

平成24年度戦略的基盤技術高度化支援事業

「超微細成形技術によるシート型微小針アレイの開発」

研究開発成果等報告書

平成25年 3月

委託者 関東経済産業局

委託先 財団法人にいがた産業創造機構

目次

第1章 研究開発の概要	
1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標	1
1-2 研究体制	1
1-3 成果概要	3
1-4 当該研究開発の連絡窓口	5
第2章 本論	
1. MEMS プロセス及び超精密切削加工によるシリコンマスター型及び電鍍金型の開発	
1-1 複合ドライエッチングによる多数個微小突起の形成技術の開発	6
1-1-1 ドライエッチングによる突起形成	6
1-1-2 フォトリソトによる突起形成	7
1-1-2-1 レジスト塗布	7
1-1-2-2 傾斜回転露光の検討	7
1-2 超微細切削加工技術による黄銅マスター加工	8
1-3 脆性材料等の超精密形状・微細穴加工技術の開発	8
1-4 電鍍金型の開発	8
2. 超精密・微細形状の射出成形技術の開発	
2-1 微細形状対応樹脂流動解析技術の開発	11
2-1-1 はじめに	11
2-1-2 1stステップ, 2ndステップ成形モデルの解析	11
2-1-3 3rdステップ(最終)成形モデルの解析	12
2-2 高精度成形金型の開発	13
2-3 微細形状成形技術の開発	14
2-3-1 微細成形用小型射出成形機(横型)の開発	14
2-3-2 射出成形実験	14
2-3-2-1 2ndステップのシート状微小針アレイ	14
2-3-2-2 3rdステップ(最終)のシート状微小針アレイ	15
3. 成形品評価技術の開発	
3-1 薬液流動特性の評価	16
3-1-1 はじめに	16
3-1-2 流量特性の測定実験	16
3-1-3 柔軟組織への注入実験	17
3-2 刺通特性評価	19
3-3 信頼性評価	20
3-3-1 繰り返し穿刺	20
3-3-2 針の強度試験	20
4. 周辺技術の開発	
4-1 薬液注入器の開発	21
最終章	22

第1章 研究開発の概要

従来のシート型微小針アレイは、微小な針で皮膚に穴をあけ、シートに塗られている薬液を皮膚直下に導入するもので、インシュリン注射針との置き換えは困難であった。そこで本事業では、MEMS技術と超精密形状・微小穴加工技術を複合させることにより微小針射出成形用の金型を開発し、射出成形過程の急冷現象と固化層の成長をシミュレーションによって確認した上で、微細部への最適充填条件を決め高精細プラスチック成形加工を実現した。また、熱収縮による残留応力を緩和し、微細形状を有するシート状成形品を得るため「異方性凝固法」を開発・適用することで、しわ等の不具合を抑制し高精細な極微小穴を有した微小針シートの成形を可能とした。また、射出成形品の評価技術及びその事業化・製品化についても研究した。

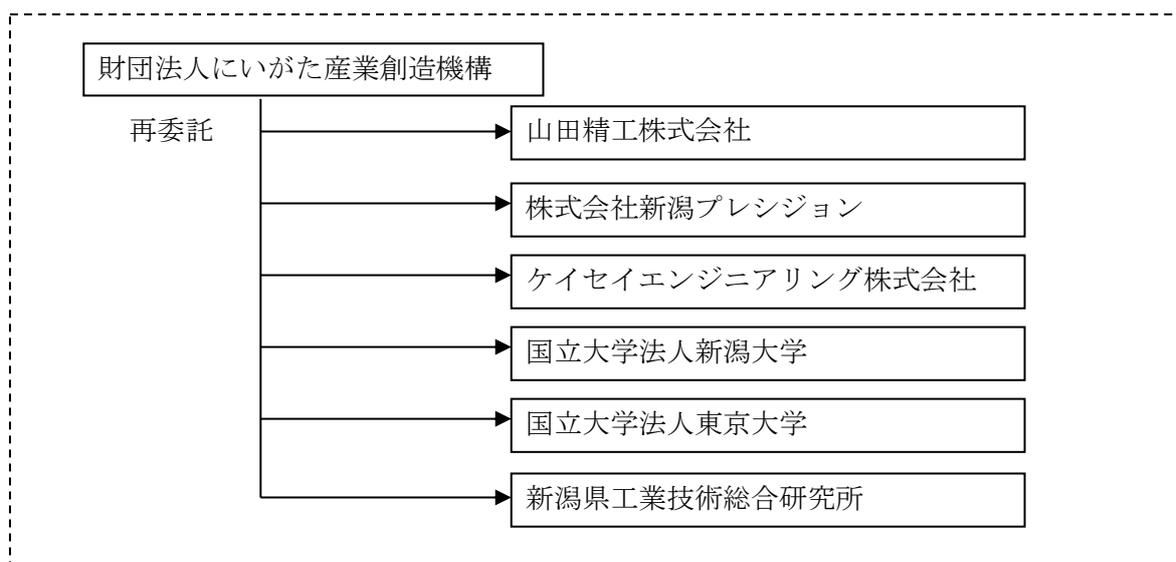
1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標

医療機器産業では、患者の肉体的・精神的負担の軽減や QOL(Quality of Life)向上の観点から、治療や検査で多用される注射針を使用した時の痛みや皮膚ダメージ、恐怖感の軽減が要望されている。従来の注射針は金属製であり微細化に限界があった。そこで、MEMS 技術及び超微細切削加工技術で製作される成形金型を用いて、プラスチック成形加工技術を高度化した超微細射出成形技術により、患者や医療関係者から強く望まれている無痛・低侵襲の新シート型中空微小針アレイを、安全・安心かつ安価に市場に提供することを目的とする。

研究の目標としては、成形金型のマスター型となるシリコンおよび黄銅上に、10~20 個の微小な中空状針からなるシート状の微小針アレイを製作する。針形状は、高さが 300~1000 μm 、外径 100~200 μm の円錐台形状を基本とし、上面から下面にかけて直径 50 μm 以下（先端肉厚 10 μm 以下）の微小穴を設ける。最大針高さは、アドバイザーからの助言により 1000 μm とした。突起形状は円錐台を基本とするが、注射針としての機能要求によっては多角錐台形状も製作可能な技術を確立する。シリコンマスター型は複合ドライエッチングで針状突起を一括製作可能であるが、高さのある突起を製作する場合には表面性状が悪化することが昨年度までの研究で明らかとなった。そこで、シリコンマスター型は、針の高さが比較的低い 400 μm 以下の針数が多い微小針アレイに適用し、超精密切削加工で1針ずつ製作する黄銅マスター型は、高さ 500 μm 以上の微小針アレイへ適用する。

1-2 研究体制

(1) 研究組織・管理体制



(2) 管理員及び研究員

【事業管理機関（管理員）】財団法人にいがた産業創造機構

氏名	所属・役職
小林 和仁	産業創造グループ 産学連携チーム シニアエキスパート
山田 繁	産業創造グループ 産学連携チーム チーフ

【再委託先（研究員）】

山田精工株式会社

氏名	所属・役職
井口 孝司	代表取締役
瀬下 智	技術部 部長
大平 宗幸	製造部 係長
齊木 昌彦	技術部 係長
富所 政明	製造部 部長
按田 賢一	品質保証部 部長

株式会社新潟プレシジョン

氏名	所属・役職
星光男	代表取締役
江口 篤	製造部 部長

ケイセイエンジニアリング株式会社

氏名	所属・役職
笹崎 淳	常務取締役
白倉 和幸	研究員（マネージャー）
猪股 和幸	研究員（チーフ）
日浦 正人	研究員（一般）

国立大学法人新潟大学

氏名	所属・役職
鳴海 敬倫	工学部 機械システム工学科教授
萱場 龍一	工学部 技術職員

国立大学法人東京大学

氏名	所属・役職
土屋 健介	生産技術研究所 機械・生体系部門 准教授

新潟県工業技術総合研究所

氏名	所属・役職
斎藤 博	下越技術支援センター 参事
伊関 陽一郎	レーザー・ナノテク研究室 研究主幹
山田 敏浩	レーザー・ナノテク研究室 専門研究員
佐藤 健	レーザー・ナノテク研究室 専門研究員
樋口 智	レーザー・ナノテク研究室 主任研究員

(3) 他からの指導・協力者

開発推進委員会 委員

氏名	所属・役職	備考
井口 孝司	山田精工株式会社 代表取締役	PL
斎藤 博	新潟県工業技術総合研究所 下越技術支援センター 参事	SL
星 光男	株式会社新潟プレシジョン 代表取締役	
笹崎 淳	ケイセイエンジニアリング株式会社 常務取締役	
鳴海 敬倫	国立大学法人新潟大学 工学部 機械システム工学科 教授	
土屋 健介	国立大学法人東京大学 生産技術研究所 機械・生体系部門 准教授	
伊関 陽一郎	新潟県工業技術総合研究所 レーザー・ナノテク研究室 研究主幹	
早川 新一	財団法人にいがた産業創造機構 産業創造グループ ディレクター	
紫竹 耕司	財団法人にいがた産業創造機構 産業創造グループ 総括マネージャー	
中田 光	新潟大学医歯学総合病院 生命科学医療センター センター長・教授	アドバイザー
柴田 実	新潟大学大学院医歯学総合研究科 生体機能調節医学専攻 教授	アドバイザー
菅原 康志	学校法人自治医科大学 形成外科 教授	アドバイザー
田島 裕三	日精樹脂工業株式会社 長野営業所長	アドバイザー
田宮 洋一	新潟県立吉田病院 院長	アドバイザー
渡辺 琢也	新潟県産業労働観光部産業振興課 課長	アドバイザー

1-3 成果概要

① MEMS プロセス及び超精密切削加工による、シリコンマスター型及び電鍍金型の開発

①-1 複合ドライエッチングによる多数個微小突起の形成技術の開発

(実施：新潟県工業技術総合研究所)

ドライエッチングによる突起形成では、サイドエッチングを活用し、側面を勾配させるテーパエッチングプロセスと等方エッチングプロセスを併用することで、目的とする傾斜角の大きい突起形状を形成した。また、フォトレジストによる突起形成では、化学増幅型ネガ型フォトレジストを使用した円錐台形状の微小突起形成プロセスを検討し、傾斜回転露光法による円錐台形状の微小突起形成技術を開発するとともに、ドライエッチングが突起高さの調整手段として有効であることを確認した。突起高さは両者とも 500 μm 程度まで対応可能である。

①-2 脆性材料等の超精密形状・微小穴加工技術の開発

(実施：新潟県工業技術総合研究所、株式会社新潟プレシジョン)

