

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 5 月 28 日現在

機関番号：25403

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26600060

研究課題名(和文) 経皮吸収剤応用を目指した矢尻分離型生分解性マイクロニードルの開発

研究課題名(英文) Development of sharp tip-separable micro device for trans-dermal drug delivery systems

研究代表者

式田 光宏 (Shikida, Mitsuhiro)

広島市立大学・情報科学研究科・教授

研究者番号：80273291

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、無痛かつ安全・簡便な次世代投薬法の実現を目指して、生分解性高分子材料による経皮吸収剤マイクロニードルの実現を目指した。具体的には、以下の研究課題を克服した。(1) MEMS(Micro Electro Mechanical Systems)加工技術を用いた超微細Si製マイクロニードルの金型作製技術、(2) 二段階モールドプロセスによる矢尻分離型ニードル作製技術、(3) 先鋭度と穿刺力との関係、(4) 矢尻分離型マイクロニードルの動作原理実証

研究成果の概要(英文)：MEMS technology was applied to produce microneedles for trans-dermal drug delivery system. A Si pyramidal shaped microneedle was firstly fabricated by photolithography and anisotropic wet etching. A sharp tip separable microneedle device was developed by applying the Si microneedle working as a master. A polydimethylsiloxane (PDMS) mold was produced by the Si microneedle. Firstly, the supporting base was fabricated by the PDMS mold, then polymer solution was filled into the PDMS mold. The sharp tip separable microneedle device was produced by inserting the supporting base into the mold with the specific amount of the gap. The insertion and separation of the tip-separable microneedle device was challenged. A PDMS material was applied as an artificial skin, because it has the similar value of Young's modulus with that of the skin. The fabricated tip-separable microneedle device was fully inserted into the artificial skin, and the tip was successfully separated and placed into the skin.

研究分野：ナノマイクロ科学

キーワード：MEMS マイクロニードル

### 1. 研究開始当初の背景

経皮吸収剤マイクロニードルは、アレイ状のマイクロニードルで構成され、それを皮膚に刺すことで、無痛でたんぱく質といった高分子を体内に投与することが可能なことから、次世代経皮吸収剤として期待されている投薬法である。歴史的には 1990 年代後半頃から、MEMS 技術を用いた経皮吸収剤用 Si 製マイクロニードルが開発され、近年では Si 製ニードルを金型とし、これにモールド技術を加えることで、生分解性高分子材で経皮吸収剤マイクロニードルが作製されるようになってきた。本研究室でも上記 MEMS 技術を用いて四角錐形状の生分解性マイクロニードルアレイを作製し、生分解性高分子材料でもニードル先端部を Si 製ニードルに匹敵する程、先鋭にできることを確認している(図 1) [1-3]。しかしながら、これまでのマイクロニードルによる投薬法では、薬剤を生分解性素材のマイクロニードル内に混合し、皮膚内においてニードル自体が溶解することを利用して、薬剤を体内に導入するという原理で設計されている(図 1 参照)。すなわち、従来法では、マイクロニードルを皮膚に、一定時間刺した状態にする必要があり、実用化に際してはこれが大きな障害になりうる。特に、乳幼児などへのワクチン接種に対しては、無痛かつ安全・簡便であること以外に、可能な限り短時間で投薬処理できることが理想的な投薬法になる。

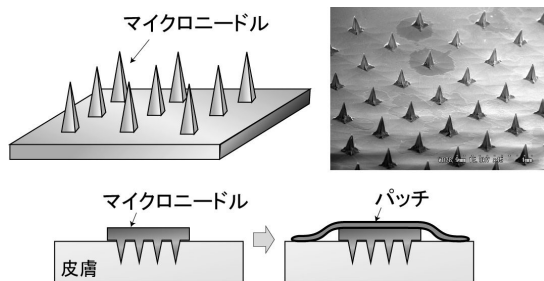


図 1 従来の生分解性マイクロニードル

### 2. 研究の目的

本研究では上記課題を克服することを目的として、「矢尻分離型生分解性マイクロニードル」を提案し、その実現を目指した。

### 3. 研究の方法

「矢尻分離型生分解性マイクロニードル」は、矢尻と支柱との二段構成になっており、矢尻部分のみに薬剤が混合されている(図 2)。本マイクロニードルの皮膚内への挿入においては、矢尻根元部分が返しとして働くため、ニードル挿入後の引き抜き時において、矢尻が支柱から分離され、矢尻のみが皮膚内に留置される。すなわち、本手法では、矢尻のみが薬剤として作用するために、体内投与量を明確に定義でき、また瞬時投与が可能になる。このように、矢尻分離型生分解性マイクロニードルは、ワクチン製剤として理想的な投薬

