

计算流体动力学用于生地黄低聚糖干粉吸入剂所选装置的模拟验证

周 扬^{1,2}, 刘 力^{2*}, 徐德生², 许希宁³, 韩 润²

1. 苏州卫生职业技术学院, 江苏, 苏州 215009

2. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 200021

3. 上海中医药大学, 上海 201203

摘 要: **目的** 采用计算流体动力学 (CFD) 进行药物微粒在生地黄低聚糖干粉吸入剂 (RRODPI) 所用 2 种装置内部的运动轨迹模拟, 并与体外沉积结果进行对比, 验证该结果的准确性。**方法** 采用新一代药用撞击器 (NGI) 进行体外沉积实验得到相关数据后, 根据 2 种吸入装置的实际尺寸, 采用 UGNX 10.0 软件建立 2 种干粉吸入装置三维模型, 将此模型导入 ICEM CFD 软件中进行网格的划分, 划分网格之后在检查网格质量合格后, 将其导入 Fluent 软件中进行相关参数的设置。设置好参数之后进行数据的迭代和收敛, 当数据计算处于稳态之后进行数值分析, 最终得到药物微粒在 2 种干粉吸入装置的运动轨迹图, 并与体外沉积结果进行对比, 验证模拟结果。**结果** 体外沉积实验结果表明圆筒型装置的有效沉积率高于刺破型装置, CFD 结果表明不同粒径的微粒在圆筒型装置中均能达到出气口, 而对于刺破型装置, 药物微粒在某一个粒径范围内无法到达出气口, 2 种结果均表明圆筒型装置更适合作为 RRODPI 所用装置。**结论** 采用 CFD 进行药物微粒在干粉吸入装置中运动轨迹的模拟, 得到的结果较为直观, 与体外沉积实验结果相一致, 可以很好地预测药物微粒在干粉吸入装置中的运动状况。**关键词:** 计算流体动力学; 生地黄; 低聚糖; 干粉吸入剂; 模拟验证; 网格; 数据模拟; 干粉吸入装置; 体外沉积; 圆筒型装置; 刺破型装置

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)06-1117-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.06.011

Simulation and validation of computational fluid dynamics used for selected inhalation device of *Rehmanniae Radix* oligosaccharide dry powder inhalation

ZHOU Yang^{1,2}, LIU Li², XU De-sheng², XU Xi-ning³, HAN Run²

1. Suzhou Health Vocational College, Suzhou 215009, China

2. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China

3. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Objective To simulate the kinematics of drug particles in two kinds of dry powder inhalation devices for *Rehmanniae Radix* oligosaccharide dry powder inhalation (RRODPI) by computational fluid dynamics (CFD), and to compare simulation results with the *in vitro* deposition results in order to verify the accuracy of the results. **Methods** NGI was used to carry out *in vitro* deposition experiments, and the relative experiment data were obtained. UGNX 10.0 software was adopted to establish three-dimensional models of two kinds of dry powder inhalation devices according to their actual sizes, and then the models were imported into ICEM CFD software to divide mesh. After checking mesh quality, mesh was imported to Fluent software and the related parameters were set. When the data was in steady state after iteration and convergence, the data analysis was carried out; Finally the kinematics results of drug particles at three kinds of particle sizes in two kinds of dry powder inhalation devices were gained. The kinematics results were compared with the *in vitro* deposition results to verify the simulation results. **Results** *In vitro* deposition experiment results showed that the effective deposition rate in twister was higher than that in osmohaler. CFD results showed that drug particles at different sizes in twister could all reach the outlet but for drug particles in osmohaler, it could not reach the outlet at a certain range of sizes. The two results showed that twister was more suitable for the dry powder inhaler device of RRODPI. **Conclusion** It is comparatively intuitive

收稿日期: 2016-11-08

基金项目: 上海市科技计划基金项目 (05dz19102)

作者简介: 周 扬 (1989—), 苏州卫生职业技术学院药学院教师, 从事中药制剂研究。E-mail: catzysheep@163.com

*通信作者 刘 力, 主任药师, 博士生导师, 从事中药新药研究。Tel: (021)53827660 E-mail: liuli2750@hotmail.com

to use CFD to carry out the kinematics simulation of drug particles in two kinds of dry powder inhalation devices and the result is consistent with the *in vitro* deposition experiment results, which can well predict the motion state of drug particles in the two dry powder inhalation devices.

Key words: computational fluid dynamics; *Rehmanniae Radix*; oligosaccharide; dry powder inhalation; simulation and validation; mesh; data simulation; dry powder inhalation device; *in vitro* deposition; twister; osmohaler

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以气流阻塞为特征的慢性支气管炎并肺气肿的复杂呼吸系统疾病^[1], 随着环境污染越来越严重, 其发病率越来越高^[2]。对于 COPD 的治疗, 肺部药物转运被公认为最有效的方法, 吸入治疗也被认为是呼吸道疾病的首选给药方式^[3-4]。目前肺部主要通过吸入给药, 吸入制剂包括定量吸入气雾剂 (MDI)、雾化吸入剂和干粉吸入剂 (DPI, 又叫粉雾剂) 等。较气雾剂和雾化吸入剂而言, DPI 主要依靠患者主动吸入药物, 无需添加含氟氯烃和氢氟烷烃等抛射剂, 药物以胶囊或泡囊形式给药, 剂量准确^[5-6], 不含防腐剂和酒精等溶剂, 对病变黏膜无刺激性, 药物状态稳定, 已被广泛应用^[7-8]。在 DPI 的制备过程中, 干粉吸入装置的选择也同样重要, 它影响着药物在肺部的传递。干粉吸入装置发展了 30 多年, 已从第 1 代发展到了第 3 代^[9]。虽然干粉吸入装置已经有了如此快速的发展, 但是国内对于干粉吸入装置的研究仍然停留于被动型胶囊型干粉吸入装置。

