

กระบวนการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทพลาสติก

A Fabrication Process of Plastic Microneedles

วังตาล เหลืองวีระ, ศุภเศรษฐ์ จิตดี, อลงกรณ์ พิมพ์พิณ, วีระยุทธ ศรีสุวรรณิช*

ภาควิชาวิศวกรรมเครื่องกล คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

* ติดต่อ: โทรศัพท์: 0-2218-6586 โทรสาร: 0-2252-2889 อีเมล: werayut.s@chula.ac.th

บทคัดย่อ

ปัจจุบันการพัฒนาเข็มฉีดยาขนาดไมครอนได้รับความสนใจเป็นอันมาก เนื่องจากอุปกรณ์ดังกล่าวสามารถฉีดยาได้โดยที่ไม่ทำให้ผู้ป่วยรู้สึกเจ็บเหมือนเข็มฉีดยาทั่วไป นอกจากนี้ยังไม่ต้อง การการผู้เชี่ยวชาญในการฉีด และไม่ก่อให้เกิดขยะติดเชื้อ เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประกอบด้วยเข็มขนาดเล็กกระดัดไมครอนจำนวนหลายสิบล้านที่มีความยาวในช่วง 150 ไมครอน - 2 มิลลิเมตร โดยในกระบวนการสร้างเข็มฉีดยาระดับไมครอนนั้นเริ่มจากการสร้างตัวต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอน (microneedle master) และใช้โพลิเมอร์ poly(dimethylsiloxane) (PDMS) เทลงบนตัวต้นแบบเพื่อสร้างแม่พิมพ์ หลังจากนั้นจึงนำวัสดุที่ใช้ทำเข็ม เช่น maltose และ silk fibroin เป็นต้น เทลงในแม่พิมพ์เพื่อสร้างเป็นเข็มฉีดยาขนาดไมครอน ในงานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ในการศึกษาและพัฒนากระบวนการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอน ประเภทพลาสติก (plastic microneedle) โดยใช้สารละลายโพลีสไตรีน (polystyrene) ในโทลูอีน (toluene) โดยจากการทดลองพบว่าเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทพลาสติกที่พัฒนาขึ้นมีจุดเด่นคือ มีต้นทุนต่ำ สามารถขึ้นรูปได้ง่าย และรวดเร็ว นอกจากนี้วิธีการนี้สามารถต่อยอดเพื่อการผลิตเข็มแข็งสำหรับพรีทรีทเมนต์ และ เข็มประเภทที่เคลือบด้วยยาในเชิงพาณิชย์ได้อีกด้วย

คำหลัก : เข็มฉีดยาขนาดไมครอน, โพลีสไตรีน, โพลิเมอร์ PDMS

Abstract

Currently, microneedles are attracting a lot of attentions because microneedles can deliver drug into patients without pain as opposed to typical hypodermic needles. Furthermore, microneedles do not require trained person for injection and do not create infectious waste. Microneedles consist of tens of micrometer-sized needles which the length of the needles ranging from 150 microns to 2 millimeters. The fabrication process of the microneedles begins with the fabrication of microneedle master and then pour poly(dimethylsiloxane) (PDMS) on the microneedle master to fabricate a PDMS mold. Then a desired substance such as maltose or silk fibroin will be poured into the mold to fabricate the microneedles. This work aims to study and develop a fabrication process of plastic microneedle using polystyrene in toluene solution. According to the experimental result, the fabricated plastic microneedles offer several advantages such as low cost, easy to fabricate, and quick. Furthermore this method can be further developed for commercial manufacturing of solid microneedles for pre-treatment and coated microneedles.

