喷雾冷冻干燥无载体型吸入粉雾剂的结构及运输稳定性

延文琪[#]，张盛宇[#]，严　珅，陆康炜，吴　铎[*]
（苏州大学材料与化学化工学部，江苏苏州 215123）

摘要：该研究考察了喷雾冷冻干燥无载体型吸入粉雾剂的运输稳定性。以盐酸环丙沙星作为模型药物，L-亮氨酸作为赋形剂配制前驱液，使用2种不同的雾化器（超声雾化器和双流体雾化器）以及团队自主研发设计的微流控喷雾冷冻塔结合真空冷冻干燥机进行制粒。然后，比较了所得2种模型微粒的形貌、静态几何粒径、动态几何粒径和体外肺部沉积性能，并评价了不同转速（20、40、60和80 r/min）和时间（15、30、60、180和360 min）下微粒的模拟运输稳定性。结果表明，双流体雾化器制得的模型微粒具有更好的体外肺部沉积性能，且其模拟运输稳定性也较高。

关键词：喷雾冷冻干燥；无载体型吸入粉雾剂；盐酸环丙沙星；雾化器；运输稳定性
中图分类号：R943；R944.9；TQ420.6[+]8　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2025)05-0635-08
引用：延文琪，张盛宇，严　珅，等．喷雾冷冻干燥无载体型吸入粉雾剂的结构及运输稳定性[J]．中国医药工业杂志，2025, 56(5): 635-642．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.05.010

Structure and Transport Stability of Spray Freeze Dried Carrier-free Dry Powder for Inhalation

YAN Wenqi[#], ZHANG Shengyu[#], YAN Shen, LU Kangwei, WU Duo*
(*College of Chemistry, Chemical Engineering and Materials Science of Soochow University, Suzhou 215123*)

ABSTRACT: The transport stability of a carrier-free dry powder for inhalation (CfDPI) produced by spray freeze drying was investigated. Ciprofloxacin hydrochloride was served as a model drug, and L-leucine was used as an excipient to prepare the precursor liquid. Two different atomizers (ultrasonic atomizer and two-fluid atomizer) and a self-designed micro-fluidic jet spray freezing tower (MfJSFT) with a freeze dryer were used to prepare two types of model microparticles, and their morphology, static geometric diameter, dynamic geometric diameter and *in vitro* deposition performance were compared. The simulated transport stability of the microparticles was also evaluated at various speeds (20, 40, 60 and 80 r/min) and time points (15, 30, 60, 180 and 360 min). The results showed that the model microparticles produced by the two-fluid atomizer had better *in vitro* deposition performance, and its simulated transport stability was also relatively high.

Key Words: spray freeze drying; carrier-free dry powder for inhalation; ciprofloxacin hydrochloride; atomizer; transport stability

无载体型吸入粉露剂（carrier-free dry powder for inhalation，CfDPI，又称无载体型干粉吸入剂）的排空率、肺部递送效率和递送均匀度都优于载体型吸入粉雾剂，尤其适用于递送高剂量抗菌及其他抗感染类API。例如，API包埋型吸入粉雾剂（API embedded dry powder for inhalation，AeDPI）[1—2]，仅由API与赋形剂组成，通过变更赋形剂种类、调节添加量，以及优化制剂工艺参数等方式，就可控制微粒的形貌、尺寸、密度和表面组成等结构属性，从而实现更佳的肺部递送效率。目前已有妥布

[#] 对文章贡献等同。
收稿日期：2024-09-25
基金项目：国家自然科学基金面上项目（22278284）
作者简介：延文琪（1998—），男，硕士研究生，专业方向：吸入制剂稳定性。
张盛宇（1992—），男，博士，从事颗粒工程的研究。
通信作者：吴　铎（1981—），男，教授，博士生导师，从事喷雾制粒微纳介观动态结构调控的理论基础与工业化放大研究。
E-mail：duo.wu@suda.edu.cn

霉素吸入溶液（TOBI®）、茚达特罗莫米松吸入粉雾剂（Atectura®）和胰岛素吸入粉雾剂（Exubera®）等多款应用 AeDPI 技术的产品获批上市，还有伊曲康唑吸入剂（PUR1900）[3] 和伏立康唑吸入粉雾剂（TFF VORI）[4] 等在研品种。

