

单帧单曝光图像法对粉雾剂粉末模型 分散效果的研究

邹 珺¹, 廖跃华², 刘 阳¹, 周 骛³, 陈 岚¹

(1. 上海理工大学 医疗器械与食品学院, 上海 200093; 2. 上海健康医学院 医疗器械学院, 上海 201318;

3. 上海理工大学 能源与动力工程学院, 上海 200093)

摘要: 利用单帧单曝光图像法(SFSEI), 从相互垂直的2个方向分别对不同流量的气流分散作用下的粉雾剂粉末模型的分散粒径(及粒径分布)和颗粒速度(及速度分布)进行测量; 将结果与激光衍射法、数值模拟法进行比较; 分析了SFSEI法在粉雾剂分散效果测量中的适用性。研究结果表明: 实验中颗粒统计数量在750以上时, 所得平均粒径和平均速度结果无明显差异; 对于实验条件和流道结构, 竖直方向拍摄比水平方向拍摄得到的结果更接近激光衍射法和数值模拟的结果; 同时, 颗粒速度的测量会受粒径大小的影响。使用SFSEI方法时应尽可能减少离焦颗粒比例以提高测量精度, 在气体流量较低的情况下更易于实现较高的测量准确性。

关键词: 粉雾剂; 分散效果; 单帧单曝光图像法; 粉末

中图分类号: O 657 **文献标志码:** A

Analysis on the Dispersion Effect of a Powder Model for Dry Powder Inhalers by the Single Frame and Single Exposure Image Method

ZOU Jun¹, LIAO Yuehua², LIU Yang¹, ZHOU Wu³, CHEN Lan¹

(1. School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China; 2. School of Medical Instrument, Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 201318, China;

3. School of Energy and Power Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China)

Abstract: At different gas flow velocities and from two perpendicular directions, the particle size distribution and particle velocity distribution of a powder model for dry powder inhalers were investigated using the single frame and single exposure image method (SFSEI). The results were compared with those by the laser diffraction and numerical simulation methods. The applicability of SFSEI in the measurement of dry powder dispersion was analyzed. It is indicated that the measuring results are not sensitive to the particle quantity when it is no less than 750; the data obtained from vertical images are closer to the ones from the laser diffraction and the simulation results; the particle velocity measurement may be affected by the particle size. Based on this, it is shown that when applying the SFSEI method, the quantity of particles which are out of focus should be as less as possible to raise

收稿日期: 2017-03-07

基金项目: 上海市科委产学研医合作项目(14DZ1930500)

第一作者: 邹珺(1992-), 女, 硕士研究生. 研究方向: 制药过程性能预测. E-mail: zoujun920707@126.com

通信作者: 陈岚(1973-), 女, 副教授. 研究方向: 呼吸给药装置研究. E-mail: lanchen@usst.edu.cn

the measurement accuracy. Moreover, it is easier to achieve accurate results at lower gas flow.

Keywords: dry powder inhaler; dispersion effect; single frame and single exposure image method; powder

粉雾剂的分散和沉积效果是影响其疗效的重要因素之一^[1-4]。目前粉雾剂分散效果的评价方法包括撞击器法^[5]、飞行时间法^[6-7]、激光衍射法^[8-9]等。这些方法大多只关注颗粒分散后的粒径分布,对颗粒速度与细微粒子沉积含量(fine particle fraction, FPF)的关系研究得较少。颗粒在流体中运动时的阻力、运动状态等与颗粒粒径、颗粒速度和流体黏度有关^[10];在吸入气流的作用下,颗粒在吸入装置出口的速度和粉雾剂微细颗粒沉积情况有可能具有一定的相关性^[11-12]。因此,在评价吸入气流作用下粉末雾化效果时,对颗粒粒径分布和速度分布同时进行分析具有重要意义。

