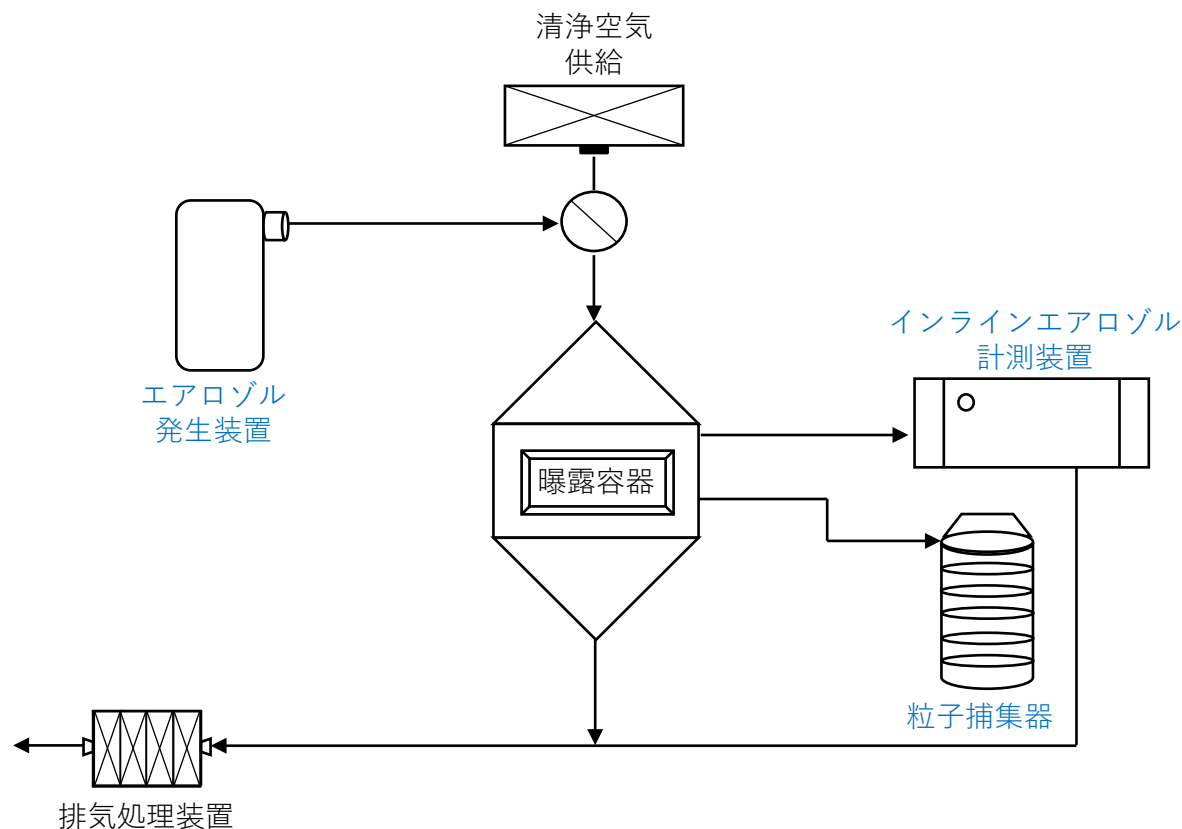


吸入曝露実験に用いられる 粒子発生・粒径分布測定・粒子捕集装置のご紹介

吸入実験

医薬品がヒトに対する有効性と安全性を評価または、新規開発の化学物質/日常環境中・労働環境中に存在する化学物質の毒性評価には、各種の動物実験が行われます。動物実験の主要な方法の一つに吸入曝露実験があります。この実験は試験物質を、呼吸器系を通して投入する方法です。

