

超音波法によるエアロゾル剤の霧化特性

同志社大学工学部

高野 頌

京都市

兵 昇

同志社大学工学部

奥田 聡

Summary

In the ultrasonic aerosol therapy, characteristics of aerosol particle generation such as the particle size and the throughput of aerosol drug is strongly dependent upon the frequency of ultrasonics and some chemical and physical properties of drug solutions. Although the particle size has been discussed in relation to the frequency of ultrasonics, the amount of throughput is not investigated with the chemical and physical properties of drug solutions. In order to control the particle size and the concentration of aerosol drugs, it is experimentally noticed that the amount of throughput is varied with the absorption coefficient of drug solutions as function of the frequency of ultrasonics.

1. 緒 論

超音波エアロゾル療法において、エアロゾル剤の霧化特性は、発生器の発振周波数や出力強度という電気的特性に左右されるが、一方で表面張力や密度という薬液物性と関連することはよく知られている¹⁾。また薬液の霧化量は超音波の薬液への吸収量との関係から説明されている²⁾。

そこで本報では、超音波トランスデューサーとして圧電高分子膜振動子を使用して、エアロゾル療法で頻繁に用いられるMHzオーダーの周波数帯域で薬液の吸収スペクトルを測定した。さらにこの超音波吸収特性と霧化量との関係を実験的に検討した結果、超音波エアロゾル療法の最適条件に係わるいくつかの知見が得られたので以下に報告する。

2. 実験方法と試料

2.1 薬液物性の測定法

試料にはエアロゾル剤の原液ならびに混合薬

液の44種類が用いられた。基礎的物性として、密度、粘度、表面張力、浸透圧、水素イオン濃度がエアロゾル療法への適用に際し重要となるものと考えられた。そしてここでは、密度はピクノメーターを用いた比重法により、粘度はオストワルド粘度計を用いて蒸留水との相対粘度として、表面張力はジョリーのぜんまい秤を用いた輪環法により、水素イオン濃度はpHメーターにより、また浸透圧は自動浸透圧計（氷点降下法：京都第一科学、OM-6020ならびにOM-6030）を用いて、それぞれ測定された。

2.2 超音波吸収特性の測定

実験装置の概略をFig.1に示した。超音波の送波および受波には、広帯域周波数変換特性をもつフッ化ビニリデン・トリフルオロエチレン共重合体薄膜（分極処理済、両面蒸着アルミニウム電極付、厚さ80 μ m）を用いた。

実験では、まず薬液を測定容器に入れ、これを透過する超音波の減衰量から、吸収特性を測

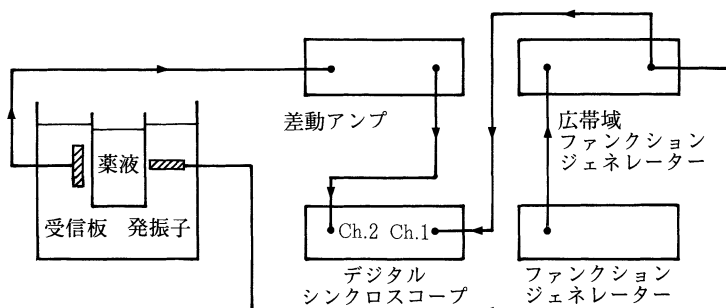


Fig. 1 薬液の超音波吸収測定システム

定した。超音波は1～7MHzの高周波を発生させてバースト波を作り、広帯域パワーアンプ(ENI, Model-2100L)で増幅して送波器に入力した。そして薬液中を伝搬した波の音圧を求めた。ここで、発振高分子膜のエネルギー変換率は純水を用いた実験により予め検討された。

2.3 霧化量測定法

ネブライザーには医療用超音波霧化器(オムロン, NE-U10B)を使用した。1回の薬液使用量は20ml, 霧化量ツマミは10に固定し, また同伴空気量は20 l/min(相対湿度90%)であった。

霧化量の測定にはフィルター法を用い, エア

(a) 蒸留水分散系

BHH	Water	Density	pH	Surf. Tens.	Visco.	Osm. Press.
	Vol. %	g/cm ³	—	dyne/cm	g/cm · s	mOsm
0	100	0.9970	7.00	72.4	0.9000	0
20	80	0.9971	3.15	70.5	0.9161	5
40	60	0.9973	2.86	68.8	0.9174	10
60	40	0.9976	2.75	67.3	0.9096	15
80	20	0.9977	2.67	66.7	0.9153	20
100	0	0.9983	2.60	66.4	0.9103	24

