吸气模式对吸入粉雾剂模型体外沉积性能的影响

吴 飞[1]，陈 岚[1,2]*，陈东浩[2]
（1. 上海理工大学健康科学与工程学院，上海 200093；2. 杭州畅溪制药有限公司，浙江杭州 311121）

摘要：研究了吸气峰值流速和吸气加速度对 3 种含不同比例细粉乳糖的吸入粉雾剂（DPI）模型体外沉积性能的影响。将布地奈德与乳糖载体和细粉乳糖混合，制得 3 种处方模型（处方 A 的细粉乳糖比例为 10%，处方 B 为 5%，处方 C 不含细粉乳糖）。采用阿尔伯塔理想化口喉模型和新一代撞击器系统来评价 DPI 模型的沉积性能。在 30、60 和 90 L/min 的吸气峰值流速下进行测试，并使用了 2 个分别代表“快速”和“慢速”的吸气加速度条件。结果显示，处方 A 和 B 的总肺部沉积量都显示出对吸气峰值流速的依赖性（P<0.05）；处方 C 的总肺部沉积量虽不受吸气峰值流速的影响，但受到吸气加速度的影响程度最大。此外，3 种处方在“快速”吸气加速度下的小气道沉积量均显著高于在“慢速”吸气加速度下的结果（P<0.05）。由此可见，除了吸气峰值流速之外，吸气加速度也是影响 DPI 体外性能的重要因素。在本研究范围内，细粉乳糖比例升高可改善处方沉积性能，且受到吸气加速度影响的敏感性降低，但会更依赖于吸气峰值流速。

关键词：吸入粉雾剂；布地奈德；细粉乳糖；吸气模式；阿尔伯塔理想化口喉模型；体外评价
中图分类号：R944.9 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-8255(2023)10-1467-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.10.010

Effect of Inhalation Profiles on the *in vitro* Deposition Performance of Dry Powder Inhaler Models

WU Fei[1], CHEN Lan[1,2]*, CHEN Donghao[2]
(*1. School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093; 2. Hangzhou Chance Pharmaceuticals Co., Ltd., Hangzhou 311121*)

ABSTRACT: The effects of peak inhalation flow rate (PIFR) and flow increase rate (FIR) on the *in vitro* deposition performance of three dry powder inhaler (DPI) models with different fine lactose ratios were investigated. Three formulations (formulation A with a fine lactose ratio of 10%, formulation B of 5%, and formulation C without fine lactose) were prepared by mixing budesonide with coarse lactose carrier and fine lactose. The efficiency of particle deposition was assessed by using the Alberta idealized mouth-throat model and a next generation impactor system. *In vitro* testing was performed at PIFRs of 30, 60, and 90 L/min and two FIRs (representing fast and slow inhalation conditions, respectively). The total lung dose (TLD) of formulations A and B showed a dependence on PIFR; but the TLD of formulation C which was not affected by PIFR was most affected by FIR. In addition, the small airways dose (SAD) of all three formulations was significantly higher at fast FIR than those at slow FIR (P<0.05). In addition to PIFR, FIR was an important factor affecting the *in vitro* performance of DPI. Within the scope of the experiments in this study, the fine lactose ratio of the formulations had a positive correlation with the deposition performance, showing a lower sensitivity to the FIR, but was more dependent on the PIFR.

Key Words: dry powder inhaler; budesonide; fine lactose; inhalation profile; Alberta idealized mouth-throat model; *in vitro* evaluation

吸入粉雾剂（dry powder inhaler，DPI）是治疗哮喘和 COPD 等呼吸道疾病的常用药物[1]。大多数 DPI 都是被动式的，需要依靠患者主动吸气来流化、解聚和分散药物，从而产生能够递送至肺部的干粉气溶胶。因此，这类 DPI 的性能可能会受到患者吸

收稿日期：2023-03-20
作者简介：吴 飞(2001—)，男，硕士研究生，专业方向：吸入粉雾剂吸气模式。
通信作者：陈 岚(1973—)，女，副教授，博士，从事肺吸入制剂及新型给药装置的研究。
E-mail：lanlanlanchen@hotmail.com

