粉雾剂装置气流阻力与药物分散行为的关系

孟宇遥[1]，陈 岚[1, 2*]，汪 选[1]，陈东浩[2]

1. 上海理工大学，上海 200093

2. 杭州畅溪制药有限公司，浙江 杭州 311121

摘 要：目的 研究不同分散机制的粉雾剂装置气流阻力与载体型制剂粉末分散行为间的关系。**方法** 以Lactohale 206®与马来酸氯苯那敏（CPM）混合粉末为制剂模型，4款不同阻力的吸入器为吸入装置：RS01-L、RS01-M、RS01-H、Handihaler®（HD），借助计算流体力学（CFD）、离散相（DPM）、离散元（DEM）方法，探讨在30、60 L/min 2种体积流量下，制剂载体颗粒在不同阻力装置内的运动、分散情况；同时，运用新一代撞击器（NGI）研究模型制剂在2种体积流量下、通过不同装置后的体外沉积表现，并与数值模拟结果进行比较、分析。**结果** CFD结果表明，装置气流阻力及气流流量均对装置内流场强度有影响，当装置内体积流量提高时，结构类似的RS01-L、RS01-H的装置湍流动能变化集中于旋转腔及格栅处区域，可能会影响胶囊从装置中的递送；而HD装置胶囊仓吸嘴等部件流场紊乱程度均提高。DPM结果表明，载体颗粒在装置内的运动速度随装置阻力及流量提高而增加，对RS01-L、RS01-H类结构而言，流量提高主要促进载体在分散腔内的运动速度，增加颗粒与装置的碰撞次数；HD装置内载体颗粒流量虽提高，但颗粒运动轨迹差异不明显；DEM结果表明，相同体积流量下，RS01系列的L、H装置气流-颗粒相对速度平方值远低于HD装置，HD装置中气流剪切作用强于同等体积流量下RS01装置，HD装置总碰撞能量损失远低于RS01。体外实验结果表明，RS01系列的L、M、H装置递送剂量（DD）受体积流量影响较小；HD装置内体积流量越高，装置残留和胶囊残留越低，DD越大；装置残留RS01系列明显高于HD，且随气流体积流量的升高，L、M装置残留降低显著（P＜0.05、0.001）；HD装置体积流量提高后，预分离器药物残留显著降低（P＜0.001），但颗粒在惯性作用下在喉管的残留则显著增加（P＜0.001）；RS01系列装置在2种体积流量下喉部沉积无显著性差异，高流量下H装置预分离器沉积较低流速显著增加（P＜0.001）；2种体积流量下，微细粒子剂量（FPD）均随RS01系列装置阻力增加而显著提高（P＜0.05、0.01、0.001），质量中值空气动力学粒径（MMAD）均随装置阻力增加呈下降趋势；RS01系列装置分散药物能力随体积流量增高而显著提高（P＜0.001）；而对HD装置而言，体积流量增加后，MMAD虽降低，分散能力有所提升，但FPD变化不明显。**结论** 装置气流阻力是调节装置分散性能的一种可行的方式，体积流量一致时，装置阻力增加（通常由截面积变小造成），气流流速提高，制剂粉末颗粒运动速度升高，颗粒与装置壁面的碰撞作用增强，粉末分散效果得到提升，从而改善了药物分散、沉积表现。

关键词： 气流阻力；颗粒运动；计算机模拟；体外沉积表现；粉雾剂

中图分类号： R944.9 **文献标志码：** A **文章编号：** 1674-6376（2021）07-1441-08

DOI： 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.07.011

Investigation effect of airflow resistance of inhalation devices and dispersion behaviors of drug powder

MENG Yuyao[1], CHEN Lan[1, 2], WANG Xuan[1], CHEN Donghao[2]

1. School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

2. Hangzhou Chance Pharmaceuticals Co., Ltd., Hangzhou 311121, China

Abstract: Objective To study the relationship between airflow resistance of dry powder inhaler devices with different dispersion mechanisms and the dispersion behaviors of carrier-type formulation. **Methods** A mixture of carrier lactose (Lactohale206®) and micronized chlorphenamine maleate (CPM) was used as the preparation model and four inhalers (RS01-L, RS01-M, RS01-H, Handihaler®) with different resistance were used as the inhalation device. The influence of the airflow resistance on the flow field