单帧单曝光图像法(single frame single exposure image, SFSEI)是一种基于粒子图像测速技术(particle imaging velocimetry, PIV)发展而来的图像技术^[13],该方法能够同时得到运动颗粒的粒径和速度^[14],可以较全面地分析粉雾剂分散效果。目前已经运用于发电厂煤粉颗粒的浓度检测^[15],汽轮机湿热蒸汽水滴的大小、速度、运动方向^[16-17]检测等领域。在制药方面,刘阳等^[18]应用此方法对粉雾剂分散效果进行了初步评价。

本文通过 SFSEI 法,基于一个自制的流道,从视窗的水平 and 竖直 2 个方向拍摄,在 3 个流速下对粉雾剂粉末模型分散效果进行实验,探讨影响该方法测量准确性的条件。此外,分别运用激光衍射法(laser diffraction, LD)和数值模拟方法对 SFSEI 测得的粒径及粒径分布、颗粒运动速度等指标进行比较研究。

1 材料和方法

1.1 试药与仪器

使用的乳糖颗粒为粉雾剂粉末模型,其型号为 Respirose® SV003(荷兰 DFE 公司),密度为 1.53 g/cm³,折射率为 1.533,中值粒径为 59.5 μm。

SFSEI 测量系统由上海理工大学颗粒与两相流测量研究所研制,镜头放大倍率选取为 4 倍;HVP 1000 型真空泵(德国 Erweka 公司)、TPK2 型气流控制器和数字流速计(德国 Erweka 公司);

VM510L 计算机(华硕电脑公司);LED 背光光源^[13]。

激光衍射设备: Mastersizer2000 型激光粒度仪和 Spraytec 实时喷雾粒度分析仪及其配套装置(英国 Malvern 公司)。用于比较 SFSEI 的粒径测量结果。

分散通道及吸入装置中其他部件的实物模型、支撑结构、固定装置等均为自研。

1.2 单帧单曝光图像法实验原理

拍摄气固两相流动状态时,采用恰当的曝光时间,颗粒的流动轨迹清晰地记录在一帧图像中,如图 1 所示^[19]。

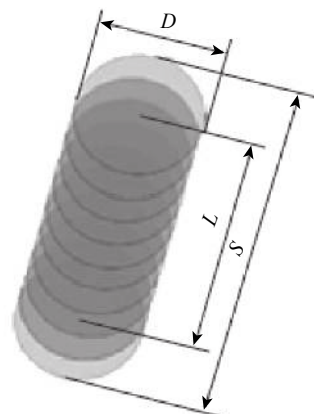


图 1 颗粒运动模糊图像

Fig.1 Blurred image of moving particles

因曝光时间 Δt 已知且相对较短(本文中为 0.01 ~ 0.02 ms),在假设物体匀速直线运动的前提下可以计算出运动速度

$$V = (S - D) / (K \Delta t) \quad (1)$$

式中: V 为示踪粒子的运动速度; S 为示踪粒子的总轨迹长度; D 为轨迹宽度; K 为相机镜头的放大倍率。

示踪粒子运动模糊图像同时也包含了颗粒的粒度信息 D ,即轨迹宽度反映了颗粒的粒度。

本文采用的单帧单曝光图像法实验台如图 2 所示(见下页)。真空泵产生负压,气流控制器用于控制气流的流速,气流通过药物分散装置的气口进入,将乳糖颗粒从装置中带出。被气流携带的乳糖颗粒流经视窗而被拍摄,在过滤器中被拦截,避免对真空泵和气流控制器造成损害。