气模式的影响，其中较重要的参数是吸气峰值流速、吸气加速度和吸气体积[2]。这些参数可能影响药物的肺部沉积量和沉积分布，从而对临床疗效产生影响。

撞击器是评价DPI体外沉积性能的“金标准”[3]。传统的撞击器系统只能产生恒速的吸气曲线，这与患者在实际应用过程中产生的、流速变化的吸气曲线有很大差异；其中吸气加速度是主要区别之一，因为许多患者无法产生像真空泵一样快的吸气加速度[4]。吸气加速度对某些DPI的沉积性能会有很大影响，因为药物的流化、解聚和分散在吸入动作开始的瞬间就立即发生，且这一过程在达到峰值流速之前就已经结束[5]。因此，从装置中释出的气溶胶流速可能会低于峰值流速，而传统的撞击器系统没有考虑到吸气加速度对药物递送的影响，导致体内外结果出现较大差异。

本研究在常规撞击器测试系统的基础上引入了一个能够近似模拟人体真实吸气加速度的结构。目前尚未见研究变流速吸气条件下细粉乳糖比例对DPI沉积性能影响的报道，而且这一变量的影响可能会因为测试通常在恒定流速下进行而被忽视。本研究在3个吸气峰值流速（30、60和90 L/min）下，使用了2个吸气加速度（“快速”和“慢速”）条件，对3种含不同比例细粉乳糖的布地奈德（budesonide，**1**）DPI模型的体外沉积性能进行了考察。

1　仪器与试药

新一代撞击器、TSI4040型流量计、TPK流量控制器及真空泵（英国Copley公司）；1260 DAD型高效液相色谱仪（美国Agilent公司）；Tubular TRF型三维混合机（瑞士华宝公司）；吸入器Breezhaler®（瑞士Novartis公司）。

微粉化**1**［西班牙Chemo公司，批号PR190178，d(0.5) 1.38 μm，跨距1.92］；粗载体乳糖［型号Inhalac® 206，批号101WSHD，d(0.5) 83 μm，跨距2.82］和细粉乳糖［型号Inhalac® 300，批号104FW32，d(0.5)5 μm，跨距1.32］（荷兰DFE Pharma公司）；吸入用空心羟丙甲纤维素（HPMC）胶囊壳（苏州胶囊有限公司，规格3号）。

2　方法与结果

2.1　DPI模型的制备

将微粉化**1**、细粉乳糖Inhalac® 300和粗乳载体糖Inhalac® 206分别按质量比2∶10∶88、2∶5∶93和2∶0∶98混合，得处方A、B和C；3种处方的混合总量均为15 g。混合时的环境温度为（25±2）℃、相对湿度为（50±5）%。

2.2　**1**含量和混合均匀度检测

从混合后的3种处方粉末中各随机选取5个样本，每次取样量为20 mg。采用HPLC法测定**1**的含量。色谱条件：色谱柱 YMC-Triart C_8柱（3 mm×75 mm，3 μm）；流动相 35 mmol/L六氟磷酸钾缓冲液（pH 3.7）；检测波长 214 nm；柱温 35 ℃；流速 0.6 mL/min；进样量100 μL。

本研究处方A、B和C中**1**含量的检测结果分别为（96.5±1.1）%、（96.1±0.9）%和（95.3±1.4）%（n=5）。各取样点**1**含量的相对标准偏差均小于5%，表明混合粉末均匀度符合要求，可用于后续试验。

2.3　体外沉积性能测试

本研究的体外沉积性能测试系统如图1所示。该系统由阿尔伯塔理想化口喉模型（Alberta idealized mouth-throat model，AIT）、新一代撞击器（next generation impactor，NGI）、吸气加速度控制器、临界流量控制器和真空泵依次连接组成。

AIT结合了上呼吸道的基本几何特征以及通过成像研究获得的尺寸参数[6]，能在体外模拟人类口腔和咽喉的特征[7]，在气溶胶研究领域得到了广泛认可。与直角喉管相比，AIT能更真实地模拟气溶胶在人类口腔和咽喉中递送和沉积的物理过程[8]。

NGI根据惯性撞击的原理分离颗粒，每个层级代表一个恒定的惯性撞击参数[9]，沉积在NGI同一层级的颗粒可能会表现出在肺部相对一致的局部沉积[10]。WEERS[9]建议根据撞击器层级的分组来定义颗粒在小气道沉积的比例，例如将NGI的第4层级（撞击参数为165 $\mu m^2 \cdot L \cdot min^{-1}$）作为分界点。本研究照此定义NGI第4层级到微孔收集器（MOC）内的药物颗粒为沉积在小气道的颗粒。

本研究选择了6种不同的吸气曲线对DPI模型进行测试，在30、60和90 L/min的吸气峰值流速（peak inhalation flow rate，PIFR）下，同时使用了2种吸气加速度（flow increase rate，FIR）条件。吸

