

ホットエンボス加工による 中空マイクロニードルアレイ成形技術の開発

在川 功一*1 谷川 義博*2 安部 年史*1

Development of hollow microneedle array molding technology by hot embossing

Kouichi Zaikawa, Yoshihiro Tanigawa and Toshifumi Abe

近年の薬剤学・材料工学・加工工学のさらなる進歩に伴い、新たな薬剤投与技術や治療・診断技術が開発され、臨床の場で使用されつつある。「マイクロニードルアレイ」はそれら多くの新しい技術の1つであり、「痛み」や手技の煩雑性などの課題を解決しうる方法として注目されている。マイクロニードルアレイに関しては、国内外において研究開発が進んでいるものの、製造コストや成形精度について課題が残っており、安価で高精度な製造技術が必要とされている。そこで、本研究では、ホットエンボス加工によって製作された樹脂鋳型とマスター型を使用して中空のマイクロニードルアレイを低コストかつ高精度に成形可能な技術を開発する。

1 研究の目的と背景

近年の薬剤学・材料工学・加工技術のさらなる進歩にともない、新たな投与技術や治療・診断技術が開発され臨床の場で使用されつつある。「マイクロニードル技術」はそれら多くの新しい技術の1つであり、従来注射針を使用する治療や診断の際の「痛み」や「手技の煩雑性」などの課題を解決しうる方法として注目されている。マイクロニードルの形状は先端直径が1～25 μm 、底面直径と高さのアスペクト比が1以上の円錐形状であり、薬剤供給効率の関係から単独での使用が想定されることは少なく、その集合体である「マイクロニードルアレイ（以下、MNAという。）」としての使用が想定されている¹⁾。

従来のMNAの製造方法としては、主に次の3つが挙げられる。

- ① フォトリソグラフィ法²⁾（金属製中実ニードル）
- ② 引き上げ・引き下げ法³⁾（樹脂製中実ニードル）
- ③ 射出成形法（樹脂製中実ニードル）

金属製中実ニードルを製造する①はエッチングによる形状精度の低下やクリーンルーム等の設備コスト増大など、製造コストの高騰が課題となっているほか、折損による体内残存のリスクも挙げられる。一方、樹脂製中実ニードルを製造する②では形状精度のバラツキ、③では針先端を鋭利に成形することが困難な問題などが挙げられ、従来技術ではMNAを高精度・低コ

ストで製造することは困難である。

また、中実ニードルでは針表面に塗布またはコーティングされた薬剤のみが供給されるため、薬剤の供給量不足が課題となっている。

そこで本研究ではホットエンボス技術に着目した。ホットエンボスとは樹脂を軟化点温度以上に加熱し、形状部を押し付けることによって、それを樹脂へと転写する技術であり、所望のMNAと同形状のマスター型を放電加工にて製作し、樹脂鋳型(PEEK等)にその形状を熱転写することによって、MNAを成形する。さらにニードル成形後に再度ホットエンボスすることによって中空ニードルの成形を実施し、高精度かつ低コスト、そして薬剤の供給量も向上可能な中空タイプのMNAの量産化技術を開発することを目的とした。

2 実験方法

図1は本研究で開発する中空MNA成形工程を示したものである。このように①マスター型の製作、②樹脂鋳型の成形、③中空MNAの成形という3工程を経て成形した。

2-1 放電加工によるニードルマスター型製作

本研究では、放電加工でニードルのマスター型を製作するが、電極材としてグラファイトに銅を含浸させた材料（以下、銅グラファイトという。）を使用する。銅グラファイトはグラファイトの快削性に加え、銅特有の高い電気伝導率を有する新しい放電加工用電極材である。ニードルマスター型は円錐形状の集合体であ

*1 機械電子研究所

*2 公益財団法人 飯塚研究開発機構

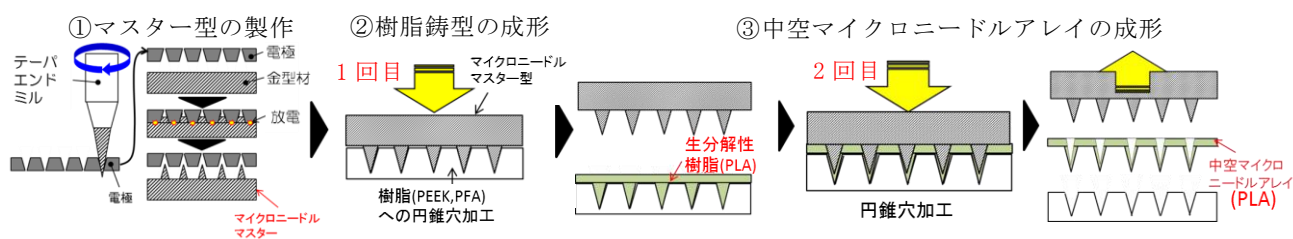


図1 本研究で開発した中空マイクロニードルアレイ製造工程の概要

るため、電極形状はその対称である微細な円錐穴を加工しなければならない。銅をはじめとする金属電極では、バリが原因となるマスター形状の精度低下が懸念されるため、この銅グラファイト電極を用いることとした。円錐穴の加工にはテーパエンドミルを使用し、その他の条件として、加工油には放電加工専用油“メタルワーク EDF-K2”（JXTG エネルギー社製）を、被削材には金型材として用いられる“ELMAX”（ポラー・ウッデホルム社；SUS440C 系）を用いて実験を行った。

