

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：12608

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26630035

研究課題名(和文)交流電気浸透を用いた外部刺激応答形ドラッグデリバリーシステムの基礎研究

研究課題名(英文)Basic Reseach on External Stimulation Responsive Drug Delivery Systems Using AC Electroosmosis

研究代表者

吉田 和弘(Yoshida, Kazuhiro)

東京工業大学・科学技術創成研究院・教授

研究者番号：00220632

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)：小形で高機能な外部刺激応答形ドラッグデリバリーシステムを実現する主要な構成要素として、交流電気浸透を応用し薬剤を送出する平板-円筒電極集積形マイクロポンプの提案、開発を行った。平板-円筒電極形マイクロポンプの提案と特性の有限要素法シミュレーション解析、平板-円筒電極集積形マイクロポンプの提案、マイクロ電鍍加工手法を用いた試作および特性実験、円筒形電極マイクロ化の電界集中効果による高出力化の実験的検討、および追加電極の電界集中効果による高出力化のシミュレーションおよび実験による検討を行い、基盤技術の確立を図った。

研究成果の概要(英文)：As a principal component of small-sized advanced external stimulation responsive drug delivery systems, a novel ac electroosmotic micropump using a plate-cylinder electrode array was proposed and developed. First, the micropump using a pair of plate and cylinder electrodes was proposed and characterized by simulation based on finite element method. Second, the micropump using a plate-cylinder electrode array was proposed, fabricated using micro electroforming, and characterized experimentally. Third, higher output power due to miniaturization of cylinder electrodes was experimentally confirmed. Finally, higher output power due to electric field modification by adding electrodes was investigated by simulation and experiments. A part of fundamental technologies to realize small-sized advanced external stimulation responsive drug delivery systems was established.

研究分野：機械工学

キーワード：先端機能デバイス マイクロ・ナノデバイス 交流電気浸透 ドラッグデリバリー システム 医療・福祉 MEMS 電鍍 マイクロポンプ

1. 研究開始当初の背景

(1) 外部刺激応答形ドラッグデリバリーシステム (DDS)

外部刺激応答形ドラッグデリバリーシステム (Drug Delivery System : DDS) とは、薬剤の入ったタンクを有するカプセル形デバイスを用い、患部箇所において外部刺激に応答して薬剤を吐出するもので、患部のみに高濃度の薬剤を投与することができ、副作用を抑えることができる。多くの研究開発事例があったが、薬剤投与に電気浸透を応用したものは見当たらなかった (引用文献)。

(2) 交流電気浸透マイクロポンプ

DDS の薬剤投与手法として、研究代表者らは、交流電気浸透が有望であると考えた。

交流電気浸透は、固定電極対により水などの液体に交流電圧を印加したとき、電極表面に引き寄せられた帯電粒子が電界との作用により電極表面と平行にすべり速度を生じ、この流れが粘性効果により全体に波及して全体流れを発生する現象である。交流で瞬時電圧の極性が変化したとき、帯電粒子の電荷と電界の符号が同時に変化するため、すべり速度の方向は一定である。ただし、対称的な電極構造では、全体流れは対流となるため、一方向流れとする機構が必要である。

これに対し研究代表者らは、四角柱 - スリット電極形マイクロポンプ (図 1) を提案した (引用文献)。スリット電極表面では下流方向のすべり速度が生じるのに対し、四角柱電極表面では電界が表面に垂直に作用するためすべり速度が生じず、効率的に一方向の全体流れを発生させるものである。0.2mm × 0.2mm × 0.05mm サイズのデバイスを試作し、水の 1.6 mm/s の高流速を実現している。

