

·综述·

扫描电子显微镜-能谱仪在吸入式干粉制剂表征中的应用进展

张传杰¹, 夏星辉², 郭丙如¹, 陈超^{3*}[1.兰波(苏州)智能科技有限公司, 江苏 苏州 215100; 2.宁波人健药业集团股份有限公司, 浙江 宁波 315300; 3.浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310052]

摘要: 目的 综述扫描电子显微镜-能谱仪在吸入式干粉制剂表征中的重要应用。方法 通过文献调研与归纳, 扫描电子显微镜-能谱仪法表征吸入式干粉制剂, 自动颗粒粒形粒径分析软件统计分析载体颗粒, 对扫描电子显微镜在吸入式干粉制剂的研发过程中的4个广泛应用场景进行论证和总结。结果 吸入式干粉制剂学是高度依赖颗粒工程学的制剂类型, 其性能和治疗功效很大程度上取决于原料药与辅料的微观特性。载体颗粒的尺寸、形状对高效肺部输送起决定性作用。而载体颗粒的表面粗糙度直接影响原料药与载体颗粒之间的黏附-脱附平衡, 最终直接影响制剂雾化性能。扫描电子显微镜可以很直观地对颗粒的粒径、粒形以及表面粗糙情况进行快速评估。此外, 也可通过扫描电子显微镜图像结合能谱分析判断原料药在载体颗粒上的负载情况, 还可用来直接评估原料药颗粒的脱附能力。结论 扫描电子显微镜-能谱仪在吸入式干粉制剂的研发中具有广泛的应用意义, 为该类型制剂的研发提供了先进的表征工具。

关键词: 扫描电子显微镜; 能谱仪; 吸入式干粉制剂; 原料药; 载体颗粒; 宽高比

中图分类号: R94 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-7693(2023)01-0126-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2023.01.019

引用本文: 张传杰, 夏星辉, 郭丙如, 等. 扫描电子显微镜-能谱仪在吸入式干粉制剂表征中的应用进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(1): 126-132.

Application Progress of Scanning Electron Microscopy and Energy Dispersive Spectroscopy in the Characterization of Inhaled Dry Powder Inhaler Formulations

ZHANG Chuanjie¹, XIA Xinghui², GUO Bingru¹, CHEN Chao^{3*}[1.LANBO(Suzhou) Intelligent Technology Co., Ltd., Suzhou 215100, China; 2.Ningbo Renjian Pharmaceutical Group Co., Ltd., Ningbo 315300, China; 3.Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310052, China]

ABSTRACT: OBJECTIVE To review the main applications of scanning electron microscopy(SEM) and energy dispersive spectroscopy(EDS) in the characterization of dry powder inhaler formulations(DPI). **METHODS** Through literature research and induction, using SEM-EDS method to characterize the dry powder inhaler formulation, using SEM based automatic particle shape and size analysis software to perform statistical analysis of carrier particles, to summarize the key application scenarios of SEM-EDS in the scientific research or development of DPI formulations. **RESULTS** DPI was a preparation type highly dependent on particle engineering. Its performance and therapeutic efficacy largely depended on the micro characteristics of active pharmaceutical ingredient(API) and carrier. The size and shape of carrier particles played a decisive role in efficient lung transport. The surface roughness of carrier particles directly affected the adhesion-desorption balance between API and carrier particles, and finally directly affected the atomization performance of the preparation. SEM could quickly evaluate the particle size, particle shape and surface roughness. In addition, the loading of API on carrier particles and the desorption capacity of API-carrier system could also be judged by SEM-EDS analysis. **CONCLUSION** SEM-EDS has extensive application significance in the research and development of DPI preparations, it provides an advanced characterization method for the research and development of this type of preparations.

KEYWORDS: scanning electron microscopy; energy dispersive spectroscopy; dry powder inhaler; API; carrier; aspect ratio

吸入式干粉制剂(dry powder inhaler, DPI)又称干粉吸入剂, 是由原料药(active pharmaceutical ingredient, API)颗粒与载体颗粒混合而成的肺

部给药递送系统。干粉吸入剂的研发过程高度依赖粉体工程技术。扫描电子显微镜(scanning electron microscope, SEM), 常简称为扫描电镜,

基金项目: 2021年度国家药品标准制修订研究课题(2021Y05)

作者简介: 张传杰, 男, 硕士, 助理工程师 E-mail: jack.zhang@phenom-china.com *通信作者: 陈超, 男, 高级工程师 E-mail: chenchao@zjyj.org.cn

