

Study on the Relationship between the Behavior and Wave Radiation of Micro-capsule under the Ultrasound Field

Minoru SUDO*, Kenji YOSHIDA* and Yoshiaki WATANABE*

(Received March 30, 2007)

A micro-capsule which is surrounded by the shells can hold gas or liquid such as drug solution. The role of the shell is to separate internal material from surrounding material and to prevent the diffusion of internal material. Making use of these advantages, the micro-capsule is applied in various fields. Particularly, in medical fields, the micro-capsule is expected as a tool of gene therapy and drug delivery system (DDS) under the ultrasonic control. In these medical applications, the micro-capsules work as a carrier, which collapse and release the internal material at the effective point of the body. Therefore, both the control and evaluation of micro-capsule collapse are important. In addition, it is required that the information of the collapse is obtained nondestructively from the acoustic wave caused by micro-capsule destruction. There are few reports on the relationship between collapsing behavior and the generated acoustic wave from micro-capsule. In order to investigate these mechanisms, the micro-capsule behavior is observed using a high speed video camera. The acoustic wave from the micro-capsule is observed using hydrophone, simultaneously.

The frequency spectrum of the received wave changed due to the micro-capsule behaviors. Moreover, generation of sub-harmonic component depends on the initial micro-capsule radius. In some specific cases of initial radius, sub-harmonic component of the radiated wave was observed before the collapse. This indicates the sub-harmonic observation becomes a strong tool to predict the collapse of the micro-capsule.

Key words: micro-capsule, collapse, acoustic signal, high speed video camera,

キーワード: マイクロカプセル, 崩壊, 音響信号, 高速度ビデオカメラ,

超音波で駆動されるマイクロカプセルの振動挙動と音響放射信号に関する検討

須藤 実, 吉田 憲司, 渡辺 好章

1. はじめに

マイクロカプセルはシェルを持ちその内部に気体もしくは液体を保持することができる。このためマイクロカプセルは様々な分野で利用されている。特に医療分野において、遺伝子治療やドラッグデリバリーシステム¹⁾における遺伝子や薬物の搬送体としての役割を期待されている。この場合、内容物を放出させるためにカプセルを崩壊さ

せる必要があり、その崩壊を制御することが重要な技術課題となる。そのため、マイクロカプセルの挙動を把握する目的で、超音波照射時におけるマイクロカプセル挙動を観測した報告²⁻⁶⁾がなされている。またこれらの技術の応用にあたって、マイクロカプセルの崩壊情報は最終的には音響信号を解析することによって得ることが望ましいと考えられる。しかしながら、マイクロカプセル崩壊時の音響信号特性について詳述した報告は少な

*Department of Electronics Engineering, Doshisha University, Kyoto
Telephone/Fax: +81-774-65-6300, E-mail: etf1103@mail4.doshisha.ac.jp

い。そこで、マイクロカプセル崩壊時の音響特性をより明確に得る事を目的とし、高速度ビデオカメラを用いてマイクロカプセルの崩壊挙動を明確に確認するとともに、カプセルによる二次的な放射音波の観測を試みた。本報告では観測結果からカプセル挙動とカプセルから放射される音波の周波数ペクトルの関係について検討する。

2. 実験系

実験系を Fig.1 に示す。水槽を脱気水で満たし、透明粘着テープに単一のマイクロカプセルを付着させた。マイクロカプセルを凹面型振動子(曲率：40mm，開口径：50mm)の焦点付近に設置し、振動子から超音波を照射した場合のカプセルの振動挙動を高速度ビデオカメラを用いて光学的に観測した。また、振動子と透明粘着テープを結ぶ直線上に配置された PVDF ハイドロフォン(直径：2mm)によってマイクロカプセルからの二次的な放射音波の同時観測を試みた。凹面型振動子は周波数 270kHz の正弦バースト 25 波で駆動した。Fig.2 に透明粘着テープにマイクロカプセルを付着させなかった場合に PVDF ハイドロフォンにより観測した受波音圧波形を示す。本実験では同図に示した照射音波をマイクロカプセルに照射することを 1 回の試行と考え、カプセルの内部気体が完全に放出されるまで複数回繰り返した。また、挙動観測時の高速度ビデオカメラの撮影速度は 10^6 frame/sec である。カメラの撮影枚数が 100 枚と限られているため、この条件で撮影を行うと、カプセルの挙動を照射音波の約 25 周期分撮影でき、1 周期あたりの撮影枚数は約 4 枚となる。また、本実験で用いたマイクロカプセルは松本油脂製薬(株)製 F-80E で、シェルの材質は PVC で、材質のヤング率、ポアソン比は共に不明である。シェルの厚みは、初期半径に対して 2% 程度である。