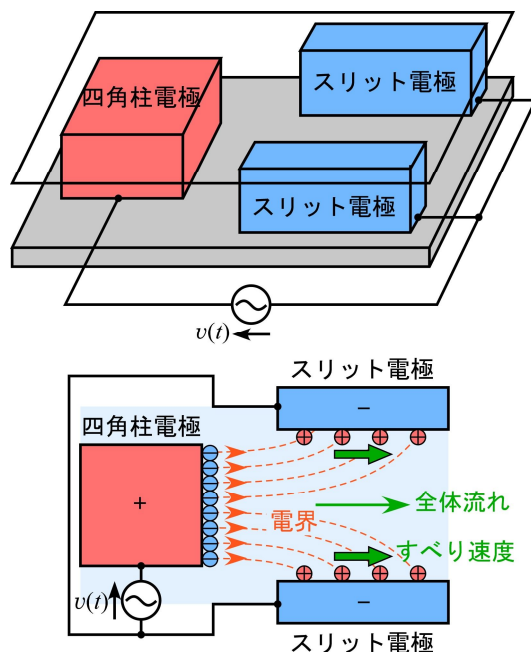


図 1 四角柱 - スリット電極形マイクロポンプ

2. 研究の目的

本研究課題では、四角柱 - スリット電極形マイクロポンプの 3 次元構造化により電界を集中させ、1) シンプル、低コスト (ディスプレイ)、2) 極小サイズ: 体積 1 mm³ サイズ、3) 逆流なしで流量制御可能、4) 電磁結合で容易に局所的にエネルギー供給可能、といった特性が期待できる平板 - 円筒電極形マイクロポンプおよびそれを並列、直列接続した平板 - 円筒電極集積形マイクロポンプ (図 2) を提案、開発し、小形で高機能な外部刺激応答形 DDS 実現のための基盤技術の確立を図ることを目的とした。シミュレーション解析、ラージモデルの試作および特性実験、高出力化の検討を経て、その基礎特性を実験的に評価した。

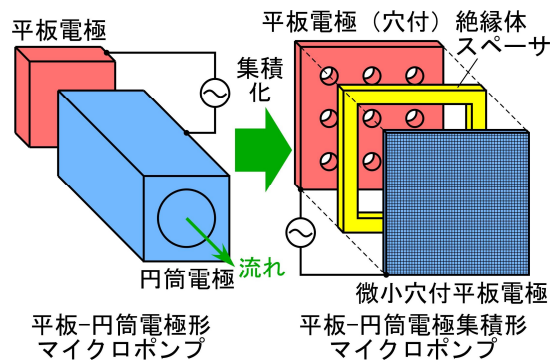


図 2 提案する平板 - 円筒電極形マイクロポンプ

3. 研究の方法

本研究課題では、小形で高機能な外部刺激応答形 DDS の基盤技術として、交流電気浸透を応用し薬剤を送出する平板 - 円筒電極集積形マイクロポンプを実現するため、

- (1) 平板 - 円筒電極形マイクロポンプの提案と特性のシミュレーション解析
 - (2) 平板 - 円筒電極集積形マイクロポンプの試作および特性実験
 - (3) ポンプ高出力化の検討
- の手順で研究を行った。

4. 研究成果

本研究課題の遂行により、以下の研究成果が得られた。

(1) 平板 - 円筒電極形マイクロポンプの提案と特性のシミュレーション解析

平板電極と円筒電極を対向配置した構造で、効率的に一方向流れが得られる平板 - 円筒電極形マイクロポンプを提案し、有限要素法のシミュレーション解析によりその特性について検討するとともに、ポンプ最適構造を求めた。

有限要素法に基づくシミュレーションでは、電極表面に引き寄せられた帯電粒子により形成される電気二重層をコンデンサとしてモデル化し、電場解析により得られた電界

分布から理論式 Helmholtz-Smoluchowski の式によりすべり速度を求め、これに基づく流路内の流れを流体力学解析により求めた。市販のマルチフィジクス有限要素解析ソフトウェアを用い、各部の寸法を変えながら圧力および流量を求めた。

その結果、円筒電極の内径が $10\ \mu\text{m}$ 以下になると急激に発生できる圧力が上昇すること、体積 $1\ \text{cm}^3$ のポンプで圧力 $14\ \text{kPa}$ 、流量 $2.4\ \text{mm}^3/\text{s}$ が得られる可能性があることなどを確認した(図3)。

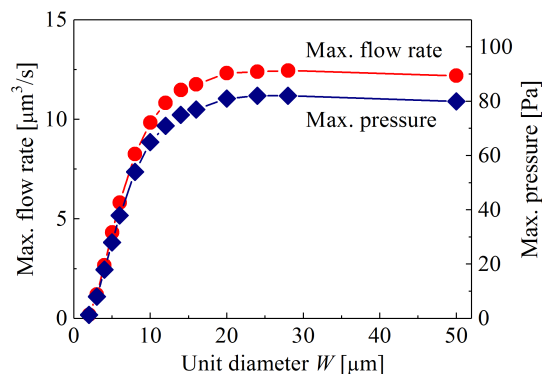


図3 平板 - 円筒電極形マイクロポンプのシミュレーション結果の例

(2) 平板 - 円筒電極集積形マイクロポンプの試作および特性実験

平板 - 円筒電極形マイクロポンプは並列配置で流量、直列配置で圧力の増大を図ることができる。そこで、微小孔を多数設けた電極板で円筒電極を並列に配置した構成要素となる円筒電極アレイと平板電極を対向配置し、さらにこれを直列に配置した構造の平板 - 円筒電極集積形マイクロポンプを提案し、試作および特性実験を行った(図4)。

