

19 医療用微細針の超精密微細成形加工に係る技術

三浦久典，長谷朝博，阿部 剛，平山明宏，富田友樹

1 目 的

近年、遺伝子、抗体、タンパク質等を用いた先端治療の分野では、必要薬剤量がごく微量であり、また各種血液検査も少量の血液で測定できるようになってきているため、これらの治療・検査に際しては、ピンポイントに微量の血液を採取し或いは薬剤を投与できるマイクロサイズの医療用デバイスに対するニーズが高まっている。川下企業からは上記市場ニーズとして、針先端部近傍に立体開放型ナノチャンバー（ミシン針様の縦穴）を持って穿刺して薬剤等を生体内に放出可能とする、かつ穿刺に対する十分な物理的強度を保持し、生体組織に穿刺できる深さを確保できる長丈微細針が求められている。そこで、本研究開発では、低侵襲性かつ立体開放型チャンバーを持つ医療用微細針（具体的には、長軸1ミリ以上で立体開放型チャンバーを有する低侵襲性マイクロニードル、ナノピペット等）を開発するため、ライトニックス社で経験済みの高ヤング率を有する植物由来樹脂（ポリ乳酸等）を成形原材料として用い、当該医療用機器の製作に対応する新しい射出成形システムおよびマイクロ射出成形法の確立を目指す。

2 事業概要

当該研究は、図1に示す立体開放型チャンバーの設計、キャピティの製作、成形条件の確立、およびその物理的、強度的特性を評価するものであり、財団法人大阪科学技術センターを管理法人として、(株)ライトニックス、国立大学法人長岡技術科学大学、兵庫県立工業技術センターを構成機関とする研究体制で実施した。この研究体制で実施した研究課題と担当機関は下記のとおりである。

- (1) 成形システムの設計開発
(株)ライトニックス
- (2) 最適射出パラメータの機能向上
(株)ライトニックス
- (3) 高精度・微細金型（キャピティ）の設計製作
(株)ライトニックス
- (4) 成形品の物理的機能と立体構造の転写性検証
(株)ライトニックス、兵庫県立工業技術センター、長岡技術科学大学

上記の研究課題の概要と得られた成果について記述する。

3 結果と考察

3.1 成形システムの設計開発

3.1.1 立体開放型ナノチャンバー構造体の設計

本研究の実設計では、チャンバー中心点を微細針先端から500 μm に置き、楕円（長径300 μm 、短径200 μm 、高さ140 μm 、体積5.8nl）立体形状の設計を行った。

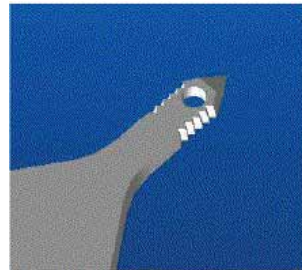


図1 微細針の3D構想図

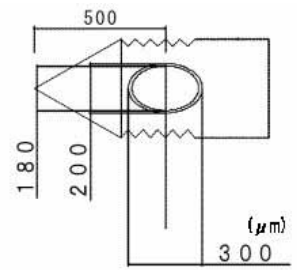


図2 微細針の設計値

立体開放型ナノチャンバーを持った射出成形品（図3）を実測した結果、長径299.18 μm 、短径199.45 μm 、高さ140 μm であった。形状観察および測定結果から体積5.79nlで、その体積誤差は2/100以下で目標精度を満たしていた。また、高深度光学顕微鏡を用い、微細針成形品は、長さ1mm以上、幅400 μm 以下であることも確認できた（図4）。

