

Fabricación de microagujas en fotorresina SU-8 mediante fotolitografía para aplicaciones biomédicas

Mónica M. Lopera Aristizábal¹, Sergio Lopera Aristizábal^{2,ψ}, Juan Manuel Vélez Restrepo²

¹ Programa de Bioingeniería, Universidad de Antioquia

² Grupo de Ciencia y Tecnología de Materiales, Universidad Nacional de Colombia Sede Medellín

Recibido 22 de agosto de 2007. Aceptado 22 de octubre de 2007

Resumen—Enfermedades hormonales como la diabetes exigen el uso frecuente de procedimientos para muestreo de fluidos y suministro de medicamentos que ocasionan traumas en los tejidos epiteliales por la penetración de agujas convencionales. Este hecho motiva el desarrollo de tecnologías alternativas que disminuyan el daño tisular y contribuyan a mejorar la calidad de vida de los pacientes, tema que constituye un campo activo de investigación en compañías y universidades alrededor del mundo. Este artículo presenta los resultados preliminares de la fabricación de arreglos de microagujas en Colombia, empleando la técnica de fotolitografía en capas gruesas de SU-8 que ha sido utilizada por el grupo de Ciencia y Tecnología de Materiales de la Universidad Nacional de Colombia Sede Medellín. Se presentan las micrografías de agujas huecas y macizas obtenidas en diferentes tamaños y se discuten las cualidades y defectos del proceso de fabricación.

Palabras clave— Fotolitografía, Microagujas, Microfabricación, Sistemas para liberación de drogas, SU-8.

Abstract—Hormonal illnesses like diabetes demand the frequent use of fluid sampling and drug delivery procedures, which produces traumas on skin tissues, as a result of conventional needles penetration. This fact motivates the development of alternative technologies that decrease tissue damage and contribute to improve the quality of life of the patients. This topic constitutes an active field of research in many companies and universities around the world. This paper presents preliminary results of the fabrication of microneedle arrays, using the technique of SU-8 thick film photolithography, previously standardized by the Group of Materials Science and Technology of the National University of Colombia in Medellín. Micrographs of the obtained hollowed and solid needles of different sizes are presented and goals and limitations of the proposed methodology are discussed.

Keywords— Photolithography, Microneedles, Microfabrication, Drug delivery systems, SU-8.

I. INTRODUCCIÓN

Cuando se realizan tratamientos médicos se le suministran al paciente diferentes tipos de medicamentos, algunos de los cuales por su composición no pueden ser administrados por vía oral, ya que sus componentes se degradan por el tracto gastrointestinal o son eliminados por

el hígado [1], lo que hace necesario que sean inyectados directamente en el torrente sanguíneo o en el tejido afectado, causando molestias y dolorosas lesiones en la piel debido al daño que hace la aguja al penetrar el tejido [2], especialmente en pacientes que deben recibir este tipo de tratamiento por periodos prolongados.

Las investigaciones previas han mostrado que la implementación de arreglos de microagujas podría disminuir el trauma a los tejidos y el consecuente dolor [3,4], pudiendo ser empleadas para aumentar la permeabilidad de la piel a sustancias aplicadas en la forma de parches [1], o emplearse directamente en el suministro controlado de drogas [5], proteínas o ADN de manera poco invasiva [6].

Estas agujas de tamaño micrométrico [7] pueden ser fabricadas a partir de tecnologías derivadas de la microelectrónica como la corrosión de silicio vía plasma [6,8], o por procesos de implantación iónica y oxidación superficial [9], técnicas de alto costo que requieren equipos sofisticados no existentes en la región.

Una alternativa de bajo costo para la fabricación de arreglos de microagujas es la utilización del fotopolímero SU-8, resina epoxi negativa de alta transparencia que puede ser curada localmente mediante la exposición controlada a una radiación ultravioleta (350-400 nm), conduciendo a microagujas de alta relación alto/ancho que pueden emplearse en sí mismas, ser luego recubiertas con metales [10], o transferidas por moldeo a otros polímeros biodegradables [11].