收稿日期： 2021-03-16

第一作者： 孟宇遥（1996—），女，硕士研究生，研究方向为数值模拟在粉雾剂领域的应用研究。E-mail：gusilou@163.com

***通信作者：** 陈 岚（1973—），女，副教授，博士，从事吸入制剂及新型给药装置研究。E-mail：lanchen@usst.edu.cn

and dispersion process of particles were collected and analyzed by Computational Fluid Dynamics (CFD), Discrete Phase Method (DPM) and discrete element method (DEM). The next generation pharmaceutical impactor (NCI) was used to evaluate the *in vitro* deposition performance of the formulation model with four inhalation devices at two flow rates at the same time. Then the *in-vitro* results were compared and analyzed with the numerical simulation results. **Results** The CFD results showed that both the airflow resistance and flow rate of the device had an effect on the intensity of the flow field in the device. When the volume flow rate in the device increased, the turbulence kinetic energy of the device with similar structure RS01-L and RS01-H concentrates on the region of the rotating cavity and the grating, which may affect the delivery of the capsule from the device. However, the flow field disturbance of the capsule capsule nozzle and other components of HD device was increased. The DPM results show that the velocity of the carrier particles in the device increased with the increase of the device resistance and flow rate. For RS01-L and RS01-H structures, the increase of flow rate mainly improved the velocity of the carrier in the dispersion cavity and increased the number of collisions between the particles and the device. Although the flow rate of carrier particles in the HD device increased, the difference of particle trajectory was not obvious. DEM results showed that the square value of airflow-particle relative velocity of L and H device of RS01 series was much lower than that of HD device at the same volume flow rate, the shear effect of airflow in HD device was stronger than that of RS01 device at the same volume flow rate, and the total impact energy loss of HD device was much lower than that of RS01 device. The results of *in vitro* experiments showed that the delivery dose (DD) of L, M and H devices of RS01 series was less affected by the volume flow. The higher the volume flow in HD device, the lower the device residue and capsule residue, and the higher the DD. The device residual RS01 series was significantly higher than HD, and with the increase of the volume flow rate, the device residual of L and M was significantly decreased ($P < 0.05$, 0.001). After the volume flow of HD device increased, the drug residue in the preseparator was significantly decreased ($P < 0.001$), but the particle residue in the throat under the inertial action was significantly increased ($P < 0.001$). There was no significant difference in throat deposition of RS01 series devices under two kinds of volume flow rates. At high flow rate, the deposition of preseparator of H device increased significantly compared with low flow rate ($P < 0.001$). Under the two kinds of volume flow, the dose of fine particles (FPD) was significantly increased with the increase of resistance of RS01 series devices ($P < 0.05$, 0.01, 0.001), and the median aerodynamic particle size (MMAD) showed a downward trend with the increase of resistance. The drug dispersing capacity of RS01 series devices was significantly increased with the increase of volume flow ($P < 0.001$). For HD devices, with the increase of volumetric flow, the MMAD decreased and the dispersion increased, but the FPD did not change significantly. Based on the formulation model, the variation trend of fine particle dose (FPD) is consistent with the relative velocity of particle-air flow, that is, with the increase of relative velocity, the shear force of air flow increases, and FPD shows an upward trend. **Conclusion** Within the scope of this experiment, the *in vitro* deposition performance increases significantly with the increase of device resistance, which indicates that it's a feasible way to improve the dispersion performance by adjusting the airflow resistance of the inhalation device. When the volume flow rate is consistent, the resistance of the device increases (usually caused by the decrease of the cross-sectional area) leads to the increases airflow velocity and the movement speed of preparation powder particles, the collision between the particles and the device wall is also enhanced, which advances the degree of powder dispersion and thereby improvs the drug dispersion and deposition performance.

Key words: airflow resistance; particle movement; numerical simulation; *in vitro* deposition; dry powder inhaler

作为药械组合的特殊药品，粉雾剂装置本身的属性如流道几何结构、材质以及流阻等，皆会对药物颗粒的分散产生影响[1]，而药物颗粒分散的好坏又会直接影响药物颗粒在患者肺部的沉积。在粉雾剂装置属性中，气流阻力通常被认为是影响粉雾剂装置性能的重要属性之一[2]。根据流阻的计算公式，装置进出口压差恒定时，装置内气流流量与装置阻力成反比[3]。同一流量下，装置气流阻力越高，装置进出口两端的所需压差就越大，装置内部的气流湍流的强度也会随之增大，对药物颗粒的分散有利。

为探究气流阻力对装置分散的影响，蔡兴诗等[4]应用递送均一性测定系统，对 4 个吸入阻力不同的粉雾剂装置分散性能研究，认为在考虑阻力过高影响舒适度的前提下，提高阻力更有利于分散粉末。而 Shur 等[5]对 Cyclohaler®流道修改，使其阻力与 Handihaler®的阻力一致后，却发现 2 个装置分散性能并不相同，认为装置阻力影响分散，但并不直接决定分散结果。Yang 等[6]研究了 2 个不同阻力的 Osmohaler™装置在不同峰值体积流量下肺部沉积总量的变化，发现肺部沉积总量不取决于气流阻力。气流阻力作为装置的固有属性，因装置结构的设计不同而有所不同。目前，针对不同流道结构设计的粉雾剂装置，对气流阻力和粉雾剂装置内药物

颗粒分散机制的相关研究仍较少。

考虑到药物处方对装置分散影响，本研究采用数值模拟与体外实验相结合的研究方式，以马来酸氯苯那敏（Chlorpheniramine Maleate，CPM）与Lactohale 206®制备的载体型处方为药物模型，对该处方在几款经典的胶囊型粉雾剂装置（RS01-L/M/H、Handihaler®）的分散性能进行研究分析，探讨粉雾剂装置气流阻力对载体型药物粉末分散行为的影响。