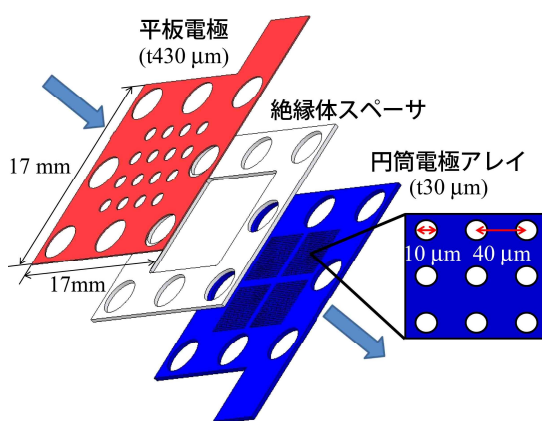


図4 平板 - 円筒電極集積形マイクロポンプ

もっとも重要な構成要素である円筒電極アレイについては、フォトレジストによる型を用いたマイクロ電鍍加工技術(図5)を提案、開発し、内径 $10\ \mu\text{m}$ の微小孔を 36100 個有する電極の製作に成功した(図6)。平板電極および絶縁体スペーサについては従来

の加工技術で製作し、それらを一体化してポンプを構築した。

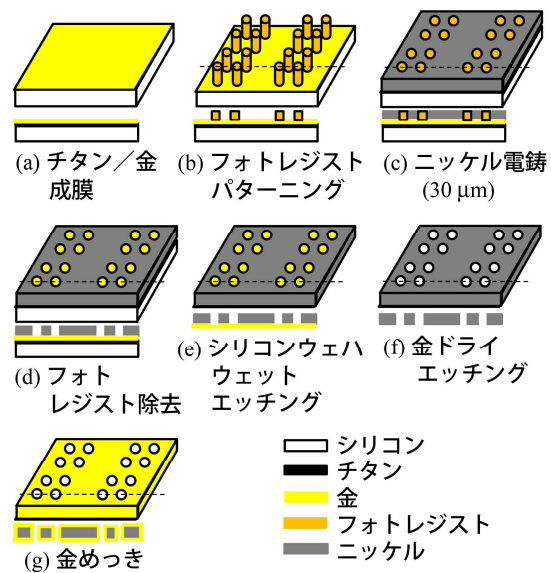


図5 円筒電極アレイのMEMSプロセス

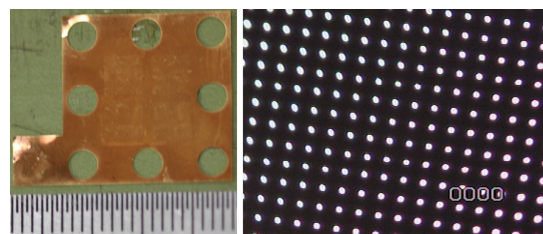


図6 試作した円筒電極アレイラージモデル

試作ポンプについて、脱イオン水を作動流体として特性実験を行い、その圧力、流量特性を明らかにした(図7)。

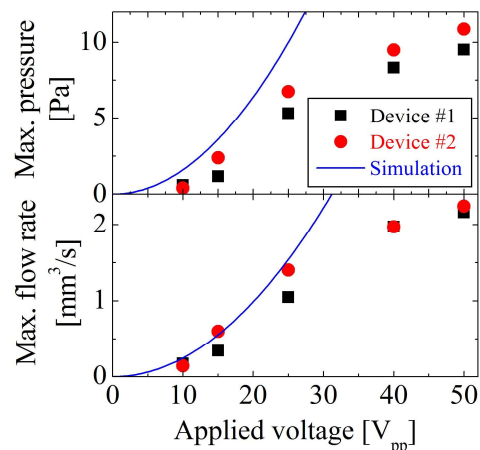


図7 試作ラージモデルの特性実験結果

(3) ポンプ高出力化の検討

(3-1) 直径 $3\ \mu\text{m}$ の円筒電極を用いた高出力マイクロポンプの試作および特性実験

(2)で開発した、フォトレジストによりシード電極の上に多数の柱を有する型を形成し、

それを用いて電鍍加工を行うことで微小孔を多数有する円筒電極アレイを製作するMEMSプロセスの条件を詳細に検討した結果、直径 $3\mu\text{m}$ の微小孔を間隔 $30\mu\text{m}$ で65500個有する微小孔付平板電極の試作に成功した(図8)。平板電極および絶縁体スペーサについては従来の加工技術で製作し、それらを一体化してポンプを構築した。



図8 試作した円筒電極アレイ
マイクロモデル

試作ポンプについて、脱イオン水を作動流体として特性実験を行い、その圧力、流量特性を測定した。その結果、加工誤差を十分に小さくすることができなかつたためシミュレーション解析で期待されるほどではなかつたが、高出力化が図れることを確認した(図9)。