是一种应用广泛的高分辨率成像工具，非常适合对粉体材料进行表征研究。本文就 SEM-能谱仪在吸入式干粉制剂表征中的重要应用进行综述。

1 SEM

SEM 是一种强大的成像工具，在分辨率、放大倍数和景深方面均优于光学显微镜。SEM 的工作原理是利用电子束和样品的相互作用激发一系列电子信号，如二次电子与背散射电子。对这些信息进行收集、放大、再成像可分别得到样品的微观形貌信息(二次电子像)与成分差异信息(背散射像)。能量色散 X 射线谱仪(energy-dispersive X-ray spectroscopy, EDS)，常简称为能谱仪，是 SEM 的常见选配件，可由第三方配件公司或电镜厂商直接提供。其原理是电子束轰击样品时，可以产生含有样品成分信息的特征 X 射线，通过 X 射线探测器进行分析，就能得到样品的元素成分组成。

随着 SEM 与能谱分析技术日益趋于成熟，特别是近年来台式 SEM 的出现，SEM 的操作被大大简化，而成本也得以大幅降低，使得 SEM 在医药行业的应用越来越广泛^[1-11]。SEM 与 EDS 在各类固态药物材料的表征和检查方面有着广泛的应用，通过冷冻台，甚至可以对半固态和液态样品进行表征^[12-15]。

2 DPI

对于呼吸系统疾病，如哮喘和慢性阻塞性肺病，通过吸入对肺部直接给药是一种常见治疗方式。作为肺部给药方式的一种，DPI 在给药便捷性上具有独特的优势，易于操作，患者依从性比较高^[16-22]，逐渐成为治疗肺部疾病、促进大分子药

物吸收的重要手段。

DPI 由载体颗粒(辅料)和 API 颗粒组成。药物输运过程中，载体颗粒负载 API 进入上呼吸道，随后完成分离，API 进入更深的下呼吸道，通过肺泡吸收进入血液循环。API 颗粒的空气动力学直径是制剂开发的重点，直径范围 1~5 μm 的颗粒更容易传输至肺部深处^[23-24]。载体颗粒起到输运 API 的作用，载体颗粒的形状、尺寸分布以及表面形貌对药物递送效率有着至关重要的影响^[25-31]。除此之外，粉体间复杂的相互作用力是药物有效输运的关键，其中包括内聚力(API-API)和黏附力(API-载体颗粒)。过高的内聚力会导致 API 颗粒尺寸过大，从而无法进入肺部深处。而 API 与载体间的黏附力需要达到巧妙的平衡：首先作用力需要足够强，以便于 API 的输运；但又不能过强，API 必须脱离载体，才能进入肺部深处^[32-33]。载体与 API 颗粒的作用机制以及它们可到达的不同位置见图 1^[34]。

3 SEM-EDS 在 DPI 研发中的应用

DPI 的研发与制造过程涉及多种粉体技术，如 API 微粉碎、干混、粉末填充；以及各类颗粒工程，如喷雾干燥、结晶。而显微分析是理解颗粒特征(尺寸、形貌)、颗粒相互作用的重要手段。显微分析被美国 FDA 列为《干粉吸入剂开发指南：化学、制造和控制》的关键技术要求：“在开发过程中，应在显微镜下检查配方和装置各组成部分”^[35]。

颗粒尺寸的常用分析工具为干法激光衍射仪，但其检测过程需要使用气流将粉体分散开，其工作条件破坏了 API 颗粒的内聚性，无法真实

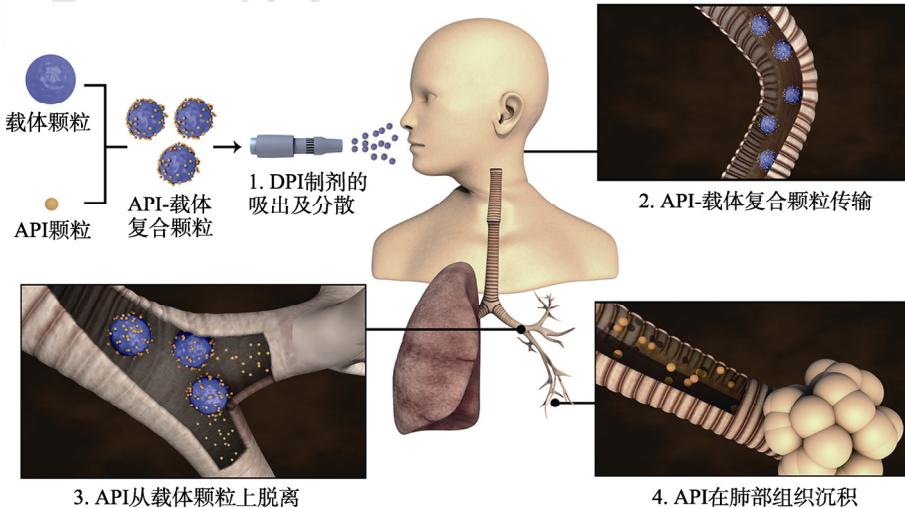


图 1 人体呼吸道、颗粒大小及其沉积机制示意图^[34]