法になる。

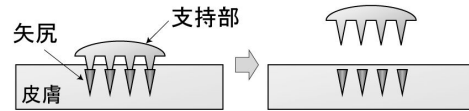
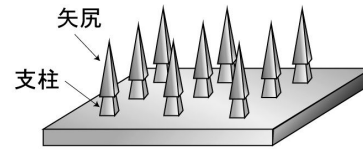


図 2 矢尻分離型生分解性マイクロニードル

以下に本マイクロニードルの特徴を示す。

- ・無痛かつ安全・簡便な薬剤投与方法が可能となる(QOL: Quality of Life の向上)
- ・水溶性高分子薬物の経皮投与が可能になる。
- ・矢尻形状及び薬剤量などにより薬剤投与速度を調整できる、また自己投与が可能になる。

### 4. 研究成果

本研究では、瞬時投与処理が可能新たな矢尻分離型生分解性マイクロニードルの作製手法の確立ならびに穿刺力評価を実施した。具体的には以下の課題を克服した。

- ・矢尻分離型生分解性ニードルの作製 (Si 製金型の作製, 二段階モールドプロセスによる矢尻分離型ニードルの作製)
  - ・マイクロニードルの皮膚内への穿刺評価 (先鋭度と穿刺力との関係, 動作原理実証)
- 以下にその詳細を示す。

#### (1) 矢尻分離型生分解性ニードルの作製

##### Si 製金型の作製

本テーマでは、加工誤差に寄らず、必ずニードル先端部が点で結ばれる新たな三角錐形状の Si 製金型を作製する加工プロセス技術を検討した。具体的にはホトリソグラフィとアルカリ性水溶液による単結晶 Si の結晶異方性エッチングを用いることで、Si{100}基板上に三角錐形状の Si 製ニードルを作製する加工プロセスを開発した。なお、エッチングには濃度 25wt.%の水酸化テトラメチルアンモニウム水溶液(温度 70 )を用いた。また Si 製三角錐形状の先端を 1.0 ミクロン(曲率半径)以下に先鋭化できることを確認した。本テーマで作製した Si 製三角錐形状を図 3 に示す。

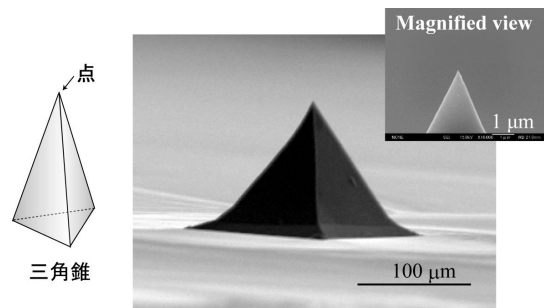


図 3 ホトリソグラフィと単結晶 Si の結晶異方性エッチングで作製した Si 製三角錐形状

## 二段階モールドプロセスによる矢尻分離型マイクロニードルの作製

本テーマでは、Si 製金型を用いて矢尻分離型マイクロニードルを実現するための加工プロセス技術を検討した。図 4 にプロセス概略図を示す。まず、単結晶 Si の結晶異方性エッチングを用いて、穿刺性能に優れた八角錐形状の Si 製ニードルを作製し、樹脂モールドにてニードル作製のための鋳型を作製した。鋳型の材料にはポリジメチルシロキサン (PDMS) を用いた。PDMS は合成樹脂の一種で低粘度であるため針形状を高精度に転写できるという特徴がある。なお、Si 製マイクロニードルの表面に Au を蒸着し、硬化後の PDMS 製鋳型が剥離し易くなるように表面処理をした。本 PDMS 製鋳型を用いて矢尻分離型マイクロニードルを作製した。まず、PDMS 製鋳型にエポキシ樹脂を充填し、次に真空ポンプで減圧し鋳型に残存する気泡を除去した。硬化後、鋳型から作製したエポキシ製支持部を剥離した。

