AMM-21

วิธีการสร้างต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนโดยการกัดที่ขึ้นกับการเคลื่อนย้ายมวล

A Novel Fabrication Method of Microneedle Master using Mass-Transport-Limited Etching

ภูวิศร์ ขันตี, วังตาล เหลืองวีระ, ศุภเศรษฐ์ จิฤดี, อลงกรณ์ พิมพ์พิณ, วีระยุทธ ศรีธุระวานิช*
ภาควิชาวิศวกรรมเครื่องกล คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
*ติดต่อ : โทรศัพท์ 02-218-6586 โทรสาร 02-218-2889 E-mail werayut.s@chula.ac.th

บทคัดย่อ

ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา ได้มีการพัฒนาเข็มฉีดยาขนาดไมครอน (microneedles) เพื่อปรับปรุงข้อบกพร่องของเข็มฉีดยาในปัจจุบัน เข็มฉีดยาขนาดไมครอนนั้นสามารถใช้นำส่งยา ฮอร์โมน และวัคซีนโดยไม่ทำให้คนไข้รู้สึกเจ็บ นอกจากนี้เข็มฉีดยาขนาดไมครอนยังปลอดภัยสำหรับการใช้งานโดยไม่ต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญในการฉีด เข็มฉีดยาขนาดไมครอนมีขนาดความยาว 150 ไมครอน - 2 มิลลิเมตรจึงสามารถเจาะผ่านชั้นผิวหนังกำพร้า (epidermis) และผิวหนังแท้ (dermis) โดยไม่สัมผัสเซลล์ประสาทรับรู้ความเจ็บปวด กระบวนการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนประกอบด้วย 3 ขั้นตอน คือ ขั้นตอนการสร้างต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอน (microneedle master) ขั้นตอนการสร้างแม่พิมพ์พอลิเมอร์ (polymer mold) และขั้นตอนการหล่อเข็มฉีดยาขนาดไมครอนในแม่พิมพ์พอลิเมอร์ ที่ผ่านมาวิธีการสร้างต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนยังมีขั้นตอนที่ซับซ้อน หรือมีต้นทุนสูง ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์ในการพัฒนาวิธีการใหม่ที่มีต้นทุนต่ำ และไม่ซับซ้อนในการสร้างต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนโดยวิธีการกัดที่ขึ้นกับการเคลื่อนย้ายมวล ซึ่งจากผลการทดลองสามารถสร้างต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนที่สร้างจากชิ้นงานอะลูมิเนียมโดยใช้เครื่องมือที่หาได้ทั่วๆไป เช่น เครื่อง milling เครื่อง CNC หรือเครื่อง wire cut เป็นต้น ในการขึ้นรูปและตามด้วยการกัดในสารละลายกรดภายใต้สภาวะการกัดที่ขึ้นกับการเคลื่อนย้ายมวล วิธีการที่นำเสนอนี้มีต้นทุนที่ต่ำและไม่ต้องอาศัยเครื่องมือเฉพาะทางที่มีราคาแพงจึงสามารถลดต้นทุนและความซับซ้อนในการผลิตต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนเพื่อตอบสนองความต้องการในการต่อยอดเชิงพาณิชย์ของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนได้

คำหลัก: ต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอน, กระบวนการสร้าง, การเคลื่อนย้ายมวล

Abstract

In the past decade, microneedles have been developed to overcome the bottlenecks of hypodermic needles. Such devices can deliver drugs, hormones or vaccines without causing pain to patients. Furthermore, microneedles are safe to be used by untrained people. Microneedles with the lengths ranging from 150 μm to 2 mm are capable of piercing through epidermis and dermis without touching pain nerve. The fabrication of microneedles consists of 3 steps: microneedle master fabrication, polymer mold fabrication and microneedle casting in the polymer mold. So far, fabrication methods of microneedle master are still complicated or expensive. Therefore, this work aims to develop a novel low-cost and simple method to fabricate microneedle masters using a mass-transport-limited etching. According to the experimental results, a microneedle master has been successfully fabricated from an aluminum workpiece by using general equipment such as milling machines, CNC machines or wire-cutting machines and followed by etching in an acid etchant under a mass-transport-limited regime. The proposed method is low cost and does not require expensive specific equipment, thus reducing the cost and complexity of microneedle master fabrication to satisfy the need of microneedle commercialization.