Fig. 1 Schematic diagram of the human respiratory tract, particle size and their deposition mechanism^[34]

体现 API 的状态。在欧洲药典六部中提出，“对于激光衍射粒度分析不能区分的团聚体和分散颗粒，需要通过显微镜技术进行适当补充”^[36]。美国、欧洲及日本药典中均提出：“激光衍射程序设置前，需借助显微表征待分析样品，评估颗粒大小范围和颗粒形状”^[37]。对于 DPI，API 颗粒尺寸较小，往往需要用到 SEM 才能获得准确的表征结果。

载体粒形、表面粗糙度表征的常见方法为光学显微法，但光学显微镜分辨率较低，导致细节模糊，而 SEM 可提供更为清晰的细节图像。

本文从 4 个角度，对 SEM 在 DPI 开发相关文献中的应用案例进行了总结，并通过 SEM 上机实验进行方法验证。

3.1 载体颗粒形状表征

载体颗粒的形状对 DPI 的性能表现有着至关重要的影响。细长颗粒的空气动力学直径主要由其短轴决定^[38]。相比于球形颗粒，细长颗粒的空气动力学直径更小，药物输运性能更好，但其流动性相对较差^[39-43]。球形载体颗粒具有更好的流动性，但其药物输运性能往往较差。

工艺开发中，研究人员往往通过更换工艺方法、改变工艺参数，制备各类斧状、针状或不规则形状的载体颗粒，以获得最优化干粉吸入性能^[19,44-48]，而 SEM 是表征颗粒形状的主要工具。

Lee 等^[49]使用 SEM 对不同工艺(喷雾干燥、研磨、筛分)制得的乳糖载体颗粒进行表征。喷雾干燥制得的颗粒往往为球形，而研磨、筛分制得颗粒形状往往为斧形。体外空气动力学实验证明，斧形颗粒具有更好的药物输送能力。

Larribi 等^[50]通过控制结晶条件，改变温度、乳糖的初始浓度、改变有机溶剂的类型或数量，制备载体颗粒。通过 SEM 表征不同制备条件得到的不同伸长率载体材料，证实与商用乳糖载体相比，高伸长率的载体与硫酸沙丁胺醇混合干粉具备 6 倍的分散性(38.5%)和细颗粒分数(29.2%)，见图 2。

为了对载体形状进行量化评价，国际标准组织定义了宽高比(aspect ratio)^[51]这一参数，计算公式如下：

$$\text{宽高比} = \frac{X_{F,\min}}{X_{F,\max}} \quad (1)$$

$$\text{伸长率} = \frac{X_{F,\max}}{X_{F,\min}} \quad (2)$$

其中， $X_{F,\min}$ 是颗粒的宽度， $X_{F,\max}$ 是颗粒的长度。

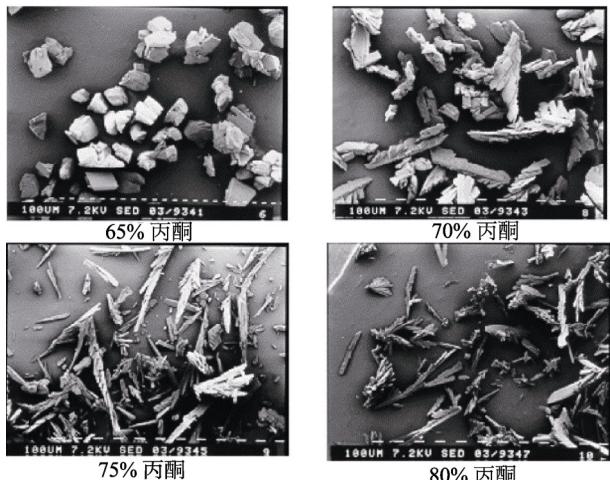


图 2 不同工艺条件下获得的不同伸长率的载体颗粒 SEM 照片^[50]

Fig. 2 SEM image of carrier particles with different elongation prepared in different conditions^[50]

宽高比计算公式给出的值均介于 0 和 1 之间。越接近球形的颗粒，其宽高比越接近 1；越接近针状的颗粒其宽高比越接近 0。有时候也是用伸长率(elongation ratio)作为宽高比的互反定义，如公式(2)所示。

