

第9次讲义

吸入式药物气雾输送系统 (IPA)

资料来源：

- The Mechanics of Inhaled Pharmaceutical Aerosols, by Finlay W. H.
- A Guide to Aerosol Delivery System

1. 概要

气溶胶,气雾 (aerosol) : 液体中的气体或固体悬浮颗粒,

作为肺病治疗中的药物输送方式

也可以通过呼吸道输送药物的方法
用来将药物传输到血液中

路径:

- 颗粒沉入
- 肺泡区域
- 透过肺泡上皮
- 毛细血管
- 治疗全身疾病



➤气溶胶是由固体颗粒、液体颗粒或液体及固体颗粒悬浮于气体介质中形成的均匀分散的多体系,可长时间悬浮于空气中.

➤粒径大小一般指小于 $1\mu\text{m}$ （微米）的微粒，最大者也可以达到 $5\mu\text{m}$ 。粒径大于 $5\mu\text{m}$ 的微粒易被呼吸道阻留，而小于 $5\mu\text{m}$ 的微粒可直接进入肺部使人致病，特别是 $0.01\mu\text{m}(10\text{nm})$ 到 $0.1\mu\text{m}(100\text{nm})$ 粒径的微粒有50%会沉积在肺中造成肺部硬化,对人体健康造成极大的威胁.

➤通常将粒径小于 $0.1\mu\text{m}$ 的微粒称为“超细微粒”或“纳米颗粒物”,研究气溶胶纳米颗粒物与人体健康的关系已成为近年来室内空气质量研究领域的新亮点它具有胶体的性质，对光线有散射作用。

➤气溶胶在气体介质中不因重力作用而沉降。环境科学中一般定义大气气溶胶为悬浮在大气中的尺度为几十埃到几百微米的固体或液体粒子体系。

➤气溶胶在医学,环境科学,军事学方面都有很大的应用.在医学方面应用于治疗呼吸道疾病的粉尘型药的制备,因为粉尘型药粉更能够被呼吸道吸附而有利于疾病的治疗.环境科学方面,比如用卫星检测火灾.在军事方面比如烟雾弹之类,还有可以制造气溶胶烟雾来防御激光武器.

➤气溶胶的容器内含有两种物质--有待喷射的液态物和保持压力的压缩气体。当按下按钮时，阀门张开，压缩气体将喷嘴里的一些液态物压出。



气溶胶喷雾装置

几种药物输送方式的比较

口服（oral route）	安全，方便，便宜	不可预测，吸收慢
		对于肺病：药物达不到肺部，反而引起副作用
		大分子药物可能未发挥功效
注射（needle injection）	可预测，吸收快	需要特殊装置
		对于肺病：药物达不到肺部，反而引起副作用
		可能会以其致命的栓塞
吸入式气溶胶输送装置（IPA）	安全，方便，快速，可预测，较小的副作用，用药剂量少	剂量不容易预测 治疗效果有时会降低 有些药物不易吸收或起作用

□设计IPA输送装置的关键：

- ✓ 生产出较小的悬浮颗粒
- ✓ 剂量
- ✓ 花费，输送时间

□悬浮颗粒是IPA装置的关键：

➤大小：

颗粒大：停留在嘴里或喉咙里

颗粒小：吸入之后，有一部分又会吸出来

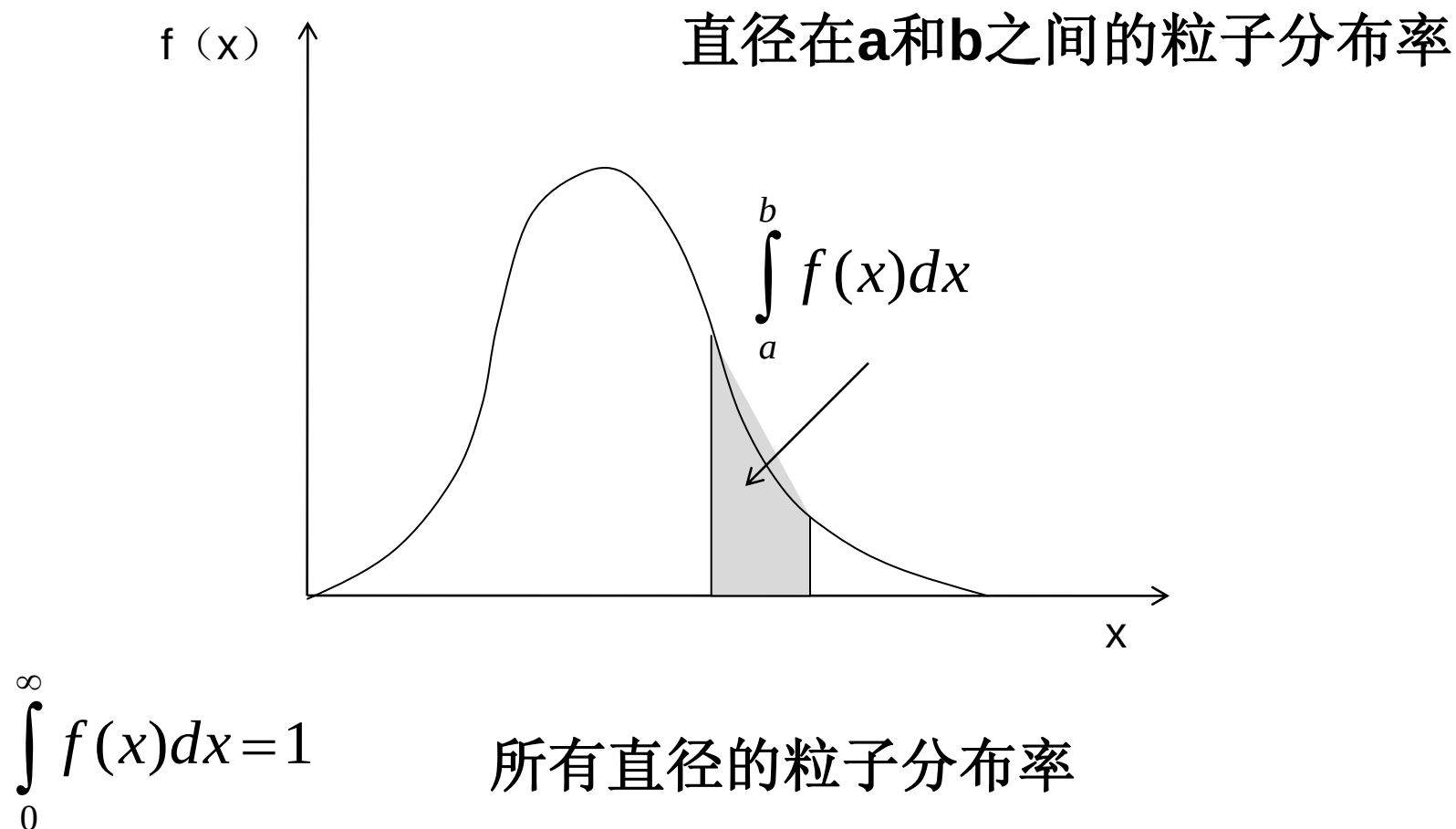
➤表面性状

➤颗粒在复杂呼吸器官内的运动



气溶胶力学，单相和多相流体力学，界面科学，
药理学，呼吸系统生理和解剖学，肺脏学

2. 气溶胶的分布



气溶胶（aerosol）的平均直径

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i n_i}{\sum n_i} = \frac{\int_0^{\infty} x N_{particles} f(x) dx}{N_{particles}} = \int_0^{\infty} x f(x) dx$$

常用的粒子分布率：对数正态分布（把正态分布的x轴换成对数

$$f(x) = \frac{1}{x\sqrt{2\pi} \ln \sigma_g} \exp \left[\frac{-(\ln x - \ln x_g)^2}{2(\ln \sigma_g)^2} \right]$$

x_g 几何平均直径

$$\ln x_g = \int_0^{\infty} \ln x f(x) dx$$

σ_g 几何标准偏差

$$\ln \sigma_g = \left[\int_0^{\infty} (\ln x - \ln x_g)^2 f(x) dx \right]^{1/2}$$

68%的粒子直径在 x_g / σ_g 和 $x_g \times \sigma_g$ 之间（与正态分布类似）

粒子质量和体积分布-与治疗效果相联

悬浮粒子在直径为 x 和 $x+dx$ 之间的归一化质量分布

$$m_{normalized}(x) = m(x) / Mass_{total}$$

对于对数-正态分布

$$m_{normalized}(x) = \frac{1}{x\sqrt{2\pi} \ln \sigma_g} \exp \left[\frac{-(\ln x - \ln MMD)^2}{2(\ln \sigma_g)^2} \right]$$

MMD: 中间质量直径；所有悬浮粒子质量的一半的粒子直径都在MMD以下(mass median diameter)

球形粒子的体积分布

直径为 x 的粒子的归一化体积分布

$$V_{\text{normalized}}(x) = \frac{n(x) \frac{\pi x^3}{6}}{\int_0^{\infty} n(x) \frac{\pi x^3}{6} dx} = \frac{f(x) x^3}{\int_0^{\infty} f(x) x^3 dx}$$

$n(x) = N_{\text{particles}} f(x)$



对数-正态分布气溶胶的分布频率 ($\text{MMD}=3\mu\text{m}$, $\sigma_g=2$)

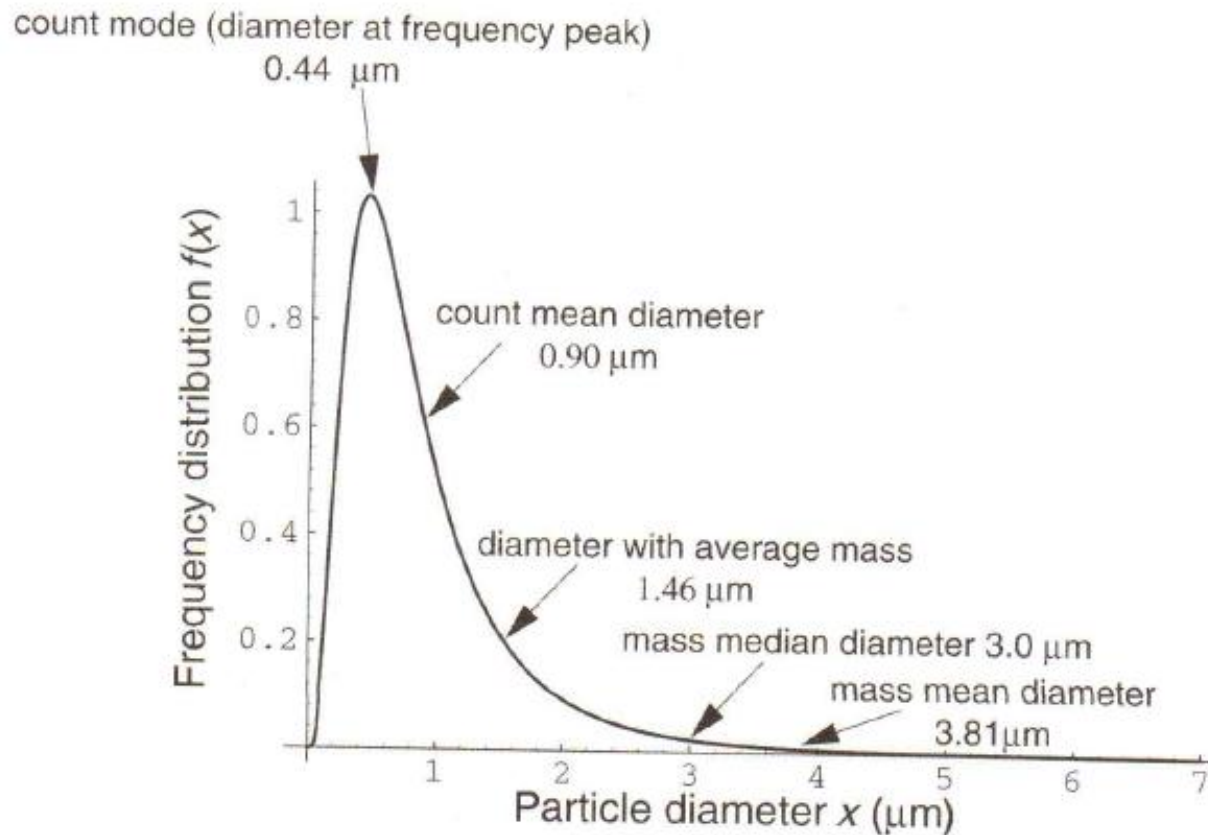


Fig. 2.2 The frequency distribution $f(x)$ is shown for a log-normal distribution with mass median diameter of $3.0 \mu\text{m}$ and geometric standard deviation $\sigma_g = 2.0$, along with the values of various other diameter definitions.

