

乳糖在干粉吸入剂中的应用

曹伟¹, 陈彦^{1,2*}, 张振海² (1.江苏大学药学院, 江苏 镇江 212013; 2.国家中医药管理局中药释药系统重点研究室, 江苏省中医药研究院中药新型给药系统重点实验室, 南京 210028)

摘要: 目的 综述了乳糖在干粉吸入剂(dry powder inhalers, DPI)中的应用, 为 DPI 的研究和开发提供思路。方法 查阅国内外相关文献, 综述了载体乳糖(coarse carrier)的不同性质及加入微粉化乳糖(fine particles)对 DPI 肺部沉积的影响。结果 DPI 中的药物经微粉化后, 其雾化性能下降。乳糖应用于 DPI 中的研究分析表明, 乳糖可以有效改善 DPI 中药物的雾化性能, 从而提高药物在肺部的沉积效率, 发挥最佳药效。结论 加入不同性质的载体乳糖和微粉化乳糖可以有效改善药物在肺部的沉积效率。

关键词: 乳糖; 载体; 微粉化乳糖; 干粉吸入剂

中图分类号: R943.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2012)07-0591-06

Application of Lactose in Dry Powder Inhaler

CAO Wei¹, CHEN Yan^{1,2*}, ZHANG Zhenhai² (1.Department of Pharmaceutics, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China; 2.Key Laboratory of New Drug Delivery System of Chinese Meteria Medica, Jiangsu Provincial Academy of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE The application of lactose in dry powder inhalers (DPI) was reviewed and the ideas for research and development of DPI were provided. **METHODS** After looking up the related references published recently, home and abroad, the influenced of coarse carrier properties and added fine particles on pulmonary deposition of DPI were mainly summarized. **RESULTS** Aerosol performance of drugs in DPI is decreased after micronization. Research shows that the aerosol performance of drugs could be effectively improved by adding lactose, thereby the efficiency of drugs deposition in the lung is enhanced and the best potency is achieved. **CONCLUSION** The deposition of drugs in the lung could be effectively improved by adding coarse carrier with different properties and fine particles.

KEY WORDS: lactose; coarse carrier; fine particles; dry powder inhaler

肺部药物传递系统(pulmonary drug delivery system, PDDS)是一种输送药物到呼吸道和肺部, 并使药物直接作用于传递部位或在传递部位被吸收, 从而达到预防、治疗或诊断目的的一类给药系统^[1]。干粉吸入剂(dry powder inhalers, DPI)又称吸入粉雾剂, 是在定量吸入气雾剂的基础上, 综合粉体工学的知识而发展起来的新剂型。它是将微粉化药物单独或与载体混合后, 经特殊的给药装置, 通过患者的主动吸入, 使药物分散成雾状进入呼吸道, 发挥局部或全身作用的一种给药体系^[2]。DPI 具有以下优点: ①易于使用, 患者主动吸入药粉; ②无抛射剂氟里昂, 可避免对大气环境的污染; ③药物以胶囊或泡囊形式给药, 剂量准确, 无超剂量给药的危险; ④不含防腐剂及

乙醇等溶剂, 对病变黏膜无刺激性; ⑤药物呈干粉状, 稳定性好, 干扰因素少, 尤其适用于多肽和蛋白类药物的给药^[3]。

DPI 在国外已有 30 多年的研究历史。近 10 年来, 除吸入装置日益增多外, 其品种也从单一的哮喘治疗药向抗生素(如妥布霉素)、生物技术药物及基因药物发展, 并有多种复方粉雾剂上市, 如伯克纳(丙酸倍氯米松)和色甘酸钠复方粉雾剂、沙美特罗和丙酸氟替卡松复方粉雾剂等。上市的产品包括阿斯利康公司的 Pulmicort Turbohaler、Bricanyl Turbohaler 及 Symbicort Turbohaler 等, 葛兰素公司的 Flovent Rotadisk、Sreotide AccuhalerTM 及 RelenzaTM 等, 此外希尔泰克、Viatis、诺华等都有上市的 DPI^[4]。国内制药企业目前在 DPI 领

基金项目: 江苏省中医药领军人才项目(LJ200913)