1 材料

CPM原料药（河南仟航生物科技有限公司）；载体乳糖Lactohale 206®（LH206，德国DFE Pharma有限公司，批号103FSR9）；3号羟丙甲纤维素（Hypromellose，HPMC）胶囊（苏州胶囊有限公司，F53599201）；磷酸二氢铵、磷酸、乙腈（国药集团化学试剂有限公司）；RS01-L（L）、RS01-M（M）、RS01-H（H）装置（意大利Plastiape Spa公司）；Handihaler®（HD）装置（德国Boehringer-Ingelheim公司）；HELOS-RODOS型干法激光粒度仪（德国Sympatec公司）；Jet Mill® Mcone 2型气流粉碎机（瑞士DEC公司）；TURBULA®三维混合机（瑞士华尔宝公司）；DUSA单位剂量取样装置、TPK2100-R流量控制器、DFM2000型流量计、SCP5真空泵（英国Copley公司）。

三维绘图软件UG NX 10.0（德国Siemens公司）；ANSYS Fluent 14.5软件（美国ANSYS Inc.公司）；EDEM 2017（DEM solution，英国）；新一代撞击器（Next Generation Impactor，NGI，英国Copley Scientific公司）。

2 方法和结果

2.1 装置气流阻力测定

流阻测定装置包括DUSA单位剂量取样装置、TPK2100-R流量控制器、DFM2000型流量计、SCP5真空泵。具体操作如下：将3号空HPMC胶囊装入装置中，按压按钮将胶囊刺破后，通过特制的适配器将装置与DUSA管相连。真空泵开启后，接通流量计、流量控制器及真空泵，确定真空泵体积流量后取下流量计。将DUSA管与流量控制器和真空泵接通，读数并记录下压差，该压差作为流体力学（CFD）模拟中边界条件设置依据[7]。

在30、60 L/min 2种体积流量条件下测定各装置内压差，测定结果见表1。依流阻与压差公式$\sqrt{\Delta P} = RQ$（ΔP为压差，Q为体积流量，R为阻力）[27]换算可得L、M、H、HD对应的装置阻力分别为0.017 0、0.021 9、0.030 2、0.044 0 $Pa^{1/2}$·min/L。同一气体体积流量下HD装置所需压差最高，且随体积流量提高，各装置压差差异进一步拉大。

表1 不同体积流量下各装置内压差测量值（n=3）

Table 1 Pressure drop measurements in each device at different flow rates（n=3）

装置	压差/kPa	
	30 L·min^{-1}	60 L·min^{-1}
L	0.26±0.01	1.04±0.10
M	0.43±0.02	1.73±0.10
H	0.82±0.04	3.28±0.20
HD	1.15±0.01	6.97±0.10

2.2 模型药物含量检测

模型药物CPM含量检测参照《中国药典》[8]。检测仪器为1260 DAD型高效液相色谱（HPLC）仪，色谱柱为Zorbax SB-C_{18}柱（150 mm×4.6 mm，5 μm）。

2.3 模型处方制备

通过HELOS-RODOS型干法激光粒度仪对载体乳糖LH206和Jet Mill® Mcone 2型气流粉碎机粉碎后的CPM微粉粒径分布进行测量，测量情况如下：LH206中值粒径（D_{50}）为84.0 μm（n=3），跨度（span）为1.44；CPM微粉D_{50}为3.5 μm，跨度（span）为1.50，用于后续处方混合制备。将CPM微粉及LH206按1∶67.5的混合比例投入TURBULA®三维混合机混合45 min[9-11]，混合完成样品保存在温度（22±2）℃和相对湿度（45±10）%的密封罐中。

2.4 混合均一性测试方法

对混合完成的处方各区域随机抽取5个样品，每份（20.0±1.5）mg，展开混合样品均匀度（n=3）测试，测定方法为“2.2”项的HPLC法。样品药物含量相对标准偏差（Relative Standard Deviation，RSD）低于5%时，混合均匀性满足要求[9]。经检测，混合后含量RSD为2.3%，满足混合均匀度标准，对其进行手动罐装，单颗罐装量为（20.0±1.5）mg。上述实验过程在温度（22±2）℃，相对湿度（45±10）%的环境中完成。

2.5 CFD法进行装置内部流场分析

在粉雾剂研究中，借助计算CFD方法可以完成装置内部流场分析。本研究使用三维绘图软件UG NX 10.0建立装置物理模型，构建流道模型，见图1。其中，RS01系列（L、M、H）装置除图中红圈标注的进气口的结构存在差异外其余结构保持一致；HD