El grupo de Ciencia y Tecnología de Materiales (CTM), de la Universidad Nacional de Colombia Sede Medellín, ha iniciado un proceso de apropiación de tecnologías de microfabricación, entre las cuales se encuentra la microlitografía en capa gruesa de la fotorresina SU-8 [12] y la deposición de níquel por vía electroquímica [13, 14]. Estas técnicas permitirán el desarrollo de dispositivos para diversas áreas de aplicación como electrónica, mecánica, biomédica, óptica, entre otras.

Este artículo presenta los primeros pasos hacia el desarrollo de un protocolo para la obtención de microagujas poliméricas con utilidad en el área biomédica, empleando para ello las técnicas implementadas hasta el momento por el Grupo CTM.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

Las microagujas fueron fabricadas por fotolitografía de contacto, técnica en la cual una película de polímero se expone a radiación ultravioleta a través de una máscara binaria, consiguiendo modificar químicamente las regiones expuestas de la película. Esta modificación es aprovechada para una remoción selectiva del material [12].

Para la elaboración de las microagujas se utilizó como máscara un fotolito impreso en *fotoplotter* con una resolución de 2400 dpi, con un patrón en forma de anillos como los ilustrados en la Fig. 1; con diámetros externos de 50 μm y 300 μm e internos de 15 μm y 190 μm respectivamente.

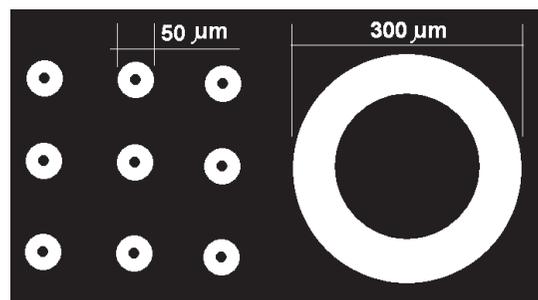


Fig. 1. Fotolito: máscara utilizada en la elaboración de las microagujas.

Inicialmente se transfirió el patrón del fotolito sobre una delgada capa de aluminio depositada por evaporación sobre láminas de vidrio pyrex de 0,25 mm de espesor. Para esto se aplicó una película (~1,4 μm) de fotorresina estándar positiva (OFPR 8600) sobre el aluminio, empleando un *spinner* desarrollado en el laboratorio, girando a 3000 r. p. m durante 30 segundos, luego, cada muestra se horneó durante 1 minuto en una placa de calentamiento a 105 $^{\circ}\text{C}$, se presionó el fotolito sobre la resina con la ayuda de una placa de vidrio óptico y se expuso a una dosis de 300 mJcm^{-2} con una luz con longitud de onda de 380 nm.

Posteriormente, las zonas de la resina expuestas a la luz se removieron con una solución de KOH (7,5 gl^{-1}), quedando el aluminio sin protección; luego se atacaron las áreas expuestas del aluminio con una solución de 16 H_3PO_4 ; 1 HNO_3 ; 1 CH_3OH , 1 H_2O , para obtener una copia positiva del fotolito en aluminio sobre el vidrio.

Una vez transferido el patrón al aluminio se lavaron las muestras con acetona y se aplicó una capa gruesa de la fotorresina SU-8 2100 (MicroChem), depositando 0,65 ml de resina para obtener un espesor de unos 600 μm sobre el área de 9 cm^2 de la muestra, teniendo en cuenta que la resina al evaporarse disminuye su volumen en un 20% [15].

La capa de SU-8 se dejó secar por 10 horas a 110 $^{\circ}\text{C}$, luego se enfrió y se expuso a una radiación UV (líneas i, j, k del Hg) con una dosis aproximada de 12 $\text{J}\cdot\text{cm}^{-2}$ iluminando desde el reverso de la lámina para conseguir que por efecto de la atenuación los diámetros de las agujas se adelgazarán hacia las puntas, como lo ilustra la Fig. 2. Finalmente se calentó cada muestra a 80 $^{\circ}\text{C}$ por 15 minutos para promover la reacción de curado, y se revelaron las regiones no irradiadas empleando poli-glicidil metacrilato (PMGA). La Fig. 2 presenta un esquema de los pasos seguidos en la elaboración de las microagujas.

