

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26630095

研究課題名(和文) ソフトマテリアルを用いたパッド型ドラッグデリバリーシステム

研究課題名(英文) Pad type drug delivery system using soft material

研究代表者

秦 誠一(Hata, Seiichi)

名古屋大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50293056

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では以下の研究を行い、成果を得た。
薬液タンクを兼ねた柔軟パッドの材料として、メチルポリシロキサン(PDMS)を選定した。また、感光性温度応答性ゲルを用いたマイクロバルブを設計、製作した。製作したパッド型DDSは、従来のマイクロポンプ型DDSに比べ、約1/10の低消費電力であることを実証した。
提案したパッド型DDSの原理を確認するため、薬液タンクに想定する日常生活の接触圧力20 kPaを作用させ、そのときの投与量を計測した。計測結果から本DDSは、想定通りの繰り返し投与が可能であることを確認した。また1回の投与量はほぼ一定であり、投与時間は1分以内であることを確認した。

研究成果の概要(英文)：In this study, the following research was carried out, and the following results were obtained.

As the material of the flexible pad also serves as a drug solution tank, it was selected methylpolysiloxane (PDMS). microvalves using a photosensitive thermoresponsive gel was designed and fabricated. The fabricated pad type DDS (drug delivery system) as compared to the conventional micro-pump type DDS, demonstrated that low power consumption of about 1/10.

To confirm the principle of the proposed pad type DDS, the drug solution tank was applied with supposed contact pressure 20 kPa in daily life and the dose was measured at that time. From the measurement results, the DDS confirmed that it is possible to repeat dose of the expected. A single dose is approximately constant, it was confirmed that the administration time is within 1 minute.

研究分野：機械工学

キーワード：ソフトメカニクス 先進機械デバイス マイクロマシン MEMS ドラッグデリバリーシステム

1. 研究開始当初の背景

現在、日本国内の糖尿病患者の中で 100 万人が 1 日に数回インスリン治療が必要となっている。そこでインスリン治療において小型で体に身に付けることができ、簡単に薬物を投与することができるドラッグデリバリーシステム (DDS: Drug Delivery System) が注目されている。

本研究に類似するドラッグデリバリーシステムとしては、機械的ポンプにより薬液を投与するマイクロポンプ型と、経皮吸収型が存在する。マイクロポンプ型は、経皮吸収型に比べ薬液の投与量が多く、投薬タイミングの制御性が高く、使用できる薬液の種類も多いが、ポンプとその制御ユニット、駆動電源が必要なため小型化には限界があり高価である 1)。マイクロニードルを含む経皮吸収型は小型・簡便で安価であるが、使用可能な薬液は限られ、投与量もマイクロポンプ型に比べ少量である 2)。

申請者はマイクロ・ナノ材料創成からその微細加工方法、マイクロアクチュエータやマイクロニードルなどのアプリケーションまで、マイクロマシン、MEMS に関連する広範なテーマを研究している。それらの研究を通して、上記従来のドラッグデリバリーシステムの持つ問題を解決しうる新しい方式を着想した。

2. 研究の目的

本研究では、日常動作によるランダムな外力を駆動力とし、温度応答性ゲルを用いたマイクロバルブにより送液量と、そのタイミングの制御を可能とする全く新しいドラッグデリバリーシステムの構築を目的とする。本ドラッグデリバリーシステムは、従来のドラッグデリバリーシステムに比べ、以下のよう特徴を有する。

小型の絆創膏程度の大きさ、柔軟性を有し、低価格で使い捨て可能
マイクロニードルを含む経皮吸収型ドラッグデリバリーシステム以上の投与時間、投与量とその制御性
マイクロポンプ型ドラッグデリバリーシステム以上の小型、柔軟、極低消費電力

3. 研究の方法

本研究では、前記研究目的を達成するために、以下の項目について研究を進める。

使い捨て可能なパッド型ドラッグデリバリーシステムの製作プロセスの確立
温度応答性ゲルの作動温度の調整とマイクロバルブの製作
日常動作で安定的に薬液を送出するためのバルブ開閉タイミングの決定と IC 化

それぞれの検討項目を効果的、効率的に応用・適用するために、各分野の研究分担者、連携研究者の協力を仰ぐとともに、企業研

究者の協力も得ることで、研究の効率化とリスク分散を図る。

4. 研究成果

【パッド型ドラッグデリバリーシステム】

提案するパッド型ドラッグデリバリーシステムの概要を図 1 に示す。パッド型ドラッグデリバリーシステムは大部分を PDMS などの高分子材料で構成する。日常生活の接触により生じる外力を駆動力として温度応答性ゲルを用いたマイクロバルブとリザーバ構造により投与量と投与タイミングを制御する。また、柔軟性を持つ薬液タンクと送液メンブレンにより繰り返し投与を可能とする。

パッド型ドラッグデリバリーシステムの動作原理を図 2 に示す。これによりパッド型ドラッグデリバリーシステムは小型、安価でマイクロポンプ型ドラッグデリバリーシステムと同等の投与量と投与タイミングの制御を可能とする。

