金属空心微针阵列。

[0076] 现有研究发现,空心微针制备方法及其制备的微针形状和分布情况,对后续相关制品产品形态、用途、使用方法有着重要作用。本发明人认识到片状金属空心微针阵列,针体外形、尺寸、阵列方式和密度调整便利,可根据后续用途进一步裁切,便于集成于各领域终端产品,实现空心微针应用优势。本发明制备方法制备的片状金属空心微针阵列,结构简洁,稳定性高。

[0077] 本发明公开的片状金属空心微针阵列,由基层和金属空心微针针体组成,二者连接为一体,金属空心微针处于基层一侧,金属空心微针内腔开口处于基层另一侧。基层通常为平整片状,也可根据需求呈一定凹凸。凹凸尺寸落差可以在0~10mm的范围,但不限于此。基层外轮廓通常为矩形、圆形或椭圆形等,其厚度通常为1~1000 μm ,优选20~100 μm 。基层可由单一金属及合金材质构成,包括但不限于金、银、钴、铂、铜、铜合金、铁、铁合金、铝、铝合金、镍、镍合金、钛、钛合金、铬、铬合金、钨、锌、锡或它们的组合,也可由上述材料复合层结构构成。基层还可以由PLA、PP、PVC、PE、PTFE、POM、ABS、PA等聚合物构成。更进一步基层两侧表面均可再次涂覆聚合物涂层,起到润滑、绝缘、导电、提升生物安全性及装饰等作用。还可以对涂覆聚合物涂层进行图形化,即按特定图形规则涂覆聚合物层,其余区域镂空漏出金属层,实现不同区域具备不同电特性等。

[0078] 金属空心微针针体处于基层一侧,并延此侧面异平面方向进一步延伸,通常针体呈均匀阵列分布,也可根据后续制品要求,按特定图形排布。金属空心微针针体可由单一金属及合金材质构成,包括但不限于金、银、钴、铂、铜、铜合金、铁、铁合金、铝、铝合金、镍、镍合金、钛、钛合金、铬、铬合金、钨、锌、锡或它们的组合,也可由上述材料复合层结构构成,更进一步金属空心微针针体内外表面均可再次涂覆聚合物涂层,起到润滑、绝缘、导电、提升生物安全性及装饰等作用。金属空心微针针体外形通常为棱锥、圆锥,也可是棱锥与柱体结合、圆锥与圆柱结合等外形。针体高度通常为100~2500 μm ,优选200~1500 μm ,针体底部边长或者直径10~1000 μm ,优选50~400 μm 。同一阵列中的不同位置可以设置不同外形和不同尺寸的微针。例如,阵列中心的微针外形或尺寸不同于边缘处的微针外形或尺寸。金属空心微针针孔根据不同制备方法呈不同外形,针孔直径或最长对角线通常为1~200 μm ,优选20~80 μm 。金属空心微针于基层一侧成阵列分布,可以为均匀阵列分布,也可以可以根据需要具体设定分布密度。例如,阵列中心的微针密度不同于边缘处的微针密度,通常为每平方厘米1~100根针体,优选每平方厘米1~36根针体。

[0079] 在本发明的实施例中,微针针体针尖直径小于60 μm ,针体高宽比在1~6的范围内,术语“针体高宽比”指的是针体的高度和针体底部边长或者直径的比;单根微针针尖处垂直下压位移大于30 μm 时,力反馈0.5N以上。

[0080] 在本发明的一些实施例中,可以基于本发明制备方法制备的片状金属空心微针阵列制造空心微针制品。

[0081] 空心微针常以阵列排布形态制备,此后往往需要进一步集成于各类不同结构,成为最终制品或者其部件。

[0082] 本发明提供的空心微针制品,通常包括片状空心微针及底座,片状空心微针至少包括一根及以上空心微针,微针底座主体部分通常包括底座本体及至少两个连接端口,分布于微针底座本体的不同面,微针底座本体的内部包含连至少两个通连接端口的通道,底

座外形通常为柱状或片状,可为圆柱、方柱、圆片、方片或其他异形结构,底座除连接端口以外表面,可为光滑表面,进一步此外表面可设计连接、固定结构。当微针底座仅包括两个连接端口时,第一端口用于集成片状空心微针,第二端口可为鲁尔接口或带通孔的螺纹接口及各类快卡卡口,第二端口便于片状空心微针与底座集成后连接其他部件,并能够实现现在特定时间通过空心微针针孔、底座和第二端口通孔完成递送或抽取流体。进一步,当微针底座包括三个连接端口时,第一端口用于集成片状空心微针,第二端口可为鲁尔接口或带通孔的螺纹接口及各类快卡卡口,第二端口便于片状空心微针与底座集成后连接其他部件,底座本体内部具有连接第一端口和第二端口的第一通道,并能够实现现在特定时间通过空心微针针孔、底座和第二端口通孔完成递送或抽取流体,第三端口可为鲁尔接口或带通孔的螺纹接口及各类快卡卡口,第三端口便于片状空心微针与底座集成后连接其他部件,底座本体内部具有连接第一端口和第三端口的第二通道,并能够实现片状空心微针外表面区域在特定时间通过底座和第三端口通孔完成递送或抽取流体,该流体可以是气体或液体。第一通道和第二通道直接可以彼此连通,也可彼此隔离。

[0083] 本领域的技术人员应该理解底座本体内部结构和接口数量可以根据实际需要设计进行调整,例如,可以在底座上设置四个或更多个接口,每个接口可以通过内部的通道与其它特定的一个或多个接口连通,每个通道可以与其它通道连通或部分连通,或者每个通道互不相通。

[0084] 在本发明的一个具体实施例中,片状空心微针与底座之间可增加连接件,如图19所示。图19示出根据本发明的一个实施例的空心微针制品的立体装配示意图。空心微针制品包括底座1910、连接件1920、片状空心微针1930、密封结构胶1940。连接件1920带阵列通孔及固定管脚,阵列通孔中心距与片状空心微针轴心距相同,管脚垂直于连接件通孔所在平面。在底座1910集成片状空心微针端口一侧,分布有网状连接通道与连接件通孔位置对应,该端口同时具备与连接件管脚一一对应管座结构。对应空心微针制品装配后,底座与片状空心微针集成一侧端口,由下而上分别是底座1910、连接件1920、片状空心微针1930、密封结构胶1940。

[0085] 空心微针制品制备方法包括:

[0086] 1、采用片状金属空心微针制备方法制备片状空心微针;采用精密注塑或热压技术制备特定结构聚合物底座,聚合物材质包括:PP、PVC、PLA、ABS、PMMA、树脂等材料;采用精密机加工、激光加工、刻蚀加工制备特定结构连接件,连接件材质可为金属或聚合物,包括但不限于PP、PVC、PLA、ABS、PMMA、树脂、金、银、钴、铂、铜、铜合金、铁、铁合金、不锈钢、铝、铝合金、镍、镍合金、钛、钛合金、铬、铬合金、钨、锌、锡或它们的组合,优选金属材质。

[0087] 2、将片状空心微针与连接件进行连接,连接方式可采用各类胶水及焊接工艺。

[0088] 3、将片状空心微针与连接件连接后,利用连接件管脚插入底座端面管座结构,并以胶水固定。

[0089] 4、将第3步包含所有部件连接固定后,在片状空心微针与底座接触的边缘四周,涂覆密封结构胶,待固化后完成微针制品制备。

[0090] 本发明的有益效果是:本发明公开的片状金属空心微针阵列,不但具有以微创无痛或微痛给药优势的同时,同时具备了传统注射主动驱动药液的特点,方便安全,通常最终应用的产品均无需专业人士操作,给药精准,同时微针本身力学性能突出,微针尺寸、阵列

密度调整方便,片状微针阵列可根据后续制品需求,随意裁切,应用范围广;片状金属空心微针阵列制备方法结合微加工、精密机械加工、精密注塑等技术,方法稳定可靠,成本经济,适合大量量产制造。本发明同时公开了数种空心微针制品,片状金属空心微针能牢固、精确的进行装配,结合片状空心微针阵列易于裁切的特性,可方便的装配为不同规格类型,分别满足局部点和小区域实施空心微针,制品接触生物组织实施面结构可进一步优化,可结合真空负压使用,实现在特定时间通过空心微针针孔、底座同时完成递送或抽取流体及气体,上述制品可作为单独产品或其他产品部件集成,使用方便、可靠,应用领域广;空心微针制品采用精密注塑和精密机械加工技术制备,制备方法成熟可靠,成本经济,适合批量制造,大量推广。