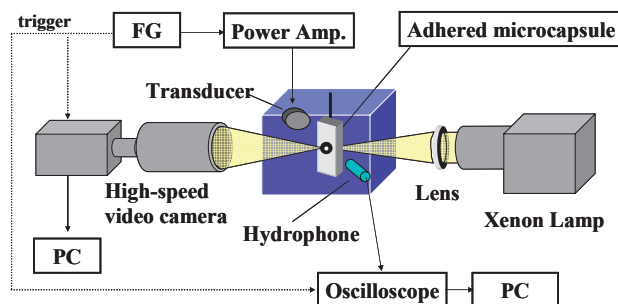


Fig.1 Measurement system.

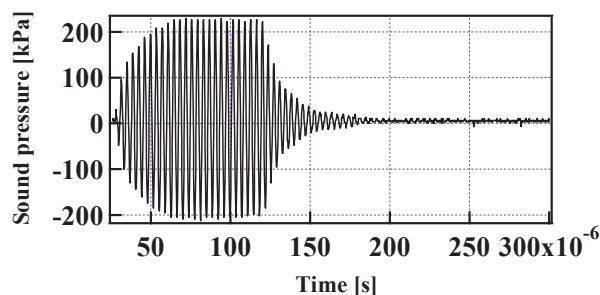


Fig.2. Irradiated sound wave.

3. 結果

3.1 カプセル挙動と受波スペクトルの関係

本節では、カプセル挙動とカプセルからの放射音波との関係について検討する。

本実験系では振動子とハイドロフォンを対向させて直線状に配置したため、受波音波には振動子による放射音波とカプセルによる二次的な放射音波が含まれる。したがって、カプセルからの二次的な放射音波を検討するためにはカプセル存在の有無双方の受波音波を比較検討する必要がある。カプセルが存在しない場合の受波音圧波形である Fig.2 を FFT 処理して求めたスペクトル結果を基本波周波数成分で規格化して Fig.3 に示す。

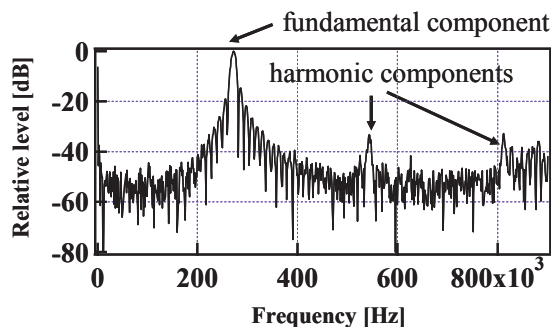


Fig.3. Frequency spectrum of received sound wave without micro-capsule.

同図より基本周波数成分 $f(270\text{kHz})$ のほかに高調波成分 $2f(540\text{kHz})$, $3f(810\text{kHz})$ を確認できる. 基本周波数成分は凹面型振動子の放射音波を直接受波したものであり, 高調波成分は超音波の媒質伝搬時の音響的非線形効果に起因するものと考えられる.

次に, 単一カプセル (初期半径 $R_0 : 60\mu\text{m}$) を透明粘着テープに付着させた場合の結果を示す. 今回の測定ではカプセルの内部気体が完全に放出されるまで 35 回の試行を要した. 観測されたカプセルは内部気体を完全に放出するまで, 主に 3 段階の挙動に分かれた. そのカプセル挙動の観測画像をそれぞれ Fig.4-6(a) に示す. Fig.4-6 は試行 10, 15, 32 回目を表している. なお, 画像① (initial) はそれぞれの試行において超音波が照射される前の初期状態における観測画像であり, 画像②~⑧の時間は Fig.2 の時間軸に対応している. さらに照射音波に対するカプセルの膨張・収縮運動を評価するために観測画像上の影の面積 S を計測した. その結果をそれぞれ Fig.4-6(b) に示す. またこれらのカプセル挙動を呈した場合に受波された音響信号を FFT 処理し, 周波数スペクトルを求め, その結果をそれぞれ Fig.4-6(c) に示す. なお各周波数成分をカプセルが存在しない場合 (Fig.3) の基本周波数成分の値で規格化した.

