

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 24 日現在

機関番号：17201

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26560244

研究課題名(和文) マイクロ衝撃波管を利用した微小薬剤輸送技術の開発

研究課題名(英文) Development of powder drugs delivery technique using micro shock tube

研究代表者

橋本 時忠 (Hashimoto, Tokitada)

佐賀大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：90392860

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では注射針を使用しない注射システムの開発を目指して、衝撃波管駆動超音速噴流を利用した全長180mmの粉体注射器を製作した。気流の特性試験によると、低圧室内で反射衝撃波によるノズル貯気槽圧が形成され、初期圧力比9の時に噴流の気流マッハ数はおよそ1.75で比較的長い試験時間が得られた。この装置に粉体薬剤を模擬した固体粉体を設置すると、粉体粒子はおよそ秒速350m以上の速度を得た。この装置を用いて、模擬生体であるPVAハイドロゲルへの貫入試験を実施したところ、出口と模擬生体表面間のスタンドオフ距離が2mmの時に貫入経路は0.66mmで最大40mmの深さまで貫入可能であった。

研究成果の概要(英文)：In the present study, a powders injector of 180mm in total length was designed and produced using a shock tube driven supersonic jet for the development of the injection system without the needle. According to the characteristic tests of this device, nozzle reservoir pressure by shock wave reflected at the end of the low-pressure chamber is formed, and as flow Mach number is approximately 1.75 and relatively long test time is obtained when an initial pressure ratio is 9. When the powder particles are installed in the device, speed more than approximately 350 m per second is obtained. Afterward, a penetration route to the PVA hydro gel, which is used as a simulated living body, was carried out using this device. As a result, the diameter of the penetration route is 0.66 mm in average and it is possible that the penetration depth is approximately 40 mm for the case of the stand off distance between the simulated living body surface and the nozzle exit is 2 mm.

研究分野：流体力学

キーワード：衝撃波管 粉体注射 薬剤輸送 高速気流 固気二相流

1. 研究開始当初の背景

(1) 一般的に予防接種等で使用される注射器の多くは針を有する。注射針に関連する諸問題として、注射時の痛み、衛生上の問題から注射針は使い捨てが原則、その廃棄時の針の処理方法などが挙げられる。これに対して痛みを軽減する有効な方法として、極細針のシリンジが既に製品化されている。

(2) 海外では処方薬の一つとして高圧気体や高速液体ジェットにより針を使用しない「無針注射器」が存在する。しかし、これらは新たな手段ではあるが、使用後の針の処理、安全性経済性、使いやすさに問題を残している。我が国では医療費の拡大が継続的に問題視され、非常に身近な問題でありながら、これらの研究テーマが少ないのが現状である。

2. 研究の目的

(1) 本研究の最大の目的は、以下に挙げられる諸問題を克服できる装置の開発である。

針を使用しない (使用後の処理がない)  
噴流の直径が小さく、かつ薬剤直径がミリオーダーであれば、少量の薬剤が痛みを伴わず体内に導入可能

感染症を防ぎ、衛生的

将来的には、患者自身で簡単に使用可能

(2) このシステムを実現するには、安全かつ小型で皮膚内の任意の場所へ薬剤を届ける装置が必要となる。そこで、流体力学や航空宇宙分野の技術を応用した微細な超音速噴流を発生できるマイクロ衝撃波管を駆動源とした注射器の製作とその特性を明らかにすることを目的とした。以下に、明らかにする内容を述べる。

最適な衝撃波管形状と設計製作、微細な噴流 (0.5mm 以下)、超音速で飛翔する微小薬剤の特性測定、スタンドオフ距離の測定等詳細な基礎データの取得

生体を再現した皮膚モデルに対する導入試験 (試験方法、解析方法を含む)

3. 研究の方法

(1) 本研究では断面積収縮型と反射型という衝撃波管の特長を活かし、高速気流出口の直径が 1mm 以下に設定する。撃針を使用するタイプに変更することで圧力比の設定に自由度を持たせた装置を設計製作する。

(2) 装置の特性試験として、装置の圧力測定、超音速噴流のピトー圧測定および円錐周りの可視化計測からマッハ数を推定する。さらに、得られた超音速噴流により飛翔する薬剤粒子の特性試験として PTV を用いた粒子速度測定を実施する。