吸入曝露実験装置の構成は、右図に示す実験方法等が用いられます。本資料では、エアロゾル発生装置、エアロゾル計測装置及び粒子捕集器を紹介致します。



吸入曝露実験装置の構成のイメージ図

エアロゾル発生手法の種類

直接合成法

気中で生成させた試験エアロゾルを、直接吸入試験に供給する方法

乾式分散法

乾式分散法は、高速気流、固体・粒子との衝突・摺動、振動などの機械的な力を乾燥粉体に加えて粒子を分散し、気中に飛散させ試験エアロゾル粒子を発生させる方法

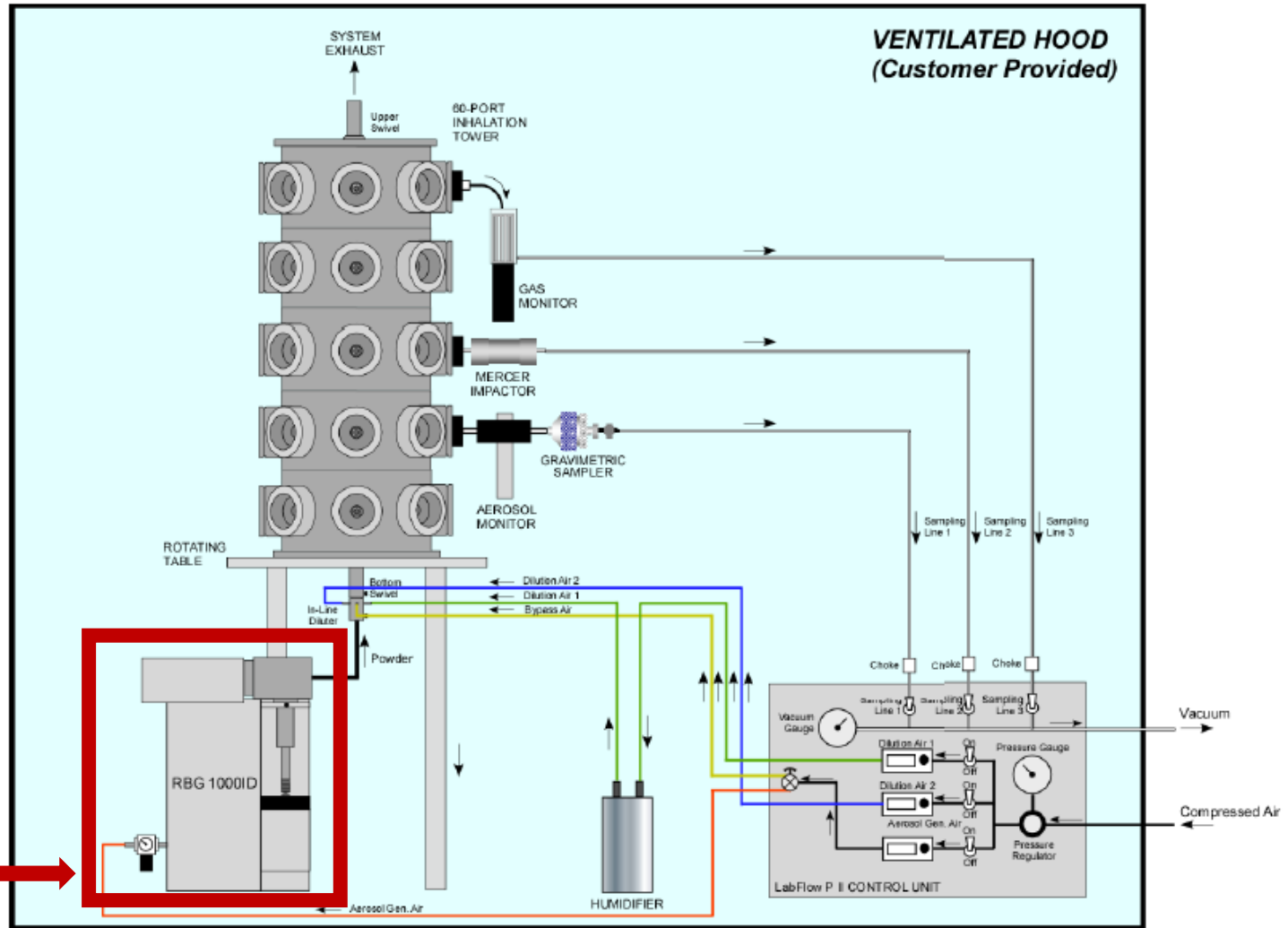
湿式分散法

試験粒子を分散させた液を、液滴として気中分散し、さらに乾燥させることによって、試験エアロゾル粒子を得る方法

ナノ材料の安全・安心確保のための国際先導的安全性評価技術の開発:ナノ材料毒性評価のための吸入暴露試験用エアロゾル発生手法に関する技術解説書より抜粋

乾式分散法のエアロゾル発生装置

乾燥粉末エアロゾル用陽圧吸入曝露システムの概略図



乾式分散法の
エアロゾル発生装置

乾式分散法のエアロゾル発生装置

粉体エアロゾルジェネレーター-RBGシリーズ



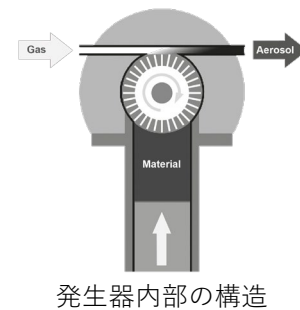
仕様



	RBG basic	RBG solo	RBG professional
対応粒子	非凝集性粉体		
粒子径範囲 *	0.1-100 μm		
供給レート	1-1000 mm/h		
最大粒子個数濃度 *	約 1×10^7 個/ cm^3		
供給可能量 *	2.7-88 g		
流量	8-85 NL/min	8-40 NL/min	8-180 NL/min
必要エア-圧力	4-8 bar (400-800kPa)	内蔵ポンプ	4-13 bar (400-1300kPa)

