



K. Zaikawa

## 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. 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」などの課題を解決する方法として注目されている。マイクロニードルは先端直径が1~25 $\mu\text{m}$ 、底面直径と高さのアスペクト比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、集合体である「マイクロニードルアレイ」としての使用が想定されている<sup>1)</sup>。

マイクロニードルアレイに関しては、国内外の大学、製薬企業において研究開発が進んでいるものの、医薬品分野では皮膚内折損による体内留置のリスクや大量生産が困難などの課題がある。また、化粧品分野においてもヒアルロン酸含有ニードル等、一部美容用途として実用化には至っているものの、医薬品分野と同様、大量生産が困難な課題や、形状精度のばらつきが大きく穿刺性能や、薬剤供給効率が低下しやすいなどの課題がある。したがって、安価で高精度なマイクロニードルアレイの製造技術が必要とされている。

従来のマイクロニードルアレイの製造方法としては、以下のようなものが挙げられる。

- ① フォトリソグラフィ法<sup>2)</sup> (金属製中実ニードル)
- ② 引き上げ・引き下げ法<sup>3)</sup> (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、フォトリソグラフィ法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、引き上げ・引き下げ

法では形状精度のバラツキ、射出成型法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、従来技術ではマイクロニードルアレイを高精度・低コストで製造することは困難である。

また、中実マイクロニードルアレイ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。所望のマイクロニードルアレイと同形状のマスター型を放電加工にて制作し、PEEK等の樹脂鋳型などにその形状を熱転写することによって、ニードルアレイを成形するだけでなく、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マイクロニードルアレイの成形を実施した。これによって、高精度かつ低コスト、そして薬剤の供給量も向上可能な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マイクロニードルアレイ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中空マイクロニードルアレイの成形という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

図2に実験に用いた放電加工機(EA8PV-ADVANCE;三菱電機製)の外観を示す。放電加工は絶縁性の加工油に電極と被加工物を浸漬して加工するが、本加工機では、温度変化の影響を避けるため、加工油の温度は $\pm 1^{\circ}\text{C}$ で調整されている。本研究では、電極材としてグラファイトに銅を含ませた材料(以下、銅グラファイト)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るため、電極形状

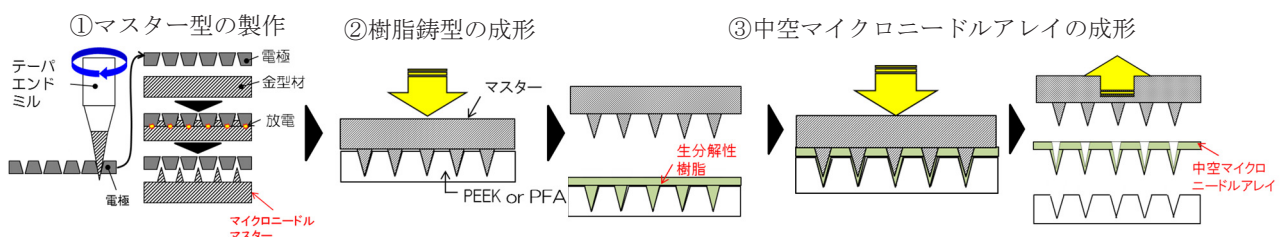


図1 本研究で開発した中空マイクロニードルアレイ製造工程の概要

\* 福岡県工業技術センター 機械電子研究所 生産技術課 研究員

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・ウッドホルム社;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3に本研究で製作したホットエンボス装置の模式図を、図4に外観をそれぞれ示す。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るため、また、マスター型と樹脂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 および離形性の検証と比較を行う目的で滑りに優れるフッ素樹脂(PFA)を使用して成形を行った。

## 2.3 中空マイクロニードルアレイの成形

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溶融させることによって、中実のマイクロニードルアレイを成形した。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、中空マイクロニードルアレイを得た。