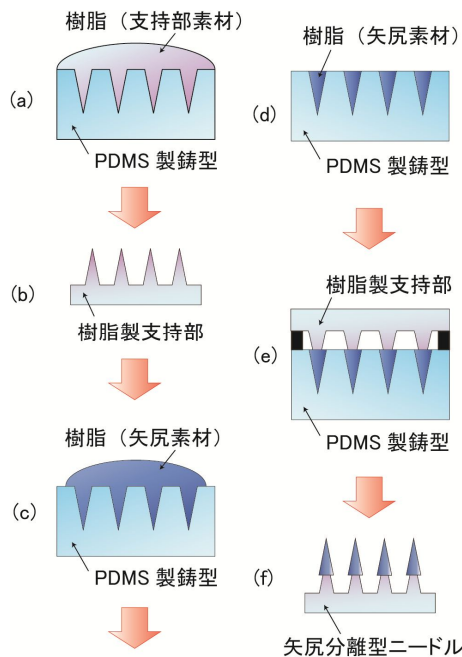


図 4 二段階モールドプロセスによる矢尻分離型マイクロニードル作製方法

上記支持部作製に使用した PDMS 製鋳型を用いて、矢尻部及び矢尻分離型マイクロニードルを作製した。まず、PDMS 製鋳型に液状の矢尻材料を充填した。なお、充填後は先ほどと同様に真空脱泡を行った。次にスキージを用いて余分な素材を除去し、位置合わせをしてエポキシ製支持部の先を矢尻部材に挿入した。このとき、PDMS 製鋳型とエポキシ製支持部との間にスペーサを設け、この高さを変えることで矢尻部と支持部との噛み合わせ量を調整した。矢尻部材を自然乾燥した後、矢尻部材を PDMS 製鋳型から剥離して、矢尻分離型マイクロニードルを作製した。本工程にて作製した矢尻分離型マイクロニ

ードルを図 5 に示す。噛み合わせ量が 0.2 mm、全体の高さが 0.4 mm となっている。また先端部位の先端曲率半径は 500 nm となり、先鋭性に長けた矢尻分離型マイクロニードルを作製することができた。

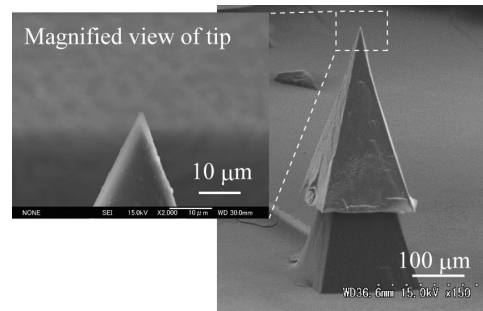


図 5 二段階モールドプロセスにより作製した矢尻分離型マイクロニードル

## (2) マイクロニードルの皮膚内への穿刺評価 先鋭度と穿刺力との関係

矢尻分離型マイクロニードルにおける先端部形状として、三つの異なった針先形状 (八角錐, 三角錐, ナイフエッジ形状) の穿刺性を比較検討した。具体的には、MEMS エッチング加工を利用して、高さ 0.3 mm の Si 製マイクロニードルを作製し、それを樹脂に挿入した際の穿刺性を比較評価した。穿刺性評価には、平行板ばねからなる荷重-変位測定装置を用い、穿刺時における荷重と変位の関係を計測した。計測評価実験では、平行板ばねを用いてマイクロニードル-被試験材間に荷重を加えた。また荷重点における変位をレーザー変位計で計測し、ばねの変形量から印加荷重を算出した。なお、被試験材には厚さ 0.5 mm のシリコンゴムシートを用いた。一定荷重下における挿入深さを比較すると、その値は八角錐形状が最も大きく、次に三角錐、そしてナイフエッジの順となり、八角錐形状が最も穿刺性に優れているという結果になった。以上の結果から、本研究では矢尻分離型マイクロニードルの先端部として八角錐形状を用いることにした。また、Si 製ニードルと生分解性ニードルとの穿刺性を比較したところ、一定荷重下において生分解性ニードルの方が大きな変位を示す結果が得られており、生分解性ニードルでは穿刺時において、ニードル自体が弾性変形している可能性があることがわかった。

## 動作原理実証

二段階モールドプロセスにより作製した矢尻分離型マイクロニードルを人工皮膚内に挿入し、人工皮膚内にて矢尻先端部分を埋め込み、かつ分離できるか否かを検討した。なお、人工皮膚にはヒト皮膚の機械的物性値 (ヤング率: 1 MPa) と値がほぼ一致する PDMS シートを用いた。矢尻分離型マイクロニードルを PDMS シートに対して垂直になるように押し当て穿刺を行い、矢尻部分全て