Keywords: microneedle, polystyrene, poly(dimethylsiloxane)

BME-179

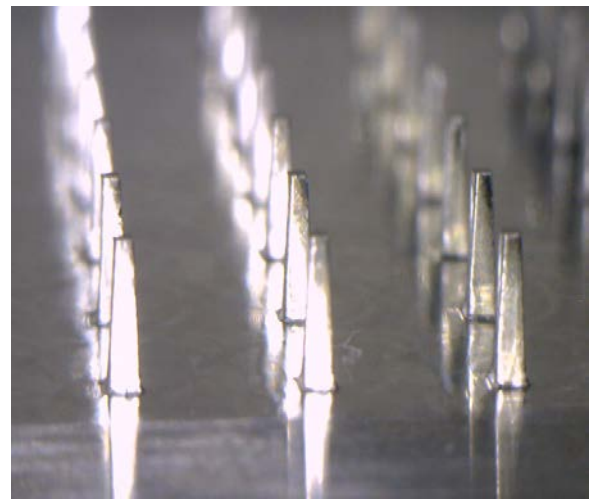
1. บทนำ

ปัจจุบันการพัฒนาเข็มฉีดยาขนาดไมครอน (microneedles) ได้รับความสนใจเป็นอันมาก เนื่องจากอุปกรณ์ดังกล่าวสามารถ ทดแทนเข็มฉีดยาทั่วๆไปโดยที่ไม่ทำให้ผู้ถูกฉีดยารู้สึกเจ็บ นอกจากนี้ยังไม่ต้อง การการ ผู้เชี่ยวชาญในการฉีดยา และไม่ก่อให้เกิด ขยะติดเชื้อ โดยเข็มฉีดยาขนาดไมครอน นั้นรวมข้อดี ของแผ่นแปะผิวหนัง (transdermal patches) และเข็ม ฉีดยา (hypodermic needles) โดยที่เข็มฉีดยาขนาด ไมครอน สามารถส่งยาที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่เหมือน เข็มฉีดยาแต่ทำให้ไม่รู้สึกเจ็บเหมือน แผ่นแปะผิวหนัง โดย เข็มฉีดยาขนาดไมครอน นั้นอาจจะแบ่งได้ 4 ประเภทใหญ่ๆ [1] คือ เข็มที่ใช้เพื่อพรีทรีตเมนต์ เข็ม ประเภทที่เคลือบด้วยยา เข็มประเภทที่ย่อยสลายได้ และ เข็มประเภทที่มีรูกลวง โดยเข็มที่ใช้เพื่อพรีทรีต เมนต์นั้นเพื่อเปิดรูบนผิวหนังเพื่อสามารถทาสีให้ แพร่กระจายผ่านทางรูเข้าสู่ร่างกายได้ เข็มประเภทที่ เคลือบด้วยยานั้นจะเคลือบยาไว้บนเข็ม ภายหลังที่ได้ แทะผ่านผิวหนังแล้วยาที่เคลือบก็จะละลายออกมา เข็มประเภทที่ย่อยสลายได้ก็จะปล่อยพร้อมกับการที่ เข็มค่อยๆสลายตัวเอง และเข็มประเภทที่มีรูกลวงนั้น จะปล่อยยาที่เป็นของเหลวผ่านทางรูได้ในส่วนของ เข็มที่ใช้เพื่อพรีทรีตเมนต์ หรือ เข็มประเภทที่เคลือบ ด้วยยานั้นจะมีตัวเข็มที่คล้ายกันเพียงแต่ต่างกันที่เข็ม ประเภทที่เคลือบด้วยยานั้นจะมียาเคลือบ โดยที่ผ่าน มาได้มีการประยุกต์ใช้วัสดุประเภทต่างๆในการสร้าง เข็มฉีดยาขนาดไมครอนทั้ง 2 ประเภทนี้ เช่น poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA), polyglycolic acid (PGA), polylactic acid (PLA) [2], maltose [3], โลหะประเภทต่างๆ เช่น สแตนเลส [4, 5], ไทเทเนียม [6] และเซรามิก [7] เป็นต้น

