

不同装置吸嘴长度的胶囊型粉雾剂递送过程数值模拟研究

王慈航¹, 卢环环¹, 孙猛¹, 吴飞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9月22日; 录用日期: 2023年11月22日; 发布日期: 2023年11月29日

摘要

目的: 研究胶囊型粉雾剂装置不同吸嘴长度对药物递送、沉积表现等特性的影响。方法: 将针对吸入器结构及颗粒在吸入器内运动的“体外”模拟与构建仿呼吸道结构模型对气道内流场分布与颗粒运动沉积的“体内”模拟结合为一个整体, 形成更趋近于真实的呼吸给药结构模型。以一种有两个不同吸嘴长度的吸入器为给药装置与一种自制载体型制剂粉末为研究对象, 将吸入器、口喉和上气道组合形成呼吸给药流场计算模型, 基于实验得到粒径分布设置颗粒模型, 模拟探讨了在30、60和100 L/min的吸气流速下粉雾剂在吸入器内的运动情况, 以及上气道模型的沉积分布规律。结果: 三种流速下经长吸嘴装置递送的微细颗粒剂量均高于短吸嘴装置, 且在100 L/min条件下存在显著性差异; 经短吸嘴装置递送的颗粒中值粒径在30和60 L/min条件下显著性高于长吸嘴装置; 在口喉区域内的颗粒沉积量经长吸嘴递送的结果高于经短吸嘴装置递送结果, 而在上气道区域中经长吸嘴装置递送的颗粒沉积量高于短吸嘴装置。结论: 在本研究范围内, 药物颗粒沉积分数在口喉及上气道均随流速的增加而增大; 长吸嘴吸入器的分散递送性能优于短吸嘴吸入器。

关键词

口喉, 上气道, 气道沉积, 粉雾剂, 数值模拟

Investigation on the Delivery Numerical Simulation of a Capsule-Based Dry Powder Inhaler with Different Mouthpiece Lengths

Cihang Wang¹, Huanhuan Lu¹, Meng Sun¹, Fei Wu¹, 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: 王慈航, 卢环环, 孙猛, 吴飞, 陈岚, 陈东浩. 不同装置吸嘴长度的胶囊型粉雾剂递送过程数值模拟研究[J]. 建模与仿真, 2023, 12(6): 5762-5774. DOI: 10.12677/mos.2023.126523

Abstract

Objective: To study the influence of different mouthpiece lengths on drug delivery and deposition of capsule-based dry powder inhaler. **Methods:** The “*in vitro*” simulation of inhaler structure and particle movement was combined with the “*in vivo*” simulation of flow field distribution and particle deposition in airway to form a more realistic respiratory drug delivery structure model. In this paper, two inhaler devices with different mouthpiece lengths and a carrier-based formulation powders were adopted as research objects. The inhaler, mouth-throat and upper airway models were combined to form airflow field model for movement of particles in inhaler and respiratory drug delivery. And the particle model is set based on the Particle Size Distribution obtained by experiment data. The particle distribution and the dose in human lungs were discussed at flow rates of 30, 60 and 100 L/min. **Results:** The fine particles dose delivered by the long mouthpiece inhaler was higher than that delivered by the short mouthpiece inhaler at three flow rates, and there was a significant difference at 100 L/min. The mass median aerodynamic diameter delivered by the short mouthpiece inhaler is significantly higher than that by the long mouthpiece inhaler at 30 and 60 L/min. The particles deposition fraction in the mouth-throat delivered by the long mouthpiece inhaler is higher than that delivered by the short mouthpiece inhaler, and the particles deposition fraction delivered by the long mouth piece inhaler is higher than that delivered by the short mouthpiece inhaler in the upper airway. **Conclusion:** It was found that the particle deposition mass at mouth-throat and upper airway increased with the rising of the airflow rate; The dispersion performance of long mouthpiece device is better than that of short device.

Keywords

Mouth-Throat, Upper Airway, Airways Deposition, Dry Powder Inhaler, Simulation

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

吸入制剂是治疗支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)等呼吸道疾病的最有效方法, 药物在呼吸道沉积后并快速起效, 所需剂量远低于口服药物[1]。吸入粉雾剂(Dry Powder Inhaler, DPI)具有良好的患者依从性、方便携带及环境友好等特点, 受到广泛关注。作为药械组合产品, 其吸入器与制剂粉末的配合对药物分散和递送至关重要。但由于技术手段等限制, DPI颗粒在人体内的运动和沉积往往难以“直观”展现[2], 因此数值模拟研究逐渐成为该领域研究热点[3]。

粉雾剂数值模拟的研究可分为体外与体内两部分。其中, 吸入器结构对分散性能的影响以及模拟药物颗粒在吸入器内的运动行为是体外研究的两大重点[4] [5] [6] [7] [8]。主要采用的数值模拟方法为计算流体力学(Computational Fluid Dynamics, CFD)和CFD与离散元法(Discrete Element Method, DEM)的耦合。研究的吸入器大多为胶囊型的RS01®系列类似产品, 如周缘等利用CFD方法对胶囊型Osmohaler®吸入器进行模拟, 发现增大格栅会减弱吸入器分散性能[9]; BENQUE等在静止胶囊研究基础上, 利用CFD-DEM方法对颗粒在有旋转胶囊的Aerolizer®吸入器中的运动进行模拟[10]。

对于体内药物递送模拟, 由于人体内部环境等因素, 研究者主要采用 CFD 方法, 构建仿生模型对呼吸道整体、局部的气流情况展开研究。如有研究采用 CFD 方法基于不同的口喉模型研究了气流流速、颗粒粒径对口喉颗粒沉积行为的影响[11] [12] [13] [14] [15]; 有研究者在构建的上气道模型中, 对气道内部流场、颗粒运动过程进行模拟, 并评价了颗粒在体内的分布[16] [17] [18] [19]; 近年来还有少部分研究者将吸入器、口喉和上气道作为一个整体通道, 对颗粒在人体内的递送、沉积进行探讨[20] [21]。如 Zhao 等人基于 Handihaler®吸入器, 模拟了不同形状的颗粒在呼吸道模型中的递送沉积, 结果显示颗粒形状对递送沉积行为无显著影响[22]; KIM 等在 Handihaler®吸入器与改良型吸入器中, 对颗粒从吸入器到肺部的运动进行模拟, 研究表明改良型吸入器较 Handihaler®递送效率有所提升[23]; 有研究者利用新一代撞击器测得的粒径空气动力学分布作为颗粒计算模型, 模拟颗粒在呼吸道模型中的运动, 并与文献数据进行对比, 得到了较好的吻合性[24] [25]。然而, 基于 Breezhaler®吸入器对载体型制剂粉末在上气道模型中分散递送沉积表现的研究还较少。

本研究针对载体型粉雾剂的特性将吸入器模型、口喉模型和人体上气道模型进行“组合”, 形成一个的药物分散运动、沉积空间, 运用 CFD 方法分别模拟粉雾剂的载体和活性药物成分(Active Pharmaceutical Ingredient, API)颗粒模型的分散、递送过程并与撞击器实验数据比对。探讨了两种长度不同的吸入器装置在不同吸气流速下, 载体型模型制剂粉末经粉雾剂装置递送后在人体上气道模型沉积位置和沉积量的表现。

