

鼻喷式预灌封注射器喷嘴内壁粗糙度对喷雾效果影响的研究

孙小峰^{通讯作者} 徐千贺 彭通义

(山东威高普瑞医药包装有限公司 山东 威海 264200)

摘要: 目前已上市或正在开发的鼻腔药物一般为喷雾制剂, 需要通过喷雾的形式进行给药。喷雾制剂的容器需要根据药物特性, 对喷雾的粒径、喷雾的形态、喷雾的模式等提出不同要求。经过模拟计算和模型分析, 发现提高喷雾结构零件内表面粗糙度等级对于喷雾性能有很大提升, 本文通过测试不同粗糙度等级喷雾结构零件发现, 与表面粗糙度较大的零件相比, 表面粗糙度较小的零件喷雾羽流角度和宽度更大, 喷雾羽流横截面更规则, 喷雾的液滴更小, 液滴大小更均匀。该测试结果对于喷雾给药产品的喷雾结构零件开发有一定的指导意义。

关键词: 鼻腔给药; 模具; 表面粗糙度; 喷雾形态和模式; 喷雾粒径

0 引言

鼻腔给药简便易行, 药物经鼻黏膜吸收后直接进入血液循环, 可免受胃肠道中酶的破坏和肝脏对药物的首过效应, 生物利用率高, 也解决了部分药物胃肠道吸收不良的问题; 鼻粘膜面积大, 粘膜下血管非常丰富, 药液可迅速吸收, 从血管进入体循环^[1], 疫苗类的药物可以迅速形成反应; 鼻腔给药还具有脑靶向的特性, 可增加药物在脑组织中的分布, 可用于治疗中枢神经系统疾病^[2]。

鼻喷式预灌封注射器是一种优质的鼻腔给药方式, 其药液利用率高, 避免二次污染, 使用方便, 易于被患者接受。

所以, 鼻喷式预灌封注射器的科研价值和市场价格不可忽略, 所以需要针对此产品进行研究和改进, 以满足不同药液对不同喷雾指标的需求。喷雾指标包含喷雾液滴的大小和分布、喷雾模式和喷雾形态这几个方面。其中的喷雾液滴的大小和分布可以通过激光衍射或者动态光散射进行测量。喷雾模式和喷雾形态是美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 推荐的互补参数, 通过可视化设备直观展示喷雾的外观, 可以用来评价喷雾性能。喷雾模式是从喷雾上方记录羽流的一个横截面, 主要考察喷雾液滴的面积和椭圆度; 喷雾形态是从喷雾的侧面记录羽流的几何形状, 提供羽流的角度和宽度等数据^[3]。

1 鼻喷式预灌封注射器喷雾零件的结构设计

1.1 喷雾结果原理

首先药液经过玻璃管喷出, 由于泄压阀和喷嘴内壁的过盈配合, 药液紧贴喷嘴内壁流向流道槽, 最终在底部经过汇合产生漩涡, 通过唯一的通孔喷出形成雾化效果, 最终在喷嘴内壁形成漩涡喷出的速度成为影响喷雾指标的关键。

1.2 关键零部件的结构特点

鼻喷式预灌封注射器的主要结构特征在喷嘴、泄压阀的内部构造, 剖视图如图1所示。

1.2.1 喷嘴

喷嘴材质选用医用级聚丙烯材料。喷嘴采用的是三条流道槽的内部结构, 三条流道槽均匀分布, 最终汇合于底部的涡流室产生漩涡, 经过通孔喷出产生雾化效果。此次测试重点就是根据喷嘴的内壁表面粗糙度等级进行分组测试。

1.2.2 泄压阀

泄压阀材质选用医用级低密度聚乙烯材料。泄压阀整体结构成伞状, 最大外径与喷嘴内壁为过盈配合, 有利地保证了产品的第二道密封屏障。泄压阀的头部柱状结构与喷嘴内壁配合, 配合产生了液体的流动空间, 药液可以经过此空间汇入流道槽, 最终到达喷嘴内部的涡流室, 为雾化做准备。

