

# 驱动器对定量吸入气雾剂羽流特征及体外沉积的影响

尹晓庆<sup>1</sup>, 陈岚<sup>1,2</sup>, 邵奇<sup>3\*</sup> (1. 上海理工大学健康科学与工程学院, 上海 200093; 2. 杭州畅溪制药有限公司, 杭州 311121; 3. 上海上药信谊药厂有限公司, 上海 201206)

**摘要:**目的 考察驱动器喷孔的孔径和孔长对定量吸入气雾剂(pressurized metered dose inhalers, pMDIs)羽流特征及体外沉积的影响。方法 以市售沙丁胺醇 pMDIs 为模型药,采用方差和效应面分析等方法,研究不同孔径、孔长条件下,模型药的喷雾形态、喷射速度及空气动力学粒径分布。结果 延长驱动器孔长会导致角度及沉积相关的关键质量属性减小,而递送率、羽流喷射速度及喉管沉积率与孔长成正比相关,其结果具有统计学意义( $P < 0.05$ )。增大孔径会降低羽流持续时间,加快羽流速度,增加喉管沉积率,并引起颗粒分布参数的减小。结论 改变驱动器喷孔参数会影响 pMDIs 的羽流角度、羽流速度及羽流持续时间等质量属性,并间接引起药物沉积相关的关键质量属性的变化。实际应用中应优先考虑驱动器参数,提高筛选效率。

**关键词:**驱动器;孔径;孔长;气雾剂;空气动力学粒径分布;喷雾形态

doi:10.11669/cpj.2022.19.009 中图分类号:R944 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2022)19-1651-09

## Effect of Actuator on Spray Plume Characteristics and *in Vitro* Deposition of Pressurized Metered Dose Inhalers

YIN Xiao-qing<sup>1</sup>, CHEN Lan<sup>1,2</sup>, SHAO Qi<sup>3\*</sup> (1. School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China; 2. Hangzhou Chance Pharmaceuticals Co., Ltd., Hangzhou 311121, China; 3. Shanghai Sine Pharmaceutical Lab. Co., Ltd., Shanghai 201206, China)

**ABSTRACT; OBJECTIVE** To investigate the effect of actuator orifice diameter and orifice length on spray plume characteristics and the *in vitro* deposition of pressurized metered dose inhalers. **METHODS** Salbutamol sulphate inhalation aerosol was selected as the model drug. The two-factors and three-levels analysis of variance, and response surface analysis are adopted to analyze the plume geometry, speed and aerodynamic particle size distribution. **RESULTS** When the orifice length increased, the spray angle and key quality attributes associated with deposition decreased, however delivery rate, spray speed and the ratio of drug deposited at the throat device increased significantly ( $P < 0.05$ ). When the orifice diameter increased, the spray speed and the ratio of drug deposited at the throat device increased, but particle distribution parameters reduced. **CONCLUSION** The change of spray angle, spray speed and plume time caused by the alteration of orifice diameter and orifice length will lead to the change of aerodynamic particle size distribution. It is recommended that actuator parameters should be given priority in order to improve product screening efficiency.

**KEY WORDS:** actuator; orifice diameter; orifice length; aerosol; APSD; plume geometry

定量吸入气雾剂(pressurized metered dose inhalers, pMDIs)由处方和药物递送系统组成,其中药物递送系统包含耐压容器、定量阀门系统和驱动器3部分,分别起着容纳处方、控制药物递送量、驱动药物分散的作用。驱动器作为 pMDIs 药物递送系统的关键组成部分,是影响产品性能的重要装置。其核心结构中雾化喷孔的孔径、孔长变化会影响 pMDIs 的药物递送,形成差异化的羽流特征和粒径分布,进而影响药物在呼吸道中的沉积。陈保垒等<sup>[1]</sup>的研究资料和已有的研究经验<sup>[2]</sup>均评价了孔径、孔长对体外沉积的影响,但因缺乏可视化的动态

喷雾表征,无法进一步考察引起 pMDIs 体外沉积变化的原因。

喷雾形态(plume geometry, PG)是指从侧面观察的由驱动器口接器喷出的雾团,受到驱动器喷孔尺寸和形状的复杂影响。pMDIs 的羽流研究在药品开发中具有重要意义。1998年至2018年,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)不断完善对气雾剂羽流的测试方法,并要求研究者们将 PG、喷雾模式(spray pattern, SP)作为研究阶段评判产品质量的关键指标之一<sup>[3]</sup>。Smyth 等<sup>[4]</sup>的研究显示,驱动器喷孔的孔径、孔长

作者简介:尹晓庆,女,硕士研究生 研究方向:药剂学 \*通讯作者:邵奇,男,高级工程师 研究方向:药剂学 Tel:(021)58995818-6181

对 SP、PG 有显著影响。由于 SP 仅是从正面观察喷雾某一截面的形状,且 SP 的参数变化依赖于 PG 的参数变化,因此,PG 研究能够更直观地反映 pMDIs 产品的羽流特征。2019 年 5 月, FDA 在关于二丙酸倍氯米松吸入气雾剂的指导原则中首次提到了一种用于比较临床生物等效性 (bioequivalence, BE) 研究的替代方法,其中包括对羽流喷射速度的描述<sup>[5]</sup>。pMDIs 的体外沉积受到羽流角度 (PG 测试图上下边界线的夹角) 及喷射速度的影响<sup>[6]</sup>。由于测定羽流角度及速度所需的时间远低于空气动力学粒径分布 (aerodynamic particle size distribution, APSD) 检测所需的时间,并且羽流角度及速度的测定方法及数据的处理过程极为简单,因此若能寻找到气雾剂羽流特征与药物体外沉积的关系,则在对 pMDIs 的驱动器喷孔尺寸进行筛选时,可根据 pMDIs 的目标体外沉积效率先进行 PG 检测,对驱动器喷孔尺寸进行初筛,有利于提升产品的开发效率,降低研究成本,获得更大的经济效益。

本研究将在已有研究的基础上,增加对羽流特征的量化,考察驱动器喷孔的孔径、孔长 (图 1) 对 PG 和 APSD 的影响,并建立羽流特征与体外沉积的关联,探寻驱动器规格对体外沉积的具体影响机制,为气雾剂产品的优化提供参考。

## 1 仪器与试药

### 1.1 仪器

Spray VIEW 喷雾模式和喷雾形态分析仪 (美国 Proveris 公司);安德森级联撞击器 (Andersen Cascade Impactor, ACI) (德国 Copley 公司);1100 型高效液相色谱仪 (美国 Agilent 公司)。