2. 实验仪器与材料

Breezhaler®胶囊型粉雾剂吸入器(瑞士 Novartis 公司)及减短其吸嘴长度的修改装置, 见图 1 所示。

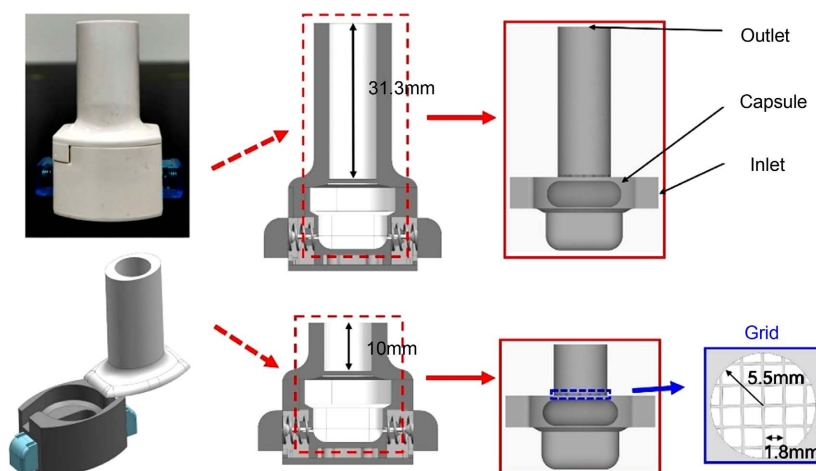


Figure 1. Research inhaler device diagram
图 1. 吸入器装置示意图

本研究中所使用到的实验测试仪器与实验材料信息见下表 1 所示。

Table 1. List of experiment materials and instrument
表 1. 实验仪器与材料表

名称	厂家	信息
Breezhaler®吸入器	瑞士 Novartis 公司	原版及吸嘴减短版
HELOS-RODOS 型干法激光粒度仪	德国 Sympac 公司	-

Continued

JetMillMcone2 型气流粉碎机	瑞士 DEC 公司	-
TURBULA 型三维混合机	瑞士华尔宝公司	-
DUSA 管(单位剂量取样装置)	英国 Copley 公司	-
TPK 2100-R 型流量控制器	英国 Copley 公司	-
DFM2000 型流量计	英国 Copley 公司	-
SCP5 型真空泵	英国 Copley 公司	-
新一代撞击器(Next Generation Impactor, NGI)	英国 Copley 公司	-
HITACHISU8010 型扫描电镜	日本日立公司	-
马来酸氯苯那敏原料药	武汉贝尔卡生物医药有限公司	含量 99.84%
载体乳糖	荷兰 DFE Pharma 公司	型号 LH100, D50 = 118.28 μm , 批号 104JNFH
羟丙甲纤维胶囊	苏州胶囊有限公司	规格 3#

3. 结果与讨论

3.1. 粉雾剂处方模型的制备与表征

使用气流粉碎机对 1 原料药进行微粉化处理, 使用激光粒度仪测得粉碎后样本粒径分布为: $d(0.5)$ 为 $2.53 \mu\text{m}$, 跨距(span)为 1.87; LH100 样本 $d(0.5)$ 为 $118.28 \mu\text{m}$, 跨距为 1.33。在 100 r/min 转速下, 将 1 微粉和载体乳糖 LH100 按照 1:67.5 (w/w) 的比例投入三维混合机混合 45 min。将混合后的粉末随机取出 5 份, 各 20 mg, 进行混合均匀度检测, 得到 5 个取样点间 1 含量的 RSD 为 1.8% (<5%), 满足混合均匀度要求, 可用于后续试验。将混合粉末灌装于 HPMC 3#胶囊壳内, 单粒胶囊装量为 20 mg。

1 含量测定的色谱条件为: 色谱柱 Zorbox SB-C18 柱($4.6 \text{ mm} \times 150 \text{ mm}$, $5 \mu\text{m}$); 流动相 0.1 mol/L 磷酸盐缓冲液(将磷酸二氢铵 11.5 g 加水溶解至 1 L, 加入 14.7 mol/L 磷酸 1 mL, 搅拌均匀后经 $0.45 \mu\text{m}$ 水膜抽滤); 乙腈(4:1); 检测波长 262 nm; 流速 1.0 ml/min; 柱温 30°C ; 进样量 $20 \mu\text{l}$ 。

所制成的载体型处方颗粒形貌见图 2。粒径较大的 LH100 载体颗粒表面较为粗糙, 微细颗粒药物附着于载体颗粒的表面以及丘壑内。

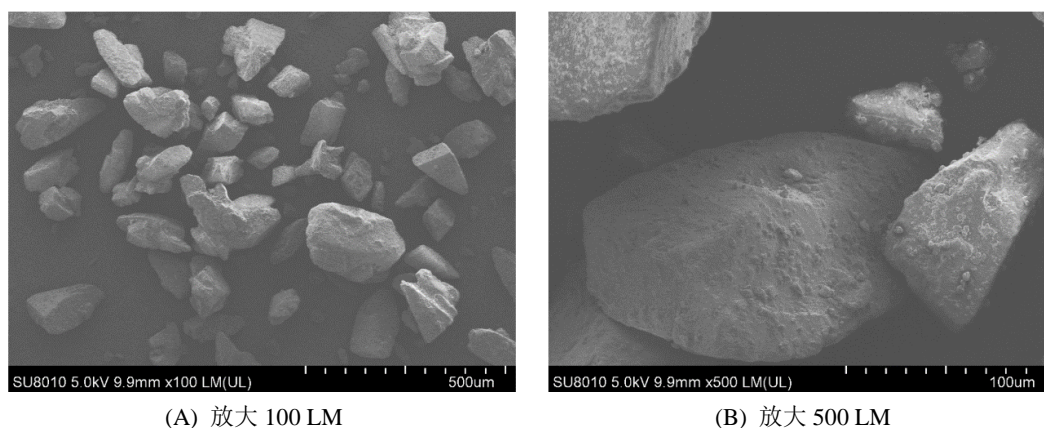


Figure 2. Electron microscope scans of the carrier-based formulation
图 2. 载体型制剂粉末电镜扫描图

3.2. 基于 NGI 的体外沉积试验

3.2.1. 撞击器试验方法

试验前,对 NGI 各层级收集杯及预分离器基座表面进行甘油涂层处理,并将流动相 15 ml 的溶液加入预分离器中以防止颗粒的反弹。随后进行组装,连接直角喉管,并进行气密性检测。打开真空泵,使用流量计和 TPK 流量控制器调节流量至本试验目标流速 30、60 和 100 L/min。将装有处方的单粒胶囊放于吸入器中,按压两侧按钮刺破胶囊,用定制适配器连接直角喉管和吸入器。单次试验抽吸气体体积 4 L,通过 TPK 流量控制器设定目标试验流速所对应的抽吸时间分别为 8、4 和 2.4 s。重复上述步骤,单组试验抽吸 6 粒胶囊,每组试验重复至少 3 次。用流动相溶解胶囊,润洗吸入器、直角喉管、预分离器及各层级药物沉积,并按照检测方法进行活性药物成分(API)含量检测。