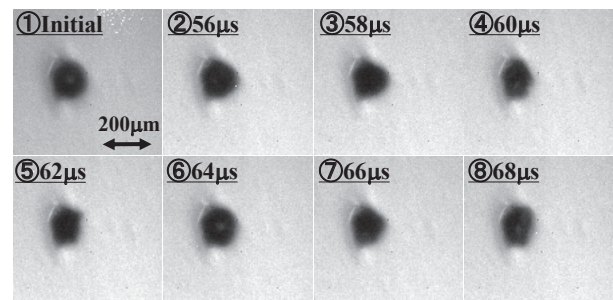
Fig.4(a), (b) より, カプセルは膨張方向にほとんど変位せず収縮方向にのみ変位していることを確認できる. これはハードシェルを有するカプセルを用いているためシェルの振動抑制効果ははたらいっているためだと考えられる. また, Fig.4(b) よりカプセルは駆動音波に対して二倍周期で振動していることを確認でき, Fig.4(c) よりカプセルが存在しない場合に確認できない分調波成分 ($f/2$, $3f/2$) が生成されていることを確認できる.

Fig.5(a), (b) より, 超音波照射時間が $50\mu\text{s}$ までは Fig.4 の試行と同様の振動をおこなっていることを確認できる. その後挙動観測画像においては影の面積の増加が認められる. したがってこの場合には, $50\mu\text{s}$ で内部気体が一気に放出したと考えられる. その後放出された内部気体が駆動音波に同期して膨張収縮運動を行っていることを確認できる. 一方

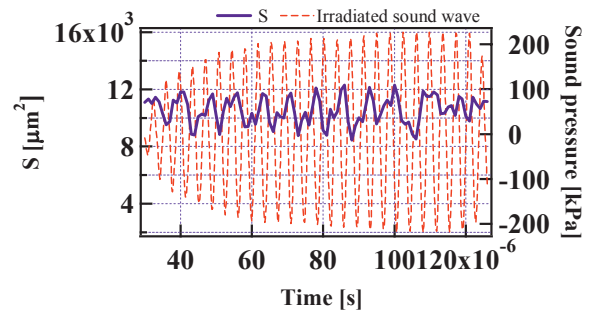
で周波数スペクトル (Fig.5(c)) を見ると, Fig.4 の試行で生成されていた分調波の存在を明確に確認することができない.

Fig.6(a)①に示すようなカプセル内部に微小気体が存在する初期状態から微小気体が振動を行う. また, この状態では内部気体が初期半径に対して激しく膨張収縮振動を行っているので, シェルによる振動抑制効果が非常に弱くなり自由気泡に近い振動を行なっていると考えられる. また同図より内部気体が駆動音波に対して二倍周期で振動していることを確認でき, Fig.6(c) よりカプセルが存在しない場合に確認できない分調波成分が生成されていることを確認できる.

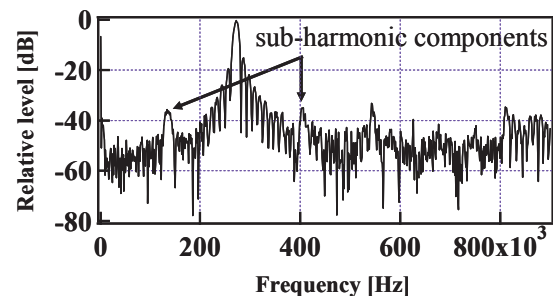
以上より, 内部気体を一気に放出する試行の前後でカプセルの状態が変化し, 振動形態に変化があらわれた. またカプセルの挙動の変化に伴い受波音波の周波数スペクトルにも変化があらわれた.



(a) Image of the micro-capsule behaviors.

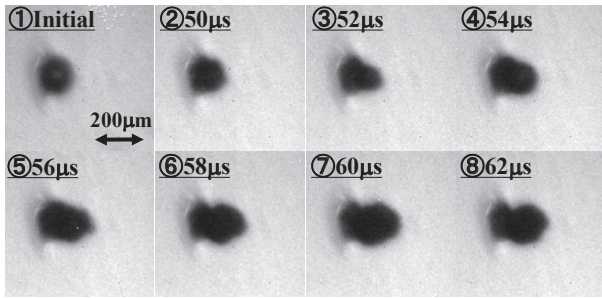


(b) Temporary variant of shadow area S .

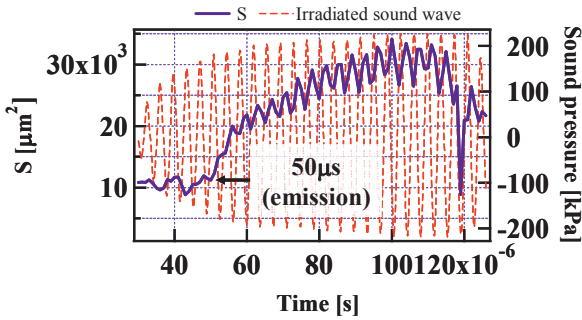


(c) Frequency spectrum of received sound wave with micro-capsule.

