

粉雾剂装置吸嘴插入口腔方位对药物递送影响研究

孙猛¹, 陈岚^{1,2*}, 陈东浩²

¹上海理工大学健康科学与工程学院, 上海

²杭州畅溪制药有限公司, 浙江 杭州

收稿日期: 2023年3月13日; 录用日期: 2023年5月9日; 发布日期: 2023年5月16日

摘要

目的: 研究粉雾剂(Dry Powder Inhaler, DPI)吸入装置吸嘴插入口腔的方位对药物递送、沉积表现等性能的影响。方法: 以布地奈德为原料药, 制备载体型处方模型; 借助体外NGI (Next Generation Impactor, NGI) 撞击器实验结果获得仿真所需要的药物粒径分布参数; 两种吸入装置RS01和Handihaler在各自的高、中、低三种流速条件下, 分别对吸嘴插入口腔不同方位的药物递送情况进行数值模拟研究。结果: 吸嘴的插入方位明显影响口喉等上游气道流场分布, 对主支气管以下区域流场影响较小; 另外, 口喉部的药物沉积影响与吸入装置类型及吸气流速有关: 若以“插入角度30°, 插入深度5 mm”条件下的沉积量为基准, 对于RS01装置, 吸嘴插入方位变化引起的口喉沉积差异在低流速条件下为8%~116%, 在高流速条件下为5.32%~20.41%, 而Handihaler在低流速条件下为14.22%~17.39%, 在高流速条件下为2.31%~8.46%。结论: 在吸气流速不变的情况下, 吸嘴插入方位改变会引起口喉等上呼吸道流场差异, 文中两种吸入装置表现一致; 吸嘴插入方位对口喉沉积的影响与吸入装置类型及吸气流速大小有关, RS01吸嘴插入方位改变对口喉沉积的影响在低流速条件下非常明显, 而Handihaler影响程度则较小。因此对于不同的粉雾剂装置, 吸嘴与口部的方位情况值得深入探讨。

关键词

吸入粉雾剂, 吸嘴插入方位, 肺部给药, 计算流体力学

Effect of the DPI Mouthpiece Position in Mouth on Drug Delivery Performance

Meng Sun¹, Lan Chen^{1,2*}, Donghao Chen²

¹School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai

²Hangzhou Chance Pharmaceuticals Co., Ltd., Hangzhou Zhejiang

*通讯作者。

文章引用: 孙猛, 陈岚, 陈东浩. 粉雾剂装置吸嘴插入口腔方位对药物递送影响研究[J]. 建模与仿真, 2023, 12(3): 2197-2210. DOI: 10.12677/mos.2023.123201

Abstract

Objective: To study the influence of the positions of the mouthpiece of the dry powder inhaler in the mouth on the delivery and deposition of the medicine. **Methods:** Budesonide was used as an active pharmaceutical ingredient for a carrier-based prescription model. The particle size distribution of the drugs required for the simulation was obtained from the in vitro NGI impactor experience. Under the conditions of high, medium and low flow of RS01 and Handihaler, the drug delivery performance of different mouthpiece positions in the mouth was numerically simulated. **Results:** The positions of the mouthpiece in the mouth primarily affects the distribution of the flow field of the upper airways such as the mouth and throat, but has little effect on the flow field under the main bronchial. In addition, the influence of the position of the mouthpiece in the mouth on the deposit of drugs in the mouth and throat is related to the type of device and the breathing rate. When the deposit amount in the condition “insertion angle 30°, insertion depth 5 mm” is taken as a reference, for RS01 device, the mouthpiece positions in the mouth caused a regional quantitative change in drug deposit in a low flow condition is 8%~116%, in a high flow condition for 5.32%~20.41%; However, Handihaler is 14.22%~17.39% at low flow rate and 2.31%~8.46% at high flow rate. **Conclusion:** Under the condition of constant inspiratory flow rate, the orientation of the mouthpiece mainly affects the flow field distribution of the upper respiratory tract such as the mouth and throat, the two inhalation devices in this paper have the same performance; The influence of the position of the mouthpiece in the mouth on the deposit of the mouth and throat is linked to the type of inhaler and the inspiratory flow, the effect of changing the insertion position of the RS01 mouthpiece on the mouth and throat deposit was very evident at low flow rates, whereas the effect of Handihaler was less significant. Consequently, for various DPI devices, the positions of the mouthpieces in the mouth deserve a thorough discussion.

Keywords

Dry Powder Inhaler (DPI), Mouthpiece Insertion Position, Pulmonary Drug Delivery, Computational Fluid Dynamics (CFD)

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

粉雾剂系指固体微粉化原料药单独或与合适载体混合后，以胶囊、泡囊或多剂量贮库形式，采用特制的干粉吸入装置，由患者吸入雾化药物至肺部的制剂[1]。目前市售的大多数 DPI 的药物递送效率较低，通常只有 30%左右的药物能够递送到作用部位[2] [3]，大量的药物沉积在口喉区域，这不仅会造成药物的浪费，还会导致较高的肺沉积变异性[4]。

当然，药物的肺部递送性能除了与处方和装置有关外[5] [6] [7] [8]，还受到患者的使用技巧影响[9]。Xi [10]等人研究了不同的舌头位置对药物递送的影响，结果表明舌头位置能够显著改变口腔及随后咽喉部位的气流分布及颗粒行为。Stylianou [11]等人研究了吸气流速、头部位置以及吸嘴插入角度对药物口喉沉积的影响，结果表明头部位置对口喉沉积影响不明显，吸气流速和吸入装置插入角度影响更加显著。

Delvadia [2]和 Ruzycski [12]等人也先后对吸嘴插入角度、处方组成以及相对湿度等进行了研究。

当前关于吸入装置吸嘴相对于口腔的插入方位对药物递送影响的研究还较少,本文以较常用的两款吸入装置为研究对象,研究了吸嘴插入方位在不同流量条件下对呼吸道内流场分布以及颗粒沉积表现的影响。