实验数据得到的结果,使用 Microsoft Excel 软件完成统计分析,采用 t 检验对体外实验结果的显著性进行分析。

3.2.2. 撞击器法体外检测实验结果

如图 3 所示,通过体外试验方法考察了气流对吸入器分散、沉积结果的影响,结果显示微细粒子剂量(fine particle dose, FPD)随气流体积流量增加而显著提高,而质量中值空气动力学粒径(mass median aerodynamic diameter, MMAD)随体积流量增加呈下降趋势。气流依赖性部分是部分 DPI 产品存在的问题,分散过程中,API 颗粒在吸气气流与惯性力的共同作用下,克服颗粒间的黏附力、内聚力、机械自锁力等多种作用力的条件下,从载体颗粒上脱落或自身“团块”解聚[26]。一定范围内增加气流流速,FPD 提高、MMAD 降低,反映出微细颗粒剂量增加,而这一现象有利于更多粉雾剂进入肺部产生治疗效果。从图 3 结果来看,60~100 L/min,FPD 和 MMAD 的变化幅度相对减小,反映出低流速下 DPI 分散效应对流速更敏感,该现象与另一研究结果相一致[27]。而从两种吸入器在不同流速下的分散表现可以观察到,长吸嘴装置的 MMAD 整体低于短吸嘴装置;且在 30、60 L/min 的吸气流速下两者间表现出显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$)。从 MMAD 的差异表现出,经长吸嘴装置分散后的气溶胶颗粒的质量中值粒径低于短吸嘴装置,在该表征参数下,短吸嘴装置分散的气溶胶更“微细”。从长短吸嘴间的 FPD 的变化观察到,短吸嘴装置分散后的气溶胶颗粒的微细颗粒剂量低于长吸嘴装置分散的气溶胶颗粒,两者在 100 L/min 下呈现出显著性差异($P < 0.01$),说明两者在中低流速下,分散能力较为接近,而在高流速下长吸嘴装置的分散能力优于短吸嘴装置。

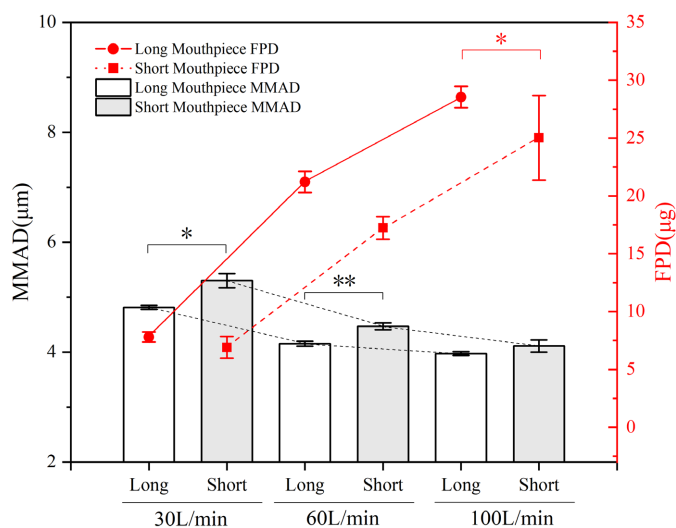


Figure 3. FPD and MMAD dispersed in two device at three flow rates (*Represents $P < 0.05$, ** Represents $P < 0.01$, $n = 3$)
图 3. 3 种流速下测得 2 种装置的 FPD 和 MMAD (*表示 $P < 0.05$, **表示 $P < 0.01$, $n = 3$)

3.3. 数值模拟方法

3.3.1. 模型构建

本研究中所使用的上气道颗粒沉积模型由吸入器流道模型、口喉模型和 Weibel 对称气道模型三部分组成。使用绘图软件 UGNX 12.0 建立 Breezhaler®吸入器三维模型, 从三维模型中提取得到用于分析气流流场的内部流道结构。吸气过程中胶囊在吸入器内的运动被简化为绕吸嘴轴线的旋转运动, 在 30、60 和 100 L/min 的体积流量下, 胶囊旋转速度分别设置为 1200、2400 和 4000 r/min [28]。颗粒在气流作用下的运动被简化为从胶囊两端刺孔中生成。连接吸入器和上气道的口喉模型采用 Cheng 等[29] [30]发表的口喉解剖数据, 经拟合平顺后构建而成。由于声门对气流流动的影响不容忽视[31], 将喉部模型几何尺寸设为能反映出喉部附近的二次流现象与颗粒沉积的楔形[12]。肺部气道模型采用 Weibel 对称分叉模型, 从气管开始延伸到第五分叉共有 32 个末端分支气道, 其几何形状与文献中使用的相同[32] [33] [34]。

3.3.2. 模拟计算设置

使用计算流体力学软件 Fluent 19.2 (美国 ANSYS 公司)划分网格, 分别在 30、60 和 100 L/min 的体积流速下对网格数量的收敛性进行比较测试(网格数量从 50 万到 300 万)最终选择网格数量为 218 万, 网格敏感性测试见图 4(a)。使用 k- ω -SST 湍流模型、二阶迎风格式对流场求解。气流流动的质量、动量守恒控制方程见公式(1)、(2) [9] [35]。

$$\nabla u = 0 \quad (1)$$

$$\frac{\partial(\rho_f u)}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho_f uu) = \nabla P + \nabla \cdot \tau + F \quad (2)$$