文献调研发现，多个研究团队选择通过光学显微镜采集颗粒照片，并使用配套分析软件，可实现 200~500 个颗粒的自动识别，并自动统计颗粒的宽高比或伸长率^[50,52-53]。而近年来，以荷兰飞纳电镜公司(Phenom-World B.V.)旗下 Phenom ParticleMetric 或 ParticleX 为代表的基于 SEM 的全自动颗粒粒形、粒径分析系统有了广泛的应用，可以对 SEM 图像中的颗粒进行自动识别，并对宽高比在内的多种粒形参数进行自动化表征，给出颗粒宽高比、圆形度等参数的柱状分布图、平均值、D10/D50/D90 等统计结果。相比于光学显微镜，基于 SEM 的自动化分析软件具有更高分辨率，结果更准确，定量化的结果更具科学意义^[54-55]。笔者使用上述自动化颗粒识别与统计系统，对 2 组载体颗粒进行分析实验。首先使用 Phenom ProX 采集 2 组载体颗粒的 SEM 图片，结果见图 3A-1, 3B-1。图片可见载体 A 为斧形，载体 B 更接近球形。使用 Phenom ParticleMetric 颗粒系统对颗粒进行自动识别，结果见图 3A-2, 3B-2。生成报告，给出 2 组载体颗粒的宽高比柱状分布图，结果见图 3A-3, 3B-3。并给出 2 组载体颗粒宽高比的平均值，D10, D50, D90 等参数，见图 3A-4, 3B-4。统计数据表明，载体 A 平均宽高比 0.492，接近斧

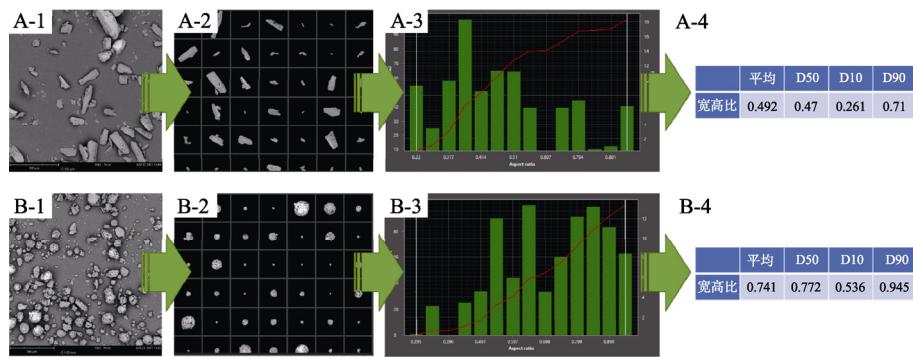


图 3 Phenom ParticleMetric 载体颗粒宽高比自动分析流程及 2 组不同载体颗粒的实验结果

A-1—载体 A 颗粒扫描电镜图片；A-2—载体 A 颗粒识别结果；A-3—载体 A 颗粒软件分析宽高比柱状分布图；A-4—载体 A 颗粒软件分析获得的宽高比平均值、D50、D10、D90。B-1—载体 B 颗粒扫描电镜图片；B-2—载体 B 颗粒识别结果；B-3—载体 B 颗粒软件分析宽高比柱状分布图；B-4—载体 B 颗粒软件分析获得的宽高比平均值、D50、D10、D90。

Fig. 3 Automatic analysis results of particle carrier aspect ratio on Phenom ParticleMetric, with permission of Phenom Scientific Instruments

A-1—SEM image of carrier A particles; A-2—analysis result of carrier A particle; A-3—aspect ratio column distribution map of carrier A; A-4—aspect ratio of carrier A particle obtained by software analysis: average, D50, D10, D90. B-1—SEM image of carrier B particles; B-2—analysis result of carrier B particles; B-3—aspect ratio column distribution map of carrier B; B-4—aspect ratio of carrier B particle obtained by software analysis: average, D50, D10, D90.

形；载体 B 平均宽高比 0.741，接近球形。宽高比统计结果与 SEM 图像具有直观上一致性，同时提供了精准的统计学数据，证明了这种方法的实用性和科学性。

3.2 载体颗粒形貌及表面粗糙度表征

载体颗粒表面形貌、表面粗糙度对 API 颗粒的载药量有较大影响。表面形貌越粗糙，其颗粒的比表面积越大，越利于 API 颗粒的吸附与驻存。SEM 具有高放大倍率和高分辨率的特点而被广泛用于颗粒表面的粗糙度分析^[7]。Mönckedieck 等^[31]对甘露醇载体表面粗糙度进行颗粒工程学设计，通过 SEM 研究了载体表面粗糙度对 API 颗粒吸附的影响。SEM 结果显示，图 4A 所示载体表面光滑，载药量较低；而图 4B 所示载体颗粒具有更大的表面粗糙度，其凹陷处驻存的小球形 API 颗粒则更多。

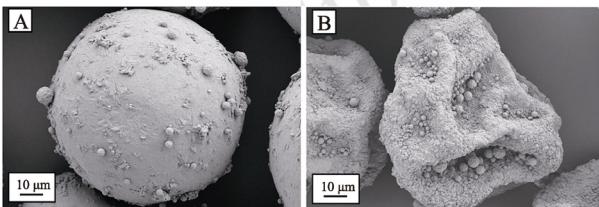


图 4 甘露醇载体颗粒形貌对于 API 负载量的影响^[31]

A—光滑颗粒的 API 负载情况；B—粗糙颗粒的 API 负载情况。

Fig. 4 Influence of the morphology of mannitol carrier particles on API loading capacity^[31]
A—API loading on smooth particles; B—API loading on rough particles.