近年来各种制粒工艺被用于开发 AeDPI 产品。其中，喷雾冷冻干燥技术结合了喷雾干燥技术和传统冷冻干燥工艺的优势 [5—6]，利用冰晶作为绿色造孔剂（pore former，PF），可制备多孔且低密度的脆性微粒 [7]。这类微粒在使用时可利用吸入器筛网的分散作用进一步减小尺寸，获得比冷冻干燥或喷雾干燥微粒更高的深肺沉积率 [8]。对于喷雾冷冻干燥的微粒，雾化器参数是决定其尺寸的关键因素之一。常用的雾化器包括超声雾化器（ultrasonic atomizer，UA）和双流体雾化器（two-fluid atomizer，TA）。UA 是一种通过压电元件将高频电能转化为机械能，利用机械振动将液滴破碎成细小液滴的雾化器；TA 则利用雾化器内部的孔道设计，使通过的料液与气体在雾化器出口端以较大的相对速度进行碰撞，产生大于液体表面张力的摩擦力，从而使料液发生雾化。尽管喷雾冷冻干燥技术能够制备体外肺部沉积性能优异的 AeDPI 微粒，但其多孔、低密度和脆性等结构特征也导致其机械强度较低，可能会在灌装 [9]、运输 [10] 和贮存 [11—12] 过程中发生不同程度的破碎。因此，很有必要针对喷雾冷冻干燥所得 AeDPI 微粒的运输稳定性进行深入研究。

鉴于此，本研究以盐酸环丙沙星（ciprofloxacin hydrochloride，**1**）为模型药物 [13]，亮氨酸（L-leucine，**2**）为赋形剂，并利用团队自主设计开发的微流控喷雾冷冻塔（micro-fluidic jet spray freezing tower，MfJSFT）结合 2 种雾化器进行制粒，然后分别对 2 种模型微粒进行结构表征及性能评价，考察其在模拟运输过程中的稳定性，以期为基于 AeDPI 技术的产品开发和监管提供参考。

1　仪器与试药

SPLab01 型注射泵（保定申辰泵业有限公司）；DGJ-10C 型真空冷冻干燥机（上海博登生物科技有限公司）；SU1510 型扫描电镜、MC1000 型离子溅射仪均购于日本 Hitachi 公司；HELOS-INHALER 型激光衍射粒度分析仪（德国 Sympatec 公司）；新一代级联撞击器（next generation impactor，NGI，英国 Copley Scientific 公司）；P5 型紫外-可见分光光度计（上海美谱达仪器有限公司）；BDD51 型吸入器（上海华瑞气雾剂有限公司）。

1 原料药［盐酸环丙沙星，梯希爱（上海）化成工业发展有限公司，纯度≥ 98%］；**2**（上海泰坦科技股份有限公司，纯度≥ 99%）；Tween-20（日本东京化学工业株式会社）；甲醇（美国 Thermo Fisher 公司，色谱纯）；3 号 HPMC 胶囊（苏州胶囊有限公司）；试验使用 Milli-Q 型超纯水系统（德国 Merck 集团）制备的超纯水。

2　方法与结果

2.1　模型微粒的制备

配制 **1** 和 **2** 质量比为 7 ∶ 3、总固含量为 2% 的前驱液，并在 25 ℃、600 r/min 条件下搅拌至澄清、透明，装载于 50 mL 注射器中，然后固定于注射泵上，设定进料流量为 5 mL/min，分别采用 UA 和 TA 雾化，移至 MfJSFT，在 - 40 ℃（全塔温度）下冷冻得冰球颗粒。再将冰球颗粒转至真空冷冻干燥机中，在 - 60 ℃和 1 Pa 条件下冷冻干燥 72 h，得干燥后样品。分别将采用 UA 和 TA 制得的新鲜样品命名为 U-Fresh 和 T-Fresh。

2.2　模型微粒的结构表征及性能评价

2.2.1　形貌和静态几何粒径

采用 SEM 观察微粒形貌。将微粒通过双面导电胶固定在样品台上，置离子溅射仪中，设置电流为 15 mA，真空溅射 30 s 后，将样品台置扫描电镜工作腔中，抽真空后设置加速电压为 15 kV，调节工作距离为 10 ～ 15 mm，在不同倍数下观察微粒形貌并拍摄。采用 Image J 1.44p 软件 [14] 对 SEM 照片进行微粒粒径的统计分析。为了获得具有代表性和统计学意义显著的结果，每份样品选取 100 ～ 200 个微粒，计算每个投影的最小外接圆当量直径，其直径中值即为微粒的中值静态几何粒径［median static geometric diameter，$d(0.5)_s$］。使用 Excel 2019 软件对试验数据进行统计分析，并采用独立样本 t 检验分析，P<0.05 表示存在显著性差异。

结果如图 1 所示，新鲜制得的模型微粒均呈

多孔球形结构，表面部分覆有薄膜，且 T-Fresh 样品的 $d(0.5)_s$ 为 26.87 μm，显著小于 U-Fresh 样品（42.96 μm）（P<0.001）。

2.2.2 动态几何粒径的测定

采用激光衍射法测试模型微粒在吸入模式下的粒径及分布，视为吸入状态下的动态几何粒径（以下简称“动态几何粒径”）。将样品灌装于 3 号 HPMC 胶囊中，再将胶囊装载于 BDD51 型吸入器（图 2）中，通过流量控制阀使系统的吸入气流量稳定在 60 L/min（在 4 300 Pa 的压力下），并在此吸入气流量下进行测试[15—16]。测试完毕后，保存测定数据，每个样品重复测试 3 次取平均值，即得中值动态几何粒径［median dynamic geometric diameter，$d(0.5)_d$］。结果显示，T-Fresh 样品的 $d(0.5)_d$ 为（28.36±0.67）μm，显著小于 U-Fresh 样品［（38.77±0.65）μm］（n=3，P<0.001）。

