

第27回日本医用エアロゾル研究会シンポジウム  
「アレルギー疾患のエアロゾル療法」

## 非球状ドライパウダー吸入剤の気道内沈着における 空気力学径の検討

高野 頌<sup>1)</sup> 小島沙耶香<sup>1)</sup> 伊藤 正行<sup>1)</sup>  
たかの ひろし こじまさやか いとう まさゆき  
兵 昇<sup>2)</sup> 間島 雄一<sup>3)</sup>  
ひょう のぼる まじま ゆういち

薬剤吸入療法においてドライパウダー吸入剤の使用頻度が増加しているが、一般にドライパウダー吸入剤は非球形でかつ製剤ごとに異なった粒子密度を持つことから、同じ幾何学的形状をしていても空気力学径は異なることが知られている。したがって、気道内での薬剤局所沈着量は空気力学径により求められる慣性力や拡散力を因子として推測されることから、非球状ドライパウダー吸入剤の薬剤局所沈着量を正確に予測できないという問題点がある。本研究では、吸入剤の空気力学径が、製剤の粒子径、粒子密度、粒子形状、気流との配向角に影響を受けることを明らかにした。ここで、非球状薬剤粒子の気流との配向角は流体力学的モデルの数値解析により評価できた。また実験により、飛行時間法により空気力学径を直接に測定した結果はこれらの数値解析結果を支持するものであった。ドライパウダー吸入剤の気道内での薬剤局所沈着率は空気力学径と吸入条件により求められるが、ヒト気道をモデル化したアンダーセン法を用いて局所沈着率を実験的に確認した結果、実験結果は数値解析結果と極めてよく一致することがわかった。

以上の知見より、非球状ドライパウダー吸入剤の使用の際には、製剤の物理化学的性状を十分に把握して、吸入剤の局所沈着率を予測することが必要である。

キーワード：ドライパウダー吸入剤、非球状薬剤粒子、空気力学径、薬剤局所沈着率、ヒト気道モデル

### はじめに

近年、経気道薬物投与方法としてのドライパウダー剤 (DPIs) によるドラッグデリバリーが注目されるようになってきた<sup>1)</sup>。ステロイド局所療法では薬剤の必要量が少なくかつ有効性が高いことから、各国の喘息治療ガイドラインに第一選択薬として位置づけられ、現在このドライパウダー剤の開発と治療法の標準化が急がれている<sup>2)</sup>。

喘息など呼吸器系疾患の病状をコントロールもしくは改善するために有効であるドライパウダー薬剤は一般的に非球形薬剤であり、患部への局所沈着量は空気力学径に支配されることが知られている<sup>3)</sup>。気管支喘息の治療において患部である気管・気管支部位への局所的沈着に適する粒径範囲は空気

力学径基準で2~6  $\mu\text{m}$ であるとされ、ドライパウダー薬剤の選択的な吸入が望まれている<sup>4)</sup>。この空気力学径は薬剤の粒径、密度、形状、配向角によって変化する。ドライパウダー吸入剤は針状や、縦長扁平形状などの非球形薬剤であり、製剤によって粒子密度も異なること、また様々な配向角を持つことから、空気力学径は一定でなく幅広い分布を持ち、薬剤の幾何学形状のみで空気力学径を評価することは困難である<sup>5)</sup>。したがって、気道内での局所沈着量を正確に予測し、選択的に薬剤を吸入するためには、非球形薬剤の空気力学径を理論的かつ実験的に明確にすることが必要である。

そこで本論では、気流中における非球形粒子の二次元形状、配向角、速度を測定することにより配向性を考慮した空気力学径を求めることを目的とした。まず非球形粒子を回転楕円体として近似し、気流中での配向角を汎用流体解析ソフトにより流体力学的に数値解析した。また、簡易な光学セルと光学

1) 同志社大学工学部

2) 京都市

3) 三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室

顕微鏡・高速度カメラにより構成される測定システムを用いて、流体中での非球形粒子の二次元形状、配向角、速度を実験的に確認し、粒子の空気力学径を測定した。さらに、飛行時間法による空気力学径測定器を用いて直接的に空気力学径を測定し、数値解析結果と実験結果の妥当性を検討した。