## 3. 実験結果

### 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。15×15mmの面積に対し、1mm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、繰り返しの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0.05mmから0.20mmまで段階的に変化させて、形状の比較を行った。図5はそれぞ

表1 放電条件

Workpiece	ELMAX(SUS440C;15×15×45mm)
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2 放電加工機

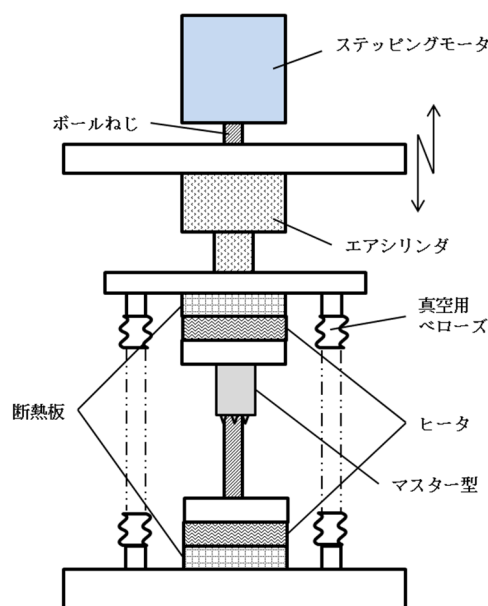


図3 ホットエンボス装置模式図



図4 ホットエンボス装置外観

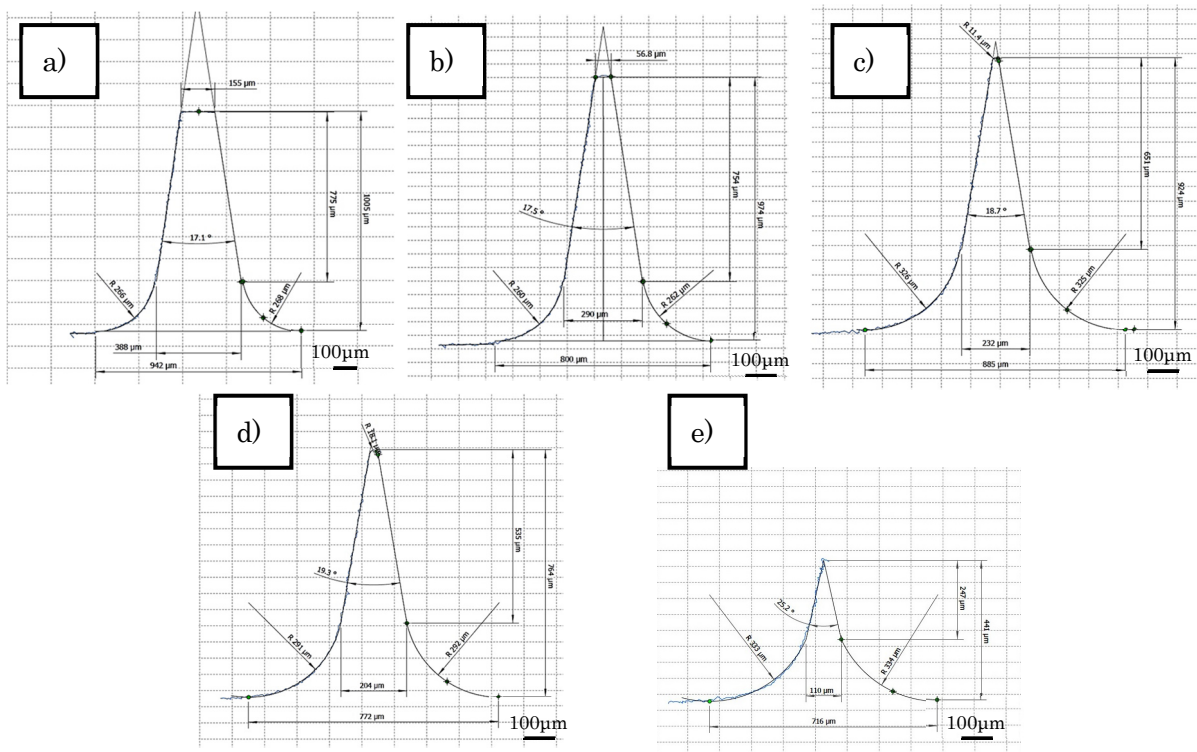


図5 揺動半径別のマスター形状 a)0.05mm,b)0.10mm,c)0.125mm,d)0.15mm,e)0.20mm

これら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、0.05mm および 0.10mm 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マイクロニードルアレイのマスター型としては、不十分な結果となった。0.125mm, 0.15mm 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。0.20mm 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6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0.125mm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。これらの結果から、揺動半径の条件は0.125mmとし、この条件にて得られた形状をマスター型として使用した。マスター型の顕微鏡写真を図7に示す。