2.2.3 体外肺部沉积性能测试

使用 NGI 对模型微粒的体外肺部沉积性能进行测试。

测试步骤：将 L 型人工喉管（以下简称“喉管”）、7 个收集杯和 1 个微孔收集器（micro-orifice collector，MOC）安装在 NGI 上，设置系统的吸入气流量为 60 L/min，流量控制阀压力比≤ 0.5。在每个收集杯的表面和侧壁上均匀地涂布涂抹剂（即 10 mg/mL Tween-20 的甲醇溶液），静置使溶剂挥发。精密称取样品（3.0±0.5）mg，装载至 1 个胶囊中，放入吸入器内，按压吸入器两侧刺破胶囊，然后将喉管一端与适配器相连并接入吸入器，另一端与 NGI 装置相连，设定吸入时间为 4 s，每个样品重复测定 3 次。测试完毕后，使用超纯水分别将胶囊（C）、吸入器（D）、喉管（T）、7 个收集杯（S1 ～ S7）以及 MOC 上残留的药物冲洗下来并充分搅拌、溶解，再采用紫外 - 可见分光光度法定量分析每个位置的 **1**

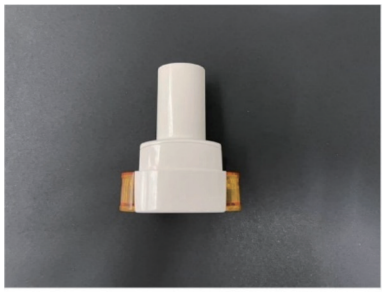
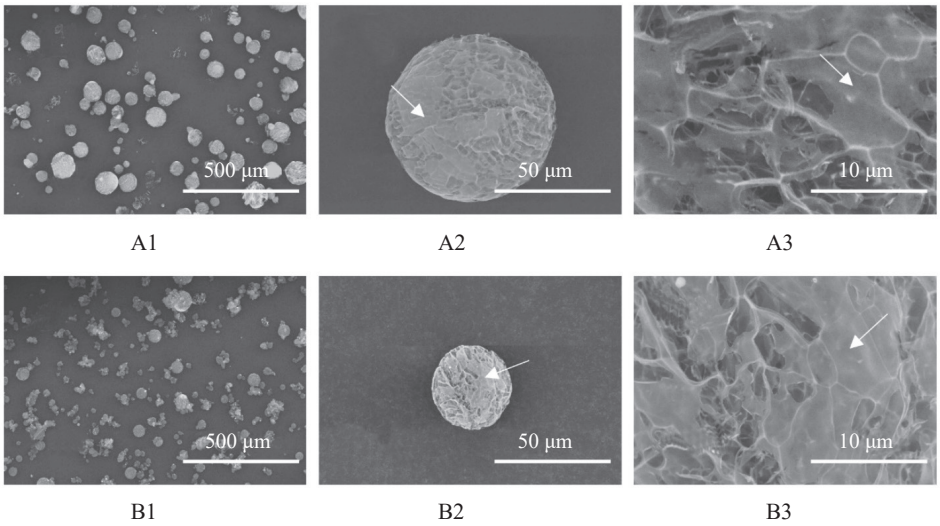


图 2 BDD51 型吸入器照片

Fig.2 The Photograph of BDD51 Inhaler



A1 ～ A3—U-Fresh 样品（放大倍数分别为 ×100、×800 和 ×4 000）；B1 ～ B3—T-Fresh 样品（放大倍数分别为 ×100、×800 和 ×4 000）。

注：箭头标注位置处为表面薄膜结构。

图 1 不同放大倍数下的模型微粒 SEM 照片

Fig.1 SEM Images of the Model Microparticles at Different Magnifications

含量。

检测结果显示，**1** 回收率均在 90％以上。采用 CITDAS 3.10 软件（英国 Copley Scientific 公司）进一步分析所得数据，以获得排空率（emitted fraction，EF）、微细粒子分数（fine particle fraction，FPF）、质量中值空气动力学粒径（mass median aerodynamic diameter，MMAD）和几何标准差（geometric standard deviation，GSD）。

使用 BDD51 型吸入器、在 60 L/min 吸入气流量条件下的测试结果（图 3）表明，T-Fresh 样品在 S5 层级后的沉积量显著高于 U-Fresh 样品（P<0.01），而 U-Fresh 样品主要沉积于 S1 和 S2 级收集杯中。T-Fresh 样品的 FPF 值（62.96％）显著高于 U-Fresh 样品（40.35％）（P<0.01）；T-Fresh 样品的 MMAD 值（2.31 μm）显著小于 U-Fresh 样品（5.27 μm）（P<0.01）；U-Fresh 样品和 T-Fresh 样品的 GSD 值分别为 2.95 和 3.16。

