

マイクロニードルの微細成形技術

タクセル（株）技術開発本部 清野 龍太郎

1. はじめに

一般的にマイクロニードルとは 1mm 未満の極小な針を指し、薬液や有効成分の経皮吸収性を高めるために様々な素材や工法で製作されたものが考案されてきている。また、その機能も用途によって異なり、皮膚の角質層からの浸透性を高める機能や、真皮まで穿刺し投与する機能など様々である。

現在、上市されているマイクロニードル製品の多くは薬液や有効成分をニードル形状に固化させた溶解型マイクロニードルであり、角質層からの浸透を目的としたものが多い。一方で、樹脂製のマイクロニードルが製品化されている事例は少なく、一般的な射出成形技術では極小な針を成形・量産化することが困難と判断されるケースが多い。しかし樹脂製マイクロニードルは形状設計の自由度が高く、より目的に応じた製品開発が可能であるため、製造技術への関心が高い。

当社では射出成形部品の形状自由度の高さや量産性に着目し、微細成形技術の開発に取り組んできた。本稿では当社の微細成形技術の紹介を交え、マイクロニードルの成形実績について解説を行う。

2. マイクロニードルのバリエーション

マイクロニードルは構造の特徴からソリッド型（中実型）、ホロー型（中空型）、ポーラス型（多孔型）に分類することができる。（図1）

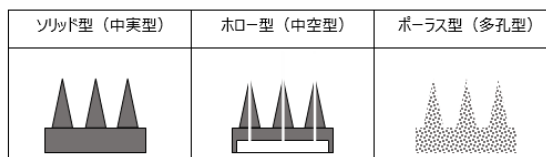


図1. マイクロニードルの種類

(1)ソリッド型（中実型）

ソリッド型マイクロニードルは穿刺によって皮膚に穴をあけることによって、有効成分の経皮吸収性を高める効果をもつ。さらに分類すると有効成分をニードル形状に固化させた溶解型マイクロニードルと、樹脂でニードル形状を成形した塗布型マイクロニードルがある。溶解型は有効成分の量が多い特徴をもつ。塗布型は有効成分の量が少ないが、形状設計の自由度が高く、当社では射出成形による樹脂型マイクロニードルの加工に取り組んでいる。

(2)ホロー型（中空型）

ホロー型マイクロニードルは注射器のように皮膚に穿刺後、ニードルの中空部から有効成分を皮内に注入する機能をもつ。ソリッド型マイクロニードルのように有効成分の固化や塗布ができない場合は、ホロー型マイクロニードルを選択することになる。当社では微細成形技術応用したホロー型マイクロニードルの成形に取り組んでいる。

(3)ポーラス型（多孔型）

ニードルに多孔性の構造を持たせたポーラス型マイクロニードルが考案されている。ニードルを皮膚に穿刺し、有効成分をポンプ等で送達する機能をもつ。

3. 樹脂製マイクロニードルの設計要素

皮膚の組織構造は表面から順に表皮（厚み：約 0.2mm）、真皮（厚み：約 1.8mm）、皮下組織（厚み：約 0.1mm）からなり、皮膚のどの深さへ有効成分を吸収させるかの目的に応じてニードル先端の形状を設計する必要がある。

図2は樹脂製マイクロニードルにおけるニードルの設計要素を示す。射出成形の樹脂製マイクロニードルを製作する場合は、従来の射出成形用の設計方法と同様に、3DCAD を用いて針長、本数、先端形状、レイアウトをデザインすることができる。

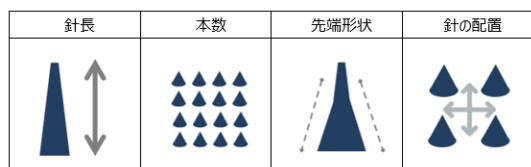


図2. 樹脂製マイクロニードルの設計要素

また、マイクロニードル成形品がどのように取扱われるかによって、ニードル以外の形状を設計する必要がある。貼付製剤のように取扱われる場合は、薄い平板の上にニードルが整列するように設計し、注射製剤のように取扱われる場合はシリンジの先端に取りつくような設計が必要となる。

成形材料については医療機器として安全性の実績がある樹脂や、生体吸収性の樹脂などから選択することができるのも樹脂製マイクロニードルの特徴と言える。

4. 微細成形技術

当社では従来の射出成形技術に工夫を加え、微細な構造をもつ成形品の製造方法を検討してきた。この製造技術は、(1)金型加工技術・(2)温調制御技術・(3)射出成形技術の組み合わせからなり、「微細成形技術」と総称して取組んできている。図3に微細成形技術の転写レベルを概略図で示し

