吸气流速对载体型粉雾剂分散行为影响的考察

汪 选[1]，陈 岚[1,2]*，陈东浩[2]

（1. 上海理工大学医疗器械与食品学院，上海 200093；2. 杭州畅溪制药有限公司，浙江杭州 311121）

摘要：本试验考察了吸入气流大小对以HandiHaler®为药物递送装置的载体型粉雾剂中粉末分散、沉积表现的影响。将载体乳糖Lactohale LH206与微粉化马来酸氯苯那敏混合，制得制剂粉末模型，利用新一代撞击器分析制剂粉末在20、30、40、50、60 L/min流速下的分散表现。同时，运用计算流体力学耦合离散元建模方法，探讨不同流速条件下不同形状（球形和非球形）粉末颗粒的分散行为。试验表明，随着吸气流速的升高，胶囊和装置中的药物残留量均降低，但粉末分散性能变化相对较小。计算机模拟结果与体外试验结果规律一致，可较好地解释分散过程。本试验处方与HandiHaler®的组合对吸气流速不敏感，有效沉积量较稳定。将颗粒碰撞及颗粒与气流的相对运动分别与微细粒子剂量建立拟合关系，相对于球形颗粒模型而言，非球形颗粒模型的计算结果更贴近实际载体乳糖的分散过程，更适用于本制剂粉末分散过程的数值分析。

关键词：马来酸氯苯那敏；粉雾剂；吸气流速；颗粒；分散；计算机模拟

中图分类号：R943 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255（2022）01-0077-09

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.01.008

Investigation on Influence of Airflow Rate on Dispersion Behavior of Carrier-based Dry Powder Inhaler

WANG Xuan[1], CHEN Lan[1,2]*, CHEN Donghao[2]

(*1. School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093; 2. Hangzhou Chance Pharmaceuticals Co., Ltd., Hangzhou 311121*)

ABSTRACT: This research investigated the effect of airflow rate on drug powder dispersion and deposition performance of carrier-based dry powder inhaler with HandiHaler®. The formulation model was prepared by mixing the carrier lactose Lactohale 206 and the micronized chlorpheniramine maleate. The next-generation pharmaceutical impactor (NGI) was used to analyze the powder deposition at the airflow rates of 20, 30, 40, 50 and 60 L/min, respectively. Meanwhile, the coupled computational fluid dynamics and discrete element method was adopted to evaluate the dispersion behaviors of the powder particles with two different shapes (spherical and non-spherical) at variant airflow rates. The reults showed that the drug residues in the capsule and the device decreased with the increase of air flow rate. However, the powder dispersion performance rarely changed. Furthermore, the computer simulation results were consistent with the *in vitro* experimental outcomes, which could help to understand the dispersion process. In this study, the system of inhalation powders and Handihaler® was relatively independent of the air flow rate, and the effective deposition amount was stable. The relationships between particle collision or relative motion (between particles and airflow) and fine particle dose were respectively established. Comparing to the spherical particle model, the non-spherical particle model of the carrier lactose was more reliable in the simulation, thus the non-spherical model should be better for the numerical analysis of the dispersion process.

Key Words: chlorpheniramine maleate; dry powder inhaler; airflow rate; particle; dispersion; computer simulation

经口吸入粉雾剂作为一种特殊的药物递送方式，患者借助吸入装置通过吸气气流将药物粉末分散达到肺部[1]。载体型粉雾剂通常由药物活性成分（active pharmaceutical ingredient，API）与载体乳糖混合所得，载体乳糖的大小和形状等均会对处方的分散结果造成影响。

研究表明[2—3]，吸入粉雾剂的分散性能受到患者吸气流速强弱的影响，气流的湍流水平则会影响装置内药物颗粒的运动，进而影响粉雾剂的分散表现。计算流体力学（computational fluid dynamics，CFD）作为一种较成熟的计算模拟方法，已应用于吸入装置进气口、格栅及吸嘴等几何结构的改进设计，模拟其对粉雾剂分散效果的影响[4—6]。然而，CFD方法无法模拟粉雾剂颗粒之间的相互作用及颗粒解聚行为[7]，有一定局限性。CFD耦合离散元建模（discrete element modelling，DEM）方法克服了这一局限性，并已在粉雾剂的研究领域有部分应用，主要集中在团聚体和载体颗粒的分散研究方面[4,8—9]。有研究采用CFD耦合DEM方法初步探讨了基于Aerolizer®装置的制剂在不同载药量、载体颗粒大小和颗粒碰撞角度等状态下的微细粒子分数（fine particle fraction，FPF），并尝试估算制剂粉末沉积结果[10—11]。但目前对载体型吸入粉雾剂吸气流速依赖性的研究还比较有限，尤其关于HandiHaler®装置分散过程的研究相对较少。