### 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℃上回る温度から段階的に定めた。離形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。また、エンボス荷重に関してはエアシリンダの空圧を調整することによって制御した。

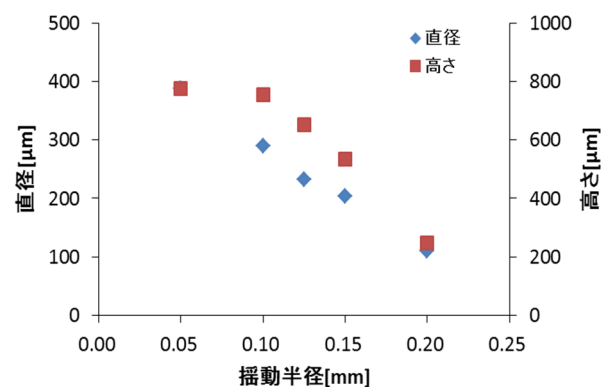


図6 揺動半径と直径、高さの関係

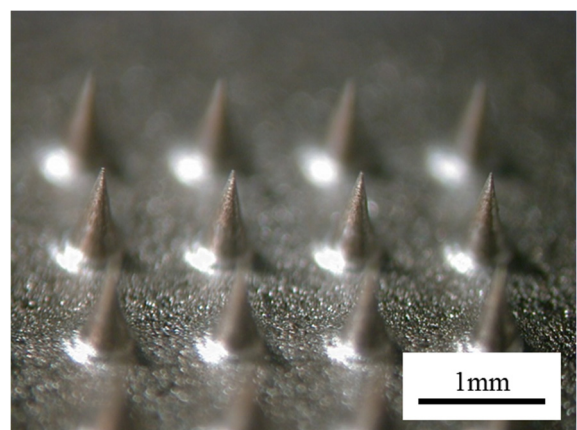


図7 マイクロニードルマスター型

図 8 は PEEK および PFA に対して成形温度を変化させた際のマスター型と樹脂鑄型の形状の差を比較したものである。測定には NH-3SP を、形状評価には Talymap Plutinium(Ametec/Taylor hobson 社製)を使用した。エンボス荷重はシリンダ空圧 0.5MPa=402N で一定とした。PEEK の場合は 250℃, PFA の場合は 230℃以上でマスター形状と近似した形状が得られたが、これらの温度より低い温度では転写深さが小さくなる結果となった。

次に、図 9 は成形荷重を変化させた際の樹脂鑄型の形状を比較したものである。成形温度は PEEK=270℃, PFA=250℃で一定とした。PEEK の場合、0.5MPa=402N, 0.6MPa=483N の条件では、マスター型との差は小さいが、0.4MPa=322N の条件では、転写深さが小さくなる傾向となった。一方、PFA の場合はいずれの条件においてもマスター型との差は小さいことが確認された。これは荷重たわみ温度が PEEK に比べて小さいことに起因していると考えられる。