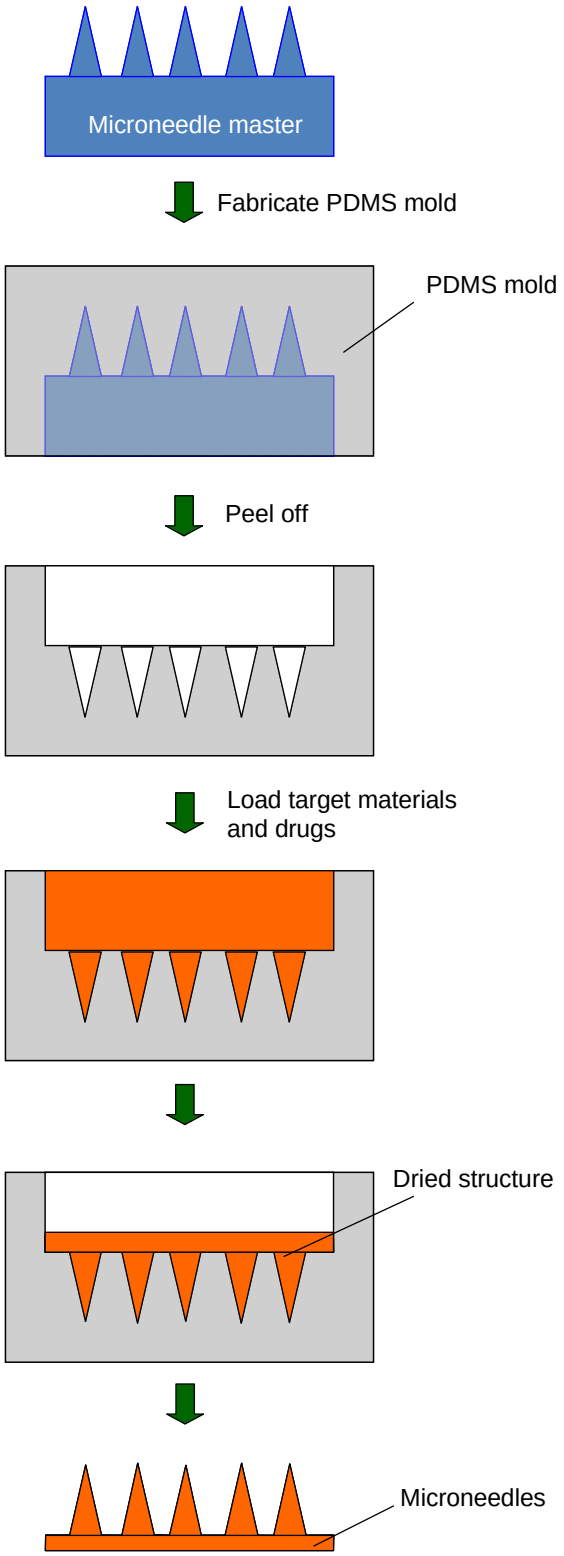
Keywords: microneedle master, fabrication process, mass transport

AMM-21

1. บทนำ

จากการสำรวจพบว่ามีผู้ที่เป็นโรคกลัวเข็ม (needle phobia) มากถึง 10% [1] ซึ่งคนเหล่านั้นมีแนวโน้มที่จะหลีกเหลี่ยงการฉีดยา ดังนั้นได้มีการพัฒนาเข็มฉีดยาขนาดไมครอน [2-5] เพื่อแก้ปัญหาของเข็มฉีดยาที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน นอกจากเข็มฉีดยาขนาดไมครอนจะไม่ทำให้ผู้ใช้รู้สึกเจ็บแล้ว ยังปลอดภัยไม่ต้องการผู้เชี่ยวชาญในการฉีด และเข็มฉีดยาขนาดไมครอนบางประเภททำจากวัสดุย่อยสลายได้จึงไม่ก่อให้เกิดปัญหาขยะติดเชื้อ เป็นต้น เข็มฉีดยาขนาดไมครอนมีขนาดความยาว 150 ไมครอน - 2 มิลลิเมตรจึงสามารถเจาะผ่านชั้นผิวหนังกำพร้าและผิวหนังแท้โดยไม่สัมผัสเซลล์ประสาทรับรู้ความเจ็บปวด ปัจจุบันได้เริ่มมีการนำผลิตภัณฑ์เข็มฉีดยาขนาดไมครอนมาประยุกต์ใช้งาน เช่น derma roller [6] ซึ่งเป็นเข็มขนาดไมครอนจำนวนมากอยู่บนลูกกลิ้งเมื่อใช้กลิ้งบนผิวหนังจะสามารถเปิดรูขนาดเล็กเพื่อให้ ยา หรือสารบำรุงที่ทั่วไปมีขนาดใหญ่สามารถผ่านทางรูเหล่านั้นเข้าสู่ร่างกายได้ โดย derma roller มีราคาประมาณ 450-600 บาท