[0091] 下文中结合具体实施例进一步描述本发明的片状金属空心微针的制备方法及其制品。

[0092] 实施例1

[0093] 在实施例1中,片状金属空心微针阵列使用微加工工艺制备而成。选取厚度2mm石英玻璃作为透明基底,使用等离子水清洗并烘干,采用真空气相沉积(CVD)工艺沉积六甲基二硅氮烷(HMDS)薄膜涂层,烘干固化后,旋涂正性感光聚酰亚胺胶,并再次进行热烘固化,可重复旋涂多次,使涂胶层厚度达到550 μm 。将涂胶后基底放置紫外曝光设备曝光平台,本实施例制备微针针体为四棱锥形,选择对应掩模版曝光,如图2所示。曝光方式为倾斜曝光,如图3所示,透明衬底水平倾斜角度 β 为微针阳模针尖夹角的二分之一,本实施例中倾斜角度 β 为 10° ,空心微针采用四棱锥针体,底边长200 μm ,针高550 μm ,针体均匀阵列排布,针体轴心距1000 μm 。曝光分四次完成,曝光平台将衬底依次延掩模版四边倾斜曝光,曝光后将衬底整体浸没于对应溶剂中进行显影,过程可配套实施轻微震动或超声,显影烘干后,获得微针阳模。

[0094] 将微针阳模及衬底同侧采用蒸镀工艺沉积导电金属层银,采用高频脉冲电流,电铸沉积镍钴合金层,金属沉积层厚度15 μm 。继续将金属沉积层表面涂覆聚酰亚胺涂层,厚度600 μm ,热烘固化后,采用晶圆切割机对微针针尖进行切割处理。本实施例采用针尖正切方式进行切割,切割时切割刀刀侧面平齐四棱锥微针针体底面对角线,且垂直于切割平面如图10所示,刀刃靠近微针针尖一侧侧面与同侧微针轴心距离为0,切割刀刃有效切割外轮廓距离微针尖端距离65 μm ,如图11所示。将完成微针针尖加工的微针阵列及衬底,浸没于聚酰亚胺专用去胶溶液中,过程中同步对溶液进行加热,维持溶液温度为 40°C ,期间间断进行高频超声,加速阳模去除,去除阳模后片状微针阵列如图12,单根针体放大如图13。

[0095] 实施例2

[0096] 在实施例2中,片状金属空心微针阵列使用微加工工艺结合精密激光加工制备而成。本实施例片状金属空心微针阵列阳模及金属层沉积方法同实施例1。

[0097] 在金属沉积层表面涂覆聚酰亚胺涂层,厚度600 μm ,热烘固化后,采用激光钻孔对微针针尖进行处理,此处激光钻孔前涂覆聚酰亚胺涂层也可省略,优选保留,可对微针针体在后续加工过程中进行适当保护。加工时,将完成微针阳模金属层沉积的片子水平放置于加工平台,确保激光束完全垂直于微针阵列平面,光斑聚焦于针体侧面中心线上,光斑与微针轴心水平距离5 μm 。将完成微针针尖加工的微针阵列及衬底,浸没于聚酰亚胺专用去胶溶液中,过程中同步对溶液进行加热,维持溶液温度为 40°C ,期间间断进行高频超声,直至微

针阳模去除,获得片状金属空心微针阵列。

[0098] 实施例3

[0099] 在实施例3中,片状金属空心微针阵列使用热压印结合精密机械加工制备而成。具体方法为,采用特定微针金属阴模,结合热压印技术制备片状金属空心微针阵列阳模,微针阳模包括针体和基底,热压印成型时一体成型制备。本实施例微针金属阴模采用不锈钢材质,微针金属阴模一侧表面具有矩形下凹区域,尺寸、形状对应于微针阳模基底,长宽分别为10*10cm,下凹深度等同微针阳模基底厚度为1.5mm,此处下凹区域尺寸也可随片状金属空心微针阵列尺寸规格按需求进行调整。微针金属阴模矩形下凹区域四周对应形成围栏,四边围栏中间区域存在热压物料溢流槽,溢流槽采用窄门及门外双向宽溢流道结构设计,提升热压过程中多余物料溢流能力的同时,确保成型区域具备足够成型压力,具体溢流槽也可参照类似机理进行合理变换。微针金属阴模矩形下凹区域底面阵列分布微针针体凹孔,此实施例凹孔为倒四棱锥型,对应微针阳模针体为四棱锥,针体底边长280 μm ,针高850 μm ,针体轴心距2000 μm 。

[0100] 制备时,将微针金属阴模(如图5所示)固定于热压印设备上下模架之间,将聚乳酸(PLA)粒料填充入微针模具,设备运行温度设定为170 $^{\circ}\text{C}$,压力30T,真空度-85Kpa,热压时间设定为8min。热压过程结束后,待模具降温到适宜温度,取出微针阳模。

[0101] 将微针阳模及基底同侧采用PVD工艺沉积导电金属层银,采用高频脉冲电流,电铸沉积镍钴合金层,金属沉积层厚度20 μm 。在金属沉积层表面涂覆聚酰亚胺涂层,厚度900 μm ,热烘固化后,采用晶圆切割机对微针针尖进行切割处理。本实施例采用针尖正切方式进行切割,切割时切割刀刃侧面平齐四棱锥微针针体底面对角线,且垂直于切割平面,刀刃靠近微针针尖一侧侧面与同侧微针轴心距离为0,切割刀刃有效切割外轮廓距离微针尖端距离160 μm 。将完成微针针尖加工的微针阵列及基底,浸没于氯仿溶液中,过程中同步对溶液进行高频超声,直至微针金属阳模去除。

[0102] 实施例4

[0103] 在实施例4中,片状金属空心微针阵列阳模及金属层沉积方法同实施例3,在金属沉积层表面涂覆聚酰亚胺涂层,厚度900 μm ,热烘固化后,微针针尖采用晶圆切割机进行切割处理,具体切割方式为斜切,切割时切割刀刃侧面平齐四棱锥微针针体底面对角线,且刀刃侧面与切割平面呈一定角度夹角,如图14所示。本实施例夹角 α 角度为70 $^{\circ}$,刀刃切割针体最低位置距离针尖高度400 μm 。成品片状微针阵列如图15,单根针体放大如图16。

[0104] 将完成微针针尖加工的微针阵列及基底,浸没于氯仿溶液中,过程中同步对溶液进行高频超声,直至微针金属阳模去除。

[0105] 实施例5

[0106] 在实施例5中,片状金属空心微针阵列阳模及金属层沉积方法同实施例3,在金属沉积层表面涂覆聚酰亚胺涂层,厚度900 μm ,热烘固化后,采用激光钻孔对微针针尖进行处理,此处激光钻孔前涂覆聚酰亚胺涂层也可省略,优选保留,可对微针针体在后续加工过程中进行适当保护。加工时,将完成微针阳模金属层沉积的片子水平放置于加工平台,确保激光束完全垂直于微针阵列平面,光斑聚焦于针体侧面中心线上,光斑与微针轴心水平距离10 μm 。将完成微针针尖加工的微针阵列及基底,浸没于氯仿溶液中,过程中同步对溶液进行高频超声,直至微针金属阳模去除,钻孔完成针体如图18所示。

[0107] 实施例6:片状金属空心微针阵列制品制备

[0108] 空心微针常以阵列排布形态制备,此后往往需要进一步集成于各类不同结构,成为最终制品或者其部件。本实施例6使用实施例5制备的片状金属空心微针阵列,更进一步将其分切为4*4微针阵列片。微针阵列片连同连接件与带两个连接端口的底座装配,最后以密封结构胶进行密封、固定(如图19所示)。本实施例底座采用医疗级PVC材质,采用精密注塑成型,外形为圆柱结构,直径14mm,高度12mm,底座集成片状空心微针端口一侧,分布有网状连接通道与连接件通孔位置对应,该端口同时具备与连接件管脚一一对应管座结构。底座另一侧端口为螺纹结构,如图20所示,此结构便于与其他部件连接。底座内具有连接两侧端口的一根或多跟通道。连接件采用医疗级304不锈钢材质,通过激光加工制备,厚度0.1mm,连接件带阵列通孔及固定管脚,阵列通孔中心距与片状空心微针轴心距相同,管脚垂直于连接件通孔所在平面。

[0109] 装配时,使用粘合剂首先将微针阵列片与连接件粘合,粘合时微针轴心与连接件阵列通孔中心一一对应,粘合固定后利用连接件管脚插入底座端面管座结构,并用胶水再次固定。最后,在片状空心微针与底座接触的边缘四周,涂覆密封结构胶,待固化后完成微针制品制备,如图21所示。

[0110] 实施例7

[0111] 本实施例使用实施例3制备的片状金属空心微针阵列,更进一步将其分切为5*5微针阵列片。本实施例底座采用医疗级PVC材质,采用精密注塑成型,外形为圆柱结构,直径16mm,高度16mm,底座集成片状空心微针端口一侧,分布有网状连接通道与连接件通孔位置对应,该端口同时具备与连接件管脚一一对应管座结构。底座内具有连接两侧端口的一根或多跟通道。底座另一侧端口为鲁尔接口,如图22所示,此结构便于与其他部件连接。本实施例采用医疗级304不锈钢材质连接件,通过精密机加工制备,厚度0.2mm,连接件带阵列通孔及固定管脚,阵列通孔中心距与片状空心微针轴心距相同,管脚垂直于连接件通孔所在平面。