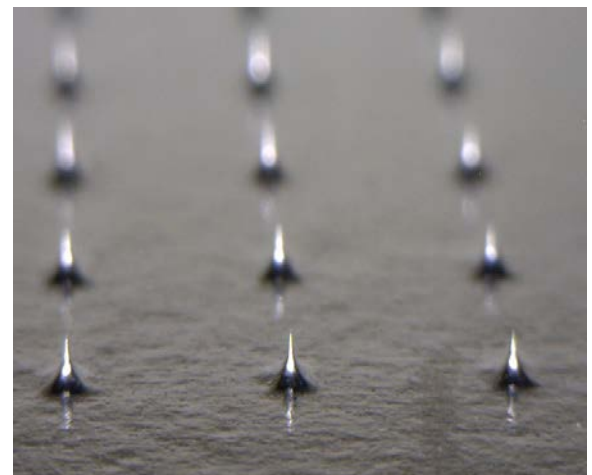
ยกตัวอย่างงานวิจัยที่ได้มีการทดลองสร้าง เข็มฉีดยาขนาดไมครอน จากโพลิเมอร์ชื่อว่า poly (l-lactic acid) (PLA) โดยมีขนาดของเข็มอยู่ที่ 0.65 mm สูง 0.25 mm โดยนำสารละลายประเภทซูโครสผสม กับตัวยาที่ทดลองบนตัวเข็มฉีดยาขนาดไมครอน ก่อนที่ จะไปทดลองกับลิงวอก พบว่าเข็มฉีดยาขนาดไมครอน

นั้นมีประสิทธิภาพในการใช้งานสูงมากโดยสามารถส่ง วัคซีนเข้าไปในผิวหนังของลิงวอกได้สำเร็จโดย สามารถสร้างภูมิคุ้มกันโรคได้อย่างมีประสิทธิภาพ [8]

ในงานวิจัยนี้ จึงมีวัตถุประสงค์ในการศึกษา และพัฒนากระบวนการในการสร้างเข็มฉีดยาขนาด ไมครอนประเภทพลาสติก โดยสร้างจากสารละลายโพลี สไตลีน (polystyrene) ในโทลูอีน (toluene) เนื่องจาก มีต้นทุนต่ำ สามารถขึ้นรูปได้ง่าย และ รวดเร็ว นอกจากนี้ยังสามารถต่อยอดเพื่อการผลิตใน เชิงพาณิชย์ได้อีกด้วย



รูปที่ 1 ชิ้นงานอลูมิเนียม ภายหลังจากการกัดด้วย เครื่อง CNC

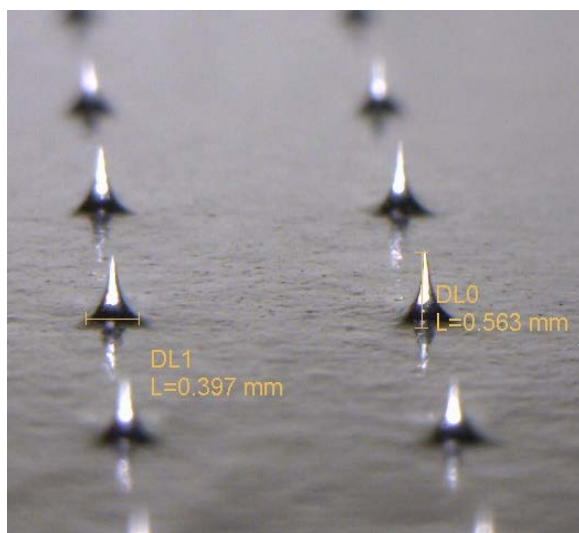


รูปที่ 2 แสดงลักษณะของเข็มภายหลังจากการกัดด้วย กรด

BME-179

2. วิธีการสร้างแม่พิมพ์โลหะของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน

ในงานวิจัยนี้ได้ใช้วิธีการสร้างตัวต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอน โดยเริ่มจากการ นำชิ้นงานอลูมิเนียมไปกัด ในเครื่อง CNC ให้ได้ชิ้นงานโดยกำหนดให้เข็มแต่ละอันมี ความสูง 1.2 mm ความกว้างฐานล่าง 0.4 mm ยอดกว้าง 0.2 mm จำนวน 7 x 7 ดังแสดงใน รูปที่ 1 หลังจากนั้นจึงนำชิ้นงานที่ได้มามากัดต่อด้วยกรด Al Etchant Type A โดยกรดนี้มี ส่วนผสมของ (กรดฟอสฟอริก 80%, กรดไนตริก 5%, กรดอะซิติก 5%, และน้ำบริสุทธิ์ 10%),[1] ใช้ระยะเวลาทั้งหมด 4 ชั่วโมง ตรวจสอบชิ้นงานทุกๆ 30 นาที จะทำให้ได้ตัวต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนที่มี ขนาดความ สูงอยู่ในช่วง 0.50 – 0.60 mm และขนาดความ กว้างฐานอยู่ในช่วง 0.35 – 0.40 mm ดังแสดงใน รูปที่ 2 และ รูปที่ 3

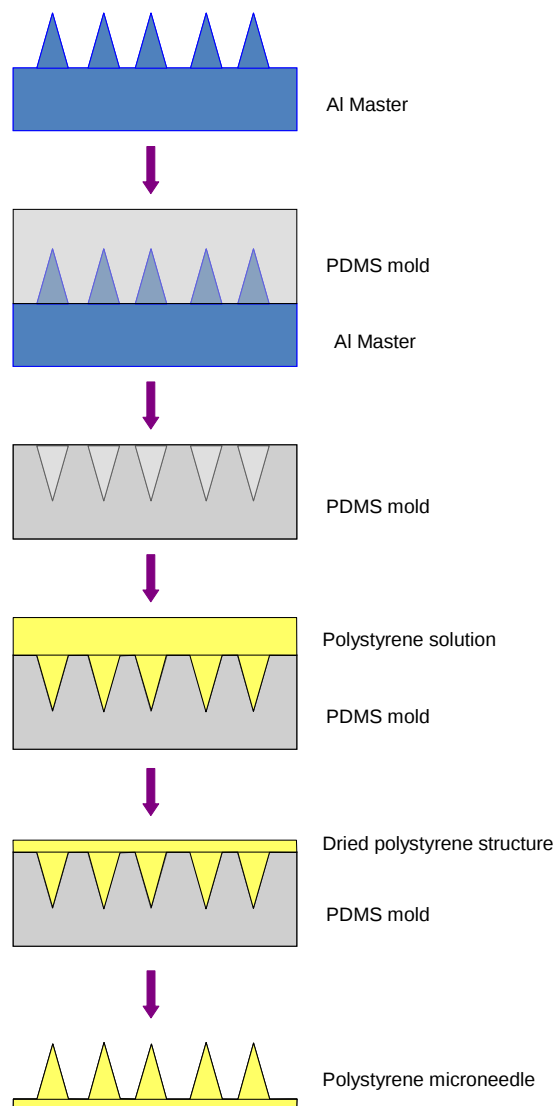


รูปที่ 3 แสดงขนาดความกว้างและความสูงของเข็ม

3.วิธีการสร้างแม่พิมพ์โพลิเมอร์ของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน

ในงานวิจัยนี้ได้เลือกใช้แม่พิมพ์ที่ทำจากโพลิเมอร์ polydimethylsiloxane (PDMS) เพราะว่าเป็นสารประกอบในกลุ่ม polymeric organosilicon ซึ่งเป็นที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายสำหรับการนำมาสร้าง

เป็นแม่พิมพ์ในงานประเภทต่างๆ มีความทนทานต่อความร้อนที่อุณหภูมิสูงๆได้ มีลักษณะ โปร่งใส และยึดหยุ่นได้ดี ผิวของ PDMS มีคุณสมบัติไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) น้ำไม่สามารถซึมผ่านได้ จึงทำให้ PDMS สามารถใช้งานได้ทั้งทุกสารละลายที่สามารถนำมาสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนได้ โดยสามารถขึ้นรูปได้ง่าย



รูปที่ 4 รูปแสดงกระบวนการสร้าง เข็มฉีดยาขนาดไมครอนจากสารละลายโพลีสไตลีน โดยเริ่มด้วยการสร้างต้นแบบ เข็มฉีดยาขนาดไมครอน แล้วหล่อแม่พิมพ์ PDMS บนต้นแบบ เข็มฉีดยาขนาดไมครอน เมื่อได้แม่พิมพ์จึงเทสารละลาย โพลีสไตลีน ลงใน