がPDMS内に挿入されたことを確認した後、支持基板を引き抜いたところ、矢尻部分を人工皮膚内にて分離・留置することに成功した(図6参照)。

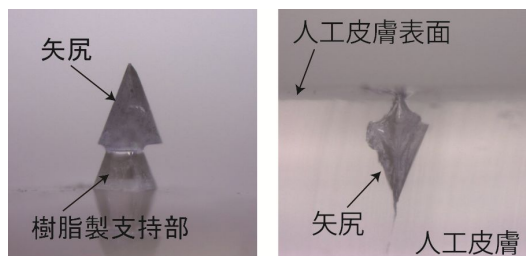


図6 矢尻分離型マイクロニードルの動作原理実証(左:穿刺前のマイクロニードル.右:人工皮膚内にて分離・留置された矢尻部分)

#### <引用文献>

M. Shikida, S. Kitamura, C. Miyake, K. Bessho, Micromachined pyramidal shaped biodegradable microneedle and its skin penetration capability, *Microsyst. Tech.*, 20, pp. 2239-2245, (2014)

式田光宏, MEMS 微細加工を用いたマイクロニードル作製法, 日本 DDS 学会第 27 巻 3 号, pp. 176-183, (2012)

式田光宏, MEMS 技術を用いたマイクロニードルの開発, *Fragrance Journal*, 2015-1 号, pp. 20-25, (2015)

#### 5. 主な発表論文等

##### [雑誌論文](計1件)

K. Imaeda, K. Bessho, M. Shikida, Design and fabrication of differently shaped pyramids on Si {100} by anisotropic wet etching, *Microsystem Technologies*, 査読有, Online, DOI 10.1007/s00542-015-2590-8

##### [学会発表](計9件)

Y. Nabekura, K. Imaeda, Y. Hasegawa, M. Shikida, Insertion of tip-separable microneedle device for trans-dermal drug delivery systems, *Asia-Pacific Conference of Transducers and Micro-Nano Technology*, Kanazawa, Japan, June 26-29, 2016.

M. Shikida, Development of micro-needles based on MEMS technologies for trans-dermal drug delivery system, *The 9th IEEE International Conference on Nano/Molecular Medicine and Engineering*, Waikiki, Hawaii, USA, Nov. 15-18, 2015.

今枝航大, 三宅力, 式田光宏, 二段構造型マイクロニードルの作製・評価, 日本機械学会第1回イノベーション講演会,

2015.11.14-15, 広島大学, 広島.

今枝航大, 石岡稜司, 式田光宏, マイクロニードルを用いた薬剤投与における定量性向上に関する研究, 日本機械学会マイクロ・ナノ工学部門第7回 マイクロ・ナノ工学シンポジウム, 2015.10.28-30, 朱鷺メッセ, 新潟.

今枝航大, 別所克彦, 三宅力, 式田光宏, 次世代経皮吸収製剤を目指した先端分離型マイクロニードルの開発, 日本機械学会 2015 年度年次大会, 2015.9.13-16, 北海道大学, 北海道.

M. Shikida, Micro-machined micro-needles and their trans-dermal drug delivery system applications, *Korea-Japan Joint Workshop on Micro Needles*, The University of Tokyo, Tokyo, Japan, June 29, 2015.

K. Imaeda, K. Bessho, M. Shikida, Sharp tip-separable microneedle device for trans-dermal drug delivery systems, *The 18th International Conference on Solid-State Sensors and Actuators*, Anchorage, Alaska, USA, June 21-25, 2015.

K. Imaeda, K. Bessho, M. Shikida, Sharp needle tip formation based on triangular pyramidal structure, *IEEE Sensors 2014*, Valencia, Spain Nov. 1-4, 2014.

今枝航大, 別所克彦, 式田光宏, 結晶異方性エッチングを用いた三角錐構造体作製方法に関する研究, 日本機械学会マイクロ・ナノ工学部門第6回 マイクロ・ナノ工学シンポジウム, 2014.10.20-22, くにびきメッセ, 松江, 島根

#### [その他]

ホームページ等

<http://www.mmse.info.hiroshima-cu.ac.jp/index.html>

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

式田 光宏 (SHIKIDA, Mitsuhiro)

広島市立大学・大学院情報科学研究科・教授

研究者番号: 80273291