### 数値解析法および実験方法

#### 1. 空気力学径の推算

一般的に、非球形製剤であるドライパウダー吸入剤の粒子形状を流体中において回転楕円体粒子近似として仮定すると、ストークス域での流体中の回転楕円体粒子への抵抗力は次式で与えられる<sup>6,7)</sup>。

$$F_d = 6\pi\mu aK \quad (1)$$

ここで、 $\mu$ は流体の粘性係数、 $u$ は流体の速度、 $a$ は回転軸に垂直な軸の半径、 $K$ は形状係数<sup>8)</sup>である。この $K$ は楕円体の大きさ、アスペクト比、流体中での配向角<sup>9,10)</sup>によって定義される。

また、流体中の楕円体の抵抗係数 $C$ は次のように与えられる。

$$C = \frac{8k(\rho_p - \rho)gD_A}{\pi\rho_f u^2} = \frac{8ab(\rho_p - \rho)g}{3b'\rho_f u^2} = \frac{12\mu K}{ub'\rho_f} \quad (2)$$

ここで、 $b$ は回転軸の半径、 $\rho_p$ は粒子密度、 $\rho_f$ は流体密度、 $D_A$ は断面積等価径、 $b'$ は回転軸の射影、 $g$ は重力加速度である。また $k$ は、粒子の体積を $V$ としたとき、 $k = V/D_A^3$ とする。

空気力学径<sup>11,12)</sup>は、密度 $\rho = 1,000\text{kg/m}^3$ の球形粒子で同じ終末沈降速度をもつ等価径と定義され、終末沈降速度から求められる次式により計算される。

$$D_{ac} = \frac{2\sqrt{ab}}{\sqrt{K}} \cdot \frac{\sqrt{\rho_p}}{\sqrt{\rho}} \quad (3)$$

式(3)より明らかなように、同じ幾何学的形状をもつ粒子でも配向角が違えば $K$ が変化し異なる空気力学径を示し、また空気力学径は粒子密度にも依存する。

#### 2. 気流中における粒子配向角の数値解析

汎用流体解析ソフト STAR-CD/PRO-MODELER (CD-Adapco Japan) のモデリング機能・オートメッシュ機能を用い、流体領域内に 1:2, 1:4, 1:6 のアスペクト比をもつ回転楕円体粒子を流体に対する配向角 0~90 度の範囲において 5 度刻みで固定したモデルを作製<sup>13~15)</sup>し、流体中における回転楕円体粒子の配向角を解析した<sup>16)</sup>。

流入境界条件に一樣な速さを与えた条件と速度勾配を与えた条件において、流体中での回転楕円体表面にかかる流体力を算出した<sup>17~19)</sup>。いずれの場合にも、流体力から受ける各軸周りのモーメントを計算<sup>20)</sup>し、モーメントが 0fNm となる最も安定な配向角を検討した。市販のドライパウダー吸入剤の粒子径は 2~10  $\mu\text{m}$  程度であり、解析モデルの楕円体の短軸径は 1.4  $\mu\text{m}$ , 4.2  $\mu\text{m}$ , 7  $\mu\text{m}$ , 14  $\mu\text{m}$  とした。

#### 3. 非球形粒子の空気力学径測定

光学顕微鏡 (TE2000-U, Nikon) と高速度カメラ (FastCam-Max, 8,000 コマ/s, Photron) を組み合わせた測定システムにより、試作した光学セルを通過する気流中での非球形粒子の二次元形状、配向角、速度を測定した。ここで光学セルは、二枚のスライドガラスを 500  $\mu\text{m}$  の間隔で平行に張り合わせた簡易な構成とした。

一方、非球形粒子として用いたアスペクト比の異なる針状のガラス繊維粒子の空気力学径は、別途に飛行時間法による空気力学径測定器 (Particle Size Distribution Analyzer, PSD3603, TSI (日本代理店: セントラル科学貿易)) により直接に測定された。

### 解析結果と考察

一樣な気流速度を与えた場合には、粒子表面での圧力分布および粒子周りの速度分布の数値解析結果から、非球状粒子のアスペクト比が 1:2, 1:4, 1:6 と大きくなるほど粒子の回転モーメントの値は全体的に大きくなり、またこの範囲では粒子配向角がほぼ 0 度となり流れに対して回転軸が平行を示すことがわかった。その際、非球状粒子の空気力学径は、短軸半径が 5  $\mu\text{m}$  程度までの回転楕円体では図 1 に示す値となった。一方、図 2 に示すように、気流に速度勾配が存在してそのせん断応力を 0.00905-1.81Nm<sup>-2</sup> としたとき、短軸半径 1.4, 4.2, 7, 14  $\mu\text{m}$  の非球状粒子の配向角はモーメント計算結果から 0 度付近と 20~30 度となり、双方に安定な配向角をもつことがわかった。