本研究采用HandiHaler®为分散装置，通过体外试验和数值模拟方法，研究不同吸气流速对载体型粉雾剂模型分散性能的影响。

1　仪器与试药

HELOS-RODOS型干法激光粒度仪（德国新帕泰克公司）；Jet Mill®Mcone 2型气流粉碎仪（瑞士DEC Group公司）；Turbula®型三维混合机（瑞士华尔宝公司）；单位剂量取样装置（DUSA管）、TPK流量控制器、TSI数值流量计、SCP5真空泵、新一代撞击器（NGI）（英国Copley Scientific公司）；1260型高效液相色谱仪（美国Agilent公司）；胶囊型粉雾剂原研装置HandiHaler®（德国勃林格殷格翰公司）；Sigma 500型扫描电镜（德国蔡司公司）。

马来酸氯苯那敏（chlorpheniramine maleate，**1**，河南仟航生物科技有限公司）；载体乳糖（德国DFE Pharma公司，型号Lactohale LH206，批号103FSR9）；磷酸二氢铵、磷酸、乙腈（国药集团化学试剂有限公司）；3号羟丙甲纤维素（HPMC）胶囊（苏州胶囊有限公司）。

2　方法与结果

2.1　模型制剂的制备

采用气流粉碎仪，设定粉碎腔和文丘里压力为160 kPa，使**1**微粉化。将微粉化**1**与载体乳糖按1∶67.5比例，通过三维混合机进行混合。混合罐的容积为65 ml，材质为不锈钢。混合转速为100 r/min，混合时间为30 min。利用激光粒度仪分别检测微粉化**1**、载体乳糖及二者混合物的粒径及粒度分布，结果见表1。将粉末分别填充进胶囊，胶囊装载量为（20±0.5）mg。环境相对湿度控制在（50±5）%，温度为（22±2）℃。

表1　微粉化1、载体乳糖及其混合物的粒度分布（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.1　Particle Size Distributions of Micronized **1**, Lactose Carrier and Their Mixture（$\bar{x}\pm s$, n=3）

粉末	d(0.1)/μm	d(0.5)/μm	d(0.9)/μm	跨距
1	0.94±0.02	3.50±0.01	6.19±0.01	1.49±0.01
载体乳糖	34.42±0.17	84.02±0.17	153.28±0.42	1.42±0.01
1+载体乳糖	28.93±0.14	83.82±0.16	152.25±0.26	1.47±0.02

2.2　药物的定量分析

1的含量测定参考《中华人民共和国药典》2020年版。采用HPLC法测定**1**含量。色谱条件：色谱柱Zorbax SB-C_{18}柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相0.1 mol/L磷酸盐缓冲液（磷酸二氢铵11.5 g和磷酸1 ml，加水稀释至1 L）∶乙腈（80∶20）；检测波长262 nm；流速　1.0 ml/min；柱温　30 ℃；进样量20 μl。本试验中线性范围为0.16～8 μg/ml（R^2=0.999 9）。

收稿日期：2021-04-21

作者简介：汪　选（1994—），男，硕士研究生，专业方向：数值模拟在吸入粉雾剂领域的应用。

Tel：18817783536

通信作者：陈　岚（1973—），女，副教授，博士，从事肺吸入制剂及新型给药装置的研究。

Tel：021-55271200；Fax：021-55270695

E-mail：lanchen@usst.edu.cn

混合均匀度的测定：从混合物中随机取出 5 份样品，每份 20 mg，经检测 **1** 含量的 RSD 为 2.3%。

2.3 载体型制剂粉末的体外沉积试验

采用 NGI 进行粉雾剂吸入装置分散性能评价，本研究所用仪器装置的示意图见图 1。为避免 NGI 收集盘中的粒子反弹，收集盘内壁涂以甘油薄层。将处方粉体 (20±0.5) mg 装入 3 号 HPMC 胶囊后置 HandiHaler® 装置内，按压按钮刺破胶囊，经适配器接人工喉。在温度 (21±2) ℃、相对湿度 (55±5) %，吸气流速分别为 20、30、40、50、60 L/min 的条件下进行体外试验。递送结束后分别加入一定量流动相溶解残留在给药装置、胶囊、人工喉管、预分离器和收集盘［S1 ～ S7 及微孔收集器 (MOC)］中的粉末，过滤后收集于自动进样小瓶中，采用 HPLC 法检测各部分接收液中的药量。