BME-179

แม่พิมพ์ที่แข็งตัวแล้วทอดออกจากแม่พิมพ์ ก็
จะได้เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทพลาสติก

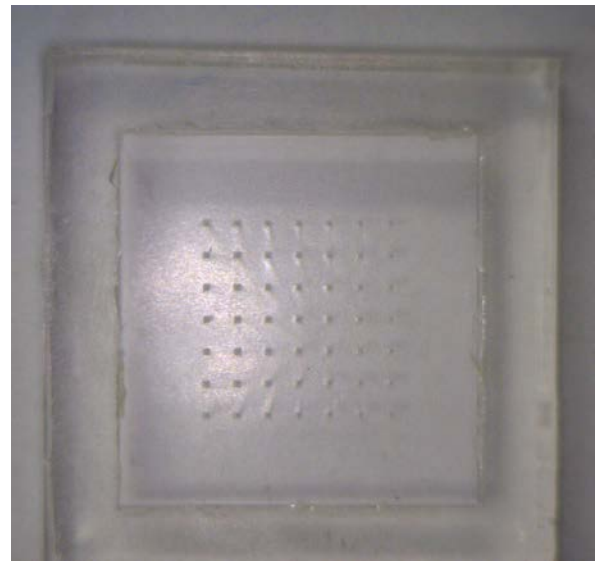
ขั้นตอนในการสร้างแม่พิมพ์ PDMS ดังแสดง
ในรูปที่ 4 เริ่มจากการสร้าง กล่องที่จะใช้ในการหล่อ
แม่พิมพ์ PDMS โดยนำแผ่นอะครีลิคมาตัดในเครื่อง
ตัดเลเซอร์ (laser cutting machine) ให้ได้ตามขนาด
แล้วจึงนำแผ่นอะครีลิคที่ได้มาประกอบเป็นกล่องของ
แม่พิมพ์ โดยการใช้กาวเชื่อมอะครีลิคเป็นตัว
ประสานก็จะได้กล่องในการทำแม่พิมพ์ หลังจากนั้นทำ
การผสม silicone elastomer base และ silicone
elastomer curing agent ที่อัตราส่วน 10 : 1 โดยมวล
คนให้เข้ากัน แล้ว นำต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอน
ที่เตรียมไว้วางลงในกล่องที่ได้ออกแบบไว้ จากนั้นทำ
การเติม PDMS ที่ผสมแล้วลงในกล่อง จากนั้น
นำไปเข้าในเครื่อง vacuum เพื่อทำเป็นสุญญากาศ
รอบละ 30 วินาที เป็นจำนวน 2 รอบ เพื่อทำการไล่
ฟองอากาศที่เกิดขึ้นใน PDMS หลังจากนั้นวางบน
เตาความร้อน (hotplate) ที่อุณหภูมิ 70°C เป็นเวลา 1
ชั่วโมง จึงจะสามารถนำแม่พิมพ์ PDMS ไปใช้ได้ ดัง
แสดงในรูปที่ 5