超精密加工機と単結晶ダイヤモンド工具による微細穴加工では、被削材（シリコン）の大きな脆性破壊も起こらず、穴径 80 μm および 30 μm の加工技術を開発した。また、1000 μm 越えの微小針を対象とした黄銅製マスター型の切削加工技術を開発した。

①-3 電鍍金型の開発 (実施：新潟県工業技術総合研究所、株式会社新潟プレシジョン)

高さ 500 μm、先端外径 90 μm、内径 80 μm の中空微小針アレイ成形用の入れ子タイプ電鍍金型を開発した。また本開発の最終目標形状、すなわち高さ 1200 μm、先端外径 90 μm、内径 60 μm の中空微小針アレイ（12 針、先端斜めカット状）の一体型を開発した。

② 超精密・微細形状の射出成形技術の開発

②-1 微細形状対応樹脂流動解析技術の開発 (実施：山田精工株式会社)

微細形状の射出成形に対応可能な樹脂流動解析ソフトウェア (Autodesk Moldflow Insight) を使用し、微細部への最適充填条件を検討した。

高さ 500 μm、先端外径 90 μm、内径 80 μm の中空微小針を 12 本配置したモデルで解析を行った結果、55ms にてフル充填可能であることが確認された。また、本開発の最終目標形状、すなわち高さ

1200 μ m, 先端外径 90 μ m, 内径 60 μ m の中空微小針アレイ (12 針、先端斜めカット状) の樹脂流動解析を行った結果, 材質 PP の場合, 樹脂温度 220 $^{\circ}$ C, 金型温度 50 $^{\circ}$ C のとき約 55ms で斜めカットの先端まで樹脂が充填可能なことが分かった。PP の場合には多少針形状が変わってもフル充填までに要する時間はほとんど変わらないことが確認された。なお, 生分解性樹脂であるポリグリコール酸(以下 PGA)の場合でもフル充填可能であることを確認している。

②-2 高精度成形金型の開発 (実施: 山田精工株式会社, 株式会社新潟プレジジョン)

電鍍金型を成形金型と高精度に位置合せするため, 入子取付面の平行度 2 μ m 以内, プレート厚のばらつき \pm 2 μ m 以内, 型締時の位置決め精度 \pm 5 μ m 以内の金型ベースを開発した。

②-3 微細形状成形技術の開発 (実施: 山田精工株式会社, 国立大学法人東京大学)

12 本中空状微小針アレイ (材質 PP, 針高さ 500 μ m, 先端径 90 μ m, 穴径 80 μ m) を成形した結果, 先端付近の針壁厚さは約 5 μ m も観察され, 良好に成形可能であることが確認された。また, 材質 PGA のシート状微小針アレイ (高さ 1200 μ m (1.2mm), 先端外形 90 μ m, 内径 60 μ m, 先端斜めカット状) 12 本中空状微小針アレイを成形した結果, 斜めカットの先端付近に若干のバリが観察されるものの, 比較的良好な成形が可能であった。

③ 成形品評価技術の開発

③-1 薬液流動特性の評価 (実施: 国立大学法人新潟大学)

試作された微細針成形品を用いて, その流動特性の検討を行った。形成された形状のばらつきはあるが, ほぼ予測値に等しい流動特性が得られた。また, 顆粒タイプのゼラチンを固めたゲルに注入器を用いて液体を注入しその状態を確認した結果, ゲルに圧縮応力が発生していない状態であれば設定液量に近い値がゲルに注入できるが, ゲルに応力が発生している状態, つまり押し込み深さを与えた状態ではゲルに注入した液体が押し戻され, 逆流する様子が観察された。本微小針アレイは適切な使用方法のもとでは十分な性能を発揮できると考えられる。

③-2 刺通特性評価 (実施: 新潟県工業技術総合研究所)

PGA 成形品の 1 針を, 硬さ JIS A70 のシリコーンゴムに押し込んだところ, 荷重が 0.2~0.3N となる時点で屈曲点が観察され, ここで穿刺が生じているものと判断される。なお, 人肌と同程度の硬度といわれているソルボシートに対しては 40mN 程度の刺通力であることを確認している。

③-3 信頼性評価 (実施: 新潟県工業技術総合研究所)

PGA 成形品の同一針 1 本について, シリコーンゴム(硬さ A70)に穿刺を繰り返して状態を観察した。70 回程度までの繰り返し穿刺では外見上大きな変化は見られないものの, 75 回目頃から曲がりが見え始め 80 回目で完全に曲がり確認された。PP 製の針では数回の穿刺で曲がってしまうことが確認されており, それに比して PGA は高い耐久性を持っているといえる。また, 1 本の針について, 針の側方から加重する曲げ試験を行った。針が完全に曲がりきるまで押し治具に押し込んだ後でも, 変形は残るものの破断はしていないことが分かった。最大荷重は約 250mN であった。

④ 周辺技術の開発

④-1 薬液注入器の開発

(実施: ケイセイエンジニアリング株式会社, 国立大学法人新潟大学, 新潟県工業技術総合研究所)

アクチュエータを駆動源にした薬液注入器のポンプ部を試作した。材質はアルミである。市販品のカートリッジが取り付けられる寸法にしてあり, 押し出しはリニアアクチュエータを駆動させ, カートリッジ内部のゴムピストンを押す構造になっている。

④-2 臨床評価と薬事承認手段及び、保険適用手段の研究

(実施: ケイセイエンジニアリング株式会社)

薬事承認手段および保険適用手段についての確認を行った。また, ケイセイ医科工業株式会社の営業ネットワークを用いて, 微小針アレイの試作品を持参し医師及び OEM 先との打ち合わせを行った。

⑤ プロジェクトの管理・運営（実施：財団法人にいがた産業創造機構）

本研究の実用化に向けた到達の度合いを検証するとともに、事業化に向けての課題等について研究実施者と調整を行った。開発推進委員会を委託契約期間内に 9 回開催し、本研究プロジェクト全体の研究管理及び細部の研究実施計画を作成した。再委託先事業者が作成する証憑書類について、指導・確認を行った。プロジェクトの研究経緯と成果について取りまとめ、成果報告書 6 部及び電子媒体（CD-ROM）3 式を作成した。

1-4 当該研究開発の連絡窓口

財団法人にいがた産業創造機構

〒950-0078

新潟市中央区万代島 5 番 1 号 万代島ビル 10 階

産業創造グループ 産学連携チーム

シニアエキスパート 小林 和仁、チーフ 山田 繁

TEL：025-246-0068 FAX：025-246-0033

E-Mail：info@nico.or.jp

第2章 本論

1. MEMS プロセス及び超精密切削加工によるシリコンマスター型及び電鍍金型の開発

成形金型に用いるマスター型の材質は、成形品の使用目的別にシリコン、フォトレジストおよび黄銅の3種類とした。MEMS技術によって製作するシリコン・フォトレジスト型は、針の高さが $500\mu\text{m}$ 程度までの針数が多い微小針アレイに適用する。超微細切削加工技術で製作する黄銅マスター型は、針高さ $1000\mu\text{m}$ 超えの比較的針数が少ない微小針アレイへ適用する。針の形状は、上面（先端）外径 $90\mu\text{m}$ 、底面直径 $200\sim 300\mu\text{m}$ 程度の円錐台形状を基本とする。成形品の針には、薬液を体内に導入するために直径 $60\mu\text{m}$ 程度の貫通微小穴を設けている。

1-1 複合ドライエッチングによる多数個微小突起の形成技術の開発

フォトリソグラフィとドライエッチングからなるMEMSプロセスによりシリコン基板上にシート状の微小針アレイを製作し、これをマスター型とする。マスター型が完成したらこれにニッケル電鍍を施し、マスター型の形状を転写する。マスター型を剥離または溶解により除去し、残った電鍍部分を仕上げ加工して成形用金型とする。シリコン基板上の突起形成は、突起を形成する箇所にフォトリソグラフィにより熱酸化膜を配置し、これをエッチングマスクとしてその周囲のみを選択的にエッチングすることで行う。

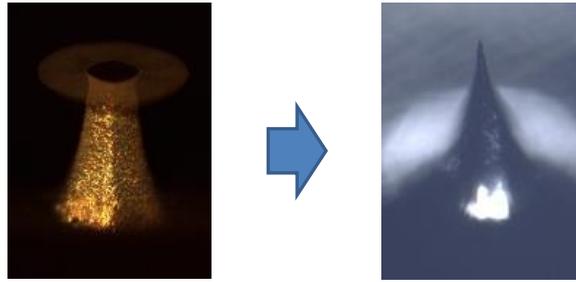
また、シリコン基板上にフォトレジストを使用して突起を形成し、ドライエッチングを付加することで形状の寸法精度を向上させてマスター型とする方法についても検討を行った。

以下、これらについて検討した結果を報告する。

1-1-1 ドライエッチングによる突起形成

シリコンのドライエッチング方法としては、(1) SF_6 ガスによるエッチングと C_4F_8 ガスによる側壁保護を繰り返すことにより垂直壁を形成する Bosch プロセス、(2) SF_6 を主ガスとして用い、サイドエッチングを積極的に利用する等方エッチングプロセス、(3) SF_6 ガス、 C_4F_8 ガス、 O_2 ガスを用い、サイドエッチングを利用するテーパエッチングプロセス等があり、それぞれ、エッチングガスの種類、成分比、圧力やプラズマを発生させる高周波の出力、時間等により断面形状のコントロールが可能である。これらのプロセスを組み合わせることで、目標形状の微細突起を形成する手法を検討した。

シリコン基板上での突起形成では、ドライエッチングのエッチングレートがシリコンと熱酸化膜とで大きく異なることを利用し、熱酸化膜をエッチングマスクとして用いる。熱酸化膜の膜厚が厚いほど長時間のエッチングに耐えることができるので、突起を高くするエッチングに有利であるが、シリコン上で酸化膜を成長させる場合、膜厚を $2\mu\text{m}$ 以上に成長させることが困難であるため、本研究では熱酸化膜の膜厚は $2\mu\text{m}$ とした。図 1-1-1 に加工例を示す。等方エッチングプロセスを行う時間を調整することで先端部に一定の面積を残すことや尖らせることができる。



テーパエッチング

等方エッチング

図 1-1-1 テーパーエッチングプロセスと等方エッチングプロセスによる突起形成例

1-1-2 フォトレジストによる突起形成

MEMS 分野において、主に高アスペクト比構造体の形成に用いられる化学増幅型フォトレジストを利用して、微小突起形成プロセスを検討した。

作製目標とする突起形状は、上面径 $90\mu\text{m}$ /底面径 $300\mu\text{m}$ /高さ $500\mu\text{m}$ の円錐台である。作製にあたって、①円錐台形状を形成するための傾斜回転露光法の検討、②ドライエッチングによる突起の高さ調整の検討、を主に行った。形成プロセスの概略を図 1-1-2 に示す。