作者简介: 曹伟, 男, 硕士生 Tel: (025)85638672
(025)85638672 E-mail: ychen202@yahoo.com.cn

E-mail: cwxyz_love@126.com

*通信作者: 陈彦, 女, 研究员, 硕士

Tel:

域尚处于起步阶段,无论在处方设计、装置构造及生产加工等方面均与国际主流水平存在较大差距。原因可能是多方面的,如基础研究的缺乏、国内技术水平的差距等,尤其是在发展中药 DPI 中,中药成分的复杂性及理化性质的特殊性更需要深入研究。笔者主要综述了乳糖在 DPI 中的应用,目的就是为今后我国 DPI 制剂尤其是中药 DPI 的发展提供一定的研究思路。

雾化给药中,药物的粒子大小是影响药物药效的一个重要因素。气动学粒径为 $0.5\sim 5\ \mu\text{m}$ 的药物粒子具有最佳的肺部沉积效果,可以发挥最佳的药效^[5]。为了使药物到达肺部深处发挥药效,生产中常将药物微粉化使其粒径介于 $1\sim 5\ \mu\text{m}$ 。但是处于这个范围的粒子会产生很高的表面自由能,药物粉体极易聚集成团,降低了其流动性,并且在吸入过程中难以解吸,从而降低了药物的疗效^[6]。为了改善药物粒子间聚集的现象,可以加入载体乳糖或者微粉化乳糖。在药物的混合阶段,药物粒子可以黏附于载体乳糖表面,而加入的微粉化乳糖可以降低药物粒子之间的吸附,因此可以提高药物的流动性和分散性。目前, α -乳糖-水合物是市场上唯一一个被 FDA 批准的可用于吸入给药的辅料产品^[7-8]。

DPI 中,体外肺部的沉积效率可以用细粉分布比例(fine particles fraction, FPF)或者可吸入比例(respirable fraction, RF)表示^[9]。影响 DPI 肺部沉积效率的理化因素主要包括粒子形态、粒径以及表面电荷等^[10]。笔者主要综述了载体乳糖的不同性质(形态、粒径、表面电荷等)及加入微粉化乳糖对 DPI 肺部沉积的影响。

1 载体乳糖不同性质对 DPI 的影响

1.1 乳糖的形态

粒子的形态主要是指粒子的外形和外部结构,如球形或者针状,外部粗糙或者平滑,也包括粒子的内部构造,如多孔或者粒子中存在空隙。由于微粉化药物之间易吸附聚集,使药物粒子的流动性降低。加入一定量的乳糖颗粒($50\sim 100\ \mu\text{m}$)作为载体,在药物混合阶段,药物黏附于载体或者吸附于载体的凹凸处,可以有效的减少药物之间的聚集^[11]。

早在 1992 年, Ganderton 等^[12]就研究了乳糖的表面形态对 DPI 雾化性能的影响,主要考察了乳糖表面的粗糙度。他们定义粗糙度为试验用乳

糖表面积相对于同直径理想的表面光滑球形表面积之比,并应用气体渗透测定法测定乳糖的表面积。试验中使用了 3 种不同的样品:普通乳糖、喷雾干燥的粗糙乳糖、重结晶后表面光滑的乳糖。结果发现,乳糖表面的粗糙度与 DPI FPF 值有很强的相关性,表面光滑的乳糖加入后药物的 FPF 值达到 20%,而粗糙乳糖只有 5%左右。Martin 等^[13]使用了两种形态不同的乳糖,无水乳糖和颗粒乳糖,颗粒乳糖的粗糙度大于无水乳糖。结果表明表面粗糙度的变化可以显著影响药物的雾化性能。当载体粒径在 $125\sim 300\ \mu\text{m}$ 内时,加入颗粒乳糖后药物的 FPF 值和 RF 值均大于加入无水乳糖的,这种变化可能是因为表面粗糙度可以改变药物从载体乳糖上的解离。与粒径相比较,粗糙度对 DPI 雾化性能的影响更显著。Boshhiha 等^[14]研究了载体乳糖表面性质对硫酸沙丁胺醇体外分布的影响,实验中使用了湿倾析法去除了载体乳糖表面的细粉颗粒,得到了表面光滑的乳糖。随着表面细粉颗粒去除次数的增加,载体的表面光滑度增加,载体乳糖的表面积下降,药物的 FPF 值下降。这可能是因为:①细粉颗粒去除后,乳糖载体表面的高能部分增加,药物吸附于高能表面后在雾化阶段难以与载体分离。②去除细粉颗粒后,使得载体表面的光滑度增加,从而增加了药物与载体的接触面积,并使药物与载体结合更加牢固,这种强的结合使得药物在雾化阶段难以从载体上分离。