4.การสร้าง เข็มฉีดยาขนาดไมครอนจาก สารละลายโพลีสไตรีน

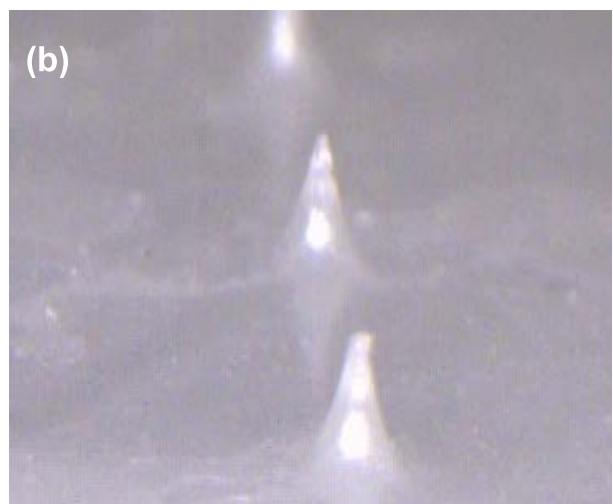
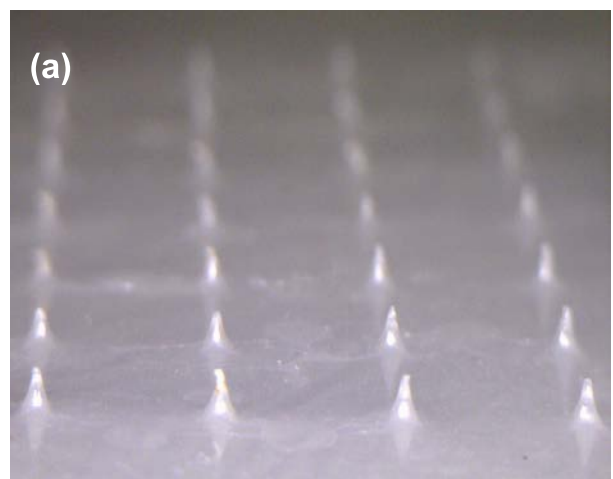
เมื่อได้แม่พิมพ์ PDMS ของเข็มฉีดยาขนาด
ไมครอน แล้ว ขั้นตอนต่อไปเป็นการสร้างเข็มฉีดยา
ขนาดไมครอน โดยทางคณะวิจัยได้เสนอวิธีการในการ
สร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนโดยการใช้สารละลายโพลี
สไตรีน โดยเริ่มจากการนำแม่พิมพ์ PDMS ไปทำ
การปรับพื้นผิวจาก hydrophobic เป็น hydrophilic
โดย กระบวนการออกซิเจนพลาสมา ด้วย เครื่อง
พลาสมาคลีนเนอร์ (plasma cleaner) เป็นเวลา 10
นาทีเพื่อให้ สารละลายโพลีสไตรีน นั้นสามารถเข้า ถึง
ยอดแหลมของเข็มในแม่พิมพ์ PDMS ได้โดยง่าย

หลังจากนั้นจึงเทสารละลายโพลีสไตรีน ความ
เข้มข้น 5% ใน toluene ลงในแม่พิมพ์ PDMS ทั้งไว้ที่
อุณหภูมิห้อง 24 ชั่วโมง จะทำให้สารละลายโพลีสไตรีน

แข็งตัวและสามารถนำออกจากแม่พิมพ์ PDMS
ได้ก็จะได้เข็มฉีดยาขนาดไมครอน ซึ่งจากการทดลอง



รูปที่ 5 แม่พิมพ์ PDMS ของเข็มฉีดยาขนาดไมครอน



BME-179

รูปที่ 6 (a) เข็มฉีดยาขนาดไมครอน ที่สร้างจากสารละลายโพลีไสตีน 5% ใน toluene (b) ภาพขยาย

พบว่าสามารถสร้าง เข็มฉีดยาขนาดไมครอนจากสารละลายโพลีไสตีน ได้โดยง่าย ดังแสดงในรูปที่ 6 ซึ่งเข็มดังกล่าวสามารถประยุกต์ใช้เป็น เข็มที่ใช้เพื่อพรีทรีตเมนต์ หรือเข็มประเภทที่เคลือบด้วยยาซึ่งจะได้ทำการศึกษาต่อไป

เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทพลาสติก ที่พัฒนาขึ้น มานี้ สามารถประยุกต์ใช้เป็นเข็มแข็งสำหรับพรีทรีตเมนต์ ในการเจาะชั้นผิวหนังเพื่อ เปิดรูให้ยาที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่สามารถผ่านเข้าสู่ร่างกายได้ [1] โดยตัวยาล้างผิว โลชั่น ครีม และเจล จะถูกทาบนผิวหนังเพื่อให้ยาเข้าสู่ร่างกายผ่านรูที่สร้างขึ้น หรืออาจจะประยุกต์ทำเป็น เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทเคลือบผิว [1, 9] โดยจะทำการเคลือบยาหรือวัคซีนไว้ที่ผิวของเข็มฉีดยา เมื่อนำเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทเคลือบผิวมา เจาะบนผิวหนัง ยาหรือวัคซีนที่เคลือบไว้จะค่อยๆ กระจายเข้าสู่ร่างกาย ในการเคลือบยาหรือวัคซีนที่ผิวของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทเคลือบผิวนี้ สามารถทำได้ หลายวิธี เช่น การสเปรย์หรือพ่นยาเคลือบเข็ม การนำเข็มไปจุ่มเพื่อให้ยาเกาะกับเข็ม เป็นต้น

5.สรุปผลการทดลอง

จาก ผลการทดลอง ในการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทพลาสติก นั้น พบว่าสามารถใช้สารละลายโพลีไสตีน ความเข้มข้น 5% ใน toluene ในการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทพลาสติก ได้ โดยเข็มฉีดยาขนาดไมครอน ประเภทพลาสติก ที่พัฒนาขึ้น มีจุดเด่นคือ มีต้นทุนต่ำ สามารถขึ้นรูปได้ง่าย และรวดเร็ว นอกจากนี้วิธีการนี้สามารถต่อยอดเพื่อการผลิตในเชิงพาณิชย์ได้อีกด้วย ซึ่ง เข็มฉีดยาขนาดไมครอนประเภทพลาสติก นี้สามารถประยุกต์ใช้ทำเป็นเข็มแข็งสำหรับพรีทรีตเมนต์ และ เข็มประเภทที่เคลือบด้วยยา

6. กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากโครงการขับเคลื่อนการวิจัยของทุนรัชดาภิเษกสมโภช (Special Task Force for Activating Research (STAR) ภายใต้กลุ่มการวิจัยเทคโนโลยีการสร้างระดับจุลภาคและนาโน (GSTAR 56-005-21-002)

7. เอกสารอ้างอิง

- [1] Y.C. Kim, J. H. Park, M.R. Prausnitz, "Microneedles for drug and vaccine delivery," *Advanced drug delivery reviews*, 64 (2012) 1547-1568.
- [2] J.H. Park, M.G. Allen, M.R. Prausnitz, "Biodegradable polymer microneedles: fabrication, mechanics and transdermal drug delivery," *J. Control. Release* 104 (2005) 51-66.
- [3] G.H. Li, A. Badkar, S. Nema, C.S. Kolli, A.K. Banga, "In vitro transdermal delivery of therapeutic antibodies using maltose microneedles," *Int. J. Pharm.* 368 (2009) 109-115.
- [4] H.S. Gill, M.R. Prausnitz, "Coated microneedles for transdermal delivery," *J. Control. Release* 117 (2007) 227-237.
- [5] W. Martanto, S.P. Davis, N.R. Holiday, J. Wang, H.S. Gill, M.R. Prausnitz, "Transdermal delivery of insulin using microneedles in vivo," *Pharm. Res.* 21 (2004) 947-952.
- [6] J.A. Matriano, M. Cormier, J. Johnson, W.A. Young, M. Buttery, K. Nyam, P.E. Daddona, "Macroflux (R) microprojection array patch technology: a new and efficient approach for intracutaneous immunization," *Pharm. Res.* 19 (2002) 63-70.
- [7] S. Bystrova, R. Luttge, "Micromolding for ceramic microneedle arrays," *Microelectron. Eng.* 88 (2011) 1681-1684.

BME-179

[8] P. C. DeMuth et. al. "Vaccine delivery with microneedle skin patches in nonhuman primates," *Nature Biotechnology* 31 (2013) 12 1082-1085.

[9] Y.C. Kim, F.S. Quan, R.W. Compans, S.M. Kang, M.R. Prausnitz, "Formulation and coating of microneedles with inactivated influenza virus to improve vaccine stability and immunogenicity," *Journal of Controlled Release* 140 (2010) 187-195.