气溶胶吸入呼吸器的过程中，要考虑的运动

- 单个颗粒在流体中的运动
- 由于蒸发或凝结，颗粒大小的改变
- 流体在呼吸器内的运动

单个颗粒在流体中的运动

两个假定：

例子是球状

例子密度比周围流体密度大很多

A. 作用于粒子的阻力

$$m \frac{d\mathbf{v}}{dt} = \mathbf{F} = m\mathbf{g} + \mathbf{F}_{\text{drag}}$$

$\mathbf{F}$ 作用于粒子上的外力

$\mathbf{v}$ 粒子速度

由流体绕过球体时的阻力系数结果，可以得到粒子的阻力系数

$$C_d = \frac{|\mathbf{F}_{\text{drag}}|}{\frac{1}{2} \rho_{\text{fluid}} v_{\text{rel}}^2 A}$$

$$V_{\text{rel}} = |\mathbf{v} - \mathbf{v}_{\text{fluid}}|$$

粒子的雷诺数

阻力系数经验公式

$$\text{Re} = \frac{V_{\text{rel}} d}{\nu}$$

$$C_d = 24(1 + 0.15 \text{Re}^{0.687}) / \text{Re}$$

通常气溶胶的直径很小，相对速度很低，**Re**会远小于**1**，则球形颗粒的阻力系数

$$C_d = 24 / \text{Re}$$

对于雷诺数远小于**1**，粒子直径远大于平均自由分子通道（mean free molecular path, 对于典型的吸入条件--空气，平均自由分子通道为 $0.07 \mu\text{m}$ ）

$$\mathbf{F}_{\text{drag}} = -3\pi d \mu (\mathbf{v} - \mathbf{v}_{\text{fluid}})$$



Stokes Law

B. 沉降速度 (settling velocity)

粒子在静止流体中的最终速度

当粒子达到沉降速度时，作用在粒子上的加速度为零。假定作用在粒子上的力有重力和阻力，根据力的平衡

$$mg = \mathbf{F}_{\text{drag}}$$

$$\therefore \mathbf{F}_{\text{drag}} = -3\pi d\mu \mathbf{v}_{\text{settle}}$$

$$mg = \rho_{\text{particle}} Vg$$

对于球体颗粒 $V_{\text{particle}} = \pi d^3 / 6$

$$\therefore v_{\text{settling}} = \rho_{\text{particle}} g d^2 / 18\mu$$

条件: $Re \ll 1$, $d \gg$ mean free path

B-2 液滴的沉降速度（settling）

当粒子不是固体而是液体时，
液体周围的空气流动



液滴内部流体流动



降低阻力，提高沉降速度

$$F_{\text{drag}} = 3\pi d\mu v_{\text{settle}} \left\{ \frac{1 + 2\mu_{\text{air}} / 3\mu_{\text{drop}}}{1 + \mu_{\text{air}} / \mu_{\text{drop}}} \right\}$$

对于高密度的气溶胶

$$\mathbf{F}_{\text{drag}} = 3\pi d\mu(\mathbf{v} - \mathbf{v}_{\text{settle}}) / \alpha^{3.7}$$

α : 连续相的体积占有率（空气），总小于1

颗粒直径远大于自由平均通道以及跟自由平均通道相近时的粒子运动轨迹

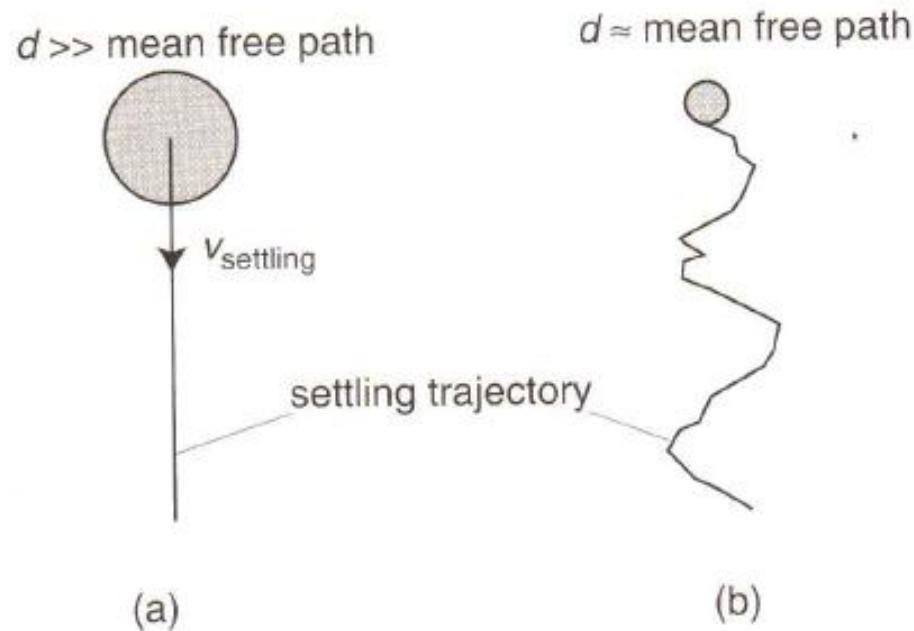


Fig. 3.1 The trajectory of a spherical particle settling in air for (a) a particle of diameter $d \gg \text{mean free path}$ of the air molecules, and (b) a particle with diameter near that of the mean free path.

C. Brownian 扩散

当粒子直径很小，跟平均自由通道相当时
粒子跟空气分子发生碰撞



粒子的运动轨迹变得随机

由于这些分子的碰撞存在不确定性，粒子的运动因此不易预测
可以预测粒子经过较长时间之后的运动轨迹（远比碰撞时间长）

$$x_d = (2D_d t)^{1/2}$$

x_d 平均平方根位移

D_d 粒子的扩散系数

$$D_d = \frac{\kappa T C_c}{3\pi\mu d}$$

$\kappa = 1.38 \times 10^{-23} \text{ J / K}$

室温，一个大气压 $\lambda = 0.067 \mu\text{m}$
体温 $\lambda = 0.072 \mu\text{m}$

t 时间

$$C_c = 1 + 2.52\lambda / d$$

Cunningham slip factor

某一时刻扩散距离和粒子在沉降速度下经过距离的比

$$x_s = v_{\text{settle}} t \quad \rightarrow \quad \frac{x_d}{x_s} = \frac{1}{\rho_{\text{particle}} g} \sqrt{\frac{216 \mu \kappa T}{\pi d^5 C_c}}$$

当 $x_d / x_s < 0.1$ 时，**Brownian** 扩散可以不考虑

是否考虑Brownian扩散，除了要看颗粒的大小，还要看颗粒在肺部气道停留的时间

典型的潮式呼吸输送装置，一次吸入流量
18l/min， 粒子在气道的最短停留时间：0.03s
 $d=?$ 可忽略Brownian 扩散？

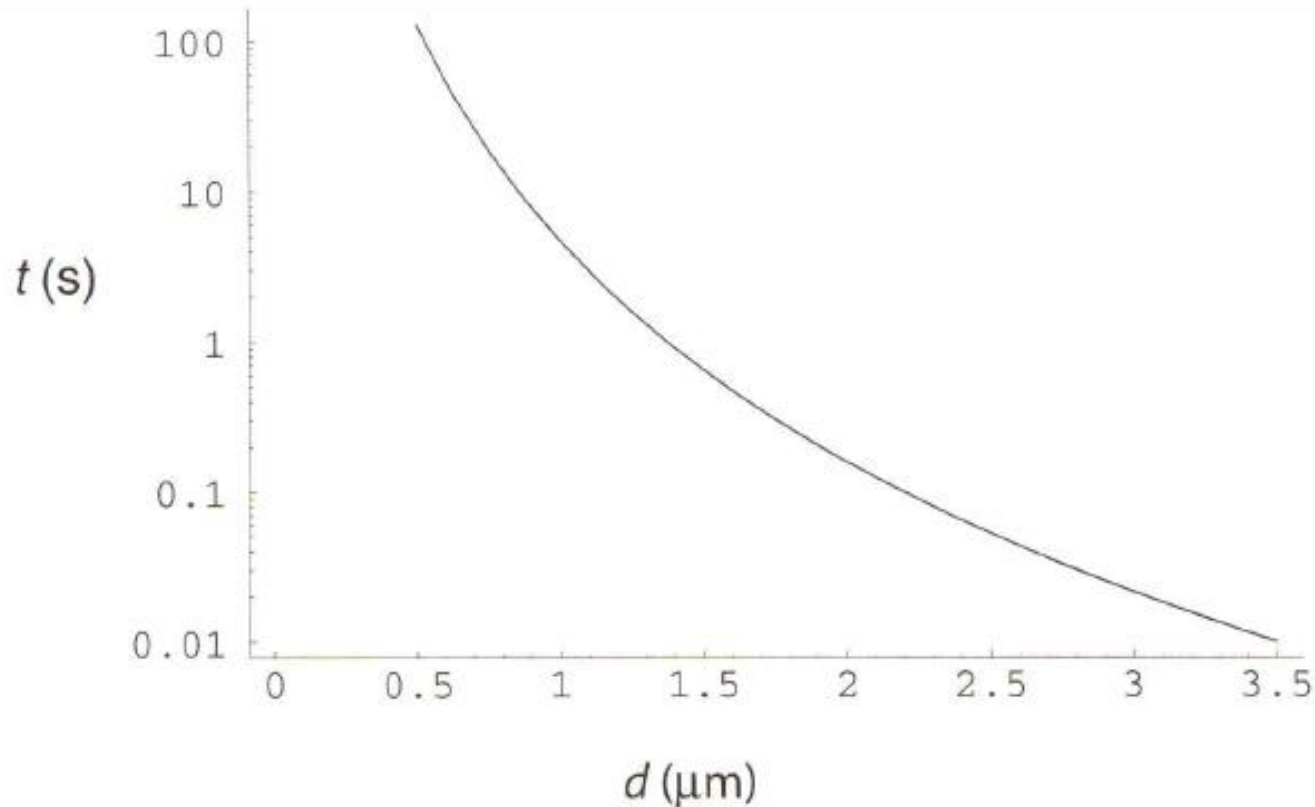


Fig. 3.2 The time t in Eq. (3.27) above which $x_d < 0.1x_s$, so that particle motion due to Brownian diffusion is estimated to be negligible compared to particle motion due to sedimentation.

粒子相对于流体运动的三个机理

➤ 扩散，重力沉降，粒子惯性

由于颗粒惯性导致颗粒偏离流体流线轨迹

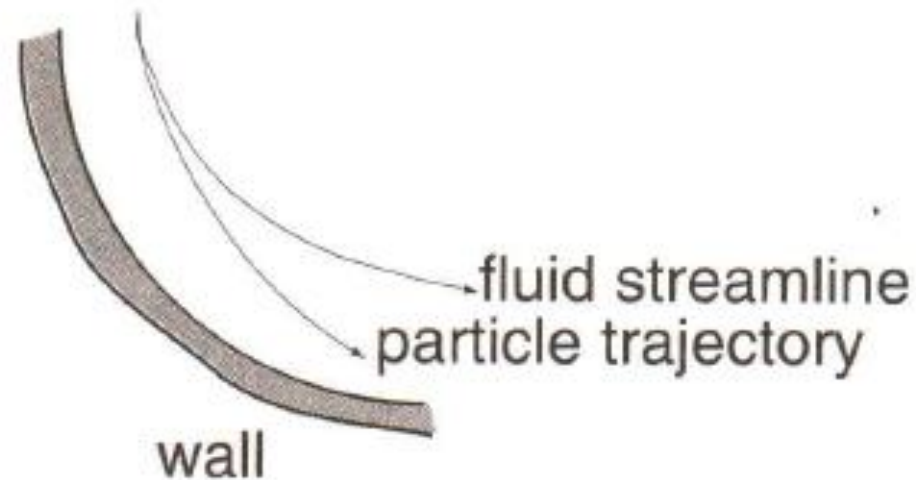


Fig. 3.3 Particle inertia results in a particle not following the fluid motion.