*使用する粉体によります

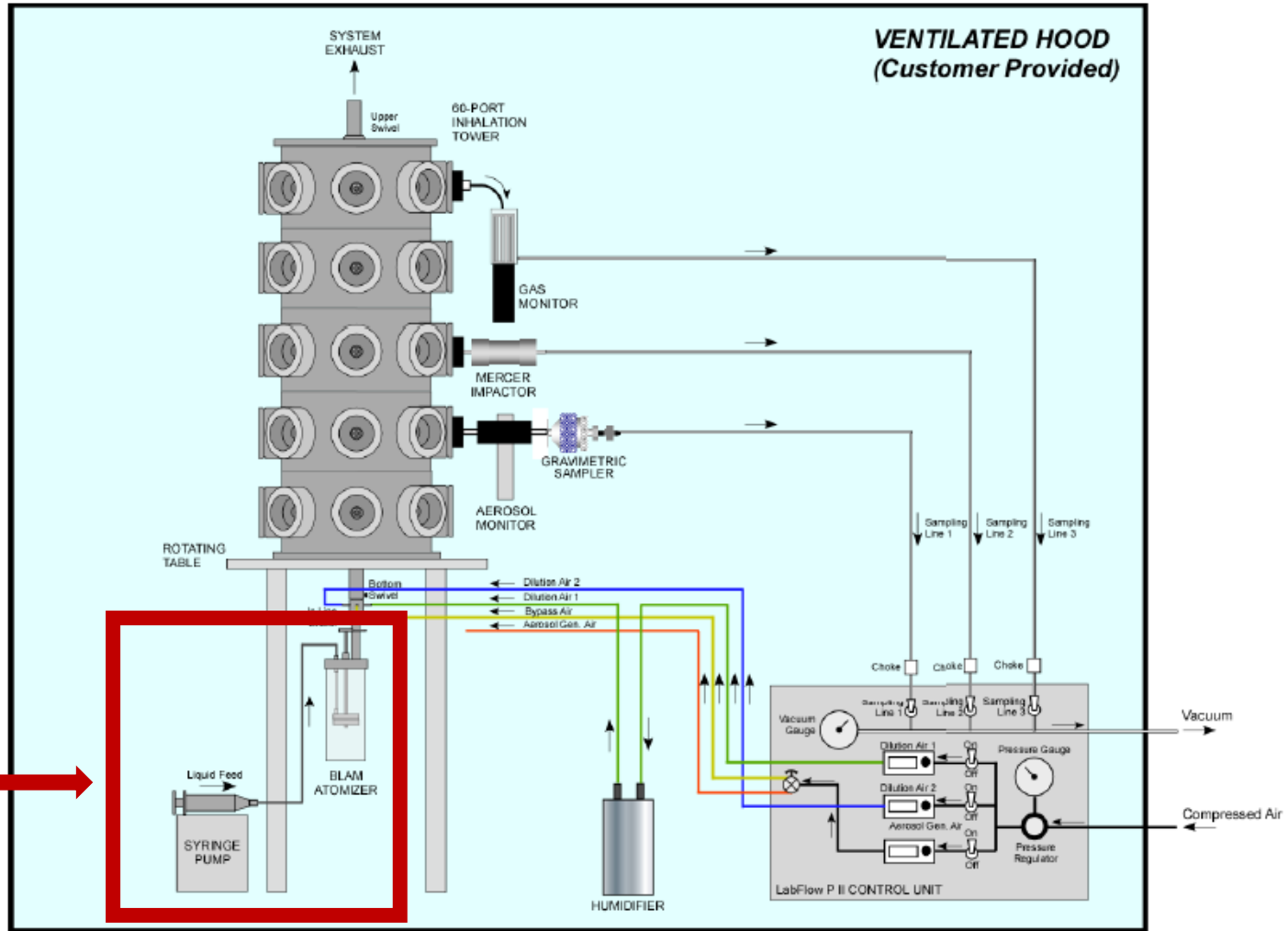
- ・ 非凝集性粉体を明確に特徴づけられた分散が可能
- ・ 時間当たりの粒子数に関して一定の出力を保持
- ・ 低～高供給レートに対応、質量発生率及び質量濃度を算出可能
- ・ 間欠運転可能
- ・ 優れた再現性
- ・ 軽量、小型で扱いが容易
- ・ リモート制御・耐圧仕様あり



シリンダー内にある圧縮粉末の円柱がピストンにて、一定のスピードで押し上げられます。円柱の先端は、回転ブラシにより一定の率で削り取られ、圧送エアにて分散されます。ピストンスピードは可変です。この方法により、質量発生率 (mg/h) 及び質量濃度 (mg/m³) を算出する事が可能です。

湿式分散法のエアロゾル発生装置

液体エアロゾル用陽圧吸入曝露システムの概略図



液体エアロゾル
発生装置

湿式分散法のエアロゾル発生装置

コリソンネブライザー



仕様

幾何標準偏差：	< 1.5 μm
発生流量：	4 ~ 50 L/min
モデル：	MRE型 (Microbiological Research Establishment) 1 & 3 & 6 ジェット (垂直または水平方向発生) 24ジェット (水平方向発生) NSF型 (National Sanitation Foundation) 1 & 6 ジェット (水平方向発生)

- 垂直または水平方向の粒子発生
- 多様な液体を効率的にエアロゾル化し、広い粒径範囲で発生可能
- 高圧・高温条件での発生は、安全性・耐破損性に優れたポリカーボネート製、ULTEM製、ポリサルフォン製ジャー※、特別な用途でステンレススチールジャー※があり
- ジャーの底に5mlウェールがあるPrecious Fluids Jar※を利用することで、高価または入手が困難な材料を発生可能
- 外部充填アダプタ※を通じて、液体を発生中に補給することが可能になり、エアロゾルを中断無しで発生可能
- ※オプション

