

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：22604

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K14184

研究課題名(和文) 金属粉末の膨張過程を利用したエネルギーフリー投薬システムの開発

研究課題名(英文) Development of an energy free drug delivery system using oxidative expansion of Fe powder

研究代表者

楊明 (Yang, Ming)

首都大学東京・システムデザイン研究科・教授

研究者番号：90240142

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)：鉄などの金属粉末が適切な水蒸気雰囲気中で酸素を取り込むことにより、体積膨張を駆動源とするエネルギーフリーマイクロ投薬システムを提案し、金属粉末の酸化膨張過程に及ぼす雰囲気条件の影響や体積膨張に伴う閉空間での粉体流動特性に及ぼす粉体潤滑特性の影響を実験的に明確にした。金属粉末酸化過程における湿度と酸素の供給量と膨張率の定量化および閉空間における粉体の流動特性の制御を行い、エネルギーフリーマイクロポンプを創成し、経皮投薬システムの実現可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：We developed an energy-free DDS which bases on oxidative expansion of Fe powder for transdermal dispensing of drug. The influential factors on oxidative expansion were investigated by using various kinds of Fe powders, and a prototype of micro pump was fabricated using molding of polymer. The results show that it is important to prevent aggregation and increase fluidity of Fe powder during the oxidation, and Fe powder mixed with lubricant powder of 1.0 wet % has good condition of aggregation-proof during oxidative expansion. The micro pump can pumping liquid with flow rate of 0.8  $\mu\text{l}/\text{min}$  under the backpressure of 5 kPa. The results show that Fe powder has the potential to be a driving source instead of electrical energy for micro pump, and to be used as a transdermal dispensing of drugs.

研究分野：精密加工、マイクロデバイス創成

キーワード：マイクロ投薬システム 金属粉末酸化 マイクロ・ナノデバイス

## 1. 研究開始当初の背景

近年、MEMS (Micro Electrical Mechanical Systems) の発展により、バイオ医療への応用が注目されている。健康福祉国家を目指す我が国にとって、高齢化社会問題に対応した医療技術が益々重要となっている。中でも在宅医療などに多く利用される投薬システム (DDS : Drug Delivery System) に関する研究開発が多くなされてきた。その一方で、投薬に必要なポンプ以外に電源系統や制御回路等のコンパクト化による電池切れのトラブルやそれに伴うコスト高など、実用化に向けた数多くの課題が残されている。これらマイクロ投薬システムの普及に向けて、より廉価かつ安定した投薬システムの開発が期待されている。

## 2. 研究の目的

本研究では、鉄などの金属粉末が適切な水蒸気雰囲気中で酸素を取り込むことにより、酸化が進行し、体積が最大で約 2.5 倍まで膨張する現象に着目し、これを駆動源とするエネルギーフリーマイクロ投薬システムを提案する。金属粉末酸化過程における湿度と酸素の供給量と膨張率の定量化および閉空間における粉体の流動特性の制御を行い、エネルギーフリーマイクロポンプの創成および投薬システムの開発を行う。具体的には下記の課題を明らかにする。

- (1) 金属粉末の酸化膨張過程に及ぼす雰囲気条件の影響
- (2) 体積膨張に伴う閉空間での粉体流動特性に及ぼす粉体潤滑特性の影響
- (3) エネルギーフリーマイクロ投薬システムの実現可能性

## 3. 研究の方法

上述研究課題に対して、下記通りのアプローチで研究を遂行する。

- (1) 金属粉末の酸化膨張過程に及ぼす雰囲気条件および添加剤の影響検証

金属粉末の酸化膨張過程の基礎的検証を行うために、湿度・温度・酸素濃度を精密に制御した環境制御チャンバーを用いて、各種雰囲気条件を変更し、その際の体積膨張率を評価する。また、酸化過程において、粒子同士の凝集・結晶粒成長を抑制するために添加剤を混合し、その混合比率による影響を検証する。

- (2) マイクロ投薬デバイスの試作と体積膨張特性評価

マイクロ投薬デバイスを試作し、日常生活環境における温度、湿度における金属粉末の膨張による溶液の吐出特性を評価する。

- (3) エネルギーフリーマイクロ投薬システ

## △の課題検討

経皮投薬する場合の皮膚から背圧を受けられる場合について検討し、背圧を付加した状態で、金属粉末の酸化膨張による液体吐出特性を評価し、経皮投薬に適した構造の剛性などの指針を示す。

## 4. 研究成果

- (1) 金属粉末酸化体積膨張過程への影響因子の評価

鉄粉の酸化雰囲気制御可能なチャンバーを製作した。適量の酸素と水蒸気を供給し、鉄粉表面処理および凝集防止のための添加剤有無など数種類の鉄粉を用いた実験を行い、鉄粉酸化進行状態を評価した。鉄粉の状態変化を SEM で観察し、さらに EDX 分析を行った。結果から雰囲気中で、鉄粉表面に酸化膜が形成され、条件によっては、粒同士が酸化膜で連結されていることが確認できた。EDX 分析からも、粒子間の連結箇所には酸素が多く存在することが確認できた。また、表面処理の場合触媒効果により酸化がより早く進行し、添加剤は粒子間の凝集の抑制に効果があった。