气加速度由吸气曲线初期上升阶段的斜率表示，定义为从峰值流速的 20%增加到 80%的气流平均加速度。该斜率值由 20%吸气峰值流速增加到 80%吸气峰值流速期间的线性插值计算得出[11]。“快速”吸气加速度大于 300 L·min^{-1}·s^{-1}，“慢速”吸气加速度小于 60 L·min^{-1}·s^{-1}：二者代表了人使用 Breezhaler® 吸气时可能出现的极端吸气加速度情况[12]。

本研究中通过调节流量控制器的阀门开度来控制峰值流速，调节其开启和关闭时间以控制吸气体积，调节自制吸气加速度控制器的空腔体积大小来控制吸气加速度，从而生成所需的吸气曲线。使用流量计测量和监控系统的流速变化，同时利用 Labview 18.0 版软件以每 1 s 20 个点的频率采集流量计数据并将其显示和记录在电脑上。图 2 为代表性吸气曲线示意图，图 2A 和 2B 分别表示使用 Breezhaler® 吸入装置在吸气峰值流速为 60 L/min 下的加速度“快速”和“慢速”吸气曲线。

测试前，首先对 AIT 内表面和撞击器各层级的收集盘进行涂层处理，涂层液由 20% Tween-80 和 80%甘油组成。测试时，首先开启真空泵并调节好吸气曲线，随后将单粒装有不同处方的胶囊（灌装量为 10 mg）放于 Breezhaler® 装置中。按压装置两侧的按钮刺破胶囊，使用自制的适配器将吸入器与 AIT 紧密连接，最后启动流量控制器进行测试。重复上述步骤，单组试验抽吸 3 粒胶囊，每组试验重复 3 次。测试结束后，用稀释剂溶解胶囊，润洗吸入器、AIT、预分离器（Pre）和 NGI 各层级，洗液定容、摇匀，随后照“**2.2**”项下方法检测 **1** 的含量。

2.4 数据处理方法及结果

本研究的体外评价指标包括：递送剂量（delivered dose，DD），从吸入装置中递送出来的剂量，即 AIT 和 NGI 内收集的药物总量；总肺部沉积量（total lung dose，TLD），通过 AIT 沉积在其下游的药物量，即 Pre 和 NGI 内收集的总药物量；小气道沉积量（small airways dose，SAD），从 NGI 第 4 层级到 MOC 内收集的药物量。

使用 Microsoft Excel 2016 版软件对体外测试结果进行统计分析，计算各个沉积部位 **1** 的质量均值和标准偏差值。两组数据之间的显著性差异采用双侧 *t* 检验进行，显著性水平设为 0.05，P<0.05 表示两组差异具有统计学意义。使用 Origin 2022 版软件（OriginLab，美国）进行线性回归和方差分析，

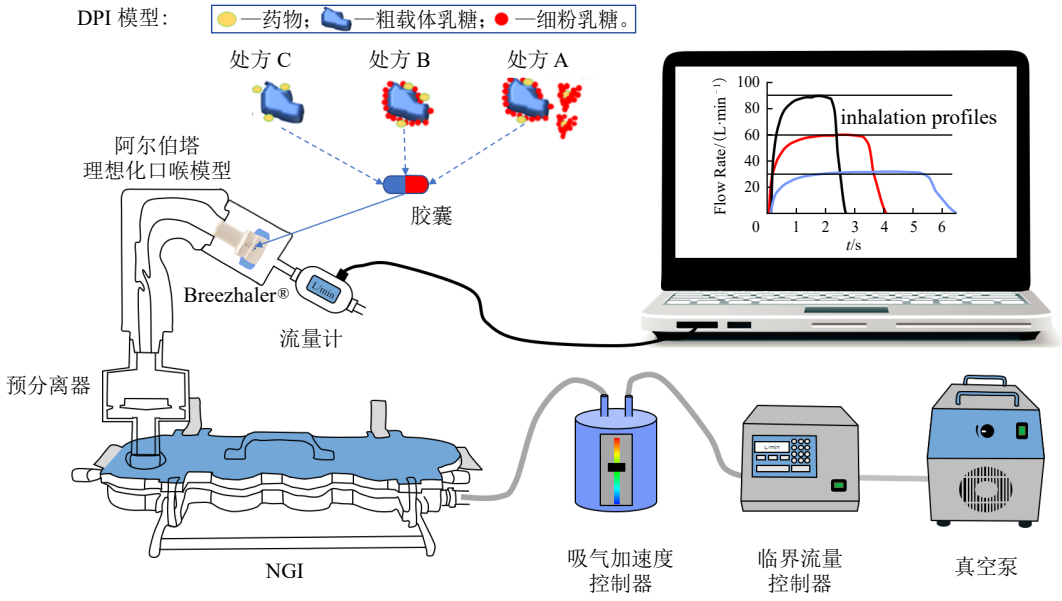
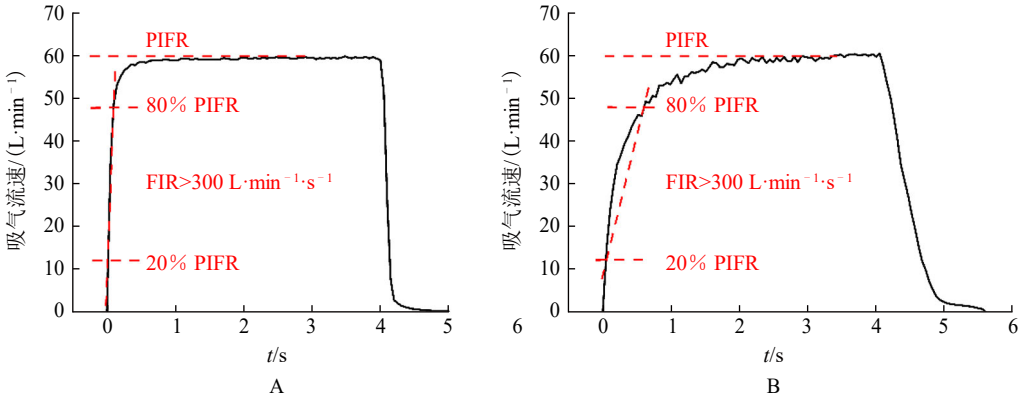