此外,有研究者就形状与 FPF 值之间的相关性也进行了研究。Kaialy 等^[15]研究了不同伸长比乳糖载体对硫酸沙丁胺醇 FPF 值的影响。体外实验结果表明,载体粒子的伸长比越大,硫酸沙丁胺醇的 FPF 值越大,当伸长比达到一定的数值时,硫酸沙丁胺醇的 FPF 值不再发生变化。同时他们也研究了重结晶乳糖对 DPI 中药物雾化性能的影响,结果发现相对于市售的乳糖,药物中加入重结晶乳糖,可以有效改善药物含量的均匀性,减少药物在吸入器中的残留及患者喉部的沉积。这种变化可能是由于重结晶使乳糖表面细粉颗粒浓度增加,从而使表面粗糙度增加^[16]。

1.2 乳糖的粒径

乳糖的粒径是另一个影响 DPI 中药物肺部沉积效率的重要因素。载体乳糖的粒径过小不能改善药物的分散性,粒径过大则由于惯性碰撞会沉

积在呼吸道的上部,影响对药物的输送能力。

空气动力学粒径(Dae)定义为单位密度($\rho_0=1\text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$)的球体,在静止空气中做低雷诺数运动时,达到与实际粒子相同的最终沉降速度(Vs)时的直径^[17]。Dae 可以真实反映出粒子在呼吸道的沉积和分布,也能反映粒子的主要沉降机制^[18]。呼吸道中,粒子的 Dae>5 μm ,如乳糖载体,主要分布在呼吸道上段(口咽部),此段的气流速度快且方向易改变。粒径在 1~5 μm 之间主要是药物粒子,由于沉降作用分布在呼吸道下端(支气管以及肺泡表面),这段气流的速度在逐渐下降。如果需要靶向到肺泡表面,粒径必须介于 1~3 μm 。粒径<0.5 μm ,粒子布朗运动处于主导地位,其中一部分粒子通过扩散作用被吸收,还有一部分随呼吸气流排出体外^[19]。

Dickhoff 等^[20]研究指出,大颗粒乳糖(250~355 μm)使药物雾化的性能低于小颗粒的乳糖(32~45 μm),即加入小颗粒乳糖使药物有较高的 FPF 值。在沙美特罗昔萘酸酯粉雾剂中加入粒径 22~157 μm 的乳糖载体,结果发现随着乳糖粒径的增加,粉雾剂的性能下降^[21]。在布地奈德的粉体中加入一系列粒径的乳糖颗粒(30~300 μm),研究粒径对 DPI 性能的影响,研究者发现制剂的性能随着粒径的增加而下降,但是同时也发现这种变化不仅与粒径有关,也与表面的粗糙度有关^[22]。为了排除粒子形态差异的影响,Jesslynn 等^[23]采用了表面形态接近的乳糖颗粒,结果表明乳糖粒径的减小伴随着药物雾化效果的提高。有文献报道 90~125 μm 粒径的乳糖载体比 38~75 μm 乳糖载体产生更高的 RF,可能由于粒径大的乳糖载体之间作用力小于粒径小的乳糖^[24]。将乳糖按粒径的不同,分为 4 种不同粒径范围,研究粒径如何影响 DPI 的性能,发现 10~40 μm 的乳糖由于含有的超细粉乳糖(<10 μm)达到 20%,制剂的流动性下降。作者提出超细粉的乳糖由于自身的吸附属性,增加了药物之间的凝聚作用,所以药物雾化性能下降^[25]。乳糖粒径减小可以提高吸入剂中药物的 FPF 值,但是加入过量小粒径的乳糖,如微粉化乳糖不利于药物雾化性能的提高。