【温度応答性ゲルを用いたマイクロバルブの流量特性】

温度応答性ゲルは温度変化に伴い体積変化を生じるゲルである。この体積変化をマイクロバルブの開閉動作に利用した。受動型ドラッグデリバリーシステムでは低消費電力駆動でインスリン投与に必要な流量 200 $\mu\text{l}/\text{min}$ を得られるバルブが必要となるため、幅 500, 1000, 2000, 4000 μm のバルブにて流量計測を行った(図 3)。図 4 に示す計測結果から流量 200 $\mu\text{l}/\text{min}$ において幅 1000 μm のバルブが最も低消費電力駆動であり、エネルギー消費率は、従来のマイクロポンプの約 10 分の 1 であった。

【パッド型ドラッグデリバリーシステムの投与特性】

マイクロニードル以外の薬液タンク、マイクロバルブ(幅 1000 μm)、送液メンブレン付リザーバを統合し、パッド型ドラッグデリバリーシステムを作製した(図 5)。作製したパッド型ドラッグデリバリーシステムの薬液タンクに想定する日常生活の接触圧力 20 kPa を作用させ、そのときの投与量を計測した(図 6, 図 7)。計測結果からパッド型ドラッグデリバリーシステムは繰り返し投与が可能であることを確認した。また 1 回の投与量はほぼ一定であり、投与時間は 1 分以内であることを確認した。

<参考文献>

- 1) Santini, J. T, Cima, M. J, & Langer, R. A controlled-release microchip, Nature 397, 335-338 (1999)
- 2) M. Shikida, Fabrication of microneedles by MEMS technologies, Drug Delivery System 27(3), 176-183, (2012)