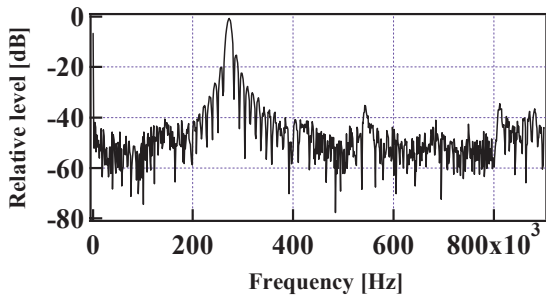
Fig.4. Tenth trial.



(a) Image of the micro-capsule behaviors.

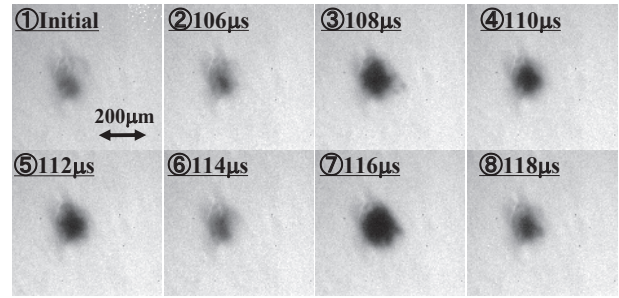


(b) Temporary variant of shadow area S.

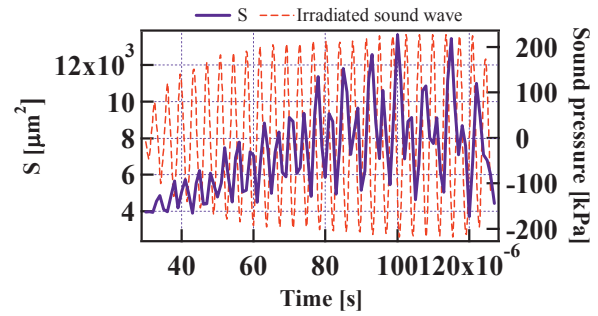


(c) Frequency spectrum of received sound wave with micro-capsule.

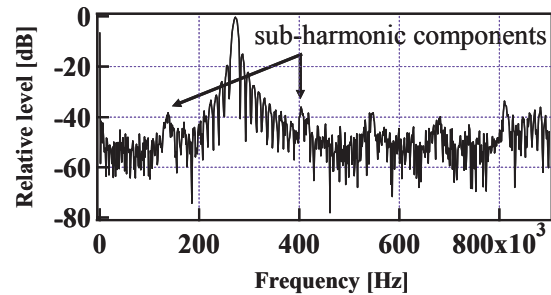
Fig.5. Fifteenth trial.



(a) Image of the micro-capsule behaviors.



(b) Temporary variant of shadow area S.



(c) Frequency spectrum of received sound wave with micro-capsule.

Fig.6. Thirty-second trial.

3.2 カプセル挙動と受波スペクトルの関係

前節の結果より (Fig.4~Fig.6), カプセル挙動が変化するにつれ, 受波音波の周波数スペクトルも変化することが確認された. この結果はカプセルからの放射音波がカプセル挙動に依存することを示唆する. そこで, 挙動変化に伴うカプセルからの放射音波の変化を詳細に検討するために試行回数に対する受波音波のスペクトル変化を求めた. その結果を Fig.7(a)に示す. さらに基本周波数成分, 高調波成分, 分調波成分のみを拡大したものをそれぞれ Fig.7(b), Fig.7(c), Fig.7(d)に示す. Fig.7は縦軸が周波数, 横軸が試行回数を表しており, 各周波数成分の強度をカラースケールで表した. なお, カプセルが存在しない場合を基準として比較を行うため, この場合の

結果を 0 回目の位置に示す. また, Fig.3 から確認されるように -45dB 以下は, ノイズレベルとみなすことができるため無視する.

Fig.7(b)~(d)よりカプセルから内部気体を放出する (試行 15 回目) 前後で基本周波数成分, 高調波成分, 分調波成分の変化を確認できる. 基本周波数成分は試行 15 回目において小さくなることを確認できる. また高調波成分は試行 16 回目以降に小さくなることを確認できる. 一方で分調波成分は試行 1~14 回目で生成され, 試行 15 回目を境に生成されなくなった. その後, 試行 32, 33 回目において再度生成されていることを確認できる.