预测颗粒惯性大小的参数: Stk

$$\tau = \rho_{\text{particle}} d^2 C_c / 18 \mu$$

$$\frac{d\mathbf{v}}{dt} = \mathbf{g} - \frac{3\pi d \mu}{m C_c} (\mathbf{v} - \mathbf{v}_{\text{fluid}}) = \mathbf{g} - \frac{1}{\tau} (\mathbf{v} - \mathbf{v}_{\text{fluid}})$$

Stokes Law

$$\mathbf{v}' = \mathbf{v} / U_0$$

$$\mathbf{v}'_{\text{fluid}} = \mathbf{v}_{\text{fluid}} / U_0$$

$$\hat{\mathbf{g}} = \mathbf{g} / g$$

$$t' = t / (D / U_0)$$

$$Stk \frac{d\mathbf{v}'}{dt'} = \frac{v_{\text{settling}}}{U_0} \hat{\mathbf{g}} - \mathbf{v}'_{\text{rel}}$$

$$Stk = \frac{\tau U_0}{D}$$

忽略重力沉降的影响,

当 $Stk \ll 1$ 时, 粒子会沿着流线轨迹运动; 当 $Stk \simeq 1$ 或更大时, 粒子就不能跟上流线的变化

由蒸发或凝结产生的颗粒大小的改变

➤由于蒸发或凝结，粒子会从粒子表面吸收或失去质量，从而使得粒子大小发生改变

（由喷雾器输送药物时，液滴很容易由于蒸发或凝结而改变大小）

Hygroscopic effect 吸湿效应

由液滴表面的浓度差引起

决定吸湿效应的重要参数：临近气液表面的水蒸气浓度 c_s

两种状态的物质组分遵循Boltzman分布

$$\frac{X_2}{X_1} = \exp\left(-\frac{\Delta\mu}{\kappa T}\right)$$

X_1, X_2 : 每种状态物质的摩尔组分

$\Delta\mu$: 两种状态分子的平均能量差 摩尔质量

$$c_s = a \exp[-\Delta\mu / \kappa T] / T$$

经验公式, 单位 kg/m^3

$$c_s = \frac{M}{V} = \frac{M}{RT / p}$$

$$c_s = \frac{M e^{A - \frac{B}{T-C}}}{RT}$$

对于纯水

$$A = 23.196, B = 2816.44, C = 46.13$$

$$c_s|_{\text{pureH}_2\text{O}} = (3.638 \times 10^5) \exp(-4943 / T)$$

与吸湿（hygroscopic）理论相关的假定

- 液滴表面的传质不会影响液滴周围空气的运动
- 液滴内的温度是均一的
- 水蒸气的浓度和气体温度只与离液滴中心的距离有关
- 粒子半径 $\gg$ 平均自由通道
- 准静态

液滴外某一点的蒸汽质量通量 由传质法则和假定3

$$I = -4\pi r^2 D \frac{dc}{dr}$$

积分



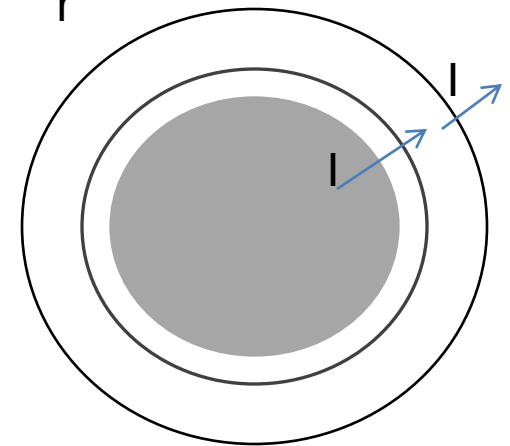
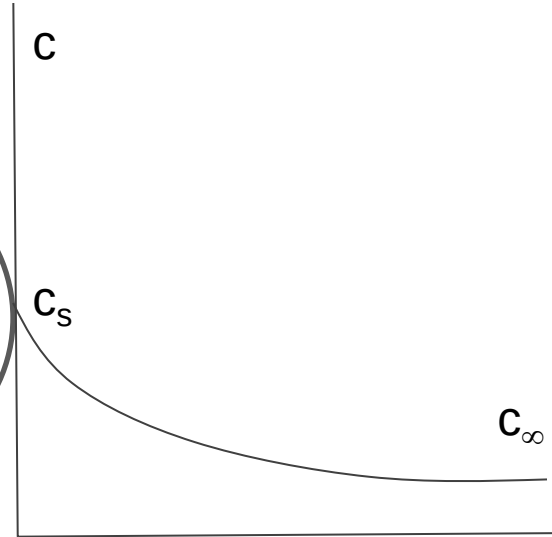
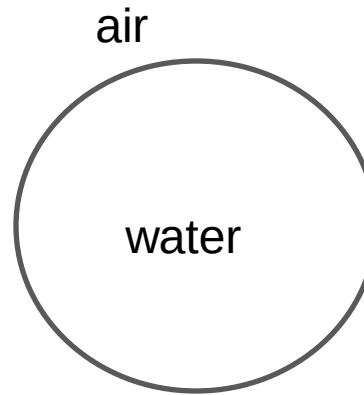
$$c_s - c_\infty = \frac{I}{2\pi d D}$$



$$\frac{dm}{dt} = 2\pi d D (c_s - c_\infty)$$

$$\frac{dd}{dt} = -4D(c_s - c_\infty) / \rho_{\text{drop}} d$$

$$I = -\frac{dm}{dt}$$



由传质引起的液滴直径变化的
标准方程

液滴表面的传热变化。根据Fourier法则，对于球体液滴

$$Q = -4\pi r^2 k \frac{dT}{dr}$$

积分



$$Q = -2\pi d k_{\text{air}} (T_s - T_{\infty})$$

对于液滴周围
的控制体积

由蒸发引起

$$\int_s q dS - \int_S \rho h_g \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} dS = \frac{d}{dt} \int_V \rho \hat{u} dV$$

液滴热能
的变化

$$mc_p \frac{dT}{dt} = (h_g - h_l) \frac{dm}{dt} + Q$$

$$\frac{d^2}{12} \rho_{\text{drop}} c_p \frac{dT}{dt} = -(h_g - h_l) D (c_s - c_{\infty}) - k_{\text{air}} (T - T_{\infty})$$

由液滴蒸发或
大小的变化引
起的液滴温度
变化

呼吸系统

输送装置

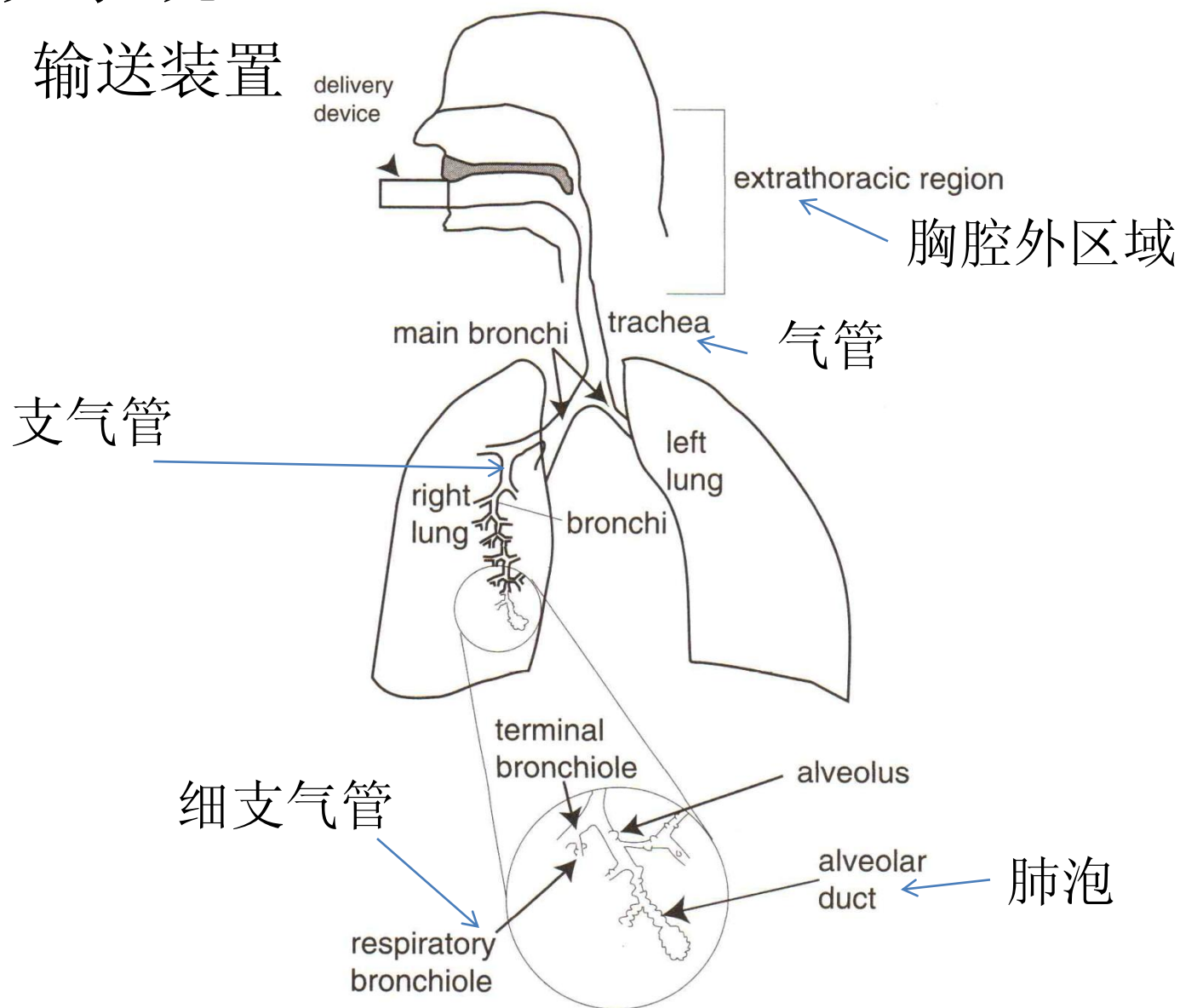


Fig. 5.1 Diagram of the respiratory system. Adapted from ICRP (1994).

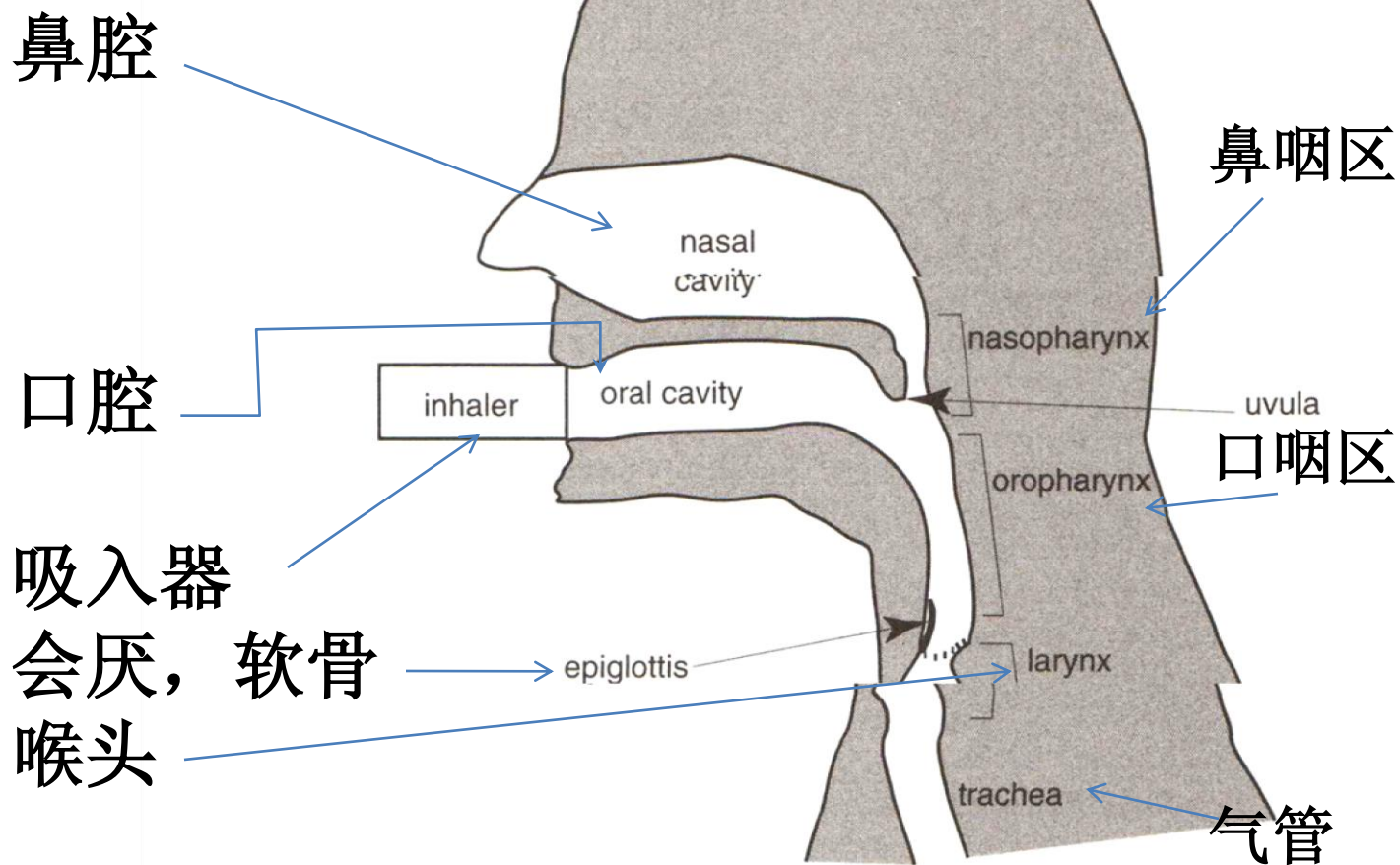


Fig. 5.2 Schematic of the airways in the extrathoracic region. When swallowing, the epiglottis closes to cover the opening to the larynx, its closed position being shown schematically by the dashed line.