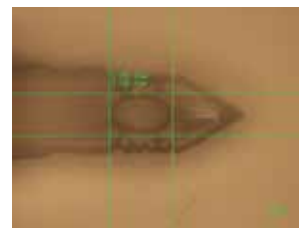


図3 成形品の先端部

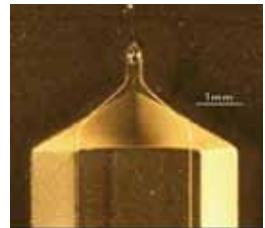


図4 成形品の形状

3.1.2 成形機の製作

成形機に製作に関しては、上記の特殊な構造体の射出成形を可能にするため、特に樹脂溶融に対する時間的滞留を少なく、かつ樹脂劣化をなくするための温度管理システムの設計と射出ノズル温度のコントロールの詳細設計を行なった。また、型締め圧力は10tクラスをめどに射出圧を適正化した可塑性構造の異なる射出成形機を検討し、縦式小型7tのインラインスクリュウ成形機と

超小型 3 t のスパイラル成形機の 2 種類を製作した。

キャピティの極小化とそれに伴うダイセットの小型化で、小型成形機を完成させインラインスクリー成形機 7 t、スパイラル成形機 3 t の目標を達した。小型化とともに機構を簡素化し、温度管理システムの設計と射出ノズル温度のコントロール機能を完成させた。製作した成形機における流し込み技術を比較検討した結果、両機とも樹脂滞留による劣化がなく良好な成形加工を行うことができた。

3.2 最適射出パラメータの機能向上

サブミクロンサイズの特異な射出システムを確立する目的で、樹脂可塑性構造の異なる 2 種の成形機を用い、シーケンシャルソフトに連動させ、諸条件（射出温度、金型内昇・降温時間、射出圧力等）の相関関係を検証した。成形条件の基本を基準期待温度として、各成形条件の最適射出パラメータの策定を行った結果、射出温度と射出圧の 2 変数での変異が大きく影響することが多変量分散分析 ($P < 0.001$) により判明した。また射出温度の基準期待温度から量産時における有効な温度交差は ± 3 であれば可能と考えられる。つぎに、射出温度に対して 2 変量スクリー圧力、スパイラル圧力の相関を検討した結果、自由度 9、t 値 16.773、p 値 $< .0001$ であった。また、目標値である成形サイクルは、1 サイクル 15 秒以内に対し、インラインスクリー成形機は 10 秒、スパイラル成形機は 15 秒で成形することができた。

3.3 高精度・微細金型（キャピティ）の設計製作

まったく新しいリソグラフィ技術の構築で、組合せマスクを作成し、高精細な立体開放型単チャンバーのキャピティを構築させることを目的とした。川下企業のニーズの実用化を意図して、この精密微細金型は、チャンバーの貯留体積量が 100 ナノリットル/穴以下となるよう設計し、体積 5.8nl で製作を行った。キャピティの形状およびチャンバー形状は、縦穴微細針の設計に伴った長さ 1 mm 以上、幅 400 μm 以下、楕円（長径 300 μm 、短径 200 μm ）を確立できた。

3.4 成形品の物理的機能および立体構造の転写性検証

3.4.1 クリープメータによる座屈強度測定

針先端部近傍に立体開放型ナノチャンバーを持つ微細針の実現は世界初であり、これらの物理的な機能に関する検証は未だ例はない。そこで本研究では、成形した微細針の物理的機能について検証するため、クリープメータによる座屈強度測定を行い、以下の点について調査を行った。