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 ; 成形温度 270℃, 成形荷重 483N, PFA ; 成形温度 250℃, 成形荷重 483N 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マイクロニードルアレイ成形実験を実施した。図 10 はそれぞれの鑄型の顕微鏡写真を示している。

### 3.3 中空マイクロニードルアレイの成形

表 3 に PLA(Nature3D 社製)を用いてマイクロニードルアレイ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℃にて 2 時間以上乾燥させて使用した。溶融温度は 200℃とし、離形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 11 に示すように(a)ペレットを溶融し、(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℃まで冷却・押し込み開放、(c)治具を取り外し、180℃まで加熱後再度マイクロニードル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、中空マイクロニードルアレイの成形を試みた。

まずは、中空部を成形する前に中実のマイクロニードルアレイを成形することによって離形温度の最適化を図った。図 12 は PFA の樹脂鑄型において、離形温度を変化させて樹脂鑄型からニードルを離型した際の顕微鏡写真である。PEEK 樹脂鑄型においても同様の実験を実施したが、離形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 の樹脂鑄型をもちいて実施した。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形性を示した。一方、90℃以上の条件で離型したものに関しては、鑄型側に 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 13 は中空部を成形する際

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.[℃]	340
	Tg[℃]	180
	Molding Temperature[℃]	230,250,270
	Release Temperature[℃]	140
PFA	m.p.[℃]	310
	Tg[℃]	150
	Molding temperature[℃]	210,230,250
	Release temperature[℃]	140
Embossed load[N] (Cylinder air pressure[MPa])		322,402,483 (0.4,0.5,0.6)
Z-axis feed amount[mm]		1.5

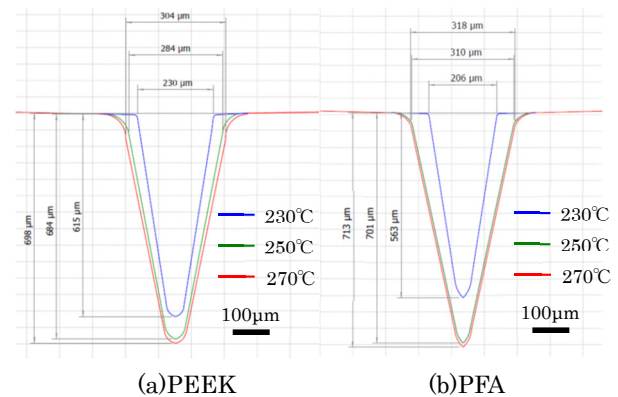


図 8 成形温度別の樹脂鑄型形状比較

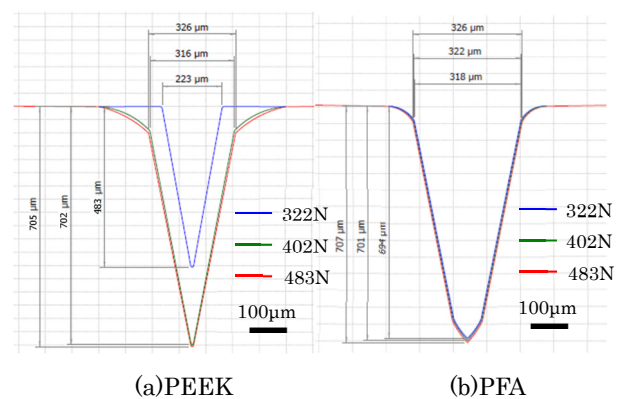


図 9 成形荷重別の樹脂鑄型形状比較

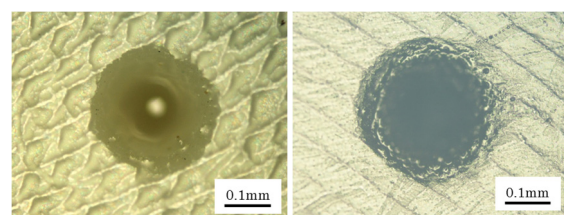


図 10 樹脂鑄型

に離形温度を変化させ、形状を比較した顕微鏡写真を示す。中実ニードルの離形時と同様、70℃ならびに80℃においては良好な形状を維持できているが、90℃以上ではマスターに付着して樹脂が連れ上がって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深さから図14のように上方に“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ずつずらしながら実験を行った。図15は離形温度80℃で逃げ量0.4mmならびに0.5mmにおける中空マイクロニードルアレイの形状を示している。このことから逃げ量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。逃げ量0.5mmの中空ニードルの形状を図16に示す。