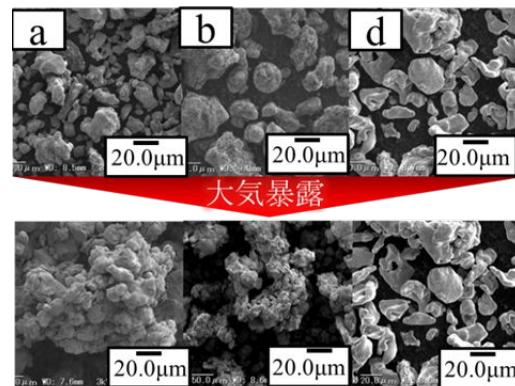


図1 SEM 観察結果

- (2) 鉄粉酸化による体積膨張の評価

PDMS 樹脂のモールドングにより、簡易なポンプ機構を製作した。五軸加工機を用いてケミカルウッドに切削加工を施し、図 2 に示すモールドを作製した。所望する凹構造メンブレンを有するポンプの作製プロセスを図 3 に示す。



図2 PDMS 成型用モールドの外観写真

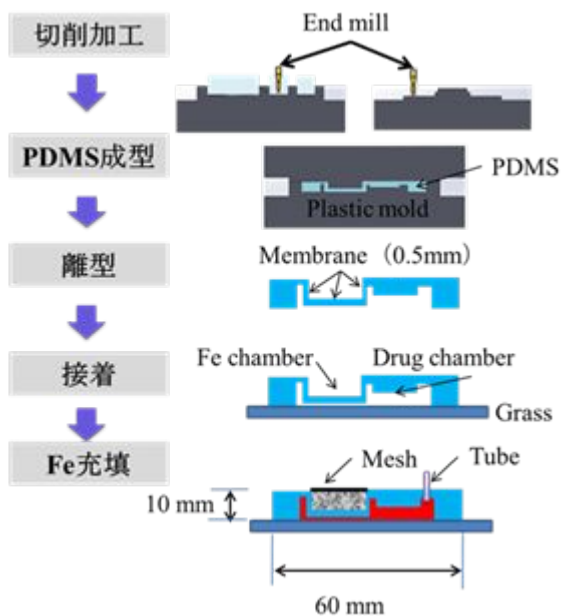


図3 マイクロポンプの作製プロセス

モールドに Polydimethylsiloxane (以下 PDMS) を成型し、離型することによって、厚さ 0.5mm の凹構造メンブレンをもつポンプを作製した。液体チャンバーと鉄粉チャンバーを薄膜で隔離し、鉄粉の体積膨張によって液体が押出される仕組みである。また、ステンレスメッシュで鉄粉チャンバーをカバーし、酸素と水蒸気が流入できるようにした。作製したデバイス特性を評価するために送液における流量測定を行った。図 4 に実験の概要を示す。吐出量は、液体の初期位置からの変位量  $d$  を測定することによって算出した。表 1 に実験条件を示す。粉体の流動性が体積増加に与える影響を観察するために粉体潤滑剤であるステアリン酸を含む脱酸素剤用鉄粉を 3 種類 (a: 0.1 wt%, b: 1.0 wt%, c: 5.0 wt%) 使用した。さらに平均粒径が異なる充填剤用鉄粉を 2 種類 (d: 75  $\mu\text{m}$ , e: 150  $\mu\text{m}$ ) 使用することで酸化における比表面積の影響を検証した。

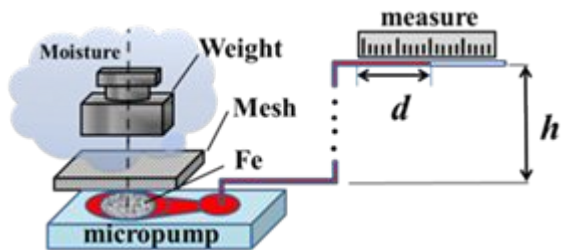


図 1 流量測定実験概要図

表 1 供試材および実験条件

|                        |                        |          |          |
|------------------------|------------------------|----------|----------|
| 鉄粉体積 [ml]              | 2.0                    | 温度 [°C]  | 24.0     |
| ステアリン酸 [wt%]           | (a)0.1, (b)1.0, (c)5.0 | 湿度 [%]   | 90       |
| 平均粒径 [ $\mu\text{m}$ ] | (d)75, (e)150          | 背圧 [kPa] | 0, 5, 10 |