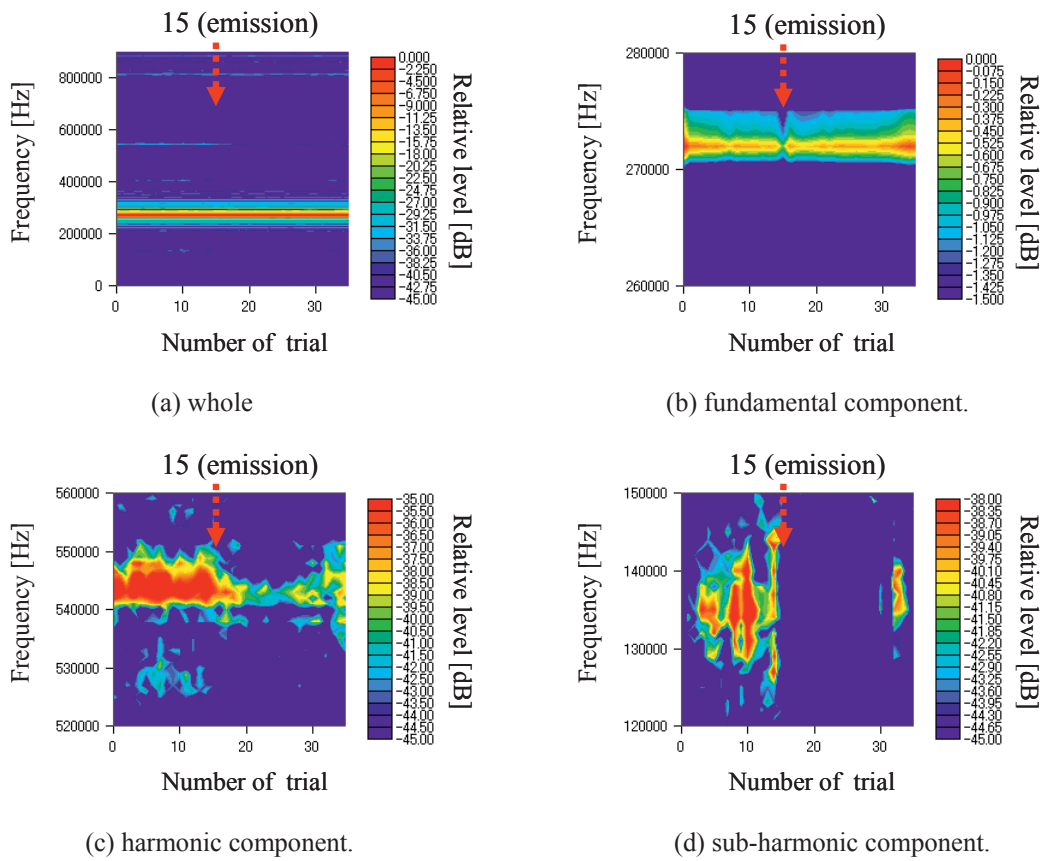


Fig.7. Trial variant of frequency spectra. ($R_0:60\mu\text{m}$)