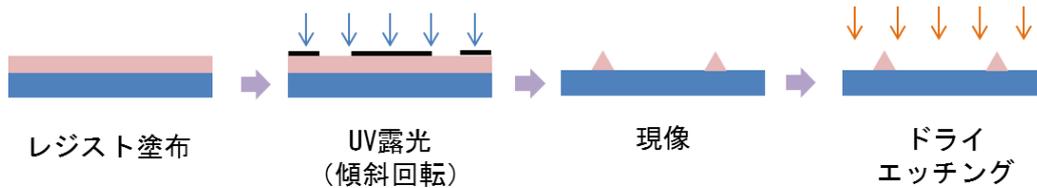


図 1-1-2 形成プロセス

1-1-2-1 レジスト塗布

フォトレジストには、日本化薬（株）製の化学増幅型ネガレジスト KMPR-1035 を使用した。レジスト塗布は厚膜の成膜が比較的容易なスキージ法を適用した。基板のパターン形成領域に厚さ 1mm のスペーサを用いてレジストを塗布し、ホットプレートでソフトベークをする。次に厚さ $500\mu\text{m}$ のスペーサを介して、予め離型処理したフォトマスクをレジストに加圧して貼り付ける。完全に密着させることにより、突起の上面・底面径のばらつきを抑制するとともに、厚さ $500\mu\text{m}$ 近傍で成膜する。

1-1-2-2 傾斜回転露光の検討

傾斜回転露光法とは、図 1-1-3 (a) のように、基板を載せたステージを所定の角度で傾斜させ、回転させながら紫外線を照射することによって、図 1-1-3 (b) のように円錐台形状にフォトレジストを露光させる方法である。

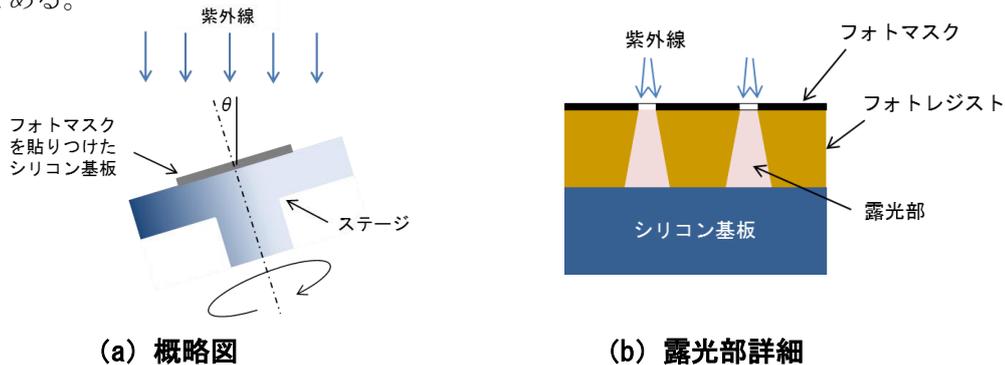
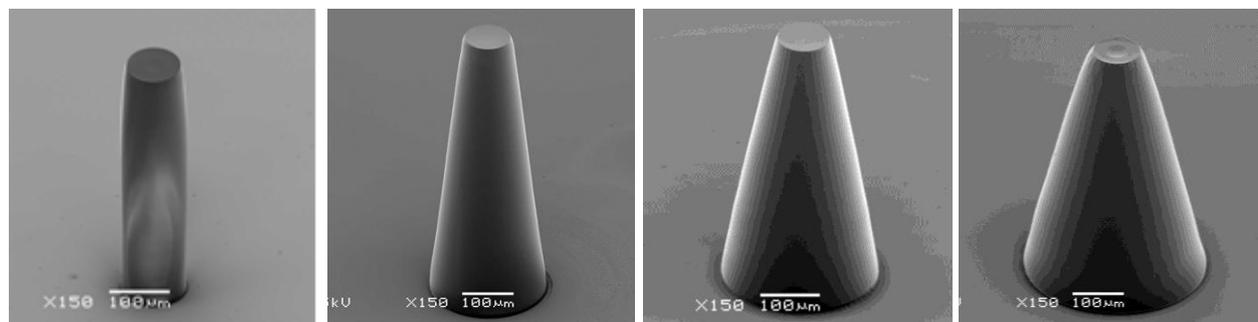


図 1-1-3 傾斜回転露光

図 1-1-4 は、開口径 $89\mu\text{m}$ のフォトマスクを使用し、ステージ傾斜角をパラメータとして形成した突起である。上面径 $91\sim 93\mu\text{m}$ の、ステージ傾斜角に対応した円錐台を形成することができた。目標形状（上面径 $90\mu\text{m}$ / 底面径 $300\mu\text{m}$ / 高さ $500\mu\text{m}$ ）から計算した突起勾配角 78° に対し、図の (b) ~ (d) の勾配角は、それぞれ $83, 79, 75^\circ$ であったので、ステージ傾斜条件としては、 22° が適正であることがわかった。



(a) 傾斜角 0°

(b) 傾斜角 15°

(c) 傾斜角 22°

(d) 傾斜角 28°

図 1-1-4 ステージ傾斜角と突起の形状

1-2 超微細切削加工技術による黄銅マスター加工

針高さが 1mm を越える微小針アレイを製作する場合に使用する黄銅製マスター型の外観および拡大した様子を図 1-2-1 (a) ~ (d) に、針状突起の観察結果を図 1-2-2 (a), (b) にそれぞれ示す。最終的に得られた金型を用いて実際に樹脂の成形を行い、初期の要求を満たしていることを確認した (2-3 参照)。

1-3 脆性材料等の超精密形状・微細穴加工技術の開発

各微小針には薬液が通過する穴が設けられる。薬液の安定した流れを作るためには、穴の直径や内面の粗さを高精度に加工する必要があることから、マスター型となるシリコンを適切に加工するための手法を検討した。

高精度な位置決めが可能な超精密加工機を用い、シリコンに対する微細穴加工実験を行った。被削材は前述 Bosch プロセスにて製作した突起とし、工具は単結晶ダイヤモンドドリルを用いた。主軸回転数 $50,000\text{min}^{-1}$ 、送り速度 $0.01\text{mm}/\text{min}$ で直径 $80\mu\text{m}$ の穴加工を行った電子顕微鏡像を図 1-3-1 に示す。穴側面の状態は非常に良好である。また直径 $30\mu\text{m}$ の穴加工例を図 1-3-2 に示す。

1-4 電鍍金型の開発

シリコンやフォトレジストのマスター型はそのままでは射出成形には使えないため、これにニッケル電鍍を施し、マスター型の形状を転写する。その後マスター型が剥離または溶解により除去され、残った電鍍部分が成形用金型となる。また、精度や加工性の点で直接金型材を加工できない場合にも黄銅等加工が容易な材料でマスター型を製作し同様の方法がとられる。開発した電鍍金型の例を図 1-4-1 に示す。