1.3 乳糖的表面电荷

药物在生产过程或使用中都会产生静电作用,而静电作用会增加粒子间的作用力,从而降低粒子间的流动性^[26]。

实验中发现,在粗糙的乳糖颗粒中加入乳糖

的细粉(<10 μm)可以明显降低混合过程中粗糙乳糖的表面电荷,从而有利于提高流动性^[27]。Martin 等^[28]研究了乳糖的类型、胶囊填料量、胶囊壳的囊材及吸入器的类型对 DPI 中电荷产生的影响,发现乳糖的类型、囊材及吸入器类型对吸入过程静电产生影响最为显著。在体外实验使用新一代碰撞器时,对吸入气流和静电变化之间的关系也进行了研究,表明净电荷量随着吸入气流的增加而增加,可能是由于气流的增加引起湍流的增加^[29]。生产过程以及使用过程也会引起乳糖粒子电荷量的变化,Chow 等^[30]研究了可用于吸入剂的粗糙乳糖(Inhalac® 230)在不同生产阶段以及使用的雾化阶段中,乳糖粒子的电荷变化。混合开始阶段乳糖带有少量负电荷并且随着环境中相对湿度的增加,所带电荷量降低。在混合阶段,乳糖电荷量先上升后趋于平稳。在灌注胶囊及振实阶段模拟了电荷间的转移,发现各阶段乳糖电荷并未发生变化。在 DPI 雾化阶段,相对于开始混合阶段以及装胶囊阶段,乳糖电荷量发生了很大的变化,这种变化可能是在雾化阶段乳糖和胶囊塑料壁在气流的扰动下发生碰撞产生的。同时发现,气流流速以及相对湿度与乳糖表面静电的产生存在着线性相关。不同等级的乳糖(如筛分、研磨等)、以及吸入装置和胶壳材料等对乳糖电荷量以及电性有很重要的影响^[31-32]。外部的因素如储藏阶段的湿度也会影响雾化阶段吸入剂的电荷量,从而对吸入剂的雾化性能产生影响^[33]。乳糖表面电荷的变化会引起乳糖与乳糖、乳糖与药物之间的静电作用,从而对 DPI 中药物的雾化性能产生影响。

除了上述几个因素外,乳糖和微粉化药物的吸湿性及环境的相对湿度都会对 DPI 中药物的雾化性能产生影响^[34]。乳糖经过微粉化后,粒径减小,表面积增大,与周围空气接触后吸湿性大大增加,这就对药物的包装储藏要求更加严格。DPI 在吸入过程中,呼吸道的湿度大,对药物有效输送到下呼吸道构成了挑战。乳糖吸湿性虽然较低,但是经过微粉化后其吸湿性会增加。乳糖理化性质对吸入剂雾化性能的影响是交互的,有时不是一个因素起作用,而是几个因素共同作用的结果,如在布地奈德的粉体中加入一系列粒径的两种不同类型的乳糖颗粒(30~300 μm),研究粒径对 DPI 性能的影响时,却在实验中观察到,加入无水乳糖组的药物雾化性能随着粒径的增加而增加,颗

粒型乳糖组结果刚好相反,这是因为两种乳糖表面粗糙度的不同,表明粒径不是唯一的影响因素^[22]。

2 加入微粉化乳糖对 DPI 的影响

药物和乳糖载体混合后,在雾化过程中存在着一个普遍性的问题,药物从载体上分离效率低。可以通过修饰载体表面粗糙度解决,如加入一定量经过微粉化后的细粉乳糖(fine particles),这类乳糖的粒径一般 $<5\text{ }\mu\text{m}$ ^[35-38]。实验结果发现加入的细粉乳糖可以改善药物从载体上的分离,所以细粉乳糖粒子的加入可以提高药物粉体的分散性,从而改善药物在肺部的沉积效率^[39-40]。