た。一般的な射出成形では数 μm オーダーの凹凸を高精度に転写することが困難であるのに対し、微細成形技術では数 μm ～数十 nm オーダーの凹凸を高精度に転写することを可能としている。マイクロニードルで要求される形状は、この微細成形技術と同等の転写レベルに相当する。

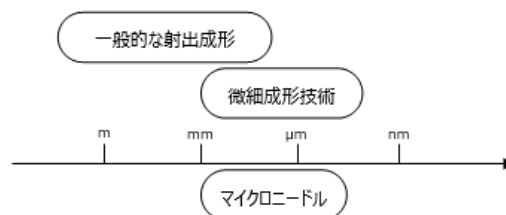


図3. 微細成形技術の転写レベルの概略図

4-1 金型加工技術

マイクロニードルの射出成形金型を製作するにあたり、ニードルの形状をどのように加工するかを選択する必要がある。当社では直接切削プロセス、もしくは電鍍反転プロセスによって金型を製作している。(図4)

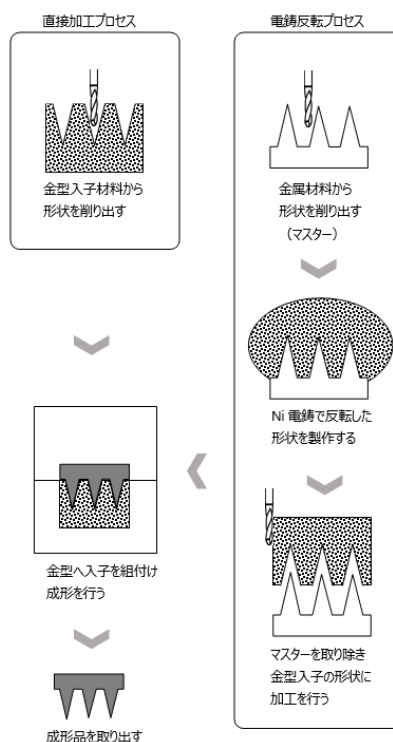


図4. 直接加工プロセスと電鍍加工プロセス

(1)直接切削プロセス

金型入子材料へマイクロニードルの形状を直接切削加工した状態の写真を示す(写真 1)。加工にあたっては切削後のキリコが適切にキャビティーの外へ排出することや、切削表面の仕上がりが荒れないような材質、工具選定および加工条件の設定が必要となる。

このプロセスの利点は加工時間が短いことや、金型へ組み込むときの位置決め精度を出しやすいことである。また、多数個取り金型に対応する場合に入子分割を行うことによって加工中のトラブルのリスクを分散することができ、量産中のメンテナンス性に優れる。但し、微細なニードルの形状を加工するために良切削性の材料を選定する必要があるため、硬度や耐久性に配慮する必要がある。

また、加工が可能となるニードルのサイズ(針長、先端径)は、工具の形状に依存することになり、一般的な工具では対応できない場合もある。そのため、当社では専用工具の開発も取り組んでいる。

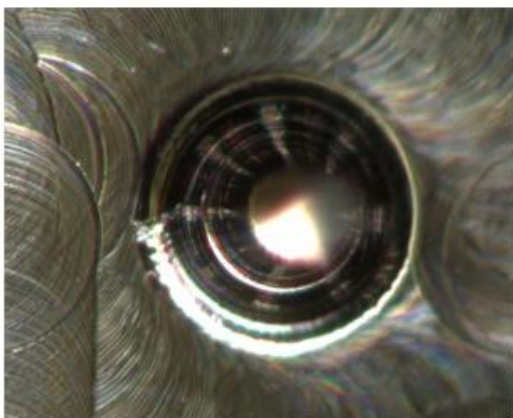


写真 1. 入子加工の実績(直接加工プロセス)

(2)電鍍反転プロセス

金属材料からマイクロニードルマスターを削り出し、電鍍加工用のマスターを製作した実績を写真 2 に示す。

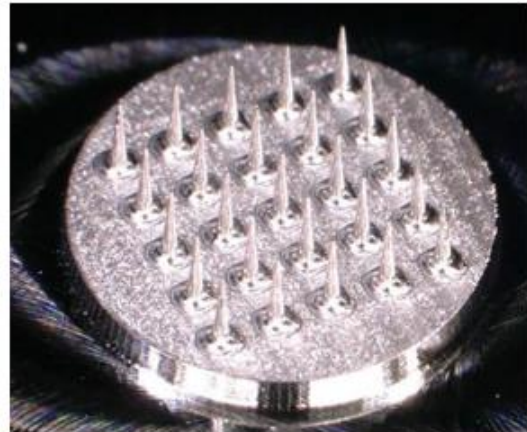


写真 2. マスターの加工実績(電鍍反転プロセス)

