

## 回転傾斜露光によるマイクロニードルアレイの作製

東京農工大学 ○ 荒川 伸慎, 東京農工大学 ◎ 許 允禎, 東京大学大学院 高橋 英俊

### 要旨

本研究では、無痛での経皮薬物送達可能な注射針の実現のため、皮膚に刺入可能な3次元微小構造を有するマイクロニードルアレイの開発を目的としている。本報では、回転傾斜露光時の露光量の違いを利用したマイクロニードルの作製プロセスを確立した。さらに、露光量及び傾斜角度の違いによるマイクロニードルの形状変化を比較検証することで、作製プロセスを評価した。

### (1) 研究目的・意義

皮下注射は、体内へ直接薬物を投与するための最適な薬物送達方法のひとつである。その中で、マイクロニードル法による経皮薬物送達システムは低侵襲、無痛であり、多くの薬物注入が可能であるため、研究開発が進んでいる [1,2]。従来、マイクロニードルアレイの製造方法は、ニードル形状モールドを用いた転写形成が多く提案されていた。ニードル形状モールドは、主にシリコンの異方性エッチング [3]、紫外線多方向露光 [4] 等を用いて作製されてきたが、工程が複雑であり、より簡単なモールドの作製方法が求められている。

そこで本研究では、より簡単に大面積マイクロニードル形状のアレイを作製するため、回転傾斜露光を用いたネガ型レジストのマイクロニードルアレイの作製方法を提案する (Fig. 1a)。Fig. 1b に示すように透明基板上的円形パターンをマスクとし、レジストが塗布されていない裏面から回転傾斜露光を行う。この時、紫外線が常に照射される領域と一定回転区間紫外線が照射されない領域が存在し、レジスト内に露光量の違いが発生する。この露光量の違いによって硬化場所を選択的に制御し、円錐形状のニードルを作製することができる。マスク径、傾斜角度、露光強度の制御によって硬化場所を選択的に制御ができ、要求デザインのマイクロニードルアレイが簡単に実現できる。従って、マイクロニードルアレイの成型マスクとしてより適した手段であると考えられる。本論文では、提案するプロセスを確立し、試作したマイクロニードルの形状を理論値と比較することで、作製プロセスを評価した。

### (2) 研究の方法

回転傾斜露光では、開口から入射した紫外線露光量が深さや中心からの距離によって異なる。入射した紫外線は深度が大きくなるに従って減衰する。これは、ランベルト・ベールの法則によって表すことができる。また、深さを一定とした時、中心から一定の距離においての一回転中に紫外線が照射される割合は、数学的に表される。これらを踏まえて開口から照射される紫外線露光量を計算した結果を図2に示す。減衰がなく回転中常に照射される円錐の底面を 1.0、紫外線が照射されない部分を 0.0 として分布をプロットした。計算結果は、開口径 200  $\mu\text{m}$ 、傾斜角度 15 $^\circ$ 、紫外線波長 405 nm の時の分布である。この結果から、フォトリソに適切な露光量で紫外線を照射することにより、ニードル形状の作製が可能であることが分かる。

本研究では開口径および傾斜角度のパラメータとして、角質層を貫通させるために必要な 200  $\mu\text{m}$  以上の高さとなるように傾斜角度を 7.5, 15, 22.5 $^\circ$  及び開口径を 100, 150, 200, 250  $\mu\text{m}$  と設計した。