[0112] 装配时,使用粘合剂首先将微针阵列片与连接件粘合,粘合时微针轴心与连接件阵列通孔中心一一对应,粘合固定后利用连接件管脚插入底座端面管座结构,并用胶水再次固定。最后,在片状空心微针与底座接触的边缘四周,涂覆密封结构胶,待固化后完成微针制品制备。

[0113] 实施例8

[0114] 在实施例8中,使用实施例3制备的片状金属空心微针阵列,更进一步将其分切为4*4微针阵列片。本实施例底座为医疗级PP材质,采用精密注塑成型,主体外形为圆柱结构,直径14mm,高度16mm,底座包括三个连接端口,如图23所示。第一端口2310用于集成片状空心微针,第二端口2320为螺纹接口,第三端口2330位于圆柱表面为鲁尔接口。底座内具有连接第一端口和第二端口的一根或多跟通道。底座内还具有连接第一端口和第三端口的一根或多跟通道。第一端口2310分布有网状连接通道与连接件通孔位置对应,该端口同时具备与连接件管脚一一对应管座结构和高出片状空心微针集成平面的圆环结构2340。例如,可以将圆环结构相对于片状空心微针集成平面的高度设定为0.9mm的圆环结构,圆环厚度设定为0.6mm。第二端口2320便于片状空心微针与底座集成后连接其他部件,并能够实现特定时间通过空心微针针孔、底座和第二端口通孔完成递送或抽取流体。第三端口2330便于

片状空心微针与底座集成后连接其他部件,结合第一端口高出片状空心微针集成平面的圆环结构,能够实现片状空心微针外表面区域在特定时间通过底座和第三端口通孔完成递送或抽取气体,提供真空负压或破除真空等功能。

[0115] 片状金属微针与底座之间含有连接件,连接件采用医疗级304不锈钢材质,通过精密机加工制备,厚度0.1mm,连接件带阵列通孔及固定管脚,阵列通孔中心距与片状空心微针轴心距相同,管脚垂直于连接件通孔所在平面。装配时,使用粘合剂首先将微针阵列片与连接件粘合,粘合时微针轴心与连接件阵列通孔中心一一对应,粘合固定后利用连接件管脚插入底座端面管座结构,并用胶水再次固定。最后,在片状空心微针与底座接触的边缘四周,涂覆密封结构胶,待固化后完成微针制品制备,如图24所示。

[0116] 实施例9

[0117] 在实施例9中,使用实施例2制备的片状金属空心微针阵列,更进一步将其分切为1*3微针阵列片。底座为医疗级PVC材质,采用精密注塑成型,主体外形为楔形结构,高度12mm,底座包括两个连接端口,分布底座两侧面。底座内具有连接第一端口和第二端口的一根或多跟通道。第一端口用于集成片状空心微针,第二端口为鲁尔接口,便于片状空心微针与底座集成后连接其他部件,能够实现在特定时间通过空心微针针孔、底座和第二端口通孔完成递送或抽取流体。

[0118] 装配时,先将微针阵列片与底座网状连接通道对齐,使用粘合剂进行粘接固定。随后将片状空心微针与底座接触的边缘四周,涂覆密封结构胶,待固化后完成微针制品制备,如图25所示。

[0119] 微针力学性能对于微针制品能否顺利实施起到非常重要作用,力学测试指标中,微针针体轴向力数据能相对较好的用于衡量微针刺入实施组织过程中力学性能。微针轴向力测试方法通常采用测力仪器垂直下压针体,下压过程中,同步收集位移与荷载力情况,并生成荷载位移曲线。

[0120] 在本发明的一些实施例中,采用推拉力仪(日本株式会社力世科RHESCA PTR-1101)完成测试。测试时,将片状金属空心微针阵列水平粘接于测试固定件,随后将固定件固定于设备测试平台,过程同时观测水平情况,避免片状空心微针阵列出现倾斜情况。设置设备参数,确保设备下压探头与所测微针针体轴心重合。图26示出根据本发明的实施例的测试结果。从图26可以看出测试曲线未观察到明显数值突变,曲线连续性较好,同步结合测试前后针体光学图像,证实测试过程中,金属空心微针针体未出现断裂情况。测试所使用的尺寸规格微针刺入人体皮肤相关的典型力远低于1N。结合微针外形结构、尺寸,取下压位移10 μ m时刻轴向力代表微针针尖刺入过程可承受力值,由测试数据可知,本实施例微针能有效刺入人体皮肤而不断裂、弯折。

[0121] 更进一步,将实施例2、3、4制备的微针按上述方法,测试各自微针轴向力情况,测试结果如下表:

[0122] 表1:不同实施例微针轴向力测试数据

	实施例 2 微针	实施例 3 微针	实施例 4 微针
[0123] 测试次数	18	18	18
轴向力均值 N (位移 10 μm)	20.0	16.2	22.8
标准偏差 N	3.9	5.2	3.7
RSD (%)	19.6%	32.1%	16.4%

[0124] 测试数据中,实施例4微针轴向力相对最佳,RSD数值最小,各实施例数据未见显著差异,结合上述分析,各实施例微针均满足有效刺入人体皮肤而不断裂、弯折要求。

[0125] 接下来,对片状金属空心微针阵列制品进行穿刺测试。

[0126] 使用实施例7制备的片状金属空心微针阵列制品进行穿刺测试。结合目前研究结果,一般认为猪皮皮肤比较接近人体皮肤构造,本测试采用猪皮皮肤模拟微针穿刺人体皮肤过程及结果。

[0127] 将上述微针制品固定于推拉力仪(日本株式会社力世科RHESCA PTR-1101)测试运动模块,将离体猪皮平铺固定于测试平台,仪器以20N推力将微针制品垂直推向猪皮表面,完成刺入后复位,以棉签蘸取0.005%浓度亚甲蓝溶液对穿刺部位进行染色,染色结果如图27所示。

[0128] 测试图片可以较为清楚观测到25个染色点,对应本实施例制品搭载的5*5金属空心微针阵列,证实微针针体穿刺的有效性。

[0129] 更进一步,将本实施例制品微针表面进行处理,涂覆亚甲蓝溶液并干燥,重复上述猪皮穿刺实验,随后使用德国莱卡共聚焦显微镜(TCS SP8 STED)扫描猪皮内亚甲蓝分布情况,以此分析微针刺入皮肤深度,测试结果如下表:

[0130] 表2:微针制品猪皮穿刺深度

	猪皮穿刺
[0131] 测试次数	5
平均刺入深度 μm	480
标准偏差 μm	102
RSD (%)	21.5

[0132] 穿刺实验重复实施5次,共聚焦显微镜每次从穿刺实施所产生针孔中随机挑选5个进行测量扫描,共25个测量数据,测试平均刺入深度为480 μm ,在测试实验中及测试后未发现微针针体出现任何断裂、弯折情况。

[0133] 接下来,进行片状金属空心微针阵列制品注射测试。

[0134] 本次注射测试使用实施例9制备的片状金属空心微针阵列制品进行注射测试。采用离体乳猪皮模拟微针穿刺人体皮肤后进行溶液注射。将微针制品与测试管路连接,管路中注射物以0.005%亚甲蓝溶液代替。测试时首先将微针垂直刺入模拟皮肤并维持,随后管路施加15psi背压,统计100 μL 注射物注射所需时间,测试结构如下表:

[0135] 表3:微针制品猪皮注射

		猪皮注射
[0136]	测试次数	5
	注射背压 psi	15
	注射物体积 μL	100
	平均注射时间 s	35
[0137]	标准偏差 s	4.4
	RSD (%)	12.6

[0138] 注射实验重复实施5次,平均注射时长35s。测试过程中及测试后未发现微针针体出现任何断裂、弯折情况。测试后移除微针制品,从皮肤表面观察到少量溶液溢出,如图28所示,同步可观测到以注射点为中心,亚甲蓝已在皮下散射状扩散形成色斑。

[0139] 尽管上文描述了本发明的各实施例,但是,应该理解,它们只是作为示例来呈现的,而不作为限制。对于相关领域的技术人员显而易见的是,可以对其做出各种组合、变型和改变而不背离本发明的精神和范围。因此,此处所公开的本发明的宽度和范围不应被上述所公开的示例性实施例所限制,而应当仅根据所附权利要求书及其等同替换来定义。