Las microagujas se caracterizaron con un microscopio óptico Olympus PME 3 con cámara de video JVC TK1280U y un microscopio electrónico de barrido (SEM) marca JEOL JSM-6460L.

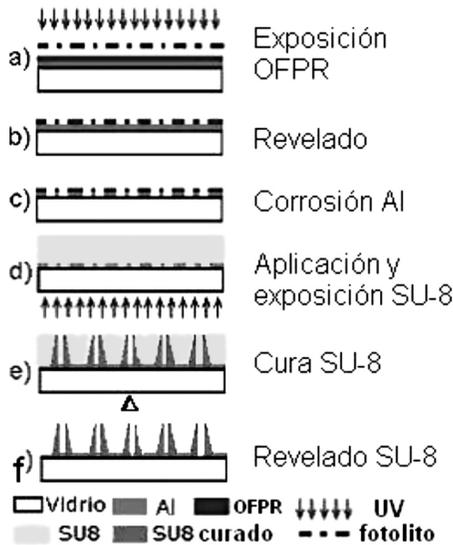


Fig. 2. Pasos para la elaboración de las microagujas. Para observar apropiadamente el código de colores de esta figura, consulte la versión electrónica de este trabajo, disponible en: <http://revistabme.eia.edu.co/>

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La Fig. 3 presenta micrografías ópticas de las aperturas anulares de 300 μm de diámetro externo tanto del fotolito utilizado como máscara como del respectivo patrón obtenido sobre la capa de aluminio. Se observa que la definición de los bordes curvos de la impresión es aceptable en estas dimensiones (Fig. 3A) y que la transferencia al aluminio suaviza ligeramente los contornos (Fig. 3B), hecho que influye positivamente en el acabado superficial de las paredes de las agujas.

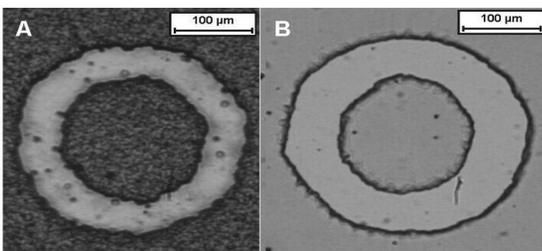


Fig. 3. Micrografías de anillos en: A) Fotolito, B) Aluminio.

La Fig. 4 presenta una micrografía electrónica del arreglo de agujas obtenido a partir de las máscaras de la Fig. 3, donde se observa que las aperturas anulares dieron origen a cilindros huecos con terminación recta. Esta geometría, a pesar de no poseer una terminación angular como es típico en las agujas metálicas convencionales, podría igualmente penetrar la piel gracias a su pequeño tamaño. Resta iniciar el estudio de las propiedades mecánicas del material y una caracterización de la resistencia mecánica de las agujas.

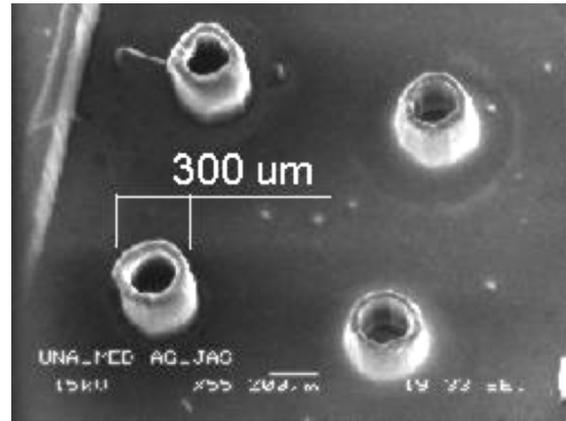


Fig. 4. Micrografía de un arreglo de microagujas con diámetros de 300 μm y una altura aproximada de 603 μm .

Para la otra dimensión de aperturas anulares estudiada, con diámetro externo de 50 μm , el círculo interior con diámetro de 15 μm no consiguió ser correctamente definido, por encontrarse cerca del límite de la resolución del *fotoplotter*, lo que imposibilitó la obtención de agujas huecas para este tamaño. La Fig. 5 presenta una micrografía electrónica de las agujas macizas correspondientes, las cuales presentaron una terminación de punta plana con reducción en el diámetro externo, de 50 μm en la base a 38 μm en la punta, causada por la atenuación de la luz en el proceso de fotograbación, y una altura total de 603 μm , lo que corresponde a un ángulo de salida de 0,57° que facilitaría las labores de moldeo en una etapa posterior de producción en masa de estas agujas.