(1) 座屈強度評価

スクリー型成形機を用いて成形したチャンバー有り

微細針とチャンバー無し微細針の座屈強度を測定した結果を図 5 に示す。図中、横軸がステージの移動量(上昇量)、縦軸がステージの移動に伴って微細針が受けた荷重を示している。また、測定中の微細針の座屈過程の現象を CCD カメラで撮影した写真も併せて示している。今回の微細針の穿刺性の機能に重要となる座屈強度は、最初に針が座屈する地点の測定値となる。この値に注目すると、チャンバー有りの座屈強度(1.93N)は、チャンバー無しの微細針の座屈強度(2.23N)と比べて低下しているが、人肌への穿刺が可能となる要求仕様強度(0.02N)を十分に満足していることがわかる。これより、本事業で開発した微細針において、チャンバーの有・無による座屈強度への影響については、要求仕様上ほとんど問題無いと言える。また、最初の座屈点以外のステージ移動量-荷重曲線について観察すると、チャンバー有り微細針の場合、針の長さとなる約 1 mm までのステージの移動範囲内、すなわち微細針の根元近傍にステージが当たる間に、再び座屈点が生じていることがわかる。これは、CCD カメラの写真から、最初の座屈点では、針先端部からチャンバー近傍で座屈が生じ、更にステージの上昇に伴ってチャンバー近傍から針根元部分で再度、座屈するために発生していることがわかった。次に、スパイラル型成形機を用いて成形したチャンバー有り微細針とチャンバー無し微細針の座屈強度を測定した。ステージ移動量-荷重曲線の傾向については、前述のスクリー型成形機の結果とほぼ一致しており、成形機の違いによる座屈現象の影響は、見られないことがわかった。また、スパイラル型成形機の微細針においても、座屈強度はチャンバー有りの方がチャンバー無しと比べて低下しているものの、要求仕様強度を十分に満足していた。

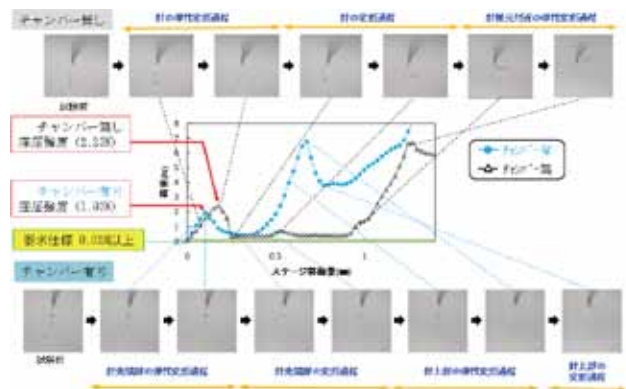
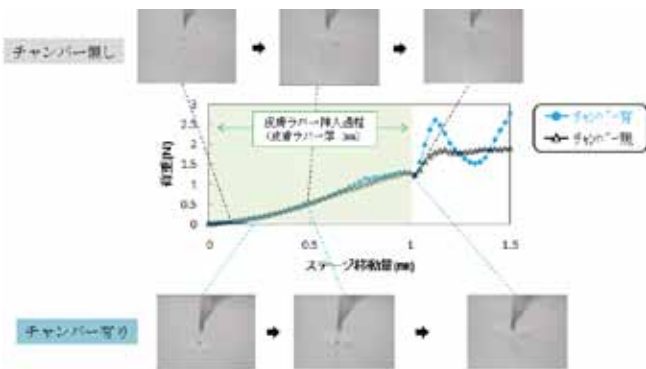


図 5 成形した微細針の座屈測定結果

(2) 皮膚ラバーへの穿刺性の機能検証

本事業で開発した立体開放型ナノチャンバーを持つ微細針において、人間の皮膚に対する穿刺性の機能について検証するため、人肌と同程度の硬度を持つシリコーンゴムに対して穿刺試験を行った。なお、スクリー型成

形機で成形した微細針およびスパイラル型成形機で成形した微細針について、成形機の違いによる影響だけでなく、それぞれナノチャンバーの有・無の影響についても検証した。図6に、スクリュー型成形機で成形した微細針を用いて、皮膚ラバーへの穿刺試験を実施した結果を示す。本図より、チャンパー有・無のいずれにおいても、皮膚ラバーに穿刺している様子が確認できる。また、荷重・ステージ移動量の曲線についても、微細針が皮膚ラバー内を挿入している間(約1 mm)、チャンパーの有・無による違いは見られない。このことは、チャンパーがあっても、皮膚ラバーへの穿刺過程で抵抗にならず、チャンパーの影響は無いことを裏付けている。また、スパイラル型成形機の微細針においても、同様の結果が得