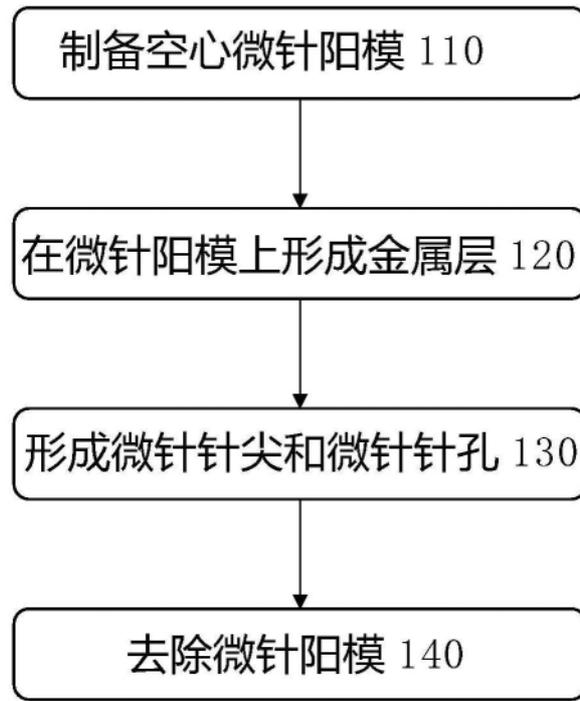


图1

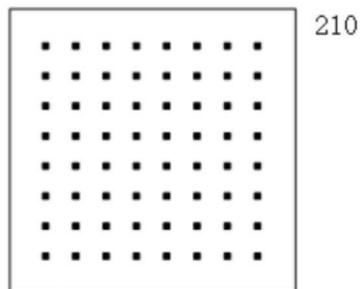


图2

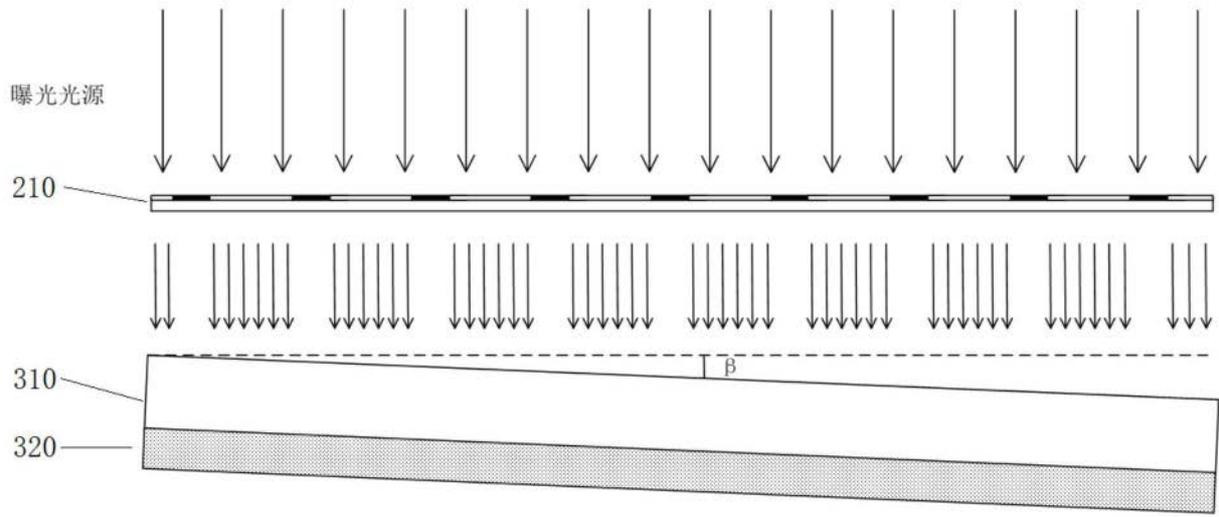


图3

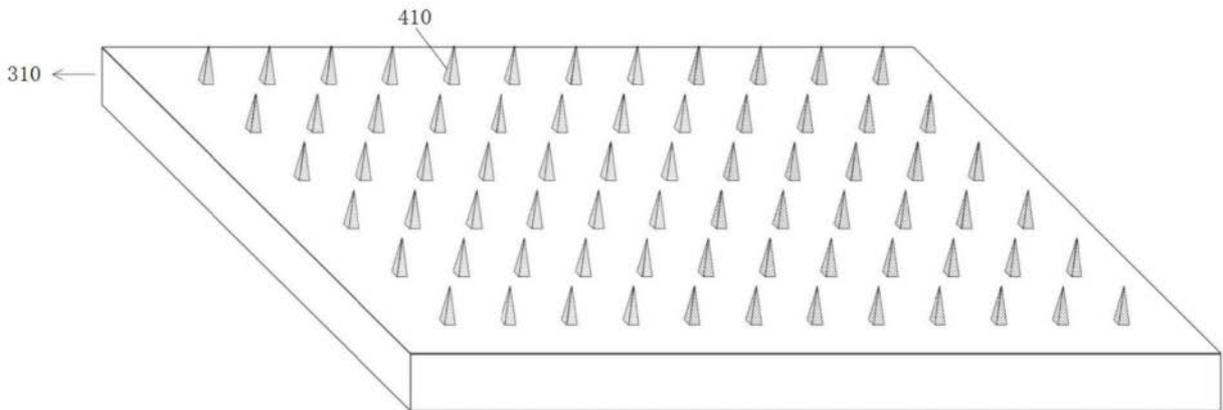


图4

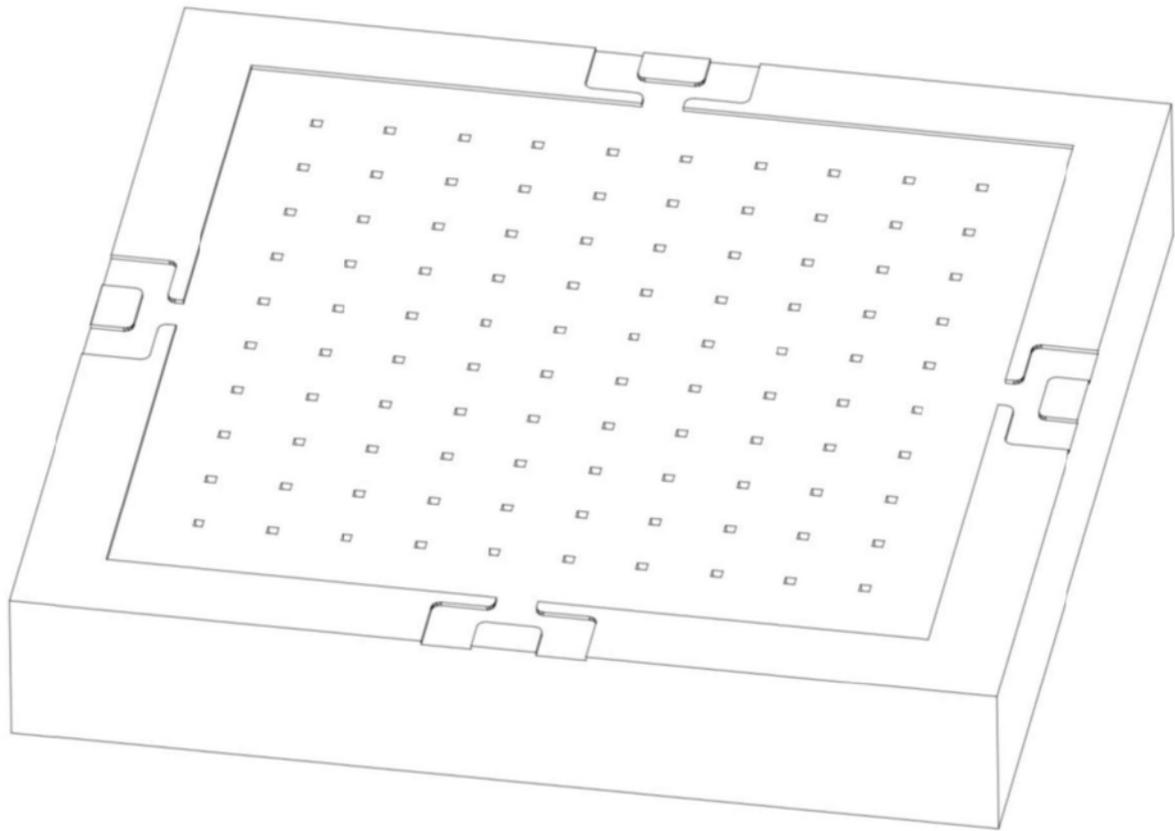


图5