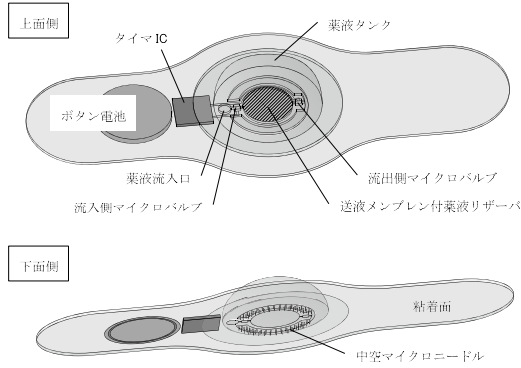


図1 パッド型ドラッグデリバリーシステムの概要

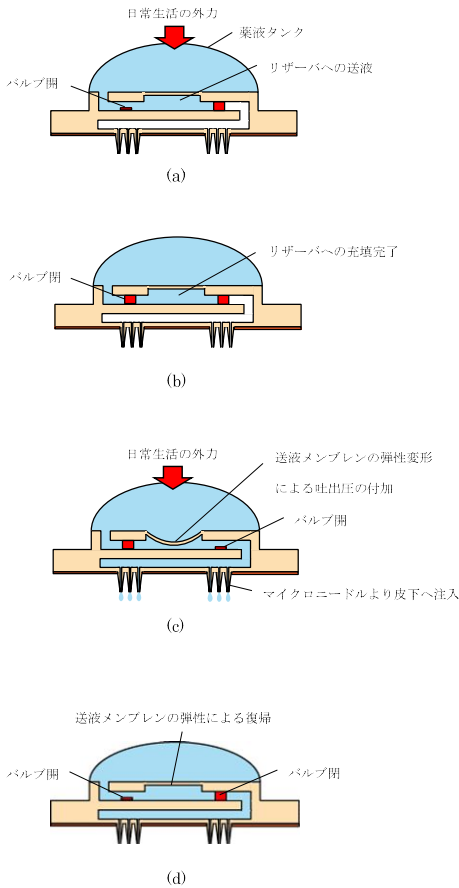


図2 パッド型ドラッグデリバリーシステムの動作原理

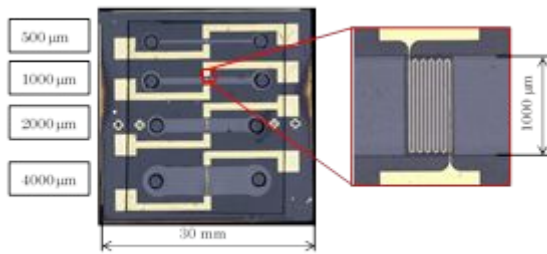


図3 作製したマイクロバルブ

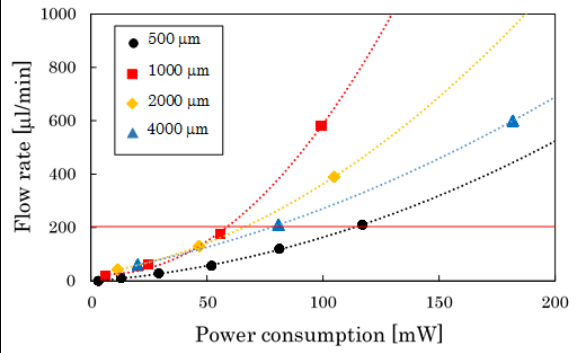


図4 マイクロバルブの駆動消費電力と流量

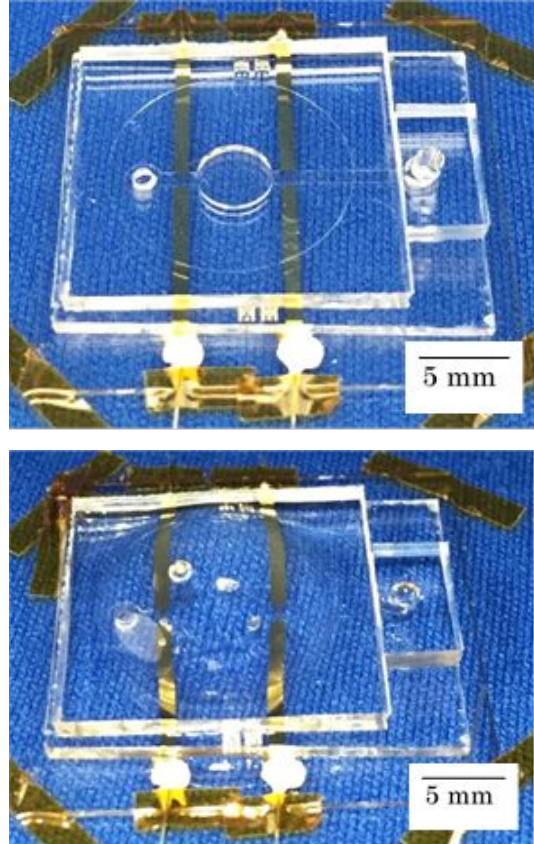


図5 薬液充填前のパッド型ドラッグデリバリーシステム(上)と充填後のパッド型ドラッグデリバリーシステム(下)

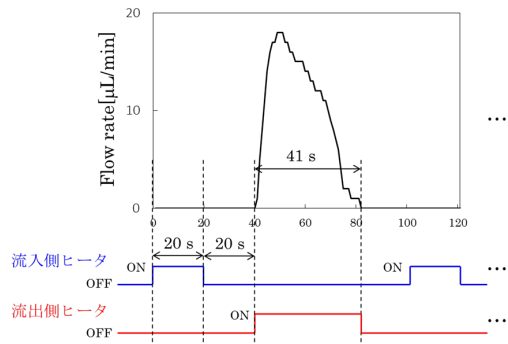


図6 流入側・流出側ヒータ ON, OFF と1回目の投与特性の関係

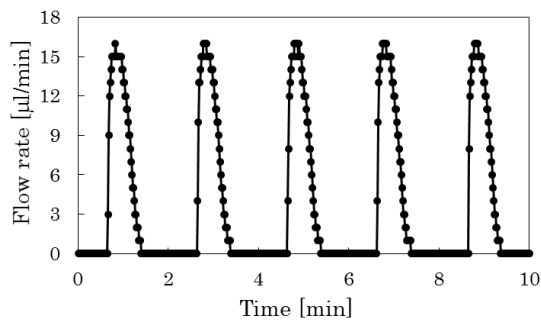


図7 パッド型ドラッグデリバリーシステムの
投与特性

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1件)

Shigetaka Watanabe, Junpei Sakurai, Mizue Mizoshiri, Seiichi Hata, Reverse Lift-Off Process and Application for Cu-Zr-Ti Metallic Glass Thick Film Structures, International Journal of Automation Technology (査読有り), 9, 2015, 646-654
DOI:10.20965/ijat.2015.p0646

〔学会発表〕(計 4件)

秦 誠一, 金属系材料と高分子系材料の融合を可能とする新しい積層加工技術, 2014年度機械学会年次大会, 2014年9月9日
高桑 暁, 伊藤啓太郎, 溝尻瑞枝, 櫻井淳平, 新井史人, 秦 誠一, バイオレジストを用いたマイクロバルブの流量特性, 2015年度機械学会年次大会, 2015年9月16日
秦 誠一, 金属系材料と新発想プロセスによるMEMS, マイクロデバイスの実現, 第83回レーザー加工学会講演会, 2015年6月12日
高桑 暁, 伊藤啓太郎, 溝尻瑞枝, 櫻井淳平, 新井史人, 秦 誠一, 新規ドラッグデリバリーシステムに用いるマイクロバルブの流量評価, 第1回日本機械学会イノベーション講演会, 2015年11月5日

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

名古屋大学大学院工学研究科マイクロ・ナノシステム工学専攻 秦研究室

<http://mnp.mech.nagoya-u.ac.jp/jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

秦 誠一(HATA, Seiichi)

名古屋大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号: 50293056

(2)研究分担者

溝尻瑞枝(MIZOSHIRI, Mizue)

名古屋大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号: 70586594

(3)連携研究者

新井史人(ARAI, Fumito)

名古屋大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号: 90221051

式田光宏(SHIKIDA, Mitsuhiro)

名古屋大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号: 80273291