2-2 ホットエンボス加工による樹脂鑄型の成形

図2に本研究で製作したホットエンボス装置の外観を示す。押し込み量や荷重の制御を容易にするため、ステッピングモータとエアシリンダを組み合わせて製作した。また、マスター型と樹脂鑄型は独立して温度制御が可能な仕様とするため、温度コントローラとヒータを2セット用意し、真空中で成形可能な装置とした。樹脂鑄型の材料としては、耐熱性、耐薬品性に優れるPEEK および離型性の検証と比較を行う目的で滑り性に優れるフッ素樹脂(PFA)を使用して成形を行った。

2-3 中空 MNA の成形

作製した樹脂鑄型に対し、ペレット状の生分解性樹脂であるポリ乳酸(PLA)を供給し、真空中または大気中で熔融させることによって、中空のMNAを成形した。さらに成形後、マスター型を使用して再度ホットエンボス加工を行うことによって、中空部を成形し、樹脂鑄型から離型させることにより、中空MNAを得た。

3 実験結果

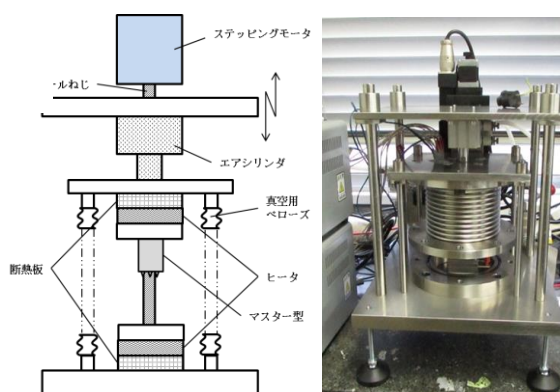


図2 ホットエンボス装置

3-1 放電加工によるニードルマスター型製作

表1は本研究で実施した放電加工の条件である。15×15 mmの面積に対し、1 mmピッチ、X,Y方向に10針ずつ計100針のニードルアレイを加工するため、同寸法で円錐穴を加工した電極を作製して加工に用いた。ピーク電流、パルス幅等の電気条件に関しては、繰り返し加工実験にて得られた最適条件としている。円錐穴を加工した電極からニードル形状を加工するためには、円揺動しながら下降する「らせん揺動」の動作が必要である。そのため、揺動半径によってニードルの形状が変化することが考えられる。そのため揺動半径を0.05 mmから0.20 mmまで段階的に変化させて、形状の比較を行った。図3はそれぞれの揺動半径で加工した際の形状の一部を抜き出して測定したものである。測定には非接触3次元測定器であるNH-3SP（三鷹光器社製）を用いた。結果を比較すると、揺動半径0.05 mmおよび0.10 mmの条件においては、先端に平坦部が残存する結果となり、先端に鋭利な形状が必要なMNAのマスター型としては、不十分な結果となった。0.125 mm, 0.15 mmでは先端が鋭利な形状となり、根元直径がそれぞれ232 μm, 204 μm, 高さが651 μm, 535 μmのニードルが確認された。0.20 mmではニードル部の高さが247 μmとなっており、高さが不足する結果となった。

図4は横軸に揺動半径、縦軸にニードル根元直径および高さを示したグラフである。揺動半径の増加につれ、直径は減少する傾向にあることが確認でき、高さは0.125 mmまでは減少量は小さいものの、それを超えると減少量が大きくなることを確認した。これらの結

表1 放電条件

Workpiece	ELMAX(SUS440C;15×15×45 mm)
Electrode	CuGr (TTK8C)
IP[A]	1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 8.0, 11.0
On Time[μs]	2.0, 8.8, 22.4
Off Time[μs]	8.0, 24.0, 30.4
Condenser[pF]	0, 1000, 4300, 9000, 19000, 52000