1.3 产品喷雾指标的改进试验方案

由于喷雾是流体在泄压阀中受到引导形成涡流, 然后在压力下经过喷嘴的细孔而形成, 因此考虑在

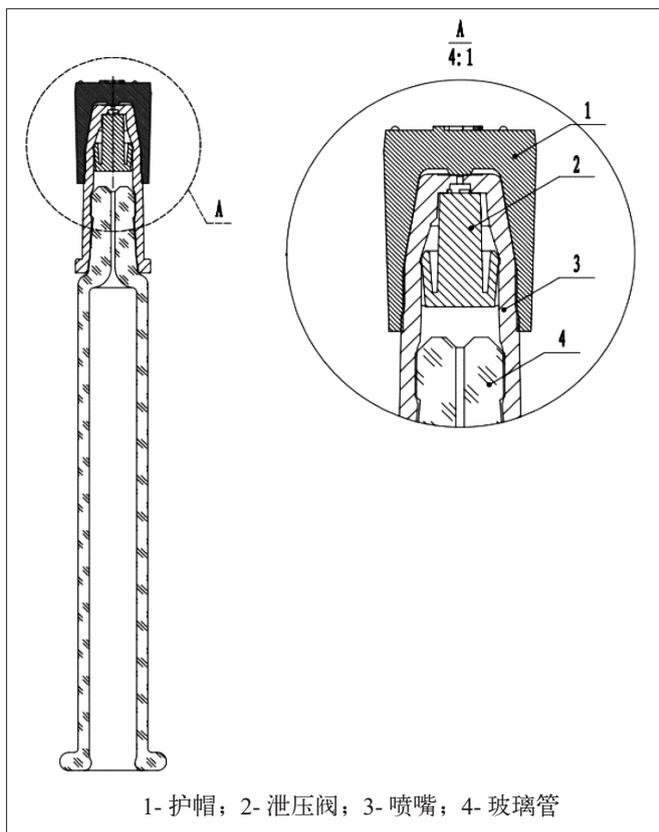


图1 鼻喷式预灌封注射器的结构示意图

喷雾形成的过程中，使得流体在喷雾结构的内部若能够接触到更加光滑的零件表面，流体更少地被粗糙的表面吸收，而更多地被光滑的表面反弹，使得产生的压力更大，则喷雾羽流角度和宽度会更大，喷雾羽流横截面会更规则，喷雾的液滴会更小，液滴大小会更均匀。

因此为了考察喷嘴的内壁表面粗糙度等级对喷雾羽流和液体的影响，制作了两套型芯尺寸相同的喷嘴模具型芯。将两套模具表面分包进行不同等级的工艺处理：A组对应SPI抛光标准为A2镜面抛光， Ra 值不大于 $0.025\mu\text{m}$ ；B组对应SPI抛光标准为B2正常抛光， Ra 值不大于 $0.12\mu\text{m}$ 。分别用两种模芯的模具生产喷嘴样品，A组和B组产品的注塑原材料完全相同，注塑工艺完全相同，产品尺寸完全相同。

现对A组样品、B组样品进行喷雾性能测试，验证喷雾指标提升是否满足设计目标。

2 鼻喷式预灌封注射器的测试试验

2.1 使用仪器

Malvern Spraytec 喷雾粒度仪（英国 Malvern 公司）；
Solo[®] for Spraytec 自动触发器（美国 Proveris 公司）；

SprayVIEW[®] 喷雾测试系统（美国 Proveris 公司）。

2.2 喷雾形态测试

2.2.1 操作步骤

喷雾形态测试由 SprayVIEW[®] 喷雾测试系统和 Solo[®] for Spraytec 自动触发器相互配合共同完成。

(1) 参数设置：将触发器的参数按照表1进行设置，将喷雾形态测试系统参数依照表2进行设置。

(2) 触发器质量校核：专用1kg和3kg砝码对触发器进行质量校核。

(3) 触发器速度校核：保证触发器行程内无干涉且无上方不放置任何工装，利用校核软件对触发器进行质量校核。

(4) 样品制备：取A、B两组样品各30支，用纯化水灌装至公称容量的1/2作为待测样品。

(5) 样品测试：将待测样品装入工装，调整激光器的位置，在红外激光器上安装校准板，调整摄像机高度和焦距。取下校准板，关闭设备柜门，测试样品的喷雾形态角度和喷雾形态宽度，并记录数据。

2.2.2 仪器参数设置

触发器参数设置见表1；喷雾形态仪器参数设置见表2。

表1 触发器参数

仪器参数	设定数值
接触力量 (contact force) /kg	0.1
最终触发力 (end of stroke force) /kg	6.0
触发器速度 (actuation velocity) / (mm/s)	50
初始延迟 (initial delay) /ms	30
保持时间 (hold time) /ms	150