表3 マイクロニードルアレイ成形条件

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]	0.1,0.2,0.3,0.4,0.5

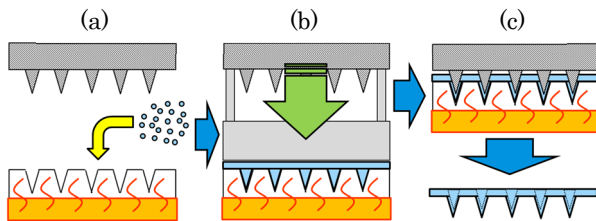


図11 中空マイクロニードルの成形工程

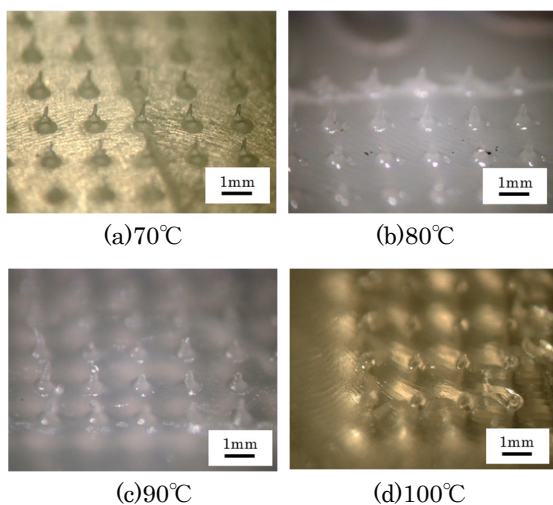


図12 離形温度別の中実マイクロニードルアレイ

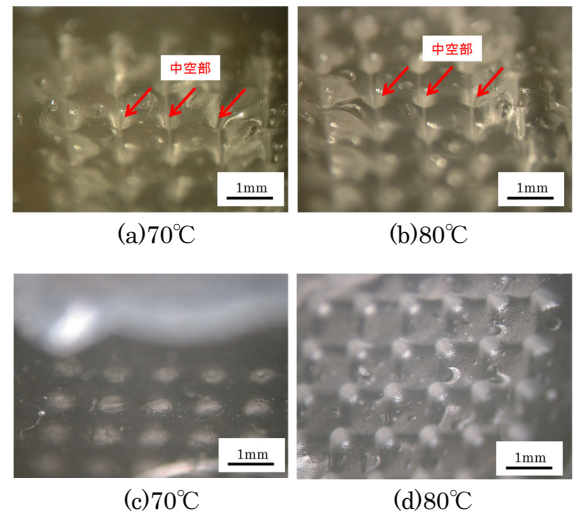


図13 離形温度別の中空部形状比較

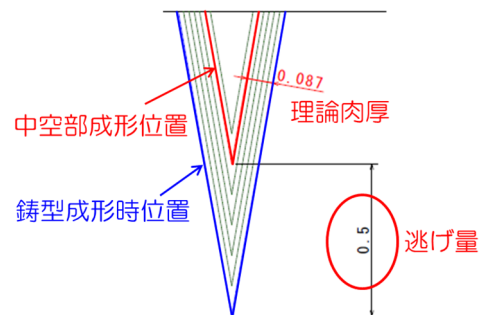


図14 逃げ量の設定

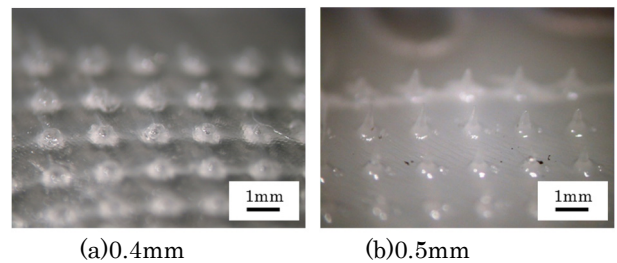


図15 逃げ量別の中空マイクロニードルアレイ

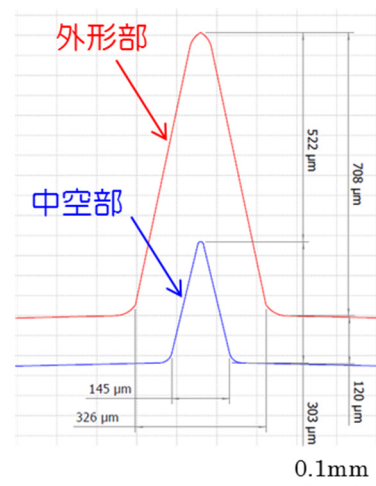


図16 中空マイクロニードルアレイ形状

#### 4. 今後の展開

本研究で開発した放電加工によるマイクロニードルアレイマスター型の加工技術は表面に任意の凸形状を付与可能であることから、凸形状のさらなる微細化を図るための研究開発を実施した。その結果、金型材に対して0.15～0.20mmの凸形状を狭隣接に加工することで撥水性を付与することが可能となった(図17)。得られた表面に水滴を落として接触角を調査したところ、 $147^\circ$ を示しており、超撥水面の指標となる $150^\circ$ に近い撥水性が得られていること確認された(図18)。今後は撥水性の向上を目指すべく、電極の微細化技術にも取り組む所存である。