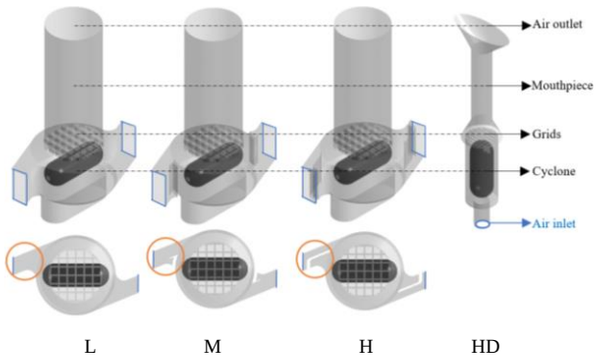


图 1　4 个装置流道结构示意图

Fig. 1　Schematic diagram of four devices flowfield zone

装置整体结构及胶囊旋转方式与 RS01 系列装置均存在差异。在流道模型构建过程中对流道进行如下简化，胶囊运动简化为胶囊位置固定，且不发生运动[9,12]；颗粒从胶囊内飞出的运动过程简化为颗粒直接从胶囊两端穿刺孔处生成[9]。借助 ANSYS Fluent 14.5 软件完成 L、H、HD 装置的流道的网格划分及计算及敏感性验证，结果表明，网格数超过 800 万后计算结果不受网格数量影响，相关方程、参数见文献[9,12-21]。对计算完成的 CFD 模型进行准确性验证，方法如下：以流阻实验获得的 30、60 L/min 下的装置两端压差作为 CFD 边界条件，将对应压差条件下 CFD 体积流量计算值与理论值进行对比，当两者之间误差小于 8% 时，认为 CFD 计算结果合理[9]。“2.1”测定的压差代入 CFD 计算，所得流量与理论值在 5% 以内，符合要求，可用于后续计算。

气流在装置内部产生的湍流场引发胶囊在分散过程中的高频旋转及振动，影响颗粒从胶囊的递送量，因此对装置内部流场展开分析。借助 UG NX 10.0 绘制装置结构示意图（图 2），其中图 2-A 中胶囊在切向气流的作用下，在装置内做绕短轴的旋转及胶囊仓内的上下运动；图 2-B 图为胶囊绕长轴的旋转运动及胶囊仓内的上下往复振动[5]。

结合气流在装置内运动，对 30、60 L/min 下装置

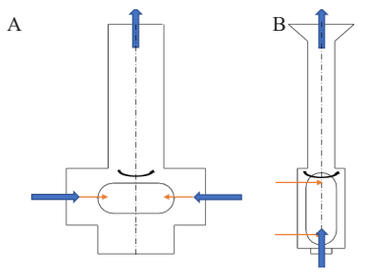


图 2　RS01（A）和 HD（B）粉雾剂结构示意图

Fig. 2　Schematic views of RS01 (A) and HD (B) dry powder inhalers

内湍动能云图进行分析（图 3）。CFD 流场计算基于压力求解器，边界条件为压力入口及压力出口，湍流模型为 k - ω（SST）。模拟的压力边界设置数值来源于流阻实验测定的不同流量下各装置内流阻值。计算结果表明，装置气流阻力及气流流量均对装置内流场强度有影响。其中，体积流量为 30 L/min 时，装置内湍流动能随气流阻力增加变化不明显；当体积流量提高至 60 L/min 时，湍流动能变化差异显现。结合整体装置结构的不同，当装置内体积流量提高时，结构类似的 L、H 的装置湍流动能变化集中于旋转腔及格栅处区域（M 类似，略），可能会影响胶囊从装置中的递送；而 HD 装置胶囊仓吸嘴等部件流场紊乱程度均提高，也将对药物递送产生积极的影响。

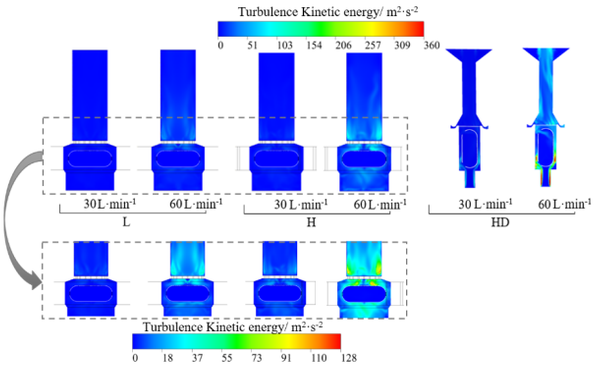


图 3　不同体积流量下不同装置内湍流动能对比图

Fig. 3　Turbulence kinetic energy profiles of different devices at different flow rates

2.6　离散相（DPM）方法

粉雾剂装置中颗粒运功过程属于气固两相流问题，药物颗粒的颗粒相在流体相中体积占比＜1%，为了解药物颗粒在装置内运动情况，研究借助 DPM 方法，忽略药物颗粒属性及颗粒受力，了解药物颗粒在装置内运动轨迹[9]。本研究处方为载体型处方，载体乳糖的运动、受力直接影响分散结果[15]，因此对装置内乳糖颗粒运动轨迹进行追踪。通过对载体颗粒的轨迹模拟，研究 30、60 L/min 流量下不同吸入阻力装置内颗粒轨迹及颗粒运动速度的差异。

本方法借助 CFD 软件完成 DPM 后处理，研究中乳糖与装置壁面密度分别设置为 1 520、1 220 kg/m³，参考相关研究[12-15]。模拟颗粒数量大于等于 500 后，计算取值对计算结果无显著影响，颗粒数量设定为 500 个。研究结果由 CFD-post 输出，如图 4 所示。模拟结果表明，载体颗粒在装置内的运动速度随装置阻力及流量提高而增加。考虑

装置结构的差异，对L、H类结构而言，流量提高主要促进载体在分散腔内的运动速度，增加颗粒与装置的碰撞次数；HD装置内载体颗粒流量虽提高，但颗粒运动轨迹差异不明显，表明HD内载体颗粒-壁面碰撞次数对流量较不敏感。