(b) 生理的食塩水分散系

BHH	PSS	Density	pH	Surf. Tens.	Visco.	Osm. Press.
	Vol. %	g/cm ³	—	dyne/cm	g/cm · s	mOsm
0	100	1.0037	6.30	75.3	0.9147	288
20	80	1.0024	3.00	71.9	0.9163	232
40	60	1.0009	2.80	70.0	0.9154	180
60	40	1.0001	2.71	68.5	0.9166	129
80	20	0.9992	2.64	67.4	0.9162	78
100	0	0.9983	2.60	66.4	0.9103	24

Table 1 塩酸ブロムヘキシン水溶液の濃度と基礎物性

ロゾル剤の捕集時間を60秒としてその重量変化で霧化量を求めた。また薬液温度を20℃とした。なお、測定中の薬液の温度上昇を測定した結果、薬液の種類により異なるがいずれも1.8～3.1℃の範囲内であったので、ここでは温度上昇については言及しない。

3. 実験結果ならびに考察

Table 1には、いくつかの薬液の基礎物性値の一例を示した。薬液の霧化特性と関係する密度、粘度、表面張力、浸透圧などの薬液物性は、薬液の種類や濃度によって変化することが知られており³⁾、ここでは蒸留水ならびに生理的食塩水の分散系における塩酸プロムヘキシンの実験結果を示した。この表から明らかなように、

表面張力以外の薬液の物性値は希薄水溶液の理論に従うので、原液の物性値から推算することができた。

また、混合薬液から発生したエアロゾル剤の平均粒子径は、薬液の基礎物性値によってわずかに変化するが、主として超音波の発振周波数に強く影響され、半理論的な関係式によって計算することができる⁴⁾。しかしながら、霧化量はFig. 2のように薬液の種類によって顕著な差異を示した。ここで霧化量は実験値の最大と最小とで約8倍もの差はみられ、従来の霧化機構だけの説明では不十分であることがわかった。

前述したように、エアロゾル剤の霧化特性のうち、この霧化量が薬液の超音波吸収特性に関係することが指摘されているので²⁾、ここで薬液

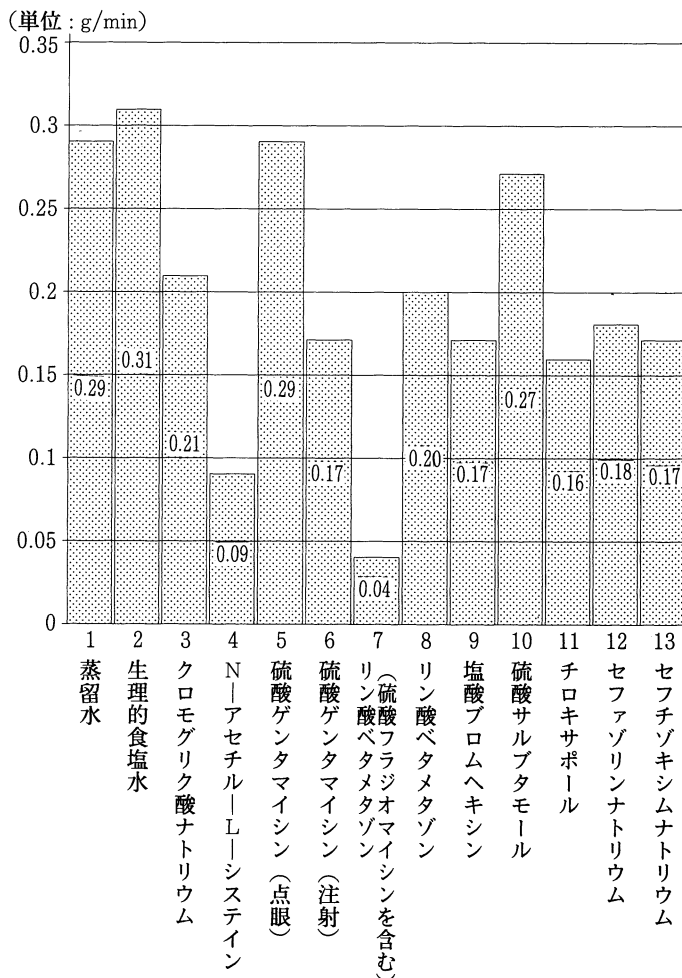


Fig. 2 薬液の霧化量

の超音波吸収スペクトルを測定し、生理的食塩水、リン酸ベタメタゾン（硫酸フラジオマイシンを含む）水溶液、ならびにリン酸ベタメタゾン水溶液のそれぞれの結果を Figs. 3~5 に示した。超音波の吸収率からみると、明らかに霧化量が小さい薬液ほど超音波吸収率が大きくなっていることがわかった。