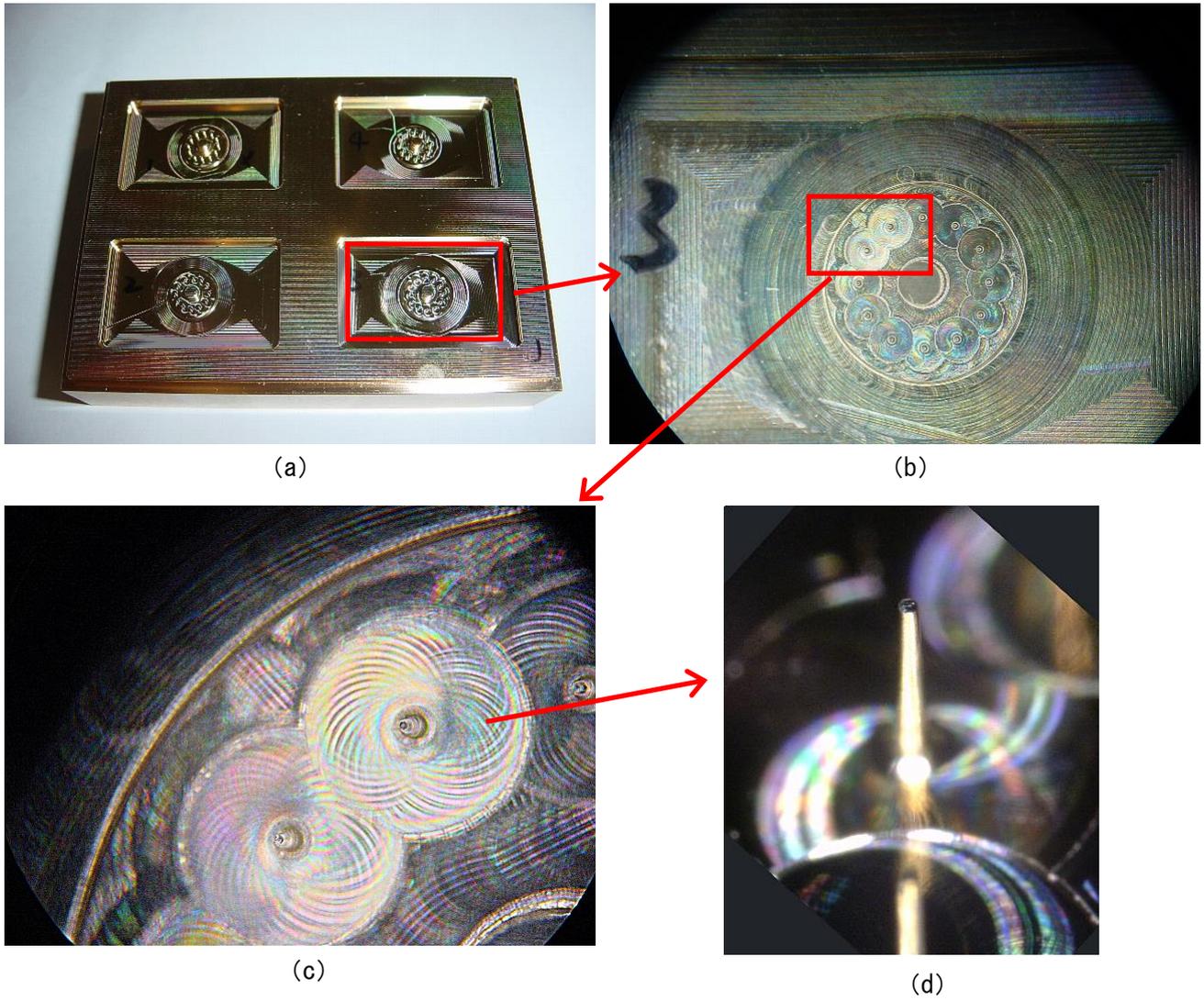


図 1-2-1 マスター型外観

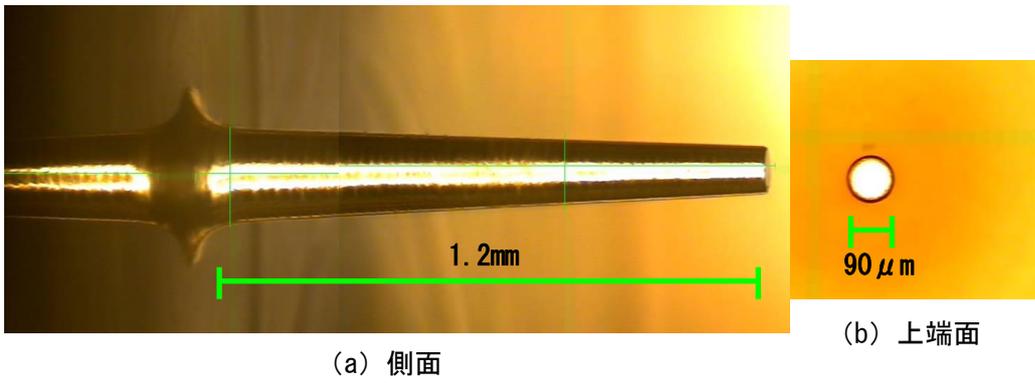


図 1-2-2 針状突起

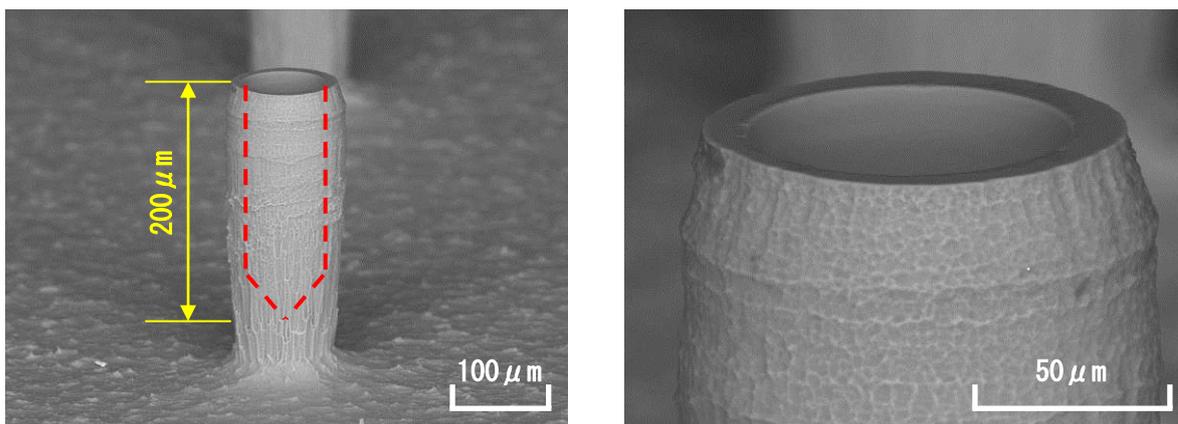


图 1-3-1 微小穴加工例（直径 $80\ \mu\text{m}$ ）

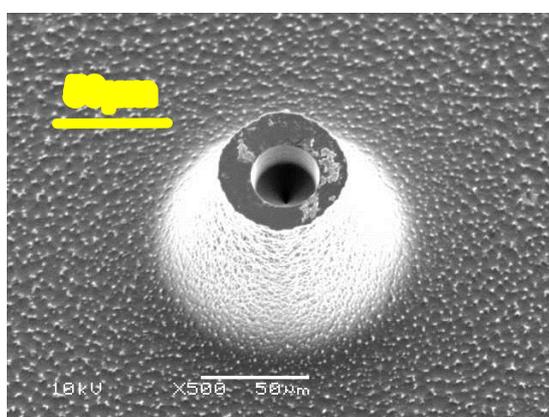


图 1-3-2 微小穴加工例（直径 $30\ \mu\text{m}$ ）

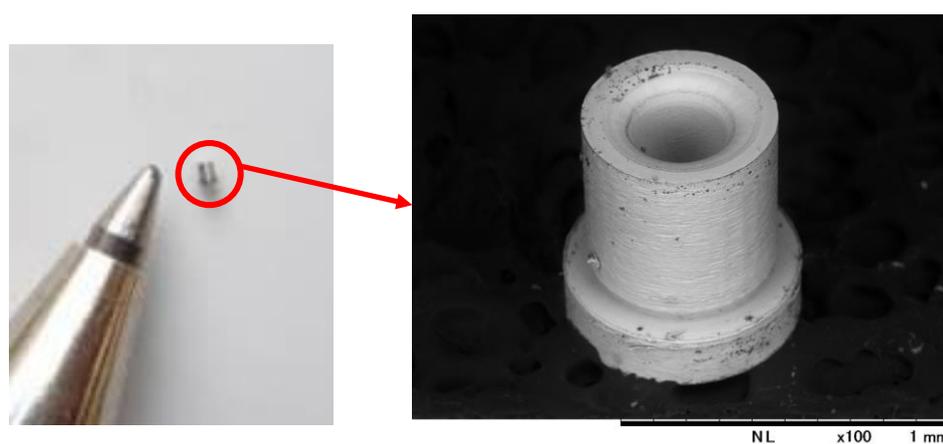


图 1-4-1 微小電鑄金型の例

2. 超精密・微細形状の射出成形技術の開発

2-1 微細形状対応樹脂流動解析技術の開発

2-1-1 はじめに

本開発では、中空針先端形状が肉厚数 μm という円筒壁を形成する必要があり、最適成形条件の決定に実験的な試行錯誤による膨大な時間がかかることが想定された。そこで、微細形状の射出成形に対応可能な樹脂流動解析ソフトウェア (Autodesk Moldflow Insight) を使用し、微細部への最適充填条件を検討した。成形品の形状は、1st ステップ： $\phi 8\text{mm}$ の円盤上に高さ $500\mu\text{m}$ (先端外径 $90\mu\text{m}$ 、内径 $80\mu\text{m}$) の中空微小針を4本配置、2nd ステップ：同微小針を12本配置、3rd ステップ (最終)：高さ $1200\mu\text{m}$ 、先端外径 $90\mu\text{m}$ 、内径 $60\mu\text{m}$ の中空微小針アレイ (12針、先端斜めカット状) とした。

2-1-2 1st ステップ, 2nd ステップ成形モデルの解析

成形モデルは、 $\phi 8\text{mm}$ の円盤上に高さ $500\mu\text{m}$ (先端外径 $90\mu\text{m}$ 、内径 $80\mu\text{m}$) の中空微小針が4本配置してある形状である。解析モデルを図2-1-1に示す。メッシュサイズは円盤部が 0.1mm 、針部は $0.02\sim 0.04\text{mm}$ とし、また、微小針を詳細に解析するため、図中に示した針Aについてはメッシュサイズを小さくした。樹脂材料は、医療用機器に多用されているポリプロピレン (以下PP) とした。

表2-1-1に解析条件、図2-1-2に材料特性を示す。図2-1-3に樹脂が充填される様子を示す。樹脂は中央のゲートから同心円状に広がり円盤部を満たした後に、微小針に充填される。図2-1-4に充填に要

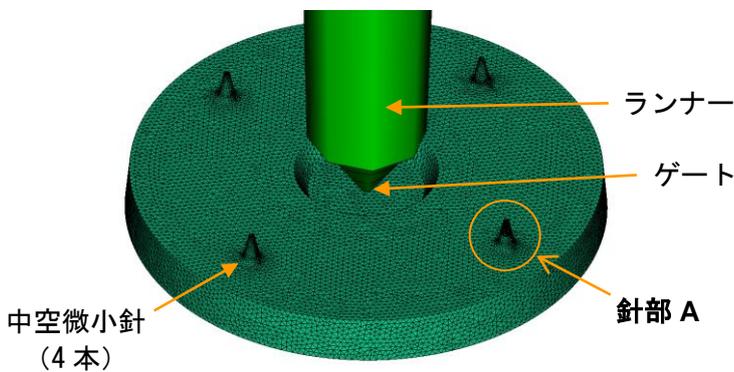
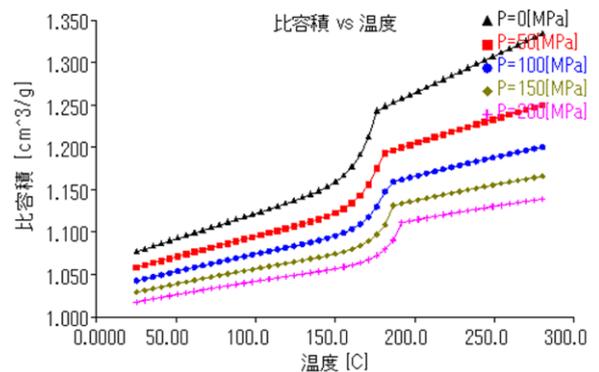
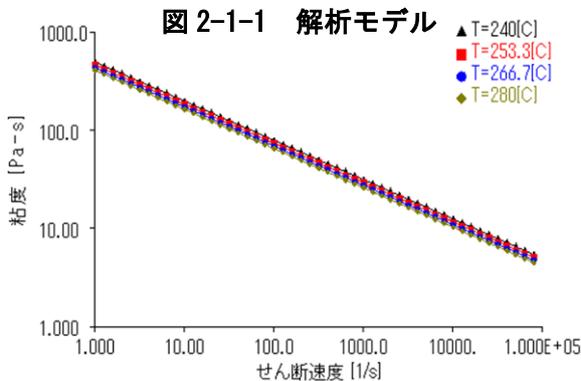


表 2-1-1 解析条件

金型表面温度	70°C
樹脂温度	260°C
充填制御	射出時間 0.05s
冷却時間	0.5s
最大射出圧力	227MPa



(a) 粘度カーブ

(b) PVT カーブ

図 2-1-2 材料特性

する時間を求めた結果を示す。本解析条件における針先端部までの充填時間は 55ms 程度であることが分かった。なお、2nd ステップ成形モデル（高さ 500 μm 、先端外径 90 μm 、内径 80 μm の中空微小針を 12 本配置）についても、若干フル充填までに要する時間は長くなるものの 1st ステップと同様にフル充填可能であることが確認された。