2.3 模拟运输稳定性测试

为考察模型微粒在模拟运输过程中结构和性能的变化，采用旋转法评估。称取样品（3.0±0.5）mg，装入 3 号 HPMC 胶囊中，将胶囊置 50 mL 离心管内，分别采用旋转混匀仪，以 20、40、60 和 80 r/min 的转速旋转，并于 15、30、60、180 和 360 min 时取样，进行 EF、形貌、$d(0.5)_s$、$d(0.5)_d$ 和体外肺部沉积性能评价。结果如图 4 和 5 所示。将在 20 r/min 条件下旋转 15 min 的 U-Fresh 样品，命名为 U-S20T15，其中 S 及其后 2 位数字表示转速 /（r · min^{-1}），T 及其后 2 位数字表示旋转时间 /min。其他样品均以此规则命名。

对于 U-Fresh 样品，改变转速和时间对 EF 值无显著影响（P>0.05），仍保持在 90％以上。在 20 ～ 60 r/min 的转速下，微粒的形貌和 $d(0.5)_s$ 均无显著变化（P>0.05），U-S20T360、U-S40T360 和 U-S60T360 样品的 $d(0.5)_s$ 分别为 42.31、42.25 和 42.68 μm（图 4A）。U-S20T360 和 U-S40T360 样品的 $d(0.5)_d$ 也未发生明显变化，分别维持在 38.25 和 37.93 μm；而增大转速至 60 r/min 并旋转 180 min 所得的 U-S60T180 样品的 $d(0.5)_d$ 下降至 32.88 μm。同时，各组微粒的体外肺部沉积性能显著下降（P<0.05），U-S20T360、U-S40T360 和 U-S60T360 样品的 FPF 值分别降至 28.34 ％、35.24 ％和 35.32％。在 80 r/min 条件下旋转 15 min，模型微粒就已发生破碎，并随着旋转时间延长，破碎情况愈发严重，$d(0.5)_s$ 显著减小（P<0.001）；180 min 后，U-S80T180 样品的 $d(0.5)_s$ 减小至 27.72 μm。同时，$d(0.5)_d$ 也逐步减小至 16.43 μm，FPF 值则提高至 55.65％。但将时间进一步延长至 360 min，U-S80T360 样品的 $d(0.5)_s$、$d(0.5)_d$ 以及 FPF 值均未发生显著改变（P>0.05，图 5A、C）。

在转速 20 和 40 r/min 的模拟条件下，T-Fresh 样品与 U-Fresh 样品的运输稳定性相似，前者形貌和 $d(0.5)_s$ 未发生显著变化（P>0.05）。T-S20T360 和