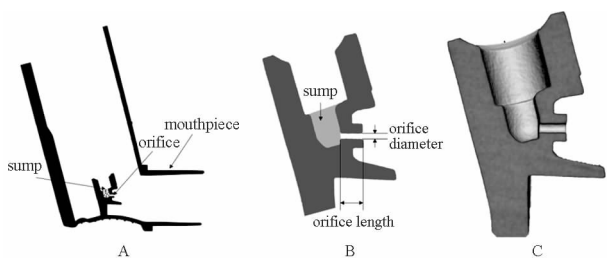


图 1 驱动器计算机断层扫描图

A - 驱动器结构示意图; B - 雾化室及喷孔形态截面图; C - 雾化室及喷孔形态三维图

Fig. 1 Computed tomography (CT) image of sump and nozzle of the actuator

A - actuator structure; B - section view of sump and orifice; C - three dimensional plot of sump and orifice

### 1.2 试药

硫酸沙丁胺醇混悬型吸入气雾剂配方 (硫酸沙丁胺醇 + 四氟乙烷 (HFA134a), HFA134a 在 20 °C 的蒸气压值为 4.71 kPa) (产品规格:每瓶 200 揲,每揲含沙丁胺醇 0.1 mg);甲醇 (色谱纯)。

## 2 方法和结果

### 2.1 液相条件

色谱条件源于国家药品监督管理局标准 YBH01702015: 色谱柱 BDS Hypersil C<sub>18</sub> 柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm); 流动相冰乙酸-甲醇 - 0.009 4 mg · mL<sup>-1</sup> 己烷磺酸钠水溶液 (3: 200: 300); 检测波长 276 nm; 柱温 25 °C; 进样量 25 μL; 流速: 1.0 mL · min<sup>-1</sup>; 检测时间: 10 min。

### 2.2 驱动器规格

pMDIs 的 PG、递送速率及体外沉积受到驱动器喷孔尺寸的影响,其中孔径、孔长的影响最为明显。本实验选取 9 种内部结构平滑完整的不同规格驱动器喷孔的驱动器,所有驱动器仅孔径、孔长存在差异,具体参数见表 1。

### 2.3 喷雾特征检测

PG 是从喷雾的左侧采集图像并通过 Viota<sup>®</sup> Software 对采集的图像进行处理,得到所采集图像的平均值,见图 2。采用 Spray VIEW 喷雾模式和喷雾形态分析仪的 Vereo<sup>®</sup> Actuator SFMDx 自动触发器驱动气雾剂,设置仪器条件分别为:触发参数:行程长度 2.5 mm;触发速度 30 mm · s<sup>-1</sup>;驱动加速度 3 000 mm · s<sup>-2</sup>;振摇角度 60°;振摇频率 2;触发器角度 105°。相机参数:图像数量 250;帧率 500 Hz;相机位置 32.5;相机高度 8.0。激光参数:激光位置 11.9;激光器高度 4.7;激光深度 6;触发器位置 5.7。

测定气雾剂羽流的 PG 并计算喷射速度及羽流持续时间。

表 1 驱动器规格表

Tab. 1 Dimensions of actuator

Actuator	Orifice diameter/mm	Orifice length/mm
A <sub>0.3/0.5</sub>	0.3	0.5
A <sub>0.3/1.0</sub>	0.3	1.0
A <sub>0.3/1.5</sub>	0.3	1.5
A <sub>0.4/0.5</sub>	0.4	0.5
A <sub>0.4/1.0</sub>	0.4	1.0
A <sub>0.4/1.5</sub>	0.4	1.5
A <sub>0.5/0.5</sub>	0.5	0.5
A <sub>0.5/1.0</sub>	0.5	1.0
A <sub>0.5/1.5</sub>	0.5	1.5

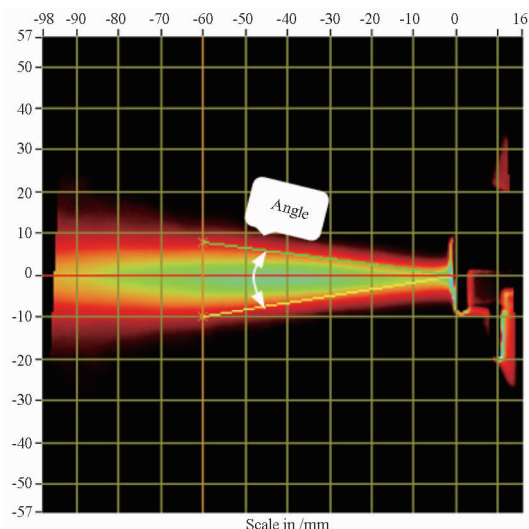


图2 pMDIs 羽流的 PG 示意图

Fig. 2 PG profile schematic illustration of pMDIs aerosol

**2.3.1 孔径、孔长对喷射速度的影响** 以孔径、孔长为自变量,速度为因变量进行两因素三水平(孔径:0.3、0.4、0.5 mm;孔长:0.5、1.0、1.5 mm)方差分析。结果显示,孔长(0.5~1.5 mm)对羽流角度变化具有显著影响( $P < 0.01$ ),见图3。速度与孔径、孔长呈现出较好的线性关系( $R^2 \geq 0.8926$ ),随着孔径、孔长的增大,羽流速度均增大。

**2.3.2 孔径、孔长对羽流角度及羽流持续时间的影响** 羽流角度及羽流持续时间测定结果在表2中列出。

以孔径、孔长为自变量,分别以羽流角度和羽流持续时间为因变量进行两因素三水平(孔径:0.3、0.4、0.5 mm;孔长:0.5、1.0、1.5 mm)方差分析。结果显示,孔长(0.5~1.5 mm)对羽流角度变化具有显著影响( $P < 0.05$ ),羽流角度会随着孔长的延长而减小,见图4A。但本研究范围内的孔径(0.3~0.5 mm)对羽流角度无明显影响(图4B),其结果不具有统计学意义( $P > 0.05$ )。延长孔长后,羽流持续时间略微增大,但变化不明显( $P > 0.05$ ),而增大孔径可显著地降低羽流持续时间( $P < 0.05$ )。

#### 2.4 APSD 研究

按照 USP 附录的要求对 ACI 进行安装。连接真空泵与 ACI,控制真空流速为  $(28.3 \pm 0.5) \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ 。弃去前3 撇,在 ACI 的 L 型连接管上装上合适的适配器,充分振摇 pMDIs 样品后,立即撇压1 次,保持 10 s,取下样品,继续振摇,撇压第2 次,重复上述操作直至 10 撇全部撇压结束,保持 30 s,关闭真空泵。完成收集后用甲醇分别洗涤驱动器、