➤ **TLC**: 肺总容量 (**Total lung capacity, TLC**) 深吸气后肺内所含的气量。 **TLC=VC+RV**。正常成人约**5500 ~ 6000ml**。肺气肿时**TLC**增加；肺不张、肺纤维化、胸腔积液、气胸、气腹等情况下**TLC**减少。成年人**6L**

➤ **FRC** : 功能残气量(**Functional residual capacity , FRC**) 平静呼气后肺内残留的气量， **FRC**在生理上起着稳定肺泡气体分压的缓冲作用， 减少了通气间歇时对肺泡内气体交换的影响，如果没有**FRC**， 呼气末期肺泡将完全陷闭， **FRC**增加提示肺泡扩张， **FRC**减少说明肺泡缩小或陷闭。

男**2.27±0.81L**；女**1.86±0.55L**。

➤ **RV** : 残气量

➤ **VC**: 肺活量。为深吸气末尽力呼出的气量。

男**3.47L** 女**2.44L**

➤ **V_t**: 一次潮式呼吸的平均体积

➤ **f**: 呼吸频率，每分钟进行潮式呼吸的次数，成年人**12次**

各种肺容量参数的定义

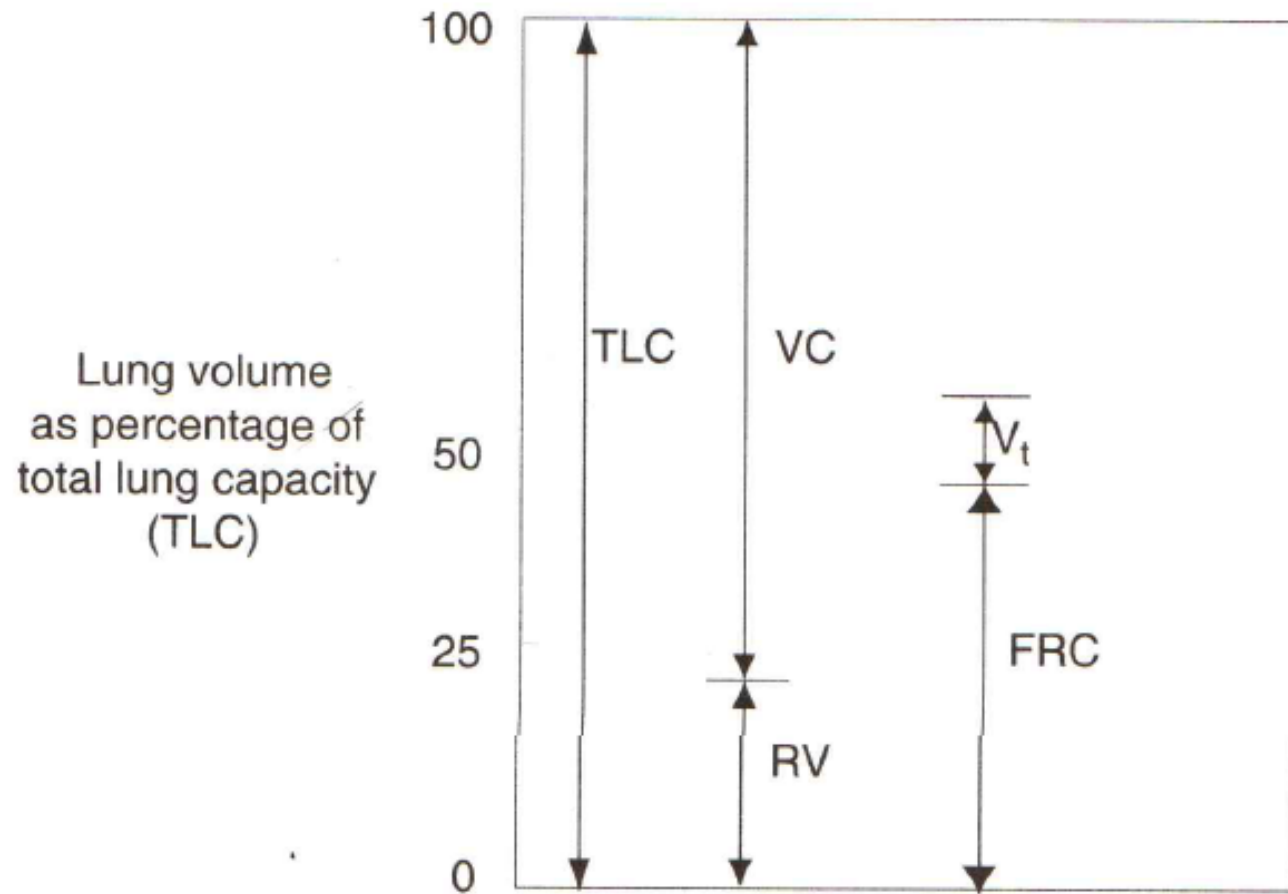


Fig. 5.3 Lung volume definitions shown as approximate percentage of total lung capacity.

呼吸器官内的流体力学

不可压缩性

➤流体作为不可压的条件

✓当 $Ma < 0.3$

✓流体相对于参考温度的温度差小于参考温度时

➤对于典型的吸气条件，要求 流体速度小于100 m/s，温差小于30度

➤肺内气体包括氧， CO_2 和氮，由于氮的密度占空气的3/4，且不会穿过肺上皮细胞



对于大多数情况，吸入式气溶胶的运动可看作不可压缩流体运动

不可压缩空气，非定常流体运动的无量纲方程

$$\frac{1}{St} \frac{\partial \mathbf{v}'}{\partial t'} + \mathbf{v}' \cdot \nabla \mathbf{v}' = -\nabla p' + \frac{1}{Re} \nabla^2 \mathbf{v}'$$

$$St = \frac{\tau U}{D}$$

Strouhal 数：
表征非定常项和
对流项的相对重要性

$$\frac{Re}{St} \frac{\partial \mathbf{v}'}{\partial t'} + Re \mathbf{v}' \cdot \nabla \mathbf{v}' = -Re \nabla p' + \nabla^2 \mathbf{v}'$$

$$\alpha = \frac{Re^{1/2}}{St^{1/2}}$$

Womersley 数： 表征非定常项和粘性项的相对重要性

呼吸系统不同分支 内的流动状态

$$f = 12, V_t = 0.75, Q = 300 \text{ cm}^3 / \text{s}$$

MDI

DPI

$$\tau = 5 \text{ s}, Q = 60 \text{ l} / \text{min}$$

➤除了口咽区展现非定常性外，肺部其它区域非定常项可忽略

➤近端气管与支气管气道对流项重要

➤远端气管与支气管部分粘性项重要

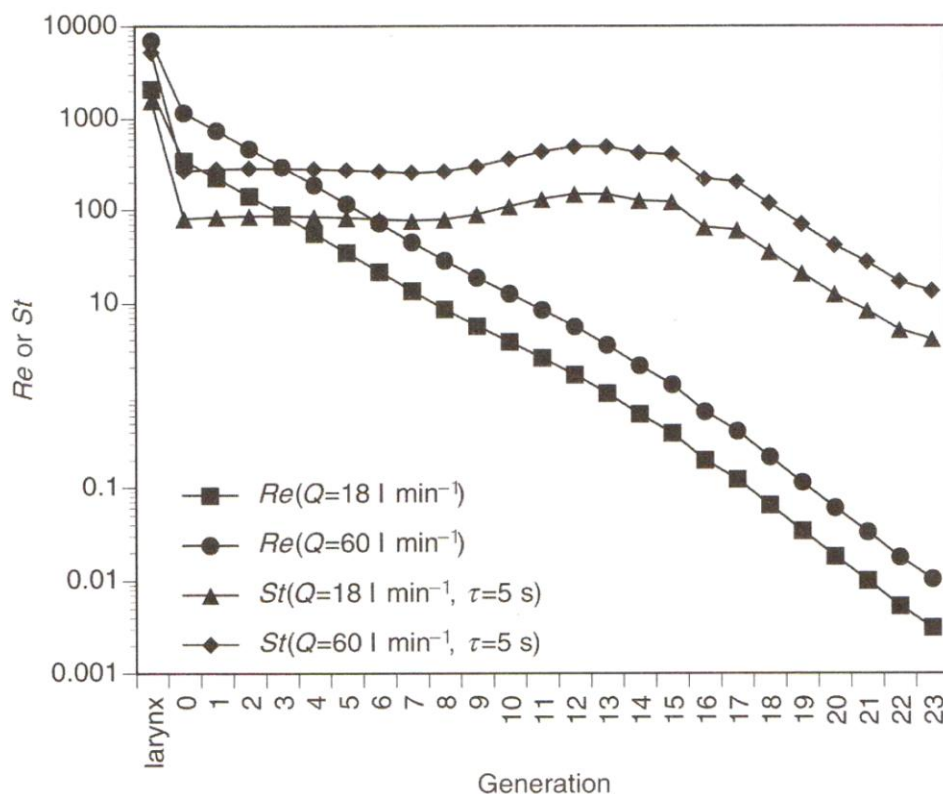


Fig. 6.1 Reynolds number (Re) and Strouhal number (St) plotted against generation number of the idealized lung geometry from Chapter 5 for two flow rates (18 and 60 l min^{-1}).

气体在肺内分支的流动示意图

$$\Phi = \frac{1}{r^3} \frac{d}{dr} [(rv)^2]$$

Rayleigh不安定性判别

$\Phi \geq 0$ 时，
流动才会安定

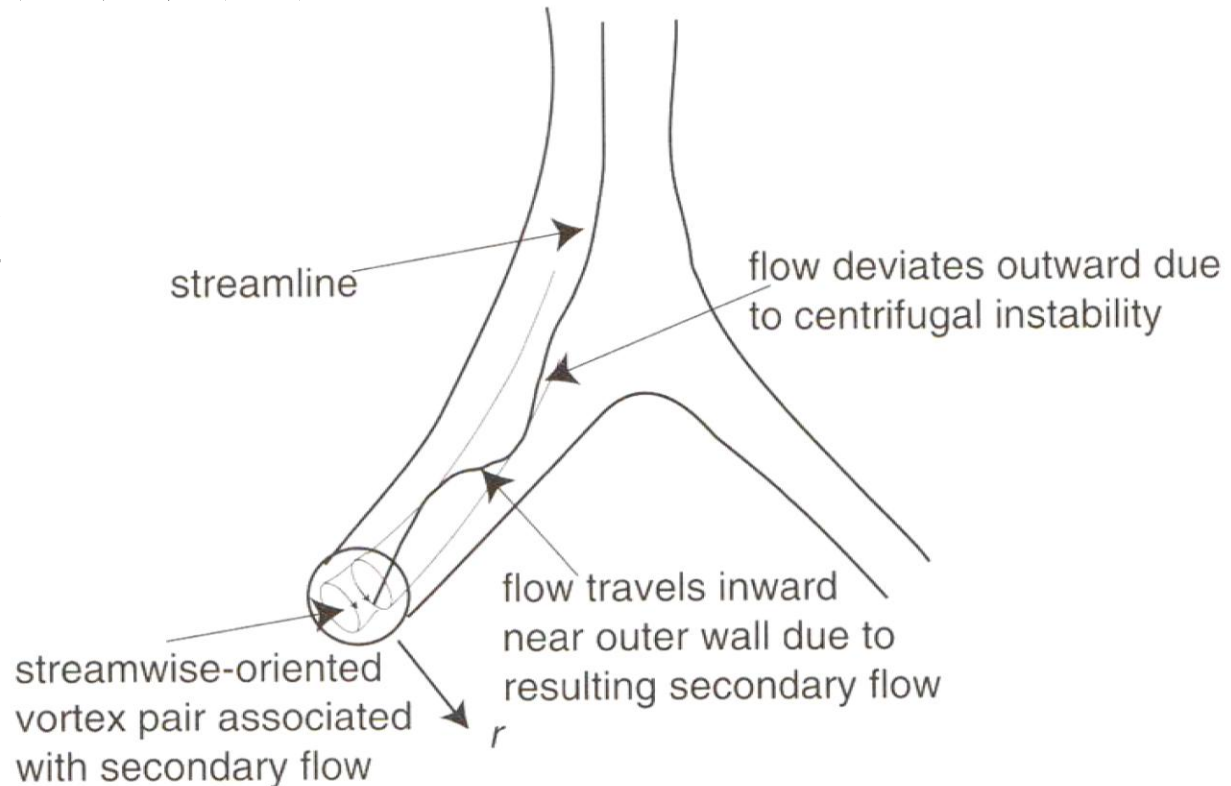


Fig. 6.5 Schematic of secondary flow pattern that develops in a single lung bifurcation in the proximal half or so of the conducting airway generations during inhalation.