表2 喷雾形态仪器参数

仪器参数	设定数值
空洞距离 /mm	60
帧速率 /Hz	500
获取照片数量	400
透镜孔径	2.0
分析方法	自动
调色板	梯度
激光深度	5.5
激光位置	6.5
摄像机高度	6.5
摄像机位置	26

2.3 喷雾模式测试

2.3.1 操作步骤

喷雾形态测试由 SprayVIEW® 喷雾测试系统和 Solo® for Spraytec 自动触发器相互配合共同完成。

(1) 参数设置: 将喷雾形态测试系统参数依照表 3 进行设置。

(2) 触发器质量校核: 专用 1kg 和 3kg 砝码对触发器进行质量校核。

(3) 触发器速度校核: 保证触发器行程内无干涉且无上方不放置任何工装, 利用校核软件对触发器进行质量校核。

(4) 样品制备: 取 A、B 两组样品各 30 支, 用纯化水灌装至公称容量的 1/2 作为待测样品。

(5) 样品测试: 将待测样品装入工装, 顺时针调整激光器的角度位置, 在红外激光器上安装校准板, 使之垂直于注射器正上方。调节激光器高度, 在空洞距离 30mm 处按设定参数 1, 在空洞距离 60mm 处按设定数值 2, 测试样品在 30mm 和 60mm 处的喷雾面积和椭圆比值。

2.3.2 仪器参数设置

仪器参数设置见表 3。

2.4 喷雾粒径分布测试

2.4.1 操作步骤

喷雾粒径分布测试 Malvern Spraytec 喷雾粒度仪和 Solo® for Spraytec 自动触发器相互配合共同完成。

(1) 仪器连接: 将触发器安装在喷雾粒度仪的机架上, 连接触发器的数据线。

(2) 参数设置: 将触发器的参数按照表 1 进行设置; 将喷雾粒径分布测试系统按表 4 进行设置。

(3) 触发器质量校核: 专用 1kg 和 3kg 砝码对触发器进行质量校核。

(4) 触发器速度校核: 保证触发器行程内无干涉且无上方不放置任何工装, 利用校核软件对触发器进行质量校核。

(5) 样品制备: 取 A、B 两组样品各 30 支, 用纯化水灌装至公称容量的 1/2 作为待测样品。

(6) 样品测试: 将待测样品装入工装, 调整喷雾激光的基准, 根据软件设置调整喷雾粒

表 3 喷雾模式仪器参数

仪器参数	设定数值 1	设定数值 2
空洞距离 /mm	30	60
帧速率 /Hz	500	500
获取照片数量	400	400
透镜孔径	2.0	2.0
分析方法	自动	自动
调色板	梯度	梯度
激光深度	5.5	5.5
激光位置	6	6
摄像机高度	28	33
摄像机位置	7	16.5