细粉乳糖颗粒对于 DPI 性能的影响主要有两个因素:①细粉颗粒的粒径,研究中按粒径将乳糖粒子分为 $<5\text{ }\mu\text{m}$ 、 $5\sim 10\text{ }\mu\text{m}$ 、 $10\sim 20\text{ }\mu\text{m}$ 以及 $20\sim 45\text{ }\mu\text{m}$,不同范围的乳糖粒子的质量中值径(MMD)均约为 $5\text{ }\mu\text{m}$,结果发现不同粒径范围的粒子加入后,都使得吸入剂中药物的 FPF 值增加^[41],表明决定细粉颗粒影响药物 FPF 值的可能是颗粒的 MMD 值。②细粉颗粒的加入量,富马酸福莫特罗的 FPF 值随着细粉加入量的增加而增加,加入细粉量 $<5\%$ 时,发现与药物的 FPF 值线性相关,随着加入量的增加,可能是由于与药物竞争结合载体,药物 FPF 值并未明显增加^[36],同时也表明细粉颗粒的加入量存在饱和现象。

在很多研究中通过预处理,将粗糙乳糖载体中已有的细粉乳糖去除,观察细粉乳糖是如何改善制剂性能的,将这种方法称为“撤离法”。在不同药物的 DPI 中,细粉去除后药物的雾化性能均下降。Islam 等^[42]在实验中将细粉乳糖除去后,结果发现沙美特罗昔萘酸酯 FPF 值减小,综合 2 次实验结果作者认为,制剂中细粉的含量是影响性能的主要因素。Zeng 等^[39]使用压缩空气将沙丁胺醇中的细粉吹除后,沙丁胺醇的 FPF 值从 11.8%下降到了 6.7%。然而,当加入 1.5%的乳糖细粉时,药物的 FPF 值增加到了 14%。不同的研究者在研究中使用的细粉乳糖主要是体积中值径(VMD) $4\sim 7\text{ }\mu\text{m}$,加入的比例为 1.5%~10%^[43]。

对于细粉的作用机制主要有两种假设:“活性部位”假设和“聚集”假设。“活性部位”假设认为载体表面存在着吸附性强弱的区域,细粉颗粒倾向于结合到载体的强吸附部位,迫使药物粒子结合到弱吸附部位^[39]。细粉颗粒不规则地结合到载体表面,钝化了强结合位点,在雾化过程中不

会发生分离。当加入的细粉颗粒量足够大时,细粉会在载体表面形成一层细粉层,使得药物和载体不能够直接接触,在雾化时可以有效地帮助药物和载体分离,提高了药物的解吸量。“聚集”假设认为药物和细粉形成的结合物比药物本身在雾化阶段更容易分散^[40-41]。在混合过程中,药物与细粉形成的聚集物结合到载体表面。在雾化过程中,药物的释放比直接结合在载体上的药物更容易。这是由于粒子间的范德华力与粒子间距离有关,细粉的加入延长了药物粒子和载体间的距离,所以粒子间的作用力减弱,粒子的分散性改善。当药物和细粉的“聚集”粒径足够小时($<5\text{ }\mu\text{m}$),药物不需要解离,直接可以吸入并能够到达肺部。Shur 和 Jones 等^[44]提出了第 3 种假设,加入的细粉增加了 DPI 的“抗张强度”,在雾化过程就需要更大的拖曳力,才能使得粉体具有较好的流动性。

目前,由粗糙乳糖载体(粒径 $63\sim 90\text{ }\mu\text{m}$)、细粉乳糖及药物构成一个三元混合体系,成为了 DPI 的一个研究热点^[44-48]。

综上所述,细粉加入能够有效改善 DPI 的性能。细粉浓度即加入量以及细粉的粒径需要控制以满足制剂的要求,比如增加乳糖细粉加入量或者减小其粒径都有利于改善粉体药物的分散性,但同时也会对粉体的流动性、混合的均匀性以及长期储藏的稳定性产生影响。细粉的粒径以及加入量在不同的制剂中要求不同,需要具体分析,以确定最佳的条件。

3 结语

目前,通过改变制剂策略、药物和载体粒子的制备方法以及设计新的干粉吸入装置,可以使 DPI 中药物雾化性能有效改善。微粉化后的粒子有很强的黏附性,流动性很差。以往研究中常用的方法是在 DPI 中加入大粒径的粗糙乳糖作为载体,改善粉体的流动性,这种方法易操作且性价比高。在含有载体的 DPI 中加入细粉乳糖也是一个已广泛研究的领域,而且已经成为了一个改善制剂性能的有效手段。