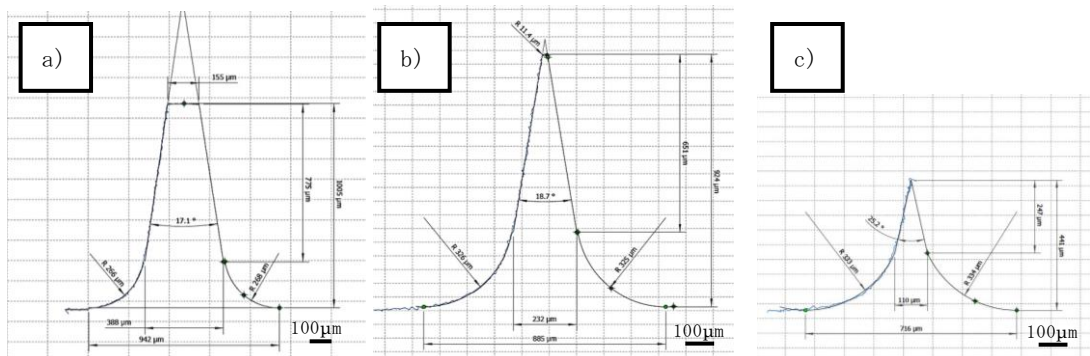


図3 揺動半径別のマスター型のニードル形状 a)0.05 mm, b)0.125 mm, c)0.20 mm

果から、揺動半径の条件は0.125 mmとし、この条件にて得られた形状(図5)をマスター型として使用した。

3-2 ホットエンボス加工による樹脂鑄型の成形

表2は樹脂鑄型成形時のホットエンボスの条件である。エンボス時の温度条件はPEEKおよびPFAの荷重たわみ温度およびガラス転移点温度を考慮して、それらを約50 °C上回る温度から段階的に定めた。離型時の温度に関しては、その温度を下回る温度で段階的に設定した。エンボス荷重はシリンダ空圧0.6 MPa=483 Nで一定とした。PEEKの場合は250 °C, PFAの場合は230 °C以上でマスター形状と近似した形状が得られたが、これらの温度よりも低い温度では転写深さが小さくなる結果となった。

これらの結果より、マスター形状に最も近い結果が得られたPEEK ; 270 °C, PFA ; 250 °Cを最良の樹脂鑄型成形条件とし、それぞれの鑄型を用いた中空MNA成形実験を実施した。

3-3 中空MNAの成形

表2にPLA(Nature3D社製)を用いてMNAを成形した際の条件を示す。なお、PLAはペレット状のものであり、成形の前処理として80 °Cにて2時間以上乾燥させて使用した。熔融温度は200 °Cとし、離型温度を変化させることにより、ニードル形状を比較・評価した。成形方法は図6に示すように(a)ペレットを熔融し、(b)その状態でPLAを治具(平板アタッチメント)で押し込み70 °Cまで冷却・押し込み開放、(c)治具を取り外し、180 °Cまで加熱後再度マスター型にてホットエンボス加工、という流れである。これらのプロセスを経て、中空MNAの成形を試みた。

まずは、中空部を成形する前に中実のMNAを成形することによって離型温度の最適化を図った。図7はPFAの樹脂鑄型において、離型温度を変化させて樹脂鑄型からMNAを離型した際の顕微鏡写真である。PEEK樹脂

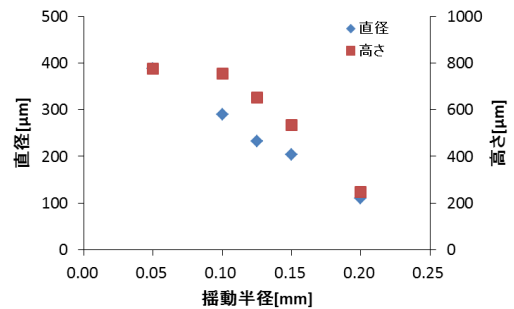


図4 揺動半径と直径, 高さの関係

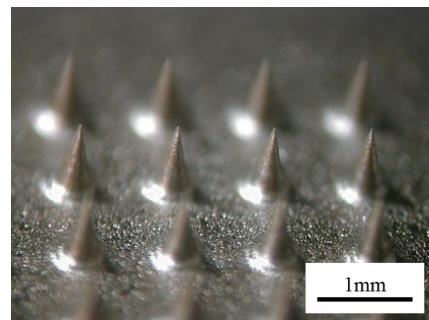


図5 マイクロニードルマスター型

表2 樹脂鑄型ホットエンボス条件

Plastic		PEEK,PFA
size[mm]		φ 30×5
PEEK	m.p.[°C]	340
	Tg[°C]	180
	Molding Temperature[°C]	230,250,270
	Release Temperature[°C]	140
PFA	m.p.[°C]	310
	Tg[°C]	150
	Molding temperature[°C]	210,230,250
	Release temperature[°C]	140
Embossed load[N] (Cylinder air pressure[MPa])		483 (0.6)
Z-axis feed amount[mm]		1.5