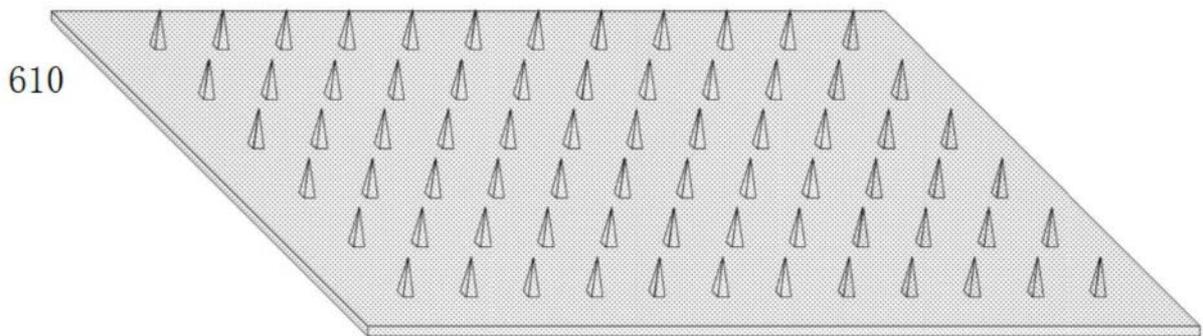


图6

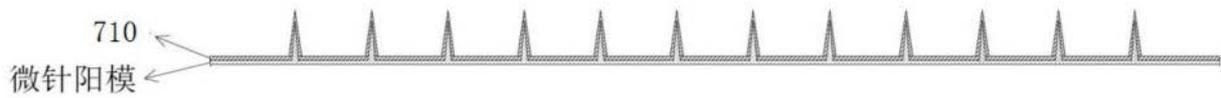


图7

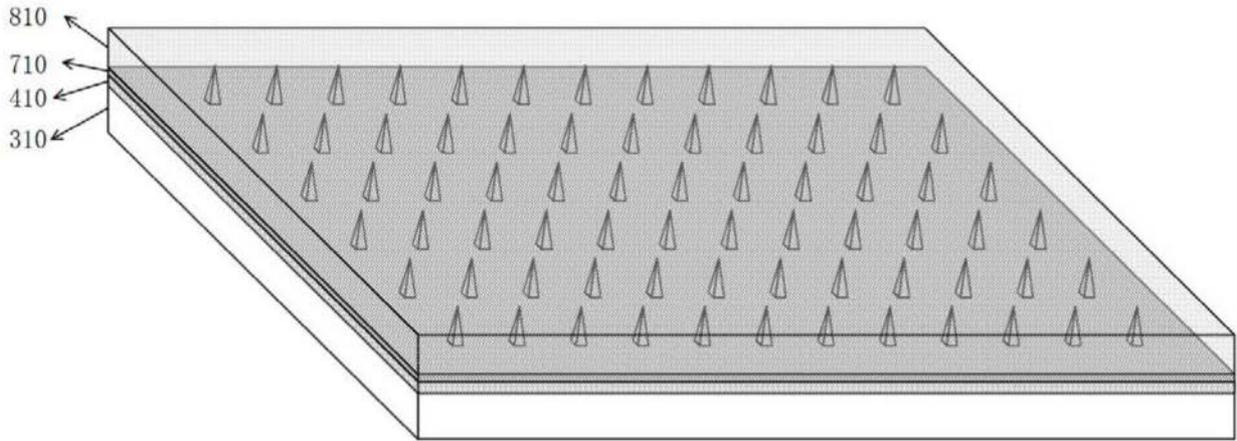


图8

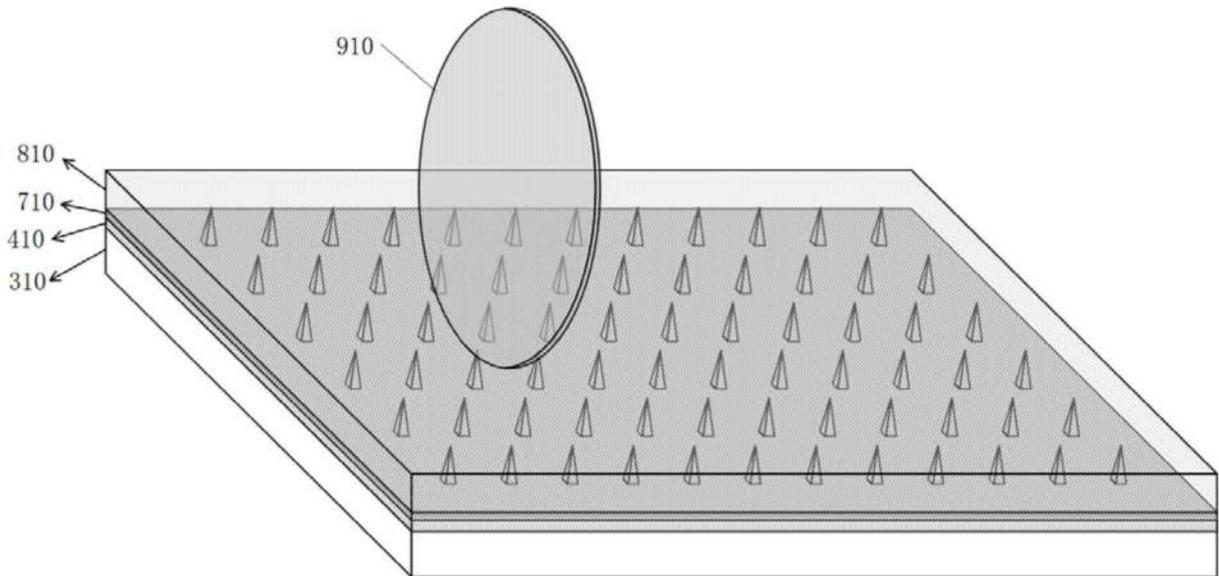


图9

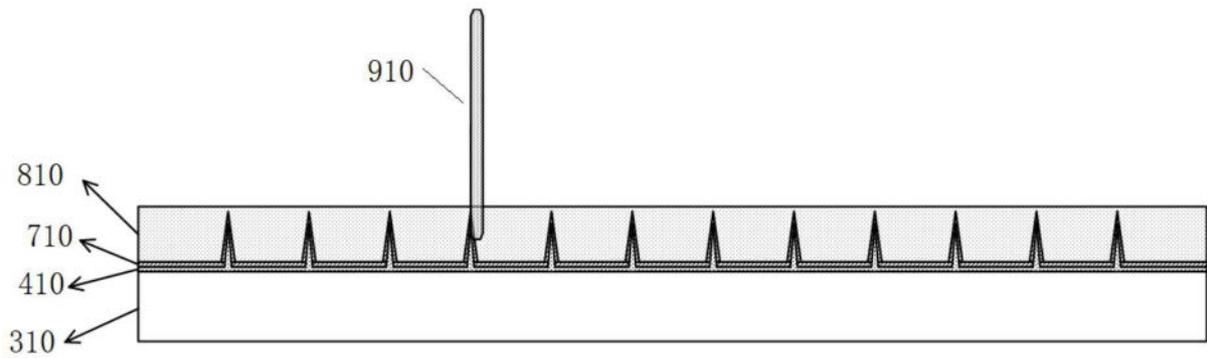


图10

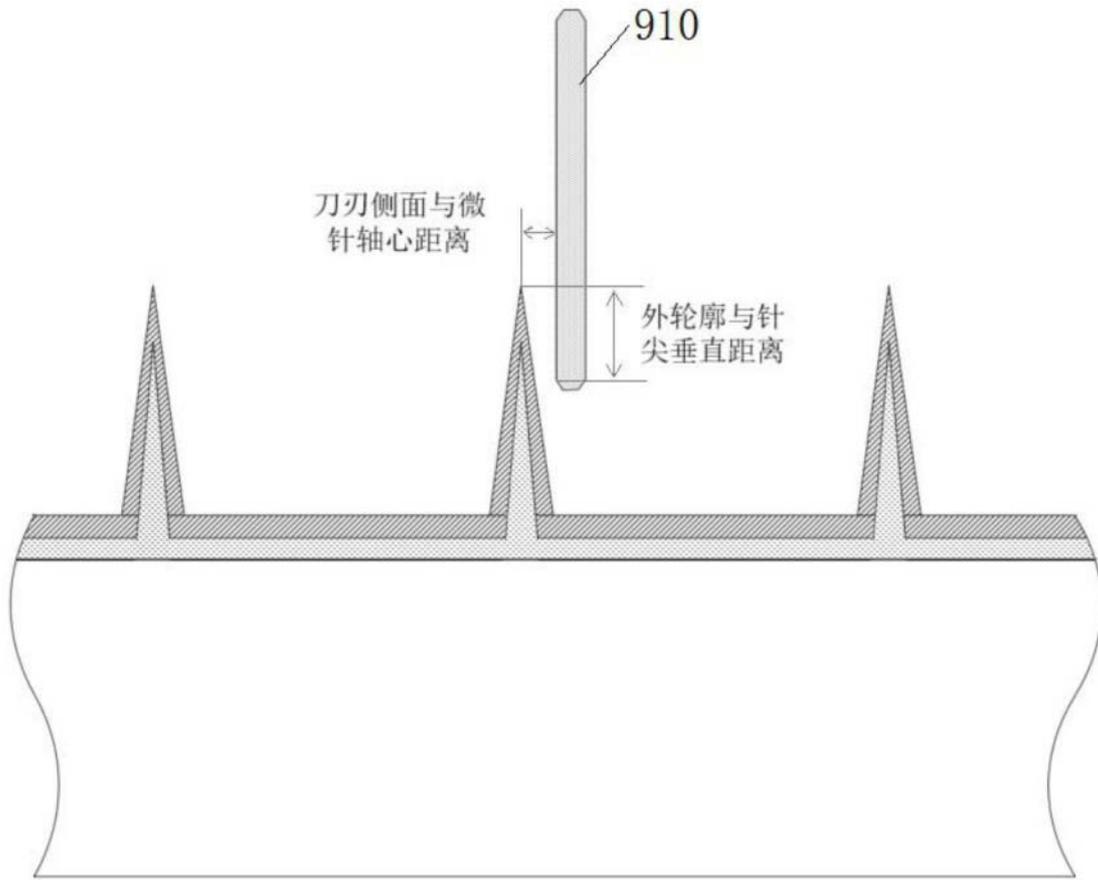


