

模擬血流に用いるマイクロカプセルの開発

野田 聡* 坂口 勝次** 靄崎 展**

Development of Microcapsules used in Model Blood Flow

Satoshi NODA* Katsuji SAKAGUCHI** Hiromu TSURUSAKI**

ABSTRACT

This paper describes the process of the development of microcapsules used in a model blood flow. The microcapsules simulate red cells of human, and they are used for the hemolysis test of the blood pump under development by one of the present authors. By the interfacial polymerization method, the chemical reaction between the hydrophilic monomer and the lipophilic monomer, nylon 66 capsules are formed. The differences of the capsule size distribution based on the change of production parameters were made clear. The progress of the destruction of the microcapsules was examined by using a commercial pump.

キーワード：マイクロカプセル，模擬血流，血液ポンプ，モノマー，界面重合

Key words: Microcapsule, Model blood flow, Blood pump, Monomer, Interfacial polymerization

1. 緒言

血液ポンプなど，医療機器の設計・開発における実験は，主に家畜の血液が使われており，その取扱いや大量の血液を必要とする点で，倫理的問題が生じてくる．このことから，血液の主成分である赤血球を力学的に類似させた模擬赤血球を用いる方法が広く行われている．本研究では模擬血流に用いるマイクロカプセルの開発を行った．マイクロカプセルを実際の赤血球の大きさに近づけ，将来的に赤血球の強度と同程度のマイクロカプセルを作り出すことにより，血液ポンプ等の開発設計において大きく貢献出来ると考える．

マイクロカプセルは様々な種類があるが，今回は6,6ナイロンを採用した．6,6ナイロンは力学的強度が高いうえ，伸縮性や柔軟性なども赤血球

に比べて劣り，かつ赤血球は両凹円盤形であるが，作製するマイクロカプセルは球形である．これらの点で現在開発したマイクロカプセルは，模擬赤血球としては十分なものではないが，血液ポンプの開発とともに，将来，高機能のものへと発展する基礎となるものである．

実験はマイクロカプセルを作製する過程で特に重要な乳化時のW(水)/O(油)エマルションの生成に着目し，マイクロカプセル製作方法の確立を目ざす．大きさとしては赤血球の直径 $8\mu\text{m}$ に近いものを目標とする．作製したマイクロカプセルを含む水をポンプ系に循環させ，一定時間ごとにサンプルをとり，マイクロカプセルの破壊の状況を調べた．

*大学院機械工学専攻 **機械システム工学科

2. マイクロカプセルの製法

2.1 製法原理^[1]

マイクロカプセルの製法には化学的製法、物理化学的製法、物理・機械的製法の三つの製法がある。今回の研究では化学的製法の一つである、水溶性モノマーと油性モノマーとの界面重合反応を利用する(図1参照)。水と非混和性の有機溶媒、通称油を用意し、その中に水を含んだ水溶性モノマーを加える。これを油層中に微小な形で分散させる(乳化状態)。今、この系に油性モノマーを加えて攪拌すると、水溶性モノマー+水と油の界面で重合反応が起こり高分子の膜ができる。水はこの生成膜内部に閉じ込められたことになり、含水マイクロカプセルが得られる。

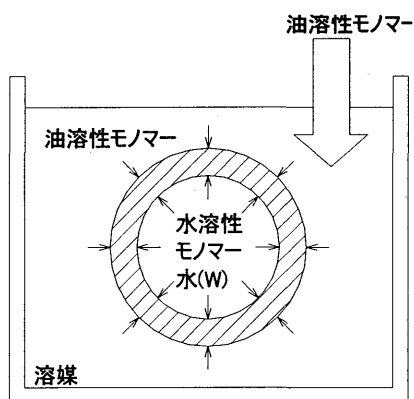


図1 界面重合法の原理^[1]