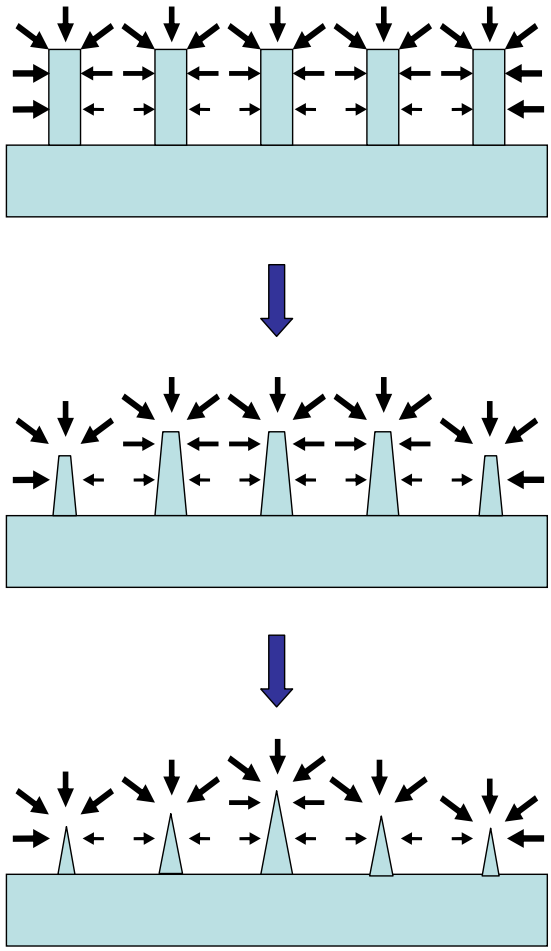
โดยทั่วไปในการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนมีขั้นตอนดังแสดงในรูปที่ 1 เริ่มจากการสร้างต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนแล้วใช้ต้นแบบที่ได้ในการหล่อแม่พิมพ์พอลิเมอร์ (polymer mold) เมื่อได้แม่พิมพ์พอลิเมอร์จึงหล่อเข็มฉีดยาขนาดไมครอนในแม่พิมพ์พอลิเมอร์ก็จะได้เข็มฉีดยาขนาดไมครอน ที่ผ่านมามีการพัฒนาวิธีการต่างๆในการสร้างต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอน เช่น การกัดซิลิกอนด้วยวิธีการกัดแบบแอนไอโซทรอปิค (anisotropic etching) [7] วิธีการขึ้นรูปต้นแบบพอลิเมอร์ด้วยกระบวนการโฟโตลิโทกราฟี (photolithography) [3] และวิธีการขึ้นรูปชิ้นงานอะลูมิเนียมด้วยเครื่อง CNC ความเร็วสูงแล้วตามด้วยการกัดแบบไอโซทรอปิค (isotropic etching) [8] เป็นต้น ทั้งนี้วิธีการเหล่านี้มีต้นทุนสูง ซับซ้อนและยังต้องอาศัยเครื่องมือเฉพาะทางราคาแพง ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์ในการศึกษาและพัฒนาวิธีการใหม่ในการสร้างต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนด้วยวิธีการที่ง่าย มีต้นทุนต่ำและไม่ต้องอาศัยเครื่องมือราคาแพง โดยเริ่มจากการขึ้นรูปชิ้นงานอะลูมิเนียมโดยใช้เครื่องมือที่หาได้ทั่วๆไป เช่น เครื่อง milling เครื่อง CNC หรือเครื่อง wire cut เป็นต้น และตามด้วยการกัดในสารละลายกรดภายใต้สภาวะการกัดที่ขึ้นกับการเคลื่อนย้ายมวล