度仪的高度和角度, 分别使喷嘴尖头到红外测绘点中心的距离为 30mm 和 60mm, 测试不同距离处 Dv10、Dv50、Dv90 与 Span 的值。

2.4.2 仪器参数设置

喷雾粒径分布测试仪参数设置见表 4。

表 4 喷雾粒径分布测试仪参数

仪器参数	设定数值
数据采集速率 /kHz	2.5
采集时间 /ms	750
触发类型	传输降至水平
传输	90
数据开始采集时间	触发前 50.0ms

3 结果与讨论

3.1 喷雾形态

由图 2 可以看出 A 组的喷雾形态角度和宽度明显大于 B 组。

由表 5 可知, 喷雾角度指标 A 组数据为 B 组数

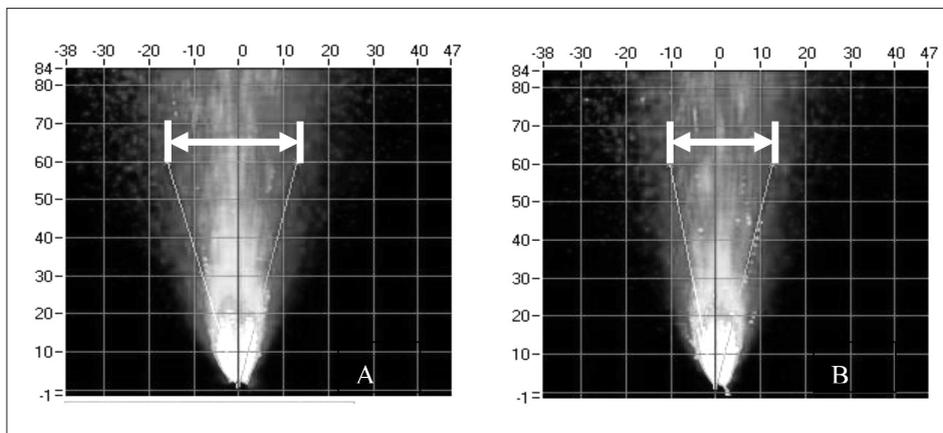


图 2 喷雾形态

表5 喷雾形态测试数据

项目	角度 / (°)	宽度 /mm
A	26.68 ± 2.51	28.53 ± 2.8
B	21.89 ± 3.05	23.38 ± 3.35

据的120%，喷雾宽度指标A组数据为B组数据的120%。实现了喷雾羽流角度和宽度变大，达到了预期的设计目标。

3.2 喷雾模式

由图3可以看出，在30mm处和60mm处，A组的喷雾模式图形相较于B组均更接近圆形。

由表6可以看出两组样品的椭圆比在30mm处和

60mm处的数值均 < 2 ，在30mm处，喷雾模式截面面积的指标:A组数据为B组数据的203%；在60mm处，该指标A组数据为B组数据的190%。

A组样品喷雾模式中在30mm处和60mm处的截面积数值至少提升80%，同时椭圆比(长径/短径) < 2 ，实现了喷雾羽流横截面更规则达到了预期的设计目标。

3.3 喷雾粒径测试结果

喷雾粒径测试结果见表7，从表中可以看出：

30mm处，A组Dv10的数据约为B组的71%，A组Dv50的数据约为B组的75%，A组Dv90的数据约为B组的68%；

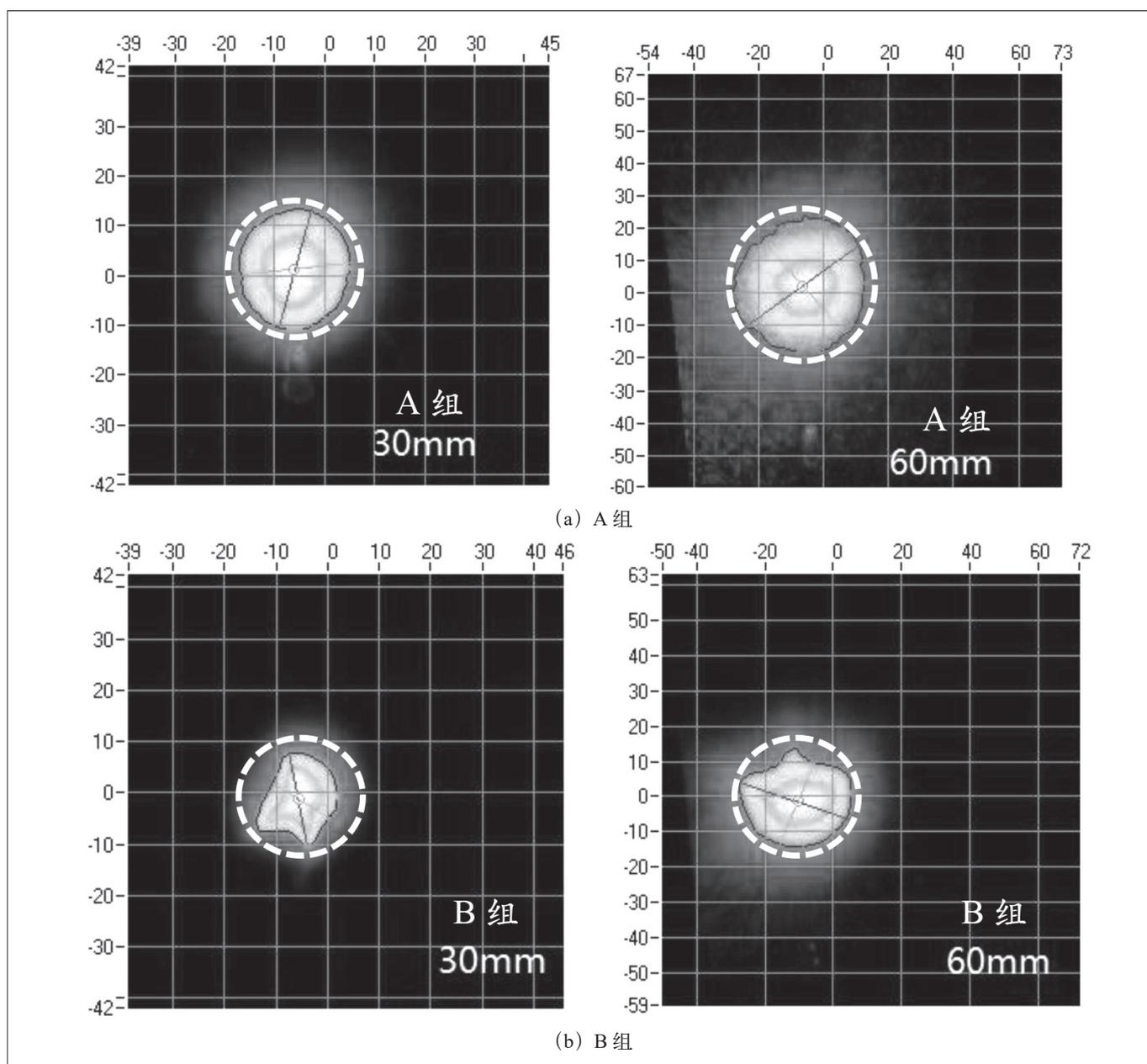


图3 喷雾模式

表6 喷雾模式测试数据

项目	面积/mm ² (30mm)	椭圆比 (30mm)	面积/mm ² (60mm)	椭圆比 (60mm)
A组	225.12±43.61	1.34±0.07	706.55±164.07	1.47±0.10
B组	457.32±40.61	1.19±0.03	1346.57±197.23	1.23±0.09

表7 喷雾粒径分布测试

项目	Dv10 (30mm)	Dv50 (30mm)	Dv90 (30mm)	Dv10 (60mm)	Dv50 (60mm)	Dv90 (60mm)
A组	19.47±0.96	43.70±2.47	89.92±10.35	25.69±1.06	45.61±1.55	78.33±3.09