ピン酸ジクロリドの重合によって生成し、この反応では同時に塩酸が発生する。本実験ではこの塩酸を中和するために水酸化ナトリウムを用いた。

3. 実験装置

3.1 マイクロカプセル作製装置

マイクロカプセル作製装置の概略を図2に示す。攪拌機①で丸底フラスコ⑥の溶液を所定時間攪拌する。攪拌中シャフトを固定するため、攪拌棒シール②を通してある。重合の際に、三口セパラルカバー④にテフロンプラグ付スキープ型ロート③を挿入し、重合時に油性モノマー溶液を入れるようにしてある。実験中の温度変化を調べるためにデジタル温度計⑧を設置している。攪拌棒の先の攪拌羽根はナットによりシャフトの先端で固

表1 マイクロカプセルの膜材質^[2]

名称	6,6ナイロン
英名	6,6-Nylon
化学式	$[\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CONH}(\text{CH}_2)_6\text{NH}]_n$
比重	1.13~1.15
引張強さ	82~76MPa, dry
伸び	60~300%, dry
圧縮強さ	103Mpa, (降伏)
曲げ強さ	117~42MPa, dry
ロックウェル硬さ	M83

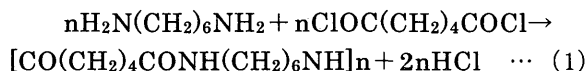
表2 マイクロカプセル作製用モノマーと溶液

	水溶性モノマー1	水溶性塩酸中和剤	油性モノマー2	油性溶媒
試薬	ヘキサメチレンジアミン	水酸化ナトリウム水溶液	アジピン酸ジクロリド	四塩化炭素
構造式	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2$	$\text{NaOH}+\text{H}_2\text{O}$	$\text{ClOC}(\text{CH}_2)_4\text{COCl}$	CCl_4
分子量	116.21		183.03	153.82
その他	有害性, 腐食性	毒性, 腐食性	刺激性	水と非混和, 毒性

2.2 マイクロカプセルの合成

表1, 表2に今回採用したマイクロカプセルの膜材質, 及び各モノマーと溶媒を示す。

6,6ナイロンは次の化学式で合成される。



6,6ナイロンはヘキサメチレンジアミンとアジ

定してあり、マイクロカプセルを壊さないように抵抗の低いマリントイプの三枚羽根を使用している。セパラル用クランプ⑤は三口セパラルカバー

④と丸底フラスコ⑥を固定するために使用している。

3.2 マイクロカプセル流動装置

図3にポンプによるマイクロカプセル流動装置の説明図を示す。タンク②に試験液を入れ、③, ①,

④を通し一定時間のあいだ循環させる。

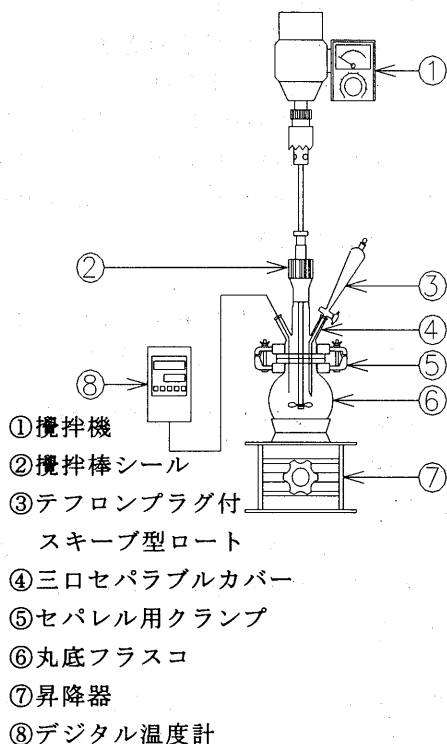


図2 マイクロカプセル作製装置

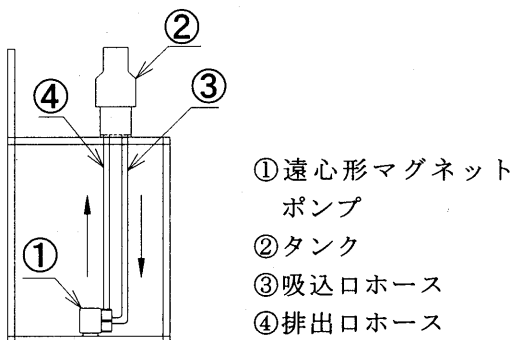


図3 ポンプによるマイクロカプセル流動装置説明図

3. 3 実験装置の仕様

実験に用いた機器の仕様を表3, 4, 5に示す。

表3 攪拌機の仕様

モータ	型式	直流整流子モータ 密閉型
	電圧	AC100V 50/60Hz
	出力	DC60W
	最大トルク	2kg・cm
	回転数	250~2500rpm
電気制御部	方式	サイリスター制御方式
	安全装置	サーマルブレーカーヒューズ
重量		3.8kg
HSIANGTAI MACHINERY 製 DC-CHRM25		