(3) これらの結果から、薬剤の粒径や密度、飛翔速度、設置位置等を考慮した最適な実験条件を導出する。

(4) 模擬生体である PVA ハイドロゲルを用いて、導入実験を行い以下の内容について確認する。

微小薬剤の到達可能な深さ  
 固体薬剤の使用可能性

4. 研究成果

(1) 本研究で使用した粉体注射器の概略を図 1 に示す。本装置は撃針部、高圧部、低圧部、ノズル部から構成されており、撃針機構により本装置は始動する。ノズル部には超音速ノズルが設置され、ノズル出口での噴流が適正膨張となるように設計した。本装置の大きな特徴は断面収縮形衝撃波管と反射型衝撃波管が組み合わされている。

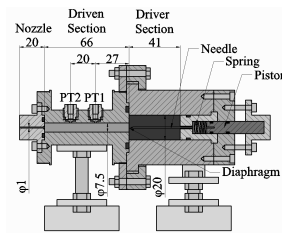


図 1 粉体注射用実験装置

(2) 実験装置の特性試験を実施した。図 2 に低圧部で得られた静圧履歴を示す。隔膜は PEN フィルムを使用した。圧力測定結果から反射衝撃波による 2 段階の圧力上昇が確認され、その後、圧力は大きく振動しながら一定値に収束した。これがノズルの貯気槽圧となり、約 0.71MPa である。得られた入射衝撃波マッハ数は 1.35 である。図 3 にノズル出口におけるピトー圧と静圧の圧力履歴を示す。ピトー圧測定結果から気流はおよそ 2 ms までを始動過程とし、その後を気流の定常状態としてみなした。ピトー圧とノズル出口静圧から得られるノズル出口気流マッハ数は 1.76 と算出された。図 4 は円錐周りの流れ場の可視化結果である。先端から発生する円錐衝撃波を確認することができ、これから得られた気流マッハ数は 1.74 となり、上記の特性試験で得られた結果と比較してノズル出口気流マッハ数は妥当であると言える。

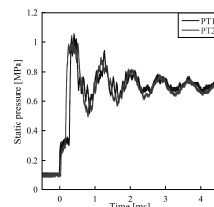


図 2 静圧履歴

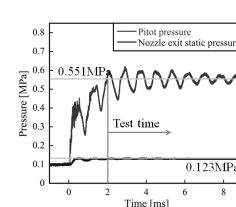


図 3 ピトー圧計測結果

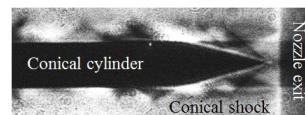


図 4 円錐周りの流れ場

(3) 次に、実際に粉体薬剤を模擬した固体粉体(ナイロン 12, 粒径  $10\mu\text{m}$ , 密度  $1,020\text{kg/m}^3$ )を用いて超音速噴流により飛翔する粒子速度測定を実施した。粒子はノズル部付近に設置され(およそ  $2\text{mg}$ ), 計測には PTV 法を用いた。ノズル出口直後の視野  $4.4\times 3.6\text{mm}$  を飛翔する粉体粒子を直接撮影して、連続した 3 枚の画像を重ねて同一の粉体粒子の追跡を行い、画像間の時間間隔から速度を算出した。速度測定範囲はノズル出口の位置を  $X=0$  とし、流れ方向に向かって  $X=0-1\text{mm}$ ,  $1-2\text{mm}$ ,  $2-3\text{mm}$ ,  $3-4\text{mm}$  の 4 領域を通過した粉体粒子の平均速度を算出した。図 5 に粉体粒子の飛翔速度測定結果を示す。撮影した画像から粒子速度を測定した。実験条件として初期圧力比は 7, 8, 9 である。初期圧力比が 8 と 9 では、粒子速度に大きな差は見られないが、7 の場合のみ得られた粒子速度は小さかった。これは、初期圧力比 7 では得られる反射衝撃波背後の圧力が小さいためであると考えられ、飛翔する粒子は反射衝撃波背後の圧力の影響を強く受けることが分かった。また、全ての条件で、粒子速度は出口から遠ざかるにつれて速度の上昇を示した。これは、不足噴流の影響であると考えられる。

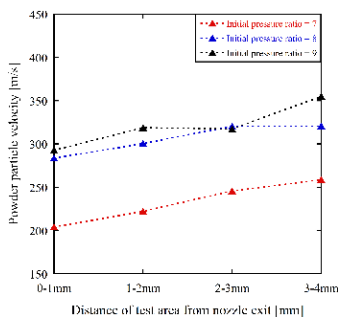
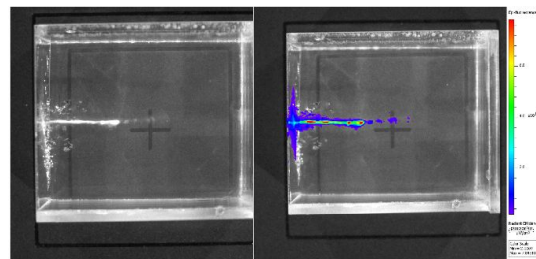