式中, u 为流体速度, ρ_f 为空气密度, P 为空气压强, τ 为空气应力张量, F 为体积力。

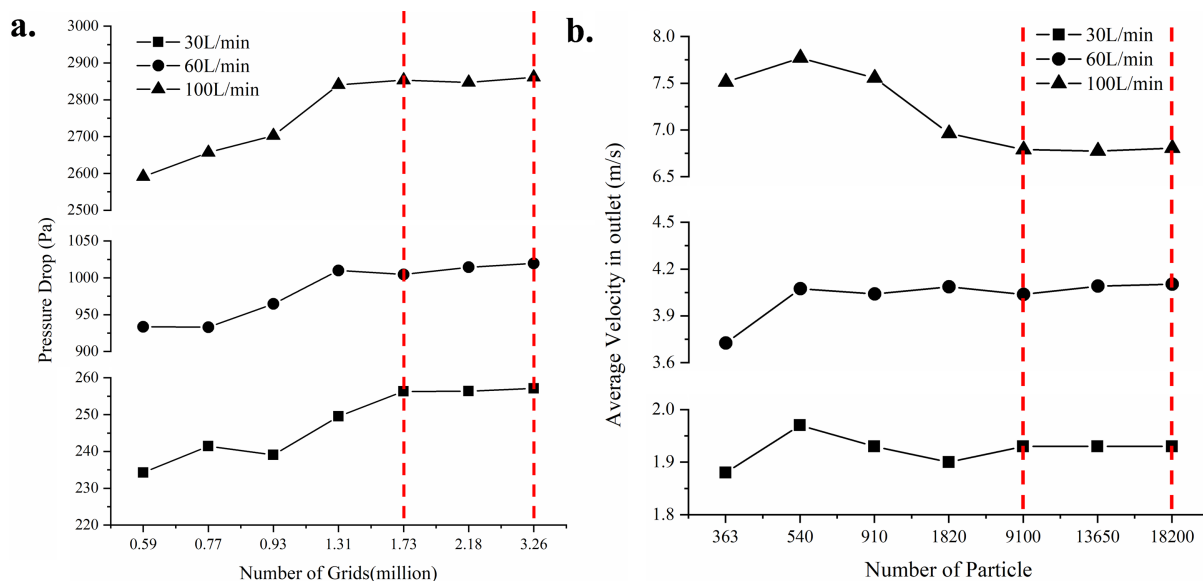


Figure 4. Sensitivity analysis plot of mesh (a) and particle number (b)

图 4. 网格(a)与颗粒数量(b)敏感性分析图

在进行颗粒递送过程的模拟时, 由于所模拟颗粒体积与气流体积相比相对微小, 因此只考虑气流对颗粒的影响[36]。

在颗粒输送的过程中, 乳糖载体颗粒相对较大, 主要沉积于口喉区域, 而从载体上脱落的 API 颗粒才会进一步递送、沉积到肺部, 因此本研究分别针对载体颗粒在吸入器中的运动、API 颗粒经吸入器分散至上气道模型的递送运动进行数值计算模拟。在人体呼吸道系统温暖、湿润、狭窄的环境中, 呼吸道表面黏液层对颗粒有较强的黏附作用, 因而本研究中上气道模型壁面与颗粒之间的碰撞关系被简化为碰撞即被黏附的方式[37]。

载体颗粒粒径分布参考激光粒度仪测量得到的累积分布曲线进行设置, API 颗粒粒径分布来自 NGI 测得的空气动力学粒径分布结果, 见图 5 所示。根据 NGI 各个层级的截止粒径与沉积量, 计算出 API 颗粒的空气动力学粒径分布与质量分数之间的对应关系后, 将空气动力学粒径分布转换为几何学颗粒粒径分布, 根据得到的粒径分布设置所对应粒径的颗粒模型。同时, 在 3 种体积流量下对总投放数量进行颗粒数量敏感性测试, 最终选择共投放 API 颗粒约 13,000 个, 颗粒数量敏感性分析见图 4(b)。

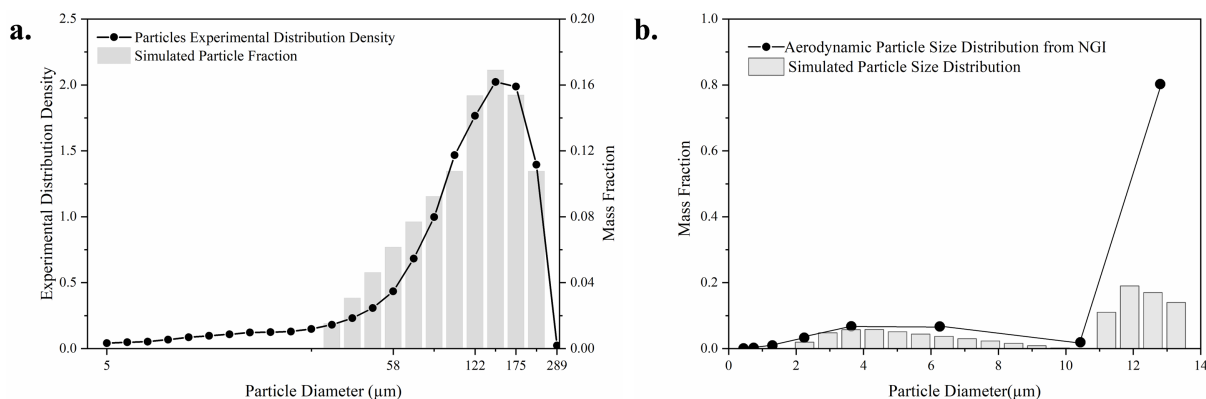


Figure 5. Carrier particles. (a) API particles; (b) Particle size distribution
图 5. 载体颗粒。(a) API 颗粒; (b) 粒径分布图

3.3.3. 模拟计算结果

图 6 为通过计算流体力学方法模拟的不同气流流速下载体颗粒在吸入器内碰撞运动的情况。根据吸入器的结构特点统计五个结构区域: 胶囊仓、吸入腔、格栅、保留的 1/3 吸嘴以及去掉的 2/3 吸嘴。图 6 显示提高气流流速后 API 颗粒与壁面发生碰撞的概率增大, 在吸入器中与壁面发生碰撞的次数(collision)与动能损失(kinetic energy loss)增大, 颗粒与吸入器间的机械碰撞机制增强[5], 从而有利于 API 与载体乳糖颗粒间的解聚。从图 6 中观察到吸入腔和格栅部位为碰撞的主要发生区域, 该区域的碰撞过程中损失了较多的动能揭示出这两个区域对吸入器分散的重要性, 会对制剂粉末的分散影响较大[38] [39]。比较长短吸嘴吸入器内的载体颗粒与壁面的碰撞次数以及碰撞动能损失, 观察到两者在被去掉的 2/3 吸嘴部分之外的地方颗粒碰撞情况较为接近, 两者的碰撞差异主要发生在短吸嘴所缺失的 2/3 吸嘴部分, 这可能是引起体外撞击器实验中两者分散性能间的差异的主要原因。

基于体外撞击器与数值模拟结果, 气流流速的增加对气溶胶模型的分散有显著性影响, 其表征现象为 MMAD 降低、FPD 增强; 经数值模拟结果分析可知, 气流流速的增加会引起吸入器装置内气流流场的湍流加剧, 增强气溶胶颗粒与装置壁面的机械碰撞, 增大颗粒与装置碰撞动能损失, 在增强 API 与载体颗粒间的解聚效果的同时, 减少了 API 颗粒间的再团聚现象产生[24], 从而提高了对粉雾剂模型的分散效果。从吸入器内的颗粒碰撞的位置主要集中于吸入腔、格栅的现象反映出, 该区域是吸入器分散过程中机械碰撞发生较为剧烈的区域, 在吸入器研发与改进的过程中应重点关注胶囊仓对粉雾剂分散的价值。而对比数值模拟得到的两种吸嘴长度的吸入器内颗粒运动结果可以发现载体颗粒在长吸嘴装置内发生碰撞运动概率大于短吸嘴装置, 从而导致了长吸嘴装置的实验测得分散结果略优于短吸嘴装置。