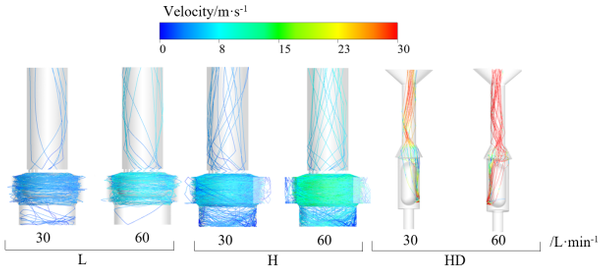


图4 不同流量下载体颗粒在不同装置内运动轨迹图

Fig. 4 Carrier particle trajectory inside different devices at different flow rates

2.7 离散元（DEM）方法

粉雾剂装置内药物颗粒属性及颗粒受力影响药物分散，DEM通过对单个颗粒建模，经迭代获得整体分散信息。为进一步分析颗粒在装置内运动行为，借助DEM获得载体颗粒在装置内信息。本研究中DEM模拟中只模拟载体颗粒，以简化计算模型[15]。使用计算软件为EDEM 2017，通过单向耦合将CFD计算获得流场导入EDEM中，相关参数见参考文献[9,22-27]。本研究判断颗粒敏感性指标为各装置出口处颗粒平均速度，对60 L/min体积流量下不同数量颗粒装置出口位置处颗粒平均速度进行统计。当颗粒数量大于500时，装置出口处颗粒平均速度变化不显著，考虑到计算时间随颗粒数增加而增加，本研究模拟颗粒数量设定为500。

已有的文献[28]认为粉雾剂粉末在分散结构中的分散机理主要是两方面的作用，即相对速度差造成的剪切作用和颗粒与壁面的碰撞作用。对不同流量下载体颗粒-装置壁面碰撞及载体颗粒-气流相对速度平方值进行统计（表2），进一步研究装置气流阻力对载体颗粒运动的影响。

由表2可知，相同体积流量下，RS01系列的L、H装置气流-颗粒相对速度平方值远低于HD装置，HD装置中气流剪切作用强于同等体积流量下RS01装置。从碰撞能量损失角度，由于HD装置中碰撞次数相对较少，HD装置总碰撞能量损失远低于RS01。

2.8 体外实验方法

采用撞击器法，选择新一代撞击器，体外实验体积流量为30、60 L/min，与数值模拟边界条件一致。具体操作如图5所示：通过流量控制系统将流量调至对应工作流量，将装有处方的胶囊置入装置中，刺破胶囊后通过适配器将装置与喉管链接，打开真空泵进行体外实验。分别对4个装置进行体外实验，每次抽吸1粒胶囊，每组实验重复3次。上述实验过程中温度控制在（21±2）℃，相对湿度控制在（55±10）%。递送结束后，借助流动相回收装置、胶囊、及撞击器各部件中马来酸氯苯那敏粉末，应用“2.2”项方法检测药物残留；相关体外评价参数[微细粒子剂量（fine particle dose，FPD）、质量中值空气动力学粒径（mass median aerodynamic diameter，MMAD）]通过Copley公司数据分析软件获得，借助获得数据判断粉雾剂分散情况。

表2 装置中载体粒子剪切力和碰撞力的DEM统计数据

Table 2 DEM statistical data of shear force and collision force of carrier particle in devices

体积流量/(L·min⁻¹)	气流阻力/(Pa^1/2·min·L⁻¹)	相对速度的平方/(m²·s⁻²)	总碰撞能量损失/J	总碰撞次数
30	L（0.017 0）	1.85	1.11×10^{-4}	8.77×10^{5}
	H（0.030 2）	7.56	1.57×10^{-4}	1.15×10^{6}
	HD（0.044 0）	165.89	5.99×10^{-6}	3.50×10^{3}
60	L（0.017 0）	14.36	3.07×10^{-4}	1.76×10^{5}
	H（0.030 2）	35.88	2.57×10^{-3}	1.44×10^{6}
	HD（0.044 0）	538.24	2.35×10^{-5}	4.50×10^{3}

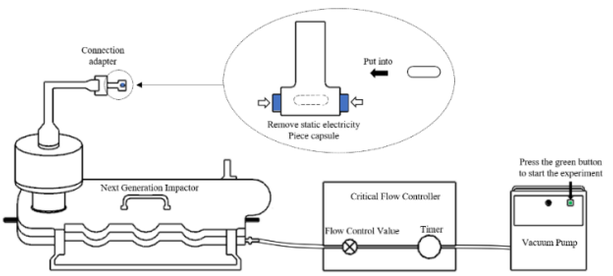
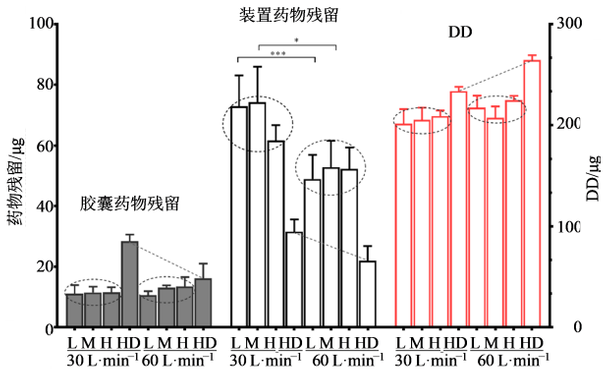