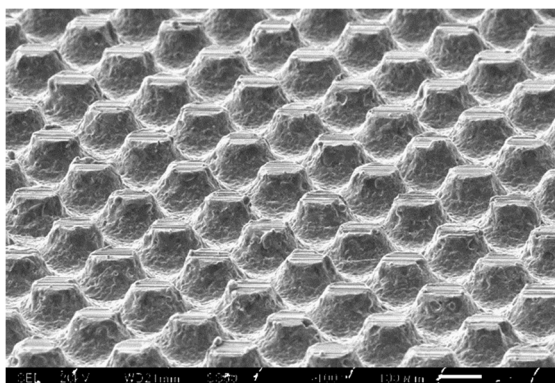


図17 微細凸形状を付与した金型材

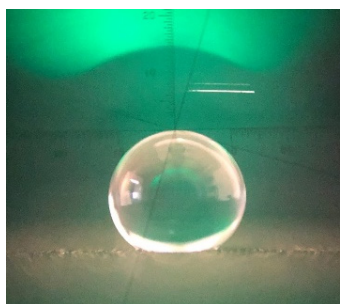


図18 水滴の接触角測定

#### 5. まとめ

放電加工で作製されたマスター型を用いた中空マイクロニードルアレイのホットエンボス加工による新たな製造方法の研究開発を実施した。主な結果は以下の通りである。

- (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。
- (2) PEEK, 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鑄型を得た。
- (3) PEEK樹脂鑄型を用いたマイクロニードルアレイの成形では離形性が悪く、成形が不可能であった。
- (4) PFA樹脂鑄型を用いたマイクロニードルアレイの成形では、中空部を有する成形を確認した。

#### 謝辞

本研究は公益財団法人天田財団の平成27年度一般研究開発助成事業により実施したものであり、ここに深く感謝の意を表します。

#### 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, 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, 519-520, 2018
- 4) 小粥 教幸:Fragrance journal 43(1), 49-55, 2015-01