图11

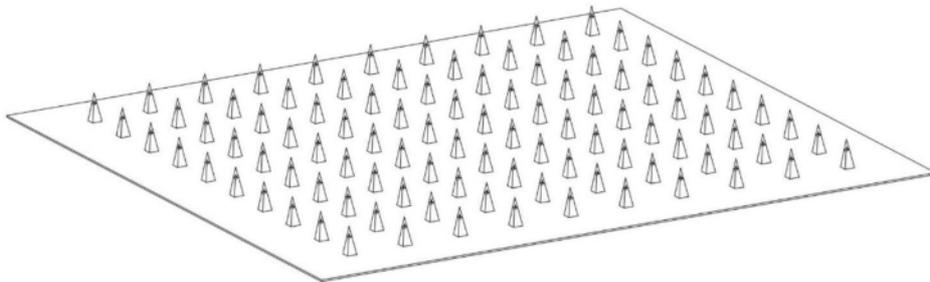


图12

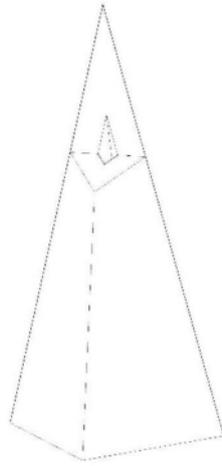


图13

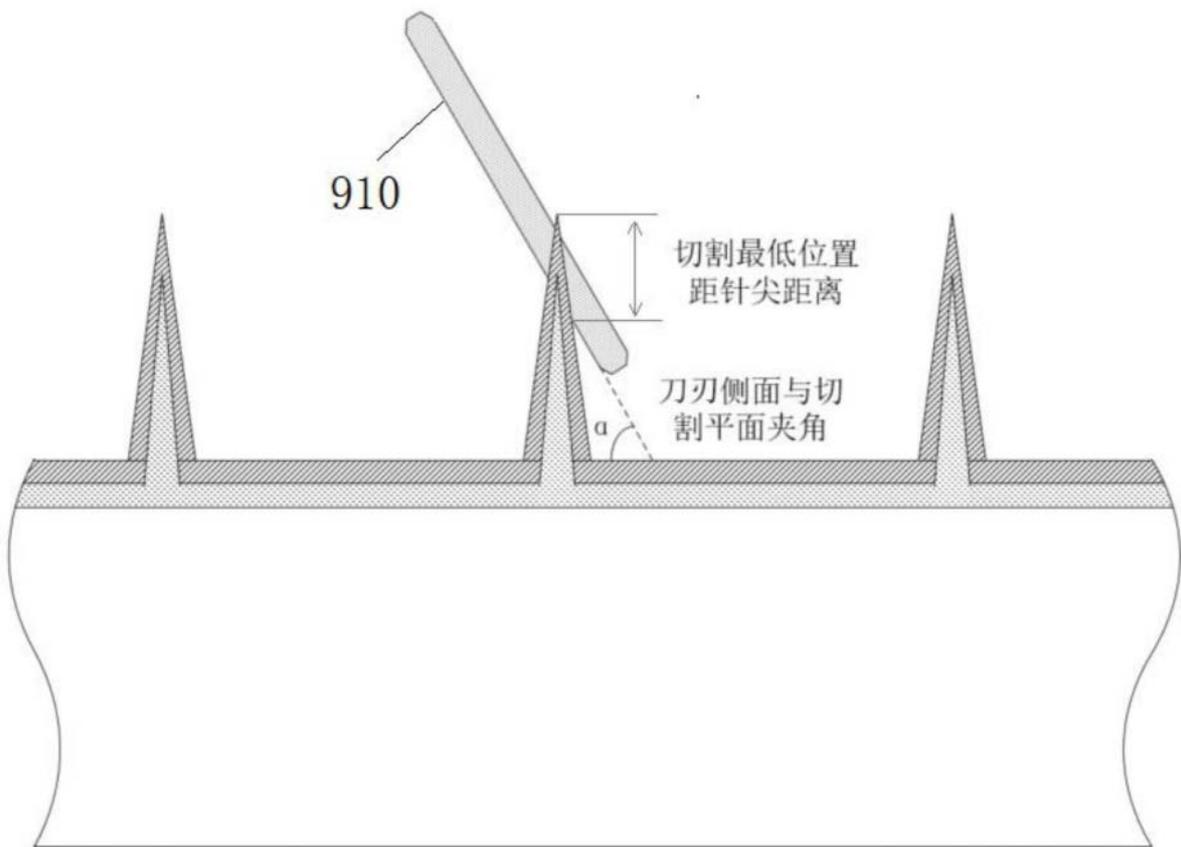


图14

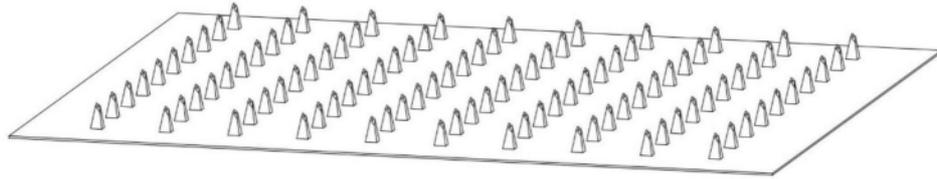


图15

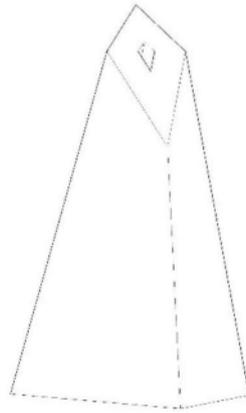