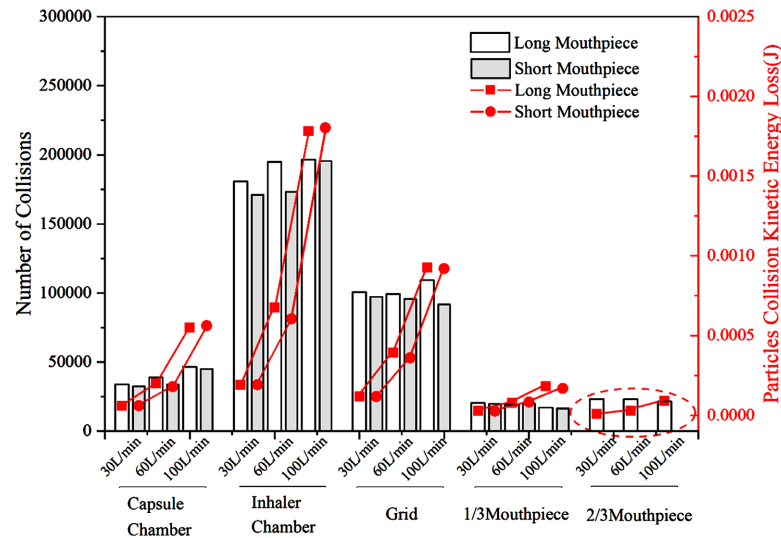


Figure 6. Statistics of particle collisions in two inhalers
图 6. 2 种吸入器内颗粒碰撞运动统计图

图 7(a)展示了不同流速下气流对口喉部位气流场分布和 API 颗粒沉积分布的影响。气流流速对口腔内气流场的影响较为明显，长吸嘴装置在高流速下口腔内出现了湍流的情况，在短吸嘴装置的口腔区域并未出现该现象可能是由吸嘴长度对装置阻力的影响所导致，阻力较大的吸入器需要口腔内形成较大的负压来驱动；通过对装置阻力的测定发现长吸嘴装置阻力(4 kPa 压降条件下测得 0.0177)略高于短吸嘴装置(4 kPa 压降条件下测得 0.0170)，而口腔内的气流场的模拟结果体现出了两者间的差异。

从图 7(b)的颗粒沉积图可以观察到气流通过咽喉时，由于喉部横截面相较于口腔内横截面骤减导致气流速度增加，对该区域及气道的颗粒沉积产生影响[31]。而对比气流场与颗粒沉积结果发现吸嘴长度会影响口喉区域的颗粒沉积分布，短吸嘴装置的口喉区域的颗粒沉积量大于长吸嘴装置；颗粒沉积区域与气流流场分布存在相关性，颗粒在口腔内的主要沉积位置位于气流云图中气流与口腔壁面碰撞区域。吸入器吸嘴含入口腔位置较浅易造成气流在进入口腔后发生扩散，增加吸嘴含入口腔的深度可能有助于减少颗粒在口腔内的沉积。发生口喉沉积的颗粒粒径相对较大，惯性碰撞是口喉部位的主要沉积机制，改善吸入器出口气流特征，进一步增强吸嘴对气流的整流与引导作用有利于减少颗粒在口喉部位的沉积[40]。

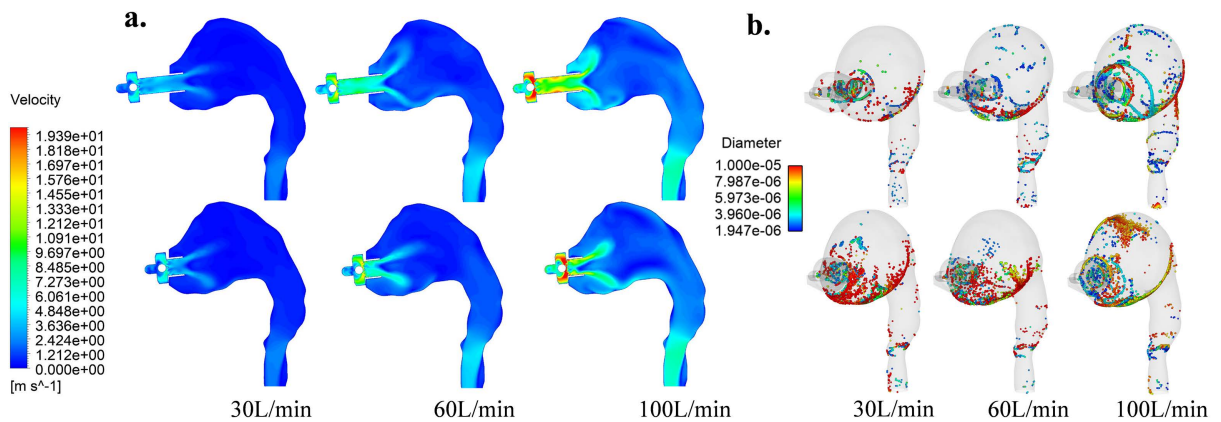


Figure 7. Contours of airflow field in MT (a), API particle deposition distribution (b)
图 7. 口喉内气流速度云图(a) API 颗粒沉积分布(b)

图 8 为气道内流场分布与颗粒沉积模拟图。如图 8(b)所示, 部分 API 颗粒沉积集中于气道的分叉区域[37], 且随气流流速的增大而有所增加。这是由于上气道分叉处气流走向发生改变, 惯性力作用下, 粒径相对较大的颗粒偏离气流流线与壁面发生碰撞, 从而沉积下来。气道走向改变给予轴向流动的气流以径向压力并产生偏移, 会形成二次流, 而气道内的二次流效应对气道中颗粒沉积的不对称分布有较大影响[21] [37] [41]。随气流量流速增大, 气道中沉积颗粒的小粒径颗粒的数量呈现上升趋势, 反映出在一定范围内增强气流的体积流速, 能够提高气流对颗粒的分散与筛分作用, 减小颗粒间的团聚情况, 有利于 API 颗粒输送到更深层气道。然而, 气流流速增大也会伴随着 API 颗粒口咽残留的增加(见图 7), 从而有可能造成肺部沉积量的降低。因此, 吸气流速的大小对于特定吸入器与药物粉末的组合有一个较适合的流速范围。通过数值模拟分析后针对药物剂型选择合适的吸入器类型对于发挥药物性能是一个有效手段。