表4 デジタル温度計の仕様

電源電圧	AC100V50Hz (許容電圧範囲 90~110V)
Sampling	周期 0.5sec
表示精度	設定値の±0.5%rdg±1Digit 又は3℃のうちどちらか大きい方
温度範囲	-199.9℃~199.9℃
重量	約 690g
アズワン株式会社製 TC-1	

表5 遠心形マグネットポンプの仕様

口径 (吸込)	14 mm
(吐出)	14 mm
最大吐出量	11/12 l/min
最高揚程	1.5/2.1 m
標準吐出量	1.5/1.8 l/min
取扱い液の比重限界	1.1
モータ (電源)	AC100 V, 50/60Hz
定格出力	6 W
許容圧力	0.03 MPa
製品質量	0.8 kg
株式会社 イワキ製 MD-10A	

4. マイクロカプセルの作製

4. 1 作製手順

図4にマイクロカプセル作製工程を示す。
三角フラスコ中に水(W):精製水, 水溶性モノマー:ヘキサメチレンジアミン, 中和剤:水酸化ナトリウム, 着色剤:メチルオレンジを溶かす。それを丸底フラスコに用意した油(O):四塩化炭素, 界面活性剤:ソルビタンモノオレエートをよく溶かした混合液の中に入れて攪拌し, 乳化状態にしてW/Oエマルジョンを生成する。

ここで界面活性剤を使用するのは乳化を促すためである。乳化時において, 精製水を含んだ水溶性モノマーを微小な形で分散させるための攪拌を行うが, その時界面に界面活性剤が吸着することにより, 一度生成された微小な粒が破壊, または結合して大きな粒になることを防ぎ, 良好な乳化状態をつくり出す目的で界面活性剤を使用する。

その後, テフロンプラグ付スキューブ型ロートを使い, 四塩化炭素と混合した油溶性モノマー:アジピン酸ジクロリドを丸底フラスコ中にゆっくりと滴下させ界面重合反応によりマイクロカプセルを作製する。

その後、マイクロカプセル外壁の6,6ナイロンに付着した四塩化炭素を洗浄するため、マイクロカプセルを溶液から取り出すために、エタノール水を入れ攪拌し、マイクロカプセルを液面に浮かび上がらせ、その層を抽出する。その層をプレパラートに採取し、デジタル顕微鏡でマイクロカプセルを観察、撮影する。

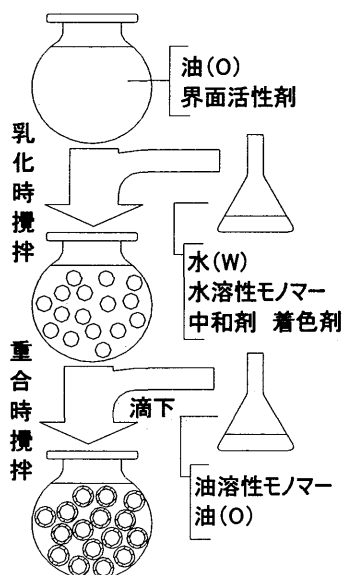


図4 マイクロカプセル作製工程

4.2 実験条件

乳化時の条件として以下の事柄について調べた。

(1) 界面活性剤：ソルビタンモノオレエートの濃度の影響。

(2) 乳化時溶媒比(油に対する水の割合)の影響。

(3) 乳化時の攪拌回転数の影響。

(1)の濃度変化は乳化時の四塩化炭素に対するもので濃度の範囲は0~5%，(2)の比は水：四塩化炭素が1：5，1：10，1：15，(3)の攪拌回転数は500~700rpmとする。(2)の乳化時溶媒比の実験は、四塩化炭素に対する精製水の量の変化による影響を調べることを目的としているので、総容積は一定ではない。