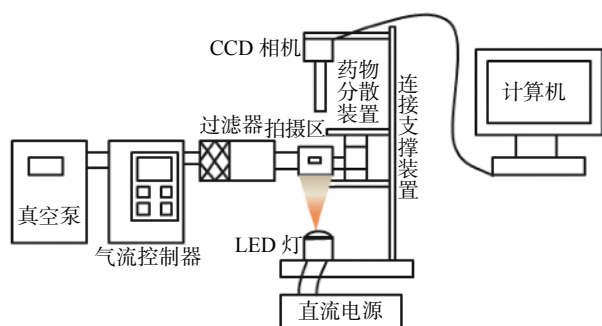


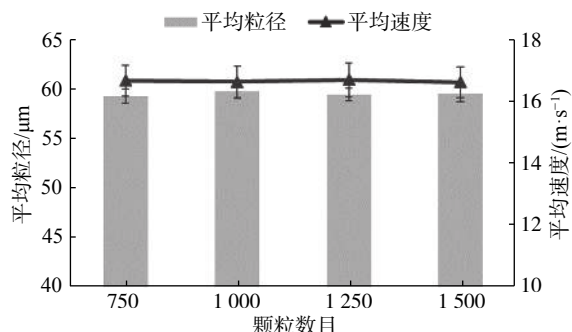
图2 SFSEI法实验装置示意图

Fig.2 Schematic of the SFSEI experimental device

使用SFSEI从视窗的水平 and 竖直2个方向进行拍摄,调节气体流量分别为30, 60, 90 L/min,为了使SFSEI图像中颗粒轨迹的长度为粒径的3~5倍而使得数据处理较为准确^[18],调节各气体流量下的相机曝光时间分别为0.01, 0.015, 0.02 ms。

1.3 颗粒数敏感性分析

首先确定SFSEI各工况下统计颗粒数量对其平均粒径、颗粒平均速度结果的影响。以气体流量60 L/min,水平拍摄的实验结果为例,随机选取750, 1 000, 1 250, 1 500个颗粒,实验次数 $n=3$,如图3所示,所得到的颗粒粒径和速度变化不明显,4次实验的平均粒径为 $59.57 \pm 0.32 \mu\text{m}$,而平均速度为 $16.69 \pm 0.19 \text{ m/s}$ 。即测量的颗粒数目在750~1 500区间内对所需测量的目标参数基本无影响,与张琮昌等^[20]的研究结果一致。综合考虑实验测量结果的精确性等问题,最终确定本实验每个工况统计1 000个颗粒。

图3 统计颗粒数敏感性分析 ($n=3$)Fig.3 Sensitivity analysis of the statistical quantity of particles ($n=3$)

1.4 激光衍射实验方法

研究使用的是英国Malvern公司的实时喷雾粒度分析仪Spraytec,采用激光衍射技术测量喷雾颗粒粒度。使用镜头的焦距为300 mm,测试颗粒粒度范围为0.1~900 μm ,乳糖折射率为1.533,激

光透射率低于95%时开始收集散射光信号。

1.5 数值模拟方法

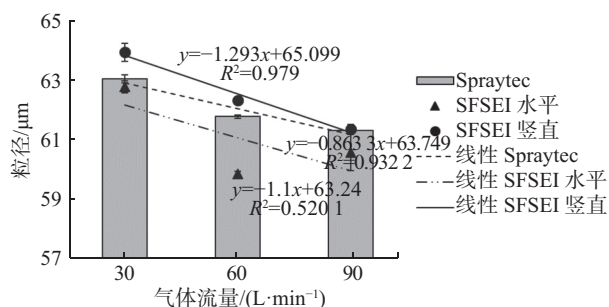
研究所用的计算流体力学(CFD)软件为ANSYS Fluent 12.1(美国ANSYS公司)。分散流道流场区域网格划分采用四面体非结构网格,流场区域网格数量约160万,使用雅可比行列式评价网格质量,网格质量大于0.3,满足计算要求。

设定离散格式为二阶迎风格式,选用 $k-\varepsilon$ 模型进行求解。设置出入口条件为:3个流速下分散流道的入口压力均为0,出口压力分别为-0.977, -3.85, -7.97 kPa,误差小于5%。