られ、成形機の違いは見られなかった。

図6 成形した微細針の穿刺試験結果

3.4.2 三次元表面構造解析顕微鏡による形状・寸法測定による転写性の検証

射出成形により製作された医療用微細針、およびその金型を三次元表面構造解析顕微鏡装置 (Zygo 社 NewView6300) により計測し、比較することで形状・寸法の転写性の検証を行った。測定対象が非常に小さいため、測定条件を揃え、測定効率を向上させるために、測定用の専用ジグを製作し、測定に用いた。

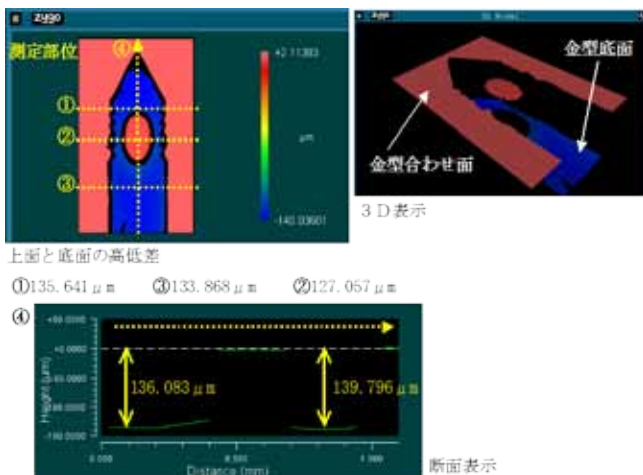


図7 金型の形状寸法測定結果

まず、微細針の金型計測を行った。金型の合わせ面と金型の底面の測定結果を図7に示す。先端部に成形機の穴開けのための円柱がある。測定した結果から、円柱部に向けて、周辺より深さが浅くなっていることが確認された。

次に、金型の成形品への転写性を検証するために比較を行った。3D表示の比較を図8に示す。

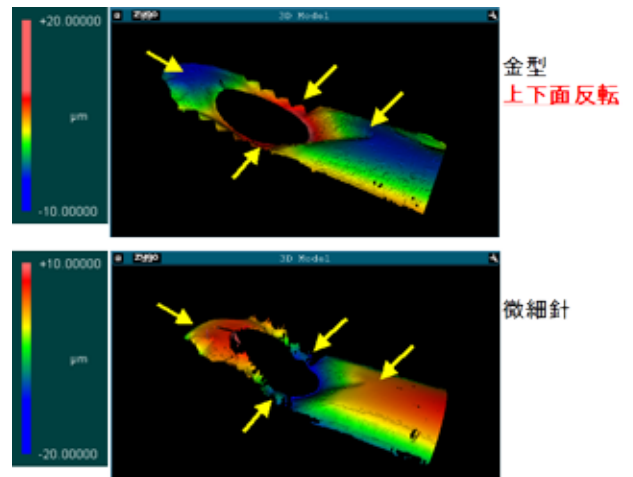


図8 金型と微細針成形品の3D表示の比較

上段が金型、下段が微細針成形品であり、比較してわかりやすいように金型は上下面反転して表示している。図中、矢印で示した部分に、顕著な類似性が認められた。そこで、それぞれの部位に関して金型と微細針成形品の詳細比較を行い、金型と微細針成形品では、ほぼ上下方向に反転した形状になっていることがわかった。このことから金型から成形品への転写性が良好であると結論づけられる。

4 結論

低侵襲性かつ立体開放型ナノチャンパーを持つ医療用微細針を開発するため、立体開放型ナノチャンパー構造体の設計、成形機の製作、成形パラメータの最適化、高精度・微細金型(キャピティ)の設計製作、成形品の物理的機能および立体構造の転写性検証などの課題に取り組んだ。その結果、世界で初めて針先端部近傍に立体開放型ナノチャンパーを持つ微細針の成形を行えた。また、微細成形品に対する超精密微細射出成形技術における量産化の可能性を見出した。さらに、チャンパー付微細針として使用できる十分な物性および製品原材料の安定性も確認でき、本事業を完了することができた。

(文責 三浦久典)
(校閲 富田友樹)