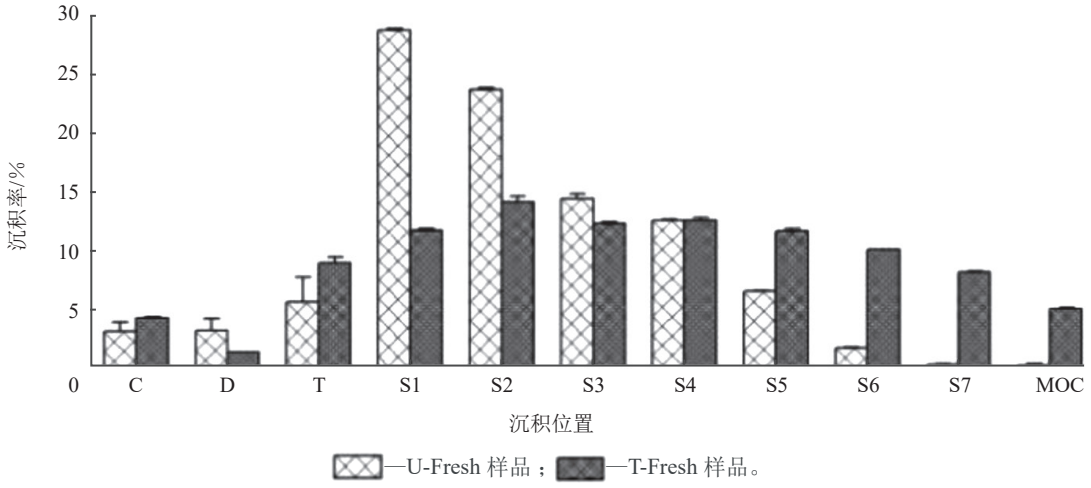
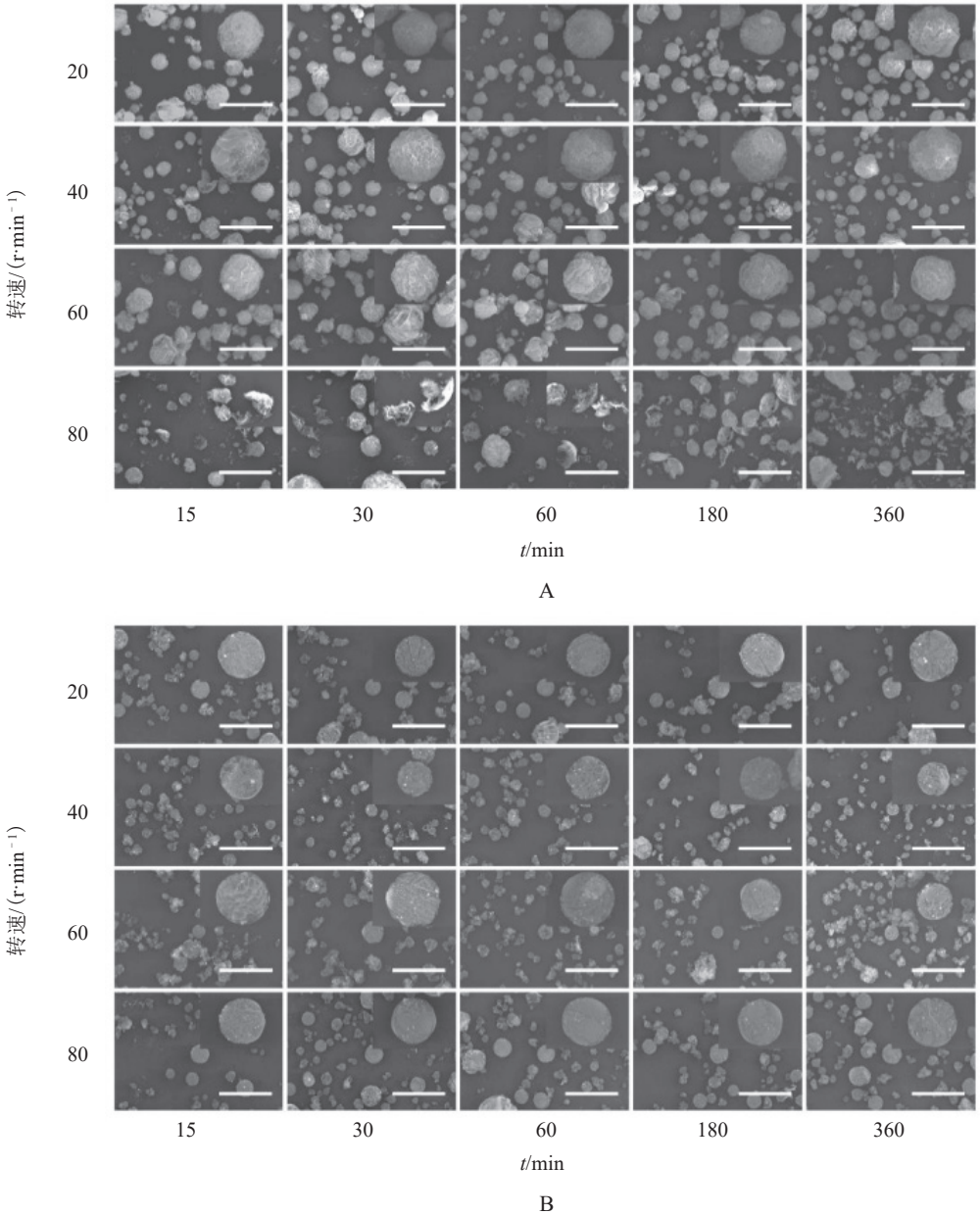