图5 体外实验过程示意图

Fig. 5 Schematic diagram of *in vitro* experiment process

2.8.1 装置递送能力分析 不同体积流量下4个装置递送药物性能如图6所示，对RS01系列的L、M、H而言（图中虚线圈注），递送剂量（delivered dose，DD）受体积流量影响较小，规律不明显，这可能是由于本系列装置中的胶囊在30、60 L/min气流作用下均能够充分运动，使得药物残留少且较恒定；HD装置内体积流量越高，装置残留和胶囊残留越低，DD越大，说明体积流量提高可以明显改善HD的药物总体递送能力。装置残留RS01系列明显高于HD，



$^{*}P<0.05$ $^{***}P<0.001$

$^{*}P < 0.05$ $^{***}P < 0.001$

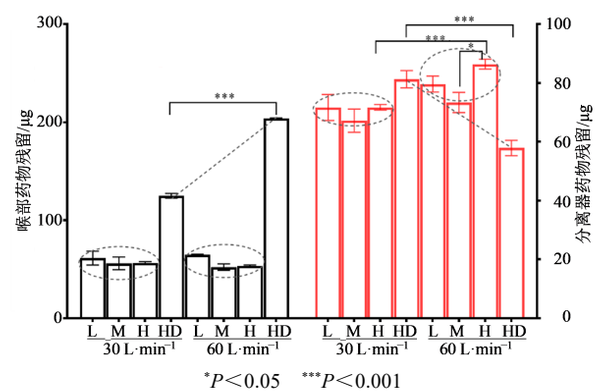
图 6 2 种体积流量下药物在胶囊及 4 种装置残留($\bar{x}\pm s$, n=3)

Fig. 6 Drug deposition in capsule and four devices at two flow rates($\bar{x}\pm s$, n=3)

且随气流体积流量的升高，L、M 装置残留降低显著（P<0.05、0.001），但对于 RS01 系列自身在相同体积流量下装置残留差异（规律）不明确。

2.8.2 预分离器及喉部残留分析 CPM 在喉部及预分离器残留量见图 7。HD 装置体积流量提高后，预分离器药物残留显著降低（P<0.001），但颗粒在惯性作用下在喉管的残留则显著增加（P<0.001），通过提高体积流量改变分散性能时，颗粒在喉管的惯性沉积不可忽视。对于 RS01 系列（图中虚线圈注），2 种体积流量下喉部沉积无显著性差异；高体积流量下装置内流速提高，增加分散后颗粒间发生再团聚过程几率，预分离器沉积增加，H 装置差异显著（P<0.001）。

2.8.3 装置分散能力分析 结合图 8 的体外特征参数，对本研究体外沉积实验结果进行分析。2 种体积流量下，FPD 均随 RS01 系列装置阻力增加而显著提高（P<0.05、0.01、0.001），MMAD 均随装置阻力增加呈下降趋势，表明基于本实验选择的装置与处方，装置阻力提高是改善装置分散性能的有效途径。图中 RS01 系列（图中虚线圈注）装置分散药物能力随体积流量增高而显著提高（P<0.001）；而对 HD 装置而言，体积流量增加后，MMAD 虽降低，分散能力有所提升，但 FPD 变化不明显。

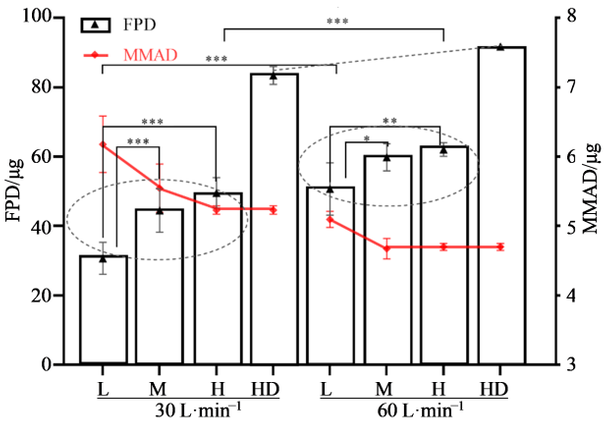


$^{*}P<0.05$ $^{***}P<0.001$

$^{*}P < 0.05$ $^{***}P < 0.001$

图 7 4 个装置中药物在 2 种体积流量下在预分离器及喉部残留量($\bar{x}\pm s$, n=3)

Fig. 7 Drug deposition in throat and preseparator of four devices at two flow rates($\bar{x}\pm s$, n=3)



$^{*}P<0.05$ $^{**}P<0.01$ $^{***}P<0.001$

$^{*}P < 0.05$ $^{**}P < 0.01$ $^{***}P < 0.001$

图 8 4 个装置在 2 种体积流量下分散的 FPD、MMAD($\bar{x}\pm s$, n=3)

Fig. 8 FPD, MMAD values of four devices at two flow rates($\bar{x}\pm s$, n=3)