マイクロニードルアレイの作製プロセスについて図3に示す。始めに、アルミニウムを成膜したガラス基板に円形パターンを作

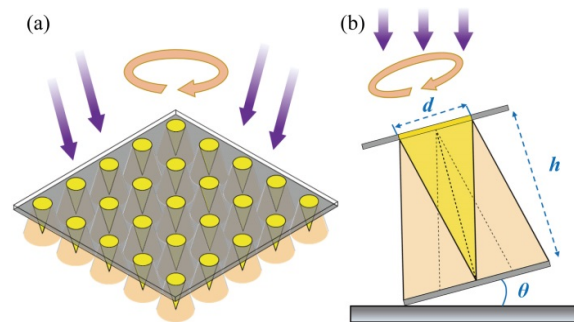


Figure 1 回転傾斜露光の概略図。(a)全体図,(b)側面図(拡大)。

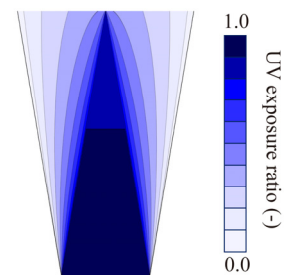


Figure 2 回転傾斜露光による紫外線露光量分布。開口径 200  $\mu\text{m}$ 、傾斜角度 15 $^\circ$ 。

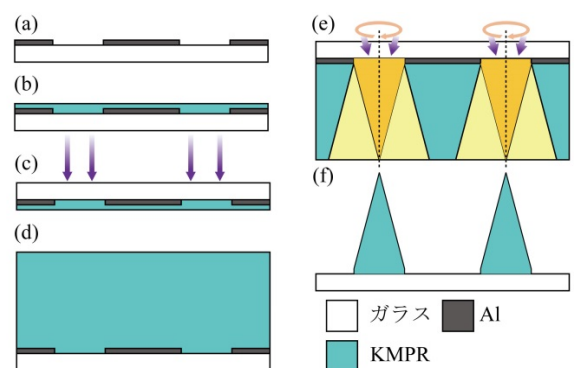


Figure 3 マイクロニードルアレイの作製プロセス。(a)Alパターニング,(b)薄膜フォトリソ塗布,(c)背面露光,(d)厚膜フォトリソ塗布,(e)回転傾斜露光,(f)現像。

製する(図3a)。次に厚さ 30  $\mu\text{m}$  程度のフォトリソ KMPR 1035 をマイクロニードルアレイとガラス基板の密着層として、スピコートし、背面露光を行う(図3a, 図3b)。その後、フォトリソ KMPR 1035 を 1.5 mm コーティングし、4 時間ベークする(図3d)。ベーク後、ガラス基板側を上にして、回転傾斜露光を行う

Table 1. 露光傾斜角度によるマイクロニードルの寸法

傾斜角度, $\theta$ (°)	直径, $d$ ( $\mu\text{m}$ )	先端直径 ( $\mu\text{m}$ )	高さ, $h$ ( $\mu\text{m}$ )
7.5	130 $\pm$ 4	19 $\pm$ 3	567 $\pm$ 13
	178 $\pm$ 2	32 $\pm$ 6	687 $\pm$ 27
	228 $\pm$ 6	64 $\pm$ 1	760 $\pm$ 16
	273 $\pm$ 2	107 $\pm$ 6	729 $\pm$ 3
15	107 $\pm$ 1	39 $\pm$ 3	318 $\pm$ 1
	155 $\pm$ 1	29 $\pm$ 1	436 $\pm$ 4
	208 $\pm$ 3	16 $\pm$ 0	560 $\pm$ 1
22.5	258 $\pm$ 2	20 $\pm$ 1	644 $\pm$ 8
	139 $\pm$ 2	119 $\pm$ 1	262 $\pm$ 5
	191 $\pm$ 2	138 $\pm$ 6	329 $\pm$ 2
	235 $\pm$ 3	104 $\pm$ 10	400 $\pm$ 4
	292 $\pm$ 3	64 $\pm$ 12	464 $\pm$ 6

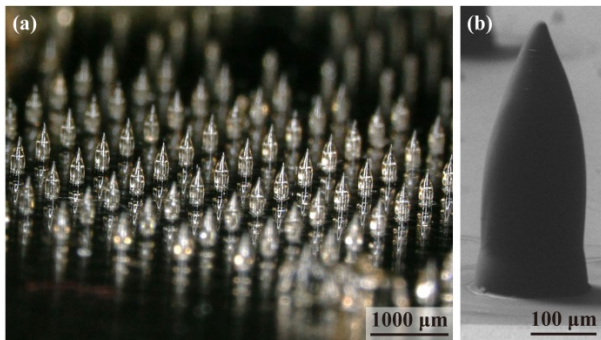
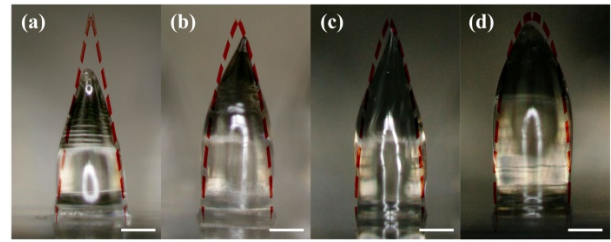


Figure 4 試作したマイクロニードルアレイ. (a)マイクロニードルアレイの写真. (b)マイクロニードルアレイのSEM写真.

