

경사 LIGA 공정을 이용한 미세 바늘 어레이의 제작

문 상 준* · 이 승 섭†

(2004년 5월 3일 접수, 2004년 10월 21일 심사완료)

Fabrication of Microneedle Array Using Inclined LIGA Process

Sang Jun Moon and Seung S. Lee

Key Words: Microneedle Array(미세 바늘 어레이), Painless Transdermal Application Device(무통증 약물 전달 응용소자), PMMA(PolyMethylMethAcrylate), Inclined LIGA Process(경사LIGA공정)

Abstract

We demonstrate a novel fabrication technology for the microneedle array that can be used in the medical test field, which is transdermal drug delivery and blood analyte sampling. Previous researchers have used silicon-processed micromachining, a reactive ion etching, and molding techniques for the fabrication of microneedle array. However, these fabrication techniques have somewhat limitations apply to the microneedle array fabrication according to its application. Inclined LIGA process is suggested to overcome these problems. This process provides easier, sharper and longer out-of-plane microneedle array structure than conventional silicon-processed fabrication method did. Additionally, because of the advantage of the LIGA process based on mold fabrication for mass production, the polymer, PMMA(PolyMethylMethAcrylate), based microneedle array is useful as the mold base of nickel electroplating process; on the other hand, silicon-processed microneedle array is used in itself. In this research, we fabricate different types of out-of-plane microneedle array, which have different shape of tip, base and hole structure, using the inclined LIGA process. The fabricated microneedles have proper mechanical strength, height and sharpness to puncture human hand epidermis or dermis with less pain and without needle tip break during penetrating the skin.

1. 서 론

인체로의 약물전달과정에 있어, 구강투여방식은 위장 또는 간에서의 약물의 변성으로 인해 문제점을 가지고 있다. 이와 같은 이유로 피부를 통한 약물전달 혹은 혈액채취에 금속재질의 주사기가 의료분야에 널리 사용되고 있다. 그러나 의료적 조치를 위해 일정한 약물의 양을 조절할 필요가 있을 때 전통적인 주사기의 경우 전문적인 투여자의 도움을 받아야 한다. 또한, 검사를 위해

빈번히 혈액을 추출하거나 약물을 투여할 경우 환자에게 많은 고통을 준다. 이러한 의료분야에서의 필요성과 MEMS기술의 발전으로 많은 연구자들은 고통을 저감하고 감염을 줄인 약물의 전달 및 혈액채취 방법을 개발해 오고 있다. 피부를 통한 약물의 전달 방식에 있어 미세바늘을 이용한 방식은 이러한 단점들을 극복할 수 있다. 왜냐하면 작은 지름의 끝을 가진 어레이 형태의 바늘은 고통을 줄이고, 다른 의료 장치들과 복합화 되어 사용될 수 있기 때문이다. 그러나 미세바늘의 제작에 있어 어려움은 3차원 형상의 날카로운 바늘의 끝을 제작해야 하고 긴 바늘을 1회용으로 싸게 제작하여야 한다는 것이다.

미세 바늘의 설계에 있어 약물 전달과 혈액의 추출을 위한 미세 구멍을 형성하기 위해서는 피부구조를 이해함으로써 가능하다. 인간의 피부는

† 책임저자, 회원, 한국과학기술원 기계공학과

E-mail : sslee97@kaist.ac.kr

TEL : (042) 869-3046 FAX: (042) 869-5042

* 한국과학기술원 기계공학과

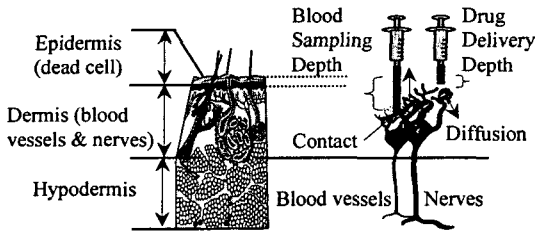


Fig. 1 Skin structures and transdermal application method using microneedle array

Fig. 1과 같이 표피 층, 진피 층, 그리고 세포 층 3개 층으로 이루어져 있다. 표피층의 최 상위 층인 SC (Stratum Corneum)층은 케라틴화 된 죽은 세포층과 각질로 구성되어 있으며, 신경을 포함하지 않는다. 이러한 SC층의 두께는 신체의 부위, 성, 나이, 그리고 개인에 따라 다르다.