借助 SEM 表征，笔者对载体颗粒形貌对其载药能力的影响进行实验证。结果显示载体颗粒凹陷较多，粗糙度更大，吸附在凹坑处的亮白色 API

颗粒较多，具有更高载药量，见图 5A。载体颗粒表面凹坑较少，吸附的 API 较少，见图 5B。

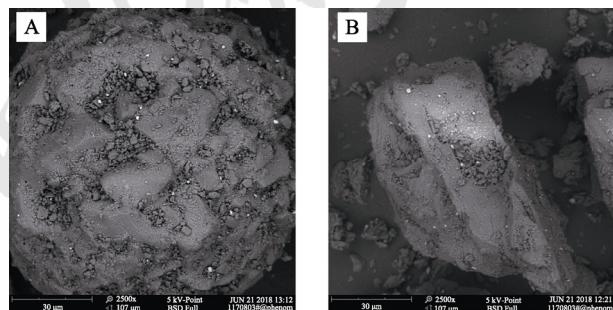


图 5 乳糖载体颗粒粗糙度对于 API 负载量的影响
A—粗糙颗粒的 API 负载情况；B—光滑颗粒的 API 负载情况。

Fig. 5 Influence of the roughness of lactose carrier particles on API loading capacity
A—API loading on rough particles; B—API loading on smooth particles.

3.3 API 颗粒附着性能分析

对于含有特征元素组分的 API 可以利用 SEM-能谱分析技术，直接获得 API 在载体表面的分布情况^[3-4,12-13]。API 颗粒含有 N 元素，而辅料成分为 C、O 元素。通过 SEM-EDS 进行元素面分布，其中 N 元素分布代表 API 分布，O 元素分布代表载体颗粒分布。测试结果显示，API 有效吸附到载体颗粒的凹坑处，结果见图 6。

2020 年，Zhang 等^[34]使用 SEM-EDS 对载体颗粒表面微粉化硫酸沙丁胺醇的附着情况进行研究。在图 7 中，辅料以 O 元素代表其分布，标记为黄色，其分布见图 7I；API 以 S 元素代表其分布，标记为红色，其分布见图 7J；O 与 S 分布叠

加后见图 7K。能谱结果显示 API 成功负载于载体颗粒表面^[34]。

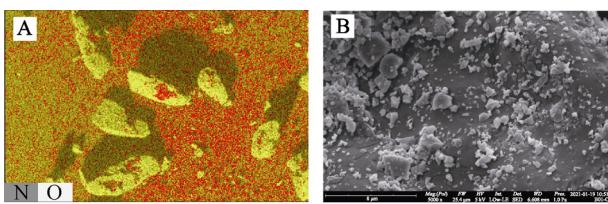


图 6 API 在载体颗粒分布情况
A—能谱面扫结果；B—微区放大电镜图。

Fig. 6 API distribution on carrier particles
A—EDS mapping result; B—SEM image of higher magnification.

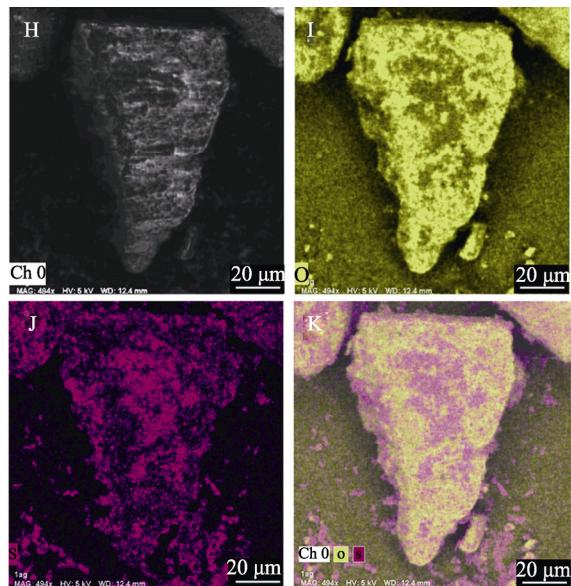


图 7 能谱面扫表征原料药在载体颗粒表面的分布情况^[34]
H—光谱；I—氧谱；J—硫谱；K—融合图。

Fig. 7 EDS mapping of API distribution on carrier particles^[34]
H—optical image; I—oxygen spectra; J—sulfur spectra; K—merged image.