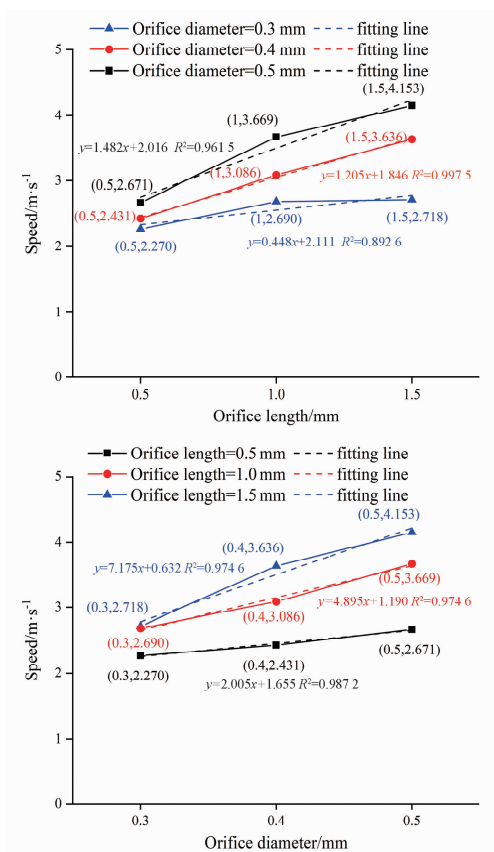


图3 孔径、孔长对羽流速度的影响.  $n = 3$

A - 孔径对羽流速度的影响; B - 孔长对羽流速度的影响

Fig. 3 Effect of orifice diameter and orifice length on spray speed.  $n = 3$

A - effect of orifice length on spray speed; B - effect of orifice diameter on spray speed

表2 pMDIs 的羽流角度及持续时间检测结果.  $n = 9, \bar{x} \pm s$

Tab. 2 Angle data and plume duration of pMDIs.  $n = 9, \bar{x} \pm s$

Actuator	Angle/ $^{\circ}$	Plume time/ms
$A_{0.3/0.5}$	$32.23 \pm 1.84$	$207.27 \pm 13.75$
$A_{0.3/1.0}$	$27.74 \pm 0.96$	$280.56 \pm 13.05$
$A_{0.3/1.5}$	$22.67 \pm 1.99$	$339.31 \pm 16.26$
$A_{0.4/0.5}$	$33.52 \pm 0.79$	$196.04 \pm 23.07$
$A_{0.4/1.0}$	$26.94 \pm 0.42$	$198.15 \pm 11.02$
$A_{0.4/1.5}$	$24.11 \pm 0.93$	$200.60 \pm 7.94$
$A_{0.5/0.5}$	$31.99 \pm 1.95$	$127.66 \pm 10.15$
$A_{0.5/1.0}$	$27.57 \pm 0.81$	$135.37 \pm 8.89$
$A_{0.5/1.5}$	$23.39 \pm 0.63$	$194.82 \pm 13.05$

转接喉管、stage 0 ~ stage 7 (简称 S0 ~ S7) 各层级、Filter 层中的药液至 50 mL 量瓶中,使用 HPLC 测定各层级的沙丁胺醇含量。计算每撇总量、递送量、递送率、驱动器沉积量 (actuator deposition dose, ADD)、喉管沉积量 (throat deposition dose, TDD)、喉管沉积率 (throat deposition efficiency, TDE)、

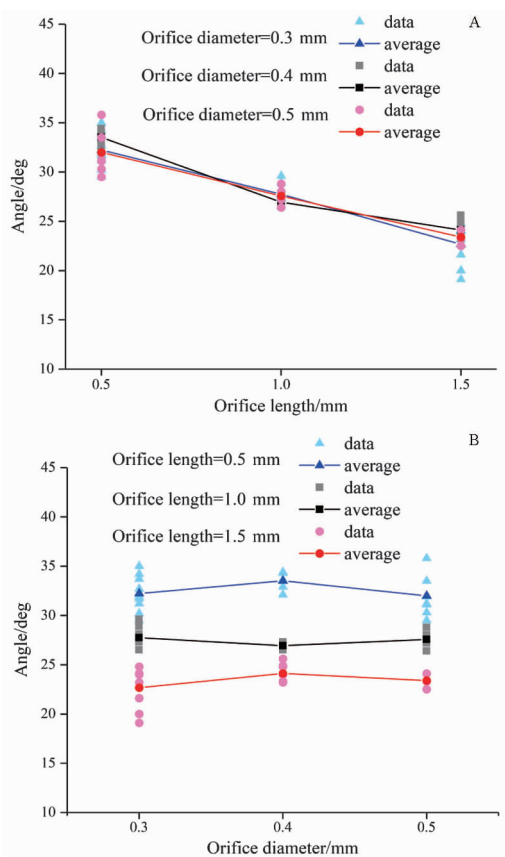


图4 孔径、孔长对羽流角度的影响  
A - 孔径对羽流角度的影响; B - 孔长对羽流角度的影响

Fig. 4 Effect of orifice diameter and orifice length on spray angle

A - effect of orifice length on spray angle; B - effect of orifice diameter on spray angle

微细粒子剂量(fine particle dose, FPD)、微细粒子分数(fine particle fraction, FPF)、质量中值空气动力学粒径(mass median aerodynamic diameter, MMAD)。其中: stage2 ~ stage6 收集的 药物粒子在  $0.7 \sim 4.7 \mu\text{m}^{[7]}$ , 求和作为 FPD; 每 嗽总量为所有层级收集的 药物粒子含量的总和; 递送量为每嗽总量与 ADD 的差值; 递送率为递送量与每嗽总量的比 值; TDE 为 TDD 与递送量的比值。

**2.4.1 单因素及方差分析** 每嗽总量、ADD、递送率的计算数据见表 3。分别以孔径、孔长为自变量, 以上述 3 种指标为因变量进行两因素三水平方差分析, 结果显示: 孔长对 ADD 和递送率有极显著影响 ( $P < 0.001$ )。以孔径、孔长为自变量, 分别以 TDE、FPF、FPD、MMAD 为因变量进行两因素三水平方差分析, 结果表明孔径、孔长对 TDE、FPF、FPD 均有极显著影响 ( $P < 0.001$ ), 但对 MMAD 的影响不显著 ( $P > 0.05$ )。