(図 3e). 紫外線露光量は一定の 1900 mJ/cm<sup>2</sup> とした. 露光後, PEB を 100 °C, 5 min で行い, NMD-3 で現像する (図 3f). この時, 同時にアルミニウムも除去される. 最後に 250 °C でバークし, レジストを完全に硬化させマイクロニードルアレイを作製する.

試作したマイクロニードルアレイを図 4a に示す. 10 mm × 10 mm 内に図 4b に示される形状のマイクロニードルが 10 × 10 のアレイ状に配列している. 各パラメータについて同様にニードルを試作し, それぞれの試作したニードルの底辺直径, 先端直径及びニードル高さを表 1 にまとめた. 開口径 100  $\mu\text{m}$ , 傾斜角度 7.5 ° 及び開口径 200  $\mu\text{m}$ , 傾斜角度 15 ° において, 設計値とほぼ等しい高さ及び 20  $\mu\text{m}$  以下の鋭い先端直径が得られた. 一方で, 他のパラメータにおいては, 適切なニードル形状が得られなかった. これは, 各パラメータにおいて, それぞれ適切な紫外線露光量があることを示している.

開口径, 傾斜角度を一定にし, 照射時間を変えることで紫外線露光量を変化させてマイクロニードルの試作を行った (図 5). それぞれの紫外線露光量を図中に示す. 紫外線露光量が大きくなるに従って, 作製される高さが増加している. また円錐形状より丸みを帯びた形状に近づいていくことが観察される. 紫外線露光量の少ない場合には, 先端まで紫外線が十分に届いておらず, 硬化の閾値に到達していないため, 高さが得られない. 紫外線露光量が増加するに従って, 硬化の閾値が先端部分まで到達する. また紫外線露光量が多過ぎると, 円錐側面が硬化の閾値に達してしまうため, 丸みを帯びた形状となり, 先端直径が増大する. 計算結果と比較すると, それぞれ赤破線の部分と近似できる. この結果は提案するプロセス方法において, コートした KMPR1035 が 800 ~ 950 mJ/cm<sup>2</sup> の紫外線露光量で硬化することを示している.

Figure 5 紫外線露光量の違いによるマイクロニードルの形状. 傾斜角度 22.5 °, 紫外線露光量(a)1300 mJ/cm<sup>2</sup>, (b)1600 mJ/cm<sup>2</sup>, (c)1900 mJ/cm<sup>2</sup>, (d)2200 mJ/cm<sup>2</sup>, スケールバー: 100  $\mu\text{m}$ .

### (3) 研究の結果とその意味

以上の結果から, 提案するプロセス方法を用いて, マイクロニードルアレイが製作可能であることが示された. この時, 紫外線露光量の違いによって, 作製されるマイクロニードルの形状が異なり, 十分な高さ及び鋭利な先端直径を得るためには, 適切な紫外線露光量を照射する必要があることが分かった. また, この適切な紫外線露光量は, 開口径と傾斜角度によって異なるが, 計算によって求められることを示した.

今後, 試作したマイクロニードルアレイを成型マスタとし, 生体適合性材料をモールド加工することで, 実際に生体刺入可能なデバイスを製作, 評価していく予定である.

### ・参考文献

- [1] K. Lee, H. C. Lee, D-S. Lee, and H. Jung “Drawing Lithography: Three-Dimensional Fabrication of an Ultrahigh-Aspect-Ratio Microneedle,” *Advanced Materials*, vol. 22, pp. 483–486, 2010.
- [2] J. W. Lee, J-H Park and M. R. Prausnitz, “Dissolving microneedles for transdermal drug delivery,” *Biomaterials*, vol. 29, pp. 2113-2124, 2008.
- [3] J-H Parka, M. G. Allenb and M. R. Prausnitz, “Biodegradable polymer microneedles: Fabrication, mechanics and transdermal drug delivery,” *Journal of Controlled Release*, vol. 104, pp. 51–66, 2005.
- [4] Y-K. Yoon, J-H. Park, and Mark G. Allen, “Multidirectional UV Lithography for Complex 3-D MEMS Structures,” *Journal of Microelectromechanical Systems*, vol. 15, No. 5, pp. 1121–1130, 2006.