図 5 粒子速度測定結果

(4) 粉体粒子の模擬生体への貫入時の挙動を調べるために、PVA ハイドロゲルへの粒子貫入試験を行った。本研究では、PVA7 パーセント濃度の PVA ゲルを使用した。ノズル出口から PVA ハイドロゲル表面までのスタンドオフ距離を  $1\text{mm}$ ,  $2\text{mm}$ ,  $3\text{mm}$ ,  $4\text{mm}$  とし、それぞれ貫入試験を実施した。また、試験粒子にナイロン 12 と組成が類似している蛍光粒子を使用し、In vivo 発光・蛍光イメージングシステム, IVIS Lumina Series を用いて、貫入試験後における PVA ゲル内の蛍光を測定した。得られた蛍光イメージから、蛍光を検知した中で最も深い位置までを貫入深さとし、さらに最も強く蛍光した領域の幅やその深さなどの解析を行った。図 6 に貫入試験の結果を示す。図 6(a)は PVA ハイドロゲルを横から撮影した結果で、図 6(b)は IVIS Lumina Series で得られた蛍光イメージである。図 6(a), (b)より、本装置を用いて模擬生体に直線的に粒子が貫入できることが分かっ

た。また、貫入量最大部の幅を測定したところ、平均して約  $0.66\text{mm}$  であった。次に、貫入深さの結果を図 7 に示す。粒子速度において大きな差が見られなかった初期圧力比 8 と 9 では、貫入深さに関しても同様に大きな差はなかった。



(a) 粉体粒子 (b) 蛍光イメージ  
図 6 貫入試験結果

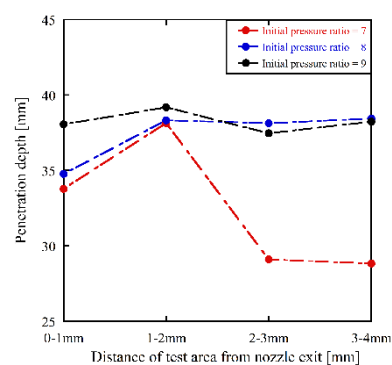


図 7 最大貫入深さ

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計 3 件)

横尾侑子, 吉次達哉, 住隆博, 橋本時忠, 松尾繁, 瀬戸口俊明, 衝撃波管駆動粉体注射器を用いた模擬生体への貫入試験, 平成 28 年度衝撃波シンポジウム, 2017-3.8~10, ヴェルクよこすか(横須賀)

横尾侑子, 濱田恭弘, 檜枝健介, 住隆博, 橋本時忠, 松尾繁, 瀬戸口俊明, 衝撃波管駆動無針注射器を使用した模擬皮膚貫入試験, 日本機械学会九州支部第 69 期総会・講演会, 2016-3.15, 熊本大(熊本)

Tokitada Hashimoto, Kensuke Hieda, Yuko Yokoo, Shigeru Matsuo and Toshiaki Setoguchi, Experimental Study on High-Speed Particle Induced by a Micro Shock Tube, 12th International Symposium on Experimental and Computational Aerothermodynamics of Internal Flows (ISAIF 12), July 13-16 2015, Lerici (Italy)

檜枝 健介, 横尾 侑子, 野原 直樹, 橋本 時忠, 松尾 繁, 瀬戸口 俊明, 小型衝撃波管を

利用した粉体薬物輸送法に関する研究，日本機械学会九州支部第 68 期総会・講演会，2015-3.13，福岡大（福岡）

野原直樹，檜枝健介，横尾侑子，橋本時忠，松尾繁，瀬戸口俊明，衝撃波管駆動の粉体注射器の特性，平成 26 年度衝撃波シンポジウム，2015-3.9～11，伊香保温泉 ホテル天坊（群馬）

## 6．研究組織

### (1)研究代表者

橋本 時忠 (HASHIMOTO, Tokitada)  
佐賀大学・大学院工学系研究科・准教授  
研究者番号：90392860

### (2)研究分担者

( )

研究者番号：

### (3)連携研究者

( )

研究者番号：

### (4)研究協力者

野原 直樹 (NOHARA, Naoki)

檜枝 健介 (HIEDA, Kensuke)

横尾 侑子 (YOKOO, Yuko)