根据方差分析结果, 控制孔径 (0.3、0.4、0.5 mm)、孔长 (0.5、1.0、1.5 mm) 一定, 分别以 ADD、递送率、TDE、FPF、FPD、MMAD 为观测指标作图, 比较孔径、孔长对观测指标的影响, 见图 5 ~ 13。

由图 5、6 可知, 固定驱动器孔径参数分别为 0.3、0.4、0.5 mm, 改变孔长参数分别为 0.5、1.0、1.5 mm 时, 增大孔长会减小 ADD, 从而引起递送率在数值上增大。

表 3 pMDIs 的每嗽总量、ADD、递送率计算结果.  $n = 3, \bar{x} \pm s$   
Tab. 3 Total amount of drug per spray, ADD and delivery rate data of pMDIs.  $n = 3, \bar{x} \pm s$

Actuator	Total amount of drug per spray/ $\mu\text{g}$	ADD/ $\mu\text{g}$	Delivery rate/%
$A_{0.3/0.5}$	$84.45 \pm 4.22$	$15.53 \pm 1.39$	$81.61 \pm 1.26$
$A_{0.3/1.0}$	$93.56 \pm 4.08$	$10.08 \pm 0.75$	$89.23 \pm 0.46$
$A_{0.3/1.5}$	$83.29 \pm 5.87$	$7.09 \pm 0.74$	$91.50 \pm 0.31$
$A_{0.4/0.5}$	$89.21 \pm 1.76$	$16.99 \pm 0.21$	$80.95 \pm 0.49$
$A_{0.4/1.0}$	$87.23 \pm 1.45$	$10.14 \pm 0.95$	$88.38 \pm 0.91$
$A_{0.4/1.5}$	$83.53 \pm 1.50$	$7.52 \pm 0.51$	$90.99 \pm 0.75$
$A_{0.5/0.5}$	$83.70 \pm 5.89$	$12.25 \pm 1.14$	$85.38 \pm 0.33$
$A_{0.5/1.0}$	$80.78 \pm 1.43$	$12.09 \pm 0.14$	$85.03 \pm 0.18$
$A_{0.5/1.5}$	$90.45 \pm 6.89$	$7.08 \pm 0.60$	$92.17 \pm 0.31$

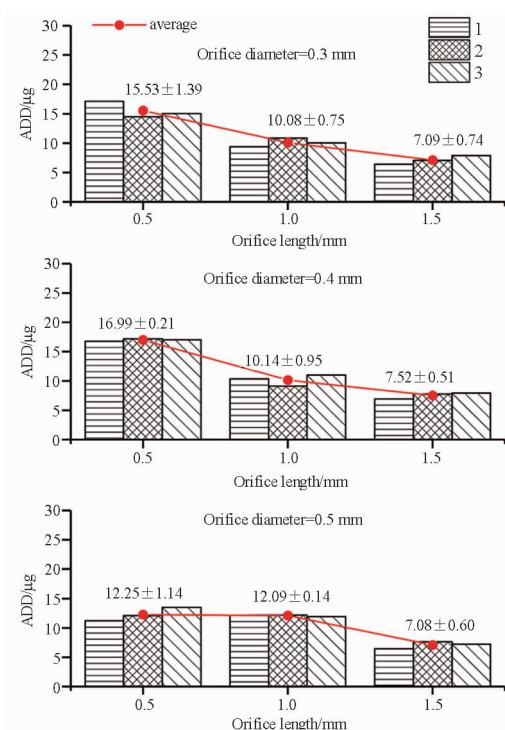


图5 不同孔径条件下, 孔长对 ADD 的影响  
Fig. 5 Effect of orifice length on ADD under different orifice diameter

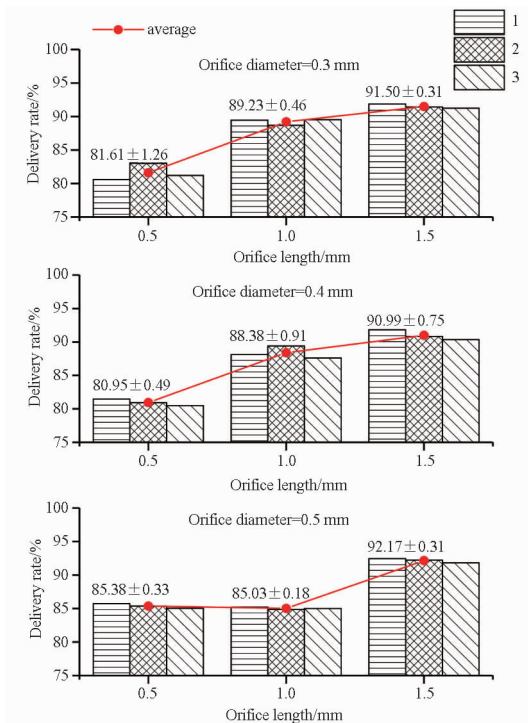


图6 不同孔径条件下,孔长对递送率的影响  
**Fig. 6** Effect of orifice length on delivery rate under different orifice diameter