计算流体力学 (computational fluid dynamics, CFD) 是用电子计算机和离散化的数值方法对流体力学问题进行数值模拟和分析的一个分支^[10-12]。它采用理论方法计算流体运动, 并将其与实际流体运动相结合^[13-14], 目前已广泛应用于医药行业中, 可用来模拟人体的血流动力学变化等^[15-16]。目前已有研究通过 CFD 的相关软件, 将 CFD 与 DPI 紧密联系, 在制作合适的干粉吸入装置三维模型后, 利用三维数学模型和几何图像对 DPI 中粒子的流动行为和肺部的沉积进行模拟^[17-19], 得到的理论模拟效果^[20-21]可用于预测和验证实验结果, 而且理论结果和实际结果差别较小, 如 Milenkovic 等^[22]采用 CFD 软件对于药物在干粉吸入装置 Turbuhaler 中的流动性和粒子的沉积进行了模拟, 结果表明模拟结果与实验结果相一致。

生地黄低聚糖源于曙光医院院内制剂生地注射液, 在临床应用中已显示出其对 COPD 患者具有一定的疗效^[23], 课题组前期采用纳米喷雾干燥技术制得了生地黄低聚糖微粉^[24], 并进行了体外沉积实

验, 用于优选干粉吸入装置。但药物微粒在吸入装置中的运动状态无法预知, 因此本实验采用 CFD 进行体外沉积实验所选的 2 种干粉吸入装置中药物微粒运动情况的模拟, 并与体外沉积实验结果进行对比验证, 最终优选干粉吸入装置。

1 仪器与材料

1.1 仪器

岛津 LC-20AT 高效液相色谱仪、岛津 AUY220 型电子分析天平, 日本岛津公司; SEDEX75 型蒸发光散射检测器, 法国迪马公司; Shodex Asahipak NH2P-50E 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); TG332A 型微量分析天平, 上海精密科学仪器有限公司; Direct-Q3 纯水机, 美国 Millipore 公司; 新一代药用撞击器 NGI, 英国 COPLEY 公司; 3 号明胶胶囊、3 号 HPMC 胶囊, 苏州胶囊有限公司; 刺破型吸入装置, 天津青松华药医药有限公司; 圆筒型吸入装置, 苏州万通定量阀系统有限公司。

1.2 药品与试剂

生地黄低聚糖微粉, 曙光医院制剂室自制, 平均粒径 2.8 μm, 批号 150918; 水苏糖, 质量分数 ≥ 98%, 美国 Sigma 公司; 甲醇、乙腈为色谱纯, 水为超纯水, 其他均为分析纯。

1.3 实验软件

UGNX 10.0 软件, 德国西门子公司; ICEM CFD 软件, ANSYS 公司; Fluent 软件, ANSYS 公司。

2 方法与结果

2.1 干粉吸入装置的体外沉积实验^[25]

根据美国药典规定的测定有效部位沉积率所用的新一代药用撞击器 (new generation impactor, NGI)^[26-27]进行干粉吸入装置的评价^[28-29]。

NGI 测定前在预分离器内预涂 10 mL 酒精, 并对 8 个收集盘用 0.01% 聚乙烯醇 80 涂层。静置 30 min, 待酒精完全挥发后安装托盘并锁紧盘体。取 20 mg 生地黄低聚糖微粉装填入 3 号 HPMC 胶囊中, 制得干粉吸入用胶囊。NGI 每次测试需要 10 粒胶囊, 由于需对 2 种干粉吸入装置进行测定, 每个装置测定 3 次, 共需制备 60 粒胶囊。

测定时开启真空泵并连接流量泵, 调节流量为

60 L/min, 将制得的胶囊分别装入干粉吸入装置中, 通过适配器将装置固定在 NGI 的人工喉上, 随后通过干粉吸入装置刺穿胶囊释放微粉, 单个胶囊吸入时间为 5 s, 吸入次数为 3 次, 5 s 后取下吸入装置重新装填胶囊再次进行吸入测定。每个干粉吸入装置进行 3 组测定, 每组抽吸 10 粒胶囊。每组测定结束后, 将吸入装置、胶囊、人工喉、预分离器、S1~S7 和 MOC 层 (S1~S7 为第 1 到第 7 层级, MOC 层为微孔收集器层级) 11 个部位用超纯水分别溶解并收集到自动进样小瓶中, 采用 HPLC-ELSD 检测各部分接收液中水苏糖量, 并通过药辅比例换算得到药物制剂总量。

称量空胶囊质量为 W_1 , 装药后胶囊质量为 W_2 , NGI 测试后的胶囊质量为 W_3 , 则排空率 $= (W_2 - W_3) / (W_2 - W_1)$ 。排空率是衡量药物流动性的重要指标, 排空率越高, 干粉制剂的流动性越好。通常规定, 药物干粉的排空率 $> 90\%$ 表明制剂合格。同时求得回收量 (recovered dose, RD)、回收率 (RF)、释放量 (emitted dose, ED)、有效部位沉积量 (fine particle dose, FPD) 和有效部位沉积率 (free particle fraction, FPF), 这些数据能直观准确地反映药物在肺部的沉积情况。RD 是指从干粉吸入装置、人工

喉、预分离器和第 1 层级到 MOC 层的总收集量。 $RF = RD / (W_2 - W_1)$, $ED = (W_2 - W_3)$, 即从胶囊里释放出的总药量。FPD 是指在 NGI 内部层级中, 第 2 层到 MOC 层的总沉积量。 $FPF = FPD / RD$ 。当肺部 $FPF > 30\%$ 时, 表明制剂合乎要求。

2.2 CFD 工作步骤

CFD 工作流程^[30-31]见图 1, 首先根据本实验所选的 2 种干粉吸入装置 (图 2) 的实际尺寸, 采用 UGNX10.0 软件建立 2 种干粉吸入装置三维模型, 将此模型导入 ICEM CFD 软件中进行网格的划分, 划分网格之后在检查网格质量合格后, 将其导入 Fluent 软件中进行相关参数的设置。设置好参数之后进行数据的迭代和收敛, 当数据计算处于稳态之后进行数值分析。