除了上述的载体乳糖性质和细粉乳糖加入对 DPI 的影响,实际上药物的性质、药物与载体乳糖以及细粉乳糖的加入比例和 3 者的混合方法等均可以对 DPI 的性能产生影响。所以制剂中各个参数的相互作用必须深入的研究以获得一个高性能的 DPI 产品,吸入剂雾化的产生不仅仅依赖于制

剂处方及加入的辅料,还与吸入装置以及患者吸入过程中的呼吸气流有关。笔者认为今后的研究应该从优化吸入剂处方设计,寻找新型可吸入辅料以及安全可靠的吸入装置等方面入手,从而提供一个安全、有效、经济的肺部给药方法。

DPI 国外的发展已经具有 30 年的历史,而目前国内主要还是集中在对国外药物的仿制阶段,还未有自主创新的产品,而研究内容也很少涉及药物与辅料的作用机制。DPI 的研究尤其是中药 DPI 的研究面临着许多挑战,这是因为中药成分的复杂性和中药提取物理化性质的特殊性所决定。此外基础研究薄弱,如中药有效成分肺部代谢的基础研究、肺部给药的制剂工艺研究、中药提取物或浸膏的微粒制备技术等,均是发展中药肺部给药的瓶颈。笔者认为可以从中药的有效成分或者有效组分入手,逐步深化中药 DPI 的研究,使中药 DPI 制剂技术的应用研究及相关基础研究不断向前发展。肺部吸入剂型是最新欧盟草药法规认可的 3 个给药途径之一(另两种为口服和外用制剂),并在草药应用中具有悠久历史,在中药 PDDS 的局部或全身用药方面将具有良好的前景^[1]。虽然目前还没有中药的 DPI 制剂上市,但是科研工作者们已经认识到了其作为肺部给药的优越性。相信经过研究者的不断努力,中药 DPI 的研究将会更加深入,最终将应用于中药制剂产品的研发,实现中药的现代化和国际化。