2 结果

2.1 拍摄方向对粒径检测的影响

如图4所示,实验次数 $n=3$,2个方向上得到的粒径结果虽有差异,但均与Spraytec结果较为接近,且随着气体流量的增加,粉雾剂分散后颗粒的平均粒径减小,分散得更好(除了90 L/min水平拍摄的粒径较大);从实验结果还可以看出,3个流速下竖直方向拍摄得到的平均粒径均大于水平方向的平均粒径,且趋势上更接近Spraytec的测试结果。由此可初步判断,在本实验条件下,SFSEI竖直方向拍摄的结果更准确。究其原因,流道截面为8 mm×5 mm的矩形,在水平拍摄时,拍摄方向上流道空间前后距离为8 mm,颗粒的运动范围较大,拍摄到较多不在焦平面上的颗粒,造成图像处理时粒径统计不够准确。而在竖直拍摄时,拍摄方向上流道空间前后距离为5 mm,颗粒的运动范围较小,不在焦平面上的颗粒较少,结果更趋于真实。

图4 各工况下得到的粒径分布 ($n=3$)Fig.4 Particle size distribution obtained under different working conditions ($n=3$)

对不同流速下的情况进行对比,从图5可以看出,激光衍射法测得的100 μm 以上的大颗粒所

占百分率均大于 SFSEI 两个拍摄方向的结果; 由图 5 还可以看出, 3 根曲线在 $60\text{ }\mu\text{m}$ 以下的粒径分布较为接近, 说明本实验条件设置, 尤其是镜头的选择, 更适合较小粒径的跟踪测量; 而只有气流流速在 60 L/min 时, SFSEI 水平方向检测到的 $40\text{ }\mu\text{m}$ 以下的颗粒百分率大于竖直方向和 Spraytec 的结果; 气体流量在 90 L/min 时, 水平拍摄的粒径百分率在 $60\sim 80\text{ }\mu\text{m}$ 范围内大于竖直拍摄的颗

粒百分率, 这两个原因造成了 60 L/min 的 SFSEI 水平方向拍摄得到的平均粒径出现了较低的拐点, 而在 90 L/min 时测得的平均粒径较大。导致该现象的原因与实验所用的颗粒分散装置在高流速下产生的作用增强有关, 给测量带来了难度, 且导致图 4 中 90 L/min 的水平拍摄的平均粒径结果偏差较大。

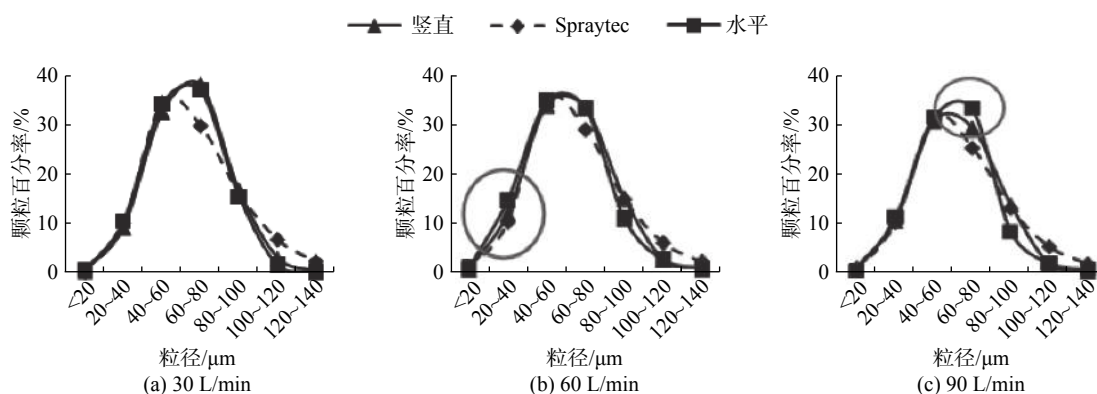


图 5 SFSEI 和 Spraytec 在不同气体流量下得到的颗粒分散结果

Fig.5 Particle dispersion results by SFSEI and Spraytec at different gas flow

2.2 拍摄方向对速度检测的影响

从 2 个拍摄方向得到的颗粒运动轨迹图像均可以发现, 运动颗粒的轨迹基本都是同一个方向, 因此, 不同方向的分速度对颗粒运动速度统计的影响可忽略。

实验次数 $n=3$, 从图 6 可知, 2 个方向上得到的平均速度结果虽有差异但仍较为接近, 且与数值模拟结果亦比较吻合, 说明 SFSEI 用于测量粉雾剂分散后的颗粒速度比较可行; 竖直拍摄得到的颗粒平均速度在各气流流速下均小于水平拍摄的速度, 且与数值模拟结果更接近。