高速度カメラによる非球状粒子のアスペクト比、配向角、ならびに速度の同時測定結果から粒子レイノルズ数および抵抗係数を求めたところ、図 3 に示すように、アスペクト比 1:2 のときはストークス域における球形の抵抗係数  $24/\text{Re}$  に近い値であるの

に対し、アスペクト比が大きくなるにしたがって数値解析結果と同様に  $24/Re$  からのずれが大きくなる傾向がみられた。

しかし、速度勾配の異なる気流中での針状ガラス繊維粒子（短軸直径  $1.03 \mu\text{m}$ 、粒子密度  $2,450\text{kg}/\text{m}^3$ ）の観察結果では、速度勾配が変化しても粒子配向角にはほとんど差はみられず  $0\sim 10$  度の配向角を示す粒子が多かった。また測定結果では、針状粒子に対しての配向角は特にアスペクト比が大きい粒子ほど流れに沿って平行に運動しているものが多く観察され、数値解析の結果と一致した。またアスペクト比の小さな球形に近い粒子のほうが広い配向角分布をもつことがわかった。

実験により測定された針状ガラス繊維粒子の空気

力学径は図4に示すようなアスペクト比との関係をもつことが明らかとなった。速度勾配をもつ流体において、質量基準幾何平均粒子径  $D_{g50}$  は  $6.92 \mu\text{m}$  ( $n=1,728$ )（個数基準幾何平均粒子径は  $6.15 \mu\text{m}$ ）で、幾何標準偏差  $\sigma_g$  は  $1.22$  となった。また、一定速度の流体では、粒子レイノルズ数  $Rep_{0.019-0.027}$  で測定した針状ガラス繊維粒子の重量基準幾何平均粒子径  $D_{g50}$  は  $7.54 \mu\text{m}$  ( $n=1,832$ )（個数基準幾何平均粒子径は  $6.76 \mu\text{m}$ ）で、幾何標準偏差は  $1.21$  を示した。一方、飛行時間測定法による空気力学径測定結果では、重量基準幾何平均粒子径  $D_{g50}$  が  $7.07 \mu\text{m}$  ( $n=624,950$ )、幾何標準偏差は  $1.20$  となり、両者の測定誤差は  $6\%$  程度であった。したがって、飛行時間測定法は、原理的に配向角  $0$  度での粒子径分布を計測でき、またサンプル数が多く有利な方法といえる。

図5に、空気力学径を基準とする上気道および下気道への薬剤粒子の局所沈着率を示した。平常時呼吸と高負荷時呼吸では、明らかにそれぞれの沈着部位における薬物粒子の沈着特性は変化し、とくに上気道をターゲットとする薬剤粒子のデリバリーには空気力学径を基準にした局所沈着率が議論されなければならない。一般に、薬剤粒子や異物はさまざまな粒子形状と粒子密度をもつ。空気力学径を因子としてこれらを統一的に把握する必要があり、空気力学径の直接測定が望まれている。これらの議論は、感染症を引き起こす大気中に浮遊する菌や異物に付着するウイルスなどの体内侵入の場合にも同様である。