2. 材料

本研究所用的实验仪器、材料及软件等信息见表 1。

Table 1. A list of experiment materials

表 1. 实验材料明细表

名称	厂家	信息
RS01®装置	意大利 Plastiape Spa 公司	-
HandiHaler®装置	德国 Boehringer Ingelheim 公司	-
TURBULA 三维混合机	瑞士华尔宝公司	-
TPK2100-R 流量控制器	英国 Copley 公司	-
DFM2000 型流量计	英国 Copley 公司	-
SCP5 真空泵	英国 Copley 公司	-
新一代撞击器 (Next Generation Impactor, NGI)	英国 Copley 公司	-
1260 型高效液相色谱仪	美国 Agilent 科技有限公司	-
布地奈德原料药	Chemo 公司	批号 PR190178, D50 为 1.38 μm , 跨距为 1.92
载体乳糖	荷兰 DFE Pharma 公司	型号 Inhalac®206, 批号 101WSHD, D50 为 83 μm , 跨距为 2.82
细粉乳糖	荷兰 DFE Pharma 公司	批号 104FW32, D50 为 5 μm , 跨距为 1.32
胶囊壳	苏州胶囊有限公司	3 号 HPMC 瑞典橙, 批号 5410553
涂层	-	聚氧乙烯月桂醚 - 甘油 - 乙醇
分析纯	-	磷酸: 批号 20191108; 磷酸二氢铵: 批号 20170103
色谱纯	-	乙腈: 批号 21015166
三维绘图软件 UG NX 10.0	德国 Siemens 公司	-
ANSYS Fluent 19.2 软件	美国 ANSYS Inc.公司	-

3. 方法和结果

3.1. 处方模型的制备与表征

布地奈德、乳糖 Inhalac®206、细粉乳糖 Inhalac®300 按照质量比 2:88:10 的比例制备 15 g 处方模型,实验过程中环境温湿度分别为 $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ 和 $(50 \pm 5)\% \text{RH}$, 具体操作如下:

首先将 1.5 g 细粉乳糖 Inhalac®300 与 13.2 g 乳糖 Inhalac®206 手工预混后过 40 目筛,投入 70 mL 容积混合罐后用 TURBULA 三维混合机混合,混合转速为 101 rpm,混合时间为 30 min;混合后将 0.3 g 布地奈德粉末投入混合罐继续混合 60 min 得到处方模型。然后进行混合均匀度检测,将混合后的处方平铺在称量纸上,在 4 角及中间各取样一次,每次取样 20 mg,采用高效液相色谱法测定布地奈德含量,原

料药布地奈德含量测定的色谱条件为：色谱柱 YMC-Triart/C8, 75×3.0 mm, $3 \mu\text{m}$ ；流动相为 35 mmol 六氟磷酸钾缓冲液(PH3.7)；进样量为 $100 \mu\text{l}$ ，流速为 0.6 ml/min ；检测波长为 $214 \text{ nm}/244 \text{ nm}$ ；柱温 35°C 。经检测混合后布地奈德相对标准偏差(Relative Standard Deviation, RSD)小于 3%，满足混合均匀度要求，可用于后续研究。最后将制备好的处方进行手工灌装，选用 3 号 HPMC 胶囊壳，每粒灌装 $(10 \pm 0.05) \text{ mg}$ 。

3.2. 基于 NGI 的体外沉积实验

使用 NGI 撞击器法测量吸入药物粉末的递送质量分布以用于仿真设置。如图 1 所示，本实验中撞击器垂直于水平桌面放置，DPI 吸入装置直接通过适配器与预分离器相连[13] [14]，并在实验前进行气密性检测；实验时开启真空泵，通过流量控制器调节流量至目标大小，随后取一粒灌装好的胶囊放置到吸入装置中并刺破；单次抽吸气体体积为 4 L，单组实验抽吸 3 粒胶囊，每组实验至少重复 2 次。

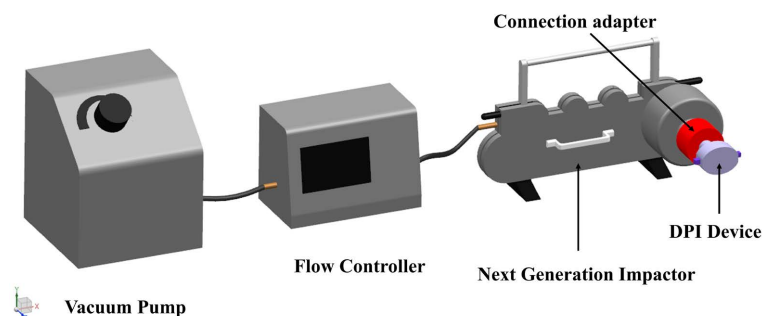


Figure 1. Schematic diagram of NGI impactor in vitro test process
图 1. NGI 撞击器体外实验流程示意图

根据 NGI 各层级的截止粒径用插值法确定各层级的原料药粒径，其中预分离器中的截止直径根据公式(1)近似获得[15]，ECD (Efficiency Cut-Off Diameter)表示有效截止粒径，Q 表示吸气流速。用于仿真设置的颗粒信息如图 2 所示。

预分离器：

$$ECD = 12.8 - 0.07(Q - 60) \quad (1)$$

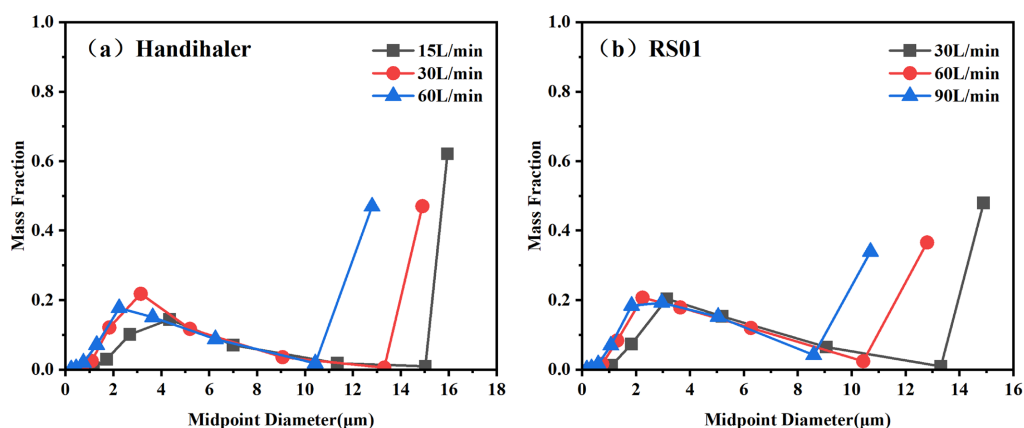


Figure 2. For Handihaler and RS01, aerosol size profiles based on drug mass as a function of the arithmetic mean of the cutoff diameters at two adjacent levels of the NGI

图 2. 对于 Handihaler 和 RS01，基于药物质量(作为 NGI 相邻两层级截止直径的算术平均值的函数)的气溶胶尺寸分布图

3.3. 几何模型

本研究所用模型由 DPI 吸入装置(RS01、Handihaler)、口喉模型(Mouth-throat, MT)及部分气管支气管(Tracheal Bronchus, TB)组成, 如图 3 所示。