REFERENCES

- [1] WANG C, LIU X B, QUAN L H, et al. Pulmonary delivery of traditional Chinese medicines [J]. World Sci Technol Mod Tradit Chin Med(世界科学技术-中医药现代化), 2007, 9(1): 59-64.
- [2] DOLOVICH M B, DHAND R. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use [J]. Lancet, 2011, 377(9770): 1032-1045.
- [3] TANG Y, ZHU J B, CHEN X J. A novel pulmonary delivery system — dry powder inhalers [J]. Acta Pharm Sin(药学报), 2009, 44(6): 571-574.
- [4] FORBES B, ASGHARIAN B, DAILEY L A, et al. Challenges in inhaled product development and opportunities for open innovation [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2011, 63(1/2): 69-87.
- [5] DEREK I D, JESSE Z. Dry powder platform for pulmonary drug delivery [J]. Particuology, 2008, 6(4): 225-238.
- [6] SAIFUL H M, RAYMOND L. Effect of Particle Formulation on Dry Powder Inhalation Efficiency [J]. Curr Pharm Des, 2010, 16(21): 2377-2387.
- [7] YOUNG P M, CHAN H K, CHIOU H, et al. The influence of mechanical processing of dry powder inhaler carriers on drug aerosolization performance [J]. J Pharm Sci, 2007, 96(5): 1331-1341.
- [8] BRIDSON R H, ROBBINS P T, CHEN Y, et al. The effects of high shear blending on α -lactose monohydrate [J]. Int J Pharm, 2007, 339(1/2): 84-90.
- [9] CHEN G L, HOU H M. The effectiveness and quality evaluation of dry powder inhaler [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2004, 35(1): 50-54.
- [10] SON Y J, MCCONVILLE J T. Advancements in dry powder delivery to the lung [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2008, 34(9): 948-959.
- [11] STEVE R M, MARTIN J D, HUGH D C. Effects of mild processing pressures on the performance of dry powder inhaler formulations for inhalation therapy (1): Budesonide and lactose [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2011, 78(1): 97-106.
- [12] CHAN H K. What is the role of particle morphology in pharmaceutical powder aerosols? [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2008, 5(8): 909-914.
- [13] MARTIN J D, HUGH D C. Influence of size and surface roughness of large lactose carrier particles in dry powder inhaler formulations [J]. Int J Pharm, 2010, 402(1-2): 1-9.
- [14] BOSHHIHA A M, URBANETZ N A. Influence of carrier surface fines on dry powder inhalation formulations [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2009, 35(8): 904-916.
- [15] KAIALY W, ALHALAWEH A, VELAGA S P, et al. Effect of carrier particle shape on dry powder inhaler performance [J]. Int J Pharm, 2011, 421(1): 12-23.
- [16] KAIALY W, MARTIN G P, LARHRIB H, et al. The influence of physical properties and morphology of crystallised lactose on delivery of salbutamol sulphate from dry powder inhalers [J]. Int J Pharm, 2012, 89(1): 29-39.
- [17] PILCER G, AMIGHI K. Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery [J]. Int J Pharm, 2010, 392(1/2): 1-19.
- [18] BYRON P R, HINDLE M, LANGE C F, et al. *In vivo-in vitro* correlations: predicting pulmonary drug deposition from pharmaceutical aerosols [J]. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv, 2010, 23(S2): 59-69.
- [19] ZHANG J, WU L, CHAN H K, et al. Formation, characterization, and fate of inhaled drug nanoparticles [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2011, 63(6): 441-455.
- [20] DICKHOFF B H, DEBOER A H, LAMBREGTS D, et al. The effect of carrier surface and bulk properties on drug particle detachment from crystalline lactose carrier particles inhalation, as function of carrier payload and mixing time [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2003, 56(2): 291-302.
- [21] DAS S, LARSON I, YOUNG P, et al. Surface energy changes and their relationship with the dispersibility of salmeterol xinafoate powders for inhalation after storage at high RH [J]. Eur J Pharm Sci, 2009, 38(4): 347-354.
- [22] DONOVAN M J, SMYTH H D. Influence of size and surface roughness of large lactose carrier particles in dry powder inhaler formulations [J]. Int J Pharm, 2010, 402(1/2): 1-9.
- [23] JESSLYNN O, DANIELA T, SUSAN H, et al. Does carrier size matter? A fundamental study of drug aerosolisation from carrier-based dry powder inhalation systems [J]. Int J Pharm, 2011, 413(1/2): 1-9.
- [24] MARTIN G P, MARRIOTT C, ZENG X M. Influence of realistic inspiratory flow profiles on fine particle fractions of dry powder aerosol formulations [J]. Pharm Res, 2007, 24(2): 361-369.
- [25] ESTELLE G, ANDREW B, DEBBIE K, et al. Understanding the effect of lactose particle size on the properties of DPI formulations using experimental design [J]. Int J Pharm, 2009, 380(1/2): 80-88.
- [26] MATSUSAKA S, MARUYAMA H, MATSUYAMA T, et al. Triboelectric charging of powders: a review [J]. Chem Eng Sci,