由于 SFSEI 得到的速度结果是由颗粒对应的粒径计算得到的, $V = (S - D) / (K\Delta t)$, 在气流流速、曝光时间、镜头放大倍率等条件一定时, 粒径越大, 得到的速度就会越小, 这可以在一定程度上解释本实验中竖直拍摄得到的颗粒粒径较水平方向大, 计算得到的颗粒平均速度小于水平方向得到的颗粒平均速度。

另外, 导致以上结果的原因, 可能是水平拍摄的实验条件对粒径检测不利。视窗结构在水平方向上较长, 带来较多离焦颗粒, 从而干扰了粒径结果, 因此, 该方向上的粒径检测结果不稳定, 影响了颗粒速度的检测结果。

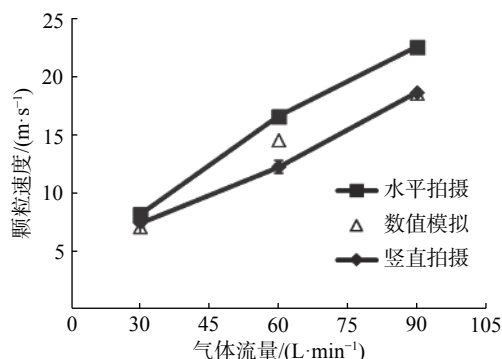


图 6 2 个拍摄方向得到的颗粒平均速度和数值模拟结果比较 ($n=3$)

Fig.6 Average velocity of the particles in both directions and the numerical simulation results ($n=3$)

图 7(见下页)是各工况下颗粒粒径对应颗粒速度的分布, 每个工况取 1 000 个颗粒, 每个点代表 1 个颗粒。各流速下得到的粒径分布较为接近, 流速增大, 粒径减小。相对来说, 速度结果差异较明显: 30 L/min 时, 水平和竖直拍摄得到的结果重合度较高; 60 L/min 时, 水平和竖直方向得到的结果有一定的差异; 90 L/min 时的差异更为明显, 此结果可能是高流速下测试段几何结构影响趋于明显、离焦颗粒增多所致, 因此, 判断竖直方向拍摄结果更趋于真实。