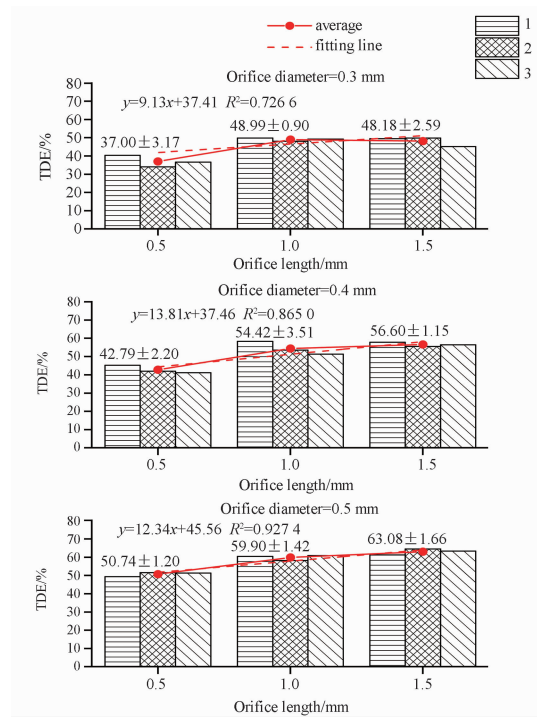


图8 孔长对TDE的影响  
**Fig. 8** Effect of orifice length on TDE

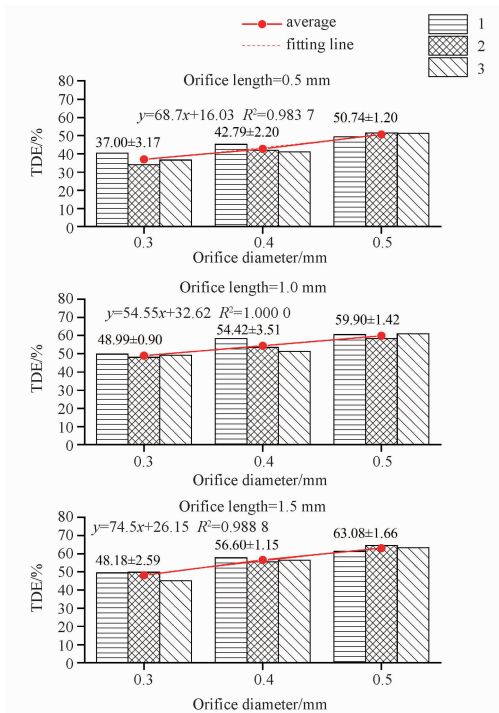


图7 孔径对TDE的影响  
**Fig. 7** Effect of orifice diameter on TDE

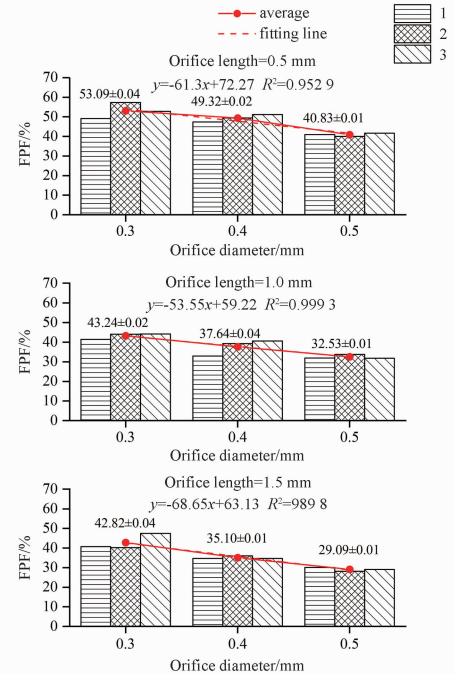


图9 孔径对FPF的影响  
**Fig. 9** Effect of orifice diameter on FPF

图7~12显示,延长孔长或者增大孔径均会导致TDE的增加以及FPF、FPD在数值上的减小。

图13及对MMAD的方差分析结果表明,改变喷孔尺寸对混悬型气雾剂的MMAD没有显著影响。

**2.4.2 效应面法分析** 通过上述分析可以发现,改变孔径和孔长均会对制剂离开驱动器后在不同部位的沉积效果产生影响。在单因素分析的基础上,使用Design-Expert软件中的Plackett-Burman实验设

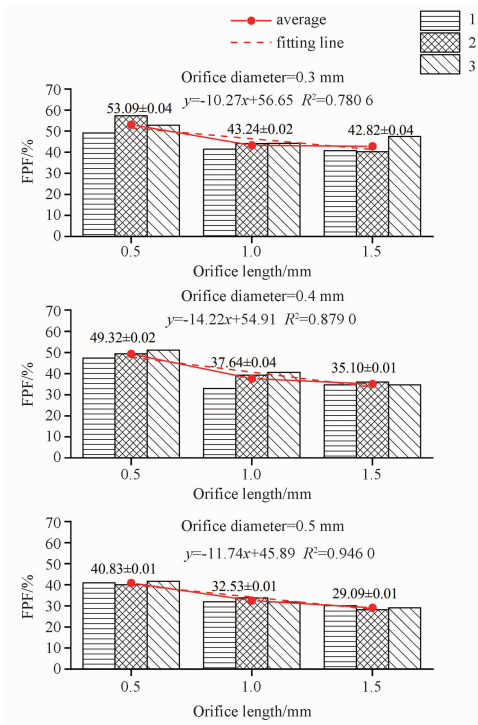


图 10 孔长对 FPF 的影响

Fig. 10 Effect of orifice length on FPF

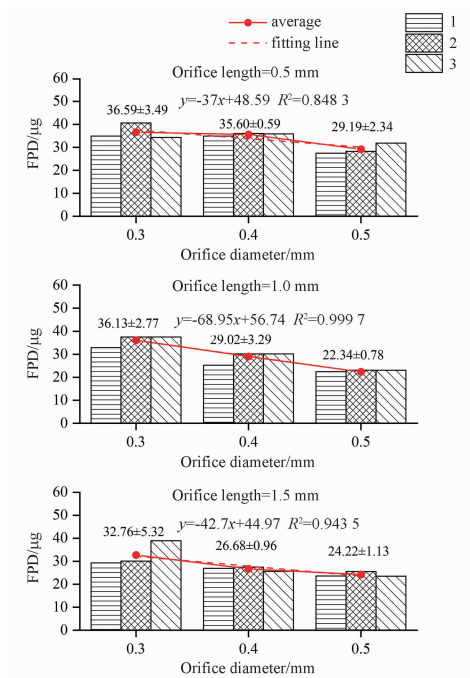


图 11 孔径对 FPD 的影响

Fig. 11 Effect of orifice diameter on FPD

计建立孔径、孔长与 TDE、FPF 和 FPD 之间的关系,考察孔径、孔长对上述指标的影响是否存在交互作用。实验因素和水平见表 4。

根据实验设计,共包含 13 种实验条件,考虑

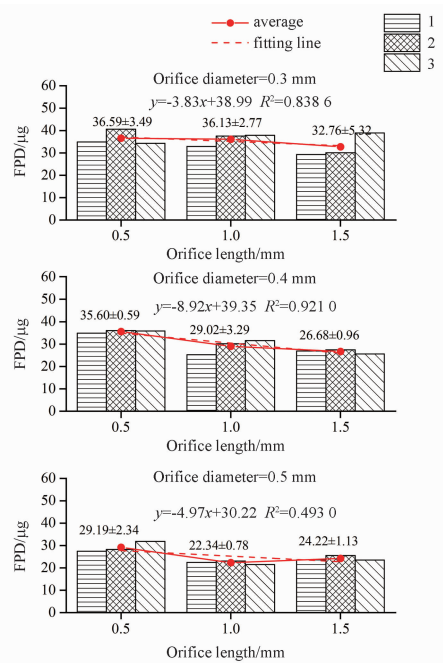


图 12 孔长对 FPD 的影响

Fig. 12 Effect of orifice length on FPD

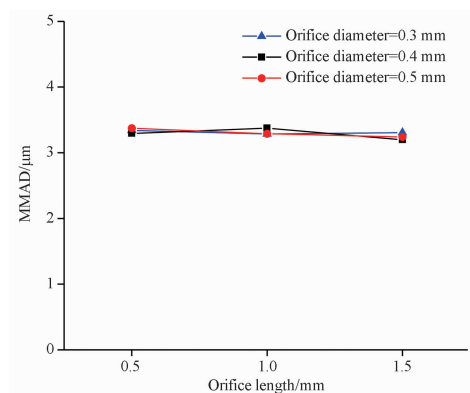


图 13 孔径、孔长对 MMAD 的影响

Fig. 13 Effect of orifice diameter and orifice length on MMAD

表 4 实验因素和水平对照表

Tab. 4 Factors and levels used in design

Levels	Factors	
	Orifice diameter( $x_1$ )/mm	Orifice length( $x_2$ )/mm
-1	0.3	0.5
0	0.4	1.0
1	0.5	1.5

因子的二次效应及因子间的相互作用,实验方案和实验结果见表 5(中心点实验有 5 个)。

分别采用线性模型(linear)、二因素交互关系模型(2FI)、二次模型(quadratic)和三次模型(cubic)对表 5 中的结果进行拟合,结果显示,采用二次模型对 TDE 进行拟合的  $P$  值为 0.000 1,线性模型对

FPF、FPD 拟合的  $P$  值分别为 0.004 3、0.001 5,且 3 种模型的失拟检验均不显著 ( $P > 0.05$ ),说明模型拟合度较好,可靠性较高,对实验结果的分析具有可行性,可用于建立模型。根据显著性结果对模型进行优化后,得到优化的拟合方程,见表 6,相关系数  $R^2 > 0.663 6$ 。