体外试验数据均采用 GraphPad Prism 7.0 软件进行分析统计，数据间的比较采用双因素方差分析法。

衡量颗粒在体外分散表现的参数有微细粒子剂量 (fine particle dose，FPD)、FPF 和质量中值空气动力学直径 (mass median aerodynamic diameter，MMAD)，通过 Copley Inhaler Testing 数据分析软件进行处理，结果见图 2。对于本试验处方，吸气流速 20 与 60 L/min 组间的 FPD 存在显著性差异 (P<0.05)；其他流速之间，FPD、FPF 及 MMAD 随吸气流速的提升均无显著变化。但从图 2 中可见，流速在 20 ～ 40 L/min 区间，FPD 及 FPF 的升高幅度相对较明显；MMAD 变化的斜率在流速 20 ～ 30 L/min 阶段较大；而流速 40 ～ 60 L/min 区间，FPD、FPF、MMAD 的变化相对平缓。这表明当吸气流速达到 40 L/min 以上时，含载体乳糖 LH206 的处方分散效果相对稳定，气流依赖性较小。该规律与其他研究结果一致[12—13]。

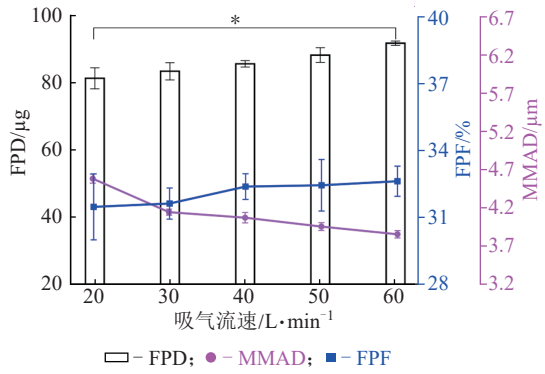


图 2 体外沉积试验结果 (* 表示 P<0.05；n=3)

Fig.2 Results of the *in vitro* Deposition Experiments (* Represents P<0.05; n=3)

图 3 为不同吸气流速下 **1** 在胶囊中的残留量，可见随着流速的升高，胶囊中药物残留量明显降低，表明吸气流速增加对胶囊造成了更大的扰动，有助药物粉末从胶囊中逃逸出来。40 ～ 60 L/min 状态下胶囊中药物残留量降幅趋于平缓，这表明黏附在胶囊中的药物颗粒在减少到一定量后，即使流速再升高，也很难从胶囊中逃逸，而这一残留量可能受到胶囊内壁材质、形貌、API 特性、胶囊刺孔大小

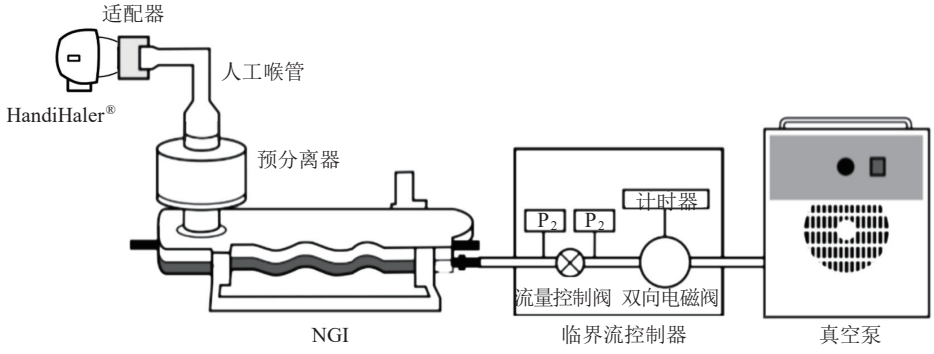


图 1 体外沉积试验装置的示意图

Fig.1 A Schematic Diagram of the *in vitro* Deposition Experiment Set-up

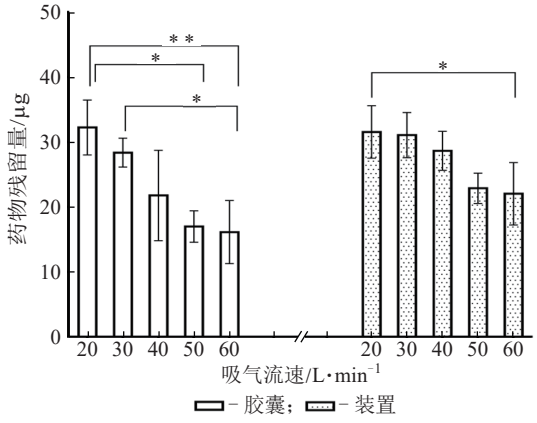


图 3　不同吸气流速下胶囊和装置中药物残留量
（* 表示 *P*<0.05，** 表示 *P*<0.01；*n*=3）

Fig.3　Drug Residual Mass in Capsules and Devices at Different Airflow Rates
（* Represents *P*<0.05, ** Represents *P*<0.01; *n*=3）

及位置等多因素影响。另一方面，装置内 **1** 的残留量随流速的升高也有所降低，除 20 和 60 L/min 组间的结果具有显著差异外（*P*<0.05），总体变化相对不大。API 在装置上的黏附除受表面材质和粗糙度的影响外，还对静电较为敏感。综上所述，胶囊和装置中药物的残留总量随流速的提升而降低，提高吸气流速有利于增加药物递送量。