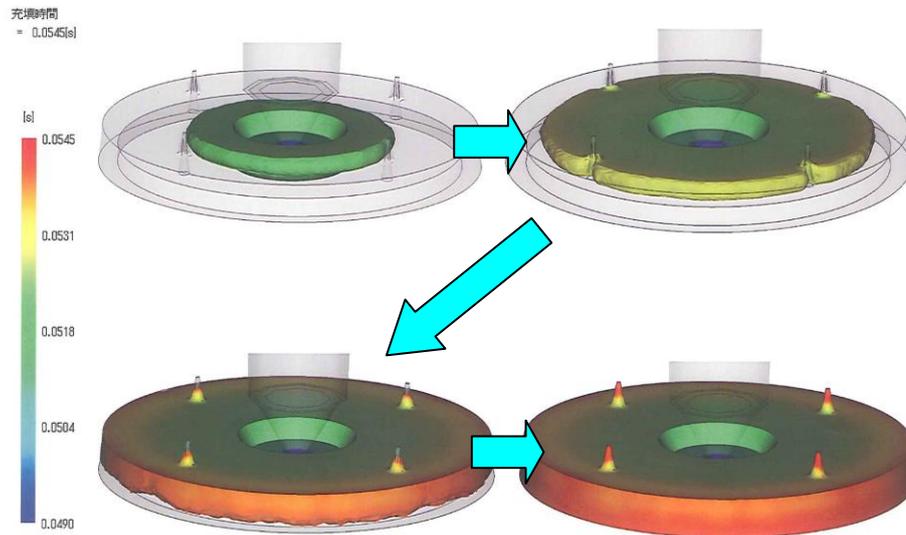


図 2-1-3 樹脂の充填状況

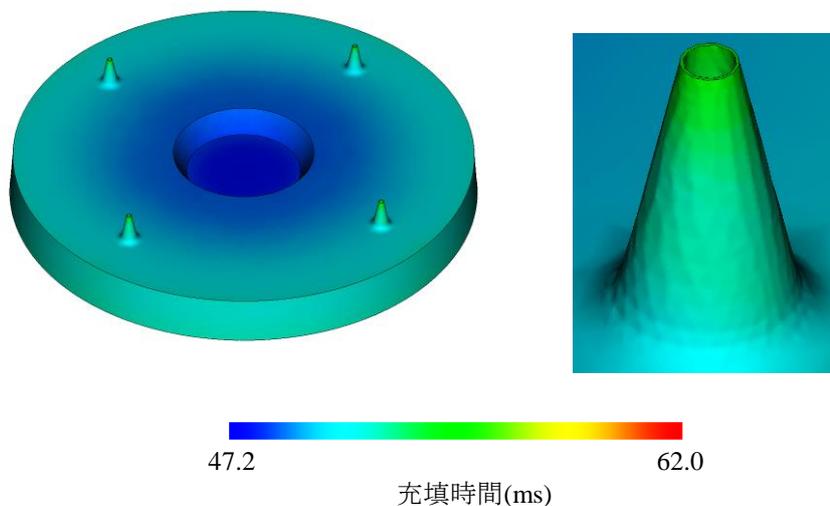


図 2-1-4 解析結果 (1st ステップ)

2-1-3 3rd ステップ (最終) 成形モデルの解析

本開発の最終目標形状、すなわち高さ 1200 μm 、先端外径 90 μm 、内径 60 μm の中空微小針アレイ（12 針、先端斜めカット状）の樹脂流動解析を行った。図 2-1-5 に材質 PP の場合の充填時間を求めた結果を示す。樹脂温度 220 $^{\circ}\text{C}$ 、金型温度 50 $^{\circ}\text{C}$ のとき約 55ms で斜めカットの先端まで樹脂が充填可能であることが分かった。なお、生分解性樹脂であるポリグリコール酸 (以下 PGA) の場合でもフル充填可能であることを確認している。

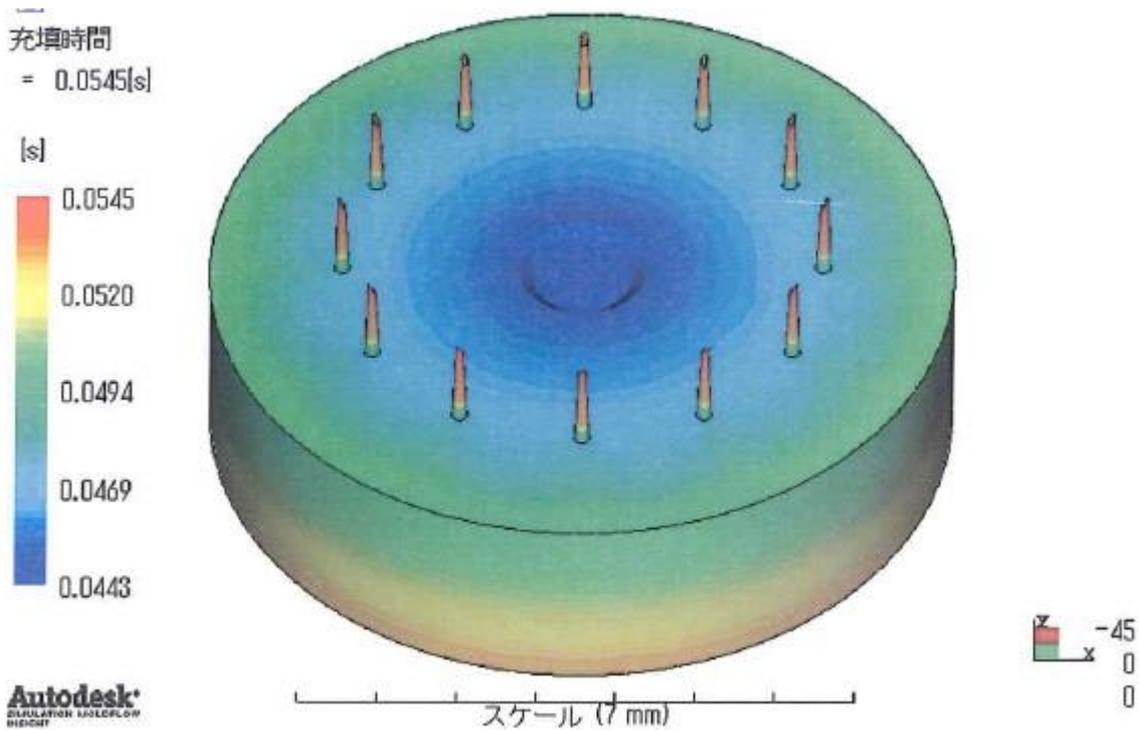


図 2-1-5 解析結果 (3rd ステップ)

2-2 高精度成形金型の開発

電鍍金型を成形金型と高精度に位置合せするため、入子取付面の平行度 $2\mu\text{m}$ 以内、プレート厚のばらつき $\pm 2\mu\text{m}$ 以内、型締時の位置決め精度 $\pm 5\mu\text{m}$ 以内の金型ベースを開発した。また、ガス逃げ、ピン先の形状および固定方法に留意した構造となっている。なお金型ベースは 3 プレート方式を採用している。図 2-2-1 に金型ベースの概要を示す。

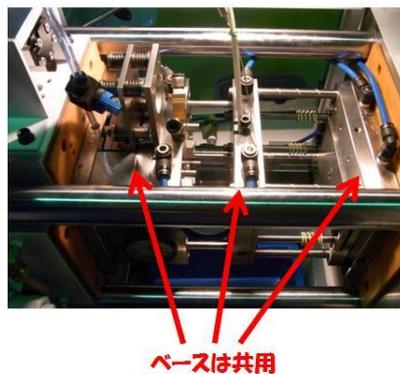
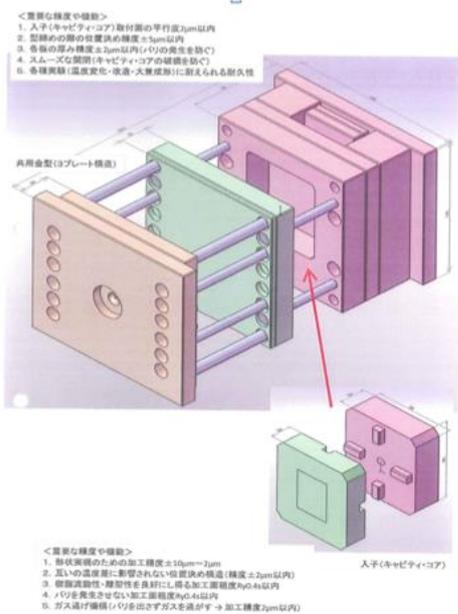


図 2-2-1 金型ベースの概要

2-3 微細形状成形技術の開発

2-3-1 微細成形用小型射出成形機（横型）の開発

高品質の成形品（樹脂製シート型微小針アレイ）を製造するために、高精度な油圧式小型射出成形機（横型）を開発した。本開発における主なポイントは、最高レベルの射出速度・応答性、型開き・スライド時の高い運動精度等である。主な仕様は、最大型締力 49kN 以上、最大射出速度 500mm/s 以上、応答性 5ms 以下となっている。図 2-3-1 に開発した射出成形機を示す。型締機構は、固定盤と可動盤の動作方向に対する直角度を各々 $5\mu\text{m}/100\text{mm}$ 、 $10\mu\text{m}/100\text{mm}$ を実現している。



図 2-3-1 成形機の概観

2-3-2 射出成形実験

2-3-2-1 2nd ステップのシート状微小針アレイ

図 2-3-2-1 に 2nd ステップの 12 本中空状微小針アレイ（材質 PP，針高さ $500\mu\text{m}$ ，先端径 $90\mu\text{m}$ ，穴径 $80\mu\text{m}$ ）の外観を示す。先端付近の針壁厚さは約 $5\mu\text{m}$ である。