รูปที่ 1 ขั้นตอนการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอน ซึ่งประกอบด้วย 3 ขั้นตอน คือ ขั้นตอนการสร้างต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอน (microneedle master) ขั้นตอนการสร้างแม่พิมพ์พอลิเมอร์ (polymer mold) และขั้นตอนการหล่อเข็มฉีดยาขนาดไมครอนในแม่พิมพ์พอลิเมอร์

2. หลักการและทฤษฎี

เป็นที่รู้กันดีว่ากระบวนการปลูกฟิล์มด้วยวิธีการไอระเหยทางเคมี (chemical vapor deposition) จะขึ้นอยู่กับ 2 กลไก คือกลไกการเคลื่อนย้ายมวลของสารเคมี และกลไกการเกิดปฏิกิริยาเคมี ซึ่งกลไกที่ช้าจะเป็นตัวกำหนดอัตราความเร็วในการสร้างฟิล์ม ในกรณีของการกัดก็เช่นเดียวกัน กระบวนการกัดจะขึ้นอยู่กับ 2 กลไก คือขกลไกการเคลื่อนย้ายมวลของสารเคมี และกลไกการเกิดปฏิกิริยาเคมี ซึ่งกลไกที่ช้าจะเป็นตัวกำหนดอัตราความเร็วในการกัด โดยในงานวิจัยนี้ทางคณะวิจัยได้พัฒนาวิธีการใหม่ในการสร้างต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนโดยการกัดที่ขึ้นกับการเคลื่อนย้ายมวลโดยการกัดภายใต้อุณหภูมิที่สูงและมีการเคลื่อนย้ายมวลต่ำ จึงทำให้เกิดอัตราการกัดที่สูงมากกว่าในบริเวณที่มีการเคลื่อนย้ายมวลมากกว่า เช่น บริเวณด้านบนและรอบนอก (ดังแสดงในรูปที่ 2) ดังนั้นเมื่อกัดชิ้นงานดังแสดงในที่ 2 ด้านบนของโครงสร้างจะแหลมขึ้นมากกว่าฐานของโครงสร้าง นอกจากนี้โครงสร้างด้านนอกสุดจะถูกกัดมากกว่าด้านในทำให้ได้เข็มที่มีขนาดสั้นกว่า



รูปที่ 2 ภาพจำลองการกัดโดยวิธีการกัดที่ขึ้นกับการเคลื่อนย้ายมวล

3. การทดลองเบื้องต้น

ในการทดลองเบื้องต้น ทางคณะวิจัยได้ออกแบบการทดลองเพื่อทดสอบหลักการของวิธีการที่ได้นำเสนอ โดยขึ้นรูปปริซึมฐานสี่เหลี่ยมจัตุรัสจำนวน 12 x 12 แท่งโดยใช้เครื่อง CNC กัดแผ่นอะลูมิเนียม ทั้งนี้โครงสร้างแต่ละอันมีความสูง 2.0 mm ฐานกว้างด้านละ 0.5 mm และช่องว่างระหว่างโครงสร้างห่าง 2.5 mm (รูปที่ 3a) จากนั้นจึงนำไปกัดในกรด Al Etchant type A (กรดฟอสโฟริค 80%, กรดไนตริก 5%, กรดอะซิติก 5%, และน้ำบริสุทธิ์ 10%) ที่อุณหภูมิ 80°C โดยไม่ใช้เครื่องกวนสารเป็นระยะเวลาประมาณ 2 ชั่วโมง