人工喉管、预分离器及 NGI 各层级中 **1** 含量的分布情况见图 4。人工喉管、预分离器中 **1** 沉积量随流速变化的规律呈相反趋势。其中人工喉管部位的药物沉积量随流速的增加显著上升，这表明流速上升使得制剂粉末的惯性碰撞次数增加，促使团聚体解聚；预分离器中药物沉积量的变化则表明制剂粉末分散能力的变化，可见随着流速的升高，制剂粉末分散能力增强，但增强的趋势随着流速升高有所减缓。在收集盘中，流速造成的主要变化发生在 S2 和 S4，尤其在 S2，因此对于 FPD 和 MMAD 的影响可能有限。

2.4　CFD 计算

通过 DUSA 管、TPK 流量控制器、TSI 流量计及真空泵等组件，测得装置流速与压差的关系，得到装置流阻为 0.044 $kPa^{0.5}\cdot L^{-1}\cdot min$，可用于模拟计算边界条件设定。对装置在 20、30、40、50、60 L/min 吸气流速下的流场进行计算，采用 UG NX 10.0 软件建立 HandiHaler® 装置的三维模型，提取

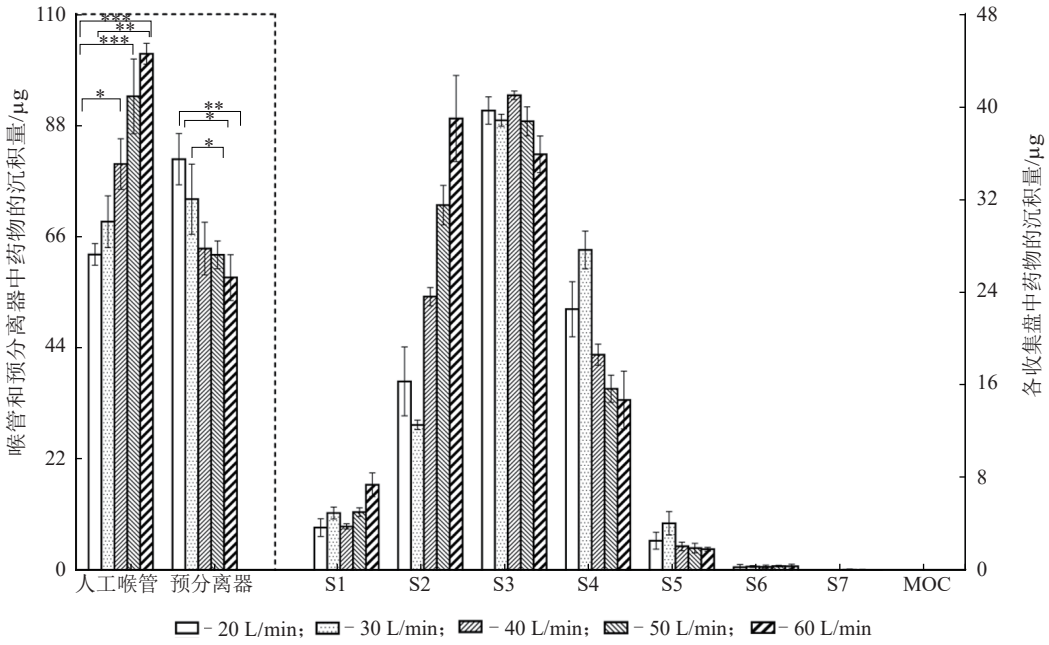


图 4　1 在喉管、预分离器和 NGI 不同层级的沉积量（* 表示 *P*<0.05，** 表示 *P*<0.01，*** 表示 *P*<0.001；*n*=3）

Fig.4　*In vitro* Deposition of **1** in Throat, Preseparator and Different Stages of NGI
（* Represents *P*<0.05, ** Represents *P*<0.01, *** Represents *P*<0.001; *n*=3）

其中空气经过的流道模型（见图 5）。将该模型导入 ICEM CFD 19.0 软件进行网格划分，采用非结构化网格对流场区域进行离散化，网格质量合格后，将其导入 ANSYS Fluent 19.0 软件，选择剪切应力传输 *k*-ω（shear stress transmission k-ω，SST *k*-ω）湍流模型，网格的处理及湍流模型的选择见文献[11,14—16]。采用压力进出口边界条件，二阶迎风离散格式的设置和迭代计算。气流的流动受质量、动量守恒等控制方程的约束，方程见文献[17—18]。