3.4 API 颗粒分离性能评估

在干粉吸入过程中, API 颗粒被载体运载至特定的位置后需要与载体完成分离, 才能进入肺部深处。因此, 可以利用气流模拟 API-载体的分离过程, 通过 SEM 对气流脱附前后的颗粒进行观察, 判断 API 的分离性能。实验中, 笔者首先将制剂撒到导电胶上进行 SEM 表征, 结果见图 8A, 载体颗粒表面广泛分布着尺寸细小的 API; 使用洗耳球对样品进行吹扫, 再次进行 SEM 表征, 结果见图 8B。气流吹扫后的 SEM 结果显示, API 成分在微球表面的吸附明显减少, 证明 API-载体可分离性较好, 可实现有利的药效释放。

4 总结

由于高分辨率、高景深、高放大倍数的特点,

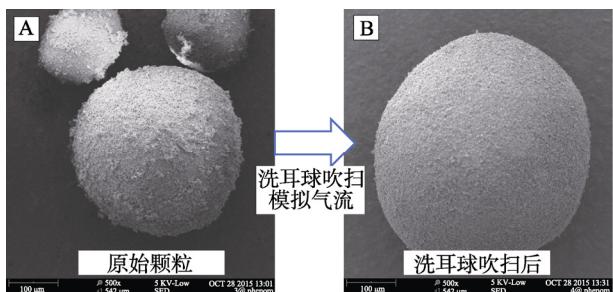


图 8 气流脱附前后颗粒的电镜图片

A—未经气流吹扫的原料药-载体颗粒 SEM 形貌; B—经气流吹扫后的原料药-载体颗粒 SEM 形貌。

Fig. 8 SEM images of before and after flowing desorption
A—SEM morphology of API-carrier particle without air purging; B—SEM morphology of API-carrier particle after air-purging.

SEM 在 DPI 的颗粒表征、表面形貌分析、制剂特性表征方面有着广泛的应用潜力。EDS 能谱分析可在微观区域对具有特征元素的 API 进行标定, 从而有效确认 API 的分布情况。

大量的结果充分验证了 SEM 在 DPI 研发中的重要作用。SEM 可实现载体颗粒形状、颗粒形貌与粗糙度的有效表征。高分辨的成像使得 API 与载体颗粒的负载情况清晰可见。在进行粒径、粒形研究时可借助图像分析工具, 将颗粒分析数量扩展到百颗甚至千颗量级, 其结果更有科学统计意义。本研究表明, 借助 SEM-EDS 可实现对 API 的负载情况的准确判断。

REFERENCES

- [1] RANE A V, THOMAS S, KALARIKKAL N. Microscopy applied to materials sciences and life sciences[M]. CRC Press, 2018.
- [2] BUNJES H, KUNTSCHE J. Light and electron microscopy[M]. Springer, 2016.
- [3] NEWMAN A, WENSLAW R. Solid-state Characterization Techniques[M]/LI T L. Pharmaceutical Crystals: Science and Engineering. Wiley Online Library, 2018: 89-121.
- [4] SHUR J, PRICE R. Advanced microscopy techniques to assess solid-state properties of inhalation medicines[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2012, 64(4): 369-382.
- [5] ARSICCIO A, BARRESI A A, PISANO R. Prediction of ice crystal size distribution after freezing of pharmaceutical solutions[J]. Cryst Growth Des, 2017, 17(9): 4573-4581.
- [6] ODDONE I, BARRESI A A, PISANO R. Influence of controlled ice nucleation on the freeze-drying of pharmaceutical products: The secondary drying step[J]. Int J Pharm, 2017, 524(1/2): 134-140.
- [7] KHADHRAOUI B, TURK M, FABIANO-TIXIER A S, et al. Histo-cytochemistry and scanning electron microscopy for studying spatial and temporal extraction of metabolites induced by ultrasound. Towards chain detexturation mechanism[J]. Ultrason Sonochem, 2018(42): 482-492.