その他の薬品の分量はすべて一定とする。

以下に薬品分量及び条件を示す。

乳化時

四塩化炭素	: 52.95g
ヘキサメチレンジアミン	: 2.22g
水酸化ナトリウム	: 1.86g

重合時

回転数	: 600rpm
四塩化炭素	: 15.18g
アジピン酸ジクロリド	: 3.50g

ここで重合時の四塩化炭素はアジピン酸ジクロリドの溶媒として使うものである。

4.3 マイクロカプセルの寸法測定法

マイクロカプセルを含んだ水溶液をプレパラートに1滴落とし、デジタル顕微鏡を用い観察する。粒径分布は倍率400倍で撮った写真における各寸法のマイクロカプセルの数を数えることにより調べる。観察する写真の大きさは128μm×170μmとする。

粒径分布は、それぞれの実験条件で3枚写真を撮影し、その平均分布率をもって粒径分布とした。

5. ポンプによるマイクロカプセル破壊試験

5.1 実験手順

実験装置のタンクにマイクロカプセルを含む水溶液を入れ、所定時間マグネットポンプを用い循環させ、マイクロカプセルの破壊状況をデジタル顕微鏡で観察する。

5分ごとにポンプを停止させ、マイクロカプセル水溶液を数滴採取し、デジタル顕微鏡でその様子を観察する。時間は合計で2時間循環させる。よって採取回数は0分も含め25回となる。

5.2 測定方法

測定方法はタンクから抽出したマイクロカプセルを含む水溶液をプレパラートに1滴落とし、デジタル顕微鏡を用い観察する。個数は倍率100倍で撮った写真の500μm×500μm領域内におけるマイクロカプセルの数を数えることにより調べる。破壊試験において100倍の倍率で観察したのはマイクロカプセル作製段階よりカプセルの密度が低く、ポンプによる循環時間を重ねるほど、カプセルが破壊していくことから破壊の推移をより詳しく見るため100倍で観察することにした。

個数は、それぞれの時間で3枚写真を撮影し、その平均をもって個数とした。

6. 実験結果と考察

6.1 マイクロカプセル作製実験

図5~7中のnは撮像写真におけるマイクロカプセルのおおよその総数である。また、参考として界面活性剤(ソルビタントリオレエート)の濃度2%で作製した含水ポリアミドマイクロカプセルの粒径分布^[1]も示す。

まず、界面活性剤：ソルビタンモノオレエートの濃度変化による影響について述べる。

実験条件は、乳化前に入れる界面活性剤の四塩化炭素に対する濃度を0~5%と変え、作製されたマイクロカプセルの粒径分布を調べた。その他の

実験条件は、乳化時の攪拌回転数 600rpm, 精製水と四塩化炭素の割合 1 : 10 で行った。

界面活性剤の四塩化炭素に対する濃度と粒径分布の関係を図 5 に示す。

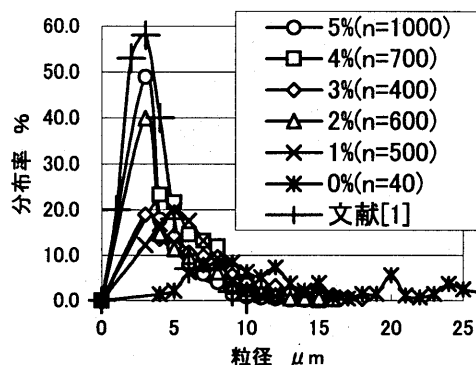


図 5 界面活性剤の濃度による粒径分布の変化

W/O エマルションは攪拌操作により生成できるが、操作をやめてしまうと分散した微粒子は、結合してもとの二層に分離してしまう。そこで界面活性剤を入れ、油(O)-水(W)界面に吸着させ、界面張力を低下させることによって油(O)が連続層になり水(W)が分散層になり微粒子分散における不安定度を減少させる。図 5 より濃度 2% の場合を除くと、界面活性剤の濃度を増加することによって粒径分布の幅が狭くなり均一粒径の割合が大きく増加している。図 5 の文献の分布曲線に類似した傾向を示しているのは濃度 5% であるが、目的の 8 ~ 10 μm のマイクロカプセルを良好に作製できるのは、濃度 4% である。よって、本実験条件の範囲内では濃度 4% が最適である。