图 1 本研究使用的体外测试系统示意图

Fig.1 Schematic Diagram of the *in vitro* Test System Used during the Course of This Work



A—“快速”吸气加速度曲线；B—“慢速”吸气加速度曲线。

图 2　吸气峰值流速在 60 L/min 时的代表性吸气模式

Fig.2　Representative Inhalation Profiles at Peak Inhalation Flow Rate of 60 L/min

以评估 DD、TLD 和 SAD 受峰值流速的影响程度。

2.4.1　3 种 DPI 模型的体外测试结果

图 3 显示了处方 A、B 和 C 在 3 种吸气峰值流速和 2 种吸气加速度测试条件下的 **1** 在包括 AIT 和 NGI 在内的各部分的沉积量。

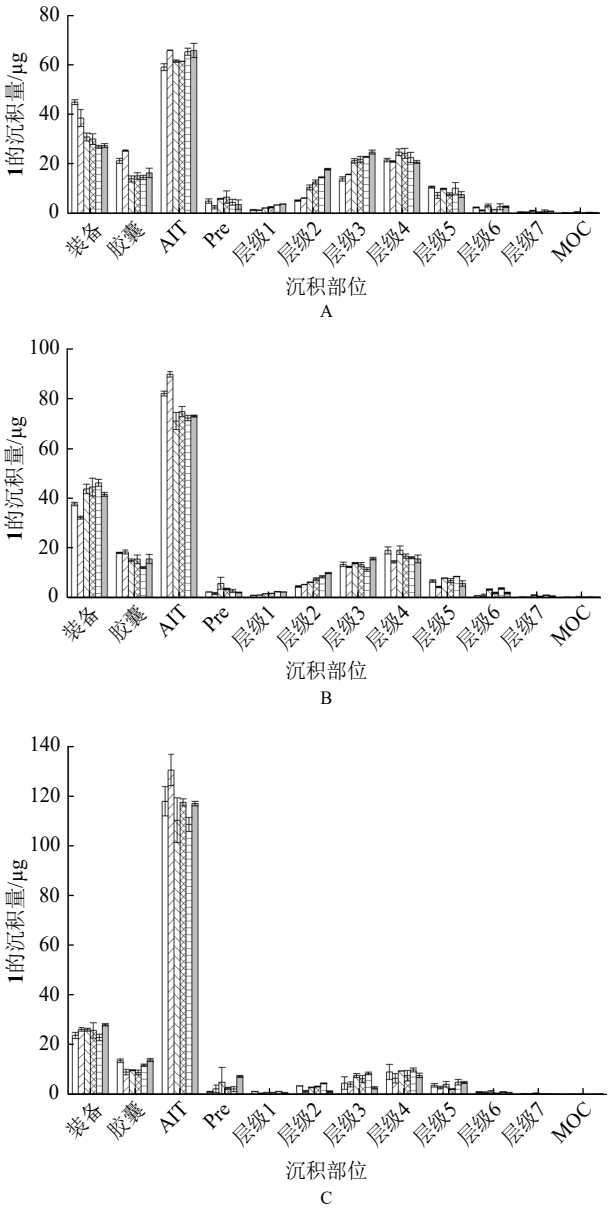
2.4.2　吸气峰值流速和加速度对 DPI 体外沉积性能的影响

由于 3 种处方的含量检测结果存在差异，为进行更合理地对比研究，将 3 个体外指标（DD、TLD 和 SAD）的绝对值转换为与标示剂量的百分比（以下记作 DD%、TLD%和 SAD%），如图 4 所示。结果显示，处方 A 的 DD%随吸气峰值流速的增大而明显增大（P<0.05），由 30 L/min 下的 62%上升到 90 L/min 下的 78%，而处方 B 和处方 C 的 DD%均不受吸气峰值流速的影响，分别保持在 67%和 75%左右。吸气峰值流速从 30 L/min 增至 60 L/min，3 种处方的 TLD 都有显著提升（P<0.05）。此外，3 种处方的 SAD 基本不受吸气峰值流速的影响。

本研究将“快速”与“慢速”吸气加速度条件下结果的比值定义为“加速度比值”，以此来反映处方对吸气加速度的敏感性，如图 5 所示。结果显示，3 种处方 DD 的“加速度比值”都趋近于 1，表明它们的 DD 均不受吸气加速度的影响。在吸气峰值流速为 30 L/min 时，3 种处方 TLD 的“加速度比值”均明显大于 1（P<0.05），表明在该吸气峰值流速下，“快速”吸气加速度条件能产生更高的 TLD；在吸气峰值流速为 60 L/min 时，处方 A 的 TLD“加速度比值”趋近于 1，而处方 B 和处方 C 的结果分别为 1.2 和 1.5，表明在该流速下，仅处方 A 不受吸气加速度的影响；在吸气峰值流速为 90 L/min 时，仅处方 C 的 TLD 的“加速度比值”明显大于 1，表明仅处方 C 在该流速下会受吸气加速度的影响。