まとめ

気流中における非球状粒子を回転楕円体に近似し

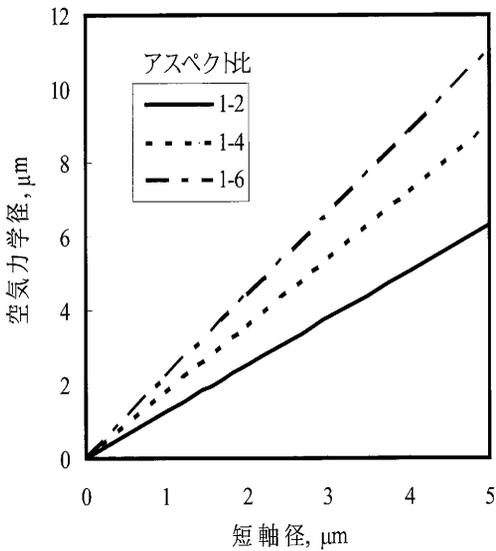
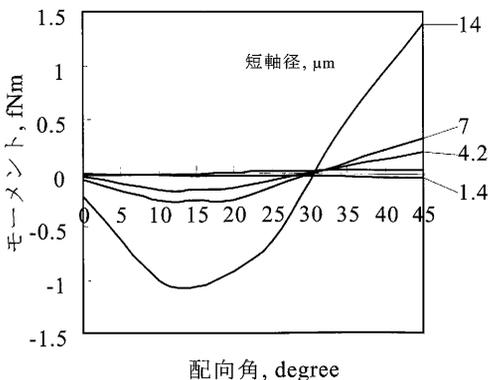
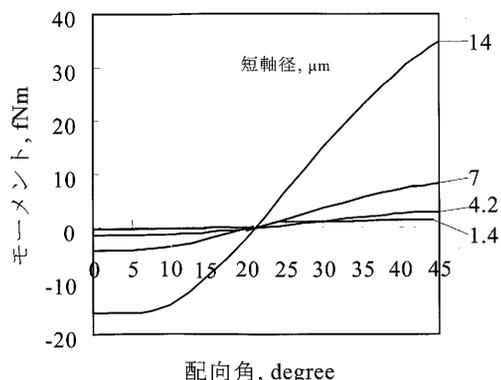


図1 アスペクト比の異なる非球状粒子の空気力学径（計算値）



(a) アスペクト比 1:2



(b) アスペクト比 1:6

図2 流れ場における非球状粒子の配向角の推算（モーメント  $0 \text{ fNm}$  の場合に安定）

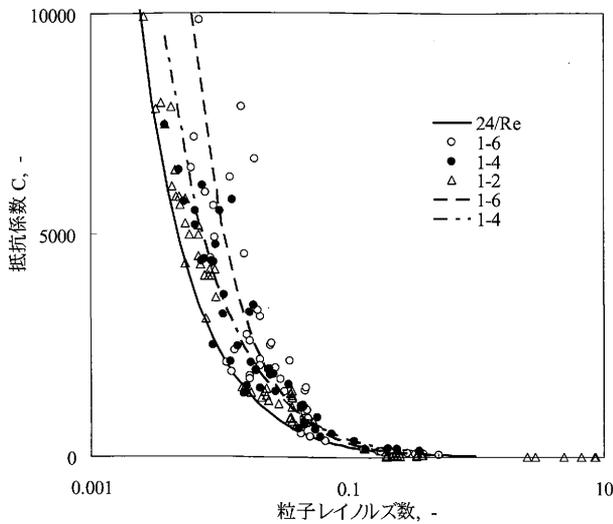


図3 流れ場におけるアスペクト比の異なる非球状粒子の抵抗係数：実験値（プロット）と計算値（線）の比較

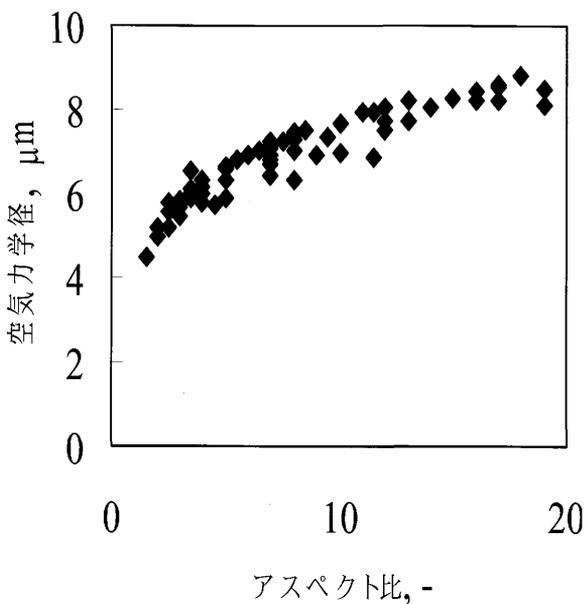


図4 非球状粒子の空気力学径：実測値（高速度カメラによる測定）

て、配向角およびアスペクト比を因子として空気力学径を数値解析した。また針状ガラス繊維粒子を用いた実験により、粒子形状と粒子速度を求め、空気力学径を測定した。これらの解析結果から、一様な流れでは主軸が流れに沿って平行となる配向角を示しやすいこと、速度勾配を持つ場ではアスペクト比が大きい非球状粒子ほど主軸が一定の配向角を取りやすく、多くの粒子で10~30度程度の配向角を示すことがわかった。一方、飛行時間測定法を用いて