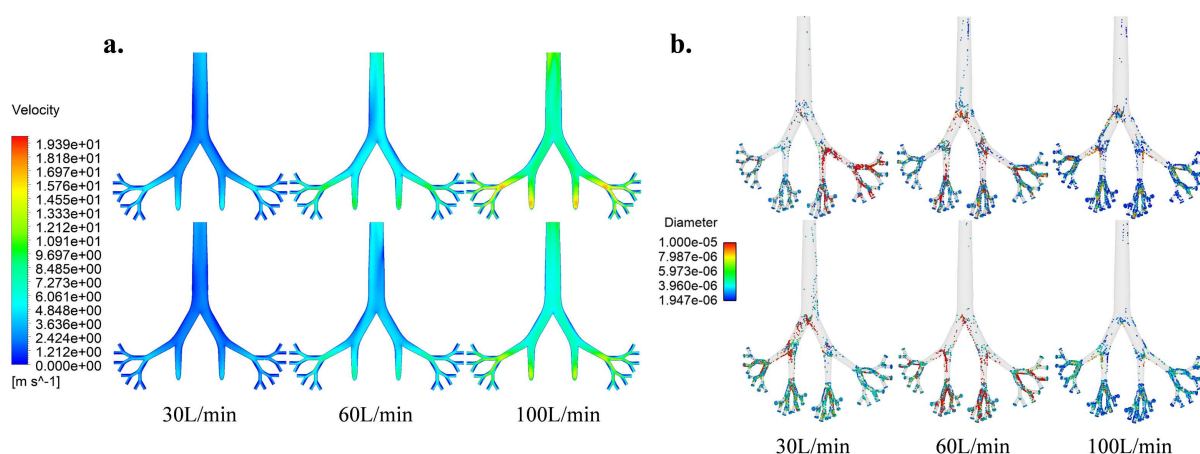


Figure 8. Contours of airflow field in UA (a) API particle deposition distribution (b)

图 8. 上气道内流速分布图(a) API 颗粒沉积分布图(b)

基于上气道模型对气溶胶颗粒递送过程的模拟结果, 可以进一步得到粉雾剂颗粒的递送过程中的行为。经上呼吸道模型模拟结果显示, 口喉位置对于气溶胶颗粒的实际沉积可能负面影响较大, 而该区域又易造成颗粒沉积。从图 7 中可以观察到颗粒沉积的位置受到装置与口腔内气流流场的影响, 在体积较小的吸入器中气流流速较高, 进入口腔后体积迅速扩大, 引起气流流速降低及运动方向改变, 从而造成颗粒在口喉区域壁面的沉积。从口喉与气道内的颗粒沉积模拟结果来看, 气溶胶的颗粒沉积位置受到气道几何变化影响较大, 颗粒沉积位置主要位于弯曲分叉处, 反映出颗粒在气道变化处的随流性较差而发生沉淀。在工业生产与临床实践中, 采用减小颗粒粒径、制造疏松多孔型颗粒, 从而减小颗粒密度的方法, 增强颗粒的随流性, 有助于改善口咽残留, 提高肺部沉积量, 从而发挥更好的药效[24] [42]。经两种不同吸嘴长度装置递送后的 API 颗粒在上气道模型中的沉积结果对比, 短吸嘴装置会造成更多的颗粒沉积于口喉区域, 使得到达深层气道的颗粒有较大损失; 长吸嘴装置对颗粒的递送性能优于短吸嘴装置。

3.3.4. 颗粒沉积结果

图 9(a)对比了经长、短吸嘴装置递送后的粉雾剂颗粒的撞击器实验结果与数值模拟结果, 撞击器与数值模拟结果看出经长吸嘴装置递送后得到的微细颗粒分数高于短吸嘴装置, 微细颗粒分数反映出粉雾剂分散递送性能的优劣, 提高微细颗粒分数对于充分发挥粉雾剂药效有积极作用。从微细颗粒分数的结果来看, 长吸嘴装置的分散递送性能优于短吸嘴装置。为进一步探究短吸嘴装置对粉雾剂递送性能的影响, 图 9(b)统计了两种吸嘴装置在不同流速下的总碰撞动能损失, 对粉雾剂在吸入器内的运行情况进

分析, 图中长吸嘴装置的总动能损失高于短吸嘴装置, 反映了经长吸嘴装置递送过程中粉雾剂颗粒与吸入器装置壁面碰撞前后能量损失较大或发生了更多次数的碰撞过程, 揭示了运动碰撞的过程的剧烈程度, 更剧烈的碰撞导致从载体颗粒上脱落的药物活性成分增多, 对于粉雾剂的分散更为彻底。从图 9(b)得出长吸嘴装置的分散性能优于短吸嘴装置。图 9(c)统计了经吸入器递送后的粉雾剂颗粒在口喉区域内的沉积情况, 图 9(d)统计了沉积与该区域的颗粒的粒径分布情况。粉雾剂的最终生效区域是气道内, 而粉雾剂颗粒在进入气道前会在口喉内大量沉积, 图 9(c)中短吸嘴装置递送的粉雾剂颗粒在口喉内的沉积量大于长吸嘴装置递送的沉积量。当粉雾剂分散后的微细颗粒剂量一定的条件下, 在口喉中的沉积过多, 最终能够到达气道中的颗粒就会减少; 从图 9(d)对口喉中沉积颗粒的粒径的统计可以看出, 短吸嘴装置递送后沉积在口喉中的颗粒粒径较大, 相同吸气流速下, 更大粒径的颗粒更容易发生沉积; 整体来看长短吸嘴装置分散递送性能的差异是由于分散能力较弱, 造成粉雾剂颗粒粒径较大, 且在口喉中产生较多沉积所引起。