此外，3 种处方 SAD 的“加速度比值”均明显大于 1，表明对于上述任一处方，在“快速”吸气加速度下的 SAD 均明显大于“慢速”吸气加速度条件（P<0.05）。

2.4.3　含不同比例细粉乳糖的 DPI 受吸气流速参数的影响程度

如图 4 所示，在任一吸气模式下，处方 A 的 TLD 和 SAD 都是最高的，且显著高于处方 C（P<0.01），表明添加了适量细粉乳糖的处方沉积效率更高。处方 A 的 DD%结果的线性回归直线明显偏离水平线（P<0.05），而处方 B 和 C 则相对保持水平。3 个处方的 TLD 受吸气峰值流速的影响程度有明显差异，处方 A 的线性回归斜率最大，表明对吸气峰值流速的依赖性最大，而处方 C 对吸气峰值流速的依赖性最小。相反，从图 5 可见，处方 C



A—处方 A（含 10% Inhalac® 300）；B—处方 B（含 5% Inhalac® 300）；C—处方 C（不含 Inhalac® 300）。

□—30 L/min，快速；▨—30 L/min，慢速；▧—60 L/min，快速；▩—60 L/min，慢速；▭—90 L/min，快速；■—90 L/min，慢速。

图 3 体外测试系统各部分的 1 平均沉积量（*n*=3）

Fig.3 Mean Deposition Values of **1** in the Components of the *in vitro* Test System（*n*=3）

的 TLD 和 SAD 的“加速度比值”均明显大于处方 A（P<0.01），表明处方 C 依赖于吸气加速度以获得更高的 TLD，而处方 A 则相对不受吸气加速度的影响（即敏感性较低）。

3 讨论

3.1 吸气峰值流速和吸气加速度对 DPI 沉积性能的影响

研究认为空气动力学直径小于 5 μm 的颗粒能沉积在肺部，小于 2 μm 的颗粒则沉积在小气道 [13]。然而，即使吸入颗粒的直径都相同，DPI 的肺部沉积也会受到吸气模式的影响 [14]。

TLD 为通过口喉部位沉积在其下游的药物总质量，颗粒在口喉部位的沉积主要受到惯性碰撞的影响，而评价颗粒随流性的指标为斯托克斯数（Stk），如式① [15] 所示。