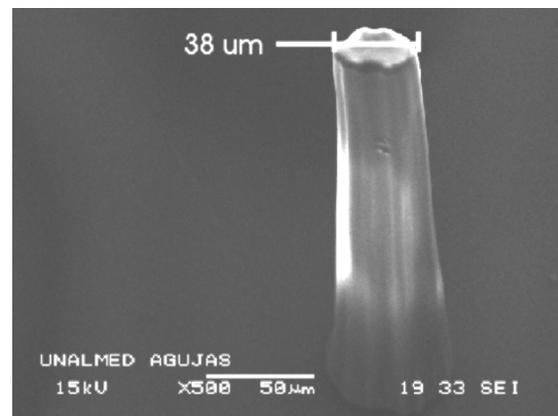


Fig. 5. Micrografía electrónica de aguja de diámetro exterior 50 μm y altura de 603 μm .

A partir de esta experiencia puede definirse que el diámetro mínimo que es aceptablemente definido empleando los fotolitos como máscara, se encuentra alrededor de 50 μm , para el cual se observa en la Fig. 5 un perímetro ligeramente escalonado que, sin embargo, da origen a paredes de apariencia bastante lisa. Este resultado sugiere que un

tamaño adecuado para la fabricación de microagujas huecas, dentro de las restricciones actuales del proceso fotolitográfico disponible en la Universidad Nacional de Colombia Sede Medellín, será de 50 μm de diámetro interno y 100 μm -150 μm de diámetro externo, de acuerdo con el espesor requerido para alcanzar la resistencia mecánica mínima para cada longitud.

Las microestructuras obtenidas son similares a las geometrías obtenidas por Kim y colaboradores en la sala limpia de la Universidad de Texas en Dallas [10] y se comparan también con otros trabajos que emplearon este mismo material [11], hecho que alienta a continuar el estudio de esta importante área de la ingeniería biomédica en nuestra ciudad.

Además de los dos diámetros diseñados, también fueron obtenidas algunas micropuntas de tamaños menores, a partir de poros que se formaron de manera aleatoria en la película de aluminio por defectos durante la transferencia desde el fotolito, los cuales permitieron el paso de la luz dando origen a puntas con diámetros entre 10 μm y 20 μm , con longitudes de aproximadamente 250 μm , como las observadas en la Fig. 6. Éstas fueron las estructuras más oblongas obtenidas.

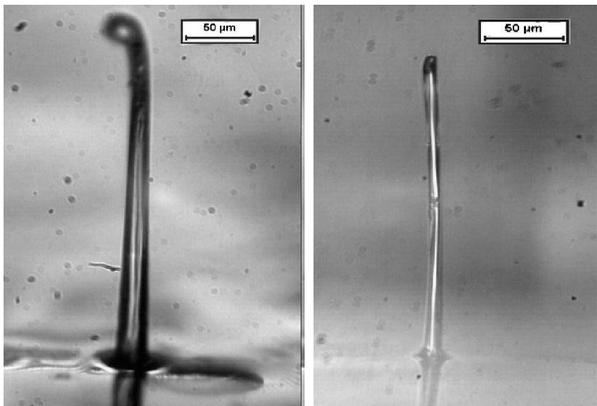


Fig. 6. Micrografías ópticas de micropuntas a partir de microporos en el aluminio.

Los mencionados defectos en el aluminio, que deberán ser eliminados extremando la limpieza del ambiente durante el proceso fotolitográfico, permitieron por otro lado ilustrar otra geometría de agujas que puede obtenerse por este método, siempre que se cuente con herramientas litográficas para definir aperturas con tamaños debajo de 20 μm .

Estas micropuntas pueden ser metalizadas y empleadas como electrodos para aplicaciones de estimulación nerviosa o instrumentación a nivel celular, o también empleadas como molde a ser replicado en otros materiales biodegradables para aplicaciones de dosificación siguiendo la técnica propuesta por Prausnitz [1].