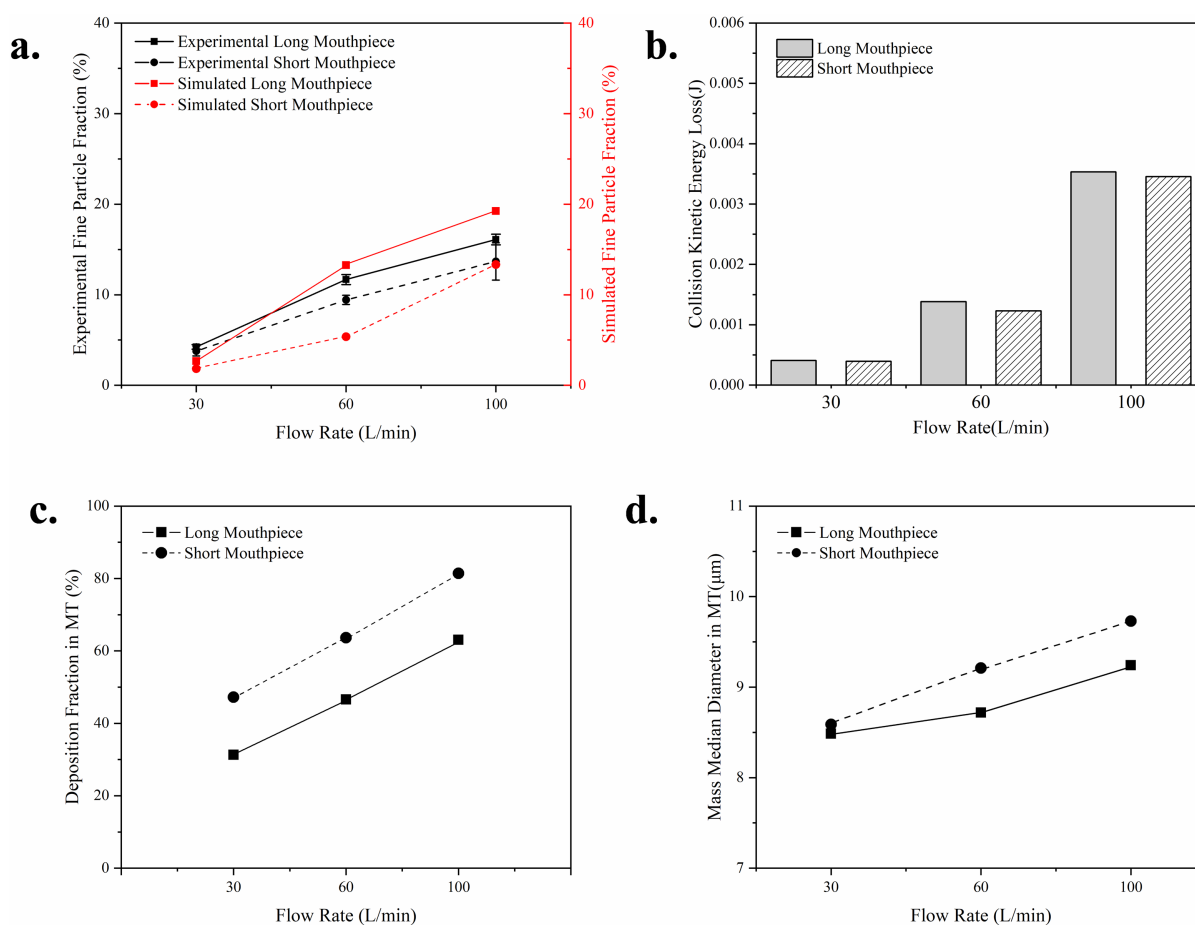


Figure 9. Comparison of long and short mouthpiece inhaler
图 9. 长短吸嘴装置结果对比

4. 结论

本研究针对一种自制载体型粉雾剂制剂粉末, 将两种吸嘴长度不同的吸入器模型与人体口喉模型、上气道模型相组合, 形成粉雾剂分散、递送、沉积环境, 参照实验结果设置粒径分布对颗粒进行模拟。通过数值计算, 研究了不同吸气体积流速下, 吸入器内部各结构的颗粒运动情况; 数值模拟展现了临床

试验中口咽 API 残留随吸气流速增加而增多的情况, 揭示了上气道 API 颗粒分布特点; 结合实验与模拟方法对两种吸嘴长度不同的吸入器装置的分散递送性能进行分析, 得到粉雾剂颗粒在长吸嘴装置内与装置壁面更剧烈的碰撞机制, 增强了载体颗粒与 API 颗粒间的解聚效果, 使得微细颗粒剂量优于短吸嘴装置; 经长吸嘴装置递送的粉雾剂颗粒的质量中值粒径低于短吸嘴装置, 揭示出经长吸嘴装置分散的气溶胶颗粒粒径整体低于短吸嘴装置; 气溶胶颗粒在上气道模型中递送过程的模拟结果显示, 短吸嘴装置由于吸嘴对于气流的导向性较弱经其递送的颗粒更容易在口喉区域沉积造成药物损失, 从而减少了药物到达深层气道的剂量; 综上, 在本研究范围内得到长吸嘴装置的分散递送性能优于短吸嘴装置的结论; 并通过上气道模型模拟得到了一种粉雾剂处方模型在三种流速下经两种吸入器递送后的沉积数据, 可基于该模拟方法对体外实验过程中难以直接获得和比较的因素进行研究。通过这种将装置与上气道模型相结合进行模拟的方法可为粉雾剂的研究开发和临床实践提供一定参考。

参考文献

- [1] Kadota, K., Sosnowski, T.R., Tobita, S., *et al.* (2020) A Particle Technology Approach toward Designing Dry-Powder Inhaler Formulations for Personalized Medicine in Respiratory Diseases. *Advanced Powder Technology*, **31**, 219-226. <https://doi.org/10.1016/j.apt.2019.10.013>
- [2] Huang, F., Zhu, Q., Zhou, X., *et al.* (2021) Role of CFD Based *in Silico* Modelling in Establishing an *in Vitro-in Vivo* Correlation of Aerosol Deposition in the Respiratory Tract. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **170**, 369-385. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.09.007>
- [3] Fernandez-Tena, A., Barrio-Perotti, R., Blanco-Marigorta, E., *et al.* (2020) *In Silico* Prototype of a Human Lung with a Single Airway to Predict Particle Deposition. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, **36**, e3339. <https://doi.org/10.1002/cnm.3339>
- [4] Wachem, B., Thalberg, K., Remmelgas, J., *et al.* (2016) Simulation of Dry Powder Inhalers: Combining Micro-Scale, Meso-Scale and Macro-Scale Modeling. *AIChE Journal*, **63**, 501-516. <https://doi.org/10.1002/aic.15424>
- [5] Tong, Z., Kamiya, H., Yu, A., *et al.* (2015) Multi-Scale Modelling of Powder Dispersion in a Carrier-Based Inhalation System. *Pharmaceutical Research*, **32**, 2086-96. <https://doi.org/10.1007/s11095-014-1601-2>
- [6] 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.
- [7] Milenkovic, J., Alexopoulos, A.H. and Kiparissides, C. (2013) Flow and Particle Deposition in the Turbuhaler: A CFD Simulation. *International Journal of Pharmaceutics*, **448**, 205-213. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.03.004>
- [8] 孟宇遥, 陈岚, 汪选, 等. 粉雾剂装置气流阻力与药物分散行为的关系[J]. 药物评价研究, 2021, 44(7): 1441-1448.
- [9] 周缘, 陈岚, 陆向云, 等. 吸入器格栅对甘露醇粉末分散效果的影响[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(11): 1423-1429.
- [10] 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>
- [11] Dolovich, M.B., Kuttler, A., Dimke, T.J., *et al.* (2019) Biophysical Model to Predict Lung Delivery from a Dual Bronchodilator Dry-Powder Inhaler. *International Journal of Pharmaceutics: X*, **1**, Article ID: 100018. <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2019.100018>
- [12] Zhao, J.N., Feng, Y. and Fromen, C.A. (2020) Glottis Motion Effects on the Particle Transport and Deposition in a Subject-Specific Mouth-to-Trachea Model: A CFPD Study. *Computers in Biology and Medicine*, **116**, Article ID: 103532. <https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2019.103532>
- [13] Chen, X., Zhou, X., Xia, X., *et al.* (2021) Modeling of the Transport, Hygroscopic Growth, and Deposition of Multi-Component Droplets in a Simplified Airway with Realistic Thermal Boundary Conditions. *Journal of Aerosol Science*, **151**, Article ID: 105626. <https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2020.105626>
- [14] Xi, J.X. and Longest, P.W. (2007) Transport and Deposition of Micro-Aerosols in Realistic and Simplified Models of the Oral Airway. *Annals of Biomedical Engineering*, **35**, 560-581. <https://doi.org/10.1007/s10439-006-9245-y>
- [15] 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>