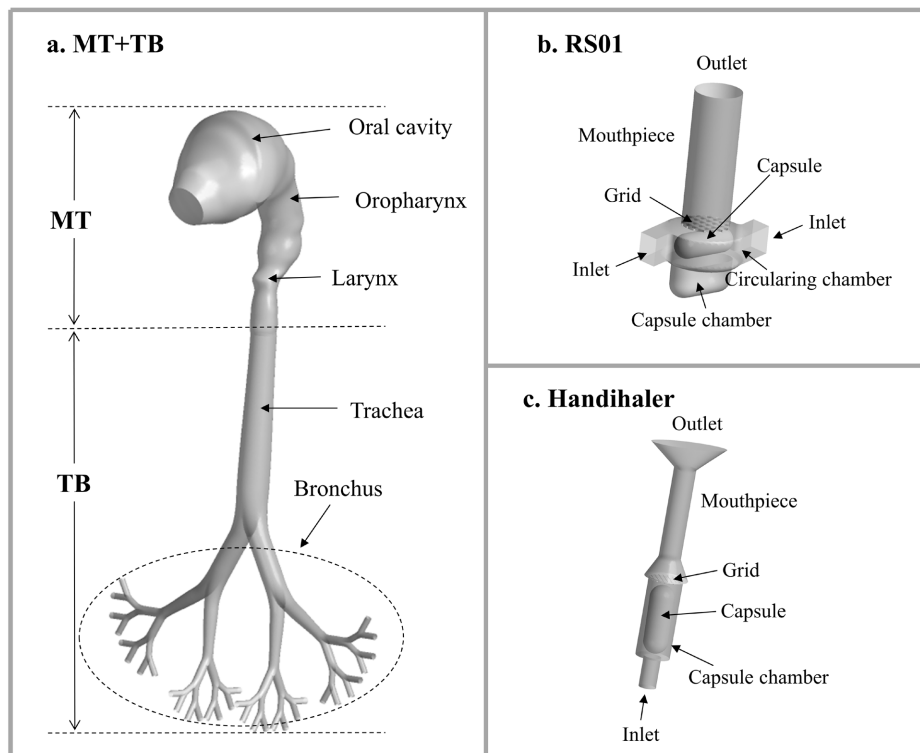


Figure 3. Schematic diagram of inhaler device and respiratory tract model, where MT refers to the mouth-throat and TB refers to the tracheal bronchus

图 3.吸入装置及呼吸道模型示意图。其中 MT 指的是口喉, TB 指的是气管支气管

根据研究内容, 将 DPI 吸入装置与呼吸道模型组成不同的口部插入方位(深度和角度), 参考 Ruzycski [12]等人的研究, 本文选择吸入装置处于水平位置和与水平呈 30° 夹角这两个插入角度, 同时结合吸入装置吸嘴尺寸, 选择 5 mm 和 15 mm 这两个吸嘴插入深度。吸嘴插入方位示意图如图 4 所示。

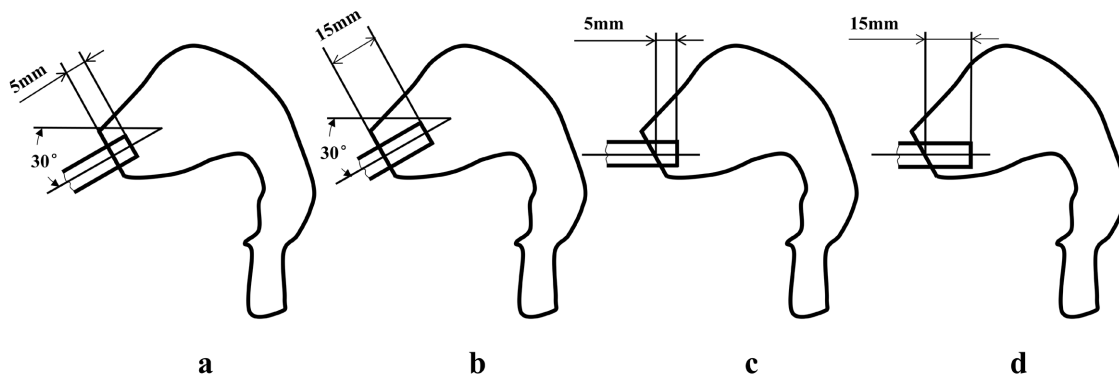


Figure 4. Mouthpiece insertion position diagram

图 4.吸嘴插入方位示意图

3.4. 仿真设置

使用计算流体力学软件 Fluent 19.2 (美国 ANSYS 公司)对模型进行网格划分和求解计算。当前的研究在欧拉 - 拉格朗日框架下进行, 主要包括代表空气运动的连续相和代表颗粒运动的离散相。其中连续相流场为不可压缩、恒温的粘性牛顿流体, 采用 $k-\omega$ sst 模型[16]对流场进行模拟; 离散相的运动受牛顿第二运动定律控制, 本研究中颗粒的体积分数远小于 10%, 因此采用单向耦合方法耦合离散相和连续相, 只考虑流体对颗粒的作用, 忽略颗粒对流体的作用[17], 相关控制方程见文献[18]。对于模型出口选择“Velocity-inlet”条件, 根据吸气流速大小设置一个负的速度值, 表 2 总结了相关的仿真参数。

Table 2. Conditions for CFD simulation

表 2. CFD 模拟条件

		RS01 + MT + TB	Handihaler + MT + TB
边界条件	入口	Pressure-inlet: 0 Pa	
		Hydraulic diameter: 5.83 mm	Hydraulic diameter: 4 mm
	出口	Velocity-inlet Hydraulic diameter: 19.68 mm	
	壁面	无滑移条件	
粒子性质	颗粒密度(kg/m ³)	1270	
空气	空气密度(kg/m ³)	20°C条件下: 1.205	
	动力粘度(kg/m·s)	1.7894 × 10 ⁻⁵	
	流量(L/min)	30、60、90	15、30、60
其它	重力(m/s ²)	9.81	

假设气道是刚性的光滑壁面, 对模型应用无滑移壁面边界条件, 由于人体呼吸道湿度大、表面被黏液层覆盖, 颗粒与呼吸道壁面接触时可能会被黏附, 因此壁面边界条件设置为“trap”来模拟颗粒沉积, 模型入口和出口设置为“escape”来模拟颗粒逃逸。本研究的沉积分数是基于颗粒质量计算的, 如公式(2)所示, 其中 m_i 表示在口喉区域(Mouth-Throat, MT)或气管支气管区域(Tracheal Bronchus, TB)的沉积质量, M 表示进入呼吸道模型中的颗粒总质量。

$$DF_i = \frac{m_i}{M} \quad (2)$$

3.5. 模型验证

Thomas [19]等人的研究表明, 多面体网格具有足够的分辨率, 尤其是在近壁面区域, 可以很好地替代备受关注的六面体网格方式来预测上气道气溶胶的传输和沉积, 因此本文选择采用多面体网格对模型进行划分, 同时为了提高壁面处的计算精度, 对壁面边界层进行了加密处理。网格划分采用 Fluent meshing 完成, 经网格无关性验证后最终所用模型的网格数目在 180 万~220 万范围内。