비록 눈꺼풀에서의 SC층의 두께는 신체의 다른 부위보다 가장 얇지만(-60 μ m), 혈액의 채취나 약물의 전달을 위해 손등 부위가 더 효과적이다. 따라서 손등과 같은 부위는 SC의 두께가 약 300-400 μ m이고 진피 층 경계(DP: Dermis Papillae, 혈관과 신경을 포함함)는 약 400-500 μ m정도 이다. 그러므로 약물의 확산에 의한 무 통증 약물 전달 깊이는 300 μ m에서 400 μ m까지 가변적이다. 그러나 혈액의 추출을 위해서는 미세 바늘이 혈관까지 닿아야 하므로 그 길이 범위는 Fig. 1과 같이 약 700-900 μ m범위이다.

최근 표면 및 기판 미세 가공,^(1,2) 기체 반응 이온 식각,⁽³⁻⁵⁾ 폴리 실리콘 미세 몰딩,⁽⁶⁾ 화학 등각 에칭,^(7,8) 인젝션 몰딩과 연속적인 레이저 가공,⁽⁹⁾ 기타 가공,⁽¹⁰⁾ 및 감염을 방지하기 위한 인체 적합성 물질을 사용한 3차원 미세 바늘 어레이⁽¹¹⁾ 등과 같은 미세 바늘 어레이를 제작하기 위한 여러 가지 공정방법이 개발되어 왔다. 그러나 이러한 공정들은 Fig. 2에서와 같이 다음과 같은 미세 바늘 구조에 대한 요구조건을 만족하는데 적합하지 않다.

1. 날카로운 바늘 끝의 각도 조절,⁽³⁻⁹⁾ 2. 두꺼운 두께의 표피를 관통할 수 있는 강인한 재질의 바늘 끝,^(1,2) 3. 진피 층에서 신경의 접촉을 최소화할 수 있는 바늘 길이의 조절,^(1,6) 4. 신경접촉 면적을 최소화 하는 작은 표면적,⁽²⁾ 5. 혈액을 채취하기 위해 모세혈관까지 도달하기 위한 바늘의 길이⁽¹⁻⁹⁾ 6. 혈관 탐색 및 많은 양의 약물을 주입하기 위한 어레이 형성.

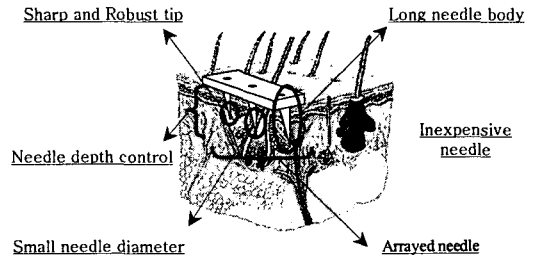
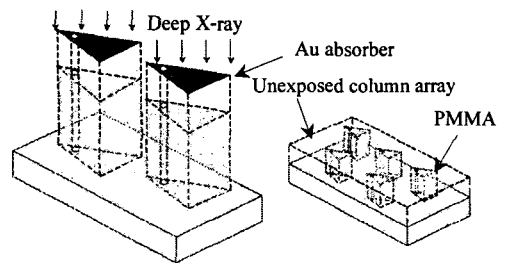
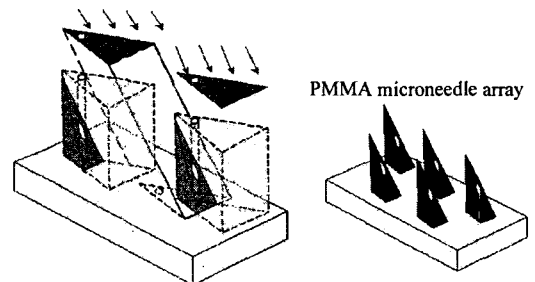


Fig. 2 Schematic view of the microneedle array feature's requirements for transdermal drug delivery and blood extraction applications



1. Vertical deep X-ray exposure



2. Inclined deep X-ray exposure

Fig. 3 Conceptual schematic of the microneedle array fabrication using successive inclined deep X-ray exposure process