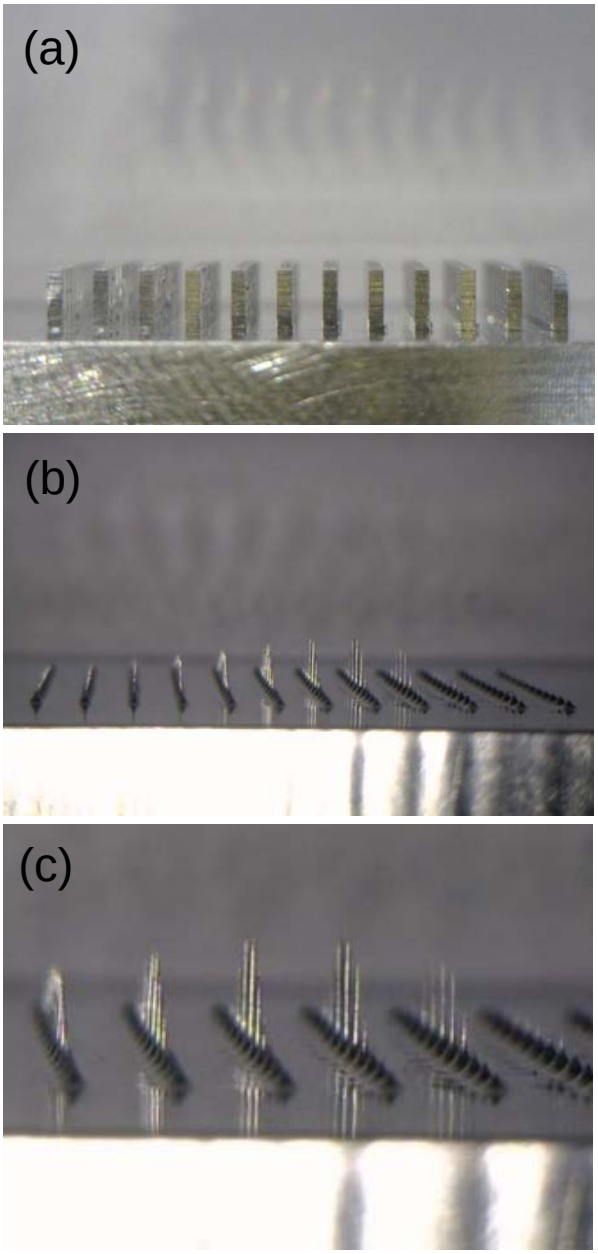
ผลการทดลองแสดงในรูปที่ 3b และภาพขยายแสดงในรูปที่ 3c โดยจะเห็นความสูงของต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนแต่ละแท่งนั้นสูงไม่เท่ากันโดยเข็มที่บริเวณตรงกลางจะสูงที่สุดและลดหลั่นกันไป นอกจากนี้ตรงปลายของเข็มแต่ละแท่งจะมีลักษณะที่แหลม ทั้งนี้ที่เงื่อนไขการกัดดังกล่าวอัตราการเกิดปฏิกิริยาเคมีนั้นเร็วมากพอในขณะที่การเคลื่อนย้ายมวลของกรดนั้นช้า จึงทำให้กระบวนการกัดขึ้นกับการเคลื่อนย้ายมวลของกรด ดังนั้นส่วนที่อยู่ด้านนอกหรือส่วนบนของโครงสร้างที่สัมผัสกับกรดที่มีความเข้มข้นสูงกว่าจะถูกกัดในอัตราที่เร็วกว่าด้านในและด้านล่างของโครงสร้างที่การเคลื่อนย้ายของกรดเข้าไปถึงได้ยากกว่า ทำให้ปลายบนของเข็มแหลมในขณะที่ฐานล่างยังคงไม่เปลี่ยนแปลง ทำให้สามารถสร้างต้นแบบของเข็มฉีดยาขนาดไมครอนเป็นรูปทรงกรวยตามที่ต้องการโดยไม่ต้องการหน้ากากป้องกันการกัด ซึ่งผลการทดลองข้างต้นแสดงให้เห็นความเป็นไปได้ในการประยุกต์ใช้วิธีการดังกล่าวในการสร้างต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอน

4. การสร้างต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอน

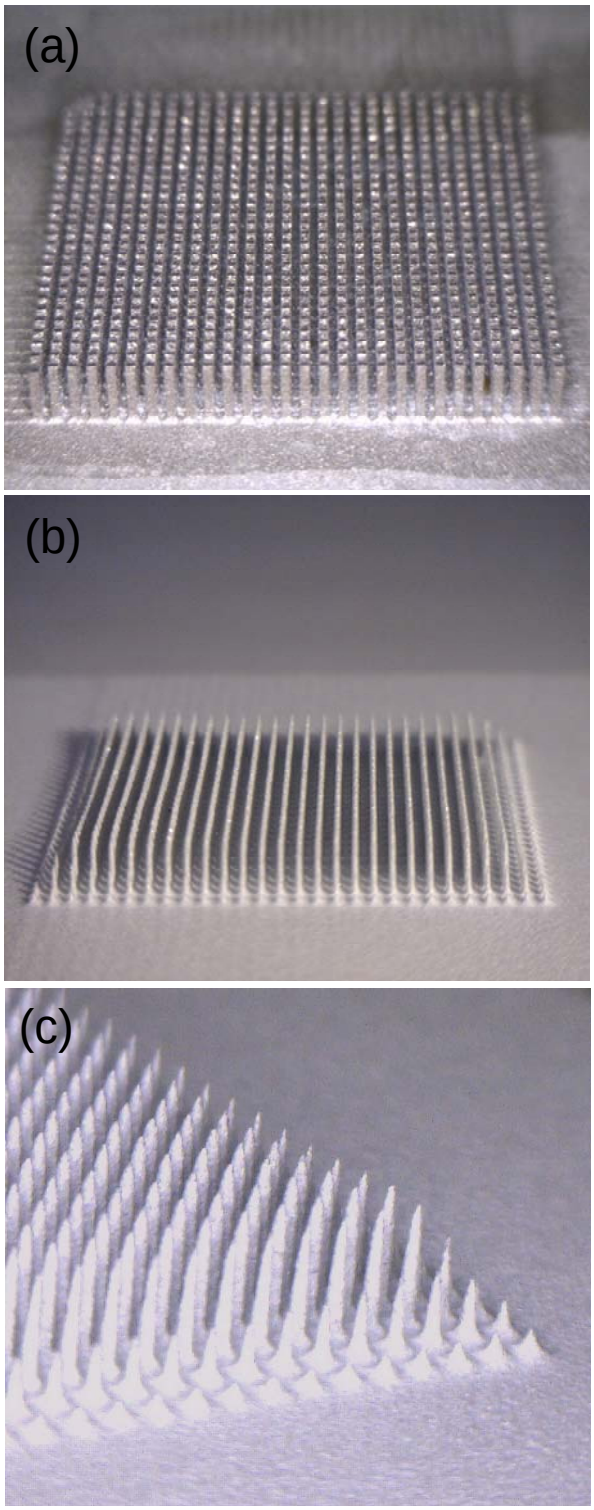
จากผลการทดลองเบื้องต้นพบว่าสามารถสร้างโครงสร้างรูปทรงกรวยได้ด้วยวิธีการที่ทางคณะวิจัยนำเสนอ ดังนั้นทางคณะวิจัยได้พัฒนาวิธีการดังกล่าวในการสร้างต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอน โดยเริ่มจากการขึ้นรูปปริซึมฐานสี่เหลี่ยมจัตุรัสจำนวน28 x 28 แท่งโดยใช้เครื่องwire cut

AMM-21

ในการขึ้นรูปชิ้นงานอะลูมิเนียมซึ่งเครื่อง wire cut สามารถสามารถขึ้นรูปได้ถี่มากกว่าเครื่อง CNC โดยเข็มแต่ละอันมี ความสูง 2.0 mm ฐานกว้างด้านละ 0.25 mm และช่องว่างห่าง 0.25 mm (รูปที่ 4a) จากนั้นจึงนำไปกัดในกรด Aluminum Etchant type A ที่อุณหภูมิ 80°C โดยไม่ใช้เครื่องกวนสารเป็นระยะเวลาประมาณ 2 ชั่วโมง



รูปที่ 3 (a) ภาพของชิ้นงานอะลูมิเนียมที่ขึ้นรูปด้วยเครื่อง CNC ประกอบด้วยปริซึมฐานสี่เหลี่ยมจัตุรัสจำนวน 12 x 12 แท่ง (b) ภาพของชิ้นงานอะลูมิเนียมภายหลังการกัดในกรด Al Etchant type A ที่อุณหภูมิ 80°C เป็นเวลา 2 ชมโดยไม่ใช้เครื่องกวนสาร (c) ภาพขยายของ ภาพ (b)