3 结果

3.1 体外沉积实验结果

体外沉积结果见表 1, 所用生地黄低聚糖微粉的平均粒径为 $2.8 \mu\text{m}$, 结果表明圆筒型装置的排空率和有效部位沉积率均高于刺破型装置。同时对 2 组数据进行正态检验, 表明 2 组数据均符合正态分布后进行独立样本 t 检验, 结果表明 2 组数据无统计学差异, 而对数据进行直观比较, 表明圆筒型装

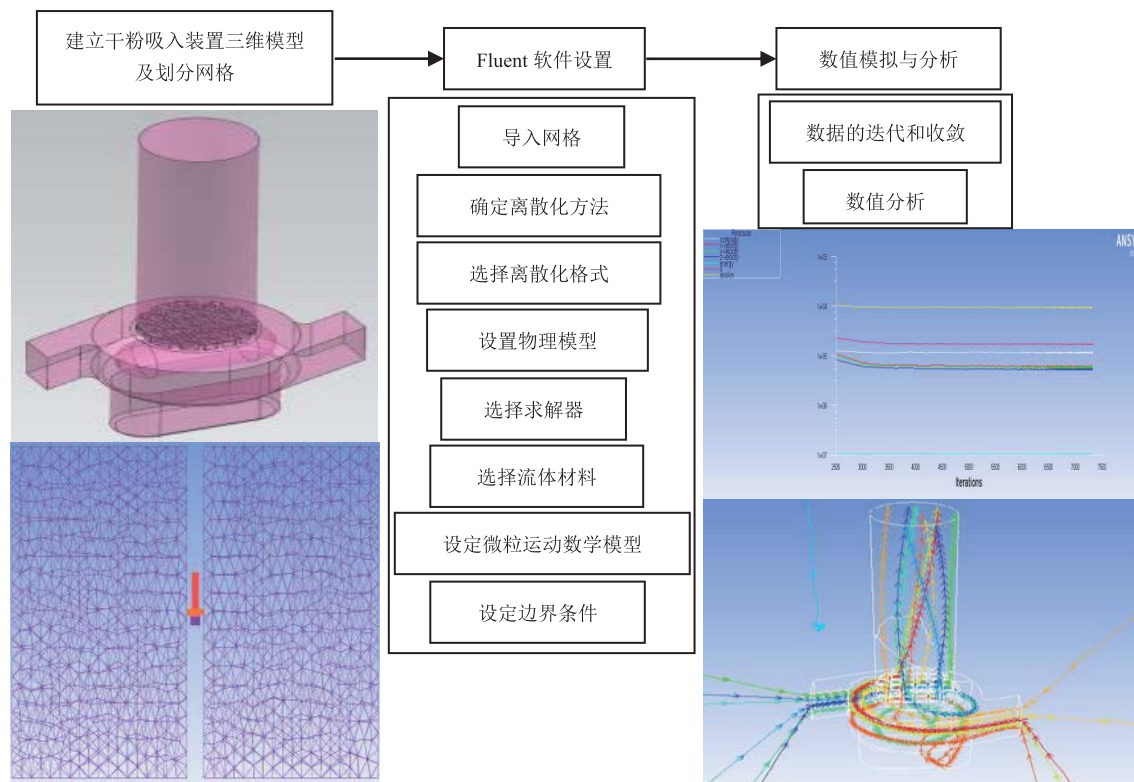


图 1 CFD 工作流程

Fig. 1 Working procedure of CFD



图 2 2 种干粉吸入装置 (刺破型干粉吸入装置和圆筒型干粉吸入装置) 实际产品图

Fig. 2 Actual products of two kinds of dry powder inhalation devices (osmohaler and twister)

表 1 2 种干粉吸入装置的体外沉积评价指标结果 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)Table 1 *In vitro* deposition evaluation results of two kinds of dry powder inhalation devices ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

装置	排空率/%	ED/mg	RD/mg	RF/%	FPD/mg	FPF/%
刺破型装置	91.45 ± 0.02	18.30 ± 0.48	18.39 ± 0.48	91.91 ± 0.02	8.76 ± 0.25	47.65 ± 0.01
圆筒型装置	92.06 ± 0.02	18.42 ± 0.39	18.61 ± 0.34	93.04 ± 0.02	9.74 ± 0.52	52.33 ± 0.03

置更优, 所以还要结合模拟验证试验的结果。

3.2 2 种装置内部流场的湍流动能对比^[32]

流体是 CFD 的研究对象, 而湍流是最为普遍的流体流动状态。当流体处于湍流状态时, 流体质点会不断地相互掺混。Reynolds 平均法是目前使用最为广泛的湍流数值模拟方法, 在 CFD 应用中效果也较好^[33]。因此本实验使用 Reynolds 平均法对湍流进行求解计算, 选取 Realizable $k-\varepsilon$ 模型作为湍流模型, 并进行数据后处理得到相应的湍流动能分布。在 Fluent 软件中对 CFD 的数据结果进行后处理得到 2 种装置分别在装置纵切面和网格平面处的湍流动能分布图, 如图 3 所示, 左侧图标颜色所对应的数值就是相应的湍流动能值。如图可以看到, 蓝色所对应的湍流动能值较低, 而红色所对应的湍流动能值较高。可以看出, 刺破型装置的湍流动能在底部网格处远远高于其他部位, 出口和进口部位的湍流动能都很低。而在网格平面处, 中间部位的湍流动能分布得较边缘部位均匀。在网格平面外围的边缘处, 大多为红色, 表明此边缘湍流动能极高。对于圆筒型装置而言, 在 6 个进气口和网格处的湍流动能远远高于其他部位, 而其他部位和进气口延伸处的湍流动能较低。在网格平面中间部位的各个网格的外围边缘处大部分呈红色, 说明该处湍流动能极高。对 2 个装置的湍流动能进行比较, 两者都是在网格处很高, 其他部位很低。网格处的湍流动能都是从

边缘到内部逐渐减小。刺破型装置中的网格只是在部分边缘处湍流动能很高, 但进气口处湍流动能很低, 而圆筒型装置在网格和进气口处的湍流动能都很高。总体上刺破型装置内部流场的湍流动能高于圆筒型装置。