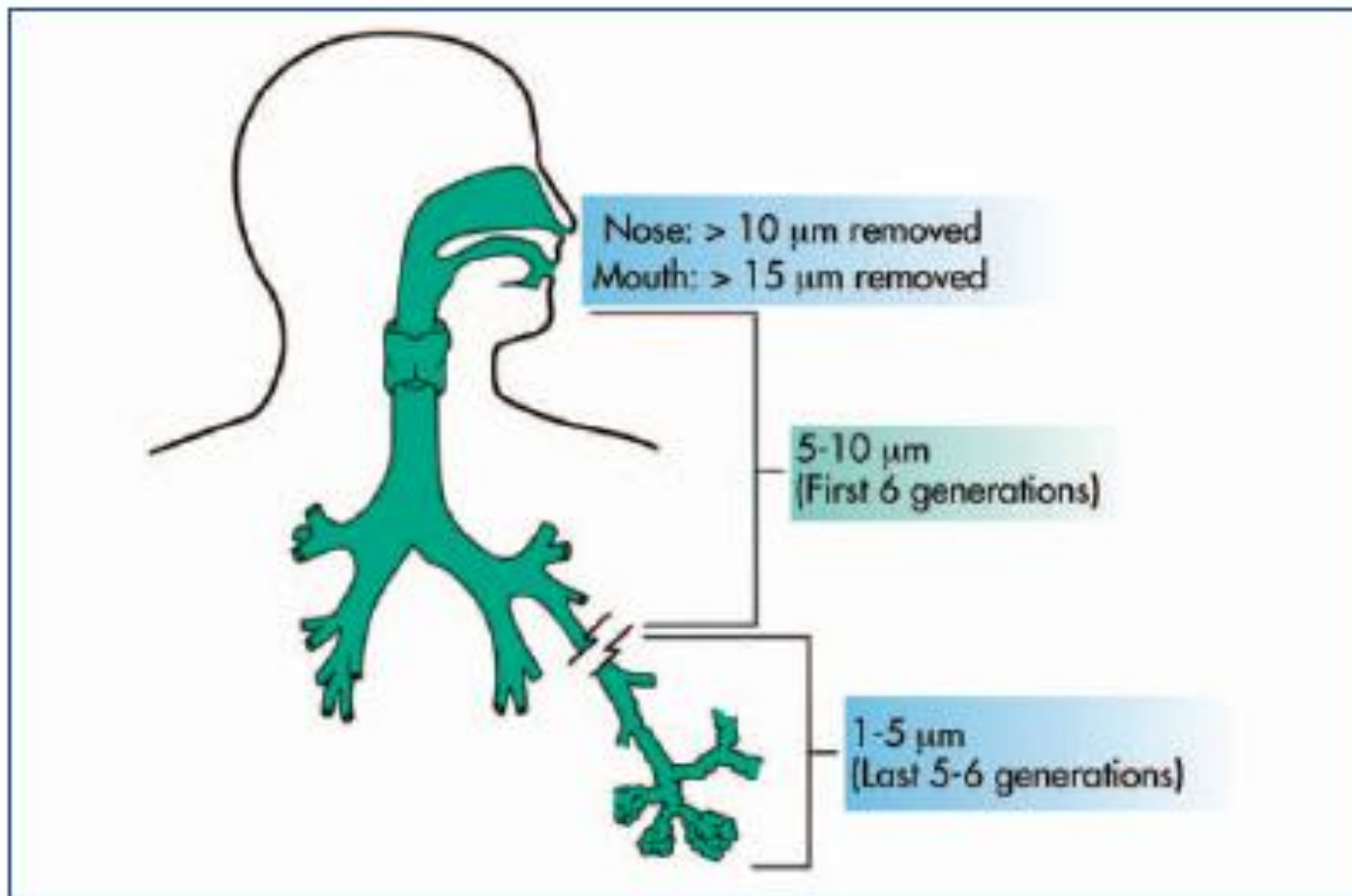
影响气道内流动的因素

- 在气管分支处，存在二次流动并伴随有流动方向的涡存在。
- 湍流在上气道中会存在。由于粒子是相对于流体运动，粒子也会增加或减弱湍流。
- 空气吸入气道后会被迅速加热和加湿，气溶胶颗粒大小与温度和湿度有关。

输送药物致肺部的最大困难

- 将药物化合物打碎成微米级颗粒并克服分子间的吸引力
- 将化合物打碎成颗粒所需的能量：
与颗粒得表面积成正比

最古老，有效和简单的方法之一
向液体表面吹告诉空气



气雾粒子大小在呼吸道中沉积位置的影响简图

喷雾器式吸入器

- 由泵或压缩机提供高压空气和喷嘴或孔板
- 喷嘴附近的压力低于液相内压力
- 喷嘴附近的设计要求：
 - 必须让高速空气通过液体表面较短的区域
 - 液滴碰到挡板，产生更小的液滴
 - 液滴与空气通过二次挡板，将较大液滴挡住并形成大小合适的气溶胶：液滴的选择过程

控制初始液滴形成的6个无量纲参数

➤ 气体射流的Re数

$$Re_g = \frac{U d_g \rho_g}{\mu_g}$$

➤ 气体周围液体的Re数

$$Re_l = \frac{U d_l \rho_l}{\mu_l}$$

➤ 气体射流的Ma

$$Ma = \frac{U}{c}$$

➤ 气体Weber数

$$We_g = \frac{\rho_g U^2 d_g}{\sigma}$$

➤ 气液粘度比

➤ 气液密度比

$$Oh = \frac{We^{1/2}}{Re} \leftarrow \text{Ohnesorge 数}$$

$$Lp = \frac{We^2}{Re} \leftarrow \text{Laplace 数}$$

喷雾器式吸入器

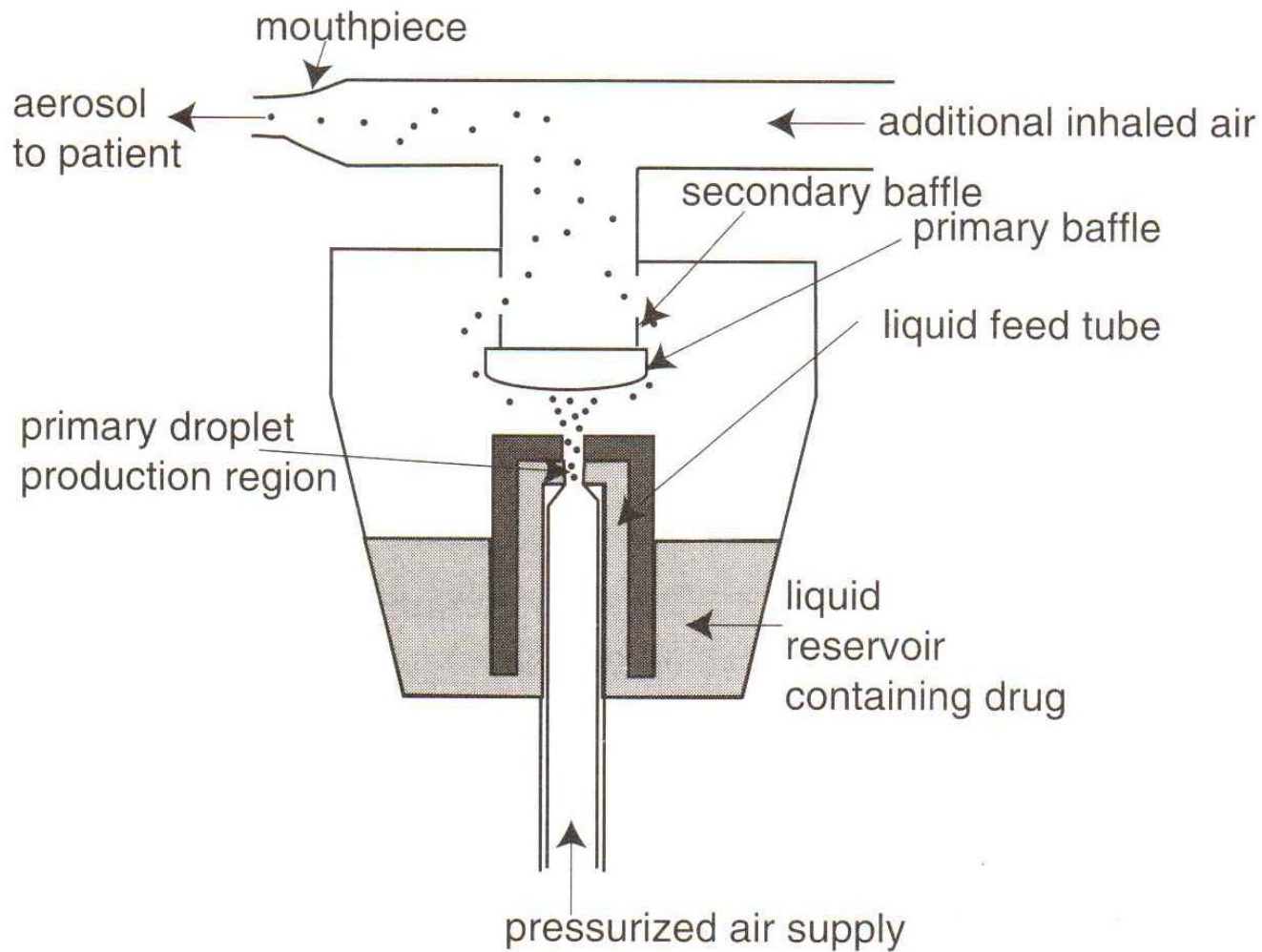


Fig. 8.1 Schematic of a typical 'unvented' nebulizer design.

空气射流线性稳定性分析的基本状态

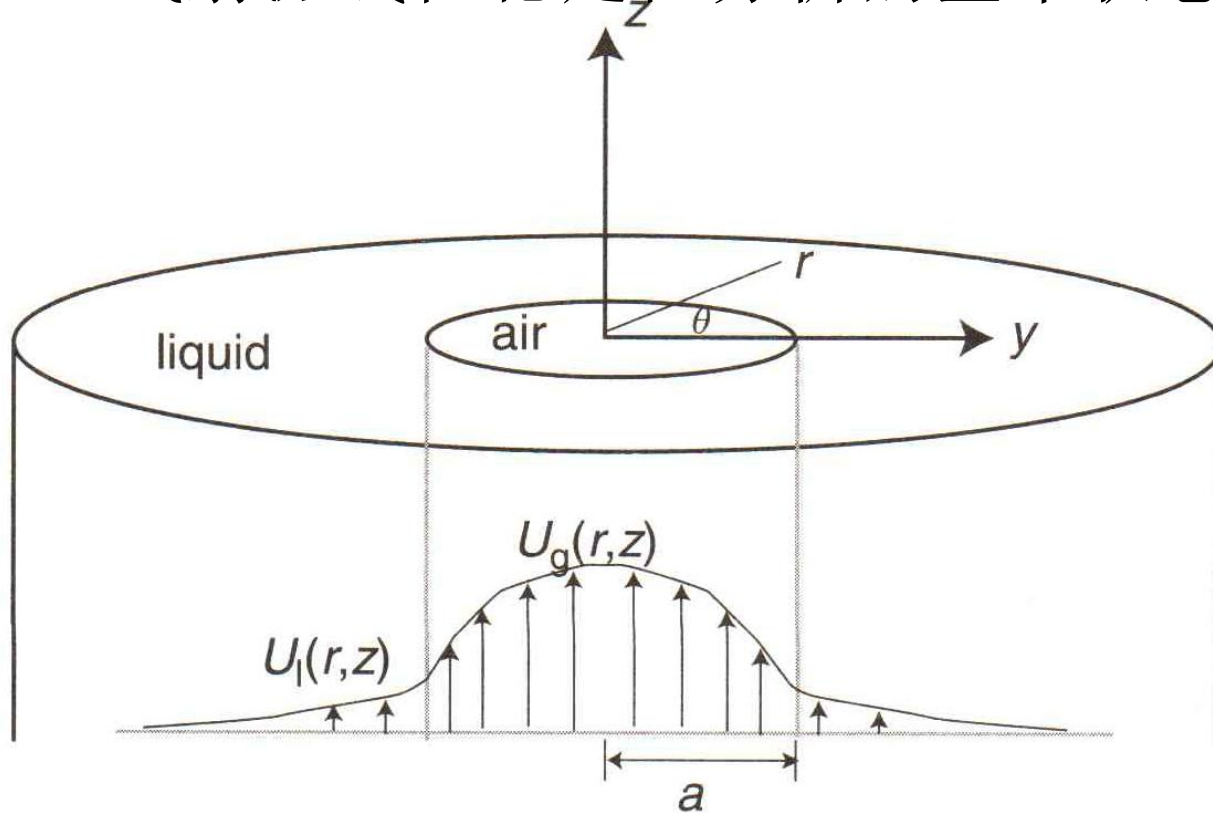


Fig. 8.5 Basic state for linear stability analysis of an air jet in water.