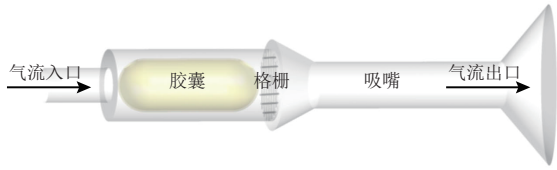
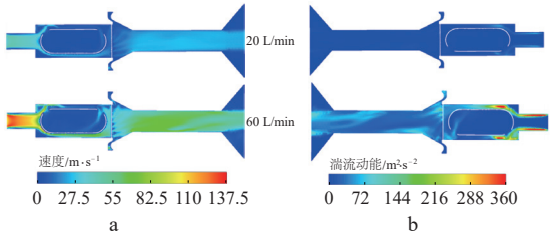


图 5 HandiHaler® 流道模型

Fig.5 Schematic View of the Flowfield of HandiHaler®

通过 CFD 计算求解得到速度和湍流动能云图。以本试验中最低和最高流速（20 和 60 L/min）时的流场速度及湍流云图为例进行对比（见图 6），可见随着流速升高，胶囊底部的气流流速和湍流作用明显提高，这可以加剧胶囊的运动，从而有利于胶囊内药物颗粒的排出。该结果解释了体外沉积试验结果中 20 和 60 L/min 时胶囊中药物残留量（见图 3）存在明显差异的原因。



a：速度，b：湍流动能

图 6 HandiHaler® 装置的云图

Fig.6 Nephograms of the HandiHaler® Device

2.5 非球形颗粒模型的构建及 DEM 计算

载体型粉雾剂 API 大多黏附于载体乳糖表面，载体乳糖的运动和受力情况将直接影响处方的分散行为。本研究简化了制剂粉末模型，重点模拟载体颗粒的运动，进而探究 API 微细颗粒的分散和沉积表现。通常模拟计算中假设颗粒是球体[7]，与实际情况差异较大。本研究分别用球形和趋于真实载体颗粒的模型展开计算，模拟载体乳糖在装置内的运动情况。本试验中 **1** 与载体乳糖 LH206 混合后的形貌如图 7 所示，非球形颗粒模型的建立是利用 DEM 多球面组合和等体积法[19]，结合载体乳糖形貌建立类似“战斧形”的非球形载体颗粒模型。

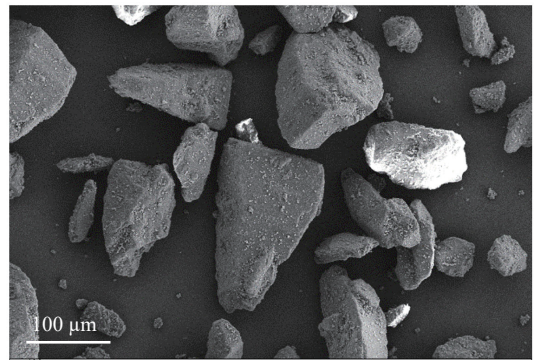


图 7 1 和载体乳糖混合后的 SEM 图像（×500）

Fig.7 Scanning Electron Micrograph of the Powder Mixture of **1** and Lactose Carrier (×500)

由于本研究中颗粒在气固两相中所占体积小于 1%，因此忽略颗粒对气流作用[7]，使用 CFD 耦合 DEM 的方式计算颗粒分散过程。由于颗粒密度远大于气体密度，颗粒受到的萨夫曼升力、压力梯度力和虚拟质量力等相对较弱，因此气流对颗粒的作用仅考虑曳力及浮力，相关计算公式及经验系数模型见文献[20]。

DEM 中颗粒接触模型选用 Hertz-Mindlin 附加 JKR 模型，设定：颗粒的直径和密度为 84 μm 和 1 520 kg/m^3，泊松比为 0.3，杨氏模量为 3.45，恢复系数为 0.85，滚动摩擦恢复系数为 0.01[17,21]。在 DEM 模拟的参数中，将碰撞能量损失作为颗粒与壁面撞击力强弱的衡量指标，颗粒和气流间的相对速度作为气流剪切力强弱的衡量指标。

综合考虑计算时间和计算效果，通过对 60 L/min 流速状态下颗粒的敏感性验证，以相对较小的颗粒数替代实际颗粒群。颗粒敏感性验证以颗粒在吸入粉雾剂装置内的平均速度为衡量指标，选择颗粒数

量分别为 50、100、200、500、800、1 000。由图 8 可知，球形颗粒和非球形数量大于 500 时，颗粒在装置出口处的平均速度不再发生明显变化。同时，结合体外试验中所用载体乳糖的密度（1 520 kg/m^3）和胶囊的装载量，本研究中球形和非球形颗粒均采用比实际缩小 100 000 倍的 500 个颗粒数量进行计算。