2. 공정 개념

날카로운 바늘의 끝과 긴 바늘 몸체를 가진 미세 바늘 어레이를 제작하기 위해 경사 LIGA공정을 이용하여 Fig. 3과 같이 첫 번째 수직 X-ray노광에 의해 삼각형의 긴 기둥 형태를 가진 어레이가 형성되고, 부가적인 정렬 없이 연속적인 경사 X-ray노광에 의해 3차원의 바늘이 형성된다.⁽¹²⁾ 공정에 사용되는 PMMA는 X-ray에 의해 반응함으로써 미세 구조물을 제작할 수 있고, 현상 후 기계적 강도 및 표면 특성이 좋아 도금 공정 후 인

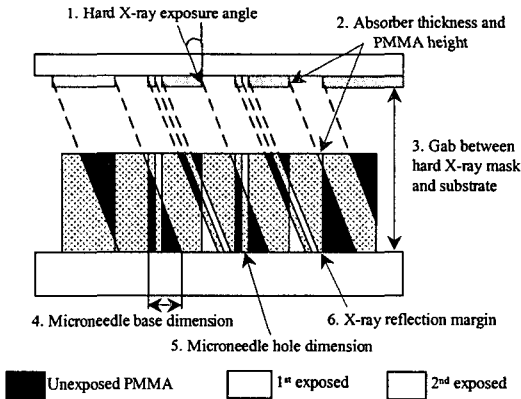


Fig. 4 Design parameters for microneedle array fabrication

젝션 몰드의 몰드 인서트로서도 사용이 가능하다. 또한, PMMA를 사출 성형할 경우, 인체에 독성이 없으므로 의료용 장치에 사용이 가능하다.

공정 모식도에서, 금 흡수체에 의해 형성되는 비노광 부위는 첫 번째 노광에 의해 어레이 형태의 HAR(High Aspect Ratio)구조물이 형성된다. PMMA는 양성 감광재로 작용하므로 삼각기둥과 같은 바늘의 형성이 마스크 흡수체와 동일한 모양으로 형성된다. 연속적인 노광은 금 흡수체에 의해 두 번 가려진 영역을 형성하고 이러한 영역이 3차원의 바늘 형상을 만들게 된다. 따라서 길고 날카로운 끝을 가진 미세 바늘이 한번의 수직 노광과 연속적인 경사 노광과 같은 공정으로 자유롭게 형성된다. 바늘 끝의 각도는 두 번째 연속 노광의 각도를 변화함으로써 가능하다. LIGA 공정은 몰드를 기초로 한 공정이므로 미세 바늘 어레이 몰드를 실리콘을 기반으로 하는 공정보다 쉽게 제작할 수 있다. 또한, 높은 에너지의 X-ray로 노광함으로써 좋은 벽면 조도를 가지는 구조물을 제작할 수 있다. 이것은 몰드 인서트를 위해 좋은 표면 조도를 요구하는 인젝션 몰딩 공정을 위한 니켈 도금시 LIGA공정이 가지는 장점을 나타낸다.

3. 미세 바늘 어레이 설계

미세 바늘 어레이의 설계에는 다음과 같은 몇 가지 설계 변수들을 고려하여야 한다. Fig. 4와 같이 X-ray 노광 각도, X-ray 마스크 흡수체 두께,