3.3 2 种装置内部流场的速度分布对比

2 种装置分别在装置纵切面和网格平面处的速度分布图见图 4。由图 4 可以看出刺破型装置在进气口处为绿色和蓝绿色交错, 而在网格处大部分网格的中间为黄色, 外围为蓝绿色, 少数网格的边缘有蓝色, 表明网格平面处的速度高于进气口, 而其他部位速度均偏低, 呈蓝绿色。圆筒型装置在进气口呈蓝绿色和绿色交错, 并有少量的黄色, 而在网格平面处, 每个网格的边缘为一圈蓝色, 而内部呈黄色或黄色和红色交错, 表明网格中心部位的速度高于进气口处。对 2 种装置进行比较, 可以发现 2 种装置在进气口和网格处的速度均显著高于其他部位, 而网格中心部位的速度又高于边缘处, 即药物在网格的中心部位与网格碰撞地最剧烈。根据 2 种装置在网格平面处的速度分布, 可以发现圆筒型装置的速度分布较刺破型装置均匀。

3.4 2 种装置中的气流运行轨迹

2 种装置在各自流场区域中的气体流线图如图 5 所示, 图中红、蓝、黄和绿色的线条只是用于更清晰地表明不同方向的气流在装置中的运行轨迹,

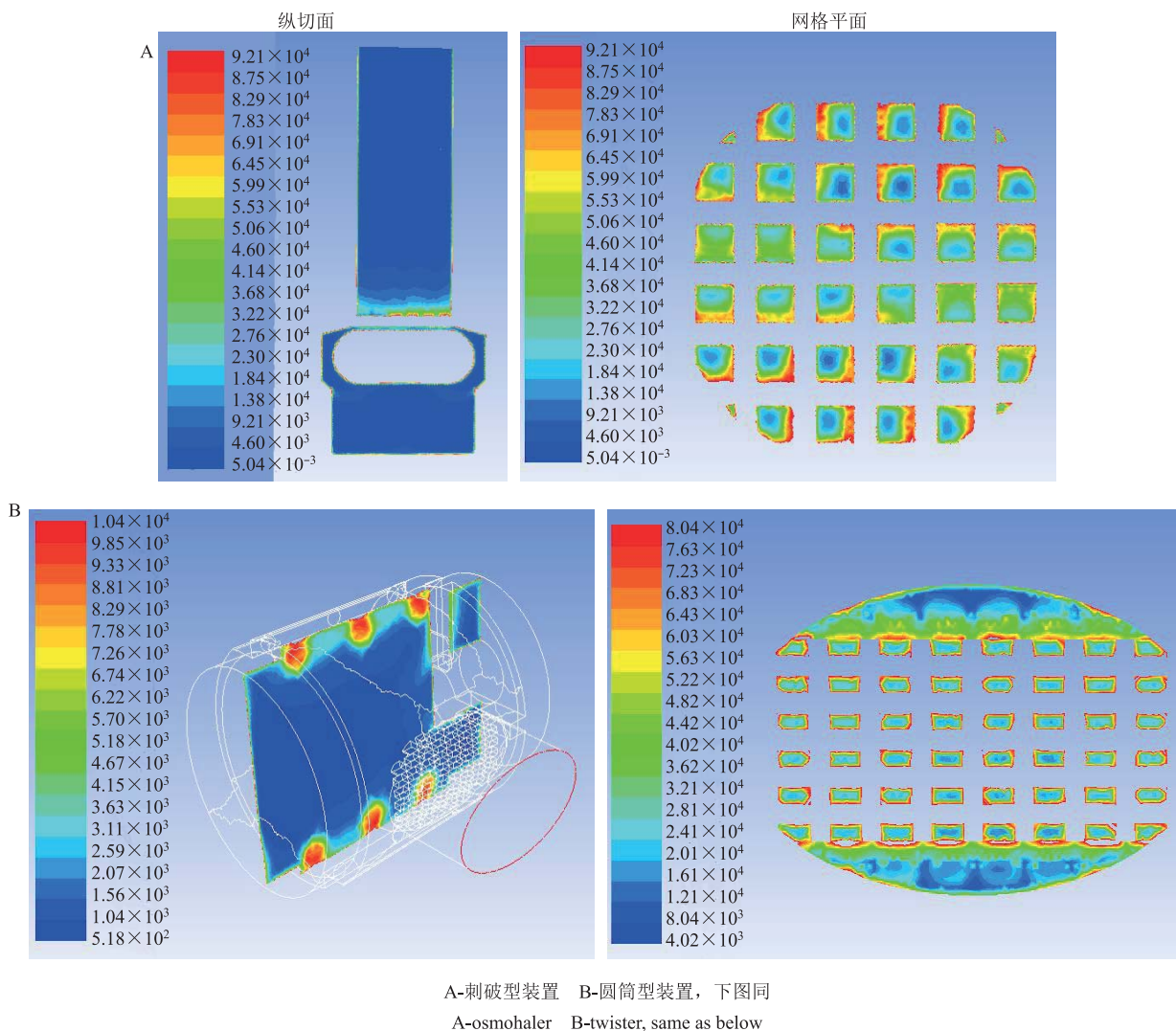


图 3 2 种干粉吸入装置在纵切面和网格平面的湍流动能分布图

Fig. 3 Turbulent kinetic energy distribution of two kinds of dry powder inhalation devices in longitudinal section and grid plane

而无本质上的区别。可以看出 2 种装置中, 气体从进气口进入后均通过旋转的方式到达出口, 而不同的是在刺破型装置中, 气流是在进气口和底座网格处附近旋转流动, 旋转的范围较小, 之后就与网格垂直, 通过网格部位到达出口。而在圆筒型装置中, 由于装置自身的形状, 气流进入进气口后便会围绕着圆柱筒旋转, 旋转的范围较大, 之后也会通过网格部位到达出口。