2.9 数据分析方法

使用 Microsoft Excel 2016 软件（美国微软公司）完成统计分析，采用 t 检验对体外实验结果的显著性进行分析。

3 讨论

基于本研究的装置及处方，提高装置气流阻力可以改善装置分散性能。结合装置结构及流场变化等对 2 种分散结构体外表现分别进行讨论。

3.1 RS01 系列装置体外表现差异

L、M、H 装置结构差异如图 1 所示，装置两个切向进气口大小和结构的差异导致了装置气流阻力差异。气流入口处空间越小，装置阻力越高。对同一装置而言，增加气流流量，有利于药物递送出装置，同时药物在喉管的差异不显著，分散性能显著提高，因此表明 RS01 系列装置结构对气流相对较敏感。

3.2 HD 装置体外表现差异

如图 5 所示，随装置内气流提高，整体湍流动能提高，导致胶囊在装置内运动加剧，药物从胶囊内

递送出来几率增大，装置内胶囊残留降低；因 HD 装置吸嘴较细，载体颗粒离开装置时速度较高，惯性作用下喉管沉积较高；在预分离器沉积图中（见图 7），装置内体积流量增加至 60 L/min 时，HD 装置预分离器沉积显著降低，装置分散性能提高。但体积流量提后 HD 装置分散性能无显著性提高，表明 HD 对应流道结构对气流体积流量相对不敏感。

3.3 模拟结果与体外结果对比讨论

综合以上研究，分析体外 FPD 随体积流量和装置的变化与数值计算结果，如图 9 所示，30 L/min 体积流量时，随装置阻力增加，载体颗粒与气流相对速度及平均碰撞能量损失增加，作用在载体颗粒上的气流剪切力及碰撞力提高，与 FPD 趋势一致；体积流量增加至 60 L/min 时，颗粒-气流相对速度进一步提高，随阻力变化趋势仍与 FPD 一致，表明相同流量下增加装置阻力能提高作用于药物颗粒的气流作用及惯性碰撞作用，有助于原料药从载体脱落。

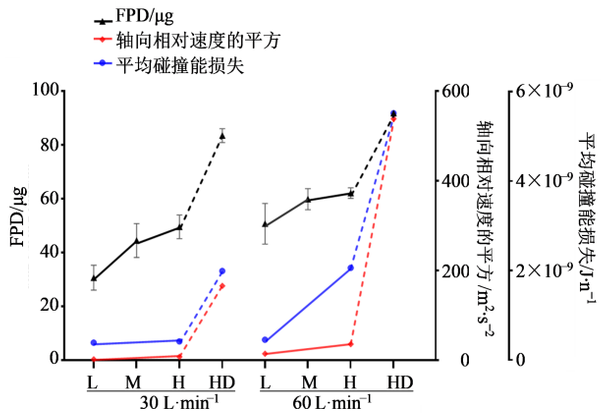


图 9 4 种装置在两种体积流量下的体外实验结果与模拟结果的比较图

Fig. 9 Comparison between results of *in-vitro* experiments and simulations of four devices at two flow rates

相同体积流量下，随装置阻力增加，装置内气流体积流量提高，RS01 系列装置内颗粒受到的剪切力及碰撞力随之增加，装置分散性能改善；药物颗粒在 HD 装置受到的气流剪切力远高于 RS01 系列装置，气流剪切力在 HD 装置中药物分散过程中作用更大，同时，药物颗粒单次碰撞的颗粒平均碰撞能量损失较大，导致颗粒在 HD 装置中分散更完全，HD 装置分散性能表现更优。

除此之外，气流体积流量变化对于 RS01 系列及 HD 装置造成的分散作用的变化也不尽相同。随气流体积流量升高，RS01 装置内剪切作用变化与体积流量变化一致，而 L、H 碰撞差异较大；而 HD 装置随气流体积流量的变化，剪切作用和碰撞作用的变化基本相当，共同促进药物分散。

基于本研究的装置及处方，提高装置阻力可以提升对药物颗粒的分散作用，从而提高装置的分散性能；装置分散结构不同会导致对应分散作用的差异；不同的分散机制随气流体积流量的变化程度也各不相同，需要具体分析。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Hoppentocht M, Hagedoorn P, Frijlink H W, et al. Technological and practical challenges of dry powder inhalers and formulations [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2014, 75(2):18-31.

[2] Yang M Y, Verschuer J, Shi Y Y, et al. The effect of device resistance and inhalation flow rate on the lung deposition of orally inhaled mannitol dry powder [J]. Int J Pharm, 2016, 513(1/2): 294-301.

[3] Clark A R, Weers J G, Dhand R. The confusing world of dry powder inhalers: it is all about inspiratory pressures, not inspiratory flow rates [J]. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv, 2020, 33(1): 1-11.

[4] 蔡兴诗, 杨 阳, 杨资伟, 等. 干粉吸入装置对干粉吸入剂体外沉积性质的影响 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(9): 994-997, 1012.
Cai X S, Yang Y, Yang Z W. Influence of dry powder feeding devices on their *in- vitro* deposition [J]. Chin New Drugs J, 2015, 24(9):994-997.