通过二次回归模型拟合的 3D 效应图见图 14,呈现了孔径、孔长对 TDE、FPF 和 FPD 的影响,指标随因素的变化趋势与单因素分析一致。从图 14 中可以看出,孔径、孔长对 3 个指标不存在交互作用,说明两个因素对指标的影响相互独立,改变其中一个因素不会对另一个因素产生的效应造成影响。孔径的影响程度大于孔长,除孔长对 TDE 存在二次效应外,其余均为线性影响,因素对指标的作用较为简单,因此通过本研究得到的规律对驱动器喷孔尺寸进行筛选是可行的。

### 3 讨论

实验结果显示,孔径、孔长对羽流角度、羽流速度、羽流持续时间均有影响,本小节将对影响机制进行解释,并针对驱动器喷孔的孔径、孔长如何通过改变喷雾的羽流特征来影响药物体外沉积进行说明。

#### 3.1 孔径、孔长对羽流速度的影响

当孔径在 0.3 ~ 0.5 mm 范围内变化时,pMDIs 的羽流速度与孔径呈正相关关系。这是由于孔径增大后,羽流的喷射力度会逐渐加强<sup>[8]</sup>,从而使 pMDIs 的羽流获得更高的初始速度。孔径变化后会改变药液的喷射力度从而影响羽流速度。由于测试时触发装置的行程-时间关系保持一致,因此药液到达驱动器雾化室的初始时间及总时长相同。延长孔长后,喷孔的流阻增大,将药液从喷孔喷出需要相对更大的推动力及更长的时间,使得

药液喷射前,雾化室中将有更多的压缩药液,这将为 pMDIs 的喷射提供更大的推送力,因此延长孔长也会导致羽流速度的加快。此外,由速度拟合曲线的斜率可知,在所选取的驱动器规格范围内,羽流速度对孔径的变化更敏感。

#### 3.2 孔径、孔长对羽流角度的影响

对比不同驱动器的羽流角度检测数据,发现羽流角度随孔径从 0.3 mm 增大到 0.5 mm 的变化不明显。而固定孔径不变时,随着孔长从 0.5 mm 增大到 1.5 mm,羽流角度逐渐减小。不同规格驱动器喷孔及其理想状态(喷雾不受任何外力)下喷雾的局部放大示意图见图 15,孔径用  $a$  表示 ( $a_2 > a_1$ )、孔长用  $b$  表示 ( $b_2 > b_1$ ),3 种喷孔的规格参数

表 5 实验方案与实验结果表

Tab. 5 Experimental arrangement and results

No.	$x_1$	$x_2$	TDE/%	FPF/%	FPD/ $\mu\text{g}$
1	0.3	0.5	40.36	49.13	34.91
2	0.4	0.5	45.29	47.42	34.92
3	0.5	0.5	49.36	40.92	27.49
4	0.3	1.0	49.79	41.43	32.93
5	0.4	1.0	59.83	31.45	27.30
6	0.5	1.0	60.47	31.98	22.45
7	0.3	1.5	49.50	40.78	29.29
8	0.4	1.5	57.82	34.66	26.93
9	0.5	1.5	61.27	30.07	23.61
10	0.4	1.0	53.60	39.33	30.18
11	0.4	1.0	57.25	32.46	25.79
12	0.4	1.0	51.38	40.63	31.59
13	0.4	1.0	58.27	32.94	25.30

表 6 根据显著性结果对模型优化后的回归方程

Tab. 6 Optimized fitting equation after optimizing the model according to the significance results

Response	Fitting equation	$R^2$	Standard deviation
TDE	$\text{TDE} = 2.85 + 52.4x_1 + 52.8x_2 - 20.8x_{22}$	0.887 6	2.49
FPF	$\text{FPF} = 67.5 - 47.27x_1 - 10.66x_2$	0.663 6	3.93
FPD	$\text{FPD} = 50.22 - 39.31x_1 - 5.83x_2$	0.727 4	2.32