水射流表面的不稳定性

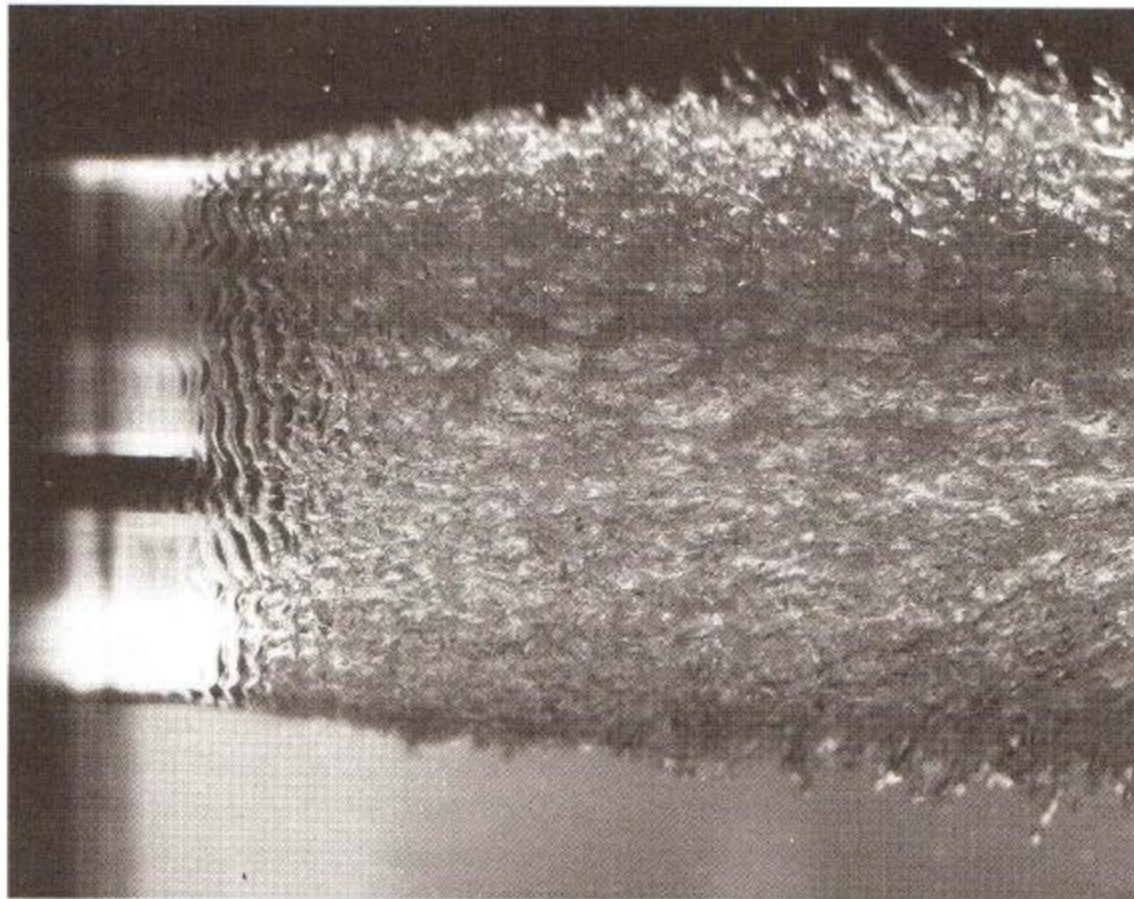


Fig. 8.4 Instabilities can be seen developing on the surface of a water jet spraying into air in this photo from Taylor and Hoyt (1983), reprinted with permission.

确定最不稳定波长（Taylor不稳定性）

$$\Gamma = \left(\frac{\rho_l}{\rho_g} \right) \left(\frac{Re_l}{We_g} \right)^2$$

当 $\Gamma > 100$

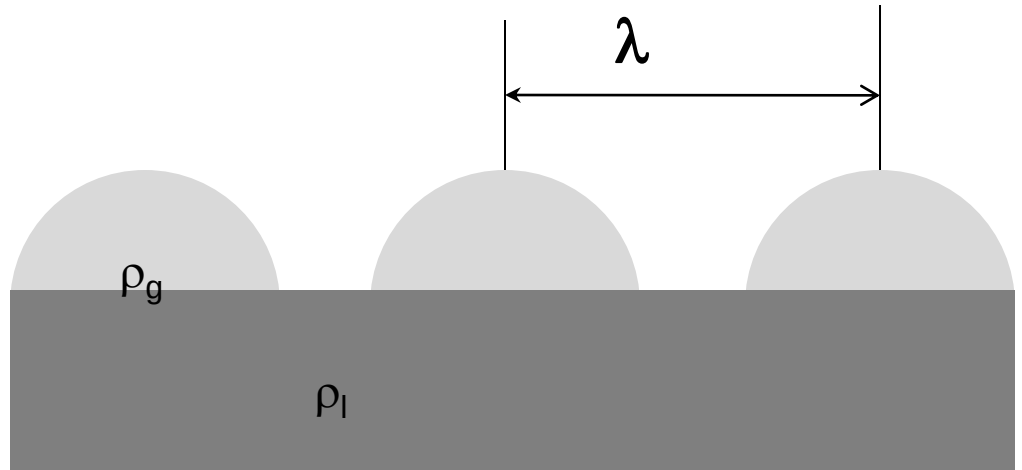
$$\lambda \approx \frac{1.26\sigma}{(\rho_g U^2)}$$

σ 表面张力

U 界面速度

空气-水界面在喷雾器内的典型速度**50-150m/s**,

$\lambda \approx 3-32\mu\text{m}$



评价粒子大小的方法

$$SauterMeanDiameter(SMD) = \frac{\int_0^{\infty} f(x)x^3 dx}{\int_0^{\infty} f(x)x^2 dx}$$

$$MMD/SMD=1.2$$

液滴形成的喷嘴区域

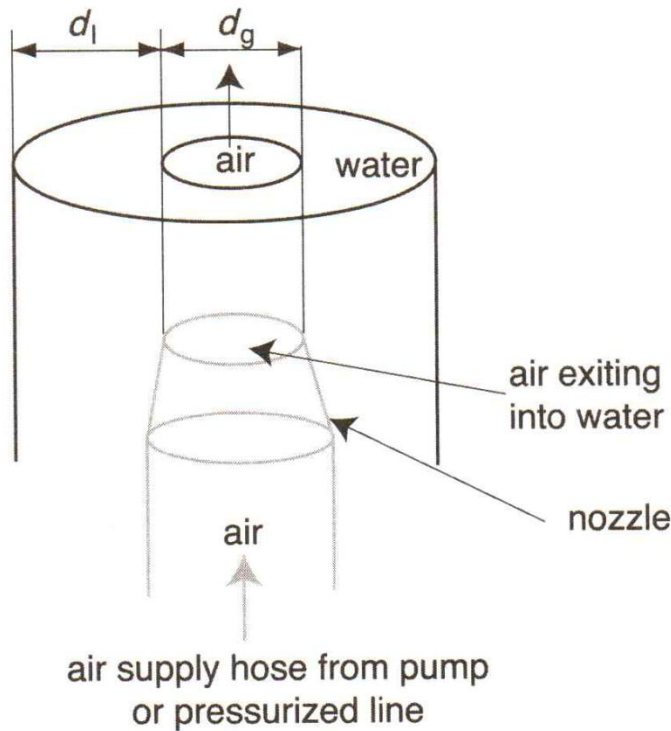


Fig. 8.3 Schematic of primary production region of a typical jet nebulizer.

确定初始液滴的大小

$$\frac{d}{L} = f\left(\frac{m_l}{m_g}, Oh, We\right)$$

Azzopardi公式

$$SMD = \sqrt{\frac{\sigma}{\rho_l g}} \left(\frac{15.4}{We^{0.58}} + 3.5 \frac{\dot{m}_{IE}}{\rho_l U_g} \right)$$

Sauter mean diameter

$$We_g = \frac{\rho_l U_g^2}{\sigma} \sqrt{\frac{\sigma}{\rho_l g}}$$

$\dot{m}_{IE}$ 由气流以液滴形式带走的单位面积质量



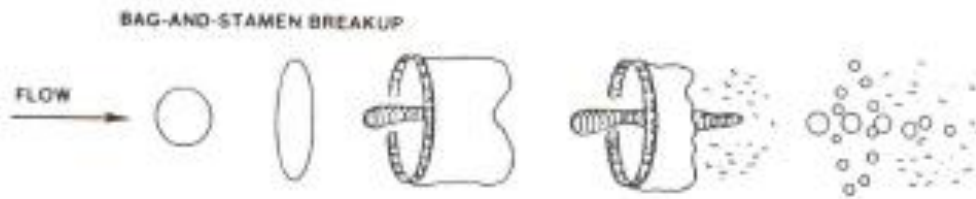
$$We_{co} \approx 12 \quad We_{c1} \approx 40 - 100 \quad We_{c2} \approx 350 - 1000$$

for $Oh < 0.1$



$$We_{c1} < We_d < We_{c2}$$

Shear break



$$We_d > We_{c2}$$

Wave crest stripping

$$We_d < We_{co}$$

无液滴

$$We_{co} < We_d < We_{c1}$$

Vibrational, bag, bag-stamen breakup

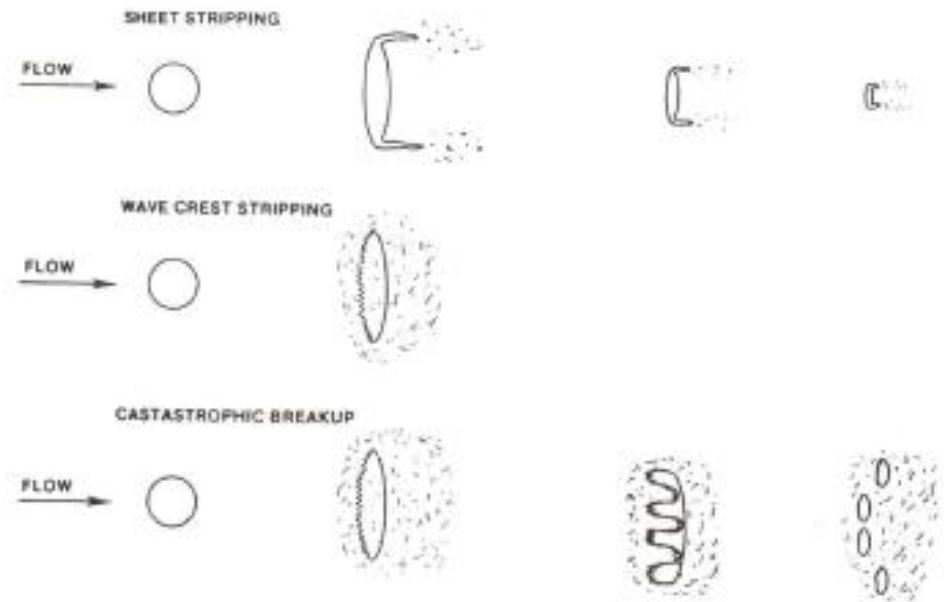


Fig. 8.6 Schematic of secondary breakup mechanisms according to Pilch and Erdman (1987). Reprinted from Pilch and Erdman (1987) with permission.

粉状吸入器：

- 在病人的一次呼吸中将定量的干性颗粒与吸入空气混合
- 一次吸入的干性颗粒总量1—20 mg 以避免咳嗽
- 关键问题：克服颗粒之间的吸附力
分子间的相互作用 **van der Waals forces**

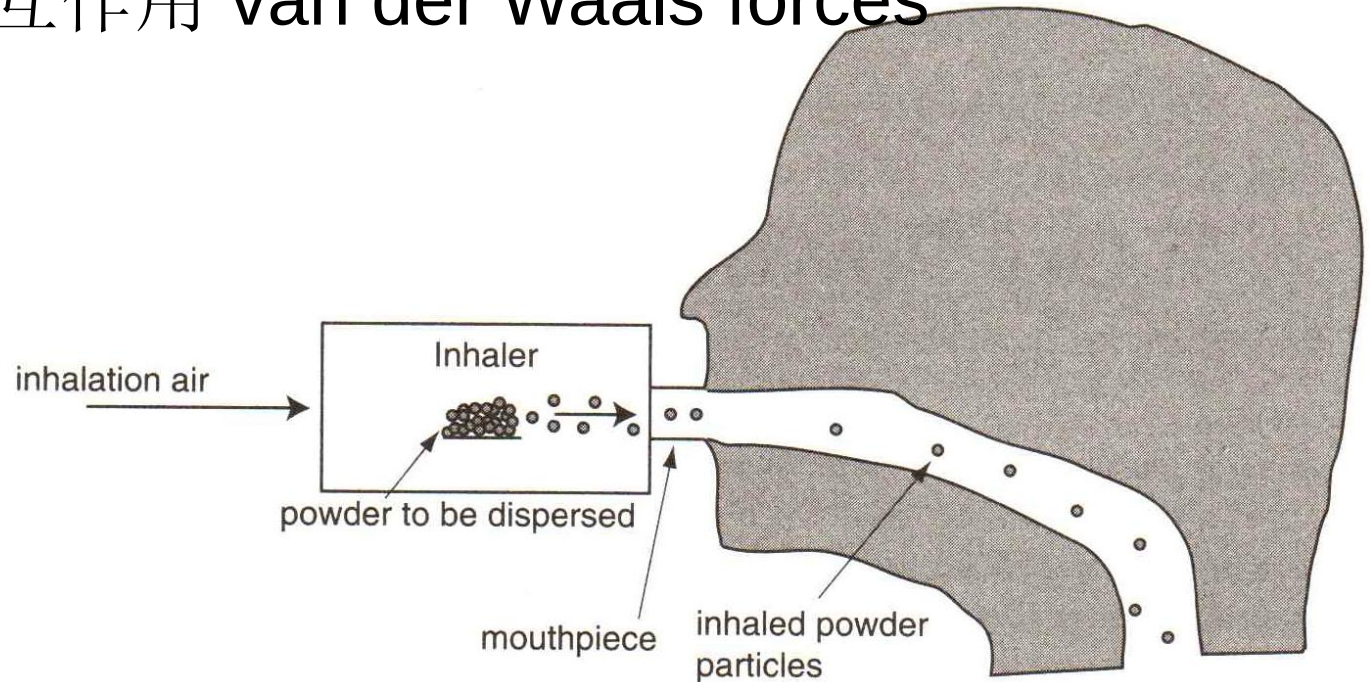


Fig. 9.1 Schematic of the basic operation of a dry powder inhaler.