コリソンネブライザーはBernoulli原理を利用し、液体をエアロゾル化します。空気がネブライザーの小さなオリフィスを高速で通過すると、液体がネブライザーのジャーから吸引され、小さな液滴に分割されます。噴霧された液体はジャーの壁に衝突し、さらに小さな液滴となります。より大きな粒子は、特別に設計されたトラップ又は湾曲の出口管によって除去されます。

湿式分散法のエアロゾル発生装置

ブロースタインアトマイザー **Blaustein Atomizer (BLAM)**



仕様

発生粒径：	約0.9 ~ 2.5 μm (材料による)
発生流量：	8 ~ 50 L/min
モデル：	8ジェット

- コリソンネブライザーや他の発生器より効率的にエアロゾルを発生
- 2つの発生モードを有し、ワンパスモードは外部から液体を供給可能、再循環モードは被験物質が使い尽くされるまで周期的に再循環噴霧
- 1ジェットモデルは、5つの交換可能なネブライザー機能のプレートがあり、プレート交換によって、特定粒径範囲と出力濃度のエアロゾルを生成
- 粒子濃度が高く、呼吸可能なカットオフの範囲内に収まる狭い分布のエアロゾルを生成
- エアロゾル中の細菌やウイルスの生存率を高めて発生するため、エアロバイオロジアプリケーションに適する
- 水ベースの溶液や殺虫剤、オイル、その他の粘性液体懸濁液などの溶媒ベースの混合物など、さまざまな液体媒体の処理に適する

湿式分散法のエアロゾル発生装置

エアロゾルアトマイザー (3079A)



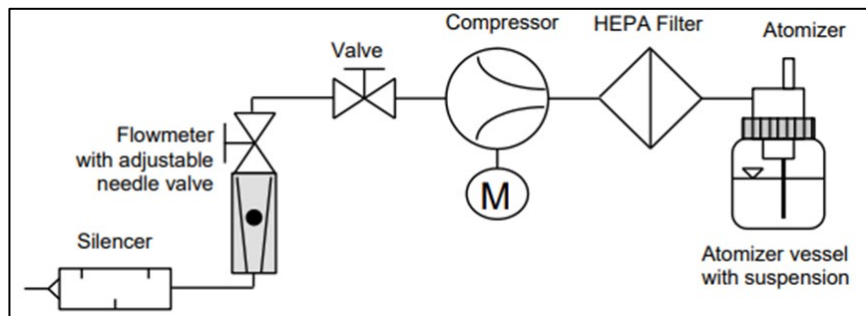
- 粒径分布及び個数濃度を安定発生
- LDV (Lopinavir/ritonavir) 薬剤、DOP、DOS、NaCl (多分散)、PSL (単分散) 粒子等さまざまなエアロゾル発生が可能
- 軽量・小型で、且つ強固な設計
- 低ノイズの小型コンプレッサ内蔵で取り扱いが容易

仕様

発生粒径：	0.2～1 μm (エアロゾル材料による)
粒子濃度：	$>10^8$ 個/ cm^3
発生流量：	最大 5 L/min

装置に内蔵された小型コンプレッサーよりエジェクターノズルに加圧エアを供給すると、ノズル部に吸引圧が生じ、ガラス内の溶液が吸い上げられます。この溶液が内壁に勢い良く吹き付けられます。この時大きな液滴はインパクター方式にて除去され、安定した微小なエアロゾル粒子のみが出口を通過して発生されます。

NaCl水溶液、又は液体に溶媒を混ぜれば、より微小なエアロゾル粒子を発生することも可能です。



アトマイザーの内部フロー図

湿式分散法のエアロゾル発生装置

6-JETエアロゾルアトマイザー (9306)

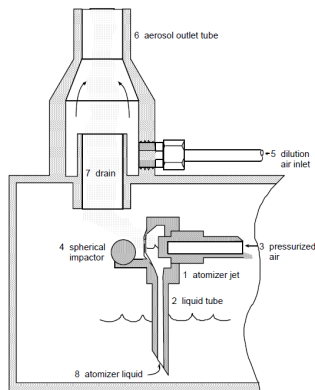


仕様

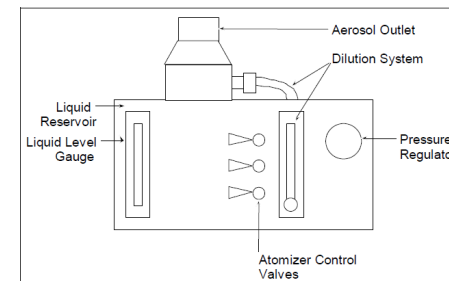
発生平均粒径：	0.3 μm (DOPの例、エアロゾル材料による)
幾何標準偏差：	< 2 μm
粒子濃度：	> 10^6 個/ cm^3 (エアロゾル材料と使用するジェット数による)
発生流量：	(アトマイザージェット1基当たり 6.5L/min~12L/min) × ジェット数