本文通过与 Huang、Zhou 等人相同的单分散颗粒边界条件来验证目前的数值模型, 图 5 为已发表的不同口喉模型中颗粒沉积分数与撞击参数的对应关系图, 并与本研究所用模型对应数据进行对比, 从中我们可以看出, 本研究所用模型的口喉沉积趋势与已发表文献中的类似, 整体呈“S”型。从图中我们还观察到与其它仿生口喉模型数据相比, USP 喉的整体沉积趋势偏右, 这说明了口喉沉积情况与模型的几何特性有关, USP 喉是一个缺乏人类口喉模型基本生理特征的直角管, 低估了颗粒的沉积量, Xi [20],

Huang [21]等人的研究也证实了该观点。本研究所用模型与 USP 喉管相比具有更加真实的几何生理特征,沉积特性与其它仿生喉管较为一致,这说明本研究所用模型在一定程度上是可靠的。

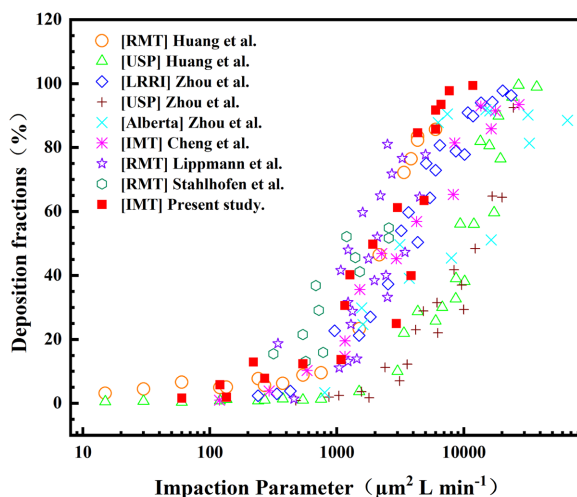


Figure 5. Deposition fractions using various MT models from previous studies plotted against the impaction parameter and compared with the present study using the MT geometry

图 5. 使用以往研究中的各种 MT 模型绘制了沉积分数与撞击参数关系图,并与目前使用的 MT 几何模型的研究进行了比较[21] [22] [23] [24] [25]

3.6. RS01 和 Handihaler 流场特性对比

从图 3(b)、图 3(c)的对比中我们可以观察到,虽然 RS01 和 Handihaler 都是胶囊型 DPI 装置,但是它们的几何结构明显不同,RS01 有两个进气孔且吸嘴孔径更大。在相同的吸气流速条件下,RS01 和 Handihaler 的流场特性有着较大的差别,图 6(a)、图 6(b)的速度云图对比中我们可以发现,Handihaler 装置内部流速相对较大,气流在离开装置吸嘴时具有较大的动能;从图 6(c)、图 6(d)的气流迹线图中我们可以观察到,气流在 RS01 中呈螺旋状向前运动,在离开吸嘴后由于空腔体积增大气流开始向四周扩散,Handihaler 中气流具有较大的轴向速度,在离开吸嘴后维持较远的距离后开始扩散,这些流场特性的差异与装置几何特点有关。

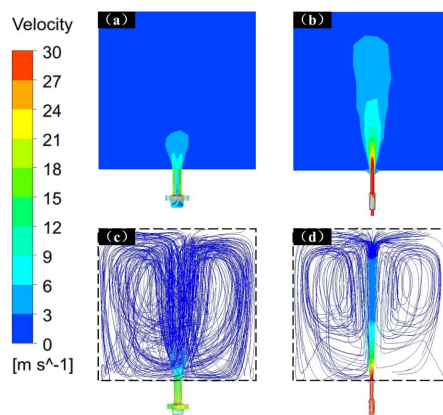


Figure 6. Flow field velocity contour diagram (a) (b) and velocity streamline trace diagram (c) (d) of RS01 and Handihaler device at 60 L/min flow rate

图 6. 在 60 L/min 流量条件下 RS01 和 Handihaler 装置流场速度云图(a) (b)和气流迹线图(c) (d)

3.7. RS01 仿真结果

图 7 为在 60 L/min 吸气流速条件下,RS01 吸入装置以不同吸嘴插入方位插入口腔时口喉中的流场分布及颗粒沉积分布图。当患者开始吸气时,气流沿吸入装置入口进入装置带动胶囊旋转震动,团聚体在离开胶囊孔时会发生碰撞,在进入旋转腔后与腔体壁面发生碰撞,将药物分解成较大的团聚体,微细粒子主要通过和格栅的碰撞产生[26],随后气流裹挟着分散后的药物粉未经吸嘴递送到患者呼吸道[26] [27] [28] [29] [30]。

受 RS01 几何结构影响,气流在装置吸嘴中做螺旋运动随后进入患者口腔,Coates [31]等人早期的研究表明,格栅在一定程度上会将气流拉直,但我们观察到在装置吸嘴及口腔前端,气流仍是螺旋运动,从图 7(a)流场截面图中我们可以观察到在吸嘴壁面气流速度较高,且延续到口腔中。气流在进入口腔时轴向截面扩大导致较大的速度梯度,随着气流的前进流场逐渐扩散和减弱,在经过咽喉等面积较小的区域时气流速度急剧增加形成射流,高速气流从声门后侧向气管前侧移动。由此可知,吸入装置的存在会影响口腔中的流场变化,进而可能改变药物的沉积特性,为了更加准确的研究口喉沉积,应将吸入装置考虑在内。

从图 7(a)可以观察到,吸嘴的插入方位直接影响吸嘴出口处的高速气流在口腔中的位置分布,当吸嘴与水平呈 30°角度插入口腔时气流在口腔中的发展较为均匀;而当吸嘴水平插入时,高速气流主要分布在口腔的中下部;吸嘴插入深度的改变会影响吸嘴高速射流在口腔中的轴向位置。从图 7(b)我们可以观察到,当吸入装置吸嘴与水平呈 30°角度插入口腔时,颗粒在口腔壁面分布较为均匀,但是当吸嘴水平插入时气流首先冲击到舌头,颗粒在口腔侧面以及舌头部位沉积较多。此外我们还观察到当吸嘴插入较浅时,受到吸嘴与口腔前端壁面间回流的影响,导致颗粒在口腔前端嘴唇附近沉积较多。