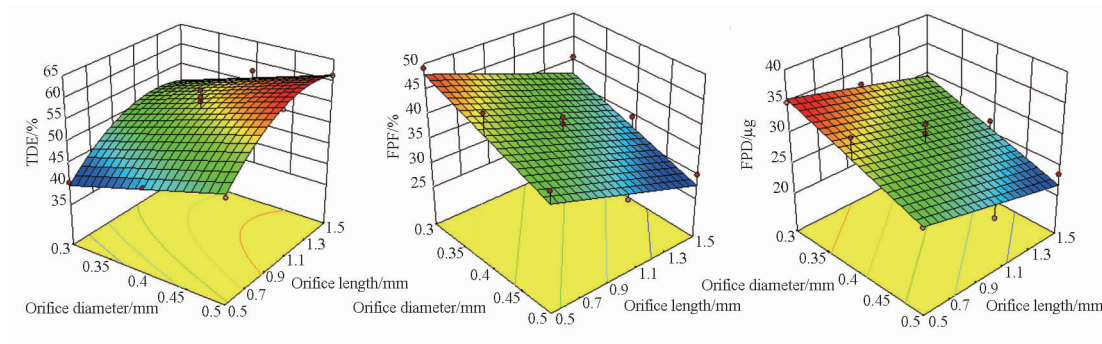


图 14 孔径、孔长对 TDE、FPF 和 FPD 的影响

Fig. 14 Effect of orifice diameter and orifice length on TDE, FPF and FPD

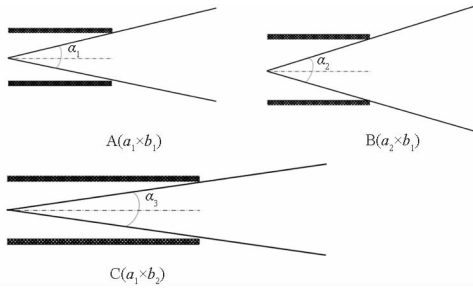


图 15 驱动器喷孔及喷雾的局部放大示意图(规格:孔径  $a \times$  孔长  $b$ )

Fig. 15 Schematic illustration of orifice and spray (Size: orifice diameter  $a \times$  orifice length  $b$ )

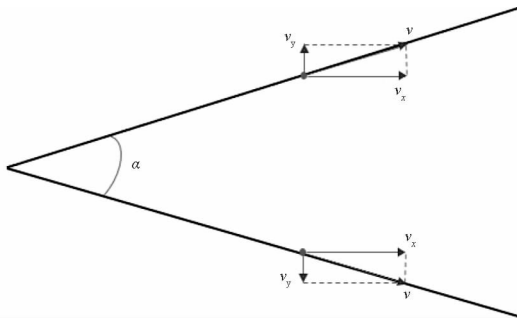


图 16 喷雾上下边界任一粒子的速度示意图

Fig. 16 Schematic diagram of the speed of particles on the upper and lower boundary of spray

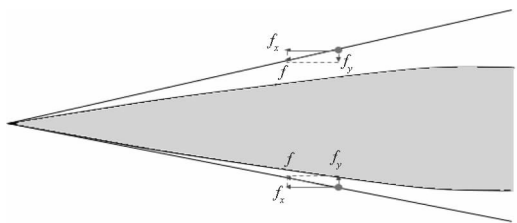


图 17 气雾剂羽流任一粒子所受摩擦力示意图

Fig. 17 Schematic diagram of the friction force on particles in the spray

分别为:  $A(a_1 \times b_1)$ 、 $B(a_2 \times b_1)$ 、 $C(a_1 \times b_2)$ 。两条实线代表侧视角观察到的喷雾上下边界线,两条实线形成的夹角  $\alpha$  代表羽流夹角(初始羽流角度为  $\alpha_0$ )。喷雾上下边界任意粒子的速度示意图见图 16,其中  $v$  为粒子在某一时刻的瞬时速度,  $v_x$  与  $v_y$  分别为粒子在水平方向与垂直方向的分速度。对气雾剂羽流任一粒子所受摩擦力进行受力分析,灰色填充部分表示非理想状态下的羽流形态(图 17)。  $f$  为粒子在某一时刻受到的空气阻力,  $f_x$  为  $f$  在水平方向的分力,用于改变粒子的运动速度大小,  $f_y$  为  $f$  在垂直方向的分力,用于改变粒子的运动速度方向。假

设驱动器雾化室体积、阀门计量室体积相同的理想条件下,喷雾的任一粒子初始速度  $v_0$  大小相同,受到的空气阻力  $f$  大小相同。

比较驱动器喷孔 A、B:孔径增大时,理论上初始羽流角度  $\alpha_0$  也会增大(即  $\alpha_{20} > \alpha_{10}$ ),但根据方差分析结果可知,孔径对羽流角度的影响不显著(即  $\alpha_2 \approx \alpha_1$ )。通过分析,引起这一现象的原因主要包括以下 3 点:①由于理论初始羽流角度  $\alpha_{20} > \alpha_{10}$ ,根据图 17 的受力分析得到  $f_y = f \cdot \sin(\alpha/2)$ ,因此  $f_{y2} > f_{y1}$ ,所以 B 的羽流角度比 A 的羽流角度减小的更快;②Brambilla 等<sup>[9]</sup>的研究显示,小孔径的驱动器产生的羽流温度更高,促使抛射剂膨胀速度加快。由于抛射剂的膨胀能力对温度变化极为敏感,因此  $\alpha_{10}$  的实测值会大于理论值,从而缩小  $\alpha_{10}$  与  $\alpha_{20}$  的角度差异;③通过比较本研究中羽流速度的测定结果,小孔径喷孔(A)产生的羽流速度更小,因此在喷雾到达检测器端时,抛射剂的膨胀时间更多,这会导致喷出药液的雾化程度大于大孔径喷孔(B)产生的喷雾,进一步减小 A、B 喷孔喷出喷雾的角度差异。

比较驱动器喷孔 A、C:孔长增大时,理论上初始羽流角度会减小(即  $\alpha_{10} > \alpha_{30}$ ),且增大的羽流速度会降低抛射剂喷出驱动器前的可膨胀时间,从而进一步增大  $\alpha_{10}$  与  $\alpha_{30}$  的差异。虽然空气阻力会导致 B 的羽流角度比 C 减小的更快,但可能是由于羽流初始角度与速度的双重作用对羽流角度变化的影响大于空气阻力的影响,因此羽流角度仍然保持  $\alpha_1 > \alpha_3$ 。