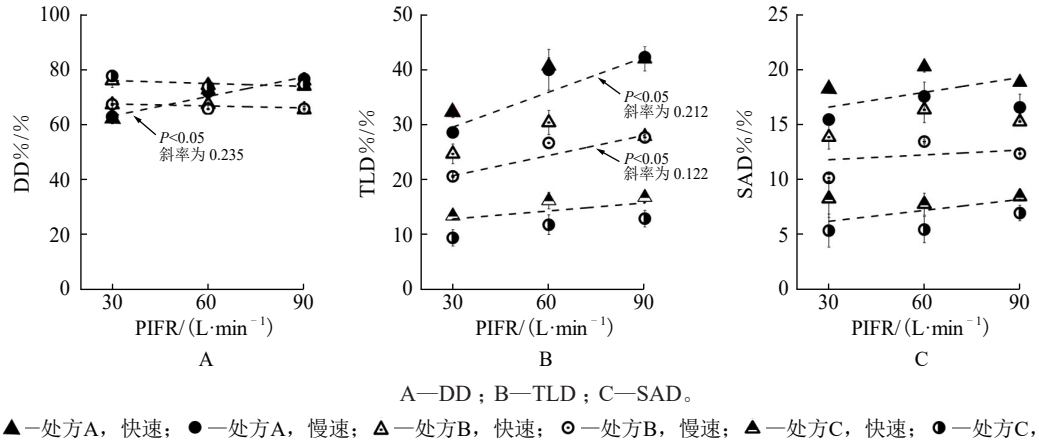
$$\mathrm{Stk}=\frac{d_a^2 QC}{9\ \mu D} \qquad 式①$$

式中：d_a 是颗粒的空气动力学直径；Q 是携带气溶胶的空气的特征流速；C 为坎宁安修正系数；μ 是空气的黏度；D 为气道的特征直径。

由式①可知，空气流速的增大会导致 Stk 增大，使药物颗粒在口喉部沉积的概率增加，从而导致 TLD 的减小。另一方面，流速的增加也会导致粉末分散程度增加，导致更多的药物颗粒从大的载体或团聚物中脱离出来，使整体药物颗粒的 d_a 降低，降低药物颗粒沉积在口喉部的概率，从而增加 TLD。

本研究的 3 种处方在低流速条件（吸气峰值流速为 30 L/min）下，气流的剪切力小于药物的黏附力（包括范德华力、机械力、静电力等 [16]），因此药物颗粒不宜从载体表面分离出来。当吸气峰值流速达到 60 L/min 时，气流对颗粒表面的剪切作用增强，药物颗粒较易脱离。并且而由式①可知，脱离载体后的药物颗粒粒径小、Stk 小、随流性好，不易与口喉发生碰撞，从而显著提升了 TLD。然而，当吸气峰值流速由 60 L/min 增至 90 L/min 时，尽管药物颗粒粒径小，但流速提升使得其 Stk 增大、随流性降低，因此相较于 60 L/min 试验组出现了更多的口喉残留，粉末分散性增加带来的肺部沉积增量与惯性撞击造成的口喉沉积量几乎抵消，从而导致 TLD 基本保持不变。

吸气峰值流速是影响沉积性能的重要吸气参数，但不一定是决定性的吸气参数，如果吸气峰值

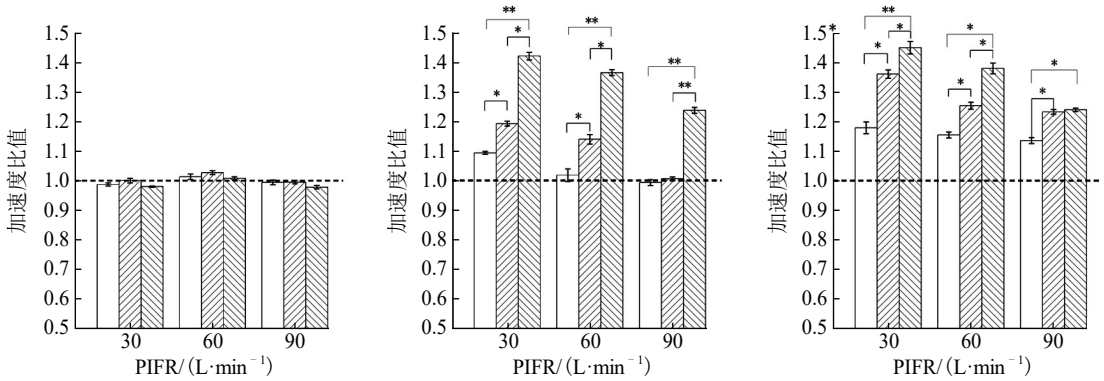


A—DD；B—TLD；C—SAD。

▲—处方A，快速；●—处方A，慢速；△—处方B，快速；⊙—处方B，慢速；▲—处方C，快速；◐—处方C，慢速。

图 4　体外测试结果（虚线为 **1** 占标示剂量的百分比与吸气峰值流速的线性回归线，$P<0.05$ 表示显著偏离水平线。）

Fig.4　Results of *in vitro* Testing (Dash line represents the line of regression for **1** percentage of nominal dose with peak inhalation flow rate; $P<0.05$ means the deviation from zero is significant.)