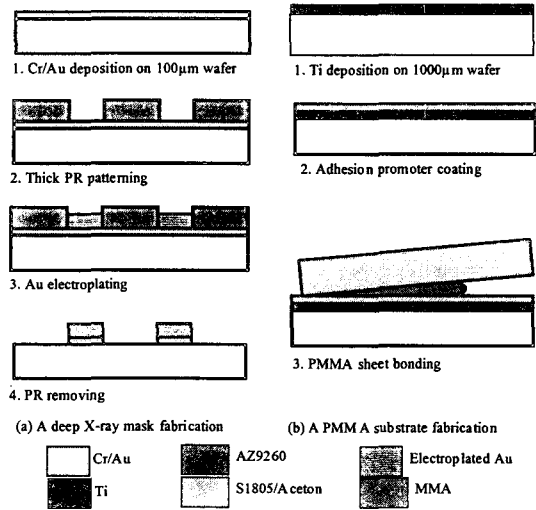


Fig. 5 Deep X-ray mask and PMMA substrate fabrication flowchart

PMMA기판 두께, X-ray마스크와 PMMA기판과의 거리, 미세 바늘 바닥면 치수, 바늘 판의 지름, X-ray의 반사에 대한 여유 치수 등이 있다. X-ray 마스크 흡수체의 두께는 X-ray 마스크 기판 막을 통과하는 X-ray의 강도와 미세 바늘의 최고 길이를 제한하는 노광 될 PMMA기판의 높이에 의해 결정된다. 2mm두께 이상의 PMMA의 경우, 노광된 PMMA의 바닥면 노광 양과 PMMA표면의 노광 차에 의한 현상 대비율 때문에 2.0GeV의 X-ray 강도와 20µm보다 두꺼운 금 흡수체가 필요하다. 일반적으로 현상 대비율은 인젝션 몰딩의 금형으로 사용할 경우 약 100:1의 현상 대비율을 요구한다. 미세 바늘 어레이의 길이는 X-ray마스크와 PMMA기판과의 간격뿐만 아니라 연속적인 두 번째 X-ray노광의 각도에 의해 결정된다. 또한, 노광 각도와 X-ray마스크와 PMMA 사이의 간격은 바늘의 길이와 바늘 끝의 각도를 결정한다. 공정조건에 따라, 경사 노광 되는 X-ray에 의해 두 번째 연속 노광의 X-ray가 Fig. 4와 같은 근처의 미세 바늘 바닥 면을 노광하게 되므로 PMMA접착력 향상을 위해 Fig. 4와 같은 여유치수가 필요하게 된다.

같은 X-ray흡수체 형상으로 여러 가지 다른 형상의 바늘 어레이를 제작할 수 있다. 이것은 X-ray마스크의 변화 없이 다른 효과를 가지는 미세 바늘 형상을 제조할 수 있다는 것을 의미한다. 노광 각도와 마스크와의 거리를 조절함으로써; 다른 길이의 바늘, 다른 각도의 바늘 끝과 형

상을 제작할 수 있다.

바늘의 바닥면의 치수에 있어, 더 넓은 바닥 면은 실리콘 기관과의 접촉력을 향상 시킬 수 있지만 표면적을 넓힘으로써 신경과의 접촉을 증가시켜 고통을 야기한다. 또한, 길이가 짧은 바늘의 경우 수mm 정도의 범위를 가지는 유연한 피부 표면을 관통하기 위한 충분한 길이가 되지 않으므로 표피를 관통하기 위한 길이가 긴 바늘이 요구된다. 따라서 미세 바늘 어레이의 설계는 표피를 통한 약물의 전달뿐만 아니라 더 깊은 깊이의 혈액 추출을 위해 설계되었다 X-ray노광 과정과 현상 및 마스크의 설계를 고려하여, 미세 바늘의 길이는 600 μm 이상이며, 바늘 끝의 각도는 40° 이하, 바늘 바닥면의 치수는 400 μm 이하, 바늘 관의 지름은 70 μm 이하이다.

4. 미세 바늘 어레이 제작

Fig. 5는 X-ray마스크와 PMMA 바늘 제작과정을 각각 나타낸다. X-ray마스크 제작과정에서, X-ray 마스크의 멤브레인으로 100 μm 두께의 실리콘을 사용하였다. 실리콘 멤브레인 위에 금도금을 위해 크롬과 금을 각각 증착하고, 23 μm 높이의 AZ9260감광제를 패터 하였다. PMMA기관 제작과정에서, 니켈 도금시의 응력으로 인하여 1000 μm 두께의 두꺼운 실리콘 기관을 사용하였다. 다음으로 Ti를 니켈 도금용 전도 층으로 증착하고 접착을 위해 S1805와 액상 PMMA를 회전도포하고 180°C에서 1시간동안 경화하였다. 경화된 PMMA기관과 PMMA관을 MMA로 접착하였다.

처음 수직 노광의 노광량은 1.2mm 두께의 PMMA바닥 면에서 4~5kJ/cm²이다. 같은 노광량으로 연속적인 20°의 경사 노광으로 3차원형상의 미세 바늘을 제작하였다. 경사LIGA 공정은 두 번의 연속 노광 공정이므로 연속된 노광 후의 PMMA표면 노광량은 약 12~14kJ/cm²이다. 만약, 표면에서의 노광 양이 15~20kJ/cm²이상이면, PMMA의 표면은 거품이 일어나면서 끊게 된다. 또한 두 번 노광된 부분은 높은 노광 양으로 빠른 현상이 필요하다. PMMA의 현상은 온도와 교반 양을 조절하면서 약 3시간이 걸렸다.