ニードルの高さは $800\mu\text{m}$ 、先端径 $\Phi 30\mu\text{m}$ 、根元径 $\Phi 150\mu\text{m}$ で製作を行った。25本のニードルをピッチ $500\mu\text{m}$ で正方配列とした。

このプロセスの利点は直接切削プロセスよりも先端が鋭く、針の高さのあるニードルを製作することができる。その反面、マスター製作・電鍍加工・外形加工と多くの工数を必要とするため加工期間が長期化することや、各工程が円滑に進むように十分な予備検討を行うなどの配慮が必要となる。

以上のように、当社ではニードルの形状と量産性を考慮し、加工方法を選択している。製作した入子を金型に組付ける際には、ニードル加工に離型処理の追加や、射出成形中のガスが適切に金型の外へ排出されるような構造の追加等を行っている。

4-2 温調制御技術

当社ではヒートアンドクール成形を適用することで金型の微細な凹凸を樹脂に転写した実績が多く、マイクロニードルについても同様にこのシステムを使用している。

図5にヒートアンドクールの成形プロセスを示す。一般的な射出成形では金型を一定の温度に保持しておき成形を繰り返すことに対し、ヒートアンドクール成形では金型を急速に加熱・冷却を行うことにより、金型の微細な形状を忠実に成形品へ転写することが可能となる。

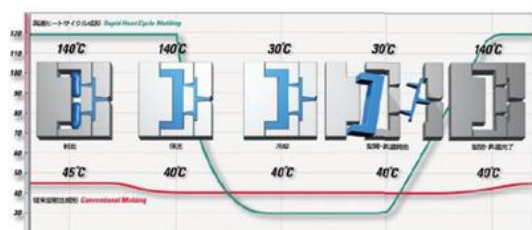


図5. ヒート&クール成形プロセス

微細な凹凸を転写した実例として、レーザー顕微鏡を用いて金型と成形品のシボの凹凸をマッピングし、比較した結果を示す（写真3）。一般成形と比較し、ヒートアンドクール成形のほうが、金型の凹凸を忠実に転写している。

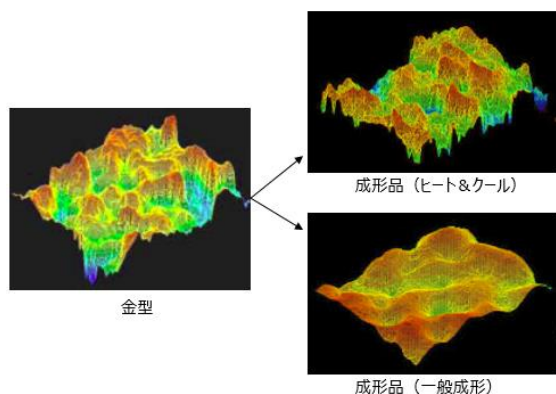


写真3. 金型と成形品のシボの凹凸の比較結果

4-3 射出成形技術

射出成形においては成形材料に合わせて成形条件を最適化する必要がある。特に、医療機器で採用実績のある生体吸収性樹脂（PGA）は他の樹脂と比較し分解しやすいため、成形機内で滞留する樹脂量をなるべく少なくすることや、成形サイクルを短縮することに配慮する必要がある。ランナー・ゲートレイアウトについては CAE を用いて微細なニードル形状の充填を予測することは困難なため、十分に事前検証を行う必要がある。

写真2の電鍍マスターから金型を製作し、成形材料として PGA を用いて射出成形を行い、得られた成形品を写真4に示す。金型の針長が $800\mu\text{m}$ に対し、同じ針長の成形品をえることができた。

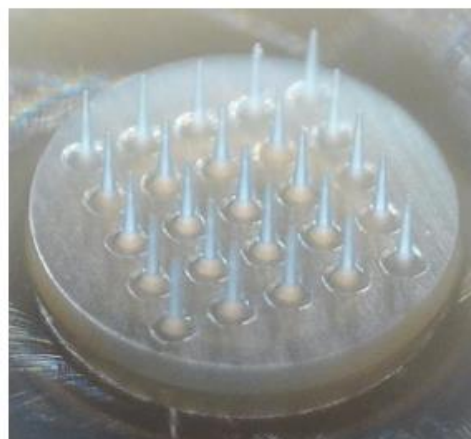


写真4. 成形品外観（針高さ $800\mu\text{m}$ ）

5. おわりに

以上のように当社のマイクロニードルの射出成形に対する微細成形技術の取り組みについて紹介した。最近ではマイクロニードルを製品化するために必要なアプリケーション開発に取り組み始めている。マイクロニードルによる経皮投薬については、飲み薬や皮下注射にはない多くのメリットが期待されており、今後も微細成形技術の検討を進めていきたい。