图16

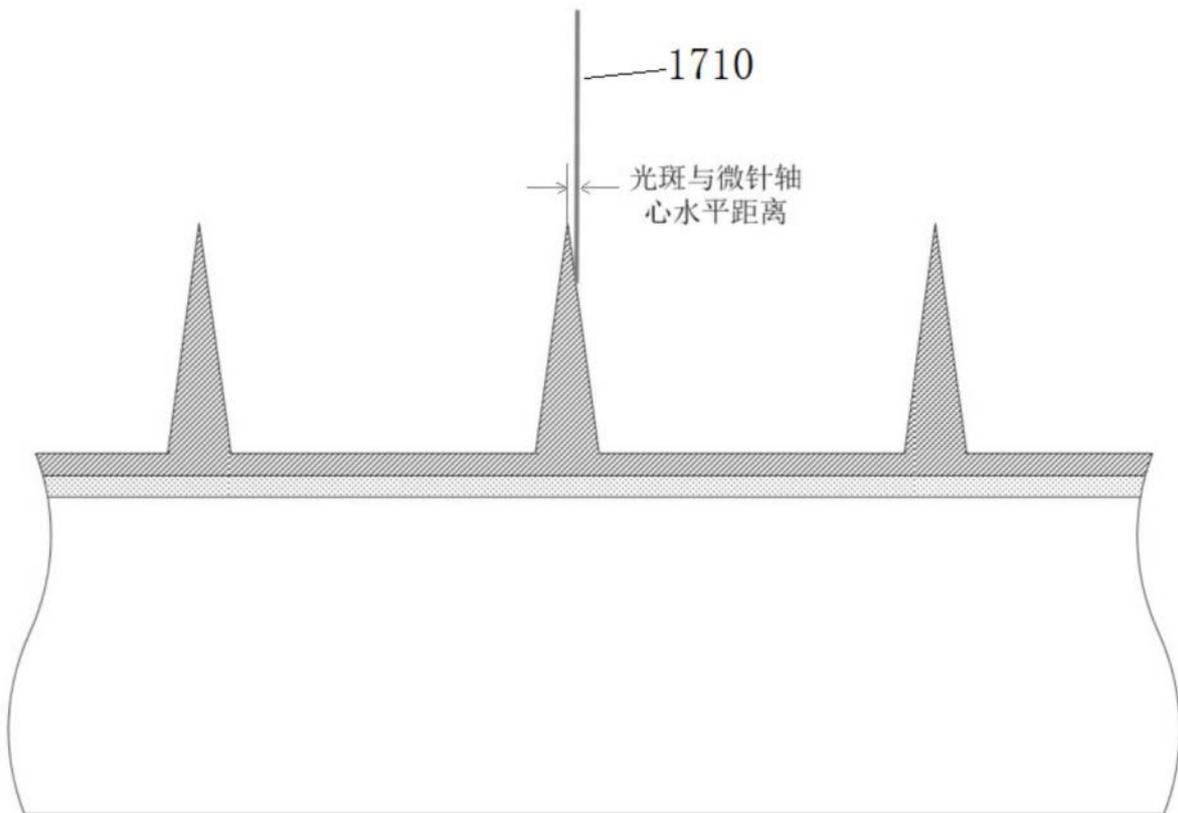


图17



图18

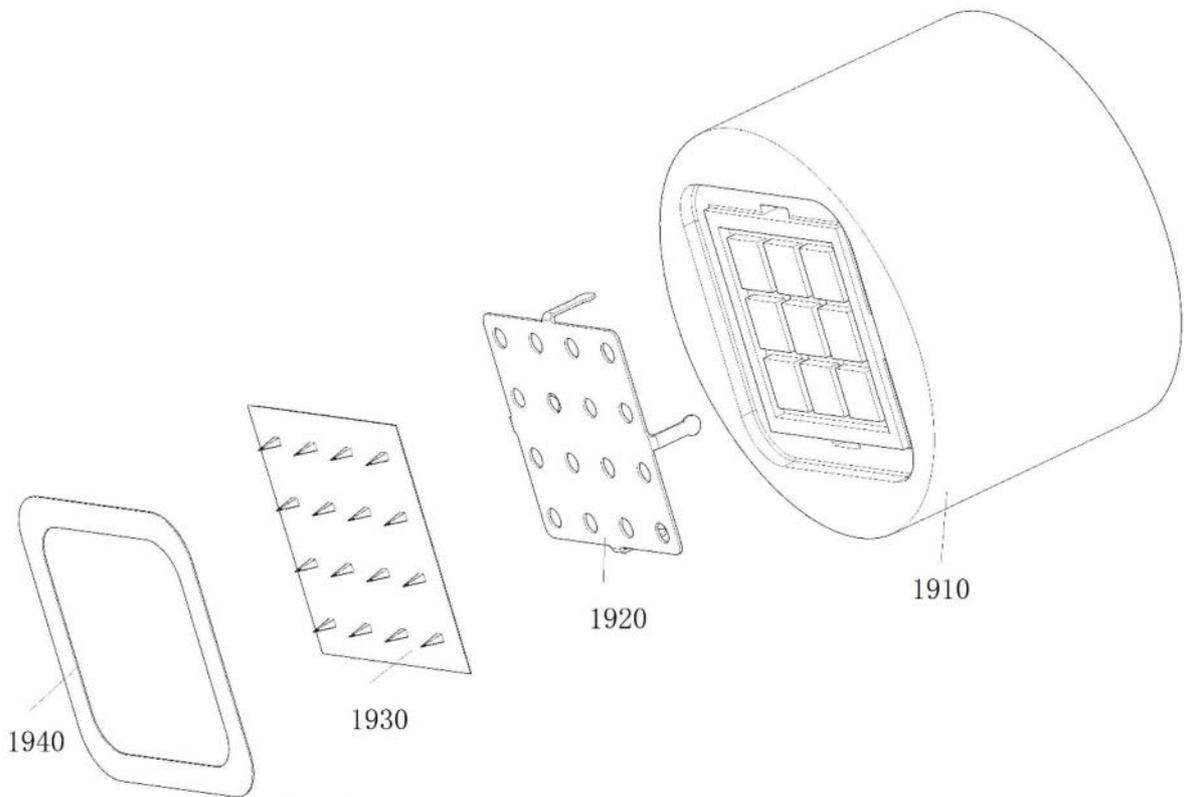


图19

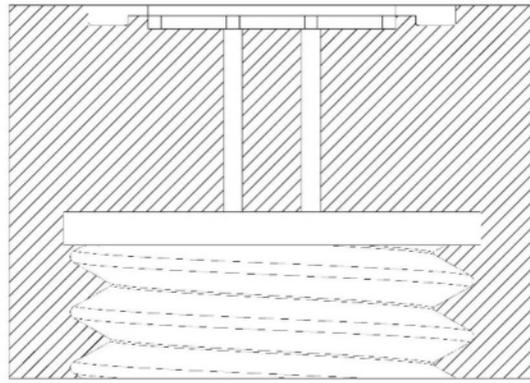


图20

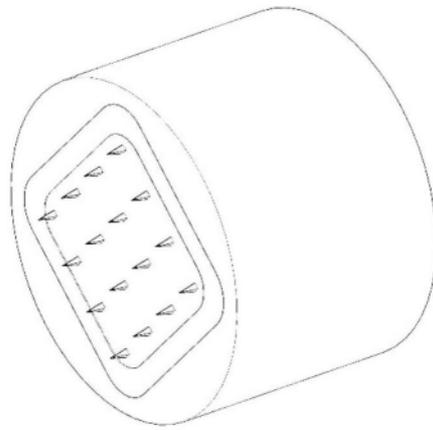


图21

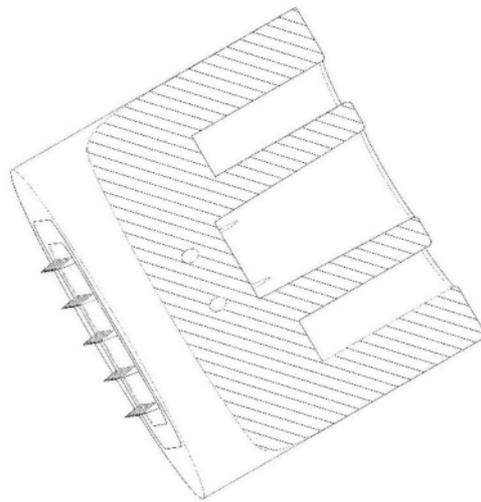