5. 제작 결과 및 실험

Fig. 6(a)은 전통적인 절단 방식으로 제작된 실

제 바늘의 끝을 확대한 사진이다. 경사LIGA공정을 이용하여, 3차원의 길고 날카로운 끝을 가진 평면형 미세 바늘 어레이가 제작되었다. Fig. 6(b)에서와 같이 미세 바늘은 어레이 형상을 가지며 기울어진 경사면에 의해 바늘 끝이 형성되었다. 경사 LIGA공정으로 제작된 바늘의 끝은 표면이 매끈할 뿐만 아니라 날카로운 끝을 형성할 수 있었다. 또한, Fig. 7과 같이 마스크와 공정조건을 변화시킴으로써 여러 가지 형태의 바늘 끝과 높이를 가지는 미세 바늘 어레이를 제작하였다.

제작된 PMMA미세 바늘 어레이의 밀도는 60개/5mm²와 25개/6mm²이다. (Fig. 6(b), 7(c)) 제작 공정에서는 4개의 다른 형상을 가지는 미세 바늘 끝을 Fig. 7과 같이 제작하였다: 미세 바늘 바닥의 치수는 400 μm , 300 μm , 190 μm 이며, 관의 지름은 100 μm , 기관에서 미세 구멍까지의 길이는 750 μm , 550 μm , 바늘 끝의 각도는 20°, 15°, 그리고 미세 바늘의 길이는 1000 μm , 750 μm 이다. 여러 가지 형상의 미세 바늘 중에 삼각형의 바늘 끝이 가장 날카롭게 제작되었다. 그러나 X-ray마스크를 금으로 도금하는 과정으로 인하여 둥근 모서리를 가진 미세 바늘은 좋은 표면 형상을 나타내었다. Fig. 7(b)와 같이 설계된 형상은 Fig. 7(a)보다 날카롭지 않다. 이러한 설계는 미세 바늘 끝에서의 강도와 파괴에 대해 더 강인한 구조를 위해 제안되었다. 그러나 SEM사진에서와 같이 미세 바늘 끝의 범위가 커진 강인한 바늘 끝이 더 많은 바늘 바닥면적을 차지함을 알 수 있다. Fig. 7(c)는 밀도가 낮은 미세 바늘 어레이를 보여 준다.

피부 표면의 SC층을 관통하기 위한 능력을 알아보기 위해 제작된 미세 바늘 어레이를 잘라서 실험에 사용하였다. 사용된 PMMA 미세 바늘 어레이의 크기는 높이 900 μm , 바닥면 치수 470 μm , 어레이 간격 750 μm 인 바늘을 사용하였다. 실험을 위해 손가락의 끝부분과 손등과 같이 얇은 표피를 가진 두 부위에서 잘라진 미세 바늘 어레이를 삽입하고 혈액 채취 실험을 하였다. 일반적으로 손에서의 피부 표피의 두께는 약 500~1000 μm 이다. 처음 손가락 끝에서의 실험에서는 손가락 끝의 표피 두께와 유연성으로 인해 750 μm 길이의 미세 바늘이 표피를 뚫고 전혈액을 추출할 수 없었다. 이러한 결과는 손가락 끝의 표피 두께가 다른 피부 부위보다 두껍고 보다 유연하다는 것을 나타낸다. 또 다른 원인은 미세 바늘 어레이

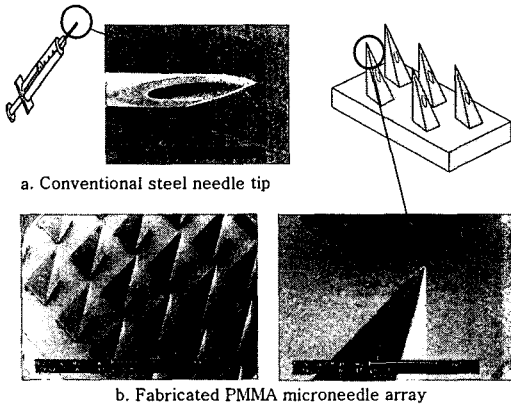


Fig. 6 Comparison image of a conventional stainless steel needle and fabricated microneedle array