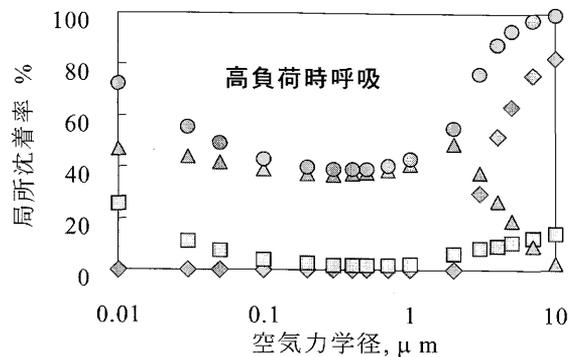
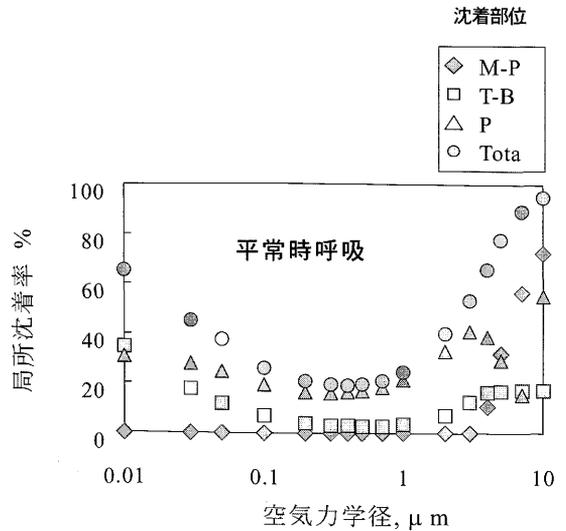


図5 上気道（M-P 領域）および下気道（T-B, P 領域）における空気力学径による微粒子の局所沈着率の推算：平常時呼吸と高付加時呼吸の比較

空気力学径を直接的に計測したところ同様な結果が得られた。一般に大気に浮遊する微粒子は非球状であることが多く、これらの知見は、ヒト気道における薬剤粒子沈着というエアロゾル吸入療法や異物の侵入における感染症の評価などにおいてその科学的根拠を明らかにする際に極めて重要となる。

謝 辞

本研究は文部科学省・学術フロンティア研究推進事業「次世代ゼロエミッション研究」（2003~2007年度）、国立情報学研究所・スーパー SINET 推進事業（2003~2005年度）、ならびに同志社大学・研究開発推進機構「ヒューマンセキュリティ研究」（2003~2007年度）によるものであり、記して感謝いたします。