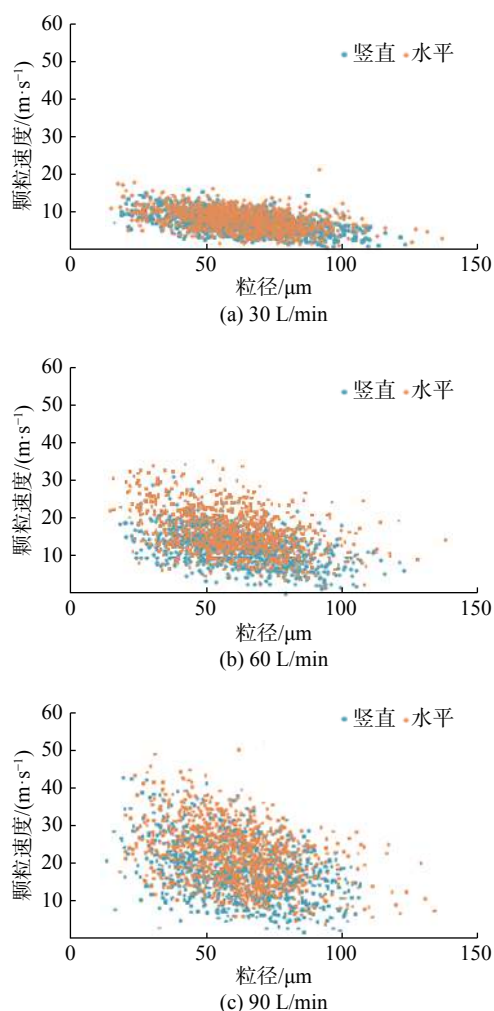


图7 不同气体流量下颗粒粒径与速度分布

Fig.7 Particle size and velocity distributions at different gas flow

3 讨论

使用 SFSEI 测得的粒径结果表明, 选取 750 个以上的颗粒, 测量结果差异不明显, 较为可信。在本研究条件下, 拍摄方向对颗粒粒径结果有一定的影响, 对颗粒速度的影响不仅来自于对粒径结果的影响, 还有来自不同气体流量下离焦颗粒数量的影响。由于本实验的流道几何形状、视窗尺寸等因素, 无论是粒径还是颗粒速度, 都是竖直方向得到的结果与参照方法(激光衍射法和数值模拟)的趋势更加接近, 但是, SFSEI 和参照方法在原理和定义上有所不同, 因此, 在数值上也有所差异。另外, 在气体流量较低的情况下, 更容易提高准确性。因此, 在本实验工况下, 提高准确性需要选择离焦颗粒较少的方向和相对较低的流速进行拍摄。另一方面, 本文研究的是粉

雾剂载体颗粒的分散效果, 未涉及药物颗粒的分散效果, 即药物颗粒从载体颗粒表面分离的效果, 因此, 本研究评价的粉雾剂分散效果相对粗略, 对于真实的药物颗粒的分散效果还需要进一步研究。总之, SFSEI 在粉雾剂分散测试中将会是一种有效的研究评价手段。

参考文献:

- [1] 李想, 汤玥, 朱家璧. 吸入粉雾剂的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(3): 219–223.
- [2] 缪旭, 刘旭, 苏健芬, 等. 影响干粉吸入剂雾化和沉积性能的制剂因素[J]. 国际药学研究杂志, 2011, 38(1): 42–46.
- [3] ISLAM N, CLEARY M J. Developing an efficient and reliable dry powder inhaler for pulmonary drug delivery--a review for multidisciplinary researchers[J]. Medical Engineering Physics, 2012, 34(4): 409–427.
- [4] 周恩龙, 郭静, 陈曦, 等. 干粉吸入器的发展与设计[J]. 中国医药工业杂志, 2013, 44(10): 1047–1053.
- [5] 严翠霞, 陈桂良, 王麟达. 撞击器法对吸入粉雾剂粒径分布的测定[J]. 实验室研究与探索, 2010, 29(11): 267–269.
- [6] MITCHELL J P, NAGEL M W. Time-of-flight aerodynamic particle size analyzers: their use and limitations for the evaluation of medical aerosols[J]. Journal of aerosol medicine, 1999, 12(4): 217–240.
- [7] ICHITSUBO H, OTANI Y. Development of variable flow rate isokinetic sampling system for 0.5–15 μm aerodynamic diameter particles[J]. Aerosol Science and Technology, 2012, 46: 1286–1294.
- [8] DEPRETER F, AMIGHI K. Formulation and in vitro evaluation of highly dispersive insulin dry powder formulations for lung administration[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2010, 76(3): 454–463.
- [9] CORDTS E, STECKEL H. Capabilities and limitations of using powder rheology and permeability to predict dry powder inhaler performance[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2012, 82(2): 417–423.
- [10] 张鸣远. 流体力学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2010.
- [11] CHEN L, HENG R L, DELELE M A, et al. Investigation of dry powder aerosolization mechanisms in different channel designs[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2013, 457(1): 143–149.
- [12] 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.