- [8] BALASUBRAMANI K, SIVARAJASEKAR N, NAUSHAD M. Effective adsorption of antidiabetic pharmaceutical (metformin) from aqueous medium using graphene oxide nanoparticles: Equilibrium and statistical modelling[J]. *J Mol Liq*, 2020(301): 112426.
- [9] KHAN B M, QIU H M, XU S Y, et al. Physicochemical characterization and antioxidant activity of sulphated polysaccharides derived from Porphyra haitanensis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020(145): 1155-1161.
- [10] KHAN M S I, OH S W, KIM Y J. Power of scanning electron microscopy and energy dispersive X-ray analysis in rapid microbial detection and identification at the single cell level[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2368.
- [11] ADEWOYE S O, ADENIGBA V O, ADEWOYE A O, et al. Bioremediation of heavy metals from pharmaceutical industry sewages using bimetallic nanoparticles of Eichorniacrassipes [J]. *IOP Conf Ser: Earth Environ Sci*, 2021, 655(1): 012021.
- [12] TACKE S, LUCAS F, WOODWARD J D, et al. High-resolution cryo-scanning electron microscopy of macromolecular complexes[M]//Biological Field Emission Scanning Electron Microscopy. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2019: 265-297.
- [13] MURALIDHARAN P, ACOSTA M F, HAYES D, et al. Solid-state physicochemical characterization and microscopy of particles in dry powder inhalers[J]. *Inhalation*, 2016, 10(2): 20-26.
- [14] VETRÁKOVÁ L, NEDĚLA V, RUNŠTUK J, et al. The morphology of ice and liquid brine in an environmental scanning electron microscope: A study of the freezing methods[J]. *Cryosphere*, 2019, 13(9): 2385-2405.
- [15] ZHAO A Q, YU L, YANG M, et al. Effects of the combination of freeze-thawing and enzymatic hydrolysis on the microstructure and physicochemical properties of porous corn starch[J]. *Food Hydrocoll*, 2018(83): 465-472.
- [16] NOKHODCHI A, MARTIN G P. Pulmonary Drug Delivery[M]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2015.
- [17] TARATULA O, KUZMOV A, SHAH M, et al. Nanostructured lipid carriers as multifunctional nanomedicine platform for pulmonary co-delivery of anticancer drugs and siRNA[J]. *J Control Release*, 2013, 171(3): 349-357.
- [18] LECHANTEUR A, EVRARD B. Influence of composition and spray-drying process parameters on carrier-free DPI properties and behaviors in the lung: A review[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(1): 55.
- [19] PILCER G, AMIGHI K. Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery[J]. *Int J Pharm*, 2010, 392(1/2): 1-19.
- [20] HEALY A M, AMARO M I, PALUCH K J, et al. Dry powders for oral inhalation free of lactose carrier particles[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014(75): 32-52.
- [21] PENG T T, LIN S Q, NIU B Y, et al. Influence of physical properties of carrier on the performance of dry powder inhalers[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(4): 308-318.
- [22] ZIAEE A, ALBADARIN A B, PADRELA L, et al. Spray drying of pharmaceuticals and biopharmaceuticals: Critical parameters and experimental process optimization approaches[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019(127): 300-318.
- [23] FRIJLINK H W, DE BOER A H. Dry Powder inhalers for pulmonary drug delivery[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2004, 1(1): 67-86.
- [24] LEE H G, KIM D W, PARK C W. Dry Powder inhaler for pulmonary drug delivery: Human respiratory system, approved products and therapeutic equivalence guideline[J]. *J Pharm Investig*, 2018, 48(6): 603-616.
- [25] DE BOER A H, DICKHOFF B H J, HAGEDOORN P, et al. A critical evaluation of the relevant parameters for drug redispersion from adhesive mixtures during inhalation[J]. *Int J Pharm*, 2005, 294(1/2): 173-184.
- [26] DICKHOFF B H J, DE BOER A H, LAMBREGTS D, et al. The effect of carrier surface and bulk properties on drug particle detachment from crystalline lactose carrier particles during inhalation, as function of carrier payload and mixing time[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2003, 56(2): 291-302.
- [27] DICKHOFF B H J, DE BOER A H, LAMBREGTS D, et al. The interaction between carrier rugosity and carrier payload, and its effect on drug particle redispersion from adhesive mixtures during inhalation[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2005, 59(1): 197-205.
- [28] YOUNG P M, EDGE S, TRAINI D, et al. The influence of dose on the performance of dry powder inhalation systems[J]. *Int J Pharm*, 2005, 296(1/2): 26-33.
- [29] TONG Z B, KAMIYA H, YU A B, et al. Multi-scale modelling of powder dispersion in a carrier-based inhalation system[J]. *Pharm Res*, 2015, 32(6): 2086-2096.
- [30] ZELLNITZ S, SCHROETTNER H, URBANETZ N A. Surface modified glass beads as model carriers in dry powder inhalers—Influence of drug load on the fine particle fraction[J]. *Powder Technol*, 2014(268): 377-386.
- [31] MÖNCKEDIECK M, KAMPLADE J, FAKNER P, et al. Dry Powder inhaler performance of spray dried mannitol with tailored surface morphologies as carrier and salbutamol sulphate[J]. *Int J Pharm*, 2017, 524(1/2): 351-363.
- [32] CUI Y, SCHMALFÜB S, ZELLNITZ S, et al. Towards the optimisation and adaptation of dry powder inhalers[J]. *Int J Pharm*, 2014, 470(1/2): 120-132.
- [33] ZENG X M, MARTIN G P, MARRIOTT C. Particulate Interactions in Dry Powder Formulation for Inhalation[M]. CRC Press, 2000.
- [34] ZHANG X J, CUI Y T, LIANG R F, et al. Novel approach for real-time monitoring of carrier-based DPIs delivery process via pulmonary route based on modular modified Sympatec HELOS[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(7): 1331-1346.
- [35] FDA. Guidance for industry metered dose inhaler(MDI) and dry powder inhaler(DPI) drug products, Chemistry, Manufacturing and Controls[S]. 1998.
- [36] EP 6.6. Particle size analysis by laser light diffraction[S]. 1994: 2.9.31.
- [37] USP 25. <429> Light Diffraction Measurement of Particle Size: Pharmacopoeial Forum[S]. 2002: 1293-1298.
- [38] XU Z, HICKEY A J. The Physics of Aerosol Droplet and Particle Generation from Inhalers[M]. Springer, 2011.
- [39] 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.