3.5 不同粒径药物微粒在 2 种装置中的运动轨迹模拟

气流具有一定的速度, 而药物微粒在装置中的运动状态是受气流影响的, 气流会带着微粒进行旋转, 不同粒径的微粒也会造成其在 2 种干粉吸入装置中的运动轨迹也会有所差别。由于不同粒径的药

物微粒在装置中的运动状态无法用肉眼预知, 只能通过模拟实验预知, 因此本实验对 3 种粒径的数百颗药物微粒进行运动轨迹的模拟, 得到的运动轨迹如图 6 所示。在每个图中, 药物微粒的运行轨迹都有多个线条, 这些线条表示的均是来自不同方向的同种粒径的药物微粒的运行轨迹, 将线条用不同的颜色表示只是为了更清楚地显示其在装置中的运行轨迹。在刺破型装置中, 粒径 $2.8\ \mu\text{m}$ 的微粒在气流的带动下, 在底座部位旋转 1 次或多次便能通过网格部位到达出口; 当微粒粒径为 $15\ \mu\text{m}$ 时, 在气流的带动下, 在底座部位一直处于旋转状态, 无法到达出口, 产生这一情况的原因可能是装置本身的局限性, 当微粒处于某一粒径范围时, 其自身的结构导致此粒径的微粒在底座处会一直旋转, 气流

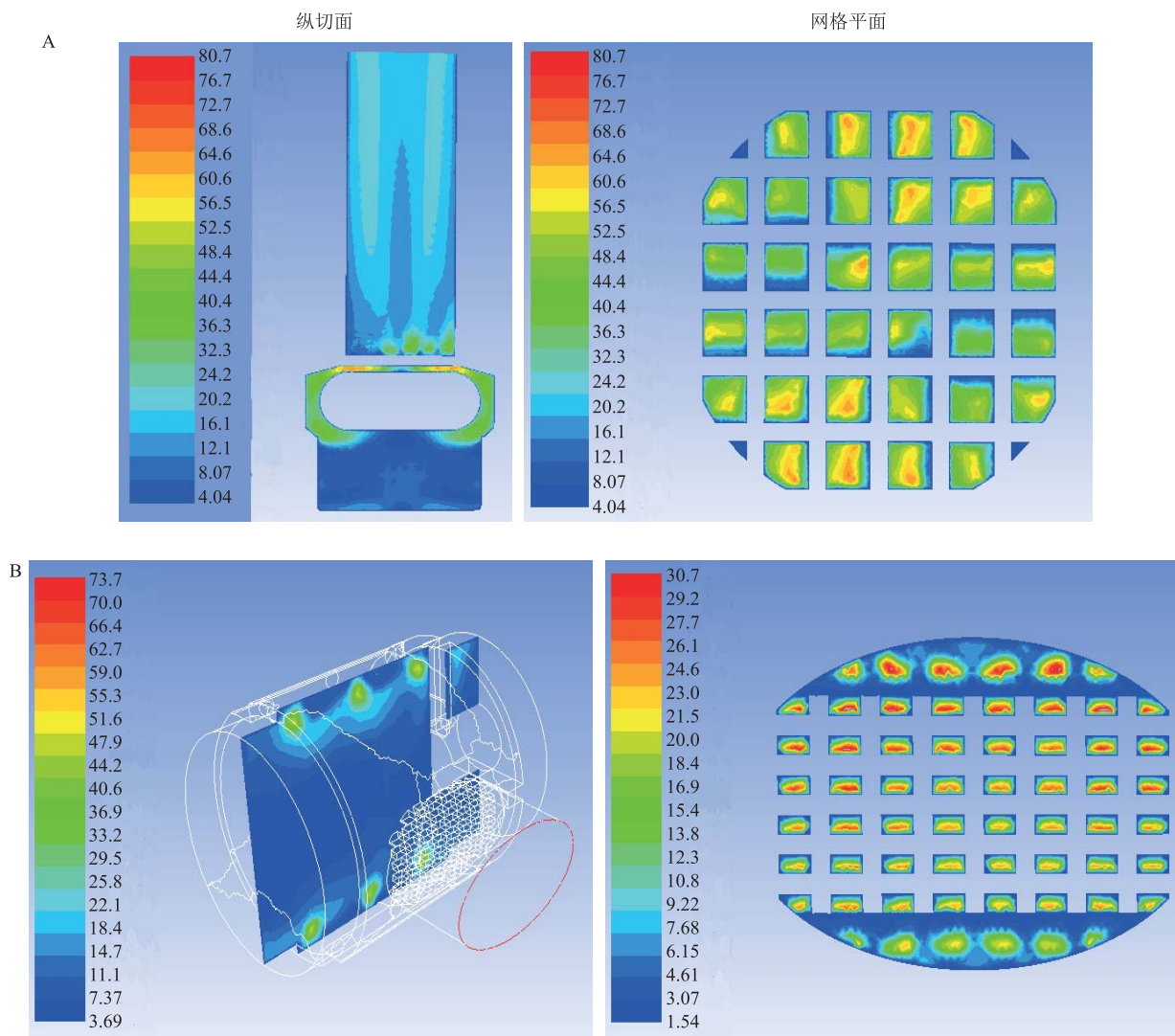


图 4 2 种干粉吸入装置在纵切面和网格平面的速度分布图

Fig. 4 Velocity distribution of two kinds of dry powder inhalation devices in longitudinal section and grid plane respectively