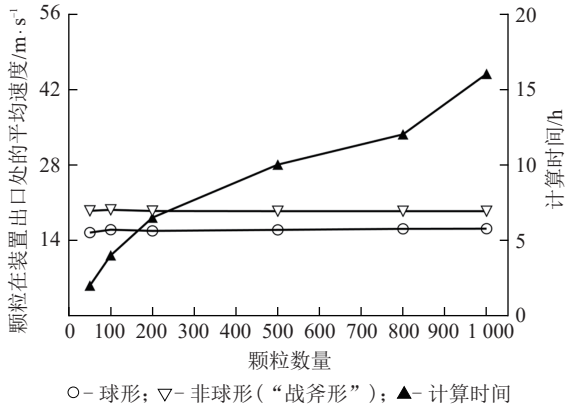


图 8　颗粒数量的敏感性验证

Fig.8　Sensitivity Analysis of Particle Numbers

对球形和非球形颗粒的计算分析结果进行比较。结果表明，随流速升高，颗粒可获得足够的动能，药物在装置内的残留量减少；但随着流速增加，颗粒在装置中的能量损失变大，且非球形颗粒在装置的胶囊仓、格栅、吸嘴中的能量损失均高于球形颗粒，详见表 2，即表明非球形颗粒受到的碰撞力大于球形颗粒。

对于 HandiHaler® 的分散结构，基于数值模拟结果（见表 2）可知，载体颗粒在格栅部位的碰撞能量损失小于胶囊仓和吸嘴部位。由此可知，相比于胶囊仓和吸嘴，格栅对颗粒分散的直接作用相对较小，胶囊仓和吸嘴在颗粒的分散中起主要作用。该结果与 SHUR 等研究结果一致[12]。

以 60 L/min 状态为代表，对不同形状的颗粒在流场作用下的速度进行模拟分析，结果见图 9。可见，在相同条件下球形颗粒和非球形颗粒与气流的相对速度存在差异，而颗粒与气流之间相对速度越高，意味着受到气流的剪切作用就越强，越能促进 API 颗粒从载体表面上脱落，从而能一定程度提升分散效果，因此非球形颗粒所受气流剪切力有可能高于球形颗粒。对于本研究，非球形颗粒的形貌与实际乳糖颗粒更相似，模拟计算结果更趋于真实。

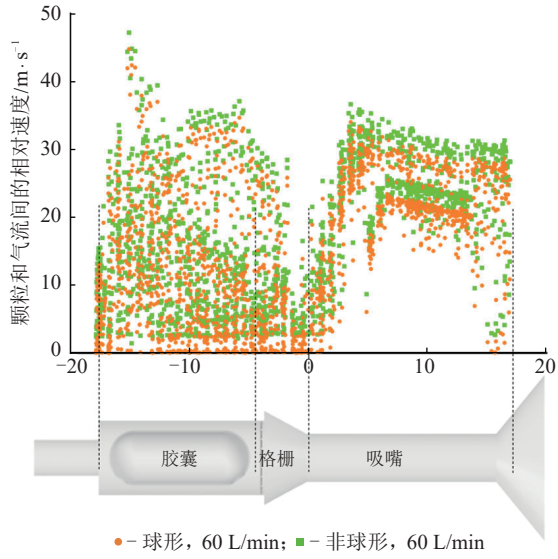


图 9　装置中载体颗粒与气流间的相对速度点图

Fig.9　Relative Velocity Point Diagram of Spherical and Non-spherical Particles in the Inhaler

表 2　不同流速下球形和非球形颗粒在装置中的碰撞能量损失 /J

Tab.2　Collision Energy Losses of Spherical and Non-spherical Particles in the Inhaler at Different Airflow Rates/J

流速/L·min^{-1}	胶囊仓		格栅		吸嘴	
	球形	非球形	球形	非球形	球形	非球形
20	4.04×10^{-7}	1.04×10^{-6}	2.32×10^{-7}	3.16×10^{-7}	5.90×10^{-7}	1.35×10^{-6}
30	7.05×10^{-7}	1.65×10^{-6}	3.91×10^{-7}	7.26×10^{-7}	1.33×10^{-6}	2.00×10^{-6}
40	1.10×10^{-6}	2.73×10^{-6}	5.96×10^{-7}	1.01×10^{-6}	2.55×10^{-6}	3.42×10^{-6}
50	1.52×10^{-6}	3.79×10^{-6}	8.02×10^{-7}	1.15×10^{-6}	3.90×10^{-6}	5.04×10^{-6}
60	2.39×10^{-6}	5.37×10^{-6}	1.42×10^{-6}	1.86×10^{-6}	6.24×10^{-6}	8.89×10^{-6}

3 讨论

3.1 分散、沉积表现分析

体外沉积试验过程中，气流从 HandiHaler® 装置的进气口进入，胶囊在气流和自身重力的作用下，在胶囊仓内做上下振动及旋转，促进 API 从胶囊孔中逃逸出来[22]。由图 6 可知，随着流速增加，胶囊仓底部的气流速度及湍流动能加强，导致胶囊的运动加剧，药物颗粒在胶囊中的残留量降低；但随流速的进一步升高，胶囊中药物残留量的下降趋势减缓（见图 3），这是由于吸气流速达到一定强度时，胶囊被气流顶在格栅处[12]，因而胶囊上下振动的频率反而降低。