图 3　U-Fresh 样品和 T-Fresh 样品的体外沉积分布图（n=3）

Fig.3　*In vitro* Deposition Profiles of U-Fresh and T-Fresh Samples（n=3）



A—U-Fresh 样品；B—T-Fresh 样品。

图 4 经模拟运输后模型微粒的 SEM 照片（标尺为 200 μm，整体图放大倍数为 ×200，细节图放大倍数为 ×1 000）

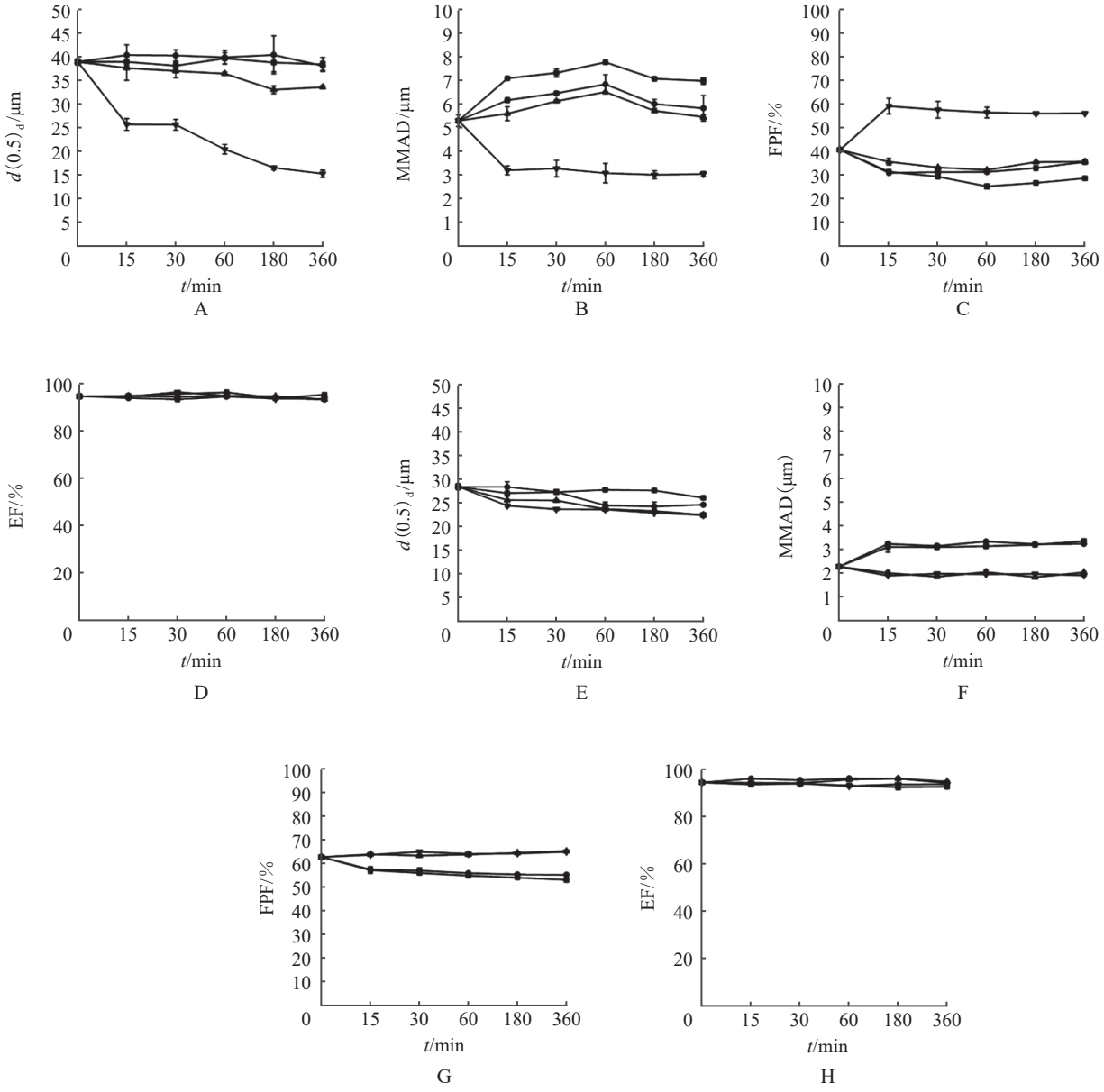
Fig.4 SEM Images of the Model Microparticles after Simulated Transportation (Scale bar is 200 μm, overall image magnification is ×200 and detail image magnification is ×1 000.)

T-S40T360 样品的 $d(0.5)_s$ 分别为 25.21 和 23.50 μm（图 4B），$d(0.5)_d$ 分别减小至 26.06 和 24.59 μm，微粒的体外肺部沉积性能显著下降（P<0.05），FPF 值分别降至 53.26%和 55.44%。在 60 和 80 r/min 的转速下，T-Fresh 样品在运输过程中发生破碎，$d(0.5)_s$ 变小，其中 T-S60T360 和 T-S80T360 样品的 $d(0.5)_s$ 分别减小至 20.16 和 20.13 μm，$d(0.5)_d$ 也均分别减小至 22.45 和 22.42 μm，但微粒的 FPF 值无显著变化（P>0.05，图 5E、G）。

3 讨论

3.1 雾化器类型对模型微粒结构和性能的影响

U-Fresh 和 T-Fresh 样品的形貌无显著差异，其



A ～ D—U-Fresh 样品的 d(0.5)$_d$、MMAD、FPF 和 EF；E ～ H—T-Fresh 样品的 d(0.5)$_d$、MMAD、FPF 和 EF。■—20 r/min；●—40 r/min；▲—60 r/min；▼—80 r/min。

图 5　经模拟运输后模型微粒的 *d*(0.5)$_d$ 和体外肺部沉积性能（*n*=3）

Fig.5 The *d*(0.5)$_d$ Values and *in vitro* Deposition Performance of the Model Microparticles after Simulated Transportation (*n*=3)