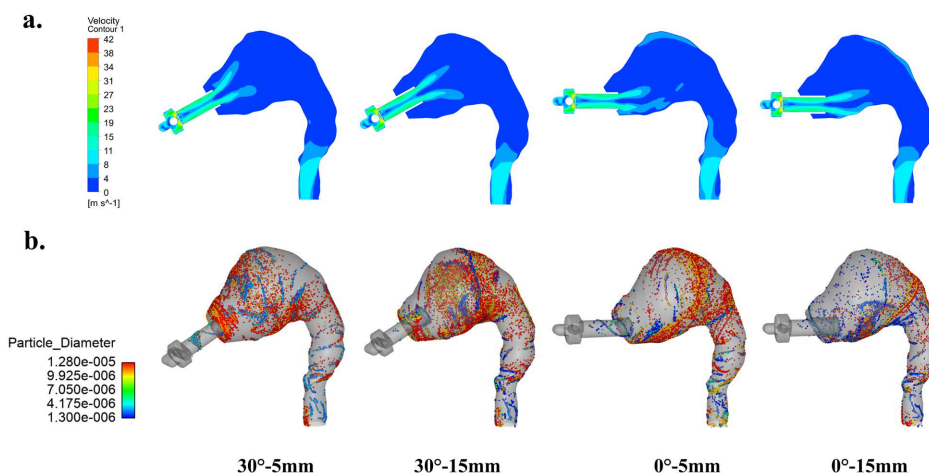


Figure 7. Flow field velocity cloud diagram (a) and particle deposition distribution diagram (b) of MT region when RS01 is inserted into oral cavity with different mouthpiece insertion directions at 60 L/min flow rate

图 7. 在 60 L/min 流量条件下,RS01 以不同吸嘴插入方位插入口腔时 MT 区域流场速度云图(a)及颗粒沉积分布图(b)

图 8 为在 60 L/min 吸气流速条件下,RS01 吸入装置以不同吸嘴插入方位插入口腔时气管支气管中的流场分布及颗粒沉积分布图。从图 8(a)中我们可以观察到,随着气流深入,在主支气管以下区域吸嘴插入方位对流场分布的影响基本消失[32]。此外气流在支气管分叉处发生分离,分离后在下一级支气管内测壁面处速度较高,在外侧壁面处速度较低[33]。从图 8(b)中我们观察到,在气管分叉处颗粒沉积较多。

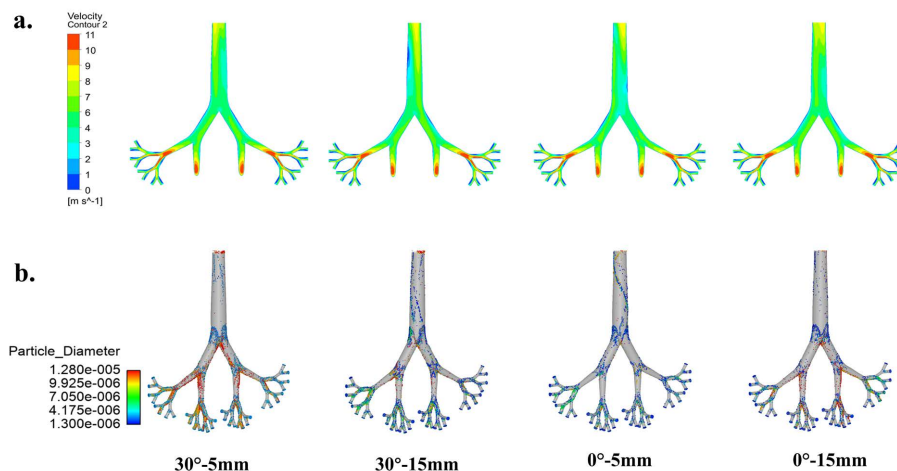


Figure 8. Flow field velocity cloud diagram (a) and particle deposition distribution diagram (b) of TB region when RS01 is inserted into oral cavity with different mouthpiece insertion directions at 60 L/min flow rate

图 8. 在 60 L/min 流量条件下, RS01 以不同吸嘴插入方位插入口腔时 TB 区域流场速度云图(a)及颗粒沉积分布图(b)

3.8. Handihaler 仿真结果

图 9 和图 10 中我们可以观察到, 使用 Handihaler 吸入装置时出口气流速度相对较大, 在进入口腔时只有一条强射流。与 RS01 装置类似, Handihaler 吸入装置吸嘴插入方位的改变会影响气流以及颗粒在口腔中的沉积分布, 此外也观察到喉部射流以及在主支气管以下流场趋于一致的情况。从图 7~10 两装置的对比中我们发现, 对于 RS01 和 Handihaler, 流场的差异主要发生在口喉等上呼吸道区域, 与装置的类型及吸嘴插入方位有关, 在主支气管下游区域流场趋于一致, 与吸嘴插入方位及装置类型关系不大; 颗粒沉积结果表明, 使用 Handihaler 时颗粒在口腔的沉积位置较为集中, 当吸嘴以 30° 角度插入口腔时颗粒沉积集中在口腔后上方, 当吸嘴水平插入时颗粒在舌头附近沉积较多。

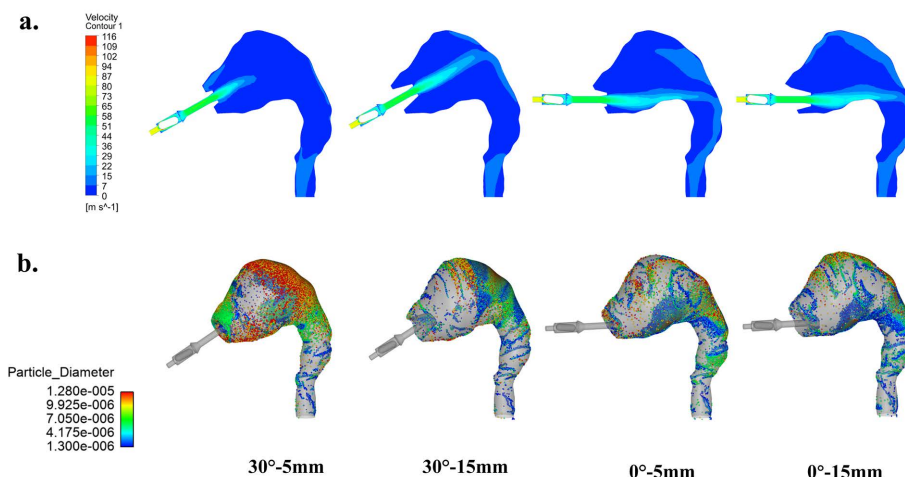


Figure 9. Flow field velocity cloud diagram (a) and particle deposition distribution diagram (b) of MT region when Handihaler is inserted into oral cavity with different mouthpiece insertion directions at 60 L/min flow rate