由表 2 和图 9 可知，在药物分散过程中，装置的胶囊仓和吸嘴结构对分散起主要作用，尤其吸嘴中颗粒的总碰撞能量损失最大，且颗粒在其中的气流剪切力作用也最强，因此吸嘴是对颗粒分散做出贡献的最主要结构。

由图 2 可知，吸气流速在 20 ～ 60 L/min，FPD、FPF 和 MMAD 数值总体上变化并不显著，尤其 40 ～ 60 L/min，FPD 变化较缓慢，这一点从图 10 的结果得到解释。主要原因在于随着吸气流速的提高，胶囊壳和装置残留量降低、预分离器沉积量降低，但喉管部位药物沉积量升高，从而使得递送到有效部位的药物总量，即 FPD 值，基本保持不变。而 MMAD 略微降低的现象表明，随着吸气流速的提升，分散性能略有提高。基于以上分析，可以预见如果患者吸气速度提升，药物会递送入更深部位（因 MMAD 小），但总量并不一定增加，也可能会减少。吸气流速高于 40 L/min 后，本研究中的粉雾剂体系分散性能对流速依赖性减小，提示只要达到适当的流速就能起到良好分散作用。

3.2 数值计算颗粒形状与体外分散结果的相关性

基于本试验处方，对球形和非球形颗粒在不同流速下 HandiHaler® 装置内的药物颗粒运动进行分析，结果见图 11。随流速提高，颗粒碰撞能量损失增加，API 从载体表面上脱落的概率提高，装置分散药物的性能改善；颗粒碰撞能量损失及颗粒与气流之间的相对速度均与 FPD 呈线性关系，非球形颗粒拟合度均高于球形颗粒，进一步说明与真实颗粒形状接近的非球形颗粒更能反映实际过程中颗粒的分散运动情况。有文献报道碰撞在装置内的制剂粉末分散过程中起主要作用[23]，但从本试验结果来看，很难判断颗粒碰撞和颗粒与气流之间相对速度二者的贡献大小。

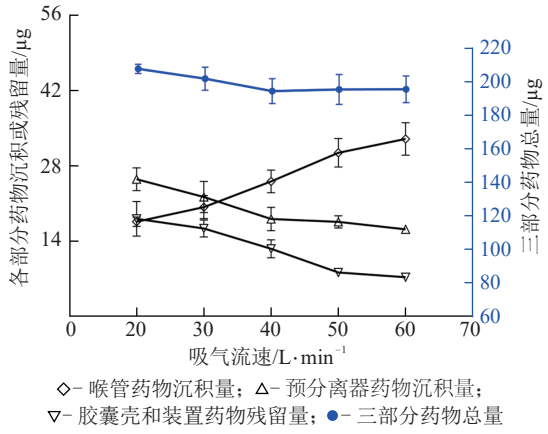


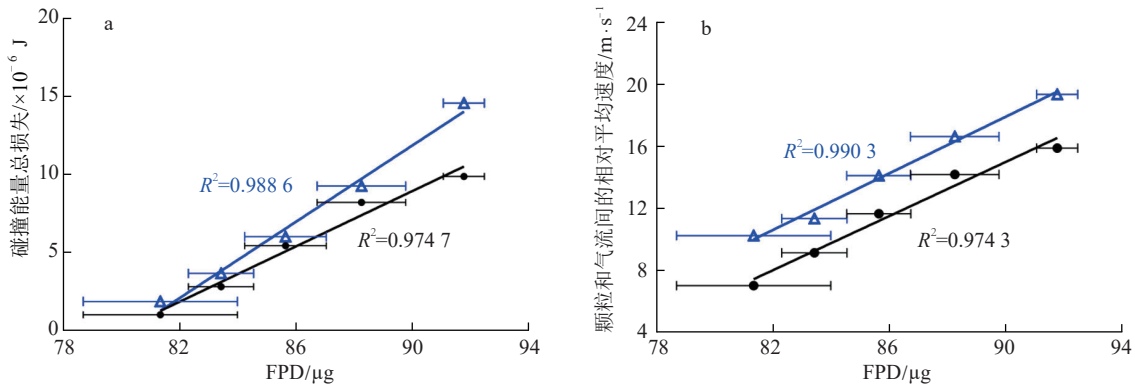
图 10 药物沉积量（残留量）与流速的关系

Fig.10 Relationship between Drug Deposition (Residue) and Flow Velocity

3.3 结论

HandiHaler® 装置对应的原研产品的进口注册标准中，常用的 3 个流速是 20、40 和 60 L/min。同时，结合本课题组进行的药动学研究结果，通常受试者使用该装置仅能达到 30 ～ 50 L/min 的流速。因此，本试验对 20 ～ 60 L/min 的流速进行考察。