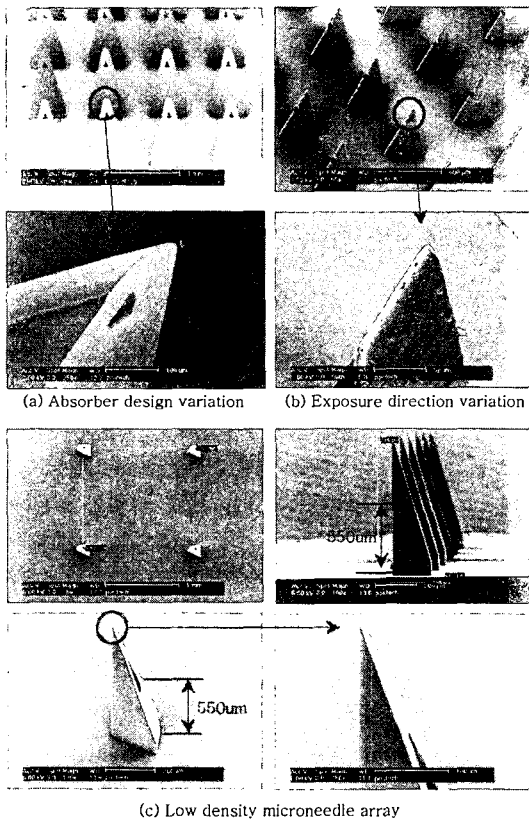


Fig. 7 SEM image of various microneedle array and tip shape

가 짧은 시간 표피를 관통하는 동안 피부의 주름과 전혈액의 응고가 혈액의 추출을 방해한다고 생각된다. 손등에서의 전혈액의 추출 실험은 Fig. 8과 같이 전혈액이 미세 바늘에 의해 관통된 통로를 타고 추출됨을 보여 주었다. 미세 바늘 어

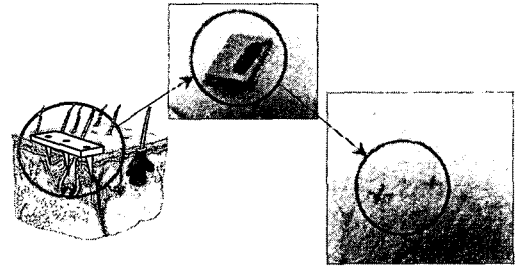


Fig. 8 Skin penetration test using PMMA microneedle array at the hand skin

레이가 제거되면 표피를 통해 혈압으로 인한 압력차로 전혈액이 표피의 바깥부분으로 부가 장치 없이 추출되었다. 미세 바늘에 의한 피부의 관통은 고통이 없었으며 표피에서 바늘 끝의 파괴를 관찰할 수 없었다. Fig. 8은 두 번째 실험, 즉 손등에서의 혈액 추출의 경우 세 곳에서 혈흔이 발생하였음을 보여준다.

6. 결 론

본 논문에서는 표피를 통한 약물전달 혹은 고통을 저감한 혈액의 추출에 사용되기 적합한 구조를 가진 평면형 미세 바늘 어레이를 제작하기 위한 새로운 공정방식을 제시하였다. 경사 LIGA 공정을 이용한 미세 바늘의 제작은 부가적인 정렬 없이 3차원의 날카로운 바늘 끝을 제작할 수 있을 뿐 아니라, 노광각도, 마스크와 PMMA와의 간격, 마스크의 형상에 따라 바늘의 크기, 길이, 구멍의 위치를 간단하게 변화시킬 수 있다. 인체 적합한 물질인 PMMA 재질로 제작된 미세 바늘 어레이를 이용하여 손등의 피부를 관통하는 실험을 통하여 약물 전달 뿐만 아니라, 혈액의 추출 등에 적용 가능성을 확인하였다. 전혈액 채취를 위한 실험에서 고통의 저감과 피부표면에서 바늘 끝의 파괴가 없었음을 확인하였다. 앞으로, 제작된 PMMA 형상을 이용하여 일회용으로 사용하기 적합한 대량생산과정에 적용되는 인젝션몰딩(Injection Molding)과 핫엠보(Hot Embossing)의 몰드를 제작할 것이다.