单个分子间的吸引力

$$f = \frac{c}{6r^7}$$

r 分子间距离 c 常数
由分子间势能的微分得到

$$w = -Cr^{-6}$$

壁面作用于分子上的力

$$f_x = \int_0^\infty \int_0^\infty (f \cos\theta) 2\pi y n_m dx dy$$

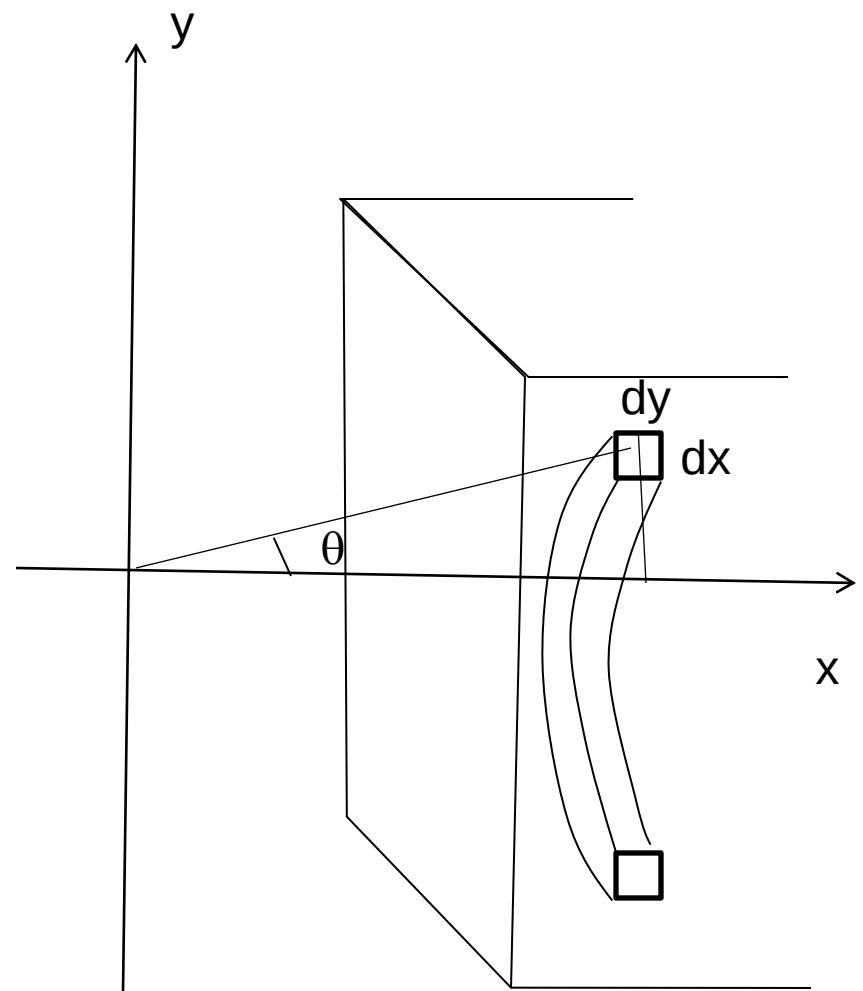
$$F_{\text{vdW}} = A \frac{d}{12D^2}$$

$$A = \pi^2 C n_{\text{mp}} n_m$$

Hamaker 常数

壁面内单位体积所包含的分子数

壁面和粒子表面间的距离 粒子的分子密度



计量式推进吸入器 (Metered Dose Propellant Inhaler– MDI)

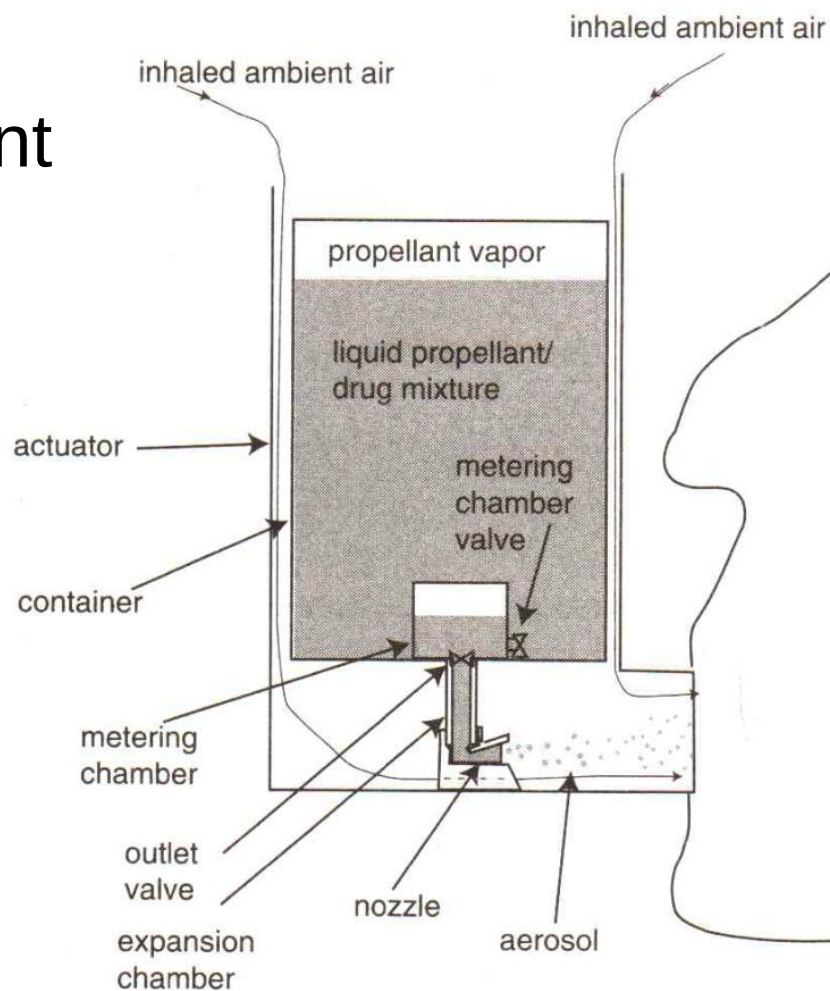


Fig. 10.1 Simplified schematic of a typical pressurized metered dose inhaler design.

Anticholinergics

Spiriva® HandiHaler®

(tiotropium bromide inhalation powder)

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.



Atrovent® HFA

(ipratropium bromide HFA) Inhalation Aerosol

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.



Anticholinergic/ β_2 -Agonist Combination

Combivent®

(ipratropium bromide and albuterol sulfate) Inhalation Aerosol

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.



β_2 -Agonists

Albuterol, USP

Inhalation Aerosol
Warrick Pharmaceuticals



Foradil® Aerolizer®

(formoterol fumarate inhalation powder)
Schering Corporation



Maxair™ Autohaler™

(pirbuterol acetate inhalation aerosol)
3M Pharmaceuticals



Proventil® HFA

(albuterol sulfate) Inhalation Aerosol
Schering Corporation



Xopenex® HFA

(levalbuterol tartrate inhalation aerosol)
Sepracor Inc.



Ventolin® HFA

(albuterol sulfate HFA inhalation aerosol)
GlaxoSmithKline



Corticosteroids

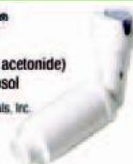
Aerobid®

(flunisolide) Inhaler System
Forest Pharmaceuticals, Inc.



Azmacort®

(triamcinolone acetonide) Inhalation Aerosol
Kos Pharmaceuticals, Inc.



Flovent® HFA

(fluticasone propionate, 44 mcg) Inhalation Aerosol. Also available in 110 mcg and 220 mcg.
GlaxoSmithKline



Pulmicort Turbuhaler®

(budesonide inhalation powder)
AstraZeneca LP



Asmanex Twisthaler®

(mometasone inhalation powder)
Schering Corporation



β_2 -Agonist/Corticosteroid Combination

Advair Diskus® 250/50

(fluticasone propionate 250 mcg and salmeterol 50 mcg inhalation powder). Also available in 100/50 and 500/50.
GlaxoSmithKline



Other

Intal® Inhaler

(cromolyn sodium inhalation aerosol)
King Pharmaceuticals, Inc.



Tilade® Inhaler

(nedocromil sodium inhalation aerosol)
King Pharmaceuticals, Inc.



美国市面上的
计量式喷雾器

动作过程：

- 1，吸入药物时，出口阀打开，计量室阀关闭。液体＋药物颗粒释放出去。
- 2，药物输送结束时，出口阀管壁，计量室阀打开，让下一剂量的药物进入计量室

MDI的输送物理过程：瞬态，空泡湍流过程

最重要的现象：气穴现象（cavitation）

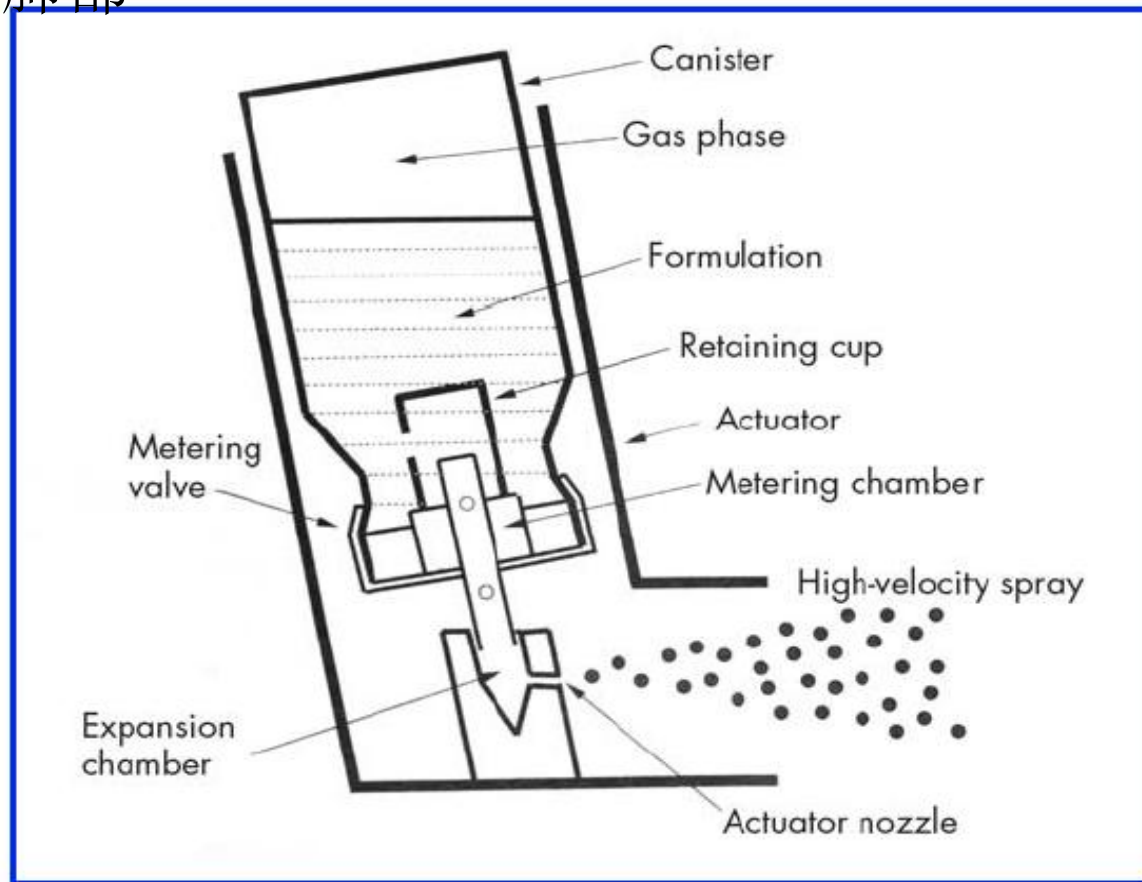
Propellant Metered Dose Inhalers (pMDI)

设计pMDI的基本机理：

气雾推进剂技术：

- 储存在金属罐中的高压推进剂以较高速度从金属罐中释放出来
- 药物均一地溶在推进剂中

推进剂被打碎成液滴，液滴快速蒸发释放出非挥发性药物，以合适大小的干粉颗粒进入肺部



气穴存在于固体颗粒的发泡点

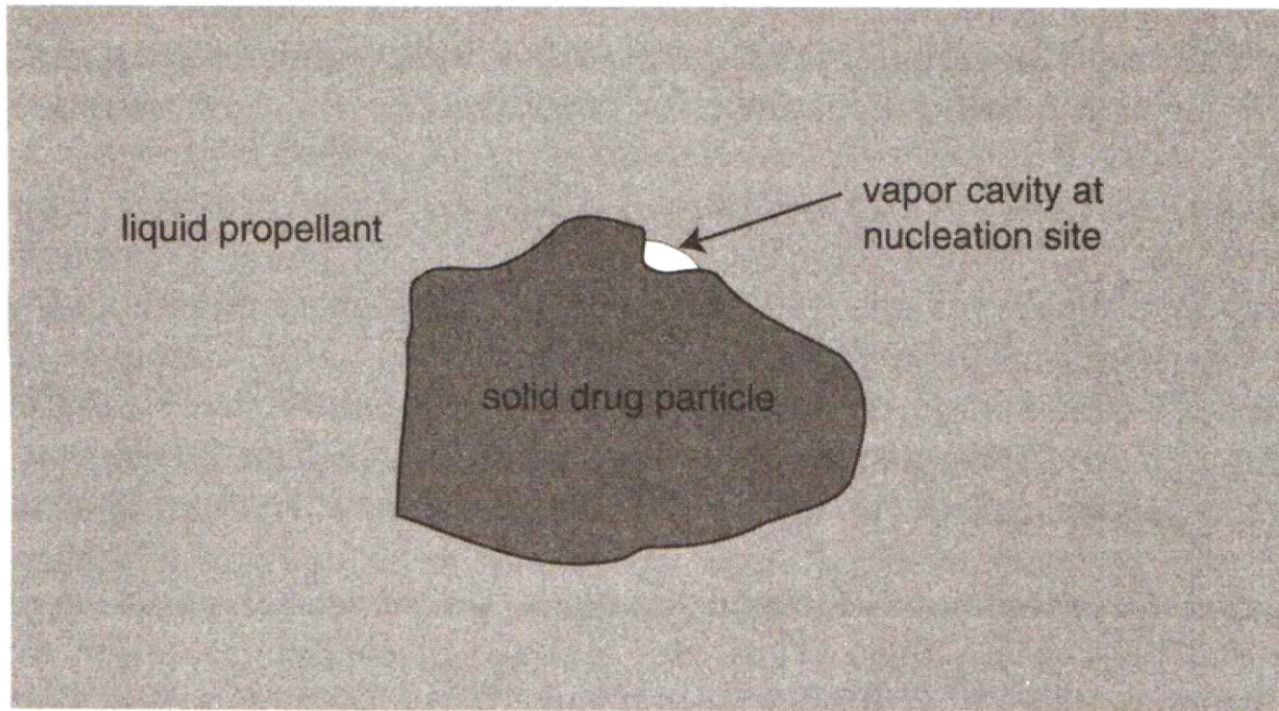


Fig. 10.2 Small vapor cavities are often present in saturated liquids, either as individual submicron diameter bubbles at walls or at the surfaces of solid particulates (as shown here occurring on a drug particle in a suspension pMDI), or as individual free bubbles (not shown).