### 3.3 撞击实验结果

增大孔长后,ADD 降低,递送率增大,而增大孔径对 ADD 和递送率无显著影响。原因有以下两点:①羽流持续时间越长,说明喷雾从喷孔喷出的难度越大,喷孔内药物的滞留量将增多。根据羽流持续时间的方差分析结果可知:增大孔径后,羽流持续时间显著性降低,说明喷孔内药物滞留量减少;延长孔长将使得羽流持续时间略微升高,其结果不具有统计学意义,喷孔内药物滞留量无明显差异;②增大孔径后,羽流初始角度增大,使得驱动器内部的药物沉积增多,但由于此时喷孔内的药物残留量减少,因此 ADD 随孔径的变化不明显。延长孔长后,羽流初始角度减小,撞击至驱动器内壁的药物量将降低,因此 ADD 也逐渐降低。由于孔径、孔长对每撤总量无显著影响( $P > 0.05$ ),孔长增大后所减小的 ADD 将导致递送率的增大,而孔径对递送率影响不明显。

随着孔径或孔长的增大,药物的 TDE 均增大,



FPF 均降低, FPD 也呈下降趋势。物体的动量与速度成正相关关系, 速度越大则动量越大。由于动量是惯性的度量, 动量越大, 则粒子运动的速度(大小、方向)越难被改变<sup>[10]</sup>。孔径增大或孔长延长时, 粒子的速度也随之增大, 从而使粒子具有更大动量。要使粒子的运动速度(大小、方向)发生改变, 则需要更大的“力”, 因此, 由于自身的惯性撞击至喉管处的粒子比例将增大, 喉管处的沉积率增加, 从而导致沉积在有效部位的药物含量及比例相对减少。

结合羽流角度的变化规律, 由于羽流角度随孔径的变化不显著, 因此改变孔径时, 喉管处的药物沉积仅受到速度变化的影响。而羽流角度随孔长的增大而减小, 因此当孔长增大时, 将减小药物与转接喉管内表面的接触面积, 从而使转接喉管的药物沉积量略有降低。对比图 7~12 中拟合曲线的斜率也能发现, 在本研究所选取的驱动器规格范围内, 孔径对 TDE、FPF、FPD 的影响程度大于孔长。

## 4 结论

改变驱动器喷孔的孔径和孔长, 会直接影响 pMDIs 的羽流角度、羽流速度及羽流持续时间等质量属性, 从而间接引起药物 ADD、递送率、TDE、FPF、FPD 等关键质量属性的改变, 并且孔径、孔长对各指标的影响不存在交互作用, 也不会影响 MMAD。因此, 在对驱动器喷孔尺寸进行初筛时, 通过羽流速度、角度及羽流持续时间对药物的 ADD、递送率、TDE、FPF、FPD 等关键质量属性进行预判是可行的, 这有利于提高产品开发的研究速度, 并实现对喷雾效果的控制。本研究结果可帮助研究者对 pMDIs 产品的性能进行优化, 并且在关键质量属性的控制中有着实用价值。

### 4.1 性能优化

通过减小孔径和孔长可明显降低 TDE、增大 FPF, 优化 pMDIs 的体外沉积效率, 本研究范围内, 驱动器  $A_{0.3/0.5}$  可实现最优的体外沉积效率。研究数据显示, 孔径对 TDE、FPF 的影响程度大于孔长, 且由于改变孔长会影响药物的 ADD 和递送率, 因此在工业生产中, 通过改变孔径来优化 pMDIs 的体外沉积效率可能是更好的选择。

在进行喷孔筛选时, 不仅要追求好的体外沉积性能, 还需考虑患者的用药能力。减小孔径有利于提高 FPD、FPF, 但不能为了追求高 FPD、FPF 而过度减小孔径。商业化的混悬型 MDI 产品的孔长通常

在 0.5~1.5 mm 范围内变化, 而孔径一般大于 0.3 mm, 因为: ①减小孔径后, 药物递送量有降低的趋势会降低患者最终吸入的有效药物量; ②孔径减小, 驱动阻力变大, 需要更大的揿压力度才能释放药物。对于老人、小孩及重症患者, 将无法驱动药物或难以一次性将气雾剂揿压到底, 从而出现二次抛射现象。由于揿压的行程长度会影响 pMDIs 的药物喷射量, 若患者无法将阀杆揿压至预设的位置, 则会极大程度改变药物递送量, 影响药效。

### 4.2 控制关键质量属性

借助本研究的效应面分析建立的 TDE、FPF、FPD 共 3 个理论模型, 通过在软件中设定目标 TDE、FPF、FPD 值, 筛选出特定孔径、孔长的驱动器, 可以实现期望的体外沉积性能, 这在仿制药开发中具有积极意义。

## REFERENCES

- [1] CHEN B L, ZHU J, LU J T, *et al.* Effect of actuator dimensions and add-on devices for inhalation on the deposition of metered dose inhaler *in vitro* [J]. *J Pharm Res* (药学研究), 2017, 36(5):272-275.
- [2] SHAO Q, WANG M J, LIAN Y F, *et al.* Effect of actuator on quality of pressurized metered dose inhaler (pMDI) [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2013, 44(10):997-1000.
- [3] FDA. Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products-Quality Considerations [EB/OL]. (2018-04-18). <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/metered-dose-inhaler-mdi-and-dry-powder-inhaler-dpi-drug-products-quality-considerations>.
- [4] SMYTH H, BRACE G, BARBOUR T, *et al.* Spray pattern analysis for metered dose inhalers; effect of actuator design [J]. *Pharm Res*, 2006, 23(7):1591-1596.
- [5] FDA. Draft Guidance on Beclomethasone Dipropionate [EB/OL]. (2019-05). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/psg/Beclomethasone%20dipropionate%20Inhalation%20Aerosol%20Metered%20NDA%20207921%20PSG%20Page%20RC%20May%202019.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Beclomethasone%20dipropionate%20Inhalation%20Aerosol%20Metered%20NDA%20207921%20PSG%20Page%20RC%20May%202019.pdf).
- [6] YOUSEFI M, INTHAVONG K, TU J. Effect of pressurized metered dose inhaler spray characteristics and particle size distribution on drug delivery efficiency [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2017, 30(5):359-372.
- [7] *Ch. P* (2020) Vol IV (中国药典 2020 年版·四部) [S]. 2020:1088.
- [8] GABRIO B J, STEIN S W, VELASQUEZ D J. A new method to evaluate plume characteristics of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon metered dose inhalers [J]. *Int J Pharm*, 1999, 186(1):3-12.
- [9] BRAMBILLA G, CHURCH T, LEWIS D, *et al.* Plume temperature emitted from metered dose inhalers [J]. *Int J Pharm*, 2011, 405(1-2):9-15.
- [10] DENG Z J. A measure of the quantity of matter—a measure of mass and its inertia-momentum [J]. *J Chongqing Univ* (重庆大学学报), 2005, 28(1):153-156.

(收稿日期:2021-11-09)