후 기

본 연구는 한국과학재단 지정 초 미세 화학 공

정 시스템 연구 센터의 지원으로 수행되었으며 이에 감사를 드립니다.

참고문헌

- (1) Liwei Lin and Albert P. Pisano, 1999, "Silicon-Processed Microneedles," *IEEE J. of MEMS*, Vol. 8, No. 1, pp. 78~84.
- (2) Gardeniers, J. G. E., Berenschot, J. W., de Boer, M. J., Yeshurun, Y., van't Oever, M. Hefetzm R. and van den Berg, A., 2002, "Silicon Micromachined Hollow Microneedles for Transdermal Liquid Transfer," *The Fifteenth IEEE International Conference on MEMS*, pp. 141~144, Las Vegas, Nevada, USA, January 20-24.
- (3) Sebastien Henry, Devin V. AcAllister, Mark G. Allen and Mark R. Prausnitz, 1998, "Microfabricated Microneedles: A Novel Approach to Transdermal Drug Delivery," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 87, No. 8, pp. 922~925.
- (4) Patrick Griss and Goran Stemme, 2002, "Novel, Side Opened Out-of-Plane Microneedles for Microfluidic Transdermal Interfacing," *The Fifteenth IEEE International Conference on Micro Electro Mechanical Systems*, pp. 467~470, Las Vegas, Nevada, USA, January 20-24.
- (5) Achim Trautmann, Patrick Ruther and Oliver Paul, 2003, "Microneedle Arrays Fabricated Using Suspended Etch Mask Technology Combined with Fluidic through Wafer Vias," *IEEE The Sixteenth Annual International Conference on Micro Electro Mechanical Systems*, pp.682~685, Kyoto, Japan, January 19-23.
- (6) Jeffrey D. Zahn, Neil H. Talbot, Dorian Liepmann and Albert P. Pisano, 2000, "Microfabricated Polysilicon Microneedles for Minimally Invasive Biomedical Devices." *Biomedical Microdevices*, Vol. 2, No. 4, pp. 295~303.
- (7) Boris Stoerber and Dorian Liepmann, 2000, "Fluid Injection Through Out-of-Plane Microneedles," *1st Annual International IEEE-EMBS Special Topic Conference on Microtechnologies in Medicine & Biology*, pp. 224~228, Lyon, France, October 12-14.
- (8) Mitsuhiro Shikida, Michiaki Odagaki, Nobuo Todoroki, Masaki Ando, Yuji Ishihara, Taeko Ando and Kazuo Sato, 2003, "Non-Photolithographic Pattern Transfer for Fabricating Arrayed 3-D Microstructures by Chemical Anisotropic Etching," *IEEE The Sixteenth Annual International Conference on Micro Electro Mechanical Systems*, pp. 562~565, Kyoto, Japan, January 19-23.
- (9) Ramachandran Trichur, Sanghyo Kim, Xiaoshan Zhu, Ji Won Suk, Chien-Chong Hong, Jin-Woo Choi and Chong H. Ahn, 2002, "Development of Plastic Microneedles for Transdermal Interfacing Using Injection Molding Techniques," *Micro Total Analysis System 2002*, Vol. 1, pp. 395~397, Nara, Japan, November 3-7.
- (10) Shankar Chandrasekaran and A. Bruno Frazier, 2003, "Characterization of Surface Micromachined Hollow Metallic Microneedles," *IEEE The Sixteenth Annual International Conference on Micro Electro Mechanical Systems*, pp. 363~366, Kyoto, Japan, January 19-23.
- (11) Jung-Hwan Park, Shawn Davis, Young-Kyu Yoon, Mark R. Prausnitz and Mark G. Allen, 2003, "Micromachined Biodegradable Microstructures," *IEEE The Sixteenth Annual International Conference on Micro Electro Mechanical Systems*, pp. 371~374, Kyoto, Japan, January 19-23.
- (12) Oh, D. Y. and Lee, Seung S., 2001, "A Tetrahedral Three-Facet Micro Mirror with The Inclined Deep X-ray Process," *Sensor and Actuators*, A93, pp. 157~161.