气泡所受到的力： 液相作用于气泡的力， 气相作用于气泡的力， 以及气泡界面上的表面张力

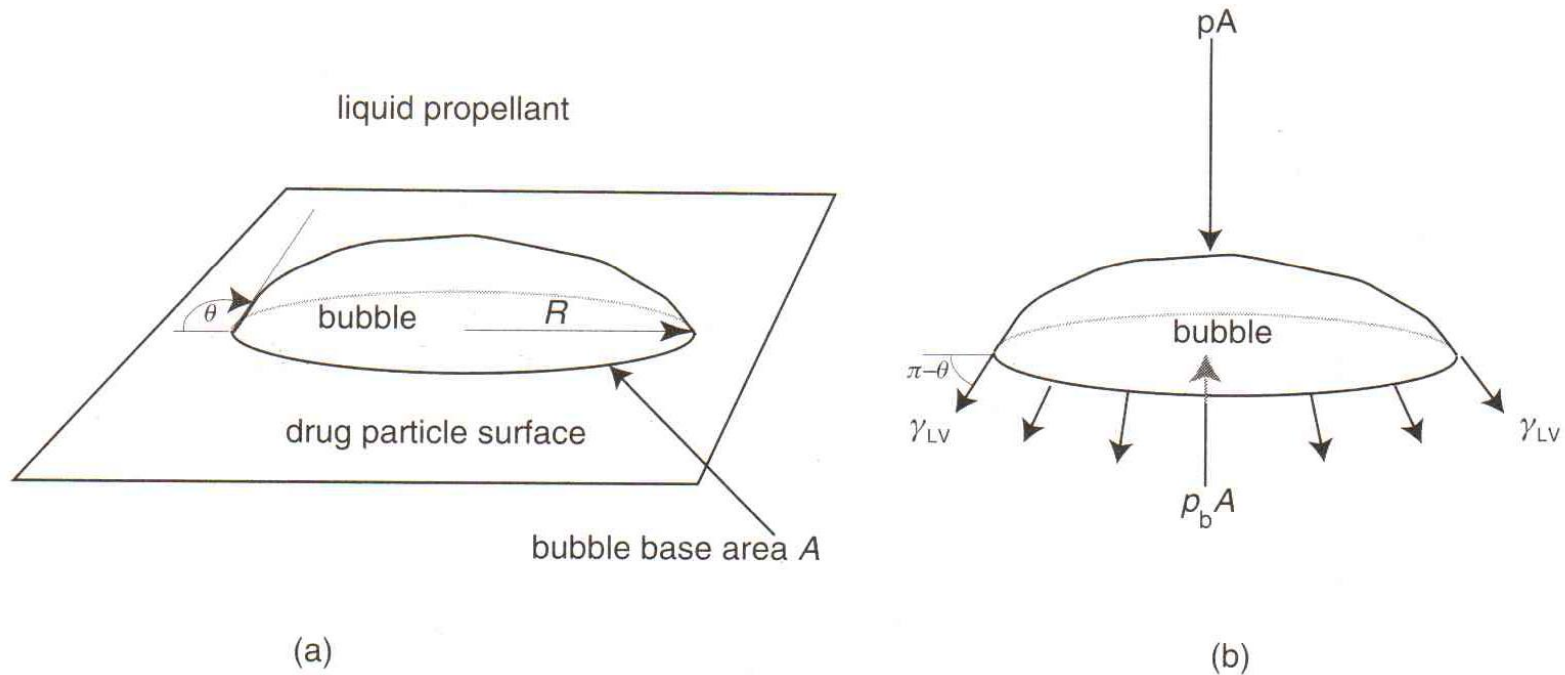


Fig. 10.3 (a) Enlarged schematic of the vapor cavity/bubble in Fig. 10.2 (b) Free body diagram of the bubble showing the forces acting on the bubble, where γ_{LV} is the surface tension of the propellant liquid/vapor interface and θ is the contact angle, defined in Chapter 9.

气泡的受力平衡

$$p\pi R^2 = p_b\pi R^2 - 2\pi R\sigma \sin(\pi - \theta)$$

P 液体作用在气泡上的力

p_b 气泡内的压力

σ 表面张力

θ 界面接触角

$$p = p_s - \frac{2\sigma \sin \theta}{R}$$

当液体作用在气泡上的压力小于气泡内压力减去表面张力引起的作用时，气泡会长大

压力和温度的关系由Clausius-Clapeyron给出

$$\frac{dP}{dT} = \frac{L}{T_s(v_v - v_l)}$$

由Lapalace方程和Clausius-Clapeyron方程可以得到过热度 and 气泡半径之间的关系

$$R_c = \frac{2\sigma T_s v_v}{L\Delta T}$$



产生气穴现象的临界半径与过热度，饱和蒸气温度有关

压力—温度三相图

出口阀打开之前，是饱和液体蒸气，处在**B**点

出口阀打开之后，液体变为过热液体，为**C**点， 不稳定

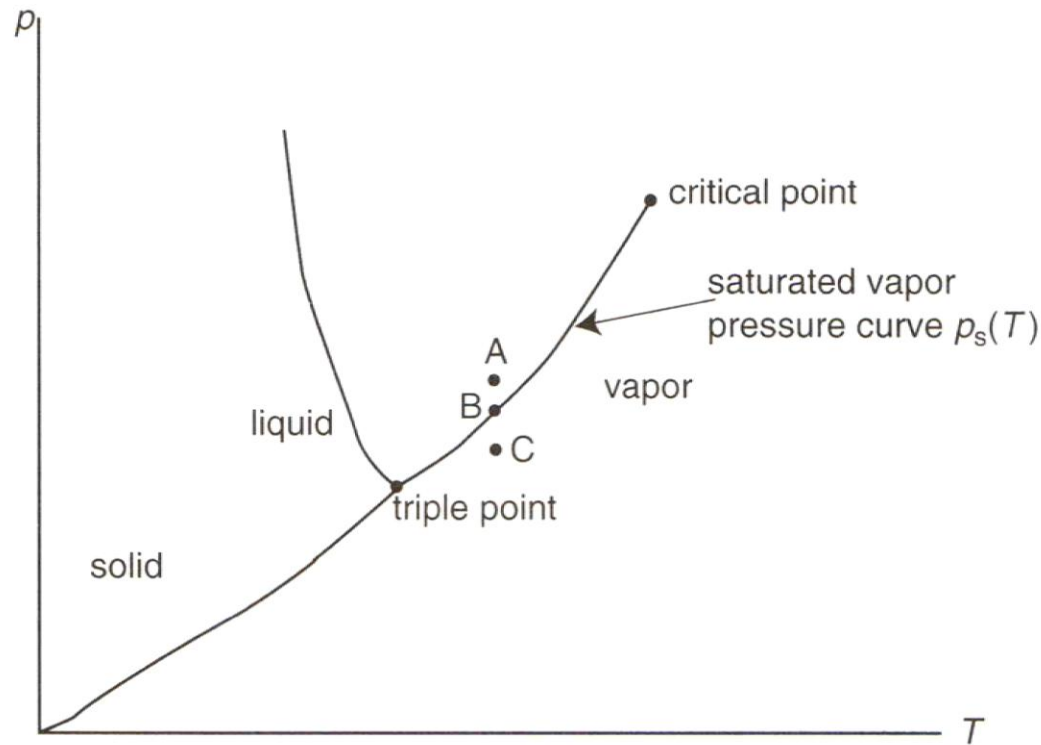


Fig. 10.4 Pressure–temperature phase diagram. Liquid at state A is referred to as a subcooled or compressed liquid, B is a saturated liquid/vapor, and a liquid at C is unstable and referred to as a superheated liquid.

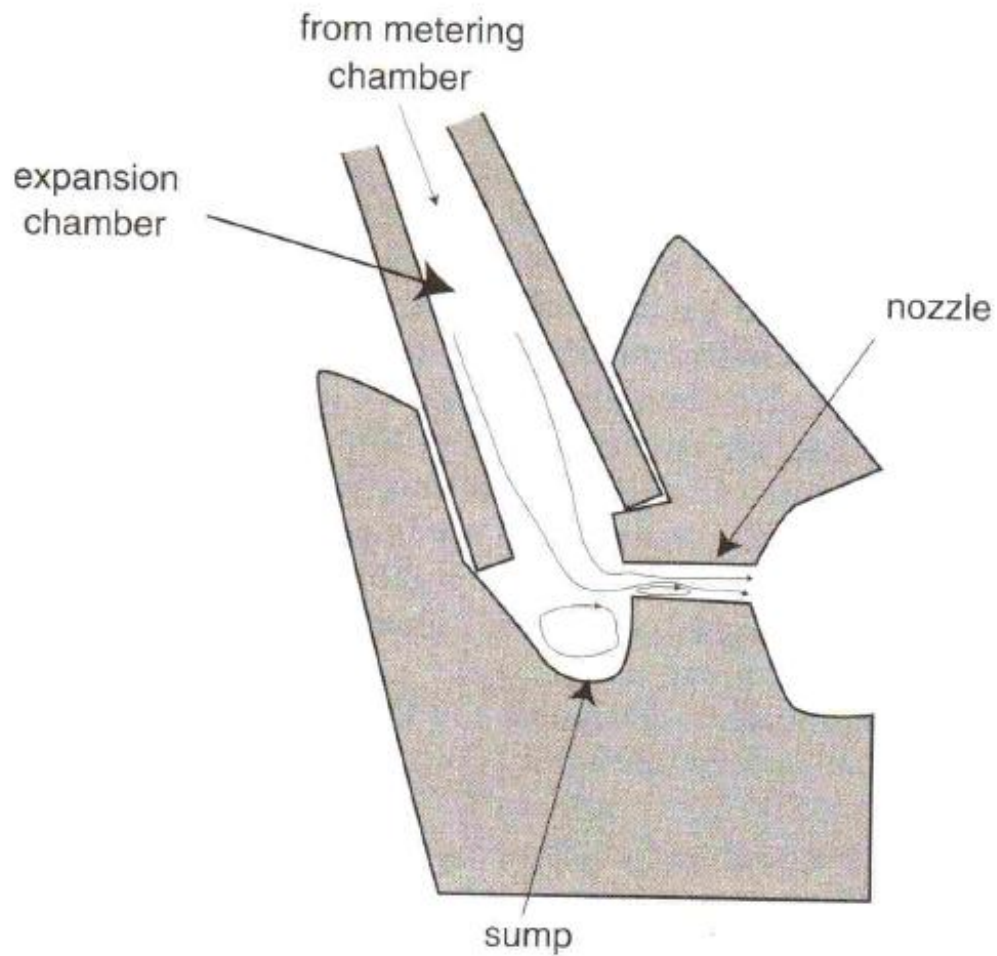


Fig. 10.7 Enlarged view of the expansion chamber and nozzle region in a typical pMDI, after Dunbar *et al.* (1997b).

计量式吸入器的膨胀室和喷嘴部分

计量式吸入器颗粒大小的预测

$$MMD = \frac{8.02}{Y_{\text{vap}}^{0.56} \left[\frac{p_{\text{ec}} - p_{\text{amb}}}{p_{\text{amb}}} \right]}$$

Y_{vap} : 喷嘴出口蒸气质量比率

P_{ec} : 膨胀室压力

通过绝热等熵一维流动

$$Y_{\text{vap}} = \frac{h_f(T_{\text{mc}}) - h_f(T)}{L}$$

L 蒸发潜热

Mc 计量室出口