- [16] Mead-Hunter, R., King, A.J.C., Lacombe, A.N., *et al.* (2013) The Influence of Moving Walls on Respiratory Aerosol Deposition Modelling. *Journal of Aerosol Science*, **64**, 48-59. <https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2013.05.006>
- [17] Yan, O., Dorfman, S., Mezhericher, M., *et al.* (2019) Targeted Drug Delivery to Upper Airways Using a Pulsed Aerosol Bolus and Inhaled Volume Tracking Method. *Flow, Turbulence and Combustion*, **102**, 73-87. <https://doi.org/10.1007/s10494-018-9927-1>
- [18] Ohsaki, S., Mitani, R., Fujiwara, S., *et al.* (2019) Effect of Particle-Wall Interaction and Particle Shape on Particle Deposition Behavior in Human Respiratory System. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **67**, 1328-1336. <https://doi.org/10.1248/cpb.c19-00693>
- [19] Agujetas, R., Barrio-Perotti, R., Ferrera, C., *et al.* (2020) Construction of a Hybrid Lung Model by Combining a Real Geometry of the Upper Airways and an Idealized Geometry of the Lower Airways. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **196**, Article ID: 105613. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2020.105613>
- [20] Bass, K. and Longest, W. (2020) Development of Dry Powder Inhaler Patient Interfaces for Improved Aerosol Delivery to Children. *AAPS PharmSciTech*, **21**, Article No. 157.
- [21] Tian, G., Hindle, M., Lee, S., *et al.* (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>
- [22] Zhao, J., Haghnegahdar, A., Feng, Y., *et al.* (2022) Prediction of the Carrier Shape Effect on Particle Transport, Interaction and Deposition in Two Dry Powder Inhalers and a Mouth-to-G13 Human Respiratory System: A CFD-DEM Study. *Journal of Aerosol Science*, **160**, Article ID: 105899. <https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2021.105899>
- [23] 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>
- [24] Das, P., Nof, E., Amirav, I., *et al.* (2018) Targeting Inhaled Aerosol Delivery to Upper Airways in Children: Insight from Computational Fluid Dynamics (CFD). *PLOS ONE*, **13**, e0207711. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207711>
- [25] Longest, P.W., Tian, G., Khajeh-Hosseini-Dalasm, N., *et al.* (2016) Validating Whole-Airway CFD Predictions 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>
- [26] Dos Reis, L.G., Chaugule, V., Fletcher, D.F., *et al.* (2021) *In-Vitro* and Particle Image Velocimetry Studies of Dry Powder Inhalers. *International Journal of Pharmaceutics*, **592**, Article ID: 119966. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119966>
- [27] Bagherisadeghi, G., Chrystyn, H., Abadelah, M., *et al.* (2019) Real-Life Budesonide and Formoterol Dose Emission from the Medium and High Strength Fixed Dosed Combinations in a Spiromax® Dry Powder Inhaler Using Inhalation Profiles from Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **139**, Article ID: 105059. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.105059>
- [28] Benque, B. and Khinast, J.G. (2019) Understanding the Motion of Hard-Shell Capsules in Dry Powder Inhalers. *International Journal of Pharmaceutics*, **567**, Article ID: 118481. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118481>
- [29] Cheng, K.H., Cheng, Y.S., Yeh, H.C., *et al.* (1997) Measurements of Airway Dimensions and Calculation of Mass Transfer Characteristics of the Human Oral Passage. *Journal of Biomechanical Engineering*, **119**, 476-482. <https://doi.org/10.1115/1.2798296>
- [30] 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>
- [31] Feng, Y., Zhao, J., Kleinstreuer, C., *et al.* (2018) An *in Silico* Inter-Subject Variability Study of Extra-Thoracic Morphology Effects on Inhaled Particle Transport and Deposition. *Journal of Aerosol Science*, **123**, 185-207. <https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2018.05.010>
- [32] Augusto, L.L.X., Goncalves, J.A.S. and Lopes, G.C. (2016) CFD Evaluation of the Influence of Physical Mechanisms, Particle Size, and Breathing Condition on the Deposition of Particulates in a Triple Bifurcation Airway. *Water, Air, & Soil Pollution*, **227**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1007/s11270-016-2753-y>
- [33] Pradhan, K., Guha, A. and Halder, P.K. (2020) Characteristics of Pressure Drop, Mass Flow Distribution and Flow Asymmetry in Three-Dimensional Branching Networks Based on Model Human Bronchial Tree. *ZAMM—Journal of Applied Mathematics and Mechanics*, **100**, e201900022. <https://doi.org/10.1002/zamm.201900022>
- [34] Kim, C.S. and Fisher, D.M. (1999) Deposition Characteristics of Aerosol Particles in Sequentially Bifurcating Airway Models. *Aerosol Science and Technology*, **31**, 198-220. <https://doi.org/10.1080/027868299304255>
- [35] Pichelstorfer, L., Winkler-Heil, R., Hofmann, W., *et al.* (2013) Lagrangian/Eulerian Model of Coagulation and Deposition of Inhaled Particles in the Human Lung. *Journal of Aerosol Science*, **64**, 125-142. <https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2013.05.007>

-
- [36] Chen, L., Heng, R.L., Delele, M.A., *et al.* (2013) Investigation of Dry Powder Aerosolization Mechanisms in Different Channel Designs. *International Journal of Pharmaceutics*, **457**, 143-149. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.09.012>
- [37] Kim, Y.H., Tong, Z.B., Chan, H.K., *et al.* (2019) CFD Modelling of Air and Particle Flows in Different Airway Models. *Journal of Aerosol Science*, **134**, 14-28. <https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2019.04.015>
- [38] Shur, J., Lee, S., Adams, W., *et al.* (2012) Effect of Device Design on the *in Vitro* Performance and Comparability for Capsule-Based Dry Powder Inhalers. *AAPS Journal*, **14**, 667-676. <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9379-9>
- [39] Zhou, Q.T., Tong, Z., Tang, P., *et al.* (2013) Effect of Device Design on the Aerosolization of a Carrier-Based Dry Powder Inhaler—A Case Study on Aerolizer(A (R)) Foradile(A (R)). *AAPS Journal*, **15**, 511-522. <https://doi.org/10.1208/s12248-013-9458-6>
- [40] Leung, C.M.S., Tong, Z., Zhou, Q., *et al.* (2016) Understanding the Different Effects of Inhaler Design on the Aerosol Performance of Drug-Only and Carrier-Based DPI Formulations. Part 1: Grid Structure. *AAPS Journal*, **18**, 1159-1167. <https://doi.org/10.1208/s12248-016-9922-1>
- [41] Chen, X., Ma, R., Zhong, W., *et al.* (2019) Numerical Study of the Effects of Temperature and Humidity on the Transport and Deposition of Hygroscopic Aerosols in a G3-G6 Airway. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, **138**, 545-552. <https://doi.org/10.1016/j.ijheatmasstransfer.2019.04.114>
- [42] Koullapis, A.P.G., Kassinos, A.S.C., Bivolarova, B.M.P., *et al.* (2016) Particle Deposition in a Realistic Geometry of the Human Conducting Airways: Effects of Inlet Velocity Profile, Inhalation Flowrate and Electrostatic Charge. *Journal of Biomechanics*, **49**, 2201-2212. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2015.11.029>