- DOS、DOP等オイル、NaCl等溶液、PSL等懸濁液のさまざまな液体の粒子を安定発生
- 1~6のアトマイザージェットを選択でき、エアロゾル濃度の制御が可能



左図はアトマイザージェット1基だけを示しており、同一の構造のものを6基搭載しています。加圧エアが供給されると、ジェット部に陰圧が生じてエアロゾル材料液が吸い上げられ、球状インパクトに向かって勢いよくミストが吹き出します。大きな液滴は除去されて、インパクトから微小なエアロゾルが出ます。さらに希釈用エアが供給され、エアロゾルと混合して、アウトレットチューブから希釈されたエアロゾルが出ます。右図中のAtomizer Control Valvesは、1ジェット、2ジェット、3ジェット用があります。この組み合わせで1~6基まで使用するアトマイザージェットの数を選択できます。液の残量は透明の窓から確認できます。Dilution Systemの流量計下部にあるバルブを開けば希釈用エアが供給されます。

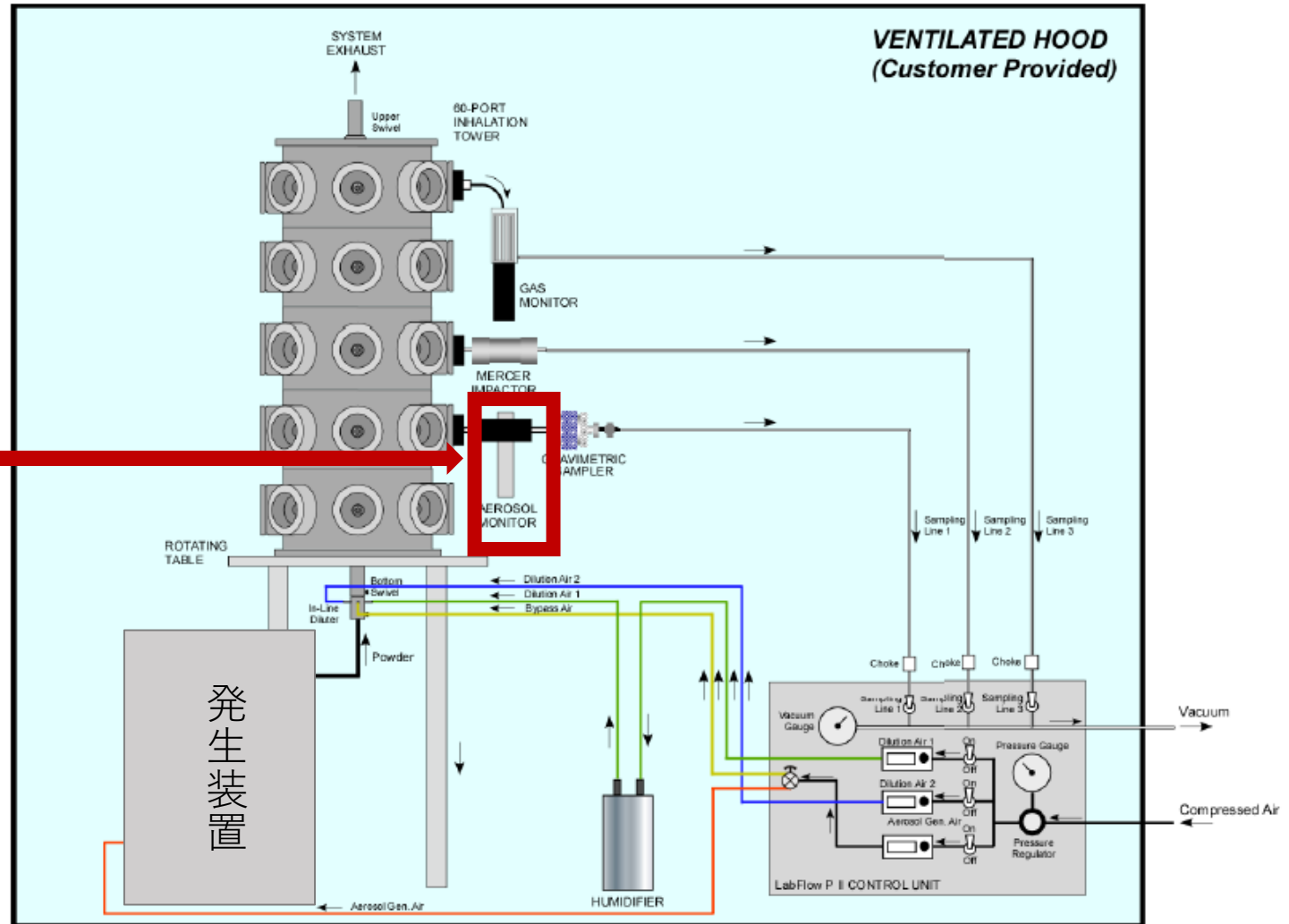


発生装置製品一覧：

https://www.t-dylec.net/purpose/03_use_09/

エアロゾル粒径分布計測装置

エアロゾル粒径分布
計測装置



代表的な気中粒子計測器の評価

粒子の大きさ（粒度、**particle size**）を一次元の数値、すなわち長さで示したものを粒子径といい、縮めて粒径といいます。通常、粒子は集団で存在し、その大きさには分布があります。これらの測定においては粒子の形態や粒径範囲、要求される測定精度などに応じて様々な手法の装置が利用されます。動作手法・原理と対象粒子、得られる相当粒径、およその適用可能粒径範囲などについて下記の表¹⁾に示しています。