รูปที่ 4 (a) ภาพของชิ้นงานอะลูมิเนียมที่ขึ้นรูปด้วยเครื่อง wire cut ประกอบด้วยปริซึมฐานสี่เหลี่ยมจัตุรัสจำนวน 28 x 28 แท่ง (b) ภาพของชิ้นงานอะลูมิเนียมภายหลังการกัดในกรด Al Etchant type A ที่อุณหภูมิ 80°C เป็นเวลา 2 ชมโดยไม่ใช้เครื่องกวนสาร (c) ภาพขยายของ ภาพ (b)

ผลการทดลองแสดงในรูปที่ 4b และภาพขยายแสดงในรูปที่ 4c โดยจะเห็นความสูงของต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนแถวริมสุดและแถวถัดไปมีขนาดสั้นกว่า แต่เข็มที่บริเวณตรงกลางจะมีความยาวใกล้เคียงกัน นอกจากนี้ตรงปลายของเข็มแต่ละแท่งจะมีลักษณะที่แหลม ต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนที่สร้างได้สามารถนำไปใช้ทำแม่พิมพ์พอลิเมอร์เพื่อใช้ในการสร้างเข็มฉีดยาขนาดไมครอนต่อไป

5. สรุปผลการทดลอง

งานวิจัยนี้ได้นำเสนอวิธีการใหม่ในการสร้างต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนโดยวิธีการกัดที่ขึ้นกับการเคลื่อนย้ายมวล โดยสามารถกัดรูปทรงปริซึมฐานสี่เหลี่ยมจัตุรัสที่ขึ้นรูปด้วยเครื่องมือที่หาได้ทั่วไป เช่น เครื่อง milling เครื่อง CNC หรือเครื่อง wire cut เป็นต้นโดยไม่จำเป็นต้องใช้หน้ากากป้องกันการกัดก็สามารถกัดเป็นรูปทรงกรวยได้ และได้ประยุกต์ใช้เครื่อง wire cut ในการสร้างโครงสร้างรูปทรงปริซึมฐานสี่เหลี่ยมจัตุรัสที่มีความหนาแน่นสูงเพื่อสร้างเป็นต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอน ซึ่งวิธีการที่นำเสนอมีต้นทุนต่ำ ไม่ซับซ้อนและไม่ต้องการเครื่องมือเฉพาะทางราคาแพง โดยวิธีการนี้สามารถรองรับความต้องการในการสร้างต้นแบบเข็มฉีดยาขนาดไมครอนปริมาณมากสำหรับการผลิตเข็มฉีดยาขนาดไมครอนเชิงพาณิชย์ได้

6. กิตติกรรมประกาศ

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

7. เอกสารอ้างอิง

[1] Hamilton, J.G. (1995). Needle Phobia - A Neglected Diagnosis, *Journal of Family Practice* vol. 41 (2), pp. 169 -175.

[2] Kim, Y.C., Park, J. H. and Prausnitz, M.R. (2012). Microneedles for drug and vaccine delivery, *Advanced drug delivery reviews*, vol. 64, pp. 1547-1568.

[3] Park, J.H., Allen and M.G., Prausnitz, M.R. (2005). Biodegradable polymer microneedles: fabrication, mechanics and transdermal drug delivery, *J. Control. Release* vol. 104, pp. 51–66.

[4] Li, G.H., Badkar, A., Nema, S., Kolli, C.S. and Banga, A.K. (2009). In vitro transdermal delivery of therapeutic antibodies using maltose microneedles, *Int. J. Pharm.* vol. 368, pp. 109–115.

[5] Gill, H.S. and Prausnitz, M.R. (2007). Coated microneedles for transdermal delivery, *J. Control. Release* vol. 117, pp. 227–237.

[6] Jung-Hwan Park, Seong-O Choi, Soonmin Seo, Young Bin Choy, Mark R. Prausnitz, (2010). A microneedle roller for transdermal drug delivery, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, pp. 76282-289

[7] Shikida, M., Odagaki, M., Todoroki, N., Ando, M., Ishihara, Y., Ando, T. and Sato, K. (2004). Non-photolithographic pattern transfer for fabricating arrayed three-dimensional microstructures by chemical anisotropic etching, *Sensors and Actuators A* 116, pp. 264–271.

[8] Tsioris, K., Raja, W.K., Pritchard, E.M., Panilaitis, B., Kaplan D.L., Omenetto and F.G. (2012) Fabrication of Silk Microneedles for Controlled-Release Drug Delivery, *Adv. Funct. Mater.* vol. 22, pp. 330-335.