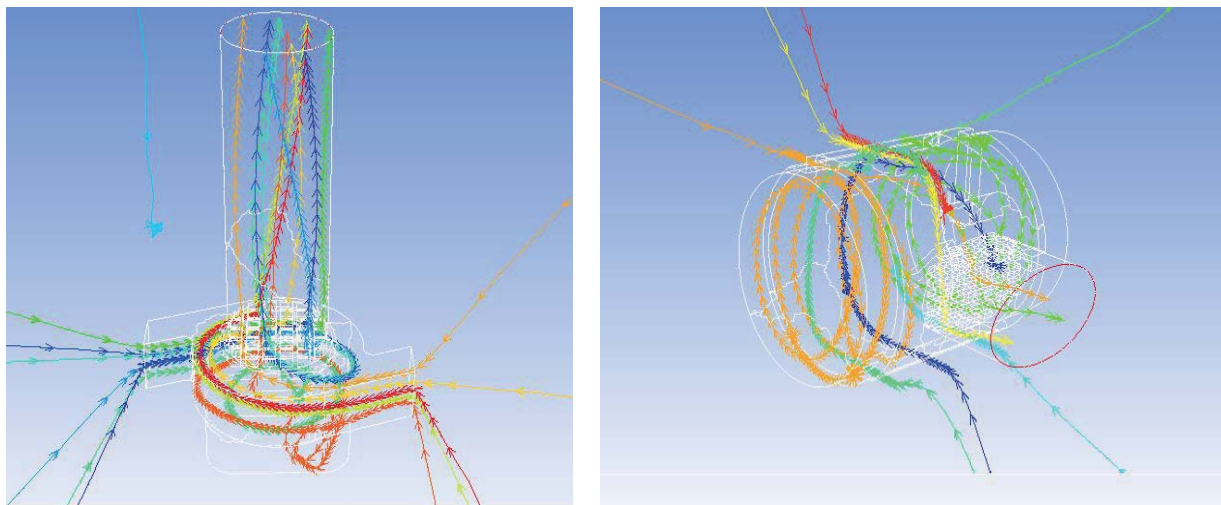


图 5 2 种装置在流场区域中的气体流线图

Fig. 5 Gas flow chart of two devices in flow field

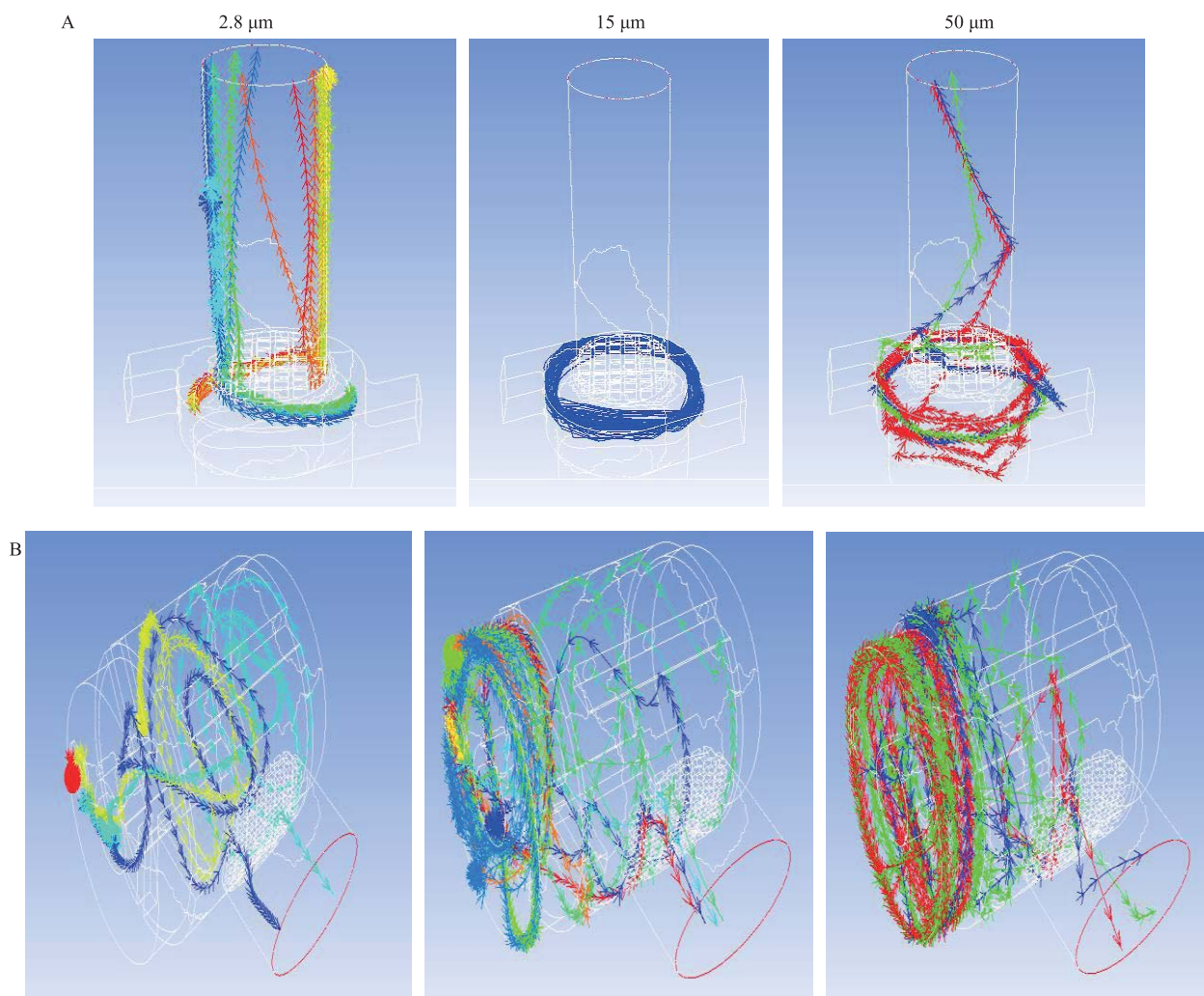


图 6 3 种粒径药物微粒在 2 种装置中的运动轨迹

Fig. 6 Kinematics results of drug particles at three kinds of particle sizes in two kinds of dry powder inhalation devices

无法带动它到达出气口。当粒径为 $50\ \mu\text{m}$ 时,与粒径为 $2.8\ \mu\text{m}$ 时情况相同,药物微粒在底座旋转多次之后最终到达出气口部位。在圆筒型装置中,3 种粒径的微粒均能到达出气口,而由于圆筒型装置中胶囊打开的方式不同,微粒一直在旋转腔内部旋转,从微粒的旋转次数来看,粒径 $50\ \mu\text{m} >$ 粒径 $15\ \mu\text{m} >$ 粒径 $2.8\ \mu\text{m}$ 。对 2 种装置进行比较,药物微粒在 3 种粒径时,在圆筒型装置中均能到达出气口,而刺破型装置中则不能实现,由此推断刺破型装置在某一个粒径范围时,药物微粒无法到达出气口,而圆筒型装置则无此情况发生。