(下转第 176 页)

开环传递的信息流有序度,反映了信息反馈对于产品设计制造信息演化的作用。

参考文献:

- [1] 张伯鹏. 制造信息学[M]. 北京: 清华大学出版社, 2003.
- [2] 祁国宁, 杨青海. 大批量定制生产模式综述[J]. 中国机械工程, 2004, 15(14): 1240–1245.
- [3] 甘屹, 陈烁烁, 张雪梅. 基于 TBS 建模设计中的产品信息状态及其测度分析[J]. 中国机械工程, 2013, 24(16): 2131–2135.
- [4] GAN Y, HE W M, IHARA T. Analysis for the structure of product manufacturing information flow of cloud manufacturing based on information measurement[J]. Journal of Advanced Mechanical Design, Systems, and Manufacturing, 2015, 9(3): JAMDSM0043.
- [5] 王有远, 王发麟, 乐承毅, 等. 基于本体的多设计团队协同产品设计知识建模[J]. 中国机械工程, 2012, 23(22): 2720–2725.
- [6] EIMARAGHY W H, URBANIC R J. Assessment of manufacturing operational complexity[J]. CIRP Annals, 2004, 53(1): 401–406.
- [7] FRIZELLE G, SUHOV Y M. An entropic measurement of queueing behaviour in a class of manufacturing operations[J]. Proceedings of the Royal Society A-Mathematical, Physical and Engineering Science, 2001, 457(2011): 1579–1601.
- [8] 张志峰, DAVID J. 基于信息熵的单元化制造系统状态度量[J]. 上海交通大学学报, 2015, 49(1): 109–115.
- [9] 张志峰, 肖人彬. 基于结构熵的生产系统有序性评价的实证研究[J]. 机械工程学报, 2007, 43(6): 62–67.
- [10] RONEN B, KARP A. An information entropy approach to the small-lot concept[J]. IEEE Transactions on Engineering Management, 2003, 41(1): 88–92.
- [11] 张茂川, 蔚伟, 刘丽丽. 仿人机器人理论研究综述[J]. 机械设计与制造, 2010(4): 166–168.
- [12] 张霖, 罗永亮, 范文慧, 等. 云制造及相关先进制造模式分析[J]. 计算机集成制造系统, 2011, 17(3): 458–468.

(编辑: 石 瑛)

(上接第 170 页)

- [13] 张晶晶, 范学良, 蔡小舒. 单帧单曝光图像法测量气固两相流速度场[J]. 工程热物理学报, 2012, 33(1): 79–82.
- [14] 周骛, 胡嘉睿, 蔡小舒. 管道内稀疏颗粒相图像法多参数测量[J]. 工程热物理学报, 2015(3): 541–544.
- [15] CHINNAYYA A, CHTAB A, SHAO J Q, et al. Characterization of pneumatic transportation of pulverised coal in a horizontal pipeline through measurement and computational modelling[J]. Fuel, 2009, 88(12): 2348–2356.
- [16] 张弘, 蔡小舒, 尚志涛, 等. 单帧图像二次水滴粒径、速度和流动角度测量方法研究[J]. 热力透平, 2008, 37(1): 26–29.
- [17] 刘浩, 周骛, 蔡小舒, 等. 基于 RGB 三波段消光法和单帧单曝光图像法的汽轮机湿蒸汽测量实验研究[J]. 动力工程学报, 2015, 35(10): 816–823.
- [18] 刘阳, 陈岚, 邹珺, 等. 单帧单曝光图像法评价粉雾剂吸入装置的分散性能[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(5): 592–596.
- [19] 陈晶丽, 李琛, 蔡小舒, 等. 流动多参数场的单帧图像法测量方法研究[J]. 实验流体力学, 2015, 29(6): 67–73.
- [20] 张琮昌, 吴学成, 吴迎春, 等. 煤粉颗粒速度和粒径在线测量的轨迹成像法[J]. 中国电机工程学报, 2011, 31(S1): 108–113.

(编辑: 石 瑛)