表 主な粒径・粒径分布測定手法

測定手法・原理	粒子の分散状態	得られる相当粒径	適用可能な粒径範囲	粒径の絶対測定の可否	粒径を得るのに不可欠な粒子情報	粒径分布を有する粒子の測定	測定される濃度
顕微鏡	真空中	幾何相当径	1 nm 以上	可	なし	可	個数
慣性衝突	気中	空気力学径	10 nm - 100 μm	不可	なし	可	個数・質量
飛行時間測定	気中	空気力学径	500 nm - 100 μm	不可	なし	可	個数
重力沈降・遠心沈降	液中	ストークス径	100 nm 以上	可	密度	可	質量
電氣的検知帯	液中	体積相当径	200 nm - 2 μm	不可	非電気伝導性であること	可	個数
静電分級	気中	移動度相当径	1 nm - 1 μm	可	荷電量が1価であること	可	個数
拡散バッテリー	気中	移動度相当径	1 nm - 100 μm	不可	なし	可	個数
レーザー回折（散乱角度）	液中	光散乱相当径	100 nm - 100 μm	可	屈折率	難	体積
光散乱（散乱光強度）	液中・気中	光散乱相当径	100 nm - 100 μm	不可	屈折率	可	個数
動的光散乱	液中・気中	移動度相当径	1 nm - 1 μm	可	なし	難	個数
ふるい	粉体・液中	幾何相当径	20 μm 以上	可	なし	可	質量

エアロゾル粒径分布計測装置

高濃度対応パーティクルカウンター (Model OPS3330)

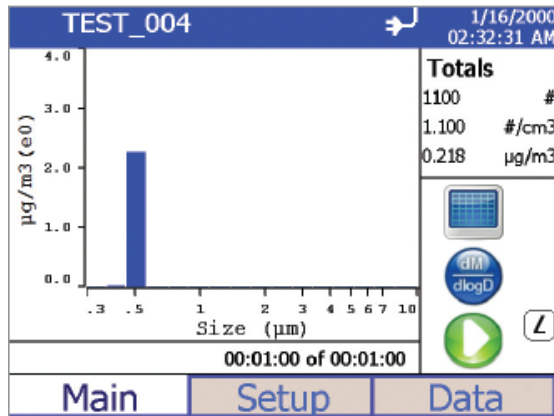


光散乱径計測

仕様



粒径範囲:	0.3 ~ 10 μm
粒径の種類:	光散乱径
上限個数濃度:	3,000 個/ cm^3 (3,000,000 個/L)
質量濃度:	0.001 ~ 275,000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
粒子径精度:	0.5 μm にて5% (ISO21501-04)
チャンネル数:	最大16チャンネル (ユーザ設定変更可能)
サンプル時間:	≥ 1 秒 (ユーザ設定変更可能)
流量:	サンプル:1.0 LPM $\pm 5\%$ 精度 (ISO 21501準拠) シース:1.0 LPM



単分散PSL粒子(0.49 $\mu\text{m} \pm 9 \text{ nm}$)の
質量粒径分布の例

- リアルタイムで粒子個数濃度と質量濃度を表示
- 粒子屈折率・比重の変更も可能、さまざまなエアロゾル測定に適する
- 5%以内の粒径分解能 (@0.5 μm)
- 高濃度 (個数濃度3,000 個/ cm^3) まで検出可能

エアロゾル計測装置

エアロゾルスペクトロメーター (Model APS3321)

空気動力学径計測

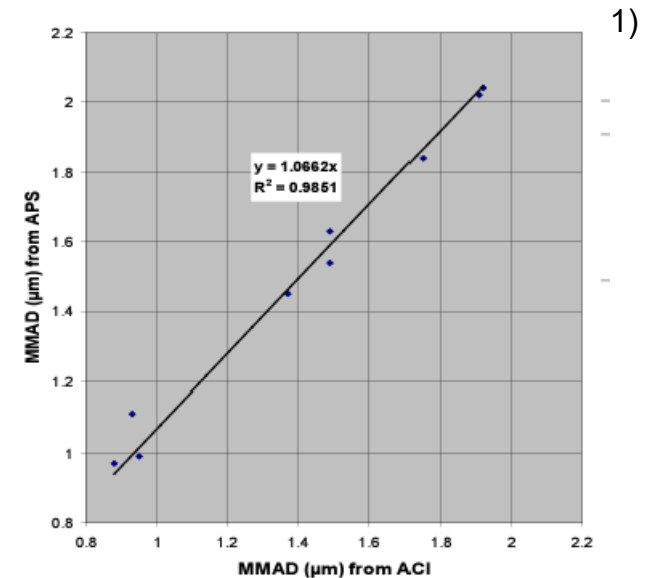


仕様

粒径範囲：	0.5 ~ 20 μm
粒径の種類：	空気動力学径
検出時間：	1 秒 ~
分解能：	トータル52チャンネル
濃度範囲：	0.001 ~ 10 ³ 個/cm ³
サンプル流量：	5 L/min