このことはまた、リン酸ベタメタゾン（硫酸フラジオマイシンを含む）水溶液とクロモグリク酸ナトリウム水溶液の場合をそれぞれ Figs. 6 および 7 に示すように、超音波吸収係数のスペクトル特性とも関係することがわかった。すなわち、溶質分子の誘電緩和と並進運動とに依存

するデバイ型緩和吸収が起こり、また溶質分子の水和構造などの相互作用が存在することが示唆された⁵⁾。これらの点については、今後さらに詳細な研究が必要となる。

4. 結論

超音波吸入療法において、エアロゾル剤の霧化特性は、発生器の電気的特性だけではなく、薬液の基礎物性ならびに超音波吸収特性に関係することが明らかになった。ここでは、吸入療法で頻繁に用いられている数 MHz オーダーの周波数領域で圧電高分子薄膜振動子をトランスデューサーとして薬液の吸収スペクトルを測定

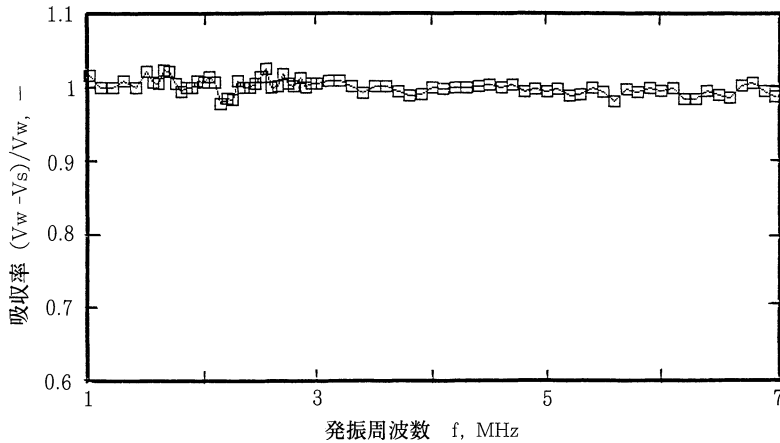


Fig. 3 生理的食塩水の超音波吸収率の周波数依存性

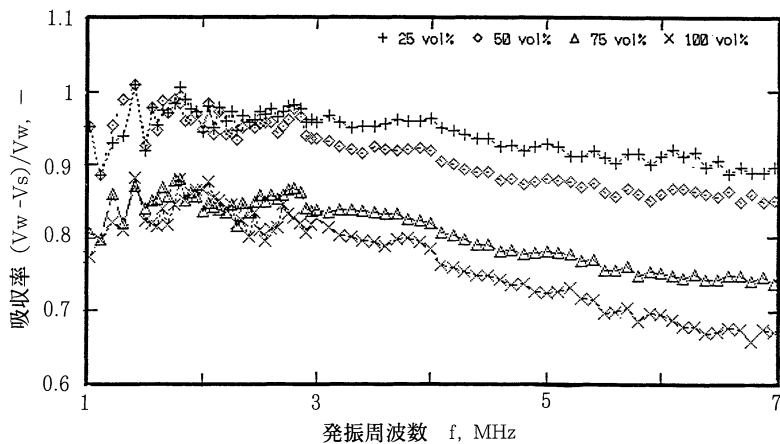


Fig. 4 リン酸ベタメタゾン（硫酸フラジオマイシンを含む）の超音波吸収率の周波数依存性

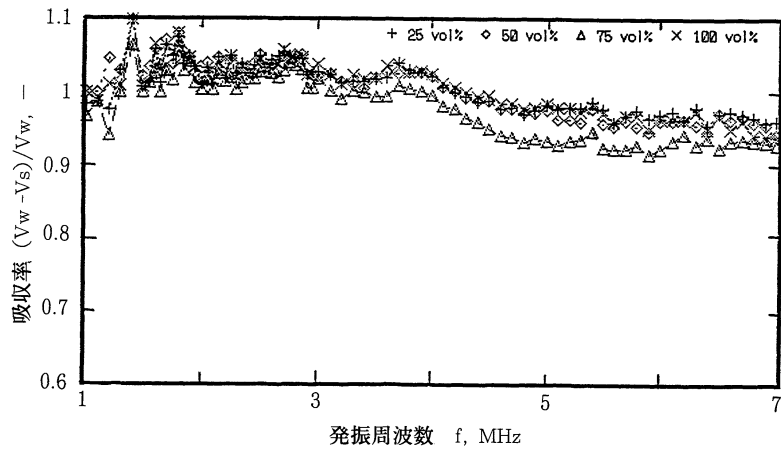


Fig. 5 リン酸ベタメタゾンの超音波吸収率の周波数依存性

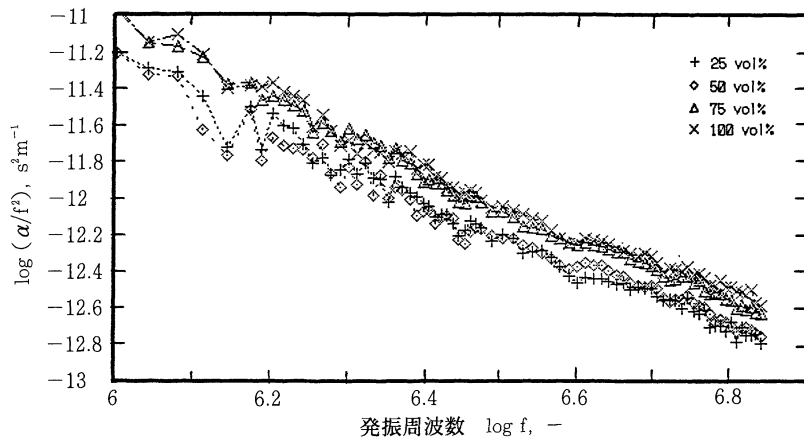