本研究将体外分散试验和数值模拟相结合，探讨载体型粉雾剂随气流变化的分散表现。结果表明，基于载体乳糖 LH206 的吸入粉雾剂在 HandiHaler® 装置中，分散沉积表现对吸气流速的依赖性相对较小，尤其当流速高于 40 L/min 后，药物的分散性能对流速无明显依赖性，这对患者的稳定使用是一个保障。本研究还采用球形和更趋于真实载体颗粒形状的非球形模型，分别模拟颗粒在装置内运动状态，得到非球形模型更趋于真实情况的结论；同时，球形和非球形颗粒碰撞及与气流的相对运动模拟结果



a：颗粒碰撞能量总损失，b：颗粒与气流间的相对平均速度

●－球形；△－非球形

图 11　FPD 与模拟计算结果的相关性

Fig.11　Correlation between Fine Particle Dose (FPD) and Calculation Results

说明，球形颗粒的分散效果有可能劣于非球形颗粒，以上规律对处方分散行为的准确模拟及处方筛选都将具有参考价值。

参考文献：

[1] KOPSCH T, MURNANE D, SYMONS D. Air flow entrainment of lactose powder: simulation and experiment [M]. Cham: Springer, 2019.

[2] MAHLER D A. The role of inspiratory flow in selection and use of inhaled therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respir Med*, 2020, **161**: 105857.

[3] 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.

[4] ZHENG Z, LEUNG S S Y, GUPTA R. Flow and particle modelling of dry powder inhalers: methodologies, recent development and emerging applications [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(2): 189.

[5] 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**(8): 1450-1456.

[6] 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.

[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] 孟胡齐, 陈　岚, 陈东浩. 载体粒径与表面形态对胶囊型粉雾剂装置内处方分散的影响 [J]. 药学学报, 2019, **54**(9): 1673-1679.

[9] TONG Z, ZHONG W, YU A, *et al*. CFD-DEM investigation of the effect of agglomerate – agglomerate collision on dry powder aerosolisation [J]. *J Aerosol Sci*, 2016, **92**: 109-121.

[10] TONG Z B, YANG R Y, YU A B. CFD-DEM study of the aerosolisation mechanism of carrier-based formulations with high drug loadings [J]. *Powder Technol*, 2017, **314**: 620-626.

[11] TONG Z B, ZHENG B, YANG R Y, *et al*. CFD-DEM investigation of the dispersion mechanisms in commercial dry powder inhalers [J]. *Powder Technol*, 2013, **240**: 19-24.

[12] 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]. *AAPS J*, 2012, **14**(4): 667-676.

[13] CHODOSH S, FLANDERS J S, KESTEN S, *et al*. Effective delivery of particles with the HandiHaler dry powder inhalation system over a range of chronic obstructive pulmonary disease severity [J]. *J Aerosol Med*, 2001,

14(3): 309-315.

[14] MILENKOVIC J, ALEXOPOULOS A H, KIPARISSIDES C. Airflow and particle deposition in a dry powder inhaler: an integrated CFD approach [M]// OBAIDAT M, FILIPE J, KACPRZYK J, *et al*. Simulation and modeling methodologies, technologies and applications. Advances in intelligent systems and computing, vol 256. Cham: Springer, 2014: 127-140.

[15] JIANG L, TANG Y, ZHANG H, *et al*. Importance of powder residence time for the aerosol delivery performance of a commercial dry powder inhaler Aerolizer® [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2012, **25**(5): 265-279.

[16] DE BOER A H, HAGEDOORN P, WOOLHOUSE R, *et al*. Computational fluid dynamics (CFD) assisted performance evaluation of the Twincer™ disposable high-dose dry powder inhaler [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, **64**(9): 1316-1325.

[17] ARIANE M, SOMMERFELD M, ALEXIADIS A. Wall collision and drug-carrier detachment in dry powder inhalers: using DEM to devise a sub-scale model for CFD calculations [J]. *Powder Technol*, 2018, **334**: 65-75.

[18] 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.

[19] 陶 贺, 钟文琪, 张 勇, 等. 异形混合非球形颗粒在移动床中流动特性的数值模拟 [J]. 科学通报, 2015, **60**(27): 2667-2675.

[20] CUI Y, SOMMERFELD M. The modelling of carrier-wall collision with drug particle detachment for dry powder inhaler applications [J]. *Powder Technol*, 2019, **344**: 741-755.

[21] SARANGI S, THALBERG K, FRENNING G. Numerical modeling of collision of adhesive units: stability and mechanical properties during handling [J]. *Chem Eng Sci*, 2020, **6**: 100051.

[22] 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**(3): 1097-1107.

[23] VAN WACHEM 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**(2): 501-516.