IV. CONCLUSIÓN

Se mostró una alternativa simple para la fabricación de microagujas huecas en el foto polímero SU-8, que no demanda la utilización de equipos de alto costo ni procesos rigurosos de alineación, y que permite dar inicio al estudio de dispositivos avanzados de liberación de drogas, aun en las condiciones locales de trabajo, apoyados en la realización de los análisis de biocompatibilidad y resistencia mecánica de diferentes materiales para esta aplicación específica del campo biomédico.

Se ilustró además la posibilidad de obtener micropuntas de tamaños aún menores a los estudiados, dejando en evidencia la importancia de contar con herramientas para la fabricación de máscaras para fotolitografía con resoluciones mayores a las alcanzadas con los *photoplotters* de la industria gráfica.

Se presentó un trabajo de microfabricación, pionero en el país, que contribuye a la desmitificación de las altas tecnologías y alienta la conformación de equipos interdisciplinarios de trabajo entre el área de procesamiento avanzado de materiales y el área biomédica.

REFERENCIAS

- [1] Park J.H., Allen M.G., Prausnitz M.R. Biodegradable polymer microneedles. *Journal of Controlled Release*, 104, 51-66, 2005.
- [2] Talbot N., Pisano A.P. Polymolding: Two Wafer Polysilicon Micromolding of Closed Flow Passages for Microneedles and Microfluidic Devices. *Proceedings 1998 Solid-State Sensor and Actuator Workshop*, 265-268, Hilton Head Island, S.C., June 1998.
- [3] Zahn J.D., Talbot N., Liepmann D., Pisano A.P. Microfabricated Polysilicon Microneedles for Minimally Invasive Biomedical Devices. *Biomedical Microdevices*, 2(4), 295-303, 2000.
- [4] McAllister D.V., Wang P.M., Davis S.P., Park J., Canatella P.J., Allen M.G., Prausnitz M.R. From the Cover: Microfabricated needles for transdermal delivery of macromolecules and nanoparticles: Fabrication methods and transport studies. *Proceedings of the National Science of the United States of America*, 100(24), 13755-13760, 2003.
- [5] Langer R. New methods of drug delivery. *Science*, 249, 1527-1533, 1990.
- [6] Henry S., McAllister D.V., Allen M.G., Prausnitz M.R. Microneedles: a novel approach to transdermal drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 87(8), 922-925, 1998.
- [7] Aggarwal P., Johnston C.R. Geometrical effects in mechanical characterizing of microneedles for biomedical applications. *Sensors and Actuators B*, 102(2), 226-234, 2004.
- [8] Teo A.L., Shearwood C., Chye K., Lua J., Mochhala S. Transdermal microneedles for drug delivery applications. *Materials Science and Engineering: B*, 132, 151-154, 2006.
- [9] Rodriguez A., Molinero D., Valera E., Trifonov T., Marsal L.F., Pallar J., Alcubilla R. Fabrication of silicon oxide microneedles from macroporous silicon. *Sensors and Actuators: B*, 109, 135-140, 2005.

- [10] Kim K., Park D.S., Lu H., Che W. A tapered hollow metallic microneedle array using backside exposure of SU-8. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 14, 597-603, 2004.
- [11] Kuo S.C., Chou Y. A novel polymer microneedle arrays and PDMS micromolding Technique. *Journal of Science and Engineering*, 7, 2, 2004, 95-98.
- [12] Lopera S., Vélez J.M. Fotolitografía en capas espesas (20-500 μm) de SU8, para la fabricación de microestructuras. Tesis de Maestría, Ingeniería de Materiales y Procesos, Universidad Nacional de Colombia sede Medellín, 2006.
- [13] González J. Implementación de una técnica de microfabricación por deposición electroquímica de níquel. Proyecto DIME, 2004.
- [14] Vélez J.M. Desarrollo de una técnica fotolitográfica para escritura de micropatrones sobre resinas fotosensibles. Proyecto DIME, 2004-2005.
- [15] Lin C.H., Lee G.B., Chang B.W., Chang G.L. A new fabrication process for ultra-thick microfluidic microstructures utilizing SU-8 photoresist. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 12, 590-597, 2002.