各種鉄粉を用いた体積膨張率の評価を行った結果を図 5 に示す。9 時間の酸化膨張試験結果より、表面処理していない鉄粉は体積膨張が殆ど起こらなかったが、表面処理した場合は、2mL の鉄粉の体積膨張によって、最大 1.4mL の液体が吐出された。2.5  $\cdot$  1/min の流量が得られた。また、添加剤としてステアリン酸粉末を 0.1%、1.0%、5.0% 添加した場合の結果を比較すると、1.0% の場合が最も膨張率が大きく、5.0% がその次で、0.1% が最も小さい結果となった。それは 1.0% の場合、粉体の流動性が高まり、凝集が抑制され、体積膨張率が高かったのに対して、0.1% では粉体の流動性が悪く、凝集が起きていた。また、5.0% 添加の場合は過度の添加により相対的な鉄粉体積が減少することで、鉄粉全体の膨張量が減少したものと考えられる。

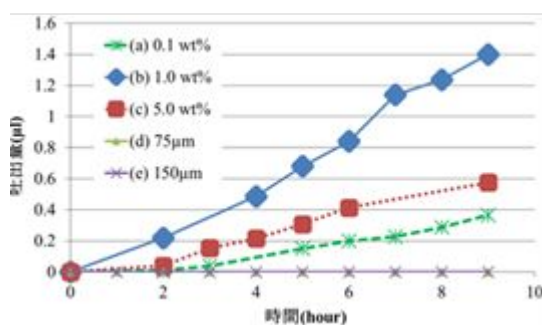


図 5 時間に対する吐出量の流量測定結果

(3) 金属粉末の酸化膨張をより効率的に利用できるデバイス機構の検討

実用化を考慮して、経皮投薬する場合の皮膚から背圧を受ける場合について検討した。まず文献調査などで注射を含む経皮投薬の場合背圧を 10kPa 程度受けることを参考に、背圧を付加した状態で、金属粉末の酸化膨張による液体吐出特性を評価した。図 6 に各背圧における流量測定結果を示す。背圧が 5kPa の場合は、背圧なしの場合と比較して吐出量が半分程度に減少したものの、継続して液体を吐出することができた。しかし、背圧が 10kPa の場合、吐出量が 0 となっていた。ポンプを構成する PDMS 樹脂材料の強度が低く、また構造上、厚さ方向の材料が薄く、剛性が

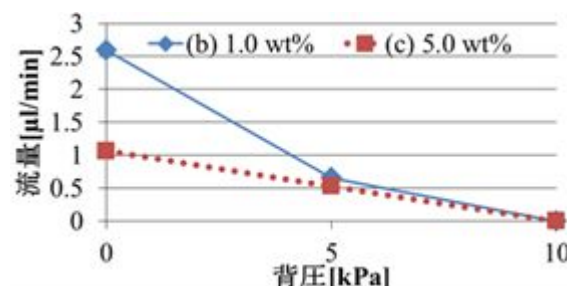
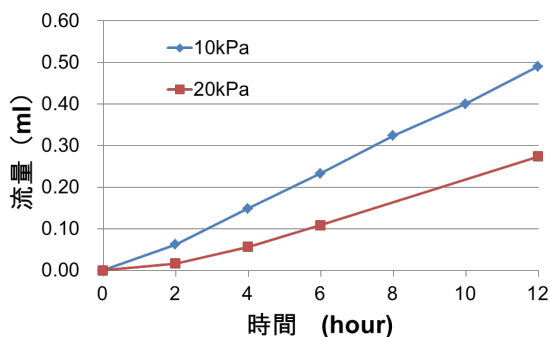


図 6 各背圧下での流量測定結果



**図 7 デバイス変形抑制条件下での耐背圧特性の評価**

小さいことから、背圧によってポンプ自体が厚さ方向に変形しやすいことより、金属粉末の酸化膨張が液体の吐出に至らなかったことが理由であることが分かった。ポンプ構造体に対して、厚さ方向が変形しないように拘束を与えて、同様な条件下での検証実験を行った結果を図 7 に示す。10kPa、さらに 20kPa の背圧を付加しても、液体の吐出が得られた。

上述の基礎データもとに、経皮投薬デバイスとしての機能を評価し、さらに背圧に耐えられるための剛性強化機構を有限要素法シミュレーションによる剛性強化の評価を行った。また、経皮投薬ができるように樹脂製マイクロニードルを開発した企業にマイクロニードルを提供していただき、さらにそれをポンプシステムに組み込むための設計を行い、経皮投薬システムの実現性を検討した。

## 5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 1 件)

Hironori KAN, Ming YANG, Tetsuhide SHIMIZU, Development of a micro pump actuated by oxidative expansion of Fe powder, 2016 年 9 月 15 日, 4M/IWMF2016, リンビュー(デンマーク)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称：マイクロポンプ、及び投薬システム  
 発明者：楊明、水越正孝  
 権利者：首都大学東京  
 種類：特許  
 番号：特願 2015-69051  
 出願年月日：2015 年 3 月 30 日  
 国内外の別：国内

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

楊 明 (YANG, Ming)  
 首都大学東京・システムデザイン研究科・教授

研究者番号：90240142

(2) 研究分担者

清水 徹英 (SHIMIZU, Tetsuhide)  
 首都大学東京・システムデザイン研究科・助教  
 研究者番号：70614543