Fig. 6 リン酸ベタメタゾン（硫酸フンジオマイシンを含む）－蒸留水分散系の α/f^2 の周波数依存性

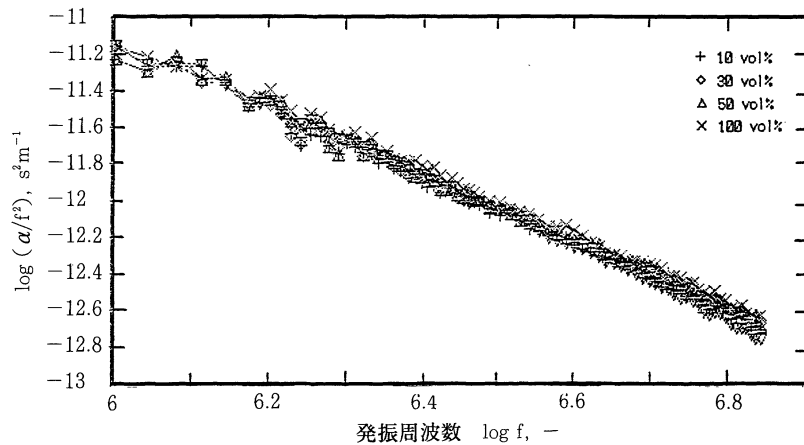


Fig. 7 クロモグリク酸ナトリウム－生理的食塩水分散系の α/f^2 の周波数依存性

し、超音波吸収特性と霧化量との関連性を検討した。

その結果、超音波吸収量は溶質分子の誘電緩和と温度上昇をともなう分子の並進運動とに依存すること、また吸収量が増大すれば霧化量が減少することが明らかとなった。さらに薬液濃度が低い場合でも、超音波の吸収係数が大きな薬液では、水和構造などの溶質薬剤分子と水分子との相互作用が存在することが示唆された。

以上のように、エアロゾル剤の霧化量が粒子径と同様に超音波周波数と薬液の種類とに強く依存し、きわめて顕著な差異を示すことが実験的に明らかとなった。したがって、従来の浴槽型の超音波ネブライザーを使用する際には、

薬液混合の種類、濃度、分散系の選択などについて、十分に注意する必要がある。

引用文献

- 1) 高野 頌：化学工学, 52(2), 676, 1988.
- 2) H. Takano, et al. : Proc. of 3rd Inter, Aero. Conf., p. 1331, 1990.
- 3) 高野 頌：第1回小児吸入療法研究会記録集, p. 40, 1990.
- 4) 高野 頌：エアロゾル研究, 6(4), 326, 1991.
- 5) 高野 頌, 他：日本DDS学会誌, 6(4), 282, 1991.