[5] Shur J, Lee S, Adams W, et al. Effect of Device Design on the In Vitro Performance and Comparability for Capsule-Based Dry Powder Inhalers [J]. The AAPS Journal, 2012, 14(4):667-676.

[6] Yang M Y, Verschuer J, Shi Y, et al. The effect of device resistance and inhalation flow rate on the lung deposition of orally inhaled mannitol dry powder [J]. Int J Pharm, 2016, 513(1-2):294-301.

[7] Sommerfeld M, Cui Y, Schmalfuß S. Potential and constraints for the application of CFD combined with Lagrangian particle tracking to dry powder inhalers [J]. Eur J Pharm Sci, 2019, 128: 299-324.

[8] 中华人民共和国药典 [S]. 一部. 2015: 48-49.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2015: 48-49.

[9] 孟胡齐, 薛 俊, 陈 岚, 等. 一种胶囊型粉雾剂装置分散机制的考察 [J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(12):1468-1475.

Meng H Q, Xue J, Chen L, et al. Investigation on the Dispersion Mechanism of a Capsule-based Dry Powder Inhaler[J]. Chin J Pharm, 2019, 50(12):1468-1475.

[10] Grasmeijer F, Hagedoorn P, Frijlink H W, et al. Drug content effects on the dispersion performance of adhesive mixtures for inhalation [J]. PLoS One, 2013, 8(8): e71339.

[11] Kaialy W, Alhalaweh A, Velaga S P, et al. Effect of carrier particle shape on dry powder inhaler performance [J]. Int J Pharm, 2011, 421(1): 12-23.

[12] Coates M S, Fletcher D F, Chan H K, et al. Effect of design on the performance of a dry powder inhaler using computational fluid dynamics. Part 1: Grid structure and mouthpiece length [J]. J Pharm Sci, 2004, 93(11): 2863-2876.

[13] Chen L, Heng R L, Delele M A, et al. Investigation of dry powder aerosolization mechanisms in different channel designs [J]. Int J Pharm, 2013, 457(1): 143-149.

[14] Yang J C, Wu C Y, Adams M. Three-dimensional DEM-CFD analysis of air-flow-induced detachment of API particles from carrier particles in dry powder inhalers [J]. Acta Pharm Sin B, 2014, 4(1): 52-59.

[15] Tong Z B, Kamiya H, Yu A B, et al. Multi-scale modelling of powder dispersion in a carrier-based inhalation system [J]. Pharm Res, 2015, 32(6): 2086-2096.

[16] Coates M S, Chan H K, Fletcher D F, et al. Effect of design on the performance of a dry powder inhaler using computational fluid dynamics. Part 2: air inlet size [J]. J Pharm Sci, 2006, 95: 1382-1392.

[17] Coates M S, Chan H K, Fletcher D F, et al. Influence of mouthpiece geometry on the aerosol delivery performance of a dry powder inhaler [J]. Pharm Res, 2007, 24: 1450-1456.

[18] Donovan M J, Kim S H, Raman V, et al. Dry powder inhaler device influence on carrier particle performance [J]. J Pharm Sci, 2012, 101: 1097-1107.

[19] Milenkovic J, Alexopoulos A H, Kiparissides C. Deposition and fine particle production during dynamic flow in a dry powder inhaler: a CFD approach [J]. Int J Pharm, 2014, 461: 129-136.

[20] Milenkovic J, Alexopoulos A H, Kiparissides C. *Airflow and Particle Deposition in a Dry Powder Inhaler: an Integrated CFD Approach* [M]//Obaidat M S, Filipe J, Kacprzyk J, et al. Simulation and modeling methodologies, technologies and applications. Cham: Springer, 2014: 127-140.

[21] Sommerfeld M, Schmalfuß S. Numerical analysis of carrier particle motion in a dry powder inhaler [J]. J Fluids Eng, 2015, 138: 4.

[22] Mei Y, Qu J J, Li Y. Influence of y^+ on the computation of vertical axis wind turbine aerodynamic performance [J]. Electr Power Sci Eng, 2017, 33: 60-64.

[23] Louey M D, Mulvaney P, Stewart P J. Characterisation of adhesional properties of lactose carriers using atomic force microscopy [J]. J Pharm Biomed Anal, 2001, 25: 559-567.

[24] Steckel H, Markefka P, Tewierik H, et al. Functionality testing of inhalation grade lactose [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2004, 57: 495-505.

[25] Van W B, Thalberg K, Remmelgas J, et al. Simulation of dry powder inhalers: combining micro-scale, meso-scale and macro-scale modeling [J]. AIChE J, 2017, 63: 501-516.

[26] Nguyen D, Remmelgas J, Björn I N, et al. Towards quantitative prediction of the performance of dry powder inhalers by multi-scale simulations and experiments [J]. Int J Pharm, 2018, 547: 31-43.

[27] Clark A R, Hollingworth A M. The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers--implications for in vitro testing [J]. J Aerosol Med, 1993, 6(2): 99-110.

[28] Yang R, Chan H K, Yu A, et al. Discrete modelling of powder dispersion in dry powder inhalers - a brief review [J]. Curr Pharm Des, 2015, 21(27): 3966-3973.

[责任编辑 兰新新]