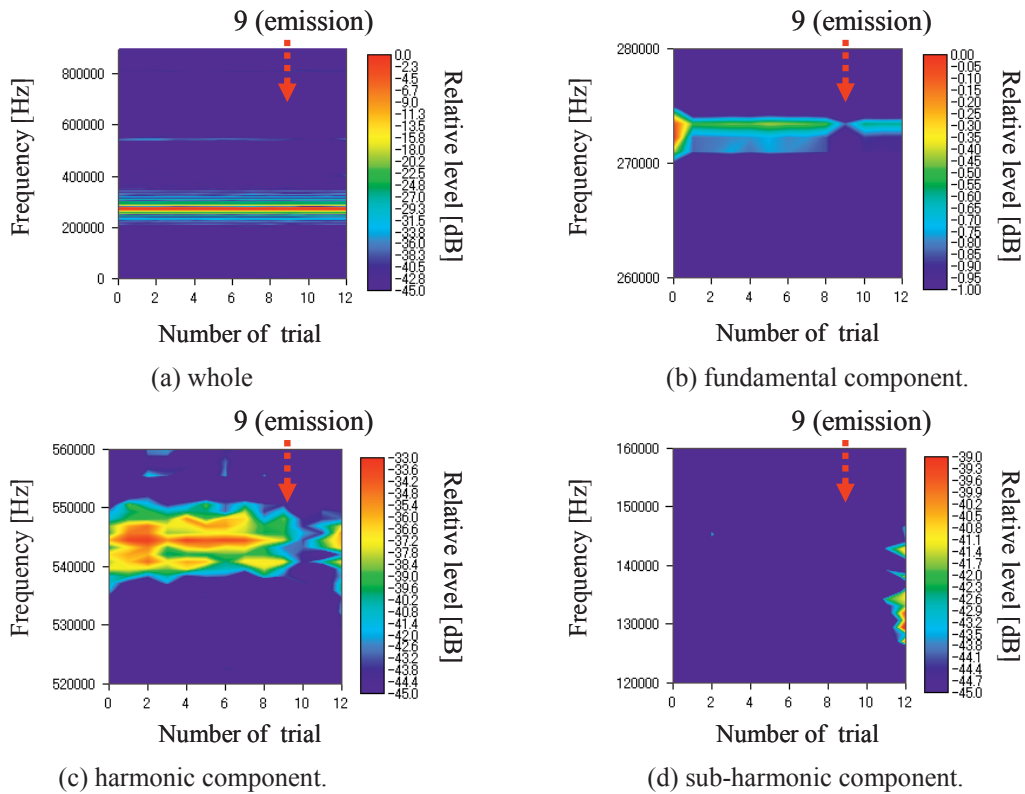
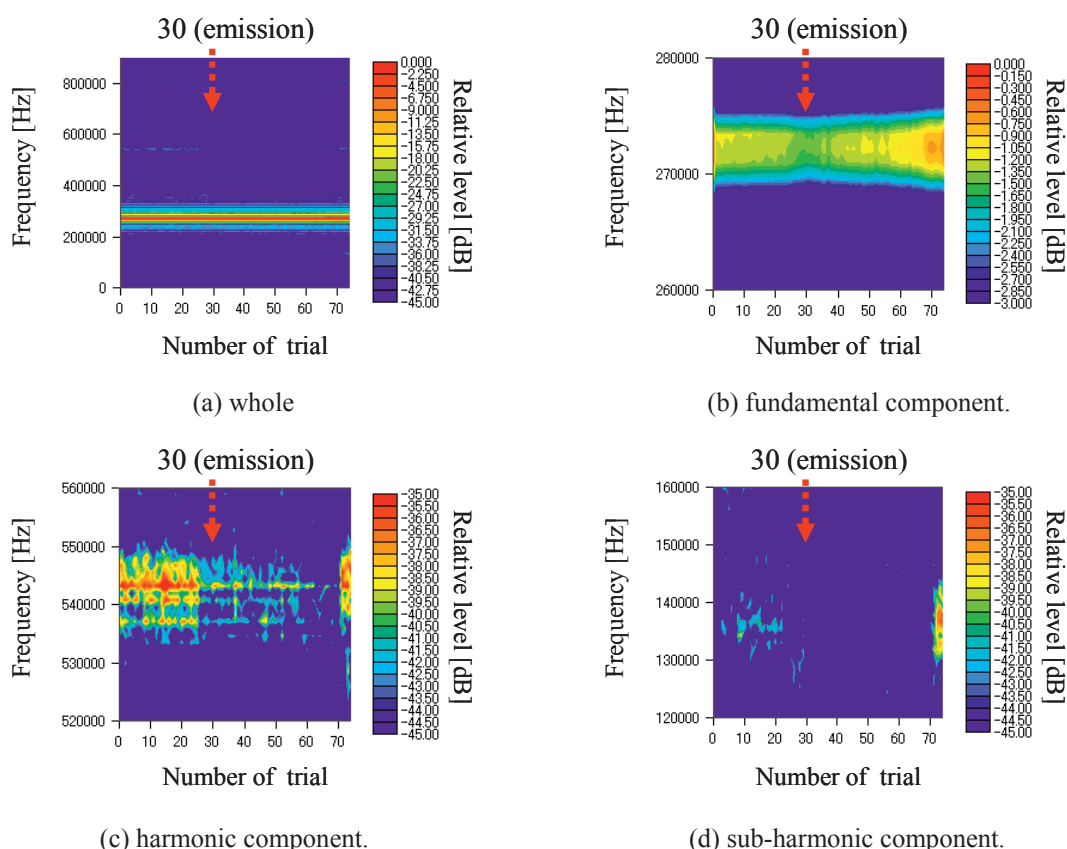