3.6 体外沉积实验结果与 CFD 结果对比分析

体外沉积实验结果表明,圆筒型装置的有效沉积率高于刺破型装置,CFD 结果表明圆筒型装置在不同粒径的微粒进入装置后均能到达出气口,而刺破型装置在某一个粒径范围内无法到达,2 种结果

均表明,圆筒型装置更适合作为生地黄低聚糖 DPI 所用装置。

4 讨论

4.1 网格划分

网格划分技术是数值计算中非常关键的步骤,网格划分的质量将直接影响计算结果的精确度以及求解的收敛性。ICEM 由于具有比较友好的操作界面、丰富的三维制图软件接口、完善的几何修复功能、方便的拓扑创建、先进的 O 型网格划分技术,以及丰富的求解器接口等,在业内的使用越来越广泛,而且 ICEM 在生成结构网格方面也领先于其他软件^[34]。由于非结构网格适应性极好,而本实验所选 2 种干粉吸入装置内部结构较为复杂,故使用非结构网格对已建好的三维模型进行网格划分。

4.2 Fluent 软件中相应参数的设置

Fluent 具有压力基 (pressure based) 和密度基

(density based) 2 种求解器^[35]。压力基求解器以压力-速度耦合算法为基础进行求解,并根据连续性方程和动量方程中推出压力值(或压力修正项)。而密度基求解器则以矢量形式对连续性、动量、能量和组分方程进行求解。在约束控制方程时,主要使用压力与速度耦合对流场进行求解计算,因此本实验使用压力基求解器,并且选择压力和动量方程耦合求解的方法。为了得到扩散通量、速度导数,以及高阶离散格式,需要求解变量的梯度。

对于 Fluent 数值模拟,还需要指定流体的材料及其物理化学属性,数值模拟中所用的流体为空气,因此在 Fluent 的材料库(Materials)中选择空气(air)作为流体材料。由于空气具有压缩性以及热物理特性随温度而变化的特点,因此还需对空气的物理参数进行设置,主要对空气的密度、比热、导热率和黏度等有相关的要求。

计算模型主要有多相流模型、黏性模型、组分模型和离散型模型等。对于药物微粒的数值模拟,本实验选用 Fluent 软件中的离散项模型(DPM)。该模型可以模拟计算药物微粒的运动轨道和由微粒引起的热量/质量传递,以及考虑相间耦合对离散项轨迹等的影响,并预测连续相中由于湍流涡旋的作用而对药物微粉造成的影响。离散项模型对于药物微粒运动路径的计算,使用单向耦合的 Lagrangian(拉格朗日)法来对粒子进行追踪。该方法使用的前提是要知道其所在流场的信息,并在此基础上,考虑流体微元对微粒施加的力,从而计算微粒的加速度,根据加速度再结合微粒的初始信息,来确定下一个步长的微粒所处的位置。

4.3 CFD 对生地黄低聚糖 DPI 中药物微粒在装置中的运行状态的探索以及对所选装置的验证

湍流动能对干粉吸入装置中药物微粒的雾化起关键作用,随后产生的旋流,使得药物微粒与装置内壁进行多次碰撞,从而使微粒分散和解聚。在装置内流场趋近网格处,气流为旋流,旋流不宜过大,因为较大的旋流不利于患者吸入,药物微粒会随着旋流进入口腔,较易沉积在口腔内壁及咽喉部位而不能到达肺部深处。对于药物微粒而言,充分的旋流可以使药物微粒与装置内壁碰撞的次数增多,这一点从而有利于药物微粒的分散和解聚。药物微粒在装置中的释药过程为药物微粒先从胶囊中释放出来,再进入旋流,随着旋流一同旋转并前进,到与网格发生碰撞,最终经过吸嘴由出口释放。本实验

中刺破型装置整体的湍流动能和速度分布都高于圆筒型装置,表明药物微粒在该装置中的雾化情况优于圆筒型装置。刺破型装置中的药物微粒轨迹更多地集中在底座处,药物微粒的惯性和动量都较大,很难随着连续相的旋转而进入到出口处,而且出口区长度较长,连续相速度的衰减就非常显著,容易导致较大的药物不易跟随连续相同步旋转和前进从而滞留在装置内部。而对于圆筒型装置,药物微粒沿着装置呈圆圈状旋转,惯性和动量的大小都不会影响其进入到出口处,而且其出口区较短,连续相速度的衰减就变得不明显,很容易使得药物微粒进入出口处。

在进行体外沉积实验时,本实验只是对 2.8 μm 的生地黄低聚糖微粉在装置中的沉积状态进行了测定,这是为了验证在 2.8 μm 时生地黄低聚糖微粉在 2 种装置中的沉积是否合格,从而进行 2 种装置的优选,而并未对 15 μm 和 50 μm 的药物微粒进行在装置中的沉积测定,同时 15 μm 和 50 μm 的生地黄低聚糖微粒也很难制得。而模拟验证试验对 2.8、15、50 μm 的药物微粒在装置中的运动状态进行了模拟,用于优选装置,沉积实验和模拟验证试验只需要将两者的结果进行对比,两者相结合,而并不需要互相对应。

将模拟结果与装置的排空率和 FPF 结果进行对比,结果表明圆筒型无论在体外肺部沉积率实验上还是药物微粒在装置中的释放上,都更适合用于生地黄低聚糖 DPI 的制备。为便于计算,本实验对药物微粒的数值模拟,做了较多的简化处理。在接下来的研究中,如果能运用离散元法(discrete element method, DEM)结合 CFD,同时充分考虑微粒之间的作用力,便能更真实客观地模拟微粒间的碰撞以及空气流场的湍流作用等因素导致的微粒分离现象,也能够更加直观地对数值模拟的结果与体外实验间的关系进行分析,以便更好的探索药物微粒在干粉吸入装置内的释放性能。

参考文献

- [1] 谢强敏,方理本,张洪泉.哮喘和 COPD 的新概念及用药[M].北京:科学出版社,2003.
- [2] Viegi G, Scognamiglio A, Baldacci S, et al. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *Respiration*, 2001, 68(1): 4-19.
- [3] 薛峰,金方.吸入制剂在哮喘和慢性阻塞性肺疾病治疗中的作用及地位[J].世界临床药物,2012, 33(4): 245-249.