多孔结构均来源于冰晶升华后留下的孔道，表面薄膜结构是疏水性的 **2** 富集所致。**2** 倾向于向液滴的气液界面迁移，因此在冷冻后，界面处的 **2** 富集并析出，形成连续相，冻干后即得到薄膜结构[17]。微粒表面的薄膜和孔隙率互相关联，在前驱液固含量一致的前提下，微粒中的理论固形物含量也是一致的，所以冻干后得到的孔体积也一致。尽管 2 种雾化器产生的液滴尺寸存在差异，但这些差异并不构成数量级上的显著性差异。这是由于 2 种液滴的冷冻速率是相似的，故所得冰晶的尺寸和分布也相似，表现出冻干后所得微粒无论是薄膜还是孔的分布，都没有显著性差异。后续通过图像分析法定量

分析微粒表面的膜占比，即对微粒表面的 SEM 照片进行二值化处理，然后得到二维“孔隙率”的定量信息。结果表明，U-Fresh 和 T-Fresh 样品的孔隙率分别为 31.82％和 31.93％，二者不存在显著性差异（P>0.05）。但这个分析相对粗糙，因为微粒是立体的，通过 SEM 照片得到的二维定量数据仅可作为参考。未来的工作中还需关注更可靠的定量分析方法。综上所述，2 种模型微粒的较大差异是粒径不相同。通常而言，在多孔结构相似的情况下，微粒尺寸越小，机械强度越大，故理论上 T-Fresh 样品的机械强度相对较高。

T-Fresh 样品的 $d(0.5)_s$ 小于 U-Fresh 样品的主要原因可能是本研究中使用的 TA 产生的初始液滴尺寸小于 UA。UA 产生的液滴尺寸范围为 10 ～ 30 μm，TA 为 5 ～ 20 μm[18—19]。尽管经吸入器分散后，U-Fresh 样品在通过筛网时会发生剪切破碎，使其 $d(0.5)_d$ 小于 $d(0.5)_s$，但仍大于 T-Fresh 样品的 $d(0.5)_d$。而 T-Fresh 样品经过分散后的 $d(0.5)_d$ 与 $d(0.5)_s$ 相近。这主要是由于 T-Fresh 样品的机械强度相对较高，经过吸入器筛网时几乎未被破碎，甚至可能以完整的球形结构经过筛网。

由于表面富集的 **2** 发挥了分散增强剂的作用，提升了微粒的分散性，U-Fresh 和 T-Fresh 样品都有较高的 EF 值（均 >94％）。同时，T-Fresh 样品的 FPF 值更高，主要得益于其具有更小的 $d(0.5)_d$。

GSD 的数值越接近 1 表示粒度分布范围越窄；当 GSD 值大于 2.5 时，提示药物的呼吸道分布变宽。研究中也观察到，当试验样品的 GSD 值大于 3 时，NGI 中每个收集盘回收得到的药物含量相近。提升 GSD 值不直接影响无载体颗粒的结构与运输稳定性，但可以作为未来的优化目标做深入探讨[17]。

3.2 模型微粒的运输稳定性

目前，吸入粉雾剂的运输稳定性尚无明确的法规或行业标准。通常采用振摇等方法模拟运输中的振动和摇晃情况，以评估产品的运输稳定性[10]。

对于 $d(0.5)_s$ 较大的 U-Fresh 样品，在模拟运输过程中，样品会同时发生破碎和团聚 2 种情况。低转速下，微粒的团聚程度大于破碎程度，因此微粒的体外肺部沉积性能显著下降（P<0.05）；高转速下，微粒间的相互碰撞加剧、剪切强度更大，微粒破碎程度大于团聚程度，其 $d(0.5)_s$ 显著降低（P<0.001），$d(0.5)_d$ 也随之减小，体外肺部沉积性能显著提高（P<0.001）。

对于 $d(0.5)_s$ 较小的 T-Fresh 样品，其机械强度大于 U-Fresh 样品，受运输过程的影响相对较小，即运输状态并不会显著影响微粒的结构，也不会对体外肺部沉积性能造成显著影响（P>0.05）。综上所述，T-Fresh 样品在低转速和高转速下都可以保持较高且稳定的体外肺部沉积性能，提示其具有更高的运输稳定性，对运输过程的适应性较强，便于患者使用。

运输过程对机械强度较弱的微粒结构影响较大，且会进一步影响其体外肺部沉积性能。评估微粒在运输过程中的稳定性，有益于筛选吸入粉雾剂的包装系统。本研究中，通过调节转速来模拟实际运输过程中的振动和摇晃状态。低转速可模拟较为平缓的状态，这种状态下可能会加剧微粒团聚，使其体外肺部沉积性能显著下降；而相对较高的转速可模拟剧烈的振摇状态，这种状态可造成微粒破碎，虽然可能会显著提升体外肺部沉积性能，但也提示这些微粒已发生破碎，可能会影响疗效，应选择适宜的包装并使用减震材料来减少运输环境对微粒的影响。同时，也可以设计、制备粒径较小的微粒，通过增大机械强度的方式来减小运输过程的影响，提高运输稳定性。