Fig.8. Trial variant of frequency spectra. ($R_0:40\mu\text{m}$)

Fig.9. Trial variant of frequency spectra. ($R_0:104\mu\text{m}$)

3.3 初期半径を変化させた場合のスペクトル変化

3.1, 3.2節では初期半径： R_0 が $60\mu\text{m}$ であるカプセルの挙動と周波数スペクトルの変化を示した。しかしながら実用を想定した場合、一般的にカプセルは固有の粒度分布を持つため、様々なサイズのカプセルが必ず同時に存在する。したがって、様々なカプセル半径において、カプセル挙動と周波数スペクトルの関係を把握しておく必要がある。そこで本節ではカプセルの初期半径： R_0 を $40\mu\text{m}$ 、 $104\mu\text{m}$ と変化させたときの周波数スペクトルの変化を示す。

実験系は Fig.1 と同様のもと、実験条件を周波数 270kHz 、正弦バースト 25 波、音圧 $450\text{kPa}_{\text{p-p}}$ とし、初期カプセル半径： R_0 を $40\mu\text{m}$ 、 $104\mu\text{m}$ と変化させた。初期カプセル半径 $40\mu\text{m}$ 、 $104\mu\text{m}$ の場合に得られた試行回数によるスペクトル変化をそれぞれ Fig.8, Fig.9 に示す。

Fig.8(b), 9(b)より基本周波数成分は内部気体を一気に放出する試行において小さくなっていることを確認できる。また Fig.8(c), 9(c)より高調波成分は

内部気体を一気に放出した試行の後に小さくなっていることを確認できる。一方で分調波成分の変化をみると Fig.8(d)より初期半径 $40\mu\text{m}$ の場合には内部気体を一気に放出する試行以前には生成されておらず、内部気体放出後は試行 12 回目において生成されていることを確認できる。また、初期半径 $104\mu\text{m}$ の場合には Fig.9(d)より内部気体放出以前には、生成される場合と生成されない場合がある。内部気体放出後は試行 71~74 回目において生成されているのを確認できる。

4. 考察

3.2, 3.3 節より初期半径の変化によらず基本周波数成分と高調波成分は同様の傾向を示した。一方で分調波成分は初期半径により内部気体を一気に放出する以前に生成される場合と生成されない場合を確認した。本節ではこれらの要因について考察する。

初めに、基本周波数成分、高調波成分の変化について考察する。Fig.3, Fig.4~6(c)よりカプセル付着の有無によらず周波数スペクトルには基本周波数成分と高調波成分が含まれる。したがって基本周波数成分と高調波成分の変化は駆動音波とカプセルからの放射音波との位相差などを考慮しなければならない。しかしながら今回の実験では透過波を測定しているために詳細な検討をおこなうこと難しい。したがって実験系を改善し、より詳細な検討をおこなう必要がある。

一方で分調波成分はカプセル振動によるのみ生成される成分であるため、この分調波成分の試行回数による変化について検討する。分調波成分はFig.7(d), Fig.9(d)より内部気体放出以前に生成され、内部気体を放出する試行を境に生成されなくなった。その後、再度生成されていることを確認できる。3.1節で示したように内部気体を一気に放出する試行の前でカプセルの状態が変化し、振動形態が変化している。したがって内部気体放出以前と以後においては分調波が生成されたメカニズムが異なると考えられる。

内部気体放出以前の試行においては、シェルの振動抑制効果が働いている状態である。そのため、シェルがマイクロカプセル振動に与える影響を考慮し、カプセルが駆動音波に対して二倍の周期で振動した要因について検討しなければならない。しかしながら、本実験で使用したマイクロカプセルのシェル（PVC 性）の特性に関しては不明な点が多く、シェルがマイクロカプセル振動に与える影響の検討は難しい。そのため、分調波が生成された要因は現段階では不明であり、今後の検討課題である。

内部気体放出後において分調波が生成された要因について考察する。上述したように内部気体放出後の分調波が観測された試行では、カプセルのシェルの振動抑制効果がほとんどはたらいおらず内部気体が自由気泡のように振舞っていると考えられる。自由気泡における分調波生成条件はこれまで理論的に検討されており、気泡の共振周波数の二倍で駆動させた場合に最も低い駆動音圧で分調波成分が生成されると言われている⁷⁾。以後、この分調波