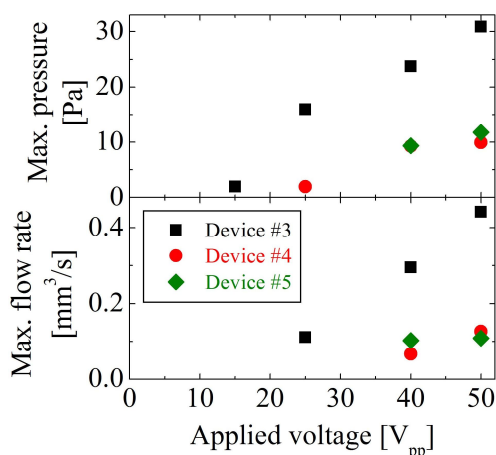


図9 試作マイクロモデルの特性実験結果

(3-2) ポンプ高出力化のための電極構造のシミュレーションによる検討

本研究課題でこれまで検討してきた四角柱電極とスリット電極から成る2.5次元構造のマイクロポンプ、およびそれを3次元に拡張した平板電極と円筒電極から成るマイクロポンプに対し、電極を追加することで電界分布をさらに集中させ、高出力化および同一出力に対するマイクロ化を図ることを提案した。本研究課題では、四角柱-スリット電極対形マイクロポンプに対し四角柱電極とスリット電極の間に電極を追加し、その効果をシミュレーションにより検討した。追加電

極の大きさおよび位置を変えてシミュレーションを行った。その結果、2.5倍の流量が得られることを明らかにした。

さらに、追加電極の効果について実験的に検証した。高さが $50\mu\text{m}$ で、幅 $50\mu\text{m}$ 、長さ $50\mu\text{m}$ の四角柱電極と幅 $75\mu\text{m}$ 、長さ $50\mu\text{m}$ の電極2個を間隔 $25\mu\text{m}$ で配置したスリット電極から成るマイクロポンプについて、追加電極の大きさおよび位置を変えたデバイスをフォトレジストの型を用いた電鍍プロセスを用いて試作し、粒子画像流速測定法(PIV)により流速分布の測定を行い、その効果の一部を実験的に明らかにした。

<引用文献>

たとえば、特許庁、平成22年度特許出願技術動向調査報告書(概要)ドラッグデリバリーシステム、2011
K. Yoshida, T. Sato, S. I. Eom, J.-W. Kim and S. Yokota, Development of an AC Electroosmotic Micropump Using Square Pole - Slit Electrodes, Proc. of 17th Int. Conf. on Mechatronics Technology (ICMT2013)、2013、146-148

5. 主な発表論文等

(学会発表)(計5件)

K. Yoshida, M. Watanabe, J.-W. Kim, S. I. Eom and S. Yokota, Characterization of an AC Electroosmotic Micropump Using Plate-Cylinder Electrode Array, The 19th Int. Conf. on Mechatronics Technology (ICMT2015)、2015.11.27~30、東京工業大学(東京都・目黒区)
吉田和弘、渡邊真帆、金俊完、巖祥仁、横田眞一、平板-円筒電極アレイを用いた交流電気浸透マイクロポンプの開発、平成27年春季フルードパワーシステム講演会、2015.5.28~29、機械振興会館(東京都・港区)
K. Yoshida, M. Watanabe, J.-W. Kim, S. I. Eom and S. Yokota, Development of a Novel AC Electroosmosis Micropump Using Plate-Cylinder Electrode Pair, The 18th Int. Conf. on Mechatronics Technology (ICMT2014)、2014.10.21~24、Taipei (Taiwan)
吉田和弘、渡邊真帆、金俊完、巖祥仁、横田眞一、平板-円筒電極対を用いた交流電気浸透マイクロポンプの特性評価、日本機械学会山梨講演会、2014.10.18、山梨大学(山梨県・甲府市)
吉田和弘、渡邊真帆、金俊完、巖祥仁、横田眞一、平板-円筒電極を用いた交流電気浸透マイクロポンプの提案、日本機械学会2014年度年次大会、2014.9.7~10、東京電機大学(東京都・足立区)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉田 和弘 (YOSHIDA, Kazuhiro)
東京工業大学・科学技術創成研究院・教授
研究者番号：00220632

(2) 研究分担者

横田 眞一 (YOKOTA, Shinichi)
東京工業大学・精密工学研究所・教授
研究者番号：10092579
(平成26年度のみ)

(3) 研究分担者

金 俊完 (KIM, Joon-wan)
東京工業大学・科学技術創成研究院
・准教授
研究者番号：40401517

(4) 研究分担者

巖 祥仁 (EOM, Sang In)
東京工業大学・科学技術創成研究院・助教
研究者番号：20551576