- [4] 何光杰, 李宏, 李静, 等. 肺内吸入给药治疗哮喘和慢性阻塞性肺病研究进展 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(6): 690-696.
- [5] 凌祥, 沈雁, 孙春萌, 等. 肺部给药研究近况 [J]. 药学研究, 2014, 33(12): 711-714.
- [6] Son Y J, McConville J T. Advancements in dry powder delivery to the lung [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2008, 34(9): 948-959.
- [7] 汤玥, 朱家壁, 陈西敬. 新型肺部给药系统-吸入粉雾剂 [J]. 药学学报, 2009, 44(6): 571-574.
- [8] 李纳, 汤丹丹, 王丽雯, 等. 喷雾干燥法制备姜黄素磷脂复合物壳聚糖微球干粉吸入剂及其表征 [J]. 中草药, 2014, 45(17): 2475-2481.
- [9] 孟博宇, 许向阳, 王青松. 干粉吸入给药装置的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(9): 698-703.
- [10] 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(6): 1382-1392.
- [11] Vinchurkara S, Longest P W, Peart J. CFD simulations of the Andersen cascade impactor: Model development and effects of aerosol charge [J]. *J Aerosol Sci*, 2009, 40(9): 807-822.
- [12] Jayarajua S T, Brounsa M, Lacor C, *et al.* Large eddy and detached eddy simulations of fluid flow and particle deposition in a human mouth-throat [J]. *J Aerosol Sci*, 2008, 39(10): 862-875.
- [13] De Boera A H, Hagedoorn P, Westerman M E, *et al.* Design and *in vitro* performance testing of multiple air classifier technology in a new disposable inhaler concept (Twincer[®]) for high powder doses [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2006, 28(3): 171-178.
- [14] Adi S, Tong Z B, Chan H K, *et al.* Impact angles as an alternative way to improve aerosolisation of powders for inhalation [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2010, 41(2): 320-327.
- [15] 周洪煜, 公丕运, 杜学森, 等. 脾静脉血栓对血流动力学影响的分析及计算流体力学模拟 [J]. 生物医学工程学杂志, 2015, 32(1): 43-47.
- [16] 刘磊, 许百男, 王英昱, 等. 颅内动脉瘤血流动力学的计算流体力学数值模拟研究 [J]. 临床神经外科杂志, 2011, 8(1): 19-22.
- [17] Tong Z B, Adi S, Yang R Y, *et al.* Numerical investigation of the de-agglomeration mechanisms of fine powders on mechanical impaction [J]. *J Aerosol Sci*, 2011, 42(11): 811-819.
- [18] Crowder T, Hickey A. Powder specific active dispersion for generation of pharmaceutical aerosols [J]. *Int J Pharm*, 2006, 327(1/2): 65-72.
- [19] Calvert G, Ghadiri M, Tweedie R. Aerodynamic dispersion of cohesive powders: A review of understanding and technology [J]. *Adv Powder Technol*, 2009, 20(1): 4-16.
- [20] Gac J, Sosnowski T R, Gradon L. Turbulent flow energy for aerosolization of powder particles [J]. *Aerosol Sci*, 2008, 39(2): 113-126.
- [21] 黄琦, 朱家壁, 汤玥. 计算流体力学用于吸入制剂的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(3): 226-229.
- [22] Milenkovic J, Alexopoulos A H, Kiparissides C. Flow and particle deposition in the Turbuhaler: A CFD simulation [J]. *Int J Pharm*, 2013, 448(1): 205-213.
- [23] 任亚超. 盐酸氨溴索干粉吸入剂的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2008.
- [24] 周扬, 刘力, 徐德生, 等. 纳米喷雾干燥技术用于生地黄低聚糖微粉的制备工艺研究 [J]. 中草药, 2016, 47(1): 65-71.
- [25] 周恩龙. 新型干粉吸入器的设计与分析 [D]. 苏州: 苏州大学, 2014.
- [26] 严翠霞, 王麟达, 陈桂良. 新一代药用撞击器及其应用 [J]. 药物分析杂志, 2009, 29(9): 1572-1578.
- [27] Clark A, Borgström L. *In vitro* testing of pharmaceutical aerosols and predicting lung deposition from *in vitro* measurements [J]. *Drug Delivery Lung*, 2001, doi:10.1201/b14022-5.
- [28] Mitchell J P, Costa P A, Waters S. An assessment of an Andersen Mark-II cascade impactor [J]. *J Aerosol Sci*, 1988, 19(2): 213-221.
- [29] Nichols S C. Calibration and mensuration issues for the standard and modified impactor [J]. *Pharmeuropa*, 2000, 12(4): 584-588.
- [30] 张凯, 王瑞金, 王刚. Fluent 技术基础与应用实例 [M]. 第2版. 北京: 清华大学出版社, 2010.
- [31] 丁源, 吴继华. ANSYS CFX14.0 从入门到精通 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2013.
- [32] 王国峰. Workbench 的基础应用-流体仿真 [M]. 北京: 国防工业出版社, 2012.
- [33] 曹智臣. 基于 CFD 的主动式干粉吸入器流场分析与结构参数优化 [D]. 苏州: 苏州大学, 2014.
- [34] 纪兵兵, 陈金瓶. ANSYS ICEM CFD 网格划分技术实例详解 [M]. 北京: 中国水利水电出版社, 2012.
- [35] 张师帅. 计算流体力学及其应用 CFD 软件的原理与应用 [D]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2011.