- [40] ZENG X M, MARTIN G P, MARRIOTT C, et al. The influence of carrier morphology on drug delivery by dry powder inhalers[J]. *Int J Pharm*, 2000, 200(1): 93-106.
- [41] ENDRES S C, CIACCHI L C, MÄDLER L. A review of contact force models between nanoparticles in agglomerates, aggregates, and films[J]. *J Aerosol Sci*, 2021(153): 105719.
- [42] YAQOUBI S, CHAN H K, NOKHODCHI A, et al. A quantitative approach to predicting lung deposition profiles of pharmaceutical powder aerosols[J]. *Int J Pharm*, 2021(602): 120568.
- [43] ELSERFY K, CHENG S, CHAN H K, et al. Local dynamics of pharmaceutical powder fluidization using high speed long distance microscopy and particle image velocimetry[J]. *Exp Therm Fluid Sci*, 2021(124): 110367.
- [44] KHO K, HADINOTO K. Dry Powder inhaler delivery of amorphous drug nanoparticles: Effects of the lactose carrier particle shape and size[J]. *Powder Technol*, 2013(233): 303-311.
- [45] PINTO J T, ZELLNITZ S, GUIDI T, et al. Assessment of dry powder inhaler carrier targeted design: A comparative case study of diverse anomeric compositions and physical properties of lactose[J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(7): 2827-2839.
- [46] SHALASH A O, KHALAFALLAH N M, MOLOKHIA A M, et al. The relationship between the permeability and the performance of carrier-based dry powder inhalation mixtures: New insights and practical guidance[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, 19(2): 912-922.
- [47] HOPPENTOCHT M, HAGEDOORN P, FRIJLINK H W, et al. Technological and practical challenges of dry powder inhalers and formulations[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014(75): 18-31.
- [48] RAHIMPOUR Y, KOHSOLTANI M, HAMISHEHKAR H. Alternative carriers in dry powder inhaler formulations[J]. *Drug Discov Today*, 2014, 19(5): 618-626.
- [49] LEE H J, LEE H G, KWON Y B, et al. The role of lactose carrier on the powder behavior and aerodynamic performance of bosentan microparticles for dry powder inhalation[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018(117): 279-289.
- [50] LARHRIB H, MARTIN G P, PRIME D, et al. Characterisation and deposition studies of engineered lactose crystals with potential for use as a carrier for aerosolised salbutamol sulfate from dry powder inhalers[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2003, 19(4): 211-221.
- [51] ISO 9276-6. Representation of results of particle size analysis[S]. 2008-09-15.
- [52] 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.
- [53] TELKO M J, HICKEY A J. Dry Powder inhaler formulation[J]. *Respir Care*, 2005, 50(9): 1209-1227.
- [54] WANG T, RODRIGUEZ-URIIBE A, MISRA M, et al. Sustainable carbonaceous biofiller from miscanthus: Size reduction, characterization, and potential bio-composites applications[J]. *BioResources*, 2018, 13(2): 3720-3739.
- [55] GONZALEZ DE GORTARI M, RODRIGUEZ-URIIBE A, MISRA M, et al. Insights on the structure-performance relationship of polyphthalimide (PPA) composites reinforced with high-temperature produced biocarbon[J]. *RSC Adv*, 2020, 10(45): 26917-26927.

收稿日期：2021-09-07

(本文责编：李艳芳)