参考文献

- 1) 大木久朝：新たな治療法を開拓していく DPI

- デバイス. *ファルマシア* 37 : 399, 2001.
- 2) 藤村直樹 : ドライパウダーはpMDIに代わりうるか. *臨床医* 25 : 326, 1999.
  - 3) Cheng YS, Yazzie D, Gao J, Muggli D, Etter J, et al : Particle characteristics and lung deposition patterns in a human airway replica of a dry powder formulation of polylactic acid produced using supercritical fluid technology. *J Aerosol Med* 16 : 65~73, 2003.
  - 4) Happel J, Brenner H : *Low Reynolds Number Hydrodynamics*. Martinus Nijhoff Publishers, 141~157, 1986.
  - 5) Raynor PC : Flow fluid and drug for elliptical filter fibers. *Aerosol Sci Technology* 36 : 1118~1127, 2002.
  - 6) Feng J, Joseph DD, Glowinski R, Pan TW : A three-dimensional computation of the force and torque on an ellipsoid settling slowly through a visco-elastic fluid. *J Fluid Mechnics* 283 : 1~16, 1995.
  - 7) Pettyjohn ES, Chrestiansen EB : Effect of particle shape on free-settling pates of isometric particles. *Chemical Engineering Progress* 44 : 157~169, 1948.
  - 8) Krushkal EM, Gallily I : On the orientation distribution function of non-spherical aerosol particles in a general shear flow. *J Colloid Interface Sci* 99 : 141~152, 1984.
  - 9) Krushkal EM, Gallily I : On the orientation distribution function of non-spherical aerosol particles in a general shear flow II . *J Aerosol Sci* 19 : 197~211, 1988.
  - 10) Fuchs NA : *Mechanics of Aerosol*. Dover Publication, 39~46, 1964.
  - 11) Hsu R, Ganatos P : Gravitational and zero-drag motion of a spheroid adjacent to an inclined plane at low Reynolds number. *J Fluid Mechanics* 268 : 267~292, 1994.
  - 12) Brenner H : The Stokes resistance of an arbitrary particle- III Shear fields. *Chemical Engineering Science* 19 : 631~651, 1964.
  - 13) Heiss JF, Coull J : The effect of orientation and shape on the settling velocity of non-isometric particles in a viscous medium. *Chemical Engineering Progress* 48 : 133~140, 1952.
  - 14) Zhang Z, Kleinstreuer C : Effect of particle inlet distributions on deposition in a triple bifurcation lung airway model. *J Aerosol Med* 14 : 13~29, 2001.
  - 15) Gavze E, Shapiro M : Motion of inertial spheroidal particles in a shear flow near a solid wall with special application to aerosol transport in microgravity. *J Fluid Mechanics* 371 : 59~79, 1998.
  - 16) Blaser S : Forces on the surface of small ellipsoidal particles immersed in a linear flow field. *Chemical Engineering Science* 57 : 515~526, 2002.
  - 17) Maeso MJ, Solana JR, Amoros J : Equations of state for non-spherical hard-particle fluids. *Materials Chemistry Physics* 33 : 134~138, 1993.
  - 18) Jianzhong L, Xing S, Zhenjiang Y : Effect of the aspect ratio on the sedimentation of a fiber in Newtonian fluids. *J Aerosol Sci* 34 : 909~921, 2003.
  - 19) Jianzhong L, Weifeng Z, Zhaosheng Y : Numerical research on the orientation distribution of fibers immersed in laminar and turbulent pipe flows. *J Aerosol Sci* 35 : 63~82, 2004.
  - 20) Takano H, Kojima S : Spheroid approximation approach to determine aerodynamic diameter of non-spherical particle in gas-phase. *Proceedings of First International Symposium on Incomplete Combustion*, 100~103, 2004.

### Summary

#### AERODYNAMIC DIAMETER OF NONSPHERICAL PARTICLES IN HUMAN AIRWAY : DEPOSITION OF DRY-POWDER INHALER

Hiroshi Takano, PhD  
Sayaka Kojima, ME  
Masayuki Itoh, PhD

*Department of Chemical Engineering and Materials Science, Doshisha University*

Noboru Hyo, MD

*Hyo ORL Clinic*

Yuichi Majima, MD

*Department of Otorhinolaryngology, Mie University School of Medicine*

Drug inhalation is regarded as the main therapy in the superior local deposition effect on the basis of drug delivery system (DDS). The local deposition fraction of drug particles is determined from an aerodynamic di-

ameter as functions of particle size, shape, density, configuration, and orientation angle. Theoretical and experimental clarifications of the aerodynamic diameter for nonspherical drug particles are required to predict the amount of particles. A rotational ellipsoid approximation for nonspherical particles is applied to numerically determine the three-dimensional value of aerodynamic diameter. To evaluate local deposition of nonspherical drug particles in the human airway, the aerodynamic diameter is obtained experimentally from the equilibrium orientation angle and aspect ratio of nonspherical drug particles.

The orientation angle of nonspherical particles in air fluid was calculated numerically. The two-dimension configuration, orientation, and velocity of nonspherical particles were measured in fluid by optical microscopy and a high-speed camera to obtain the aerodynamic diameter of particles. The aerodynamic diameter of particles was also measured directly by time-of-flight (TOF), and was compared with experimental results for measuring validity by optical microscopy.

At a constant flow rate, the orientation angle was mainly on 0 degree and more homogeneous and the

aerodynamic diameter measured by experiments agrees approximately with the data measured by TOF. We confirmed that more particles are aligned at 10~30 degrees decline with the flow direction in the shear flow. The aerodynamic diameter affected by orientation angle measured in the shear flow was slightly smaller than that measured by TOF. These results indicate that the experimental method is useful for measuring the aerodynamic diameter of particles in an arbitrary fluid. More effective treatment is expected from evaluating the physical quality of pharmaceuticals such as the alteration of the aerodynamic size distribution as functions of velocity gradient, density, and configuration of particles.

**Key words** : dry powder inhaler, nonspherical drug particle, aerodynamic diameter, local deposition fraction of drug, human airway model

別刷請求先：高野 頌  
〒610-0321 京都府京田辺市多々羅都谷 1-3  
同志社大学工学部  
0774-65-6564