- 粒子径評価の基準となるACIと比較し、APS3321は非常に高い相関性がみられる¹⁾
- 高い分級能
- 取扱いがしやすく、幅広い用途に対応
- 各粒子の光散乱強度も同時に計測



MDIのMMAD（質量中位空気動力学径）計測

1) Alouache A.I., Kellaway I.W., Taylor K. M.G., Rogueda P. 2006, " Effect of fluoroalcohol on product performance in PEG-Phospholipid containing pressurized metered dose inhalers," Poster presentation at Drug Delivery to Lungs (DDL-17) conference, Edinburgh, Scotland

エアゾル計測装置

走査式モビリティパーティクルサイザーSMPS 3938シリーズ



モビリティ径計測



仕様

粒径範囲：	3938シリーズ構成表参照（次ページ）
粒径の種類：	モビリティ径
分解能：	最大128チャンネル / decade
サンプル濃度範囲：	1 ~ 10 ⁷ 個/cc
計測時間：	10 ~ 300 秒（ユーザー設定、自動連続計測）
流量	
サンプル流量：	0.2 ~ 5 L/min（ユーザー設定）
シース流量：	2 ~ 30 L/min（ユーザー設定）
凝縮液：	3938シリーズ構成表参照
インパクター：	シングルステージインパクター（カット径は3タイプ）

- ISO15900:2009に準拠
- 多種多様なナノパーティクルを測定可能
- 高い分解能により、測定対象の粒径を細かく見分ける
- 短縮化された計測時間：1回の粒径分布データを最短10秒で計測可能（時間はユーザーにて選択）
- ワイドな濃度範囲：1~10⁷個/ccまで対応可能
- 多様なユーザー設定機能：目的に合わせた流量を選択することで、一定の粒径範囲に焦点を絞った計測が可能。また、各構成装置を用途に応じて単分散粒子発生器や個数濃度計測装置としても使用可能

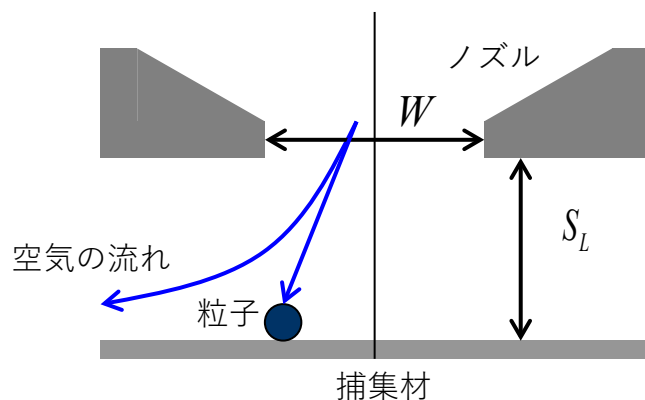
3938シリーズ構成表参照

凝縮液	粒径範囲 (nm)	モデル番号	CPC	DMA
Butanol	10~1,000	3938L50	3750	3081A
		3938L52	3752	
		3938L56	3756	
	2.5~150	3938N56		3085A
	4~50及び10~1,000	3938NL52	3752	3085A及び3081A
	2.5~50及び10~1,000	3938NL56	3756	
	10~800	3938W50(-CEN)	3750(-CEN)	3083
Diethylene Glycol and Butanol	1~50	3938E57	3757-50	3086
	1~50及び10~1,000	3938EL57		3086及び3081A
Water	10~1,000	3938L89	3789	3081A
	2.5~150	3938N89		3085A
	2.2~50	3938E89		3086
	2.2~50及び10~1,000	3938EL89		3086及び3081A
	10~800	3938W89		3083

アンダーセンサンプラー（カスケードインパクター）

ノズルからエアロゾルを吸引・噴出して対向する平板などへ衝突させ、粒子を分離捕集するインパクターに属する粒子径分布測定装置で、多孔ノズルを直列多段にしたカスケードインパクターの一種です。各段の衝突板としては金属製円板を、最終段には絶対ろ紙（絶対濾紙）を用います。各段に捕集された粒子量は秤量によって求め、ふるい上分布（篩上分布）を得ます。1966年にA.A.Andersenによって考案され、医用、環境分野などをはじめ広く用いられています。

粉体工学用語辞典より



一般的にインパクターにおける慣性パラメーターは、エアロゾルの粒径とジェットノズルを通過する流速に対するノズルの断面積の比と定義されています。ジェットノズルの直径は下段になるにしたがって小さくなり、アンダーセンサンプラー本体上部の試料空気取り入れ口から一定流量で試料空気を吸引すると、各ステージにおけるジェット気流の速度は下段になるほど増大します。これによって、大きい粒子がサンプラーの上段、小さい粒子が下段に分級分離されます。