成分が生成されやすい条件を便宜上、分調波生成条件と表現する。この結果を今回の実験条件に当てはめると、駆動周波数が270kHzであることより気泡の共振周波数が135kHzの場合に分調波生成条件を満たすことを理解できる。ここで自由気泡の共振周波数の理論式⁸⁾を用いると周波数135kHzにおける気泡の共振半径は20 μm となる。したがって今回の実験条件では、気泡半径が20 μm となるときに最も分調波成分が生成されやすいことが理解できる。以上の検討結果を考慮し、試行回数に対するカプセルサイズの変化を検討する。3.1節において、内部気体放出後の試行については、カプセル内部に気泡が残存した状態となり、この内部気泡の初期サイズは、内部気体放出前の試行におけるカプセル初期サイズより明らかに小さいことが確認される。そこで、Fig.10に試行回数に対するカプセルの初期半径（内部気体放出後の試行については内部気泡の初期半径）の変化を示す。

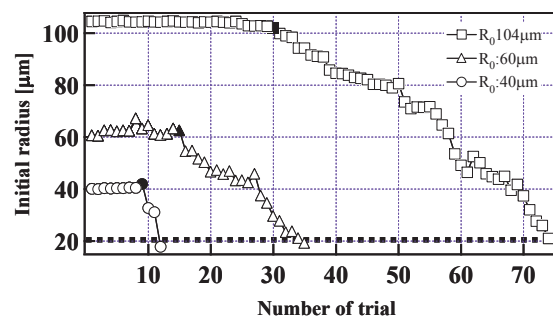


Fig.10. Trial variant of initial radius.

同図に示す■, ▲, ●プロットは内部気体を一気に放出した試行をあらわしている。同図より、いずれの観測結果においても、内部気体を一気に放出した試行の後に内部気泡の初期半径が減少していることを確認できる。これは、カプセルから放出された内部気体が周囲液体に溶出したためだと考えられる。また、Fig.7~9(d)とFig.10より、分調波が生成されている試行において内部気泡の初期半径は約20 μm となっていることを確認できる。これは、シェルの振動効果が弱くなり自由気泡の分調波生成条件が満たされた結果、カプセル内に残存した内部気体が駆動周期に対して二倍の周期で振動し、分調波が生成されたことを示唆している。

5. まとめ

PRESS, 1997), pp. 136-139.

マイクロカプセルの崩壊情報の抽出を目的としてカプセル挙動とカプセルから放射される音波の周波数スペクトルの検討をおこなった。その結果、カプセルの挙動が変化するにつれ受波音波の周波数スペクトルにも変化があらわれた。また実際の応用を想定し様々なカプセル半径において試行回数によるスペクトル変化を調べた場合、基本周波数成分と高調波成分の変化はどの半径に対しても同様の傾向を得た。一方で、カプセル半径を変化させると分調波成分の生成傾向に変化があらわれた。したがって実際の応用では粒度分布に鋭いピークを持たせることで基本周波数成分、高調波成分、分調波成分の変化を観測することによりカプセルの状態を把握することが可能であると考えられる。

参考文献

- 1) K.Tachibana and S.Tachibana, "Application of ultrasound energy as a new drug delivery system," Jpn. J. Appl. Phys. 38, No.5, pp.3014-3019 (1999).
- 2) D. Koyama, W. Kiyan and Y. Watanabe, "Optical Observation of Microcapsule Destruction in an Acoustic Standing Wave," Jpn. J. Appl. Phys. Vol.43 pp.3215-3219 Part 1 No.5B (2004).
- 3) D.Koyama, A.Osaki, W.Kiyan and Y.Watanabe, "Acoustic Destruction of Microcapsule Having a Hard Plastic Shell," IEEE Trans. Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency control, Vol.53, No.7, pp.1314-1321 (2006).
- 4) 大和哲郎, 吉田憲司, 喜屋武弥, 渡辺好章 "高速度ビデオカメラによるマイクロカプセルの挙動観測," 信学技報, US2006-82, (2006).
- 5) 須藤実, 吉田憲司, 渡辺好章 "超音波駆動時のマイクロカプセル挙動の光学的・音響的同時観測," 信学技報, US2006-96, (2007).
- 6) 大和哲郎, 吉田憲司, 渡辺好章 "超音波駆動時におけるマイクロカプセルの崩壊挙動の光学的観測—気泡とマイクロカプセルの相互作用—," 信学技報, US2006-120, (2007).
- 7) Anthony Eller and H.G. Flynn, "Generation of Subharmonics of Order One-Half Bubbles in a Sound Field," J. Acoust. Soc. Am. Vol.46, No.3, pp.722-727 (1969).
- 8) T.G.Leighton, *The ACOUSTIC BUBBLE*, (ACADEMIC