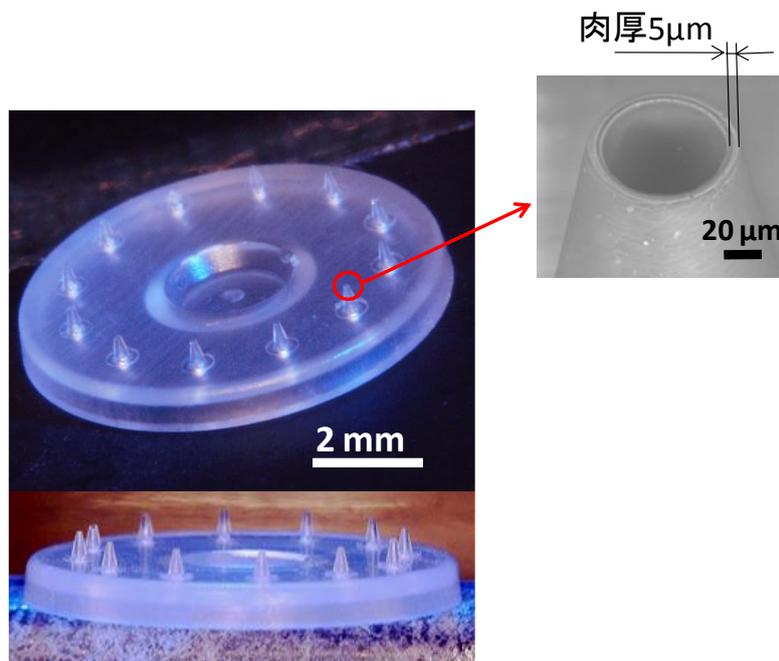


図 2-3-2 シート状微小針アレイ (2nd ステップ)

2-3-2-2 3rdステップ（最終）のシート状微小針アレイ

図 2-3-3 に 3rd ステップ（最終）のシート状微小針アレイ（材質 PP, 高さ $1200\ \mu\text{m}$ 、先端外径 $90\ \mu\text{m}$ 、内径 $60\ \mu\text{m}$ ）12 本中空状微小針アレイの外観を示す。材質が PGA の場合の成形例を 図 2-3-4 に示す。良好に成形されていることが分かる。

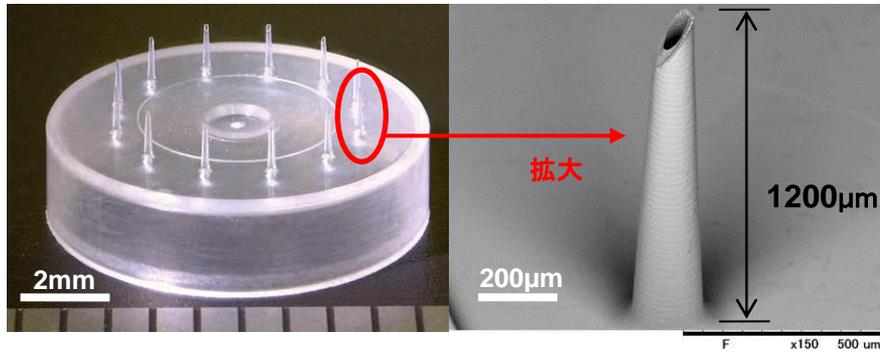


図 2-3-3 シート状微小針アレイ (3rd ステップ, 材質 PP)

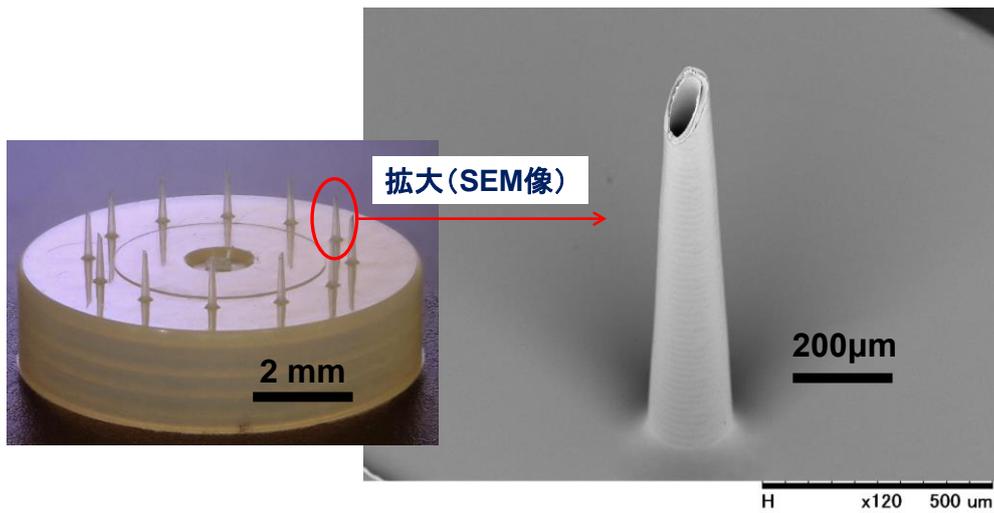


図 2-3-4 シート状微小針アレイ (3rd ステップ, 材質 PGA)

3. 成形品評価技術の開発

3-1 薬液流動特性の評価

3-1-1 はじめに

微小針アレイの評価技術確立のために、試作された微細針成形品を用いて、その流動特性の検討および柔軟組織への注入特性の検討を行った。具体的な実施内容と検討事項は以下の通りである。

- ① 成形試作品を使用して、流路に一定の圧力をかけて水を流し、流量特性の測定を行った。また、実験結果と計算結果との比較から、試作品の有効性を検討した
- ② 微小針アレイを後の4-1で示す注入器に取り付け、ゲルとオブラートで製作した柔軟組織のモデルに、染色した水を注入する実験を行い、その注入特性を検討した。

3-1-2 流量特性の測定実験

(1) 実験装置

図3-1-1に示すように微細針を針保持流路に組み込み実験に使用した。この流路を用いた実験装置全体の模式図を図3-1-2に示す。コンプレッサによって一定の圧力をかけることで押し出された水は電子天秤上のビーカー内の流路部に導かれ流出する。その際の流出量を電子天秤で、圧力を水銀マンノメータおよびブルドン管圧力計で測定した。

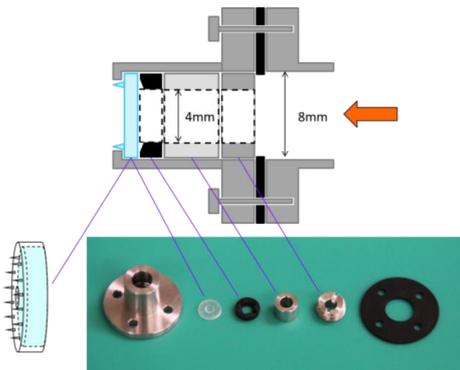


図 3-1-1 針保持流路概要図

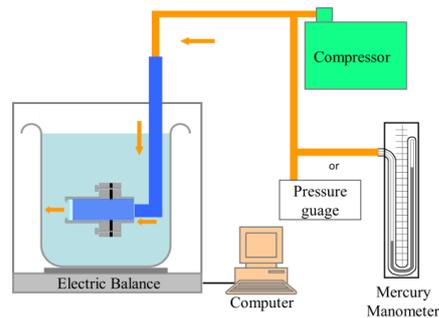


図 3-1-2 装置全体図

(2) 成形試作品の流動特性

実験結果と比較するため、まず、流動特性を予測した。流路内部は複雑な形状をしており、正確な流動特性は数値計算により求められるが、本流路での圧力損失に支配的な要因は運動エネルギーに変換された圧力がそのまま大気中に放出される点である。従って、全損失は内部の摩擦抵抗は局所近似的に求め、運動エネルギー損失との和として概算することが可能と考えられる。そこで、針内部の形状を概算し易い形に近似し、圧力損失を計算した。図3-1-3に計算に用いた（近似した）流路全体の概要を示す。計算には、以下の式を用いた。

$$\Delta p_{th} = \Delta p_{inlet} + \Delta p_{HP}$$

Δp_{th} は全圧力損失の予測値である。 Δp_{inlet} は運動エネルギー損失を示し次式で与えられる。

$$\Delta p_{inlet} = \zeta \frac{\rho V^2}{2}$$

ζ は損失係数で $\zeta=2$ とし、 V は出口流速である。また、 Δp_{HP} は層流で流れている時の管内

圧力損失であり，流路内で局所的にハーゲンポアズイユの法則が成り立つと仮定し，積分により求めた。

成形試作品で実験した流量-圧力損失の測定結果を図 3-1-4 に示す。横軸は針 1 本あたりの流量 Q [ml/min]，縦軸は圧力損失 Δp [kPa]である。プロットは針 A, C, D, E の測定結果を，赤色実線は予測値を示しており，測定結果は予測値とほぼ一致していることが分かり，試作品は所定の流量特性を示すことがわかる。

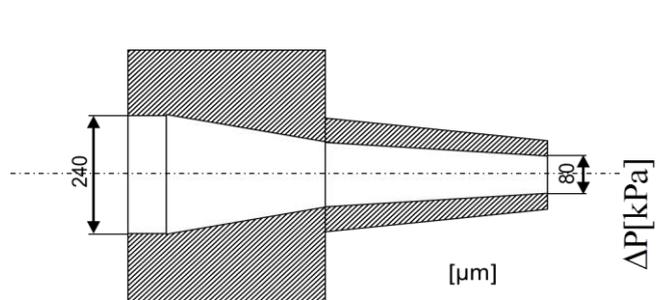


図 3-1-3 計算に用いた流路図

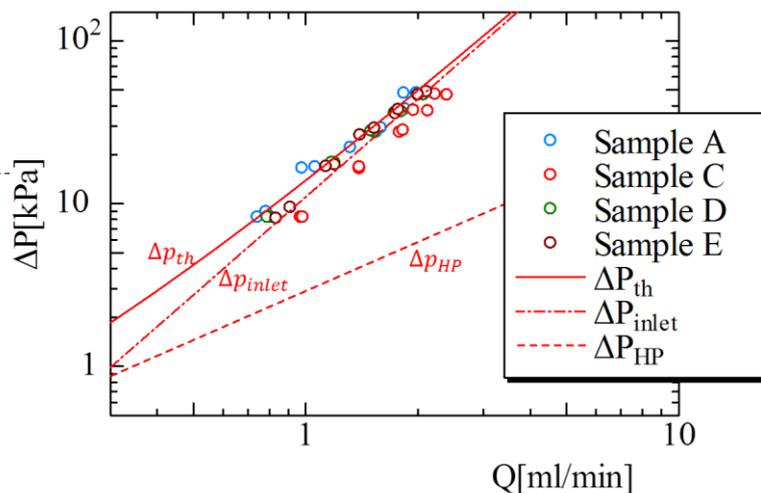


図 3-1-4 流量-圧力損失の測定結果

3-1-3 柔軟組織への注入実験

(1) 注入器と使用したゲル

注入器としては，後の 4-1 で述べる試作注入器を利用した。また，本実験では市販の食用の顆粒タイプのゼラチンを固めたゲルに注入器を用いて液体を注入し，その注入状態を確認した。観察しやすいように図 3-1-5 に示す $\Phi 21$ mm，深さ 10mm の容器に水とゼラチンを 5:1 の重量比で混ぜた溶液を注ぎ，冷蔵庫で冷やし，ゲル化させた。なお，針の位置を特定するためにゲル上面に白の油性ペンで白く塗ったオブラートを張り付けた。