A—DD；B—TLD；C—SAD。

□—处方A；▨—处方B；▧—处方C。

图 5　“快速”和“慢速”吸气加速度条件下所得 3 项指标的比值（采用双侧 *t* 检验法，* 表示 $P<0.05$，** 表示 $P<0.01$）

Fig.5　Ratios of Three Indicators Obtained under Fast and Slow Flow Increase Rate Conditions (Two-tailed *t* Test, * Represents $P<0.05$, ** Represents $P<0.01$)

流速相同而吸气加速度不同，肺部沉积量也会产生差异。DOROSZ 等[5]研究表明，药物的流化、解聚和分散在吸入动作开始的瞬间就立即发生，且这一过程在达到峰值流速之前就已经结束，因此与“慢速”吸气加速度相比，“快速”吸气加速度造成了更多的药物颗粒解聚，从而提高了药物在肺部的沉积。这印证了本研究 3 种处方在吸气峰值流速为 30 L/min 时，“快速”吸气加速度条件下均能产生更高的 TLD。而 UNG 等[17]认为，吸气加速度的影响实质上反映了一种潜在的流速依赖效应，因为不同的吸气加速度条件会导致粉末雾化过程中有效流速的差异。他们认为“慢速”和“快速”吸气加速度曲线下药物颗粒具有不同的流速；与“快速”吸气相比，“慢速”吸气会导致较低的有效流速。因此，如果 TLD 随着吸气峰值流速的增加而相对明显地增加，则预计 TLD 的“加速度比值”会大

于 1，而如果 TLD 随着吸气峰值流速增加而明显下降，则会导致 TLD 的“加速度比值”小于 1。本研究处方 B 和 C 的结果符合这一猜想，然而即使吸气峰值流速从 30 L/min 增至 60 L/min，处方 A 的 TLD 发生了更明显的变化，但在吸气峰值流速为 60 L/min 时，“快速”和“慢速”吸气加速度产生的结果并无差异。

在小气道沉积方面，“快速”吸气加速度下的 SAD 均明显大于“慢速”吸气加速度（P<0.05）。这可能是因为在“慢速”吸气加速度下，最初释放的药物颗粒尚未脱离团聚物或载体，仅有少量已分散出来的药物颗粒被夹在最初的气流区域内；随着流速逐渐变大，更多的药物颗粒被释放且分散出来，但这部分药物颗粒被夹在中间的气流区域内。这种情况可能会限制药物颗粒在肺部的沉积，因为最初流向小气道的气流携带的药物颗粒很少。相比之下，“快速”吸气加速度下则有更多的药物颗粒分散出来并夹在最初的气流区域内，从而导致了二者 SAD 的差异。

3.2 含不同比例细粉乳糖的 DPI 受吸气流速参数的影响程度

在本研究范围内，细粉乳糖含量越高的处方药物分散性能越好，受吸气加速度的影响越小，但却更依赖于吸气峰值流速。细粉乳糖影响 DPI 沉积性能的机制可以用活性位点理论 [18] 和药物 - 细粉团聚理论 [19] 来解释。处方 A 具有高比例的细粉乳糖，处于低能位点的药物颗粒较多，且药物与细粉乳糖之间形成的团聚物相对更多，药物在低流速下也能较轻易地从载体表面分离出来，因此沉积性能较好，也相对不易受到吸气加速度的影响。而对于不含细粉乳糖的处方 C，大多数药物直接与载体较光滑的表面接触，因而处于高能位点；在吸气的初始阶段如果没有足够大的气流剪切力，会导致部分药物无法从载体表面分离出来。因此在“慢速”吸气条件下的药物分散性能会比“快速”吸气条件明显减弱。