次に乳化時溶媒比の影響について述べる。

実験条件は四塩化炭素を一定とし、精製水の量を変える。精製水 : 四塩化炭素の量を 1 : 5, 1 : 10, 1 : 15 と変え、それぞれの場合の粒径分布を調べる。その他の実験条件は、乳化時の攪拌回転数 600rpm, 界面活性剤濃度 5% とした。

乳化時溶媒比の変化による粒径分布の相違を図 6 に示す。精製水の量を増加することによって粒径分布の幅が狭くなっている。作製されるマイクロカプセルの総数 n は (b) が最も多くなった。これはマイクロカプセルを作製するには一定量のヘキサメチレンジアミンが必要であり、(a) は精製水が多いことによりヘキサメチレンジアミンの濃度が相対的に低く、乳化時に W/O エマルションが生成されても、界面重合の割合が低下するためマイクロカプセル膜が形成されにくいか、カプセルの薄膜化によるマイクロカプセルの崩壊が考えられる。

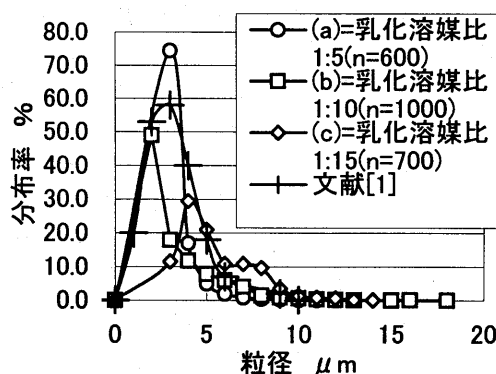


図 6 乳化時溶媒比による粒径分布の変化

図 6 中の文献の分布曲線に類似する傾向を示すのは (a) であるが、目的の粒径 8 ~ 10 μm のマイクロカプセルを良好に作製できるのは (c) である。しかし、(c) は実験中にヘキサメチレンジアミン水溶液の一部が溶解しないため実験に支障をきたした。よって、本実験の範囲内では (b) が最適である。

最後に乳化時の攪拌回転数の違いによる粒径分布の変化について示す。乳化時の攪拌回転数を 500, 600, 700rpm と変え、それぞれの場合の粒径分布を調べた。その他の実験条件は界面活性剤 5%, 精製水と四塩化炭素の割合 1 : 10 で行った。

乳化時の攪拌回転数の違いによる粒径分布を図 7 に示す。

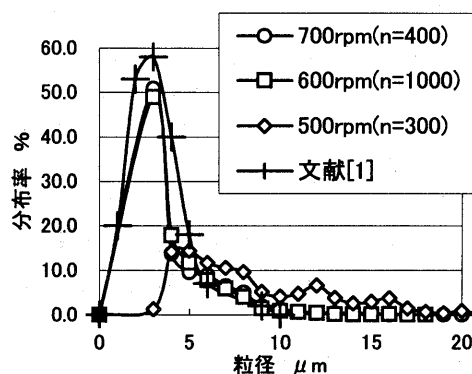


図 7 乳化時の攪拌回転数による粒径分布の変化

乳化時の攪拌回転数を大きくすることによって粒径分布の幅が狭くなり、微粒子化が促進されている。攪拌回転数を大きくすることによって W/O エマルションを生成できる。しかし、攪拌回転数が大きすぎると四塩化炭素液に気泡が入ってしまう W/O エマルション生成の障害になり、マイクロカプセルが作製されない。同時に攪拌回転数が小さすぎると W/O エマルションがうまく生成されないためマイクロカプセルが作製されない。図 7 中