- 2010, 65(22): 5781-5807.
- [27] HOE S, TRAINI D, CHAN H K, et al. The contribution of different formulation components on the aerosol charge in carrier-based dry powder inhaler systems [J]. *Pharm Res*, 2010, 27(7): 1325-1336.
 - [28] MARTIN J T, JUKKA K, ANTHONY J H. Investigation of triboelectric charging in dry powder inhalers using electrical low pressure impactor (ELPITM) [J]. *Int J Pharm*, 2007, 336(2): 352-360.
 - [29] SUSAN H, DANIELA T, CHAN H K, et al. Measuring charge and mass distributions in drypowderinhalers using the electrical Next Generation Impactor (eNGI) [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2009, 38(2): 88-94.
 - [30] CHOW K T, ZHU K, TAN R B, et al. Investigation of electrostatic behavior of a lactose carrier for dry powder inhalers [J]. *Pharm Res*, 2008, 25(12): 2822-2834.
 - [31] TELKO M J, KUJANPAA J, HICKEY A J. Investigation of triboelectric charging in dry powder inhalers using electrical low pressure impactor (ELPI) [J]. *Int J Pharm*, 2007, 336(2): 352-360.
 - [32] HICKEY A J, MANSOUR H M, TELKO M J, et al. Physical characterization of component particles included in dry powder inhalers. II. Dynamic characteristics [J]. *J Pharm Sci*, 2007, 96(5): 1302-1319.
 - [33] YOUNG P M, SUNG A, TRAINI D, et al. Influence of humidity on the electrostatic charge and aerosol performance of dry powder inhaler carrier based systems [J]. *Pharm Res*, 2007, 24(5): 963-970.
 - [34] ZENG X M, MACRITCHIE H B, MARRIOTT C, et al. Humidity-induced changes of the aerodynamic properties of dry powder aerosol formulations containing different carriers [J]. *Int J Pharm*, 2007, 333(1/2): 45-55.
 - [35] HANDOKO A, IAN L, PETER S J. Influence of the polydispersity of the added fine lactose on the dispersion of salmeterol xinafoate from mixtures for inhalation [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2009, 36(2/3): 265-274.
 - [36] GUCHARDI R, FREI M, JOHN E, et al. Influence of fine lactose and magnesium stearate on low dose dry powder inhaler formulations [J]. *Int J Pharm*, 2008, 348(1/2): 10-17.
 - [37] MENDES P J, PINTO J F, SOUSA J M M. A non-dimensional functional relationship for the fine particle fraction produced by dry powder inhalers [J]. *J Aerosol Sci*, 2007, 38(6): 612-624.
 - [38] BEILMANN B, KUBIAK R, GRAB P, et al. Effect of interactive ternary mixtures on dispersion characteristics of ipratropium bromide in dry powder inhaler formulations [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2007, 8(2): E32-E39.
 - [39] JONES M D, PRICE R. The influence of fine excipient particles on the performance of carrier-based dry powder inhalation formulations [J]. *Pharm Res*, 2006, 23(8): 1665-1674.
 - [40] ADI H, LARSON I, CHIOU H, et al. Role of agglomeration in the dispersion of salmeterol xinafoate from mixtures for inhalation with differing drug to fine lactose ratios [J]. *J Pharm Sci*, 2008, 97(8): 3140-3152.
 - [41] JONES M D, HARRIS H, HOOTON J C, et al. An investigation into the relationship between carrier-based dry powder inhalation performance and formulation cohesive-adhesive force balances [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 69(2): 496-507.
 - [42] ISLAM N, STEWART P, LARSON I, et al. Effect of carrier size on the dispersion of salmeterol xinafoate from interactive mixtures [J]. *J Pharm Sci*, 2004, 93(4): 1030-1038.
 - [43] NAKATE T, YOSHIDA H, OHIKE A, et al. Formulation development of inhalation powders for fk888 with carrier lactose using spinhaler and its absorption in healthy volunteers [J]. *J Control Release*, 2004, 97(1): 19-29.
 - [44] MATTHEW D J, JOÃO G F S, BILAL Y, et al. The relationship between drug concentration, mixing time, blending order and ternary dry powder inhalation performance [J]. *Int J Pharm*, 2010, 391(1/2): 137-147.
 - [45] GUCHARDI R, FREI M, JOHN E, et al. Influence of fine lactose and magnesium stearate on low dose dry powder inhaler formulations [J]. *Int J Pharm*, 2008, 348(1/2): 10-17.
 - [46] HAMED H, JABER E, ABDOLHOSSIAN R N, et al. Influence of carrier particle size carrier ratio and addition of fine ternary particles on the dry powder inhalation performance of insulin-loaded PLGA microcapsules [J]. *Powder Technology*, 2010, 201(3): 289-295.
 - [47] YOUNG P M, KWOK P, ADI H, et al. Lactose composite carriers for respiratory delivery [J]. *Pharm Res*, 2009, 26(4): 802-810.
 - [48] ELBARY A A, EL-LAITHY H M, TADROS M I. Promising ternary dry powder inhaler formulations of cromolyn sodium: formulation and *in vitro-in vivo* evaluation [J]. *Arch Pharm Res*, 2007, 30(6): 785-792.