3.3 总结

本研究表明，DPI 的体外沉积性能不仅取决于吸气峰值流速，吸气加速度也是影响 DPI 体外沉积性能的一个重要因素。在本研究范围内，含不同比例细粉乳糖 DPI 的体外沉积性能和其受到吸气模式的影响程度有明显差异，细粉比例最高的处方 A 的肺部沉积性能最好，受到吸气加速度的影响最小，受到吸气峰值流速的影响最大；虽然细粉比例最低的处方 C 的肺部沉积性能最差，但却不受吸气峰值流速的影响，而受到吸气加速度的影响最大。综上所述，对于不同的处方，吸气峰值流速及吸气加速度的变化都会产生不同程度的影响，而影响大小或敏感程度却因处方而异。因此，对于临床应用来说，研究不同 DPI 的分散性能和沉积表现随吸气模式改变而发生变化的规律非常重要，值得进一步探讨。

参考文献：

[1] DE BOER A H, HAGEDOORN P, GRASMEIJER F. Dry powder inhalation, part 2: the present and future [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2022, **19**(9): 1045-1059.

[2] ABADELAH M, ABDALLA G, CHRYSTYN H, *et al*. Gaining an insight into the importance of each inhalation manoeuvre parameter using altered patients' inhalation profiles [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2021, **61**: 102181.

[3] DOUB W, STEIN S, MITCHELL J, *et al*. Addressing the need for controls on particle bounce and re-entrainment in the cascade impactor and for the mitigation of electrostatic charge for aerodynamic particle size assessment of orally inhaled products: an assessment by the international consortium on regulation and science (IPAC-RS) [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, **21**(7): 239.

[4] 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.

[5] DOROSZ A, ŻACZEK M, MOSKAL A. Dynamics of aerosol generation and release – dry powder inhaler performance considerations [J]. *J Aerosol Sci*, 2021, **151**: 105673.

[6] STAPLETON K W, GUENTSCH E, HOSKINSON M K, *et al*. On the suitability of *k-ε* turbulence modeling for aerosol deposition in the mouth and throat: a comparison with experiment [J]. *J Aerosol Sci*, 2000, **31**(6): 739-749.

[7] GALLEGOS-CATALÁN J, WARNKEN Z,

BAHAMONDEZ-CANAS T F, *et al*. Innovating on inhaled bioequivalence: a critical analysis of the current limitations, potential solutions and stakeholders of the process [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(7): 1051.

[8] WEERS J G, CLARK A R, RAO N, *et al*. *In vitro-in vivo* correlations observed with indacaterol-based formulations delivered with the Breezhaler® [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2015, **28**(4): 268-280.

[9] WEERS J. Regional deposition of particles within the respiratory tract should be linked to impaction parameter, not aerodynamic size [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2018, **31**(2): 116-118.

[10] HAYNES A, GELLER D, WEERS J, *et al*. Inhalation of tobramycin using simulated cystic fibrosis patient profiles [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2016, **51**(11): 1159-1167.

[11] GREGULETZ R, ANDERSSON P U, COOPER A, *et al*. A cross-industry assessment of the flow rate-time profiles of test equipment typically used for dry-powder inhaler (DPI) testing: part 1 – compendial apparatuses [J]. *Aerosol Sci Technol*, 2020, **54**(12): 1424-1447.

[12] AZOUZ W, CHETCUTI P, HOSKER H S, *et al*. The inhalation characteristics of patients when they use different dry powder inhalers [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2015, **28**(1): 35-42.

[13] HILLYER E V, PRICE D B, CHRYSTYN H, *et al*. Harmonizing the nomenclature for therapeutic aerosol particle size: a proposal [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2018, **31**(2): 111-113.

[14] DOLOVICH M B, MITCHELL J P, ROBERTS D L. Re: "Harmonizing the nomenclature for therapeutic aerosol particle size: a proposal" by Hillyer *et al*. (*J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2018[**31**(2): 111-113]; DOI: 10/1089/jamp. 2017. 1396) [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2018, **31**(4): 266-268.

[15] DARQUENNE C. Deposition mechanisms [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2020, **33**(4): 181-185.

[16] STEGEMANN S, FAULHAMMER E, PINTO J T, *et al*. Focusing on powder processing in dry powder inhalation product development, manufacturing and performance [J]. *Int J Pharm*, 2022, **614**: 121445.

[17] UNG K T, CHAN H K. Effects of ramp-up of inspired airflow on in vitro aerosol dose delivery performance for certain dry powder inhalers [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, **84**: 46-54.

[18] 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.

[19] SHALASH A O, ELSAYED M M A. A new role of fine excipient materials in carrier-based dry powder inhalation mixtures: effect on deagglomeration of drug particles during mixing revealed [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, **18**(8): 2862-2870.