图22

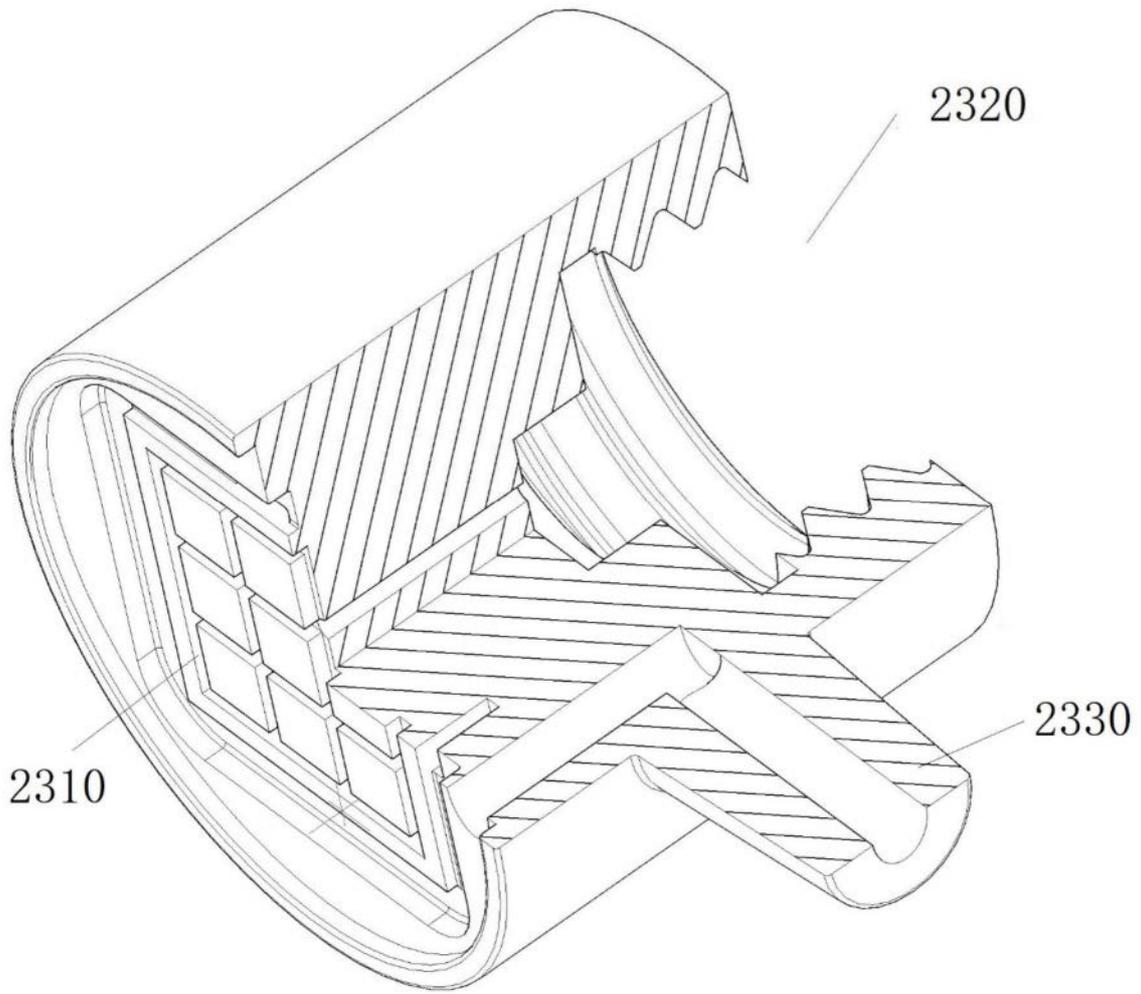


图23

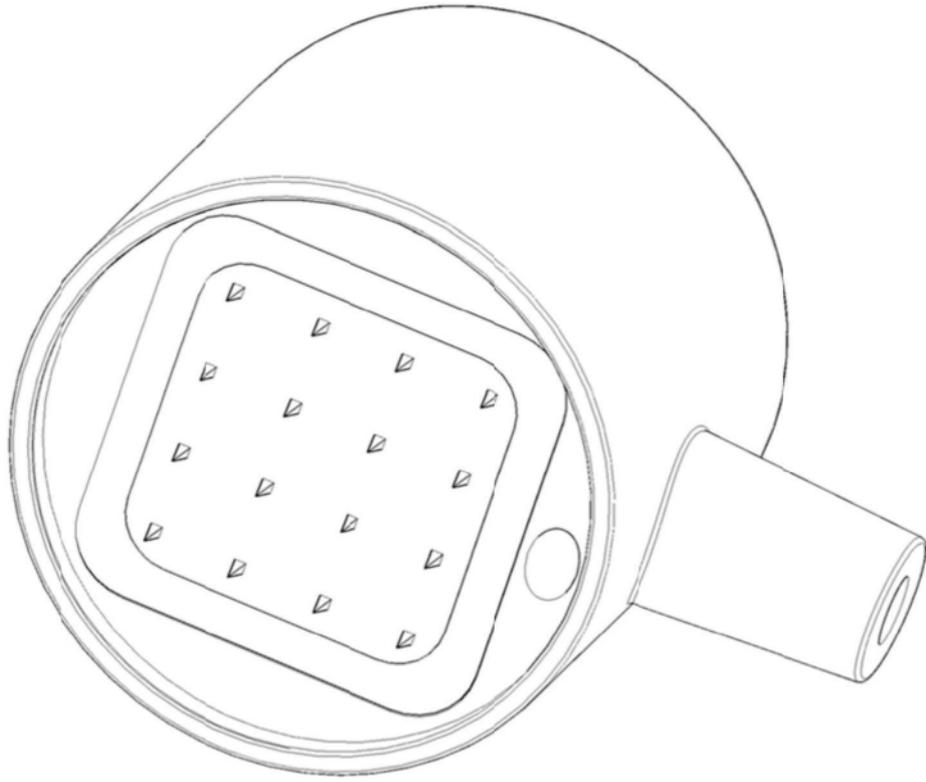


图24

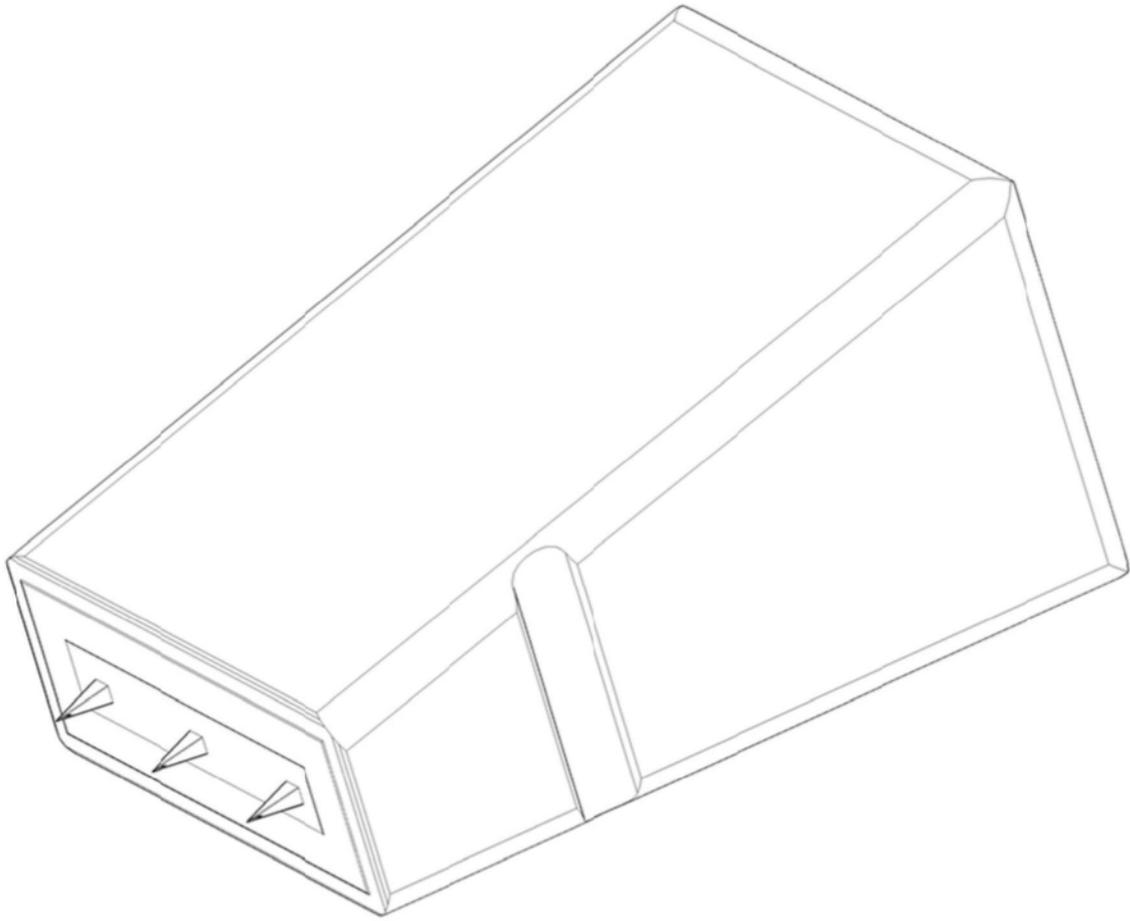


图25

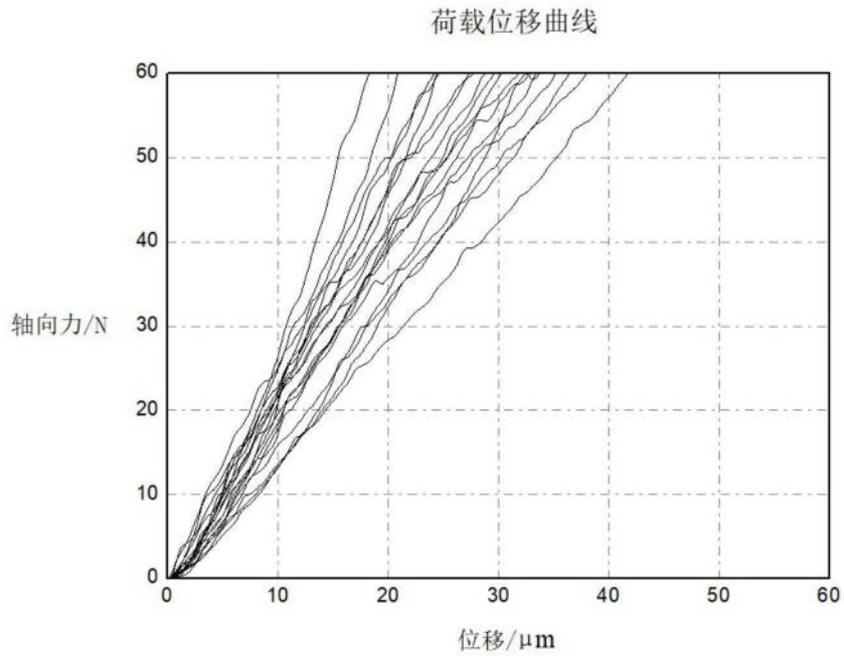


图26

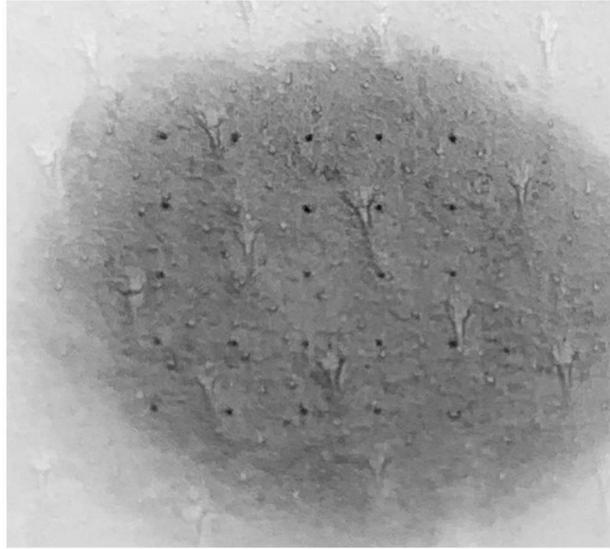


图27



图28