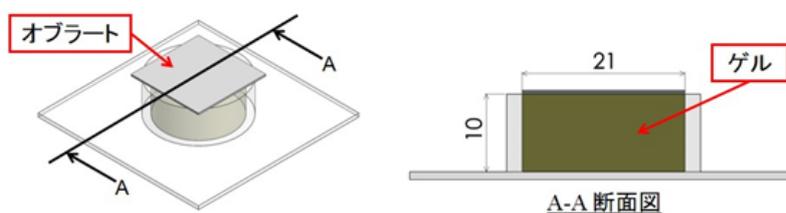


図 3-1-5 ゲル容器寸法

(2) 実験装置と実験概要

本実験では図 3-1-6 に示す実験装置を用いて微小針アレイを作製したゲルの面に対して垂直に押し当て液体を注入し，ゲルに液体が注入される様子を横（視点 A）と下（視点 B）の 2 方向からカメラで撮影し，観察を行った。なお，押し込み深さを変化させ，3 回ずつ実験を行った。実験では注入量を 0.02ml に設定した。押し込み深さは針がゲルに根元まで刺さった

位置から下に押し込んだ長さで a と定義する。 a は 0mm, 1mm, 2mm の 3 段階である。なお、注入液は水に着色料である青色 1 号を 1000ppm で混合したものをを用いた。

(3) 注入実験の結果と考察

図 3-1-7 に注入前後の様子をの撮影例を示す。注入前の画像の青い部分が針の位置となる。目視では押し込み深さ 0mm, 1mm にはあまり違いがないと判断され、押し込み深さ 2mm ではそれらと大きく違い、ゲルに液体が注入されず、逆流していることが確認できた。これは針の根元の座面が押し込み深さを与えることでゲルを圧迫し、ゲルに応力が発生し、逆流してしまっていると考えられる。(図 3-1-8 参照)

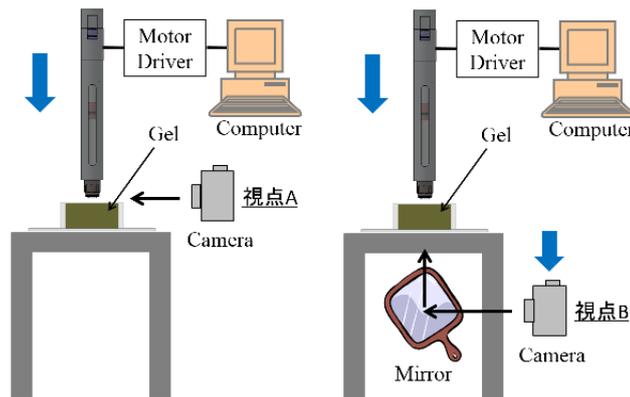
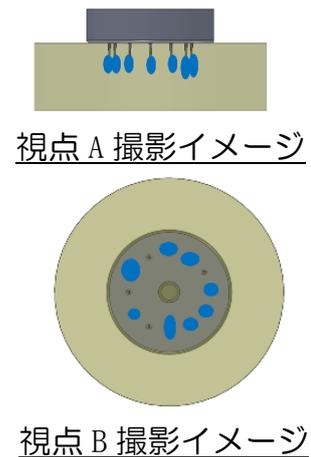


図 3-1-6 実験装置概略図



	視点 A	視点 B
注入前		
注入後		

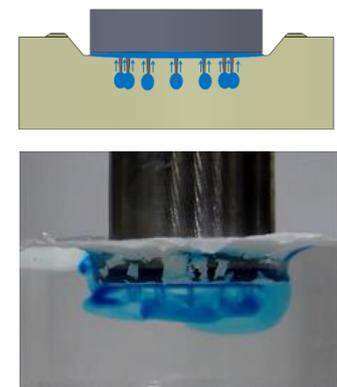


図 3-1-8 押し込み時の逆流

図 3-1-7 押し込み深さ 0mm の実験結果

以上より、ゲルに圧縮応力が発生していない状態、つまり押し込み深さが 0mm であれば設定量に近い値がゲルに注入できていると考えられる。しかし、ゲルに応力が発生している状態、つまり押し込み深さを与えた状態ではゲルに注入した液体が押し戻され、逆流する様子が観察できた。本微小針アレイは適切な使用法のもとでは十分な性能を発揮できると考えられる。

3-2 刺通特性評価

針を弾性体に押し込んでいくと、押し込み始めは針には弾性変形抵抗だけが加わる。更に針を押し込み続けると、弾性変形が限界に達し弾性体が引き裂かれて穿刺が生じ、荷重曲線は屈曲する。微小針における刺通特性（どれくらいの力で皮膚を穿刺できるか）を評価するためには、この荷重変化を測定する必要があり、高感度荷重測定システムを用いてシリコンゴム等各種材料に対する押し込み荷重測定を実施した。本研究で使用した荷重測定システムを図 3-2-1 に示す。荷重測定システムは主に、荷重検出部、変位制御部、データロガーおよび針先端部の観察装置で構成されている。

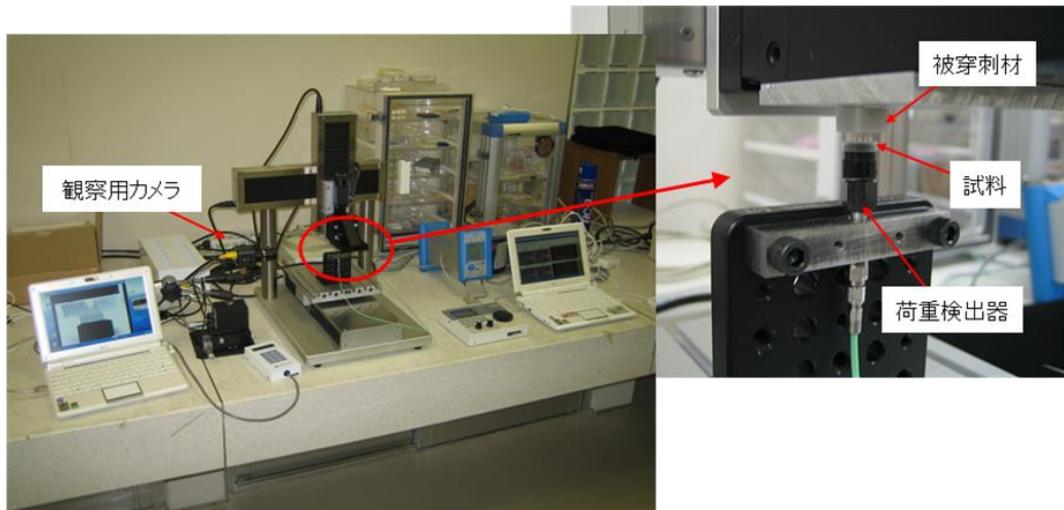


図 3-2-1 荷重測定システム

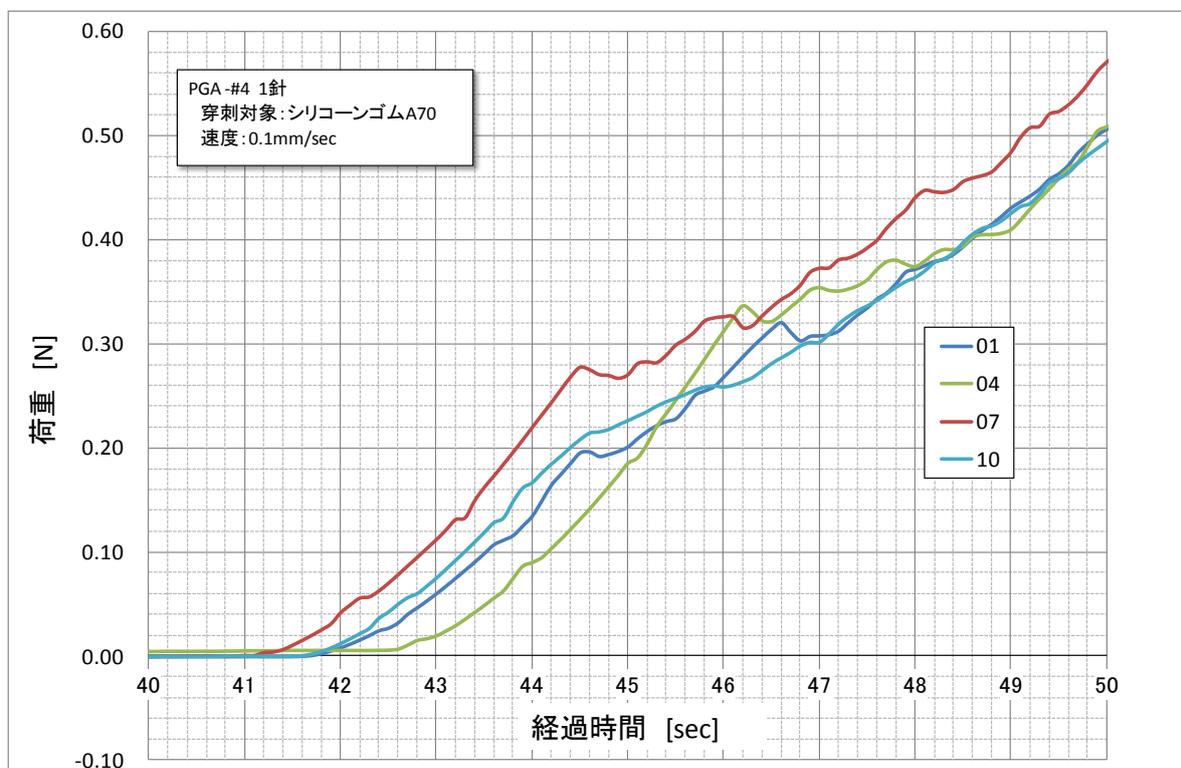


図 3-2-2 シリコンゴム (A70) 穿刺時の荷重変化

測定例として PGA 成形品の 1 針を、硬さ JIS A70 のシリコーンゴムに押し込んだ際の荷重変化を図 3-2-2 に示した。荷重が 0.2~0.3N となる時点で屈曲点が観察され、ここで穿刺が生じているものと考えられる。