图 9. 在 60 L/min 流量条件下, Handihaler 以不同吸嘴插入方位插入口腔时 MT 区域流场速度云图(a)及颗粒沉积分布图(b)

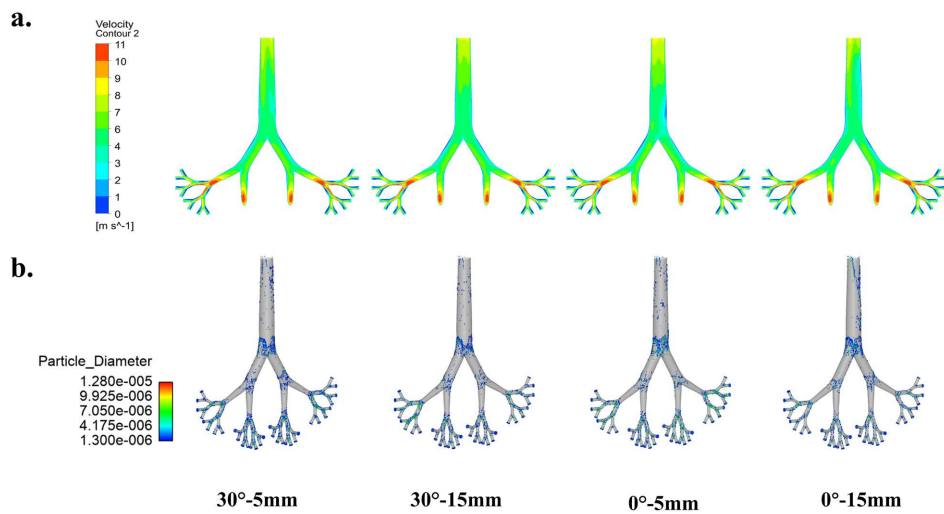


Figure 10. Flow field velocity cloud diagram (a) and particle deposition distribution diagram (b) of TB region when Handihaler is inserted into oral cavity with different mouthpiece insertion directions at 60 L/min flow rate

图 10. 在 60 L/min 流量条件下, Handihaler 以不同吸嘴插入方位插入口腔时 TB 区域流场速度云图(a)及颗粒沉积分布图(b)

3.9. 颗粒沉积结果

上述研究分析了吸入装置吸嘴插入方位对呼吸道内流场以及颗粒沉积位置的影响, 为了进一步研究吸入装置吸嘴插入方位对药物在口喉沉积量的影响, 我们在不同吸气流速条件下进行了分析, 以“插入角度 30°, 插入深度 5 mm”条件下的沉积量为基准, 对其它插入方位的沉积量进行归一化处理, 以便直观的考察吸入装置吸嘴插入方位改变对颗粒沉积的影响。

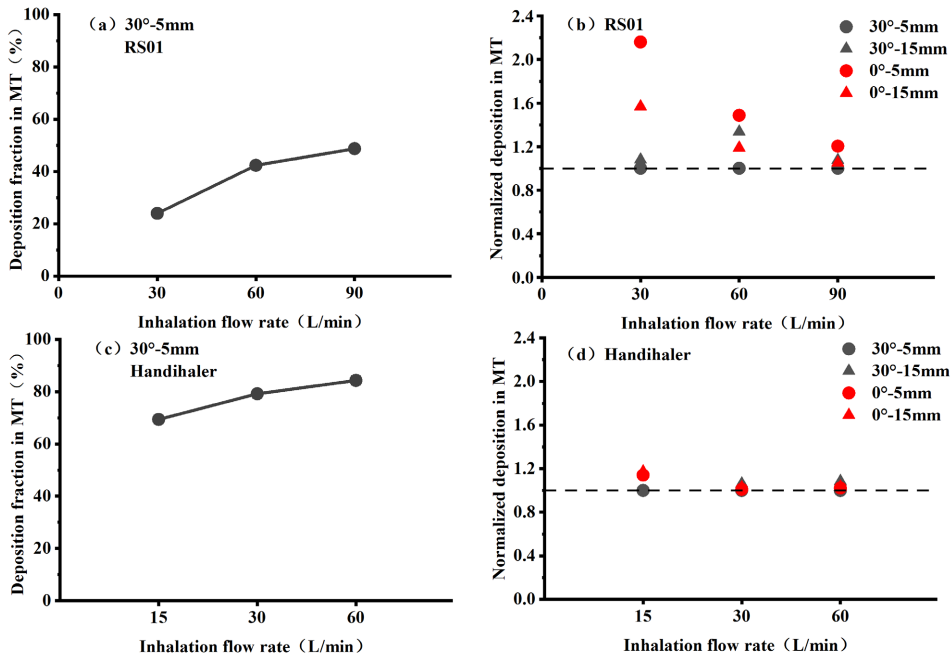


Figure 11. Diagram of the effect of inhaler mouthpiece insertion orientation on particle MT deposition

图 11. 吸入装置吸嘴插入方位对颗粒 MT 沉积影响图

图 11 显示了 RS01 和 Handihaler 吸入装置在不同流量条件下,吸入装置吸嘴插入方位对药物颗粒在呼吸道内的沉积影响。从图 11(a)和图 11(c)我们可以观察到,随着吸气流速的增加,药物颗粒在口喉中的沉积量增加。从图 11(b)中我们可以清楚的发现,对于 RS01 吸入装置吸嘴插入方位的改变能够影响药物在口喉区域的沉积,当吸嘴以 30°角度插入口腔时,吸嘴插入深度增加对口喉沉积的影响在不同吸气流速条件下有所不同,在吸气流速为 60 L/min 时影响相对较大;插入深度为 5 mm 条件下吸嘴插入角度从 30°改为水平时会增加口喉的沉积,且随着吸气流速的增加这种影响逐渐减小;吸嘴水平插入时吸嘴插入深度增加反而降低了口喉沉积。从整体上来看,吸嘴插入方位改变引起的口喉沉积变化范围随着吸气流速的增加而逐渐减小,在 30 L/min 吸气流速条件下,吸嘴插入方位改变引起的变异率为 8%~116%,而在 90 L/min 吸气流速条件下为 5.32%~20.41%。这表明,吸入装置吸嘴插入方位对口喉沉积的影响在小流量条件下更明显。从图 11(d)中我们观察到,对于 Handihaler 吸入装置吸嘴插入方位改变对药物在口喉中沉积影响相对于 RS01 来说更小,而且在不同吸气流速条件下观察到类似的现象。

4. 讨论

本文主要研究了吸入装置吸嘴插入方位对药物气溶胶在呼吸道模型中沉积分布的影响,借助经过验证的数值模型分别在三种不同吸气流速条件下对 RS01 和 Handihaler 两种吸入装置进行了评估。结合模型内的流场及颗粒沉积分布,对使用上述两种装置时,不同吸嘴插入方位条件下药物递送情况进行讨论。