の文献の分布曲線に類似する傾向を示すのは、攪拌回転数 700rpm であるが、目的の 8~10 μm のマイクロカプセルが良好に作製できるのは攪拌回転数 500rpm である。しかし攪拌回転数 500rpm では少し攪拌回転数が小さすぎるようで、実験中何度もマイクロカプセル作製に失敗している。よって本実験の範囲内では乳化時の攪拌回転数は 600rpm を最適とした。

6. 2 マイクロカプセル破壊試験

図 8 にマイクロカプセル個数の時間による変化を示す。

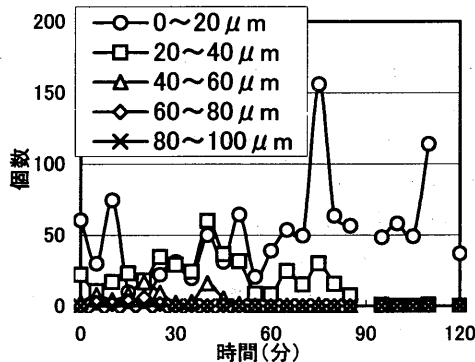


図 8 時間によるカプセルの個数変化

採取状況によりカプセルの個数が実験初期より増えているデータも見受けられるが、全体を見るとカプセルの径が小さいもの (~20 μm) は時間とともに個数が増加する傾向がみられる。また径が大きいもの (20~40 μm) は個数が減少していることが分かり、特に開始後 90 分辺りから顕著である。

図 9 に実験前のカプセルの状況、図 10 に実験後のカプセルの状況を示す。径の大きいカプセルは完全になくなり、径の小さいものが確認出来る。カプセルはポンプによって、破壊されていることが分かる。試験の後半になるとカプセルの破壊された破片のようなものが増え、デジタル顕微鏡で観察するのが困難になってくる。径が小さいものに関してはカプセルが破壊された小さな破片をカプセルとして数えてしまった可能性もあり、本試験の範囲内では径が小さいカプセルの破壊状況を調べることは難しい。ただし径が小さいカプセルの破壊はそれ程多くないように思われる。

7. 結言

本研究では模擬血流において用いるマイクロカプセルの開発を行い、さらにそのカプセルの破壊試験を行なった。

本実験より、界面活性剤の濃度の増加、乳化時

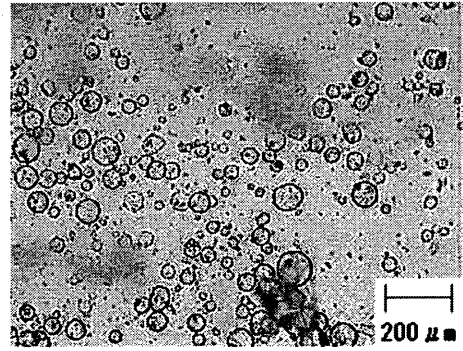


図 9 実験前のカプセルの状況

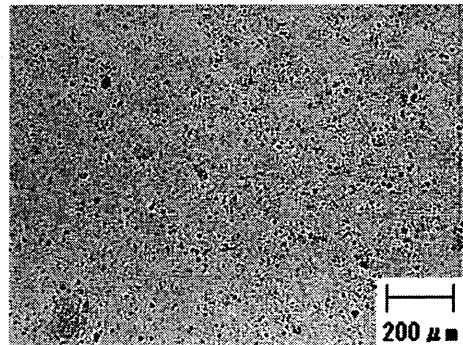


図 10 実験後のカプセルの状況 (120 分後)

溶媒比 (油に対する水の割合) の増加、乳化時の攪拌回転数の増加が粒径分布幅の減少と微粒化を促進することが分かった。しかし、乳化溶媒比における精製水の量が一定以上を越えるとカプセルの生成率は下がってしまう。

マイクロカプセル破壊試験においては粒径が大きいカプセル程破壊されやすいという結果が得られた。しかし、粒径が小さいカプセルに関しては明確な結果が得られず、今後もマイクロカプセルの作製法の改善と共に、それに伴った破壊試験法の確立を目指して研究を継続する予定である。

参考文献

- [1] 近藤保, 小石真純: 新版マイクロカプセル, 三共出版株式会社, 27-79, (1987).
- [2] 日本機械学会: 機械工学便覧, B. 応用編, 113, (1987).