B组	27.43±3.37	58.21±7.87	132.30±13.23	35.21±1.29	62.21±4.45	112.67±11.49

60mm处, A组Dv10的数据约为B组的73%, A组Dv50的数据约为B组的73%, A组Dv90的数据约为B组的70%。

A组样品粒径分布测Dv10、Dv50、Dv90的数值至少降低20%, 实现了喷雾的液滴更小, 液滴大小更均匀, 达到了设计目标。

4 结语

经过对鼻喷式预灌封注射器喷嘴内壁表面粗糙度的改进, 喷雾形态角度提升超过20%, 喷雾形态宽度数值提升超过20%; 喷雾模式中在30mm处和60mm处的截面积数值提升至少80%, 同时椭圆比(长径/短

径) < 2 ; 喷雾粒径更小, 喷雾粒径分布测试中Dv10、Dv50、Dv90的数值降低20%。本次研究对以后开发不同喷雾羽流角度和宽度、喷雾羽流横截面、喷雾的液滴大小和均匀性的喷雾给药系统, 提供了一定的研究思路。

参考文献:

- [1] 李文妍, 谷福根. 黏膜给药的研究进展[J]. 临床合理用药, 2011, 4(1A): 147-149.
- [2] 梅丹, 毛世瑞. 鼻黏膜给药制剂的最新研究进展[J]. 中国药剂学杂志, 2008, 6(02): 63-71.
- [3] 高亚东, 江文明, 乐健, 等. 3种鼻喷雾剂中混悬液的理化性质和喷雾性能比较[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(16): 1631-1637.

通讯作者: 孙小峰(1986.11-), 男, 汉族, 山东威海人, 硕士研究生, 工程师, 研究方向: 模具, 医疗器械, 药品包装。

广告征订



版位 Format	价格 Price (RMB)
特殊版位 Specified Ads. Position	
封面	25,000
封二	16,000
封三	12,000
封底	18,000
扉一	15,000
扉二	10,000
后扉一	12,000
后扉二	9,000

版位 Format	价格 Price (RMB)
正常版位 Editorial Page	
编辑页	10,000
编辑页跨页	15,000
1/2编辑页	5,000
1/3编辑页	3,500
1/4编辑页	2,500

注: 所有特殊版位广告均为4C广告, 正常版位广告均为黑白; 所有广告需提供成熟设计稿, 如需编辑部制作需单独收费。

优惠说明:

在原价格基础上, 连续预定3期, 优惠8%; 连续预定6期, 优惠15%; 连续预定12期, 优惠20%; 连续预定18期, 优惠30%; 连续预定36期, 优惠40%。另, 如提前一次性付款, 可在享受优惠的基础上享受8%的额外折扣。

广告预定热线: 010-6741 0664 / 1368 332 6370