4.1. 流场差异分析

从图 7~10 中我们可以发现,RS01 和 Handihaler 两种装置的流场特性有着较大的差异。对于 RS01,气流沿两个切向入口进入装置且呈螺旋状运动,在离开吸嘴后维持较短距离的螺旋运动后开始发散,而 Handihaler 中流速较大,气流沿着轴向运动,在离开吸嘴后维持较远的射流后开始发散。这主要是由两装置的几何特性所决定的,RS01 的两个切向进气孔使得气流在装置内呈螺旋运动带动胶囊旋转释放药物颗粒,在进入吸嘴中时气流仍有较大的切向速度,使得气流在离开吸嘴后仍能维持一段距离的螺旋运动;Handihaler 只有一个入口,且入口与出口同轴,气流具有较大的轴向速度。此外,气流在离开 RS01 后快速扩散,只有在出口附近观察到短距离的高速气流,而在 Handihaler 出口观察到较大的射流,气流呈倒梯形缓慢扩散,这主要与两装置吸嘴出口几何尺寸有关,RS01 出口几何尺寸相对较大,由 $Q = A \times V$ 可知(其中 Q 表示吸气流速、 A 表示流道横截面积、 V 表示流体的轴向速度),在相同的吸气流速条件下 RS01 装置的出口气流速度相对较小,射流作用相对较弱。

对于同一吸入装置,我们观察到吸嘴插入方位改变主要影响口喉等上呼吸道流场分布,但是随着呼吸道位置的深入,流场差异逐渐减少,在主支气管下游区域流场分布趋于一致。这主要是因为,吸嘴插入方位直接影响气流与口腔的作用方式,进而导致气流轨迹的变化,这种差异在口喉等上游区域影响较为显著,随着气道的深入逐渐减弱。

4.2. 颗粒沉积分析

图 7(b)和图 9(b)吸嘴插入方位对药物口喉分布结果表明,使用 RS01 时颗粒在口喉中的沉积较为分散,这主要与其气流特性有关,气流在离开 RS01 时呈螺旋状,具有较大的切向速度促进了颗粒向四周的运动;而 Handihaler 吸嘴孔径较小,气流具有较大的轴向速度,导致颗粒沿气流运动方向在口腔中沉积较为集中。这表明药物在口喉区的沉积位置分布与吸入装置类型及吸嘴插入方位有关,吸嘴插入方位改变会影响药物在口腔的初始入射状态,进而影响药物的沉积特性。图 8(b)和图 10(b)中气管支气管区域的沉积结果表明,支气管分叉处是药物沉积的集中点。图 11 的结果表明,随着吸气流速的增加,吸嘴插入方

位的改变引起的口喉沉积变化范围逐渐减弱, 对于 RS01 装置来说这种变化更加显著, 这可能与它们各自在口腔中的流场分布情况有关。以上结果表明, 口喉沉积变化对吸嘴插入方位的敏感性与吸入装置几何结构及气流大小有关, 其中 RS01 对吸嘴插入方位更加敏感。

5. 结论

作为一种特殊的给药剂型, DPI 的肺部药物递送效率受患者、装置以及处方的影响, 三者相辅相成。本研究以患者使用情况为重点, 借助数值模拟的方法研究了 RS01 和 Handihaler 两种吸入装置吸嘴插入方位在不同流量条件下对药物递送表现的影响。

本研究结果表明, 使用 RS01 装置时进入口腔的初始气流具有一定切向速度, 气流在离开装置吸嘴后快速扩散, 颗粒在气流作用下也较为分散, 当吸嘴水平插入口腔时会导致舌部沉积较为集中; 此外, RS01 口喉沉积对吸嘴插入方位较为敏感, 尤其是当吸气流速较小时, 可能导致较大的沉积差异, 在使用时应当注意对吸嘴插入方式的控制。Handihaler 出口气流具有较大的轴向速度, 相同流量下射流强度大, 导致颗粒在口腔中的沉积较为集中, 口喉沉积对吸嘴插入方位敏感性比 RS01 低, 但在使用时仍需注意插入方位。综上, 吸嘴插入方位对口喉沉积的影响与装置类型及吸气流速有关, 在指导患者使用 DPI 吸入产品时应结合具体的产品, 若特定产品在推荐的最佳吸气流速下口喉沉积对吸嘴插入方位敏感, 则应加强对其使用方式的培训, 以减少因操作不当导致过多的口喉沉积。

参考文献

- [1] 国际药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [2] Delvadia, R.R., Longest, P.W., Hindle, M. and Byron, P.R. (2013) *In Vitro* Tests for Aerosol Deposition. III: Effect of Inhaler Insertion Angle on Aerosol Deposition. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, **26**, 145-156. <https://doi.org/10.1089/jamp.2012.0989>
- [3] Huang, F., Zhou, X., Dai, W., et al. (2022) *In Vitro* and *in Silico* Investigations on Drug Delivery in the Mouth-Throat Models with Handihaler®. *Pharmaceutical Research*, **39**, 3005-3019. <https://doi.org/10.1007/s11095-022-03386-9>
- [4] Borgström, L., and Thorsson, L. (2006) Degree of Throat Deposition Can Explain the Variability in Lung Deposition of Inhaled Drugs. *Journal of Aerosol Medicine*, **19**, 473-483. <https://doi.org/10.1089/jam.2006.19.473>
- [5] Zheng, Z., Leung, S.S.Y. and Gupta, R. (2021) Flow and Particle Modelling of Dry Powder Inhalers: Methodologies, Recent Development and Emerging Applications. *Pharmaceutics*, **13**, Article No. 189. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020189>
- [6] Yaquobi, S., Chan, H.-K., Nokhodchi, A., et al. (2021) A Quantitative Approach to Predicting Lung Deposition Profiles of Pharmaceutical Powder Aerosols. *International Journal of Pharmaceutics*, **602**, Article ID: 120568. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120568>
- [7] Kanojia, N., Singh, S., Singh, J., et al. (2021) Recent Advancements and Applications of Inhalable Microparticles Based Drug Delivery Systems in Respiratory Disorders. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, **11**, 10099-10118. <https://doi.org/10.33263/BRIAC113.1009910118>
- [8] 英韩, 亮孙, 李岩峰, 等. 提高吸入粉雾剂的有效沉积率的研究进展[J]. *药物评价研究*, 2019, 42(12): 2329-2331.
- [9] 何光杰, 宏李, 静李, 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.
- [10] Xi, J. and Yang, T. (2019) Variability in Oropharyngeal Airflow and Aerosol Deposition due to Changing Tongue Positions. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **49**, 674-682. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.01.006>
- [11] Stylianou, F., Koullapis, P., Olsson, B., et al. (2017) How Flow Rate, Head Position, and Inhaler Orientation Affect the Drug Deposition in the Mouth-Throat. *10th International Symposium on Turbulence and Shear Flow Phenomena*, Chicago-IL, 6-9 July 2017, 14-27.
- [12] Ruzycski, C.A., Martin, A.R. and Finlay, W.H. (2019) An Exploration of Factors Affecting *In Vitro* Deposition of Pharmaceutical Aerosols in the Alberta Idealized Throat. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, **32**, 405-417. <https://doi.org/10.1089/jamp.2019.1531>
- [13] Longest, P.W., Tian, G., Khajeh-Hosseini-Dalasm, N. and Hindle, M. (2016) Validating Whole-Airway CFD Predic-