鋳型においても同様の実験を実施したが、離型性が悪くいずれの条件においても成形不良となった。したがって、以降の実験はPFAの樹脂鋳型を用いて実施した。

PLAの軟化点温度は70~80℃であるが、その近傍の条件で離型したものは良好な離型性を示した。一方、90℃以上の条件で離型したものに関しては、鋳型側にPLAが残存、もしくは針先端が引っ張られるような形となるなど、成形不良が発生する結果となった。

この結果を踏まえ、中空部分の成形を実施した。180℃まで加熱し、再度マスター型をホットエンボスすることによって中空部分を成形した。図8は中空部を成形する際に離型温度を変化させ、形状を比較した顕微鏡写真を示す。中実ニードルの離型時と同様、70℃ならびに80℃においては良好な形状であるが、90℃以上ではマスターに付着して樹脂が連れ上がり、中空部が成形されないという現象が確認された。

次に、中空部の体積を最大限に確保するため、鋳型の成形時のZ深さから上方に“逃げ量”を設定し、中空成形時のホットエンボス深さを0.1mm毎にずらしながら実験を行ったところ、図9のように、逃げ量0.5mmにおいて、良好なニードルが成形可能なことを確認した。

4 まとめ

- ①円錐穴を有する電極を用いて“らせん揺動”を行いながら放電加工を行うことにより、円錐形状であるマイクロニードルマスターを加工する技術を開発した。
- ②PEEK, PFAを用いてマスター型をホットエンボス加工することにより、マイクロニードル成形用の樹脂鋳型を得た。
- ③PEEK樹脂鋳型を用いたMNAの成形では離型性が悪く成形不可能であったが、PFA樹脂鋳型を用いたMNAの成形では、中空部を有する成形を確認した。

5 参考文献

- 1) 情報機構：マイクロニードル技術動向および応用展開 (2011)
- 2) S. Henry, D. McAllister, et. al.: J. Pharm. Sci., 87, pp. 922-925 (1998)
- 3) 高間 信行, 羅 凱峰, 丸岡 豊, 金 範俊: 2018年度精密工学会春季大会, pp. 519-520 (2018)
- 4) 小粥 教幸: Fragrance journal 43(1), pp. 49-55 (2015)

表3 MNA 成形条件

Mold Material	PEEK, PFA
Molding Resin	PLA (Nature 3D)
Molding Temperature [°C]	200
Release temperature [°C]	70, 80, 90, 100
Embossed load [N] (Cylinder air pressure [MPa])	402 (0.5)
Relief amount [mm]	0.3, 0.4, 0.5

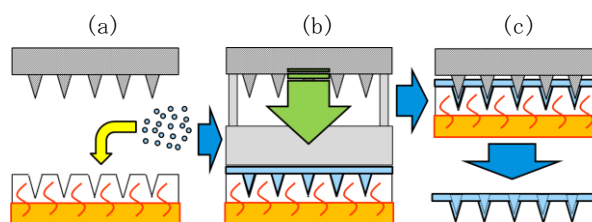
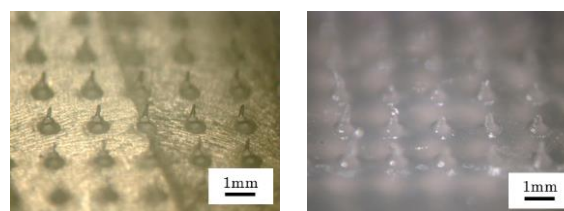
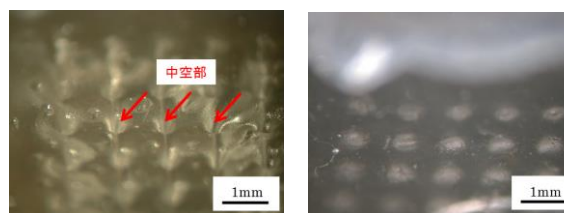


図6 中空 MNA の成形工程



(a) 70℃ (b) 90℃

図7 離型温度別の中実 MNA



(a) 70℃ (b) 90℃

図8 離型温度別の中空部形状比較

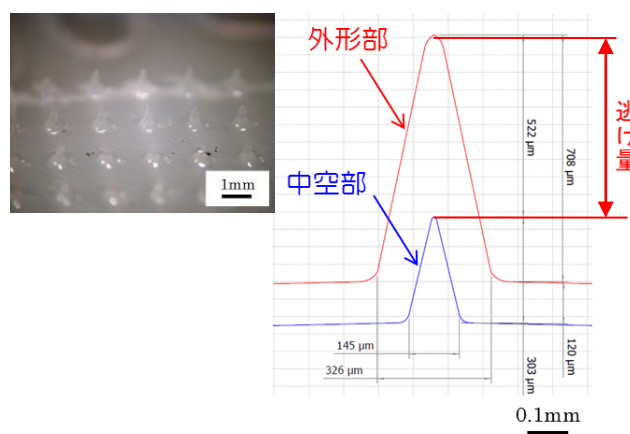


図9 中空 MNA 形状