3.3 总结

本研究分别采用 UA 和 TA，结合喷雾冷冻干燥工艺制备了 **1** 模型微粒。所得 T-Fresh 样品的 $d(0.5)_s$ 和 $d(0.5)_d$ 更小，具有更好的体外肺部沉积性能，FPF 值达到 62.96％。不同的模拟运输过程（转速、时间）会对微粒结构产生较大的影响，进而影响其体外肺部沉积性能。与 U-Fresh 样品相比，T-Fresh 样品的 $d(0.5)_s$ 较小，机械强度较大，受到运输过程的影响较小，运输稳定性较高。

致谢：苏州胶囊有限公司提供胶囊，上海华瑞气雾剂有限公司提供吸入器。

参考文献：

[1] BENKE E, WINTER C, SZABO-REVESZ P, *et al*. The effect of ethanol on the habit and *in vitro* aerodynamic results of dry powder inhalation formulations containing ciprofloxacin hydrochloride [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2021, **16**(4): 471-482.

[2] 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.

[3] HAVA D L, TAN L, JOHNSON P, *et al*. A phase 1/1b study of PUR1900, an inhaled formulation of itraconazole, in healthy volunteers and asthmatics to study safety, tolerability and pharmacokinetics [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, **86**(4): 723-733.

[4] MOON C, MAIER Y E, SEELEY H E, *et al*. Evaluating drug distribution in rat lung by mass spectrometry imaging after dry powder insufflation: comparison of jet-milling, spray-drying, and thin film freezing [J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2024, **101**(PA): 106206.

[5] VISHALI D A, MONISHA J, SIVAKAMASUNDARI S K, *et al*. Spray freeze drying: emerging applications in drug delivery [J]. *J Control Release*, 2019, **300**: 93-101.

[6] OTAKE H, OKUDA T, OKAMOTO H. Development of spray-freeze-dried powders for inhalation with high inhalation performance and antihygroscopic property [J]. *Chem Pharm Bull* (Tokyo), 2016, **64**(3): 239-245.

[7] WANNING S, SUVERKRÜP R, LAMPRECHT A. Impact of excipient choice on the aerodynamic performance of inhalable spray-freeze-dried powders [J]. *Int J Pharm*, 2020, **586**: 119564.

[8] PARDESHI S, MORE M, PATIL P, *et al*. A meticulous overview on drying-based (spray-, freeze-, and spray-freeze) particle engineering approaches for pharmaceutical technologies [J]. *Dry Technol*, 2021, **39**(11): 1447-1491.

[9] YAZDI A K, SMYTH H D C. Carrier-free high-dose dry powder inhaler formulation of ibuprofen: physicochemical characterization and *in vitro* aerodynamic performance [J]. *Int J Pharm*, 2016, **511**(1): 403-414.

[10] MOON C, WATTS A B, LU X, *et al*. Enhanced aerosolization of high potency nanoaggregates of voriconazole by dry powder inhalation [J]. *Mol Pharm*, 2019, **16**(5): 1799-1812.

[11] CHANG R Y K, WALLIN M, KUTTER E, *et al*. Storage stability of inhalable phage powders containing lactose at ambient conditions [J]. *Int J Pharm*, 2019, **560**: 11-18.

[12] KE W R, KWOK P C L, KHANAL D, *et al*. Co-spray dried hydrophobic drug formulations with crystalline lactose for inhalation aerosol delivery [J]. *Int J Pharm*, 2021, **602**: 120608.

[13] VIDYAVATHI M, SRIVIDYA G. A review on ciprofloxacin: dosage form perspective [J]. *Int J Appl Pharm*, 2018, **10**(4): 6-10.

[14] SCHINDELIN J, ARGANDA-CARRERAS I, FRISE E, *et al*. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis [J]. *Nat Methods*, 2012, **9**(7): 676-682.

[15] 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.

[16] ZHANG X J, ZHAO Z Y, CUI Y T, *et al*. Effect of powder properties on the aerosolization performance of nanoporous mannitol particles as dry powder inhalation carriers [J]. *Powder Technol*, 2019, **358**: 46-54.

[17] CHEN Y J, YAN S, ZHANG S Y, *et al*. Micro-fluidic spray freeze dried ciprofloxacin hydrochloride-embedded dry powder for inhalation [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, **23**(6): 211.

[18] KEMP I C, WADLEY R, HARTWIG T, *et al*. Experimental study of spray drying and atomization with a two-fluid nozzle to produce inhalable particles [J]. *Dry Technol*, 2013, **31**(8): 930-941.

[19] GAO J, ZHANG J, LU D. Design and atomization experiments of an ultrasonic atomizer with a levitation mechanism [J]. *Appl Eng Agric*, 2016, **32**(4): 353-360.