3-3 信頼性評価

開発した微小針シートは樹脂製であるため、金属針に比べて外力の影響を受けやすいことが懸念される。そのため、皮膚に穿刺することによりどのように変形するのか、変形または破壊はどの程度の荷重で起こるのかを把握しておく必要がある。

3-3-1 繰り返し穿刺

PGA 成形品の同一針 1 本について、シリコーンゴム(硬さ A70)に穿刺を繰り返して状態を観察した。その結果を図 3-3-1 に示した。

70 回程度までの繰り返し穿刺では外見上大きな変化は見られないものの、75 回目頃から曲がりが見られ 80 回目で完全に曲がり確認されたためそこで試験を終了した。PP 製の針では数回の穿刺で曲がってしまうことが確認されており、それに比して PGA は高い耐久性を持っているといえる。



試料：PGA 成形品の 1 針
被穿刺材：シリコーンゴム A70
送り速度：0.1mm/sec

未使用 穿刺 5 回 20 回 70 回 80 回

図 3-3-1 繰り返し穿刺後の状態

3-3-2 針の強度試験

針の強度について検討するため、刺通性の評価に用いたのと同様の装置を用い、1 本の針について、針の側方から加重する曲げ試験を行った。図 3-3-2 に PGA 成形品の曲げ試験の際の様子を示す。針が完全に曲がりきるまで押し治具に押し込んだ後でも、変形は残るものの破断はしていないことが分かる。なお、最大荷重は約 250mN であった。

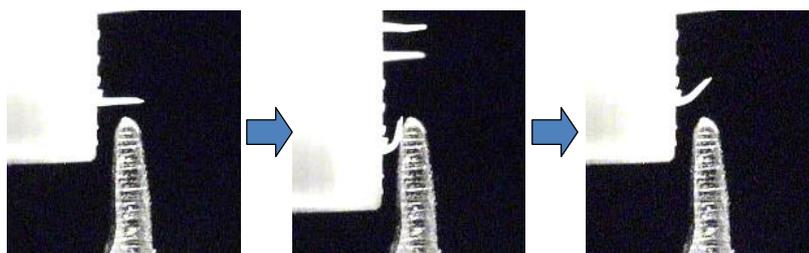


図 3-3-2 曲げ試験結果

4. 周辺技術の開発

4-1 薬液注入器の開発

アクチュエータを駆動源にした薬液注入器のポンプ部を試作した。図 4-1-1 に組み立て図および代表寸法を、図 4-1-2 に全体の分解図を示す。さらに図 4-1-3 に使用アクチュエータとその仕様を示す。材質はアルミである。

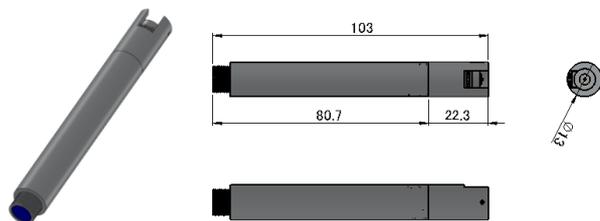
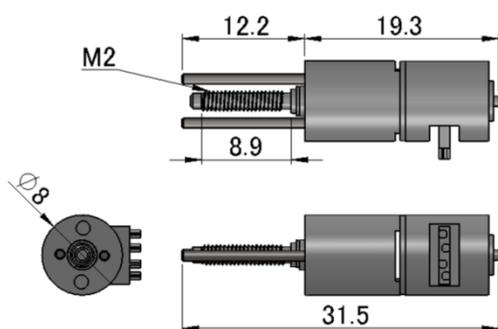


図 4-1-1 組み立て図および代表寸法



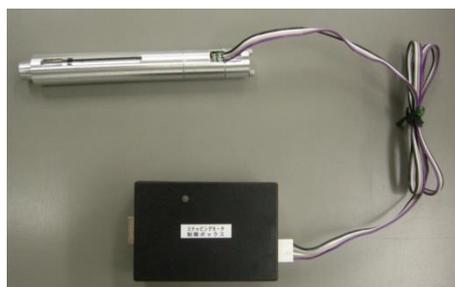
Φ8マイクロリニアアクチュエータ(MUI103)

基本仕様 項目 / 仕様:

重量	3.8g	最大応答速度	0.8mm/s
最大ストローク	7mm	モータ	2相ステッピングモータ
分解能	0.24μm	定格電圧	5V
推力	12N(0.4mm/s時)	減速機の減速比	1/83.3
		使用温度範囲	0~50℃

図 4-1-3 使用アクチュエータとその仕様

市販品のカートリッジが取り付けられる寸法にしてあり、押し出しはリニアアクチュエータを駆動させ、カートリッジ内部のゴムピストンを押す構造になっている。これらを用いて実際に製作した試作品の写真を図 4-1-4 に示す。左が組み立てた状態、右が構成を表している。なお、写真のカートリッジは市販品であるが、実験の際には O リングを用いて製作したゴムピストンを用いた。また、アクチュエータのストロークが十分ではなく、ピストンを何種類か用意して交換しながら実験を行った。



組み立てた状態



構成図

図 4-1-4 製作した注入ポンプ

最終章

複合ドライエッチングによる多数個微小突起の形成技術の開発では、ドライエッチングによる突起形成において、サイドエッチングを活用し、側面を勾配させるテーパエッチングプロセスと等方エッチングプロセスを併用することで、目的とする傾斜角の大きい突起形状を形成した。また、フォトレジストによる突起形成において、化学増幅型ネガ型フォトレジストを使用した円錐台形状の微小突起形成プロセスを検討し、傾斜回転露光法による円錐台形状の微小突起形成技術を開発するとともに、ドライエッチングが突起高さの調整手段として有効であることを確認した。なお突起高さは両者とも 500 μm 程度まで対応可能である。

脆性材料等の超精密形状・微小穴加工技術の開発では、超精密加工機と単結晶ダイヤモンド工具による微細穴加工において、被削材（シリコン）の大きな脆性破壊も起こらず、穴径 80 μm および 30 μm の加工技術を開発した。また、1000 μm 越えの微小針を対象とした黄銅製マスター型の切削加工技術を開発した。

電鍍金型の開発では、高さ 500 μm 、先端外径 90 μm 、内径 80 μm の中空微小針アレイ成形用の入れ子タイプ電鍍金型を開発した。また本開発の最終目標形状、すなわち高さ 1200 μm 、先端外径 90 μm 、内径 60 μm の中空微小針アレイ（12 針、先端斜めカット状）の一体型を開発した。

微細形状対応樹脂流動解析技術の開発では、微細形状の射出成形に対応可能な樹脂流動解析ソフトウェア（Autodesk Moldflow Insight）を使用し、微細部への最適充填条件を検討した。高さ 500 μm 、先端外径 90 μm 、内径 80 μm の中空微小針を 12 本配置したモデルで解析を行った結果、55ms にてフル充填可能であることが確認された。また、本開発の最終目標形状、すなわち高さ 1200 μm 、先端外径 90 μm 、内径 60 μm の中空微小針アレイ（12 針、先端斜めカット状）の樹脂流動解析を行った結果、材質 PP の場合、樹脂温度 220 $^{\circ}\text{C}$ 、金型温度 50 $^{\circ}\text{C}$ のとき約 55ms で斜めカットの先端まで樹脂が充填可能なが分かった。これにより PP の場合には多少針形状が変わってもフル充填までに要する時間はほとんど変わらないことが確認された。なお、生分解性樹脂であるポリグリコール酸（以下 PGA）の場合でもフル充填可能であることを確認している。

高精度成形金型の開発では、電鍍金型を成形金型と高精度に位置合せするため、入子取付面の平行度 2 μm 以内、プレート厚のばらつき $\pm 2 \mu\text{m}$ 以内、型締時の位置決め精度 $\pm 5 \mu\text{m}$ 以内の金型ベースを開発した。

微細形状成形技術の開発では、12 本中空状微小針アレイ（材質 PP、針高さ 500 μm 、先端外径 90 μm 、内径 80 μm ）を成形した結果、先端付近の針壁厚さは約 5 μm と観察され、良好に成形可能であることが確認された。また、材質 PGA のシート状微小針アレイ（高さ 1200 μm 、先端外径 90 μm 、内径 60 μm 、先端斜めカット状）12 本中空状微小針アレイを成形した結果、斜めカットの先端付近に若干のバリが観察されるものの、比較的良好な成形が可能であることを確認した。

薬液流動特性の評価では、試作された微細針成形品を用いてその流動特性の検討を行った結果、形成された形状のばらつきはあるがほぼ予測値に等しい流動特性が得られた。また、顆粒タイプのゼラチンを固めたゲルに注射器を用いて液体を注入しその状態を確認した結果、ゲルに圧縮応力が発生していない状態であれば設定液量に近い値がゲルに注入できるが、ゲルに応力が発生している状態、つまり押し込み深さを与えた状態ではゲルに注入した液体が押し戻され、逆流する様子が観察された。本微小針アレイは適切な使用法のもとでは十分な性能を発揮できると考えられることが分かった。

刺通特性評価では、PGA 成形品の 1 針を硬さ JIS A70 のシリコンゴムに押し込んだところ、荷重が 0.2~0.3N となる時点で屈曲点が観察されここで穿孔が生じているものと判断される。なお人肌と同程度の硬度といわれているソルボシートに対しては 40mN 程度の刺通力であるこ

とを確認している。

信頼性評価では、PGA 成形品の同一針 1 本についてシリコーンゴム(硬さ A70)に穿刺を繰り返して状態を観察した結果、70 回程度までの繰り返し穿刺では外見上大きな変化は見られないものの 75 回目頃から曲がりが起こり 80 回目で完全に曲がり確認された。PP 製の針では数回の穿刺で曲がってしまうことが確認されており、それに比して PGA は高い耐久性を持っているといえる。また、1 本の針について、針の側方から加重する曲げ試験を行った結果、針が完全に曲がりきるまで押し治具に押し込んだ後でも変形は残るものの破断はしていないことが分かった。最大荷重は約 250mN であった。

薬液注入器の開発では、アクチュエータを駆動源にした薬液注入器のポンプ部を試作した(材質:アルミ)。市販品のカートリッジが取り付けられる寸法にしてあり、押し出しはリニアアクチュエータを駆動させカートリッジ内部のゴムピストンを押す構造になっている。

臨床評価と薬事承認手段及び、保険適用手段の研究では、薬事承認手段および保険適用手段についての確認を行った。また、ケイセイ医科工業株式会社の営業ネットワークを用いて、微小針アレイの試作品を持参し医師及び OEM 先との打ち合わせを行った。

リサイクル適性 (A)

この印刷物は、印刷用の紙へ
リサイクルできます。