アンダーセンノンバーブルサンプラー (AN-200)



仕様

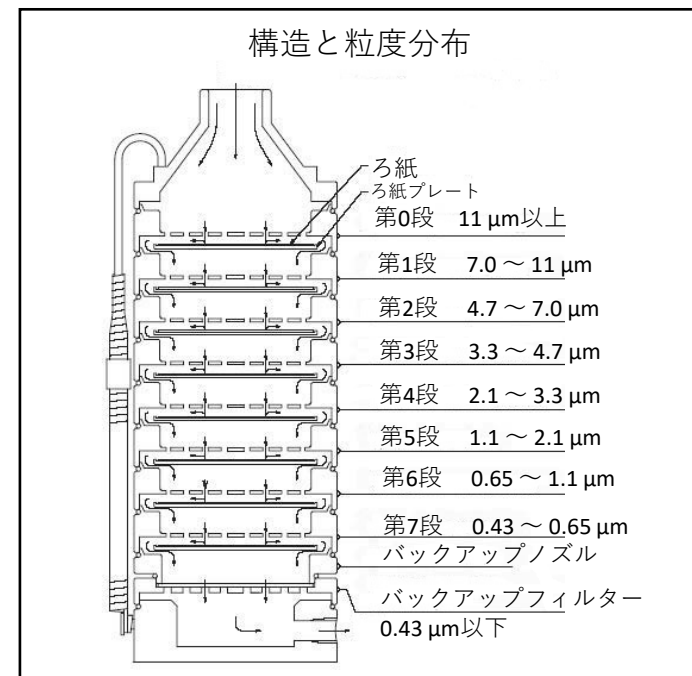
粒径範囲：	0.43～11 μm
粒径分類：	8段階
吸引流量：	28.3 L/min ※60 L/min、90 L/min仕様はご相談ください。
材質：	アルミニウム



- 空気動力学径のエアロゾル粒径分布評価が可能
- 多段・多孔式ジェットノズルを備えたインパクト方式を採用
- 捕集可能なプレート

ガラス製捕集板、ステンレス製捕集板、ろ紙

構造と粒度分布



～物品・パーツの交換はお気軽にお問い合わせください～

捕集装置

7ステージカスケードインパクト



写真：アダプター付き7ステージカスケードインパクト

仕様

ECDレンジ：	0.29 ~ 5.15 μm
粒径分類：	7段階
吸引流量：	0.5 ~ 2 L/min
寸法：	12.7 / 8.5 (長さ、アダプターあり/なし) × 4.45 (幅) cm
重量：	約1.0 kg
材質：	SUS316

- **ECD (Effective Cut-off Diameter)**は、同梱された計算用データシートより計算することが可能

- 業界標準
- 高い信頼性
- 簡単な操作、低メンテナンス
- 乾燥粉末や低揮発性液体に適用

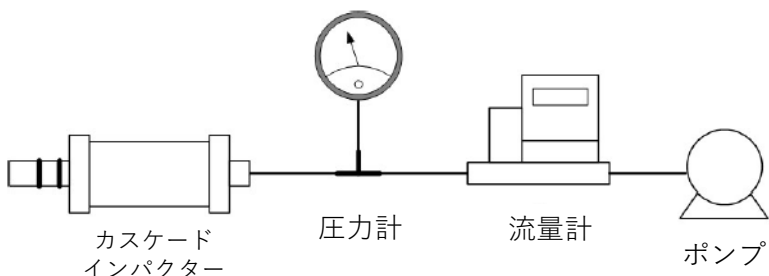
Rt	10000	Convert μm to cm		Stage	NumJet	W(in)	W(cm)	D _p (μm)
StokeNum	0.54	50% efficiency		Nose	1	0.076	0.1930	5.15
Gravity	980	cm/sec		1	1	0.059	0.1499	3.52
Rho P	1.0	g/cm ³		2	1	0.043	0.1092	2.19
Pi	3.141592654			3	1	0.035	0.0889	1.61
MetFact	2.54	cm/in		4	1	0.026	0.0660	1.03
				5	1	0.020	0.0508	0.69
				6	1	0.014	0.0356	0.41

左表：0.5 L/min吸引流量での分級特性

Stage	NumJet	W(in)	W(cm)	D _p (μm)
Nose	1	0.076	0.1930	3.64
1	1	0.059	0.1499	2.49
2	1	0.043	0.1092	1.55
3	1	0.035	0.0889	1.14
4	1	0.026	0.0660	0.73
5	1	0.020	0.0508	0.49
6	1	0.014	0.0356	0.29

右表：1.0 L/min吸引流量での分級特性

Pi	3.141592654				
MetFact	2.54	cm/in			
Temp	20.0	°Centigrade			
Pressure	76.0	cm Hg			
Flow Rate	1.000	L/min			



7ステージカスケードインパクトの設置イメージ

粒子計測に関する装置は
弊社にご相談ください

東京ダイレック株式会社

TEL: 03-5367-0891

[E-mail: info@tokyo-dylec.co.jp](mailto:info@tokyo-dylec.co.jp)