- tions of DPI Aerosol Deposition at Multiple Flow Rates. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, **29**, 461-481. <https://doi.org/10.1089/jamp.2015.1281>
- [14] Tian, G., Hindle, M., Lee, S. and Longest, P.W. (2015) Validating CFD Predictions of Pharmaceutical Aerosol Deposition with *in Vivo* Data. *Pharmaceutical Research*, **32**, 3170-3187. <https://doi.org/10.1007/s11095-015-1695-1>
- [15] Mitchell, J.P., Stein, S.W., Doub, W., *et al.* (2019) Determination of Passive Dry Powder Inhaler Aerodynamic Particle Size Distribution by Multi-Stage Cascade Impactor: International Pharmaceutical Aerosol Consortium on Regulation & Science (IPAC-RS) Recommendations to Support Both Product Quality Control and Clinical Programs. *AAPS PharmSciTech*, **20**, Article No. 206. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1416-x>
- [16] Zhang, Z. and Kleinstreuer, C. (2011) Computational Analysis of Airflow and Nanoparticle Deposition in a Combined Nasal-Oral-Tracheobronchial Airway Model. *Journal of Aerosol Science*, **42**, 174-194. <https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2011.01.001>
- [17] Tong, Z.B., Yang, R.Y., Chu, K.W., *et al.* (2010) Numerical Study of the Effects of Particle Size and Polydispersity on the Agglomerate Dispersion in a Cyclonic Flow. *Chemical Engineering Journal*, **164**, 432-441. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2009.11.027>
- [18] Kim, Y.H., Li, D.D., Park, S., *et al.* (2022) Computational Investigation of Particle Penetration and Deposition Pattern in a Realistic Respiratory Tract Model from Different Types of Dry Powder Inhalers. *International Journal of Pharmaceutics*, **612**, Article ID: 121293. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121293>
- [19] Thomas, M.L. and Longest, P.W. (2022) Evaluation of the Polyhedral Mesh Style for Predicting Aerosol Deposition in Representative Models of the Conducting Airways. *Journal of Aerosol Science*, **159**, Article ID: 105851. <https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2021.105851>
- [20] Xi, J., Yuan, J.E., Yang, M., *et al.* (2016) Parametric Study on Mouth-Throat Geometrical Factors on Deposition of Orally Inhaled Aerosols. *Journal of Aerosol Science*, **99**, 94-106. <https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2016.01.014>
- [21] Huang, F., Zhang, Y., Tong, Z.B., *et al.* (2021) Numerical Investigation of Deposition Mechanism in Three Mouth-Throat Models. *Powder Technology*, **378**, 724-735. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2018.11.095>
- [22] Zhou, Y., Sun, J. and Cheng, Y.S. (2011) Comparison of Deposition in the USP and Physical Mouth-Throat Models with Solid and Liquid Particles. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, **24**, 277-284. <https://doi.org/10.1089/jamp.2011.0882>
- [23] Cheng, Y.-S., Zhou, Y. and Chen, B.T. (1999) Particle Deposition in a Cast of Human Oral Airways. *Aerosol Science and Technology*, **31**, 286-300. <https://doi.org/10.1080/027868299304165>
- [24] Lippmann, M. and Albert, R.E. (1969) The Effect of Particle Size on the Regional Deposition of Inhaled Aerosols in the Human Respiratory Tract. *American Industrial Hygiene Association Journal*, **30**, 257-275. <https://doi.org/10.1080/00028896909343120>
- [25] Stahlhofen, W., Gebhart, J. and Heyder, J. (1980) Experimental Determination of the Regional Deposition of Aerosol Particles in the Human Respiratory Tract. *American Industrial Hygiene Association Journal*, **41**, 385-398. <https://doi.org/10.1080/15298668091424933>
- [26] Tong, Z.B., Zheng, B., Yang, R.Y., Yu, A.B. and Chan, H.K. (2013) CFD-DEM Investigation of the Dispersion Mechanisms in Commercial Dry Powder Inhalers. *Powder Technology*, **240**, 19-24. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2012.07.012>
- [27] Benque, B. and Khinast, J.G. (2022) Carrier Particle Emission and Dispersion in Transient CFD-DEM Simulations of a Capsule-Based DPI. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **168**, Article ID: 106073. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.106073>
- [28] Benque, B. and Khinast, J.G. (2021) Estimating Inter-Patient Variability of Dispersion in Dry Powder Inhalers Using CFD-DEM Simulations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **156**, Article ID: 105574. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105574>
- [29] Tonga, Z., Yu, A., Chan, H.-K. and Yang, R. (2015) Discrete Modelling of Powder Dispersion in Dry Powder Inhalers—A Brief Review. *Current Pharmaceutical Design*, **21**, 3966-3973. <https://doi.org/10.2174/1381612821666150820110958>
- [30] Yang, J., Wu, C.Y. and Adams, M. (2015) Numerical Modelling of Agglomeration and Deagglomeration in Dry Powder Inhalers: A Review. *Current Pharmaceutical Design*, **21**, 5915-5922. <https://doi.org/10.2174/1381612821666151008150845>
- [31] Coates, M.S., Fletcher, D.F., Chan, H.K., *et al.* (2004) Effect of Design on the Performance of a Dry Powder Inhaler Using Computational Fluid Dynamics. Part 1: Grid Structure and Mouthpiece Length. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **93**, 2863-2876. <https://doi.org/10.1002/jps.20201>
- [32] Koullapis, P.G., Nicolaou, L. and Kassinos, S.C. (2018) *In Silico* Assessment of Mouth-Throat Effects on Regional Deposition in the Upper Tracheobronchial Airways. *Journal of Aerosol Science*, **117**, 164-188.

<https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2017.12.001>

- [33] 徐新喜, 赵秀国, 谭树林, 等. 人体上呼吸道内气流运动特性的数值模拟分析[J]. 计算力学学报, 2010, 27(5): 881-886.